

## • 综述 •

# Notch 和 Wnt 信号通路及两者的交叉串话与乳腺癌发生、发展的关系

陈伟玲<sup>1,2</sup> 张永渠<sup>3</sup> 李瑶琛<sup>4</sup> Min Chen<sup>2</sup> 黄文河<sup>1,3</sup> 张国君<sup>1,2</sup>

**【摘要】** 乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,而且是女性癌症死亡的最主要原因。对于乳腺癌的发病机制,目前尚不清楚。Notch 和 Wnt 信号通路在多细胞生物的生长、发育及肿瘤形成中起着至关重要的作用,两者之间存在着直接或间接的串话。笔者就这 2 条信号通路在乳腺肿瘤的发生、发展过程中所表现出来的相互协同作用进行综述。

**【关键词】** 受体; Notch; WNT 蛋白质类; 信号传导; 乳腺肿瘤

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A

Notch 基因和 Wnt 基因编码一类高度保守的蛋白质,它们调节从海胆到人等多种生物细胞的发育。该 2 组基因调控的重要信号传导系统即为 Notch 信号通路和 Wnt 信号通路。这 2 条信号通路影响细胞正常形态发生的多个过程,包括多能祖细胞的分化、凋亡和增殖以及细胞边界的形成<sup>[1]</sup>。诸多研究证实,无论是 Notch 信号通路还是 Wnt 信号通路,都与肿瘤干细胞和乳腺癌的发生有关,而近期研究表明这 2 条信号通路之间存在交叉串话(crosstalk),两者的交叉串话与肿瘤疾病特别是乳腺癌的发生和发展有关<sup>[2-3]</sup>,笔者就此方面的内容进行综述。

## 一、Notch 信号通路简介

完整的 Notch 信号通路由 Notch 受体、配体及 CSL {C 启动子结合因子 1(C-promoter binding factor-1, CBF-1) / 无毛抑制因子[suppressor of hairless, Su(H)] / Lag 1} DNA 结合蛋白、Notch 调节分子及其他效应物等组成。CSL DNA 结合蛋白是 Notch 信号在细胞核内活化的转录因子,CBF-1、Su(H)、Lag 1 是这个蛋白在哺乳动物、果蝇、线虫的不同名称,合称为 CSL。哺乳动物共有 4 个 Notch 受体和 5 个 Notch 配体,受体分别为 Notch 1~4,配体分别为 Jagged-1~2 和 Delta-like 1、Delta-like 3、Delta-like 4。经典的 Notch 信号通路又称为 CBF-1/重组信号结合蛋白 Jκ(recombination signal binding protein-Jκ, RBP-Jκ) 依赖途径。除了经典的 Notch 信号通路,还有 CSL 非依赖途径,但目前对此研究还较少。

## 二、Notch 信号通路和乳腺癌的发生和进展密切相关

### 1. 激活 Notch 信号通路促进乳腺癌的发生

Notch 信号通路活化可促进乳腺癌的发生<sup>[4]</sup>。激活 Notch 1 可促进乳腺癌细胞的增殖、克隆形成、细胞迁移、侵袭和抑制凋亡<sup>[5]</sup>,反之,若下调 Notch 1 表达则会抑制乳腺癌

细胞的生长、侵袭并诱导癌细胞凋亡<sup>[6]</sup>。在乳腺癌细胞中高表达外源性 Notch 1 胞内结构域(Notch 1 intracellular domain, NICD)后,可引起 E 钙黏蛋白(E-cadherin)表达减少,从而增加细胞的迁移、侵袭能力;抑制 Notch 1 后 E-cadherin 表达增加,细胞侵袭能力随之减弱<sup>[7]</sup>。这些研究结果提示 Notch 1 在乳腺癌中扮演着促进癌细胞生长的角色。

### 2. Notch 受体表达和乳腺癌患者预后的关系

研究者通过在线数据库及分析工具“the Kaplan-Meier plotter”(KM plotter)数据库,研究 4 种 Notch 受体在乳腺癌中的预后价值,发现 Notch 1 高表达与 PR 阴性乳腺癌患者的 OS 负相关,而 Notch 2、Notch 3 和 Notch 4 高表达则与数据库中所有乳腺癌患者的 OS 正相关<sup>[8]</sup>。最近的一项研究表明,Notch 1 和 Notch 3 低表达与 luminal A 型及三阴性乳腺癌 DFS 正相关,Notch 2 低表达与三阴性乳腺癌患者的 DFS 正相关<sup>[9]</sup>。

