

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00722

肿瘤治疗新的作用靶点——信号转导子与转录活化子 3

李春燕, 许青*

同济大学附属上海市第十人民医院肿瘤科, 上海 200072

[摘要] STAT3 是信号转导子与转录活化子(signal transducer and activator of transcription, STAT)家族的重要成员, 在多种恶性肿瘤中高表达, 其通过影响肿瘤细胞凋亡、肿瘤血管形成等途径调控肿瘤生长, 是目前肿瘤治疗的新的作用靶点。本文就 STAT3 的结构、激活相关刺激因子、调控肿瘤生长的途径及其作为分子作用靶点的肿瘤治疗前景等内容作一综述。

[关键词] STAT3; 靶向治疗; 肿瘤

[中图分类号] R 730.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)06-0722-03

A novel molecular target for cancer therapy: signal transducer and activator of transcription 3

LI Chun-yan, XU Qing*

Department of Medical Oncology, the 10th People's Hospital of Shanghai, Tongji University, Shanghai 200072, China

[ABSTRACT] Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) is an important member of STATs family and is highly expressed in many kinds of cancer. It regulates the tumor growth by influencing the apoptosis of tumor cells and tumor angiogenesis and becomes a new target for tumor therapy. This article reviews the structure of STAT3, the stimulating factors of STAT3, the tumor growth regulating pathway of STAT3, and its potential as a target for tumor therapy.

[KEY WORDS] STAT3; target therapy; tumor

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(6): 722-724]

信号转导子与转录活化子(signal transducer and activator of transcription, STAT)家族是一组介导细胞信号转导的胞质转录因子, 是 JAK-STAT (Janus activated kinase-signal transducer and activator of transcription) 信号途径的重要环节。这一转导通常始发于细胞表面受体, 当其成分与特异性 DNA 启动子序列结合后, 将信号转导至细胞核同时调控相应的基因表达^[1-3]。STAT 特异性信号的持续表达(尤其是 STAT3 和 STAT5), 通过刺激细胞增生和抑制凋亡直接与肿瘤的形成相关, STAT 能编码凋亡抑制剂, 通过上调相关基因的表达参与肿瘤的形成^[2]。

1 STAT 家族简介

迄今为止, 在哺乳类动物细胞中共发现 7 种不同的 STAT 家族成员 (STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6), 其各自所在的染色体位置亦有所不同: STAT1 和 STAT4 位于 1 号染色体; STAT2 和 STAT6 位于 10 号染色体; STAT3 和 STAT5 则位于 11 号染色体。不同的 STAT 蛋白具有不同的功能, 其中 STAT1、STAT2 主要参与干扰素诱导的信号转导; 而 STAT4、STAT6 则分别在幼稚 T 细胞分化为 Th1 和 Th2 细胞的过

程中发挥着重要作用; 相比较而言, STAT3 和 STAT5 能够被更多的细胞因子激活, 具有相对更加复杂的功能^[4-5]。在正常生理状态下, STAT 信号转导途径在诸如胚胎发育、器官形成、先天及后天免疫调节以及细胞分化、生长、凋亡等过程中起着非常重要的作用^[6-7]。STAT 蛋白的激活表达在正常生理情况下是暂时的; 但在相当多的肿瘤细胞中, STAT 蛋白会持续表达^[8-9]。

2 STAT3 结构功能关系

STAT3 结构包括 7 个部分^[10]: (1) SH2 区, 位于第 600~700 位氨基酸, 主要促使 STAT3 与活化的受体形成复合物, 介导 JAK-STAT 间的相互作用, 使 STAT3 形成二聚体, 移至细胞核, 识别并结合 DNA, 导致特定靶基因的开启; (2) SH3 区, 位于第 500~600 位氨基酸, 保守性较差, 功能尚不清楚; (3) 羧基端第 705 位的酪氨酸磷酸化位点(Y705), 该位点的磷酸化可致 STAT3 活化; (4) DNA 结合区, 位于高度保守的第 400~500 位氨基酸, 其最佳结合序列为 TTCC(G/C)GGAA; (5) 保守性较差的羧基端, 含有转录激活区(TAD), 与转录激活有关; (6) 第 727 位的丝氨酸磷酸化位点(S727), 可能被有丝分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)所磷酸

[收稿日期] 2008-10-08

[接受日期] 2009-03-04

[基金项目] 国家自然科学基金(30872591). Supported by the National Natural Science Foundation of China(30872591).

