

# Az interleukin-6-expresszió vizsgálata colorectalis adenocarcinómában szenvedő betegeken

Jósa Valéria dr.<sup>1</sup> ■ Féderer Krisztina dr.<sup>2</sup> ■ Zrubka Zsombor dr.<sup>3</sup>  
Reiniger Lilla dr.<sup>4</sup> ■ Baranyai Zsolt dr.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>3</sup>Óbudai Egyetem, HECON – Egészségügyi Közgazdaságtan Kutatóközpont, Budapest

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

<sup>5</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest

**Bevezetés:** A gyulladásos folyamatok és a tumorok kialakulása, illetve progressziója közötti összetett kapcsolat ismert. Az interleukin-6 (IL6) egy pleiotrop gyulladásos citokin, melynek tumorstimuláló és -gátló tulajdonsága is van.

**Célkitűzés:** Kutatásunk célja az IL6-expresszió vizsgálata volt colorectalis adenocarcinoma miatt reszekción átesett betegek szövettani metszetein.

**Módszer:** Az Uzsoki Utcai Kórházban 2004 és 2011 között reszekált 64, colorectalis tumoros beteg demográfiai, sebészeti és patológiai adatait gyűjtöttük össze. A betegek szövettani metszeteit IL6-antitesttel festettük. A digitalizált metszeteket kvantitatív színelemzéssel kiértékeljük, majd az eredményeket a betegek klinikai paramétereinek függvényében elemeztük.

**Eredmények:** Előrehaladott stádiumú betegeknél a tumorsejtek IL6-expressziója szignifikánsan magasabbnak bizonyult lineáris regresszióval. A tumorsejtek IL6-expressziója azonban nem korrelált a nemmel, az életkorral vagy a tumor differenciáltságával.

**Megbeszélés:** Különbségek mutatkoztak a tumorsejtek és a stromasejtek IL6-kifejeződése között.

**Következtetés:** Az IL6 hasznos marker és potenciális terápiás cél lehet az előrehaladottabb stádiumú colorectalis tumoros betegeknél.

Orv Hetil. 2021; 162(37): 1502–1507.

**Kulcsszavak:** interleukin-6, colorectalis tumor, expresszió

## Investigation of IL6 expression in patients with colorectal adenocarcinoma

**Introduction:** It is well known that there is a complex correlation between inflammation and tumor development and tumor progression. Interleukin-6 (IL6) is a pleiotropic inflammatory cytokine with both tumor stimulating and inhibiting effect.

**Objective:** The goal of our study was to evaluate the IL6 expression of histological slides from patients after resection of colorectal adenocarcinoma.

**Method:** Demographical, surgical, and pathological findings of 64 patients with colorectal cancer operated between 2004 and 2011 in Uzsoki Teaching Hospital were evaluated. Histopathological slides were stained with IL6 antibody. The digitalized slides were assessed with quantitative color analysis, and the results were evaluated according to patients' clinical parameters.

**Results:** Linear regression showed significantly higher IL6 expression in the tumor cells in patients with advanced stages. However, the IL6 expression of the tumor cells did not correlate with sex, age, or tumor grade.

**Discussion:** There were differences between the IL6 expression in tumor cells and stromal cells.

**Conclusion:** IL6 may be a useful marker and potential therapeutic target in patients with advanced colorectal cancer.

**Keywords:** interleukin-6, colorectal tumor, expression

Jósa V, Féderer K, Zrubka Zs, Reiniger L, Baranyai Zs. [Investigation of IL6 expression in patients with colorectal adenocarcinoma]. Orv Hetil. 2021; 162(37): 1502–1507.

(Beérkezett: 2021. február 9.; elfogadva: 2021. március 9.)

