

TGF- β 与IL-6对胃癌发展和转移的影响

王英健, 徐 剑*

佳木斯大学附属第一医院, 黑龙江 佳木斯

收稿日期: 2022年2月7日; 录用日期: 2022年3月16日; 发布日期: 2022年3月23日

摘 要

胃癌是人类消化系统中最常见的恶性肿瘤, 而胃癌的发展与转移是一个十分复杂的过程, 多个因素参与其中。TGF- β 作为一类多功能的细胞因子, 通过促进上皮-间质转化、血管生成、免疫逃避等途径, 在胃癌的发展与转移中起到了关键性的作用。IL-6则是一类炎性因子, 通过与其受体结合进而激活相关信号转导通路、参与细胞的上皮-间质转化、介导免疫系统影响了胃癌发展和转移。

关键词

胃癌, TGF- β , IL-6, 腹膜转移

Effects of TGF- β and IL-6 on the Development and Metastasis of Gastric Cancer

Yingjian Wang, Jian Xu*

The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi Heilongjiang

Received: Feb. 7th, 2022; accepted: Mar. 16th, 2022; published: Mar. 23rd, 2022

Abstract

Gastric cancer is the most common malignant tumor in human digestive system, and the development and metastasis of gastric cancer are a very complex process, in which many factors are involved. TGF- β as a kind of multifunctional cytokines, they play a key role in the development and metastasis of gastric cancer by promoting epithelial mesenchymal transformation, angiogenesis and immune escape. IL-6 is a kind of inflammatory factor, which affects the development and metastasis of gastric cancer by binding to its receptor, activating related signal transduction pathways, participating in cell epithelial mesenchymal transformation and mediating immune system.

*通讯作者。

Keywords

Gastric Cancer, TGF- β , IL-6, Peritoneal Metastasis

Copyright © 2022 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

胃癌是一种消化系中比较常见的恶性肿瘤。在全球范围内新增胃癌患者人数每年大约有将近 100 万 [1]。在我国, 胃癌的发病率排在各种恶性肿瘤的第三位, 死亡率则列在第二位, 已经严重地影响到了人类的生命健康[2]。而腹膜是胃癌比较常见的转移部位, 在我国, 腹膜转移占到了胃癌转移的一半以上, 高于肝转移及其他转移, 在进展期患者中约有 10%~20% 存在腹膜的微小转移灶, 研究表明, 在新就诊的胃癌患者中, 有一部分可能已经发生腹膜转移, 而在晚期胃癌患者中腹膜转移发生率则更高[3] [4]。伴有腹膜转移的胃癌患者的 5 年生存率仅有 2%, 其中位生存期仅有 3~6 个月[3] [5]。而胃癌的腹膜转移需要各种细胞因子、黏附因子、血管生成因子以及蛋白水解酶等的共同参与。

2. 胃癌腹膜转移的相关机制

胃癌腹膜转移形成机制目前仍尚未明确。有相关研究[6]认为, 胃癌腹膜转移是一个多阶段性、多因素共同参与的过程。一般认为腹膜转移是胃癌发生了以下的过程: 首先具有增殖能力的癌细胞从原发灶处脱落后进入腹腔中; 随后具有转移潜能的癌细胞黏附于腹膜; 接着癌细胞黏附于腹膜之后进一步着床并侵袭腹膜, 并且在各种促肿瘤形成及转移相关因子的共同作用下形成新生毛细血管并沿血管周围开始增殖侵袭。

目前胃癌腹膜转移较为认可的发病机制为“种子-土壤”学说[7]。所谓的“种子-土壤”学说是指具有侵袭能力和转移潜能胃癌细胞从原发灶处脱落, 成为癌转移或术后复发的“种子”。腹膜间皮细胞以及细胞外基质构成的腹腔微环境为肿瘤腹膜转移的发生提供了“土壤”。正常人的腹膜主要由单层间皮细胞及细胞外基质构成, 可以有效的阻止癌细胞在腹膜上黏附。有研究认为癌细胞黏附于腹膜之前, 腹膜可能就已经出现了形态及结构的改变。而腹膜纤维化就是其中一重要的表现形式[8]。还有研究发现将肿瘤细胞和间皮细胞共同培养时, 可以有效阻止肿瘤细胞向间皮下侵袭, 但当有成纤维细胞存在时, 间皮细胞对抵抗肿瘤细胞侵袭的作用明显减弱。上皮-间质转化(EMT)对于胃癌腹膜转移也起到重要作用, 由 TGF- β 1 刺激诱导的活化人类腹膜间皮细胞(HPMC)通过 EMT 有助于胃癌细胞浸润、增殖和腹膜纤维化[9]。

