

文章编号: 1001-6325(2023)08-1304-05

短篇综述

TLR2在消化道肿瘤发生发展中作用的研究进展

邹宇祥^{1,2}, 唐慧^{1,2*}

1. 昆明理工大学医学院, 云南昆明 650500; 2. 云南省第一人民医院 消化内科, 云南昆明 650500

摘要: Toll样受体2(TLR2)是一种模式识别受体(PRR),能利用TLR2-MyD88等途径介导机体的免疫与炎症反应、血管生成等生理过程。TLR2表达于细胞表面,可被外源PAMPs及内源DAMPs激活,通过MyD88、PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin、MAPK等经典与非经典信号途径调节细胞核RNA表达,介导消化道肿瘤发生发展。

关键词: TLR2; 恶性肿瘤; 消化道肿瘤

中图分类号: R392.12 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.08.1304

Research progress on the role of TLR2 in the development of gastrointestinal cancer

ZOU Yuxiang^{1,2}, TANG Hui^{1,2*}

1. Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500;

2. Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650500, China

Abstract: Toll-like receptor 2 (TLR2) is a pattern recognition receptor (PRR) that mediates immune and inflammatory responses, angiogenesis, and other physiological processes using the TLR2-MyD88 pathway. It is expressed on the cell surface, activated by exogenous PAMPs and endogenous DAMPs, and mediates the development of gastrointestinal cancer by regulating nuclear RNA expression through classical and non-classical signaling pathways such as MyD88, PI3K/Akt, Wnt/ β -catenin, and MAPK.

Key words: TLR2; cancer; gastrointestinal cancer

消化系统肿瘤在中国是发病率最高的恶性肿瘤,严重危害人民健康。消化系统肿瘤包括食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌和结直肠癌等,在中国,其发病率和死亡率均居前列。2016年,肝癌、胃癌、结直肠癌和食管癌的发病人数分别居第2、3、4和6位,仅次于排名首位的肺癌,发病率共占总发病率35.6%;死亡人数分别居第2~5位,死亡率共占总死亡率42.0%^[1]。同时根据2020全球癌种的统计,结直肠

癌、肝癌、胃癌3者的发病率总和已占到总发病率的16.3%^[2]。由此可见,消化道肿瘤已经成为癌治疗的一重要课题,深入了解消化道肿瘤发生发展的分子机制将有助于探索新的治疗策略。

1 TLR2概述

Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)作为整合膜糖蛋白受体,由3部分组成:胞外配体识别

收稿日期:2022-07-21 修回日期:2022-12-06

基金项目:国家自然科学基金(82260483,81502556);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项重点项目【2019FE001(-173)】;云南省消化内镜临床医学中心建设项目(2X2019-01-02);云南省卫生科技计划项目(2018NS0245);昆明市肿瘤分子与免疫防治重点实验室基金(2018-1-A-17334)

*通信作者(corresponding author): htang1122@aliyun.com

区,跨膜螺旋结构区和胞质信号区。胞外区的主要作用是识别特定的病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)。跨膜区的结构域富含半胱氨酸,可与细胞膜上的定位受体相结合。而胞内结构域与白细胞介素-1受体(interleukin-1 receptor, IL-1R)的胞内区结构同源,故也被称为 TIR (Toll/IL-1R domain, TIR)结构域,当胞外配体识别区被配体刺激时,即可识别并募集下游信号转接蛋白。细胞内的适配器接触到 TIR 结构域后会形成异二聚体如 TLR2/TLR1,或者 TLR2/TLR2 同源二聚体,从而产生信号级联反应,将信号传递到细胞内部。

作为一种重要的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)成员,TLR2 可以与外源性配体如脂蛋白等 PAMPs 结合,这类 PAMPs 存在于细菌、病毒的表面,与 TLR2 接触后,可激发机体发生炎症反应,加重后最终导致细胞癌变,也可以识别内源性配体高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)等 DAMPs。HMGB1 有两个来源,一是从坏死细胞被动释出,二是由活化的免疫细胞主动分泌,其作用是募集白细胞触发炎症反应。在罹患肿瘤的个体中,免疫细胞主动分泌的 HMGB1 则可作为细胞因子,激活 TLR2 产生炎症反应,加速肿瘤的进程。

