

综述

IL-13受体介导的融合蛋白在肿瘤靶向治疗中的研究进展

熊绍恒^{1,2} 熊丽霞^{1*}(南昌大学基础医学院病理生理学教研室, 南昌 330006; ²南昌大学第二临床医学院, 南昌 330006)

摘要 恶性肿瘤是当今世界范围内人类最重要的死亡原因之一。目前治疗肿瘤的三种主要方法是外科手术、放射治疗和化学治疗。近年来,随着肿瘤相关分子生物学及病理生理学研究的迅猛发展,肿瘤的相关发病机制也得到进一步阐明,肿瘤的特异性治疗——靶向治疗由此应运而生。白细胞介素-13受体(主要是interleukin-13 receptor $\alpha 2$)在肿瘤细胞上高表达,而在正常组织细胞中不表达或极低表达,此特性使得IL-13R $\alpha 2$ 介导的融合蛋白在肿瘤靶向治疗方面成为当前研究的热点与重点之一,并为融合蛋白在临床中的应用提供了新的理论依据。该文将主要对IL-13及其受体特点,IL-13受体在肿瘤中表达的相关研究及其受体介导的融合蛋白在肿瘤治疗中的研究进展等作一综述。

关键词 IL-13; 肿瘤; IL-13R $\alpha 2$; 融合蛋白; 肿瘤靶向治疗

The Progress of IL-13 Receptor Mediated Fusion Protein in Tumor-targeted Therapy

Xiong Shaoheng^{1,2}, Xiong Lixia^{1*}¹Department of Pathophysiology, Basic Medical College, Nanchang University, Nanchang 330036, China;²Department of the Second Clinical Medicine, Nanchang University, Nanchang 330036, China)

Abstract Malignant tumors is one of the most important causes of human death in the world. At present, there are three main kinds of cancer therapy: neoplasia, radiation and chemotherapy. With the development of molecular biology and pathophysiology, tumor-targeted therapy is gradually being recognized. IL-13R $\alpha 2$ is highly expressed in the tumor cells, but not or low expression in normal cells. It is valuable to use IL-13R $\alpha 2$ mediated fusion protein targeting tumor and to provide theoretical basis for further clinical use. In this review, we summarize the expression mechanism (especially in cancer cells) of IL-13 receptors stimulated by the IL-13, and discuss development of targeting therapies by recombinant immunotoxins designed to target these receptors.

Keywords IL-13; tumor; IL-13R $\alpha 2$; fusion protein; tumor-targeted therapy

收稿日期: 2015-05-08 接受日期: 2015-07-31

国家自然科学基金(批准号: 81200069)、国家大学生创新创业训练计划(批准号: 201210403049)、江西省卫生计生科技计划(批准号: 20132020)和江西省大学生创新创业训练计划(批准号: 201310403033)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0791-86360556, E-mail: xionglxia8888@aliyun.com

Received: May 08, 2015 Accepted: July 31, 2015

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81200069), National College Students Innovative Entrepreneurial Training Program (Grant No.201210403049), Scientific and Technological Program Granted by Jiangxi Provincial Health Department (Grant No.20132020), College Students' Innovative Entrepreneurial Training Program of Jiangxi Province (Grant No. 201310403033)

Corresponding author. Tel: +86-791-86360556, E-mail: xionglxia8888@aliyun.com

网络出版时间: 2015-10-21 16:22:52 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.q.20151021.1622.008.html>

近年来的研究已经证实, 白细胞介素-13 (interleukin-13, IL-13)与肿瘤、纤维化以及变态反应性疾病等多种疾病的发病密切相关。由于IL-13受体 $\alpha 2$ (interleukin-13 receptor $\alpha 2$, IL-13R $\alpha 2$)与IL-13有高度亲和力, 且IL-13R $\alpha 2$ 在许多肿瘤表面有特异性高表达, 而其在人体正常组织不表达或低表达, 此特性使得IL-13R $\alpha 2$ 介导的融合蛋白在肿瘤治疗中, 发挥靶向治疗的作用已经成为当前研究热点并已进入临床研究阶段。除此之外, 目前, 关于IL-13的信号转导机制也在进行不断地深入研究, 期望临床肿瘤靶向治疗的相关机制得到进一步阐明。本文将对IL-13与其受体及其受体介导的融合蛋白对肿瘤靶向治疗的研究概况作一综述。

1 IL-13及其受体概况

1.1 IL-13

IL-13是一种多效能的细胞因子, 其生物学效能较多^[1], 如促进肿瘤细胞的生长、致纤维化作用^[2-4], 在过敏性炎症反应疾病中和哮喘中导致呼吸道高反应性作用^[5]以及抑制炎症和趋化因子的产生, 诱导B细胞增殖、活化等作用, 本文重点论述与肿瘤相关内容。目前, 已证实IL-13可通过其受体促进肿瘤细胞的生长, 其不同受体对肿瘤的发生发展有着不同的作用机制。研究还发现, 多种肿瘤细胞表面具有高亲和力的IL-13R, 这种特性可为IL-13受体介导的肿瘤靶向治疗运用于临床提供新思路^[1]。

