

白细胞介素-11 及其受体在泌尿生殖系肿瘤的研究进展^{*}

解吉来^{1#} 综述, 陈道桢², 王家俊^{2△} 审校 (1. 南京医科大学附属无锡市妇幼保健院, 江苏无锡 214000; 2. 江苏省无锡市妇幼保健院 214000)

【关键词】 白细胞介素-11; 白细胞介素-11 受体; 泌尿生殖系肿瘤

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 04. 052 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)04-0554-03

泌尿生殖系肿瘤是危害人类健康的重要疾病之一, 已成为我国的常见病、多发病。泌尿生殖系恶性肿瘤主要包括宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肾癌、膀胱癌和前列腺癌等。在我国, 宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、卵巢癌的发病率分别位列第 7~10 位^[1]。目前, 泌尿生殖系肿瘤的治疗有手术治疗、放疗、化疗、热疗、靶向治疗及综合治疗等。其中, 靶向治疗具有较大前景。

白细胞介素-11(IL-11)是一种具有多种生物效应的细胞因子, 最初是从骨髓来源的间充质细胞分离得到。已有研究表明 IL-11 与 IL-11 受体(IL-11R)结合后形成的复合体与肿瘤的发生、进展密切相关^[2]。因此, IL-11/IL-11R 可能成为肿瘤治疗的新方向。现对 IL-11 和 IL-11R 在泌尿生殖系肿瘤治疗中的进展作一综述。

1 IL-11 和 IL-11R 的作用机制

IL-11 属于白细胞介素-6(IL-6)家族, IL-6 家族细胞因子共同作用于 gp130 的受体 β 亚基, 被认为是肿瘤发生和转移过程中最重要的细胞因子家族之一^[3]。该家族包括 IL-6、白血病抑制因子(LIF)、睫状神经营养因子(CNTF)、抑瘤素 M(OSM)等细胞因子。

IL-11 由肝脏、心脏、肾、间充质细胞(如骨髓基质细胞)和成骨细胞等分泌。IL-11R 由两条肽链组成, 一条是 α 链, 相对分子质量约为 1.51×10^5 , 是受体中与 IL-11 特异结合的部分。IL-11 具有多种生物活性, 如在造血系统、免疫系统、神经系统和骨代谢中起作用^[4]。这些作用是由一个多聚复合物调节, 该复合物包含 IL-11R α 和广泛表达的 gp130 β 亚单位, 形成一个具有高亲和力的 IL-11/IL-11R α /gp130 六聚复合体, 激活 Jak-STAT 信号通路, 促使酪氨酸激酶磷酸化, 触发胞内信号转导和 STAT 3 的启动。随后, 3 个独立下游信号通路——STAT 通路、MAPK 通路和 PI-3K 通路被激活。然后活化的 STAT 3 促进细胞的存活和增殖及炎症疾病相关的免疫应答和肿瘤进展。

IL-11 表达增多在多种具有侵袭性的实体肿瘤中可被观察, 如结肠癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、子宫内膜癌^[4]。IL-11 的作用主要是由 IL-11R 的表达、数量、动力和配体的生物利用度决定。IL-11 的表达水平受多个信号转导通路影响, 如 ras 癌基因激活, 可调节 IL-11 表达水平^[5]。同时肿瘤微环境的变化对 IL-11 也有调节作用, 如缺氧^[6]。IL-11 表达增多, 通过肿瘤促进信号, 对肿瘤进展起到重要作用。

2 IL-11 与妇科肿瘤

目前研究报道 IL-11 与妊娠早期胚胎植入和子宫内膜蜕膜化有关, 并参与滋养层迁移、侵袭和胎盘发生, 过程与肿瘤发

展相似^[7]。而滋养细胞浸润和癌细胞浸润相似, 滋养细胞浸润是一个高度控制的过程, 与癌细胞浸润不同。IL-11 通过 STAT3 起作用, 不同的调节作用和靶基因随后的激活可能导致滋养层发生和恶性肿瘤两种相反的结果。因而 IL-11 调节这些活动的机制一旦清楚, 就可解释关键因子导致妊娠病理和肿瘤形成的原因, 从而为肿瘤治疗提供新方向^[8]。

