

STAT3 通路与肿瘤关系的研究进展

牛艳珍 陈显久 王 军

摘 要 信号转导及转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 在肿瘤中的持续激活和过度表达与肿瘤细胞的多种恶性生物学特征密切相关, 受 JAK - STAT、Ras - MAPK、非受体型酪氨酸激酶途径等多条信号通路和蛋白质酪氨酸磷酸酶、PIAS 蛋白家族、SOCS 蛋白家族等多重信号分子的调控, 目前已成为肿瘤治疗领域的研究热点之一。本文就 STAT3 在肿瘤中的生物学作用及其调控方式做一综述, 并讨论其靶向治疗策略。

关键词 STAT3 肿瘤 信号转导 靶向治疗

中图分类号 R730.58

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.03.004

STAT3 是信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription proteins, STATs) 家族中的重要成员, 存在于胞质中, 可被多种细胞因子或其他胞外信号激活, 激活后形成二聚体进入细胞核中与靶 DNA 序列结合, 具有信号转导和转录调控双重功能。STAT3 的异常表达在肿瘤的发生、发展中具有重要作用, 因此本文将综述 STAT3 在肿瘤中的多种调控方式及近些年 STAT3 靶向治疗的研究进展。

一、STAT3 分子结构和在肿瘤发生、发展中的作用

1. STAT3 结构: STAT3 蛋白相对分子质量为 92kDa, 由 750 ~ 795 个氨基酸残基组成。STAT3 主要有 6 个功能区: N 端结构域 (N-terminal domain, ND)、螺旋结构域 (coiled-coil domain, CCD)、DNA 结合区 (DNA-binding domain, DBD)、链接区 (linker domain, LD)、SH2 区 (Src homology 2 domain, SH2)、C 端转录激活结构域 (transcriptional activation domain, TAD)^[1]。ND 参与 STAT3 的四聚化, CCD 有转录因子和调节蛋白位点, DBD 与靶基因特异性结合, LD 可稳定 DBD, SH2 稳定 STAT-STAT 二聚体及 STAT3-受体相互作用, TAD 的活化即 STAT3 被激活可调控基因转录, 其中 STAT3 第 705 位的酪氨酸磷酸化位点 (Y705) 和第 727 位的丝氨酸磷酸化位点 (S727) 的磷酸化是 STAT3 激活的重要方式, 此外 SH2、ND 和 DBD 也是目前研究 STAT3 抑制剂的重要

结构区域。

2. STAT3 在肿瘤发生、发展中的作用: 在正常生理状态下, STAT3 蛋白的激活短暂而迅速, 但在人类多种恶性肿瘤中 STAT3 却过度表达、持续激活, 作用于多个靶基因发挥多种生物学作用。(1) 促进增殖, 抑制凋亡: 在多种血液和实体瘤中, 持续活化的 STAT3 可上调凋亡抑制因子 (如 Bcl-2、Bcl-xl、survivin、MCL-1) 及细胞周期调控因子 (如 c-myc、cyclin-D、cyclin-E、cyclin-A 等) 的表达, 从而促进肿瘤的生长^[2]。(2) 促进肿瘤血管生成: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在肿瘤血管生成中具有重要作用, 干预 STAT3 可影响 VEGF 的表达及肿瘤血管生成^[3]。STAT3 还可通过抑制缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 的降解间接上调 VEGF 的表达。有研究表明, 丹参酮 I (tanshinone I) 可降低 STAT3 的磷酸化和 HIF-1 α 的积累, 从而降低 VEGF 的分泌, 抑制血管生成^[4]。(3) 促进侵袭转移: 肿瘤细胞的浸润转移需要降解基膜和细胞外基质, 而基质金属蛋白酶类 (matrix metalloproteinase, MMP) 在此过程中起重要作用。STAT3 在 MMP-2 的启动子区有高亲和力结合位点, 可上调 MMP-2 的表达。若抑制 STAT3 可抑制其靶基因 MMP-2 并抑制肿瘤细胞的侵袭^[5]。(4) 肿瘤耐药: 肿瘤耐药是导致化疗失败的主要原因, 目前认为多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 的发生与耐药蛋白的过表达密切相关, 如 P-糖蛋白 (P-GP)、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)、肺耐药蛋白 (LRP) 等。其中 P-GP 具有能量依赖性的药物外排泵功能, 可抵抗疏水性细胞毒性药物等诱导的凋亡。有研究发现组蛋白乙酰酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitors, HDA-

