

胸腺基质淋巴细胞生成素在肿瘤微环境中的双重作用

袁 艳¹, 潘 宇¹, 唐雪银¹, 罗冬立¹, 蒋 洋¹, 姜 毅¹, 董江川^{1,2*}

¹重庆医科大学附属第二医院老年医学科, 重庆

²重庆大学附属肿瘤医院中医肿瘤治疗中心, 重庆

收稿日期: 2025年6月7日; 录用日期: 2025年6月29日; 发布日期: 2025年7月8日

摘 要

胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)是一种多效性细胞因子, TSLP通过与胸腺基质淋巴细胞生成素受体(TSLPR)结合发挥生物学效应。TSLP与多种自身免疫性疾病、过敏性疾病、慢性炎症以及各类肿瘤的病理进程有关。TSLP在肿瘤微环境中具有双重作用, 既可通过诱导免疫抑制性微环境促进肿瘤生长、进展及转移, 也可在某些特定条件下发挥抗肿瘤作用。本文详细阐述了TSLP在不同肿瘤中的作用及作用机制, 旨在为深入理解TSLP在肿瘤中的作用及开发新的肿瘤治疗靶点提供理论依据。

关键词

胸腺基质淋巴细胞生成素, 肿瘤, 肿瘤微环境, 炎症, 免疫

The Dual Role of Thymic Stromal Lymphopoietin in the Tumor Microenvironment

Yan Yuan¹, Yu Pan¹, Xueyin Tang¹, Dongli Luo¹, Yang Jiang¹, Yi Jiang¹, Jiangchuan Dong^{1,2*}

¹Department of Geriatric, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Oncology Treatment Center of Traditional Chinese Medicine, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing

Received: Jun. 7th, 2025; accepted: Jun. 29th, 2025; published: Jul. 8th, 2025

Abstract

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is a pleiotropic cytokine that exerts its biological effects by

*通讯作者。

文章引用: 袁艳, 潘宇, 唐雪银, 罗冬立, 蒋洋, 姜毅, 董江川. 胸腺基质淋巴细胞生成素在肿瘤微环境中的双重作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 350-358. DOI: 10.12677/acm.2025.1571995

binding to the thymic stromal lymphopoietin receptor (TSLPR). TSLP is implicated in the pathological processes of various autoimmune diseases, allergic disorders, chronic inflammation, and different types of tumors. TSLP exhibits a dual role in the tumor microenvironment; it can promote tumor growth, progression, and metastasis by inducing an immunosuppressive microenvironment, while also demonstrating antitumor effects under certain specific conditions. This review elaborates on the roles and mechanisms of TSLP in different tumors, aiming to provide a theoretical basis for a deeper understanding of TSLP's functions in tumors and the development of novel therapeutic targets for cancer treatment.

Keywords

Thymic Stromal Lymphopoietin, Tumor, Tumor Microenvironment, Inflammation, Immunity

Copyright © 2025 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

胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)作为四螺旋束细胞因子家族的重要成员,自被发现以来,其功能逐渐从最初的胸腺淋巴细胞增殖因子扩展到在多种炎症、免疫反应及肿瘤病理过程中的关键调控因子[1]。TSLP 通过与特异性受体 TSLPR 和 IL-7R α 结合,激活 JAK-STAT 信号通路,进而调控一系列靶基因转录和免疫应答反[2]。TSLP 在肿瘤微环境中具有双重作用,既可通过诱导免疫抑制性微环境促进肿瘤生长、进展及转移,也可在某些特定条件下发挥抗肿瘤作用。本文综述了 TSLP 与特异性受体的相互作用、TSLP 信号通路在肿瘤中的调控机制、TSLP 的促肿瘤作用及其在不同肿瘤类型中的具体表现,以及 TSLP 的抗肿瘤作用及其潜在机制,旨在为深入理解 TSLP 在肿瘤中的作用及开发新的肿瘤治疗靶点提供理论依据。

2. TSLP 与特异性受体

胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)作为四螺旋束细胞因子家族的成员,是一种与 IL-7 类似的多效性细胞因子[3]。自 TSLP 作为小鼠胸腺基质细胞系上清液中的一种活性因子首次被发现以来,学者对于其作用功能的认知从最初的胸腺淋巴细胞增殖因子,转变到现在的一种在多种炎症、免疫反应以及肿瘤的病理过程中发挥重要作用的多效性细胞因子[3] [4]。已知在人 TSLP 中具有两种亚型,分别是长型 TSLP (lfTSLP)和短型 TSLP (sfTSLP)。sfTSLP 的转录起始于内含子 2 中的启动子,其氨基端被截短,与 lfTSLP 有相同的羧基端,总共由 63 个氨基酸组成,而 lfTSLP 由 159 个氨基酸构成[5]。sfTSLP mRNA 在角质形成细胞、上皮细胞和肺成纤维细胞中组成型表达,并且不被炎症上调[6],而 lfTSLP 被 TLR 配体诱导。sfTSLP 具有抗菌及抗炎功能,相反 lfTSLP 具有促炎功能[7]。sfTSLP 和 lfTSLP 的不同调节作用可能是导致 TSLP 在肿瘤微环境中体现双重作用的原因之一。

