

白介素 13 与皮肤 T 细胞淋巴瘤的研究进展

丁承王平

摘要 白介素 13(IL-13) 作为 Th2 相关细胞因子,临床上与多种疾病密切相关,国内外学者研究证实 IL-13 及其受体在多种恶性肿瘤中过表达,参与恶性肿瘤的发生和转移,并成为多种恶性肿瘤的标志物和分子治疗的靶点。而皮肤 T 细胞淋巴瘤,特异性 T 淋巴细胞克隆性增殖,并向表皮聚集。其发病机制尚不清楚,缺乏有效的治疗手段。近来研究表明,IL-13 及其与皮肤细胞 T 淋巴瘤密切相关,在肿瘤组织过表达并可以促进肿瘤细胞的增殖。有望成为皮肤 T 细胞淋巴瘤新的生物标志物和分子治疗的新靶点。

关键词 白介素 13; 白介素 13 受体; 皮肤 T 细胞淋巴瘤

中图分类号 R 739.5

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)09-1388-03

白介素 13(interleukin 13, IL-13) 是多种细胞的免疫调节因子,最初被命名为 p600 蛋白,1993 年美国 and 法国两个实验室分明成功获得了人的 IL-13 cDNA,并于同年的 keystone 细胞因子专题会议上被正式命名。IL-13 主要由活化 T 细胞产生,抗 CD28 抗体可诱导 IL-13 mRNA 表达;在小鼠 IL-13 由 Th2 亚群产生。从发现至今国内外学者对其结构、生物学特性、作用机制及临床应用等做了大量工作。由于 IL-13 所具有的广泛生物学活性和潜在的临床应用前景而受到广泛关注。研究^[1-3]显示 IL-13 与皮肤 T 细胞淋巴瘤关系密切,有望成为皮肤淋巴瘤新的生物标志物和(或)分子治疗的新靶点。

1 IL-13 的分子结构和基因

人 IL-13 基因定位于 5q31,由 4 个外显子和 3 个内含子组成,全长 4 600 bp,其 cDNA 全长为 1 400 bp,含有单一开放阅读框架。人和小鼠 IL-13 在基

因水平上有 66% 同源性。人 IL-13 分子有 132 个氨基酸,切除 18 个氨基酸的信号肽后,成熟 IL-13 分子为 114 个氨基酸,非糖基化 IL-13 分子量为 12.4 ku,糖基化后为 17 ku,与小鼠 IL-13 有 58% 同源性。IL-13 基因与 IL-4 基因连锁,在氨基酸水平上有 20% ~ 25% 同源性,其共享一个恒定的疏水结构的核心。

2 IL-13 受体的结构特点

IL-13 受体(IL-13R)是由 4 种受体蛋白(IL-4R α 、IL-13R α 1、IL-13R α 2 和 IL-2R γ)组成的受体复合物。3 种存在形式分别为 I 型 IL-13R: 由 IL-4R α 、IL-13R α 1、IL-13R α 2 组成; II 型 IL-13R: 由 IL-4R α 、IL-13R α 1 组成,缺少 IL-13R α 2 链; III 型 IL-13R: 由 IL-4R α 、IL-13R α 1 及 IL-2R γ 组成。其中两种受体蛋白较为特异: 65 ~ 70 ku 的 IL-13R α 1 和 55 ~ 60 ku 的 IL-13R α 2。比较 α 1 和 α 2 亚结构发现 α 2 缺乏与 Janus 激酶(JAK)结合、启动信号传递所必需的 box1、box2 基序,因此认为是一种抑制性受体。IL-13R α 1 与 IL-13 的亲合力较低,但是其与 IL-4R α 相结合后形成的二聚体可以显著提高其与 IL-13 的亲合力。IL-13R α 2 与 IL-13 的亲合力则高得多,它对 IL-13 的亲合力是 IL-13R α 1 的 50 倍。

