

JAK-STAT信号通路在肝癌发生发展中作用的研究进展

王建强, 黄缘

王建强, 黄缘, 南昌大学第二附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

王建强, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由黄缘设计; 文献收集与写作由王建强完成; 黄缘负责审核.

通讯作者: 黄缘, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科. huang9815@yahoo.com

收稿日期: 2013-05-14 修回日期: 2013-06-02

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-28

Role of the JAK-STAT signal pathway in the development and progression of liver cancer

Jian-Qiang Wang, Yuan Huang

Jian-Qiang Wang, Yuan Huang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yuan Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. huang9815@yahoo.com

Received: 2013-05-14 Revised: 2013-06-02

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-28

Abstract

Primary liver cancer is a kind of malignant tumor that occurs in liver cells and bile duct epithelial cells. There is a great difference in the incidence of liver cancer among different countries and regions. In China, liver cancer is one of the most common malignant tumors and has the third highest mortality rate. About 110 thousand people die of liver cancer in China each year, accounting for 45% of worldwide deaths caused by liver cancer. The research on the biological behavior of liver cancer has been widely carried out, and the relationship between the janus kinase-signal transducers and activators of transcription (JAK-STAT) signal pathway, which is activated in many types of human malignant tumors and involved in the occurrence and development of tumors, and liver cancer has attracted wide attention. In this paper we will discuss the relationship between the JAK-STAT signal pathway and biological behavior of liver cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: JAK-STAT signal pathway; Liver cancer

Wang JQ, Huang Y. Role of the JAK-STAT signal pathway in the development and progression of liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(21): 2051-2056 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2051.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i21.2051>

摘要

原发性肝癌是指由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤, 简称肝癌. 其发生率在各国和地区间差异很大, 是我国常见的恶性肿瘤之一, 死亡率高, 在消化系恶性肿瘤中仅次于胃、食管而居第3位. 我国每年约有11万人死于肝癌, 占全球肝癌死亡数的45%. 于是针对肝癌生物学行为的研究迅速开展起来, 其中JAK酪氨酸蛋白激酶-信号传导和转录激活因子(janus kinase-signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT)信号通路在大量人类恶性肿瘤中被激活, 参与肿瘤的发生、发展, 成为目前肿瘤信号传导通路研究的热点. 本文就此信号通路在肝癌生物学行为相关性的研究进展进行简要综述.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: JAK-STAT信号通路; 肝癌

核心提示: 本文综述了JAK酪氨酸蛋白激酶-信号传导和转录激活因子(janus kinase-signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT)信号通路在肝癌发生、发展及侵袭转移中作用的研究进展, 简要阐述了针对JAK-STAT信号传导通路的肝癌治疗策略, 为肝癌的发生发展机制提供了理论基础, 为肝癌的治疗提供了新的方向.

王建强, 黄缘. JAK-STAT信号通路在肝癌发生发展中作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(21): 2051-2056 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2051.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i21.2051>

0 引言

肝癌是常见的消化系恶性肿瘤, 可发生于任何年

■背景资料

原发性肝癌是一种常见的消化系恶性肿瘤. 临床资料显示, 其发生率和死亡率呈上升趋势. 目前, 早期肝癌尽量手术切除, 中晚期采取综合治疗模式虽可以提高患者的5年生存率, 但仍不能有效降低肝癌的复发. 明确原发性肝癌发生、发展的机制可为靶基因治疗提供保障.

■同行评议者

王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗科

■ 研发前沿

至今, JAK酪氨酸蛋白激酶-信号传导和转录激活因子(janus kinase-signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT)信号通路如何促进肝癌发生、发展的机制尚未被完全认识, 有待我们进一步去探索. 后续展望包括基因敲除动物模型的建立, 不同信号通路相互交叉的研究, 靶基因治疗新药物的开发等可为明确肝癌的发生机制及治疗奠定基础.

