

Toll-Like Receptor Ligands as Cancer Immunotherapeutics

Shee Eun Lee^{1,2} and Joon Haeng Rhee^{1,3*}

¹Clinical Vaccine R&D Center, Chonnam National University Hwasun Hospital, 160 Ilsimri, Hwasun-gun, Jeonnam;

²Department of Pharmacology and Dental Therapeutics, School of Dentistry, Chonnam National University, Gwangju;

³Department of Microbiology and Research Institute of Vibrio Infections, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Toll-like receptors (TLRs) are pattern recognition receptors (PRRs) expressed in a wide spectrum of cell types that recognize distinctive ligands and subsequently activate adaptive immune responses. TLR ligands are considered a promising target for development of immunomodulatory agents. Extensive clinical investigations are currently underway to develop TLR ligands-based non-specific immunostimulants and vaccine adjuvants. It has been well accepted that cancer cells develop a strategy to avoid host immune responses by producing inhibitory molecules. In addition, tumor-associated antigens are often not strong enough to induce effective anti-cancer immune responses. In this context, immunostimulants or adjuvants are critically required for more effective cancer immunotherapies. Here, we discuss recent progresses in the field of cancer immunotherapy under special emphasis on the TLR ligands as a component of immunostimulatory agents.

Key Words: Cancer immunotherapy, Toll-like receptor, Adjuvant

서 론

면역계는 자기(self)와 비자기(non-self)를 구분하여 이물질(foreign body)을 퇴치함으로써 숙주의 항상성을 유지해준다. 암세포는 원래 자기세포가 돌연변이를 일으켜 정상적인 조절을 벗어난 세포로서 더 이상 자기가 아닌 변화된 자기(altered self)이기 때문에 당연히 면역계에 의해서 인식이 되고 퇴치될 수 있을 것이다. 그러나 암세포나 암조직은 면역감시기구(immune surveillance system)를 속이거나 무력화시킬 수 있는 장치들을 가지고 있으며, 대부분의 암 항원들은 항원성이 낮아 효과적 면역반응이

일어나지 않는다. 암이 발생했다는 사실은 이미 암세포들이 성공적으로 방어면역반응을 극복했다는 것을 의미한다. 이러한 맥락에서 항암백신이나 항암 면역치료법의 효용성에 대한 회의론이 상당히 설득력 있게 받아들여져 왔다. 그러나 면역학이 발전함에 따라 면역조절기전들의 비밀이 풀리면서 암세포의 면역회피 기전에 대해서도 많은 사실들이 규명되고 있다. 동시에 항원성을 강화시킬 수 있는 방안들이 발견되면서 항암 면역치료에 대한 관심이 최근 들어 높아지고 있다. 그러나 암치료 후 생존율이 여러 가지 치료법의 효율적 조합에 의해 계속 증가하고 있지만 아직도 몇 가지 암에 있어서는 그리 만족스럽지 못하다. 따라서 항암 면역치료가 기존의 수술요법, 화학요법, 방사선 치료법 등을 대체하지는 못할지라도 기존 치료법에 부가적으로 사용되면 암치료 성공률을 유의하게 증가시킬 수 있을 것으로 생각된다 (1). 저자들은 항암 면역요법 치료법의 효능을 증대시킬 수 있는 최신지견을 정리하여 전하고자 한다.

Received: July 31, 2012/ Revised: August 6, 2012

Accepted: August 9, 2012

*Corresponding author: Joon Haeng Rhee, M.D., Ph.D. Clinical Vaccine R&D Center, Chonnam National University Hwasun Hospital, Chonnam National University Medical School, 322 Seoyang-ro, Hwasun 519-763 Korea.

