

Syk在肿瘤中的作用机制及临床应用

全洁, 张铭, 丁渡山, 张小楠, 赵士弟, 张浩轩*, 杨帆*

(蚌埠医学院心脑血管疾病基础与临床重点实验室, 蚌埠 233030)

摘要: 脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk)是多种细胞内信号通路的关键组分, 细胞表面的多种受体如整合素、Fc受体等可启动Syk信号转导, 在天然免疫和适应性免疫应答中至关重要。Syk基因突变、缺失及表观遗传学的改变均可影响细胞的增殖、迁移和分化等。目前已证实, Syk在不同肿瘤发生发展中具有抑癌或促癌的重要作用, 为进一步明确Syk在不同肿瘤中的功能和作用机制, 本文聚焦Syk在多种肿瘤(如乳腺癌、肝癌、结直肠癌、肺癌、卵巢癌、头颈癌以及血液系统肿瘤)中的分子机制及相关临床研究, 以期Syk在相关肿瘤中的作用机制和免疫治疗提供系统性的评价和新的研究思路。

关键词: 脾酪氨酸激酶; 肿瘤; 脾酪氨酸激酶抑制剂; 临床研究; 肿瘤免疫

Mechanism and clinical research progress of Syk in tumor

TONG Jie, ZHANG Ming, DING Dushan, ZHANG Xiaonan, ZHAO Shidi,

ZHANG Haoxuan*, YANG Fan*

(Key Laboratory of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China)

Abstract: Spleen tyrosine kinase (Syk) is a key component of a variety of intracellular signaling pathways. A variety of receptors on the cell surface, such as integrin and Fc receptors, can initiate Syk signaling, which is crucial to natural and adaptive immune responses. Syk gene mutations, deletions and epigenetic changes can affect cell proliferation, migration and differentiation. It has been confirmed that Syk plays an important role in tumor suppression or tumor promotion in the occurrence and development of different tumors. In order to further clarify the function and mechanism of Syk in different tumors, this paper focuses on the Syk of the molecular mechanism and related clinical studies in a wide variety of tumor (such as breast cancer, liver cancer, colorectal cancer, lung cancer, ovarian cancer, head and neck cancer, and cancers of the blood), in order to provide systematic evaluation and new research ideas for the molecular mechanism and immunotherapy of Syk in related tumors.

Key Words: spleen tyrosine kinase; tumor; spleen tyrosine kinase inhibitors; clinical research; tumor immunity

癌症是全人类发病和死亡的主要原因之一。率和死亡率持续增长, 因此癌症的早期诊断、筛查、预防和治疗等对延长患者寿命和提高生命质

收稿日期: 2022-02-26

基金项目: 安徽省教育厅重点项目(KJ2020A0553); 安徽省教育厅重点项目(KJ2018A0236); 蚌埠医学院博士科研启动基金项目(bsdq202005); 蚌埠医学院校级自然科学基金项目(2020byzd031)

第一作者: E-mail: Rehabilit@126.com

*通信作者: 张浩轩, E-mail: zhxww@foxmail.com; 杨帆, E-mail: 2020006@bbmc.edu.cn

量具有重要意义^[1]。脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk)是一种重要的癌症基因,广泛存在于造血及免疫细胞中。它是一种相对分子质量为72 000非受体型蛋白酪氨酸激酶,在T细胞、B细胞、上皮细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、血小板等多种细胞中表达^[2],参与细胞黏附、迁移、增殖、分化和吞噬等过程。Syk由两个串联的SRC同源性2(SRC homology 2, SH2)结构域(IDA和IDB)以及一个羧基末端酪氨酸激酶结构域组成,其中两个SH2结构域之间的接头区分散有酪氨酸残基,磷酸化后可以与其他信号中间体,如磷脂酶C_γ-1、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)等结合,形成受体近端复合物以触发下游过程,如Ca²⁺和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)信号、PI3K介导的TeC家族和蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路等^[3]。Syk基因在转录时通过选择性拼接方式形成Syk(S/R)(缺少23个氨基酸的蛋白质)和Syk/Syk(L)(完整链)两种异构体^[4](图1)。免疫受体酪氨酸激活基序1(immunoreceptor tyrosine activation motif 1, ITAM1)是FcεR1上的一段短肽序列,其γ链上含有两个酪氨酸残基, Syk的SH2结构域与ITAMs的磷酸化基团结合是Syk激活和下游信号传导的关键步骤^[3]。Syk参与多种肿瘤免疫应答信号通路,具有肿瘤促进或抑制功能,是可以提示肿瘤发生发展情况的一项重要的生物学标志物,受到愈来愈多研究者的关注。为探究Syk在肿瘤免疫和临床治疗中的应用,本文聚焦Syk在多种肿瘤中的作用机制及相关临床研究,以期Syk在肿瘤免疫和临床应用中的研究提供基础理论依据。

