

STAT3: 慢性炎症介导肿瘤发生 和进展的关键节点*

侯嘉杰 孙倍成**

(南京医科大学第一附属医院肝脏移植中心, 南京 210029)

摘要 炎症与肿瘤是近年来肿瘤领域的研究热点。在肿瘤发生、发展过程中, 白介素 6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子可将肿瘤细胞与其所处的肿瘤微环境编织成一个炎性网络, 而信号传导蛋白和转录激活物(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)正是这一炎性网络中的关键节点, 在慢性炎症介导肿瘤形成的过程中发挥重要作用。本文从 STAT3 的信号通路构成入手, 由肿瘤细胞及肿瘤微环境两方面展开, 综述了肿瘤发生发展过程中 STAT3 在肿瘤细胞及各种炎症/免疫细胞中的作用, 以及靶向 STAT3 治疗肿瘤的转化医学研究进展。

关键词 炎症, 肿瘤, STAT3

学科分类号 R392

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00462

近年来, 炎症与肿瘤的密切关系受到了越来越多的关注。来自外界的因素(如病毒感染、化学刺激等)以及机体内在的因素(如自身免疫、组织损伤或肥胖等)均可导致机体产生不同程度的慢性炎症。慢性炎症在进展过程中可促使正常细胞发生 DNA 损伤、原癌基因突变、基因组不稳定, 从而诱发肿瘤^[1-3]。对于实体肿瘤而言, 随着肿瘤的进展, 多种炎症介质可持续浸润于肿瘤局部, 从而维持和促进肿瘤细胞的生物学行为。早在一百多年前, Rudolf Virchow 就发现了实体肿瘤组织中有炎症细胞的浸润; 现代肿瘤学认为, 肿瘤相关性炎症正是肿瘤微环境形成的显著特点之一^[4]。肿瘤微环境的构成依赖于天然免疫细胞(包括巨噬细胞、中心粒细胞、肥大细胞、骨髓源性抑制细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞等), 适应性免疫细胞(包括 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞), 其他细胞(包括成纤维细胞、内皮细胞等), 以及它们与肿瘤细胞通过自分泌或旁分泌所产生的炎症因子、生长因子、趋化因子等。这些肿瘤浸润性免疫细胞, 尤其是肿瘤相关性巨噬细胞及 T 淋巴细胞, 对肿瘤相关性炎症的形成起着关键性的作用, 此外, 如成纤维细胞、肥大细胞、脂肪细胞等亦可分泌产生白介素 6(IL-6)

等炎症因子。在诸多炎症介质的刺激之下, 肿瘤细胞可维持其自身的生长、侵袭、转移的能力, 并通过释放各种炎症因子、趋化因子募集炎症细胞。各种免疫细胞可在不同炎症介质的作用下发生数量及功能上的变化, 从而决定其对肿瘤细胞的作用。内皮细胞在炎症介质的作用下可发生显著增殖, 从而通过促进肿瘤血管的形成加快肿瘤的生长, 抑或通过产生各种生长因子促进肿瘤细胞的增殖、侵袭能力。不仅如此, 肿瘤患者在进行化疗及放疗时, 肿瘤局部可因细胞坏死、组织修复而产生继发性炎症反应, 从而对肿瘤微环境中上述细胞的功能产生影响。由此可见, 慢性炎症与肿瘤的发生、发展, 甚至治疗的过程都息息相关^[4-7]。

信号传导蛋白和转录激活物(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)可通过介导炎症介质的细胞外信号调控肿瘤细胞、免疫细胞等的生物学行为, 是慢性炎症促进肿瘤发生及肿瘤相

* 国家自然科学基金委杰出青年基金资助项目(81225017)。

** 通讯联系人。

Tel: 025-68136212, E-mail: sunbc@njmu.edu.cn

收稿日期: 2013-11-05, 接受日期: 2013-12-12

关性炎症形成过程中不可或缺的关键性分子^[8]。一般情况下,细胞因子、生长因子等可结合至细胞表面的相应受体,从而启动细胞内酪氨酸激酶磷酸化级联反应。在 JAK2、MAPK 或 mTOR 等激酶的作用下,胞浆中的 STAT3 可因自身 Y705 及 S727 位点磷酸化而发生二聚化、活化,此外 STAT3 亦可通过可逆性乙酰化而活化。活化的 STAT3 可转位至细胞核内并结合于基因组 DNA,发挥转录调控作用。STAT3 的这一信号转导及转录激活作用维持和调控着正常机体的一系列生物学行为,包括胚胎发育、程序性细胞死亡、器官发生、先天性免疫、适应性免疫、细胞生长等,而 STAT3 的异常活化可导致多种疾病的发生^[9]。临床研究发现,肝癌、结肠癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、前列腺癌等肿瘤中的 STAT3 活性均发生高频率的异常活化,且其活化程度与肿瘤患者的预后呈显著反相关^[10-15]。本综述主要以实体肿瘤为例,从肿瘤细胞及肿瘤微环境等多角度入手,旨在探讨 STAT3 在慢性炎症促进肿瘤发生、发展过程中的重要作用。

1 STAT3 信号通路研究进展

1.1 炎症因子对 STAT3 的活化

IL-6 是衔接炎症与肿瘤最为核心的炎症因子,其在先天免疫、适应性免疫,急、慢性炎症,以及肿瘤发生、发展等病理生理过程中均发挥着至关重要的作用^[16-17]。STAT3 正是在人们研究 IL-6 信号通路时被发现,并被首次克隆自小鼠肝细胞 cDNA 文库。在未受刺激的正常细胞中,STAT3 一般处于失活状态,IL-6 家族成员(包括 IL-6、IL-11、OSM、LIF 等)等炎症因子可通过其受体偶联蛋白 gp130 快速活化下游的 STAT3 信号通路。近期的一项关于小鼠胃癌的研究表明,IL-11 是 IL-6 家族中活化 STAT3 并促进肿瘤发生最关键的炎症因子^[18-19]。事实上,除了 IL-6 家族成员外,IL-10、IL-18、IL-21、IL-23、IL-27 等炎症因子亦可直接通过结合于细胞表面的相应受体从而促进细胞内的 STAT3 活化^[20-25]。IL-22 是一种可促进肝细胞等实质细胞增殖的炎症因子,可由 LT α 样细胞、Th17 等随 IL-17 一起分泌^[26]。我们课题组近期发现,IL-22 在肝癌浸润性 T 细胞中的表达与肝癌的 Edmondson 分级显著相关,且利用多种动物模型发现 IL-22 可通过活化肝细胞的 STAT3 显著促进肝癌的发生、发展和转移^[27],这一点在结肠癌中也得到了证实^[28-29]。此外,IL-1、TNF- α 等可通过上调

