

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.08.012

· 综述 ·

## IL1R2 在肿瘤发生发展中的作用

### Roles of IL1R2 in tumorigenesis

刘颖婷<sup>1</sup>综述;卢斌峰<sup>2</sup>,蒋敬庭<sup>1</sup>审阅(1. 苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心 细胞治疗研究院,江苏 常州 213003;2. 美国匹兹堡大学 免疫学系,匹兹堡, PA 15213)

[摘要] IL-1 有 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  两种亚型,其受体家族包括 I 型和 II 型两种受体形式(IL1R1 和 IL1R2)以及一种受体辅助蛋白(IL1RAP)。在 IL1RAP 帮助下,IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  均可与 IL1R1 形成 IL-1/IL1R1/IL1RAP 复合物,激活下游信号转导通路,发挥生物学作用;IL1R2 由于缺少胞内 TIR 结构域无法介导 IL-1 信号通路,而能与 IL1R1 竞争性结合抑制 IL-1 的作用。IL1R2 起初被认为是一种 IL-1 的诱捕受体,但在后续的研究中发现其在多种肿瘤中有异常表达,且多数呈现异常上调状态,仅在少数肿瘤中低表达,其表达与许多肿瘤的发生发展以及预后有着重要关联。本文针对 IL1R2 在肿瘤发生发展中的作用方面的相关研究进展进行综述。

[关键词] IL1R2; 诱捕受体; 肿瘤; 生物靶标

[中图分类号] R730.51 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2018)08-0822-08

白介素 1(interleukin-1, IL-1)在传递信息、激活与调控免疫细胞,并介导 T、B 细胞活化、增殖与分化及炎症反应中起重要作用<sup>[1-2]</sup>。IL-1 主要有 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  两种亚型,有两种受体形式:白介素-1 受体 1(interleukin-1 receptor type 1, IL1R1)和白介素-1 受体 2(interleukin-1 receptor type 2, IL1R2),有一种受体辅助蛋白白介素-1 受体辅助蛋白(interleukin-1 receptor accessory protein, IL1RAP)和一种受体拮抗剂白介素-1 受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL1RA)。在 IL1RAP 的帮助下,IL-1 可与 IL1R1 形成穿膜复合物 IL-1/IL1R1/IL1RAP,招募 IL-1 受体相关激酶(interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK1)和活化转录调节因子,进一步激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-light-chain - enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等信号转导通路,启动 IL-1 介导的细胞反应。与 IL1R1 不同,IL1R2 主要作为一种内源性抑制剂阻止 IL-1 与 IL1R1 结合,抑制 IL-1 信号转导<sup>[3-4]</sup>。随着研究的深入,IL1R2 亦被发现在多种肿瘤的发生发展中有重要的作用。

#### 1 IL1R2 的结构和生物学功能

人源 *IL1R2* 基因位于 2q12,蛋白由 398 个氨基酸组成,N 端为胞外区,主要功能与 IL-1 结合,C 端仅由

29 个氨基酸组成,位于胞内<sup>[5]</sup>。虽然 IL1R2 蛋白与 IL1R1 同样拥有 3 个免疫球蛋白胞外结构域和一个螺旋穿膜区,但由于缺少胞内的 TIR 结构域,IL1R2 无法进行 IL-1 的信号转导<sup>[5]</sup>。IL1R2 还能捕获和隔离 IL-1,从而阻断 IL-1 信号通路,并且对 IL-1 负调控。IL1R2 的膜结合蛋白和可溶性蛋白(soluble IL1R2, sIL1R2)两种形式均可竞争性与 IL-1 结合或与 IL1RAP 形成复合物,从而阻止二聚体复合物 IL1R1/IL1RAP 的形成<sup>[1-2]</sup>。IL1R2 的具体作用机制如图 1 所示。

#### 2 IL1R2 在肿瘤发生发展中的作用

IL1R2 蛋白主要在中性粒细胞、B 细胞、单核细

[基金项目] 国家科技支撑计划资助项目(No. 2015BAI12B12);国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金(No. 31729001);国家自然科学基金面上项目(No. 31570877, No. 31570908);江苏省条件建设与民生科技专项资金项目(No. BL2014034)。Project supported by the National Key Technology Research and Development Program of China (No. 2015BAI12B12), the Joint Research Fund for Overseas Chinese, Hong Kong and Macao Scholars (No.31729001), the General Program of National Natural Science Foundation of China (No. 31570877, No.31570908), and the Special Funds for Conditional Construction and People's Livelihood Science and Technology of Jiangsu (No.BL2014034)

[作者简介] 刘颖婷(1990-),女,硕士,见习研究员,主要从事肿瘤生物免疫治疗及细胞和分子生物学研究, E-mail: liuyingting@suda.edu.cn

[通信作者] 蒋敬庭(JIANG Jingting, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤免疫治疗临床应用及机制研究, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

胞和巨噬细胞上表达,也能在角朊细胞和内皮细胞上诱导产生。游离的sIL1R2存在于所有健康人体内的血清中,正常人体血清中IL-1 $\beta$ 浓度极低,而sIL1R2和IL1RA的浓度则相对较高,且sIL1R2约为IL1RA的20倍<sup>[3]</sup>。肿瘤的发生发展在很多情况下是长期慢性炎症和感染持续刺激引发的结果,炎癌转化过程中肿瘤微环境内的多种促炎细胞因子及其相关受体的异常表达往往与肿瘤的生长和转移密不可分<sup>[6-7]</sup>。IL-1系统在促进适应性免疫的激活、局部炎症和先天反应的放大级联中起至关重要的作用,其自身有着丰富的负调节因子系统以确保IL-1系统的维持稳态平衡,其中包括具有抗炎活性的配体(IL-37、IL-38)、

