

# JAK 抑制剂在类风湿性关节炎治疗中的研究进展<sup>Δ</sup>

纪前前<sup>1\*</sup>,郭伟伟<sup>2</sup>,张倩倩<sup>1</sup>,郭尚敬<sup>1#</sup>(1.聊城大学药学院,山东聊城 252000;2.上海市浦东新区周浦医院,上海 201318)

中图分类号 R91 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0711-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.46

**摘要** 目的:了解Janus激酶/信号传导及转录激活因子(JAK-STAT)信号通路在类风湿性关节炎(RA)中的作用及JAK抑制剂的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对JAK-STAT信号通路的发现、组成、对RA的调控作用,以及JAK抑制剂的研究进展进行归纳和总结。结果与结论:JAK-STAT信号通路是治疗RA的潜在靶点,JAK家族包括JAK1、JAK2、TYK2和JAK3,STAT家族包括STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6。JAK和STAT家族成员在调控RA等各种免疫反应中有高度特异性,可以通过多种信号因子被激活。处于研究中的JAK抑制剂有Roxolitinib、Tofacitinib、VX-509、R-348、INCB18424、INCB28050等。研究JAK-STAT信号传导途径在RA所致滑膜细胞增殖、炎症介质分泌及关节破坏中的作用,有助于明确RA的发病机制,为研制RA治疗新药提供理论依据。

**关键词** JAK抑制剂;JAK-STAT信号通路;类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种以持续性滑膜炎和多关节进行性骨破坏为特点的自身免疫性疾病,主要表现为进行性侵蚀性关节炎及晨僵,部分患者可出现发热、贫血、皮下结节及淋巴结肿大等关节外表现,发病率为0.5%~1.0%,其发病机制尚未完全明确<sup>[1]</sup>。RA的治疗药物主要有非甾体抗炎药、改善病情抗风湿药(DMARDs)和糖皮质激素,主导的临床一、二线治疗方案为DMARDs甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)、生物类DMARDs依那西普(Etanercept, 商品名Enbrel)以及两者联用<sup>[2]</sup>。RA患者免疫紊乱主要由肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1、IL-6等细胞因子介导,这些细胞因子相互作用,通过不同途径激活Janus激酶/信号传导及转录激活因子(Janus-activated kinase signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT)信号通路。JAK抑制剂通过特异性抑制JAK-STAT信号通路,阻滞上述细胞因子的级联放大作用,从而改善RA患者受损关节症状。笔者查询近年来国内外相关文献,对JAK-STAT信号通路在RA中的作用及JAK抑制剂的研究进展进行归纳和总结,旨在为RA治疗药物的进一步合理开发和有效利用提供参考。

## 1 JAK-STAT信号通路

### 1.1 JAK-STAT信号通路的发现

JAK-STAT信号通路是近年来发现的一条与炎症细胞因子、肿瘤密切相关的细胞信号传导通路,广泛参与人类健康和疾病过程中的细胞增殖、分化、转移、凋亡、调节免疫反应与细胞稳态等重要的生物学过程。Kiu H等<sup>[3]</sup>在研究干扰素(IFN)如何快速诱导对应靶基因的表达时发现了JAK-STAT信号通路。Kontzias A等<sup>[4]</sup>的研究表明,不同的细胞因子受体募集不同的JAK激酶,具有 $\beta$ c亚基的受体如红细胞生成素(EPO)、血小板生成素(TPO)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)以及IL-3、

IL-5、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)受体主要募集JAK2,并形成同源二聚体;具有gp130亚基的受体和II型细胞因子受体可以募集JAK1、JAK2和TYK2,并形成异源二聚体;具有 $\gamma$ c亚基的受体如IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15等细胞因子受体募集JAK3并激活,形成二聚体。

