

PI3K/AKT 信号通路在肿瘤耐药中的研究进展

巫亚龙

(湖南交通工程学院护理学院 湖南衡阳 421001)

【摘要】磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸蛋白激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase, PI3K/AKT) 是细胞内重要的信号通路之一, 该通路通过接受胞外配体刺激而被激活, 活化后与下游相应效应分子偶联, 调控细胞周期, 且对相应肿瘤细胞耐药起着关键作用。研究表明 PI3K/AKT 信号通路及其下游分子的持续激活可导致肿瘤细胞对化疗药物的抵抗。因此, 随着肿瘤细胞的化疗抵抗现象越来越普遍, 因此需要增加对该通路的深入研究, 进一步找到有关于肿瘤的药物治疗的新靶点, 开发新药。据此, 本文就 PI3K/AKT 通路的功能以及在肿瘤细胞耐药中的作用逐一讲述。

【关键词】PI3K/AKT 通路; 肿瘤; 耐药

1、PI3K/AKT 信号通路的活化与抑制

PI3K/AKT 信号通路主要是通过与相应生长因子、有丝蛋白分裂原等配体与其相应的受体相互作用而被激活。酪氨酸蛋白激酶偶联受体和 G 蛋白偶联受体通过激活相应肿瘤细胞配体, 活化受体结合亚单位 P85, 进一步被招募至临近细胞膜。促进亚单位 P110 和 P85 的结合作用, 催化第二信使 PIP3 的生成生成增多。活化后的 PIP3 将包含 PH 结构域的下游分子 AKT 由胞质向胞膜转位, 募集胞膜上 AKT 含量。同时被活化的磷脂酰肌醇依赖的蛋白激酶和 PIP3 对其下游 AKT 分子的活化位点进行催化, PDK-1 磷酸化 AKT 的 Thr308 结合位点, PDK-1 或 PDK-1 与 PDK-2 同步活化其底物结合部位磷酸化位点 Ser473。活化后的 AKT 进入胞浆或细胞核与相应下游信号分子作用, 如 NF- κ B、m-TOR、血红素加氧酶-1、叉头转录因子 FOXO 等, 发挥对相应肿瘤细胞的耐药、增殖、凋亡和血管新生的作用。

PI3K/AKT 信号通路同时也受诸如 PTEN、MTMI (motubularin myopathy)、PHLPP (PH domain leucine rich repeat protein phosphatase) 及 SHIP1/2 (SH2-containing inositol 5-phosphatase) 等负反馈因子的调控。PTEN 又称 MMAC1 (mutated in multiple advanced cancer 1) 和 TEP1 (TFG-regulated and epithelial cell-enriched phosphatase) 位于染色体 10q23.3。其所编码的蛋白质由 403 个氨基酸拼接而成, 经活化后具有相应磷酸酯酶的活性, 对 PI3K/AKT 具有拮抗性作用^[1]。有研究表明, 当 G129E 发生突变后, 能显著降低 PTEN 脂质磷酸酶的活性, 但是对其磷酸化蛋白结合位点的能力无影响, 从而丧失 PTEN 对相关肿瘤细胞的抑制功能^[2]。不仅如此, PTEN 的功能丧失还可通过其基因突变, 转录成魔和编码蛋白质功能不稳定而介导。磷酸化的 PTEN 介导级联反应的发生, 进一步通过对其下游底物 PIP3 去磷酸化而介导其活化, 最终促进 4、5-二磷酸磷脂酰肌醇含量升高, 由此可见 PTEN 对 PI3K 的活化起着负性调节作用, 有着肿瘤抑制剂的功能^[3]。在多种肿瘤细胞中 PTEN 常突变或缺失, 因而导致肿瘤细胞中 PI3K 信号通路被持续激活。