## Rövidítések

ANOVA = (analysis of variance) varianciaanalízis; APC = adenomatosus polyposis coli gén; BRAF = (rapidly accelerated fibrosarcoma B) a rapidan gyorsuló fibrosarcomakináz-család B-tagja; CD4 = (cluster of differentiation 4) differenciációs klaszter-4; CpG = (cytosine-phosphate-guanine) citozin-foszfát-guanin; CTNNB1 = (catenin beta 1) katenin- $\beta$ 1-kódoló gén; DNMT1 = (DNA methyltransferase) DNS-metil-transzferáz enzim; DNS = dezoxiribonukleinsav; ERBB2 = Erb-B2 receptor tirozin-protein kináz-2; ETT TUKEB = Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos és Kutatásügyi Bizottság; IL6 = interleukin-6; MDSC = (myeloid-derived suppressor cells) myeloid eredetű szuppresszor sejtek; miRNS = mikro-ribonukleinsav; mRNS = (messenger RNS) hírvívő ribonukleinsav; STAT3 = (signal transducer and activator of transcription 3) jelátvivő és transzkripció aktivátor-3; STK11 = szerin/treonin kináz-11; TAM = tumorasszociált macrophagok; TNM = tumor, nodus, metastasis; TP53 = tumorprotein-53

A vastag- és végbélrák világszerte élen áll a daganatos megbetegedések statisztikáit illetően. Európában a lakosság kor szerinti megoszlásával korrigált, 100 000 lakosra jutó esetek száma alapján a betegség incidenciája férfiaknál 12,3%, nőknél pedig 13,1% [1]. A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2015-ben hazánkban közel 5800 férfinél és mintegy 4700 nőnél diagnosztizálták ezt a daganattípust. A daganatos megbetegedések növekvő gyakorisága és az általuk okozott fokozódó népegészségügyi probléma miatt fontos az etiológia minél részletesebb megismerése, a kialakulás mechanizmusának akár molekuláris szinten történő feltérképezése. A patomechanizmus hátterében álló különféle jelátvivő folyamatok ismeretével olyan markerek azonosítására nyílnak lehetőségek, melyek segítségével sikeresebb lehet a kezelés. Számos tanulmány kimutatta, hogy a vastagbél-tumороk a krónikus gyulladás helyén alakulnak ki [2]. Gyulladásos sejtek, kemo- és citokinek a kísérletes és emberi tumороk mikrokozonyzetében mindig felfedezhetők. A számos gyulladásos citokin közül az utóbbi időben egyre több figyelem irányul az interleukin-6 (IL6)-ra. Az IL6 egy pleiotrop hatású citokin, melyet számos sejttípus termel [3, 4]. Fontos szerepet játszik az immunszabályozásban és a vérképzésben. Az egyik legfontosabb hatása, hogy részt vesz a daganatos sejtek osztódásában és differenciálódásában [4, 5]. Ám mivel az IL6 elősegíti a B- és T-lymphocyták érését, illetve aktivációját, a tumorelles immunválasz kialakulásában is szerepet játszik. Az IL6 fokozott termelődését írták le myeloma multiplexben [6], endometriumtumороkban [7], tüdőrákban [8], vesesejtes carcinómákban [9], méhnyakrákban [10, 11] és emlőrákban [12]. Ezenkívül több tanulmány felvetette az IL6 szerepét a colorectalis tumороk kialakulásában és progressziójában is. Kimutatták, hogy emelkedett szérum-IL6-szint mérhető vastag- és végbélrákokban [13, 14]. Kevés információ áll azonban rendelkezésre arról,

hogy az IL6-expresszióhoz milyen klinikopatológiai jellemzők társulnak ezekben a tumороkban. Vizsgálatunk ezen kérdés megválaszolására irányult.

