

信号转导与转录激活因子3在视网膜疾病中的研究进展

阳娟

作者单位:(150001)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科

作者简介:阳娟,硕士,住院医师,研究方向:糖尿病视网膜病变。

通讯作者:阳娟. isabelouyang@126.com

收稿日期:2012-10-14 修回日期:2013-01-06

Signal transducer and activator of transcription 3 in retinopathy

Juan Yang

Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Juan Yang. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. isabelouyang@126.com

Received:2012-10-14 Accepted:2013-01-06

Abstract

• Signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 is a member of the cytoplasmic transcription factors family which participates in a wide variety of physiological processes including cell growth, differentiation, proliferation, apoptosis and angiogenesis. It broadly exists in various tissues as well as retina. The expression of STAT3 plays an important role in various retinal diseases including ischemic retinopathy, diabetic retinopathy. The purpose of this paper is to review the biological functions of STAT3, and its role in various.

• **KEYWORDS:** signal transducer and activator of transcription 3; retinopathy; biological function

Citation: Yang J. Signal transducer and activator of transcription 3 in retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(2):292-294

摘要

信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)3是信号转导与转录激活因子家族成员之一,STAT3具有调节细胞生长、分化、增殖、凋亡、血管生成等生物学活性。STAT3广泛存在于包括视网膜等组织中,参与缺血性视网膜病变、糖尿病视网膜病变等多种视网膜疾病的发病。我们就STAT3生物学功能及在视网膜疾病中的作用做一综述。

关键词:信号转导与转录激活因子3;视网膜疾病;生物学作用

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.02.20

引用:阳娟.信号转导与转录激活因子3在视网膜疾病中的研究进展. *国际眼科杂志* 2013;13(2):292-294

0 引言

视网膜病变危害人体视力,严重者可以致盲。遗传因素在视网膜病变的发生及发展中的作用不容忽视。信号转导与转录激活因子3蛋白(signal transducer and activator of transcription protein-3, STAT3)是一种信号转导因子,在视网膜等多种组织器官中广泛存在,具有调节细胞生长、分化、增殖、凋亡等多种生物学活性。新近的研究发现,STAT3与眼科多种疾病的发生与转归相关,如缺血性视网膜病变、创伤后视网膜病变及糖尿病视网膜病变等。深入研究STAT3的功能和调控将有助于揭示上述视网膜疾病的发病机制,为寻找新的治疗靶点提供理论依据。我们针对STAT3在视网膜的定位、结构、功能、调控及其在视网膜疾病中的作用做一综述。

1 STAT3的结构及其在视网膜中的定位

STAT3是一种能与DNA结合的胞浆蛋白,是核固位磷酸化的必须转录因子。STAT3由一个DNA结合域、一个Src同源区2(Src homology 2, SH2)结构域、一个保守的氨基末端和一个羧基末端激活区构成,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。STAT3在体内组织中广泛表达,包括视网膜。张艳等^[1]发现,在金黄地鼠早期发育过程中及成年后,视网膜均有STAT3蛋白表达,且主要分布于胞浆。随着视网膜的发育,不仅STAT3的表达水平由高到低变化,表达范围亦由最初的视网膜内弥散分布发展至成年时仅局限于节细胞层内。

2 STAT3的生物学作用

STAT3通过靶向磷酸化和二聚体化而被激活,进而介导gp130及其相关受体信号通路,其中最重要的信号通路是Janus激酶/信号转导子与转录激活子信号途径(JAK-STAT途径)^[2],从而发挥一系列生物学活性^[3]。STAT3的生物学活性在培养的细胞体系中被充分研究,在STAT3表现出转录激活子功能的情况下,根据靶组织的不同,表达的生物学结果可以是维持细胞存活、增殖、凋亡、血管生成等。

2.1 维持细胞存活 STAT3在非常早期的发育过程中是很重要的。靶向分裂STAT3将导致小鼠胚胎在原肠形成前死亡^[4],提示STAT3在小鼠胚胎的发育中是不可或缺的。组织特异性的STAT3缺失能促组织细胞存活。目前机制不明。

2.2 调节细胞分化与增殖 激活的STAT3有诱导细胞转化和肿瘤形成的作用。激活的STAT3水平和大鼠未分化的多能性干细胞克隆水平呈正相关,提示STAT3具有维持胚胎干细胞多能性的作用^[5,6]。STAT3在神经节与神经元的分化中有重要的作用。随着大脑的发育,STAT3逐渐在脑室表达,而脑室是神经元的增殖和分化场所。STAT3通过调节白血病抑制因子参与神经细胞的增殖与分化^[7-10]。

