

DOI: 10.13376/j.cblls/2016025

文章编号: 1004-0374(2016)02-0182-10



刘海燕, 苏州大学特聘教授, 博士生导师。长期从事移植免疫和肿瘤免疫基础和临床应用研究, 在 *Immunity*、*Nature Medicine*、*Blood* 等国际著名期刊发表论文多篇。目前研究团队致力于肿瘤免疫治疗与移植免疫干预的机制与新方法的研究。团队获得国家自然科学基金、教育部科学研究重点项目、教育部博士点基金、“重大新药创制”重大专项等资助。

炎症细胞因子在肿瘤微环境中的作用 及其作为治疗靶点的研究进展

马守宝, 林丹丹, 刘海燕*

(苏州大学生物医学研究院, 苏州 215123)

摘要: 肿瘤相关炎症是近年来肿瘤免疫领域的研究热点。炎症被称为恶性肿瘤的第八大生物学特征, 其在肿瘤发生发展、侵袭转移过程中发挥重要作用。肿瘤微环境中存在大量的炎症细胞因子, 如 IL-1、IL-6、IL-12、IL-17、TNF- α 和 TGF- β , 它们不仅可以募集炎症细胞到肿瘤部位, 放大炎症效应, 还可促进肿瘤细胞生长和转移, 促进肿瘤血管、淋巴管生成。现主要从炎症细胞因子及肿瘤微环境入手, 旨在探讨炎症细胞因子介导的慢性炎症在肿瘤发生发展过程中的重要作用, 及其作为肿瘤治疗靶点的转化医学的研究进展及展望。

关键词: 炎症; 肿瘤; 肿瘤微环境; 细胞因子; 治疗

中图分类号: Q25; R730.231 **文献标志码:** A

Inflammatory cytokines as therapeutic targets in tumor immunotherapy

MA Shou-Bao, LIN Dan-Dan, LIU Hai-Yan*

(Institutes of Biology and Medical Sciences, Soochow University, Suzhou 215123, China)

Abstract: Tumor-promoting inflammation, which is recognized as the eighth hallmark of cancer, is highly involved in the tumor growth, invasion and metastasis. Tumor microenvironment contains abundant inflammation cytokines, which contribute to multiple hallmark capabilities of the tumorigenesis by recruiting inflammatory cells to the tumor microenvironment, amplifying inflammation, promoting tumor proliferation, metastasis, angiogenesis and lymphangiogenesis. In this review, we will review recent advances in our understanding of the contribution of inflammatory cytokines to tumorigenesis, and discuss the potential applications of these cytokines as immunotherapeutic targets in cancer immunotherapy.

Key words: tumor-promoting inflammation; tumor; tumor microenvironment; cytokine; cancer immunotherapy

收稿日期: 2015-01-30

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81273268, 91029703, 81471586)

*通信作者: E-mail: hliu@suda.edu.cn

炎症与肿瘤发生发展的关系是一个古老的科学问题, Balkwill 和 Mantovani^[1]指出“早在 1863 年, 德国著名病理学家 Rudolf Virchow 就发现肿瘤组织中有大量炎症细胞的浸润, 从而提出肿瘤起源于慢性炎症这一假说”。炎症对肿瘤的发生、发展过程表现出“高度的两面性”。一般情况下, 炎性因素(如感染或组织损伤)消除后, 炎症反应随即终结, 之后转变成为一种高度活跃精细调控的平衡状态, 这种炎症称为可控性炎症(resolving inflammation)。但是, 在某些因素的存在下, 如持续或低强度的刺激靶组织处于长期或过度变态反应时, 炎症无法从抗感染修复组织损伤模式下转变成为稳定的平衡状态, 导致炎症反应持续进行, 这种炎症被称为非可控性炎症(nonresolving inflammation)^[2]。目前, 大量的临床和流行病学研究表明, 15%~20% 的恶性肿瘤是由感染和非可控性炎症引起的, 如炎症性肠病与结肠癌相关, 慢性乙型肝炎病毒感染会导致肝癌, 幽门螺旋杆菌感染与胃癌显著相关, EB 病毒感染会引起鼻咽癌, 人类乳头状瘤病毒感染会引起宫颈癌或伯基特淋巴瘤等。慢性炎症参与了恶性肿瘤发生、发展、侵袭、转移等全部病理过程, 因此, 炎症(tumor promotion inflammation)也被称为恶性肿瘤的第八大特征^[3]。

肿瘤微环境主要由天然免疫细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、骨髓源性抑制细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞等)、适应性免疫细胞(T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞)、间质成纤维细胞、血管及淋巴管网络以及它们与肿瘤细胞通过自分泌或旁分泌产生的炎症因子、生长因子、趋化因子等组成。这些肿瘤浸润性细胞与炎症因子对肿瘤相关性炎症的形成起着关键性的作用。在炎症介质的刺激之下, 肿瘤细胞可维持其自身的生长、侵袭和迁移, 并通过释放各种炎症因子、趋化因子募集炎症细胞。各种炎症细胞可在不同炎症介质的作用下发生数量及功能上的变化, 从而决定其对肿瘤细胞的作用^[3]。另一方面, 肿瘤微环境通过介导复杂的通路, 如活化 NF- κ B、STAT3 等细胞信号通路, 从而诱导多种促炎细胞因子、趋化因子和血管生成因子的表达, 促进血管生成及肿瘤的生长、侵袭和转移, 加速肿瘤的发展进程^[4-5]。

肿瘤微环境中存在大量的炎症细胞因子, 不仅可以引起血管扩张, 募集炎性细胞到肿瘤部位, 放大炎症效应, 还可促进肿瘤细胞生长和转移, 刺激血管、淋巴管生成。本综述主要从炎症细胞因子及

肿瘤微环境入手, 旨在探讨炎症细胞因子介导的慢性炎症在肿瘤发生、发展过程中的重要作用, 及其作为肿瘤治疗靶点的转化医学的研究进展。

1 IL-1家族

IL-1 作为一种多功能的细胞因子, 对机体各种类型的细胞均能发挥调控作用^[6]。近年来, 以 IL-1 为代表的促炎症因子在炎症与肿瘤发生中的作用已成为研究的热点。IL-1 家族中 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1Ra 等研究较为深入。IL-1R I 参与了 IL-1 的信号转导通路, IL-1R II 则是诱饵受体, 起着减弱过表达 IL-1 功能的作用^[6-7]。IL-1 α 或 IL-1 β 与 IL-1R I 结合后, 与 IL-1R 辅助蛋白(IL-1RAcP) 结合形成复合体, 该复合体可活化 IL-1 受体相关激酶(IRAK), 进一步通过 NF- κ B 和其他转录因子最终活化核基因^[7]。

