

肿瘤发病机制与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000126

JNK 信号通路与细胞凋亡

傅应亚, 黎友伦

(重庆医科大学附属第一医院呼吸内科, 重庆 400016)

【摘要】肿瘤耐药的分子机制很复杂,包括染色体和基因表达的异常,细胞内药物蓄积减少,DNA 损伤修复功能增强,细胞解毒功能增强,凋亡信号传导异常、凋亡抑制因子表达异常等。其中凋亡及生存相关的细胞信号通路是目前研究的热点。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated-protein kinase, MAPK)信号通路是其中一条引人注目的通路。本文综述了 MAPK 信号通路中的一条重要通路 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)信号通路, JNK 信号通路与细胞凋亡的关系,以及其与肿瘤耐药相关的研究。

【关键词】c-Jun 氨基末端激酶信号通路;肿瘤耐药;细胞凋亡

【中图分类号】R73-36*1

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-04-10

Relationship between JNK signal pathway and cell apoptosis

Fu Yingya, Li Youlun

(Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Molecular mechanism of tumor resistance is very complex including abnormality of chromosome and gene expression, decrease of intracellular drug accumulation, enhancement of DNA damage and repair function, increase of cell detoxification function, disturbance of apoptosis signal-transduction and abnormality of apoptosis inhibitor. Among them, apoptosis and survival related cell signal pathways are the hotspots now. p38 mitogen-activated protein kinase(MAPK) signal pathway is one of the hotspots. One of the important MAPK signal pathways is JNK signal pathway. This review summarized the relationship between JNK and cell apoptosis as well as the function of JNK in tumor resistance.

【Key words】c-Jun N-terminal kinases signal pathway; tumor resistance; cell apoptosis

1 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)信号通路简介

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated-protein kinase, MAPK)是重要的细胞内信号传导系统,负责将各种信号从细胞外传递到细胞核内部,调节着多种重要的生理过程,包括新陈代谢、存活、细胞分裂、凋亡等^[1-2]。在哺乳动物细胞中,已确定出 3 条 MAPK 信号传导通路,它们分别是:①应激活化蛋白激酶/c-Jun 氨基末端激酶(SAPK/JNKs 1,2,3);② p38 分裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK);③细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinases, ERKs)1,2,3,4,5^[3]。一般来说, SAPK/JNK 主要被各种物理、化学、生物因素激活,而 ERK1/2 的激活主要是各种生长因子的作用。

JNK 是 MAPK 家族主要成分之一,主要参与细胞存活、

肿瘤形成、生长、分化和细胞死亡等生理过程。在哺乳动物细胞中已发现 3 种编码 jnk 基因,包括 jnk1、jnk2 和 jnk3,其相应的编码产物为 JNK1、JNK2 和 JNK3。据文献报道, JNK1 和 JNK2 在组织中广泛表达,而 JNK3 只在脑、心脏和睾丸组织中表达^[4]。

2 JNK 信号通路的组成及活化机制

2.1 JNK 信号通路与细胞外活化因素

JNK 信号通路可被细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 1、表皮生长因子、某些 G 蛋白偶联受体、应激(如电离辐射、渗透压、热休克和氧化损伤)等多种细胞外刺激因素激活,参与细胞增殖与分化、细胞形态维持、细胞骨架构建、细胞凋亡和细胞恶变等多种生物学反应^[5]。

2.2 JNK 信号通路的细胞内激活物

典型的 MAPK 信号通路包括 3 个连续的酶促反应,即 MAPKKKs-MAPKKs-MAPKs。JNKs 的直接上游激酶 MAPKKs 目前确认的只有 MKK4/SEK1 和 JNKK2/MKK7,活化的 JNK 可经核转位进入细胞核激活各自的核内转录因子如

作者介绍:傅应亚, Email: 1291230891@qq.com,

研究方向:肿瘤治疗学。

通信作者:黎友伦, Email: liyoulun83@163.com。

基金项目:国家临床重点专科建设项目经费资助。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000126.html>

Elk-1、c-Jun、c-fos、ATF-2、p53、c-Myc 以及非转录因子,如 Bcl-2 超家族(Bcl-2、Bcl-xl、Bim、BAD)^[4],通过磷酸化调节转录因子的活性,对基因转录进行调节,产生一系列广泛而重要的生物学效应,包括炎症、细胞生长、增殖、分化、细胞周期阻滞、凋亡等。