NF- κ B 的活性促进 IL-6 的分泌,从而间接地活化 STAT3^[30-31]。IL-17 是 Th17 释放的主要炎症因子,其可通过促进释放前炎性细胞因子来放大炎症反应。当前研究显示,高水平的 IL-17 是幽门螺杆菌感染诱发胃癌的重要原因,而其主要机制是:IL-17 可上调 IL-6 等的水平,借以间接地活化 STAT3 信号通路,从而显著地促进肿瘤的发生^[32-35]。

事实上,在肿瘤炎症微环境中,除了 IL-6 等炎症因子之外,亦伴随着多种生长因子的产生增加,如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等。这些生长因子可结合至实质细胞表面相应的受体上,如 EGFR、FGFR、HGFR、VEGFR 等;而这些生长因子受体同属于受体型蛋白酪氨酸磷酸激酶(receptor type of protein tyrosine kinase, RTK),可随着其配体的结合而活化,从而启动细胞内蛋白激酶介导的磷酸化级联反应^[9, 36]。其中,近膜区的 JAK2 可被这些 RTK 直接募集而发生磷酸化活化,从而导致 STAT3 的 Y705 位点磷酸化水平上调^[37],PI3K 亦可直接被这些 RTK 及其偶联受体所活化,从而引起下游 Akt/mTOR 通路的活化,最终导致 STAT3 的 S727 位点磷酸化水平上调^[38]。此外,RTK 亦可活化 Src 家族激酶,后者可通过激活 MAPK(包括 JNK、p38、ERK 等)通路同时上调 STAT3 的 S727 及 Y505 位点磷酸化水平^[39]。

1.2 信号分子对 STAT3 的调控

在正常情况下,细胞中的 STAT3 活化后可反馈性启动细胞因子信号抑制子(suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3),从而一定程度上避免细胞因子诱导 STAT3 过度或过长时间活化。然而在肿瘤细胞中,随着炎症因子刺激的增加,以及 STAT3 上游蛋白酪氨酸磷酸酶的活性增高,STAT3 常处于过度活化状态^[40]。

1.2.1 PTP 对 STAT3 的调控。细胞中的蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP),如 SHP2、PTEN、PTPN11、PTP1B、CD45 等,因它们对 STAT3 磷酸化的间接性抑制作用,在多种肿瘤中扮演着抑癌蛋白的角色^[41-45]。近期,我们课题组发现,蛋白酪氨酸磷酸酶受体 O 型(protein tyrosine phosphatase receptor type O, PTPRO)在人类肝癌中表达显著降低,且与肿瘤的大小和患者的 TNM 分期成显著相关,我们利用基因敲除小鼠构

建慢性炎症相关肝癌模型发现, PTPRO 缺失后 JAK2、PI3K 的活性可显著升高, 从而促进 STAT3 的 Y705 及 S727 位点的磷酸化水平均发生明显上调^[46].

1.2.2 NF- κ B 信号通路对 STAT3 的调控. 在慢性炎症介导肿瘤发生过程中, IKK/NF- κ B 信号通路扮演着不可或缺的角色, 且对 STAT3 具有重要的调控作用. NF- κ B 与 STAT3 都是调控一系列细胞增殖、生存、应激反应、免疫功能相关基因的重要转录因子, 且两者存在着一些相同的靶基因^[47-48]. 事实上, NF- κ B 对 STAT3 信号通路存在着诸多的调控作用. 一方面, 在小鼠肝癌模型中, 二甲基亚硝胺(dimethylnitrosamine, DEN)所致的肝细胞坏死可致局部 IL-1 α 水平升高, 并可进一步活化 NF- κ B, 从而增加 IL-6 等细胞因子的释放, 促进 STAT3 介导的肝细胞代偿性增生及肿瘤发生^[49]. 另一方面, 当 IKK β 在肝细胞中被敲除后造成 NF- κ B 失活, 可一定程度地造成肝细胞中 ROS 的积聚, 从而引起 SHP1、SHP2 等磷酸酶的催化域过氧化而发生活性降低, 造成 STAT3 活性增高^[50]. 可见正常水平的 NF- κ B 功能对维持及控制 STAT3 活性具有至关重要的作用.

1.2.3 microRNA 对 STAT3 的调控. *Stat3* 基因很少发生功能性突变, 因此, 关于其基因组水平的表达调控鲜有报道^[51]. 然而, 在炎性肿瘤微环境中, 一些表观遗传学因素亦可直接或间接地调控 STAT3 的活性. 肿瘤细胞中, miR-130b、miR124 等可直接作用于 STAT3 的 mRNA 非编码区, 从而下调 STAT3 的表达、抑制肿瘤的进展^[52-53]. 骨髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cell, MDSC)中, miR-17-5p、miR-20a 可靶向抑制 STAT3 的表达, 从而削弱 MDSC 介导的免疫抑制效应^[54]. 亦有研究显示, 在肝癌中发生显著表达下调的 miR-26 可通过靶向抑制 IL-6 的表达从而下调 STAT3 的活性^[55].

2 STAT3 在肿瘤细胞中的作用

2.1 STAT3 与肿瘤发生

Michael Karin 课题组利用肠上皮细胞 STAT3 特异性缺失的小鼠构建结肠炎相关性肿瘤(colitis associated cancer, CAC)模型, 发现 STAT3 缺失可显著抑制肿瘤的发生, 并遏制肿瘤的进展^[12, 56]. 相反, IL-6 受体偶联蛋白 gp-130 突变所致的 STAT3 超常活化, 或肠上皮细胞中 SOCS 的特异性敲除均

可显著促进 CAC 的发生^[57]. 慢性炎症促使肿瘤发生的过程中, 机体实质细胞在 IL-6 等炎症因子的刺激下, 其 STAT3 活性可显著增高, 从而上调 Cyclin-D、CDC25A、c-Myc、Pim1 等细胞周期蛋白及癌蛋白的表达, 并同时上调 BCL-2、BCL-XL c-IAP、Mcl-1、survivin 等抗凋亡及细胞生存相关蛋白的表达, 由此可显著促进细胞增殖并减少细胞死亡^[58]. 此外, STAT3 可干扰 p53 的合成并抑制其对基因组稳定性的保护作用, 实质细胞在炎症介质的刺激下发生 DNA 损伤及基因突变的频率则显著增加, STAT3 亦可降低细胞对应激及损伤的耐受性^[59]. STAT3 与 c-Jun 的协同作用还可抑制肿瘤细胞表达 Fas 蛋白, 从而减少肿瘤细胞的死亡^[60]. 另有研究表明, STAT3 可活化 miR-21、miR-181b-1 等 microRNA, 后者可通过对 PTEN 的抑制促进肿瘤的发生^[61]. 近年来, 人们发现慢性炎症可导致实质细胞自噬抑制从而促进其恶性转归. 无独有偶, 胞浆中的 STAT3 可通过活化 PKR 抑制细胞自噬作用, 而其在肥胖所致的炎性微环境中可通过 EIF2AK2 显著抑制自噬^[62-63]. 此外, 炎症因子、生长因子等可刺激肿瘤干细胞增殖或促进肿瘤前体细胞产生干细胞样表型, 而 STAT3 正是干细胞重编及更新所需的重要分子^[64]. 实验证据表明, 乳腺癌干细胞表面分子 CD44、肝癌干细胞表面分子 CD24 及结肠癌干细胞表面分子 ALDH/CD133, 均依赖于 STAT3 的活化从而促进肿瘤的发生^[45, 65-67]. 另有报道, 因化学去势或雄激素受体(androgen receptor, AR)靶向治疗而发生 AR 缺失的前列腺癌患者可出现明显的 STAT3 活性上调, 从而导致前列腺癌干细胞的产生及前列腺癌的复发^[68].

