

# 胚胎着床过程中的STAT3调控网络

许 袖<sup>1</sup> 杨增明<sup>2\*</sup><sup>1</sup>东北农业大学生命学院, 哈尔滨 150030; <sup>2</sup>厦门大学生命学院, 厦门 361005)

**摘要** 信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)为STAT家族的一员, 抑制小鼠子宫中的STAT3活性会导致胚胎着床受阻, 表明STAT3在胚胎着床过程中发挥重要的作用。细胞因子LIF和IL-11主要通过活化STAT3在胚胎着床过程中发挥关键作用。越来越多的证据表明, HB-EGF、VEGF和前列腺素等也能通过活化STAT3, 在着床过程中发挥重要作用。另外, *HIF1- $\alpha$* 、*COX2*、*p53*等很多着床相关基因都受STAT3调节。*miR-21*也是STAT3的下游基因。STAT3与着床相关基因之间的相互调节形成了一个复杂的分子网络, 在胚胎着床过程中可能发挥至关重要的作用。

**关键词** STAT3; 子宫; 胚胎着床

## 1 引言

胚胎着床是指处于活化状态的胚泡与处于接受态的子宫相互作用, 使得胚胎滋养层与子宫内膜建立紧密联系的过程。在胚胎着床过程中, 子宫中的基因表达谱和microRNA表达谱均发生明显变化<sup>[1,2]</sup>。到目前为止, 已证实很多基因在胚胎着床过程中起重要作用<sup>[3]</sup>。STAT3为信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)家族的一员, 对于小鼠的胚胎着床过程至关重要。近来的大量证据表明, 肝素结合表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、缺氧诱导因子1- $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF1- $\alpha$ )和肿瘤抑制因子p53等胚胎着床因子与STAT3紧密相关。本文综述了近年来STAT3与一些着床相关基因间相互调控的最新进展, 为进一步研究胚胎着床的分子机理提供参考。

## 2 STAT3的分子结构及活性位点

与STAT家族其它成员相似, STAT3具有一个Src同源区2 (Src homology 2, SH2)结构域、一个DNA相互作用结构域, 以及多个蛋白-蛋白相互作用结构域, 可以与受体、转录因子、转录调节因子及酪氨酸磷酸酶等相互作用<sup>[4]</sup>。

在细胞因子的刺激下, STAT3的第705位酪氨酸

(Tyr-705)可被受体偶联的细胞质酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)磷酸化, 随后发生二聚化并转位到细胞核中, 激活靶基因的表达。STAT3的第727位丝氨酸(Ser-727)在细胞因子刺激下也能发生磷酸化, 是STAT3发挥最大转录活性所必需的, 而且能够增强STAT3与辅助因子p300的相互作用。STAT3的第685位赖氨酸(Lys-685)能够被p300乙酰化, 该部位的乙酰化对于STAT3的活化也是非常重要的。在293T和Hep3B细胞系中, 白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)或白介素-6(interleukin-6, IL-6)也能够诱导STAT3的Lys-685乙酰化, 这种乙酰化又可以被PI3K的抑制剂LY294002或者显性负调节的Akt(dominant-negative Akt)所抑制<sup>[5]</sup>。

## 3 STAT3在子宫中的表达和磷酸化水平的变化

在小鼠妊娠D1的子宫腔上皮中, *Stat3* mRNA的表达较强, 而在妊娠D2、D3和D4上午表达减弱。D4下午腔上皮中*Stat3* mRNA的表达增强。D4午夜至D5上午, 着床位点处子宫腔上皮和腺上皮中*Stat3* mRNA的表达明显增加, 胚胎周围的蜕膜化基质细胞中也有表达。妊娠D6-D8, *Stat3* mRNA的表达主要集中在蜕膜区。

