



· 综 述 ·

# NOD样受体介导的信号转导通路及其与肿瘤关系的研究进展

林巧卫<sup>1</sup>, 张 思<sup>2</sup>, 陆维祺<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属中山医院普外科, 上海 200032 ;
2. 复旦大学上海医学院生物化学与分子生物学系, 上海 200032

**[摘要]** 核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD) 样受体是一类位于细胞质的模式识别受体, 在先天性免疫应答中起着十分重要的作用。NOD样受体被激活后, 通过一系列的信号通路, 能诱导各种炎症因子的释放。从NOD样受体的组成、NOD样受体介导的信号转导通路以及NOD样受体与肿瘤关系3个方面进行了综述。

**[关键词]** 核苷酸结合寡聚化结构域样受体; 信号通路; 肿瘤

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.03.011

中图分类号: R730.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)03-0223-06

**Research progress of NOD-like signaling pathways and the relationship between NOD and tumor** LIN Qiaowei<sup>1</sup>, ZHANG Si<sup>2</sup>, LU Weiqi<sup>1</sup> (1. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LU Weiqi E-mail: lu.weiqi@zs-hospital.sh.cn

**[Abstract]** Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor, a member of pathogen recognition receptors existing in the cytoplasm, is of vital importance to innate immunity. NOD-like receptor is activated, it will induce the release of plenty of inflammatory factors through a variety of signaling pathways. This review presents the constitution of NOD-like receptor, NOD-mediated signaling pathways and the relationship between NOD-like receptor and tumors.

**[Key words]** Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor; Signaling pathway; Tumor

先天性免疫应答是机体抗感染免疫的第一道防线, 相对于适应性免疫应答来说具有出现早、应答发生速度快等特点。其主要识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关的分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs)。其通过模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRR) [1] 来非特异地识别各种致病物质, PRR主要有以下两类受体: 一类是位于细胞膜表面或内体膜上的Toll样受体 (Toll-like receptor, TLR), 另一类是位于细胞质内的核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD) 样受体及

视黄酸诱导基因 (retinoic acid inducible gene, RIG) 样受体。TLR在抗感染与抗肿瘤方面的作用已经被广泛研究, 近年来关于同属于PRR的NOD样受体的研究主要集中于其介导的信号通路及其在抗微生物感染中的作用, 而关于其与肿瘤关系的研究却很少。NOD样受体可以分为NLRA、NLRB、NLRC、NLRP和NLRX 5个亚家族, 其中NLRC和NLRP亚家族是NOD样受体主要的两种类型, 而NOD1和NOD2是NLRC亚家族中的主要代表, 也是NOD样受体中研究最多的2个成员 [2], 本文对NOD1和NOD2受体的分子组成、介导的信号转导通路及其与肿瘤关系的最新

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81770137)。

**通信作者:** 陆维祺 E-mail: lu.weiqi@zs-hospital.sh.cn

研究进展进行综述。

## 1 NOD样受体组成

NOD样受体主要包括NOD1和NOD2, 它们均由3个结构域组成: 位于羧基末端的结构域富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeats, LRR), 主要用于配体的识别; 位于分子中间的核苷酸结合结构域 (nucleotide-binding domain, NBD), 主要发挥依赖于三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的自身寡聚化作用; 位于氨基末端的可变效应结构域 (effector-binding domain, EBD), 介导蛋白质之间的相互作用, 将信号往下游转导, 在NOD1和NOD2中均为半胱天冬酶募集结构域 (caspase recruitment domain, CARD), 不同的是NOD1含有1个CARD, 而NOD2含有2个CARD<sup>[3]</sup>。

