

JAK/STAT 信号通路在刀豆蛋白 A 诱导的自身免疫性肝炎中的作用*

李 莎 马丽杰**

(内蒙古医科大学基础医学院药理学教研室, 呼和浩特 010059)

摘要 自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种由肝脏组织耐受性缺失导致的慢性炎症性疾病。刀豆蛋白 A (concanavalin A, Con A)是一种提取自刀豆的植物凝集素。由 Con A 诱导的肝炎模型常用于研究 AIH 的动物模型。JAK 激酶(janus-activated kinases, JAK)/信号传导与转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路是在该模型中研究比较多的细胞内信号转导通路。该模型中的关键细胞因子 IFN- γ 、IL-4、IL-12、IL-6 及 IL-22 均可以通过 JAK/STAT 信号通路发挥作用。本文综述了 IFN- γ /STAT1 信号通路、IL-4/STAT6 信号通路、IL-12/STAT4 信号通路参与 Con A 诱导肝损伤产生的机制,同时综述了 IL-6/STAT3 信号通路、IL-22/STAT3 信号通路对肝损伤的保护作用及可能的机制。

关键词 JAK/STAT 信号通路, 刀豆蛋白 A, 自身免疫性肝炎

学科分类号 R966

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0204

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种由肝脏组织耐受性缺失导致的慢性炎症性疾病。由于对 AIH 的发生、发展过程缺乏足够的认识,通常临床确诊时疾病已经处于晚期^[1]。故对 AIH 始动阶段的研究极其重要。这就需要一种能够复制 AIH 主要特征的适当的临床前动物模型。1992 年, Tiegs 等^[2]首次利用刀豆蛋白 A(concanavalin A, Con A)在小鼠中成功建立了 T 细胞依赖的实验性肝损伤模型。Con A 是一种提取自刀豆的植物凝集素,它可以刺激 T 细胞,快速诱导产生肝脏转氨酶升高和大量 T 细胞浸润,继而引发肝脏组织坏死,导致自身免疫性肝炎。Con A 诱导的自身免疫性肝炎(以下简称 Con A 肝炎)模型可以体现出 AIH 的几个主要特征,且具备诱导物单一、操作简单、重现性好、造价低廉等优点^[3]。

Con A 肝炎发展过程中,一些免疫细胞发挥了重要作用,如 CD4⁺T 淋巴细胞^[2]、NKT 细胞^[4]、枯否细胞^[5]、中性粒细胞^[6]和树突细胞^[7]等。这些细胞产生大量的细胞因子,参与复杂的自身免疫应答过程。其中,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)和干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)被认为是

Con A 诱导产生肝炎的最主要介质^[8-9]。其他一些细胞因子,如 IL-4^[4]、IL-12^[10]、IL-17^[5, 11]等具有促进炎症的作用;IL-10^[12]、IL-22^[13]、IL-33^[14]、IL-6^[15]等则对肝损伤有保护作用。这些细胞和细胞因子通过错综复杂的信号通路,如 IL-33/ST2 信号通路^[14]、Tim-3/galectin-9 信号通路^[16]、JAK/STAT 信号通路等,共同作用于 Con A 肝炎模型中。其中, JAK 激酶(janus-activated kinases, JAK)/信号传导与转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路的作用尤为突出,现综述如下。

JAK/STAT 通路的发现可以说是细胞生物学领域的重要里程碑,它提供了一种简单的由膜到核的快速诱导基因表达的机制,使我们对激素、干扰素、集落刺激因子以及白介素功能的认识突飞猛进^[17]。JAK 是与 I / II 型跨膜细胞因子受体相关的

