

白细胞介素 22 在恶性肿瘤中的研究进展

屈永平 姚鸿超 赵春源 综述 王鑫 审校

摘要 白细胞介素 22(IL-22)是白细胞介素 10 家族中的一员,与 IL-10 具有相似的结构和免疫作用,主要由 Th22、Th1、Th17 细胞、固有淋巴细胞(ILCs)、 $\gamma\delta$ T 细胞和 NKT 细胞分泌。IL-22 在自身免疫性疾病、恶性肿瘤和感染性疾病中发挥重要作用。有关 IL-22 细胞因子在各种恶性肿瘤中的作用机制,仍是目前研究的热点。研究 IL-22 在恶性肿瘤中的表达及作用机制,为恶性肿瘤的治疗和预防提供了新的思路。本文从 IL-22 的发现、结构特点及其在恶性肿瘤中的作用进行综述。

关键词 IL-22 肿瘤 细胞因子 治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20132026

Research progress in interleukin-22 treatment of malignant tumors

Yongping QU, Hongchao YAO, Chunyuan ZHAO, Xin WANG

Correspondence to: Xin WANG; E-mail address: harbinwangxin@163.com

Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Abstract Interleukin-22 (IL-22) is a member of the IL-10 family, which exhibits a similar structure and immune function with IL-10. IL-22 is mainly secreted by Th22, Th1, and Th17 cells, innate lymphoid cells (ILCs), and $\gamma\delta$ T and NKT cells. IL-22 is mainly involved in autoimmune diseases, malignant tumors, and infective diseases. As such, studies have focused on the function of IL-22 cytokine in the pathogenesis of various malignant tumors. Studies revealing the expression and pathogenesis of IL-22 in malignant tumors possibly provide a new method to treat and prevent malignant tumors. In our study, the discovery, structural characteristics, and functions of IL-22 in malignant tumors are reviewed.

Keywords: interleukin-22, tumor, cytokine, treatment

恶性肿瘤(malignant tumor)是一个公共卫生问题,现在各种癌症的发病率越来越高,严重威胁着人类健康,据统计在美国每 4 人死亡中就有 1 人是因癌症而死亡^[1],但目前许多癌症的发病机制仍然尚不明确。细胞因子 IL-22 在自身免疫性疾病、恶性肿瘤和感染性疾病中发挥着重要作用,对于 IL-22 在各种恶性肿瘤的研究成为探讨各种恶性肿瘤发病机制的热点,本文就 IL-22 在恶性肿瘤中的作用进行综述。

1 IL-22 概述

1.1 IL-22 的起源、分子结构

Interleukin-22 (IL-22)最初由 Dumoutier 等^[2]采用 IL-9 刺激小鼠 T 淋巴细胞后发现的一种新型细胞因子,编码一种 α 螺旋状的蛋白质,由于其主要结构与 IL-10 极其相似具有抗炎和免疫调节作用,将其命名为 IL-10 相关的 T 细胞衍生诱导因子(IL-10 related T cell derived inducible factor, IL-TIF)。随后, Xie 等^[3]在人外周血单核细胞中发现了同样与 IL-10 有显著相似性的细胞因子,由活化的 T 细胞产生,将其命名为 IL-22。因此,IL-22 被归为 IL-10 细胞因子家族中,主要由 Th22、Th1、Th17 细胞、固有淋巴细胞

(ILCs)、 $\gamma\delta$ T 细胞和 NKT 细胞表达^[4-5]。IL-22 基因位于染色体 12q15,与 IL-10 之间的氨基酸序列有 22% 的同源性^[2],长约 6 Kb。

1.2 IL-22 受体、结合蛋白及其信号转导

IL-22 受体(IL-22R)复合物是由细胞因子受体家族(CRF)2-4(也称为 IL-10R2)和 CRF2-9(也称为 IL-22R1)两条链组成的异源二聚体跨膜受体,属于 II 型细胞因子受体家族,每个受体均能够结合 IL-22^[3,6]。IL-22 首先结合到 IL-22R1,然后 IL-10R2 结合到 IL-22/IL-22R1 复合物上^[5]。IL-22R1 主要在皮肤、小肠、肝脏、结肠、肺脏、肾脏和胰腺中表达,而 IL-10R2 普遍表达于各种细胞^[5,7]。

