



Toll样受体对T细胞功能及代谢的影响*

白自然 林 倩 余雨迪 叶小康 杨 晨 李 霞 王 冠**

(大连医科大学基础医学院免疫教研室, 大连 116044)

摘要 Toll样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 在先天免疫系统中广泛表达, 可通过促进抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APC) 共刺激分子的表达从而间接导致T细胞活化。然而研究发现, TLR也可在T细胞中表达, 并可在没有APC的情况下直接调节T细胞的代谢与功能。本文综述了TLR信号对不同T细胞亚群代谢和免疫功能的直接调控作用, 为T细胞介导的癌症及自身免疫病等疾病的预防和治疗提供了新的思路。

关键词 Toll样受体, T细胞, 功能, 代谢

中图分类号 R392.1, Q493.4

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0153

Toll样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 属于模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 家族, 可识别多种病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 和损伤相关分子模式 (damage-related molecular patterns, DAMP), 是固有免疫与适应性免疫之间的桥梁^[1]。TLR家族成员不仅可以促进病原体的清除, 且能参与癌症及自身免疫病等疾病的发生发展^[2]。最初认为TLR主要由抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APC), 如巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DC) 等表达, 而在这些细胞中TLR与其配体的相互作用将间接导致适应性免疫细胞尤其是T细胞的激活。以往的研究主要阐述了TLR在固有免疫细胞中的功能及作用机制, 对其在适应性免疫细胞中的功能研究较少, 然而近几年的研究发现, 不同的T细胞亚群在发育和激活阶段也表达TLR, 它们可以共刺激分子的形式直接调控T细胞的功能。

T细胞在适应性免疫应答中发挥重要的作用, 它们通过分泌细胞因子或直接杀伤靶细胞发挥免疫学功能, 其发育、分化及功能的异常与多种疾病有关。而越来越多的研究报道, 能量代谢驱动机体和细胞的功能, 且已证明T细胞代谢的改变与其功能

密切相关^[3]。而TLR也被报道可以直接调节不同细胞的代谢, 本综述主要探讨TLR信号在T细胞代谢及功能的直接调控作用, 此外还探讨了T细胞中TLR信号的活化如何参与疾病的发生发展, 为T细胞介导的疾病预防与免疫治疗提供新策略。

1 TLR家族及其信号通路

1.1 TLR结构及分布

Toll最初是在果蝇体内发现的调节果蝇背腹部体轴发育的必需蛋白质, 后来人们发现该蛋白质具有受体功能, 能识别入侵的病原体, 介导果蝇天然免疫反应。1997年, Medzhitov等^[4]首次发现与果蝇同源的人Toll蛋白, 其能够激活核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号, 称之为Toll样受体, 目前在人类和小鼠中已经鉴定出13种TLR,

* 国家自然科学基金 (82071834, 81671606, 82101896), 中华国际医学交流基金会类风湿关节炎专项基金 (Z-2018-40), 辽宁省教育厅青年科技人才“育苗”项目 (LZ2019061), 大连市科技创新基金 (2021JJ13SN48) 和大连市人体微生物及其稳态与疾病免疫机制研究重点实验室资助。

** 通讯联系人。

Tel: 18018960157, E-mail: moonstonewg@sina.com

收稿日期: 2021-05-28, 接受日期: 2021-10-13

为TLR1~TLR13。TLR家族是一类典型的PRR, 均为I型跨膜蛋白, 由富含亮氨酸重复序列的胞外区、包含单个 α 螺旋的跨膜区以及带有Toll的胞质区Toll-白介素-1受体结构域(Toll/IL-1R resistance, TIR)组成^[5]。TLR广泛分布在包括DC、巨噬细胞、单核细胞、T细胞、中性粒细胞、肥大细胞等多种免疫细胞以及一些内皮细胞和成纤维细胞中^[6], 可分布于细胞表面和细胞内, 其中TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6、TLR10、TLR11和TLR12在细胞表面大量表达, 主要识别微生物膜分子, 例如脂质、脂蛋白、脂肽等。而TLR3、TLR7、TLR8、TLR9、TLR13位于胞质区室, 如内质网、核内体、溶酶体中, 可以识别微生物核酸^[7]。这些TLR家族分子识别相应配体, 激活下游信号转导通路, 触发免疫反应, 诱导细胞因子、趋化因子产生, 在固有免疫及适应性免疫应答中发挥重要的作用。

