

甲状腺癌相关信号传导通路的研究进展

李金国¹, 宋西成²

(1. 青岛大学医学院, 山东 青岛 266000;

2. 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院, 山东 烟台 264000)

摘要: 甲状腺癌发生及发展的过程涉及多种信号传导通路, 它们在肿瘤细胞的生长、增殖、凋亡过程中发挥重要作用。目前 MAPK、PI3K/AKT、NF- κ B 信号传导通路为研究较为热门的甲状腺癌相关信号传导通路。全文对 MAPK、PI3K/AKT 及 NF- κ B 信号传导通路在甲状腺癌中的作用作一综述, 以为甲状腺癌的治疗提供参考。

主题词: 甲状腺肿瘤; MAPK; PI3K/AKT; NF- κ B

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)04-0293-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.04.B001

Research Progress of Thyroid Cancer Related Signaling Pathways

LI Jin-guo¹, SONG Xi-cheng²

(1. Medical College of Qingdao University, Qingdao 266000, China; 2. Yantai Yuhuang-Ding Hospital, Medical College of Qingdao University, Yantai 264000, China)

Abstract: Thyroid cancer occurrence and development process involves multiple signaling pathways. These signaling pathways play an important role in the process of cell growth, proliferation and apoptosis. The MAPK, PI3K/AKT and NF- κ B signaling pathways have become a hot topic of thyroid cancer related signaling pathways. The effect of MAPK, PI3K/AKT, NF- κ B signaling pathways in thyroid cancer to provide reference for the treatment of thyroid cancer were summarized in this article.

Subject words: thyroid cancer; MAPK; PI3K/AKT; NF- κ B

2017 版美国癌症统计指出甲状腺癌 (thyroid cancer, TC) 的发病率约占全部恶性肿瘤的 3.4%, 其在内分泌系统恶性肿瘤中发病率居于首位, 且女性发病率显著高于男性^[1]。La Vecchia 等^[2]根据世界卫生组织 1960~2012 年甲状腺癌数据分析得出: 在最近半个世纪内, 全球绝大多数国家和地区的甲状腺癌发病率逐年上升。甲状腺癌组织学类型主要包括乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC)、髓样癌 (medullary thyroid cancer, MTC)、滤泡状癌 (follicular thyroid cancer, FTC)、未分化癌 (anaplastic thyroid cancer, ATC), 其中以 PTC 的发病所占比例最大^[3]。虽然大部分分化型甲状腺癌患者可通过外科手术治

疗及放射性碘治疗获得较为理想的治疗效果, 但对于部分肿瘤晚期患者及 ATC 患者目前仍无有效的治疗措施。虽然目前甲状腺癌的病因尚不明确, 但是相关研究显示丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇-3 羟基激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)、核转录因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 等信号传导通路在其发生及发展过程中具有重要作用。本文就上述三种信号传导通路在甲状腺癌中的研究进展做一综述。

1 MAPK 信号传导通路与甲状腺癌

MAPK 为普遍存在于真核细胞中的一类蛋白激酶, 其通过连接细胞表面受体, 把胞外多种理化刺激传导到胞内, 从而起到调节细胞基因表达、增殖、凋

基金项目: 山东省重点研发计划 (2015GSF118090); 山东省留学人员科技活动择优资助项目 (鲁人社字 2013-528 号)

通讯作者: 宋西成, 主任医师, 博士生导师, 博士; 山东省烟台市毓璜顶医院耳鼻咽喉头颈外科, 山东省烟台市芝罘区毓璜顶东路 20 号 (264000); E-mail: songxicheng@126.com

