

TPL2 激酶在肿瘤发病和治疗中的研究进展

刘 洁 赵翠娟 陈 吉

摘 要 多年来,肿瘤进展位点 2(tumor progression locus 2, TPL2)被认为是免疫反应的重要调节器,向下游的效应分子传递炎症信号,进而调节炎症细胞因子的生成和功能。TPL2 在多种肿瘤中也有差异表达和激活,与肿瘤相关炎症增加、恶性转化、血管生成和转移有关。然而, TPL2 驱动的肿瘤相关炎症、肿瘤发生和免疫之间的关系尚不明确。因此本文综述了 TPL2 在促肿瘤炎症、肿瘤发生和免疫中的作用,并强调了 TPL2 适配器功能在肿瘤发生中的潜在功能以及靶向 TPL2 用于治疗肿瘤的意义,可能有助于开发更具综合性和特异性的抗炎和抗肿瘤疗法。

关键词 TPL2 激酶 肿瘤 TPL2 复合物

中图分类号 R730

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.004

2021 年研究数据显示,全球新发肿瘤病例 1929 万例,其中中国 457 万例,占 23.7%;死亡 996 万例,其中中国 300 万例,占 30%,位居全球第一^[1]。迄今为止,尽管研究在肿瘤治疗方面取得了重大发现,但肿瘤总体相关病死率仍保持相对稳定。此外,用于治疗肿瘤的传统方法和较新模式具有相关不良反应,影响患者生活质量,因此寻找更有效、更耐受的抗肿瘤疗法仍在继续。

肿瘤进展位点 2(tumor progression locus 2, TPL2)激酶是一种关键的致肿瘤信号分子,通过激活多种致肿瘤途径,产生促肿瘤炎症细胞因子和抑制抗肿瘤免疫而促进肿瘤的发生,被认为是抗肿瘤治疗的靶点^[2]。本文就 TPL2 激酶的结构,在促肿瘤炎症、肿瘤发生和免疫中的作用、TPL2 适配器的潜在功能及治疗意义做一综述,为 TPL2 激酶未来的临床应用转化提供理论基础。

一、TPL2 的结构

TPL2,也称为癌症大阪甲状腺激酶或促分裂原活化的蛋白激酶激酶 8,是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,最初被确定为癌基因和原病毒整合的靶点^[3]。TPL2 基因编码两种蛋白质, p58 和 p52, 分别来自蛋氨酸 1 和蛋氨酸 30。TPL2 蛋白含有 N 端、激酶结构域和 C 端, C 端可抑制 TPL2 的激活, 负向调节 TPL2 的稳定性和转化能力, 因此截断 C 端可以提高 TPL2

激酶的活性和稳定性,并激活其转化潜能。此外 TPL2 还可以作为连接蛋白,在生理条件下, TPL2 与一小部分 NF- κ B1p105 和大部分 ABIN2(a20-binding inhibitor of nuclear factor of kappa B-2)形成化学计量复合物^[4]。p105 是 TPL2 激酶的稳定剂和竞争性抑制剂,和 ABIN2 蛋白共同稳定 TPL2。TPL2 激酶将细胞内和细胞外的各种刺激传递给效应蛋白,调节促炎症细胞因子、趋化因子、酶和生长因子的表达,进而参与炎症细胞因子和免疫细胞的募集、分化和激活。

二、TPL2 在促肿瘤炎症中的作用

病毒和细菌感染、氧化应激、坏死物可激活各种炎症小体,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体、白细胞介素(interleukin, IL)-1 受体、Toll 样受体等,这些激活的受体向下传递信号,引起 IkB 激酶复合体的激活,导致 TPL2 复合体降解, TPL2 被磷酸化和激活。活化的 TPL2 激活大量的效应分子如细胞外信号调节蛋白 1 和 2、p38 α 、c-Jun 氨基末端激酶和蛋白激酶 B,通过转录和转录后调控诱导细胞因子和趋化因子的产生。TPL2 通过调节各种炎症细胞因子、转录因子和转录后机制,控制促肿瘤致炎症信号的枢纽,可能在决定肿瘤相关炎症和肿瘤发病中发挥决定性作用^[5]。

