

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.03.001

· 专家论坛 ·

IL-12 家族细胞因子:肿瘤免疫治疗研究的热点分子

单保恩(河北医科大学第四医院 科研中心暨河北省肿瘤研究所,石家庄 050011)



单保恩,博士、教授、博士生导师,全国优秀科技工作者,河北省省管优秀专家,河北省有突出贡献的中青年专家,河北省医药科技杰出青年。1981年毕业于河北医科大学邯郸分校,1999年于日本产业医科大学获得博士学位,2000年完成博士后研究;2002年和2006年作为高级访问学者分别应邀赴日本千叶县癌症中心研究局和英国伦敦大学国王学院附属医院血液病研究所进行肿瘤免疫治疗的研究。现任河北医科大学第四医院院长,河北省肿瘤研究所所长,河北省肿瘤基因诊断、预防和治疗重点实验室(国家中医药局三级实验室)主任;兼任国际免疫学会会员、日本免疫学会会员,中国免疫学会常务理事、河北省免疫学会理事长,中国诱变剂学会常务理事、抗癌专业委员会副主委等职;致力于肿瘤免疫学、肿瘤基因诊断、抗肿瘤中药研究和肿瘤生物治疗基础与临床研究工作。作为第一或主要完成人先后承担国家“十一五”重大科技支撑计划课题、科技部国际合作项目、国家自然科学基金面上项目等科研项目24项。出版学术专著18部,发表学术论文336篇(SCI论文31篇);获国家发明专利4项,省部级科技进步一、二、三等奖共20项。E-mail: baoshan@yahoo.com.cn。

[摘要] 利用细胞因子提高宿主免疫能力、破坏肿瘤细胞的免疫逃逸功能是肿瘤生物治疗的重要策略。IL-12 细胞因子家族是具有高度同源性的一类异源二聚体细胞因子,包括 IL-12、IL-23、IL-27 和 IL-35,它们均由活化的抗原提呈细胞如巨噬细胞和树突状细胞产生,在辅助性 T 细胞分化过程中起重要作用。IL-12 通过活化 ATAT4 信号转导途径产生 IFN- γ 促进细胞免疫反应;IL-27 主要活化 STAT1 途径增强细胞和体液免疫反应;外源性 IL-23 可以产生抗肿瘤效应,而内源性 IL-23 通过活化 STAT3 诱导产生 IL-17,从而促进肿瘤的发生和发展;IL-35 可能是潜在的免疫抑制性细胞因子。总之,IL-12 细胞因子家族成员在肿瘤免疫反应中各自发挥不同的作用,已成为肿瘤免疫治疗和研究的热点分子。

[关键词] 细胞因子;IL-12 细胞因子家族;肿瘤生物治疗;白细胞介素;肿瘤免疫

[中图分类号] R392.1; R730.5 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2011)03-0239-05

IL-12 family cytokines: Hot key molecules in tumor immunotherapy

SHAN Bao-en (Research Center, Fourth Hospital of Hebei Medical University & Tumor Research Institute of Hebei Province, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

[Abstract] Cytokines, which can improve the host immunity and hamper the immune escape of tumor cells, have become an important strategy for tumor biotherapy. Interleukin (IL)-12 cytokine family is composed of heterodimeric cytokines, including IL-12, IL-23, IL-27 and IL-35; they are produced by antigen-presenting cells such as macrophages and dendritic cells and play critical roles in the differentiation of helper T (Th) cells. IL-12 induces IFN- γ production through activating signal transducer and activator of transcription (STAT) 4 signaling pathway and enhances cellular immune response; IL-27 augments cellular and humoral immune responses through activating STAT1 pathway; exogenous IL-23 can produce anti-tumor effects, while endogenous IL-23 induces the production of IL-17 by activating STAT3, promoting development and progress of tumors; and IL-35 may be a potential immunosuppressive cytokine. In summary, IL-12 cytokine family plays distinct roles in anti-tumor immune responses and has become a focus of study in the research and immune therapy of tumors.

