

mTOR 信号通路与肾上腺肿瘤 发生发展的关系进展*

许美年¹⁾ 胡卫列²⁾ 敖春萍¹⁾ 吴禹锟¹⁾ 白晓春¹⁾ 刘俊^{2, 3)**} 李明^{1)**}

¹⁾ 南方医科大学细胞生物教研室, 广州 510515; ²⁾ 广州军区广州总医院泌尿外科, 广州 510010;

³⁾ 广州华博生物制药研究所, 广州 510010

摘要 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 是细胞内调控生长、增殖的中心信号分子, 与肿瘤发生、发展关系密切. 近年发现, mTOR 信号通路在肾上腺肿瘤的发生发展中扮演重要角色. 许多研究证实, PI3K/Akt/mTOR 信号通路的关键蛋白 Akt、mTOR、S6K1、4EB-P1 的磷酸化水平在肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma, ACC)和嗜铬细胞瘤(pheochromocytomas, PCC)中均明显高于正常肾上腺组织, 且可能与肾上腺肿瘤的恶性转化相关. 胰岛素样生长因子 2 基因的杂合性缺失、PTEN 的生殖系突变、微小 RNA 表达异常均可激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 使得血管内皮生长因子、细胞周期蛋白等分子过表达, 从而产生抑凋亡、促增殖、促血管形成等效应, 使组织呈现出肿瘤特征, 并促进肿瘤的侵袭和转移. 目前, 细胞和动物模型研究已证实 mTOR 抑制剂对 ACC 与 PCC 有良好的疗效, 且联合其他抗癌药物治疗效果更佳, 这给肾上腺肿瘤患者的治疗带来了新的希望. 本文总结了近年来 mTOR 信号通路与肾上腺肿瘤发生、发展的关系进展, 希望为肾上腺肿瘤的机制研究及临床治疗提供实验室依据.

关键词 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, 肾上腺, 肿瘤

学科分类号 Q2, R73

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0288

近年来, 肾上腺肿瘤的检出率不断增高, 尽管外科手术是治疗该病的首选方式, 但是术后易复发, 特别是恶性肾上腺肿瘤. 而药物治疗和传统的放、化疗对其均不敏感, 因此亟需探索新的治疗方法对其进行防治. 寻求靶向药物特异性地干扰其生长或防止其术后复发, 是近几年来临床上治疗肾上腺肿瘤的热点, 其中 mTOR 信号通路对该肿瘤发生发展的影响受到越来越多的关注. mTOR 已经成为一个十分重要的设计抗肿瘤药物的新靶点, 其抑制剂在临床上的应用越来越广泛, 且疗效得到了一定的认可. 因此 mTOR 抑制剂单用或与其他抗癌药物联合使用是治疗肾上腺肿瘤的新选择. 本文就 mTOR 信号通路在肾上腺肿瘤发生发展中的作用、分子机制及 mTOR 抑制剂对该肿瘤的治疗作用予以综述.

1 mTOR 信号通路

1.1 mTOR 分子结构

mTOR 分子质量为 289 ku, 由 2 549 个氨基酸残基组成, 分子中包含 HEAT、FAT、FRB、CD、RD、FATC 和 PIKK 激酶结构域. 其中 FRB 是 FKBP12-rapamycin 复合物特异性结合的位点, 大环内酯类药物雷帕霉素(rapamycin)与胞质中的

* 国家自然科学基金面上项目(31371186), 国家自然科学基金青年基金项目(81302230), 广东省自然科学基金自由申请项目(2014A030313296)和广东省优秀青年教师配套培养经费资助项目.

** 通讯联系人.

刘俊. Tel: 020-88653531, E-mail: liujun1980s@126.com

李明. Tel: 020-61648207, E-mail: looselm@126.com

收稿日期: 2015-12-03, 接受日期: 2016-03-07

FK506 结合蛋白 (FKBP12) 结合形成 FKBP12-rapamycin 复合物，再与 mTOR 的 FRB 结构域结合，特异性地抑制 mTOR 的激酶活性。而 mTOR 分子 C 端的 PIKK 激酶结构域具有丝 / 苏氨酸蛋白激酶活性，PIKK 家族通过与 PIKK 激酶结构域结合调控细胞的生长和增殖^[1]。

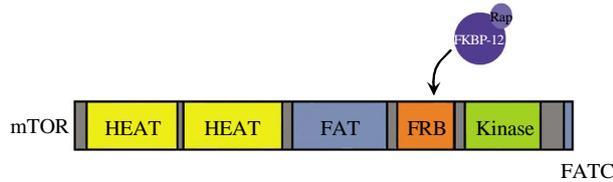


Fig. 1 The molecular structure of mTOR

图 1 mTOR 的分子结构

HEAT: N 端的 2 个重复序列，可能介导蛋白质 - 蛋白质相互作用； FAT 与 FATC: PIKK 家族相对保守的结构域； FRB: FKBP12-rapamycin-binding 结构域； Kinase: 激酶活性结构域。

1.2 mTOR 信号通路

mTOR 在细胞内通过与其他分子形成复合物而

保持其生物学活性，包括 mTORC1(mTOR complex 1) 和 mTORC2(mTOR complex 2)，二者接收不同的上游信号从而介导下游不同的信号通路^[2]。mTORC1 由 mTOR、Raptor (regulatory-associated protein of mTOR)、mLST8/GβL (G protein unit-like protein)、PRAS40 组成，能接受胰岛素、生长因子(如胰岛素样生长因子、表皮生长因子、血管内皮生长因子等)等信号刺激^[2]，刺激信号与靶细胞表面受体结合后，诱导 PI3K/Akt 活化，后者可磷酸化并抑制结节性硬化复合物 2 (tuberous sclerosis complex 2, TSC2)，减弱 TSC1/2 复合物对 mTORC1 上游的关键活化蛋白 Rheb(ras-homolog enriched in brain)的抑制作用，从而促进 Rheb 对 mTORC1 的进一步活化^[3-4]。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)是 mTORC1 下游的直接底物，接头蛋白 Raptor 是连接 mTOR 分子与 S6K1/4E-BP1 的骨架蛋白，可促使 S6K1 和 4E-BP1 磷酸化，前者磷酸化后可促进核糖体的发生，后者因磷酸化后活性被抑制而促进了 cap 依赖

