·综述·

JAK-STAT信号通路与结直肠癌

李文英 陈萦晅 房静远

摘要:结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤,它的发生是一个复杂多阶段的过程,涉及肠上皮细胞的增殖、凋亡、分化和生存等机制。近来研究发现JAK-STAT信号通路的异常活化与结直肠癌的关系密切,涉及结直肠癌的发生、发展、侵袭、转移和预后等过程。因此,JAK-STAT信号通路有可能成为结直肠癌治疗的新靶点。

关键词:结直肠癌;JAK-STAT;STAT3;肿瘤

Jak-Stat signaling pathways and colorectal cancer *LI Wen-ying, CHEN Ying-xuan, FANG Jing-yuan. Shanghai Institute of Digestive Disease, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai(200001), China*

Abstract:Colorectal cancer is one of the most common malignancies. Colorectal carcinogenesis is a complex multistep process involving progressive disruption of intestinal epithelial-cell proliferation, apoptosis, differentiation, and survival mechanisms. Currently, accumulating evidence indicates that abnormalities in the JAK-STAT pathway is involved in the pathogenesis, progression, metastasis and prognosis of human colorectal cancer. Thus, the JAK-STAT pathway may be a new potential target for therapy of colorectal cancer.

Key words:Colorectal cancer;JAK-STAT;STAT3;Carcinogenesis

结直肠癌(CRC)是一种常见的恶性肿瘤,是世界上肿瘤相关死亡的主要原因之一。CRC的发生是一个复杂的过程,涉及肠上皮细胞的增殖、凋亡、分化、生存等机制。JAK-STAT信号通路是近年来研究较多的一条信号通路,研究发现JAK-STAT3信号通路与CRC的发生、发展、侵袭、转移和预后过程密切相关,本文就其研究进展作一综述。

1 JAK-STAT信号通路的分子组成及其信号转导过程

1.1 JAK家族

Janus激酶(JAK)是一类非受体酪氨酸激酶,哺乳动物中有四个家族成员:JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。当胞外蛋白与细胞表面特异受体结合后,可以使与受体偶联的JAK激酶相互聚集,通过交互磷酸化而活化。

1.2 STAT家族

信号转录因子及活化子(STAT)是一类重要的转录因子,是Fu等于1992年首次鉴定的一个胞质蛋白家族。作为重要的JAK底物,STAT能将上游信号传递到胞核并通过诱导靶基因转录引起不同的生物效应。目前,哺乳动物中已鉴定出7个家族成员STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6。

1.3 JAK-STAT信号转导基本过程

许多胞外信号都能通过JAK-STAT通路进行转导。这些胞外信号包括IFN家族、gp130家族、γC家族、单链家族、受体酪氨酸激酶和一些G蛋白偶联受体。

当细胞因子与相应的受体结合后,受体二聚化,这使与受体偶联的JAK磷酸化而活化。JAK活化后催化受体上的酪氨酸残基磷酸化而活化。受体上磷酸化的酪氨酸及其周围的氨基酸序列形成了含有SH2结构域的停泊位点,募集胞浆中以单体形式存在的STAT。JAK则进一步磷酸化与受体偶联的STAT分子。磷酸化的STAT分子形成二聚体从受体上释放出来,进入细胞核与靶基因的特异序列结合而启动转录。

2 JAK-STAT信号通路的负性调控

正常细胞中,JAK-STAT信号通路的活化过程受到严密调控。主要有三类蛋白调控JAK-STAT的活化过程即SOCS(suppressors of cytokine signaling)、PIAS(protein inhibitors of activated stats)和PTP(protein tyrosine phosphatases)。SOCS蛋白能通过结合到磷酸化的JAK而阻断信号通路的活化。近年来研究发现SOCS基因的甲基化失活与肿瘤的发生关系密切[1]。PIAS蛋白能够

作者单位:200001 上海交通大学医学院附属仁济医院 上海市消化疾病研究所

通信作者:房静远,Email:jingyuanfang@yahoo.com

万方数据

结合活化的 STAT 二聚体，从而阻止 STAT 与 DNA 序列的结合。PTP 蛋白中最有代表性的就是 SHP-1，它能够通过结合磷酸化的 JAK 或磷酸化的受体而使这些活化的分子去磷酸化，从而阻断信号通路的活化[2]。

