

# PI3K-Akt 信号通路与肿瘤相关性的研究进展

韦柳婷<sup>1,2</sup>, 冯洁<sup>1</sup>, 莫书荣<sup>2</sup>

(1. 广西医科大学药学院, 广西 南宁 530021; 2. 广西医科大学基础医学院, 广西 南宁 530021)

**摘要:** PI3K-Akt 信号通路作为细胞内重要信号转导通路之一, 通过影响下游多种效应分子的活化状态, 在体内发挥着促进细胞增殖和抑制凋亡的关键作用, 它与人类多种肿瘤的发生和发展密切相关。本文就 PI3K-Akt 信号通路的功能、调节与肿瘤的相关性及其在肿瘤治疗中的应用等方面进行文献综述, 以期能为以 PI3K-Akt 信号通路中某些关键分子为靶点的肿瘤治疗及靶向药物研究提供参考。

**关键词:** PI3K-Akt; 信号传导; 细胞凋亡; 肿瘤; 靶向治疗

**中图分类号:** R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)04-0331-06

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.04.B015

## Progress in Correlation of PI3K-Akt Signal Pathway with Tumor

WEI Liu-ting<sup>1,2</sup>, FENG Jie<sup>1</sup>, MO Shu-rong<sup>2</sup>

(1. Pharmacy College of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Basic Medical College of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**Abstract:** PI3K-Akt signaling pathway is an important intracellular signal transduction pathway. It plays important roles in cell apoptosis and survival by affecting the activity of downstream effector molecules, and it closely associates with the development and progression of human tumors. Therefore, PI3K and Akt might be potential targets for tumor therapy. This article reviews the function, regulation of the PI3K-Akt signal pathway, the correlation with tumor and application on tumor therapy, in order to look for a new target for anticancer therapy.

**Subject words:** PI3K-Akt; signal transduction; cell apoptosis; neoplasm; targeted therapy

细胞信号通路是细胞对胞内外环境信息进行接收和传导, 经过复杂的信号网络整合后做出应答, 调节相关基因的表达, 从而影响细胞的增殖、分化、迁移和死亡的重要途径。肿瘤的发生发展是多基因、多因素、多途径的过程, 其中细胞生长失调是一个重要因素, 而细胞生长失调又是以信号转导紊乱为特征。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K-Akt)信号转导通路是细胞生存的重要通路之一, 在人类许多肿瘤中表达失调, 这为肿瘤的靶向治疗提供了新思路。现针对近年来 PI3K-Akt 信号通路的功能、调节及其与肿瘤发生、发展关系作一综述, 并就作用于 PI3K-Akt 信号通路肿瘤抑制剂的应用前景提出个人观点, 以期与研究 PI3K-Akt 信号通路的同仁提供参考。

**基金项目:** 广西自然科学基金项目 (2010GXNSFA013187); 广西中医药管理局中医药科技专项课题 (GZKZ1141)

**通讯作者:** 冯洁, 副教授, 博士; 广西医科大学药学院, 广西省南宁市双拥路 22 号 (530021); E-mail: ezjiefeng@hotmail.com

**收稿日期:** 2013-11-05; **修回日期:** 2013-12-16

## 1 PI3K-Akt 信号通路及其功能

### 1.1 PI3K 及其活化机制

PI3K 是一种负责磷脂酰肌醇 PI (4,5) P<sub>2</sub> 肌醇环第三位羟基磷酸化产生 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇 [PI (3,4,5) P<sub>3</sub>] 的磷脂酰肌醇激酶。目前已经发现了 3 种 PI3K 同工酶, 其中能够被细胞表面受体所激活的 I 型 PI3K 研究较为广泛, 具有磷脂酰肌醇激酶和丝氨酸—苏氨酸蛋白激酶的双重活性, 通过与蛋白酪氨酸激酶连接受体和 G 蛋白连接受体相互作用, 从而引起构象改变而被激活<sup>[1]</sup>; 也可被 Ras 蛋白与其 p110 亚基直接结合激活, 其活化产物有 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇 [PI (3,4) P<sub>2</sub>]、3,5-二磷酸磷脂酰肌醇 [PI (3,5) P<sub>2</sub>] 和 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇 [PI (3,4,5) P<sub>3</sub>]。PIP<sub>3</sub> 作为第二信使, 与细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白结合, 如含有丝/苏氨酸蛋白

