

DOI: 10.13376/j.cblls/2023098

文章编号: 1004-0374(2023)07-0876-07

## STAT3在甲状腺癌中的研究进展

吴沙沙<sup>1</sup>, 刘 枫<sup>2\*</sup>

(1 四川大学华西医院人类疾病和免疫治疗研究室, 成都 610041; 2 四川大学华西医院甲状腺外科, 成都 610041)

**摘要:** 甲状腺癌是常见的内分泌恶性肿瘤, 其全球发病率持续上升。大部分甲状腺癌治疗效果良好, 但一些手术难以切除且碘 131 难治的甲状腺癌预后较差。对于预后较差的甲状腺癌目前可采用靶向治疗。甲状腺癌靶向治疗的靶点包括 VEGFR、FGFR、PDGFR、RET 和 KIT 等。信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 在多种恶性肿瘤中表达上调, 并且 STAT3 抑制剂已被证实具有抑制甲状腺癌细胞生长的能力, 使 STAT3 成为一个潜在的甲状腺癌治疗靶点。本文综述了 STAT3 和 JAK/STAT 信号通路与肿瘤发生发展的关系, 同时详细讨论了 STAT3 在甲状腺癌中的功能, 旨在为治疗甲状腺癌提供理论依据。

**关键词:** STAT3; 甲状腺癌; JAK/STAT 信号通路

**中图分类号:** R736.1 **文献标志码:** A

## Research progress of STAT3 in thyroid cancer

WU Sha-Sha<sup>1</sup>, LIU Feng<sup>2\*</sup>

(1 Laboratory of Human Diseases and Immunotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;  
2 Department of Thyroid surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**Abstract:** Thyroid cancer is a common endocrine malignancy with an increasing incidence worldwide. Most patients with thyroid cancers can get effective treatment, but the prognosis is somewhat worse for thyroid cancers which are difficult to remove surgically and for which iodine-131 treatment is not effective. Targets for targeted therapy of thyroid cancer include VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, and KIT. The expression of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) is increased in a variety of malignancies, and STAT3 inhibitors have been shown to inhibit tumor growth, making STAT3 a potential target for treating thyroid tumors. Therefore, the relationship between STAT3, JAK/STAT signaling pathway and cancer is summarized, and the role of STAT3 in thyroid cancer is also discussed, aiming to provide theoretical basis for the treatment of thyroid cancer.

**Key words:** STAT3; thyroid cancer; JAK/STAT signaling pathway

甲状腺癌 (thyroid cancer, TC) 是常见的内分泌恶性肿瘤, 是过去 20 年发病率增长最快的肿瘤类型, 并且发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。发达国家及地区的甲状腺癌发病率普遍高于发展中国家<sup>[2]</sup>。甲状腺癌的治疗手段主要包括手术、促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 抑制治疗和放射性碘 131 治疗, 但是这几种治疗方法对远处转移性甲状腺癌和碘 131 难治的甲状腺癌效果不佳。因此, 需要开发更先进的治疗方法以改善甲状腺癌预后。研究发现, 炎症信号与甲状腺癌的不良预后有关。信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of

transcription 3, STAT3) 作为转录因子在慢性炎症介导的肿瘤发生发展中发挥重要调控作用: 在多种癌症中均证实, STAT3 的异常激活促进致癌基因的表达, 并引发肿瘤恶性发展<sup>[3-4]</sup>。本文详细综述了 STAT3 在甲状腺癌中的研究进展。

收稿日期: 2023-04-03; 修回日期: 2023-07-10

基金项目: 华西医院罕见病中心建设——强化优势, 突出特色(ZYJC18003)

\*通信作者: E-mail: 573174022@qq.com

### 1 甲状腺癌的发病机制

根据细胞来源和组织学特征, 一般将甲状腺癌分为滤泡上皮细胞和滤泡旁细胞来源两种类型。其中, 来源于滤泡上皮细胞的甲状腺癌又进一步细分为分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC)、甲状腺低分化癌 (poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC) 和甲状腺未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma, ATC) 三种类型。其中 DTC 包括甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 和甲状腺滤泡状癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC)。来源于滤泡旁细胞的甲状腺癌仅包括甲状腺髓样癌 (medullary thyroid cancer, MTC)<sup>[5]</sup> 一种类型。另外, 混合性髓样 - 滤泡细胞癌、甲状腺淋巴瘤和其他一些甲状腺肿瘤也属于甲状腺恶性肿瘤范畴<sup>[6]</sup>。DTC 患者的长期生存率约为 90%, 而 PDTC 和 ATC 患者由于对标准治疗方案的不敏感, 其长期生存率不足 10%<sup>[7-8]</sup>。

