

· 研究进展 ·

IL-33/ST2信号通路及相关药物研究进展

杨卜嘉¹, 于传飞², 侯书婷², 石慧^{1*}, 王兰^{2*} (1. 烟台大学, 烟台 264000; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 **目的:** 介绍IL-33/ST2信号通路, 总结其与各项疾病的发生发展机制之间的关系以及相关药物的研发进展, 为相关疾病的治疗策略提供新的思路。**方法:** 通过汇总分析现有的研究IL-33/ST2信号通路多种疾病的发病机制关联的文献, 对IL-33/ST2信号通路与各项疾病之间的关系以及相关药物的研发进展进行讨论总结。**结果与结论:** IL-33作为免疫反应和细胞损伤的警报分子, 其信号转导通路在过敏性疾病、慢性炎症性疾病、恶性肿瘤和心血管疾病等多种疾病的发病过程中发挥了十分关键的作用, 这些研究成果为多种疾病的治疗策略提供了新的思路。多家国内外公司已经开始研发针对IL-33/ST2的靶向药物, 绝大多数为单抗药物, 且已经进入不同的临床试验阶段, 具有重要的应用前景。

关键词: IL-33/ST2信号通路; 发病机制; 疾病治疗; 靶向药物

中图分类号: R96; R97 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)01-0096-009
doi:10.16153/j.1002-7777.2024.01.013

Research Advances in IL-33/ST2 Signaling Pathway and Related Drugs

Yang Bojia¹, Yu Chuanfei², Hou Shuting², Shi Hui^{1*}, Wang Lan^{2*} (1. Yantai University, Yantai 264000, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To introduce the IL-33/ST2 signaling pathway, its correlation with the occurrence and progression of various diseases, and the development of the corresponding drugs, and to provide ideas for developing new treatment strategies of related diseases. **Methods:** Through a summary analysis of the available literature on the association between IL-33/ST2 signaling pathway and the pathogenesis of various diseases, the correlation between IL-33/ST2 signaling pathway and diseases and the development of related drugs are discussed and summarized. **Results and Conclusion:** IL-33 acts as an alarm molecule for immune response and cell damage, and its signaling pathway plays a critical role in the pathogenesis of various diseases such as allergic diseases, chronic inflammation, cancers and cardiovascular diseases. These findings provide new targets and ideas for developing treatment strategies for a variety of diseases. Companies around the world have begun to develop drugs targeting IL-33/ST2 signaling pathway, most of which are monoclonal drugs and have entered different clinical trial stages. These drugs have great application prospect.

Keywords: IL-33/ST2 signaling pathway; pathogenesis; disease treatment; targeted drugs

基金项目: 国家重点研发计划 (编号 2021YFF060084)

作者简介: 杨卜嘉 Tel: 13032613212; E-mail: 13032613212@163.com

通信作者: 王兰 Tel: (010) 53852159; E-mail: wanglan@nifdc.org.cn

石慧 Tel: 15953523991; E-mail: shihuiyu@126.com

IL-33作为新发现的IL-1家族细胞因子,在多种细胞中表达,通过与其天然受体生长刺激表达基因2蛋白(ST2)结合,介导不同的免疫作用。IL-33/ST2信号通路在有关肿瘤、自身免疫疾病的研究中已成为热点。已有大量研究证明IL-33/ST2信号转导通路可能在治疗慢性炎症和自身免疫性疾病中发挥重要作用,但其作用机制还有待进一步探讨。近五年来,国内外基本没有关于IL-33/ST2信号通路与疾病发生发展关系的新综述发表,因此,通过搜集文献来总结该领域最新研究现状,对后续研究有一定的参考价值。本文汇总探讨了近十年来发表的数十篇关于IL-33/ST2信号通路在多种疾病形成发展中的作用机制以及相关药物的研发现状的文献,以期为后续研究以及开发相关疾病的新治疗策略提供思路。

1 IL-33/ST2信号通路

1.1 IL-33及其生物学特性

IL-33最初由Baekkevold团队于2003年发现,其高表达于人淋巴器官的内皮细胞中且定位于细胞核内,所以被命名为高内皮静脉核因子(NF-HEV)^[1]。人IL-33基因定位于9p24.1,转录翻译为270个氨基酸的蛋白,蛋白含有2个进化保守的结构域,分别为N端核结构域(AA₁₋₆₅)和C端IL-1样细胞因子结构域(AA₁₁₂₋₂₇₀)。N端核结构域负责核定位和与染色体结合;IL-1样细胞因子结构域三维结构与IL-1的结构相似,有12个β链,排列成β环状褶皱,与IL-33的细胞因子活性的发挥相关。2个结构域之间为进化相对不保守的连接子区域(AA₆₆₋₁₁₁),含有丝氨酸蛋白酶切位点^[2]。

