

GSK3 β 在恶性肿瘤中的作用及研究现状

郭 扬 曲国蕃[△]

(哈尔滨医科大学附属第三医院 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要 糖原合成激酶 3 β (GSK3 β)作为一种多功能的丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶,通过其多元化的活性调节方式,参与肿瘤形成的 Wnt/ β -catenin、NF- κ B 等多个信号传导通路,其生物学作用与肿瘤细胞的生长、增殖及凋亡过程密切相关,但是 GSK3 β 在不同类型肿瘤中承担的角色是相反的,如在消化系统肿瘤中起到促癌作用,在乳腺癌、肺癌等肿瘤中表现为抑制作用。总结近年来 GSK3 β 在恶性肿瘤中的作用及研究现状做一综述。

关键词 GSK-3 β 肿瘤 信号通路 治疗靶点

中图分类号 R73-34 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273(2012)22-4390-03

GSK3 β Role in the Malignant Tumor and Research

GUO Yang¹, QU Guo-fan[△]

(Department of Orthopedics, the Third Affiliated Hospital of Harbin medical University, Harbin 150040, P.R.China)

ABSTRACT: Glycogen synthase kinase 3 β (of GSK3 β) is a Ser/Thr protein kinase, as a multifunctional protein kinase, through its wide range of activity regulation, multiple signal transduction pathways involved in tumor formation. The evidence suggests a link between key plays in most tumors that control transcription, acceleration cell progression, activation of invasion/metastasis and anti-apoptosis, and regulation of these factors by GSK3 β . Moreover, the major upstream kinases of GSK3 β and their oncogenic activation by several etiological agents of cancer support this hypothesis. And recent developments suggest an active role of GSK3 β in various human cancers either as a tumor suppressor or as a tumor promoter. In spite of all this evidence, a detailed analysis of the role of GSK3 β in cancer and of its therapeutic potential has yet to be conducted by the scientific community. The focus of this review is to discuss the multitude of roles of GSK3 β , its possible role in controlling different oncogenic events.

Key words: GSK-3 β ; Tumor; Signal pathway; Therapy target

Chinese Library Classification(CLC): R73-34 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)22-4390-03

糖原合成酶激酶 3(glycogen synthesis kinase,GSK-3)是丝氨酸 / 苏氨酸类激酶的一种,研究发现 GSK-3 有两个亚型,即 GSK3 α 与 GSK3 β ,GSK3 α 主要参与糖原代谢过程,GSK3 β 的生物学功能较复杂,在癌细胞基因转录、加速细胞周期、参与肿瘤细胞侵袭与转移及凋亡过程中起到调控作用,且与 GSK3 β 有关的主要上游激酶参与肿瘤形成的假说已得到科学界的认可。针对 GSK3 β 的多元化作用,及在不同肿瘤中扮演不同的角色,其可能成为潜在的肿瘤治疗靶点。

1 GSK3 β 活性的调节方式

GSK3 β 有多种活性调节方式,如形成蛋白复合体、激酶磷酸化、调节细胞内分布等。其活化作用主要是通过激酶磷酸化的调节,如通过磷酸化 Tyr216/Ser9 残基维持上皮细胞稳态,在口腔上皮细胞癌中 pSer9 高表达,GSK3 β 失活。现研究比较透彻的 GSK3 β 活性调节方式是 GSK3 β 的上游关键激酶,例如 Pka、Akt/PKB、PKC、p90 核糖体 S6 激酶 /MAPK 活化蛋白(p90RSK/MAPKAP)和 p70 核糖体 S6 激酶(p70S6K),通过上游激酶对 GSK3 β Ser9 的磷酸化,抑制 GSK3 β 活性。GSK3 β 在

