

# IL-6通过活化STAT3/Notch信号促进 癌相关成纤维细胞衰老及宫颈癌上皮 细胞侵袭与放疗抵抗的机理研究

任春霞<sup>1</sup>, 马锦琪<sup>1</sup>, 吕祝武<sup>1</sup>, 娄雪玲<sup>2</sup>, 吕 蓓<sup>1</sup>, 杨 恭<sup>3,4</sup>

1 江苏省无锡市人民医院妇产科, 江苏 无锡 214023;

2 河南省郑州市人民医院妇科, 河南 郑州 450003;

3 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤研究所, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;

4 复旦大学附属第五人民医院中心实验室, 上海 200240

**[摘要]** 背景与目的: 肿瘤微环境中衰老的癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)介导上皮肿瘤的转移和放化疗抵抗, 而CAF分泌的炎性细胞因子IL-6可能促进宫颈癌的侵袭和放疗抵抗, 但其作用机制并不清楚。该研究旨在探讨IL-6对CAF衰老及宫颈癌上皮细胞侵袭与放疗抵抗的作用。方法: 以宫颈癌CAF、宫颈组织正常成纤维细胞(normal fibroblasts, NFs)、宫颈癌细胞系HeLa、Siha和ME180为材料, 采用IL-6、STAT3和Notch抑制剂处理不同细胞, 用细胞染色、免疫荧光、蛋白[质]印迹法(Western blot)和流式细胞术等方法测定细胞衰老、STAT3、Notch信号、细胞侵袭能力和对放射线诱导的细胞凋亡变化。结果: CAFs条件培养基(conditioned medium, CM)或IL-6可以激活STAT3和Notch信号诱导细胞衰老或促进宫颈癌细胞的侵袭能力; CAFs与宫颈癌细胞混合培养能促进宫颈癌细胞的侵袭, 但IL-6抗体、STAT3抑制剂S31-201或Notch抑制剂DAPT处理细胞则会抑制宫颈癌细胞的侵袭。IL-6/STAT3作为Notch信号的上游分子, 可能主要通过分泌或旁分泌的方式上调成纤维细胞或癌细胞中Notch信号关键配体Jagged-1而活化Notch信号, 最后赋予宫颈癌细胞对放射线的抵抗作用。结论: CAFs在肿瘤微环境中可能通过IL-6/STAT3活化Notch信号诱导宫颈癌上皮细胞的侵袭和放疗抵抗, 靶向STAT3/Notch信号相关分子有可能提高宫颈癌的放疗效果。

**[关键词]** 癌相关成纤维细胞; 白细胞介素6; 衰老; STAT3; Notch; 放射抵抗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.12.001

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)12-0961-07

**Mechanistic study of cancer-associated fibroblast senescence and cervical cancer cell invasiveness and radio-resistance conferred by IL-6 through activation of STAT3 and Notch signaling** REN Chunxia<sup>1</sup>, MA Jinqi<sup>1</sup>, LÜ Zhuwu<sup>1</sup>, LOU Xueling<sup>2</sup>, LÜ Bei<sup>1</sup>, YANG Gong<sup>3,4,5</sup> (1. Department of Gynecology and Obstetrics, The People's Hospital of Wuxi, Jiang Su, 214023; 2. Department of Gynecology, The People's Hospital of Zhengzhou, Henan, 450003; 3. Cancer Institute, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, 200032; 4. Central Laboratory, The Fifth People's Hospital of Shanghai, Fudan University, Shanghai, 200240)

Correspondence to: LV Bei E-mail: lvbei@wuxiph.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Senescent cancer-associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment are known to mediate the invasion and radio- or chemo-resistance of epithelial cancers. The inflammatory cytokine IL-6 derived from CAFs may promote the invasion and radio-resistance of epithelial cervical cancer. However, the detailed mechanism is not clear. This study aimed to investigate the effects of IL-6 on CAFs senescence, cervical cancer cell invasiveness and radio-resistance. **Methods:** CAFs from cervical cancer, normal fibroblasts (NFs) from normal cervical tissues, and cervical cancer cell lines including HeLa, Siha and ME180 were used in this study. Different