Dumoutier 等^[6]发现一种与 II 类细胞因子受体相关基因可编码一种可溶性拮抗 IL-22 的蛋白。由于其具有结合 IL-22 的能力,将其命名为 IL-22 结合蛋白(IL-22 binding protein, IL-22BP)。该蛋白基因位于染色体 6q24,与 IFNGR1 (IFN- γ receptor subunit 1) 基因相近。IL-22BP 能结合 IL-22 并阻断 IL-22 的生物学活性,是 IL-22 的拮抗剂。最近, Martin 等^[7]发现 IL-22BP 在人幼单核细胞衍生的树突状细胞中受维

甲酸的诱导而高表达,而在成熟的单核细胞中低表达;IL-22BP在小鼠的脾脏、肠系膜、腋下和颈部淋巴结次级淋巴器官中高表达,而在胸腺和其他上皮组织,如肠道、肺脏、皮肤和睾丸上皮组织中低表达。

IL-22表达可通过多种转录因子进行调节,如芳香烃受体(AhR)、ROR γ t和STAT3,主要是通过JAK/STAT活化通路作用于靶细胞,诱导STAT1、STAT3和STAT5磷酸化。IL-22还诱导丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径的活化,如Erk1/2、JNK和p38磷酸化^[5]。

2 IL-22在不同恶性肿瘤中的作用

肿瘤与炎症之间存在密切的联系,肿瘤微环境中的炎性细胞因子在肿瘤的发生、发展过程中具有重要的临床意义。IL-22作为一个最新发现的细胞因子,在结肠癌、肝癌、胃癌、肺癌、胰腺癌、口腔鳞状细胞癌、皮肤恶性肿瘤等肿瘤组织中发挥着重要作用。

2.1 IL-22与结肠癌

结肠癌的发生发展是个受多因素调控的复杂过程。2010年Thompson等^[8]研究报道,IL-22 rs1179251基因多态性与患结肠癌的风险相关。最近国内学者^[9]研究发现IL-22及其相关蛋白IL-22RA1在结肠癌和溃疡性结肠炎中高表达,而且IL-22的表达高低与肿瘤体积大小呈正相关。并在肿瘤组织中检测到STAT3磷酸化,表明IL-22在结肠癌和溃疡性结肠炎中通过STAT3的活化抑制肿瘤细胞的凋亡并促进肿瘤的生长和转移。现有研究结果发现IL-22及其相关蛋白与溃疡性结肠炎的严重程度密切相关,而且IL-22/STAT3信号转导途径可能与溃疡性结肠炎诱导的结肠癌的致癌作用有关^[10]。目前,在研究小鼠模型中发现ILCs通过产生IL-22在结肠癌的发生发展中也发挥着重要作用,表明了IL-22可以作为结肠癌的一个新的分子治疗靶点^[11]。

2.2 IL-22与肝癌

Jiang等^[12]采用流式细胞仪检测到肝癌患者血清中IL-22高表达,而且IL-22在Ⅲ~Ⅳ期患者中的表达显著高于Ⅰ~Ⅱ期的患者,表明IL-22与肿瘤的生长和恶性程度相关联;IL-22BP在肝细胞癌和癌旁肝硬化组织中亦高表达。该研究中免疫组织化学法检测到人肝癌组织和癌旁肝硬化组织中STAT3磷酸化,发现IL-22在肝脏中通过活化致癌转录因子STAT3导致肿瘤的生长,抑制细胞凋亡,促进肿瘤的转移。最近,Kim等^[13]发现IL-22在肝癌经导管动脉内化疗栓塞(TACE)治疗早期阶段的肝损伤中有保护作用。因此,IL-22在肝癌中可能发挥保护肝脏和促进肝癌的双重作用。