磷酸化的STAT3, 即活化形式的STAT3, 在小鼠

收稿日期: 2010-11-15 接受日期: 2011-01-18

\*通讯作者。Tel: 0592-2186823, E-mail: zmyang@xmu.edu.cn

妊娠D1定位于子宫腔上皮和腺上皮中, 在D2-D3较弱, 从妊娠D4上午至午夜定位于胚胎周围的子宫腔上皮细胞核中, 并且磷酸化水平逐渐增强。而在同期的假孕小鼠子宫中没有检测到磷酸化的STAT3。在妊娠D5的子宫腔上皮以及着床位点周围的基质中, 磷酸化STAT3水平也很高, 但是在非着床位点则很低。总STAT3蛋白的表达区域要比磷酸化STAT3的区域广, 表明在接受期的子宫中STAT3的磷酸化只发生在特定的区域内。在妊娠D6-D8以及人工诱导蜕膜化的蜕膜细胞中, 磷酸化STAT3的水平也很高。这表明STAT3的磷酸化可能在小鼠胚胎着床和蜕膜化过程中具有重要作用<sup>[6]</sup>。

LIF主要在着床前小鼠子宫的腺上皮中表达, *Lif*基因敲除后胚胎不能着床。LIF受体(leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)在子宫腔上皮中显著表达。在体外分离培养的腔上皮中, LIF能够通过LIF受体使STAT3发生磷酸化并转位到细胞核中。在体内, LIF能够诱导子宫中STAT3的磷酸化, 并特异性地定位于腔上皮的细胞核中, 而且与子宫接受性的起始时间相符合, 但腔上皮对LIF的应答反应仅限于妊娠D4<sup>[7]</sup>。

## 4 STAT3在哺乳动物胚胎着床过程中的重要作用

在子宫中, LIF磷酸化STAT3是由LIFR和信号转导亚单位gp130形成的复合体来介导的。将gp130上与STAT激活相关的区域敲除后, STAT3的磷酸化明显下调, 并且可导致胚胎着床完全失败<sup>[8]</sup>。将*Stat3*基因敲除后, *Stat3*缺失的胚胎在妊娠第七天迅速发生退化和死亡, 表明STAT3对于小鼠早期胚胎发育是至关重要的<sup>[9]</sup>。

在小鼠妊娠D3的16 h至18 h, 将具有细胞透性的STAT3磷酸化的多肽抑制剂注入小鼠子宫腔后, 可以显著降低胚胎着床率<sup>[10]</sup>。此外, 将能抑制STAT3活性的诱饵寡聚核苷酸在着床前注入子宫腔后, 也可以导致着床率显著降低<sup>[11]</sup>。因此, 子宫中STAT3的磷酸化对于胚胎着床过程是至关重要的。

## 5 胚胎着床相关基因与STAT3之间的相互调节

### 5.1 LIF对STAT3的调节

LIF属于IL-6细胞因子家族, 是一类40~70 kDa

的蛋白, 具有7个潜在的N-糖基化位点, 可以发生广泛的翻译后修饰。在小鼠早期妊娠过程中, LIF在子宫中的表达有两个峰值, 第一个是在卵巢雌激素刺激下在妊娠D1的腔上皮和腺上皮中表达, 第二个是在雌激素刺激下在妊娠D4的腺上皮中表达。LIF通过激活LIFR发挥作用。通常, 活化的LIFR能够激活数个信号通路, 但在子宫中主要通过JAK和STAT通路起作用。LIF敲除后小鼠胚胎的早期发育正常, 但胚胎不能着床。将*Lif*敲除的胚泡移入假孕野生型雌小鼠子宫后可以正常着床, 表明母体的LIF对于胚胎着床是必需的<sup>[12]</sup>。

将LIF拮抗剂LA与聚乙二醇(PEG)共价结合可得到较稳定的PEGLA。于妊娠D3至D4, 腹腔注射3次PEGLA可以导致着床完全失败, 而且导致D4腔上皮细胞中的STAT3磷酸化水平降低。由于PEGLA能够有效拮抗子宫内膜中的LIF信号通路, 但并不发生胚胎致死, 使其有可能发展成非类固醇激素类避孕药<sup>[13]</sup>。

另外, 妊娠D4上午向小鼠一侧子宫角注射LIFR拮抗剂, 也可导致着床位点数目明显减少及磷酸化STAT3的水平显著降低<sup>[14]</sup>。

### 5.2 IL-11对STAT3的调节

白介素-11(interleukin-11, IL-11)及其受体IL-11R $\alpha$ 对胚胎着床及蜕膜化过程非常重要。*IL-11R $\alpha$* 敲除鼠由于蜕膜化反应缺陷而导致完全不育。同样, 将与聚乙二醇共价结合的IL-11拮抗剂(PEGIL11A)由腹腔注射至小鼠体内, 可抑制子宫基质细胞分化以及早期蜕膜化反应, 导致小鼠着床失败。在体外培养的人子宫内膜上皮细胞中, PEGIL11A能够降低IL-11诱导的STAT3磷酸化<sup>[15]</sup>。

