

IL1RAP在恶性肿瘤中作用的研究进展

张雪鸥¹, 徐建红¹, 郁丽娜^{2*}

¹浙江大学医学院附属第四医院麻醉疼痛科, 浙江 金华

²浙江大学医学院附属第二医院麻醉手术部, 浙江 杭州

收稿日期: 2025年3月2日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年4月2日

摘要

白介素1受体辅助蛋白(IL1RAP)是白介素1(IL-1)家族的共受体, 通过与白介素1受体(IL-1R)结合形成多聚复合物并激活下游信号通路发挥生物学效应。IL1RAP介导的信号通路在各类恶性肿瘤中表现出促增殖和促侵袭、迁移的特性, 包括血液系统肿瘤、消化道肿瘤、乳腺癌、宫颈癌等。本综述旨在阐明IL1RAP介导的信号通路的生物学效应, 以及IL1RAP在各类恶性肿瘤中作用机制的研究进展。

关键词

IL1RAP, 恶性肿瘤, 信号通路, IL-1

Research Progress of the Role of IL1RAP in Malignant Tumors

Xue'ou Zhang¹, Jianhong Xu¹, Lina Yu^{2*}

¹Department of Anesthesiology and Pain, The Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Jinhua Zhejiang

²Department of Anesthesia and Surgery, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang

Received: Mar. 2nd, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Apr. 2nd, 2025

Abstract

Interleukin 1 receptor accessory protein (IL1RAP) is a co-receptor of the interleukin 1 (IL-1) family, which exerts biological effects by binding to the interleukin 1 receptor (IL-1R) to form a multimeric complex and activating the downstream signaling pathway. The signaling pathway mediated by IL1RAP shows pro-proliferative, pro-invasive, and migratory properties in various types of malignant tumors,

*通讯作者。

文章引用: 张雪鸥, 徐建红, 郁丽娜. IL1RAP 在恶性肿瘤中作用的研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2025, 15(2): 53-60.
DOI: 10.12677/wjcr.2025.152007

including hematological tumors, gastrointestinal tract tumors, breast cancers, cervical cancer, etc. The aim of this review is to elucidate the biological effects of IL1RAP-mediated signaling pathway and the progress of the research on the mechanism of IL1RAP in various malignant tumors.

Keywords

IL1RAP, Malignant Tumors, Signaling Pathway, IL-1

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

白介素 1 受体辅助蛋白(interleukin 1 receptor accessory protein, IL1RAP)是白介素 1 (IL-1)家族的共受体,通过与 IL-1R、白介素 33 受体(IL-33R)、白介素 36 受体(IL-36R)结合形成多聚复合物发挥作用[1]。IL1RAP 与 IL-1 家族受体结合后激活核因子 B (NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶 MAPKs (p38、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2))途径,导致激活蛋白 1 (AP-1)、激活转录因子(ATF)等大量趋化因子、粘附分子和酶(例如环氧化酶和一氧化氮合成酶)的产生,发挥生物学效应[2]。IL-1、IL-33、IL-36 通路均有明显促肿瘤活性[3], IL1RAP 通过这些通路协助肿瘤组织向远处转移。它已被证实血液系统肿瘤、骨肉瘤以及消化道肿瘤(胰腺癌、胃癌、结直肠癌)、宫颈癌以及乳腺癌等肿瘤中表达上调。本文旨在综述 IL1RAP 的作用机制及 IL1RAP 在相关癌症中的作用。

2. IL1RAP 基本介绍

IL1RAP 最初是由 Greenfeder 等人通过一种能够阻断小鼠 IL-1 β 与 IL-1R 结合的单克隆抗体(mAb)识别得出并命名[4]。IL1RAP 是位于染色体 3q28 上的独立基因[5],其基本结构由三个细胞外 Ig 结构域、跨膜区和一个细胞内 TIR 结构域组成[6],分子量约为 66 kDa,包含 570 个氨基酸的跨膜蛋白质[4] [7]。IL1RAP 通过胞内 TIR 结构域和 IL-1R 的胞内 TIR 结构域二聚化,形成多聚复合物[8]。IL-1RI 的三个 Ig 样结构域包裹着 IL-1 β ,而 IL-1 与 I 型 IL-1R (IL-1RI)的结合不足以启动细胞活化,IL1RAP 与包裹在 IL-1 β 周围的 IL-1RI 的背部建立接触后才会触发信号转导[9],故 IL1RAP 不直接与 IL-1 结合。

