

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.045

JAK/STAT 信号通路调节机制的研究进展 *

薛翔 刘红梅 邵旦兵 唐文杰 聂时南[△]

(南京军区南京总医院急救医学科 江苏 南京 210002)

摘要: Janus 激酶 / 信号转导与转录激活因子 (The Janus kinase/ signal transducer and activator of transcriptions, JAK/STAT) 信号通路是众多细胞因子信号转导的共同途径, 广泛参与细胞增殖、分化、凋亡以及炎症等过程, 可以通过负调节因子、与其他信号通路相互作用、STATs 共价修饰等多种途径进行调节。JAK/STAT 通路的激活促进各种疾病的发生发展, 包括各种实体肿瘤、淋巴瘤、白血病以及炎症性疾病等疾病, 针对 JAK/STAT 信号通路的靶向治疗是目前热点, 本文主要就 JAK/STAT 信号通路调节机制及针对此通路的靶向治疗的相关进展做一综述。

关键词: JAK/STAT 信号通路; 调节机制; 细胞因子信号转导抑制蛋白; 蛋白酪氨酸磷酸酶; 靶向治疗

中图分类号: Q756; R34; Q593 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)11-2161-05

Research Progress of Regulating Mechanism on JAK / STAT Signaling Pathway*

XUE Xiang, LIU Hong-mei, SHAO Dan-bing, TANG Wen-jie, NIE Shi-nan[△]

(Department of emergency Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing, Jiangsu, 210002, China)

ABSTRACT: The Janus kinase/signal transducer and activator of transcriptions Signaling pathway is the important signal transduction pathways which is widely involved in cell proliferation, differentiation, apoptosis, and inflammation and other processes. It can be regulated by negative regulatory factors, interaction with other signaling pathways, STATs covalent modification and other ways. Activation of JAK / STAT pathway promotes the development of various diseases including various solid tumors, lymphoma, leukemia and inflammatory diseases and other diseases. Currently, targeting therapy for the JAK / STAT signaling pathway is a hot. This article focuses on the relevant developments of JAK / STAT signaling pathway regulating mechanisms and targeting therapy for the JAK / STAT signaling pathway.

Key words: JAK/STAT signal pathway; Regulating mechanism; Suppressors of cytokine signaling; Protein tyrosine phosphatases; Targeting therapy

Chinese Library Classification(CLC): Q756; R34; Q593 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)11-2161-05

前言

JAK/STAT 信号通路是多种细胞因子和生长因子在细胞内传递信号的共同途径, 介导包括细胞增殖、分化、迁移、凋亡和免疫调节等多种生物学反应, JAK/STAT 信号在生长发育和稳态过程中是必不可少的, 包括造血, 免疫细胞发育, 干细胞的维持, 有机体的生长, 乳腺发育等^[1]。对疾病的发生、发展也具有重要的调控作用, JAK/STAT 通路的激活促进各种疾病的发生发展, 包括各种实体肿瘤、淋巴瘤、白血病以及炎症性疾病等疾病。JAK/STAT 信号通路的调节涉及到细胞因子、JAKs、STATs 等多个层面。本文主要就 JAK/STAT 信号通路调节机制及针对此通路的靶向治疗的相关进展做一综述。

1 JAK/STAT 信号通路的构成及传递过程

哺乳动物有 4 个 JAKs 和 7 个 STATs。JAKs 是一类非受体型酪氨酸激酶, 包括 JAK1, JAK2, JAK3, and Tyk2 四个成员。JAKs 分子量在 120-140kDa 之间, 每个 JAKs 成员具有 7 个保守的结构域, 无跨膜结构域。C-末端 JH1、JH2 域具有催化功能, N-末端的 4 个 JH 域不具有酪氨酸激酶活性, 可能参与 JAKs 及其它信号蛋白分子的结合, 研究表明, 细胞因子与 JAKs 之间并不存在一一对应关系, 即一种细胞因子可以激活多种胞内 JAKs, 或多种细胞因子同时激活相同 JAKs 发挥生物学效应。

STATs 的发现源于对干扰素信号转导机制的研究。研究发

* 基金项目: 解放军南京军区重大专项课题(12Z32)

作者简介: 薛翔(1982-), 男, 硕士, 住院医师, 主要研究方向: 重症医学, 电话: 13851234848, E-mail: xuexiang82@163.com

