

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00373

• 专题报道 •

肝癌相关的分子信号通路及治疗靶标

吴建锋¹, 赵 腾², 曹广文^{1*}

1. 第二军医大学热带医学与公共卫生学系流行病学教研室, 上海 200433
2. 第二军医大学学员旅 5 队, 上海 200433

[摘要] 肝细胞癌是我国最常见的一种原发性肝癌, 目前发病原因尚不明确。研究表明, 多种细胞信号转导通路的异常活化参与肝癌的发生发展, 包括: 血管内皮细胞生长因子受体、表皮生长因子受体、血小板衍生生长因子受体、类胰岛素生长因子受体等, 这些信号通路的异常活化最终导致细胞增殖、血管形成、侵袭和转移及对凋亡耐受的发生。目前肝癌的治疗方法主要包括药物、手术、放射治疗及生物免疫治疗等, 但这些传统治疗方法对肝癌治愈效果不佳, 副作用大, 随着对肝癌相关信号通路的研究逐步深入, 以上述通路为靶点的抗肿瘤治疗为肝癌治疗提供了新的前景。

[关键词] 肝肿瘤; 肝细胞癌; 信号通路; 治疗靶标; 表皮生长因子受体; 乙型肝炎病毒

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)04-0373-05

Hepatocellular carcinoma: progress in signaling pathways and therapeutic targets

WU Jian-feng¹, ZHAO Teng², CAO Guang-wen^{1*}

- 1 Department of Epidemiology, Faculty of Tropical Medicine and Public Health, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. The 5th Team of Student Brigade, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Hepatocellular carcinoma is the most commonly-seen primary liver cancer in China, with its etiology still not fully understood. Research has shown that many signaling pathways are involved in the development and progression of liver cancer, including vascular endothelial growth factor receptor, epidermal growth factor receptor, platelet-derived growth factor receptor, insulin-like growth factors receptor, and so on. The abnormality of these signaling pathways finally leads to cell proliferation, angiogenesis, invasion and metastasis, and apoptosis tolerance. The current treatment of liver cancer mainly includes drugs, surgery, radiation therapy and immune therapy, but there is still an urgent needs for more effective treatment with less adverse effect. It is hoped that with the progression in the signal pathways of hepatic cancer, anti-tumor treatments with these signal pathways as the targets will cast new lights for liver cancer treatment.

[Key words] liver neoplasms; hepatocellular carcinoma; signaling pathway; therapeutic target; endothelial growth factor receptor; hepatitis B virus

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(4): 373-377]

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界第五大常见肿瘤, 占原发性肝脏肿瘤的 90%^[1], 是我国最常见的一种原发性肝癌, 更是全球恶性死亡中最重要的一个因素。目前尚不清楚肝癌的确切病因, 本课题组前期研究发现, 肝癌的发生很大程度上与乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染有关^[2-4]。肝癌的发生是个多步骤的过程, 这一

过程遵循达尔文进化理论, 即变异-选择-适应, 包括慢性炎症、增生及恶性转化的形成。研究表明, 多种细胞信号转导通路的异常活化参与了这一恶性转化过程的发展^[5-6]。目前发现的参与肝癌发生、发展、转移的信号通路主要包括以下几条: 血管内皮细胞生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、表皮生长因子受体 (epidermal

[收稿日期] 2014-09-26 **[接受日期]** 2014-12-31

[基金项目] 国家重点基础研究项目 (“973”计划, 2015CB554000)。Supported by National Program Key Basic Research Projects (“973” Program, 2015CB554000)。

[作者简介] 吴建锋, 硕士生。E-mail: kobewoo1989@163.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81871060, E-mail: gcao@smmu.edu.cn

growth factor receptor, EGFR)、血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、类胰岛素生长因子受体 (insulin-like growth factors receptor, IGF1R) 等, 这些信号通路的异常活化最终导致细胞增殖、血管形成、侵袭和转移及对凋亡耐受的发生^[7]。目前肝癌的治疗方法有多种, 包括药物对症治疗、手术治疗、放射治疗、生物免

