

综述

自噬依赖性铁死亡在肿瘤发生发展中的双重作用

张华清, 雷 璘, 冯 强*

(中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院病理科, 昆明 650032)

摘要: 自噬是一种细胞降解途径, 在维持细胞稳态方面发挥着重要的作用。自噬在肿瘤发生发展中表现出双重作用, 既能促进一些肿瘤的发展, 也可抑制一些肿瘤的生长。铁死亡是一种氧化应激依赖的调节性细胞死亡, 与铁的积累和脂质过氧化有关。研究发现, 分子水平的自噬与铁死亡之间存在关联, 自噬可能参与调节铁死亡过程中铁依赖性脂质过氧化物和活性氧的积累。鉴于此, 本文就自噬、铁死亡和自噬依赖性铁死亡在肿瘤发生发展中的作用及其调控机制进行了综述。

关键词: 自噬; 铁死亡; 自噬依赖性铁死亡; 肿瘤

Dual role of autophagy-dependent ferroptosis
in tumor development and progression

ZHANG Huaqing, LEI Jin, FENG Qiang*

(Department of Pathology, 920th Hospital of Joint Logistics Support Force, PLA, Kunming 650032, China)

Abstract: Autophagy is a cellular degradation pathway that plays an important role in maintaining cellular homeostasis. Autophagy exhibits dual roles in tumorigenesis and development, it can promote the development of some tumor and also inhibit the growth of others tumor. Ferroptosis is an oxidative stress-dependent regulated cell death associated with iron accumulation and lipid peroxidation. Recent studies have found there is a connection between autophagy and ferroptosis at the molecular level, and autophagy is involved in regulating iron-dependent lipid peroxidation and the accumulation of reactive oxygen species during ferroptosis. In this view, this work discusses the role of autophagy, ferroptosis and autophagy-dependent ferroptosis in tumor development and their regulatory mechanisms.

Key Words: autophagy; ferroptosis; autophagy-dependent ferroptosis; tumor

自噬(autophagy)是一种通过溶酶体途径降解细胞内受损细胞器及大分子物质的生理过程, 旨在维护细胞内部环境的稳态。作为一种Ⅱ型细胞程序性死亡, 自噬相关蛋白(autophagy-related protein, ATG)在癌症中起着关键作用。越来越多的研究表明, 自噬在癌症发展的不同阶段起着动态的抑制或促进肿瘤作用^[1-3]。有研究发现, 自噬

与铁死亡(ferroptosis)这一新兴的细胞死亡方式密切相关^[4,5]。铁死亡是一种铁依赖性的新型程序性细胞死亡形式。铁死亡最初被认为与自噬无关; 然而, 有研究发现, 铁死亡可以是一种自噬依赖性的细胞死亡形式, 即自噬依赖性铁死亡^[6]。尽管自噬依赖性铁死亡的信号和机制尚未完全明确, 但其在肿瘤生物学中的双重作用备受关注。深入研

收稿日期: 2024-05-31

基金项目: 云南省基础研究计划昆医联合专项(202301AY070001-244)

第一作者: E-mail: 1399783900@qq.com

*通信作者: E-mail: feiniaonanfei@163.com

究自噬、铁死亡以及自噬依赖性铁死亡与肿瘤之间的关系,有助于揭示肿瘤发生发展的机制,为肿瘤治疗提供新的靶点和策略。鉴于此,本文对自噬依赖性铁死亡在肿瘤发生发展中的双重作用进行了总结。

1 自噬的分子机制及其在肿瘤进展中的双重作用

自噬涉及细胞质组分和受损蛋白质/细胞器降解和再循环的分解代谢。Li等^[7]将自噬发生的过程大体分为自噬的起始、自噬体的组装与形成、自噬体与溶酶体融合、自噬体内容物的降解和再循环四个阶段(图1)。

1.1 自噬相关信号通路

自噬的分子机制受到多个关键基因和信号通路的调控,它们共同作用,调节自噬的启动、进程和终止,从而维持细胞的自噬平衡。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路调控自噬的启动和自噬体的形成^[8]。mTOR信号通路被激活后可通过磷酸化自噬相关蛋白13、UNC-51样激酶1、液泡分选蛋白34等自噬关键蛋白,抑制其活性,阻断自噬的进行。此外,mTOR复合物是响应多种上游信号激活的终点,扮演着自噬调控中枢的角色^[8]。磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)/Beclin1复合物信号转导通路主要参与自噬体

的形成和自噬过程的调控^[9]。当细胞收到自噬诱导信号时,Beclin-1与PI3K结合形成复合物,激活PI3K的活性,从而促进磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidylinositol triphosphate, PI3P)的产生。PI3P能够招募并结合自噬相关蛋白促进自噬体的形成。PI3K/Beclin1通路的调控可确保自噬的适时启动,维持细胞的代谢平衡和适应应激条件。p53对自噬的调控作用与其在细胞内的位置有关^[10]。当p53处于细胞核内时,可通过转录依赖性途径上调同源性磷酸酶-张力蛋白、AMP依赖的蛋白激酶[adenosine 5-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]等mTOR上游调控因子促进自噬,同时激活调节自噬调控因子和死亡相关蛋白激酶,以不依赖于mTOR的途径激活自噬。然而,在胞质中,p53可以通过抑制mTOR和Beclin-1等的活性来抑制自噬。p53家族蛋白通过这些机制参与自噬的精细调控,反映了其在维持细胞内稳态和防止肿瘤发展中的重要性。