treatments of cells with IL-6 and inhibitors of STAT3 and Notch were conducted to investigate the alterations of cellular senescence, STAT3/Notch signaling, cell invasiveness, and radiotherapy-induced apoptosis by using cell staining, immunofluorescence, Western blot, and flow cytometry. **Results:** This study found that the conditioned medium (CM) of CAFs or IL-6 could activate the STAT3 and Notch signaling to promote cellular senescence and cervical cancer cell invasiveness. Co-culture of cervical cancer cells HeLa or Siha along with CAFs also increased the invasiveness of cancer cells, but further treatments of cells by addition of an IL-6 antibody or the inhibitors of STAT3 (S31-201) or Notch (DAPT) blocked the cancer cell invasion. Meanwhile, this study also found that STAT3 functions at the upstream of the Notch signaling to up-regulate Jagged-1, one of the key ligands of Notch in fibroblasts or epithelial cancer cells through IL-6-mediated autocrine or paracrine pathways, which eventually confers the radio-resistance of cervical cancer cells/tissues. **Conclusion:** CAFs in tumor microenvironment could induce cervical cancer cell invasiveness and radio-resistance through IL-6/STAT3-mediated Notch activation, and that targeting of the STAT3/Notch signaling-associated molecules may improve the efficacy of radiotherapy for cervical cancer.

[ **Key words** ] Cancer-associated fibroblast; Interleukin-6; Senescence; STAT3; Notch; Radio-resistance

宫颈癌发病率高, 尽管高危人类乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HPV)引起宫颈癌的发病机制和相关疫苗已开始普及使用<sup>[1]</sup>, 但中、晚期宫颈癌, 尤其是转移或复发性宫颈癌在治疗上仍存在困难。原发性宫颈癌对放疗的敏感性较高, 但放疗对复发或转移性宫颈癌的效果尚不理想<sup>[2]</sup>。

白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)是炎性细胞因子家族中的一个成员, 其主要通过自分泌或旁分泌途径作用于细胞受体, 促进细胞-细胞间信号转导与交换从而完成各种细胞的生物学功能<sup>[3]</sup>。我们的前期工作发现, IL-6可以诱导宫颈癌间质成纤维细胞的衰老, 而衰老的癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)在早期进一步释放大量炎性细胞因子包括IL-6, 其通过自分泌途径促进CAF衰老, 或通过旁分泌途径作用于宫颈癌上皮细胞促进宫颈癌的生长和放疗抵抗<sup>[4]</sup>, 但衰老的CAF分泌的IL-6促进上皮癌细胞对化疗抵抗的机制并不清楚。本研究旨在深入探讨这一可能机制, 为提高宫颈癌放疗效果寻求潜在的靶点。

## 1 材料和方法

### 1.1 细胞系和培养基

宫颈癌细胞系HeLa、Siha和ME180来自美国模式培养物集存库(American type culture collection, ATCC), 培养基为含10%胎牛血清、

1 mmol/L非必需氨基酸、2 mmol/L L-谷氨酰胺、100 U/mL青霉素及100 μg/mL链霉素的DEME(购自美国Gibco公司), 置于37 °C、CO<sub>2</sub>体积分数为5%的培养箱中培养。

CAF和宫颈组织正常成纤维细胞(normal fibroblasts, NFs)来自无锡市人民医院妇产科2013年3月—11月收治的4例患者。患者均为初治患者。CAF获取源为1例宫颈癌I<sub>b1</sub>期子宫切除术患者标本和1例宫颈癌I<sub>a1</sub>期全子宫切除术患者; NFs来自两例卵巢癌行全子宫及附件切除术患者。标本获取前均与患者签署书面知情同意书, 符合伦理要求。成纤维细胞的分离和鉴定方法参照参考文献[4-5]。

### 1.2 β半乳糖苷酶活性检测与IL-6水平测定

衰老相关β-半乳糖染色和细胞培养基中IL-6的测定分别用文献报道的方法和酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(购自美国R&D System公司)。具体操作步骤参照参考文献[4]或试剂盒操作说明。

### 1.3 条件培养基收集和细胞处理

将CAF、NF或宫颈癌细胞在100 mm培养皿中进行正常单层培养至75%的密度, 然后更换无血清培养基继续培养48 h后收集培养基即为条件培养基(conditioned medium, CM)。PBS或无血清培养基作为对照。