1.2 IL-13R

IL-13R家族大致有IL-4R α 、IL-13R $\alpha 1$ 、IL-13R $\alpha 2$ 。其中IL-4R α 、IL-13R $\alpha 1$ 以同二聚体的形式存在, 本身对IL-13的亲和力并不高, 但在IL-4R α 的配对下, 形成的复合物则对IL-13具有高亲和力, 在IL-4R α 提高IL-13R $\alpha 1$ 对IL-13的亲力的同时, 却并不影响IL-13R $\alpha 2$ 和IL-13的亲和力^[6]。IL-13R $\alpha 2$ 以细胞膜表面型、胞内型和胞外可溶型三种形式存在, 并在一定的条件下三者之间可互相转换。IL-13R $\alpha 1$ 和IL-13R $\alpha 2$ 基因均位于X染色体上^[7], 两者在体外表达, 都可与IL-13特异性结合^[8]。

人IL-13R $\alpha 2$ 是相对分子质量为56 000的糖基化蛋白质, 长度为14 Kb, 其cDNA编码380个氨基酸。研究发现, IL-13R $\alpha 2$ 在体外可与IL-13具有高度亲和力。IL-13R $\alpha 2$ 的表达与肿瘤、纤维化和哮喘等密切相关。IL-13R $\alpha 2$ 在很长一段时间内被认为只起

诱饵受体的作用, 而在随后的多形性胶质母细胞瘤的研究中, 学者们发现其短胞质区能与IL-4R α 链的胞质区相互作用, 从而阻挡STAT结合位点而发挥作用^[9]。IL-13R $\alpha 2$ 的功能及其与疾病的关系研究发展迅速, 目前, 证实IL-13R $\alpha 2$ 的表达与肿瘤和纤维化等疾病有着很大的联系。

1.3 IL-13信号通路

IL-13主要的信号通路为JAK-STAT途径: IL-13与IL-4两者有公共受体部分, 两者使用JAKs发出信号并激活STAT6(signal transducer and activator of transcription 6), IL-13/IL-4与IL-4R α 首先结合之后将JAK1/JAK3/TyK2磷酸化, 而磷酸化之后的JAK1/JAK3/TyK2使得IL-4R α 上的三个结构域点和STAT6磷酸化。在巯基和磷酸酪氨酸结构域的相互作用之下, 被磷酸化了的STAT6形成二聚体, 转移到细胞核之内, 与IL-13/IL-4反应基因启动子原件结合, 最终启动转录, 调节免疫应答反应^[10-11], 图1介绍了该通路的信号转导概况。有学者也发现, IL-13能够通过MAPK(mitogen activated protein kinase)途径进行信号转导^[12]。此外, 还有IRS-1/2途径、Fes调节途径、磷酸激酶调节途径、*bat-6*基因调节途径以及最近发现的肥大细胞依