Phone: +82-61-379-8479, Fax: +82-61-379-8455

e-mail: jhrhee@chonnam.ac.kr

1. 항암 면역치료법(Cancer immunotherapy)

암은 집중적인 치료에도 불구하고 여전히 높은 사망률을 기록하고 있는 질환이다. 이는 항암제 등에 대한 약제 내성, 암세포의 면역감시기구 회피, 치료 물질의 전달 실패, 항암제나 방사선치료 독성이나 합병증 등에 기인하는 것으로 생각된다. 최근 면역학, 미생물학, 생명공학 등의 눈부신 발전에 기반을 둔 계속된 신기술 개발로 백신은 감염성 질환의 예방뿐만 아니라 암을 포함한 다양한 난치성 질환의 예방 및 치료까지 그 목적이 확대되고 있다. '항암백신(cancer vaccine)' 혹은 '항암 면역치료법(cancer immunotherapy)'은 '종양 항원(tumor-associated antigen, TAA)'을 표적으로 한 면역요법으로서 외과적 수술, 방사선 치료법 및 항암화학요법 등 고전적인 항암치료법을 보완할 수 있는 제 4세대 항암치료법으로 각광을 받고 있다. 최근 몇 년간 백신 시장은 큰 지각 변동을 겪었으며 단시간 내에 시장이 재편되는 현상을 목격할 수 있다. 그 중심에는 Merck사가 개발한 Gardasil®과 GlaxoSmithKline사가 개발한 Cervarix®와 같은 항암 예방백신의 도입을 들 수 있다. 이는 미래의 백신요법은 미생물 감염의 예방을 목적으로 사용되어 왔던 백신의 효용도가 암, 난치성 감염질환, 자가면역 질환, 알레르기 질환, 약물 중독 치료 등으로 훨씬 확대될 수 있음을 증명한다.

항암백신은 종양 유발 바이러스의 감염을 억제하고 암의 진행을 억제하거나 이미 발생한 암을 치료하는 백신을 칭하며, 크게 건강한 사람에서 암의 발생을 예방하는 1) 항암 예방백신(preventive or prophylactic cancer vaccine)과 암에 대응하는 숙주의 자연 방어기전을 강화함으로써 기 발생한 암을 치료하고자 하는 2) 항암 치료백신(treatment of therapeutic cancer vaccine) 두 가지로 구분할 수 있다 (2). 이러한 항암면역요법은 면역세포의 기능을 활성화시킴으로써 외과적 절제 수술 후 환자의 '재발 암(recurrent cancer)'이나 '전이 암(metastatic cancer)'의 치료법으로도 매우 유용하게 응용될 수 있으며 방사선요법이나 화학요법과 병용하여 적용할 수도 있을 것으로 생각된다.

그러나 암환자는 일반적으로 면역 억제 상태에 놓여 있으며, TAA는 자가 항원으로 인식될 수도 있기 때문에 성공적인 항암면역요법을 위해서는 이러한 면역회피(immune evasion) 반응을 극복할 수 있는 경우에만 항암 면역요법은 그 효과를 기대할 수 있다는 단점이 있다. 이러한 단점을 극복할 수 있는 대안은 적절한 immuno-

stimulant나 cancer vaccine adjuvant의 사용이며, 이는 항암 면역치료법의 성공 확률을 높여줄 것으로 생각된다 (3, 4).

Adjuvant는 주로 감염 백신의 효능을 증강시킬 목적으로 사용되어 왔으며, 초창기부터 사용되던 알루미늄(alum, aluminium hydroxide 또는 aluminium phosphate)이 안전성 및 경제성을 충족시키고 있어 꾸준히 사용되고 있다. 그러나 alum은 주로 체액성 면역반응조절에 적합하기 때문에 세포성 면역반응이 더 중요한 질환인 암이나 여타의 면역질환에 대한 백신이나 면역치료제의 개발을 위해서는 적절한 adjuvant의 개발이 선행되어야 한다.