激酶活性的蛋白激酶 B (Akt), 使 Akt 转位于细胞膜并获得催化活性, 催化自身的 Ser124 和 Thr450 磷酸化而活化。

### 1.2 Akt 及其活化机制

Akt 是分子量为 57kD 的丝/苏氨酸蛋白激酶, 哺乳动物的 Akt 是病毒原癌基因 *v-Akt* 的同源物, 具有三个 Akt 基因, 分别编码 Akt1 (PKB $\alpha$ )、Akt2 (PKB $\beta$ ) 和 Akt3 (PKB $\gamma$ )。Akt2 和 Akt3 分别与 Akt1 在氨基酸顺序上有 81% 和 83% 的同源性, 而且它们在结构方面很相似, 均有三个不同的功能区域: 位于氨基末端的 PH 区域, 位于 Akt 分子中心区的激酶活性区和羧基末端的调节区。与其他 PIs 相比较, PI (3,4,5) P3 更易于与 Akt 中的 PH 区域结合。PI3K 活化产生的 PI (3,4,5) P3 与 Akt 中的 PH 结构域结合后相互作用, 使得 Akt 的构象变化, 导致 Akt 的两个重要磷酸化位点暴露 (Thr308 位于激酶活性区, Ser473 位于羧基末端的调节区)。Thr308 磷酸化对于 Akt 的活化是必需的, 但同时位于疏水区羧基端区域中丝/苏氨酸残基磷酸化对于 Akt 的完全活化也是必需的。活化后的 Akt 发生转位, 进入细胞质和细胞核, 而这些区域则含有 Akt 的作用底物, 如 Bad、Caspase9、NF- $\kappa$ B、Forkhead、mTOR、Par-4、P21 等, 从而介导细胞生长, 经多种途径促进细胞存活, 是重要的抗细胞凋亡调节因子<sup>[2]</sup>。

## 2 PI3K-Akt 信号通路的调节

PI3K-Akt 信号通路受多种因子的调节, 参与 PI3K-Akt 途径的调节因子主要为负调节因子, 包括 PTEN、CTMP、SHIP2 等。类脂磷酸酶 PTEN, 又名 MMAC1/TEP1, 为第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶—张力蛋白的抑癌基因, 是多种细胞生长、分化和维持生存的抑制物。PTEN 从 PIP3 的 3' 去除磷酸而将其转变成 PI (4,5) P2 而降解, 从而阻断 Akt 及其下游效应分子的有效活化<sup>[3]</sup>。C 末端调节蛋白 (CTMP) 可抑制 Akt 的活性, CTMP 能与 Akt 结合, 并通过抑制 Akt 的磷酸化而阻断下游信号传导。在应用 PTEN 基因干扰慢病毒载体转染 PTEN 野生型的子宫内膜癌 HEC-1A 细胞后, Akt、pAkt 和 mTOR 蛋白的表达均增强<sup>[4]</sup>。PTEN 的失活可促进 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 通路活化, 导致肺癌细胞的侵袭能力增强<sup>[5]</sup>。

SHIP2 是一种磷酸酯酶, 从 PIP3 的 5' 去除磷酸而将其转变成 PI(3,4)P2 而降解, 从而阻断 Akt 及其下游效应分子的有效活化<sup>[3]</sup>。

Akt 的活化除了有 PI3K 依赖型之外还有 PI3K 非依赖型。PI3K 依赖型的 Akt 激活通常要依赖上游 PI3K 的活化而使 Akt 发生磷酸化, 但是 PI3K 的活化并不是 Akt 激活的惟一途径, Akt 并不一定要转移到膜上才能被磷酸化激活。有研究表明, 钙调蛋白通过直接与 Akt 结合来调控 Akt 活性。

