

·综述·

SOCS 超甲基化与肿瘤发生

邹黎黎*, 韩 莉, 柳长柏

(三峡大学 医学院, 中国湖北 宜昌 443002)

摘要: 细胞因子信号转导抑制分子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)是一类在细胞信号转导过程中发挥重要作用的负调控因子,可抑制多种细胞因子的信号转导,从而实现对体内多种免疫反应的调控作用.近年来研究发现,SOCS 启动子区域内 CpG 岛的超甲基化导致的基因转录沉默与多种肿瘤的发生密切相关. SOCS 蛋白作为信号转导途径的负调节物,代表着一类肿瘤抑制基因,成为治疗肿瘤的新靶标.

关键词: 细胞因子信号转导抑制分子; 肿瘤发生; 超甲基化

中图分类号: R730.22

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2012)02-0186-03

Methylation of SOCS and Tumorigenesis

ZOU Li-li*, HAN Li, LIU Chang-bai

(Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei, China)

Abstract: As a kind of negative regulators, suppressor of cytokine signaling (SOCS) plays an important role in cells signaling transduction pathways. SOCS can regulate multiple immune responses through inhibiting diverse conduction pathways of the cell factors. Recent studies showed that gene transcription silence which caused by the hypermethylation of SOCS CpG island is closely related to the occurrence of diversiform tumors. Thus, as negative regulators of the cell signaling transduction pathways, and also on the behalf of a class of tumor suppressor genes, SOCS are the new targets of tumors therapy.

Key words: suppressor of cytokine signaling; tumorigenesis; methylation

(Life Science Research, 2012, 16(2): 186~188)

1 SOCS 的分子生物学特性

机体要适应时刻变化的环境,需要细胞间完善的信息转导体系来帮助实现各种功能的协调统一.在这一重要体系中,细胞通过多种信号转导途径来识别不同来源的各种信号,控制细胞内各种因子的功能,实现对代谢过程的调控及对刺激反应的处理.细胞的一切生命活动皆与信号转导息息相关,它是细胞一切生理活动的始动因素,肿瘤的发生过程也离不开信号转导途径的参与.如果细胞信号转导途径中的某些因子发生过度活化,则可能导致某些功能细胞的异常增殖,诱发肿瘤的产生,并且往往与细胞增殖、分化及凋亡过程密切相关^[1].

Janus 酪氨酸激酶-信号传导子及转录激活子

(Janus tyrosine kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)途径是一条新发现的、广泛参与细胞的生长代谢,甚至炎症、肿瘤等病理生理过程的重要信号转导途径^[2].近年来的研究发现,大多数与恶性肿瘤发生相关的细胞因子可被 JAK 所募集,从而活化 STAT 以激活 JAK-STAT 信号转导途径.在正常细胞中, JAK-STAT 的信号转导能力保持着特异性^[3];但在恶性肿瘤细胞中, JAK-STAT 信号转导系统失调,引发免疫紊乱.细胞因子信号转导抑制分子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)便是这样一种调控 JAK-STAT 信号正常转导的蛋白. SOCS 途径是一条内源性的抗细胞凋亡途径,能通过抑制细胞信号通路,维持细胞凋亡或增殖的动态平衡^[4].

SOCS 蛋白家族是以 SH2 结构域为核心结

收稿日期: 2012-01-16; 修回日期: 2012-02-16

基金项目: 三峡大学 2011 年人才科研启动基金资助项目(KJ2011B051)

作者简介: *通讯作者: 邹黎黎(1982-),女,重庆人,三峡大学医学院讲师,博士,主要从事病原学与免疫学相关研究, E-mail: zoulili@ctguedu.cn.

构、C 端具有高度保守的 SOCS 盒、N 端氨基酸长短各异的一类新型免疫抑制分子家族, SOCS 蛋白可通过 SH2 结构域与细胞因子受体结合, 负调控细胞信号强度. SOCS 家族已确定 8 种蛋白, 包括 CIS (cytokine inducible SH2 containing protein) 蛋白、SOCS1、SOCS2、SOCS3、SOCS4、SOCS5、SOCS6 及 SOCS7 蛋白^[5]. SOCS 蛋白家族成员在正常细胞中表达量很低, 然而一旦受到相应的刺激, 其表达量可迅速上调^[6].