人和小鼠 TSLP 通过与胸腺基质淋巴细胞生成素受体(TSLPR)和 IL-7 受体- α (IL-7R α)组成的高亲和力异二聚体复合物结合来发挥其生物活性。TSLPR 广泛表达于 T 细胞、B 细胞、树突细胞、NK 细胞、肥大细胞以及单核细胞等免疫细胞,以及心、肝、肾、肺和骨骼肌等组织中[8]。TSLP/TSLPR 通过广泛的受体表达模式介导多种肿瘤的病理生理进程。

3. TSLP 信号通路在肿瘤中的调控机制

TSLP 主要通过与包含 IL-7R α 和共同细胞因子受体 γ 链的异二聚体受体结合激活 Janus 激酶(JAK)的信号转导和转录激活因子(STAT)激活, JAK 的底物为 STAT, STAT 被 JAK 磷酸化后发生二聚化, STAT 形成二聚体后, STAT 与受体分离, 转位到核内, 结合到 DNA 序列, 从而调控一系列靶基因转录和随后紧密协调的免疫应答反应[9] [10]。其主要通过激活 JAK 1 和 JAK 2 影响 STAT 5A 和 STAT 5B, 进一步诱导 Th2 细胞介导的免疫反应而影响肿瘤相关炎症微环境的形成[2]。

4. TSLP 的促肿瘤作用

4.1. TSLP 在肿瘤微环境中的促瘤作用

慢性炎症与肿瘤的发展和进展紧密相关, Th2 反应相关性慢性炎症被认为在促进肿瘤生长、进展及转移过程中发挥重要作用。TSLP 通过诱导免疫抑制性微环境发挥促瘤作用。TSLP 活化的 DCs (TSLP-DC)高表达 OX40L, 诱导产生调节性 T 细胞(Tregs)和产生 IL-13 的 CD4⁺ T 细胞, 同时抑制 Th1 和细胞毒性 T 细胞(CTL)反应[11]。Tregs 进一步抑制抗肿瘤免疫。TSLP 可直接或间接招募髓系来源抑制细胞(MDSCs), 增强其免疫抑制功能。TSLP 可诱导巨噬细胞向具有促血管生成、促转移和组织重塑功能的 M2 型转化间接发挥促瘤作用, 此外 TSLP-DC 还可抑制 NK 细胞的细胞毒性, 促进肿瘤细胞发生上皮-间质转化(EMT), 增强肿瘤转移能力及免疫逃逸能力[12]。TSLP 刺激 CAFs 等产生重塑细胞外基质成分和蛋白酶, 促进肿瘤侵袭转移[13]。

4.2. TSLP 与乳腺癌

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁女性的健康和生命。尽管近年来乳腺癌的诊断和治疗取得了显著进展, 但对于晚期和转移性乳腺癌患者, 预后仍然不理想[14]。因此, 深入研究乳腺癌的发病机制, 寻找新的治疗靶点具有重要的临床意义。研究表明[15], TSLP 可通过促进 2 型炎症反应促进人乳腺癌肿瘤的生长。人乳腺癌细胞可直接产生 TSLP, 但 TSLP 从癌细胞中释放的具体机制尚不明确。乳腺癌肿瘤上清液能够以 TSLP 依赖的方式诱导树突状细胞(DCs)表达 OX40L。在体外实验中, OX40L 阳性的树突状细胞可产生白细胞介素-13(IL-13)和肿瘤坏死因子(TNF), 进而促进炎症性 Th2 细胞的发育。此外, 在异种移植肿瘤模型中, 通过使用 TSLP 或 OX40L 的中和抗体, 可抑制乳腺癌肿瘤的生长以及 IL-13 的产生。乳腺癌细胞来源的 TSLP 通过诱导树突状细胞表达 OX40L, 参与构建有利于乳腺癌肿瘤发展的炎症性 Th2 微环境。TSLP 在乳腺癌的免疫逃逸机制中同样发挥重要作用。Oikhanud 等[16]在小鼠实验中发现, TSLP 可通过诱导 CD4⁺ T 细胞向 Th2 细胞分化并促进 Th2 型免疫应答以及上调 IL-10、IL-13 等免疫抑制因子的表达促进肿瘤免疫逃逸。且单独阻断肿瘤细胞中的 TSLP 活性即可有效抑制乳腺癌的进展和肺转移。Kuan E L 等[17]采用转移性乳腺癌的原位和本土小鼠模型来研究 TSLP 在肿瘤进展中的作用, TSLP 通过诱导抗凋亡分子 Bcl-2 的表达, 乳腺肿瘤细胞的重要生长和存活因子。乳腺肿瘤细胞中缺乏 TSLP 信号传导, 导致原发肿瘤生长严重消退。肿瘤来源的 IL-1 α 诱导的髓样细胞表达 TSLP 是肿瘤细胞存活所必需的。通过基因集富集分析(GSEA)和排序差异向后消除(SDBE)算法证实 TSLP 可作为乳腺癌的诊断及预后标准[18]。抗 TSLP 单克隆抗体的应用可能是乳腺癌治疗的新靶点。

