

综述

胃癌中自噬与铁死亡的相互作用

刘瑞¹, 陈金玥¹, 文婷婷¹, 侯永慧¹, 苟玉琴², 李娟^{3*}(¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000; ²甘肃中医药大学中西医结合学院,兰州 730000; ³甘肃省人民医院消化内科, 兰州 730000)

摘要: 胃癌(gastric cancer, GC)是常见的恶性肿瘤, 其死亡率较高。近些年, 随着诊疗技术的提升, 胃癌的发病率及死亡率总体呈下降趋势, 但由于耐药性的上升和全球癌症负担的增加, 胃癌的治疗仍然面临许多障碍。铁死亡及自噬作为细胞死亡的两种形式, 在维持细胞稳态方面具有重要作用, 随着对二者研究的不断深入, 发现其在胃癌的发生、发展和治疗中起着至关重要的作用。本文就自噬与铁死亡在胃癌中的发病机制和二者的相互作用研究进展作一综述, 为胃癌未来的治疗提供新的靶点。

关键词: 胃癌; 自噬; 铁死亡; 肿瘤

The interaction between autophagy and ferroptosis in gastric cancer

LIU Rui¹, CHEN Jinyue¹, WEN Tingting¹, HOU Yonghui¹, GOU Yuqin², LI Juan^{3*}(¹The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;²School of Traditional Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou730000, China; ³Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Gastric cancer (GC) is a common malignancy with a high mortality rate. In recent years, with the improvement of diagnosis and treatment technology, the incidence and mortality of gastric cancer have generally shown a downward trend, but due to the rise of drug resistance and the increase of the global cancer burden, the treatment of gastric cancer still faces many obstacles. Ferroptosis and autophagy, as two forms of cell death, play an important role in maintaining cell homeostasis, and with the deepening of research on them, it has been found that they play a vital role in the occurrence, development and treatment of gastric cancer. This paper reviews the research progress on the pathogenesis and interaction between autophagy and ferroptosis in gastric cancer, so as to provide new targets for the future treatment of gastric cancer.

Key Words: gastric cancer; autophagy; ferroptosis; tumor

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 是起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤。正常胃黏膜发生慢性非萎缩性(浅表性)胃炎, 再到慢性萎缩性胃炎, 逐渐演变为肠道化生异

常、异型增生, 最后发展为胃癌^[1]。据2020年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)国际癌症研究机构(The International Agency for Research on Cancer, IARC)最新数据显示: 胃癌仍然是全球重

收稿日期: 2023-12-04

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(23JRRA1288)

第一作者: E-mail: 2361862984@qq.com

*通信作者: E-mail: 81lijuan@163.com

要的癌症,2020年胃癌的发病率在全球排名第五,而致死率位居全球恶性肿瘤的第4位^[2]。胃癌的发生是多因素共同作用的结果,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是胃癌的主要危险因素,被国际癌症研究机构归类为一级致癌物^[3]。因为人们对幽门螺旋杆菌认识的提高及治疗的增加,导致发病率有所下降,但由于胃癌早期症状不典型、定期筛查率低,发现时已到中晚期,加上治疗手段较局限,并且转移和复发率高,导致其预后并不乐观。近年来,随着治疗方案的多样性,胃癌患者预后情况得到改善,但晚期胃癌患者也因多次化疗产生耐药从而导致生存率降低。因此,抑制胃癌细胞的生长并促进其死亡是目前研究的主要抗癌手段。自噬与铁死亡是近些年研究发现的两种细胞死亡形式,是机体重要的生物学过程,在肿瘤的发生过程中起着重要的作用,且二者并非独立,而是存在一定的联系,两者均可通过引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质的过氧化等方式,进而参与胃癌调控^[4,5]。因此,研究自噬和铁死亡在胃癌中的作用及两者的相互作用,可能为未来胃癌的治疗提供新的思路。

