

低剂量IL-2治疗自身免疫病中调节性T细胞应答异质性的研究进展

胡泽澎^{1,2}, 王 鑫^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴市人民医院暨绍兴文理学院附属第一医院风湿免疫科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2025年11月11日; 录用日期: 2025年12月5日; 发布日期: 2025年12月12日

摘 要

白介素-2 (IL-2) 是一种多效性细胞因子, 在免疫系统中扮演着双重角色。一方面, 它是效应T细胞(Teff)和自然杀伤(NK)细胞活化与扩增的关键因子; 另一方面, 它也是维持调节性T细胞(Treg)存活、功能和稳定的核心信号。基于Treg细胞表面高亲和力IL-2受体(CD25)的表达, 低剂量IL-2 (ld-IL-2) 能够选择性激活和扩增Treg, 从而恢复免疫耐受, 这为治疗自身免疫病提供了极具吸引力的新策略。在1型糖尿病、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等多种自身免疫病的临床试验中, ld-IL-2治疗已显示出良好的安全性和初步疗效。然而, 临床观察发现, 不同个体、不同病种甚至同一病种的不同患者对ld-IL-2的治疗反应存在显著异质性, 表现为Treg扩增程度、功能状态及临床结局的差异。本综述系统梳理了ld-IL-2治疗的机制基础, 重点探讨了Treg应答异质性的临床表现、潜在机制(包括疾病内在因素、个体免疫状态、药物动力学/药效学、肠道微生物等), 并展望了通过生物标志物指导的个体化治疗、新型IL-2变体以及联合治疗等策略来克服异质性、优化治疗效果的未来前景。

关键词

低剂量IL-2, 调节性T细胞, 自身免疫病, 治疗异质性

Research Progress on Heterogeneity of Regulatory T Cell Responses to Low-Dose IL-2 Therapy in Autoimmune Diseases

Zepeng Hu^{1,2}, Xin Wang^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Rheumatology and Immunology, People's Hospital of Shaoxing & The First Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

*通讯作者。

文章引用: 胡泽澎, 王鑫. 低剂量 IL-2 治疗自身免疫病中调节性 T 细胞应答异质性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1730-1738. DOI: 10.12677/acm.2025.15123587

Received: November 11, 2025; accepted: December 5, 2025; published: December 12, 2025

Abstract

Interleukin-2 (IL-2) is a pleiotropic cytokine with a dual role in the immune system. On one hand, it is a key factor for the activation and expansion of effector T cells (Teff) and natural killer (NK) cells; on the other hand, it is a core signal for the survival, function, and stability of regulatory T cells (Treg). Based on the high-affinity IL-2 receptor (CD25) expression on Tregs, low-dose IL-2 (ld-IL-2) can selectively activate and expand Tregs, thereby restoring immune tolerance, which presents an attractive new strategy for treating autoimmune diseases. Clinical trials of ld-IL-2 in various autoimmune diseases, such as type 1 diabetes, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis, have demonstrated good safety and preliminary efficacy. However, clinical observations have revealed significant heterogeneity in the treatment response to ld-IL-2 among different individuals, different diseases, and even different patients with the same disease, manifesting as differences in the degree of Treg expansion, functional status, and clinical outcomes. This review systematically outlines the mechanistic basis of ld-IL-2 therapy, focusing on the clinical manifestations and potential mechanisms underlying the heterogeneity of Treg responses (including disease-intrinsic factors, individual immune status, pharmacokinetics/pharmacodynamics, gut microbiota, etc.). It also explores future directions for overcoming this heterogeneity and optimizing therapeutic efficacy, such as biomarker-guided personalized therapy, novel IL-2 variants, and combination therapies.

Keywords

Low-Dose IL-2, Regulatory T Cells, Autoimmune Diseases, Therapeutic Heterogeneity

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

自身免疫病是一类机体免疫系统对自身抗原失去耐受, 进而攻击自身组织和器官的一类慢性疾病, 其发病机制复杂, 目前尚无根治方法[1]。在多种导致免疫功能紊乱的因素中, 调节性 T 细胞(Treg)作为维持免疫稳态的核心调控元件, 对防止自身免疫反应至关重要。有研究表明[2], Treg 功能缺陷或数量减少与多种自身免疫病的发生和发展密切相关。因此, 靶向 Treg 以重建免疫耐受成为治疗自身免疫病的重要策略。