[Key words] cytokine; IL-12 cytokine family; tumor biotherapy; interleukin; tumor immunity

[Chin J Cancer Biother, 2011, 17(3): 239-243]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30772752);国家“十一五”重大科技支撑计划资助项目(No. 2006BAI02A07)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30772752), and the National Key Technology Support Foundation during “Eleventh Five-Year Plan” of China (No. 2006BAI02A07)

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110531.1657.002.html>

肿瘤生物治疗是通过激发或调动机体免疫功能, 增强肿瘤微环境中各种抗肿瘤能力, 从而控制和杀伤肿瘤细胞的治疗方法, 已成为继手术、化疗和放疗之后的第四种肿瘤治疗模式。然而, 在肿瘤微环境中, 有大量免疫抑制性细胞因子如 IL-10、肿瘤生长因子-β(TGF-β)等的存在, 以及大量免疫抑制作用的细胞亚群如调节性 T 细胞(Treg)和产生 IL-10 的 I 型 Treg 细胞(Tr1)等的浸润。而且肿瘤细胞又特征性低表达主要组织相容性复合体(MHC)和协同刺激分子如 CD80、CD86 等, 这些因素均可能使肿瘤细胞逃逸机体免疫监视系统。因此, 临床上通常采用提高宿主抗肿瘤免疫反应等措施来治疗肿瘤, 如直接注射有增强机体免疫活性的细胞因子; 或者将该类细胞因子基因导入肿瘤细胞, 再通过活化 NK 细胞、肿瘤特异性 CD4⁺ T 细胞或细胞毒性 T 细胞, 产生特异性和非特异性的抗肿瘤免疫反应^[1]。虽然, 不同细胞因子诱导的抗肿瘤免疫反应机制不同, 但细胞因子诱导产生的 T 细胞特异性免疫反应在抗肿瘤免疫中起关键作用。近年来, 不断发现一些新的细胞因子在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用, 尤其是白细胞介素(interleukin, IL)12 细胞因子家族成员 IL-12、IL-23 和 IL-27 在机体免疫应答过程中发挥重要的调节作用, 其研究进展不断揭开调节抗肿瘤免疫和肿瘤免疫治疗的新篇章。

1 IL-12 家族细胞因子的组成及其生物学功能

白细胞介素在机体免疫应答过程中发挥重要调节作用。IL-12 细胞因子家族由 IL-12、IL-23、IL-27 和 IL-35 组成, 分子结构上都包含相关螺旋亚单位(IL-12p35、IL-23p19、IL-27p28 和 IL-35p35)及可溶性细胞因子受体亚单位(IL-12p40、IL-23p40、IL-27EBI3 和 IL-35EBI3)的异源二聚体^[2-5]。IL-12、IL-23 和 IL-27 均由活化的抗原提呈细胞产生, 其相应受体高表达于 T 细胞、NK 细胞等免疫细胞。然而, 研究发现 IL-12 细胞因子家族成员在调节辅助性 T 细胞分化过程中起着截然不同的作用(图 1): IL-12 诱导 NK 细胞和 T 细胞产生 IFN-γ, 促进 Th1 细胞分化; IL-23 诱导记忆性 T 细胞产生 IL-17, 促进 Th17 细胞分化和炎症反应; IL-27 促进早期 Th1 细胞分化并诱导 Treg 细胞产生 IL-10; IL-35 是 Treg 细胞分泌的抑制性细胞因子, 可抑制 CD4⁺ CD25⁻ 效应性 T 细胞增殖和 Th17 细胞的分化^[6-7]。这些结果提示, IL-12 细胞因子家族各成员各自具有不同的生物学