## 3 PI3K-Akt 信号通路 与 肿瘤 的关系

### 3.1 PI3K-Akt 活化在细胞增殖中的作用

活化的 Akt 能够调节许多与细胞增殖相关的蛋白, 如 mTOR、c-myc、P21cip1 和 CREB 等。活化的 PI3K-Akt 可通过 TSC1/2 复合物进一步激活其下游分子 mTOR。mTOR 是新发现的被称之为磷酸肌醇激酶 3 相关激酶家族中的一员, 可调节在翻译过程中起重要作用的蛋白的表达, 如 4E-BP1、p70S6K 和 eIF4GI 等。mTOR 还可磷酸化 nPKCd, 使 nPKCd 活性增加, 而 PKCd 能介导 4E-BP1 的磷酸化, 使之失活, 抑制 4E-BP1 和 eIF-4E 之间的相互作用, 刺激 5' 端帽状结构依赖的 mRNA 翻译<sup>[6]</sup>; Akt 磷酸化后激活 p70S6K, 同样促进蛋白质的合成。在许多肿瘤细胞中均发现该通路的过度激活, 如在脑胶质瘤组织中被过度激活程度, 与脑胶质瘤的恶性程度密切相关, 因而可以作为判断脑胶质瘤患者预后的生物学指标<sup>[7]</sup>。c-myc 是一种较强的细胞周期促进因子, 使细胞逃离 G<sub>0</sub> 期, 引起细胞增殖, Akt 通过增加抑癌基因 *c-myc* 的转录、上调该基因的表达而影响细胞周期。Cyclin D1 调节细胞周期也与 Akt 作用有关, Cyclin D1 的含量高低对细胞周期 G<sub>1</sub>/S 的转换至关重要, Akt 通过直接磷酸化抑制 GSK3 $\beta$  激酶活性从而阻止 Cyclin D1 的降解。Cyclin D1 蛋白与细胞周期素依赖激酶 4 和 6 (cyclin dependent kinase 4 and 6, cdk4 和 cdk6) 在 G<sub>1</sub> 期形成复合物, 随着 cdk 活化激酶 (cdk active kinase, CAK) 的活化而被激活, 这些复合物与细胞周期素 E (Cyclin E)/cdk2 复合体一起, 使细胞通过 G<sub>1</sub>/S 关键检查点的 pRb 磷酸化。在体内外, Akt 均能够磷酸化 P21cip1, 阻止 P21cip1 和 PCNA 复合物的形成, 从而使 PCNA 与聚合酶 D 形成

复合物,促进 DNA 复制。P21<sup>cipl</sup> Thr145 磷酸化后减少与 cyclin E-CDK2 和 cyclin D-CDK4 结合,解除了 P21<sup>cipl</sup> 对细胞周期素复合物磷酸化的抑制作用,使 Rb 磷酸化,释放 E2F,促进 DNA 合成,细胞进入 S 期,促进增殖<sup>[8]</sup>。研究表明,HBV 表面抗原 LHBs 可激活 Src/PI3K/Akt 通路,从而加快 G<sub>1</sub>/S 细胞周期进程,促进肝癌形成<sup>[9]</sup>。

### 3.2 PI3K-Akt 活化在抗细胞凋亡中的作用

PI3K-Akt 信号转导通路可调控多个与细胞凋亡有关的蛋白或家族,如叉头转录因子和 Bcl-2 家族及 Caspase-9 和细胞凋亡抑制蛋白等,从而抑制细胞凋亡。Akt 是 PI3K-Akt 信号通路的关键分子,活化的 Akt 通过影响下游多种效应分子的活化状态而发挥作用。近年来,关于活化的 Akt 与肿瘤发生、发展的研究取得了重大进展。

叉头转录因子(Forkhead or FoxO)家族成员的 4 个亚型(FKHR/FoxO1、FoxO2、FKHRL1/FoxO3 和 AFX/FoxO4)均能被 Akt 直接磷酸化。在没有 Akt 作用时,FoxO 家族主要存在于细胞核内,通过结合到特异顺式作用元件而促进 Fas-L、IGFBP1 和 Bim 等细胞凋亡相关基因的转录;活化的 Akt 能够促进 FoxO 蛋白与抗凋亡结合蛋白 14-3-3 相结合而停留在细胞质内,抑制促凋亡基因的转录功能,抑制细胞凋亡,促进细胞存活<sup>[10]</sup>;FoxO 蛋白的靶基因是包括胞外的配体 FasL、TRAIL、TRADD 和胞内的凋亡组分 Bim、Bcl-6。Bcl-2 家族同源二聚体和异源二聚体的形成及平衡是决定细胞生存或凋亡的关键,Bad 是 Bcl-2 家族成员之一,可与 Bcl-2 或 Bcl-xL 形成复合体而表现促凋亡活性;PI3K 依赖性的 Akt 激活可以使 Bad 的 Ser136/Ser112 残基磷酸化,磷酸化的 Bad 与 Bcl-2 或 Bcl-xL 解聚,Bad 再与抗凋亡结合蛋白 14-3-3 相结合,使游离的 Bcl-2 发挥抗凋亡作用。同时,PI3K-Akt 通路的激活可以使 Bax 的 Ser184 残基磷酸化,使 Bax 停留在细胞质中,促进它和 Mcl-1、Bcl-xL 形成异源二聚体而抑制细胞凋亡。Caspase-9 蛋白前体能够与 Apaf-1 等蛋白结合而自我激活,从而启动天冬半胱氨酸蛋白酶级联反应,促进凋亡,而 Akt 能磷酸化 Caspase-9 前体的 Ser196 位点,从而抑制其蛋白酶活性,阻止它的促凋亡作用<sup>[11]</sup>。NF- $\kappa$ B 与其抑制蛋白(I $\kappa$ B)结合形成无活性的复合物,存在于细胞质中,它的活性依赖于 I $\kappa$ B 激酶(IKK)复合体

