

mTOR 信号通路与“炎-癌”转变*

林 骏 白晓春**

(南方医科大学基础医学院细胞生物学教研室, 广州 510515)

摘要 慢性炎症是指刺激因素持续作用或其他原因导致的难以消退的炎症反应。它与许多重大疾病的发生、发展密切相关。近年来, 慢性炎症在癌症发生发展中的关键作用得到普遍认可, 其促癌作用的机制已成为当前生命科学研究热点之一。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是接受细胞内外各种信号、调节细胞生长与代谢的关键分子, 多数肿瘤存在 mTOR 通路的过度激活。最近, 我们与其他实验室的研究发现 mTOR 通路在“炎-癌”转变中起重要作用。本综述将对慢性炎症与癌症的关系、慢性炎症的促癌作用机制做一概括介绍, 重点讨论 mTOR 信号通路介导慢性炎症促癌效应的作用、机制及未来研究方向, 为慢性炎症恶性转化分子机制研究提供新的观点。

关键词 慢性炎症, 癌症, 雷帕霉素靶蛋白

学科分类号 R392

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00432

炎症, 是机体应对刺激(如病原体入侵、组织损伤)做出的防御反应, 以血管反应为中心, 伴随实质和间质细胞的再生以修复受损组织。通常情况下炎症反应是可控的, 随着致炎因素消失, 促炎反应介质与抗炎反应介质达到平衡, 炎症消退, 但在某些特殊情况下, 致炎因素持续性低强度刺激, 使炎症反应持续进行, 转为慢性炎症(chronic inflammation)。这种持续存在、无法消退的炎症也称为非可控性炎症(non-resolving inflammation)。适度的炎症反应对机体起保护作用, 而慢性非可控性炎症对机体造成的损伤则远甚于致炎因素本身。研究表明, 慢性炎症与多种恶性肿瘤的发生、进展密切相关^[1]。“炎-癌”转变的分子机制是近年肿瘤基础领域的研究热点之一。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是介导细胞内外信号调节细胞生长与代谢的关键分子。该信号通路的过度激活在肿瘤的发生进展中起关键作用。近来有不少研究报道 mTOR 通路在介导慢性炎症与肿瘤进展中的作用, 这些研究不但加深了对 mTOR 信号通路作用机制的认识, 更开拓了对“炎-癌”转变分子机制的了解。本综述将在概括性介绍“炎-癌”关系的基础上, 重点讨论 mTOR 信号通路在介导慢性炎症促癌效应中的作用、机制及未来

研究方向, 为“炎-癌”转变分子机制研究提供新的理论依据。

1 慢性炎症与癌症

早在 1863 年, Rudolf Virchow 就在肿瘤组织中发现大量淋巴细胞浸润, 从而推测炎症在肿瘤的发生进展中发挥重要作用^[2]。150 年后的今天, 人们对慢性炎症与癌症的关系已有了较全面、深入的认识。

1.1 慢性炎症与癌症的关系

慢性炎症是癌症的重要发病机制之一。研究显示, 仅少数癌症是由生殖细胞系突变(遗传因素)造成的, 而 90% 的癌症由体细胞突变及环境因素引起, 其中 20% 与慢性感染有关, 30% 与吸烟及吸入污染物(如二氧化硅与石棉)有关, 35% 与饮食有关, 这些环境致癌、促癌因素均可导致不同形式的慢性炎症^[3](表 1)。在慢性感染、自身免疫性疾病或某种刺激因素的持续作用下, 机体某部分炎症持续存在

* 国家自然科学基金重大计划资助项目(91029727)。

** 通讯联系人。

Tel: 020-61648724, E-mail: baixc15@smu.edu.cn

收稿日期: 2013-10-10, 接受日期: 2013-12-13

而无法消退(慢性非可控性炎症),组织细胞的损伤修复平衡被打破,细胞增殖失去控制,极可能产生癌变. 目前已知肝^[4]、膀胱^[5]、胃^[6]、大肠^[7]、前列腺^[8]和甲状腺^[9]等组织器官的癌症发病率都与慢性炎症有关. 另外,肿瘤也会引起局部的慢性炎症. 某些炎症因子(如 IL-6^[10])及促进炎症反应的转录因子(如 NF- κ B、STAT3^[11-12]等)处于癌基因 RAS、MYC 及 RET 等的下游,甚至本身即为癌基因(如在许多肿瘤中呈高表达的促炎转录因子激活蛋白 1 (AP-1)^[13]). 癌基因突变导致促炎信号通路持续过度激活,从而使细胞因子、趋化因子分泌增加,进而募集炎症细胞浸润分泌更多的炎症因子,形成炎症性肿瘤微环境,刺激肿瘤细胞增殖、转移及肿瘤血管发生. 由此可见慢性炎症与肿瘤是互为因果、相互促进的.