甲状腺癌的发生、发展、侵袭和转移过程十分复杂, 其中涉及到多种信号通路的调控。首先, 蛋白质功能的异常是甲状腺癌发生的基础, 其中丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K)/ 蛋白激酶 B (AKT) 通路的激活和互作是大多数甲状腺肿瘤发生的主要驱动因素<sup>[9-11]</sup>。此外, 参与该过程的信号通路还包括原癌基因 Src、Janus 激酶 / 信号转导与转录激活因子 (JAK/STAT)、核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、缺刻蛋白 (Notch)、促甲状腺激素

受体 (TSHR) 和 Ras 相关结构域家族成员 1- 哺乳动物不育系 20 样激酶 1- 叉头框蛋白 O3 (RASSF1-MST1-FOXO3) 等<sup>[12]</sup>。其次, MAPK 的激活是 PTC 进展的关键步骤, 而 MAPK 激活是由原癌基因 BRAF 和血清炎症因子与肾素 - 血管紧张素系统 (RAS) 基因突变或原癌基因 RET 和原肌球蛋白受体激酶 (TRK) 基因融合引起的<sup>[13-14]</sup>。PI3K/AKT 激活是 FTC 进展的决定因素, 该信号通路可被 RAS、PI3K 催化亚基 PIK3CA 和 AKT1 突变或磷酸酶与张力蛋白同源物 (PTEN) 失活所触发<sup>[14-15]</sup>。而 P53 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路核心分子的突变也会导致 DTC 进展及 PDTC 去分化<sup>[16-18]</sup>。如图 1, MAPK 和 PI3K/AKT 通路的过度激活促进了甲状腺癌的发生。MAPK 通路常见的激活因素主要为 RET/PTC 重排与神经营养受体酪氨酸激酶 NTRK 基因融合, 以及 RAS 和 BRAF 基因突变。PI3K 通路中常见的突变包括 RAS、PI3K、AKT1 的激活突变或扩增, 以及 PTEN 的失活突变或缺失。此外, 成对盒子 8- 过氧化物增殖激活受体  $\gamma$  基因 (PAX8-PPARG) 融合事件在 FTC 中较常见。另一方面, 在 ATC 中通常存在 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路激活、端粒酶逆转录酶基因 (TERT) 启动子突变激活和肿瘤抑制因子 P53 基因 (TP53) 突变失活现象<sup>[19]</sup>。

### 2 STAT3

#### 2.1 STAT3结构与信号通路

JAK/STAT 通路是细胞重要的调控信号, 可调

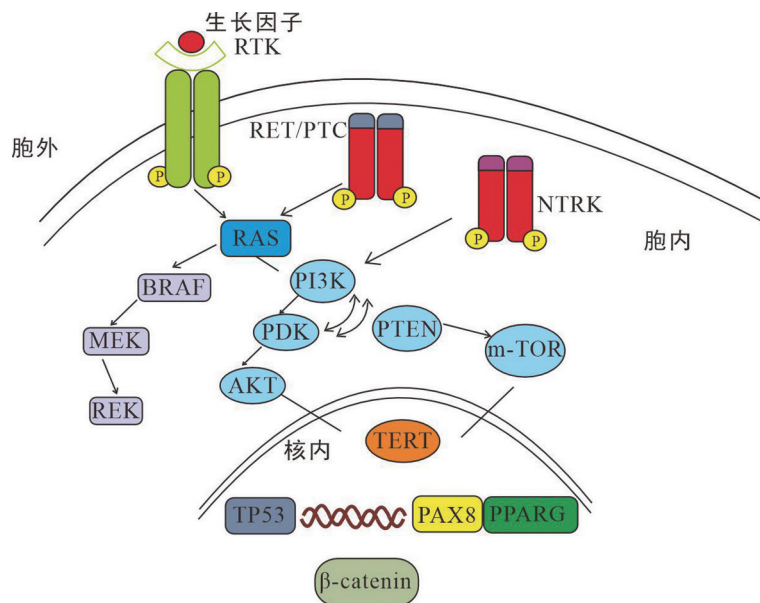


图1 甲状腺癌发病分子机制

节细胞增殖、分化、凋亡、血管生成、炎症和免疫应答等过程<sup>[20]</sup>。STAT3 是 JAK/STAT 信号通路中的关键蛋白，目前共发现四种 STAT3 异构体 ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ )。其中，STAT3 $\alpha$  由 770 个氨基酸组成，包括 6 个功能保守结构域，即 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)、连接结构域 (linker)、Src 同源结构域 (Src homology 2, SH2) 和 C 末端结构域 (C-terminal transactivation domain, CTD)<sup>[21-22]</sup>。其中，SH2 是最保守的 STAT 结构域，通过结合磷酸化酪氨酸残基将信号传递至下游分子<sup>[23]</sup>。如图 2，当胞外出现配体时，配体迅速被跨膜受体捕获，引起附着于受体胞内段的 JAK 的激活；活化的 JAK 磷酸化其自身胞内段酪氨酸残基，使该残基成为 STAT 的 SH2 结构域的锚定位点；STAT 在结合位点上被 JAK 磷酸化后解离下来聚合进核，进而与靶基因调控序列结合，调节靶基因的表达<sup>[24-25]</sup>。