1.2 TLR信号通路

当PAMP和DAMP与相应的TLR结合, 可通过髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖或非依赖途径进行信号转导。除TLR3外, TLR家族其他成员诱导的炎症反应都依赖于MyD88。MyD88激活IL-1受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK)和肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6), 形成MyD88-IRAKs-TRAF6复合物, 接着激活I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)复合体并导致丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和NF- κ B的激活, 从而诱导炎症细胞因子和趋化因子的产生^[8]。而MyD88非依赖途径通过激活Toll样受体相关干扰素接头分子(Toll/IL-1R domain-containing adaptor-inducing IFN-beta, TRIF)和TRIF相关接头分子(TRIF associated connector molecules, TRAM), 导致IKK/TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)的募集, 再激活NF- κ B及MAPK信号通路, 诱导细胞因子产生^[6]。

2 TLR对T细胞功能及代谢的影响

2.1 T细胞中TLR的表达

目前有关TLR的研究大多数都集中于其在APC中的作用: TLR激活可增强APC的抗原提呈

作用, 上调共刺激分子表达, 通过先天免疫系统间接调控T细胞应答^[9]。但越来越多的研究证明, T细胞本身也表达TLR。研究发现, 小鼠初始CD4⁺T细胞表达TLR3、TLR4、TLR5和TLR9的mRNA^[10]。Fukata等^[11]通过流式细胞术在小鼠CD4⁺CD45Rb^{high}T细胞上检测到TLR2、TLR3、TLR4和TLR9蛋白; Cottalorda等^[12]在小鼠CD8⁺T细胞上也检测到TLR1、TLR2、TLR6、TLR7和TLR9的表达。此外, 在高度纯化的人CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞中也检测到TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR7、TLR9和TLR10的基因及蛋白质表达^[13-14], 并且发现CD4⁺T细胞比CD8⁺T细胞表达更高水平的TLR1、TLR4和TLR9, 而CD8⁺T表达更高水平的TLR3^[14]。这些现象提示, T细胞上的TLR信号可能直接调控T细胞的免疫功能。

有趣的是, T细胞上TLR的表达也受到T细胞抗原受体(T cell antigen receptor, TCR)激活的调节。研究报道, 小鼠的naïve T细胞表达TLR2, 但只有在抗CD3抗体激活后才可以检测到细胞表面的TLR2蛋白^[15]。也有研究发现, 小鼠细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)的TLR2基因表达水平要明显高于静息状态下的CD8⁺T细胞^[16], 活化后的小鼠初始CD4⁺T细胞TLR3和TLR9基因表达水平也明显上调^[10]。Komai-Koma等^[13]的研究中也发现, 人CD4⁺T细胞也只有在激活状态下, 才可在细胞表面检测到TLR2和TLR4表达。这些研究结果提示, TLR在T细胞中的表达可能与其活化状态有关。

在某些炎症及自身免疫病中, T细胞异常活化, 而在这类患者的T细胞也发现TLR表达明显上调(表1, 2)。与健康对照组相比, 肾小球肾炎患者T细胞上TLR2表达上调^[17]。慢性丙型肝炎患者调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)中表达更高水平的TLR2^[18]。毒性弥漫性甲状腺肿患者外周血CD4⁺TLR2/4⁺、CD8⁺TLR2/4⁺T细胞的比例明显高于正常对照组, 并发现CD8⁺T细胞上TLR2、TLR4表达明显上调^[19]。多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)患者的CD4⁺T和CD8⁺T细胞上TLR2、TLR4和TLR9表达更高^[20]。急慢性肝衰竭患者CD4⁺T和CD8⁺T细胞中TLR4表达明显增加, 并与疾病相关实验室指标血清总胆红素、直接胆红