Table 1 Examples of inflammation-related cancers

表 1 与慢性炎症相关的癌症

致炎因素	癌症	参考文献
环境因素		
吸烟	口腔癌、肺癌	[14-16]
石棉	间皮瘤	[17]
酒精	肝癌	[18]
感染因素		
血吸虫	大肠癌、膀胱癌	[5]
Epstein-Barr 病毒	霍奇金淋巴瘤	[19]
幽门螺杆菌	胃癌	[6]
乙型 / 丙型肝炎病毒	肝癌	[4]
生理学或代谢因素		
桥本甲状腺炎	甲状腺乳头状癌	[9]
胃食管反流	食管癌	[20]
慢性前列腺炎	前列腺癌	[8]
肥胖	乳腺癌、肝癌、前列腺癌、大肠癌、食管癌	[21]

肿瘤微环境中浸润的炎症细胞及其分泌的各种炎症因子构成炎症性肿瘤微环境. 许多研究报道肿瘤组织中浸润的炎症细胞类型及其数量与临床预后有关^[2]. 例如: Mohammed 等^[23]对 66 个有关炎症细胞浸润与乳腺癌预后的临床研究(共包含 34 086 个样本)进行了综述,认为以 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞、肥大细胞浸润为主的乳腺癌预后较好,而调节性 T 细胞(Treg)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)浸润为

主的乳腺癌预后较差^[23]. 炎症细胞及肿瘤细胞自身可产生大量炎症介质,包括细胞因子(cytokine)、趋化因子(chemokine)、生长因子、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)代谢产物、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)与活性氮 (reactive nitrogen species, RNS)等,它们作用于癌变前或已癌变的细胞,促进细胞增殖、抑制细胞凋亡,促进血管发生及癌细胞的上皮-间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT),增强癌细胞的转移能力^[2,24].

1.2 介导炎症因子促癌作用的主要分子机制

转录因子 NF- κ B(nuclear factor- κ B)^[25]、信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcript, STAT3)^[26]、激活蛋白 1(AP-1)^[13]和缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)^[27]是连接“炎-癌”转变的关键分子. 促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[28]、白介素 1 (interleukin-1, IL-1)^[29]、IL-4^[30]、IL-6^[31]、IL-8^[32]等激活细胞内 IKK α / β -NF- κ B^[33]通路、JAKs-STAT3 通路^[34]和(/或)MAPK-AP-1^[13]通路,活化的转录因子进入细胞核内调节数百种与细胞分裂、侵袭、转移、血管发生、化学耐药及放射抵抗有关的基因转录^[35],从而促进肿瘤细胞增殖、存活、转移和血管发生. 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等还可通过 Smad、NF- κ B、STAT3 等信号通路调节转录因子 Snail、Zeb 和 Twist 等表达活性,促进上皮细胞-间充质转化,从而增强肿瘤细胞的转移能力^[36]. 临床前研究显示靶向抑制炎症因子(如 TNF- α 、IL-1 β 等)或相关转录因子(如 NF- κ B 和 STAT3)可有效抑制肿瘤生长与转移,而过表达某些炎症细胞因子或相关转录因子则促进肿瘤发展^[2,24]. 这说明炎症相关的信号通路是抗肿瘤治疗的重要靶点之一. 近来有研究报道 mTOR 信号通路在介导慢性炎症与肿瘤进展中也起着重要作用.

2 mTOR 信号通路简介

TOR(target of rapamycin)是一种丝 / 苏氨酸蛋白激酶,是雷帕霉素(rapamycin)在细胞内的作用靶点,故而得名. 其最早在酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中被发现,随后证实在人、小鼠及其他真核细胞中亦存在. 哺乳动物细胞中的 TOR 被称为 mTOR(mammalian target of rapamycin),mTOR

在细胞内需与其他蛋白质形成复合物才具备激酶活性, 目前发现有两种不同的 mTOR 复合物: mTOR 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 和 mTOR 复合物 2 (mTORC2).

mTORC1 由 mTOR、Raptor、mLST8、PRAS40 及 Deptor 组成, 营养(氨基酸)、生长因子(胰岛素、胰岛素样生长因子等)、细胞能量状态(AMP/ATP 比值)及氧含量等刺激可激活 mTORC1 活性^[37]. 这些信号均通过结节性硬化复合物 1/2 (tuberous sclerosis complex 2, TSC1/TSC2)——小 G 蛋白 Rheb GTPase 通路激活 mTORC1. 其中 Rheb 是 mTORC1 的上游激活蛋白, 而 TSC1/TSC2 作为 GTP 酶活化蛋白(GTPase-activating protein, GAP) 控制 Rheb 的活性. 在未激活状态下, TSC1/TSC2 抑制 Rheb 的活性, 此时 mTORC1 是失活的. 当细胞受到上述因素刺激时, TSC1/TSC2 发生磷酸化从而失去了对 Rheb 的抑制作用, Rheb 活化进而激活 mTORC1^[37]. 不同信号磷酸化失活 TSC1/TSC2 的途径不同: 生长因子、胰岛素等信号通过激活 PI3K/Akt 通路磷酸化 TSC2^[37]; 能量状态及氧含量则通过 AMPK(AMP-activated protein kinase)通路作用于 TSC1/TSC2 进而影响 mTORC1 活性^[38-39]; 氨基酸则与 mTORC1 在细胞内的定位有关, 当氨基酸缺乏时, mTORC1 无法定位到含有 Rheb 的区域, 因而不能被激活^[40]. 因此氨基酸饥饿可抑制所有因素对 mTORC1 的激活. 活化的 mTORC1 的磷酸化底物主要为 40S 核糖体蛋白 S6 激酶(40S ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1)和真核细胞翻译起始因子 4E- 结合蛋白 1(eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1, 4E-BP1). 前者被磷酸化激活后可通过磷酸化核糖体蛋白 S6 促进核糖体的发生; 后者磷酸化后被抑制, 其结合并抑制 eIF4E 的作用被解除, 从而促进 cap 依赖的蛋白质翻译, 两者共同促进蛋白质合成、细胞生长与增殖. 雷帕霉素与细胞内 FK506- 结合蛋白 12 (FK506-binding-protein 12, FKBP12)结合后, 可特异性结合 mTOR, 并阻碍 mTOR 与 Raptor 结合, 从而特异性抑制 mTORC1 活性^[37].

