

炎症小体与肿瘤转移关系的研究进展

胡伟国, 林金叶, 宋启斌

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要:近年来,相当多的研究证据表明在癌症的发生和进展中涉及到炎症性疾病。炎症小体以自分泌或旁分泌的方式分泌至细胞外调节细胞功能,并可对多种病原体相关分子产生应答。在炎症小体激活时,可以提高细胞防御机制。许多炎症小体通路中的关键分子如 IL-1 β 、IL-18、Caspase-1、ASC 等已被证实与多种不同类型肿瘤的发展、侵袭和转移相关。本文将主要对这些炎症小体与肿瘤转移之间的关系进行阐述。

关键词:信号通路;炎症小体;肿瘤转移

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2016)02-0099-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.02.B005

Progress in the Relationship of Inflammasome and Tumor Metastasis

HU Wei-guo, LIN Jin-ye, SONG Qi-bin

(Centre of Cancer, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Recent studies have shown that inflammatory diseases plays an important role in the development and progression of cancer. Inflammasomes secrete out of the cell via autocrine and paracrine to control cell functions. It can also respond to the pathogen associated molecule. Activation of the inflammasomes can enhance cellular defense mechanism. Many key molecules in the cellular signal pathway such as IL-1 β , IL-18, Caspase-1, ASC have proved to be involved in various stages of tumor development, invasiveness and metastasis. This article focuses on the relationship between the inflammasome and tumor metastasis.

Subject words: signal pathway; inflammasome; tumor metastasis

近年来,相当多的研究证据表明在癌症的发生和进展中涉及到炎症病症^[1],炎症小体在肿瘤转移中的作用在近几年得到了广泛的关注。炎症小体包括模式识别传感器(NLR 家族、AIM2、IFI16)、适配器(ASC)、Caspase-1 前体和促炎细胞因子(IL-1 β 前体和 IL-18)。炎性活化导致非活动性炎症介质向活跃的(IL-1 β 和 IL-18)转化。它们随后以自分泌或旁分泌的方式分泌至细胞外调节细胞功能^[2,3](Figure 1)。外部 IL-1 β 的存在可以启动自我强化的反馈回路,在炎性活化剂存在的条件下通过 IL-1R-MyD88-NF- κ B 通路进一步促进分泌^[4]。炎症小体可对多种病原体相关分子产生应答。在炎症小体激活时,可以触发细胞防御机制。然而,长期慢性炎症刺激可能会

导致持续的炎症和组织损伤,并产生不受控制的细胞生长微环境。

许多炎症小体通路中的关键分子如 IL-1 β 、IL-18、Caspase-1、ASC 等已被证实与多种不同类型肿瘤的发展、侵袭和转移相关。本文将主要对这些炎症小体与肿瘤转移之间的关系进行阐述。

1 IL-1 β 和 IL-18

IL-1 β 和 IL-18 是白介素-1 细胞因子家族的成员。这些细胞因子通过激活的巨噬细胞以原蛋白的形式分泌,被胱天蛋白酶 1(CASP1/ICE)水解加工成活性分子。这些细胞因子是炎症反应的重要介质,参与各种细胞活动,包括细胞增殖、分化和凋亡。

