

Stat3 磷酸化在肿瘤发生发展中的作用

The role of Stat3 phosphorylation in tumorigenesis and tumor development

陈佳旭, 孙许涛, 韩 宁,
毛彩云, 宋运佳

(黑龙江中医药大学 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨
150000)

CHEN Jia - xu, SUN Xu - tao,
HAN Ning, MAO Cai - yun,
SONG Yun - jia

(College of Basic Medicine, Heilongjiang
University of Chinese Medicine, Harbin
150000, Heilongjiang Province, China)

基金项目: 黑龙江省自然优秀青年基金资助项目(YQ2024H028)

作者简介: 陈佳旭(2001 -), 男, 硕士研究生, 主要从事心血管病方面的研究

通信作者: 宋运佳, 副教授, 博士生导师
MP: 13126767633

E - mail: songyunjia666@126. com

摘要: 信号传导与转录激活因子 3 (Stat3) 作为一种十分关键的转录因子, 在调节细胞周期以及细胞的增殖、存活、分化及炎症反应等过程中起着核心调控作用, 其异常激活与多种肿瘤的发生发展密切相关。同时, Stat3 的活性与稳定性受其翻译后修饰的影响, 常见的修饰类型有磷酸化、乙酰化、甲基化等, 其中磷酸化是最关键的调控方式之一。在病理生理刺激下, 磷酸化修饰会改变 Stat3 在不同细胞中的结构, 进而决定特定的基因程序。这一过程会使 Stat3 发生活化进而促进肿瘤细胞增殖等。本文聚焦 Stat3 磷酸化修饰, 系统阐述其主要磷酸化位点(酪氨酸 705 位点、丝氨酸 727 位点)的调控机制, 及其在肿瘤细胞周期调控、抑制凋亡、血管生成、侵袭转移以及肿瘤微环境重塑中的作用, 同时探讨以 Stat3 磷酸化为靶点的肿瘤治疗策略, 为肿瘤机制研究与临床治疗提供理论参考。

关键词: 信号传导与转录激活因子 3; 磷酸化; 肿瘤; 细胞周期; 凋亡

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.24.016

中图分类号: R979 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)24-3548-07

Abstract: Signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3), as a crucial transcription factor, plays a core regulatory role in regulating the cell cycle and various cellular processes such as proliferation, survival, differentiation, and inflammatory responses. Aberrant activation of Stat3 is closely related to the occurrence and development of many tumors. Meanwhile, the activity and stability of Stat3 are influenced by its post-translational modifications, including phosphorylation, acetylation, methylation, etc., among which phosphorylation is one of the most critical regulatory mechanisms. Under pathological and physiological stimuli, phosphorylation modifications can alter the structure of Stat3 in different cells, thereby determining specific gene programs. This process leads to the activation of Stat3 and promotes tumor cell proliferation, etc. This article focuses on the phosphorylation modification of Stat3, systematically elaborating on the regulatory mechanisms of its main phosphorylation sites (tyrosine 705 site and serine 727 site), as well as its roles in tumor cell cycle regulation, apoptosis inhibition, angiogenesis, invasion and metastasis, and tumor microenvironment remodeling. At the same time, it explores tumor treatment strategies targeting Stat3 phosphorylation, providing theoretical references for tumor mechanism research and clinical treatment.

Key words: signal transducer and activator of transcription 3; phosphorylation; tumor; cell cycle; apoptosis

1 前言

信号传导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, Stat)家族蛋白质是一类具有多功能的转录因子,包含 Stat1、Stat2、Stat3、Stat4、Stat5a、Stat5b 和 Stat6 7 个成员,均通过结合特定回文 DNA 序列发挥生物学功能^[1]。其中,Stat3 因在肿瘤、心血管疾病等病理过程中的重要作用而成为研究热点,尤其在肿瘤治疗、心肌细胞衰老调控等领域具有关键意义^[2]。Stat3 蛋白结构高度保守,包含 *N*-末端结构域(*N*-terminal domain, NTD),卷曲螺旋结构域(Coiled-coil domain, CCD),DNA 结合结构域(DNA-binding domain, DBD),链间双硫键结构域,或者称为接头结构域(linker domain, LD),SH2 结构域(SH2 domain, SH2),以及转录激活结构域(transcription activation domain, TAD)^[3]。一旦这些保守的结构域上某些特定的氨基酸被修饰物作用发生变化,Stat3 蛋白的二聚化、四聚化、核易位、与 DNA 相互作用以及对靶基因转录活性的调控等过程也会随之改变,继而影响对特定基因的转录的调控^[4]。磷酸化作为 Stat3 最核心的翻译后修饰方式,通过激酶催化将磷酸基团共价结合到特定氨基酸残基上,诱导 Stat3 构象改变与功能激活。磷酸化的 Stat3(p-Stat3)可通过 SH2 结构域形成同源或异源二聚体,从细胞质转位至细胞核,调控下游靶基因表达^[5]。在肿瘤细胞中,Stat3 磷酸化常呈现异常激活状态,通过调控细胞周期、抑制凋亡、促进血管生成及侵袭转移等途径,推动肿瘤的发生发展。因此,深入解析 Stat3 磷酸化的调控机制及其在肿瘤中的作用,对开发新型肿瘤治疗策略具有重要价值。

