

[文章编号] 1671-587X(2026)01-0264-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20260129

## Toll样受体7/8对肿瘤发生发展过程影响的研究进展

王璐瑶, 赵晨曦, 杜锦程, 刘林林  
(吉林大学中日联谊医院放疗科, 吉林 长春 130033)

**[摘要]** Toll样受体(TLRs)是特征最明显的模式识别受体(PRR)家族,在先天性免疫和适应性免疫过程中均发挥关键作用。除在免疫细胞中广泛表达外,许多肿瘤细胞群中也存在TLRs的表达,其激活可导致肿瘤进展或消退,这使得TLRs与肿瘤的临床相关性成为近年来的研究热点。其中,TLRs亚型TLR7/8在肿瘤发生发展中具有双重作用。一方面,其通过诱发有效抗肿瘤免疫反应,介导肿瘤细胞死亡而发挥抑瘤作用;另一方面,其还可通过调节肿瘤细胞行为和肿瘤微环境(TME)促进肿瘤进展。因此,TLR7/8已成为肿瘤防治的潜在靶点。现结合国内外最新研究成果,对TLR7/8的分子特征、信号通路及对肿瘤发生发展过程的影响等方面进行总结和分析,并系统综述了靶向TLR7/8小分子调节剂应用的研究进展,旨在为TLR7/8相关的肿瘤防治策略提供科学参考。

**[关键词]** Toll样受体7/8; 肿瘤; 生物学功能; 小分子调节剂; 肿瘤微环境; 先天性免疫应答

**[中图分类号]** R730.51 **[文献标志码]** A

## Research progress in effect of Toll-like receptor 7/8 on occurrence and development of tumor

WANG Luyao, ZHAO Chenxi, DU Jincheng, LIU Linlin

(Department of Radiotherapy, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China)

**ABSTRACT** Toll-like receptors (TLRs) are the most well-characterized family of pattern recognition receptors (PRRs), playing key roles in both innate and adaptive immune processes. In addition to their widespread expression in immune cells, TLRs are also expressed in many tumor cell populations. Their activation can lead to tumor progression or regression, which has made the clinical relevance of TLRs to tumors a research hotspot in recent years. Among them, the TLR subtypes TLR7/8 have dual effects in tumorigenesis and development. On the one hand, they exert tumor-suppressive effects by inducing effective anti-tumor immune responses and mediating tumor cell death; on the other hand, they can also promote tumor progression by regulating tumor cell behavior and the tumor microenvironment (TME). Therefore, TLR7/8 has become a potential target for tumor prevention and treatment. This article summarizes and analyzes the molecular characteristics and signaling pathways of TLR7/8 and their impact on the process of tumorigenesis and development based on the latest research findings at home and abroad, and systematically reviews the research progress in the application of small molecule modulators targeting TLR7/8, aiming to provide a reference for the discussion on the role of TLR7/8 in tumor prevention and treatment.

[收稿日期] 2024-09-06 [录用日期] 2024-10-20

[基金项目] 吉林省科技厅科技发展计划项目(YDZJ202102CXJD020)

[作者简介] 王璐瑶(1998-),女,黑龙江省牡丹江市人,在读博士研究生,主要从事肿瘤放化疗方面的研究。

[通信作者] 刘林林,教授,博士研究生导师(E-mail: liulin@jlu.edu.cn)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部,开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

**KEYWORDS** Toll-like receptor 7/8; Neoplasm; Biological function; Small molecule modulator; Tumor microenvironment; Innate immune response

Toll样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 在先天性免疫应答中扮演着不可或缺的角色, 广泛表达于免疫细胞 [巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DCs)、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞] 和非免疫细胞 (成纤维细胞和上皮细胞) 中<sup>[1-2]</sup>。TLRs是特征最明显的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRR) 家族, 能够识别高度保守的病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)、损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 和外源相关分子模式 (xenogeneic-associated molecular patterns, XAMPs) 以启动免疫反应<sup>[3-5]</sup>。上述配体与TLRs胞外结构域富含亮氨酸的重复序列 (leucine-rich repeat, LRR) 相结合, 促使胞内Toll/白细胞介素-1受体 (Toll/interleukin-1 receptor, TIR) 结构域发生构象变化, 形成二聚体以促进接头蛋白的募集, 并通过与接头蛋白相互作用来启动下游信号级联反应<sup>[6]</sup>。根据TLRs家族成员选择性募集的接头蛋白, 将TLRs信号转导通路分为髓系分化初始应答基因88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88) 依赖性和含TIR结构域的干扰素- $\beta$ 诱导适配蛋白 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$ , TRIF) 依赖性2种反应类型。MyD88依赖性能够激活活化B细胞的核因子 $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 增强子和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路, 诱导多种促炎细胞因子的产生<sup>[7]</sup>。TRIF依赖性不仅能够介导促炎因子的产生, 还介导I型干扰素 (type I interferons, IFN-I) 的产生, 从而进一步激活适应性免疫<sup>[8]</sup>。