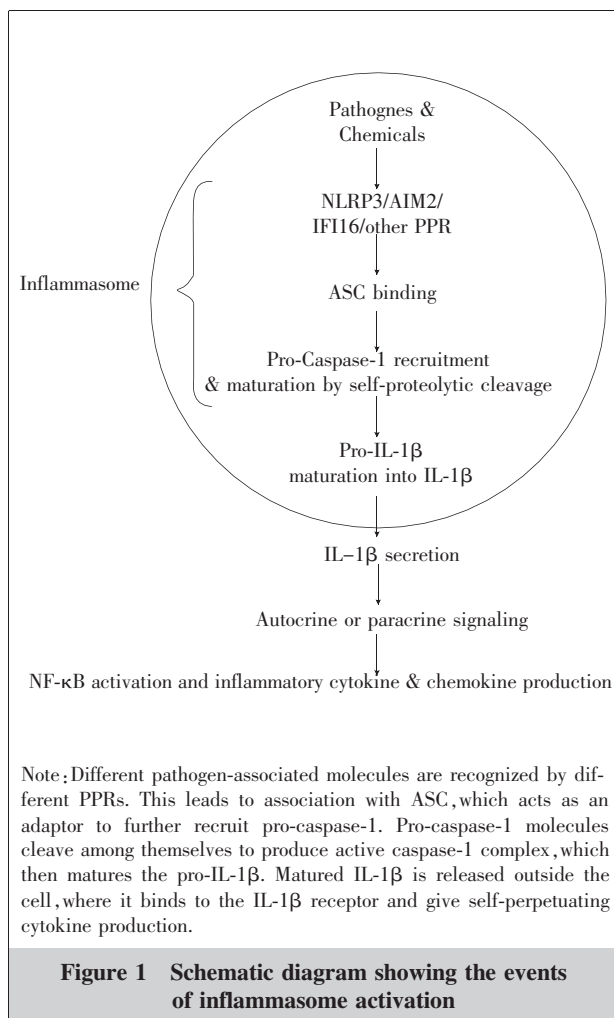
1.1 IL-1 β 与乳腺癌转移

IL-1 β 在肿瘤微环境中主要由巨噬细胞分泌,参与癌症发生发展的不同阶段^[5]。在乳腺癌细胞中,

基金项目:国家自然科学基金资助(81372407)

通讯作者:宋启斌,教授,主任医师,博士;武汉大学人民医院肿瘤中心,湖北省武汉市武昌区张之洞路 99 号(430060);E-mail: qibinsong@163.com

收稿日期:2015-10-06;**修回日期:**2015-11-07



IL-1 β /IL-1RI/ β -catenin 通路通过 Akt 磷酸化使 GSK3 β 失活,可以诱导 β -catenin 的累积。细胞核中异位积累的 β -catenin 和 TCF/LEF/ β -catenin 复合体的形成促进 c-MYC、CCDN1、SNAIL1 和 MMP2 表达,导致细胞增殖、迁移和侵袭。

一项研究表明,乳腺癌 MCF-7 细胞缺乏侵袭力,但当其暴露于 IL-1 β 时会发生一系列的形态变化和肌动蛋白细胞骨架的重排以利于侵袭。此外,研究发现 IL-1 β 刺激诱导 CXCR4 受体表达和趋化因子 CXCL12 表达,伴随金属蛋白酶 2 和 9 表达水平的升高^[6]。在这些研究中细胞对 IL-1 β 刺激的反应不是均匀的,结果表明,IL-1 β 能够诱导 EMT 的发生^[7]。并且该研究指出,活化的 IL-1 β 受体(IL-1RI)可诱导粘着的上皮细胞络合物分解,且通过 PI3K/ Rac 途径进行肌动蛋白细胞骨架重排^[8]。 β -catenin 是调节上皮通透性和细胞极性的连接复合体的必要组成部分。当该复合物被分解, β -catenin 被释放,并且累积在

细胞质;如果不阻断其被转运到细胞核,它在细胞核中会起到 Wnt/ β -catenin 通路信号转导途径的中央效应器的作用,并激活诱导参与肿瘤进展的基因转录^[9]。

在 MCF-7 6D 乳腺癌细胞,IL-1 β 诱导所致的连接复合体和 β -catenin 易位到细胞核分解的现象未曾报道过。 β -catenin 此外,经 2-methyl-2'-F-anandamide(MFA)处理以降解细胞膜释放 β -catenin 的细胞中,尽管 IL-1 β 增加但蛋白的核定位降低。这之后伴随着与癌症进展相关的 β -catenin 靶基因表达的序贯降低。

2014 年发表的一项研究表明,IL-1 β 激活的 IL-1RI 通过其 TIR 域也可以诱导 β -catenin 易位导致下游 c-MYC、CCDN1 和 SNAIL1 等基因的转录增加。这些基因通过抑制 E-cadherin 的启动子破坏连接复合体^[10]。此外,MMP-2 表达和活性的增加发生于 β -catenin 的易位和 IL-1 β 活化后,提示更多的乳腺癌细胞降解基质并侵袭其他组织。这些基因在 IL-1 β 刺激的 6D 细胞中的序贯表达在癌细胞的发生和转移途径中被激活,证实 IL-1 β 与增殖、迁移和侵袭过程的上调相关联。该研究首次表明,IL-1 β 可激活 IL-1RI/ β -catenin 信号通路,使得 β -catenin 易位到细胞核并形成 TCF/LEF/ β -catenin 复合物。此途径诱导相关基因的序贯表达,使乳腺癌 MCF-7 细胞表型从非侵袭性转变为侵袭性。该研究目前的数据显示,在激活的 IL-1RI/ β -catenin 通路中 IL-1 β 在诱导肿瘤的炎症环境和肿瘤转移中的重要性。MFA 诱导的 β -catenin 的下调证明,它可以阻止恶性肿瘤相关功能基因的表达^[11]。