* 国家自然科学基金资助项目(81360676)。

** 通讯联系人。

Tel: 0471-6657564, E-mail: nmmalj@hotmail.com

收稿日期: 2016-06-22, 接受日期: 2016-10-20

一类胞质酪氨酸激酶, 主要成员是 JAK1, JAK2, JAK3 以及 TYK2^[18]. STAT 蛋白家族是存在于胞浆内的转录因子, 是生物免疫系统发挥作用过程中最主要的细胞因子活化转录因子之一. 该家族共有 7 个成员, 分别是 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 以及 STAT6, 家族成员在结构上高度保守^[19]. 许多干扰素和白介素家族成员可以与 I / II 型细胞因子受体结合, 再与 JAKs 选择性地结合, 激活下游相应的 STAT 家族中的特定成员, 进而参与造血过程及免疫应答的不同方面. 如: JAK1 通常与 JAK2 或 TYK2 形成异二聚体参与 IFN- γ 和 IFN- α/β 的信号通路^[18]; TYK2、JAK2 和 STAT4 主要在 IL-12 信号通路及 Th1 分化中发挥作用; JAK1、JAK3 和 STAT6 则是 IL-4 信号通路的关键因子^[17]; 而 JAK1、JAK2 及 STAT3 是 IL-6 信号通路的主要参与者^[20].

1 IFN- γ /STAT1 通路在 Con A 肝炎中的作用

IFN- γ 受体由 IFNGR1 和 IFNGR2 两个亚单位组成, 与 IFN- γ 结合后, 它们分别引起 JAK1 和 JAK2 活化. 活化的 JAKs 磷酸化 IFN- γ 受体的胞内部分, 进而引起 STAT1 的 Tyr-701 残基磷酸化. 磷酸化的 STAT1 自受体结合部位释放入细胞形成二聚体之后进入细胞核调控目标基因的转录, 包括一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, iNOS)、干扰素诱导蛋白 10 (interferon induced protein, IP-10)、IFN- γ 诱生的单核因子(monokine induced by IFN- γ , Mig)以及干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF-1)^[20-21]. IRF-1 是一种可以调控若干抗病毒和抗凋亡基因、调节机体对病原体的固有免疫及适应性免疫的转录因子^[20]. 研究发现, Con A 肝炎发生时, 小鼠体内的 IRF-1 表达明显增加^[22], IRF-1^{-/-} 小鼠对 Con A 敏感度降低^[23], 且肝脏组织广泛坏死及大量白细胞浸润的发生明显较 WT 小鼠减少^[24]. Jaruga 等^[24]还发现, IFN- γ /STAT1/IRF-1 信号通路不仅可以诱导肝细胞凋亡, 同时也可以产生细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、CC 类趋化因子配体 20 (CC chemokine ligand-20, CCL-20)、上皮来源的中性粒细胞活化肽 78 (epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide-78, ENA-78)、干扰素诱导的 T 细胞 α 趋化因子

(IFN-inducible T cell- α chemoattractant, I-TAC)、Mig 以及 IP-10 等多种趋化因子和黏附分子, 它们促进中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的浸润, 发挥促炎作用, 参与 Con A 肝炎的形成.

2 IL-4/STAT6 通路在 Con A 肝炎中的作用

IL-4 与肝细胞表面的 II 型 IL-4 受体(由 IL-4R α 和 IL-13R α 1 两个亚单位组成的二聚体)结合后, 启动 JAK1 和 JAK3 磷酸化 IL-4R α 的胞内部分的酪氨酸残基, 进而募集并磷酸化 STAT6. 经活化的 STAT6 二聚体转移入细胞核并调节目标基因的转录^[25]. 较早前 Jaruga 等^[26]认为, IL-4/STAT6 信号通路可能通过强化肝细胞中嗜酸细胞活化趋化因子(eotaxins)的表达, 促进中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的募集, 引起广泛肝脏组织坏死, 进而在 Con A 动物模型中发挥促炎作用. 而近年的另一篇报道^[27]得出了与此相反的结论. 通过蛋白质微阵列对 AIH 患者血清进行扫描, 发现 6 种可以特异识别 AIH 血清的蛋白质, 其中, IL-4 受体纤连蛋白 III 型结构域(CD124)对 AIH 血清表现出高度的敏感性和特异性. 同时发现, AIH 血清可以在体外抑制 IL-4 与 CD124 结合后引起的 STAT6 磷酸化. 这些结果提示 IL-4/STAT6 信号通路可能在 AIH 中发挥保护作用. 但该报道并未阐明更为深入的胞内机制. 这一差异的产生可能是由于研究方法差异、种属差异、体内外差异以及模型与真实疾病之间的差异等原因导致, 解决这一争议尚须进一步的研究.