4.3. TSLP 与肺癌

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一。TSLP 亚型、TSLPR 和 IL-7R α 在肺癌瘤内和瘤周组织中均高表达[7], 原代人肺巨噬细胞(HLM)与 TSLP 孵育可诱导促炎因子(TNF- α)、血管生成因子(VEGF-A 和 ANGPT2)和淋巴管生成因子(VEGF-C)的释放。来源于人和小鼠肿瘤的 TSLP 诱导的肺泡巨噬细胞释放 VEGF 因子

以及侵袭性和血管生成相关基因的表达在肿瘤的形成和增强转移中发挥重要作用[11]。TSLP/TSLPR 系统在包括肺癌在内的慢性炎症性疾病中发挥促炎、促瘤作用[7]。CD4+CD25+ Treg 细胞不仅在控制自身免疫中起核心作用,而且还参与抑制抗肿瘤免疫反应,在肿瘤进展和转移过程中发挥重要作用[12]。据报道,CD4+CD25+ Treg 细胞在外周血和肿瘤微环境中表达增加[19] [20]。TSLP 刺激肺癌患者的 DC 分泌高水平的 TGF- β ,可诱导 CD4+CD25+ Tregs 参与抗原特异性免疫耐受[21]。TSLP 蛋白的表达与肺癌微环境中 Foxp3⁺ Tregs 的数量相关, TSLP 通过诱导 CD4+CD25⁻ T 细胞分化为 Treg 细胞以及 Treg 以 DC 依赖的方式迁移,参与肿瘤微环境中调节性 T 细胞表达上调的过程[22]。

4.4. TSLP 与宫颈癌

宫颈癌是全球女性第四大常见癌症,具有高发病率和死亡率[23]。多项研究[24] [25]报道 TSLP 在宫颈癌中发挥促肿瘤作用。研究[24]发现,宫颈癌细胞可生成 TSLP,而宫颈癌组织中的内皮细胞则表达 TSLPR。研究表明,重组人 TSLP 可显著增加人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中 Ki67 和 CD62E 的表达,以及 HeLa 和 CaSki 细胞中 IL-6 的水平,宫颈癌细胞分泌的 TSLP 以旁分泌的方式参与宫颈癌的血管生成,而血管生成在宫颈癌的发生、发展和转移过程中起着重要作用。缺氧诱导的 HeLa 和 SiHa 细胞中 TSLP 分泌的增加,导致这些细胞产生高水平的趋化因子 CCL17,并招募更多的嗜酸性粒细胞至癌变部位。这些受影响的嗜酸性粒细胞显著促进了宫颈癌细胞的增殖,并限制了其凋亡,这与 HeLa 和 SiHa 细胞中 Ki-67、增殖细胞核抗原(PCNA)和 Bcl-2 的上调,以及 Fas 及其配体的下调有关[26]。Zhou, W J [25]等通过 TSLP 对宫颈癌细胞系中 microRNA-132 的表达以及体外增殖和侵袭能力的影响实验,发现宫颈癌细胞产生的 TSLP 下调了 microRNA-132 的表达,并刺激了宫颈癌细胞的增殖和侵袭,从而进一步促进了宫颈癌的发展。

4.5. TSLP 与胃癌

胃癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染是胃癌的主要致病因素之一。Kido M. [27]等研究表明,幽门螺杆菌可直接触发上皮细胞产生 TSLP。与 TSLP 低表达的患者相比, TSLP 高表达的胃癌患者淋巴转移、肝转移以及血管浸润都更严重,血清 TSLP 水平高的胃癌患者预后比血清 TSLP 水平低的患者更差, TSLP 表达水平的高低对肿瘤细胞逃脱机体免疫系统的监视和杀伤以及肿瘤的进展具有重要意义[28]。TSLP 可诱导髓系树突状细胞(mDC)中 p50 的核转位,而 p50 与 RelB 的结合可上调 mDC 表面 OX40L 的表达。在 OX40 和 OX40L 相互作用的刺激下, CD4⁺ T 细胞可分化为 Th2 细胞,因此, TSLP 通过 TSLP-OX40 通路促进 Th2 细胞分化[29]。肿瘤微环境中 Th2 细胞产生的促炎细胞因子 IL-4 和 IL-13 可诱导肿瘤微环境中 Th2 型慢性炎症的发生,并有助于肿瘤微环境中的免疫抑制[30]。

