

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.01.010

IL-17 在卵巢癌发生和发展中作用的研究进展

王悦华 刘娟 刘洁 李佳容 刘辉 郭娜

【摘要】 IL-17 作为一种重要的炎症细胞因子，在抗感染及自身免疫疾病中发挥重要作用，其已被证实在多种恶性肿瘤的发生及发展过程中也发挥重要作用。近年来，卵巢癌的全球病死率虽有所下降，但有年轻化趋势。IL-17 与卵巢癌的相关研究显示，IL-17 可作为卵巢癌检测、治疗及随访过程中重要的生物学标志物，但仍缺乏大样本量的系统性研究。目前针对 IL-17 的肿瘤免疫治疗正在进行临床研究。该文总结近年 IL-17 在卵巢癌中的研究进展，为卵巢癌的早期发现、治疗及术后随访提供新的思路。

【关键词】 卵巢癌；白介素 -17；炎症；细胞因子；免疫治疗

Research progress on the role of interleukin-17 in the occurrence and development of ovarian cancer Wang Yuehua, Liu Juan, Liu Jie, Li Jiarong, Liu Hui, Guo Na. Department of Gynecology, Key Laboratory of Birth Defects and Related Gynecological Diseases of the Ministry of Education, West China Second Hospital, Chengdu 610041, China

Corresponding author, Liu Hui, E-mail: lh666888@163.com; Guo Na, E-mail: guona507@aliyun.com

【Abstract】 As an important inflammatory cytokine, interleukin-17 (IL-17) plays a critical immune role in anti-infection and autoimmune diseases. Besides, IL-17 has been confirmed to play a pivotal role in the occurrence and progression of multiple malignant tumors. In recent years, the global mortality rate of ovarian cancer has been decreased, but there is a trend of younger women being diagnosed. According to the correlation studies between IL-17 and ovarian cancer, it can be predicted that IL-17 can serve as a critical biomarker in the detection, treatment and follow-up of ovarian cancer. Nevertheless, large sample size studies are urgently required. Currently, clinical trials related to the role of IL-17 in the immune therapy for multiple tumors are being undertaken. In this article, recent studies related to the role of IL-17 in ovarian cancer were reviewed, which might provide novel ideas for early detection, treatment and postoperative follow-up of ovarian cancer.

【Key words】 Ovarian cancer; Interleukin-17; Inflammation; Cytokine; Immunotherapy

卵巢癌是全球第三大常见的妇科恶性肿瘤，在妇科恶性肿瘤中致死率最高，常因其发病隐匿，早期症状不明显而不容易被发现，部分患者在初次就诊时就已经发生盆腔、腹腔的扩散转移，且容易复发、产生对化学治疗（化疗）药物的耐药性，预后通常较差^[1]。现有研究表明，卵巢癌的发病机制可能涉及遗传改变、微生物感染、内分泌因素及慢性应激等多方面^[26]。目前，炎症被认为在肿瘤发生、发展过程中发挥重要作用。肿瘤细胞、炎症细胞及炎症细胞因子等形成肿瘤微环境，招募各种炎症相关细胞到肿瘤组织中以增强炎症反应，同时通过慢性炎症刺激正常组织细胞导致癌变，并促进相关的血管及淋巴管的生成，从而促进肿瘤的发生、发展^[7]。关于 IL-17 在乳腺癌、

消化道肿瘤、肺癌等肿瘤的疾病发展过程中的作用已有不少研究，但其在卵巢癌发生发展中的机制尚未完全厘清，值得进一步探讨^[8-10]。

一、IL-17 的来源及特性

IL 主要通过传递多种细胞之间的信息、激活与调节免疫细胞的免疫反应、介导免疫细胞的活化、增殖来参与机体的免疫过程^[11]。IL-17 作为 IL 家族中近年的研究热点，通过直接或间接诱导多种细胞因子及趋化因子来介导自身免疫和慢性感染，包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 和 IL-17F，IL-17 主要由被激活的 CD4⁺T 淋巴细胞即辅助性 T 淋巴细胞 17 (Th17) 分泌，同时其他的免疫细胞如细胞毒性 CD8⁺T 淋巴细胞、执

基金项目：国家自然科学基金（81802618）

作者单位：610041 成都，四川大学华西第二医院妇产科 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室（四川大学）

