مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۳، ویژه نامه ۱، زمستان ۹۲، صفحات ۱ تا ۵

Original Article

بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن اینترلوکین ۲۲ (rs1179251) با سرطان روده بزرگ در جمعیت ایرانی

سید رضا محبی[۱]، خاتون کریمی[۲]، فاطمه رستمی[۳]، سید محمد ابراهیم طاهائی[۴]، پدرام عظیم زاده[۵]، سارا رومانی[۲]، هانیه میرطالبی[۶]، محمد رضا زالی[۷]

[۱] دکتری ویروس شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۲] کارشناسی ارشد میکروب شناسی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۳] کارشناسی ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۴] کارشناسی ارشد ویروس شناسی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۵] کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و ملکولی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۶] کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و جنین شناسی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۷] استاد، فوق تخصص بیماری های کبد و گوارش، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *مطالعات نشان می‌دهند که بیان ژن اینترلوکین ۲۲ در موکوس روده بزرگ افرادی که دچار بیماریهای التهابی روده هستند افزایش می یابد. از طرفی بیماری التهاب روده یکی از عواملی است که در ایجاد سرطان روده بزرگ دخیل می باشد. لذا در این مطالعه ارتباط پلی مورفیسم rs1179251 ژن اینترلوکین ۲۲ با خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ در جمعیت ایرانی بررسی گردید.*

روش بررسی: *این مطالعه مورد- شاهدی روی ۱۶۶ نمونه بیمار و ۲۳۶ نمونه سالم صورت گرفت. تعیین ژنوتیپ در محل پلی مورفیسم مورد نظر با تکثیر DNA ژنومی افراد مورد مطالعه توسط روش PCR و سپس با هضم آنزیمی به روش RFLP انجام گردید.*

یافته‌ها: *فراوانی ژنوتیپ‌ها در گروه مورد شامل ۷۱/۷٪ GG، ۲۵/۳٪ GC و ۳٪ CC و در گروه شاهد شامل ۶۹/۵٪ GG، ۲۶/۷٪ GC و ۳/۸٪ CC بود. در این مطالعه تفاوت معنی‌داری در توزیع ژنوتیپ‌ها بین دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد (p=۰/۸۵). همچنین از نظر فاکتور WHR تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد و شاهد به دست آمد (p=۰/۰۰۱).*

نتیجه‌گیری: *این بررسی بر عدم وجود ارتباط پلی مورفیسم rs1179251 ژن اینترلوکین ۲۲ با سرطان روده بزرگ دلالت دارد. لذا می‌توان چنین نتیجه گرفت که پلی مورفیسم مذکور در افزایش بروز سرطان روده بزرگ در جمعیت ایرانی نقشی ایفا نمی‌کند.*

واژگان کلیدی: *سرطان روده بزرگ، اینترلوکین ۲۲، پلی مورفیسم، مطالعه مورد- شاهدی.*

مقدمه

سرطان روده بزرگ سومین عامل مرگ و میردر جهان به شمار می‌آید (۱). بررسی های اخیر در کشور ایران نشان داده که روند ابتلا به سرطان روده بزرگ در این کشور به سرعت رو به افزایش است و این بیماری به عنوان پنجمین سرطان شایع در مردان و سومین سرطان شایع در زنان شناخته شده است (۱, ۲).

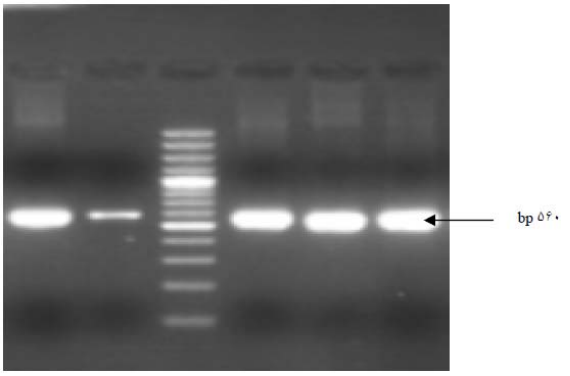
مجموعه‌ای از عوامل در ایجاد سرطان روده بزرگ دخیل هستند. مطالعات نشان دادند که استعداد ژنتیکی و قرارگیری در معرض پرتوهای مضر و التهاب روده از شایع‌ترین عوامل خطر سرطان روده بزرگ هستند. در بررسی‌ها مشاهده گردید

