

MyD88 在肿瘤免疫耐受及免疫治疗中的研究进展

赵婷¹, 潘云², 高波²

(1. 大理大学基础医学院, 云南 大理 671000; 2. 大理大学临床医学院, 云南 大理 671000)

摘要: MyD88 作为一种通用的信号衔接蛋白, 调节大多数 Toll 样受体 (TLR) 和白细胞介素 1 受体 (IL-1R) 级联的信号传导, 参与介导先天免疫, 调节炎症微环境和肿瘤微环境。通过 TLR/MyD88 信号途径, MyD88 直接或间接地影响多种下游的免疫因子分泌, 诱导肿瘤细胞和/或免疫细胞分泌蛋白或表面分子改变, 同时引起肿瘤组织局部免疫细胞种类、数量及功能的改变, 导致炎症微环境恶化及肿瘤微环境重塑, 最终引起肿瘤免疫耐受和免疫逃逸。MyD88 在肿瘤免疫治疗中具有双重作用, 一方面通过分泌免疫抑制因子, 抑制疗效; 另一方面将 MyD88 信号与嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞、特异性抗原肽等新兴疗法结合, 大大提高肿瘤免疫治疗的效率。MyD88 的上述作用使其成为多种恶性肿瘤极具前景的诊疗靶点。

关键词: MyD88; 肿瘤微环境; 免疫治疗; 肿瘤免疫耐受

中图分类号: R735.3⁴ **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2020)09-0695-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2020.09.A010

Research Progress of MyD88 in Tumor Immune Tolerance and Immunotherapy

ZHAO Ting¹, PAN Yun², GAO Bo²

(1. School of Basic Medicine Sciences, Dali University, Dali 671000, China; 2. School of Clinical Medicine, Dali University, Dali 671000, China)

Abstract: MyD88, as a universal signal adaptor protein, regulates the signal transduction of most toll like receptor (TLR) and interleukin-1 receptor (IL-1R) cascades, and participates in mediating innate immunity, as well as regulates inflammatory microenvironment and tumor microenvironment. Through TLR / MyD88 signaling pathway, MyD88 directly or indirectly affects the secretion of a variety of downstream immune factors, induces changes in protein or surface molecules secreted by tumor cells and / or immune cells, and at the same time, causes changes in the type, number and function of local immune cells in tumor tissue, leading to the deterioration of inflammatory microenvironment and tumor microenvironment remodeling, which results in the tumor immune tolerance and immune escape. MyD88 has dual functions in tumor immunotherapy. On one hand, it inhibits the therapeutic effect by secreting immunosuppressive factors; on the other hand, it combines MyD88 signal with new therapies, such as CAR-T cells and specific peptide, which greatly improves the therapeutic effect of tumor immunotherapy. The combination of functions above makes MyD88 a promising target for diagnosis and treatment of many kinds of malignant tumors.

Key words: MyD88; tumor microenvironment; immunotherapy; tumor immune tolerance

髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88), 对其上游所有 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)——除 TLR3 以外, 传出的信号进行整合转

导, 在 TLR 介导的先天免疫反应中起着信号转导枢纽的作用^[1-2]。越来越多的研究发现, MyD88 在多种恶性肿瘤中异常表达, 成为肿瘤的预后判断因子和极具应用前景的治疗新靶点^[3-7]。肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是指除了肿瘤细胞以外的炎症细胞和肿瘤间质中的成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞、间质细胞、细胞外基质及活性介质等共同构成

收稿日期: 2019-12-21; 修回日期: 2020-02-07

基金项目: 国家自然科学基金 (81660037, 81960042);

云南省科学研究基金 (云教科 [2016] 37, 2019Y0268);

校级科研基金 (理大校发 [2019] 13)

通信作者: 潘云, E-mail: panyun09@163.com

的微环境。研究表明 TME 具有促肿瘤效应,包括释放各种细胞因子形成免疫抑制微环境、诱导肿瘤免疫耐受、逃逸及治疗抵抗,或者上调蛋白酶降解黏附分子、去除生长屏障、促血管生成和上皮间质转化等增强肿瘤浸润转移^[8-9]。近几年来,随着肿瘤免疫治疗研究的深入,TME 对肿瘤免疫治疗的影响越来越受到重视。TLR/MyD88 信号主要通过诱导免疫细胞、细胞因子和趋化因子协同作用,诱导肿瘤组织中的炎症微环境和免疫耐受的形,影响肿瘤免疫治疗^[3,5,10-11]。本文针对 MyD88 在多种恶性肿瘤微环境中的调控作用及对肿瘤免疫治疗的影响进行综述。