1.2 自噬对肿瘤进展的双重作用

自噬在受损细胞器和旧蛋白的降解以及维持细胞稳态中起重要作用。在癌症生物学中,自噬在肿瘤促进和抑制中起着双重作用。

1.2.1 自噬促进肿瘤进展

自噬可以帮助肿瘤细胞适应恶劣的肿瘤微环境。鉴于癌细胞因其过度增殖速率引起的增加的代谢需求,自噬通过调节肿瘤代谢使其能够在不

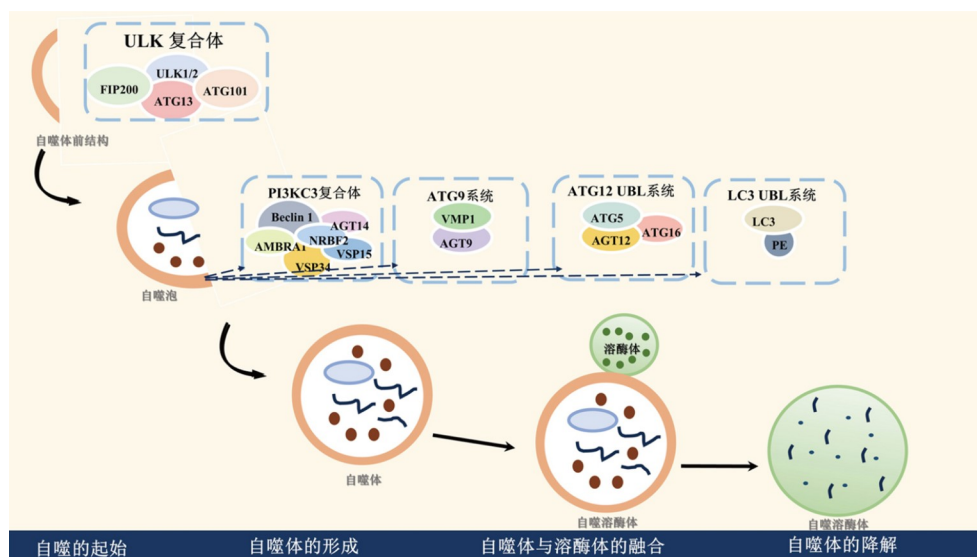


图1 自噬的示意图^[7]

利条件下存活。肾细胞癌中线粒体代谢活性降低与自噬激活、增殖增加和细胞迁移有关^[11]。Beclin-1的下调与胃癌中糖代谢的增量重编程、细胞侵袭和增殖有关, 具体而言, Beclin-1表达降低会增加淋巴结转移, 并与不良预后相关^[12]。与正常结肠组织相比, 结直肠癌组织中Beclin-1表达下调, 促进结直肠癌细胞侵袭^[13]。相反, Holah等^[14]发现, Beclin-1在前列腺癌中表达上调, 并与不良预后因素相关。在结直肠癌中, 神经营养因子-4表达上调会降低总生存率; 而通过ATG5和丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径的合作激活自噬, 会抑制神经营养因子-4表达并减少上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[15]。在肿瘤生长过程中, 自噬会刺激癌细胞的存活和侵袭并促进转移。在肝癌细胞系中, 自噬激活后上调基质金属蛋白酶2和9的表达, 从而刺激细胞侵袭^[16]。Seok等^[17]首次报道了氧化磷脂影响肿瘤转移^[18]。高水平氧化磷脂的肝癌和乳腺癌细胞显示, 自噬激活通过促进EMT改善了转移病灶的形成。近年来, 自噬通常与化疗疗效有关。顺铂作为主要的抗癌药物之一, 已被证实会导致化疗耐药性。在胃癌细胞系中, 顺铂激活自噬可降低化疗敏感性^[19]。

1.2.2 自噬抑制肿瘤进展

自噬有助于维持细胞内环境稳定。Beclin-1等位基因缺失能引起p62的积累并抑制核转录因子 κ B通路, 从而引起细胞坏死, 并能使Kupffer巨噬细胞聚集, 引发炎症反应, 最终导致肿瘤的发生^[20]。自噬与多个肿瘤抑制基因相互作用。Beclin-1是参与自噬的基本基因, 也是一种重要的肿瘤抑制因子, 该基因低表达或表达缺失被认为是细胞向恶性转化的标志。Li等^[21]发现, Beclin-1基因缺失会增加多种肿瘤发生的风险。在乳腺癌中, Beclin-1与PI3K复合物成员紫外线辐射耐受相关蛋白作用, 将E-cadherin和E-cadherin/catenin复合物的其他成分募集到乳腺癌细胞膜上, 这一过程会刺激细胞黏附, 并逃避 β -catenin通路基因的转录, 尤其是肿瘤促进基因的转录^[22]。在人类滑膜肉瘤细胞中, Beclin-1的过表达、细胞活力低和细胞增殖减少, 均与细胞凋亡启动相关^[23]。有研究表明, 在胃癌中miR-140-3p通过控制Beclin-1相关的自噬作用,

抑制细胞存活、侵袭和EMT^[24]。Bae等^[25]分析了Beclin-1在自噬中的功能作用, 结果表明在HeLa细胞系中, 肿瘤翻译控制蛋白1的减少通过增强Beclin-1与紫外线辐射耐受相关蛋白之间的合作促进了自噬, 而肿瘤抑制基因可刺激自噬体的形成和成熟。此外, ATGs(包括ATG5、ATG7和ATG12)的表达通过降解邻近自噬货物受体蛋白, 抑制乳腺癌的转移^[26]。这表明自噬在肿瘤发展的早期阶段抑制肿瘤发生中起重要作用。

2 铁死亡及其在肿瘤进展中的作用

铁死亡(ferroptosis)是一种程序性细胞死亡形式(图2), 其特点是细胞内游离铁离子的积累和过氧化脂质物质的产生^[27]。

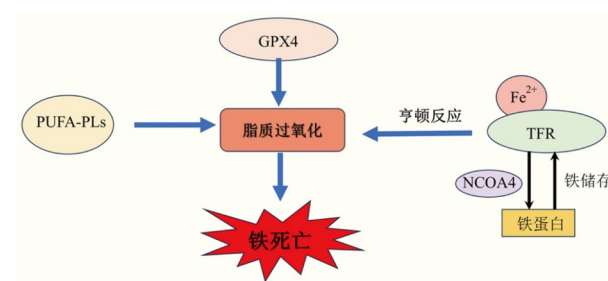


图2 铁死亡示意图^[27]

