

STAT3信号通路在三阴性乳腺癌中的研究进展

高硕^{1,2} 王金花^{1,2*}

(¹内蒙古医科大学研究生院, 呼和浩特 010059; ²内蒙古自治区肿瘤医院病理科, 呼和浩特 010020)

摘要 三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是一种缺乏激素受体表达和人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor 2, *HER2*)基因扩增的乳腺癌亚型, 不能进行激素治疗或抗*HER2*药物治疗, 故具有易转移、复发率高、生存率低、预后差等特点, 目前对TNBC患者的治疗依赖于常规化疗, 因此亟需寻找新的治疗靶点。已有研究表明, 组成性激活的信号转导和转录活化因子3(signal transducers and activators of transcription 3, *STAT3*)参与了TNBC的发生、进展、侵袭与转移、血管生成和耐药等过程。此外, 还发现了*STAT3*的上游调控因子和下游靶点相互作用组成的新路径。该文旨在探讨*STAT3*在TNBC中的调控机制以及作为治疗靶点的应用前景。

关键词 三阴性乳腺癌; 信号转导和转录活化因子3; 信号通路

Research Progress of *STAT3* Signaling Pathway in Triple Negative Breast Cancer

GAO Shuo^{1,2}, WANG Jinhua^{1,2*}

(¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China;

²Department of Pathology, Tumor Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010020, China)

Abstract TNBC (triple negative breast cancer), which lacks expression of hormone receptor and amplification the gene of *HER2* (human epidermal growth factor receptor 2), is one subtype of breast cancer. As it can not be treated by hormone therapy or anti-*HER2* drugs, it has the characteristics of easy metastasis, high recurrence rate, low survival rate and poor prognosis. At present, the treatment for TNBC patients relies on conventional chemotherapy, so it is urgent to find new therapeutic targets. Studies have shown that *STAT3* (signal transducers and activators of transcription 3) may participate in the occurrence, progression, invasion and metastasis, angiogenesis and drug resistance of TNBC. In addition, a new path of interaction composed of upstream regulator and downstream target of *STAT3* is found. This article aims to explore the regulatory mechanism of *STAT3* in TNBC and its application prospect as a therapeutic target.

Keywords triple-negative breast cancer; signal transducers and activators of transcription 3; signaling pathway

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 也是导致癌症死亡的主要原因。2012年全球癌症统计数据显示, 约有170万女性被诊断患有乳腺癌, 52万名女性

死于乳腺癌^[1]。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是一种缺乏雌激素受体(estrogen receptor, *ER*)、孕激素受体(progesterone receptor, *PR*)和人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*)基因扩增的乳腺癌亚型, 占乳腺癌病例的24%^[2]。TNBC患者不能进行激素治疗或抗*HER2*药物治疗, 故具有内脏转移发生率高、早期复

收稿日期: 2020-08-03 接受日期: 2020-09-04

*通讯作者。Tel: 17804710078, E-mail: 437030724@qq.com

Received: August 3, 2020 Accepted: September 4, 2020

*Corresponding author. Tel: +86-17804710078, E-mail: 437030724@qq.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5416>

发风险高和预后差等特点,是乳腺癌中预后最差的亚型^[3]。目前,对TNBC的常规治疗仅限于化疗,如蒽环类、紫杉类、铂类等联合辅助化疗方案,而且TNBC也更容易对化疗药物产生耐药性,极易出现远处转移及复发的症状,所以最终常会导致治疗失败和死亡,因此寻找TNBC新的治疗靶点至关重要。

信号转导和转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)是STAT家族成员之一,在细胞转化、凋亡、分化和生长调控中具有关键的作用^[4]。此外还发现,STAT3与表观遗传、染色体拓扑结构、线粒体、自噬及肿瘤转移前生态位的形成有关;而且,STAT3可促进乳腺癌、头颈癌、非小细胞肺癌、大肠癌等癌症以及血液系统疾病发生,因而成为癌症治疗的理想靶标^[5-9]。在多种致癌因素的刺激下,STAT3被持续激活,恒定地存在于细胞核中并调控靶基因的转录,这被称为STAT3的组成性激活。近期研究表明,在一组14种乳腺癌细胞系中,仅在TNBC细胞中发现了组成性激活的STAT3,且80%的STAT3被组成性激活^[10],由此可见,STAT3可能是治疗TNBC的一个重要靶点。

1 TNBC的分子分型

TNBC是高度异质性疾病,个体间的临床治疗和预后差异巨大,因此为达到精准医疗的目的,分子分型显得尤为重要,目前主要根据ER、PR和HER2的表达的组织免疫学结果对乳腺癌分类,其为基于基因表达谱的分子分型奠定了基础。根据基因表达谱的TNBC分子亚型差异,对乳腺癌进行分型,旨在探究TNBC的分子本质和指导个体化治疗。

