

· 综述与讲座 ·

Toll 样受体在乳腺癌中的研究进展*

150081 哈尔滨 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内三科 曹彩红, 赵 曙 综述, 张清媛¹ 审校

【摘要】 Toll 样受体(TLRs)是天然免疫系统中特异的 I 型跨膜受体及病原体模式识别受体,在急性炎症反应、细胞信号转导和细胞凋亡中起重要作用。近几年来发现多种肿瘤细胞表达 TLR,其中乳腺癌细胞表达 TLR3、TLR4、TLR5 和 TLR9。有些 TLR 可能与乳腺癌的免疫逃逸和肿瘤进展相关,而有些 TLR 则可能参与了抗肿瘤作用。本文就乳腺癌细胞表达的常见几种 TLR 及其相关信号传导通路作如下综述。

【关键词】 Toll 样受体; 乳腺癌; 进展

中图分类号:R739.7 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2013)12-1138-03

Progression of toll-like receptors in breast cancer

CAO Caihong, ZHAO Shu, ZHANG Qingyuan. *the Third Department of Internal Medicine, the Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China*

Corresponding author: ZHANG Qingyuan, E-mail: zhama19650210@126.com

【Abstract】 Toll-like receptors are the specific type I transmembrane receptors and pathogen pattern recognition receptors in the innate immune system and play an important role in acute inflammatory response, cellular signal transduction and apoptosis. Recent research indicate that many kinds of tumor cells express several TLRs. Some may be related to immune escape and tumor progression, but others may be involved in the anti-tumor immune responses. In this review, we summarize the main TLRs known to be expressed by breast cancer cells and their associated signal transduction pathways.

【Key Words】 Toll-like receptors; Breast cancer; Progress

TLR 是哺乳动物先天性免疫系统的主要受体,主要表达于树突状细胞(DCs)、巨噬细胞(M ϕ)及NK细胞上。TLR由内外源性配体激活后,经过一系列的细胞内信号转导,引起核因子 κ B(NF- κ B)的活化,促进细胞因子、趋化因子、生长因子的转录和释放,参与免疫和炎症反应^[1-3]。迄今已发现13种TLRs。TLR1、TLR2、TLR4、TLR5和TLR6表达于免疫细胞表面,TLR3、TLR7、TLR8和TLR9表达于胞核内。不同的TLR有不同的配体,TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR7、TLR9分别识别细菌脂蛋白、dsRNA/Poly I:C、脂多糖LPS、Flagellin、ssRNA和非甲基化的CpG ODN;TLR10、TLR12、TLR13的配体仍未证实。TLR10仅表达于人类而不表达于小鼠,TLR8在小鼠中无功能,TLR11、TLR12、TLR13仅表达于小鼠而不表达于人类^[4,5]。研究发现乳腺癌、宫颈癌、肺癌、前列腺癌等肿瘤细胞均有TLR的表达。TLR与内源性配体(DAMPs)结合后,可激活胞内信号通路,释放大量细胞因子,制造慢性炎症反应,最终促进肿瘤细胞增殖,抑制凋亡,导致肿瘤侵袭

和转移。同时,TLR-DAMPs相互作用在抗肿瘤免疫反应中起着至关重要的作用^[6-7]。有研究已证实,化疗和放疗致肿瘤细胞死亡后,会产生大量的内源性配体如高迁移率族蛋白B1(HMGB1)释放,HMGB1可以与DCs或者肿瘤细胞表达的TLRs结合,促进肿瘤源性抗原向T细胞交叉提呈,杀死肿瘤细胞^[8]。

全球的统计数据表明,目前乳腺癌是世界女性发病率最高的恶性肿瘤。2012年美国国立癌症研究中心的最新数据显示,乳腺癌是女性发病率最高、死亡率第二的肿瘤,2012年预计有226 870名女性被首次确诊为乳腺癌,39 510例乳腺癌患者因乳腺癌而死亡^[9]。乳腺癌细胞表达TLR3、TLR4、TLR5、TLR9,TLR4、TLR9可能与乳腺癌的免疫逃逸和肿瘤进展相关,而TLR3、TLR5则可能参与抗肿瘤作用。因此,我们可以选用TLRs激动剂或拮抗剂联合化疗、放疗来提高乳腺癌的治疗疗效。下面我们总结了乳腺癌细胞表达的几种常见TLR及其相关功能。