4.6. TSLP 与肝癌

在全球范围内,肝癌目前是癌症导致死亡的最常见原因之一,其高复发率和高转移率是导致患者高死亡率的根本原因。TSLP 是一种促进 Th2 细胞分化的趋化因子,它参与 CD4 初始 T 细胞的活化,并促进 Th2 细胞数量的增加[31]。TSLP 可通过 Th2 细胞激活由 IL-4 介导的 STAT6-GATA3 信号通路,这在一定程度上会增加肝细胞癌的复发率[32]。TSLP 的高表达可抑制 Th1 型免疫应答,导致 IL-12 分泌减少,抑制 JAK2-STAT4 信号通路,同时激活 STAT3 通路,从而形成有利于肝细胞癌生长的免疫微环境[33]。Pacheco 等[34]的相关研究也支持了上述观点,在人体内实验中肝癌患者 Th1 细胞的数量和功能均有所下降,而 Th2 细胞的数量和功能会呈现增加趋势,由于 Th1/Th2 比例失衡, Th2 细胞的功能会进一步亢进,

大量抑制性细胞因子的合成和分泌将直接导致肿瘤细胞的免疫逃逸, 导致机体对降低对抗肿瘤和清除自身癌细胞的能力下降。

4.7. TSLP 与胰腺癌

胰腺癌是一种高侵袭性及预后极差的疾病, 其特征是肿瘤间质中的淋巴浸润以 Th2 (GATA-3⁺)细胞为主[35]。血浆 TSLP 浓度升高与胰腺导管腺癌的总生存期缩短和不良结局风险增加相关[36]。有研究表明[37], 胰腺癌中的癌相关成纤维细胞(CAFs)可通过产生 TSLP 促进 Th2 介导的胰腺癌进展, 这一病理过程主要通过调节 DC 的功能实现。嗜碱性粒细胞被活化的 M2 型巨噬细胞招募至肿瘤引流的淋巴结(TDLNs)中, 可稳定 Th2 细胞的极化状态, 从而导致胰腺癌中以 Th2 炎症为主[38]。存在于肿瘤微环境中的 M2 型巨噬细胞和 CD4⁺ Th2 细胞可通过促进肿瘤的侵袭和转移介导胰腺癌的进展[39]。

4.8. TSLP 与结直肠肿瘤

结直肠癌是全球第三大常见恶性肿瘤, 也是癌症相关死亡的第四大原因。一项在沙特人群中关于 TSLP/TSLPR 的基因多态性、表达水平与结直肠癌风险相关性的研究[40]中发现, 与正常结肠组织相比, 结肠癌组织中 TSLP、TSLPR- α 亚基以及白 IL-7R- α 的 mRNA 表达和蛋白质水平均升高了 4 倍, 且 TSLP 基因 rs10043985 单核苷酸多态性(SNP)、IL-7R 基因 rs1053496 SNP, 以及 TSLP 和 TSLPR- α 亚基的表达水平, 可作为结直肠癌发生和治疗的标志物。Obata-Ninomiya, K.等[40]研究表明, 利用针对 TSLP 的特异性单克隆抗体进行 TSLP 阻断治疗可有效抑制小鼠模型中结直肠肿瘤的进展。其作用机制与 TSLP 对肿瘤特异性 Treg 细胞功能的调控作用相关。

4.9. TSLP 与急性淋巴细胞白血病

急性淋巴细胞白血病(Pediatric acute lymphocytic leukemia, ALL)是一种高度异质性的疾病, 多与反复出现的染色体易位、缺失和扩增等遗传变异相关, 其特征是未成熟 B 或 T 淋巴母细胞增殖增加[41]。在 B 细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)患者中, 发现编码 TSLP 信号通路成分的基因发生突变, 其中约 50% 的费城染色体样急性淋巴细胞白血病(Ph-like ALL)患者存在涉及编码 TSLPR 基因的染色体易位, 通过 TSLPR 的表达与其易位的启动子和或增强子相偶联, 导致 TSLPR 的表达增加[42]。在 T 细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL)患者中, CRLF2 基因的过表达导致 JAK - STAT 信号通路激活, 这与其不良预后相关, 而该基因编码 TSLPR [42]。在唐氏综合征相关的急性淋巴细胞白血病中, CRLF2 基因的重排率升高, 此时 TSLP 会增加酪氨酸磷酸酶 PTPN11 与 RAS 的结合, 导致 RAS 蛋白激活, 进而促进急性淋巴细胞白血病细胞的生长[43]。TSLPR 依赖性信号转导通路可能是导致急性白血病发生的原因之一, 其过表达与治疗耐药、高复发率和不良预后有关, TSLPR 阻断治疗可能是 ALL 患者的潜在治疗选择[44]。

5. TSLP 的抗肿瘤作用

5.1. TSLP 在肿瘤微环境中的抑瘤作用

TSLP 的抗肿瘤作用主要体现在皮肤癌、结肠癌及某些早期或特定类型肿瘤。在皮肤等部位, TSLP 可能通过激活迁移性 DCs, 招募趋化 CD4⁺ Th2 细胞至肿瘤部位或直接促进癌细胞的凋亡发挥抗肿瘤作用。TSLP 对肿瘤的调控作用机制复杂, 与肿瘤的类型和病理发展阶段有关[45]。