Wnt 信号通路中起到开关的作用^[1],通过对底物的磷酸化激活 Wnt 信号通路或使其失活。GSK3 β 是决定 G- 连环蛋白磷酸化的关键激酶,可促进 GSK3 β 对 β -catenin 磷酸化过程,以使其被蛋白酶体降解,故 GSK3 β 可以通过 β -catenin 而发挥抑瘤的作用。GSK3 β 还与 p53、ER、Fratl 等底物结合,调节细胞功能与 GSK3 β 在细胞内分布。在细胞内的不同部位 GSK3 β 的活性也不同,在细胞核及某些亚细胞结构中,如线粒体内的活性比细胞浆内的 GSK3 β 活性高的多,但其数量及活性并不恒定,依据细胞内物质变化而改变。

2 GSK3 β 在相关信号通路中的作用

2.1 GSK3 β 与 Wnt 信号转导通路

Wnt 信号通路与肿瘤的发生与发展密切相关,在直肠癌及胃癌细胞系及肿瘤原代细胞中可检测到 Wnt/ β -catenin 通路异常活化,并在肿瘤细胞的细胞核、细胞质中存在高表达 β -catenin,其引起淋巴细胞因子及增强因子基因转录,可将 c-myc、cyclinD1、COX-2、VEGF 等活化^[2]。

在细胞没有接收到 Wnt 信号时,位于细胞膜的内侧的 β -catenin 通过 α - 连环蛋白的作用,与细胞膜上的 E- 钙黏附素相结合,对细胞骨架的稳定起到一定作用。细胞质中的 β -catenin 的水平保持较低水平。Axin 结合酪蛋白激酶 1 预磷酸化细胞质中 β -catenin 的 Ser45 位点,后与 GSK3 β 、APC 蛋白以及其他小分子蛋白形成复合体。当细胞受体接到上游信号后

作者简介:郭扬(1986-),男,硕士,主要研究方向:骨与软组织肿瘤的综合治疗 E-mail: guoyang1215@163.com

[△]通讯作者:曲国蕃 E-mail: guofanqu@126.com

(收稿日期:2012-03-06 接受日期:2012-03-30)

激活 Wnt 信号系统,细胞膜上的跨膜受体与 Wnt 配体相结合,磷酸化 DSH 蛋白,DSH 优先与 Axin 结合,导致 Axin、GSK3 β 、APC 蛋白和小分子蛋白形成的复合物解体,使 β -catenin 不能被 GSK3 β 磷酸化而降解。在细胞质中大量聚集的 β -catenin 转移到细胞核内,导致 Wnt 通路开启^[3]。

2.2 GSK3 β 与 NF- κ B 信号转到通路

GSK3 β 对 NF- κ B 通路具有调控作用。Hoeflich 于 2000 年首先报道了 GSK3 β 在成纤维细胞中对 NF- κ B 的正性调节作用^[4]。活化型 NF- κ B 进入细胞核,与相应的靶基因上游的 κ B 系列特异性结合,调节靶基因表达。NF- κ B 这种活化作用能够增强肿瘤细胞增殖能力,促进血管生长,提高肿瘤细胞转移能力。研究发现在胰腺癌细胞中^[5],抑制 GSK3 β 活性后,可降低 NF- κ B 靶基因 BCL-2、BCL-XL、cyclin D1 等基因转录活性和蛋白的表达情况。

2.3 GSK3 β 与 PI3K/Akt 信号转导通路

PI3K/Akt 信号通路是酪氨酸激酶级联信号传导通路,GSK3 β 作为该通路中的底物,与 Akt 直接作用的下游蛋白,参与细胞增殖过程。Akt 磷酸化 GSK3 β 后使之失活,导致 β -catenin 降解减少,在细胞质中聚集的 β -catenin 进入细胞核,与淋巴细胞增强因子/T 细胞因子作用,加速转录过程并上调 c-Myc、c-Jun、cyclinD1 的表达,促进肿瘤增殖^[6]。