素等呈正相关^[21]。这些现象提示, T细胞上TLR的异常表达可能通过调控T细胞活化从而参与某些炎症及自身免疫病等疾病的发生发展。

2.2 TLR激活对T细胞功能的影响

TLR在不同T细胞上的差异表达及TLR信号的激活会影响T细胞的功能(表1,图1)。大量的研究证实,T细胞中TLR信号可作为共刺激分子直接参与T细胞活化。Salerno等^[22]研究表明,与单独的抗CD3抗体刺激相比,TLR2配体的刺激有效提高了分泌IFN- γ 的T细胞百分比,并且发现TLR2配体刺激后,细胞因子生成水平与抗CD28抗体刺激可达到相似水平,提示TLR2可以起到与CD28信号相同的共刺激作用。在另一项研究中发现,TLR2的激活还可以增强小鼠CD8⁺T细胞的增殖与存活,上调CD25表达,并增强CD8⁺T细胞的效应功能^[12]。TLR2信号也可调节记忆CD8⁺T细胞的增殖以及IFN- γ 产生^[23]。TLR2配体刺激的CD4⁺T细胞,显著增强了IFN- γ 、IL-2和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的产生^[13]。此外,TLR2激活还可增强Th17(T helper cells 17)细胞分化,促进Th17细胞增殖以及IL-17产生^[24]。人CD4⁺T细胞中TLR3信号可诱导IL-17A和IL-21产生^[23]。TLR3和TLR9配体刺激均可增强CD4⁺T细胞的存活^[10]。在没有APC的情况下,由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活的CD4⁺CD25⁺Treg细胞中TLR4信号可以直接诱导Treg细胞激活,上调细胞表面活化标记物CD69、CD44、CD38表达^[25]。TLR4激活也可增强CD4⁺T细胞的增殖和体外存活率^[26],还能诱导人类T细胞黏附于纤连蛋白^[27]。TLR5、TLR7和TLR8的配体刺激人CD4⁺T细胞,可上调IFN- γ 水平^[28]。在抗CD3抗体存在下,TLR7信号的激活能促进小鼠脾脏高度纯化的CD8⁺T细胞中CD25、CD44、CD69以及转录因子T-bet和Eomes的表达^[29]。另外也有研究报道,一些TLR信号的激活也可以抑制不同T细胞的应答,TLR7配体显著抑制了人类及小鼠Th17细胞的分化,并降低了产生IL-17的细胞数量和IL-17 mRNA表达水平^[24]。TLR8信号激活可以直接逆转Treg细胞的抑制功能^[30]。以上研究表明,T细胞中TLR信号可以直接调节T细胞活化、分化及功能,这可能会通过调控T细胞介导的免疫应答,影响多种疾病的发生与发展(表2)。

研究发现,在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型中,CD4⁺T细胞中TLR2的缺失可显著改善EAE发病^[31]。在慢性丙型肝炎中,TLR2配体(Pam3Csk4)的刺激增强Treg细胞的抑制功能,但降低Treg与Th17细胞的比例^[18]。然而,在另一项研究中发现,Pam3Csk4的刺激可下调Foxp3⁺Treg细胞的抑制功能,同时增强肿瘤特异性细胞毒性T淋巴细胞的细胞毒性来恢复重症联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)小鼠的抗肿瘤免疫反应,使SCID小鼠的肿瘤得以缓解^[32]。TLR2、TLR4和TLR9配体可直接诱导MS患者CD4⁺T和CD8⁺T细胞产生IL-1 β 、IL-6和IL-17等细胞因子,并且Pam3Csk4激活的MS患者CD4⁺T细胞产生的IL-17和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)水平与疾病活动直接相关^[20]。TLR2和TLR4配体可促进视神经脊髓炎谱系障碍(neuromyelitis optic spectrum disorder, NMOSD)患者CD4⁺T细胞的增殖以及炎性细胞因子IL-6、IL-17、IL-21的产生,并诱导患者Th17,滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cells, Tfh)与Treg细胞亚群的失衡^[33]。TLR3配体Poly(I:C)和TLR9配体CpG可以激活Th1细胞的免疫应答,并能调控抗肿瘤活性^[24]。综上所述,TLR信号直接影响了T细胞的激活、分化及发挥效应功能,研究不同T细胞亚群中TLR信号通路的功能与调控作用将能更好地了解T细胞介导的疾病发病机制,并可作为临床治疗提供新的策略与靶点。

2.3 TLR激活对T细胞代谢的影响

越来越多的证据表明,能量代谢指导免疫细胞的分化发育及功能,T细胞代谢与功能之间存在紧密的联系。静息状态下的T细胞通常依赖葡萄糖、脂质和氨基酸的氧化产生ATP,以维持其正常的生理活动^[34]。活化后,T细胞迅速增殖并发挥效应功能,为满足其快速的能量需求,其糖酵解与谷氨酰胺氧化增加,中间代谢产物也可作为细胞快速增殖提供所需的生物合成原料^[34]。研究发现,T细胞代谢的改变与许多疾病有关,类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者CD4⁺T细胞缺乏6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3,