IL-33在包括内皮细胞、屏障组织的上皮细胞、成纤维细胞以及神经元和胶质细胞等在内的多种组织细胞中表达。在炎症条件下,IL-33也可在多种免疫细胞中被诱导表达,如肥大细胞和树突状细胞^[3]。当处于稳态时,IL-33以全长蛋白的形式(IL-33FL)储存在细胞核内。当细胞没有发生损伤或消亡时,IL-33可通过钙离子依赖的形式释放到胞质中,并通过Gasdermin D依赖的过程释放到胞外;作为一种内源性的危险信号或核警报蛋白,IL-33主要在细胞损伤后释放,多种内源性炎症蛋白酶可以对其进行酶切,从而增强其细胞因子活性,例如在炎症期间,中性粒细胞释放的丝氨酸蛋白酶、组蛋白酶G和弹性蛋白酶裂解全长的人

IL-33₁₋₂₇₀,产生成熟形式的IL-33₉₅₋₂₇₀、IL-33₉₉₋₂₇₀和IL-33₁₀₉₋₂₇₀,它们保留完整的IL-1-like细胞因子结构域,比全长的IL-33活性提高了10倍,从而引发一系列炎症反应,因此IL-33被认为是细胞损伤或坏死的一个警报分子^[4-5]。

ST2和白介素1受体辅助蛋白(IL-1RAcP)结合构成IL-33的受体复合物,IL-1RAcP可以对机体内IL-33进行诱导。IL-33是跨膜型ST2(ST2L)的特异性配体,在多种细胞类型中均有ST2L基因的表达,例如成纤维细胞和肥大细胞。IL-33与ST2L和IL-1RAcP受体复合物特异性结合后,通过下游信号分子骨髓分化因子88(MyD88)、IL-1相关蛋白激酶(IRAK)和肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)来调节基因转录,导致核因子-κB(NF-κB)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的激活,从而诱导辅助型T细胞2(Th2)分泌IL-4、IL-5和IL-13等细胞因子,随后发挥相应的生物学功能。NF-κB和激活蛋白-1(AP-1)与核内DNA的结合可以调节基因转录^[6]。

1.2 ST2及其生物学特性

1989年Tominaga等人^[7]首次在小鼠的BALB/c-3T3细胞中发现了ST2,ST2是IL-33的受体,ST2的结构域为Toll样受体/白细胞介素-1受体(TLR/IL-1R),是白细胞介素-1受体样家族(IL1RL1)的成员。ST2 mRNA最早是通过选择性启动子剪接和ST2蛋白的3'转录后加工确定的,其产物有4种亚型:ST2L和可溶性ST2(sST2),以及二者的变体形式ST2LV和ST2V^[8],其中重要的2种亚型ST2L和sST2,具有重要的生物学功能。ST2和IL-33在细胞中分布不同。ST2在参与先天和适应性免疫的各种免疫细胞以及组织特异性细胞中选择性地稳定表达。

ST2L是一个膜锚型受体,在结构上与IL-1R相似,具有细胞内、细胞外和跨膜结构域^[9]。ST2L通过其胞外结构域与IL-33结合,从而启动细胞内信号转导,并发挥对肥大细胞、Th2细胞和2型先天淋巴细胞功能的增强作用。ST2L受体主要在Th2细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞以及肥大细胞中表达^[10]。

sST2具有与ST2L相同的细胞外结构域,是一种可溶性的异构体,其不具有跨膜序列和细胞内结构域,不能激活胞内信号通路。sST2可以分泌到细

胞外,因此在血清中可以被检测到^[11]。sST2在肥大细胞和成纤维细胞中表达,在内皮细胞中被肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子诱导^[12-13],也可以在受压或受损的心肌细胞或上皮细胞、平滑肌细胞和微血管内皮细胞中表达^[14],其过度表达与心肌细胞的过度应激和损伤、炎症和免疫反应有关。

2 IL-33/ST2信号通路相关疾病

IL-33是目前新发现的一种组织来源的核细胞因子,通过与其受体ST2L的结合来介导细胞内的信号转导过程,IL-33促进了过敏性疾病、慢性炎症性疾病、恶性肿瘤和心血管疾病等多种疾病的发生。

2.1 IL-33/ST2信号通路过敏性气道疾病

2.1.1 IL-33/ST2信号通路哮喘

支气管哮喘(哮喘)是一种慢性气道炎症疾病,与气道黏膜中的嗜酸性细胞、T淋巴细胞和肥大细胞以及促炎症细胞因子和脂质介质的释放有关^[15]。遗传学和生物学研究均表明,IL-33/ST2信号通路对气道炎症和哮喘加重有促进作用^[16]。哮喘相关单核苷酸多态性(SNP)和IL-33功能缺失突变的人类遗传学研究表明,IL-33表达的变化在调节血液嗜酸性粒细胞水平和对过敏性疾病的易感性方面具有关键作用。

IL-33和IL1RL1单核苷酸多态性与血嗜酸性粒细胞计数、嗜酸性粒细胞哮喘^[17-18]以及由病毒引起的严重儿童期哮喘频繁发作^[19]密切相关。研究表明,一些来自哮喘病人的样本中的IL-33蛋白含量明显升高,在对气道样本的检查中,发现诱导后的痰液和支气管活检标本的气道上皮细胞中,IL-33 mRNA表达增加^[20-21]。此外,编码IL-33核结构域的第3外显子和中心结构域的第4外显子与哮喘病人的2型炎症密切相关,这表明IL-33在疾病的发生中起到了重要作用。