收稿日期: 2017-02-14; **修回日期:** 2017-03-13

亡等生理过程的作用^[4,5]。目前研究发现 MAPK 通路的基本构成是一组相对保守的激酶模式,此模式包含 MAPK 激酶激酶 (MAP kinase kinasekinase, MKKK)、MAPK 激酶 (MAP kinase kinase, MKK) 和 MAPK 三种蛋白激酶,其激活方式表现为从 MKKK 到 MKK 再到 MAPK 的一种逐级磷酸化过程,上述三种蛋白均包含多种亚族,如 MKKK 包含 Raf 亚族, MKK 包含 MEK1、MEK2 等亚族, MAPK 则包含 ERK、p38 等亚族, MAPK 通路中各亚族蛋白在正常的通路活性下主要起到促进细胞内基因转录、促进细胞增殖、避免细胞过早凋亡的作用^[4]。MAPK 信号通路正常激活状态下可促进细胞增殖、避免细胞过早凋亡,其过度活化时应能刺激肿瘤细胞的增殖及抑制肿瘤细胞的凋亡,现研究证明在 PTC 中可检测到 MAPK 信号通路过度激活^[6]。Davies 等^[7]于 2002 年在人类恶性黑色素瘤细胞中首次发现在肿瘤组织中 MAPK 信号传导通路过度激活的核心在于是否有 *BRAF* 基因的突变, *BRAF* 蛋白功能区的 T598 和 S601 两个位点的磷酸化功能是 *BRAF* 蛋白对 MKK 产生磷酸化作用的关键点。在人类恶性黑色素瘤中 Davies 等检测到多种类型的 *BRAF* 基因突变,如 *BRAF*(G645V)、*BRAF*(G468A)、*BRAF*(V599E) 等,其中 *BRAF*(V599E) 最为常见,约占所有突变的 80%,通过检测 *BRAF* 蛋白下游因子 ERK 的表达情况,发现上述突变型 *BRAF* 基因均能模拟 T598 和 S601 两个位点的磷酸化功能,且其活性均较野生型增强,其中因 *BRAF* 基因第 15 外显子 1796 位点在 DNA 复制过程中发生该位点正常的胸腺嘧啶被腺嘌呤所取代的单核苷酸点突变,使 *BRAF* 蛋白产物中 599 位正常的缬氨酸被谷氨酸所替代的 *BRAF*(V599E) 突变活性增强最为显著,从而证明 *BRAF*(V599E) 突变为通过 MAPK 通路作用的一种致癌基因^[7]。Kumar 等^[8]在 2003 年同样利用人类恶性黑色素瘤细胞实验后推翻了 Davies 等关于 *BRAF*(V599E) 基因突变的结论,其实验结果显示该基因突变发生在第 15 外显子 1799 位点,使 600 位的氨基酸发生变化,从此确立了 *BRAF*(V600E) 突变对 MAPK 通路过度激活从而致肿瘤的学说。研究发现 *BRAF* (V600E) 突变在甲状腺癌中较为常见,尤其在 PTC 中其突变比例最高^[9]。颜康康等^[10]的根据包含 12 029 例 PTC 患者的 52 篇相关研究的大样本 meta 分析中发现 PTC

患者中 *BRAF*(V600E) 基因突变的比例高达 31.58%~91.12%,且 *BRAF*(V600E) 突变与 PTC 的侵袭性呈正相关。有研究显示 MAPK 信号传导通路在甲状腺癌中过度激活后大量致癌蛋白(血小板反应蛋白 1、缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子 A、基质金属蛋白酶、波形蛋白等)表达上调,这些致癌蛋白表达的上调对甲状腺癌病因学研究提供了重要的启示^[11-13]。而 Jin 等^[14]通过体外细胞学研究发现特异性 MAPK 信号传导通路抑制剂司美替尼可明显抑制甲状腺癌细胞的增殖。上述研究充分表明 MAPK 信号传导通路的异常活动在甲状腺癌的发生及发展过程中具有重要的作用,MAPK 信号传导通路抑制剂的研究可以为临床上甲状腺癌的治疗提供一种新的思路。

2 PI3K/AKT 信号传导通路甲状腺癌

PI3K/AKT 是一类参与细胞信号传导过程的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其通过对下游蛋白的磷酸化作用调节细胞的代谢、凋亡、增殖等生理功能^[15]。PI3K 由 P110 和 P85 两个亚基构成,其在激素、生长因子、细胞外基质刺激下可产生两种第二信使,它们为 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇(PI(3,4)P₂)和 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PI(3,4,5)P₃),上述两种第二信使可使位于其下游的 AKT 磷酸化从而激发信号传导通路,正常情况下 PI3K/AKT 信号传导通路的活性处于动态平衡中,而在恶性肿瘤中可检测到其有过度激活情况存在^[15-17]。研究显示该通路过度激活后同样可以上调一系列致癌蛋白的表达水平,例如其过度激活后促进肿瘤转移的金属蛋白酶类表达明显增强,其也可通过刺激血管生长因子的生成,进而促进肿瘤血管的生长^[13]。Hou 等^[18]通过在 303 例人类甲状腺癌肿瘤组织实验中发现 FTC 和 ATC 中可检测到 PI3K/AKT 信号传导通路中某些关键调节因子较正常甲状腺组织中表达异常,这些异常主要包括人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)缺失,磷脂酰肌醇-3 羟基激酶催化亚单位 α (phosphoinositide-3-kinase catalytic α , PIK3CA) 基因表达增强。在 PI3K/AKT 信号传导通路中 PTEN 被认为是最关键的负调节因子,研究表明 *PTEN* 基因编码的产物可以使 (PI(3,4,5)P₃)