在许多肿瘤细胞群中也发现了TLRs的表达, 其激活可导致肿瘤进展或消退, 这取决于TLRs和肿瘤类型<sup>[9]</sup>。TLRs与肿瘤的临床相关性是近年来的研究热点。研究<sup>[10-11]</sup>表明: 一方面TLRs可通过肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 或肿瘤细胞自身中促炎、抗凋亡和增殖信号促进癌变; 另一方面, TLRs可以在肿瘤微环境中释放细胞因子和趋化因子, 招募免疫细胞进一步释放促炎细胞因子、促血管生成因子和生长因子, 进而激活抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APCs) 和效

应T细胞的抗肿瘤功能, 并诱导癌细胞凋亡。因而TLRs成为癌症免疫治疗最有前途的靶点之一。靶向TLRs的小分子调节剂分为激动剂和拮抗剂。目前已有3种TLRs激动剂, 其中TLR2和TLR4激动剂单磷酸脂质A (monophosphoryl lipid A, MPLA) 及卡介苗 (Bacillus Calmette-Guérin, BCG) 和TLR7激动剂咪喹莫特 (imiquimod, R837) 被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准应用于临床<sup>[12]</sup>。然而, 截至目前, 尚未有TLRs拮抗剂获批用于治疗癌症。阐明TLRs的促癌机制后, 小分子拮抗剂可成为抗癌药物设计的重要方向, 从而进一步增强基于TLRs的抗肿瘤免疫治疗的效果。

## 1 TLR7/8的分子特征

TLR7和TLR8属于内体TLR, 主要识别单链核糖核酸 (single-stranded ribonucleic acids, ssRNA), 并可检测细胞内环境的变化<sup>[13]</sup>。二者为I型跨膜蛋白, 由胞外结构、跨膜结构和胞内结构组成<sup>[14]</sup>。胞外部分包含LRRs以及两端的半胱氨酸簇, LRR负责识别配体, N端半胱氨酸簇为胞外配体结合域 (LRR N-terminal, LRR-NT), C端半胱氨酸簇为TIR同源结构域 (LRR C-terminal, LRR-CT)。胞内结构域为TIR结构域。胞内外结构域由单个跨膜结构域 (transmembrane domain, TM) 连接。TLR7以单体形式存在, 识别配体后发生二聚化, TLR8则以天然弱二聚体形式存在, 与配体结合时会发生构象变化<sup>[15]</sup>。结构分析结果<sup>[16]</sup>表明: TLR7和TLR8的胞外结构域各有2个配体结合位点。TLR7与游离鸟苷分子和ssRNA结合, TLR8则与游离尿苷分子和ssRNA亲和力更高<sup>[16-18]</sup>。

尽管TLR7和TLR8定位及结构相似, 但二者的表达却不同。TLR7主要在抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APCs) 中表达, 如浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) 和B淋巴细胞; TLR8主要在骨髓细胞中表达, 如髓样树突状细胞 (myeloid dendritic cells, mDCs)、单核细胞和巨噬细胞<sup>[19-20]</sup>。激活TLR7和TLR8可诱导多种NF- $\kappa$ B介导的细胞因子和IFN-I的产生<sup>[21]</sup>。

## 2 TLR7/8的信号通路

TLRs在识别同源配体后可发生同源或异源二聚化,使每个TLR的胞内TIR结构域配位二聚化并募集接头蛋白。上述接头蛋白包括MyD88、含TIR结构域的接头蛋白[(TIR-domain-containing adapter protein, TIRAP),也称为MyD88接头蛋白(MyD88-adapter-like protein, MAL)]、TRIF和TRIF相关接头分子[(TRIF-related adapter molecule, TRAM),也称为含TIR的蛋白(TIR-domain-containing protein, TIRP)],以及第5种含有无菌 $\alpha$ 和HEAT/狢狢基序蛋白(sterile  $\alpha$  and HEAT/armadillo motif-containing protein, SARM)的接头蛋白<sup>[22]</sup>。TLR1、TLR2、TLR4和TLR6中二聚化的受体TIR结构域可被MAL识别,进一步募集MyD88,并促进MyD88依赖性寡聚信号支架复合物的组装,该复合物属于经典的超分子组织中心(supramolecular organizing center, SMOC),是信号转导的主要亚细胞位点<sup>[23]</sup>。TLR5、TLR7、TLR8和TLR9则可直接募集MyD88。以上2种通路均属于MyD88依赖性通路。TLR3和TLR4与配体的结合导致TRIF的募集。TRAM特异性介导TLR4下游的TRIF依赖性通路激活,而TLR3的信号传导则无TRAM参与<sup>[24]</sup>。