TLR2 在多种免疫细胞中均有表达,如 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞。而在非免疫细胞中如成纤维样滑膜细胞、上皮细胞中亦有表达。TLR2 有多种生物学功能,如参与免疫与炎症反应,TLR2 可以通过下游的髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)通路调节炎症细胞因子与 I 型干扰素(interferon I, IFN-I)的产生,从而激发免疫反应^[3]。另外,TLR2 信号还可以促进自然杀伤细胞(natural killer, NK)的募集,加强机体的免疫反应^[4],以及参与诱导 T 细胞活化和促进 B 细胞的增殖^[5-7]。

同时,TLR2 介导的信号通路激活还可影响血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达^[8]来促进机体新生血管的形成。

2 TLR2 在各种消化系统肿瘤中的作用

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是一种恶性消化道肿瘤,约占胰腺癌病例总数的 90%。TLR2 信号网络的失调是 PDAC 患者的一个共同特征,这凸显了 TLR2 作为 PDAC 患者治疗靶标的临床潜力^[9]。在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中,因肠道有益菌嗜黏蛋白-阿克曼氏菌(Akkermansia muciniphila, *A. muciniphila*)可通过激活 TLR2-NF- κ B 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3),导致 M1 型肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)增加,抑制了结肠肿瘤的发生^[10]。而且,在胃癌(gastric cancer, GC)中,TLR2 信号的激活虽然可以对 GC 患者的 CD8⁺T 细胞有重要的免疫调节活性^[11],但是所参与的信号通路也是造成 GC 发生的原因之一^[12]。以上这些情况表明,TLR2 在消化道肿瘤的发生以及抗肿瘤免疫过程中均发挥一定作用,但是它在不同肿瘤类型中作用存在异质性,这使它是否可以作为一个可靠的广谱性肿瘤治疗靶点充满不确定性。

3 TLR2 促进肿瘤发生发展的信号通路

TLR2 在多种消化道肿瘤细胞中异常表达,与消化道肿瘤的发生发展密切相关。其介导了多条信号通路,包括经典的 TLR2-MYD88-NF- κ B 信号通路,也包括非经典的 TLR2-PI3K/Akt-NF- κ B 等通路。

3.1 TLR2-MyD88-NF- κ B 信号通路

TLR2-MyD88-NF- κ B 信号通路是 TLR2 信号介导的经典通路,在 CRC 中,MyD88 可通过 NF- κ B/AP-1 信号通路促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[13]。在早期,TLR2-NF- κ B 信号通路引发的炎症反应是细胞癌变的基础之一。

胃或肠细胞上的 TLR2 胞外配体识别区被来自细菌表面的 PAMPs 结合后,胞质信号区便通过 MAL(myelin and lymphocyte)蛋白与 MyD88 蛋白相互作用,开始募集白细胞介素 1 受体相关激酶(IL-1 receptor associated kinase, IRAK)家族成员与 TNF 受体关联因子 6(TNF receptor associated factor 6, TRAF6),并使其磷酸化。磷酸化后的 TRAF6 被泛

素化并在 TAK-1 结合蛋白 1(TAK-1 binding protein 1, TAB-1)、TAB-2 介导下与丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MAP3K) 家族成员 TAK-1 结合,且激活 TAK-1。

TAK-1 被激活后可使下游多种蛋白磷酸化,其中就包括 I κ B 激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK)复合物,其被激活后,又会与 NF- κ B 二聚体结合,使结合在 NF- κ B 二聚体上的 NF- κ B 抑制剂(inhibitor of NF- κ B, I κ B)发生磷酸化、泛素化, NF- κ B 二聚体和 I κ B 随即分离,接着 NF- κ B 二聚体发生核转位,进入细胞核中与 DNA 结合,促进各种下游靶基因的转录,如产生各类细胞因子与趋化因子,激发肿瘤炎症反应的发生,最终促进肿瘤的发生发展^[14]。

3.2 TLR2-PI3K/Akt-NF- κ B 信号通路

在 CRC 中 TLR2 信号可激活 PI3K/Akt-NF- κ B 信号通路促进肿瘤细胞增殖^[15]。在行放射治疗的胰腺癌患者中,放疗所诱导的细胞死亡,可促进 HMGB1 的表达,进而激活 TLR2-PI3K/Akt 信号通路,诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进程,从而加速了胰腺癌的进一步恶化和转移^[16]。