2. Toll-like receptors

Toll-like receptor (TLR)는 최초로 밝혀진 '패턴인식수용체(pattern recognition receptor, PRR)'로서 현재까지 밝혀진 PRR 중 가장 많은 연구가 진행된 수용체이다 (3, 4). TLR은 미생물 유래 분자 패턴을 인식하는 수용체로서 미생물 침입 등과 같은 외부 자극을 인식하여 선천성 면역반응(innate immune response)을 활성화 시킬 뿐만 아니라 획득면역반응(adaptive immune response)을 조절하는 역할을 수행할 수 있기 때문에 (5) 백신 adjuvant나 non-specific immunostimulant 개발의 주요 표적으로서 생각되어 오고 있다 (3, 4). 실제로 학계뿐만 아니라 유수의 다국적 제약 기업에서도 TLR 리간드를 이용한 면역조절제 개발에 관련된 연구를 활발하게 진행하고 있다 (2, 6). 또한 18세기에 Edward Jenner가 최초의 백신요법을 시도한 이래로 TLR의 실체가 밝혀지기(1996년) 이전부터 인류는 이미 TLR 리간드를 백신요법에 사용해 오고 있음을 알 수 있다 (4). 이러한 백신 효과의 일부는 백신 제제 자체에 포함되어 있는 TLR 리간드에서 유래했을 것으로 생각된다. 이는 역사적으로 TLR 리간드의 생체 내 '유효성'과 '안전성'이 이미 일부 증명되었음을 의미하는 증거이기도 하다. TLR 신호 전달에 관련된 논문들은 꾸준히 보고되고 있으므로 본 지면에서는 생략하고자 한다.

3. TLR 리간드와 항암 면역치료법

PRR은 미생물 유래 분자 패턴(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)과 같은 외부 유래 항원을 인식할 뿐만 아니라 생체 내부 유래 danger signal (danger-associated molecular pattern, DAMP)을 인식할 수 있다 (7). 현재까지 알려진 PRR의 종류는 크게 TLR, nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor (NRL),

Table 1. Human Toll-like receptors and their ligands

Target	Exogenous ligands	Endogenous ligands	Synthetic analogues	Fully synthetic small molecules
TLR1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lipopeptides (Bacteria and Mycobacteria) ▪ Soluble factors (<i>Neisseria meningitides</i>) 	–	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Triacyl lipopeptides 	–
TLR2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lipoprotein/lipopeptides (Gram-positive bacteria, Mycoplasma, Mycobacteria, Spirochetes) ▪ Peptidoglycan (Gram-positive bacteria) ▪ Lipoteichoic acid (Gram-positive bacteria) ▪ Phenol-soluble modulin (<i>Staphylococcus epidermidis</i>) ▪ Heat-killed bacteria (<i>Listeria monocytogenes</i>) ▪ Porins (Neisseria) ▪ Soluble factors (<i>Neisseria meningitides</i>) ▪ Atypical lipopolysaccharides (<i>Leptospira interrogans</i>, <i>Porphyromonas gingivalis</i>) ▪ Outer membrane protein A (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) ▪ Glycolipids (<i>Treponema maltophilum</i>) ▪ Lipoarabinomannan (Mycobacteria) ▪ Hemagglutinin (Measles virus) ▪ Structural viral proteins (Herpes simplex virus, Cytomegalovirus) ▪ Zymosan (Saccharomyces) ▪ Phospholipomannan (<i>Candida albicans</i>) ▪ Glycoinositolphospholipids (<i>Trypanosoma cruzi</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hsp70 ▪ Hsp60 ▪ Hsp96 ▪ Hyaluronic acid ▪ HMGB1 protein 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diacyl and triacyl lipopeptides 	–
TLR3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Double-stranded RNA (Viruses) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mRNA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poly (I : C) ▪ Poly (I : C12U) 	–
TLR4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lipopolysaccharide (Gram-negative bacteria) ▪ Hsp60 (<i>Chlamydia pneumoniae</i>) ▪ Envelope proteins (Respiratory syncytial virus and mouse mammary tumor virus) ▪ Fusion protein (Respiratory syncytial virus) ▪ Glycoinositolphospholipids (<i>Trypanosoma cruzi</i>) ▪ Taxol (Plant product) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hsp60 ▪ Hsp70 ▪ Hsp96 ▪ Extra domain A of fibronectin ▪ Hyaluronic acid ▪ Heparan sulfate ▪ Fibrinogen ▪ Surfactant-protein A ▪ HMGB1 protein ▪ β-defensin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lipid A mimetics (Monophosphoryl lipid A, Aminoalkyl glucosaminide 4-phosphates) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ E6020 ▪ E5531 ▪ E5564