2011年,LEHMANN等^[11]通过乳腺癌的基因表达聚类分析确定了6种TNBC亚型,分别为:2种基底样(BL1和BL2)、免疫调节(IM)、间充质型(M)、间充质干细胞样亚型(MSL)和管腔雄激素受体亚型(LAR)。2013年,圣加仑国际乳腺癌会议重新定义了乳腺癌分子亚型:管腔A(Luminal A, ER⁺PR⁺HER2⁻Ki67⁺<20%)、管腔B(Luminal B)分为2个亚型,即HER2⁻亚型(ER⁺和/或PR⁺HER2⁻Ki67⁺≥20%或PR⁻)和HER2⁺亚型(ER⁺和/或PR⁺HER2⁺)、HER2过表达(ER⁻PR⁻, HER2过表达或扩增)基底细胞样(Basal-like)(ER⁻PR⁻HER2⁻)以及其他特殊亚型,该分子分型已被广泛运用于乳腺癌的临床决策中^[12]。2016年,LIU等^[13]通过人类基因组微阵列等方法,整合了mRNA和长链

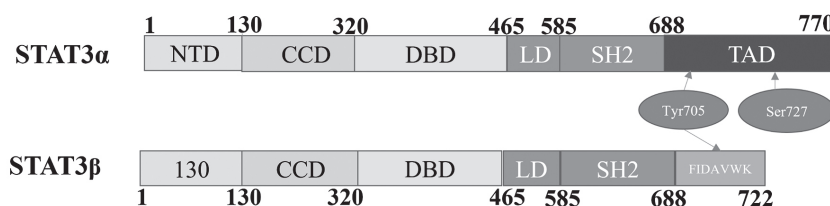
非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)的表达谱,对TNBC转录组进行分析确定了4种TNBC亚型为:免疫调节亚型(IM)、管腔雄激素受体亚型(LAR)、间充质样亚型(MES)和基底样免疫抑制型(BLIS)亚型。2018年JIN等^[14]、2019年JOHANSSON等^[15]又进行了TNBC的不同亚型的研究及蛋白质组学划分。近年来,在这些领域所取得的进展凸显了TNBC亚型的复杂性,促成更精确的肿瘤学个性化治疗方案。但是,目前研究方法与临床诊疗存在一定差距,临床常规仍主要依赖于对ER、PR和HER2的免疫组化染色作为分类。因此,TNBC分子亚型的潜在评估作用仍需进一步研究。

2 STAT3简介

2.1 STAT3的结构

STAT家族由7个不同基因编码的成员组成,分别为:STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6。STAT家族为高度保守结构,成员之间的结构域基本相似。STAT3由6个结构域组成:(1) N末端结构域(N terminal domain NTD),稳定STAT3的入核及与DNA的结合;(2) 螺旋线圈结构域(piral coil structure domain, CCD),介导STAT3与其他蛋白质互相作用;(3) DNA结合结构域(DNA binding domain, DBD),识别特定的DNA序列形成STAT3-DNA复合物;(4) 连接结构域(LD),参与细胞的转录激活过程。(5) Src同源2结构域(Src homologous 2 domain, SH2),识别并结合到激酶受体上的磷酸酪氨酸残基对接位点,将STAT3置于活跃的Janus激酶(Janus kinase, JAK)附近,从而导致酪氨酸激酶对STAT3的磷酸化,其中SH2对2个STAT3单体的二聚化也至关重要;(6) C末端反式激活结构域(C terminal trans-activation domain, TAD),包含调控基因最大限度转录活性所必需的丝氨酸残基(Ser727)。另外,STAT3的激活依赖的2个磷酸化位点分别为:SH2上的酪氨酸残基(Tyr705)和TAD上的丝氨酸残基(Ser727)(图1)。STAT3的每个结构域在信号转导及基因转录激活中起着不同作用,因此,基于STAT3的结构域特征的药物,已被用于改善选择性抑制剂与靶标的亲和力的研发之中^[16]。

STAT3存在2种主要的同工型:全长STAT3α(770个氨基酸,92 kDa)和截短STAT3β(722个氨基酸,83 kDa),它们是由外显子23选择性剪接生成,其中



STAT3 β 缺乏C末端反式激活结构域, 但携带7种独特的氨基酸。NTD: N末端结构域; CCD: 螺旋线圈结构域; DBD: DNA结合结构域; LD: 连接结构域; SH2: Src同源2结构域; TAD: C末端反式激活结构域。

STAT3 β lacks the C terminal trans-activation domain but carries seven unique amino acids. NTD: N terminal domain; CCD: spiral coil structure domain; DBD: DNA binding domain; LD: connect the domain; SH2: Src homologous 2 domain; TAD: C terminal trans-activation domain.