TLR2 被其他细胞释放的内源性 DAMPs 激活后,可将信号传递给磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K),催化磷脂酰肌醇二磷酸[phosphatidylinositol(4, 5)bisphosphate, PIP2]磷酸化成为磷脂酰肌醇三磷酸[phosphatidylinositol(1, 4, 5)bisphosphate, PIP3],PIP3 与含有 PH 结构域的蛋白激酶 D1(protein kinase D1, PKD1)和蛋白激酶 B[protein kinase B, PKB(又称 Akt)]相结合,促使 PKD1 磷酸化 Akt 的 308 位丝氨酸。

同 TAK-1 一样,Akt 活化后也可以磷酸化多种蛋白,如 IKK 复合物,从而激活 NF- κ B 信号通路,转录多种靶基因,产生细胞因子使肿瘤细胞得以存活并促进其恶性进展,而且还可以磷酸化某些凋亡相关蛋白,抑制肿瘤细胞的凋亡,促进肿瘤增殖。

3.3 TLR2-Wnt/ β -catenin 信号通路

在没有 Wnt(wingless/integrated)蛋白的情况下, β 连环蛋白(β -catenin)不会在细胞内聚集,会

被另外的复合物降解;当 Wnt 信号被激活后, β -catenin 进行核转位,与另一种蛋白结合,促使多种基因转录,加速细胞增殖。在 CRC 细胞中,MyD88 蛋白可以影响 Wnt/ β -catenin 信号通路,MyD88 的缺失会导致肿瘤上皮细胞的增殖减少和凋亡增强^[17]。而 MyD88 是 TLR2 的重要下游靶蛋白,TLR2 被外部细菌的 PAMPs 及内源的 DAMPs 激活后,会将信号传递给 MyD88,从而对 Wnt 信号通路。同时,NF- κ B 与 Wnt 信号之间可能相互交叉调节,促进肿瘤发展^[18]。被 TLR2 信号通路激活的 Akt 还可以磷酸化糖原合成酶激酶 3 β (phospho-glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β),使得 β -catenin 在细胞核内聚集,促进肿瘤 EMT 进程^[19]。这说明 TLR2 信号虽然不能直接影响 Wnt/ β -catenin 信号通路,但 TLR2 可以通过其他如 TLR2-MyD88、TLR2-PI3K/Akt 等信号通路间接影响 Wnt/ β -catenin 信号通路。

3.4 TLR2-MAPK 信号通路

在幽门螺旋杆菌诱导的 GC 中,TLR2 信号可以通过 MAPK 信号通路进行传递^[12]。TLR2 被幽门螺旋杆菌表面的 PAMPs 激活后,信号通过 MAPK 级联激活传递给 MAPK 的 3 个成员,而后与之相关的 3 个通路被激活,使得环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)基因表达,导致前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)等的释放,而 PGE2 则可以促进肿瘤的侵袭与血管生成^[20-21]。

抗 TLR2 单克隆抗体(anti-TLR2 monoclonal antibody, TLR2 mAb)可以通过抑制炎症反应和调节肝脏 ERK、JNK、p38 和 p65 的磷酸化水平从而对 MAPK 和 NF- κ B 水信号通路来改善高脂饮食(high-fat diet, HFD)诱导的肝损伤^[22],这从反向说明 TLR2 可以影响 MAPK 通路。外多糖(exopolysaccharides, EPSs)在与炎症反应相关的 TLR2/STAT-3/P38-MAPK 途径的调节过程中可以有效控制肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[23]。TLR2 的表达和信号通路的激活可以介导巨噬细胞激活,进而间接通过 TLR2-PI3K/Akt 信号通路影响 p38MAPK 通路,促进炎症反应的进行,导致肝纤维化^[24]。这进一步证明了 TLR2 与 MAPK 信号通路的联系。

3.5 其他通路

另外,还有一些与 TLR2 相关的特殊通路。如

厌氧消化链球菌可以通过 PAMPs 促进 TLR2 的激活,影响 NADPH 氧化酶的活性。这种酶是合成活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要酶,从而促进 ROS 的合成,导致胆固醇的合成增加,细胞加速增殖成为肿瘤细胞^[3]。此外,通过 TLR2-PI3K/Akt 或 MyD88 信号通路来影响 mTOR 信号通路,增强肿瘤细胞的增殖^[17,25]。