2 Stat3 主要磷酸化位点及调控机制

Stat3 的磷酸化主要发生于 2 个关键位点:酪氨酸 705(tyrosine 705, Tyr705)和丝氨酸 727(serine 727, Ser727),2 者的磷酸化调控机制及功能存在显著差异,但共同构成 Stat3 活性调控的核心网络。

2.1 Stat3 在 Tyr705 位点磷酸化

Tyr705 位点位于 Stat3 的 TAD 结构域,是 Stat3 激活的关键位点,其磷酸化主要由 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)家族(如 JAK2)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等催化^[6]。当细胞受到细胞因子[如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)]、生长因子[如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)]或癌基因信号刺激时,相关激酶被激活,进而磷酸化 Stat3 的 Tyr705

残基。Tyr705 磷酸化可诱导 Stat3 的 SH2 结构域发生构象变化,促进其形成同源二聚体或异源二聚体,随后二聚体进入细胞核,结合到靶基因启动子区域[如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)基因、细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)],启动基因转录^[4,7]。

在多种肿瘤中,Stat3 蛋白在 Tyr705 位点的磷酸化呈现持续性激活状态。在皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma, SCC)中,EGFR 信号通路被激活后,可通过磷酸化 Stat3 的 Tyr705 位点,促进表皮细胞过度增殖,推动肿瘤发生^[8];在黑色素瘤(melanoma, MEL)中,Tyr705 磷酸化可上调碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、VEGF 及基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的表达,增强肿瘤细胞的血管生成能力与侵袭性,尤其在脑转移过程中发挥关键作用^[7];在多发骨髓瘤(multiple myeloma, MM)细胞中,Stat3 蛋白在 Tyr 705 位点上发生磷酸化,通过上调抗凋亡基因(如 Bcl-2、Bcl-XL),抑制细胞凋亡,促进肿瘤细胞生长^[9]。

2.2 Stat3 在 Ser727 位点磷酸化

Ser727 位点同样也位于 Stat3 的 TAD 结构域,其磷酸化调控机制相对复杂,主要由 p42/p44 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞源性肉瘤激酶(cellular sarcoma kinase, c-Src)、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)等催化^[10]。与 Tyr705 磷酸化不同,Ser727 磷酸化不直接介导 Stat3 二聚化,但可通过增强 Stat3 与 DNA 的结合亲和力、调控转录复合物组装或协同其他修饰(如乙酰化),影响 Stat3 的转录活性^[11]。

Ser727 磷酸化在肿瘤中常与肿瘤恶性表型相关。在透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)中,Stat3 的 Ser727 磷酸化可增强其与 VEGF、C-X-C 基序趋化因子配体 1(C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1)等靶基因启动子的结合能力,驱动侵袭相关基因转录,同时调控细胞外基质降解相关蛋白的表达,促进肿瘤细胞突破基底膜、侵袭周围组织^[11];在乳腺癌中,醋酸甲羟孕酮可通过经典孕激素受体激活 c-Src 与 p42/p44 MAPK 通路,诱导 Stat3 的 Ser727 磷酸化,进而上调细胞周期调控因子 Cyclin D1 的表达,推动乳腺癌细胞增殖^[10,12]。研究还发现,Stat3 的 Tyr705 与 Ser727 双磷酸化可通过交叉激活 ERK/MAPK 与 JAK/STAT 信号网络,动态调

控上皮 - 间质转化 (epithelial - mesenchymal transition, EMT) 与间质 - 上皮转化 (mesenchymal - epithelial transition, MET) 过程, 其中 Tyr705 磷酸化增强细胞迁移能力, Ser727 磷酸化通过激活 Cyclin D1 加速细胞周期进程, 共同促进肿瘤侵袭转移^[13]。