3 GSK3 β 在多种恶性肿瘤中的表达及特点

3.1 GSK3 β 起到促癌作用的恶性肿瘤

Shakoori 等^[7]首次发现 GSK3 β 和 pGSK3 β (Tyr216)在结肠癌细胞系和患者肿瘤组织中表达增高,对结肠癌细胞系应用 GSK3 β 抑制剂和 siRNA,发现细胞增殖受抑制,并出现细胞凋亡。提出 GSK3 β 有可能成为大肠癌治疗的新靶点。Ghosh^[8]等证明 GSK3 β 可以消除 P53 依赖的细胞凋亡,促进结直肠癌的发生、发展。Mai 等^[9]通过自行开发的非放射性酵素测定法,对多种肿瘤细胞系包括胃癌、结肠癌、胰腺癌、肝癌细胞系进行测定活性 GSK3 β 的含量均比人胚肾细胞系(HEK293)水平高;并通过体内外实验证明,GSK3 β 通过上调端粒酶逆转录酶 hTERT 表达和提高端粒酶活性,促进胃肠道肿瘤生长。

对卵巢癌组织与细胞系的研究表明,GSK3 β 与 β -catenin 在癌组织及细胞系中表达均高表达,Cao^[10]实验证明通过化学药物抑制 GSK3 β 的活性后,在体内外均可抑制人卵巢癌细胞的增殖与存活,且超表达的激活型 GSK3 β 具有诱导肿瘤细胞进入 S 期,cyclin D1 表达增加,促进卵巢癌细胞增殖;推断 GSK3 β 的高表达对卵巢癌具有促进作用。

在前列腺癌的研究中发现,使用 GSK3 β 的新型抑制药物 TDZD8、siRNA 作用癌细胞后,可抑制细胞增殖、降低 DNA 复制,使细胞大量停滞于 S 期,且细胞周期相关因子 cdc6、cdc25、cyclin A、cyclin E 表达降低^[11]。Yang 等^[12]发现 GSK3 β 可增强低血清状态下的前列腺癌细胞存活能力,GSK3 β 抑制剂介导细胞死亡是通过自噬作用完成的,进一步证实了在低血清状态下,GSK3 β 抑制剂可通过提高 Bif-1 水平,并依赖 Bif-1 介导的自噬作用使细胞死亡。

在其他肿瘤中,如肝癌^[9]、胃癌^[9]、骨髓瘤^[13]、甲状腺癌^[14]等均发现失活型的 GSK3 β (pSer9GSK3 β)表达缺失,活化型 GS-

K3 β 表达增加,起到促癌作用,通过药物抑制 GSK3 β 活性后可抑制肿瘤细胞生长。

3.2 GSK3 β 起到抑癌作用的肿瘤

但有学者的实验研究认为 GSK3 β 在某些肿瘤中是作为肿瘤抑制因子存在的。Farrago 等^[15]通过药物抑制 GSK3 β 活性后,大量 β -catenin 转位进入细胞核,并使下游的 cyclin D1 等基因表达,激活 Wnt 通路,促进乳腺癌细胞增殖,在体内试验中,给小鼠导入能生成抑制 GSK3 β 活性的酶基因,可使 β -catenin 和 cyclin D1 过表达,并导致小鼠乳腺癌发生。Ding 等^[16]通过体外实验证明 Mcl-1 与人类乳腺癌预后有相关,即 Mcl-1 高表达患者肿瘤恶性程度较高患者存活率低。同时他们发现激活型 GSK-3 β 能使 Mcl-1 表达降低,并介导蛋白酶体分解 Mcl-1。在生理状态下,如紫外线照射、应用抗肿瘤药物以及生长因子抑制剂等使 Mcl-1 低表达,是通过 GSK-3 β 活化介导的。说明 GSK3 β 对乳腺癌具有抑制作用。

