

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.09.012

文章编号: 1005-8982(2016)09-0059-04

综述

## PI3K/Akt/mTOR 信号通路在常见 妇科疾病中的研究进展\*

刘俐伶, 植枝福 综述, 庞丽红 审校

(广西医科大学第一附属医院 妇产科, 广西 南宁 530021)

**摘要:** 磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B(PI3K-Akt)信号通路是细胞内重要信号转导通路,也是机体内一条重要的信号通路,在细胞生长、增殖、分化和蛋白合成等过程中起重要作用。子宫内膜癌、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、卵巢癌等属于常见的女性生殖系统疾病,与机体内磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路和雌激素水平异常存在一定的相关性。本文就 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在常见妇科疾病中的作用作一综述,以期对常见妇科疾病靶向治疗提供新思路。

**关键词:** 磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路;雌激素;疾病;发生;发展中图分类号: R711 文献标识码: A

## Research progress of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway functioning in common gynecological diseases\*

Li-ling Liu, Zhi-fu Zhi, Li-hong Pang

(Department of Gynaecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

**Abstract:** PI3K-Akt signaling pathway is an important intracellular signal transduction pathway. It plays an important role in the body which contributes to the cell growth, proliferation, differentiation and protein synthesis. Common gynecological diseases such as endometrial cancer, endometriosis, polycystic ovary syndrome and ovarian cancer have correlations with the PI3K/Akt/mTOR signal pathway and estrogen level. In this article, we reviewed the roles of PI3K/Akt/mTOR signal pathway in the common gynecological diseases, in order to look for a new target therapy for these diseases.

**Keywords:** PI3K/Akt/mTOR signaling pathway; estrogen; common gynecological disease; occurrence; development

最新研究表明,多种妇科疾病甚至肿瘤的发生、发展及转移与细胞内信号通路存在密切联系,其中磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路(phosphoinositide 3 kinase/ Protein kinase B/mammalian target of rapamycin,PI3K/Akt/mTOR),在细胞生长、增殖、分化和蛋白合成等

过程中起重要作用<sup>[1]</sup>。该信号通路的激活不仅常见于各种肿瘤,如食管癌、卵巢癌、子宫内膜癌等,还见于子宫内膜异位症(Endometriosis,EMs)、多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome,PCOS)等妇科疾病<sup>[2-3]</sup>。该通路的激活导致细胞异常增殖、活化及血管生成等重要生物过程的改变,均是可能造成

收稿日期:2015-10-27

\* 基金项目:广西壮族自治区教育厅 2016 年度中青年骨干教师基础能力提升立项目(No:20150168);广西医学高层次骨干人才 139 计划(No:2016044)

[通信作者] 庞丽红, E-mail: zwpanglihong@qq.com

疾病发生的因素。本文对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在常见妇科疾病中的作用做一综述,为常见妇科疾病靶向治疗提供新思路。

## 1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K 首先经受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 激活,然后将二磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2) 磷酸化为三磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol 3,4,5-bisphosphate, PIP3), 而张力蛋白同源的 10 号染色体缺失的磷酸酶基因 (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten gene, PTEN) 是 PI3K/Akt 通路一种重要的负反馈调节剂,属于 PI3K 的抑制酶,其可以将 PIP3 去磷酸化还原为 PIP2,从而阻断 PI3K 的下一步作用<sup>[1,3]</sup>。因此在 PTEN 基因表达异常甚至缺失时,对 PI3K/Akt 信号途径失去调节作用,导致机体发生病变。磷酸化的 PIP3 又进一步活化 Akt, 而活化的 Akt 解除脑组织富含的 Ras 同源物 (ras-homolog enriched in brain, Rheb) 的抑制物结节性硬化症相关基因 1/ 结节性硬化症相关基因 2 (tuberous sclerosis complex 1/tuberous sclerosis complex 2, TSC1/TSC2) 二聚体对其的抑制作用,使得 Rheb 激活 mTOR。mTOR 属于磷脂酰肌醇激酶相关激酶 (phosphatidylinositolkinase-related kinase, PIKK) 家族成员之一,在蛋白质翻译过程中起主要作用,是细胞生长周期中不可或缺的核心因素之一。mTOR 调控下游的两个主要靶因子,4E 结合蛋白 1 (4E binding protein 1, 4EBP1) 和核糖体 S6 蛋白激酶 (S6 kinase, S6K), mTOR 主要通过促使 4EBP1 与真核翻译起始因子的解离和 S6K 的磷酸化,对促进蛋白质的翻译过程起重要作用。

