

mTOR 信号通路与胃癌的研究进展

杜义安, 俞鹏飞

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)及其信号通路调控蛋白质的合成,细胞生长、迁移、凋亡以及血管形成等,该信号通路在胃癌中常被高度激活,并与胃癌的复发、转移等临床病理特性密切相关。雷帕霉素及其衍生物通过阻断 mTOR 通路的信号传递,抑制胃癌细胞生长,促进肿瘤坏死,并与其他化疗药物产生协同作用,有望为胃癌预防和治疗提供有效的方法。

关键词:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;信号通路;胃癌

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2014)09-0761-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.09.A012

Progression of mTOR and Its Signaling Pathway in Gastric Cancer

DU Yi-an, YU Peng-fei

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Mammalian target of rapamycin (mTOR) and its signaling pathway regulate the protein synthesis, cellular growth, metabolism, apoptosis and angiogenesis. In gastric cancer, it was usually activated and intimately related to the clinical and pathological characteristics. Blocking the mTOR signaling pathway by rapamycin and its derivatives can lead to the inhibition of gastric cancer cells and promotion of tumor necrosis. Moreover, significant synergism was also observed in the combination of rapamycin with other chemotherapeutics. As a result, blocking the mTOR signaling pathway by rapamycin and its derivatives is expected to provide effective methods for the prevention and treatment of gastric cancer.

Key words: mTOR; signaling pathway; stomach cancer

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤,其发病率和死亡率均居全球恶性肿瘤的前列^[1]。胃癌的治疗以手术为主,辅以化、放疗等,多数胃癌就诊时已属进展期,治疗效果差,总体生存率低^[2]。近几年来,随着分子生物学的不断发展,信号通路和靶向治疗已逐渐成为胃癌研究的热点,并有望为胃癌的治疗提供更为有效的手段^[3]。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),又称 mTOR 磷酸化酶,与其上游的磷脂肌醇-3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B(Akt)构成了 PI3K/Akt/mTOR 信号通路。

该通路在胃癌中被高度激活,调控细胞增殖、凋亡、转录、翻译、代谢等在胃癌发生发展中极其重要的细胞生物学过程^[4]。因此,抑制该信号通路有望成为胃癌预防和胃癌靶向治疗的有效方法。

1 mTOR 及其信号通路

人 mTOR 基因位于 1p36.2,编码的蛋白质由 2549 个氨基酸组成,分子量 289kd,属于磷脂酰肌醇激酶相关蛋白激酶家族成员。mTOR 控制蛋白质合成,细胞的生长和代谢,以及血管生成等^[5]。在细胞质中,mTOR 以 mTORC1 和 mTORC2 两种多蛋白复合体形式存在。mTORC1 包括 mTOR、rapTOR、mLST8

收稿日期:2014-03-30;修回日期:2014-06-22

通讯作者:杜义安, E-mail: duyajim@126.com

(GβL) 和 PRAS40, 属雷帕霉素敏感的复合体。mTORC2 包括 mTOR、RICTOR、mLST8 (GβL)、SIN1 及 PROTOR/PRR5, 属雷帕霉素不敏感的复合体^[6]。

mTOR 处于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的下游。一方面, mTOR 接受来自上游的信息, 如胰岛素样生长激素-1 (IGF-1) 及其同源受体 IFGR-1, 血管内皮生长因子受体 (VEGFRs) 及其配体等。活化的 PI3K/Akt 可进一步磷酸化结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 复合物 1 和 2, 使其解聚, 丧失对 mTOR 刺激大脑丰富 Ras 同源系 (ras-homologue-enriched in brain, Rheb) 的抑制作用, 从而导致 mTOR 激活^[7]。该复合物作为异二聚体负性调节 mTOR 信号转导通路。另一方面, mTOR 也将信息进一步传递给下游, mTOR 激活后可磷酸化它的两个下游分子, 即翻译抑制分子 eIF-4E 结合蛋白 1 (4E-BP1) 和核糖体蛋白 p70S6K。4E-BP1 磷酸化后失活因而降低与 eIF-4E 的结合能力使 eIF-4E 与之分离, 并与其他翻译起始因子结合, 启动蛋白质的翻译。而 p70S6K 磷酸化后激活其功能, 同样促进蛋白质的合成^[8]。而在肿瘤细胞中, 一系列与细胞生长和分化相关蛋白的表达增加, 导致肿瘤细胞增生及分化不良。