### 3. Notch 受体和乳腺癌内分泌治疗耐药的关系

Bui 等<sup>[10]</sup>研究了他莫昔芬耐药的乳腺癌细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)机制,发现抑制或干扰 Notch 4 表达可抑制 EMT 的发生。另一项研究也发现,在内分泌治疗耐药的 MCF-7 乳腺癌细胞株模型中,Notch 4 高表达,而 Notch 1 和 Notch 2 为低表达,通过药物阻断或基因沉默 Notch 4 表达,可减弱细胞的侵袭转移能力,并减少乳腺癌干细胞群落的形成<sup>[11]</sup>。

### 4. Notch 配体表达和乳腺癌转移相关

除了 Notch 受体,关于 Notch 配体在乳腺癌中的研究也越来越多。研究发现 Jagged-1 可诱导激活 Notch 信号通路从而促进乳腺癌的发生和进展,高表达 Jagged-1 可明显增加骨转移的发生率<sup>[12-13]</sup>。Sizemore 等<sup>[14]</sup>在完全敲除 PTEN 基因的小鼠中发现 Notch 3 及 Jagged-1 下调,而下调进一步促进了肿瘤细胞的增殖,提示 PTEN-Jagged-1 信号通路可抑制乳腺癌的发生和进展。

### 5. Notch 信号通路和乳腺癌干细胞的关系

有关乳腺癌干细胞亚群的研究发现,Notch 信号通路相关蛋白的表达量是增加的<sup>[15]</sup>。Notch 信号通路可通过诱导醛缩酶 1A1 去乙酰化以促进乳腺癌干细胞的自我更

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2019.04.011

基金项目:国家自然科学基金重大国际(地区)合作研究项目(81320108015)

作者单位:361102 福建,厦门大学附属翔安医院乳腺甲状腺外科<sup>1</sup>;

515041 汕头大学医学院长江学者实验室<sup>2</sup>、汕头大学医学院附属肿瘤医院乳腺中心<sup>3</sup>、中心实验室<sup>4</sup>

通信作者:张国君 Email: guoj\_zhang@yahoo.com

新<sup>[16]</sup>。Notch 1 与趋化因子受体 7 间的协同作用可维持乳腺癌干细胞的干性特征,进而促进乳腺癌进展<sup>[17]</sup>。沉默 Notch 1 可抑制乳腺癌干细胞的恶性行为<sup>[18]</sup>。有研究者认为,Notch 2 的表达增强,可能会导致 ER 阳性的管腔型乳腺癌的发生和进展<sup>[19]</sup>,Notch 3 则可抑制乳腺腔祖细胞的增殖及后续的克隆扩增<sup>[20]</sup>。此外,Notch 4 可调节乳腺癌干细胞的自我更新,有望成为乳腺癌治疗的新靶向因子<sup>[21]</sup>。

### 三、Wnt 信号通路简介

人类和大部分哺乳类动物基因组编码 19 个 Wnt 基因,在进化时分成了 12 个保守的 Wnt 亚群。Wnt 蛋白共享高度序列同源性。Wnt 配体通过与跨膜受体形成的异质二聚体复合体结合从而启动信号通路。Wnt 信号通路可分为 2 类,即经典的 Wnt/ $\beta$ -catenin 传导通路和非经典的不依赖  $\beta$ -catenin 信号传导通路。后者又分为平面细胞极性信号通路和 Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$  信号通路。目前,研究较多的还是经典的 Wnt 信号传导通路。