IL-1 β 在炎症与肿瘤发生发展中的免疫调节作用已较为清晰。炎性信号可以通过激活炎症小体而刺激分泌 IL-1 β ^[8], 微环境中表达少量的 IL-1 β 能诱导产生适当的炎症应答从而激活特异性免疫反应, 起到免疫监控的作用。相反, 大量的 IL-1 β 则会引起广泛的炎症反应, 导致炎性损伤。IL-1 β 已成为许多自身免疫性疾病, 如风湿性关节炎的阻断治疗靶点。其作用机制包括促进黏附因子的表达, 如基质细胞 ICAM-1 和内皮细胞 VCAM-1 的表达和促进趋化因子的表达等, 从而产生大量炎性细胞的组织浸润, 造成组织重构和损伤。

IL-1 α 作为 IL-1 家族的另一主要成员, 可以与 IL-1 β 作用于同一受体。由于其具有多种表达形式, 使得它在炎症与肿瘤发生过程中可能发挥着更为重要的网络调控作用。生理状态下, 大多数 IL-1 α 于细胞膜或细胞核中发挥效应, 而极少数的 IL-1 α 经 calpain 酶切后分泌到细胞外^[6]。膜型的 IL-1 α 具有免疫激活作用, 其作为一种黏附分子能促进表达 IL-1 α 的细胞与表达 IL-1 受体的免疫效应细胞之间的作用, 从而增强免疫识别与特异性免疫反应^[7-8]。分泌型的 IL-1 α 由于在正常情况下表达量很少, 释放到外周的 IL-1 α 大多由死亡细胞产生, 因而被认为是非感染炎症反应的重要发生通路^[9]。IL-1 α 敲基因鼠在动脉粥样硬化模型中显示了减弱的炎症反应^[10]。IL-1 α 敲基因鼠较野生型和 IL-1 β 敲基因鼠更容易患肿瘤, 而高表达 IL-1 α 的纤维肉瘤更不易在体内成瘤, 进一步证明了 IL-1 α 的保护作用^[8]。IL-1 α 可以决定化学诱导肿瘤的免疫原性, 促进肿

瘤特异性的免疫反应^[11]。然而,在非可控慢性炎症发生的过程中会产生慢性损伤并发生大量的细胞坏死,细胞坏死便可以将膜型的 IL-1 α 转为释放型,发挥与膜型 IL-1 α 不同的功能,从而产生对炎症因子网络不同的调控作用,同时影响到肝细胞的生物学行为。

IL-1 阻断剂 anakinra (IL-1Ra)、canakinumab (抗 IL-1 β 的抗体) 及 riloncept (二聚体融合蛋白,由 IL-1R I 的胞外部分配体-结合结构区和 IL-1RAcP 呈线性连接至 IgG 的 Fc 部分组成) 可用于多种转移性疾病的治疗。Anakinra 被批准用于治疗慢性炎症性疾病,包括类风湿性关节炎^[12] 和全身型幼年特发性关节炎^[13]。Anakinra 还被成功用于治疗巨淋巴结增生症^[14] 和多发性骨髓瘤^[15]。在转移性疾病的治疗中使用 IL-1 阻断剂有两个很重要的原因:一方面,上述药物没有相关器官毒性、胃肠不适或血液学异常;另一方面,不同于 TNF 阻断剂,IL-1 阻断剂虽然会引起常规细菌和上呼吸道感染,但引发感染的机率较小。由于 IL-1 阻断治疗的安全性,这三种药物被鼓励用于多种临床试验。因为 IL-1 在血管生成中有非常重要的作用,NIH 正尝试将 anakinra 用于黑色素瘤的治疗^[16]。IL-1 调节多种细胞在肿瘤微环境中的作用,并与 VEGF 相互作用诱导并维持肿瘤介导的血管生成。因此,中和 IL-1 作用于致癌细胞和肿瘤诱导的血管生成从而抑制肿瘤的生长和侵袭。

2 IL-12家族

IL-12 家族是一种以异二聚体形式共价结合的细胞因子家族,包括 IL-12、IL-23、IL-27 和 IL-35。IL-12 家族成员在 T 细胞的分化、维持、功能调控方面有着重要的作用,近年来大量研究认为 IL-12 家族在肿瘤的发生、发展中具有至关重要的作用。

2.1 IL-12

IL-12 是由 p35 和 p40 两条肽链组成的异二聚体分子,主要由活化的抗原提呈细胞 (APCs) 产生。IL-12 是 Th1 型细胞因子介导的,在肿瘤免疫和炎症免疫中发挥作用的最重要细胞因子^[17]。IL-12 能够活化细胞毒性 T 细胞,刺激 T 细胞和 NK 细胞产生 IFN- γ 、IL-2、TNF- α 等多种细胞因子,上调 MHC-I/II 类分子等,促进 DC 和巨噬细胞的成熟和活化,并可反馈性上调 IL-12 的产生^[18]。IL-12 可以通过抑制 TGF- β 、VEGF、MMP9 间接抑制肿瘤血管的形成^[19-20]。动物实验表明,IL-12 对多种肿

瘤(结肠癌、恶性黑色素瘤、肾细胞癌、肝癌、卵巢癌等)的生长和转移具有强有力的抑制作用,而且具有低毒、强活性和半衰期长的优点^[21]。在 clinical trials 网站上,目前可查到的基于 IL-12 的抗肿瘤临床试验达 300 多项^[21]。Atkins 等^[22]报道了第一例应用重组人 IL-12 治疗肾细胞癌和黑色素瘤患者的 I 期临床试验,显示黑色素瘤患者可以暂时获得完全缓解,肾细胞癌患者获得部分缓解,但是全身给药带来的严重毒副作用以及有限的应答率限制了其继续应用。此后,基于 IL-12 的联合疗法获得重视,如腹腔注射纳米材料包裹的 hIL-12 DNA 质粒显示出较好的耐受性和较高的临床应答率^[23]。IL-12 联合其他细胞因子,如 IL-2、IFN- α 2b 显示出更强的抗肿瘤效果^[24]。IL-12 联合肿瘤抗原 NY-ESO-1 修饰的自体淋巴细胞过继输注疗效显著。II 期临床试验显示瘤内注射表达 IL-12 的腺病毒载体 (Ad-RTS-hIL-12) 联合口服小分子活化剂配体 (INXN-001) 具有很好的安全性和应答率^[21]。最近,OncoSec 公司设计的 IL-12 重组质粒疫苗 (immunoPulse IL-12) 在治疗转移性黑色素瘤的二期临床试验中表现出非常好的疗效,可以显著延长患者生存期。因此,IL-12 是靶向肿瘤微环境,增强肿瘤免疫应答的有效靶点,其临床应用价值值得深入研究。