PFKFB3),使葡萄糖代谢趋向戊糖磷酸途径,这种代谢的转变与关节炎的严重程度有关^[35]。Ho等^[36]研究表明,葡萄糖缺乏会抑制肿瘤中CD4⁺T细胞的抗肿瘤效应。这些结果表明,T细胞代谢可能通过影响其效应功能,参与疾病的发生发展。

近年来有很多研究探讨了TLR信号对巨噬细胞和DC代谢的影响,但表达在T细胞上的TLR是否能够调节以及如何调节不同T细胞亚群的代谢仍在研究中。本文总结了近年来有关TLR信号直接调控T细胞代谢的研究(表1)。研究发现,用TLR1/TLR2配体刺激Treg细胞,可以促进其增殖并增强PI3K-AKT-mTORC1信号转导,通过上调葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, Glut1)和己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)的表达,增强其糖酵解^[37]。也有研究报道,激活TLR2信号可上调CD8⁺T细胞中生物能量代谢相关基因的表达,增强糖酵解和谷氨酰胺代谢,从而直接激活CD8⁺T细胞^[38]。TLR2和TLR7信号的激活会促进鼠CD8⁺T细胞产生IFN- γ ,可以激活PI3K-AKT-

mTOR信号,这种作用依赖线粒体呼吸提供能量,而不是糖酵解^[39]。抗CD3抗体刺激CD8⁺T细胞,可以使mTOR磷酸化增强,同时TLR7信号的激活能够进一步上调CD8⁺T细胞中mTOR和Akt的水平以及糖酵解相关基因的表达,并可增加乳酸的生成^[29]。最近的研究表明,人Treg中TLR8信号的激活通过下调Glut以及调控糖酵解的关键酶表达,抑制Treg细胞摄取葡萄糖和糖酵解,从而逆转Treg细胞的抑制功能^[40]。此外,在黑色素瘤过继性T细胞治疗模型中,TLR8信号介导的Treg细胞糖代谢以及功能的改变可以增强体内的抗肿瘤免疫^[40]。

T细胞的代谢可直接影响其活化及发挥功能,关于T细胞代谢的分子调控机制仍需进一步探索,研究人员发现TLR信号可以直接调控T细胞代谢^[29, 37-40],但目前都集中于其对T细胞糖代谢的调节。进一步研究TLR信号对不同T细胞糖、脂、氨基酸代谢调控及具体分子机制将为肿瘤、自身免疫等疾病的预防与治疗提供有效的分子靶标。

Table 1 Effects of activation of TLRs on T cell function and metabolism
表1 TLRs激活对T细胞功能及代谢的影响

TLRs	种属	细胞	亚群	功能改变	代谢改变	参考文献
TLR1	鼠	CD4 ⁺ T	Treg	增殖↑、抗炎功能↓	Glut1↑、HK2↑、糖酵解↑	[37]
TLR2	人	CD4 ⁺ T	—	IFN- γ ↑、IL-2↑、TNF- α ↑		[13]
	人	CD4 ⁺ T	Th17↑	IL-17↑、增殖↑		[24]
	鼠	CD4 ⁺ T	Treg	增殖↑	Glut1↑、HK2↑、糖酵解↑	[37]
	鼠	CD8 ⁺ T	—	增殖↑、存活↑、效应功能↑、CD25↑		[12]
	鼠	CD8 ⁺ T	—	激活	糖酵解↑、谷氨酰胺代谢↑	[38]
	鼠	CD8 ⁺ T	—	增殖↑、IFN- γ ↑		[23]
TLR3	人	CD4 ⁺ T	—	IL-17A↑、IL-21↑		[23]
	鼠	CD4 ⁺ T	—	存活↑		[11]
TLR4	人	CD4 ⁺ T	Treg	激活、CD69↑、CD44↑、CD38↑		[25]
	鼠	CD4 ⁺ T	—	增殖↑、存活↑		[26]
TLR5	人	CD4 ⁺ T	—	IFN- γ ↑		[28]
TLR7	人	CD4 ⁺ T	—	IFN- γ ↑		[28]
	人/鼠	CD4 ⁺ T	Th17↓	IL-17↓		[24]
	鼠	CD8 ⁺ T	—	CD25↑、CD44↑、CD69↑、T-bet↑、Eomes↑	mTOR↑、Akt↑、糖酵解相关基因↑、乳酸生成↑	[29]
TLR8	人	CD4 ⁺ T	—	IFN- γ ↑		[28]
	人	CD4 ⁺ T	Treg	逆转抑制功能	Glut↓、葡萄糖摄取↓、糖酵解↓	[30, 40]
TLR9	鼠	CD4 ⁺ T	—	存活↑		[11]

