

TNF- α 在肿瘤中的作用

李 涛 陈正望[△]

(华中科技大学生命科学与技术学院生物物理所 湖北武汉 430074)

摘要 肿瘤坏死因子是一个特别的,并具有多重功能的细胞因子,它在免疫调节,炎症反应,机体防御当中起着关键的作用。根据不同的细胞微环境,肿瘤坏死因子可以诱导多种反应,例如凋亡,坏死,血管生成,免疫细胞激活,细胞分化,细胞迁移。TNF 在肿瘤当中是一把双刃剑。一方面,TNF 是一个内源性的肿瘤促进因素,因为 TNF 可以刺激肿瘤细胞生长,增殖,侵袭,转移,血管生成。另一方面,TNF 具有杀肿瘤细胞的作用。因此,如果可以调控肿瘤坏死因子的功能,将为癌症的治疗提供可能。

关键词 肿瘤坏死因子,肿瘤促进,肿瘤抑制

中图分类号 R730.231 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2011)18-3586-03

The role of TNF- α in cancer

LI Tao, CHEN Zheng-wang[△]

(College of Life Science and Technology, Institute of Biophysics and Biochemistry, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430074, China)

ABSTRACT: Tumor necrosis factor (TNF) is an extraordinarily pleiotropic cytokine with a central role in immune homeostasis, inflammation, and host defense. Dependent on the cellular context, it can induce diverse effects, such as apoptosis, necrosis, angiogenesis, immune cell activation, differentiation, and cell migration. TNF is a double-dealer. On one hand, TNF could be an endogenous tumor promoter, because TNF stimulates cancer cells' growth, proliferation, invasion and metastasis, and tumor angiogenesis. On the other hand, TNF could be a cancer killer. Therefore, modulation of the activity of the TNF will offer possibilities for cancer therapy.

Key words: TNF- α ; Tumor promotion; Tumor inhibition and treatment

Chinese Library Classification: R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)18-3586-03

前言

TNF(通常指的 TNF α)是在 20 世纪 70 年代鉴定出来的由免疫细胞分泌的具有抑制肿瘤细胞生长和诱导肿瘤退行性变化的细胞因子^[1,2]。TNF 由 157 个氨基酸组成,是一个跨膜蛋白,它可以被 TACE 酶切割后成为可溶性的分子。TNF 基因克隆于 1984 年,广泛的研究表明 TNF 在体格发育,免疫,病理性反应(如炎症,肿瘤生长,移植排斥,风湿性关节炎,败血症等)等生理条件下具有多种生物学功能^[3]。本文主要探讨 TNF 抗肿瘤和抑制肿瘤的双重功能。

1 肿瘤坏死因子的抗肿瘤功能

有关肿瘤坏死因子的文献清晰的报道了其多效的促炎症功能,及其在自身免疫性疾病(如风湿性关节炎,局限性肠炎,牛皮癣)病理过程中的关键作用。然而,最初鉴定并且命名是因为它是一个可以诱导肿瘤坏死的因子^[4]。在实验性小鼠肿瘤模型中,使用微生物或者微生物组成成分(如脂多糖)处理动物,发现肿瘤坏死因子是主要的反应因子。很明显,肿瘤坏死因子是一个独立的恶质分子,它可以促进炎症,与肿瘤相关的疲劳,肌肉损耗有关^[4]。早期的临床实践中,使用重组的肿瘤坏死因子,但是由于系统性激活了肿瘤坏死因子受体而引发严重的炎

症而失败。然而,局部使用肿瘤坏死因子并联合使用化疗药物 melphalan 可以有效的治疗晚期软组织瘤。一些前期临床研究表明使用肿瘤坏死因子抗体限制肿瘤坏死因子的活力,在满足抗肿瘤活力的前提下减少其副作用是可行的^[5]。研究表明肿瘤坏死因子的抗肿瘤效力不是它触发了凋亡和坏死信号通路,而是间接的通过与炎症有关的活力调节了内皮细胞渗透能力。因此,肿瘤坏死因子诱导了肿瘤相关血管的高渗透能力,有利于血细胞进入肿瘤组织,从而累积了肿瘤局部的化疗药物 melphalan 的浓度,最终产生强有力的抗肿瘤效力^[5]。在 RIP-Tag2 模型小鼠中,发现了肿瘤坏死因子一个更加天然的抗肿瘤作用。研究表明,给模型鼠转染体外激活的 T 抗原特异性 Th1 CD 阳性细胞,可以通过一种依赖肿瘤坏死因子和干扰素的机制抑制肿瘤生长和血管生成^[6]。很显然,这种抑制效应跟是否诱导凋亡无关。如果用干扰素抗体中和或者基因敲除 TNFR1 后,模型小鼠表现出了肿瘤的快速进展。RIP-Tag2 模型小鼠与 LMCV 模型小鼠杂交后获得 RIP 启动子可控的模型小鼠,发现在控制肿瘤生长当中,CD8 阳性 T 细胞发挥了作用^[7]。