5.2. TSLP 与皮肤癌

皮肤鳞状细胞癌(cSCC)的发病率和死亡率持续上升, 消除光化性角化病(AK)前体病变是预防 cSCC

的主要策略[46]。Th2 细胞分泌 IL-4 和 IL-13, 它们特异性作用于恶性或癌前角质形成细胞以诱导 IL-24 并通过自分泌或旁分泌机制发挥作用, 与 5-FU 协同作用, 以增强细胞凋亡、自噬并消除肿瘤细胞[47]。而在皮肤致癌的小鼠模型中, TSLP 是募集 Th2 细胞并触发 IL-24 介导的角质形成细胞死亡中不可或缺的重要细胞因子, 这表明 TSLP/Th2/IL-24 轴是预防 cSCC 的潜在治疗靶点[48]。NOTCH 信号通路途径可以抑制多种不成熟细胞的分化, 在胚胎发育中起重要作用。NOTCH 途径的功能复杂多样, 与肿瘤形成及造血以及部分神经系统疾病密切相关。Demehri 等[49]通过使用皮肤 Notch 信号发生克隆性缺失的小鼠模型, 证实 TSLP 在皮肤癌变过程中具有肿瘤抑制功能。该模型中, 屏障功能缺陷的皮肤释放高水平 TSLP 引发严重炎症, 逐步清除 Notch 缺陷的表皮克隆细胞, 从而产生皮肤癌变抵抗能力, CD4⁺ Th2 细胞是 TSLP 的肿瘤抑制效应中的主要效应细胞。

5.3. TSLP 与结肠癌

研究[50]报道 TSLP 在结直肠癌中具有抗肿瘤作用, 在该研究中, 肿瘤组织中 TSLP 的表达显著低于周围组织, 且与结直肠癌患者的临床分期呈负相关。在该动物模型中, TSLP 通过激活 caspase-3、-8 和 -9 来增强体外肿瘤细胞的凋亡, 并且在异种移植模型中, 给予 TSLP 治疗可抑制肿瘤生长。

5.4. TSLP 与其他肿瘤

在乳腺癌体外实验中, 有研究[51]提出 TSLP 通过促进 CD14⁺CD16⁺单核细胞扩增、增强其能量和代谢功能来充当抗肿瘤介质的可能。此外, TSLP 表达的降低可能与乳腺癌的不良预后有关。TSLP 有效地诱导针对乳腺癌发展早期阶段的免疫力, 而不会在正常乳房组织中引起炎症, TSLP 刺激的 CD4⁺ Th2 细胞是抗肿瘤免疫反应的关键介质[52]。类似的 TSLP 抗肿瘤作用在早期胰腺癌中也有报道, 该研究强调了 TSLP 和 Th2 细胞在控制癌症早期发展的重要作用中[52]。

6. 总结

TSLP 在肿瘤微环境中呈现双重调控作用, 其信号通路通过 JAK-STAT 激活 Th2 型免疫反应, 对多种实体瘤和血液肿瘤的进展产生显著影响。在乳腺癌、肺癌、宫颈癌及胃癌等肿瘤中, TSLP 通过构建免疫抑制性微环境, 进而增强肿瘤细胞增殖、血管生成及免疫逃逸能力。TSLP 在皮肤癌、结肠癌等及部分肿瘤早期中主要体现出抗肿瘤效应。这种双重作用可能与 IfTSLP 和 sfTSLP 的差异表达以及肿瘤的复杂调整机制相关。目前, Tezepelumab 等抗 TSLP 单克隆抗体已应用于哮喘等疾病的临床治疗且取得了良好的疗效。抗 TSLP 单克隆抗体作为肿瘤治疗靶点的可能性仍待进一步研究, 未来需进一步明确 TSLP 亚型在不同肿瘤中的功能差异及其抗体作为治疗靶点的可能性。

基金项目

重庆市自然科学基金资助项目(CSTB2022NSCQ-MSX0125); 重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划项目(W0070)。

参考文献

- [1] Tsilingiri, K., Fornasa, G. and Rescigno, M. (2017) Thymic Stromal Lymphopoietin: To Cut a Long Story Short. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **3**, 174-182. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.01.005>
- [2] Marković, I. and Savvides, S.N. (2020) Modulation of Signaling Mediated by TSLP and IL-7 in Inflammation, Autoimmune Diseases, and Cancer. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1557. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01557>
- [3] Smolinska, S., Antolín-Amérigo, D., Popescu, F. and Jutel, M. (2023) Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), Its Isoforms and the Interplay with the Epithelium in Allergy and Asthma. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**,