## 2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与子宫内膜癌、卵巢癌的相关性

在女性生殖道肿瘤中,子宫内膜癌属于一种较为常见的恶性肿瘤,其发病率在全球范围内呈现逐渐升高的趋势,并且在某些国家的发病率已经超过宫颈癌,成为最常见的生殖道肿瘤<sup>[3-4]</sup>。临床上通常将子宫内膜癌分为 I 型和 II 型两种,其中约 80% 为 I 型,即雌激素依赖型。低级别雌激素相关性子宫内膜样癌占大多数,子宫内膜的不典型增生甚至癌变的发生与体内高水平的雌激素密不可分,是高雌激素状态的一个渐进过程。因此现有的治疗理论则认

为,抗雌激素治疗是 I 型子宫内膜癌的治疗手段之一,孕激素对于雌激素的拮抗作用在子宫内膜癌的治疗中发挥重要作用,并已经有相关研究进行证实,疗效肯定<sup>[5-7]</sup>。II 型子宫内膜癌则是更具有侵袭性的非雌激素依赖性非子宫内膜样癌<sup>[8]</sup>。据文献报道,PI3K/Akt 通路在子宫内膜癌中发挥重要作用,尤其是在 I 型子宫内膜癌中作用更加明显<sup>[9]</sup>,主要是与 PTEN 和 PI3K 基因突变联系紧密<sup>[10]</sup>,其中 PTEN 和磷脂酰肌醇-3-激酶  $\alpha$  亚单位 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform, PI3KCA) 的突变率分别为 83% 和 36%<sup>[11]</sup>。PI3KCA 属于一种原癌基因,突变后会引致 PI3K/Akt/mTOR 通路激活,从而导致细胞癌变和癌症的发生;而 PTEN 作为一种抑癌基因,对该通路起负性调控作用,从而达到避免机体发生癌变的目的,因此在 PTEN 突变或者是低表达状态时,使肿瘤的侵袭性更强<sup>[12]</sup>。另外有研究表明,在敲除 PTEN 或者敲除 PI3KCA 基因的肿瘤细胞中,表现出对 mTOR 抑制剂更为显著的敏感性<sup>[13-14]</sup>;同时在 PTEN 基因敲除动物体内应用 mTOR 抑制剂可明显延缓子宫内膜癌病情的发展<sup>[15]</sup>。虽然在正常情况下,PTEN 和 PI3K 基因表现出相互拮抗作用。但有研究发现,在子宫内膜癌中,尤其是子宫内膜样腺癌中两者同时发生突变的概率高达 26%<sup>[16]</sup>。而这两种基因同时突变可以在促进 Akt 磷酸化中表现为协同作用,在 PI3K/Akt 信号通路活化的过程中起协同促进作用,因此 PTEN 和 PI3KCA 基因将有可能成为日后治疗子宫内膜癌的潜在靶基因。

PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路在卵巢癌的发生、发展中同样发挥重要作用。主要由于 PTEN 基因功能的失常,或者其他原因激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,进而通过以下机制促进卵巢癌的发生、发展:①抑制细胞凋亡,促进细胞生存;②促进细胞周期运行,致细胞增殖;③促进肿瘤血管形成;④促进肿瘤的侵袭和转移。

有研究表明,卵巢癌发生、发展中最重要的两种基因突变,分别是 P53 的抑制和 PI3KCA 的过表达或激活<sup>[17]</sup>。P53 的功能抑制可以使卵巢癌的前体物质中 PI3K 催化 p110 $\alpha$  作用增加,使其在转录和翻译过程增强,从而促进 PI3K 活性增加;若通过  $\gamma$  辐照等方式激活 P53 基因或使其过表达,则可以使 p110 $\alpha$  的翻译过程减弱,主要是由于 PI3KCA 启动

子可以被激活的 *P53* 基因直接抑制,从而抑制整条 PI3K/Akt/mTOR 信号通路活性<sup>[18]</sup>。

### 3 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 与 EMs 的相关性

子宫内膜异位症是育龄妇女生殖系统一种常见的疾病,是指在子宫腔被覆黏膜以外的部位出现活性子宫内膜组织。异位内膜的侵袭、转移是一个极为复杂的过程,其中包括子宫内膜的黏附、侵袭、血管形成以及细胞凋亡等,在该过程中雌激素和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的调控也产生至关重要的作用<sup>[19-20]</sup>。

