

- 实用内科杂志, 2010, 30: 19-21.
- 14 Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism[J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(06): 406-410.
- 15 张炜, 汤正义, 吴景程, 等. 静脉盐水负荷试验在原发性醛固酮增多症诊断中的应用[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2007, 27(6): 703-705.
- 16 薛声能, 雷娟, 唐菊英, 等. 静脉盐水负荷试验在原发性醛固酮增多症诊断中的价值[J]. 中国预防医学杂志, 2012, 13(7): 489-491.
- 17 Westerdahl C, Bergenfelz A, Isaksson A, et al. Captopril suppression: limitations for confirmation of primary aldosteronism[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12(3): 326-332.
- 18 Rossi G P, Auchus R J, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2014, 63(1): 151-160.
- 19 Rossi G P, Barisa M, Allolio B, et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5): 1606-1614.
- 20 Mulatero P, Monticone S, Rainey W E, et al. Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(2): 104-112.
- 21 Jiang S, Guo X, Wang H, et al. A retrospective study of laparoscopic unilateral adrenalectomy for primary hyperaldosteronism caused by unilateral adrenal hyperplasia[J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(7): 1283-1288.
- 22 Karagiannis A. Treatment of primary aldosteronism: Where are we now? [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2011, 12(1): 15-20.
- (收稿日期: 2014-04-03
修回日期: 2014-08-04)

细胞因子信号传导抑制蛋白-3 在前列腺癌中作用的研究进展

李晟¹ 王大文¹ 朱诗建¹ 木海琦¹
杨森¹ 南存金¹ 张磊¹ 陈映鹤^{1△}

[摘要] 细胞因子信号抑制蛋白-3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)是一种很常见的抑制性信号调节蛋白,可参与负反馈调节 Janus 激酶、转录激活因子(JAK/STAT)及信号转导等多种重要信号通路,从而调控细胞因子、生长因子等对细胞的作用。SOCS-3 可通过多种机制调节前列腺癌细胞的迁移及侵袭能力。本文主要就 SOCS-3 在这一方面的研究进展作一简单综述。

[关键词] 前列腺癌;细胞因子信号传导抑制蛋白-3;肿瘤侵袭与转移

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2014.09.032

[中图分类号] R737.25 [文献标识码] A

Research progress of suppressor of cytokine signaling-3 in prostate cancer

LI Sheng WANG Dawen ZHU Shijian MU Haiqi YANG Sen
NAN Cunjin ZHANG Lei CHEN Yinghe

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou, Zhejiang, 325027, China)

Corresponding author: CHEN Yinghe, E-mail: chenyh@wzhealth.com

Abstract The suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3) is a common inhibitory signal regulatory protein. It can participate in the negative feedback regulation of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) and other important signaling pathways, so as to regulate role of cytokines and growth factors on cells. Migration and invasion ability of prostate cancer cells can be regulated by SOCS-3 through a variety of mechanisms. This paper will provide a brief review on it.

Key words prostate cancer; suppressor of cytokine signaling-3; tumor invasion and metastasis

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均较高。在美国,其发病率占男性肿瘤的第1位,病死率占第2位。在我国,其发病率

也已跃居男性泌尿生殖系统恶性肿瘤的第3位。前列腺癌是老年男性最常见的恶性肿瘤之一,最终几乎会发展成为雄激素非依赖性前列腺癌(AIPC)与激素难治性前列腺癌(HRPC),其治疗效果很差^[1]。细胞因子信号传导抑制蛋白-3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)作为 SOCS 家族