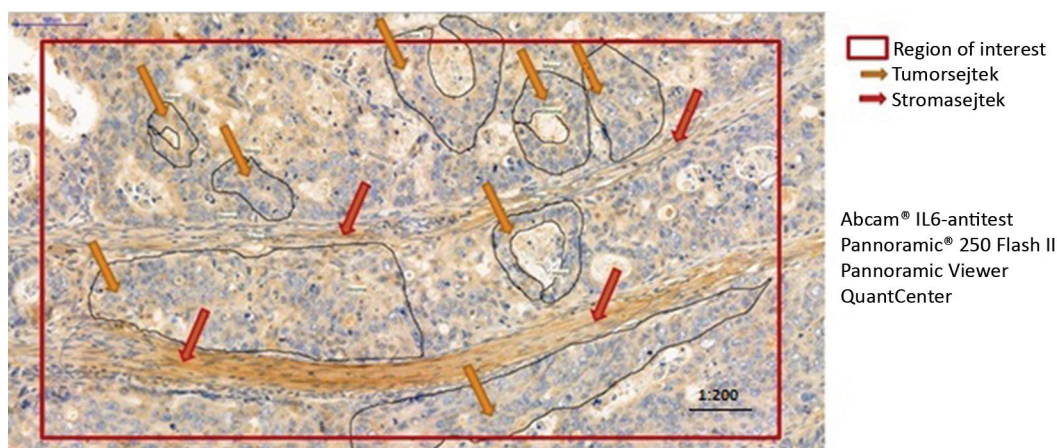
## Módszer

Kutatásunkhoz az Uzsoki Utcai Kórházban 2004 és 2011 között operált 64, colorectalis tumորos beteg demográfiai, sebészeti és patológiai adatait gyűjtöttük össze. Vizsgálatunkba szövettanilag igazolt adenocarcinómában szenvedő betegeket válogattunk be. A kizárás kritériumai a következők voltak: szinkron egyéb tumor, gyulladásos állapotok (tüdőgyulladás, sebgyulladás, tályog, epehólyag-gyulladás, branülgyulladás, endocarditis, húgyúti fertőzés, Crohn-betegség, colitis ulcerosa stb.) és szteroidterápia. A betegek stádiumait két, korai (I. és II. stádium) és előrehaladott (III. és IV. stádium) csoportra osztottuk. A szövettani metszeteket a Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében Abcam® (Cambridge, Egyesült Királyság) IL6-antitesttel festettük meg, a sejtmagokat hematoxillinnel tettük láthatóvá. A szövettani metszeteket digitalizálás után a Panoramic Viewer (3DHistech, Budapest) nevű programmal értékeltük ki. Első lépésben metszetenként öt területet jelöltünk ki, ügyelve arra, hogy a területeken a tumor- és a stromasejtek aránya megfeleljen az egész metszeten látott aránynak. Ezt követte az adenocarcinoma és a stroma sejteinek kijelölése. A tumorsejtek, illetve a stromasejtek festődési intenzitásának kiértékeléséhez a QuantCenter (3DHistech) programot alkalmaztuk. A program a színintenzitás alapján számszerűsítette a pozitivitást, és ezt erős, mérsékelt, gyenge és negatív csoportokba sorolta. Az első két csoportot „kifejezett”, a második kettőt pedig „nem kifejezett” IL6-expresszióként határoztuk meg.

## Statisztikai elemzés

A számításokhoz deskriptív módszereket, keresztábrát Fisher-féle egzakt próbával, egyutas varianciaanalízist (ANOVA), az adatok eloszlásától függően független mintás vagy páros t-próbát vagy Wilcoxon-féle előjeles rangtesztet, Spearman-féle korrelációt, a nemlineáris összefüggések vizsgálatához a prediktor változók másod- és harmadfokú polinomjait is tartalmazó többváltozós regressziót, valamint keverthatás-modelleket alkalmaztunk. A prediktor változók az életkor, a nem, a tumorstádium, a differenciáltsági fok és a szövettani paraméterek voltak. A több kategóriát tartalmazó változók hatásszignifikanciáját (például tumorstádium) az egyes kategóriák szintjén és együttesen Wald-tesztel is vizsgáltuk.

A vizsgálatokat az ETT TUKEB 5022-7/2013/EKU (39.214) számú engedély birtokában végeztük.



