

Progress in Leptin in Gastric Cancer

Wei Hua Bian^{1,2} Ruifang Guo^{2*}

1.Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China
2.Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

Gastric cancer is one of the common malignant tumors, with the incidence rate and mortality rate both at the forefront. Leptin is an important regulator of basal metabolism and food intake, and plays a key role in obesity. Obesity is an increasingly global disease and a risk factor for triggering a variety of complications, including metabolic syndrome, diabetes, hepatic steatosis, cardiovascular disease and even cancer. In the past decades, obesity and leptin have been associated with the occurrence, proliferation, and progression of many types of cancer. However, the molecular interaction of these mechanisms in GC is still unclear, and further studies of leptin effects on GC may reveal potential future research directions and therapeutic targets of GC.

Keywords

gastric cancer; leptin; immune system; signaling pathway

瘦素在胃癌中的研究进展

边伟华^{1,2} 郭瑞芳^{2*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000
2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

摘要

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 发病率、死亡率均位居前列, 瘦素是基础代谢及食物摄入的重要调节因子, 在肥胖中起着关键作用。肥胖是一种日益严重的全球性疾病, 是引发多种并发症的危险因素, 包括代谢综合征、糖尿病、肝脂肪变性、心血管疾病甚至癌症。在过去的几十年里, 肥胖和瘦素与许多类型癌症的发生、增殖和进展有关。但这些机制在胃癌中的分子相互作用仍尚不明确, 通过进一步研究瘦素对胃癌的影响, 可能揭示胃癌未来的潜在研究方向及治疗靶点。

关键词

胃癌; 瘦素; 免疫系统; 信号通路

1 引言

胃癌是一种重要的全球性疾病。据估计, 2020年胃癌新增发病人数约108.9万, 是全球第五大确诊的恶性肿瘤。由于胃癌在诊断时往往处于晚期, 因此死亡率很高, 位于第三, 而中国胃癌发病和死亡占全球40%以上。在过去的一个世纪里, 人们观察到胃癌的发病率和死亡率有所下降。但由于老龄化严重、不良生活习惯(高盐低水果蔬菜摄入)引起肥胖及幽门螺杆菌感染等诸多危险因素仍持续存在, 我们仍面临着巨大挑战^[1]。研究表明瘦素可能在胃癌发生发展中

发挥作用。

2 瘦素及瘦素受体

瘦素(LEP)来自希腊语 leptos, 意思是“瘦”, 它于1994年被克隆出来, 在此之前它的存在是基于 ob/ob (瘦素缺乏) 和 db/db (瘦素受体缺乏) 小鼠来预测的。瘦素来源于位于7号染色体上的瘦素基因, 该基因转录167个氨基酸的肽, 分子量为16kD。瘦素主要由脂肪组织产生并分泌到血液循环中。循环瘦素水平反映脂肪组织大小, 并向大脑传达能量储存状态。瘦素的表达和分泌受多种因素的调控, 如炎症因子、糖皮质激素和胰岛素。瘦素存在于脂肪细胞、胃和肠道等多种组织中, 其主要通过结合并激活瘦素受体(LEPR)和基因编码发挥其生物学作用它会干扰能量代谢等生理过程, 以及内分泌和免疫系统。瘦素作为激素的作用与各种内分泌功能、代谢和能量稳态有关, 而它作为细胞因子的作用与炎症过程有关。瘦素与内分泌代谢, 以及食欲和能量消耗的调节有关; 因此, 瘦素敏感性降低可能导致代谢障碍和癌症, 其参与许多致癌相关信号通路。有数据表

【项目基金】乳酸菌有益代谢物的挖掘及产业化技术开发(项目编号: 2021ZD0014)。

【作者简介】边伟华(1997-), 女, 中国内蒙古赤峰人, 在读硕士, 从事消化内科研究。

【通讯作者】郭瑞芳(1968-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 博士, 二级主任医师, 从事消化内科研究。

