

LT β 在卵巢癌中的研究进展

周美琪¹ 王晓华^{2*}

1 承德医学院

2 承德医学院附属医院

DOI:10.32629/ffcr.v4i3.21378

[摘要] 淋巴毒素 β (LT β)及其受体LT β R构成的信号轴是肿瘤相关炎症和免疫调控的重要通路,不仅参与淋巴器官发育和免疫稳态维持,还可以激活经典及非经典NF- κ B信号通路调控三级淋巴样结构形成、免疫细胞募集与极化、肿瘤细胞侵袭转移、血管生成、恶性腹水形成及肿瘤干细胞维持等过程。越来越多研究表明,LT β /LT β R信号在卵巢癌肿瘤微环境重塑和疾病进展中发挥关键作用,并具有潜在的治疗靶点价值。本文综述了LT β /LT β R信号通路的分子生物学基础及其在卵巢癌中的作用机制,并总结了相关靶向治疗的研究进展,期望为卵巢癌精准治疗及新型治疗策略开发提供理论依据。

[关键词] LT β ; 卵巢癌; 肿瘤微环境; NF- κ B; 三级淋巴样结构

中图分类号: R73 **文献标识码:** A

Advances in the Understanding of LT β in Ovarian Cancer

Meiqi Zhou¹ Xiaohua Wang^{2*}

1 Chengde Medical University, Chengde, Hebei, China

2 Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, China

[Abstract] The signaling axis formed by lymphotoxin beta (LT β) and its receptor LT β R is an important pathway in tumor-related inflammation and immune regulation. This pathway helps develop lymphoid organs. It also keeps immune balance in the body. LT β /LT β R can activate both canonical and non-canonical NF- κ B pathways. Through these pathways, it controls the formation of tertiary lymphoid structures. It regulates immune cell recruitment and polarization. It influences tumor cell invasion and metastasis. It affects blood vessel growth. It drives malignant ascites formation. It also helps maintain cancer stem cells. More and more studies show that LT β /LT β R signaling plays a key role in reshaping the tumor microenvironment of ovarian cancer. It also drives disease progression. This pathway has potential value as a therapeutic target. This review covers the molecular biology of LT β /LT β R signaling. It discusses how this pathway works in ovarian cancer. It also summarizes recent research on targeted therapies. We hope this review provides a theoretical basis for precision treatment and new treatment strategies in ovarian cancer.

[Key words] LT β ; ovarian cancer; tumor microenvironment; NF- κ B; tertiary lymphoid structures

1 前言

卵巢癌是全球女性癌症死亡的第一位病因^[1]。由于早期缺乏典型症状,约70%患者确诊时已是晚期,癌细胞往往已经出现腹膜转移或腹腔播散。虽然手术、化疗和靶向治疗在不断进步,但患者的5年生存率依然不高,多数人初始治疗有效,最终还是难免复发。所以,深入研究卵巢癌的分子机制、寻找新的治疗靶点是当前的研究重点^[2]。

在肿瘤的发生发展过程中,炎症相关的信号通路起着重要作用^[3]。LT β 是TNF超家族成员,通常以LT α 1 β 2异源三聚体的形式存在,通过LT β R来发挥功能^[4]。LT β R在上皮细胞、内皮细

胞、成纤维细胞、树突状细胞以及部分肿瘤细胞中广泛表达,而成熟的T细胞和B细胞通常不表达该受体^[5]。LT β R激活后,会启动经典和非经典两条NF- κ B通路^[4,6],调控细胞增殖、炎症反应、趋化因子分泌和组织重塑等过程。

现有研究表明,LT β /LT β R轴在多种实体瘤中扮演着双重角色——既参与三级淋巴样结构(TLS)的形成和抗肿瘤免疫,还能促进免疫抑制细胞的募集、上皮-间质转化(EMT)、血管生成以及治疗抵抗^[1,7]。在卵巢癌中,这一通路将肿瘤细胞的恶性行为与免疫微环境联系起来^[7,8],一方面通过NF- κ B信号促进癌细胞增殖、侵袭和存活,另一方面又调节肿瘤相关巨噬细胞