3. TGF- β 对胃癌发展及转移的影响

3.1. TGF- β 概述

TGF- β 家族包含大约 40 种结构相关的因子, 包括 TGF- β 、激活素、抑制素、骨形态发生蛋白(BMP)和生长分化因子(GDF)等, 而 TGF- β 包含 3 个亚型 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3, 其中 TGF- β 1 是表达最多的一种亚型[10]。转化生长因子 β 是一种分泌性多肽, 已发现其具有由肿瘤细胞产生的生物活性, 能够诱导培养中非癌细胞的致癌转化[11]。细胞膜上有两种丝氨酸/苏氨酸激酶型受体, 它们是 TGF- β 的靶标。

TGF- β 通过 I 型和 II 型受体的异源受体复合物发出信号, 这是经典的 Smad 信号转导[12]。除此之外, TGF- β 1 还可以通过介导免疫抑制、新血管生成和上皮-间质转化(EMT)促进癌症进展[13]。Lv 等[14]通过收集胃癌患者的腹膜组织以及腹腔灌洗液进行体内外研究, 结果说明了通过 P17 肽阻断 TGF- β 的相关表达, 可减轻腹膜的纤维化, 预防胃癌细胞腹膜播散, 同时该研究证实 TGF- β 可通过诱导腹膜纤维化促进了胃癌细胞的腹膜转移。并且 TGF- β 1 在血清和癌组织中的高水平表达也与淋巴结受累和预后不良密切相关[15]。

3.2. TGF- β 与 EMT

EMT 是一种可逆的细胞程序, 可以使上皮细胞暂时进入到间质细胞状态[16]。在正常的生理条件下, EMT 对于胚胎发育和组织损伤修复起着至关重要的作用[17]。但是, 在癌症等病理情况下, EMT 还可以驱动肿瘤细胞转移。EMT 允许肿瘤细胞将极化的上皮细胞重新编程为间充质表型, 并增强其运动能力、侵袭性和抗凋亡能力。在肿瘤微环境中, TGF- β 、趋化因子 4/12 (CXCL4/12)、白介素-6 (IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等可促进 EMT。同时, 肿瘤细胞还可以分泌更多的上皮生长因子, 成纤维细胞生长因子 (FGF)和胰岛素样生长因子(IGF), 导致微环境处于缺氧、酸性的状态, 从而激活癌相关成纤维细胞(CAF)产生更多基质金属蛋白酶(MMP)并重塑肿瘤细胞外基质(ECM), 促进肿瘤的转移[18]。而转化生长因子 β (TGF- β)是 EMT 最重要的诱导剂, 肿瘤细胞通过增加 TGF- β 的表达以刺激细胞外基质(ECM)沉积和组织纤维化、扰乱免疫和炎症功能, 在肿瘤发生的后期通过增强肿瘤细胞的迁移、侵袭、刺激血管生成和促进 EMT, 从而增加肿瘤细胞的迁移和侵袭能力[19] [20]。TGF- β 介导的 Smad 依赖性和 Smad 非依赖性信号传导诱导转录因子 Snail、Slug、Twist、ZEB1 和 ZEB2, 在 EMT 的调节中也起到至关重要的作用, TGF- β 抑制 E-cadherin 和 occludin 的启动子, 使 Smad3/4 复合物可以直接与 Snail 启动子的调控区结合以诱导其转录[21]。TGF- β 在以非 SMAD 依赖性方式诱导 EMT 时, 可以通过促进细胞骨架重塑, 从而激活 ERK [22]。细胞骨架重塑所需的 ERK、SHC 和 GRB2 相互作用形成 SHC-GRB2-ERK 复合物, 这是 TGF- β 诱导的肿瘤侵袭和转移的关键成分[23]。TGF- β 还通过泛素化诱导 EMT, Smad3/4 复合物由此调节 HDM2 的表达, 增加 p53 的泛素化和降解, 从而诱导 EMT 进展[24]。