基金项目: 山西省自然科学基金资助项目 (2012011037-4)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学流行病学教研室 (牛艳珍、王军), 生物化学与分子生物学教研室 (陈显久)

通讯作者: 王军, 副教授, 电子信箱: wangjun1884@163.com

CI)可促进 STAT3 的表达并诱导其激活,从而促进 P - GP 蛋白的转录激活,若下调 STAT3 则可降低 HDACIs 诱导的 P - GP 蛋白表达^[6]。(5)其他: STAT3 的持续激活还与肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)更新、免疫抑制、免疫逃逸等有关。一项乳腺癌研究表明, pY239/240 ShcA 信号通路可通过增强 STAT3 的免疫抑制作用、抑制 STAT1 的免疫监视作用,进而增强免疫抑制状态,并且 STAT3 的超活化可超过乳腺癌细胞中 STAT1 的免疫监视功能^[7];另一项研究发现,西伯利亚落叶松黄酮(laricitrin)可通过下调 STAT3/IL - 10 信号通路而改善肺癌诱导的树突状细胞(dendritic cells, DCs)抑制状态,进而增强顺铂体内抗肿瘤效果^[8]。

二、肿瘤细胞中 STAT3 的调控机制

1. STAT3 的激活方式:(1) JAK - STAT 途径: JAK - STAT 途径是 STAT3 激活的经典途径,细胞膜受体被胞外信号刺激后可使胞质内的 Janus 激酶(Janus kinases, JAK)磷酸化而激活。JAKs 激活的常见方式:①生长因子受体,如表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)等;②白介素受体,如 IL - 6、IL - 1、IL - 2 等;③G 蛋白偶联受体(G - protein - coupled receptors, GPCRs),如 1 - 磷酸鞘氨醇受体 1(sphingosine - 1 - phosphate receptor 1, S1PR1)等,此外血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)也可作用于 G 蛋白偶联受体激活 JAK - STAT 途径^[9];④Toll 样受体(toll - like receptors, TLR),如 TLR4、TLR9 等。活化的 JAKs 具有酪氨酸激酶活性,可使 STAT3 第 705 位点上的酪氨酸磷酸化(Y705)而被激活。(2) Ras - MAPK 途径:丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)是 Ras 信号转导途径中的下游分子,具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性,可使 STAT3 第 727 位点丝氨酸磷酸化(S727),从而增强 STAT3 与 DNA 的结合能力。有研究表明阻断 MAPK 信号通路可降低 STAT3 促进基因转录的活性^[10]。(3)非受体型酪氨酸激酶途径:c/v - Src、v - ros、v - Abl 等癌基因编码的非受体酪氨酸激酶可激活 STAT3,无需受体参与便可使得 STAT3 磷酸化。

2. STAT3 的负性调控:(1)蛋白质酪氨酸磷酸酶:蛋白质酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)可使 STAT3 去磷酸化而失去活性并返回胞质中。目前发现多种可调控 STAT3 活性的 PTPs,如