的磷酸化和 I $\kappa$ B 的失调,Akt 能够直接或间接调节 IKK 的活性,使 I $\kappa$ B 发生磷酸化和泛素化,迅速降解、释放,导致 NF- $\kappa$ B 的核转位、活化和 NF- $\kappa$ B 依赖的促进存活基因的转录。另外,Akt 同时还能使 NF- $\kappa$ B 的抑制酶 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化,使 NF- $\kappa$ B 进入核内,调节抗凋亡基因的转录,上调 cIAP-1 含量,磷酸化  $\alpha$ IAP,使其免于泛素化和降解,从而起到抗凋亡的作用。

### 3.3 PI3K-Akt 信号通路与细胞运动能力

肿瘤细胞的运动能力、迁移和黏附在肿瘤侵袭转移中起着重要的作用。细胞运动能力的增加是经过 Akt/mTOR/p70S6K 途径,p70S6K 的活化能促进肌动蛋白的细丝重构,促进细胞运动。活化的 Akt 可增加 NF- $\kappa$ B 的转录活性,增加肿瘤细胞运动能力;PI3K-Akt 途径还可上调基质金属蛋白酶-2 mRNA 和蛋白质表达,后者降解细胞外基质,促进肿瘤细胞的侵袭和转移。uPA 为尿激酶型显微蛋白酶活性因子,是一种丝氨酸蛋白水解酶,能引起细胞外基质和基膜的重塑而促进肿瘤的转移,PI3K 在促进 uPA 介导的多种肿瘤细胞侵袭中起着重要的作用,如乳腺癌中 uPA 以依赖于 PI3K 和 ERK 的方式被 ILGF-1 上调,uPA 的过表达是乳腺癌预后的强指示剂。PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 作用于肝癌细胞后,能使肝癌细胞的生长受到抑制,粘附能力下降,利于癌细胞的转移<sup>[12]</sup>。HBV 调控肝癌细胞的迁移是通过 HBx 上调 miR-29a 来介导,miR-29a 对其下游的一个靶点分子 PTEN 进行调控,从而调控 Akt,是该通路激活来完成的<sup>[13]</sup>。黏附分子 E-钙黏素是位于细胞膜表面的一种具有粘附作用的糖蛋白,能够在细胞之间及细胞与基质之间形成黏附力,从而阻止癌细胞从癌组织中脱离,起到抑制癌细胞浸润的作用效果<sup>[14]</sup>。研究发现,在卵巢癌和前列腺癌中,通过 PI3K 的介导作用,E-钙黏素表达降低,从而促进了癌细胞的转移<sup>[15]</sup>。

同时,PI3K-Akt 信号通路还与血管、淋巴的生成有关,也和细胞糖酵解有紧密联系。肿瘤血管生成是肿瘤发生转移的必要条件,PI3K-Akt 信号能促进肿瘤坏死因子(TNF)诱导的内皮细胞迁移,调节肿瘤血管生成。在肿瘤的侵袭和转移中,血小板衍生生长因子(PDGF)经由 PI3K 介导的通路诱导 MMP3 的表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和激活 PI3K-Akt 通路是 COX-2 刺激内皮细胞迁移和血管生成的主要