¹温州医科大学附属第二医院泌尿外科(浙江温州,325027)
[△]审校者
通信作者:陈映鹤, E-mail: chenyh@wzhealth.com

中的一个重要成员受到临床广泛关注。SOCS-3 可通过负性调节酪氨酸蛋白激酶-信号转导及转录激活因子(JAK-STAT)通路的信号转导,阻止细胞的恶性转化及凋亡抑制,其激活和表达具有潜在抑瘤作用。大量研究表明,在多种恶性肿瘤中存在 SOCS-3 的异常表达^[2]。SOCS-3 在受到某些细胞内外因素的作用而表达下降,导致肿瘤细胞过度生长、迁移、侵袭、血管生成和凋亡异常等,而细胞迁移和侵袭在前列腺癌的发生发展(尤其是转移)中发挥了关键作用^[3,4]。因此,有关 SOCS-3 对前列腺癌细胞迁移和侵袭的研究显得非常重要。本文主要就 SOCS-3 在这一方面的研究进展作一简单综述。

1 SOCS-3 生物学结构及功能

SOCS 家族中 8 个成员的一级结构具有 198~536 个氨基酸的差别,但其三级结构却非常相似,主要包括一个可变的氨基末端、羧基末端的 SOCS 盒、SH2 结构域(Src homology2 do. main)。在 SOCS-3 的 N 末端有一个含 12 个氨基酸的序列激酶抑制区(Kinase in-hibitory region, KIR),是直接抑制 JAK2 激酶的重要结构,但其与 JAK2 的亲合力比 SOCS-1 低很多。位于羧基末端的 SOCS 盒由约 40 个氨基酸组成。通过形成 SOCS-3/Elongin B/C/Cul5/Rbx2/E2 复合体,即 E3 连接酶,可导致目的蛋白泛素化降解。因此,当细胞因子、激素等与相应受体结合后,活化的受体及 JAK 激活 STAT 蛋白,STAT 蛋白聚合形成同源或异源性二聚体进入细胞核,与靶基因启动子区结合,调节目的基因的表达。与此同时,SOCS-3 基因表达也被激活,产生的 SOCS-3 蛋白可通过其结构特点直接或间接抑制 JAK/STAT 的进一步活化,发挥调节前列腺癌细胞生长分化、凋亡等功能。

2 SOCS-3 与肿瘤及其他疾病

SOCS 基因的异常甲基化,尤其是 SOCS-1 和 SOCS-3 的异常甲基化,在多种人类肿瘤细胞中出现,与肿瘤的发生、发展具有明显的相关性。比如在头颈部癌^[5]、肝癌^[6]、卵巢癌^[7]、结肠癌^[8]和淋巴瘤细胞等多种肿瘤及转化细胞系中均检测到其启动子区 CpG 岛超甲基化的异常而被关闭表达,同时伴 STAT3 的持续性活化(即磷酸化异常)。这些位点异常甲基化造成的 SOCS-3 表达沉默,导致 JAK/STAT 信号转导通路持续性激活,甲基化的频率及其转录抑制效应是一致的。在胃癌组织中,SOCS-3 的表达低于正常胃组织,STAT3 与 SOCS-3 在人胃癌组织中的表达呈负相关,提示 SOCS-3 对 STAT3 起到了一定的抑制作用,抑制胃癌的发生、发展。同时,基因异常甲基化导致 SOCS-3 在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中表达下调,且与 NSCLC 淋巴结的转移和临床病理分期相

关^[9]。Kovarík 等^[10]发现,IFN- γ 可以明显诱导人类恶性黑色素瘤细胞系中 SOCS-3 的表达,而在 NIH-3T3 细胞系中不能诱导 SOCS-3 的表达。在小儿肾母细胞瘤的肿瘤组织中,SOCS-3mRNA 的表达强度在组织结构良好型组中明显高于组织结构不良型组,显示 SOCS-3 的表达下降可能与肿瘤的预后有一定关系^[12]。此外,SOCS-3 与肥胖、糖尿病、哮喘、过敏性皮炎、真红细胞增多症等均有一定的相关性^[13,14]。

