

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.02.022

靶向 STAT3 的核酸类抑制剂治疗肿瘤的研究进展

Nucleic acid inhibitors targeting-STAT3 in cancer therapy: An advance

赵美 综述;姜斌 审阅(上海交通大学医学院附属第三人民医院,上海 201900)

[摘要] 信号转导及转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是 STATs 家族中的重要成员,其在多种肿瘤细胞中持续激活并过度表达,与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等密切相关,已成为肿瘤治疗的热点靶分子之一。目前已发现的针对 STAT3 的抑制剂主要有核酸类抑制剂、蛋白类抑制剂以及小分子化合物抑制剂等,其中靶向 STAT3 核酸类抑制剂根据其作用方式可分为小分子干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)、反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, AS-ON)、诱饵寡核苷酸(decoy oligonucleotide, Decoy ON)、G-四联体寡聚脱氧核苷酸(G-quartet oligodeoxynucleotides, GQ-ODN)和显性负性质粒(dominant-negative plasmids)等 5 种。这些核酸类抑制剂能够在 DNA 或 RNA 水平上,通过多种方式影响 STAT3 活性,抑制其下游信号分子的表达,发挥抗肿瘤的活性。此类抑制剂具有作用位点明确、特异性强以及可操作性强等优点,已成为分子靶向治疗肿瘤研究中不可或缺的工具,具有潜在的临床应用价值。

[关键词] 信号转导及转录活化因子 3;肿瘤;核酸;抑制剂;靶向治疗

[中图分类号] R730.54; R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)02-0230-05

信号转导及转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是 STATs 家族中的重要成员,STAT3 能够被多种细胞因子或生长因子激活。研究^[14]结果显示,STAT3 在肿瘤细胞中持续激活和异常表达,其异常活化与肿瘤增殖、侵袭、转移、血管形成和免疫逃逸密切相关^[5],STAT3 已成为肿瘤靶向治疗研究的一个热点靶分子。已发现针对 STAT3 的抑制剂有核酸类抑制剂、蛋白类抑制剂以及小分子化合物抑制剂等,其中针对 STAT3 的核酸类抑制剂的作用直接、特异性强、潜在的应用价值很大。本文就近年来针对 STAT3 的核酸类抑制剂的相关研究进展进行综述。

1 STAT3 概况

最初发现 STAT3 是肝脏中传递 IL-6 信号的急性期反应因子(acute-phase response factor, APRF)^[6]。现已清楚 STAT3 位于染色体 17q21,其 DNA 全长 4 815 bp,含 24 个外显子。STAT3 蛋白由 750~795 个氨基酸组成,相对分子质量为 92 000,存在 4 种异构体:STAT3 α 、STAT3 β 、STAT3 γ 和 STAT3 δ ^[7-8]。

STAT3 蛋白功能结构由以下 7 个主要部分组成:N-端四聚体化结构域(NH₂),含有一段保守的序列,与 STAT 的四聚体化有关;卷曲螺旋结构域(coil-coil domain, CCD),为转录因子和调节蛋白提供作用位点;DNA 结合结构域(DNA binding domain, DBD),具有特异性针对活性 γ -干扰素(IFN-

γ)回文序列(GAS)元件的结合序列;连接区(linker domain),有稳定 DNA 结合域的作用;SH2 区,参与 STAT3 的酪氨酸磷酸化,并且在 STAT3 二聚体的形成中发挥重要作用;SH3 区,其功能尚不清楚;C-端转录激活结构域(transcriptional activation domain, TAD),转录激活区内的丝氨酸(S727)或接近 C 端的酪氨酸(Y705)磷酸化,使 STAT3 激活,调控靶基因转录^[9]。