2.2 STAT3 与肿瘤进展

随着肿瘤的发生以及炎性微环境的形成, 肿瘤细胞生物学行为的产生和维持均依赖于 STAT3 活性. 临床研究显示, 至少有 60% 的肝癌病例 STAT3 活性异常增高, 并具有更高的肿瘤恶性程度^[50]. 一方面, STAT3 可上调肿瘤细胞的增殖, 并抑制其凋亡; 另一方面, STAT3 可促进肿瘤细胞的侵袭及转移. 在 IL-6 等炎症因子的刺激下, 活化的 STAT3 可促进肿瘤细胞对 MMP2、MMP9、Cten 的表达, 从而上调其侵袭和转移能力^[69]. 此外, 促炎性炎症因子亦可通过 STAT3 的活化上调 Twist 的表达, 从而促进肿瘤细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)作用, 增强其转移能力^[70-71]. 最近, 临床医生们开始关注

循环肿瘤细胞在肿瘤转移过程中的作用. 有研究者将肿瘤细胞对小鼠进行左心室注射, 并观察其在小鼠外周循环中的存活及器官转移情况, 发现循环中的 IL-6 等炎症因子维持了这些循环肿瘤细胞的存活, 而其具体机制正是依赖于 STAT3 的活化^[72]. 不得不提的是, 肿瘤细胞中的 STAT3 活性增高导致了多种趋化因子(如 CCL2、CCL20、CXCL12 等)的释放增加, 而后者则进一步引起炎症/免疫细胞的浸润增加^[8]. 随着促炎性炎症因子的释放增加, 肿瘤相关性炎症不断加重, 肿瘤则因此不断发展.

3 STAT3 在肿瘤微环境中的作用

3.1 STAT3 与肿瘤血管生成

在肝癌等肿瘤中, 浸润性内皮细胞可较正常组织内皮细胞更耐受自身凋亡、化学药物及抗血管药物, 这一点正反映了肿瘤微环境中内皮细胞的特殊作用^[73]. 另一方面, 在肿瘤相关性炎症微环境中, EGF、VEGF、PDGF、HGF 等生长因子浸润显著增加, 血管内皮细胞在这些生长因子的刺激下可通

过 STAT3 的活化从而促进新生血管的形成, 后者进一步支持局部肿瘤的生长和转移^[74-75]. 不仅如此, 在肿瘤血管生成过程中, STAT3 介导的血管生成素、VEGF 等的表达还可通过促进 TAM 的浸润从而加剧肿瘤相关性炎症^[76-77]. Judd 等^[78]通过构建小鼠胃癌模型发现, STAT3 表达减低可显著减少肿瘤血管的生成, 从而相应减缓肿瘤的生长及转移. 当前应用于临床肿瘤治疗的伊马替尼、舒尼替尼等抗血管生成药物均可通过下调酪氨酸激酶活性、抑制 STAT3 从而控制肿瘤血管生成和肿瘤发展^[79-81]. 此外, 近期研究亦显示, STAT3 的抑制分子 SOCS3、SHP1 等可显著降低肿瘤浸润性血管内皮细胞的过度增生^[82-83].

3.2 STAT3 与炎症/免疫细胞

巨噬细胞、MDSC、T 淋巴细胞等免疫细胞在肿瘤相关炎症微环境中发挥着重要作用. 一方面, 这些细胞的功能可受到肿瘤相关性炎症的显著影响, 另一方面, 这些细胞的数量与功能可直接影响肿瘤的发生与转归. STAT3 在这些细胞所介导的促癌效应中扮演着十分关键的角色(图 1).

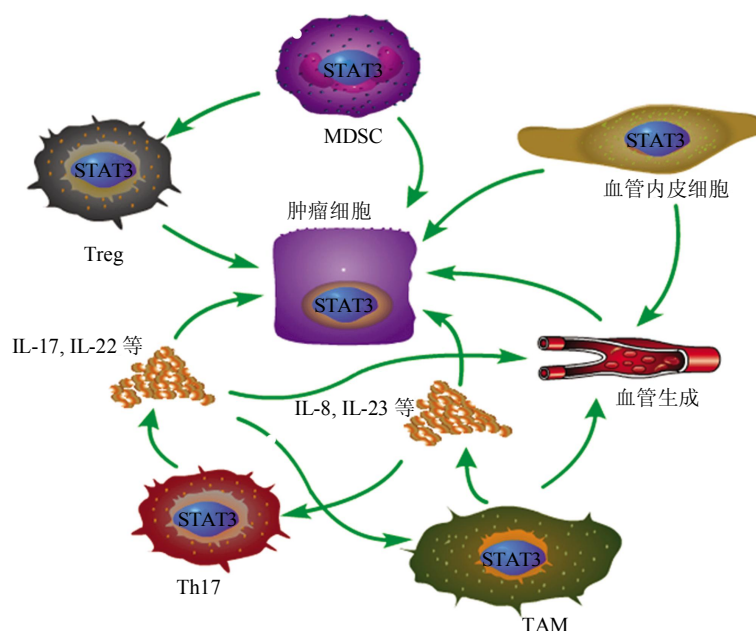


Fig. 1 The role of STAT3 in the inflammatory tumor microenvironment

图 1 STAT3 在炎性肿瘤微环境中的作用

STAT3 不但可在肿瘤细胞中维持其一系列肿瘤生物学行为, 亦可在炎性肿瘤微环境中促进血管内皮细胞、TAM、MDSC、Th17、Treg 等介导的促癌效应; 同时, STAT3 的活化也可增强这些细胞间的相互作用, 促进肿瘤相关性炎症的形成(详见正文部分).