2.1 IL-11 与卵巢癌 卵巢癌是致死率最高的妇科恶性肿瘤。目前卵巢癌的治疗多采用手术治疗联合化疗等综合治疗。卵巢癌恶性程度较高, 转移发生早, 手术时多不能完全清除病灶, 而放疗效果有限, 且不良反应较大, 故卵巢癌的治疗需要新方向。

虽然 IL-11 在人卵巢癌中表达频率很低, 但 IL-11R 在良性和恶性卵巢癌上皮细胞中都有所表达^[9]。然而 IL-11 和 IL-11R 在上皮性卵巢癌中的功能并不确定。另有研究发现, STAT3 的结构活化在卵巢癌细胞系中存在, 但不存在于正常卵巢表面上皮细胞, 且 STAT3 的活化与卵巢癌的总生存期短有关^[10]。因此需进一步明确 IL-11、IL-11R 及 STAT3 在卵巢癌发生、发展中的作用, 从而为卵巢癌的治疗提供支持。

2.2 IL-11 与宫颈癌 研究表明 IL-11 在宫颈鳞癌的表达显著高于宫颈管组织^[11]。但 IL-11 是宫颈鳞癌的表达产物, 还是由于 IL-11 增高而导致宫颈鳞癌发生, 仍有待研究。Sutherland 等^[12]实验数据显示, 精浆可增加 IL-11 mRNA 在 HeLa 细胞中的表达, 体外实验表明, IL-11 可通过前列腺素内过氧化物合酶途径促进 HeLa 增殖, 因此 IL-11 可能与宫颈癌细胞增殖有关。

2.3 IL-11 与子宫内膜癌 研究发现 IL-11 可增加 AN3CA 细胞黏附和迁移, 且阻断 IL-11 通路可抑制 AN3CA 细胞增殖和迁移^[13]。IL-11 在子宫内膜癌中的作用是通过 STAT3 实现, STAT3 在人子宫内膜癌中被活化, 可调控子宫内膜癌细胞的黏附和迁移。与正常增生期子宫内膜比较, 子宫内膜癌中 IL-11 和 IL-11R α mRNA 水平升高, IL-11R α 由肿瘤腺上皮表达, 且随着肿瘤恶性程度的增加, IL-11 表达有所增加^[14]。IL-11 在子宫内膜癌女性子宫灌洗液及子宫内膜癌细胞中表达上调, 提示 IL-11 可作为子宫内膜癌的肿瘤标志物^[15]。虽然已有证据表明, IL-11 由子宫内膜癌产生, 但其在子宫内膜癌中的作用尚不清楚。

3 IL-11 与泌尿系统肿瘤

3.1 IL-11 与肾癌 IL-11R 高表达是早期肾透明细胞癌临床预后不佳的独立预测因子, 常提示复发高风险和低生存率^[16]。

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目资助(81372480); 江苏省六大人才高峰资助项目(2010-WS-062); 江苏省“科教兴卫工程”专项经费资助项目(RC2011033)。

[#] 南京医科大学七年制在读研究生。 [△] 通讯作者, E-mail: 43888996@qq.com。

Pan 等^[17]对 193 例肾透明细胞癌患者进行检测,发现 IL-11 表达增多与肾透明细胞癌复发及预后不佳有关,尤其是在早期病例(I、II 期)。IL-11 信号通路的抑制可缓解 STAT3 的活化,可抑制肿瘤细胞的增殖和降低肿瘤侵袭能力和生长。基于 IL-11R/gp130/STAT3 参与肾肿瘤进展,因此抑制 IL-11R 或中和 IL-11 可作为肾细胞癌的新辅助治疗方案^[16]。

3.2 IL-11 与前列腺癌 IL-11 的基因表达受 Runx2-Smad 和 Runx2-c-Jun 调节,参与溶骨性的病理变化,并介导前列腺癌骨转移^[18]。IL-11R 作为细胞膜上的一种糖蛋白,在前列腺癌等高倾向骨转移肿瘤的原发灶及骨转移灶中呈高表达,具有与 IL-11 及其类似物特异性结合的能力^[2]。提示 IL-11 可携带具体药物结合 IL-11R α ,造成药物局部浓聚,引起肿瘤细胞凋亡。Pasqualini 等^[19]研究基于 IL-11R α 的人类肿瘤血管靶向药物——骨转移靶向肽 11 (BMTP-11),是由多肽 C (CGRRAGGSC) 与 D(KLAKLAK)2 合成,后者为细胞内活化的细胞凋亡诱导模块,结果表明 BMTP-11 可选择性定位于骨转移灶,并靶向诱导肿瘤细胞凋亡,提供作用于人体的药物活性和肿瘤毒性。这些生物研究结果显示 BMTP-11 可以作为人前列腺癌靶向药物,并支持其进一步发展。