图1 STAT3 α 和STAT3 β 的结构

Fig.1 Structures of STAT3 α and STAT3 β

STAT3 α 为主要剪接体形式。与全长STAT3 α 相比, STAT3 β 缺乏TAD结构域, 因此无Ser72磷酸化位点, 但它具有7个氨基酸残基的尾巴^[17](图1), 由于2种同工型STAT3结构域的差异, 其生物学行为也有所不同。STAT3 α 的组成型激活在致癌途径中起关键作用, 被认为是一种致癌因子, 而STAT3 β 则是一种有效的抑癌因子。

研究表明, STAT3 α 和STAT3 β 在所有细胞类型中共同表达, STAT3 α 的表达水平普遍高于STAT3 β ^[18]。STAT3 β 在抑制STAT3 α 组成性激活的同时, 参与特定基因的转录, 如抑制黑色素瘤^[19]、乳腺癌和肺癌^[20]的生长及促进其凋亡。因此, STAT3 β 的表达可能是STAT3抑癌机制之一。即使STAT3 β 的很多机制尚未明确, 也为抗肿瘤研究提供了新思路。

2.2 STAT3的信号通路调控

典型STAT3的激活是由细胞因子受体包括IL-6受体、酪氨酸激酶相关受体如JAK、酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、成纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)和非受体酪氨酸激酶(如Src、Abl)的磷酸化来启动的; 此外, microRNA、Toll样受体及G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)也能激活STAT3^[21]。

细胞因子受体通常不具有内在的酪氨酸激酶活性, 故依赖于酪氨酸激酶相关受体(其中最经典的是JAK)。IL-6是STAT3的传统激活剂, 同时也是许多肿瘤中JAK-STAT3信号通路激活的重要驱动因子, IL-6家族的受体与配体结合后, 诱导gp130同源二聚化或异源二聚化。gp130受体复合物二聚化招募并

结合JAK, JAK在受体复合物胞质结构域末端的酪氨酸残基上磷酸化, 为STAT3的SH2结构域提供位点, 导致STAT3的募集, 随后结合于位点的STAT3被邻近的JAK通过其C末端的特定酪氨酸残基磷酸化而激活。非受体酪氨酸激酶Src和Abl也能激活STAT3, 磷酸化的STAT3单体形成同源或与STAT1形成异源二聚体并转移到细胞核, 进入细胞核后与靶基因启动子区域上的共有序列(TTCN3GAA)结合^[22], 从而产生级联的基因转录。另外, RTK可以通过STAT3在受体中的固有酪氨酸激酶活性来催化STAT3的磷酸化。STAT3除了在Y705和S727上的磷酸化修饰, 还有其他的翻译后修饰, 如甲基化、泛素化、乙酰化、S-谷胱甘肽化和S-亚硝基化^[23-27], 它们均与STAT3转录活性、二聚化、核移位和降解有关。

STAT3下游靶基因可能介导细胞增殖、凋亡、免疫抑制、炎症、侵袭和转移、血管生成等重要生理过程, 由于上游信号通路的上调归因于肿瘤微环境中产生的分子, 从而引起STAT3组成性激活, 并促进了参与细胞增殖(如cyclin D-1、c-myc)、凋亡(如Bcl-2、survivin)、免疫抑制(如IL-10)、炎症(如COX-2、IL-6、IL-17A)、侵袭和转移(如波形蛋白、基质金属蛋白酶)、血管生成(如VEGF、HIF-1 α 、HGF)等下游靶基因的表达, 以共同促进癌症的发生和发展, 其中, STAT3的许多下游靶基因编码的细胞因子、生长因子和血管生成因子(如IL-6、IL-10、VEGF), 又再次激活STAT3信号传导, 形成了前馈自分泌反馈环, 为肿瘤中STAT3的组成性激活提供了条件, 该反馈环对控制病毒感染和介导抗肿瘤免疫至关重要^[28]。

在生理情况下, STAT3信号通路的激活是短暂的, 可迅速恢复为基础状态, 以防止引发人类多种疾病的非计划基因的调控, 主要包括4种负调控因

子——细胞因子信号转导抑制剂(suppressors of cytokine signalling, SOCS)、活化的STAT蛋白抑制剂(protein inhibitor of activated STAT, PIAS)、蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)、泛素-蛋白酶体途径。比如, *SOCS3*是JAK-STAT3重要的下游靶基因, 继而抑制JAK1、JAK2和TYK2, 对gp130受体复合物的蛋白酶体降解至关重要, 因此参与了STAT3信号在正常稳态中的负反馈调节, 这些负性调节因子的抑制或表达减少可导致STAT3的组成性激活, 这种现象通常在肿瘤患者中被观察到^[29]。

3 STAT3与TNBC

STAT3的致癌潜力已被广泛认可, 它参与调节细胞增殖、抗凋亡、迁移侵袭、血管生成、耐药等的基因的表达(图2)。STAT3在TNBC中过度表达和组成性激活, 这与TNBC的发生、进展、侵袭转移、血管生成及耐药高度相关。

3.1 STAT3与TNBC的发生

近年来, 许多学者对lncRNA、microRNA、环状RNA(circular RNA, circRNA)与TNBC的关系进行了广泛的研究, 发现microRNA通过STAT3相关通路在TNBC发生中起着至关重要的作用。