[△] 通讯作者: 聂时南, E-mail: shn_nie@sina.com

(收稿日期: 2014-08-25 接受日期: 2014-09-18)

现 STATs 包括 STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 和 6 七个成员。STAT 蛋白由 6 个功能区组成^[2]: 氨基末段结构域、卷曲螺旋结构域、DNA 结合域 (DNA-binding domains, DBD)、Src 同源 2 区 (Src homology 2 domain, SH2) 结构域、酪氨酸激活域、转录激活域 (transcriptional activation domains, TAD)。氨基末段结构域在结构上独立, 可以使未活化的 STATs 形成同源二聚体, 研究表明这个结构域在入核转运过程中协同 DNA 结合域结合到串联的 GAS 元件。卷曲螺旋结构域由一个 4- α -螺旋束组成, 该结构域提供了大量的亲水性的表面, 并结合调节因子。DNA 结合域是由一个 β -免疫球蛋白折叠构成, 可以直接结合到增强子 GAS 家族。SH2 结构域是一个高度保守的结构域, 可与细胞因子受体酪氨酸磷酸化特异性结合, 因此决定细胞因子与 STATs 结合的特异性^[3]。酪氨酸激活域直接和 SH2 结构域相邻, 可以阻止自身磷酸化。C-末端残基组成了转录激活域, 不同的 STATs 成员之间有很大的差异, 这使得 STATs 可以和各种不同的转录调节相关联。

JAK / STAT 信号通路基本传递过程是: 细胞因子与其受体结合后引起受体分子的二聚化, 使得与受体偶联的 JAKs 相互接近并通过交互的酪氨酸磷酸化而活化, 活化的 JAKs 催化受体本身的酪氨酸磷酸化并形成相应的 STATs 停靠位点, 使 STATs 通过 SH2 结构域与受体结合并在 JAKs 的作用下实现其磷酸化活化, 然后 STATs 形成同 / 异二聚体并入核, 与相应的靶基因启动子结合而激活相应的基因转录和表达。

2 JAK/STAT 信号通路的调控

2.1 JAK/STAT 信号通路的负调节因子

JAK-STAT 信号通路的特征就是迅速的激活和失活。激活的 STATs 迅速地在细胞核内聚集, 在几个小时内, 失活的 STATs 又重新回到细胞质为激活下一轮信号通路做准备, 这种失活引起了受体、JAKs 以及 STATs 活性的下调。目前有研究表明在果蝇中发现未激活 STAT3 也可以进入细胞核并作用于靶基因产生生物学活性, 但机制尚不清楚。JAK/STAT 的负调节主要涉及以下三个负调节因子: 细胞因子信号转导抑制蛋白 (suppressors of cytokine signaling, SOCS)、活化 STATs 蛋白抑制因子 (protein inhibitors of activated stats, PIAS)、蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatases, PTPs)。另外还有很多负性调节因子被报道, 包括 STAT1/3/5 C-端缺失突变体、酪氨酸磷酸化抑制剂 AG-490、环腺苷酸 (cyclic AMP, cAMP) 等。

2.1.1 SOCS 家族 目前发现 SOCS 家族至少由 8 个成员组成: SOCS1~SOCS7 及细胞因子可诱导含 SH2 蛋白 (cytokine inducible SH2 containing protein, CIS)。SOCS 家族成员结构相似, 均含有氨基酸长度不等的 N 端、中央 SH 结构域、由 40 个氨基酸组成的 C 端保守序列, 即 SOCS 盒^[4]。SOCS 被认为是 STATs 靶基因, 可以直接对抗 STATs 活化, 产生经典的反馈回路。活化的 STATs 刺激 SOCS 基因转录, 使 SOCS 蛋白结合到磷酸化的 JAKs 和受体从而使通路关闭。在 20 世纪 90 年代后期, Yoshimura 和他的同事们首先提出 SOCS3 或 SOCS1 的过度表达导致 p-JAKs 及 p-STATs 的减少^[5], 确定了参与这一过程的 SOCS1 和 SOCS3 的 SH2 结构域的上游区域的 12 个氨基酸, 并推测这两个 SOCS 蛋白可能直接结合 JAKs, 并抑制其