STAT3 可以被多种细胞因子和生长因子所激活,有着重要的细胞信号转导功能。在各种活化途径中,STAT3 羧基端 705 位(Y705)的酪氨酸磷酸化是 STAT3 活化的标志。活化的 STAT3 单体可以通过 SH2 结构域与另一活化 STAT3 分子相互作用,并形成二聚体进入细胞核,然后与其特异的 DNA 反应元件结合,调节靶基因的转录,发挥不同的生物学效应^[10]。现在已经清楚,STAT3 可作为一个转录因子,上调靶基因的转录和表达,包括抗凋亡蛋白 Bcl-x1 和 Bcl-2;增殖相关蛋白 Cyclin D1 和 Myc;促血管发生因子 VEGF;以及侵袭和转移相关蛋白 MMP-2

[基金项目] 上海市教委基金资助项目(No. 08YZ47);上海市科委基金资助项目(No. 10JC1409200)。Project supported by the Foundation of Shanghai Municipal Education Committee (No. 08YZ47), and the Foundation of Science and Technology Commission of Shanghai (No. 10JC1409200)

[作者简介] 赵美(1983-),女,江苏省邳州市人,硕士生,主要从事肺癌靶向治疗方面的研究。E-mail: coco831011@126.com

[通信作者] 姜斌(JIANG Bin, corresponding author), E-mail: dr_jiang@yeah.net

和 MMP-9 等^[11-14]。

2 靶向 STAT3 的核酸类抑制剂

正常细胞中 STAT3 发挥作用时, 信号通路快速激活但持续时间很短; 而在肿瘤细胞中 STAT3 往往过表达或异常活化^[15-16]。目前已经证实胃癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌、头颈部肿瘤以及多发性骨髓瘤等恶性肿瘤中 STAT3 有异常活化^[13, 17-23], 表明 STAT3 与肿瘤发生、发展密切相关。近几年的研究^[24-29]发现, 在肿瘤细胞中沉默 STAT3 表达, 抑制 STAT3 的活化, 细胞增殖减少、凋亡增加。由此提示, STAT3 可成为肿瘤治疗的一个重要靶分子。

目前, 已发现多种 STAT3 抑制剂, 按性质可分为核酸类、蛋白类以及小分子化合物等。其中以 STAT3 为靶点的核酸类抑制剂主要是由脱氧核苷酸或核苷酸经过人工修饰形成的类似 DNA 或 RNA 结构的抑制剂, 它们或可通过直接抑制 STAT3 的转录及翻译; 或影响 STAT3 结构的稳定性; 或与 STAT3 竞争 DNA 结合位点, 进而抑制 STAT3 的功能。STAT3 的核酸类抑制剂与其他抑制剂相比, 其作用位点明确、特异性强、容易得到、易操作, 在近年来的研究中备受关注。

3 靶向 STAT3 核酸类抑制剂的种类

目前 STAT3 核酸类抑制剂根据其作用方式可分为 siRNA、反义寡聚核苷酸、诱饵寡聚核苷酸、G-quartet 寡聚脱氧核苷酸和显性负质粒等 5 种。

3.1 小分子干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)

siRNA 是一种短片段双链 RNA (double stranded RNA, dsRNA) 分子, 将其导入细胞后可引起同源 mRNA 的降解, 诱导靶基因的沉默。这种转录后基因沉默机制 (post-transcriptional gene silencing, PTGS) 就被称 RNA 干涉 (RNA interference, RNAi)^[30]。siRNA 技术在肿瘤的基因治疗方面有很大的应用价值。

Lee 等^[31]研究发现, STAT3 siRNA 导入前列腺癌细胞后, 能抑制肿瘤细胞的生长以及 STAT3 介导的基因表达, 诱导肿瘤细胞的凋亡。而对于 STAT3 基因表达量较低的前列腺癌细胞, STAT3 siRNA 并不能抑制其生长和诱导凋亡。在一些人类星形胶质细胞瘤细胞系中 STAT3 被激活, Konnikova 等^[32]通过 siRNA 降低 STAT3 表达后, 引起星形胶质细胞瘤细胞系的凋亡, 但 siRNA 并不诱导人类正常星形细

胞凋亡。STAT3 siRNA 已经成功地应用于抑制多种肿瘤细胞, 包括前列腺癌细胞、胶质瘤细胞、胰腺癌细胞和卵巢癌细胞等^[33-37]。

3.2 反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, AS-ON)

