

- in the treatment of a lumbar primitive neuroectodermal tumour. Case report and review of the literature. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2004, 16(5): 326-331.
- [10] Ozdemir N, Usta G, Minoglu M. Primary primitive neuroectodermal tumor of the lumbar extradural space. J Neurosurg Pediatrics, 2008, 2(3): 215-221.
- [11] Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Billups CA, et al. Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients: outcome and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(3): 830-838.
- [12] Albrecht CF, Weiss E, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumor: report of two cases and review of the literature. J Neurooncol, 2003, 61: 113-120.
- [13] Nutman A, Postovsky S, Zaidman I, et al. Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumor treated with autologous stem cell transplantation: case report and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol, 2007, 24(1): 53-61.
- [14] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol, 2007, 114(2): 97-109.
- [15] 宋启民, 费昶, 杨卫忠, 等. 术中运动诱发电位监测对脊髓功能完整性的保护作用. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(4): 374-376.
- [16] 宋启民, 杨卫忠, 陈春美, 等. DNEPs在缺血性脊髓损伤手术中的变化及其意义. 国际神经病学神经外科学杂志, 2009, 36(6): 487-491.

RAF/MEK/ERK 信号通路与垂体瘤发生的关系

张慧 综述 范月起 审校

徐州医学院附属医院神经外科, 江苏 徐州 221002

摘要: 垂体瘤是颅内常见的肿瘤,能引起内分泌功能障碍。垂体腺瘤的发病机制及调节功能的研究都集中在以下两个方面:①垂体腺瘤基因激活和抑制基因功能丧失的调节机制;②细胞内信号传导机制的异常。其中,Raf/MEK/ERK信号通路已被认为是疾病病因中的主要的途径之一。Raf/MEK/ERK信号通路在进化过程中是保守的,用于控制细胞生长、分化和生存。该信号通路功能的改变与人类多种类型的肿瘤有关包括垂体腺瘤。Raf/MEK/ERK信号通路在垂体腺瘤的产生中的角色,为临床干预与治疗垂体瘤提供可能性。本文对Raf/MEK/ERK信号通路在垂体肿瘤产生的作用,评估其作为垂体腺瘤的干预与治疗目标的疗效作一综述。

关键词: Raf; 垂体腺瘤; 信号通路

垂体瘤是中枢神经系统常见的肿瘤,约占颅内肿瘤的15%~20%左右。这些腺瘤大多是良性,与垂体激素过度分泌有关,而他们通过影响相邻结构及内分泌功能障碍通常会导致严重并发症。尽管在先进的实验室评估中,垂体腺瘤致肿瘤性的分子机制和功能调节的机制仍不确定^[1]。最近,在阐明参与的信号通路调控细胞生长中有相当大的进展。由于,Raf/MEK/ERK信号通路是细胞生长、增殖和生存的主要途径,而这也是进化保守的信号转导模块,在肿瘤产生中有非常重要的作用。它与几种类型人类癌症包括垂体腺瘤的发病机制有关^[2]。除了Raf/

MEK/ERK信号通路,PI3K/Akt信号通路也已发现与垂体腺瘤的发病机制有关。值得注意的是,在Raf/MEK/ERK信号通路和PI3K/Akt信号通路串话和协同作用可能会出现在多个级联反应上^[3]。

1 Raf/MEK/ERK 信号通路

1.1 MAPK 级联反应

丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)级联反应由丝氨酸苏氨酸激酶组成,通过转化细胞外分子如生长因子、激素及细胞活素类等细胞因子进入细胞内信号控制细胞增殖、分化和生存的。以前的研究一直表明MAPK级联反应及其上游启动子异常调

收稿日期:2012-09-15;修回日期:2012-11-22

作者简介:张慧(1984-),男,硕士,住院医师,研究方向:垂体腺瘤的侵袭性。

通讯作者:范月起(1968-),男,副教授,徐医附院神经外科副主任,医学博士,研究方向:垂体腺瘤的临床和基础。

节,诱导众多人类肿瘤和其他疾病的发展^[4-10]。在人类 MAPK 级联反应是大蛋白家族,其中包含 ERK1 和 ERK2, C-jun N-终端激酶 (JNK1, JNK2, JNK3), p38s (p38a, b, c, d) 和 ERK5, 其中, ERK1 和 ERK2 (ERK1/2) 是最常见的,他在 Raf/MEK/ERK 信号通路中发挥了关键作用。迄今,十几个 Raf/MEK/ERK1/2 底物已被确定从细胞骨架蛋白到其他激酶、磷酸酶和转录因子^[11]。