受体拮抗剂(IL1RA、IL36RA、IL-38)、诱捕受体(IL1R2)、清除剂(IL1R2、IL18BP)和主要负性分子(IL1R2)。在上述IL-1的负调控系统中,IL1R2同时扮演诱捕受体、清除剂和主要负性分子,揭示其在IL-1介导的免疫过程中所起到至关重要的作用<sup>[8]</sup>。当此负调控系统失控时,IL-1则会激活有害炎症,引起组织损伤和导致自身免疫或过敏反应,促使疾病甚至肿瘤的发生<sup>[9]</sup>。IL1R2基因或IL1R2蛋白在多种肿瘤及其相关疾病中异常表达,在肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和血管生成过程中均有表达变化,具有潜在的致癌或抑癌两种功能(表1)。

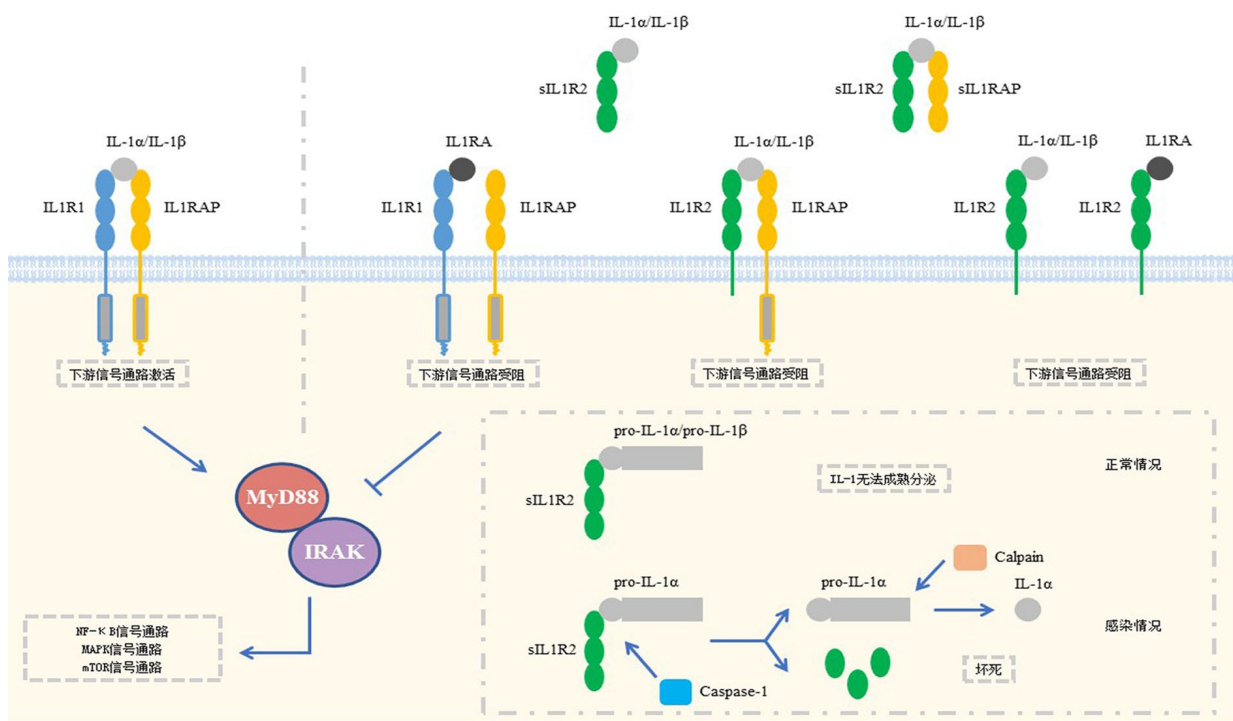


图1 IL1R2的作用机制

### 2.1 泌尿系肿瘤

对砷致癌过程的研究<sup>[10]</sup>发现,砷及其代谢产物会上调IL1R2的同时抑制IL-1诱导的NF- $\kappa$ B的活化,诱导尿路上皮细胞SV-HUC-1癌变;在cDNA芯片分析中也发现IL1R2在癌变细胞株MC-SV-HUC T2中的表达上调。

从正常的前列腺组织到前列腺增生直至前列腺癌的发展过程中,IL-1与其受体的结合形式从正常的IL-1 $\beta$ 与IL1R1结合介导IL-1下游通路到最终转向为IL-1 $\alpha$ 与IL1R1或与IL1R2的结合形式,且在对前列腺癌患者的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分析中亦发现,IL1R2在rs11886877位点的变异能增加男性对前列腺癌的易感性,这说明IL1R2在前列腺癌的发生发展中起至关重要的作

用<sup>[11-12]</sup>。在永生化的前列腺上皮细胞中,TMPRSS2/ERG融合基因可结合在IL1R2和SPINT1基因的启动子区,促进E盒结合锌指蛋白1(zinc finger E-box-binding protein 1, ZEB1)、E盒结合锌指蛋白2(zinc finger E-box-binding protein 2, ZEB2)上调和E-钙黏蛋白(E-cadherin)下调,通过促进上皮间质转化增强肿瘤细胞迁移和侵袭能力<sup>[13]</sup>。