3 SOCS-3 与调节前列腺癌细胞侵袭的关系

在前列腺癌细胞中,SOCS-3 是作为以 MiR-221 为目标的 JAK/STAT 通路的负调节基因^[15]。SOCS-3 是前列腺癌的 JAK/STAT 通路抑制剂^[16],STAT1 和 STAT3 磷酸化与 SOCS-3 的表达呈负相关。通过把 STAT3 抗凋亡功能转换成促凋亡,SOCS-3 的下调确定增殖率降低和增加细胞的凋亡反应^[17]。若减少 SOCS3 蛋白表达会增强 IFN- γ 的反应,在前列腺癌细胞和其他肿瘤通过 SOCS-3 的指示调节 IFN- γ 的灵敏度^[18]。在不同类型的癌症中,IRF2 的过度表达与恶性表型的发展有关。IRF2 作为肿瘤抑制基因 IRF1 的拮抗剂,IRF1/IRF2 平衡参与免疫调节,抗增殖和促凋亡,IFN- γ 的效应方面至关重要。IRF1 和 IRF2 是调节相同的 IFN- γ 诱导基因的转录,但是在细胞生长和肿瘤基因性方面完全相反。IRF2 的表达决定 JAK/STAT 通路的细胞反应越来越多。MiR-221 的重新表达会诱导 FIR1 和下调 IRF2 的表达。此外,我们发现,类似的胰腺细胞,IRF2 的敲除会导致前列腺癌细胞生长抑制和细胞凋亡。可以用 MiR-221 和 SOCS-3 的表达或 IRF2 之间的负相关性来进一步说明肿瘤的发展和肿瘤进展的相关性。因此,在前列腺癌中,SOCS-3 和 IRF2 作为致癌因子,促进肿瘤细胞增值和侵袭,而 MiR-221 的下调通过阻断 JAK/STAT 通路抑制 SOCS-3 和 IRF2 的表达,达到抗增殖和致细胞凋亡的作用。

4 讨论

前列腺癌的发生和进展是一种复杂的生物学进程,涉及多个细胞因子及干扰基因。与其他人类肿瘤一样,抑癌基因的失活和致癌基因的活化,是导致肿瘤发生的主要原因。总之,SOCS 家族是具有负性调控细胞因子信号通路功能的蛋白家族,最初是作为 JAK-STAT 通路的负性调控因子被发现的^[19]。同时,SOCS-3 与前列腺的关系已成为一大热点。研究表明,SOCS-3 在前列腺癌组织中表达下调,在前列腺增生组织中表达上调。与此同时,SOCS-3 在前列腺癌组织中表达下调,在前列腺增生组织中表达上调。在前列腺癌中,MiR-221 的下调可通过阻断 JAK/STAT 通路抑制 SOCS-3 的表达,抑制细胞增值和肿瘤细胞侵袭,具有抗肿瘤作

用。

众所周知,雄激素依赖型前列腺癌在经过雄激素阻断治疗(ADT)后几乎都发展为 AIPC 与 HR-PC^[20],且治疗效果较差,最常见的是前列腺癌合并转移,这也是前列腺癌患者致死的最主要原因。此前有研究表明,SOCS-3 在激素抵抗型前列腺癌中高表达,在激素抵抗型前列腺癌中的表达上调能促进前列腺癌转移,是由于雄激素通过转录后效应上调 SOCS-3 蛋白的表达,促进前列腺癌进展,使其发生转移。

5 展望

SOCS-3 对前列腺癌细胞迁移及侵袭能力的重要负反馈调节作用,已被越来越多的学者所研究和重视。随着对其生物学结构和功能的深入了解,相信将 SOCS-3 作为前列腺癌细胞等疾病的靶向治疗,具有更加广泛的应用前景。我们相信,随着对 SOCS-3 的理解更加深入,不仅可以解决前列腺癌等疾病的病因问题,而且在疾病的治疗方面也将会有重大突破。

[参考文献]