SONG等^[30]研究发现, 通过沉默和过表达转录辅助因子退变样蛋白4(transcription-assisted factor deformable protein 4, VGLL4)证明, VGLL4是TNBC细胞的关键肿瘤抑制因子, VGLL4通过与STAT3相互作用而使STAT3失活, 从而导致STAT3转录产物(如cyclin D-1和Bcl-2)的下调。进一步的研究表明, miRNA-454的高表达通过靶向抑制VGLL4继而在TNBC中发挥致癌作用。这提示, miRNA-454可能促进肿瘤的发生。ZHENG等^[31]利用染色质免疫沉淀(ChIP)和RNA免疫沉淀(RIP)方法发现, circSEPT9可充当miRNA-637的“海绵”, 并增强TNBC细胞的增殖、迁移和侵袭, 进一步研究发现, 白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)是miRNA-637的直接靶标, 并通过circSEPT9/miRNA-637/LIF轴激活LIF-STAT3途径, 提示circSEPT9可能通过激活LIF/STAT3信号通路来促进TNBC的发生。但该作者并未验证circSEPT9是通过STAT3直接促进TNBC的发生的, 故仍需进一步探索其机制。此外, JIN等^[32]证明, ESM-1过表达通过上调磷酸化NF- κ B和磷酸化STAT3参与耐放射治疗的TNBC细胞的发生。

3.2 STAT3与TNBC的进展

细胞的异常增殖及凋亡抑制是影响肿瘤进展

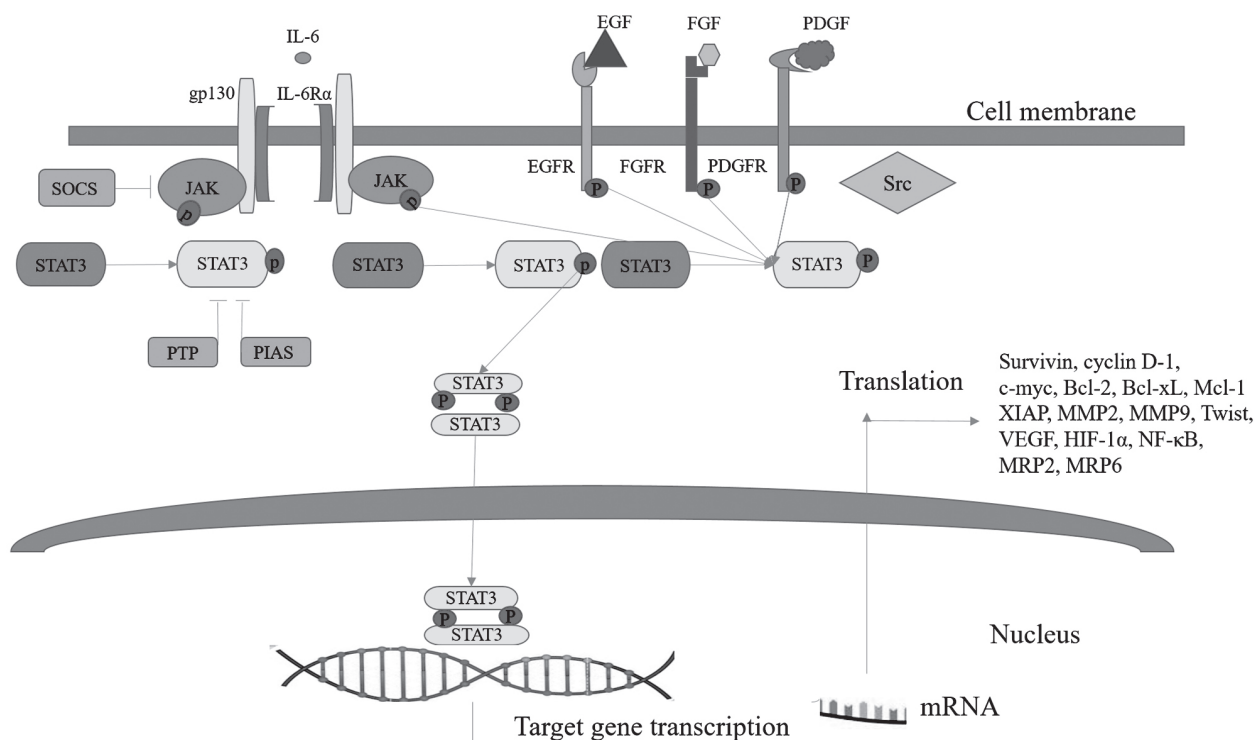


图2 STAT3在TNBC中的信号通路

Fig.2 STAT3 signaling pathway in TNBC

的重要原因, STAT3具有广泛的下游靶基因, STAT3通过调节*survivin*、*cyclin D-1*、*c-myc*、*Bcl-2*、*Bcl-xL*、*Mcl-1*、*XIAP*等下游靶基因来抑制TNBC细胞的凋亡,表明STAT3可能参与细胞周期的进展与细胞存活。

先前已有研究表明, *survivin*是凋亡蛋白抑制因子家族成员之一, 主要功能为抑制caspase的活性来阻断细胞凋亡, STAT3通过与*survivin*的启动子结合从而促进乳腺癌的增殖^[33]。CHENG等^[34]通过qRT-PCR及构建体内肿瘤模型实验证明, 抑制核输出蛋白1可阻断STAT3乙酰化, 并阻断STAT3与*survivin*启动子的结合, 从而抑制*survivin*的转录并阻断TNBC的进展。PARASHAR等^[35]发现, miRNA-551b可增强TNBC细胞的细胞增殖、迁移和侵袭; 为探其机制, 进一步研究发现, STAT3通过抑制瘤素M(oncostatin M, OSM)基因模块激活致癌信号, 该模块由配体OSM和IL-31以及它们的受体OSMR和IL-31RA组成, 形成OSM家族基因表达的自分泌调节, 从而增强了TNBC细胞中STAT3信号的稳健性以促进TNBC进展。

