

# BDNF/TrkB 信号通路在肿瘤中的研究进展

郑伟平 黎敏华

神经营养蛋白是一类生长因子,对神经系统的正常发育至关重要,调节神经系统神经元功能。它们对细胞的作用受酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptors, Trk)A、B和C的表达和激活支配。TrkB被脑源性神经因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)激活后,可以保护多种神经元细胞免受一系列细胞毒性侵害<sup>[1]</sup>。研究表明,TrkB和BDNF在许多类型的癌症中表达上调,赋予了肿瘤细胞侵袭性表型以及化疗耐药。TrkB/BDNF通过下游信号通路,抑制肿瘤细胞失巢凋亡并促进肿瘤细胞的迁徙、黏附、新生血管的形成等,进而促进肿瘤的侵袭和浸润<sup>[2]</sup>。本文将总结有关TrkB/BDNF在肿瘤及其下游信号通路在肿瘤的最新研究,以期TrkB作为肿瘤靶向治疗提供理论基础。

## 1 BDNF和TrkB受体

目前发现四种神经营养因子:神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、BDNF、神经营养因子-3(neurotrophin 3, NT-3)和NT-4/5。它们有两种受体:p75神经营养因子受体和Trk。p75是所有神经营养因子的受体,NGF与TrkA结合,BDNF和NT-4/5与TrkB结合,NT-3与TrkC结合。TrkB是一种跨膜蛋白,由细胞外糖基化多肽、跨膜区和胞质内酪氨酸激酶区组成。TrkB有全长型和截短型两种亚型,其中截短型又有T1、T2和T-Shc三种亚型。全长型和TrkB-T-shc主要分布于脑组织;截短型TrkB-T1在多种组织中均有表达,主要分布在脑、心脏、胰腺、肾脏<sup>[1]</sup>。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.006.019

基金项目:绍兴市科技局公益性技术应用研究计划项目(2017B70021)

作者单位:312000 浙江绍兴,绍兴市人民医院妇科(郑伟平),病理科(黎敏华)

BDNF是一类分子量为12.3 kD的碱性蛋白质,由119个氨基酸残基构成,并含有3对二硫键,在体内以二聚体的形式存在,主要分布在中枢神经系统,其中以海马及皮层组织中含量最高,其他一些分布在外周组织如心脏、肺、肌肉中。BDNF广泛参与胎儿神经元的发育、迁移、分化和存活<sup>[3]</sup>,在大脑的生理过程起着重要促进作用。BDNF还能调节下丘脑代谢功能。BDNF通过支持味觉细胞和膝状神经节神经元的存活,维持和引导味觉神经的神经支配,在发育成熟的味觉系统中起重要作用<sup>[1]</sup>。有研究表明BDNF/TrkB通路可能通过促进神经干细胞的存活、增殖和神经分化而参与成年海马的神经发生<sup>[4]</sup>。这种功能和潜在机制与BDNF在癌症中的作用相当<sup>[4]</sup>。当BDNF和TrkB结合后,形成二聚体,激活胞内酪氨酸激酶结构域,此结构域内酪氨酸残基发生自身磷酸化,从而催化底物蛋白磷酸化。激活的下游信号通路主要包括Ras、PI3K/Akt、PLC- $\gamma$ 及其下游效应蛋白。

## 2 BDNF/TrkB在肿瘤中的致癌作用

TrkB是一种受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs),RTKs被认为是癌基因<sup>[5]</sup>。这些Trk受体的激活引起了一系列的下游信号的激活,促进癌细胞的生长、增殖、存活、迁移、上皮间质转化等而表现出致癌作用<sup>[6]</sup>。PI3K/Akt被BDNF/TrkB激活后促进迁移、抗凋亡和促存活蛋白的合成<sup>[6]</sup>。TrkB受体激活引起信号转导和转录活化蛋白3的酪氨酸705的磷酸化,其转导以放大原癌基因c-Myc和低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxic inducible factor 1 $\alpha$ , HIF1 $\alpha$ )水平,HIF1 $\alpha$ 是TrkB的转录激活因子,这种正反馈加剧了BDNF/TrkB对肿瘤的作用<sup>[7]</sup>。研究发现TrkB在不典型增生和内膜癌中表达强度逐渐加强,TrkB促进内膜癌细胞的生长和凋亡抑制,促进癌细胞转