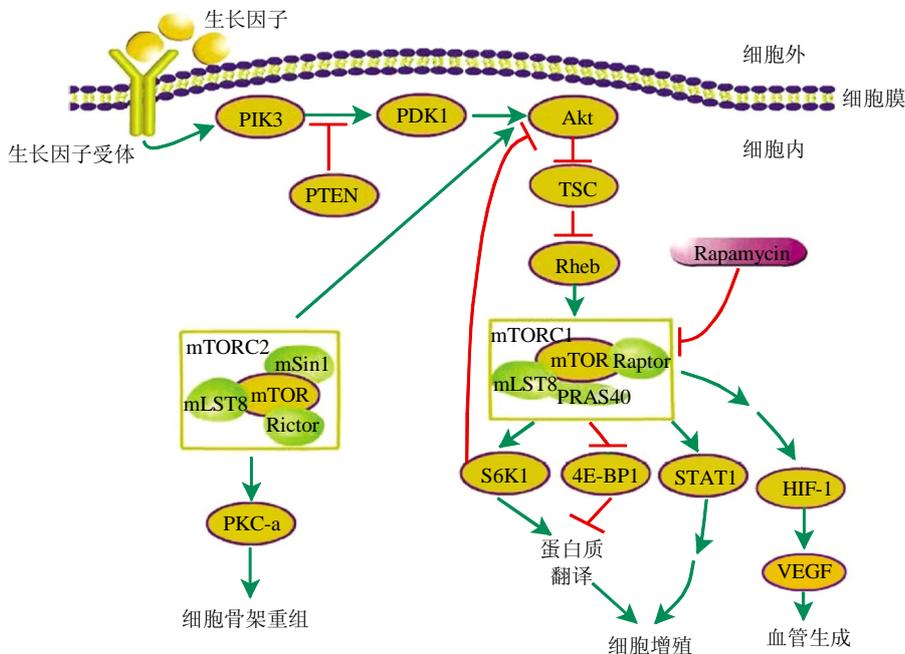


Fig. 2 mTOR signaling pathway

图 2 mTOR 信号通路

“→”表示“激活”，“|”表示“抑制”。mTORC1 和 mTORC2 是 mTOR 与其他分子形成的 2 种复合物，存在于细胞内。前者由 mTOR、Raptor、mLST8、PRAS40 组成，后者由 mTOR、Rictor、mLST8、mSin1 组成。生长因子与靶细胞表面受体结合，激活 PI3K/Akt 通路，解除了下游分子 TSC 对 Rheb 的抑制作用，从而促进 Rheb 对 mTORC1 的活化。活化的 mTORC1 可促进下游分子 S6K1、4E-BP1 的磷酸化，也可促进 STAT1 和 HIF-1 的表达，最终共同促进细胞增殖和血管生成。PTEN 是 PI3K/Akt 通路的负调节因子，Rapamycin 和 mTORC1 的下游产物 S6K1 可对 mTORC1 进行负反馈调节。mTORC2 可通过激活 PKC-α 等调控细胞骨架重组，也可激活 AKT 而促进 mTORC1 的表达。

的翻译, 两者共同促进蛋白质的合成, 使得血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、c-Myc 癌蛋白、细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 及缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 等过多表达, 从而抑制细胞凋亡、促进细胞增殖、血管形成等, 使组织呈现出肿瘤特征, 并促进肿瘤的侵袭和转移^[5-8]. mTORC1 的活性可被 rapamycin 抑制, 但存在 mTORC1 与 Akt 负反馈调节通路: FKBP12- rapamycin 复合物短时间作用于 mTORC1, 可先解除 mTOR 与 Raptor 的连接, 并抑制 mTORC1, 再促使 mTORC2 上调, 并磷酸化 Akt 的 Ser⁴⁷³ 及上调、恢复 mTORC1 活性, 而高水平 rapamycin 长时间作用, 可使 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide dependent kinase 1, PDK1) 活化 S6K1, 再磷酸化 mTOR 的 Thr²⁴⁴⁶/Ser²⁴⁴⁸, 从而抑制 mTORC1 的活性^[1, 4].

mTORC2 由 mTOR、Rictor (rapamycin-insensitive companion of mTOR)、mLST8/GβL、mSin1 (mammalian stress-activated protein kinase-interacting protein 1) 组成, 主要功能是磷酸化 Akt 的 Ser⁴⁷³/Tyr³⁰⁸ 激活 Akt. mTORC2 对 rapamycin 不敏感^[4]. 另外有研究表明, mTORC2 还可通过激活蛋白激酶 C-α (PKC-α)、桩蛋白 (paxillin)、RhoA (ras homolog gene family, member A) 蛋白调控细胞骨架重组、黏附和转移, 与肿瘤的发生、侵袭、迁移密切相关^[4, 9].

2 mTOR 信号通路与肿瘤

近年研究表明, 超过 50% 的癌症存在 mTOR 通路的异常活化, 包括肾上腺肿瘤、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、大肠癌、前列腺癌、淋巴瘤与白血病等, 利用 Cre-loxp 系统特异性敲除小鼠前列腺或乳腺的 TSC1 基因 (激活 mTORC1) 后, 可出现前列腺或乳腺癌变^[10-11], 这提示 mTORC1 的活化与某些肿瘤的发生有密切联系. 我们课题组的研究发现, 常规降糖药二甲双胍能够在体外抑制肾癌细胞株 (786-O 和 OS-RC-2) 及其体内移植瘤的生长, 进一步研究发现二甲双胍通过激活 AMPKα, 抑制 mTORC1 活性, 下调 cyclin D1 的表达, 使肾癌细胞株 786-O 和 OS-RC-2 生长阻滞在 G1 期, 从而抑制其增殖^[12]. 我们前期研究发现 mTOR 对于乳腺癌的发生发展有重要作用. 利用抑制剂 PP242 和 OSI-027 抑制 mTORC2 活性后, 在体内外均可抑制乳腺癌细胞的迁移, 促进凋亡^[13]. 去甲二氢愈

创木酸 (nordihydroguaiaretic acid, NDGA) 一方面通过激活 AMPK/TSC 负调控 mTORC1, 同时还影响 mTORC1 复合物的稳定性 (mTOR-Raptor 复合物的稳定性), 进而抑制下游 cyclin D1、HIF-α 和 VEGF, 从而在体内及体外抑制乳腺癌细胞的增殖^[4]. 花生四稀酸 (arachidonic acid, AA) 可促进 mTORC1 和 mTORC2 活性 (其中对 mTORC1 活性的调节通过影响 mTORC1 复合物 (mTOR-Raptor) 的稳定性而实现, 却不通过经典的 mTORC1 上游信号比如 PI3K 和 TSC2), 在体内及体外均促进乳腺癌细胞增殖、血管生成^[15]. 我们的另一项研究发现 n-3 不饱和脂肪酸通过抑制 mTORC1 (破坏 mTOR-Raptor 复合物的稳定性) 和 mTORC2 信号, 在体内及体外抑制乳腺癌细胞增殖、促进凋亡, 抑制代谢及血管生成^[16]. 我们前期研究还发现 n-3 不饱和脂肪酸通过抑制 mTORC1/2 活性, 在体内外抑制子宫内膜癌细胞的增殖、迁移, 并促进其凋亡^[17]. mTORC1/2 活性被特异性双抑制剂或者齐墩果酸抑制后, 可在体内外抑制骨肉瘤细胞迁移, 并促进细胞凋亡^[18-19].