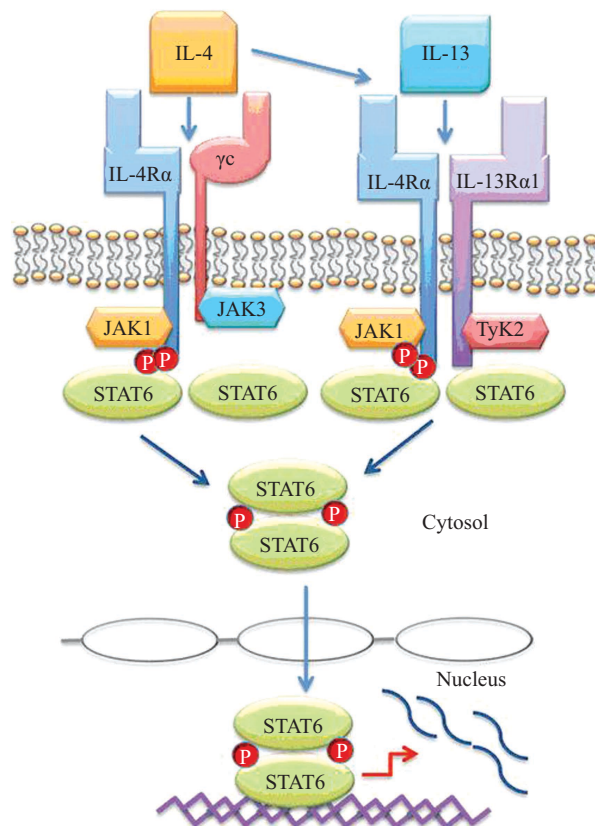


图1 IL-4与IL-13的JAK/STAT信号通路

Fig.1 The JAK/STAT signaling of IL-4 and IL-13

赖的IgE-frepsilonRI-IL-13通路等^[13-14]。目前,对于IL-13R α 2与肿瘤相关的信号通路仍在积极探索之中。

2 IL-13R与肿瘤

2.1 IL-13R在肿瘤中的表达

在IL-13发现后不久,就有实验证明,IL-13R α 2在多种恶性肿瘤细胞上高表达。早在2000年, Joshi团队^[15-17]运用RT-PCR、免疫荧光染色等多种实验方法,证实IL-13R α 2相较于正常组织明显高表达于诸如胰腺癌、肾细胞癌、头颈癌和胶质母细胞瘤等多种肿瘤细胞表面,并推断IL-13R可作为一种特异性的肿瘤标记物。随后, Husain等^[18]实验分析多形性神经胶质母细胞瘤证实IL-13R α 2几乎均表达于肿瘤组织,而正常组织则很少表达。2004年, Kawakami等^[19-21]通过研究头颈癌、卵巢癌和小儿脑瘤等的IL-13R α 2表达也证实了IL-13R高表达于肿瘤,而正常组织低表达。

对于IL-13R α 2的这种表达特性,近些年研究较多的是神经胶质瘤(glioblastoma, GBM)。在2011年, Fillmore等^[22]验证了IL-13R α 2在胶质瘤上过表达,从而使用合成显影药物与IL-13进行联合,并在核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)下成功靶合过表达IL-13R α 2的肿瘤组织,为下一步的肿瘤靶向治疗奠定了基础; 2012年, Pandya等^[23]发现, IL-13R α 2能在神经胶质母细胞瘤组织中过表达,而且通过荧光显像技术观察到经静脉注射IL-13R α 2后,在正位移植的人GBM组织中受体也有表达,进而证明, IL-13R α 2能够通过血-脑屏障并具有归巢至肿瘤的性质。国内也有学者使用临床恶性胶质瘤样本,应用免疫组化和积分光密度技术(integrated optical density, IOD)进行受体表达实验,结果显示, 90%的恶性神经胶质瘤组织(19/21)高表达IL-13R α 2^[24]。随后, Brown等^[25]采用生物信息法分析IL-13R在脑肿瘤中的表达,得到的实验结果与之前的结论相一致。除了神经胶质瘤, Formentini等^[26]研究发现, IL-4、IL-4R以及IL-13R在大肠癌的局部转移过程中起作用,并强调IL-13的表达对大肠癌患者的存活率也有影响; Srabovici等^[27]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和患者之间有着明显的相关性,而与患者的淋巴结状态并没有明显

相关性,有力证明, IL-13的表达与乳腺癌也有着很大关联。2015年, Zhao等^[28]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等^[29]发现, IL-13R α 2在人类间皮瘤表达,其他研究^[30-32]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^[33-34]则发现:口腔鳞状上皮细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)与IL-4和IL-13R α 1相关;皮肤T细胞淋巴瘤(cutaneous T cell lymphoma, CTCL)与IL-13R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,学者们发现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。

2.2 IL-13R在肿瘤发生发展或转移过程中的相关通路

目前,对于IL-13R与肿瘤的发生发展及转移的信号通路并没有一致的观点,只是针对不同的肿瘤有着不同的通路机制以及一些猜想的信号通路和推论。例如Fujisawa等^[32]在研究IL-13在体内和体外人类卵巢癌动物模型中,通过观察IL-13R α 2调节肿瘤的侵袭和转移时发现IL-13能够增强ERK1/2(extracellular regulated protein kinases1/2)、AP-1(activator protein 1)和MMP(matrix metalloproteinase)在表达IL-13R α 2阳性细胞中的活性,而在IL-13R α 2阴性细胞中却观察不到,相反, IRS1/2(insulin receptor substrates1/2)、PI3K-AKT(phosphatidylinositol 3 kinase-protein kinase B)未被发现参与IL-13在卵巢癌细胞的信号转导。在人类卵巢癌的原位动物模型中, IL-13R α 2阳性肿瘤比阴性肿瘤更早转移到淋巴结和腹膜,最后得出结论称, IL-13R α 2通过激活ERK/AP-1途径参与肿瘤的转移。Zhao等^[28]也发现类似的结论,并证明PNR可以通过激活IL-13R α 2介导的信号转导通路而促进ER α 阴性乳腺癌的转移;而Mandal等^[35]则通过研究大肠癌的实验时证明了IL-13R α 2的双重作用,既是诱饵受体又能诱导MAPK信号转导途径,而这双重作用的表现则取决于受体的相对表达和IL-13的局

部浓度的高低。但IL-13关于肿瘤的侵袭及转移的具体机制尚不明确,有待进一步的探索。就目前相关研究结果,我们猜测,IL-13R α 2在肿瘤的发生发展过程中不只是作为单纯的“诱饵受体”通过竞争结合IL-13起到抑制肿瘤生长作用,也可能起到相应“信号受体”的作用。