1.2 IL-1 β 与胃腺癌转移

大量的研究表明,IL-1 β 能够激活在肿瘤细胞迁移和侵袭过程中发挥重要作用的 p38 和 JNK。一项基于此的研究首次发现了 IL-1 β 通过激活 p38 诱导胃腺癌细胞迁移和侵袭。

p38 可诱导肿瘤细胞的侵袭和迁移的一个潜在机制是通过上调 MMPs 水平^[12]。细胞外基质(ECM)中 MMPs 分泌能力退化是转移性癌细胞公认的特征。MMP2 和 MMP9 是最具代表性的两种基质金属蛋白酶,其有较强的 ECM 蛋白水解活性,与肿瘤的侵袭转移密切相关^[13]。该研究首次发现,IL-1 β 诱导胃腺癌细胞迁移和侵袭的分子机制与 IL-1 β /p38/AP-

1(c-fos)/MMP2 & MMP9 信号转导通路有关。我们发现 MMP2 和 MMP9 在受 IL-1 β 诱导的胃腺癌细胞中上调,此现象可被 MMP2、MMP9 与 p38 的 siRNA 以及 p38 抑制剂 SB202190、MMP2/9 抑制剂 BIPS 所抑制,并且 BIPS 能显著降低 IL-1 β 诱导的胃腺癌细胞迁移和侵袭。作为一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,p38 能够诱导转录因子 AP-1 活化^[14]。该研究进一步发现,IL-1 β 诱导 p38 介导的 MMP2 和 MMP9 的表达上调依赖于 AP-1。IL-1 β 只有在 MMP9 的启动子区域含有 AP-1 位点时才能激活 MMP9 转录,此现象可被 p38 siRNA 和 p38 抑制剂 SB202190 所抑制。此外,IL-1 β 诱导的 AP-1 转录激活可被 p38 的 siRNA 所抑制。

磷酸化 p38(p-p38,p38 的活化形式),可以在近 50%的人类胃腺癌组织中通过免疫组化法检出,并且 p-p38 表达与胃腺癌的淋巴结转移及浆膜浸润显著相关。此外,在临床胃腺癌标本中 IL-1 β 的表达与 p-p38、MMP2、MMP9 和 c-fos 表达呈正相关。体内试验发现,IL-1 β 诱导胃腺癌细胞肺转移灶的 p38、p-p38、MMP2、MMP9、c-fos 的 mRNA 和蛋白表达升高,而注射转染 p38 siRNA 的细胞后这些炎症因子表达减少。总之,这些数据有力地表明,IL-1 β 通过激活 p38 信号通路导致 AP-1 活化,MMP2 和 MMP9 的表达上调从而诱导胃腺癌细胞迁移和侵袭。因此,p38 在 IL-1 β 诱导的胃腺癌细胞转移中起重要作用。总结起来,该实验首次发现 IL-1 β 通过激活 p38 参与胃腺癌转移过程。其分子机制涉及 p38 介导 AP-1 依赖的 MMP2 和 MMP9 表达上调;并且研究表明,IL-1 β /p38/AP-1(c-fos)/MMP2 & MMP9 信号通路与胃腺癌转移密切相关,针对此信号途径的治疗策略可以提高患者的生存期^[15]。

1.3 IL-1 β 和 IL-18 与肝黑色素瘤的转移

促炎性细胞因子,包括 IL-1 β 和 TNF- α ,通过上调对肝窦内皮细胞(HSE)上的血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达促进肿瘤细胞粘附和肝转移。一项试验结果表明,在体外从 B16 型黑色素瘤(B16M)细胞可溶性产物刺激的 HSE 顺次释放 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-18。IL-18 的细胞因子可增加 VCAM-1 的表达和黑色素瘤细胞的粘附^[16]。

