

# PI3K/AKT 信号通路与前列腺癌关系的研究进展

张 瑶<sup>1</sup>, 李家合<sup>2</sup>

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381; 2. 天津中医药大学, 天津 301617)

**摘要:**近年来针对前列腺癌靶向治疗的研究作为新的热点受到越来越多的关注,主要集中在非 AR 途径的通路及靶点的探索,其中较为成熟且具有明显研究价值的途径之一是磷脂酰肌醇 3-羟激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(AKT)信号通路。研究表明,该信号通路的异常活化与疾病的发展和转归有显著相关性,在机体细胞的生长、增殖、凋亡以及炎症反应、血管生成以及肿瘤的发生发展中都起到了重要的参与调节作用,所以基于 PI3K/AKT 信号通路的分子靶向治疗成为治疗前列腺癌潜在的治疗途径。全文就 PI3K/AKT 信号通路中相关因子的表达,及该信号通路异常活化在前列腺癌发生发展中所产生的影响作用等进行综述。

**关键词:**PI3K/AKT 信号通路;前列腺肿瘤;靶向治疗

**中图分类号:**R737.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2021)02-0153-05

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2021.02.B012

## Research Progress on Relationship between PI3K/AKT Signaling Pathway and Prostate Cancer

ZHANG Yao<sup>1</sup>, LI Jia-he<sup>2</sup>

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300381, China;

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

**Abstract:** In recent years, studies on targeted therapy of prostate cancer as a new hot spot have received more and more attention, and the androgen receptor (AR) pathways and potential targets have been the research focus. As a non-AR pathway, the phosphatidylinositol 3-hydroxyl kinase (PI3K)/serine and threonine protein kinase (AKT) signaling pathway shows strong potential, which is significantly associated with the development and outcome of prostate cancer, involving in regulation of cell proliferation, apoptosis, inflammation, angiogenesis and tumor progression. Therefore, molecular targeted therapy based on PI3K/AKT signaling pathway would become a novel approach for prostate cancer. This article reviews the expression of related factors on PI3K/AKT signaling pathway and its abnormal activation in prostate cancer progression.

**Subject words:** PI3K/AKT signaling pathway; prostate cancer; targeted therapy

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,随着我国老龄化的加剧,前列腺癌的发病率也随着人们生活习惯的改变呈逐年增长趋势,并且多数患者明确诊断时疾病已经发展至中晚期,经过雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy ADT)后,初期疗效明显,但经过 18~36 个月以后,几乎所有患者逐渐失去对激素的敏感性,其中因为雄激素水平下的雄激素受体(androgen receptor, AR)信号传

导通路的改变、雄激素诱导合成增加等致病途径发生偏移导致内分泌治疗无效,促使疾病进展,最后逐渐发展为去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)<sup>[1]</sup>。近年来针对前列腺癌靶向治疗的研究作为新的热点也受到越来越多的关注,主要集中在非 AR 途径的通路及靶点的探索,其中较为成熟且具有突出研究价值的途径之一是磷脂酰肌醇 3-羟激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(AKT)信号通路,相关研究表明,该信号通路的异常活化与疾病的发展和转归具有显著相关性,在机体细胞的生长、增殖、凋亡以及炎症反应、血管生成以及肿瘤的发生发展中都起到了重要的参与调节作用<sup>[2]</sup>,所以

**基金项目:**天津市自然科学基金(19JCZDJC37000);天津市教委课题(2018KJ037)

**通信作者:**张瑶,主治医师,硕士;天津中医药大学第一附属医院肿瘤科,天津市西青区昌陵路 88 号(300381);E-mail:hulunbeier0223@aliyun.com

**收稿日期:**2020-06-02; **修回日期:**2020-07-21

基于 PI3K/AKT 途径的分子靶向治疗成为治疗前列腺癌潜在的治疗途径。本文从 PI3K/AKT 信号通路中相关作用因子的表达, 以及在前列腺癌的发生发展中 PI3K/AKT 通路异常活化所产生的影响作用等多个方面进行分析。