2.2 IL-23

IL-23 由 p19 和 p40 两个亚基组成,它在结构上与 IL-12 共用 p40 亚基,并与 IL-12 共用 IL-12R β 1 受体亚单位^[25]。IL-23 主要由活化的 APCs 分泌,IL-23 与受体结合后可以激活下游的 JAK-STAT3 信号通路,作用于记忆性 CD4⁺T 细胞,促进其增殖和分泌 IL-17、IL-22 等效应细胞因子^[26-27]。IL-23 在肿瘤中的作用具有两面性。小鼠结肠癌细胞 CT26 和黑色素瘤细胞 B16F10 转染 IL-23 之后,肿瘤生长和转移受到明显抑制,细胞毒性 T 细胞在 IL-23 介导的抗肿瘤活性中发挥关键作用^[28-29]。IL-23 可以通过增加 DC 的数量,增强其抗原提呈能力,促进 Th1 类细胞因子的分泌,发挥抗肿瘤作用^[30]。但是,也有报道显示 IL-23 具有促肿瘤的作用。Langowski 等^[31]研究发现,IL-23 p19 基因敲除小鼠和 IL-23R 基因缺陷小鼠不仅成瘤性降低,而且肿瘤生长也减慢,表明内源性 IL-23 具有促进肿瘤生长的作用。进一步研究发现,IL-23 可以降低肿瘤微环境中的多种细胞基质金属蛋白酶 (MMPs) 的表达,抑制血管生成和巨噬细胞的浸润,抑制 CD8⁺T 细胞的浸润和杀伤能力,共同发挥促

肿瘤效应^[31]。目前, IL-23 的人源化单抗主要用于治疗银屑病, 已有多款治疗性单抗上市或在 II/III 期临床试验中, 并取得了不错的疗效^[32]。但是, IL-23 用于治疗人类肿瘤的研究目前还没有开展, 关于 IL-23 在肿瘤中的作用还需要进一步的研究和确认。

2.3 IL-27

IL-27 是由 EBi3 和 p28 两个亚基构成的异源二聚体^[33], 其受体由 WSX-1 和 gp130 共同组成^[34]。DC 在受到病原体相关分子模式 (PAMP) 刺激后会大量分泌 IL-27, 同时 IL-27 可以反作用于 DCs, 促进 DCs 表面共刺激分子的表达, 增强其抗原提呈能力^[35-36]。IL-27 的受体高表达于初始 T 细胞, 因此, IL-27 能够强烈地诱导初始 CD4⁺T 细胞增殖, 调节其向 Th1 方向分化的同时抑制其向 Th2 和 Th17 方向的分化^[37-39]。IL-27 也可以通过 STAT1-T-bet 依赖性途径诱导 CD8⁺T 细胞产生 IFN- γ ^[40]。IL-27 能够抑制 Foxp3⁺Treg 的分化和作用, 抑制其表达 Foxp3⁺、CTLA4 和 IL-10^[41]。IL-27 通过促进 IL-21 的产生和上调共刺激分子 ICOS 的表达, 进而诱导分泌 IL-10 的 Tr1 细胞的分化和增殖^[42]。大多数研究显示, IL-27 具有强有力的抗肿瘤活性。对于强免疫原性的肿瘤 (结肠癌 CT26 细胞、神经母细胞瘤 TBJ 细胞), IL-27 可通过激活 CD4⁺T/CD8⁺T 细胞、NK 细胞、抗体依赖细胞介导的细胞毒效应 (ADCC) 直接杀死肿瘤细胞^[43-44]。对于弱免疫原性的肿瘤 (黑色素瘤 B16F10), IL-27 主要通过诱导 IP-10、MIG 来抑制血管生成作用和促进 NK 细胞的增殖活化发挥抗肿瘤效应^[45-46]。同时, IL-27 还可以通过 MDSCs 分泌 CXCL10 和诱导 DCs 产生 IL-12, 来招募和活化肿瘤微环境中的 NK 和 NKT 细胞发挥抗肿瘤效应^[47]。少数研究也发现 IL-27 在某些情况下也发挥促肿瘤的效应。IL-27 能够诱导 Tr1 细胞分泌 IL-10, IL-10 能够抑制 DCs 和巨噬细胞分泌 IL-12, 降低其表面 MHC-II 类分子的表达, 抑制抗肿瘤免疫反应^[48-49]。缺失 IL-27R 的 DCs 在体内具有更强的诱导肿瘤特异性 CTL 的能力^[50]。IL-27 还能够诱导 DCs 表达 PD-L1, 进而通过 PD-1/PD-L1 依赖途径抑制 T 细胞的功能^[51-52]。因此, IL-27 在肿瘤发生发展过程中的作用具有复杂性和两面性, 不同的肿瘤微环境在调控 IL-27 的作用中发挥了至关重要的作用。目前, IL-27 用于治疗人类肿瘤还有比较远的距离, 但是, IL-27 介导的抗肿瘤血管生成能力是不依赖于 IFN- γ 的, 荷瘤小鼠给予全身 IL-27 处

理没有发现任何毒副作用, 因此, IL-27 用于肿瘤的免疫治疗具有较好的前景^[53]。

2.4 IL-35

2007 年, Collison 等^[54]将 IL-12 α 链 p35 和 IL-27 β 链 Ebi3 以二硫键共价相连组成的新细胞因子命名为 IL-35。与 IL-12 家族其他成员不同, IL-35 主要由 Treg 细胞分泌, 是介导 Treg 细胞发挥免疫抑制功能的重要因子, 有研究发现肿瘤细胞也可以产生 IL-35^[54-55]。IL-35 的受体为 IL-12R β 2 和 gp130 组成的异源二聚体。IL-35 与其受体结合后, 经 STAT1 和 STAT4 通路转导下游信号, 并且可以通过促进 IL-35 的分泌形成正反馈的作用机制^[54-56]。IL-35 对效应 T 细胞的增殖和功能具有显著的抑制活性^[57]。IL-35 还可以抑制 Th17 细胞的免疫应答, 抑制 Th17 细胞介导的自身免疫反应^[58-59]。目前在多种肿瘤患者的血清和肿瘤组织中均检测到 IL-35 水平的升高, 并且高 IL-35 水平是预后不良的独立指标^[60-62]。此外, 在肿瘤细胞中过表达 IL-35 可以直接抑制肿瘤细胞的增殖, 诱导细胞 G₁ 期阻滞, 介导其凋亡^[63]。在小鼠体内, IL-35 可以招募 MDSCs 到达肿瘤微环境, 一方面直接抑制肿瘤的血管形成; 另一方面间接抑制肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞的杀伤效应, 从而促进肿瘤生长^[64]。目前靶向免疫抑制, 如 CTLA4、PD-1 等免疫检查点的肿瘤治疗越来越受到重视, 并且获得了传统肿瘤疗法所达不到的治疗效果。IL-35 所具有的强有力的免疫抑制活性, 使其成为肿瘤免疫治疗的新靶点, 但是目前还没有获得非常可靠的人源化 IL-35 抗体。此外, 人工合成的重组 IL-35 的不稳定性导致 IL-35 的研究进展缓慢。当这类试剂可以商品化后, 针对 IL-35 的研究将会为肿瘤的免疫治疗提供更多的选择。

