

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.02.002

· 院士论坛 ·

模式识别受体与肿瘤微环境研究进展

顾炎, 曹雪涛(第二军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)



顾炎 博士, 讲师, 任职于第二军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室。2008年毕业于第二军医大学临床医学系, 同年进入医学免疫学国家重点实验室师从曹雪涛院士, 2013年获得医学免疫学博士学位, 并留校任教。主要从事肿瘤免疫逃逸的细胞与分子调控研究, 研究重点为免疫细胞参与肿瘤负向免疫调控机制。博士课题揭示了肿瘤驯化的B淋巴细胞对乳腺癌转移的促进功能, 揭示了B细胞及其产生的抗体参与肿瘤免疫逃逸的新的作用机制, 并发现预测乳腺癌淋巴转移以及患者预后判断的重要血清学指标。目前在研课题主要关注天然免疫细胞及Toll样受体在肿瘤转移中新的作用及其机制。获国家自然科学基金青年基金一项, 参与多项“973”、“863”、“科技重大专项”等国家级课题项目, 研究成果发表在 *Hepatology*、*J Immunol*、*Oncoimmunology* 等杂志。E-mail: guyan_84@163.com



曹雪涛 教授, 博士生导师, 中国工程院院士。现任中国医学科学院院长、第二军医大学免疫学研究所所长、医学免疫学国家重点实验室主任, 全球慢性疾病防控联盟主席、亚太地区免疫学联盟主席, 中国免疫学会秘书长、国家“863计划”现代医学主题专家组组长、国家“973计划”免疫学项目首席科学家、国务院学位评议委员会学科评议基础医学组召集人。任《中国肿瘤生物治疗杂志》主编, *Cell Mol Immunol* 杂志共同主编, *J Mol Med*、*Gene Ther*、*Cancer Immunol Res* 等杂志的副主编, *Cell*、*Ann Rev Immunol*、*Sci Transl Med*、*eLife* 等杂志的编委。主要从事天然免疫识别与免疫调节的基础研究和疾病免疫治疗的应用研究, 以通信作者身份在 *Science*、*Cell*、*Nat Immunol* 等杂志发表SCI论文226篇, 论文被SCI他引6000余次; 主编和共同主编学术专著8部, 参编11部; 获国家发明专利16项。培养的12名博士的学位论文获评“全国百篇优秀博士学位论文”。E-mail: caoxt@immunol.org

[摘要] 肿瘤微环境的组成与肿瘤发生发展的关系备受瞩目, 免疫系统参与肿瘤微环境形成并在其中发挥重要作用, 天然免疫细胞对肿瘤的免疫监视以及免疫耐受的形成具有双向功能。模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)是天然免疫细胞识别病毒、细菌等病原体以启动免疫与炎症过程的受体, 在肿瘤免疫中也发挥双向的调控功能, 其既能维持宿主共生菌群平衡、清除死亡或突变细胞以抑制肿瘤发生, 又能诱导慢性炎症、形成炎症微环境以促进肿瘤发生; 既能识别危险信号启动天然免疫杀伤及后续的获得性免疫应答以抑制肿瘤进程, 又能识别肿瘤释放的内源性配体以促进抑制性细胞亚群和细胞因子的产生, 进而诱导肿瘤的免疫耐受与免疫抑制。此外, 多种肿瘤细胞亦表达多种PRRs, 肿瘤细胞本身PRR通路参与了肿瘤的发生、发展。本文将阐述肿瘤微环境中PRRs及其配体表达的特点, 重点分析PRRs在肿瘤免疫调控中发挥的双向调控功能, 以期对肿瘤免疫微环境形成的认识及肿瘤免疫治疗的设计提供新的视角。

[关键词] 肿瘤; 肿瘤微环境; 模式识别受体; 天然免疫; 免疫调控; 免疫治疗

[中图分类号] R730.23; R730.54; R392.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2015)02-0143-08

Recent progress in the research on pattern recognition receptors and tumor microenvironment

Gu Yan, Cao Xuetao (National Key Laboratory of Medical Immunology & Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Tumor microenvironment has attracted significant research attentions worldwide. It is now generally accepted

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(No. 2011CB965202); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No. 31400757)。Project supported by the National Key Basic Research Program of China(No. 2011CB965202), and the National Natural Science Foundation for the Youth(No. 31400757)

that the immune system is one of major components in tumor microenvironment and is involved in almost all processes of tumor development and progression. Innate immunity plays dual roles in immune surveillance and immune tolerance in the interaction of host and tumors. As the sensors for innate immunity, pattern recognition receptors (PRRs) can recognize virus, bacteria and other pathogens to initiate the immune responses. PRRs are also bifacial in the regulation of tumor immunity. They can inhibit tumorigenesis through maintaining the host - microflora homeostasis and removing the death or mutant cells and recognize danger signals to induce immunogenic tumor cell death to inhibit tumor progression on one hand, they can also contribute to tumorigenesis in settings of chronic inflammation and induction of regulatory cell populations and immunosuppressive cytokines to facilitate tumor growth on the other hand. In addition, tumor cells also express various PRRs, which are involved in tumor development and progression. In this review, we summarize the expression of PRRs and their ligands in tumor microenvironment, with a particular focus on the dual characters of PRRs in tumor immunity.