3 IL-12/ STAT4 通路在 Con A 肝炎中的作用

STAT4 在许多免疫细胞的分化和发挥作用的过程中都是必不可少的, 在保护性免疫应答和免疫性疾病(如风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等)的发生过程中起关键作用^[28], 且 STAT4 基因变异与多种肝脏疾病风险增加密切相关^[29-31]. 免疫组化分析发现, AIH 患者的肝脏中可以观察到大量含有 p-STAT4 的炎性细胞, 提示 STAT4 参与 AIH^[30]. STAT4 主要被 IL-12 激活, 也可以在一定程度上被 IFN- α 、IFN- β 、IL-2 及 IL-17 激活^[30]. IL-12 是由炎性骨髓细胞产生的一种异二聚体细胞因子, 由 IL-12p40 亚单位与 IL-12p35 亚单位连接复合而成. IL-12 受体由 IL-12R β 1 和 IL-12R β 2 两个亚单位构成. IL-12 通过与 IL-12R 结合, 刺激 JAK2 和 TYK2 活化, 导致 STAT1、STAT3、STAT5, 特别

是 STAT4 的磷酸化与二聚化^[32]。有研究认为, Con A 肝炎中 IL-12 通过刺激 T 细胞和 NK 细胞产生 IFN- γ 促进 Th0 细胞分化为 Th1 亚型, 参与 Con A 肝炎的发生^[33], 而 IL-12 促进 IFN- γ 生成的作用是通过 STAT4 的丝氨酸磷酸化实现的^[34]。与此不同的是, Wang 等^[10]发现, 与 WT 小鼠相比, STAT4^{-/-} 小鼠血清中 IFN- γ 、TNF- α 等促炎细胞因子水平较低, 同时 NKT 细胞的 Fas L 水平升高, 且以 Fas L 中和单克隆抗体预处理可以抵消这一作用。也就是说, IL-12/STAT4 信号通路可能在 Con A 肝炎中发挥双重作用, 一方面上调促炎细胞因子的表达, 另一方面抑制 NKT 细胞中 FasL 的表达来发挥对 Con A 肝炎的保护作用, 保护作用似乎强于其促炎作用。

4 IL-6/STAT3 通路在 Con A 肝炎中的作用

IL-6 是一种多效性的细胞因子。Con A 肝炎发生时, 血清 IL-6 浓度也随之升高, 病理研究可知, IL-6^{-/-} 小鼠的肝脏中组织广泛坏死明显增多^[35], 而外源性 IL-6 处理可以显著减少肝脏中多性核中性白细胞(polymorphonuclear, PMN)的浸润^[15], 这些结果均证明 IL-6 可以减轻 Con A 肝炎。结合巨噬细胞和粒细胞中的 gp130 缺失可以导致 Con A 肝炎加重^[35], 提示 IL-6 对 Con A 肝炎的保护作用可能是通过 gp130 实现的。IL-6 与细胞膜上的 I 型细胞因子受体 IL-6R α (gp80)结合, 但 gp80 不具备酶活性, IL-6-gp80 二聚体需要再招募附属受体蛋白 gp130。gp130 是 IL-6 细胞因子家族共用的信号转导单位。由 2 个 IL-6、2 个 gp80 及 2 个 gp130 形成的六聚物方能激活胞内的 JAKs^[36]。JAK1 和 JAK2 活化后, 激活 STAT3 及其下游通路。Hong 等^[35]发现, Con A 肝炎发生时, 约 50%的 IL-6^{-/-} 小鼠中出现 STAT3 活化减少, 且血清 IFN- γ 水平、STAT1 活化, 以及 IRF-1 基因的表达均出现了增强, 提示 IL-6/STAT3 信号通路减轻 Con A 肝炎的机制可能是抑制 IFN- γ 生成而不是抑制炎症反应。另外, 活化的 STAT3 可以上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-X_L, 以及对肝脏有保护作用的蛋白质 SAA2 和 KC 的肝内表达^[15, 37]。这些蛋白质能有效地抑制 Con A 肝炎。