机制。有研究发现, Akt 的表达与 VEGF-C 的表达以及淋巴管的密度相关, 认为 Akt 激活增加了 VEGF-C 的表达, 从而诱导了淋巴管的新生, 而 Akt 的激活减少, 可使得肿瘤的生长和淋巴新生减少<sup>[16,17]</sup>。肿瘤细胞中糖酵解非常活跃, 而 PI3K-Akt 信号通路参与糖酵解的正向调控。PI3K-Akt 信号通路的异常活化是肿瘤能量代谢重编程的最核心机制, 肿瘤中 *PTEN* 等抑癌基因的失活、*myc* 等癌基因的活化持续激活 PI3K-Akt 信号途径, 促进 Akt 下游转录因子对糖代谢的调节, 维持糖酵解的高速进行, 抑制三羧酸循环和线粒体功能这种能量代谢重编程作用为肿瘤细胞抗凋亡、逃避生长抑制、诱导血管生成等主要恶性行为提供了有力支持<sup>[18]</sup>。另外, 有研究表明, PI3K-Akt 信号通路异常与卵巢癌 DDP 耐药有关, 抑制 PI3K-Akt 信号通路能增强卵巢癌 DDP 敏感性<sup>[19]</sup>。

### 3.4 PI3K-Akt 信号通路在肿瘤细胞中的表达

在许多研究中发现, 肿瘤细胞中 *PI3K* 基因可出现突变或者是基因增殖, 如在结肠癌、胃癌、乳腺癌、肺癌和恶性胶质瘤中发现编码 *PI3K P110 $\alpha$*  亚基的 *PIK3CA* 基因发生突变<sup>[20]</sup>, 在卵巢癌、胃癌中存在 *PIK3C* 基因的扩增<sup>[21]</sup>。目前研究水平尚未发现有 *Akt* 的突变, 但在胃癌中发现 *Akt1* 基因的扩增; 在卵巢癌、胰腺癌、胃癌和乳腺癌中发现 *Akt2* 基因的扩增; 在乳腺癌和前列腺癌中被证实有 *Akt3* mRNA 的过表达<sup>[22]</sup>。同时, 在许多人类肿瘤细胞中检测到 *Akt* 的活化, 如在结肠癌、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌中被检测到 Ser473 磷酸化的 *Akt*。综上我们可预测, PI3K/Akt 信号通路的抑制剂可为肿瘤治疗和药物研发提供新思路。

## 4 PI3K-Akt 信号通路与肿瘤治疗

PI3K-Akt 信号通路对于细胞增殖、分化和凋亡的调节是必要的, 是促进细胞存活、增殖、抗凋亡、促血管生成、化疗耐受的重要途径。由于它与肿瘤发生及肿瘤侵袭转移的紧密关系, 将成为肿瘤治疗及抗肿瘤药物研发的新靶点, 发展有效抑制该通路的高活性抑制剂及方法, 将会有效提高恶性肿瘤的临床治疗效果。

在多种 *PTEN* 突变和/或 PI3K-Akt 信号通路活性上调的人类肿瘤细胞系中, 已经发现了该信号通

路中多种激酶的小分子抑制剂 (small molecule inhibitors, SMIs), 它们具有选择性的抗肿瘤活性。PI3K 抑制剂大体可分为 PI3K 亚型特异性抑制剂、泛 PI3K 抑制剂和 PI3K/mTOR 双重抑制剂。Wortmannin 和 LY294002 是两种研究比较多的 PI3K 抑制剂, 它们特异性抑制 PI3Kp110 亚单位的催化活性, 阻断 PI3K-Akt 通路的活化, 有效地增加化疗药物对癌细胞的敏感性。SF1126 是第 1 个进入临床试验的多靶点 PI3K 总抑制剂, 它是 LY294002 的前体药, 两者相比, SF1126 的水溶性和药物代谢动力学特征均得到了很大的改善。CAL-101 是 PI3K 亚型 PI3K $\delta$  的一种选择性抑制剂, 处于 II 期临床研究中。ZSTK474 是一种泛 PI3K 抑制剂, ZSTK474 与放疗的联合治疗, 其效果比单独应用 ZSTK474 和单独放疗显著提高, 且未发现严重的不良反应<sup>[23]</sup>。NVP-BEZ235 是一种 PI3K-mTOR 双重抑制剂, 也是最早进入临床试验的抑制剂, 在 I 期的临床试验评价中取得了不错的效果, 目前正处在 II 期临床试验中<sup>[24]</sup>。PI3K 总抑制剂如 BKM120 也已完成 I 期临床研究, 也进入了 II 期临床试验。BEZ235 是新的咪唑并噻啉衍生物, 对 PI3K 和 mTOR 具有良好的选择性, 可以抑制 PI3K 的下游作用因子, 包括 Akt、S6K 和 4EBP1 蛋白, 并且和 mTOR 抑制剂 RAD001 (依维莫司) 相比, BEZ235 表现出更好的抗细胞增殖作用 (在不考虑存在 PI3K $\alpha$  亚基突变的情况下)<sup>[25]</sup>, 同时还能抑制血管生长因子 (VEGF) 而诱导体内的抗血管生成。且在 BEZ235 对鼻咽癌的作用研究当中发现, 它对研究的 6 种鼻咽癌细胞都具有良好的抗增殖活性, 均能达到 80% 以上,  $IC_{50}$  值都是在 nM 级别范围, 在体内研究中也变现出了良好抗肿瘤活性<sup>[26]</sup>。