通信作者，刘辉，E-mail: lh666888@163.com；郭娜，E-mail: guona507@aliyun.com

行固有免疫功能的T淋巴细胞($\gamma\delta$ T细胞)、自然杀伤细胞(NK细胞)和B淋巴细胞等也可以分泌少量IL-17,主要参与机体的抗感染免疫和自身免疫过程,在肿瘤的发生及发展中也可发挥重要作用^[12]。针对IL-17的自身免疫性疾病及肿瘤的靶向药物试验正在积极推进中,特别是针对Th17的靶向疫苗或可为肿瘤的免疫治疗提供新的治疗方案^[13-14]。

二、炎症反应在卵巢癌发生及发展中的作用

目前,炎症反应被认为在肿瘤发生和发展的过程中发挥重要作用,持续的炎症刺激可导致正常细胞癌变并促进肿瘤发展^[15]。在多项指南中,经典的抗炎药物阿司匹林被推荐作为林奇综合征等特定人群预防结直肠癌的药物。一项卵巢癌的队列研究指出,卵巢癌患者在确诊后使用阿司匹林生存率提高,说明炎症反应在卵巢癌的发展中可能发挥一定作用,抗炎药物可在一定程度上抑制肿瘤的发展^[16]。

三、IL-17在卵巢癌中的发生及发展中的作用

IL-17参与多种肿瘤的发生及发展^[15]。目前认为,IL-17可以通过调节多种炎症细胞因子的表达、激活NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞(CTL)以及募集嗜中性粒细胞、CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞到肿瘤组织,通过复杂的细胞因子网络途径形成肿瘤细胞,促进肿瘤血管生成,协助肿瘤细胞的生长、迁移,以及增强肿瘤细胞的免疫逃逸能力,同时削弱机体的免疫反应,改变机体对激素和化疗药物的反应,导致预后不良。Chen等^[17]研究指出,卵巢癌患者的外周血和组织中的IL-17A表达水平升高。Tang等^[18]研究指出,外周血中的IL-17A和IL-17D表达水平与患者的肿瘤分期相关。在卵巢癌患者的肿瘤组织中,髓体过氧化物酶和IL-17⁺免疫细胞的表达与肿瘤的复发率呈正相关^[19]。Bilaska等^[20]的研究提示,卵巢癌患者腹腔积液中较高的IL-17A水平与更长的总生存期相关。以上结果均说明,IL-17和卵巢肿瘤的良好性、肿瘤分期、复发有关,需要扩大研究观察的样本量以进一步系统评价IL-17在卵巢癌过程中的表达变化,或可联合癌抗原125等指标共同评价卵巢癌的治疗效果、复发情况^[21]。

1. IL-17在卵巢癌发生中的作用机制

Chen等^[22]通过免疫组织化学染色追踪IL-17A

的来源,结果显示人卵巢癌组织中的IL-17A主要是通过浸润 $\gamma\delta$ T细胞产生的,且与预后不良相关。IL-17可通过激活核因子 κ B(NF- κ B)、p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和CCAAT/增强子结合蛋白 β 等转录因子来增强促炎症因子的表达水平,同时可通过稳定细胞内mRNA的表达,协同其他促炎症因子放大靶细胞对IL-17本身的反应,进而增强炎症效应^[7]。同时,Th17除了表达IL-17外,还可表达其他多种炎症因子(如IL-6、IL-23),促进Th17分化和扩增,放大Th17的反应,同时分泌IL-2、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子,既发挥促肿瘤效应,又发挥抗肿瘤作用^[23]。目前Th17在多种肿瘤中的作用尚存争议。一项动物研究显示,IL-17在肿瘤微环境中可通过促进炎症因子的分泌或趋化因子增强炎症反应使正常细胞发生癌变,同时促进肿瘤细胞以及肿瘤浸润的淋巴细胞分泌炎症因子,使肿瘤细胞形成免疫逃逸,从而帮助原位癌灶的形成^[24-25]。研究显示,IL-17可能通过NF- κ B和MAPK信号通路刺激卵巢肿瘤干细胞的自我更新,同时经IL-17转染的CD133⁺卵巢肿瘤干细胞在裸鼠中的增殖较快,而这种效应可能被抗IL-17R抗体阻断^[26]。与此同时,IL-17还可以刺激诱导巨噬细胞产生IL-12及促进树突状祖细胞的成熟,促使免疫细胞发挥抗肿瘤效应^[27]。由此推测,在卵巢癌发生及发展的早期,肿瘤组织中浸润性淋巴细胞分泌的IL-17可促进肿瘤的形成,帮助形成免疫逃逸,但内源性的Th17分泌的IL-17可协同免疫细胞发挥免疫清除作用从而发挥抗肿瘤效应,或可通过免疫标记的方式追踪体内IL-17的作用途径来明确不同来源的IL-17在体内的具体作用机制。