**1. ábra** | Digitalizált IL6-festett metszeten a tumorsejtek láthatók kijelölve a ROI-n belül. A stromasejtek területeit piros nyilakkal jelöltük (színelemzéssel értékeltük ki a tumorsejtek és a stromasejtek IL6-pozitivitását)

IL6 = interleukin-6; ROI = (region of interest) vizsgálati régió

**1. táblázat** | A betegek klinikopatológiai adatai

Kor	Átlag (± SD) év	64,2 (± 11,3)
Nem	Férfi	40 (62,5%)
	Nő	24 (37,5%)
Stádium	I. (korai)	15 (23,4%)
	II. (korai)	22 (34,4%)
	III. (előrehaladott)	19 (29,7%)
	IV. (előrehaladott)	8 (12,5%)
Differenciáltság (grade)	Jól differenciált	10 (15,6%)
	Közepesen differenciált	41 (64,1%)
	Rosszul differenciált	13 (20,3%)

SD = standard deviáció

## Eredmények

A vizsgálatba 64 beteg került bevonásra (1. táblázat). A betegek átlagéletkora 64,2 év volt. A betegek közel kétharmada férfi volt. A korai stádiumú betegek aránya mérsékeltén nagyobb volt a vizsgálati csoportban, mint az előrehaladott stádiumú betegeké (57,8% vs. 42,2%). A tumorok jelentős része közepesen differenciált volt,

a jól és rosszul differenciált daganatok közel hasonló arányban voltak kimutathatók.

A QuantCenter képanalízis-platform segítségével kiszámoltuk a tumor- és stromasejtek IL6-pozitív területeinek százalékos eloszlását. A gyulladással nem jelöltük ki, egyrészt azért, mert nem minden metszeten találtunk gyulladással beszűrődést, másrészt ahol volt, ott nem észleltünk IL6-pozitivitást (1. ábra).

A betegek fő jellemzőit az egyes tumorstádiumok tekintetében a 2. táblázat mutatja. A tumorstádiummal a nem (Fisher-féle egzakt teszt,  $p = 0,609$ ) és az életkor (független mintás t-teszt,  $p = 0,546$ ) nem mutatott szignifikáns összefüggést.

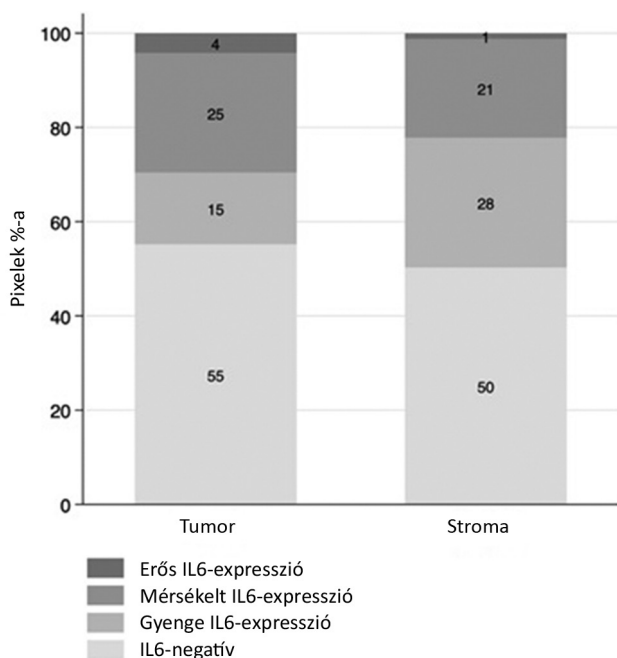
Különbségek mutatkoztak a tumor- és a stromasejtek IL6-kifejeződése között. A tumorsejtek ( $44,8 \pm 22,9\%$ ) és a stromasejtek ( $49,7 \pm 20,0\%$ ) IL6-expressziója között nem találtunk ugyan szignifikáns összefüggést (páros t-teszt,  $p = 0,057$ ), azonban a kifejezett (erős és mérsékelt színintenzitás) IL6-expressziót mutató sejtek aránya szignifikánsan magasabb volt a tumorsejtekben ( $29,5 \pm 22,2\%$ ), mint a stromasejtekben ( $22,1 \pm 13,2\%$ ) (Wilcoxon-próba,  $p = 0,005$ ) (2. ábra).