Jang 等^[6]研究发现,与胃癌相关的幽门螺杆菌病原体通过 TPL2 依赖途径增加宿主对感染、炎症和肿瘤发生的易感性。TPL2 信号也直接参与病毒诱导的恶性转化和肿瘤进展,与霍奇金淋巴瘤和鼻咽癌相关的 EB 病毒可激活 TPL2,活化的 TPL2 调节病毒裂解复制、NF- κ B 的激活、炎症和肿瘤进展^[7]。TPL2

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2020MS08024, 2021LHMS08027)

作者单位:014000 包头,内蒙古医科大学第三附属医院、内蒙古包钢医院

通信作者:陈吉,主任医师,电子信箱:chenji2847@163.com

还可以控制非造血细胞的炎症反应,从而导致慢性炎症性疾病的发病,包括神经炎症、肺部炎症、肥胖相关的慢性炎症、胰腺炎、肝脏炎症和血管炎症^[8]。此外,TPL2 还与几种炎症相关的自身免疫性疾病的发生和进展有关,包括糖尿病、多发性硬化、类风湿性关节炎、炎症性肠病和血小板减少症^[9]。这些研究表明,TPL2 激酶在慢性炎症的发生中具有重要作用,慢性炎症可能通过产生炎症细胞因子和激活各种炎症和致癌信号通路来推动细胞发生恶性转化。

三、TPL2 在肿瘤发生中的作用

TPL2 激酶的活性与肿瘤发生的所有阶段都有关联,包括肿瘤启动、肿瘤促进和肿瘤进展,它参与调节细胞增殖、干细胞获取、血管生成、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进展、侵袭和转移。

1. TPL2 在肿瘤起始中的作用:肿瘤发生由多种致肿瘤改变诱导,这些改变为肿瘤起始细胞提供了有利的增殖和生存条件。有害化学物质、持续感染或慢性炎症性疾病诱导产生过多的活性氧和炎症细胞因子,会加剧 DNA 损伤、基因组不稳定和致肿瘤突变^[10]。尽管尚未报道 TPL2 对致肿瘤基因突变的直接作用,但该激酶与活性氧的产生和与基因组不稳定相关的炎症细胞因子的表达至关重要,包括 TNF- α 、IL-1 β 和环氧合酶 2。TPL2 还可以通过诱导干细胞获取、增殖和存活,增加突变靶点导致肿瘤突变,推动肿瘤启动。

2. TPL2 在促进肿瘤发生中的作用:促进肿瘤的特征是细胞增殖和肿瘤起始细胞存活,有助于原发性肿瘤的发展。TPL2 调节的趋化因子和细胞周期蛋白,可以促进肿瘤细胞增殖、存活和干细胞获取,从而增加基因突变的细胞数量。细胞周期调节因子和肿瘤抑制因子,如 p53 和 p27Kip1,在细胞生长信号稳态中起着关键作用,通过诱导细胞周期停滞和凋亡来调节细胞增殖^[11]。肿瘤细胞中的 TPL2 通过负性调节 p27Kip1 和 p53 的表达和功能,使肿瘤细胞增殖和存活。而在急性髓系白血病细胞中,抑制 TPL2 活性可增加 p27Kip1 的表达以及阻滞细胞周期^[12]。因此,TPL2 相关的肿瘤细胞增殖可能是由于其对 p27Kip1 和 p53 的负调控。