3.3. TGF- β 促进血管生成

新血管的形成对于正常发育和组织修复至关重要。然而, 血管生成也已成为炎症过程、肿瘤进展和转移的关键因素。血管的生成受血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子(TGF)- β 等的调节。在直径超过 1~2 毫米的肿瘤中会有新的血管生成, 这些新生的血管可以供应足够的血液为肿瘤的生长和转移提供营养和氧气, 以加速癌症的发展[25]。在内皮细胞中, TGF- β 可以与 I 型受体、激活素受体样激酶 1 (ALK-1)结合, 促进相关细胞内和核蛋白(SMAD 和 Id1)的下游信号传导, 进而导致促血管生成反应[26]。

3.4. TGF- β 与免疫系统

在生理条件下, 免疫系统是人类抵御癌症最重要的屏障, 可以通过称为免疫监视的过程抑制某些癌症的生长, 如 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞可以识别并特异性消除肿瘤细胞。在转移到远处器官的过程中, 癌细胞的存活依赖于通过利用多种机制以逃避免疫系统检测的能力。其中肿瘤细胞可以通过 TGF- β 来逃避这种免疫监视[27]。晚期癌症的肿瘤微环境通常以大量成纤维细胞生成为主要特征。这些癌症相关成纤维细胞(CAF)是一组异质细胞, 产生包括胶原蛋白、弹性蛋白和纤连蛋白, 以及一系列调节肿瘤特性的细胞因子, 这些构成了细胞外基质(ECM)的主要成分[28]。有相关研究表明, 由癌细胞和邻近免疫细胞分泌的 TGF- β 可以抑制效应细胞的抗肿瘤活性, 这些效应细胞包括 CD8⁺T 细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞[29]。

自然杀伤细胞通过直接识别肿瘤细胞和启动细胞毒性反应在免疫监视中发挥重要作用[30]。TGF- β 通过减少 IL-15 的产生并下调其活性受体 NKG2D 来抑制 NK 细胞活化[31]。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)有两种表型, 经典激活的 M1 表型可以抑制肿瘤生长, 而非经典激活的 M2 表型可以促进肿瘤生长。TGF- β 主要驱动巨噬细胞 M2 表型的分化。它们产生许多不同的细胞因子, 例如 MMP9、CXC 基序配体 8 (CXCL8) 和 IL-10, 以诱导肿瘤生长和发展[32]。

4. IL-6 对胃癌发展及转移的影响

4.1. IL-6 概述

IL-6 是一种多效性促炎细胞因子, 它是一种含有 185 个氨基酸的低分子量蛋白质, 参与许多生物学过程, 包括癌症和自身免疫性疾病。在生理情况下, IL-6 由各种正常细胞类型如巨噬细胞、单核细胞、基质细胞、造血细胞、上皮细胞和肌肉细胞产生, 在炎症、免疫、生殖、新陈代谢、造血、神经发育、骨重塑和血管生成中发挥重要作用[33]。IL-6 同样被认为是炎症和癌症之间联系的关键细胞因子。在肿瘤微环境中 IL-6 可由肿瘤浸润性免疫细胞、基质细胞和肿瘤细胞本身等产生[34]。Sakamoto 等人的研究发现在有腹膜播散的胃癌小鼠腹腔积液中 IL-6 的浓度高于没有腹腔播散的小鼠, 证明了 IL-6 是加速胃癌腹膜播散的关键介质之一[35]。多种组织纤维化与 IL-6 密切相关, IL-6 通过增加 Twist、Vimentin、Snail、N-cadherin 的表达, 降低 E-cadherin 的表达导致了上皮-间质转化的发生, 从而促进了肿瘤的侵袭[36]。