2 肿瘤坏死因子的促肿瘤功能

2.1 肿瘤坏死因子和皮肤癌

从实验性皮肤癌的分析中获得了肿瘤坏死因子参与肿瘤恶性转变的遗传学证据。不同遗传背景的小鼠用一定剂量的 DMBA(致癌剂苯并蒽)处理,然后 2-3 个月的 TPA/OA 处理后皮肤癌的发病率是 100%。在这个两步法制备皮肤癌动物模

作者简介 李涛(1979-)男,博士研究生,主要研究方向:分子免疫学 E-mail: xnlittle027@gmail.com

[△] 通讯作者 陈正望 E-mail: zwchen@mail.hust.edu.cn

(收稿日期: 2011-02-08 接受日期: 2011-02-28)

型当中,DMBA 可以导致基因改变起始肿瘤发生,TPA/OA 有利于发生突变的细胞增生从而促进肿瘤发展进程。如果基因敲除肿瘤坏死因子或者用抗体中和掉肿瘤坏死因子,再用上述的两步法制备皮肤癌动物模型,肿瘤发生率会大大降低,即使发生肿瘤,肿瘤的数目也会减少^[8,9]。DNA 加合物形成实验分析表明,在 DMBA 诱导的肿瘤起始中,TNF 没有起作用。在 TNF 基因敲除后,TPA 诱导的 PKC 和 AP1 的激活降低,表明 TNF 起着促进肿瘤发生的作用^[10]。TNFR1 和 TNFR2 基因敲除后,用 DMBA/TPA 诱导的皮肤癌模型研究进一步证明 TNF 受体参与了肿瘤促进,其中 TNFR1 起着尤为重要的作用^[11]。TPA 处理后数小时,表皮中的 TNF 表达就会上调,基因敲除 TNF 小鼠中,用 TPA 处理后,中性粒细胞和嗜酸性粒细胞渗透会大大降低。表达 NF- κ B 抑制蛋白 Smad7 的转基因小鼠中,TPA 诱导的 TNF 产生,表皮超常增生,淋巴细胞渗透都会被阻滞^[12]。与此一致的证据是,在 DMBA/TPA 模型中突变的卵母干细胞增生会发生肿瘤,早期 TPA 处理后卵母上皮细胞中和 TPA 重复处理后卵母角质化细胞中都有诱导的 MMP-9 的转录^[13,14]。因而,TPA 的促肿瘤能力依赖于 TNF 的产生以及依赖于 TNF 的促炎症行为。然而,肿瘤形成中 TNF 不一定是必需的,在 TNF 基因敲除后,MCA 引发的纤维肉瘤模型当中,TNF 的缺失反而加速了肿瘤的发展进程^[15]。在 DMBA/TPA 和 MCA 诱导的肿瘤发生动物模型中,TNF 起的作用到底有多大?一个猜测是认为在动物模型中,TNF 引发的炎症反应程度与肿瘤发生发展有关。因为 DMBA/TPA 模型是一个典型的炎症相关的,而 MCA 模型仅仅有少量的炎症成分。

2.2 TNF 和肝癌发生

非遗传毒性物质损伤肝脏后,肝会有代偿性的增生和抑制凋亡同步发生,这当中就会有类似前期新生瘤的表现,可能会转变成肿瘤。这种损伤诱导的肝再生包括干细胞(椭圆形细胞)扩增并分化为肝细胞或胆上皮细胞。一旦肝细胞受到损伤或者饲以无胆碱但是补偿乙硫氨酸(CDE)的食物后,在椭圆形的细胞和渗透的淋巴细胞中都可以检测到 TNF。在 TNFR1 基因敲除小鼠中,2-3 周的 CDE 饲养后会有椭圆形细胞数量的减少和肝肿瘤的发生。TNFR2 基因敲除小鼠中,2-3 周的 CDE 饲养后无不明显差异^[16]。因此这些证据表明在肝癌发生早期,TNF 可以通过促进椭圆形细胞(肝干细胞)增生而促进肿瘤的发生进程。在 Mdr2 敲除小鼠模型中,TNF 和 NF- κ B 激活在肝癌的发生当中加速了肿瘤进程。在这个模型中,肝细胞表现出超常增生和发育异常,同时伴随淋巴细胞渗透,有大量的 TNF 表达^[17]。在 Mdr2 模型小鼠中,突变肝细胞中的 IkB,表明 NF- κ B 信号在新生瘤形成后期是不需要的,在肿瘤发生进程中抑制凋亡需要 NF- κ B 信号^[17]。在这个模型中,用 TNF 封闭抗体处理后得到了相似的效果,可以猜测 TNF 是诱导了 NF- κ B 信号上调肝细胞中抗凋亡蛋白表达而促进肿瘤进程。

