

Udział wybranych cytokin w procesie onkogenezy

Role of selected cytokines in oncogenesis

MICHAŁ SPRINGER ^{1/}, IWONA ZAPOROWSKA-STACHOWIAK ^{2/}, WIESŁAW BRYL ^{3/}

^{1/} Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

^{2/} Oddział Medycyny Paliatywnej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

^{3/} Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Choroby nowotworowe stanowią coraz większy problem w kontekście zdrowia publicznego. Gwałtowny wzrost liczby zachorowań i łącząca się z tym liczba zgonów wymusza poszukiwanie coraz to nowszych metod profilaktyki i leczenia.

Proces powstawania nowotworu jest bardzo skomplikowany i wieloetapowy, a na jego przebieg wpływa wiele czynników zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych. Jednym z nich są białka z grupy cytokin, które wykazują bardzo dużą aktywność w regulacji procesów zachodzących w komórkach. Wśród cytokin wyróżnia się m.in. rodzinę IL-6, czyli grupę cząstek wspólnie oddziałujących przez receptor glikoproteinowy 130. Zaangażowanie tych białek w procesy indukowane lub hamowane kancerogenezy jest w ostatnim czasie obiektem wielu badań. Uzyskana w ten sposób wiedza może posłużyć w skuteczniejszej walce z chorobami nowotworowymi.

Słowa kluczowe: kardiotrofina, IL-6, kancerogeneza, choroby nowotworowe, profilaktyka

Cancers constitute an increasingly severe problem in terms of public health. The sudden increase in cancer incidence and the related number of deaths calls for new methods of prophylaxis and treatment to be found.

The process of cancer development is extremely complex and multi-stage, affected by a large number of extra- and intracellular factors. These include cytokine proteins, which are highly active in regulating cellular processes. In turn, cytokines include the IL-6 family, i.e. a group of molecules jointly acting through the glyco-protein 130 receptor. The role these proteins play in inducing or inhibiting cancerogenesis is currently the subject of numerous studies. The knowledge being gained from these studies may lead to a more efficient management of cancer.

Key words: cardiotrophin, IL-6, cancerogenesis, cancers, prophylaxis

© Hygeia Public Health 2019, 54(1): 6-10

www.h-ph.pl

Nadesłano: 04.02.2019

Zakwalifikowano do druku: 22.02.2019

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Iwona Zaporowska-Stachowiak

Katedra i Zakład Farmakologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Rokietnicka 5A, 60-806 Poznań

tel. 609267073, e-mail: iwozapor@ump.edu.pl

Wprowadzenie

Ostatnie kilkadziesiąt lat, to czas gwałtownego wzrostu zachorowań i umieralności z powodu chorób nowotworowych w Polsce. Od lat 80. XX w. liczba rocznych zachorowań kobiet i mężczyzn wzrosła 2-krotnie i w 2016 r. wynosiła odpowiednio 411/10 tys. i 444/10 tys. (z 168/10 tys. i 196/10 tys. w 1980 r.). U kobiet od lat najczęściej występującym nowotworem jest rak piersi (22,8%) oraz rak płuca (9,5%), trzonu macicy (7,7%) i okrężnicy (6,3%). U mężczyzn najczęściej występują: rak gruczołu krokowego (19,3%), płuca (17,5%), okrężnicy (7,2%) i pęcherza moczowego (6,6%) [1].

Podobny wzrost (2,4-krotny) liczby zgonów z powodu chorób nowotworowych notuje się od lat 60. XX w. U kobiet współczynnik umieralności wyniósł w 2016 r. 225/10 tys. (44 tys. zgonów),

a u mężczyzn 297/10 tys. (55 tys. zgonów). Jako przyczyna zgonu wśród obu płci przoduje rak płuca (odpowiednio: 17,1 i 29,3%). Kolejno u kobiet plasuje się rak piersi (14,5%) i rak okrężnicy (8,0%) oraz rak jajnika (5,9%), a u mężczyzn rak gruczołu krokowego (9,4%), rak okrężnicy (7,7%) oraz rak żołądka (6,1%) [1].

Na tle innych państw Europy pod względem zachorowań, w Polsce obserwuje się ich od 10% (kobiety) do 20% (mężczyźni) mniej, natomiast biorąc pod uwagę umieralność, średnia ta jest wyższa o 10% u kobiet i 20% u mężczyzn [2].

