

STAT3 抑制剂抗肿瘤研究进展

黎勇玲^{1,2}, 孙振亮^{1,2*}

(1. 南方医科大学药学院, 广东 广州 510515; 2. 南方医科大学附属奉贤医院国家药物临床试验中心, 上海 201499)

[摘要] 信号转导和转录激活因子3(STAT3)是参与多种生物学功能的转录因子,可将细胞外信号传导到细胞核,进而激活靶基因的转录。STAT3 异常激活可诱导肿瘤的发生,促进肿瘤的发展,是一个有吸引力的抗癌靶点。目前 STAT3 抑制剂快速发展,其主要包括 STAT3 上游信号抑制剂和 STAT3 直接抑制剂。重点综述近几年靶向 STAT3 药物的抗肿瘤研究进展。

[关键词] 信号转导和转录活化因子3; Janus 激酶; 受体酪氨酸激酶; 抗肿瘤

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2022) 03-0226-06

Research Progress in Anti-tumor Activities of STAT3 Inhibitors

LI Yongling^{1,2}, SUN Zhenliang^{1,2}

(1. School of Pharmaceutical Science, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. National Drug Clinical Trial Center, Fengxian Hospital Affiliated to Southern Medical University, Shanghai 201499, China)

[Abstract] Signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) is a transcription factor involved in a variety of biological functions, which conducts extracellular signals to the nucleus, thus activating transcription of target genes. Abnormal activation of STAT3 induces tumorigenesis and promotes tumor development. It has been shown to be an attractive anticancer target. Currently, studies on STAT3 inhibitors are developing rapidly, mainly including STAT3 upstream signal inhibitors and STAT3 direct inhibitors. Recent research progress in anti-tumor activities of drugs targeting STAT3 has been reviewed in this paper.

[Key words] signal transducers and activators of transcription 3; Janus kinase; receptor tyrosine kinase; anti-tumor

信号转导和转录激活因子(STAT)为细胞质转录因子,可将信号从细胞中的生长因子和细胞因子传递到细胞核。STAT 家族包含 7 个成员: STAT1~STAT4、STAT6,以及 STAT5 的 2 个亚型,即 STAT5a 和 STAT5b。研究证实,STAT3 与 STAT

家族的其他成员都有一个特殊的三维结构,其特征是含有 6 个主要结构域: 1) 氨基末端结构域(NTD); 2) 卷曲螺旋结构域(CCD); 3) DNA 结合结构域(DBD); 4) 连接域(LD); 5) Src 同源 2(SH2) 结构域; 6) 反式激活结构域(TAD)(见图 1)^[1]。



图 1 STAT3 域示意图

Figure 1 Schematic diagram of STAT3 domain

STAT3 由 770 个氨基酸组成^[2]。每个结构域在信号转导和基因转录活化的过程中发挥着不同的作用。NTD 可以促进蛋白质与蛋白质的相互作用。CCD 具有核定位作用, DBD 是 STAT3 蛋白和 DNA 相互作用所必需的场所。LD 参与连接 DNA

的结构域与 SH2 结构域,保证 DNA 结构域的稳定性。SH2 结构域识别靶蛋白中的酪氨酸磷酸化,是 STAT3 二聚化所必需的场所,而 TAD 包含 1 个丝氨酸,它可以通过磷酸化来促进其他转录激活因子的组装^[3]。此外,NTD 还被发现对癌细胞中促凋亡基因的转录具有抑制作用^[4]。

在未受刺激的细胞中,STAT3 受到负调节因子如活化 STAT 蛋白抑制剂(PIAS)、细胞因子信号转导抑制因子(SOCS)家族、蛋白酪氨酸磷酸酶和泛素酶的严格调控,以维持在细胞质中的非活性状

接受日期: 2021-10-21

基金项目: 国家自然科学基金(No.81872418)

* 通信作者: 孙振亮, 副研究员, 博士生导师;

研究方向: 抗肿瘤药物的基础和临床研究;