2.3 血管生成 STAT3 通过上调多种生长因子的转录和表达参与血管形成,其中最重要的因子是血管内皮生长因子(VEGF)。在人类的肿瘤细胞系及在体研究中,激活的 STAT3 与 VEGF 启动子上的 STAT3 结合位点结合而直接上调 VEGF 的表达^[11,12]。新近研究把 STAT3 作为 VEGF 基因表达的直接转录激活子^[11,13]。而且 STAT3 是 PI3K-Akt 介导的 HIF-1 表达所必须的^[14]。HIF-1 是 VEGF 表达的关键子。缺氧诱导因子 1 α 和激活的 STAT3 结合激活 VEGF 启动子,两者的结合是缺氧后 VEGF 转录活性最大所必须的^[15]。在培养细胞中,抑制 STAT3 将导致 VEGF 的表达明显下调。在胰腺癌中,激活 STAT3 增加 VEGF 的表达,导致血管生成、肿瘤生长及转移;而抑制 STAT3 则直接抑制血管生成,从而抑制肿瘤生长及转移^[13]。因为 VEGF 能被众多的酪氨酸激酶诱导生成,其中一些激酶是已知的活化 STAT3,因此 STAT3 很可能是酪氨酸激酶介导的诱导 VEGF 生成的共同通路。

3 STAT3 与视网膜

视网膜血管及血管系统病变是导致视力下降或丧失的主要原因。视网膜病变的发生机制目前尚未完全清楚,然而遗传因素在其中起着重要作用。STAT3 作为广泛存在的转录因子在视网膜中表达,并在细胞存活及血管生成中作用显著,其在视网膜病变中的作用已经引起学者们的关注。

3.1 STAT3 与视网膜的发育 STAT3 在视网膜上表达,并随着视网膜的发育而变化。随着视网膜的发育,STAT3 及 pSTAT3 的表达在小鼠生后 1d 几乎全部转移至外神经层。随着感觉层的进一步发育,STAT3 和 pSTAT3 的表达量下降,在生后 7d 仅存在于视网膜神经节细胞层、网状细胞外层及外层。在成年的视网膜,STAT3 定位于内核细胞层及节细胞层^[16]。在成熟的视网膜神经元内,STAT3 被认为是视网膜神经元及神经节的压力信号换能器,能被睫状神经营养因子激活。这些研究结果提示 STAT3 在视网膜神经元及神经节细胞的存活中起保护作用^[17]。

3.2 STAT3 与创伤后视网膜病变 STAT3 参与众多的视网膜病理过程。视网膜在某些应激刺激下,出现 STAT3 介导的 JAK-STAT 信号通路的激活。哺乳动物视神经切断后可导致视网膜内的一系列变化,大量节细胞坏死,更多的是凋亡。但实验表明,视神经切断后的 5~7d 内,大部分节细胞依然存活,之后凋亡程序启动,节细胞快速大量凋亡。Kermer 等^[18]研究表明,视神经切断后 6d,细胞凋亡效应酶 caspase-3 的活性才有明显增高,刘猛等^[19]也得到类似的结论。对成年金黄地鼠施行视神经切断术后观察发现,与正常对照组相比,视神经切断后,尽管 STAT3 蛋白仍然主要分布在节细胞层及内核层,但其表达显著升高,且发生明显的核转位现象,并随切断时间的推移而改变。STAT3 水平在术后 1d 达到顶峰,5d 后逐渐下降,14d 时已经恢复到正常水平。这表明视神经切断后 STAT3 蛋白在视网膜内的表达上调且被激活。然而,究竟 STAT3 是促进神经节细胞存活,抑或促进细胞凋亡,目前还没有定论,多数研究倾向于保护和促进节细胞存活^[20]。

3.3 STAT3 与缺血性视网膜病变 STAT3 可能在增殖性视网膜病变中有重要作用。缺血诱导的视网膜新生血管生成是许多眼病的共同病理改变,包括糖尿病视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞等。视网膜新生血管生成是众多因素相互作用的结果^[21]。血管内皮生长因子是主要的氧

调节血管形成介质^[22]。许多其他的生长因子,如生长激素、胰岛素样生长因子 1、转化生长因子等,均参与新生血管生成^[23-25]。这些血管生成因子有赖于信号转导机制而发挥效应。然而信号途径在视网膜血管病的异常视网膜血管生长中的具体作用还有待进一步的研究。Mechoulam 等^[26]通过建立缺血诱导视网膜新生血管形成的小鼠模型,评价了 STAT3 在视网膜血管疾病中的作用。小鼠视网膜暴露于缺血环境将诱导生成新生血管。在缺血诱导的新生血管生成的过程中,STAT3 及活化的 STAT3 蛋白(pSTAT3)水平均升高。在新生血管生成的高峰,STAT3 共定位于血管壁。而 pSTAT3 则在实验组和对照组均完全存在于血管壁上。pSTAT3 在生后 15d 及 18d 于新生血管壁上明显升高,而且与视网膜外层的关系较内层更紧密。