3.3 STAT3与TNBC的侵袭与转移

STAT3参与TNBC的转移是导致TNBC预后不良关键的因素, STAT3介导的细胞转移的机制已被广泛研究。STAT3通过上调基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、*Twist*和*Vimentin*等下游靶基因引起TNBC细胞的侵袭与转移。

MA等^[36]利用荧光素酶测定/染色质免疫沉淀方法发现, 磷酸化的STAT3可与雌激素相关受体- α (estrogen-related receptor- α , ERR- α)的启动子结合并激活其转录, 进一步研究发现, ERR- α 是STAT3调控的关键靶基因, ERR- α 上调Zeb1、N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达, 下调E-钙黏着蛋白的表达从而促进TNBC的上皮-间质转化、迁移和侵袭。LIU等^[37]发现, 配子生成素结合蛋白2(gametogenetin binding protein 2, GGNBP2)的过度表达会降低IL-6/STAT3信号的激活从而抑制TNBC的侵袭性, 这也是TNBC转移的重要机制。铁是自由基形成的催化剂, 自由基可促进氧化剂介导的乳腺癌致癌作用。近期有研究表明, 铁超负荷导致IL-6上调, 从而在富含旁分泌或自分泌IL-6的炎性环境中激活JAK2/STAT3信号以促进TNBC的侵袭和转移^[38], 推测抗炎和铁耗竭疗法可能是抑制乳腺癌进展的治疗或预防策略。

3.4 STAT3与TNBC的血管生成

血管生成与肿瘤的生长与转移密切相关, 肿瘤细胞沿着新生血管的胶原细胞缝隙进行侵袭和转移, STAT3是TNBC中血管生成的重要调控因子。STAT3通过上调VEGF、HIF-1 α 、HGF和bFGF等下游靶基因促进TNBC的血管生成。

G蛋白偶联雌激素受体(G-protein-coupled estrogen receptor, GPER)属于GPCR家族, 是ER的一种。LIANG等^[39]研究发现, TNBC患者组织的微阵列显示, GPER可以明显抑制IL-6和VEGF-A, 对抑制TNBC细胞血管生成和侵袭起重要作用, 进一步研究发现, GPER对IL-6的抑制作用可通过抑制TNBC细胞的表达、磷酸化和/或核定位来抑制HIF-1 α 和STAT3信号来实现。众所周知, VEGF是血管生成最重要的介质之一, 组成性激活的STAT3直接导致VEGF的过度表达, 促使肿瘤血管生成^[40-41]。如前文所述, GPCR能激活STAT3并促进癌症的进展^[42], 而GPCR家族的GPER通过抑制IL-6和VEGF-A进而抑制血管生成, 出现这种矛盾的结论可能是由于激动剂的特异性以及细胞类型和治疗条件的不同所致。WANG等^[43]通过使用生物信息学工具, 在乳腺癌异种移植小鼠模型及小鼠自发BC模型中发现, lncRNA编码的多肽LINC00908(ASRPS)的表达减少TNBC的血管生成, 进一步研究表明, ASRPS通过CCD和STAT3磷酸化直接与STAT3结合, 从而导致VEGF表达降低, 进而减少TNBC的血管的生成。

3.5 STAT3与TNBC的耐药

化学疗法是治疗肿瘤的首选方法, 肿瘤出现耐药性是目前肿瘤治疗的主要障碍。STAT3与肿瘤的耐药性的关系已被广泛研究。STAT3介导的耐药性的下游靶标包括HIF-1 α 、MAPK/AKT、oct-4、c-myc、NF- κ B、多药耐药相关蛋白(MPR1/2/6)、p-糖蛋白(p-GP)等。

HIF-1 α 是耐药性的关键因素。WANG等^[44]研究发现, IL-6可通过激活TNBC细胞系MDA-MB-231中的STAT3来诱导HIF-1 α 的上调, 故赋予了TNBC的耐药性, 此外还发现, 敲低HIF-1 α 后, 通过影响凋亡相关分子Bax和Bcl-2的表达以及P-gp和MRP1的表达进而减弱了肿瘤细胞的耐药性。在另一项研究中发现, 在低氧条件下, MDA-MB-231细胞对顺铂摄取的降低促进了TNBC对顺铂的耐药性, 敲低HIF-1 α 并未导致缺氧诱导的耐药性, 进一步研究发现, STAT3

