

JAK 信号通路与抗肿瘤治疗*

王凤梅 综述, 姚 军[△]审校(台州学院椒江校区医学院医学检验系, 浙江台州 318000)

【关键词】 Janus 激酶; 肿瘤; 受体

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.05.042 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)05-0589-03

近年来,大量的研究表明,Janus 激酶(JAK)信号通路不仅在胚胎的生长发育和造血中具有重要的作用,而且该通路的异常活化与多种肿瘤的发生发展密切相关^[1]。针对 JAK 信号通路的抗肿瘤研究已经成为一个全新的研究方向。本文就近年来针对 JAK 信号通路及其抑制物在抗肿瘤治疗中的相关研究进展进行综述。

1 JAK 信号通路的结构与功能

JAK 是一类非受体型酪氨酸激酶,当胞外信号与细胞表面特异受体结合后,可以使与受体耦联的 JAK 激酶相互聚集,通过交互磷酸化而活化^[2]。迄今为止,人们发现在哺乳动物中存在 4 个 JAK 家族成员,即 JAK1、JAK2、JAK3 及 Tyk2,这些成员都拥有 7 个同源结构域(JAK homology domain, JH),其中 JH1 为激酶区,具有酪氨酸激酶活性;JH2 是“假”激酶区,对 JH1 的激酶活性进行调节;JH6 和 JH7 是受体结合区域,能识别细胞膜上的特异性受体。

近几十种细胞因子或生长因子参与了 JAK 信号传导通路的激活,这些细胞因子或生长因子与细胞膜上的相应受体相结合,形成同源或异源二聚体,致使胞质内 JAKs 发生聚集,邻近的 JAKs 相互磷酸化而被激活^[3]。研究表明,一种细胞因子的信号通路可以同时激活多个 JAK 激酶,一种 JAK 激酶也可以同时参与多种细胞因子的信号转导过程,但细胞因子对 JAK 激酶下游的 STAT(signal transducer and activator of transcription)分子却具有一定的选择性,例如白细胞介素-4(IL-4)只特异性激活 STAT6^[4],而 IL-12 却特异性激活 STAT4^[5]。

JAK 信号通路的传递过程相对于其他信号通路要相对简单一些,信号传递过程如下:JAK 被细胞膜上相应的受体激活后,催化受体上的酪氨酸残基发生磷酸化修饰,继而这些磷酸化的酪氨酸位点与周围的氨基酸序列形成“停泊位点”(docking site),于是,含有 SH2 结构域的 STAT 蛋白被招募到这个“停泊位点”与受体结合^[3]。最后,活化形式的 JAK 催化结合在受体上的 STAT 蛋白发生磷酸化而活化,活化的 STAT 形成二聚体并与受体分离,其核定位信号暴露而进入核内与靶基因结合,调控基因的转录^[3]。STATs 在正常细胞中的激活是快速而短暂的,而在肿瘤细胞中则呈持续性激活状态^[6]。而且,STATs 激活后能诱导与细胞增殖、分化、凋亡、侵袭与转移等密切相关的基因发生异常表达,从而促进细胞增殖、抑制肿瘤细胞的凋亡。已被证实,STATs 可直接或间接地调节细胞周期调控因子 c-Myc、c-Fos 和 cyclin D1,凋亡抑制因子 Bcl-2、Bcl-XL、survivin 等基因的表达,进而参与肿瘤的发生和演进^[7]。

2 JAK 通路的调控

2.1 激活 JAK 通路的受体 能激活 JAK 通路的受体家族广

泛分布于各种组织的细胞中。其中包括干扰素受体家族(IFN- α/β 、IFN- γ 、IL-10、IL-19、IL-20、IL-22)和带有 gp130 亚基的受体家族(IL-6、IL-11、OSM、LIF-1、CT-1、G-CSF、IL-12、IL-23)以及白细胞介素受体家族(IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21)^[8-9]。此外,受体型酪氨酸激酶家族的一些成员,例如表皮生长因子受体(EGFR)、部分 G 蛋白和血小板衍化生长因子受体(PDGFR)也能激活 JAK2 信号转导通路^[8-9]。

2.2 JAK 通路的激活 当外来细胞因子等分子与其受体结合时,受体二聚化(或多聚化),JAK 激酶被激活并磷酸化受体胞内区域中的酪氨酸残基。一系列胞内信号分子结合到磷酸化的酪氨酸残基上,然后被 JAK 激酶磷酸化而激活其所介导的信号通路^[10]。这些被细胞因子受体和 JAK 激酶激活的信号通路主要包括 JAKs-STATs 通路,MAPK(Mitogen-activated protein kinase)通路和 PI3K-Akt(phosphatidylinositol 3-kinase-Akt)通路等^[11-12]。某些致癌物和细胞因子(如 IL-6 和促红细胞生成素)可以刺激细胞因子受体,活化胞内 JAK2 激酶活性,进而激活下游一系列信号转导通路。

