

- pact on alveolar epithelial repair[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(6): 521-532.
- [15] Chen F, Liu Z, Wu W, et al. An essential role for TH2-type responses in limiting acute tissue damage during experimental helminth infection[J]. *Nat Med*, 2012, 18(2): 260-266.
- [16] Furuhashi K, Suda T, Nakamura Y, et al. Increased expression of YKL-40, a chitinase-like protein, in serum and lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Med*, 2010, 104(8): 1204-1210.
- [17] Mathai SK, Gulati M, Peng X, et al. Circulating monocytes from systemic sclerosis patients with interstitial lung disease show an enhanced profibrotic phenotype[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(6): 812-823.
- [18] Pesce JT, Ramalingam TR, Mentink-Kane MM, et al. Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis[J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(4): e1000371.
- [19] Atabai K, Jame S, Azhar N, et al. Mfge8 diminishes the severity of tissue fibrosis in mice by binding and targeting collagen for uptake by macrophages[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3713-3722.
- [20] López-Guisa JM, Cai X, Collins SJ, et al. Mannose receptor 2 attenuates renal fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(2): 236-251.
- [21] Sun L, Louie MC, Vannella KM, et al. New concepts of IL-10-induced lung fibrosis: fibrocyte recruitment and M2 activation in a CCL2/CCR2 axis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 300(3): 341-353.
- (收稿日期: 2015-02-22 修回日期: 2015-04-02)
- 综 述 • doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2015. 21. 045

PTEN 与肺癌的相关性研究进展*

张 龙 综述, 蒋迎九[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院胸心外科 400016)

【关键词】 PTEN; 肺肿瘤; 信号通路

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2015)21-3002-03

肺癌是全球最常见的肿瘤, 占有肿瘤的 13%, 病死人数占肿瘤病死人数的 18%^[1]。在中国肺癌已成为城乡首位恶性肿瘤的死亡原因, 占全部恶性肿瘤死亡的 22.7%^[2]。第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶张力蛋白基因 (phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10, PTEN), 是迄今为止发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因。PTEN 基因编码的蛋白具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双重特异性磷酸酶活性, 与肿瘤发生密切相关^[3]。大量研究表明包括肺癌在内的多种肿瘤存在 PTEN 蛋白的低表达或缺失, 这与肺癌的发生、发展、预后密切相关。本文就 PTEN 与肺癌的研究进展进行综述。

1 PTEN 的结构与功能特点

PTEN 基因位于 10 号染色体 q23.3 区, 有 9 个外显子和 8 个内含子, 全长 200 kb, 含 1 209 个核苷酸, 编码由 403 个的氨基酸残基组成的蛋白质。PTEN 蛋白包括五个功能结构域: 氨基端的 PBD 和磷酸酶结构域, C2 结构域, 羧基端的 PDZ 结构域和 2 个 PEST 序列。在胞质中 PBD 掩盖 PTEN 催化结构使其处于灭活构象, 当 PTEN 在胞膜处结合 PIP2 后, PTEN 蛋白则呈现出激活构象^[4]。磷酸酶结构域为 PTEN 发挥酶活性的关键, 磷酸酶结构域的异常将严重影响 PTEN 蛋白的催化活性。C2 结构域具有结合膜磷脂作用, 使 PTEN 结合在膜磷脂上, 参与 PTEN 催化结构域的正确定位, 此结构域的异常将影响 PTEN 与脂质的相互作用, 从而影响 PTEN 的生长抑制作用。PEST 序列酪氨酸、丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化和 PDZ 结构域与其他蛋白的蛋白-蛋白相互作用对调节其自身稳定