3 JNK 信号通路在细胞凋亡中的作用

在多细胞生物体的中,细胞凋亡在各种生物过程中扮演着重要的角色,可发生于胚胎发育,组织重建,免疫应答及组织稳态的各个时期^[5]。细胞凋亡的起始及完成需要细胞内外死亡通路的激活,然而多种细胞内信号通路则调控着凋亡的过程,其中包括 JNK 信号通路^[6]。但对于 JNK 信号通路在细胞凋亡中的作用尚存在争议。所以研究清楚 JNK 信号通路调控细胞凋亡的机制可为肿瘤的防治提供新的思路。

3.1 JNK 信号通路的持续活化促进细胞凋亡

有学者认为 JNK 的短暂激活可促进细胞存活,持续的激活反而促进细胞凋亡^[6]。Graves 等^[7]发现,在抗 IgM 抗体、钙离子载体诱导的人 B 淋巴细胞株 B104 凋亡中,JNK 可被缓慢而持续的活化;然后用环孢菌素 A 抑制抗 IgM 抗体和钙离子载体引起的 B104 细胞凋亡,发现环孢菌素 A 抑制了 JNK 的活化,证明了凋亡的发生需要 JNK 的活化。Zanke 等^[8]用 SEK-AL 显性抑制体转染热敏感成纤维细胞株 R1F-1,抑制 JNK 的活化,然后用热休克、顺铂刺激该 R1F-1 转染细胞株及另一种热耐受细胞 TP-1,发现细胞凋亡数量明显下降。Eilers 等^[9]研究发现,在交感神经细胞中,用 p38 抑制剂 SB203580 和 JNK 相互作用蛋白 1 抑制 JNK 活性,降低 c-Jun 磷酸化水平,从而减少了细胞的凋亡。Wang 等^[10]研究发现用甲基苯丙胺诱导 SH-SY5Y(神经母细胞瘤)细胞凋亡时,ERK、JNK 磷酸化水平明显提高,而用 SP600125 抑制 JNK 活性后,细胞凋亡明显减少。Chen 和 Lai^[11]在 Jurkat T 细胞中,通过 MKK7 的过表达激活 JNK,发现可上调 FasL 的表达;阻断 FasL-Fas 相互作用却不能影响 MKK7 诱导的凋亡,然而阻断 FADD 凋亡通路却能有效抑制 JNK 诱导的凋亡。从而得出结论:在 Jurkat T 细胞中,JNK 依赖于 FADD 通路诱导细胞凋亡。

目前很多学者通过实验证明,一些临床常用的抗癌药物,如顺铂、吉非替尼、吉西他滨等化疗药物单用或联合应用以及与热化疗联用诱导肺癌细胞凋亡都与 JNK 信号通路的激活有关^[12-14]。此外,目前合成的许多具有抑制 NSCLC 增殖潜力的化合物也是通过激活 JNK 通路而诱发细胞凋亡。

其促凋亡的机制总结如下:一是上调促凋亡蛋白的表达。活化的 JNK 增强转录因子复合物 AP-1 活性,从而促进 p53、Bax、FasL、TNF 等促凋亡蛋白的表达;二是作用于线粒体途径。活化的 JNK 信号通路作用于线粒体,促使细胞色素 C 的释放,其再与 caspase-9/Apaf-1 结合,最终作用于 caspase-3,激活的 caspase-3 同凋亡底物结合,引起细胞凋亡。

3.2 JNK 信号通路的活化促进细胞增殖

有研究报道,JNK 在肿瘤组织中的活性明显高于正常组织,表明 JNK 可能参与了肿瘤的形成^[15]。Sakurai 等^[16]研究发

现,肝细胞中 NF- κ B 的失活可能通过持续激活 JNK 途径而促进肝癌的化学形成。因此,JNK 的激活促进肿瘤形成可能与其促进细胞增生有关。胡智等^[17]利用 JNK 相互作用蛋白抑制 JNK 信号通路,发现其能够有效促进鼻咽癌细胞的凋亡。Nateri 等^[18]研究发现敲除 c-Jun 基因或者特异性的使 c-Jun 失活,可使小鼠肠道肿瘤变小,肿瘤细胞减少,延长小鼠的寿命。Kuntzen 等^[19]利用 sp600125 和 siRNA 抑制 JNK 的活性,发现可以增强 CD95 介导的细胞凋亡,引起细胞周期阻滞。