白介素-2 (IL-2)最初因其促进 T 细胞增殖的能力而被发现, 命名为“T 细胞生长因子”。然而, 后续研究揭示了其免疫学功能的双重性: 通过结合中亲和力受体(IL-2R β 、 γ , 主要表达于 Teff 和 NK 细胞)或高亲和力受体(IL-2R α 、 β 、 γ , 其中 IL-2R α , 即 CD25, 在 Treg 上组成性高表达), IL-2 既能驱动免疫应答, 又能维持免疫耐受[3]。正是 Treg 对 IL-2 的这种“高敏感性”, 使得低剂量 IL-2 (ld-IL-2)治疗能够相对选择性地靶向并激活 Treg, 而不大量激活致病性的 Teff, 从而成为一种“精准”的免疫调节疗法[4]。

自 2011 年首个关于 ld-IL-2 治疗慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的里程碑式研究发表[5]以来, 其在系统性红斑狼疮(SLE)、I 型糖尿病(T1DM)、干燥综合征(SS)、系统性硬化症(SSc)等自身免疫病中的疗效不断得到验证[6]-[9]。然而, 随着临床研究深入, 一个不容忽视的现象浮出水面: 患者对 ld-IL-2 的治疗反应存在显著的异质性[10]。这种异质性不仅影响了治疗效果的整体评估, 更对实现个体化精准治疗提出了

挑战。因此,深入理解 Treg 应答异质性的成因,并寻找预测和克服该异质性的策略,是推动 ld-IL-2 疗法从概念走向临床常规应用的关键。本综述旨在系统总结该领域的最新研究进展。

2. 低剂量 IL-2 治疗的免疫学基础

2.1. IL-2 信号通路的双重性与 Treg 的核心地位

IL-2 的信号传导依赖于其与细胞表面受体的结合。高亲和力三聚体受体(CD25/CD122/CD132)的结合是产生生物学效应的主要方式[3]。在生理状态下,静息状态的常规 T 细胞(Tconv)不表达 CD25,对低浓度 IL-2 不敏感。相反,Treg 细胞持续高表达 CD25,使其对环境中的极低浓度的 IL-2 (皮摩尔级别)具有极高的亲和力和反应性[11]。近年研究发现,Treg 内存在独特的表观遗传“预激活”状态,使其 STAT5 信号通路更易被低浓度 IL-2 触发,进一步巩固了其敏感性优势[12]。当给予外源性 ld-IL-2 时,这些有限的 IL-2 分子会优先被 Treg 捕获,通过 JAK-STAT5 信号通路促进其增殖、增强其转录因子 Foxp3 的表达,并强化其抑制功能(如通过颗粒酶、穿孔素、cAMP 及细胞因子消耗等机制)[10][13]。IL-2 信号还能重编程 Treg 的代谢状态,例如增强其氧化磷酸化能力,以支持其抑制功能的执行[14]。

2.2. 低剂量 IL-2 的选择性激活理论

ld-IL-2 疗法的核心理念是利用 Treg 与 Teff/NK 细胞对 IL-2 的敏感性差异,实现“功能选择性”。在理想情况下,治疗剂量的 IL-2 仅能饱和 Treg 的高亲和力受体,使其扩增和活化,而不足以有效激活表达中亲和力受体的效应细胞[3]。这种选择性已在多项临床试验中得到验证,通常表现为循环 Treg 数量的显著、快速增加,而 Teff 的活化指标变化不大[13][15]。

3. 低剂量 IL-2 临床试验中的 Treg 应答异质性: 现象与表现

尽管 ld-IL-2 治疗的整体安全性良好,且在许多患者中观察到了 Treg 的有效扩增和临床改善,但反应的异质性普遍存在。

3.1. Treg 数量的异质性扩增

在不同疾病和不同个体中,Treg 的扩增倍数存在巨大差异:例如,在丙型肝炎病毒诱导的血管炎和 1 型糖尿病中,ld-IL-2 能诱导非常显著的 Treg 扩增(可达基线水平的数倍至数十倍)[7][16]。而在某些系统性红斑狼疮(SLE)或类风湿关节炎(RA)患者中,Treg 的扩增幅度可能相对温和[17][18]。即使在同一种疾病的同一临床试验中,部分患者表现为“高应答”,Treg 数量急剧上升;另一部分则为“低应答”或“无应答”,Treg 扩增不明显[10]。