3.3 IL-11 与膀胱癌 IL-11 水平降低可能在膀胱移行细胞癌的发生、发展中起作用,IL-11 对膀胱癌预后具有预测作用^[20]。低 IL-11 水平患者应接受更多积极治疗以应对膀胱癌更具侵袭性的生物学行为。为此提出假设,IL-11 可能成为一个有前途的膀胱癌的辅助治疗方法。

4 小 结

IL-11 是一种具有多种生物效应的细胞因子,与受体结合后发挥多种生物学功能。在正常组织中,IL-11 和 IL-11R 表达甚少,却在多种泌尿生殖系肿瘤中表达的增多,提示 IL-11 和 IL-11R 可能参与肿瘤的发生、进展、侵袭和迁移。根据 IL-11R 在多种肿瘤表达增多,针对 IL-11 和 IL-11R 受配体特异性结合的特性,可以 IL-11R 为高选择性作用靶点,利用 IL-11 及其类似物搭载药物实现局部药物浓聚,达到肿瘤治疗的靶向性,从而产生较好的抑瘤效果。随着显像技术的发展,也可利用 IL-11 及其类似物搭载荧光染料或放射性核素,实现肿瘤原发灶及其转移瘤的定位。同时,IL-11 的表达增多与减少,可提示相关肿瘤的发生、恶性程度及预后,需进一步明确其机制,从而为肿瘤的早期诊断、判断预后提供依据,并及时采取相应的治疗措施。

参考文献

- [1] Chen W,Zheng R,Zeng H,et al. Annual report on status of cancer in China, 2011[J]. Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu, 2015, 27(1): 2-12.
- [2] Nakayama T, Yoshizaki A, Izumida S, et al. Expression of interleukin-11(IL-11) and IL-11 receptor α in human gastric carcinoma and IL-11 upregulates the invasive activity of human gastric carcinoma cells[J]. Int J Oncol, 2007, 30(4): 825-833.
- [3] Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer[C]. Seminars in Immunol, 2014, 20(14): 54-74.
- [4] Putoczki TL, Ernst M. IL-11 signaling as a therapeutic target for cancer[J]. Immunotherapy, 2015, 7(4): 441-453.