有学者提出:在细胞内 JNK 的活化既可以作为一种抗凋亡也可以作为生长信号,用 JNK 反义寡核苷酸实验支持了上述假说:JNK 信号通路在肿瘤细胞和正常细胞中的作用不同。在正常细胞中,各种应激可活化 JNK,促进细胞凋亡;相反,反义 JNK 寡核苷酸可抑制了肿瘤细胞生长和诱导凋亡。提示抑制 JNK 信号通路可能是肿瘤治疗的一个重要方向,是一个干预治疗的潜在分子靶点。

4 JNK 信号通路与肿瘤耐药

由于 JNK 信号通路在细胞凋亡中的作用存在不同的说法,目前对于 JNK 信号通路在肿瘤对化疗药物耐药中的作用也存在争议。

4.1 抑制 JNK 信号通路可逆转肿瘤耐药

Cripe 等^[20]在耐药白血病细胞株 HL-60/ADR 中发现 JNK 的持续激活和 c-jun 的过度表达与耐药性存在正相关,抑制 JNK 的活性可以降低多药耐药相关蛋白 1 的表达,增强细胞对药物的敏感性。Levresse 等^[21]研究发现铂类药物可使 JNK 的持续活化和促进下游 c-Jun 的表达,从而减少药物引起的凋亡,抑制 JNK 的活化可以增加小细胞肺癌的药物敏感性。李大卫等^[22]发现在胃癌敏感 SGC7901 和耐顺铂的细胞株 SGC7901/DDP 中,用 JNK 信号通路抑制剂 SP600125 阻滞 JNK 信号通路,可增强该两种细胞株对顺铂的敏感性,伴 P-糖蛋白的表达明显减低,说明了抑制 JNK 信号通路可能是通过降低 P-糖蛋白的表达逆转该胃癌细胞株顺铂的耐药。

既往研究发现 PI3K/Akt 和 MKK4/JNK 通路协同促进 NSCLC 的增殖,因此 Lee 等^[23]提出同时阻断这两个通路可能成为肺癌治疗的有效方向。

4.2 激活 JNK 信号通路可逆转肿瘤耐药

与上述相反,Mansouri 等^[24]在对顺铂敏感的卵巢癌细胞株中,顺铂可持续激活 JNK,并引起其下游 c-jun 的过度磷酸化,形成转录激活因子-1,上调死亡配体的表达,从而引起细胞凋亡。Li 等^[25]在卵巢癌细胞株 A2780 和耐顺铂细胞株 A2780/DDP 中,转染 JNK-dn 基因可抑制顺铂诱导的 JNK 的活性,阻断顺铂诱导的细胞凋亡;转染 JNK1-wt 基因可使 JNK 持续活化,并使死亡配体表达上调,细胞凋亡率增加。提示野生型 JNK1 基因能逆转 A2780/DDP 对顺铂的耐药。Sanchez-Perez 等^[26]研究发现 MAPK 磷酸酶 CL100/MKP-1 和 Hvh-5 的表达,可选择性的抑制 CDDP 诱导的 JNK 的激活,进而保护人类胚胎细胞(293T)免受 CDDP 诱导的凋亡。