3.2. Treg 功能与表型稳定性的异质性

在异质性的另一关键层面,Treg 数量的增加并不总是伴随其功能的增强。研究表明,经 ld-IL-2 扩增的 Treg 在抑制功能上存在差异:部分在体外表现出强大的抑制能力,而另一些尽管数量上升,功能却可能受损或不完整[19]。此外,Treg 的稳定性与可塑性也至关重要,其核心转录因子 Foxp3 的表达在强烈炎症环境中可能不稳定,导致部分 Treg 丢失 Foxp3,转化为能产生 IFN- γ 或 IL-17 的“ex-Treg”或“不稳定 Treg”,甚至获得致病潜能[20]。ld-IL-2 治疗在不同患者中对 Foxp3 表达的稳定效果不一,有研究指出在特定炎症背景下,它可能同时扩增稳定与不稳定的 Treg 亚群[21]。

3.3. 临床疗效的异质性

最终,Treg 应答的异质性直接转化为临床疗效的差异。例如在针对 SLE、1 型糖尿病等疾病中,患

者对 ld-IL-2 治疗的反应呈现出显著的异质性：一部分患者的疾病活动指数、相关生物标志物或临床症状得到显著改善，成为“临床应答者”；而另一部分患者则改善有限或无改善，被视为“非应答者”[17][22]。此外，疗效的持久性也因人而异，部分患者在停止治疗后，其 Treg 数量与临床获益仍能维持较长时间；但在其他患者中，疗效会随着停药而迅速消失，这深刻反映了不同个体在免疫记忆重建程度上的根本差异[23]。

4. Treg 应答异质性的潜在机制

导致 Treg 对 ld-IL-2 应答异质性的原因是多方面的、复杂的，涉及疾病、宿主和药物等多个层面。

4.1. 疾病相关因素

在疾病相关因素中，疾病类型与活动度是导致治疗应答异质性的的重要原因。不同自身免疫病具有独特的免疫病理背景：在以 Th1 或 Th17 为主导的强烈炎症环境中，机体可能产生大量 IFN- γ 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子[24][25]，这些因子不仅会抑制 Treg 功能、诱导其不稳定，还会通过竞争关键信号通路(如 STAT5 与 STAT1 的竞争)[26]来削弱低剂量 IL-2 的治疗效果，这或许可以直接解释 3.3 节中观察到的“临床非应答者”的出现。疾病高度活动的患者，其免疫系统往往处于一种“抵抗”状态，对低剂量 IL-2 的调节表现出不敏感性[27]。与此同时，靶器官与局部微环境也发挥着关键作用。组织局部的缺氧状态、特定代谢物浓度及共刺激分子表达等因素，共同影响着归巢至病变部位的 Treg 的生存与功能[28]。尽管低剂量 IL-2 主要扩增循环中的 Treg，但这些细胞能否有效浸润到靶组织并发挥预期功能，成为决定最终疗效的关键环节，而这一过程在不同个体间也表现出显著差异[7][10][16]-[18]。

4.2. 患者个体免疫状态

在患者个体免疫状态方面，治疗前的基线 Treg 储备与功能质量是预测治疗应答的关键因素。若患者初始 Treg 数量严重不足或功能处于耗竭状态，则可能对低剂量 IL-2 反应不佳[19]，这种情况恰如“种子”本身质量不佳，即使施以适宜的生长刺激也难以获得理想效果，这直接关联到 3.1 节中所述的在部分 SLE 或 RA 患者中观察到的 Treg 扩增幅度温和甚至无扩增的现象[17][18]。此外，患者自身产生 IL-2 的能力以及 Treg 表面 CD25 受体的表达水平受遗传和表观遗传调控，存在显著的个体差异。CD25 表达水平较低的患者，其对低剂量 IL-2 的敏感性会相应降低，其中 IL2RA 等基因的多态性被认为是影响 CD25 表达与功能的重要背景[29]。与此同时，体内其他免疫细胞群的竞争效应也不容忽视。在某些患者体内，同样表达 CD25 的免疫细胞，如活化的效应 T 细胞、嗜酸性粒细胞或 2 型固有淋巴细胞，会与外源性输入的 IL-2 结合，形成对 IL-2 资源的“窃取”，从而实际减少了 Treg 可获得的药物剂量[30]。这一竞争现象在伴有嗜酸性粒细胞增多的患者中表现得尤为明显。除了细胞竞争，体内微环境中的代谢压力，如葡萄糖短缺，也会迫使 Treg 与 T_{eff} 进行代谢竞争，能量不足的 Treg 即使获得 IL-2 信号，其增殖和功能也会受限[31]。