[作者简介] 李春燕, 硕士生. E-mail: lichunyan0205@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-66313384, E-mail: xuqingmd@yahoo.com.cn

化,激活 STAT3,使 STAT 途径和 RAS 途径发生联系;(7)保守的氨基酸序列,是 STAT3 和其他转录因子之间的作用、STAT3 二聚体的形成以及细胞因子受体间结合所必需的序列。

3 STAT3 的激活因子

v-Src 能够在人类胆囊腺癌和乳腺上皮细胞的衍生细胞株中激活 STAT3,在 NIH373 细胞中激活 JAK1,部分激活 JAK2。此外,在变异的 NIH373 细胞中,JAK1 和 v-Src 协同激活 STAT3,JAK 帮助 v-Src 募集 STAT3,依次直接磷酸化和激活 STAT3^[11]。在成纤维细胞株中,v-Eyk、v-Ros、v-Fps 能够激活 STAT3,部分激活 STAT1^[11]。在上皮细胞中,细胞酪氨酸激酶 Etk/BMX 可以激活 STAT1、STAT3 和 STAT5^[11]。T 细胞变异所需要的松鼠猴疱疹病毒蛋白(Tip-484)能够激活 Lck 诱导 STAT1 和 STAT3 活化^[11]。在众多通过(gp130 受体)激活 STAT3 途径的细胞因子中,IL-6(gp130)作用最为明显,特别是在多发性骨髓瘤和前列腺癌细胞中,其具有抑制凋亡和促进肿瘤细胞生长的作用^[12]。TGF α /EGF 受体在 SCCHN 以及乳腺癌细胞中有丰富的表达,STAT3 的活化依赖 TGF α 诱导 EGF 受体酪氨酸激酶的活化。利用反义寡核苷酸的研究^[11]已经证明,TGF α 可介导并诱导这些细胞的癌变。

4 STAT3 调控肿瘤生长的途径

4.1 促进肿瘤血管生长 阻断 VEGF 生成是目前抗肿瘤新生血管形成治疗领域的主要手段。STAT3 可在转录水平直接激活血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的启动子,激活 STAT3 可以导致肿瘤血管生成^[3],而阻断 STAT3 转导途径则可大大降低肿瘤血管生成的程度^[4],且 STAT3 可在多种肿瘤细胞中上调 VEGF 的表达^[5]。这表明 STAT3 在 VEGF 表达中具有重要价值,提示阻断 STAT3 表达对肿瘤治疗具有巨大的潜在价值。STAT3 对 VEGF 的影响已经日渐明确,其与调控 VEGF 的其他众多调控因子的关系也成为目前关注的热点。Xu 等^[13]的研究表明,阻断 STAT3 可以下调缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达,从而调节 VEGF 的表达,抑制肿瘤血管生成,PI $_3$ K-AKT 细胞信号转导通路可能也参与其中。

4.2 抑制细胞凋亡 某些致癌因子可通过 STAT3 上调编码凋亡抑制因子 Bcl-x $_L$ 、Mcl-1 的基因。Bcl-x $_L$ 是 Bcl-2 家族中的抑凋亡基因,Bcl-x $_L$ 的高表达必须依赖于 STAT3 的持续高活性,抑制 STAT3 信号能够同时抑制细胞中 Bcl-x $_L$ 的表达,并使细胞对 Fas 介导的细胞凋亡敏感。Bcl-2 家族中的另一个抗凋亡基因 Mcl-1 同样受到 STAT3 信号转导通路的调控,抑制 STAT3 的激活可以引起肿瘤细胞中 Mcl-1 的表达下降^[6,8]。

4.3 诱导肿瘤免疫逃逸 免疫系统扮演着外在抑癌因素的角色,肿瘤的发展部分依赖于机体固有免疫监视功能的下调^[13]。机体免疫功能与肿瘤的发生发展关系密切,一方面机体通过免疫效应机制发挥抗肿瘤作用,另一方面肿瘤细胞

主要通过免疫抑制和免疫耐受逃脱机体的免疫监视,促进肿瘤的发生、侵袭和转移^[14]。

STAT3 参与影响肿瘤细胞与宿主免疫系统的相互作用。Pardoll^[15]利用特异的 STAT3 缺陷小鼠细胞序列研究 STAT3 在免疫系统中的作用,结果发现 STAT3 可负性调节免疫功能,肿瘤细胞能够分泌一些因子(VEGF、IL-10),抑制树突状细胞(DC)的分化和成熟,抑制机体的免疫应答^[15];同时 STAT3 可抑制炎症介质(TNF α 、NO)的释放,帮助肿瘤细胞逃避 T 细胞的杀伤作用^[13];而阻断巨噬细胞中 STAT3 的活性,能打破肿瘤的免疫耐受,恢复 T 细胞的免疫应答能力^[16-17]。总之,无论在肿瘤细胞还是在免疫细胞,STAT3 的活化增强了肿瘤免疫逃逸的能力,反之,抑制 STAT3 的活性能增强机体抗肿瘤的免疫应答。

