

肺癌与 Toll 样受体的关系研究进展

胡晓华 综述, 缪李丽 审校

(重庆医科大学附属永川医院呼吸内科 402160)

关键词: Toll 样受体; 免疫细胞; 肺肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.17.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)17-2030-03

世界卫生组织(WHO)2003年公布的资料显示,肺癌无论是发病率(120万/年)还是病死率(110万/年),均居全球癌症的首位,且呈逐年上升的趋势。尽管治疗的不断进步,肺癌的预后仍然很差,流行病学调查显示,肺癌自诊断之日起5年生存率仅为16%。肺癌的病因和发病机制目前仍未完全明确。近年来,随着Toll样受体在免疫系统中研究的深入,越来越多的研究也开始关注它与肺癌的关系。本文就Toll样受体与肺癌关系作以下综述,以期对肺癌的治疗提供新的思路。

1 Toll 样受体家族

1.1 Toll 样受体及其分布 Toll 样受体是一类跨膜的蛋白样受体家族,它们对特定的病原进行识别,是联系固有免疫和适应性免疫的桥梁。Medzhitov等^[1]首次发现与果蝇Toll蛋白同源的第一个人类Toll样受体蛋白,即现在的Toll样受体4(TLR4)。目前,已发现的人类Toll样受体家族至少包括11种,即TLR1~11,具体按分布的不同又可分为胞膜受体和胞内溶酶体等细胞器受体,其中TLR3、TLR7、TLR8和TLR9表达在线粒体等细胞器上,它们识别病毒和细菌的核酸分子模式;其余的均表达在细胞表面并识别细胞外抗原的细胞壁成分^[2]。很多细胞都表达Toll样受体,包括髓样来源的B淋巴细胞、单核细胞、树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞等。一些非免疫细胞也表达Toll样受体,几项研究描述了良性和恶性上皮细胞表达TLRs,TLR1~TLR6表达在小鼠结肠、肺组织、前列腺和黑色素瘤细胞上,TLR3表达在人乳腺癌细胞上,TLR2和TLR4表达在肝癌和胃癌细胞,TLR9和TLR4表达在人肺癌细胞株上^[3]。

1.2 Toll 样受体的配体 Toll 样受体是一类保守的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),其识别的配体分为外源性的配体即病原相关的分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和内源性配体即危险信号相关的分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)。TLRs依赖受体的二聚化识别配体的,尽管多数TLRs是以同源二聚体的形式,TLR2则是与TLR1和TLR6形成异源二聚体的形式起作用的^[4]。目前,已知的外源性的配体及相应的Toll样受体有:革兰阴性细菌表面的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激TLR4;细菌脂蛋白、脂质酸和真菌酵母多糖刺激TLR1、TLR2和TLR6;细菌鞭毛蛋白激活TLR5;原生动物的弓形虫前纤维蛋白样分子激活TLR11;DNA中未甲基化的CpG序列激活TLR9;双链RNA激活TLR3、单链RNA激活TLR7和TLR8。目前,已报道内源性配体多为TLR2和

TLR4的配体,包括:热休克蛋白(HSP60, HSP70 endoplasmic reticulum, HSPB8, α -crystallin A chain α)、纤连蛋白、硫酸乙酰肝素二聚糖、纤维蛋白原、低聚糖的透明质酸和透明质酸分解的碎片。

1.3 Toll 样受体信号传导途径 Toll 样受体与配体结合后通过髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖的途径和MyD88非依赖途径传导。MyD88依赖途径使核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)转位到细胞核,其活性二聚体激活并最终启动肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8和IL-12p40等细胞因子以及辅助刺激分子CD80、CD83和CD86基因的转录^[5]。目前,已知的TLR2、TLR4、TLR5、TLR7和TLR9都是经过此种类型的信号通道传导的;MyD88非依赖通道最终导致IFN- β 、IFN诱导基因的表达。对这条通道的研究尚不十分清晰。TLR3和TLR4参与了此信号途径。由此可以看出,由TLR4介导的信号通道既可以是MyD88依赖的,也可以是MyD88非依赖途径,具体是哪种类型的通道可能与配体的特异性有关^[6]。依赖和不依赖MyD88通路最终导致促炎因子的产生,在固有免疫和适应性免疫反应中发挥着重要的作用。TLR参与了很多疾病的病理状态的发展,包括:感染性疾病、组织破坏、自身免疫和神经再生性疾病,并参与了癌症的发生、发展。