IL1RAP 有四种常见的剪接变体: 1) 膜型式的 IL1RAP (mIL1RAP): mIL1RAP 的缺失会使 IL-1 β 与 IL-1R 的亲和力降低 70 倍[10]。2) 可溶性 IL1RAP (sIL1RAP): 在人以及小鼠肝脏组织中,IL1RAP 表达为 sIL1RAP [11]。sIL1RAP 是 IL-1 的活性抑制剂,与 IL-1 竞争结合 IL-1R,可以与 IL-1RI 直接相互作用而阻断 IL-1 的细胞信号转导[12]。3) sIL1RAP- β : 在人肝癌细胞系 HepG2 被发现,与 sIL1RAP 结构类似[7]。4) IL1RAPb: 只在中枢神经系统中表达,调节大脑中部分 IL-1 的活性与相关炎症反应,以 IL-1 依赖的方式与 IL-1RI 形成复合物,但不会募集 MyD88 和 IRAKs [13] [14]。

3. IL1RAP 的信号通路及生物学效应

IL-1 的信号传导始于 IL-1 与 IL-1R 结合形成 IL-1/IL-1R 复合物,使 IL-1R 构象发生变化,随后 IL-1R 和 IL1RAP 通过各自胞质部分的 TIR 结构域结合,形成 IL-1/IL-1R/IL1RAP 三聚体启动信号级联反应 [2] [15]-[17]。该三聚体复合物通过 TIR 结构域快速组装 MyD88、IRAK4 等胞内信号蛋白。IL-1RI 不能直接结合 IRAK4,IL1RAP 起到接头作用[16]。IRAK4 招募并激活 IRAK1 和 IRAK2 使二者磷酸化,磷酸

化的 IRAK1 和 IRAK2 聚集肿瘤坏死因子相关因子 6 (TRAF6), 与 TRAF6 相互作用形成复合物后 IRAK 家族被释放降解[2][16][18]-[20]。转化生长因子- β (TGF- β) 活化激酶 1 (TAK1) 和两个相互作用蛋白 TAK1 结合蛋白 1 (TAB1) 和 TAK1 结合蛋白 2/3 (TAB2/3) 也参与 IL-1 信号通路[2]。TRAF6 与磷酸化的 IRAK1 和 IRAK2 解离后, 结合在细胞膜上的 TAB2/3 转位到细胞质中成为衔接蛋白将 TRAF6 连接到 TAK1 上[2], 与 TAB1 共同结合形成复合物。由此, 下游信号传递主要通过两条途径: MAP3K-MAPK (JNK、p38、ERK1/2) 和 IKK-I κ B-NF- κ B [15]。

IL-1/IL-1R/IL1RAP 信号轴传导的中心环节为 MAPKs (JNK、ERK1/2 和 p38) 和 NF- κ B 途径的激活[21]。

在 MAP3K-MAPK (JNK、p38、ERK1/2) 通路中, 信号的传递主要依赖于三重激酶级联: MKK 激酶 (MKKK)、MAPK 激酶 (MKK)、MAPKs 以及 MAPKs 的下游蛋白[15]。MAPK 信号通路中这些激酶依次磷酸化并相互激活, 最终导致调节宿主防御蛋白表达的转录因子激活[15]。MKK 激酶与无活性的 MKK 相互作用形成复合物并使 MKK 磷酸化激活, 随后复合物释放出游离的、有活性的 MKK, MKK 与无活性的 MAPK 相互作用形成复合物, 从而激活 MAPK, MAPK 激活后从 MKK-MAPK 复合物中解离, 从而磷酸化其下游靶点[18]。激活的 MAPK 激酶随后激活 MAPK (JNK、ERK1/2 和 p38) [18], 诱导激活下游 c-Jun、c-Fos、c-Myc 和 ATF2 等转录因子[15]。

NF- κ B 通路在癌症的发生发展中发挥关键作用, NF- κ B 在细胞质中通常与抑制因子 I κ B 结合而保持无活性状态[22]。在细胞因子、感染性病原体等刺激下, I κ B 被磷酸化、泛素化, 释放出 NF- κ B 使其转位入核, 诱导下游靶基因的转录[23]。

4. IL-1/IL-1R/IL1RAP 信号轴的调控因子

IRAK 家族由两种活性激酶 (IRAK1 和 IRAK4) 以及两种非活性激酶 (IRAK-M 和 IRAK2) 组成, IRAK-M 的表达仅限于单核细胞/巨噬细胞[24]。IRAK-M 阻止 IRAK4 从 MyD88 上解离以及 IRAKs/TRAF6 复合物的形成, 并下调 IL-1/IL-1R/IL1RAP 的下游信号[13][24]。IRAK2 显性负性形式 IRAK2 (1~96) 和 IRAK2 (97~590) 均能抑制 IL-1Rs 诱导的 NF- κ B 活化, 为抑制 IL-1/IL-1Rs/IL1RAP 轴诱导的疾病提供了额外的治疗靶点[25]。