2.1 铁死亡的发生

铁死亡发生的第一个关键因素是启动信号的存在, 这些信号刺激来自各种活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生。线粒体ROS可触发铁死亡; 活化的AMPK也可以通过靶向Beclin-1来促进铁死亡^[28]; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的过表达会增加ROS水平, 提高铁死亡的敏感性^[27]。

铁死亡的第二个关键因素是存在易氧化的多不饱和脂质。细胞膜是铁死亡中氧化损伤的主要靶标, 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)的产生会增加细胞膜对铁死亡诱导剂的敏感性。酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)是脂肪酸代谢的重要调节因子^[29], 被认为是铁死亡和脂肪酸代谢的重要靶标。此外, ACSL4介导的代谢重编程和抗肿瘤免疫在癌症生物学领域也引起了广泛关注^[30,31]。

铁死亡的第三个关键因素是脂质过氧化^[32]。花

生四烯酸脂氧合酶是催化多不饱和脂肪酸氧合的酶,通过将氢过氧基团引入脂肪酸链启动脂质过氧化。环氧合酶通过氧化游离多不饱和脂肪酸来催化脂质过氧化。细胞色素P450酶可通过将氧分子引入脂肪酸链中催化脂质过氧化,产生脂质过氧化物和4-羟基壬醛,它们是已知的铁死亡介质^[33]。

2.2 铁死亡的发生机制

铁死亡(ferroptosis)的发生涉及多个途径和调控机制,主要涉及铁积累、脂质过氧化和氧化应激机制^[34]。

2.2.1 铁死亡过程中铁积累的机制

铁死亡的发生与细胞内游离铁离子的积累有关,铁的吸收、储存、利用和外排都参与了铁死亡的调节。过表达或异常活化的转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)可能导致铁离子的过量摄取^[35]。TFR1可作为铁死亡敏感性的生物标志物,其过表达增加的铁摄取增强了对铁死亡的敏感性^[35]。铁转运蛋白脱铁蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)将 Fe^{2+} 从内体区室释放到细胞质中,DMT1通过增加胞质铁水平增加细胞铁死亡的敏感性^[36]。细胞内 Fe^{2+} 的外排穿过细胞膜需要铁输出体溶质载体家族40成员1(solute carrier family 40 member 1, SLC40A1, 也称为铁转运蛋白-1)。铁外排SLC40A1可减轻铁超负荷并减少铁死亡^[37]。细胞内过多的游离铁离子可以作为产生有害的自由基和致命的过氧化脂质物质的基础。

2.2.2 铁死亡过程中脂质过氧化的分子机制

铁死亡的一个关键特征是细胞内过氧化脂质物质的产生。过氧化脂质物质是由于细胞内脂质过氧化反应而形成的有害物质,导致细胞膜的破坏和细胞功能的丧失。脂质过氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的抑制是导致过氧化脂质物质积累的关键因素。GPX4负责清除细胞内的过氧化脂质物质,当其功能受损时,过氧化脂质物质会积累并促发铁死亡^[38]。谷胱甘肽/GPX4轴是铁死亡最常见的靶向途径^[39]。多不饱和脂肪酸衍生物的产生需要激活ACSL4-溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶途径。多不饱和脂肪酸的磷脂氧化可以通过脂氧合酶促发生,也可以通过自氧化形成多不饱和脂肪酸的磷脂过氧化物,这两种

脂质过氧化都会触发铁死亡^[38]。

2.3 铁死亡在肿瘤进展中的作用

铁死亡在肿瘤发生发展中发挥着重要作用。抑制铁死亡与对传统癌症疗法的耐药性有关,靶向铁死亡可能为癌症提供治疗潜力^[40-42]。有研究表明,调节铁死亡可导致免疫治疗期间T细胞介导的肿瘤根除^[43,44]。铁死亡还可以促进胰腺癌等肿瘤细胞的生长和存活,在这些情况下,使用铁死亡抑制剂是抑制肿瘤生长的可行辅助治疗策略。肝细胞癌中,铁死亡已被证明在靶向治疗和化疗等全身治疗中具有耐药性^[45]。靶向参与铁死亡过程的关键酶和分子是开发用于癌症治疗的铁死亡抑制剂的一种潜在方法。脂质过氧化酶抑制剂15-脂氧合酶已被证明可抑制癌细胞中的铁死亡,并且可能对某些类型的癌症具有治疗潜力。Wang等^[46]发现,高原癌基因酪氨酸激酶通过细胞外信号调节激酶/特异性蛋白1通路上调溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)来限制铁死亡,并通过募集髓源性抑制细胞促进免疫抑制性肿瘤微环境的发展,从而使肝癌细胞对抗程序性死亡受体1和程序性死亡配体1产生抗性。

多种肿瘤抑制因子已被证明可使细胞对铁死亡敏感。在这些肿瘤抑制因子中,p53参与铁死亡的研究较多。通过对p53特异性赖氨酸乙酰化位点的详细分析,Jiang等^[47]发现,p53可以通过抑制系统X的转录来增强铁死亡c-亚基SLC7A11,而这一功能有助于p53在体外和体内的肿瘤抑制功能。此外,p53的单核苷酸多态性P47S在非洲人群中富集,并使癌细胞对铁死亡更具抵抗力^[48]。与p53类似,抑癌基因和表观遗传调节因子BRCA1相关蛋白1(泛素羧基末端水解酶家族中的一员)也可以通过下调SLC7A11表达来促进铁死亡^[49]。