性、酶活性具有重要作用^[5]。

2 PTEN 的调控机制

2.1 PTEN 在基因水平的调节 准确的基因表达调控对生物体的生长发育和功能至关重要, 基因表达调控异常与疾病密切相关。PTEN 基因突变、基因的纯合性或杂合性缺失等结构异常将引起 PTEN 基因的异常表达。PTEN 基因启动子甲基化等表观遗传沉默现象也可导致 PTEN 的异常表达^[6]。PTEN 在转录水平受到 ERG1、IGF1、PPAR- γ 、p53、SPRY2 等因子的正性调控; 然而 MKK4、TGF β 、JUN 等因子却对 PTEN 的转录进行负性调控^[7]。MicroRNA (miRNA) 是一类具有调控功能的非编码 RNA, 对基因表达起非常重要的调控作用, 可以通过识别靶向 mRNA 并与其完全或不完全互补结合, 促使靶 mRNA 降解或抑制其翻译。miR-29b 通过下调 DNA 甲基转移酶, 降低启动子甲基化, 促进 PTEN 的转录^[8]。类似的研究报道 miR-21、miR-205、miR-92b、miR-26a、miR-19 等也通过不同的作用机制对 PTEN 的表达进行调控^[9-11]。PTENP1 与 PTEN 基因具有相似的结构域, 在 miRNA 调节 PTEN 的过程中其可以通过竞争机制与 miRNA 结合, 间接调节 PTEN 的表达^[12]。占基因组序列 98% 的非蛋白编码区编码了包含 miRNA 在内的大量非编码 RNA, 进一步阐明非编码 RNA 在基因调控中的作用机制具有重要意义。

2.2 PTEN 蛋白的修饰与调控 PTEN 蛋白受到磷酸化、乙酰化、泛素化、氧化作用等形式的调控。CK2、GSK3 β 、PICT1 和 Rock 等激酶可以通过磷酸化对其活性及稳定性进行调控;

* 基金项目: 重庆市科技攻关计划项目 (cctc2012gg-yyjs10055)。

[△] 通讯作者, Tel: 13101348339; E-mail: jiangyinjiu@aliyun.com。

作者简介: 张龙 (1988—), 在读硕士, 主要从事肺癌方面的研究。

组蛋白乙酰基转移酶 p300/CBP 相关因子乙酰化位于磷酸酶结构域的酪氨酸残基 125/128 进而负性调节 PTEN 酶活性。活性氧自由基(ROS)氧化位于 PTEN 催化酶结构域的半胱氨酸残基(C124)与 C71 形成分子内的二硫键来负性调控 PTEN 蛋白活性。XIAP、WW2、HAUSP 与 PTEN 蛋白的泛素化密切相关。PTEN 蛋白通过与 p53、p85、NHERF、PICT1、POCK、DLG1、MSP58、MAGI2、MAST3、MSAT1(SAST) 等蛋白的蛋白-蛋白相互作用来调节其稳定性^[13]。

2.3 PTEN 在细胞内的分布 PTEN 在胞质和胞核的作用机制及其功能不同,在胞质和胞核的分布需要精密的调控,PTEN 在胞质与胞核的分布异常在肿瘤的发生和发展中起重要作用^[14]。进一步探讨 PTEN 在胞质及胞核的功能差异及 PTEN 在胞质-胞核的转运机制,对阐明 PTEN 的抗癌机制具有重要意义。

3 PTEN 参与的信号通路

3.1 PTEN/PI3K/AKT 信号通路 PI3K/AKT 是重要的细胞信号通路,与肿瘤的生成密切相关,在细胞增殖和转移、细胞周期调控及肿瘤血管生成等方面具有重要作用。PTEN 通过其脂质磷酸酶活性,逆转 PI3K 的磷酸化作用,将磷脂酰肌醇-3 磷酸(PIP3)的磷酸基团移除,使之还原成磷脂酰肌醇-2 磷酸(PIP2),维持胞内低 PIP3 水平,从而抑制 PI3K/AKT 信号途径^[15]。

3.2 PTEN/FAK 信号通路 粘着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)是调节细胞迁移的重要分子,是细胞内信号传导途径中的关键激酶,其主要作用是促进细胞黏附,局部铺展、迁移,在肿瘤浸润和转移中发挥重要作用。研究表明,PTEN 在体内、外均可使 FAK 脱磷酸,降低其磷酸化水平,拮抗其促癌作用。PTEN 过表达能抑制细胞扩散和局部黏着斑形成及细胞迁移;PTEN 表达的缺失则对细胞迁移抑制能力减弱,PTEN 对 FAK 介导的肿瘤细胞浸润和转移的抑制作用明显减弱^[16]。