TLR7/8被配体激活后,MyD88通过单个TIR结构域之间的相互作用与TLR7/8的细胞质部分结合。随后,MyD88招募IL-1受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK)家族成员,包括IRAK1、IRAK2、IRAK4和IRAK-M<sup>[25-26]</sup>。其中,IRAK4对激活MyD88依赖性通路至关重要,且最先被激活,IRAK4被磷酸化后可激活IRAK1和IRAK2<sup>[27-29]</sup>。磷酸化后的IRAK与MyD88解离,并与肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)相互作用,通过激活NF- $\kappa$ B和MAPK通路诱导炎症反应。然而,IRAK1和IRAK2在人类和小鼠中的功能可能存在差异,IRAK2目前被视为非典型激酶,其磷酸化是否为NF- $\kappa$ B和MAPK激活所必需尚不明确<sup>[30-31]</sup>。TRAF6作为一种E3连接酶,可与E2泛素结合酶Ubc13及其衔接蛋白Uev1A形成复合物,促进赖氨酸63连接的多泛素链合成,从而激活转化生长因子 $\beta$ -活化激酶1(transforming growth factor  $\beta$ -activated kinase 1, TAK1)。多泛素化的TAK1与TAK1结合蛋白(TAK1-binding proteins,

TABs)中的TAB1、TAB2和TAB3形成复合物后,激活2条下游通路:核因子 $\kappa$ B抑制蛋白激酶复合体(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase complex, IKK)-NF- $\kappa$ B通路和MAPK通路<sup>[32]</sup>。IKK复合体由催化亚基IKK $\alpha$ 和IKK $\beta$ 以及调节亚基IKK $\gamma$ (也称NF- $\kappa$ B激酶调节蛋白, NF- $\kappa$ B essential modulator, NEMO)组成,激活的IKK复合体可磷酸化NF- $\kappa$ B抑制蛋白I $\kappa$ B $\alpha$ (inhibitor of NF- $\kappa$ B  $\alpha$ , I $\kappa$ B $\alpha$ ),后者发生蛋白酶体降解,使NF- $\kappa$ B易位至细胞核,调控编码白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素12p40(interleukin-12p40, IL-12p40)或肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$ )的基因表达<sup>[33-34]</sup>。同时,TAK1在诱导MAPK激酶磷酸化的过程中,可激活下游MAPKs,包括细胞外信号调节蛋白激酶1(extracellular signal-regulated kinase 1, Erk1)、细胞外信号调节蛋白激酶2(extracellular signal-regulated kinase 2, Erk2)、c-Jun N末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)以及p38蛋白激酶(p38 MAPK),进一步激活多种转录因子,包括激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)和环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB),并调控蛋白翻译<sup>[8]</sup>。此外,TRAF6还可激活干扰素调节因子5(interferon regulatory factor 5, IRF5),从而诱导炎症细胞因子的分泌。

在pDCs中,配体与TLR7结合可激活诱导IFN-I(IFN- $\alpha$ 和IFN- $\beta$ )的第一阶段,该过程主要由干扰素调节因子7(interferon regulatory factor 7, IRF7)以MyD88依赖性方式介导。在此过程中TANK结合激酶1(TANK-binding kinase1, TBK1)、非典型I $\kappa$ B激酶复合体IKK $\epsilon$ /IKK $\iota$ 以及TNF受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)分别参与IRF7的磷酸化和泛素化修饰。由此产生的早期IFN会通过正反馈机制增强IFN转录,进入第二阶段反应,从而诱导大量IFN mRNA和蛋白质的表达。

### 3 TLR7/8对肿瘤发生发展过程的影响及其相关机制

TLR7/8在肿瘤发生发展过程中发挥了双重生物学功能,一方面,TLRs具有抗肿瘤作用。作为固有免疫应答的起始环节,免疫细胞中的TLRs与肿瘤释放的内源性分子结合时,可激活巨噬细胞和DCs等APCs。随后启动成熟程序,诱导APCs迁移至淋巴结,并释放细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、