E-mail: zhenliang6@126.com

态^[5]。STAT3 主要通过其上游配体诱导的酪氨酸残基的直接磷酸化而激活, 这些配体包括 Janus 激酶 (JAK)、酪氨酸激酶、细胞因子和非受体酪氨酸激酶。活化的 STAT3 单体通过 SH2 形成二聚体结构, 并通过核转运蛋白转移至细胞核, 与核内特定 DNA 序列结合, 行使基因转录调控的功能。除了磷酸化, 其他翻译后修饰 (即乙酰化、甲基化和泛素化) 也可以通过改变 STAT3 磷酸化来调节 STAT3 的转录活性^[6]。STAT3 发挥细胞功能的机制被总结为 3 个步骤: 1) 特定激酶的蛋白磷酸化; 2) 磷酸化促进 STAT3 的二聚化; 3) 磷酸化的 STAT3 二聚体激活基因表达。

STAT3 可在多种人类肿瘤中被激活, 包括实体肿瘤和血液学肿瘤, 在多种患者来源的肿瘤组织样本中观察到 STAT3 过表达, 其可能导致疾病的不良预后。相比之下, 使用抑制剂或敲除系统阻断 STAT3 激活可以显著抑制肿瘤进展, 从而强调阻断 STAT3 信号级联在癌症治疗中的重要性^[7]。本文主要综述近几年 STAT3 抑制剂的抗肿瘤研究进展。

1 STAT3 上游信号抑制剂

抑制 STAT3 激活的一个有效策略是抑制上游组分, 主要集中在抑制 JAK、Src 和受体酪氨酸激酶 (RTK) 方面。STAT3 的间接抑制剂与这些组分相互作用, 抑制 STAT3 的激活, 进而导致 STAT3 调控基因表达失败。

1.1 Janus 激酶抑制剂

JAK 是 STAT3 最重要的上游信号因子, 在某些应激反应条件下, 一些细胞因子与相应的受体结合, 诱导 JAK 磷酸化, 从而使 STAT3 活化, 促使 STAT3 的二聚化、核易位、与特定的 DNA 序列结合, 行使基因转录调控的功能 (见图 2)。因此, JAK 抑制剂是最主要的间接性 STAT3 抑制剂, 通过抑制 STAT3 活化而发挥作用。鲁索利替尼 (ruxolitinib)、托法替尼 (tofacitinib) 和帕利替尼 (pacritinib) 是目前研究最广泛的 JAK 抑制剂。到目前为止, JAK 抑制剂的临床应用主要集中在涉及慢性炎症和骨髓增生性肿瘤等疾病方面, 对用于实体瘤患者的评估较少^[8]。鲁索利替尼是首个被批准的选择性 JAK1/2

抑制剂, 用于治疗骨髓纤维化和真性红细胞增多症^[9]。托法替尼是选择性 JAK1/3 抑制剂, 用于治疗类风湿性关节炎, 目前正在接受治疗溃疡性结肠炎、克罗恩病和牛皮癣的临床评估^[10-12]。

AZD1480 是一种小分子 JAK1/2 抑制剂, 其可通过阻断 STAT3 信号有效地抑制实体肿瘤的发生。然而, 对实体肿瘤患者的 I 期临床评估显示, 使用 AZD1480 治疗后发生了神经不良反应, 包括焦虑、共济失调、行为变化、幻觉和记忆丧失, 导致该药物的进一步评估中止^[13]。