SHP - 1、SHP - 2、CD45、PTPRT、PTPBL、PTP1B、PTEN、T - cell PTP 等。多项研究表明 PTPs 的表达与 p - STAT3 的表达呈负相关,上调 SHP - 1 的表达、诱导 SHP - 2 的磷酸化均可抑制 STAT3、PTPRT 的过甲基化,PTEN 的缺失则可致 STAT3 的过度激活^[11-14]。(2)PIAS 蛋白家族:活化的 STAT 蛋白抑制因子(protein inhibitor of activated STAT, PIAS)可通过阻碍 STATs 单体二聚化或阻碍二聚化的 STATs 与靶基因的结合或促进蛋白的泛素化而致 STATs 降解等多种方式抑制 STAT3 转录活性。有文献报道致癌基因 microRNA - 18a 可通过负性调节 PIAS 进而调控 STAT3 的表达,从而影响癌症的进展^[15]。(3)SOCS 蛋白家族:细胞因子信号抑制物(suppressor of cytokine signaling, SOCS)可减弱 JAK - STAT 信号通路的信号传递或缩短其激活时间,对 JAK - STAT3 信号通路具有负性调控作用^[15]。(4)表观遗传修饰:某些表观遗传学因素可直接或间接调控 STAT3 活性,如 miRNAs、乙酰化修饰。一项肝细胞癌(HCC)的研究发现,miR - 197 可通过 IL - 6/STAT3 信号通路抑制 HCC 细胞的生长和侵袭,IL - 6 则可通过破坏 RNA 剪切酶 III Droscha 与 pri - miR - 197 的结合而下调 HCC 中的 miR - 197,二者之间相互抑制^[16]。乙酰化的 STAT3 可通过调节 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)使得肿瘤抑制基因启动子甲基化而沉默,如 GATA6^[17]。(5)非磷酸化的 STAT3:研究发现非磷酸化的 STAT3(U - STAT3)以单体或二聚体形式结合到 DNA 序列的 AT 富集区,调控基因转录;U - STAT3 还可识别特定的 DNA 结构,调节染色质的结构^[18]。

综上所述,STAT3 是多条致癌性酪氨酸激酶信号通路汇聚点,并且 Ras - MAPK 信号通路可致 STAT3 丝氨酸位点磷酸化,同时肿瘤中 STAT3 负性调节分子多下调、缺失、过甲基化等,最终促进了肿瘤的进展。

三、针对 STAT3 的靶向治疗

STAT3 已经成为肿瘤治疗的热点靶分子,通过 STAT3 靶点从而抑制肿瘤进展的策略主要可以概括为以下几点:

1. 阻断 STAT3 上游信号通路:可通过干扰细胞因子与其受体复合物的形成或者使用酪氨酸激酶抑制剂等阻断 STAT3 的磷酸化阻断 STAT3 上游信号通路。实验表明 IL - 6 的人类单克隆抗体(mABs)如 siltuximab、sarilumab、B - R3、sgp130Fc 等,可阻断

IL-6、IL-6R 或者 IL-6 相关复合物的形成,从而阻断 IL-6 诱导的 STAT3 的磷酸化^[19]。Kim 等^[20]用桑辛素(morusin)可阻断 STAT3 上游激酶 JAK1、JAK2、c-Src 的激活而抑制 STAT3 信号通路。

2. 影响 STAT3 的转录调控功能:可通过作用于 STAT3 蛋白的 SH2 区、DNA 结合域、Tyr705 以及 N 端结构域等影响 STAT3 的磷酸化、二聚化或者核转移,也可通过 STAT3 特异性诱饵寡脱氧核苷酸(decoy oligodeoxynucleotides, Decoy ODN)、STAT3 显性负性质粒(dominant-negative plasmids, DN-STAT3)与活化的 STAT3 竞争性结合 DNA 序列而影响 STAT3 的转录功能。Miyata 等^[21]研究发现,STAT3 抑制剂(STX-0119)可抑制其二聚化,并表明 STAT3 抑制剂(STX-0119)和 mTOR 抑制剂(apamycin)联合使用可治疗替莫唑胺耐药(temozolomide-resistant, TMZ-R)的恶性胶质瘤,因此该方法有望成为 TMZ-R 恶性胶质瘤复发的治疗方法。卵巢癌的研究表明,转染 STAT3 的诱饵寡脱氧核苷酸可抑制人卵巢癌细胞增殖、诱导凋亡^[22]。

