

· 综述 ·

丝裂原活化蛋白激酶信号通路在乳腺癌中的作用机制

李贤勇 税晓容 黄胜超 李建文

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路是真核生物信号传递网络中的重要途径之一,在多种细胞过程中发挥关键性的作用,包括细胞的恶性转化、肿瘤的发生发展、肿瘤的耐药等方面。乳腺癌是女性群体中常见的恶性肿瘤。据估计,妇女的一生中,每 8 人就有 1 人会被诊断为乳腺癌,并且,其发病率呈逐年上升趋势^[1]。乳腺癌是一类高度异质性的恶性肿瘤,根据免疫组织化学特征可分为:(1) ER 阳性的肿瘤;(2) HER-2 阳性的肿瘤;(3) ER、PR、HER-2 受体均阴性的肿瘤。本文将 MAPK 信号通路在乳腺癌各亚型中的研究进展作一综述。

1 MAPK 信号通路的调节机制

MAPK 家族至少包括了以下 4 条大致呈并行 MAPK/ERK 激酶关系的 MAPK 信号通路:细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular regulatory kinase 1/2, ERK 1/2)、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK/SAPK)、p38 激酶同工酶 (p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ) 以及大丝裂原活化蛋白激酶 (BMK1/ERK5)。MAPK 通路的基本组成是一种从酵母到人类都保守的三级激酶模式,包括 MAPK、MAPK 激酶 (MAPKK)、MAPK 激酶激酶 (MAPKKK) (图 1),信号传送是通过其连续的磷酸化作用来实现的。

2 MAPK 信号通路在 ER/PR 阳性乳腺癌

ER 阳性乳腺癌是所有乳腺癌亚型中最常见的。临床上,他莫昔芬是 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗的一线药物。他莫昔芬耐药性的产生与肿瘤的复发是临床面临的重大挑战。因此阐明乳腺癌他莫昔芬耐药产生的分子机制,并鉴定他莫

昔芬耐药的标志物及治疗靶点具有重要的意义。Jiang 等^[2]研究发现,上皮-间质转化转录因子 Snail/Slug 通过上调 EGFR 的表达并激活其下游 MAPK 信号通路,可诱导 ER 阳性乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐受。而这一过程不依赖 Snail/Slug 引起的上皮细胞间质样转化。雌激素相关受体 γ (estrogen related receptor γ , ERR γ) 蛋白水平受 ERK/ MAPK 激活状态的影响,ERK 靶点的突变削弱了 ERR γ 驱动转录活性和他莫昔芬的耐药性^[3]。

研究证实,他莫昔芬的耐药可以通过共同应用针对 EGFR/MAPK 和 PI3K/Akt 的酪氨酸激酶抑制剂恢复^[4]。Moerkens 等^[5]通过研究发现当 7 β 雌二醇 (E2) 驱动的 EGFR 阳性的 MCF-7 细胞的增殖被抗雌激素疗法抑制时,EGFR 异位表达的增强可以使其恢复增殖。这种 EGFR 的驱动增殖可能依赖 PI3K/Akt 通路,并在较小程度上依赖于 MAPK/ERK 激酶 (MEK)/MAPK 途径。ER 阳性乳腺癌中适度的 EGFR 表达也会对抗雌激素治疗产生固有性耐受。因此,ER/EGFR 阳性乳腺癌用 EGFR 抑制剂和他莫昔芬一线联合治疗会更有效。