明,瘦素在免疫应答、肿瘤侵袭和转移等方面还发挥着其他作用^[2]。

瘦素受体(称为 Ob-R 或 LEPR)是典型的 I 类细胞因子受体,没有内在的激酶活性,通过与瘦素结合后发挥生物学效应,Ob-R 有 6 种不同的形式,分别为 LEPRa、LEPRb、LEPRc、LEPRd、LEPRE 和 LEPRf,它们有一个共同的瘦素结合结构域,但在细胞内结构域不同。LepRa、b、c、d 和 f 是跨膜受体,它们都具有 janus kinase 2 (JAK2) 结合所需的 box 1 基序,可以结合 JAK2 并激活其他信号转导级联反应。LepRe 缺乏跨膜结构域,是一种可溶性 LepR 异构体,可以调节血清中的瘦素水平。LepRb 具有扩展的细胞内信号域,可以通过 JAK2 信号换能器和转录激活因子(STAT)3 激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 或磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT) 信号通路将信号完全转导到细胞中,这种长形式的瘦素受体对能量稳态和其他神经内分泌功能发挥作用。

3 瘦素通过免疫系统刺激炎症对胃癌的影响

3.1 瘦素作为炎症介质促进癌症发生发展

瘦素发挥多种作用,包括免疫代谢。脂肪组织在能量平衡和能量储存方面发挥着重要作用,并且根据能量的可用性,来限制或促进生物反应,例如脂肪组织也参与激活免疫系统来对抗感染。脂肪组织通过释放激素、抗炎和促炎因子参与炎症的发生。瘦素在肥胖相关的免疫代谢疾病(如糖尿病、心血管或自身免疫性疾病和癌症)中作为促炎介质调节造血、淋巴和骨髓生成。

炎症可由多种疾病引起,包括肥胖、高血糖和过多的脂质积累,这些疾病可通过释放 ROS、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、COX2、iNOS 和趋化因子等多种因子促进不同类型的癌症。炎症过程影响所有癌症阶段:在第一步,肿瘤起始不仅由突变和表观遗传改变产生,而且由导致肿瘤的炎症介质(如 NF- κ B 或 STAT3)产生。下一步,癌细胞会扩散,直到进展和转移。在此过程中,炎症因子(如 NF- κ B、IL-6 或 IL-17)会像生长因子一样促进肿瘤。随后,癌细胞将扩散并侵入其他组织,在这一过程中,促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β 或 IL-11)参与驱动最恶性细胞的克隆,并招募 TGF- β 和免疫细胞,如骨髓来源的抑制细胞(MDSCs), treg 或 M2 巨噬细胞,抑制 T 细胞介导的免疫反应。由促炎细胞因子和炎症细胞(中性粒细胞和单核细胞)产生的粘附分子和整合素(如 VCAM-1 和 ICAM-1)也促进转移^[3]。

3.2 炎症促进胃癌发生发展

幽门螺杆菌感染可引起慢性胃炎,并可发展为严重的胃十二指肠病变,包括消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤。幽门螺杆菌感染通过复杂的细菌毒力机制及其与宿主免疫系统的相互作用产生一系列病理生理反

应,导致不同的胃炎,最终可能发展为胃癌。这决定了不同胃十二指肠病变的可能进展。在慢性炎症反应中,多种炎症因子可能参与胃癌的发生、发展甚至转移,其中主要包括 IL-1、IL-6、IL-8、IL-18、趋化因子、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 及转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 等。研究表明 IL-1、IL-6、IL-18、VEGF 等在胃癌患者中的表达水平明显高于正常人群,其可能通过抑制胃酸分泌、促进血管的生成等多种机制促进慢性胃炎进展为胃癌并促进血行转移;胃癌淋巴管生成可能通过蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白-VEGF-C/VEGF-轴进行调控,有助于胃癌发生淋巴结转移;TGF- β 通过激活 Wnt3a/ β 联蛋白信号通路可诱导胃癌细胞发生上皮-间充质转化,从而增加胃癌细胞的侵袭能力,有利于胃癌发生转移。

4 瘦素通过激活信号通路对胃癌的影响

4.1 瘦素激活的信号通路

LEP-R 等细胞因子受体不具有激酶活性,可以与酪氨酸激酶偶联。在 LEP-R 与瘦素结合后,LEP-R 发生构象变化,这对瘦素相关的 JAK2 信号通路的激活至关重要。JAK2 发生磷酸化并同时磷酸化功能性 LEP-R 胞内结构域上的酪氨酸残基,作为转录因子允许 STAT 蛋白结合并随后易位到细胞核。此外,细胞因子信号 3 (SOCS3) 和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 可以作为 JAK-STAT 通路的抑制因子。PTP1B 是一种已知的通过 JAK2 去磷酸化瘦素信号转导的负调制器。瘦素诱导 PTP1B 的过度表达降低了 JAK2 的磷酸化并抑制了 SOCS3 和 c-fos 的转录。此外,具有长胞内结构域的 LEP-R 异构体与瘦素结合后与也可以激活 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 信号通路^[4]。