- Article No. 12725. <https://doi.org/10.3390/ijms241612725>
- [4] Sims, J.E., Williams, D.E., Morrissey, P.J., Garka, K., Foxworthe, D., Price, V., *et al.* (2000) Molecular Cloning and Biological Characterization of a Novel Murine Lymphoid Growth Factor. *The Journal of Experimental Medicine*, **192**, 671-680. <https://doi.org/10.1084/jem.192.5.671>
- [5] Xie, Y., Takai, T., Chen, X., Okumura, K. and Ogawa, H. (2012) Long TSLP Transcript Expression and Release of TSLP Induced by TLR Ligands and Cytokines in Human Keratinocytes. *Journal of Dermatological Science*, **66**, 233-237. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.03.007>
- [6] Martin Mena, A., Langlois, A., Specia, S., Schneider, L., Desreumaux, P., Dubuquoy, L., *et al.* (2017) The Expression of the Short Isoform of Thymic Stromal Lymphopoietin in the Colon Is Regulated by the Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma and Is Impaired during Ulcerative Colitis. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 1052. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01052>
- [7] Braile, M., Fiorelli, A., Sorriento, D., Di Crescenzo, R.M., Galdiero, M.R., Marone, G., *et al.* (2021) Human Lung-Resident Macrophages Express and Are Targets of Thymic Stromal Lymphopoietin in the Tumor Microenvironment. *Cells*, **10**, Article No. 2012. <https://doi.org/10.3390/cells10082012>
- [8] Kitajima, M., Kubo, M., Ziegler, S.F. and Suzuki, H. (2020) Critical Role of TSLP Receptor on CD4 T Cells for Exacerbation of Skin Inflammation. *The Journal of Immunology*, **205**, 27-35. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900758>
- [9] Han, F., Guo, H., Wang, L., Zhang, Y., Sun, L., Dai, C., *et al.* (2020) TSLP Produced by *Aspergillus fumigatus*-Stimulated Dcs Promotes a Th17 Response through the JAK/STAT Signaling Pathway in Fungal Keratitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1167/iov.61.14.24>
- [10] Corren, J. and Ziegler, S.F. (2019) TSLP: From Allergy to Cancer. *Nature Immunology*, **20**, 1603-1609. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0524-9>
- [11] Burkard-Mandel, L., O'Neill, R., Colligan, S., Seshadri, M. and Abrams, S.I. (2018) Tumor-Derived Thymic Stromal Lymphopoietin Enhances Lung Metastasis through an Alveolar Macrophage-Dependent Mechanism. *OncoImmunology*, **7**, e1419115. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1419115>
- [12] Yang, J., Yan, J. and Liu, B. (2018) Targeting VEGF/VEGFR to Modulate Antitumor Immunity. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 978. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00978>
- [13] Ebina-Shibuya, R. and Leonard, W.J. (2022) Role of Thymic Stromal Lymphopoietin in Allergy and Beyond. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 24-37. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00735-y>
- [14] Harbeck, N. and Gnant, M. (2017) Breast Cancer. *The Lancet*, **389**, 1134-1150. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31891-8)
- [15] Pedroza-Gonzalez, A., Xu, K., Wu, T., Aspod, C., Tindle, S., Marches, F., *et al.* (2011) Thymic Stromal Lymphopoietin Fosters Human Breast Tumor Growth by Promoting Type 2 Inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, **208**, 479-490. <https://doi.org/10.1084/jem.20102131>
- [16] Olkhanud, P.B., Rochman, Y., Bodogai, M., Malchinkhuu, E., Wejksza, K., Xu, M., *et al.* (2011) Thymic Stromal Lymphopoietin Is a Key Mediator of Breast Cancer Progression. *The Journal of Immunology*, **186**, 5656-5662. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100463>
- [17] Kuan, E.L. and Ziegler, S.F. (2018) A Tumor-Myeloid Cell Axis, Mediated via the Cytokines IL-1 α and TSLP, Promotes the Progression of Breast Cancer. *Nature Immunology*, **19**, 366-374. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0066-6>
- [18] Ai, H. (2022) GSEA-SDBE: A Gene Selection Method for Breast Cancer Classification Based on GSEA and Analyzing Differences in Performance Metrics. *PLOS ONE*, **17**, e0263171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263171>
- [19] Ohara, M., Yamaguchi, Y., Matsuura, K., Murakami, S., Arihiro, K. and Okada, M. (2008) Possible Involvement of Regulatory T Cells in Tumor Onset and Progression in Primary Breast Cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **58**, 441-447. <https://doi.org/10.1007/s00262-008-0570-x>
- [20] Strauss, L., Bergmann, C., Szczepanski, M., Gooding, W., Johnson, J.T. and Whiteside, T.L. (2007) A Unique Subset of CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ T Cells Secreting Interleukin-10 and Transforming Growth Factor- β 1 Mediates Suppression in the Tumor Microenvironment. *Clinical Cancer Research*, **13**, 4345-4354. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-0472>
- [21] Liu, V.C., Wong, L.Y., Jang, T., Shah, A.H., Park, I., Yang, X., *et al.* (2007) Tumor Evasion of the Immune System by Converting CD4⁺CD25⁻ T Cells into CD4⁺CD25⁺ T Regulatory Cells: Role of Tumor-Derived TGF- β . *The Journal of Immunology*, **178**, 2883-2892. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.5.2883>
- [22] Li, H., Zhao, H., Yu, J., Su, Y., Cao, S., An, X., *et al.* (2011) Increased Prevalence of Regulatory T Cells in the Lung Cancer Microenvironment: A Role of Thymic Stromal Lymphopoietin. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **60**, 1587-1596. <https://doi.org/10.1007/s00262-011-1059-6>
- [23] Buskwofie, A., David-West, G. and Clare, C.A. (2020) A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal*

