

Slit/Robo 信号在肿瘤发生发展中的作用

吴婷 王伟章 耿建国¹ 王丽京*

(广东药学院基础学院基础医学研究所, 广州 510006;

¹中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 Slit/Robo 信号作为神经导向因子在神经系统发育中具有导向轴突生长和排斥神经细胞迁移的重要作用, 该信号还有抑制白细胞的趋化功能和在发育期吸引血管发生的作用。目前 Slit/Robo 的研究主要集中在中枢神经系统发育上, 在肿瘤中的作用尚无定论。本文从 Slit/Robo 信号在肿瘤中的表达情况、在肿瘤新生血管和细胞迁移中的作用及其可能介导的信号通路等方面做一综述, 探讨 Slit/Robo 信号作为肿瘤治疗靶点的潜在意义, 对其深入研究具有重要的理论和临床意义。

关键词 神经导向因子; Slit/Robo 信号; 肿瘤

Slit 家族是由发育期中线神经胶质细胞和中隔组织分泌的, 通过结合神经细胞膜上的 roundabout (Robo) 受体家族发挥作用^[1]。Slit/Robo 信号作为神经导向因子在神经系统中的作用已经被阐述明确, 近年来, Slit/Robo 信号与肿瘤的关系开始受到关注。本文就该信号在肿瘤发生发展中的作用予以综述。

1 Slit/Robo 信号的结构及在细胞迁移中的作用

一般认为, 在神经系统的发育过程中, 有四大类分子共同作用, 从而精准地调控神经细胞的正常运动和神经轴突生长锥的正确生长方向, 这些分子统称为神经导向因子。Slit 及其受体蛋白 Robo, 就是其中的一类。Slit 家族是一类分泌性糖蛋白, 由 Slit1、Slit2 和 Slit3 组成, 分子量约为 200 kDa, 均在神经系统中表达, 后二者还存在于其他细胞中^[2,3], 它由 N 端的信号肽、4 个富含亮氨酸的重复序列(LRRs)以及多个 EGF 样的重复序列组成^[4-6]。有研究表明, Slit 通过富亮氨酸重复序列与 Robo 胞外免疫球蛋白样区结合^[7]。

Slit 受体蛋白 Robo 家族是一类跨膜蛋白, 在哺乳动物中包括 4 个成员: Robo1、Robo2、Robo3 和 Robo4, 其主要表达于神经系统中, 也表达在非神经细胞上, 如血管内皮细胞^[8], 提示 Robo 可能存在神经系统外的其他重要生物学功能。Robo1、Robo2、Robo3 由胞外区、跨膜区域和一个较长的胞内区组成; 胞外部分由 5 个 Ig 样功能区和 3 个纤连蛋白 III 型组件(fibronectin type III module)组成, 胞内区被划分为 4 个更小的区域, 分别命名为: CC0, CC1, CC2, CC3^[9]。Robo4 的结构与其他三个家族成员有很大

的不同, 它的胞外只有 2 个 Ig 样功能区和 3 个纤连蛋白 III 型组件; 胞内也只有 CC0 和 CC2 两个区域^[10]。Robos 胞外的 IgG 结构域被认为是与配体 Slit 结合所必需的^[11,12], 较长的胞内区域则和一些重要的信号分子相互作用, 参与 Slit/Robo 下游的信号转导, 从而完成刺激信号由细胞外部到内部骨架的传递。

早期对 Slit/Robo 信号的研究集中在神经系统中, 目前, Slit/Robo 在神经发育中对神经细胞的迁移作用主要有: (1)作为排斥因子, 阻止合缝神经轴突多次穿过神经管处中线, 并控制神经轴突在神经系统其他区域的正确定位^[1,9,13]; (2)在哺乳类动物的前脑发育中通过抑制神经元细胞的迁移参与嗅球的形成, 并调节神经元细胞从神经节隆起处迁移至新生皮层^[14]; (3)对于脊椎动物感觉轴突的延长和分叉却有着正向的调节作用, 在对于背根神经节感觉轴突分叉机制的研究中, 发现重组表达的 Slit-N 可以在体外实验中促进其轴突的延伸和分支^[15,16]。