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دکتر محمدرضا زالی (**email**: nnzali@hotmail.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۷/۱۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۰/۱۸

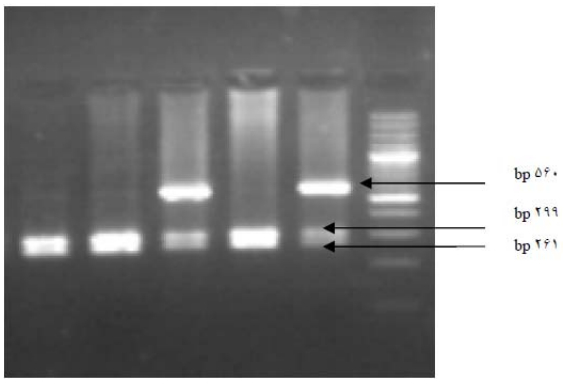
که التهاب روده خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ را به خصوص در افراد زیر ۳۰ سال، دو تا سه برابر افزایش می‌دهد (۵-۳).
اینترلوکین ۲۲ یکی از سایتوکین‌های التهابی است که از لحاظ ساختاری در خانواده اینترلوکین۱۰ قرار می گیرد (۶) و باعث افزایش تولید پروتئین‌های فاز حاد در سلول های کبدی شده و در پاسخ‌های التهابی و ایمنی سلول‌های اپی‌تلیال ایفای نقش می‌کند (۷، ۸). این سایتوکاین از طریق اتصال به رسپتور هترودایمر اختصاصی خود در سطح سلول باعث فسفریله شدن واسطه‌های التهابی STAT1، STAT3 و STAT5 شده و در نهایت منجر به اکتیو شدن مسیر JAK-STAT می‌گردد. همچنین فعالیت اینترلوکین ۲۲ در مسیرهای ERK، JNK و MAPK نیز مشاهده شده است (۹). علاوه بر آن، اینترلوکین۲۲ با دخالت درتنظیم بیان واسطه‌های تحریک کننده چرخه سلولی، طی پیدایش تومور در روند رشد سلول‌های سرطانی موثر می‌باشد (۹، ۱۰).
با توجه به نقش اینترلوکین ۲۲ در مسیرهای التهاب و چرخه سلولی، این سایتوکین می‌تواند در بروز سرطان روده بزرگ موثر بوده و پلی‌مورفیسم‌های آن یک موضوع مناسب برای بررسی باشد. لذا در این مطالعه، ارتباط پلی مورفیسم rs1179251 واقع در اینترون ۴ ژن اینترلوکین۲۲، با خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ در جمعیت ایرانی مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روشها