1.2 Src 抑制剂

Src 是一种与细胞膜相关的非受体酪氨酸激酶, 在肿瘤细胞的增殖、迁移和分化过程中发挥关键作用。在分子水平上, Src 诱导酪氨酸残基磷酸化从而使 STAT3 活化, 促进 STAT3 二聚化并通过核转运蛋白转移至细胞核, 与核内特定 DNA 序列结合, 行使基因转录调控的功能 (见图 2)。因此, Src 也被认为是癌症治疗的一个有吸引力的治疗靶点。Bcr-abl 酪氨酸激酶融合蛋白是由 9 号和 22 号染色体相互易位产生的基因编码的一种 Src 激酶, 已证明 Bcr-abl 融合基因是诱导造血干细胞转化为慢性粒细胞白血病 (CML) 所必需的^[14]。甲磺酸伊马替尼是第一个 Bcr-abl 抑制剂, 它于 2001 年被批准用于治疗 CML, 到目前为止一直是这些患者的标准治疗方法。尽管伊马替尼有积极作用, 但临床试验数据显示, 伊马替尼既能引发耐药性, 又有一定毒性而导致耐受不良。为了解决这些问题, 达沙替尼、尼洛替尼和波苏替尼作为 Bcr-abl 的第二代抑制剂被开发出来, 并获 FDA 批准用于治疗对伊马替尼耐药的 CML^[8]。口服 Src 抑制剂达沙替尼在复发性上皮卵巢癌患者中单独使用的疗效有限^[15]。然而, 达沙替尼与紫杉醇联合使用可协同抑制卵巢肿瘤细胞的生长^[16]。

1.3 受体酪氨酸激酶抑制剂

RTK 可与一些受体结合, 使自身发生磷酸化, 从而诱导 STAT3 激活 (见图 2)。RTK 的受体包括表皮生长因子受体 (EGFR)、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR)、人类表皮生长因子受体 2 (HER2)、肝细胞生长因子受体 (HGFR)、血小板衍生生长

因子受体 (PDGFR)、血管生长因子受体 (VEGFR) 和胰岛素样生长因子受体 (IGFR) 等^[17]。卡博替尼 (cabozantinib) 是一种 VEGFR 抑制剂, Xiang 等^[18] 研究表明 cabozantinib 可以削弱 STAT3 的激活和功能, 从而抑制肿瘤生长。VEGFR 抑制剂阿昔替尼

(axitinib) 已被证明可减少树突状细胞中 STAT3 的磷酸化, 并损害其表型和功能^[19]。阿帕替尼 (apatinib) 是一种具有高度选择性的 VEGFR2 抑制剂, 已被证明可通过靶向 STAT3 抑制骨肉瘤的迁移和侵袭以及程序性死亡蛋白配体 1 (PD-L1) 的表达^[20]。