3 JAK-STAT 信号通路与肿瘤

JAK-STAT 信号通路在多种生理过程中起重要作用，涉及细胞生长、分化、免疫功能和造血等。在正常细胞中，STAT 介导的基因调节短暂而且受到严密的调控。然而 STAT 的异常活化，特别是 STAT3 和 STAT5 与许多肿瘤的发生密切相关。STAT 在肿瘤发生和进展中的作用主要表现在以下四个方面：(1)致癌性酪氨酸激酶信号选择性激活 STAT 蛋白；(2)显性负 STAT 突变体能阻断酪氨酸激酶诱导的 STAT 依赖性的转录和活化；(3)持续性激活的 STAT 突变体能诱导某些细胞的转化；(4)STAT 异常的激活导致控制肿瘤形成过程中细胞增殖和生存的基因的表达[3]。近来 STAT3 已被认为是一种癌基因，持续激活的 STAT3 能促使培养细胞发生恶性转化并能在裸鼠中形成肿瘤。在许多恶性实体瘤如乳腺癌、头颈部癌、肾癌、恶性黑色素瘤、脑癌、肺癌、乳腺癌和一些血液性疾病如白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤中都发现有 STAT3 的持续性活化。

4 JAK-STAT 信号通路与 CRC

近来，越来越多的研究报道发现在结直肠癌中有 JAK-STAT 信号通路的异常激活。异常激活的 JKA-STAT 信号通路与结直肠癌的发生、发展、侵袭、转移及预后密切相关。

4.1 结直肠癌中 JAK-STAT 信号通路的异常激活

Ma 等[4]在 45 例 CRC 标本中发现 26 例有 STAT3 的过度表达。有报道 STAT3 在未分化癌细胞和浸润性淋巴细胞中持续激活，而在正常上皮中缺失[5]。Xiong 等[6]报道 STAT3 的表达在正常结肠上皮细胞标本、腺瘤标本和腺癌标本中分别为 86.7%、89.1%和 100%，而 STAT 的活化形式即 p-STAT3 的表达分别为 26.67%、63.0%和 100%。Lin 等[7]也发现在 CRC 中有 JAK3 和 STAT3 的持续性激活。有趣的是，来源于恶性肿瘤的细胞株失去了持续的 STAT3 活性，提示在 CRC 中，微环境对 STAT3 的激活起重要作用[8]。

4.2 JAK-STAT 的异常激活对细胞的增殖和生存的影响

在 CRC 和其它恶性肿瘤中，细胞周期的失调与肿瘤发生密切相关。越来越多的研究表明 JAK-STAT 信号通路的异常活化在结直肠癌细胞的增殖和生长中起重要作用，抑制 JAK-STAT 信号的活化能抑制肿瘤增殖和生长[5-7]。进一步的研究表明抑制 JAK-STAT 信号通路，能明显降低 p-JAK2、p-JAK3、p-STAT 3，下调与细胞周期相关的 cyclin-D1、上调 p16、p21 和 p27 的表达，从而抑制肿瘤细胞的增殖和生长[6-7]。

4.3 JAK-STAT 信号通路对细胞凋亡影响

阻断肿瘤细胞中 JAK -STAT3 通路后，不仅能抑制肿瘤细胞增殖而且能促进凋亡发生[6-7,9]。研究表明 JAK-STAT3 信号通路的激活能够增加抗凋亡蛋白如 survivin、cyclin-D1、Bcl-xl、Mcl-1 等的表达[4,6-7,9]。抑制 JAK-STAT3 通路后能下调以上抗凋亡蛋白的表达，从而抑制结肠癌细胞的生长[4,6-7,9]。

4.4 JAK-STAT 信号通路与 CRC 的浸润、转移及预后

转移是大多数肿瘤患者死亡的主要原因，它是一个复杂多步骤的过程。随着对 JAK-STAT 信号通路研究的不断深入，越来越多的研究显示，JAK-STAT 的异常活化与肿瘤细胞的侵袭、转移以及患者的预后密切相关[10]。近来有研究表明在 CRC 中 STAT3 异常活化，而且 STAT3 的活化与肿瘤浸润深度、血管浸润、淋巴结转移和 Duke 分期明显相关[11]。STAT3 的活化能增加基质金属蛋白酶(MMP)如 MMP1、3、7、9 的表达，这提示活化的 STAT3 与结直肠癌细胞的浸润性有关[12]。研究显示 TFF3、VEGF 与肠上皮细胞的增殖、生存、血管生成有关，抑制 STAT3 能干扰 TFF3 和 VEGF 诱导的细胞侵润，抑制结肠癌细胞的生长[13]。Xiong 等[6]研究也表明抑制 JAK-STAT3 信号通路后，能明显下调 MMP2 、VEGF、E-cadherin 的表达，从而抑制肿瘤细胞浸润转移。Fan 等[14]用 siRNA 抑制 STAT3 表达后发现能够通过诱导失巢凋亡抑制结肠癌细胞的浸润。CRC 患者的预后依赖于肿瘤浸润深度和淋巴结的转移，近年来有人报道 STAT3 的激活可以作为 CRC 患者预后的一个标志[15]。