Table 1. Continued

Target	Exogenous ligands	Endogenous ligands	Synthetic analogues	Fully synthetic small molecules
TLR5	▪ Flagellin (Flagellated bacteria)	–	▪ Discontinuous 13-amino-acid peptide	–
TLR6	▪ Diacyl lipopeptides (Mycoplasma) ▪ Lipoteichoic acid (Gram-positive bacteria) ▪ Phenol-soluble modulins (<i>Staphylococcus epidermidis</i>) ▪ Heat-labile soluble factor (Group B Streptococcus) ▪ Zymosan (Saccharomyces)	–	▪ Diacyl lipopeptides	–
TLR7	▪ Single-stranded RNA (Viruses)	▪ Endogenous RNA	▪ Oligonucleotides	▪ Imidazo-quinolines (Imiquimod, Resiquimod) ▪ Guanosine nucleotides (Loxoribine, Isatoribine) ▪ Bropiramine
TLR8	▪ Single-stranded RNA (Viruses)	▪ Endogenous RNA		▪ Imidazo-quinolines (Resiquimod)
TLR9	▪ Unmethylated CpG DNA (Bacteria and viruses) ▪ Hemozoin (Plasmodium)	▪ Endogenous DNA	▪ CpG oligodeoxynucleotides (CPG 7909, CPG 10101, 1018 ISS)	–
TLR10	–	–	–	–
TLR11	▪ Profilin-like molecule (<i>Toxoplasma gondii</i>)	–	–	–

Modified from the reference (2, 6)

retinoic acid inducible gene-I (RIG-I)-like receptor (RLR)과 DNA sensor로 구성되어 있다 (8~11). 본 지면을 통해서는 면역조절제 관련 연구 개발이 가장 선도적으로 이루어진 TLR 리간드를 이용한 항암면역요법 연구 개발 현황을 언급하고자 한다.

항암면역요법은 숙주의 면역 시스템을 조절하여 암치료를 도모하는 요법으로서 (6) 이 항암면역요법의 효시는 19세기 말 세균 감염이 전신적인 항암 활성 효과와 연관이 있다는 보고에서 유래한다고 볼 수 있다 (12). 이와 같은 보고를 21세기 면역학 학문성취에 기반하여 해석하여 보면 세균 제제에 포함되어 있을 수 있는 외독소, DNA 및 기타의 세균 구성 성분이 TLR 혹은 NLR과 같은 패턴인식 수용체를 활성화시켜서 유래한 면역조절에 의한 것임을 유추할 수 있다. 실제로 1935년에 세균 제제인 *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)의 항암요법에 대한 최초

보고가 있었으며 (6), 이후 BCG 요법은 방광암-면역치료법으로 자리 잡았다 (13).

포유류에서 동정된 최초의 TLR은 그람음성세균의 외독소 성분인 lipopolysaccharide를 인식하는 TLR4이며 그 후 사람에서는 총 10종류의 TLR이 동정되었다 (6). TLR 1/2/4/5/6는 주로 세균과 진균의 PAMP를 인식하며, TLR3/7/8/9는 double stranded (ds) RNA, single stranded (ss) RNA와 unmethylated CpG DNA와 같은 핵산을 기반으로 하는 분자 패턴을 인식하는 것으로 알려져 있다 (8, 10). 그리고 TLR10의 리간드는 아직 동정된 바가 없다 (Table 1).