### 1.2 JAK-STAT信号通路的组成

JAK是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶,其4个家族成员为JAK1、JAK2、TYK2和JAK3,相对分子质量为 $1.2 \times 10^5 \sim 1.4 \times 10^5$ ,同源率为40%~70%。Stark GR等<sup>[5]</sup>的研究表明,JAK1、JAK2、TYK2广泛存在于各种组织和细胞中,JAK1与IL-6、IFN等炎症因子的激活密切相关,JAK2可单独介导EPO等细胞因子;JAK3仅存在于骨髓和淋巴系统,介导IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21的信号传导。Lai SY等<sup>[6]</sup>的研究表明,JAK家族成员从C末端到N端共有7个同源结构域(JAK homology domain, JH),JH1为编码激酶蛋白的激酶区,JH2为激酶样区或“假”激酶区,对JH1的活性起调节作用,JH3~JH7组成四合一结构域,调节JAK与受体的结合。

Tozawa H等<sup>[7]</sup>的研究表明,STAT家族有7个成员,分别为STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6,相对分子质量为 $8.6 \times 10^4 \sim 1.15 \times 10^5$ ,从N端到C端共有6个区域,STAT的N末端区可与其他转录因子结合形成二聚体;DNA结合区可与靶基因调控区DNA相结合;SH2区可识别特异性的受体酪氨酸激酶区域,与活性JAK共同促进STAT二聚体的形成;C端为转录活性区,其中的磷酸丝氨酸决定STAT的核转位,调控转录反应。

## 2 JAK-STAT信号通路对RA的调控作用

Migita K等<sup>[8]</sup>的研究提示,对RA患者关节进行穿刺后发现IL-6、IL-15、IFN、GM-CSF的水平明显上升,这些因子是引起RA和关节破坏的重要因素,通过多种途径激活JAK-STAT信号通路。Kasperkovitz PV等<sup>[9]</sup>的研究表明,与RA有关的细胞因子如EPO、TPO以及IL-3、IL-5、GM-CSF与JAK2结合,IL-15、IL-6、IFN与JAK1结合,IL-2、IL-4、IL-7、IL-9与JAK3结合。JAK家族传导过程与经典的JAK-STAT信号通路传导过程一致。

JAK家族和STAT家族成员在调控RA各种免疫反应中有

<sup>Δ</sup> 基金项目:863计划生物和医药技术领域抗体研发关键技术和产品研发重大项目(No. 2012AA02A306)

\* 药师,硕士研究生。研究方向:JAK小分子抑制剂。电话:0635-8239680。E-mail:763256704@qq.com

# 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:基因工程药物、植物生物反应器。电话:0635-8239680。E-mail:18663000607@163.com

高度特异性,并可以通过多种机制被调节。更好地了解 JAK-STAT 信号通路在 RA 中的作用对其治疗药物的进一步合理开发和有效利用有着重要作用。近年来, JAK 抑制剂是新型小分子靶向治疗研究的热点。Feist E 等<sup>[10]</sup>和 Dolgin E<sup>[11]</sup>的研究表明, JAK 抑制剂可以用于血液系统疾病、肿瘤、RA、银屑病等炎症以及其他自身免疫性疾病的治疗。特别是 RA 等自身免疫性疾病,发病率高,我国主要采用 MTX 以及糖皮质激素等小分子药物,但易产生较大的毒副作用,如严重感染、肥胖、高血压、心脏病、性腺抑制等,且患者依从性差。靶向大分子单克隆抗体药物为注射给药,价格昂贵。因此,筛选新型的 JAK 小分子靶向制剂具有重要的学术意义和应用价值。

### 3 JAK 抑制剂的研究进展

目前,已经有多个 JAK 抑制剂进入临床研究,多数 JAK 抑制剂选择性较差,一般对 JAK 家族 4 个激酶都具有抑制作用。Quintas-Cardama A 等<sup>[12]</sup>的研究表明,选择性 JAK 抑制剂在临床试验中用于 RA、牛皮癣和其他自身免疫性疾病,可显著减小患者脾脏体积,改善患者临床症状,提高生活质量。选择性 JAK 抑制剂的筛选对研究相关信号通路和有关疾病的治疗具有重要的学术意义和应用价值。