## 2 NOD样受体信号通路

### 2.1 NOD样受体识别的配体

NOD1主要识别革兰阴性菌细胞壁的二氨基庚二酸 ( $\gamma$ -D-glu-meso-diaminopimelic acid, iE-DAP)<sup>[4-5]</sup>, 而NOD2除了识别所有细菌细胞壁中的胞壁酰二肽 (muramyl dipeptide, MDP) 外<sup>[6-7]</sup>, 还可以识别病毒的单链核糖核酸 (single-stranded ribonucleic acid, ssRNA), 但必须是完整的病毒ssRNA<sup>[8]</sup>。

### 2.2 NOD样受体信号转导通路

#### 2.2.1 细菌入侵的信号转导

NOD样受体作为先天性免疫应答的一部分, 自发现以来, 最先开始研究的是细菌入侵的信号转导通路, 本综述汇总了近年来关于细菌入侵细胞内后NOD通路的信号转导情况, 分以下5个通路逐一介绍。

##### 2.2.1.1 NF- $\kappa$ B通路

当细菌成分侵入细胞后, NOD1和NOD2分别识别细菌的iE-DAP和MDP, 随后NOD样受体激活, 通过CARD-CARD相互作用募集下游的受体相互作用丝氨酸苏氨酸蛋白2 (receptor-interacting serine-threonine protein 2, RIP2)<sup>[9-10]</sup>, 随后通过细胞凋亡抑制因子 (cellular inhibitor of apoptosis protein, cIAP) 中的cIAP1、cIAP2等的泛素化作用<sup>[11]</sup>及X连

锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 通过它的BIR2结构域与RIP2的非CARD结构域结合后<sup>[12]</sup>, 活化的RIP2一方面募集下游的转化生长因子 $\beta$ 激活激酶1 (transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1, TAK1)、TAK1结合蛋白1 (TAK1 binding protein 1, TAB1)、TAB2/3复合体并使其活化, 另一方面募集下游的NF- $\kappa$ B必需调节蛋白 (NF- $\kappa$ B essential modulator, NEMO)/IKK $\alpha$ /IKK $\beta$ 复合体, 由前述的TAK1、TAB1、TAB2/3复合体活化IKK $\alpha$ /IKK $\beta$ <sup>[13]</sup>, 从而激活NF- $\kappa$ B的转录, 促进促炎因子的释放。

#### 2.2.1.2 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路

当细菌成分侵入细胞后, NOD1和NOD2分别识别细菌的iE-DAP和MDP, 随后NOD样受体激活, 募集下游的CARD9, 从而激活p38、JNK, 最终激活MAPK通路, 促进促炎因子的释放<sup>[14]</sup>。

#### 2.2.1.3 自噬通路

当细菌成分侵入细胞后, NOD1和NOD2分别识别细菌的iE-DAP和MDP, 随后NOD样受体激活, 募集下游的自噬相关16样蛋白1 (autophagy-related protein 16-1, ATG16L1), ATG16L1被募集到细菌侵入位点的细胞膜上<sup>[15]</sup>, 从而启动自噬过程, 首先是自噬体的形成, 然后自噬体与溶酶体融合, 将细菌肽加载到MHC II类分子上, 最后呈递给T细胞<sup>[16]</sup>。自噬通路与NOD样受体启动的经典NF- $\kappa$ B通路无关, 并未涉及到NF- $\kappa$ B的转录过程<sup>[15-17]</sup>。

#### 2.2.1.4 内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激通路

当细菌成分侵入细胞后, 细菌的效应蛋白VceC进入细胞内<sup>[18]</sup>, 移动至ER上, 与ER分子伴侣Bip结合<sup>[19]</sup>, 从而激活跨膜受体肌醇需求因子1 $\alpha$  (inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ )<sup>[20]</sup>, IRE1 $\alpha$ 激活后招募肿瘤坏死因子受体相关因子2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2) 到ER膜上, 继而启动依赖于NOD样受体的NF- $\kappa$ B通路<sup>[21]</sup>, 促进