ASON 由人工合成, 通常由 15 ~ 20 个核苷酸组成, 与靶基因双链 DNA 的正义链或 mRNA 的一段序列互补, 通过碱基互补配对原则结合于靶基因 DNA 或 mRNA 上, 抑制该基因的功能和表达。AS-ON 不但是是一种有效的研究细胞中蛋白功能的分子生物学工具, 还因其作用的特异性以及相对较低的毒性作用, 在肿瘤治疗中具有很好的研究前景。

利用针对 STAT3 的 ASON 处理肿瘤细胞 A549 和 H358 细胞株后, 能够抑制肿瘤细胞中 STAT3 的表达并诱导细胞发生凋亡^[38]。在研究黑素瘤细胞系 B16 中, 利用 STAT3 ASON 阻断 STAT3 活化, 能抑制肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡^[22]。有研究^[39]显示, 在头颈部鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) 细胞系中, STAT3 呈持续活化, 应用 STAT3 ASON 可以使 SCCHN 细胞系中及裸鼠肿瘤中 STAT3 活性下降, 细胞增殖降低, 细胞凋亡升高。利用 STAT3 ASON 抑制髓样白血病细胞系 M1 中 STAT3 的活化, 可抑制肿瘤细胞增殖, 且使 M1 细胞向正常巨噬细胞分化^[40]。在人类肝癌细胞小鼠种植瘤中, STAT3 ASON 可降低小鼠体内 VEGF 和 b-FGF 的水平, 降低了肿瘤组织中 CD34 阳性的微血管密度, 并且减少了肿瘤细胞向肝内、腹膜和肺的转移^[23]。这表明 ASON STAT3 可以作为 STAT3 异常表达的恶性肿瘤的又一分子治疗工具。

3.3 诱饵寡核苷酸 (decoy oligonucleotide, Decoy ON)

Decoy ON 是人工合成经化学修饰的含有靶分子 DNA 结合位点的寡核苷酸。STAT3 诱饵寡核苷酸与 STAT3 启动子反应元件中 STAT3 识别的特异性 DNA 靶序列相一致, 它能够竞争性地结合活化的 STAT3, 减少 STAT3 与特异性反应元件的结合, 从而阻断 STAT3 信号途径^[41]。

有研究^[42]发现, 小鼠肿瘤细胞 B16 和 MCA-38 中存在 STAT3 的高表达, 当转染 STAT3 诱饵寡核苷酸后, STAT3 的活化被抑制, 肿瘤细胞增殖减少, 并且 IL-6 和 IL-10 的表达下降。相似的研究^[43]发现, 转染 STAT3 诱饵寡核苷酸后的肺癌细胞系 PG 细胞周期阻滞并出现细胞凋亡。Leong 等^[44]设计了 15 个碱基的双链 STAT3 诱饵, 研究它对高表达 STAT3 的头颈部鳞状癌细胞的治疗效果, 表明 STAT3 诱饵

能抑制头颈部鳞状癌细胞的生长,但对正常口腔角化细胞却无抑制作用。STAT3-Decoy ON 可能会成为 STAT3 高表达肿瘤的一种新的分子治疗策略。

3.4 G-四联体寡聚脱氧核苷酸(G-quartet oligodeoxynucleotides, GQ-ODN)

GQ-ODN 是富含鸟嘌呤的 DNA 序列(G-rich ODNs),这一序列往往通过分子内/间的鸟嘌呤环互相交联作用形成四联体。针对 STAT3 的 G-rich ODNs 进入胞质,形成四联体结构,即 GQ-ODN。GQ-ODN 在细胞内易溶,并能快速地通过核孔进入胞核,与 STAT3 二聚体的 SH2 区相互作用,破坏 STAT3 二聚体结构的稳定性,抑制 STAT3 功能,进而阻止 STAT3 诱导的下游基因的转录^[45]。研究^[46]发现,在肿瘤细胞中针对 STAT3 的 GQ-ODN 能够抑制 IL-6 诱导的 STAT3 表达的增加,并且减少 STAT3 介导增殖蛋白的表达。