3 IL-17家族

IL-17 为一个细胞因子超家族, 目前功能研究比较清楚的是 IL-17A 和 IL-17F。由于 IL-17 受体的广泛表达, 在肿瘤微环境中 IL-17 可以作用于多种间质细胞和免疫细胞, 从而影响肿瘤的发生发展。

IL-17A 是 IL-17 家族最主要也是最重要的成员, 主要由 Th17 细胞分泌, 但 $\gamma\delta$ T、CD8⁺T、NK、NKT 细胞等也可分泌^[65]。IL-17 能作用 T 细胞、巨噬细胞、上皮细胞和内皮细胞等多种细胞, 诱导这些细胞分泌 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子, 促进 CXCL-8、CXCL-1、MCP-1 等趋化因子的表达, 进而招募更多的炎性细胞, 放大其致炎效应。IL-17

因其显著的促炎作用,在肿瘤免疫中发挥着重要的功能。IL-17 主要以促肿瘤作用为主,具体的作用机制主要有:(1) IL-17 不能直接促进肿瘤细胞增殖或者抑制凋亡,但是可以促进肿瘤细胞分泌促侵袭因子促进肿瘤的侵袭和转移^[66-67]; (2) IL-17 能够上调多种促血管生成因子的表达,如 VEGF、TGF- β 、PGE2 和 IL-6 的表达,促进肿瘤血管发生^[68-70]; (3) IL-17 还可以促进肿瘤干细胞的维持和生长^[71]; (4) IL-17 可以通过调控免疫系统的抗肿瘤应答来促进肿瘤生长。例如 IL-17 可以上调单核细胞表面的 B7-H1 从而抑制抗肿瘤 CTL 应答^[72]; IL-17 可以通过招募骨髓来源抑制细胞(MDSCs)到达肿瘤局部发挥免疫抑制功能,促进肿瘤生长^[65,73]。也有研究表明,IL-17 及其产生的细胞具有显著的抗肿瘤效果。将体外诱导扩增的抗原特异性的 Th17 细胞或 Tc17 细胞过继输注到小鼠体内,可以有效地抑制小鼠黑色素瘤的生长^[74-75]。IL-17 的抗肿瘤机制可能由于 IL-17 能与 IFN- γ 协同诱导肿瘤细胞分泌趋化因子 CXCL9 和 CXCL10,募集 CTLs 到达肿瘤局部,从而抑制肿瘤生长^[76]。

IL-17F 在 2001 年被首次报道,IL-17F 与 IL-17A 通过相同的受体(IL-17RA 与 IL-17RC 组成的受体复合物)发挥功能且两者具有 50% 的同源性,但是研究发现,IL-17F 具有明显的抗肿瘤效应。在人肝癌细胞株 SMMC-7721 上过表达 IL-17F 能够抑制肿瘤的增殖,通过抑制血管新生抑制体内的肿瘤生长^[77]。IL-17F 的表达在人肠癌组织中显著降低,过表达 IL-17F 可以抑制肠癌细胞的生长,同时敲除 IL-17F 的小鼠其肠癌的发生也受到明显抑制。进一步研究发现,IL-17F 不是通过抑制机体的抗肿瘤免疫应答,而是通过下调 VEGF 表达而抑制肿瘤血管形成的方式抑制肿瘤生长^[78]。因此,IL-17A 和 IL-17F 在肿瘤发生发展过程中发挥不同的作用,其具体作用机制有待于进一步研究。

目前,针对 IL-17 或者是 IL-17R 的单克隆抗体已经进入了临床应用,主要用于治疗银屑病、类风湿性关节炎、克劳恩氏病等自身免疫性疾病。近日,诺华公司研发的针对 IL-17A 的单克隆抗体 Secukinumab 已获得欧盟批准,用于中度至重度斑块型银屑病成人患者的治疗,成为全球市面上首个 IL-17 阻断剂药物。但是靶向 IL-17/Th17 细胞的肿瘤治疗还处于临床前研究阶段。随着对 IL-17 家族细胞成员研究的不断加深,将促进人们对免疫系统调控肿瘤微环境更全面的认识,为肿瘤的发病机制和防治对策提

供新的认识和方案。

4 IL-6

IL-6 是一种具有多种生物学功能的促炎细胞因子,在机体的免疫调节、炎症反应和肿瘤的发生、发展中均发挥重要作用。癌症患者血清中 IL-6 水平明显高于健康对照组或良性疾病患者,IL-6 已被提议作为一种检测炎症和恶性肿瘤的诊断标志物,灵敏度和特异性分别达到 60%~70% 和 58%~90%^[79-80]。IL-6 的受体有 3 种:IL-6R(膜型)、辅助受体 gp130 和可溶性的 IL-6R(sIL-6R)。IL-6 通过结合其受体 IL-6R 和辅助受体 gp130,激活 JAK/STAT3 信号通路^[79,81]。可溶性 IL-6R(sIL-6R)是 IL-6R 的一种特殊形式,sIL-6R 与 IL-6 形成 sIL-6R/IL-6 复合体后可与细胞膜表面的 gp130 结合,诱导胞内信号,这被称为反式信号(trans-signaling)机制^[82]。在胃癌小鼠模型中,IL-6 已被证明主要是由基质成纤维细胞产生。然而,IL-6 缺失的小鼠能减少致癌物质亚硝基脲诱导的肿瘤^[83]。体外阻断 IL-6R/STAT3 通路会诱导细胞凋亡以及 IL-6^{-/-} 小鼠不易患浆细胞瘤可以证明 IL-6 在多发性骨髓瘤发展中的作用^[84]。IL-6 在肿瘤发展过程中能促进非癌细胞转化为肿瘤干细胞。特别是,在低附着培养条件下非癌干细胞分泌的 IL-6 会上调 Oct4 基因的表达,从而激活 JAK/STAT3 信号通路^[85]。这些发现证明可以把 IL-6 作为癌症治疗的靶点。通过中和 IL-6R 的托珠单抗(tocilizumab)来阻断 IL-6 已经被批准用于治疗炎症性疾病。最近进行的临床试验显示,使用托珠单抗来抑制 IL-6 的作用可以延缓风湿性关节炎患者的关节损伤^[86]。有趣的是,在口腔鳞状细胞癌异基因移植模型中用托珠单抗来抑制 IL-6R 介导的信号可以抑制肿瘤的生长和血管生成^[87]。在肿瘤治疗方面,临床前实验证实单独使用 IL-6 配体结合抗体和 IL-6R 的阻断抗体或与化疗结合可以抑制肿瘤的生长。IL-6 配体阻断抗体 siltuximab(CNTO 328)是目前正处于治疗难治性多发性骨髓瘤、阉割性前列腺癌和转移性肾细胞癌的临床 II 期试验阶段^[88]。抗 IL-6 受体的纳米抗体 ALX-0061 目前正在尝试用于类风湿性关节炎的治疗^[89]。现在正在研发一种新的 IL-6 结合的蛋白质称 avimer,相对分子质量小于普通的治疗蛋白和抗体(相对分子质量约为 4×10^3)^[90]。因为 avimer 缺少免疫球蛋白结构域,所以引起的免疫反应较轻,加上它们的相对分子质量较小,更有利于其紧密结合靶蛋白或受体。抑制 IL-6 的 avimer