将HeLa、Siha、ME180和NF2细胞在35 mm培养皿中正常培养至75%的密度, 然后用含

CAFs的CM或500 ng/mL的IL-6(无血清)处理细胞48 h后收集上清液和细胞样品。用STAT3抑制剂VI S31-201(10  $\mu\text{mol/L}$ )或Notch抑制剂DAPT(20  $\mu\text{mol/L}$ )(购自美国Selleck公司)处理细胞,用PBS、鼠IgG或DMSO处理的细胞作为对照组。采用蛋白[质]印迹法(Western blot)检测或细胞侵袭试验对收集的样品进行检测。

#### 1.4 Western blot检测

采用Western blot对STAT3、pSTAT3(Tyr 705)、Notch1/2/3(细胞内活性片段)、Jagged-1、Hes1、E-cadherin、N-cadherin、MMP9和 $\beta$ -actin等蛋白进行检测。抗体均购自美国Cell Signaling Technology公司和Sigma公司。将细胞用蛋白裂解缓冲液RIPA [25 mmol/L Tris-HCl (pH 为7.6)、150 mmol/L NaCl、1% NP-40、1%脱氧胆酸钠、0.1%SDS及适量蛋白酶抑制剂混合物(购自美国Sigma公司)裂解后,用BCA法测定蛋白浓度(试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司),然后用6 $\times$ 的SDS加样缓冲液(125 mmol/L的pH为6.8的Tris-HCl、2%SDS、20%甘油和0.2%的溴酚蓝)制备成适当浓度的样品。样品分离前,于100  $^{\circ}\text{C}$ 温育样品3~5 min。然后用10%的SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离裂解的蛋白样品。之后将蛋白转移到聚偏二氟乙烯膜上,并用10%的脱脂奶粉在室温下封闭2 h。此后依次加入一抗和HRP(辣根氧化物酶)-偶联的二抗(依一抗而定)。转移的蛋白用化学发光底物(ECL购自美国Millipore公司)进行显色后,用LAS4000化学发光成像分析仪曝光显出条带。

#### 1.5 细胞侵袭实验

带有8  $\mu\text{m}$ 微孔聚碳酸酯膜的Transwell小室购自美国BD公司。首先将Matrigel基质胶(50 mg/L)和无血清DMEM培养基以1:3的比例进行混合。在小室上室铺100  $\mu\text{L}$ 混合好的Matrigel基质胶,于37  $^{\circ}\text{C}$ 无菌环境中保持过夜,确保Matrigel基质胶充分凝固。收集对数生长期的细胞,将宫颈癌细胞与CAF2或NF2按20:1的比例混合后用无血清DMEM培养基调整细胞浓度为 $1 \times 10^6$ 个/mL,每孔加入100  $\mu\text{L}$ 细胞悬液于上室,设3个复孔;下室每孔加600  $\mu\text{L}$ 无血清

DMEM培养基。置于37  $^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{CO}_2$ 体积分数为5%的培养箱中温育16 h后取出小室,滤膜用4%多聚甲醛固定20 min。用棉签小心擦去未侵袭的滤膜表面细胞,结晶紫染色,在光镜下随机选5个视野,计算细胞总数,以穿过Matrigel基质胶的细胞数来表示肿瘤细胞的侵袭能力。本实验重复3次。

#### 1.6 细胞免疫荧光实验

将相关处理细胞收集后混悬于PBS,在盖玻片上滴取少许细胞,用冷的无水甲醇固定3~5 min, PBS洗涤;再用0.5%的Triton X-100通透细胞5 min, PBS洗涤;然后用含10%胎牛血清和0.5%马血清的PBS室温封闭2~12 h之后加入pSTAT3(Tyr705)或Notch3(NICD3)一抗(1:50稀释)室温温育2~8 h,用PBST(含0.2%吐温20)洗涤10次;再用二抗(1:100稀释)室温温育0.5~1.0 h,最后用PBST洗涤后用含DAPI的封片剂封片,用Olympus倒置荧光显微镜观察和拍照。

#### 1.7 细胞放射线处理与细胞凋亡测定

选宫颈癌细胞系HeLa用IL-6、S31-201和DAPT处理48 h后,用18 Gy的 $\gamma$ 射线照射,12 h后收集细胞,用流式细胞术检测细胞凋亡率。实验和检测方法参照参考文献[6]。