循环癌细胞向血管内皮的粘附是引发转移的一个重要因素。VCAM-1 通过促炎性细胞因子上调,促

进白细胞与活化的内皮细胞结合。VCAM-1 的粘附功能也被癌细胞用以增强转移性植入和扩散。甘露糖受体介导的鼠肝窦内皮细胞(HSE)的活化,包括内源性 IL-1 介导的 VCAM-1 的表达,可增加 B16M 细胞粘附和转移^[17]。IL-1 β 激活的 HSE 细胞释放迟发的抗原-4-刺激因子,其可增强 B16M 细胞粘附到 HSE 上^[18]。在目前的研究中,IL-1 β 和 IL-18 在小鼠 B16M 黑色素瘤转移中的作用仍需调查。ICE 切割 IL-1 β 和 IL-18 两者的前体^[19],因此 ICE 抑制剂或带有无效突变 ICE 的小鼠可使有生物活性的 IL-1 β 和 IL-18 释放不足。为了区别这两种细胞因子在 ICE 缺陷小鼠中的作用,该试验比较了缺乏 ICE 或 IL-1 β 的小鼠脾内注射 B16M 细胞及 B16M 的转移情况。IL-18 是一个与 IL-1 β 具有几个相似点的促炎性细胞因子^[20],包括上调黏附分子^[21]。然而 IL-18 与 IL-1 β 的不同之处在于 IL-18 在干扰素- γ (IFN- γ)诱导因子中起重要作用。IL-18 是巨噬细胞特别是 Kupffer 细胞的产物^[22],因此可通过改变肝窦壁的微环境起到肝转移的作用。B16M 细胞(B16M-CM)的条件培养基中含有自发释放的、未知的可溶性“因素”,反过来刺激 IL-1 β 和 TNF- α 的产生以及 VCAM-1 的 HSE 的表达。我们通过 ICE 抑制剂、IL-1 受体阻滞剂、TNF 的中和这些 HSE 的激活因子来表征细胞因子级联诱导。此外,该试验通过使用新描述的、天然存在的 IL-18 结合蛋白(IL-18BP)对 IL-18 在 B16M 粘附到 HSE 的作用进行了研究。尽管 IL-18BP 在健康受试者体内循环,并且似乎是 T 细胞辅助细胞因子 IFN- γ 产物的天然抑制剂^[23],它可能通过影响癌细胞对血管内皮的粘附或抑制 T 细胞对恶性细胞的免疫监视的辅助功能,起到调节宿主对癌症抵抗力的作用。

1.4 IL-1 β 和 IL-18 与前列腺癌的转移

研究显示,IL-18 基因的多态性和遗传变异(SNP)与前列腺癌及其复发相关^[7]。通过测定 IL-1 β 的功能将有助于了解这些变异在前列腺炎症及癌症中对 IL-1 β 的产生和后续的影响。

相关研究揭示了 NSAIDs 有助于减少前列腺癌症的发生风险。NSAIDs 的作用是抑制 COX-2 通路,从而抑制肿瘤的生长和代谢^[24]。已知 IL-1 β 是 COX2 在很多肿瘤细胞中潜在的诱导因子^[25]。此外,IL-1 β 可在不同细胞中诱导基质金属蛋白酶及促血管生成

因子,包括肿瘤细胞。因此,它将促进改变组织的微环境与稳态^[26]。IL-1 β 的这些特征也可积极配合前列腺肿瘤的发展、增生和代谢。

有人提出了睾酮水平及炎性细胞因子(包括 IL-1 β 在内)的负相关性^[27]。然而,有研究显示雄激素阻断治疗(ADT)不能降低前列腺癌患者的 IL-1 β 高水平^[28],且它与疾病的侵袭性和复发息息相关。由于 IL-1 β 的存在可以引发自放大的反馈回路,消除炎症或通过药物手段抑制 IL-1 β 源可能会增强 ADT 的作用。列举更高水平的 IL-1 β 和疾病的侵袭性或疾病复发之间的关系可以准确评估 IL-1 β 在疾病发生中的作用。

据报道,IL-1 β 的全身给药能激活前列腺细胞中的 NF- κ B,并通过分泌趋化因子和集聚免疫细胞从而增强炎症的扩散^[29]。此外,前列腺上皮细胞中巨噬细胞和单核细胞的浸润将导致金属蛋白酶的分泌^[30],反过来又会改变微环境、促进肿瘤的发生和代谢。这些研究揭示了涉及到 IL-1 β 的局部和全身的炎症疾病将提高前列腺癌发展的风险,从而促进癌症非应答模式。IFN 的刺激证明可增强 IL-18 和 Caspase-1 的表达,从而分泌更多的 IL-18^[31]。这些研究结果与关于 IFNs 能增加炎症组分的含量来调节炎症细胞因子的生产这一研究结果是一致的。然而,近期研究表明 IFNs 也能增强 IL-18 抑制剂的生产。其他因素如不同细胞因子和不同类型及数量的免疫因子的水平可能影响 IFN 介导的 IL-18 及其抑制剂 IL-18BP 的产生。特定阶段的炎症细胞因子分析将为准确了解前列腺癌进展提供方法。这些报道进一步证实了 IFNs 在调控炎症和前列腺癌的发生发展中起着重要作用。