自身免疫性疾病与炎症细胞因子介导的 JAK-STAT 信号通路密切相关,不同的细胞因子受体募集不同的 JAK 激酶,形成同源或异源二聚体,不同的细胞因子激活不同的 JAK 激酶亚型,因此针对不同 JAK 激酶的选择性抑制剂可能具有不同的潜在用途和毒副作用。JAK1 与 IL-6、IFN 等炎症因子的激活密切相关,因此选择性 JAK1 抑制剂被认为对治疗 RA、银屑病等自身免疫性疾病具有潜在的治疗效果。JAK3 仅存在于骨髓和淋巴系统,介导 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21 的信号传导,以上细胞因子对诱导 T 细胞的增殖分化、激活 B 细胞产生抗体、活化巨噬细胞、增强自然杀伤细胞(NK 细胞)的活性和 IFN 等其他细胞因子的诱导具有重要作用。因此,选择性 JAK3 抑制剂有望对器官移植、自身免疫性疾病、肺炎等治疗具有重要作用。JAK2 可单独介导 EPO 等细胞因子,与血液细胞的增殖分化密切相关。

Verstovsek S 等<sup>[13]</sup>的研究表明, JAK2 的突变体 JAK2V617F 与真性红血球增多症(Polycythaemia vera, PV)、原发性血小板增多症(Essential thrombocythemia)和骨髓纤维化(Myelofibrosis, MF)密切相关, JAK2 抑制剂可以用于这类血液疾病的治疗,同时可能具有抑制血细胞形成的毒副作用。多数选择性 JAK2 抑制剂的毒副作用相对较大。针对 JAK2 抑制剂的研究开发较早, Moran N<sup>[14]</sup>的研究表明, 2011 年最先获得 FDA 批准的 Ruxolitinib, 是美国 Incyte 公司开发的一种选择性 JAK1/JAK2 抑制剂,成为首个专门治疗 MF 的药物,具有良好的安全性,对非靶器官无毒副作用,对多种血液疾病有良好的治疗作用。

非选择性 JAK 抑制剂 Tofacitinib 于 2012 年获得 FDA 批准用于 RA 的治疗,用于银屑病、炎症性肠病( IBD)的研究正处于临床研究阶段。由于非选择性 JAK 抑制剂可以抑制 JAK2,影响血细胞和淋巴细胞的生成,具有较大的毒副作用。JAK2 的抑制作用是该类药物临床试验过程中剂量限制的主要因素。

由于 JAK3 只分布于骨髓和淋巴系统,选择性 JAK3 抑制剂可能具有较小的毒副作用。但是 Kim BH 等<sup>[15]</sup>的研究表明,选择性抑制 JAK3 也许不能够充分抑制炎症信号通路。对于自身免疫性疾病的治疗可能难以达到预期的疗效。因此,对于炎症及自身免疫性相关疾病,选择性 JAK1 或 JAK3 抑制剂是研发热点。目前,处于研究中的特异性 JAK1、JAK3 候选药物较少。Tofacitinib 在研究初期一直被称为 JAK3 抑制剂,但

Flanagan ME 等<sup>[16]</sup>的研究表明, Tofacitinib 对 JAK3 的 50% 抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为 1 nmol/L,对 JAK2 的 IC<sub>50</sub>为 20 nmol/L,对 JAK1 的 IC<sub>50</sub>为 112 nmol/L,其对 JAK3 的选择性未达到超过对 JAK2 选择性的 100 倍的预期值,表现出对整个 JAK 家族的选择性。Norman P<sup>[17]</sup>的研究表明, GLPG-0634 对 JAK1 具有一定的选择性,对 JAK1 的选择性约为对 JAK2 选择性的 2 倍,其处于 II 期临床试验阶段,主要用于 RA 的治疗。VX-509 为选择性 JAK3 抑制剂,对 JAK 以外的相关酶的选择性超过 3 个数量级(10 倍),但对 JAK 家族激酶 JAK1、JAK2、TYK2 却小于 1 个数量级,选择性不高。