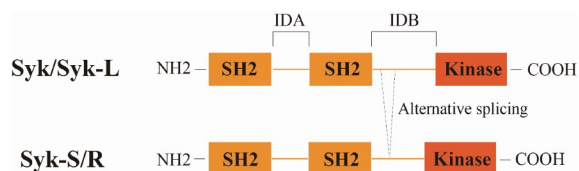


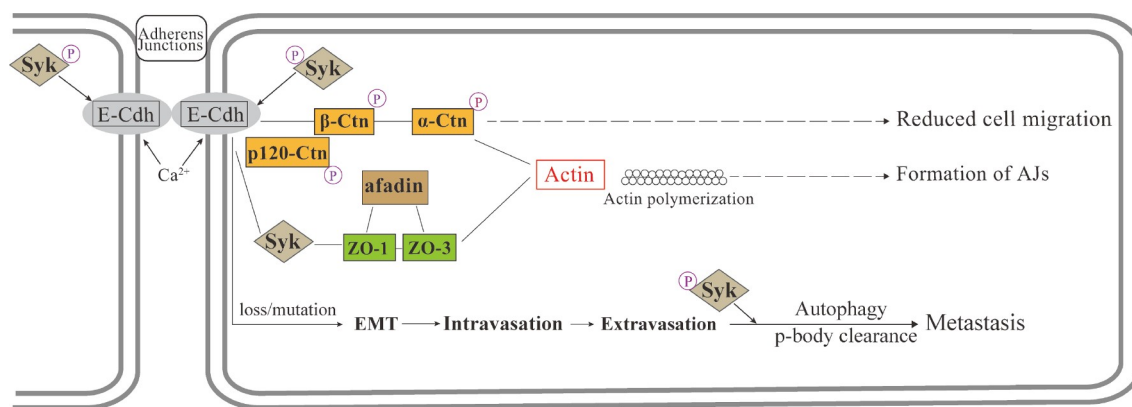
图1 Syk的结构示意图

1 Syk与实体肿瘤

1.1 Syk与乳腺癌

Syk基因在乳腺癌组织中表达显著下调且具有

高甲基化特征,与肿瘤预后密切相关^[5],且该基因主要在正常乳腺组织、良性肿瘤和低度恶性肿瘤细胞中表达,预示着Syk是重要的抑癌基因^[6]。此外,生物信息学分析发现,该基因外显子6的突变(Phe191Tyr)可影响miR-873靶结合而促进乳腺癌的发展,表明Syk的基因突变可能是诱导乳腺癌发生发展的机制之一^[7]。Buffard等^[8]通过比较分析Syk的信号网络,发现Syk在乳腺癌中的表达下调可影响细胞间的黏附功能并使细胞丧失增殖控制的能力。周艳等^[9]成功构建了Syk表达不同的两种人乳腺癌裸鼠移植瘤模型发现,三氧化二砷明显抑制了两种裸鼠移植瘤的生长和转移,促进肿瘤细胞的凋亡,且Syk阳性表达的荷瘤裸鼠肿瘤细胞的表型较Syk阴性表达组明显,说明Syk参与了乳腺肿瘤细胞增殖、转移和凋亡的作用机制。庄晓莘等^[10]应用实时PCR检测了120例乳腺癌组织、100例正常乳腺组织和100例纤维腺瘤组织的Syk mRNA表达,发现其在乳腺癌组织中的表达显著低于其他两组,并且Syk mRNA表达与乳腺癌的临床分期、脉管侵犯相关,提示Syk表达缺失是乳腺癌患者预后不良的指标之一。在乳腺癌细胞中过表达Syk后,其以激酶依赖的方式增加了黏附体连接处(adherens junctions, AJ)的E-钙黏蛋白(E-Cadherin, E-Cdh)、α-和β-连环蛋白(α-catenin、β-catenin, α-/β-Ctn)的磷酸化,促进E-Cdh/Ctn复合物与小带封闭蛋白和肌动蛋白细胞骨架之间的结合,与细胞间黏附形成、减少细胞迁移以及促进上皮完整性有关,提示Syk是乳腺癌细胞黏附和迁移的重要调控因子^[11]。而E-Cdh缺失或突变会导致上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)和转移形成,而且在间充质-上皮转化(mesenchymal-epithelial transformation, MET)期间,活性Syk通过自噬促进P-体的清除,从而促进肿瘤细胞发生转移,因此激酶活性Syk可作为肿瘤转移的生物标志物^[12](图2)。最近的一项研究也发现, Syk高特异性抑制剂PRT062607可以通过PI3K-AKT-mTOR通路抑制MDA-MB-231细胞的体外生长、迁移和侵袭,并表明这一信号轴也是PRT在体内阻止MDA-MB-231诱导的骨溶解发生的主要机制之一^[13]。最初认为Syk在乳腺癌中是一种候选抑癌基因,但最近关于Syk在乳腺癌中的作用



Syk: 脾酪氨酸激酶; Adherens Junctions: 黏附体连接处; E-Cdh: E-钙黏蛋白; β-Ctn: β-连环蛋白; p120-Ctn: p120-连环蛋白; α-Ctn: α-连环蛋白; afadin: 黏附连接蛋白; ZO-1: 闭锁小带蛋白1; ZO-3: 闭锁小带蛋白3; Actin: 肌动蛋白; EGF: 表皮生长因子; EMT: 上皮间质转化

图2 Syk调控乳腺癌细胞的黏附和转移

引起了争议, 尚需更多的研究进行深入探讨。

1.2 Syk与肝癌

研究发现, 在实质性和非实质性肝细胞中可观察到Syk表达, 如肝巨噬细胞、肝星状细胞等, 并且与肝脏疾病严重程度呈正相关^[14], 而Syk在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中显著下调, Syk(L)会抑制HCC细胞的增殖和侵袭, 而Syk(S/R)有促癌活性^[15]。选择性小分子抑制剂白皮杉醇(Piceatannol)和PRT062607对Syk(S)的抑制显著防止了毒素诱导的肝纤维化、肝损伤、炎症以及肝癌的发生, 也表明Syk(S/R)在肝癌中发挥了促癌作用^[16]。杨龙君等^[17]采用IHC检测211例肝癌组织及相应的癌旁肝组织中Syk(L)的表达, 发现肝癌组织中Syk(L)表达率(41.2%, 87/211)明显低于癌旁肝组织(92.4%, 195/211), 且Syk(L)下调了基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达, 提示Syk(L)低表达与肝癌细胞的转移及预后较差相关。在肿瘤微环境中, 缺氧状态或者TNF-α的表达会上调CX3-C趋化因子配体1(CX3-C chemokine ligand 1, CX3CL1)的表达, 继而通过CX3CR1/Syk/PI3K通路来诱导血小板迁移和外渗现象, 降低线粒体的膜电位以及增加caspase-3(Casp3)的水平, 介导HCC细胞发生凋亡^[18]。另外, 检查点激酶1(checkpoint kinase 1, CHK1)磷酸化Syk(L)导致其泛素化降解, 促进了肿瘤的发生发展, 抑制CHK1将阻碍肿瘤的形成, 表明靶向CHK1/Syk(L)途径是治疗HCC的有效策略^[19](图3)。总之, 在