高水平的雌激素是 EMs 发生的重要条件,在 EMs 患者体内雌激素相关受体也较正常对照组明显升高,尤其是雌激素受体  $\beta$  (estrogen receptor- $\beta$ , ER- $\beta$ ) 可高达正常值的 100 倍。有研究发现,17 $\beta$ -雌二醇通过调节核转录因子- $\kappa$ B (nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)/PTEN 通路进而对 PI3K/Akt 通路进行调节,即 17 $\beta$ -雌二醇可以活化 NF- $\kappa$ B,而活化的 NF- $\kappa$ B 又可以促进 PTEN 的灭活,PTEN 的灭活有利于 PI3K/Akt 通路的激活,而激活的 PI3K/Akt 通路又可以促进 NF- $\kappa$ B 的活化,由此进入一个正反馈循环过程<sup>[21]</sup>。EMs 中高水平的雌激素受体 ER- $\beta$ , 能够通过诱导环氧化酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 的合成从而刺激组织细胞中前列腺素 (prostaglandin E, PGE) 的产生<sup>[22-23]</sup>,PGE 与前列腺素受体 E2 (prostaglandin E2 receptor, EP2)、前列腺素受体 E4 (prostaglandin E4 receptor, EP4) 结合后激活 Akt 通路,使 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控作用异常,抑制正常的细胞凋亡作用。

### 4 PI3K/Akt 信号通路 与 PCOS 的相关性

多囊卵巢综合征是女性生殖系统常见的一种功能障碍性疾病,临床主要表现为排卵功能障碍,是育龄妇女排卵障碍性不孕症发生的主要因素<sup>[24]</sup>,同时 70% 的 PCOS 患者表现出胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 等糖代谢异常症状<sup>[25]</sup>,近年来研究表明<sup>[26]</sup>,PCOS 是一种以 IR 为特征的内分泌性疾病。PI3K/Akt 信号通路对糖代谢产生调控作用。PI3K 是一种胰岛素信号转导受体,是胰岛素调控糖代谢过程中的关键蛋白。活化的 PI3K 主要通过两个方面在糖代谢过程中起关键性作用:①通过增加细胞表面葡萄糖转运蛋白 4,促进肌肉、脂肪、肝脏细胞对葡萄糖的摄取和利用;②通过对烯醇式丙酮酸羧激酶的

抑制作用而抑制糖异生,从而增加体内糖的利用。

*P27* 与 *PTEN* 同属抑癌基因,*P27* 基因的表达在机体中十分重要,是人体内多种肿瘤细胞增殖、分化的重要调节剂。而 Akt 的激活可以直接对 *P27* 进行磷酸化,从而使 *P27* 对卵母细胞发育的抑制作用丧失<sup>[26]</sup>。然而 IR 的作用主要是使胰岛素信号减弱,PI3K/Akt 又属于胰岛素信号调节的主要信号通路,两者作用相反,导致在 PCOS 患者 IR 状态下,使 PI3K/Akt 信号通路作用减弱,对 *P27* 基因磷酸化作用减弱,造成 PCOS 患者卵泡成熟障碍。因此,针对 PI3K/Akt 信号通路的干扰调控作用的药物,在日后 PCOS 患者的治疗中,将成为新的研究方向。

另外,也有研究表明,PCOS 患者卵泡成熟障碍的关键因素是由于雌激素水平过高,导致卵泡刺激素分泌不足,从而导致 PCOS 卵泡停止发育<sup>[27]</sup>。同时也有研究称,应用雌激素合成抑制剂如克罗米芬等,均可刺激 PCOS 卵泡继续发育<sup>[28-29]</sup>,而在诱导大鼠 PCOS 模型的过程中,在使用雌二醇诱导剂的模型中发生卵巢形态学和生殖内分泌的改变与人类患者改变特征基本相符,因此足以说明机体内高水平的雌激素对于 PCOS 的根本作用。

### 5 结语

综上所述,对于常见妇科疾病与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的相关性研究越来越充分和细致,对于子宫内膜癌的治疗手段及方案的临床试验也取得一定的疗效,但仍然存在一些问题,比如实验样本不足等论据的缺乏,一些方案及治疗手段虽有提出,但是尚且没有充足的实验结论进行论证。因此,针对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对相关妇科疾病的治疗手段仍需要进一步的研究。

### 参 考 文 献:

- [1] CHANG L, ZHAO D, LIU H B, et al. Activation of sonic hedgehog signaling enhances cell migration and invasion by induction of matrix metalloproteinase-2 and -9 via the phosphoinositide-3 kinase/AKT signaling pathway in glioblastoma[J]. Mol Med Rep, 2015, DOI: 10.3892/mmr.2015.4229.
- [2] MIRDAMADI Y, THIELITZ A, WIEDE A, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 can modulate the phosphoinositide-3-kinase/Akt/FoxO1 pathway in SZ95 sebocytes in vitro[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 415: 32-44.
- [3] WARD E M, DESANTIS C E, LIN C C, et al. Cancer statistics: breast cancer in situ[J]. CA Cancer J Clin, 2015, DOI: 10.3322/caac.21321.