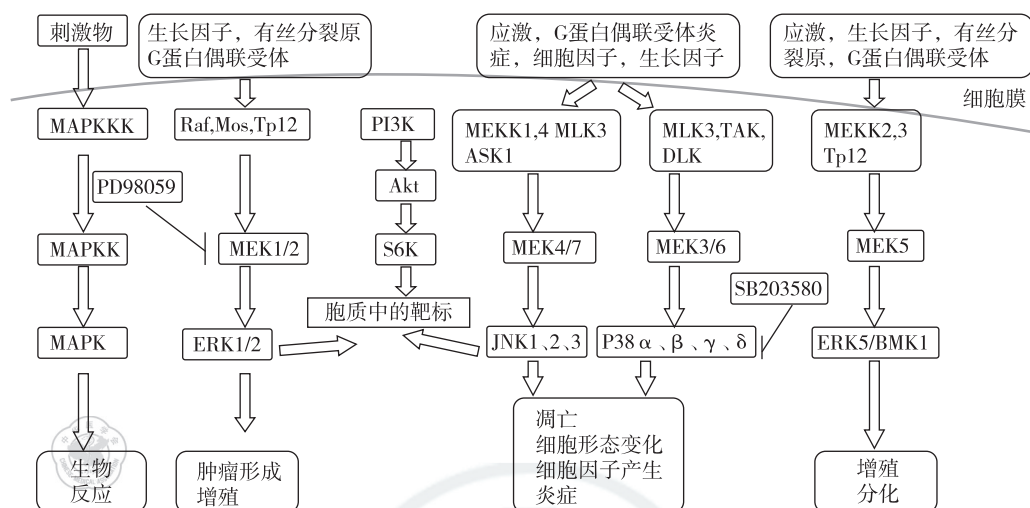
内分泌疗法对一些 ER 阳性乳腺癌具有良好的治疗效果,但往往在选择性雌激素受体调节剂 (SERMs) 如他莫昔芬的治疗过程中产生耐药性。microRNA (miR) 也具有逆转耐药的作用。miR 是非编码小 RNA,在乳腺癌中发挥着重要的调节作用。乳腺癌 miR 的表达谱表明 miR 的表达与受体状态如 ER、PR 和 HER-2 有关。Bergamaschi 等^[6]发现,他莫昔芬可以迅速下调 miR-451,而 miR-451 可以特异性靶作用于 14-3-3 家族成员和保守蛋白的 14-3-3 ζ ,从而引起 14-3-3 ζ 的上调。他莫昔芬耐药乳腺癌细胞中 14-3-3 ζ 水平升高了,而 miR-451 的水平却是大大降低了;通过过表达提高 miR-451 的水平同时降低 14-3-3 ζ ,可以抑制细胞增殖和集落形成,显著减少 HER-2、EGFR

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2015.03.009

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81403044)

作者单位:524000 湛江,广东医学院附属医院血管甲状腺乳腺外科

通信作者:李建文, Email: gdyfwjk@163.com



注:Raf 为 Ras 相关因子 1;Mos、Tp12 为主要的促进信号传递的因子;PI3K 为磷脂酰肌醇 3 激酶;Akt 为蛋白激酶 B;S6K 为小亚基核糖体蛋白 S6 激酶;MLK 为混合谱系激酶;ASK1:细胞凋亡信号调节激酶 1;TAK 为 TGF- β 活化蛋白激酶;DLK 为双亮氨酸链形激酶;ERK 为细胞外信号调节激酶;MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶;MAPKK 为丝裂原活化蛋白激酶激酶;MAPKKK 为丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶;MEK 为 MAPK/ERK 激酶;JNK 为 c-Jun 氨基末端激酶;BMK1 为 ERK5

图 1 MAPK 信号通路示意图

和 MAPK 信号的激活,增加细胞凋亡,并且更为重要的是,它同时可以恢复 SERMs 对内分泌耐药细胞的生长抑制作用。同样 miR-451 的敲除可引起相反的效果。在 ER 阳性乳腺癌细胞 MCF-7 中,miR-206 有利于 EGFR 介导的 ER 转阴性,导致 luminal A 型到基底样型的转变^[7]。而另一项研究显示:他莫昔芬耐药的 ER 阳性乳腺癌细胞系 MCF-7 中,let-7 miRNAs 与 ER α 36 之间呈负相关;转染 let-7 的模拟物到他莫昔芬耐药的 MCF-7 细胞,可以引起 ER α 36 表达的下调并且增强 MCF-7 细胞对他莫昔芬的敏感性^[8]。

近年来使用的特异性信号转导抑制剂在乳腺癌的治疗中极有前景。Ghayad 等^[9] 研究显示,MEK 抑制剂 PD98059 和 PI3K 抑制剂 LY294002 均能够增强他莫昔芬或氟维司群对 MVLN 敏感细胞的抑制效应。抑制 MAPK 或 PI3K/Akt 通路同时结合内分泌治疗足以扭转他莫昔芬或氟维司群的耐药。在临床实践中,MAPK 和 PI3K 抑制剂联合应用的策略,对于可能存在于一个肿瘤中的不同的内分泌耐药表型而言可能极为有效。

在乳腺癌的治疗过程中常会出现表型的改变,如 MAPK 信号表达上调后大部分 ER 阳性的细胞会转为 ER 阴性。ER 阴性肿瘤的生长因子受体家族相对于 ER 阳性的肿瘤通常具有更高的表达,其中 EGFR 和 HER-2 最为明显。如何使 ER 阴性的乳腺癌 ER 再表达是治疗 ER 阴性乳腺癌的一个方向。Oh 等^[10] 的研究表明:EGFR 或 HER-2 过表达的乳腺癌细胞中,MAPK 的过度活