另外, mTOR 信号通路与许多肿瘤的抗辐射性、耐药性、侵袭和迁移能力、不良预后等相关^[20-22]. 已有研究^[20, 22]发现, mTOR 信号通路的激活与前列腺癌的抗辐射性呈正相关; 一些与细胞癌变密切相关的微小 RNA (microRNA, miRNA) 通过抑制 mTOR 信号通路调控肿瘤的转移和耐药性, 如 miR-99b-5p 通过下调 mTOR 的表达抑制结直肠癌的转移, miR-497 通过下调 mTOR/P70S6K1 的表达降低卵巢癌细胞对顺铂耐药性. 这些证据从不同角度说明, 抑制 mTOR 信号通路是肿瘤预防和靶向治疗的重要靶标之一.

3 肾上腺肿瘤

3.1 肾上腺肿瘤的流行病学

肾上腺肿瘤包括良、恶性的皮质瘤与源于髓质的嗜铬细胞瘤, 在尸检系列的检出率约为 2%~3%^[23], 其中 94% 左右为非功能性肿瘤, 且肾上腺皮质腺瘤占多数, 其余 6% 为功能性肾上腺肿瘤, 主要包括肾上腺皮质癌 (adrenocortical carcinoma, ACC) 和嗜铬细胞瘤 (pheochromocytomas, PCC)^[24-25]. 虽然 ACC 和 PCC 的发病率低, 但是其预后差、病死率高, 值得人们重视. ACC 发病率为 0.001‰~0.002‰, 占恶性肿瘤的 0.02%, 占癌症死因的 0.2%, 若肿瘤直径不大于 5 cm 且未发生淋巴道和

血道转移, 患者的平均存活率超过 10 年, 可一旦发生淋巴道或血道播散, 5 年存活率仅为 16%~38%^[26-27]. PCC 具有一定的遗传性, 其发病率为 0.002‰~0.008‰, 家族型 PCC 约占 30%, 恶性率约达 10%, 5 年生存率在 40% 左右, 患者常常因过多分泌儿茶酚胺导致继发性高血压和心血管系统并发症死亡^[24, 28]. 因此早诊断早治疗是防治肾上腺肿瘤最关键的因素之一, 也是目前临床上亟待解决的问题.

3.2 肾上腺肿瘤的良好鉴别及临床治疗现状

恶性肾上腺肿瘤的组织学表现与良性者相似, 且缺乏特异性的肿瘤标志物, 其恶性的定性只有在出现广泛的局部浸润或转移征象时才能确定, 这给临床上确定治疗的最佳时机及判断其预后带来了极大的挑战^[29-31]. 对于良性肾上腺肿瘤, 多采用腹腔镜肾上腺切除术进行摘除; 而对于恶性肾上腺肿瘤, 虽然手术切除原发肿瘤及转移性病灶是主要方法, 但手术风险高, 易出现致命的高血压危象和多器官衰竭, 且易复发, 患者术后的 5 年存活率仅为 30% 左右, 只有少部分早期恶性肿瘤患者能够在手术治疗后恢复良好^[32].

肿瘤摘除术后常辅以姑息性治疗, 然而至今临床上仍未有完善的辅助治疗方案可供选择, 药物治疗、化疗和靶向放射性核素治疗等传统的抗肿瘤疗法对肾上腺肿瘤效果局限^[25]. 对于肾上腺皮质肿瘤, 常采用抑肾上腺素药物米托坦(Mitotane), 不过该药不拮抗肿瘤本身, 仅对约 25% 病患的肿瘤起消退作用, 且治疗窗口窄、安全性差, 长期服用该药会带来肾上腺皮质功能不全、性功能减退、甲状腺功能减退和神经毒性等副作用^[25, 32], 因此 Mitotane 单药治疗肾上腺皮质肿瘤的效果不太乐观, 包含 Mitotane 的多药联合方案值得进一步研究. 而临床上针对 PCC 的药物一般仅能缓解儿茶酚胺过度分泌导致的症状^[25]. 另外, 传统的放、化疗对肾上腺肿瘤均不敏感, 常常用于辅助治疗或无法手术的病例^[32-33].

3.3 肾上腺肿瘤的未来治疗方向

基于肾上腺肿瘤的检出率和人们对其重视度的不断提高, 而传统的抗肿瘤疗效还有很大的局限性, 因此寻找合适的诊断标志物、探索有效的治疗方案是迫切需要解决的问题. 近年来随着肿瘤发生发展分子机制的不断阐明, 越来越多的肿瘤特殊分子靶点被识别, 这使得高特异性的诊断标志物和靶向药物治疗成为了防治肾上腺肿瘤的潜在方向.

靶向药物作用于肿瘤细胞生长或血管供应所必需的特定分子靶点, 干扰肿瘤生长因子受体或阻断肿瘤细胞内控制细胞生长的信号传导通路, 从而发挥抑增殖、促凋亡的作用. 研究表明, 肾上腺肿瘤发病机理与表皮生长因子、胰岛素样生长因子、血管内皮生长因子及其受体的过表达密切相关^[32]. 而 mTOR 是重要的整合细胞内外各种调节细胞生长与代谢的中心信号分子, mTOR 信号通路可被这些生长因子激活, 调控细胞的增殖与凋亡^[3], 因此特异性地抑制这些信号分子的表达或阻断其信号传导通路是国际上治疗肾上腺肿瘤的热点研究方向.

4 mTOR 信号通路与肾上腺肿瘤

近几年关于 mTOR 与肾上腺肿瘤的研究, 主要聚焦于 mTOR 信号通路异常对 ACC 和 PCC 发生发展的影响, 因此本文重点介绍 mTOR 信号通路与 ACC、PCC 的关系进展.