Jing 等^[47]发现,G-rich ODNs 可以连接到一种水溶性高分子聚合物-聚乙烯亚胺,将这种化合物注射入动物体内后,结果发现:注射了 GQ-ODN 裸鼠的乳腺癌肿瘤体积明显小于对照组裸鼠肿瘤体积,GQ-ODN 能明显抑制肿瘤细胞中 STAT3 的激活,细胞增殖密切相关的蛋白明显减少,肿瘤组织中细胞凋亡增多。在头颈部肿瘤小鼠模型的研究中也得到了相似的结论^[48]。这些结果表明,针对 STAT3 的 GQ-ODN 是一有效的核酸抑制药物,其在给药途径上比其他核酸类抑制剂更为便捷,但还有待于进一步人体临床试验。

3.5 显性负性质粒(dominant-negative plasmids)

STAT3 显性负性质粒(dominant-negative plasmids, DN-STAT3)是一携带 STAT3 β 的质粒,转染入细胞后,能够复制、转录并表达 STAT3 β 。STAT3 β 与 STAT3 结构相似,但缺乏 C-端转录激活结构域,形成的 STAT3 β 二聚体虽然可以与 DNA 序列相结合,但没有转录活性,可以竞争性抑制野生型 STAT3 的功能,从而阻断信号转导^[49]。

Catlett 等^[50]在研究人骨髓瘤细胞 STAT3 通路功能时发现,转染 pLRES-STAT3 β 质粒可引起肿瘤细胞凋亡。有研究人员在人卵巢癌细胞及乳腺癌细胞中发现,STAT3 显性负性质粒可以抑制肿瘤细胞中 STAT3 活性,下调 Bcl-xL 的表达,促进肿瘤细胞凋亡;而显性负质粒对正常细胞生物学特性无明显影响^[51]。Niu 等^[49]报道,转染 STAT3 显性负性质粒可以阻断小鼠恶性黑色素瘤细胞系 B16 细胞中 STAT3 活性,并促进细胞凋亡。他们将含 STAT3 显性负性质粒及相应的空载体质粒注入荷瘤小鼠的肿

瘤中,注射 STAT3 显性负性质粒肿瘤体积明显缩小,并且在观察期内无复发,而空载体质粒则无明显疗效。更为有趣的是,STAT3 显性负性质粒能够引起附近未接受基因治疗的肿瘤细胞凋亡的旁观者效应(bystander effect)。这些体内试验现象显示出了 STAT3 显性负性质粒的潜在临床应用价值。

4 展 望

多种肿瘤细胞中 STAT3 过表达及持续活化,使得 STAT3 已经成为肿瘤治疗的热点靶分子。核酸类抑制剂或能够在 DNA 或 RNA 水平上阻断 STAT3 的表达、或过表达无功能的 STAT3 蛋白竞争性抑制野生型 STAT3、或影响活性 STAT3 的稳定性、或与 STAT3 靶分子竞争活性 STAT3 等通过多种策略与方式影响 STAT3 活性,从而抑制其下游信号分子,进而发挥核酸类抑制剂治疗肿瘤的作用。由于核酸类抑制剂的作用位点明确、特异性强、有较好的可操作性,因此已成为以 STAT3 为靶分子治疗肿瘤研究中不可或缺的工具。

尽管核酸类抑制剂在以 STAT3 为靶分子治疗肿瘤研究中有其优越性,但必须清楚的是,目前针对 STAT3 核酸类抑制剂的研究仍停留在细胞学水平及少量动物学水平上,其主要原因可能有两个方面:各种以 STAT3 为靶分子的核酸类抑制剂有待进一步提高与优化;目前仍缺乏将各种核酸类抑制剂高效导入肿瘤细胞而不影响其他正常细胞的方法。因此,针对 STAT3 的核酸类抑制剂在肿瘤治疗研究中的应用除了继续验证其有效性外,其主要拓展方向是寻找特异性、高效地将这些核酸类抑制剂导入体内外的肿瘤细胞中。如果这一方向得到突破性进展,以 STAT3 为靶分子的核酸类抑制剂才会有临床应用价值。