MyD88 可以触发 IRAK 家族磷酸化, IL-1R 家族成员发挥生物学效应依赖于 MyD88 的存在[26]。MyD88 具有模块化结构: NH₂-末端的相互作用结构域 (或 DD, 为死亡结构域, 最初定义于细胞程序性死亡中的蛋白) 和 COOH-末端的 Toll 结构域, MyD88 的羧基端区域 (152~296) 可以作为 IL-1/IL-1R/IL1RAP 轴诱导 NF- κ B 活性的显性负调控因子[25]。缺少中间结构域的选择性剪接的短 myD88 变体通过阻止 IRAK1 磷酸化来抑制 IL-1R/TLR 触发的信号, 不激活 NF- κ B 等下游信号通路, 负向调节与 IL-1R/TLR/IL1RAP 有关的先天性免疫应答[13][26]。MyD88 及其剪切异构体通过与 IL1RAP 相互作用在 IL-1R/IL1RAP 信号复合物中充当适配器或调节器, 调控 IL-1 诱导的炎症反应保持平衡状态, 可充当 IL1RAP 信号通路中可行的治疗靶点[13][25][26]。

研究发现, E3 泛素连接酶膜相关的 RING-CH (MARCH8) 可以作为 IL-1 β 诱导激活 NF- κ B 和 MAPKs 通路的特异性抑制剂, 其作用靶点是 IL1RAP, 主要机制为 MARCH8 靶向介导 IL1RAP Lys512 进行 K48 连接的多聚泛素化和降解, 下调 IL1RAP 表达[23]。有研究证实, p53 家族成员 p73 在细胞生长发育过程中的多种信号通路中发挥作用, 具有肿瘤抑制特性, TAp73 α 为 p73 的羧基末端异构体, 可以特异性上调 IL1RAP, 诱导抗凋亡因子的表达[27]。细菌脂多糖 (LPS) 刺激产生 IL-1 和肿瘤坏死因子 (TNF), 并且可以与 IL-1、1 型 TNF 受体 (TNF-R1) 转录因子一同刺激 IRAK1 的瞬时膜招募[28]。TNF-R1 不是 IRAK1 泛素化所必需的, 但有助于 IRAK4 的稳态[28]。

5. IL1RAP 在恶性肿瘤中的研究

近年来,很多研究证实 IL1RAP 在癌基因的激活、抑癌基因的失活、诱导癌细胞增殖和侵袭迁移中发挥重要作用。IL1RAP 在众多恶性肿瘤细胞中高度表达,包括血液系统肿瘤、消化道肿瘤、骨肉瘤等,这其中研究最多的是血液系统肿瘤。

5.1. IL1RAP 与血液系统肿瘤

IL1RAP 在急性髓系白血病(AML)和慢性髓系白血病(CML)细胞表面表达上调[29] [30]。Mitchell 等人在 7 号染色体单体或长臂缺失(7/7q-)的 AML 细胞中发现存在 IL1RAP 基因失调,且抑制 IL1RAP 表达后 AML 细胞体外生长和增殖能力显著降低,且 IL1RAP 高表达与 AML 患者的总生存期恶化有相关性[31] [32]。IL1RAP 的作用并不局限于 IL-1 受体途径,也可以通过与 c-Kit 相互作用来介导信号传导和促进 AML 细胞增殖[31]。

CML 的遗传学特征是由 9 号和 22 号染色体相互易位形成的费城染色体(Ph)以及含有 BCR/ABL1 癌基因,故 CML 的治疗策略是尽量彻底根除 Ph 染色体阳性(Ph⁺)的 CML 干细胞[33] [34]。IL1RAP 在 CML 细胞表面明显上调,IL1RAP 抗体可以抑制 IL-1 的信号传导以及 CML 干细胞的增殖[34] [35]。CD34⁺CD38⁻细胞中 IL1RAP 和 BCR/ABL1 的表达水平呈正相关,几乎所有 BCR/ABL1 阳性细胞都表达 IL1RAP [36]。IL1RAP 可以前瞻性分离正常细胞与白血病(Ph⁺)细胞,是区分 Ph⁺和 Ph⁻候选 CML 干细胞的独特细胞表面生物标志物,可以作为 CML 细胞的靶点,诱导抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用[34]。