3 IL-13R介导的融合蛋白与肿瘤的靶向治疗

正是因为IL-13R α 2特异性过表达于恶性肿瘤细胞表面,而低表达或不表达于正常组织或细胞上,使得由IL-13R α 2介导的肿瘤靶向治疗成为可能。肿瘤的靶向治疗,是指针对明确的肿瘤分子靶点设计出的药物,包括靶向部分和蛋白毒素部分,靶向部分用来识别并将整个大分子与肿瘤细胞特异性结合,随即毒素部分发挥作用,诱导肿瘤细胞死亡,药物又被称为融合蛋白。从本质上来说,肿瘤靶向治疗实则为病理生理治疗,相较于传统的手术治疗和放射化学疗法来说,靶向治疗具有更高的特异性和更彻底的治疗性,因而,已经成为当前研究热点并进行了深入地研究。但IL-13R介导的融合蛋白目前重点限于实验室研究,尚无比较成功临床治疗的报道。

3.1 IL-13R介导的融合蛋白在肿瘤靶向治疗中的作用机理

上文已述及,IL-13R α 2有三种表型,分别是胞内型、胞膜型和可溶型(也称分泌型)。研究发现,正常情况下,IL-13R α 2主要存在于胞内,但在肿瘤等相关因素的影响下,会向胞膜型及分泌型转化。可以利用IL-13R α 2在肿瘤表面特异性高表达,而在正常组织低表达或不表达的这种特性,使用IL-13作为药物的靶向部分,再连接蛋白毒素组成肿瘤靶向治疗药物的融合蛋白,药物的靶向部分与肿瘤高表达的IL-13R α 2(胞膜型)结合,继而由毒素部分对肿瘤细胞进行杀伤,从而发挥很好的抗肿瘤的作用,而对正常的细胞和组织没有毒性。然而,关于IL-13R α 2介导的融合蛋白对肿瘤杀伤效应的机理并没有一致的答案,在不同的肿瘤中具有不同的机制,推测融合蛋白或IL-13有多种不同的肿瘤杀伤或者抑制途径。在之前的早期研究中,学者们大多认为,IL-13R α 2作为诱饵受体,通过竞争性捕获IL-13从而发挥作用。但近期研究中,学者们发现,IL-13R α 2并不只是简单地作为诱饵受体发挥作用,他们在实验中

推测IL-13R α 2应该是作为一种信号受体发挥相应作用,但具体的机制还没有确切的证据支持。除了上述两种主流观点外,还有以下几条观点:(1)IL-13R在肿瘤表面过表达,从而可增强机体抗原提呈细胞对肿瘤细胞的识别功能;(2)IL-13和其他细胞因子一样,可募集机体的各种杀伤细胞,从而增强对肿瘤细胞的杀伤作用;(3)IL-13可能增强诱导机体记忆细胞的作用,从而可达到长效的肿瘤细胞杀伤或抑制作用;(4)IL-13诱发肿瘤细胞内的信号级联反应,从而导致肿瘤细胞死亡。IL-13R介导的融合蛋白的肿瘤杀伤作用的机制表现出多样性,例如,在早期的研究中,Kawakami等^[36]阐述了融合蛋白通过线粒体细胞色素C氧化酶和促凋亡细胞因子途径介导肿瘤细胞凋亡。His等^[37]通过研究GBM肿瘤细胞时,肿瘤细胞中的IL-13可诱导产生15-LOX-1(15-Lipoxygenase-1),其通过PPAR γ 途径导致细胞凋亡,而IL-13R α 2则会抑制这一反应,导致肿瘤细胞生长,从而他们确定一种肿瘤细胞杀伤途径:通过沉默肿瘤细胞的IL-13R α 2来促进15-LOX-1引发的细胞内信号级联反应,从而促使肿瘤细胞的凋亡。

3.2 IL-13R介导的融合蛋白在肿瘤靶向治疗中的应用

随着IL-13在肿瘤细胞表达的深入研究以及肿瘤靶向治疗研究的飞速发展,发现IL-13R融合蛋白在肿瘤靶向治疗中发挥着愈来愈重要的作用。在近几年的研究中,关于GBM的研究成为重点,为此还有学者做了专门关于IL-13R α 2靶向治疗GBM的汇总研究^[38-40],详尽叙述了当前IL-13R α 2对于GBM的靶向治疗的实验室和临床发展情况以及分析了各种不同方案。Debinski等^[41]选用了犬类自发性原发性脑肿瘤作为人类脑肿瘤的替代实验材料,制作出canIL-13(canine mutant IL-13或EK-13)单克隆抗体,实验表明,该单克隆抗体具有强大的GBM细胞系杀伤作用,而且具有人犬的交叉反应。Suzuki等^[42]通过对流增强输送(convection-enhance delivery, CED)研究被放射性核素标记的IL-13PE小鼠颅内胶质细胞瘤中的分布情况,比较推注药物和CED方式在肿瘤中的分布情况,经micro-SPECT/CT显像经行定量评价,结果显示,经CED方式给药不仅能保持药物的特异性结合、细胞毒性的活性,还能在颅内产生较高的药物体积分布及更长的药物时间分布,从而达到了一个优化融合蛋白的给药途径。Wang等^[43]也对