龄, 以40-49岁为最多, 多见于男性, 男女比例为2-5:1. 越来越多的临床资料显示, 肝癌的发病率呈上升趋势, 年轻化趋势. 目前, 早期肝癌尽量手术切除, 中晚期采取综合治疗模式仍是肝癌的主要治疗策略. 这虽然可以提高患者的5年生存率, 但仍不能有效降低肝癌的复发. 众多的基础和临床研究提示, 在不久的将来, 靶基因治疗将成为肝癌的主要治疗策略. 因此, 明确肝癌的发生发展及其相关信号通路是目前的首要任务.

1 JAK-STAT信号传导通路

JAK酪氨酸蛋白激酶-信号传导和转录激活因子(janus kinase-signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT)途径, 于1994年由Darnell等^[1]发现, 其为一条新的极为快速的信号通路, 可以将细胞外信号传递到细胞核, 是通过受体-酪氨酸激酶-信号传导和转录激活因子-靶基因的激活来实现, 最终引发生物学效应.

1.1 JAK-STAT信号传导通路的组成及功能 JAKs家族属于非受体型酪氨酸激酶, 迄今为止发现4个家族成员: JAK1、JAK2、JAK3和TYK2, 大小各异, 分子量在120-140 kDa之间, 在进化中高度保守. 分子结构中有7个JH结构域, 包括具有催化功能的JH1, 与催化功能相关的JH2, 而JH3-JH7则可能在受体与JAKs偶联过程中发挥作用. JAK1、JAK2和TYK2在大多数组织中都有表达, 而JAK3仅仅在淋巴组织中表达^[2-4].

信号传导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STATs)是一类胞质蛋白, 于1992年首次被鉴定, 可与靶基因结合, 是JAKs的下游底物. 迄今发现7个成员: STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6, 一般具有750-850个氨基酸. 具有7个结构域: 羧基末端转录活化结构域, DNA结合结构域, 酪氨酸磷酸化位点结构域, SH2结构域, 连接结构域, 螺旋-螺旋结构域(coiled-coil结构域), 氨基末端结构域^[2]. 其中DNA结合域和SH2结构域的高度相似性, 有助于STATs的活化和二聚体的形成. 不同的细胞外信号决定了氨基酸序列和组织分布的特异性. 一般情况下, 处于细胞质中的非活化的STATs和处于细胞核中的活化的STATs处于动态平衡中, 一旦细胞受到刺激, 这种平衡就被打破, 结果是STATs活化并转入细胞核. 不同的STATs常有相同的DNA结合活性基序, 但最佳的结合位点存在差异.

生理情况下, JAK-STAT信号通路在细胞

生长、分化^[5], 组织器官形成, 免疫防御屏障完善等方面起着决定性作用, 其激活是短暂迅速的. 目前, 在人类多种实体肿瘤(如乳腺癌、结肠癌、前列腺癌等^[6-8])和血液病(如淋巴瘤^[9,10])的研究中发现, JAK-STAT信号通路组成性激活, 参与了肿瘤的发生、发展、浸润和转移.

1.2 JAK-STAT信号传导通路的激活 经典的JAK-STAT信号通路最初由配体与细胞膜上的受体结合所激活. 受体与配体结合后, 可导致受体二聚化, 从而激活与受体相结合的JAK激酶, 进而磷酸化受体上的酪氨酸位点, 使其产生与STATs结合的区域. 结合后的STATs最终在C端大概700个氨基酸的位点被JAK磷酸化. 磷酸化的STATs蛋白通过SH2结构域形成二聚体, 进而转入细胞核, 与靶基因DNA调控区域结合, 最终发挥信号传导作用. STATs的转录活性是由STATs的内在性质所决定, 主要表现在共活化因子的招募和染色质的修饰上. 常见的细胞外信号包括: 细胞因子[如干扰素- α (interferon- α , IFN- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)]、受体酪氨酸激酶[胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等]、非受体型酪氨酸激酶(Abl、Src等)^[11-16].