着床失败是导致妇女不孕症的主要原因。与对照组相比, 在不明原因不孕症妇女子宫腺上皮中, IL-11的表达和STAT3的磷酸化显著降低<sup>[16]</sup>。这表明在人子宫中STAT3也可能具有重要的作用。因此, 子宫内膜中的IL-11有可能成为潜在的避孕药靶标<sup>[17]</sup>。

### 5.3 HB-EGF对STAT3的调节

小鼠着床前的胚泡粘附反应发生于妊娠D4的22 h~23 h, 而HB-EGF则在粘附反应发生前6 h~7 h表达于胚泡周围的子宫腔上皮细胞中。随着着床过程的进行, D5下午HB-EGF不仅强烈表达于腔上皮, 在增殖的基质细胞中也有表达<sup>[18]</sup>。胚胎移植实验表明, 子宫中*Hbegr*缺失导致着床延迟和妊娠率降低, 而将

*Hbegr*缺失胚胎移植到假孕的野生型小鼠子宫中则能够正常着床<sup>[19]</sup>。HB-EGF通过自分泌、旁分泌和邻分泌模式调节胚胎以及子宫的功能,并影响着床时滋养层的生长和粘附。在子宫基质细胞中,HB-EGF能增强DNA合成和细胞周期进程,其广泛的功能为着床顺利进行提供了保障<sup>[20]</sup>。

有趣的是,HB-EGF能够双相激活STAT3。在体外培养的血管平滑肌细胞中,HB-EGF能够在5 min内促进STAT3的磷酸化(早期激活),随后STAT3的磷酸化水平逐渐下降,而在HB-EGF处理60~120 min时STAT3的磷酸化再次上调(晚期激活)。STAT3的晚期激活可以被NF- $\kappa$ B通路抑制剂Bay117082和IL-6中和抗体所抑制,表明IL-6在HB-EGF诱导的STAT3晚期激活过程中起关键作用<sup>[21]</sup>。

此外,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)可能在HB-EGF诱导的STAT3早期激活过程中起作用,因为EGFR作为HB-EGF的受体,在细胞质和细胞核中既可以与STAT3相互作用,又可以在功能上与STAT3协作。在细胞质水平,细胞表面的EGFR可以通过两个磷酸化位点(Y1068和Y1086)与STAT3的SH2结构域相互作用。这种相互作用可导致STAT3的Tyr-705磷酸化,同时导致其活化<sup>[22]</sup>。但在胚胎着床过程中,HB-EGF能否激活STAT3仍不清楚。

#### 5.4 VEGF与STAT3的相互调节

VEGF广泛表达于人类和非人灵长类的子宫内壁上。在雌激素和孕酮的调控下,灵长类的每个月经周期中,其子宫内壁上皮的脉管系统作为一个整体,经历了生长、分化和退化的过程。在雌激素处理的卵巢切除小鼠中,VEGF的拮抗剂可抑制子宫内壁上皮的血管内皮细胞增殖,导致子宫的血管发生受阻。在大鼠中,免疫中和VEGF能够抑制雌激素诱导的子宫水肿<sup>[23]</sup>。

VEGF和STAT3可相互调节。VEGF能够通过其受体增加人真皮微血管内皮细胞(HDMEC)中STAT3的磷酸化,并促进内皮细胞的迁移。转染显性负调节的STAT3(dominant-negative STAT3)能够抑制内皮细胞的迁移<sup>[24]</sup>。

STAT3也可以调节VEGF的表达,显性负调节的STAT3在体内能够显著抑制VEGF的表达,以及血管发生、肿瘤生长和转移。持续活化的STAT3(constitutively activated STAT3)能够直接激活VEGF的启动