4.4 调控肿瘤细胞生长周期 STAT3 还可调控细胞周期调节因子 cyclin D1 及 c-Myc 的表达。Cyclin D1 是重要的细胞周期蛋白。Leslie 等^[18]研究发现,在 STAT3 信号通路过度激活的肿瘤细胞株内 cyclin D1 mRNA 表达明显增加,突变 cyclin D1 启动子中 STAT3 的作用位点可以显著抑制 STAT3 诱导的 cyclin D1 的转录。Liu 等^[19]在喉鳞状细胞癌标本中检测到有高表达的 STAT3、cyclin D1 基因及高表达的 STAT3、p-STAT3、cyclin D1 蛋白,证实喉癌中存在 STAT3 的高表达和激活,并且 p-STAT3 蛋白与 cyclin D1 mRNA 表达正相关,提示激活的 STAT3 能促进其下游靶基因 cyclin D1 的转录。

c-myc 是一个重要的细胞周期调节基因,在细胞从 G $_1$ 进入 S 期发挥着重要作用。激活的 STAT3 蛋白可以直接作用于 c-myc 启动子序列的 E2F 位点,进而诱导 c-myc 基因的转录。Bowman 等^[20]研究发现,在 v-Src 转化的成纤维细胞内 c-myc 的表达上调,阻断 STAT3 信号转导通路可以通过抑制 c-myc 的表达,进而抑制 v-Src 引起的恶性转化。

5 针对 STAT3 的肿瘤靶向治疗前景

采用小分子化学药物或 siRNA 等分子生物学手段阻断 STAT3 的表达为肿瘤分子靶向治疗提供了新的思路。

5.1 小分子药物 应用药物干预 STAT3 DNA 结合活性和二聚体的形成是可行的。已研制的几种 STAT3 的小分子抑制剂能有效抑制 STAT3 信号通路,阻止依赖 STAT3 的恶性转化,能在 STAT3 异常活化的多种肿瘤细胞系中抑制 STAT3 活化,抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡^[21-22],而且这些 STAT3 小分子抑制剂对正常细胞生长没有影响或影响很小。

5.2 siRNA 干扰 RNA 干扰技术可以针对信号通路的多个基因或者基因簇的共有序列来同时抑制多个基因的表达,从而能更有效地抑制肿瘤生长^[21]。siRNA 对 STAT3 的靶向治疗已经成功地应用于抑制多种肿瘤细胞^[22-24],包括前列腺癌细胞^[25]、胶质瘤细胞^[26]、胰腺癌细胞^[27]、喉癌细胞^[28-29]和卵巢癌细胞^[30]等。但在人体中应用还需进一步研究。

综上所述,STAT3 在多种恶性肿瘤中高表达,其通过影响肿瘤细胞凋亡、肿瘤血管形成等途径促进肿瘤生长,针对 STAT3 的肿瘤靶向治疗已经取得初步成果,值得进一步深

人研究以造福人类。

[参考文献]