3. 影响 STAT3 蛋白的表达:RNA 干扰技术可直接影响 STAT3 基因表达。有研究表明,用 SiRNA 沉默 STAT3 可下调 Bcl-xL 和 Bcl-2 的表达并上调细胞色素 C 和 Bax 的表达,可治疗化疗耐药的肿瘤细胞^[23]。若用 ShRNA 干扰 STAT3 并同时增加肝脏激酶 B1(LKB1,肿瘤抑制基因)的表达,则可进一步抑制肿瘤细胞的生长、迁移、侵袭并诱导细胞凋亡^[24];若联合转染 STAT3 特异性 SiRNA 和 GRIM-19 基因(即 pSi-Stat3-GRIM-19,其中 GRIM-19 是 STAT3 的抑制蛋白),则可更加高效抑制体内体外甲状腺肿瘤细胞的生长^[25]。

4. 调控 STAT3 负性调节分子:多种植物来源的药物可上调 SOCS、PIAS、PTP 等。有研究表明,植物抗毒素白藜芦醇提取物(resveratrol)可通过上调 SOCS-1、PIAS-3、PTP 抑制 STAT3 信号通路,最终抑制肿瘤细胞增殖、侵袭,并可诱导凋亡,提高化疗敏感度;银杏素(ginkgetin)可诱导 SHP-1、PTEN 蛋白及其 mRNA 表达,抑制 STAT3 的激活,从而发挥其抗肿瘤活性。

四、展 望

STAT3 的异常表达在肿瘤的发生、发展中起着重要作用,是肿瘤靶向治疗的重要靶点之一。目前针对 STAT3 不同方式的靶向治疗均取得了一定的成果。化学药物治疗仍是广泛应用的治疗措施,但是也面临

着不良反应大、化学耐药等诸多挑战,针对 STAT3 的靶向化疗药物可特异性抑制肿瘤^[21]。中草药仍然是有效的传统疗法^[20],同时更是新药开发的天然宝库,但是中药中复杂的植物化学成份及其药理学作用仍需继续深入研究,提取其中有效活性成份可进一步提高癌症治疗效率同时降低治疗不良反应。针对 STAT3 的基因靶向治疗也取得了进展,若多基因联合治疗会取得更好的效果^[23~25]。虽然针对 STAT3 靶向治疗的多种药物均显示一定的抗肿瘤活性,但是到目前为止提高肿瘤患者生产率仍面临巨大挑战。其可能的原因是 STAT3 可经多种途径活化,单独抑制某一途径无法彻底阻断 STAT3 在肿瘤中的作用。因此多种不同治疗方案的联合可能会取得更佳效果,如西伯利亚落叶松黄酮(laricitrin)作为有效的免疫佐剂,联合化疗药物使用会产生协同作用,进而提高化疗药物的抗肿瘤效应^[8]。相信 STAT3 活化机制及其靶向治疗研究的不断深入,会为肿瘤防治领域的进一步发展做出贡献。