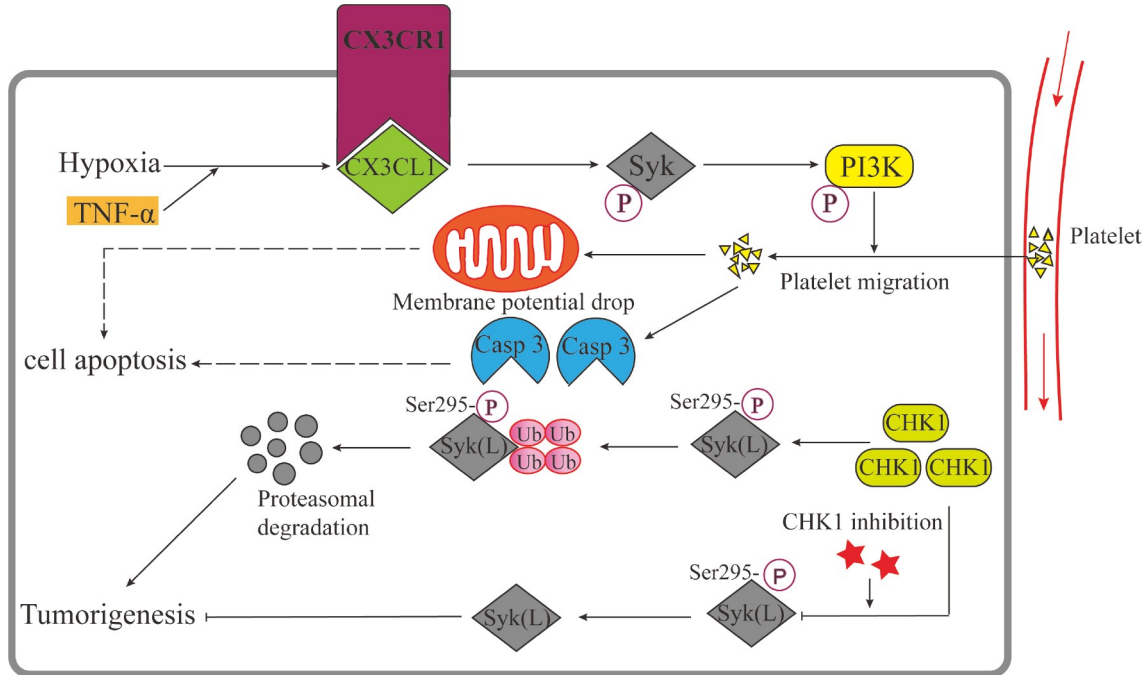
肝癌中, Syk的两种异构体发挥着截然不同的作用。

1.3 Syk与结直肠癌

在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)组织和细胞中, Syk mRNA和蛋白质的表达量均显著降低, 提示Syk在结直肠癌中发挥着肿瘤抑制剂的作用。过表达Syk后可抑制*Fra-1*(一种原癌基因)的表达来降低结直肠癌细胞的增殖能力, 从而起到抑癌作用^[20]。Ni等^[21]也发现, 过表达的Syk(L)显著抑制CRC细胞的增殖和迁移, 提示Syk参与了结肠癌细胞的进展过程。曹跃鹏等^[22]通过对58例结肠癌和癌旁组织中Syk表达情况的检测与分析, 发现Syk基因的表达下调与结肠癌的发生、TNM分期、术后复发转移和5年生存率均显著相关。研究表明, Syk基因可使原癌基因*c-Myc*表达下调, 地西他滨这一药物可以恢复CRC中Syk的表达, 从而降低结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力^[23]。通过体外研究发现, 在结肠炎相关的CRC中, 干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通过介导Syk信号通路诱导肿瘤细胞焦亡, 进而抑制CRC的发展, Syk的敲除可减弱这一效应, 因此靶向STING/Syk可能是治疗CRC的一项新策略^[24]。有一项研究表明, Syk在结直肠癌中发挥着相反的作用, 丁酸盐是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 但是在其诱导HT-29结肠癌细胞分化的过程中, 它可以在转录水平使组蛋白3/4去乙酰化, 从而下调Syk的表达, 介导结肠癌细胞的凋亡但不介导分化过程, 从而发挥抗癌作用^[25]。此外, 丁酸盐会使细

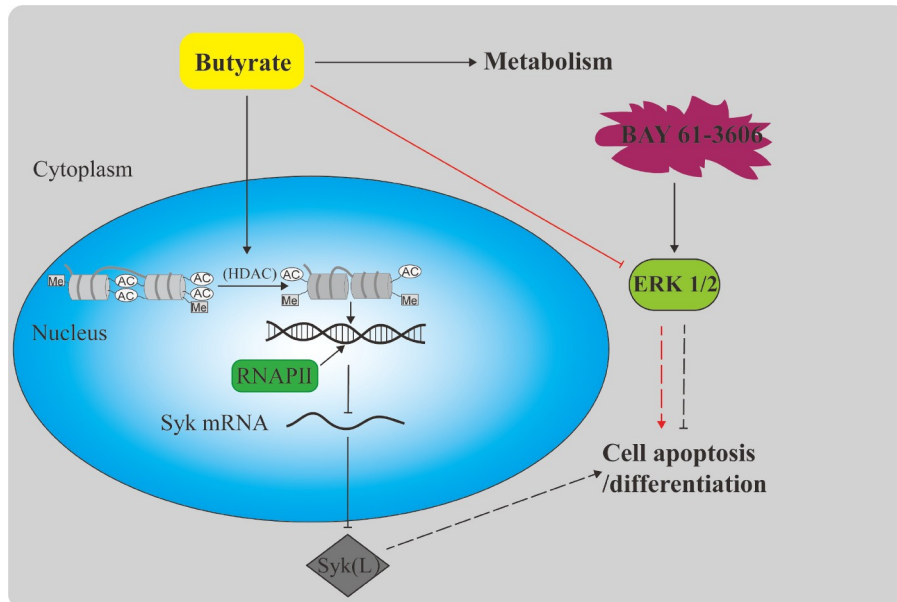
胞外信号调节激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)去磷酸化, 而BAY(一种Syk抑制剂)会使其重新磷酸化, 因此两者的联合使用并不会使HT-29细胞分化和凋亡(图4)。Dasgupta等^[26]的研究也发现了Syk等基因在丁酸盐诱导的结肠癌

细胞分化和/或凋亡中的重要作用, 并确定了Syk等五个生物标志物对结直肠癌复发的预测价值。Biswas等^[27]利用Oncomine、UALCAN、GENT2和GEPIA2等多个转录组数据库分析表明, 与正常组织相比, Syk基因在结直肠腺癌样本中的表达水平



TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; CX3CR1: CX3C趋化因子受体1; CX3CL1: CX3C趋化因子配体1; Syk: 脾酪氨酸激酶; PI3K: 磷脂酰肌醇-3-激酶; Casp 3: 半胱天冬酶/细胞凋亡蛋白酶3; CHK1: 检查点激酶1

图3 CX3CR1/Syk/PI3K通路介导肝癌细胞凋亡且Syk被CHK1激活以促进肿瘤形成和发展



Butyrate: 丁酸盐; BAY61-3606: 一种Syk抑制剂; HDAC: 组蛋白去乙酰化酶; RNAPII: RNA聚合酶II; Syk(L): 全长型脾酪氨酸激酶; ERK1/2: 细胞外信号调节激酶1/2

图4 丁酸盐下调Syk表达以促进大肠癌细胞凋亡和分化

较高,且Syk表达量越高,患者存活率越低,这也表明了Syk在CRC中的促癌作用。在初治淋巴结阴性和辅助治疗淋巴结阳性结肠癌患者中,总体Syk(Syk-T)及其两种剪接变异体的mRNA表达水平与微卫星不稳定性状态、TNM分期、肿瘤位置、上皮细胞黏附分子的表达、组织浸润、结直肠癌突变、无病生存期、无肝转移生存期和总生存期各有差异,个别变异体的预后价值还有待探究^[28]。

1.4 Syk与肺癌

Liu等^[29]确定两个独立的单核苷酸多态性(Syk rs11787670 A>G和ITGA rs67715745 T>C)与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)总生存率显著相关,可能作为NSCLC患者生存的独立预后因素,且分析表明Syk在NSCLC中有抑癌作用。研究发现,过表达Syk会降低MMP9的表达,明显抑制A549细胞的侵袭和转移能力^[30]。在NSCLC中,Syk(L)可入核与转录调节因子YY1直接相互作用导致SNAI2(EMT转录因子之一)转录失活,从而抑制EMT进程^[31],发挥抑癌作用。这些结果表明,Syk表达缺失可能与肺癌的发生发展有关。但在肺癌细胞H358和H441中,Syk、原癌基因*VAV1*以及 β -Ctn通过对Rho GTPases的激活而存在相互作用,Syk的缺失会抑制Ras相关的C3肉毒素底物1(ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)活性并降低细胞迁移能力^[32]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)在癌症发展中具有重要作用。Li等^[33]研究发现,巨噬细胞诱导的C型凝集素受体(macrophage-inducible C-type lectin, Mincle)在M2型TAM中高表达,并且通过Syk/NF- κ B/IL6炎症通路促进了TAM介导的癌症进展,与NSCLC患者的死亡率显著相关,这也是其他癌症免疫治疗的一个有前景的靶标。看似矛盾的结果表明了Syk在肺癌中复杂的作用机制。