4 问题与展望

TLR2 功能复杂多样,在不同肿瘤类型中发挥不同的作用,并且具有双面性,其介导的功能处于肿瘤细胞和免疫系统相互作用的十字路口。一方面,在正常细胞中,TLR2 的过度表达所引起的炎性反应反应可导致细胞异常增殖,是正常细胞最终发生癌变的重要中间信号转载体。与之相反的另一方面,在免疫细胞中,TLR2 又可以促进炎性细胞因子或其他因子的转录表达,从而抑制肿瘤细胞增殖。因此,

TLR2 不仅可通过介导多条信号通路的激活促进肿瘤细胞的产生和增殖,同时也参与了机体的抗肿瘤免疫反应。

目前,已经开发出靶向 TLR2 的激动剂与抑制剂,如激动剂 Pam3CSK4^[26]、天然的或者人工合成的脂肽等,以及含有邻苯三酚的抑制剂 CU-CPT22、MMG-11 和其他邻苯三酚衍生物^[27]。

TLR2 的激动剂作为肿瘤疫苗佐剂具有潜在的应用前景,是目前免疫治疗领域的研究热点之一。它可以通过激活肿瘤局部炎性反应,从而唤起细胞毒性 CD8⁺T 细胞反应,以及促进肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)的浸润等加强肿瘤疫苗的抗肿瘤效用。但如何能在保证发挥 TLR2 免疫功能的同时又不过分激活其所介导的炎性反应,是 TLR2 激动剂在临床得以广泛应用的难点,相信随着人们对 TLR2 及其介导的相关信号通路的深入了解,将会攻克这一难题。

参考文献:

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2:1-9.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71:209-249.
- [3] Scheeren FA, Kuo AH, van Weele LJ, *et al.* A cell-intrinsic role for TLR2-MYD88 in intestinal and breast epithelia and oncogenesis [J]. Nat Cell Biol, 2014, 16: 1238-1248.
- [4] Martínez A, Bono C, Gozalbo D, *et al.* TLR2 and dectin-1 signaling in mouse hematopoietic stem and progenitor cells impacts the ability of the antigen presenting cells they produce to activate CD4 T cells[J]. Cells, 2020, 9: 1317.doi:10.3390/cells9051317.
- [5] Su YR, Chen MT, Xiong K, *et al.* Endogenous Toll-like receptor 2 modulates Th1/Treg-promoting dendritic cells in mice corneal transplantation model[J]. Curr Eye Res, 2020, 45:774-781.
- [6] Nakao M, Sugaya M, Fujita H, *et al.* TLR2 deficiency exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation through decrease in regulatory T cells and impaired IL-10 production[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21:8560.doi: 10.3390/ijms21228560.
- [7] Im J, Baik JE, Lee D, *et al.* Bacterial lipoproteins induce BAFF production via TLR2/MyD88/JNK signaling pathways in dendritic cells [J]. Front Immunol, 2020, 11:564699.doi:10.3389/fimmu.2020.564699.
- [8] McCoy MG, Nascimento DW, Veleparambil M, *et al.* Endothelial TLR2 promotes proangiogenic immune cell recruitment and tumor angiogenesis [J]. Sci Signal, 2021, 14:eabc5371.doi:10.1126/scisignal.abc5371.
- [9] Lundy J, Gearing LJ, Gao H, *et al.* TLR2 activation promotes tumour growth and associates with patient survival and chemotherapy response in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Oncogene, 2021, 40:6007-6022.
- [10] Fan L, Xu C, Ge Q, *et al.* A. Muciniphila suppresses colorectal tumorigenesis by inducing TLR2/NLRP3-Mediated M1-like TAMs [J]. Cancer Immunol Res, 2021, 9: 1111-1124.
- [11] Xu J, Guo R, Jia J, *et al.* Activation of Toll-like receptor 2 enhances peripheral and tumor-infiltrating CD8 (+) T cell cytotoxicity in patients with gastric cancer [J]. BMC

