POSTĘPY BIOLOGII KOMÓRKI TOM 32 2005 NR 1 (23–36)

ROLA BIAŁEK STAT W CHOROBACH ZAPALNYCH I KARCYNOGENEZIE JELITA GRUBEGO

ROLE OF STAT PROTEINS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND COLON CARCINOGENESIS

Andrzej WINCEWICZ, Mariola SULKOWSKA, Mariusz KODA, Bogusław MUSIATOWICZ, Stanisław SULKOWSKI

Zakład Patomorfologii Ogólnej, Akademia Medyczna w Białymstoku

Streszczenie: Mediatory STAT stanowią rodzinę siedmiu białek, które odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów wewnątrz komórek. Kontrolują one główne procesy zachodzące w komórkach, związane z ich różnicowaniem się, proliferacją i śmiercią. W artykule opisano budowę i funkcję białek STAT oraz ich udział w patologii układu pokarmowego, a w szczególności w procesach zapalnych i karcynogenezie w obrębie jelita grubego. W stanach zapalnych jelit dominującą rolę wydają się odgrywać białka STAT1, STAT3 i STAT4. W przebiegu raka jelita grubego szczególną rolę odgrywają białka STAT1 i STAT3. Stwierdzono że STAT1 blokuje proliferację w liniach komórkowych raka, a zwiększona ekspresja STAT3 koreluje z wyższym stopniem zaawansowania klinicznego i zajęciem węzłów chłonnych. Przedstawione w pracy sugestie, że białka STAT mogą spełniać w raku jelita grubego analogiczne funkcje do tych, jakie opisano w innych nowotworach, powinny być poddane weryfikacji w przyszłych badaniach. Zablokowanie funkcji białek STAT otwiera nowe perspektywy terapii przeciwnowotworowej. Zestawienie dotychczasowych osiągnięć i odkryć dowodzi, że białka STAT mogą współdziałać z innym czynnikami w rozwoju raka jelita grubego. Jakkolwiek dokładna charakterystyka tych reakcji jest kwestią przyszłości.

Słowa kluczowe: STAT, choroby zapalne jelit, karcynogeneza.

Summary: STAT mediators comprise a family of seven proteins, that play a key role in intracellular signaling. They are involved in cell differentiation, proliferation and cell death. This article presents a description of STAT proteins with a focus on their probable role in pathology of alimentary system, particularly inflammatory bowel disease and colon carcinogenesis. In inflammatory bowel disease action of STAT3, STAT1, STAT 4 predominates. STAT1 and STAT3 play remarkable roles in colon carcinoma. It was discovered that STAT1 blocks cell proliferation in cell lines of colorectal cancer. An increased expression of STAT3 correlates with clinical staging and nodal involvement. In other malignancies there are described actions of STATs, that analogously might occur in colorectal carcinoma, but that sort of suggestions should be verified in the future studies of this neoplasm. By means of inhibition of STATs proteins, new possibilities of anticancer therapy emerge. This review shows that STAT can interact with other factors in development of colorectal cancer. However, a precise definition of these reactions belongs to the future.

Key words: STAT proteins, inflammatory bowel diseases, carcinogenesis.

***Wykaz stosowanych skrótów*: ASON** (ang. *Antisense Oligonucleotides*) – antysensowne oligonukleotydy; **Ba/F3** (*murine pro-B cell-derived cell line*) – linia mysich komórek różnicujących się w kierunku limfocytów B; **Bcl-2** (*B-cell leukemia/lymphoma-2*) – gen *Bcl-2*; **Bcl-xl** (*B-cell leukemia/lymphoma-xl*) – białko Bcl-xl; **BL41, BL30** (*Burkitt's Lymphoma*) – linie komórkowe chłoniaka Burkitta; **BCR/ABL** (*Break Point Cluster Region/Abelson*) – gen fuzyjny BCR i ABL, którego białkowy produkt warunkuje konstytutywną aktywność kinazy tyrozynowej białka ABL; **C3** (*Complement 3*) – składowa dopełniacza C3; **cdk** (*cyclin dependent kinases*) – kinazy zależne od cyklin; **EGFR** (*Epidermal Growth Factor Receptor*) – receptor dla nabłonkowego czynnika wzrostu; **ERK1,2** (*Extracellular Regulated Kinase-1 vel Extracellular signal-Regulated Kinase*) – zewnątrzkomórkowo regulowana kinaza; **G-CSF** (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) – czynnik wzrostu granulocytów; **GM-CSF** (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*) – czynnik wzrostu granulocytów i makrofagów; **H7-SK** (*H-7–Sensitive Kinase*) – kinaza wrażliwa na H7; **HGF** (*Hepatocyte Growth Factor*) – wątrobowokomórkowy czynnik wzrostu; **ICAM-1** (*Intercellular Adhesion Molecule*) – międzykomórkowa cząstka adhezyjna typu 1; **IL-4-R** (*Interleukin-4 Receptor*) – receptor dla interleukiny 4; **IRF-1** (*Interferon Regulatory Factor 1*) – czynnik regulujący interferon typu 1; **IRF 9** (*Interferon Regulatory Factor 9, formerly called p48*) – czynnik regulujący interferon typu 9 wcześniej określany jako białko p48; **IRS** (*Insulin Receptor Substrate*) – substrat receptora insuliny; **JAB proteins** (*JAK Binding proteins*) – białka wiążące kinazy JAK; **JAK** (*Janus Kinases*) – kinazy typu Janus; **JAK-P** – fosforylowana forma kinazy JAK, **JNK** (*c-Jun N-terminal/stress-activated protein Kinase*) – kinaza Jun, **LPS** (*Lipopolysaccharide*) – liposacharyd, **MAPK** (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) – kinazy aktywowane przez miogeny; **Mcl-1** (*Myeloid cell leukemia differentiation protein-1*) – białko różnicowania komórkowego białaczki szpikowej, **NF-kappaB** (*Nuclear Factor-kappaB*) – czynnik jądrowy kappa B; **NIH 3T3** – nazwa linii komórkowej fibroblastów; **p21** (*protein 21*) – białko 21aktywujące szlak kinaz MAP; **p21WAF1/CIP1** – inhibitor cykliny D1 i białka p21; **p53** (*protein 53*) – białko 53; **PDGFR** (*Platelet-Derived Growth Factor Receptor*) – receptor dla płytkowego czynnika wzrostu; **PIAS** (*Protein that Inhibit Activated STAT*) – białka, które blokują aktywne STAT; **pim-1** – gen kodujący jedną z kinaz serynowo-treoninowych; **PTP** (*Protein Tyrosine Phosphatase*) – białkowa fosfataza tyrozynowa; **SH2** (*Src Homogy 2domain*) – domena homologiczna do domeny aktywnej białek Src; **SOCS** (*Suppressor Of Cytokine Signaling*) – supresor sygnałowania cytokinowego; **Src** (*Rous sarcoma oncogene*) – onkogen mięsaka Rousa; **v-Src** (*viral Src*) – onkogen wirusa RSV (*Rous Sarcoma Virus*); **c-Src** (*cellular Src*) – ludzki homolog wirusowego onkogenu mięsaka Rousa v-Src, wysoce aktywny w raku jelita grubego; **STAT** (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji; **StIP1** (*Stress-Induced-Phosphoprotein 1, formerly called Hsp70/Hsp90-organizing protein*) – fosfoproteina1 indukowana stresem inaczej białko organizujące białka szoku termicznego 70 i 90; **T-bet** – czynnik transkrypcyjny T-box, specyficzny dla limfocytów Th1; **TNFα** (*Tumour Necrosis Factor α*) – czynnik nekrotyzujący guza alfa; **Tyk2** – nazwa jednej z kinaz typu Janus; **VEGF** (*Vascular Endothelial Growth Factor*) – naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu.