2.1.2 IL-33/ST2信号通路慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺部疾病(COPD)是一种异质性疾病。我国20岁及以上的慢性阻塞性肺病患者总数近1亿人。近年来,我国慢阻肺的患病率和死亡率逐年上升,给患者、家庭和社会带来了巨大的负担。COPD是一种常见的肺部疾病,肺部可能受到损害或被痰液堵塞。通过对人类临床样本的分析,在患有严重COPD患者的肺中IL-33表达增加^[22-23]。IL-33的表达局限于肺微血管和气道基底细胞亚

群,在上皮细胞增生和黏膜重塑区域更加明显^[22]。吸烟和感染是慢性阻塞性肺病的主要诱因,而IL-33的缺失可以保护小鼠免受烟雾和流感病毒感染引起的过度炎症反应,这表明IL-33在病原体诱导的COPD加重中起着关键作用^[23]。

遗传学分析表明,慢性阻塞性肺病风险降低与IL-33剪接位点突变导致的功能丧失有关,而风险增加则与IL-33和IL1RL1的功能增强相关^[24]。

此外,在以混合炎症表型为特征的持续性和恶化性气道疾病的人源化小鼠模型中,发现抗IL-33单抗可减少慢性气道1型(嗜中性粒细胞)和2型(嗜酸性粒细胞)炎症^[25]。在一项包括343名COPD患者的随机2期临床试验中对Itepekimab阻断IL-33作用进行了测试,其中一组分析显示,Itepekimab降低了有吸烟史COPD患者的疾病加重率并改善了肺功能^[24]。

2.1.3 IL-33/ST2信号通路鼻炎

过敏性鼻炎(AR)是一种常见的自身免疫性疾病,其主要症状是鼻塞、流涕、鼻痒和打喷嚏。与健康人群相比,AR患者的鼻腔分泌物以及血清中的IL-33和ST2的含量明显增加,这种含量的增加与疾病的严重程度呈正相关^[26-28]。已有研究表明,Th2细胞表达ST2L,IL-33通过IL-33/ST2通路介导Th2细胞释放IL-33,导致Th1/Th2型免疫应答失衡,这在AR的发病过程中发挥了重要作用^[29]。在AR的发病过程中,过敏原反复刺激机体时会引起鼻黏膜上皮细胞的损伤,严重的会造成细胞坏死,同时,细胞释放的IL-33与各种免疫细胞的ST2L相结合,招募MyD88、IRAK1、IRAK4和TRAF6并与之进行结合,结合后形成一种异质信号复合物,激活下游的NF- κ B和MAPK等信号通路,对炎症细胞的增殖、激活和脱颗粒产生促进作用,最终引发Th2炎症细胞因子的释放^[4,30]。作为AR发病机制中一种极其重要的效应细胞,现已证明肥大细胞的生存、增殖和凋亡可以由IL-33/ST2通路直接进行调节。

2.2 IL-33/ST2信号通路恶性肿瘤

大量关于IL-33与肿瘤微环境的研究表明,IL-33不但对血管内皮细胞的增殖有促进作用,还可以参与肿瘤的血管生成和浸润^[31]。

IL-33是一种因感染或损伤而释放到细胞外环境中的炎症因子,作为恶性肿瘤中一种重要的内源

性信号,与ST2结合,激活IL-33/ST2信号通路,通过影响肿瘤细胞及其微环境诱导分泌相关的细胞因子和趋化因子^[32],从而促进肿瘤的形成和发展。经研究表明,在小鼠的乳腺癌模型当中,IL-33/ST2信号通路可以促进血管内皮生长因子的分泌,促进血管生成进而暂缓肿瘤细胞坏死^[33]。

除了引起血管生成,IL-33/ST2信号通路也可以直接招募肿瘤微环境中的巨噬细胞,对其进行诱导并导致巨噬细胞分化为M2型肿瘤相关巨噬细胞^[34]。M2型肿瘤相关巨噬细胞分泌相关因子,促进肿瘤细胞的增殖^[35]。IL-33同样可以招募骨髓来源的抑制性细胞(MDSC),MDSC有抑制机体抗肿瘤的免疫应答的作用机制,推动肿瘤细胞的免疫逃逸^[36]。

除此之外,IL-33还可以利用MDSC和树突状细胞来对调节性T细胞(Treg)进行间接性的诱导。在患者体内的肠道肿瘤中,局部范围内累积的杀伤细胞凝集素样受体G亚族成员1和GATA3阳性的Treg(KLRG1⁺GATA3⁺Treg)对于肿瘤细胞的清除造成了一定程度上的阻碍。

虽然IL-33/ST2信号通路在肿瘤的发生发展过程中起到了某种程度上的促进作用,但经研究表明,该通路在肿瘤发生发展过程中有双重功效,部分抗肿瘤的免疫应答机制也与IL-33/ST2通路有着密切的关系。在一项有关体外研究的调查中,发现IL-33直接抑制胰腺癌细胞系MIA PaCa-2的增殖并诱发癌细胞的凋亡^[37]。IL-33在上皮细胞中高表达时,有利于发挥对肿瘤的抑制作用,而当IL-33的表达下调时则对肿瘤的发生发展起着促进的作用。