IL-6等炎症因子的释放,介导炎症反应。

#### 2.2.1.5 适应性免疫应答通路

Van Beelen等<sup>[22]</sup>发现被人树突状细胞(dendritic cells, DC)摄取的MDP能通过NOD2受体,增强TLR激动剂诱导的IL-23和IL-1的分泌,从而调节Th17细胞的免疫应答;Dong等<sup>[23]</sup>发现口服肿瘤微颗粒疫苗(tumor cell-derived microparticles, T-MP)能激活小肠上皮细胞的NOD2受体,通过NF- $\kappa$ B和MAPK通路,诱导CCL2的分泌,从而招募CD103<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>DC,将抗原交叉呈递给T细胞,从而启动抗肿瘤T细胞免疫应答;另外有研究发现,在小鼠体内NOD1/NOD2能增强TLR激动剂的作用,介导Th1、Th2和Th17细胞的免疫应答<sup>[24-25]</sup>。但上述的先天性免疫应答增强适应性免疫应答的具体分子机制仍不清楚,需要后续的实验来证实。

#### 2.2.2 病毒入侵的信号转导

当病毒感染机体后,ssRNA进入细胞内,激活NOD2,NOD2随后转移至线粒体上,与线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)相互作用,MAVS在线粒体外膜上聚集,招募下游预先与TRAF结合的Tank结合激酶1(Tank-binding kinase1, TBK1)和IKK $\epsilon$ 的复合体,复合体与MAVS结合,一方面直接磷酸化TBK1/IKK $\epsilon$ ,促进激酶的激活,将信号转导给干扰素调节因子3/7(interferon regulatory factor 3/7, IRF3/7),进入细胞核内开启I型干扰素(interferon, IFN)的转录过程;另一方面诱导合成泛素链,被NEMO识别并诱导IKK $\alpha$ / $\beta$ 活化,活化的IKK $\alpha$ / $\beta$ 可以直接磷酸化TBK1/IKK $\epsilon$ ,促进激酶的完全激活,完成和上述同样的过程。此外,IKK $\alpha$ / $\beta$ 的活化还能直接激活NF- $\kappa$ B的转录,促进I型干扰素的分泌<sup>[8, 26-27]</sup>。

### 3 NOD样受体与肿瘤关系的研究进展

目前普遍认为,炎症与肿瘤密切相关,特别是慢性炎症,甚至是许多肿瘤的主要驱动因素,炎症可以调节转录因子的活性,促进细胞因子和趋化因子的产生,促进细胞的增殖,抑制细胞凋亡,促进血管新生等<sup>[28]</sup>。NOD样受体作为炎症免疫受体的代表之一,其与肿瘤的关系值得

探讨。

Da Silva Correia等<sup>[29]</sup>首次证实NOD1与肿瘤有关,发现NOD1可作为TNF通路的一个增敏剂,促进细胞的凋亡,并且在体外实验中用SK-BR-3乳腺癌细胞系和对雌激素敏感的MCF-7乳腺癌细胞系构建了NOD1敲除和NOD1过表达的细胞,发现NOD1在这2个细胞系中均能调控细胞凋亡通路,随后他们通过scid小鼠移植瘤模型证实NOD1对雌激素敏感的肿瘤起抑制作用,能显著降低肿瘤的雌激素受体的表达。不过该实验同时也发现NOD2对该细胞系无明显影响。Chan等<sup>[30]</sup>则在头颈部鳞癌中研究发现,IL-8可以通过CXCR1/2介导的NOD1/RIP2信号通路促进肿瘤进展,同样NOD2无明显变化。但Yoon等<sup>[31]</sup>发现口腔鳞癌细胞系YD-10B中NOD1高表达,而NOD2低表达,证实了这些受体的激活可以产生IL-8等细胞因子及导致MAPK通路活化,同时也证实了NOD2对YD-10B细胞系具有抑制作用,但并未对具体的机制做更深入的研究。Couturier-Maillard等<sup>[32]</sup>证实小鼠内NOD2缺乏引起的肠道生态失衡会增加可传染性结肠炎和结肠炎相关癌变的机会,用抗生素或抗IL-6中和抗体可以改善上述病情,将NOD2敲除小鼠的粪便移植到其他小鼠,用DSS-AOM处理后发生的体质量丢失、组织学评分都要比其他组的小鼠高,因此推断NOD2发挥了一个保护性作用。Udden等<sup>[33]</sup>虽然也证实了NOD2在结肠癌里面发挥了保护性作用,但却得到了与上述研究相反的结果,他们证明了敲除NOD2会导致小鼠肿瘤的发生增加,但肿瘤的发生不依赖于肠道生态失衡。两项研究结果的差异性可能是由于实验环境不同造成的,另外,该研究证实NOD2通过产生IRF4来下调TLR信号通路,减少NF- $\kappa$ B和MAPK通路的激活,从而抑制结肠炎症和肿瘤的发生。