其中 STATs 是 JAK 激酶介导的信号通路中最重要信号分子之一,STATs 被磷酸化后二聚化,并发生空间构象改变,入核信号暴露而进入细胞核内,然后与其他转录调控因子一起调节靶基因的表达,进而调节一系列细胞和机体功能,如细胞增殖、存活、凋亡和血管生成^[7,16]。然而,新近的研究表明,活化的 JAK(磷酸化的 JAK),无论是其突变型或野生型,均可不依赖 STATs 作用而直接进入细胞核,磷酸化其相应的底物,与相关核蛋白相互作用,发挥转录后调控或翻译后修饰作用^[17-19],然而,JAK 信号通路是否也通过非依赖 STATs 通路而直接影响肿瘤的发生发展有待进一步研究。

2.3 JAK 信号通路的负调控机制 研究显示,JAK 信号通路的活性受负性调控机制的调节,研究较多的有细胞因子信号传导抑制蛋白(suppressor of cytokine signaling,SOCS)家族和活化 STAT 蛋白抑制因子(protein inhibitors of activated STAT,PIAS)家族^[13]。SOCS 以负反馈环的形式负性调控 JAK 介导的基因表达:活化的 JAK 激活下游信号如 STATs 的同时,能诱导 SOCSs 表达;而 SOCSs 的表达产物反过来又特异性地抑制此 JAK 信号通路^[14]。随着蛋白质组学研究的不断深入,蛋白酪氨酸磷酸酶介导的 JAK-STAT 酪氨酸残基去磷酸化而失活、泛素-蛋白酶体通路介导的 JAK 激酶降解也受到人们的关注^[15]。

3 JAK 抑制剂在肿瘤治疗中的应用

JAK 通路的异常活化与肿瘤及免疫相关疾病的病理过程密切相关,已成为新药开发及研究的重要靶点。JAK 家族有 4

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81001113);浙江省教育厅科研计划项目(No. Y201016160)。 [△] 通讯作者, E-mail: yao-juntzu@yeah.net。

个成员,其中 JAK2 激酶被认为是一个有前途的抗肿瘤药物靶点^[16]。AG490 是近十几年来 JAK-STAT 通路研究中应用早亦较广泛的 JAKs 抑制剂,可以与受体酪氨酸激酶竞争结合位点,选择性抑制 JAK2 的活性,在各种实体瘤及血液系统肿瘤中发挥阻断 JAK-STAT 通路从而抑制肿瘤细胞生长侵袭的作用^[16]。但是 AG490 针对 JAK2 的特异性受到广泛的质疑。例如,AG490 被证实是一种 C-Src 的活性部分阻断剂,AG490 抑制表皮生长因子受体自身磷酸化的作用比抑制 JAK2 活性的作用更强。

因此,迫切需要研制及使用一种新的、特异性更强的 JAK 抑制剂应用于肿瘤防治研究。后续的研究者又陆续合成了一些新的 JAK 抑制剂如 TG101209^[17]、WP1066^[18]、6BIO (6-bromindirubin-3'-oxime)^[19]、SB1518 等。CPS1、CPS49 等反应停类似物在多发性骨髓瘤细胞中也可抑制 JAK-STAT 及 PI-3K/Akt 信号转导通路。INCB20 是一种可以抑制 JAK 家族所有成员的人工合成小分子 JAK 抑制剂,细胞系及动物实验均证实可抑制多发性骨髓瘤的生长^[20]。除了上述的人工合成物,相关文献亦报道了一些植物及中药提取物也具有抑制 JAK 激酶活性的作用^[21]。

此外,姜黄素(curcumin)和槲皮素(quercetin)等天然产物能阻断 JAK2、TYK2、STAT3 和 STAT4 的酪氨酸磷酸化,用于卵巢癌和子宫内膜癌等肿瘤的治疗^[22]。然而,由于其不良反应、易产生耐药性等原因,目前进入临床试验阶段的 JAK 抑制剂仍屈指可数^[23-24]。尽管如此,随着 JAK 信号转导通路在肿瘤发生发展中的作用机制的进一步阐明,以 JAKs 为靶点的药物有望取得更广泛地应用于肿瘤治疗。

