

SOCS3 与 BCR-ABL 阴性的骨髓增殖性疾病

王冬梅¹ 综述 潘峻² 审校

(1. 哈励逊国际和平医院血液科, 河北 衡水 053000; 2. 河北医科大学第二医院血液科, 石家庄 050000)

[摘要] 一系列细胞因子通过 JAK/STAT 通路诱导细胞因子信号转导抑制因子(SOCS)基因的表达, SOCS 蛋白又负反馈调节细胞因子信号转导通路, 形成细胞因子信号转导反馈调节环。在 BCR-ABL 阴性的骨髓增殖性疾病的发病机制中, JAK2V617F 点突变的发现是一个重大的突破。JAK2V617F 点突变可导致 SOCS3 基因表达的增加, 但通过某种机制逃逸了 SOCS3 的负向调控作用。

[关键词] 细胞因子信号转导抑制因子; 细胞因子信号转导通路; JAK/STAT 通路; 骨髓增殖性疾病
[中图分类号] R551.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2008)02-0157-04

SOCS3 and BCR-ABL fusion gene negative myeloproliferative diseases

WANG Dong-mei¹, PAN Ling²

(1. Department of Hematology, Harrison International Peace Hospital, Hengshui Hebei 053000;
2. Department of Hematology, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] Several cytokines induce the expression of the suppressor of cytokine signaling (SOCS) gene through JAK/STAT pathway, while SOCS protein negatively regulates signal transduction of cytokine pathway, and a negative feedback loop of cytokine signal transduction is thus completed. In BCR-ABL fusion gene negative myeloproliferative diseases, the discovery of JAK2V617F point mutation is an important landmark. Recently, it was demonstrated that JAK2V617F point mutation accompanied with high expression of SOCS3. However, it is not clear why JAK2V617F mutant could escape the negative regulation by suppressor of cytokine signaling 3 in some of MPD patients.

[Key words] suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3); signal transduction pathway; JAK/STAT pathway; myeloproliferative diseases

[Int J Pathol Clin Med, 2008, 28(2):0157-04]

JAK/STAT 通路是一条重要的细胞增殖信号转导通路, 该通路的激活对调节细胞的增殖、对抗细胞的凋亡具有重要作用。在骨髓增殖性疾病的发病机制中, JAK2V617F 点突变的发现是一个重大的突破, 为真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化(IMF)等 BCR-ABL 融合基因阴性的骨髓增殖性疾病(MPD)的分子发病机制研究奠定了基础。细胞因子信号转导抑制因子

(SOCS)是1990年代发现的一系列能抑制细胞因子信号转导的蛋白, 它与多种疾病的发生发展有关。SOCS家族主要包括SOCS1-7及CIS。其中SOCS3是该家族中目前研究最热、最为清楚的成员之一。

1 SOCS3 基因

1.1 SOCS3 基因的结构 1997年Minamoto等分别克隆了人的SOCS3基因, SOCS3基因定位于17q25.3, 编码225个氨基酸, 其蛋白质结构特征与

收稿日期:2007-09-14 修回日期:2007-10-22

作者简介:王冬梅(1970-),女,河北衡水人,硕士,副主任医师,主要从事骨髓增殖性疾病的研究。

通讯作者:潘峻, E-mail:lingpan20002000@yahoo.com.cn

基金项目:衡水市科技局技术研究与发展计划项目(07008A) This work was supported by Studying and Developing Program of Hengshui Science-Technology Bureau (07008A)

家族中其他成员相似,即由氨基酸的N区、中间的scr 癌基因家族同源区-2(SH2)区、C末端的SOCS盒3部分组成^[1]。SOCS3的N末端相对较短,约50~75个氨基酸;SH2区含有SH2结构域,能与其他信号蛋白的磷酸化酪氨酸残基结合;C末端的SOCS盒也可以称为CH结构域(CIS homology domain)或SC结构(SSI C-terminal motif)^[2],含有大约40个氨基酸残基,其两端序列高度保守,中间含有2~10个非保守氨基酸。不同种系的SOCS3蛋白的同源性很强,如小鼠、大鼠和人的SOCS3蛋白有95%~99%的同源性。