蛋白 C326 (AMG-220) 正被用于治疗克罗恩病^[89]。gp130 和人 IgG1-Fc 的融合蛋白 (sgp130Fc) 可以有效结合 IL-6 和 sIL-6R 复合体, 而不能与 IL-6 或 sIL-6R 单独结合^[91]。因此, sgp130Fc 不会干扰 IL-6 的经典通路, 而会有效阻断 IL-6 的反式信号。研究认为 IL-6 的促炎活性主要由反式信号介导, 已证明 sgp130Fc 在多种炎症性疾病和炎症相关的肿瘤的动物模型中有效。优化的 sgp130Fc 变种 FE999301 目前正处于 I 期临床试验阶段。IL-6 信号通路的发现已有 50 多年, 但是它在肿瘤中复杂的作用及用于肿瘤治疗的策略还有待进一步的研究。

5 TNF- α

TNF- α 主要由活化的单核-巨噬细胞、内皮细胞、淋巴细胞产生, 在炎症和肿瘤发生过程中发挥重要作用, 其受体包括 TNF- α 受体 I (TNF- α RI), 它表达在大多数细胞上, 主要介导促炎应答和促凋亡效应, 以及 TNF- α RII, 它表达在免疫细胞上, 促进细胞的活化和增殖^[80,92]。TNF- α 与 TNF- α Rs 结合后, 至少会激活 4 条信号通路: 通过 Caspase-8 与 Fas 相关死亡结构域 (FADD) 相互作用诱导的促凋亡通路; cIAP-1 (凋亡蛋白-1 的细胞抑制剂) 和 TRAF2 (TNF- α R 相关因子 2) 相互作用诱导的抗凋亡通路; TRAF2 和 JNK 介导的 AP-1 信号通路; RIP (受体相互作用蛋白) 诱导的 NF- κ B 通路^[80]。TNF- α 是一个典型的促炎因子, 在肿瘤发生发展中具有双重的作用: 一方面, 高浓度 TNF- α 可以破坏肿瘤血管引起细胞坏死, 在小鼠肉瘤模型中发挥抗肿瘤反应^[93]。T 细胞缺陷的小鼠实验表明, TNF- α 不仅可以破坏肿瘤血管, 还会刺激肿瘤特异性的 T 细胞。此外, 体外研究表明, TNF- α 直接杀伤各种人类肿瘤细胞, 如黑色素瘤细胞、乳腺癌细胞和宫颈癌细胞等^[94]。另一方面, 它在慢性炎症中的作用和其促瘤作用也已被证实^[95]。在人类膀胱癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、白血病和淋巴瘤等肿瘤中, TNF- α 水平都会上升^[1]。在肿瘤微环境中, TNF- α 由巨噬细胞、肿瘤细胞等分泌, 持续的低浓度 TNF- α 可以促进肿瘤血管的生长, 并且通过多种机制促进肿瘤细胞的侵袭和转移。TNF 的促瘤作用在动物模型中已被证实。缺失 TNF- α 的小鼠不会在淤胆型肝炎的作用下发展为肝癌^[96]。TNF- α 与 TNF- α R 缺陷小鼠不易被诱导物诱发皮肤癌^[97]。这些研究表明, TNF- α 的促炎活性在肿瘤发生中发挥重要作用^[81]。根据这些发现, 在肿瘤微环境中 TNF- α 的

促瘤或抗癌的反应不仅取决于局部的浓度, 同时也取决于其在肿瘤表达的部位。大量实验证据表明, TNF- α 可以被用于人类肿瘤的治疗。TNF- α 临床应用的限制主要是全身给药带来的毒性, 如低血压和器官衰竭^[98]。为了解决这个问题, 现在采用单个肢体灌注 TNF- α 的方法, 已成功治疗了晚期黑色素瘤和软组织肉瘤^[99]。在单个肢体灌注中, TNF- α 对肿瘤相关的血管具有双重作用: (1) TNF- α 可以增加血管的通透性从而提高化疗渗透到肿瘤组织内的剂量; (2) TNF- α 还可以选择性地杀伤血管生成的内皮细胞, 导致肿瘤血管破裂^[98]。TNF- α 是炎症反应的启动过程中产生的, 对于维护慢性炎症至关重要, 所以 TNF- α 拮抗剂对于各种急性和慢性炎症疾病的治疗也非常有效^[100-101], 其在肿瘤治疗上的应用也具有非常广阔的前景。