Előrehaladott stádiumú betegeknél a tumorsejtek IL6-expressziója szignifikánsan magasabbnak bizonyult

**2. táblázat** | A betegek klinikopatológiai adatai a tumorstádium szerint

Tumorstádium	Nem (férfi/nő)	Átlagéletkor (év)	Tumorsejt IL6-pozitivitása (%)	Stromasejt IL6-pozitivitása (%)
Összes	40/24	64,2	44,8	49,7
Korai (I–II.)	15/22	64,9	40,7	46,3
Előrehaladott (III–IV.)	9/18	63,1	50,4	54,5
Korai vs. előrehaladott	Fisher-féle egzakt teszt $p = 0,609$	Független mintás t-teszt $p = 0,546$	Független mintás t-teszt $p = 0,094$	Független mintás t-teszt $p = 0,107$

IL6 = interleukin-6



2. ábra A különböző IL6-expressziót mutató sejtek aránya a tumorban és a stromában  
IL6 = interleukin-6

lineáris regresszióval. A stromasejtek IL6-expressziója nem mutatott összefüggést a tumorstádiummal (3. táblázat).

Több prediktor változó esetén nem találtunk szignifikáns összefüggést. Az esélyhányadoszt egyik regressziós modellnél sem bizonyult szignifikánsnak ( $M_1$   $p = 0,407$ ;  $M_2$   $p = 0,272$ ;  $M_3$   $p = 0,228$ ;  $M_4$   $p = 0,126$ ), ami arra utal, hogy összességében a klinikopatológiai para-

3. táblázat Az IL6-expressziót befolyásoló tényezők vizsgálata lineáris regresszióval

		Tumor	
		IL6-pozitív pixel % ( $M_1$ )	Kifejezett IL6-pozitív pixel % ( $M_2$ )
Kor		0,08	0,06
Nem <sup>a</sup>	Férfi	1,61	2,15
Stádium <sup>b</sup>	Előrehaladott	12,02	12,68*
Differenciáltság <sup>c</sup>	Közepesen differenciált	3,37	1,05
	Roszzul differenciált	-0,17	-4,35

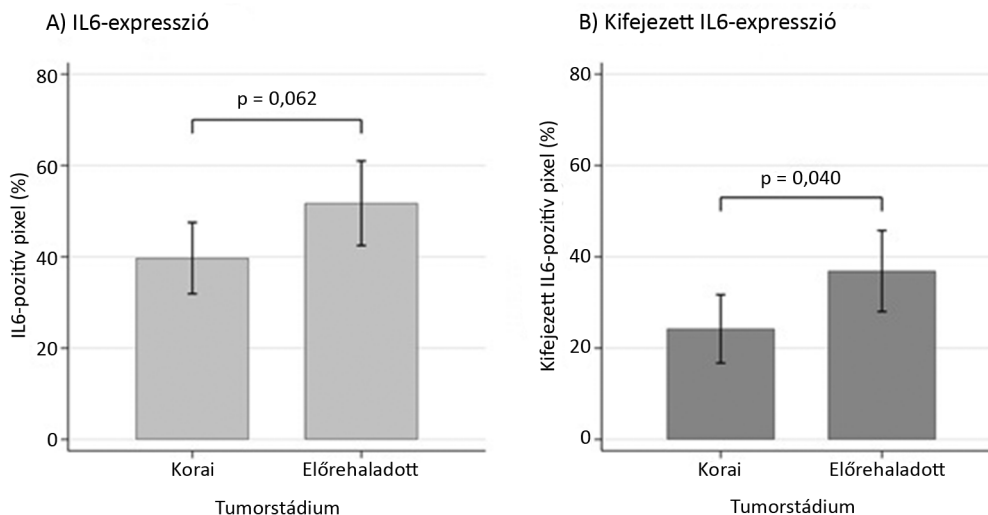
<sup>a</sup>bázis = női nem; <sup>b</sup>bázis = korai stádium; <sup>c</sup>bázis = jól differenciált

IL6 = interleukin-6

méterek nem mutattak összefüggést az IL6-expresszióval. További regressziós modellekkel azt vizsgáltuk, hogy a tumorstádium befolyásolja-e az egyes klinikopatológiai paraméterek és az IL6-expresszió kapcsolatát, azonban nem sikerült ilyen összefüggést kimutatnunk. Az előrehaladott (III–IV.) tumorstádium esetén azonban a kifejezett festődést mutató pixel aránya alapján nagyobb mértékű IL6-expressziót találtunk a tumorszövetben (3. ábra).