* 基金项目:2012年度黑龙江省卫生厅科技计划资助项目(684)

1 通讯作者,E-mail:zhama19650210@126.com

1 TLR3

TLR3 是胞内受体,可识别病毒 dsRNA,在抗病毒免疫反应中发挥着重要作用。最初认为 TLR3 仅表达于树突状细胞,人类乳腺癌细胞表达 TLR3,激活后可与蛋白质合成抑制剂或 I-IFN 结合诱导肿瘤细胞凋亡^[10]。Salaun 等^[11]在 194 例乳腺癌患者中研究发现,36%~45% 的乳腺癌细胞表达 TLR3。同时,人工合成的 dsRNA 类似物 poly:U 可降低 TLR3 阳性乳腺癌患者的复发转移风险,而对 TLR3 阴性乳腺癌患者无效,说明直接的抗肿瘤效应比间接刺激抗肿瘤免疫应答更重要。然而,Conforti 等^[12]报道在黑色素瘤及胶质母细胞瘤中,poly:U 单独或联合化疗并没有抑制肿瘤生长。TLR3 激活后会诱导肿瘤细胞生成趋化因子 CCL5、CXCL10,募集免疫细胞,参与炎症反应,促进肿瘤生长。但是,poly:U 联合化疗后能否抑制乳腺癌细胞生长,尚不清楚,还有待进一步研究。

2 TLR4

TLR4 识别细菌 LPS,也可以被呼吸道合胞病毒、小鼠逆转录病毒等病毒成分激活;内源性热休克蛋白(HSP)和 HMGB-1 也是 TLR4 的配体^[8,13]。肿瘤细胞表达 TLR4,可促进耐药或逃避宿主抗肿瘤应答^[14-15]。Petricevic 等^[16]对 133 例乳腺癌患者进行免疫组化分析,证实 90% 乳腺癌细胞表达 TLR4,但是 TLR4 阳性与预后无明显的关联。然而,Ehsan 等^[17]发现淋巴结阳性的乳腺浸润性导管癌中,TLR4 表达明显增高。同时,Ahmed 等^[18]证实小鼠乳腺癌模型中,敲除 TLR4 后,会促进肿瘤进展及肺转移。另一项研究也报道乳腺癌基质细胞表达 TLR4 与转移相关^[19]。此外,在 MDA-MB-231 乳腺癌细胞株中,TLR4 是主要的 TLR^[20]。TLR4 敲除后可抑制乳腺癌细胞生长及 IL-6、IL-8 的分泌。尽管肿瘤细胞 TLR4 激活后有不好的影响,但是固有免疫细胞 TLR4 激活会有相反的效果,这有赖于肿瘤微环境中的细胞类型(例如巨噬细胞与 DC 细胞)介导的其他信号,促进抗肿瘤的免疫应答。TLR4 在乳腺癌中的具体作用机制尚需进一步研究。

3 TLR5

TLR5 是细胞表皮受体,高度表达于肠上皮细胞和黏膜固有层 DC 细胞,并与胃肠道、前列腺、卵巢等恶性肿瘤发生发展有关^[21-22]。Cai 等^[23]研究显示,75 例乳腺癌患者的标本中,80% 乳腺癌表达 TLR5,且大多数为高级别导管癌。TLR5 在浸润性导管癌中高表达,髓样癌及浸润性小叶癌中中度表达,黏液腺癌中不表达。同时证实乳腺癌细胞 MCF-7、MDA-MB-468、SKBR3、T47D、MDA-MB-231 和 MDA-MB-435 均表达 TLR5。TLR5 由其配体 Flagellin 激活后可抑制肿瘤细胞的增殖。在 MCF7 细胞中,Flagellin 激活 TLR5 后,可诱导肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8mRNA 的产生;同时也增加了趋化因子的产生,包括 MIP-3a、MCP-1、巨噬细胞源性趋化因子(MDC)、IL-6、Gro- α 及骨髓素、骨保护

素。在裸鼠 MCF-7 和 MDA-MB468 模型中,瘤周注入 Flagellin 会抑制肿瘤生长。因此,Flagellin 有可能成为乳腺癌新的免疫治疗方法。