- [4] SIEGEL R L, FEDEWA S A, MILLER K D, et al. Cancer statistics for hispanics/latinos[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(6): 457-480.
- [5] BEAVER J A, PARK B H. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2012, 8: 651-657.
- [6] BRUFSKY A M. Managing postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer who progress on endocrine therapies with inhibitors of the PI3K pathway[J]. *Breast J*, 2014, 20: 347-357.
- [7] ALVAREZ E A, BRADY W E, WALKER J L, et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129: 22-27.
- [8] LLOBET D, PALLARES J, YERAMIAN A, et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints[J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62: 777-785.
- [9] SALVESEN H B, CARTER S L, MANNELOVIST M, et al. Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 4834-4839.
- [10] BANSAL N, YENDLURI V, WENHAM R M. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies [J]. *Cancer Control*, 2009, 16: 8-13.
- [11] MINAGUCHI T, YOSHIKAWA H, ODA K, et al. PTEN mutation located only outside exons 5, 6, and 7 is an independent predictor of favorable survival in endometrial carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*. 2001, 7: 2636-2642.
- [12] SARMA S, IZADI-MOOD N, SOTOUDEH K, et al. Altered PTEN expression; a diagnostic marker for differentiating normal, hyperplastic and neoplastic endometrium[J]. *Diagn Pathol*. 2009, 4: 41.
- [13] DOGAN TURACLI I, OZKAN A C, EKMEKCI A. The comparison between dual inhibition of mTOR with MAPK and PI3K signaling pathways in KRAS mutant NSCLC cell lines[J]. *Tumour Biol*. 2015, 36(12): 9339-9345.
- [14] DI NICOLANTONIO F, ARENA S, TABERNERO J, et al. Deregulation of the PI3K and KRAS signaling pathways in human cancer cells determines their response to everolimus[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120: 2858-2866.
- [15] PODSYPANINA K, LEE R T, POLITIS C, et al. An inhibitor of mTOR reduces neoplasia and normalizes p70/S6 kinase activity in *Pten*<sup>-/-</sup> mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 10320-10325.
- [16] ODA K, STOKOE D, TAKETANI Y, et al. High frequency of coexistent mutations of PIK3CA and PTEN genes in endometrial carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 10669-10673.
- [17] LEE K B, BYUN H J, PARK S H, et al. CYR61 controls p53 and NF- $\kappa$ B expression through PI3K/Akt/mTOR pathways in carboplatin-induced ovarian cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2012, 315(1): 86-95.
- [18] WOENCKHAUS J, STEGER K, STURM K, et al. Prognostic value of PIK3CA and phosphorylated AKT expression in ovarian cancer[J]. *Virchows Arch*, 2007, 450: 387-395.
- [19] MAKKER A, GOEL M M, DAS V, et al. PI3K-Akt-mTOR and MAPK signaling pathways in polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyomas and endometriosis: an update[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28: 175-181.
- [20] DIAMANTI-KANDARAKIS E, ARGYRAKOPOULOU G, ECONOMOU F, et al. Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 109: 242-246.
- [21] ZHANG H, ZHAO X, LIU S, et al. 17 beta E2 promotes cell proliferation in endometriosis by decreasing PTEN via NFkappa B-dependent pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 317: 31-43.
- [22] BURNS K A, RODRIGUEZ K F, HEWITT S C, et al. Role of estrogen receptor signaling required for endometriosis-like lesion establishment in a mouse model[J]. *Endocrinology*, 2012, 153: 3960-3971.
- [23] BULUN S E, MONSAVAIS D, PAVONE M E, et al. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis[J]. *Semin Reprod Med*, 2012, 30: 39-45.
- [24] ASUNCION M, CALVO R M, SAN MILLAN J L, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from spain[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 2434-2438.
- [25] ALEBIC M S, BULUM T, STOJANOVIC N, et al. Definition of insulin resistance using the homeostasis model assessment (HOMA-IR) in IVF patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) according to the Rotterdam criteria[J]. *Endocrine*, 2014, 47: 625-630.
- [26] PRASAD S B, YADAV S S, DAS M, et al. PI3K/AKT pathway-mediated regulation of p27 (Kip1) is associated with cell cycle arrest and apoptosis in cervical cancer [J]. *Cell Oncol*, 2015, 38: 215-225.
- [27] LI Q, HE H, ZHANG Y L, et al. Phosphoinositide 3-kinase p110 delta mediates estrogen- and FSH-stimulated ovarian follicle growth[J]. *Mol Endocrinol*, 2013, 27(9): 1468-1482.
- [28] SJAARDA L A, MUMFORD S L, KISSELL K, et al. Increased androgen, anti-Mullerian hormone, and sporadic anovulation in healthy, eumenorrheic women: a mild PCOS-like phenotype[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: 2208-2216.
- [29] NAWROTH F, SUDIK R. Persistent anovulation following laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in a patient with polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Zentralbl Gynakol*, 1999, 121: 156-158.