2.3 IL-33/ST2信号通路与肝脏炎症

IL-33和ST2在急性肝损伤和慢性乙型肝炎患者体内过量表达,经研究发现,慢性乙型肝炎患者血清中的IL-33水平含量明显高于健康人群,血清中IL-33和ST2水平与谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)水平呈现显著的正相关^[38],这就表明IL-33/ST2通路有可能反映了某些条件下肝脏炎症的程度,可能是肝脏损伤的一个标志。研究^[39]表明,在乙肝病毒(HBV)的清除过程中,机体诱发肝细胞坏死的同时会释放出IL-33,继而诱导IL-33/ST2通路激活,直接导致Th2细胞因子的增加,而病毒感染也会逐渐趋于慢性。研究^[40]同样表明,IL-33还可以通过激活表达ST2L的自然杀伤细胞来

发挥抗病毒和保护肝脏的作用,这也就表明IL-33可能会在某种程度上对HBV的增殖起到相应的抑制作用,是一种有希望治疗慢性乙型肝炎的方法。

IL-33/ST2信号通路同样参与了肝脏非酒精性脂肪性肝炎和肝脏纤维化的发生^[41]。在肝脏类型疾病中,IL-33在Th2细胞表面直接结合ST2L,结合后随即从下游信号通路招募有关信号分子,Th2细胞被激活,表达细胞因子IL-4、IL-5、IL-13,从而完成对肝脏免疫反应的调节作用^[42]。Treg的转录蛋白3(Foxp3)具有特异性,通过负反馈机制调节身体的免疫反应。在早期炎症反应中,IL-33能直接诱导Treg表面的ST2L增加,使其大量分泌免疫抑制性细胞因子IL-10和转化生长因子- β (TGF- β),从而发挥Treg的免疫抑制作用^[43]。在肝脏纤维化和肝硬化中,发挥Th2样作用的Treg参与了纤维化的发展,IL-33的上调引发了ST2⁺Foxp3⁺Treg的激活,后者分化为Th2样细胞,发挥对肝脏纤维化的促进作用^[44]。

在肝脏疾病中,较大量的肥大细胞总是出现在IL-33高表达的区域,它可能通过分泌IL-4和IL-10参与抗纤维化的Th2极化反应,并通过刺激TGF- β 、血小板衍生生长因子(PDGF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)促进肝脏纤维化^[45]。

自身免疫性肝炎(AIH)是一种由于体内免疫系统过度活化引起肝脏损害而导致的疾病^[46]。AIH患者血清中的IL-33和sST2水平在急性期显著增加,这表明IL-33/ST2通路可能参与了AIH的发病过程,该通路将会成为未来AIH治疗研究的一个新靶点。

药物性肝损伤(DILI)通常是由药物过量引起的肝脏疾病。有研究^[47]表明扑热息痛过量导致肝细胞坏死和免疫细胞聚集,并伴随着IL-33和趋化因子的释放。IL-33/ST2通路的主要传感器是肝脏的非瓣膜细胞。ST2水平的降低能明显减少肝脏损伤,提高急性肝衰竭患者的生存率。

2.4 IL-33/ST2信号通路与心血管疾病

根据《2020年中国心血管健康与疾病报告》,我国心血管疾病的患病率居高不下,患有心血管疾病的人数目前已达3.3亿,其中约有890万人患有心力衰竭^[48]。心力衰竭是一种心脏循环受损导致的障碍综合征,即心肌结构和生物功能因各种原

因发生异常改变,导致心室的收缩或舒张功能明显下降,是各类心血管疾病患者死亡的重要原因之一^[49]。

现已证明IL-33和ST2L之间的相互作用具有一定的抑制心肌纤维化、心肌细胞肥大和凋亡的保护功能,这种对于心脏的保护作用完全由ST2L介导。此外,在患者患有心脏类型疾病的情况下,sST2的水平会显著升高。sST2与ST2L之间进行竞争,并通过与IL-33相互间的结合作为诱骗受体,从而阻断IL-33/ST2信号通路,阻止甚至是消除IL-33/ST2通路对心脏的一系列保护作用^[50],因此sST2可以抑制心血管系统的抗凋亡和抗心肌重塑作用。sST2与IL-33的相互结合,削弱了IL-33对血管紧张素和苯肾上腺素的拮抗作用,导致血压的升高,增加了心力衰竭患者的心脏负荷,并进一步加剧了心肌细胞的肥大和心肌细胞的凋亡^[51]。经实验分析,敲除ST2L基因会导致小鼠心肌明显肥大以及心肌细胞纤维化,而基于抗体分离的ST2L已被证明能显著减少小鼠心肌肥大和心肌细胞纤维化^[52]。

sST2是一种最近新发现的心脏标志物,已经被认定为是IL1R1家族的成员。在心室出现心肌缺血或受到机械牵引作用等刺激后,可检测到sST2蛋白在心室心肌和心肌成纤维细胞中的表达水平明显增加,它阻断IL-33/ST2信号通路的激活,从而在促进心肌肥大和心肌重塑的过程中起着关键作用^[53]。因此,sST2蛋白的上调加剧了心脏功能的下降,使患者的疾病状态恶化。