[参 考 文 献]

- [1] Yeh HH, Giri R, Chang TY, et al. Ha-ras oncogene-induced Stat3 phosphorylation enhances oncogenicity of the cell [J]. *DNA Cell Biol*, 2009, 28(3): 131-139.
- [2] Pfeiffer M, Hartmann TN, Leick M, et al. Alternative implication of CXCR4 in JAK2/STAT3 activation in small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(12): 1949-1956.
- [3] Huang W, Yu LF, Zhong J, et al. Stat3 is involved in angiotensin II-induced expression of MMP2 in gastric cancer cells [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(10): 2056-2062.
- [4] Xiong H, Zhang ZG, Tian XQ, et al. Inhibition of JAK1, 2/STAT3 signaling induces apoptosis, cell cycle arrest, and reduces tumor cell invasion in colorectal cancer cells [J]. *Neoplasia*, 2008, 10(3): 287-297.

- [5] Huang S. Regulation of metastases by signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway: Clinical implications [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(5): 1362-1366.
- [6] Luttkien C, Wegenka UM, Yuan J, et al. Association of transcription factor APRF and protein kinase Jak1 with the interleukin-6 signal transducer gp130 [J]. *Science*, 1994, 263(5143): 89-92.
- [7] Hevehan DL, Miller WM, Papoutsakis ET. Differential expression and phosphorylation of distinct STAT3 proteins during granulocytic differentiation [J]. *Blood*, 2002, 99(5): 1627-1637.
- [8] Benekli M, Baer MR, Baumann H, et al. Signal transducer and activator of transcription proteins in leukemias [J]. *Blood*, 2003, 101(8): 2940-2954.
- [9] Zhang Y, Turkson J, Carter-Su C, et al. Activation of Stat3 in v-Src-transformed fibroblasts requires cooperation of Jak1 kinase activity [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(32): 24935-24944.
- [10] Levy DE, Darnell JE Jr. Stats: Transcriptional control and biological impact [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(9): 651-662.
- [11] Xie T, Wei D, Liu M, et al. Stat3 activation regulates the expression of matrix metalloproteinase-2 and tumor invasion and metastasis [J]. *Oncogene*, 2004, 23(20): 3550-3560.
- [12] Dechow TN, Pedranzini L, Leitch A, et al. Requirement of matrix metalloproteinase-9 for the transformation of human mammary epithelial cells by Stat3-C [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(29): 10602-10607.
- [13] 王芬芬, 陈怀增, 谢幸, 等. 血管内皮生长因子体外刺激卵巢癌细胞株信号转导及转录激活因子 3 磷酸化的研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2004, 39(6): 385-389.
- [14] Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G, et al. Stat3 as an oncogene [J]. *Cell*, 1999, 98(6): 295-303.
- [15] Yu H, Jove R. The STATs of cancer: New molecular targets come of age [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(2): 97-105.
- [16] Tomida M, Ohtake H, Yokota T, et al. Stat3 up-regulates expression of nicotinamide N-methyltransferase in human cancer cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(5): 551-559.
- [17] van Crujisen H, Ruiz MG, van der Valk P, et al. Tissue micro array analysis of ganglioside N-glycolyl GM3 expression and signal transducer and activator of transcription (STAT)-3 activation in relation to dendritic cell infiltration and microvessel density in non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 180.
- [18] Sen B, Saigal B, Parikh N, et al. Sustained Src inhibition results in signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activation and cancer cell survival via altered Janus-activated kinase-STAT3 binding [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(5): 1958-1965.