1 MyD88 的分子结构及功能

TLR 是迄今为止研究最多的模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR),存在于免疫细胞膜上,能够特异性地识别病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP),并将信号转导入细胞内,引发胞内 IRAK 家族成员的信号级联反应^[12]。此外,PRR 对细胞损伤和细胞死亡释放的内源性配体的反应能力决定了适应性免疫反应的强度和极化方向,进一步决定了肿瘤细胞杀伤和免疫耐受之间的平衡^[13]。MyD88 是一种胞质可溶性衔接蛋白,最初发现于髓样细胞的分化过程中,属于 Toll/白介素 1 受体 (Toll/interleukin-1 receptor, Toll/IL-1R)家族和死亡结构域 (death domain)家族成员,由 296 个氨基酸残基组成,相对分子量为 3.5×10^4 ,结构上包括 3 个功能区域:C 端 Toll 结构域 (Toll/IL-1 receptor, TIR),中间结构域 (intermediate domain, ID),以及 N 端死亡结构域 (death domain, DD)^[14]。MyD88 是 TLR 信号通路向下游传导的关键靶分子,同时也是激活核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B),丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK),Janus 激酶和转录激活因子 3 (Jak-Stat3)^[15-17]等信号通路的关键分子,介导炎症应答和 TME 重塑,在肿瘤的发生、发展中起着重要作用。

2 MyD88 调控 TME 诱导肿瘤免疫耐受的机制

先天免疫通常对宿主有益,但过度或持续的炎

症反应可能导致组织损伤。为了尽可能减少组织损伤,免疫系统启动负性调节机制,抑制炎症和下调适应性免疫,后一种机制通常形成允许肿瘤生长和组织侵袭的 TME^[18]。在这种 TME 中,负性共刺激因子激活 TLR/MyD88 信号,促进免疫抑制性因子表达和免疫抑制性细胞浸润,肿瘤组织中免疫细胞和非免疫细胞群体的细胞表面标志物表达也发生变化,导致肿瘤免疫耐受^[19-23]。此外,TME 的慢性炎症支持免疫抑制微环境的发展,通常伴随着成纤维细胞的募集和纤维化,并且这种免疫抑制机制对抗 T 细胞介导的抗肿瘤免疫^[18]。在诸多机制的作用下,MyD88 通过调节细胞因子、免疫细胞浸润,以及局部肿瘤相关基质 (TAS)等引起 TME 免疫耐受。

2.1 MyD88 对免疫抑制性细胞因子的调节

肿瘤相关的慢性炎症微环境是公认的大部分实体恶性肿瘤的标志,为肿瘤和基质细胞提供生长因子,促进肿瘤侵袭和血管生成,并限制肿瘤免疫反应^[5,11,24]。研究发现与肿瘤免疫逃逸有关的免疫细胞,如肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM),调节性 T 细胞 (Treg)、髓源性抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC),Th17 细胞、中性粒细胞等都存在模式识别受体 (PRR)^[25-28],并通过 TLR/MyD88 信号介导免疫抑制性细胞因子和趋化因子 (如 CTLA-4、IL-6、IL-8、IL-10、PD-1/PD-L1、TGF- β 、TNF- α 等)合成、分泌^[29-31]。在 MyD88 的调控作用下,这些免疫抑制性细胞和负性免疫分子在肿瘤微环境中相互作用,帮助肿瘤细胞逃避机体免疫系统的监视。在炎—癌转化及恶性肿瘤发展过程中,这些免疫细胞和细胞因子通过直接接触或细胞因子和趋化因子相互沟通,使炎症微环境不断重塑,最终减弱免疫监视功能,促进炎症相关肿瘤 (如胰腺癌、卵巢癌、胃癌等)发生并增加其侵袭性,导致不良预后^[3,5,11]。此外,在 MyD88 L265P 突变型弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)和头颈部鳞状细胞癌中,这些免疫抑制性分子能够抑制肿瘤细胞对 CD4⁺T 细胞或树突状巨噬细胞 (DC)介导的细胞毒性作用的敏感性,促进肿瘤进展,也能引起化疗抵抗,从而导致不良预后^[22,30]。