的激活可能通过上调ABC转运蛋白尤其是ABCC2和ABCC6,从而赋予缺氧诱导的耐药性^[45]。STAT3诱导的HIF-1 α 表达在低氧诱导的耐药性中的作用的具体机制尚不明确,需深入探究。WANG等^[46]发现,IL-22可以促进JAK-STAT3/MAPK/AKT途径的活化,从而诱导乳腺癌的迁移和紫杉醇耐药性。另有研究表明,TNBC中巨噬细胞通过IL-6或IL-10/STAT3/IK-BKE/NF- κ B轴赋予TNBC细胞对BET抑制剂的抗性。因此,抑制IKBKE或双重抑制BET和STAT3可能是治疗TNBC的新方向^[47]。LI等^[48]研究发现,在TNBC细胞中对miRNA-221/222的靶向抑制作用可促进顺铂诱导的细胞凋亡,并增加体外细胞对顺铂的敏感性,进一步研究发现,SOCS1-STAT3-Bcl-2途径的抑制和P53-PTEN信号的激活均可增加抗miRNA-221/222诱导的肿瘤细胞对顺铂的敏感性。在细胞移植小鼠模型中发现,顺铂与抗miRNA-221/222联合化疗抑制肿瘤的生长表现出更高的效率,可推测顺铂与miRNA联合化疗是治疗TNBC的新策略。

4 STAT3与TNBC的治疗

靶向STAT3的方法可分为2种。(1)间接方法:针对上游分子(如JAK和Src)的抑制剂的开发,如鲁索替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)和巴瑞替尼(baricitinib)已被FDA批准用于治疗骨髓纤维化、类风湿关节炎及系统性红斑狼疮^[49-51],然而尚未研究其在TNBC治疗中的潜在应用。灵芝酸A被发现通过抑制JAK2/STAT3信号通路来抑制TNBC细胞的活力与凋亡,水飞蓟宾通过抑制JAK2/STAT3信号通路途径下调MMP2表达,并抑制TNBC细胞的迁移和侵袭能力,但是它们在体内的功效仍需要进一步的研究^[52-53]。由于STAT3上游分子参与了复杂的信号通路,这些抑制剂可能引发广泛的激酶抑制,且STAT3信号通路缺乏特异性,容易导致脱靶中毒,因此并非有效的开发策略。(2)直接方法:直接靶向STAT3蛋白,包括阻断SH2结构域、DNA结合结构域和N末端结构域,这些结构域通过阻断磷酸化、二聚化、核移位和DNA结合来调节STAT3的激活,STAT3作为细胞内转录因子缺乏酶促活性,因此经常被认为是“不可吸收的”靶标,很难进行开发。尽管如此,几种抑制STAT3功能或表达的化合物现已进入临床试验阶段。OPB-31121和OPB-51602是靶向STAT3-SH2结构域的小分子抑制剂,已完成白血病的I/II期

临床试验,目前正处于晚期实体瘤的I/II期临床试验阶段,OPB-31121和OPB-51602的I/II期研究表明,这些化合物具有抗肿瘤活性及安全性^[54-55]。AZD9150是一种以STAT3为靶点的反义寡核苷酸,它具有降低STAT3及其下游致癌靶基因在多种癌细胞中表达的能力,该药物已进入II期临床试验阶段^[56]。目前,靶向STAT3的化合物BBI-608已被美国FDA批准用于临床。CHEN等^[57]研究发现,小分子抑制剂Bt354通过抑制STAT3的核转运及诱导细胞生长抑制,以促进TNBC细胞的凋亡。PARK等^[58]设计了STAT3抑制剂SLSI-1216,发现其表现出有效的抗增殖活性,SLSI-1216通过抑制STAT3活性,从而导致STAT3的下游靶标AXL和上皮-间质转化的下调。这些发现表明,SLSI-1216可作为STAT3的潜在抑制剂。最近的研究表明,尼克洛酰胺通过抑制STAT3和Bcl-2并增加TNBC细胞和异种移植瘤中活性氧的产生,来恢复耐放射的TNBC细胞对电离辐射的敏感性^[59],提示尼克洛酰胺可能是有效的放射增敏剂。

5 展望

近年来,大量的STAT3抑制剂已进入临床试验阶段,目前只有少数经过FDA批准,原因可能与STAT3在病理生理条件下的多重甚至相反作用、通路之间的串扰及STAT3的耐药性有关。所以,有必要对STAT3与TNBC的机制进行深入研究,特别是STAT3 β 及STAT3与自噬、肿瘤微环境、线粒体、Toll样受体、免疫抑制、非编码RNA的关系。因此,STAT3仍是预防和治疗TNBC的有希望的靶点。

参考文献 (References)

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] BORRI F, GRANAGLIA A. Pathology of triple negative breast cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2020, doi: 10.1016/j.semcancer.2020.06.005.
- [3] ZHAO S, MA D, XIAO Y, et al. Molecular subtyping of triple-negative breast cancers by immunohistochemistry: molecular basis and clinical relevance [J]. Oncologist, 2020, 25(10): 1481-91.
- [4] ALESKANDARANY M A, AGARWAL D, NEGM O H, et al. The prognostic significance of STAT3 in invasive breast cancer: analysis of protein and mRNA expressions in large cohorts [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 156(1): 9-20.
- [5] SEGATTO I, BALDASSARRE G, BELLETTI B. STAT3 in breast cancer onset and progression: a matter of time and context [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2818-27.