细胞凋亡的检测用Annexin-V FITC/PI试剂盒(购自美国BD公司)。取 $5 \times 10^5$ 个细胞,充分洗涤后用试剂盒专用缓冲液100  $\mu\text{L}$ 悬浮细胞,加入5  $\mu\text{L}$ 的Annexin V-FITC和5  $\mu\text{L}$ 的PI,避光室温15 min,流式细胞仪激发光波长为512 nm,用波长515 nm通带滤器检测FITC荧光,并采用另一波长大于560 nm检测PI染色。

## 2 结 果

### 2.1 成纤维细胞的鉴定及其STAT3/Notch的活化测定

从高危型HPV16/18或非高危型HPV感染的临床宫颈癌组织和正常宫颈组织中分离和鉴定CAFs和NFs,分别建立2株CAFs和2株NFs原代细胞系。结果显示,IL-6分泌水平在CAF中比NF中明显高;而不同传代次数(P5)的细胞中衰老相

关β-半乳糖苷酶活性和p16的表达随传代次数增加而增加; 宫颈癌组织中STAT3 Tyr705磷酸化和Notch1、Notch2及Notch3切割水平比正常组织中有明显增加(图1)。

### 2.2 IL-6诱导细胞衰老和激活STAT3/Notch信号

发现用CAF<sub>s</sub>-CM或500 ng/mL的IL-6分别

处理NF2、高危型HPV感染的宫颈癌细胞系HeLa(含HPV18)和Siha(含HPV16), 以及无高危型HPV感染的宫颈癌细胞系ME180细胞系后, NF2的β-半乳糖苷酶活性和p16表达增高, 而肿瘤细胞中STAT3Tyr705磷酸化和Notch1、Notch2及Notch3的切割水平相对加强, 而用鼠源IgG或IL-6中和抗体处理的细胞这些现象消失(图2)。

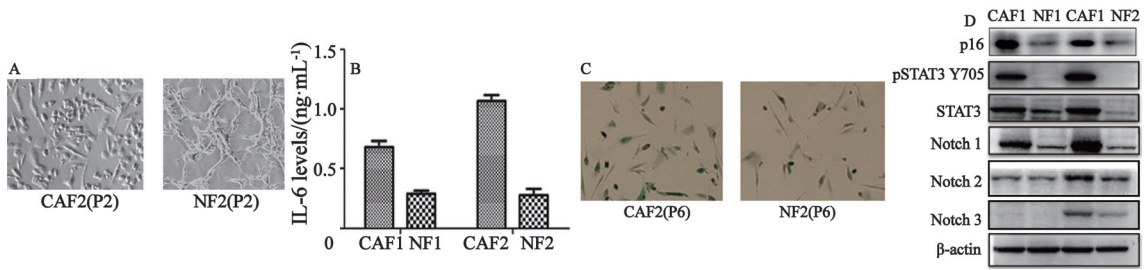


图1 CAFs和NFs特性鉴定

Fig. 1 Identification of CAFs and NFs

A: Cell morphology; B: The levels of IL-6 in CAFs and NFs; C: Activation of senescence-associatedβ-galactosidase; D: The expression of p16, STAT3, and Notch; β-actin was a loading control