化直接负责生成 ER 阴性表型,但是,这个过程也许可以用抑制剂(如 MEK 抑制剂)抑制信号通路而中断这个过程,从而恢复 ER 的阳性表达。

Chen 等^[11] 研究发现,在 ER 阳性乳腺癌细胞中,结构上类似于雌激素的天然植物毛蕊可以抑制细胞生长,诱导凋亡,这是由 ER β 诱导抑制胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)介导的,同时伴随着 MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路的选择性调节。研究表明芒柄花黄素能抑制 ER 阳性乳腺癌细胞系 MCF-7 和 T47D 的增殖,却不能抑制 ER 阴性乳腺癌细胞如 MDA-MB-435S 细胞的增殖^[12]。当 MCF-7 细胞用 p38MAPK 抑制剂 SB203580 预处理后再用芒柄花黄素处理,由芒柄花黄素诱导的细胞凋亡显著衰减,因此证明芒柄花黄素对人乳腺癌细胞的诱导凋亡作用和 Ras-p38MAPK 信号通路有关^[12]。

3 MAPK 信号通路与三阴性乳腺癌

三阴性乳腺癌是一种异质性肿瘤,约占所有乳腺癌的 10%~20%,年轻人中发病率更高。三阴性乳腺癌进展快,易复发,化疗虽然对其有效,但是其对内分泌治疗及抗 HER-2 的靶向治疗并不敏感,迄今为止尚无靶向治疗的靶点^[13]。

Ras/MAPK 信号通路在三阴性乳腺癌中具有重要作用。Gholami 等^[14] 用溶瘤病毒 1066 (NV1066) 感染、复制并杀死 5 株三阴性乳腺癌细胞株,证实溶瘤病毒 (NV1066) 能有效治疗三阴性乳腺癌,

其机制可能和降低 MEK/MAPK 信号有关。Eralp 等^[15]检测了 109 例三阴性乳腺癌标本中 MAPK、EGFR、PI3K 的表达量,结果显示 MAPK 与蒽环类耐药有关系,而且 MAPK 是三阴性乳腺癌中有意义的预后因素。Hashimoto 等^[13]从 75 例有淋巴结转移的三阴性乳腺癌患者接受化疗后的标本中,检测包括 AKT1 和 PIK3CA 在内的 11 个生物标志物,发现表达磷酸化 ERK (pERK) 或磷酸化 Akt (pAkt) 的肿瘤是一个较好的诊断亚型。并且激活 MAPK 或者 PI3K/Akt 信号通路对于三阴性乳腺癌而言可能是较好的治疗策略。在动物实验中,激活乳腺组织特异表达的 Ras 足以诱导小鼠的乳腺发生癌变^[16],其原因可能是 EGFR 和 HER-2 的过表达刺激。

在三阴性乳腺癌中 RAS/MAPK 信号通路是一个有争议的靶标。作为 Ras/MAPK 信号通路的一个中心节点,MEK 抑制剂特异性地抑制 Basal-like 和三阴性乳腺癌细胞系的增殖,而不是管腔样乳腺癌或者 ER 阳性乳腺癌细胞^[17-19]。MEK 抑制剂还可能对新辅助治疗有帮助。Balko 等^[20]发现低浓度的双特异性蛋白磷酸酶 4 (dual specificity phosphatase 4, DUSP4) 与接受新辅助化疗后肿瘤细胞的快速生长有关。DUSP4 启动子甲基化或 DUSP4 处于基因表达模式时 Ras-ERK 通路的激活也增高了。当三阴性乳腺癌耐受常规化疗和生物制剂时,激活 MEK/MAPK 途径可能逆转这种耐受而且在改善其较差的临床结果方面有着显著的作用,如 MEK 抑制剂使 ER 阴性的乳腺癌 ER 再表达。

单一的 miR 具有调节多个基因的潜力,从而支配多条信号通路。miR-155 是一种癌基因 miR,调节多条细胞内信号通路,具有调节细胞增殖、凋亡和化疗耐药的作用。体内肿瘤中 miR-155 表达的增加改变了许多信号通路,其中主要改变了 MAPK 信号级联,并且 miR-155 诱导靶 mRNA 3' UTRs 的缩短引起 MAPK 相关基因亚型表达的改变^[21]。此外,在三阴性乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 中,ERα36 介导的非基因组 MAPK 和 Akt 途径被 let-7b 和 let-7i 的模拟物所削弱^[8]。