处于研究中的 JAK 抑制剂及其研发阶段见表 1。其中,已经获得美国 FDA 批准的用于自身免疫性疾病治疗的第一个 JAK 抑制剂 Tofacitinib 为非选择性抑制剂,对血液系统的毒副作用相对较大。Quintas-Cardama A 等<sup>[12]</sup>、Verstovsek S 等<sup>[13]</sup>、Changelian PS 等<sup>[18]</sup>旨在寻找对 JAK 选择性小于 10 倍的药物,均处于临床研究阶段,研究中提及的化合物一般对 JAK2 或 JAK3 的选择性较强,但药效和毒副作用还未完全明确。Laurence A 等<sup>[19]</sup>的研究表明,目前还没有进入临床研究的 JAK1、TYK2 特异性药物。

表 1 处于研究中的 JAK 抑制剂及其研发阶段

化合物名称	JAK 靶点	适应证	研发阶段
Roxolitinib	JAK1/JAK2	MF	FDA 批准
		PV	III 期临床
		急性骨髓性白血病(AML)、银屑病	II 期临床
Tofacitinib	JAK3/JAK1/JAK2	RA、银屑病	已上市
		IBD	III 期临床
VX-509	JAK3	RA	II/III 期临床
R-348	JAK3	RA	I 期临床
INCB18424	JAK1/JAK2	银屑病	II 期临床
LY3009104(INCB28050)	JAK1/JAK2	RA、银屑病	II 期临床
CYT387	JAK1/JAK2	MF	I/II 期临床
GLPG-0634	JAK1/JAK2/TYK2	RA	II 期临床
SAR302503(TG101348)	JAK1/JAK2	MF	I/II 期临床
Pacritinib(SB1518)	JAK2	MF	II 期临床
AC-430	JAK2	RA、淋巴瘤	I 期临床
R-723	JAK2	MF	临床前
BMS911543	JAK2	MF	临床前
AZD1480	JAK1/JAK2	成角质细胞瘤	临床前
CEP-33779	JAK2	RA、系统性红斑狼疮	临床前

目前,我国针对 JAK 抑制剂的研究相对滞后,尚未见相关药物进入临床研究。

### 4 结语

目前,国内外治疗 RA 的药物包括非甾体类抗炎药、镇痛药、DMARDs、糖皮质激素、生物制剂、植物药等。RA 传统的治疗模式有金字塔、倒金字塔、上台阶、下台阶等,随着生物制剂的发展,RA 的治疗模式也有了改变。欧洲风湿病防治联合会和国际指导委员会发表了 RA 治疗指南和原则<sup>[2,20]</sup>,应用药物仍然是以 DMARDs 为主,且强调应早期使用。MTX 应作为 RA 治疗的基础用药,非甾体抗炎药和糖皮质激素则用于辅助治疗。如果 DMARDs 的早期方案治疗未能达标,存在预后不良因素时应考虑加用生物制剂,应从 TNF- $\alpha$  抑制剂开始,并与 MTX 联合使用。目前, TNF- $\alpha$  抑制剂与 MTX 单用或联用占 RA 治疗方案的一、二线临床用药的 70%~80%,但尚无证据表明这些药物的治疗能中止 RA 中软骨、骨及软组织的破坏进程,且需长期服用、毒副作用大、患者依从性差。

选择特异性阻滞 JAK-STAT 信号通路是一个切实有效的 RA 治疗途径, JAK 抑制剂的药理学、毒理学以及安全性等方

# 环氧合酶2抑制剂在乳腺癌预防与治疗中的作用

袁建梅\*,石学军\*(重庆医科大学附属永川医院肿瘤内科,重庆 402160)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0713-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.47