2.3 Stat3 磷酸化与其他翻译后修饰之间的串扰

在胶质母细胞瘤干细胞 (glioblastoma stem cells, GSCs) 中, Stat3 蛋白的甲基化和磷酸化存在紧密的相互作用, 这种相互作用对肿瘤的发生发展至关重要。研究发现, Zeste 同源物 2 增强子 (enhancer of Zeste homolog 2, EZH2) 作为多梳抑制复合物 2 的核心成分, EZH2 能与 Stat3 蛋白相互作用并使其甲基化^[14]。进一步研究表明, Stat3 蛋白的赖氨酸 180 位点 (Lysine 180, Lys180) 是 EZH2 介导甲基化的关键位点, Lys180 突变体几乎不发生甲基化, 且无法与 EZH2 免疫共沉淀。同时, Lys180 突变体的 Tyr 705 位点磷酸化水平也显著降低, 在 GSCs 中, Lys180 突变体激活 Stat3 蛋白的能力受损, 无法像野生型 Stat3 蛋白那样促进相关基因转录和细胞增殖。这表明 EZH2 介导的 Stat3 甲基化能增强其酪氨酸磷酸化, 进而促进 Stat3 激活。

BELO 等^[15]发现了 Stat3 蛋白 Tyr705 磷酸化和 Lysine 685 (Lys685) 乙酰化这 2 种翻译后修饰存在着一定的串扰。进一步研究发现, 去乙酰化酶 1 - 3 (sirtuin1 - 3, SIRT1 - 3) 和组蛋白去乙酰化酶 6 (histone Deacetylase 6, HDAC6) 能够识别并水解 Lys685 乙酰化的 Stat3 上的乙酰基; 然而, 当 Stat3 同时存在 Tyr705 磷酸化时, SIRT1、SIRT3 和 HDAC6 无法使其去乙酰化, 只有 SIRT2 可以发挥作用。这显示出 Tyr705 磷酸化稳定了 Lys685 上的乙酰基, 阻碍了潜在去乙酰化酶与之的相互作用。但在 Stat3 蛋白 Lys 685 位点上发生的乙酰化对 Tyr 705 位点上的磷酸化的功能影响较小, 这一结果充分表明, Tyr705 磷酸化可能通过空间位阻等机制, 稳定 Lys685 上的乙酰基, 从而揭示了两种修饰之间存在着紧密的相互作用, 二者的动态平衡对 Stat3 的活性调节至关重要。为相关疾病治疗提供了潜在靶点和理论依据^[16]。

3 Stat3 磷酸化在肿瘤发生发展中的作用

3.1 调控肿瘤细胞周期

细胞周期失控是肿瘤细胞的核心特征之一, Stat3 磷酸化通过调控细胞周期相关基因的表达, 推动肿瘤细胞持续增殖。在 SCC 中, Stat3 的 Tyr705 磷酸化发生于肿瘤促进阶段, EGFR 信号通路激活后, EGF 刺激可在 15 min 内显著提升角质形成细胞中总 Stat3

与 Tyr705 磷酸化 Stat3 (p - Tyr705 - Stat3) 的核内水平, 而 EGFR 特异性抑制剂 AG1478 可有效阻断这一过程, 表明 EGFR - Stat3 信号轴的持续激活是 SCC 细胞过度增殖的关键驱动因素^[17]。在头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、卵巢癌等多种上皮源性肿瘤中, 也存在着 Stat 蛋白 (尤其是 Stat3 蛋白) 的组成性激活现象, 通过上调 Cyclin D1、c - Myc 等细胞周期调控基因, 缩短 G1 期、促进 S 期进入, 推动肿瘤细胞无限增殖^[18-20]。在非上皮源性肿瘤中, Stat3 磷酸化同样调控细胞周期。在 MEL 中, p - Tyr705 - Stat3 可通过增强 Cyclin D1 启动子活性, 加速细胞周期进程, 同时上调 bFGF、VEGF 等因子, 为肿瘤细胞增殖提供营养支持^[7]。

3.2 抑制肿瘤细胞凋亡

Stat3 磷酸化是抑制肿瘤细胞凋亡的关键途径之一。磷酸化的 Stat3 可通过上调抗凋亡基因表达、抑制促凋亡信号通路, 增强肿瘤细胞对凋亡刺激的抵抗能力。在人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 阴性肛门鳞状细胞癌中, 肿瘤细胞与浸润免疫细胞中磷酸化的 Stat3 水平显著升高, 使用 Stat3 特异性抑制剂 S3I - 201 可阻断 Stat3 磷酸化, 降低抗凋亡蛋白 [如 Bcl - 2、存活蛋白 (survival protein, Survivin)] 与增殖标志物 Ki - 67 的表达, 诱导肿瘤细胞凋亡、延缓肿瘤生长^[21]。在肝癌中, Stat3 磷酸化还可通过调控缺氧诱导因子 - 1 α (hypoxia - inducible factor - 1 α , HIF - 1 α) 与环氧合酶 - 2 (cyclooxygenase - 2, COX - 2) 的表达, 抑制肿瘤细胞凋亡。进一步研究发现, 抑制 Stat3 磷酸化可降低 HIF - 1 α 蛋白水平与 COX - 2 表达, 不仅抑制肿瘤血管生成, 还可直接诱导肝癌细胞凋亡^[22]。且在多发性骨髓瘤中, 百里酞可通过抑制 Stat3 磷酸化, 下调 Bcl - 2、Bcl - XL 等抗凋亡蛋白的表达, 抑制骨髓瘤细胞增殖并诱导其凋亡, 证实 Stat3 磷酸化是调控肿瘤细胞凋亡的关键靶点^[9]。