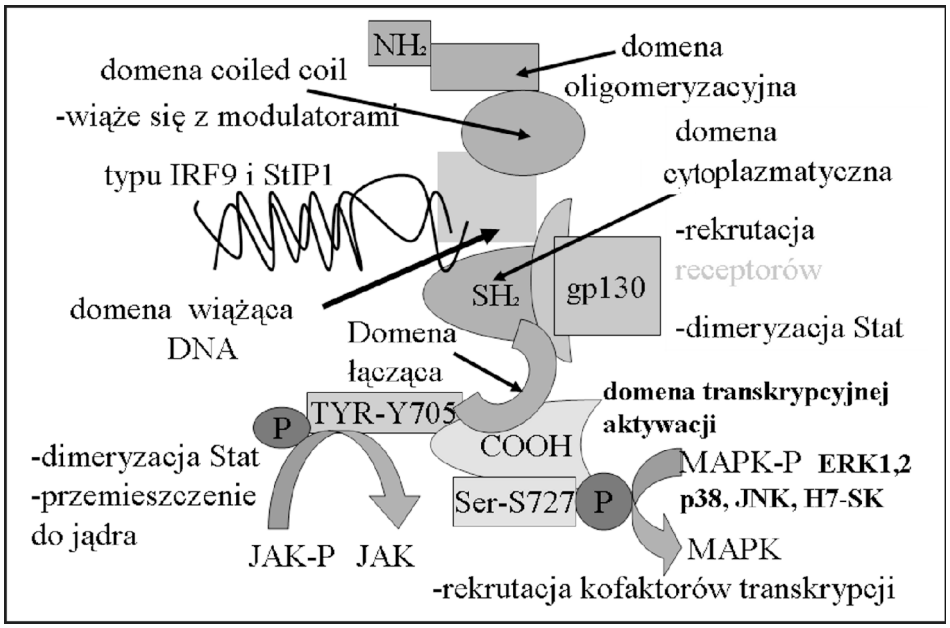
WPROWADZENIE

Białka STAT stanowią ważne ogniwo przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego. Nazwa (ang. *signal transducer and activator of transcription*) określa funkcje tych białek jako przekaźników sygnałowania i aktywatorów transkrypcji DNA w jądrze komórkowym. Dotychczas opisano siedmiu przedstawicieli białek STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT5a i 5b, STAT6) [50]. Ich nieaktywne formy występują w cytoplazmie w postaci monomerów. Po stymulacji receptora błonowego dochodzi do aktywacji białek STAT przez kinazy typu Janus (JAK) lub przez sam pobudzony receptor, jeśli wykazuje on aktywność kinazy tyrozynowej. W strukturze omawianego

białka reszta tyrozynowa ulega fosforylacji. Fosforylacja reszty tyrozynowej jest niezbędna do dimeryzacji białek STAT i ich wędrówki do jądra komórkowego, gdzie kompleksy STAT łączą się z odpowiednimi promotorami i uruchamiają transkrypcję określonych genów. Dochodzi również do fosforylacji reszty serynowej. Ta aktywacja umożliwia regulację czynności transkrypcyjnej w jądrze. W fosforylacji reszty serynowej uczestniczą kinazy z rodziny MAP [23]. Białka STAT wykazują ścisły związek z różnicowaniem komórek, apoptozą i przekaźnictwem za pomocą czynników wzrostu. Calo i wsp. [12] dzielą białka STAT na dwie grupy. Do pierwszej z nich zaliczono STAT2, STAT4, STAT6. Tę grupę wyróżnia niewielka liczba zewnątrzkomórkowych aktywatorów, udział w różnicowaniu limfocytów T oraz w przekaźnictwie z udziałem interferonu gamma (IFN-γ). STAT1, STAT3, STAT5 tworzą odrębną grupę, której przedstawiciele wpływają na kontrolę cyklu komórkowego, embriogenezę, apoptozę, rozwój gruczołów tarczycy, piersi i grasicy. Ponadto spełniają wiele innych funkcji w sygnałowaniu za pomocą szerszej gamy cytokin, hormonów i czynników wzrostu.

FUNKCJONALNA STRUKTURA BIAŁKA STAT

Począwszy od końca aminowego białka STAT wyróżniamy w nim domenę oligomeryzacyjną, która umożliwia tetrameryzację białek STAT [7, 50]. Kolejną domeną w kierunku do końca karboksylowego jest domena *coiled coil* [12]. Jej funkcja polega na przyłączaniu modulatorów typu IRF9 i StIP1. Sąsiaduje z nią domena wiążąca DNA, która łączy się z jądrowym DNA. Następną domenę SH2 nazwano cytoplazmatyczną ze względu na funkcje, jakie pełni w cytozolu. Za jej pomocą białko STAT kontaktuje się z błonowymi receptorami. Ta domena zawiera też miejsca przyczepu dla innych cząsteczek białek z tej samej rodziny, odpowiadając za tworzenie dimerów STAT po uprzedniej fosforylacji [12, 50]. Następnie w strukturze białka występuje domena łącząca. Przy końcu karboksylowym znajduje się domena aktywacji transkrypcyjnej oraz dwa aminokwasy w łańcuchu polipetydowym cząsteczki STAT, które ulegają fosforylacji. Tyrozyna w pozycji Tyr 701 w STAT1, Tyr 690 w STAT2, Tyr 705 w STAT3, Tyr 693 w STAT4, Tyr 694 w STAT5 oraz Tyr 641 w STAT6 zostaje ufosforylowana, co jest równoznaczne z aktywacją przekaźnikową i transkrypcyjną białka STAT [12]. Ta fosforylacja jest niezbędna do dimeryzacji białek STAT i ich wędrówki do jądra komórkowego [7, 12]. W procesie przyłączania reszt fosforanowych biorą udział kinazy typu Janus: JAK1-3 i TYK2. W przeciwieństwie do tego typowego sygnałowania przez cytokiny, receptory z wewnętrzną aktywnością kinazy tyrozynowej, np. aktywne receptory dla czynnika wzrostu, takie jak: EGFR i PDGFR, mogą pomijać etap aktywacji białek JAK i bezpośrednio fosforylować białko STAT [7, 48]. Przy końcu karboksylowym białka STAT dochodzi również do fosforylacji reszty serynowej z tym, że nie występuje ona w przypadku białek STAT2 i STAT6 [12]. W fosforylacji serynowej białka STAT uczestniczą kinazy z rodziny MAP (ERK1, ERK2, P38, JNK, H7-SK) [25]. Aktywna fosfoseryna, która należy do domeny aktywacji transkrypcyjnej, rekrutuje kofaktory transkrypcji.



