

白细胞介素-22与结肠疾病关系的研究进展

刘 杏, 许翠萍*

山西医科大学第一医院消化内科, 山西 太原

收稿日期: 2023年4月19日; 录用日期: 2023年5月11日; 发布日期: 2023年5月22日

摘 要

白细胞介素22 (IL-22)属IL-10家族中的一员, 是一种新型的免疫分子, 由多种免疫细胞介导产生, 但主要靶细胞为非造血细胞, 如上皮细胞和基质细胞。IL-22不仅在抗菌免疫及肠道损伤修复中至关重要, 同时也在组织损伤和慢性炎症中扮演着重要的角色。越来越多的研究发现, IL-22与多种结肠疾病之间存在着密切的关联, 包括溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征、肠结核、结肠癌等。本文主要讨论有关IL-22的结构、功能等, 特别是IL-22在结肠疾病中的复杂作用。

关键词

IL-22, 溃疡性结肠炎, 克罗恩病, 肠易激综合征, 肠结核, 结肠癌

Advances in the Relationship between Interleukin-22 and Colonic Diseases

Xing Liu, Cuiping Xu*

Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi

Received: Apr. 19th, 2023; accepted: May 11th, 2023; published: May 22nd, 2023

Abstract

Interleukin 22 (IL-22), a member of the IL-10 family, is a novel immune molecule that is produced mediated by a variety of immune cells, but the main target cells are non-hematopoietic cells, such as epithelial cells and fibroblasts. IL-22 is not only essential in antimicrobial immunity and intestinal injury repair, but also plays an important role in tissue damage and chronic inflammation. An increasing number of studies have found a close association between IL-22 and a variety of colon diseases, including ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, intestinal tuberculosis, and colon cancer. This article discusses about the structure and function of IL-22, espe-

*通讯作者。

cially the complex role of IL-22 in colon diseases.

Keywords

IL-22, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Irritable Bowel Syndrome, Intestinal Tuberculosis, Colon Cancer

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结肠是人体消化系统最末梢的部分, 在人体的健康中发挥着至关重要的作用, 但人们往往关注于小肠的研究而忽略了结肠的重要性。然而, 目前临床上常见的肠道疾病大多好发于结肠组织, 如溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征、肠结核、结肠癌等[1]。这些结肠疾病在临床上的表现多种多样, 且大多数病因复杂、发病机制不明、临床治疗成本较高等[2]。白介素-22 (IL-22)是炎症反应中调节组织反应的重要细胞因子, 同时具有维持屏障稳态与加剧组织损伤及慢性炎症反应的双重细胞信号功能[3]。目前, 有关 IL-22 在结肠疾病中的作用尚存在一定的争议[4], 因此, 本文就 IL-22 与结肠疾病之间的关系做一综述。

2. IL-22 的特性

IL-22 是 2000 年在受刺激的胸腺 T 细胞系中筛选未鉴定的细胞因子转录的项目中首次被发现的, 被鉴定为 IL-10 相关的 T 细胞衍生诱导因子(IL-TIF) [5]。IL-22 与 IL-10、IL-19、IL-20、IL-24、IL-26、IL-28A、IL-28B、IL-29 具有相似的结构、共同的受体和下游信号分子, 因而被统称为 IL-10 家族细胞因子[6]。IL-22 在人体的炎症反应及免疫反应中发挥着重要的作用, 其主要由多种免疫细胞介导产生, 在先天性免疫中, IL-22 主要是由包含 ILC3 和淋巴组织诱导物在内的第三组先天性淋巴细胞与 NK 细胞产生; 而在适应性免疫中, IL-22 主要由 TH1 与 TH17 细胞在 IL-12 及 IL-17 的介导下所分泌的, 此外 TH22 细胞、NKT 细胞、CD8+T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞也是分泌 IL-22 的主要来源[7]。

