

MAPK-ERK信号传导通路在疾病中的研究进展

潘宣伊¹ 曾雪柔¹ 陆嗣标²

(1 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江 杭州 310053;

2 浙江中医药大学第三临床医学院康复医学院 浙江 杭州 310053)

摘要:本文综述了属于 MAPK/ERK 信号通路在肿瘤、HCV 核心蛋白致癌、糖尿病肾病这三个疾病中起的作用。MAPK/ERK 信号通路作为研究较深入的通路之一,当此通路被激活后,可通过提高或降低相关蛋白的水平、调控相关转录因子等方式在各种疾病中发挥作用以直接或间接的方式影响疾病发展、预后。通过对 MAPK/ERK 信号通路的研究,揭示此信号通路对疾病产生影响的机制,可为临床上使用此信号通路抑制剂来治疗一些目前还难以攻克的疾病提供思路和经验。

关键词: MAPK/ERK 通路;肿瘤;糖尿病肾病;丙型肝炎病毒

【DOI】10.12293/j.issn. 1671-2226.2023.3.045

【中图分类号】R77 **【文献标识码】**A

1 前言

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。研究表明,该通路与肿瘤的发生有关,MAPK 信号传导途径可以通过影响肿瘤细胞的数目、肿瘤血管的建立等来诱发肿瘤细胞的恶性行为^[1]。另外,抑制 MAPK/ERK 通路在糖尿病患者体内的高表达可以有效降低糖尿病肾病(DN)发生的风险,并且 ERK 抑制剂已经用于多种疾病的治疗尤其是多发性骨髓瘤等^[2-5]。在分子甚至细胞水平上研究 MAPK 经典通路以期找到能有效抑制 DN 发病的方法,为 DN 的预防和治疗提供新的方案是十分必要的。研究表明,在丙型肝炎病毒(HCV)中 HCV 核心蛋白可以通过 MAPK/ERK 信号通路来激活相关转录因子 c-Fos 以此来使肝细胞癌变,这一结果和几种激活 c-Fos 的方式密切相关^[6]。因此未来研究 MAPK 通路在肝炎、癌症等疾病中发生发展的机制,能够找到更多类似 ERK 抑制剂的疾病相关通路阻断药,用于临床治疗、康复。本文通过综述 MAPK/ERK 通路在这三种疾病发生进程中所起作用,以及对这三种疾病发生发展的影响所起的相关因素,期望能为相关疾病的治疗、预后提供一定指导。

2 MAPK/ERK信号传导通路诱发肿瘤形成

2.1 MAPK/ERK 信号传导通路对肿瘤细胞的数量影响

MAPK/ERK 信号传导通路是人类细胞中信号传导通路之一,对细胞数量的增减、血管形成、炎症反应

等方面产生至关重要的影响^[7]。肿瘤细胞的增殖与凋亡受 MAPK/ERK 信号通路状态的调控。当信号通路呈现不正常的高表达或是高活化时,直接对肿瘤细胞的增殖和凋亡进行调控,使肿瘤细胞的数量相对增加,诱发肿瘤形成,具体为促进肿瘤细胞的增殖或制约肿瘤细胞凋亡。

人类细胞增殖是利用细胞自身的一次有丝分裂周期来完成,此周期是指一种连续循环的过程,常可把一个细胞自身的一次有丝分裂周期拆分成 G1、S、G2 期和 M 期。G1、S 和 G2 三个阶段都是细胞分裂的间期,给细胞分裂期开始做了积极重要的前期物质准备,包括了 DNA 复制合成与蛋白质的合成^[8]。有丝分裂周期异常,肿瘤细胞无限复制是发展成为恶性肿瘤的条件之一。在 ERK 信号通路被激活之后,通过一系列连锁反应,诱发细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)的高表达,促进肿瘤细胞增殖是肿瘤形成的重要原因之一^[9]。有研究表明,联合使用 PI3K 抑制剂和 MEK 抑制剂分别抑制 AKT 和 ERK 的磷酸化,当 ERK 信号通路受到阻断,便不会造成 Cyclin D1 异常表达,肿瘤细胞的分裂受到限制,即可抑制肿瘤的发生发展,此研究为耐顺铂卵巢癌细胞增殖的临床治疗提供了新思路^[10]。

细胞的凋亡是指在基因的调控下细胞自主、有序的死亡,即细胞程序性死亡,它受到基因激活、表达以及调控等影响。MAPK/ERK 信号传导通路调控细胞增殖,它通过对下游细胞周期的调节来制约肿瘤细胞的凋亡。此过程中,p27 和 Cyclin E 是重要的细胞周

期调节蛋白,Cyclin E对细胞分裂起正性调节的作用,p27起负性调节作用。研究发现,Cyclin E在胃癌、食管鳞状细胞癌等肿瘤疾病中均为高表达,与肿瘤的发生发展机制有关联性。ERK活化后有促进Cyclin E高表达和灭活p27的作用,对ERK进行抑制处理后,肿瘤细胞的细胞周期明显受到抑制,其凋亡率升高。