催化活性。有生化^[6]和结构^[7]数据支持 Yoshimura 的假说并发现 SOCS3 抑制 JAKs 的分子机制。他们使用纯化的重组酶 (JAK2 激酶结构域), 底物 (gp130 细胞质结构域) 和抑制剂 SOCS3 所组成的体外激酶测定系统, 证实 SOCS3 抑制 JAK2 的催化域 JH1, SOCS3 与 JAKs 直接作用, 而不是与底物。SOCS3 的主要使用疏水性的表面锚定到的 JAK2 的催化结构域, 通过将 KIR (KIR 是残基 22-29, 在缺乏 JAKs 的时候结构松散的) 放置到底物结合槽来抑制酶活性。KIR 的第一个残基占据 JAKs “P + 1” 结合口袋, 残基 C 端迅速与底物酪氨酸结合, 因此推测 SOCS3 通过阻断底物和 JAK 结合来抑制 JAKs 活性。

目前认为 SOCS 可以通过三种途径进行负反馈调节^[8]: 1, 通过结合受体上的磷酸化酪氨酸, SOCS 物理性阻断 STATs 与受体的结合; 2, SOCS 可以直接结合 JAKs 或受体从而特异性地阻断 JAKs 活性; 3, SOCS 通过 C-末端同源区即 SOCS 盒与延伸蛋白 (elongin) B / C 复合体相互作用。eloininB / C 是一种泛酸酶的组成部分, 将 SOCS 结合的信号因子如 JAKs 和 STATs 等通过泛酸化途径降解, 从而阻断细胞因子的信号传递。基因的靶向研究已表明 SOCS-1, SOCS-2、SOCS-3、CIS 可以对抗干扰素 (Interferon, IFN)- γ /STAT1、白介素 (Interleukin, IL)-12/STAT4、IL-4/STAT6、生长激素 (growth hormone, GH) /STAT5 和 IL-6/STAT3 的效应。CIS 是 SOCS 家族中的一员, 与 SOCS2 具有高度同源性。CIS1 作为 IL-3 和红细胞生成素信号转导抑制子最早被发现, CIS1 转基因小鼠表现出 IL-2 和催乳素信号转导缺陷, 类似的情况在 STAT5 缺陷小鼠中也被发现。研究表明, CIS1 的启动子区域有 STAT5 反应元件, CIS1 基因的表达要依赖 STAT5, 但生成的 CIS1 又反过来负性调节 STAT5 的活性^[9]。SOCS 的其他成员仍了解很少, 有待于更多的实验研究深入探讨其具体作用机制以及功能。

2.1.2 PIAS 家族 PIAS 家族包括: PIAS1、PIAS3、PIASx (PIASx A、PIASx B)、PIASy。通过免疫共沉淀及功能分析说明 PIAS1 和 PIAS3 分别为 STAT1、STAT3 的特异性抑制子。PIAS 在中心部位有一个锌指结构域, N 端有个非常保守的 SAP 域, 还有一个不保守的羧基域与靶蛋白结合, PIAS 具有 E3 小泛素相关修饰物 (small ubiquitin-related modifier, SUMO) 连接酶样作用, 可以修饰 STATs 的磷酸化位点, 通过阻断 STATs 的 DNA 结合活性从而抑制 STATs 介导的信号传导^[10]。PIAS 对 STATs 的这种抑制作用一方面是通过与二聚化的 STATs 结合、掩盖 STATs 的 DNA 结合区; 另一方面是通过与 STATs 单体结合阻碍其二聚化而实现^[11]。与 SOCS 家族不同, PIAS 蛋白的产生不受细胞因子的诱导, 而天然存在于胞浆中, 持续调节活化的 STATs 的数量, 从而调节相应细胞因子的生物学活性。

2.1.3 PTPs 家族 负调节因子中最简单的就是 PTPs, 它可以阻断 JAKs 活性。PTPs 包括 SHP2, SHP1, CD45, PTP1B, T-cell PTP (TC-PTP), PTPRT, PTPBL 等。它们当中最经典的的就是 Src 同源 2 区蛋白酪氨酸磷酸酶 (Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, SHP-2), 小鼠 motheaten 基因的产物。SHP2 包含两个串联 SH2 结构域 (N-SH2 和 C-SH2), 一个经典的酪氨酸磷酸酶域的 C-末端, C-末端尾部有两个重要的酪氨酸 (Tyr542 和 Tyr580) 和一些其他的功能性序列。SH2 结构域, 尤其是 N-SH2 结构, 可以识别磷酸化酪氨酸残基上的