SOCS 可抑制多种信号转导通路, 不同的 SOCS 成员抑制不同的信号途径, 发挥不同的作用. 如 SOCS1 可抑制干扰素 IFN γ (interferon- γ) 等细胞因子的信号通路, 与细胞凋亡有关^[6]; SOCS2 可抑制 IGF1 (insulin-like growth factor-1) 等细胞因子的信号通路, 与机体的生长发育有关; SOCS3 可抑制促红细胞生成素 EPO (erythropoietin) 的信号通路, 与造血细胞生长有关; SOCS5 可阻断 STAT3 依赖的靶基因的表达, 抑制白血病抑制因子 LIF (leukemia inhibitory factor) 的活性. 在多种肿瘤细胞中, SOCS 的 CpG 岛因发生不同程度的甲基化而引起基因沉默^[7].

2 SOCS 超甲基化与肿瘤发生

肿瘤的发生是多基因遗传和表观遗传共同参与及作用的结果, 在肿瘤形成过程中, 这两种遗传性变化交互作用, 最终导致肿瘤的发生. 在哺乳动物中, 甲基化是 DNA 最常见的复制后调节方式, 并且 DNA 的甲基化还是一种机体正常发育分化所必需的表观遗传修饰方式, 在基因表达、发育调控、X 染色体失活及维持基因组稳定方面发挥着重要的作用. 其中启动子 CpG 岛超甲基化是基因沉默的一种重要的表观遗传学变化, 而表观遗传学异常则是癌症发生的一种重要机制, 是由于肿瘤相关基因或肿瘤抑制基因失活的一种细胞突变替代机制^[8].

国内外的研究结果显示: 肿瘤相关基因的异常甲基化在肿瘤形成上起着重要的作用. 异常甲基化包括低甲基化和高甲基化, 其中低甲基化可能致基因转录激活, 多见于肿瘤基因突变引发生成的肿瘤中; 反之, 高甲基化则可能致基因转录抑制, 多见于肿瘤抑制基因失活引发生成的肿瘤中^[9]. 高甲基化在肿瘤中最为常见, 与肿瘤的关系比较明确, 被认为是抑癌基因失活的重要原因^[10]. 由此可见, 肿瘤发病机制的复杂性不仅体现在由基因突变

或缺失导致的遗传改变, 还表现在以 DNA 甲基化为代表的表观遗传改变, 后者可能是肿瘤抑制基因功能丧失更为常见的机制, 因而 DNA 异常甲基化在肿瘤发生中的重要性逐渐成为研究的热点.

肿瘤抑制基因 CpG 岛异常甲基化是促成肿瘤发生和发展的机制已经得到了广泛的认同. Liu^[11]已经确证在肺癌患者中 SOCS1 甲基化和基因表达下调. 此外, 最新结果表明 SOCS 蛋白充当接头蛋白通过与 E3 泛素连接酶相互作用并激活酶活性来调节某些底物的转换^[12], 因此 SOCS1 和 SOCS3 启动子区域内 CpG 岛的异常超甲基化使基因转录发生沉默是癌症肿瘤抑制因子基因失活的一个机制, SOCS 蛋白充当信号转导途径的负调节物并代表了一类肿瘤抑制基因.

癌细胞 SOCS1 基因沉默与其启动子 CpG 岛的超甲基化密切相关. 最新研究报导证实肝癌细胞 (hepatocellular carcinoma, HCC) 与 SOCS1 表达之间存在负相关; 被动表达 SOCS1 可阻止肝损伤并抑制 HCC 的生长, 而许多化学治疗药物的抗肿瘤特性往往与其诱导 SOCS1 表达水平有关^[13]. 尽管某些肝癌病患体内没有发现 SOCS1 启动子 CpG 岛的甲基化, 但 SOCS1 启动子区域组蛋白 H3K9、H3K27、H4K20 甲基化水平显著升高, 表明异常的表观遗传学机制在 SOCS1 基因沉默所致的肝癌发生中发挥了重要作用^[14]. SOCS1 基因参与了甲基缺乏所致的肝癌发生. 在肝癌发生的早期, SOCS1 表达抑制 STAT3 活化并阻止赘生细胞的转化; 而在肝癌晚期由于 SOCS1 基因的表观遗传学改变异常, SOCS1 基因沉默, 直接导致了致癌基因 STAT3 的活化和肝癌的发生. 肝癌发生中 SOCS1 甲基化是一个动态的过程: 初期阶段甲基化主要发生在 SOCS1 基因启动子区域的组蛋白水平; 随着癌症进一步发生, 尤其是晚期甲基化则蔓延至基因启动子的 CpG 岛^[15]. Gui^[16]等分析多个肝癌细胞样本, 发现其中的 65% 的 SOCS1 基因发生了不同程度的甲基化. 研究中还发现使用与 SOCS1 作用相似的化学抑制物 AG490 特异性作用于 JAK2 后, 能够在 SOCS1 功能失活的肝癌细胞中抑制 STAT3 的持续磷酸化, 使细胞的增殖受到一定程度的抑制.