5 IL-22/STAT3 通路在 Con A 肝炎中的作用

IL-22 是 IL-10 细胞因子家族的成员。IL-22 通过与一种由 IL-10R β 和 IL-22R1 两条链复合而成的

受体结合, 激活 JAK/STAT 信号通路、丝裂原蛋白激酶活化通路等发挥作用^[38]。IL-10 家族成员都通过 STAT3 介导的信号通路发挥作用, 但 IL-10 仅能引起 STAT3 酪氨酸残基的磷酸化, 而 IL-22 诱导 JAK1、Tyk2 后引起 STAT3 的酪氨酸残基和 Ser727 残基同时发生磷酸化^[39]。体外试验发现, IL-22 在肝细胞中的抗凋亡作用及导致有丝分裂的作用是通过 STAT3 信号通路, 上调髓细胞淋巴瘤 1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)基因、抗凋亡蛋白(Bcl-xL)基因、B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2)基因等抗凋亡基因的表达, 以及上调原癌基因(c-myc)、细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)、视网膜母细胞瘤基因 2 (Rb2)、细胞周期依赖激酶 4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)等增殖相关蛋白的表达来实现的^[40]。一篇最近的报道^[41]研究了 IL-22 在 70%肝切除术后小鼠 Con A 肝炎中的促进肝再生作用及机制。在小鼠肝脏部分切除术前 4 天和术前 30min 分别给予 Con A 和重组 IL-22。结果显示, IL-22 预处理后, 肝窦收窄、肝细胞核固缩、层状坏死、肝小叶等肝损伤的病理表现明显减轻, 诱导 STAT3 和 Cyclin D1 活化的时间明显提前, 且 STAT3 和 Cyclin D1 水平在所有观测的时间点均有最大的涨幅。同时甲胎蛋白 mRNA 表达显著升高, 增殖细胞核抗原表达提前, 肝再生速度加快。

6 展 望

JAK/STAT 信号通路在 ConA 肝炎中的作用机制总结于图 1。JAK/STAT 信号通路可以迅速完成从细胞外到细胞核的信号转导过程, 目前针对 JAK/STAT 信号通路的药物已经在部分领域发挥作用, 如选择性 JAK 抑制剂 Tofacitinib 已被 FDA 批准用于在风湿性关节炎^[42]。一些 JAK 抑制剂在银屑病^[43]、特发性骨髓纤维化^[44]等疾病中的临床试验也取得了进展。有报道^[45]称, 台湾牛樟芝中的活性成分 Zhankuic acid A 具有抑制 JAK2、抑制 INF- γ /STAT1/IRF-1 信号通路的作用, 可能在 AIH 治疗中发挥作用。但其疗效和安全性还有待进一步的临床研究验证。JAK/STAT 信号通路在自身免疫性肝炎中的作用已经逐渐引起重视, 但是目前仍有很多问题有待解决。例如, 上述几条通路之间的互相关系如何? 它们与细胞内大量存在的其他信号通路之间有什么联系? 细胞内存在的负向调节机制, 如细胞因子信号转导抑制因子(SOCS), 又是如何影响这些通路发挥作用的? 虽对这些方面的研究已经有

了一些成果^[37, 46-48], 但目前尚缺乏系统的、透彻的研究. 如果解决了上述问题, 从而发现理想的干预 JAK/STAT 通路的化合物, 就有可能通过有效地阻

断白细胞浸润、细胞增殖或增强抗凋亡作用达到抑制自身免疫性肝损害的作用, 为临床诊断和治疗 AIH 提供新的干预手段.