IL-13R介导的融合蛋白的递送系统做了相关研究,发现经PEG-PLGA nanoparticles(Pep-NP)可精确定位到大脑的胶质瘤上,因此推测对于胶质瘤的治疗提供了一条很好的靶向药物递送系统。Gao等^[44-45]也发现,通过ILNP能精确定位胶质瘤细胞并能增加递送的药物颗粒。值得注意的是,很早之前就有很多国内外的学者制作假单胞杆菌外毒素(*Pseudomonas* exotoxin, PE)与IL-13R α 2融合蛋白来进行肿瘤靶向治疗的研究,但都有很多不足之处,例如,药物脱靶、药物产生的全身毒性和半衰期很短等,但根据最新研究结果显示,Stuckey和他的团队^[46]通过修饰EF-2(elongation factor-2)创建抗毒性干细胞,并且使它们程序性分泌特异性表达了IL-13R α 2的PE细胞毒素或在GBM肿瘤细胞上过表达表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR),结果显示,他们克服了以往诸多缺点,很好地提升了PE-细胞毒素融合蛋白在临床上的治疗作用,也间接证明了,GBM的靶向治疗药物的发展方向。除了GBM之外,其他也有关于胰腺癌^[30,47]、头颈癌^[48]、霍奇金淋巴瘤^[49]以及肾上腺皮质癌^[50]的关于IL-13R介导的融合蛋白靶向治疗的研究。但相对于高级别恶性肿瘤来说,IL-13R α 2在恶性或是非恶性肿瘤上似乎并没有那么高的表达量,这一点,使得其他很多肿瘤的靶向治疗的研究受到一定的限制。然而,学者们想到了一个办法:增加IL-13R α 2在肿瘤表面的表达量,从而增强靶向药物的治疗效果。据Mahadev等^[51]报道,通过设计人类毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)表达IL-13zetakine嵌合抗原受体来靶向IL-13R α 2阳性脑肿瘤细胞,诱导IL-13R α 2的表达并增加特异性T细胞对IL-13R α 2的易感性增强细胞杀伤作用。以往也有学者做过相关增加IL-13R α 2的表达量的研究^[32,52-53],并成功使IL-13R表达量得到很好地提升,从而大大提高肿瘤靶向治疗的效果。

3.3 IL-13R介导的融合蛋白在肿瘤靶向治疗中需待解决的问题

IL-13R介导的融合蛋白在体外肿瘤靶向治疗中表现出色,然而在体内有众多因素影响,特别是肿瘤患者,内环境变得更加复杂。体外实验基本都是可控环境或是创造的稳定环境,通过融合蛋白治疗效果很不错,但是无法确保药物在体内抗肿瘤时也能有相同的效。IL-13R α 2在肿瘤患者体内有三种表型,靶向部分IL-13能与胞膜型受体结合,然而分泌型受

体也可与药物靶向部分结合,从而导致治疗作用受限。此外,无法保证融合蛋白在体内能保持绝对的稳定性,可能会受体内环境影响出现变异型融合蛋白,无法得知变异融合蛋白是否会降低治疗效果或是对机体产生毒副作用。以往在体外的研究中发现并不是所有恶性肿瘤都能极高表达IL-13R α 2,这将对体内治疗产生一定的局限。目前还不能确定融合蛋白在体内是否会激活体内其他的信号传导,或是在体内直接产生其他毒副作用。虽然学者们正对融合蛋白的给药途径进行不断地改进,但目前仍然没有一致的非常有效的给药方案。目前的体外试验中,毒素部分与IL-13结合较好,但仍不能保证其在体内会造成毒素与靶向部分分离,从而毒素直接作用人体产生毒害作用。目前的实验材料大多是临床患者手术取出的标本在实验室中复制或转到实验动物体内,然后进一步研究药物作用,但临床患者个体差异性太大,加上肿瘤患者本身耐受性较差,无法精确地确定患者对药物的耐受性。总之,虽然融合蛋白在体外实验中表现喜人,但必须承认的是,融合蛋白在临床肿瘤靶向治疗中仍有很多挑战,这同时,也吸引着众多学者不懈地探索!