子,而显性负调节的STAT3能够抑制VEGF的启动子活性<sup>[25]</sup>。在鼻咽癌细胞系CNE1-LMP1中,STAT3能够直接转录激活VEGF,STAT3 siRNA也能够抑制VEGF表达<sup>[26]</sup>。而且,在人头颈鳞状细胞癌细胞系SNU-1041中,STAT3 siRNA还能够抑制VEGF的分泌<sup>[27]</sup>。

着床过程中的血管渗透性增加与VEGF在子宫中的高表达相关,而STAT3能否调节VEGF在子宫中的表达还不清楚。

#### 5.5 STAT3调节HIF1- $\alpha$

小鼠妊娠D5的子宫腔上皮和基质细胞中都表达HIF1- $\alpha$ ,与VEGF的表达相似。敲除Hif1- $\alpha$ 的小鼠于妊娠中期死亡,因为其胚胎和胚胎外的脉管系统都有缺陷。HIF1- $\alpha$ 能够激活与血管发生、红细胞生成、糖酵解相关的很多靶基因<sup>[28]</sup>。

在肿瘤细胞中,STAT3对于HIF1- $\alpha$ 的基础表达和生长信号诱导的HIF1- $\alpha$ 表达都有作用。STAT3调节Akt的表达,而Akt在生长信号诱导的HIF1- $\alpha$ 上调过程中是必需的。STAT3的小分子抑制剂在体外能够抑制HIF1- $\alpha$ 和VEGF的表达,在体内能够抑制血管发生。磷酸化的STAT3上调HIF1- $\alpha$ 蛋白水平,可以通过抑制HIF1- $\alpha$ 蛋白降解来增加其蛋白的稳定性,还可以促进HIF1- $\alpha$ 蛋白的从头合成<sup>[29]</sup>。

此外,在胰腺癌和前列腺癌细胞中,STAT3能够与HIF1- $\alpha$ 共同结合在VEGF的启动子上,与转录辅激活因子CBP/p300和Ref-1/APE形成复合体,促进VEGF的基因转录。抑制STAT3或者HIF1- $\alpha$ 的活性,都能够显著降低VEGF的表达<sup>[30]</sup>。但是在子宫中,STAT3与HIF1- $\alpha$ 和VEGF的相互调节仍无报道。

#### 5.6 STAT3与COX-2的相互调节

环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是合成前列腺素(prostaglandin, PG)的限速酶,有两个亚型:COX-1和COX-2。COX-1是与内质网相关联的组成型酶,由它合成的PG分泌至细胞外,通过细胞表面的G蛋白偶联受体发挥管家基因的功能。相反,COX-2是主要与核膜相关联的诱导型酶,暗示其在细胞核事件中起作用。多种细胞因子、生长因子、有丝分裂原、肿瘤促进因子均能够诱导COX-2的表达。在小鼠妊娠D4,COX-2表达于胚泡发生粘附反应位点的腔上皮及其下面的基质细胞中。在C57BL/6J/129品系小鼠中,敲除COX-2后小鼠的排卵、受精、着床及蜕膜化都有缺陷,从而导致不育<sup>[31]</sup>。但在CD1品系小鼠中,由于COX-1的上调补偿作用,COX-2缺失

仅导致胚胎着床延迟<sup>[32]</sup>。

用JAK2的抑制剂AG490处理髓母细胞瘤细胞系UW228-3, 可抑制STAT3的磷酸化, 而且也抑制细胞的生长和分化, COX-2的表达也下调<sup>[33]</sup>。此外, EGFR与STAT3可共同结合在COX-2启动子上, EGFR表达上调和STAT3磷酸化增加能够协同激活COX-2的启动子。启动子突变分析也证实, COX-2启动子上最接近转录起始位点的STAT3结合位点, 是EGFR-STAT3共同调节COX-2基因转录所必需的<sup>[22]</sup>。

另外, COX-2也可以调节STAT3的活性, 这种调节是通过COX-2产生前列腺素E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)实现的。在人胆管癌细胞中, COX-2来源的PGE<sub>2</sub>通过EP<sub>4</sub>受体(PGE receptor subtype, EP<sub>4</sub>)诱导IL-6的产生, 之后促进STAT3的磷酸化。同时, COX-2/PGE<sub>2</sub>还可以通过EP<sub>1</sub>受体(PGE receptor subtype, EP<sub>1</sub>)激活c-Src和EGFR, 增强STAT3的磷酸化和启动子活性<sup>[34]</sup>。在胚胎着床过程中, STAT3与COX-2的相互调节关系仍不清楚。