5.2. IL1RAP 与消化道肿瘤

IL1RAP 在胰腺癌、胃癌以及结直肠癌等消化道肿瘤中表达明显上调,且在肿瘤间质也能观察到 IL1RAP 的表达[37]。研究证实,IL1RAP 在胰腺导管腺癌(PDAC)中过度表达,与较差的总生存期相关,敲低 IL1RAP 以及抑制 IRAK4 可以降低胰腺癌细胞的活力、增殖和侵袭[38] [39]。IL1RAP 可以促进胃癌的转移与侵袭[40],在胃癌细胞系中敲低 IL1RAP 可以抑制细胞生长、迁移和侵袭,因此 IL1RAP 可以作为胃癌免疫治疗的潜在候选生物标志物[41]。IL1RAP 在结直肠癌细胞中高表达,CAN04 是一种新型的、耐受性良好的 IL1RAP 阻断抗体,具有增强的 ADCC 特性,可用来发展作为治疗结直肠癌的新手段之一[37]。

5.3. IL1RAP 与宫颈癌

宫颈癌的主要病因是高危人类乳头瘤病毒癌蛋白 E6 和 E7 [42] [43]。但 E6 和 E7 的致癌活性不足以导致宫颈癌的恶性转化,在这里还有一个关键的促癌因素——选择性剪切(AS) [44]。失调的 AS 是癌症的分子特征之一,主要归因于异常的剪接因子的水平和活性,癌细胞中蛋白的变化可以异常调节剪接因子的活性和表达[45]。E6 和 E7 可以通过转录因子 E2F1 激活剪接因子 SRSF10 的表达,促进宫颈肿瘤的发生。SRSF10 通过调节 IL1RAP 的剪切过程(调节 IL1RAP 外显子 13 的交替终止子)增加 mIL1RAP 的产生。SRSF10-mIL1RAP 轴通过促进 IL-1 β 诱导的 NF- κ B 激活,上调 CD47 的转录表达,抑制巨噬细胞的吞噬作用,使癌细胞可以通过 SRSF10-mIL1RAP-CD47 轴避免被巨噬细胞吞噬清除,实现免疫逃逸[42],表明 SRSF10-mIL1RAP-CD47 轴可能是治疗宫颈癌的一个新的潜力治疗靶点。

5.4. IL1RAP 与尤文肉瘤

失巢凋亡即癌细胞在脱离细胞外后诱导的细胞凋亡或死亡,癌细胞具有失巢凋亡抗性,使癌细胞能够在不依赖于胞外基质的条件下存活[46]。转移性扩散是尤文肉瘤预后不良的有利预测因子[47]。研究发现,IL1RAP 是尤文肉瘤转移的关键驱动因素。IL1RAP 由高转移性儿童肉瘤尤文肉瘤的致癌性融合直接

诱导产生,在儿童和成人正常组织中低表达,IL1RAP 的失活触发失巢凋亡,并阻碍尤文肉瘤细胞的转移扩散,在尤文肉瘤中是一个有前途的靶点[48]。

5.5. IL1RAP 与胶质瘤

胶质瘤是一种常见的致命性脑肿瘤,严重影响大脑和脊髓中枢神经系统的正常功能[49]。PTPRD 是蛋白酪氨酸磷酸酶家族的成员,参与多种生理功能,PRPRD 蛋白通过调节 IL1RAP 影响神经元突触和神经元分化的发展,从而促进胶质瘤的进展,表明 PRPRD 可用作为治疗胶质瘤的潜在生物标志物[50]。在 sIL1RAP 过表达的细胞中,IL-1 促进的细胞增殖明显被抑制,儿童低级别胶质瘤中 sIL1RAP 水平显著高于成人,且儿童低级别胶质瘤患者的肿瘤生长能力明显低于成年患者,因此 sIL1RAP 的表达水平可以作为判断低级别胶质瘤预后的潜在指标之一[51]。

5.6. IL1RAP 与乳腺癌

IL1RAP 在三阴性乳腺癌(TNBC)细胞中表达升高,且与较短的无复发生存期(RFS)相关。Zheng 等人建立了拮抗 IL1RAP 的单链抗体 scFv 12H7,发现 scFv 12H7 是一种高亲和力和高特异性的 IL1RAP 结合蛋白,通过与 IL1RAP 的 D1-D2 结构域相互作用可以抑制 TNBC 细胞的生长活性,显著抑制 NF- κ B 通路,为 TNBC 的治疗提供了良好的候选药物[52]。