در این مطالعه مورد-شاهدی، ۱۶۶ نمونه بیمار و ۲۳۶ نمونه شاهد بررسی شدند. این افراد از میان مراجعه کنندگان به بیمارستان طالقانی مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد انتخاب گردیدند. به کلیه بیماران و گروه کنترل در مورد نحوه استفاده از نتایج و داوطلبانه بودن شرکت در این مطالعه توضیح داده شد و از داوطلبین شرکت در مطالعه، رضایت نامه کتبی اخذ گردید. فرم رضایت نامه اخلاقی شرکت در مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تصویب شده و مورد استفاده قرار گرفته است. معیار ورود به مطالعه، انجام کولونوسکوپی برای هر دو گروه و جواب مثبت پاتولوژی برای سرطان روده بزرگ در افراد بیمار و جواب پاتولوژی منفی برای افراد سالم بود. اطلاعات تن‌سنجی افراد در پرسش‌نامه جمع آوری شد. نمایه توده بدنی (BMI) از رابطه وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر به دست آمد و نسبت دور کمر به باسن (WHR) افراد مورد مطالعه نیز محاسبه گردید.
جهت انجام آزمایشات ژنتیکی ابتدا ۵ میلی‌لیتر خون محیطی از افراد دو گروه شاهد و بیمارگرفته شد و سپس توسط روش نمک اشباع استخراج گردید. برای بررسی پلی مورفیسم rs1179251 در ناحیه اینترون ۴ ژن اینترلوکین۲۲ از روش PCR-RFLP استفاده شد. قطعه مورد نظر با استفاده از ۱۵۰ نانوگرم از DNA ژنومی وپرایمرهای اختصاصی توسط روش PCR تکثیرگردید. پرایمرهای مورد استفاده در این آزمایش شامل پرایمر پیش برنده 5’CCAGAAATTAGCCCTATATGC’3 وپرایمر معکوس 5’GAAGGACACAGTGAAAAAGGTAGG’3 برای تکثیر قطعه ۵۶۰ bp بودند که با استفاده از نرم افزار Gene Runner 3.05 (Hastings software Inc) version طراحی گردیده بودند. برنامه PCR به صورت واسرشت ابتدایی در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و به میزان یک سیکل انجام شد، سپس مراحل واسرشت ثانویه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، مرحله اتصال پرایمر در دمای ۵۸ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و ساخت رشته مکمل هدف در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و به میزان ۳۵ سیکل صورت گرفت و ساخت رشته مکمل هدف نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه وبه میزان یک سیکل انجام شد. تأیید تکثیر صحیح قطعه مورد نظر توسط PCR با الکترو فورز محصول به دست آمده در ژل آگارز۱ درصد انجام شد (شکل ۱). سپس باقیمانده محصول جهت هضم آنزیمی به مدت ۱۶ ساعت در مجاورت آنزیم محدود کننده AlwNI (New England Biolab Inc) قرار گرفت. بعد از اتمام انکوباسیون محصول هضم آنزیمی با استفاده از ژل آگارز ۲ درصد و رنگ آمیزی توسط اتیدیوم بروماید توسط دستگاه ژل داک مشاهده و سپس ژنوتایپ‌ها بر اساس اثر آنزیم مذکوردر حضور الل G در جایگاه پلی‌مورفیسم تفسیر گردید. طول قطعات به دست آمده به صورت ژنوتایپ GG ۵۶۰bp، ژنوتایپ GC ۵۶۰،۲۹۹،۲۶۱bp و ژنوتایپ CC شامل ۲۹۹و۲۶۱bp بود (شکل ۲).
در این مطالعه از آزمون کای‌دو به منظور به دست آمدن اختلاف فراوانی ژنوتیپی بین گروهای بیمار و شاهد و همچنین برای بررسی تعادل هاردی واینبرگ استفاده شد. آزمون t جهت مقایسه فاکتورهای دموگرافیک در دو گروه شاهد و مورد استفاده شد. تحلیل های آماری توسط نرم افزار SPSS13 انجام شد.



شکل ۱. قطعات تکثیر شده DNA برای ژن اینترلوکین۲۲. ستون ۴ از سمت راست، مارکر وزنی را نشان می دهد که قطعات تکثیر شده ستون های ۱ تا ۶، با اندازه ۵۶۰ زوج باز در میان دو باند ۵۰۰ و ۶۰۰ مارکر وزنی قرار گرفته اند.



شکل ۲ . قطعات DNA پس از هضم آنزیمی برای ژن اینترلوکین ۲۲.

یافته‌ها

فراوانی ژنوتیپ‌ها در گروه مورد شامل ۷۱/۷٪ GG، ۲۵/۳٪ GC و ۳٪ CC و در گروه شاهد شامل ۶۹/۵٪ GG، ۲۶/۷٪ GC و ۳/۸٪ CC بود. در این مطالعه، تفاوت معنی‌داری از نظر توزیع ژنوتیپ‌ها بین دو گروه مورد و کنترل مشاهده نشد (p=۰/۸۵) (جدول ۱). لازم به ذکر است که فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه مورد و شاهد از قانون هاردی واینبرگ تبعیت می‌کرد. در گروه مورد، نسبت فراوانی مرد به زن ۱/۲۷ و در گروه شاهد این نسبت ۱/۰۳ بود. نمایه توده بدنی(BMI) در گروه مورد به ترتیب ۳/۰۳±۳۰/۵۵ و در گروه شاهد ۴/۰۴±۲۵/۳۰ کیلوگرم بر مترمربع به دست آمد. نسبت دور کمر به باسن (WHR) تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد (۰/۰۱±۰/۹۲) و شاهد (۰/۰۷±۰/۹۶) نشان داد (p=۰/۰۰۱). علاوه بر آن، در گروه مورد میانگین سنی (۱۲/۰۶±۵۷/۳۳) بیشتر از گروه شاهد (۱۶/۷۴±۵۰/۵۴) بود (p=۰/۰۰۱) (جدول ۲).