Suarez等<sup>[34]</sup>发现预激活NOD1受体可明显降低幽门螺旋杆菌诱导的胃上皮细胞的损伤,相应癌症的发生也更少;但是他们同时也发现哥伦比亚肠型胃癌肿瘤组织与非肿瘤组织相比,NOD1水平明显降低,这与Allison等<sup>[35]</sup>的结果相反,

他们用澳大利亚人群的胃癌肿瘤组织与非肿瘤组织相比,发现NOD1在肿瘤组织中的表达更高,这两项研究的差异性值得我们探究。

Singel等<sup>[36]</sup>则对NOD1和NOD2下游的RIP2分子进行了研究,通过荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)技术发现在淋巴结有显著转移的三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)中,RIP2高表达,之后在体外实验中采用MDA-MB-231、Hs578T(HTB-126)和SUM-149PT 3种TNBC细胞系,用siRNA来干扰RIP2表达,用划痕实验和Transwell实验证实RIP2低表达的细胞迁移率也降低,随后通过构建RIP2敲除的小鼠证实了RIP2敲除组转移率明显低于对照组。同样是乳腺癌,Zare等<sup>[37]</sup>则把研究重点放在了炎性乳腺癌(inflammatory breast cancer, IBC)上,研究发现,与非IBC细胞和组织相比,IBC细胞和组织中的RIP2均高表达,且化疗能显著增加RIP2的活性,而RIP2的活性与更高级别的肿瘤、肿瘤的转移、肿瘤的分期及体质量指数具有相关性,RIP2可能是IBC及晚期乳腺癌的一种有用的预后标志物。Zhang等<sup>[38]</sup>则在膀胱癌内对RIP2进行了研究,但却得到了和Singel等<sup>[36]</sup>完全相反的结果,发现RIP2敲除的小鼠肿瘤比不敲除的小鼠大了将近2倍,且肺和肾脏转移数量也比不敲除的小鼠高,此外还发现RIP2能促进肿瘤微环境的改变,能增加CD8<sup>+</sup>T细胞、NK细胞等杀伤细胞的数量,抑制骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)的作用。

从上述实验中可以发现,不同肿瘤细胞中的NOD1、NOD2及其下游的RIP2既出现促进肿瘤细胞生长、转移及侵袭的作用,又出现抑制肿瘤的作用,这可能与不同的肿瘤类型有关,即在不同的肿瘤中,NOD1、NOD2和RIP2发挥的作用不同;也可能与肿瘤的分期有关,早期高表达NOD1、NOD2和RIP2可以激活机体的适应性免疫应答,从而起到杀灭肿瘤细胞的作用,又或是早期高表达NOD1、NOD2和RIP2会促进肿瘤细胞发生自身凋亡。而晚期高表达NOD1、NOD2和RIP2则会加重机体的炎症,产生大量的炎症因