- [6] LIU J F, DENG W W, CHEN L, et al. Inhibition of JAK2/STAT3 reduces tumor-induced angiogenesis and myeloid-derived suppressor cells in head and neck cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(3): 429-39.
- [7] NJATCHA C, FAROOQUI M, KORNBERG A, et al. Stat3 cyclic decoy demonstrates robust antitumor effects in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(9): 1917-26.
- [8] PARK J H, VANWYK H, MCMILLAN D C, et al. Signal transduction and activator of transcription-3 (STAT3) in patients with colorectal cancer: associations with the phenotypic features of the tumor and host [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(7): 1698-709.
- [9] TIACCI E, LADEWIG E, SCHIAVONI G, et al. Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 131(22): 2454-65.
- [10] MCDANIEL J M, VARLEY K E, GERTZ J, et al. Genomic regulation of invasion by STAT3 in triple negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8226-38.
- [11] LEHMANN B D, BAUER J A, CHEN X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2750-67.
- [12] HIRSCH A G, WINER E P, COATES A S, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2206-23.
- [13] LIU Y R, JIANG Y Z, XU X E, et al. Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 33.
- [14] JIN M S, LEE H, WOO J, et al. Integrated multi-omic analyses support distinguishing secretory carcinoma of the breast from basal-like triple-negative breast cancer [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2018, 12(5): e1700125.
- [15] JOHANSSON H J, SOCCIARELLI F, VACANTI N M, et al. Breast cancer quantitative proteome and proteogenomic landscape [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1600.
- [16] SGRIGNANI J, GAROFALO M, MATKOVIC M, et al. Structural biology of STAT3 and its implications for anticancer therapies development [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1951.
- [17] SCHAEFER T S, SANDERS L K, PARK O K, et al. Functional differences between Stat3alpha and Stat3beta [J]. *Mol Cell Biol*, 1997, 17(9): 5307-16.
- [18] CALDENHOVEN E, VAN DIJK T B, SOLARI R J, et al. STAT-3beta, a splice variant of transcription factor STAT3, is a dominant negative regulator of transcription [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(22): 13221-7.
- [19] NIU G, HELLER R, CATLETT-FALCONE R, et al. Gene therapy with dominant-negative Stat3 suppresses growth of the murine melanoma B16 tumor *in vivo* [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(20): 5059-63.
- [20] XU G, ZHANG C, ZHANG J. Dominant negative STAT3 suppresses the growth and invasion capability of human lung cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2009, 2(5): 819-24.
- [21] AVALLE L, CAMPOREALE A, CAMPERI A, et al. STAT3 in cancer: a double edged sword [J]. *Cytokine*, 2017, 98: 42-50.
- [22] EGUSQUIAGUIRRE S P, LIU S, TOŠIĆ S, et al. CDK5RAP3 is a co-factor for the oncogenic transcription factor STAT3 [J]. *Neoplasia*, 2020, 22(1): 47-59.
- [23] YANG J, HUANG J, DASGUPTA M, et al. Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(50): 21499-504.
- [24] PERRY E, TSRUYA R, LEVITSKY P, et al. TMF/ARA160 is a BC-box-containing protein that mediates the degradation of Stat3 [J]. *Oncogene*, 2004, 23(55): 8908-19.
- [25] YUAN Z L, GUAN Y J, CHATTERJEE D, et al. STAT3 dimerization regulated by reversible acetylation of a single lysine residue [J]. *Science*, 2005, 207(5707): 269-73.
- [26] BUTTURINI E, DARRA E, CHIAVEGATO G, et al. S-Glutathionylation at Cys328 and Cys542 impairs STAT3 phosphorylation [J]. *ACS Chem Biol*, 2014, 9(8): 1885-93.
- [27] KIM J, WON J S, SINGH A K, et al. STAT3 regulation by S-nitrosylation: implication for inflammatory disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(16): 2514-27.
- [28] YU H, PARDOLL D, JOVE R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3 [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(11): 798-809.
- [29] GUANIZO A C, FERNANDO C D, GARAMA D J, et al. STAT3: a multifaceted oncoprotein [J]. *Growth Factors*, 2018, 36(1/2): 1-14.
- [30] SONG H, LUO Q, DENG X, et al. VGLL4 interacts with STAT3 to function as a tumor suppressor in triple-negative breast cancer [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(11): 1-13.
- [31] ZHENG X, HUANG M, XING L, et al. The circRNA circSEPT9 mediated by E2F1 and EIF4A3 facilitates the carcinogenesis and development of triple-negative breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 73.
- [32] JIN H, RUGIRA T, KO Y S, et al. ESM-1 overexpression is involved in increased tumorigenesis of radiotherapy-resistant breast cancer cells [J]. *Cancers*, 2020, doi: 10.3390/cancers12061363.
- [33] GRITSKO T, WILLIAMS A, TURKSON J, et al. Persistent activation of STAT3 signaling induces survivin gene expression and confers resistance to apoptosis in human breast cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(1): 11-9.
- [34] CHENG Y, HOLLOWAY M P, NGUYEN K, et al. XPO1 (CRM1) inhibition represses STAT3 activation to drive a survivin-dependent oncogenic switch in triple-negative breast cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(3): 675-86.
- [35] PARASHAR D, GEETHADEVI A, AURE M R, et al. miR-NANA551b-3p activates an oncostatin signaling module for the progression of triple-negative breast cancer [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(13): 4389-406.
- [36] MA J H, QI J, LIN S Q, et al. STAT3 targets ERR- α to promote epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion in triple-negative breast cancer cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(11): 2184-95.
- [37] LIU J, LIU L, YAGÜE E, et al. GGNBP2 suppresses triple-negative breast cancer aggressiveness through inhibition of IL-6/STAT3 signaling activation [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(1): 65-78.
- [38] CHENG M, LIU P, XU L X. Iron promotes breast cancer cell migration via IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathways in a paracrine or autocrine IL-6-rich inflammatory environment [J]. *J Inorg Biochem*, 2020, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111159.
- [39] LIANG S, CHEN S, JIANG Z, et al. Corrigendum to "Activa-