3.3 促进肿瘤血管生成

肿瘤血管生成是肿瘤生长与转移的前提, Stat3 磷酸化通过调控血管生成相关因子的表达, 推动肿瘤血管网络形成。在 MEL 中, p - Tyr705 - Stat3 可显著上调 VEGF、bFGF 蛋白与 mRNA 水平, 增强其启动子活性, 同时促进 MMP - 2 的表达, 降解细胞外基质, 为血管内皮细胞迁移与血管形成提供空间^[7]。在乳腺癌中, Stat3 的双磷酸化 (Tyr705/Ser727) 可通过调控 CXCL1、CXCL2 等趋化因子的表达, 招募血管内皮细胞与周细胞, 促进血管成熟^[13]。

3.4 增强肿瘤细胞侵袭转移能力

肿瘤侵袭转移是导致肿瘤患者死亡的主要原因,

Stat3 磷酸化通过调控 EMT、基质降解及细胞迁移相关基因的表达,增强肿瘤细胞的侵袭转移能力。在透明细胞肾细胞癌(ccRCC)中,Stat3 的 Ser727 磷酸化可上调 MMP-2、MMP-9 等基质金属蛋白酶的表达,促进细胞外基质降解,同时调控细胞迁移相关蛋白(如 N-钙粘蛋白)的合成,增强肿瘤细胞的侵袭能力^[11]。在黑色素瘤脑转移过程中,p-Tyr705-Stat3 可通过上调 MMP-2 的表达,降解血脑屏障周围的细胞外基质,促进肿瘤细胞穿透血脑屏障,形成脑转移灶^[7]。

3.5 调控肿瘤微环境

肿瘤微环境中的免疫抑制状态是肿瘤逃避免疫监视的关键,Stat3 磷酸化可通过调控免疫细胞功能,重塑肿瘤免疫微环境。在肿瘤相关髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)中,长链非编码 RNA HOTAIR 可结合 Stat3 的 SH2 结构域,模拟磷酸化酪氨酸底物的结合模式,稳定 Stat3 的活性构象,促进 JAK2 介导的 Tyr705 与 Ser727 双磷酸化。磷酸化的 Stat3 可上调 MDSCs 中诱导型一氧化氮合酶的表达,增强其抑制 Th1 细胞极化的能力,进而抑制抗肿瘤免疫反应^[23]。此外,Stat3 磷酸化还可以通过调控肿瘤细胞分泌的细胞因子(如 IL-6、IL-10),招募调节性 T 细胞与 M2 型巨噬细胞,进一步增强免疫抑制,为肿瘤生长提供免疫庇护作用^[24]。上述研究明确了 Stat3 磷酸化在肿瘤发生发展中的核心共性功能,但值得注意的是,其激活模式、关键激酶及下游靶基因存在显著的肿瘤组织学亚型及病灶部位特异性,这种异质性是肿瘤细胞适应不同微环境的核心机制,也是实现精准靶向治疗的关键前提。

3.6 Stat3 磷酸化在不同肿瘤类型及病灶部位的调控异质性

Stat3 磷酸化的激活模式存在显著异质性,其核心激酶与下游靶基因会随肿瘤组织起源及病灶部位发生分化,这既是肿瘤细胞适应微环境的关键,也为精准靶向治疗提供了分型依据。

3.6.1 不同肿瘤类型中 Stat3 磷酸化的调控差异

上皮源性肿瘤(皮肤鳞状细胞癌、乳腺癌、透明细胞肾细胞癌等)以 Tyr705/Ser727 双位点协同磷酸化为核心,激活依赖受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)信号,形成“RTK-JAK/MAPK-Stat3”调控轴^[8,11,13]。皮肤鳞状细胞癌中,EGF 可通过 EGFR 同时催化 Tyr705 磷酸化,并激活 MAPK 通路诱导 Ser727 磷酸化,双位点激活的 Stat3 靶向 Cyclin D1 驱动增殖,AG1478 可阻断该进程。乳腺癌中,孕激素

