

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.05.020

## TLR4 与肿瘤免疫逃逸的研究进展

郭 栋,张超雄 综述;刘秋燕 审阅(第二军医大学免疫研究所暨医学免疫学国家重点实验室,上海 200433)

[摘要] Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)家族是感受病原体入侵的一类模式识别受体,目前在哺乳动物免疫系统中共发现 11 个成员,其中以 TLR4 最受关注。大部分肿瘤组织均表达 TLR4;肿瘤细胞上 TLR4 激活后能以不同方式促进肿瘤的发生、发展、凋亡抵抗和侵袭、转移;TLR4 参与肿瘤免疫逃逸除了外源性活化机制外,肿瘤微环境中的内源性配体同样可能发挥重要作用。TLR4 有望成为肿瘤生物治疗的新靶点。

[关键词] Toll 样受体;TLR4;肿瘤;免疫逃逸

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)05-0576-03

## Toll-like receptor 4 and tumor immune escape: Recent progress

GUO Dong, ZHANG Chao-xiong, LIU Qiu-yan (National Key Laboratory of Medical Immunology & Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Toll-like receptors (TLRs) is a group of pattern recognition receptors which can sense pathogen invasion; by now 11 TLR members have been identified in the mammalian immune system. Of all these TLRs, TLR4 received the most attention from scientists. TLR4 is expressed in a variety of tumors, and TLR4 activation can promote the development and progression, apoptosis resistance, and invasion and metastasis of tumors. Besides, the exogenous activation and endogenous ligands in tumor microenvironment may also play important roles in tumor immune escape triggered by TLR4. TLR4 is expected to become a new target for cancer biotherapy.

[Key words] Toll-like receptor (TLR); TLR4; tumor; immune escape

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(5): 576-578]

TLRs 是近年来发现的一类重要的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR),它可通过识别病原相关的分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)及某些内源性配体引发信号转导,导致固有免疫的激活和炎性介质的释放,并参与人体多种免疫相关疾病的发生<sup>[1]</sup>。TLR4 是众多 TLRs 家族成员中研究较深入的受体之一。TLR4 与肿瘤的生物学行为密切相关,因此,TLR4 成为当前肿瘤免疫领域一个新的研究热点。

### 1 TLRs 分子结构及信号通路

自从 1997 年 Medzhitov<sup>[2]</sup>首次通过同源性分析发现 TLRs 以来,TLRs 家族在哺乳动物中迄今已发现 11 个成员。所有 TLRs 均为 I 型跨膜蛋白,其结构特点是胞外段具有富亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR),胞内段为一结构保守的区域,与 IL-1 受体胞内段相似,Toll/IL-1 受体是细胞内信号转导的起始部位。TLRs 识别的病原体相关的分子

模式(PAMP)是一类高度保守的分子结构,如 TLR4 特异性配体脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)<sup>[3]</sup>。TLR4 介导的信号转导途径,包括 MyD88 依赖性和非依赖两条途径。MyD88 依赖性途径主要介导 NF- $\kappa$ B 活化和细胞因子产生,而 MyD88 的非依赖性途径主要负责 LPS 诱导干扰素(IFN)、IP-10(IFN-inducible protein 10)、糖皮质激素衰减反应基因-16(glucocorticoid attenuated response gene 16, GARG-16)、干扰素调节基因-1(IFN-regulated gene 1, IRG-1)的表达和树突细胞(dendritic cell, DC)的成熟<sup>[1,3]</sup>。TLRs 激活 NF- $\kappa$ B 和 MAP 激酶的途径都有 IL-1 受体相关激酶-4(IRAK-4)和 IL-1 受体相关激

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30771984; No. 30972688)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30771984; No. 30972688)

[作者简介] 郭栋(1987-),山东省潍坊市人,第二军医大学军医系 7 年制在读

[通信作者] 刘秋燕(LIU Qiu-yan, corresponding author), E-mail: liuqy@yahoo.com.cn

酶-1 (IRAK-1) 参与, 此过程被 4 种接头蛋白 (MyD88, Mal, TRIF, TRAM) 的募集所调控; 不同的 TLRs 受到刺激时, 其相应的基因表达与上述接头蛋白的选择性募集紧密相关<sup>[4]</sup>。激活的 IRAK4 和 IRAK1 持续磷酸化并与 MyD88 分离, 最终导致肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 的活化。TRAF6 是 E3 泛素连接酶家族的成员, 目前被认为是 MAPK 信号通路最为关键的激活剂<sup>[5]</sup>。