Table 2 Relationship between differential expression of TLRs on T cells and disease

表2 T细胞上TLRs的差异表达与疾病的关系

疾病	细胞	亚群	TLRs	与疾病关系	参考文献
肾小球肾炎	CD3 ⁺ T	—	TLR2 ↑	—	[17]
毒性弥漫性甲状腺肿	CD4 ⁺ T	—	TLR2 ↑	—	[19]
	CD8 ⁺ T	—	TLR4 ↑	—	
急慢性肝衰竭	CD4 ⁺ T	—	TLR4 ↑	TLR4水平与血清总胆红素、直接胆红素等呈正相关	[21]
	CD8 ⁺ T	—	—	—	
小鼠EAE模型	CD4 ⁺ T	—	TLR2	TLR2缺失可改善EAE	[31]
慢性丙型肝炎	CD4 ⁺ T	Treg	TLR2 ↑	TLR2配体刺激增强Treg细胞的抑制功能，但降低Treg与Th17细胞的比例	[18]
小鼠重症联合免疫缺陷（SCID）模型	CD4 ⁺ T	Treg	TLR2	TLR2配体刺激可下调Treg细胞的抑制功能，增强CTL的细胞毒性	[32]
	CD8 ⁺ T	CTL	—	—	
多发性硬化症（MS）	CD4 ⁺ T	—	TLR2 ↑	配体直接诱导IL-1β、IL-6和IL-17等细胞因子产生，IL-17的产生和	[19-20]
	CD8 ⁺ T	—	TLR4 ↑	GM-CSF水平与疾病活动直接相关	
	—	—	TLR9 ↑	—	
视神经脊髓炎谱系障碍（NMOSD）	CD4 ⁺ T	Th17	TLR2	配体可促进细胞增殖及炎性细胞因子IL-6、IL-17、IL-21产生，并诱导	[24]
	—	Tfh	TLR4	Th17、Tfh与Treg细胞亚群失衡	
	—	Treg	—	—	