1.3 JAK-STAT信号传导通路的调节 JAK-STAT信号通路涉及诸多环节, 一般是指从受体和配体结合直至靶基因的转录. 任何环节的调节异常都会影响整条通路的传导.

1.3.1 正性调节: JAK-STAT信号通路的正性调节可以使该通路处于异常活化状态, 影响机体细胞正常的生理代谢功能. 如在受体水平, 当其与相应的配体结合并使自身活化后, 可通过交互磷酸化作用使邻近受体活化, 进而加强通路传导; 或通过下调非特异性抑制因子使信号通路传导加强. 另外, 对于STATs分子, 翻译后的修饰可使其核内转录活性得以加强, 如STAT3分子, 其第727位丝氨酸残基的磷酸化可使得STAT3分子的核内转录活性上调^[17]. 相似报道指出, 索拉非尼可以通过减少STAT3在727位置上的翻译后修饰而降低其转录活性, 最终抑制癌细胞的增殖^[18].

1.3.2 负性调节: JAK-STAT信号通路的负性调节对于机体细胞维持正常生理代谢是必不可少的. 正常细胞中, 存在3类负性调节蛋白, 即SOCS(suppressors of cytokine signaling)、PIAS(protein inhibitors of activated stats)和PTP(protein tyrosine phosphatases).

SOCS家族有8个成员(SOCS1-7、CIS), 分

子结构中都包含一个C端SOCS盒和一个SH2结构域。当细胞因子信号激活JAK-STAT信号通路的同时, 又可通过STAT依赖途径诱导SOCS蛋白高表达, 进而使该通路受到特异性抑制, 从而构成一负反馈调节环, 致使JAKs失活, 阻碍STATs在受体结合位点与受体结合, 最终使该信号通路介导的生物学效应处于动态平衡。如SOCS1的SH2结构域与JAKs结合后, 可抑制JAK活化, 而SOCS3在Tyr203和221位点被JAKs激活后, 可与活化的细胞因子受体胞浆内组分结合, 从而抑制JAKs的募集; CIS蛋白则是通过与STATs竞争磷酸化受体上的酪氨酸结合位点发挥抑制作用。在癌细胞的研究中发现, SOCS蛋白的过表达, 可以抑制STATs的活性, 从而诱导细胞凋亡。相反, SOCS蛋白的缺失, 则可导致STAT3过表达, 从而导致恶性肿瘤(如肝癌)的发生^[11,19,20]。

PIAS家族有4个成员, PIAS1、PIAS2(PIASx)、PIAS3和PIAS4(PIASy), 一般具有507-650个氨基酸。有4个共同的结构域: N端SAP结构域及LXXLL调节基序, “PINIT”结构域, RING型锌指结构域和AD结构域。PIAS2和PIAS3可分别与STAT4和STAT3结合, 而PIAS1和PIAS4可与STAT1结合。PIAS1和PIAS3分别与激活的STAT1和STAT3相互作用, 作为构架蛋白, 与STAT1及STAT3二聚体特异性结合形成复合物, 遮蔽他们与DNA的结合功能, 从而抑制转录。这种阻断转录因子与靶DNA结合的方式不依赖SUMO化。PIAS2和PIAS4则是通过募集抑制分子(如组蛋白脱乙酰基酶类)来抑制STAT4及STAT1的转录活性^[21-25]。

PTP包括SHP1、SHP2、CD45、PTP1B、T-cell(TC-PTP)、PTPRT、PTPBL。其中SHP-1最具代表性, 他可与磷酸化的受体或JAK结合而使这些活化的分子去磷酸化, 阻断信号通路的活化。SHP2可通过对STAT1的脱磷酸化发挥对INF诱导的JAK-STAT信号通路的负性调节作用; 同样, SHP2的过表达可以加速STAT5的脱磷酸化作用。也有研究提示, SHP2可以对STAT3的活性进行负向调节^[26]。

此外, 受体内存作用也参与了JAK-STAT信号传导通路的负向调节。此作用是通过受体与配体结合后, 受体发生一系列磷酸化而实现, 或是直接实现^[27]。

2 JAK-STAT信号传导通路 with 肝癌

近来, 越来越多的研究报道发现肝癌的生物学行

为与JAK-STAT信号通路的异常激活密切相关。

2.1 肝癌中JAK-STAT信号传导通路的异常激活 研究者通过对大量肝癌组织样本研究发现, 其中60%存在STAT3高表达^[28]。同样, Calvisi、有研究^[29-31]指出, 人肝癌组织中STAT1、STAT3、STAT5的活化水平明显高于癌旁组织, 表达增强的STAT3蛋白与肝癌的病理分级和临床分期正相关, 磷酸化STAT3(p-STAT3)水平越高, 预后越差。相似报道指出, p-STAT3的阳性表达与肝癌多结节的发生相关。