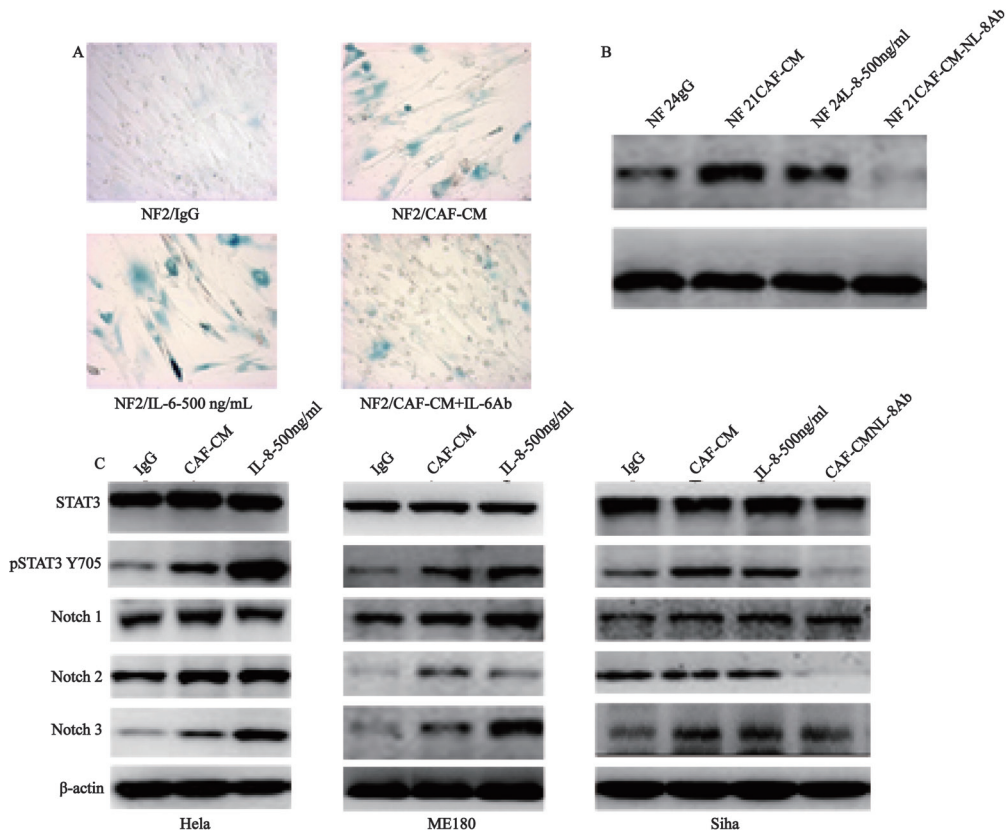


图2 细胞经过CAF-CM或IL-6处理后的变化

Fig. 2 Alterations of cells treated with CAF-CM or IL-6

A: The increase of β-galactosidase activity and senescence; B: The increase of p16; C: The activation of STAT3 and Notch in cells treated with CAF-CM or IL-6, but the addition of IL-6 antibody inhibited the activation

### 2.3 STAT3与Notch的活化促进宫颈癌细胞的侵袭

本研究采用CAF<sub>s</sub>或NF<sub>s</sub>分别与宫颈癌细胞系混合培养,比较在无CAF<sub>s</sub>、NF<sub>s</sub>条件下,宫颈癌细胞侵袭的变化情况。结果显示,混合培养(20:1),尤其是CAF与宫颈癌细胞HeLa混合培养时宫颈癌细胞的侵袭能力显著加强;但是在混合培养的细胞中加入IL-6中和抗体后,HeLa细胞的侵袭能力明显下降(图3A)。本研究同时使用了STAT3抑制剂VI S31-201或Notch抑制剂DAPT处理宫颈癌细胞Siha+CAF<sub>2</sub>,发现这些抑制剂确实可以降低Siha细胞的侵袭能力(图3B)。采用Western blot检测的结果显示,IL-6可以通过STAT3上调Notch信号激活的主要配体之一Jagged-1及下游信号分子Hes1而激活Notch信

号途径,同时对细胞侵袭相关标志物也有促进表达的作用(图3C),充分说明STAT3信号与Notch信号的相互作用是二者激活后促进宫颈癌细胞侵袭的主要信号。

### 2.4 IL-6通过STAT3和Notch3进入细胞核活化增强宫颈癌细胞的放疗抵抗

本研究首先用细胞免疫荧光试验,发现IL-6处理宫颈癌细胞后,pSTAT3(Tyr)和Notch3的通过进入细胞核增强了活化。同时对Siha细胞用STAT3抑制剂(S31-201)或Notch抑制剂(DAPT)处理后进行了18 Gy的g射线照射,结果显示,IL-6促进Siha细胞对放射线的抵抗,而在IL-6处理的细胞中再加入STAT3或Notch抑制剂则可以促进放射线对Siha细胞的杀伤作用(图4)。