2.3 TNF 和肠道肿瘤发生

细菌感染诱发的慢性炎症同大肠癌有关^[18]。小鼠结肠癌模型中,致癌剂 AOM 的致癌作用会因为 DSS 诱发的慢性炎症而加强^[19]。在 TNFR1 敲除的小鼠模型中,肿瘤发生率和肿瘤相关的症状如体重减轻,腹泻都会减少^[20]。在大肠癌和结肠癌的组

织标本中,也检测到了 TNF^[20]。在 AOM/DSS 诱导的癌症模型中,凋亡不会因为 TNFR1 敲除而受影响,COX-2,CXCL-1/KC, MCP1 的表达会大大降低。骨髓细胞基因敲除 TNFR1 的小鼠通过 AOM/DSS 方法构建模型,发现肿瘤发生率大大降低。AOM/DSS 方法构建的肿瘤模型中,使用 TNF 的拮抗剂,抑制了肿瘤的发生^[20]。TNFR1 敲除的小鼠模型中,肠道癌肿瘤细胞内的腺癌损伤和 β -连环蛋白的累积都会降低^[20]。进一步的研究表明,胃发育不良是因为肠道上皮细胞表达 Wnt1, β -连环蛋白累积,同时伴随巨噬细胞渗透。体外实验表明,肠道癌细胞里面通过 TNFR1 激活并且抑制 GSK-3 β (Wnt/ β 信号通路的主要负调控因子)磷酸化而激活 Wnt/ β 信号通路^[21]。

结肠癌细胞系 CT26 构建的转移模型中,检测到了造血细胞衍生的 TNF。在这个模型中,LPS 诱导了 NF- κ B 介导结肠癌向肺部转移,这种转移因为移植 TNF 缺陷型的骨髓细胞而降低^[22]。类似的结果是,如果预先用 TNF 处理 CT26 细胞系,会增加向肺部和肝脏的转移^[23]。在模拟肿瘤切除后复发和转移的模型中,使用 TNF 的抗体封闭那些来自肿瘤细胞的 TNF,复发率和转移率都会降低^[24]。在 B16-F10 肿瘤模型中,通过使用 TNF 中和可溶性的 TNFR1, TNF 封闭抗体, TNF 诱导的自身抗体证实了 TNF 的促肿瘤转移作用^[25,26]。通过添加外源性的 TNF^[27]或者通过基因工程手段上调 TNF^[28]的表达都会促进肿瘤的转移。进一步的体外研究表明 TNF 可能是通过诱导 EMT 促进肿瘤转移^[29,30]。

阐明 TNF 在肿瘤发生发展中的分子机制,可将其作为一个有效的预防和治疗的目标,充分发挥它的抗肿瘤功能。随着研究的深入以及现代生物技术的进步,将会出现更多的以 TNF 为导向的肿瘤治疗药物。

参考文献(References)

- [1] Matthews N, W.J. Tumour-necrosis factor from the rabbit. I. Mode of action, specificity and physicochemical properties [J]. Br J Cancer, 1978, 38 (2): 302-309
- [2] Green S, D.A., Chiasson MA. Murine tumor necrosis-inducing factor: purification and effects on myelomonocytic leukemia cells [J]. J Natl Cancer Inst, 1982, 68 (6): 997-1003
- [3] BB, A. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword [J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3 (9): 745-756
- [4] Wang AM, C.A., Ladner MB, Lin LS, et al. Molecular cloning of the complementary DNA for human tumor necrosis factor [J]. Science, 1985, 228: 149-154
- [5] Van Horssen R, T.H.T., Eggermont AM. TNF-alpha in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility [J]. Oncologist, 2006, 11: 397-408
- [6] Müller-Hermelink N, B.H., Pichler B, Wieder T, et al. TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis [J]. Cancer Cell, 2008, 13: 507-518
- [7] Calzascia T, P.M., Hall H, Sabbagh L, Ono N, Elford AR et al. TNF-alpha is critical for antitumor but not antiviral T cell immunity in mice [J]. J Clin Invest, 2007, 117: 3833-3845
- [8] Moore RJ, O.D., Stamp G, Arnott C, et al. Mice deficient in tumor necrosis factor-alpha are resistant to skin carcinogenesis [J]. Nat Med,