3. TPL2 在肿瘤进展中的作用:肿瘤细胞增殖增强、致癌突变积累和抑制细胞凋亡促进了恶性进展。TPL2 信号通路激活相关转录因子,参与了恶性表型的产生,促进了肿瘤的血管生成、EMT 和转移。(1)

肿瘤血管生成:随着肿瘤的成熟,多种血管生成因子被分泌,这些因子参与形成肿瘤血管。近年来有研究表明,血管生成因子如血管内皮生长因子和表皮生长因子可诱导 TPL2 激活,进而通过调节蛋白激酶、内皮型一氧化氮合酶和重组人活化转录因子-2 来参与内皮-白细胞相互作用、单层通透性和新生血管形成^[13]。此外,TPL2 作为血管生成因子的下游效应器,激活转录因子,诱导血管内皮生长因子表达,促进肿瘤血管生成。(2)EMT 与转移:肿瘤的进展由局部侵袭和远处转移所驱动。肿瘤细胞通过 EMT 过程获得侵袭性,其特征是 E-钙黏蛋白等上皮标志物的表达减少。TPL2 在转移性肿瘤细胞中高度表达,通过抑制 E-钙黏蛋白的表达而促进波形蛋白的表达来促进 EMT。TPL2 还可介导肿瘤细胞的致癌和转移,在肾透明细胞癌和结直肠癌中,TPL2 的表达和激活与远处转移和不良预后呈正相关,强调了 TPL2 在 EMT 表型获得和肿瘤转移中的重要性^[14]。

四、TPL2 与肿瘤免疫

肿瘤微环境由多种细胞组成,包括先天性、获得性免疫细胞、肿瘤细胞及周围间质细胞。这些异质细胞以自分泌和旁分泌的机制调节肿瘤进展,并通过直接接触或细胞因子和趋化因子信号相互沟通。TPL2 被认为是一种关键的致肿瘤信号分子,通过调节异质细胞促进免疫细胞的生成、募集和功能。

1. 肿瘤相关巨噬细胞:肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)分为两种可逆表型,M1 型和 M2 型巨噬细胞。功能上,M1 型具有炎症表型,其特征是产生过多的促炎性细胞因子,而 M2 型释放免疫抑制因子,发挥抗炎作用^[15]。TAMs 中 TPL2 的激活促进了 M2 巨噬细胞表型的获得,该表型分泌抗炎性细胞因子,同时抑制了如 NO 和 IL-12 等杀瘤效应物的产生。此外,通过基因敲除或药物抑制阻断 TPL2 活性,可以抑制血液系统恶性肿瘤的进展,并通过抑制 TAMs 中的促炎症信号,降低 M1 型/M2 型巨噬细胞的比率,促进肿瘤缩小。这些研究确定了 TPL2 是 TAMs 功能的重要调节因子,靶向 TPL2 可促进巨噬细胞的杀瘤活性。

2. 淋巴细胞:自然杀伤(natural killer, NK)细胞是有效的抗肿瘤细胞,通过直接溶解细胞或产生免疫刺激细胞因子杀死恶性细胞,尤其是在淋巴瘤和白血病中。激活的 TPL2 可以通过对干扰素 γ 的正调节和对负责 NK 增殖和细胞溶解功能的细胞因子、干扰素 β 和 IL-12 的负调节,从而损害 NK 的杀瘤功

能^[16]。CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞和辅助性 T 细胞是最重要和有效的抗肿瘤免疫细胞, TPL2 激酶在这两种细胞的发育、增殖、分化和功能中起着关键作用, TPL2 信号的改变可能会损害 T 淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫。

3. 癌相关成纤维细胞和癌细胞: 成熟肿瘤的肿瘤微环境由一组异质激活的成纤维细胞组成, 称为癌相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs), 与肿瘤细胞和其他基质细胞相互作用, 促进肿瘤生长和疾病进展^[17]。TPL2 与 CAFs 的激活有关, 在 CAFs 激活后, TPL2 维持促炎信号转录, 促进肿瘤的进展和转移。与上述提到的 TPL2 激酶的致癌功能相反, 有观点认为尽管 TPL2 在炎症细胞因子的产生中起着重要作用, 但在 CAFs 中, TPL2 的缺失也可促进 NF- κ B 的激活、炎症和肿瘤的发生。如在肠上皮肌纤维母细胞和角质形成细胞中, TPL2 消融导致肝细胞生长因子增加, 进而诱发 TPL2 缺陷小鼠发生肿瘤, TPL2 消融还可增加实验性皮肤癌、结肠炎相关癌和肺癌的发生^[18,19]。