移,增强其侵袭力。TrkB的过度表达导致上皮-间质转化,分子调节体的表达改变,包括E-钙粘蛋白的下调和Twist的上调。TrkB诱导的上皮-间质转化,也与失神经抵抗和子宫内膜癌转移有关<sup>[8]</sup>。Ishikawa细胞中TrkB的过度表达显著增加了JAK2和STAT3的磷酸化,而TrkB基因敲除终止了磷酸化<sup>[9]</sup>。最新研究发现转录因子差异基因5的上调与上皮-间质转化的促进有关,转录因子差异基因5与亲脂伴侣蛋白合作作为细胞外信号的传感器,促进子宫内膜癌上皮-间质转化。BDNF/TrkB/细胞外信号调节激酶信号通路的损伤可逆转由转录因子差异基因5上调引起的侵袭性和侵袭性表型<sup>[10]</sup>。神经母细胞瘤细胞中BDNF和TrkB信号转导的增加可能是促进肿瘤生长、侵袭和转移的自分泌系统,BDNF/TrkB通路可能是诱导神经母细胞瘤血管生成的重要途径<sup>[11]</sup>。研究发现BDNF可通过募集TrkB表达的内皮干细胞促进血管新生,这一信号通路也被证明能促进神经母细胞瘤细胞化疗耐药<sup>[12]</sup>。最近,BDNF/TrkB途径被证实能反式激活表皮生长因子受体,这是一种在许多癌症中普遍上调的生长因子受体,这种反式激活对胚胎层神经元、肺癌细胞和卵巢癌细胞的增殖和迁移至关重要<sup>[13]</sup>。

### 3 BDNF/TrkB与肿瘤化疗耐药

许多类型的癌症中BDNF和TrkB的水平升高,赋予了它们对化疗耐药表型<sup>[12]</sup>。据报道,BDNF以剂量依赖的方式增加神经母细胞瘤细胞在顺铂、依托泊苷和长春新碱化疗时的存活率<sup>[14]</sup>。小鼠乳腺癌<sup>[15]</sup>和神经母细胞瘤<sup>[16]</sup>模型中应用BDNF拮抗剂治疗使化疗更敏感。BDNF可能通过促进癌细胞增殖和存活保护癌细胞免受化疗毒害<sup>[14]</sup>。在转移性肿瘤细胞中发现了BDNF/TrkB的上调,推测BDNF/TrkB可以调节癌症对失巢凋亡的抵抗力。在非转移性肿瘤细胞或不能通过转移存活的肿瘤细胞中未观察到BDNF/TrkB途径的激活<sup>[16]</sup>。这就支持了BDNF/TrkB信号途径可能在恶性肿瘤的进展和侵袭中起关键作用的观点。癌症干细胞类似于神经衍生细胞,它们分裂缓慢,但在某些情况下会变成癌细胞。

BDNF/TrkB通过介导PI3K/Akt途径削弱化疗疗效<sup>[14]</sup>。PI3K/Akt途径通过下调Bim来增强对外部细胞凋亡的抵抗力,Bim是一种促凋亡蛋白,可促进线粒体介导的或固有的细胞凋亡<sup>[17]</sup>。此外,PI3K/Akt通路参与Fas凋亡抑制分子2的上调,可

抑制Fas介导的Caspase-8依赖性细胞凋亡<sup>[18]</sup>。研究发现即使没有内源性表皮生长因子配体,BDNF/TrkB途径也能激活表皮生长因子受体<sup>[3]</sup>。体外研究表明,无论培养基中是否存在表皮生长因子,使用BDNF都会导致预期的TrkB磷酸化以及表皮生长因子受体磷酸化<sup>[3]</sup>。EGFR的反式激活刺激PLC- $\gamma$ 的表达,然后引起细胞内钙离子的释放和二酰基甘油的合成,并激活蛋白激酶C,这与细胞癌变和恶性表型有关<sup>[19]</sup>。表皮生长因子受体可通过调节细胞周期蛋白依赖性激酶和细胞周期蛋白而导致癌细胞从G1期发展到S期,还可引起Ras活化,Ras的激活反过来会加速细胞周期进程,并导致癌症患者的不良预后<sup>[20]</sup>。

### 4 以Trk受体为靶点治疗肿瘤

鉴于BDNF/TrkB通路在肿瘤中的关键作用,TrkB拮抗剂或针对BDNF或TrkB的单克隆抗体的小分子化合物有望用于治疗某些类型癌症。TrkA、TrkB和TrkC的表达在许多类型的癌症中均上调,三者具有相似的激酶结构域,且被证明具有致癌性,因此可以设计针对所有Trk受体的药物并应用于临床试验。目前处于试验阶段的药物均是把抑制药物的靶向定位于Trk胞内TK区域。动物研究显示Trk抑制剂(包括CEP-701、CEP-751、CEP-2563、K252a等)能有效减缓神经母细胞瘤、前列腺癌、胃癌等肿瘤的进展。其中,FDA已批准CEP-701用于治疗急性髓系白血病,而CEP-2563用于治疗难治性实体瘤。CEP-701治疗儿童难治性神经母细胞瘤,以及CEP-701联合吉西他滨治疗进展期胰腺癌已完成期临床试验,患者表现出良好的耐受性<sup>[21]</sup>。正在进行的II期多中心临床研究的Entrectinib(RX-DX-101或NMS-E628)是酪氨酸激酶TrkA、TrkB、TrkC,c-ros癌基因1和间变性淋巴瘤激酶选择性的ATP竞争性抑制剂,用于乳腺癌、肾癌、卵巢癌等患者,在I期临床试验试验的结果发现中位无进展生存率和总体生存率提高<sup>[22]</sup>。另一种泛Trk抑制剂拉罗替尼的II期多中心临床试验结果也获得阳性结果,治疗包括胶质母细胞瘤、小细胞肺癌、大肠癌、黑色素瘤、胰腺和卵巢癌<sup>[23]</sup>。