(TAMs)、髓源性抑制细胞(MDSCs)和调节性T细胞(Treg)的功能, 营造一个免疫抑制的微环境。随着单细胞测序和空间转录组学等技术的应用, 我们对这一机制的认识也在不断深入, 靶向LT β R的单抗、融合蛋白以及联合免疫治疗等策略展现出应用前景^[1, 9, 10]。

2 LT β /LT β R信号通路概述

2.1 LT β 及LT β R的结构与生物学特性

LT β 是TNF超家族成员, 以膜结合形式与LT α 组成LT α 1 β 2异源三聚体, 可与LT β R结合发挥功能^[4]。LT β R为I型跨膜糖蛋白, 主要表达于上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞、树突状细胞及部分肿瘤细胞^[5]。生理状态下, 该轴在次级淋巴器官发育和免疫稳态维持中起关键作用, LT β R缺失可致淋巴结发育障碍、B细胞成熟受损^[5]。近年研究发现其与慢性炎症、自身免疫病及恶性肿瘤密切相关^[1, 8], 在肿瘤中介导免疫细胞与肿瘤细胞间通讯, 影响微环境重塑, 是肿瘤免疫研究热点。

2.2 LT β R下游信号转导机制

LT β /LT β R通路激活后, 募集TRAF家族成员, 启动经典和非经典NF- κ B通路^[4, 6]。经典通路依赖IKK复合物, 促进I κ B磷酸化降解, 使NF- κ B p50/p65释放入核, 诱导炎症因子、趋化因子及抗凋亡蛋白表达, 与细胞增殖、炎症反应及耐药相关^[6, 11, 12]。非经典通路以NIK为核心, 激活后稳定NIK并促进p100裂解为p52, 与RelB形成二聚体入核, 调控CXCL13、CCL19、CCL21等趋化因子, 参与淋巴器官形成、TLS构建及微环境重塑^[6, 13]。此外, LT β R还可通过MAPK、JNK和PI3K/AKT通路调节迁移、血管生成和炎症反应^[14, 15]。

3 LT β /LT β R在卵巢癌中的作用

3.1 调控肿瘤免疫微环境

肿瘤微环境包括肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞以及细胞外基质, 其动态变化直接影响肿瘤的进展和治疗的反应。LT β /LT β R轴可调节免疫细胞募集、炎症因子释放及TLS形成, 在微环境重塑中起关键作用^[1, 7, 16]。

TLS是肿瘤内形成的类次级淋巴器官结构, 含T细胞区、B细胞滤泡、树突状细胞(DC)和高内皮微静脉^[17]。LT β 信号是TLS形成的核心驱动力之一^[18], 成熟TLS与卵巢癌患者的更长生存期相关^[2, 19, 20], 但未成熟TLS可能成为免疫抑制细胞聚集场所, 故LT β 信号具有双重作用。

LT β /LT β R轴还调控TAMs功能。其使巨噬细胞向M2型极化, 大量M2型TAMs可分泌IL-10、TGF- β , 抑制细胞毒性T淋巴细胞(CTL)和自然杀伤细胞(NK)活性, 增强免疫抑制功能, 参与免疫逃逸^[7, 8]。MDSCs也是其作用对象, LT β R激活后诱导趋化因子促进MDSCs募集, 通过耗竭精氨酸、产生活性氧(ROS)及分泌抑制因子抑制T/NK细胞^[1]。此外, LT β 信号还参与Treg募集和维持, 抑制效应T细胞活化, 促进免疫耐受^[1]。综上, LT β /LT β R通过TLS形成、TAM极化、MDSCs募集及Treg维持等多机制共同塑造卵巢癌免疫微环境, 在抗肿瘤免疫与逃逸中发挥复杂调节作用。

3.2 促进卵巢癌细胞增殖、侵袭与转移

LT β /LT β R信号可直接影响卵巢癌细胞恶性行为, 卵巢癌

组织中LT β 表达升高, 与分期、腹膜转移及预后相关^[8, 11]。持续激活的LT β /LT β R经典和非经典NF- κ B通路可上调Bcl-2、Bcl-xL、Survivin等抗凋亡蛋白^[11, 12, 21, 22], 增强卵巢癌细胞抗死亡能力^[23]; 同时促进Cyclin D1、c-Myc表达^[11, 12], 加速G1/S期转变, 提高卵巢癌细胞的增殖能力。此外, 该信号还形成炎症正反馈环路, 维持NF- κ B持续激活。