최근에는 초기에 밝혀진 TLR 리간드 외에 각 TLR이 인식할 수 있는 새로운 리간드에 관한 정보가 꾸준히 보고되고 있으며, 특히 DAMP에 의한 TLR 활성화는 주목할 만한 증가세를 보이고 있다 (Table 1).

Table 2. Selected implications of Toll-like receptor ligands in cancer immunotherapy and cancer vaccine adjuvant

Target	Ligand	Implication	Indication	Status
TLR3	Poly-ICLC	Cancer Immunotherapy	B and T cell lymphoma	Phase I
			Anaplastic gliomas	Phase II
			Glioblastoma multiforme	Phase II
			Primary liver cancer or pancreatic cancer	Phase I/II
		Vaccine Adjuvant (<i>Therapeutic</i>)	Primary peritoneal cancer	Phase I
			Cervical intraepithelial neoplasia	Phase I
			Astrocytomas or oligoastrocytomas	Phase 0
			Advanced colorectal adenoma	Phase II
			Melanoma	Phase I/II
			Prostate cancer	Phase I
			Breast cancer	Phase I
TLR4	MPL	Vaccine Adjuvant (<i>Prophylactic</i>)	Human papillomavirus	Approved
			Cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer	Phase III
		Vaccine Adjuvant (<i>Therapeutic</i>)	Melanoma	Phase II
			Nonsmall cell lung cancer	Phase II
TLR7/8	Imiquimod	Cancer Immunotherapy	Basal cell carcinoma	Approved
			Melanoma	Phase I
			Cervical intraepithelial neoplasia	Phase II/III
			Breast Cancer	Phase II
	Vaccine Adjuvant (<i>Therapeutic</i>)		Ovarian cancer	Phase II
			Melanoma	Phase II
	Resiquimod	Vaccine Adjuvant (<i>Therapeutic</i>)	Melanoma	Phase I
	Bropirimine	Cancer Immunotherapy	Bladder carcinoma in situ	Phase II
TLR9	CPG 7909	Cancer Immunotherapy	Breast cancer	Phase II
			Melanoma	Phase II
			Nonsmall cell lung cancer	Phase II/III
			Renal cell carcinoma	Phase II
			Cutaneous T cell lymphoma	Phase II
			Non-Hodgkin's lymphoma	Phase I/II
			Chronic lymphocytic leukemia	Phase I
		Vaccine Adjuvant (<i>Therapeutic</i>)	Esophageal cancer	Phase I/II
			Melanoma	Phase I/II
			Prostate cancer	Phase I
	1018 ISS	Cancer Immunotherapy	Non-Hodgkin's lymphoma	Phase II
			Colorectal cancer	Phase I

Table 2. Continued

Target	Ligand	Implication	Indication	Status
TLR9	IMO-2055	Cancer Immunotherapy	Renal cell carcinoma	Phase II
			Colorectal cancer	Phase I
			Nonsmall cell lung cancer	Phase I
	MGN-1703	Cancer Immunotherapy	Colorectal cancer	Phase I

Modified from the reference (2, 6)

TLR은 주로 면역세포에 발현되어 있지만 human keratinocyte, mucosal epithelial cell, endothelial cell, mesenchymal stem cell 및 다양한 종류의 neuronal cell에서도 발현하는 것으로 보고되고 있다 (6, 14). 따라서 TLR 리간드는 면역세포뿐만 아니라 다양한 숙주세포 및 암세포 활성화에도 직접 영향을 미칠 수 있음을 항상 염두에 두어야 하며 (6, 14, 15), 이러한 사실은 TLR 리간드 요법의 부작용에도 일부 관여할 수 있음을 시사한다. 그리고 사람과 마우스의 TLR 시스템이 일치하지 않기 때문에 실험 동물을 이용한 실험 결과를 사람 암치료에 직접 대입할 수 없음을 인지해야 한다. 따라서 TLR 리간드를 항암 면역요법에 적용하기 위해서는 TLR 리간드의 암세포에 대한 직접적인 효과와 TLR 리간드를 통한 숙주의 면역 조절을 통한 adjuvant 효과를 각각 고려해야 한다.