4. 抗原递呈细胞: 在已形成的肿瘤中, 肿瘤细胞通过抑制抗原递呈细胞 (antigen presenting cells, APCs) 和建立免疫抑制的肿瘤微环境来操纵宿主的抗肿瘤免疫反应, 从而损害淋巴细胞的抗肿瘤活性。相应地, 激活的 TPL2 通过损害 APCs 的功能和促进免疫抑制微环境形成, 使平衡朝着有利于促肿瘤免疫而非抗肿瘤免疫的方向倾斜。尽管目前针对 TPL2 激酶在 APC 中的作用的研究很少, 但巨噬细胞和树突状细胞中的 TPL2 活性与炎症增加、IL-10/IL-12 比率增加有关, 表明 TPL2 可能通过破坏 APCs 功能和促进免疫抑制机制而损害抗肿瘤免疫^[20]。

五、TPL2 适配器的潜在作用

与 TPL2 的致癌功能相反, 敲除 TPL2 也能增加致癌性, 对该争议的一个合理解释是, 除了 TPL2 激酶外, TPL2 蛋白的适配器功能也在调节组织稳态、炎症和肿瘤发生中发挥着重要作用。TPL2 的关联蛋白 NF- κ B1p105 和 ABIN2 独立参与 NF- κ B 信号转导、炎症和肿瘤发生的调控, ABIN2 的失调以依赖 NF- κ B 的方式增加炎症和肿瘤的发生。在 TPL2 缺陷小鼠中, 受损的 ABIN2 信号通路可能通过激活 NF- κ B 促进肿瘤进展和转移^[21]。目前已经研制出了具有 TPL2 激酶活性的小分子抑制剂, 但是这些技术还没有进展到临床上, 原因是缺乏 TPL2 的结构信息, 以及调控 TPL2 复合体形成和折叠的分子机制基

本处于空白^[22]。对三元 TPL2 复合体结构的进一步了解, 可以有助于识别靶位点, 如变构位点, 从而开发出更综合的抗肿瘤疗法。

六、TPL2 的治疗意义

传统的肿瘤治疗方法, 如手术、化疗和放疗, 通过诱导抗原递呈和适应性抗肿瘤免疫发挥抗肿瘤作用。然而治疗诱导的炎症也可能刺激恶性肿瘤干细胞的获取、治疗抵抗和肿瘤复发而产生有害影响。近年来研究发现, 慢性粒细胞白血病模型对伊马替尼的获得性化疗耐药性以及黑色素瘤细胞的化疗耐药性与 TPL2 诱导的炎症增加有关, 突显了 TPL2 在治疗诱导的炎症和化疗耐药性中的重要性^[23]。

近年来通过控制肿瘤微环境来发挥抗肿瘤免疫的治疗方法在肿瘤研究界引起了广泛关注, TPL2 激酶可通过控制单核-吞噬细胞来控制炎症进而引起骨髓瘤的进展。相反, 在耐药复发/难治性骨髓瘤模型中, 通过基因切除或药物抑制剂抑制 TPL2 可促进 M1 型巨噬细胞激活, 产生抗肿瘤免疫。因此, 抑制 TPL2 活性可以与化疗和免疫治疗相结合, 以提高治疗效果, 并控制肿瘤复发。临床使用的抗肿瘤免疫治疗剂干扰素 α 通过抑制 TPL2 活性发挥其抗 NF- κ B 和抗环氧化酶 2 作用, 强调了 TPL2 信号作为抗肿瘤治疗靶点的重要性^[24]。此外, 在结直肠癌、卵巢癌、非小细胞肺癌和肾透明细胞癌等恶性肿瘤中, TPL2 的差异表达被认为是一种预后标志物^[25,26]。然而, 关于 TPL2 信号与临床病理参数之间的关系的研究资料有限, 将来的研究应侧重于探索 TPL2 在不同肿瘤中差异表达的机制, 以及 TPL2 信号与肿瘤患者临床病理参数之间的相关性。