جدول ۱. توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs1179152 در دو گروه بیمار و شاهد

ژنوتیپ	مورد	شاهد	OD(95% CI) †	p-value
GG	۱۱۹(۷۱/۷)*	۱۶۴(۶۹/۵)	۱/۰۰	۰/۸۵
GC	۴۲(۲۵/۳)	۶۳(۲۶/۷)	۰/۷۶(۰/۲۵-۲/۳۴)	
CC	۵(۳/۰)	۹(۳/۸)	۰/۹۱(۰/۵۸-۱/۴۵)	

* تعداد (درصد)؛ † نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)

جدول ۲. مشخصات افراد مورد مطالعه به تفکیک گروه بیمار و شاهد

	بیمار (n=۱۶۶)	شاهد (n=۲۳۶)	p-value
سن	۵۷/۳۳±۱۲/۰۶*	۴۵/۵±۱۶/۷۴	۰/۰۰۱
جنس			۰/۳
زن	۷۳(۴۴)†	۱۱۶ (۴۹/۲)	
مرد	۹۳(۵۶)	۱۲۰(۵۰/۸	
نمایه توده بدن (BMI)	۳۰/۵۵±۳/۰۳	۲۵/۳±۴/۰۴	۰/۰۸
نسبت دور کمربه باسن (WHR)	۰/۹۲±۰/۰۱	۰/۹۶±۰/۰۷	۰/۰۰۱

* میانگین±انحراف معیار؛ † تعداد (درصد)

بحث

نتایج این مطالعه بیانگر عدم ارتباط پلی‌مورفیسم rs1179251 ژن اینترلوکین۲۲ با خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ در جمعیت مورد بررسی بود (p=۰/۸۵). در مطالعه حاضر فاکتورهای سن (p=۰/۰۰۱) و WHR (p=۰/۰۰۱) ارتباط معنی‌داری را با افزایش ابتلا به سرطان روده بزرگ نشان دادند. اینترلوکین۲۲ سایتوکانی از خانواده اینترلوکین۱۰ است که توسط سلول های ایمنی بدن از جمله Th17، سلول‌های Natural Killer (NK) و سلول‌های دندریتیک ساخته و ترشح می‌شود (۱۱، ۱۲). مسیر سیگنال دهی اینترلوکین۲۲ از طریق اتصال آن به رسپتوری که شامل دو زنجیره IL-22Rα و IL-10R2 است آغاز می‌گردد (۱۳). زنجیره IL-10R2 گیرنده این سایتوکاین در بسیاری از سلول‌ها شناسایی شده است، در حالی که که زنجیره IL-22Rα آن تنها در سلول‌های روده، کلیه، پوست، پانکراس،کبد، سینه و شش دیده می‌شود و حضور آن تاکنون بر سطح سلول‌های ایمنی بدن گزارش نشده است (۱۴, ۱۵). شواهد علمی بیانگر آن است که اینترلوکین ۲۲ درفرآیند التهاب به عنوان میانجی بین سلول‌های سیستم ایمنی تولید کننده آن و سلول‌های هدف عمل می‌کند (۱۶).

اینترلوکین ۲۲ مسیر سیگنال‌دهی از طریق STAT3 را القا کرده و باعث افزایش بیان ژن iNOS در سلول‌های سرطانی روده بزرگ می‌شود (۹، ۱۲، ۱۴، ۱۷). لازم به ذکر است که STAT3 یک فاکتور زرونویسی است که قابلیت مهار مسیر آپوپتوز و القای تکثیر سلولی را دارد (۱۸) و می‌توان آن را به عنوان یک پرتوانکوژن به شمار آورد (۱۹، ۲۰). علاوه بر آن iNOS به عنوان مارکری مهمی در التهاب روده شناخته شده است (۹).