特性和功能。

2 IL-12 信号通路及其与肿瘤的关系

IL-12 又称细胞毒性淋巴细胞成熟因子(cytotoxic lymphocyte maturation factor, CLMF)或称自然杀伤细胞刺激因子(natural killer cell stimulation factor, NKSF), 其 cDNA 于 1991 年被克隆后命名为 IL-12^[2]。IL-12 受体(IL-12R)是由 IL-12Rβ1 和 IL-12Rβ2 组成的异源二聚体, IL-12Rβ2 是 NK 细胞和活化的 T 细胞表面的一个功能性信号元件, 可在 Th1 型细胞因子的作用下表达上调, 在 Th2 型细胞因子的作用下表达下调。IL-12Rβ1 是一种 I 型跨膜蛋白, IL-12R 通过 IL-12Rβ1 与 IL-12 结合。IL-12 通路的信号分子包括 Jak2、Tyk2 和几个 STAT 家族成员(如 STAT1、STAT4 和 STAT5), 其中 STAT4 发挥关键性作用。IL-12 是在 Th1 细胞分化和 Th1 型细胞因子介导的肿瘤免疫和炎症免疫中发挥作用的最重要细胞因子, 可诱导 NK 细胞和 T 细胞产生 IFN-γ, IFN-γ 能上调 MHC I / II 类分子、ICAM-1 等黏附分子和 T-bet 等转录调节分子的表达, 并可反馈性上调 IL-12 的产生^[8]。

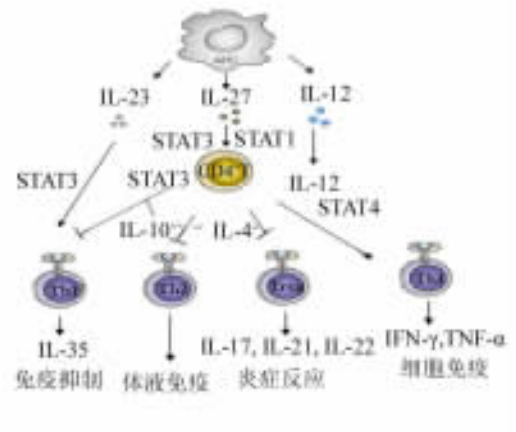


图 1 IL-12 家族细胞因子对 T 细胞分化的影响及免疫调节功能

IL-12 作为一种细胞因子和免疫调节因子对肿瘤有直接对抗作用, 在原发性、继发性肿瘤的免疫反应中均起重要作用^[9-10]。大量动物实验结果^[11-14]表明, IL-12 对不同组织来源的肿瘤可发挥广泛抗肿瘤作用, 对肾细胞癌、恶性黑色素瘤、结肠腺癌、肝癌等 20 种恶性肿瘤有防治效果。也有动物实验结果^[13]提示, 系统应用 IL-12 不仅可促进原发性肿瘤消退, 也可促进转移灶的消退, 并有抗肿瘤血管形成等作用。但 IL-12 不直接作用于血管内皮细胞, 而是通

过上调肿瘤细胞 IFN- γ 表达,促进干扰素诱导蛋白-10(interferon inducible protein-10, IP-10)的释放、抑制 TGF- β 产生,间接抑制肿瘤细胞或血管生长因子诱导的血管形成^[15]。此外,IL-12 能使肿瘤细胞 HLA-DR、ICAM-1 及 NK 细胞 IL-2R、IL-4R、TNFR 表达增强,间接抑制肿瘤微血管生成^[15]。有学者^[16]发现,p40 可作为巨噬细胞趋化因子,趋化巨噬细胞向肿瘤部位移动,增强免疫应答,发挥抗肿瘤作用。

3 IL-27 信号通路及其与肿瘤的关系

IL-27 是 2002 年被发现的 IL-6/IL-12 家族细胞因子,该因子是由 EB13(与 IL-12p40 亚基同源)和 p28(与 IL-12p35 亚基同源)两个亚基构成的异源二聚体^[3]。IL-27 功能性受体由 WSX-1 与 gp130 共同组成,WSX-1 或 gp130 单独均不能传递 IL-27 信号,而两者组成的受体复合物才能介导 IL-27 生物学效应。在 Th1 型免疫反应早期阶段,IL-27 比同家族细胞因子 IL-12 和 IL-23 产生得更早,提示在免疫反应早期阶段就发挥作用^[17]。IL-27 可以通过上调 ICAM-1 和 T-bet 的表达,促进 Th0 细胞向 Th1 型细胞分化,同时能抑制 Th0 细胞向 Th2 或者 Th17 细胞分化。IL-27 还可抑制促炎细胞因子的产生,其作用机制包括:(1)诱导免疫细胞产生 IL-10;(2)与 TGF- β 联合诱导能分泌 IL-10 的免疫抑制性 Tr1 细胞产生^[18]。提示 IL-27 是具有促炎和抗炎双重作用的细胞因子。