1.2 起始因子激活 Raf/MEK/ERK

胞外信号的各种不同的激素,如生长因子和分化因子,以及肿瘤促进物质,通过 Raf/MEK/ERK 信号通路来纠正功能误差。一般情况下,大多数这些刺激物到达细胞表面,并通过其粘特性激活酪氨酸激酶 (RTK) 受体。当 RTK-Grb2-SOS 信号轴激活,它会激活 Ras 小 GTP 酶,大约 20% 或更多的人类肿瘤中常见突变的关键致癌基因。一旦激活, Ras 的功能作为一个转接器通过高亲和力结合 Raf 激酶。其结果是,它通过诱导其膜易位激活 Raf。Raf 激酶 [A-Raf, B-Raf 和 C-Raf (还被称 Raf-1)] 是有三种蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶组成的一个家族。他们限制底特异性和参与一连串的磷酸化级联反应来激活 MEK1/2, 从而在激活 ERK1/2。因此,在一个下游组件的 MAPK 级联反应,已发现 MEK1/2 与 ERK1/2 共表达。

2 Raf/MEK/ERK 信号通路在垂体瘤中的发病机制

一直深入研究和关注异常的细胞信号通路,但垂体腺瘤的发病机制很大程度上仍然不明朗。Raf/MEK/ERK 信号通路是垂体瘤产生的关键通路,也包括 PI3K/AKT 通路。然而,一项研究显示在垂体腺瘤中 B-RAF 基因突变很少发生,在 50 例垂体腺瘤中只有一例无功能性垂体腺瘤 B-RAF 基因突变,50 例的垂体腺瘤其中包括 25 例无功能性垂体腺瘤和 25 例分泌型腺瘤^[12]。大鼠垂体腺瘤细胞系中广泛的研究 GH3 细胞,证实 Raf/MEK/ERK 信号途径显然与细胞生长和 GH 表达有关。研究表明,MAPK 是 GH3 细胞增殖中 CXCL12/CXCR4 通路中的细胞内介质,它也在 GH 生长和分泌中的起着重要作用^[13]。另一项研究表明通过 EGF/EGFR 通路基线血清诱导催乳素 mRNA 水平加强,这种影响可能是抑制表皮生长因子受体拮抗剂吉非替尼(表皮生长因子拮抗剂)。有证据表明,吉非替尼的下游反应通过 ERK 信号发生的^[14]。

白细胞介素-6 已被证实在 GH3 细胞中刺激 GH 的表达,这种刺激作用会被 MAPK 和 P38 抑制剂完全抑制。已证实的 GPCRs 激活影响垂体腺瘤细胞不同细胞系中的 ERK1/2 级联反应^[15]。根据这一结果,已证明在各种内分泌疾病中 G 蛋白和 GPCRs 有突变^[16]。同样地, GH 腺瘤中的 ERK1/2 活性可通过生长激素释放激素上调,这可以几乎完全被蛋白激酶 C (PKC) 阻断。GHRP-6 激活 PKC, 然后磷酸化的 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 介导生长激素 (GH) 分泌^[17]。已广为人知生长激素促泌素受体 (GHSR) 控制在正常的垂体细胞生长激素释放,而生长素,最初在大鼠和人的胃中,其行为特点是作为一种天然的 GHSR 内源性配体。因此,生长素/GHSR 轴已被确认是第三个独立调节生长激素释放的通路,与垂体腺瘤的发病机制有牵连^[18]。据推测,生长素、生长激素释放肽 (GHRP) 等作为 GHSR 配体,然后介导磷脂酶 C (PLC) 和肌醇 1,4,5-三磷酸 (IP3) 的合成,随后所释放的二酰基甘油 (DAG) 和蛋白激酶 C (PKC) 的活化一起激活 cAMP 信号。不过, Raf 与 PKC 的功能相关性仍存在争议。cAMP/PKA 和 IP3/PKC 是在正常垂体细胞和垂体瘤细胞中两个比较认可的信号通路。cAMP 是 PKA 的活化剂,通过腺苷酸环化酶 (AC) 的起作用。Garcia 等,证明刺激 cAMP/PKA 通路可能调节 PKC 催化活性。他们发现 AC/cAMP/PKA 级联反应是生长激素释放的必要条件,是通过刺激 GHSR 实现的。这些研究表明 PKA 和 PKC 之间在协调两个主要信号转导通路是有串话。然而,有关相反辩论这两个路径之间的串话的角色也有报道^[19]。

总之,虽然 Raf/MEK/ERK 通路以及许多交互的复杂信号网络中发挥了关键作用,进一步研究是迫切需要澄清确切功能和该信号通路在人类垂体腺瘤的发病机制。

3 激酶抑制剂

多种人类癌症的选择性激酶抑制剂作为治疗药物的实验室及临床成果,已引起这类抑制剂在多种人类恶性肿瘤的进一步开发和临床试验的极大兴趣。在这些激酶中 Ras、Raf 和 MEK 激酶得到很大的重视,很大程度上是由于频率比较高的 Raf/MEK/ERK 级联反应激活突变的特点^[20]。