其他分子,调解 SHP2 和这些分子之间的相互作用。蛋白酶诱导和抵抗实验表明 C-末端的 Tyr542 和 Tyr580 磷酸化调节 SHP2 活性。Tyr542 和 Tyr580 磷酸化还参与 N-SH2 和 C-SH2 结构域,刺激 SHP2 活动^[12]。研究表明,SHP2 通过使 STAT1 脱磷酸负性调节 INF 诱导的 JAK/STAT 信号通路。SHP2 以酪氨酸磷酸酯酶依赖的方式和 STAT5a 相互作用,体外的酪氨酸磷酸酯酶定量测定显示纯化的 SHP2 直接使 STAT5 脱磷酸化。SHP2 还负性调节 STAT3 的活性,STAT3 是一个非常重要的信号蛋白,参与维持胚胎干细胞的自身更新以及细胞因子所产生的造血细胞反应。SHP1 包含 2 个 SH2 域,可以结合到磷酸化的 JAKs 或者受体,使这些活化的信号分子脱磷酸化。其它的酪氨酸磷酸酶,如 CD45,可以通过相应的受体来调节 JAK/STAT 信号通路,CD45 高表达于造血细胞中,可以抑制 JAKs 激酶使之去磷酸化,且能特异性使 JAK1 的 Tyr 去磷酸化^[13]。

2.1.4 其它 STAT1 和 STAT3 通过选择性剪接产生 C-端缺失突变体,它们也可在细胞因子诱导下发生酪氨酸磷酸化,并可与野生型蛋白形成异源二聚体入核与 DNA 结合。但这种异源二聚体无转录激活功能,可对 JAK/STAT 途径起负调节作用。AG-490 是一种去 C-末端的 JAKs,是 JAK2、JAK3 的化学抑制剂,它能抑制它们的酪氨酸磷酸化,还能抑制 STAT1、3、5a、5b 与 DNA 的结合活性^[14]。cAMP 能抑制 IL-6 诱导的 STAT1、STAT3 与 DNA 的结合^[15]。

2.2 与其它信号通路间的相互作用

虽然 JAK/STAT 信号通路在理论上较为简单。但可以和其它通路相互作用产生复杂的生物学作用。这些通路之间的关系非常复杂,它们路径在多个层次相交叉,彼此互相活化。活化的 JAKs 磷酸化它们相关受体的酪氨酸,使之成为来自其它通路中含有 SH2 域蛋白的停靠点,这些蛋白包括 SHP-2 和 Src 同源胶原蛋白(Src homology collagen protein,SHCP)等,它们可以招募 Grb2 从而激活 Ras 信号通路^[16]。JAK/STAT 通路还可以通过 SOCS3 间接地激活 Ras 通路^[17],SOCS3 结合并减弱 RasGAP(Ras 通路的一个负调节因子)的活性从而促进 Ras 通路的激活。大量的研究表明 STATs 的激活可以通过受体酪氨酸激酶(Receptor Tyrosine Kinases,RTK)而不是 JAKs,RTK 可以通过两种机制激活 JAK/STAT 信号^[18]:1,一些 RTKs 的活化,包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor,PDGFR),导致不依赖 JAK 而通过 Src 激酶造成 STATs 酪氨酸磷酸化;2,RTK/Ras 通路的激活引起丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen Activated Protein Kinase,MAPK)活化的上调,MAPK 特异性地磷酸化大部分 STAT C-端的一个丝氨酸(Ser),Ser 磷酸化极大地增强了 STATs 的转录活性。

除了 Ras 和 RTK 与 JAK/STAT 通路相互作用,还有报道肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- β 信号通路在多个层次与 JAK/STAT 相互作用^[19,20]。而且,活化 STATs 的功能可以通过与其它通路的转录因子和辅助因子相互作用而改变。因此,细胞因子产生的生物学作用必须考虑众多信号通路之间的相互作用。