激活 c-Src 诱导 Ser727 磷酸化,EGF 通过 EGFR/JAK2 激活 Tyr705 位点,双位点磷酸化可调控 CXCL1/2 促进血管成熟与上皮-间质转化^[8,10-11,13,17]。此类肿瘤 Stat3 靶基因聚焦细胞周期、侵袭及血管生成,核心功能为维持局部恶性表型。

以多发性骨髓瘤为代表的血液系统肿瘤,Stat3 激活呈现 Tyr705 单一位点持续磷酸化特征,无 Ser727 协同效应,信号源于 IL-6 自分泌环路介导的 JAK2 激活,形成“IL-6-JAK2-Stat3”通路。骨髓瘤细胞自分泌的 IL-6 可激活 JAK2,催化 Tyr705 磷酸化的 Stat3 靶向 Bcl-2、Bcl-XL 等抗凋亡基因;百里醌可阻断 JAK2 活性抑制该位点磷酸化,诱导细胞凋亡且无 Ser727 位点波动^[9,25]。该类肿瘤 Stat3 对细胞周期基因调控极弱,核心仅为维持凋亡抵抗,与上皮源性肿瘤差异显著。

3.6.2 实体瘤原发灶与转移灶的 Stat3 磷酸化调控差异

实体瘤原发灶中,Stat3 多为 Tyr705 单一位点基础激活,激酶调控以 JAK2 为主,靶基因聚焦增殖与基础血管生成。如黑色素瘤原发灶中,JAK2 催化的 Tyr705 磷酸化可激活 Cyclin D1 与 VEGF,完成基础血管构建。肿瘤远端转移时,Stat3 转为 Tyr705/Ser727 双位点爆发式激活,激酶谱与靶基因发生重编程。黑色素瘤脑转移灶中,Tyr705 位点激酶调控转为 EGFR 与 JAK2 双驱动,同时启动 p38 MAPK 介导的 Ser727 磷酸化,双位点激活的 Stat3 靶向 MMP-2 降解血脑屏障基质,实现跨屏障侵袭^[7,13,26-28]。由此我们可以根据 Stat3 磷酸化的亚型及病灶特异性为治疗提供依据。

4 以 Stat3 磷酸化为靶点的肿瘤药物研发及其他治疗策略

鉴于 Stat3 磷酸化在肿瘤发生发展中的核心作用,靶向 Stat3 磷酸化已成为肿瘤药理学研发的重要方向,其技术路径涵盖了传统小分子药物、新型蛋白降解药物等,主要包括激酶抑制剂、Stat3 抑制剂、基于蛋白水解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimera, PROTAC)的降解剂。同时,非编码 RNA 调控等非药物类手段也为肿瘤治疗提供了补充方案^[7,13]。

4.1 靶向 Stat3 磷酸化的肿瘤药物研发现状

4.1.1 上游激酶抑制剂

Stat3 磷酸化依赖上游激酶(如 JAK、EGFR)的激活,因此抑制这些激酶可间接阻断 Stat3 磷酸化。JAK 抑制剂 AG490 可通过抑制 JAK2 的活性,阻断 Stat3 的 Tyr705 磷酸化,进而抑制热休克蛋白 70 的表达,

降低肿瘤细胞的热耐受性,增强热疗对肿瘤的杀伤效果^[29]。EGFR抑制剂AG1478可有效阻断EGF诱导的Stat3磷酸化,抑制SCC的发生发展^[8]。目前,已有多种JAK抑制剂(如芦可替尼)进入临床试验,芦可替尼等JAK抑制剂已获批用于骨髓增殖性肿瘤的临床治疗,其通过抑制JAK2-Stat3通路,可有效降低患者骨髓细胞中p-Stat3水平,缓解肿瘤负荷;而EGFR抑制剂奥希替尼在非小细胞肺癌治疗中,也被证实可通过抑制Stat3磷酸化逆转部分患者的靶向药耐药,用于治疗Stat3异常激活的血液系统肿瘤与实体瘤^[30-31]。相关II期临床数据显示,奥希替尼作为新辅助治疗用于I~III A期EGFR突变可手术切除非小细胞肺癌的效果。27名患者术前接受最多2个周期的奥希替尼治疗,结果显示治疗总应答率为52%,主要病理缓解率为14.8%,中位无病生存期达40.9个月。且仅出现1例治疗相关严重不良事件,无患者因不良反应延误或无法进行手术,证明奥希替尼作为新辅助治疗的安全性和可行性^[32]。