2.2 JAK-STAT信号传导通路对细胞凋亡的影响 JAK/STAT3信号通路异常激活后, p-STAT3可与核内特异的DNA结合, 直接或间接地上调抑制凋亡基因的表达, 从而调控细胞增殖和凋亡。如生存素(Survivin), 凋亡抑制蛋白家族的新成员, 是目前发现最强的凋亡抑制因子, STAT3可通过与其启动子结合, 介导后者的活性, 促进Survivin的表达, 从而发挥细胞增殖和凋亡抑制作用^[32-34]。侯静等^[35]发现, STAT3抑制剂Piceatannol可以通过阻断JAK-STAT3信号途径抑制人原发性肝癌细胞(HepG2和Huh7)的增殖和诱导凋亡。同样, NSC74859(STAT3抑制剂)可以使二乙基亚硝胺诱导的肝癌小鼠模型中癌细胞凋亡, 从而抑制肿瘤的发生发展^[31]。

2.3 JAK-STAT信号传导通路对细胞周期的影响 研究发现, 在原B(proB)细胞系(BAF/B03)中, STAT3的缺失并不影响细胞的生长, 但可阻止细胞从G₁期进入S期, 这与c-myc不能被STAT3上调有关^[36]。相关研究还发现STAT3可以上调细胞周期素D2, D3以及下调P21等一系列细胞周期相关蛋白。

另外, 原癌基因Pim家族是促进肿瘤细胞的增殖和浸润方面的关键调控分子, 具有加速细胞周期进程的效应, 可能与激活STAT3信号途径, 促进细胞G₁/S周期的进程有关^[37,38]。

STAT5是IGF-1的上游基因, STAT5基因的突变, 可导致IGF-1缺失, 从而引起肝脏脂肪变性, 肝纤维化, 最终导致肝癌的发生, 而此过程与STAT5缺失导致细胞周期紊乱密切相关^[39,40]。

2.4 JAK-STAT信号传导通路 with 肝癌的浸润、转移 肿瘤细胞通过粘附、降解和移动3个过程完成邻近侵袭和远处转移, 而此过程与JAK-STAT信号通路密切相关。

随着细胞外基质的降解, 肿瘤细胞开始浸润正常组织和转移。而此过程依赖基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP), 尤其是

■ 相关报道

AG490是选择性JAK酪氨酸激酶抑制剂, 可通过阻断JAK激酶活化, 影响STAT激活, 进而抑制肿瘤细胞生长, 诱导细胞凋亡。肝癌小鼠模型中, NSC74859(STAT3抑制剂)可以诱导的癌细胞凋亡, 抑制肿瘤发生发展。

■创新盘点

以往的研究提示, JAK-STAT信号通路与人类很多肿瘤存在相关性, 但与肝癌的报道较少. 本文从肝癌的发生、发展及治疗等方面分析其与JAK-STAT信号通路之间存在的联系, 为明确肝癌的生物学行为提供了较为全面的理论依据.

MMP-2和MMP-9^[41]. MMPs具有转录激活蛋白-1结合位点, 表达主要受JAK/STAT3信号传导通路的调节. 研究发现, 原发性肝癌中活化的STAT3蛋白能够上调MMP-2, 从而使MMP-2处于高表达状态^[42,43]. 相反, 刘波等^[44]用AG490(STAT3抑制剂)处理肝癌细胞(SMMC-7721), 结果发现AG490可通过抑制STAT3蛋白的激活下调MMP-2的表达而降低肿瘤的侵袭能力.

细胞外基质降解后, 肿瘤细胞运动能力开始成为影响肿瘤浸润转移的重要因素, 且两者常常表现出正相关. 已有研究提示, JAK-STAT3信号通路的过度激活有利于细胞伸出突起和伪足, 从而加速细胞迁移^[45]. 研究发现, STAT3参与斑马鱼发育早期原肠运动中细胞迁移的调控^[46].