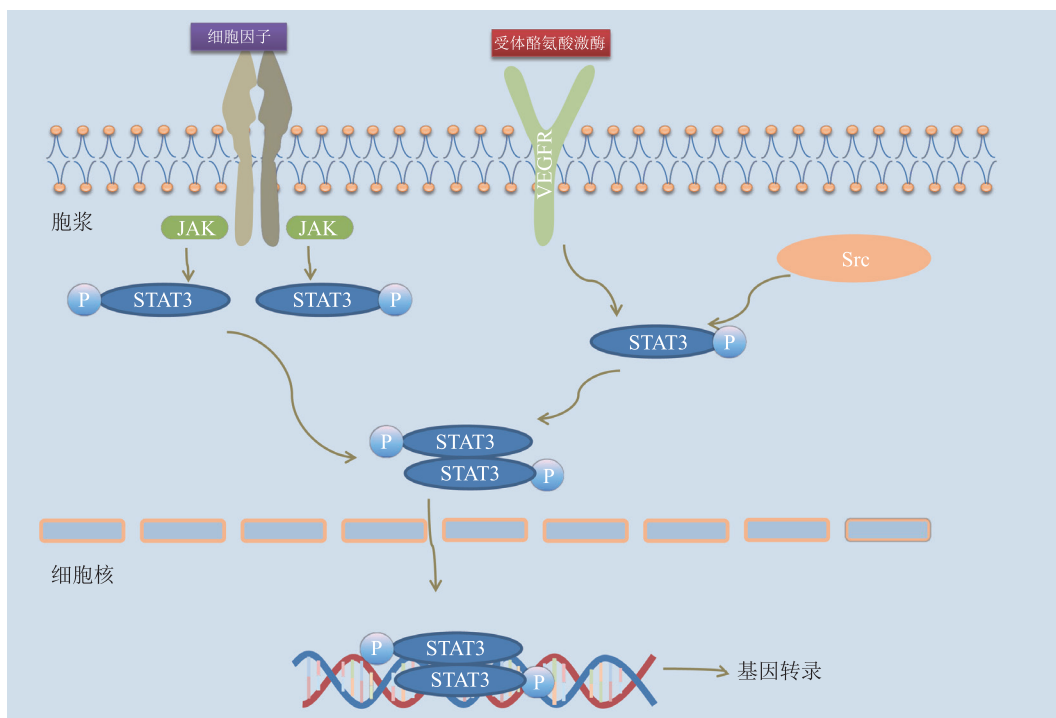


图 2 STAT3 激活机制示意图

Figure 2 Diagram of STAT3 activation mechanism

2 STAT3 直接抑制剂

直接靶向 STAT3 的最常见的方法是通过破坏 SH2、DBD 或 NTD 的结构域来防止功能性 STAT3 二聚体的形成。一般说来, STAT3 的直接抑制剂可以分为 3 类: 肽类、寡核苷酸类和小分子类。

2.1 肽类

多肽类药物通常是依据 STAT3 蛋白中氨基酸残基的结构设计的, 可以针对不同的结构域。磷酸肽抑制剂 PY*LKTK 来源于 STAT3 SH2 结构域的结合肽序列, 是首次成功地破坏 STAT3 二聚化的尝试^[21]。然而, 由于肽类药物细胞通透性差, 体内不稳定, 目前其临床应用的进一步开发受到限制。

类似地, ISS-610、PM-73G 和 S3I-1757 等肽类化合物也均来源于 STAT3 SH2 结构域结合肽序列, 与 STAT3 的 SH2 结构域结合, 削弱 STAT3 的激活

和二聚化^[22-23]。这些基于肽的药物抑制细胞生长并诱导肿瘤细胞凋亡, 但由于它们缺乏稳定性、膜渗透性, 以及有潜在的免疫原性, 效力有限, 还未达到进入临床试验的条件^[24]。

2.2 寡核苷酸类

寡核苷酸是针对 STAT3 靶标的一种新的治疗策略。与 STAT3 结合的诱饵寡核苷酸可以隔离 STAT3, 从而减少其与靶基因内同源 DNA 位点的结合^[25]。反义寡核苷酸 (ASO) 旨在通过靶向 STAT3 mRNA 来阻断 STAT3 的活性。例如, 第 2 代 STAT3 反义寡核苷酸 AZD9150 针对 STAT3 基因的 3'-非翻译区 (3'-UTR)^[26]。临床前试验和临床评估表明, AZD9150 在肿瘤治疗中具有高效、低毒的特点。尽管 STAT3 的寡脱氧核苷酸抑制剂具有很好的特异性和效价, 但其细胞膜透过性差、降解速度快、缺

乏有效的靶向递送载体, 仍然是阻碍其在实体瘤中应用的主要障碍。而适体因其体积小、稳定性高和免疫原性低等优点成为常规药物和小 RNA (包括 siRNA 和 miRNA) 的有效靶向递送剂。研究发现适体 siRNA 嵌合体介导的 STAT3 沉默在胶质母细胞瘤的治疗中具有很好的抑制作用, 提示改良的寡核苷酸可能具有良好的实体瘤治疗前景^[27]。

2.3 小分子类

小分子 STAT3 抑制剂可与 STAT3 的不同结构域相互作用, 抑制 STAT3 的激活和功能。口服小分子化合物 HJC0152 通过抑制 Tyr705 残基的磷酸化使 STAT3 失活。体外实验表明, HJC0152 能抑制胶质母细胞瘤细胞的增殖和迁移, 诱导细胞凋亡, 且增强胶质母细胞瘤细胞的化疗敏感性^[28]。