3 自噬依赖性铁死亡

铁死亡与自噬密切相关,自噬水平升高通常与铁死亡敏感性增加相关^[50]。特定类型的选择性自噬(如铁蛋白自噬、脂肪吞噬)导致铁蓄积和脂质过氧化,诱导铁死亡^[50]。基于自噬反应的铁死亡可分为依赖性和非依赖性。自噬依赖性铁死亡(autophagy-dependent ferroptosis, ADF)是指在铁死亡过程中,细胞通过激活自噬途径来调节和促进

铁死亡。自噬非依赖性铁死亡是自噬与铁死亡同时发生, 但不直接诱导铁死亡, 甚至可能在铁死亡的背景下具有保护作用。

3.1 自噬依赖性铁死亡的机制

自噬在促进铁死亡中的选择性作用主要包括以下几个方面(图3)。

3.1.1 铁蛋白的降解

过量的亚铁会通过芬顿反应促进ROS的产生, 从而对细胞产生毒性作用。过量的亚铁通过细胞膜上的SLC40A1转运出细胞^[51]。铁死亡可以通过增加铁吸收和减少铁储存或阻止铁释放来诱导。自噬通过多种机制诱导铁蛋白或SLC40A1的降解来促进铁积累和铁死亡。在Erastin(一种铁死亡诱导剂)处理的小鼠胚胎成纤维细胞和人胰腺癌细胞中, 铁蛋白的降解由核受体共激活剂4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)依赖性铁蛋白自噬介导^[52]。相反, 在体外和体内消除SLC40A1以促进癌症细胞中的铁死亡, 需要自噬受体螯合体1 (autophagy receptor sequestosome 1, SQSTM1, 最为人所知的p62)的参与^[53]。这些研究强调了自噬会增加铁的积累并诱导铁死亡。

3.1.2 脂滴的降解

脂滴是高度动态的细胞器, 可储存脂质, 也可在应激条件下释放脂质。通过自噬降解脂滴的过程称为脂肪自噬。脂肪自噬产生的游离脂肪酸通过线粒体中的 β 氧化促进腺苷5'-三磷酸的产生。与

通过储存脂肪酸来预防脂毒性的脂滴不同, RAS相关蛋白7A(RAS-related in brain 7A, RAB7A)脂肪吞噬介导的脂滴降解可以促进RAS选择性致死化合物3(RAS selective lethal compound 3, RSL3)诱导的人肝癌细胞中的脂质过氧化和铁死亡^[54]。相反, 肿瘤蛋白D52的过表达可通过促进脂质储存或抑制脂肪自噬, 有效抑制RSL3诱导的脂质过氧化和铁死亡^[54]。这些发现表明, 自噬为铁死亡过程中的脂质过氧化供应了脂质。

3.1.3 昼夜节律调节器的降解

生物钟是内源性的, 它通过调节昼夜节律开关来控制许多细胞生理过程, 包括铁代谢、氧化应激和细胞死亡。时钟自噬是一种选择性自噬, 可在铁死亡的癌细胞死亡过程中降解昼夜节律调节蛋白^[55]。昼夜节律时钟的核心蛋白碱性螺旋环螺旋ARNT样1(basic helix-loop-helix ARNT like 1, BMAL1)的时钟吞噬降解通过Egl-9家族缺氧诱导因子2介导的缺氧诱导因子1亚基 α 降解, 增加液滴中的脂质储存, 从而促进脂质过氧化和铁死亡^[56]。此外, 自噬受体隔离体1 (autophagy receptor sequestosome 1, SQSTM1)是时钟自噬介导的BMAL1降解所必需的。这支持SQSTM1是铁死亡的多底物自噬受体。

3.1.4 GPX4的降解

GPX4是铁死亡的核心调节因子和靶标之一。一项靶向代谢组学研究发现, GPX4的过表达或敲

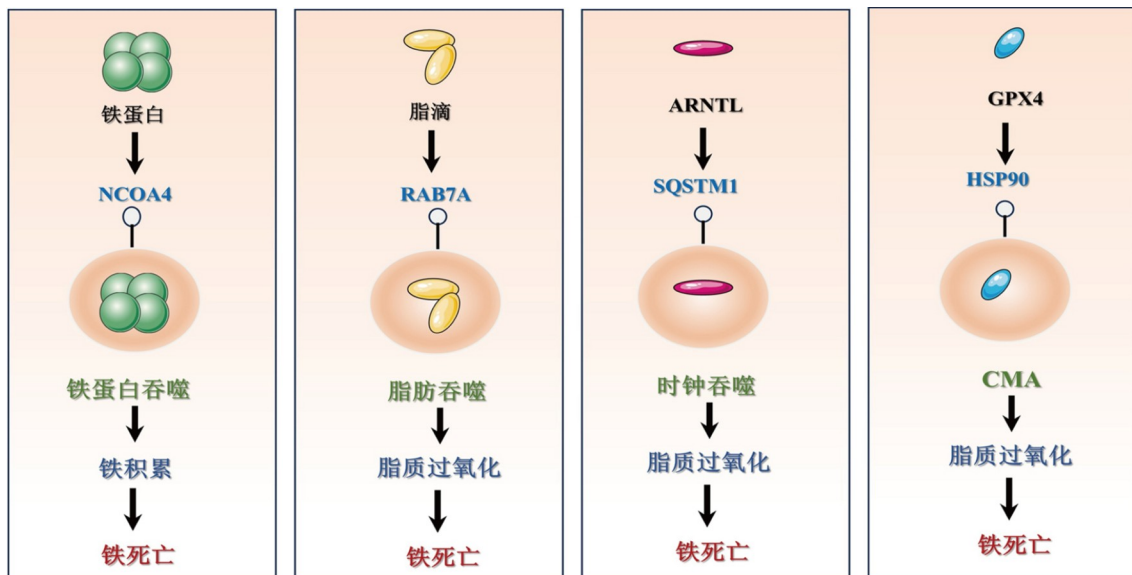


图3 选择性自噬在铁死亡中的作用

低可以调节12种铁死亡诱导剂的细胞毒性。抑制GPX4活性和减少GPX4表达可以破坏细胞氧化还原系统的平衡,引起脂质ROS的积累和铁死亡^[57]。Erastin和RSL3(铁死亡诱导剂)在多种癌细胞中诱导自噬通量并通过SQSTM1介导的GPX4蛋白降解影响GPX4水平^[58]。此外,mTORC1的药理学抑制也会降低GPX4蛋白水平,反之亦然。RSL3会抑制mTORC1,支持自噬与铁死亡之间的关系^[59]。FIN56是另一种铁死亡诱导剂,也以自噬依赖性方式促进GPX4蛋白降解和脂质过氧化^[60]。