虽然针对 ER 阳性和 HER-2 阳性的乳腺癌患者的治疗在近年来有很大的提高,但是三阴性乳腺癌的治疗局限性依然比较大。应用酶抑制剂如 PARP (poly ADP-ribose polymerase) 和组蛋白脱乙酰基酶 (histone deacetylase, HDAC),抑制因子如 Jak2 和 Src 等方法治疗三阴性乳腺癌不失为一个

较好的选择^[22]。

4 MAPK 信号通路与 HER-2 阳性乳腺癌

HER-2 阳性乳腺癌约占所有乳腺癌的 20%~30%。HER-2 阳性乳腺癌具有进展速度快、恶性程度高、容易复发和转移、预后较差等特点。用曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌患者可以改善其预后并且延长生存时间,是转移和非转移 HER-2 阳性乳腺癌的标准治疗方法^[23]。

MAPK 信号通路同样在 HER-2 阳性乳腺癌中起重要作用。Huang 等^[24]对 113 例患者进行了回顾性研究,用免疫组织化学方法对各种生物标志物进行评估发现,Ki67、磷酸化 P44/42 和 pAkt 蛋白表达的减少,与在 HER-2 阳性乳腺癌患者中应用蒽环类药物为基础的新辅助化疗的临床反应有关系。新辅助化疗后磷酸化 P44/42 的表达与淋巴结转移作为无复发生存和总生存的预测因子非常有用。

对于 HER-2 过表达的转移性乳腺癌患者,HER-2 靶向治疗固有或获得性耐药是临床的一个关注点。同样,MAPK 信号通路在逆转 HER-2 阳性乳腺癌对曲妥珠单抗耐药上也有重要的作用。Donnelly 等^[25]发现,敲除 P38 因子增加了曲妥珠单抗对固有耐药细胞株的敏感性。但是 Duman 等^[26]认为,在 HER-2 阳性乳腺癌中,曲妥珠单抗耐药与 PTEN、Akt、MAPK、p53 和 p95 之间没有显著的相关性。

5 结语

MAPK 信号通路不仅在乳腺癌的恶性转化、发生发展、治疗耐药等方面起着重要作用,而且其可能在逆转 SERMs 如他莫昔芬、曲妥珠单抗等耐药方面也起着至关重要的作用。由于细胞内信号通路之间是一个信号网络,信号之间的相互串扰是很复杂的。例如 PI3K/Akt 和 RAS/MAPK 信号通路的线性级联很少作为独立并行的信号通路,它们在不同的点和包括正向和负向信号调节的不同阶段相互影响,导致动态和复杂的串扰^[27]。多个调节反馈的发生取决于细胞类型、细胞分化的阶段、配体类型和剂量。因此,任何一个模块的单独抑制不一定会导致肿瘤生长抑制。

【关键词】 乳腺肿瘤; MAP 激酶信号系统; 丝裂原激活蛋白激酶类

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

[1] Paplomata E, O'Regan R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in