研究表明,与健康人相比,高血压患者的血清sST2水平含量较高且相对稳定,说明它是高血压发生发展的一个危险因素^[54],这可能是由于炎症和氧化应激刺激状态下的受损血管内皮纤维化以及相关的sST2分泌所致^[55]。IL-33/ST2通路参与肺血管重构,在缺氧或低氧的情况下,肺内皮细胞IL-33/ST2通路过度激活并激活IL-33/ST2通路下游因子的表达(特别是缺氧诱导因子-1/血管内皮生长因子),导致内皮纤维化和肺血管重构^[56]。

3 有关药物

IL-33/ST2信号通路参与多种疾病的抗原/过敏原反应,IL-33还与多种影响各器官的慢性炎症及纤维化病变有关。因此,IL-33/ST2通路是治疗某些疾病的首选药物靶点,赛诺菲、阿斯利康、礼来、罗氏、AnaptysBio、迈威生物等多家国内外药

企均已展开布局,开始研发靶向抗体药物^[57-60]。

Itepekimab为赛诺菲研发的针对IL-33的IgG4单抗,适应证包括哮喘、慢性阻塞性肺疾病和特应性皮炎(AD)。在一项针对哮喘的临床Ⅲ期试验研究^[57]中,受试者被分为4组,每2周各接受1次皮下剂量的Itepekimab、达必妥、两者的组合或安慰剂治疗,持续12周。在研究结束时,Itepekimab组有22%的参与者出现了哮喘失控,而安慰剂组为41%,联合治疗组为27%,达必妥组为19%;此外,Itepekimab还明显改善了参与者的肺部功能。研究结果表明,用Itepekimab阻断IL-33的功能可能会导致不受控制的哮喘发生率低于安慰剂,且Itepekimab还可以改善中度至重度哮喘患者的肺功能。

阿斯利康的Tozorakimab同样为抗IL-33单抗,对人类原代细胞和小鼠肺上皮损伤模型中由IL-33驱动的ST2依赖性炎症反应产生抑制作用。Tozorakimab已完成I期临床评估,在健康受试者和轻度COPD患者中显示出了良好的安全性,其中一项研究分析表明,Tozorakimab降低了炎症生物标志物水平,包括轻度COPD患者的血清IL-5、IL-13和血液嗜酸粒细胞^[61],证实Tozorakimab是一种有效的、高亲和力的IL-33中和抗体,为治疗人类炎症疾病提供了新选择^[58]。

礼来开发的Torudokimab(抗IL-33单抗)在前期评估中被发现可通过与IL-33高亲和结合,完全中和IL-33介导的体内外生物活性^[59]。该产品于2017年11月开始进行人体研究,并于2019年2月开始了特应性皮炎的Ⅱ期临床研究,证实IL-33对特应性皮炎和其他过敏性疾病具有一定的治疗作用。

罗氏曾于2020年停止了一项有关哮喘治疗的抗ST2抗体Astegolimab(RG6149)的Ⅱ期临床试验,这是一种IgG2型抗IL-33单抗。2022年10月,罗氏在我国启动Astegolimab的Ⅲ期临床研究。在有关疗效和安全性的研究中,工作人员对第54周的年化哮喘加重率(AER)进行分析,结果显示,与安慰剂相比,给予490 mg、210 mg和70 mg剂量的Astegolimab注射液后,AER分别降低了43%、22%和37%,且该药物安全性和耐受性良好。2023年1月31日,罗氏的Astegolimab注射液的新药研究申请在我国被受理。

AnaptysBio公司研发的抗IL-33单抗Etokimab

已进入临床Ⅱ期，适应症为特应性皮炎，12名患有中度至重度特应性皮炎的成年患者接受了一次Etokimab的系统性给药。结果显示，给药后，83%的患者达到湿疹面积和严重程度指数50（EASI50，指皮损改善50%），33%的患者达到EASI75，在用药后第29天，外周嗜酸性粒细胞减少。与安慰剂相比，在皮肤受到屋尘螨的挑战时，给予Etokimab可明显减少中性粒细胞的浸润。这证实了IL-33在调节皮肤炎症中的上游作用，同时也确定了IL-33在人类疾病（包括特应性皮炎）中的治疗潜力^[60]。

2021年12月29日，由迈威（上海）生物公司研发的抗ST2抗体（开发代号9MW1911）在我国的Ⅰ期临床试验已经完成了第一组健康志愿者的入组，为国内同靶点药物中首个开展临床研究的品种。截至目前，全球尚无同靶点类型的抗体药物上市。注射剂9MW1911是迈威生物自主研发的一种创新型人源化单克隆抗体药物，它基于B淋巴细胞筛选平台技术开发，具有高亲和力和高生物活性。非临床研究表明，它的作用机制在动物身上已经得到了很好的证实。9MW1911在与ST2特异性结合后，可以阻断IL-33/ST2通路的激活，抑制炎症反应，从而治疗多种自身免疫性疾病。

刘素阁等^[62]研究表明，慢性心力衰竭的严重程度与血浆中sST2的水平含量有着十分密切的联系，而阿托伐他汀可以通过降低血浆中sST2的含量，起到改善慢性心力衰竭患者的心功能的作用。王文静等^[63]研究表明，瑞舒伐他汀与心通口服液联合使用可进一步降低心力衰竭患者血浆中的sST2水平和IL-33水平，并改善心脏功能。