### 5.7 STAT3与p53之间的调节

肿瘤抑制因子p53能够在转录水平上调节Lif从而影响着床, 启动子分析发现在Lif的第一个内含子中具有p53的结合位点。p53敲除后, 雌鼠子宫中的LIF水平下降, 导致其妊娠率、着床率和窝仔数都下降<sup>[35]</sup>。在人中, p53基因第72位的脯氨酸突变为精氨酸后, 具有这种基因多态性的妇女容易发生复发性流产, 表明在人中p53可能也具有相似的功能<sup>[36]</sup>。

由于p53能够从转录水平上调Lif的表达, 而LIF可以通过LIFR促进子宫中的STAT3磷酸化, 激活JAK/STAT3信号通路; 另外, LIF还可通过诱导STAT3的Lys-685乙酰化而使其活化, 因此, 我们推测, p53通过上调子宫中的LIF水平活化STAT3。

### 5.8 miR-21与STAT3的相互调节

MicroRNA(miRNA)是21~24个核苷酸的非编码RNA(ncRNA), 通过不完全互补配对结合到目标靶mRNA的3'非编码区, 导致mRNA降解或抑制蛋白质的翻译<sup>[37]</sup>。

我们利用miRNA芯片和原位杂交的方法证实,

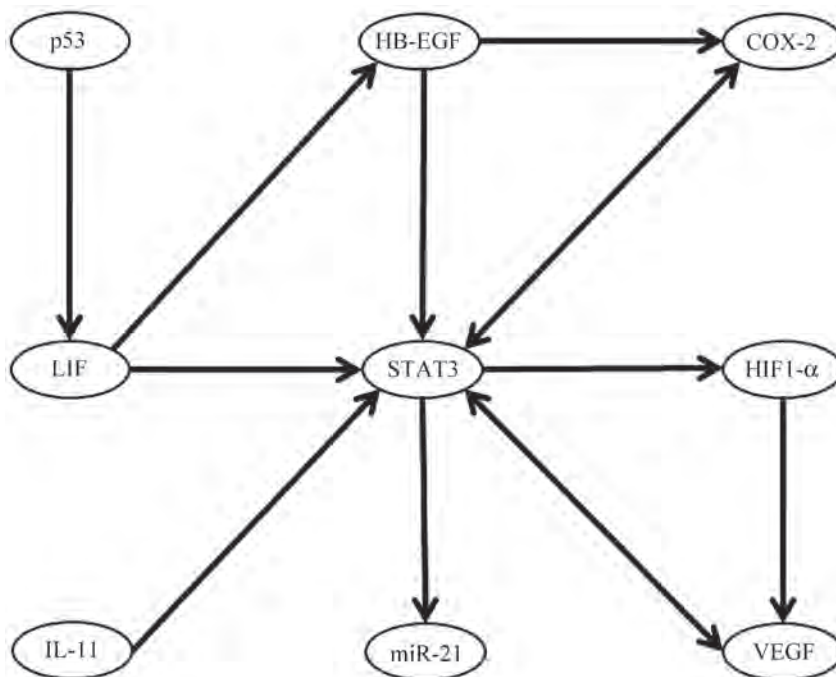


图1 STAT3分子调控网络

p53、LIF、IL-11、HB-EGF、VEGF和COX-2能够直接或者间接激活STAT3。STAT3也能够促进COX-2、VEGF、HIF1 $\alpha$ 和miR-21的表达。

Fig.1 Molecular network of STAT3 regulation

The activation of STAT3 is regulated by p53, LIF, IL-11, HB-EGF, VEGF and COX-2, respectively. STAT3 can regulate many implantation-related genes, including COX-2, VEGF, HIF1 $\alpha$  and miR-21.