Zenewic و همکارانش گزارش کردند که اینترلوکین۲۲ به دست آمده از سلول‌های T و NK منجر به محافظت موش از بیماری‌های التهابی روده می‌شود (۲۱). همچنین مطالعات بسیاری تایید کردند که اینترلوکین۲۲ یک میانجی در سیستم دفاعی میزبان در مقابل عفونت‌های باکتریایی است که از طریق القای تکثیر سلولی و خاصیت آنتی آپوپتوزی باعث بهبود سریع زخم‌ها می‌گردد (۲۵-۲۲). بنابراین اینترلوکین ۲۲ احتمالا می‌تواند در حفاظت موکوس روده در برابر التهاب و نیز بهبود زخم‌های روده نقش داشته باشد (۲۶). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ توسط Zhang و همکارانش انجام گردید، گزارش شد که اینترلوکین۲۲ از طریق افزایش بیان میانجی‌های آنتی آپوپتوتیک باعث افزایش طول عمر سلول‌های سرطانی ریه شده و آنها را به شیمی درمانی مقاوم می‌کند (۲۷). در صورتی که Georg و همکارانش گزارش کردند که اینترلوکین ۲۲ باعث توقف سیکل سلولی در سلول‌های سرطان سینه موش در مرحله G2-m در شرایط invitro و invivo می‌شود، به طوری که موش‌های که تحت درمان با اینترلوکین ۲۲ بودند، سایز و تعداد سلول‌های توموری آنها کاهش پیدا کرد (۶).

تاکنون مطالعات اندکی درمورد ارتباط پلی‌مورفیسم‌های اینترلوکین ۲۲ و بروز سرطان روده صورت گرفته است. تنها بررسی که در سال ۲۰۱۰ توسط Chery و همکارانش بر روی افراد سفید پوست آمریکایی انجام گرفت، نشان داد که پلی‌مورفیسم rs1179251 ارتباط معنی‌داری با سرطان روده بزرگ دارد (۲۸). در حالی که در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین این پلی‌مورفیسم و سرطان روده بزرگ مشاهده نگردید. برهمین اساس، پلی مورفیسم مذکور احتمالا عاملی در ایجاد ابتلا به سرطان روده بزرگ در جمعیت ایرانی نمی‌باشد و نیزاختلاف مشاهده شده در مطالعات می‌تواند ریشه در این داشته باشد که تحقیقات انجام شده در دو منطقه جغرافیایی گوناگون انجام شده است. لذا، انجام مطالعه بیشتر این پلی‌مورفیسم و ارتباط آن با سرطان روده بزرگ در جمعیتهای جغرافیایی متفاوت با تعداد نمونه‌های بیشتر پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این طرح تحقیقاتی با حمایت مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گردید. نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از کارکنان محترم مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد به ویژه خانم‌ها نرگس ابراهیمی و فرحناز جباریان به خاطر همکاری صمیمانه در اجرای این طرح تشکر و قدردانی نمایند.

REFERENCES

1. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. Int J Colorectal Dis 2008;23:683-88.
2. Pahlavan PS, Kanthan R. The epidemiology and clinical findings of colorectal cancer in Iran. J Gastrointestin Liver Dis 2006;15:15-19.
3. Malekzadeh R, Bishehsari F, Mahdavinia M, Ansari R. Epidemiology and molecular genetics of colorectal cancer in iran: a review. Arch Iran Med 2009;12:161-69.
4. McConnell BB, Yang VW. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Colorectal Cancer. Curr Colorectal Cancer Rep 2009;5:69-74.
5. Carter AB, Misyak SA, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J. Dietary modulation of inflammation-induced colorectal cancer through PPARgamma. PPAR Res. 2009;2009:498352.
6. Weber GF, Gaertner FC, Erl W, Janssen KP, Blechert B, Holzmann B, et al. IL-22-mediated tumor growth reduction correlates with inhibition of ERK1/2 and AKT phosphorylation and induction of cell cycle arrest in the G2-M phase. J Immunol 2006;177:8266-72.
7. Gallagher G, Dickensheets H, Eskdale J, Izotova LS, Mirochnitchenko OV, Peat JD, et al. Cloning, expression and initial characterization of interleukin-19 (IL-19), a novel homologue of human interleukin-10 (IL-10). Genes Immun 2000;1:442-50.
8. Conti P, Kempuraj D, Frydas S, Kandere K, Boucher W, Letourneau R, et al. IL-10 subfamily members: IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 and IL-26. Immunol Lett 2003;88:171-74.