3 IL-13 的生物学活性

IL-13 的生物学活性: 趋化单核细胞,延长单核细胞在体外存活时间,抑制内毒素(LPS)诱导单核细胞、巨噬细胞 IL-1、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子(TNF- α)等炎症因子产生;协同抗 IgM 活化 B 细胞的增殖,诱导和上调 B 细胞 MHC II 类抗原、CD23 和 CD72 的表达,诱导 B 细胞产生 IgM、IgG 和 IgE;诱导大颗粒淋巴细胞(LGL)产生干扰素 γ (IFN- γ),并可与 IL-2 协同刺激 LGL 产生 IFN- γ ,因而在诱导淋巴瘤因子激活的杀伤细胞(LAK)活性以及 Th1 型细胞免疫中可能有重要作用。

2016-05-04 接收

基金项目: 杭州市医疗卫生及重点专科专病科研攻关专项(编号: 20140733Q19); 浙江省医药卫生科技计划项目(编号: 2014KYB200)

作者单位: 安徽医科大学杭州临床学院皮肤科 杭州 310009

作者简介: 丁承,女,硕士研究生;

王平,男,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: dermwang@aliyun.com

4 IL-13 与皮肤淋巴瘤

4.1 IL-13 及其受体与恶性肿瘤 在 IL-13 发现后不久,国内外学者应用逆转录聚合酶链反应(PCR)、免疫荧光染色法、放射免疫法等多种实验方法证实了 IL-13 及其受体在多种恶性肿瘤中高表达,例如霍奇金淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤等肿瘤组织中高表达 IL-13 R α 1,神经胶质瘤、头颈部的鳞癌、胰腺癌等高表达 IL-13 R α 2。IL-13 及其受体的特异性表达成为一些恶性肿瘤生物标记,并成功应用于恶性肿瘤的靶向治疗。有研究者先后应用荧光显像技术、免疫组化和积分光密度技术证明 IL-13R α 2 在神经胶质母细胞瘤组织中过表达并具有通过血-脑屏障归巢至肿瘤的性质^[4-5]。随后, Brown et al^[6] 采用生物信息法分析 IL-13R 在脑肿瘤中的表达,进一步证实之前的结论。除了神经胶质瘤, Formentini et al^[7] 发现 IL-4、IL-4R 以及 IL-13R 在大肠癌的局部转移过程中起到作用,并强调 IL-13 的表达很大程度上影响大肠癌患者的存活率。 Srabovici et al^[8] 通过免疫组化技术,利用乳腺癌患者的癌组织和同一患者的良性组织进行对比试验,结果显示 IL-13 明显高表达于癌性组织,并且 IL-13 的表达与肿瘤的大小有着明显的相关性,而与患者的淋巴结状态并没有明显相关性。该研究证明 IL-13 的表达与乳腺癌也有着很大关联。2015 年, Zhao et al^[9] 通过研究感光细胞特异性核受体(photoreceptor cell-specific nuclear receptor, PNR/NR2E3)、雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 阳性乳腺癌细胞等,发现 IL-13R α 2 的过表达与乳腺癌的转移密切相关,并证明 PNR 可通过激活 IL-13R α 2 介导的信号通路促进 ER α 阴性乳腺癌转移。此外, Takenouchi et al^[10] 发现, IL-13R α 2 在人类间皮瘤表达,其他研究^[11-13] 则证实卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌、肾上腺皮质细胞癌上 IL-13 相关受体也高表达。最新研究^[14] 显示,口腔鳞状上皮细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)与 IL-4 和 IL-13R α 1 相关。而所有这些研究都证实, IL-13R 与肿瘤有着密切的联系。不仅如此,在上述实验中,研究^[11-14] 显示 IL-13 在肿瘤的发生发展过程中可起促进作用,这表明在肿瘤的发生发展及其转移的过程中, IL-13 及其受体均参与其中,并扮演重要角色。

近年来研究^[15] 表明, IL-13 在抑制肿瘤的免疫

监视作用中也发挥重要的作用。恶性肿瘤不仅可以诱导 CD8 + T 淋巴细胞聚集,但是也可以激活 CD4 + 的自然杀伤 T 细胞(NKT),分泌 IL-13, IL-13 进而通过 IL-4R-STAT6 通路,进一步激活 CD11b + Gr-1 + 骨髓样细胞产生 TGF- β ,抑制 T 细胞的激活和免疫监视功能。