[**Keywords**] tumor; tumor microenvironment; pattern recognition receptor; innate immunity; immune regulation; immune therapy

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(2): 143-150]

肿瘤是危害人类健康的重大疾病,其发生发展离不开肿瘤微环境这一重要“土壤”的孕育。由炎性细胞及炎性介质(细胞因子、趋化因子等)形成的炎症微环境是肿瘤微环境的重要组成部分,与肿瘤的免疫监视及免疫逃逸密切相关,参与肿瘤的发生、发展、侵袭及转移等各个过程^[1]。炎症与肿瘤的关系早在 19 世纪末即为 Virchow 所阐述,但直到近 10 年才为实验研究及临床数据所验证,成为肿瘤十大特征之一^[2]。病原微生物所致的慢性感染被证实是多种肿瘤发生的危险因素,如幽门螺杆菌感染增加了胃癌的风险,乙型及丙型肝炎病毒感染导致肝癌的发生,人乳头瘤病毒长期感染诱发宫颈癌等^[3]。肿瘤微环境中多种炎性细胞、炎性介质以及炎症信号通路中的重要蛋白已经作为肿瘤治疗的药物靶点,在肿瘤治疗临床试验中广泛应用并取得备受瞩目的肿瘤治疗效果。

免疫识别是诱导和触发免疫应答或免疫耐受的重要起始环节,其中天然免疫识别主要指天然免疫细胞(树突状细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、粒细胞等)对于外界病原体(病毒、细菌等)或内源性刺激物的识别及随后触发的免疫与炎症过程^[4]。其识别主要由这些天然免疫细胞表达的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)所介导,包括 Toll 样受体家族(Toll-like receptors, TLRs)、维甲酸诱导基因 I 样受体家族[retinoic-acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors, RLRs]、核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族[nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors, NLRs]等。这些 PRRs 通过对外源性的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)或是内源性的损

伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)的识别启动下游信号通路,从而启动天然免疫调控及后续的获得性免疫应答以及炎症反应。近年来的研究^[5-6]证实,PRRs 启动的天然免疫应答对于肿瘤相关炎症的触发至关重要,其在肿瘤免疫微环境的塑造及肿瘤进程中发挥了重要作用。然而,对于 PRRs 在肿瘤免疫中的功能,不同的研究往往会出现相互矛盾的结果,这是源于 PRRs 在不同阶段对于炎症触发、炎症控制及慢性炎症的维持中起到不同的功能。一方面,PRRs 触发的免疫反应有利于清除外界病原体感染以及损伤或癌变的细胞;另一方面,对 PRRs 及下游信号通路的持续刺激引发的慢性炎症形成了利于肿瘤发生发展的“土壤”。同时,多种肿瘤细胞也表达 PRRs,更增加了这一问题的复杂性。

笔者将重点讨论 PRRs 在肿瘤微环境中所起到的正向和负向免疫调控功能,深化对 PRRs 及天然免疫在肿瘤免疫中复杂调控机制的认识,以期对肿瘤诊断、治疗及预后判断提供理论基础及药物靶点。

1 肿瘤微环境中 PRRs 的表达

1.1 宿主细胞表达的 PRRs

PRRs 广泛表达于宿主的各种天然免疫细胞中,如 DC、单核巨噬细胞、粒细胞、NK 细胞等,各种细胞表达的 PRRs 类型有所不同(已在较多文献中描述,本文不再详述)。宿主的其他细胞如上皮细胞表达的 PRRs 也备受关注,其除了行使对危险信号的识别而激发上皮细胞的免疫功能外,也能够持续激活上皮细胞炎症信号通路导致上皮的癌变^[7-8]。以胃肠道上皮为例,其是肠道与众多寄生菌群的天

然屏障,其表达的 PRRs 能够识别特定的病原体,维持着肠道菌群的平衡^[9]。然而,在炎症性疾病如自身免疫性结肠炎诱发的慢性炎症状态下,这种平衡即被打破,各种炎性细胞及炎性因子的浸润触发了癌症的发生^[10-12]。同时,胃肠道上皮 PRRs(主要是 TLRs)的持续活化也会导致 DNA 损伤突变及异常的染色质重塑,诱导上皮细胞的癌变^[13-14]。此外,近期研究^[15]揭示了肝细胞表达的 RIG-I 作为肝癌发生的抑制基因的新功能,其表达在肝细胞癌变后明显降低;利用 RIG-I 缺陷小鼠研究发现,RIG-I 缺陷促进了肝癌诱导剂 DEN 诱导的肝癌发生。此外男性正常肝脏中 RIG-I 的表达较女性低,因此,男性肝脏中的 RIG-I 低表达可能是造成肝癌男性高发的机制之一。

1.2 肿瘤细胞表达的 PRRs

除了宿主细胞表达 PRRs 外,多种肿瘤细胞也表达 PRRs,且与肿瘤的发生发展密切相关。研究较多的是肿瘤细胞表达的 TLRs。Huang 等^[16]利用 RT-PCR 技术对小鼠肿瘤细胞系(结肠癌 MC26、乳腺癌 4T1、前列腺癌 RM1、黑素瘤 B16、肺癌 LLC1 细胞)TLR 基因水平的表达进行检测发现,这些肿瘤细胞系均不同程度地表达 TLRs(TLR1-9)。此外,人来源的肿瘤细胞也表达具有功能的 TLRs,如 TLR4 表达于人胃癌、结肠癌、黑素瘤、前列腺癌、胰腺癌等细胞中^[17-18];TLR9 表达于人胃癌、宫颈癌、前列腺癌、乳腺癌等细胞中^[19-20]。TLRs 在各种肿瘤细胞中的表达除发挥识别特异性配体激活下游炎性信号通路的功能外,还通过细胞因子的分泌调节肿瘤的生长、侵袭和转移等。