3.3 PTEN/MAPK 信号通路 整合素不仅能通过激活 Shc/Grb2/ERK 信号通路促进肿瘤细胞增殖和存活,还可以激活 RAS-MAPK 信号通路并与之协同促进肿瘤的生成^[17]。PTEN 抑制接头蛋白 shc 磷酸化水平,抑制生长因子结合蛋白 2(Grb2)的募集及续之的 MAPK 途径而产生抑癌效应。PTEN 通过抑制胰岛素受体底物-1(IRS-1)的磷酸化从而抑制胰岛素生长因子-1(IGF-1)对 MAPK 的激活产生抑癌效应;PTEN 也可以调节 IRS-1 的磷酸化水平,影响 IRS-1/Grb2/SOS 复合物的形成,下调 MAPK 的磷酸化,进而发挥抑癌作用^[18]。

4 PTEN 与肺癌

4.1 PTEN 在肺癌中表达及其意义 PTEN 基因的异常改变在肺癌中是一个常见事件,在 40 个肺癌细胞系中,多数存在 PTEN 基因的突变或缺失等异常改变^[19]。肺癌细胞存在 PTEN 蛋白的降低甚至缺失,与健康人肺上皮细胞 BEAS-2B 比较,肺癌细胞株 H292、A549、H1299 的 PTEN 蛋白表达显著降低。肺癌组织中普遍存在 PTEN 蛋白的缺失,与正常肺组织比较,肺癌组织 PTEN 蛋白的表达显著降低,PTEN 表达阴性的患者较阳性患者生存时间短,PTEN 的表达与预后密切相关;PTEN 蛋白的表达在高分化组明显高于低分化组,无淋巴结转移组明显高于淋巴结转移组,这说明 PTEN 的表达与细胞分化和淋巴结转移密切相关^[21-22]。肺癌细胞株 A549 转染 PTEN 基因后,随着 PTEN 表达的增加,细胞增殖受到抑制,

凋亡增加,裸鼠成瘤能力明显减弱,移植瘤中微血管密度显著降低,表明 PTEN 表达的增加能显著抑制肺癌细胞的恶性生物学行为。总之肺癌发生发展过程中存在 PTEN 基因的异常改变,由于 PTEN 基因的异常改变导致其蛋白表达降低,从而导致其抑癌功能的丧失,PTEN 的缺失与肺癌的分化程度、淋巴结转移与预后密切相关。PTEN 可以作为有价值的肿瘤标记物用于肺癌的诊断,可作为判断肺癌预后的一项指标。

4.2 肺癌中与 PTEN 相关的信号通路 (1)在 NNK 诱导 A/J 小鼠的成瘤试验中,PTEN+/-小鼠组形成的肺肿瘤明显大于 PTEN+/+小鼠组,并且在 PTEN+/-小鼠形成的肺肿瘤中存在 PTEN 蛋白的低表达和 AKT 的激活^[22]。由此可知,在肺癌中 PTEN 的缺失导致其不能有效的抑制 PI3K/AKT 进而促进肺癌的发生。(2)MAPK 有 3 个主要亚族:ERK、JNK 和 p38MAPK,其中 ERK1/2 信号转导通路调控细胞增殖和分化,JNK 和 p38 MAPK 信号转导通路在炎症与细胞凋亡等应激反应中发挥重要作用。ERK1/2 信号通路的激活与肺癌密切相关,PTEN 通过抑制 MAPK 中细胞外信号调节激酶(ERK)、MEK 的活化而抑制 MAPK 途径发挥抑癌作用。研究报道:PTEN 蛋白与 Ras/Raf/MAPK 信号转导途径密切相关,在肺癌的发生中,可能由于 PTEN 蛋白表达降低或缺失,不能有效抑制致癌因子异常激活的 Ras/Raf/MAPK 信号通路,从而使细胞异常增殖和恶性转化;同时 MAPK 也可通过多种机制调节 PTEN 的表达,二者的相互协同作用共同调节细胞的生物学行为^[23]。(3)PTEN 和 FAK 在肺癌组织中的表达呈显著负相关。在肺癌的中,可能由于 PTEN 蛋白表达的缺失导致其不能有效的抑制 PTEN/FAK 信号通路进而促进肺癌的发生、发展^[24]。随着研究的深入,PTEN 参与的其他信号通路将得以鉴定,这有利于基因的靶向治疗在肺癌治疗中的应用。