综上所述, TPL2 是连接促肿瘤炎症、肿瘤发生和肿瘤免疫的关键分子, 本文总结了 TPL2 信号在肿瘤发病和治疗中的作用。此外, TPL2 信号被描述为一个多方面的工具, 可以作为了解疾病进展、疾病预后以及预测抗肿瘤疗效的标志物。未来的工作应侧重于探索 TPL2 在不同肿瘤中差异表达的机制以及理解 TPL2-NF- κ B1p105-ABIN2 复合物的复杂结构和相互联系, 对三元 TPL2 复合物结构的进一步了解有助于开发新的更具有选择性的 TPL2 激酶抑制剂。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel R, 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(3): 209-249

- 2 Dodhiawala PB, Khurana N, Zhang D, *et al.* TPL2 enforces RAS – induced inflammatory signaling and is activated by point mutations [J]. *Clin Invest*, 2020, 130(9): 4771 – 4790
- 3 Xu D, Matsumoto ML, McKenzie BS, *et al.* TPL2 kinase action and control of inflammation[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 188 – 193
- 4 赵翠娟, 陈强. TPL2 激酶与炎症性肠病发病的关系[J]. *医学综述*, 2019, 25(6): 1105 – 1109
- 5 Njunge LW, Estania AP, Guo Y, *et al.* Tumor progression locus 2 (TPL2) in tumor – promoting inflammation, tumorigenesis and tumor immunity[J]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8343 – 8364
- 6 Jang S, Kim J, Cha JH. Cot kinase plays a critical role in *Helicobacter pylori* – induced IL – 8 expression[J]. *Microbiol*, 2017, 55(4): 311 – 317
- 7 Voigt S, Sterz KR, Giehler F, *et al.* A central role of IKK2 and TPL2 in JNK activation and viral B – cell transformation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 685
- 8 Latha K, Jamison KF, Watford WT. Tpl2 ablation leads to hypercytokinemia and excessive cellular infiltration to the lungs during late stages of influenza infection[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 738490
- 9 Zarrin AA, Bao K, Lupardus P, *et al.* Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(1): 39 – 63
- 10 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883 – 899
- 11 Falcomatà C, Bärthel S, Ulrich A, *et al.* Genetic screens identify a context – specific PI₃K/p27Kip1 node driving extrahepatic biliary cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(12): 3158 – 3177
- 12 Wang X, Gocek E, Novik V, *et al.* Inhibition of Cot1/Tlp2 oncogene in AML cells reduces ERK5 activation and up – regulates p27Kip1 concomitant with enhancement of differentiation and cell cycle arrest induced by silibinin and 1, 25 – dihydroxyvitamin D(3) [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(22): 4542 – 4551
- 13 Fearnley GW, Abdul – Zani I, Latham AM, *et al.* Tpl2 is required for VEGF – A – stimulated signal transduction and endothelial cell function[J]. *Biol Open*, 2019, 8(5): bio034215
- 14 Lee HW, Joo KM, Lim JE, *et al.* Tpl2 kinase impacts tumor growth and metastasis of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(11): 1375 – 1386
- 15 Miao L, Qi J, Zhao Q, *et al.* Targeting the STING pathway in