- [5] Shin SY, Choi C, Lee HG, et al. Transcriptional regulation of the interleukin-11 gene by oncogenic ras[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(12): 2467-2476.
- [6] Onnis B, Fer N, Rapisarda A, et al. Autocrine production of IL-11 mediates tumorigenicity in hypoxic cancer cells[J]. J Clin Invest, 2013, 123(4): 1615-1619.
- [7] Paiva P, Salamonsen LA, Manuelpillai U, et al. Interleukin 11 inhibits human trophoblast invasion indicating a likely role in the decidual restraint of trophoblast invasion during placentation[J]. Biol Reproduct, 2009, 80(2): 302-310.
- [8] Winship A, Menkhurst E, Van Sinderen M, et al. Interleukin 11: similar or opposite roles in female reproduction and reproductive cancer? [J]. Reproduct, Fertil Develop, 2014, 56(13): 1123-1128.
- [9] Campbell CL, Guardiani R, Ollari C, et al. Interleukin-11 receptor expression in primary ovarian carcinomas[J]. Gynecol Oncol, 2001, 80(2): 121-127.
- [10] Rosen DG, Mercado-Urbe I, Yang G, et al. The role of constitutively active signal transducer and activator of transcription 3 in ovarian tumorigenesis and prognosis[J]. Cancer, 2006, 107(11): 2730-2740.
- [11] Liu Y, Zhang Y, Fu J, et al. Inflammation-related gene expression profiles of endocervical polyps[J]. J Interferon & Cytokine Res, 2012, 32(5): 191-197.
- [12] Sutherland JR, Sales KJ, Jabbour HN, et al. Seminal plasma enhances cervical adenocarcinoma cell proliferation and tumour growth in vivo[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33848.
- [13] Lay V, Yap J, Sonderegger S, et al. Interleukin 11 regulates endometrial cancer cell adhesion and migration via STAT3[J]. J Oncol, 2012, 41(2): 759-764.
- [14] Sales KJ, Grant V, Cook IH, et al. Interleukin-11 in endometrial adenocarcinoma is regulated by prostaglandin F 2 α -F-prostanoid receptor interaction via the calcium-calci-neurin-nuclear factor of activated T cells pathway and negatively regulated by the regulator of calcineurin-1[J]. Am J Pathol, 2010, 176(1): 435-445.
- [15] Yap J, Salamonsen LA, Jobling T, et al. Interleukin 11 is upregulated in uterine lavage and endometrial cancer cells in women with endometrial carcinoma[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2010, 12(8): 63-66.
- [16] Pan D, Xu L, Liu H, et al. Interleukin-11 receptor predicts post-operative clinical outcome in patients with early-stage clear-cell renal cell carcinoma[J]. Japan J Clin Oncol, 2015, 45(2): 202-209.
- [17] Pan D, Xu L, Liu H, et al. High expression of interleukin-11 is an independent indicator of poor prognosis in clear-cell renal cell carcinoma[J]. Cancer Science, 2015, 106(5): 592-597.
- [18] Zhang X, Wu H, Dobson JR, et al. Expression of the IL-11 gene in metastatic cells is supported by runx2-smad and runx2-cJun complexes induced by TGF β 1[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(9): 2098-2108.

- [19] Pasqualini R, Millikan RE, Christianson DR, et al. Targeting the interleukin-11 receptor alpha in metastatic prostate cancer: a first-in-man study[J]. Cancer, 2015, 121(14):2411-2421.
- [20] Wu D, Tao J, Ding J, et al. Interleukin-11, an interleukin-

6-like cytokine, is a promising predictor for bladder cancer prognosis[J]. Mol Med Reports, 2013, 7(2):684-688.

(收稿日期:2015-10-10 修回日期:2015-12-15)

· 综 述 ·

亲环素 A 的相关研究进展*

汤 镇 综述, 曾 丹[△]审校(重庆市第三人民医院 400014)

【关键词】 亲环素 A; 生物学功能; 研究进展

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.053 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)04-0556-04

亲环素(Cyps)是一类结构高度保守且分布广泛的多蛋白家族,最初作为免疫抑制剂 CsA 的细胞结合蛋白而被发现和命名。自 1984 年亲环素 A(CypA)被发现和提纯, CypB、CypC、CypD、CypE、Cyp40、CypNK 等其他亲环素陆续被发现和认识。迄今为止,至少有 16 种人亲环素类似物被归入亲环素蛋白库,但 CypA 仍是研究最广泛的亲环素。随着 CypA 相关研究的深入,其生物学作用日益被认识,其不仅参与许多生物学过程,如蛋白质折叠、胆固醇的代谢、免疫功能的调节和机体炎症反应等,还在炎症疾病、病毒感染、恶性肿瘤等疾病的发生、发展中起着至关重要的临床意义。现综述如下。