- Immunol, 2021, 22: 67. doi: 10.1186/s12865-021-00459-z.
- [12] Chang YJ, Wu MS, Lin JT, *et al.* Helicobacter pylori-induced invasion and angiogenesis of gastric cells is mediated by cyclooxygenase-2 induction through TLR2/TLR9 and promoter regulation [J]. J Immunol, 2005, 175:8242-8252.
- [13] Zhu G, Cheng Z, Huang Y, *et al.* MyD88 mediates colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion via NF- κ B/AP-1 signaling pathway [J]. Int J Mol Med, 2020, 45:131-140.
- [14] Xu Z, Lv Z, Chen F, *et al.* Dysbiosis of human tumor microbiome and aberrant residence of actinomyces in tumor-associated fibroblasts in young-onset colorectal cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13:1008975. doi: 10.3389/fimmu.2022.1008975.
- [15] Liu YD, Ji CB, Li SB, *et al.* Toll-like receptor 2 stimulation promotes colorectal cancer cell growth via PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 59:375-383.
- [16] Chen X, Zhang L, Jiang Y, *et al.* Radiotherapy-induced cell death activates paracrine HMGB1-TLR2 signaling and accelerates pancreatic carcinoma metastasis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37:77. doi:10.1186/s13046-018-0726-2.
- [17] Kajino-Sakamoto R, Fujishita T, Taketo MM, *et al.* Synthetic lethality between MyD88 loss and mutations in Wnt/ β -catenin pathway in intestinal tumor epithelial cells[J]. Oncogene, 2021, 40:408-420.
- [18] Tang F, Cao F, Lu C, *et al.* Dvl2 facilitates the coordination of NF- κ B and Wnt signaling to promote colitis-associated colorectal progression[J]. Cancer Sci, 2022, 113: 565-575.
- [19] Zhang S, Wang J, Chen T, *et al.* α -Actinin1 promotes tumorigenesis and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer via the Akt/GSK3 β / β -Catenin pathway [J]. Bioengineered, 2021, 12:5688-5704.
- [20] Gao L, Wang TH, Chen CP, *et al.* Targeting COX-2 potentially inhibits proliferation of cancer cells *in vivo* but not *in vitro* in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Transl Cancer Res, 2021, 10:2219-2228.
- [21] Ma J, Zhang C, Liang W, *et al.* ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids regulate the proliferation, invasion and angiogenesis of gastric cancer through COX/PGE signaling pathway [J]. Front Oncol, 2022, 12: 802009. doi: 10.3389/fonc.2022.802009.
- [22] Wu L, Sun J, Liu L, *et al.* Anti-toll-like receptor 2 antibody ameliorates hepatic injury, inflammation, fibrosis and steatosis in obesity-related metabolic disorder rats via regulating MAPK and NF- κ B pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 82: 106368. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106368.
- [23] Khedr OMS, El-Sonbaty SM, Moawed FSM, *et al.* Lactobacillus acidophilus ATCC 4356 exopolysaccharides suppresses mediators of inflammation through the inhibition of TLR2/STAT-3/P38-MAPK pathway in DEN-induced hepatocarcinogenesis in rats [J]. Nutr Cancer, 2022, 74: 1037-1047.
- [24] Xie X, Lv H, Liu C, *et al.* HBeAg mediates inflammatory functions of macrophages by TLR2 contributing to hepatic fibrosis [J]. BMC Med, 2021, 19: 247. doi: 10.1186/s12916-021-02085-3.
- [25] Tsoi H, Chu ESH, Zhang X, *et al.* Peptostreptococcus anaerobius induces intracellular cholesterol biosynthesis in colon cells to induce proliferation and causes dysplasia in mice[J]. Gastroenterology, 2017, 152:1419-1433.
- [26] Li S, Li F, Xu L, *et al.* TLR2 agonist promotes myeloid-derived suppressor cell polarization via Runx1 in hepatocellular carcinoma [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 111:109168. doi:10.1016/j.intimp.2022.109168.
- [27] Bermudez M, Grabowski M, Murgueitio MS, *et al.* Biological characterization, mechanistic investigation and structure-activity relationships of chemically stable TLR2 antagonists[J]. Chem Med Chem, 2020, 15:1364-1371.