EMT是卵巢癌腹腔播散的关键基础, LT β /LT β R通过NF- κ B促进Snail、Twist及ZEB1等转录因子表达, 抑制E-cadherin、上调N-cadherin和Vimentin, 推动EMT发生^[24]。不仅可以增强卵巢癌细胞迁移能力, 还与其干性获得及耐药相关。此外, LT β R激活后可促进MMP-2和MMP-9表达, 增强细胞外基质降解, 突破组织屏障^[21, 25]; 同时调控整合素等黏附分子, 提高肿瘤细胞与腹膜间皮及ECM黏附, 促进种植转移。

3.3 血管生成与恶性腹水形成

血管生成是肿瘤生长和转移的基础, LT β R活化后可促进VEGF、bFGF及IL-8等促血管生成因子表达^[1, 20], 刺激内皮细胞增殖、迁移和管腔形成, 建立新生血管网。而新生血管结构不完整、通透性高, 易致组织缺氧, 进一步诱导HIF和VEGF释放, 形成恶性循环^[20]。

恶性腹水是晚期卵巢癌的重要临床特征, 近年研究认为腹水是由肿瘤细胞、免疫细胞、囊泡以及各类细胞因子共同构成的复杂“生态系统”^[19]。在腹水中肿瘤细胞常以球形体形式存在, 这种结构能增强它们抵抗失巢凋亡的能力, 更利于腹膜种植和扩散。有研究提示, LT β /LT β R信号轴可能参与了肿瘤球的形成与存活维持, 进而助推腹腔内的播散和复发^[19, 21]。与此同时, LT β /LT β R信号轴还通过上调VEGF和多种炎症因子的表达, 增加血管通透性, 促使液体渗入腹腔; 同时调节免疫细胞募集和细胞因子释放, 使局部慢性炎症得以持续。单细胞测序研究发现, 腹水的存在会重塑原发灶和转移灶的微环境, 营造出免疫抑制的“土壤”^[19]。综合来看, LT β /LT β R通过同时影响血管生成、通透性、炎症状态以及整个腹水生态位, 在卵巢癌的恶性进展中扮演了重要的推手角色。

3.4 化疗耐药与肿瘤干细胞维持

多数卵巢癌患者初始对铂类/紫杉醇等药物敏感, 但最终复发并耐药, LT β /LT β R通路在耐药形成中发挥重要作用, 其中涉及NF- κ B持续激活、DNA损伤修复增强、肿瘤干细胞(CSCs)维持及免疫抑制微环境重塑。

LT β R激活后持续诱导NF- κ B入核, 促进Bcl-2、Bcl-xL及XIAP等抗凋亡蛋白表达^[11, 12, 21], 降低化疗诱导的细胞死亡; 同时调控多药耐药基因表达, 减少药物积累^[12]。DNA损伤修复增强也是重要机制, LT β 相关信号调控应激反应和修复途径, 提高损伤耐受^[12, 21], 而铂类药物诱导卵巢癌细胞DNA损伤, 修复增强时其细胞毒效应减弱, 促进耐药。

肿瘤干细胞(CSCs)理论为解析复发与耐药机制提供了全新视角。其中, LT β /NIK/RelB构成的非经典NF- κ B轴在维持CSCs特性中发挥关键作用^[13]: 它不仅上调干性转录因子的表达, 增

强肿瘤细胞的成球能力与自我更新潜能,推高复发风险;同时还能通过募集TAMs、MDSCs及Treg细胞,营造免疫抑制微环境^[7,8,11],形成“微环境耐药”屏障。由此可见,LT β /LT β R作为连接肿瘤细胞内在耐药与微环境外在耐药的重要分子枢纽,有望成为逆转卵巢癌耐药的潜在干预靶点。

4 靶向LT β /LT β R治疗策略

4.1 LT β R阻断治疗

LT β R阻断是最早策略之一。通过LT β R-Ig融合蛋白或阻断性单抗,竞争性抑制LT β 结合,降低下游NF- κ B活性。动物实验显示阻断后可减少炎症因子释放,抑制免疫抑制细胞募集,降低肿瘤生长和转移。然而,LT β /LT β R信号具有显著的细胞类型和微环境依赖性,其在不同情境下可能产生截然相反的免疫效应,这提示该通路的干预治疗需谨慎评估双向调控的平衡^[1]。此类药物虽在卵巢癌中临床研究有限,但现有证据提示该类药物可通过改善微环境和减轻炎症发挥抗肿瘤作用,需进一步开展妇科肿瘤临床研究明确疗效及适用人群。