miR-21在小鼠妊娠D5着床位点的腔上皮皮下基质中大量表达,而在假孕和延迟着床小鼠模型中没有表达,表明miR-21在着床位点的表达是受活化胚泡的调节。由此我们推测miR-21在胚胎着床过程中具有重要作用。另外,我们利用TargetScan软件预测发现STAT3是miR-21的靶基因<sup>[2]</sup>。由于此前Loffler等<sup>[38]</sup>研究发现,在miR-21上游增强子上具有两个STAT3结合位点,并且在脊椎动物中是非常保守的。IL-6诱导miR-21的上调是完全通过STAT3介导的。因此,STAT3诱导miR-21上调后,miR-21可能通过降解mRNA或抑制翻译来下调STAT3,形成一个负反馈通路。这个通路在子宫中是否存在,还需要进一步的实验验证。

## 6 结语

STAT3与上述着床相关基因之间存在相互调控,这些着床相关基因间也可以相互调节,形成较复杂的调控网络。例如:在Lif敲除鼠中,着床期前后HB-EGF的表达下调,表明LIF能够诱导HB-EGF在子宫中的表达<sup>[39]</sup>。如果将胚泡大小的珠子移植到假孕的小鼠子宫中不能引发类似着床的反应,然而将预先浸泡过HB-EGF的珠子移植后能够诱导类似活化胚泡引起的反应,而且能够诱导子宫中COX-2的表达<sup>[40]</sup>。

很多在妊娠子宫中特异性表达的基因敲除后,或者某条信号通路被抑制后,胚胎着床并不受到影响,可能是由其它冗余途径或补偿途径等起作用。这表明着床相关分子之间的调节是非常复杂的。

综上所述,STAT3与很多着床相关基因间都存在相互作用与相互调节,形成了以STAT3为中心的分子调控网络(图1)。目前,有些新发现的着床相关基因与STAT3之间的调节,还没有在子宫中得到验证。但是随着各种新兴实验技术的应用和对着床分子机理的深入研究,STAT3与其它胚胎着床相关基因的相互调节关系将会逐步明确。它们之间形成的分子调控网络可能在胚胎着床过程中发挥重要的作用。对这个分子调控网络的进一步研究和验证,有利于更加深入地认识胚胎着床的分子机理,并为不孕症的治疗和避孕药的开发提供理论依据。

## 参考文献(References)

1 Reese J, Das SK, Paria BC, Lim H, Song H, Matsumoto H, *et al.*

- Global gene expression analysis to identify molecular markers of uterine receptivity and embryo implantation. *J Biol Chem* 2001; 276(47): 44137-45.
- 2 Hu SJ, Ren G, Liu JL, Zhao ZA, Yu YS, Su RW, *et al.* MicroRNA expression and regulation in mouse uterus during embryo implantation. *J Biol Chem* 2008; 283(34): 23473-84.
- 3 Wang H, Dey SK. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. *Nat Rev Genet* 2006; 7(3): 185-99.
- 4 Darnell JE. STATs and gene regulation. *Science* 1997; 277(5332): 1630-5.
- 5 Ohbayashi N, Ikeda O, Taira N, Yamamoto Y, Muromoto R, Sekine Y, *et al.* LIF- and IL-6-induced acetylation of STAT3 at Lys-685 through PI3K/Akt activation. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(10): 1860-4.
- 6 Teng CB, Diao HL, Ma XH, Xu LB, Yang ZM. Differential expression and activation of Stat3 during mouse embryo implantation and decidualization. *Mol Reprod Dev* 2004; 69(1): 1-10.
- 7 Cheng JG, Chen JR, Hernandez L, Alvord WG, Stewart CL. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(15): 8680-5.
- 8 Ernst M, Inglese M, Waring P, Campbell IK, Bao S, Clay FJ, *et al.* Defective gp130-mediated signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling results in degenerative joint disease, gastrointestinal ulceration, and failure of uterine implantation. *J Exp Med* 2001; 194(2): 189-203.
- 9 Takeda K, Noguchi K, Shi W, Tanaka T, Matsumoto M, Yoshida N, *et al.* Targeted disruption of the mouse Stat3 gene leads to early embryonic lethality. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(8): 3801-4.
- 10 Catalano RD, Johnson MH, Campbell EA, Charnock-Jones DS, Smith SK, Sharkey AM. Inhibition of Stat3 activation in the endometrium prevents implantation: A nonsteroidal approach to contraception. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(24): 8585-90.
- 11 Nakamura H, Kimura T, Koyama S, Ogita K, Tsutsui T, Shimoya K, *et al.* Mouse model of human infertility: transient and local inhibition of endometrial STAT-3 activation results in implantation failure. *FEBS Lett* 2006; 580(11): 2717-22.
- 12 Fouladi-Nashta AA, Jones CJ, Nijjar N, Mohamet L, Smith A, Chambers I, *et al.* Characterization of the uterine phenotype during the peri-implantation period for LIF-null, MF1 strain mice. *Dev Biol* 2005; 281(1): 1-21.
- 13 White CA, Zhang JG, Salamonsen LA, Baca M, Fairlie WD, Metcalf D, *et al.* Blocking LIF action in the uterus by using a PE-Gylated antagonist prevents implantation: a nonhormonal contraceptive strategy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(49): 19357-62.
- 14 Mohamet L, Heath JK, Kimber SJ. Determining the LIF-sensitive period for implantation using a LIF-receptor antagonist. *Reproduction* 2009; 138(5): 827-36.
- 15 Menkhorst E, Salamonsen L, Robb L, Dimitriadis E. IL11 antag-