mTORC2 包括 mTOR、mLST8、Rictor、PRR5 和 mSin1^[41]. mTORC2 可被生长因子激活, 但前提是 mTORC2 必须与核糖体结合^[42-43]. 细胞内核糖体的含量决定着细胞合成蛋白质的能力, 亦即细胞的生长潜能, 该机制决定了 mTORC2 只会在生长

细胞中被激活. 目前已知 mTORC2 的下游效应激酶是 AGC 激酶家族的 Akt、SGK1 及 PKC, 主要效应为调节细胞微丝骨架和促进细胞存活^[41].

mTORC2 对雷帕霉素短时作用不敏感, 但在某些细胞中雷帕霉素持续作用也可抑制 mTORC2 活性^[44].

mTOR 介导细胞内外多种信号对细胞代谢、生长、增殖等重要生命活动的调节, 而人类重大疾病如癌症、II 型糖尿病、神经功能退变等均涉及 mTOR 信号通路的失调^[45]. 许多肿瘤都存在 mTOR 信号的过度激活, 这主要由处于 mTOR 通路上游的癌基因突变导致, 例如 EGFR、HER2、PI3K、Akt、Ras、Raf 及 PTEN 等^[46]. 过度活化的 mTOR 信号促使细胞增殖、血管形成、抑制细胞凋亡及自噬, 从而促进肿瘤发生与发展^[46]. 在免疫系统中, mTOR 信号对维持免疫稳态起重要作用. 无论是天然免疫细胞(如中性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞、树突状细胞)的存活、迁移及炎症因子分泌^[47-48], 还是适应性免疫细胞(如 T 细胞)的分化决定^[49-50], 特别是调节性 T 细胞(Treg)的功能^[51], 都离不开 mTOR 信号调节. 近年来发现 mTOR 信号亦参与介导慢性炎症的促癌作用(图 1).

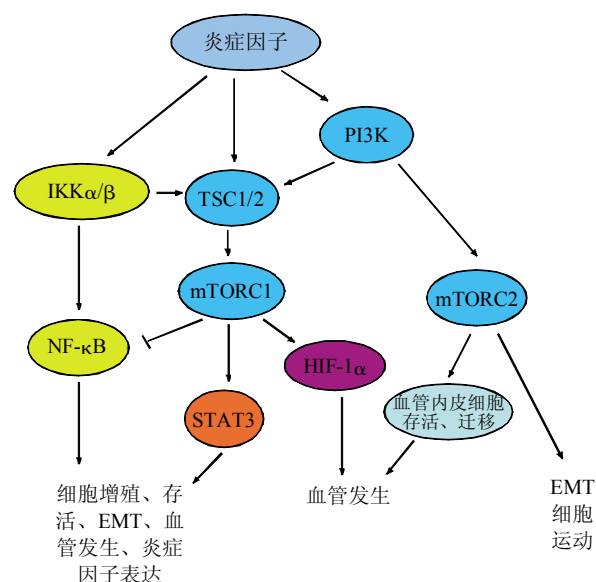


Fig. 1 Cross talk between mTOR and inflammation-related signal pathways and their roles in mediating inflammation-promoted cancer progression

图 1 mTOR 信号通路与炎症相关信号通路的相互作用及其介导的炎症促癌效应

3 mTOR 信号通路与炎症促癌效应

3.1 炎症因子通过 mTOR 信号调节肿瘤血管发生及细胞增殖

血管内皮生长因子(vascular epithelial growth factor, VEGF)是促进血管新生的关键因子,其表达及分泌水平是评价血管发生的关键指标之一。VEGF 的表达受转录因子 HIF-1 α 调节,而 HIF-1 α 活性受 mTORC1 调节,因此 mTORC1 是调节 VEGF 表达的关键信号通路^[52]。炎症因子 TNF- α ^[28]、IL-1 β ^[53]等诱导 VEGF 表达及血管生成的作用可被雷帕霉素显著抑制,说明 mTORC1 活性在炎症因子诱导的血管发生中起重要作用。TNF- α ^[26]通过 IKK- β 磷酸化抑制 TSC1(Ser487 和 Ser511 位点),解除 TSC1/TSC2 结合,从而激活 mTORC1,促进 VEGF 的合成,该过程与 NF- κ B 通路无关^[54]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)是肿瘤微环境中浸润的一类重要炎症细胞,分泌多种炎症因子如 TNF- α 、bFGF、VEGF、IL-1 β 及 IL-8 等,促进肿瘤血管发生。最近有国内学者研究报道,TSC2-mTORC1 信号在外周血单核细胞分化为 TAM 中起关键作用,调节单核细胞分化为 TAM 可能是 mTORC1 促进肿瘤血管发生的另一机制^[55]。mTORC2 也参与调节肿瘤血管发生。炎症介质 PGE₂^[56]通过激活 mTORC2 调节血管内皮细胞的存活与迁移从而促进血管发生。在动物实验中已证实 mTORC1/mTORC2 双抑制剂有显著的抗肿瘤血管生成作用^[57]。此外,我们^[58]与其他研究组^[59]的研究也发现 ROS 与 RNS 可激活或抑制 mTORC1/2 来调节细胞增殖。