4.1.2 Stat3 特异性抑制剂

直接靶向Stat3的抑制剂可通过阻断其磷酸化、二聚化或DNA结合能力,抑制Stat3活性。Stat3抑制剂S3I-201可特异性结合Stat3的SH2结构域,阻止Tyr705磷酸化介导的二聚化,进而下调抗凋亡基因表达,诱导肿瘤细胞凋亡^[21]。此外,基于Stat3 DNA结合结构域的诱饵寡核苷酸可竞争性结合Stat3,阻止其与靶基因启动子结合,抑制下游基因转录^[33]。TTI-101作为口服Stat3抑制剂,其I期临床试验纳入64例晚期实体瘤患者(中位既往治疗3线),采用4个剂量水平给药。41例可评估患者中,12%获确认部分缓解,41%达疾病稳定,肝细胞癌患者缓解率18%且中位治疗失败时间10.6个月。药物无剂量限制性毒性及治疗相关致死事件,仅47%左右的患者出现腹泻(多1/2级),25%有≥3级治疗相关不良事件且均可缓解,安全性良好^[34]。

4.1.3 PROTAC 技术介导的 Stat3 降解

PROTAC技术通过招募E3泛素连接酶诱导Stat3蛋白降解,为“不可成药”靶点的药学干预提供了新方案,且具有起效剂量低、作用时间长的优势^[35]。例如,PROTAC化合物E034可招募E3泛素连接酶脑布伦蛋白(Cereblon, CRBN),特异性诱导Stat3的多聚泛素化,通过蛋白酶体降解Stat3,进而抑制肾小管上皮细胞焦亡,缓解急性肾损伤^[36]。诱饵-蛋白水解靶向嵌合体(decoy-proteolysis-targeting

chimera, D-PROTAC)是将Stat3特异性DNA诱饵与冯·希佩尔-林道蛋白(Von Hippel-Lindau, VHL)配体偶联的新型降解剂,一方面通过DNA诱饵结合Stat3的DBD结构域,另一方面招募VHL-E3泛素连接酶复合物,诱导Stat3泛素化降解。在人宫颈癌细胞中,1.5 μM的D-PROTAC可使Stat3泛素化水平升高2.8倍,下调c-Myc、Bcl-2的表达,进而抑制肿瘤细胞增殖^[33]。针对D-PROTAC的临床前成药性评估,已有研究证实其应用潜力。在pH=5的酸性缓冲液中,0.5 μM的D11-PROTAC(11碱基接头的D-PROTAC)孵育72 h后仍可保持结构完整,具备抗酸性环境的能力。在含10%胎牛血清的培养基中,0.5 μM的D11-PROTAC 48 h内结构稳定,48 h后才出现结构变化,可满足细胞内作用的时间需求。并且该研究也表明D11-PROTAC在MCF-7荷瘤小鼠模型中耐受性良好,瘤内注射后可靶向富集于肿瘤组织,给药后24 h肿瘤部位仍可检测到,且对心、肝、肾等主要器官无明显生理损伤^[33]。

4.2 调控 Stat3 磷酸化的其他治疗策略

除药物研发外,非编码RNA[如环状RNA(circular RNA, circRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、微小RNA(microRNA, miRNA)]调控等非药物手段可通过调控Stat3磷酸化参与肿瘤治疗,可作为药物治疗的协同策略。例如,环状KIF4A(circular KIF4A, circKIF4A)可通过吸附miR-637,解除其对Stat3表达的抑制,进而上调Stat3蛋白水平并抑制细胞自噬。在三阴性乳腺癌中,抑制circKIF4A表达可显著降低Stat3表达量并减少脑转移灶形成[circKIF4A敲低组脑转移结节数量仅(2±1)个],远低于对照组9±3个],circKIF4A可作为治疗靶点,为相关靶向疗法提供新方向^[37]。lncRNA中的生长停滞特异性转录本5(growth arrest-specific transcript 5, GAS5)可以直接结合Stat3蛋白,并通过促进TRAF6介导的Stat3泛素化降解来下调其蛋白水平,这一lncRNA介导的非药物调控策略在免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)模型中展现出显著干预效果:在ITP小鼠模型中,经慢病毒介导过表达GAS5后,小鼠脾脏中Stat3蛋白水平显著降低,Th17细胞占CD4⁺T细胞的比例明显下降,且外周血小板计数大幅回升,成功缓解了ITP的病理症状,为靶向lncRNA调控Stat3通路治疗自身免疫性疾病提供了可靠的实验依据^[38]。