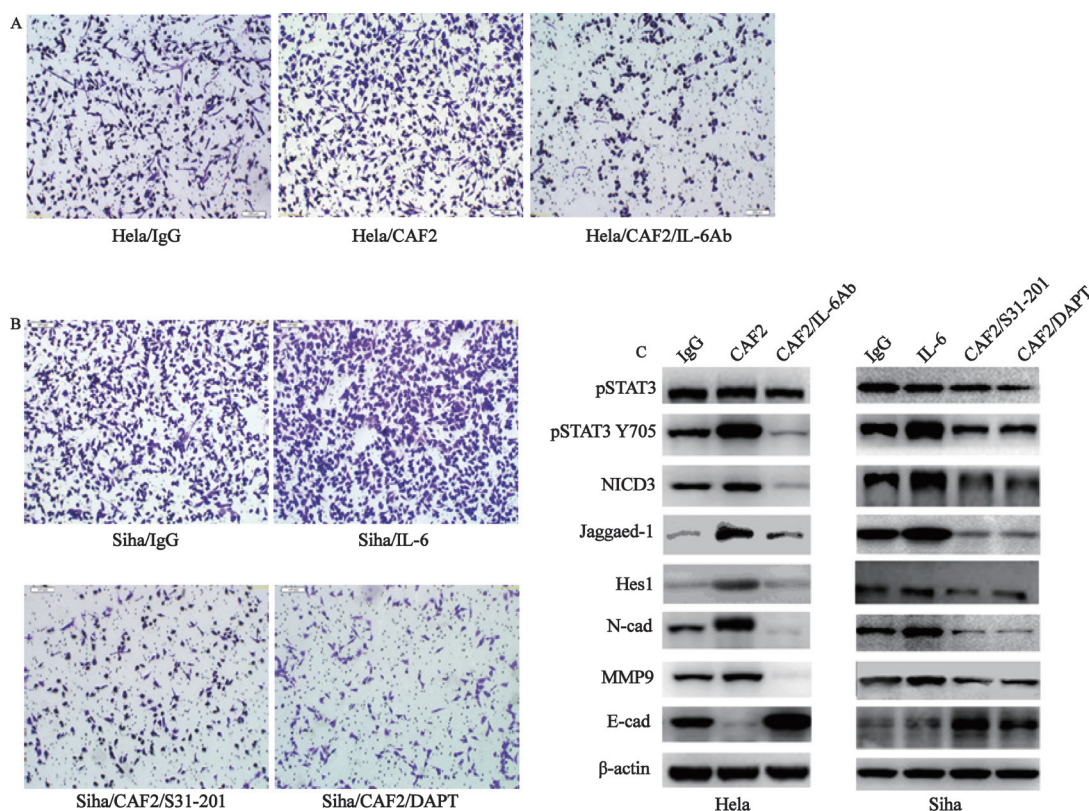


图3 宫颈癌细胞侵袭能力及相关信号改变

Fig 3 Alterations of invasion and cell signaling of cervical cancer cells

A: Co-culture of HeLa cells with CAF<sub>2</sub> promotes cell invasion, but the co-culture of HeLa cells along with CAF/IL-6Ab suppressed the cell invasion. B: Alterations of Siha cell invasion with or without CAF<sub>2</sub>, but the co-culture of Siha cells with CAF<sub>2</sub> plus STAT3 or Notch inhibitors prohibits the invasion of Siha cells. C: Alterations of cell invasion-associated molecules including Notch3, Jagged-1, Hes1, pSTAT3, N-cadherin, MMP9 and E-cadherin