1.2 SOCS3基因的功能和作用机制 作为SOCS家族成员之一,SOCS3的主要功能是抑制JAK/STAT通路的信号转导。正常情况下,SOCS3 mRNA在组织和细胞中的表达水平极低,有时甚至检测不到,但它可被IL-6,IL-2,EPO,GM-CSF,GH,PRL等许多细胞因子诱导表达,如给小鼠注射IL-6后20 min即可检测到小鼠肝脏SOCS3 mRNA表达,8 h后降至基线水平。

Marine等^[3]发现,SOCS3在小鼠的胚胎期高表达;增强小鼠体内的SOCS3的表达会明确抑制其胎肝的红细胞生成;敲除SOCS3基因会导致伴随红细胞明显升高的胚胎死亡;而SOCS3的缺乏或不足对于成年小鼠的红细胞生成并无显著影响,表明SOCS3可能在调控胚胎期肝脏红细胞生成过程中起重要作用。Sasaki等^[4]发现SOCS3可与EPO受体及JAK2结合而抑制EPO信号转导,推测SOCS3可能是通过抑制EPO的作用来调节肝脏红细胞生成。

SOCS3的表达在转录水平受到严密调控:细胞因子通过JAK/STAT通路诱导SOCS3基因的表达,SOCS3蛋白又负反馈调节细胞因子信号转导通路,形成了细胞因子信号转导反馈调节环。

SOCS3的这种负反馈调节至少通过3种机制进行:(1)抑制JAK2的内在激酶活性^[5,6]。在SOCS3的结构中,与SH2结构域氨基酸紧邻的24个氨基酸残基和JAK2的SH2结构域同为抑制JAK2活性所必需,其中有12个氨基酸序列在SOCS3和SOCS1是高度同源的,被称为激酶抑制区(kinase inhibitory region,KIR),KIR与JAK底物的JAK活化环相似,可能作为一种假底物妨碍JAK与底物的结合,从而抑制JAK的激酶活性,与SOCS1不同,SOCS3

与细胞因子受体上最接近JAK的位点结合,从而抑制JAK的活性^[5]。(2)阻止转录因子STAT(signal transducers and activators of transcription)的活化。STAT是许多细胞因子诱导生物效应所必需的,SOCS3可利用与STAT相似的SH2结构域竞争结合细胞因子受体胞质区的酪氨酸结合位点,从而抑制STAT与受体位点的结合,阻止STAT的活化^[7]。(3)SOCS3通过其SOCS盒与Elongin B,C复合物结合(Elongin B是长约118个氨基酸的泛素样蛋白),再通过Elongin B的N端UBL(ubiquitin-like)基序将SOCS3结合的信号蛋白如JAK和STAT等通过泛素化途径降解,从而阻断细胞因子的信号转导^[1]。

2 BCR-ABL阴性的MPD

MPD是一组异质性的造血干细胞克隆性疾病,包括真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化(IMF)、慢性粒细胞白血病(CML)等,它们有共同的特点是骨髓中一系或多系细胞增殖,外周血出现过多的成熟或幼稚细胞,具有高风险的出血和血栓形成倾向。随病程进展,部分患者可转化为其他疾病。MPD中CML的分子生物学发病机制已明确,即9号和22号染色体易位产生BCR-ABL融合基因并进一步转录合成具有高度酪氨酸激酶活性的bcr-abl融合蛋白是其发病的关键环节,应用特异性的分子靶向治疗药物甲磺酸伊马替尼治疗BCR-ABL阳性的CML,取得了成功。在PV,ET和IMF患者中没有发现可重复性染色体易位及相应的融合基因。其治疗仍以羟基脲、干扰素等对症治疗为主,晚期IMF患者常出现严重的全血细胞减少,三者间也可以相互转化,或转为急性白血病,如2%~10%的ET可转化为AML,MF或PV^[8],临床预后差。