在 PI3K/AKT/mTOR 途径中, 与细胞骨架蛋白同源的 10 号异常染色体缺失的磷酸酶基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 是该通路的负调节剂。PTEN 能够使 PI-3, 4, 5-P3 去磷酸化, 从而抑制 Akt 的活化, 抑制 cyclin E-CDK2 复合物的形成, 使细胞阻滞在 G₁ 期。抑癌基因 PTEN 突变或缺失的细胞由于不能使 PI-3, 4, 5-P3 去磷酸化, 从而导致 Akt 活化, 增加 mTOR 信号活性, 引起细胞发生癌变^[9]。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 11 (serine/threonine kinase 11, STK11, 又称 LKB1) 是 mTOR 的另一负调节剂, 其通过活化 5'AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 来影响 mTOR 活性, 从而进一步抑制 S6K 和 4EBP1 磷酸化。另外, 当细胞处于能量短缺状态时, LKB1 对维持 mTOR 通路的抑制状态也很重要^[10]。

2 mTOR 信号通路与胃癌的关系

mTOR 及其信号通路在胃癌的发生、发展中呈过度表达, 提示 mTOR 信号通路的激活在胃癌的发

生中起到一定作用, 并与胃癌的预后密切相关。

2.1 mTOR 与胃癌的关系

文献报道, mTOR 在胃癌组织中的表达率约为 36.5%~62.1%^[11,12], 与部分临床病理特征密切相关。An 等^[12]研究显示, 磷酸化 mTOR (p-mTOR) 在胃癌淋巴结转移阳性患者的肿瘤组织中表达率明显高于淋巴结阴性的患者, 提示 mTOR 的激活在胃癌的淋巴结转移中起到一定作用, 预示肿瘤具有高度淋巴结转移潜能。Lang 等^[11]实验研究也发现, p-mTOR 在胃癌中的表达与淋巴管浸润密切相关。进一步研究发现, 不同 TNM 分期的胃癌组织中 p-mTOR 的表达有明显的差异, III~IV 期胃癌组织中的 p-mTOR 蛋白阳性表达明显高于在 I~II 期中的表达^[13]。

生存分析表明 mTOR 是胃癌患者一个独立的预后因素, mTOR 阳性患者较 mTOR 阴性患者的无疾病生存及总生存时间短, 预后更差。An 等^[12]报道, p-mTOR 在胃癌组织中的表达与转移淋巴结中的表达呈高度一致性, 而转移淋巴结中 p-mTOR 阳性表达的患者其 5 年无病生存率明显低于 p-mTOR 阴性表达的患者。徐等^[13]检测 181 例胃癌标本中 p-mTOR 蛋白的表达, 发现 p-mTOR 阳性表达患者总生存率和无病生存率均较 p-mTOR 阴性表达者差。此外, Murayama 等^[8]研究发现, p-mTOR 在胃癌组织细胞质与细胞核表达差异与预后有关, p-mTOR 在细胞质表达者与浸润深度深、肿瘤分期晚等相关, 预后较差, 细胞核表达阳性者则预后较好。

2.2 PI3K/Akt 及 PTEN 与胃癌的关系

PI3K/Akt 通路的改变也与胃癌的发生发展密切相关^[14]。研究表明, 胃癌组织中 PI3K 和 Akt 蛋白的阳性表达率较正常胃黏膜组织明显增高, 且与淋巴结转移显著相关, 提示 PI3K/Akt 蛋白的表达与胃癌细胞的转化过程以及肿瘤细胞的侵袭转移有关^[15]。PTEN 蛋白作为 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的负调节剂, 其在胃癌中的表达明显低于正常胃黏膜, 且与胃癌浸润深度和淋巴结转移呈负相关, 提示抑癌基因 PTEN 与胃癌密切相关, 其失活可以导致和促进胃癌的发生和发展^[16,17]。

3 mTOR 信号通路在胃癌治疗中的作用

mTOR 信号在胃癌的发展、转移过程中起到了

重要作用,因此,通过阻断该通路的信号传递,有望为胃癌预防和靶向治疗提供有效的方法。

3.1 mTOR 信号通路阻断剂

雷帕霉素 (rapamycin) 是最早被发现的 mTOR 抑制剂,具有抗菌、免疫抑制和抗肿瘤作用。它进入细胞后能和胞内受体 FK506 结合蛋白 12 (12-kDa immunophilin FK506-binding protein,FKBP12)形成复合物,该复合物可与 mTOR 的 FRB(FKBP12-rapamycin binding)结构域结合,能特异性抑制 mTOR 活性^[18],雷帕霉素的衍生物 CCI-779、依维莫司 (everolimus, RAD001)及 AP23573 等也有类似的作用^[19,20]。

3.2 mTOR 信号通路阻断剂在胃癌治疗中的作用

孙等^[21]研究证实 mTOR 信号通路在胃癌细胞中发生改变,雷帕霉素干预后可使胃癌细胞生长抑制,并随着时间增加抑制效应更显著。Lang 等^[11]也发现,在胃癌的动物实验中,雷帕霉素可以抑制其转移瘤的生长,因此,mTOR 有望成为肿瘤靶向治疗的有效靶点。一项 II 期临床研究^[22]报道了 54 例既往接受过 1~2 个化疗方案失败的转移性胃癌患者,给予每日 10mg 的 RAD001 单药治疗。在可评价的 53 例患者中,中位治疗持续时间 57d,疾病控制率达 55% (39/53),中位无进展生存期 (progression-free survival,PFS) 为 83d。不良反应轻微,初步显示了 RAD001 在胃癌治疗中的疗效和安全性。