Wang 等^[29] 研究发现, 一种基于隐丹参酮改造的 STAT3 抑制剂 LYW-6 下调了下游癌基因的表达, 从而使大肠癌细胞周期阻滞于 G₁ 期, 并有效地增加了细胞凋亡, 还阻断了侵袭和转移相关的信号转导通路。此外, 研究人员在异种移植模型中, 观察到 LYW-6 显著降低肿瘤组织中 STAT3 的磷酸化水平, 并显著抑制肿瘤生长。在化学诱导的结直肠癌模型中, LYW-6 治疗也能明显抑制肿瘤的发展。

Huang 等^[30] 通过虚拟筛选发现了一种针对 STAT3 DNA 结合域的新型小分子 STAT3 抑制剂 InS3-54。InS3-54 可以特异性地抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。此外, 通过进一步的研究, 课题组还发现了一种改进的先导化合物 InS3-54A18 具有更高的特异性和药理活性。InS3-54A18 不仅在体外

和体内直接与 DBD 结合并抑制 STAT3 的 DNA 结合活性, 而且还可有效抑制 STAT3 下游靶基因的表达, 以及抑制肺移植瘤的生长^[31]。

BBI608 (napabucasin) 是一种可选择性地与 STAT3 的 DBD 结构域结合的小分子抑制剂, 是迄今为止唯一进入 III 期试验的直接 STAT3 抑制剂^[32]。最近的一项 BBI608 的单药治疗 III 期临床试验结果表明, BBI608 在晚期结直肠癌治疗中有潜在的应用价值。

通过虚拟筛选, 研究人员发现了许多 STAT3 的小分子抑制剂, 尽管这些抑制剂在体外表现出很好的物理化学性质, 但它们中的大多数临床疗效并不理想, 这可能是因为其水溶性和细胞通透性较低。最近, 基于小分子蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 的策略已经引起了人们的广泛关注, 因为它既可以抑制靶蛋白的功能, 又可以阻断靶蛋白的增加。王少萌教授团队研制的小分子 SD-36, 其为 STAT3 的选择性降解剂。SD-36 含有 2 个官能团: STAT3 SH2 结构域的小分子结合体 (SI-109) 和 Cereblon (CRBN) E3 连接酶的配体 (来那度胺)。当 SI-109 与 STAT3 的 SH2 结构域结合后, CRBN 被招募, 而 CRBN 又招募 E2 酶来促进 STAT3 的泛素化。泛素化的 STAT3 则以蛋白酶体降解为目标。SD-36 在细胞系和异种移植小鼠模型中都显示出良好的效果^[33-34]。

3 结语

目前在研的 STAT3 抑制剂如表 1 所示。

表 1 在研 STAT3 抑制剂一览
Table 1 The inhibitors of STAT3 in development

分类	名称	作用机制	治疗疾病类型
STAT3 上游信号抑制剂	ruxolitinib	抑制 JAK	骨髓纤维化、真性红细胞增多症、淋巴瘤等
	AZD1480	抑制 JAK	实体肿瘤
	imatinib	抑制 Src	慢性粒细胞白血病、皮肤纤维肉瘤等
	dasatinib	抑制 Src	复发性上皮卵巢癌、肺癌等
	cabozantinib	抑制 RTK	肝癌、宫颈癌等
	apatinib	抑制 RTK	骨肉瘤、肝癌等
STAT3 直接抑制剂	AZD9150	靶向 STAT3 mRNA	淋巴瘤、结直肠癌、肺癌等
	HJC0152	抑制 STAT3 Tyr705 残基的磷酸化	胶质母细胞瘤、胰腺癌等
	Napabucasin (BBI608)	与 STAT3 的 DBD 结构域结合	结直肠癌、胃癌、胰腺癌等
	SD-36	与 STAT3 SH2 结构域结合并使 STAT3 蛋白泛素化	急性髓系白血病、间变性大细胞淋巴瘤等