4.3. 药物动力学与药效学因素

在药物动力学与药效学层面，个体对低剂量 IL-2 的治疗反应受到多重因素的综合影响。其中，给药方案的设计尤为关键——包括具体剂量、给药间隔和疗程持续时间在内的多个参数，共同决定了 Treg 的扩增规模、功能状态及其在体内的分布特征[15][17]。临床实践表明，当给药剂量不足时，往往难以有效激活 Treg 群体，无法达到预期的免疫调节效果；而剂量过高则可能导致治疗特异性下降，非特异性激活效应 T 细胞、NK 细胞等其他免疫群体，甚至引发一过性血管渗漏综合征等药物相关不良反应[3]。这种精细的剂量平衡关系，加上目前全球范围内尚未形成统一的标准化给药方案，使得不同临床试验采用的策略各异，这直接成为研究结果异质性的重要来源。

4.4. 肠道微生物组

肠道微生物组作为人体内一个重要的调节系统,其组成及功能差异被认为是导致低剂量 IL-2 治疗反应异质性的潜在因素之一。研究表明,肠道菌群通过其代谢产物,特别是短链脂肪酸(如丁酸、丙酸等),对 Treg 的稳态维持、分化及功能发挥具有深远的调控作用[32]。这些微生物代谢物不仅能够直接作用于肠道局部免疫微环境,还能进入循环系统,影响全身性的免疫状态。具体而言,短链脂肪酸可通过表观遗传调控机制,如组蛋白去乙酰化酶抑制,促进 Treg 关键转录因子 Foxp3 的表达,从而增强 Treg 的稳定性和抑制功能[33]。因此,不同个体间存在的肠道微生物群落结构差异,可能导致其通过短链脂肪酸等介质对免疫系统施加的调控强度不同,这进而可能影响患者对低剂量 IL-2 治疗的敏感性和最终的治疗效果,构成了治疗应答个体差异的一个独特层面。最新研究揭示了更具体的机制:特定肠道菌株(如分段丝状细菌)能通过其代谢产物吲哚-3-乳酸促进 Treg 生成,而该过程与 IL-2 信号存在协同作用,缺乏这些有益菌的患者可能对 ld-IL-2 反应较差[34] [35]。

4.5. 组织驻留 Treg 的作用

除了循环 Treg,近年来组织驻留 Treg 在维持局部免疫耐受中的作用日益受到关注。组织驻留 Treg 具有独特的转录组和表型特征,能更有效地抑制局部自身免疫反应。目前 ld-IL-2 治疗主要监测的是外周血 Treg 的变化,但病变组织内 Treg 的扩增程度、表型稳定性及功能状态可能与临床疗效更为相关。有研究提示,ld-IL-2 可能优先扩增某些组织的驻留 Treg [36],但这种效应存在组织特异性和个体差异。未来研究需要更深入地探索 ld-IL-2 对组织驻留 Treg 的影响,以及其在治疗异质性中的作用,这为优化治疗策略提供了新的方向。

5. 克服 Treg 应答异质性的策略与展望

面对异质性的挑战,研究者们正在积极探索多种策略以实现更精准、更有效的治疗。

5.1. 预测生物标志物与探索个体化治疗

为实现对低剂量 IL-2 治疗的精准应用,寻找能够有效预测治疗反应的生物标志物至关重要。一方面,基于基线水平的预测性生物标志物具有重要价值,包括治疗前的 Treg 数量、CD25 表达强度、效应 T 细胞与 Treg 的比率、血清可溶性 CD25 水平以及特定的基因表达特征等[10] [17],这些指标有助于在治疗前识别最可能获益的“高应答者”群体。另一方面,药效动力学标志物同样不可或缺。正如研究所示,IL-2LD 在首次治疗周期后即显著增加 Treg 数量,并降低血浆 CCL2 水平,提示其快速诱导免疫耐受的能力[37]。在治疗早期阶段(如首次给药后 8 天内)监测 Treg 的扩增幅度,或检测特定信号通路蛋白(如 pSTAT5)的磷酸化水平,可作为早期免疫反应的重要指标,为后续剂量优化和个体化给药方案提供实施依据。这种早期药效动力学变化不仅验证了药物作用机制,也为未来在更广泛人群中实现精准治疗奠定基础。通过这些生物标志物的综合应用,有望实现对患者治疗反应的更准确预测和个体化治疗管理。