2 PRRs 的促肿瘤功能

2.1 PRRs 促进肿瘤发生

感染及组织损伤所诱发的慢性炎症为肿瘤发生提供了合适的“土壤”,而 PRRs 作为炎症触发的起始因素在肿瘤的发生中发挥着重要的功能。其中 TLRs 的研究尤为受到关注。TLRs 在外源性微生物及内源性刺激物活化后引起大量细胞因子的分泌以及炎性细胞的浸润,诱发胃肠道肿瘤、肝癌、皮肤癌、前列腺癌等多种肿瘤的发生。

TLRs 诱导肿瘤发生的研究源于 TLRs 下游信号通路在肿瘤发生中发挥关键作用的发现。在 DEN 诱导小鼠肝癌模型中,巨噬细胞特异性敲除 NF- κ B 活化的关键激酶 IKK β 后能够明显地抑制肝癌的发生。机制研究^[21]表明,巨噬细胞识别坏死肝细胞所诱发 NF- κ B 通路依赖的慢性炎症促进了肿瘤细胞

的存活与增殖,其所分泌的炎性因子(如 IL-6)在其中发挥了重要功能。此外,TLRs 下游信号中另一关键蛋白 MyD88 也促进了小鼠肝癌、肠癌(原发性 APC^{Min/+} 及致癌剂 AOM 诱导)及化学诱导的皮肤癌的发生^[22-24]。MyD88 参与调控多个肿瘤发生相关基因的表达,如 IL-6、COX-2、IGF1、TNF 及 MMP10 等,MyD88 缺失后肿瘤的发生率及大小均明显下降。

TLRs 通过识别 PAMP 及 DAMP 所诱发的炎症参与了肿瘤的发生。利用 TLR4 敲除小鼠证实,TLR4 参与了多种小鼠诱导性肿瘤的发生,如 AOM/DSS 诱导的结肠炎相关的结肠癌模型、DEN 诱导的肝癌模型、DMBA 诱导的皮肤癌模型等^[25]。慢性炎症过程中,PAMP(如细菌的 LPS)及 DAMP(如 HMGB1)持续活化 TLR4,引起下游 NF- κ B、PI3K/Akt、EGFR 等信号通路的活化,促进多种细胞因子的分泌,诱导损伤部位的炎性细胞浸润,最终加速肿瘤的发生^[26]。TLR4 敲除或是利用 TLR4 的阻断性抗体能够明显减轻肠道的炎症及肿瘤的发生^[27]。当在小鼠中持续过表达 TLR4 后,肠炎相关的肿瘤发生明显增强^[8]。同样,小鼠诱导性肝癌模型也验证了 TLR4 对于肿瘤发生的促进作用,在清洁环境下或是利用抗生素清除了肠道细菌后,肝癌的发生受到抑制,机制研究^[28]证明肠道细菌通过 TLR4 诱发的炎症促进了肝癌的发生。此外,在化学诱导皮肤癌模型中,坏死的细胞能够释放 HMGB1,通过活化上皮细胞及髓系细胞的 TLR4 及下游 MyD88 诱发了皮肤的炎性微环境,导致皮肤癌的发生^[29]。这些小鼠实验结果也被临床胃癌及肠癌的 Meta 分析^[30]所证实。除了 TLR4,TLR2 也有促肿瘤生成的功能。利用过表达 STAT3 诱导小鼠胃癌的模型发现,STAT3 能够促进胃上皮细胞 TLR2 的表达而促使其癌变,机制研究表明,TLR2 通过诱导胃上皮细胞表达 Bcl2A1、Cend1 和 c-Myc 等促进了上皮细胞的存活和增殖,而非通过炎症诱导的方式^[31]。此外,TLR5 也被证实在损伤诱导和化学诱导的皮肤癌模型中通过识别细菌鞭毛蛋白和内源性 HMGB1 触发的炎症促进肿瘤的发生^[32]。

由 NLRs 参与形成的炎性小体也是肿瘤发生研究的热点之一。在炎症刺激后,NLRP1、NLRP3、NLRC4 等 NLRs 介导的炎性小体及下游 caspase-1 的激活促进了 IL-1、IL18 的剪切和分泌,参与了肿瘤免疫的调控^[33]。小鼠胃特异性表达人 IL-1 β 后能够募集髓系抑制性细胞(MDSC),加速胃炎及胃癌的发生^[34]。在 3-甲基胆蒽诱导的皮肤癌模型中,

IL-1 β 缺失小鼠癌症的发生受到明显抑制,提示了 IL-1 β 及炎性小体在肿瘤发生中的功能^[35]。利用 DSS 诱导肠癌模型发现,DSS 能够通过 NLRP3 炎性小体激活 Caspase-1,诱导 IL-1 β 等炎性因子的释放,加重肠道炎症,NLRP3 及 Caspase-1 缺失的小鼠表现出明显的肿瘤抵抗^[36-37]。然而更多的研究^[10,38-40]证实,NLRP3、NLRP6、NLRP12 等 NLRs 能够发挥正向免疫调控功能抑制肿瘤的发生。

正如前文所述,PRRs 对于肿瘤的发生往往起到双重的调节功能,其可能与发挥作用的阶段、组织细胞定位及不同肿瘤诱导方式导致的组织炎症类型相关,这些问题将在下文中作重点探讨。