- [19] Lui VW, Wong EY, Ho Y, et al. STAT3 activation contributes directly to Epstein-Barr virus-mediated invasiveness of nasopharyngeal cancer cells in vitro [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(8): 1884-1893.
- [20] Kunigal S, Lakka SS, Sodadasu PK, et al. Stat3-siRNA induces Fas-mediated apoptosis in vitro and in vivo in breast cancer [J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(5): 1209-1220.
- [21] Cascio S, Ferla R, D'Andrea A, et al. Expression of angiogenic regulators, VEGF and leptin, is regulated by the EGF/PI3K/STAT3 pathway in colorectal cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 221(1): 189-194.
- [22] 唐古生, 蔡建明, 倪瑾, 等. 反义 STAT3 对肿瘤细胞增殖抑制和诱导凋亡的作用 [J]. *癌症*, 2006, 25(3): 269-274.
- [23] Li WC, Ye SL, Sun RX, et al. Inhibition of growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma by antisense oligonucleotide targeting signal transducer and activator of transcription 3 [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(23): 7140-7148.
- [24] Iliopoulos D, Jaeger SA, Hirsch HA, 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 [J]. *Mol Cell*, 2010, 39(4): 493-506.
- [25] Okamoto T, Inozume T, Mitsui H, et al. Overexpression of GRIM-19 in cancer cells suppresses STAT3-mediated signal transduction and cancer growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(8): 2333-2343.
- [26] Lin L, Hutzen B, Zuo M, et al. Novel STAT3 phosphorylation inhibitors exhibit potent growth-suppressive activity in pancreatic and breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(6): 2445-2454.
- [27] Zhang M, Sun C, Shan X, et al. Inhibition of pancreatic cancer cell growth by cucurbitacin B through modulation of signal transducer and activator of transcription 3 signaling [J]. *Pancreas*, 2010, 39(6): 923-929.
- [28] Yu ZY, Huang R, Xiao H, et al. Fluacrypyrim, a novel STAT3 activation inhibitor, induces cell cycle arrest and apoptosis in cancer cells harboring constitutively-active STAT3 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(6): 1259-1270.
- [29] Sun C, Zhang M, Shan X, et al. Inhibitory effect of cucurbitacin E on pancreatic cancer cells growth via STAT3 signaling [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(4): 603-610.
- [30] Kassehau KD, Carfington JC. A counterdefensive strategy of plant viruses: Suppression of posttranscriptional gene silencing [J]. *Cell*, 1998, 95(4): 461-470.
- [31] Lee SO, Lou W, Gao AC, et al. RNA interference targeting Stat3 inhibitors growth and induces apoptosis of human prostate cancer cells [J]. *Prostate*, 2004, 60(4): 303-309.
- [32] Konnikova L, Kotecki M, Kruger MM, et al. Knockdown of STAT3 expression by RNAi induces apoptosis in astrocytoma cells [J]. *BMC Cancer*, 2003, 17(3): 23.
- [33] Cai L, Zhang G, Tong X, et al. Growth inhibition of human ovarian cancer cells by blocking STAT3 activation with small interfering RNA [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 148(1): 73-80.
- [34] Nikitakis NG, Scheper MA, Papanikolaou VS, et al. The oncogenic effects of constitutive Stat3 signaling in salivary gland cancer cells are mediated by survivin and modulated by the NSAID sulindac [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009, 107(6): 826-836.
- [35] Qiu Z, Huang C, Sun J, et al. RNA interference-mediated signal transducers and activators of transcription 3 gene silencing inhibits invasion and metastasis of human pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(7): 1099-1106.
- [36] Gao LF, Wen LJ, Yu H, et al. Knock down of Stat3 expression u-