4.2 LT β R激动治疗与TLS诱导策略

LT β /LT β R信号并非单纯的促癌通路,在特定条件下适度激活,反而能够诱导三级淋巴结构(TLS)形成,从而增强局部抗肿瘤免疫应答。成熟的TLS有助于抗原呈递与淋巴细胞活化,并能提升免疫治疗的敏感性^[2,19,20]。研究人员开发了FAP靶向的LT β R激动剂,该药物能选择性作用于肿瘤基质,诱导高内皮微静脉生成,促进免疫细胞向肿瘤内浸润,从而实现“冷肿瘤”向“热肿瘤”的转化^[10]。然而,LT β R信号具有双向调节特性,其激活强度、持续时间及作用的细胞类型都会显著影响最终疗效。因此,如何实现对信号的精准调控,仍是未来亟需解决的重要方向。

4.3 联合治疗策略

单一靶向LT β /LT β R难以完全抑制肿瘤进展,联合治疗是重要发展方向。首先,与免疫检查点抑制剂联用潜力大,LT β R信号影响TAMs、DC及T细胞功能,联合PD-1/PD-L1抑制剂可增强抗肿瘤免疫应答^[7,10]。其次,与PARP抑制剂联用值得关注,PARP抑制剂已成为BRCA突变/同源重组缺陷(HRD)卵巢癌的重要治疗,联合干预可能提高疗效并延缓耐药^[12,21]。此外,与抗血管生成治疗联合亦有价值,LT β 信号参与VEGF表达和血管生成,联合贝伐珠单抗可能协同改善微环境并抑制腹膜播散^[20]。

5 结语

尽管大量研究已证实LT β /LT β R通路在卵巢癌发生发展中扮演重要角色,但该通路的功能远不止于淋巴器官发育和免疫稳态维持——它还可通过调控TLS形成、免疫细胞募集与极化、增殖侵袭、血管生成、腹水产生以及肿瘤干细胞(CSCs)维持等多重环节,深度参与微环境重塑和疾病进程。然而,LT β /LT β R信号的作用具有双向调节的特点,因此,深入探究它在不同情境下的具体运作机制,对实现精准干预至关重要。目前,靶向该通路的单克隆抗体、融合蛋白和新型激动剂已在临床前研究中显现出潜力^[1,7,10],接下来需要推进大样本、多中心的临床试验,来

明确其预后判断价值和治疗可行性。同时系统评估它与免疫检查点抑制剂、PARP抑制剂、抗血管生成药物等联用的策略。总体来看,LT β /LT β R通路既是连接肿瘤恶性特征与免疫微环境的关键节点,也是卵巢癌精准治疗领域一个有前景的新靶点。随着机制认识的加深,未来基于这条通路的个体化方案,有望为患者提供更多选择,并切实改善疗效。

[参考文献]