一方面,MyD88 促进肿瘤慢性炎症恶化,加重全身炎症和恶病质进展^[30-31];另一方面,MyD88 对 IL-1 β 、IL-6、TGF- β 、IL-10、TNF- α 等免疫调节因子的

正向调控作用表明,下调适应性免疫机制依赖 MyD88 信号,且有利于形成耐受性炎症微环境^[21-22]。此外,MyD88 对炎性微环境的调控作用可能影响着肿瘤的治疗和预后。

2.2 MyD88 对免疫细胞浸润的影响

2.2.1 肿瘤微环境中 MyD88 与髓源性抑制性细胞的相互作用

髓源性抑制性细胞(MDSC)是来源于骨髓的异质性细胞,正常情况下,能迅速地分化为成熟的免疫细胞(树突状细胞、巨噬细胞和/或粒细胞),发挥正常免疫功能;在病理条件下,MDSC 成熟受阻,停留在各个分化阶段,成为具有免疫抑制功能的 MDSC^[32]。

在肿瘤微环境中,MDSC 同时抑制 MyD88 介导的天然免疫与适应性免疫反应的抗肿瘤效应,促进肿瘤血管生成、肿瘤细胞侵袭与转移,引起耐药和不良预后^[22,32]。反之,许多依赖 MyD88 信号分泌的蛋白,如趋化因子 CCL 和 CXCL 家族成员、白介素 IL-1 β 、IL-5、IL-6 和 IL-13、VEGF 等肿瘤分泌因子都能招募 MDSC 聚集,使局部 MDSC 数量增加和恶性分化^[24,32-33]。然而,Peek^[33]提出与此相反的结论:MyD88 可以抑制参与 MDSC 招募的趋化因子 S100A9 的表达,减少前列腺肿瘤的 MDSC 浸润数量,并抑制其功能活性。此外,研究发现在黑色素瘤中,MyD88 信号也可以通过促进 MDSC 表达 PD-L1,促进肿瘤免疫逃逸,进而阻断 MyD88 信号通路,减少肿瘤微环境中的 MDSC 浸润及 PD-L1/PD-1 免疫检测点分子的表达,从而抑制肿瘤生长^[34]。

尽管有关 MyD88 与 MDSC 的相互作用存在争议,值得肯定的是,在肿瘤微环境中,MyD88 与 MDSC 的相互作用可能影响肿瘤的发展,需要进一步研究确认两者之间的具体调控关系和机制。

2.2.2 MyD88 调节肿瘤微环境中其他细胞

自然杀伤细胞(natural killer cell,NK 细胞)是机体重要的免疫细胞,具有固有免疫功能。研究发现肺癌、结直肠癌、卵巢癌和乳腺癌中,NK 细胞抑制杀伤肿瘤的免疫反应,促进肿瘤增殖,且 NK 细胞浸润增加与预后不良相关^[35-36]。有研究报道前列腺癌中,MyD88 诱导肿瘤微环境中 NK 细胞浸润,从而抑制肿瘤发展^[37]。TAMS 是肿瘤微环境中浸润白细胞的主要组成部分,在肿瘤进展过程中,TAMS 从 M1 样抗肿瘤表型极化为 M2 样促肿瘤表型,主要通过促进肿瘤增殖和存活,血管生成,转移和免疫抑制来发

挥肿瘤促进作用^[38]。因此,促进 M1 样巨噬细胞增殖,消耗或抑制 M2 样巨噬细胞可能成为抗肿瘤的新策略^[39-41]。研究发现,在肿瘤微环境中,M2 表型 TAMS 可增加 PD-L1 和 IL-10 的表达,从而抑制 T 细胞增殖,促进肿瘤生长^[42]。MyD88 高表达还能直接抑制结直肠癌中抗肿瘤 T 细胞(Th1)的浸润,发挥促肿瘤作用^[43]。此外,卵巢癌肿瘤微环境中,高表达 MyD88 通过促进 IL-17 和 TGF- β_1 高表达,间接诱导 Treg 细胞数量增加,促进肿瘤进展^[44-45]。