2.2 PRRs 促进肿瘤生长、侵袭及转移

2.2.1 TLRs 肿瘤细胞及宿主细胞表达的 TLRs 被证实促进多种肿瘤发展进程。其中,TLR2 在肿瘤微环境中外源性和内源性配体的寻找曾是研究的一大热点。李斯特菌能够激活肝癌细胞表达的 TLR2,引起 NO 及 IL-6 的分泌,促进肿瘤的生长^[41]。此外,细菌的肽聚糖成分也能被乳腺癌细胞的 TLR2 识别,增强乳腺癌的侵袭及转移^[42]。宿主细胞表达的 TLR2 同样也有促肿瘤功能。黑素瘤 B16 细胞分泌的 HSP60 能够持续活化 TLR2,导致免疫抑制性细胞因子和趋化因子的分泌^[43];单核细胞表达的 TLR2 能被 Lewis 肺癌(LLC)表达的细胞外基质蛋白聚糖活化,引起 IL-6 及 TNF- α 分泌,从而促进肿瘤的肺转移^[44];氧化应激诱导产生的脂质代谢产物羧甲基吡咯蛋白能够活化内皮细胞的 TLR2,促进肿瘤血管生成^[45]。

虽然 TLR3 的激动剂被用作肿瘤治疗的佐剂,但 TLR3 的活化也能刺激头颈部肿瘤的侵袭及转移^[46]。肿瘤细胞表达的 TLR3 被活化后能够分泌 IL-6、CCL5 等,直接促进肿瘤细胞的迁移。广泛表达于肿瘤细胞的 TLR4 也能够识别多种内源性和外源性刺激物(如细菌 LPS、内源性 S100A8/A9、SAA3 等),从而促进多种肿瘤的生长、侵袭、转移等,涉及的肿瘤包括乳腺癌、结肠癌、肝癌、黑素瘤、前列腺癌等^[47-49]。活化肿瘤细胞表面的 TLR4 能够激活下游的 PI3K/AKT、NF- κ B 及 MAPK 通路,诱导肿瘤细胞分泌 PGE2、VEGF、IL-6、IL-8 等,促进其增殖、凋亡抵抗及侵袭的能力^[50-52]。研究^[53]也发现,LPS 刺激结肠癌细胞表达的 TLR4 能够促进肿瘤细胞分泌 CCL20,趋化未成熟的 DC 细胞。肿瘤细胞表达的 TLR7 被激活后,能够募集抑制性细胞亚群(如 MDSC)到肿瘤局部,促进肿瘤的生长及化疗抵抗;肺癌组织中 TLR7 的表达与化疗抵抗及病人的

预后相关^[54]。此外,TLR9 在肿瘤中的作用也备受关注,利用 TLR9 激动剂 CpG-ODN 活化肿瘤细胞的 TLR9 后,能够刺激 COX-2、IL-8、TGF- β 等的表达,促进肿瘤的增殖、侵袭与治疗抵抗,这种促肿瘤效应在多种肿瘤上得到验证,如乳腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、卵巢癌等^[55-56]。

2.2.2 RLRs 最近的一项研究^[57]揭示了 RLRs 家族成员 RIG-I 在肿瘤化疗和放疗的耐受性中的作用,基质细胞分泌的外泌体 exosomes 能够转移到乳腺癌细胞,其所包含的 RNA 成分(大多是非编码转录本和可转移元件)被肿瘤细胞 RIG-I 受体识别,从而激活 STAT1 依赖的抗病毒信号通路和 NOTCH3 通路,促进治疗耐受的肿瘤起始细胞的增殖,使乳腺癌对放化疗等治疗耐受。

2.2.3 NLRs NLRs 对肿瘤的促进功能研究较少,其中大部分是研究炎性小体介导的 IL-1 β 与 IL-18 的功能。人黑素瘤细胞在不需外源性刺激的情况下持续活化 NLRP3 炎性小体及下游 Caspase-1,而且恶性程度越高的肿瘤细胞越分泌活化型的 IL-1 β ,导致肿瘤相关炎症的发生,促进了血管生成及肿瘤生长,并与肿瘤的预后相关^[58]。利用小鼠 DC 疫苗治疗黑素瘤的实验发现,当敲除了 NLRP3 后,肿瘤组织趋化的 MDSC 减少,增强疫苗治疗效果。同样,在肿瘤化疗过程中,化疗药物能够刺激 MDSC 分泌组织蛋白酶 B,通过结合自身的 NLRP3 活化 Caspase-1 促进 IL-1 β 的分泌,诱导 CD4⁺ T 细胞表达 IL-17,影响肿瘤的化疗效果^[59]。

3 PRRs 的抗肿瘤功能

3.1 PRRs 抑制肿瘤发生

PRRs 介导的炎症是清除病原体及坏死突变细胞的重要途径。所以,多种 PRRs 被发现具有抑制肿瘤发生的功能。前文所述 TLR2 可以促进 STAT3 诱导的胃癌发生,但在 DEN 诱导的肝癌模型中,TLR2 缺失后炎性因子(如 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 α/β 等)分泌减少,肝细胞增殖及抵抗凋亡的能力增强,故而肝癌的发生显著增多^[60]。另一研究^[61]表明,TLR2 能抑制肝细胞 IL-18 的分泌,减少 MDSCs 的趋化。同样,TLR2 也能够抑制 DSS 诱导的结肠癌的发生^[62]。

对于 RLRs,研究^[15]发现,RIG-I 缺陷促进了 DEN 诱导的肝癌发生,并且加剧了肝癌相关的死亡,此外还发现男性正常肝脏中 RIG-I 的表达较女性低,因此,男性肝脏中的 RIG-I 低表达可能是造成肝癌男性高发的机制之一。