2.2 MAPK/ERK信号传导通路促使肿瘤血管建立

肿瘤血管的建立与肿瘤的发生发展密切相关,可直接影响肿瘤后续的生长状况,肿瘤细胞对组织的侵袭和浸润离不开通过血液运输的营养物质的滋养。MAPK/ERK信号传导通路是决定血管建立的信号通路的调控者,其状态的变化能对肿瘤产生重要影响。郝志楠等发现PD98059这一MAPK/ERK信号通路抑制剂对VEC形成血管有抑制作用,其机制为MEK1/2的非活化形式可以和信号通路抑制剂结合而造成MEK1/2的磷酸化受阻,所以细胞信号转导将会因ERK1/2无法磷酸化而被阻断。

2.3 MAPK/ERK信号传导通路诱发肿瘤细胞恶性行为

肿瘤的恶性行为包括对组织的侵袭、破坏等。恶性肿瘤细胞的侵袭所必不可少的是对原组织细胞外基质的降解。活化后的ERK通过增强MMP-2和MMP-9的表达而成为降解细胞外基质的前提。基质金属蛋白酶(MMPs)参与细胞外基质的降解,包括MMP-2和MMP-9,被激活的MMP-2促使其MMP家族中的其他成员也被激活[1]。鲍春玉发现,PFOA可以通过MAPK/ERK信号通路使卵巢癌细胞侵袭相关指标MMP-2/-9 mRNA和蛋白表达水平得到提高。但在加入MEK抑制剂U0126后,抑制剂可阻断ERK磷酸化以及下调MMP-2/-9 mRNA和蛋白表达水平,使PFOA对增强卵巢癌细胞的迁移和侵袭能力得到反转,说明ERK可以介导肿瘤细胞的迁移。

3 抑制MAPK/ERK传导通路改善糖尿病肾病

3.1 MAPK通路在糖尿病肾病上的相关研究

糖尿病肾病是目前临床上糖尿病患者最常见、凶险的微血管并发症之一。现有许多研究证明MAPK通路与DN发病机制有关。当患有糖尿病时,患者机体中肾脏代谢异常,常激活PKC等酶,形成大量刺激引起肾脏发生氧化应激并激活MAPK信号通路。曾有研究表明,高糖介导的肾脏TGF- β 1的通路活化

的关键MAPKs有ERK1/2、JNK亚族、P38亚族,而TGF- β 1高表达可导致肾脏纤维化程度加重,ERK5与肾小球系膜细胞增殖有关,MAPK通路激活后,核因子激活NF- κ B增强,上调下游的TGF- β 1,参与表达ECM,导致肾小球、肾小管细胞肥大、ECM沉积。

MAPK家族中ERK通路更是研究的热点话题,例如AGEs可激活ERK1/2通路,诱导肾上皮细胞纤维化;肾上腺分泌的ALD可激活大鼠肾脏成纤维母细胞ERK1/2通路诱导胶原蛋白基因的表达。王玉容^[2]等运用Western blot检测大鼠正常组和高糖组p-ERK1/2和t-ERK1/2的比值,发现在DN中ERK1/2通路处于持续激活状态,认为ERK1/2活化是其磷酸化水平发生变化的结果,ERK1/2通路持续激活可能与DN的发病有着某种相关性。

3.2 ERK通路在DN中激活

研究表明,在DN中钙离子、PKC、G蛋白偶联受体对激活ERK通路有重要的作用。钙离子是参与ERK1/2通道活化的主要介质;PKC在DN肾小球胞膜的活性较高,其同工酶可通过不同的途径活化ERK;G蛋白可通过依赖途径或非依赖性途径调节MAPK通路^[3]。王玉容^[2]等发现,糖尿病大鼠体内纤维连接蛋白(FN)mRNA、p-ERK1/2蛋白表达偏高,切断ERK1/2通路可降低其表达。因此可以认为阻断ERK1/2通路在理论上是能够缓解肾脏组织纤维化,可用于治疗或预防DN。现如今已有ERK1/2阻断剂PD98059和U0126能有效抑制其他糖尿病患者体内的高表达^[3]。据目前所知,26s蛋白酶体抑制剂硼替佐米可增加ERK1/2通路脱磷酸化使其失活,抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤新生血管的形成来治疗多发性骨髓瘤^[2-4,5]。因此通过ERK通路抑制剂和酶抑制剂等在其他病中的应用研究,综合研究ERK通路的阻断机制,期望能为DN的治疗提供新思路。

4 MAPK/ERK信号通路诱导肝细胞癌发生

丙型肝炎病毒是一种RNA病毒,HCV核心蛋白能诱导某些重要的细胞信号转导和转录因子调控异常,干扰机体免疫防御功能,逐渐建立起慢性持续性感染,参与肝细胞癌(HCC)的发生。Mahmoudvand发现HCV核心蛋白通过使调控纤维化、血管生成和肿瘤发生的信号通路失控,引起肝脏疾病,尤其是HCC。转录因子AP-1家族包括c-Fos和c-Jun亚族,c-Fos在许多恶性肿瘤及其癌前病变中出现高水平