Zhang 等^[17]通过免疫组化方法检测 154 例肺癌组织切片,发现肺癌组织中 pSer9GSK3 β 表达增高,且与 PTEN 表达呈负相关,同时他们发现 pSer9GSK3 β 表达水平与其预后负相关性。Tian 等^[18]指出 GSK3 β 参与了吸烟引起的支气管上皮细胞鳞状上皮化生和发展成肺鳞癌的过程。在体外,烟草提取物可明显的抑制 GSK3 β 活性。进一步对 PTBECs 细胞系应用 GSK3 β 抑制剂,可明显增加外皮蛋白的表达。同时证明 GSK3 β 可通过负性调节 AP-1 从而抑制外皮蛋白的表达并抑制支气管上皮细胞的鳞状上皮化生。

GSK3 β 在皮肤鳞癌和基底细胞癌中表现为抑癌作用,MA 等^[19]通过将 EGF 和 TPA 作用于 JB6 鼠上皮细胞系,将发生瘤性转化的 JB6 P+ 细胞和未发生瘤性转化的 JB6 P- 细胞中 GSK3 β 表达情况进行对比发现,JB6 P- 细胞系中 GSK3 β 表达明显高于 JB6 P+ 细胞系。EGF 和 TPA 通过 PI3K/AKT 和 PKC 途径促进 Ser9 磷酸化使其 GSK3 β 活性降低,从而促进 AP-1 活性增加使 JB6 P+ 细胞发生瘤性转化。同时他们证明在人类非黑色素瘤皮肤肿瘤(皮肤鳞癌和基底细胞癌)中 GSK3 β 和 pSer9GSK3 β 的表达低于周围正常组织。此外,患者的角蛋白细胞中 GSK3 β 和 pSer9GSK3 β 的表达低于相应年龄和性别的对照组。GSK3 β 具有稳定上皮细胞的作用,特别在上皮-间充质转化(EMT)过程中起重要作用。通过 siRNA 抑制 GSK3 β 活性后使正常皮肤上皮中 E-钙粘蛋白表达减少并出现向间质细胞转化样形态。

经证实口腔癌(OSCC)^[20]、食管癌^[21]、鼻咽癌、涎腺癌^[22]中均出现 GSK3 β 失活(pSer9GSK3 β 高表达)情况,GSK3 β 在这些恶性肿瘤中起到抑癌作用。

4 小结

GSK3 β 的底物众多,能依据不同底物精确调控多个信号通路,如底物磷酸化,亚细胞定位等,调节正常细胞的生存及参与肿瘤发生与发展。GSK3 β 是众多恶性肿瘤中的关键激酶,其作用究竟是抑癌还是促癌,目前仍然存在争议,分析可能与 GSK3 β 在不同类型的肿瘤中具有选择性。但多数文献报道在肿瘤的发生过程中无活性的 GSK3 β (pSer9GSK3 β)表达明显上调。此外还应注意 GSK3 β 与细胞定位的关系,现研究表明由于

细胞浆内 GSK3 β 的活性受到抑制,导致 GSK3 β 及其关键激酶在细胞内的功能紊乱,且 β -catenin 功能失调,可能是肿瘤发生的另一种机制。

参考文献(References)