3.2 mTOR 参与介导炎症诱导的肿瘤细胞上皮-间充质转化

炎症诱导的 EMT 原本是为了修复受损的组织细胞,但慢性炎症环境中癌细胞的 EMT 则成为癌转移的关键步骤之一。上皮来源的癌细胞通过 EMT 获得间充质细胞的特性,从而具备更强的迁移及侵袭能力,促进癌细胞转移^[60]。TGF- β 、TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等是诱导 EMT 的主要炎症因子。它们通过激活 Smad、NF- κ B、STAT3 等信号通路调节转录因子 Snail、Zeb 和 Twist 等表达活性,进而下调上皮标志物 E-钙黏蛋白表达,上调间质标志物 N-钙黏蛋白、vimentin、fibronectin 和 α -SMA 等表达,从而使细胞从上皮形态向间质形态转化^[60]。近来发现 mTOR 通路也参与介导

TGF- β 诱导的 EMT。Lamouille 等^[61]在小鼠乳腺上皮细胞中发现 TGF- β 通过 PI3K 激活 mTORC2,而敲低 mTORC2 成员 Rictor 一方面会改变 TGF- β 诱导的 EMT 相关基因表达,另一方面也抑制细胞骨架重组从而降低了细胞的运动、迁移能力。

3.3 mTOR 信号调节部分炎症因子的表达分泌

炎症因子如 TNF- α 、VEGF、IL-1 β 、IL-5、IL-6、IL-12p40 及 IFN- γ ^[47-48, 62]等分泌均受 mTOR 信号调节。在髓细胞性免疫细胞中敲低 TSC2,即 mTORC1 通路持续激活的情况下,抗炎细胞因子 IL-10 表达增加,而促炎细胞因子 IL-12p40、IL-6 和 TNF- α 表达下降;反之以雷帕霉素抑制 mTORC1 活性则使人单核细胞在 LPS 刺激下的 IL-12p40 和 TNF- α 表达增加,而 IL-10 表达下降^[47],这提示 mTOR 信号对抗炎细胞因子分泌起促进作用,而对促炎细胞因子分泌起抑制作用。最新研究指出 mTORC1 成员 Deptor(敲低 Deptor 可抑制 mTORC1 活性)调控血管内皮细胞对趋化因子 CXCL9、CXCL10、CXCL11、CX3CL1、CCL5 和 CCL20 以及细胞黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1)和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1)的表达分泌,Deptor 敲低的血管内皮细胞其黏附、迁移及血管发生的能力均增强,该研究认为 Deptor 是抑制血管内皮细胞活化、促使炎症消退的关键分子^[63]。尽管 Deptor 的这一功能在多大程度上依赖于 mTORC1 的激酶活性仍待阐明,但综合上述报道我们不难得出结论:正常情况下 mTOR 信号对炎症因子分泌的调节作用是维持免疫稳态,即发起炎症反应的同时抑制炎症过度反应。但在肿瘤细胞中,mTOR 对炎症因子信号的调节有不同模式:IL-6 是一种促炎、促癌细胞因子,据报道其促癌效应主要通过可溶性 IL-6 受体(soluble IL-6 receptor, sIL-6R)介导,而非 IL-6 的膜受体介导^[64],最新研究指出 mTOR 活性增高可增加细胞内可溶性 IL-6 受体(soluble IL-6 receptor, sIL-6R)表达^[65],提示 mTOR 在促进炎-癌转变中的一种新的作用机制。另外,肿瘤细胞中 mTOR 信号的持续激活无疑会打破炎症因子分泌平衡,mTOR 有可能以前馈环(feed-forward loop)的模式参与炎症因子表达调控,即活化的 mTOR 信号促进炎症因子表达,后者又进一步激活 mTOR。炎症因子分泌失衡导致炎症无法消退进而演变为慢性非可控性炎症,mTOR 信号在此间的作用还有待进一步阐明。

3.4 mTOR 信号通路介导炎症促肿瘤效应的两条关键信号通路 NF- κ B 与 STAT3 通路相互作用

某些激活 NF- κ B 的信号也能激活 mTORC1, 如 TNF- α 通过 IKK- β 激活 mTORC1^[54], IKK- α 可与 mTORC1 相互作用而激活 mTORC1^[66]. 反过来 mTORC1 对 NF- κ B 通路起负调节作用. 在 mTORC1 信号过度激活的小鼠胚胎成纤维细胞 (TSC2^{-/-} MEF) 中, NF- κ B 活性下降且细胞抗凋亡能力降低; 雷帕霉素作用可恢复该细胞 NF- κ B 活性及抗凋亡能力^[67]. mTORC1 对 NF- κ B 的负调节被认为是机体避免炎症过度反应的调节机制之一. 然而也有报道在 PTEN 功能缺失的肿瘤细胞中, mTORC1 可激活 IKK 及其下游的 NF- κ B^[68]. 在肿瘤相关的炎症反应中, mTOR 与 NF- κ B 通路是起协同作用还是抑制作用, 还需要更多的研究来证明. mTORC1 对 STAT3 则是正调控, mTORC1 不但直接参与 STAT3 的磷酸化激活^[69], 还能调节 STAT3 基因表达^[70].