Według danych GUS, choroby nowotworowe są drugą, po chorobach układu sercowo-naczyniowego, przyczyną zgonów w Polsce i w 2012 r. odpowiadały za 25,6% zgonów [3].

Z uwagi na powyższe dane statystyczne, niezwykle istotne jest poznanie czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu choroby nowotworowej, jak również szczegółowe poznanie na poziomie molekularnym podstaw ich powstawania i rozwoju. Może to dać szansę na wypracowanie strategii minimalizującej ilość zachorowań na nowotwory złośliwe w populacji, jak również opracowanie nowoczesnych terapii w walce z chorobą.

Kancerogeneza, to skomplikowany proces polegający przede wszystkim na mutacji genów odpowiedzialnych za podziały komórkowe, skutkujący nadmierną i patologiczną proliferacją [4] lub pobudzeniem ekspresji tych genów w komórkach bez uszkodzenia materiału genetycznego [5]. Na ten proces wpływają czynniki wewnątrzkomórkowe, ale również mikrośrodowisko otaczające nowotwór i sygnały pochodzenia zewnątrzkomórkowego [6].

Sam fakt udziału cytokin, jako cząstek wysoce aktywnych wobec wszystkich komórek organizmu, w procesie kancerogenezy jest dobrze znany, lecz szczegółowe mechanizmy działania i wykorzystywane szlaki sygnałowe nadal wymagają poznania.

Jedną z grup cytokin, wspólnie działających poprzez receptor glikoproteinowy 130 (gp130), jest rodzina interleukiny 6 (IL-6). Należą do niej również kardiotrofina-1 (CT-1) oraz IL-11, IL-27, czynnik hamujący białaczkę (*leukemia inhibitory factor* – LIF), onkostatyna M (OSM) i rzęskowy czynnik neurotroficzny (*ciliary neurotrophic factor* – CNTF) [7].

Niektóre z tych białek i ich aktywność w procesie kancerogenezy są już dość dobrze poznane, a odnośnie innych – liczba prac nadal jest nieliczna, m.in. względem CT-1.

Kardiotrofina-1 została po raz pierwszy opisana w 1995 r. Składa się z 203 aminokwasów o łącznej masie 21,5 kDa [8]. Wykazano jej działanie w mechanizmie auto-, para- i endokrynnym. Łączy się z ww. receptorem gp130 oraz receptorem dla czynnika hamującego białaczkę (LIFR) [9] aktywując szlaki sygnałowe kinazy janusowej oraz transduktora sygnału i aktywatora transkrypcji (oś JAK-STAT), kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK) oraz kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3K) [10]. Początkowo jej działanie wiązano przede wszystkim z układem sercowo-naczyniowym, jednak dalsze badania wykazały również zaangażowanie w procesy zachodzące w obrębie m.in. tkanki nerwowej i hepatocytach. Działa także jako modulator stanu zapalnego i reguluje ogólne nasilenie procesów metabolicznych organizmu [11]. Biorąc pod uwagę szerokie działanie CT-1 na tkanki organizmu można domniemywać, że również w procesie kancerogenezy wykazuje istotną aktywność.

Cytokiny z rodziny IL-6

Interleukina 6

Większość prac przeprowadzona *in vitro* i *in vivo* zgodnie potwierdza udział IL-6 w promowaniu rozwoju różnego rodzaju nowotworów. Wang i wsp. w badaniu dotyczącym pacjentów z przewlekłą białaczką limfoblastyczną wykazał wzrost oporności komórek nowotworowych na chemioterapię i większą ich aktywność proliferacyjną, co wiązało się z krótszym czasem do pierwszego leczenia i krótszym przeżyciem bez progresji [12]. Podobny efekt zaobserwowano w odniesieniu do raka jajnika. W tym przypadku IL-6 intensyfikowała także proces przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej, co skutkowało większą inwazyjnością i zdolnością do tworzenia przerzutów tego nowotworu [13, 14].

Z kolei Tang i wsp. wskazali na synergistyczne działanie insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF) i IL-6 na progresję niedrobnokomórkowego raka płuca, co związane było z gorszym rokowaniem u chorych [15].

Wzajemnie potęgujące działanie wykazano również względem otyłości i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (*colitis ulcerosa*) i indukowania raka jelita grubego i okrężnicy (*colorectal carcinoma* – CRC). Oba te stany związane są z przewlekłym zapaleniem, w przebiegu którego dochodzi do nadekspresji IL-6, co wykazała Wunderlich i wsp. [16].