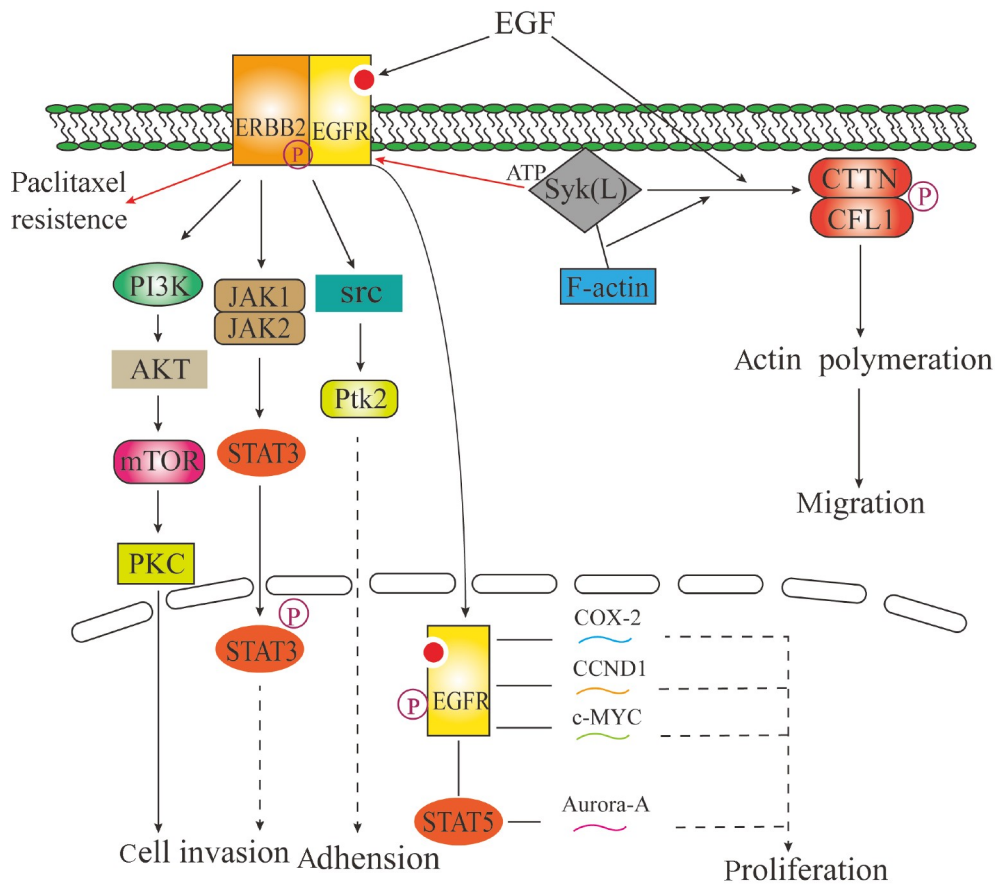
1.5 Syk与卵巢癌

在卵巢癌的信号通路转导过程中,Syk也发挥着重要作用。其中,Syk-n可降低卵巢癌细胞的化学耐药性,其高表达与卵巢癌患者的高生存期有显著相关性,发挥抑癌作用,但Syk-c高表达可能促进早期卵巢癌细胞的扩散^[34],发挥促癌作用。可见,Syk在卵巢癌中扮演了一个矛盾的角色。在EGF和ATP存在的情况下,活性重组Syk的突变体

Syk130E直接磷酸化皮质肌动蛋白和胶原蛋白-1,F-肌动蛋白与之共定位并促进磷酸化作用,从而有效地刺激卵巢癌细胞的定向运动、迁移与侵袭^[35]。Syk除调节细胞骨架蛋白及其动力学外,还通过其他多种机制来影响卵巢癌的发展。李娜等^[36]发现,敲低卵巢癌中的miR-374a可上调Syk的表达和活性,从而抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移及侵袭,并提高癌细胞对放射治疗的敏感性。细胞膜和核定位的Syk(L)是卵巢癌标本的主要亚型,表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)和表皮生长因子受体2(ERBB2)在被Syk磷酸化后,不仅增加了这两者的信号活性,激活了一系列下游基因,而且EGFR入核后会促进一些与细胞增殖相关的核基因的转录,最终导致卵巢癌细胞的增殖和迁移^[37](图5)。以上结果提示,Syk在卵巢癌中可通过调控多种经典信号通路参与卵巢癌的发生发展。

1.6 Syk与头颈癌

研究发现,在不同分化水平的鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)细胞系中,Syk基因和蛋白质表达与分化水平呈正相关,而甲基化水平与分化水平呈负相关,即Syk在NPC中表达下调,可能是一种促癌基因^[38]。Ge等^[39]借助GO分析、PPI网络模型构建等发现了6 896个与NPC相关的差异表达基因(DEGs),其中包括Syk等20个中枢基因,尚需要更多的生物学实验来证实这些DEGs在NPC中的具体作用机制。Cofilin是一种肌动蛋白解聚因子,影响细胞可塑性并促进肿瘤细胞的转移和传播。用潜伏膜蛋白2A(latent membrane protein 2A, LMP2A)转化的NPC细胞系来分析其对Cofilin表达的影响,结果显示,LMP2A通过AIP4的作用赋予cofilin稳定的K63分支泛素链,导致cofilin的稳态水平增加,这种效应由Syk催化活性介导,说明Syk在NPC中发挥促癌作用^[40]。此外,HPV⁺的头颈部肿瘤中存在Syk高表达,并且通过RNA干扰、CRISPR/Cas基因编辑或使用Syk抑制剂(ER27319)等可有效降低癌细胞的增殖和迁移,也证明了Syk在头颈癌中的促癌作用^[41]。Gao等^[42]证明了Syk和口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的相关性,高Syk表达与OSCC的淋巴结转移、复发和患者总生存率下降有关。



EGF: 表皮生长因子; ERBB2: 表皮生长因子受体2; EGFR: 表皮生长因子受体; paclitaxel: 紫杉醇; PI3K: 磷脂酰肌醇-3-激酶; AKT: 蛋白激酶B; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; PKC: 蛋白激酶C; JAK: Janus激酶, 一种非受体酪氨酸激酶; STAT: 信号转导与转录激活因子; src: 肉瘤基因, 编码酪氨酸蛋白激酶; Ptk2: 蛋白酪氨酸激酶2; F-actin: 纤维状肌动蛋白; Syk(L): 全长型脾酪氨酸激酶; CTTN: 皮层肌动蛋白; COX-2: 环氧酶-2; CCND1: 细胞周期素D1; c-MYC: 原癌基因; Aurora-A: 极光激酶A