## 2 TLR4 在肿瘤细胞中的表达

TLRs 最初被认为是固有免疫系统所特有, 但 Huang 等<sup>[6]</sup>发现 TLRs 也表达于肿瘤细胞。该研究小组检测了多种不同组织来源的小鼠肿瘤细胞系, 包括 MC26 (结肠癌)、4T1 (乳腺癌)、RM1 (前列腺癌)、B16 (黑素瘤)、LLC1 (肺癌), 发现所有的肿瘤细胞系均表达 TLRs。Sato 等<sup>[7]</sup>总结了人不同肿瘤组织中 TLRs 的表达情况, 发现 TLR4 和其他类型的 TLRs 几乎表达于各种肿瘤组织上, 如胃癌细胞中表达 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9, 结直肠癌表达 TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR9, 卵巢癌表达 TLR2、TLR3、TLR4、TLR5, 宫颈癌表达 TLR3、TLR4、TLR5、TLR9, 肺癌表达 TLR2、TLR3、TLR4、TLR9, 前列腺癌表达 TLR4、TLR9, 黑素瘤表达 TLR2、TLR3、TLR4, 乳腺癌表达 TLR2、TLR3、TLR4、TLR9, 肝癌表达 TLR2、TLR3、TLR4、TLR6、TLR9, 喉癌表达 TLR2、TLR3、TLR4。此外, Yang 等<sup>[8]</sup>也报道在人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 中, TLR1 到 TLR10 均有不同程度表达, 其中又以 TLR4 表达最高。Miroslaw 等<sup>[9]</sup>报道, 人头颈部鳞状细胞癌 (包括 PCI-1、PCI-13 和 PCI-30 三种细胞系) 中检测到 TLR4 的表达, 且 TLR4 的表达强度与肿瘤级别密切相关。Zhang 等<sup>[10]</sup>报道, 人胰腺癌同样表达 TLR4, 在肿瘤组织中表达率高达 69.2%, 高于对照组的 39.5%。总之, TLRs 广泛表达于各类肿瘤组织中, 尤其 TLR4 更具有广谱表达性和高表达性。

## 3 TLR4 与肿瘤免疫逃逸

已知炎症可以促进肿瘤的发生、发展<sup>[11-12]</sup>, 但机制尚不明确。鉴于介导炎症反应的 TLRs 普遍表达于肿瘤细胞, 其肿瘤生物学意义开始引起人们的注意。Huang 等<sup>[6]</sup>用 TLR4 的天然配体 LPS 刺激肿瘤细胞, 发现 LPS 能够促进肿瘤细胞产生和分泌促炎细胞因子, 如 NO、IL-6 和 IL-12 等。反之, 若先用 TLR4 siRNA 或 TLR4 抑制肽处理肿瘤细胞, LPS 诱导产生的促炎因子则受到抑制。Wang 等<sup>[13]</sup>报道,

在人结直肠癌组织中 TLR4/MyD88 的高表达与肿瘤肝转移密切相关, 并可作为结直肠癌预后不良的一个独立危险因素。

He 等<sup>[14]</sup>对 TLR4 促进肿瘤免疫逃逸的机制进行了深入研究, 发现 TLR4 激活后能够通过 p38 MAPK 依赖的方式促进人肺癌细胞分泌大量免疫抑制性因子, 如 TGF- $\beta$ 、VEGF 和 IL-8; TLR4 的配体亦能诱导肿瘤细胞抵抗 TNF- $\alpha$  和 TRAIL 诱导的凋亡, 且 NF- $\kappa$ B 参与这一过程。除了对 TNF- $\alpha$  和 TRAIL 诱导的凋亡抵抗外, 研究<sup>[15]</sup>还发现 TLRs 能促进肿瘤细胞抵抗化疗药物诱导的凋亡。Wang 等<sup>[16]</sup>的研究则证实, TLR4 信号能够促进肿瘤细胞分泌大量的巨噬细胞炎性蛋白 MIP-3 $\alpha$  (又称 CCL20), MIP-3 $\alpha$  继而招募大量未成熟 DC 进入肿瘤组织参与肿瘤的免疫逃逸。利用 siRNA 技术沉默前列腺癌 PC3 细胞中 TLR4 表达, 结果显示前列腺癌细胞的侵袭性、致瘤性及凋亡抵抗均受到抑制<sup>[17]</sup>。