IL-12和IFNs)和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子,从而在NK细胞和各种细胞毒性T淋巴细胞的激活过程中发挥关键作用<sup>[35]</sup>。激活TLRs信号通路还可诱导肿瘤的程序性细胞死亡,包括凋亡、自噬和坏死。这3种细胞死亡方式虽然相互独立,但在一定条件下又存在关联,其共享相同的信号通路或接头蛋白来诱导肿瘤细胞死亡,从而在抗肿瘤过程中发挥重要作用<sup>[36]</sup>。TLRs在诱发有效抗肿瘤免疫反应、介导肿瘤细胞死亡的同时,还能抑制髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)和调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的免疫活性,解除免疫抑制性TME,从而阻止肿瘤生长和转移<sup>[10]</sup>。另一方面,TLR7/8也具有促肿瘤作用。肿瘤细胞中的TLRs信号转导可激活NF- $\kappa$ B级联反应并诱导促炎因子、趋化因子和抗凋亡蛋白分泌,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、复发和多药耐药;诱导产生免疫抑制性细胞因子,包括TGF- $\beta$ 和白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)等,从而促进肿瘤细胞的免疫逃逸;TLRs激活后,肿瘤细胞经历上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和上皮-白细胞转化(epithelial-leukocyte transition, ELT)后,能激活白细胞性状,帮助逃避原发肿瘤部位的免疫清除并促进其转移<sup>[37]</sup>。刺激TLRs引起肿瘤进展或消退取决于TLRs激动剂激活的APCs、细胞因子的表达、共刺激分子的表达以及肿瘤的类型。

### 3.1 抗肿瘤作用及其机制

3.1.1 激活DCs 作为专职APCs,DCs通过呈递抗原和激活抗原特异性T细胞来连接先天性免疫反应和适应性免疫反应<sup>[38]</sup>。TLR7在pDCs中高度表达,TLR8多位于mDCs上<sup>[19-20]</sup>。WU等<sup>[39]</sup>研究表明:激活TLR7后,pDCs的表面标志物主要组织相容性复合体II类分子(major histocompatibility complex class II, MHC-II)、CD40和CD80的表达水平显著提高。上述表型和功能变化进一步激活了NK细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞,进而诱导产生TNF相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)和颗粒酶B来抑制乳腺肿瘤的生长。LU等<sup>[40]</sup>研究显示:TLR8激动剂VTX-2337可激活人mDCs和单核细胞产生高水平的IL-12和TNF- $\alpha$ ,以介导抗肿瘤免疫反应。

3.1.2 激活NK细胞 几乎所有的TLRs都可在人

NK细胞中表达,TLRs可直接激活或通过细胞因子或依赖于细胞间接触来激活NK细胞的功能<sup>[41]</sup>。在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)模型中,ZHOU等<sup>[42]</sup>研究显示:TLR7激动剂R837,TLR7/8激动剂加地啉莫特和TLR8激动剂ssRNA40可直接激活NK细胞,诱导其释放细胞因子(TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ )促进未成熟DCs的成熟。同时,DCs还可通过细胞间接触和分泌细胞因子(IFN- $\alpha/\beta$ 、IL-12、IL-15和IL-18)来协助NK细胞的功能,从而增强NK细胞的活化和NK细胞对HCC细胞的溶解。

3.1.3 促进MDSCs分化 MDSCs能够抑制DCs、NK细胞和巨噬细胞的功能,抑制CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞的活化及增殖,对先天性免疫反应和适应性免疫反应均表现出较强的免疫抑制活性<sup>[43]</sup>。SAFARZADEH等<sup>[44]</sup>研究表明:TLR7/8激动剂R848可诱导MDSCs分化为抑瘤性M1样巨噬细胞和DCs,逆转乳腺癌中MDSCs对T细胞的免疫抑制活性。

3.1.4 诱导肿瘤细胞的程序性死亡 TLR7/8可增强抗癌免疫反应,在某些情况下还可导致调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD),TLRs诱导的RCD的分子机制以及TLR信号通路与癌症之间的关系尚未完全阐明<sup>[36]</sup>。ROUANET等<sup>[45]</sup>研究发现:胰腺癌中被激活的TLR7通过降低细胞周期蛋白E1(Cyclin E1)、细胞周期蛋白B1(Cyclin B1)、组蛋白h3和磷酸化细胞分裂周期蛋白2(phosphorylated cell division cycle protein 2, Cdc2)的水平,使经历S期和凋亡期的细胞数增加,G<sub>2</sub>期的细胞数减少,从而改变胰腺癌细胞的细胞周期进程;通过增加多腺苷二磷酸核糖基聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(cysteine-aspartic protease-3, Caspase-3)切割来进一步诱导胰腺癌细胞凋亡。

### 3.2 促肿瘤作用及其机制

3.2.1 调节肿瘤细胞行为 激活TLR7/8可上调NF- $\kappa$ B级联反应,进而调节肿瘤细胞的行为,包括其存活、增殖、侵袭、转移、复发、多药耐药和程序性死亡。研究<sup>[46]</sup>显示:TLRs信号触发的NF- $\kappa$ B介导的炎症反应会增加癌细胞的干性,癌症干细胞(cancer stem cells, CSCs)的富集也促进了NF- $\kappa$ B活性和炎症反应的增加,形成了一个正反馈回路,促进癌症转移、耐药和治疗后复发。LI等<sup>[47]</sup>的研