JAK/STAT 通路可被多种细胞因子 / 受体复合物激活，其中细胞因子包括白细胞介素 6 (IL6)、白细胞介素 11 (IL11)、白血病抑制因子 (LIF)、纤毛神经营养因子 (CNTF)、抑瘤素 M (OSM) 和白细胞介素 31 (IL31)，受体包括 G 蛋白偶联受体 (GPCR)、Toll 样受体 (TLR) 和 IL6 受体家族等<sup>[26]</sup>。STAT3 的激活也可以不依赖 JAK，比如 M2 型丙酮酸激酶 (PKM2) 的同源二聚体可以定位到细胞核并磷酸化

STAT3 蛋白的 Tyr705<sup>[27]</sup>。

## 2.2 STAT3与肿瘤

癌细胞的生长和扩散取决于其血管生成及细胞增殖等能力的变化，而 STAT3 持续激活是上述变化的主要驱动力。在肿瘤细胞中，如乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌和食道癌细胞，STAT3 通过上调致癌基因表达促进肿瘤恶性发展。针对不同人类恶性肿瘤 (包括乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌和食道癌) 的研究发现，STAT3 转录活性与肿瘤细胞的恶性程度呈正相关<sup>[4,28-31]</sup>。然而在另一些肿瘤中，STAT3 活性与肿瘤恶性程度呈负相关<sup>[32]</sup>。例如在头颈癌<sup>[33]</sup>、胃癌<sup>[34]</sup>、软组织平滑肌肉瘤<sup>[35]</sup>和未分化多形性肉瘤<sup>[36]</sup>的研究中，STAT3 磷酸化水平升高往往伴随着更高的生存率、更小的肿瘤体积以及更低的肿瘤侵袭能力。

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)、肿瘤诱导的免疫抑制及其对肿瘤进展的影响是近期的研究热点。TME 由肿瘤细胞及其周围环境组成，包括基质细胞、免疫细胞、炎症细胞、血管和细胞外基质<sup>[37-38]</sup>，在肿瘤恶性进展、免疫逃逸和治疗抵抗中发挥重要作用<sup>[39-40]</sup>。STAT3 是调节 TME 功能的关键因子，不仅在癌细胞中持续磷酸化，在 TME 中的免疫细胞和肿瘤相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAFs) 中也被过度激活<sup>[41-42]</sup>。在肿瘤细胞中，STAT3 通常与其他信号通路相互作用以增强其促肿瘤进展的能力。在一些肿瘤细胞或