3.5 mTOR 是连接饮食因素、慢性炎症及癌症三者的桥梁

高脂饮食是导致肿瘤(特别是消化道恶性肿瘤)的重要环境因素. 在针对高脂饮食与肿瘤发病机制的研究中, 人们发现慢性炎症是其中的关键环节(有观点认为肥胖就是一种慢性炎症^[71]). Michael Karin 研究组发现, 食源性(高脂饮食)肥胖小鼠的肝细胞 IL-6 与 TNF- α 表达上调, STAT3 通路激活, 同时 mTORC1 活性(S6K1 与 S6 的磷酸化)亦显著增加^[72], 发生肝细胞癌的几率高于正常饮食对照小鼠. 无独有偶, 国内学者也发现高脂饮食大鼠肝细胞 mTOR 的磷酸化水平(p-mTOR)与 IL-1 α 、IL-6 及 TNF- α 的表达水平均升高, 且 p-mTOR 与 TNF- α 的表达水平呈正相关^[73]. 由于高脂饮食使细胞 mTOR 通路持续激活, mTOR 信号可能是促炎细胞因子表达上调的机制之一. 在肥胖诱导的小鼠大肠癌模型中, TNF- α 表达上调, TNF- α 中和性抗体可抑制大肠癌发生, 同时下调 mTOR 激酶活性^[74], 这又说明 mTOR 也处于炎症因子的下游. 在小鼠炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与大肠癌的模型中, 炎症病灶与肿瘤病灶的 mTOR-STAT3 活性均增强, 且炎症病灶小肠上皮细胞的增殖依赖于 mTORC1 活性, 提示了 mTORC1 调控的细胞增殖在炎-癌转变中的重要作用^[75]. 在炎症相关的胃癌小鼠模型(gp130^{fl/fl})中, IL-6 通过 GP130/JAK 通路激活 STAT3 的同时, 也

激活 PI3K/mTORC1, 而 mTORC1 抑制剂 RAD001 虽不影响 IL-6 对 STAT3 的激活, 但可显著抑制炎症相关的胃癌发生^[76]. 这些研究都说明 mTOR 是除 NF- κ B 与 Stat3 通路以外, 连接慢性炎症与肿瘤发生的又一关键信号通路.

除消化道肿瘤外, 乳腺癌与饮食的关系也非常密切. 研究表明高脂饮食女性罹患乳腺癌的风险显著高于正常饮食女性^[77]. 食物中的 n-6 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA), 如花生四烯酸(AA), 摄入过多会增加患乳腺癌的风险^[78-81]. 在二甲基苯并蒽(DMBA)及亚硝基甲基脲(NMU)诱导乳腺癌的大鼠模型中, 给予高脂饮食或增加饲料中 AA 的比例, 大鼠乳腺癌发生率与肿瘤数量明显高于对照组, 诱癌时间亦缩短; 反之, 减少饲料中的 AA 而增加 n-3 PUFA(DHA), 乳腺癌发生率与肿瘤数量则明显降低^[82]. 还有报道显示, AA 刺激正常乳腺上皮细胞系 MCF-10A 可使其发生 EMT 甚至恶性转化^[83]. AA 在细胞内经环氧化酶(COX-2)与脂氧合酶(LOX)作用后的代谢产物 PGE₂ 是一类重要的促炎介质, 已被证实在乳腺癌、大肠癌、前列腺癌等恶性肿瘤的发生、进展中发挥重要作用^[84]. 非甾体类消炎药 COX-2 抑制剂对抑制肿瘤进展、降低复发率有一定作用^[85-86]. 我们的研究发现^[87], AA 可快速而强烈地激活乳腺癌细胞 MCF-7 的 mTORC1 与 mTORC2 活性, 在这些细胞中表达 fat-1 基因(使内源性 n-6 转化为 n-3 PUFA)或加入外源 n-3 PUFA (DHA)则明显抑制 mTORC1 信号(n-3 PUFA 具有抵抗 AA 的抗炎作用^[88]), 人乳腺癌组织芯片及人乳腺癌临床标本中 AA 及胞浆磷脂酶 A2(cytoplasmic phospholipase A2, cPLA2, 分解膜磷脂产生 AA 的酶)的表达水平与 S6 的磷酸化水平(S235/236)呈正相关, 并且 AA 促进乳腺癌细胞增殖与血管发生的作用可被雷帕霉素抑制. 我们的研究说明 mTOR 是介导炎症介质 AA 促乳腺癌发生与进展的重要信号通路.

综上所述, 慢性炎症在肿瘤的发病机制中扮演重要角色, 从炎症细胞、炎症因子及相关信号通路等方面着手研究慢性炎症的促癌机制均有较多文献报道. mTOR 信号通路在介导慢性炎症与肿瘤进展中的作用亦不容忽视, 但目前关于 mTOR 与炎症相关肿瘤的研究对象仍较为局限, 除了本文所提的饮食(肥胖)因素外, 在其他因素诱发的慢性炎症引起的恶性肿瘤(如吸烟-肺癌、病毒性肝炎-肝癌、酒精性肝硬化-肝癌、慢性前列腺炎-前列腺癌等)

的“炎 - 癌”转变中, mTOR 信号通路发挥怎样的作用? mTOR 信号通路在癌症相关炎症反应中的调节作用与其在其他免疫相关疾病中的调节作用有何异同? 如果说 mTOR 在天然免疫中起着负反馈自限性调节的作用, 那么它在肿瘤相关的调节性免疫中是否能发挥相同的作用? mTOR 能不能作为抑制肿瘤相关炎症反应的有效靶点? 这些问题都有待我们深入研究解决。