- onist inhibits uterine stromal differentiation, causing pregnancy failure in mice. *Biol Reprod* 2009; 80(5): 920-7.
- 16 Dimitriadis E, Sharkey AM, Tan YL, Salamonsen LA, Sherwin JR. Immunolocalisation of phosphorylated STAT3, interleukin 11 and leukaemia inhibitory factor in endometrium of women with unexplained infertility during the implantation window. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 44-51.
- 17 Paiva P, Menkhorst E, Salamonsen L, Dimitriadis E. Leukemia inhibitory factor and interleukin-11: Critical regulators in the establishment of pregnancy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20(4): 319-28.
- 18 Das SK, Wang XN, Paria BC, Damm D, Abraham JA, Klagsbrun M, *et al.* Heparin-binding EGF-like growth factor gene is induced in the mouse uterus temporally by the blastocyst solely at the site of its apposition: a possible ligand for interaction with blastocyst EGF-receptor in implantation. *Development* 1994; 120(5): 1071-83.
- 19 Xie H, Wang H, Tranguch S, Iwamoto R, Mekada E, Demayo FJ, *et al.* Maternal heparin-binding-EGF deficiency limits pregnancy success in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(46): 18315-20.
- 20 Lim HJ, Dey SK. HB-EGF: A unique mediator of embryo-uterine interactions during implantation. *Exp Cell Res* 2009; 315(4): 619-26.
- 21 Lee KS, Park JH, Lee S, Lim HJ, Choi HE, Park HY. HB-EGF induces delayed STAT3 activation via NF-kappaB mediated IL-6 secretion in vascular smooth muscle cell. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773(11): 1637-44.
- 22 Lo HW, Cao X, Zhu H, Ali-Osman F. Cyclooxygenase-2 is a novel transcriptional target of the nuclear EGFR-STAT3 and EGFRvIII-STAT3 signaling axes. *Mol Cancer Res* 2010; 8(2): 232-45.
- 23 Fraser HM, Duncan WC. SRB Reproduction, Fertility and Development Award Lecture 2008. Regulation and manipulation of angiogenesis in the ovary and endometrium. *Reprod Fertil Dev* 2009; 21(3): 377-92.
- 24 Yahata Y, Shirakata Y, Tokumaru S, Yamasaki K, Sayama K, Hanakawa Y, *et al.* Nuclear translocation of phosphorylated STAT3 is essential for vascular endothelial growth factor-induced human dermal microvascular endothelial cell migration and tube formation. *J Biol Chem* 2003; 278(41): 40026-31.
- 25 Wei D, Le X, Zheng L, Wang L, Frey JA, Gao AC, *et al.* Stat3 activation regulates the expression of vascular endothelial growth factor and human pancreatic cancer angiogenesis and metastasis. *Oncogene* 2003; 22(3): 319-29.
- 26 Wang Z, Luo F, Li L, Yang L, Hu D, Ma X, *et al.* STAT3 activation induced by Epstein-Barr virus latent membrane protein1 causes vascular endothelial growth factor expression and cellular invasiveness via JAK3 And ERK signaling. *Eur J Cancer* 2010; 46(16): 2996-3006.
- 27 Shim SH, Hah JH, Hwang SY, Heo DS, Sung MW. Dexamethasone treatment inhibits VEGF production via suppression of STAT3 in a head and neck cancer cell line. *Oncol Rep* 2010; 23(4): 1139-43.
- 28 Daikoku T, Matsumoto H, Gupta RA, Das SK, Gassmann M, DuBois RN, *et al.* Expression of hypoxia-inducible factors in the peri-implantation mouse uterus is regulated in a cell-specific and ovarian steroid hormone-dependent manner. Evidence for differential function of HIFs during early pregnancy. *J Biol Chem* 2003; 278(9): 7683-91.
- 29 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. *Oncogene* 2005; 24(36): 5552-60.