在发育和成体的动物中, 许多类型的细胞都会有迁移的过程。由于 *slit2* 和 *slit3* 表达在成熟个体的非神经系统, 而 *robo* 基因也可以表达在非神经细胞上, 如白细胞^[3]、血管内皮细胞^[8,17]和肌细胞^[18], 说明该信号对神经细胞之外的其他细胞迁移也发挥作用。在对果蝇的早期研究表明, Slit 至少在肌肉前体细胞迁移的两个阶段发挥功能, Slit 在早期肌肉前体细胞的迁移中是个排斥因子, 而在晚期又是一个吸引因子^[18]。Slit 还可以抑制白细胞的趋化运动。血管内皮细胞表

收稿日期: 2008-12-10 接受日期: 2009-06-09

国家自然科学基金资助项目(No.30871307)

* 通讯作者。Tel: 020-39352126, E-mail: wanglijing62@yahoo.

com.cn

达 Slit 作用于表达 Robo 的白细胞(包括淋巴细胞, 单核细胞和嗜中性白细胞), 可以抑制炎症时 SDF-1 的促迁移功能, 从而抑制白细胞的趋化功能, 并且这种抑制作用是不依赖 Slit 的浓度梯度^[3]。血管内皮细胞表达 Slit2, 但是同时也表达 Robo1 和 Robo4 (magic roundabout)^[8,17]。王彪等^[8]研究了 Slit 对血管内皮细胞的作用。在体外实验系统中发现 Slit2 以浓度梯度依赖的方式, 促进血液内皮细胞定向迁移和在细胞外基质上促进血管样结构的形成; 在体内抑制 Slit2 或 Robo1 都能够显著抑制肿瘤细胞的生长。这些结果表明 Slit2 具有促血管内皮细胞迁移及促新生血管形成的功能。综上所述, Slit/Robo 信号在神经细胞、肌细胞、白细胞、血管内皮细胞的迁移方面均发挥着重要作用。

2 Slit/Robo 信号在肿瘤中的表达

早期对 Slit/Robo 信号的研究集中在神经系统中, 近年的研究发现 Slit/Robo 信号在一些肿瘤中的表达异常, 提示此信号很可能在肿瘤发生发展过程中也扮演着重要角色。王彪等^[8]研究发现, 在恶性黑色素瘤、直肠黏液腺瘤、侵袭性乳腺癌、鳞状胃癌和肝癌等常见肿瘤中, Slit2 高表达在肿瘤细胞质中, 而 Robo1 则在肿瘤血管内皮细胞上表达。通过对肝癌病人的组织和血清中 Robo1 mRNA 和蛋白质表达水平的检测, Ito 等^[19]也发现 Robo1 在肝癌组织中高表达, 其表达强度与分化程度有一定的相关性, Robo1 因此被认为可以作为肝癌的诊断依据和治疗靶点。Robo1 和 Robo4 基因的表达水平同样在直肠癌中明显上调, 但是其细胞内定位有所不同, Robo1 主要分布在胞浆中, 而 Robo4 则定位在血管内皮细胞上^[20]。上述的结果提示, Slit 和 Robo 家族基因可能是癌基因, 它们在肿瘤中的高表达对肿瘤的发生发展具有促进作用, 因此, 可能具有肿瘤治疗的靶点作用。

然而, 另外一些报道显示, 由于启动子超甲基化和缺失突变等原因, Slit1、Slit2、Slit3、Robo1 和 Robo3 基因水平在直肠癌、肺癌、侵袭性乳腺癌和宫颈癌等常见恶性肿瘤中的表达下调^[21~26]。过表达 Slit2 可以显著抑制肿瘤细胞的生长, 重组的 Slit2 能够抑制肿瘤细胞的侵袭^[27], Slit2 因而被认为是抑癌基因。有研究显示 Robo1 基因敲除小鼠可见肺部支气管异常增生^[28], 并发生淋巴瘤和肺腺癌^[29], 提示 Robo1 也是一种抑癌基因。这些矛盾的研究结果表明 Slit/Robo 信号功能的复杂性, 有待进行深入细致的研究。