2.3 IL-22与肺癌

肺癌是呼吸系统最常见的恶性肿瘤,绝大多数

肺癌为非小细胞肺癌。最近Kobold等^[14]发现IL-22在大、小细胞肺癌中高表达并增加肺癌细胞的耐药性,采用Western blot和RT-PCR检测发现85%肺癌细胞株阳性表达IL-22R1,IL-22通过诱导STAT3磷酸化促进肺癌细胞增殖。

2.4 IL-22与胰腺癌

胰腺癌是恶性程度极高的消化道肿瘤,2012年Curd等^[15]使用EISA法检测发现IL-22在人胰腺癌HPAFII细胞中迅速激活STAT3磷酸化、诱导血管内皮生长因子(VEGF)和抗凋亡因子(Bcl-xL)以及免疫抑制细胞因子(IL-10和TGF- β 1)的生成,表明IL-22在人胰腺癌细胞中具有促进肿瘤生长的作用,无抗肿瘤的免疫作用。

2.5 IL-22与胃癌

胃癌(GC)是最常见的消化道恶性肿瘤之一。Liu等^[16]对32例胃癌患者和19例健康志愿者的外周血单核细胞进行了流式细胞仪检测,发现产生IL-22的CD4⁺T细胞和Th22细胞在胃癌组较健康组高表达,而且外周血中Th22细胞与IL-22浓度呈正相关,IL-22在Ⅲ~Ⅳ期的胃癌患者中的表达显著高于Ⅰ~Ⅱ期的患者,表明IL-22与胃癌的进展密切相关。Zhuang等^[17]发现产生IL-22的CD4⁺T细胞在胃癌组织中表达显著高于癌旁和正常组织,而且在胃癌-淋巴结转转移患者的肿瘤内产生IL-22的CD4⁺T细胞和Th22细胞百分比均较高。该研究比较还发现这两种细胞低表达组的患者21个月的生存率明显高于高表达组,表明其能降低胃癌患者的总生存率。

2.6 IL-22与口腔鳞状细胞癌

日本学者Naher等^[18]采用免疫组织化学法检测发现IL-22R在口腔鳞状细胞癌和颈部转移的淋巴结中高表达。该研究采用免疫印迹技术发现IL-22在口腔鳞状细胞癌MISK81-5细胞中诱导STAT3暂时磷酸化,IL-22能上调抗凋亡和促有丝分裂基因,如Bcl-xL、生存素、c-Myc和SOCS3表达和激活ERK1/2和p38 MAPK通路,影响口腔鳞癌细胞的增殖。IL-22作为角质形成细胞增殖的诱导剂,在体外也能促进鳞状细胞癌的增殖^[19]。IL-22在口腔鳞状细胞癌中还上调鳞状细胞癌的一种标志物SERPINB3/4基因的表达^[18]。这些表明,IL-22在口腔鳞状细胞癌的生长、细胞分化和进展中发挥着重要作用。

2.7 IL-22与皮肤恶性肿瘤

Zhang等^[19]发现IL-22在皮肤鳞状细胞及癌旁组织中高表达,能促进人皮肤鳞状细胞癌的增殖。Miyagaki等^[20]研究发现在皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)患者的皮损中IL-22高表达和STAT3磷酸化,而且在CTCL患者血清中IL-22的表达水平与疾病的严重程度

度密切相关。因此,深入研究IL-22在皮肤恶性肿瘤中的作用机制,可能为皮肤恶性肿瘤的基因治疗提供新的方向。

3 结语

综上所述,IL-22在人类恶性肿瘤的发生、发展、增殖、凋亡以及侵袭转移中发挥着重要作用。IL-22在肿瘤微环境中的作用与肿瘤组织来源、类型和表达环境有关。目前,IL-22在恶性肿瘤中的作用还缺乏足够的临床研究,从而限制了其临床应用。总之,通过深入研究IL-22的生物学特性及其在恶性肿瘤中的作用及机制,IL-22作为单一基因治疗或联合其他疗法有望成为今后治疗恶性肿瘤的一种新方法,为恶性肿瘤的治疗和预防提供一个新思路。