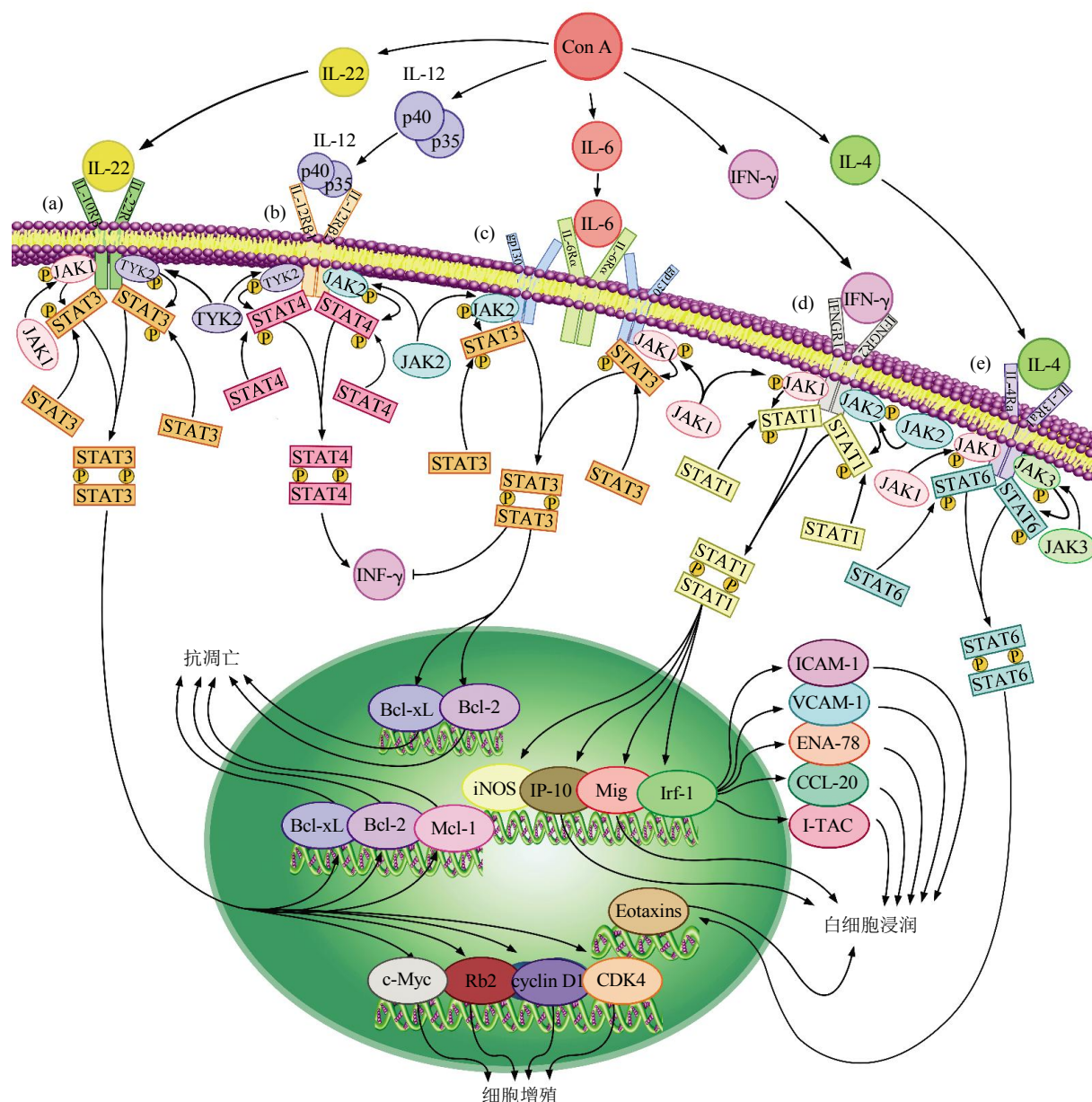


Fig. 1 The intracellular mechanism of JAK/STAT signal pathway in Con A-induced hepatitis