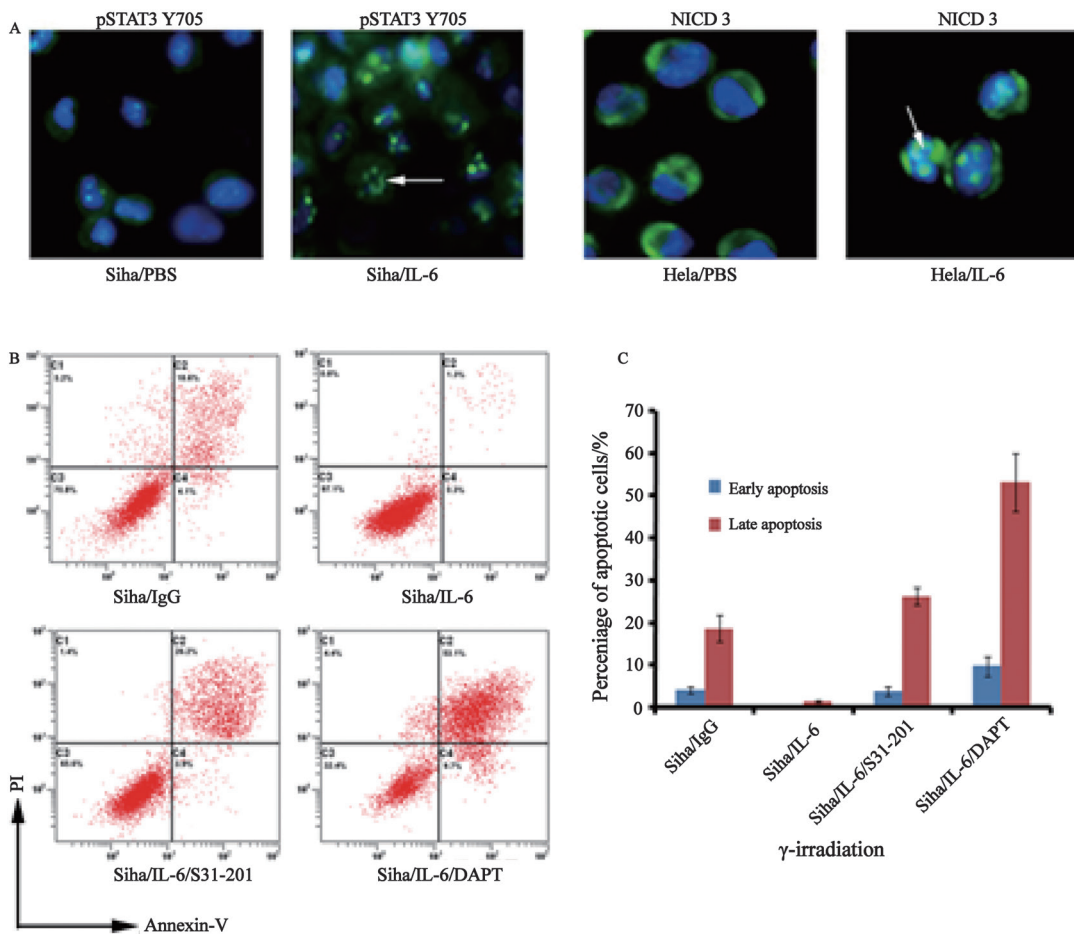


图4 细胞免疫荧光和放射线诱导细胞凋亡的检测

Fig. 4 Cell immunofluorescence and apoptosis induced by  $\gamma$ -irradiation

A: Nuclear translocation of pSTAT3 ( $\gamma$ 705) or NICD3 in cells treated with or without IL-6; B: Cell apoptosis detected by flow cytometer; C: Quantitative analysis of apoptosis induced by  $\gamma$ -irradiation

### 3 讨 论

本研究发现, 宫颈癌组织中的CAF比NFs分泌的IL-6水平高, 而且两者之间的pSTAT3和Notch信号的活化存在明显差异。进一步研究发现, IL-6可能通过STAT3信号活化Notch信号, 不但能够促进肿瘤细胞的侵袭性, 而且增强宫颈癌细胞对放射线照射的抵抗性, 而抑制宫颈癌细胞中STAT3或Notch信号则可以增敏放疗效果, 促进细胞凋亡。此外, IL-6通过自分泌或旁分泌方式上调CAF或宫颈癌细胞的Jagged-1表达, 而其可能在初始阶段作为Notch信号激活的细胞供体, 从肿瘤微环境中开启Notch信号在宫颈癌细胞中的全面活化。 有研

究报道, CAFs在酸性条件(pH为5.2)下, 衰老相关 $\beta$ 半乳糖苷酶活性上升, 因而一般呈衰老状态<sup>[4,7]</sup>。尽管如此, 但由于衰老细胞分泌大量衰老相关表型包括IL-8、Gro-1或IL-6等, 对肿瘤的发生、发展具有促进作用<sup>[7-8]</sup>。因此, 研究CAF在肿瘤微环境中对上皮恶性转化和肿瘤的侵袭及放化疗抵抗可能具有重要临床意义。本研究发现, CAFs作为微环境中IL-6分泌的主要来源, 通过活化STAT3/Notch信号对宫颈癌细胞的侵袭和放疗抵抗起着至关重要的作用。

Notch信号活化是干细胞自我更新的主要信号之一, 而最近的研究结果发现, Notch活化可以促进恶性间质细胞<sup>[9]</sup>或胶质瘤干细胞分化<sup>[10]</sup>。在宫颈癌中, Notch信号与宫颈癌放