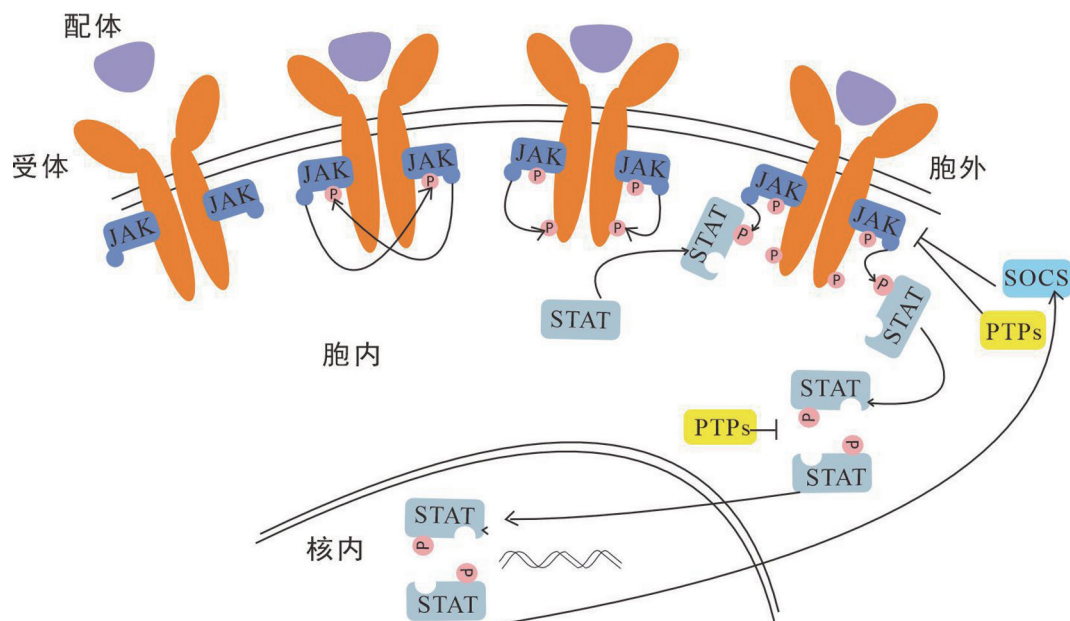


图2 JAK/STAT信号通路

TME 相关的浸润性免疫细胞中, NF- $\kappa$ B 与 STAT3 往往同时处于激活状态, 且二者的靶基因相互配合, 共同促进细胞增殖、转移、抗凋亡和血管生成<sup>[43]</sup>。如在胰腺癌 CAFs 中, NF- $\kappa$ B 信号可上调趋化因子配体 12 (CXCL12) 的表达, 保护癌细胞免受免疫攻击<sup>[44]</sup>。因此, STAT3 也是重要的抗肿瘤免疫应答靶点。

### 3 STAT3与甲状腺癌

#### 3.1 STAT3在甲状腺癌中表达升高

对数据库中 448 名中国甲状腺癌患者和 227 名正常人的研究数据进行 meta 分析发现, STAT3 在甲状腺癌组织中高表达, 其表达水平与甲状腺癌肿瘤直径、肿瘤原发灶淋巴结远处转移 (TNM) 分期呈正相关<sup>[45-46]</sup>。在正常甲状腺组织、甲状腺瘤组织及 PTC 组织中, STAT3、血管内皮生长因子 (VEGF) 和细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 表达阳性率逐渐增加<sup>[47-49]</sup>。因此, STAT3 的表达量与甲状腺癌恶性程度正相关, STAT3 可能是甲状腺癌恶化的驱动因素。

#### 3.2 STAT3是甲状腺癌发病机制中的关键分子

##### 3.2.1 STAT3与BRAF<sup>V600E</sup>和RET突变

约 45% 的 PTC 和 ATC 患者存在 BRAF<sup>V600E</sup> 突变<sup>[50]</sup>, 虽然大部分 BRAF 突变的黑色素瘤患者对 BRAF 抑制剂治疗的响应率较高, 但在 BRAF 突变的甲状腺癌患者中, BRAF 抑制剂的治疗效果不佳<sup>[51-52]</sup>, 因此, 甲状腺癌的治疗难点是耐药问题。研究发现, BRAF<sup>V600E</sup> 突变的甲状腺癌细胞对 BRAF 抑制剂 Vemurafenib 耐药与 STAT3 的过表达有关。用 BRAF 抑制剂 PLX4032 处理 BRAF<sup>V600E</sup> 突变的甲状腺癌细胞, 经全基因组基因表达谱分析发现 IL6/STAT3 信号轴是 BRAF 抑制剂耐药的主要驱动因素。上述结果暗示, 靶向 IL6 可以作为预防或延迟甲状腺癌细胞对 PLX4032 耐药的潜在策略<sup>[53]</sup>。针对 BRAF 抑制剂的耐药问题, 在 STAT 抑制剂与 BRAF 抑制剂联合用药实验中发现, 抑制 STAT3 活性减弱了 ATC 细胞的致瘤能力, 提高了细胞对 Vemurafenib 的敏感性, 增强了 Vemurafenib 的抗肿瘤作用<sup>[54]</sup>。

对 MTC 的研究发现, RET 受体蛋白神经胶质细胞系来源的神经营养因子 (GDNF) 通过磷酸化 RET 的方式诱导截短型周期蛋白依赖性激酶 5 (Cdk5) 磷酸化, 进而导致 STAT3 的 Ser727 位点磷酸化。反之, 抑制 Cdk5 可降低 STAT3 转录活性, 进而抑制 GDNF 诱导的 MTC 细胞系的增殖<sup>[55]</sup>。

##### 3.2.2 lncRNA通过调控STAT3活性影响甲状腺癌生长

一些长链非编码 RNA (lncRNA) 可通过下调 STAT3 活性的方式抑制甲状腺癌细胞生长。例如, lncRNA *LINC00511* 通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路活性从而提高甲状腺癌细胞的放射敏感性<sup>[56]</sup>。lncRNA *PTCSC3* 通过负调控 STAT3 来抑制染色质重塑蛋白复合物 INO80 的表达, 从而减弱 ATC 对化疗药物阿霉素 (Doxorubicin) 的耐药性<sup>[57]</sup>。另有研究发现, 在甲状腺癌患者中, 乳酸脱氢酶 (LDHA) 和 STAT3 的表达存在一致性, 而 *LINC00671* 的表达与二者呈负相关; 进一步研究发现, 抑制 LDHA、STAT3 或上调 *LINC00671* 均可抑制甲状腺癌细胞的糖酵解、增殖和肺转移能力<sup>[58]</sup>。但也有研究发现, STAT3 上调 lncRNA *ABHD11-AS1* 表达, 进而激活 PI3K/AKT 信号通路, 促进 PTC 癌细胞增殖及转移, 最终导致患者预后不良<sup>[59]</sup>。以上研究均表明 lncRNA 介导的 STAT3 信号通路可调控甲状腺癌的发展, 为甲状腺癌治疗提供了新靶点。