2.3 STAT 共价修饰

STAT 的共价修饰除了典型的酪氨酸磷酸化,还包括丝氨酸磷酸化,乙酰化,糖基化,泛素化等。

2.3.1 丝氨酸磷酸化 除了 STAT2,其它 STATs 的 TAD 至少有一个丝氨酸残基磷酸化。保守的磷酸化位点包括 STAT1 和 STAT3 的 Ser727,STAT4 的 Ser721S,STAT5a 的 Ser725,STAT5b 的 Ser730,STAT6 的 Ser756。STAT1 和 STAT5 至少还具有一个额外的丝氨酸磷酸化位点,分别为 Ser708 和 Ser779。STAT 丝氨酸蛋白激酶通过使用抑制剂、负相显性等位基因、体外激酶测定等方法已明确,它们包括:MAPK、蛋白激酶 C δ (Protein kinase C δ ,PKC δ)、哺乳动物雷帕霉素靶(mammalian target of rapamycin,mTOR)、NEMO 样激酶(NEMO-like kinase,NLK)、钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(calmodulin-dependent protein kinase II,CaMKII)和 I κ B 激酶 ϵ (I κ B kinase ϵ ,IKK ϵ)^[21,22]。STAT 丝氨酸磷酸化调节转录活性,STAT1-S727A 突变小鼠表现出缺乏 IFN 介导的天然免疫。STAT3-S727A 突变小鼠围产期致死率为 75%,生长发育迟缓,而 STAT3 对照组没有表现出明显的生物学缺陷^[23]。同样,IL-12 诱导 T 细胞产生 IFN- γ ,而在 STAT4-S721 突变的 T 细胞,这种作用受到减弱^[24]。在 Toll 样受体(Toll-like receptor,TLR)、IL-1R 或 TNFR 刺激以及缺乏酪氨酸磷酸化的情况下,STAT1 的 Ser727 磷酸化,通过抑制其他转录因子来调节转录,如核因子- κ B(nuclear factor-kappa B,NF- κ B)来调节转录^[25,26]。研究表明,STAT1 依赖性凋亡反应需要 Ser727 的磷酸化,而不是酪氨酸磷酸化^[27]。

2.3.2 乙酰化 STAT1、STAT2、STAT3、STAT5b、STAT6 已确定可产生乙酰化,乙酰化的调节有赖于组蛋白脱乙酰化酶(Histone deacetylase,HDACs)和组蛋白乙酰转移酶(如 CBP/p300 蛋白)之间的平衡^[28,29]。STAT1 和 STAT3 的乙酰化对应 NF- κ B 信号的改变,STAT1 的赖氨酸乙酰化产生了促凋亡作用,而 STAT3 赖氨酸乙酰化产生抗凋亡作用,STAT3 的乙酰化还调节同型二聚体的转录活性和稳定性^[30,31]。

2.3.3 糖基化 STAT5 和辅激活因子 CBP 的亲和力增加是与 STAT5 上的苏氨酸(Thr)92 的糖基化相关联^[32]。这个糖基化位点还保留在 STAT1,STAT3 和 STAT6。

2.3.4 泛素化 研究表明,泛素-蛋白酶体途径与 JAK2 的降解有关,未受刺激的细胞 JAK2 是单体泛素化的,而 IL3 或 IFN- γ 刺激诱导 JAK2 的聚泛素化,聚泛素化的 JAK2 通过蛋白酶体迅速被降解^[33]。另有研究表明^[34],IFN- α 或过度表达的 JAK2 可以诱导肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6),从而增强 STAT3 蛋白的泛素化、抑制其转录活性,下调两个已知的 STAT3 的靶基因(CRP 和 ACT)的表达。

3 针对 JAK/STAT 通路的靶向治疗

研究表明 JAK/STAT 通路在各种实体瘤、白血病、淋巴瘤、炎症性疾病发病过程中起重要作用,目前有大量针对 JAK/STAT 通路的靶向研究,主要以 JAKs 和 STATs 为治疗靶点,其中大部分是体外及动物实验,另有一些临床试验也在进行,实验表明通过抑制 JAK/STAT 通路可以减缓许多疾病的进展。

JAKs 抑制剂已在骨髓组织增生性疾病的治疗中显示出

临床效果^[35]。此外,JAK 抑制剂目前正在用于实体瘤的临床试验,临床前期试验已显示 JAK 特异性抑制剂在体内减缓各种不同的肿瘤的生长,如胰腺癌、脑癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌^[36,37]。JAK 抑制剂的治疗性使用仍在研究中,它们的分子机制尚不清楚,如 JAK 抑制剂是否可以通过激活树突状细胞、M1 单核细胞、或 T 细胞亚群促发和维持抗肿瘤反应。另外,还没有临床试验证实 JAK 抑制剂使用后实体瘤得到显著的抑制。