## 1 PI3K/AKT 信号通路的异常活化

PI3K 是一种能够特异性催化磷脂酰肌醇物质, 主要由其调节亚基 P85 和催化亚基 P110 构成, 根据催化亚基 P110 及相关作用底物的不同, 分为 I、II、III 类亚型, 对于 I 型 PI3K 的研究表明, 被激活的 PI3K 作用在位于质膜上的二磷酸磷脂酰肌醇 PIP<sub>2</sub>, 而后转化成 PIP<sub>3</sub>, 作为第二信使的 PIP<sub>3</sub> 与丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 相结合, 并且将 AKT 进行转移。当质膜中 AKT 的结构发生改变, 通过 PDK1 和 PDK2 及其相关基因位点的磷酸化, 最终激活 AKT, 以调节细胞的增殖、凋亡及分化等过程<sup>[3]</sup>, 活化后的 AKT 对癌细胞内的许多癌基因产生激活作用, 可以直接或者诱导抑制促凋亡 BCL-2 家族的相关促凋亡蛋白, 包括 BAD 和 BAX 等, 通过一系列抗凋亡的作用, 促进癌细胞的存活。此外, 磷酸化的 AKT 又能够激活 NF- $\kappa$ B、CREB 等转录因子, 通过此途径激活抗凋亡基因, 促使细胞凋亡, 产生积极作用。所以 AKT 被看做是 PI3K/Akt 信号途径中的重要枢纽, 这种异常激活与前列腺的发生发展密切相关。

另一方面, 转移性前列腺癌会通过多种途径[例如受体酪氨酸激酶 (RTKs) 的参与以及肿瘤抑制因子丢失等]发生转移, 其中 PI3K/AKT 通路会独立于受体酪氨酸激酶发挥作用, 多种 RTK 与生长因子受体结合蛋白 10 (GRB10) 结合都可以调节信号通路, 而 GRB10 是一种衔接蛋白, 近期研究发现它是雷帕霉素 (mTOR) 的底物, 能够实现对 AKT 的正向调节, 诱导其发生磷酸化<sup>[4]</sup>。同时, 在以 PI3K/AKT 为核心的通路中, 还存在大量上游或下游的信号蛋白, 如 CC 趋化因子受体-9 (CCR9)、炎症相关细胞因子受体 (TLRs) 以及白介素-6 (IL-6) 等都是其上游的调节因子, CCR9 和它的天然配体发生相互作用, 上调 PI3K/AKT 通路, 导致细胞增殖, 细胞凋亡减少<sup>[5]</sup>。白介素-6 在 PI3K/AKT 的上游调节通路, 促使 PI3K/AKT 通路激活, 引起周期蛋白 A1 (Cyclin-A1) 的改

变, 以此抑制前列腺癌细胞的凋亡<sup>[6]</sup>。在前列腺癌发展到 CRPC 阶段的过程中, RTK 也会激活与 PI3K/AKT 相关的多种途径, 通路中的 c-MET、FGFR、EGFR 和 IGF-IR 等受体也都是阻断疾病进程的重要研究靶点, 各种上下游不同信号蛋白形成了以 PI3K/AKT 为核心的长通路, 常见的如 PI3K/AKT/mTOR/p70 信号通路、IGF-I/PI3K/Akt 信号通路、EGFR/PI3K/AKT 信号通路等等。

与此同时, 前列腺癌酸性磷酸酶、PP2A、PTEN、PHLPP 等多种磷酸酶也会对通路中的相关受体产生拮抗作用, 这些磷酸酶的激活可以抑制 AKT 的磷酸化、阻碍肿瘤的进程, 同样的, 如果发生遗传缺失或者失活就会导致 AKT 持续磷酸化, 最终增强致癌信号<sup>[7]</sup>。