自 Hisada 等^[19]于 2004 年提出 IL-27 具有抗肿瘤活性以来,越来越多的证据显示,IL-27 通过激活 CD8⁺T、NK、抗体依赖性细胞介导的细胞毒效应(ADCC)、抗血管生成、直接抑制肿瘤细胞的生长、抑制环氧化酶-2(COX-2)的表达等,发挥抗肿瘤活性^[20-23]。在免疫全能小鼠,IL-27 可辅助性诱导抗原特异性 CTL 生成。在 IL-27 受体 WSX-1 缺陷性小鼠中,内源性 IL-27 通过诱导 CTL 产生抗肿瘤活性,提示 IL-27 在诱导 CTL 细胞产生过程中可能发挥重要作用。笔者实验室通过构建含 IL-27 基因的重组逆转录病毒载体使 IL-27 在食管癌细胞表达,该细胞在荷瘤裸鼠体内通过增强 NK 细胞杀伤功能产生抗肿瘤作用^[21];IL-27 可促进移植瘤组织 TNF- α 和 IL-1 β 表达,促进细胞凋亡和细胞间质 FasL 表达升高,提示 IL-27 能通过死亡受体途径诱导肿瘤细胞凋亡。IL-27 还可以诱导 B 细胞产生肿瘤特异性免疫球蛋白,从而发挥 ADCC 作用^[22]。在免疫缺陷型 NOD-SCID 小鼠(T、B、NK 细胞功能缺陷)中,IL-27 抗肿瘤活性减弱,但给予外源性 IL-27 时,小

鼠的抗肿瘤活性明显增加,说明 IL-27 还具有其他抗肿瘤机制。在小鼠黑素瘤细胞中,IL-27 具有与 IFN- γ 类似的较强的抗血管生成活性。转染 IL-27 基因的黑素瘤细胞 B16F10,即使在 IFN- γ 缺陷型小鼠体内也具有抗肿瘤作用。转染 IL-27 基因的 B16F10 细胞可明显抑制肺转移癌组织中的血管形成。虽然原代 B16F10 细胞仅表达 gp130、不表达 WSX-1 受体,但是转染 WSX-1 基因后,B16F10 细胞可表达野生型 WSX-1 受体,在 IL-27 诱导下可激活细胞 STAT1 信号通路,上调 MHC I 类分子表达,发挥抑制肿瘤细胞生长的作用。

4 IL-23 信号通路及其与肿瘤的关系

IL-23 是于 2000 年发现并被命名的由 p19 和 IL-12p40 亚基组成的 IL-12 家族细胞因子^[4]。IL-12R β 1 与 IL-23R 共同构成 IL-23 受体复合物。人 T 细胞和 NK 细胞均表达 IL-23R,单核细胞、巨噬细胞和 DC 也有低水平表达。IL-23 和 IL-12 共用 IL-12R β 1 受体亚单位;IL-23R 与 IL-12R β 2 在细胞上的表达存在着重叠,这与许多细胞同时对 IL-23 和 IL-12 发生反应相吻合。IL-23 与受体结合后可激活 Jak-STAT 信号转导途径,使该途径中许多分子处于活化状态,如 Jak2、Tyk2、STAT1、STAT3、STAT4 和 STAT5。IL-23 对初始 T 细胞增殖无明显作用,主要激活通过 STAT3 作用于记忆性 CD4⁺T 细胞,诱导细胞增殖,产生 IL-17、IL-22 等细胞因子^[24]。由于 IL-23 可通过 IL-23/IL-17 轴介导 Th17 细胞反应,其主要生理功能是诱导 Th17 细胞分化和炎症反应发生,在诱导和维持自身免疫疾病过程中发挥重要作用^[25]。