4 讨论与展望

自IL-33被发现以来，与IL-33和ST2研究相关的文献已超过2000多篇，IL-33/ST2信号通路在各种疾病中对多种免疫细胞具有重要的调控作用，为药物开发提供了重要方向。迄今为止，相关药物主要为单抗，在多个临床试验中展现出对哮喘、鼻炎、湿疹、慢性阻塞性肺疾病等的治疗价值。

总结IL-33/ST2通路激活与多种疾病发生发展机制的关联，为开发相关新药以及现有药物适应症的拓展提供思路。IL-33/ST2通路抑制剂具有广阔的应用前景，建立相应药物的质量评价机制十分重要。单抗类药物的质量评价机制较为成熟，生物学

活性是其关键质量属性之一，对IL-33/ST2通路机制的介绍汇总，也希望能为后续开发符合药物作用机制的体内外生物学活性检测方法起到参考作用。

参考文献：

- [1] Baekkevold ES, Roussigne M, Yamanaka T, et al. Molecular Characterization of NF-HEV, a Nuclear Factor Preferentially Expressed in Human High Endothelial Venules[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163 (1): 69-79.
- [2] Jochen Schmitz, Alexander Owyang, Elizabeth Oldham, et al. IL-33, an Interleukin-1-Like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines[J]. *Immunity*, 2005, 23 (5): 479-490.
- [3] Drake Li Yin, Kita Hirohito. IL-33: Biological Properties, Functions, and Roles in Airway Disease[J]. *Immunological Reviews*, 2017, 278 (1): 173-184.
- [4] Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in Health and Disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 676-689.
- [5] Takenaga Keizo, Akimoto Miho, Koshikawa Nobuko, et al. Cancer Cell-Derived Interleukin-33 Decoy Receptor sST2 Enhances Orthotopic Tumor Growth in a Murine Pancreatic Cancer Model[J]. *PLoS One*, 2020, 15 (4): e0232230.
- [6] Kakkar Rahul, Lee Richard T. The IL-33/ST2 Pathway: Therapeutic Target and Novel Biomarker[J]. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2008 (10): 827-840.
- [7] Tominaga Shin-ichi. A Putative Protein of a Growth Specific cDNA from BALB/C-3T3 Cells Is Highly Similar to the Extracellular Portion of Mouse Interleukin 1 Receptor[J]. *FEBS Letters*, 1989, 258 (2): 301-304.
- [8] Kriechbaum Steffen D, Wiedenroth Christoph B, Peters Karina, et al. Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the Assessment of Disease Severity and Therapy Response in Patients Suffering from Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension[J]. *Biomarkers: Biochemical Indicators of Exposure, Response, and Susceptibility to Chemicals*, 2020, 25 (7): 578-586.
- [9] McLaren James E, Michael Daryn R, Salter Rebecca C, et al. IL-33 Reduces Macrophage Foam Cell Formation[J]. *Journal of Immunology*, 2010, 185 (2): 1222-1229.
- [10] 王耀坤, 陈颖, 聂姗姗, 等. IL-33/ST2轴在急性脑梗死大鼠炎症损伤中的作用[J]. *黑龙江医药科学*,