6. 总结

IL1RAP 在多种癌症中发挥重要作用,包括血液肿瘤(即髓母细胞和淋巴细胞白血病)、骨肉瘤以及消化道肿瘤(胰腺癌、胃癌、结直肠癌)、宫颈癌以及乳腺癌等。IL1RAP 介导的异常信号传导在癌症发病机制中的作用十分关键,靶向其信号通路对恶性肿瘤治疗价值巨大。目前,两种靶向 IL1RAP 的疗法正在临床试验,分别是嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法和使用抗体激活抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)或直接阻断 IL1RAP 的免疫治疗。而 IL1RAP 治疗也存在一定的局限性。从临床应用来看,虽然有两种靶向疗法正在临床试验,但仍处于探索阶段,距离广泛应用还有距离,治疗效果及安全性还需大量研究验证。除此之外,相关抗体在实际应用中的长期疗效和潜在副作用尚不明确,限制了 IL1RAP 治疗的发展。本文就 IL1RAP 的信号通路以及生物学效应、在癌症中的作用进行综述。基于目前的研究以及临床应用,浅谈目前基于 IL1RAP 靶向治疗的新治疗方法的应用情况,我们相信 IL1RAP 的相关信号通路以及其异常表达可以作为针对恶性肿瘤的一种有发展前景的免疫治疗策略。

参考文献

- [1] Højen, J.F., Kristensen, M.L.V., McKee, A.S., Wade, M.T., Azam, T., Lunding, L.P., *et al.* (2019) IL-1R3 Blockade Broadly Attenuates the Functions of Six Members of the IL-1 Family, Revealing Their Contribution to Models of Disease. *Nature Immunology*, **20**, 1138-1149. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0467-1>
- [2] Li, X., Commane, M., Jiang, Z. and Stark, G.R. (2001) IL-1-Induced NF- κ B and C-Jun N-Terminal Kinase (JNK) Activation Diverge at IL-1 Receptor-Associated Kinase (IRAK). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 4461-4465. <https://doi.org/10.1073/pnas.071054198>
- [3] Fields, J.K., Günther, S. and Sundberg, E.J. (2019) Structural Basis of IL-1 Family Cytokine Signaling. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1412. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01412>
- [4] Greenfeder, S.A., Nunes, P., Kwee, L., Labow, M., Chizzonite, R.A. and Ju, G. (1995) Molecular Cloning and Characterization of a Second Subunit of the Interleukin 1 Receptor Complex. *Journal of Biological Chemistry*, **270**, 13757-13765. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.23.13757>
- [5] Frenay, J., Bellaye, P., Oudot, A., Helbling, A., Petitot, C., Ferrand, C., *et al.* (2022) IL-1RAP, a Key Therapeutic Target in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 14918. <https://doi.org/10.3390/ijms232314918>
- [6] Wesche, H., Korherr, C., Kracht, M., Falk, W., Resch, K. and Martin, M.U. (1997) The Interleukin-1 Receptor Accessory