3 Slit/Robo 信号甲基化在肿瘤发生发展中的作用

对基因组的研究发现 Slit/Robo 信号甲基化在肿瘤的发生发展中具有重要作用, 研究发现 Slit 在肺癌和乳腺癌^[25]、结肠直肠癌^[24]和神经胶质瘤^[30]中失活或者 Slit 启动子区 CpG 岛的超甲基化; Astuti 等^[26]在神经母细胞瘤、Wilms' 瘤、肾细胞癌中也观察到类似现象; Narayan 等^[21]研究表明在浸润性宫颈癌中 Slit/Robo 信号通路中的基因发生超甲基化。研究认为 Slit2 是一种肿瘤抑制基因, 它位于染色体 4p15.2^[31], 如果 4p15.1-4p15.3 区域失活会发生结肠癌^[32]、浸润性宫颈癌^[33]、头颈部鳞癌^[34]及膀胱癌^[35]。另外有很多研究也发现 Slit2 超甲基化和频繁失活是可以恢复的, 体外研究证明如果给予去甲基化药物使 Slit2 活性恢复后即可抑制肿瘤细胞的生长; 而对 Slit2 超甲基化失活的肿瘤细胞给予外源性的 Slit2 同样也可以抑制肿瘤细胞的生长^[24,25]。王彪等^[8]在多个肿瘤细胞中没有检测到 Slit2 的高表达也可能与 Slit2 基因在部分肿瘤中出现超甲基化而失活有关。

Dallol 等^[23]发现 Robo1 在肺癌、乳腺癌、肾癌和宫颈癌中存在杂合性缺失或启动子区甲基化, 但其甲基化比例很低(肺癌 4%, 乳腺癌和肾癌小于 20%)。有研究也证实 Robo1 在肺和乳腺组织中保留有肿瘤抑制基因(TSG)3p12 基因位点^[36], 所以 Robo1 失活会对人类肺癌及乳腺癌具有重大影响, 可能发挥着抑制肿瘤基因的作用。

人类多数恶性肿瘤中 TSG 启动子区的 CpG 岛甲基化产生的基因沉默是 TSG 失活的主要机制^[37,38]。目前的研究发现导致 TSG 失活的三个途径(杂合缺失、等位基因缺失、CpG 甲基化)均存在于 Slit/Robo 的失活机制中, 所以认为 Slit/Robo 可能是抑癌基因, 其超甲基化可以造成细胞的恶性转化。

4 Slit/Robo 在肿瘤新生血管中的作用

尽管 Slit/Robo 信号在肿瘤中的功能研究报道较少, 但是目前的研究报道已显示 Slit/Robo 信号在肿瘤生长中的重要性, 其中最具有代表性的发现是 Slit/Robo 信号在肿瘤血管形成中的重要作用。王彪等^[8]发现肿瘤细胞能够分泌 Slit2, 它可以结合血管内皮细胞上的 Robo1 受体, 吸引血管内皮细胞向肿瘤内迁移, 从而诱导肿瘤的新生血管形成, 并促使肿瘤快速生长; 通过 Robo1 胞外区的特异性抗体 R5 阻断 Slit2/Robo1 信号, 则可使肿瘤血管密度明显降低和肿瘤体积显著缩

小。王丽京等^[39]研究也发现在口腔癌和地鼠颊囊癌成癌过程中由癌前阶段向癌转化时, Slit2/Robo1参与了血管形成“开关”的激活, 通过R5抗体阻断Slit2/Robo1信号可抑制自发成癌动物模型的肿瘤新生血管形成。这些研究结果表明Slit/Robo信号以“旁分泌”(肿瘤细胞Slit2-血管内皮细胞Robo1)方式促进肿瘤血管形成进而正向调控肿瘤的发生发展。

许多研究也表明Slit2/Robo4信号在血管形成过程中也发挥了重要作用。Robo4受体是内皮细胞特异性基因^[40]。敲除斑马鱼体内的Robo4后导致了肌间血管的发育延迟, 从而表明Robo4对于血管的生成是一个必需的基因^[41]。在老鼠胚胎发育过程中, Robo4可以选择性表达在发育中的血管内皮上^[40]。在成人Robo4可以选择性表达在活化的血管内皮上^[10]。Park等^[40]研究发现在人微血管内皮细胞(HMVEC)和人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)中均有Robo4的表达, 在培养的HUVEC加入Slit2可以抑制HUVEC的迁移, 并且这种作用可以被Slit/Robo信号的阻断剂RoboN所阻断, 表明Slit2/Robo4信号抑制了血管内皮细胞的迁移从而抑制新生血管形成。Seth等^[42]在恶性肿瘤(转移的黑色素瘤, 肾癌, 肺癌, 肝癌)血管内皮细胞中也检测到了Robo4的表达, Slit2能够激活血管内皮细胞上的Robo4, 抑制VEGF和FGF诱导的细胞迁移, 并且这种作用部分是由Ras-Raf-Mek-Erk信号途径介导的。然而, Suchting等^[43]用可溶性Robo4-Fc处理内皮细胞在体内和体外均抑制了新生血管形成, 但与Robo4结合的并不是Slit2, 这表明Robo4具有能够促进血管形成的作用。