2.3 MyD88 与肿瘤相关基质的相互作用

局部肿瘤相关基质(TAS)具有促进肿瘤细胞增殖、转移和治疗抵抗,并促进胶原和各种细胞外基质成分的沉积,刺激癌细胞增殖和血管生成的作用^[21]。在体外,将胰腺癌细胞与 TAS 共同培养时,TAS 中 IL-6 和 IL-8 分泌旺盛,该 TAS 反应依赖 MyD88,并直接抑制 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞增殖,以 Th1 功能丧失为代价诱导 Th17 极化,导致机体抗肿瘤免疫能力降低^[46]。食管癌组织中,MyD88 过度表达可能源于细胞外肿瘤基质中黏液蛋白触发 TLR 受体的长期激活,引发不良预后^[47]。肿瘤细胞在 TME 中形成保护性免疫,可能与 TAS 调节免疫的细胞亚群对微环境的早期渗透有关,肿瘤细胞与 TAS 相互作用,最终形成利于自身免疫逃逸的微环境。

3 MyD88 对肿瘤免疫治疗的影响

肿瘤免疫治疗主要通过使肿瘤微环境恢复抗肿瘤功能,增强肿瘤细胞的免疫原性,恢复 T 细胞免疫性,提高免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤效应。尤其对于弱免疫原性和弱抗原性的肿瘤,因 T 细胞无法识别肿瘤细胞,也出现疗效不佳的情况,此外,一些肿瘤可以下调 MHC I 类标记的表达,从而逃避 T 细胞的检测,因此针对增强 T 细胞对弱表达或亚显性标记肿瘤细胞反应的策略是设计有效的肿瘤免疫疗法的主要目标。近年来,针对肿瘤抗原的特异性抗肿瘤免疫反应成为肿瘤免疫治疗中的研究热点,包括过继免疫细胞和肿瘤肽疫苗疗法等。

3.1 MyD88 信号增强 T 细胞的抗肿瘤功能

T 细胞疗法是肿瘤免疫治疗的重要手段。基于 T 细胞的血液恶性肿瘤免疫治疗的临床研究取得了显著进展,嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T 细胞)免疫治

疗作为肿瘤免疫治疗的一种创新方法,在血液系统肿瘤和泌尿生殖系统肿瘤中取得了前所未有的成果,如 CD19-CAR-T 细胞被用于治疗难治性、复发性 DLBCL 和急性淋巴细胞白血病,并显示出巨大的治疗潜力^[48]。研究发现激活 T 细胞的 TLR-MyD88 信号有利于降低 T 细胞的激活阈值,并增强 T 细胞分泌细胞因子的能力和细胞毒性^[49]。有研究者将基于 MyD88/CD40 信号产生的共刺激分子融合到 CAR-T 细胞后,可以提高 CAR-T 细胞增殖、细胞因子产生和杀伤肿瘤的能力^[50]。Sabina 等^[51]用类似的方法设计的 CD8 α :MyD88 融合共受体不仅可以降低 T 细胞受体(TCR)激活阈值,增强 CD8⁺T 细胞对弱免疫原性和表达不良抗原肿瘤的反应性,还能促进黑色素瘤微环境中 T 细胞增殖,并改变其微环境中多种免疫调节因子的浸润,使其抗肿瘤免疫反应性增强。将 MyD88 信号与 T 细胞功能结合在一起,可以提高 T 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力,这对于弱免疫原性肿瘤的 T 细胞疗法来说是个新突破。Nelde 等^[52]筛选出 MyD88 L265P 突变型淋巴瘤细胞分泌的突变源肽 P1B*07 和 P4B*15,两者具有较强的免疫原性,能诱导特异性 CD8⁺T 细胞的免疫应答,这种特异性细胞能杀死体外培养的载靶细胞。治疗性 MyD88 L265P 肽疫苗可能用于增强 MyD88 L265P 亚型的抗肿瘤免疫反应,单独或与免疫检测点抑制剂,或者其它的免疫原性肽结合,也可能用来诱导或增强有效的抗肿瘤免疫反应。