肿瘤的生长需要大量的氧气和营养物质. 随着肿瘤的生长, 如果没有新生血管长入, 肿瘤组织将会发生退化. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可刺激血管内皮细胞增殖、迁移、诱导血管形成, 在恶性肿瘤的浸润和转移中有重要意义. 现在已经证实, STAT3可与VEGF启动子相结合, 促进VEGF的转录表达. 邱伟华等^[47]研究发现, S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAME)通过抑制STAT3的组成性活化而降低VEGF的高表达状态.

因此, 肿瘤中组成性激活的JAK-STAT信号通路可以通过降解细胞外基质, 增强细胞运动能力及促进新生血管形成等方式以提高肿瘤侵袭和转移能力.

3 针对JAK-STAT信号传导通路的肝癌治疗策略

目前抑制JAK-STAT信号通路活化的策略主要有: (1)酪氨酸激酶抑制剂: 研究证实, AG490是选择性JAK酪氨酸激酶抑制剂, 可通过阻断JAK激酶活化, 影响STAT激活, 进而抑制肿瘤细胞生长, 诱导细胞凋亡; (2)显性负性蛋白: 如STAT3B, 因缺乏转录激活区(transcriptional activation domain, TAD), 故不能促进靶基因的转录, 但可与活化的STAT3竞争相应的反应元件^[48]; (3)寡核苷酸: 反义寡核苷酸: 含有12-25个碱基, 能与STAT3 mRNA结合阻止STAT3的翻译; 诱饵寡核苷酸: STAT3诱饵寡核苷酸, 是指一段双链寡核苷酸, 能竞争性结合活化的STAT3, 从而阻断STAT3信号途径; (4)RNA干扰: RNA干扰(RNA interference, RNAi)是由双链RNA引发的转录后基因沉默, 可针对信号通路的多个基因或者基因簇的共有序列来同时抑制多个基因的表达, 最

终抑制肿瘤生长. 目前RNAi技术的相关研究已取得了良好的效果^[49,50]; (5)氨基酸核酸适配体: 一种大小为20个氨基酸的短肽, 可选择性的阻断靶蛋白的功能区域, 如可阻断STAT3的磷酸化、二聚化或DNA结合域从而抑制其传导功能^[27]; (6)受体拮抗剂: 现已知多种细胞外信号是通过与其受体结合后激活JAK-STAT信号传导通路, 因此, 理论上应用受体拮抗剂可以阻断该信号通路的激活.

4 结论

JAK-STAT及其相关研究取得了重大的进展. 研究发现, JAK-STAT信号传导通路的组成性激活特别是其中STAT3的异常活化, 与肝癌的发生、发展、侵袭和转移密切相关. 所以正确认识JAK-STAT信号通路的激活、正向和负性调节及其对于肝癌的影响将对研究肝癌的发生、发展机制及治疗具有重要意义.

5 参考文献

- 1 Darnell JE, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; 264: 1415-1421 [PMID: 8197455 DOI: 10.1126/science.8197455]
- 2 Schindler C, Plumlee C. Interferons pen the JAK-STAT pathway. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 311-318 [PMID: 18765289 DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.08.010]
- 3 Saharinen P, Takaluoma K, Silvennoinen O. Regulation of the Jak2 tyrosine kinase by its pseudokinase domain. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 3387-3395 [PMID: 10779328 DOI: 10.1128/MCB.20.10.3387-3395.2000]
- 4 Pellegrini S, Dusanter-Fourt I. The structure, regulation and function of the Janus kinases (JAKs) and the signal transducers and activators of transcription (STATs). *Eur J Biochem* 1997; 248: 615-633 [PMID: 9342212 DOI: 10.1111/j.1432-1033.1997.00615.x]
- 5 Williams JG. STAT signalling in cell proliferation and in development. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10: 503-507 [PMID: 10980427 DOI: 10.1016/S0959-437X(00)00119-2]
- 6 Proietti C, Salatino M, Rosembli C, Carnevale R, Pecci A, Kornblihtt AR, Molinolo AA, Frahm I, Charreau EH, Schillaci R, Elizalde PV. Progestins induce transcriptional activation of signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) via a Jak- and Src-dependent mechanism in breast cancer cells. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 4826-4840 [PMID: 15923602 DOI: 10.1128/MCB.25.12.4826-4840.2005]
- 7 Lin Q, Lai R, Chirieac LR, Li C, Thomazy VA, Grammatikakis I, Rassidakis GZ, Zhang W, Fujio Y, Kunisada K, Hamilton SR, Amin HM. 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 [PMID: 16192633 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61187-X]