综上所述, 这些相反的结果说明Slit/Robo信号在血管形成中的作用需要进一步研究, 它们的配体与受体结合时信号转导的分子机制, 在血管的生成和发展过程中是起诱导的功能还是起排斥的功能, 这些问题将有待研究与澄清。

5 Slit/Robo在肿瘤细胞迁移中的作用

具有较强的迁移活性是肿瘤细胞的生物学特性之一。Prasad等^[44]在几种乳腺癌细胞系中发现有Robo1、Robo2的表达, 并且Slit2可抑制CXCL12/CXCR4诱导的乳腺癌细胞趋化、侵袭、粘附作用以及MMP-2和MMP-9的分泌, 表明Slit/Robo信号能够抑制乳腺癌细胞迁移。Donninger等^[45]用基因芯片和qRT-PCR对浆液性的卵巢癌基因组表达进行研究, 发现Slit2与肿瘤细胞的迁移能力呈负相关, 在卵

巢癌中表达下调。用RT-PCR分析表明Slit2和Robo1可以在脑肿瘤的细胞系和组织中表达, Slit2可以抑制成神经管细胞瘤细胞侵袭, 但是不影响侵袭方向或细胞增殖, 而且Robo1胞外区阻断剂R5可以抵消Slit2的抑制作用^[27]。以上研究表明Slit/Robo信号能够抑制肿瘤细胞的迁移。

有趣的是一些学者报道了相反的研究结果。Mertsch等^[46]用qRT-PCR和免疫组化表明Slit2在星形细胞瘤和成胶质细胞瘤细胞系中可以低水平表达。然而, Robo1在星形细胞瘤和成胶质细胞瘤细胞系中可以过表达, Slit2/Robo1信号促进了神经胶质瘤细胞的迁移。Schmid等^[47]研究则发现乳腺癌细胞系和病人的乳腺癌组织中表达Slit2和Robo1, Slit2可以抑制CXCL12诱导的乳腺癌细胞的迁移, 但对表达Robo1的乳腺癌细胞具有诱导细胞迁移的作用。还发现Slit/Robo信号可以通过增强MMP-9和VEGF的活性使得肿瘤细胞利于通过血脑屏障, 从而促进乳腺癌的脑转移, 表明Slit/Robo信号能够促进乳腺癌细胞迁移。

Slit/Robo信号究竟在肿瘤中是促进还是抑制细胞迁移目前尚未定论, 但这些不一致的研究结果均表明Slit/Robo信号与肿瘤细胞迁移关系密切, 其确定作用和作用机制尚有待于进一步研究。

6 Slit/Robo在肿瘤信号转导中的作用

虽然Slit/Robo信号在肿瘤血管形成中的重要作用提示其在肿瘤生长中很可能也扮演着重要的角色, 但是目前对其介导的信号转导通路却知之甚少。在果蝇系统中研究结果表明: Abelson (Abl)激酶和Enabled (Ena)蛋白在Slit2/Robo1介导的神经元轴突的排斥中有重要作用。Ena是Slit2/Robo1介导的排斥作用所必须的信号转导分子, 但Abl则是一个负调控因子^[48]。利用酵母双杂交技术, Wong等^[49]发现一类新的GAP (GTPase-activating proteins)参与Slit2/Robo1下游的信号传递, 称之为srGAPs (Slit-Robo GAPs)。刺激因子Slit2通过受体Robo把信号传递到srGAP1, 接收了信号的srGAP1结合并抑制Cdc42和Rac1的活性, 导致细胞内骨架蛋白的重构, 进而使细胞的运动受到排斥。在哺乳动物的中枢神经系统, Slit2/Robo1就是通过srGAP来实现对SVZa神经元的排斥功能。然而, 在血管内皮细胞中, 过量表达Robo1并不是抑制Cdc42和Rac1的活性, 而是活化这两个激酶; 此外, 王彪等^[8]也证实了Slit2/Robo1在诱导血管内皮细胞迁移时是活化并依赖于PI3激酶。由于活