항암 면역치료법에 적용하기 위해 임상 시험이 진행 중인 TLR 표적은 TLR3, 4, 7, 8, 9 등이 있다(Table 2). TLR3는 세포질 내에 존재하며 2001년 Alexopoulou 등에 의해 (16) dsRNA를 인식하는 수용체임이 밝혀졌으며, TLR3의 합성 리간드인 Poly [I:C]의 항암 활성은 이미 오래 전부터 알려져 왔다 (6). 실제로 TLR3 리간드는 *in vitro* 조건에서 암세포의 증식을 억제하고 암세포 고사를 유도하여 직접적인 항암 활성이 있음이 다양한 암종에서 보고되고 있으며, 또한 TLR3 리간드가 항암백신요법 시 adjuvant로서 응용될 수 있음이 보고되었다 (6, 17). 이런 측면에서 TLR3 리간드의 다양한 임상 시험이 진행 중인 것으로 파악된다(Table 2). 따라서 TLR3 항암활성 작용기전에 관한 연구가 뒷받침된다면 TLR3 리간드를 이용한 최적의 항암 활성요법이 개발될 수 있을 것으로 생각된다. TLR4 리간드는 자궁경부암 예방 백신으로 승인받은 Cervarix® 제제의 구성 성분이다. Cervarix®는 항원과 AS04 adjuvant로 구성되어 있다. AS04는 TLR4 리간드인 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL)과 aluminium

hydroxide를 포함한다. 그 외 TLR4 리간드를 응용한 항암 예방백신 및 항암 치료백신의 adjuvant로서 적용하기 위한 임상 시험이 진행되고 있다(Table 2). TLR7과 TLR8은 공히 바이러스를 인식하며 유사한 분자구조를 나타낸다. 1997년 두 가지 종류의 imiquimod 제제(Zyclara™과 Aldara™)가 국소도포용 약물로 승인되었으며, 인유두종 바이러스(human papillomavirus, HPS)와 관련된 warts와 피부각화증 치료에 사용되고 있으며, Aldara™는 미국 식품의약품안전청과 유럽연합으로부터 basal cell carcinoma (BCC) 치료제로도 승인되었다. TLR7/8 리간드가 단핵구에서 분화된 수지상세포의 활성화를 유도하며 TLR3 및 TLR4 리간드와 병용 투여 시 NK세포 및 IFN γ 를 생산하는 CTL 활성을 증가시킨다는 사실이 보고되었다 (18). 이는 TLR7/8 리간드가 적절한 항암백신 adjuvant로서 사용될 수 있음을 의미하며 실제로 TLR7/8 리간드를 항암백신 adjuvant로 응용하는 다양한 임상 실험이 진행되고 있다(Table 2). CpG ODN은 바이러스와 세균의 DNA에서 관찰되는 짧은 ssDNA 분자로서 TLR9의 강력한 리간드이다. CpG ODN은 plasmacytoid DC (pDC), B cell, NK cell 등을 활성화시키며, pDC에서 만들어진 IL-12와 type I IFN은 Th1 면역반응을 유도하여 CTL 반응을 강화시킨다고 보고되었다 (19, 20). 이와 같이 CpG ODN은 선천면역반응을 활성화시키고 항원 선택적으로 체액성 면역반응을 유도할 뿐만 아니라 Th-1 면역반응 매개 세포면역반응을 유도하므로 항암 예방백신 및 항암치료백신개발에 있어서 유력한 adjuvant 후보 물질임을 시사하였다 (19, 21). 실제로 CpG ODNs은 단일 항암 제제로서뿐만 아니라 방사선 치료법 및 항암화학요법의 병용요법으로서 가장 많이 시도되었다. 여러 가지 종류의 TLR9 리간드는 임상 제제용으로 개발되었으며 다양한 전임상 및 임상 시험 모델에서 상당한 항암 활성이 보고되었다 (22). 활발한 임상 시험이 진행되고 있는 TLR9 제제로는 CpG7909,