4.2. IL-6/JAK/STAT3 通路

IL-6/JAK/STAT3 通路在许多人类癌症的生长和发展中起关键作用。在类风湿性关节炎和炎症性肠病等慢性炎症性疾病以及大量患有造血系统恶性肿瘤或实体瘤的患者中均可观察到 IL-6 水平升高[34]。IL-6 可通过与由 IL-6R 和 gp130 组成的 IL-6 受体复合物结合来激活 Janus 激酶(JAK)/转录激活因子 3 (STAT3) 信号转导通路[37]。磷酸化 STAT3 单体可以形成二聚体并随后转移到细胞核中, 以调节其靶基因的转录并最终改变基本的细胞过程[38]。IL-6 除了可以通过膜结合受体(mIL-6R)结合来执行其功能, 还通过与可溶性受体(sIL-6R)结合, IL-6 先与 sIL-6R 结合后形成 IL-6-sIL-6R-复合物, 然后 IL-6-sIL-6R-复合物二聚化并与跨细胞 gp130 结合, 从而激活它。在这两种途径中, gp130 都被激活, 这导致与 gp130 相关的 JAK 被激活并与 gp130 蛋白中的 Box 结构域结合, 从而导致 JAK 的磷酸化和完全激活。在下游, STAT 家族蛋白现在能够识别并结合激活的 JAK 的对接位点, 以便 JAK 磷酸化并激活 STAT [39]。信号转导通路在诱导肿瘤微环境、控制白细胞募集和肿瘤相关基质细胞的激活方面尤为重要。由于 gp130 不限于特定的细胞类型, 因此信号转导通路可以发生在大多数细胞中[40]。有研究发现 IL-6 在食管癌中通过 STAT3 和 ERK1/2 信号通路介导以促进肿瘤细胞增殖、侵袭以及抑制细胞凋亡[41]。研究还发现胃癌患者的 IL-6 和 STAT3 表达水平上调, 尤其是在有恶病质的胃癌患者中[42]。

4.3. IL-6 与免疫系统

IL-6 已被证明在调节 T 和 B 淋巴细胞以及自然杀伤细胞的增殖和分化中发挥重要作用[43]。在一项研究中, Th1 细胞的 MHC II 表达被 IL-6 阻断, 阻碍了 IFN- γ 和 IL-2 的分泌, 从而降低了细胞毒性 T 淋巴细胞的活性, 使癌细胞能够逃避抗癌免疫反应[44]。IL-6/STAT3 信号转导通路在肿瘤细胞的免疫逃逸也发挥重要作用, IL-6 通过激活 IL-6/STAT3 信号通路来抑制树突状细胞(DC)的抗原呈递能力。DC 中 STAT3 的激活显著降低了肿瘤免疫监视, 进而阻断肿瘤细胞的抗肿瘤免疫反应[44]。IL-6 分泌可以上调中性粒细胞中程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)的表达, 从而抑制 T 细胞的活性并最终加速肿瘤细胞的免疫逃逸[45]。

4.4. IL-6 与 EMT

IL-6 在 EMT 中同样起到重要作用, 它通过改变 N-cadherin、vimentin、snail、twist 和 E-cadherin 的表达来促进上皮-间质转化(EMT), 从而导致癌症转移[46]。Sun J 等[47]的研究发现 IL-6 还可能通过下调 miR-152 的表达, 并诱导 PIK3R3 的表达, 进而激活 PI3K/Akt 信号转导通路, 以调控细胞的增殖、迁移和 EMT 等过程, 促进致癌作用。癌症相关成纤维细胞(CAF)已被认为在肿瘤发展中发挥至关重要的作用[48]。有研究表明 GC 产生的 CAF 能分泌大量的 IL-6, IL-6 可通过激活 GC 细胞中的 Janus 激酶 2/转录激活因子 3 (JAK2/STAT3)途径诱导上皮-间质转化并增加胃癌细胞的迁移[49]。

5. 结语

胃癌是常见的消化系肿瘤, 胃癌的发展与转移对患者的预后与生存密切相关。TGF- β 与 IL-6 对胃癌发展和转移起着重要的作用, 尤其是通过介导免疫抑制、血管生成和上皮-间质转化等方式促进了胃癌的腹膜转移。目前尚缺少对于胃癌腹膜转移诊断的有效方法, 对于 TGF- β 与 IL-6 的研究将有助于更有效、更及时地诊断胃癌腹膜转移提供可能的依据。