IL1R2在肾癌中的表达和作用机制尚未见报道,部分文献报道了IL1R2在肾炎和肾移植后的表达情况,提示IL1R2也与肾类疾病进展相关。在终末期肾病中发现,IL1R1和IL1R2的SNP与IgA肾病的易感性相关<sup>[14]</sup>。对急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的研究<sup>[15]</sup>发现,AKI带来的双侧肾缺血能上调肾和肺组织炎症组芯片中IL1R2、Cd14、Socs3、Saa3、Lcn2等

先天免疫基因表达,基因的功能组分析和缺血再灌注时发现的血浆中IL-6和IL-10水平上调,说明IL-6和IL-10通路在局部炎症的远端效应中起重要作用。伴随有AKI的院内感染患者血浆内sIL1R2水平始终较低,而IL1RA和IL-6则表现为早期升高后期降低<sup>[16]</sup>。肾移植病例中,在环孢素A(CsA)和他克莫司

(FK506)给药24 h后外周血内淋巴细胞中IL1R2 mRNA水平均发生显著上调,除IL1R2外,IL1R1、TLR4和IL18R1也在两种药物作用后上调,而IL2、CD27、CCR5、CCR4、CD4、CD86和IRF4均发生下调<sup>[7]</sup>。上述研究结果说明,IL1R2在肾炎性微环境的构成中不可或缺。

表1 IL1R2在不同类型肿瘤中的表达及意义

肿瘤类型	表达情况	作用	机制及意义	文献
尿路上皮癌	上调	促癌	IL1R2上调,抑制IL-1诱导的NF- $\kappa$ B活化,促使SV-HUC-1癌变	[10]
前列腺癌	上调或基因突变	促癌	TMPRSS2/ERG结合IL1R2启动子区,促进ZEB1和ZEB2上调和EMT	[12-13]
子宫颈癌	下调	抑癌	IL1R2表达与子宫颈癌的进展负相关,与CDKN2A和RFC4表达变化相反,起抑癌因子的作用	[18]
子宫内膜癌	下调	抑癌	sIL1R2抑制VEGF、IL-8和Bcl-2抑制易位子宫内膜增生;肿瘤中具体机制未见报道	[20]
卵巢癌	上调	促癌	IL1R2上调促进肿瘤血管生成,促使卵巢癌复发	[50]
乳腺癌	上调或基因突变	促癌	IL1R2突变导致持续性抗炎,增加术后乳房疼痛;调控HER2/HER3表达,降低乳腺癌无复发生存率	[24-26,51]
结直肠癌	上调	促癌	IL1R2激活IL-6、VEGF-A和MEK/ERK,增强细胞增殖转移,促进肿瘤血管生成和增强肿瘤耐药性	[27,29-30,32]
胰腺癌	上调	促癌	虽与OS无显著相关性,但IL1R2表达上调与短期DFS和早期复发显著相关	[33-34]
皮肤癌	上调	促癌	IL1R2调控MMP、EGFR、PKC/MEK/ERK,影响IL-1 $\beta$ 信号通路和皮肤免疫,诱发肿瘤	[35-39]
非小细胞肺癌	上调或基因突变	促癌	IL1R2表达与患者PFS和OS显著相关,促使吉非替尼诱发皮肤损害	[40-41]
骨肉瘤	上调	促癌	shRNA干扰IL1R2表达阻滞细胞周期,抑制骨肉瘤细胞增殖	[43]
淋巴瘤	上调或基因突变	促癌	IL1R2剥夺IL1R1的配体,与IL1RAP结合,作为抑制剂抑制IL-1在免疫炎症反应中的作用	[44]
肝癌	上调	促癌		[48]
肾上腺皮质癌	上调	促癌		[49]

## 2.2 妇科肿瘤

IL1R2在与女性相关妇科肿瘤中亦扮演重要角色,可成为潜在诊断和药物靶点。通过对子宫颈癌前病变期、高度鳞状上皮内病变期(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)和最后的浸润性鳞状细胞癌(invasive squamous cell carcinomas, ISCC)3个阶段样本进行差异表达基因(differentially expressed gene, DEG)分析,发现IL1R2在HSIL和ISCC期表达下调且与肿瘤恶性程度负相关,而多重肿瘤抑制基因CDKN2A和RFC4则上调,CDKN2A的表达与肿瘤细胞中PIK3CA、RBI、P53等基因的突变有

关,而RFC4的表达水平与肿瘤恶性程度正相关。这一结果提示IL1R2在子宫颈癌的发生进展中起到抑癌因子的作用<sup>[18]</sup>。

在卵巢子宫内膜癌中也发现了类似的结果:IL1R2在子宫内膜异位组织上皮细胞和卵巢子宫内膜癌的肿瘤细胞中均显著下调<sup>[19-21]</sup>。在子宫内膜异位的裸鼠模型中发现,sIL1R2可通过抑制如VEGF、IL-8和Bcl-2等细胞因子的表达从而抑制易位子宫内膜增生<sup>[20]</sup>。而卵巢癌患者血清中的IL-1 $\alpha$ 和sIL1R2水平则显著高于卵巢良性疾病患者和健康对照者样本,有研究<sup>[22]</sup>认为IL1R2的上调可能在卵巢癌复发的