## 4 TLR4 与肿瘤微环境

尽管大量研究已表明肿瘤表达的 TLR4 能促进肿瘤的生长, 介导肿瘤免疫逃逸, 但是 Andreani 等<sup>[18]</sup>却发现, 正常小鼠皮下接种经 TLR4 配体体外活化的肿瘤细胞, 肿瘤细胞在体内的生长受到抑制。对此与前面截然相反的结论, 部分学者认为这可能与肿瘤微环境有关。正常组织的微环境可能具有抑制 TLR4 功能性活化的作用, 而肿瘤组织微环境中某些物质可激活 TLR4 信号通路, 即 TLR4 存在内源性配体<sup>[19]</sup>。证据之一就是很多无菌性炎症也与肿瘤的发生发展密切相关, 如前列腺炎<sup>[20]</sup>。目前已知的 TLR4 内源性配体有热休克蛋白 (HSP)、纤维蛋白原、硫酸肝素、纤连蛋白、可溶性透明质酸及高迁移率族蛋白-1 (high mobility group box, HMGB1) 等<sup>[7]</sup>。其中纤维蛋白原、硫酸肝素、可溶性透明质酸这些内源性配体也是肿瘤细胞外基质 (ECM) 的主要组成部分, 细胞死亡释放的 HMGB-1 正好是 TLR4 的内源性配体<sup>[21-22]</sup>。Johnson 等<sup>[23]</sup>发现, 当 ECM 完整时, TLR4 信号通路被抑制, 而一旦 ECM 被破坏, HMGB-1 释放到肿瘤微环境中, 其抑制效应便被解除<sup>[24]</sup>。因此, 肿瘤细胞释放的蛋白酶可以破坏 ECM, 进而促进肿瘤侵袭, 且被破坏的 ECM 所释放的 TLR4 的内源性配体还可激活 TLRs 信号, 促进肿瘤免疫逃逸, 这在一定程度也解释了为何 TLR4 活化的肿瘤细胞注入正常小鼠中生长受到抑制。