4 展望

IL-13自发现以来,有关它的结构、功能、受体及其与人类疾病的关系正在不断深入探索之中,有关IL-13R与疾病的研究更是有着极速的发展。之前有学者表明,IL-13R α 2在纤维化疾病的过程中既可作为诱饵受体又可参与信号转导,可能扮演着双重角色,或许在肿瘤发生过程中也是如此。IL-13R在肿瘤上特异性高表达,使得它成为肿瘤靶向治疗药物的新宠,也许在将来会成为肿瘤靶向治疗药物的经典。但现在靶向融合蛋白在临床应用中仍有很多难题等待解决,然而这些难题同时也为我们今后的研究方向提供了很好的线索,今后可朝以下几个方面进行深入研究:(1)最大限度增强毒素与靶向部分的结合,并且使其既能在体内保持良好的完整性,又不影响毒素发挥治疗作用;(2)最大限度保证融合蛋白与肿瘤细胞表面受体结合的准确性,以减少融合蛋白与正常组织细胞或是其他受体结合,从而减少药物的毒副作用;(3)完善靶向治疗的前期实验,进行术前患者肿瘤标本的实验室药物作用评估,从而能够在术前评估患者对药物的耐受性以及预测药

物对患者的治疗效果, 从而避免因患者个体差异的影响, 为患者提供最佳的治疗方式及给药途径; (4) 提高融合蛋白的疗效, 使药物以最小的剂量发挥最佳的效果; (5) 完善多样化的给药途径, 以适应患者个体差异性, 从而达到最佳的治疗效果。相信此种靶向药物将会有新的突破, 即将在肿瘤的治疗方法上带来一场巨大的革新。

参考文献 (References)

- 1 Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 425-56.
- 2 Saito A, Okazaki H, Sugawara I, Yamamoto K, Takizawa H. Potential action of IL-4 and IL-13 as fibrogenic factors on lung fibroblasts *in vitro*. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132(2): 168-76.
- 3 Blease K, Jakubzick C, Westwick J, Lukacs N, Kunkel SL, Hogaboam CM. Therapeutic effect of IL-13 immunoneutralization during chronic experimental fungal asthma. *J Immunol* 2001; 166(8): 5219-24.
- 4 Joshi BH, Hogaboam C, Dover P, Husain SR, Puri RK. Role of interleukin-13 in cancer, pulmonary fibrosis, and other T(H)2-type diseases. *Vitam Horm* 2006; 74: 479-504.
- 5 Jung YH, Seo JH, Kim HY, Kwon JW, Kim BJ, Kim HB, *et al*. The relationship between asthma and bronchiolitis is modified by TLR4, CD14, and IL-13 polymorphisms. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50(1): 8-16.
- 6 Andrews AL, Holloway JW, Puddicombe SM, Holgate ST, Davies DE. Kinetic analysis of the interleukin-13 receptor complex. *J Biol Chem* 2002; 277(48): 46073-8.
- 7 Guo J, Apiou F, Mellerin MP, Lebeau B, Jacques Y, Minvielle S. Chromosome mapping and expression of the human interleukin-13 receptor. *Genomics* 1997; 42(1): 141-5.
- 8 Hilton DJ, Zhang JG, Metcalf D, Alexander WS, Nicola NA, Willson TA. Cloning and characterization of a binding subunit of the interleukin 13 receptor that is also a component of the interleukin 4 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(1): 497-501.
- 9 Rahaman SO, Sharma P, Harbor PC, Aman MJ, Vogelbaum MA, Haque SJ. IL-13R(alpha)2, a decoy receptor for IL-13 acts as an inhibitor of IL-4-dependent signal transduction in glioblastoma cells. *Cancer Res* 2002; 62(4): 1103-9.
- 10 Jiang H, Harris MB, Rothman P. IL-4/IL-13 signaling beyond JAK/STAT. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(6 Pt 1): 1063-70.
- 11 Walford HH, Doherty TA. STAT6 and lung inflammation. *JAKSTAT*. 2013; 2(4): e25301.
- 12 Mandal D, Fu P, Levine AD. REDOX regulation of IL-13 signaling in intestinal epithelial cells: Usage of alternate pathways mediates distinct gene expression patterns. *Cell Signal* 2010; 22(10): 1485-94.
- 13 Chen P, Chen C, Chen K, Xu T, Luo C. Polymorphisms in IL-4/IL-13 pathway genes and glioma risk: An updated meta-analysis. *Tumour Biol* 2015; 36(1): 121-7.
- 14 Wang M, Takeda K, Shiraishi Y, Okamoto M, Dakhama A, Joetham A, *et al*. Peanut-induced intestinal allergy is mediated through a mast cell-IgE-FcepsilonRI-IL-13 pathway. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(2): 306-16, 316 e1-12.