白介素 22 受体(IL-22R)为异源二聚体复合物, 主要由两个跨膜亚单位 IL-22R1 和 IL-10R2 组成, IL-22 首先与 IL-22R1 结合, 引起 IL-22 的构象改变, 使得 IL-10R2 与 IL-22/IL-22R1 复合体的亲和力增高, 从而发生结合[8]。IL-22 与 IL-10 家族中其他细胞因子的不同之处在于其虽由免疫细胞介导产生, 但靶细胞却不是免疫细胞, 而是一些非造血细胞, 这主要是由于 IL-22R1 在非造血细胞中表达, 而在胸腺、脾脏或外界单核细胞中不表达所引起的[9] [10]。此外, IL-22 还可与 IL-22BP 结合, 从而发挥生物学作用, IL-22BP 是一种 T 细胞衍生的可溶性 IL-22 结合蛋白, 与膜结合的 IL-22R1 的细胞外结构域共享序列同源性, 又可被称为 IL-22R2, 通过介导 IL-22 与其细胞表面受体复合物的结合充当 IL-22 的内源性抑制剂[10]。

3. IL-22 与结肠疾病

3.1. IL-22 与溃疡性结肠炎

据报道, 溃疡性结肠炎患者外周血及结肠组织活检中 IL-22 的表达明显升高, 且分泌 IL-22 的 TH17 细胞与第三组 ILC 细胞的含量也明显增加[11]。与此同时, 在各种化学(DSS, TNBS)诱导的或病原体(啮齿

枸橼酸杆菌)诱导的溃疡性结肠炎模型中也可观察到 IL-22 的分泌增加, 这表明 IL-22 是诱导溃疡性结肠炎发生的重要危险因素[12]。然而, 近年来许多研究发现 IL-22 在溃疡性结肠炎的进展中发挥着保护/损伤的双重细胞信号功能。TH17 细胞是结肠组织中 IL-22 的主要来源。最初, TH17 细胞在在疾病中被认为是致病的, 然而, 研究发现 TH17 细胞在分化及功能上具有两面性, 包括致病性的 IL-1b + IL-6 + IL-23 型与非致病性的 IL-1b + IL-6 + TGF- β 型[13]。这种差异主要是由于两种亚型的诱导条件不同所致的。IL-1b + IL-6 + IL-23 型在 IL-23 的诱导下可产生高水平的 IL-22, 加剧炎症的病理反应, 从而产生致病性, 而 IL-1b + IL-6 + TGF- β 亚型特异性表达芳香烃受体(AHR), 其可通过中和 TGF- β 对 IL-22 的抑制作用, 从而促进 IL-22 的分泌, 减轻炎症反应, 起到保护作用。因此, AHR 的低表达, IL-23 的高表达可能与疾病的发生息息相关, 而 AHR 的高表达, IL-23 的低表达可能与疾病的保护有关[14], 这两种截然相反的结果进一步说明 IL-22 在溃疡性结肠炎中的复杂作用, 且这种作用与其特异性的表达环境及浓度密切相关。

IL-22 通过与 IL-22R1/IL-10R2 受体复合物结合激活下游信号通路发挥生物学作用, 其中最主要的是 JAK-STAT 通路, 特别是 STAT3 通路[15]。已有研究证实 IL-22-STAT3 通路中的许多成分是在参与炎症性肠病的进展, 当通路被激活时, 一方面可介导肠道干细胞的再生及肠道上皮细胞的增生修复、诱导肠道上皮细胞黏蛋白的表达及糖基化、介导抗菌肽的产生, 包括防御素、S100 蛋白及 REG 家族, 从而增强黏膜的屏障功能及限制炎症的扩散及浸润; 另一方面也可诱导大量炎症细胞及促炎因子的产生及释放, 进一步加重炎症反应[16]。