##### 3.2.3 circRNA和miRNA介导STAT3在甲状腺癌中的作用

环状 RNA (circRNA) 可作为微小 RNA (miRNA) 的“海绵”, 在癌症发病过程中扮演重要角色<sup>[60-62]</sup>; 而 miRNA 通过靶向编码肿瘤抑制因子、增殖及转移相关因子的 mRNA, 参与调控癌症的发生和发展<sup>[63]</sup>。研究发现, *circDOCK1* 在人甲状腺癌组织中高表达, 通过吸附 *miR-124* 增强 JAK/STAT/AMPK 信号通路, 最终促进甲状腺癌的发生与发展<sup>[64]</sup>。*miR-221-3p* 和 *miR-222-3p* 在甲状腺癌中表达升高, 通过下调细胞因子信号通路抑制因子 3 (SOCS3) 的表达过度激活 STAT3 信号通路, 造成溶质载体家族 5 成员 5 (solute carrier family 5 member 5, SLC5A5) 表达降低以及甲状腺癌细胞放射敏感性下降<sup>[65]</sup>。

##### 3.2.4 靶向STAT3的天然化合物及其在甲状腺癌中的作用

天然化合物具有结构多样、毒性低、成本低等特点, 是一种潜力巨大的抗肿瘤分子资源库。针对 TPC-1 细胞和 SW1736 细胞的研究发现, 姜黄素 (Curcumin) 有降低甲状腺癌细胞活力的效果, 可通过下调 p-JAK2 和 p-STAT3 的表达抑制 JAK2/STAT3 通路, 进而抑制 PTC 细胞的增殖和侵袭<sup>[66-68]</sup>。从冬凌草中分离出来的生物活性二萜类化合物冬凌草甲素 (Oridonin), 通过阻断 JAK2/STAT3 信号通路来抑制 TPC-1 和 BCPAP 的迁移和侵袭; 体内实验

发现,冬凌草甲素具有抑制甲状腺癌转移、血管生成和上皮-间充质转化(EMT)的作用<sup>[69]</sup>。白藜芦醇(Resveratrol)对BRAF突变甲状腺癌细胞系的杀伤效果优于MAPK靶向药,这是因为白藜芦醇可有效抑制MAPK靶向药引起的STAT3激活。上述结果表明,白藜芦醇可能是BRAF-MAPK和STAT3双靶点抑制剂<sup>[70]</sup>。

### 3.2.5 STAT3信号通路相关因子及其在甲状腺癌中的作用

研究发现,一些STAT3信号通路相关蛋白也可调节甲状腺癌的发生发展(表1),这表明甲状腺癌的发生与发展由复杂的信号网络所调控,STAT3为其中的一个重要节点,虽然STAT3可以独立发挥作用,但多数情况下需要和其他蛋白质相互作用共同调控甲状腺癌的发展。

## 4 展望

STAT3是在大多数肿瘤细胞中被持续激活的转录因子,通过提高靶基因的表达促进肿瘤发展,而且其促肿瘤效应由一系列不同的上游信号通路介导,因此STAT3是潜在的癌症治疗靶点。针对不同的甲状腺癌发病分子机制,如BRAF<sup>V600E</sup>突变和RET突变,抑制STAT3活性会抑制此类甲状腺癌的发展。由于STAT3在甲状腺癌不同亚型中的表达水平各异,与其他信号通路存在相互作用,而且受到其他基因和非编码RNA等的调控,因此其与甲状腺癌的关系需要更加深入的研究。此外,一些天然化合物也可通过调控STAT3的表达来抑制甲状腺癌发生发展。虽然已在多种肿瘤中开展STAT3抑制剂临床试验,但目前尚无获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的STAT3抑制剂<sup>[78]</sup>。在甲状腺癌中,STAT3抑制剂也均处于临床前研究阶段。总体而言,由于STAT3在细胞增殖、分化、代谢、凋亡和转移中起着核心作用,而甲状腺癌的发展伴随STAT3的异常激活,这使得STAT3有望成为甲状腺癌治疗的