疫治疗等, 但是这些治疗对肝癌的治愈效果不佳, 预后不良。随着相关信号转导机制研究的进展, 靶向疗法逐渐引起专家学者的重视。靶向调节肝癌增殖、侵袭、转移信号通路的药物为治疗这一疾病提供了可能。本文总结 HCC 主要相关信号转导通路及对应靶向治疗药物作用机制研究进展, 详见表 1。

表 1 各信号通路与靶向治疗药物的对应关系

Tab 1 Correspondences between signaling pathways and targeted therapy

Signaling pathway	Targeted therapy	Overall survival	Combination therapy	Side effects
EGFR ^[8]	Cetuximab; gefitinib; lapatinib	6.2-13 months	Capecitabine, oxaliplatin	Diarrhea, fatigue, hypomagnesemia, mucositis
Ras/Raf/Mek/Erk ^[9]	Sorafenib; regorafenib	10.7 months	Doxorubicin	Nausea, diarrhea, rash
PI3K/PTEN/Akt/mTOR ^[10]	MK-2206	Not reported ^a	Sorafenib	Fatigue, nausea, rash, diarrhea
VEGFR ^[11]	Bevacizumab; brivanib	4.4 months	Erlotinib	Rash, diarrhea, depression
IGFR ^[12]	IMC-A12	5.8-14 months	—	Hyperglycemia, hyponatremia

^a: Phase I clinical trial. EGFR: Epidermal growth factor receptor; VEGFR: Vascular endothelial growth factor receptor; IGFR: Insulin-like growth factors receptor; PTEN: Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten; PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinase; mTOR: Mammalian target of rapamycin

1 表皮生长因子信号通路

EGFR 属于 ERB 受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinases, RTKs) 家族, 又称 ErbB-1, 有胞外配体结合区、跨膜区及胞内区, 其中胞内区具有酪氨酸激酶活性。EGFR 与配体结合后形成同二聚体或异二聚体, 磷酸化并激活下游多种信号如 PI3K/Akt/mTOR/Ras/Mek/Erk 等。EGFR 的配体除 EGF 外, 还包括转化生长因子 α (transforming growth factor α , TGF α)、双向调节素 (AREG) 以及与肝素结合的 EGF (HB-EGF) 等^[13]。研究表明 EGFR 在肝癌形成过程中过表达, 这种过表达同细胞增殖分化及疾病分期相关。EGFR 的表达往往能够预示肝癌患者的预后^[14], 因此, 研究者提出 EGFR 可能是抑制肝癌的分子治疗靶点。

目前以 EGFR 为靶点的药物主要包括西妥昔单抗 (cetuximab) 和小分子的酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼、厄罗替尼及拉帕替尼。临床试验表明, cetuximab 对晚期 HCC 的反应率仅为 0%~9%, 中位无进展生存期为 1.3~3.2 个月, 中位总生存期为

6.2~13 个月^[10], 表明目前以 EGFR 为靶点药物的有效性不容乐观, 临床上通常与卡培他滨及奥沙利铂合用。

2 Ras/Raf/Mek/Erk 通路

Ras/Raf/Mek/Erk 通路又被称作 MAPK 通路, MAPK 通路高度保守, 对细胞增殖、分化至关重要, 在 HCC 中通常是上调的^[15]。该通路的异常激活与 HCC 的发生及恶性转化有着紧密的联系^[16]。尽管在 HCC 中 Ras、Raf 很少发生突变, 但与周围非瘤性组织及正常肝组织相比, Ras 通路明显激活, 有研究表明同非肿瘤组织相比, 100% HCC 标本检测到 Ras 的活化^[16]。早期研究揭示 HBV 感染可以利用 Raf/Mek/Erk 通路控制肝细胞存活和病毒复制^[17-18], HBV 基因组编码的 HBx 蛋白表达, 促使 Ras/Raf/Mek/Erk 激酶活化, 从而参与 HCC 的发生、发展。这些研究均表明该通路可能成为 HBV 感染后 HCC 患者的一种治疗方向。