4.2 JAK2/STAT3 信号通路与胃癌

JAK 是一种非受体酪氨酸激酶,分子量为 120-140 kDa。介导细胞因子与受体结合后信号分子的级联激活。JAK 激酶家族包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。其中 JAK1、JAK2 和 TYK2 在任何组织和细胞中都有表达,这也是它们广泛参与各种分子信号转导过程的基础。JAK3 通常仅在髓质和淋巴组织中表达,在活化的 T 细胞、B 细胞和单核细胞中高度表达。在 JAK 家族中,JAK2 在细胞生长和存活中起关键作用,故成为癌症治疗的重要靶点。虽然大多数实体肿瘤不存在 JAK2 突变,但越来越多的证据表明,JAK2 信号异常在结直肠癌、乳腺癌、胃癌、肺癌和前列腺癌等实体肿瘤中发挥重要作用^[5]。

STAT 蛋白家族在调节细胞因子依赖性炎症和免疫中起关键作用,STAT3 可被多种细胞因子和生长因子激活,如 IL-6、IL-11、癌抑素 M、表皮生长因子等。因此参与致癌信号通路和细胞内信号转导通路(包括 IL-11-STAT3 信号通

路、G-CSF-STAT3 信号通路、NF- κ B 信号通路)。一旦进入细胞核, STAT 分子与特定的启动子 DNA 序列结合, 导致细胞增殖、分化和凋亡。凋亡相关蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 和 Bcl-2 相关蛋白 X (Bax) 在调节细胞存活中发挥重要作用, 是 STAT3 的关键转录靶点。激活 STAT3 可直接或间接促进肿瘤生长和免疫系统的抗肿瘤反应。STAT3 不仅通过持续促进肿瘤微环境中的 IL-6、IL-10 或 VEGF 消除抗肿瘤免疫应答, 而且转录并激活参与免疫抑制的关键癌基因, 如程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1), 吡咯胺 2,3- 二氧酶 1 (IDO1)。STAT3 的高表达增强了免疫逃逸能力, 炎症微环境进一步促进肿瘤血管生成和肿瘤细胞的生长、侵袭和转移。无论是在恶性转化的初始阶段, 还是在癌症的发展过程中, STAT3 在选择性诱导和维持致癌炎症微环境中起着至关重要的作用。

Jackson 等在胃窦活检中检测到 STAT3, 证实与正常胃相比, 胃癌中 STAT3 和 P-STAT3 增加。Zhang 等也发现活化的 STAT3 在早期胃癌、低分化腺癌和转移性淋巴结组织中呈阳性。Liu 等通过体外和体内实验阐明了 RBMS1 刺激 JAK2/STAT3 通路促进胃癌转移。

4.3 PI3K/AKT 信号通路与胃癌

PI3K/AKT 细胞内信号通路对许多不同的细胞功能至关重要, 包括增殖、细胞生长、存活、分化、运动和细胞内运输。PI3K 的激活可以通过多种配体的结合发生, 包括血小板衍生生长因子 (PDGF)、表皮生长因子 (EGF)、胰岛素样生长因子 (IGF) 和其他生长因子与受体酪氨酸激酶的结合。活化的 PI3K 随后磷酸化 PIP2 产生 PIP3。磷酸化的磷酸肌醇环为几种含有 PH 结构域的信号蛋白提供对接位点, 如丝氨酸/苏氨酸激酶、蛋白激酶 B (PKB, 通常称为 AKT) 和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (PDK1)。PDK1 聚集到质膜上, 并靠近 PKB, 导致丝氨酸/苏氨酸 AKT 激酶的磷酸化和活化。三种同工异构体已鉴定出包括 AKT1、AKT2 和 AKT3 在内的 AKT。PDK1 磷酸化 AKT 激酶 308 位的苏氨酸, 进而激活 AKT。