参 考 文 献

- [1] Nathan C, Ding A. Nonresolving Inflammation. *Cell*, 2010, **140**(6): 871-882
- [2] Mantovani A, Allavena P, Sica A, *et al.* Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, **454**(7203): 436-444
- [3] Anand P, Kunnumakkara A B, Sundaram C, *et al.* Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*, 2008, **25**(9): 2097-2116
- [4] Smolle E, Zohrer E, Bettermann K, *et al.* Viral hepatitis induces hepatocellular cancer: what can we learn from epidemiology comparing iran and worldwide findings?. *Hepatitis Monthly*, 2012, **12**(10 HCC): e7879
- [5] Vennervald B J, Polman K. Helminths and malignancy. *Parasite Immunology*, 2009, **31**(11): 686-696
- [6] Lamb A, Chen L F. Role of the *Helicobacter pylori* induced inflammatory response in the development of gastric cancer. *J Cell Biochemistry*, 2013, **114**(3): 491-497
- [7] Rubin D C, Shaker A, Levin M S. Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Front Immunol*, 2012, **3**: 107
- [8] Sfanos K S, De Marzo A M. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology*, 2012, **60**(1): 199-215
- [9] Liotti F, Visciano C, Melillo R M. Inflammation in thyroid oncogenesis. *American J Cancer Research*, 2012, **2**(3): 286-297
- [10] Ancrile B, Lim K H, Counter C M. Oncogenic ras-induced secretion of IL6 is required for tumorigenesis. *Genes & Development*, 2007, **21**(14): 1714-1719
- [11] Borrello M G, Degl'Innocenti D, Pierotti M A. Inflammation and cancer: the oncogene-driven connection. *Cancer Lett*, 2008, **267**(2): 262-270
- [12] Grivennikov S I, Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, **20**(1): 65-71
- [13] Matthews C P, Colburn N H, Young M R. AP-1 a target for cancer prevention. *Curr Cancer Drug Targets*, 2007, **7**(4): 317-324
- [14] Radoi L, Paget-Bailly S, Cyr D, *et al.* Tobacco smoking, alcohol drinking and risk of oral cavity cancer by subsite: results of a French populationbased case-control study, the ICARE study. *European J Cancer Prevention*, 2013, **22**(3): 268-276
- [15] Radoi L, Luce D. A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2013, **41**(2): 97-109
- [16] Hecht S S. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *International J Cancer*, 2012, **131**(12): 2724-2732
- [17] Ramos-Nino M E, Testa J R, Altomare D A, *et al.* Cellular and molecular parameters of mesothelioma. *J Cell Biochemistry*, 2006, **98**(4): 723-734
- [18] Grewal P, Viswanathan V A. Liver cancer and alcohol. *Clinical Liver Disease*, 2012, **16**(4): 839-850
- [19] Khan G. Epstein-Barr virus, cytokines, and inflammation: a cocktail for the pathogenesis of Hodgkin's lymphoma?. *Experimental Hematology*, 2006, **34**(4): 399-406
- [20] Nicholson A, Jankowski J. Acid reflux and oesophageal cancer. *Recent Results in Cancer Research*, 2011, **185**: 65-82
- [21] Ghosh S, Ashcraft K. An IL-6 link between obesity and cancer. *Frontiers in Bioscience*, 2013, **5**: 461-478
- [22] Rahir G, Moser M. Tumor microenvironment and lymphocyte infiltration. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, **61**(6): 751-759
- [23] Mohammed Z M, Going J J, Edwards J. The role of the tumour inflammatory cell infiltrate in predicting recurrence and survival in patients with primary operable breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 2012, **38**(8): 943-955
- [24] Sethi G, Shanmugam M K, Ramachandran L, *et al.* Multifaceted link between cancer and inflammation. *Biosci Rep*, 2012, **32**(1): 1-15
- [25] Naugler W E, Karin M. NF- κ B and cancer-identifying targets and mechanisms. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, **18**(1): 19-26
- [26] Aggarwal B B, Kunnumakkara A B, Harikumar K B, *et al.* Signal transducer and activator of transcription-3, inflammation, and cancer: how intimate is the relationship?. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, **1171**: 59-76
- [27] Dehne N, Brune B. HIF-1 in the inflammatory microenvironment. *Exp Cell Res*, 2009, **315**(11): 1791-1797
- [28] Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(5): 361-371
- [29] Jung Y J, Isaacs J S, Lee S, *et al.* IL-1 β -mediated up-regulation of HIF-1 α via an NF κ B/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB J*, 2003, **17**(14): 2115-2117
- [30] Roca H, Craig M J, Ying C, *et al.* IL-4 induces proliferation in prostate cancer PC3 cells under nutrient-depletion stress through the activation of the JNK-pathway and survivin up-regulation. *J Cell Biochem*, 2012, **113**(5): 1569-1580
- [31] Hong D S, Angelo L S, Kurzrock R. Interleukin-6 and its receptor in cancer: implications for translational therapeutics. *Cancer*, 2007, **110**(9): 1911-1928
- [32] Waugh D J, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin Cancer Res*, 2008, **14**(21): 6735-6741
- [33] Baud V, Karin M. Is NF- κ B a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, **8**(1): 33-40
- [34] Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(11): 798-809
- [35] Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Curr Mol Med*, 2010, **10**(4): 369-373
- [36] Tsai J H, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev*, 2013, **27**(20): 2192-2206
- [37] Sengupta S, Peterson T R, Sabatini D M. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol*