肠道微生物群组成的不平衡(称为生态失调)是溃疡性结肠炎发病的基础, 而 IL-22 对于肠道共生菌的维持是至关重要的, 可通过调节肠道菌群稳态改变溃疡性结肠炎的风险[17]。IL-22 诱导分泌的抗菌肽对肠道中的一些微生物菌有一定的抑制作用, 在 IL-22 缺陷小鼠中, 被 IL-22 所抑制的肠道菌群将占据主导地位, 而这种改变增加了小鼠对 DSS 所诱导的结肠炎的易感性[18]。然而, 这种抑制作用在某种程度上也可加剧肠道的炎症反应。例如, 在炎症反应的肠道中, IL-22 分泌抗菌肽抑制易受其影响的菌群, 而对于有耐药性的伤寒沙门菌则无明显作用, 引起菌群失衡, 加重组织的病理反应[19], 这表明 IL-22 在溃疡性结肠炎的复杂作用部分是由于肠道菌群所介导的, 但是目前仍不能确定 IL-22 在溃疡性结肠炎疾病进程中确切机制。

3.2. 克罗恩病

与小肠的组成型表达不同, IL-22 在健康的结肠中一般是无法检测到的, 其多是由于结肠炎症反应诱导产生[4]。然而, 不同的结肠炎类型可产生不同的诱导型 IL-22, 与溃疡性结肠炎患者相比, 克罗恩病患者的 IL-22 的表达水平明显升高, 与此一致的是克罗恩病小鼠模型中的 IL-22 表达也明显高于溃疡性结肠炎[20]。这是由于两种疾病所诱导的 T 辅助细胞产生的免疫反应不同导致的, 溃疡性结肠炎属于 TH2 型免疫反应, 由 TH2 细胞所介导的, 而克罗恩病是由 TH1 细胞介导的 TH1 型反应[21]。TH1 与 TH2 免疫反应之间的主要区别在于 TH1 免疫反应是促炎反应, 可杀死细胞内的微生物继续延续自身免疫反应, 而 TH2 免疫反应却有一定的抗炎能力, 在对病毒感染的保护性免疫中起重要作用[22], 这也是克罗恩病较溃疡性结肠炎严重的主要原因。但是, 目前仍无法确定 IL-22 的上调表达在克罗恩病中究竟发挥保护性作用还是促炎作用。使用结肠上皮类器官研究活动性克罗恩病患者的临床数据中发现, IL22 可诱导结肠上皮细胞中的内质网(ER)应激反应转录程序, 导致疾病反应及诱导细胞凋亡, 而 IL22 的基因消融或抗体阻断则可逆转 ER 应激反应并减轻疾病, 提示了 IL-22 在克罗恩病中的促炎作用[23]。然而, 方磊磊[24]等人在测定抗肿瘤坏死因子治疗克罗恩病期间发现, 抗肿瘤坏死因子对上皮细胞损伤的修复作用是通过促进 CD4+T 细胞分化为 TH22 细胞及上调 IL-22 的产生来实现的, 提示 IL-22 在调节肠黏膜免疫反应中的潜在作用, 为克罗恩病的治疗提供了新的希望。

3.3. 肠易激综合征

除了炎症性肠病之外,近年来肠易激综合征的发病率也逐年升高,我国患此病的人数至少有 10% [25]。研究发现 IL-22 在炎症性肠病中的作用多种多样,但是有关 IL-22 与肠易激综合征的报道较为少见,因此目前有关 IL-22 在肠易激综合征中的作用尚不明确。肠易激综合征与炎症性肠病之间存在着一定的重叠,肠道生态失调同时也是肠易激综合征发生的重要潜在危险因素,定植于肠道的细菌在维持宿主和局部生态系统的健康和生理功能方面的作用十分复杂[26]。肠道微生物的紊乱及失调可引起一系列生物力学改变,例如肠道通透性增高、炎症、肠蠕动增加和可能的生活质量改变,激发局部及全身的免疫应答,引起细胞因子的失衡,进而加快肠易激综合征的进展[27]。IL-22 作为一种新型免疫因子,除了在维持肠屏障稳态方面至关重要外,还可通过诱导编码与抗菌防御有关的蛋白质的基因,调节抗菌肽的表达,参与肠道微生物的调节反应[28],进而参与肠易激综合征疾病的进展。无论如何,IL-22 的产生和表达与肠易激综合征之间关系密切。最近研究发现,在一项实验中[29],AhR/IL-22 通路可作为治疗感染后肠易激综合征症状的新靶点,该实验采用枸橼酸杆菌感染的小鼠模拟人肠杆菌胃肠炎,研究中发现肠易激综合征小鼠模型体内的 AhR/IL-22 信号通路表达下降,而使用 IL-22 后恢复了肠道的通透性和结肠的敏感性、小鼠的认知能力及减少了焦虑样行为,这表明 IL-22 对于感染后肠易激综合征起到一定的改善作用。因此,可开发针对这一途径的治疗策略,以治疗感染后的肠易激综合征。