3.1.5 CDH2的降解

既往研究认为,海马素样1(hippocalcin like 1, HPCAL1)是一种神经元特异性Ca²⁺结合蛋白,可控制中枢神经系统的反应。在肿瘤发生发展方面,HPCAL1通过激活胚胎发育信号,尤其是Wnt/ β -连环蛋白途径通路,在胶质瘤中表现出肿瘤促进活性^[61]。最近,通过定量蛋白质组学方法研究发现,HPCAL1是一种新型自噬受体,它通过选择性降解钙黏蛋白2(Cadherin 2, CDH2)来触发自噬依赖性铁死亡^[62]。从机制上讲,CDH2的降解是由蛋白激酶C介导的HPCAL1在Ter149上的磷酸化启动的。此外,Liu等^[63]报道了跨膜蛋白164(transmembrane protein 164, TMEM164)在铁死亡期间(而不是饥饿期间)选择性介导了ATG5依赖性自噬体形成。TMEM164是通过数据库遗传筛选出的促进铁死亡的顶级候选基因之一,其通过激活自噬降解铁蛋白、GPX4和脂滴,以增加铁积累和脂质过氧化,从而促进嗜铁细胞的死亡。TMEM164的缺失限制了小鼠体内铁死亡介导的细胞毒性的抗癌活性。这些研究为自噬依赖性铁死亡的上游信号传导和下游介质提供了重要见解。

3.1.6 SQSTM1介导的KEAP1降解

类似bZIP转录因2的NFE2(NFE2 like bZIP transcription factor 2, NFE2L2/NRF2)是一种转录因子,在调节氧化应激和铁死亡过程中起关键作用。在正常、非应激条件下,Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch like ECH associated protein 1, KEAP1)介导蛋白酶体降解,NFE2L2的水平较低。然而,在细胞应激时,SQSTM1上调,SQSTM1与泛素化蛋白相互作用后KEAP1被封存,这种相互作用阻止了NFE2L2蛋白的降解,使其能够转位到

细胞核中,进而激活依赖抗氧化反应元件的基因^[64]。自噬通量的增加可促进SQSTM1蛋白的降解,从而导致KEAP1稳定性的增强以及随后KEAP1对NFE2L2的依赖性降解。相反,自噬缺乏可上调内源性SQSTM1水平,抑制KEAP1依赖性降解NFE2L2,维持NFE2L2依赖性基因转录^[65]。值得注意的是,SQSTM1本身也是NFE2L2的靶基因,这凸显了一种参与调节KEAP1降解和自噬水平的反馈控制机制。

3.1.7 DHFR的自噬降解

四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)是一种重要的细胞内抗氧化剂,在保护细胞免于脂质过氧化和铁死亡中发挥着重要作用^[66]。BH4可被氧化为二氢生物蝶呤(dihydrobiopterin, BH2),但BH2可通过二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)还原为BH4。DHFR可用作铁死亡细胞死亡的抑制剂^[67]。然而,CD38分子是一种参与钙信号转导和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸代谢的膜结合酶,介导ROS的产生和铁死亡易感性^[68]。DHFR的自噬降解增强了骨髓源性巨噬细胞对铁死亡的敏感性^[68]。了解DHFR靶向自噬降解的精确机制并确定参与其中的自噬受体,可为DHFR水平的调控及其在铁死亡等细胞过程中的作用提供有价值的见解。

3.1.8 Beclin-1介导的SLC7A11抑制作用

Beclin-1是自噬的核心组件。敲除Beclin-1可通过抑制自噬来破坏Erastin触发的铁死亡^[69]。Beclin-1在自噬依赖性铁死亡中的表达受到多种因素的调节。例如,Beclin-1基因通过m6A修饰进行表观遗传激活,导致肝星状细胞中自噬依赖性铁死亡^[70]。RNA结合蛋白胚胎致死性异常视觉样蛋白直接结合并稳定Beclin-1 mRNA,促进自噬依赖性铁死亡^[71]。相反,RNA结合蛋白聚(rC)结合蛋白1使Beclin-1 mRNA不稳定,从而抑制头颈癌细胞或肝星状细胞中的自噬流细胞^[72]。

3.1.9 细胞器特异性启动自噬依赖性铁死亡

除了脂滴之外,其他细胞器在自噬依赖性铁死亡中发挥着环境依赖性作用^[73]。例如,溶酶体半胱氨酸蛋白酶组织蛋白酶B通过从溶酶体转位到细胞核,引起DNA损伤信号并激活干扰素反应刺激器环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶互作因子1依赖的

DNA传感器途径, 从而促进自噬依赖性铁死亡^[74]。此外, 胰腺癌细胞中Erastin诱导的铁死亡需要MAPK-信号转导子和转录激活子3-组织蛋白酶B通路的激活^[75]。通过小分子(如隐丹参酮)或siRNA抑制信号转导子和转录激活子3, 以及阻断组织蛋白酶B活性或空泡型H⁺-ATP酶, 都会限制铁死亡^[75]。这些发现表明, 溶酶体和细胞核之间存在细胞器通讯, 以启动自噬依赖性铁死亡。