四、Wnt 信号通路及其相关分子与乳腺癌发生和进展密切相关

#### 1. Wnt 信号通路相关蛋白对乳腺癌的影响

越来越多的证据表明,Wnt/ $\beta$ -catenin 经典信号通路与人类乳腺肿瘤的形成及进展相关<sup>[22-23]</sup>。在乳腺癌组织中,Wnt/ $\beta$ -catenin 经典信号通路相关的蛋白分子表达均发生改变,Axin2 的表达显著升高, $\beta$ -catenin、糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )、腺瘤性结肠息肉、酪蛋白激酶 1 $\alpha$  等基因的表达变化与乳腺癌各临床病理指标密切相关<sup>[24]</sup>。Wnt 信号通路在三阴性乳腺癌或基底样乳腺癌中异常活跃,且与不良预后相关<sup>[25]</sup>。此外,Wnt 信号通路还与乳腺癌肝转移患者的不良预后相关<sup>[22]</sup>。一项较新的临床报道,乳腺癌患者血清检测发现 Wnt 家族重要的分泌蛋白 dickkopf-1 (Dkk1) 表达明显升高,且其在早期乳腺癌中相较癌抗原 15-3 (CA15-3) 具有更强的敏感性和特异性,提示 Dkk1 可作为乳腺癌早期诊断的标志物之一<sup>[26]</sup>。Kluzinska 等<sup>[27]</sup>发现,在乳腺上皮细胞中过表达 Wnt1 和 Wnt 信号通路的调节因子 R-spondin 2 (Rspo2) 会导致乳腺恶性肿瘤形成,且癌细胞可出现明显的 EMT 表型以及更高的肺转移率。低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (low density lipoprotein receptor related protein 6, LRP6) 作为 Wnt 信号通路受体,其过表达可促进三阴性乳腺癌细胞的迁移和浸润<sup>[28]</sup>。Wnt 受体之一卷曲同源蛋白 6 (frizzled homolog protein 6, Fzd6) 的表达是三阴性乳腺癌的一个重要特征。研究者敲除 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中 Fzd6 基因表达,细胞的侵袭、转移潜能受到抑制,并且,体内实验发现敲除 Fzd6 可抑制乳腺癌骨转移和肝转移的发生<sup>[29]</sup>。此外,Wnt 信号通路的异常活化还与乳腺癌内分泌治疗耐药息息相关。研究者在乳腺癌他莫昔芬耐药的细胞模型中发现,Wnt 信号通路相关蛋白表达均明显增加<sup>[30]</sup>。

#### 2. 调控 Wnt 信号通路的相关蛋白对乳腺癌的影响

蓬乱蛋白 (dishevelled, DVL) 3 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中的一个细胞质正调节蛋白,可激活 Wnt 信号通路,且与乳腺癌的形成有关。高表达 DVL3 后可上调  $\beta$ -catenin 表达,并促进乳腺癌细胞的增殖<sup>[31]</sup>。Yin 等<sup>[32]</sup>发现 Wnt 信号通路

的拮抗因子  $\beta$ -环连蛋白抑制基因 1 (dapper antagonist of  $\beta$ -catenin 1, DACT1) 在乳腺癌细胞系中频繁发生基因沉默,且其蛋白表达水平在乳腺肿瘤组织中明显下降。这些研究均说明,Wnt 信号通路的正调控因子可发挥促癌作用,而拮抗因子则发挥肿瘤抑制作用,并且在乳腺癌组织中,两者均出现表达异常。

#### 3. Wnt 信号通路下游靶基因对乳腺癌的影响

Elsarraj 等<sup>[33]</sup>发现,在基底型乳腺癌中  $\beta$ -catenin 的核内辅助因子 B 细胞淋巴瘤因子-9 (B-cell lymphoma 9, BCL9) 的表达明显升高,表达量增多的 BCL9 可通过增强  $\beta$ -catenin 的转录来调节 Wnt 信号通路。研究发现,Wnt 信号通路的靶基因如淋巴增强因子 1 和 Axin2 基因在乳腺癌细胞,特别是乳腺癌干细胞群中表达明显上调<sup>[34]</sup>。而 Wnt 的另一个靶向因子——性别决定基因盒 9 的表达可被糖原合成酶激酶 3 $\beta$  负向及  $\beta$ -catenin 正向调控<sup>[35]</sup>,其表达上调在乳腺癌中可增强 T 细胞因子 4 (T-cell factor 4, TCF4) 的转录和上调 LRP6 表达,从而激活 Wnt 信号通路<sup>[36]</sup>。上述研究提示,Wnt 靶向基因在乳腺癌发生、发展中起也发挥重要作用。