- tion of GPER suppresses migration and angiogenesis of triple negative breast cancer via inhibition of NF- κ B/IL-6 signals" [J]. *Cancer Lett*, 2017, 386: 12-23.
- [40] ANN H, BART L, MARTINS H, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis [J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(4): 549-80.
- [41] WEI D, LE X D, ZHENG L Z, et al. Stat3 activation regulates the expression of vascular endothelial growth factor and human pancreatic cancer angiogenesis and metastasis [J]. *Oncogene*, 2003, 22(3): 319-29.
- [42] WU E H, LO R H, WONG Y H, et al. Regulation of STAT3 activity by G16-coupled receptors [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 303(3): 920-5.
- [43] WANG Y, WU S, ZHU X, et al. LncRNA-encoded polypeptide ASRPS inhibits triple-negative breast cancer angiogenesis [J]. *J Exp Med*, 2020, doi: 10.1084/jem.20190950.
- [44] WANG K, ZHU X, ZHANG K, et al. Interleukin-6 contributes to chemoresistance in MDA-MB-231 cells via targeting HIF-1 α [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018, 32(3): 1-7.
- [45] SOLEYMANI H, GUPTA N, RADZIOW-BALICKA A, et al. STAT3 but not HIF-1 α is important in mediating hypoxia-induced chemoresistance in MDA-MB-231, a triple negative breast cancer cell line [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(12): 137.
- [46] WANG S, YAO Y, YAO M, et al. Interleukin-22 promotes triple negative breast cancer cells migration and paclitaxel resistance through JAK-STAT3/MAPKs/AKT signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 1605-9.
- [47] QIAO J, CHEN Y, MI Y, et al. Macrophages confer resistance to BET inhibition in triple-negative breast cancer by upregulating IKBKE [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114-26.
- [48] LI S, LI Q, LÜ J, et al. Targeted inhibition of miRNA-221/222 promotes cell sensitivity to cisplatin in triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 1278.
- [49] SRDAN V M, RUBEN A M, JASON G, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(9): 799-807.
- [50] WOLLENHAUPT J, SILVERFIELD J, LEE E B, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(5): 837-52.
- [51] ANTHONY M. Baricitinib: first global approval [J]. *Drugs*, 2017, 77(6): 697-704.
- [52] YANG Y G, ZHOU H F, LIU W M, et al. Ganoderic acid A exerts antitumor activity against MDA-MB-231 human breast cancer cells by inhibiting the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6515-21.
- [53] BYUN H J, DARVIN P, KANG D Y, et al. Silibinin downregulates MMP2 expression via Jak2/STAT3 pathway and inhibits the migration and invasive potential in MDA-MB-231 cells [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(6): 3270-8.
- [54] TAKUJI O, HIDEKI U, MASAFUMI I, et al. Phase 1 and pharmacological trial of OPB-31121, a signal transducer and activator of transcription-3 inhibitor, in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(13): 1283-91.
- [55] WONG A L, SOO R A, TAN D S, et al. Phase I and biomarker study of OPB-51602, a novel signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 inhibitor, in patients with refractory solid malignancies [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5): 998-1005.
- [56] DANIEL J E, RACHEL O A, JENNIFER G R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234-48.
- [57] CHEN Y, JI M, ZHANG S, et al. Bt354 as a new STAT3 signaling pathway inhibitor against triple negative breast cancer [J]. *J Drug Target*, 2018, 26(10): 920-30.
- [58] PARK S K, BYUN W S, LEE S, et al. A novel small molecule STAT3 inhibitor SLSI-1216 suppresses proliferation and tumor growth of triple-negative breast cancer cells through apoptotic induction [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 178: 114053.
- [59] LU L, DONG J, WANG L, et al. Activation of STAT3 and Bcl-2 and reduction of reactive oxygen species (ROS) promote radioresistance in breast cancer and overcome of radioresistance with niclosamide [J]. *Oncogene*, 2018, 37(39): 5292-304.