1 CypA 的结构特点

人 CypA 由 165 个氨基酸组成,其相对分子质量为 18×10^3 ,故又称 Cyp18,是“小”亲环素的代表。CypA 结构高度保守,由 8 股反向平行的 β 片层构成的桶状结构,桶的顶部和底部分别由一段 α 螺旋封闭。桶的侧面存在催化肽脯氨酰基酰胺键顺反异构的活性部位,是其配体结合口袋,该口袋包括 Arg55、Phe60、Met61、Gln63、Phe113、Trp121、Leu122、His126 残基,其中亲水性 Arg55、Gln63、His126 残基参与了大部分配体的氢键相互作用;桶的中心则是由 Val6、Phe8、Ile10、Val20、Phe22、Leu24、Phe36、Leu39、Tyr48、Phe53、Ile56、Cys62、Leu98、Met100、Phe112、Ile114、Phe129、Val132、Val139、Met142、Ile158 残基构成的疏水核芯。CypA 的 Arg148、Arg69、Gly80、Glu81、Lys82、Ala103、Asn71 残基在 CypA 与钙调蛋白(CN)相互作用的过程中参与氢键的形成,而 Pro58、Arg69、Asn71、Thr73、Glu81、Lys82、Ala103、Pro105、Trp121、Ser147、Arg148、Asn149 则与 CNB 发生范德瓦耳作用。CypA 包含 4 个半胱氨酸残基(Cys52、Cys62、Cys115、Cys161),其中 Cys52 和 Cys62 已被证实参与 CypA 2 级结构的谷胱甘肽化,但 Cys115 和 Cys161 的作用仍不清楚^[1]。除此之外,Arg69、His70、Thr107 残基在 CypA 化学诱导淋巴细胞中起着重要作用^[2]。CypA 的 Arg55 残基可能通过结合脯氨酸的氧原子和稳定过渡态中脯氨酸氮原子的 sp^3 杂化,促进 CypA 的 PPIase 催化活性。

2 CypA 的表达与生物学功能

2.1 CypA 的表达与分布特点

人 CypA 广泛存在于细胞质、核膜和高尔基体、内质网等亚细胞结构中,约占细胞蛋白

总量的 0.1%~0.4%。人 CypA 的编码基因位于染色体 7p13 位点,内含 5 个外显子区域,长 2 276 bp,另外还有 4 个假基因分别位于第 3、10、14、18 号染色体上。CypA 在人体各种正常组织中均有表达,由于其结构具有高度进化保守性,所以在各种组织中的表达差异很小。每毫克人体组织内蛋白约含 1~3 mg CypA,大脑皮质中 CypA 的含量最高,可达 2.8 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白,皮肤组织中最低,浓度仅为 0.8 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白。在细胞水平上,CypA 主要分布于胞浆,肾小管和内皮细胞中 CypA 浓度可达 10 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白,T 细胞中为 3.1~7.0 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白,在所有血细胞中红细胞的 CypA 浓度最高,达 6.6 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白,全血中浓度为 3.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。部分细胞(如平滑肌内皮细胞和淋巴细胞等)在氧化应激条件下或脂多糖刺激后,可以通过囊泡运输的方式分泌 CypA 至胞外,参与多种生物学过程^[3]。

2.2 CypA 的生物学功能

2.2.1 CypA 的肽脯氨酰顺反异构酶功能

CypA 具有肽脯氨酰顺反异构酶(PPIase)活性,参与体内蛋白质的折叠、转运和组装。PPIase 可催化含脯氨酸的蛋白质的活性空间结构的形成,在蛋白质的折叠和组转过程中起着关键限速酶的作用。在蛋白质的折叠过程中,脯氨酸蛋白质顺反结构的转化和多聚体构象的维持均依赖于 CypA 的 PPIase 活性。CypA 在催化过程中,其顺式和反式构象的酶底物主要是以最小限度地扭曲主链的方式重排氨基端残基,以便更好地结合在 CypA 的酶活性区域。关于 CypA 催化脯氨酸蛋白质顺反异构的作用机制,有研究报道,CypA 主要通过 trans₁₈₀-TS2-cis₁₈₀ 催化途径,然后将 cis₁₈₀ 转化成 cis₀,释放 cis₀,从而完成肽脯氨酰键的顺反异构^[4]。除此之外,CypA 的 PPIase 活性还可参与其他生物学过程。Galignima 等^[5]研究显示 CypA 的 PPIase 结构域可与胞质中的动力蛋白复合体结合,发挥沿微管逆向运动的功能,CypA 的 PPIase 活性在 CypA 激活 ERK1/2 的过程中起重要作用。进一步研究明确 CypA 的 PPIase 活性在各种生物学过程中的作用及机制,对其相关疾病的诊断和治疗有重要意义。

2.2.2 CypA 的免疫调节功能

CypA 是 CsA 最重要的胞内受体,其疏水中心可以与 CsA 结合形成 CypA-CsA 二元复合物,通过抑制 T 细胞活化、阻断信号转导、促进 T 细胞凋亡,达

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(国卫办医函[2013]54 号);重庆市卫生局中医药科研计划资助项目(2012-2-175)。

[△] 通讯作者,E-mail:zengdan0510@163.com。