3.4. 肠结核

肠结核(Intestinal Tuberculosis, ITB)是由结核分枝杆菌侵入肠道引起的慢性肉芽肿性炎症,研究发现,结核患者的疾病部位存在大量的 IL-22,因此,IL-22 在肠结核的发展中亦充当着重要的角色[30]。IL-22 在黏膜部位具有保护和损伤双重作用,其不仅可维持肠道黏膜屏障稳定,同时也可激活各种促炎因子,参与疾病的病理反应[31]。Wilson [32]等人的研究发现,IL-22 对于感染结核分枝杆菌或鸟分枝杆菌后宿主防御中免疫力的发展是可有可无的,因此有关 IL-22 在肠结核中的作用仍需进一步研究。而近期研究发现,Mtb 可通过上调受感染的巨噬细胞中 IL-22R1 的表达,进而调节巨噬细胞内结核分支杆菌的生长[33]。最初 Dhiman [34]等人观察到 Mtb 感染的人类单核细胞以 IL-15 和 IL-23 依赖的方式诱导共培养的自体 NK 细胞产生 IL-22,这种 NK 细胞介导产生的 IL-22 可导致吞噬细胞内细菌的减少,而中和 IL-22 则可发生逆转,这表明结核分枝杆菌的生长抑制至少部分归因于 IL-22。随后研究发现,IL-22 可抑制巨噬细胞内分支杆菌的主要核心钙粒蛋白的 A 的表达增加,促进吞噬体的成熟,进而减少巨噬细胞中结核分枝杆菌的细胞内生长[35]。因此,IL-22 在结核病的免疫中不是可有可无的,并且有望称为肠结核疾病的治疗药物。

3.5. IL-22 与结肠癌

结肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是最常见的消化道肿瘤之一,在全球范围内广泛流行。近年来,结肠癌的发病率及死亡率在全世界迅速增加[36]。据报道,在一项研究 IL-22BP (IL-22 内源性抑制剂)对结肠癌的影响中发现,相对于野生型小鼠,IL-22BP^{-/-}小鼠形成了更具有侵袭性的结肠癌,这表明在缺乏内源性 IL-22 抑制剂的情况下,IL-22 生物活性的增强可以诱导结肠癌的发生[37]。然而,有趣的是,IL-22^{-/-}小鼠也会导致更高的肿瘤负荷,而使用 IL-22 阻断剂或抗体则可以阻断这一反应,表现出较低的肿瘤活性,说明 IL-22 在结肠癌中也可作为一种重要的保护因子[38]。这一矛盾结果显示了 IL-22 在癌症中的复杂作用。IL-22 在细胞的存活及增值中起着重要作用,可通过上调促存活基因表达及诱导细胞周期相关分子,如细胞周期蛋白 D、细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (CDK1)、B 细胞淋巴瘤 2 (BCL2)、BCL-xL 和髓系细胞白血病序列 2 (BCL-2 相关) (MCL2)等促进组织再生、减轻炎症反应,阻止结肠癌的初始建立,然而,