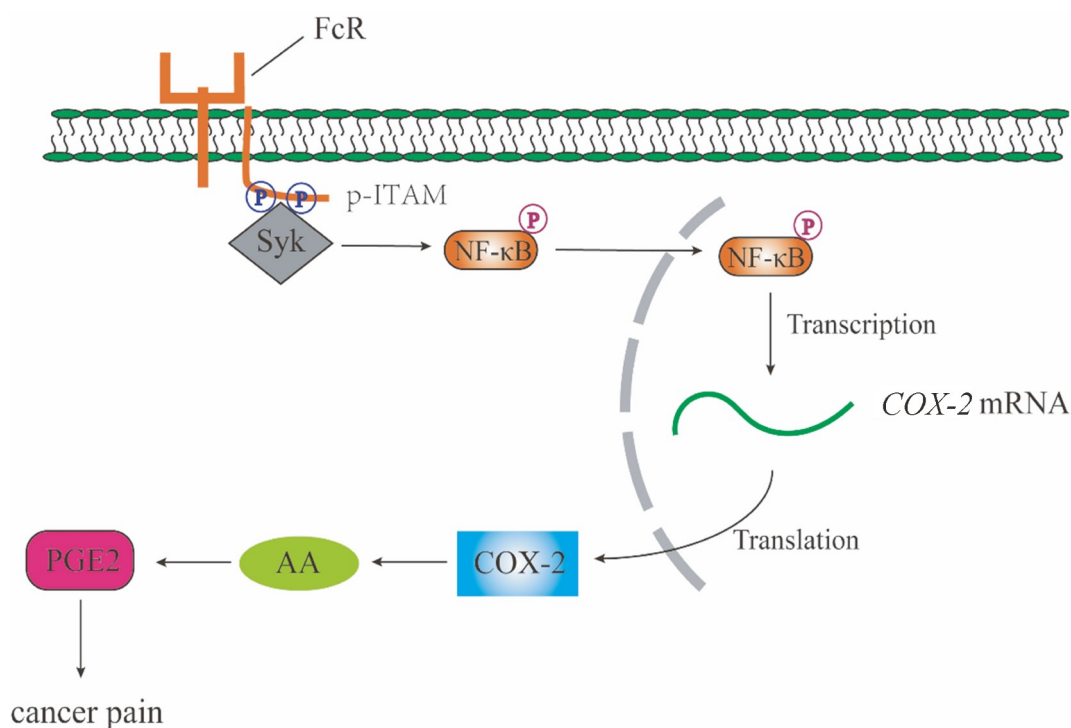
图5 ERBB家族参与Syk诱导的卵巢癌细胞增殖和迁移

此外, 一种Syk选择性抑制剂PIC以剂量依赖的方式降低了p-Syk、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、MMP-9和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达, 从而调节口腔癌细胞的增殖、迁移和侵袭。他们的研究还发现, 在口腔微环境中, 抑制Syk的磷酸化进而抑制下游的NF- κ B激活可显著下调环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达。COX-2是促进花生四烯酸加氧形成前列腺素(prostaglandin, PG) E₂的主要组分, 口腔癌痛的发生与PGE₂有关, 表明Syk-NF- κ B信号通路可以调控口腔癌相关癌痛的发展^[43](图6)。这些结果提示, Syk可以作为口腔癌发展和预后的有效靶标。

2 Syk与血液系统肿瘤

近年来, 关于Syk与血液系统恶性肿瘤的相关

分子机制研究也不少见, 且大多集中于Syk抑制剂的作用研究。Syk/两面神激酶(janus kinase, JAK)双重抑制剂Cerdulatinib/PRT062070双重靶向Syk和JAK-信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)途径, 抑制慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)的发展^[44]。同年, PRT062070被证明同时靶向白细胞介素4和BCR信号通路以治疗CLL患者^[45], 其对人类I型T细胞白血病病毒转化和细胞衍生的T细胞株生存能力也有影响, 可以降低肿瘤负荷, 具有抗成人T细胞白血病淋巴瘤(adult T-cell leukemia-lymphoma, ATLL)的效应^[46]。此外, 通过同样的途径, PRT062070也可治疗复发/难治性B细胞淋巴瘤^[47]。在FMS样酪氨酸激酶3(fms-like tyrosine kinase 3, FLT3)基因内部串联重复阳性急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)



FcR: 免疫球蛋白Fc部分c末端的受体; p-ITAM: 激活的免疫受体酪氨酸激活基序; Syk: 脾酪氨酸激酶; NF-κB: 核转录因子-κB; COX-2: 环氧化酶-2; AA: 花生四烯酸; PGE₂: 前列腺素E₂

图6 Syk-NF-κB信号通路参与调控口腔癌痛的发展

中, Midostaurin对FLT3和Syk具有双重抑制的能力, 较单独抑制的效力强将近100倍, 从而显示出优越的抗肿瘤增殖活性^[48]。Syk抑制剂Entospletinib能在表达融合基因ETV6-RUNX1的高复发儿童急性B淋巴细胞白血病(acute B-cell leukemia, B-ALL)的常规化疗过程中提高其疗效^[49]。高度特异性的Syk抑制剂TAK-659能有效抑制Syk及下游信号分子的激活, 从而消除CLL细胞的增殖和活化以及阻断细胞的迁移^[50]。TAK-659在LMP2A阳性相关血液恶性肿瘤中也具有潜在的治疗效果^[51]。Gordon等^[52]初步确定了TAK-659在B细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma, BCL)中具有单药活性, 联合用药仍需进一步探究。肿瘤性B细胞中B细胞激活因子(B-cell activation factor, BAFF)和BCR之间的串扰是由Syk与肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor related factor, TRAF) 2/3复合物的相互作用介导的, Syk又可促进抗凋亡蛋白髓细胞白血病基因-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)的转录, 当Syk被抑制, BAFF刺激的细胞就会出现凋亡, 从而破坏CLL细胞的生存信号^[53], 这也被Schweighoffer等^[54]在2021年再次证实。长期使用某

种药物, 难免出现耐药性, Cremer等^[55]在AML细胞系中验证了激活大鼠肉瘤基因(rat sarcoma, RAS)/有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)/ERK途径是对Syk抑制剂产生抗性的主要机制之一。此外, 联合用药也是目前提高疗效的一大趋势, 小分子Syk抑制剂R406和标准化疗药物(如阿糖胞苷)的联合使用可以作为AML的新治疗模式^[56]。在MYD88突变淋巴瘤中存在活化的Syk, 通过组合使用Ibrutinib和Syk抑制剂Fostamatinib, 可造成对该淋巴瘤的合成杀伤力^[57]。Lorenz等^[58]发现, R406和Bortezomib联合使用时, 能显著降低骨髓瘤细胞的迁移和生存能力并产生细胞毒性。一项研究表明, Syk抑制剂Entospletinib联合Obinutuzumab(一种抗CD20抗体)可下调CLL细胞中p-STAT3和Mcl-1的表达, 在一定程度上恢复T细胞的免疫功能, 从而在CLL中发挥一定的疗效^[59]。Zhang等^[60]证实了Syk是抗凋亡基因TOSO相互作用的蛋白质, 在CLL细胞中, TOSO过度表达会增加p-Syk的水平, 并激活BCR信号通路, 导致细胞凋亡抵抗而促进CLL病的发展。Maffei等^[61]发现, lenalidomide和avadoimide两种免