肿瘤血管生成中起重要作用,可作为卵巢癌复发的标志物应用于临床诊断。由此可见,IL1R2或可作为子宫内膜异位和卵巢癌治疗的新靶点,为临床提供了新的治疗策略。

### 2.3 乳腺癌

RT-PCR 和 Western blotting 检测结果<sup>[23]</sup>显示,IL1R2在乳腺癌组织中表达上调,但在淋巴结中表达下调。与之变化相同的还有CCR3、SOCS和IL-20,另一些IL-1家族中的IL-15、IL-17、IL-18和IL18BP也均在肿瘤组织中表达上调。此外,CXCR4/CXCL12、CCR7/CCL21、CCL9、CXCL9和CCL12这些趋化因子及其受体则随着肿瘤的生长在淋巴结中过表达,趋化因子的表达会诱导细胞迁移,使细胞沿着趋化因子浓度增加的信号向趋化因子源处的迁徙。肿瘤微环境中局部细胞因子/趋化因子环境对乳腺癌的生长、转移和免疫逃避具有重要意义。

在乳腺癌的临床治疗过程中,乳房慢性疼痛是后期不可避免的难题,严重影响患者的生活质量,该疼痛与肿瘤炎症因子的释放、神经牵连和组织损伤密切相关。研究<sup>[24-25]</sup>发现,IL1R2的SNP(rs11674595)与乳腺癌术后持续乳房疼痛有关,其编码的IL1R2蛋白产生持续性抗炎效应,增加术后乳房疼痛的易感性。此外,对乳腺癌治疗过程中芳香酶抑制剂药物所带来的主要副作用(关节和肌肉疼痛)的研究<sup>[26]</sup>也发现,包括IL1R2、IL-17、IL17RA、IL-12和IL12RB2在内的多种细胞因子及其受体的表达异常,通过影响NF- $\kappa$ B的转录活性,从而引发药物不良反应。由此可见,IL1R2也能作为治疗乳腺癌过程中伴发的慢性疼痛的潜在靶点,为改善患者的生活质量起到相应的作用。

### 2.4 结直肠癌

有研究<sup>[27-28]</sup>发现,IL1R2在结直肠癌细胞中表达显著上调,其mRNA水平与IL-6显著相关。IL1R2和c-Fos组成的复合物能与IL-6和VEGF-A启动子区的AP-1位点结合,激活IL-6和VEGF-A的表达,增强细胞增殖、转移能力和内皮细胞的增殖。在小鼠移植瘤模型中也发现,细胞内IL1R2的表达水平和肿瘤的生长以及微血管密度正相关,说明IL1R2本身可作为一种结直肠癌的血管生成因子,或通过激活其他血管生成因子的表达促进肿瘤的血管增生<sup>[27-28]</sup>。使用丝裂原激活/细胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases, MAPK/ERK)抑制剂抑制IL1R2的表达,能降低结直肠癌对瑞格菲尼的耐药性,说明IL1R2也在结直肠癌对瑞格菲尼的耐药过程中起作用,此为将来在临床上解决结直肠癌的耐药问题提供了新思路<sup>[29-30]</sup>。

IL1R2除了上述报道的通过VEGF和MEK/ERK通路促进结直肠癌的发生和进展外,也在结直肠癌的肿瘤免疫过程中扮演重要角色。在人结直肠腺癌肺转移细胞株T84和人结直肠癌HT-29细胞中还发现,TNF处理可轻微上调IL1R2 mRNA水平,在外周血中检测到sIL1R2的表达显著增加,使用IL1R2抑制剂能显著增强IL-1的敏感性。在病理性肠道中,上皮细胞内IL1R2的表达可作为IL-1的激动剂打破与拮抗剂的平衡,影响结直肠癌的病理进程<sup>[31]</sup>。对结直肠癌术后复发的研究<sup>[32]</sup>发现,吻合口瘘的患者更易复发。通过检测患者术后外周血白细胞中的基因表达谱,发现腹腔感染能促使免疫细胞中IL1R2在内的肿瘤进展相关基因表达上调,提示IL1R2在术后感染中营造的炎症微环境有利于肿瘤免疫逃逸,引起肿瘤复发。

### 2.5 胰腺癌

有研究<sup>[33]</sup>发现,IL1R2在胰腺癌中高表达且可能在凋亡信号通路中扮演重要角色,具体作用机制尚未明了。在微阵列基因芯片的筛查和TCGA数据库中的结果<sup>[34]</sup>分析中也发现,IL1R2的表达异常虽与胰腺癌患者的OS相关性不大,但IL1R2表达的上调与短期DFS和早期复发显著相关,低表达IL1R2的患者的DFS明显长于高表达IL1R2患者,高表达IL1R2患者更易复发。结果提示,IL1R2在胰腺癌中同样扮演致癌因子的角色。

### 2.6 皮肤癌

对人正常皮肤来源的永生角质细胞株HaCaT细胞的研究<sup>[35]</sup>发现,IL1R2可通过调节金属基质蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)的表达对细胞产生致癌作用。GLI/EGF共表达能作用于表皮基底细胞癌毛囊细胞中IL1R2的启动子区,靶向IL1R2和EGFR,同时激活ERK1/2的表达,促进肿瘤进展<sup>[36]</sup>。通过siRNA敲减IL1R2和IL13RA2的表达可恢复丁烯酸酯作用处理的细胞活性和增殖能力,揭示IL1R2在丁烯酸酯通过PKC/MEK/ERK通路抑制鳞状癌细胞的活性诱导细胞死亡的过程中起重要作用<sup>[37]</sup>。在神诱导形成的皮肤癌和色素沉着异常以及衰老后的皮肤中,IL1R2的异常上调也能通过影响IL-1 $\beta$ 信号通路的转导,继而影响皮肤免疫在先天性和获得性免疫中的作用,增加皮肤感染和皮肤癌的易感性<sup>[38-39]</sup>,此与神诱导引发尿路上皮癌的过程中IL1R2的报道<sup>[10]</sup>一致。