子,起到促进肿瘤生长、侵袭及转移的作用。

也有研究从其他角度探讨了NOD样受体与肿瘤的关系。Zhan等<sup>[39]</sup>研究发现,在造血系统里面,特别是T细胞中NOD1低表达会导致T细胞生成的IFN- $\gamma$ 减少,导致小鼠易于发生结肠癌。Amiri等<sup>[40]</sup>则通过对非消化性溃疡组、消化性溃疡组和胃癌组进行NOD1和NOD2基因表达水平的对比,发现NOD1和NOD2的慢性激活可能参与了胃癌的发生、发展。Xu等<sup>[41]</sup>通过对癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)等数据库进行Kaplan-Meier生存曲线分析,得出了NOD2的表达水平可能是肾癌患者预后的生物标志物的结论。Wang等<sup>[42]</sup>发现了一种同时抑制NOD1和NOD2的物质-联苯胺(benzidine, BZD)衍生物,其能增加紫杉醇治疗Lewis肺癌的效果。Guo等<sup>[43]</sup>的研究证明吴茱萸碱能通过抑制NOD1信号通路来实现对肝癌细胞的抑制作用。

#### 4 小结

NOD样受体作为PRR的一部分,在先天性免疫应答中起着非常重要的作用,不仅在固有免疫细胞中有表达,甚至在肿瘤细胞中也有所表达。NOD样受体主要通过介导NF- $\kappa$ B通路、MAPK通路和自噬通路参与抗细菌免疫应答,NOD2受体还介导MAVS-IRF3/7-I型干扰素信号通路参与抗病毒免疫应答,此外,NOD样受体还有独特的与适应性免疫应答的连接通路。NOD样受体还在肿瘤的发生、发展中起作用,但是在不同肿瘤中,NOD样受体所起的作用不同,有促进的,也有抑制的,具体的机制还是有待后续更深入的研究。

#### 5 展望

NOD1/NOD2是目前NOD样受体中研究最热的2种受体,截止到目前,我们可以看到NOD样受体和细胞内的很多细胞器都有联系,比如NOD样受体参与ER的应激,通过溶酶体参与自噬过程,通过线粒体外膜来转导抗病毒信号等,由此猜想,NOD样受体是否还与高尔基体应激、线粒体功能损伤、DNA损伤及细胞凋亡等过程有关?另外,肿瘤的免疫治疗近年来一直是肿瘤领域的热点,以PD-1、PD-L1抑制剂为代表的免疫

疗法在各种肿瘤特别是黑色素瘤中取得了不错的成绩, NOD样受体是先天性免疫应答中重要的PRR, 其在肿瘤发生、发展中的作用近年来受到越来越多的关注, 随着研究的深入, 以NOD样受体为靶点的抗肿瘤药物会不会成为新一代抗肿瘤的明星药物? 这些都需要后续更深入的研究, 期待在未来会有更多关于NOD样受体的新成果。