- sing RNAi inhibits growth of laryngeal tumors *in vivo* [J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(3):347-352.
- [37] Huang F, Tong X, Fu L, et al. Knock down of STAT3 by shRNA inhibits the growth of CAOV3 ovarian cancer cell line *in vitro* and *in vivo* [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2008, 40(6): 519-525.
- [38] Song L, Turkson J, Karras JG, et al. Activation of Stat3 by receptor tyrosine kinases and cytokines regulates survival in human non-small cell carcinoma cells [J]. Oncogene, 2003, 22(27): 4150-4165.
- [39] Grandis JR, Drenning SD, Zeng Q, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling abrogates apoptosis in squamous cell carcinogenesis *in vivo* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(8): 4227-4232.
- [40] Zhang J, Shen B, Li Y, et al. STAT3 exerts two-way regulation in the biologic effects of IL-6 in M1 leukemia cells [J]. Leuk Res, 2001, 25(6): 463-472.
- [41] Mann MJ, Dzau VJ. Therapeutic applications of transcription factor decoy oligonucleotides [J]. J Clin Invest, 2000, 106(9): 1071-1075.
- [42] Xi Liu, Jiayi Li, Jian Zhang. STAT3-decoy ODN inhibits cytokine autocrine of murine tumor cells [J]. Cell Mol Immunol, 2007, 4(4): 309-313.
- [43] Zhang XL, Zhang J, Wei HM, et al. STAT3-decoy oligodeoxynucleotide inhibits the growth of human lung cancer via down-regulating its target genes [J]. Oncol Rep, 2007, 17(6): 1377-1382.
- [44] Leong PL, Andrews GA, Johnson DE, et al. Targeted inhibition of STAT3 with a decoy oligonucleotide abrogates head and neck cancer cell growth [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(7): 4138-4143.
- [45] Weerasinghe P, Garcia GE, Zhu Q, et al. Inhibition of Stat3 activation and tumor growth suppression of non-small cell lung cancer by G-quartet oligonucleotides [J]. Int J Oncol, 2007, 31(1): 129-136.
- [46] Jing N, Li Y, Xu X, et al. Targeting Stat3 with G-quartet oligonucleotides in human cancer cells [J]. DNA Cell Biol, 2003, 22(11): 685-696.
- [47] 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 [J]. Cancer Res, 2004, 64(18), 6603-6609.
- [48] Jing N, Zhu Q, Yuan P, et al. Targeting signal transducer and activator of transcription 3 with G-quartet oligonucleotides: A potential novel therapy for head and neck cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(2): 279-286.
- [49] Niu GL, Heller R, Catlett-Falcone, et al. Gene therapy with dominant-negative Stat3 suppresses growth of the murine melanoma B16 tumor *in vivo* [J]. Cancer Res, 1999, 59(20): 5059-5063.
- [50] Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells [J]. Immunity, 1999, 10(1): 105-115.
- [51] Burke WM, Jin X, Lin HJ, et al. Inhibition of constitutively active Stat3 suppresses growth of human ovarian and breast cancer cells [J]. Oncogene, 2001, 20(55): 7925-7934.
- [收稿日期] 2010-11-30 [修回日期] 2011-03-20
[本文编辑] 王莹

· 简讯 ·

2011 国际暨全国第十一届头颈肿瘤学术大会征文通知

由中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会主办的 2011 国际暨全国第十一届头颈肿瘤学术大会定于 2011 年 9 月 16~18 日在杭州召开。本届大会已被确定为国家级继续教育项目, 参会者将获得继续教育学分(I 类)10 分。

征文内容: 头颈肿瘤的综合序列治疗、头颈肿瘤的微创治疗、头颈肿瘤(包括耳鼻咽喉、口腔等)临床与基础研究、诊治经验, 新技术、新方法介绍, 护理及预防、康复等方面论著、个案等。

来稿要求: ①论文须未公开发表过, 正文 5 000 字以内; ②500 字左右中英文摘要(包括目的、方法、结果、结论)及关键词; ③正文与摘要分开, 另纸打印; ④注明第一作者姓名、单位、地址、邮编, 并自留底稿。

提交方式: ①以电子邮件的方式发至 headneck2011@163.com, 请注明“2011 国际暨全国第十一届头颈肿瘤学术大会征文”。联系人: 赏金标、陈超、郑传铭, 联系方式: 赏金标 13605807802、陈超 13958013018、郑传铭 13868006966。②邮寄至杭州市武林广场东侧省科协大楼 10 楼 1005 室(邮编: 310003), 加盖单位公章。③截稿日期: 2011 年 6 月 30 日, 以电子邮件或邮寄时间为准。

大会组织委员会和学术委员会将邀请、组织有关专家认真评审投稿论文, 评选出优秀论文给予表彰和奖励, 并作大会报告或以壁报形式在会议期间展览交流, 部分论文将向 SCI 收录的期刊推荐。