6 TGF- β

TGF- β 是一个具有免疫抑制功能的多功能细胞因子, 在肿瘤微环境中, TGF- β 主要由肿瘤细胞和间质细胞 (包括免疫细胞和成纤维细胞) 分泌, TGF- β 与受体 T β RII 结合后启动经典 Smad 和非 Smad 信号通路, 参与肿瘤的生长、血管生成、转移和侵袭等多个进程^[102]。TGF- β 可以上调 EMT 诱导因子 N-cadherin, 抑制 E-cadherin, 诱导肿瘤 EMT 的发生, 促进肿瘤转移^[103]; TGF- β 能够抑制 T 细胞的增殖和活化, 抑制 CTL、NK 细胞的杀伤活性, 促进 Treg 的产生; TGF- β 还可以招募 MDSCs, 加强 TGF- β 信号在微环境中的促瘤作用^[104]。TGF- β 对肿瘤的作用具有双向性。在肿瘤发生早期阶段, TGF- β 是一种有效的肿瘤抑制剂, 而对于已形成的肿瘤, TGF- β 则促进肿瘤的生长和转移^[104]。目前靶向 TGF- β 信号的策略主要包括中和抗体阻断 TGF- β 与其受体结合、靶向 TGF- β 的反义寡核苷酸链、TGF- β 受体激酶抑制剂。Fresolimumab (GC-1008) 是 GenZyme 公司研发的中和活化 TGF- β 的单克隆抗体, 已在 29 例恶性黑色素瘤和肾细胞癌患者中进行了 I 期临床试验^[105]。AP 12009 是德国 Antisense Pharma 公司研发的可以与 TGF- β 2 mRNA 互补结合的硫代磷酸寡脱氧核苷酸, 主要针对临床上高表达 TGF- β 2 的恶性黑色素瘤和胶质瘤患者, 目前该药已经发展到 III 期临床试验阶段^[106]。TGF- β 受体激酶抑制剂目前主要有 SD 208 (Scios)、SB431542、SB505124 (GSK) 和 LY2157299 (Eli Lilly) 4 种, 动物实验表明其可以显著抑制小鼠和人肿瘤的生长

以及转移, 目前这些药物正在逐步进入临床试验^[104,107]。虽然临床试验结果显示抗 TGF- β 策略有很好的抗肿瘤效果, 但是其伴发的不良反应需要引起足够重视, GC-1008 I 期临床试验中一名有皮肤病史的黑色素瘤患者进展成为了高分化皮肤鳞状细胞癌, 因此需要更多的基础和临床研究以证实靶向 TGF- β 的肿瘤治疗的效果和安全性。

7 展望与结语

鉴于炎症细胞因子介导的慢性炎症在肿瘤进展过程中的关键作用, 靶向炎症细胞因子的抗肿瘤药物开发以及亚临床及临床研究已成为肿瘤转化医学的一大热点。IL-1Ra 阻断剂 anakinra、IL-6 特异性阻断抗体 siltuximab 等已显现出较好的临床疗效。此外, 临床上用于治疗急性或慢性伴有疼痛炎症的非甾体抗炎药可以显著降低癌症的发生率, 对于肺癌、食管癌、胃癌等消化道肿瘤均有一定的预防作用。目前许多抗炎药物, 如糖皮质激素、维生素 D3 受体激动剂、非类固醇类抗炎药等也被逐渐用于临床来进行肿瘤的预防和癌症的辅助治疗。靶向炎症因子的治疗联合其他免疫治疗手段, 包括抗 PD-1/PD-L1 和抗 CTLA-4 的抗体治疗, 也将产生更为多样和更为有效的联合治疗方案。因此, 随着人们对炎症、免疫、肿瘤等多学科、多角度研究的不断深入, 炎症因子在肿瘤微环境中地位会越来越受到重视, 也将会诞生出更多新的、有效的靶向炎症细胞因子的肿瘤治疗策略和途径, 从而造福广大肿瘤患者。

[参 考 文 献]