RYCINA 1. Budowa białka STAT

ROLA STAT W ZAPALENIACH

W zapalnych chorobach jelita (*colitis ulcerosa, ileitis terminalis* – choroba Crohna) odgrywają rolę szlaki IFN-/STAT-1/T-bet, IL-12/STAT-4 i IL-6/STAT3, które mogą stać się celem terapii tego rodzaju schorzeń [33]. W przebiegu zapalenia dochodzi do aktywacji komórek odpornościowych i ich rozrostu. Efekty działania białek STAT na procesy proliferacji mogą być odmienne i przeciwne w różnych typach komórek imunokompetentnych. Udział STAT3 w procesach zapalnych jest najszerzej opisany w porównaniu z innymi przedstawicielami rodziny białek STAT. STAT3 pobudza rozrost limfocytów B w drodze aktywacji antyapoptycznego genu bcl-2, natomiast w monocytach odpowiada za przeciwstawne działanie w postaci obniżenia ekspresji C-myc i C-myb oraz rekrutacji JunB i IRF-1, co prowadzi do różnicowania monocytów i zahamowania podziałów tych komórek [18]. STAT3 jest także niezbędna do zahamowania produkcji TNFα w odpowiedzi na LPS po zadziałaniu IL-10 [45]. Stwierdzono, że myszy z ekspresją niefunkcjonalnych białek STAT3 były podatne na wstrząs endotoksyczny i wykazywały wzmożoną produkcję prozapalnych cytokin, takich jak: TNF-α, IL-1 i IFN-γ [2]. Produkcja tych związków przez makrofagi wykazujące niedobór STAT3 zwielokrotnia się pod wpływem liposacharydów LPS. Białko STAT3 wywiera zróżnicowany pod względem natężenia wpływ na indukcję białek ostrej fazy w wątrobie [4]. We wcześniejszych pracach wykazano, że STAT3 pod wpływem IL-6 lub przy jednoczesnej ekspozycji na IL-6 i IL-1, wzbudza syntezę białka C-reaktywnego CRP [39]. IL-6, silna, prozapalna cytokina, aktywuje białko STAT3.

Receptory dla IL-6 występują w nabłonku jelitowym w spolaryzowanym ułożeniu. Podstawnoboczne receptory i w mniejszym stopniu szczytowe receptory błonowe dla IL-6 pobudzają centralny mediator zapalenia jelitowego NF-kappaB. IL-6 wyzwala spolaryzowaną ekspresję ICAM-1, ważnej cząsteczki adhezyjnej z racji wzajemnych oddziaływań między neutrofilami i nabłonkiem w przebiegu *ileitis terminalis*. Indukcja ICAM-1 przez IL-6 wymaga aktywacji NF-κB. Śluzówkowe limfocyty T u pacjentów z chorobą Crohna wykazują aktywację STAT3 i produkcję białek Bcl-2 i Bcl-lx [55]. Przypuszcza się, że STAT3 odgrywa kluczową rolę w patogenezie zapalnych chorób jelit, co potwierdzają obserwacje przeprowadzone na myszach pozbawionych białka STAT3, u których wraz z wiekiem rozwija się przewlekłe *enterocolitis* [2].

W chorobie Crohna stwierdza się stałą ekspresję STAT4 i supresora białka STAT SOCS, przy braku obecności tych białek w komórkach zdrowych ochotników [26]. IL-12 (induktor STAT4) hamuje apoptozę limfocytów T w nacieku zapalnym przez znoszenie aktywności kaspazy typu 3, ale nie wiadomo, czy STAT4 pośredniczy w tym procesie [42]. Przeciwciała przeciw IL-12 poważnie ograniczyły odczyn zapalny w chorobie Crohna, który zależy od odpowiedzi ze strony limfocytów pomocniczych Th1 [49]. W miejscu tym należy przypomnieć, że STAT4 odgrywa rolę w patogenezie chorób autoimunologicznych przez modulację odpowiedzi Th1 komórkowych [2]. Zahamowanie szlaku STAT4 JAK przez lowastatynę, doprowadziło do spowolnienia różnicowania się limfocytów T0 do Th1, co z kolei wpłynęło na obniżenie produkcji IFN-γ i TNF-α z następczym wzrostem poziomów cytokin (IL-4, IL-5 i IL-11) produkowanych przez limfocyty pomocnicze Th2. Statyny (inhibitory hydroksy-metylo-glutarylo-koenzymu A – HMG-CoA) zahamowały rozwój stwardnienia rozsianego u myszy (*sclerosis multiplex* – SM) [35]. Wobec tego pojawia się pytanie, czy statyny mogą mieć wpływ na ograniczanie stanu zapalnego w chorobie Crohna.

Białko STAT1 warunkuje odporność antywirusową i antybakteryjną, a myszy ze znokautowanym genem STAT1 (STAT1 KO) ujawniają wybiórcze defekty sygnałowania w odpowiedzi na interferony zarówno typu I, jak i II. Przejawia się to zwiększoną podatnością na infekcje [2]. Równowaga między pro- i przeciwzapalnym cytokinami pochodzenia limfocytarnego reguluje także zapoczątkowanie, jak i progresję zapalnych chorób jelit. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Crohna czynny udział biorą TNF-α, interleukina 6 i IFN-γ. W monocytach i neutrofilach błony śluzowej okrężnicy w nadmiarze występuje NFκB oraz fosforylowane białko STAT1, którego poziom spada po podaniu glikokortykosteroidów [2, 47]. W szczególności równowaga między IFN-γ i IL-4 oraz TGF-β reguluje przebieg choroby Crohna. TGF-β blokuje ekspresję T-bet swoistego dla limfocytów Th1 czynnika transkrypcyjnego rodziny T box. O jego kluczowej roli w tym schorzeniu świadczy to, że wprowadzenie genu *t-bet* za pomocą retrowirusa do komórek CD62L- i CD4-dodatnich zaostrzyło proces zapalny w przebiegu *ileitis terminalis*. Natomiast u myszy z niedoborem T-bet nie można było eksperymentalnie wywołać choroby Crohna, u której podstaw leży aktywacja limfocytów Th1 z nadmierną ekspresją białka T-bet. Rozwój komórek Th-1 wiąże się z przekazywaniem bodźców przez IFN-γ poprzez STAT1 i interleukinę 12 w drodze aktywacji STAT4. Ekspresja białka T-bet zależy od IFN-γ i aktywacji STAT1 [1, 33].

Mazarella i wsp. [29] wykazali, że ilość STAT1 zwiększa się w enteropatiach glutenozależnych. Blokada STAT1 zapobiegła wywołaniu gliadyno-zależnej ekspresji cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 i B7-2, co sugeruje, że nieprzerwana aktywacja STAT może przyczyniać się do powstawania i rozszerzania się miejscowego stanu zapalnego w przebiegu glutenozależnej enteropatii [29].