- 8 Abdulghani J, Gu L, Dagvadorj A, Lutz J, Leiby B, Bonuccelli G, Lisanti MP, Zellweger T, Alanen K, Mirtti T, Visakorpi T, Bubendorf L, Nevalainen MT. Stat3 promotes metastatic progression of prostate cancer. *Am J Pathol* 2008; 172: 1717-1728 [PMID: 18483213 DOI: 10.2353/ajpath.2008.071054]
- 9 Derenzini E, Younes A. Targeting the JAK-STAT pathway in lymphoma: a focus on pacritinib. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 775-785 [PMID: 23442043 DOI: 10.1517/13543784.2013.775244]
- 10 Mitchell TJ, John S. Signal transducer and activator of transcription (STAT) signalling and T-cell lymphomas. *Immunology* 2005; 114: 301-312 [PMID: 15720432 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2005.02091.x]
- 11 Morales JK, Falanga YT, Depczynski A, Fernando J, Ryan JJ. Mast cell homeostasis and the JAK-STAT pathway. *Genes Immun* 2010; 11: 599-608 [PMID: 20535135 DOI: 10.1038/gene.2010.35]
- 12 Li WX. Canonical and non-canonical JAK-STAT signaling. *Trends Cell Biol* 2008; 18: 545-551 [PMID: 18848449 DOI: 10.1016/j.tcb.2008.08.008]
- 13 李焱. EGFR及其下游通路在胶质瘤治疗中的研究进展. *肿瘤防治研究* 2011; 38: 1204-1206
- 14 Horvath CM, Darnell JE. The state of the STATs: recent developments in the study of signal transduction to the nucleus. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 233-239 [PMID: 9069254 DOI: 10.1016/S0955-0674(97)80067-1]
- 15 Guarino M. Src signaling in cancer invasion. *J Cell Physiol* 2010; 223: 14-26 [PMID: 20049846 DOI: 10.1002/jcp.22011]
- 16 Wasyluk C, Schlumberger SE, Criqui-Filipe P, Wasyluk B. Sp100 interacts with ETS-1 and stimulates its transcriptional activity. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 2687-2702 [PMID: 11909962 DOI: 10.1128/MCB.22.8.2687-2702.2002]
- 17 Yang E, Henriksen MA, Schaefer O, Zakharova N, Darnell JE. Dissociation time from DNA determines transcriptional function in a STAT1 linker mutant. *J Biol Chem* 2002; 277: 13455-13462 [PMID: 11834743 DOI: 10.1074/jbc.M112038200]
- 18 Gu FM, Li QL, Gao Q, Jiang JH, Huang XY, Pan JF, Fan J, Zhou J. Sorafenib inhibits growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by blocking STAT3. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3922-3932 [PMID: 22025881 DOI: 10.3748/wjg.v17.i34.3922]
- 19 Croker BA, Kiu H, Nicholson SE. SOCS regulation of the JAK/STAT signalling pathway. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 414-422 [PMID: 18708154 DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.07.010]
- 20 Darnell JE. Validating Stat3 in cancer therapy. *Nat Med* 2005; 11: 595-596 [PMID: 15937466 DOI: 10.1038/nm0605-595]
- 21 Shuai K, Liu B. Regulation of gene-activation pathways by PIAS proteins in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 593-605 [PMID: 16056253 DOI: 10.1038/nri1667]
- 22 张露萍, 马彬, 郑英. PIAS蛋白家族的研究进展. *生命科学* 2010; 22: 959-964
- 23 Liu B, Gross M, ten Hoeve J, Shuai K. A transcriptional corepressor of Stat1 with an essential LXXLL signature motif. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 3203-3207 [PMID: 11248056 DOI: 10.1073/pnas.051489598]
- 24 Arora T, Liu B, He H, Kim J, Murphy TL, Murphy KM, Modlin RL, Shuai K. PIASx is a transcriptional co-repressor of signal transducer and activator of transcription 4. *J Biol Chem* 2003; 278: 21327-21330 [PMID: 12716907 DOI: 10.1074/jbc.C300119200]