究结果证实了上述观点, 食管鳞状细胞癌 CSC 通过外泌体释放的 X 染色体长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 可与内体 TLR7 结合并激活 TLR7-NF- $\kappa$ B 信号通路, 从而促进非 CSC 中细胞性骨髓瘤癌基因 (cellular myelocytomatosis oncogene, *c-Myc*) 的表达, 参与女性 CSC 的发生发展。使用人肺癌原位细胞系和人肺癌细胞系 (A549) 进行的实验<sup>[48]</sup> 结果表明: 刺激细胞内 TLR7 和 TLR8 后, 二者可通过激活非典型 NF- $\kappa$ B 信号通路、上调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 表达以增加肿瘤细胞存活率和化疗耐药性<sup>[48]</sup>。刺激过表达胰腺癌细胞中的 TLR7/8 会导致 NF- $\kappa$ B 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 表达上调, 促进癌细胞增殖, 导致化疗耐药, 加快体内肿瘤的生长<sup>[49]</sup>。

### 3.2.2 调节 TME

TLR7/8 的作用还包括对 TME 的调节。通过激活特定的免疫细胞, 如 DCs 和巨噬细胞, TLR7/8 激动剂增强了其对抗原的呈递能力, 但同时也可能诱导免疫抑制微环境的形成, 如肿瘤细胞中的 TLR7 激活后通过释放 cAMP 诱导幼稚/效应 T 细胞的衰老, 造成免疫逃逸<sup>[50]</sup>。在胰腺癌免疫活性模型中, TLR7 的激活可增加表达 CD204 的巨噬细胞百分率。CD204 巨噬细胞通过诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为辅助性 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 发挥促进肿瘤发生发展的作用, 并与患者较差的预后和复发有关<sup>[45]</sup>。DAJON 等<sup>[51]</sup> 在胰腺癌模型中的研究表明: TLR7 激动剂 CL264 可作用于恶性 (而不是基质和免疫) 细胞表达的 TLR7, 通过增加 TME 中趋化因子 2 [chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2] 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 的分泌来募集 MDSCs, 进而加速肿瘤生长和转移。同时, 肿瘤细胞高表达的 TLR7 还与 EMT 现象以及促转移的基因表达有关。细胞角蛋白 7 (keratin-7, KRT-7)、细胞角蛋白 19 (keratin-19, KRT-19) 和肿瘤蛋白 P53 (tumor protein p53, TP53) 的高表达, 与转移过程和不良预后密切相关。

## 4 靶向 TLR7/8 小分子调节剂的应用

### 4.1 激动剂

#### 4.1.1 TLR7 激动剂

咪唑莫特是咪唑啉家族的一个小分子化合物, 具有有效的 TLR7 激动剂活

性, 也是其他 TLR7 激动剂衍生物的起点。对局部咪唑莫特治疗反应良好的癌症包括皮肤癌、宫颈癌、口腔癌和乳腺癌<sup>[52-54]</sup>。TLR7 激动剂 852A 被证明可通过激活免疫反应产生抗肿瘤作用<sup>[55]</sup>, 已有 I 期和 II 期临床试验评估其在乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌和黑色素瘤等实体瘤中的疗效及安全性 (美国临床试验注册与结果数据库注册号: NCT00319748、NCT00189332 和 NCT00095160)。RO7119929 被开发为 TLR7 特异性激动剂 RO7117418 的口服前药, 该前药于 2020 年进入临床, 主要用于原发性或继发性肝癌的治疗<sup>[56]</sup>。口服 TLR7 激动剂 TQ-A3334 通过诱导先天性免疫反应和适应性免疫反应, 特别是通过 IFN-I 通路, 在肺癌治疗中展现出强大的抗肿瘤活性<sup>[57]</sup>。PATINOTE 等<sup>[55]</sup> 研究开发的 1V270 (一种与磷脂偶联的 TLR7 激动剂) 在 4T1 乳腺癌模型以及黑色素瘤和 Lewis 肺癌模型中表现出抑制肺转移的能力。

#### 4.1.2 TLR8 激动剂

VTX-2337 作为一种 TLR8 选择性激动剂, 已被广泛应用于多种类型肿瘤的治疗, 如卵巢癌<sup>[58]</sup>、头颈部鳞状细胞癌<sup>[59]</sup> 和其他实体瘤<sup>[60]</sup>, 也已在临床试验中进行了评估。同时, VTX-2337 被发现可诱导 NK 细胞产生 IFN- $\gamma$ , 从而增加细胞毒性<sup>[61]</sup>。另一种 TLR8 激动剂 ssRNA40 也被应用于肝细胞癌的治疗<sup>[42]</sup>。DN052 作为单一药物能有效抑制肿瘤生长, 在美国癌症患者的 I 期临床试验中已取得进展 (美国临床试验注册与结果数据库注册号: NCT03934359)<sup>[62]</sup>。