此外,在表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼治疗非小细胞肺癌所引发的皮疹中发现,吉非替尼能抑制IL1R2的表达,从而激活IL-1信号通路促使CCL2和CCL5表达,致使皮肤损害,再次说明了

IL1R2在引起皮肤病变的过程中起重要作用<sup>[41]</sup>。

### 2.7 骨关节炎和骨肉瘤

IL-1介导的炎症反应在骨关节炎的病理进展过程中起重要作用。在类风湿性关节炎和骨关节炎的关节滑液中都能监测到高水平的IL-1, 阻断IL-1信号通路转导是针对骨关节炎的一种重要的治疗手段。在类风湿性关节炎患者关节滑液和细胞中发现sIL1R2的水平上调, 且sIL1R2的表达水平与关节炎的严重程度呈负相关。由于IL1RA在细胞质中的表达与关节炎的疾病进展呈正相关, IL1R2比IL1RA更适合作为阻断IL-1信号通路治疗类风湿性关节炎<sup>[3]</sup>。IL1R2的转染和过表达常被运用在构建胶原诱导关节炎的动物模型中, 进行关节炎的研究<sup>[42]</sup>。随着对骨科疾病研究的深入, 在人骨肉瘤细胞U-2OS细胞株中检测到IL1R2的表达上调, 且发现通过shRNA病毒干扰IL1R2表达能阻滞细胞周期, 从而抑制骨肉瘤细胞在体外的增殖, 说明IL1R2在骨肉瘤的发生发展中亦起到促癌作用<sup>[43]</sup>。

### 2.8 淋巴瘤

使用原位杂交技术检测霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL), 发现HL组织的活性纤维化区域IL-1 $\beta$ 转录水平升高, 表达IL-1 $\beta$ 的内皮细胞和成纤维细胞形态一致, IL1R1在肿瘤细胞中表达水平较低, 但IL1R2在多数HL和R-S细胞(REID-STERNBERG cell)的细胞质中均呈高表达<sup>[44]</sup>。在多数分离衍生出的HL细胞株的上清液中, sIL1R2有较高水平表达。Western blotting和免疫共沉淀检测结果<sup>[44]</sup>显示, IL1R2与IL1RAP结合, 说明在淋巴瘤的进展过程中, IL1R2剥夺了IL1R1的配体而与IL1RAP结合, 在HL的免疫调控过程中起主要作用。

IL1R2的SNP和异常表达也与非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的发生显著相关<sup>[45]</sup>。在由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)诱导产生的克隆B细胞淋巴组织增生性这类特异性NHL中, 同样发现HCV阳性患者血清中sIL1R2和IL1RAP在内的异常表达, 所有HCV携带患者的血液内sIL1R2均表达上调, 且与NHL显著相关<sup>[46]</sup>。

### 2.9 其他肿瘤

除上述肿瘤外, IL1R2在其他肿瘤(如白血病、原发性肝癌和肾上腺皮质癌)中也能作为潜在的诊断标志物(表1)。IL1R2在血液肿瘤细胞中的表达最初在B系急性淋巴细胞性白血病患者体内, 随后发现患者体内IL-1 $\beta$ 、IL1R1、IL1R2和IL1RA以及IL-2的表达平衡状态也与多毛细胞白血病的病理发生和免疫反应相关。血清中这些细胞因子的表达水平可作为

标志物检测白血病的进展情况<sup>[47]</sup>。虽然目前对于IL1R2在影响肺癌过程的具体机制尚未见文献报道, 但IL1R2的SNP在非小细胞肺癌的发生发展过程中亦有发现, 且IL1R2的表达与患者无进展生存率和总生存率显著相关<sup>[40]</sup>。在中国广西肝癌高发区检测肝癌患者以及其他肿瘤患者外周血中IL1R2 mRNA发现, 肝癌患者的IL1R2相对表达水平较其他肿瘤患者更高, 且高于健康对照组, 差异有统计学意义<sup>[48]</sup>。Microarray芯片检测结果<sup>[49]</sup>显示, IL1R2也在肾上腺皮质癌细胞株NCI-H295R中过表达。表明IL1R2在上述的多个癌种中均为高表达, 亦有望作为此类肿瘤早期发病的预测指标。

## 3 IL1R2对肿瘤免疫治疗的影响

Treg细胞是目前肿瘤免疫治疗中难点之一, 它被认为参与了肿瘤细胞的早期增殖和分化进程, Treg细胞在多种实体瘤组织中的大量浸润使得患者的治疗效果下降。Treg细胞的缺失能抑制肿瘤的生长, Treg细胞水平的下降可提高肿瘤免疫治疗的治疗效果<sup>[52]</sup>。有研究<sup>[53]</sup>发现, 在小鼠的滤泡辅助性T细胞中能高表达IL1R2, 在结肠癌和非小细胞肺癌中的肿瘤浸润性Treg细胞表面的特异标志分子如IL1R2、PD-L1、PD-L2和CCR8等细胞因子也均出现显著上调, 其中CCR8的高表达与肿瘤的不良预后显著相关<sup>[54]</sup>。另一针对乳腺癌的研究<sup>[55]</sup>同样发现, 与正常乳腺中Treg细胞或外周血T细胞相比, IL1R2在肿瘤浸润的T细胞中富集程度更高。虽然目前对于IL1R2在这些与癌症相关的Treg细胞中表达上调的机制尚未阐明, 但为以后尝试靶向和清除多余的Treg细胞、与其他免疫卡控点抑制剂药物联用、提高肿瘤患者的治疗效果提供了新思路。