- 2021, 44 (6) : 1-4.
- [11] 李秋月, 白春林, 丘美玲. 可溶性基质裂解素2与心肌纤维化相关性的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20 (22) : 4123-4126.
- [12] Bergers G, Reikerstorfer A, Braselmann S, et al. Alternative Promoter Usage of the Fos-Responsive Gene Fit-1 Generates mRNA Isoforms Coding for either Secreted or Membrane-Bound Proteins Related to the IL-1 Receptor[J]. The EMBO Journal, 1994, 13 (5) : 1176-1188.
- [13] Kumar S, Tzimas MN, Griswold DE, et al. Expression of ST2, an Interleukin-1 Receptor Homologue, Is Induced by Proinflammatory Stimuli[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 235 (3) : 474-478.
- [14] Svitlana Demyanets, Christoph Kaun, Richard Pentz, et al. Components of the Interleukin-33/ST2 System Are Differentially Expressed and Regulated in Human Cardiac Cells and in Cells of the Cardiac Vasculature[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2013, 60: 16-26.
- [15] Cindy Barnig, Nelly Frossard, Bruce D Levy. Towards Targeting Resolution Pathways of Airway Inflammation in Asthma[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2018, 186: 98-113.
- [16] Magat Jenna M, Thomas Joanna L, Dumouchel Justin P, et al. Endogenous IL-33 and Its Autoamplification of IL-33/ST2 Pathway Play an Important Role in Asthma[J]. Journal of Immunology, 2020, 204 (6) : 1592-1597.
- [17] Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E, et al. Sequence Variants Affecting Eosinophil Numbers Associate with Asthma and Myocardial Infarction[J]. Nat Genet, 2009, 41 (3) : 342-347.
- [18] Maria E Ketelaar, Michael A Portelli, F Nicole Dijk, et al. Phenotypic and Functional Translation of IL-33 Genetics in Asthma[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2020, 147 (1) : 144-157.
- [19] Bønnelykke Klaus, Sleiman Patrick, Nielsen Kasper, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies CDHR3 as a Susceptibility Locus for Early Childhood Asthma with Severe Exacerbations[J]. Nature Genetics, 2014, 46 (1) : 51-55.
- [20] Drake LY, Kita H. IL-33: Biological Properties, Functions, and Roles in Airway Disease[J]. Immunol Rev, 2017, 278 (1) : 173-184.
- [21] Hamzaoui A, Berraies A, Kaabachi W, et al. Induced Sputum Levels of IL-33 and Soluble ST2 in Young Asthmatic Children[J]. Asthma, 2013, 50 (8) : 803-809.
- [22] Byers Derek E, Alexander-Brett Jennifer, Patel Anand C, et al. Long-Term IL-33-Producing Epithelial Progenitor Cells in Chronic Obstructive Lung Disease[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2013, 123 (9) : 3967-3982.
- [23] Kearley J, Silver JS, Sanden C, et al. Cigarette Smoke Silences Innate Lymphoid Cell Function and Facilitates an Exacerbated Type I Interleukin-33-Dependent Response to Infection[J]. Immunity, 2015, 42 (3) : 566-579.
- [24] Rabe Klaus F, Celli Bartolome R, Wechsler Michael E, et al. Safety and Efficacy of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe COPD: A Genetic Association Study and Randomised, Double-Blind, Phase 2a Trial[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2021, 9 (11) : 1288-1298.
- [25] Jeanne Allinne, George Scott, Wei Keat Lim, et al. IL-33 Blockade Affects Mediators of Persistence and Exacerbation in a Model of Chronic Airway Inflammation[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2019, 144 (6) : 1624-1637.
- [26] Gluck J, Rymarczyk B, Rogala B. Serum IL-33 but not ST2 Level Is Elevated in Intermittent Allergic Rhinitis and Is a Marker of the Disease Severity[J]. Inflamm Res, 2012, 61 (6) : 547-550.
- [27] Kim JH, Yoon MG, Seo DH, et al. Detection of Allergen Specific Antibodies from Nasal Secretion of Allergic Rhinitis Patients[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2016, 8 (4) : 329-337.
- [28] 樊华, 覃泰杰, 叶林松, 等. 接受免疫治疗的变应性鼻炎儿童患者外周血中IL-25、IL-33的表达和EOS计数及意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32 (6) : 443-446.
- [29] 彭海森, 朱新华. IL-33/ST2信号通路在变应性鼻炎发病机制中的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33 (10) : 910-914.
- [30] Lott JM, Sumpter TL, Turnquist HR. New Dog and New Tricks: Evolving Roles for IL-33 in Type 2 Immunity[J]. J Leukoc Biol, 2015, 97: 1037-1048.
- [31] Akimoto M, Maruyama R, Takamaru H, et al. Soluble IL-