JAK家族有4个共同的保守区,包括N末端的FERM区、SH2、激酶样区(JH2)和C末端激酶区(JH1)。JH2区是JAK激酶特有的。正常情况下,JH2区域有自我抑制JAK2酪氨酸激酶活性的功能,即只有在造血细胞生长因子信号刺激的情况下才使造血细胞增殖、分化。

自2005年3月起国际上多个研究小组相继报道^[8-15],在大多数PV(65%~97%)、部分ET(23%~57%)及IMF(35%~57%)患者中存在高致病性的获得性基因突变——JAK2val617phe(或称

JAK2V617F)突变,此突变在其他血液系统疾病中罕见。该突变的发现对研究BCR-ABL阴性的MPD的分子发病机制是一个重要的突破。

JAK2V617F突变是指JAK2基因的第1849位密码子由G变成T后,JAK2激酶的617处缬氨酸被苯丙氨酸代替(JAK2V617F),这是一个获得性的激活突变^[11],解除了JH2区域的自我抑制功能,导致JAK2的激活表达。这种JAK2的激活突变与BCR-ABL阴性的MPD患者对细胞生长因子的高敏感性密切相关。

3 BCR-ABL阴性的MPD患者SOCS3高表达与JAK2V617F点突变

Kralovics等^[16]在PV,ET,IMF等JAK2V617F点突变阳性的MPD患者中发现一些基因表达异常,包括SOCS3的高表达,提示JAK2V617F突变影响了SOCS3 mRNA的表达。JAK2V617F突变导致JAK2激酶的激活,引起造血细胞JAK/STAT通路的内在活化。而作为JAK/STAT途径的负反馈抑制因子之一,SOCS3的主要作用就是适度负调节细胞因子信号,抑制JAK2激酶的内在活性,避免细胞产生过激反应,从而使细胞的增殖、分化始终处于比较稳定的生理状态。与SOCS1相比,虽然SOCS3只是JAK2的低效抑制因子,但当生长激素受体、EPO及其他造血细胞生长因子受体数量增加时,这种抑制作用能够大大增强^[17],SOCS3可通过其KIR结构与EPO等受体结合来抑制其信号转导,故可能随着JAK2V617F突变导致JAK2激酶的激活、JAK/STAT通路活化,之后SOCS3 mRNA的表达相应升高以更好地抑制JAK2激酶活性,同时阻止转录因子STAT的活化、阻断细胞因子的信号转导来发挥其负反馈作用,即JAK2V617F突变导致SOCS3基因表达的增高。

但事实上JAK2V617F突变的激活作用是在SOCS3 mRNA表达增高的情况下完成的,提示SOCS3 mRNA的高表达没有能够对抗JAK2V617F激活突变导致的增殖趋势,故其表达增高并不代表功能增加,可能是JAK2V617F突变通过某种机制逃逸了SOCS3的负向调控作用。虽然目前在JAK2V617F突变阳性的MPD中究竟存在何种机制影响SOCS3的作用尚不明确,但已有此方面的研究报道,如Hookham等^[18]观察到

源于纯合子JAK2V617F突变的外周血单个核细胞中存在SOCS3的酪氨酸磷酸化,提示JAK2V617F通过使SOCS3的高度磷酸化克服了SOCS3的负调控作用,使SOCS3不能抑制JAK2V617F突变的激活作用。Limnander等^[19]证实急性白血病中,SOCS家族中的SOCS1经过磷酸化修饰后,就不能再发挥其通过泛素化途径降解与其结合的JAK和STAT等信号蛋白的作用,在转染了v-Abl的小鼠骨髓细胞及相关细胞系中,SOCS1蛋白及mRNA呈现v-Abl依赖性表达,用Abl激酶抑制剂治疗后SOCS1蛋白及mRNA表达消失;提示v-Abl通过磷酸化修饰SOCS1的非酪氨酸残基抑制蛋白酶体对JAKs的降解,从而阻断SOCS1对JAK/STAT通路的负调控。但在MPD中是否存在类似机制、SOCS3为何会被高度磷酸化、JAK2V617F突变物如何逃逸SOCS3的抑制作用导致JAK2V617F阳性MPDs的发生,还有待进一步研究。