- tumor – associated macrophages regulates innate immune sensing of gastric cancer cells[J]. *Theranostics*, 2020, 10(2): 498 – 515
- 16 Piersma SJ, Pak – Wittel MA, Lin A, *et al.* Activation receptor – dependent IFN – γ production by NK cells is controlled by transcription, translation, and the proteasome [J]. *Immunol*, 2019, 203(7): 1981 – 1988
- 17 胡晓, 毛德文, 牙程玉. 肿瘤相关成纤维细胞与肝癌的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2): 444 – 447
- 18 Bonan NF, Kowalski D, Kudlac K, *et al.* Inhibition of HGF/MET signaling decreases overall tumor burden and blocks malignant conversion in Tpl2 – related skin cancer[J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(1): 1
- 19 Decicco – Skinner KL, Jung SA, Tabib T, *et al.* Tpl2 knockout keratinocytes have increased biomarkers for invasion and metastasis [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(12): 2789 – 2798
- 20 Wang Y, Wang S, Kelly CP, *et al.* TPL2 is a key regulator of intestinal inflammation in clostridium difficile infection[J]. *Infect Immun*, 2018, 86(8): e00095 – e00018
- 21 Lin YM, Lu CC, Hsiang YP, *et al.* c – Met inhibition is required for the celecoxib – attenuated stemness property of human colorectal cancer cells[J]. *Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10336 – 10344
- 22 Gutmann S, Hinniger A, Fendrich G, *et al.* The crystal structure of cancer osaka thyroid kinase reveals an unexpected kinase domain fold [J]. *Biol Chem*, 2015, 290(24): 15210 – 15218
- 23 Chorzalska A, Ahsan N, Rao RSP, *et al.* Overexpression of Tpl2 is linked to imatinib resistance and activation of MEK – ERK and NF – κ B pathways in a model of chronic myeloid leukemia[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(5): 630 – 647
- 24 Qiang Z, Zhou ZY, Peng T, *et al.* Inhibition of TPL2 by interferon – α suppresses bladder cancer through activation of PDE4D [J]. *Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 288
- 25 Pyo JS, Park MJ, Kim CN. TPL2 expression is correlated with distant metastasis and poor prognosis in colorectal cancer [J]. *Hum Pathol*, 2018, 79: 50 – 56
- 26 Gruosso T, Garnier C, Abelanet S, *et al.* MAP3K8/TPL – 2/COT is a potential predictive marker for MEK inhibitor treatment in high – grade serous ovarian carcinomas [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8583

(收稿日期: 2022 – 04 – 23)

(修回日期: 2022 – 05 – 11)

(上接第 2 页)

- 6 De Backer D, Biston P, Devriendt J, *et al.* Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(9): 779 – 789
- 7 Bahloul M, Tounsi A, Ben Algia N, *et al.* Does change of catecholamine use improve the outcome of patients with shock admitted to intensive care unit? [J]. *Am J Ther*, 2014, 21(5): 358 – 365
- 8 Moscarelli M, Condello I, Fattouch K, *et al.* Dopamine optimizes venous return during cardiopulmonary bypass and reduces the need for postoperative blood transfusion [J]. *Asaio J*, 2019, 65(8): 882 – 887
- 9 Narin EB, Oztekin I, Oztekin S, *et al.* The pharmacological protection of renal function in patients undergoing cardiac surgery [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(5): 1057 – 1061
- 10 Xing F, Hu X, Jiang J, *et al.* A meta – analysis of low – dose dopa-

mine in heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 1003 – 1011

- 11 Wan SH, Stevens SR, Borlaug BA, *et al.* Differential response to low – dose dopamine or low – dose nesiritide in acute heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the ROSE AHF Trial (renal optimization strategies evaluation in acute heart failure) [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(8): e002593
- 12 中华医学会心血管病学分会心血管急重症学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 心源性休克诊断和治疗中国专家共识 (2018) [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 4: 265 – 277
- 13 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南 (第 2 版) [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2019, 11(7): 1 – 78

(收稿日期: 2022 – 12 – 16)

(修回日期: 2022 – 12 – 21)