图 1 Con A 肝炎中 JAK/STAT 信号通路的胞内机制

(a) IL-22 与 IL-10R β 和 IL-22R1 2 条链复合而成的受体结合后激活 JAK1、Tyk2, 引起 STAT3 双磷酸化. 活化并二聚后的 STAT3 进入细胞核, 上调 Mcl-1、Bcl-xL、Bcl-2 表达, 发挥抗凋亡作用, 同时上调 c-Myc、cyclin D1、Rb2、CDK4 等增殖相关蛋白的表达. (b) IL-12 的 IL-12p40 亚单位和 IL-12p35 亚单位分别与 IL-12R β 1 和 IL-12R β 2 结合后, 激活 JAK2 和 TYK2 并使 STAT4 磷酸化, 经此途径诱导 IFN- γ 的生成, 促进 Con A 肝炎. (c) IL-6 活化 JAK1 和 JAK2, 诱导 STAT3 活化, STAT3 复合物进入细胞核后上调 Bcl-XL、Bcl-2 表达, 同时抑制 IFN- γ 的生成, 共同作用减轻 Con A 肝炎. (d) IFN- γ 与其受体结合后, 诱导 JAK1 和 JAK2 活化, 继而活化 STAT1. STAT1 二聚体进入细胞核, 调控 iNOS、IP-10、Mig 及 IRF-1 的转录. IFN- γ /STAT1/IRF-1 信号通路产生 ICAM-1、VCAM-1、Mig、CCL-20、ENA-78、I-TAC, IP-10, 促进白细胞的浸润. (e) IL-4 与 IL-4R α 结合, 再与 IL-13R α 1 结合形成 II 型受体复合物. JAK1 和 JAK3 被激活, IL-4R α 胞质尾区募集并磷酸化 STAT6. 磷酸化的 STAT6 二聚后进入细胞核, 上调 Eotaxins 表达, 促进中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的募集.