4.2 皮肤 T 淋巴细胞瘤 皮肤 T 淋巴细胞瘤(cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) 是原发于皮肤的恶性淋巴瘤,临床分型主要是蕈样肉芽肿(mycosis fungoides, MF) 和 S $\acute{e}$ zary 综合征(S $\acute{e}$ zary syndrome, SS),是一组异质性复杂、临床表现、组织病理、免疫表型和预后差异很大的疾病。但发病机制尚不明确,无有效治疗手段,近年来研究^[16] 揭示皮肤 T 淋巴瘤 PLCG1 基因位点的改变和其他信号相关基因位点的改变,为皮肤 T 淋巴瘤的分子靶向治疗提供了新依据。

皮肤 T 淋巴细胞瘤的特征是 T 细胞克隆性增殖,并向表皮聚集,这一特征离不开表皮微环境的改变,表皮微环境由各种细胞因子趋化因子构成。越来越多的研究^[17-18] 证明细胞因子信号通路在皮肤 T 淋巴细胞瘤中扮演着重要角色。研究^[18] 表明,在 MF 发病的早期阶段, Th1 相关细胞因子发挥主要作用,例如 IL-12、IL-15,随着病程的进展, Th2 相关细胞因子逐渐占主导作用,例如 IL-4。近年来,又有研究^[2, 19] 表明 Th17 细胞参与了皮肤 T 淋巴细胞瘤的发生, Willerslev et al^[2] 在 MF 患者的皮损中发现了高表达的 IL-17,而 Wolk et al^[17] 认为 IL-26 在 Th17 为主的皮肤 T 淋巴瘤细胞中发挥主导作用。可能由于细菌或真菌感染引起的,尤其进展期的皮肤 T 淋巴瘤患者高表达 IL-10 抑制免疫功能。 Ohmatsu et al^[20] 发现 IL-32 作为肿瘤自分泌因子也参与皮肤 T 淋巴细胞瘤的发生,尤其在进展期的皮肤 T 淋巴瘤细胞中高表达。 Singer et al^[21] 发现炎症因子 IL-31 也参与其中,可导致皮损瘙痒加剧。

4.3 IL-13 的自分泌与皮肤 T 淋巴细胞瘤 皮肤 T 淋巴细胞瘤的发病机制中参与了各种细胞因子,而 Th2 细胞因子占主导地位,最近研究^[1-3] 表明 IL-13 作为 Th2 相关细胞因子也参与其中。 Guenova et al^[1] 曾经报道在 CTCL 患者体内外周血 Th1 细胞大量转化为 Th2 细胞,并高度分泌 IL-4 和 IL-13,而且发现加入中和抗体 IL-4 和 IL-13 后 Th1 细胞转化现象明显改观。 Wolk et al^[2] 进一步证明 IL-13 在因抗

菌蛋白表达下调,对细菌敏感的皮肤 T 淋巴细胞瘤患者的发病机制中发挥重要作用。而最近 Geskin et al^[3]应用 CD4 + 和 TOX 标记肿瘤细胞,对 CTCL 患者的组织切片进行免疫组化双染色,进一步证明了 IL-13 作为 CTCL 患者的自分泌因子,在患者皮损组织和外周血中均高表达。应用 IL-13 中和受体可以有效抑制肿瘤细胞的增殖,联合 IL-4 中和抗体,这种抑制作用更为明显,而 IL-13R α 2 中和抗体和 STAT6 中和抗体对肿瘤细胞也有一定的抑制作用。这表明 CTCL 肿瘤细胞自分泌 IL-13,IL-13 又作用于肿瘤细胞上 IL-13R α 1 和 IL-4R α 的联合受体,通过 IL-4R-STAT6 通路刺激肿瘤细胞的增殖。