Białko STAT6 ulega aktywacji w przebiegu różnych procesów zapalnych. W jelitowej puli limfocytów IL-4 indukuje fosforylację JAK1, JAK2, JAK 3 i TYK z następczą aktywacją STAT6 i zwiększeniem przepuszczalności błony podstawnej nabłonka jelitowego [28, 33]. Zatem i ten przekaźnik sygnałowania uczestniczy w rozwoju odczynu zapalnego w jelicie. Brak STAT6 owocuje gwałtownym spadkiem liczby limfocytów Th2 produkujących IL-4 oraz w zastępstwie promuje odpowiedź ze strony limfocytów Th1 [33]. Białko STAT2 w limfocytach B dimeryzuje z białkiem STAT6 w odpowiedzi na IFN-α [17]. STAT2 pośredniczy w aktywacji białka STAT6 przez receptor dla IFN-α, a uszkodzenie białka STAT2 podobnie jak STAT1 uniemożliwia odpowiedź komórek na interferony typu I u zwierząt [2, 17].

ROLA BIAŁEK STAT W ONKOGENEZIE

Z całej rodziny białek STAT, STAT5 i STAT3 są głównymi białkami, które biorą udział w nowotworowych procesach rozrostowych. Białko STAT5 aktywują (poprzez JAK2) IL-2, IL-3, IL-5, IL-7, GH, GM-CSF, erytropoetyna, trombopoetyna, prolaktyna. Głównym genem docelowym białka STAT5 jest onkostatyna M, regulator produkcji G-CSF i GM-CSF, której nadmiar u myszy odpowiada za choroby rozrostowe krwi. Ponadto STAT5 indukuje ekspresję Bcl-x, warunkując przeżycie komórek i blokadę apoptozy [50]. W hodowlach komórek prekursorowych erytrocytów STAT5 wywołuje transformację nowotworową (erytroleukemię) po stymulacji przez zmutowane receptory dla erytropoetyny [22]. W linii komórek, różnicujących się w kierunku limfocytów B, Ba/F3 dochodzi do stałej aktywacji STAT5 z następczą proliferacją przez ekspresję pim-1 [38]. Natomiast gdy IL-3 pobudza te komórki, dochodzi do hiperfosforylacji STAT5 i uruchamiają się procesy przeciwstawne do rozrostu, w trakcie których działa białko p21WAF1/CIP1 i zachodzi apoptoza pod działaniem białek JAB [38]. STAT5a warunkuje tworzenie światła pęcherzyków gruczołowych przez indukcję kotransportera Na-Pi Npt2b i koneksyny 32 w gruczole piersiowym [31]. Eliminacja STAT5a owocuje brakiem jamek w nabłonku gruczołowym, w których przejściowo gromadzi się wydzielina tego nabłonka przy zachowaniu drożności przewodów wyprowadzających [31]. Nie jest natomiast poznany udział tego białka w zapewnieniu właściwej architektoniki krypt jelitowych. Wobec tego interesujące wydaje się pytanie, czy zwłaszcza w przebiegu nisko zróżnicowanych raków jelita grubego, w których nie obserwuje się tworzenia struktur gruczołowych, może dochodzić do zaburzenia ekspresji STAT5a. W przebiegu każdego nowotworu również raka jelita grubego niezwykle istotna jest prawidłowa funkcja limfocytów NK, które spontanicznie zabijają złośliwe komórki. STAT5b uczestniczy w proliferacji, różnicowaniu oraz zawiaduje cytolityczną zdolnością komórek NK zarówno w wymiarze podstawowym, jak i po indukcji przez IL-2 i IL-15 [21].

W trakcie badań nad udziałem STAT3 w onkogenezie zwrócono szczególną uwagę na jego konstytutywną aktywację w komórce podczas transformacji v-Src oraz na indukcję przez STAT3 genów, takich jak: bcl-2, bcl-x, mcl-1, cyclin D1, myc, VEGF, które warunkują przeżycie komórek [55, 9, 43]. Białko STAT3 podlega aktywacji w komórkach z odblokowaną ekspresją onkogenów src, eyk, ret, lck, $G_{\alpha}o$, Npm-alk, co w efekcie przejawia się transformacją nowotworową i powstawaniem raka piersi, głowy i szyi, gruczołu krokowego, tarczycy oraz czerniaka i szpiczaka [10]. Te nowotwory zawierają stale aktywowane STAT3 i ich rozwój zależy od obecności tego białka. Gdy białko STAT3 bez sprawnych domen wbudowane jest w złośliwy klon komórkowy, spowalniają się procesy metaboliczne. Ponadto wiele przemian wewnątrzkomórkowych nie zachodzi wcale, a komórka nowotworowa ulega apoptozie [2]. Pomimo braku białka STAT3 normalne, dzielące się komórki z jego niedoborem (limfocyty T, komórki nabłonkowe naskórka i sutka, makrofagi, fibroblasty) zachowują swoją żywotność [3].

Neuregulina-1 (NRG-1) jest mitogenem, który zlokalizowano w nabłonku płucnym i odpowiada przypuszczalnie za autokrynną regulację wzrostu komórek nabłonkowych i ich różnicowania. Wspomniany czynnik wzrostu potęguje proliferację i warunkuje przeżycie komórek nabłonka płucnego w drodze aktywacji JAK3, TYK2, STAT3 i STAT5 przez swój receptor o wysokim powinowactwie (heterodimer HER2/HER3), który należy do rodziny receptorów dla substancji EGF-podobnych [25]. Białka HER2 i HER3 zawierają w swojej strukturze wewnątrzkomórkową domenę kinazy tyrozynowej (TK), która współdziała z kinazami typu Janus. Białka HER występują w rakach płuca. Warto podkreślić, że w płucu człowieka przekaźnictwo sygnałów, indukujących rozrost komórkowy, objawia się głównie tworzeniem heterodimerów HER2/HER3 [25]. Podobnie w raku jelita grubego wykryto stale fosforylowane kompleksy białkowe HER2/HER3, które gęsto występują w błonach złośliwych komórek nowotworowych [24, 53]. Dotychczas nie potwierdzono, czy białka z grupy neuregulin działają na procesy rozrostowe jelita grubego w analogiczny sposób, w jaki oddziałują na nabłonek płucny.

Procesy regeneracyjne polegają na rozroście komórek odnawianej tkanki. Dochodzi wówczas do zwiększenia puli dzielących się komórek danego narządu, który ulega odbudowie. Analizowano, czy podobne białka uczestniczą zarówno w rozroście nowotworowym, jak i w proliferacji związanej z odnową tkanek po ich częściowym zniszczeniu. Po odkryciu roli STAT3 w regeneracji wątroby [15], w doświadczalnie wywołanym raku wątrobowo-komórkowym stwierdzono stałą aktywację białka STAT3 i cykliny A oraz podniesiony poziom TGFα, co sugerowałoby związek między tymi białkami [46]. Zauważono także, że intensywnie przeobrażane otoczenie guza wątrobowego zawiera więcej STAT3 niż sam nowotwór. Podanie deksametazonu zahamowało ekspresję białka STAT3 i w konsekwencji proliferację nowotworowych hepatocytów, przy czym nie wpłynęło na poziom TGFα [46]. Ponadto stwierdzono, że po stymulacji przez HGF, STAT3 wpływa na architektonikę nabłonka przez udział w tubulogenezie cytoszkieletu komórkowego [8]. Spośród wszystkich warstw naskórka największą ekspresję białka STAT3 wykazują komórki podstawne naskórka, co może wskazywać na rolę STAT3 w ich rozroście lub zahamowaniu różnicowania płasko-nabłonkowego w komórkach bazalnych [14]. STAT3 uczestniczy w oddziaływaniach między naskórkiem a skórą właściwą w procesach regeneracyjnych, podczas gdy