参 考 文 献

- [1] Jaeckel E, Hardtke-Wolenski M, Fischer K. The benefit of animal models for autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, **25**(6): 643-651
- [2] Tiegs G, Hentschel J, Wendel A. A T cell-dependent experimental liver injury in mice inducible by concanavalin A. *J Clin Invest*, 1992, **90**(1): 196-203
- [3] Wang H X, Liu M, Weng S Y, *et al.* Immune mechanisms of Concanavalin A model of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*, 2012, **18**(2): 119-125
- [4] Subramanian M, Kini R, Madasu M, *et al.* Physiological control of NKT cell-dependent hepatitis induction by extracellular adenosine. *Eur J Immunol*, 2014, **44**(4): 1119-1129
- [5] Yan S, Wang L, Liu N *et al.* Critical role of interleukin-17/interleukin-17 receptor axis in mediating Con A-induced hepatitis. *Immunol Cell Biol*, 2012, **90**(4): 421-428
- [6] Malchow S, Thaiss W, Jänner N, *et al.* Essential role of neutrophil mobilization in concanavalin A-induced hepatitis is based on classic IL-6 signaling but not on IL-6 trans-signaling. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, **1812**: 290-301
- [7] Tomiyama C, Watanabe H, Izutsu Y. Suppressive role of hepatic dendritic cells in concanavalin A-induced hepatitis. *Clin Exp Immunol*, 2011, **166**(2): 258-268
- [8] Iwamoto S, Kido M, Aoki N, *et al.* TNF- α is essential in the induction of fatal autoimmune hepatitis in mice through up-regulation of hepatic CCL20 expression. *Clinical Immunology*, 2013, **146**(1): 15-25
- [9] Kato J, Okamoto T, Motoyama H. Interferon-gamma-mediated tissue factor expression contributes to T-cell-mediated hepatitis through induction of hypercoagulation in mice. *Hepatology*, 2013, **57**(1): 362-372
- [10] Wang Y, Feng D C, Wang H, *et al.* STAT4 knockout mice are more susceptible to concanavalin A-induced T-Cell hepatitis. *The American Journal of Pathology*, 2014, **184**(6): 1787-1794
- [11] Xu M L, Morishima N, Mizoguchi I, *et al.* Regulation of the development of acute hepatitis by IL-23 through IL-22 and IL-17 production. *Eur J Immunol*, 2011, **41**(10): 2828-2839
- [12] Erhardt A, Biburger M, Papadopoulos T, *et al.* IL-10, regulatory T cells, and Kupffer cells mediate tolerance in concanavalin A-induced liver injury in mice. *Hepatology*, 2007, **45**(2): 475-485
- [13] Xu M, Morishima N, Mizoguchi I, *et al.* Regulation of the development of acute hepatitis by IL-23 through IL-22 and IL-17 production. *European Journal of Immunology*, 2011, **41**(10): 2828-2839
- [14] Volarevic V, Mitrovic M, Milovanovic M, *et al.* Protective role of IL-33/ST2 axis in Con A-induced hepatitis. *J Hepatol*, 2012, **56**(1): 26-33
- [15] Klein C, Wüstefeld T, Assmus U, *et al.* The IL-6-gp130-STAT3 pathway in hepatocytes triggers liver protection in T cell-mediated liver injury. *J Clin Invest*, 2005, **115**(4): 860-869.
- [16] Ju Y, Shang X M, Liu Z F. The Tim-3/galectin-9 pathway involves in the homeostasis of hepatic Tregs in a mouse model of concanavalin A-induced hepatitis. *Molecular Immunology*, 2014, **58**(1): 85-91
- [17] O'Shea J J, Plenge R. JAKs and STATs in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity*, 2012, **36**(4): 542-550
- [18] Meyer C S, Levine L R. Molecular pathways: molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*, 2014, **20**(8): 2051-2059
- [19] Gao B, Wang H, Lafdil F, *et al.* STAT proteins-key regulators of anti-viral responses, inflammation, and tumorigenesis in the liver. *J Hepatol*, 2012, **57**(2): 430-441
- [20] Szelag M, Piaszyk-Borychowska A, Plens-Galaska M, *et al.* Targeted inhibition of STATs and IRFs as a potential treatment strategy in cardiovascular disease. *Oncotarget*, 2016, **7**(30): 48788-48812
- [21] Chung E Y, Kim B H, Hong J T, *et al.* Resveratrol down-regulates interferon- γ -inducible inflammatory genes in macrophages: molecular mechanism *via* decreased STAT-1 activation. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011, **22**(10): 902-909
- [22] Streetz K, Fregien B, Plümpe J, *et al.* Dissection of the intracellular pathways in hepatocytes suggests a role for jun kinase and IFN regulatory factor-1 in Con A-induced liver failure. *The Journal of Immunology* 2001, **167**(1): 514-523
- [23] Senaldi G, Shaklee C, Guo J, *et al.* Protection against the mortality associated with disease models mediated by TNF and IFN- γ in mice lacking IFN regulatory factor-1. *The Journal of Immunology*, 1999, **163**(12): 6820-6826
- [24] Jaruga B, Hong F, Kim W H, *et al.* IFN- γ /STAT1 acts as a proinflammatory signal in T cell-mediated hepatitis *via* induction of multiple chemokines and adhesion molecules: a critical role of IRF-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, **287** (5): 1044-1052
- [25] Luzina G I, Keegan D A, Heller M N, *et al.* Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of "alternatives". *J Leukoc Biol*, 2012, **92**(4): 753-764
- [26] Jaruga B, Hong F, Sun R, *et al.* Crucial role of IL-4/STAT6 in T cell-mediated hepatitis: up-regulating eotaxins and IL-5 and recruiting leukocytes. *J Immunol*, 2003, **171**(6): 3233-3244
- [27] Zingaretti C, Arigò M, Cardaci A, *et al.* Identification of new autoantigens by protein array indicates a role for IL-4 neutralization in autoimmune hepatitis. *Mol Cell Proteomics*. 2012, **11** (12): 1885-1897
- [28] Liang Y, Pan H F, Ye D Q. Therapeutic potential of STAT4 in autoimmunity. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, **18**(8): 945-960
- [29] Jiang D K, Sun J, Cao G, *et al.* Genetic variants in STAT4 and HLA-DQ genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*, 2013, **45**(1): 72-75
- [30] Hirschfield G M, Chapman R W, Karlsen T H, *et al.* The genetics of complex cholestatic disorders. *Gastroenterology*, 2013, **144** (7): 1357-1374
- [31] Eurich D, Boas-Knoop S, Struecker B, *et al.* Genetic variants of