PI3K/AKT 通路在不同疾病和癌症进展中发挥着广泛的功能。它与包括胃癌在内的多种癌症的凋亡、自噬和存活有关。GENEOM 研究表明, PI3K-AKT 通路的单核苷酸多态性 (snp) 与远处转移有关。此外, PI3K/AKT 通路通过抑制凋亡相关基因, 如 BCL2 相关细胞死亡激动剂 (BAD)、BCL2 相关 X (BAX)、caspase-9、糖原合成酶激酶 3 (GSK-3)、叉头盒蛋白 1 (FOXO1), 以及促进 NF- κ B 和 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 等抗凋亡蛋白, 在促进细胞存活方面发挥关键作用。此外, PI3K/AKT 通路是自噬的主要负调控因子。通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 激活这一途径可以通过抑制自噬来促进细胞增殖。

4.4 MAPK/ERK 信号通路与胃癌

MAPK/ERK 信号通路又称为 RAS-RAF-MEK-ERK 信

号通路, RAS-RAF-MEK-ERK 轴参与重要生理过程的调控, 如增殖、分化、细胞周期及凋亡。RAS 蛋白分为 K-RAS、N-RAS 和 H-RAS, 作为调节细胞极性、增殖、粘附、迁移、分化和凋亡细胞死亡等细胞事件的分子开关。RAS 可以通过编码鸟苷三磷酸结合蛋白 (GTP) 来调节多种级联反应, 如丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 轴。MAPK 轴是许多膜受体的下游介质, 包括表皮生长因子受体 (EGFR), 它将细胞外信号转导到细胞核并调节多种细胞功能, 由适配器分子 Grb2 和激活 RAS 蛋白的鸟嘌呤核苷酸交换因子开始。RAS 蛋白是鸟苷核苷酸结合蛋白 (G 蛋白), 与 GTP/GDP 结合, 分别激活或灭活下游信号通路。GTP/GDP 结合状态循环主要由两类调控分子控制: GTP 酶激活蛋白 (gap), 增强 RAS 蛋白的内在活性; 鸟嘌呤核苷酸交换因子, 催化 GDP 转化为 GTP。RAS GTP 构象具有高亲和力并结合并激活丝氨酸苏氨酸激酶 RAF, 分为 ARAF、BRAF 和 CRAF (RAF1)。一旦被激活, RAF 可使下游 MEK1 和 MEK2 的两个丝氨酸 217 和 221 位点磷酸化。MEK1/2 分别磷酸化 T202/Y204 上的 ERK1 和 T183/Y185 上的 ERK2。磷酸化的 ERK1 和 ERK2 转运到细胞核, 并通过改变基因表达谱激活调控不同生理过程的转录因子。

5 总结与展望

近年来胃癌的诊治水平有所提高, 但胃癌的发生率及死亡率仍居高不下, 越来越多的研究表明瘦素可通过刺激炎症反应及激活一系列信号通路等促进癌症的发生发展, 虽然一些研究表明瘦素在胃癌中的表的水平增高, 但其作用机制研究尚不明确。随着对瘦素作用的深入研究, 瘦素有望成为胃癌的新治疗靶点及预后标志物。

参考文献

- [1] Elizabeth C Smyth, Magnus Nilsson, Heike I Grabsch, Nicole Ct van Grieken, Florian Lordick; Gastric cancer. *Lancet* (London, England) 2020 08 29;396(10251):635-648.
- [2] Milan Obradovic, Emina Sudar-Milovanovic, Sanja Soskic, Magbubah Essack, Swati Arya, Alan J Stewart, Takashi Gojbori, Esma R Isenovic; Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in endocrinology* 2021;12:585887.
- [3] Carlos Jiménez-Cortegana, Ana López-Saavedra, Flora Sánchez-Jiménez, Antonio Pérez-Pérez, Jesús Castiñeiras, Juan A Virizuela-Echaburu, Luis de la Cruz-Merino, Víctor Sánchez-Margalet; Leptin, Both Bad and Good Actor in Cancer. *Biomolecules* 2021 06 20;11(6).
- [4] Laura García-Estevez, Silvia González-Martínez, Gema Moreno-Bueno. The Leptin Axis and Its Association With the Adaptive Immune System in Breast Cancer. *Frontiers in immunology*.
- [5] 翟文萍,董超男,王雪野.胃癌相关炎症因子研究进展[J].医学综述,2020,26(7):1314-1318+1324.