对于 NLRs, 多项研究^[38,40,63]证实, NLRP3 缺陷的小鼠对于 DSS 诱导的肠炎易感, 表现出肠道黏膜屏障受损、炎性细胞浸润, 增加了肠癌发生的风险; 机制研究表明 NLRP3 介导的 IL-18 分泌, 增强了有效的抗肿瘤免疫, 这与前文提及 NLRP3 的功能有所矛盾。NLRC4 及 Caspase-1 的缺失能够增强结肠上皮抵抗凋亡的能力, 促进其增殖及肠癌的发生, 这是由于 NLRC4 是 P53 下游信号通路中的关键分子, 其能增加细胞对 P53 诱导凋亡的敏感性^[64]。Elinav 等研究^[65]发现, NLRP6 能够控制肠道菌群平衡及肠炎的发生, NLRP6 的缺失导致肠道致病菌群(如 *phyla Bacteroidetes* 和 TM7) 的扩增, 引起炎性细胞的浸润及肠炎的发生。另两项研究^[10, 39]也证实, NLRP6 在肠道炎症控制、肠上皮更新及结肠癌发生中的功能。NLRP12 能够促进 IRAK1 和 NIK 的降解抑制经典和非经典的 NF- κ B 通路, 减轻了 AOM-DSS 诱导的肠炎而抑制肠癌发生^[66-67]。此外, Nod1、Nod2 也被报道具有调节肠道菌群的功能, Nod1 与 Nod2 缺陷小鼠肠道炎症增强、上皮细胞异常增生、诱导性肠癌发生增加, 当清除肠道菌群后该效应减弱^[68-69]。

3.2 PRRs 在宿主细胞介导的抗肿瘤效应中的功能

有效的抗肿瘤免疫反应依赖于对肿瘤的识别与杀伤效应, 其中天然免疫细胞(如 DC、NK 等)发挥了至关重要的功能, 其能够直接杀伤或是识别处理肿瘤抗原激活获得性免疫反应, 而 PRRs 则是识别外源性或内源性刺激活化天然免疫细胞的直接参与者。目前, PRRs 被作为肿瘤治疗中增强免疫识别与杀伤的重要靶标。

DC 细胞表达大部分种类的 PRRs, 其活化能够有效清除肿瘤细胞, 而肿瘤诱导的免疫耐受中 DC 的成熟与活化受到明显抑制。研究^[70-73]表明, TLR 介导的 DC 活化能够激活 T 细胞反应以清除肿瘤, 例如活化 TLR4、TLR5、TLR7、TLR9 等均可以增强 DC 介导的抗肿瘤反应; 其机制不仅是通过抗原提呈活化效应性 T 细胞, 还能够抑制调节性 T 细胞反应, 增强 NK 对肿瘤的直接杀伤。如利用 Poly(I:C) 活化髓系 DC 的 TLR3 后, DC 通过其高表达的 INAM (IRF-3-dependent NK-activating molecule) 促进 NK 抗肿瘤效应^[74]。TLR3 的活化还能促进巨噬细胞由 M2 向 M1 转化, 减轻了肿瘤相关巨噬细胞的免疫抑制功能^[75]。研究^[76]发现, 肿瘤细胞来源的 HSP70 能够通过激活 DC 的 TLR4, 启动有效的抗肿瘤免疫。

NLRs 除了发挥抑制肿瘤发生的功能外, 也参与

了肿瘤形成后机体的抗肿瘤免疫。如前文所述, 化疗诱导的肿瘤细胞死亡释放 ATP, 其结合 DC 表面的 P2X7 受体而活化 NLRP3 炎性小体, 激活获得性免疫应答, 介导对肿瘤的杀伤^[77]。NLRs 也能通过诱导 IL-18 的分泌增强抗肿瘤效应, IL-18 能够直接激活 NK 细胞, 分泌 IFN- γ 及增强其介导的细胞杀伤, 抑制黑素瘤的生长及肺转移^[78]。IL-18 还能抑制 VEGF 的分泌, 减少肿瘤的血管生成^[79]。然而, 在肿瘤发展过程中, NLRs 介导的抗肿瘤免疫大多是在给予外源性刺激(如 ATP、鞭毛蛋白等)或直接注射细胞因子的情况下产生。非人为干预状态下 NLRs 发挥的功能还有待于进一步研究。

4 展 望

对于 PRRs 在肿瘤免疫中的功能研究深化了人们对于宿主天然免疫系统参与肿瘤免疫微环境塑造的理解, 也给肿瘤免疫治疗提供了新的靶点, 展示出良好的临床应用前景。然而, PRRs 在肿瘤中的双重功能也显示出肿瘤微环境复杂而精细的调控网络, 许多关键而未解的难题也限制了 PRRs 在临床应用中的进一步推广。

