·综　述·

# 非HIF信号通路在中枢神经系统血管母细胞瘤中作用的研究进展

叶立果　张春雨　胡　平　陶　野 综述　田道锋 审校

【关键词】中枢系统血管母细胞瘤;非缺氧诱导因子依赖信号通路;病理机制
【文章编号】1009-153X(2022)07-0617-02　【文献标志码】A　【中国图书资料分类号】R 739.41; Q 786

中枢神经系统血管母细胞瘤(central nervous system hemangioblastoma,CNS-HB)是中枢神经系统的罕见肿瘤,好发生于小脑(63%)、脊髓(32%)、脑干(5%),是一种常染色体显性遗传病,2/3的CNS-HB与von Hippel-Lindau(VHL)基因相关[1]。VHL基因是位于3号染色体短臂的一个功能独特且功能复杂的抑癌基因,编码含213个氨基酸的蛋白,为pVHL蛋白[2]。VHL基因突变,导致pVHL蛋白失去功能,促进缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor,HIF)的表达,并激活HIF信号通路,最终导致肿瘤的发生[2]。目前,关于HIF信号通路的相关研究较多,并且已有作用于pVHL-HIF通路的多种靶向药物,如贝伐单抗、索拉非尼、舒尼替尼和帕唑帕尼[3,4]。然而,非HIF信号通路在CNS-HB发生中的作用研究较少。本文就非HIF信号通路在HNS-HB发生的作用研究进展进行综述。

## 1 VHL-PI3K-TOR通路

Hwang等[5]发现敲除果蝇脂肪体VHL基因后,果蝇细胞大小和体积显著缩小,而激活TOR信号通路可使其恢复正常,机制是pVHL与PI3K的p110催化亚基相互作用激活TOR信号通路。TOR信号通路的异常激活对肿瘤细胞的生长、增殖及侵袭有重要影响[6]。研究表明,PI3K激活后,可诱导细胞质膜产生3,4,5三磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate,PIP3),随后,激活蛋白激酶B(protein kinase B,PKB/Akt),使结节性硬化症蛋白复合物2(tuberous sclerosis complex protein complex 2,TCS2)磷酸化,进而激活TOR受体复合物1(TORC1),使下游信号分子磷酸化,包括核糖体蛋白S6激酶,调节各种生理过程,例如蛋白质的翻译和自噬。此信号通路中,pVHL特异性地与PI3K的p110蛋白相互作用,正向调节PI3K活性和TOR信号通路,而不依赖于HIF-1。另有学者指出,VHL基因的过表达可使VHL基因缺失的某些细胞系变得更加敏感,VHL基因的重新表达可通过激活TOR信号通路,诱导肿瘤细胞的侵袭性生长[5]。

## 2 血小板反应蛋白-1(thrombosponnin-1,TSP-1)信号通路

TSP-1是一种多功能基质蛋白,具有抑制血管生成的能力,可通过改变细胞粘附、运动、增殖、存活和多种细胞类型的体外生长、基因表达和分化来调节细胞行为。Sevilla-Montero等[7]发现,VHL基因突变导致的pVHL在α或β结构域的丢失或突变,显著降低肿瘤细胞TSP-1的表达水平,使肿瘤细胞更容易迁移和更具侵袭性。然而,pVHL与TSP-1具体的作用机制有待进一步的研究。

## 3 pVHL与纤维连接蛋白作用

纤维连接蛋白通过与pVHL相互作用,调节细胞的生长和分化,并抑制肿瘤细胞的生长。研究发现,pVHL经过被泛素样蛋白NEDD8共价共轭修饰,与纤维连接蛋白相互作用,发挥抑制肿瘤细胞生长的作用[8]。CNS-HB的发展过程中,VHL基因突变导致pVHL失去正常活性,无法与纤维连接蛋白有效组合,导致细胞外基质失调以及细胞基质发生异常。

## 4 VHL失活诱导细胞衰老

有研究表明,在癌基因激活或肿瘤抑制基因失活后,衰老可以阻止肿瘤的进展,而VHL基因失活

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.07.031
作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(叶立果、张春雨、胡　平、陶　野、田道锋)
通讯作者:田道锋,E-mail:tiaofeng@whu.edu.cn

可以诱导衰老[9]。Young等[10]研究发现，VHL基因失活可产生衰老样表型，与视网膜母细胞瘤蛋白和SWI2/SNF2染色质去除P400基因有关。与VHL基因失活有关的肿瘤谱虽然受到高度限制，与大多数细胞相比，失去VHL基因后能够形成肿瘤的细胞可能并不发生衰老，这意味着VHL基因失活后细胞内可能有一些其他的克服衰老的机制。