5 针对 JAK-STAT 信号通路的 CRC 治疗策略

在 CRC 和其它肿瘤中都发现有 STAT3 的持续性活化，提示 STAT3 可能在肿瘤的发生中起重要作用，因此抑制 STAT3 活化可能成为 CRC 治疗的新策略。在 STAT3 或 STAT5 异常激活的肿瘤细胞中，抑制 JAK-STAT 信号通路能抑制肿瘤细胞

万方数据

增殖，诱导细胞凋亡[6-7,16]。目前抑制STAT通路活化的策略主要有：(1)使用选择性的酪氨酸激酶抑制剂如AG490；(2)使用STAT反义寡核苷酸；(3)使用显性负性STAT。近来研究发现许多植物来源的天然物质如白藜芦醇、葫芦素、辣椒素等都能抑制STAT3激活，抑制肿瘤细胞生长。因此，抑制STAT活化将成为CRC预防和治疗中的新靶点。

6 结语

随着国人饮食习惯的西化，我国CRC的发病率呈上升趋势，目前已占恶性肿瘤发病率的第4～6位。越来越多的研究表明STAT3在CRC中异常激活，而且可能参与了CRC的发生、发展和转移，通过阻断STAT3途径来治疗CRC在理论上已取得了重大进展，在实验中也显示出可喜的成果，但其可行性及疗效仍需要进一步实验来证实。由于STAT信号通路的复杂性以及CRC的发生是一个多因素参与，经过多步骤形成的复杂病理过程，因此STAT信号通路在CRC发生中的作用及以STAT为靶点来治疗CRC仍需要进一步研究。

参 考 文 献

1 Niwa Y, Kanda H, Shikauchi Y, et al. Methylation silencing of SOCS-3 promotes cell growth and migration by enhancing JAK/STAT and FAK signalings in human hepatocellular carcinoma. Oncogene, 2005, 24: 6406-6417.

2 Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA, et al. The JAK/STAT signaling pathway. J Cell Sci, 2004, 117: 1281-1283.

3 Bowman T, Garcia R, Turkson J, et al. STATs in oncogenesis. Oncogene, 2000, 19: 2474-2488.

4 Ma XT, Wang S, Ye YJ, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling pathway in human colorectal carcinoma. World J Gastroenterol, 2004, 10: 1569-1573.

5 Corvinus FM, Orth C, Moriggl R, et al. Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. Neoplasia, 2005, 7: 545-555.

6 Xiong H, Zhang ZG, Tian XQ, et al. Inhibition of JAK1, 2/STAT3 signaling induces apoptosis, cell cycle arrest, and reduces tumor cell invasion in colorectal cancer cells. Neoplasia, 2008, 10: 287-297.

7 Lin Q, Lai R, Chirieac LR, et al. Constitutive activation of JAK3/STAT3 in colon carcinoma tumors and cell lines: inhibition of JAK3/STAT3 signaling induces apoptosis and cell cycle arrest of colon carcinoma cells. Am J Pathol, 2005, 167: 969-980.

8 Klampfer L. The role of signal transducers and activators of transcription in colon cancer. Front Biosci, 2008, 13: 2888-2899.

9 Lassmann S, Schuster I, Walch A, et al. STAT3 mRNA and protein expression in colorectal cancer: effects on STAT3-inducible targets linked to cell survival and proliferation. J Clin Pathol, 2007, 60: 173-179.

10 Kusaba T, Nakayama T, Yamazumi K, et al. Activation of STAT3 is a marker of poor prognosis in human colorectal cancer. Oncol Rep, 2006, 15: 1445-1451.

11 Kusaba T, Nakayama T, Yamazumi K, et al. Expression of p-STAT3 in human colorectal adenocarcinoma and adenoma; correlation with clinicopathological factors. J Clin Pathol, 2005, 58: 833-838.

12 Tsareva SA, Moriggl R, Corvinus FM, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 activation promotes invasive growth of colon carcinomas through matrix metalloproteinase induction. Neoplasia, 2007, 9: 279-291.

13 Rivat C, Rodrigues S, Bruyneel E, et al. Implication of STAT3 signaling in human colonic cancer cells during intestinal trefoil factor 3 (TFF3) - and vascular endothelial growth factor-mediated cellular invasion and tumor growth. Cancer Res, 2005, 65: 195-202.

14 Fan Y, Zhang YL, Wu Y, et al. Inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 expression by RNA interference suppresses invasion through inducing anoikis in human colon cancer cells. World J Gastroenterol, 2008, 14: 428-434.

15 Kusaba T, Nakayama T, Yamazumi K, et al. Activation of STAT3 is a marker of poor prognosis in human colorectal cancer. Oncol Rep, 2006, 15: 1445-1451.

16 Buettner R, Mora LB, Jove R, et al. Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention. Clin Cancer Res, 2002, 8: 945-954.

（收稿日期：2008-06-24）

（本文编辑：周骏）

万方数据