靶向 Akt 药物主要包括 Akt 变构抑制剂及 ATP 竞争剂和多肽类假底物等。Akt 抑制剂中较早研究发现的有抗炎药物塞来考昔 (Celecoxib, 一种 COX-2 抑制剂) 及其衍生物 OSU-03012 和 OSU-03013, Celecoxib 能使 Akt 失活从而抑制乳腺癌细胞生长而成为乳腺癌治疗的主要药物之一<sup>[27]</sup>。总 Akt 抑制剂是具有 ATP 竞争特点的, 而这类抑制剂如 AT-13148 和 A-443654 处于临床观察当中。与 ATP 竞争抑制剂相比, Akt 变构抑制剂更具有特异性。Akt 变构抑制剂 MK-2206 已经进入了晚期乳腺癌的临床

实验中,而且在肝癌的研究中发现,它可以使抗血管生成治疗无效或者是不耐受的肝癌晚期患者有所缓解,GSK690693也进入了晚期实体瘤的试验中<sup>[28,29]</sup>。

P70S6K是PI3K-Akt信号通路的另一可行性靶点,免疫抑制剂Rapamycin(RPM)不仅广泛应用于临床器官移植中,而且能使P70S6K去磷酸化而抑制其活性,进而抑制肿瘤细胞生长,目前已经在多种PTEN突变和/或PI3K-Akt通路活性上调的人体肿瘤细胞系中观察到RPM具有选择性的抗肿瘤作用。雷帕霉素(rapamycin)是一种mTOR抑制剂,是美国食品药品监督管理局批准适用于临床移植的免疫抑制剂,其衍生物CCI-779、RAD-001和AP-23573被明确定位为抗肿瘤药物。在以PI3K $\gamma$ X-射线衍射三维结构作为模板构建PI3K $\alpha$ 同源模型为指导而设计合成的PI3K抑制剂邻苯二甲酰亚胺及其部分衍生物的抗肿瘤活性的研究当中发现,化合物对肿瘤细胞的生长表现出一定的抑制活性,并且化合物III1对乳腺癌MCF-7肿瘤细胞的抑制活性较强,具有很好的进一步研究价值<sup>[30]</sup>。该通路抑制剂还可增强化疗的作用,例如可以增强5-Fu对大肠癌细胞侵袭和转移的抑制作用。另有研究表明,鞘内注射PI3K特异性抑制剂LY294002能明显减轻骨癌痛小鼠机械痛敏和热痛敏,提示PI3K在脊髓水平参与了骨癌痛信息传递<sup>[31]</sup>。

综上所述,针对PI3K-Akt信号通路当中某些过度活化或者是过度表达的关键分子研制特异性抑制剂,便能够有效地阻碍此通路的过度活化而减弱对细胞凋亡的抑制作用,抑制肿瘤细胞的生长。

除了PI3K-Akt抑制剂外,还有其他的针对该通路进行肿瘤治疗研究的方法,例如RNA干扰技术和反义技术。RNA干扰(RNAi)是指生物体内利用双链RNA(dsRNA)诱导同源靶基因的mRNA特异性降解,从而导致转录后基因沉默现象。利用RNAi降低乳腺癌细胞中PI3K的表达,使FoxO转录因子活化增强,使细胞生长停滞和细胞凋亡。反义技术是指基于质粒的反义载体或人工合成的反义寡核苷酸用于干扰PI3K-Akt信号通路。Akt的反义寡核苷酸能够降低癌细胞在软琼脂中的生长能力、诱导癌细胞凋亡并增加癌细胞对化疗药物的敏感性。