- Protein (IL-1RACP) Is Essential for IL-1-Induced Activation of Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase (IRAK) and Stress-Activated Protein Kinases (SAP Kinases). *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 7727-7731. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.12.7727>
- [7] Jensen, L.E. and Whitehead, A.S. (2003) Expression of Alternatively Spliced Interleukin-1 Receptor Accessory Protein mRNAs Is Differentially Regulated during Inflammation and Apoptosis. *Cellular Signalling*, **15**, 793-802. [https://doi.org/10.1016/s0898-6568\(03\)00039-1](https://doi.org/10.1016/s0898-6568(03)00039-1)
- [8] Krumm, B., Xiang, Y. and Deng, J. (2014) Structural Biology of the IL-1 Superfamily: Key Cytokines in the Regulation of Immune and Inflammatory Responses. *Protein Science*, **23**, 526-538. <https://doi.org/10.1002/pro.2441>
- [9] Casadio, R., Frigimelica, E., Bossù, P., Neumann, D., Martin, M.U., Tagliabue, A., *et al.* (2001) Model of Interaction of the IL-1 Receptor Accessory Protein IL-1RACP with the IL-1 β /IL-1RI Complex. *FEBS Letters*, **499**, 65-68. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)02515-7](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)02515-7)
- [10] Zarezadeh Mehrabadi, A., Aghamohamadi, N., Khoshmirsafa, M., Aghamajidi, A., Pilehforoshha, M., Massoumi, R., *et al.* (2022) The Roles of Interleukin-1 Receptor Accessory Protein in Certain Inflammatory Conditions. *Immunology*, **166**, 38-46. <https://doi.org/10.1111/imm.13462>
- [11] Jensen, L.E., Muzio, M., Mantovani, A. and Whitehead, A.S. (2000) IL-1 Signaling Cascade in Liver Cells and the Involvement of a Soluble Form of the IL-1 Receptor Accessory Protein. *The Journal of Immunology*, **164**, 5277-5286. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.10.5277>
- [12] Yilmaz-Elis, S., Aartsma-Rus, A., Vroon, A., van Deutekom, J., de Kimpe, S., Hoen, P.A.C., *et al.* (2012) Antisense Oligonucleotide Mediated Exon Skipping as a Potential Strategy for the Treatment of a Variety of Inflammatory Diseases Such as Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **71**, i75-i77. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200971>
- [13] Gabay, C., Lamacchia, C. and Palmer, G. (2010) IL-1 Pathways in Inflammation and Human Diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, **6**, 232-241. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.4>
- [14] Smith, D.E., Lipsky, B.P., Russell, C., Ketchum, R.R., Kirchner, J., Hensley, K., *et al.* (2009) A Central Nervous System-Restricted Isoform of the Interleukin-1 Receptor Accessory Protein Modulates Neuronal Responses to Interleukin-1. *Immunity*, **30**, 817-831. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.03.020>
- [15] Acuner Ozbabacan, S.E., Gursoy, A., Nussinov, R. and Keskin, O. (2014) The Structural Pathway of Interleukin 1 (IL-1) Initiated Signaling Reveals Mechanisms of Oncogenic Mutations and SNPS in Inflammation and Cancer. *PLOS Computational Biology*, **10**, e1003470. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003470>
- [16] Huang, J., Gao, X., Li, S. and Cao, Z. (1997) Recruitment of IRAK to the Interleukin 1 Receptor Complex Requires Interleukin 1 Receptor Accessory Protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **94**, 12829-12832. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.24.12829>
- [17] Bozaoglu, K., Attard, C., Kulkarni, H., Cummings, N., Diego, V.P., Carless, M.A., *et al.* (2014) Plasma Levels of Soluble Interleukin 1 Receptor Accessory Protein Are Reduced in Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, 3435-3443. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4475>
- [18] Weber, A., Wasiliew, P. and Kracht, M. (2010) Interleukin-1 (IL-1) Pathway. *Science Signaling*, **3**, 1-6. <https://doi.org/10.1126/scisignal.3105cm1>
- [19] Towne, J.E., Garka, K.E., Renshaw, B.R., Virca, G.D. and Sims, J.E. (2004) Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 Signal through IL-1RRP2 and IL-1RACP to Activate the Pathway Leading to NF- κ B and MAPKS. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 13677-13688. <https://doi.org/10.1074/jbc.m400117200>
- [20] Drube, S., Heink, S., Walter, S., Löhn, T., Grusser, M., Gerbaulet, A., *et al.* (2010) The Receptor Tyrosine Kinase C-Kit Controls IL-33 Receptor Signaling in Mast Cells. *Blood*, **115**, 3899-3906. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-247411>
- [21] Schmitz, J., Owyang, A., Oldham, E., Song, Y., Murphy, E., McClanahan, T.K., *et al.* (2005) IL-33, an Interleukin-1-Like Cytokine That Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines. *Immunity*, **23**, 479-490. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.09.015>
- [22] Liang, Y., Seymour, R.E. and Sundberg, J.P. (2011) Inhibition of NF- κ B Signaling Retards Eosinophilic Dermatitis in Sharpin-Deficient Mice. *Journal of Investigative Dermatology*, **131**, 141-149. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.259>
- [23] Chen, R., Li, M., Zhang, Y., Zhou, Q. and Shu, H. (2012) The E3 Ubiquitin Ligase MARCH8 Negatively Regulates IL-1 β -Induced NF- κ B Activation by Targeting the IL1RAP Coreceptor for Ubiquitination and Degradation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, 14128-14133. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205246109>
- [24] Kobayashi, K., Hernandez, L.D., Galán, J.E., Janeway, C.A., Medzhitov, R. and Flavell, R.A. (2002) IRAK-M Is a Negative Regulator of Toll-Like Receptor Signaling. *Cell*, **110**, 191-202. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00827-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00827-9)
- [25] Muzio, M., Ni, J., Feng, P. and Dixit, V.M. (1997) IRAK (Pelle) Family Member IRAK-2 and Myd88 as Proximal Mediators of IL-1 Signaling. *Science*, **278**, 1612-1615. <https://doi.org/10.1126/science.278.5343.1612>