PRRs 在肿瘤中的研究尚处于起步阶段, 研究进展远不及其下游信号通路中的关键分子(如 NF- κ B、MAPK、PI3K 等)。PRRs 家族成员日益壮大, 许多新的 RNA 及 DNA 识别受体逐渐被发现。然而, 肿瘤中 PRRs 的研究还仅仅局限在少数几个受体家族中(以 TLRs 和 NLRs 为主), 其他 PRRs 的肿瘤免疫调控功能有待于进一步研究。其次, PRRs 的表达比较广泛, 目前的研究往往是利用 PRRs 全细胞敲除小鼠, 同一分子、同一敲除小鼠会得出相反的结论。所以, PRRs 组织细胞特异性研究十分必要。再次, 正是 PRRs 的双向调控功能, 在利用 PRRs 治疗肿瘤时需慎之又慎, 多种肿瘤细胞均表达有 PRRs, 刺激肿瘤细胞的 PRRs 往往会促进肿瘤进程。所以, 在应用 PRRs 激动剂时需考虑到肿瘤对激动剂的反应性以及宿主天然免疫细胞的抑制状态。最后, 对于 PRRs 在肿瘤中的研究不应仅仅局限于其模式识别的功能, 多种 PRRs 表达于肿瘤细胞, 这除了与其组织细胞来源有关外, 肯定还与肿瘤自身生物学调控有关, 如 TLR2 与 STAT2 及 NLRC4 与 P53 的相互调控。而站到模式识别外看 PRRs, 或许又能找到新的思路和突破点。PRRs 对肿瘤免疫调控功能的深入认识将对其在临床肿瘤治疗中的应用起到极大的推动作用。

[参 考 文 献]

- [1] Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14 (10): 1014-1022.
- [2] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [3] Gagliani N, Hu B, Huber S, et al. The fire within: Microbes inflame tumors [J]. *Cell*, 2014, 157(4): 776-783.
- [4] Qian C, Cao X. Regulation of Toll-like receptor signaling pathways in innate immune responses [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1283: 67-74.
- [5] Pradere JP, Dapito DH, Schwabe RF. The Yin and Yang of Toll-like receptors in cancer [J]. *Oncogene*, 2014, 33(27): 3485-3495.
- [6] Saxena M, Yeretssian G. NOD-like receptors: Master regulators of inflammation and cancer [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 327.
- [7] Smith MF, Mitchell A, Li G, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR5, but not TLR4, are required for *Helicobacter pylori*-induced NF-kappa B activation and chemokine expression by epithelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(35): 32552-32560.
- [8] Li Y, Teo WL, Low MJ, et al. Constitutive TLR4 signalling in intestinal epithelium reduces tumor load by increasing apoptosis in APC(Min/ +) mice [J]. *Oncogene*, 2014, 33(3): 369-377.
- [9] Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis [J]. *Cell*, 2004, 118(2): 229-241.
- [10] Chen GY, Liu M, Wang F, et al. A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis [J]. *J Immunol*, 2011, 186(12): 7187-7194.
- [11] Katoh H, Wang D, Daikoku T, et al. CXCR2-expressing myeloid-derived suppressor cells are essential to promote colitis-associated tumorigenesis [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(5): 631-644.
- [12] Grivennikov S, Karin E, Terzic J, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(2): 103-113.
- [13] Saleh M, Trinchieri G. Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(1): 9-20.
- [14] Li X, Jiang S, Tapping RI. Toll-like receptor signaling in cell proliferation and survival [J]. *Cytokine*, 2010, 49(1): 1-9.
- [15] Hou J, Zhou Y, Zheng Y, et al. Hepatic RIG- I predicts survival and interferon-alpha therapeutic response in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(1): 49-63.
- [16] 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.
- [17] Takazawa Y, Kiniwa Y, Ogawa E, et al. Toll-like receptor 4 signaling promotes the migration of human melanoma cells [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2014, 234(1): 57-65.
- [18] Riddell JR, Bshara W, Moser MT, et al. Peroxiredoxin 1 controls prostate cancer growth through Toll-like receptor 4-dependent regulation of tumor vasculature [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(5): 1637-1646.
- [19] Fernandez-Garcia B, Eiro N, Gonzalez-Reyes S, et al. Clinical significance of Toll-like receptor 3, 4, and 9 in gastric cancer [J]. *J Immunother*, 2014, 37(2): 77-83.
- [20] Sandholm J, Kauppila JH, Pressey C, et al. Estrogen receptor-alpha 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.
- [21] Greten FR, Eckmann L, Greten TF, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer [J]. *Cell*, 2004, 118(3): 285-296.
- [22] Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production [J]. *Science*, 2007, 317(5834): 121-124.
- [23] Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Regulation of spontaneous intestinal tumorigenesis through the adaptor protein MyD88 [J]. *Science*, 2007, 317(5834): 124-127.
- [24] Swann JB, Vesely MD, Silva A, et al. Demonstration of inflammation-induced cancer and cancer immunoeediting during primary tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(2): 652-656.
- [25] Fan X, He C, Jing W, et al. Intracellular osteopontin inhibits Toll-like receptor signaling and impedes liver carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(1): 86-97.
- [26] Fukata M, Shang L, Santaolalla R, et al. Constitutive activation of epithelial TLR4 augments inflammatory responses to mucosal injury and drives colitis-associated tumorigenesis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(7): 1464-1473.
- [27] Fukata M, Hernandez Y, Conduah D, et al. Innate immune signaling by Toll-like receptor-4 (TLR4) shapes the inflammatory microenvironment in colitis-associated tumors [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(7): 997-1006.
- [28] Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4 [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(4): 504-516.
- [29] Mittal D, Saccheri F, Venereau E, et al. TLR4-mediated skin carcinogenesis is dependent on immune and radioresistant cells [J]. *EMBO J*, 2010, 29(13): 2242-2252.
- [30] Castano-Rodriguez N, Kaakoush NO, Goh KL, et al. The role of TLR2, TLR4 and CD14 genetic polymorphisms in gastric carcinogenesis: a case-control study and meta-analysis [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(4): e60327.
- [31] Tye H, Kennedy CL, Najdovska M, et al. STAT3-driven upregulation of TLR2 promotes gastric tumorigenesis independent of tumor inflammation [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(4): 466-478.
- [32] Hoste E, Arwert EN, Lal R, et al. Innate sensing of microbial products promotes wound-induced skin cancer [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 5932.
- [33] Zitvogel L, Kepp O, Galluzzi L, et al. Inflammasomes in carcinogenesis and anticancer immune responses [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(4): 343-351.
- [34] Tu S, Bhagat G, Cui G, et al. Overexpression of interleukin-1beta

- induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice [J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(5): 408-419.
- [35] Krelin Y, Voronov E, Dotan S, et al. Interleukin-1beta-driven inflammation promotes the development and invasiveness of chemical carcinogen-induced tumors [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(3): 1062-1071.
- [36] Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G, et al. IL-1 beta -converting enzyme (caspase-1) in intestinal inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(23): 13249-13254.
- [37] Bauer C, DUEWELL P, Mayer C, et al. Colitis induced in mice with dextran sulfate sodium (DSS) is mediated by the NLRP3 inflammasome [J]. *Gut*, 2010, 59(9): 1192-1199.
- [38] Allen IC, TeKippe EM, Woodford RM, et al. The NLRP3 inflammasome functions as a negative regulator of tumorigenesis during colitis-associated cancer [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(5): 1045-1056.
- [39] Normand S, Delanoye-Crespin A, Bressenot A, et al. Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 6 (NLRP6) controls epithelial self-renewal and colorectal carcinogenesis upon injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(23): 9601-9606.
- [40] Zaki MH, Boyd KL, Vogel P, et al. The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis [J]. *Immunity*, 2010, 32(3): 379-391.
- [41] Huang B, Zhao J, Shen S, et al. *Listeria monocytogenes* promotes tumor growth via tumor cell Toll-like receptor 2 signaling [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4346-4352.
- [42] Xie W, Huang Y, Xie W, et al. Bacteria peptidoglycan promoted breast cancer cell invasiveness and adhesiveness by targeting Toll-like receptor 2 in the cancer cells [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(5): e10850.
- [43] Yang HZ, Cui B, Liu HZ, et al. Blocking TLR2 activity attenuates pulmonary metastases of tumor [J]. *PLoS ONE*, 2009, 4(8): e6520.
- [44] Kim S, Takahashi H, Lin WW, et al. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis [J]. *Nature*, 2009, 457(7225): 102-106.
- [45] West XZ, Malinin NL, Merkulova AA, et al. Oxidative stress induces angiogenesis by activating TLR2 with novel endogenous ligands [J]. *Nature*, 2010, 467(7318): 972-976.
- [46] Chuang HC, Huang CC, Chien CY, et al. Toll-like receptor 3-mediated tumor invasion in head and neck cancer [J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(3): 226-232.
- [47] Ochi A, Nguyen AH, Bedrosian AS, et al. MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(9): 1671-1687.
- [48] Ahmed A, Wang JH, Redmond HP, et al. Silencing of TLR4 increases tumor progression and lung metastasis in a murine model of breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(Suppl 3): S389-S396.
- [49] Naseemuddin M, Iqbal A, Nasti TH, et al. Cell mediated immune responses through TLR4 prevents DMBA-induced mammary carcinogenesis in mice [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(4): 765-774.
- [50] Sun Q, Liu Q, Zheng Y, et al. Rapamycin suppresses TLR4-triggered IL-6 and PGE(2) production of colon cancer cells by inhibiting TLR4 expression and NF-kappaB activation [J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(10): 2929-2936.
- [51] Sun Q, Zheng Y, Liu Q, et al. Rapamycin reverses TLR4 signaling-triggered tumor apoptosis resistance by disrupting Akt-mediated Bcl-xL upregulation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(13/14): 1854-1858.
- [52] 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.
- [53] Wang L, Liu Q, Sun Q, et al. TLR4 signaling in cancer cells promotes chemoattraction of immature dendritic cells via autocrine CCL20 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 366(3): 852-856.
- [54] Chatterjee S, Crozet L, Damotte D, et al. TLR7 promotes tumor progression, chemotherapy resistance, and poor clinical outcomes in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 5008-5018.
- [55] Tanaka J, Sugimoto K, Shiraki K, et al. Functional cell surface expression of Toll-like receptor 9 promotes cell proliferation and survival in human hepatocellular carcinomas [J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(4): 805-814.
- [56] Ilvesaro JM, Merrell MA, Li L, et al. Toll-like receptor 9 mediates CpG oligonucleotide-induced cellular invasion [J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(10): 1534-1543.
- [57] Boelens MC, Wu TJ, Nabet BY, et al. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways [J]. *Cell*, 2014, 159(3): 499-513.
- [58] Okamoto M, Liu W, Luo Y, et al. Constitutively active inflammasome in human melanoma cells mediating autoinflammation via caspase-1 processing and secretion of interleukin-1beta [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(9): 6477-6488.
- [59] van Deventer HW, Burgents JE, Wu QP, et al. The inflammasome component NLRP3 impairs antitumor vaccine by enhancing the accumulation of tumor-associated myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(24): 10161-10169.
- [60] Lin H, Yan J, Wang Z, et al. Loss of immunity-supported senescence enhances susceptibility to hepatocellular carcinogenesis and progression in Toll-like receptor 2-deficient mice [J]. *Hepatology*, 2013, 57(1): 171-182.
- [61] Li S, Sun R, Chen Y, et al. TLR2 limits development of hepatocellular carcinoma by reducing IL18-mediated immunosuppression [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(6): 986-995.
- [62] Lowe EL, Crother TR, Rabizadeh S, et al. Toll-like receptor 2 signaling protects mice from tumor development in a mouse model of colitis-induced cancer [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(9): e13027.
- [63] Dupaul-Chicoine J, Yeretsian G, Doiron K, et al. Control of intestinal homeostasis, colitis, and colitis-associated colorectal cancer by the inflammatory caspases [J]. *Immunity*, 2010, 32(3): 367-378.
- [64] Hu B, Elinav E, Huber S, et al. Inflammation-induced tumorigen-

