

## · 综述 ·

## STAT3 与甲状腺肿瘤

郑仁东 刘超

**【摘要】** 信号转导和转录激活因子(STAT)3 是一种癌基因调节蛋白,通过细胞因子受体/Janus 激酶(JAK)/STAT 信号发挥多重生理学效应。STAT3 表达于正常甲状腺及甲状腺肿瘤组织中,研究显示,甲状腺癌中 STAT3 的表达高于良性肿瘤与正常组织,并且与肿瘤侵袭及淋巴结转移密切相关。可见,STAT3 在甲状腺肿瘤的发病机制中具有重要作用。另外发现,STAT3 蛋白抑制剂能够抑制甲状腺肿瘤细胞的生长,促进细胞凋亡,并且明显抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移,提示 STAT3 可作为甲状腺癌潜在的治疗靶点。

**【关键词】** 信号转导和转录激活因子-3;甲状腺癌;增殖;转移

**STAT3 and thyroid tumor** Zheng Rendong, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

**【Abstract】** Signal transducers and activators of transcription(STAT)3 is a kind of oncogene regulatory proteins and plays multiple effects via cell factor receptor/Janus kinase(JAK)/STAT signal. STAT3 is expressed in normal and tumor tissue of thyroid. Studies showed that STAT3 was highly expressed in thyroid carcinoma than benign tumor and normal tissue. STAT3 is closely associated with tumor infiltration, metastasis and lymph node metastases in thyroid carcinoma. STAT3 plays important roles in the pathogenesis of thyroid carcinoma. Also studies found that STAT3 protein inhibitors could inhibit the growth of tumor cells, promoted cell apoptosis, and reduced tumor cell invasion and migration. Therefore, STAT3 may become a potential therapeutic target of thyroid carcinoma.

**【Key words】** Signal transducers and activators of transcription-3; Thyroid carcinoma; Proliferation; Metastasis

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,其发病率在全球范围内迅速增长。尽管甲状腺癌的死亡率相对较低,但其患病率较高,仍值得高度重视。同许多其他类型的肿瘤一样,甲状腺癌的致癌分子机制包括丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B、核因子- $\kappa$ B 和 WNT/ $\beta$  连环蛋白通路。其中丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 途径与甲状腺癌的发生、发展密切联系,也是甲状腺癌的主要发病机制<sup>[1-2]</sup>。然而,近年来,Janus 激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子(STAT)-3 途径在甲状腺癌发病机制中的作用越来越受到重视。

## 1 STAT 信号转导途径

JAK-STAT 信号通路是近年来发现的由细胞因子刺激的信号转导通路,参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。与其他信号通路相比,此信号通路的转导过程相对简单,它主要由 3 个成分组成,即酪氨酸激酶相关受体、JAK 和 STAT。

一些细胞因子与细胞因子受体结合并激活 JAK/STAT 途径,以介导细胞因子受体信号转导<sup>[3]</sup>。STAT3 是细胞因子受体/JAK/STAT 信号的一个关键效应蛋白。最初发现 STAT3 可调节干扰素转录,逐渐还发现 STAT3 也是白细胞介素介导的相关基因启动子反应元件<sup>[4]</sup>。STAT3 表达于多种组织中,不仅调节一些参与炎症反应因子的基因表达,而且参与细胞的增殖、分化、凋亡,以及维持干细胞特性,这表明其对细胞内环境稳定的维持具有重要作用<sup>[5]</sup>。

鉴于持续性激活的STAT3能够使细胞发生恶变,因此STAT3已被认为是一种致癌基因。其常在肝脏肿瘤、肠癌、前列腺癌、乳腺癌、骨髓瘤、卵巢癌、肺癌、宫颈癌、白血病以及甲状腺癌等组织中过度表达。

## 2 STAT3 与甲状腺

STAT3 表达于正常甲状腺。与甲状腺的左叶相比,STAT3更多表达在右叶,但这种差异表达的意义目前还不清楚<sup>[6]</sup>。在不同甲状腺疾病中,STAT3的表达及其活性亦不相同。STAT3的表达仅限于甲状腺滤泡细胞,参与甲状腺滤泡细胞生长、增殖的调节,使用促甲状腺激素刺激大鼠甲状腺滤泡细胞,能够使得STAT3快速磷酸化为 p-STAT3 (Tyr705),从而发挥其生物学特性。STAT3能够增强基因转录活性并介导细胞的增殖反应和免疫调节<sup>[7]</sup>。此外, p-STAT3 (Tyr705) 与抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平降低有关,STAT3对甲状腺滤泡细胞的增殖具有重要作用<sup>[9]</sup>。值得注意的是,在不同类型的甲状腺疾病中,特别是在甲状腺肿瘤中可检测到不同表达水平的STAT3。因此,STAT3活化已被认为是甲状腺肿瘤的危险因素<sup>[8]</sup>。