Interleukina 6 wiąże się również z pro-kachektycznym, pogarszającym rokowanie działaniem, które wykazano w przypadku raka trzustki. Nasilenie dolegliwości towarzyszących kacheksji takich, jak osłabienie, niedokrwistość i hipoalbuminemia, korelowały ze stężeniem IL-6. Działanie tej cytokiny jest przede wszystkim związane ze zwiększonym katabolizmem mięśniowym i indukcją stanu zapalnego [17, 18].

Kardiotrofina-1

Jak na cytokinę o bardzo różnorodnym efekcie działania na rozmaite tkanki i układy, rola kardiotrofiny-1 w procesie kancerogenezy jest do tej pory mało poznana, a prace o niej traktujące są nieliczne i często traktujące o kilku cytokinach. Wykazano m.in., że aktywacja receptora dla LIF przez CT-1, LIF i OSM wiąże się ze zwiększoną inwazyjnością i radioopornością niektórych nowotworów litych i hematologicznych [19]. Bustos i wsp. w swoim badaniu dotyczącym przerzutów CRC wykazali, że CT-1 jest niezbędna do zakotwiczenia się komórek nowotworowych w wątrobie, a myszy pozbawione aktywności tej cytokiny były wolne od przerzutów do tego narządu. Nie chroniło to jednak przed pojawieniem się zmian w tkance podskórnej [20].

Interleukina 11

Działanie IL-11, podobnie jak w przypadku powyższej wspomnianych cytokin, związane jest z promowaniem nowotworzenia i pogarsza rokowanie w przebiegu choroby. Ma i wsp. wykazali, że cytokina ta stymuluje fibroblasty związane z rakiem żołądka (*cancer-associated fibroblasts* – CAF), co skutkuje większą tendencją do dawania przerzutów i zwiększa chemiooporność tkanki nowotworowej [21]. Zaobserwowano również synergistyczne działanie zwiększonej ekspresji IL-11 i zakażenia *Helicobacter pylori* na komórki żołądka, które sprzyjały ich przemianie nowotworowej [22].

Interleukina 11 zwiększa aktywność przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (*epithelial-mesenchymal transition* – EMT) w przypadku komórek anaplastycznego raka tarczycy, co zwiększa ich zdolność do naciekania okolicznych tkanek i dawania przerzutów [23].

Nam i wsp. w badaniu na liniach komórkowych raka piersi wykazujących bardzo dużą agresywność wykazali, że IL-11 sprzyja umiejscawianiu się komórek nowotworowych w kościach i równolegle wykazuje efekt osteoklastyczny potęgujący niszczące działanie na układ kostny, co sprzyja patologicznym złamaniom [24].

Komórki raka wątrobowokomórkowego w przypadku inhibicji IL-11, tracą zdolność do dawania przerzutów oraz wykazują większą tendencję do apoptozy [25, 26].

Interleukina 27

Efekty działania IL-27 różnią się znacznie od ww. cytokin, Białko to ze względu na posiadanie dwóch podjednostek wykazujących aktywność wobec różnych receptorów zaliczane jest również do rodziny IL-12 [27], a jej głównym źródłem są komórki prezentujące antygen [28].

Wobec raka gruczołu krokowego wykazującego aktywność receptorów dla IL-27, Di Carlo i wsp. wykazali, że hamuje ona proliferację i ogranicza angiogenezę w guzie. Stymulowała ona również odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciwko nowotworowi [29].

W przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (*B-cell acute lymphoblastic leukemia* – B-ALL) u dzieci, stymulacja IL-27 skutkowała redukcją ilości komórek inicjujących B-ALL oraz blastów we krwi obwodowej i w szpiku [30]. W przypadku szpiczaka mnogiego wykazano podobny efekt powiązany ze wzrostem aktywności osteoblastów i przyspieszoną odbudową zniszczonej tkanki kostnej [31].

Badania na liniach komórkowych, które potwierdzono *in vivo* wykazały hamujący wpływ na angiogenezę w przebiegu raka szyjki macicy, co skutkowało wol-

niejszym wzrostem guza i mniejszym jego rozmiarem [32]. Cytokina ta może zostać również zastosowana jako dodatkowa forma terapii, co wykazał Cao i wsp. na przykładzie raka pęcherza moczowego i terapii sorafenibem [33].