- esis in the colon is regulated by caspase-1 and NLRC4 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(50): 21635-21640.
- [65] Elinav E, Strowig T, Kau AL, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis [J]. Cell, 2011, 145(5): 745-757.
- [66] Allen IC, Wilson JE, Schneider M, et al. NLRP12 suppresses colon inflammation and tumorigenesis through the negative regulation of noncanonical NF-kappaB signaling [J]. Immunity, 2012, 36(5): 742-754.
- [67] Zaki MH, Vogel P, Malireddi RK, et al. The NOD-like receptor NLRP12 attenuates colon inflammation and tumorigenesis [J]. Cancer Cell, 2011, 20(5): 649-660.
- [68] Chen GY, Shaw MH, Redondo G, et al. The innate immune receptor Nod1 protects the intestine from inflammation-induced tumorigenesis [J]. Cancer Res, 2008, 68(24): 10060-10067.
- [69] 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.
- [70] Nunez NG, Andreani V, Crespo MI, et al. IFNbeta produced by TLR4-activated tumor cells is involved in improving the antitumoral immune response [J]. Cancer Res, 2012, 72(3): 592-603.
- [71] Rhee SH, Im E, Pothoulakis C. Toll-like receptor 5 engagement modulates tumor development and growth in a mouse xenograft model of human colon cancer [J]. Gastroenterology, 2008, 135(2): 518-528.
- [72] Shojaei H, Oberg HH, Juricke M, et al. Toll-like receptors 3 and 7 agonists enhance tumor cell lysis by human gammadelta T cells [J]. Cancer Res, 2009, 69(22): 8710-8717.
- [73] Brignole C, Marimpietri D, Di Paolo D, et al. Therapeutic targeting of TLR9 inhibits cell growth and induces apoptosis in neuroblastoma [J]. Cancer Res, 2010, 70(23): 9816-9826.
- [74] Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, et al. Identification of a polyI:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation [J]. J Exp Med, 2010, 207(12): 2675-2687.
- [75] Shime H, Matsumoto M, Oshiumi H, et al. Toll-like receptor 3 signaling converts tumor-supporting myeloid cells to tumoricidal effectors [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(6): 2066-2071.
- [76] Chen T, Guo J, Han C, et al. Heat shock protein 70, released from heat-stressed tumor cells, initiates antitumor immunity by inducing tumor cell chemokine production and activating dendritic cells via TLR4 pathway [J]. J Immunol, 2009, 182(3): 1449-1459.
- [77] Ghiringhelli F, Apetoh L, Tesniere A, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1beta-dependent adaptive immunity against tumors [J]. Nat Med, 2009, 15(10): 1170-1178.
- [78] Nishio S, Yamada N, Ohyama H, et al. Enhanced suppression of pulmonary metastasis of malignant melanoma cells by combined administration of alpha-galactosylceramide and interleukin-18 [J]. Cancer Sci, 2008, 99(1): 113-120.
- [79] Zheng JN, Pei DS, Mao LJ, et al. Oncolytic adenovirus expressing interleukin-18 induces significant antitumor effects against melanoma in mice through inhibition of angiogenesis [J]. Cancer Gene Ther, 2010, 17(1): 28-36.
- [收稿日期] 2015-03-20 [修回日期] 2015-03-28
- [本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》关于抵制学术不端行为的声明

中国广大科技工作者坚持严谨求实、刻苦钻研、勇于创新的科学精神,取得了举世瞩目的科技成果,代表了中国科技工作者的主流。然而,近年来少数科技人员出现了抄袭剽窃、伪造数据、篡改数据、虚假署名、一稿多投等学术不端行为,影响了科技期刊的正常出版工作,给作者及其所在单位甚至我们国家带来非常负面的影响。《中国肿瘤生物治疗杂志》是中国肿瘤生物治疗领域惟一的高级学术刊物,一贯坚持“学术至上,质量第一”的原则,坚决抵制学术不端行为,努力维护学术纯洁性。为维护学术道德、保证期刊质量和学术声誉,本刊特作以下声明:

1. 作者投稿时须作出稿件无学术不端行为的声明;
2. 稿件审查过程中,本刊编辑部将采用“学术不端文献检测系统”,通过大量国内外学术文献的全文比对,对稿件进行学术不端行为的检查;
3. 本刊已加入“《中国学术文献网络出版总库》删除学术不端文献系统”,该系统协助本刊对已发表论文的学术不端行为进行全面复核;
4. 已发表的论文一经查实有学术不端行为,本刊将立即删除,第一时间刊登撤销声明,终止该论文在各相关数据库、文摘库中的传播,尽快消除不良影响。同时,视情节轻重给该文作者以下处理:书面警告,通知作者所在单位,在本领域相关期刊间通报,2年内本刊不刊登有其署名的稿件,相关学术责任人(通讯作者)署名的其他稿件延缓审稿和刊登等。

(本刊编辑部)