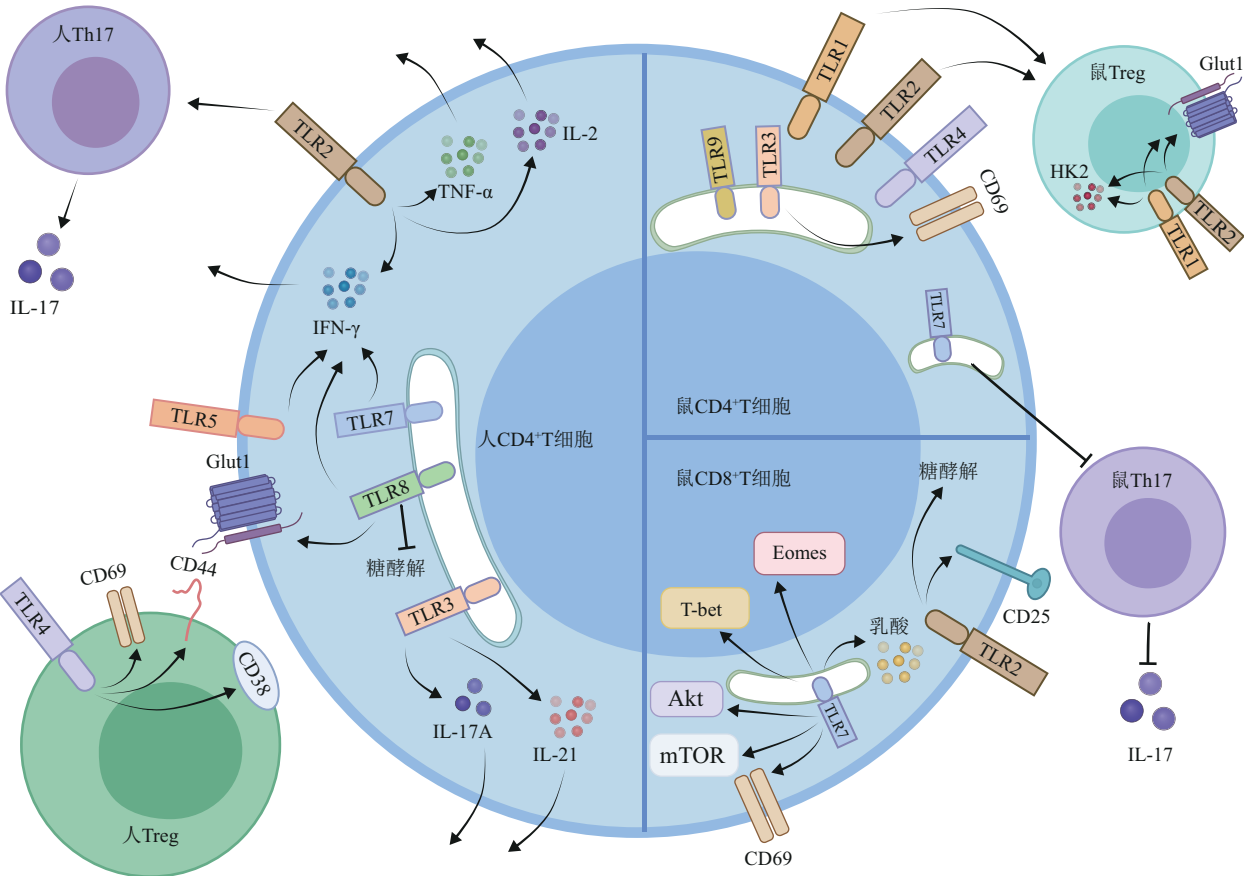


Fig. 1 The effect of TLR signal on T cell function and metabolism

图1 TLR信号对T细胞功能及代谢的影响

IL-2: 白介素-2; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IFN-γ: 干扰素γ; IL-17: 白介素-17; IL-17A: 白介素17-A; IL-21: 白介素-21; HK2: 己糖激酶2; Glut1: 葡萄糖转运蛋白1; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; Akt: 苏氨酸蛋白激酶。该图根据BioRender.com网站提供的绘图素材绘制。