除了在肝癌细胞中, 最新研究还发现, SOCS 的 CpG 岛在多种肿瘤细胞中亦出现不同程度的甲基化. SOCS1 和 SOCS3 基因发生超甲基化后, 对 JAK-STAT 信号转导通路的抑制作用失活, 导致 JAK 和 STAT 的持续激活, 参与肿瘤发生^[17]. 推

测是由于 SOCS 基因在致癌基因转化过程中发生了转录沉默,致使 SOCS 蛋白的表达和反馈调节机制失活,二者共同促成了进行性肿瘤和肿瘤转移灶发生^[18]。如 Hua^[19]检测了肝癌组织样本和邻近非肿瘤组织中 SOCS1 的甲基化状态,发现肝癌细胞中 SOCS1 基因的 5'非编码区以及外显子 1 的 CpG 岛的甲基化水平比非癌细胞高。Fourouclas^[20]研究发现,特发性骨髓纤维化组织中的 SOCS3 启动子甲基化的比例高达 32%,提示 SOCS3 甲基化在癌症的病理发生过程中可能起重要作用。此外, Coppède^[21]研究发现,结肠癌中 SOCS 的 CpG 岛甲基化为一种重要的分子标记。Takeuchi^[22]亦证实 SOCS 超甲基化在儿童淋巴瘤中起了关键性的作用。由于 SOCS1 和 SOCS3 的异常甲基化而失活在癌症发生中的重要性,因而被认为具有肿瘤抑制基因活性。

3 肿瘤治疗的新方向

目前在临床应用的放射及化学肿瘤治疗途径对肿瘤细胞的杀伤不完全,并存在着选择性低、毒性大、免疫抑制等缺点;基因治疗途径无法解决免疫原性、遗传毒性和无能靶向多种细胞类型等问题,限制了体内转基因的效率,使得治疗效力很低;病毒治疗途径则存在载体不能特异性靶向肿瘤细胞的问题。而表观遗传学改变的可逆性,提示可采用特异性恢复靶向表观遗传学异常改变基因的策略进行肿瘤治疗。如 5-氮杂胞苷(5-AZA-C)的去甲基化是治疗与 DNA 超甲基化有关的癌症的方式之一,它是通过维持 DNA 甲基转移酶(DNMT)与嘧啶环上的氮原子共价结合而发挥作用的。Tischoff^[10]用 5-AZA-C 对 HCC 细胞进行去甲基化处理,可恢复 SOCS1 基因表达,引起癌细胞增殖抑制并诱导凋亡;同样,恢复 SOCS3 的表达可导致 HCC 细胞生长抑制并引起凋亡。针对 SOCS 为靶标开发靶向药物将会成为今后相当一段时期抗癌药物的研究热点,直接靶向癌细胞而不影响正常细胞的策略代表了人类征服癌症的新方向。

参考文献 (References):

- [1] MINAKHINA S, TAN W, STEWARD R. JAK/STAT and the GATA factor Pannier control hemocyte maturation and differentiation in *Drosophila*[J]. *Developmental Biology*, 2011, 352(2): 308-316.
- [2] PIESSEVAUX J, LAVENS D, PEELMAN F, *et al.* The many faces of the SOCS box[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2008, 19(5-6): 371-381.
- [3] WANG W, LI Y, ZHOU L, *et al.* Role of JAK/STAT signaling in neuroepithelial stem cell maintenance and proliferation in the *Drosophila* optic lobe[J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2011, 410(4): 714-720.