此外,雷帕霉素及其衍生物与化疗药物联合治疗胃癌的研究也取得了一定进展。Werner 等^[23]报道依维莫司联合丝裂霉素 C 治疗转移性胃食管连接部肿瘤,其中 18.8% 的患者能获得部分缓解。Matsuzaki 等^[24]研究表明雷帕霉素及其衍生物 CCI-779 能抑制 5-Fu 代谢相关蛋白双氢嘧啶脱氢酶(DPD)及胸苷酸合酶(TS)等的表达,从而降低 5-Fu 的半抑制浓度(IC₅₀),并能明显增强 S1 方案的抗胃癌作用。一项韩国的临床研究^[25]表明,希罗达(1600mg/m²,1~14d),奥沙利铂(100mg/m²,d₁),依维莫司(7.5mg,1~21d)联合的三周方案作为进展期胃癌的一线治疗,耐受性较好。因此,雷帕霉素及其衍生物与化疗药物的联合应用将为胃癌的治疗提供更好的选择方案,具有广阔的临床治疗前景。

有报道认为雷帕霉素及其衍生物对因 PTEN 失活而导致 PTEN/P13K/Akt/mTOR 信号通路激活的肿瘤效果比较好,但 Noh 等^[26]的研究表明 Akt 磷酸化

和 S6K1 过表达才是决定癌细胞是否对雷帕霉素敏感的主要因素。PTEN 失活的肿瘤细胞对雷帕霉素及衍生物敏感的分子基础是 Akt 被激活,从而导致 mTOR 过度激活,提高了 S6K1 的活性,使 4EBP1 过度磷酸化,促使细胞周期加快,而这过程可被雷帕霉素类药物靶向性阻断。此外,雷帕霉素类药物是选择性阻断 mTOR 信号,不伤及正常细胞,副作用较小,这是很多抗癌药物望尘莫及的^[27]。

4 总 结

mTOR 及其信号通路在胃癌中常被过度激活,并在胃癌的发生、发展中起到了重要作用。mTOR 与胃癌的淋巴结转移、TNM 分期及患者生存期等密切相关,可作为预测肿瘤进展及判断预后的有效分子标志物。雷帕霉素及其衍生物通过阻断 mTOR 通路的信号传递,抑制胃癌细胞生长,促进肿瘤坏死,并与其他化疗药物产生协同作用,有望为胃癌预防和治疗提供有效的方法。然而,对 mTOR 信号通路及其抑制剂的研究还处于细胞实验阶段,尚缺乏大规模的临床应用。今后的研究应着重于了解 mTOR 信号通路和 mTOR 抑制剂在胃癌中的具体作用机制,并通过临床研究来证实 mTOR 抑制剂单独或联合化疗药物在胃癌治疗中的价值。

参考文献:

- [1] Zheng ZX,Zheng RS,Chen WQ.Analysis of incidence and mortality of gastric cancer in China,2009 [J].China Cancer,2013,22(5):327-332.[郑朝旭,郑荣寿,陈万青. 中国 2009 年胃癌发病与死亡分析[J].中国肿瘤,2013,22(5): 327-332.]
- [2] Xia GG,Zhang CH,Wei ZW,et al. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy on prognosis for gastric cancer patients after D2 dissection[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi,2013,51(5):447-451.
- [3] Schinzari G,Cassano A,Orlandi A,et al.Targeted therapy in advanced gastric carcinoma:the future is beginning[J]. Curr Med Chem,2014,21(8):1026-1038.
- [4] Sun D,Toan X,Zhang Y,et al. Mammalian target of rapamycin pathway inhibition enhances the effects of 5-azadC on suppressing cell proliferation in human gastric cancer cell lines[J]. Sci China C Life Sci,2008,51(7):640-647.