2、PI3K/AKT 通路 与 肿瘤 耐药 的 关系

肿瘤耐药的发生是导致肿瘤化疗失败、肿瘤复发的重要原因, 也是肿瘤药理学领域难以攻克的难点之一, 近年来已引起国内外学者的关注。

由上述可知, 相应因子可激活 PI3K, 而活化其底物 AKT。进一步对下游信号分子相互作用, 诱导分子之间的相互作用。由此, 在肿瘤细胞中激活 PI3K/AKT 信号通路, 可促进肿瘤生长、血管新生等, 参与细胞多药耐药, 调控细胞代谢等。临床研究显示, 在所中实体瘤中, 如乳腺癌、结直肠癌、宫颈癌等均可探及 PI3K/AKT 信号通路被持续性异常激活。在细胞恶性生物学功能的维持上起到至关重要的作用。

2.1 乳腺癌

在成年女性中吗, 乳腺癌的发病率逐年走高, 已然成为当代女

性最常见的恶性肿瘤。而据研究报道在乳腺癌细胞耐药中, PI3K/AKT 通路活化起着关键作用。学着 Clark 等^[4]发现乳腺癌患者长期使用化疗药物他莫昔芬和曲妥珠单抗可增加活化的 PI3K 水平, 进而升高 AKT 含量。从而使细胞对药物产生抵抗。若 PI3K/AKT 信号通路激活, 可增加 P27 降解, 解除了对 P27-细胞周期依赖性激酶 2 复合物对细胞周期依赖性激酶 2 的活性。同时 PI3K/AKT 信号通路还可通过 PTEN 失活或激活胰岛素生长因子 1 受体来增加乳腺癌细胞对曲妥珠单抗的耐药性^[5]。另有研究发现^[6], 在乳腺癌细胞 BT47 中发现一亚株细胞系 BT-HerR, 其可对曲妥珠单抗发生耐药, 究其原因是因为 PI3K 被活化, 进一步磷酸化 AKT。相反若使用 PI3K 特异性抑制剂 LY294002, 该亚株的 AKT 含量显著降低。从而升高曲妥珠单抗的治疗水平。抑制 PI3K/AKT 信号通路可以抑制乳腺癌细胞克隆的形成, 下调细胞周期相关信号分子, 降低乳腺癌细胞对化疗药物的抵抗力。

2.2 卵巢癌

卵巢癌是当代女性致死率最高的恶性肿瘤。现有研究表明, PI3K/AKT 信号通路可介导卵巢癌细胞发挥对顺铂的耐药性。Sutherland 等^[6]证实 YB-1 是 AKT 的新底物, 通过干扰其特异的结合位点, 以此发挥对肿瘤细胞生长的抑制作用。由此, 耐药性卵巢癌细胞株的产生是通过介导 PI3K/AKT/YB-1 信号通路的活化来调控细胞周期进程。Yahata 等^[7]通过用 Western blot 分析细胞核与细胞质提取物发现与敏感细胞相比, 顺铂抵抗性细胞核内 YB-1 表达明显, 提示顺铂核内高表达与卵巢癌获得顺铂耐药有关。研究发现^[8], 在化疗药物对卵巢癌细胞核 DNA 造成损伤时, YB-1 通过招募, 进一步与 MDR1 上游反向 CCAAT 序列结合, 活化 MDR1, 升高细胞中 P-gp, 通过泵作用发挥耐药性。据此推断, 通过逆转 PI3K/AKT/YB-1 信号通路可发挥卵巢癌靶向性治疗提供帮助。

2.3 白血病

白血病是一类起源于造血干细胞恶性克隆性疾病, 尤以青少年常见。Tazzari 等^[9]研究发现, PI3K/AKT 信号通路被激活可介导白血病细胞的多药耐药, 进一步上调细胞中 MRP1 的含量有关。在 III 型酪氨酸激酶受体家族成员中, FLT-3 是与耐药相关的重要一员。而其配体 FLT3-L 是与早期造血相关的重要生长因子, 发挥着免疫调节和抗肿瘤作用。Kim 等^[10]研究证明, 活化的 FLT-3 可以诱发 PI3K/AKT 在内的多种信号途径。FLT-3 活化的 PI3K/AKT 信号途径可以抑制 Foxo3a 的转录, 调控细胞周期, 同时增强了白血病细胞的耐药水平。当使用 LY294002 处理后, 降低了 PI3K/AKT 对 Foxo3a 的转录抑制作用, 使细胞药敏性升高。临床在治疗白血病中, 使用如 FLT3、Notch1 等使 PI3K/AKT 通路过度激活, 通过对下游相应靶位的调节, 增强了耐药性, 影响疗效。而若使用 PI3K/AKT 信号通路抑制剂, 如姜黄素、wortmannin、LY294002 等, 可抑制该信号通路被过度激活, 降低白血病细胞对化疗药物的耐药