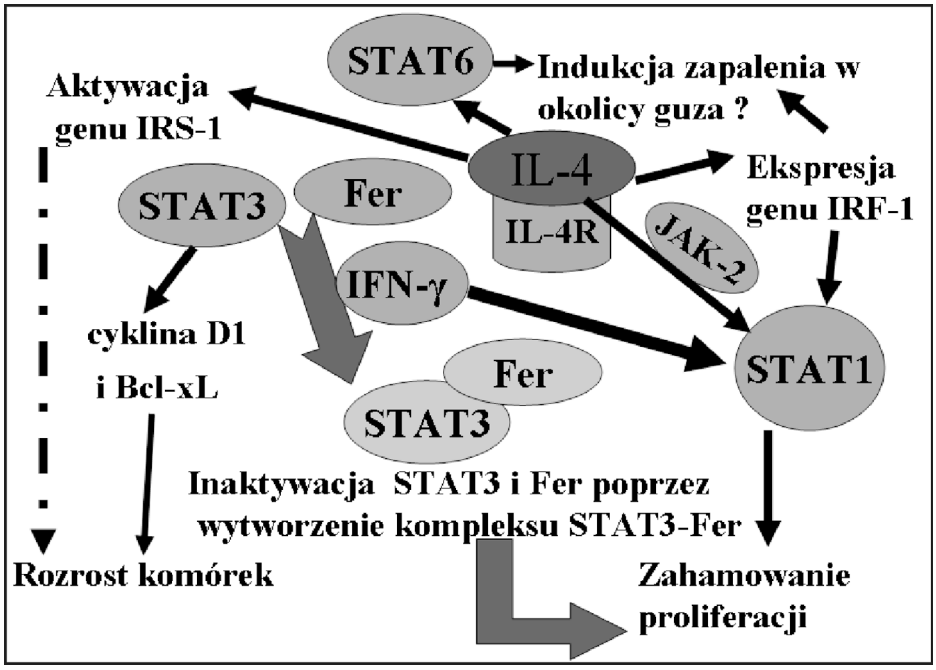
inaktywacja STAT3 upośledza gojenie się ran i migrację komórek nabłonka płaskiego [2]. Prawidłowa struktura cytoszkieletu komórki prawdopodobnie warunkuje migrację komórek nabłonka płaskiego do ubytków naskórka. Nie wiadomo, czy białko STAT3 uczestniczy w podobnych procesach reperacyjnych w jelicie grubym. Nie ustalono również, czy aktywność STAT3 jest potrzebna do przemieszczania się komórek raka okrężnicy w trakcie naciekania podścieliska, naczyń, nerwów i okolicznych tkanek. W raku okrężnicy STAT3 i produkty jego genów docelowych włącznie z cykliną D1 i bcl-xl występowały częściej w guzie niż okolicznej śluzówce [27]. Nadmierna ekspresja STAT3 korelowała z wyższym stopniem zaawansowania klinicznego i wzrostem produkcji cykliny D1 w komórkach raka okrężnicy. Na tej podstawie uznano, że jednym ze wskaźników złośliwości może być podwyższona ekspresja STAT3 i genów docelowych dla jego działania w gruczolakoraku jelita grubego [27]. Złą ze względu na rokowanie funkcję STAT3, która polega na stymulacji rozrostu komórkowego, potwierdzają badania interakcji tego białka z kinazą typu Fer po zadziałaniu IFN-γ na komórki HT-29. IFN-γ odpowiadał za spadek aktywności kinazy Fer następujący po przejściowym nasileniu działania tego enzymu w gruczolakoraku okrężnicy. To enzymatyczne białko promuje rozrost linii komórkowych nowotworów złośliwych. Wzrost i spadek aktywności Fer współistniał z aktywacją i inaktywacją STAT3. IFN-γ powodował powstawanie kompleksów STAT3 i Fer, których trwałość była największa przy jednoczesnym spadku aktywności tych białek. Wskutek wytworzenia nieaktywnego kompleku STAT3 i Fer dochodziło do zwolnienia cyklu komórkowego i wzrostu liczby komórek zatrzymanych w fazie G1 cyklu komórkowego [40].

STAT3 pośrednio przez onkostatynę M aktywuje transkrypcję VEGF [43]. Warunkuje powstawanie nowych naczyń krwionośnych i wspomaga wzrost guzów szyjki macicy po pobudzeniu przez IL-6 [56]. Należałoby się spodziewać podobnego wpływu białka STAT3 na angiogenezę w przebiegu gruczolakoraka okrężnicy. Jednak brak jest opracowań dotyczących tego zagadnienia. Wyniki przedstawionych badań świadczą o częstej aktywacji białka STAT3 w onkogenezie nabłonkowych guzów złośliwych. Pytanie, czy istnieją jakieś swoiste mechanizmy towarzyszące jego funkcji transkrypcyjnej w poszczególnych typach nowotworów, pozostaje nadal otwarte.

Wzrost guzów pierwotnych i przerzutów jest spowolniony w komórkach bez STAT6 [41]. Proces ten zachodzi przede wszystkim w drodze modulacji immunologicznej. STAT6 działa w komórce pod wpływem IL-4 i pełni wielorakie funkcje w regulacji systemu odpornościowego. Trzeba jednocześnie podkreślić, że STAT 6 bierze udział w powstawaniu odczynów zapalnych w każdym stanie związanym z wzmożonym działaniem IL-4. W liniach komórkowych gruczolakoraka okrężnicy (HT-29 i WiDr) IL-4 pobudzała JAK1, JAK2, Tyk2, ale w przeciwieństwie do komórek odpornościowych nie powodowała aktywacji JAK3 [7, 13]. W badaniu *in vitro* IL-4 hamowała wzrost komórek w linii komórkowej raka okrężnicy niezależnie od współistniejącego pobudzenia STAT6 [13]. IL-13 prowadziła do fosforylacji kinaz aktywowanych przez IL-4 oraz IRS-1, z wyjątkiem kinazy JAK3. Wskutek tego dochodziło do aktywacji białka STAT6 w komórkach nowotworowych [34]. Warto nadmienić, że w limfocytach B powstają połączenia podobne do ISGF-1, które składają się z STAT6, STAT2 i p48. Limfocyty B oporne na działanie IFN-α wykazują obniżenie aktywacji STAT6 [17].