3 总结与展望

TLR在炎症、自身免疫病以及肿瘤相关免疫细胞中广泛表达,并参与疾病的发生发展。长期以来,对TLR的研究都集中于其对固有免疫细胞的多种作用,包括上调共刺激分子表达及促进炎症细胞因子的产生,从而间接调控T细胞应答。越来越多的证据表明,TLR配体也可以直接作用于T细胞,TLR可充当T细胞的共刺激受体,增强细胞因子产生,促进细胞的增殖与存活。另外,TLR还可以通过调控T细胞的代谢从而影响其效应功能,并与很多疾病密切相关。深入了解TLR在T细胞功能及代谢中的调控作用,有助于为癌症及自身免疫病等疾病提供新的治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Arleevskaya M I, Larionova R V, Brooks W H, *et al.* Toll-like receptors, infections, and rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, **58**(2): 172-181
- [2] Fitzgerald K A, Kagan J C. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell*, 2020, **180**(6): 1044-1066
- [3] Sharabi A, Tsokos G C. T cell metabolism: new insights in systemic lupus erythematosus pathogenesis and therapy. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, **16**(2): 100-112
- [4] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway C A Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 1997, **388**(6640): 394-397
- [5] Mukherjee S, Huda S, Sinha Babu S P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: a review. *Scand J Immunol*, 2019, **90**(1): e12771
- [6] Vidya M K, Kumar V G, Sejian V, *et al.* Toll-like receptors: significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals. *Int Rev Immunol*, 2018, **37**(1): 20-36
- [7] Jin B, Sun T, Yu X H, *et al.* The effects of TLR activation on T-cell development and differentiation. *Clin Dev Immunol*, 2012, **2012**: 836485
- [8] Patra M C, Shah M, Choi S. Toll-like receptor-induced cytokines as immunotherapeutic targets in cancers and autoimmune diseases. *Semin Cancer Biol*, 2020, **64**: 61-82
- [9] Gelman A E, Zhang J, Choi Y, *et al.* Toll-like receptor ligands directly promote activated CD4⁺ T cell survival. *J Immunol*, 2004, **172**(10): 6065-6073
- [10] Liu G, Zhang L, Zhao Y. Modulation of immune responses through direct activation of Toll-like receptors to T cells. *Clin Exp Immunol*, 2010, **160**(2): 168-175
- [11] Fukata M, Breglio K, Chen A, *et al.* The myeloid differentiation factor 88 (MyD88) is required for CD4⁺ T cell effector function in a murine model of inflammatory bowel disease. *J Immunol*, 2008, **180**(3): 1886-1894
- [12] Cottalorda A, Verschelde C, Marçais A, *et al.* TLR2 engagement on CD8 T cells lowers the threshold for optimal antigen-induced T cell activation. *Eur J Immunol*, 2006, **36**(7): 1684-1693
- [13] Komai-Koma M, Jones L, Ogg G S, *et al.* TLR2 is expressed on activated T cells as a costimulatory receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(9): 3029-3034
- [14] Mansson A, Adner M, Cardell L O. Toll-like receptors in cellular subsets of human tonsil T cells: altered expression during recurrent tonsillitis. *Respir Res*, 2006, **7**: 36
- [15] Liu H, Komai-Koma M, Xu D, *et al.* Toll-like receptor 2 signaling modulates the functions of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(18): 7048-7053
- [16] Sobek V, Birkner N, Falk I, *et al.* Direct Toll-like receptor 2 mediated co-stimulation of T cells in the mouse system as a basis for chronic inflammatory joint disease. *Arthritis Res Ther*, 2004, **6**(5): R433-446
- [17] Mertowski S, Grywalska E, Gosik K, *et al.* TLR2 expression on select lymphocyte subsets as a new marker in glomerulonephritis. *J Clin Med*, 2020, **9**(2): 541
- [18] Liu X, Guan J H, Jiang B C, *et al.* Toll-like receptor 2 modulates the balance of regulatory T cells and T helper 17 cells in chronic hepatitis C. *Viral Immunol*, 2016, **29**(6): 322-331
- [19] Polak A, Grywalska E, Klatka J, *et al.* Toll-like receptors-2 and -4 in Graves' disease-key players or bystanders?. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(19): 4732
- [20] Ferreira T B, Hygino J, Wing A C, *et al.* Different interleukin-17-secreting Toll-like receptor(+) T-cell subsets are associated with disease activity in multiple sclerosis. *Immunology*, 2018, **154**(2): 239-252
- [21] Xu C L, Hao Y H, Lu Y P, *et al.* Upregulation of toll-like receptor 4 on T cells in PBMCs is associated with disease aggravation of HBV-related acute-on-chronic liver failure. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2015, **35**(6): 910-915
- [22] Salerno F, Freen-Van Heeren J J, Guislain A, *et al.* Costimulation through TLR2 Drives Polyfunctional CD8(+) T Cell Responses. *J Immunol*, 2019, **202**(3): 714-723
- [23] Cottalorda A, Mercier B C, Mbitikon-Kobo F M, *et al.* TLR2 engagement on memory CD8(+) T cells improves their cytokine-mediated proliferation and IFN-gamma secretion in the absence of Ag. *Eur J Immunol*, 2009, **39**(10): 2673-2681
- [24] Ye J, Wang Y, Liu X, *et al.* TLR7 Signaling Regulates Th17 cells and autoimmunity: novel potential for autoimmune therapy. *J Immunol*, 2017, **199**(3): 941-954
- [25] Wu A, Liu F, Liu X, *et al.* Expression of TLR4 and its effect on Treg cells in early pregnancy decidual stromal cells after lipopolysaccharide treating. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, **237**: 209-214
- [26] Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Ostler D, *et al.* Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J Exp Med*, 2003, **197**(4): 403-411
- [27] Zanin-Zhorov A, Tal-Lapidot G, Cahalon L, *et al.* Cutting edge: T cells respond to lipopolysaccharide innately via TLR4 signaling. *J*