#### 4. Wnt 信号通路和乳腺癌干细胞的关系

$\Delta$ Np63 是 p63 基因 N 末端被截短后编码的同源体,其高度表达于上皮性组织的干细胞中,被认为是干细胞增殖和自我更新所必需的<sup>[37]</sup>。研究发现:在小鼠乳腺肿瘤病毒 (mouse mammary tumor virus, MMTV) -Wnt1 转基因小鼠和 MMTV-Myc 转基因小鼠肿瘤模型中, $\Delta$ Np63 可以通过 Wnt 信号通路受体 Fzd7 诱导基底样小鼠乳腺细胞成为肿瘤起始细胞;Fzd7 是  $\Delta$ Np63 维持乳腺癌干细胞特性的靶点<sup>[38]</sup>。还有研究者发现,使用恩波吡维铵抑制 Wnt 信号通路时,可同时抑制乳腺癌干细胞的自我更新,且能抑制乳腺癌细胞的侵袭潜能和 EMT 标志物的表达,还可抑制种植瘤在小鼠体内的生长<sup>[39]</sup>。

#### 五、Notch 和 Wnt 信号通路的交叉串话与乳腺癌的关系

Notch 和 Wnt 信号通路在细胞生长、发育和各类疾病的发生、发展过程中存在着交叉串话<sup>[40-48]</sup>。而两者的交叉串话可大致分为以下 3 种:(1) Notch 和 Wnt 信号通路合作共同调控转录靶基因<sup>[40-42]</sup>。Notch 1 胞内结构域基因 NICD、 $\beta$ -catenin 与 RBP-J $\kappa$  可形成复合体,共同激活靶基因的转录<sup>[40-41]</sup>。Wnt 配体蛋白可与一系列亚型的 Notch 受体结合,进而调控下游多种靶基因的表达<sup>[42]</sup>;(2) 其中一个信号通路的转录靶目标影响另一条通路,从而产生两者间的交叉串话。Wnt 信号通路可通过其转录靶目标淋巴增强因子/T 细胞因子 (LEF1/TCF) 转录因子激活内源性 Notch 信号通路配体 Delta-like 1 的表达,从而产生两信号通路间的串话<sup>[43]</sup>;(3) 两通路传导间表现为直接的分子交叉串话<sup>[44-48]</sup>。Wnt 信号通路的 DVL 可与 NICD 直接作用,从而拮抗 Notch 信号通路,而 NICD 可增加 Wnt 信号通路靶基因 Lef 启动子的活化潜能<sup>[45]</sup>。Wnt 信号通路分子 GSK3 $\beta$  可促进 Notch 1 发生磷酸化,阻止其被蛋白酶体降解,从而延长 Notch 1 半衰期<sup>[46]</sup>,而 GSK3 $\beta$  对 Notch 2 的磷酸化作用可抑制 Notch 信号通路不同靶基因的转录激活<sup>[47]</sup>,Notch 信号通路的 CBF-1 可上调某些编码 Wnt 配体 Fzd 的基因表达<sup>[48]</sup>。

Notch 和 Wnt 信号通路的交叉串话与乳腺癌的发生和进

展有关<sup>[3, 49-50]</sup>。两者的交叉串话可表现为共同合作,调控下游靶基因的表达,促进乳腺癌的发生和进展。Wnt和Notch信号通路相互作用,决定乳腺上皮干细胞的分化方向,两者的平衡依赖于组蛋白甲基化阅读器 Pygopus 2 的调节,Pygopus 2 可促使  $\beta$ -catenin 与 Notch 3 结合,调控乳腺干细胞向腔上皮分化或向基底细胞分化<sup>[51]</sup>。Ayyanan 等<sup>[50]</sup>研究发现:Wnt 1 在人类乳腺上皮细胞(human mammary epithelial cells, HMECs)的致癌作用中呈现出 Notch 依赖性,Notch 信号通路的分泌型拮抗蛋白 Delta 可阻断 Wnt 1 诱导的 HMECs 恶性转化过程;如果不给予 Wnt 1 刺激,而通过特异性过表达 Notch 1 的 NICD 段,HMECs 脱离并形成肿瘤细胞样球形集落,但却无法增殖形成肿瘤。有关三阴性乳腺癌的研究中发现,Wnt 和 Notch 信号通路的功能性交叉串话对乳腺肿瘤初始细胞形成、EMT 和化疗耐药等方面都有重要的调节作用<sup>[52]</sup>。Azad 等<sup>[53]</sup>研究 HER-2 阳性的 SKBR3 乳腺癌细胞系,其母本以及拉帕替尼耐药和不耐药的子代细胞系中基因表达谱的改变,发现在拉帕替尼耐药的子代细胞中,EGFR/HER-2、Notch 和 Wnt 信号通路均有激活,并存在交叉网络和串话,提示 Notch 和 Wnt 信号通路在乳腺癌细胞拉帕替尼耐药中也扮演着重要角色。Yamaguchi 等<sup>[54]</sup>发现,在 HER-2 阳性乳腺癌患者中 Wnt 和 Notch 信号通路可因异常的 DNA 甲基化和突变而处于激活状态。此外,在乳腺癌干细胞中,Wnt 和 Notch 信号通路及其交叉串话亦发挥着重要作用。在环氧合酶-2 诱导的乳腺癌干细胞样细胞中,两者共同表达上调<sup>[55]</sup>。Cui 等<sup>[3]</sup>的研究同样发现,Notch 1 和  $\beta$ -catenin 在乳腺癌干性细胞中表达均升高,提示在乳腺癌干性细胞中 Notch 和 Wnt 信号通路皆处于激活状态。而且,Wnt 和 Notch 信号通路在乳腺癌细胞中的异常表达会使细胞获得干细胞样表型特征<sup>[56]</sup>。上述研究说明,Wnt 和 Notch 信号通路两者关系密切,或直接串话或间接串话,都对乳腺癌的发生和进展起着重要作用。