#### 4.1.3 TLR7/8 激动剂

咪唑啉家族的另一个成员雷西莫特对 TLR7 和 TLR8 均具有有效的激动剂活性, 已被证明可有效治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤<sup>[63]</sup>。加地喹莫特是另一种 TLR7/8 激动剂, 可诱导多种免疫因子, 如促炎介质 IL-1 $\beta$  和 TNF<sup>[64]</sup>。加地喹莫特还被发现通过促进 DCs 和 NK 细胞的活性, 在 HCC 中作为先天性免疫反应和适应性免疫反应免疫调节剂<sup>[42]</sup>。

## 4.2 拮抗剂

2018 年, 清华大学尹航首次报道了靶向 TLR8 的小分子抑制剂 CU-CPT8m, 该抑制剂通过结合于 TLR8 二聚体相互作用界面, 使受体稳定维持于非激活构象, 从而有效抑制 TLR8 下游促炎信号通路, 避免免疫系统过度激活<sup>[64]</sup>。MATBOLI 等<sup>[65]</sup> 研究表明: 特异性微小 RNA (microRNA,

miRNA) 可作为TLR1/7/8的拮抗剂, 通过抑制TLR1/7/8的表达来限制促炎及促肿瘤细胞因子的分泌, 进而促进肿瘤细胞凋亡。

## 5 总结与展望

TLRs是一类重要的PRR, 在先天性免疫和适应性免疫中发挥桥梁作用。目前, 已在人类体内鉴定出10个功能性TLRs, 其存在于细胞膜上或细胞核内。TLRs各亚型能特异性识别配体, 同时上述受体可以同源或异源的方式形成二聚体, 并通过募集不同接头蛋白来调节下游炎症因子的释放和蛋白质的转录, 进而激活级联免疫反应。

TLR7/8属于TLRs的同一亚家族, 近年来已成为肿瘤免疫治疗最有前途的靶点之一。但研究<sup>[36, 46]</sup>显示: TLR7/8在癌症发生发展中发挥双重作用。一方面, TLR7/8可通过激活DCs和NK细胞、促进MDSCs分化及诱导肿瘤细胞的程序性死亡等机制发挥抗肿瘤作用。另一方面, 其可通过上调NF- $\kappa$ B级联反应, 进一步调节肿瘤细胞的行为, 包括肿瘤细胞的存活、增殖、侵袭、转移、复发、多药耐药和程序性死亡以及诱导免疫抑制微环境的产生促进肿瘤的形成和发展。本文作者还评述了TLR7/8小分子调节剂(激动剂和拮抗剂)的应用和最新进展。尽管对TLR7/8小分子调节剂的开发尚处于早期阶段, 但其在肿瘤治疗中具有成本低、口服生物利用度高、对TME的渗透性更大等优势, 因此研究精准高效的TLR7/8小分子调节剂具有广阔应用前景。

### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

### 作者贡献声明:

王璐瑶参与文献收集和整理及论文撰写, 赵晨曦和杜锦程参与文献收集, 刘林林参与论文审校。

### [参考文献]

- [1] ZHANG E J, MA Z Y, LU M J. Contribution of T- and B-cell intrinsic toll-like receptors to the adaptive immune response in viral infectious diseases [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(11): 547.
- [2] KAWASAKI T, KAWAI T. Toll-like receptor signaling pathways [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 461.
- [3] RAKOFF-NAHOUM S, MEDZHITOV R. Toll-like receptors and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(1): 57-63.
- [4] BEHZADI P, GARCÍA-PERDOMO H A, KARPIŃSKI T M. Toll-like receptors: general molecular and structural biology [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 9914854.
- [5] BAYRAKTAR R, BERTILACCIO M T S, CALING A. The interaction between two worlds: microRNAs and toll-like receptors [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1053.
- [6] ASAMI J, SHIMIZU T. Structural and functional understanding of the toll-like receptors [J]. *Protein Sci*, 2021, 30(4): 761-772.
- [7] CHEN L F, ZHENG L L, CHEN P Q, et al. Myeloid differentiation primary response protein 88 (MyD88): the central hub of TLR/IL-1R signaling [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(22): 13316-13329.
- [8] DUAN T H, DU Y, XING C S, et al. Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 812774.
- [9] URBAN-WOJCIUK Z, KHAN M M, OYLER B L, et al. The role of TLRs in anti-cancer immunity and tumor rejection [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2388.
- [10] PRADERE J P, DAPITO D H, SCHWABE R F. The Yin and Yang of toll-like receptors in cancer [J]. *Oncogene*, 2014, 33(27): 3485-3495.
- [11] WOLSKA A, LECH-MARAŃDA E, ROBAK T. Toll-like receptors and their role in carcinogenesis and anti-tumor treatment [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2009, 14(2): 248-272.
- [12] ROLFO C, GIOVANNETTI E, MARTINEZ P, et al. Applications and clinical trial landscape using Toll-like receptor agonists to reduce the toll of cancer [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, 7(1): 26.
- [13] CHEN J Q, SZODORAY P, ZEHER M. Toll-like receptor pathways in autoimmune diseases [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(1): 1-17.
- [14] FITZGERALD K A, KAGAN J C. Toll-like receptors and the control of immunity [J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1044-1066.
- [15] TANJI H, OHTO U, SHIBATA T, et al. Structural reorganization of the Toll-like receptor 8 dimer induced by agonistic ligands [J]. *Science*, 2013, 339(6126): 1426-1429.
- [16] ZHANG Z K, OHTO U, SHIBATA T, et al. Structural analysis reveals that toll-like receptor 7 is a dual receptor for guanosine and single-stranded RNA [J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 737-748.
- [17] TANJI H, OHTO U, SHIBATA T, et al. Toll-like receptor 8 senses degradation products of single-stranded RNA [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(2): 109-115.
- [18] ZHANG Z K, OHTO U, SHIBATA T, et al.