2. IL-17在卵巢癌发展中的作用机制

IL-17可通过促进血管生成、增强代谢、抑制抗肿瘤作用、协助侵袭转移等多条路径促进肿瘤进展,并呈高度动态性。血管内皮生长因子(VEGF)可促进肿瘤基质中小血管的生成,帮助肿瘤细胞浸润正常组织及转移来促进肿瘤的发展;而IL-17可通过促进肿瘤组织中的肿瘤细胞基质、内皮细胞及成纤维细胞分泌VEGF促进肿瘤的进展^[28]。一项肺腺癌的相关研究指出,IL-17可能通过信号转导及转录激活蛋白1(STAT1)信号通路增加IL-6、IL-8和VEGF表达,从而促进肿瘤血管生成^[29]。与对照组小鼠比较,敲除IL-17基因的人上皮性卵巢癌细胞株SKOV3移植瘤裸鼠的肿瘤

生长速度减慢,同时小鼠体内 VEGF-A 及磷酸化 STAT3 p-STAT3 的表达下降,提示沉默 IL-17 基因可抑制卵巢癌移植瘤的生长,表明 IL-17 可能通过 STAT3 信号通路增强 VEGF-A 的表达,从而促进肿瘤的生长^[30]。卵巢癌组织中浸润的 $\gamma\delta$ T 细胞可产生 IL-17A,其通过招募非典型腹腔巨噬细胞促进肿瘤的生长和血管的增生^[21]。一项临床研究显示,高表达 IL-17 的转移性直肠癌患者接受 IL-17 抗体治疗后,其肿瘤细胞的生长受到抑制,主要作用机制可能是减少 VEGF 的生成^[31]。上述研究结果均说明 IL-17 可通过促进肿瘤血管的生成促进卵巢癌的发展,IL-17 抗体或可抑制这一进程。Th17 可通过分泌 IL-17 诱导卵巢癌细胞中程序性死亡配体 1 表达增强,协助卵巢癌细胞免疫逃逸,从而促进肿瘤细胞增殖,这可能与抗肿瘤 T 淋巴细胞受抑制有关^[32]。近年来,代谢改变也成为肿瘤发生、发展的研究重点。Yu 等^[33]研究发现,内源性 IL-17A 可增加脂肪酸结合蛋白 4 和 p-STAT3 的表达,加快长链脂肪酸的摄取,为卵巢癌细胞的生长和转移提供能量,卵巢癌细胞或可通过 IL-17A/IL-17RA/p-STAT3/脂肪酸结合蛋白 4 轴增殖。同时另一项对 IL-17 信号通路的研究指出,成纤维细胞网状细胞可通过产生 IL-17 从而诱导转录共激活剂 I κ B ζ ,增强组织中增殖细胞的葡萄糖摄取能力^[34]。以上说明,IL-17 通过促进代谢为卵巢癌细胞提供能量支持,促进卵巢癌的发展,影响正常组织的代谢。

卵巢癌的转移可能与 IL-17 激活肿瘤转移相关基因 1、Twist、Snail 等上皮性肿瘤转移性基因的表达相关。但目前关于卵巢癌转移机制的研究甚少,或需要进一步的研究探讨其机制。笔者将在后续课题的研究中寻找卵巢癌侵袭转移的机制,以明确 IL-17 在卵巢癌转移中的具体作用。

肿瘤微环境中的炎症反应可促进肿瘤细胞增殖及协助肿瘤细胞免疫逃逸,其作用于卵巢癌细胞还可能改变机体对化疗药物的反应^[35]。近年研究显示,肿瘤细胞及肿瘤浸润免疫细胞分泌的 IL-17 参与肿瘤细胞对化疗药物耐药性的形成机制,对患者预后造成不良影响^[36]。顺铂是卵巢癌化疗方案中最常用的药物。Droeser 等^[19]的研究显示,IL-17A 的表达与卵巢癌患者对铂类化疗药物的耐药性呈正相关。IL-17 对卵巢癌患者对化疗药物耐药性的影响仍需进一步研究探讨。