- 25 Palvimo JJ. PIAS proteins as regulators of small ubiquitin-related modifier (SUMO) modifications and transcription. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1405-1408 [PMID: 18031232 DOI: 10.1042/BST0351405]
- 26 Xu D, Qu CK. Protein tyrosine phosphatases in the JAK/STAT pathway. *Front Biosci* 2008; 13: 4925-4932 [PMID: 18508557 DOI: 10.2741/3051]
- 27 Groner B, Lucks P, Borghouts C. The function of Stat3 in tumor cells and their microenvironment. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 341-350 [PMID: 18621135 DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.06.005]
- 28 He G, Karin M. NF- κ B and STAT3 - key players in liver inflammation and cancer. *Cell Res* 2011; 21: 159-168 [PMID: 21187858 DOI: 10.1038/cr.2010.183]
- 29 Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, Farina M, Conner EA, Lee JS, Factor VM, Thorgeirsson SS. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. *Gastroenterology* 2006; 130: 1117-1128 [PMID: 16618406 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.006]
- 30 Zhang B, Zhong DW, Wang QW, Miao XY, Dai WD, Liu C, Pan KH. [Study on correlation of JAK/STAT signal pathway with progression and prognosis in hepatocellular carcinoma]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2010; 26: 368-370, 373 [PMID: 20368117]
- 31 Wu WY, Li J, Wu ZS, Zhang CL, Meng XL. STAT3 activation in monocytes accelerates liver cancer progression. *BMC Cancer* 2011; 11: 506 [PMID: 22136659 DOI: 10.1186/1471-2407-11-506]
- 32 潘颖, 叶新青, 潘聪慧, 陈述政. 乳腺癌组织Survivin和Ki-67的表达情况及其临床意义. *放射免疫学杂志* 2009; 22: 522-524
- 33 Gu L, Chiang KY, Zhu N, Findley HW, Zhou M. Contribution of STAT3 to the activation of survivin by GM-CSF in CD34+ cell lines. *Exp Hematol* 2007; 35: 957-966 [PMID: 17533050 DOI: 10.1016/j.exphem.2007.03.007]
- 34 Delvaeye M, De Vriese A, Zwerts F, Betz I, Moons M, Autiero M, Conway EM. Role of the 2 zebrafish survivin genes in vasculo-angiogenesis, neurogenesis, cardiogenesis and hematopoiesis. *BMC Dev Biol* 2009; 9: 25 [PMID: 19323830 DOI: 10.1186/1471-213X-9-25]
- 35 侯静, 唐大年, 许媛, 贺修文, 韦军民. STAT3抑制剂对人原发性肝癌细胞生长的影响. *中华实验外科杂志* 2010; 27: 1822-1824
- 36 Fukada T, Ohtani T, Yoshida Y, Shirogane T, Nishida K, Nakajima K, Hibi M, Hirano T. STAT3 orchestrates contradictory signals in cytokine-induced G1 to S cell-cycle transition. *EMBO J* 1998; 17: 6670-6677 [PMID: 9822610 DOI: 10.1093/emboj/17.22.6670]
- 37 Shirogane T, Fukada T, Muller JM, Shima DT, Hibi M, Hirano T. Synergistic roles for Pim-1 and c-Myc in STAT3-mediated cell cycle progression and antiapoptosis. *Immunity* 1999; 11: 709-719 [PMID: 10626893 DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80145-4]
- 38 Bachmann M, Mörröy T. The serine/threonine kinase Pim-1. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 726-730 [PMID: 15694833 DOI: 10.1016/j.biocel.2004.11.005]
- 39 Yu JH, Zhu BM, Wickre M, Riedlinger G, Chen W, Hosui A, Robinson GW, Hennighausen L. The transcription factors signal transducer and activator of transcription 5A (STAT5A) and STAT5B negatively regulate cell proliferation through the activation of cyclin-dependent kinase inhibitor 2b (Cdkn2b) and