## Megbeszélés

Az IL6 fontos szerepet játszik a tumorok kialakulásában, a sejtáttörésben, az invázióban, a proliferációban [15], az apoptózisban, a progresszióban [16, 17], az angioge-



Hibaszám: 95% megbízhatósági intervallum  
Oszlop: átlag (korrigált becslés)

3. ábra Az IL6-expresszió a tumorstádium függvényében  
IL6 = interleukin-6



nezisben [15, 18] és a tumoros sejtek differenciálódásában [19]. Ahhoz, hogy a tumor korlátlanul osztódásnak induljon, ki kell kerülni a sejt szaporodását gátló tényezőket. Az IL6 által elindított jelátvitelnél a DNS-metiltransferáz enzim (DNA methyltransferase, DNMT1) szintje megemelkedik a sejtben [20]; ennek során a p53 tumorszuppresszor gén promotor részén a CpG-sziget hipermetilálódik, ezzel a sejt önregulációja zavart szenved [21]. DNS-károsodás felléptekor a daganatsejtekben az IL6-szekréción fokozódik, ami a STAT3-aktiváción keresztül nemcsak a DNS-károsodás ellen hat, hanem a tumor növekedését potenciózza [22]. Ezt bizonyítja, hogy ha az IL6/STAT3 útvonal működését gátoljuk – akár az IL6-on, gp130-on, akár a STAT3-on keresztül –, egyúttal lelassítjuk a DNS-károsodásnak kitett tumorsejt növekedését [23]. Úgy tűnik, hogy az IL6 jelentős hatással van a colorectalis tumorok sejtjeire is. Kimutatták, hogy az IL6 *in vitro* elősegíti a daganatos sejtek növekedését [15]. Ezenkívül az IL6 elősegíti a tumor progresszióját, mert bebizonyították, hogy dózisfüggő módon fokozza a daganatos sejtek kolóniaképződését [24]. Hatására növekszik a colorectalis carcinoma sejtjeinek invazivitása [25]. A tumorokban az IL6-ot leginkább maguk a tumorsejtek, a tumorasszociált macrophagok (TAM-ok), a CD4 T-sejtek, a fibroblastok és a myeloid eredetű szuppresszor sejtek (MDSC) expressek [26, 27].

Legjobb tudásunk szerint eddig nem közöltek olyan releváns tanulmányt, melyben az IL6-expresszió szintjét antitesttel festett reszekált colorectalis tumoros betegekben biostatistikai módszerekkel elemezték volna. Vizsgálatunk során a kifejezett IL6-expressziót mutató sejtek maguk a tumorsejtek voltak. Eredményeink alapján az IL6-expresszió mértékét nem befolyásolta szövettani differenciáltsági foka. Ez ellentmond *Brozek és mtsai* eredményeinek, akik kimutatták, hogy az IL6-szint normál humán nyálkahártyában alacsony mértékben, míg adenomákban, illetve jól differenciált (G1, G2) tumorokban csak kismértékben nő meg. Magas IL6-szintet kizárólag a rosszul differenciált elváltozásoknál (G3, G4) figyeltek meg [28]. A vizsgálat hátránya az alacsony esetszám, melynek alapján következtetéseiket levonták. Saját vizsgálatunkban emellett összefüggést találtunk az IL6-expresszió és a daganatok stádiumai között. A rosszabb TNM-stádiumokhoz fokozottabb expresszió társult. Ezen eredményeink arra utalnak, hogy az IL6 összefüggést mutat a colorectalis tumorok inváziójával és áttétképződésével. Napjainkban egyre nagyobb figyelem irányul az anatómiai lokalizáció szerepére, ez azonban nem képezte vizsgálatunk tárgyát. A colon és a rectum mRNS- és miRNS-expressziója között különbséget találtak [29]. A colonrákokban a BRAF, CTNNB1, PIK3R1 és SRC mutációi gyakoribbak, míg a rectumtumoroknál az APC, ERBB2, STK11 és TP53 mutációi fordulnak elő nagyobb arányban [30].