表1 Syk抑制剂在肿瘤中的临床性研究

序号	研究主题	疾病	干预措施	状态/结果	起止时间	国家
1	TAK-659和紫杉醇联合治疗晚期实体瘤的Ⅰ期临床研究	晚期恶性实体瘤、 <i>KRAS</i> 基因突变、卵巢癌、难治性恶性实体瘤、难治性卵巢癌	Syk抑制剂TAK-659(口服)联合紫杉醇(静脉注射), 外加药代动力学研究	活跃状态, 未招募	2019年3月5日—2022年2月24日	美国
2	评估Entospletinib在成人复发性或难治性血液系统恶性肿瘤中的疗效、安全性、耐受性和药效学的Ⅱ期开放标签研究	慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、非FL惰性非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤	Syk抑制剂Entospletinib MM和Entospletinib SDD(片剂口服给药)	完成, 检测标准指标主要是参与者的无进展生存率(PFS), 详见网站	2013年3月14日—2020年1月30日	美国、加拿大
3	Entospletinib和Obinutuzumab联合治疗复发性慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤患者的Ⅰ/Ⅱ期试验研究	贫血、B细胞幼淋巴细胞白血病、里氏综合征、淋巴瘤等	Entospletinib(口服)联合Obinutuzumab(静脉注射), 实验室生物标志物分析和药理研究	完成, 结果未发布	2017年7月17日—2021年4月29日	美国
4	评估GS-9973与Idelalisib在复发性或难治性血液系统恶性肿瘤受试者中的疗效、安全性、耐受性和药效学的Ⅱ期开放标签研究	慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、惰性非霍奇金淋巴瘤	Entospletinib联合抗血液系统肿瘤药Idelalisib(口服)	完成, 检测指标主要是参与者的客观缓解率(ORR), 详见网站	2013年6月20日—2016年12月22日	美国
5	评估Entospletinib(GS-9973)与长春新碱(VCR)和地塞米松(DEX)在复发或难治性急性淋巴细胞白血病(ALL)成人受试者中的安全性和有效性的一项Ⅰb/Ⅱ期、开放标签、剂量递增和扩展研究	急性淋巴细胞白血病	Entospletinib(ENTO)联合VCR(静脉注射)和DEX(口服), 外加中枢神经系统(CNS)预防	完成, 检测指标主要是参与者的剂量限制毒性(DLT)百分比, 详见网站	2015年5月6日—2018年12月17日	美国、加拿大、德国
6	评估R-CHOP加Syk抑制剂TAK-659用于高危弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)一线治疗的Ⅰ期研究	淋巴瘤	TAK-659(口服)联合标准化疗药物利妥昔单抗、环磷酰胺、盐酸多柔比星、长春新碱硫酸盐(静脉注射)、泼尼松(口服)	活跃状态, 未招募	2019年3月13日—2022年8月1日	美国
7	确定Midostaurin(PKC412)对侵袭性全身性肥大细胞增多症(ASM)和肥大细胞白血病(MCL)患者疗效的一项Ⅱ期的开放标签研究	全身性肥大细胞增多症, 侵袭性系统性肥大细胞增多症(ASM)、肥大细胞白血病(MCL)、血液非肥大细胞系疾病(AHNMD)	米多司林(Midostaurin)(口服)	完成, 检测指标主要是受试者的部分反应(PR)和完全反应(CR), 详见网站	2005年3月—2011年4月	美国
8	Fostamatinib在复发/难治性B细胞淋巴瘤患者中的安全性和有效性的Ⅰ/Ⅱ期多中心、开放标签试验	淋巴瘤	福斯马替尼(Fostamatinib/R788)(口服)	完成, 根据“修订的恶性淋巴瘤反应标准”(Cheson 2007)评估的总体反应率, 详见网站	2007年4月—2010年10月	美国
9	Ibrutinib在患有复发或难治性成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤的儿童和年轻成人患者中的随机、开放标签、安全性和有效性研究	B细胞非霍奇金淋巴瘤	依鲁替尼(Ibrutinib)联合利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷和地塞米松(RICE)、伊妥昔单抗、长春新碱、伊达比星和地塞米松(RV-IC)(背景治疗), 外加药代动力学研究	完成, 检测指标主要是血浆浓度-时间曲线(AUC)下面积、血浆清除率(CL/F)等, 详见网站	2016年7月1日—2021年6月11日	美国、比利时、巴西等

(续表1)

表1 Syk抑制剂在肿瘤中的临床研究

序号	研究主题	疾病	干预措施	状态/结果	起止时间	国家
10	5-氮杂胞苷和林妥珠单抗(5-azacytidine and Lintuzumab)治疗既往未治疗的骨髓增生异常综合征(MDS)的Ⅱ期研究	白血病、骨髓增生异常综合征	Lintuzumab(静脉注射)联合5-azacytidine(静脉注射或皮下注射)	因lintuzumab从市场上撤出,该研究被申办方提前终止。检测指标主要是完全反应率和确定研究药物是否调节Syk表达并将药物引起的Syk变化与治疗反应相关联	2009年11月—2011年5月	美国
11	选择性核输出抑制剂Selinexor(KPT-330)和布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂依鲁替尼(Ibrutinib)在复发和难治性慢性淋巴细胞白血病或侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者中的剂量递增研究	幼淋巴细胞白血病、淋巴瘤等	Selinexor、Ibrutinib(口服)、药理研究和实验室生物标志物分析	活跃状态,未招募	2015年3月11日—2022年12月31日	美国

疫调节剂可诱导CLL中干扰素调节因子4的表达,其负调控Syk和锌指DNA结合蛋白IKAROS的表达,最终抑制BCR信号通路的转导和CLL的进展。BCL是最常见的非霍奇金淋巴瘤,多激酶抑制剂SKLB-850能够有效抑制Syk、Src和JAK2及阻断相关信号通路,抑制BCL细胞生长,显示出抗肿瘤活性^[62]。综上所述,Syk基因在血液系统恶性肿瘤中起到促癌作用。

3 Syk在肿瘤免疫治疗中的临床研究

截至目前,关于Syk在肿瘤中的临床研究并不罕见。基于ClinicalTrials.gov网站上汇总的研究信息,大多集中于不同Syk抑制剂的安全性和药效学研究,如TAK-659、Entospletinib、Fostamatinib、Ibrutinib等,按照一定的纳入和排除标准,招募相关肿瘤疾病(包括卵巢癌、白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征等)的患者,对其实施一系列相应的干预措施,如剂量、频率、是否与其他化疗药物联合使用,最后依据结果评价指标来判断疗效,详见表1。

4 总结与展望

综上所述,Syk在实体肿瘤和血液系统肿瘤中均发挥重要作用,能够作为不同类型癌症的诊断和治疗靶点。在乳腺癌和肝癌中主要发挥候选抑癌基因的作用,在头颈癌和血液系统肿瘤中起促癌作用,而在结直肠癌、肺癌和卵巢癌中的作用