5 结论与展望

综上,Stat3磷酸化是调控肿瘤发生发展的核心机

制,Tyr705 与 Ser727 位点磷酸化通过不同激酶催化,协同调控 Stat3 二聚化、核转位及靶基因转录,在肿瘤细胞周期调控(缩短 G1 期、促进 S 期进入)、抗凋亡、血管生成、侵袭转移及免疫微环境重塑中发挥关键作用,且 Stat3 磷酸化与甲基化、乙酰化存在紧密串扰,共同构成其活性调控网络。同时,Stat3 磷酸化激活模式具有显著的肿瘤组织亚型与病灶部位异质性,为肿瘤精准分型提供了重要依据。当前已形成激酶抑制剂、Stat3 特异性抑制剂、PROTAC 降解剂及非编码 RNA 调控等多方向靶向策略,且部分药物已取得阶段性临床研究成果,PROTAC 制剂也展现出良好的临床前成药性。未来需进一步深化多修饰协同机制、解析肿瘤异质性对靶向治疗的影响,优化高特异性药物设计并推动临床转化,同时验证非编码 RNA 的诊断与治疗潜力,为肿瘤精准治疗提供更高效率的 Stat3 磷酸化靶向方案。

参考文献:

- [1] TESORIERE A, DINARELLO A, ARGENTON F. The roles of post-translational modifications in Stat3 biological activities and functions [J/OL]. *Biomedicine*, 2021, 9(8): 956. 2021-08-04[2025-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440160/>.
- [2] AVALLE L, CAMPOREALE A, CAMPERI A, et al. STAT3 in cancer: A double edged sword [J]. *Cytokine*, 2017, 98: 42—50. 2017-05-31[2025-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28579221/>.
- [3] GUANIZO A C, FERNANDO C D, GARAMA D J, et al. STAT3: A multifaceted oncoprotein [J]. *Growth Factors*, 2018, 36(1-2): 1—14.
- [4] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234—248.
- [5] CHEN J, MAO C, HAN N, et al. Post-translational modifications of Stat3: The state of the art [J/OL]. *Cell Signal*, 2025, 135: 112048. 2025-08-07[2025-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40769465/>.
- [6] SCHINDLER C, LEVY D E, DECKER T. JAK-STAT signaling: From interferons to cytokines [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(28): 20059—20063.
- [7] XIE T X, HUANG F J, ALDAPE K D, et al. Activation of Stat3 in human melanoma promotes brain metastasis [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(6): 3188—3196.
- [8] CHAN K S, CARBAJAL S, KIGUCHI K, et al. Epidermal growth factor receptor-mediated activation of Stat3 during multistage skin carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(7): 2382—2389.
- [9] BADR G, MOHANY M, ABU-TARBOUSH F. Thymoquinone decreases F-actin polymerization and the proliferation of human multiple myeloma cells by suppressing STAT3 phosphorylation and Bel2/Bcl-XL expression [J/OL]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 236. 2011-12-16[2025-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177381/>.
- [10] TKACH M, ROSEMBLIT C, RIVAS M A, et al. p42/p44 MAPK-mediated Stat3Ser727 phosphorylation is required for progesterin-induced full activation of Stat3 and breast cancer growth [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(2): 197—212.
- [11] AREVALO J, CAMPOY I, DURAN M, et al. STAT3 phosphorylation at serine 727 activates specific genetic programs and promotes clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) aggressiveness [J/OL]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 19552.
- [12] LESLIE K, LANG C, DEVGAN G, 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(5): 2544—2552.
- [13] LIN W H, CHANG Y W, HONG M X, et al. STAT3 phosphorylation at Ser727 and Tyr705 differentially regulates the EMT-MET switch and cancer metastasis [J]. *Oncogene*, 2021, 40(4): 791—805.
- [14] KIM E, KIM M, WOO D H, et al. Phosphorylation of EZH2 activates STAT3 signaling via STAT3 methylation and promotes tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(6): 839—852.
- [15] BELO Y, MIELKO Z, NUDELMAN H, et al. Unexpected implications of STAT3 acetylation revealed by genetic encoding of acetyl-lysine [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863(9): 1343—1350.
- [16] DASGUPTA M, UNAL H, WILLARD B, et al. Critical role for lysine 685 in gene expression mediated by transcription factor unphosphorylated STAT3 [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(44): 30763—30771.
- [17] BITO T, SUMITA N, ASHIDA M, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor and PI3K/Akt signaling suppresses cell proliferation and survival through regulation of Stat3 activation in human cutaneous squamous cell carcinoma [J/OL]. *J Skin Cancer*, 2011, 874571. 2010-09-01[2025-12-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21197106/>.
- [18] GRANDIS J R, DRENNING S D, CHAKRABORTY A, et al. Requirement of Stat3 but not Stat1 activation for epidermal growth factor receptor-mediated cell growth in vitro [J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(7): 1385—1392.
- [19] 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 [J]. *Oncogene*, 2001, 20(20): 2499—2513.
- [20] BURKE W M, JIN X, LIN H J, et al. Inhibition of constitutively active Stat3 suppresses growth of human ovarian and breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2001, 20(55): 7925—7934.
- [21] BU L L, LI Y C, YU G T, et al. Targeting phosphorylation of STAT3 delays tumor growth in HPV-negative anal squamous cell carcinoma mouse model [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6629.
- [22] HE S, LU G, HOU H, et al. Saikosaponin suppresses the expression of cyclooxygenase2 through the phosphosignal transducer