参考文献

- [1] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., *et al.* (2019) Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *International Journal of Cancer*, **144**, 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [4] Maeda, H., Kobayashi, M. and Sakamoto, J. (2015) Evaluation and Treatment of Malignant Ascites Secondary to Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 10936-10947. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.10936>
- [5] Thomassen, I., van Gestel, Y.R., van Ramshorst, B., *et al.* (2014) Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin: A Population-Based Study on Incidence, Survival and Risk Factors. *International Journal of Cancer*, **134**, 622-628. <https://doi.org/10.1002/ijc.28373>
- [6] Yamamoto, M., Baba, H., Kakeji, Y., *et al.* (2004) Prognostic Significance of Tumor Markers in Peritoneal Lavage in Advanced Gastric Cancer. *Oncology*, **67**, 19-26. <https://doi.org/10.1159/000080281>
- [7] Paget, S. (1989) Distribution of Secondary Growths in Cancer of the Breast. *Cancer and Metastasis Reviews*, **8**, 98-101.
- [8] 那迪. 胃癌细胞对腹膜间皮细胞损伤的研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.
- [9] Tsukada, T., Fushida, S., Harada, S., Yagi, Y., Kinoshita, J., Oyama, K., Tajima, H., Fujita, H., Ninomiya, I., Fujimura, T. and Ohta, T. (2012) The Role of Human Peritoneal Mesothelial Cells in the Fibrosis and Progression of Gastric Cancer. *International Journal of Oncology*, **41**, 476-482. <https://doi.org/10.3892/ijco.2012.1490>
- [10] Katz, L.H., Likhter, M., Jogunoori, W., Belkin, M., Ohshiro, K. and Mishra, L. (2016) TGF- β Signaling in Liver and Gastrointestinal Cancers. *Cancer Letters*, **379**, 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.033>
- [11] Moses, H.L., Roberts, A.B. and Derynck, R. (2016) The Discovery and Early Days of TGF- β : A Historical Perspective. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **8**, a021865. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021865>
- [12] Miyazawa, K. and Miyazono, K. (2017) Regulation of TGF-Beta Family Signaling by Inhibitory Smads. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **9**, a022095. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022095>
- [13] Fabregat, I., Fernando, J., Mainez, J. and Sancho, P. (2014) TGF-Beta Signaling in Cancer Treatment. *Current Pharmaceutical Design*, **20**, 2934-2947. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990591>
- [14] Lv, Z.D., Zhao, W.J., Jin, L.Y., *et al.* (2017) Blocking TGF- β 1 by P17 Peptides Attenuates Gastric Cancer Cell Induced Peritoneal Fibrosis and Prevents Peritoneal Dissemination *in Vitro* and *in Vivo*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **88**, 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.039>
- [15] Hu, W.Q., *et al.* (2014) High Expression of Transform Growth Factor Beta 1 in Gastric Cancer Confers Worse Out-