4.1 mTOR 信号通路与正常肾上腺组织

迄今为止, 关于 mTOR 信号通路在人正常肾上腺组织表达情况的报道并不多见. 利用免疫组织化学染色和免疫印迹技术发现, mTORC1 通路的关键蛋白 mTOR、Akt、S6K1、4EB-P1 的磷酸化水平在人正常肾上腺的髓质和皮质中表达各异, 在皮质的三个不同区带中也不尽相同: 在髓质中, mTOR、Akt 呈非磷酸化形式, 这提示髓质的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路处于非活化状态, 而在皮质中, p-Akt 在网状带呈高表达, 在束状带和球状带表达较之稍弱, 提示 PI3K/Akt/mTOR 通路在皮质处于活化状态, 网状带活化程度最高, 束状带和球状带稍低^[8, 25, 34].

4.2 mTOR 信号通路与肾上腺皮质癌

许多研究^[8, 25, 35-37]表明, p-Akt、p-mTOR、p-S6、VEGF 的表达在人肾上腺皮质癌标本中存在异质性, 在大部分 ACC 显著上调, 小部分 ACC 细胞中却不表达. 这提示 mTORC1 信号通路在 ACC 中被激活, 而异质性可能是由于细胞功能状态不同, 也可能是由于这些细胞起源于不同基因突变类型的细胞. 至于该信号通路在 ACC 中活化的原因, 及其与 ACC 发生发展的关系, 不少研究^[25, 36, 38]认为胰岛素样生长因子 2 基因杂合性缺失、微小 RNA 表达异常均可激活 ACC 中的 mTOR 信号通路而产生致癌效应, 而活化的 mTOR 信号通路还可增加 VEGF 的表达, 继而增强肿瘤的血管供应, 促进肿瘤的发生发展.

4.2.1 胰岛素样生长因子 2、mTOR 信号通路与肾上腺皮质癌

胰岛素样生长因子 2(insulin-like growth factor 2, IGF2)基因是具有组织特异性的母源印记基因, 其印记缺失或杂合性丢失可引起 IGF2 蛋白的过表达^[26]. IGF2 分子是 PI3K/Akt/mTOR 轴的强激活物, 主要通过作用于 IGF1 受体激活该通路, 从而刺激细胞的生长与迁移^[26]. 在大多数 ACC 中, IGF2 无论是在转录水平还是翻译水平均明显高于正常皮质, 且约 78.5% 的 ACC 患者可检测出 IGF2 基因杂合性丢失, 而在肾上腺皮质腺瘤患者检出率仅为 9.5% 左右, 因此有学者猜测 IGF2 基因的杂合性丢失可能会影响肾上腺肿瘤的恶性转换^[26, 39]. 然而, 近年来不少研究表明, IGF2 的过表达可引起肾上腺皮质的增生, 但对肾上腺肿瘤的发生和恶性转换的作用并不显著^[38-39]. 尽管如此, IGF2 异常对 ACC 的影响仍是不容忽视, 因为可能存在其他信号途径与 IGF2 信号途径的交叉代偿作用而诱发细胞癌变. Heaton 等^[38]已在动物实验水平证实, 虽然单一的 IGF2 信号通路或 WNT 信号通路异常不能诱发 ACC, 但是二者相互作用是 ACC 形成的关键因素之一. 由于 Wnt 蛋白可以灭活 TSC1/2, 减弱了 TSC1/2 对 mTOR 的抑制作用, 而 IGF2 又是 mTOR 的强激活物, 所以 mTOR 可能在 WNT 信号通路与 IGF2 信号通路的交叉联系中发挥重要作用, 这有待进一步探讨. 另外, 临床前研究已初步肯定了 IGF1 受体抑制剂对治疗 ACC 的效果^[7], 因此, IGF2 及其受体仍是治疗 ACC 的重要靶标之一.

4.2.2 血管内皮生长因子、mTOR 信号通路与肾上腺皮质癌

HIF-1、VEGF 是最有效的促血管生成因子, 是 mTOR 下游的信号分子. 换言之, mTOR 可以调控 HIF-1 和 VEGF 的合成. 由于实体瘤细胞的生长、转移依赖于新生血管的形成, 因此有学者推测, 促进肿瘤的血管形成是 mTOR 促进肿瘤发生发展的可能途径之一^[25]. VEGF 在肾上腺皮质肿瘤和患者的血清中均高表达, 且在 ACC 中的表达远远高于在肾上腺皮质腺瘤, 进行肾上腺切除术后的患者血清中的 VEGF 水平显著降低^[40]. Rapamycin 不仅能通过阻断 mTOR 信号通路的传导抑制 VEGF 的合成, 与吉西他滨(细胞周期特异性抗肿瘤药)联合用于胰腺癌异种移植模型时, 还有直接的血管阻断作用: 对已形成的肿瘤血管内皮细胞有毒性, 引起肿瘤血管的塌陷, 还可形成肿瘤血管血

栓引起肿瘤坏死^[32, 40]. 靶向抑制 VEGF 及其受体是肝癌药物研究的热点^[41], 这或许也是治疗 ACC 的突破口.

4.2.3 miRNA、mTOR 信号通路与肾上腺皮质癌

近年的研究^[23, 26]证明, 一些非编码基因转录的 miRNA 的表达失调与肿瘤的发生发展密切相关, 包括 ACC. 其中, miR-99a、miR-100、miR-511 经作用于 mTOR 通路调控细胞癌变. 已有学者^[42]在探究 miR-99a 与 miR-100 对急性淋巴细胞白血病的的作用机制时发现, 这两种 miRNA 通过阻断 IGF1R/mTOR 信号通路发挥抑癌作用. 随后的研究^[36]发现, 二者在儿童肾上腺皮质肿瘤中的表达低于正常肾上腺皮质, 特异性地干扰人肾上腺皮质癌细胞株 H295R 和 SW13 的 miR-99a 与 miR-100 后, mTOR、Raptor、IGF1R 的表达呈剂量依赖性地增加. 这些证据从不同角度说明 ACC 组织中低表达的 miR-99a、miR-100 削弱了其对 IGF1R/mTOR 信号通路的抑制作用, 引起该通路的过度活化, 从而发挥致癌作用. 因此, 靶向增强 miR-99a 与 miR-100 的表达有可能成为一种治疗 ACC 新方法.