5.2. 新型 IL-2 变体的开发

为解决天然 IL-2 对 Treg 选择性不足的局限,多种工程化 IL-2 变体被开发出来,其设计策略主要分为三类:一是“非 α 偏向性”变体(如 NKTR-214、THOR-707),通过 PEG 化或突变削弱与 CD25 的结合,倾向于激活表达中亲和力受体的 NK 细胞和 Teff,主要用于肿瘤免疫治疗[3] [38];二是“增强 α 结合并阻断中亲和力信号”策略,例如 IL-2/抗 IL-2 抗体融合蛋白,通过精确阻断 IL-2 与 IL-2R β/γ 链的结合以避免激活效应细胞,同时保留并强化与 Treg 上 CD25 的结合,实现对 Treg 的精准激活[3] [39];三是“CD25/CD122 双偏向性”变体(如 STK-012),通过突变在保留一定 CD25 结合的同时优化与 CD122 的

相互作用,以更平衡地激活 Treg [3]。此外,如 Nemvaleukin alfa (ALKS 4230)通过将 IL-2 与 CD25 胞外域融合,掩盖 CD25 结合表位而产生 CD122 偏向性[3]。这些变体旨在提高对特定细胞亚群的选择性,从而在增强疗效、减少副作用的同时,为克服 ld-IL-2 治疗异质性提供了重要方向。

5.3. 联合治疗策略

将低剂量 IL-2 与其他免疫调节药物联合应用,是克服单一疗法局限性、实现协同治疗效果的重要策略。一方面,其与免疫抑制剂联用可产生互补效应:例如,联合 mTOR 抑制剂(如雷帕霉素)能够在抑制效应 T 细胞(Teff)活性的同时选择性促进 Treg 扩增[40];而与 TYK2 抑制剂联用,则或可选择性阻断 IL-12/23-STAT4/3 介导的炎症轴,完整保留 IL-2-STAT5 信号来增强 Treg 在炎症环境中的稳定性[41]。另一方面,将其与其他免疫耐受诱导剂结合,如共刺激阻断剂(CTLA-4-Ig)或低剂量 IL-15 等,或许能够通过多途径、多靶点协同作用,更全面地重建机体的免疫耐受状态,从而有望获得更持久、更稳定的治疗效果[42] [43]。

5.4. 优化给药方案与途径

探索更佳的给药窗口(如在疾病早期、炎症相对可控时介入)、调整给药间隔(如脉冲式给药以模拟生理节律)、或采用局部给药方式(如吸入治疗肺部自身免疫病),都可能有助于提高疗效和减少异质性。治疗时机被证明至关重要。在 1 型糖尿病小鼠模型中发现,在疾病早期,即自身免疫攻击尚未造成广泛胰岛 β 细胞破坏时给予 ld-IL-2,能更有效地诱导免疫耐受和阻止疾病进展[4]。

6. 结论与展望

低剂量 IL-2 疗法通过选择性扩增 Treg 来治疗自身免疫病,代表了一条从机制上恢复免疫耐受的革新之路。过去十年的临床研究已充分证明了其潜力和安全性,但 Treg 应答异质性已成为制约其临床应用的瓶颈。这种异质性源于疾病、宿主免疫状态、药物动力学以及环境因素之间复杂非线性相互作用的结果。

未来研究的方向应集中于:第一,通过大规模、精细设计的临床研究,结合多组学技术,系统鉴定和验证能够预测治疗反应的生物标志物;第二,积极推动新一代高选择性 IL-2 变体的临床转化,从根本上提升治疗的精准度;第三,理性探索联合治疗方案,以期协同增效,克服耐药;第四,深入理解组织驻留 Treg 在 ld-IL-2 治疗中的作用,开发能够靶向病变组织的策略。

总之,对异质性的深入理解与主动干预,是推动 ld-IL-2 疗法走向成熟的关键。随着我们对免疫系统复杂性的理解不断加深,以及生物工程技术的发展,我们有理由相信,ld-IL-2 及其衍生疗法有潜力实现个体化精准施治,为众多自身免疫病患者带来新的希望。