## 5 展 望

PI3K-Akt信号通路对于细胞的增殖和凋亡调节是必需的,其过度活化与人体肿瘤的发生发展密切相关。该信号通路可能在肿瘤的发生和其他与细胞增殖及生存相关的信号通路(MAPK信号通路、Caspase级联反应等)当中起到了中枢调节的重要功能。近年来,该通路作用的研究受到重视,应用抑制剂对该通路进行干预,体外实验证实均能抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡,部分Akt抑制剂与其他抗肿瘤药物或者放疗药物联合使用可以克服肿瘤化疗或放疗的结抗作用,此外,还可以通过基因干预的方法抑制PI3K-Akt及相关基因表达,阻断其对下游多种抗凋亡效应的分子活化。目前,针对PI3K-Akt信号通路的抑制研究中涉及到了一些中药提取物,如槲皮素和没食子酸等,均具有体外抑制该通路的作用。虽然目前有近20个PI3K抑制剂已经进入了临床试验阶段,但是新的抑制剂仍在继续发展当中<sup>[24]</sup>。因此,通过对该通路作用机制的深入研究,进一步认识肿瘤的发生、发展过程,有望为肿瘤治疗提供新策略和发现新靶点,为抗肿瘤药物的开发提供新的方向和新动力。

## 参考文献:

- [1] Katso R, Okkenhaug K, Ahmadi K, et al. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2001, 17(1): 615-675.
- [2] Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival[J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(1): 59-71.
- [3] Sharrard RM, Maitland NJ. Regulation of protein kinase B activity by PTEN and SHIP2 in human prostate-derived cell lines[J]. *Cell Signal*, 2007, 19(1): 129-138.
- [4] Xu CF, Li XM, Li T, et al. Effect of different PTEN status on PI3K/AKT pathway of endometrial cancer cell lines[J]. *Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences)*, 2011, 32(6): 701-707. [许成芳, 李小毛, 李田, 等. PTEN基因对子宫内膜癌细胞PI3K/AKT通路的影响[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2011, 32(6): 701-707.]
- [5] Akca H, Demiray A, Tokgun O, et al. Invasiveness and anchorage independent growth ability augmented by PTEN inactivation through the PI3K/AKT/NF $\kappa$ B pathway in lung cancer cells[J]. *Lung Cancer*, 2011, 73(3): 302-339.
- [6] Presneau N, Shalaby A, Idowu B, et al. Potential therapeutic targets for chordoma: PI3K/AKT/TSC1/TSC2/mTOR pathway[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(9): 1406-1414.