- [4] O'SULLIVAN L A, LIONGUE C, LEWIS R S, *et al.* Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease[J]. *Molecular Immunology*, 2007, 44(10): 2497-2506.
- [5] LIU S, REN S, HOWELL P, *et al.* Identification of novel epigenetically modified genes in human melanoma via promoter methylation gene profiling[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2008, 21(5): 545-558.
- [6] CHEN S C, LIN Y L, HUANG B, *et al.* Salvianolic acid B suppresses IFN- γ -induced JAK/STAT1 activation in endothelial cells[J]. *Thrombosis Research*, 2011, 128(6): 560-564.
- [7] MORQADO C, SLIVA L, PEREIRA-TERR P, *et al.* Changes in serotonergic and noradrenergic descending pain pathways during painful diabetic neuropathy: The preventive action of IGF1[J]. *Neurobiology of Disease*, 2011, 43(1): 275-284.
- [8] LEE S, CHO N Y, YOO E J, *et al.* CpG island methylator phenotype in colorectal cancers: comparison of the new and classic CpG island methylator phenotype marker panels[J]. *Archives Pathology & Laboratory Medicine*, 2008, 132(10): 1657-1665.
- [9] TAKESHIMA H, YAMASHITA S, SHIMAZU T, *et al.* Effects of genome architecture and epigenetic factors on susceptibility of promoter CpG islands to aberrant DNA methylation induction[J]. *Genomics*, 2011, 98(3): 182-188.
- [10] TISCHOFF I, HENGGE U R, VIETH M, *et al.* Methylation of SOCS-3 and SOCS-1 in the carcinogenesis of Barrett's adenocarcinoma[J]. *Gut*, 2007, 56(8): 1047-1053.
- [11] LIU W B, CUI Z H, AO L, *et al.* Aberrant methylation accounts for cell adhesion-related gene silencing during 3-methylcholanthrene and diethylnitrosamine induced multistep rat lung carcinogenesis associated with overexpression of DNA methyltransferases 1 and 3a[J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2011, 251(1): 70-78.
- [12] WEISENBERGER D J, SIEGMUND K D, CAMPAN M, *et al.* CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer[J]. *Nature Genetics*, 2006, 38(7): 787-793.
- [13] BAGNYUKOVA T V, TRYNDYAK V P, MUSKHELISHVILI L, *et al.* Epigenetic down-regulation of the suppressor of cytokine signaling 1 (Socs1) gene is associated with the STAT3 activation and development of hepatocellular carcinoma induced by methyl-deficiency in rats[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(20): 3202-3210.
- [14] KONDO Y, SHEN L, CHENG A S, *et al.* Gene silencing in cancer by histone H3 lysine 27 trimethylation independent of promoter DNA methylation[J]. *Nature Genetics*, 2008, 40(6): 741-750.
- [15] ANIAGU S O, WILLIAMS T D, CHIPMAN J K. Changes in gene expression and assessment of DNA methylation in primary human hepatocytes and HepG2 cells exposed to the environmental contaminants-Hexabromocyclododecane and 17-beta oestradiol[J]. *Toxicology*, 2009, 256(3): 143-151.
- [16] GUI Y, YEQANEH M, RAMANATHAN S, *et al.* SOCS1 controls liver regeneration by regulating HGF signaling in hepatocytes[J]. *Journal of Hepatology*, 2011, 55(6): 1300-1308.
- [17] BIBIKOVA M, BARNES B, TSAN C, *et al.* High density DNA methylation array with single CpG site resolution[J]. *Genomics*, 2011, 98(4): 288-295.
- [18] TORISU T, NAKAYA M, WATANABE S, *et al.* Suppressor of cytokine signaling 1 protects mice against concanavalin A-induced hepatitis by inhibiting apoptosis[J]. *Hepatology*, 2008, 47(5): 1644-1654.
- [19] HUA D, HU Y, WU Y Y, *et al.* Quantitative methylation analysis of multiple genes using methylation-sensitive restriction enzyme-based quantitative PCR for the detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Experimental & Molecular Pathology*, 2011, 91(1): 455-460.
- [20] FOUROUCLAS N, LI J, GILBY D C, *et al.* Methylation of the suppressor of cytokine signaling 3 gene (SOCS3) in myeloproliferative disorders[J]. *Haematologica*, 2008, 93(11): 1635-1644.
- [21] COPPÉDÉ F. Epigenetic biomarkers of colorectal cancer: Focus on DNA methylation[J]. *Cancer Letters*, 2011, doi: 10.1016/j.can-let.2011.12.030.
- [22] TAKEUCHI S, MASAHIKE M, ZIMMERMANN M, *et al.* Clinical significance of aberrant DNA methylation in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia Research*, 2011, 35(10): 1345-1349.