- 1999, 5: 828-831
- [9] Suganuma M, O.S., Marino MW, Sakai A, et al. Essential role of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in tumor promotion as revealed by TNF-alpha-deficient mice [J]. *Cancer Research*, 1999, 59: 4516-4518
- [10] Arnott CH, S.K., Moore RJ, Hewer A, et al. Tumour necrosis factor-alpha mediates tumour promotion via a PKC alpha- and AP-1- dependent pathway [J]. *Oncogene*, 2002, 21: 4728-4738
- [11] Arnott CH, S.K., Moore RJ, Robinson SC, et al. Expression of both TNF-alpha receptor subtypes is essential for optimal skin tumour development [J]. *Oncogene*, 2004, 23: 1902-1910
- [12] Hong S, L.S., Li AG, Lee C, et al. Smad7 binds to the adaptors TAB2 and TAB3 to block recruitment of the kinase TAK1 to the adaptor TRAF2 [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8: 504-513
- [13] Binder RL, G.P., Johnson GR, Stockman SL, et al. Evidence that initiated keratinocytes clonally expand into multiple existing hair follicles during papilloma histogenesis in SENCAR mouse skin [J]. *Mol Carcinog*, 1997, 20: 151-158
- [14] Scott KA, A.C., Robinson SC, Moore RJ, et al. TNF-alpha regulates epithelial expression of MMP-9 and integrin alphavbeta6 during tumour promotion. A role for TNF-alpha in keratinocyte migration [J]. *Oncogene*, 2004, 23: 6954-6966
- [15] Swann JB, V.M., Silva A, Sharkey J, et al. Demonstration of inflammation-induced cancer and cancer immunoediting during primary tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 105: 652-656
- [16] Knight B, Y.G., Husk KL, Ly T, et al. Impaired preneoplastic changes and liver tumor formation in tumor necrosis factor receptor type 1 knockout mice [J]. *J Exp Med*, 2000, 192: 1809-1818
- [17] Pikarsky E, P.R., Stein I, Abramovitch R, et al. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer [J]. *Nature* 2004, 431: 461-466
- [18] P, C. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, 12: 238s-241s
- [19] Greten FR, E.L., Greten TF, Park JM, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer [J]. *Cell Biology International*, 2004, 118:285-296
- [20] Popivanova BK, K.K., Wu Y, Kondo T, et al. Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118: 560-570
- [21] Oguma K, O.H., Aoki M, Uchio R, et al. Activated macrophages promote Wnt signalling through tumour necrosis factor-alpha in gastric tumour cells [J]. *EMBO J*, 2008, 27: 1671-1681
- [22] Luo JL, M.S., Hsu LC, et al. Inhibition of NF-kappaB in cancer cells converts inflammation- induced tumor growth mediated by TNFalpha to TRAIL-mediated tumor regression [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6: 297-305
- [23] Choo MK, S.H., Koizumi K, Saiki I. Stimulation of cultured colon 26 cells with TNFalpha promotes lung metastasis through the extracellular signal-regulated kinase pathway [J]. *Cancer Lett* 2005, 230: 47-56
- [24] Egberts JH, C.V., Noack A, Schniewind B, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy inhibits pancreatic tumor growth and metastasis [J]. *Cancer Res* 2008, 68: 1443-1450
- [25] Waterston AM, S.F., Andreaskos E, Butler DM, et al. TNF autovaccination induces self anti-TNF antibodies and inhibits metastasis in a murine melanoma model [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90: 1279-1284
- [26] Cubillos S, S.B., Feldmann M, Taylor P. Effect of blocking TNF on IL-6 levels and metastasis in a B16-BL6 melanoma/mouse model [J]. *Anticancer Res*, 1997, 17: 2207-2211
- [27] Orosz P, E.B., Falk W, Rü schoff J, et al. Enhancement of experimental metastasis by tumor necrosis factor [J]. *J Exp Med*, 1993, 177: 1391-1398
- [28] Qin Z, K.-K.S., Kunzendorf U, et al. Expression of tumor necrosis factor by different tumor cell lines results either in tumor suppression or augmented metastasis [J]. *J Exp Med*, 1993, 178: 355-360
- [29] Bates RC, M.A. Tumor necrosis factor-alpha stimulates the epithelial-to-mesenchymal transition of human colonic organoids [J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14:1790-1800
- [30] Chuang MJ, S.K., Tang SJ, Deng MW, et al. Tumorderived tumor necrosis factor-alpha promotes progression and epithelial-mesenchymal transition in renal cell carcinoma cells [J]. *Cancer Sci* 2008, 99: 905-913