再者, miR-511 在 ACC 组织中表达下调, 且与 ACC 的不良预后密切相关已被证实^[26]. miR-511 可通过直接抑制 PIK3R3(磷酸肌醇-3-激酶的调节亚单位 3)的表达来阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号传递途径, 从而抑制肝细胞癌的生长、转移和侵袭^[43]. 目前 miR-483-5p、mTOR 信号通路和 ACC 之间是否存在关联这一问题尚未清楚, 值得深究.

4.2.4 研究发现 n-3 不饱和脂肪酸通过抑制 mTORC1/2 抑制肾上腺皮质癌的生长

我们最近的研究发现, 无论是饮食中添加 n-3 不饱和脂肪酸, 或者利用 fat-1 转基因小鼠(fat-1 基因在体内将 n-6 脂肪酸转换为 n-3 不饱和脂肪酸), 在体内和体外均能抑制 ACC 细胞的增殖, 引起细胞周期阻滞在 G1 期, 并诱导细胞凋亡. 进一步研究发现, n-3 不饱和脂肪酸对 ACC 细胞生长的抑制作用是通过降低 mTORC1/2 的活性而实现的. 而利用花生四稀酸升高 mTORC1 活性, 则促进 ACC 生长(结果未发表).

4.3 mTOR 信号通路与嗜铬细胞瘤

近年研究表明, PTEN、p-Akt、p-S6、p-mTOR、VEGF 等在 PCC 中表达异常, 且在良、恶性 PCC 的表达存在差异性, 表明 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 PCC 中异常活化, 且可能与 PCC 的恶性转化有关^[25, 44-45]. PCC 有一定的遗传性, PTEN、TMEM

基因的生殖系突变可激活 PI3K/Akt/mTOR 信号轴, 这可能与 PCC 的发生和恶性转换有关^[46-47]. 另外, 靶向抑制 mTORC1 通路的下游底物 S6K1 是一种非常有潜力的治疗 PCC 的方式^[48].

4.3.1 PTEN、mTOR 信号通路与嗜铬细胞瘤

据目前数据统计, 超过 1/3 的 PCC 患者具有家族遗传综合征, 这多与生殖系基因突变有关^[46, 49]. 许多研究^[47-48]已肯定抑癌基因 PTEN 的生殖系突变, 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响嗜铬细胞瘤的发生发展. 新近发现与 PCC 相关的疾病易感基因 TMEM127 突变也是通过激活该通路而发挥致癌作用^[49].

PTEN 是 PI3K/Akt/mTOR 信号通路上游的负调节因子, 可以诱导 PIP3 去磷酸化为 PIP2, 从而起到拮抗 PI3K 的作用^[47]. PTEN 基因的杂合性丢失是 mTOR 信号通路异常活化的重要原因之一, 其功能缺失使其对 PI3K 的抑制作用解除, 从而激活了 Akt/mTOR 下游信号通路^[47]. 研究表明, 敲除 PTEN(激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路)的小鼠自发肿瘤的形成率显著增高, 特别是前列腺癌、乳腺癌、PCC 等^[48]. Chaux 等^[45]对比 PTEN 蛋白在人正常肾上腺髓质、原发性 PCC 和转移性 PCC 中的表达差异, 发现该蛋白的表达量在这三种组织中呈递减关系, 且在转移性 PCC 中 Akt、mTOR、S6 的磷酸化水平显著高于原发性 PCC. 这些结果提示 mTOR 信号通路的异常活化促进了 PCC 的发生, 且其激活程度可能与肿瘤的侵袭和转移有关^[45]. 不过这一结论尚存在争议性, 因为有学者^[44]提出 mTOR 信号通路的过度激活虽与 PCC 的发生密切相关, 但不影响该肿瘤的恶性去分化程度.

TMEM 位于染色体 2q11.2, 包含 4 个外显子, 编码一种十分保守的三次跨膜蛋白, 该蛋白是 mTOR 的负调节蛋白, TMEM 基因的突变引起该跨膜蛋白截断, 导致 mTOR 的激活, 诱导 PCC 的发生, 但是具体的机制尚未清楚^[50].

4.3.2 S6K、mTOR 信号通路与嗜铬细胞瘤

S6K 家族包含 S6K1、S6K2 2 种激酶, S6K1 是 PI3K/Akt/mTORC1 通路重要的下游效应分子, 可磷酸化下游的 S6, 继而促进核糖体发生、蛋白质合成等生理过程^[4, 31]. S6K1 在各组织细胞中稳定表达, 而 S6K2 的表达有明显的组织特异性, 在人肾上腺腺体组织内表达极低^[48]. Nardella 等^[48]通过分别构建 S6K1、S6K2 基因敲除小鼠模型, 然后对小鼠各个组织进行免疫印迹检测 S6K1 和 S6K2 的

表达情况, 发现除了肾上腺组织外, 在小鼠其他组织中这对基因的任意一方的失活都会导致另一方的补偿性上调, 而在肾上腺组织中, 敲除 S6K1 基因的小鼠 S6K1、S6K2 表达都极低, 这意味着靶向抑制肾上腺组织的 S6K1 的表达不会引起 S6K2 的补偿性上调. 进一步研究^[48]发现, 敲除小鼠的 PTEN 基因以激活其 PI3K/Akt/mTOR 通路, 在此基础上再敲除 S6K1 基因, 可以抑制 PTEN 基因缺失产生的表型. 但这一作用具有组织特异性, 受各个组织的 S6K2 蛋白含量的影响, S6K2 表达越低的组织, 作用越明显, 敲除小鼠 PTEN 基因诱发 PCC 形成, 继续敲除其 S6K1 基因, 可明显抑制肿瘤的生长, 这很有可能与 S6K2 在肾上腺髓质中低表达有关^[48]. 最重要的是, S6K1 在 25% 的 PCC 呈高表达, 因此靶向抑制该激酶可能是一种十分有潜力的治疗方式^[31, 48].

5 mTOR 抑制剂对肾上腺肿瘤的疗效

mTOR 抑制剂分为传统型与新型, 前者通过抑制 mTORC1 的活性继而抑制 S6K1、激活 4E-BP1, 阻断了细胞从 G1 期到 S 期的必需蛋白的合成, 继而阻滞细胞的增殖和血管生成因子的合成、诱导细胞凋亡, 抑制肿瘤的发展; 而后者通过直接作用于 mTOR 分子, 双重抑制 mTORC1 和 mTORC2 的活性发挥其生物学效应^[25]. 传统的抑制剂包括 rapamycin 及其衍生物依维莫司(everolimus)、西罗莫司(silrolimus)和替西罗莫司(temsirolimus)等, 目前在临床上被广泛应用于抗肿瘤治疗, 其中依维莫司和替西罗莫司已经被用于治疗晚期肾癌、乳腺癌, 并取得了一定的疗效^[51]. 近几年不少研究已经证实 mTOR 抑制剂对神经内分泌肿瘤有良好的治疗作用, 临床第三期试验表明依维莫司可以大大提高晚期胰腺内分泌肿瘤病人的无进展生存率^[8].