3.2 自噬依赖性铁死亡在肿瘤进展中的双重机制

自噬依赖性铁死亡在肿瘤的发生、发展和治疗中起着多方面的作用。

自噬依赖性铁死亡引起的持续性组织损伤可导致肿瘤发生。在铁死亡中, 垂死的细胞会通过分泌性自噬释放鼠类肉瘤病毒癌G12D蛋白, 这是一种非常规的蛋白质分泌机制。铁死亡细胞吸收鼠类肉瘤病毒癌G12D蛋白后, 会通过高级糖基化终产物特异性受体诱导周围的巨噬细胞极化, 形成免疫抑制的肿瘤微环境, 从而促进肿瘤生长^[76]。吞噬石棉纤维的铁质巨噬细胞会分泌全铁蛋白外泌体, 导致致癌目标间皮细胞的DNA氧化损伤^[77]。肿瘤细胞在缺氧、营养缺乏等恶劣条件下, 会过度激活自噬过程, 以获取能量和营养物质维持生存。这种情况下, 自噬过程会提高铁离子的利用率, 导致ROS水平升高, 从而诱导自噬依赖性铁死亡, 为肿瘤细胞提供生长和转移的营养。此外, 某些肿瘤细胞还可以通过上调铁代谢相关基因的表达来增强自噬依赖性铁死亡, 从而促进肿瘤的恶性进展。

自噬依赖性铁死亡可有效抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭, 从而发挥抗肿瘤作用。一方面, 自噬过程可以促进铁离子的聚集, 在肿瘤细胞中, 高水平的铁可以促进肿瘤细胞的生长和分裂, 并提供其所需的能量和代谢物。然而, 当自噬依赖性铁死亡被激活时, 细胞内铁的释放和转运会受到干扰, 导致细胞无法获取足够的铁元素来支持生长和增殖, 从而抑制了肿瘤的进展。另一方面, 自噬还可以清除氧化损伤的细胞器和蛋白质, 维持细胞内环境稳定, 抑制肿瘤的发展。一些研究还发现, 某些肿瘤抑制基因, 如p53和BRCA1可以通过调控自噬途径来诱导自噬依赖性铁死亡, 从而发挥抗肿瘤作用。此外, 自噬依赖性铁死亡的药

理诱导有望成为各种癌症类型的治疗方法^[78]。它既可以用作肿瘤治疗的单一疗法, 也可以与其他药物联合使用以克服耐药性^[79]。例如, 使用4-辛基衣康酸酯(代谢物衣康酸酯的细胞渗透性衍生物)诱导自噬依赖性铁死亡已证明可有效靶向因长期卡铂治疗而产生耐药性的获得性多重耐药/MDR视网膜母细胞瘤细胞^[80]。

自噬依赖性铁死亡不仅与疾病过程有关, 还与化疗对正常组织的不良反应有关。例如, 有研究揭示了自噬依赖性铁死亡参与顺铂诱导听力损失的分子机制^[81]。使用氯喹抑制自噬可减轻顺铂诱导的听觉细胞铁沉着。此外, 在动物模型中, 服用铁前毒素-1可减轻顺铂诱导的听力损失。这些发现凸显了以自噬依赖性铁死亡为靶点作为治疗策略以减轻化疗相关不良反应的潜力。

综上所述, 自噬依赖性铁死亡在肿瘤进展中呈现出双重作用: 一方面, 它可以通过ROS诱导和清除损伤细胞器等机制抑制肿瘤的发展; 另一方面, 在某些特定条件下, 它也可以促进肿瘤细胞的生长和转移。这种双向调控机制为进一步探索自噬依赖性铁死亡在肿瘤防治中的应用提供了新的思路 and 方向。未来, 深入研究自噬依赖性铁死亡的分子调控机制, 并结合临床实践, 有望为肿瘤的精准确治开辟新的领域。

4 展望与问题

目前, 我们对铁死亡及自噬依赖性铁死亡的了解仍处于探索阶段, 不同病理生理条件下它们在机体中的作用不同。深入了解自噬依赖性铁死亡在各种生理病理以及肿瘤背景下的作用需要来自噬依赖性铁死亡的每种调控途径进行明确识别、仔细剖析。自噬依赖性铁死亡能够更有选择性地杀伤肿瘤细胞, 同时对正常细胞的毒性较低。此外, 它可以与免疫治疗、放疗等其他手段产生协同作用, 提高治疗效果。已有研究表明, 通过调控自噬相关基因或使用自噬诱导剂, 可以有效抑制多种肿瘤的发展。这为未来其在临床应用中的转化提供了可能性。然而, 目前对自噬调控通路及其与铁代谢的具体机制仍不完全清楚, 缺乏成熟的靶向调控技术。如何准确识别关键调控靶点并开发安全有效的调控药物是亟需解决的问题。

不同类型肿瘤乃至同一肿瘤患者之间, 自噬依赖性和铁代谢状况存在较大差异。如何实现个体化的治疗方案设计是一大挑战。尽管比传统疗法毒性低, 但长期大剂量使用自噬诱导剂仍可能引发一定程度的不良反应, 需要进一步优化给药方案。基于此, 需要深入探索自噬调控通路 with 铁代谢的分子机制, 发现更精准的调控靶点; 开发新型自噬诱导剂或联合用药策略, 提高疗效的同时降低不良反应; 建立个体化预测模型, 根据肿瘤特点和患者状况制定个性化治疗方案; 联合其他治疗手段, 如免疫疗法、靶向药物等, 发挥协同作用, 进一步提高治疗效果。随着对肿瘤放射治疗中特异性自噬依赖性铁死亡药物及其共性特征的深入研究, 通过精确调控自噬依赖性铁死亡以提高肿瘤放射治疗的疗效并推进精准医疗的发展将有望取得长足的进展。