STAT3 是重要的转录因子, 参与多种生物学功能, 包括细胞增殖、存活、凋亡和炎症。而 STAT3 异常激活可诱导肿瘤的发生和发展。以 STAT3 为靶点, 通过阻断上游信号通路间接抑制 STAT3, 或通过肽、寡核苷酸和小分子直接抑制 STAT3 的策略, 均是通过干扰 STAT3 的磷酸化来阻止功能性 STAT3 二聚体的形成来影响肿瘤的发生发展。

到目前为止, 许多 STAT3 抑制剂在体内外实验中取得了十分显著的效果, 且部分抑制剂已经开展

临床试验。然而, 大多数小分子抑制剂由于水溶性和细胞通透性较低而表现出较差的临床疗效。在未来的研究中, PROTAC 可作为开发有效 STAT3 抑制剂的一个新思路——其既可以抑制靶蛋白的功能, 又可以阻断靶蛋白表达, 这种双重功能使其具有强的药效和更高的选择性, 可以克服一般 STAT3 抑制剂临床疗效有限、且存在一定毒副作用的问题。研究人员需对 STAT3 蛋白进行更深入研究, 并进一步探索 PROTAC 对不同细胞环境和各种类型肿瘤的作用。

[参考文献]

- [1] Mertens C, Haripal B, Klinge S, *et al.* Mutations in the linker domain affect phospho-STAT3 function and suggest targets for interrupting STAT3 activity[J]. *P Natl Acad Sci*, 2015, 112(48): 14811-14816.
- [2] Lai M D, Guan L Y, Liu Z, *et al.* JAK /STAT3 signaling pathway and its inhibitors in tumor therapy[J]. *Chin Pharm J*, 2018, 53(23): 1973-1977.
- [3] Zouein F A, Altara R, Chen Q, *et al.* Pivotal importance of STAT3 in protecting the heart from acute and chronic stress: new advancement and unresolved issues[J]. *Front Med*, 2015, 2: 36-52.
- [4] Timofeeva O, Tarasova N I, Zhang X P, *et al.* STAT3 suppresses transcription of proapoptotic genes in cancer cells with the involvement of its N-terminal domain[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2013, 110(4): 1267-1272.
- [5] 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.
- [6] 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): 1591. DOI: 10.3390/ijms19061591.
- [7] Mohan C D, Rangappa S, Preetham H D, *et al.* Targeting STAT3 signaling pathway in cancer by agents derived from Mother Nature[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 80: 157-182.
- [8] Gharibi T, Babaloo Z, Hosseini A, *et al.* Targeting STAT3 in cancer and autoimmune diseases[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 878: 173107. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173107.
- [9] Bose P, Verstovsek S. JAK2 inhibitors for myeloproliferative neoplasms: what is next?[J]. *Blood*, 2017, 130(2): 115-125.
- [10] Sandborn W J, Su C, Sands B E, *et al.* Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1723-1736.
- [11] Panés J, Sandborn W J, Schreiber S, *et al.* Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1049-1059.
- [12] Bachelez H, Van De Kerkhof P C M, Strohal R, *et al.* Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9993): 552-561.
- [13] Verstovsek S, Hoffman R, Mascarenhas J, *et al.* A phase I, open-label, multi-center study of the JAK2 inhibitor AZD1480 in patients with myelofibrosis[J]. *Leukemia*, 2015, 39(2): 157-163.
- [14] Nair R R, Tolentino J H, Hazlehurst L A. Role of STAT3 in transformation and drug resistance in CML[J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 00030. DOI:10.3389/fonc.2012.00030.
- [15] Schilder R J, Brady W E, Lankes H A, *et al.* Phase II evaluation of dasatinib in the treatment of recurrent or persistent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma: a gynecologic oncology group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(1): 70-74.
- [16] Haltia U, Andersson N, Yadav B, *et al.* Systematic drug sensitivity testing reveals synergistic growth inhibition by dasatinib or mTOR inhibitors with paclitaxel in ovarian granulosa cell tumor cells[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(3): 621-630.
- [17] Debnath B, Xu S, Neamati N. Small molecule inhibitors of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) protein[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(15): 6645-6668.