2 NLRP 和 NLRC 炎症小体

NLRP 炎症小体中较为出名的是 NLRP3 与 NLRC5,其作为固有免疫的重要组分在机体免疫反应和疾病发生过程中具有重要作用。由于能被多种类型的病原体或危险信号所激活,NLRP3 炎症小体在多种疾病过程中都发挥了关键作用。

2.1 NLRC 炎症小体与胃癌细胞的迁徙和转移

广泛的微生物光谱,包括病毒、细菌、真菌和原生动物已经证实可以激活 NLRP3 炎症小体^[32]。最近的

一项研究表明,肺炎支原体也能够诱导人类细胞产生 IL-1 β ^[33]。一项研究中发现,M.hy(支原体的一种)可引发 IL-1 β 在 NLRP3 炎症小体的分泌,并导致 IL-1 β 诱导胃癌细胞的迁移和侵袭。

最近,科学家们发现,M.hy 蛋白 P37 负责促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[34]。除了这种直接的机制,这种微生物还可以通过一个局部慢性炎症过程诱发肿瘤发生或转移。众所周知 IL-1 β 是一个重要的促炎细胞因子,它可以促进结肠癌细胞的生长,并增强 B16 黑色素瘤细胞的侵袭和转移。研究表明 IL-1 β 的过度表达可导致小鼠的胃炎症和癌症^[35]。我们的研究结果表明,M.hy 在体内外激活 NLRP3 炎症小体,并且它可以依赖 NLRP3 炎症活化来促进胃癌细胞迁移和侵袭。除了 NLRP3,我们发现,M.hy DNA 也激活了 AIM2 炎症小体,但 MLAMP 激活 NLRP3 是 M.hy 诱导产生 IL-1 β 的主要途径。

2.2 NLRP 和 NLRC 炎症小体与前列腺癌的转移

许多细菌和病毒可引起前列腺炎,研究证明 NLR 家族受体是在细菌、病毒的关键部和化学物质中的重要成分。它们激活炎症因子使 IL-1 β 和 IL-18 成熟^[36]。NLR 家族成员在前列腺癌的发生和发展中的作用为新的治疗策略和干预措施提供了可能。痤疮丙酸杆菌也可通过对 Caspase-1^[37]的活化参与 IL-1 β 和 IL-18 中嗜中性粒细胞的成熟。可以肯定的是,这种微生物可能激活 Caspase-1 并且在前列腺上皮细胞产生 IL-1 β 引起慢性炎症,而这样的轻度炎症可驱动干细胞变成癌干细胞。

3 Caspase-1 和 ASC

3.1 Caspase-1

3.1.1 Caspase-1 与前列腺癌的转移

有关 Caspase-1(胱天蛋白酶-1)参与前列腺癌的进展已作了相互对比观察。结果表明 Caspase-1 参与 LNCaP 细胞的细胞凋亡^[38]。另外,在前列腺癌标本中 Caspase-1 蛋白水平通过一个未知的机制下调,并且在 mRNA 水平上并没有太多的改变^[39]。这些结果表明,Caspase-1 的下调参与前列腺癌细胞的存活。然而也观察到,带有双氢诱导的对 Caspase-1 的刺激^[40]以及带有抗雄激素的治疗的前列腺癌细胞对 Caspase-1 的抑制^[41]。鉴于雄激素阻断参与早期前

列腺癌的消退或生长抑制,我们有理由认为雄激素的存在可能通过诱导较高的 Caspase-1 水平传播炎症促进前列腺癌的侵袭。

迄今为止,Caspase-1 有助于细胞凋亡的诱导和炎症介导的活化促炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的产生。或许 Caspase-1 这样的功能取决于其他蛋白质如 Bcl2、ASC 和 IL-1 β 和炎性活化剂的存在。从炎症的角度来看,Caspase-1 的激活可能是引发前列腺癌的危险因素。Caspase-1 与炎性无关机制的识别将有助于解释 Caspase-1 在前列腺癌中的作用。

腺病毒表达诱导 Caspase-1 与其他分子的组合已被用于治疗前列腺肿瘤的小鼠模型^[42]。然而,Caspase-1 诱导的细胞凋亡的分子机制还没有被很好地表征。在一个报告中表明,Caspase-1 的表达导致 Caspase-3 的活化及使前列腺癌细胞对电离辐射增敏^[43]。区分 Caspase-1 作为炎症促进剂以及作为细胞凋亡介导体在功能上的区别是有必要的。