从上述的例子中可以得知,JNK 信号通路在肿瘤耐药

中具有双重作用,有学者认为这种双重作用可能与细胞类型的不同、凋亡刺激物的特点、JNK 活化持续时间以及其他信号通路的活化有关^[4]。

5 结 语

目前,抗肿瘤药物正从传统的细胞毒性药物向针对肿瘤发生机制多环节作用的新型药物发展,其中以细胞信号传导分子为靶点的信号传导通路抑制剂成为关注的重点之一。JNK 信号通路是 MAPK 信号通路的重要成员之一,作用广泛,但其在细胞凋亡和肿瘤耐药中的作用尚存在争议,因此有待于更多的研究证明其真正的作用,从而提供更多的临床肿瘤耐药的治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Wada T, Penninger JM. Mitogen-activated protein kinases in apoptosis regulation[J]. *Oncogene*, 2004, 23(16): 2838–2849.
- [2] Roux PP, Blenis J. ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2004, 68(2): 320–344.
- [3] Brozovic A, Osmak M. Activation of mitogen-activated protein kinases by cisplatin and their role in cisplatin-resistance[J]. *Cancer Lett*, 2007, 251(1): 1–16.
- [4] Liu J, Lin A. Role of JNK activation in apoptosis: a double-edged sword[J]. *Cell Res*, 2005, 15(1): 36–42.
- [5] Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(2): 142–149.
- [6] Ventura JJ, Hübner A, Zhang C, et al. Chemical genetic analysis of the time course of signal transduction by JNK[J]. *Mol Cell*, 2006, 21(5): 701–710.
- [7] Graves JD, Draves KE, Craxton A, et al. Involvement of stress-activated protein kinase and p38 mitogen-activated protein kinase in mIgM-induced apoptosis of human B lymphocytes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(24): 13814–13818.
- [8] Zanke BW, Boudreau K, Rubie E, et al. The stress-activated protein kinase pathway mediates cell death following injury induced by cis-platinum, UV irradiation or heat[J]. *Curr Biol*, 1996, 6(5): 606–613.
- [9] Eilers A, Whitfield J, Shah B, et al. Direct inhibition of c-Jun N-terminal kinase in sympathetic neurones prevents c-jun promoter activation and NGF withdrawal-induced death[J]. *J Neurochem*, 2001, 76(5): 1439–1454.
- [10] Wang SF, Yen JC, Yin PH, et al. Involvement of oxidative stress-activated JNK signaling in the methamphetamine-induced cell death of human SH-SY5Y cells[J]. *Toxicology*, 2008, 246(2–3): 234–241.
- [11] Chen Y, Lai MZ. c-Jun NH2-terminal kinase activation leads to a FADD-dependent but Fas ligand-independent cell death in Jurkat T cells[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(11): 8350–8357.
- [12] Chattopadhyay S, Machado-Pinilla R, Manguan-García C, et al. MKP1/CL100 controls tumor growth and sensitivity to cisplatin in non-small-cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2006, 25(23): 3335–3345.
- [13] Judde JG, Rebutti M, Vogt N, et al. Gefitinib and chemotherapy combination studies in five novel human non small cell lung cancer xenografts. Evidence linking EGFR signaling to gefitinib antitumor response[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(7): 1579–1590.
- [14] Teraishi F, Zhang L, Guo W, et al. Activation of c-Jun NH2-terminal kinase is required for gemcitabine's cytotoxic effect in human lung cancer H1299 cells[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(29): 6681–6687.
- [15] Kennedy NJ, Davis RJ. Role of JNK in tumor development[J]. *Cell Cycle*, 2003, 2(3): 199–201.
- [16] Sakurai T, Maeda S, Chang L, et al. Loss of hepatic NF-kappa B activity enhances chemical hepatocarcinogenesis through sustained c-Jun N-terminal kinase 1 activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(28): 10544–10551.
- [17] 胡 智, 陶永光, 唐发清, 等. JNK 相互作用蛋白通过 JNK 途径影响鼻咽癌的增殖和凋亡[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2003, 30(4): 579–585.
- [18] Nateri AS, Spencer-Dene B, Behrens A. Interaction of phosphorylated c-Jun with TCF4 regulates intestinal cancer development[J]. *Nature*, 2005, 437(7056): 281–285.
- [19] Kuntzen C, Sonuc N, De Toni EN, et al. Inhibition of c-Jun N-terminal-kinase sensitizes tumor cells to CD95-induced apoptosis and induces G2/M cell cycle arrest[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(15): 6780–6788.
- [20] Cripe LD, Gelfanov VM, Smith EA, et al. Role for c-jun N-terminal kinase in treatment-refractory acute myeloid leukemia (AML): signaling to multidrug-efflux and hyperproliferation[J]. *Leukemia*, 2002, 16(5): 799–812.
- [21] Levresse V, Marek L, Blumberg D, et al. Regulation of platinum-compound cytotoxicity by the c-Jun N-terminal kinase and c-Jun signaling pathway in small-cell lung cancer cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(3): 689–697.
- [22] 李大卫, 彭志海, 李真真, 等. 氨基末端激酶参与胃癌顺铂耐药机制的研究[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2008, 11(2): 159–162.
- [23] Lee HY, Oh SH, Suh YA, et al. Response of non-small cell lung cancer cells to the inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt- and MAPK kinase 4/c-Jun NH2-terminal kinase pathways: an effective therapeutic strategy for lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(16): 6065–6074.
- [24] Mansouri A, Ridgway LD, Korapati AL, et al. Sustained activation of JNK/p38 MAPK pathways in response to cisplatin leads to Fas ligand induction and cell death in ovarian carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(21): 19245–19256.
- [25] Li F, Meng L, Zhou J, et al. Reversing chemoresistance in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells: a role of c-Jun NH2-terminal kinase 1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 335(4): 1070–1077.
- [26] Sánchez-Pérez I, Martínez-Gomariz M, Williams D, et al. CL100/MKP-1 modulates JNK activation and apoptosis in response to cisplatin[J]. *Oncogene*, 2000, 19(45): 5142–5152.

(责任编辑: 冉明会)