基金项目

浙江省医药卫生科技计划项目(2023RC105, 2023KY1235)。

参考文献

- [1] Wang, H., Cai, Y., Wu, W., Zhang, M., Dai, Y. and Wang, Q. (2024) Exploring the Role of Gut Microbiome in Auto-immune Diseases: A Comprehensive Review. *Autoimmunity Reviews*, **23**, Article 103654. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103654>
- [2] Sun, L., Su, Y., Jiao, A., Wang, X. and Zhang, B. (2023) T Cells in Health and Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 235. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01471-y>
- [3] Raeber, M.E., Sahin, D., Karakus, U. and Boyman, O. (2023) A Systematic Review of Interleukin-2-Based Immunotherapies in Clinical Trials for Cancer and Autoimmune Diseases. *eBioMedicine*, **90**, Article 104539. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104539>

- [4] Zhou, H., Zhao, X., Zhang, R., Miao, M., Pei, W., Li, Z., *et al.* (2023) Low-Dose IL-2 Mitigates Glucocorticoid-Induced Treg Impairment and Promotes Improvement of SLE. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01350-6>
- [5] Thiolat, A., Pilon, C., Caudana, P., Moatti, A., To, N.H., Sedlik, C., *et al.* (2024) Treg-Targeted IL-2/Anti-IL-2 Complex Controls Graft-versus-Host Disease and Supports Anti-Tumor Effect in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Haematologica*, **109**, 129-142. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282653>
- [6] Humrich, J.Y., Cacoub, P., Rosenzweig, M., Pitoiset, F., PHAM, H.P., Guidoux, J., *et al.* (2022) Low-Dose Interleukin-2 Therapy in Active Systemic Lupus Erythematosus (LUPIL-2): A Multicentre, Double-Blind, Randomised and Placebo-Controlled Phase II Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **81**, 1685-1694. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222501>
- [7] Rosenzweig, M., Churlaud, G., Mallone, R., Six, A., Dérian, N., Chaara, W., *et al.* (2015) Low-Dose Interleukin-2 Fosters a Dose-Dependent Regulatory T Cell Tuned Milieu in T1D Patients. *Journal of Autoimmunity*, **58**, 48-58. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.01.001>
- [8] He, J., Chen, J., Miao, M., Zhang, R., Cheng, G., Wang, Y., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Low-Dose Interleukin 2 for Primary Sjögren Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, **5**, e2241451. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.41451>
- [9] Barde, F., Lorenzon, R., Vicaut, E., Rivière, S., Cacoub, P., Cacciatore, C., *et al.* (2024) Induction of Regulatory T Cells and Efficacy of Low-Dose Interleukin-2 in Systemic Sclerosis: Interventional Open-Label Phase 1-Phase 2a Study. *RMD Open*, **10**, e003500. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003500>
- [10] Zhang, J., Hamey, F., Trzupke, D., Mickunas, M., Lee, M., Godfrey, L., *et al.* (2022) Low-Dose IL-2 Reduces IL-21+ T Cell Frequency and Induces Anti-Inflammatory Gene Expression in Type 1 Diabetes. *Nature Communications*, **13**, Article No. 7324. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34162-3>
- [11] Kim, N., Gu, M.J., Kye, Y., Ju, Y., Hong, R., Ju, D.B., *et al.* (2022) Bacteriophage EK99P-1 Alleviates Enterotoxigenic Escherichia Coli K99-Induced Barrier Dysfunction and Inflammation. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 941. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04861-4>