## 2 PI3K/AKT 信号通路在前列腺癌发生发展中的作用

近年来研究表明, PI3K/AKT 信号通路与多种肿瘤的发生发展显著相关, 在细胞增殖、凋亡、转录以及重组等方面起着重要作用, PI3K/AKT 信号通路激活后产生的一系列改变, 能够参与到前列腺癌细胞的增殖与抗凋亡、侵袭转移以及促进肿瘤血管新生等各个方面。

### 2.1 PI3K/AKT 信号通路在 PCa 细胞增殖和转移中的作用

PI3K/AKT/mTOR 信号通路能够调控多种蛋白质的合成, 参与了前列腺癌细胞的增殖和凋亡、迁移与分化等多种调节<sup>[8]</sup>, 其中的一个调节过程是通过磷酸化下游 mTORC1, 激活 AKT/mTOR/p70 通路, 上调 Cyclin-A1 的表达, 完成细胞的增殖过程, 促进前列腺癌细胞的生长。研究发现, 雄激素和雄激素受体 (AR 通路) 在前列腺癌发展中也起到重要作用, 所以去雄治疗也是当前治疗前列腺癌的重要手段之一, 但是长期的 ADT 治疗会促进 PI3K/Akt 通路的激活, 从而增加了肿瘤细胞的抗凋亡能力<sup>[9]</sup>。一项研究显示, IGF-I/PI3K/Akt 信号结合 AR 激活是雄激素诱导的 PSA 表达的必要条件<sup>[10]</sup>, 所以胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 也作为 AR 信号的治疗靶点被很多学者研究。除此之外, EGFR、ErbB 及其家族作为 PI3K/AKT 通路的上游因子, 也参与了前列腺癌细胞

的增殖,其中EGFR/PI3K/AKT通路是通过被金属蛋白酶17激活所导致的前列腺癌细胞增殖,这些发现也为PI3K/AKT信号通路上出现新的治疗靶点提供了研究可能。

前列腺癌最易发生转移的部位是骨骼,超过70%的晚期前列腺患者在尸检时发现了骨转移,这种侵袭转移的途径与大多数肿瘤类似,其中一种重要的途径是依赖于血管生成<sup>[11]</sup>,有研究发现在前列腺癌中,黏附分子N-钙黏附蛋白(N-cadherin)通过PI3K/AKT信号传导调节相关趋化因子以介导血管生成<sup>[12]</sup>,此外,前列腺癌骨转移的肿瘤细胞的生长也和N-cadherin水平的升高相关,所以PI3K/AKT信号通路对N-cadherin的调节可能与前列腺癌的发展以及促进骨转移相关。

相关实验表明,NF- $\kappa$ B是一个多效性的转录因子,在PI3K/AKT信号通路中以NF- $\kappa$ B为靶点,可激活骨形态发生蛋白(BMP),从而促进前列腺癌的骨转移<sup>[13]</sup>,提示PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B/BMP-2-Smad轴可以作为一种治疗前列腺癌骨转移的新的靶点。同时抑癌基因PTEN作为具有抑制AKT磷酸化的主要抑制因子,定位在染色体10q23.3上,在肿瘤疾病中常出现缺失,而前列腺癌的疾病进展也最容易受PTEN基因的影响,在PTEN基因缺失并且含有活化AKT的前列腺癌细胞中,通过PTEN/PI3K/AKT途径的调节,组织中lamina A/C蛋白发生过表达,可以促进前列腺癌细胞的迁移和侵袭<sup>[14]</sup>。此外,研究表明PTEN可以负向调节PI3K/Akt/mTOR途径,PTEN基因的缺失可以引起mTOR的激活,对细胞的增殖产生影响<sup>[15]</sup>,所以PTEN/PI3K/AKT信号通路对于前列腺癌细胞的侵袭和转移的发生,产生了重要影响。