4 JAK 抑制剂在肿瘤治疗中的策略

由于细胞间存在复杂的信号转导通路,因此,即使抑制了肿瘤细胞的某些信号通路,另外一些通路仍可以行使信号的功能,并可能产生代偿性而影响治疗效果。因此,抑制信号转导的抗肿瘤策略也应该是多通路、多靶点联合用药,可能会取得更好的效果。而且,从长期用药着眼,采用联合疗法也可以降低抗药性。另一方面,大多数信号转导抑制剂只能抑制肿瘤的生长,并不能彻底杀死肿瘤细胞,因此,从目前的研究情况看,此类抑制剂应与常规化疗、放疗联合以达到更好的疗效^[25]。已有研究证实,下调 STAT3 可直接抑制肿瘤细胞增殖或增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。然而,下调 JAK 是否亦可增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性则有待进行深入研究。总之,各种激酶抑制剂的临床疗效大部分发生于严格依赖激酶而存活的癌细胞。

值得一提的是,来自 JAK 抑制剂治疗真性红细胞增多症的临床试验证实,存在 JAK2 V617F 激活性突变的患者对治疗的反应往往甚为有效^[26]。而且对 JAK 激酶抑制剂临床疗效最好的是激酶基因存在突变的患者,但仍不清楚常见的突变型激酶是否为人类肿瘤的阿喀琉斯之踵(Achilles heel),即致命的弱点及要害。目前虽然已有几种 JAK 抑制剂应用于肿瘤治疗的临床前试验阶段,但是种类还很少,针对的作用靶点也有限,在肿瘤治疗中还不是主流^[23-24]。如 INCB018424 等的抗药性和不良反应是亟待解决的问题^[28],这也促使人们努力寻找新的药物和治疗方法。另外,JAK 抑制剂应用于临床的时间不长,它们的远期疗效及安全性如何,尚缺少有说服力的临床研究资料。

5 结论及展望

现有的研究表明,多种肿瘤都与 JAK 信号通路的活化异

常有关。对 JAK 信号通路的研究是肿瘤学研究的重大进展之一,但由于对其下游靶基因的认识和研究的局限,该通路在肿瘤中的具体作用机制仍不明了。在抑制信号转导抗肿瘤成为常规治疗手段之前,仍存在大量的问题有待解决:如 JAKs 表达水平是否与疗效相关?为什么 JAK 抑制剂单独使用和联合其他化疗药物使用的临床疗效有显著差别?长期使用该类抑制剂应如何实施,如何克服耐药的问题?对于此类作用于生理靶点的药物是否需要采用新的研究步骤和临床最终研究目的?JAK 抑制剂与放疗、化疗药物的应用顺序等问题,都有待于进一步研究。而且,过去十几年来,尽管 JAK 抑制剂的开发已经取得了显著的成功,但仍存在许多挑战。如突变导致的激酶抑制剂耐药的问题发展很迅速,而且在临床试验中需要针对多靶点的抑制剂,甚至联合治疗;在 JAK 抑制剂临床前和临床阶段,需要仔细研究无法预料的毒性机制。同时,细胞信号转导通路十分复杂,对细胞内多条通路的联合阻断能否提高抗癌疗效,值得人们思索和探讨。当然,作者相信,随着研究的深入以及靶向治疗的发展,针对 JAK 通路的药物单独或联合应用,必将成为治愈 JAK 信号紊乱相关性肿瘤的重要治疗方法之一。

参考文献

- Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10 (2): 127-140.
- Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling [J]. *Immunol Rev*, 2009, 228(1): 273-287.
- Lai SY, Johnson FM. Defining the role of the JAK-STAT pathway in head and neck and thoracic malignancies: implications for future therapeutic approaches [J]. *Drug Resist Updat*, 2010, 13(3): 67-78.
- Tozawa H, Kanki Y, Suehiro J, et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(11): 2196-2209.
- Kim YS, Choi SJ, Choi JP, et al. IL-12-STAT4-IFN-gamma axis is a key downstream pathway in the development of IL-13-mediated asthma phenotypes in a Th2 type asthma model [J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42(8): 533-546.
- Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3 [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(11): 798-809.
- Carlisi D, D'Anneo A, Angileri L, et al. Parthenolide sensitizes hepatocellular carcinoma cells to TRAIL by inducing the expression of death receptors through inhibition of STAT3 activation [J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(6): 1632-1641.
- Agrawal S, Gollapudi S, Su H, et al. Leptin activates human B cells to secrete TNF- α , IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 signaling pathway [J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31(3): 472-478.
- Starsichová A, Lincová E, Pernicová Z, et al. TGF- β 1 suppresses IL-6-induced STAT3 activation through regulation of Jak2 expression in prostate epithelial cells [J].