- 33 Receptor sST2 Inhibits Colorectal Cancer Malignant Growth by Modifying the Tumour Microenvironment[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13589.
- [32] Jovanovic Ivan P, Pejnovic Nada N, Radosavljevic Gordana D, et al. IL-33/ST2 Axis in Innate and Acquired Immunity to Tumors[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1 (2) : 229–231.
- [33] Kotsiou OS, Jagirdar RM, Papazoglou ED, et al. Pleural Effusion IL-33/sST2 Levels and Effects of Low and High IL-33/sST2 Levels on Human Mesothelial Cell Adhesion and Migration[J]. *Inflammation*, 2019, 42 (6) : 2072–2085.
- [34] Wang Kailing, Shan Shan, Yang Zongjun, et al. IL-33 Blockade Suppresses Tumor Growth of Human Lung Cancer through Direct and Indirect Pathways in a Preclinical Model[J]. *Oncotarget*, 2017 (40) : 68571–68582.
- [35] Afferni Claudia, Buccione Carla, Andreone Sara, et al. The Pleiotropic Immunomodulatory Functions of IL-33 and Its Implications in Tumor Immunity[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2601.
- [36] Landskron Glauben, De la Fuente L ó pez Marjorie, Dubois-Camacho Karen, et al. Interleukin 33/ST2 Axis Components Are Associated to Desmoplasia, a Metastasis-Related Factor in Colorectal Cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1394.
- [37] Fang Yujiang, Zhao Lei, Xiao Huaping, et al. IL-33 Acts as a Foe to MIA PaCa-2 Pancreatic Cancer[J]. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 2017, 34 (2) : 23.
- [38] Shi X, Tang Y, Sun X, et al. Interleukin-33-Induced Immune Tolerance Is Associated with the Imbalance of Memory and Naive T-Lymphocyte Subsets[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 (5) : 4837–4843.
- [39] Gao S, Huan SL, Han LY, et al. Over Expression of Serum sST2 Is Associated with Poor Prognosis in Acuteon-Chronic Hepatitis B Liver Failure[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39 (3) : 315–323.
- [40] Gao X, Chi X, Wang X. IL-33 Clear Hepatitis B Virus in Hydrodynamic HBV Mouse Model through ST2 Expressed on NK Cell[J]. *Journal of Hepatology*, 2016, 64 (2) : S604–S605.
- [41] Christi A Matteoni, Zobair M Younossi, Terry Gramlich, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Spectrum of Clinical and Pathological Severity[J]. *Gastroenterology*, 1999, 116 (6) : 1413–1419.
- [42] Miller Ashley M, Asquith Darren L, Hueber Axel J, et al. Interleukin-33 Induces Protective Effects in Adipose Tissue Inflammation during Obesity in Mice[J]. *Circulation Research*, 2010, 10 (5) : 650–658.
- [43] Julia S, Anja F, Angeliki D, et al. IL-33 Receptor-Expressing Regulatory T Cells Are Highly Activated, Th2 Biased and Suppress CD4+T Cell Proliferation through IL-10 and TGF β Release[J]. *PLoS One*, 2016, 11 (8) : e0161507.
- [44] MacDonald KG, Dawson NA, Huang Q, et al. Regulatory T Cells Produce Profibrotic Cytokines in the Skin of Patients with Systemic Sclerosis[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2015, 135 (4) : 946–955.
- [45] Weiskirchen R, Meurer SK, Liedtke C, et al. Mast Cells in Liver Fibrogenesis[J]. *Cells*, 2019, 8 (1) : 1429.
- [46] Antunes MM, Araujo AM, Diniz AB, et al. IL-33 Signalling in Liver Immune Cells Enhances Drug-Induced Liver Injury and Inflammation[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67 (1) : 77–88.
- [47] 黄伊, 欧阳泽玥, 马龙, 等. IL-33/ST2信号通路在肝脏炎症中的免疫调节作用[J]. *当代医学*, 2020, 26 (36) : 1–4.
- [48] 中国心血管健康与疾病报告2020概要[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36 (6) : 521–545.
- [49] 吕海珍, 吕云, 周荣, 等. 血清HCY、sST2和NT-proBNP联合检测对慢性心力衰竭诊断及心功能评价的价值[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23 (6) : 1002–1006.
- [50] Pascual-Figal Domingo A, Lax Antonio, Perez-Martinez Maria Teresa, et al. Clinical Relevance of sST2 in Cardiac Diseases[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2016, 54 (1) : 29–35.
- [51] Lara Matilla, Vanessa Arrieta, Eva Jover, et al. Soluble St2 Induces Cardiac Fibroblast Activation and Collagen Synthesis via Neuropilin-1[J]. *Cells*, 2020, 9 (7) : 1667.
- [52] Marco Ciccone, Francesca Cortese, Michele Gesualdo, et al. A Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review[J]. *Molecules*, 2013, 18 (12) : 15314–15328.

- [53] Josep Lupón, Sandra Sanders-van Wijk, James L Januzzi, et al. Prediction of Survival and Magnitude of Reverse Remodeling Using the ST2-R2 Score in Heart Failure: A Multicenter Study[J]. *International Journal of Cardiology*, 2016, 204: 242-247.
- [54] Yin Xiaoyun, Cao Huajun, Wei Yingjie, et al. Alteration of the IL-33-sST2 Pathway in Hypertensive Patients and a Mouse Model[J]. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 2019, 42 (11) : 1664-1671.
- [55] Dimitropoulos Stathis, Mystakidi Vasiliki Chara, Oikonomou Evangelos, et al. Association of Soluble Suppression of Tumorigenesis-2 (ST2) with Endothelial Function in Patients with Ischemic Heart Failure[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21 (24) : 9385.
- [56] 张文婧, 郭文玲. IL-33/ST2通路在心血管疾病中作用及机制的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20 (20) : 3724-3726.
- [57] Wechsler Michael E, Ruddy Marcella K, Pavord Ian D, et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 38 (18) : 1656-1668.
- [58] Elizabeth England, D Gareth Rees, Lan Christopher Scott, et al. Tozorakimab (MEDI3506): A Dual-Pharmacology Anti-IL-33 Antibody that Inhibits IL-33 Signalling Via ST2 and RAGE/EGFR to Reduce Inflammation and Epithelial Dysfunction[J]. *BioRxiv*, 2023, 13 (1) : 9825.
- [59] Okragly AJ, Corwin KB, Elia M, et al. Generation and Characterization of Torudokimab (LY3375880): A Monoclonal Antibody that Neutralizes Interleukin-33[J]. *Inflamm Res*, 2021, 14: 3823-3835.
- [60] Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, et al. Proof-of-Concept Clinical Trial of Etokimab Shows a Key Role for IL-33 in Atopic Dermatitis Pathogenesis[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11 (515) : eaax2945.
- [61] Scott I, Killick H, Newcombe P, et al. Proof of Mechanism for Anti-Interleukin-33 Antibody Tozorakimab in a Phase 1 Study in Healthy Adults and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2022, 205: A2397.
- [62] 刘素阁, 齐亚娟, 王淑锦, 等. 阿托伐他汀对慢性心力衰竭患者血浆细胞因子水平的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2018, 26 (8) : 610-613.
- [63] 王文静, 王晓玥, 王雅坤. 心通口服液联合瑞舒伐他汀对射血分数保留心力衰竭病人血清可溶性ST2和白细胞介素-33水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20 (8) : 1457-1460.

(收稿日期 2023年5月21日 编辑 王雅雯)