4.3 PTEN 与肺癌的治疗 PTEN 表达的减少或者缺失,将导致癌细胞对抗肿瘤药物的耐药,对放疗产生抵抗。肺腺癌细胞 PC9 对吉非替尼敏感,将 PC9 反复接种于裸鼠而获得的子代细胞 PC9/f9 和 PC9/f14,然而这 2 种子代细胞则对吉非替尼原发耐药。分析结果显示较之于亲代细胞,子代细胞 PTEN 表达明显减少甚至缺失^[25]。PTEN 表达的增加可以增强多种肿瘤细胞的辐射敏感性;在非小细胞肺癌中,联合 PTEN 与 Y 射线照射可以抑制 AKT 的表达、抑制 DNA 的修复能力,提高肿瘤细胞的杀伤作用^[26]。类似的结果也显示联合 PTEN 与 Y 射线照射可以通过抑制 AKT 的表达,促进 p21 的表达来调控细胞增殖,促进凋亡,增强肺癌细胞对放疗的敏感性^[27]。PTEN 表达的增加也能增强肺癌细胞对抗癌药物的敏感性,促进抗癌药物对肺癌细胞的抑制作用。转染 PTEN 的基因治疗联合铂类化疗药物对肺癌细胞起协同抑制作用,二者的联用显著的抑制肺癌细胞的生长,促进凋亡,抑制肺癌移植瘤的生长,同时可以减少化疗抵抗,减轻毒副作用^[28]。miR-21、miR-205、miR-92b 等 miRNA 也可以通过对 PTEN 的调节而改变肺癌细胞对化疗药物的敏感性、耐药性^[9,11]。基因治疗与化疗、放疗的联用对肿瘤治疗是一种理想的治疗方法,将有重要意义,有广泛的应用前景。

5 展望

研究已经证明 PTEN 可以通过促进细胞凋亡、调控细胞周期、抑制血管生成、抑制细胞迁移等途径来抑制肺癌。PTEN 的异常表达在肺癌中是一个常见事件,由于其表达的异常,从而导致其抑癌功能的丧失。目前在肺癌中 PTEN 的缺