- of the National Medical Association, **112**, 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2020.03.002>
- [24] Xie, F., Meng, Y., Liu, L., Chang, K., Li, H., Li, M., *et al.* (2013) Cervical Carcinoma Cells Stimulate the Angiogenesis through TSLP Promoting Growth and Activation of Vascular Endothelial Cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, **70**, 69-79. <https://doi.org/10.1111/aji.12104>
- [25] Zhou, W., Yang, H., Chang, K., Meng, Y., Wang, M., Yuan, M., *et al.* (2017) Human Thymic Stromal Lymphopoietin Promotes the Proliferation and Invasion of Cervical Cancer Cells by Downregulating MicroRNA-132 Expression. *Oncology Letters*, **14**, 7910-7916. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7260>
- [26] Xie, F., Liu, L., Shang, W., Chang, K., Meng, Y., Mei, J., *et al.* (2015) The Infiltration and Functional Regulation of Eosinophils Induced by TSLP Promote the Proliferation of Cervical Cancer Cell. *Cancer Letters*, **364**, 106-117. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.04.029>
- [27] Kido, M., Tanaka, J., Aoki, N., Iwamoto, S., Nishiura, H., Chiba, T., *et al.* (2010) *Helicobacter pylori* Promotes the Production of Thymic Stromal Lymphopoietin by Gastric Epithelial Cells and Induces Dendritic Cell-Mediated Inflammatory Th2 Responses. *Infection and Immunity*, **78**, 108-114. <https://doi.org/10.1128/iai.00762-09>
- [28] Watanabe, J., Saito, H., Miyatani, K., *et al.* (2015) TSLP Expression and High Serum TSLP Level Indicate a Poor Prognosis in Gastric Cancer Patients. *Yonago Acta Medica*, **58**, 137-143.
- [29] Huang, L., Zhang, X., Wang, M., Chen, Z., Yan, Y., Gu, W., *et al.* (2018) Exosomes from Thymic Stromal Lymphopoietin-Activated Dendritic Cells Promote Th2 Differentiation through the OX40 Ligand. *Pathobiology*, **86**, 111-117. <https://doi.org/10.1159/000493013>
- [30] Refolo, M.G., Messa, C., Guerra, V., Carr, B.I. and D'Alessandro, R. (2020) Inflammatory Mechanisms of HCC Development. *Cancers*, **12**, Article No. 641. <https://doi.org/10.3390/cancers12030641>
- [31] Hirata, H., Yukawa, T., Tanaka, A., Miyao, T., Fukuda, T., Fukushima, Y., *et al.* (2018) Th2 Cell Differentiation from Naive CD4⁺ T Cells Is Enhanced by Autocrine CC Chemokines in Atopic Diseases. *Clinical & Experimental Allergy*, **49**, 474-483. <https://doi.org/10.1111/cea.13313>
- [32] Rochman, Y., Dienger-Stambaugh, K., Richgels, P.K., Lewkowich, I.P., Kartashov, A.V., Barski, A., *et al.* (2018) TSLP Signaling in CD4⁺ T Cells Programs a Pathogenic T Helper 2 Cell State. *Science Signaling*, **11**, eaam8858. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aam8858>
- [33] Jiang, D., Ma, X., Wu, X., Peng, L., Yin, J., Dan, Y., *et al.* (2015) Genetic Variations in STAT4, C2, HLA-DRB1 and HLA-DQ Associated with Risk of Hepatitis B Virus-Related Liver Cirrhosis. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 16278. <https://doi.org/10.1038/srep16278>
- [34] Pacheco, I.L., Abril, N., Morales-Prieto, N., Bautista, M.J., Zafra, R., Escamilla, A., *et al.* (2017) Th1/Th2 Balance in the Liver and Hepatic Lymph Nodes of Vaccinated and Unvaccinated Sheep during Acute Stages of Infection with *Fasciola Hepatica*. *Veterinary Parasitology*, **238**, 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.03.022>
- [35] Morrison, A.H., Byrne, K.T. and Vonderheide, R.H. (2018) Immunotherapy and Prevention of Pancreatic Cancer. *Trends in Cancer*, **4**, 418-428. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.04.001>
- [36] Vizio, B., Boita, M., Cristiano, C., Mazibrada, J., Bosco, O., Novarino, A., *et al.* (2018) Thymic Stromal Lymphopoietin in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Expression and Prognostic Significance. *Oncotarget*, **9**, 32795-32809. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25997>
- [37] De Monte, L., Reni, M., Tassi, E., Clavenna, D., Papa, I., Recalde, H., *et al.* (2011) Intratumor T Helper Type 2 Cell Infiltrate Correlates with Cancer-Associated Fibroblast Thymic Stromal Lymphopoietin Production and Reduced Survival in Pancreatic Cancer. *Journal of Experimental Medicine*, **208**, 469-478. <https://doi.org/10.1084/jem.20101876>
- [38] Protti, M.P. and De Monte, L. (2012) Cross-Talk within the Tumor Microenvironment Mediates Th2-Type Inflammation in Pancreatic Cancer. *OncoImmunology*, **1**, 89-91. <https://doi.org/10.4161/onci.1.1.17939>
- [39] DeNardo, D.G., Barreto, J.B., Andreu, P., Vasquez, L., Tawfik, D., Kolhatkar, N., *et al.* (2009) CD4⁺ T Cells Regulate Pulmonary Metastasis of Mammary Carcinomas by Enhancing Protumor Properties of Macrophages. *Cancer Cell*, **16**, 91-102. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.018>
- [40] Semlali, A., Almutairi, M.H., Alamri, A., Reddy Parine, N., Arafah, M., Almadi, M.A., *et al.* (2021) Expression and Polymorphism of TSLP/TSLP Receptors as Potential Diagnostic Markers of Colorectal Cancer Progression. *Genes*, **12**, Article No. 1386. <https://doi.org/10.3390/genes12091386>
- [41] Gupta, N., Pawar, R., Banerjee, S., Brahma, S., Rath, A., Shewale, S., *et al.* (2019) Spectrum and Immunophenotypic Profile of Acute Leukemia: A Tertiary Center Flow Cytometry Experience. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, **11**, e2019017. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2019.017>
- [42] Rasekh, E., Atef, A., Khalil, M., Ebeid, E., Madney, Y. and Hamdy, N. (2021) Characterization of CRLF2 Expression in Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Laboratory*, **67**. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2020.200414>
- [43] Koschut, D., Ray, D., Li, Z., Giarin, E., Groet, J., Alić, I., *et al.* (2020) RAS-Protein Activation but Not Mutation Status