A szérumszint emelkedésének mechanizmusa jelenleg nem ismert. Ennek egyik magyarázata a G/C po-

limorfizmus lehet az IL6-gén promotor régiójának –174. pozíciójában. A –174C-allérről kisebb hatékonysággal íródik át fehérje, mint a –174G-allél esetében [31]. *Bel-luco* megállapította, hogy szignifikánsan magasabb szérumszint mérhető azoknál a colorectalis tumoros betegeknél, akiknél az IL6-génben a –174G-polimorfizmus mutatható ki, mint akiknél a –174C [32]. Egérkísérletekben az anti-IL6-receptor-antitest-kezelés csökkentette a colitisasszociált vastagbélrák incidenciáját, így felmerül az IL6 mint terápiás célpont lehetősége is [33].

## Következtetés

Egyre növekvő számú bizonyítékok alapján az IL6 jelátvitel mind a sporadikus, mind a gyulladással összefüggő colorectalis tumorok progressziójában kritikus szerepet játszik. Hatása kiemelkedő a tumor inváziójában és metastasisképződésében. Különbségek mutatkoztak a tumorsejtek és a stromasejtek IL6-kifejeződése között. Az IL6 hasznos marker és potenciális terápiás célpont lehet az előrehaladott stádiumú vastag- és végbéltumoros betegek kezelésében.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* J. V.: A szakirodalom áttekintése, a cikk szövegezése, statisztika. F. K.: Adatgyűjtés, mérések. Z. Zs.: Statisztika. R. L.: A szövettani mérések tervezése és beállítása. B. Zs.: A kutatás tervezése, a korrektúra elvégzése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Kanavos P, Schurer W. The dynamics of colorectal cancer management in 17 countries. *Eur J Health Econ.* 2010; 10(Suppl 1): S115–S129.
- [2] Flores BM, O'Connor A, Moss AC. Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017; 86: 1006–1011.e8.
- [3] Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18: 773–789.
- [4] Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018; 10: a028415.
- [5] Garbers C, Rose-John S. Dissecting interleukin-6 classic- and trans-signaling in inflammation and cancer. *Methods Mol Biol.* 2018; 1725: 127–140.
- [6] McNee G, Eales KL, Wei W, et al. Citrullination of histone H3 drives IL-6 production by bone marrow mesenchymal stem cells in MGUS and multiple myeloma. *Leukemia* 2017; 31: 373–381.
- [7] Cronin JG, Kanamarlapudi V, Thornton CA, et al. Signal transducer and activator of transcription-3 licenses Toll-like receptor 4-dependent interleukin (IL)-6 and IL-8 production *via* IL-6