## 3 STAT3 与甲状腺癌

3.1 STAT 在甲状腺癌中表达 研究表明,STAT3介导的信号途径是肿瘤细胞增殖的机制之一。研究显示,STAT3在甲状腺癌组织中呈高表达,在甲状腺良性肿瘤中呈低表达,与患者的年龄、性别无关,与淋巴结转移有关,可作为区分肿瘤良、恶性和判断预后的指标<sup>[9]</sup>。国内研究发现,STAT3和STAT5在分化型甲状腺癌(DTC)组织中的阳性率显著高于甲状腺腺瘤和正常甲状腺组织,二者表达率与DTC病理分型密切相关,STAT3和STAT5在甲状腺乳头状癌(PTC)中的表达率明显低于甲状腺滤泡状细胞癌。STAT3和STAT5在DTC组织中表达率分别为54.8%和66.7%,明显高于p53的表达率(30.9%),且分别与p53的表达率呈正相关,与抑癌基因p21的表达率呈负相关。因此认为,STAT3和STAT5参与DTC病理分型,其异常表达率可能与p53基因的突变、抑癌基因p21的失活有关。由此可见,STAT3和STAT5表达增高可能是DTC发生、发展的原因之一<sup>[10]</sup>。

另外,研究发现约57%的PTC病例中,p-STAT3 (Tyr705) 与肿瘤恶性程度相关联<sup>[11]</sup>。并且证实STAT3的活化能够促进未分化甲状腺癌细胞的存活和增殖<sup>[12]</sup>。最近一系列的研究表明,在PTC中STAT3的表达明显上调,显著高于周围正常甲状腺

组织,与淋巴结转移呈正相关,并且与上皮间质转化显著相关<sup>[12-14]</sup>。

3.2 STAT3 与甲状腺癌的发病机制 目前认为,STAT3参与肿瘤的发病机制,与促进细胞过度增殖、抑制细胞凋亡、促进细胞转化相关。过度增殖是恶性肿瘤细胞的特征之一,STAT3活化与细胞异常增殖密切相关。STAT3主要通过上调某些凋亡抑制基因,抑制细胞凋亡,从而促进细胞过度存活,引起肿瘤的发生。另外,多种癌基因、酪氨酸激酶通过活化STAT3导致细胞转化。早在1999年, Jacqueline等<sup>[15]</sup>研究已经证实,在白细胞介素-6的作用下,STAT3的表达增加,小鼠细胞核形态明显异常,有丝分裂增强,细胞周期蛋白D及c-Myc的表达水平升高,表明STAT3具有促进细胞转化的作用,从而导致肿瘤的产生。

STAT3途径参与甲状腺癌发病的机制,目前认为与以下有关:(1)癌基因RET/PTC可诱导STAT3的Tyr705磷酸化<sup>[16]</sup>。RET/PTC介导的细胞转化,通过调节血管内皮生长因子、细胞周期蛋白D1和细胞间黏附分子-1表达,促进STAT3的活化。而在人未分化甲状腺癌细胞株ARO,不需要酪氨酸激酶的激活,RET/PTC可以直接促进STAT3的Tyr705磷酸化,显示了由致癌基因直接促进STAT3活化的可能性。(2)除了Tyr705的磷酸化外,在甲状腺髓样癌细胞系中,表皮生长因子受体-2的活化可以通过细胞周期蛋白依赖性激酶5(CDK5)的作用诱导STAT3的Ser727磷酸化<sup>[17]</sup>。但是,在此条件下,Tyr705没有受到影响,Ser727可促进CDK5介导的细胞增殖,表明STAT3在CDK5信号通路中发挥了重要作用。(3)在不同的表达B-RafV600E或突变的甲状腺癌中,STAT3的活化往往是通过白细胞介素-6/gp130/JAK自分泌信号转导途径介导的。(4)研究还发现,突变的p53能够影响未分化型甲状腺癌KAT-18细胞STAT3的表达及其介导的抗细胞凋亡作用<sup>[18]</sup>。(5)在PTC中,一方面酪氨酸激酶可激活STAT3通路,另一方面,STAT3的活化亦可能部分归因于受体酪氨酸激酶的基因突变<sup>[19]</sup>。

3.3 STAT3 在甲状腺肿瘤诊治中的价值 Couto等<sup>[20]</sup>发现,直径大于2 cm的甲状腺肿瘤的临床病理参数与低水平STAT3相关联,STAT3抑制胰岛素样生长因子结合蛋白-7的转录,并可降低肿瘤细胞的能量代谢。

最近的一项研究表明,AZD1480(JAK1/2的抑

制剂)是通过JAK/STAT3信号通路,抑制甲状腺髓样癌肿瘤细胞的生长<sup>[21]</sup>。另外发现,使用STAT3 siRNA及STAT3蛋白抑制剂GRIM19对甲状腺未分化癌细胞株SW579进行干预,发现两者能够明显抑制肿瘤细胞的生长,导致细胞凋亡增加,显著抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移,以上研究表明,STAT3可能是甲状腺癌潜在的治疗靶点<sup>[22]</sup>。