不过,这些抑制剂如 Ras、Raf 抑制剂和 MEK 抑制剂,目前用于治疗恶性肿瘤靶向 Raf/MEK/ERK 级联反应,对常见的良性垂体腺瘤缺乏特异性和有

效的可比性、全面性的数据。因此,在临床中开发和测试垂体腺瘤新型激酶抑制剂,将在未来的研究是一个有前途和最具挑战性的任务。

3.1 “脚支架”和活化剂的靶向作用

特异的骨架蛋白,如 RAS 激酶抑制因子(KSR)和 KSR 增强子的连接体(CNK)的“脚支架”,也许可作为潜在的治疗性靶标的另一个阵列。此外,据报道,KSR 在抗肿瘤药物对细胞敏感性的测定中起作用^[21]。

14-3-3 蛋白,几个点调节 RAF/MEK/ERK 级联反应,可能会是拮抗此级联的另一种方法。各种 14-3-3D 蛋白拮抗剂已被开发,潜在的治疗疾病的干预措施,因此,14-3-3 已被视为抗肿瘤治疗发展的潜在的分子靶点^[22,23]。然而,在垂体腺瘤中靶向 14-3-3 有效的结论性的数据是缺乏的,需要进一步的调查。临床上用生长抑素类似物和多巴胺受体激动剂治疗这类肿瘤,但对 NFPAs 效果差,最近开发的药物,SOM230,具有广阔的潜在治疗生长激素和促肾上腺皮质激素分泌腺瘤^[24]。

4 结论

根据目前所知的可能参与垂体肿瘤的发生机制和信号转导通路,虽然 RAF / MEK / ERK 信号通路在调节细胞的增殖,分化和存活中起着核心的作用,在复杂的信号网络的设置和垂体肿瘤的发生,其确切功能的相关性方面还远远没有得到充分的定义。值得注意的是,特别是,当前的数据相关的复杂的信号通路中的作用并不符合所有的研究,不总是适用所有垂体细胞和组织类型。例如,差异表达的小分子 RNA 可能参与垂体肿瘤的发生^[25]。在一些调查发现的蛋白质,例如,细胞周期蛋白 D1,激酶抑制剂,p15 基因^[26]、p15 基因的诱导剂和 HMG2^[27]与其他类型的肿瘤或正常垂体相比在 NFPAs 特异上调。因此,在未来需要进一步的研究来剖析这些信号转导通路的机制和垂体细胞的特定功能,来清楚地揭示他们在垂体腺瘤的发病机制中的角色。

参 考 文 献

[1] Melmed S. Update in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(2): 331-338.
 [2] Dworakowska D, Wlodek E, Leontiou CA, et al. Activation of RAF/MEK/ERK and PI3K/AKT/mTOR pathways in pituitary adenomas and their effects on downstream effectors. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(4): 1329-1338.

[3] Carracedo A, Pandolfi PP. The PTEN-PI 3K pathway: of feedbacks and cross-talks. *Oncogene*, 2008, 27(41): 5527-5541.
 [4] Carracedo A, Ma L, Teruya-Feldstein J, et al. Inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer. *J Clin Invest*, 2008, 118(9): 3065-3074.
 [5] Gulmann C, Sheehan KM, Conroy RM, et al. Quantitative cell signalling analysis reveals downregulation of MAPK pathway activation in colorectal cancer. *J Pathol*, 2009, 218(4): 514-519.
 [6] Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4): 396-405.
 [7] Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(8): 537-549.
 [8] Zhao G, Zhao H, Tu L, et al. Effects and mechanism of irbesartan on tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2010, 30(1): 48-54.
 [9] Liu J, Liu L, Cui Y, et al. p38 MAPK regulates Th2 cytokines release in PBMCs in allergic rhinitis rats. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2010, 30(2): 222-225.
 [10] Cakir M, Grossman AB. Targeting MAPK (Ras/ERK) and PI3K/Akt pathways in pituitary tumorigenesis. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(9): 1121-1134.
 [11] Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(5): 525-541.
 [12] Lee Y, Kim JM, Lee EJ. Functional expression of CXCR4 in somatotrophs: CXCL12 activates GH gene, GH production and secretion, and cellular proliferation. *J Endocrinol*, 2008, 199(2): 191-199.
 [13] Vlotides G, Siegel E, Donangelo I, et al. Rat prolactinoma cell growth regulation by epidermal growth factor receptor ligands. *Cancer Res*, 2008, 68(15): 6377-6386.
 [14] Cervantes D, Crosby C, Xiang Y. Arrestin orchestrates crosstalk between G protein-coupled receptors to modulate the spatiotemporal activation of ERK MAPK. *Circ Res*, 2010, 106(1): 79-88.
 [15] Lania A, Spada A. G-protein and signalling in pituitary tumours. *Horm Res*, 2009, 71(Suppl 2): 95-100.
 [16] Tian C, Ye F, Xu T, et al. GHRP-6 induces CREB phosphorylation and growth hormone secretion via a protein kinase C sigma-dependent pathway in GH3 cells. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2010, 30(2): 183-187.
 [17] Xu T, Ye F, Wang B, et al. Elevation of growth hormone secretagogue receptor type 1a mRNA expression in human