- [5] Sun DF,Zhang YJ,Tian XQ,et al. Inhibition of mTOR signalling potentiates the effects of trichostatin A in human gastric cancer cell lines by promoting histone acetylation[J].Cell Biol Int,2014 ,38(1):50-63.
- [6] Li Q,Song XM,ji YY,et al. The dual mTORC1 and mTORC2 inhibitor AZD8055 inhibits head and neck squamous cell carcinoma cell growth in vivo and in vitro[J]. Biochem Biophys Res Commun,2013,440(4):701-706.
- [7] Lang SA,Hackl C,Moser C,et al. Implication of RICTOR in the mTOR inhibitor-mediated induction of insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) and human epidermal growth factor receptor-2 (Her2) expression in gastrointestinal cancer cells [J].Biochim Biophys Acta,2010,1803(4):435-442.
- [8] Murayama T,Inokuchi M,Takagi Y,et al. Relation between outcomes and localisation of p-mTOR expression in gastric cancer[J].Br J Cancer,2009,100(5):782-788.
- [9] Zhang Y,Zhang J,Xu K,et al. PTEN/PI3K/mTOR/B7-H1 signaling pathway regulates cell progression and immunoresistance in pancreatic cancer[J].Hepatogastroenterology, 2013,60(127):1766-1772.
- [10] Cheng H,Liu P,Zhang F,et al. A genetic mouse model of invasive endometrial cancer driven by concurrent loss of Pten and Lkb1 is highly responsive to mTOR inhibition[J]. Cancer Res,2014,74(1):15-23.
- [11] Lang SA,Gaumann A,Koehl GE,et al.Mammalian target of rapamycin is activated in human gastric cancer and serves as a target for therapy in an experimental model[J]. Int J Cancer,2007,120(8):1803-1810.
- [12] An JY,Kim KM,Choi MG,et al. Prognostic role of p-mTOR expression in cancer tissues and metastatic lymph nodes in pT2b gastric cancer [J]. Int J Cancer,2010,126(12):2904-2913.
- [13] Xu DZ,Xia LP,Lin TY,et al.Expression and clinical significance of p-mTOR in gastric cancer [J]. Journal of Yat-Sen University (Medical Sciences),2009,30(3):304-307. [徐大志,夏良平,林桐榆,等.磷酸化的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白在胃癌组织中的表达[J].中山大学学报(医学科学版),2009,30(3):304-307.]
- [14] Ye B,Jiang LL,Xu HT,et al. Expression of PI3K/AKT pathway in gastric cancer and its blockade suppresses tumor growth and metastasis[J].Int J Immunopathol Pharmacol,2012 ,25(3):627-636.
- [15] Lee SW,Kang SB,Lee DS,et al. Akt and Cks1 are related with lymph node metastasis in gastric adenocarcinoma[J]. Hepatogastroenterology,2013,60(124):932-937.
- [16] Wadhwa R,Song S, Lee JS,et al. Gastric cancer-molecular and clinical dimensions [J]. Nat Rev Clin Oncol,2013,10(11):643-655.
- [17] Bai ZG,Ye YJ,Shen DH,et al. PTEN expression and suppression of proliferation are associated with Cdx2 overexpression in gastric cancer cells[J]. Int J Oncol,2013,42(5):1682-1691.
- [18] Yang H,Rudge DG,Koos JD,et al. mTOR kinase structure, mechanism and regulation[J]. Nature,2013,497(7448):217-223.
- [19] Polivka J Jr,Janku F.Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Pharmacol Ther,2014,142(2):164-175.
- [20] Kumano M,Miyake H,Harada K,et al. Sequential use of mammalian target of rapamycin inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma following failure of tyrosine kinase inhibitors[J]. Med Oncol,2013,30(4):745.
- [21] Sun DF,Tian XQ,Zhang YJ,et al.mTOR pathway inhibition could enhance the inhibition effect of 5-aza-dC on growth of gastric cancer cells[J]. Science in China(Series: Life Science),2008,38(5):421-429.[孙丹凤,田筱青,张燕捷,等.抑制 mTOR 信号通路可增强 5-aza-dC 对胃癌细胞生长的抑制作用[J]. 中国科学(生命科学),2008,38(5):421-429.]
- [22] Doi T,Muro K,Boku N,et al.Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer[J]. J Clin Oncol,2010,28(11):1904-1910.
- [23] Werner D,Atmaca A,Pauligk C,et al. Phase I study of everolimus and mitomycin C for patients with metastatic esophagogastric adenocarcinoma[J]. Cancer Med,2013,2(3):325-333.
- [24] Matsuzaki T,Yashiro M,Kaizaki R,et al.Synergistic antiproliferative effect of mTOR inhibitors in combination with 5-fluorouracil in scirrhus gastric cancer [J]. Cancer Sci,2009,100(12):2402-2410.
- [25] Chao Y,Hsieh JS,Yeh HT,et al. A multicenter phase II study of biweekly capecitabine in combination with oxaliplatin as first-line chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic gastric cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2014,73(4):799-806.
- [26] Noh WC,Mondesire WH,Peng J,et al. Determinants of rapamycin sensitivity in breast cancer cells[J]. Clin Cancer Res,2004,10(3):1013-1023.
- [27] Gera JF,Mellinghoff IK,Shi Y,et al. AKT activity determines sensitivity to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors by regulating cyclin D1 and c-myc expression[J]. J Biol Chem,2004,279(4):2737-2746.