9. Ziesche E, Bachmann M, Kleinert H, Pfeilschifter J, Muhl H. The interleukin-22/STAT3 pathway potentiates expression of inducible nitric-oxide synthase in human colon carcinoma cells J Biol Chem 2007;282:16006-15.

10. Zhang F, Shang D, Zhang Y, Tian Y. Interleukin-22 suppresses the growth of A498 renal cell carcinoma cells via regulation of STAT1 pathway. PLoS One 2011;6:e20382.

11. Yao S, Huang D, Chen CY, Halliday L, Zeng G, Wang RC, et al. Differentiation, distribution and gammadelta T cell-driven regulation of IL-22-producing T cells in tuberculosis. PLoS Pathog. 2010;6:e1000789.

12. Chung Y, Yang X, Chang SH, Ma L, Tian Q, Dong C. Expression and regulation of IL-22 in the IL-17-producing CD4+ T lymphocytes. Cell Res. 2006;16:902-907.

13. Nagalakshmi ML, Rascle A, Zurawski S, Menon S, de Waal Malefyt R. Interleukin-22 activates STAT3 and induces IL-10 by colon epithelial cells. Int Immunopharmacol 2004;4:679-91.

14. Lejeune D, Dumoutier L, Constantinescu S, Kruijer W, Schuringa JJ, Renauld JC. Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line. Pathways that are shared with and distinct from IL-10. J Biol Chem 2002;277:33676-82.

15. Xie MH, Aggarwal S, Ho WH, Foster J, Zhang Z, Stinson J, et al. Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R. J Biol Chem 2000;275:31335-39.

16. Li J, Tomkinson KN, Tan XY, Wu P, Yan G, Spaulding V, et al. Temporal associations between interleukin 22 and the extracellular domains of IL-22R and IL-10R2. Int Immunopharmacol 2004;4:693-708.

17. Muhl H, Bachmann M, Pfeilschifter J. Inducible NO synthase and antibacterial host defence in times of Th17/Th22/T22 immunity. Cell Microbiol 2011;13:340-48.

18. Grivennikov SI, Karin M. Dangerous liaisons: STAT3 and NF-kappaB collaboration and crosstalk in cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2010;21:11-19.

19. Bromberg J. Stat proteins and oncogenesis. J Clin Invest 2002;109:1139-42.

20. Schuringa JJ, Wojtachnio K, Hagens W, Vellenga E, Buys CH, Hofstra R, et al. MEN2A-RET-induced cellular transformation by activation of STAT3. Oncogene 2001;20:5350-58.

21. Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, Murphy AJ, Stevens S, Flavell RA. Innate and adaptive interleukin-22 protects mice from inflammatory bowel disease. Immunity 2008;29:947-57.

22. Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, Hu Y, Sa SM, Gong Q, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. Nat Med 2008;14:282-89.

23. Wolk K, Witte E, Wallace E, Docke WD, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. Eur J Immunol 2006;36:1309-23.

24. Brand S, Beigel F, Olszak T, Zitzmann K, Eichhorst ST, Otte JM, et al. IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006;290:G827-38.

25. Radaeva S, Sun R, Pan HN, Hong F, Gao B. Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation. Hepatology 2004;39:1332-42.

26. Sekikawa A, Fukui H, Suzuki K, Karibe T, Fujii S, Ichikawa K, et al. Involvement of the IL-22/REG Ialpha axis in ulcerative colitis. Lab Invest. 2010;90:496-505.

27. Zhang W, Chen Y, Wei H, Zheng C, Sun R, Zhang J, et al. Antiapoptotic activity of autocrine interleukin-22 and therapeutic effects of interleukin-22-small interfering RNA on human lung cancer xenografts. Clin Cancer Res. 2008;14(20):6432-9.

28. Thompson CL, Plummer SJ, Tucker TC, Casey G, Li L. Interleukin-22 genetic polymorphisms and risk of colon cancer. Cancer Causes Control 2010;21:1165-70.