### 5 小结

大量研究表明BDNF/TrkB信号通路在肿瘤的侵袭、转移中起着重要作用。随着Trk抑制剂临床试验的深入研究,使肿瘤靶向治疗有了新的方向,将会为肿瘤患者带来新的曙光。

## 参考文献

- 1 Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24(1):677-736.
- 2 Tanaka K, Okugawa Y, Toiyama Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced tropomyosin-related kinase B (Trk B) signaling is a potential therapeutic target for peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e96410.
- 3 Puehringer D, Orel N, Lüningschrör P, et al. EGF transactivation of Trk receptors regulates the migration of newborn cortical neurons[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(4):407.
- 4 Ji R, Meng L, Li Q, et al. TAM receptor deficiency affects adult hippocampal neurogenesis[J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(3):633-644.
- 5 Porter AC, Vaillancourt RR. Tyrosine kinase receptor-activated signal transduction pathways which lead to oncogenesis[J]. *Oncogene*, 1998, 17(11):1343.
- 6 Kern J, Wagner VP, Fonseca FP, et al. Activation of BDNF/TrkB/Akt pathway is associated with aggressiveness and unfavorable survival in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(8):1925-1936.
- 7 Chen B, Liang Y, He Z, et al. Autocrine activity of BDNF induced by the STAT3 signaling pathway causes prolonged TrkB activation and promotes human non-small-cell lung cancer proliferation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:30404.
- 8 Bao W, Qiu H, Yang T, et al. Upregulation of TrkB promotes epithelial-mesenchymal transition and anoikis resistance in endometrial carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e70616.
- 9 Bao W, Wang HH, Tian FJ, et al. A TrkB-STAT3-miR-204-5p regulatory circuitry controls proliferation and invasion of endometrial carcinoma cells[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1):155.
- 10 Alonso-Alconada L, Eritja N, Muínelo-Romay L, et al. ETV5 transcription program links BDNF and promotion of EMT at invasive front of endometrial carcinomas[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(12):2679-2686.
- 11 Hua Z, Gu X, Dong Y, et al. PI3K and MAPK pathways mediate the BDNF/TrkB-increased metastasis in neuroblastoma[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(12):16227-16236.
- 12 Ho R, Eggert A, Hishiki T, et al. Resistance to chemotherapy mediated by TrkB in neuroblastomas[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(22):6462-6466.
- 13 Götz R, Sendtner M. Cooperation of tyrosine kinase receptor TrkB and epidermal growth factor receptor signaling enhances migration and dispersal of lung tumor cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e100944.
- 14 Yee CL, Jones KR, Finger TE. Brain-derived neurotrophic factor is present in adult mouse taste cells with synapses[J]. *J Comp Neurol*, 2003, 459(1):15-24.
- 15 Vanhecke E, Adriaenssens E, Verbeke S, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4/5 are expressed in breast cancer and can be targeted to inhibit tumor cell survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7):1741-1752.
- 16 Iyer R, Wehrmann L, Golden RL, et al. Entrectinib is a potent inhibitor of Trk-driven neuroblastomas in a xenograft mouse model[J]. *Cancer Lett*, 2016, 372(2):179-186.
- 17 Li Z, Zhang J, Liu Z, et al. Downregulation of Bim by brain-derived neurotrophic factor activation of TrkB protects neuroblastoma cells from paclitaxel but not etoposide or cisplatin-induced cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(2):318.
- 18 Radin D, Lippa A, Patel P, et al. Lifeguard inhibition of Fas-mediated apoptosis: A possible mechanism for explaining the cisplatin resistance of triple-negative breast cancer cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 77:161-166.
- 19 Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials[J]. *Ann Oncol*, 1997, 8(12):1197-1206.
- 20 Sinkevicius KW, Kriegel C, Bellaria KJ, et al. Neurotrophin receptor TrkB promotes lung adenocarcinoma metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2014, 111(28):10299-10304.
- 21 Chan E, Mulkerin D, Rothenberg M, et al. A phase I trial of CEP-701+gemcitabine in patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas[J]. *Invest New Drugs*, 2008, 26(3):241-247.
- 22 Drilon A, Siena S, Ou SHI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1)[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(4):400-409.
- 23 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8):731-739.

(收稿日期 2020-01-18)

(本文编辑 蔡华波)