3.2 MyD88 信号依赖性免疫抑制因子对肿瘤免疫治疗的影响

肿瘤微环境中 MyD88 通过某些免疫抑制因子对肿瘤免疫治疗的间接调控作用也十分重要。如高表达 IL-6 通过 JAK/STAT3 通路上调 PD-L1 表达,并降低免疫检测点抑制剂的作用^[45]。2018 年发表于《自然》的研究证明了高表达 TGF- β_1 也可降低肿瘤对 PD-L1 阻断剂的反应,而联合抗 TGF- β_1 治疗可显著增加 PD-L1 阻断剂的抗肿瘤作用^[53]。因此,MyD88 这一治疗靶点可直接或间接地改变肿瘤免疫治疗的效果。

4 小结与展望

综上所述,MyD88 通过调节肿瘤微环境中多种免疫细胞和免疫因子浸润,在肿瘤免疫耐受和逃逸

过程中发挥着重要作用,为临床肿瘤诊断和预后评估方案的制定提供了理论基础,有望成为卵巢癌、黑色素瘤、淋巴瘤、结直肠癌、胰腺癌等恶性肿瘤的免疫治疗靶点。一方面,MyD88 通过调控免疫抑制性因子的表达及肿瘤免疫耐受相关免疫细胞的浸润,介导肿瘤微环境重塑与肿瘤免疫耐受,降低肿瘤免疫治疗效果;另一方面,利用 MyD88 信号介导炎症免疫应答的特点,将其与有效的抗肿瘤手段结合,却方法又显示出更佳的疗效。遗憾的是,MyD88 对 PD-L1 及其它免疫检测点的调控具体机制尚不清楚,MyD88 与肿瘤微环境中的中性粒细胞、树突状细胞、血小板及其它免疫细胞之间的相互作用未见报道,且大多数对于 MyD88 调控作用的研究仅局限于动物实验等基础研究,临床研究较少。此外,由于 MyD88 在一些恶性肿瘤(如结直肠癌、胰腺癌)中存在促肿瘤和抗肿瘤的双重作用^[3,54],以及 MyD88 对肿瘤免疫治疗的双重影响,提示 MyD88 在不同肿瘤、肿瘤发展的不同时期可能发挥着不同的调控作用,但具体机制尚需要进一步探讨。

参考文献:

- [1] Compagno M, Lim WK, Grunn A, et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF- κ B in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Nature*, 2009, 459(7247): 717-721.
- [2] Deguine J, Barton GM. MyD88: a central player in innate immune signaling[J]. *Prime Rep*, 2014, 4(6): 97.
- [3] Zambirinis CP, Miller G. Signaling via MYD88 in the pancreatic tumor microenvironment: a double-edged sword[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(1): e22567.
- [4] Rathore AS, Goel MM, Makker A, et al. Is the tumor infiltrating natural killer cell(NK-TILs) count in infiltrating ductal carcinoma of breast prognostically significant?[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(8): 3757-3761.
- [5] Li Z, Block MS, Vierkant RA, et al. The inflammatory microenvironment in epithelial ovarian cancer: a role for TLR4 and MyD88 and related proteins [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(10): 13279-13286.
- [6] Xu XL, Yin Y, Tang JW, et al. Long non-coding RNA Myd88 promotes growth and metastasis in hepatocellular carcinoma via regulating Myd88 expression through H3K27 modification[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3124.
- [7] Wang HZ, Zhang X, Zhao Q, et al. Implication of MyD88 inhibitor TJ-M2010-5 for therapeutic intervention of hepa-