的 Cdc42 在趋化因子诱导细胞运动的过程中具有正向的调控作用, 所以推测在血管内皮细胞中 Slit/Robo 的信号可以通过活化 Cdc42 来促进细胞的迁移。然而 Slit/Robo 在肿瘤信号转导中的分子作用尚待于深入的研究。

7 小结与展望

肿瘤的信号转导异常与肿瘤的发生发展密切相关, 它也是新型抗肿瘤药物研发的理想分子靶点。目前 Slit/Robo 信号在肿瘤中的作用并没有完全确定, 在肿瘤发生发展中的作用存在相互矛盾的结果。因此, 弄清楚 Slit/Robo 信号介导的信号通路对于以此信号为靶点治疗肿瘤提供重要的理论依据, 不仅将成为肿瘤辅助诊断和治疗研究的另一个焦点, 也将为肿瘤的药物治疗提供一个新的作用靶点。

参考文献(References)

- [1] Li HS, Chen JH, Wu W, *et al.* Vertebrate slit, a secreted ligand for the transmembrane protein roundabout, is a repellent for olfactory bulb axons, *Cell*, 1999, 96(6): 807-818
- [2] Rothberg JM, Jacobs JR, Goodman CS, *et al.* slit: an extracellular protein necessary for development of midline glia and commissural axon pathways contains both EGF and LRR domains, *Genes Dev*, 1990, 4(12A): 2169-2187
- [3] Wu JY, Feng L, Park HT, *et al.* The neuronal repellent Slit inhibits leukocyte chemotaxis induced by chemotactic factors, *Nature*, 2001, 410(6831): 948-952
- [4] Holmes G.P, Negus K, Burrige L, *et al.* Distinct but overlapping expression patterns of two vertebrate slit homologs implies functional roles in CNS development and organogenesis, *Mech Dev*, 1998, 79(1-2): 57-72
- [5] Piper M, Georgas K, Yamada T, *et al.* Expression of the vertebrate Slit gene family and their putative receptors, the Robo genes, in the developing murine kidney, *Mech Dev*, 2000, 94(1-2): 213-217
- [6] Marillat V, Cases O, Nguyen-Ba-Charvet KT, *et al.* Spatiotemporal expression patterns of slit and robo genes in the rat brain, *J Comp Neurol*, 2002, 442(2): 130-155
- [7] Morlot C, Thielens NM, Ravelli RB, *et al.* Structural insights into the Slit-Robo complex, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(38): 14923-14928
- [8] Wang B, Xiao Y, Ding BB, *et al.* Induction of tumor angiogenesis by Slit-Robo signaling and inhibition of cancer growth by blocking Robo activity, *Cancer Cell*, 2003, 4(1): 19-29
- [9] Kidd T, Russell C, Goodman CS, *et al.* Dosage-sensitive and complementary functions of roundabout and commissureless control axon crossing of the CNS midline, *Neuron*, 1998, 20(1): 25-33
- [10] Huminiecki L, Gorn M, Suchting S, *et al.* Magic roundabout is a new member of the roundabout receptor family that is endothelial specific and expressed at sites of active angiogenesis, *Genomics*, 2002, 79(4): 547-552
- [11] Liu Z, Patel K, Schmidt H, *et al.* Extracellular Ig domains 1 and 2 of Robo are important for ligand (Slit) binding, *Mol Cell Neurosci*, 2004, 26(2): 232-240
- [12] Howitt JA, Clout NJ, Hohenester E, *et al.* Binding site for Robo receptors revealed by dissection of the leucine-rich repeat region of Slit, *EMBO J*, 2004, 23(22): 4406-4412
- [13] Bagri A, Marin O, Plump AS, *et al.* Slit proteins prevent midline crossing and determine the dorsoventral position of major axonal pathways in the mammalian forebrain, *Neuron*, 2002, 33(2): 233-248
- [14] Luskin MB. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone, *Neuron*, 1993, 11(1): 173-189