3.2.1 TAM. 肿瘤相关性巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)是衔接炎症与肿瘤的关键细胞,

可通过释放各种炎症因子、生长因子、基质蛋白酶等直接促进肿瘤的发生、发展及转移, 抑或通过介

导肿瘤血管生成、肿瘤免疫抑制等机制间接促进肿瘤的进展。我们归纳现阶段的研究资料可知, STAT3 的活化可增强巨噬细胞的 M2 型极化效应, 帮助其肿瘤相关性表型的形成^[84]。在 TAM 极化过程中, STAT3 的活化也可促进其释放 IL-8、IL-23 等炎症因子, 后者既可作用于实质细胞促进肿瘤的发生发展, 又可促进 Th17 细胞分化从而加剧肿瘤相关性炎症^[85]。此外, TAM 可随着 STAT3 的活化上调 HIF-1、VEGF 等的表达, 从而显著促进肿瘤血管的生成^[77]。TAM 在 STAT3 活化时可直接通过释放 IL-10, 或通过 IL-23 上调 Treg 活性, 从而抑制抗肿瘤免疫应答^[85-86]。

3.2.2 MDSC. 骨髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cell, MDSC)是一群由髓系祖细胞, 以及处于不同分化阶段的未成熟粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞组成的免疫细胞。这些细胞一方面可以通过释放 TGF- β 促进 Treg 的分化, 另一方面亦可抑制 NKT 细胞的杀伤作用及成熟 DC 及 T 淋巴细胞的免疫活性。当前研究显示, STAT3 活化是 MDSC 向肿瘤细胞迁移并发挥免疫抑制作用的必要条件, 在 IL-6 等炎症因子的刺激下, 肿瘤浸润性 MDSC 的 STAT3 通常呈高度活化状态^[87-91]。

3.2.3 Th17 细胞. 在 IL-6、IL-23 等炎症因子的刺激下, 活化的 STAT3 通路可促使初始 CD4⁺ T 淋巴细胞表达 ROR γ t, 从而使之向 Th17 分化, 后者可通过释放 IL-17、IL-22 等促进实质细胞的恶性转变或维持肿瘤细胞的生物学行为, 并可促进其他炎症细胞释放 IL-6、TNF- α 等进一步放大肿瘤相关性炎症, IL-17 等炎症因子亦可促进肿瘤细胞侵袭能力、促进肿瘤血管形成等机制促进肿瘤的进展, 而 Th17 对 IL-17 的分泌功能亦依赖于 STAT3 的活化^[92-93]。临床资料显示, 肿瘤浸润性 Th17 细胞的数量可与胃癌患者的生存期呈显著负相关^[94]。

3.2.4 Treg 细胞. 调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是一群为人们所熟知的表达 Foxp3 的 CD4⁺ T 淋巴细胞, 其介导的免疫耐受及免疫抑制是肿瘤发生发展过程中的关键因素。然而, STAT3 对 Treg 免疫功能的影响却众说不一。很多人认为, STAT3 是为 T 淋巴细胞表达 Foxp3 所需的关键分子, 抑制 STAT3 的活性可显著减少肿瘤浸润性 Treg 的数量并增强抗肿瘤免疫应答^[95-96]; 亦有人认为 STAT3 可限制 Treg 的产生, 且效应性 T 细胞中活化的 STAT3 可帮助其耐受 Treg 的免疫抑制作用^[97-98]。有趣的是, Treg 可显著控制 Th17 细胞产生的炎症

放大效应, 而这一功能依赖于 Treg 的 STAT3 活性^[99]。

4 靶向 STAT3 的肿瘤治疗研究进展

基于 STAT3 在“炎-癌”转化及炎性肿瘤微环境中的异常活化, 目前已有大量关于靶向抑制 STAT3 治疗肿瘤的转化医学研究。理论上, STAT3 的活性主要通过以下策略进行阻断:

a. 抑制炎症因子及其受体偶联复合物(如 IL-6、IL-6R/gp130 复合物); b. 抑制 STAT3 上游的蛋白激酶; c. 增强 STAT3 上游的磷酸酶活性; d. 抑制 STAT3 二聚化; e. 阻断 STAT3 核转位; f. 降低 STAT3 的 DNA 结合能力及转录活性^[100-101]。目前, 已开发用于靶向 STAT3 治疗的药物主要有短肽、拟素肽、小分子化合物、寡合甘氨酸或铂类抑制剂等^[102]。

4.1 IL-6、IL-6R/gp130 复合物抑制剂

大量的研究报道 IL-6R 与 gp130 复合物在 STAT3 活化及肿瘤发生发展过程中扮演着十分关键的角色, gp130 活化性突变小鼠可发生明显的 STAT3 活性增高及肿瘤生长加快^[103]。IL-6 及 IL-11 的小分子抑制剂 Madindoline A 可抑制 gp130 的表达及 α -受体二聚化, 从而显著下调 STAT3 的活性^[104]。此外, 高亲和力的 IL-11 特异性拮抗剂 W147A 是一种 IL-11 的类似物, 可高效率地阻断 IL-11R/gp130 复合物的形成^[105]。目前, CNTO-136、CNTO-328 等 IL-6 抑制剂已经投入到黑色素瘤、前列腺癌等肿瘤治疗的二期临床试验中^[106]。

4.2 酪氨酸激酶抑制剂

最初的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是一类可抑制 EGFR 等生长因子受体的小分子化合物。EGFR TKI 按结构可分为苯胺喹唑啉类、喹啉类、吡啶类、嘧啶类、哒嗪类和芳基脲类, 其中以苯胺喹唑啉类活性最高、选择性最好。包括伊马替尼、舒尼替尼、吉非替尼、厄洛替尼、凡德他尼等 EGFR TKI 已经通过了各期临床试验, 并成为了许多肿瘤患者标准化治疗的一线用药。目前, 全世界已有六项随机对照试验表明 EGFR TKI 联合铂类化疗药可显著改善肿瘤治疗的客观有效率, 并延长病人的无进展生存期。然而, 这些临床试验却无一显示 EGFR TKI 可提高肿瘤患者的总体生存率^[107]。

其他的特异性 TKI, 如 JAK2 抑制剂 AG490、Bcr-Abl 抑制剂 PD180970、Src 抑制剂 SU6656、MAPK 抑制剂 PD98059、PI3K 抑制剂 BKM120

等, 均可显著降低 STAT3 的活性^[108-110]. JAK2 抑制剂 AG490 已经证实可在体内外通过介导细胞程序性死亡抑制白血病的进展^[111], JAK2 抑制剂 WP1066 等具有低分子质量、高生物利用度、高稳定性及高效性的优点, 且能在小鼠体内显著抑制肿瘤的生长^[112]. 当前, 两种 JAK2 的小分子化合物抑制剂 AZD1480 和 AZ960 正处于临床试验中^[113-114].