- tocellular carcinoma [C]. Shanghai: The 13th National Congress of Immunology, 2018.
- [8] Motz GT, Coukos G. Deciphering and reversing tumor immune suppression[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 61–73.
 - [9] Hendry SA, Farnsworth RH, Solomon B, et al. The role of the tumor vasculature in the host immune response: implications for therapeutic strategies targeting the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 621.
 - [10] Zhang X, Ge Y, Li W, et al. Diversities of interaction of murine macrophages with three strains of *Candida albicans* represented by MyD88, CARD9 gene expressions and ROS, IL-10 and TNF- α secretion [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5235–5243.
 - [11] Echizen K, Oshima H, Nakayama M, et al. The inflammatory microenvironment that promotes gastrointestinal cancer development and invasion[J]. *Adv Biol Regul*, 2018, 68: 39–45.
 - [12] Fitzgerald KA, Palsson-McDermott EM, Bowie AG, et al. Mal(MyD88-adaptor-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction[J]. *Nature*, 2001, 413(6851): 78–83.
 - [13] Ridnour LA, Cheng RY, Switzer CH, 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.
 - [14] Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma [J]. *Nature*, 2010, 470(7332): 115–119.
 - [15] Choi JW, Kim Y, Lee JH, et al. MYD88 expression and L265P mutation in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(7): 1375–1381.
 - [16] Mata M, Gerken C, Nguyen P, et al. Inducible activation of MyD88 and CD40 in CAR T-cells results in controllable and potent antitumor activity in preclinical solid tumor models[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(11): 1306–1319.
 - [17] Salcedo R, Worschech A, Cardone M, et al. MyD88-mediated signaling prevents development of adenocarcinomas of the colon: role of interleukin 18[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(8): 1625–1636.
 - [18] Shalapour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3347–3355.
 - [19] Sato Y, Goto Y, Narita N, et al. Cancer cells expressing toll-like receptors and the tumor microenvironment [J]. *Cancer Microenviron*, 2009, 2(Suppl 1): 205–214.
 - [20] Ridnour LA, Cheng RY, Switzer CH, 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.
 - [21] Delitto D, Delitto AE, Divita BB, et al. Human pancreatic cancer cells induce a MyD88-dependent stromal response to promote a tumor-tolerant immune microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(3): 672–683.
 - [22] Zhu XX, Burfeind KG, Michaelis KA, et al. MyD88 signalling is critical in the development of pancreatic cancer cachexia [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(2): 378–390.
 - [23] Delitto D, Perez C, Han S, et al. Downstream mediators of the intratumoral interferon response suppress antitumor immunity, induce gemcitabine resistance and associate with poor survival in human pancreatic cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(12): 1553–1563.
 - [24] Trucco LD, Roselli E, Araya P, et al. Downregulation of adaptor protein MyD88 compromises the angiogenic potential of B16 murine melanoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179897.
 - [25] Dianning D, Shuxia Z, Xiaolin L, et al. Activation of the TLR/MyD88/NF- κ B signal pathway contributes to changes in IL-4 and IL-12 production in piglet lymphocytes infected with porcine circovirus type 2 in vitro[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97653.
 - [26] Song QB, Chu YX, Hu QY. Tumor microenvironmental change in cancer immune tolerance[J]. *China Cancer*, 2016, 25(10): 794–798. [宋启斌, 褚玉新, 胡钦勇. 肿瘤微环境变化在肿瘤免疫耐受中的作用[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(10): 794–798.]
 - [27] Cirauqui C, Benito-Villalvilla C, Sánchez-Ramón S, et al. Human dendritic cells activated with MV130 induce Th1, Th17 and IL-10 responses via RIPK2 and MyD88 signalling pathways[J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(1): 180–193.
 - [28] Hou XX, Chen GJ, Hossini AM, et al. Aryl hydrocarbon receptor modulates the expression of TNF- α and IL-8 in human sebocytes via the MyD88-p65NF- κ B/p38MAPK signaling pathways[J]. *J Innate Immun*, 2019, 11(1): 41–51.
 - [29] Planès R, Haij NB, Leghmari K, et al. HIV-1 Tat protein activates both MyD88 and TRIF pathways to induce tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 in human monocytes[J]. *J Virol*, 2016, 90(13): 5886–5898.
 - [30] Koch AT, Love-Homan L, Espinosa-Cotton M, et al. MyD88-dependent signaling decreases the antitumor efficacy of epidermal growth factor receptor inhibition in head and neck cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2015, 20(1): 57–67.
 - [31] Zhou ZC. Immune escape of gastrointestinal tumor [J]. *Chi-*