- [26] Burns, K., Janssens, S., Brissoni, B., Olivos, N., Beyaert, R. and Tschopp, J. (2003) Inhibition of Interleukin 1 Receptor/Toll-Like Receptor Signaling through the Alternatively Spliced, Short Form of Myd88 Is Due to Its Failure to Recruit IRAK-4. *The Journal of Experimental Medicine*, **197**, 263-268. <https://doi.org/10.1084/jem.20021790>
- [27] Koeppel, M., van Heeringen, S.J., Kramer, D., Smeenk, L., Janssen-Megens, E., Hartmann, M., *et al.* (2011) Crosstalk between C-Jun and Tap73 α/β Contributes to the Apoptosis-Survival Balance. *Nucleic Acids Research*, **39**, 6069-6085. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr028>
- [28] Lockett, A., Goebel, M.G. and Harrington, M.A. (2008) Transient Membrane Recruitment of IRAK-1 in Response to LPS and IL-1 β Requires TNF R1. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **295**, C313-C323. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00500.2007>
- [29] Ågerstam, H., Lilljebjörn, H., Rissler, M., Sandén, C. and Fioretos, T. (2022) IL1RAP Is Expressed in Several Subtypes of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Can Be Used as a Target to Eliminate ETV6::RUNX1-Positive Leukemia Cells in Preclinical Models. *Haematologica*, **108**, 599-604. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281059>
- [30] Eisenwort, G., Sadovnik, I., Keller, A., Ivanov, D., Peter, B., Berger, D., *et al.* (2021) Phenotypic Characterization of Leukemia-Initiating Stem Cells in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Leukemia*, **35**, 3176-3187. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01227-z>
- [31] Mitchell, K., Barreyro, L., Todorova, T.I., Taylor, S.J., Antony-Debré, I., Narayanagari, S., *et al.* (2018) IL1RAP Potentiates Multiple Oncogenic Signaling Pathways in Aml. *Journal of Experimental Medicine*, **215**, 1709-1727. <https://doi.org/10.1084/jem.20180147>
- [32] De Boer, B., Sheveleva, S., Apelt, K., Vellenga, E., Mulder, A.B., Huls, G., *et al.* (2020) The IL1-IL1RAP Axis Plays an Important Role in the Inflammatory Leukemic Niche That Favors Acute Myeloid Leukemia Proliferation over Normal Hematopoiesis. *Haematologica*, **106**, 3067-3078. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.254987>
- [33] Herrmann, H., Sadovnik, I., Cerny-Reiterer, S., Rüllicke, T., Stefanzi, G., Willmann, M., *et al.* (2014) Dipeptidylpeptidase IV (CD26) Defines Leukemic Stem Cells (LSC) in Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*, **123**, 3951-3962. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-536078>
- [34] Järås, M., Johnels, P., Hansen, N., Ågerstam, H., Tsapogas, P., Rissler, M., *et al.* (2010) Isolation and Killing of Candidate Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells by Antibody Targeting of IL-1 Receptor Accessory Protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 16280-16285. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004408107>
- [35] Ågerstam, H., Hansen, N., von Palffy, S., Sandén, C., Reckzeh, K., Karlsson, C., *et al.* (2016) IL1RAP Antibodies Block IL-1-Induced Expansion of Candidate CML Stem Cells and Mediate Cell Killing in Xenograft Models. *Blood*, **128**, 2683-2693. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679985>
- [36] Landberg, N., Hansen, N., Askmyr, M., Ågerstam, H., Lassen, C., Rissler, M., *et al.* (2015) IL1RAP Expression as a Measure of Leukemic Stem Cell Burden at Diagnosis of Chronic Myeloid Leukemia Predicts Therapy Outcome. *Leukemia*, **30**, 255-258. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.135>
- [37] Robbrecht, D., Jungels, C., Sorensen, M.M., Spanggaard, I., Eskens, F., Fretland, S.Ø., *et al.* (2021) First-in-Human Phase 1 Dose-Escalation Study of CAN04, a First-In-Class Interleukin-1 Receptor Accessory Protein (IL1RAP) Antibody in Patients with Solid Tumours. *British Journal of Cancer*, **126**, 1010-1017. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01657-7>
- [38] Zhang, Y., Chen, X., Wang, H., Gordon-Mitchell, S., Sahu, S., Bhagat, T.D., *et al.* (2022) Innate Immune Mediator, Interleukin-1 Receptor Accessory Protein (IL1RAP), Is Expressed and Pro-Tumorigenic in Pancreatic Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01286-4>
- [39] Herremans, K.M., Szymkiewicz, D.D., Riner, A.N., Bohan, R.P., Tushoski, G.W., Davidson, A.M., *et al.* (2022) The Interleukin-1 Axis and the Tumor Immune Microenvironment in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Neoplasia*, **28**, Article ID: 100789. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100789>
- [40] Lv, Q., Xia, Q., Li, A. and Wang, Z. (2021) The Potential Role of IL1RAP on Tumor Microenvironment-Related Inflammatory Factors in Stomach Adenocarcinoma. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **20**, 1-11. <https://doi.org/10.1177/1533033821995282>
- [41] Rehman, A., Olsson, P.O., Akhtar, A., Padhiar, A.A., Liu, H., Dai, Y., *et al.* (2022) Systematic Molecular Analysis of the Human Secretome and Membrane Proteome in Gastrointestinal Adenocarcinomas. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **26**, 3329-3342. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17338>
- [42] Liu, F., Dai, M., Xu, Q., Zhu, X., Zhou, Y., Jiang, S., *et al.* (2018) SRSF10-Mediated IL1RAP Alternative Splicing Regulates Cervical Cancer Oncogenesis via mIL1RAP-NF- κ B-Cd47 Axis. *Oncogene*, **37**, 2394-2409. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0119-6>
- [43] Ghittoni, R., Accardi, R., Hasan, U., Gheit, T., Sylla, B. and Tommasino, M. (2009) The Biological Properties of E6 and E7 Oncoproteins from Human Papillomaviruses. *Virus Genes*, **40**, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s11262-009-0412-8>
- [44] Kozlovski, I., Siegfried, Z., Amar-Schwartz, A. and Karni, R. (2017) The Role of RNA Alternative Splicing in Regulating Cancer Metabolism. *Human Genetics*, **136**, 1113-1127. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1803-x>