似乎是矛盾的。Syk在肿瘤中的研究是近年的热点,在实体肿瘤中,或通过表观遗传学途径、或由于Syk自身的基因改变、亦或通过其在相关信号通路中与其他物质的相互作用等方式来调控肿瘤的发生发展。在血液系统肿瘤中,研究比较多的是Syk抑制剂在肿瘤免疫治疗中的应用,多以BCR信号通路为靶点,也可调控其他信号通路发挥治疗作用。然而,关于Syk抑制剂联合用药疗效和长期用药的安全性均需深入探索。除此之外,仍有很多问题亟待研究,如乳腺癌的发生发展分别与Syk的不同亚型是否有关联以及Syk基因在乳腺癌中是否与其他激酶直接或间接相关等。另外,Syk激酶的不同亚型以及在细胞中的定位(Syk-n和Syk-c)在同一肿瘤中的作用存在差异,尚需进一步的研究来确定具体的分子机制。笔者认为,在现有的研究基础上更加深入地探索更深层次的信号机制,将有助于为相关肿瘤的诊疗提供新的有效策略。

参考文献

[1] Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*, 2019, 9(4): 217-222

[2] Pamuk ON, Tsokos GC. Spleen tyrosine kinase inhibition in the treatment of autoimmune, allergic and autoinflammatory diseases. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(6): 222

[3] Mócsai A, Ruland J, Tybulewicz VLJ. The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(6): 387-402

[4] Prinos P, Garneau D, Lucier JF, et al. Alternative splicing

- of SYK regulates mitosis and cell survival. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, 18(6): 673-679
- [5] Li Z, Heng J, Yan J, et al. Integrated analysis of gene expression and methylation profiles of 48 candidate genes in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 160(2): 371-383
- [6] Inayat U, Kayani MA, Faryal R. Sporadic mutations and expression analysis of spleen tyrosine kinase gene in breast cancer: a preliminary report. *Pol J Pathol*, 2012, 63(2): 106-111
- [7] Faryal R, Ishfaq M, Hayat T, et al. Novel SYK gene variations and changes in binding sites of miRs in breast cancer patients. *Cancer Biomark*, 2016, 16(3): 319-326
- [8] Buffard M, Naldi A, Freiss G, et al. Comparison of SYK signaling networks reveals the potential molecular determinants of its tumor-promoting and suppressing functions. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 308
- [9] 周艳, 吴振村, 程健君. 三氧化二砷影响人乳腺癌裸鼠移植瘤侵袭性和黏附性Syk机制. 河北北方学院学报(自然科学版), 2015, 31(2): 59-63
- [10] 庄晓苹, 林琼琼, 季剑乐, 等. 乳腺癌中Syk、HGF表达的相关性及预后的关系. 医学研究杂志, 2019, 48(5): 126-129
- [11] Kassouf T, Larive RM, Morel A, et al. The Syk kinase promotes mammary epithelial integrity and inhibits breast cancer invasion by stabilizing the E-cadherin/catenin complex. *Cancers*, 2019, 11(12): 1974
- [12] Shinde A, Hardy SD, Kim D, et al. Spleen tyrosine kinase-mediated autophagy is required for epithelial-mesenchymal plasticity and metastasis in breast cancer. *Cancer Res*, 2019, 79(8): 1831-1843
- [13] Xie G, Liu W, Lian Z, et al. Spleen tyrosine kinase (SYK) inhibitor PRT062607 protects against ovariectomy-induced bone loss and breast cancer-induced bone destruction. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188: 114579
- [14] Qu C, Zheng D, Li S, et al. Tyrosine kinase SYK is a potential therapeutic target for liver fibrosis. *Hepatology*, 2018, 68(3): 1125-1139
- [15] Kurniawan DW, Storm G, Prakash J, et al. Role of spleen tyrosine kinase in liver diseases. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(10): 1005-1019
- [16] Torres-Hernandez A, Wang W, Nikiforov Y, et al. Targeting SYK signaling in myeloid cells protects against liver fibrosis and hepatocarcinogenesis. *Oncogene*, 2019, 38(23): 4512-4526
- [17] 杨龙君, 洪健, 廖亚帝, 等. 全长型脾酪氨酸激酶对肝细胞癌侵袭和转移的抑制作用. 中山大学学报(医学科学版), 2012, 33(1): 23-27
- [18] Miao S, Lu M, Liu Y, et al. Platelets are recruited to hepatocellular carcinoma tissues in a CX3CL1-CX3CR1 dependent manner and induce tumour cell apoptosis. *Mol Oncol*, 2020, 14(10): 2546-2559
- [19] Hong J, Hu K, Yuan Y, et al. CHK1 targets spleen tyrosine kinase (L) for proteolysis in hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest*, 2012, 122(6): 2165-2175
- [20] 席作武, 梁伟涛. 过表达脾酪氨酸激酶通过调控Fra-1抑制结直肠癌细胞的增殖和促进其凋亡. 南方医科大学学报, 2017, 37(12): 1654-1659
- [21] Ni B, Hu J, Chen D, et al. Alternative splicing of spleen tyrosine kinase differentially regulates colorectal cancer progression. *Oncol Lett*, 2016, 12(3): 1737-1744
- [22] 曹跃鹏, 庞洪双, 袁旦平. 结肠癌组织Syk基因表达程度与其临床意义. 现代实用医学, 2016, 28(3): 328-329.
- [23] Bu F, Zhu X, Liu S, et al. Comprehensive analysis of Syk gene methylation in colorectal cancer. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(3): 923-931
- [24] Gong W, Liu P, Zhao F, et al. STING-mediated syk signaling attenuates tumorigenesis of colitis-associated colorectal cancer through enhancing intestinal epithelium pyroptosis. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 28(4): 572-585
- [25] Dasgupta N, Thakur BK, Ta A, et al. Suppression of spleen tyrosine kinase (Syk) by histone deacetylation promotes, whereas BAY61-3606, a synthetic Syk inhibitor abrogates colonocyte apoptosis by ERK activation. *J Cell Biochem*, 2017, 118(1): 191-203
- [26] Dasgupta N, Kumar Thakur B, Chakraborty A, et al. Butyrate-induced *in vitro* colonocyte differentiation network model identifies *ITGB1*, *SYK*, *CDKN2A*, *CHAF1A*, and *LRPI* as the prognostic markers for colorectal Cancer Recurrence. *Nutr Cancer*, 2019, 71(2): 257-271
- [27] Biswas P, Dey D, Rahman A, et al. Analysis of SYK gene as a prognostic biomarker and suggested potential bioactive phytochemicals as an alternative therapeutic option for colorectal cancer: an in-silico pharmacoinformatics investigation. *J Pers Med*, 2021, 11(9): 888
- [28] Coebergh van den Braak RRJ, Sieuwerts AM, Kandimalla R, et al. High mRNA expression of splice variant SYK short correlates with hepatic disease progression in chemonaive lymph node negative colon cancer patients. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0185607
- [29] Liu L, Liu H, Luo S, et al. Novel genetic variants of SYK and ITGA1 related lymphangiogenesis signaling pathway predict non-small cell lung cancer survival. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(8): 2603-2616
- [30] Hao YT, Peng CL, Zhao YP, et al. Effect of spleen tyrosine kinase on nonsmall cell lung cancer. *J Can Res Ther*, 2018, 14(8): 100
- [31] Gao D, Wang L, Zhang H, et al. Spleen tyrosine kinase SYK (L) interacts with YY 1 and coordinately suppresses *SNAI 2* transcription in lung cancer cells. *FEBS J*, 2018,