4.3 STAT3 抑制剂

STAT3 的 SH2 域与其二聚化及磷酸化活化有关, 因此是最佳的靶向干预区. 报道称, 酪氨酸磷酸化短肽, 如 Pro-pTyr-Leu-Lys-Thr-Lys 或 Ac-pTyr-Leu-Pro-Gln-Thr-Val-NH₂ 等, 可高效结合至 SH2 域, 从而显著降低 STAT3 的活性. 然而, 这种短肽很难通过细胞膜, 因此限制了其广泛应用. 目前, 研究者们正尝试使用苯甲酰基类药物对其进行修饰, 以促进这些短肽的生物活性^[115-116]. 早期, 人们曾偶然发现顺铂可以抑制 STAT3 的活性. 因此, Turkson 等由此研制了 CPA-7、IS3 295 等铂类抑制剂, 用以靶向干预 STAT3 并抑制结肠癌等肿瘤的发生^[117-118]. 此外, 人们亦致力于靶向抑制 STAT3 的小分子化合物筛选. Siddiquee 等^[119-120]报道了新型小分子药物 S31-M2001、STATIC 等可选择性阻断 STAT3 二聚化或干预 SH2 区域功能, 并可在体内外抑制乳腺癌等肿瘤的发生与发展. 另一类 STAT3 抑制剂是鸟嘌呤四重体寡聚核苷酸, 这类分子可阻断 STAT3 与靶基因的結合, 从而抑制前列腺癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等肿瘤的发生^[121]. 双链诱捕性寡聚核苷酸(double-stranded decoys)类药物亦可靶向干预 STAT3 的活性, 并可抑制头颈癌、神经胶质瘤等肿瘤细胞的生长^[122-123].

5 展 望

鉴于 STAT3 是慢性炎症介导肿瘤进展过程中的关键节点, 其活性的减弱或丧失可致许多恶性转化事件发生终结, 靶向 STAT3 治疗肿瘤的亚临床及临床研究已成为肿瘤转化医学的一大热点. 相信, 随着各期临床试验的开展, 研究者们将进一步验证这些靶向药物的抗肿瘤效果, 并进一步明确其肿瘤治疗以外的“脱靶效应”, 从而为广大肿瘤患者带来福音.

综上所述, 随着炎症、免疫、肿瘤等多学科、多角度科研思维的渗透, 人们逐渐明确了 STAT3 在“炎症与肿瘤”领域的重要地位, 其对肿瘤的基础研究及临床治疗有着不可估量的意义.

参 考 文 献

- [1] de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, **70**(3): 183-194
- [2] Takahashi H, Ogata H, Nishigaki R, *et al.* Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKK β - and JNK1-dependent inflammation. *Cancer Cell*, 2010, **17**(1): 89-97
- [3] Park E J, Lee J H, Yu G Y, *et al.* Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*, 2010, **140**(2): 197-208
- [4] Mantovani A, Allavena P, Sica A, *et al.* Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, **454**(7203): 436-444
- [5] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, **144**(5): 646-674
- [6] Grivennikov S I, Greten F R, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 2010, **140**(6): 883-899
- [7] Kuraishy A, Karin M, Grivennikov S I. Tumor promotion *via* injury- and death-induced inflammation. *Immunity*, 2011, **35**(4): 467-477
- [8] Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(11): 798-809
- [9] Song L, Turkson J, Karras J G, *et al.* Activation of Stat3 by receptor tyrosine kinases and cytokines regulates survival in human non-small cell carcinoma cells. *Oncogene*, 2003, **22**(27): 4150-4165
- [10] Morikawa T, Baba Y, Yamauchi M, *et al.* STAT3 expression, molecular features, inflammation patterns, and prognosis in a database of 724 colorectal cancers. *Clin Cancer Res*, 2011, **17**(6): 1452-1462
- [11] Becker C, Fantini M C, Schramm C, *et al.* TGF- β suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling. *Immunity*, 2004, **21**(4): 491-501
- [12] Grivennikov S, Karin E, Terzic J, *et al.* IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell*, 2009, **15**(2): 103-113
- [13] Lou W, Ni Z, Dyer K, *et al.* Interleukin-6 induces prostate cancer cell growth accompanied by activation of Stat3 signaling pathway. *Prostate*, 2000, **42**(3): 239-242
- [14] Berishaj M, Gao S P, Ahmed S, *et al.* Stat3 is tyrosine-phosphorylated through the interleukin-6/glycoprotein 130/Janus kinase pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2007, **9**(3): R32
- [15] Kim D Y, Cha S T, Ahn D H, *et al.* STAT3 expression in gastric cancer indicates a poor prognosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, **24**(4): 646-651
- [16] Naugler W E, Sakurai T, Kim S, *et al.* Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science*, 2007, **317**(5834): 121-124
- [17] Naugler W E, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol*