目前正在进行临床研究的 Ras 抑制剂有索拉菲尼 (sorafenib)、onafamib、regorafenib、AZD624, 其

中 sorafenib 可抑制多种激酶,除 Raf 激酶外,还有 VEGFR-2/-3、PDGFR- β 、Flt-3、c-Kit 等,且已获 FDA 批准治疗晚期 HCC,因此 sorafenib 最具有前景。临床研究表明,sorafenib 组可将中位总生存期从 7.9 个月提升至 10.7 个月,疾病进展时间中位数从 2.8 个月延长到 5.5 个月^[19],将 sorafenib 与阿霉素联用能够使晚期 HCC 患者无进展期延长,总生存率提高。但 sorafenib 存在腹泻、出疹等不良反应,目前其主要用于 HCC 患者局部肝切除后预防复发的辅助治疗。近年研究还揭示,Mek 抑制剂能够抑制肿瘤的发生及肝癌细胞增殖,选择性 Mek 抑制剂 AZD6244 可阻碍 Erkl/2 的激活,从而减慢肿瘤生长并诱导肿瘤细胞凋亡,且联用细胞抑制剂多柔比星可提高抗肿瘤活性^[9]。

3 PI3K/PTEN/Akt/mTOR 通路

当生长因子与细胞表面特异性受体如 EGFR、IGF-1R 结合后磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 通路被激活,导致细胞异常增殖,与肝癌的发生、发展有密切的关系。HBV 正是利用 PI3K 通路控制肝细胞的存活和病毒的复制。PI3K 是一种异聚体蛋白,可使一系列膜磷脂磷酸化形成第二信使如 PIP₂、PIP₃。第二信使可促进蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt 的激活,使细胞质中凋亡蛋白酶-9、促凋亡分子 BAD、GSK-3 β 等磷酸化,从而靶向调节与细胞增殖、血管生成有关的转录因子。对部分肝切除术后肝癌组织的基因序列分析表明,发生 PI3KCA 突变的患者中约 50% 预后较差,其术后生存时间小于 3 年^[20]。Akt 的活化也是肝癌术后复发和预后较差的危险因素。Akt 的激活还可调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 功能,最终导致细胞生存能力的增加。PTEN 可使 PIP₃ 去磷酸化,抑制 Akt 的激活,从而负向调节该通路^[21]。动物模型表明,肝细胞 PTEN 缺陷的大鼠均自发出现肝腺瘤,其中 66% 最终形成 HCC,取这些大鼠的肝脏组织发现肝细胞高度增生,Akt 异常活化^[22]。研究发现,PTEN 高表达时,HCC 患者总生存率显著提高^[21]。因此,PTEN 激活剂与 Akt 抑制剂很可能成为 HCC 靶向治疗的新药物。

MK-2206 是一种新型口服变构 Akt 抑制剂,可

使普通抗血管生成治疗无效或不耐受的 HCC 晚期患者得到缓解。当 sorafenib 与 MK-2206 联合用药,可克服 HCC 细胞对 sorafenib 的抗性并达到有效浓度^[10]。PI3K 抑制剂如 perifosine、Lv29004、wortmannin 等都具有抗肿瘤活性,但仍未进行临床试验。近期体外研究表明 mTOR 抑制剂 rapamycin 及其类似物 everolimus 能够显著性地抑制 HCC 细胞的生长,并改善 HCC 患者的存活,有望成为 HCC 治疗的前景药物^[23]。

4 VEGFR 通路

VEGF 是刺激血管生成的最主要因子,在包括 HCC 的绝大多数肿瘤中表达上调。这种血管刺激因子可由多种肝细胞分泌,包括 HCC 细胞、肝星形细胞以及肿瘤浸润炎性细胞。有研究表明,VEGF 表达状况与总生存期呈负相关,并且可以预测肝癌的预后^[24]。因此,找到抑制肿瘤血管形成的药物可能成为 HCC 治疗的新靶点。