过去在使用IL-2和IL-6进行的肿瘤免疫治疗过程中, IL1R2和IL1RA对IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 亲和性差异使两者在实际肿瘤免疫治疗过程中的表达情况各异。IL1RA在使用IL-2和IL-6进行免疫治疗后的肿瘤细胞质中的水平均为显著上调; 而IL1R2在IL-2作用时起初没有变化, 一段时间后表现为较IL1RA更显著地上调, 但对IL-6引发的肿瘤免疫治疗无反应, 说明在未来肿瘤免疫治疗中, IL1R2较IL1RA或其他负调节因子更适合作为一种具有选择针对性的潜在作用靶点。

## 4 结 语

IL1R2在报道的多数肿瘤中表达呈现异常上调

的状态,仅在少数肿瘤中低表达,提示其在肿瘤中更倾向起致癌因子的作用。从其自身的蛋白质结构上分析,IL1R2的经典作用在于作为IL-1的诱捕受体与IL-1及IL1RAP结合,阻断IL-1诱导的炎性信号通路,作为IL-1天然持久的抑制剂发挥作用,阻止IL-1的过度激活而导致的有害炎症、组织损伤和疾病的发生,一旦这一负调控机制失衡,则会导致有害炎症甚至肿瘤的发生。随着研究的深入,发现IL1R2亦可通过影响EGFR、VEGF、MEK/ERK、MMP等促使肿瘤血管生成和细胞增殖及迁移,影响其他细胞因子和趋化因子所共同形成的肿瘤微环境以及肿瘤浸润性Treg细胞水平,为肿瘤的发生发展提供条件。目前对IL1R2在肿瘤中的研究多见于对其在肿瘤中的基因表达变化的筛查,通过其基因芯片和临床预后的数据分析推断IL1R2的作用,对其在肿瘤中的具体作用机制研究报道甚少。因此,进一步了解IL1R2在各种肿瘤中更详细的作用及其机制,可为肿瘤免疫治疗提供新的理论根据。

#### [参考文献]

- [1] GARLANDA C, RIVA F, BONAVIDA E, et al. Negative regulatory receptors of the IL-1 family[J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(6):408-415. DOI: 10.1016/j.smim.2013.10.019.
- [2] MANTOVANI A, BARAJON I, GARLANDA C. IL-1 and IL-1 regulatory pathways in cancer progression and therapy[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1):57-61. DOI: 10.1111/imr.12614.
- [3] PETERS V A, JOESTING J J, FREUND G G. IL-1 receptor 2 (IL-1R2) and its role in immune regulation[J/OL]. *Brain Behav Immun*, 2013, 32:1-8[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3610842/>. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.11.006.
- [4] BORASCHI D, ITALIANI P, WEIL S, et al. The family of the interleukin-1 receptors[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1):197-232. DOI: 10.1111/imr.12606.
- [5] BONECCHI R, GARLANDA C, MANTOVANI A, et al. Cytokine decoy and scavenger receptors as key regulators of immunity and inflammation[J/OL]. *Cytokine*, 2016, 87:37-45[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5414836/>. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.023.
- [6] LANDSKRON G, FUENTE M D L, THUWAJIT P, et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment[J/OL]. *J Immunol Res*, 2014, 2014(2):149185[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036716/>. DOI: 10.1155/2014/149185.
- [7] VORONOV E, APTE R N. Targeting the tumor microenvironment by intervention in interleukin-1 biology[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(32):4893-4905. DOI: 10.2174/1381612823666170613080919.
- [8] MANTOVANI A. Wandering pathways in the regulation of innate immunity and inflammation[J/OL]. *Sci Immunol*, 2017, 85:1-5[2017-12-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/journal/08968411>. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.10.007.
- [9] MOLGORA M, SUPINO D. Tuning inflammation and immunity by the negative regulators IL-1R2 and IL-1R8[J]. 2018, 281(1):233-247. DOI: 10.1111/imr.12609.
- [10] SU P S, HU Y J, HO I C, et al. Distinct gene expression profiles in immortalized human urothelial cells exposed to inorganic arsenite and its methylated trivalent metabolites[J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(3):394-403. DOI: 10.1289/ehp.8174.
- [11] RICOTE M, GARCIA-TUNON I, BETHENCOURT F R, et al. Interleukin-1 (IL-1alpha and IL-1beta) and its receptors (IL-1RI, IL-1RII, and IL-1Ra) in prostate carcinoma[J]. *Cancer*, 2004, 100(7):1388-1396. DOI: 10.1002/ncr.20142.
- [12] JONES D Z, RAGIN C, KIDD N C, et al. The impact of genetic variants in inflammatory-related genes on prostate cancer risk among men of African Descent: a case control study[J/OL]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2013, 11(1):19[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3929257/>. DOI: 10.1186/1897-4287-11-19.
- [13] LESHEM O, MADAR S, KOGAN-SAKIN I, et al. Tmprss2/ERG promotes epithelial to mesenchymal transition through the ZEB1/ZEB2 axis in a prostate cancer model[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e21650[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128608/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0021650.
- [14] XIE M, ZHANG D, ZHANG Y, et al. Association of genetic polymorphisms in IL-1R1 and IL-1R2 genes with IgA nephropathy in the Han Chinese population[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31):50673-50679. DOI: 10.18632/oncotarget.16929.
- [15] GRIGORYEV D N, LIU M, HASSOUN H T, et al. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(3):547-558. DOI: 10.1681/asn.2007040469.
- [16] BIHORAC A, BASLANTI T O, CUENCA A G, et al. Acute kidney injury is associated with early cytokine changes after trauma[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(4):1005-1013. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828586ec.
- [17] WEN J, JI Z G, NIU J R. Regulatory effects of cyclosporin A and tacrolimus on the immunological gene expressions in renal transplant recipients[J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2012, 34(6):563-566. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2012.06.005.
- [18] NIU G, WANG D, PEI Y, et al. Systematic identification of key genes and pathways in the development of invasive cervical cancer[J/OL]. *Gene*, 2017, 618:28-41[2017-12-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111917301762?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.gene.2017.03.018.
- [19] KEITA M, AINMELK Y, PELMUS M, et al. Endometrioid ovarian cancer and endometriotic cells exhibit the same alteration in the expression of interleukin-1 receptor II: to a link between endometriosis and endometrioid ovarian cancer[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011, 37(2):99-107. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01320.x.
- [20] GAO L, SUN L, CUI Y, et al. The remedial effect of soluble interleukin-1 receptor type II on endometriosis in the nude mouse model[J]. *J Biomed Res*, 2010, 24(1):43-50. DOI: 10.1016/s1674-8301(10)60007-3.
- [21] GUAY S, AKOUM A. Stable inhibition of interleukin 1 receptor type II in Ishikawa cells augments secretion of matrix metalloproteinases: possible role in endometriosis pathophysiology[J]. *Reproduction*, 2007, 134(3):525-534. DOI: 10.1530/rep-06-0377.
- [22] LAIOS A, O'TOOLE S A, FLAVIN R, et al. An integrative model for