- Cell, 2010, **40**(2): 310–322
- [38] Inoki K, Zhu T, Guan K L. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*, 2003, **115**(5): 577–590
- [39] Arsham A M, Howell J J, Simon M C. A novel hypoxia-inducible factor-independent hypoxic response regulating mammalian target of rapamycin and its targets. *J Biol Chem*, 2003, **278**(32): 29655–29660
- [40] Sancak Y, Peterson T R, Shaul Y D, *et al.* The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science*, 2008, **320**(5882): 1496–1501
- [41] Oh W J, Jacinto E. mTOR complex 2 signaling and functions. *Cell Cycle*, 2011, **10**(14): 2305–2316
- [42] Oh W J, Wu C C, Kim S J, *et al.* mTORC2 can associate with ribosomes to promote cotranslational phosphorylation and stability of nascent Akt polypeptide. *EMBO J*, 2010, **29**(23): 3939–3951
- [43] Zinzalla V, Stracka D, Oppliger W, *et al.* Activation of mTORC2 by association with the ribosome. *Cell*, 2011, **144**(5): 757–768
- [44] Sarbassov D D, Ali S M, Sengupta S, *et al.* Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Molecular Cell*, 2006, **22**(2): 159–168
- [45] Laplante M, Sabatini D M. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 2012, **149**(2): 274–293
- [46] Efeyan A, Sabatini D M. mTOR and cancer: many loops in one pathway. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, **22**(2): 169–176
- [47] Weichhart T, Costantino G, Poglitsch M, *et al.* The TSC-mTOR signaling pathway regulates the innate inflammatory response. *Immunity*, 2008, **29**(4): 565–577
- [48] Katholnig K, Linke M, Pham H, *et al.* Immune responses of macrophages and dendritic cells regulated by mTOR signalling. *Biochem Soc Trans*, 2013, **41**(4): 927–933
- [49] Delgoffe G M, Kole T P, Zheng Y, *et al.* The mTOR kinase differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment. *Immunity*, 2009, **30**(6): 832–844
- [50] Park Y, Jin H S, Lopez J, *et al.* TSC1 regulates the balance between effector and regulatory T cells. *J Clin Invest*, 2013, **123**(12): 5165–5178
- [51] Zeng H, Yang K, Cloer C, *et al.* mTORC1 couples immune signals and metabolic programming to establish T (reg)-cell function. *Nature*, 2013, **499**(7459): 485–490
- [52] Li W, Petrmpol M, Molle K D, *et al.* Hypoxia-induced endothelial proliferation requires both mTORC1 and mTORC2. *Circ Res*, 2007, **100**(1): 79–87
- [53] Solà-Vilà D, Camacho M, Solà R, *et al.* IL-1 β induces VEGF, independently of PGE2 induction, mainly through the PI3-K/mTOR pathway in renal mesangial cells. *Kidney Int*, 2006, **70**(11): 1935–1941
- [54] Lee D F, Kuo H P, Chen C T, *et al.* IKK β suppression of TSC1 links inflammation and tumor angiogenesis *via* the mTOR pathway. *Cell*, 2007, **130**(3): 440–455
- [55] Chen W, Ma T, Shen X N, *et al.* Macrophage-induced tumor angiogenesis is regulated by the TSC2-mTOR pathway. *Cancer Res*, 2012, **72**(6): 1363–1372
- [56] Dada S, Demartines N, Dormond O. mTORC2 regulates PGE2-mediated endothelial cell survival and migration. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, **372**(4): 875–879
- [57] Falcon B L, Barr S, Gokhale P C, *et al.* Reduced VEGF production, angiogenesis, and vascular regrowth contribute to the antitumor properties of dual mTORC1/mTORC2 inhibitors. *Cancer Res*, 2011, **71**(5): 1573–1583
- [58] Li M, Zhao L, Liu J, *et al.* Multi-mechanisms are involved in reactive oxygen species regulation of mTORC1 signaling. *Cell Signal*, 2010, **22**(10): 1469–1476
- [59] Pervin S, Singh R, Hernandez E, *et al.* Nitric oxide in physiologic concentrations targets the translational machinery to increase the proliferation of human breast cancer cells: involvement of mammalian target of rapamycin/eIF4E pathway. *Cancer Res*, 2007, **67**(1): 289–299
- [60] Lo'pez-Novoa J M, Angela Nieto M. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol Med*, 2009, **1**(6–7): 303–314
- [61] Lamouille S, Connolly E, Smyth J W, *et al.* TGF- β -induced activation of mTOR complex 2 drives epithelial-mesenchymal transition and cell invasion. *J Cell Sci*, 2012, **125**(Pt 5): 1259–1273
- [62] Lee P S, Wilhelmson A S, Hubner A P, *et al.* mTORC1-S6K activation by endotoxin contributes to cytokine up-regulation and early lethality in animals. *PLoS One*, 2010, **5**(12): e14399
- [63] Bruneau S, Nakayama H, Woda C B, *et al.* DEPTOR regulates vascular endothelial cell activation and proinflammatory and angiogenic responses. *Blood*, 2013, **122**(10): 1833–1842
- [64] Chalaris A, Garbers C, Rabe B, *et al.* The soluble Interleukin 6 receptor: generation and role in inflammation and cancer. *Eur J Cell Biol*, 2011, **90**(6–7): 484–494
- [65] Garbers C, Kuck F, Aparicio-Siegmund S, *et al.* Cellular senescence or EGFR signaling induces Interleukin 6 (IL-6) receptor expression controlled by mammalian target of rapamycin (mTOR). *Cell Cycle*, 2013, **12**(21): 3421–3432
- [66] Dan H C, Baldwin A S. Differential involvement of I κ B kinases α and β in cytokine- and insulin-induced mammalian target of rapamycin activation determined by Akt. *J Immunol*, 2008, **180**(11): 7582–7589
- [67] Ghosh S, Tergaonkar V, Rothlin C V, *et al.* Essential role of tuberous sclerosis genes TSC1 and TSC2 in NF- κ B activation and cell survival. *Cancer Cell*, 2006, **10**(3): 215–226
- [68] Dan H C, Cooper M J, Cogswell P C, *et al.* Akt-dependent regulation of NF- κ B is controlled by mTOR and Raptor in association with IKK. *Genes Dev*, 2008, **22**(11): 1490–1500
- [69] Yokogami K, Wakisaka S, Avruch J, *et al.* Serine phosphorylation and maximal activation of STAT3 during CNTF signaling is mediated by the rapamycin target mTOR. *Curr Biol*, 2000, **10**(1), 47–50
- [70] Zhou J, Wulfeuhle J, Zhang H, *et al.* Activation of the PTEN/mTOR/STAT3 pathway in breast cancer stem-like cells is required for viability and maintenance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(41): 16158–16163
- [71] Ramos-Nino M E. The Role of Chronic Inflammation in obesity-associated cancers. *ISRN Oncol*, 2013, **2013**: 697521
- [72] Park E J, Lee J H, Yu G Y, *et al.* Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*, 2010, **140**(2): 197–208
- [73] Wang Y, Shi M, Fu H, *et al.* Mammalian target of the rapamycin