4 TLR9

TLR9 是 I 型整合膜蛋白,位于细胞内质网上,激活后募集到溶酶体中。在人类,TLR9 表达于浆细胞样树突状细胞(pDCs)和 B 细胞中。Berger 等^[24]研究了 124 例女性乳腺癌患者的冰冻乳腺标本发现,TLR9 mRNA 的表达与肿瘤级别相关,肿瘤级别越高,TLR9 mRNA 表达越高。结果表明 TLR9 可能是低分化乳腺癌的分子标志。Merrell 等^[25]发现 MDA-MB-231 细胞株的 TLR9 被 CpG-ODN 激活后,可诱导基底膜基质的迁移,表明 TLR9 信号在肿瘤进展和转移中起重要作用。同样,表达 TLR9 的 BT-20 乳腺癌细胞株侵袭性增强^[25]。在前两项研究中,CpG-ODN 激活 TLR9 后,并没有影响肿瘤细胞增殖,可能是肿瘤细胞逃避宿主的免疫应答,如肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)诱导的凋亡。然而,Qiu 等^[26]证实 T47D 和 MCF-7 乳腺癌细胞株中,TLR9 激活后,可通过 NF- κ B 途径抑制 ER α 转录,进而抑制肿瘤细胞的增殖,提示 CpG-ODN 对 ER⁺ 的乳腺癌有治疗意义。同时,Sandholm 等^[27]也证实 ER α 和性激素调节乳腺癌中 TLR9 的表达及侵袭性。但这些研究结果还需要在乳腺癌组织中进一步证实,有必要探究 CpG-ODN 能否与激素联合治疗 ER⁺ 的乳腺癌。

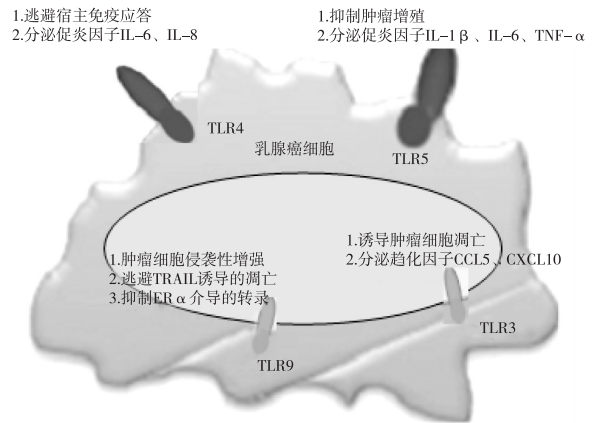


图 1 乳腺癌细胞表达 TLR3、TLR4、TLR5 和 TLR9

5 总结与展望

综上所述,本文总结了乳腺癌细胞表达的常见 TLRs。然而,乳腺癌病理类型复杂,TLR 的信号传导通路错综复杂,激活后结果也不尽相同。目前,有近 20 种药物在临床前开发阶段,十几种处于临床试验中^[28]。例如,正在开发 TLR3 激动剂 IPH-3102 治疗乳腺癌^[29]。小分子拮抗剂也会有不错的前景,如 TLR4。但是很难预测他们的非靶向效应,这些抑制物可能

阻断免疫细胞的 TLRs, 产生不必要的免疫抑制。因此, 有希望将免疫激活物与 TLRs 药物联合治疗乳腺癌; 同时, 我们需要在不同类型的乳腺癌组织中进一步证实 TLRs 的表达及其作用机制, 探究 TLRs 的各种激活剂及拮抗剂能否联合化疗、放疗治疗乳腺癌, 为制定个体化治疗方案提供依据。