- [1] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, 2001, 357: 539-45
- [2] Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*, 2010, 140: 871-82
- [3] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646-74
- [4] Karin M. Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature*, 2006, 441: 431-6
- [5] Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7: 41-51
- [6] Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 519-50
- [7] Voronov E, Dotan S, Krelin Y, et al. Unique versus redundant functions of IL-1 α and IL-1 β in the tumor microenvironment. *Front Immunol*, 2013, 4: 177
- [8] Apte RN, Voronov E. Is interleukin-1 a good or bad 'guy' in tumor immunobiology and immunotherapy? *Immunol Rev*, 2008, 222: 222-41
- [9] Chen CJ, Kono H, Golenbock D, et al. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med*, 2007, 13: 851-6
- [10] Kamari Y, Werman-Venkert R, Shaish A, et al. Differential role and tissue specificity of interleukin-1 α gene expression in atherogenesis and lipid metabolism. *Atherosclerosis*, 2007, 195: 31-8
- [11] Elkabets M, Krelin Y, Dotan S, et al. Host-derived interleukin-1 α is important in determining the immunogenicity of 3-methylcholantrene tumor cells. *J Immunol*, 2009, 182: 4874-81
- [12] Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 1996, 87: 2095-147
- [13] Hedrich CM, Bruck N, Fiebig B, et al. Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Rheumatol Int*, 2012, 32: 3525-30
- [14] El-Osta H, Janku F, Kurzrock R. Successful treatment of Castleman's disease with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Mol Cancer Therapeut*, 2010, 9: 1485-8
- [15] Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1 β -induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84: 114-22
- [16] Dinarello CA. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metast Rev*, 2010, 29: 317-29
- [17] Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol*, 2012, 13: 722-8
- [18] Tugues S, Burkhard SH, Ohs I, et al. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death Differ*, 2015, 22: 237-46
- [19] Voest EE, Kenyon BM, O'Reilly MS, et al. Inhibition of angiogenesis *in vivo* by interleukin 12. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87: 581-6
- [20] Yao L, Pike SE, Setsuda J, et al. Effective targeting of tumor vasculature by the angiogenesis inhibitors vasostatin and interleukin-12. *Blood*, 2000, 96: 1900-5
- [21] Lasek W, Zagozdzon R, Jakobisiak M. Interleukin 12: still a promising candidate for tumor immunotherapy? *Cancer Immunol Immun*, 2014, 63: 419-35
- [22] Atkins MB, Robertson MJ, Gordon M, et al. Phase I evaluation of intravenous recombinant human interleukin 12 in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res*, 1997, 3: 409-17
- [23] Anwer K, Barnes MN, Fewell J, et al. Phase-I clinical trial of IL-12 plasmid/lipopolymer complexes for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gene Ther*, 2010, 17: 360-9
- [24] Alatrash G, Hutson TE, Molto L, et al. Clinical and immunologic effects of subcutaneously administered interleukin-12 and interferon α -2b: phase I trial of patients with metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 2891-900
- [25] 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. *Immunity*, 2000, 13: 715-25
- [26] Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 585-600
- [27] Stritesky GL, Yeh N, Kaplan MH. IL-23 promotes maintenance but not commitment to the Th17 lineage. *J Immunol*, 2008, 181: 5948-55
- [28] Lo CH, Lee SC, Wu PY, et al. Antitumor and antimetastatic activity of IL-23. *J Immunol*, 2003, 171: 600-7
- [29] Wang YQ, Ugai S, Shimozato O, et al. Induction of systemic immunity by expression of interleukin-23 in murine colon carcinoma cells. *Int J Cancer*, 2003, 105: 820-4
- [30] Hao JS, Shan BE. Immune enhancement and anti-tumour activity of IL-23. *Cancer Immunol Immunother*, 2006, 55: 1426-31
- [31] Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature*, 2006, 442: 461-5
- [32] Chiricozzi A, Saraceno R, Chimenti MS, et al. Role of IL-23 in the pathogenesis of psoriasis: a novel potential therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18: 513-25
- [33] 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. *Immunity*, 2002, 16: 779-90
- [34] Pflanz S, Hibbert L, Mattson J, et al. WSX-1 and glycoprotein 130 constitute a signal-transducing receptor for IL-27. *J Immunol*, 2004, 172: 2225-31
- [35] Molle C, Nguyen M, Flamand V, et al. IL-27 synthesis induced by TLR ligation critically depends on IFN regulatory factor 3. *J Immunol*, 2007, 178: 7607-15
- [36] Mascanfroni ID, Yeste A, Vieira SM, et al. IL-27 acts on DCs to suppress the T cell response and autoimmunity by inducing expression of the immunoregulatory molecule CD39. *Nat Immunol*, 2013, 14: 1054-63
- [37] Artis D, Villarino A, Silverman M, et al. The IL-27 receptor (WSX-1) is an inhibitor of innate and adaptive elements of type 2 immunity. *J Immunol*, 2004, 173: 5626-34
- [38] Lucas S, Ghilardi N, Li J, et al. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naive CD4⁺ T cells through Stat1-dependent and -independent mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 15047-52
- [39] Colgan J, Rothman P. All in the family: IL-27 suppression of T(H)-17 cells. *Nat Immunol*, 2006, 7: 899-901
- [40] Mayer KD, Mohrs K, Reiley W, et al. T-bet and IL-27R are critical for in vivo IFN-gamma production by CD8 T cells during infection. *J Immunol*, 2008, 180: 693-7
- [41] Neufert C, Becker C, Wirtz S, et al. IL-27 controls the development of inducible regulatory T cells and Th17 cells via differential effects on STAT1. *Eur J Immunol*, 2007, 37: 1809-16
- [42] Pot C, Jin H, Awasthi A, et al. IL-27 induces the transcription factor c-Maf, cytokine IL-21, and the costimulatory receptor ICOS that coordinately act together to promote differentiation of IL-10-producing Tr1 cells. *J Immunol*, 2009, 183: 797-801
- [43] Hisada M, Kamiya S, Fujita K, et al. Potent antitumor activity of interleukin-27. *Cancer Res*, 2004, 64: 1152-6
- [44] Salcedo R, Stauffer JK, Lincoln E, et al. IL-27 mediates complete regression of orthotopic primary and metastatic murine neuroblastoma tumors: role for CD8⁺ T cells. *J Immunol*, 2004, 173: 7170-82
- [45] Yoshimoto T, Morishima N, Mizoguchi I, et al. Antiproliferative activity of IL-27 on melanoma. *J Immunol*, 2008, 180: 6527-35
- [46] Shimizu M, Shimamura M, Owaki T, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of IL-27. *J Immunol*, 2006, 176: 7317-24
- [47] Wei J, Xia S, Sun H, et al. Critical role of dendritic cell-derived IL-27 in antitumor immunity through regulating the recruitment and activation of NK and NKT cells. *J Immunol*, 2013, 191: 500-8
- [48] Pot C, Apetoh L, Awasthi A, et al. Induction of regulatory Tr1 cells and inhibition of T(H)17 cells by IL-27. *Sem Immunol*, 2011, 23: 438-45
- [49] Emmerich J, Mumm JB, Chan IH, et al. IL-10 directly activates and expands tumor-resident CD8⁽⁺⁾ T cells without de novo infiltration from secondary lymphoid organs. *Cancer Res*, 2012, 72: 3570-81
- [50] Wang S, Miyazaki Y, Shinozaki Y, et al. Augmentation of antigen-presenting and Th1-promoting functions of dendritic cells by WSX-1(IL-27R) deficiency. *J Immunol*, 2007, 179: 6421-8
- [51] Karakhanova S, Bedke T, Enk AH, et al. IL-27 renders DC immunosuppressive by induction of B7-H1. *J Leuk Biol*, 2011, 89: 837-45
- [52] Matta BM, Raimondi G, Rosborough BR, et al. IL-27 production and STAT3-dependent upregulation of B7-H1 mediate immune regulatory functions of liver plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*, 2012, 188: 5227-37
- [53] Murugaiyan G, Saha B. IL-27 in tumor immunity and immunotherapy. *Trends Mol Med*, 2013, 19: 108-16
- [54] Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*, 2007, 450: 566-9
- [55] Nicholl MB, Ledgewood CL, Chen X, et al. IL-35 promotes pancreas cancer growth through enhancement of proliferation and inhibition of apoptosis: evidence for a role as an autocrine growth factor. *Cytokine*, 2014, 70: 126-33
- [56] Collison LW, Chaturvedi V, Henderson AL, et al. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nat Immunol*, 2010, 11: 1093-101
- [57] Collison LW, Pillai MR, Chaturvedi V, et al. Regulatory T cell suppression is potentiated by target T cells in a cell contact, IL-35- and IL-10-dependent manner. *J Immunol*, 2009, 182: 6121-8
- [58] Niedbala W, Wei XQ, Cai B, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and