3.1.2 Caspase-1 与肝细胞癌

缺氧常见于实体肿瘤,并与肿瘤进展和临床疗效差有关。低氧诱导肿瘤侵袭和转移的确切机制仍不清楚。一项研究阐明了它的机制,通过核损害相关分子模式的分子,即高迁移率族蛋白 1(HMGB1),在缺氧的作用下释放,可以诱发炎症反应,促进肝细胞癌(HCC)的侵袭和转移。研究发现 Caspase-1 的激活发生在缺氧的 HCC 细胞中,该过程依赖于 HMGB1 的胞外释放以及随后激活的 Toll 样受体 4(TLR4)-受体晚期糖基化终产物(RAGE)信号通路。下游缺氧诱导 Caspase-1 激活,裂解和促炎性细胞因子 IL-1 β 的释放和 IL-18 的产生。总结起来就是在缺氧的 HCC 细胞, HMGB1 激活 TLR4-和 RAGE-信号通路诱导 Caspase-1 激活后产生多种炎症介质,这又反过来促进癌症的侵袭和转移^[44]。

3.1.3 Caspase-1 与上皮来源性肿瘤的转移

一项研究中表明,保留的 p63/Caspase-1 轴在人类乳腺癌中代表了良好生存结果的预测因子。p63 蛋白在人类癌症中很少发生突变,但是其表达水平会很频繁地改变。其在上皮发展中的作用可能暗示 p63 与上皮来源的肿瘤,如膀胱、前列腺癌和乳腺癌之间的相关性。p63 蛋白是膀胱的腹侧部发展的至关重要的部分,它通常表达于膀胱移行细胞癌

Caspase-1 可以作为 p63 肿瘤抑制功能的关键下游介质的代表。体外研究表明,p63 和 Caspase-1 之间存在物理相互作用,其中 p63 蛋白可以作为 Caspase-1 的直接转录因子。此外,该项研究还证明,TAp63a 和 DNp63a 亚型激活 Caspase-1 的启动子,从而增加荧光素酶活性。许多证据表明,p63 蛋白涉及肿瘤进展,但潜在的分子机制仍在研究中。而该研究报告说 Caspase-1 是 p63 的转录目标,在细胞死亡通路的下游水平通过 p63 诱导起到抵消癌变的作用。

3.2 ASC 与前列腺癌的转移

已有报道在前列腺癌细胞系和前列腺癌标本中,由于超甲基化导致 ASC 基因表达的下调^[46]。并且在周围前列腺癌病变组织中,观察到了 ASC 启动子甲基化。然而,ASC 甲基化对其表达的后果仍然是未知的。

鉴于 ASC 在 Caspase-1 的激活中起着至关重要的作用,并且 ASC 在组装的炎症因子中可以服务于多种模式识别传感器,ASC 靶向将有助于预防前列腺癌。在这种情况下,有必要区分 ASC 在炎症形成中的功能以及其他非 Caspase-1 依赖性凋亡功能^[47]。小鼠体内前列腺特异的 ASC 基因的缺失将对研究 ASC 在前列腺一般的生物学功能和前列腺癌病理学中功能中十分有用。

炎症小体在肿瘤的转移和侵袭中的作用尚未完全阐明,具体机制仍值得我们去不断探索与寻找。相信在不久的将来,我们可以明确其作用方式,并针对其特点生产出相应的生物制剂来造福广大癌症患者。

参考文献:

- [1] Kazma R, Mefford JA, Cheng I, et al. Association of the innate immunity and inflammation pathway with advanced prostate cancer risk [J]. PLoS One, 2012, 7(12):e51680.
- [2] Zitvogel L, Kepp O, Galluzzi L, et al. Inflammasomes in carcinogenesis and anticancer immune responses [J]. Nat Immunol, 2012, 13(4):343-351.
- [3] Veeranki S. Role of inflammasomes and their regulators in prostate cancer initiation, progression and metastasis [J]. Cell Mol Biol Lett, 2013, 18(3):355-367.
- [4] Dunn JH, Ellis LZ, Fujita M. Inflammasomes as molecular mediators of inflammation and cancer: potential role in melanoma [J]. Cancer Lett, 2012, 314(1):24-33.
- [5] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. Cell, 2010, 140(1):883-899.