参考文献

- [1] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation [J]. *Cell*, 2010, 140(6) : 805 - 820.
- [2] Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system [J]. *Science*, 2010, 327 (5963) : 291 - 295.
- [3] Beutler B. Microbe sensing, positive feedback loops, and the pathogenesis of inflammatory diseases [J]. *Immunol Rev*, 2009, 227(1) : 248 - 263.
- [4] Bhattacharya D, Yusuf N. Expression of toll-like receptors on breast tumors: taking a toll on tumor microenvironment [J/OL]. *Int J Breast Cancer*, 2012. [2013-06-05]. <http://www.hindawi.com/journals/ijbc/2012/716564/>.
- [5] Hayashi T, Nakamura T, Takaoka A. Pattern recognition receptors [J]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2011, 34(5) : 329 - 345.
- [6] Huang B, Zhao J, Li H, et al. Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12) : 5009 - 5014.
- [7] Basith S, Manavalan B, Yoo TH, et al. Roles of toll-like receptors in cancer: a double-edged sword for defense and offense [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(8) : 1297 - 316.
- [8] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy [J]. *Nat Med*, 2007, 13(9) : 1050 - 1059.
- [9] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1) : 10 - 29.
- [10] Salaun B, Coste I, Risoan MC, et al. TLR3 can directly trigger apoptosis in human cancer cells [J]. *Immunol*, 2006, 176(8) : 4894 - 4901.
- [11] Salaun B, Zitvogel L, Asselin-Paturel, et al. TLR3 as a biomarker for the therapeutic efficacy of double-stranded RNA in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(5) : 1607 - 1614.
- [12] Conforti R, Ma Y, Morel Y, et al. Opposing effects of toll-like receptor (TLR3) signaling in tumors can be therapeutically uncoupled to optimize the anticancer efficacy of TLR3 ligands [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2) : 490 - 500.
- [13] Ohashi K, Burkart V, Flohe S, et al. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex [J]. *J Immunol*, 2000, 164(2) : 558 - 561.
- [14] He W, Liu Q, Wang L, et al. 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, et al. TLR-4 signaling promotes tumor growth and paclitaxel chemoresistance in ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(7) : 3859 - 3868.
- [16] Petricevic B, Vrbanec D, Jakic-Razumovic, et al. Expression of Toll-like receptor 4 and beta 1 integrin in breast cancer [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2) : 486 - 494.
- [17] Ehsan N, Murad S, Ashiq T, et al. Significant correlation of TLR4 expression with the clinicopathological features of invasive ductal carcinoma of the breast [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(2) : 1053 - 1059.
- [18] Ahmed A, Wang JH, Redmond HP. Silencing of TLR4 increases tumor progression and lung metastasis in a murine model of breast cancer [J/OL]. *Ann Surg Oncol*, 2013 [2013-06-05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22890596>.
- [19] González-Reyes S, Marin L, Gonzalez L, et al. Study of TLR3, TLR4 and TLR9 in breast carcinomas and their association with metastasis [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10 : 665.
- [20] Yang H, Zhou H, Feng P, 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, 29 : 92.
- [21] Schmausser B, Andrusis M, Endrich S, et al. Toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on gastric carcinoma cells: an implication for interaction with *Helicobacter pylori* [J]. *Int J Med Microbiol*, 2005, 295(3) : 179 - 185.
- [22] Galli R, Starace D, Busa R, et al. TLR stimulation of prostate tumor cells induces chemokine-mediated recruitment of specific immune cell types [J]. *J Immunol*, 2010, 184(12) : 6658 - 6669.
- [23] Cai Z, Sanchez A, Shi Z, et al. Activation of toll-like receptor 5 on breast cancer cells by flagellin suppresses cell proliferation and tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7) : 2466 - 2475.
- [24] Berger R, Fiegl H, Goebel G, et al. Toll-like receptor 9 expression in breast and ovarian cancer is associated with poorly differentiated tumors [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(4) : 1059 - 1066.
- [25] Merrell MA, Ilvesaro JM, Lehtonen N, et al. Toll-like receptor 9 agonists promote cellular invasion by increasing matrix metalloproteinase activity [J]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4(7) : 437 - 447.
- [26] Qiu J, Wang X, Guo X, et al. Toll-like receptor 9 agonist inhibits ER alpha-mediated transactivation by activating NF-kappaB in breast cancer cell lines [J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(4) : 935 - 941.
- [27] Sandholm J, Kauppila JH, Pressey C, et al. Estrogen receptor- α and sex steroid hormones regulate Toll-like receptor-9 expression and invasive function in human breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(2) : 411 - 419.
- [28] Hennessy EJ, Parker AE, O'Neill LA. Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(4) : 293 - 307.
- [29] Panter G, Kuznik A, Jerala R. Therapeutic applications of nucleic acids as ligands for Toll-like Receptors [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2009, 11(2) : 133 - 145.

收稿日期: 2013-03-10; 修回日期: 2013-06-11