- [1] Dianqing Wu, Wujun Pan. GSK3: a multifaceted kinase in Wnt signaling[J]. Trends Biochem Sci, 2010, 35(3):161-168
- [2] Jeong WJ, Yoon J, Park JC, et al. Ras Stabilization Through Aberrant Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling Promotes Intestinal Tumorigenesis[J]. Sci Signal, 2012, 5(219):30
- [3] Yan D, Avtanski D, Sanxena NK, et al. Leptin-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells requires β -catenin activation via Akt/GSK3- and MTA1/Wnt1 protein-dependent pathways[J]. J Biol Chem, 2012, 287(11):8598-8612
- [4] Hoeflich KP, Luo J, Rubie EA, et al. Requirement for glycogen synthase kinase-3 β in cell survival and NF- κ B activation [J]. Nature, 2000, 406(6791):86-90
- [5] Zhou W, Wang L, Gou SM, et al. ShRNA silencing glycogen synthase kinase-3 β inhibits tumor growth and angiogenesis in pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2012, 316(2):178-186
- [6] Chen YG, Li Z, Wang XF. Where PI3K/Akt meets Smads: the crosstalk determines human embryonic stem cell fate[J]. Cell Stem Cell, 2012, 10(3):231-232
- [7] Shakoori A, Ougolkov A, Yu ZW, et al. Deregulated GSK3 β activity in colorectal cancer: its association with tumor cell survival and proliferation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 334(4):1365-1373
- [8] Ghosh B, Leach SD. p53: Guardian of pancreatic epithelial identity[J]. Cell Cycle, 2011, 10(11):1717
- [9] Mai W, Kawakami K, Shakoori A, et al. Deregulated GSK3 β sustains gastrointestinal cancer cells survival by modulating human telomerase reverse transcriptase and telomerase[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15: 6810-6819
- [10] Cao Q, Lu X, Feng YJ. Glycogen synthase kinase-3 β positively regulates the proliferation of human ovarian cancer cells [J]. Cell Res, 2006, 16:671-677
- [11] Menschikowski M, Hagelgans A, Tiebel O, et al. Regulation of thrombomodulin expression in prostate cancer cells [J]. Cancer Lett, 2012, available online 7 March 2012
- [12] Yang J, Takahashi Y, Cheng E, et al. GSK-3 β promotes cell survival by modulating Bif-1-dependent autophagy and cell death[J]. Cell Sci, 2010, 123(Pt 6):861-870
- [13] Busino L, Millman SE, Scotto L, et al. Fbxw7 α - and GSK3-mediated degradation of p100 is a pro-survival mechanism in multiple myeloma[J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(4):375-385
- [14] Adler JT, Cook M, Luo Y, et al. Tautomycetin and tautomycin suppress the growth of medullary thyroid cancer cells via inhibition of glycogen synthase kinase-3 β [J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8:914-920
- [15] Farago M, Dominguez I, Landesman-Bollag E, et al. Kinase-inactive glycogen synthase kinase 3 β promotes Wnt signaling and mammary tumorigenesis[J]. Cancer Res, 2005, 65:5792-5801
- [16] Ding Q, He X, Xia W, et al. Myeloid cell leukemia-1 inversely correlates with glycogen synthase kinase-3 β activity and associates with poor prognosis in human breast cancer[J]. Cancer Res, 2007, 67:4564-4571
- [17] Zheng H, Saito H, Masuda S, et al. Phosphorylated GSK3 β -ser9 and EGFR are good prognostic factors for lung carcinomas[J]. Anticancer Res, 2007, 27:3561-3569
- [18] Tian D, Zhu M, Chen WS, et al. Role of glycogen synthase kinase 3 in squamous differentiation induced by cigarette smoke in porcine tracheobronchial epithelial cells[J]. Food Chem Toxicol, 2006, 44:1590-1596
- [19] Ma C, Wang J, Gao Y, et al. The role of glycogen synthase kinase 3 β in the transformation of epidermal cells [J]. Cancer Res, 2007, 67:7756-7764
- [20] Suzuki M, Shinohara F, Endo M. Zebularine suppresses the apoptotic potential of 5-fluorouracil via cAMP/PKA/CREB pathway against human oral squamous cell carcinoma cells [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64:223-232
- [21] Lu Z, Liu H, Xue L, Xu P, et al. An activated Notch1 signaling pathway inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human esophageal squamous cell carcinoma cell line EC9706 [J]. Oncol, 2008, 32(3):643-651
- [22] Kang T, Wei Y, Honaker Y, et al. GSK-3 β targets Cdc25A for ubiquitin-mediated proteolysis, and GSK-3 β inactivation correlates with Cdc25A overproduction in human cancers[J]. Cancer Cell, 2008, 13:36-47