以 STATs 为靶点的抑制剂主要涉及 STAT1 和 STAT3,在肿瘤、淋巴瘤、白血病等疾病的研究中已显示出有一定的治疗作用及良好的应用前景。STAT3 的直接抑制剂主要是以 SH2 域为靶点的试剂,可以阻止 STAT3 磷酸化和二聚体化。研究表明,以 STAT3 的 SH2 域为靶点的小分子可减少乳腺癌肿瘤起始细胞和小微球的形成^[38]。同样,STAT3 SH2 结合蛋白 LLL12, 31 and 32 抑制 STAT3 磷酸化和诱导骨髓瘤细胞、胶质母细胞瘤、人类肝细胞、胰腺癌及乳腺癌细胞的凋亡^[39,40]。其它的 STAT3 直接抑制剂包括假肽(以 STAT3 二聚体为靶点),还有反义寡核苷酸类和 siRNA (可以抑制 STAT3 的转录和翻译)。虽然它们中很多已显示出可以特异性地干扰 STAT3 的功能,但很少被发展用于临床,因为发挥它们的功能需要较高浓度。而双链寡核苷酸类是作为 STAT3 竞争者结合靶基因,已经用于头颈部肿瘤的试验^[41]。硝呋齐特,被用于治疗腹泻的一种药物,已被发现在多发性骨髓瘤中可以通过抑制 JAK2 和 Tyk2 减少 p-STAT3 的水平^[42]。同样,乙胺嘧啶,被用于治疗疟疾的一种药物,已被发现可以抑制 STAT3 活性和骨髓瘤生长,目前被用于慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞白血病的临床试验^[43]。

针对 STAT5-SH2 结构域的抑制剂 BP-1-107,BP-1-108, SF-1-087,SF-1-088,在人白血病细胞系 K562 和 MV-4-11 中表现出强效的诱导凋亡作用以及抑制 STAT5 相关靶基因细胞周期蛋白(cyclin) D1,cyclin D2,C-MYC,MCL-1 的表达,而 BP-1-108 在正常骨髓细胞的细胞毒作用可以忽略不计^[44]。精神科药物匹莫齐特虽然不抑制 BCR /ABL 激酶(BCR /ABL 激酶在慢性粒细胞白血病中可引起 STAT5 的持续激活)或其它酪氨酸激酶,但可以降低 STAT5 的酪氨酸磷酸化并降低 STAT5 的靶基因的表达,并诱导慢性粒细胞白血病细胞株细胞周期停滞和细胞凋亡。匹莫齐特还选择性地抑制慢性粒细胞白血病患者的 CD34(+)骨髓细胞的集落形成,更重要的是,对目前市面上所提供的激酶抑制剂已显示出抵抗的 T315I BCR / ABL 激酶突变体,匹莫齐特也显示类似的效果,匹莫齐特和激酶抑制剂伊马替尼或尼洛替尼显示抑制 STAT5 磷酸化和诱导凋亡的作用增强^[45]。因此,针对 STAT5 的靶向治疗可能是治疗慢性粒细胞白血病及其他骨髓增生性疾病的有效策略。

4 小结

JAK/STAT 信号通路作为一条重要的信号转导途径,各种细胞因子通过 JAK/STAT 信号通路参与介导机体各种生理病理反应,上述多种因素可以从不同靶点对其进行调节,在生理条件下,各种细胞因子反应在 JAK/STAT 信号通路的精确调控下维持内环境的稳定,在病理条件下,各种细胞因子的反应失

控,导致细胞增殖、分化、凋亡以及免疫调节异常,促进各种疾病的发生发展。相信随着对 JAK/STAT 信号通路调控环节的深入研究,不仅助于我们理解人体中的各种生理过程和某些疾病的发生机制,而且有助于临床针对某些难治性疾病寻找新的治疗靶点、研发新的靶向药物,通过将靶向治疗和其它疗法结合将会改善临床治疗效果。

参考文献(References)