失机制、细胞核 PTEN 的功能和 PTEN 在亚细胞分布的调节机制、miRNA 对 PTEN 的调节、PTEN 基因靶向治疗与放、化疗联用的作用机制这些方面尚值得探讨,特别是 miRNA 对 PTEN 的调节、PTEN 基因靶向治疗与放、化疗联用成为近年来研究的热点。对这些机制的进一步研究将更加有利于阐明 PTEN 的抑癌机制和 PTEN 与肺癌的相互作用关系,从而为开发新的抗肿瘤药物、探索合理的治疗方案指导临床治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] The Ministry of Health of the People's Republic of China. Third National retrospective pot-check of death-causation [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2008: 22.
- [3] Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer [J]. *Science*, 1997, 275(538): 1943-1947.
- [4] Vazquez F, Devreotes P. Regulation of PTEN function as a PIP3 gatekeeper through membrane interaction [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(14): 1523-1527.
- [5] Hopkins BD, Hodakoski C, Barrows D, et al. PTEN function: the long and the short of it [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(4): 183-190.
- [6] Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(4): 289-301.
- [7] Tamguney T, Stokoe D. New insights into PTEN [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(23): 4071-4079.
- [8] Li G, Zhao J, Peng X, et al. The mechanism involved in the loss of PTEN expression in NSCLC tumor cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(3): 547-552.
- [9] Liu ZL, Wang H, Liu J, et al. MicroRNA-21 (miR-21) expression promotes growth, metastasis, and chemo- or radioresistance in non-small cell lung cancer cells by targeting PTEN [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 372(1/2): 35-45.
- [10] Cai JC, Fang LS, Huang YB, et al. miR-205 targets PTEN and PHLPP2 to augment AKT signaling and drive malignant phenotypes in Non-Small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(17): 5402-5415.
- [11] Li Y, Li L, Guan Y, et al. MiR-92b regulates the cell growth, cisplatin chemosensitivity of A549 non small cell lung cancer cell line and target PTEN [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 440(4): 604-610.
- [12] Poliseno L, Salmena L, Zhang J, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology [J]. *Nature*, 2010, 465(731): 1033-1038.
- [13] Song MS, Salmena L, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(5): 283-296.
- [14] Sarah M, Planchon, Kristin A, et al. The nuclear affairs of PTEN [J]. *Cellscience*, 2008, 121(2): 249-253.
- [15] Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-Kinase pathway in Cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4(1): 127-150.
- [16] Zhang LL, Liu J, Lei S, et al. PTEN inhibits the invasion and metastasis of gastric cancer via downregulation of FAK expression [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(5): 1011-1020.
- [17] Macias-Perez I, Borza C, Chen X, et al. Loss of integrin alpha1beta1 ameliorates Kras-induced lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15): 6127-6135.
- [18] Weng LP, Smith WM, Brown JL, et al. PTEN inhibits insulin-stimulated MEK/MAPK activation and cell growth by blocking IRS-1 phosphorylation and IRS-1/Grb-2/Sos complex formation in a breast cancer model [J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(6): 605-616.
- [19] Kohno T, Takahashi M, Manda R, et al. Inactivation of the PTEN/MMAC1/TEP1 gene in human lung cancers [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 22(2): 152-156.
- [20] Panagiotou I, Tsiambas E, Lazaris AC, et al. PTEN expression in non small cell lung carcinoma based on digitized image analysis [J]. *J BUON*, 2013, 17(4): 719-723.
- [21] Yanagawa N, Leduc C, Kohler D, et al. Loss of phosphatase and tensin homolog protein expression is an Independent poor prognostic marker in lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(10): 1513-1521.
- [22] Hollander MC, Balogh AR, Liwanag J, et al. Strain-specific spontaneous and NNK-mediated tumorigenesis in Pten +/- mice [J]. *Neoplasia*, 2008, 10(8): 866-872.
- [23] Ciuffreda L, Di Sanza C, Cesta Incani U, et al. The mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascade controls phosphatase and tensin homolog (PTEN) expression through multiple mechanisms [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(6): 667-679.
- [24] Wang C, Yang R, Yue D, et al. Expression of FAK and PTEN in bronchioloalveolar carcinoma and lung adenocarcinoma [J]. *Lung*, 2009, 187(2): 104-109.
- [25] Kokubo Y, Gemma A, Noro R, et al. Reduction of PTEN protein and loss of epidermal growth factor receptor gene mutation in lung cancer with natural resistance to gefitinib (IRESSA) [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(9): 1711-1719.
- [26] Pappas G, Zumstein LA, Munshi A, et al. Adenoviral-mediated PTEN expression radiosensitizes non-small cell lung cancer cells by suppressing DNA repair capacity [J]. *Cancer Gene Ther*, 2007, 14(6): 543-549.
- [27] Park JK, Jung HY, Park SH, et al. Combination of PTEN and gamma-ionizing radiation enhances cell death and G(2)/M arrest through regulation of AKT activity and p21 induction in non-small-cell lung cancer cells [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(5): 1552-1560.
- [28] Li D, Zhang Y, Xie Y, et al. Enhanced tumor suppression by adenoviral PTEN gene therapy combined with cisplatin chemotherapy in small-cell lung cancer [J]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20(4): 251-259.