- 15 Joshi BH, Plautz GE, Puri RK. Interleukin-13 receptor alpha chain: A novel tumor-associated transmembrane protein in primary explants of human malignant gliomas. *Cancer Res* 2000; 60(5): 1168-72.
- 16 Oshima Y, Joshi BH, Puri RK. Conversion of interleukin-13 into a high affinity agonist by a single amino acid substitution. *J Biol Chem* 2000; 275(19): 14375-80.
- 17 Kawakami K, Joshi BH, Puri RK. Sensitization of cancer cells to interleukin 13-*Pseudomonas* exotoxin-induced cell death by gene transfer of interleukin 13 receptor alpha chain. *Hum Gene Ther* 2000; 11(13): 1829-35.
- 18 Husain SR, Puri RK. Interleukin-13 fusion cytotoxin as a potent targeted agent for AIDS-Kaposi's sarcoma xenograft. *Blood* 2000; 95(11): 3506-13.
- 19 Kawakami K, Kawakami M, Puri RK. Specifically targeted killing of interleukin-13 (IL-13) receptor-expressing breast cancer by IL-13 fusion cytotoxin in animal model of human disease. *Mol Cancer Ther* 2004; 3(2): 137-47.
- 20 Kawakami K, Kawakami M, Puri RK. Nitric oxide accelerates interleukin-13 cytotoxin-mediated regression in head and neck cancer animal model. *Clin Cancer Res* 2004; 10(15): 5264-70.
- 21 Kawakami M, Kawakami K, Takahashi S, Abe M, Puri RK. Analysis of interleukin-13 receptor alpha2 expression in human pediatric brain tumors. *Cancer* 2004; 101(5): 1036-42.
- 22 Fillmore HL, Shultz MD, Henderson SC, Cooper P, Broaddus WC, Chen ZJ, *et al*. Conjugation of functionalized gadolinium metallofullerenes with IL-13 peptides for targeting and imaging glial tumors. *Nanomedicine (Lond)* 2011; 6(3): 449-58.
- 23 Pandya H, Gibo DM, Garg S, Kridel S, Debinski W. An interleukin 13 receptor alpha 2-specific peptide homes to human Glioblastoma multiforme xenografts. *Neuro Oncol* 2012; 14(1): 6-18.
- 24 章健健, 翁春光, 刘俊, 陈汉平, 刘军, 叶晖, 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. *中华医学杂志* (Zhang Jianjian, Weng Ruiguang, Liu Jun, Chen Hanping, Liu Jun, Ye Hui, *et al*. Targeted therapy of malignant glioma by a chimeric fusion toxin composed of IL-13 and *Pseudomonas* exotoxin *in vitro*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*) 2012; 92(11): 731-4.
- 25 Brown CE, Warden CD, Starr R, Deng X, Badie B, Yuan YC, *et al*. Glioma IL13Ralpha2 is associated with mesenchymal signature gene expression and poor patient prognosis. *PLoS One* 2013; 8(10): e77769.
- 26 Formentini A, Braun P, Fricke H, Link KH, Henne-Bruns D, Kornmann M. Expression of interleukin-4 and interleukin-13 and their receptors in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(10): 1369-76.
- 27 Srabovici N, Mujagic Z, Mujanovic-Mustedanagic J, Muminovic Z, Softic A, Begic L. Interleukin 13 expression in the primary breast cancer tumour tissue. *Biochem Med (Zagreb)* 2011; 21(2): 131-8.
- 28 Zhao Z, Wang L, Xu W. IL-13Ralpha2 mediates PNR-induced migration and metastasis in ERalpha-negative breast cancer. *Oncogene* 2015; 34(12): 1596-607.
- 29 Takenouchi M, Hirai S, Sakuragi N, Yagita H, Hamada H, Kato K.