## 2.2 PI3K/AKT信号通路在PCa血管新生中的作用

在肿瘤生长、发展及转移过程中,血管新生是促进其发生的必要条件之一,而血管靶向治疗也成为肿瘤的重要治疗之一<sup>[16]</sup>,而血管生成的机制与诸多信号通路的激活以及细胞因子的传导相关,其中包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)与其受体的结合、催化一氧化氮(NO)的合成途径以及缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ ,HIF-1 $\alpha$ )与VEGF的协同作用等多种途径皆可诱导血管生成,促进肿瘤生长转移<sup>[17]</sup>。而PI3K/AKT通路与多种血管生成途径相关。

研究表明,PI3K/Akt可在基因水平上促进VEGF的合成,影响通路上游VEGF的表达,最后促进血管生成,导致肿瘤进展<sup>[18]</sup>。NO具有舒张血管,增加血管通透性的作用,主要由一氧化氮酶(nitric oxide synthase,NOS)催化而成,活化后的AKT可以通过磷酸化Ser1177,激活一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS),促进血管内的NO合成,促使血管舒张,增加血流量使血管新生<sup>[19]</sup>。除此之外,活化的AKT还会促使HIF-1发生高表达,高表达的HIF-1可以激活VEGF和其他相关血管生成因子的表达,促进血管生成。VEGF通路被激活,其促血管生成的生物学效应主要通过VEGF与其蛋白酶受体VEGFR-2结合,激活蛋白水解酶系统,降解细胞外基质,促进纤维素支架形成,使血浆蛋白外渗,促进血管内皮细胞迁移等方式促血管生成<sup>[20-21]</sup>。

## 3 PI3K/AKT抑制剂在前列腺癌中的应用

近年来,PI3K/AKT通路抑制剂在治疗前列腺癌的临床研究中较为广泛,有相关研究表明AKT抑制剂哌立福辛作为治疗前列腺癌的潜在治疗方法<sup>[22]</sup>,其主要成分是烷基磷脂,具有抑制AKT通路的能力,但是没有明确的抗癌机制,在II期临床试验中因效果不佳而结束。现在开发的一种新型的酪氨酸激酶抑制剂SU6668,与ATP的结合位点竞争性的抑制酪氨酸激酶的活性,可以作用于VEGFR2等位点,以形成抑制前列腺癌的增殖并诱导凋亡的作用。有研究<sup>[23]</sup>指出在前列腺癌的侵袭发展过程中,MTDH可以影响PI3K-AKT途径,下调磷酸化AKT的水平,而SU6668与AKT抑制剂LY29004的组合可以下调MTDH的表达,抑制前列腺癌的进展<sup>[24]</sup>。因此SU6668作为前列腺癌潜在的治疗策略,有待进一步的开发利用。

近年来有很多种PI3K抑制剂问世,主要分为两种,包括PI3K/mTOR抑制剂,pan-PI3K抑制剂和同工型特异性抑制剂,其中NVP BEZ235(dactolisib)属于PI3K/mTOR抑制剂;针对乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌和卵巢黏液性腺癌等基础试验研究发现都有较好的抗癌作用,其作用机制主要是与PI3K和mTOR激酶的ATP结合裂隙结合,从而抑制其催化活性以

阻断通路<sup>[25-26]</sup>,但其 I 期临床试验结果并不尽如人意。I 期研究 BEZ235 联合阿比特龙治疗前列腺癌,观察 BEZ235 的最大耐受剂量以及抗肿瘤活性<sup>[27]</sup>,结果发现有很多副反应发生,但 PSA 几乎没有下降。在另一项 I b 期临床试验中,BEZ235 联合依维莫司治疗晚期实体恶性肿瘤,结果也是疗效有限,耐受性较差<sup>[28]</sup>。另一种 pan-PI3K 抑制剂:buparlisib,在一项针对去势抗性前列腺癌的 II 期临床试验中也未表现出突出的抑制活性<sup>[29]</sup>。所以虽然 PI3K 抑制剂作为治疗前列腺癌的潜在治疗策略,并且在临床开发方面取得了一定的进展,但是在临床试验中却显示出较低临床活性,有待进一步的研究。