#### 【参 考 文 献】

- [1] TAKEUCHI O, AKIRA S. Pattern recognition receptors and inflammation [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805–820.
- [2] MOTTA V, SOARES F, SUN T, et al. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels [J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(1): 149–178.
- [3] INOHARA N, NUNEZ G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(5): 371–382.
- [4] CHAMAILLARD M, FUKASE K, NUÑEZ G, et al. An essential role for NOD1 in host recognition of bacterial peptidoglycan containing diaminopimelic acid [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(7): 702–707.
- [5] GIRARDIN S E, BONECA I G, LETICIA A M C, et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan [J]. *Science*, 2003, 300(5625): 1584–1587.
- [6] GIRARDIN S E, BONECA I G, VIALA J R M, et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(11): 8869–8872.
- [7] INOHARA N, OGURA Y, FONTALBA A, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(27): 5509–5512.
- [8] SABBAH A, CHANG T H, HARNACK R, et al. Activation of innate immune antiviral responses by Nod2 [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(10): 1073–1080.
- [9] GIRARDIN S E, TOURNEBIZE R, MAVRIS M, et al. CARD4/Nod1 mediates NF- $\kappa$ B and JNK activation by invasive *Shigella flexneri* [J]. *EMBO Rep*, 2001, 2(8): 736–742.
- [10] PARK J, KIM Y, MCDONALD C, et al. RICK/RIP2 mediates innate immune responses induced through Nod1 and Nod2 but not TLRs [J]. *J Immunol*, 2007, 178(4): 2380–2386.
- [11] BERTRAND M J M, DOIRON K, LABBÉ K, et al. Cellular inhibitors of apoptosis cIAP1 and cIAP2 are required for innate immunity signaling by the pattern recognition receptors NOD1 and NOD2 [J]. *Immunity*, 2009, 30(6): 789–801.
- [12] KRIEG A, CORREA R G, GARRISON J B, et al. XIAP mediates NOD signaling via interaction with RIP2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(34): 14524–14529.
- [13] HASEGAWA M, FUJIMOTO Y, LUCAS P C, et al. A critical role of RICK/RIP2 polyubiquitination in Nod-induced NF- $\kappa$ B activation [J]. *EMBO J*, 2008, 27(2): 373–383.
- [14] YOU Y, LI H, QIN X, et al. The adaptor protein CARD9 is required for innate immune responses to intracellular pathogens [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(2): 198–205.
- [15] JONES N L, PHILPOTT D J, SOARES F, et al. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(1): 55–62.
- [16] ALLAN P, SIMMONS A, COONEY R, et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation [J]. *Nat Med*, 2010, 16(1): 90–97.
- [17] HOMER C R, RICHMOND A L, REBERT N A, et al. ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent antibacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1630–1641.
- [18] DE JONG M F, SUN Y, DEN HARTIGH A B, et al. Identification of VceA and VceC, two members of the VjbR regulon that are translocated into macrophages by the *Brucella* type IV secretion system [J]. *Mol Microbiol*, 2008, 70(6): 1378–1396.
- [19] DE JONG M F, STARR T, WINTER M G, et al. Sensing of bacterial type IV secretion via the unfolded protein response [J]. *MBio*, 2013, 4(1): e00418–12.
- [20] BYNDLOSS M X, KEESTRA-GOUNDER A M, BÄUMLER A J, et al. NOD1 and NOD2: new functions linking endoplasmic reticulum stress and inflammation [J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(7): 311–313.
- [21] URANO F, WANG X, BERTOLOTTI A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1 [J]. *Science*, 2000, 287(5453): 664–666.
- [22] VAN BEELEN A J, ZELINKOVA Z, TAANMAN-KUETER E W, et al. Stimulation of the intracellular bacterial sensor NOD2 programs dendritic cells to promote interleukin-17 production in human memory T cells [J]. *Immunity*, 2007, 27(4): 660–669.
- [23] DONG W, ZHANG H, YIN X, et al. Oral delivery of tumor microparticle vaccines activates NOD2 signaling pathway in ileac epithelium rendering potent antitumor T cell immunity [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(3): e1282589.
- [24] FRITZ J H, LE BOURHIS L, SELLGE G, et al. Nod1-mediated innate immune recognition of peptidoglycan contributes to the onset of adaptive immunity [J]. *Immunity*, 2007, 26(4): 445–459.
- [25] MAGALHAES J G, FRITZ J H, LE BOURHIS L, et al. Nod2-dependent Th2 polarization of antigen-specific immunity [J]. *J Immunol*, 2008, 181(11): 7925–7935.
- [26] LIU S, CAI X, WU J, et al. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation [J]. *Science*, 2015, 347(6227): a2630.
- [27] FANG R, JIANG Q, ZHOU X, et al. MAVS activates TBK1 and IKK  $\epsilon$  through TRAFs in NEMO dependent and independent manner [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(11): e1006720.
- [28] KORNILUK A, KOPER O, KEMONA H, et al. From inflammation to cancer [J]. *Ir J Med Sci*, 2017, 186(1):