- [1] Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling [J]. Immunol Rev, 2009, 228 (1): 273-287
- [2] Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines [J]. J Biol Chem, 2007, 282 (28): 20059-20063
- [3] 李敏利,朱人敏. 细胞因子信号转导抑制蛋白在 JAK/STAT 信号通路中的负反馈调节作用 [J]. 医学研究生学报, 2009, 22(03): 329-332
Li Min-li, Zhu Ren-min. Role of suppressor of cytokine signaling in the regulation of negative feedback in the JAK/STAT signaling pathway[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2009, 22(03): 329-332
- [4] Kershaw NJ, Murphy JM, Lucet IS, et al. Regulation of Janus kinases by SOCS proteins [J]. Biochem Soc Trans, 2013, 41 (4): 1042-1047
- [5] Sasaki A, Yasukawa H, Suzuki A, et al. Cytokine-inducible SH2 protein-3 (CIS3/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain[J]. Genes Cells, 1999, 4(6): 339-351
- [6] Babon JJ, Kershaw NJ, Murphy JM, et al. Suppression of cytokine signaling by SOCS3: characterization of the mode of inhibition and the basis of its specificity [J]. Immunity, 2012, 36 (2): 239-250
- [7] Kershaw NJ, Murphy JM, Liao NP, et al. SOCS3 binds specific receptor-JAK complexes to control cytokine signaling by direct kinase inhibition [J]. Nature structural & molecular biology, 2013, 20 (4): 469-476
- [8] Trengove MC, Ward AC. SOCS proteins in development and disease [J]. Am J Clin Exp Immunol, 2013, 2 (1): 1-29
- [9] Gil AP, Kostopoulou E, Karageorgou I, et al. Increased growth hormone receptor (GHR) degradation due to over-expression of cytokine inducible SH2 domain-containing protein (CIS) as a cause of GH transduction defect (GHTD) [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2012, 25 (9-10): 897-908
- [10] Peng Y, Lee J, Zhu C, et al. A novel role for protein inhibitor of activated STAT (PIAS) proteins in modulating the activity of Zimp7, a novel PIAS-like protein, in androgen receptor-mediated transcription [J]. J Biol Chem, 2010, 285 (15): 11465-11475
- [11] Quintas-Cardama A, Verstovsek S. Molecular pathways: Jak/STAT pathway: mutations, inhibitors, and resistance [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19 (8): 1933-1940
- [12] Lu W, Gong D, Bar-Sagi D, et al. Site-specific incorporation of a phosphotyrosine mimetic reveals a role for tyrosine phosphorylation of SHP-2 in cell signaling [J]. Molecular cell, 2001, 8 (4): 759-769
- [13] Mustelin T, Vang T, Bottini N. Protein tyrosine phosphatases and the immune response [J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5 (1): 43-57
- [14] Goncalves S, Fernandez-Sanchez R, Sanchez-Nino MD, et al. Tyrosinase as potential therapeutic agents for acute kidney injury [J]. Curr Med Chem, 2010, 17 (10): 974-986