射敏感性的研究报道很少, Bajaj等<sup>[11]</sup>研究发现, CD66(+)细胞可能是Notch信号活化的特征, 因而靶向该分子的治疗可能会有效治疗宫颈癌的转移; 而Liu等<sup>[12]</sup>利用抑制Notch信号的另一配体delta样配体4(Delta like ligand 4, DLL4), 同时进行离子辐射, 发现可以促进肿瘤坏死而抑制肿瘤的生长, 但却与肿瘤细胞中DLL4的表达量无关。这些结果并未彻底揭示Notch在宫颈癌细胞中活化的真正机制。另一方面, 由于肿瘤组织对放射线的敏感性大多决定于细胞DNA损伤修复的能力, 因此Notch信号活化对宫颈癌的放疗抵抗是否也是通过调控DNA损伤修复机制。Vermezovic等<sup>[13]</sup>最近研究发现, Notch1可以直接与DNA修复蛋白ATM结合抑制其激酶活性, 乳腺癌中Notch1和ATM活化是反向调节的, 但是Notch1抑制ATM活化可以促进Notch1驱动的血细胞对DNA损伤的耐受。更深入的研究发现, 线虫中Notch信号相关分子CEP-1可能在离子辐射过程中介导CEP-1调控其靶向基因*egl-1*的活性, 而沉默*bec-1*基因表达促进了CEP-1依赖型的生殖细胞死亡及DNA损伤<sup>[14]</sup>。

本试验的结果证实, CAFs通过旁分泌IL-6激活STAT3/Notch信号通路, 诱导宫颈癌细胞转移和放疗抵抗, 今后尚需在动物体内和人体宫颈癌组织标本中进行相关验证, 而且IL-6如何上调Jagged-1基因表达, 以及活化的Notch信号如何通过调控肿瘤细胞DNA损伤修复功能诱导其对放射线的抵抗, 尚有待进行深入研究。本研究的结果初步揭示在宫颈癌微环境中, CAFs对宫颈癌放疗治疗的重要性, 靶向STAT3/Notch的小分子药物可能是宫颈癌放疗治疗增敏的有效途径。

#### [参 考 文 献]

[1] LOWY D R. HPV vaccination to prevent cervical cancer and

other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions [J]. J Clin Invest, 2016, 126(1): 5-11.

- [2] VORDERMARK D. Radiotherapy of cervical cancer [J]. Oncol Res Treat, 2016, 39(9):516-520.
- [3] TANIGUCHI K, KARIN M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer [J]. Semin Immunol, 2014, 26(1): 54-74.
- [4] REN C, CHENG X, LU B, YANG G. Activation of interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 by human papillomavirus early proteins 6 induces fibroblast senescence to promote cervical tumorigenesis through autocrine and paracrine pathways in tumour microenvironment [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(18): 3889-3899.
- [5] 任春霞, 赵敏, 徐娜, 等. 癌相关成纤维细胞通过IL-6诱导的“上皮-间质”转换促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭 [J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(4): 252-257.
- [6] 孙会贞, 杨恭. Aurora-A促进胰腺癌细胞放射抵抗的机制研究 [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(12): 974-979.
- [7] KRTOLICA A, PARRINELLO S, LOCKETT S, et al. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(21): 12072-12077.
- [8] TCHKONIA T, ZHU Y, VAN DEURSEN J, et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities [J]. J Clin Invest, 2013, 123(3): 966-972.
- [9] SHEN Y, CHEN H, ZHANG J, et al. Increased Notch signaling enhances radioresistance of malignant stromal cells induced by glioma stem/progenitor cells [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142594.
- [10] WANG J, WAKEMAN T P, LATHIA J D, et al. Notch promotes radioresistance of glioma stem cells [J]. Stem Cells, 2010, 28(1): 17-28.
- [11] BAJAJ J, MALIEKAL T T, VIVIEN E, et al. Notch signaling in CD66+ cells drives the progression of human cervical cancers [J]. Cancer Res, 2011, 71(14): 4888-4897.
- [12] LIU S K, BHAM S A, FOKAS E, et al. Delta-like ligand 4-notch blockade and tumor radiation response [J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(23): 1778-1798.
- [13] VERMEZOVIC J, ADAMOWICZ M, SANTARPIA L, et al. Notch is a direct negative regulator of the DNA-damage response [J]. Nat Struct Mol Biol, 2015, 22(5): 417-424.
- [14] HOFFMAN S, MARTIN D, MELENDEZ A, et al. C. elegans CEP-1/p53 and BEC-1 are involved in DNA repair [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88828.

(收稿日期: 2016-09-29 修回日期: 2016-11-02)