虽然 rapamycin 及其衍生物在临床上已得到广泛应用, 但值得注意的是, 它们在不同细胞系的抗肿瘤效应差异显著, 既可以表现为抑增殖促凋亡效应, 也可以表现为促肿瘤细胞生存效应, 这可能是因为在 mTORC1 依赖的负反馈调节通路: 在肿瘤细胞中, 过度激活的 mTORC1 可负反馈抑制 PI3K 的磷酸化, 从而抑制 Akt 的活化, 而 rapamycin 抑制 mTORC1 的活性后打破了这一负反馈调节, 引起 mTORC2 的上调, 并激活了 Akt 的促肿瘤生存效应^[31]. 因此, 传统型 mTOR 抑制剂的抗肿瘤效应可能存在较大的组织差异性和个体差

异性. 而能够双重抑制 mTORC1 和 mTORC2 活性的新型抑制剂或许能弥补这一缺陷, 且已进入了临床一期或二期试验^[52].

由于 mTOR 信号通路在多种肿瘤的发生发展中扮演重要角色, 且对部分肿瘤的疗效显著, 所以其对肾上腺肿瘤的临床价值备受关注. 另外, mTOR 抑制剂与其他抗癌药物联合使用可以显著提高抗癌疗效与机体耐受的毒性限度, 关于这些药物联合治疗的临床研究目前正在积极地进行.

5.1 mTOR 抑制剂对 ACC 的疗效

体外实验表明, 西罗莫司和替西罗莫司呈剂量依赖性抑制人类 ACC 细胞株 H295R、HAC15 和 SW13 的生长, 但不同细胞对其敏感度不一样, SW13 对此最敏感, 西罗莫司还能减弱 HAC15 和 SW13 的皮质醇分泌功能^[8, 36, 53]. 用非肥胖糖尿病 / 严重联合免疫缺陷(NOD/SCID)小鼠构建的 ACC 异种移植小鼠模型研究依维莫司对 ACC 的影响, 发现依维莫司可抑制其肿瘤的大小、降低 p-S6 的表达、减少肿瘤的血管生成与延伸, 因此 mTOR 是治疗 ACC 的潜在靶点^[36]. 不过 Fraenkel 等^[54]报道的 4 例使用依维莫司治疗 ACC 晚期患者的结果却不尽人意, 这提示单独使用依维莫司治疗晚期 ACC 的效果可能不理想, 但也有可能是由于参与试验的患者过少削弱了结果的有效性. 有研究显示, 联合使用 mTOR 抑制剂和 IGF2 受体阻断剂比单独使用 mTOR 抑制剂的疗效好, 替西罗莫司与 cixutumumab(一种抗 IGF-1R 人单克隆抗体)联合用于治疗 ACC 的疗效评估正处于临床一期试验^[53]. 因此除了单用 mTOR 抑制剂, 药物的联合治疗方案无疑也是一个新的选择, 这给肾上腺癌患者的治疗带来了新的希望.

5.2 mTOR 抑制剂对 PCC 的疗效

依维莫司可明显抑制 PCC 裸鼠移植瘤的生长已被证实, 而关于其机制, 有学者认为, 依维莫司不仅可通过抑制 mTORC1 的活性发挥作用, 还可以通过直接抑制 mTOR 来间接抑制信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), 从而实现多靶点抑制作用, 使得抑制肿瘤效果提高^[55]. 但是 Druce 等^[30]报道的 4 例使用依维莫司治疗恶性 PCC 患者的效果并不理想. 不过, mTOR 抑制剂与其他抗癌药物的联合使用仍然值得我们去探讨^[8], 例如, 已有报道^[56]血管内皮生长因子的拮抗剂舒尼替尼通过抑制 VEGFR2/Akt/ mTOR/S6K1 信号通路抑制 PCC 的

生长.

6 展 望

mTOR 信号通路在肾上腺肿瘤的发生和发展, 尤其是在 ACC 和 PCC 中扮演重要的角色, 利用 mTOR 抑制剂靶向治疗肾上腺肿瘤在临床前研究中也已初现疗效, 但是对该通路影响肾上腺肿瘤发生发展的机制研究还不够系统与透彻. 自发成瘤小鼠模型, 如 PTEN 基因敲除小鼠形成 PCC, 为我们研究 mTOR 通路在 PCC 发生发展中的作用提供了有力的工具^[47-48]. 目前特异敲除肾上腺皮质的 TSC1 基因激活 mTORC1、特异性敲除 Raptor 抑制 mTORC1 的小鼠模型^[57]也有助于我们进一步探究 mTOR 信号在 ACC、PCC 中异常活化的机制, 丰富肾上腺肿瘤发生发展的理论基础, 为肾上腺肿瘤的治疗提供新的治疗选择.

参 考 文 献

- [1] 余元勋, 鲍远程, 王爱玲, 等. 中国疾病信号通路与靶向治疗学. 安徽: 安徽科学技术出版社, 2013: 167-168
Yu Y X, Bao Y C, Wang A L, *et al.* Chinese disease signaling pathway and target therapy. Anhui: Anhui Science and Technology Press, 2013: 167-168
- [2] Huang K, Fingar D C. Growing knowledge of the mTOR signaling network. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2014, **36**(12): 79-90
- [3] Makovski V, Jacob-Hirsch J, Gefen-Dor C, *et al.* Analysis of gene expression array in TSC2-deficient AML cells reveals IRF7 as a pivotal factor in the Rheb/mTOR pathway. *Cell Death Dis*, 2014, **5**(12): e1557
- [4] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini D M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2010, **12**(1): 21-35
- [5] Cargnello M, Tcherkezian J, Roux P P. The expanding role of mTOR in cancer cell growth and proliferation. *Mutagenesis*, 2015, **30**(2): 169-176
- [6] Yap T A, Garrett M D, Walton M I, *et al.* Targeting the PI3K-AKT-mTOR pathway: progress, pitfalls, and promises. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, **8**(4): 393-412
- [7] 宿恒川, 孙福康. PI3K/Akt/mTOR 信号通路及 mTOR 抑制剂在泌尿系统肿瘤中的研究进展. *上海交通大学学报(医学版)*, 2012 (05): 674-678
Su H C, Sun F K. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2012(05): 674-678
- [8] Su H, Gu Y, Li F, *et al.* The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway is overactivated in primary aldosteronism. *PLoS One*, 2013, **8** (4): e62399
- [9] Gupta S, Hau A M, Beach J R, *et al.* Mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2) is a critical determinant of bladder cancer