这些相关分子不仅可促进组织再生, 同时也可被结肠癌所利用, 加剧结肠癌的进展[39]。

慢性炎症是结肠癌的重要特征之一, 越来越多的证据表明慢性结肠炎症及结肠癌之间的相关性。最近研究发现, IL-22 不仅在炎症到结肠癌的转变中至关重要, 同时也在癌症的发展及维持中起着关键作用[40]。研究表明, 短期的 IL-22 产生可防止遗传毒性应激。细胞反应途径 DNA 损伤反应(DDR)是维持上皮基因完整性的关键条件, IL-22 可通过启动 DDR, 介导短暂的细胞周期停滞和 DNA 损伤修复或通过细胞凋亡消除受损细胞, 进而在早期遗传毒性事件中发挥保护作用[41], 然而, 当 IL-22 控制不当时, 则可通过各种途径参与结肠癌的发生发展[42]。此外, IL-22 的保护与损伤作用还取决于机体所处的状态。在健康状态下, IL-22 可通过维持结肠黏膜屏障的稳态来降低癌症的风险, 不会引起肿瘤的发生; 但当机体处于氧化应激的状态时, IL-22 可过度激活结肠组织中 STAT3 通路, 增强癌细胞增殖, 肿瘤生长, 血管生成, 侵袭和迁移, 加剧结肠癌的发展。这些研究发现对于开发针对结肠癌的 IL-22 的靶向治疗具有重要意义。

4. 总结与展望

IL-22 已被证实是维持肠道黏膜稳态的关键调节因子, 介导黏膜的免疫防御及炎症反应。在肠道疾病中, IL-22 在促进组织修复、分泌抗菌肽和黏蛋白保护肠道屏障的同时也加剧了组织的损伤、病理炎症反应及肿瘤的生长, 成为了一把双刃剑。这些特征突出了 IL-22 可作为一个有前途的治疗靶点; 然而, 这些特征背后的机制尚未完全阐明, 因此, 不同结肠疾病中 IL-22 表达的变化、发挥的作用及相关机制有待更深入的研究, 为结肠疾病的免疫治疗带来新的曙光。

参考文献

- [1] Nasef, N.A. and Mehta, S. (2020) Role of Inflammation in Pathophysiology of Colonic Disease: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 4748. <https://doi.org/10.3390/ijms21134748>
- [2] Nakase, H., Uchino, M., Shinzaki, S., et al. (2021) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Inflammatory Bowel Disease 2020. *Journal of Gastroenterology*, **56**, 489-526. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01784-1>
- [3] Nikoopour, E., Bellemore, S.M. and Singh, B. (2015) IL-22, Cell Regeneration and Autoimmunity. *Cytokine*, **74**, 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.09.007>
- [4] Keir, M., Yi, Y., Lu, T. and Ghilardi, N. (2020) The Role of IL-22 in Intestinal Health and Disease. *Journal of Experimental Medicine*, **217**, e20192195. <https://doi.org/10.1084/jem.20192195>
- [5] Dumoutier, L., Louahed, J. and Renauld, J.C. (2000) Cloning and Characterization of IL-10-Related T Cell-Derived Inducible Factor (IL-TIF), a Novel Cytokine Structurally Related to IL-10 and Inducible by IL-9. *The Journal of Immunology*, **164**, 1814-1819. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.4.1814>
- [6] Ouyang, W.J. and O'Garra, A. (2019) IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: From Basic Science to Clinical Translation. *Immunity*, **50**, 871-891. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.020>
- [7] Lopez, D.V. and Kongsbak-Wismann, M. (2022) Role of IL-22 in Homeostasis and Diseases of the Skin. *APMIS*, **130**, 314-322. <https://doi.org/10.1111/apm.13221>
- [8] Zenewicz, L.A. (2018) IL-22: There Is a Gap in Our Knowledge. *ImmunoHorizons*, **2**, 198-207. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1800006>
- [9] Eyerich, K., Dimartino, V. and Cavani, A. (2017) IL-17 and IL-22 in Immunity: Driving Protection and Pathology. *European Journal of Immunology*, **47**, 607-614. <https://doi.org/10.1002/eji.201646723>
- [10] Zenewicz, L.A. (2021) IL-22 Binding Protein (IL-22BP) in the Regulation of IL-22 Biology. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 766586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766586>
- [11] Pavlidis, P., Tsakmaki, A., Pantazi, E., et al. (2022) Interleukin-22 Regulates Neutrophil Recruitment in Ulcerative Colitis and is Associated with Resistance to Ustekinumab Therapy. *Nature Communications*, **13**, Article No. 5820. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33331-8>
- [12] Li, L.-J., Gong, C., Zhao, M.-H. and Feng, B.-S. (2014) Role of Interleukin-22 in Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 18177-18188. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i48.18177>
- [13] Zhao, Y., Liu, Z., Qin, L., Wang, T. and Bai, O. (2021) Insights into the Mechanisms of Th17 Differentiation and the