Białko STAT1 hamuje proliferację i powoduje apoptozę w liniach komórkowych raka jelita grubego: HT29 i WiDr po stymulacji przez IL-4 i IFN-γ prawdopodobnie w drodze nasilenia czynności kaspaz i wzrostu aktywności inhibitora cdk -p21WAF1/CIP1 [2, 13]. Gdy występują razem w komórce zmutowane białka STAT1 i p53, ryzyko nowotworu gwałtownie rośnie [51]. Dowiedziono, że białko STAT1 bez reszty tyrozynowej w pozycji 701 – STAT1 CYF nie hamowało proliferacji komórkowej oraz nie indukowało ekspresji IRF-1 [13]. Indukcja genu IRF-1 jest niezależna od JAK3 i może również spowalniać wzrost komórek. Poziom ekspresji STAT1 wzrasta razem z produkcją p21WAF1/CIP1, co prowadzi do zahamowania proliferacji. IL-4 wywiera odwrotny efekt w komórkach chłoniaka Burkitta BL30 i 41, ponieważ tam wzmaga rozrost komórkowy przez aktywację IRS [13]. Gdy wprowadzono białko STAT1 pozbawione domeny (Y701F), STAT1-CYF do komórek HT29, IL-4 nie wywierała hamującego wpływu na komórki HT29 przy braku funkcjonalnych egzemplarzy białka STAT1 Zatem aktywność STAT1 wiąże się bezpośrednio z działaniem IL-4.

Chociaż ostatnie badania [13] wykazały, że STAT1 może wywierać efekty przeciwrozrostowe, to spotyka się też doniesienia sugerujące, iż białko to może brać udział w unieśmiertelnianiu komórek. Wykazano mianowicie, że wirus Epsteina-Barra poprzez ukryte białko błonowe 1 (LMP1 – *latent membrane protein*) wywołuje ekspresję STAT1, jego przyłączanie do DNA i aktywność transkrypcyjną skutkującą nasileniem procesów proliferacji i wydłużeniem czasu przeżycia transformowanych nowotworowo hepatocytów [44].



RYCINA 2. STAT1 i STAT3 w raku jelita grubego

PERSPEKTYWY TERAPII

W terapii schorzeń związanych z nadmierną aktywacją STAT rozważa się zastosowanie antagonistów cytokin i czynników wzrostu, które nie dopuszczają do fosforylacji tej grupy białek. IL-13E13K jest cząsteczką IL-13, w której zamieniono glutaminę w pozycji 13 na lizynę, co zahamowało aktywację STAT6 w komórkach nowotworowych i odpornościowych. Ponadto użycie tej przekształconej odmiany IL-13 odblokowało ekspresję CD14 na ludzkich monocytach, a więc wywarło **o**dwrotny efekt do działania IL-13. Ograniczenie działania IL-13 jest ważne w terapii chorób z nadmiernym udziałem tej cytokiny, która jest głównym produktem zróżnicowanych i aktywowanych limfocytów Th2. Do grupy tych schorzeń należą astma, atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, zakażenia niektórymi pasożytami i rak [2, 10, 28]. Sant-7 antagonista IL-6 blokuje fosforylację STAT3 w komórkach szpiczaka oraz rozwój nowotworu [19]. Przeciwciała neutralizujące swoiste epitopy na receptorach również blokują dokomórkowe sygnałowanie. Godnymi uwagi są przeciwciała C225 – anty-EGF-R skierowane przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu oraz przeciwciała antyherceptynowe, które swoiście blokują receptor herceptynowy (HER) [5, 6]. Inhibitory kinaz tyrozynowych zapobiegają fosforylacji reszty tyrozynowej w białku STAT. Ich przedstawiciel – PD0169414-kwinazolanilina – inhibitor kinazy tyrozynowej receptora EGF znalazł eksperymentalne zastosowanie w liniach komór-kowych raka jajnika, niedrobnokomórkowym raku płuc i raku piersi [54]. Inhibitory kinazy ErbB1 PD 153035 lub PD168393 blokują wzrost komórek raka piersi i zapobiegają rekrutacji STAT3 przez zahamowanie ich wiązania się z Erb-1 [24]. AG490-tyrofostyna – inhibitor kinazy 2 typu Janus (JAK2) wywołuje apoptozę w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL) w drodze hamowania STAT3 [30]. Antysensowne oligonukleotydy przeciwko STAT3 sprawdziły się jako inhibitory proliferacji w liniach komórkowych raka płaskonabłonkowego głowy i szyi [16]. Niestety, ich zastosowanie ogranicza ich duża toksyczność, możliwość nieswoistego wiązania z innymi częściami genomu oraz szybkie ustępowanie efektu terapeutycznego po pojedynczej dawce [7]. Podjęto się modyfikacji białek STAT przez różnego rodzaju mutacje i zmiany struktury ich funkcjonalnych domen. Forma STAT3 β bez kilku aminokwasów na końcu C-terminalnego blokuje proliferację poprzez zahamowanie ekspresji bcl-xl i cykliny D1 w raku jajnika [11, 20]. Bezdomenowa kopia STAT5b w białaczkach typu ostrej i przewlekłej białaczki szpikowej (AML i CML) z ekspresją onkogenowej kinazy tyrozynowej BCR-ABL upośledza proliferację, zmniejsza żywotność blastów BCR-ABL dodatnich oraz zwiększa wrażliwość na hydroksymocznik i cytarabinę [37, 50]. Metylacja STAT1 – supresora proliferacji komórkowej poprzez transferazę PMRT-1 po indukcji IFN-γ wzmaga wiązanie tego białka do DNA [32]. Syntetyczne peptydy, które upośledzają funkcje domen STAT reprezentuje fosfotyrozylopeptyd wbudowujący się w przekaźnikową domenę SH2 białka STAT3, co zapobiegało, transformacji nowotworowej pod wpływem v-src w fibroblastach NIH 3T3 (52). Funkcje białek STAT można modulować przez zastosowanie następujących białkowych inhibitorów szlaku JAK-STAT: PTP, PIAS, SOCS [57]. SMRT wygaszający mediator dla receptora kwasu retinowego i receptora hormonów tarczycy hamował indukcję przez IL-3 genów docelowych dla białka STAT5 [36].

Rosnąca liczba zachorowań na raka jelita grubego skłania do poszukiwania nowych wykładników złośliwości tego nowotworu, jak również nowych sposobów terapii tego schorzenia. Coraz dokładniej poznajemy krąg wewnątrzkomórkowych białek biorących udział w karcynogenezie. Zmutowane białka STAT mogą zaburzać tworzenie się cytoszkieletu komórkowego, a przez to upośledzać gojenie się owrzodzeń w chorobach zapalnych jelita. Wpływają one na rozrost komórek oraz na ich różnicowanie. Ponadto mogą zmniejszać liczbę połączeń między transformowanymi komórkami nabłonka jelitowego poprzez upośledzenie produkcji białek tworzących te połączenia, takich jak koneksyny. Wobec tego, zmutowane białka STAT lub występujące w nadmiarze hiperaktywne, prawidłowe egzemplarze białek STAT pobudzane przez swoje zmutowane induktory prawdopodobnie mogą ułatwiać powstawanie nowotworu i warunkować szybki rozwój raka okrężnicy. Wyniki przedstawionych badań sugerują, iż białka STAT mogą współdziałać z innymi znanymi czynnikami w rozwoju gruczolakoraka jelita grubego. Tym niemniej dokładna charakterystyka tych interakcji jest kwestią przyszłości.