- Med, 2008, **14**(3): 109-119
- [18] Putoczki T L, Thiem S, Loving A, *et al.* Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically. *Cancer Cell*, 2013, **24**(2): 257-271
- [19] Grivennikov S I. IL-11: A prominent pro-tumorigenic member of the IL-6 family. *Cancer Cell*, 2013, **24**(2): 145-147
- [20] Owaki T, Asakawa M, Morishima N, *et al.* STAT3 is indispensable to IL-27-mediated cell proliferation but not to IL-27-induced Th1 differentiation and suppression of proinflammatory cytokine production. *J Immunol*, 2008, **180**(5): 2903-2911
- [21] Fimbloom D S, Winestock K D. IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of tyk2 and Jak1 and the differential assembly of STAT1 alpha and STAT3 complexes in human T cells and monocytes. *J Immunol*, 1995, **155**(3): 1079-1090
- [22] O'Farrell A M, Liu Y, Moore K W, *et al.* IL-10 inhibits macrophage activation and proliferation by distinct signaling mechanisms: evidence for Stat3-dependent and -independent pathways. *EMBO J*, 1998, **17**(4): 1006-1018
- [23] Wei L, Laurence A, Elias K M, *et al.* IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner. *J Biol Chem*, 2007, **282**(48): 34605-34610
- [24] Stewart C A, Trinchieri G. Reinforcing suppression using regulators: a new link between STAT3, IL-23, and Tregs in tumor immunosuppression. *Cancer Cell*, 2009, **15**(2): 81-83
- [25] Kalina U, Kauschat D, Koyama N, *et al.* IL-18 activates STAT3 in the natural killer cell line 92, augments cytotoxic activity, and mediates IFN-gamma production by the stress kinase p38 and by the extracellular regulated kinases p44erk-1 and p42erk-21. *J Immunol*, 2000, **165**(3): 1307-1313
- [26] Takatori H, Kanno Y, Watford W T, *et al.* Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *J Exp Med*, 2009, **206**(1): 35-41
- [27] Jiang R, Tan Z, Deng L, *et al.* Interleukin-22 promotes human hepatocellular carcinoma by activation of STAT3. *Hepatology*, 2011, **54**(3): 900-909
- [28] Kirchberger S, Royston D J, Boulard O, *et al.* Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. *J Exp Med*, 2013, **210**(5): 917-931
- [29] Jiang R, Wang H, Deng L, *et al.* IL-22 is related to development of human colon cancer by activation of STAT3. *BMC Cancer*, 2013, **13**: 59
- [30] Sironi M, Breviario F, Proserpio P, *et al.* IL-1 stimulates IL-6 production in endothelial cells. *J Immunol*, 1989, **142**(2): 549-553
- [31] Kaplanski G, Teyssie N, Farnier C, *et al.* IL-6 and IL-8 production from cultured human endothelial cells stimulated by infection with *Rickettsia conorii* via a cell-associated IL-1 alpha-dependent pathway. *J Clin Invest*, 1995, **96**(6): 2839-2844
- [32] Kabir S. The role of interleukin-17 in the *Helicobacter pylori* induced infection and immunity. *Helicobacter*, 2011, **16**(1): 1-8
- [33] Zou W, Restifo N P. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2010, **10**(4): 248-256
- [34] Wang L, Yi T, Kortylewski M, *et al.* IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signaling pathway. *J Exp Med*, 2009, **206**(7): 1457-1464
- [35] Jamicki A, Putoczki T, Ernst M. Stat3: linking inflammation to epithelial cancer - more than a "gut" feeling?. *Cell Div*, 2010, **5**: 14
- [36] Alvarez J V, Greulich H, Sellers W R, *et al.* Signal transducer and activator of transcription 3 is required for the oncogenic effects of non-small-cell lung cancer-associated mutations of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res*, 2006, **66**(6): 3162-3168
- [37] Rane S G, Reddy E P. Janus kinases: components of multiple signaling pathways. *Oncogene*, 2000, **19**(49): 5662-5679
- [38] Yokogami K, Wakisaka S, Avruch J, *et al.* Serine phosphorylation and maximal activation of STAT3 during CNTF signaling is mediated by the rapamycin target mTOR. *Curr Biol*, 2000, **10**(1): 47-50
- [39] Yoshida T, Hisamoto T, Akiba J, *et al.* Spreds, inhibitors of the Ras/ERK signal transduction, are dysregulated in human hepatocellular carcinoma and linked to the malignant phenotype of tumors. *Oncogene*, 2006, **25**(45): 6056-6066
- [40] Yoshikawa H, Matsubara K, Qian G S, *et al.* SOCS-1, a negative regulator of the JAK/STAT pathway, is silenced by methylation in human hepatocellular carcinoma and shows growth-suppression activity. *Nat Genet*, 2001, **28**(1): 29-35
- [41] Bard-Chapeau E A, Li S, Ding J, *et al.* Ptpn11/Shp2 acts as a tumor suppressor in hepatocellular carcinogenesis. *Cancer Cell*, 2011, **19**(5): 629-639
- [42] Gu F, Dube N, Kim J W, *et al.* Protein tyrosine phosphatase 1B attenuates growth hormone-mediated JAK2-STAT signaling. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(11): 3753-3762
- [43] Irie-Sasaki J, Sasaki T, Matsumoto W, *et al.* CD45 is a JAK phosphatase and negatively regulates cytokine receptor signalling. *Nature*, 2001, **409**(6818): 349-354
- [44] Kleppe M, Soulier J, Asnafi V, *et al.* PTPN2 negatively regulates oncogenic JAK1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2011, **117**(26): 7090-7098
- [45] Zhou J, Wulfkueh J, Zhang H, *et al.* Activation of the PTEN/mTOR/STAT3 pathway in breast cancer stem-like cells is required for viability and maintenance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(41): 16158-16163
- [46] Hou J, Xu J, Jiang R, *et al.* Estrogen-sensitive PTPRO expression represses hepatocellular carcinoma progression by control of STAT3. *Hepatology*, 2013, **57**(2): 678-688
- [47] He G, Karin M. NF-kappaB and STAT3 - key players in liver inflammation and cancer. *Cell Res*, 2011, **21**(1): 159-168
- [48] Bollrath J, Greten F R. IKK/NF-kappaB and STAT3 pathways: central signalling hubs in inflammation-mediated tumour promotion and metastasis. *EMBO Rep*, 2009, **10**(12): 1314-1319
- [49] Maeda S, Kamata H, Luo J L, *et al.* IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell*, 2005, **121**(7): 977-990
- [50] He G, Yu G Y, Temkin V, *et al.* Hepatocyte IKKbeta/NF-kappaB inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative

- stress-driven STAT3 activation. *Cancer Cell*, 2010, **17**(3): 286–297
- [51] Willson T A, Kuhn B R, Jurickova I, *et al.* STAT3 genotypic variation and cellular STAT3 activation and colon leukocyte recruitment in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, **55**(1): 32–43
- [52] Zhao G, Zhang J G, Shi Y, *et al.* MiR-130b is a prognostic marker and inhibits cell proliferation and invasion in pancreatic cancer through targeting STAT3. *PLoS One*, 2013, **8**(9): e73803
- [53] Zhang J, Lu Y, Yue X, *et al.* MiR-124 suppresses growth of human colorectal cancer by inhibiting STAT3. *PLoS One*, 2013, **8**(8): e70300
- [54] Zhang M, Liu Q, Mi S, *et al.* Both miR-17-5p and miR-20a alleviate suppressive potential of myeloid-derived suppressor cells by modulating STAT3 expression. *J Immunol*, 2011, **186**(8): 4716–4724
- [55] Yang X, Liang L, Zhang X F, *et al.* MicroRNA-26a suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma by targeting interleukin-6-Stat3 pathway. *Hepatology*, 2013, **58**(1): 158–170
- [56] Bollrath J, Pesse T J, von Burstin V A, *et al.* gp130-mediated Stat3 activation in enterocytes regulates cell survival and cell-cycle progression during colitis-associated tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2009, **15**(2): 91–102
- [57] Rigby R J, Simmons J G, Greenhalgh C J, *et al.* Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) limits damage-induced crypt hyper-proliferation and inflammation-associated tumorigenesis in the colon. *Oncogene*, 2007, **26**(33): 4833–4841
- [58] Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*, 2007, **7**(1): 41–51
- [59] Colotta F, Allavena P, Sica A, *et al.* Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*, 2009, **30**(7): 1073–1081
- [60] Ivanov V N, Bhoumik A, Krasilnikov M, *et al.* Cooperation between STAT3 and c-jun suppresses Fas transcription. *Mol Cell*, 2001, **7**(3): 517–528
- [61] Iliopoulos D, Jaeger S A, Hirsch H A, *et al.* STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 *via* PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer. *Mol Cell*, 2010, **39**(4): 493–506
- [62] Shen S, Niso-Santano M, Adjemian S, *et al.* Cytoplasmic STAT3 represses autophagy by inhibiting PKR activity. *Mol Cell*, 2012, **48**(5): 667–680
- [63] Niso-Santano M, Shen S, Adjemian S, *et al.* Direct interaction between STAT3 and EIF2AK2 controls fatty acid-induced autophagy. *Autophagy*, 2013, **9**(3): 415–417
- [64] Chen X, Xu H, Yuan P, *et al.* Integration of external signaling pathways with the core transcriptional network in embryonic stem cells. *Cell*, 2008, **133**(6): 1106–1117
- [65] Lee T K, Castilho A, Cheung V C, *et al.* CD24 (+) liver tumor-initiating cells drive self-renewal and tumor initiation through STAT3-mediated NANOG regulation. *Cell Stem Cell*, 2011, **9**(1): 50–63
- [66] Marotta L L, Almendro V, Marusyk A, *et al.* The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44(+)CD24(-) stem cell-like breast cancer cells in human tumors. *J Clin Invest*, 2011, **121**(7): 2723–2735
- [67] Lin L, Liu A, Peng Z, *et al.* STAT3 is necessary for proliferation and survival in colon cancer-initiating cells. *Cancer Res*, 2011, **71**(23): 7226–7237
- [68] Schroeder A, Herrmann A, Cherryholmes G, *et al.* Loss of androgen receptor expression promotes a stem-like cell phenotype in prostate cancer through STAT3 signaling. *Cancer Res*, 2013 (DOI: 10.1158/0008-5472)
- [69] Barbieri I, Pensa S, Pannellini T, *et al.* Constitutively active Stat3 enhances neu-mediated migration and metastasis in mammary tumors *via* upregulation of Cten. *Cancer Res*, 2010, **70**(6): 2558–2567
- [70] Cheng G Z, Zhang W Z, Sun M, *et al.* Twist is transcriptionally induced by activation of STAT3 and mediates STAT3 oncogenic function. *J Biol Chem*, 2008, **283**(21): 14665–14673
- [71] Teng J, Wang X, Xu Z, *et al.* HBx-dependent activation of Twist mediates STAT3 control of epithelium-mesenchymal transition of liver cells. *J Cell Biochem*, 2013, **114**(5): 1097–1104
- [72] Nguyen D X, Bos P D, Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(4): 274–284
- [73] Xiong Y Q, Sun H C, Zhang W, *et al.* Human hepatocellular carcinoma tumor-derived endothelial cells manifest increased angiogenesis capability and drug resistance compared with normal endothelial cells. *Clin Cancer Res*, 2009, **15**(15): 4838–4846
- [74] Aggarwal B B, Gehlot P. Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients?. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, **9**(4): 351–369
- [75] Waldner M J, Wirtz S, Jeffremow A, *et al.* VEGF receptor signaling links inflammation and tumorigenesis in colitis-associated cancer. *J Exp Med*, 2010, **207**(13): 2855–2868
- [76] Wei D, Le X, Zheng L, *et al.* Stat3 activation regulates the expression of vascular endothelial growth factor and human pancreatic cancer angiogenesis and metastasis. *Oncogene*, 2003, **22**(3): 319–329
- [77] Kujawski M, Kortylewski M, Lee H, *et al.* Stat3 mediates myeloid cell-dependent tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest*, 2008, **118**(10): 3367–3377
- [78] Judd L M, Bredin K, Kalantzis A, *et al.* STAT3 activation regulates growth, inflammation, and vascularization in a mouse model of gastric tumorigenesis. *Gastroenterology*, 2006, **131**(4): 1073–1085
- [79] Chow L Q, Eckhardt S G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol*, 2007, **25**(7): 884–896
- [80] Zhang W, Sun H C, Wang W Q, *et al.* Sorafenib down-regulates expression of HTATIP2 to promote invasiveness and metastasis of orthotopic hepatocellular carcinoma tumors in mice. *Gastroenterology*, 2012, **143**(6): 1641–1649 e5
- [81] Sims J T, Ganguly S S, Bennett H, *et al.* Imatinib reverses

- doxorubicin resistance by affecting activation of STAT3-dependent NF-kappaB and HSP27/p38/AKT pathways and by inhibiting ABCB1. *PLoS One*, 2013, **8**(1): e55509
- [82] Stahl A, Joyal J S, Chen J, *et al.* SOCS3 is an endogenous inhibitor of pathologic angiogenesis. *Blood*, 2012, **120**(14): 2925–2929
- [83] Rhee Y H, Jeong S J, Lee H J, *et al.* Inhibition of STAT3 signaling and induction of SHP1 mediate antiangiogenic and antitumor activities of ergosterol peroxide in U266 multiple myeloma cells. *BMC Cancer*, 2012, **12**: 28
- [84] Gironella M, Calvo C, Fernandez A, *et al.* Reg3beta deficiency impairs pancreatic tumor growth by skewing macrophage polarization. *Cancer Res*, 2013, **73**(18): 5682–5694
- [85] Kortylewski M, Xin H, Kujawski M, *et al.* Regulation of the IL-23 and IL-12 balance by Stat3 signaling in the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 2009, **15**(2): 114–123
- [86] Lee J H, Lee G T, Woo S H, *et al.* BMP-6 in renal cell carcinoma promotes tumor proliferation through IL-10-dependent M2 polarization of tumor-associated macrophages. *Cancer Res*, 2013, **73**(12): 3604–3614
- [87] Poschke I, Mougiakakos D, Hansson J, *et al.* Immature immunosuppressive CD14⁺HLA-DR⁻/low cells in melanoma patients are Stat3hi and overexpress CD80, CD83, and DC-sign. *Cancer Res*, 2010, **70**(11): 4335–4345
- [88] Cheng P, Corzo C A, Luetke N, *et al.* Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med*, 2008, **205**(10): 2235–2249
- [89] Vasquez-Dunddel D, Pan F, Zeng Q, *et al.* STAT3 regulates arginase-I in myeloid-derived suppressor cells from cancer patients. *J Clin Invest*, 2013, **123**(4): 1580–1589
- [90] Mace T A, Ameen Z, Collins A, *et al.* Pancreatic cancer-associated stellate cells promote differentiation of myeloid-derived suppressor cells in a STAT3-dependent manner. *Cancer Res*, 2013, **73**(10): 3007–3018
- [91] Yen B L, Yen M L, Hsu P J, *et al.* Multipotent human mesenchymal stromal cells mediate expansion of myeloid-derived suppressor cells *via* hepatocyte growth factor/c-met and STAT3. *Stem Cell Reports*, 2013, **1**(2): 139–151
- [92] Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, *et al.* IL-17 enhances the net angiogenic activity and *in vivo* growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. *J Immunol*, 2005, **175**(9): 6177–6189
- [93] Caruso R, Fina D, Paoluzi O A, *et al.* IL-23-mediated regulation of IL-17 production in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Eur J Immunol*, 2008, **38**(2): 470–478
- [94] Liu T, Peng L, Yu P, *et al.* Increased circulating Th22 and Th17 cells are associated with tumor progression and patient survival in human gastric cancer. *J Clin Immunol*, 2012, **32**(6): 1332–1339
- [95] Kasprzycka M, Marzec M, Liu X, *et al.* Nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase (NPM/ALK) oncoprotein induces the T regulatory cell phenotype by activating STAT3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(26): 9964–9969
- [96] Pallandre J R, Brillard E, Crehange G, *et al.* Role of STAT3 in CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory lymphocyte generation: implications in graft-versus-host disease and antitumor immunity. *J Immunol*, 2007, **179**(11): 7593–7604
- [97] Laurence A, Amarnath S, Mariotti J, *et al.* STAT3 transcription factor promotes instability of nTreg cells and limits generation of iTreg cells during acute murine graft-versus-host disease. *Immunity*, 2012, **37**(2): 209–222
- [98] Goodman W A, Young A B, McCormick T S, *et al.* Stat3 phosphorylation mediates resistance of primary human T cells to regulatory T cell suppression. *J Immunol*, 2011, **186**(6): 3336–3345
- [99] Chaudhry A, Rudra D, Treuting P, *et al.* CD4⁺ regulatory T cells control TH17 responses in a Stat3-dependent manner. *Science*, 2009, **326**(5955): 986–991
- [100] Nelson E A, Sharma S V, Settleman J, *et al.* A chemical biology approach to developing STAT inhibitors: molecular strategies for accelerating clinical translation. *Oncotarget*, 2011, **2**(6): 518–524
- [101] Mankan A K, Greten F R. Inhibiting signal transducer and activator of transcription 3: rationality and rationale design of inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, **20**(9): 1263–1275
- [102] Giraud A S, Menheniott T R, Judd L M. Targeting STAT3 in gastric cancer. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, **16**(9): 889–901
- [103] Ernst M, Najdovska M, Grail D, *et al.* STAT3 and STAT1 mediate IL-11-dependent and inflammation-associated gastric tumorigenesis in gp130 receptor mutant mice. *J Clin Invest*, 2008, **118**(5): 1727–1738
- [104] Underhill-Day N, McGovern L A, Karpovich N, *et al.* Functional characterization of W147A: a high-affinity interleukin-11 antagonist. *Endocrinology*, 2003, **144**(8): 3406–3414
- [105] Dimitriadis E, Menkhorst E. New generation contraceptives: interleukin 11 family cytokines as non-steroidal contraceptive targets. *J Reprod Immunol*, 2011, **88**(2): 233–239
- [106] Dorff T B, Goldman B, Pinski J K, *et al.* Clinical and correlative results of SWOG S0354: a phase II trial of CNT0328 (siltuximab), a monoclonal antibody against interleukin-6, in chemotherapy-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2010, **16**(11): 3028–3034
- [107] Mok T, Yang J J, Lam K C. Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line—is there a difference? *J Clin Oncol*, 2013, **31**(8): 1081–1088
- [108] Garcia R, Bowman T L, Niu G, *et al.* Constitutive activation of Stat3 by the Src and JAK tyrosine kinases participates in growth regulation of human breast carcinoma cells. *Oncogene*, 2001, **20**(20): 2499–2513
- [109] Li B, Chang C M, Yuan M, *et al.* Resistance to small molecule inhibitors of epidermal growth factor receptor in malignant gliomas. *Cancer Res*, 2003, **63**(21): 7443–7450
- [110] Park E, Park J, Han S W, *et al.* NVP-BKM120, a novel PI3K inhibitor, shows synergism with a STAT3 inhibitor in human gastric cancer cells harboring KRAS mutations. *Int J Oncol*, 2012, **40**(4): 1259–1266
- [111] Meydan N, Grunberger T, Dadi H, *et al.* Inhibition of acute