Cytokina ta wykazuje działanie przede wszystkim antynowotworowe, jednak Jia i wsp. zaobserwowali, że w przypadku ostrej białaczki szpikowej u dorosłych ekspresja IL-27 wiązała się z efektem antyapoptotycznym i zmniejszała odpowiedź na chemioterapię [34].

Rzęskowy czynnik neurotroficzny (CNTF)

Rola tej cytokiny skupia się przede wszystkim na procesach dotyczących ośrodkowej i obwodowej tkanki nerwowej i guzach z niej wywodzących. W przypadku glejaków o niskim stopniu złośliwości, Fan i wsp. wykazali, że mutacja genu kodującego receptor dla CNTF i powodująca w konsekwencji mniejszą jego ekspresję, stanowiła pozytywny czynnik rokowniczy u chorych i zwiększała ich przeżywalność [35]. W przebiegu gruczolaków przedniego płata przysadki Perez Castro i wsp. zaobserwowali stymulację komórek somatolaktotropowych przez CNTF, co skutkowało klinicznym wzrostem stężenia prolaktyny i pozostawało bez wpływu na poziom hormonu wzrostu [36]. Stymulacja receptorów CNTF zmniejsza nasilenie proliferacji komórek złośliwych nowotworów wywodzących się z osłonek nerwów obwodowych, co daje nadzieję na bardziej oszczędzające leczenie operacyjne, które w innym przypadku często jest bardzo okaleczające [37].

Onkostatyna M (OSM)

Jak sama nazwa tej cytokiny wskazuje, pełni ona najczęściej funkcję ochronną przed rozwojem komórek nowotworowych. Efekt taki wykazano najczęściej *in vitro* m.in. wobec CRC [38, 39], raka płuca [40, 41], piersi [42] i czerniaka [43] oraz kostniakomięsaka [44]. Zmniejsza także skłonność tych nowotworów do dawania przerzutów.

David i wsp. wykazali jednak, że OSM może działać jak czynnik wzrostu dla komórek mięsaka Ewinga. Postulowano również, że podobny efekt będzie obserwowany także wobec innych nowotworów pochodzenia neuroektodermalnego [45].

Czynnik hamujący białaczkę (LIF)

Efekt hamujący proliferację i różnicowanie wykazano jedynie wobec niektórych linii białaczki szpikowej u zwierząt [46], dlatego nazwa tej cytokiny jest dość myląca. W przypadku guzów litych takich, jak CRC czy rak nosogardła, stężenie LIF jest powiązane z opornością na radioterapię i sprzyja powstawaniu przerzutów [47, 48].

Podsumowanie

Cytokiny z rodziny IL-6 są związane z procesem kancerogenezy wielu nowotworów, w tym tych, które są odpowiedzialne za większość zachorowań i zgonów populacji Polski. Część z nich i mechanizmy ich działania, są dość dobrze poznane i rozpoczęte są próby wykorzystania klinicznego tej wiedzy. Inne zaś nadal nie doczekały się wystarczającej ilości badań, żeby próbować wyciągnąć dalej idące wnioski.

W obrębie tej grupy nie można mówić o jednorodnym wpływie na rozwój nowotworów. Samodzielnie każda z tych cytokin może indukować rozwój niektórych chorób, a wobec innych hamuje proliferację i inwazję komórek na otaczające tkanki.

Problem udziału cytokin z rodziny IL-6 w procesie powstawania i rozwoju chorób nowotworowych jest istotny i wiele prac o nich traktujących ukazało się relatywnie niedawno. Bardziej szczegółowe poznanie działania i wynikające z tego implikacje kliniczne wymagają przeprowadzenia dalszych badań.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

1. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Centrum Onkologii – IMSC, Warszawa 2018.
2. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – IMSC. <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-ogolem-2/> (30.01.2019).
3. Zgony w Polsce – infografika. GUS, Warszawa 2014. <https://stat.gov.pl/prezentacje/zgony-w-polsce-infografika,10,1.html> (30.01.2019).
4. Brücher BLD, Jamall IS. Somatic mutation theory – why it's wrong for most cancers. *Cell Physiol Biochem* 2016, 38(5): 1663-1680.
5. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003, 33(suppl): 245-254.
6. Smythies J. Intercellular signaling in cancer-the SMT and TOFT hypotheses, exosomes, telocytes and metastases: is the messenger in the message? *J Cancer* 2015, 6(7): 604-609.
7. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018, 10(2): a028415.
8. Pennica D, King KL, Shaw KJ, et al. Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *PNAS* 1995, 92(4): 1142-1146.
9. Robledo O, Fourcin M, Chevalier S, et al. Signaling of the cardiotrophin-1 receptor. Evidence for a third receptor component. *J Biol Chem* 1997, 272: 4855-4863.
10. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta* 2011, 1813(5): 878-888.
11. López-Yoldi M, Moreno-Aliaga MJ, Bustos M. Cardiotrophin-1: a multifaceted cytokine. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015, 26(5): 523-532.
12. Wang HQ, Jia L, Li YT, et al. Increased autocrine interleukin-6 production is significantly associated with worse clinical outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Cell Physiol* 2019, 1-13.
13. Browning L, Patel M, Bring-Horvath E, et al. IL-6 and ovarian cancer: inflammatory cytokines in promotion of metastasis. *Cancer Manag Res* 2018, 10: 6685-6693.
14. Wang Y, Li L, Guo X, et al. Interleukin-6 signaling regulates anchorage-independent growth, proliferation, adhesion and invasion in human ovarian cancer cells. *Cytokine* 2012, 59(2): 228-236.
15. Tang H, Bai Y, Pan G, et al. Interleukin-6 and insulin-like growth factor-1 synergistically promote the progression of NSCLC. *Autoimmunity* 2018, 51(8): 399-407.
16. Wunderlich CM, Ackermann PJ, Ostermann AL, et al. Obesity exacerbates colitis-associated cancer via IL-6-regulated macrophage polarisation and CCL-20/CCR-6-mediated lymphocyte recruitment. *Nat Commun* 2018, 9: 1646.
17. Gilibert M, Calvo E, Airoidi A, et al. Pancreatic cancer-induced cachexia is JAK2-dependent in mice. *J Cell Physiol* 2014, 229(10): 1437-1443.
18. Pop VV, Seicean A, Lupan I, et al. IL-6 roles – molecular pathway and clinical implication in pancreatic cancer – a systemic review. *Immunol Lett* 2017, 181: 45-50.
19. Zeng H, Qu J, Jin N, et al. Feedback activation of leukemia inhibitory factor receptor limits response to histone deacetylase inhibitors in breast cancer. *Cancer Cell* 2016, 30(3): 459-473.
20. Bustos M, Dubrot J, Martinez-Anso E, et al. Cardiotrophin-1 determines liver engraftment of syngenic colon carcinoma cells through an immune system-mediated mechanism. *Oncoimmunology* 2012, 1(9): 1527-1536.
21. Ma J, Song X, Xu X, Mou Y. Cancer-associated fibroblasts promote the chemo-resistance in gastric cancer through secreting IL-11 targeting JAK/STAT3/Bcl2 pathway. *Cancer Res Treat* 2019, 51(1): 194-210.
22. Buzzelli JN, O'Connor L, Scurr M, et al. Overexpression of IL-11 promotes premalignant gastric epithelial hyperplasia in isolation from germline gp130-JAK-STAT driver mutations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019, 316(2): G251-G262.
23. Jiang YE, Zhong ZM, Chen X, et al. Effect of IL-11 on the invasive and metastatic abilities of anaplastic thyroid carcinoma cells. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2018, 53(4): 286-291 [article in Chinese].
24. Nam JS, Sharma AR, Nguyen LT, et al. Lysophosphatidic acid enhances breast cancer cells-mediated osteoclastogenesis. *Korean J Physiol Pharmacol* 2018, 22(5): 503-511.