3.4 STAT3 与糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变日渐成为视力损伤的重要原因。STAT3 也参与糖尿病视网膜病变的发生。Joussen 等^[27]检测早期糖尿病大鼠视网膜的共 5 000 余个基因发现 STAT3 在 1d 时即升高,7d 时达高峰,此后逐渐下降,在 7~21d 的表达水平超过正常值 2 倍。然而其在视网膜病变发展中的具体作用机制还有待进一步的实验研究。糖尿病视网膜病变导致视力损伤的原因之一是血管通透性的增加导致血管渗漏,形成视网膜水肿,进而导致视力下降^[28]。VEGF 的过量表达在这个过程中起关键作用^[29]。活性氧产物(ROS)的增加被认为是糖尿病视网膜病变发生的重要事件,可能机制是通过增加 VEGF 的表达,减少 ROS 的生成,从而抑制视网膜病变的发生^[30,31]。动物模型表明,高糖条件下,ROS 增加,导致视网膜毛细血管内皮细胞中的 JAK2/STAT3 磷酸化,从而使 VEGF 表达上调。而各种因子,如衍生表皮获得因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF),通过减少活性氧产物,进而通过抑制 JAK2/STAT3 的激活而阻碍高糖诱导的视网膜病变的发生。活性氧产物主要来源于血管内皮细胞 NADPH 氧化酶的激活。NADPH 氧化酶在 VEGF 诱导的血管生成及缺血诱导的下肢新生血管生成中至关重要^[32,33]。最近的研究表明,糖尿病视网膜病变动物模型中 NADPH 氧化酶激活后产生的活性氧物质在缺氧诱导的 VEGF 表达及血管的生成作用显著^[34]。进一步研究还表明,抑制 NADPH 氧化酶将抑制糖尿病诱导的白细胞黏附至血管壁,阻止血-视网膜屏障的崩溃^[35]。

此外,如前所述,STAT3 是 VEGF 表达的关键调节子 HIF-1 表达所必须的,从而能直接激活 VEGF 基因表达。高糖或者糖尿病条件下,NADPH 氧化酶的激活继发 STAT3 激活,继而导致 VEGF 表达上调。而抑制视网膜 STAT3 激活将抑制糖尿病中 VEGF 的过度表达及血-视网膜屏障的崩溃。最新的研究认为,他汀类药物可能通过抑制 NADPH 氧化酶的激活而阻碍糖尿病视网膜病变的发生^[36]。

4 展望

STAT3 作为广泛存在的转录因子,参与众多的生物活动,在细胞存活中有着重要作用。其在视网膜神经元细胞发生凋亡和损伤时表达升高,是视网膜神经元细胞存活的重要介质。进一步研究 STAT3 作用机制有助于进一步了解视网膜疾病的发病机制,为治疗视网膜病变提供新的靶点,为视网膜疾病的治疗提供新的治疗途径。