四、小 结

IL-17 在卵巢癌的发生和发展过程中发挥重要作用。一方面,IL-17 可通过慢性炎症的持续刺激促进卵巢癌的发生,同时通过促进肿瘤血管生成、增强肿瘤细胞增殖、增强肿瘤细胞代谢等促进卵巢癌的发展;另一方面,内源性的 IL-17 在卵巢癌的早期即可通过增强 CTL 的免疫清除活性发挥抗肿瘤的作用。在卵巢癌的治疗中或可考虑通过增强正常组织中 IL-17 的抗肿瘤作用来抑制卵巢癌的发生、发展。理想的靶向肿瘤相关性炎症因子药物应当抑制肿瘤炎症浸润,减轻肿瘤组织中的炎症反应,阻止炎症细胞被募集到肿瘤病灶中,减轻甚至抑制肿瘤组织中的代谢率,逆转促肿瘤微环境为抑制肿瘤微环境,增强机体的免疫监视及免疫清除能力,抑制肿瘤细胞的生成及生长,抑制肿瘤的侵袭转移。IL-17 作为卵巢癌发生、发展过程中的重要生物标志物,或可通过联合其他卵巢癌标志物用于卵巢癌的早期诊断、手术和化疗效果评价及肿瘤复发评估。同时,进一步探究 IL-17 对卵巢癌患者耐药性的作用可为卵巢癌晚期患者带来新的治疗模式。因此,进一步明确 IL-17 在卵巢癌发生、发展过程中的功能对卵巢癌防治有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] Samuel D, Diaz-Barbe A, Pinto A, et al. Hereditary ovarian carcinoma: cancer pathogenesis looking beyond BRCA1 and BRCA2. *Cells*, 2022, 11 (3): 539.
- [3] 裴越,付莉. Wnt 信号通路与卵巢癌治疗新进展. *新医学*, 2021, 52 (8): 562-565.
- [4] Pathak S, Wilczyński J R, Paradowska E. Factors in oncogenesis: viral infections in ovarian cancer. *Cancers*, 2020, 12 (3): 561.
- [5] Revilla G, Cedó L, Tondo M, et al. LDL, HDL and endocrine-related cancer: from pathogenic mechanisms to therapies. *Semin Cancer Biol*, 2021, 73: 134-157.
- [6] Ding D N, Xie L Z, Shen Y, et al. Insights into the role of oxidative stress in ovarian cancer. *Oxidative Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8388258.
- [7] Mehla K, Hollingsworth M A. Inflammatory and immune effects on tumor progression. *Trends Immunol*, 2022, 43 (2): 93-95.