## 5 pVHL增强细胞凋亡敏感性

Guo等[11]发现pVHL通过抑制BIMEL蛋白的泛素化和随后的降解，使BIMEL稳定化；而BIMEL表达的调控涉及复杂的转录和翻译后机制，这些机制对凋亡刺激引起的细胞死亡起重要作用。研究表明pVHL通过与ERK结合，抑制BIMEL同化，使BIMEL免于被蛋白酶降解，从而增强EglN3诱导的细胞凋亡[12]。另外，使用ERK抑制剂的联合疗法使原本对顺铂耐药的pVHL和EglN3缺陷型细胞重新敏感。pVHL也被证明可以促进p53的稳定性和转录因子活性，从而使细胞凋亡的敏感性增加。

## 6 pVHL抑制细胞自噬

自噬是维持细胞稳定的重要机制，而自噬抑制肿瘤的发生。Kang等[13]发现，VHL通过位于VHL结构域的LIR基序与其相互作用，含有LIR基序的接头蛋白，如p62和NIX，通过与微管组织蛋白1轻链3b相互作用，将目标蛋白转移到自噬体上；而VHL可通过与轻链3b相互作用并使后者泛素化，从而下调LC3B的表达，进而抑制细胞自噬，导致肿瘤的发生。

## 7 VHL调节血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）mRNA的稳定性

VEGF是生理和病理条件下血管生成的重要调节因子。VEGF mRNA在3′-非翻译区中含有富含AU的原件，该原件是一种强有力的刺激因子，用于调节哺乳动物细胞信使核糖核酸的周转，富含AU的元素RNA结合蛋白1（AU-rich element RNA-binding factor 1，AUF1）和HuR蛋白可以识别并激活富含AU的原件。Datta等[14]研究发现，VHL的延伸蛋白结合结构域与HuR蛋白的特定RNA结合结构域结合，导致VEGF mRNA的衰变。Xin等[15]研究发现，pVHL通过与AUF1或HuR结合，影响后者与VEGF mRNA的结合，并破坏VEGF mRNA的稳定性，从而影响其转录过程，抑制肿瘤的发生。

总之，CNS-HB的治疗以手术为主，但术后易复发，靶向药物治疗的研究十分必要。CNS-HB中非HIF信号通路相关靶向药物的应用不够广泛，而且效果还不够明确，原因在于涉及VHL疾病的分子机制尤为复杂，在同样的信号通路中，VHL基因的表达可能会产生完全相反的调控效应。此外，关于CNS-HB中VHL基因的功能缺失，治疗不应针对VHL基因本身，而应侧重于导致VHL基因缺乏的异常信号传导路径，例如异常激活的TOR信号传导，通过调控PI3K而发挥作用，这些均为我们深入了解VHL疾病的分子机制提供参考。同样，VEGF调控机制是形成CNS-HB的重要机制，所以我们不仅可以从HIF-VEGF路径寻找治疗靶点，也可以从破坏VEGF mRNA的稳定性入手，最终达到抑制肿瘤生长的目的。

**【参考文献】**


[1] Ampie L, Choy W, LamanoJb, *et al*. Safety and outcomes of preoperative embolization of intracranial hemangioblastomas: a systematic review [J]. Clin Neurol Neurosur, 2016, 150: 143-151.

[2] Shmueli MD, Levy-Kanfo L, Haj E, *et al*. Arginine refolds, stabilizes, and restores function of mutant pVHL proteins in animal model of the VHL cancer syndrome [J]. Oncogene, 2019, 38(7): 1038-1049.

[3] Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(1): 55-64.

[4] Kim BY, Jonasch E, Mccutcheon IE. Pazopanib therapy for cerebellar hemangioblastomas in von Hippel- Lindau disease: case report [J]. Target Oncol, 2012, 7(2): 145-149.

[5] Hwang SH, Bang S, Kim W, *et al*. Von Hippel- Lindau tumor suppressor (VHL) stimulates TOR signaling by interacting with phosphoinositide 3- kinase (PI3K) [J]. J Biol Chem, 2020, 295(8): 2336-2347.

[6] Roof AK, Gutierrez-Hartmann A. Consider the context: Ras/ERK and PI3K/AKT/mTOR signaling outcomes are pituitary cell type-specific [J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 463: 87-96.

[7] Sevilla-Montero J, Bienes-Martínez R, Labrousse-Arias D, *et al*. pVHL- mediated regulation of the anti- angiogenic protein thrombospondin- 1 decreases migration of clear cell renal carcinoma cell lines [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1175-1180.


（下转第621页）

lvement or CD133 expression in glioblastoma [J]. J Neurooncol, 2020, 146(3): 489-499.