- Structural analyses of toll-like receptor 7 reveal detailed RNA sequence specificity and recognition mechanism of agonistic ligands[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(12): 3371-3381.
- [19] JURK M, HEIL F, VOLLMER J, et al. Human TLR7 or TLR8 independently confer responsiveness to the antiviral compound R-848 [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(6): 499.
- [20] VASILAKOS J P, TOMAI M A. The use of Toll-like receptor 7/8 agonists as vaccine adjuvants [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2013, 12(7): 809-819.
- [21] KAWAI T, AKIRA S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity[J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 637-650.
- [22] O'NEILL L A J, BOWIE A G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(5): 353-364.
- [23] TAN Y H, KAGAN J C. Innate immune signaling organelles display natural and programmable signaling flexibility[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 384-398.e11.
- [24] KAWAI T, AKIRA S. TLR signaling [J]. *Semin Immunol*, 2007, 19(1): 24-32.
- [25] KAWAI T, AKIRA S. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors[J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(11): 460-469.
- [26] WEST A P, KOBLANSKY A A, GHOSH S. Recognition and signaling by Toll-like receptors[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 409-437.
- [27] LI S, STRELOW A, FONTANA E J, et al. IRAK-4: a novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(8): 5567-5572.
- [28] FERRAO R, ZHOU H, SHAN Y B, et al. IRAK4 dimerization and trans-autophosphorylation are induced by Myddosome assembly[J]. *Mol Cell*, 2014, 55(6): 891-903.
- [29] LIN S C, LO Y C, WU H. Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR/IL-1R signalling[J]. *Nature*, 2010, 465(7300): 885-890.
- [30] SUN J, LI N, OH K S, et al. Comprehensive RNAi-based screening of human and mouse TLR pathways identifies species-specific preferences in signaling protein use[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(409): ra3.
- [31] PEREIRA M, GAZZINELLI R T. Regulation of innate immune signaling by IRAK proteins[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1133354.
- [32] CHEN Z J. Ubiquitination in signaling to and activation of IKK[J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 95-106.
- [33] LIU T, ZHANG L Y, JOO D, et al. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023.
- [34] LITVAK V, RAMSEY S A, RUST A G, et al. Function of C/EBPdelta in a regulatory circuit that discriminates between transient and persistent TLR4-induced signals[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(4): 437-443.
- [35] IWASAKI A, MEDZHITOV R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(10): 987-995.
- [36] YANG Y, FENG R, WANG Y Z, et al. Toll-like receptors: Triggers of regulated cell death and promising targets for cancer therapy [J]. *Immunol Lett*, 2020, 223: 1-9.
- [37] RIDNOUR L A, CHENG R Y, SWITZER C H, et al. Molecular pathways: toll-like receptors in the tumor microenvironment-poor prognosis or new therapeutic opportunity[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(6): 1340-1346.
- [38] PALUCKA K, BANCHEREAU J. Cancer immunotherapy *via* dendritic cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 265-277.
- [39] WU J, LI S, YANG Y, et al. TLR-activated plasmacytoid dendritic cells inhibit breast cancer cell growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11708-11718.
- [40] LU H L, DIETSCH G N, MATTHEWS M H, et al. VTX-2337 is a novel TLR8 agonist that activates NK cells and augments ADCC[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(2): 499-509.
- [41] VENEZIANI I, ALICATA C, MORETTA L, et al. Human toll-like receptor 8 (TLR8) in NK cells: Implication for cancer immunotherapy [J]. *Immunol Lett*, 2023, 261: 13-16.
- [42] ZHOU Z X, YU X, ZHANG J, et al. TLR7/8 agonists promote NK-DC cross-talk to enhance NK cell anti-tumor effects in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2015, 369(2): 298-306.
- [43] LEE M, PARK C S, LEE Y R, et al. Resiquimod, a TLR7/8 agonist, promotes differentiation of myeloid-derived suppressor cells into macrophages and dendritic cells[J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(9): 1234-1240.
- [44] SAFARZADEH E, MOHAMMADI A, MANSOORI B, et al. STAT3 silencing and TLR7/8 pathway activation repolarize and suppress myeloid-derived suppressor cells from breast cancer patients [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 613215.
- [45] ROUANET M, HANOUN N, LULKA H, et al. The antitumoral activity of TLR7 ligands is corrupted by the