新型靶点或分型标志物。

### [参 考 文 献]

- [1] Seib CD, Sosa JA. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48: 23-35
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-49
- [3] Valle-Mendiola A, Soto-Cruz I. Energy metabolism in cancer: the roles of STAT3 and STAT5 in the regulation of metabolism-related genes. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 124
- [4] Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15: 234-48
- [5] Prete A, Borges de Souza P, Censi S, et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 102
- [6] 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺病理学会. 甲状腺癌诊疗规范[M]. 金山, 主译. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2021: 15-22
- [7] Ancker OV, Krüger M, Wehland M, et al. Multikinase inhibitor treatment in thyroid cancer. *Int J Mol Sci*, 2019, 21: 10
- [8] Xu B, Ghossein R. Poorly differentiated thyroid carcinoma. *Semin Diagn Pathol*, 2020, 37: 243-7
- [9] Giunti S, Antonelli A, Amorosi A, et al. Cellular signaling pathway alterations and potential targeted therapies for medullary thyroid carcinoma. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 803171
- [10] Liu D, Yang C, Bojdani E, et al. Identification of RASAL1 as a major tumor suppressor gene in thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 1617-27
- [11] Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: E1852-60
- [12] Jin S, Yang YT, Bao W. Signaling pathways in thyroid cancer. *Vitam Horm*, 2018, 106: 501-15
- [13] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*, 2014, 159: 676-90
- [14] Tate JG, Bamford S, Jubb HC, et al. Cosmic: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res*, 2019,

表1 相关基因介导STAT3在甲状腺癌中的作用

| 因子        | 肿瘤类型    | 表达 | 研究结果                                  | 引文   |
|-----------|---------|----|---------------------------------------|------|
| Siglec-15 | ATC/FTC | 高  | Siglec-15↓导致STAT3/STAT1/VEGF↓增殖↓凋亡↑   | [71] |
| TFF3      | PTC     | 低  | TFF3↑导致p-STAT3/p-JAK2↓增殖↓凋亡↑          | [72] |
| SIX1      | PTC     | 高  | SIX1↓导致p-STAT3↓增殖/侵袭↓                 | [73] |
| ANXA1     | PTC     | 高  | ANXA1↓导致p-STAT3↓增殖/迁移/侵袭/EMT↓         | [74] |
| IGF1      | PTC     | 高  | IGF1↓导致p-STAT3↓增殖/侵袭↓                 | [75] |
| CEMIP     | PTC     | 高  | CEMIP↓导致p-STAT3/p-AKT/p-p65↓增殖/迁移/侵袭↓ | [76] |
| CKS1B     | PTC     | 高  | CKS1B↓导致PD-L1/p-STAT3/p-AKT↓增殖/侵袭↓    | [77] |