- [7] Sun XY, Ding LS, Jin XD, et al. Correlation of PI3K/Akt/mTOR signal transduction pathway with both malignancy progression and prognosis of human gliomas [J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2011, 10(1): 24–28. [孙晓阳, 丁涟沭, 金孝东, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路与人脑胶质瘤恶性进展及预后的相关研究[J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10(1): 24–28.]
- [8] Wang L, Cao XX, Chen Q, et al. DIXDC1 targets p21 and cyclin D1 via PI3K pathway activation to promote colon cancer cell proliferation[J]. Cancer Sci, 2009, 100(10): 1801–1808.
- [9] Liu H, Xu J, Zhou L, et al. Hepatitis B virus large surface antigen promotes liver carcinogenesis by activating the Src/PI3K/Akt pathway[J]. Cancer Res, 2011, 71(24): 7547–7557.
- [10] Campbell RA, Bhat-Nakshatei P, Patel NM, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance[J]. J Biol Chem, 2001, 276(13): 9817–9824.
- [11] Shultz JC, Goehe RW, Wijesinghe DS, et al. Alternative splicing of caspase 9 is modulated by the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway via phosphorylation of SRp30a [J]. Cancer Res, 2010, 70(22): 9185–9196.
- [12] Fu CQ, Wang Q, Yin R, et al. Role of PI3K/Akt pathway in the growth and adherence of human hepatocellular carcinoma cells[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2008, 16(14): 1493–1498. [富翠芹, 王沁, 尹蓉, 等. PI3K/Akt 信号传导通路在肝癌细胞生长和粘附中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(14): 1493–1498.]
- [13] Kong G, Zhang J, Zhang S, et al. Upregulated microRNA-29a by hepatitis B virus X protein enhances hepatoma cell migration by targeting PTEN in cell culture model[J]. PLoS One, 2011, 6(5): 1–10.
- [14] Zhang LG, Qian J. Role of PI3K/Akt signaling pathway in tumor progress and treatment[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2012, 16(2): 149–151. [张利功, 钱军. PI3K/Akt 信号通路在肿瘤发展和治疗中的作用[J]. 安徽医药, 2012, 16(2): 149–151.]
- [15] Cheng JC, Leung PC. Type I collagen down-regulates E-cadherin expression by increasing PI3KCA in cancer cells [J]. Cancer Lett, 2011, 304(2): 107–116.
- [16] Tsutsui S, Matsuyama A, Yamamoto M, et al. The Akt expression correlates with the VEGF-A and -C expression as well as the microvessel and lymphatic vessel density in breast cancer[J]. Oncol Rep, 2010, 23(3): 621–630.
- [17] Zhang H, Fagan DH, Zeng XK, et al. Inhibition of cancer cell proliferation and metastasis by insulin receptor down-regulation[J]. Oncogene, 2010, 29(17): 2517–2527.
- [18] Tan ZQ, Cao Y. Transcription factors and tumor glycometabolism[J]. Science China Press, 2013, 58(5): 419–425. [谭哲琼, 曹亚. 转录因子与肿瘤糖代谢[J]. 科学通报, 2013, 58(5): 419–425.]
- [19] Zhang D, Kong DX, He ZZ. Study on the relationship between PI3K/Akt signal transduction pathway and cisplatin resistance in ovarian carcinoma[J]. Tianjin Medicine Journal, 2011, 39(4): 361–363. [张栋, 孔德璇, 和珍珍. PI3K/Akt 信号转导通路与卵巢癌顺铂耐药相关性的研究[J]. 天津医药, 2011, 39(4): 361–363.]
- [20] Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers[J]. Science, 2004, 304(5670): 554.
- [21] Byun DS, Cho K, Ryu BK, et al. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK3CA amplification in gastric carcinoma[J]. Int J Cancer, 2003, 104(3): 318–327.
- [22] Roy HK, Olusola BF, Clemens DL, et al. AKT proto-oncogene overexpression is an early event during sporadic colon carcinogenesis[J]. Carcinogenesis, 2002, 23(1): 201–205.
- [23] Anzai K, Sekine-Suzuki E, Ueno M, et al. Effectiveness of combined treatment using X-rays and a phosphoinositide 3-kinase inhibitor, ZSTK474, on proliferation of HeLa cells in vitro and in vivo[J]. Cancer Sci, 2011, 102(6): 1176–1180.
- [24] Zhao WN, Jin MH, Kong DX. Novel molecular-targeted antitumor drugs-PI3K inhibitor[J]. Food and Drug, 2013, 15(1): 54–59. [赵文楠, 金美花, 孔德新. 新型分子靶向抗癌药物-PI3K 抑制剂[J]. 食品与药品, 2013, 15(1): 54–59.]
- [25] Maira SM, Pecchi S, Huang A, et al. Identification and characterization of NVP-BKM120, an orally available pan-class I PI3-kinase inhibitor[J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(2): 317–328.
- [26] Ma BB, Liu VW, Hui CW, et al. Preclinical evaluation of the mTOR-PI3K inhibitor BEZ235 in nasopharyngeal cancer models[J]. Cancer Lett, 2013, 9(7): 1–9.
- [27] Reagan-Shaw S, Ahmad N. RNA interference-mediated depletion of phosphoinositide 3-kinase activates forkhead box class o transcription factors and induces cell cycle arrest and apoptosis in breast carcinoma cells[J]. Cancer Res, 2006, 66(2): 1062–1069.
- [28] Lindsley CW. The Akt/PKB family of protein kinases: a review of small molecule inhibitors and progress towards target validation: a 2009 update[J]. Curr Top Med Chem, 2010, 10(4): 458–477.
- [29] Liu Y. The advances of the hepatocellular carcinoma related signaling pathways and targeted therapy[J]. The Journal of Practical Medicine, 2013, 29(6): 851–853. [刘印. 肝细胞癌相关信号通路及靶向治疗研究进展[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(6): 851–853.]
- [30] Zhang WJ, Luo H, Zhou M. Design and synthesis novel PI3K inhibitor phthalimide and its derivatives and their antitumor activity[J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 23(3): 181–186. [张文娟, 罗浩, 周孟. 新型 PI3K 抑制剂邻苯二甲酰亚胺及其衍生物的设计合成与抗肿瘤活性[J]. 中国药物化学杂志, 2013, 23(3): 181–186.]
- [31] Gong Q, Qu JY, Liao RZ, et al. Effect of intrathecal injection with PI3K specific inhibitor (LY294002) on Mice with Bone Cancer Pain[J]. Journal of Chinese Oncology, 2010, 16(1): 46–49. [龚琴, 区锦燕, 廖荣宗. 鞘内注射 PI3K 特异性抑制剂 LY294002 对小鼠骨瘤痛的影响[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(1): 46–49.]