- recurrence in ovarian cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2008, 7: 8[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2248209/>. DOI: 10.1186/1476-4598-7-8.
- [23] JUNG M Y, KIM S H, CHO D, et al. Analysis of the expression profiles of cytokines and cytokine-related genes during the progression of breast cancer growth in mice[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(5): 1141-1147. DOI: 10.3892/or\_00000547.
- [24] STEPHENS K, COOPER B A, WEST C, et al. Associations between cytokine gene variations and severe persistent breast pain in women following breast cancer surgery[J]. *J Pain*, 2014, 15(2): 169-180. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.09.015.
- [25] PANIS C, PAVANELLI W R. Cytokines as mediators of pain-related process in breast cancer[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 129034[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4655288/>. DOI: 10.1155/2015/129034.
- [26] LIU M, WANG L, BONGARTZ T, et al. Aromatase inhibitors, estrogens and musculoskeletal pain: estrogen-dependent T-cell leukemia 1A (TCL1A) gene-mediated regulation of cytokine expression [J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(2): R41[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446375/>. DOI: 10.1186/bcr3137.
- [27] MAR A C, CHU C H, LEE H J, et al. Interleukin-1 receptor type 2 acts with c-Fos to enhance the expression of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor A in colon cancer cells and induce angiogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(36): 22212-22224. DOI: 10.1074/jbc.M115.644823.
- [28] MAR A C. The decoy receptor interleukin-1 receptor type 2 acts as an angiogenic factor in human colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15 suppl): 1361. DOI: 10.1158/1538-7445.am2015-1361.
- [29] MAR A C, CHU C H, SHIAU C W, et al. Regorafenib resistance in colorectal carcinoma is associated with enhanced expression of type II interleukin 1 receptor and reversed by MEK/ERK inhibitor [J/OL]. *Eur J Cancer*, 2014, 50:31[2017-12-26]. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(14\)70208-4](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(14)70208-4). DOI: 10.1016/S0959-8049(14)70208-4.
- [30] MAR A C, CHU C H, LEE T C. Erk inhibitor overcomes type II-interleukin 1 receptor, a decoy receptor, associated regorafenib resistance in colorectal carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 1714. DOI: 10.1158/1538-7445.am2014-1714.
- [31] STADNYK A W, YEUNG M M, YAN S R. Human colon carcinomas constitutively express and shed type II IL-1 receptor, an IL-1 antagonist[J]. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(9):1737-1744.
- [32] ALONSO S, MAYOL X, NONELL L, et al. Peripheral blood leucocytes show differential expression of tumour progression-related genes in colorectal cancer patients who have a postoperative intra-abdominal infection: a prospective matched cohort study[J]. *Colorectal Dis*, 2017, 19(5): O115-O125. DOI: 10.1111/codi.13635.
- [33] RUECKERT F, DAWELBAIT G, WINTER C, et al. Examination of apoptosis signaling in pancreatic cancer by computational signal transduction analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12243[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924379/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0012243.
- [34] LI H, WANG X, FANG Y, et al. Integrated expression profiles analysis reveals novel predictive biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 52571-52583. DOI: 10.18632/oncotarget.16732.
- [35] LEE H J, MAR A C, LEE T C. Interleukin-1 receptor type II regulates matrix metalloproteinases expression and plays oncogenic roles in HaCaT cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(8 suppl):5006. DOI: 10.1158/1538-7445.am2011-5006.
- [36] KASPER M, SCHNIDAR H, NEILL G W, et al. Selective modulation of hedgehog/GLI target gene expression by epidermal growth factor signaling in human keratinocytes[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(16): 6283-6298. DOI: 10.1128/mcb.02317-05.
- [37] FREIBERGER S N, CHENG P F, IOTZOVA-WEISS G, et al. Ingenol mebutate signals via PKC/MEK/ERK in keratinocytes and induces interleukin decoy receptors IL1R2 and IL13RA2[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(9): 2132-2142. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-15-0023-t.
- [38] ISOKPEHI R D, UDENSI U K, ANYANWU M N, et al. Knowledge building insights on biomarkers of arsenic toxicity to keratinocytes and melanocytes[J/OL]. *Biomark Insights*, 2012, 7:127-141[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3480875/>. DOI: 10.4137/bmi.s7799.
- [39] PILKINGTON S M, OGDEN S, EATON L H, et al. Lower levels of interleukin-1beta gene expression are associated with impaired Langerhans' cell migration in aged human skin[J]. *Immunology*, 2017, 153(1): 60-70. DOI: 10.1111/imm.12810.
- [40] EDVARSDEN H, BRUNSVIG P F, SOLVANG H, et al. SNPs in genes coding for ROS metabolism and signalling in association with docetaxel clearance[J]. *Pharm J*, 2010, 10(6): 513-523. DOI: 10.1038/tpj.2010.6.
- [41] YAMAKI M, SUGIURA K, MURO Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors induce CCL2 and CCL5 via reduction in IL-1R2 in keratinocytes[J]. *Exp Dermatol*, 2010, 19(8): 730-735. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2010.01108.x.
- [42] SHIMIZU K, NAKAJIMA A, SUDO K, et al. IL-1 receptor type 2 suppresses collagen-induced arthritis by inhibiting IL-1 signal on macrophages[J]. *J Immunol*, 2015, 194(7): 3156-3168. DOI: 10.4049/jimmunol.1402155.
- [43] LIU X, MIN L, DUAN H, et al. Short hairpin RNA (shRNA) of type 2 interleukin-1 receptor (IL-1R2) inhibits the proliferation of human osteosarcoma U-2 OS cells[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(1):364. DOI: 10.1007/s12032-014-0364-2.
- [44] OELMANN E, STEIN H, BERDEL W E, et al. Expression of interleukin-1 and interleukin-1 receptors type 1 and type 2 in Hodgkin lymphoma[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138747[2017-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4583993/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0138747.
- [45] HOSGOOD H D, III, PURDUE M P, WANG S S, et al. A pooled analysis of three studies evaluating genetic variation in innate immunity genes and non-Hodgkin lymphoma risk[J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(6):721-726. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08518.x.
- [46] LIBRA M, MANGANO K, ANZALDI M, et al. Analysis of interleukin (IL)-1 beta IL-1 receptor antagonist, soluble IL-1 receptor type II and IL-1 accessory protein in HCV-associated lymphoproliferative disorders[J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(5):1305-1308.
- [47] BARAK V, NISMAN B, POLLIACK A, et al. Correlation of serum levels of interleukin-1 family members with disease activity and response to treatment in hairy cell leukemia[J]. *Eur Cytokine Netw*,