- [1] Darnell J E Jr, Kerr I M, Stark G R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins[J]. *Science*, 1994, 264: 1415-1421.
- [2] Bromberg J, Darnell J E Jr. The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function[J]. *Oncogene*, 2000, 19: 2468-2473.
- [3] Darnell J E Jr. Studies of IFN-induced transcriptional activation uncover the Jak-Stat pathway [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 1998, 18: 549-554.
- [4] Yu H, Jove R. The STATs of cancer—new molecular targets come of age[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 97-105.
- [5] Wei D, Le X, Zheng L, Wang L, Frey J A, Gao A C, et al. Stat3 activation regulates the expression of vascular endothelial growth factor and human pancreatic cancer angiogenesis and metastasis[J]. *Oncogene*, 2003, 22: 319-329.
- [6] Darnell J E Jr. Transcription factors as targets for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2: 740-749.
- [7] Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2: 795-803.
- [8] Niu G, Shain K H, Huang M, Ravi R, Bedi A, Dalton W S, et al. Overexpression of a dominant-negative signal transducer and activator of transcription 3 variant in tumor cells leads to production of soluble factors that induce apoptosis and cell cycle arrest[J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 3276-3280.
- [9] Bartoli M, Platt D, Lemtalsi T, Gu X, Brooks S E, Marrero M B, et al. VEGF differentially activates STAT3 in microvascular endothelial cells[J]. *FASEB J*, 2003, 17: 1562-1564.
- [10] Zhang Y, Turkson J, Carter-Su C, Smithgall T, Levitzki A, Kraker A, et al. Activation of Stat3 in v-Src-transformed fibroblasts requires cooperation of Jak1 kinase activity[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 24935-24944.
- [11] Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R. STATs in oncogenesis [J]. *Oncogene*, 2000, 19: 2474-2488.
- [12] Mora L B, Buettner R, Seigne J, Diaz J, Ahmad N, Garcia R, et al. Constitutive activation of Stat3 in human prostate tumors and cell lines: direct inhibition of Stat3 signaling induces apoptosis of prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 6659-6666.
- [13] Xu Q, Briggs J, Park S, Niu G, Kortylewski M, Zhang S, et al. Targeting Stat3 blocks both HIF-1 and VEGF expression induced by multiple oncogenic growth signaling pathways[J]. *Oncogene*, 2005, 24: 5552-5560.
- [14] Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, Wei S, Zhang S, Pilon-Thomas S, et al. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity [J]. *Nat Med*, 2005, 11: 1314-1321.
- [15] Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self[J]? *Annu Rev Immunol*, 2003, 21: 807-839.
- [16] Wang T, Niu G, Kortylewski M, Burdelya L, Shain K, Zhang S, et al. Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat3 signaling in tumor cells[J]. *Nat Med*, 2004, 10: 48-54.
- [17] Cheng F, Wang H W, Cuenca A, Huang M, Ghansah T, Brayer J, et al. A critical role for Stat3 signaling in immune tolerance [J]. *Immunity*, 2003, 19: 425-436.
- [18] Leslie K, Lang C, Devgan G, Azare J, Berishaj M, Gerald W, et al. Cyclin D1 is transcriptionally regulated by and required for transformation by activated signal transducer and activator of transcription 3 [J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 2544-2552.
- [19] Liu B, Ren Z, Shi Y, Guan C, Pan Z, Zong Z. Activation of signal transducers and activators of transcription 3 and overexpression of its target gene Cyclin D1 in laryngeal carcinomas [J]. *Laryngoscope*, 2008, 118: 1976-1980.
- [20] Bowman T, Broome M A, Sinibaldi D, Wharton W, Pledger W J, Sedivy J M, et al. Stat3-mediated Myc expression is required for Src transformation and PDGF-induced mitogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 7319-7324.
- [21] Turkson J, Kim J S, Zhang S, Yuan J, Huang M, Glenn M, et al. Novel peptidomimetic inhibitors of signal transducer and activator of transcription 3 dimerization and biological activity [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3: 261-269.
- [22] Niu G, Bowman T, Huang M, Shivers S, Reintgen D, Daud A, et al. Roles of activated Src and Stat3 signaling in melanoma tumor cell growth[J]. *Oncogene*, 2002, 21: 7001-7010.
- [23] Hannon G J. RNA interference[J]. *Nature*, 2002, 418: 244-251.
- [24] Gao L, Zhang L, Hu J, Li F, Shao Y, Zhao D, et al. Down-regulation of signal transducer and activator of transcription 3 expression using vector-based small interfering RNAs suppresses growth of human prostate tumor *in vivo* [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 6333-6341.
- [25] Gao L F, Xu D Q, Shao Y T, Zhao D, Zhao X J. Knockdown of STAT3 expression using siRNA inhibits the growth of prostate cancer cell lines [J]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2005, 11: 29-33, 37.
- [26] Konnikova L, Kotecki M, Kruger M M, Cochran B H. Knockdown of STAT3 expression by RNAi induces apoptosis in astrocytoma cells [J]. *BMC Cancer*, 2003, 3: 23.
- [27] Qiu Z, Huang C, Sun J, Qiu W, Zhang J, Li H, et al. RNA interference-mediated signal transducers and activators of transcription 3 gene silencing inhibits invasion and metastasis of human pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98: 1099-1106.
- [28] Gao L F, Xu D Q, Wen L J, Zhang X Y, Shao Y T, Zhao X J. Inhibition of STAT3 expression by siRNA suppresses growth and induces apoptosis in laryngeal cancer cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26: 377-383.
- [29] Gao L F, Wen L J, Yu H, Zhang L, Meng Y, Shao Y T, et al. Knockdown of Stat3 expression using RNAi inhibits growth of laryngeal tumors *in vivo* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27: 347-352.
- [30] Huang F, Tong X, Fu L, Zhang R. Knockdown of STAT3 by shRNA inhibits the growth of CAO V3 ovarian cancer cell line *in vitro* and *in vivo* [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2008, 40: 519-525.