- 30 Gray MJ, Zhang J, Ellis LM, Semenza GL, Evans DB, Watowich SS, *et al.* HIF-1alpha, STAT3, CBP/p300 and Ref-1/APE are components of a transcriptional complex that regulates Src-dependent hypoxia-induced expression of VEGF in pancreatic and prostate carcinomas. *Oncogene* 2005; 24(19): 3110-20.
- 31 Lim H, Paria BC, Das SK, Dinchuk JE, Langenbach R, Trzaskos JM, *et al.* Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell* 1997; 91(2): 197-208.
- 32 Wang H, Ma WG, Tejada L, Zhang H, Morrow JD, Das SK, *et al.* Rescue of female infertility from the loss of cyclooxygenase-2 by compensatory up-regulation of cyclooxygenase-1 is a function of genetic makeup. *J Biol Chem* 2004; 279(11): 10649-58.
- 33 Yu LJ, Wu ML, Li H, Chen XY, Wang Q, Sun Y, *et al.* Inhibition of STAT3 expression and signaling in resveratrol-differentiated medulloblastoma cells. *Neoplasia* 2008; 10(7): 736-44.
- 34 Han C, Demetris AJ, Stolz DB, Xu L, Lim K, Wu T. Modulation of Stat3 activation by the cytosolic phospholipase A2alpha and cyclooxygenase-2-controlled prostaglandin E2 signaling pathway. *J Biol Chem* 2006; 281(34): 24831-46.
- 35 Hu W, Feng Z, Teresky AK, Levine AJ. p53 regulates maternal reproduction through LIF. *Nature* 2007; 450(7170): 721-4.
- 36 Hu W, Feng Z, Atwal GS, Levine AJ. p53: A new player in reproduction. *Cell Cycle* 2008; 7(7): 848-52.
- 37 Brown JR, Sanseau P. A computational view of microRNAs and their targets. *Drug Discov Today* 2005; 10(8): 595-601.
- 38 Loffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, Stocsits C, Hacker-muller J, Kretschmar AK, *et al.* Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer. *Blood* 2007; 110(4): 1330-3.
- 39 Song H, Lim H, Das SK, Paria BC, Dey SK. Dysregulation of EGF family of growth factors and COX-2 in the uterus during the preattachment and attachment reactions of the blastocyst with the luminal epithelium correlates with implantation failure in LIF-deficient mice. *Mol Endocrinol* 2000; 14(8): 1147-61.
- 40 Paria BC, Reese J, Das SK, Dey SK. Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges. *Science* 2002; 296(5576): 2185-8.

## Molecular Network of STAT3 During Embryo Implantation

Xiu Xu<sup>1</sup>, Zeng-Ming Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Life Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China;

<sup>2</sup>College of Life Science, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

**Abstract** Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) is a key transcription factor. The inhibition of STAT3 activity in mouse uterus results in reduced implantation, suggesting that STAT3 plays an important role during embryo implantation. LIF and IL-11 are well-known implantation-related cytokines and can activate STAT3. Recent evidences show that STAT3 can also be activated by HB-EGF, VEGF and prostaglandin, which play profound roles during embryo implantation. Many important genes during embryo implantation, such as *HIF1- $\alpha$* , *COX-2* and *p53*, can be regulated by STAT3. *miR-21* is also a downstream gene of STAT3. The interactions between STAT3 and the implantation-related genes form a complicated network, which may be critical for embryo implantation.

**Key words** STAT3; uterus; implantation

---

Received: November 15, 2010 Accepted: January 18, 2011

\*Corresponding author. Tel: 86-592-2186823, E-mail: zmyang@xmu.edu.cn