- [8] Song X, Wei C, Li X. The potential role and status of IL-17 family cytokines in breast cancer. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95 : 107544.
- [9] Li J, Huang L, Zhao H, et al. The role of interleukins in colorectal cancer. *Int J Biol Sci*, 2020, 16 (13) : 2323-2339.
- [10] Cao C, Tian B, Geng X, et al. IL-17-mediated inflammation promotes cigarette smoke-induced genomic instability. *Cells*, 2021, 10 (5) : 1173.
- [11] Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat Immunol*, 2017, 18 (6) : 612-621.
- [12] Mills K H G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol*, 2022 : 1-17.
- [13] Domfeh S A, Narkwa P W, Quaye O, et al. Cryptolepine inhibits hepatocellular carcinoma growth through inhibiting interleukin-6/STAT3 signalling. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21 (1) : 161.
- [14] Block M S, Dietz A B, Gustafson M P, et al. Th17-inducing autologous dendritic cell vaccination promotes antigen-specific cellular and humoral immunity in ovarian cancer patients. *Nat Commun*, 2020, 11 : 5173.
- [15] Barnard M E, Poole E M, Curhan G C, et al. Association of analgesic use with risk of ovarian cancer in the nurses' health studies. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (12) : 1675-1682.
- [16] Merritt M A, Rice M S, Barnard M E, et al. Pre-diagnosis and post-diagnosis use of common analgesics and ovarian cancer prognosis (NHS/NHSII) : a cohort study. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (8) : 1107-1116.
- [17] Chen X, Shang W, Xu R, et al. Distribution and functions of $\gamma\delta$ T cells infiltrated in the ovarian cancer microenvironment. *J Transl Med*, 2019, 17 (1) : 144.
- [18] Tang Y J, Dou H T, Zhang Q H, et al. Expression of inflammatory cytokines in ovarian epithelial cancer and their correlation. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31 (2) : 413-418.
- [19] Droezer R A, Mechera R, Däster S, et al. MPO density in primary cancer biopsies of ovarian carcinoma enhances the indicative value of IL-17 for chemosensitivity. *BMC Cancer*, 2016, 16 : 639.
- [20] Bilska M, Pawłowska A, Zakrzewska E, et al. Th17 cells and IL-17 as novel immune targets in ovarian cancer therapy. *J Oncol*, 2020, 2020 : 8797683.
- [21] Wei Y, Ou T, Lu Y, et al. Classification of ovarian cancer associated with BRCA1 mutations, immune checkpoints, and tumor microenvironment based on immunogenomic profiling. *PeerJ*, 2020, 8 : e10414.
- [22] Chen X, Zhang X, Xu R, et al. Implication of IL-17 producing $\alpha\beta$ T and $\gamma\delta$ T cells in patients with ovarian cancer. *Hum Immunol*, 2020, 81 (5) : 244-248.
- [23] Chang S H. T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer. *Arch Pharm Res*, 2019, 42 (7) : 549-559.
- [24] Liao Y, Zhao J, Bulek K, et al. Inflammation mobilizes copper metabolism to promote colon tumorigenesis *via* an IL-17-STEAP4-XIAP axis. *Nat Commun*, 2020, 11 : 900.
- [25] Ma L, Shan W, Ding X, et al. Intermittent hypoxia induces tumor immune escape in murine S180 solid tumors *via* the upregulation of TGF- β 1 in mice. *Sleep Breath*, 2021, 25 (2) : 719-726.
- [26] Xiang T, Long H, He L, et al. Interleukin-17 produced by tumor microenvironment promotes self-renewal of CD133⁺ cancer stem-like cells in ovarian cancer. *Oncogene*, 2015, 34 (2) : 165-176.
- [27] Murugaiyan G, Saha B. Protumor *vs* antitumor functions of IL-17. *J Immunol*, 2009, 183 (7) : 4169-4175.
- [28] Lee Y, Kim S J, Choo J, et al. miR-23a-3p is a key regulator of IL-17C-induced tumor angiogenesis in colorectal cancer. *Cells*, 2020, 9 (6) : 1363.
- [29] Huang Q, Duan L, Qian X, et al. IL-17 promotes angiogenic factors IL-6, IL-8, and vegf production *via* Stat1 in lung adenocarcinoma. *Sci Rep*, 2016, 6 : 36551.
- [30] 吴美琴, 徐元萍, 王勇, 等. 沉默 IL-17 基因对裸鼠人上皮性卵巢癌移植瘤生长的抑制作用. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2020, 49 (1) : 29-33.
- [31] Ibrahim S, Girault A, Ohresser M, et al. Monoclonal antibodies targeting the IL-17/IL-17RA axis: an opportunity to improve the efficiency of anti-VEGF therapy in fighting metastatic colorectal cancer? *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17 (1) : e109-e113.
- [32] Aotsuka A, Matsumoto Y, Arimoto T, et al. Interleukin-17 is associated with expression of programmed cell death 1 ligand 1 in ovarian carcinoma. *Cancer Sci*, 2019, 110 (10) : 3068-3078.
- [33] Yu C, Niu X, Du Y, et al. IL-17A promotes fatty acid uptake through the IL-17A/IL-17RA/p-STAT3/FABP4 axis to fuel ovarian cancer growth in an adipocyte-rich microenvironment. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69 (1) : 115-126.
- [34] Li X, Bechara R, Zhao J, et al. IL-17 receptor based signaling and implications for disease. *Nat Immunol*, 2019, 20 (12) : 1594-1602.
- [35] Cummings M, Freer C, Orsi N M. Targeting the tumour microenvironment in platinum-resistant ovarian cancer. *Semin Cancer Biol*, 2021, 77 : 3-28.
- [36] Kuen D S, Kim B S, Chung Y. IL-17-producing cells in tumor immunity: friends or foes? *Immune Netw*, 2020, 20 (1) : e6.

(收稿日期: 2022-09-02)

(本文编辑: 林燕薇)