- pathway is involved in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Med Rep*, 2010, **3**(6): 909–915
- [74] Flores M B, Rocha G Z, Damas-Souza D M, *et al.* Obesity-induced increase in tumor necrosis factor- α leads to development of colon cancer in mice. *Gastroenterology*, 2012, **143**(3): 741–753
- [75] Deng L, Zhou J F, Sellers R S, *et al.* A novel mouse model of inflammatory bowel disease links mammalian target of rapamycin-dependent hyperproliferation of colonic epithelium to inflammation-associated tumorigenesis. *Am J Pathol*, 2010, **176**(2): 952–967
- [76] Thiem S, Pierce T P, Palmieri M, *et al.* mTORC1 inhibition restricts inflammation-associated gastrointestinal tumorigenesis in mice. *J Clin Invest*, 2013, **123**(2): 767–781
- [77] Lee M M, Lin S S. Dietary fat and breast cancer. *Annu Rev Nutr*, 2000, **20**: 221–248
- [78] Bougnoux P, Maillard V, Chajes V. Omega-6/omega-3 polyunsaturated fatty acids ratio and breast cancer. *World Rev Nutr Diet*, 2005, **94**: 158–165
- [79] Capone S L, Bagga D, Glaspy J A. Relationship between omega-3 and omega-6 fatty acid ratios and breast cancer. *Nutrition*, 1997, **13**(9): 822–824
- [80] Wakai K, Tamakoshi K, Date C, *et al.* Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan. *Cancer Sci*, 2005, **96**(9): 590–599
- [81] Holmes M D, Hunter D J, Colditz G A, *et al.* Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA*, 1999, **281**(10): 914–920
- [82] Noguchi M, Minami M, Yagasaki R, *et al.* Chemoprevention of DMBA-induced mammary carcinogenesis in rats by low-dose EPA and DHA. *Br J Cancer*, 1997, **75**(3): 348–353
- [83] Martinez-Orozco R, Navarro-Tito N, Soto-Guzman A, *et al.* Arachidonic acid promotes epithelial-to-mesenchymal-like transition in mammary epithelial cells MCF10A. *Eur J Cell Biol*, 2010, **89**(6): 476–488
- [84] Greenhough A, Smartt H J, Moore A E, *et al.* The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. *Carcinogenesis*, 2009, **30**(3): 377–386
- [85] Wang R, Guo L, Wang P, *et al.* Chemoprevention of cancers in gastrointestinal tract with cyclooxygenase 2 inhibitors. *Curr Pharm Des*, 2013, **19**(1): 115–125
- [86] Reid J, Hughes C M, Murray L J, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review. *Palliat Med*, 2013, **27**(4): 295–303
- [87] Wen Z H, Su Y C, Lai P L, *et al.* Critical role of arachidonic acid-activated mTOR signaling in breast carcinogenesis and angiogenesis. *Oncogene*, 2013, **32**(2): 160–170
- [88] Berquin I M, Edwards I J, Chen Y Q. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Lett*, 2008, **269**(2): 363–377

mTOR Signaling Pathway Linking Chronic Inflammation and Malignant Transformation*

LIN Jun, BAI Xiao-Chun**

(Department of Cell Biology, Basic Medical School, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract Chronic inflammation, caused by persistent stimuli or other reasons, often progress to nonresolving inflammation. It contributes significantly to pathogenesis of many diseases. In recent years, the key role of chronic inflammation in the development of cancer is widely recognized and the mechanism involved has become one of the research hotspots of life science. To date, much progress has been made in this area. This review will make an overview about the link between chronic inflammation and cancer and the underlying mechanisms, and then focus on the mechanistic target of rapamycin (mTOR) signaling pathway in mediating chronic inflammation induced cancer promotion and the potential direction for future research. It is hoped to open a new window for understanding the pathways linking chronic inflammation and malignant transformation.

Key words chronic inflammation, cancer, the mammalian target of rapamycin

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00432

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (91029727).

**Corresponding author.

Tel: 86-20-61648724, E-mail: baixc15@smu.edu.cn

Received: October 10, 2013 Accepted: December 13, 2013