- microenvironment of pancreatic tumors[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(4): 1553-1563.
- [46] YE H D W, HUANG L R, CHEN Y W, et al. Interplay between inflammation and stemness in cancer cells: the role of toll-like receptor signaling[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 4368101.
- [47] LI W, ZHANG L Y, GUO B B, et al. Exosomal FMR1-AS1 facilitates maintaining cancer stem-like cell dynamic equilibrium *via* TLR7/NF $\kappa$ B/c-Myc signaling in female esophageal carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 22.
- [48] 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.
- [49] GRIMMIG T, MATTHES N, HOELAND K, et al. TLR7 and TLR8 expression increases tumor cell proliferation and promotes chemoresistance in human pancreatic cancer[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(3): 857-866.
- [50] YE J, MA C L, HSUEH E C, et al. TLR8 signaling enhances tumor immunity by preventing tumor-induced T-cell senescence[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(10): 1294-1311.
- [51] DAJON M, IRIBARREN K, PETITPREZ F, et al. Toll like receptor 7 expressed by malignant cells promotes tumor progression and metastasis through the recruitment of myeloid derived suppressor cells [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(1): e1505174.
- [52] SIDBURY R, NEUSCHLER N, NEUSCHLER E, et al. Topically applied imiquimod inhibits vascular tumor growth *in vivo* [J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 121(5): 1205-1209.
- [53] MORADI-MARJANEH R, HASSANIAN S M, HASANZADEH M, et al. Therapeutic potential of toll-like receptors in treatment of gynecological cancers [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(5): 549-564.
- [54] ZHANG L, JING D, WANG L, et al. Unique photochemo-immuno-nanoplatform against orthotopic xenograft oral cancer and metastatic syngeneic breast cancer[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(11): 7092-7103.
- [55] PATINOTE C, KARROUM N B, MOARBESS G, et al. Agonist and antagonist ligands of toll-like receptors 7 and 8: Ingenious tools for therapeutic purposes [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 193: 112238.
- [56] RYNN C, UMEHARA K, JIANG T Y, et al. A translational strategy employing physiologically based modelling to predict the pharmacological active dose of RO7119929, an oral prodrug of a targeted cancer immunotherapy TLR7 agonist [J]. *Xenobiotica*, 2022, 52(8): 855-867.
- [57] ZUO X Y, CHENG Q P, WANG Z M, et al. A novel oral TLR7 agonist orchestrates immune response and synergizes with PD-L1 blockade via type I IFN pathway in lung cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 137: 112478.
- [58] MONK B J, FACCIABENE A, BRADY W E, et al. Integrative development of a TLR8 agonist for ovarian cancer chemoimmunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1955-1966.
- [59] FERRIS R L, SABA N F, GITLITZ B J, et al. Effect of adding motolimod to standard combination chemotherapy and cetuximab treatment of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: the Active8 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1583-1588.
- [60] DIETSCH G N, RANDALL T D, GOTTARDO R, et al. Late-stage cancer patients remain highly responsive to immune activation by the selective TLR8 agonist motolimod (VTX-2337)[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(24): 5445-5452.
- [61] CHENG Y W, BORCHERDING N, OGUNSAKIN A, et al. The anti-tumor effects of cetuximab in combination with VTX-2337 are T cell dependent [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1535.
- [62] WANG Y X, YANG H P, LI H P, et al. Development of a novel TLR8 agonist for cancer immunotherapy [J]. *Mol Biomed*, 2020, 1(1): 6.
- [63] ROOK A H, GELFAND J M, WYSOCKA M, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 126(12): 1452-1461.
- [64] ZHANG S, HU Z, TANJI H, et al. Structural basis for small-molecule inhibition of toll-like receptor 8 [J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14: 58-64.
- [65] MATBOLI M, HOSSAM N, FARAG D, et al. miRNAs: possible regulators of toll like receptors and inflammatory tumor microenvironment in colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 824.