- breast cancer: targets, trials and biomarkers[J]. Ther Adv Med Oncol, 2014, 6(4): 154-166.
- [2] Jiang Y, Zhao X, Xiao Q, et al. Snail and Slug mediate tamoxifen resistance in breast cancer cells through activation of EGFR-ERK independent of epithelial-mesenchymal transition [J]. J Mol Cell Biol, 2014, 6(4):352-354.
 - [3] Heckler MM, Thakor H, Schafer CC, et al. ERK/MAPK regulates ERR γ expression, transcriptional activity and receptor-mediated tamoxifen resistance in ER+ breast cancer [J]. FEBS J, 2014, 281(10):2431-2442.
 - [4] Joo WD, Visintin I, Mor G. Targeted cancer therapy--are the days of systemic chemotherapy numbered? [J]. Maturitas, 2013, 76(4):308-314.
 - [5] Moerkens M, Zhang Y, Wester L, et al. Epidermal growth factor receptor signalling in human breast cancer cells operates parallel to estrogen receptor α signalling and results in tamoxifen insensitive proliferation[J]. BMC Cancer, 2014, 14:283.
 - [6] Bergamaschi A, Katzenellenbogen BS. Tamoxifen downregulation of miR-451 increases 14-3-3 ζ and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance [J]. Oncogene, 2012, 31(1):39-47.
 - [7] Adams BD, Cowee DM, White BA. The role of miR-206 in the epidermal growth factor (EGF) induced repression of estrogen receptor- α (ER α) signaling and a luminal phenotype in MCF-7 breast cancer cells [J]. Mol Endocrinol, 2009, 23(8): 1215-1230.
 - [8] Zhao Y, Deng C, Lu W, et al. let-7 microRNAs induce tamoxifen sensitivity by downregulation of estrogen receptor α signaling in breast cancer [J]. Mol Med, 2011, 17(11-12): 1233-1241.
 - [9] Ghayad SE, Vendrell JA, Ben Larbi S, et al. Endocrine resistance associated with activated ErbB system in breast cancer cells is reversed by inhibiting MAPK or PI3K/Akt signaling pathways[J]. Int J Cancer, 2010, 126(2):545-562.
 - [10] Oh AS, Lorant LA, Holloway JN, et al. Hyperactivation of MAPK induces loss of ER α expression in breast cancer cells [J]. Mol Endocrinol, 2001, 15(8):1344-1359.
 - [11] Chen J, Hou R, Zhang X, et al. Calycosin suppresses breast cancer cell growth via ER β -dependent regulation of IGF-1R, p38 MAPK and PI3K/Akt pathways [J]. PLoS One, 2014, 9(3):e91245.
 - [12] Chen J, Sun L. Formononetin-induced apoptosis by activation of Ras/p38 mitogen-activated protein kinase in estrogen receptor-positive human breast cancer cells [J]. Horm Metab Res, 2012, 44(13):943-948.
 - [13] Hashimoto K, Tsuda H, Koizumi F, et al. Activated PI3K/AKT and MAPK pathways are potential good prognostic markers in node-positive, triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2014, 25(10):1973-1979.
 - [14] Gholami S, Chen CH, Gao S, et al. Role of MAPK in oncolytic herpes viral therapy in triple-negative breast cancer [J]. Cancer Gene Ther, 2014, 21(7):283-289.
 - [15] Eralp Y, Derin D, Ozluk Y, et al. MAPK overexpression is associated with anthracycline resistance and increased risk for recurrence in patients with triple-negative breast cancer [J]. Ann Oncol, 2008, 19(4):669-674.
 - [16] Ward KR, Zhang KX, Somasiri AM, et al. Expression of activated M-Ras in a murine mammary epithelial cell line induces epithelial-mesenchymal transition and tumorigenesis [J]. Oncogene, 2004, 23(6):1187-1196.
 - [17] Hoeflich KP, O'Brien C, Boyd Z, et al. In vivo antitumor activity of MEK and phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors in basal-like breast cancer models [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(14):4649-4664.
 - [18] Jing J, Greshock J, Holbrook JD, et al. Comprehensive predictive biomarker analysis for MEK inhibitor GSK1120212 [J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(3):720-729.
 - [19] Mirzoeva OK, Das D, Heiser LM, et al. Basal subtype and MAPK/ERK kinase (MEK)-phosphoinositide 3-kinase feedback signaling determine susceptibility of breast cancer cells to MEK inhibition[J]. Cancer Res, 2009, 69(2):565-572.
 - [20] Balko JM, Cook RS, Vaught DB, et al. Profiling of residual breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies DUSP4 deficiency as a mechanism of drug resistance [J]. Nat Med, 2012, 18(7):1052-1059.
 - [21] Martin EC, Krebs AE, Burks HE, et al. miR-155 induced transcriptome changes in the MCF-7 breast cancer cell line leads to enhanced mitogen activated protein kinase signaling [J]. Genes Cancer, 2014, 5(9-10):353-364.
 - [22] Bayraktar S, Glück S. Molecularly targeted therapies for metastatic triple-negative breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 138(1):21-35.
 - [23] Kümler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer [J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(2):259-270.
 - [24] Huang L, Chen T, Chen C, et al. Prognostic and predictive value of Phospho-p44/42 and pAKT in HER2-positive locally advanced breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy [J]. World J Surg Oncol, 2013, 11:307.
 - [25] Donnelly SM, Paplomata E, Peake BM, et al. P38 MAPK contributes to resistance and invasiveness of HER2-overexpressing breast cancer [J]. Curr Med Chem, 2014, 21(4):501-510.
 - [26] Duman BB, Sahin B, Acikalin A, et al. PTEN, Akt, MAPK, p53 and p95 expression to predict trastuzumab resistance in HER2 positive breast cancer [J]. J BUON, 2013, 18(1): 44-50.
 - [27] Aksamitiene E, Kholodenko BN, Kolch W, et al. PI3K/Akt-sensitive MEK-independent compensatory circuit of ERK activation in ER-positive PI3K-mutant T47D breast cancer cells [J]. Cell Signal, 2010, 22(9):1369-1378.

(收稿日期:2015-03-19)

(本文编辑:刘军兰)

李贤勇, 税晓容, 黄胜超, 等. 丝裂原活化蛋白激酶信号通路在乳腺癌中的作用机制[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2015, 9(3):198-201.