## 4 小 结

PI3K/AKT 信号通路的激活与前列腺癌的发生发展密切相关,其下游的多种效应分子在激活状态时具有促进细胞增殖、抑制凋亡、促进血管生成以及侵袭转移等作用,所以近年来对于 PI3K/AKT 信号通路作为治疗靶点的研究也日渐广泛,在前列腺癌的治疗过程中,PI3K/AKT 抑制剂与 AR 途径抑制剂的联合也为临床提供了新的治疗思路,但是限于对 PI3K/AKT 调节机制认识的局限性,将来还需要对相关抑制剂的联合使用以及靶点药物的研发做更深入的研究和探讨。

## 参考文献:

- [1] 曾浩,种铁,贺大林,等.去势抵抗性前列腺癌最新指南解读—暨中国西部专家共识 [J]. 现代泌尿外科杂志,2017,22(2):85-94.  
Zeng H,Chong T,He DL,et al. Assessment of updated guidelines for castration-resistant prostate cancer—Western China expert consensus conference [J]. Journal of Modern Urology,2017,22(2):85-94.
- [2] 赵家义,韩一平.PI3K-AKT-mTOR 信号通路抑制剂与肿瘤免疫治疗[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(12):1424-1430.  
Zhao JY,Han YP. Inhibitors of PI3K-AKT-mTOR signaling pathway and cancer immunotherapy [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy,2017,24(12):1424-1430.
- [3] Boose T,TerHaar NT,Seeber LM,et al. Loss of AR-ID1A expression and its relationship with PI3K-AKT pathway al-

- terions,TP53 and microsatellite stability in endometrial cancer[J]. Mod Pathol,2013,26(11):1525-1535.
- [4] Khan MI,AlJohani A,Hamid A,et al. Proliferative function of adaptor protein GRB10 in prostate carcinoma [J]. FASEB,2019,33(3):3198-3211.
- [5] Zegeye MM,Lindkvist M,Fälker K,et al. Activation of the JAK/STAT3 and PI3K/AKT pathways are crucial for IL-6 trans-signaling-mediated pro-inflammatory response in human vascular endothelial cells [J]. Cell Commun Signal,2018,16(1):55.
- [6] Shao G,Liu Y,Ma T,et al. GCN5 inhibition prevents IL-6-induced prostate cancer metastases through PI3K/PTEN/Akt signaling by inactivating Egr-1 [J]. Biosci Rep,2018,38(6):12-30.
- [7] Haddadi N,Lin Y,Travis G,et al. PTEN/PTENP1: 'Regulating the regulator of RTK-dependent PI3K/Akt signaling', new targets for cancer therapy [J]. Mol Cancer,2018,17(1):37-39.
- [8] Wu X,He Y,Zhang G,et al. Royleanone diterpenoid exhibits potent anticancer effects in LNCaP human prostate carcinoma cells by inducing mitochondrial mediated apoptosis, cell cycle arrest, suppression of cell migration and downregulation of mTOR/PI3K/AKT signaling pathway[J]. BUON,2018,23(4):1055-1060.
- [9] Pfeil K,Eder IE,Putz T,et al. Long-term androgen-ablation causes increased resistance to PI3K/Akt pathway inhibition in prostate cancer cells [J]. Prostate,2004,58(3):259-268.
- [10] Liu X,Choi RY,Jawad SM,et al. Androgen-induced PSA expression requires not only activation of AR but also endogenous IGF-I or IGF-I/PI3K/Akt signaling in human prostate cancer epithelial cells [J]. Prostate,2011,71(7):766-777.
- [11] Padhani AR,Tunari N. Metastasis reporting and data system for prostate cancer in practice[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am,2018,26(4):527-542.
- [12] Barber AG,Castillo-Martin M,Bonal DM,et al. PI3K/AKT pathway regulates E-cadherin and Desmoglein 2 in aggressive prostate cancer[J]. Cancer Med,2015,4(8):1258-1271.
- [13] Tseng JC,Lin CY,Su LC,et al. CAPE suppresses migration and invasion of prostate cancer cells via activation of non-canonical Wnt signaling [J]. Oncotarget,2016,7(25):38010-38024.
- [14] Yan Y,Huang H. Interplay among PI3K/AKT,PTEN/FOXO and AR signaling in prostate cancer[J]. Adv Exp Med Biol,2019,12(10):319-331.