2 肺癌与 Toll 样受体

关于肺癌与Toll样受体的关系,有观点认为免疫系统的活化代表着一种诱导肿瘤消退的手段^[7-8]。然而,很多的研究表明炎症-免疫系统的激活与癌症有关^[9]。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)以慢性炎症过程为特点,能促进肿瘤的发生和发展。刺激物经病毒ssRNA受体如TLR7/8或经细菌受体如TLR4刺激肿瘤细胞会促进细胞的存活并诱导化学抵抗,相反,刺激物经双链病毒RNA受体TLR3刺激肺癌细胞会降低肿瘤细胞的活性并诱导其化学敏感性^[10]。在用TLRs的相应配体免疫治疗肿瘤时不仅有抗肿瘤的作用,有时也会有促进肿瘤生长的作用。

2.1 Toll 样受体在正常肺组织及肺癌组织中的表达 作者已经知道了TLRs广泛分布于免疫细胞。在肺内也不例外,除了肺巨嗜细胞、渗出的肺中性粒细胞、记忆性T细胞、调节性T细胞、单核细胞、肥大细胞和树突状细胞均表达TLRs外,气道上皮和肺泡II型上皮细胞、内皮细胞和纤维细胞,血管平滑肌细胞也表达TLRs,表面活性蛋白A也能经TLR2和TLR4参与信号通路的调节^[11]。目前,已报道的肺癌组织中的TLRs

有 TLR2、TLR3、TLR4、TLR7/8、TLR9。有趣的是 TLR2、TLR4、TLR7/8 和 TLR9 在肺癌组织中的表达较正常肺组织更高^[12]。

2.2 炎症-免疫系统的激活促进肺癌的发生 慢性炎症有引起并促进肿瘤发展,这一观念已经被流行病学及实验研究证实,但是其引起肿瘤的机制仍然未完全明了,尽管提出了 TNF- α 作为主要的促进因子^[13]。在肺部炎症性疾病中,TLRs 以他们强大的促炎信号和广泛地表达而位于一个核心的角色。Seth Rakoff-Nahoum 等总结了炎症与肿瘤的关系:炎症反应通过 NF- κ B 抗细胞凋亡效应(NF- κ B,一种炎症反应中常见的转录因子)促进肿瘤的进展,并提出联系炎症和肿瘤的纽带就是导致炎症的触发事件,而感染就是最典型的引起炎症的触发事件。几项研究强烈地提示慢性支气管炎、慢性阻塞性疾病、肺气肿、石棉、吸烟会增加致癌风险^[14-16]。研究发现来源于黏膜组织的肿瘤与局部病毒或细菌感染的炎症相关。慢性炎症促进肿瘤的进展是由于局部 TNF- α ^[17]、活性氧和氮类物质的产生^[18]。长期暴露在 TNF- α 中会激活 NF- κ B 而导致抑制细胞凋亡、促进细胞生存的基因的表达,并参与了肿瘤浸润和转移。另外,慢性炎症通过抑制适应性免疫和 T 细胞功能促进肿瘤进展^[19]。Toll 样受体家族是激活炎症反应的主要因素。他们刺激激活的巨噬细胞在支持肿瘤的生长和血管再生^[20-21]起着重要作用。吸烟是引起肺癌的第 1 位原因,并常常与慢性支气管炎、慢性阻塞性疾病相关,这些疾病在相关病原体的作用下易发生肺部感染。Sautès-Fridman 等^[10]用 LPS 经 TLR3、TLR4、TLR7 或 TLR8 刺激非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)肺癌细胞株 A549、H1355(肺腺癌)、SK-MES(肺鳞状细胞癌)促进细胞的存活及化学抵抗,这与之前的研究显示的经 TLR4 刺激宫颈癌和肺癌细胞能促进他们的生存和抗凋亡作用是一致的^[22-24]。