表达。Kato 得出 HCV 核心对细胞内信号如 NF- κ B、AP-1(c-Fos 和 c-Jun)和 SRE 相关通路激活作用大。同时,其他研究表明核心蛋白不能激活 c-Fos,如 Tsutsumi 研究 HCV 核心蛋白转基因小鼠内细胞因子表达和 AP-1 活化的改变时,发现 HCV 核心蛋白能使 c-Jun 的活性增强,但对 c-Fos 的活性无影响。大多数研究支持 HCV 核心蛋白对转录因子 c-Fos 的激活作用。

Ray 在研究 HCV 核心蛋白与 Ras 协同作用时,与 HCV 核心和 H-Ras 基因共转染的 REF 细胞在无胸腺裸鼠中转化并表现出快速增殖、锚定非依赖性生长和肿瘤形成,表明核心蛋白与 Ras 协调作用可促进 HCV 感染的细胞生长、癌变。Sato 通过研究转化生长因子 TGF- α ,其通常在各种肿瘤组织中过度表达,发现 HCV 核心蛋白通过激活 NF- κ B 上调 TGF- α 转录,激活 MAPK/ERK 通路,从而促进人肝癌细胞增殖。Fuckda 研究发现,在有丝分裂信号存在的情况下,HCV 核心蛋白增强了 Elk1 的激活,而不影响 ERK 活性和 Elk1 磷酸化。由此可见,关于 HCV 核心蛋白对 MEK 下游分子的影响有不同的结果,有待研究。CREB/ATF 是 c-Fos 启动子钙离子反应元件结合蛋白,c-Fos 启动子序列中含有 3 个 CREB 反应元件,得出 HCV 核心蛋白可以通过调节 CREB 作用于 c-Fos 而致肝组织癌变。Hong 发现 CCAAT 增强子结合蛋白家族(C/EBPs)可被 MAPK 信号通路 ERK1/2 激活,而 c-Fos 基因的启动子中含有功能性的 C/EBP β 结合位点。Oadri 在研究 HCV 感染对 2 型糖尿病和非酒精性脂肪性肝炎的风险时,发现 HCV 增加 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)、CCAAT/增强子结合蛋白 C/EBP β 的激活,但 C/EBP 和 c-Fos 能否被核心蛋白激活还需进一步的研究。

5 总结与展望

综上所述,MAPK/ERK 信号传导通路参与肿瘤血管建立并诱发肿瘤细胞恶性行为、激活糖尿病肾病、诱导丙肝发生。虽然目前已有不少研究对其发病机制进行了阐述,在临床上也已经有一定的应用来缓解疾病的发生,但现有的治疗手段尚不完全成熟,许多机制还不够清楚。在不同的生理条件下该通路对机体的影响如何,该通路的各个位点是如何参与疾病发生的,作用于不同的位点在疾病中的表达是否相同等问题尚未明确,需要研究者进一步证明。随着未来对

MAPK/ERK 信号通路的不断探索,终有一天会清楚揭示其作用机制,掌握其生物学功能,为临床上提供以 MAPK/ERK 为靶点,高效、副作用小的抑制剂,甚至可以根据患者不同的情况,为其提供个性化定制用药方案。在 MAPK/ERK 通路抑制剂的基础上,联合药物治疗将有望成为一些疾病的防治新思路。

致谢:本论文的研究得到了浙江省大学生创新训练计划项目(项目编号:S202110344029)的资助。

参考文献

- [1] 刘伟,黄玮,李瑞琴. MAPK/ERK 信号传导通路与肿瘤发生的相关机制研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(08):97-100.
- [2] 王玉容. MG132 对早期糖尿病肾病大鼠 ERK1/2 信号通路的作用研究[D]. 泸州医学院, 2010.
- [3] 刘沙,王建平. MAPK-ERK 信号转导通路在糖尿病肾病中的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(62):30-31.
- [4] Ishii Y, Waxman S, Germain D. Targeting the ubiquitin-proteasome pathway in cancer therapy[J]. Anti-cancer Agents Med Chem, 2007, 7(3):359-65.
- [5] San Miguel J, Bladé J, Boccadoro M, et al. A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma [J]. Oncologist, 2006, 11(1): 51-61.
- [6] 赵璐,戴振华,张贺秋,等. 丙型肝炎病毒核心蛋白通过 MAPK/ERK 通路调节 c-Fos 诱导致癌作用研究进展[J]. 生物技术通讯, 2015, 26(5):737-739.
- [7] 鲁明骞,孔庆志. 丝裂原活化蛋白激酶信号传导通路在恶性肿瘤中的研究现状 [J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(03):320-321.
- [8] 高瑞娟,赵春燕,李电东. 有丝分裂与有丝分裂突变[J]. 中国新药志, 2014, 23(24):2854-2859+2885.
- [9] 侯丛丛,马晓骊,陈虹,等. YAF2 靶向 cyclinD1 表达促进肿瘤细胞增殖 [J]. 基础医学与临床, 2018, 38(06):764-770.
- [10] 刘玉. PI3K 抑制剂联合 MEK 抑制剂对耐顺铂卵巢癌细胞株增殖协同抑制作用及机制研究[D]. 重庆医科大学, 2014.