■应用要点

JAK-STAT信号通路及明确JAK-STAT信号通路的调节将为肝癌的治疗提供新方向。

■同行评价

本文描述JAK-STAT信号传导通路的组成性激活特别是STAT3的异常活化,与肝癌的发生、发展、侵袭和转移的相关性。JAK-STAT信号通路的激活、正向和负性调节对于肝癌的发生、发展机制及治疗,具有重要指导意义。

- Cdkn1a expression. *Hepatology* 2010; 52: 1808-1818 [PMID: 21038417 DOI: 10.1002/hep.23882]
- 40 Baik M, Yu JH, Hennighausen L. Growth hormone-STAT5 regulation of growth, hepatocellular carcinoma, and liver metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1229: 29-37 [PMID: 21793836 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06100.x]
 - 41 Zhou L, Wang DS, Li QJ, Sun W, Zhang Y, Dou KF. Downregulation of the Notch signaling pathway inhibits hepatocellular carcinoma cell invasion by inactivation of matrix metalloproteinase-2 and -9 and vascular endothelial growth factor. *Oncol Rep* 2012; 28: 874-882 [PMID: 22736202 DOI: 10.3892/or.2012.1880]
 - 42 Xie TX, Wei D, Liu M, Gao AC, Ali-Osman F, Sawaya R, Huang S. Stat3 activation regulates the expression of matrix metalloproteinase-2 and tumor invasion and metastasis. *Oncogene* 2004; 23: 3550-3560 [PMID: 15116091 DOI: 10.1038/sj.onc.1207383]
 - 43 Ogasawara S, Yano H, Momosaki S, Nishida N, Take moto Y, Kojiro S, Kojiro M. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in cultured hepatocellular carcinoma (HCC) cells and surgically resected HCC tissues. *Oncol Rep* 2005; 13: 1043-1048 [PMID: 15870919]
 - 44 刘波, 王洪林, 宋立文. Janus激酶抑制剂AG490对人肝癌SMMC-7721细胞侵袭转移的影响. *第三军医大学学报* 2011; 33: 1960-1963
 - 45 Sano S, Itami S, Takeda K, Tarutani M, Yamaguchi Y, Miura H, Yoshikawa K, Akira S, Takeda J. Keratino-cyte-specific ablation of Stat3 exhibits impaired skin remodeling, but does not affect skin morphogenesis. *EMBO J* 1999; 18: 4657-4668 [PMID: 10469645 DOI: 10.1093/emboj/18.17.4657]
 - 46 Yamashita S, Miyagi C, Carmany-Rampey A, Shimizu T, Fujii R, Schier AF, Hirano T. Stat3 Controls Cell Movements during Zebrafish Gastrulation. *Dev Cell* 2002; 2: 363-375 [PMID: 11879641 DOI: 10.1016/S1534-5807(02)00126-0]
 - 47 邱伟华, Bingsen Zhou, Dana Darwish, Peiguo G.Chu, Frank Luh, 陈皓, 杨卫平, 李宏为, Yun Yen. STAT3在SAmE抑制HepG2细胞VEGF表达中的作用. *上海交通大学学报(医学版)* 2006; 26: 576-580
 - 48 Caldenhoven E, van Dijk TB, Solari R, Armstrong J, Raaijmakers JA, Lammers JW, Koenderman L, de Groot RP. STAT3beta, a splice variant of transcription factor STAT3, is a dominant negative regulator of transcription. *J Biol Chem* 1996; 271: 13221-13227 [PMID: 8675499]
 - 49 Klosek SK, Nakashiro K, Hara S, Goda H, Hamakawa H. Stat3 as a molecular target in RNA interference-based treatment of oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2008; 20: 873-878 [PMID: 18813829]
 - 50 Wang Y, Weng T, Gou D, Chen Z, Chintagari NR, Liu L. Identification of rat lung-specific microRNAs by microRNA microarray: valuable discoveries for the facilitation of lung research. *BMC Genomics* 2007; 8: 29 [PMID: 17250765 DOI: 10.1186/1471-2164-8-29]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。