参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30.
- 2 Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor(IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9[J]. J Immunol, 2000, 164(4):1814-1819.
- 3 Xie MH, Aggarwal S, Ho WH, et al. Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R[J]. J Biol Chem, 2000, 275(40):31335-31339.
- 4 Kumar P, Rajasekaran K, Palmer JM, et al. IL-22: An evolutionary missing-link authenticating the role of the immune system in tissue regeneration[J]. J Cancer, 2013, 4(1):57-65.
- 5 Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Functional biology of the IL-22-IL-22R pathway in regulating immunity and inflammation at barrier surfaces[J]. Adv Immunol, 2010, 107:1-29.
- 6 Dumoutier L, Lejeune D, Colau D, et al. Cloning and characterization of IL-22 binding protein, a natural antagonist of IL-10-related T cell-derived inducible factor/IL-22[J]. J Immunol, 2001, 166(12):7090-7095.
- 7 Martin JC, Bériou G, Heslan M, et al. Interleukin-22 binding protein (IL-22BP) is constitutively expressed by a subset of conventional dendritic cells and is strongly induced by retinoic acid[J]. Mucosal Immunol, 2014, 7(1):101-113.
- 8 Thompson CL, Plummer SJ, Tucker TC, et al. Interleukin-22 genetic polymorphisms and risk of colon cancer[J]. Cancer Causes Control, 2010, 21(8):1165-1170.
- 9 Jiang R, Wang H, Deng L, et al. IL-22 is related to development of human colon cancer by activation of STAT3[J]. BMC Cancer, 2013, 13:59.
- 10 Yu LZ, Wang HY, Yang SP, et al. Expression of interleukin-22/STAT3 signaling pathway in ulcerative colitis and related carcinogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(17):2638-2649.
- 11 Kirchberger S, Royston DJ, Boulard O, et al. Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model[J]. J Exp Med, 2013, 210(5):917-931.
- 12 Jiang R, Tan Z, Deng L, et al. Interleukin-22 promotes human hepatocellular carcinoma by activation of STAT3[J]. Hepatology, 2011, 54(3):900-909.
- 13 Kim MJ, Jang JW, Oh BS, et al. Change in inflammatory cytokine profiles after transarterial chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cytokine, 2013, 64(2):516-522.
- 14 Kobold S, Völkl S, Clauditz T, et al. Interleukin-22 is frequently expressed in small- and large-cell lung cancer and promotes growth in chemotherapy-resistant cancer cells[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(8):1032-1042.
- 15 Curd LM, Favors SE, Gregg RK, et al. Pro-tumour activity of interleukin-22 in HPAFII human pancreatic cancer cells[J]. Clin Exp Immunol, 2012, 168(2):192-199.
- 16 Liu T, Peng L, Yu P, et al. Increased circulating Th22 and Th17 cells are associated with tumor progression and patient survival in human gastric cancer[J]. J Clin Immunol, 2012, 32(6):1332-1339.
- 17 Zhuang Y, Peng LS, Zhao YL, et al. Increased intratumoral IL-22-producing CD4(+)T cells and Th22 cells correlate with gastric cancer progression and predict poor patient survival[J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(11):1965-1975.
- 18 Naher L, Kiyoshima T, Kobayashi I, et al. STAT3 signal transduction through interleukin-22 in oral squamous cell carcinoma[J]. Int J Oncol, 2012, 41(5):1577-1586.
- 19 Zhang S, Fujita H, Mitsui H, et al. Increased Tc22 and Treg/CD8 ratio contribute to aggressive growth of transplant associated squamous cell carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(5):e62154.
- 20 Miyagaki T, Sugaya M, Suga H, et al. IL-22, but not IL-17, dominant environment in cutaneous T-cell lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(24):7529-7538.

(2013-11-29收稿)

(2014-04-08修回)

(本文编辑:张佖)

作者简介



屈永平 硕士研究生。研究方向为喉癌的基础研究。
E-mail: yongping_s@163.com