- come: Results of a Cohort Study on 184 Patients. *Hepatology*, **61**, 245-250.
- [16] Dongre, A. and Weinberg, R.A. (2019) New Insights into the Mechanisms of Epithelial-Mesenchymal Transition and Implications for Cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **20**, 69-84. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4>
- [17] Lamouille, S., Xu, J. and Derynck, R. (2014) Molecular Mechanisms of Epithelial-Mesenchymal Transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **15**, 178-196. <https://doi.org/10.1038/nrm3758>
- [18] Jung, H.Y., Fattet, L. and Yang, J. (2015) Molecular Pathways: Linking Tumor Microenvironment to Epithelial-Mesenchymal Transition in Metastasis. *Clinical Cancer Research*, **21**, 962-968. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3173>
- [19] Mittal, V. (2018) Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **13**, 395-412. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043854>
- [20] Morikawa, M., Derynck, R. and Miyazono, K. (2016) TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **8**, a021873. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873>
- [21] Gonzalez, D.M. and Medici, D. (2014) Signaling Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Transition. *Science Signaling*, **7**, re8. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005189>
- [22] Zavadil, J., Bitzer, M., Liang, D., Yang, Y.C., Massimi, A., Kneitz, S., Piek, E. and Bottinger, E.P. (2001) Genetic Programs of Epithelial Cell Plasticity Directed by Transforming Growth Factor- β . *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**, 6686-6691. <https://doi.org/10.1073/pnas.111614398>
- [23] Lee, M.K., Pardoux, C., Hall, M.C., Lee, P.S., Warburton, D., Qing, J., Smith, S.M. and Derynck, R. (2007) TGF- β Activates Erk MAP Kinase Signalling through Direct Phosphorylation of ShcA. *The EMBO Journal*, **26**, 3957-3967. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601818>
- [24] Vo, B.T., Morton, D., Komaragiri, S., Millena, A.C., Leath, C. and Khan, S.A. (2013) TGF- β Effects on Prostate Cancer Cell Migration and Invasion Are Mediated by PGE2 through Activation of PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Endocrinology*, **154**, 1768-1779. <https://doi.org/10.1210/en.2012-2074>
- [25] Carmeliet, P. and Jain, R.K. (2000) Angiogenesis in Cancer and Other Diseases. *Nature*, **407**, 249-257. <https://doi.org/10.1038/35025220>
- [26] Goumans, M.J., Valdimarsdottir, G., Itoh, S., Rosendahl, A., Sideras, P. and Dijke, P.T. (2002) Balancing the Activation State of the Endothelium via Two Distinct TGF- β Type I Receptors. *The EMBO Journal*, **21**, 1743-1753. <https://doi.org/10.1093/emboj/21.7.1743>
- [27] David, C.J. and Massague, J. (2018) Contextual Determinants of TGF- β Action in Development, Immunity and Cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 419-435. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0007-0>
- [28] Calon, A., Espinet, E., Palomo-Ponce, S., Tauriello, D.V.F., Iglesias, M., Céspedes, M.V., Sevillano, M., Nadal, C., Jung, P., Zhang, X.H.F., et al. (2012) Dependency of Colorectal Cancer on a TGF- β -Driven Program in Stromal Cells for Metastasis Initiation. *Cancer Cell*, **22**, 571-584. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.08.013>
- [29] Li, M.O., Wan, Y.Y., Sanjabi, S., Robertson, A.K. and Flavell, R.A. (2006) Transforming Growth Factor-Beta Regulation of Immune Responses. *Annual Review of Immunology*, **24**, 99-146. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737>
- [30] Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T. and Ugolini, S. (2008) Functions of Natural Killer Cells. *Nature Immunology*, **9**, 503-510. <https://doi.org/10.1038/ni1582>
- [31] Crane, C.A., Han, S.J., Barry, J.J., Ahn, B.J. and Lanier L.L. (2010) TGF-Beta Downregulates the Activating Receptor NKG2D on NK Cells and CD8⁺ T Cells in Glioma Patients. *Neuro-Oncology*, **12**, 7-13. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop009>
- [32] Gong, D., Shi, W., Yi, S.J., Chen, H., Groffen, J. and Heisterkamp, N. (2012) TGFbeta Signaling Plays a Critical Role in Promoting Alternative Macrophage Activation. *BMC Immunology*, **13**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-13-31>
- [33] Lippitz, B.E. and Harris, R.A. (2016) Cytokine Patterns in Cancer Patients: A Review of the Correlation between Interleukin 6 and Prognosis. *OncImmunity*, **5**, e1093722. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1093722>
- [34] Kumari, N., Dwarakanath, B.S., Das, A. and Bhatt, A.N. (2016) Role of Interleukin-6 in Cancer Progression and Therapeutic Resistance. *Tumor Biology*, **37**, 11553-11572. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5098-7>
- [35] Sakamoto, S., Kagawa, S., Kuwada, K., Ito, A., Kajioka, H., Kakiuchi, Y., Watanabe, M., Kagawa, T., Yoshida, R., Kikuchi, S., Kuroda, S., Tazawa, H. and Fujiwara, T. (2019) Intraperitoneal Cancer-Immune Microenvironment Promotes Peritoneal Dissemination of Gastric Cancer. *OncImmunity*, **8**, e1671760. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1671760>