贝伐单抗是一种重组人 VEGF 单克隆抗体,已经用于治疗临床晚期 HCC 患者,临床观察表明贝伐单抗具有较好的耐受性,但仍存在出血、蛋白尿、血栓栓塞等副作用,其疗效仍需进一步的临床研究进行评估^[11]。最近研究新发现的 brivanib 是一种多重 RTK 抑制剂,可同时选择性抑制 VEGF 及成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 信号,能够显著提高不可切除、晚期及转移性 HCC 患者的中位总生存期^[25]。Brivanib 耐受性较好,主要副作用包括腹泻、乏力、血压升高。目前正在研发的还有 linifanib 及 andetanib,均具有较好的治疗 HCC 前景。

5 IGF 信号通路

IGFR 信号通路由配体 IGF- I / II 以及膜受体相互作用。当 HCC 发生时,该信号通路被异常激活,IGF 信号通路的激活能通过多种信号级联反应如 PI3K/Akt、MAPK 通路抗 HCC 细胞凋亡,促进肿瘤生长。通路中 IGF- II、IGF-1R 及 IRS 的过表达促进肿瘤细胞增殖并抑制凋亡,增加 HCC 的侵袭性。此外,在 HBV 相关的 HCC 患者,HBx 蛋白促进 IGF- II 表达,这解释了 HBV 促进癌症发生发展的学说^[26]。

目前研究的 IGF-1R 抑制剂主要是单克隆抗体 IMC-A12,其能够降低 HCC 细胞的生存力及增殖力,动物实验证实 IMC-A12 可延迟肿瘤生长,诱导 HCC 细胞凋亡^[12]。单克隆抗体 AVE1642 能够特异性阻滞 IGF-1R 信号,无明显副作用,且大部分进展期 HCC 患者接受治疗后能保持持久的疾病稳定状态。

6 其他信号通路

其他对 HCC 发生、发展起重要作用的信号通路还包括 STAT3、TNF- α 、NF- κ B 以及 Wnt/ β -连环蛋白信号通路等^[27-29]。这些信号通路都可能成为 HCC 甚至其他一些恶性肿瘤的治疗靶点。

HCC 的治疗选择较多,但是目前尚无疗效好、耐受强、副作用少的药物,寻找有效的治疗靶点成为攻克 HCC 的最大难题。对参与 HCC 发生、发展过程的各种信号通路进行深入研究发现,这些通路可能成为治疗 HCC 的前景药物靶点,应该予以重视。

[参考文献]

- [1] Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta L A. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 963: 13-20.
- [2] Xie J X, Zhao J, Yin J H, Zhang Q, Pu R, Lu W Y, et al. Association of novel mutations and haplotypes in the preS region of hepatitis B virus with hepatocellular carcinoma [J]. *Front Med China*, 2010, 4: 419-429.
- [3] Yin J, Zhang H, Li C, Gao C, He Y, Zhai Y, et al. Role of hepatitis B virus genotype mixture, subgenotypes C2 and B2 on hepatocellular carcinoma; compared with chronic hepatitis B and asymptomatic carrier state in the same area [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29: 1685-1691.
- [4] Yin J, Xie J, Zhang H, Shen Q, Han L, Lu W, et al. Significant association of different preS mutations with hepatitis B-related cirrhosis or hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45: 1063-1071.
- [5] Borowiak M, Garratt A N, Wüstefeld T, Strehle M, Trautwein C, Birchmeier C. Met provides essential signals for liver regeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 10608-10613.
- [6] Han Y F, Zhao J, Ma L Y, Yin J H, Chang W J, Zhang H W, et al. Factors predicting occurrence and prognosis of hepatitis-B-virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 4258-4270.
- [7] Tanaka S, Arii S. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Oncol*, 2012, 39: 486-492.
- [8] Sanoff H K, Bernard S, Goldberg R M, Morse M A, Garcia R, Woods L, et al. Phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and cetuximab for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2011, 4: 78-83.
- [9] O'Neil B H, Goff L W, Kauh J S, Strosberg J R, Bekaii-Saab T S, Lee R M, et al. Phase II study of the mitogen-activated protein kinase 1/2 inhibitor selumetinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2350-2356.
- [10] Chen K F, Chen H L, Tai W T, Feng W C, Hsu C H, Chen P J, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway mediates acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337: 155-161.
- [11] Yau T, Wong H, Chan P, Yao T J, Pang R, Cheung T T, et al. Phase II study of bevacizumab and erlotinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with sorafenib-refractory disease [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30: 2384-2390.
- [12] Rowinsky E K, Youssoufian H, Tonra J R, Solomon P, Burtrum D, Ludwig D L. IMC-A12, a human IgG1 monoclonal antibody to the insulin-like growth factor I receptor [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 5549s-5555s.
- [13] Curtin J C, Lorenzi M V. Drug discovery approaches to target Wnt signaling in cancer stem cells [J]. *Oncotarget*, 2010, 1: 552-566.
- [14] Bassullu N, Turkmen I, Dayangac M, Yagiz Korkmaz P, Yasar R, Akyildiz M, et al. The predictive and prognostic significance of c-erb-B2, EGFR, PTEN, mTOR, PI3K, p27, and ERCC1 expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepat Mon*, 2012, 12: e7492.
- [15] Abu Dayyeh B K, Yang M, Fuchs B C, Karl D L, Yamada S, Sninsky J J, et al. A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141: 141-149.