为了研究 IL-23 的抗肿瘤作用,Lo 等^[26]将 IL-23 基因转染小鼠结肠腺癌细胞 CT26,使其产生分泌型 IL-23;将该细胞接种同系小鼠制备荷瘤小鼠,结果发现,接种早期,肿瘤细胞在小鼠体内呈进行性生长,约 26 d 之后肿瘤停止进行性生长,61 d 时 70% 的小鼠肿瘤消退,并产生了免疫记忆,可抵抗和消除再次接种的野生型 CT26 细胞。此外,IL-23 基因转染的 CT26 和小鼠黑素瘤 B16F1 接种小鼠成瘤后,肿瘤细胞的肺部转移能力明显下降;进一步研究表明,主要是 CD8⁺T 细胞(而不是 CD4⁺T 细胞或 NK 细胞)在 IL-23 抗肿瘤活性中发挥主要作用。笔者课题组^[27-28]研究结果显示,将转染 IL-23 的小鼠结肠癌细胞(Colon26/IL-23)和小鼠乳腺癌细胞(MA891/IL-23)移植小鼠成瘤后,肿瘤细胞生长速度较接种野生肿瘤细胞组小鼠明显减慢,最终,接种

转染 IL-23 基因细胞的小鼠全部排斥肿瘤, 长期存活, 说明 IL-23 在小鼠体内可发挥较强的抗肿瘤免疫效应。进一步研究发现, IL-23 在小鼠体内的抗肿瘤活性与其增加肿瘤组织 CD8⁺ T 细胞浸润、增强 CTL 杀伤活性和促进小鼠脾细胞产生 IFN- γ 、TNF 和 IL-12 等 Th1 类及相关细胞因子的分泌, 增强细胞免疫功能、增加 DC 的数量、增强肿瘤的抗原性及抗原提呈协同刺激作用、防止肿瘤逃逸等作用有关。

以上研究结果均说明外源性过表达 IL-23 可以产生抗肿瘤效应, 但也有关于 IL-23 生物学功能不同的报道。Langowski 等^[29]研究发现, IL-23 基因敲除鼠和 IL-23R 基因缺陷小鼠不仅肿瘤成瘤性减低, 而且成瘤后肿瘤生长速度减慢, 提示内源性 IL-23 可能具有促进肿瘤生长的效应。进一步研究^[30]表明, 在肿瘤微环境中, IL-23 不仅可降低慢性炎症反应如基质金属蛋白酶 (MMPs) 表达、血管生成和巨噬细胞浸润, 也可通过抑制局部 CD8⁺ T 细胞浸润, 抑制机体免疫监视功能。研究表明, 转录子 STAT3 在多种肿瘤中处于活化状态, 通过抗细胞凋亡机制表现为促进肿瘤细胞增殖效应, 这种作用可能由于转录调节 p53 及包括血管内皮生长因子 VEGF 和 MMPs 在内的各种抗血管生成和转移因子的表达下调有关。IL-23 可通过 IL-23p19 与 NF- κ B/RelA (p65) 结合, 诱导肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 表达 STAT3; 并且肿瘤相关 Treg 细胞可表达 IL-23R, 与 IL-23 结合后活化 STAT3, 上调 Treg 细胞特异性转录子 Foxp3 和免疫抑制性细胞因子 IL-10 表达^[31]。这些研究结果提示, 潜在的免疫抑制性细胞因子内源性 IL-23 可能具有促进肿瘤发生与生长的作用。

5 IL-35

Vignali 等^[5]于 2007 年发现了一种由 IL-27 EB13 和 IL-12p35 两个亚单位组成的一个新的 IL-12 家族细胞因子, 并将其命名为 IL-35。目前, 在人和小鼠体内都发现了 IL-35 的存在, 但 IL-35 受体仍未鉴定出来, 信号转导途径还不清楚。IL-35 虽然在结构上与其他 3 个 IL-12 家族成员同源, 但却具有独特的生物学功能。IL-35 是主要由 Treg 分泌的免疫抑制性细胞因子, 参与对其他 CD4⁺ T 细胞亚群的负调控过程^[32-33]; IL-35 另一个重要功能是在体内外均可抑制 Th17 的分化及 IL-17 的产生。但目前对 IL-35 的生物学效应和作用机制, 以及与 IL-12 各家族成员之间的联系仍需进一步研究。不可否认的是, IL-35 可能成为继 TGF- β 和 IL-10 之后又一种新