## 六、结语

Notch 和 Wnt 信号通路在正常乳腺发育、乳腺癌的发生和进展以及干细胞的干性维持等过程中都起着重要的作用。因此,对于两者的深入研究仍是一项迫切的任务,两者间交叉串话的靶向调节可能是乳腺癌治疗的一个新思路。随着研究的深入,有望将两者作为乳腺癌治疗的新靶点。

## 参 考 文 献

- Pires-daSilva A, Sommer RJ. The evolution of signalling pathways in animal development[J]. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(1): 39-49.
- Zhang Q, Lu C, Fang T, et al. Notch3 functions as a regulator of cell self-renewal by interacting with the beta-catenin pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 3669-3679.
- Cui J, Li P, Liu X, et al. Abnormal expression of the Notch and Wnt/beta-catenin signaling pathways in stem-like ALDHhiCD44+ cells correlates highly with Ki-67 expression in breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(4): 1600-1606.
- Han L, Diehl A, Nguyen NK, et al. The Notch pathway inhibits TGFbeta signaling in breast cancer through HEYL-mediated crosstalk[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(22): 6509-6518.
- Li L, Zhao F, Lu J, et al. Notch-1 signaling promotes the malignant features of human breast cancer through NF- $\kappa$ B activation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95912.
- Xia J, Li Y, Yang Q, et al. Arsenic trioxide inhibits cell growth and induces apoptosis through inactivation of notch signaling pathway in breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(8): 9627-9641.
- Bolos V, Mira E, Martinez-Poveda B, et al. Notch activation stimulates migration of breast cancer cells and promotes tumor growth[J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(4): R54.
- Xu J, Song F, Jin T, et al. Prognostic values of Notch receptors in breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 1871-1877.
- Orzechowska M, Jedroszka D, Bednarek AK. Common profiles of Notch signaling differentiate disease-free survival in luminal type A and triple negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6013-6032.
- Bui QT, Im JH, Jeong SB, et al. Essential role of Notch4/STAT3 signaling in epithelial-mesenchymal transition of tamoxifen-resistant human breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 390: 115-125.
- Lombardo Y, Faronato M, Filipovic A, et al. Nicastrin and Notch4 drive endocrine therapy resistance and epithelial to mesenchymal transition in MCF7 breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(3): R62.
- Sethi N, Dai X, Winter CG, et al. Tumor-derived JAGGED1 promotes osteolytic bone metastasis of breast cancer by engaging notch signaling in bone cells[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2): 192-205.
- Ghiabi P, Jiang J, Pasquier J, et al. Endothelial cells provide a notch-dependent pro-tumoral niche for enhancing breast cancer survival, stemness and pro-metastatic properties[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112424.
- Sizemore GM, Balakrishnan S, Hammer AM, et al. Stromal PTEN inhibits the expansion of mammary epithelial stem cells through Jagged-1[J]. *Oncogene*, 2017, 36(16): 2297-2308.
- D'Angelo RC, Ouzounova M, Davis A, et al. Notch reporter activity in breast cancer cell lines identifies a subset of cells with stem cell activity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(3): 779-787.
- Zhao D, Mo Y, Li MT, et al. NOTCH-induced aldehyde dehydrogenase 1A1 deacetylation promotes breast cancer stem cells[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5453-5465.
- Boyle ST, Gieniec KA, Gregor CE, et al. Interplay between CCR7 and Notch 1 axes promotes stemness in MMTV-PyMT mammary cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 19.
- Peng GL, Tian Y, Lu C, et al. Effects of Notch-1 down-regulation on malignant behaviors of breast cancer stem cells[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2014, 34(2): 195-200.
- Fu YP, Edvardsen H, Kaushiva A, et al. NOTCH2 in breast cancer: association of SNP rs11249433 with gene expression in ER-positive breast tumors without TP53 mutations[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 113.
- Lafkas D, Rodilla V, Huyghe M, et al. Notch3 marks clonogenic mammary luminal progenitor cells in vivo[J]. *J Cell Biol*, 2013, 203(1): 47-56.
- Harrison H, Farnie G, Howell SJ, et al. Regulation of breast cancer stem cell activity by signaling through the Notch4 receptor[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2): 709-718.
- Bleckmann A, Conradi LC, Menck K, et al.  $\beta$ -catenin-independent WNT signaling and Ki67 in contrast to the estrogen receptor status are prognostic and associated with poor prognosis in breast cancer liver metastases[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33(4): 309-323.
- Xu J, Prospero JR, Choudhury N, et al.  $\beta$ -catenin is required for the tumorigenic behavior of triple-negative breast cancer cells[J]. *PLoS*