Chen等^[20]认为JAK2V617F突变对于PV等BCR-ABL阴性的MPD发病机制来说不是特有的,可能涉及其他的蛋白酪氨酸激酶或者是SOCS3的致病性突变,即推测在BCR-ABL阴性的MPD中可能存在SOCS3的突变。

但MPD毕竟是一组异质性疾病,为什么单一的突变会使不同的系列获得增生优势,此突变对于疾病的转归有何影响等,都是亟待阐明的问题。随着对JAK2V617F突变体及SOCS3蛋白功能的深入研究,JAK2V617F突变和SOCS3高表达与BCR-ABL阴性的MPD之间的关系将进一步被揭示,有可能开发研制针对JAK2V617F突变的靶向药物,为临床治愈BCR-ABL阴性的MPD带来希望。

参 考 文 献

- [1] Krebs DL, Hilton DJ. SOCS: physiological suppressors of cytokine signaling[J]. *J Cell Sci*, 2000,113(16):2813-2819.
- [2] Pauline D, Peter D, Hugh R, et al. Suppressors of cytokine signaling (SOCS): putative modulators of cytokine bioactivity in health and disease[J]. *J Nephrol*, 2000,13(1):9-14.
- [3] Marine JC, Mckay C, Wang D, et al. SOCS3 is essential in the regulation of fetal liver erythropoiesis [J]. *Cell*, 1999,98(5):617-627.
- [4] Sasaki A, Yasukawa H, Shouda T, et al. CIS/SOCS3 suppresses erythropoietin (EPO) signaling by binding the EPO receptor and JAK2 [J]. *J Biol Chem*, 2000,275(38):29338-29347.
- [5] Krebs DL, Hilton DJ. SOCS proteins: negative regulators of cyto-

- kine signaling[J]. *Stem Cells*, 2001,19(5):378-387.
- [6] Chen XP, Losman JA, Rothman P. SOCS proteins, regulators of intra-cellular signaling[J]. *Immunity*,2000,13(3):287-290.
- [7] Saito H, Morita Y, Fujimoto M, et al. IFN regulatory factor-1-mediated transcriptional activation of mouse STAT-induced STAT inhibitor-1 gene promoter by IFN-gamma [J]. *J Immunol*, 2000, 164(11):5833-5843.
- [8] Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(17): 1779-1790.
- [9] Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative diseases[J]. *Lancet*, 2005,365(9464): 1054-1061.
- [10] Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation of the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis [J]. *Cancer Cell*, 2005,7(4): 387-397.
- [11] James C, Ugo V, LeCouedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera [J]. *Nature*, 2005, 434(7037): 1144-1148.
- [12] Jones AV, Kreil S, Zoi K, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617 mutation in chronic myeloproliferative disorders[J]. *Blood*, 2005,106(6): 2162-2168.
- [13] Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, et al. JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia [J]. *Blood*, 2005, 106(10): 3370-3373.
- [14] Levine RL, Loriaux M, Huntly BJ, et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2005, 106(10): 3377-3379.
- [15] Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2 mutation in essential thrombocythemia: clinical associations and long-term prognostic relevance [J]. *Br J Haematol*, 2005, 131(2): 208-213.
- [16] Kralovics R, Teo SS, Buser AS, et al. Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of Jak2 [J]. *Blood*, 2005, 106(10): 3374-3376.
- [17] Hansen JA, Lindberg K, Hilton DJ, et al. Mechanism of inhibition of growth hormone receptor signaling by suppressor of cytokine signaling proteins [J]. *Mol Endocrinol*, 1999,13(11): 1832-1834.
- [18] Hookham MB, Elliott J, Suessmuth Y, et al. The myeloproliferative disorder-associated JAK2 V617F mutant escapes negative regulation by suppressor of cytokine signaling 3 [J]. *Blood*, 2007,109(11): 4924-4929.
- [19] Limnander A, Danial NN, Rothman PB. v-Abl signaling disrupts SOCS1 function in transformed pre-B cells [J]. *Mol Cell*, 2004,15(3):329-341.
- [20] Chen G, Prchal JT. Polycythemia vera and its molecular basis: an update [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2006,19(3): 387-397.