- [6] Berx G, Raspé E, Christofori G, et al. Recapitulation of morphogenetic processes in cancer [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2007, 24(8):587–597.
- [7] De Craene B, Gilbert B, Stove C, et al. The transcription factor snail induces tumor cell invasion through modulation of the epithelial cell differentiation program [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(14):6237–6244.
- [8] Franco-Barraza J, Valdivia-Silva JE, Zamudio-Meza H, et al. Actin cytoskeleton participation in the onset of IL-1 β induction of an invasive mesenchymal-like phenotype in epithelial MCF-7 cells[J]. *Arch Med Res*, 2010, 41(3):170–181.
- [9] Daugherty RL, Gottardi CJ. Phospho-regulation of β -catenin adhesion and signaling functions[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2007, 22:303–309.
- [10] de Herreros AG, Peiró S, Nassour M, et al. Snail family regulation and epithelial mesenchymal transitions in breast cancer progression[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2):135–147.
- [11] Perez-Yepes EA, Ayala-Sumano JT, Lezama R, et al. A novel β -catenin signaling pathway activated by IL-1 β leads to the onset of epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2014, 354(1):164–171.
- [12] Yan Q, Bach DQ, Gatla N, et al. Deacetylated GM3 promotes uPAR-associated membrane molecular complex to activate p38 MAPK in metastatic melanoma[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(6):665–675.
- [13] Lee SJ, Kim WJ, Moon SK. Role of the p38 MAPK signaling pathway in mediating interleukin-28A-induced migration of UMUC-3 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(4):945–952.
- [14] Braun L, Brenier-Pinchart MP, Yogavel M, et al. A Toxoplasma dense granule protein, GRA24, modulates the early immune response to infection by promoting a direct and sustained host p38 MAPK activation[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(10):2071–2086.
- [15] Huang Q, Lan F, Wang X, et al. IL-1 β -induced activation of p38 promotes metastasis in gastric adenocarcinoma via upregulation of AP-1/c-fos, MMP2 and MMP9 [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:18.
- [16] Vidal-Vanaclocha F, Fantuzzi G, Mendoza L, et al. IL-18 regulates IL-1 β -dependent hepatic melanoma metastasis via vascular cell adhesion molecule-1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(2):734–739.
- [17] Mendoza L, Olaso E, Anasagasti MJ, et al. Mannose receptor-mediated endothelial cell activation contributes to B16 melanoma cell adhesion and metastasis in liver [J]. *J Cell Physiol*, 1998, 174(3):322–330.
- [18] Sinusoidal endothelium release of hydrogen peroxide enhances very late antigen-4-mediated melanoma cell adherence and tumor cytotoxicity during interleukin-1 promotion of hepatic melanoma metastasis in mice[J]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 1997, 25(4):840–846.
- [19] Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, et al. Activation of interferon- γ inducing factor mediated by interleukin-1 β converting enzyme[J]. *Science*, 1997, 275(5297):206–209.
- [20] Dinarello CA. IL-18: a TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103(1 Pt 1):11–24.
- [21] Kohka H, Yoshino T, Iwagaki H, et al. Interleukin-18/interferon- γ -inducing factor, a novel cytokine, up-regulates ICAM-1 (CD54) expression in KG-1 cells[J]. *J Leukoc Biol*, 1998, 64(4):519–527.
- [22] Nakamura K, Okamura H, Wada M, et al. Endotoxin-induced serum factor that stimulates gamma interferon production[J]. *Infect Immun*, 1989, 57(2):590–595.
- [23] Novick D, Kim SH, Fantuzzi G, et al. Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response[J]. *Immunity*, 1999, 10(1):127–136.
- [24] Stock D, Groome PA, Siemens DR. Inflammation and prostate cancer: a future target for prevention and therapy? [J]. *Urol Clin North Am*, 2008, 35(1):117–130.
- [25] Petrella BL, Armstrong DA, Vincenti MP. Interleukin-1 β and transforming growth factor- β 3 cooperate to activate matrix metalloproteinase expression and invasiveness in A549 lung adenocarcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2012, 35(2):220–226.
- [26] Nakao S, Kuwano T, Tsutsumi-Miyahara C, et al. Infiltration of COX-2-expressing macrophages is a prerequisite for IL-1 β -induced neovascularization and tumor growth [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(11):2979–2991.
- [27] Maggio M, Basaria S, Ceda GP, et al. The relationship between testosterone and molecular markers of inflammation in older men [J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28 (11 Suppl Proceedings):116–119.
- [28] Saylor PJ, Kozak KR, Smith MR, et al. Changes in biomarkers of inflammation and angiogenesis during androgen deprivation therapy for prostate cancer[J]. *Oncologist*, 2012, 17(2):212–219.
- [29] Vykhranets EV, Shukla S, MacLennan GT, et al. IL-1 β -induced post-transition effect of NF- κ B provides time-dependent wave of signals for initial phase of intraprostatic inflammation[J]. *Prostate*, 2009, 69(6):633–643.