**摘要** 目的:了解环氧合酶2(COX-2)在乳腺癌预防和治疗中的作用,为乳腺癌预防和治疗药物的使用和进一步开发提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对COX-2抑制剂与乳腺癌的关系以及用于化学预防与治疗中的作用进行归纳和总结。结果与结论:COX-2在乳腺癌细胞中高表达,通过多种致病机制参与乳腺癌的发生与进展,可作为预防和治疗的靶点。COX-2可能成为预测乳腺癌预后的有效指标;选择性COX-2抑制剂对乳腺癌的化学预防与乳腺癌内分泌治疗可能的协同效果值得进一步研究。乳腺癌内分泌治疗与其他具有良好安全性的药物的协同作用是具有研究前景的治疗方法。

**关键词** 环氧合酶2;抑制剂;塞来昔布;依西美坦;乳腺癌

面还需开展全面、细致的研究。深入研究JAK-STAT信号传导途径在RA所致滑膜细胞增殖、炎性介质分泌及关节破坏中的作用,有助于进一步明确RA的发病机制,并为研制出更高效、安全、经济的RA治疗新药提供理论依据。

## 参考文献

- [1] Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1094.
- [2] Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(4): 631.
- [3] Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways[J]. *Growth Factors*, 2012, 30(2): 88.
- [4] Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, et al. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(4): 464.
- [5] Stark GR, Darnell JE. The JAK-STAT pathway at twenty [J]. *Immunity*, 2012, 36(4): 503.
- [6] Lai SY, Johnson FM. Defining the role of the JAK-STAT pathway in head and neck and thoracic malignancies: implications for future therapeutic approaches[J]. *Drug Resist Update*, 2010, 13(3): 67.
- [7] Tozawa H, Kanki Y, Suehiro J, et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(11): 2196.
- [8] Migita K, Komori A, Torigoshi T, et al. CP690550 inhibits onco STAT in M-induced JAK/STAT signaling pathway in rheumatoid synoviocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(3): R72.
- [9] Kasperkovitz PV, Verbeet NL, Smeets TJ, et al. Activation of the STAT1 pathway in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(3): 233.
- [10] Feist E, Burmester GR. Small molecules targeting JAKs: a new approach in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2013, 52(8): 1352.
- [11] Dolgin E. Companies hope for kinase inhibitor JAKpot[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(10): 717.
- [12] Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(2): 127.
- [13] Verstovsek S, Manshoury T, Quintas-Cardama A, et al. WP1066, a novel JAK2 inhibitor, suppresses proliferation and induces apoptosis in erythroid human cells carrying the JAK2 V617F mutation[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(3): 788.
- [14] Moran N. Incyte comes of age with JAK inhibitor approval [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(1): 3.
- [15] Kim BH, Kim M, Yin CH, et al. Inhibition of the signaling kinase JAK3 alleviates inflammation in monoarthritic rats[J]. *Brit J Pharmacol*, 2011, 164(1): 106.
- [16] Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brissette WH, et al. Discovery of CP690550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(24): 8468.
- [17] Norman P. Selective JAK1 inhibitor and selective TYK2 inhibitor patents[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2012, 22(10): 1233.
- [18] Changelian PS, Moshinsky D, Kuhn CF, et al. The specificity of JAK3 kinase inhibitors[J]. *Blood*, 2008, 111(4): 2155.
- [19] Laurence A, Pesu M, Silvennoinen O, et al. JAK kinases in health and disease: an update[J]. *Open Rheumatol J*, 2012, 6(7): 232.
- [20] Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3): 492.

\* 硕士研究生。研究方向:肿瘤学。电话:023-85381653。E-mail: 1039194212@qq.com

# 通信作者:主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:肿瘤靶向治疗。电话:023-85381653。E-mail: shixuejun88@sina.com

(收稿日期:2015-03-04 修回日期:2016-01-05)

(编辑:陶婷婷)