2.3 免疫系统的激活诱导肺癌的凋亡 肺癌是一个非免疫性肿瘤,抗免疫系统的监视,免疫系统通过识别肿瘤细胞来保护机体远离肿瘤,肿瘤成为免疫原的过程成为“肿瘤的免疫编辑”,这一过程依赖适应性免疫的激活并识别和清除转化细胞,因此,适应性免疫系统的激活代表诱导肿瘤凋亡的一种手段。其基本机制为:TLR 诱导的促炎因子的合成和释放使得适应性免疫极化。例如:阻断 TLR 会导致 IL-12p35 或 IL-12p19 和 IL-27 的产生,他们能分别促进 Th1 或 Th17 免疫反应, Th1 样免疫能影响免疫监视,在肺癌中是一个有效的抗肿瘤的免疫反应。在一个著名的研究中 IL-17 基因敲除的小鼠证实了 Th17 免疫在肺癌中有抗肿瘤的活性。早在 19 世纪 William Coley 首次发现反复注射 LPS(TLR4 的配体)能作为有效的抗肿瘤药物。从那时开始就有很多关于 TLR 的配体以及他们抗肿瘤活性的研究。

3 总 结

目前,肺癌仍然是威胁人类健康的主要疾病,随着 TLR 研究的深入,尽管人们积极探索 TLR 的配体作为免疫佐剂应用于肺癌的治疗,但是疗效并不理想。在肺癌的 II 期临床实验应用 LPS 并没任何抗肿瘤效应。同样地,肺癌的 III 期临床实验 CpG-ODNs 也失败了,这可能在 TLR 配体参与免疫治疗的同时激活了肺癌周围炎症,从而促进肺癌的进展。但是 TLRs 在肺癌发生、发展中的作用肯定的。所以,进一步研究

TLRs 与肺癌的关系,对发展 TLRs 介导的肺癌的免疫治疗是十分必要的。

参考文献:

- [1] Medzhitov RP, Janeway CA. A human homologue of the drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity[J]. *Nature*, 1997, 388(4): 394-397.
- [2] Wang D, Precopio M, Lan T, et al. Antitumor activity and immune response induction of a dual agonist of Toll-like receptors 7 and 8[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6): 1788-1797.
- [3] Cherfils-Vicini J, Platonova S, Gillard M, et al. Triggering of TLR7 and TLR8 expressed by human lung cancer cells induces cell survival and chemoresistance[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(4): 1285-1297.
- [4] Arumugam TV, Okun E, Tang SC, et al. Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury[J]. *Shock*, 2009, 32(1): 4-16.
- [5] Akira S. Toll-like receptor signaling[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(40): 38105-38108.
- [6] Chen K, Huang J, Gong W, et al. Toll-like receptors in inflammation, infection and cancer[J]. *Int Immunopharmacology*, 2007, 7(10): 1271-1285.
- [7] Igney PH, Krammer FH. Immune escape of tumors: apoptosis resistance and tumor counterattack[J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 71(6): 907-920.
- [8] Prendergast GC. Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO[J]. *Oncogene*, 2008, 27(28): 3889-3900.
- [9] Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(7): 1073-1081.
- [10] Sautès-Fridman C, Cherfils-Vicini J, Damotte D, et al. Tumor microenvironment is multifaceted[J]. *Cancer Metastasis Reviews*, 2011, 30(1): 13-25.
- [11] Nazia CS, Whyte MK, Sabroe J, et al. Toll-like receptors and chronic lung disease[J]. *Bio Soc*, 2005, 109(2): 125-133.
- [12] Yu L, Chen S. Toll-like receptors expressed in tumor cells: targets for therapy[J]. *Cancer immunol immunother*, 2008, 57(9): 1271-1278.
- [13] Balkwill F. TNF- α in promotion and progression of cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(3): 409-416.
- [14] Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL. Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(4): 773-778.
- [15] Littman AJ, Thornquist MD, White E, et al. Prior lung disease and risk of lung cancer in a large prospective study[J]. *Cancer Causes Control*, 2004, 15(8): 819-827.
- [16] Philip M, Rowley DA, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction[J]. *Semin Cancer Biol*, 2004, 14

(6):433-439.

- [17] Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*,2009,9(5):361-371.
- [18] Ohshima H, Tatemichi M, Sawa T. Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis [J]. *Arch Biophys*, 2003,417(1):3-11.
- [19] Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer[J]. *J Clin Invest*,2007,117(5):1175-1183.
- [20] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to virchow[J]. *Lancet*,2001,357(9255):539-545.
- [21] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*,2002,420(6917):860-867.