- [15] Talesa VN, Ferri I, Bellezza G, et al. Glyoxalase 2 is involved in human prostate cancer progression as part of a mechanism driven by PTEN/PI3K/AKT/mTOR signaling with involvement of PKM2 and ER $\alpha$ [J]. *Prostate*, 2017, 77(2): 196–210.
- [16] Viillard C, Larrivée B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 409–426.
- [17] He H, Wang X, Chen J, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) promotes angiogenesis and tumor migration by regulating hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1 $\alpha$ ) expression via the phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)/AKT signaling pathway in breast cancer cells[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(13): 2352–2360.
- [18] Huang M, Huang B, Li G, et al. Apatinib affect VEGF-mediated cell proliferation, migration, invasion via blocking VEGFR2/RAF/MEK/ERK and PI3K/AKT pathways in cholangiocarcinoma cell [J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1): 160–169.
- [19] Joris V, Gomez EL, Menchi L, et al. MicroRNA-199a-3p and microRNA-199a-5p take part to a redundant network of regulation of the NOS(NO synthase)/NO pathway in the endothelium[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(10): 2345–2357.
- [20] Takahashi T, Yamaguchi S, Chida K, et al. A single autophosphorylation site on KDR/Flk-1 is essential for VEGF-A-dependent activation of PLC-gamma and DNA synthesis in vascular endothelial cells[J]. *EMBO J*, 2001, 20(11): 2768–2778.
- [21] Ghinea N, Robin B, Pichon C, et al. Vasa nervorum angiogenesis in prostate cancer with perineural invasion [J]. *Prostate*, 2019, 79(6): 640–646.
- [22] Nacerddine K, Beaudry JB, Ginjala V, et al. Akt-mediated phosphorylation of Bmi1 modulates its oncogenic potential, E3 ligase activity, and DNA damage repair activity in mouse prostate cancer[J]. *Clin Invest*, 2012, 122(5): 1920–1932.
- [23] Kasak L, Näks M, Eek P, et al. Characterization of protein kinase ULK3 regulation by phosphorylation and inhibition by small molecule SU6668[J]. *Biochemistry*, 2018, 57(37): 5456–5465.
- [24] Qian B, Yao Y, Liu C, et al. SU6668 modulates prostate cancer progression by downregulating MTDH/AKT signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(5): 1601–1611.
- [25] Gonçalves BF, de Campos SGP, Fávoro WJ, et al. Combinatorial effect of abiraterone acetate and NVP-BE235 on prostate tumor progression in rats [J]. *Horm Cancer*, 2018, 9(3): 175–187.
- [26] Ruan B, Liu W, Chen P, et al. NVP-BE235 inhibits thyroid cancer growth by p53- dependent/independent p21 upregulation[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(4): 682–693.
- [27] Massard C, Chi KN, Castellano D, et al. Phase I b dose-finding study of abiraterone acetate plus buparlisib (BKM120) or dactolisib (BEZ235) in patients with castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 17(6): 36–44.
- [28] Wise-Draper TM, Moorthy G, Salkeni MA, et al. A phase I b study of the dual PI3K/MTOR inhibitor dactolisib (BEZ235) combined with everolimus in patients with advanced solid malignancies [J]. *Target Oncol*, 2017, 12(9): 323–332.
- [29] Armstrong AJ, Halabi S, Healy P, et al. Phase II trial of the PI3 kinase inhibitor buparlisib (BKM-120) with or without enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81(15): 228–236.