- 47: 941-7
- [15] Fukahori M, Yoshida A, Hayashi H, et al. The associations between RAS mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: new insights from a single center and a large patient cohort. *Thyroid*, 2012, 22: 683-9
- [16] Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*, 2016, 126: 1052-66
- [17] Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res*, 2018, 24: 3059-68
- [18] Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet*, 2015, 24: 2318-29
- [19] Prete A, Borges de Souza P, Censi S, et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 102
- [20] Hanlon MM, Rakovich T, Cunningham CC, et al. STAT3 mediates the differential effects of oncostatin m and TNF $\alpha$  on RA synovial fibroblast and endothelial cell function. *Front Immunol*, 2019, 10: 2056
- [21] Aigner P, Just V, Stoiber D. STAT3 isoforms: alternative fates in cancer? *Cytokine*, 2019, 118: 27-34
- [22] Belo Y, Mielko Z, Nudelman H, et al. Unexpected implications of STAT3 acetylation revealed by genetic encoding of acetyl-lysine. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863: 1343-50
- [23] Sgrignani J, Garofalo M, Matkovic M, et al. Structural biology of STAT3 and its implications for anticancer therapies development. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 1591
- [24] Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors*, 2012, 30: 88-106
- [25] Garrido-Trigo A, Salas A. Molecular structure and function of janus kinases: Implications for the development of inhibitors. *J Crohns Colitis*, 2020, 14: S713-24
- [26] Huynh J, Chand A, Gough D, et al. Therapeutically exploiting STAT3 activity in cancer - using tissue repair as a road map. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19: 82-96
- [27] Gao X, Wang H, Yang JJ, et al. Pyruvate kinase M2 regulates gene transcription by acting as a protein kinase. *Mol Cell*, 2012, 45: 598-609
- [28] Li H, Wang L, Cao F, et al. Design, synthesis, and biological characterization of a potent STAT3 degrader for the treatment of gastric cancer. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 944455
- [29] To SQ, Dmello RS, Richards AK, et al. STAT3 signaling in breast cancer: multicellular actions and therapeutic potential. *Cancers (Basel)*, 2022, 14: 429
- [30] Mohrherr J, Uras IZ, Moll HP, et al. STAT3: versatile functions in non-small cell lung cancer. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 1107
- [31] Huang B, Lang X, Li X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers. *Front Oncol*, 2022, 12: 1023177
- [32] Resemann HK, Watson CJ, Lloyd-Lewis B. The STAT3 paradox: a killer and an oncogene. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382: 603-11
- [33] Qureshy Z, Li H, Zeng Y, et al. STAT3 activation as a predictive biomarker for ruxolitinib response in head and neck cancer. *Clin Cancer Res*, 2022, 28: 4737-46
- [34] Joo M, Kim D, Lee MW, et al. GDF15 promotes cell growth, migration, and invasion in gastric cancer by inducing STAT3 activation. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 2925
- [35] Setsu N, Kohashi K, Endo M, et al. Phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 in soft tissue leiomyosarcoma is associated with a better prognosis. *Int J Cancer*, 2013, 132: 109-15
- [36] Bekki H, Kohashi K, Yamada Y, et al. Phosphorylation of STAT3 in undifferentiated pleomorphic sarcoma is correlated with a favorable prognosis. *Pathobiology*, 2017, 84: 161-9
- [37] Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*, 2015, 348: 74-80
- [38] Spill F, Reynolds DS, Kamm RD, et al. Impact of the physical microenvironment on tumor progression and metastasis. *Curr Opin Biotechnol*, 2016, 40: 41-8
- [39] Martin JD, Cabral H, Stylianopoulos T, et al. Improving cancer immunotherapy using nanomedicines: progress, opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17: 251-66
- [40] Phuengkham H, Ren L, Shin IW, et al. Nanoengineered immune niches for reprogramming the immunosuppressive tumor microenvironment and enhancing cancer immunotherapy. *Adv Mater*, 2019, 31: e1803322
- [41] Zou S, Tong Q, Liu B, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy. *Mol Cancer*, 2020, 19: 145
- [42] Allam A, Yakou M, Pang L, et al. Exploiting the STAT3 nexus in cancer-associated fibroblasts to improve cancer therapy. *Front Immunol*, 2021, 12: 767939
- [43] Fan Y, Mao R, Yang J. NF- $\kappa$ B and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer. *Protein Cell*, 2013, 4: 176-85
- [44] Garg B, Giri B, Modi S, et al. NF $\kappa$ B in pancreatic stellate cells reduces infiltration of tumors by cytotoxic T cells and killing of cancer cells, via up-regulation of CXCL12. *Gastroenterology*, 2018, 155: 880-91
- [45] 王胜楠, 梁书斌, 尚红霞, 等. STAT3 蛋白与甲状腺癌关系的 meta 分析. *中国现代普通外科进展*, 2020, 23: 20-6
- [46] Liang YN, Zhang Z, Song J, et al. Role of STAT3 expression in thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review based on the chinese population. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1116535
- [47] 周乐, 张纯海, 毕丽荣, 等. 甲状腺癌组织中STAT3激活及VEGF、cyclin D1的表达. *中国实验诊断学*, 2019, 14: 1820-2
- [48] Trovato M, Grosso M, Vitarelli E, et al. Distinctive expression of STAT3 in papillary thyroid carcinomas and a subset of follicular adenomas. *Histol Histopathol*, 2003, 18: 393-9
- [49] 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. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4: 356-62