1018 ISS, IMO-2055, MGN-1703 등이 있다(Table 2). 그러나 현재까지 보고된 TLR9 리간드의 항암백신요법 관련 임상 실험의 결과는 동물 실험 등을 통해 증명된 TLR9의 탁월한 항암활성 효과에 비해서는 드라마틱하지 않은 것으로 알려져 있다 (23).

최근 TLR5 리간드인 플라젤린이 암세포의 활성화 및 기능에 미치는 영향을 *in vitro* 및 *in vivo* 시스템을 이용하여 증명하는 연구가 보고되고 있다. Cai 등은 각종 유방암 세포주에 플라젤린을 처리할 경우 암세포의 증식을 억제하여 항암 활성을 나타냄을 보고한 바 있으며 (24), 반면, 암세포의 TLR5 신호 전달이 활성화 될 경우 위암 세포의 증식이 증가하며 침범 전암의 전이가 증가된다는 상반된 보고가 있다 (25, 26). 이는 각종 암세포에서 TLR5의 발현 유무 및 발현 정도에 따라 다른 결과를 보이는 것으로 생각된다. 실제로 다양한 origin의 유방암 세포주의 TLR5 발현 정도 및 그 특징을 분석한 결과 세포 표면에 TLR5 발현이 높은 유방암 세포와 세포질 내 발현 빈도가 높은 유방암 세포주 간에는 플라젤린에 반응하는 양상이 전혀 다를 것을 증명하였다 (24). 현재 TLR5 리간드를 항암 면역치료법에 적용하고자 하는 임상 시험은 보고된 바가 없으나 플라젤린의 항암 활성화에 대한 보고는 꾸준히 증가하고 있다. 또한 살모넬라균 유래 플라젤린의 유도체인 CBL502는 항암 방사선 치료 후 발생하는 radiation syndrome을 개선하는데 탁월한 효과가 있음이 보고되었다 (27).

결 론

이상에서 살펴본 바와 같이 TLR 리간드는 의심의 여지가 없이 항암백신 요법 혹은 항암 면역치료법의 성공 확률을 높여줄 것으로 생각된다. 따라서 각종 항암면역치료 모델에서 최적의 TLR 리간드를 밝혀내고 그 기전을 규명하는 연구가 필요할 것으로 사료된다. 아울러 TLR 종류에 따라 세포 표면에 발현하는 것도 있고(TLR2, 4, 5 등), endosome에 발현하는 종류(TLR3, 7, 9)들이 있으며, 서로 다른 신호전달계를 이용하기도 하기 때문에 (8, 10) 여러 종류의 TLR 리간드를 병합 사용하면 훨씬 더 강력한 면역치료 효과를 얻을 수도 있을 것으로 예상된다. 최근 들어 약물전달체계(drug delivery system, DDS)에 관한 연구에도 대단한 발전이 있기 때문에 암 항원과 TLR 리간드를 면역세포에 효과적으로 전달하는 DDS 연구를 통