- [36] Na, Y.R., Lee, J.S., Lee, S.J., *et al.* (2013) Interleukin-6-Induced Twist and N-Cadherin Enhance Melanoma Cell Metastasis. *Melanoma Research*, **23**, 434-443. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000021>
- [37] Bromberg, J. and Wang, T.C. (2009) Inflammation and Cancer: IL-6 and STAT3 Complete the Link. *Cancer Cell*, **15**, 79-80. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.01.009>
- [38] Huang, C., Yang, G., Jiang, T., Zhu, G., Li, H. and Qiu, Z. (2011) The Effects and Mechanisms of Blockage of STAT3 Signaling Pathway on IL-6 Inducing EMT in Human Pancreatic Cancer Cells *in Vitro*. *Neoplasma*, **58**, 396-405. https://doi.org/10.4149/neo_2011_05_396
- [39] Chang, Q., Daly, L. and Bromberg, J. (2014) The IL-6 Feed-Forward Loop: A Driver of Tumorigenesis. *Seminars in Immunology*, **26**, 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.01.007>
- [40] Patel, S.A. and Gooderham, N.J. (2015) IL6 Mediates Immune and Colorectal Cancer Cell Cross-Talk via miR-21 and miR-29b. *Molecular Cancer Research*, **13**, 1502-1508. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-15-0147>
- [41] Karakasheva, T.A., Lin, E.W., Tang, Q., Qiao, E., Waldron, T.J., Soni, M., Klein-Szanto, A.J., Sahu, V., Basu, D., Ohashi, S., Baba, K., Giaccone, Z.T., Walker, S.R., Frank, D.A., Wileyto, E.P., Long, Q., Dunagin, M.C., Raj, A., Diehl, J.A., Wong, K.K., Bass, A.J. and Rustgi, A.K. (2018) IL-6 Mediates Cross-Talk between Tumor Cells and Activated Fibroblasts in the Tumor Microenvironment. *Cancer Research*, **78**, 4957-4970. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2268>
- [42] Eskiler, G.G., Bezdegumeli, E., Ozman, Z., Ozkan, A.D., Bilir, C., Kucukakca, B.N., Ince, M.N., Men, A.Y., Aktas, O., Horoz, Y.E., Akpinar, D., Genc, I. and Kaleli, S. (2019) IL-6 Mediated JAK/STAT3 Signaling Pathway in Cancer Patients with Cachexia. *Bratislava Medical Journal*, **120**, 819-826. https://doi.org/10.4149/BLL_2019_136
- [43] De Vita, F., Romano, C., Orditura, M., Galizia, G., Martinelli, E., Lieto, E. and Catalano, G. (2001) Interleukin-6 Serum Level Correlates with Survival in Advanced Gastrointestinal Cancer Patients but Is Not an Independent Prognostic Indicator. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **21**, 45-52. <https://doi.org/10.1089/107999001459150>
- [44] Kitamura, H., Ohno, Y., Toyoshima, Y., Ohtake, J., Homma, S., Kawamura, H., Takahashi, N. and Taketomi, A. (2017) Interleukin-6/STAT3 Signaling as a Promising Target to Improve the Efficacy of Cancer Immunotherapy. *Cancer Science*, **108**, 1947-1952. <https://doi.org/10.1111/cas.13332>
- [45] Shang A, Wang W, Gu C, Chen C, Zeng B, Yang Y, *et al.* (2019) Long Non-Coding RNA HOTTIP Enhances IL-6 Expression to Potentiate Immune Escape of Ovarian Cancer Cells by Upregulating the Expression of PD-L1 in Neutrophils. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 411. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1394-6>
- [46] Bharti, R., Dey, G. and Mandal, M. (2016) Cancer Development, Chemoresistance, Epithelial to Mesenchymal Transition and Stem Cells: A Snapshot of IL-6 Mediated Involvement. *Cancer Letters*, **375**, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.048>
- [47] Sun, J. and Fu, L. (2017) [IL-6 Promotes Gastric Cancer Cell Proliferation and EMT through Regulating miR-152/PIK3R3 Pathway]. *Journal of Central South University (Medical Sciences)*, **42**, 1241-1247.
- [48] Kalluri, R. (2016) The Biology and Function of Fibroblasts in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 582-598. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.73>
- [49] Wu, X., Tao, P., Zhou, Q., *et al.* (2017) IL-6 Secreted by Cancer-Associated Fibroblasts Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis of Gastric Cancer via JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Oncotarget*, **8**, 20741-20750. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15119>