(下转第 57 页)

(上接第 34 页)

性, 升高凋亡水平, 提高化疗药物作用疗效。

2.4 其他

除了上文提及的乳腺癌、卵巢癌、白血病、前列腺癌外, 还有研究显示 PI3K/AKT 信号通路的活化也参与胃癌、肺癌、鼻咽癌及胰腺癌等多种实体瘤细胞耐药性。

3、结语

PI3K/AKT 信号转导通路的激活可进一步导致细胞生长、增殖和凋亡抑制, 同时增加细胞的耐药性。阐明该信号传导通路的具体机制、如何抑制细胞凋亡和促进细胞耐药对肿瘤的治疗具有至关重要的意义。同时 PI3K/AKT 信号通路的持续性活化, 参与了肿瘤细胞对化疗药物的抵抗性。近来多有以 PI3K/AKT 信号通路为靶点的抗肿瘤药物的研究和开发。从理论上讲, 通过阻断 PI3K/AKT 通路或通过阻断其上下游均可降低由该通路异常激活水平, 以此减少因此而导致的耐药现象。因此, 深入研究 PI3K/AKT 信号通路的下游对寻找和开发以该信号转导通路为靶点的肿瘤治疗和预防有非常重要的意义。

参考文献

[1] Ali IU, Schriml LM and Dean M: Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *J Natl Cancer Inst*,1999,91(22):1922-1932.

[2] Myers MP, Pass I, Batty IH, Van der Kaay J, Stolarov JP, Hemmings BA, Wigler MH, Downes CP and Tonks NK: The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc Natl Acad Sci USA*,1998,95(23):13513-13518.

[3] Vazquez F and Devreotes P: Regulation of PTEN function as a PIP3 gatekeeper through membrane interaction. *Cell Cycle*,

2006,5(14):1523-1527.

[4] Nageta Y, Lan K H, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, Klos KS, Li P, Monia BP, Nquyen NT, Hortobaqyi GN, Hung MC, Yu D: PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell*,2004,6(2):117-127.

[5] Nahta R, Takahashi T, Ueno NT, Hung MC, Esteva FJ: P27(kip1) down-regulation is associated with trastuzumab resistance in breast cancer cells. *Cancer Res*,2004,64(11): 3981-3986.

[6] Sutherland BW, Kucab J, Wu J, Lee C, Cheang MC, Yorlida E, Turbin D, Dedhar S, Nelson C, Pollak M, Leighton Grimes H, Miller K, Badve S, Huntsman D, Blake-Gilks C, Chen M, Pallen CJ, Dunn SE: AKT phosphorylates the Y-box binding protein 1 at Ser102 located in the cold shock domain and affects the anchorage independent growth of breast cancer cells. *Oncogene*,2005,24(26):4281-4292.

[7] Yahata H, Kobayashi H, Kamura T, Amada S, Hirakawa T, Kohoo K, Kuwano M, Nakano H: Increased nuclear localization of transcription factor YB-1 in acquired cisplatin-resistant ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2002, 128 (11):621-626.

[8] Tazzari PL, Cappellini A, Ricci F, Evangelisti C, Papa V, Grafone T, Martinelli G, Conte R, Cocco L, McCubrey JA, Martelli AM: Multidrug resistance-associated protein 1 expression is under the control of the phosphoinositide 3 kinase/AKT signal transduction network in human acute myelogenous leukemia blasts. *Leukemia*,2007, 21(3):427-438.

[9] Kim KT, Levis M, Small D: Constitutively activated FLT3 phosphorylates BAD partially through pim-1. *Br J Haematol*, 2006, 134(5):500-509.