## 5 结 语

TLRs 是近年来肿瘤免疫学研究的热点, 而

TLR4 更是得引起了众多学者的关注。虽然 TLR4 的肿瘤生物学效应及其相关信号通路有待进一步深入研究, 但目前已能在一定程度上解释部分肿瘤生物学效应, 如炎症相关性肿瘤的发生、免疫逃逸、凋亡抵抗以及侵袭转移等。此外, 靶向 TLRs 的肿瘤生物治疗已经初见端倪<sup>[25]</sup>, 相信 TLRs 研究的深入有望为肿瘤生物治疗提供新的策略。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors [ J ]. Nat Immunol, 2010, 11( 5 ): 373-384.
- [ 2 ] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway Jr CA. A human homologue of the drosophila Tl<sub>1</sub> proteins signals activation of adaptive immunity [ J ]. Nature, 1997, 388( 6640 ): 394-397.
- [ 3 ] Bauer S, Müller T, Hamm S. Pattern recognition by Toll-like receptors [ J ]. Adv Exp Med Biol, 2009, 653( 1 ): 15-34.
- [ 4 ] Loiarro M, Ruggiero V, Sette C. Targeting TLR/IL-1R signalling in human diseases [ J ]. Mediators Inflamm, 2010, 2010: 674363.
- [ 5 ] Krishnan J, Selvarajoo K, Tsuchiya M, Lee G, Choi SI. Toll-like receptor signal transduction [ J ]. Exp Mol Med, 2007, 39( 4 ): 421-438.
- [ 6 ] Huang B, Zhao J, Li H, He KL, Chen Y, Chen SH, et al. Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance [ J ]. Cancer Res, 2005, 65( 12 ): 5009-5014.
- [ 7 ] Sato Y, Goto Y, Narita N, Hoon DS. Cancer cells expressing Toll-like receptors and the tumor microenvironment [ J ]. Cancer Microenviron, 2009, 2( 1 ): 205-214.
- [ 8 ] Yang H, Zhou H, Feng P, Zhou X, Wen H, Xie X, et al. Reduced expression of Toll-like receptor 4 inhibits human breast cancer cells proliferation and inflammatory cytokines secretion [ J ]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 10( 29 ): 92.
- [ 9 ] Szczepanski MJ, Czystowska M, Szajnik M, Harasymczuk M, Boyiadzis M, Kruk-Zagajewska A, et al. Triggering of Toll-like receptor 4 expressed on human head and neck squamous cell carcinoma promotes tumor development and protects the tumor from immune attack [ J ]. Cancer Res, 2009, 69( 7 ): 3105-3113.
- [ 10 ] Zhang JJ, Wu HS, Wang L, Tian Y, Zhang JH, Wu HL, et al. Expression and significance of TLR4 and HIF-1 $\alpha$  in pancreatic ductal adenocarcinoma [ J ]. World J Gastroenterol, 2010, 16( 23 ): 2881-2888.
- [ 11 ] Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation [ J ]. Nature, 2008, 454( 7203 ): 436-444.
- [ 12 ] Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer [ J ]. Curr Mol Med, 2010, 10( 4 ): 369-373.
- [ 13 ] Wang EL, Qian ZR, Nakasono M, Tanahashi T, Yoshimoto K, Bando Y, et al. High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer [ J ]. Br J Cancer, 2010, 102( 5 ): 908-915.
- [ 14 ] He W, Liu Q, Wang L, Chen W, Li N, Cao X. TLR4 signaling promotes immune escape of human lung cancer cells by inducing immunosuppressive cytokines and apoptosis resistance [ J ]. Mol Immunol, 2007, 44( 11 ): 2850-2859.
- [ 15 ] Kelly MG, Alvero AB, Chen R, Silasi DA, Abrahams VM, Chan S, et al. TLR-4 signaling promotes tumor growth and paclitaxel chemoresistance in ovarian cancer [ J ]. Cancer Res, 2006, 66( 7 ): 3859-3868.
- [ 16 ] Wang L, Liu Q, Sun Q, Zhang C, Chen T, Cao X. TLR4 signaling in cancer cells promotes chemoattraction of immature dendritic cells via autocrine CCL20 [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 366( 3 ): 852-856.
- [ 17 ] Hua D, Liu MY, Cheng ZD, Qin XJ, Zhang HM, Chen Y, et al. Small interfering RNA-directed targeting of Toll-like receptor 4 inhibits human prostate cancer cell invasion, survival, and tumorigenicity [ J ]. Mol Immunol, 2009, 46( 15 ): 2876-2884.
- [ 18 ] Andreani V, Gatti G, Simonella L, Rivero V, Maccioni M. Activation of Toll-like receptor 4 on tumor cells *in vitro* inhibits subsequent tumor growth *in vivo* [ J ]. Cancer Res, 2007, 67( 21 ): 10519-10527.
- [ 19 ] Tsan MF, Gao B. Endogenous ligands of Toll-like receptors [ J ]. J Leukoc Biol, 2004, 76( 3 ): 514-519.
- [ 20 ] Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, Lieber MM, Jacobsen SJ. Prostatitis as a risk factor for prostate cancer [ J ]. Epidemiology, 2004, 15( 1 ): 93-99.
- [ 21 ] Ellerman JE, Brown CK, de Vera M, Zeh HJ, Billiar T, Rubartelli A, et al. Masquerader: High mobility group box-1 and cancer [ J ]. Clin Cancer Res, 2007, 13( 10 ): 2836-2848.
- [ 22 ] Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, Herbst R, Coyle AJ. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer [ J ]. Annu Rev Immunol, 2010, 28( 2 ): 367-388.
- [ 23 ] Johnson GB, Brunn GJ, Platt JL. Cutting edge: An endogenous pathway to systemic inflammatory response syndrome ( SIRS )-like reactions through Toll-like receptor 4 [ J ]. J Immunol, 2004, 172( 1 ): 20-24.
- [ 24 ] Brunn GJ, Bungum MK, Johnson GB, Platt JL. Conditional signaling by Toll-like receptor 4 [ J ]. FASEB J, 2005, 19( 4 ): 872-874.
- [ 25 ] Wolska A, Lech-Marañda E, Robak T. Toll-like receptors and their role in carcinogenesis and anti-tumor treatment [ J ]. Cell Mol Biol Lett, 2009, 14( 2 ): 248-272.

[ 收稿日期 ] 2010-05-23

[ 修回日期 ] 2010-08-14

[ 本文编辑 ] 韩丹