-
- [45] Venables, J.P., Klinck, R., Koh, C., Gervais-Bird, J., Bramard, A., Inkel, L., *et al.* (2009) Cancer-Associated Regulation of Alternative Splicing. *Nature Structural & Molecular Biology*, **16**, 670-676. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1608>
- [46] Wang, Y., Cheng, S., Fleishman, J.S., Chen, J., Tang, H., Chen, Z., *et al.* (2024) Targeting Anoikis Resistance as a Strategy for Cancer Therapy. *Drug Resistance Updates*, **75**, Article ID: 101099. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2024.101099>
- [47] Mendoza-Naranjo, A., El-Naggar, A., Wai, D.H., Mistry, P., Lazic, N., Ayala, F.R.R., *et al.* (2013) ERBB4 Confers Metastatic Capacity in Ewing Sarcoma. *EMBO Molecular Medicine*, **5**, 1087-1102. <https://doi.org/10.1002/emmm.201202343>
- [48] Zhang, H., Hughes, C.S., Li, W., He, J., Surdez, D., El-Naggar, A.M., *et al.* (2021) Proteomic Screens for Suppressors of Anoikis Identify IL1RAP as a Promising Surface Target in Ewing Sarcoma. *Cancer Discovery*, **11**, 2884-2903. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1690>
- [49] Alcantara Llaguno, S.R. and Parada, L.F. (2016) Cell of Origin of Glioma: Biological and Clinical Implications. *British Journal of Cancer*, **115**, 1445-1450. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.354>
- [50] Li, F., Zhang, W., Wang, M. and Jia, P. (2020) IL1RAP Regulated by PRPRD Promotes Gliomas Progression via Inducing Neuronal Synapse Development and Neuron Differentiation *in Vitro*. *Pathology—Research and Practice*, **216**, Article ID: 153141. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153141>
- [51] He, J., Li, X., Zhu, W., Yu, Y. and Gong, J. (2017) Research of Differential Expression of Sil1rap in Low-Grade Gliomas between Children and Adults. *Brain Tumor Pathology*, **35**, 19-28. <https://doi.org/10.1007/s10014-017-0304-x>
- [52] Zheng, P., Zhang, Y., Zhang, B., Wang, Y., Wang, Y. and Yang, L. (2018) Synthetic Human Monoclonal Antibody Targets Hill Receptor Accessory Protein Chain with Therapeutic Potential in Triple-Negative Breast Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **107**, 1064-1073. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.099>