해 더 효과적인 암면역치료법을 도출할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004;10:909-15.
- 2) Hedayat M, Takeda K, Rezaei N. Prophylactic and therapeutic implications of toll-like receptor ligands. *Med Res Rev* 2012; 32:294-325.
- 3) Dubensky TW Jr, Reed SG. Adjuvants for cancer vaccines. *Semin Immunol* 2010;22:155-61.
- 4) Duthie MS, Windish HP, Fox CB, Reed SG. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines. *Immunol Rev* 2011;239:178-96.
- 5) Yuk JM, Jo EK. Toll-like Receptors and Innate Immunity. *J Bacteriol Virol* 2011;41:225-35.
- 6) Goutagny N, Estornes Y, Hasan U, Lebecque S, Caux C. Targeting pattern recognition receptors in cancer immunotherapy. *Target Oncol* 2012;7:29-54.
- 7) Goutagny N, Fitzgerald KA. Pattern recognition receptors: an update. *Expert Rev Clin Immunol* 2006;2:569-83.
- 8) Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124:783-801.
- 9) Barber GN. Innate immune DNA sensing pathways: STING, AIM2 and the regulation of interferon production and inflammatory responses. *Curr Opin Immunol* 2011;23:10-20.
- 10) Barton GM, Kagan JC. A cell biological view of Toll-like receptor function: regulation through compartmentalization. *Nat Rev Immunol* 2009;9:535-42.
- 11) Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol* 2008;8:279-89.
- 12) Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res* 1991;262:3-11.
- 13) Alexandroff AB, Jackson AM, O'Donnell MA, James K. BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *Lancet* 1999; 353:1689-94.
- 14) Bsibsi M, Ravid R, Gveric D, van Noort JM. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:1013-21.
- 15) Gripar SC, Anand RJ, Sodhi CP, Hackam DJ. The role of epithelial Toll-like receptor signaling in the pathogenesis of intestinal inflammation. *J Leukoc Biol* 2008;83:493-8.

- 16) Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001;413:732-8.
- 17) Jasani B, Navabi H, Adams M. Ampligen: a potential toll-like 3 receptor adjuvant for immunotherapy of cancer. *Vaccine* 2009;27:3401-4.
- 18) Spranger S, Javorovic M, Bürdek M, Wilde S, Mosetter B, Tippmer S, *et al.* Generation of Th1-polarizing dendritic cells using the TLR7/8 agonist CL075. *J Immunol* 2010;185:738-47.
- 19) Roman M, Martin-Orozco E, Goodman JS, Nguyen MD, Sato Y, Ronaghy A, *et al.* Immunostimulatory DNA sequences function as T helper-1-promoting adjuvants. *Nat Med* 1997;3: 849-54.
- 20) Vabulas RM, Pircher H, Lipford GB, Häcker H, Wagner H. CpG-DNA activates *in vivo* T cell epitope presenting dendritic cells to trigger protective antiviral cytotoxic T cell responses. *J Immunol* 2000;164:2372-8.
- 21) O'Neill LA, Bryant CE, Doyle SL. Therapeutic targeting of Toll-like receptors for infectious and inflammatory diseases and cancer. *Pharmacol Rev* 2009;61:177-97.
- 22) Holtick U, Scheulen ME, von Bergwelt-Baildon MS, Weihrauch MR. Toll-like receptor 9 agonists as cancer therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:361-72.
- 23) Krieg AM. Development of TLR9 agonists for cancer therapy. *J Clin Invest* 2007;117:1184-94.
- 24) Cai Z, Sanchez A, Shi Z, Zhang T, Liu M, Zhang D. Activation of Toll-like receptor 5 on breast cancer cells by flagellin suppresses cell proliferation and tumor growth. *Cancer Res* 2011;71:2466-75.
- 25) Song EJ, Kang MJ, Kim YS, Kim SM, Lee SE, Kim CH, *et al.* Flagellin promotes the proliferation of gastric cancer cells via the Toll-like receptor 5. *Int J Mol Med* 2011;28:115-9.
- 26) Park JH, Yoon HE, Kim DJ, Kim SA, Ahn SG, Yoon JH. Toll-like receptor 5 activation promotes migration and invasion of salivary gland adenocarcinoma. *J Oral Pathol Med* 2011; 40:187-93.
- 27) Burdelya LG, Krivokrysenko VI, Tallant TC, Strom E, Gleiberman AS, Gupta D, *et al.* An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science* 2008;320:226-30.