- Is an Outcome Predictor and Unifying Therapeutic Target for High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. *Oncogene*, **40**, 746-762. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01567-7>
- [44] Vetter, T., Borowski, A., Wohlmann, A., Ranjan, N., Kuepper, M., Badura, S., *et al.* (2016) Blockade of Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Receptor Inhibits TSLP-Driven Proliferation and Signalling in Lymphoblasts from a Subset of B-Precursor ALL Patients. *Leukemia Research*, **40**, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.10.003>
- [45] Protti, M.P. and De Monte, L. (2020) Thymic Stromal Lymphopoietin and Cancer: Th2-Dependent and -Independent Mechanisms. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 2088. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02088>
- [46] Wysong, A. (2023) Squamous-Cell Carcinoma of the Skin. *New England Journal of Medicine*, **388**, 2262-2273. <https://doi.org/10.1056/nejmra2206348>
- [47] Oka, T., Smith, S.S., Son, H.G., Lee, T., Oliver-Garcia, V.S., Mortaja, M., *et al.* (2025) T Helper 2 Cell-Directed Immunotherapy Eliminates Precancerous Skin Lesions. *Journal of Clinical Investigation*, **135**, e183274. <https://doi.org/10.1172/jci183274>
- [48] Vesely, M.D. and Christensen, S.R. (2025) Type 2 Immunity to the Rescue: Enhancing Antitumor Immunity for Skin Cancer Prevention. *Journal of Clinical Investigation*, **135**, e188018. <https://doi.org/10.1172/jci188018>
- [49] Demehri, S., Turkoz, A., Manivasagam, S., Yockey, L.J., Turkoz, M. and Kopan, R. (2012) Elevated Epidermal Thymic Stromal Lymphopoietin Levels Establish an Antitumor Environment in the Skin. *Cancer Cell*, **22**, 494-505. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.08.017>
- [50] Yue, W., Lin, Y., Yang, X., Li, B., Liu, J. and He, R. (2016) Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Inhibits Human Colon Tumor Growth by Promoting Apoptosis of Tumor Cells. *Oncotarget*, **7**, 16840-16854. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7614>
- [51] Marcella, S., Braile, M., Grimaldi, A.M., Soricelli, A. and Smaldone, G. (2025) Exploring Thymic Stromal Lymphopoietin in the Breast Cancer Microenvironment: A Preliminary Study. *Oncology Letters*, **29**, Article No. 182. <https://doi.org/10.3892/ol.2025.14928>
- [52] Demehri, S., Cunningham, T.J., Manivasagam, S., Ngo, K.H., Moradi Tuchayi, S., Reddy, R., *et al.* (2016) Thymic Stromal Lymphopoietin Blocks Early Stages of Breast Carcinogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 1458-1470. <https://doi.org/10.1172/jci83724>