- Cell Signal, 2010, 22(11): 1734-1744.
- [10] Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, et al. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(9): 673-683.
 - [11] Dawson MA, Bannister AJ, Gettgens B, et al. JAK2 phosphorylates histone H3Y41 and excludes HP1alpha from chromatin [J]. Nature, 2009, 461(7265): 819-822.
 - [12] Helmer RA, Dertien JS, Chilton BS. Prolactin induces Jak2 phosphorylation of RUSHY195 [J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 338(1/2): 79-83.
 - [13] Tamiya T, Kashiwagi I, Takahashi R, et al. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins and JAK/STAT pathways: regulation of T-cell inflammation by SOCS1 and SOCS3 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(5): 980-985.
 - [14] Akifusa S, Kamio N, Shimazaki Y, et al. Involvement of the JAK-STAT pathway and SOCS3 in the regulation of adiponectin-generated reactive oxygen species in murine macrophage RAW 264 cells [J]. J Cell Biochem, 2010, 111(3): 597-606.
 - [15] Lee Y, Hyung SW, Jung HJ, et al. The ubiquitin-mediated degradation of Jak1 modulates osteoclastogenesis by limiting interferon-beta-induced inhibitory signaling [J]. Blood, 2008, 111(2): 885-893.
 - [16] Caceres-Cortes JR. A potent anti-carcinoma and anti-acute myeloblastic leukemia agent, AG490 [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2008, 8(7): 717-722.
 - [17] Ramakrishnan V, Kimlinger T, Haug J, et al. TG101209, a novel JAK2 inhibitor, has significant in vitro activity in multiple myeloma and displays preferential cytotoxicity for CD45+ myeloma cells [J]. Am J Hematol, 2010, 85(9): 675-686.
 - [18] Verstovsek S, Manshouri T, Quintás-Cardama A, et al. WP1066, a novel JAK2 inhibitor, suppresses proliferation and induces apoptosis in erythroid human cells carrying the JAK2 V617F mutation [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(3): 788-796.
 - [19] Liu L, Nam S, Tian Y, et al. 6-Bromindirubin-3'-Oxime Inhibits JAK/STAT3 Signaling and Induces Apoptosis of Human Melanoma Cells [J]. Cancer Res, 2011, 71(11): 3972-3979.
 - [20] Burger R, Le Gouill S, Tai YT, et al. Janus kinase inhibitor INCB20 has antiproliferative and apoptotic effects on human myeloma cells in vitro and in vivo [J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(1): 26-35.
 - [21] Dong Y, Lu B, Zhang X, et al. Cucurbitacin E, a tetracyclic triterpenes compound from Chinese medicine, inhibits tumor angiogenesis through VEGFR2-mediated Jak2-STAT3 signaling pathway [J]. Carcinogenesis, 2010, 31(12): 2097-2104.
 - [22] Kumamoto T, Fujii M, Hou DX. Myricetin directly targets JAK1 to inhibit cell transformation [J]. Cancer Lett, 2009, 275(1): 17-26.
 - [23] Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(7): 789-796.
 - [24] Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms [J]. Blood, 2010, 115(15): 3109-3117.
 - [25] 孙杰, 胡汛. 肿瘤耐药及其逆转策略 [J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(4): 490-493.
 - [26] Passamonti F, Maffioli M, Caramazza D, et al. Myeloproliferative neoplasms: From JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies [J]. Oncotarget, 2011, 2(6): 485-490.
 - [27] 欧武陵, 胡胜, 于丁. 癌症治疗的小分子激酶抑制剂的药物敏感性 [J]. 中国肿瘤, 2010, 19(10): 669-673.
 - [28] Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms [J]. Blood, 2010, 115(15): 3109-3117.

(收稿日期: 2011-10-14)

迟发性运动障碍易感性与基因多态性的研究进展^{*}

赵若莲¹综述, 王玉明²审校 (1. 云南省昆明市精神病院检验科 650101;
2. 昆明医学院第一附属医院检验科 650031)

【关键词】 迟发性运动障碍; 多巴胺受体; 5-羟色胺

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 05. 043 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)05-0591-03

迟发性运动障碍(tardive dyskinesia, TD)是由于长期大量应用抗精神病药物后引起的一种特殊而持久异常的自主运动综合征, 致残率很高。TD 的发病机制尽管尚不明确, 但国内外的研究已经发现很多因素与 TD 有明显的关联, 如多巴胺

受体超敏假说、神经元变性假说等。虽然 TD 的病理机制还不太清楚, 但家系和动物模型研究表明遗传因素在 TD 的发生中起一定的作用, 本文拟对遗传因素在 TD 发病中的作用作一综述, 现报道如下。

^{*} 基金项目: 昆明市科技计划重点项目 (099090204)。