- STAT-4 affect the development of graft fibrosis after liver transplantation for HCV-induced liver disease. *Transplantation*, 2013, **95**(1): 203–208
- [32] Croxford A L, Kulig P, Becher B. IL-12-and IL-23 in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, **25**(4): 415–421
- [33] Nicoletti F, Marco R D, Zaccane P, *et al.* Murine concanavalin A-induced hepatitis is prevented by interleukin 12 (IL-12) antibody and exacerbated by exogenous IL-12 through an interferon- γ -dependent mechanism. *Hepatology*, 2000, **32**(4): 728–733
- [34] Zundler S, Neurath M F. Interleukin-12: functional activities and implications for disease. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, **26**(5): 559–568
- [35] Hong F, Jaruga B, Kim W H, *et al.* Opposing roles of STAT1 and STAT3 in T cell-mediated hepatitis: regulation by SOCS. *J Clin Invest*, 2002, **110**(10): 1503–1513
- [36] Lutz H H, Sackett S D, Kroy D C, *et al.* Deletion of gp130 in myeloid cells modulates IL-6-release and is associated with more severe liver injury of Con A hepatitis. *Eur J Cell Biol*, 2012, **91**(6–7): 576–581
- [37] Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int. J Biol Sci*, 2012, **8**(9): 1254–1266
- [38] Yang X Y. Interleukin-22: a likely target for treatment of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*, 2014, **13**(6): 615–620
- [39] Lejeune D, Dumoutier L, Constantinescu S. Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line. Pathways that are shared with and distinct from IL-10. *J Biol Chem*, 2002, **277** (37): 33676–33682
- [40] Radaeva S, Sun R, Pan H, *et al.* Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes *via* STAT3 activation. *Hepatology*, 2004, **39**(5): 1332–1342
- [41] Zhang Y M, Liu Z R, Cui Z L. Interleukin-22 contributes to liver regeneration in mice with concanavalin A-induced hepatitis after hepatectomy. *World J Gastroenterol*, 2016, **22**(6): 2081–2091
- [42] Garber K. Pfizer's first-in-class JAK inhibitor pricey for rheumatoid arthritis market. *Nat Biotechnol*, 2013, **31**(1): 3–4
- [43] Bachelez H, van de Kerkhof P C, Strohal R, *et al.* Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015, **386**(9993): 552–561
- [44] Mesa R A, Gotlib J R, Gupta V, *et al.* Results Using the Modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF v2.0) in COMFORT-I: a Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of JAK1/2 Inhibitor Ruxolitinib *vs.* Placebo in Myelofibrosis. Abstract #0912 16th Congress of the European Hematology Association
- [45] Chena Y F, Wangb S H, Chang S J, *et al.* Zhankuic acid A as a novel JAK2 inhibitor for the treatment of concanavalin A-induced hepatitis. *Biochemical Pharmacology*, 2014, **91**(2): 217–230
- [46] Naka T, Tsutsui H, Fujimoto M. SOCS-1/SSI-1-deficient NKT cells participate in severe hepatitis through dysregulated cross-talk inhibition of IFN- γ and IL-4 signaling *in vivo*. *Immunity*, 2001, **14**(5): 535–545
- [47] Dura'n A, Rodriguez A, Martin P, *et al.* Crosstalk between PKC- θ and the IL4/Stat6 pathway during T-cell-mediated hepatitis. *The EMBO Journal*, 2004, **23**(23): 4595–4605
- [48] Thomsen K M, Bakiri L, Hasenfuss C S. JUNB/AP-1 controls IFN- γ during inflammatory liver disease. *J Clin Invest*, 2013, **123**(12): 5258–5268

Role of JAK/STAT Signal Pathway in Con A-induced Autoimmune Hepatitis*

LI Sha, MA Li-Jie**

(Department of Pharmacology, The Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China)

Abstract Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory disease in which a loss of tolerance of hepatic tissue is presumed. The concanavalin A (Con A)-induced autoimmune hepatitis model in mice is a well established and widely used model for investigating the pathogenesis mechanisms and pathological changes of T-cell dependent liver injury. Janus-activated kinases/signal transducer and activator of transcription(JAK/STAT)signal pathway paly a critical role for intracellular signal transduction in this model. The relevant literatures concerning the mechanism of the IFN- γ /STAT1 signal pathway, IL-4/STAT6 signal pathway and IL-12/STAT4 signal pathway which involved in Con A-induced hepatitis and the role of the IL-6/STAT3 signal pathway and IL-22/STAT3 signal pathway in protecting against Con A-induced hepatitis were reviewed in this article.

Key words JAK/STAT signal pathway, concanavalin A, autoimmune hepatitis

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0204

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (81360676).

**Corresponding author.

Tel: 86-471-6657564, E-mail: nmmalj@hotmail.com

Received: June 22, 2016 Accepted: October 20, 2016