参考文献

- Wake MS, Watson CJ. STAT3 the oncogene - still eluding therapy? [J]. FEBS J, 2015, 282(14): 2600-2611
- Liu Y, Gong W, Yang ZY, et al. Quercetin induces protective autophagy and apoptosis through ER stress via the p-STAT3/Bcl-2 axis in ovarian cancer[J]. Apoptosis, 2017, 22(4): 544-557
- Mu X, Zhao T, Xu C, et al. Oncometabolite succinate promotes angiogenesis by upregulating VEGF expression through GPR91-mediated STAT3 and ERK activation[J]. Oncotarget, 2017, 8(8): 13174-13185
- Wang Y, Li JX, Wang YQ, et al. Tanshinone I inhibits tumor angiogenesis by reducing Stat3 phosphorylation at Tyr705 and hypoxia-induced HIF-1alpha accumulation in both endothelial and tumor cells [J]. Oncotarget, 2015, 6(18): 16031-16042
- Wang G, Jing Y, Cao L, et al. A novel synthetic Asiatic acid derivative induces apoptosis and inhibits proliferation and mobility of gastric cancer cells by suppressing STAT3 signaling pathway[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 55-66
- Wang H, Huang C, Zhao L, et al. Histone deacetylase inhibitors regulate P-gp expression in colorectal cancer via transcriptional activation and mRNA stabilization[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 49848-49858
- Ahn R, Sabourin V, Bolt AM, et al. The Shc1 adaptor simultaneously balances Stat1 and Stat3 activity to promote breast cancer immune suppression[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14638
- Chang WA, Hung JY, Jian SF, et al. Laricitrin ameliorates lung cancer-mediated dendritic cell suppression by inhibiting signal transducer and activator of transcription 3 [J]. Oncotarget, 2016, 7(51): 85220-85234

(下转第 16 页)

with radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: updated long – term survival outcomes [J]. Oral Oncol, 2014, 50(2): 71 – 76

- 16 Wen L, You C, Lu X, *et al.* Phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with S – 1 versus weekly cisplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Mol Clin Oncol, 2015, 3(3): 687 – 691
- 17 Komatsu M, Arai Y, Yabuki K, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin and 5 – fluorouracil (TPF) in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Anticancer Res, 2015, 35(12): 6861 – 6867
- 18 Nakahara S, Hanamoto A, Seo Y, *et al.* Chemoradiotherapy with weekly low – dose docetaxel and cisplatin concurrent with radiation for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma, followed by adjuvant chemotherapy for selected patients [J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(10): 903 – 910
- 19 Yin L, Bian XH, Wang X, *et al.* Long – Term Results of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced N2 – 3 Stage Nasopharyngeal Carcinoma [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137383
- 20 Xu J, He X, Cheng K, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin plus paclitaxel or fluorouracil for locoregionally advanced

nasopharyngeal carcinoma: Survival and toxicity [J]. Head Neck, 2014, 36(10): 1474 – 1480

- 21 Guo SS, Tang LQ, Zhang L, *et al.* The impact of the cumulative dose of cisplatin during concurrent chemoradiotherapy on the clinical outcomes of patients with advanced – stage nasopharyngeal carcinoma in an era of intensity – modulated radiotherapy [J]. BMC Cancer, 2015, 15:977
- 22 Peng H, Chen L, Li WF, *et al.* The cumulative cisplatin dose affects the long – term survival outcomes of patients with nasopharyngeal carcinoma receiving concurrent chemoradiotherapy [J]. Sci Rep, 2016, 6:24332
- 23 Du CR, Ying HM, Kong FF, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy was associated with a higher severe late toxicity rate in nasopharyngeal carcinoma patients compared with radiotherapy alone: a meta – analysis based on randomized controlled trials [J]. Radiat Oncol, 2015, 26(10):70
- 24 Zeng Q, Xiang YQ, Wu PH, *et al.* A matched cohort study of standard chemo – radiotherapy versus radiotherapy alone in elderly nasopharyngeal carcinoma patients [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119593
(收稿日期:2017 – 06 – 13)
(修回日期:2017 – 06 – 22)

(上接第 11 页)