- [18] Xiang Q, Chen W, Ren M, *et al.* Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(11): 2959–2970.
- [19] Heine A, Held S A E, Daecke S N, *et al.* The VEGF-receptor inhibitor axitinib impairs dendritic cell phenotype and function[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e128897. DOI: 10.1371/journal.pone.0128897.
- [20] Zheng B, Ren T, Huang Y, *et al.* Apatinib inhibits migration and invasion as well as PD-L1 expression in osteosarcoma by targeting STAT3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2): 1695–1701.
- [21] Turkson J, Ryan D, Kim J S, *et al.* Phosphotyrosyl peptides block stat3-mediated DNA binding activity, gene regulation, and cell transformation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(48): 45443–45455.
- [22] Dhanik A, Memurray J S, Kavradi L E, *et al.* Binding modes of peptidomimetics designed to inhibit STAT3[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51603. DOI:10.1371/journal.pone.0051603.
- [23] Zhang X, Sun Y, Pireddu R, *et al.* A novel inhibitor of STAT3 homodimerization selectively suppresses STAT3 activity and malignant transformation[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1922–1933.
- [24] Yue P, Turkson J. Targeting STAT3 in cancer: how successful are we?[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 18(1): 45–56.
- [25] 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): 1917–1926.
- [26] Hong D, Kurzrock R, Kim Y, *et al.* AZD9150, a next-generation antisense oligonucleotide inhibitor of STAT3 with early evidence of clinical activity in lymphoma and lung cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(314): 314ra185. DOI:10.1126/scitranslmed.aac5272.
- [27] Carla L E, Silvia N, Silvia C, *et al.* STAT3 gene silencing by Aptamer-siRNA chimera as selective therapeutic for Glioblastoma[J]. *Mol Ther Nucl Acids*, 2018, 10: 398–411.
- [28] Li Z, Zhu T, Xu Y, *et al.* A novel STAT3 inhibitor, HJC0152, exerts potent antitumor activity in glioblastoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(4): 699–713.
- [29] Wang H, Liu Z, Guan L, *et al.* LYW-6, a novel cryptotanshinone derived STAT3 targeting inhibitor, suppresses colorectal cancer growth and metastasis[J]. *Pharmacol*, 2020, 153: 104661. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104661.
- [30] Huang W, Dong Z, Wang F, *et al.* A small molecule compound targeting STAT3 DNA-binding domain inhibits cancer cell proliferation, migration, and invasion[J]. *ACS Chem Biol*, 2014, 9(5): 1188–1196.
- [31] Huang W, Dong Z, Chen Y, *et al.* Small-molecule inhibitors targeting the DNA-binding domain of STAT3 suppress tumor growth, metastasis and STAT3 target gene expression *in vivo*[J]. *Oncogene*, 2015, 35: 802. DOI:10.1038/onc.2015.419.
- [32] Jonker D J, Nott L, Yoshino T, *et al.* Napabucasin versus placebo in refractory advanced colorectal cancer: a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(4): 263–270.
- [33] Bai L, Zhou H, Xu R, *et al.* A potent and selective small-molecule degrader of STAT3 achieves complete tumor regression *in vivo*[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(5): 498–511.
- [34] Zhou H, Bai L, Xu R, *et al.* Structure-based discovery of SD-36 as a potent, selective, and efficacious protac degrader of stat3 protein[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(24): 11280–11300.



【专家介绍】孙振亮：副研究员，上海交通大学附属第六人民医院南院（奉贤医院）科研处处长、国家药物临床试验中心主任。主持国家自然科学基金、市自然科学基金、卫生健康委行业专项课题 10 项。发表学术论文（SCI 收录）60 篇，授权国家发明专利 10 项。荣获上海市优秀发明选拔赛职工技术创新成果金奖、上海市中西医结合科学技术奖三等奖、上海市医务青年管理“十杰”提名奖，第 13 届上海市青年岗位能手称号；入选上海市卫生计生系统优秀青年医学人才培养计划、上海市人才发展资金资助计划；荣获上海市卫生系统第十四届“银蛇奖”提名奖等。