- invasion. PLoS One, 2013, **8**(11): e81081
- [10] Hsu J L, Liu S P, Lee C C, *et al.* A unique amidoanthraquinone derivative displays antiproliferative activity against human hormone-refractory metastatic prostate cancers through activation of LKB1-AMPK-mTOR signaling pathway. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2014, **387**(10): 979–990
- [11] Pande M, Bondy M L, Do K A, *et al.* Association between germline single nucleotide polymorphisms in the PI3K-AKT-mTOR pathway, obesity, and breast cancer disease-free survival. Breast Cancer Res Treat, 2014, **147**(2): 381–387
- [12] 李明, 刘俊, 胡卫列, 等. 二甲双胍对肾癌细胞凋亡的影响及机制. 南方医科大学学报, 2011, **31**(9): 1504–1508
Li M, Liu J, Hu W L, *et al.* Effect of metformin on apoptosis of renal cell carcinoma cells *in vitro* and its mechanisms. Journal of Southern Medical University, 2011, **31**(9): 1504–1508
- [13] Li H, Lin J, Wang X, *et al.* Targeting of mTORC2 prevents cell migration and promotes apoptosis in breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 2012, **134**(3): 1057–1066
- [14] Zhang Y, Xu S, Lin J, *et al.* mTORC1 is a target of nordihydroguaiaretic acid to prevent breast tumor growth *in vitro* and *in vivo*. Breast Cancer Res Treat, 2012, **136**(2): 379–388
- [15] 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
- [16] Chen Z, Zhang Y, Jia C, *et al.* mTORC1/2 targeted by n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of mammary tumorigenesis and tumor progression. Oncogene, 2014, **33** (37): 4548–4557
- [17] Zheng H, Tang H, Liu M, *et al.* Inhibition of endometrial cancer by n-3 polyunsaturated fatty acids in preclinical models. Cancer Prev Res (Phila), 2014, **7**(8): 824–834
- [18] Wang X, Lai P, Zhang Z, *et al.* Targeted inhibition of mTORC2 prevents osteosarcoma cell migration and promotes apoptosis. Oncol Rep, 2014, **32**(1): 382–388
- [19] Zhou R, Zhang Z, Zhao L, *et al.* Inhibition of mTOR signaling by oleonic acid contributes to its anti-tumor activity in osteosarcoma cells. J Orthop Res, 2011, **29**(6): 846–852
- [20] Chang L, Graham P H, Ni J, *et al.* Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in the treatment of prostate cancer radioresistance. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, **96**(3): 507–517
- [21] Neri L M, Cani A, Martelli A M, *et al.* Targeting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in B-precursor acute lymphoblastic leukemia and its therapeutic potential. Leukemia, 2014, **28**(4): 739–748
- [22] Li W, Chang J, Wang S, *et al.* miRNA-99b-5p suppresses liver metastasis of colorectal cancer by down-regulating mTOR. Oncotarget, 2015, **6**(27): 24448–24462
- [23] Igaz P, Igaz I, Nagy Z, *et al.* MicroRNAs in adrenal tumors: relevance for pathogenesis, diagnosis, and therapy. Cellular and Molecular Life Sciences, 2015, **72**(3): 417–428
- [24] Low G, Dhliwayo H, Lomas D J. Adrenal neoplasms. Clinical Radiology, 2012, **67**(10): 988–1000
- [25] De Martino M C, van Koetsveld P M, Pivonello R, *et al.* Role of the mTOR pathway in normal and tumoral adrenal cells. Neuroendocrinology, 2010, **92**(1): 28–34
- [26] Lehmann T, Wrzesinski T. The molecular basis of adrenocortical cancer. Cancer Genetics, 2012, **205**(4): 131–137
- [27] Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2013, **98**(12): 4551–4564
- [28] Niemeijer N D, Alblas G, van Hulsteijn L T, *et al.* Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. Clinical Endocrinology, 2014, **81**(5): 642–651
- [29] Mihai R. Diagnosis, treatment and outcome of adrenocortical cancer. Br J Surg, 2015, **102**(4): 291–306
- [30] Druce M R, Kaltsas G A, Fraenkel M, *et al.* Novel and evolving therapies in the treatment of malignant pheochromocytoma: experience with the mTOR inhibitor everolimus (RAD001). Horm Metab Res, 2009, **41**(9): 697–702
- [31] 成康, 孙福康. PI3K/Akt/mTOR 信号转导途径在嗜铬细胞瘤发生和发展中的作用及其联合靶向治疗. 上海交通大学学报(医学版), 2015 (01): 137–141
Cheng K, Sun F K. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science), 2015 (01): 137–141
- [32] Przytulska J, Rogala N, Bednarek-Tupikowska G. Current and emerging therapies for adrenocortical carcinoma——review. Adv Clin Exp Med, 2015, **24**(2): 185–193
- [33] Glover A R, Ip J C, Zhao J T, *et al.* Current management options for recurrent adrenocortical carcinoma. Onco Targets Ther, 2013, **6**: 635–643
- [34] De Martino M C, Feelders R A, de Herder W W, *et al.* Characterization of the mTOR pathway in human normal adrenal and adrenocortical tumors. Endocr Relat Cancer, 2014, **21** (4): 601–613
- [35] 宿恒川, 黄欣, 戴军, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在肾上腺皮质癌组织的表达特点. 现代泌尿外科杂志, 2014, **19**(2): 114–117
Su H C, H X, D J, *et al.* J Mod Ur, 2014, **19**(2): 114–117
- [36] Doghman M, Wakil A E, Cardinaud B, *et al.* Regulation of insulin-like growth factor-mammalian target of rapamycin signaling by microRNA in childhood adrenocortical tumors. Cancer Research, 2010, **70**(11): 4666–4675
- [37] Barlaskar F M, Spalding A C, Heaton J H, *et al.* Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2009, **94**(1): 204–212
- [38] Heaton J H, Wood M A, Kim A C, *et al.* Progression to adrenocortical tumorigenesis in mice and humans through insulin-like growth factor 2 and beta-catenin. Am J Pathol, 2012, **181**(3): 1017–1033
- [39] Drelon C, Berthon A, Ragazzon B, *et al.* Analysis of the role of Igf2 in adrenal tumour development in transgenic mouse models. PLoS One, 2012, **7**(8): e44171
- [40] Tacon L J, Prichard R S, Soon P S, *et al.* Current and emerging