- 9 Zheng L, Jia X, Zhang C, *et al.* Angiotensin II in atrial structural remodeling: the role of Ang II/JAK/STAT3 signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(6):1021 – 1031
- 10 Malik A, Pal R, Gupta SK. Interdependence of JAK – STAT and MAPK signaling pathways during EGF – mediated HTR – 8/SVneo cell invasion[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0178269
- 11 Al – Jamal HA, Mat Jusoh SA, Hassan R, *et al.* Enhancing SHP – 1 expression with 5 – azacytidine may inhibit STAT3 activation and confer sensitivity in lestaurtinib (CEP – 701) – resistant FLT3 – ITD positive acute myeloid leukemia[J]. BMC Cancer, 2015, 15:869
- 12 Kim C, Baek SH, Um JY, *et al.* Resveratrol attenuates constitutive STAT3 and STAT5 activation through induction of PTPepsilon and SHP – 2 tyrosine phosphatases and potentiates sorafenib – induced apoptosis in renal cell carcinoma[J]. BMC Nephrol, 2016, 17:19
- 13 Peyser ND, Freilino M, Wang L, *et al.* Frequent promoter hypermethylation of PTPRT increases STAT3 activation and sensitivity to STAT3 inhibition in head and neck cancer[J]. Oncogene, 2016, 35(9):1163 – 1169
- 14 Yuzugullu H, Von T, Thorpe LM, *et al.* NTRK2 activation cooperates with PTEN deficiency in T – ALL through activation of both the PI3K – AKT and JAK – STAT3 pathways[J]. Cell Discov, 2016, 2: 16030
- 15 Wu W, Takanashi M, Borjigin N, *et al.* MicroRNA – 18a modulates STAT3 activity through negative regulation of PIAS3 during gastric adenocarcinogenesis[J]. Br J Cancer, 2013, 108(3): 653 – 661
- 16 Wang H, Su X, Yang M, *et al.* Reciprocal control of miR – 197 and IL – 6/STAT3 pathway reveals miR – 197 as potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J]. Oncoimmunology, 2015, 4(10): e1031440
- 17 Yeh CM, Chang LY, Lin SH, *et al.* Epigenetic silencing of the

NR4A3 tumor suppressor, by aberrant JAK/STAT signaling, predicts prognosis in gastric cancer[J]. Sci Rep, 2016, 6:31690

- 18 Timofeeva OA, Chasovskikh S, Lonskaya I, *et al.* Mechanisms of unphosphorylated STAT3 transcription factor binding to DNA[J]. J Biol Chem, 2012, 287(17): 14192 – 14200
- 19 Heo TH, Wahler J, Suh N. Potential therapeutic implications of IL – 6/IL – 6R/gp130 – targeting agents in breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 15460 – 15473
- 20 Kim C, Kim JH, Oh EY, *et al.* Blockage of STAT3 Signaling pathway by morusin induces apoptosis and inhibits invasion in human pancreatic tumor cells[J]. Pancreas, 2016, 45(3): 409 – 419
- 21 Miyata H, Ashizawa T, Iizuka A, *et al.* Combination of a STAT3 inhibitor and an mTOR inhibitor against a temozolomide – resistant glioblastoma cell line[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2017, 14(1): 83 – 91
- 22 Liu M, Wang F, Wen Z, *et al.* Blockage of STAT3 signaling pathway with a decoy oligodeoxynucleotide inhibits growth of human ovarian cancer cells[J]. Cancer Invest, 2014, 32(1): 8 – 12
- 23 Han Z, Feng J, Hong Z, *et al.* Silencing of the STAT3 signaling pathway reverses the inherent and induced chemoresistance of human ovarian cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 435(2): 188 – 194
- 24 Pan Y, Zhang L, Zhang X, *et al.* Synergistic effects of eukaryotic co – expression plasmid – based STAT3 – specific siRNA and LKB1 on ovarian cancer in vitro and in vivo[J]. Oncol Rep, 2015, 33(2): 774 – 782
- 25 Wang GM, Ren ZX, Wang PS, *et al.* Plasmid – based Stat3 – specific siRNA and GRIM – 19 inhibit the growth of thyroid cancer cells in vitro and in vivo[J]. Oncol Rep, 2014, 32(2): 573 – 580
(收稿日期:2017 – 06 – 26)
(修回日期:2017 – 07 – 05)