25. Zheng H, Yang Y, Han J, et al. TMED3 promotes hepatocellular carcinoma progression via IL-11/STAT3 signaling. *Sci Rep* 2016, 6: 37070.
26. Li Y, Ye Y, Chen H. Astragaloside IV inhibits cell migration and viability of hepatocellular carcinoma cells via suppressing long noncoding RNA ATB. *Biomed Pharmacother* 2018, 99: 134-141.
27. Vignali DAA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol* 2012, 13(8): 722-728.
28. Lucas S, Ghilardi N, Li J, de Sauvage FJ. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naïve CD4+ T cells through Stat1-dependent and -independent mechanisms. *PNAS* 2003, 100(25): 15047-15052.
29. Di Carlo E, Sorrentino C, Zorzoli A, et al. The antitumor potential of interleukin-27 in prostate cancer. *Oncotarget* 2014, 5(21): 10332-10341.
30. Canale S, Cocco C, Frasson C, et al. Interleukin-27 inhibits pediatric B-acute lymphoblastic leukemia cell spreading in a preclinical model. *Leukemia* 2011, 25(12): 1815-1824.
31. Cocco C, Giuliani N, Di Carlo E, et al. Interleukin-27 acts as multifunctional antitumor agent in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2010, 16(16): 4188-4197.
32. Zhang B, Xie F, Dong CL, et al. The cross talk between cervical carcinoma cells and vascular endothelial cells mediated by IL-27 restrains angiogenesis. *Am J Reprod Immunol* 2017, 78(4): e12706.
33. Cao JY, Yin HS, Li HS, et al. Interleukin-27 augments the inhibitory effects of sorafenib on bladder cancer cells. *Braz J Med Biol Res* 2017, 50(8): e6207.
34. Jia H, Dilger P, Bird C, Wadhwa M. IL-27 Promotes proliferation of human leukemic cell lines through the MAPK/ERK signaling pathway and suppresses sensitivity to chemotherapeutic drugs. *J Interferon Cytokine Res* 2016, 36(5): 302-316.
35. Fan K, Wang X, Zhang J, et al. Hypomethylation of CNTFR α is associated with proliferation and poor prognosis in lower grade gliomas. *Sci Rep* 2017, 7(1): 7079.
36. Perez-Castro C, Carbia-Nagashima A, Páez-Pereda M, et al. Effects of the gp130 cytokines ciliary neurotropic factor (CNTF) and interleukin-11 on pituitary cells: CNTF receptors on human pituitary adenomas and stimulation of prolactin and GH secretion in normal rat anterior pituitary aggregate cultures. *J Endocrinol* 2001, 169(3): 539-547.
37. LaFemina J, Qin LX, Moraco NH, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. *Ann Surg Oncol* 2013, 20(1): 66-72.
38. Deng G, Kakar S, Okudiara K, et al. Unique methylation pattern of oncostatin M receptor gene in cancers of colorectum and other digestive organs. *Clin Cancer Res* 2009, 15(5): 1519-1526.
39. Kim MS, Louwagie J, Carvalho B, et al. Promoter DNA methylation of oncostatin M receptor- β as a novel diagnostic and therapeutic marker in colon cancer. *PLoS One* 2009, 4(8): e6555.
40. Pan CM, Wang ML, Chiou SH, et al. Oncostatin M suppresses metastasis of lung adenocarcinoma by inhibiting SLUG expression through coordination of STATs and PIASs signaling. *Oncotarget* 2016, 7(37): 60395-60406.
41. Ouyang L, Shen LY, Li T, Liu J. Inhibition effect of oncostatin M on metastatic human lung cancer cells 95-D in vitro and on murine melanoma cells B16BL6 in vivo. *Biomed Res* 2006, 27(4): 197-202.
42. Douglas AM, Grant SL, Gross GA, et al. Oncostatin M induces the differentiation of breast cancer cells. *Int J Cancer* 1998, 75(1): 64-73.
43. Lacreusette A, Nguyen JM, Pandolfino MC, et al. Loss of oncostatin M receptor β in metastatic melanoma cells. *Oncogene* 2007, 26: 881-892.
44. David E, Guihard P, Brounais B, et al. Direct anti-cancer effect of oncostatin M on chondrosarcoma. *Int J Cancer* 2011, 128(8): 1822-1835.
45. David E, Tirode F, Baud'huin M, et al. Oncostatin M is a growth factor for ewing sarcoma. *Am J Pathol* 2012, 181(5): 1782-1795.
46. Gearing DP, Gough NM, King JA, et al. Molecular cloning and expression of cDNA encoding a murine myeloid leukaemia inhibitory factor (LIF). *EMBO J* 1987, 6(13): 3995-4002.
47. Liu SC, Tsang NM, Chiang WC, et al. Leukemia inhibitory factor promotes nasopharyngeal carcinoma progression and radioresistance. *J Clin Invest* 2013, 123(12): 5269-5283.
48. Wu L, Yu H, Zhao Y, et al. HIF-2 α mediates hypoxia-induced LIF expression in human colorectal cancer cells. *Oncotarget* 2015, 6(6): 4406-4417.