- [12] Matsuoka, K., Koreth, J., Kim, H.T., Bascug, G., McDonough, S., Kawano, Y., *et al.* (2013) Low-Dose Interleukin-2 Therapy Restores Regulatory T Cell Homeostasis in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Science Translational Medicine*, **5**, 179ra43. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005265>
- [13] Rafeek, R.A.M., Ketheesan, N., Good, M.F., Pandey, M. and Lepletier, A. (2025) Low-Dose Interleukin 2 Therapy Halts the Progression of Post-Streptococcal Autoimmune Complications in a Rat Model of Rheumatic Heart Disease. *mBio*, **16**, e0382324. <https://doi.org/10.1128/mbio.03823-24>
- [14] Du, X., Wen, J., Wang, Y., Karmaus, P.W.F., Khatamian, A., Tan, H., *et al.* (2018) Hippo/Mst Signalling Couples Metabolic State and Immune Function of Cd8 α ⁺ Dendritic Cells. *Nature*, **558**, 141-145. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0177-0>
- [15] Lorenzon, R., Ribet, C., Pitoiset, F., Aractingi, S., Banneville, B., Beaugier, L., *et al.* (2024) The Universal Effects of Low-Dose Interleukin-2 across 13 Autoimmune Diseases in a Basket Clinical Trial. *Journal of Autoimmunity*, **144**, Article 103172. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103172>
- [16] Robert, J., Feuillolay, M., de Temple-Llavero, M., Akossi, R.F., Mhanna, V., Cherai, M., *et al.* (2025) Expression of an Interleukin-2 Partial Agonist Enhances Regulatory T Cell Persistence and Efficacy in Mouse Autoimmune Models. *Nature Communications*, **16**, Article No. 4891. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60082-z>
- [17] He, J., Zhang, R., Shao, M., Zhao, X., Miao, M., Chen, J., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Low-Dose IL-2 in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 141-149.
- [18] Zhang, S., Chen, H., Wang, J., Shao, H., Cheng, T., Pei, R., *et al.* (2024) The Efficacy and Safety of Short-Term and Low-Dose IL-2 Combined with Tocilizumab to Treat Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1359041. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1359041>
- [19] Case, A.G., O'Brien, J.W., Lu, Y., Charlier, F.T.W., Zhao, X., Weng, Y., *et al.* (2025) Low-Dose Interleukin-2 Induces Clonal Expansion of Bach2-Repressed Effector Regulatory T Cells Following Acute Coronary Syndrome. *Nature Cardiovascular Research*, **4**, 727-739. <https://doi.org/10.1038/s44161-025-00652-y>
- [20] Piconese, S., Walker, L.S.K. and Dominguez-Villar, M. (2021) Editorial: Control of Regulatory T Cell Stability, Plasticity, and Function in Health and Disease. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 611591. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.611591>
- [21] Amini, L., Kaeda, J., Weber, O. and Reinke, P. (2024) Low-Dose Interleukin-2 Therapy: Fine-Tuning Treg in Solid Organ Transplantation? *Transplantation*, **108**, 1492-1508. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004866>
- [22] Rosenzweig, M., Salet, R., Lorenzon, R., Tchitchek, N., Roux, A., Bernard, C., *et al.* (2020) Low-Dose IL-2 in Children with Recently Diagnosed Type 1 Diabetes: A Phase I/II Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding

- Study. *Diabetologia*, **63**, 1808-1821. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05200-w>
- [23] Koreth, J., Kim, H.T., Jones, K.T., Lange, P.B., Reynolds, C.G., Chammas, M.J., *et al.* (2016) Efficacy, Durability, and Response Predictors of Low-Dose Interleukin-2 Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease. *Blood*, **128**, 130-137. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-702852>
 - [24] Yasuda, K., Takeuchi, Y. and Hirota, K. (2019) The Pathogenicity of Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Seminars in Immunopathology*, **41**, 283-297. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00733-8>
 - [25] Gao, H., Sun, M., Li, A., Gu, Q., Kang, D., Feng, Z., *et al.* (2025) Microbiota-Derived IPA Alleviates Intestinal Mucosal Inflammation through Upregulating Th1/Th17 Cell Apoptosis in Inflammatory Bowel Disease. *Gut Microbes*, **17**, Article 2467235. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2467235>
 - [26] Xue, C., Yao, Q., Gu, X., Shi, Q., Yuan, X., Chu, Q., *et al.* (2023) Evolving Cognition of the JAK-STAT Signaling Pathway: Autoimmune Disorders and Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01468-7>
 - [27] Graßhoff, H., Comdühr, S., Monne, L.R., Müller, A., Lamprecht, P., Riemekasten, G., *et al.* (2021) Low-Dose IL-2 Therapy in Autoimmune and Rheumatic Diseases. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 648408. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.648408>
 - [28] Vaupel, P. and Multhoff, G. (2018) Hypoxia/HIF-1 α -Driven Factors of the Tumor Microenvironment Impeding Anti-tumor Immune Responses and Promoting Malignant Progression. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer International Publishing, 171-175. https://doi.org/10.1007/978-3-319-91287-5_27
 - [29] Shouse, A.N., LaPorte, K.M. and Malek, T.R. (2024) Interleukin-2 Signaling in the Regulation of T Cell Biology in Autoimmunity and Cancer. *Immunity*, **57**, 414-428. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.001>
 - [30] Whyte, C.E., Singh, K., Burton, O.T., Aloulou, M., Kouser, L., Veiga, R.V., *et al.* (2022) Correction: Context-Dependent Effects of IL-2 Rewire Immunity into Distinct Cellular Circuits. *Journal of Experimental Medicine*, **219**, e20212391. <https://doi.org/10.1084/jem.2021239107142022c>
 - [31] Huang, K., Han, Y., Chen, Y., Shen, H., Zeng, S. and Cai, C. (2025) Tumor Metabolic Regulators: Key Drivers of Metabolic Reprogramming and the Promising Targets in Cancer Therapy. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02205-6>
 - [32] Zhang, Y., Ji, W., Qin, H., Chen, Z., Zhou, Y., Zhou, Z., *et al.* (2025) Astragalus Polysaccharides Alleviate DSS-Induced Ulcerative Colitis in Mice by Restoring SCFA Production and Regulating Th17/Treg Cell Homeostasis in a Microbiota-Dependent Manner. *Carbohydrate Polymers*, **349**, Article 122829. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.122829>
 - [33] Shi, Y., Zhang, H. and Miao, C. (2025) Metabolic Reprogram and T Cell Differentiation in Inflammation: Current Evidence and Future Perspectives. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02403-1>
 - [34] Sharma, A., Sharma, G. and Im, S. (2025) Gut Microbiota in Regulatory T Cell Generation and Function: Mechanisms and Health Implications. *Gut Microbes*, **17**, Article 2516702. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2516702>
 - [35] Zhang, Z., Tang, H., Chen, P., Xie, H. and Tao, Y. (2019) Demystifying the Manipulation of Host Immunity, Metabolism, and Extraintestinal Tumors by the Gut Microbiome. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **4**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0074-5>
 - [36] Lee, M., Bell, C.J.M., Rubio Garcia, A., Godfrey, L., Pekalski, M., Wicker, L.S., *et al.* (2023) CD56bright Natural Killer Cells Preferentially Kill Proliferating CD4⁺ T Cells. *Discovery Immunology*, **2**, kyad012. <https://doi.org/10.1093/discim/kyad012>
 - [37] Bensimon, G., Leigh, P.N., Tree, T., Malaspina, A., Payan, C.A., Pham, H., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Low-Dose IL-2 as an Add-On Therapy to Riluzole (MIROCALS): A Phase 2b, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **405**, 1837-1850. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)00262-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00262-4)
 - [38] Sun, J., Guo, L., Ji, D., Yu, M., Cheng, B., Zhu, X., *et al.* (2025) Reshape the Fates of Treg and CD8⁺ T Cells through IL-2 α by Synergizing Divergent Receptor-Biased IL-2 Pegylates. *Advanced Science*, **12**, e2414931. <https://doi.org/10.1002/adv.202414931>
 - [39] Lin, Y., Wang, X., Qin, Y., Wang, C., Zhou, T., Zhang, L., *et al.* (2024) A Single-Agent Fusion of Human IL-2 and Anti-IL-2 Antibody That Selectively Expands Regulatory T Cells. *Communications Biology*, **7**, Article No. 299. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-05987-z>
 - [40] Stoops, J., Morton, T., Powell, J., Pace, A.L. and Bluestone, J.A. (2025) Treg Cell Therapy Manufacturability: Current State of the Art, Challenges and New Opportunities. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1604483. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1604483>
 - [41] Tuomela, K., Garcia, R.V., Boardman, D.A., Tavakoli, P., Ancheta-Schmit, M., Sham, H.P., *et al.* (2025) TYK2 Inhibition Enhances Treg Differentiation and Function While Preventing Th1 and Th17 Differentiation. *Cell Reports Medicine*, **6**, Article 102303. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102303>
 - [42] Coppola, C., Hopkins, B., Huhn, S., Du, Z., Huang, Z. and Kelly, W.J. (2020) Investigation of the Impact from IL-2, IL-

- 7, and IL-15 on the Growth and Signaling of Activated CD4+ T Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7814. <https://doi.org/10.3390/ijms21217814>
- [43] Thonhoff, J.R., Beers, D.R., Zhao, W., Faridar, A., Thome, A., Wen, S., *et al.* (2024) A Phase 1 Proof-of-Concept Study Evaluating Safety, Tolerability, and Biological Marker Responses with Combination Therapy of CTLA4-Ig and Interleukin-2 in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, **15**, Article ID: 1415106. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1415106>