PIŚMIENNICTWO

[1] AFKARIAN M, SEDY JR, YANG J, JACOBSON NG, CEREB N, YANG SY, MURPHY TL, MURPHY KM. T-bet is a STAT1-induced regulator of IL-12R expression in naive CD4+ T cells. *Nat Immunol* 2002; **3**: 549–557.

[2] AKIRA S. Functional roles of STAT family proteins: lessons from knockout mice. *Stem Cells* 1999; **17**: 138–146.

[3] AKIRA S. Roles of STAT3 defined by tissue-specific gene targeting. *Oncogene*. 2000; **19**: 2607–2611.

[4] ALONZI T, MARITANO D, GORGONI B, RIZZUTO G, LIBERT C, POLI V. Essential role of STAT3 in the control of the acute-phase response as revealed by inducible gene inactivation in the liver. *Mol Cell Biol* 2001; **21**: 1621–1632.

[5] BASELGA J. Current and planned clinical trials with trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 2000; **27**: 27–32.

[6] BASELGA J. New therapeutic agents targeting the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 54S–59S.

[7] BAŚKIEWICZ-MASIUK M, MACHALIŃSKI B. Rola białek STAT5 w schorzeniach układu krwiotwórczego. *Post Biol Kom* 2003; **30**: 9–30.

[8] BOCCACCIO C, ANDO M, TAMAGNONE L, BARDELLI A, MICHIELI P, BATTISTINI C, COMOGLIO PM. Induction of epithelial tubules by growth factor HGF depends on the STAT pathway. *Nature* 1998; **391**: 285–288.

[9] BOWMAN T, GARCIA R, TURKSON J, JOVE R. STATs in oncogenesis. *Oncogene* 2000; **19**: 2474–2488.

[10] BROMBERG J. Stat proteins and oncogenesis. *J Clin Invest* 2002; **109**: 1139–1142.

[11] BURKE WM, JIN X, LIN HJ, HUANG M, LIU R, REYNOLDS RK, LIN J. Inhibition of constitutively active Stat3 suppresses growth of human ovarian and breast cancer cells. *Oncogene* 2001; **20**: 7925–7934

[12] CALO V, MIGLIAVACCA M, BAZAN V, MACALUSO M, BUSCEMI M, GEBBIA N, RUSSO A. STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis. *J Cell Physiol* 2003; **197**: 157–168.

[13] CHANG TL, PENG X, FU XY. Interleukin-4 mediates cell growth inhibition through activation of Stat1. *J Biol Chem* 2000; **275**: 10212–10217.

[14] CLIFFORD JL, MENTER DG, YANG X, WALCH E, ZOU C, CLAYMAN GL, SCHAEFER TS, EL-NAGGAR AK, LOTAN R, LIPPMAN SM. Expression of protein mediators of type I interferon signaling in human squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; **9**: 993–997.

[15] CRESSMAN DE, DIAMOND RH, TAUB R. Rapid activation of the Stat3 transcription complex in liver regeneration. *Hepatology* 1995; **21**: 1443–1449.

[16] GRANDIS JR, DRENNING SD, CHAKRABORTY A, ZHOU MY, ZENG Q, PITT AS, TWEARDY DJ. Requirement of Stat3 but not Stat1 activation for epidermal growth factor receptor- mediated cell growth *in vitro*. *J Clin Invest* 1998; **102**: 1385–1392.

[17] GUPTA S, JIANG M, PERNIS AB. IFN-alpha activates Stat6 and leads to the formation of Stat2:Stat6 complexes in B cells. *J Immunol* 1999; **163**: 3834–3841.
[18] HEINRICH PC, BEHRMANN I, MULLER-NEWEN G, SCHAPER F, GRAEVE L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* 1998; **334**: 297–314.
[19] HONEMANN D, CHATTERJEE M, SAVINO R, BOMMERT K, BURGER R, GRAMATZKI M, DORKEN B, BARGOU RC. The IL-6 receptor antagonist SANT-7 overcomes bone marrow stromal cell-mediated drug resistance of multiple myeloma cells. *Int J Cancer* 2001; **93**: 674–680.
[20] HUANG M, PAGE C, REYNOLDS RK, LIN J. Constitutive activation of stat 3 oncogene product in human ovarian carcinoma cells. *Gynecol Oncol* 2000; **79**: 67–73.
[21] IMADA K, BLOOM ET, NAKAJIMA H, HORVATH-ARCIDIACONO JA, UDY GB, DAVEY HW, LEONARD WJ Stat5b is essential for natural killer cell-mediated proliferation and cytolytic activity. *J Exp Med* 1998; **188**: 2067–2074.
[22] IWATSUKI K, ENDO T, MISAWA H, YOKOUCHI M, MATSUMOTO A, OHTSUBO M, MORI KJ, YOSHIMURA A. STAT5 activation correlates with erythropoietin receptor-mediated erythroid differentiation of an erythroleukemia cell line. *J Biol Chem* 1997; **272**: 8149–8152.
[23] LEVY DE, LEE CK. What does Stat3 do? *J Clin Invest* 2002; **109**: 1143–1148.
[24] LI L, SHAW PE. Autocrine-mediated activation of STAT3 correlates with cell proliferation in breast carcinoma lines. *J Biol Chem* 2002; **277**:17397–17405.
[25] LIU J, KERN JA. Neuregulin-1 activates the JAK-STAT pathway and regulates lung epithelial cell proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; **27**: 306–313.
[26] LOVATO P, BRENDER C, AGNHOLT J, KELSEN J, KALTOFT K, SVEJGAARD A, ERIKSEN KW, WOETMANN A, ODUM N. Constitutive STAT3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003; **278**: 16777–16781.
[27] MA XT, WANG S, YE YJ, DU RY, CUI ZR, SOMSOUK M. Constitutive activation of Stat3 signaling pathway in human colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; **10**: 1569–1573.
[28] MADDEN KB, YEUNG KA, ZHAO A, GAUSE WC, FINKELMAN FD, KATONA IM, URBAN JF JR, SHEA-DONOHUE T. Enteric nematodes induce stereotypic STAT6-dependent alterations in intestinal epithelial cell function. *J Immunol* 2004; **172**: 5616–5621.
[29] MAZZARELLA G, MACDONALD TT, SALVATI VM, MULLIGAN P, PASQUALE L, STEFANILE R, LIONETTI P, AURICCHIO S, PALLONE F, TRONCONE R, MONTELEONE G. Constitutive activation of the signal transducer and activator of transcription pathway in celiac disease lesions. *Am J Pathol* 2003; **162**: 1845–1855.
[30] MEYDAN N, GRUNBERGER T, DADI H, SHAHAR M, ARPAIA E, LAPIDOT Z, LEEDER JS, FREEDMAN M, COHEN A, GAZIT A, LEVITZKI A, ROIFMAN CM. Inhibition of acute lymphoblastic leukaemia by a Jak-2 inhibitor. *Nature* 1996; **379**: 645–648.
[31] MIYOSHI K, SHILLINGFORD JM, SMITH GH, GRIMM SL, WAGNER KU, OKA T, ROSEN JM, ROBINSON GW, HENNIGHAUSEN L. Signal transducer and activator of transcription (Stat) 5 controls the proliferation and differentiation of mammary alveolar epithelium. *J Cell Biol* 2001; 155: 531–542.
[32] MOWEN KA, TANG J, ZHU W, SCHURTER BT, SHUAI K, HERSCHMAN HR, DAVID M. Arginine methylation of STAT1 modulates IFNalpha/beta-induced transcription. *Cell* 2001; **104**: 731–741.
[33] MUDTER J, NEURATH MF.The role of signal transducers and activators of transcription in T inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2003; **9**: 332–337.
[34] MURATA T, NOGUCHI PD, PURI RK. IL-13 induces phosphorylation and activation of JAK2 Janus kinase in human colon carcinoma cell lines: similarities between IL-4 and IL-13 signaling. *J Immunol* 1996; **156**: 2972–2978.
[35] NATH N, GIRI S, PRASAD R, SINGH AK, SINGH I. Potential targets of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor for multiple sclerosis therapy. *J Immunol* 2004; **172**: 1273–1286.
[36] NAKAJIMA H, BRINDLE PK, HANDA M, IHLE JN. Functional interaction of STAT5 and nuclear receptor co-repressor SMRT: implications in negative regulation of STAT5-dependent transcription. *EMBO J* 2001; **20**: 6836–6844.
[37] NIEBOROWSKA-SKORSKA M, HOSER G, KOSSEV P, WASIK MA, SKORSKI T. Complementary functions of the antiapoptotic protein A1 and serine/threonine kinase pim-1 in the BCR/ABL-mediated leukemogenesis. *Blood* 2002; **99**: 4531–4539.
[38] NOSAKA T, KAWASHIMA T, MISAWA K, IKUTA K, MUI AL, KITAMURA T. STAT5 as a molecular regulator of proliferation, differentiation and apoptosis in hematopoietic cells. *EMBO J* 1999; **18**:

4754–4765.
[39] OCHRIETOR JD, HARRISON KA, ZAHEDI K, MORTENSEN RF. Role of STAT3 and C/EBP in cytokine-dependent expression of the mouse serum amyloid P-component (SAP) and C-reactive protein (CRP) genes. *Cytokine* 2000; **12**: 888–899.
[40] ORLOVSKY K, THEODOR L, MALOVANI H, CHOWERS Y, NIR U. Gamma interferon down-regulates Fer and induces its association with inactive Stat3 in colon carcinoma cells. *Oncogene* 2002; **21**: 4997–5001.
[41] OSTRAND-ROSENBERG S, GRUSBY MJ, CLEMENTS VK. Cutting edge: STAT6-deficient mice have enhanced tumor immunity to primary and metastatic mammary carcinoma. *J Immunol* 2000; **165**: 6015–6019.
[42] PALMER EM, FARROKH-SIAR L, MAGUIRE VAN SEVENTER J, ET AL. IL-12 decreases activation-induced cell death in human naive Th cells costimulated by intercellular adhesion molecule-1: I. IL-12 alters caspase processing and inhibits enzyme function. *J Immunol* 2001; **167**: 749–758.
[43] REPOVIC P, FEARS CY, GLADSON CL, BENVENISTE EN. Oncostatin-M induction of vascular endothelial growth factor expression in astroglioma cells. *Oncogene* 2003; **22**: 8117–8124.
[44] RICHARDSON C, FIELDING C, ROWE M, BRENNAN P. Epstein-Barr virus regulates STAT1 through latent membrane protein 1. *J Virol* 2003; **77**: 4439–4443.
[45] RILEY JK, TAKEDA K, AKIRA S, SCHREIBER RD. Interleukin-10 receptor signaling through the JAK-STAT pathway. Requirement for two distinct receptor-derived signals for anti-inflammatory action. *J Biol Chem* 1999; **274**: 16513–16521.
[46] SANCHEZ A, NAGY P, THORGEIRSSON SS. STAT-3 activity in chemically-induced hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2003; **39**: 2093–2098.
[47] SCHREIBER S, ROSENSTIEL P, HAMPE J, NIKOLAUS S, GROESSNER B, SCHOTTELIUS A, KUHBACHER T, HAMLING J, FOLSCH UR, SEEGERT D. Activation of signal transducer and activator of transcription (STAT) 1 in human chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; **51**: 379–385.
[48] SPENCER KS, GRAUS-PORTA D, LENG J, HYNES NE, KLEMKE RL. ErbB2 is necessary for induction of carcinoma cell invasion by ErbB family receptor tyrosine kinases. *J Cell Biol* 2000; **148**: 385–397.
[49] SIMPSON SJ, SHAH S, COMISKEY M, DE JONG YP, WANG B, MIZOGUCHI E, BHAN AK, TERHORST C. T cell-mediated pathology in two models of experimental colitis depends predominantly on the interleukin 12/Signal transducer and activator of transcription (Stat)-4 pathway, but is not conditional on interferon gamma expression by T cells. *J Exp Med* 1998; **187**: 1225–1234.
[50] STERNBERG DW, GILLILAND DG. The role of signal transducer and activator of transcription factors in leukemogenesis. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 361–371.
[51] TOWNSEND PA, SCARABELLI TM, DAVIDSON SM, KNIGHT RA, LATCHMAN DS, STEPHANOU A. STAT-1 interacts with p53 to enhance DNA damage-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2004; **279**: 5811–5820.
[52] TURKSON J, RYAN D, KIM JS, ZHANG Y, CHEN Z, HAURA E, LAUDANO A, SEBTI S, HAMILTON AD, JOVE R. Phosphotyrosyl peptides block Stat3-mediated DNA binding activity, gene regulation, and cell transformation. *J Biol Chem* 2001; **276**: 45443–45455.
[53] VADLAMUDI R, MANDAL M, ADAM L, STEINBACH G, MENDELSOHN J, KUMAR R. Regulation of cyclooxygenase-2 pathway by HER2 receptor. *Oncogene* 1999; **18**: 305–314.
[54] VINCENT PW, BRIDGES AJ, DYKES DJ, FRY DW, LEOPOLD WR, PATMORE SJ, ROBERTS BJ, ROSE S, SHERWOOD V, ZHOU H, ELLIOTT WL. Anticancer efficacy of the irreversible EGFr tyrosine kinase inhibitor PD 0169414 against human tumor xenografts. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; **45**: 231–238.
[55] WANG L, WALIA B, EVANS J, GEWIRTZ AT, MERLIN D, SITARAMAN SV. IL-6 induces NF-kappa B activation in the intestinal epithelia. *J Immunol* 2003; **171**: 3194–3201.
[56] WEI LH, KUO ML, CHEN CA, CHOU CH, LAI KB, LEE CN, HSIEH CY. Interleukin-6 promotes cervical tumor growth by VEGF-dependent angiogenesis via a STAT3 pathway. *Oncogene* 2003; **22**: 1517–1527.
[57] WORMALD S, HILTON DJ. Inhibitors of cytokine signal transduction. *J Biol Chem* 2004; **279**: 821–824.

Redaktor prowadzący – Jerzy Kawiak

Otrzymano:28.06.2004 r.
Przyjęto: 03.11.2004 r.
Adres autora: Waszyngtona 13, 15-269 Białystok
e-mail: sulek@zeus.amb.edu.pl