- 285(22): 4229-4245
- [32] Boudria R, Laurie  t V, Oudar A, et al. Regulatory interplay between Vav1, Syk and β -catenin occurs in lung cancer cells. *Cell Signalling*, 2021, 86: 110079
- [33] Li C, Xue VW, Wang QM, et al. The Mincle/Syk/NF- κ B signaling circuit is essential for maintaining the protumoral activities of tumor-associated macrophages. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(8): 1004-1017
- [34] Zhang S, Deen S, Storr SJ, et al. Expression of Syk and MAP4 proteins in ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(4): 909-919
- [35] Yu Y, Suryo Rahmanto Y, Lee MH, et al. Inhibition of ovarian tumor cell invasiveness by targeting SYK in the tyrosine kinase signaling pathway. *Oncogene*, 2018, 37(28): 3778-3789
- [36] 李娜, 荣金凤, 徐艳. 微小RNA-374a靶向脾酪氨酸激酶对卵巢癌细胞放射敏感性及其迁移、侵袭的影响. *安徽医药*, 2021, 25(12): 2435-2440, 2547
- [37] Yu Y, Suryo Rahmanto Y, Shen YA, et al. Spleen tyrosine kinase activity regulates epidermal growth factor receptor signaling pathway in ovarian cancer. *EBioMedicine*, 2019, 47: 184-194
- [38] Yan C, Liu C, Jin Q, et al. The promoter methylation of the Syk gene in nasopharyngeal carcinoma cell lines. *Oncol Lett*, 2012, 4(3): 505-508
- [39] Ge Y, He Z, Xiang Y, et al. The identification of key genes in nasopharyngeal carcinoma by bioinformatics analysis of high-throughput data. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(3): 2829-2840
- [40] Gainullin MR, Zhukov IY, Zhou X, et al. Degradation of cofilin is regulated by Cbl, AIP4 and Syk resulting in increased migration of LMP2A positive nasopharyngeal carcinoma cells. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9012
- [41] Black M, Ghasemi F, Sun RX, et al. Spleen tyrosine kinase expression is correlated with human papillomavirus in head and neck cancer. *Oral Oncol*, 2020, 101: 104529
- [42] Gao P, Qiao X, Sun H, et al. Activated spleen tyrosine kinase promotes malignant progression of oral squamous cell carcinoma via mTOR/S6 signaling pathway in an ERK1/2-independent manner. *Oncotarget*, 2017, 8(48): 83900-83912
- [43] 林洁, 王淼, 吉阳, 等. 脾酪氨酸激酶-核因子 κ B调控口腔癌相关巨噬细胞中癌痛相关环氧化酶2的机制研究. *华西口腔医学杂志*, 2016, 34(5): 454-458
- [44] Guo A, Lu P, Coffey G, et al. Dual SYK/JAK inhibition overcomes ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia: cerdulatinib, but not ibrutinib, induces apoptosis of tumor cells protected by the microenvironment. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 12953-12967
- [45] Blunt MD, Koehrer S, Dobson RC, et al. The dual Syk/JAK inhibitor cerdulatinib antagonizes B-cell receptor and microenvironmental signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2313-2324
- [46] Ishikawa C, Senba M, Mori N. Anti-adult T-cell leukemia/lymphoma activity of cerdulatinib, a dual SYK/JAK kinase inhibitor. *Int J Oncol*, 2018, 53: 1681
- [47] Coffey GP, Feng J, Betz A, et al. Cerdulatinib pharmacodynamics and relationships to tumor response following oral dosing in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(4): 1174-1184
- [48] Weisberg E, Meng C, Case AE, et al. The combination of FLT3 and SYK kinase inhibitors is toxic to leukaemia cells with CBL mutations. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(3): 2145-2156
- [49] Serafin V, Porc   E, Cortese G, et al. SYK targeting represents a potential therapeutic option for relapsed resistant pediatric ETV6-RUNX1 B-acute lymphoblastic leukemia patients. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6175
- [50] Purroy N, Carabia J, Abrisqueta P, et al. Inhibition of BCR signaling using the Syk inhibitor TAK-659 prevents stroma-mediated signaling in chronic lymphocytic leukemia cells. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 742-756
- [51] Cen O, Kannan K, Huck Sappal J, et al. Spleen tyrosine kinase inhibitor TAK-659 prevents splenomegaly and tumor development in a murine model of Epstein-Barr virus-associated lymphoma. *mSphere*, 2018, 3(4): e00378
- [52] Gordon LI, Kaplan JB, Popat R, et al. Phase I study of TAK-659, an investigational, dual SYK/FLT3 inhibitor, in patients with B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(14): 3546-3556
- [53] Paiva C, Rowland TA, Sreekantham B, et al. SYK inhibition thwarts the BAFF-B-cell receptor crosstalk and thereby antagonizes Mcl-1 in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 2017, 102(11): 1890-1900
- [54] Schweighoffer E, Tybulewicz VL. BAFF signaling in health and disease. *Curr Opin Immunol*, 2021, 71: 124-131
- [55] Cremer A, Ellegast JM, Alexe G, et al. Resistance mechanisms to SYK inhibition in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*, 2020, 10(2): 214-231
- [56] Polak A, Bialopiotrowicz E, Krzymieniewska B, et al. SYK inhibition targets acute myeloid leukemia stem cells by blocking their oxidative metabolism. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 956
- [57] Munshi M, Liu X, Chen JG, et al. SYK is activated by mutated MYD88 and drives pro-survival signaling in MYD88 driven B-cell lymphomas. *Blood Cancer J*, 2020, 10(1): 12
- [58] Lorenz J, Waldschmidt J, Wider D, et al. From CLL to multiple myeloma-Spleen tyrosine kinase (SYK) influences multiple myeloma cell survival and migration. *Br J*

- [Haematol](#), 2016, 174(6): 985-989
- [59] Lam V, Best S, Kittai A, et al. Proapoptotic and immunomodulatory effects of SYK inhibitor entospletinib in combination with obinutuzumab in patients with chronic lymphocytic leukaemia. [Brit J Clin Pharma](#), 2022, 88(2): 836-841
- [60] Zhang YR, Yu Z, Xiong WJ, et al. TOSO interacts with SYK and enhances BCR pathway activation in chronic lymphocytic leukemia. [Chin Med J](#), 2020, 133(17): 2090-2097
- [61] Maffei R, Fiorcari S, Benatti S, et al. IRF4 modulates the response to BCR activation in chronic lymphocytic leukemia regulating IKAROS and SYK. [Leukemia](#), 2021, 35(5): 1330-1343
- [62] Zhang N, Zhang G, Liu N, et al. A novel orally available Syk/Src/Jak2 inhibitor, SKLB-850, showed potent anti-tumor activities in B cell lymphoma (BCL) models. [Oncotarget](#), 2017, 8(67): 111495-111507