- receptor-positive feedback in endometrial cells. *Mucosal Immunol.* 2016; 9: 1125–1136.
- [8] Ogawa H, Koyanagi-Aoi M, Otani K, et al. Interleukin-6 blockade attenuates lung cancer tissue construction integrated by cancer stem cells. *Sci Rep.* 2017; 7: 12317.
- [9] Wang Y, Fu D, Chen Y, et al. G3BP1 promotes tumor progression and metastasis through IL-6/G3BP1/STAT3 signaling axis in renal cell carcinomas. *Cell Death Dis.* 2018; 9: 501.
- [10] Song Z, Lin Y, Ye X, et al. Expression of IL-1 $\alpha$  and IL-6 is associated with progression and prognosis of human cervical cancer. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 4475–4481.
- [11] Wei LH, Kuo ML, Chen CA, et al. Interleukin-6 promotes cervical tumor growth by VEGF-dependent angiogenesis *via* a STAT3 pathway. *Oncogene* 2003; 22: 1517–1527.
- [12] Gyamfi J, Lee YH, Eom M, et al. Interleukin-6/STAT3 signaling regulates adipocyte induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells. *Sci Rep.* 2018; 8: 8859. [Erratum: *Sci Rep.* 2020; 10: 13049.]
- [13] Zhang X, Hu F, Li G, et al. Human colorectal cancer-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through IL-6/JAK2/STAT3 signaling. *Cell Death Dis.* 2018; 9: 25.
- [14] Galizia G, Orditura M, Romano C, et al. Prognostic significance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery. *Clin Immunol.* 2002; 102: 169–178.
- [15] Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15: 234–248.
- [16] Remeniuk B, King T, Sukhtankar D, et al. Disease modifying actions of interleukin-6 blockade in a rat model of bone cancer pain. *Pain* 2018; 159: 684–698.
- [17] Suchi K, Fujiwara H, Okamura S, et al. Overexpression of interleukin-6 suppresses cisplatin-induced cytotoxicity in esophageal squamous cell carcinoma cells. *Anticancer Res.* 2011; 31: 67–75.
- [18] Keller ET, Wanagat J, Ershler WB. Molecular and cellular biology of interleukin-6 and its receptor. *Front Biosci.* 1996; 1: d340–357.
- [19] Brábek J, Jakubek M, Vellieux F, et al. Interleukin-6: molecule in the intersection of cancer, ageing and COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 7937.
- [20] Liu CC, Lin JH, Hsu TW, et al. IL-6 enriched lung cancer stem-like cell population by inhibition of cell cycle regulators *via* DNMT1 upregulation. *Int J Cancer* 2015; 136: 547–559.
- [21] Hodge DR, Peng B, Cherry JC, et al. Interleukin 6 supports the maintenance of p53 tumor suppressor gene promoter methylation. *Cancer Res.* 2005; 65: 4673–4682.
- [22] Zhang C, Xin H, Zhang W, et al. CD5 binds to interleukin-6 and induces a feed-forward loop with the transcription factor STAT3 in B cells to promote cancer. *Immunity* 2016; 44: 913–923.
- [23] Yun UJ, Park SE, Jo YS, et al. DNA damage induces the IL-6/STAT3 signaling pathway, which has anti-senescence and growth-promoting functions in human tumors. *Cancer Lett.* 2012; 323: 155–160.
- [24] Schneider MR, Hoefflich A, Fischer JR, et al. Interleukin-6 stimulates clonogenic growth of primary and metastatic human colon carcinoma cells. *Cancer Lett.* 2000; 151: 31–38.
- [25] Hsu CP, Chung YC. Influence of interleukin-6 on the invasiveness of human colorectal carcinoma. *Anticancer Res.* 2006; 26: 4607–4614.
- [26] Chang Q, Bournazou E, Sansone P, et al. The IL-6/JAK/Stat3 feed-forward loop drives tumorigenesis and metastasis. *Neoplasia* 2013; 15: 848–862.
- [27] Weber R, Groth C, Lasser S, et al. IL-6 as a major regulator of MDSC activity and possible target for cancer immunotherapy. *Cell Immunol.* 2021; 359: 104254.
- [28] Brozek W, Bises G, Girsch T, et al. Differentiation-dependent expression and mitogenic action of interleukin-6 in human colon carcinoma cells: relevance for tumour progression. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2347–2354.
- [29] Peng HW, Slattery M, Mann RS. Transcription factor choice in the Hippo signaling pathway: homothorax and yorkie regulation of the microRNA bantam in the progenitor domain of the *Drosophila* eye imaginal disc. *Genes Dev.* 2009; 23: 2307–2319.
- [30] Hong TS, Clark JW, Haigis KM. Cancers of the colon and rectum: identical or fraternal twins? *Cancer Discov.* 2012; 2: 117–121.
- [31] Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest.* 1998; 102: 1369–1376.
- [32] Belluco C, Olivieri F, Bonafè M, et al. –174 G>C polymorphism of interleukin 6 gene promoter affects interleukin 6 serum level in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2003; 9: 2173–2176.
- [33] Yang H, Qi H, Ren J, et al. Involvement of NF- $\kappa$ B/IL-6 pathway in the processing of colorectal carcinogenesis in colitis mice. *Int J Inflamm.* 2014; 2014: 130981.

(Baranyai Zsolt dr.,  
Budapest, Üllői út 78., 1082  
e-mail: baranyai.zsolt@med.semmelweis-univ.hu)