- and activator of transcription 3/hypoxia-inducible factor1 α pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5):2556—2562.
- [23] LI P, CHEN Y, XIANG Y, *et al.* 17 β -estradiol promotes myeloid-derived suppressor cells functions and alleviates inflammatory bowel disease by activation of Stat3 and NF- κ B signalings [J/OL]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2024, 242:106540. 2024-05-06 [2025-08-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38719162/>.
- [24] HILLMER E J, ZHANG H, LI H S, *et al.* STAT3 signaling in immunity. Cytokine Growth. [J]. *Factor Rev*, 2016, 31:1—15. 2016-05-09 [2025-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27185365/>.
- [25] KAMIMURA D, ISHIHARA K, HIRANO T, *et al.* IL-6 signal transduction and its physiological roles: The signal orchestration model[J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2003, 149, 1—38. 2023-04-05 [2025-10-13]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12687404/>.
- [26] LOOYENGA BD, HUTCHINGS D, CHERNI I, *et al.* STAT3 is activated by JAK2 independent of key oncogenic driver mutations in non-small cell lung carcinoma [J]. *PLoS One*. 2012, 7(2):e30820. 2012-02-02 [2025-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22319590/>.
- [27] CONCHA-BENAVENTE F, SRIVASTAVA RM, FERRONE S, *et al.* EGFR-mediated tumor immunoevasion: The imbalance between phosphorylated STAT1 and phosphorylated STAT3 [J/OL]. *Oncoimmunology*. 2013, 2(12):e27215. 2013-09-05 [2025-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24501692/>.
- [28] BHOLE R P, KADAM N, KARWA P N, *et al.* Advances in targeting p38 MAPK for cancer therapy: Insights from molecular pharmacology and medicinal chemistry [J/OL]. *Mol Divers*, 2025-07-21 [2025-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40690115/>.
- [29] MATOZAKI M, SAITO Y, YASUTAKE R, *et al.* Involvement of Stat3 phosphorylation in mild heat shock-induced thermotolerance [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 377(1-2):67—74.
- [30] MA Y, CHEN X, WANG M, *et al.* Ruxolitinib targets JAK-STAT signaling to modulate neutrophil activation in refractory macrophage activation syndrome [J]. *Blood*, 2025, 146(5):612—627.
- [31] ZHENG H, TANG Y, ZANG H, *et al.* Itraconazole reversing acquired resistance to osimertinib in NSCLC by Inhibiting the SHH/DUSP13B/p-STAT3 Axis [J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(7):e2409416. 2024-09-25 [2025-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39721017/>.
- [32] BLAKELY C M, URISMAN A, GUBENS M A, *et al.* Neoadjuvant osimertinib for the treatment of stage I-III A epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer: A phase II multicenter study [J]. *J Clin Oncol*. 2024, 42(26):3105—3114.
- [33] LI S, WANG X, HUANG J, *et al.* Decoy-PROTAC for specific degradation of "Undruggable" STAT3 transcription factor [J]. *Cell Death Dis* 2025, 16(1):197.
- [34] TSIMBERIDOU A M, VINING D J, ARORA S P, *et al.* Phase I trial of TTI-101, a first-in-class oral inhibitor of STAT3, in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(6):965—974.
- [35] JIN J, WU Y, ZHAO Z, *et al.* Small-molecule PROTAC mediates targeted protein degradation to treat STAT3-dependent epithelial cancer [J/OL]. *JCI Insight*, 2022, 7(22):e160606. 2022-11-22 [2025-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36509291/>.
- [36] JI M L, WANG J N, WU M F, *et al.* Targeting Stat3 with conditional knockout or PROTAC technology alleviates renal injury by limiting pyroptosis [J/OL]. *EBioMedicine*, 2025, 116:105739. 2025-05-08 [2025-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40344718/>.
- [37] WU S, LU J, ZHU H, *et al.* A novel axis of circKIF4A-miR-637-STAT3 promotes brain metastasis in triple-negative breast cancer [J/OL]. *Cancer Lett*, 2024, 581:216508. 2023-11-28 [2025-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38029538/>.
- [38] LI J, TIAN J, LU J, *et al.* LncRNA GAS5 inhibits Th17 differentiation and alleviates immune thrombocytopenia via promoting the ubiquitination of STAT3 [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80:106127. 2020-01-21 [2025-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978798/>.

(收稿日期 2025-10-16)