- Yin-Yang of Th17 Cells in Human Diseases. *Molecular Immunology*, **134**, 109-117. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.03.010>
- [14] Wu, B. and Wan, Y. (2020) Molecular Control of Pathogenic Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *International Immunopharmacology*, **80**, Article ID: 106187. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106187>
- [15] Hou, Q., Ye, L., Liu, H., *et al.* (2018) *Lactobacillus* Accelerates ISCs Regeneration to Protect the Integrity of Intestinal Mucosa through Activation of STAT3 Signaling Pathway Induced by LPLs Secretion of IL-22. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 1657-1670. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0070-2>
- [16] Mizoguchi, A., Yano, A., Himuro, H., *et al.* (2018) Clinical Importance of IL-22 Cascade in IBD. *Journal of Gastroenterology*, **53**, 465-474. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1401-7>
- [17] Nagao-Kitamoto, H., Leslie, J.L., Kitamoto, S., *et al.* (2020) Interleukin-22-Mediated Host Glycosylation Prevents *Clostridioides difficile* Infection by Modulating the Metabolic Activity of the Gut Microbiota. *Nature Medicine*, **26**, 608-617. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0764-0>
- [18] Jin, M., Zhang, H., Wu, M., *et al.* (2022) Colonic Interleukin-22 Protects Intestinal Mucosal Barrier and Microbiota Abundance in Severe Acute Pancreatitis. *The FASEB Journal*, **36**, e22174. <https://doi.org/10.1096/fj.202101371R>
- [19] Behnsen, J., Jellbauer, S., Wong, C.P., *et al.* (2014) The Cytokine IL-22 Promotes Pathogen Colonization by Suppressing Related Commensal Bacteria. *Immunity*, **40**, 262-273. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.01.003>
- [20] Sakemi, R., Mitsuyama, K., Morita, M., *et al.* (2020) Altered Serum Profile of the Interleukin-22 System in Inflammatory Bowel Disease. *Cytokine*, **136**, Article ID: 155264. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155264>
- [21] Fu, S.-H., Chien, M.-W., Hsu, C.-Y., Liu, Y.-W. and Sytwu, H.-K. (2020) Interplay between Cytokine Circuitry and Transcriptional Regulation Shaping Helper T Cell Pathogenicity and Plasticity in Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 3379. <https://doi.org/10.3390/ijms21093379>
- [22] Nakayama, T., Hirahara, K., Kimura, M.Y., *et al.* (2021) CD4⁺ T Cells in Inflammatory Diseases: Pathogenic T-Helper Cells and the CD69-My19 System. *International Immunology*, **33**, 699-704. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxab053>
- [23] Powell, N., Pantazi, E., Pavlidis, P., *et al.* (2020) Interleukin-22 Orchestrates a Pathological Endoplasmic Reticulum Stress Response Transcriptional Programme in Colonic Epithelial Cells. *Gut*, **69**, 578-590. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318483>
- [24] Fang, L., Pang, Z., Shu, W., *et al.* (2018) Anti-TNF Therapy Induces CD4⁺ T-Cell Production of IL-22 and Promotes Epithelial Repairs in Patients with Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **24**, 1733-1744. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy126>
- [25] Camilleri, M. (2021) Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA*, **325**, 865-877. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22532>
- [26] Drago, L., Valentina, C. and Fabio, P. (2019) Gut Microbiota, Dysbiosis and Colon Lavage. *Digestive and Liver Disease*, **51**, 1209-1213. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.06.012>
- [27] Canakis, A., Haroon, M. and Weber, H.C. (2020) Irritable Bowel Syndrome and Gut Microbiota. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, **27**, 28-35. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000523>
- [28] Leung, J.M. and Loke, P. (2013) A Role for IL-22 in the Relationship between Intestinal Helminths, Gut Microbiota and Mucosal Immunity. *International Journal for Parasitology*, **43**, 253-257. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2012.10.015>
- [29] Meynier, M., Baudu, E., Rolhion, N., *et al.* (2022) AhR/IL-22 Pathway as New Target for the Treatment of Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome Symptoms. *Gut Microbes*, **14**, Article 2022997. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2022997>
- [30] Yu, Z.-Q., Wang, W.-F., Dai, Y.-C., Chen, X.-C. and Chen, J.-Y. (2019) Interleukin-22 Receptor 1 Is Expressed in Multinucleated Giant Cells: A Study on Intestinal Tuberculosis and Crohn's Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 2473-2488. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i20.2473>
- [31] Wei, H.-X., Wang, B. and Li, B. (2020) IL-10 and IL-22 in Mucosal Immunity: Driving Protection and Pathology. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1315. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01315>
- [32] Wilson, M.S., Feng, C.G., Barber, D.L., *et al.* (2010) Redundant and Pathogenic Roles for IL-22 in Mycobacterial, Protozoan, and Helminth Infections. *The Journal of Immunology*, **184**, 4378-4390. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903416>
- [33] Ronacher, K., Sinha, R. and Cestari, M. (2018) IL-22: An Underestimated Player in Natural Resistance to Tuberculosis? *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2209. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02209>
- [34] Dhiman, R., Indramohan, M., Barnes, P.F., *et al.* (2009) IL-22 Produced by Human NK Cells Inhibits Growth of *Mycobacterium tuberculosis* by Enhancing Phagolysosomal Fusion. *The Journal of Immunology*, **183**, 6639-6645.