- lymphoblastic leukaemia by a Jak-2 inhibitor. *Nature*, 1996, **379**(6566): 645–648
- [112]Iwamaru A, Szymanski S, Iwado E, *et al.* A novel inhibitor of the STAT3 pathway induces apoptosis in malignant glioma cells both *in vitro* and *in vivo*. *Oncogene*, 2007, **26**(17): 2435–2444
- [113]Hedvat M, Huszar D, Herrmann A, *et al.* The JAK2 inhibitor AZD1480 potently blocks Stat3 signaling and oncogenesis in solid tumors. *Cancer Cell*, 2009, **16**(6): 487–497
- [114]Greten F R, Karin M. Peering into the aftermath: JAKi rips STAT3 in cancer. *Nat Med*, 2010, **16**(10): 1085–1087
- [115]Turkson J, Ryan D, Kim J S, *et al.* Phosphotyrosyl peptides block Stat3-mediated DNA binding activity, gene regulation, and cell transformation. *J Biol Chem*, 2001, **276**(48): 45443–45455
- [116]Fletcher S, Turkson J, Gunning P T. Molecular approaches towards the inhibition of the signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) protein. *Chem Med Chem*, 2008, **3**(8): 1159–1168
- [117]Turkson J, Zhang S, Palmer J, *et al.* Inhibition of constitutive signal transducer and activator of transcription 3 activation by novel platinum complexes with potent antitumor activity. *Mol Cancer Ther*, 2004, **3**(12): 1533–1542
- [118]Turkson J, Zhang S, Mora L B, *et al.* A novel platinum compound inhibits constitutive Stat3 signaling and induces cell cycle arrest and apoptosis of malignant cells. *J Biol Chem*, 2005, **280** (38): 32979–32988
- [119]Siddiquee K A, Gunning P T, Glenn M, *et al.* An oxazole-based small-molecule Stat3 inhibitor modulates Stat3 stability and processing and induces antitumor cell effects. *ACS Chem Biol*, 2007, **2**(12): 787–798
- [120]Schust J, Sperl B, Hollis A, *et al.* Stattic: a small-molecule inhibitor of STAT3 activation and dimerization. *Chem Biol*, 2006, **13**(11): 1235–1242
- [121]Jing N, Li Y, Xiong W, *et al.* G-quartet oligonucleotides: a new class of signal transducer and activator of transcription 3 inhibitors that suppresses growth of prostate and breast tumors through induction of apoptosis. *Cancer Res*, 2004, **64**(18): 6603–6609
- [122]Leong P L, Andrews G A, Johnson D E, *et al.* Targeted inhibition of Stat3 with a decoy oligonucleotide abrogates head and neck cancer cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(7): 4138–4143
- [123]Gu J, Li G, Sun T, *et al.* Blockage of the STAT3 signaling pathway with a decoy oligonucleotide suppresses growth of human malignant glioma cells. *J Neurooncol*, 2008, **89**(1): 9–17

STAT3: The Key Player in The Network of Inflammation and Cancer*

HOU Jia-Jie, SUN Bei-Cheng**

(Liver Transplantation Center at The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract Within several decades, the area of inflammation and cancer has attracted great attention. During the process of tumor initiation and progression, a variety of inflammatory cytokines including interleukin-6 entangle tumor cells and the surrounding tumor microenvironment into an inflammatory net; STAT3 (signal transducers and activators of transcription 3) is the key player in the net that persistently promotes tumor development. This review begins with the composition of STAT3 signaling pathways, and discusses its role in different cell types regarding the network between tumor cells and tumor microenvironment, and its advance in translational research on targeted cancer therapy.

Key words inflammation, cancer, STAT3

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00462

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation for Distinguished Young Scholars (81225017).

**Corresponding author.

Tel: 86-25-68136212, E-mail: sunbc@njmu.edu.cn

Received: November 5, 2013 Accepted: December 12, 2013