- suppression of Th17 cells. *Eur J Immunol*, 2007, 37: 3021-9
- [59] Liu JQ, Liu Z, Zhang X, et al. Increased Th17 and regulatory T cell responses in EBV-induced gene 3-deficient mice lead to marginally enhanced development of autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2012, 188: 3099-106
- [60] Zeng JC, Zhang Z, Li TY, et al. Assessing the role of IL-35 in colorectal cancer progression and prognosis. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6: 1806-16
- [61] Wu H, Li P, Shao N, et al. Aberrant expression of Treg-associated cytokine IL-35 along with IL-10 and TGF- β in acute myeloid leukemia. *Oncol Lett*, 2012, 3: 1119-23
- [62] Jin P, Ren H, Sun W, et al. Circulating IL-35 in pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *Hum Immunol*, 2014, 75: 29-33
- [63] Long J, Zhang X, Wen M, et al. IL-35 over-expression increases apoptosis sensitivity and suppresses cell growth in human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430: 364-9
- [64] Wang Z, Liu JQ, Liu Z, et al. Tumor-derived IL-35 promotes tumor growth by enhancing myeloid cell accumulation and angiogenesis. *J Immunol*, 2013, 190: 2415-23
- [65] Ma S, Cheng Q, Cai Y, et al. IL-17A produced by $\gamma\delta$ T cells promotes tumor growth in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2014, 74: 1969-82
- [66] Li J, Lau GK, Chen L, et al. Interleukin 17A promotes hepatocellular carcinoma metastasis via NF- κ B induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression. *PLoS One*, 2011, 6: e21816
- [67] Gu FM, Li QL, Gao Q, et al. IL-17 induces AKT-dependent IL-6/JAK2/STAT3 activation and tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 2011, 10: 150
- [68] Liu J, Duan Y, Cheng X, et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 407: 348-54
- [69] Wakita D, Sumida K, Iwakura Y, et al. Tumor-infiltrating IL-17-producing gammadelta T cells support the progression of tumor by promoting angiogenesis. *Eur J Immunol*, 2010, 40: 1927-37
- [70] Numasaki M, Fukushi J, Ono M, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood*, 2003, 101: 2620-27
- [71] Lotti F, Jarrar AM, Pai RK, et al. Chemotherapy activates cancer-associated fibroblasts to maintain colorectal cancer-initiating cells by IL-17A. *J Exp Med*, 2013, 210: 2851-72
- [72] Zhao Q, Xiao X, Wu Y, et al. Interleukin-17-educated monocytes suppress cytotoxic T-cell function through B7-H1 in hepatocellular carcinoma patients. *Eur J Immunol*, 2011, 41: 2314-22
- [73] He D, Li H, Yusuf N, et al. IL-17 promotes tumor development through the induction of tumor promoting microenvironments at tumor sites and myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol*, 2010, 184: 2281-8
- [74] Yu Y, Cho HI, Wang D, et al. Adoptive transfer of Tc1 or Tc17 cells elicits antitumor immunity against established melanoma through distinct mechanisms. *J Immunol*, 2013, 190: 1873-81
- [75] Martin-Orozco N, Muranski P, Chung Y, et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. *Immunity*, 2009, 31: 787-98
- [76] Zou W, Restifo NP. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10: 248-56
- [77] Xie YF, Sheng WH, Miao JC, et al. The effect of human IL-17F on growth of human hepatocarcinoma xenograft tumor in nude mice. *Chn J Biotechnol*, 2006, 22: 772-8
- [78] Tong Z, Yang XO, Yan H, et al. A protective role by interleukin-17F in colon tumorigenesis. *PLoS One*, 2012, 7: e34959
- [79] Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer*, 2005, 41: 2502-12
- [80] Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 149185
- [81] Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest*, 2007, 117: 1175-83
- [82] Peters M, Muller AM, Rose-John S. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor: direct stimulation of gp130 and hematopoiesis. *Blood*, 1998, 92: 3495-504
- [83] Kinoshita H, Hirata Y, Nakagawa H, et al. Interleukin-6 mediates epithelial-stromal interactions and promotes gastric tumorigenesis. *PLoS One*, 2013, 8: e60914
- [84] Chatterjee M, Stuhmer T, Herrmann P, et al. Combined disruption of both the MEK/ERK and the IL-6R/STAT3 pathways is required to induce apoptosis of multiple myeloma cells in the presence of bone marrow stromal cells. *Blood*, 2004, 104: 3712-21
- [85] Kim SY, Kang JW, Song X, et al. Role of the IL-6-JAK1-STAT3-Oct-4 pathway in the conversion of non-stem cancer cells into cancer stem-like cells. *Cell Signal*, 2013, 25: 961-9
- [86] Smolen JS, Avila JC, Aletaha D. Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 687-93
- [87] Shinriki S, Jono H, Ota K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody suppresses tumor angiogenesis and *in vivo* growth of human oral squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 5426-34
- [88] Guo Y, Xu F, Lu T, et al. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38: 904-10
- [89] Xu S, Neamati N. gp130: a promising drug target for cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17: 1303-28
- [90] Tawara K, Oxford JT, Jorcyk CL. Clinical significance of interleukin (IL)-6 in cancer metastasis to bone: potential of anti-IL-6 therapies. *Cancer Manag Res*, 2011, 3: 177-89
- [91] Yamamoto K, Rose-John S. Therapeutic blockade of inter-

- leukin-6 in chronic inflammatory disease. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91: 574-6
- [92] Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*, 2002, 296: 1634-5
- [93] Havell EA, Fiers W, North RJ. The antitumor function of tumor necrosis factor (TNF), I. Therapeutic action of TNF against an established murine sarcoma is indirect, immunologically dependent, and limited by severe toxicity. *J Exp Med*, 1988, 167: 1067-85
- [94] Haabeth OA, Bogen B, Corthay A. A model for cancer-suppressive inflammation. *Oncoimmunology*, 2012, 1: 1146-55
- [95] Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9: 361-71
- [96] Pikarsky E, Porat RM, Stein I, et al. NF- κ B functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature*, 2004, 431: 461-6
- [97] Arnott CH, Scott KA, Moore RJ, et al. Expression of both TNF- α receptor subtypes is essential for optimal skin tumour development. *Oncogene*, 2004, 23: 1902-10
- [98] Lejeune FJ, Lienard D, Matter M, et al. Efficiency of recombinant human TNF in human cancer therapy. *Cancer Immunity*, 2006, 6: 6
- [99] Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg*, 1996, 224: 756-64; discussion 764-55
- [100] Feldmann M. Translating molecular insights in autoimmunity into effective therapy. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27:1-27
- [101] Kruglov AA, Kuchmiy A, Grivennikov SI, et al. Physiological functions of tumor necrosis factor and the consequences of its pathologic overexpression or blockade: mouse models. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2008, 19: 231-44
- [102] Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Cohen R, et al. Targeting the TGF β pathway for cancer therapy. *Pharmacol Ther*, 2015, 147: 22-31
- [103] Heldin CH, Vanlandewijck M, Moustakas A. Regulation of EMT by TGF β in cancer. *FEBS Lett*, 2012, 586: 1959-70
- [104] Connolly EC, Freimuth J, Akhurst RJ. Complexities of TGF- β targeted cancer therapy. *Int J Biol Sci*, 2012, 8: 964-78
- [105] Morris JC, Tan AR, Olencki TE, et al. Phase I study of GC1008 (fresolimumab): a human anti-transforming growth factor- β (TGF β) monoclonal antibody in patients with advanced malignant melanoma or renal cell carcinoma. *PLoS One*, 2014, 9: e90353
- [106] Jaschinski F, Rothhammer T, Jachimczak P, et al. The antisense oligonucleotide trabedersen (AP 12009) for the targeted inhibition of TGF- β 2. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12: 2203-13
- [107] Rodon J, Carducci MA, Sepulveda-Sanchez JM, et al. First-in-human dose study of the novel transforming growth factor- β receptor I kinase inhibitor LY2157299 monohydrate in patients with advanced cancer and glioma. *Clin Cancer Res*, 2014, 21: 553-60