- nese Journal of Immunology, 2017, 33(5):641–645.[周兆才. 胃肠道肿瘤免疫逃逸 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(5): 641–645.]
- [32] He H, Wang ZY. The mechanism of tumor immune escape and research progress in esophageal cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2018, 45(9):51–55.[郝贺, 汪治宇. 肿瘤免疫逃逸作用机制及在食管癌中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(9):51–55.]
- [33] Peek EM. MyD88-dependent signaling in prostate cancer: regulation of immune populations in the tumor microenvironment[D]. Los Angeles: University of California, 2016.
- [34] Forghani P, Waller EK. MYD88 blockade caused reduction of PDL1 on tumor infiltrating MDSCs in a murine model of melanoma[J]. J Propul Power, 2015, 29(1):261–273.
- [35] Sungur CM, Murphy WJ. Positive and negative regulation by NK cells in cancer[J]. Crit Rev Oncog, 2014, 19(1–2): 57–66.
- [36] Rathore AS, Goel MM, Makker A, et al. Is the tumor infiltrating natural killer cell (NK-TILs) count in infiltrating ductal carcinoma of breast prognostically significant [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(8):3757.
- [37] Peek EM, Song W, Zhang H, et al. Loss of MyD88 leads to more aggressive TRAMP prostate cancer and influences tumor infiltrating lymphocytes [J]. Prostate, 2015, 75(5): 463–473.
- [38] Guerriero JL. Macrophages: the road less traveled, changing anticancer therapy[J]. Trends Mol Med, 2018, 24:472–489.
- [39] Brown JM, Recht L, Strober S. The promise of targeting macrophages in cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(13):3241–3250.
- [40] Dehne N, Mora J, Namgaladze D, et al. Cancer cell and macrophage cross-talk in the tumor microenvironment[J]. Curr Opin Pharmacol, 2017, 35:12–19.
- [41] Nielsen SR, Schmid MC. Macrophages as key drivers of cancer progression and metastasis [J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017:9624760.
- [42] Gao R, Ma J, Wen Z, et al. Tumor cell-released autophagosomes (TRAP) enhance apoptosis and immunosuppressive functions of neutrophils [J]. Oncoimmunology, 2018, 7(6): e1438108.
- [43] Holtorf A, Conrad A, Holzmann B, et al. Cell-type specific MyD88 signaling is required for intestinal tumor initiation and progression to malignancy[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(8):e1466770.
- [44] He X, Tao HC, Wang SZ, et al. The expression and clinical significance of MyD88 in human ovarian carcinomas [J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology, 2015, 29(4):348–350.[何鑫, 陶绘丞, 王淑珍, 等. MyD88 在卵巢癌组织中的表达及临床意义[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2015, 29(4):348–350.]
- [45] Liu H, Zhang G, Huang J, et al. Atractylenolide I modulates ovarian cancer cell-mediated immunosuppression by blocking MD-2 / TLR4 complex-mediated MyD88 / NF- κ B signaling in vitro[J]. J Transl Med, 2016, 14(1):104.
- [46] Delitto D, Delitto AE, Divita BB, et al. Human pancreatic cancer cells induce a MyD88-dependent stromal response to promote a tumor-tolerant immune microenvironment[J]. Cancer Res, 2017, 77(3):672–683.
- [47] Soltany-Rezaee-Rad M, Mottaghi-Dastjerdi N, Setayesh N, et al. Overexpression of FOXO3, MYD88, and GAPDH identified by suppression subtractive hybridization in esophageal cancer is associated with autophagy[J]. Gastroenterol Res Pract, 2014, 2014:1–8.
- [48] Manxue F, Liling T. Chimeric antigen receptor T cell immunotherapy for tumor: a review of patent literatures[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2019, 14(1):60–69.
- [49] Geng D, Zheng L, Srivastava R, et al. Amplifying TLR-MyD88 signals within tumor-specific T cells enhances anti-tumor activity to suboptimal levels of weakly immunogenic tumor antigens[J]. Cancer Res, 2010, 70(19):7442–7454.
- [50] Mata M, Gerken C, Nguyen P, et al. Inducible activation of MyD88 and CD40 in CAR T cells results in controllable and potent antitumor activity in preclinical solid tumor models[J]. Cancer Discov, 2017, 40(1):1307–1319.
- [51] Sabina K, Ann MJ, Jitao G, et al. A synthetic CD8 α : MyD88 coreceptor enhances CD8 $^{+}$ T-cell responses to weakly immunogenic and lowly expressed tumor antigens [J]. Cancer Res, 2017, 77(24):7049–7058.
- [52] Nelde A, Walz JS, Kowalewski DJ, et al. HLA class I-restricted MYD88^{L265P}-derived peptides as specific targets for lymphoma immunotherapy [J]. Oncoimmunology, 2016, 6(3):e1219825.
- [53] Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. Nature, 2018, 554(7693):544–548.
- [54] Wang L, Yu KW, Zhang X, et al. Dual functional roles of the MyD88 signaling in colorectal cancer development[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107:177–184.