-
- <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902587>
- [35] Dhiman, R., Venkatasubramanian, S., Paidipally, P., *et al.* (2014) Interleukin 22 Inhibits Intracellular Growth of *Mycobacterium tuberculosis* by Enhancing Calgranulin A Expression. *The Journal of Infectious Diseases*, **209**, 578-587. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit495>
- [36] Benson, A.B., Venook, A.P., Al-Hawary, M.M., *et al.* (2021) Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 329-359. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012>
- [37] Men, K., Huang, R., Zhang, X., *et al.* (2018) Delivery of Interleukin-22 Binding Protein (IL-22BP) Gene by Cationic Micelle for Colon Cancer Gene Therapy. *RSC Advances*, **8**, 16537-16548. <https://doi.org/10.1039/C8RA02580K>
- [38] Hernandez, P., Gronke, K. and Diefenbach, A. (2018) A Catch-22: Interleukin-22 and Cancer. *European Journal of Immunology*, **48**, 15-31. <https://doi.org/10.1002/eji.201747183>
- [39] Markota, A., Endres, S. and Kobold, S. (2018) Targeting Interleukin-22 for Cancer Therapy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **14**, 2012-2015. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1461300>
- [40] Kirchberger, S., Royston, D.J., Boulard, O., *et al.* (2013) Innate Lymphoid Cells Sustain Colon Cancer through Production of Interleukin-22 in a Mouse Model. *Journal of Experimental Medicine*, **210**, 917-931. <https://doi.org/10.1084/jem.20122308>
- [41] Gronke, K., Hernández, P.P., Zimmermann, J., *et al.* (2019) Interleukin-22 Protects Intestinal Stem Cells against Genotoxic Stress. *Nature*, **566**, 249-253. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0899-7>
- [42] Jiang, R. and Sun, B. (2021) IL-22 Signaling in the Tumor Microenvironment. In: Birbrair, A., Ed., *Tumor Microenvironment. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1290, Springer, Cham, 81-88. https://doi.org/10.1007/978-3-030-55617-4_5