- therapies for advanced adrenocortical carcinoma. *Oncologist*, 2011, **16**(1): 36–48
- [41] Lee J H, Lee H, Yun S M, *et al.* IPD-196, a novel phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor with potent anticancer activity against hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 2013, **329**(1): 99–108
- [42] Li X J, Luo X Q, Han B W, *et al.* MicroRNA-100/99a, deregulated in acute lymphoblastic leukaemia, suppress proliferation and promote apoptosis by regulating the FKBP51 and IGF1R/mTOR signalling pathways. *Br J Cancer*, 2013, **109**(8): 2189–2198
- [43] Cao G, Dong W, Meng X, *et al.* MiR-511 inhibits growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells by targeting PIK3R3. *Tumor Biology*, 2015, **36**(6): 4453–4459
- [44] Pinato D J, Ramachandran R, Toussi S T, *et al.* Immunohistochemical markers of the hypoxic response can identify malignancy in pheochromocytomas and paragangliomas and optimize the detection of tumours with VHL germline mutations. *Br J Cancer*, 2013, **108**(2): 429–437
- [45] Chau A, Brimo F, Gonzalez-Roibon N, *et al.* immunohistochemical evidence of dysregulation of the mammalian target of rapamycin pathway in primary and metastatic pheochromocytomas. *Urology*, 2012, **80**(3): 736–737
- [46] Fishbein L, Nathanson K L. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genet*, 2012, **205**(1–2): 1–11
- [47] Berenjeno I M, Guillermet-Guibert J, Pearce W, *et al.* Both p110alpha and p110beta isoforms of PI3K can modulate the impact of loss-of-function of the PTEN tumour suppressor. *Biochem J*, 2012, **442**(1): 151–159
- [48] Nardella C, Lunardi A, Fedele G, *et al.* Differential expression of S6K2 dictates tissue-specific requirement for S6K1 in mediating aberrant mTORC1 signaling and tumorigenesis. *Cancer Research*, 2011, **71**(10): 3669–3675
- [49] Dahia P L. Novel hereditary forms of pheochromocytomas and paragangliomas. *Front Horm Res*, 2013, **41**: 79–91
- [50] Elston M S, Meyer-Rochow G Y, Prosser D, *et al.* Novel mutation in the TMEM127 gene associated with pheochromocytoma. *Intern Med J*, 2013, **43**(4): 449–451
- [51] Meng L H, Zheng X F. Toward rapamycin analog (rapalog)-based precision cancer therapy. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, **36** (10): 1163–1169
- [52] Zhou H, Huang S. Current development of the second generation of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Chinese Journal of Cancer*, 2013, **32**(5): 8–18
- [53] De Martino M C, van Koetsveld P M, Feelders R A, *et al.* The role of mTOR inhibitors in the inhibition of growth and cortisol secretion in human adrenocortical carcinoma cells. *Endocr Relat Cancer*, 2012, **19**(3): 351–364
- [54] Fraenkel M, Gueorguiev M, Barak D, *et al.* Everolimus therapy for progressive adrenocortical cancer. *Endocrine*, 2013, **44** (1): 187–192
- [55] 朱奇, 祝宇, 徐云泽, 等. 依维莫司对大鼠嗜铬细胞瘤裸鼠移植瘤的抑制作用. *现代泌尿外科杂志*, 2014, **19**(4): 254–258
Zhu Q, Zhu Y, Xu Y Z, *et al.* *J Mod Ur*, 2014, **19**(4): 254–258
- [56] Saito Y, Tanaka Y, Aita Y, *et al.* Sunitinib induces apoptosis in pheochromocytoma tumor cells by inhibiting VEGFR2/Akt/mTOR/S6K1 pathways through modulation of Bcl-2 and BAD. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, **302**(6): E615–E625
- [57] Chen Z, Dong H, Jia C, *et al.* Activation of mTORC1 in collecting ducts causes hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*, 2014, **25** (3): 534–545

Recent Advances on The Roles of mTOR Signal Pathway in The Pathogenesis and Progression of Adrenal Tumors*

XU Mei-Nian¹⁾, HU Wei-Lie²⁾, AO Chun-Ping¹⁾, WU Yu-Kun¹⁾, BAI Xiao-Chun¹⁾, LIU Jun^{2,3)**}, LI Ming^{1)**}

¹⁾ Department of Cell Biology, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

²⁾ Department of Urology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China;

³⁾ Guangzhou Huabo Bio-pharmaceutical Research Institute, Guangzhou 510010, China)

Abstract The mammalian target of rapamycin(mTOR) is a serine/threonine kinase that regulates cell growth and proliferation, which plays a significant role in the pathogenesis and progression of tumors, including adrenal tumors. Numerous studies have shown that the phosphorylation levels of Akt, mTOR, S6K1 and 4EB-P1, are obviously higher in adrenocortical carcinoma(ACC) and pheochromocytomas(PCC) than in normal adrenal glands, which suggest that PI3K/Akt/mTOR signal pathway is active in adrenal tumors and probably associated with the malignant biological properties. This pathway in adrenal gland can be activated by several factors, including the loss of heterozygosity of IGF2 gene, the germline mutation in PTEN gene and the abnormal expression of microRNA, resulting in the increasing expression of VEGF and cyclin D1, which will promote proliferation, apoptosis resistance, invasion and metastasis of tumors. At present, the treatment of ACC and PCC with mTOR inhibitors has shown satisfactory effect *in vitro* and *in vivo*. What's more, a combination of mTOR inhibitors and other anti-cancer drugs provide superior effectiveness, giving new hopes to patients suffering from adrenal tumors. This review summarizes recent advances in understanding the roles of mTOR signal pathway in the pathogenesis and progression of adrenal tumors.

Key words mammalian target of rapamycin, adrenal, tumor

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0288

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81302230, 31371186), The Natural Science Foundation of Guangdong Province(2014A030313296) and Guangdong Province Outstanding Young Teacher Training Funds.

**Corresponding author.

LIU Jun. Tel: 86-20-88653531, E-mail: liujun1980s@126.com

LI Ming. Tel: 86-20-61648207, E-mail: looselm@126.com

Received: December 3, 2015 Accepted: March 7, 2016