- [16] Lee H C, Tian B, Sedivy J M, Wands J R, Kim M. Loss of Raf kinase inhibitor protein promotes cell proliferation and migration of human hepatoma cells [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131: 1208-1217.
- [17] Matsuda Y, Ichida T. Impact of hepatitis B virus X protein on the DNA damage response during hepatocarcinogenesis [J]. *Med Mol Morphol*, 2009, 42: 138-142.
- [18] Deng Y B, Nagae G, Midorikawa Y, Yagi K, Tsutsumi S, Yamamoto S, et al. Identification of genes preferentially methylated in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101: 1501-1510.
- [19] Cabrera R, Limaye A R, Horne P, Mills R, Soldevila-Pico C, Clark V, et al. The anti-viral effect of sorafenib in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37: 91-97.
- [20] Nakanishi K, Sakamoto M, Yamasaki S, Todo S, Hirohashi S. Akt phosphorylation is a risk factor for early disease recurrence and poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2005, 3: 307-312.
- [21] Lang Q, Ling C. MiR-124 suppresses cell proliferation in hepatocellular carcinoma by targeting PIK3CA [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 426: 247-252.
- [22] Suzuki A, Nakano T, Mak T W, Sasaki T. Portrait of PTEN: messages from mutant mice [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99: 209-213.
- [23] Shiah H S, Chen C Y, Dai C Y, Hsiao C F, Lin Y J, Su W C, et al. Randomised clinical trial: comparison of two everolimus dosing schedules in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37: 62-73.
- [24] Schoenleber S J, Kurtz D M, Talwalkar J A, Roberts L R, Gores G J. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100: 1385-1392.
- [25] Park J W, Finn R S, Kim J S, Karwal M, Li R K, Ismail F, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 1973-1983.
- [26] Tovar V, Alsinet C, Villanueva A, Hoshida Y, Chiang D Y, Solé M, et al. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and pre-clinical efficacy of IGF-1R blockage [J]. *J Hepatol*, 2010, 52: 550-559.
- [27] He G, Karin M. NF- κ B and STAT3-key players in liver inflammation and cancer [J]. *Cell Res*, 2011, 21: 159-168.
- [28] Wang X H, Liu B R, Qu B, Xing H, Gao S L, Yin J M, et al. Silencing STAT3 may inhibit cell growth through regulating signaling pathway, telomerase, cell cycle, apoptosis and angiogenesis in hepatocellular carcinoma: potential uses for gene therapy [J]. *Neoplasma*, 2011, 58: 158-171.
- [29] Giannitrapani L, Soresi M, Giacalone A, Campagna M E, Marasà M, Cervello M, et al. IL-6 -174G/C polymorphism and IL-6 serum levels in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. *OMICS*, 2011, 15: 183-186.

[本文编辑] 尹 荼