参考文献

- [1] Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528-542
- [2] Debnath J, Gammoh N, Ryan KM. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8): 560-575
- [3] White E. The role for autophagy in cancer. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 42-46
- [4] Gao W, Wang X, Zhou Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 196
- [5] Zhou B, Liu J, Kang R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89-100
- [6] Liu J, Kuang F, Kroemer G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: machinery and regulation. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 420-435
- [7] Li X, He S, Ma B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 12
- [8] Wang Y, Zhang H. Regulation of autophagy by mTOR signaling pathway. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 67-83
- [9] Kang R, Zeh HJ, Lotze MT, et al. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell Death Differ*, 2011, 18(4): 571-580
- [10] Sui X, Jin L, Huang X, et al. p53 signaling and autophagy in cancer: a revolutionary strategy could be developed for cancer treatment. *Autophagy*, 2011, 7(6): 565-571
- [11] Patergnani S, Guzzo S, Mangolini A, et al. The induction of AMPK-dependent autophagy leads to P53 degradation and affects cell growth and migration in kidney cancer cells. *Exp Cell Res*, 2020, 395(1): 112190
- [12] Zheng H, Zhao S, Xue H, et al. The roles of Beclin 1 expression in gastric cancer: a marker for carcinogenesis, aggressive behaviors and favorable prognosis, and a target of gene therapy. *Front Oncol*, 2020, 10: 613679
- [13] Hu F, Li G, Huang C, et al. The autophagy-independent role of BECN1 in colorectal cancer metastasis through regulating STAT3 signaling pathway activation. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 304
- [14] Holah N, Serag El-Dien M, Mahmoud S. The expression of autophagy markers Beclin1 and LC3B in prostatic carcinoma: immunohistochemical case-control study. *Iran J Pathol*, 2022, 17(1): 75-84
- [15] Yang Z, Chen Y, Wei X, et al. Upregulated NTF4 in colorectal cancer promotes tumor development via regulating autophagy. *Int J Oncol*, 2020, 56(6): 1442-1454
- [16] Fan Q, Yang L, Zhang X, et al. Autophagy promotes metastasis and glycolysis by upregulating MCT1 expression and Wnt/ β -catenin signaling pathway activation in hepatocellular carcinoma cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 9
- [17] Seok JK, Hong EH, Yang G, et al. Oxidized phospholipids in tumor microenvironment stimulate tumor metastasis via regulation of autophagy. *Cells*, 2021, 10(3): 558
- [18] Di Gioia M, Spreafico R, Springstead JR, et al. Endogenous oxidized phospholipids reprogram cellular metabolism and boost hyperinflammation. *Nat Immunol*, 2020, 21(1): 42-53
- [19] Lei Y, Tang L, Hu J, et al. Inhibition of MGMT-mediated autophagy suppression decreases cisplatin chemosensitivity in gastric cancer. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109896
- [20] Wang L, Shang Z, Zhou Y, et al. Autophagy mediates glucose starvation-induced glioblastoma cell quiescence and chemoresistance through coordinating cell metabolism, cell cycle, and survival. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 213
- [21] Li L, Yan LH, Manoj S, et al. Central role of CEMIP in tumorigenesis and its potential as therapeutic target. *J Cancer*, 2017, 8(12): 2238-2246
- [22] Wijshake T, Zou Z, Chen B, et al. Tumor-suppressor function of Beclin 1 in breast cancer cells requires E-cadherin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(5): e2020478118
- [23] Zhu J, Cai Y, Xu K, et al. Beclin1 overexpression suppresses tumor cell proliferation and survival via an autophagy dependent pathway in human synovial sarcoma cells. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 1927-1936
- [24] Chen J, Cai S, Gu T, et al. MiR-140-3p impedes gastric

- cancer progression and metastasis by regulating BCL2/BECN1-mediated autophagy. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 2879-2892
- [25] Bae SY, Byun S, Bae SH, et al. TPT1 (tumor protein, translationally-controlled 1) negatively regulates autophagy through the BECN1 interactome and an MTORC1-mediated pathway. *Autophagy*, 2017, 13(5): 820-833
- [26] Marsh T, Kenific CM, Suresh D, et al. Autophagic degradation of NBR1 restricts metastatic outgrowth during mammary tumor progression. *Dev Cell*, 2020, 52(5): 591-604
- [27] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282
- [28] Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308
- [29] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98
- [30] Yuan H, Li X, Zhang X, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(3): 1338-1343
- [31] Dixon SJ, Winter GE, Musavi LS, et al. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(7): 1604-1609
- [32] Yan B, Ai Y, Sun Q, et al. Membrane damage during ferroptosis is caused by oxidation of phospholipids catalyzed by the oxidoreductases POR and CYB5R1. *Mol Cell*, 2021, 81(2): 355-369
- [33] Zou Y, Li H, Graham ET, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 302-309
- [34] Lee S, Hwang N, Seok BG, et al. Autophagy mediates an amplification loop during ferroptosis. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 464
- [35] Chen X, Yu C, Kang R, et al. Iron metabolism in ferroptosis. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 590226
- [36] Wolff NA, Garrick MD, Zhao L, et al. A role for divalent metal transporter (DMT1) in mitochondrial uptake of iron and manganese. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 211
- [37] Wang N, Ma H, Li J, et al. HSF1 functions as a key defender against palmitic acid-induced ferroptosis in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 150: 65-76
- [38] Lee JY, Kim WK, Bae KH, et al. Lipid metabolism and ferroptosis. *Biology (Basel)*, 2021, 10(3): 184
- [39] Conrad M, Kagan VE, Bayir H, et al. Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species. *Genes Dev*, 2018, 32(9-10): 602-619
- [40] Lang X, Green MD, Wang W, et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis via synergistic repression of SLC7A11. *Cancer Discov*, 2019, 9(12): 1673-1685
- [41] Zhang C, Liu X, Jin S, et al. Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 47
- [42] Liang C, Zhang X, Yang M, et al. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy. *Adv Mater*, 2019, 31(51): e1904197
- [43] Friedmann Angeli JP, Krysko DV, Conrad M. Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(7): 405-414
- [44] Jiang Z, Lim SO, Yan M, et al. TYRO3 induces anti-PD-1/PD-L1 therapy resistance by limiting innate immunity and tumoral ferroptosis. *J Clin Invest*, 2021, 131(8): e139434
- [45] Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 378
- [46] Wang S, Zhu L, Li T, et al. Disruption of MerTK increases the efficacy of checkpoint inhibitor by enhancing ferroptosis and immune response in hepatocellular carcinoma. *Cell Rep Med*, 2024, 5(2): 101415
- [47] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*, 2015, 520(7545): 57-62
- [48] Shin D, Lee J, Roh JL. Pioneering the future of cancer therapy: deciphering the p53-ferroptosis nexus for precision medicine. *Cancer Lett*, 2024, 585: 216645
- [49] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620
- [50] Chen X, Tsvetkov AS, Shen HM, et al. International consensus guidelines for the definition, detection, and interpretation of autophagy-dependent ferroptosis. *Autophagy*, 2024, 20(6): 1213-1246
- [51] Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106: 1559S-1566S
- [52] Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428
- [53] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5): 280-296
- [54] Bai Y, Meng L, Han L, et al. Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4): 997-1003
- [55] Liu J, Yang M, Kang R, et al. Autophagic degradation of the circadian clock regulator promotes ferroptosis. *Au-*