- [15] Follin-Arbelet V, Torgersen ML, Naderi EH, et al. Death of multiple myeloma cells induced by cAMP-signaling involves downregulation of Mcl-1 via the JAK/STAT pathway [J]. *Cancer Lett*, 2013, 335 (2): 323-331
- [16] Fahmi A, Smart N, Pun A, et al. p42/p44-MAPK and PI3K are sufficient for IL-6 family cytokines/gp130 to signal to hypertrophy and survival in cardiomyocytes in the absence of JAK/STAT activation [J]. *Cell Signal*, 2013, 25 (4): 898-909
- [17] Herranz H, Hong X, Hung NT, et al. Oncogenic cooperation between SOCS family proteins and EGFR identified using a Drosophila epithelial transformation model [J]. *Genes Dev*, 2012, 26 (14): 1602-1611
- [18] Coskun M, Salem M, Pedersen J, et al. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 76 :1-8
- [19] Moustakas A. Smad signalling network [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115 (Pt 17): 3355-3356
- [20] Do H, Pyo S, Sohn EH. Suppression of iNOS expression by fucoidan is mediated by regulation of p38 MAPK, JAK/STAT, AP-1 and IRF-1, and depends on up-regulation of scavenger receptor B1 expression in TNF-alpha- and IFN-gamma-stimulated C6 glioma cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21 (8): 671-679
- [21] Kojima H, Sasaki T, Ishitani T, et al. STAT3 regulates Nemo-like kinase by mediating its interaction with IL-6-stimulated TGFbeta-activated kinase 1 for STAT3 Ser-727 phosphorylation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (12): 4524-4529
- [22] Tenoever BR, Ng SL, Chua MA, et al. Multiple functions of the IKK-related kinase IKKepsilon in interferon-mediated antiviral immunity [J]. *Science*, 2007, 315 (5816): 1274-1278
- [23] Shen Y, Schlessinger K, Zhu X, et al. Essential role of STAT3 in postnatal survival and growth revealed by mice lacking STAT3 serine 727 phosphorylation [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24 (1): 407-419
- [24] Morinobu A, Gadina M, Strober W, et al. STAT4 serine phosphorylation is critical for IL-12-induced IFN-gamma production but not for cell proliferation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99 (19): 12281-12286
- [25] Xu N, Yuan H, Liu W, et al. Activation of RAW264.7 mouse macrophage cells in vitro through treatment with recombinant ricin toxin-binding subunit B: Involvement of protein tyrosine, NF-kappaB and JAK-STAT kinase signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32 (3): 729-735
- [26] Kostanian IA, Vonarshenko AV, Lipkin VM. STAT1: a many-sided transcription factor [J]. *Bioorg Khim*, 2010, 36 (1): 15-28
- [27] Kramer OH, Heinzel T. Phosphorylation-acetylation switch in the regulation of STAT1 signaling [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 315 (1-2): 40-48
- [28] Icardi L, De Bosscher K, Tavernier J. The HAT/HDAC interplay: multilevel control of STAT signaling [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2012, 23 (6): 283-291
- [29] Wieczorek M, Ginter T, Brand P, et al. Acetylation modulates the STAT signaling code [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2012, 23 (6): 293-305
- [30] Zhuang S. Regulation of STAT signaling by acetylation [J]. *Cell Signal*, 2013, 25 (9): 1924-1931
- [31] Ginter T, Heinzel T, Kramer OH. Acetylation of endogenous STAT proteins [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 967 :167-178
- [32] Gewinner C, Hart G, Zachara N, et al. The coactivator of transcription CREB-binding protein interacts preferentially with the glycosylated form of Stat5 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (5): 3563-3572
- [33] Ungureanu D, Saharinen P, Junttila I, et al. Regulation of Jak2 through the ubiquitin-proteasome pathway involves phosphorylation of Jak2 on Y1007 and interaction with SOCS-1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22 (10): 3316-3326
- [34] Wei J, Yuan Y, Jin C, et al. The ubiquitin ligase TRAF6 negatively regulates the JAK-STAT signaling pathway by binding to STAT3 and mediating its ubiquitination [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (11): e49567
- [35] Quintá s-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
- [36] Hedvat M, Huszar D, Herrmann A, et al. The JAK2 inhibitor AZD1480 potently blocks Stat3 signaling and oncogenesis in solid tumors [J]. *Cancer cell*, 2009, 16 (6): 487-497
- [37] Sun Y, Moretti L, Giacalone NJ, et al. Inhibition of JAK2 signaling by TG101209 enhances radiotherapy in lung cancer models [J]. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2011, 6 (4): 699
- [38] Dave B, Landis MD, Dobrolecki LE, et al. Selective small molecule stat3 inhibitor reduces breast cancer tumor-initiating cells and improves recurrence free survival in a human-xenograft model [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (8): e30207
- [39] Ball S, Li C, Li P-K, et al. The small molecule, LLL12, inhibits STAT3 phosphorylation and induces apoptosis in medulloblastoma and glioblastoma cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (4): e18820
- [40] Liu Y, Fuchs J, Li C, et al. IL-6, a risk factor for hepatocellular carcinoma: FLLL32 inhibits IL-6-induced STAT3 phosphorylation in human hepatocellular cancer cells [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9 (17): 3423-3427
- [41] Sen M, Thomas SM, Kim S, et al. First-in-human trial of a STAT3 decoy oligonucleotide in head and neck tumors: implications for cancer therapy [J]. *Cancer Discovery*, 2012, 2 (8): 694-705
- [42] Nelson EA, Walker SR, Kepich A, et al. Nifuroxazide inhibits survival of multiple myeloma cells by directly inhibiting STAT3 [J]. *Blood*, 2008, 112 (13): 5095-5102
- [43] Takakura A, Nelson EA, Haque N, et al. Pyrimethamine inhibits adult polycystic kidney disease by modulating STAT signaling pathways [J]. *Human molecular genetics*, 2011, 20 (21): 4143-4154
- [44] Page BD, Khoury H, Laister RC, et al. Small molecule STAT5-SH2 domain inhibitors exhibit potent antileukemia activity [J]. *J Med Chem*, 2012, 55 (3): 1047-1055
- [45] Nelson EA, Walker SR, Weisberg E, et al. The STAT5 inhibitor pimozide decreases survival of chronic myelogenous leukemia cells resistant to kinase inhibitors [J]. *Blood*, 2011, 117 (12): 3421-3429