参考文献

- 1 张艳,于恩华,刘猛. 信号转导子与转录激活子3蛋白在金黄色鼠视网膜生后早期发育过程中的表达. *解剖学报* 2005;35(1):10-13
- 2 Calo V, Migliavacca M, Bazan V, et al. STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis. *J Cell Physiol* 2003;197(2):157-168
- 3 Zhong Z, Wen Z, Darnell JE Jr. Stat3: a STAT family member activated by tyrosine phosphorylation in response to epidermal growth factor and interleukin-6. *Science* 1994;264:95-98
- 4 Takeda K, Noguchi K, Shi W, et al. Targeted disruption of the mouse Stat3 gene leads to early embryonic lethality. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3801-3804
- 5 Raz R, Lee CK, Cannizzaro LA, et al. Essential role of STAT3 for embryonic stem cell pluripotency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:2846-2851
- 6 Matsuda T, Nakamura T, Nakao K, et al. STAT3 activation is sufficient to maintain an undifferentiated state of mouse embryonic stem cells. *EMBO J* 1999;18:4261-4269
- 7 Bonni A, Sun Y, Nadal-Vicens M, et al. Regulation of gliogenesis in the central nervous system by the JAK-STAT signaling pathway. *Science* 1997;278:477-483
- 8 Sun Y, Nadal-Vicens M, Misono S, et al. Neurogenin promotes neurogenesis and inhibits glial differentiation by independent mechanisms. *Cell* 2001;104:365-376
- 9 Takizawa T, Nakashima K, Namihira M, et al. DNA methylation is a critical cell-intrinsic determinant of astrocyte differentiation in the fetal brain. *Cell* 2001;104:749-758
- 10 Moon C, Yoo JY, Matarazzo V, et al. Leukemia inhibitory factor inhibits neuronal terminal differentiation through STAT3 activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:9015-9020
- 11 Niu GL, Wright KL, Huang M, et al. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene* 2002;21:2000-2008
- 12 Schaefer LK, Ren ZY, Fuller GN, et al. Constitutive activation of Stat3 alpha in brain tumors; localization to tumor endothelial cells and activation by the endothelial tyrosine kinase receptor (VEGFR-2). *Oncogene* 2002;21:2058-2065
- 13 Wei D, Le X, Zheng L, et al. Stat3 activation regulates the expression of vascular endothelial growth factor and human pancreatic cancer angiogenesis and metastasis. *Oncogene* 2003;22:319-329
- 14 Xu Q, Briggs J, Park S, et al. Targeting Stat3 blocks both HIF-1 and VEGF expression induced by multiple oncogenic growth signaling pathways. *Oncogene* 2005;24:5552-5560
- 15 Gray MJ, Zhang J, Ellis LM, 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;24:3110-3120
- 16 Zhang SSM, Wei JY, Li CJ, et al. Expression and activation of STAT proteins during mouse retina development. *Exp Eye Res* 2003;76:421-431
- 17 Peterson WM, Wang Q, Tzekova R, et al. Ciliary neurotrophic factor and stress stimuli activate the Jak-STAT pathway in retinal neurons and glia. *J Neurosci* 2000;20:4081-4090
- 18 Kermer P, Klocker N, Labes M, et al. Activation of caspase-3 in axotomized rat retinal ganglion cells *in vivo*. *FEBS Lett* 1999;453(3):361-364
- 19 刘猛,张艳,陈白羽,等. 视神经切断术后视网膜内信号转导子与转录激活子STAT3蛋白的表达变化. *解剖学报* 2004;35(4):354-357
- 20 Dolcet X, Soler RM, Gould TW, et al. Cytokines promote motoneuron survival through the janus kinase2 dependent activation of the phosphatidylinositol kinase pathway. *Mol Cell Neurosci* 2001;18(4):609-631
- 21 Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27-31
- 22 Shweiki D, Itin A, Soffer D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359:843-845
- 23 Campochiaro PA. Retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 2000;184:301-310
- 24 Mechoulam H, Pierce EA. Retinopathy of prematurity: molecular pathology and therapeutic strategies. *Am J Pharmacogenomics* 2003;3:261-277
- 25 Robinson GS, Aiello LP. Angiogenic factors in diabetic ocular disease: mechanisms of today, therapies for tomorrow. *Int Ophthalmol Clinics* 1998;38:89-102
- 26 Mechoulam H, Pierce EA. Expression and Activation of STAT3 in Ischemia-Induced Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(12):4409-4416
- 27 Joussen AM, Huang S, Poulaki V, et al. *In Vivo* Retinal Gene Expression in Early Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:3047-3057
- 28 Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, et al. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:240-248
- 29 Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr Drug Targets* 2005;6:511-524
- 30 Obrosova IG, Minchenko AG, Marinescu V, et al. Antioxidants attenuate early up regulation of retinal vascular endothelial growth factor in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 2001;44:1102-1110
- 31 El-Remessy AB, Behzadian MA, Abou-Mohamed G, et al. Experimental diabetes causes breakdown of the blood-retina barrier by a mechanism involving tyrosine nitration and increases in expression of vascular endothelial growth factor and urokinase plasminogen activator receptor. *Am J Pathol* 2003;162:1995-2004
- 32 Ushio-Fukai M, Tang Y, Fukai T, et al. Novel role of gp91(phox)-containing NAD(P)H oxidase in vascular endothelial growth factor-induced signaling and angiogenesis. *Circul Res* 2002;91:1160-1167
- 33 Tojo T, Ushio-Fukai M, Yamaoka-Tojo M, et al. Role of gp91phox (Nox2)-containing NAD(P)H oxidase in angiogenesis in response to hindlimb ischemia. *Circulation* 2005;111:2347-2355
- 34 Al-Shabrawey M, Bartoli M, El-Remessy AB, et al. Inhibition of NAD(P)H oxidase activity blocks vascular endothelial growth factor overexpression and neovascularization during ischemic retinopathy. *Am J Pathol* 2005;167:599-607
- 35 Al-Shabrawey M, Rojas M, Sanders T, et al. Role of NADPH oxidase in retinal vascular inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):3239-3244
- 36 Al-Shabrawey M, Bartoli M, El-Remessy AB, et al. Role of NADPH Oxidase and Stat3 in Statin-Mediated Protection against Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):3231-3238