的免疫抑制性细胞因子, 可能成为治疗肿瘤、感染性疾病 (如 HCV) 和自身免疫疾病的新靶点。

6 小结

肿瘤的形成和发展与宿主免疫监视功能的异常及肿瘤细胞自身逃避免疫监视能力的提高有关, 利用细胞因子提高宿主免疫能力, 破坏肿瘤细胞的免疫逃逸功能是肿瘤生物治疗的重要策略。由异源二聚体组成的 IL-12 家族细胞因子 IL-12、IL-23、IL-27 和 IL-35, 虽结构相似, 但却分别通过不同的信号转导途径发挥不同的免疫调节功能。在肿瘤免疫中, IL-12 通过活化 STAT4 信号转导途径产生 IFN- γ , 增强细胞免疫反应; IL-27 主要活化 STAT1 途径增强细胞和体液免疫反应; 外源性过表达 IL-23 可以产生抗肿瘤效应, 而内源性 IL-23 的表达通过活化 STAT3 诱导炎症反应, 包括产生 IL-17 促进肿瘤发生、发展。因此, 可能有多种机制参与了 IL-12 家族细胞因子诱导的肿瘤免疫反应。IL-12 家族细胞因子中, IL-12 被认为是最有潜力的抗肿瘤细胞因子之一, 其抗肿瘤作用与其诱导 CD4⁺ T 细胞产生高水平的 IFN- γ 有关, 但是, 高表达 IFN- γ 带来的毒性作用在一定程度上限制了 IL-12 的临床应用。与 IL-12 相比, IL-27 和 IL-23 的低毒性将成为临床肿瘤免疫治疗新策略。因此, 对 IL-12 家族细胞因子的深入研究必将会加快肿瘤生物治疗的发展。

[参考文献]

- [1] Liu LH, Wang SJ, Shan BE, et al. Advances in viral-vector systemic cytokine gene therapy against cancer [J]. *Vaccine*, 2010, 28(23): 3883-3887.
- [2] Wolf SF, Temple PA, Kobayashi M, et al. Cloning of cDNA for natural killer cell stimulatory factor, a heterodimeric cytokine with multiple biologic effects on T and natural killer cells [J]. *J Immunol*, 1991, 146(9): 3074-3081.
- [3] Pflanz S, Timans JC, Cheung J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EB13 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4⁺ T cells [J]. *Immunity*, 2002, 16(6): 779-790.
- [4] Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12 [J]. *Immunity*, 2000, 13(5): 715-725.
- [5] Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function [J]. *Nature*, 2007, 450(7169): 566-569.
- [6] Gee K, Guzzo C, Che Mat NF, et al. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2009, 8(1): 40-52.
- [7] Ma W, Kumar A, Collison LW, et al. IL-35-mediated induction