[12] Khalifa J, Tensaouti F, Lusque A, *et al*. Subventricular zones: new key targets for glioblastoma treatment [J]. Radiat Oncol, 2017, 12(1): 67.

[13] Sonoda Y, Saito R, Kanamori M, *et al*. The association of subventricular zone involvement at recurrence with survival after repeat surgery in patients with recurrent glioblastoma [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2014, 54(4): 302-309.

[14] Adeberg S, König L, Bostel T, *et al*. Glioblastoma recurrence patterns after radiation therapy with regard to the subventricular zone [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90 (4): 886-893.

[15] Nourallah B, Digpal R, Jena R, *et al*. Irradiating the subventricular zone in glioblastoma patients: is there a case for a clinical trial [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017, 29(1): 26-33.

[16] Goffart N, Kroonen J, Di Valentin E, *et al*. Adult mouse subventricular zones stimulate glioblastoma stem cells specific invasion through CXCL12/CXCR4 signaling [J]. Neuro Oncol, 2015, 17(1): 81-94.

[17] Adeberg S, Bostel T, König L, *et al*. A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival [J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 95.

[18] Mistry AM, Dewan MC, White-Dzuro GA, *et al*. Decreased survival in glioblastomas is specific to contact with the ventricular- subventricular zone, not subgranular zone or corpus callosum [J]. J Neurooncol, 2017, 132(2): 341-349.

[19] Goffart N, Kroonen J, Di Valentin E, *et al*. Adult mouse subventricular zones stimulate glioblastoma stem cells specific invasion through CXCL12/CXCR4 signaling [J]. Neuro Oncol, 2015, 17(1): 81-94.

[20] Qin EY, Cooper DD, Abbott KL, *et al*. Neural precursor-derived pleiotrophin mediates subventricular zone invasion by glioma [J]. Cell, 2017, 170(5): 845-859.

[21] Attal J, Chaltiel L, Lubrano V, *et al*. Subventricular zone involvement at recurrence is a strong predictive factor of outcome following high grade glioma reirradiation [J]. J Neurooncol, 2018, 136(2): 413-419.

[22] Susman S, Leucuta DC, Kacso G, *et al*. High dose vs low dose irradiation of the subventricular zone in patients with glioblastoma- a systematic review and meta- analysis [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 6741-6753.

[23] Malik M, Akram KS, Joseph D, *et al*. Prospective study of irradiation of potential stem cell niches in glioblastoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 3: S111.

[24] Goffart N, Lombard A, Lallemand F, *et al*. CXCL12 mediates glioblastoma resistance to radiotherapy in the subventricular zone [J]. Neuro Oncol, 2017, 19(1): 66-77.

（2020-07-22收稿，2020-09-04修回）

（上接第618页）

[8] Vikkath N, Ariyannur P, Menon Kn, *et al*. Exploring the role of defective fibronectin matrix assembly in the VHL-associated CNS hemangioblastoma [J]. Drug Metab Pers Ther, 2018, 33(3): 127-134.

[9] Chen Z, Trotman LC, Shaffer D, *et al*. Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis [J]. Nature, 2005, 436(7051): 725-730.

[10] Young AP, Schlisio S, MinamishimaYA, *et al*. VHL loss actuates a HIF-independent senescence programme mediated by Rb and p400 [J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(3): 361-369.

[11] Guo Y, Schoell MC, Freeman RS. The von Hippel-Lindau protein sensitizes renal carcinoma cells to apoptotic stimuli through stabilization of BIM (EL) [J]. Oncogene, 2009, 28 (16): 1864-1874.

[12] Li S, Rodriguez J, Li W, *et al*. EglN3 hydroxylase stabilizes BIM-EL linking VHL type 2C mutations to pheochromocytoma pathogenesis and chemotherapy resistance [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(34): 16997-17006.

[13] Kang HM, Noh KH, Chang TK, *et al*. Ubiquitination of MAP1LC3B by pVHL is associated with autophagy and cell death in renal cell carcinoma [J]. Cell Death Dis, 2019, 10 (4): 279-287.

[14] Datta K, Mondal S, Sinha S, *et al*. Role of elongin-binding domain of von Hippel Lindau gene product on HuR-mediated VPF/VEGF mRNA stability in renal cell carcinoma [J]. Oncogene, 2005, 24(53): 7850-7858.

[15] Xin H, Brown JA, Gong C, *et al*. Association of the von Hippel- Lindau protein with AUF1 and posttranscriptional regulation of VEGFA mRNA [J]. Mol Cancer Res, 2012, 10 (1): 108-120.

（2020-06-07收稿，2020-07-12修回）