- One ,2015 ,10( 2) : e0117097.
- [24] Aristizabal-Pachon AF, Carvalho TI, Carrara HH, et al. AXIN2 polymorphisms, the  $\beta$ -catenin destruction complex expression profile and breast cancer susceptibility [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16( 16) : 7277-7284.
- [25] Xu WH, Liu ZB, Yang C, et al. Expression of dickkopf-1 and beta-catenin related to the prognosis of breast cancer patients with triple negative phenotype [J]. *PLoS One*, 2012, 7( 5) : e37624.
- [26] Liu JT, Guo WB, Sun JY. Serum Dickkopf-1 acts as a new biomarker in human breast cancer [J]. *Minerva Med*, 2017, 108( 4) : 334-340.
- [27] Klauzinska M, Baljinnyam B, Raafat A, et al. Rspo2/Int7 regulates invasiveness and tumorigenic properties of mammary epithelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227( 5) : 1960-1971.
- [28] Ma J, Lu W, Chen D, et al. Role of Wnt co-receptor LRP6 in triple negative breast cancer cell migration and invasion [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118( 9) : 2968-2976.
- [29] Corda G, Sala G, Lattanzio R, et al. Functional and prognostic significance of the genomic amplification of frizzled 6 ( FZD6) in breast cancer [J]. *J Pathol*, 2017, 241( 3) : 350-361.
- [30] Loh YN, Hedditch EL, Baker LA, et al. The Wnt signalling pathway is upregulated in an in vitro model of acquired tamoxifen resistant breast cancer [J]. *BMC cancer*, 2013, 13: 174.
- [31] Zou YF, Xie CW, Yang SX, et al. AMPK activators suppress breast cancer cell growth by inhibiting DVL3-facilitated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway activity [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15( 2) : 899-907.
- [32] Yin X, Xiang T, Li L, et al. DACT1, an antagonist to Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, suppresses tumor cell growth and is frequently silenced in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15( 2) : R23.
- [33] Elsarraj HS, Hong Y, Valdez KE, et al. Expression profiling of in vivo ductal carcinoma in situ progression models identified B cell lymphoma-9 as a molecular driver of breast cancer invasion [J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17: 128.
- [34] Lamb R, Ablett MP, Spence K, et al. Wnt pathway activity in breast cancer sub-types and stem-like cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8( 7) : e67811.
- [35] Wang H, McKnight NC, Zhang T, et al. SOX9 is expressed in normal prostate basal cells and regulates androgen receptor expression in prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67( 2) : 528-536.
- [36] Wang H, He L, Ma F, et al. SOX9 regulates low density lipoprotein receptor-related protein 6 ( LRP6) and T-cell factor 4 ( TCF4) expression and Wnt/ $\beta$ -catenin activation in breast cancer [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288( 9) : 6478-6487.
- [37] Chakrabarti R, Wei Y, Hwang J, et al.  $\Delta$ Np63 promotes stem cell activity in mammary gland development and basal-like breast cancer by enhancing Fzd7 expression and Wnt signalling [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16( 10) : 1004-1013.
- [38] Memmi EM, Sanarico AG, Giacobbe A, et al. p63 Sustains self-renewal of mammary cancer stem cells through regulation of Sonic Hedgehog signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112( 11) : 3499-3504.