- Immunol, 2007, **179**(1): 41-44
- [28] Caron G, Duluc D, Fremaux I, *et al.* Direct stimulation of human T cells *via* TLR5 and TLR7/8: flagellin and R-848 up-regulate proliferation and IFN-gamma production by memory CD4⁺ T cells. J Immunol, 2005, **175**(3): 1551-1557
- [29] Li Q, Yan Y, Liu J, *et al.* Toll-like receptor 7 activation enhances CD8⁺ T cell effector functions by promoting cellular glycolysis. Front Immunol, 2019, **10**: 2191
- [30] Peng G, Guo Z, Kiniwa Y, *et al.* Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4⁺ regulatory T cell function. Science, 2005, **309**(5739): 1380-1384
- [31] Reynolds J M, Pappu B P, Peng J, *et al.* Toll-like receptor 2 signaling in CD4(+) T lymphocytes promotes T helper 17 responses and regulates the pathogenesis of autoimmune disease. Immunity, 2010, **32**(5): 692-702
- [32] Zhang Y, Luo F, Cai Y, *et al.* TLR1/TLR2 agonist induces tumor regression by reciprocal modulation of effector and regulatory T cells. J Immunol, 2011, **186**(4): 1963-1969
- [33] Dias A S O, Sacramento P M, Lopes L M, *et al.* TLR-2 and TLR-4 agonists favor expansion of CD4(+) T cell subsets implicated in the severity of neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler Relat Disord, 2019, **34**: 66-76
- [34] Maciver N J, Michalek R D, Rathmell J C. Metabolic regulation of T lymphocytes. Annu Rev Immunol, 2013, **31**: 259-283
- [35] Yang Z, Matteson E L, Goronzy J J, *et al.* T-cell metabolism in autoimmune disease. Arthritis Res Ther, 2015, **17**: 29
- [36] Ho P C, Bihuniak J D, Macintyre A N, *et al.* Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses. Cell, 2015, **162**(6): 1217-1228
- [37] Gerriets V A, Kishton R J, Johnson M O, *et al.* Foxp3 and Toll-like receptor signaling balance Treg cell anabolic metabolism for suppression. Nat Immunol, 2016, **17**(12): 1459-1466
- [38] Zhang E, Ma Z, Li Q, *et al.* TLR2 stimulation increases cellular metabolism in CD8(+) T cells and thereby enhances CD8(+) T cell activation, function, and antiviral activity. J Immunol, 2019, **203**(11): 2872-2886
- [39] Salerno F, Guislain A, Cansever D, *et al.* TLR-mediated innate production of IFN-gamma by CD8⁺ T cells is independent of glycolysis. J Immunol, 2016, **196**(9): 3695-3705
- [40] Li L, Liu X, Sanders K L, *et al.* TLR8-mediated metabolic control of human Treg function: a mechanistic target for cancer immunotherapy. Cell Metab, 2019, **29**(1): 103-123.e5

The Effect of Toll-like Receptors on T Cell Function and Metabolism*

BAI Zi-Ran, LIN Qian, YU Yu-Di, YE Xiao-Kang, YANG Chen, LI Xia, WANG Guan**

(Department of Immunology, College of Basic Medical Science, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Abstract Toll-like receptors (TLRs) belong to the pattern recognition receptor (PRR) family which can recognize multiple pathogen-associated molecular patterns (PAMP) and damage-related molecular patterns (DAMP). TLRs are widely expressed in the innate immune system, and link up the innate and adaptive immunity through indirectly lead to T cell activation by promoting the expression of costimulatory molecules on antigen presenting cells (APC) when binding to their ligands. Previous studies mainly expound the function and mechanism of TLRs in activating the innate immune cells, but few studies on its function in adaptive immune cells. However, it has now become evident that TLRs are also expressed in T cells, and can directly regulate the metabolism and function of T cells in the form of costimulatory molecules without APCs. It has been reported that TLRs can regulate the function of different T cell subsets via directly regulating their metabolism. The present review attempts to summarize the direct regulation of TLR signaling in metabolism and immune function of different T cell subsets, which provides a new idea for the prevention and treatment of T cell-mediated diseases such as cancer, inflammation and autoimmune diseases.

Key words Toll like receptor, T cell, function, metabolism

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0153

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82071834, 81671606, 82101896), China International Medical Foundation and Rheumatoid Special Fund (Z-2018-40), the “Seedling” Project of Young Scientific and Technological Talents of Liaoning Provincial Department of Education (LZ2019061), Science and Technology Innovation Foundation of Dalian (2021JJ13SN48), and Dalian Key Laboratory of Human Microorganism Homeostasis and Immunological Mechanism Research of Diseases.

** Corresponding author.

Tel: 86-18018960157, E-mail: moonstonewg@sina.com

Received: May 28, 2021 Accepted: October 13, 2021