参考文献

- [1] Guenova E, Watanabe R, Teague J E, et al. TH2 cytokines from malignant cells suppress TH1 responses and enforce a global TH2 bias in leukemic cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(14): 3755–63.
- [2] Wolk K, Mitsui H, Witte K, et al. Deficient cutaneous antibacterial competence in cutaneous T-cell lymphomas: role of Th2-mediated biased Th17 function [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(21): 5507–16.
- [3] Geskin L J, Viragova S, Stolz D B, et al. Interleukin-13 is overexpressed in cutaneous T-cell lymphoma cells and regulates their proliferation [J]. *Blood*, 2015, 125(18): 2798–805.
- [4] Pandya H, Gibo D M, Garg S, et al. An interleukin 13 receptor alpha 2-specific peptide homes to human Glioblastoma multiforme xenografts [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(1): 6–18.
- [5] 章健健, 翁睿光, 刘俊, 等. 白细胞介素 13 介导铜绿假单胞菌外毒素靶向性治疗胶质瘤的体外观察 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(11): 731–4.
- [6] Brown C E, Warden C D, Starr R, et al. Glioma IL13Ralpha2 is associated with mesenchymal signature gene expression and poor patient prognosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77769.
- [7] Formentini A, Braun P, Fricke H, et al. Expression of interleukin-4 and interleukin-13 and their receptors in colorectal cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(10): 1369–76.
- [8] Srabovici N, Mujagic Z, Mujanovic-Mustedanagic J, et al. Interleukin 13 expression in the primary breast cancer tumour tissue [J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2011, 21(2): 131–8.
- [9] Zhao Z, Wang L, Xu W. IL-13Ralpha2 mediates PNR-induced migration and metastasis in ERalpha-negative breast cancer [J]. *Oncogene*, 2015, 34(12): 1596–607.
- [10] Takenouchi M, Hirai S, Sakuragi N, et al. Epigenetic modulation enhances the therapeutic effect of anti-IL-13R(alpha) 2 antibody in human mesothelioma xenografts [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(9): 2819–29.
- [11] Fujisawa T, Nakashima H, Nakajima A, et al. Targeting IL-13Ralpha2 in human pancreatic ductal adenocarcinoma with combination therapy of IL-13-PE and gemcitabine [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(5): 1221–31.
- [12] Jain M, Zhang L, He M, et al. Interleukin-13 receptor alpha2 is a novel therapeutic target for human adrenocortical carcinoma [J]. *Cancer*, 2012, 118(22): 5698–708.
- [13] Fujisawa T, Joshi B H, Puri R K. IL-13 regulates cancer invasion and metastasis through IL-13Ralpha2 via ERK/AP-1 pathway in mouse model of human ovarian cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(2): 344–56.
- [14] Kwon M, Kim J W, Roh J L, et al. Recurrence and cancer-specific survival according to the expression of IL-4Ralpha and IL-13Ralpha1 in patients with oral cavity cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(2): 177–85.
- [15] Berzofsky J A, Terabe M. A novel immunoregulatory axis of NKT cell subsets regulating tumor immunity [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(11): 1679–83.
- [16] Vaqu e J P, Gómez-López G, Mons alvez V, et al. PLCC1 mutations in cutaneous T-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2014, 123(13): 2034–43.
- [17] Abraham R M, Zhang Q, Odum N, et al. The role of cytokine signaling in the pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(12): 1019–22.
- [18] Netchiporouk E, Litvinov I V, Moreau L, et al. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression [J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(21): 3331–5.
- [19] Willerslev-Olsen A, Litvinov I V, Fredholm S M, et al. IL-15 and IL-17F are differentially regulated and expressed in mycosis fungoides (MF) [J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(8): 1306–12.
- [20] Ohmatsu H, Humme D, Gulati N, et al. IL32 is progressively expressed in mycosis fungoides independent of helper T-cell 2 and helper T-cell 9 polarization [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(9): 890–900.
- [21] Singer E M, Shin D B, Nattkemper L A, et al. IL-31 is produced by the malignant T-cell population in cutaneous T-cell lymphoma and correlates with CTCL pruritus [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(12): 2783–5.