- growth hormone-secreting pituitary adenoma harboring G protein alpha subunit mutation. *Neuro Endocrinol Lett*, 2010, 31(1): 147-154.
- [18] Hamid T, Malik MT, Millar RP, et al. Protein kinase A serves as a primary pathway in activation of Nur77 expression by gonadotropin-releasing hormone in the LbetaT2 mouse pituitary gonadotroph tumor cell line. *Int J Oncol*, 2008, 33(5): 1055-1064.
- [19] Sebolt-Leopold JS. Advances in the development of cancer therapeutics directed against the RAS-mitogen-activated protein kinase pathway. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(12): 3651-3656.
- [20] Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(1): 28-39.
- [21] Stoeger SM, Cowan KH. Characterization of kinase suppressor of Ras-1 expression and anticancer drug sensitivity in human cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(5): 807-818.
- [22] Cao W, Yang X, Zhou J, et al. Targeting 14-3-3 protein, di-fopein induces apoptosis of human glioma cells and suppresses tumor growth in mice. *Apoptosis*, 2010, 15(2): 230-241.
- [23] Yang X, Cao W, Zhou J, et al. 14-3-3 zeta positive expression is associated with a poor prognosis in patients with glioblastoma. *Neurosurgery*, 2011, 68(4): 932-938.
- [24] Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N. Engl. J. Med*, 2012, 366(10): 914-924.
- [25] Shi X, Tao B, He H, et al. MicroRNAs-based network: a novel therapeutic agent in pituitary adenoma. *Med Hypotheses*, 2012, 78(3): 380-384.
- [26] Chesnokova V, Zonis S, Zhou C et al. Lineage-specific restraint of pituitary gonadotroph cell adenoma growth. *PLoS One*, 2011, 25; 6(3): e17924.
- [27] 张慧, 范月超. 高迁移率族蛋白 A2 与垂体腺瘤. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(1): 101-103.

MicroRNA let-7 与 HMGA2 在垂体腺瘤中的相互关系

颜丙超¹ 综述 范月超² 审校

1. 徐州医学院研究生学院, 江苏 徐州 221002

2. 徐州医学院附属医院神经外科, 江苏 徐州 221002

摘要: 高迁移率蛋白 A2 (high mobility group A2, HMGA2) 是一种非组蛋白染色体蛋白, 参与转录、分化和胚胎发育等生理过程, 同时还与许多人类肿瘤的发生发展密切相关。研究表明 HMGA2 蛋白过表达与垂体瘤侵袭性、级别和大小等有关。Let-7 是 microRNA 家族的成员之一, 正常生理情况下其与发育、肌肉形成、细胞粘附和基因调节有关, 同时还可以调节细胞周期原癌基因 RAS、CDC25a、cyclinD。Let-7 缺失或低表达后导致 HMGA2 过表达, 从而引起垂体瘤等多种人类肿瘤发生。本文将对 let-7 与 HMGA2 的相互关系及它们对垂体瘤的影响做一综述。

关键词: MicroRNA let-7; HMGA2; 垂体腺瘤

HMGA 是一个小分子非组蛋白染色体蛋白家族。HMGA 家族的成员包括 HMGA1a、HMGA1b、HMGA1c 和 HMGA2, 均含有三个 N 端 'AT-钩' 基序, 通过这一结构它们可以优先地结合 B 型 DNA 中富含 AT 的序列, 进而诱导构象变化促进 '增强子' 中转录因子复原。除了 AT-钩区域之外, HMGA 家族成员同样含有一个酸性尾部, 这可能对蛋白 -

蛋白之间相互作用和增强子特殊蛋白的恢复很重要^[1]。HMGA2 是 20 世纪 80 年代末新发现的, 位于 12 号染色体的 q15 区, 含有 5 个外显子和 4 个内含子, 长度约为 10kb。HMGA2 蛋白通常仅在胚胎时期表达, 正常成熟的组织中几乎检测不到, 对哺乳动物的生长和发育起着重要的作用。HMGA2 蛋白参与许多生物不同生理过程, 如调节转录、胚

收稿日期: 2012-10-30; 修回日期: 2012-12-17

作者简介: 颜丙超 (1983-), 男, 在读研究生, 研究方向: 垂体瘤的发病机制。

通讯作者: 范月超 (1968-), 男, 副教授, 徐医学院神经外科副主任, 医学博士, 研究方向: 脑肿瘤的临床和基础。