失活,达到抑制该通路活性的作用,*PTEN* 基因的缺失可导致甲状腺腺瘤进展到 FTC^[15-18]。而目前研究显示 *PIK3CA* 基因转录的产物为 PI3K 的 P110 亚基,此基因表达增强可过度激活 PI3K 信号传导通路^[15-18]。Jin 等^[14]通过细胞实验发现 PI3K/AKT 信号传导通路抑制剂雷帕霉素作用于甲状腺癌细胞株时其增殖率明显下降。雷帕霉素及其类似物是来源于细菌的典型 PI3K/AKT 信号传导通路抑制剂,其具有抗真菌、免疫抑制、抗肿瘤等作用,其与 PI3K/AKT 信号传导通路中环孢素 A 结合蛋白-12 结合后可抑制真核细胞遗传信息的翻译过程,从而抑制肿瘤细胞的增殖,目前辉瑞公司及惠氏公司的雷帕霉素及雷帕霉素类似物(西罗莫斯酯化物)已通过美国 FDA 审核进入针对于甲状腺癌的临床药物 II 期试验^[19]。上述研究表明了甲状腺癌中 PI3K/AKT 信号传导通路作用机制的研究及其抑制剂的开发同样具有广阔的前景。

3 NF- κ B 信号传导通路甲状腺癌

NF- κ B 是 NF- κ B/Rel 蛋白家族成员之一,其作用主要是促进细胞核内遗传信息的转录过程,目前共发现 5 种 NF- κ B/Rel 蛋白,分别为 P50、P52、P65、RelB、c-Rel,NF- κ B 常规情况下是与 P65 及 P50 结合,在细胞质中以无活性的复合物形式存在,该复合物被称为抑制因子 α (inhibitor of NF- κ B- α , I κ B- α),在细胞内多种刺激因素刺激下,细胞中的 I κ B- α 可发生构像改变并解离,解离后 NF- κ B 进入激活状态并穿过核膜进入核内增强遗传信息的转录,当其活性过度增强时,可促进细胞过度增殖,进而导致多种恶性肿瘤的发生及发展^[20-22]。类似于上述两种通路,NF- κ B 过度激活后同样可以改变癌症蛋白正常的表达情况,如其过度激活后细胞凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis protein,IAP) 家族的多种蛋白 (IAP、XIAP、c-IAP) 的表达均有增强^[21,22]。已有研究表明在甲状腺癌中有该通路的异常激活现象存在^[23]。Palona 等^[23]研究显示 PTC 中突变型 *BRAF*(V600E) 基因也可以促进 I κ B- α 分解,进而在激活 NF- κ B 信号传导通路,转染了突变型 *BRAF*(V600E) 基因的 PTC 细胞较 *BRAF* 基因野生型的 PTC 细胞 I κ B- α 的表达量明显降低,通过检测 IAP、XIAP、c-IAP-1、c-

IAP-2 的表达情况,发现上述几种蛋白在 *BRAF*(V600E) 基因突变型 PTC 中较 *BRAF* 基因野生型 PTC 细胞中表达程度明显升高,从而进一步验证了 *BRAF*(V600E) 基因可以通过促进 I κ B- α 解离,进而激活 NF- κ B 通路,导致 PTC 生成这一假设。既然 *BRAF*(V600E) 可通过 NF- κ B 及 MAPK 两种信号通路对甲状腺癌生成施加重要影响,说明甲状腺癌的发生并不取决于某个单一通路的作用,而是多个通路之间相互联系,相互影响,共同发挥作用的结果。Tsumagari 等^[24]通过细胞实验发现 NF- κ B 信号传导通路抑制剂硼替佐米对甲状腺癌细胞株有显著的抑制效果。上述研究发现 NF- κ B 信号传导通路在甲状腺癌的发生及发展中亦占有重要作用,其抑制剂的开发在临床甲状腺癌的治疗中同样具有重要的意义。

4 总结与展望

恶性肿瘤的本质是肿瘤细胞不受控制的异常增殖,而肿瘤细胞异常增殖的分子生物学基础是各种细胞内信号传导通路的异常激活或失活。细胞内信号传导是非常精密的生物学工程,涉及多系列基因参与,构成一个十分复杂的信号传导网络系统。虽然目前研究已经证明 MAPK、PI3K/AKT、NF- κ B 信号传导通路在甲状腺癌的发生及发展中占有重要作用,体外细胞学实验发现通路中某些蛋白抑制剂对于甲状腺癌细胞的增殖抑制作用较为显著,但目前上述信号传导通路抑制剂在临床研究中进展较小。甲状腺癌相关信号传导通路机制的深入研究及特异性抑制剂的开发为其诊疗提供了新的研究方向。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(9): 2187-2195.
- [3] Husson O, Haak HR, van Steenbergen LN, et al. Rising incidence, no change in survival and decreasing mortality from thyroid cancer in the Netherlands since 1989[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(2): 263-271.
- [4] Acosta AM, Kadkol SS. Mitogen-activated protein kinase