- Epigenetic modulation enhances the therapeutic effect of anti-IL-13R(alpha)2 antibody in human mesothelioma xenografts. *Clin Cancer Res* 2011; 17(9): 2819-29.
- 30 Fujisawa T, Nakashima H, Nakajima A, Joshi BH, Puri RK. Targeting IL-13Ralpha2 in human pancreatic ductal adenocarcinoma with combination therapy of IL-13-PE and gemcitabine. *Int J Cancer* 2011; 128(5): 1221-31.
- 31 Jain M, Zhang L, He M, Patterson EE, Nilubol N, Fojo AT, *et al.* Interleukin-13 receptor alpha2 is a novel therapeutic target for human adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2012; 118(22): 5698-708.
- 32 Fujisawa T, Joshi BH, Puri RK. IL-13 regulates cancer invasion and metastasis through IL-13Ralpha2 via ERK/AP-1 pathway in mouse model of human ovarian cancer. *Int J Cancer* 2012; 131(2): 344-56.
- 33 Geskin LJ, Viragova S, Stolz DB, Fuschiotti P. Interleukin-13 is over-expressed in cutaneous T-cell lymphoma cells and regulates their proliferation. *Blood* 2015; 125(18): 2798-805.
- 34 Kwon M, Kim JW, Roh JL, Park Y, Cho KJ, Choi SH, *et al.* Recurrence and cancer-specific survival according to the expression of IL-4Ralpha and IL-13Ralpha1 in patients with oral cavity cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(2): 177-85.
- 35 Mandal D, Levine AD. Elevated IL-13Ralpha2 in intestinal epithelial cells from ulcerative colitis or colorectal cancer initiates MAPK pathway. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(5): 753-64.
- 36 Kawakami M, Kawakami K, Puri RK. Intratumor administration of interleukin 13 receptor-targeted cytotoxin induces apoptotic cell death in human malignant glioma tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 2002; 1(12): 999-1007.
- 37 Hsi LC, Kundu S, Palomo J, Xu B, Ficco R, Vogelbaum MA, *et al.* Silencing IL-13Ralpha2 promotes glioblastoma cell death via endogenous signaling. *Mol Cancer Ther* 2011; 10(7): 1149-60.
- 38 Sengupta S, Thaci B, Crawford AC, Sampath P. Interleukin-13 receptor alpha 2-targeted glioblastoma immunotherapy. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 952128.
- 39 Li YM, Vallera DA, Hall WA. Diphtheria toxin-based targeted toxin therapy for brain tumors. *J Neurooncol* 2013; 114(2): 155-64.
- 40 Thaci B, Brown CE, Binello E, Werbaneth K, Sampath P, Sengupta S. Significance of interleukin-13 receptor alpha 2-targeted glioblastoma therapy. *Neuro Oncol* 2014; 16(10): 1304-12.
- 41 Debinski W, Dickinson P, Rossmeisl JH, Robertson J, Gibo DM. New agents for targeting of IL-13RA2 expressed in primary human and canine brain tumors. *PLoS One* 2013; 8(10): e77719.
- 42 Suzuki A, Leland P, Kobayashi H, Choyke PL, Jagoda EM, Inoue T, *et al.* Analysis of biodistribution of intracranially infused radiolabeled interleukin-13 receptor-targeted immunotoxin IL-13PE by SPECT/CT in an orthotopic mouse model of human glioma. *J Nucl Med* 2014; 55(8): 1323-29.
- 43 Wang B, Lü L, Wang Z, Zhao Y, Wu L, Fang X, *et al.* Nanoparticles functionalized with Pep-1 as potential glioma targeting delivery system via interleukin 13 receptor alpha2-mediated endocytosis. *Biomaterials* 2014; 35(22): 5897-907.
- 44 Gao H, Zhang S, Yang Z, Cao S, Jiang X, Pang Z. *In vitro* and *in vivo* intracellular distribution and anti-glioblastoma effects of docetaxel-loaded nanoparticles functionalized with IL-13 peptide. *Int J Pharm* 2014; 466(1/2): 8-17.
- 45 Gao H, Xiong Y, Zhang S, Yang Z, Cao S, Jiang X. RGD and interleukin-13 peptide functionalized nanoparticles for enhanced glioblastoma cells and neovasculature dual targeting delivery and elevated tumor penetration. *Mol Pharm* 2014; 11(3): 1042-52.
- 46 Stuckey DW, Hingtgen SD, Karakas N, Rich BE, Shah K. Engineering toxin-resistant therapeutic stem cells to treat brain tumors. *Stem Cells* 2015; 33(2): 589-600.
- 47 Fujisawa T, Joshi BH, Puri RK. Histone modification enhances the effectiveness of IL-13 receptor targeted immunotoxin in murine models of human pancreatic cancer. *J Transl Med* 2011; 9: 37.
- 48 Hall B, Nakashima H, Sun ZJ, Sato Y, Bian Y, Husain SR, *et al.* Targeting of interleukin-13 receptor alpha2 for treatment of head and neck squamous cell carcinoma induced by conditional deletion of TGF-beta and PTEN signaling. *J Transl Med* 2013; 11: 45.
- 49 Natoli A, Lupertz R, Merz C, Muller WW, Kohler R, Krammer PH, *et al.* Targeting the IL-4/IL-13 signaling pathway sensitizes Hodgkin lymphoma cells to chemotherapeutic drugs. *Int J Cancer* 2013; 133(8): 1945-54.
- 50 Liu-Chittenden Y, Jain M, Kumar P, Patel D, Aufforth R, Neychev V, *et al.* Phase I trial of systemic intravenous infusion of interleukin-13-*Pseudomonas exotoxin* in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. *Cancer Med* 2015; 4(7): 1060-8.
- 51 Mahadev V, Starr R, Wright SL, Martinez C, Jensen MC, Barish ME, *et al.* Cytokine induction of VCAM-1 but not IL13Ralpha2 on glioma cells: A tale of two antibodies. *PLoS One* 2014; 9(5): e95123.
- 52 Andrews AL, Nasir T, Bucchieri F, Holloway JW, Holgate ST, Davies DE. IL-13 receptor alpha 2: A regulator of IL-13 and IL-4 signal transduction in primary human fibroblasts. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(4): 858-65.
- 53 Kioi M, Kawakami M, Shimamura T, Husain SR, Puri RK. Interleukin-13 receptor alpha2 chain: A potential biomarker and molecular target for ovarian cancer therapy. *Cancer* 2006; 107(6): 1407-18.