- [15] Wang KH, Brose K, Arnott D, *et al.* Biochemical purification of a mammalian slit protein as a positive regulator of sensory axon elongation and branching, *Cell*, 1999, 96(6): 771-784
- [16] Zhu Y, Li H, Zhou L, *et al.* Cellular and molecular guidance of GABAergic neuronal migration from an extracortical origin to the neocortex, *Neuron*, 1999, 23(3): 473-485
- [17] Kaur S, Castellone MD, Bedell VM, *et al.* Robo4 signaling in endothelial cells implies attraction guidance mechanisms, *J Biol Chem*, 2006, 281(16): 11347-11356
- [18] Kramer SG., Kidd T, Simpson JH, *et al.* Switching repulsion to attraction: changing responses to slit during transition in mesoderm migration, *Science*, 2001, 292(5517): 737-740
- [19] Ito H, Funahashi S, Yamauchi N, *et al.* Identification of ROBO1 as a novel hepatocellular carcinoma antigen and a potential therapeutic and diagnostic target, *Clin Cancer Res*, 2006, 12(11 Pt 1): 3257-3264
- [20] Grone J, Doebler O, Loddenkemper C, *et al.* Robo1/Robo4: differential expression of angiogenic markers in colorectal cancer, *Oncol Rep*, 2006, 15(6): 1437-1443
- [21] Narayan G., Goparaju C, Arias-Pulido H, *et al.* Promoter hypermethylation-mediated inactivation of multiple Slit-Robo pathway genes in cervical cancer progression, *Mol Cancer*, 2006, 5: 16
- [22] Singh RK, Indra D, Mitra S, *et al.* Deletions in chromosome 4 differentially associated with the development of cervical cancer: evidence of slit2 as a candidate tumor suppressor gene, *Hum Genet*, 2007, 122(1): 71-81
- [23] Dallol A, Forgacs E, Martinez A, *et al.* Tumour specific promoter region methylation of the human homologue of the *Drosophila Roundabout* gene *DUTT1 (ROBO1)* in human cancers, *Oncogene*, 2002, 21(19): 3020-3028
- [24] Dallol A, Morton D, Maher ER, *et al.* SLIT2 axon guidance molecule is frequently inactivated in colorectal cancer and suppresses growth of colorectal carcinoma cells, *Cancer Res*, 2003, 63(5): 1054-1058
- [25] Dallol A, Da Silva NF, Viacava P, *et al.* SLIT2, a human homologue of the *Drosophila Slit2* gene, has tumor suppressor activity and is frequently inactivated in lung and breast cancers, *Cancer Res*, 2002, 62(20): 5874-5880
- [26] Astuti D, Da Silva NF, Dallol A, *et al.* SLIT2 promoter methylation analysis in neuroblastoma, Wilms' tumour and renal cell carcinoma, *Br J Cancer*, 2004, 90(2): 515-521
- [27] Werbowetski-Ogilvie TE, Seyed Sadr M, Jabado N, *et al.* Inhibition of medulloblastoma cell invasion by Slit, *Oncogene*, 2006, 25(37): 5103-5112
- [28] Xian J, Clark KJ, Fordham R, *et al.* Inadequate lung development and bronchial hyperplasia in mice with a targeted deletion in the *Dutt1/Robo1* gene, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(26): 15062-15066
- [29] Xian J, Aitchison A, Bobrow L, *et al.* Targeted disruption of the 3p12 gene, *Dutt1/Robo1*, predisposes mice to lung