• 综 述 •

吉非替尼生物学标记物预测指标的研究进展

谭继玲¹综述,梁 栋^{2△}审校

(重庆市璧山县人民医院:1. 呼吸内科;2. 普通外科 402760)

关键词:癌,非小细胞肺;吉非替尼;受体,表皮生长因子;生物标记物;预测指标

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.17.043

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)17-2032-03

近几十年全世界肺癌的发病率和病死率逐年增长,5年生存率仅15%,约70%的患者就诊时已属晚期,因此,大多数患者失去了外科手术治疗的机会,放、化疗成为主要的治疗手段。新一代的化疗虽然取得了一些成绩,但对于大部分晚期或复发非小细胞肺癌(NSCLC)的有效率仅20%~40%,1年生存率为35%~45%,且其不良反应对于年老体弱者难以耐受^[1]。期待出现更优越的治疗手段。

随着分子生物学和人类基因组学的发展,人们对肺癌的发生、发展、侵袭、转移的分子机制和生物信息传导通路的研究进一步深入,20世纪末分子靶向治疗随之而生。其主要是应用单克隆抗体、基因、反义寡核苷酸、多肽等特异性地作用于肺癌细胞的生长因子受体、信号传导通路中的特定分子位点、受体,及肺癌细胞增殖、分裂、侵袭和转移相关基因的特定分子靶点,特异性地作用于肺癌细胞,不作用或很少作用于正常细胞,同时又能极大地降低宿主毒性反应的治疗药物和方法。

表皮生长因子受体(EGFR)是目前研究较多的治疗靶点,它在许多实体瘤中呈高表达,如乳腺癌、头颈部肿瘤、胰腺癌和NSCLC。其与相应抗原结合后发生自身的磷酸化,并激活胞内的酪氨酸激酶,通过多种信号通路影响细胞生存、增殖、移动及凋亡等,在肿瘤的发生、发展中起着极其重要的作用。在过去的几十年里,一些新药研究致力于抑制肿瘤细胞中的EGFR信号通路,使成功研制的EGFR靶向药物广泛用于临床。第一个被美国食品和药品管理局(FDA)批准用于治疗肺癌的分子靶向药物吉非替尼就是EGFR酪氨酸激酶受体抑制剂(EGFR-TKI),它是口服的小分子苯胺喹唑啉类化合物,能与三磷酸腺苷(ATP)竞争EGFR特定结合位点,从而抑制酪氨酸酶的活性,临床上主要用于治疗化疗失败的晚期NSCLC。II期

- [22] 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.
- [23] Szajnik M, Szczepanski MJ, Czystowska M, et al. TLR4 signaling induced by lipopolysaccharide or paclitaxel regulates tumor survival and chemoresistance in ovarian cancer[J]. *Oncogene*,2009,28(49):4353-4363.
- [24] 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.

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2013-02-22)

的2个关键的多中心随机试验Ideal(吉非替尼Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer)1和Ideal2确定了吉非替尼治疗的最佳剂量是250mg/d,其在二三线单药治疗中有效率为18.4%,疾病控制率为54.4%,中位生存期达7.6个月,症状缓解率为40.3%,最常见的不良反应为腹泻、皮疹和转氨酶升高^[2-3]。近年来,吉非替尼已开始用于NSCLC的一线治疗。一项多中心的II期临床研究报道了吉非替尼单药一线治疗晚期NSCLC的疾病控制率为24%,但在不吸烟和EGFR突变的亚组中分别为56%和75%^[4]。

此外,许多研究在吉非替尼治疗的亚组分析中得出东方人、女性、腺癌、不吸烟及EGFR突变的患者成为吉非替尼治疗的优势人群,其有效率明显高于非优势人群^[5]。虽然吉非替尼单药治疗的有效性和良好的耐受性为难治的NSCLC带来了希望,但其在疗效最好的亚洲地区其效果仅25%左右,除部分优势人群外大多数NSCLC患者仍未能从中获益。因此,寻找吉非替尼治疗的有效预测指标,筛选最佳优势人群进行选择治疗成为EGFR靶向治疗又一研究热点。目前,大量研究将预测指标的筛选由临床参数转向了生物学标记物,现将研究较多的生物学标记物的预测指标综述如下。

1 基因组学标记物

1.1 EGFR基因突变 目前,所有的报道中,EGFR基因突变被显示与吉非替尼的疗效最为密切相关。EGFR突变发生在18~21号外显子上,最主要的突变是19号外显子的缺失和21号外显子的点突变。突变的19、21号外显子会导致EGFR的活化,形成磷酸化EGFR,进而激活Akt和STAT信号通路,减弱MAPK信号通路,从而促使细胞持久增殖^[6]。Lynch等^[7]最先对16例吉非替尼治疗的NSCLC进行了EGFR基因