- tophagy, 2019, 15(11): 2033-2035
- [56] Yang M, Chen P, Liu J, et al. Clockophagy is a novel selective autophagy process favoring ferroptosis. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw2238
- [57] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 2014, 156(1-2): 317-331
- [58] Li J, Liu J, Xu Y, et al. Tumor heterogeneity in autophagy-dependent ferroptosis. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3361-3374
- [59] Liu Y, Wang Y, Liu J, et al. Interplay between mTOR and GPX4 signaling modulates autophagy-dependent ferroptotic cancer cell death. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(1-2): 55-63
- [60] Sun Y, Berleth N, Wu W, et al. Fin56-induced ferroptosis is supported by autophagy-mediated GPX4 degradation and functions synergistically with mTOR inhibition to kill bladder cancer cells. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1028
- [61] Zhang D, Liu X, Xu X, et al. HPCAL1 promotes glioblastoma proliferation via activation of Wnt/ β -catenin signalling pathway. *J Cell Mol Medi*, 2019, 23(5): 3108-3117
- [62] Chen X, Song X, Li J, et al. Identification of HPCAL1 as a specific autophagy receptor involved in ferroptosis. *Autophagy*, 2023, 19(1): 54-74
- [63] Liu J, Liu Y, Wang Y, et al. TMEM164 is a new determinant of autophagy-dependent ferroptosis. *Autophagy*, 2023, 19(3): 945-956
- [64] Ye C, Yan C, Bian SJ, et al. *Momordica charantia* L.-derived exosome-like nanovesicles stabilize p62 expression to ameliorate doxorubicin cardiotoxicity. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 464
- [65] Zhang W, Feng C, Jiang H. Novel target for treating Alzheimer's diseases: crosstalk between the Nrf2 pathway and autophagy. *Ageing Res Rev*, 2021, 65: 101207
- [66] Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, et al. GTP cyclohydrolase 1/tetrahydrobiopterin counteract ferroptosis through lipid remodeling. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(1): 41-53
- [67] Soula M, Weber RA, Zilka O, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to canonical ferroptosis inducers. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(12): 1351-1360
- [68] Ma Y, Yi M, Wang W, et al. Oxidative degradation of dihydrofolate reductase increases CD38-mediated ferroptosis susceptibility. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 944
- [69] Rochette L, Dogon G, Rigal E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 449
- [70] Shen M, Li Y, Wang Y, et al. N6-methyladenosine modification regulates ferroptosis through autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells. *Redox Biol*, 2021, 47: 102151
- [71] Chen HY, Xiao ZZ, Ling X, et al. ELAVL1 is transcriptionally activated by FOXO1 and promotes ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating autophagy. *Mol Med*, 2021, 27(1): 14
- [72] Lee J, You JH, Roh JL. Poly(rC)-binding protein 1 represses ferritinophagy-mediated ferroptosis in head and neck cancer. *Redox Biol*, 2022, 51: 102276
- [73] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Organelle-specific regulation of ferroptosis. *Cell Death Differ*, 2021, 28(10): 2843-2856
- [74] Kuang F, Liu J, Li C, et al. Cathepsin B is a mediator of organelle-specific initiation of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4): 1464-1469
- [75] Gao H, Bai Y, Jia Y, et al. Ferroptosis is a lysosomal cell death process. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 1550-1556
- [76] Dai E, Han L, Liu J, et al. Autophagy-dependent ferroptosis drives tumor-associated macrophage polarization via release and uptake of oncogenic KRAS protein. *Autophagy*, 2020, 16(11): 2069-2083
- [77] Ito F, Kato K, Yanatori I, et al. Ferroptosis-dependent extracellular vesicles from macrophage contribute to asbestos-induced mesothelial carcinogenesis through loading ferritin. *Redox Biol*, 2021, 47: 102174
- [78] Chen F, Cai X, Kang R, et al. Autophagy-dependent ferroptosis in cancer. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 39(1-3): 79-101
- [79] Miao Q, Deng W, Lyu W, et al. Erianin inhibits the growth and metastasis through autophagy-dependent ferroptosis in KRASG13D colorectal cancer. *Free Radical Biol Med*, 2023, 204: 301-312
- [80] Liu K, Huang J, Liu J, et al. Induction of autophagy-dependent ferroptosis to eliminate drug-tolerant human retinoblastoma cells. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6): 521
- [81] Jian B, Pang J, Xiong H, et al. Autophagy-dependent ferroptosis contributes to cisplatin-induced hearing loss. *Toxicol Lett*, 2021, 350: 249-260