- [30] Klein RD, Borchers AH, Sundareshan P, et al. Interleukin-1beta secreted from monocytic cells induces the expression of matrilysin in the prostatic cell line LNCaP [J]. J Biol Chem, 1997, 272(22): 14188-14192.
- [31] Lebel-Binay S, Thiounn N, De Pinieux G, et al. IL-18 is produced by prostate cancer cells and secreted in response to interferons[J]. Int J Cancer, 2003, 106(6): 827-835.
- [32] Osawa R, Williams KL, Singh N. The inflammasome regulatory pathway and infections: role in pathophysiology and clinical implications[J]. J Infect, 2011, 62(2): 119-129.
- [33] Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, et al. Interleukin-1beta responses to Mycoplasma pneumoniae infection are cell-type specific[J]. Micro Pathoq, 2003, 34(1): 17-25.
- [34] Gong M, Meng L, Jiang B, et al. P37 from Mycoplasma hyorhinis promotes cancer cell invasiveness and metastasis through activation of MMP-2 and followed by phosphorylation of EGFR[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(3): 530-537.
- [35] Lamkanfi M, Mueller JL, Vitari AC, et al. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome[J]. J Cell Biol, 2009, 187(1): 61-70.
- [36] Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2012, 28: 137-161.
- [37] Sahdo B, Samdahl E, Elgh F, et al. Propionibacterium acnes activates caspase-1 in human neutrophils [J]. APMIS, 2013, 121(7): 652-663.
- [38] Guo Y, Kyprianou N. Restoration of transforming growth factor beta signaling pathway in human prostate cancer cells suppresses tumorigenicity via induction of caspase-1-mediated apoptosis[J]. Cancer Res, 1999, 59(6): 1366-1371.
- [39] Winter RN, Kramer A, Borkowski A, et al. Loss of caspase-1 and caspase-3 protein expression in human prostate cancer[J]. Cancer Res, 2001, 61(3): 1227-1232.
- [40] Bruckheimer EM, Kyprianou N. Bcl-2 antagonizes the combined apoptotic effect of transforming growth factor-beta and dihydrotestosterone in prostate cancer cells[J]. Prostate, 2002, 53(2): 133-142.
- [41] Sasaki Y, Ahmed H, Takeuchi T, et al. Immunohistochemical study of Fas, Fas ligand and interleukin-1 beta converting enzyme expression in human prostatic cancer[J]. Br J Urol, 1998, 81(6): 852-855.
- [42] Nikitina EY, Desai SA, Zhao X, et al. Versatile prostate cancer treatment with inducible caspase and interleukin-12[J]. Cancer Res, 2005, 65(10): 4309-4319.
- [43] Winter RN, Rhee JG, Kyprianou N. Caspase-1 enhances the apoptotic response of prostate cancer cells to ionizing radiation[J]. Anticancer Res, 2004, 24(3a): 1377-1386.
- [44] Yan W, Chang Y, Liang XY. High-mobility group box 1 activates caspase-1 and promotes hepatocellular carcinoma invasiveness and metastases [J]. Hepatology, 2012, 55(6): 1863-1875.
- [45] Yan W, Chang Y, Liang X, et al. High-mobility group box 1 activates caspase-1 and promotes hepatocellular carcinoma invasiveness and metastases[J]. Hepatology, 2012, 55(6): 1863-1875.
- [46] Comp  rat E, Camparo P, Haus R, et al. Immunohistochemical expression of p63, p53 and MIB-1 in urinary bladder carcinoma. A tissue microarray study of 158 cases [J]. Virchows Arch, 2006, 448(3): 319-324.
- [47] Collard RL, Harya NS, Monzon FA, et al. Methylation of the ASC gene promoter is associated with aggressive prostate cancer[J]. Prostate, 2006, 66(1): 687-695.
- [48] Hasegawa M, Kawase K, Inohara N, et al. Mechanism of ASC-mediated apoptosis: bid-dependent apoptosis in type II cells[J]. Oncogene, 2007, 26(1): 1748-1756.