- adenocarcinomas and lymphomas with methylation of the gene promoter, *Cancer Res*, 2004, 64(18): 6432-6437
- [30] Dallol A, Krex D, Hesson L, *et al.* Frequent epigenetic inactivation of the SLIT2 gene in gliomas, *Oncogene*, 2003, 22(29): 4611-4616
- [31] Georgas K, Burridge L, Smith K, *et al.* Assignment of the human slit homologue SLIT2 to human chromosome band 4p15.2, *Cytogenet Cell Genet*, 1999, 86(3-4): 246-247
- [32] Shivapurkar N, Maitra A, Milchgrub S, *et al.* Deletions of chromosome 4 occur early during the pathogenesis of colorectal carcinoma, *Hum Pathol*, 2001, 32(2): 169-177
- [33] Sherwood JB, Shivapurkar N, Lin WM, *et al.* Chromosome 4 deletions are frequent in invasive cervical cancer and differ between histologic variants, *Gynecol Oncol*, 2000, 79(1): 90-96
- [34] Pershouse MA, El-Naggar AK, Hurr K, *et al.* Deletion mapping of chromosome 4 in head and neck squamous cell carcinoma, *Oncogene*, 1997, 14(3): 369-373
- [35] Polascik TJ, Cairns P, Chang WY, *et al.* Distinct regions of allelic loss on chromosome 4 in human primary bladder carcinoma, *Cancer Res*, 1995, 55(22): 5396-5399
- [36] Huebner K. Tumor suppressors on 3p: a neoclassic quartet, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(26): 14763-14765
- [37] Costello JF, Plass C, Methylation matters, *J Med Genet*, 2001, 38(5): 285-303
- [38] Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer, *Nat Rev Genet*, 2002, 3(6): 415-428
- [39] Wang LJ, Zhao Y, Han B, *et al.* Targeting Slit-Roundabout signaling inhibits tumor angiogenesis in chemical-induced squamous cell carcinogenesis, *Cancer Sci*, 2008, 99(3): 510-517
- [40] Park KW, Morrison CM, Sorensen LK, *et al.* Robo4 is a vascular-specific receptor that inhibits endothelial migration, *Dev Biol*, 2003, 261(1): 251-267
- [41] Bedell VM, Yeo SY, Park KW, *et al.* roundabout4 is essential for angiogenesis *in vivo*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(18): 6373-6378
- [42] Seth P, Lin Y, Hanai J, *et al.* Magic roundabout, a tumor endothelial marker: expression and signaling, *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 332(2): 533-541
- [43] Suchting S, Heal P, Tahtis K, *et al.* Soluble Robo4 receptor inhibits *in vivo* angiogenesis and endothelial cell migration, *FASEB J*, 2005, 19(1): 121-123
- [44] Prasad A, Fernandis AZ, Rao Y, *et al.* Slit protein-mediated inhibition of CXCR4-induced chemotactic and chemoinvasive signaling pathways in breast cancer cells, *J Biol Chem*, 2004, 279(10): 9115-9124
- [45] Donniger H, Bonome T, Radonovich M, *et al.* Whole genome expression profiling of advance stage papillary serous ovarian cancer reveals activated pathways, *Oncogene*, 2004, 23(49): 8065-8077
- [46] Mertsch S, Schmitz N, Jeibmann A, *et al.* Slit2 involvement in glioma cell migration is mediated by Robo1 receptor, *J Neurooncol*, 2008, 87(1): 1-7
- [47] Schmid BC, Rezniczek GA, Fabjani G, *et al.* The neuronal guidance cue Slit2 induces targeted migration and may play a role in brain metastasis of breast cancer cells, *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 106(3): 333-342
- [48] Bashaw GJ, Kidd T, Murray D, *et al.* Repulsive axon guidance: Abelson and Enabled play opposing roles downstream of the roundabout receptor, *Cell*, 2000, 101(7): 703-715
- [49] Wong K, Ren XR, Huang YZ, *et al.* Signal transduction in neuronal migration: roles of GTPase activating proteins and the small GTPase Cdc42 in the Slit-Robo pathway, *Cell*, 2001, 107(2): 209-221

The Role of Slit/Robo Signal in Tumor Development

Ting Wu, Wei-Zhang Wang, Jian-Guo Geng¹, Li-Jing Wang*

(Institute of Basic Medical Sciences, School of Basic Courses, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;

¹Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Slit/Robo signal as neuronal guidance factor plays important roles in guiding axon growth and rejecting neuronal migration during the development of the nervous system. Furthermore, this signal also functions as a suppressor of leukocyte chemotaxis and an attractor of angiogenesis in development phase. Currently, most investigations focused on Slit/Robo signal in the central nervous system development. However, the role of this signal in carcinogenesis remained unknown. We review here the evidence for a role for Slit/Robo signal in cancer and focus on its role in tumor angiogenesis, cell migration and discuss the signaling pathways downstream of it, giving a new insight in the significance of Slit/Robo signal as a potential therapeutic target for cancer therapy.

Key words neuronal guidance factor; Slit/Robo signal; tumor

Received: December 10, 2008 Accepted: June 9, 2009

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30871307)

*Corresponding author. Tel: 86-20-39352126, E-mail: wanglijing62@yahoo.com.cn