- [50] Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 184-99
- [51] Hertzman Johansson C, Egyhazi Brage S. BRAF inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol Ther*, 2014, 142: 176-82
- [52] Rahman MA, Salajegheh A, Smith RA, et al. BRAF inhibitor therapy for melanoma, thyroid and colorectal cancers: development of resistance and future prospects. *Curr Cancer Drug Targets*, 2014, 14: 128-43
- [53] Notarangelo T, Sisinni L, Trino S, et al. IL6/STAT3 axis mediates resistance to BRAF inhibitors in thyroid carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2018, 433: 147-55
- [54] Wang Y, Hu Z, Ma W, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 inhibition alleviates resistance to BRAF inhibition in anaplastic thyroid cancer. *Invest New Drugs*, 2021, 39: 764-74
- [55] Yue CH, Oner M, Chiu CY, et al. Ret regulates human medullary thyroid cancer cell proliferation through Cdk5 and STAT3 activation. *Biomolecules*, 2021, 11: 860
- [56] Chen Y, Bao C, Zhang X, et al. Knockdown of LINC00511 promotes radiosensitivity of thyroid carcinoma cells via suppressing JAK2/STAT3 signaling pathway. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20: 1249-57
- [57] Wang XM, Liu Y, Fan YX, et al. LncRNA PTCSC3 affects drug resistance of anaplastic thyroid cancer through STAT3/INO80 pathway. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19: 590-7
- [58] Huo N, Cong R, Sun ZJ, et al. STAT3/LINC00671 axis regulates papillary thyroid tumor growth and metastasis via LDHA-mediated glycolysis. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 799
- [59] Wen J, Wang H, Dong T, et al. STAT3-induced upregulation of lncRNA ABHDL1-AS1 promotes tumour progression in papillary thyroid carcinoma by regulating miR-1301-3p/STAT3 axis and PI3K/AKT signalling pathway. *Cell Prolif*, 2019, 52: e12569
- [60] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. CircRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell*, 2014, 56: 55-66
- [61] Abdelmohsen K, Panda AC, Munk R, et al. Identification of HuR target circular RNAs uncovers suppression of PABPN1 translation by circPABPN1. *RNA Biol*, 2017, 14: 361-9
- [62] Du WW, Fang L, Yang W, et al. Induction of tumor apoptosis through a circular RNA enhancing FOXO3 activity. *Cell Death Differ*, 2017, 24: 357-70
- [63] Budakoti M, Panwar AS, Molpa D, et al. Micro-RNA: the darkhorse of cancer. *Cell Signal*, 2021, 83: 109995
- [64] Cui W, Xue J. Circular RNA DOCK1 downregulates microRNA-124 to induce the growth of human thyroid cancer cell lines. *Biofactors*, 2020, 46: 591-9
- [65] Ye T, Zhong L, Ye X, et al. MiR-221-3p and miR-222-3p regulate the SOCS3/STAT3 signaling pathway to down-regulate the expression of NIS and reduce radiosensitivity in thyroid cancer. *Exp Ther Med*, 2021, 21: 652
- [66] Liang Y, Kong D, Zhang Y, et al. Curcumin inhibits the viability, migration and invasion of papillary thyroid cancer cells by regulating the miR-301a-3p/STAT3 axis. *Exp Ther Med*, 2021, 22: 875
- [67] Khan AQ, Ahmed EI, Elareer N, et al. Curcumin-mediated apoptotic cell death in papillary thyroid cancer and cancer stem-like cells through targeting of the JAK/STAT3 signaling pathway. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 438
- [68] Hu Y, Zhou N, Zhu Q. Curcumin inhibits proliferation and invasion of papillary thyroid carcinoma cells by inhibiting the JAK2/STAT3 pathway. *J BUON*, 2021, 26: 1635-41
- [69] Liu W, Wang X, Wang L, et al. Oridonin represses epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis of thyroid cancer via downregulating JAK2/STAT3 signaling. *Int J Med Sci*, 2022, 19: 965-74
- [70] Lu MD, Li H, Nie JH, et al. Dual inhibition of BRAF-MAPK and STAT3 signaling pathways in resveratrol-suppressed anaplastic thyroid cancer cells with BRAF mutations. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 14385
- [71] Hou X, Chen C, He X, et al. Siglec-15 silencing inhibits cell proliferation and promotes cell apoptosis by inhibiting STAT1/STAT3 signaling in anaplastic thyroid carcinoma. *Dis Markers*, 2022, 2022: 1606404
- [72] Xin Y, Shang X, Sun X, et al. Trefoil factor 3 inhibits thyroid cancer cell progression related to IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 2130229
- [73] Kong D, Li A, Liu Y, et al. SIX1 activates STAT3 signaling to promote the proliferation of thyroid carcinoma via EYA1. *Front Oncol*, 2019, 9: 1450
- [74] Zhao X, Ma W, Li X, et al. ANXA1 enhances tumor proliferation and migration by regulating epithelial-mesenchymal transition and IL-6/JAK2/STAT3 pathway in papillary thyroid carcinoma. *J Cancer*, 2021, 12: 1295-306
- [75] Yang L, Tan Z, Li Y, et al. Insulin-like growth factor 1 promotes proliferation and invasion of papillary thyroid cancer through the STAT3 pathway. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34: e23531
- [76] Zhou M, Hua W, Sun Y. Cell migration inducing hyaluronidase 1 promotes growth and metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Bioengineered*, 2022, 13: 11822-31
- [77] Wang H, Zhang Z, Yan Z, et al. CKS1B promotes cell proliferation and invasion by activating STAT3/PD-L1 and phosphorylation of AKT signaling in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35: e23565
- [78] El-Tanani M, Al Khatib AO, Aladwan SM, et al. Importance of STAT3 signalling in cancer, metastasis and therapeutic interventions. *Cell Signal*, 2022, 92: 110275