- 57–62.
- [ 29 ] DA SILVA CORREIA J, MIRANDA Y, AUSTIN-BROWN N, et al. Nod1-dependent control of tumor growth [ J ] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(6): 1840–1845.
- [ 30 ] CHAN L, WANG L, CHIANG F, et al. IL-8 promotes HNSCC progression on CXCR1/2-mediated NOD1/RIP2 signaling pathway [ J ] . Oncotarget, 2016, 7(38): 61820–61831.
- [ 31 ] YOON H E, AHN M Y, KWON S M, et al. Nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2) activation induces apoptosis of human oral squamous cell carcinoma cells [ J ] . J Oral Pathol Med, 2016, 45(4): 262–267.
- [ 32 ] COUTURIER-MAILLARD A, SECHER T, REHMAN A, et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer [ J ] . J Clin Invest, 2013, 123(2): 700–711.
- [ 33 ] UDDEN S M N, PENG L, GAN J, et al. NOD2 suppresses colorectal tumorigenesis via downregulation of the TLR pathways [ J ] . Cell Rep, 2017, 19(13): 2756–2770.
- [ 34 ] SUAREZ G, ROMERO-GALLO J, PIAZUELO M B, et al. Modification of Helicobacter pylori peptidoglycan enhances NOD1 activation and promotes cancer of the stomach [ J ] . Cancer Res, 2015, 75(8): 1749–1759.
- [ 35 ] ALLISON C C, FERRAND J, MCLEOD L, et al. Nucleotide oligomerization domain 1 enhances IFN- $\gamma$  signaling in gastric epithelial cells during Helicobacter pylori infection and exacerbates disease severity [ J ] . J Immunol, 2013, 190(7): 3706–3715.
- [ 36 ] SINGEL S, BATTEN K, CORNELIUS C, et al. Receptor-interacting protein kinase 2 promotes triple-negative breast cancer cell migration and invasion via activation of nuclear factor- $\kappa$ B and c-Jun N-terminal kinase pathways [ J ] . Breast Cancer Res, 2014, 16(2): R28.
- [ 37 ] ZARE A, PETROVA A, AGOUMI M, et al. RIPK2: new elements in modulating inflammatory breast cancer pathogenesis [ J ] . Cancers, 2018, 10(6): E184.
- [ 38 ] ZHANG H, CHIN A I. Role of Rip2 in development of tumor-infiltrating MDSCs and bladder cancer metastasis [ J ] . PLoS One, 2014, 9(4): e94793.
- [ 39 ] ZHAN Y, SEREGIN S S, CHEN J, et al. Nod1 limits colitis-associated tumorigenesis by regulating IFN- $\gamma$  production [ J ] . J Immunol, 2016, 196(12): 5121–5129.
- [ 40 ] AMIRI R M, TEHRANI M, TAGHIZADEH S, et al. Association of nucleotide-binding oligomerization domain receptors with peptic ulcer and gastric cancer [ J ] . Iran J Allergy Asthma Immunol, 2016, 15(5): 355–362.
- [ 41 ] XU D, ZHANG S, ZHANG S, et al. NOD2 maybe a biomarker for the survival of kidney cancer patients [ J ] . Oncotarget, 2017, 8(60): 101489–101499.
- [ 42 ] WANG S, YANG J, LI X, et al. Discovery of 1,4-benzodiazepine-2,5-dione (BZD) derivatives as dual nucleotide binding oligomerization domain containing 1/2 (NOD1/NOD2) antagonists sensitizing paclitaxel (PTX) to suppress Lewis lung carcinoma (LLC) growth *in vivo* [ J ] . J Med Chem, 2017, 60(12): 5162–5192.
- [ 43 ] GUO X, LI X, ZHOU P, et al. Evodiamine induces apoptosis in SMMC-7721 and HepG2 cells by suppressing NOD1 signal pathway [ J ] . Int J Mol Sci, 2018, 19(11): E3419.

( 收稿日期: 2018-11-01 修回日期: 2019-01-22 )