综上所述,STAT信号转导途径在甲状腺肿瘤的发生、发展中具有重要作用,但是其具体机制非常复杂,仍然需要进一步揭示其在甲状腺肿瘤病理生理中的作用。对于STAT的研究,不仅能够解释甲状腺肿瘤的形成机制,而且对于抗甲状腺肿瘤治疗药物的研发也具有重要意义。

### 参 考 文 献

- [1] Petrulea MS, Plantinga TS, Smit JW, et al. PI3K/Akt/mTOR: a promising therapeutic target for non-medullary thyroid carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(8): 707-713. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.06.005.
- [2] Viglietto G, Amodio N, Malanga D, et al. Contribution of PKB/AKT signaling to thyroid cancer[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16: 1461-1487.
- [3] Onishi K, Zandstra PW. LIF signaling in stem cells and development[J]. *Development*, 2015, 142(13): 2230-2236. DOI: 10.1242/dev.117598.
- [4] Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6[J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(9): 1237-1247. DOI: 10.7150/ijbs.4989.
- [5] Resemann HK, Watson CJ, Lloyd-Lewis B. The Stat3 paradox: a killer and an oncogene[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382(1): 603-611. DOI: 10.1016/j.mce.2013.06.029.
- [6] Albi E, Curcio F, Spelat R, et al. The thyroid lobes: the different twins[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2012, 518(1): 16-22. DOI: 10.1016/j.abb.2011.12.001.
- [7] Staab J, Barth PJ, Meyer T. Cell-type-specific expression of STAT transcription factors in tissue samples from patients with lymphocytic thyroiditis[J]. *Endocr Pathol*, 2012, 23(3): 141-150. DOI: 10.1007/s12022-012-9204-0.
- [8] Ardito G, Revelli L, Boninsegna A, et al. Immunohistochemical evaluation of inflammatory and proliferative markers in adjacent normal thyroid tissue in patients undergoing total thyroidectomy: results of a preliminary study[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29: 77. DOI: 10.1186/1756-9966-29-77.
- [9] Cao W, Liu Y, Zhang R, et al. Homoharringtonine induces apoptosis and inhibits STAT3 via IL-6/JAK1/STAT3 signal pathway in Gefitinib-resistant lung cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8477. DOI: 10.1038/srep08477.
- [10] 李智, 郎晓讴, 张绍军, 等. STAT3 和 STAT5 在分化型甲状腺癌组织中的表达及意义[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2010, 36(4): 708-712.
- [11] Kim WG, Choi HJ, Kim WB, et al. Basal STAT3 activities are negatively correlated with tumor size in papillary thyroid carcinomas[J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35(4): 413-418. DOI: 10.3275/7907.
- [12] Yan LI, Li LI, Li Q, et al. Expression of signal transducer and activator of transcription 3 and its phosphorylated form is significantly upregulated in patients with papillary thyroid cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(6): 2195-2201. DOI: 10.3892/etm.2015.2409.
- [13] Zhang J, Gill A, Atmore B, et al. Upregulation of the signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) pathway in lymphatic metastases of papillary thyroid cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4(4): 356-362.
- [14] Dong W, Cui J, Tian X, et al. Aberrant sonic hedgehog signaling pathway and STAT3 activation in papillary thyroid cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(7): 1786-1793.
- [15] Jacqueline FB, Melissa H, Wrzeszczynska B, et al. STAT3 as an oncogene[J]. *Cell*, 1999, 98(8): 295-303.
- [16] Kim YR, Byun HS, Won M, et al. Modulatory role of phospholipase D in the activation of signal transducer and activator of transcription (STAT)-3 by thyroid oncogenic kinase RET/PTC[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 144. DOI: 10.1186/1471-2407-8-144.
- [17] Lin H, Chen MC, Chiu CY, et al. Cdk5 regulates STAT3 activation and cell proliferation in medullary thyroid carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(5): 2776-2784. DOI: 10.1074/jbc.M607234200.
- [18] Kim TH, Lee SY, Rho JH, et al. Mutant p53 (G199V) gains antiapoptotic function through signal transducer and activator of transcription 3 in anaplastic thyroid cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(10): 1645-1654. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0117.
- [19] Masago K, Asato R, Fujita S, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutations in papillary thyroid carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(11): 2744-2749. DOI: 10.1002/ijc.24250.
- [20] Couto JP, Daly L, Almeida A, et al. STAT3 negatively regulates thyroid tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(35): E2361-E2370. DOI: 10.1073/pnas.1201232109.
- [21] Couto JP, Almeida A, Daly L, et al. AZD1480 blocks growth and tumorigenesis of RET-activated thyroid cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46869. DOI: 10.1371/journal.pone.0046869.
- [22] Wang GM, Ren ZX, Wang PS, et al. Plasmid-based Stat3-specific siRNA and GRIM-19 inhibit the growth of thyroid cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(2): 573-580. DOI: 10.3892/or.2014.3233.

(收稿日期:2016-09-10)