- [39] Xu L, Zhang L, Hu C, et al. WNT pathway inhibitor pyrvinium pamoate inhibits the self-renewal and metastasis of breast cancer stem cells [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48( 3) : 1175-1186.
- [40] Jin YH, Kim H, Ki H, et al. Beta-catenin modulates the level and transcriptional activity of Notch 1/NICD through its direct interaction [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793( 2) : 290-299.
- [41] Yamamizu K, Matsunaga T, Uosaki H, et al. Convergence of Notch and beta-catenin signaling induces arterial fate in vascular progenitors [J]. *J Cell Biol*, 2010, 189( 2) : 325-338.
- [42] Wesley CS. Notch and wingless regulate expression of cuticle patterning genes [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19( 8) : 5743-5758.
- [43] Galceran J, Sustmann C, Hsu SC, et al. LEF1-mediated regulation of Delta-like1 links Wnt and Notch signaling in somitogenesis [J]. *Genes Dev*, 2004, 18( 22) : 2718-2723.
- [44] Collu GM, Hidalgo-Sastre A, Acar A, et al. Dishevelled limits Notch signalling through inhibition of CSL [J]. *Development*, 2012, 139( 23) : 4405-4415.
- [45] Hansson EM, Lendahl U, Chapman G. Notch signaling in development and disease [J]. *Semin Cancer Biol*, 2004, 14( 5) : 320-328.
- [46] Foltz DR, Santiago MC, Berechid BE, et al. Glycogen synthase-3beta modulates notch signaling and stability [J]. *Curr Biol*, 2002, 12( 12) : 1006-1011.
- [47] Espinosa L, Ingles-Esteve J, Aguilera C, et al. Phosphorylation by glycogen synthase kinase-3 beta down-regulates Notch activity, a link for Notch and Wnt pathways [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278( 34) : 32 227-32 235.
- [48] Zhou J, Cheng P, Youn JI, et al. Notch and wingless signaling cooperate in regulation of dendritic cell differentiation [J]. *Immunity*, 2009, 30( 6) : 845-859.
- [49] Guo S, Liu M, Gonzalez-Perez RR. Role of Notch and its oncogenic signaling crosstalk in breast cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1815( 2) : 197-213.
- [50] Ayyanan A, Civenni G, Ciarloni L, et al. Increased Wnt signaling triggers oncogenic conversion of human breast epithelial cells by a Notch-dependent mechanism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103( 10) : 3799-3804.
- [51] Roarty K, Rosen JM. Pygopus 2: tilting the Wnt-Notch balance in mammary epithelial lineage determination [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15( 6) : 322.
- [52] Rangel MC, Bertolette D, Castro NP, et al. Developmental signaling pathways regulating mammary stem cells and contributing to the etiology of triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 156( 2) : 211-226.
- [53] Azad AK, Lawen A, Keith JM. Prediction of signaling cross-talks contributing to acquired drug resistance in breast cancer cells by Bayesian statistical modeling [J]. *BMC Syst Biol*, 2015, 9: 2.
- [54] Yamaguchi T, Mukai H, Yamashita S, et al. Comprehensive DNA methylation and extensive mutation analyses of HER2-positive breast cancer [J]. *Oncology*, 2015, 88( 6) : 377-384.
- [55] Majumder M, Xin X, Liu L, et al. COX-2 induces breast cancer stem cells via EP4/PI3K/AKT/NOTCH/WNT axis [J]. *Stem Cells*, 2016, 34( 9) : 2290-2305.
- [56] Munoz P, Iliou MS, Esteller M. Epigenetic alterations involved in cancer stem cell reprogramming [J]. *Mol Oncol*, 2012, 6( 6) : 620-636.

( 收稿日期: 2017-03-06)

陈伟玲, 张永渠, 李瑶琛, 等. Notch 和 Wnt 信号通路及两者的交叉串话与乳腺癌发生、发展的关系 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)* 2019, 13( 4) : 245-248.