- 1998, 9(1):33-39.
- [48] 周璐. MXD1、IL1R2 基因在原发性肝癌中的表达及意义[D]. 广西医科大学, 2014.
- [49] SZABO D R, BAGHY K, SZABO P M, et al. Antitumoral effects of 9-cis retinoic acid in adrenocortical cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(5): 917-932. DOI: 10.1007/s00018-013-1408-z.
- [50] NISHIMURA T, YAMADA A, UMEZAKI K, et al. Self-assembled polypeptide nanogels with enzymatically transformable surface as an siRNA delivery platform[J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(12): 3913-3923. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b00937.
- [51] ACETO N, DUSS S, MACDONALD G, et al. Co-expression of HER2 and HER3 receptor tyrosine kinases enhances invasion of breast cells via stimulation of interleukin-8 autocrine secretion[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(5): R131. DOI: 10.1186/bcr3329.
- [52] LAMBERT S, SANTULLI P, CHOUZENOUX S, et al. Endometriosis: increasing concentrations of serum interleukin-1 beta and interleukin-1sRII is associated with the deep form of this pathology[J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2014, 43(9): 735-743. DOI: 10.1016/j.jgyn.2014.06.014.
- [53] RITVO P-G G, CHURLAUD G, QUINIOU V, et al. T cells lack IL-2Ralpha but express decoy IL-1R2 and IL-1Ra and suppress the IL-1-dependent activation of T<sub>H</sub> cells[J/OL]. *Sci Immunol*, 2017, 2(15). pii: eaan0368[2017-12-26]. <http://immunology.sciencemag.org/content/2/15/eaan0368.long>. DOI: 10.1126/sciimmunol.aan0368.
- [54] DE SIMONE M, ARRIGONI A, ROSSETTI G, et al. Transcriptional landscape of human tissue lymphocytes unveils uniqueness of tumor-infiltrating T regulatory cells[J]. *Immunity*, 2016, 45(5): 1135-1147. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.10.021.
- [55] PLITAS G, KONOPACKI C, WU K, et al. Regulatory T cells exhibit distinct features in human breast cancer[J]. *Immunity*, 2016, 45(5): 1122-1134. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.10.032.
- [收稿日期] 2017-12-28 [修回日期] 2018-05-22  
[本文编辑] 党瑞山