- 江先汉,毕学成,何慧婵,等. 前列腺癌与良性前列腺增生中 NFKBIA 及 SREBF2 的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 26(3): 328—329.
- 王国民,武睿毅. 我国前列腺癌实验研究的现状和展望[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 22(9): 1031—1034.
- Puhr M, Santer F R, Neuwirt H, et al. SOCS-3 antagonises the proliferative and migratory effects of fibroblast growth factor-2 in prostate cancer by inhibition of p44/p42 MAPK signalling[J]. Endocrine-Related Cancer, 2010, 17(2): 525—538.
- Zhu J, Dai Q, Han Z, et al. Expression of SOCSs in human prostate cancer and their association in prognosis[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 381(1-2): 51—59.
- Weber A, Hengge U R, Bardenheuer W, et al. SOCS-3 is frequently methylated in head and neck squamous cell carcinoma and its precursor lesions and causes growth inhibition[J]. Oncogene, 2005, 24(44): 6699—6708.
- Wu W Y, Kim H, Zhang C L, et al. Loss of suppressors of cytokine signaling 3 promotes aggressiveness in hepatocellular carcinoma[J]. J Invest Surg, 2014, 27(4): 197—204.
- Kumar J, Ward A C. Role of the interleukin 6 receptor family in epithelial ovarian cancer and its clinical implications[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1845(2): 117—125.
- Chandra R A, Chen M H, Zhang D, et al. Evidence suggesting that obesity prevention measures may improve prostate cancer outcomes using data from a prospective randomized trial[J]. Prostate Cancer, 2014, 2014: 478983.
- He B, You L, Uematsu K, et al. SOCS-3 is frequently silenced by hypermethylation and suppresses cell growth in human lung cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(24): 14133—14138.
- Kovarík A, Fojtova M, Boudny V, et al. Interferon- γ , but not interferon- α , induces SOCS 3 expression in human melanoma cell lines [J]. Melanoma Research, 2005, 15(6): 481—488.
- Lesinski G B, Zimmerer J M, Kreiner M, et al. Modulation of SOCS protein expression influences the interferon responsiveness of human melanoma cells [J]. BMC Cancer, 2010, 10(1): 142.
- Stofas A, Levidou G, Piperi C, et al. The role of CXC-chemokine receptor CXCR2 and suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3) in renal cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 149.
- Chandra R A, Chen M H, Zhang D, et al. Evidence suggesting that obesity prevention measures may improve prostate cancer outcomes using data from a prospective randomized trial[J]. Prostate Cancer, 2014, 2014: 478983.
- Koskinen A, Vuolteenaho K, Korhonen R, et al. SOCS-3 expression in the cartilage is reduced in obese patients with osteoarthritis and regulates leptin responses in chondrocytes[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2013, 21: S231—S231.
- Kneitz B, Krebs M, Kalogirou C, et al. Survival in high-risk prostate cancer patients is predicted by mir-221, which regulates proliferation, apoptosis and invasion of prostate cancer cells by inhibiting IRF2 and SOCS3[J]. Cancer Res, 2014, 74(9): 2591—603.
- Pierconti F, Martini M, Pinto F, et al. Epigenetic silencing of SOCS-3 identifies a subset of prostate cancer with an aggressive behavior[J]. The Prostate, 2011, 71(3): 318—325.
- Zhang C, Zhang J, Hao J, et al. High level of miR-221/222 confers increased cell invasion and poor prognosis in glioma[J]. J Transl Med, 2012, 10: 119.
- Collins A S, Ahmed S, Napoletano S, et al. Hepatitis C virus (HCV)-induced suppressor of cytokine signaling (SOCS) 3 regulates proinflammatory TNF- α responses[J]. J Leukoc Biol, 2014, 96(2): 255—263.
- Sasi W, Jiang W G, Sharma A, et al. Higher expression levels of SOCS 1, 3, 4, 7 are associated with earlier tumour stage and better clinical outcome in human breast cancer[J]. BMC Cancer, 2010, 10(1): 178.
- Kelly W K, Halabi S, Carducci M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(13): 1534—1540.

(收稿日期:2014-06-11)