- of a potent regulatory T cell population [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(12): 1093-1101.
- [8] Hamza T, Barnett JB, Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2010, 11(3): 789-806.
- [9] Engel MA, Neurath MF. Anticancer properties of the IL-12 family—focus on colorectal cancer [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(29): 3303-3308.
- [10] Vecchio MD, Bajetta E, Canova S, et al. Interleukin-12: Biological properties and clinical application [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(16): 4677-4985.
- [11] Marchi LH, Paschoalin T, Travassos LR, et al. Gene therapy with interleukin-10 receptor and interleukin-12 induces a protective interferon- γ -dependent response against B16F10-Nex2 melanoma [J]. *Cancer Gene Ther*, 2011, 18(2): 110-122.
- [12] He XZ, Wang L, Zhang YY. An effective vaccine against colon cancer in mice: Use of recombinant adenovirus interleukin-12 transduced dendritic cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(4): 532-540.
- [13] Guida M, Casamassima A, Monticelli G, et al. Basal cytokines profile in metastatic renal cell carcinoma patients treated with subcutaneous IL-2-based therapy compared with that of healthy donors [J]. *J Transl Med*, 2007, 5: 51.
- [14] Kayashima H, Toshima T, Okano S, et al. Intratumoral neoadjuvant immunotherapy using IL-12 and dendritic cells is an effective strategy to control recurrence of murine hepatocellular carcinoma in immunosuppressed mice [J]. *J Immunol*, 2010, 185(1): 698-708.
- [15] Yin X, Yan X, Yang Q, et al. Antitumor mechanism of recombinant murine interleukin-12 vaccine [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2010, 25(3): 263-268.
- [16] Robinson RT, Khader SA, Locksley RM, et al. *Yersinia pestis* evades TLR4-dependent induction of IL-12(p40)₂ by dendritic cells and subsequent cell migration [J]. *J Immunol*, 2008, 181(8): 5560-5567.
- [17] Yoshida H, Nakaya M, Miyazaki Y. Interleukin 27: A double-edged sword for offense and defense [J]. *J Leuk Biol*, 2009, 86(6): 1295-1303.
- [18] Sun J, Dodd H, Moser EK, et al. CD4(+) T cell help and innate-derived IL-27 induce Blimp-1-dependent IL-10 production by antiviral CTLs [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(4): 327-334.
- [19] Hisada M, Kamiya S, Fujita K, et al. Potent antitumor activity of interleukin 27 [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(3): 1152-1156.
- [20] Salcedo R, Hixon JA, Stauffer JK, et al. Immunologic and therapeutic synergy of IL-27 and IL-2: Enhancement of T cell sensitization, tumor-specific CTL reactivity and complete regression of disseminated neuroblastoma metastases in the liver and bone marrow [J]. *J Immunol*, 2009, 182(7): 4328-4338.
- [21] Liu LH, Wang SJ, Shan BE, et al. IL-27-mediated activation of natural killer cells and inflammation produced antitumor effects for human esophageal carcinoma cells [J]. *Scand J Immunol*, 2008, 68(1): 22-29.
- [22] Matsui M, Kishida T, Nakano H, et al. Interleukin-27 activates natural killer cells and suppresses NK-resistant head and neck squamous cell carcinoma through inducing antibody-dependent cellular cytotoxicity [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(6): 2523-2530.
- [23] Ho MY, Leu SJ, Sun GH, et al. IL-27 directly restrains lung tumorigenicity by suppressing cyclooxygenase-2-mediated activities [J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6217-6226.
- [24] Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis [J]. *Nature*, 2007, 445(7128): 648-651.
- [25] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells [J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 235-238.
- [26] Lo CH, Lee SC, Wu PY, et al. Antitumor and antimetastatic activity of IL-23 [J]. *J Immunol*, 2003, 171(2): 600-607.
- [27] Liu LH, Shan BE, Feng YL. Antitumor effects and immunoregulation mechanisms of IL-23 gene in mouse mammary cancer mediated by retrovirus [J]. *Cell Immunol*, 2009, 258(2): 181-187.
- [28] Hao JS, Shan BE. Immune enhancement and anti-tumour activity of IL-23 [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2006, 55(11): 1426-1431.
- [29] Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth [J]. *Nature*, 2006, 442(7101): 461-465.
- [30] Stewart CA, Trinchieri G. Reinforcing suppression using regulators: A new link between STAT3, IL-23, and Tregs in tumor immunosuppression [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(2): 81-83.
- [31] Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: Role of STAT3 in the tumour microenvironment [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(1): 41-51.
- [32] Ning-Wei Z. Interleukin (IL)-35 is raising our expectations [J]. *Rev Med Chil*, 2010, 138(6): 758-766.
- [33] Castellani ML, Anogeianaki A, Felaco P, et al. IL-35, an anti-inflammatory cytokine which expands CD4⁺ CD25⁺ Treg cells [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2010, 24(2): 131-135.

[收稿日期] 2011 - 05 - 10 [修回日期] 2011 - 05 - 20

[本文编辑] 韩丹

《中国肿瘤生物治疗杂志》欢迎投稿、欢迎订阅