- signaling pathway in cutaneous melanoma: an update review[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(11): 1290–1296.
- [5] Pernice HF, Schieweck R, Kjebler MA, et al. mTOR and MAPK: from localized translation control to epilepsy [J]. BMC Neurosci, 2016, 17(1): 73–83.
- [6] Li X, Abdel-Mageed AB, Kandil E. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma[J]. Int J Clin Exp Med, 2012, 5(4): 310–315.
- [7] Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer[J]. Nature, 2002, 417(6892): 949–954.
- [8] Kumar R, Angelini S, Czene K, et al. BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(9): 3362–3368.
- [9] de Biase D, Visani M, Pession A, et al. Molecular diagnosis of carcinomas of the thyroid gland [J]. Front Biosci, 2014, 6(1): 1–14.
- [10] Yan KK, Lin XJ, Li S, et al. Association of BRAF(V600E) mutation with clinical pathological features in papillary thyroid carcinoma: meta-analysis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2014, 49(9): 759–764. [颜康康, 林雪君, 李双, 等. BRAF(V600E)基因突变的甲状腺乳头状癌临床病理特征关联性的 Meta 分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(9): 759–764.]
- [11] Zerilli M, Zito G, Martorana A, et al. BRAF(V600E) mutation influences hypoxia-inducible factor 1 α expression levels in papillary thyroid cancer[J]. Mod Pathol, 2010, 23(8): 1052–1060.
- [12] Nucera C, Porrello A, Antonello ZA. BRAF (V600E) and thrombospondin-1 promote thyroid cancer progression [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(23): 10649–10654.
- [13] Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(3): 184–199.
- [14] Jin N, Jiang T, Rosen DM, et al. Dual inhibition of mitochondrial-activated protein kinase kinase and mammalian target of rapamycin in differentiated and anaplastic thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(10): 4107–4112.
- [15] Rodgers SJ, Ferguson DT, Mitchell CA, et al. Regulation of PI3K effector signalling in cancer by the phosphoinositide phosphatases[J]. Biosci Rep, 2017, 37(1): 1–18.
- [16] Li Y, Liu Y, Shi F, et al. Knockdown of Rap 1b Enhances apoptosis and autophagy in gastric cancer cells via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Oncol Res, 2016, 24(5): 287–293.
- [17] Guerrero-Zotano A, Mayer IA, Arteaga CL. PI3K/AKT/mTOR: role in breast cancer progression, drug resistance, and treatment[J]. Cancer Metastasis Rev, 2016, 35(4): 515–524.
- [18] Hou P, Liu D, Shan Y, et al. Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(4): 1161–1170.
- [19] Bartholomeusz C, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the PI3K signaling pathway in cancer therapy [J]. Expert Opin Ther Targets, 2012, 16(1): 121–130.
- [20] Umezawa K. Possible role of peritoneal NF- κ B in peripheral information and cancer: lessons from the inhibitor DHMEQ[J]. Biomed Pharmacother, 2011, 65(4): 252–259.
- [21] Su KY, Yu CY, Chen YP, et al. 3,4-Dihydroxytoluenol, a metabolite of rutin, inhibits inflammatory responses in lipopolysaccharide-activated macrophages by reducing the activation of NF- κ B signaling [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 13(1): 14–21.
- [22] Ren GY, Sun AN, Zhang JJ, et al. Advances in roles of NF- κ B in regulating pathways of apoptosis[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2015, 29(2): 323–327. [任改艳, 孙阿宁, 张晶晶, 等. NF- κ B 在细胞凋亡中调节作用的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(2): 323–327.]
- [23] Palona I, Namba H, Mitsutake N, et al. BRAFV600E promotes invasiveness of thyroid cancer cells through nuclear factor kappaB activation[J]. Endocrinology, 2006, 147(12): 5699–5707.
- [24] Tsumagari K, Abdel-Mageed ZY, Sholl AB, et al. Simultaneous suppression of the MAP kinase and NF- κ B pathways provides a robust therapeutic potential for thyroid cancer[J]. Cancer Lett, 2015, 368(1): 46–53.