- [1]Anshu A,Shantikumar V S,Sreeja S.Pleiotropic and multicellular roles of lymphotoxin beta receptor in solid tumor immunity and therapeutic targeting[J].Front Immunol,2024,15:1693507.
- [2]MacFawn IP,Magnon G,Gorecki G,et al.The activity of tertiary lymphoid structures in high grade serous ovarian cancer is governed by site, stroma, and cellular interactions[J].Cancer Cell,2024,42(11):1864–1881.e5.
- [3]Hanahan D,Weinberg RA.Hallmarks of cancer:the next generation[J].Cell,2011,144(5):646–674.
- [4]Dejardin E,Droin NM,Delhase M,et al.The lymphotoxin-beta receptor induces different patterns of gene expression via two NF-kappaB pathways[J].Immunity,2002,17(4):525–535.
- [5]Ransmayr B,Bal SK,Thian M,et al.LT β R deficiency causes lymph node aplasia and impaired B-cell differentiation[J].Sci Immunol,2024,9(101):eadq8796.
- [6]Sun SC.The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation[J].Nat Rev Immunol,2017,17(9):545–558.
- [7]Wang L,Fan J,Wu S,et al.LTBR acts as a novel immune checkpoint of tumor-associated macrophages for cancer immunotherapy[J].iMeta,2024,3(5):e233.
- [8]Lau TS,Chung TK,Cheung TH,et al.Cancer cell-derived lymphotoxin mediates reciprocal tumour-stromal interactions in human ovarian cancer by inducing CXCL11 in fibroblasts[J].J Pathol,2014,232:43–56.
- [9]Yang Y,Zhao T,Chen Q,Li Y,Xiao Z,Xiang Y,et al.Nanomedicine strategies for heating "cold" ovarian cancer (OC): next evolution in immunotherapy of OC[J].Adv Sci(Weinh),2022,9(28):e2202797.
- [10]Bianchi R,Ganesan A,Chen Y,et al.FAP-targeted LT β R agonist drives HEV differentiation and immune niche formation for improved immunotherapy response in solid tumors[J].Clin Cancer Res,2026.
- [11]Harrington BS,Annunziata CM.NF- κ B Signaling in Ovarian Cancer[J].Cancers,2019,11(8):1182.
- [12]Xu K,Kessler A,Nichetti F,et al.LT β -activated LT β R/NIK/RELB axis drives proliferation[J].Liver Int,2024,44(11):2950–2963.

[13]Zhang G,Feizi N,Zhao D,Halesha L,Williams AL, Randhawa PS, et al.Lymphotoxin beta receptor and tertiary lymphoid organs shape acute and chronic allograft rejection[J].JCI Insight,2024,9(15):e177555.

[14]Wu Y,Zhao S,Guo W,et al.Prognostic value and immunological function of LTBR in human cancer[J].Aging(Albany NY),2024,16(1):129–152.

[15]Sun X,Yu J,Cui X,et al.Inhibition of USP21 leads to ovarian carcinoma cell death by suppressing MAPK signaling[J].Biotechnol Appl Biochem,2024,71(1):232–239.

[16]Aoyagi R,Maehara T, Koga R,et al.Single-cell transcriptomics reveals cytotoxic Tfh cells in tertiary lymphoid structures[J].J Allergy Clin Immunol,2024,153(2):513–520.

[17]Bery AI,Shepherd HM,Li W,et al.Role of tertiary lymphoid organs in the regulation of immune responses in the periphery[J].Cell Mol Life Sci,2022,79(7):359.

[18]Filderman JN,Appleman M, Chelvanambi M,et al.STING the tumor microenvironment to promote therapeutic tertiary lymphoid structure development[J].Front Immunol, 2021,12:690105.

[19]Zheng X,Wang X,Cheng X,et al.Single-cell analyses implicate ascites in remodeling ovarian cancer ecosystems[J].Nat Cancer,2023,4(8):1138–1156.

[20]Zhang M,Bao Y,Zhang H,et al.Intraperitoneal bevacizumab combined with HIPEC in ovarian cancer[J].J Obstet Gynaecol,2023,43(1):204940.

[21]Mei S,Chen X,Wang K,et al.Tumor microenvironment in ovarian cancer peritoneal metastasis[J].Cancer Cell Int, 2023,23(1):11.

[22]王悦,苏荣健,张蕴莉.黄芩素下调NF- κ B/Bcl-2通路诱导卵巢癌Skov3细胞凋亡[J].中国妇产科临床杂志,2023,24(5):460–463.

[23]Del Bufalo D,Damia G.Overview of BH3 mimetics in ovarian cancer[J].Cancer Treat Rev,2024,129:102771.

[24]Alshehri S, Pavlović T,Farsinejad S,et al.Extracellular matrix modulates outgrowth dynamics in ovarian cancer[J].Adv Biol,2022,6(12):2200197.

[25]彭灿,欧水英,罗红元.原发性上皮性卵巢癌组织中NF- κ B p65的表达与化疗耐药相关性研究[J].临床医药文献电子杂志,2023,10(20):55–57.

作者简介:

周美琪(2000—),女,汉族,河北保定人,妇产科硕士研究生。

*通讯作者:

王晓华(1980—),女,河北承德人,副主任医师、副教授、硕士研究生导师、医学博士,研究方向:妇科肿瘤。