1 自噬与胃癌

自噬(autophagy)是一种分解代谢细胞过程,通过溶酶体降解靶向并消除多余的细胞质成分。这种进化保守的过程在多个层面上受到严格监管,对维持体内平衡至关重要^[6]。同时,它也是一把双刃剑,可以同时起到抑制肿瘤和促进肿瘤的作用。一方面,自噬通过满足高度增殖癌细胞的生物合成需求并增加癌药物的耐药性来促进肿瘤生长;另一方面,自噬通过消除受损的细胞器和细胞,在早期阶段抑制肿瘤发生^[7]。自噬相关的信号通路包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)依赖性通路,如腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/mTOR和磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxy kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/mTOR通路,以及非mTOR依赖性通路,如Wnt通路等^[8]。自噬与胃癌的关系成为近年来的研究热点。各种研究表明,

自噬相关分子具有很大的临床价值,可作为胃癌的预后生物标志物。胃癌治疗过程中靶向自噬的进展也引起了越来越多的关注。

1.1 自噬相关蛋白

自噬相关蛋白(autophagy-related gene, ATG)在癌症中起着至关重要的作用。到目前为止,自噬在癌症进展和抑制中的双重作用仍然存在争议,其中众多ATG蛋白及其核心复合物包括ULK1/2激酶核心复合物、自噬特异性Ⅲ类PI3K复合物、ATG9A运输系统、ATG12和微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated-protein light-chain-3, LC3)泛素样偶联系统,具有自噬途径的多种活性并参与自噬起始诱导、成核、伸长、成熟、融合和降解阶段^[9]。而Wu等^[10]通过Kaplan-Meier绘图仪在线检索中发现,ATG3、ATG4C、ATG5和ATG10 mRNA水平升高与GC良好的总生存期相关,而ATG4B、ATG7、ATG12、ATG16L1水平升高与GC患者的不良总生存期相关。此外,研究发现,哺乳动物不育20样激酶4(mammalian sterile 20-like kinase 4, MST4) mRNA和蛋白质表达在胃癌细胞系和组织中明显更高,MST4的上调导致p62下调和LC3B II/LC3B-I增大,表明通过增强自噬增加了胃癌细胞的增殖和侵袭能力^[11]。由此可见,在胃癌不同分期中表达的独特生物标志物有助于诊断、准确治疗和评估预后。

1.2 自噬相关通路

1.2.1 AMPK/mTOR信号通路

AMPK/mTOR信号通路是自噬的重要调控途径之一。AMPK是一种进化上保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在细胞中充当能量传感器,在分解代谢的上调和合成代谢的失活中起关键作用^[12]。在各种生理和病理条件下,AMPK可以被上游激酶磷酸化,并与单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)或二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)结合,导致其激活,活化的AMPK调节多种代谢过程,包括自噬^[13]。mTOR是细胞代谢的主要调节因子,是合成和分解代谢汇合点的机制靶点,其机制靶标存在于两种不同的复合物中:mTOR复合物1和mTOR复合物2^[14]。mTOR在通过诱导自噬激活或保护癌细胞中起着核心作用^[15]。因此,抑制自噬途径可能会调节胃癌的进展。维生素E琥珀酸酯

(vitamin E succinate, VES)是维生素E的衍生物,是一种很有前途的癌症化学预防剂。研究发现,当人胃癌细胞SCG-7901暴露于VES时,相关自噬基因被激活提示VES诱导自噬,并且伴随着AMP活化AMPK的激活^[16]。当使用小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)抑制AMPK时, VES诱导的自噬减少,从而表明VES诱导的自噬是由AMPK介导的。此外,进一步研究表明, mTOR及其下游靶标核糖体蛋白S6激酶(phosphoprotein 70 ribosomal protein S6 kinase, P70S6K)和真核翻译起始因子4E结合蛋白1(eukaryotic IF4E-binding protein 1, 4E-BP1)活性降低与AMPK激活相关的VES激活自噬有关。研究表明,二甲双胍在一系列恶性肿瘤,包括在GC中发挥抗肿瘤作用^[17,18]; Han等^[17]就发现,AMPK/mTOR介导的存活素的抑制部分有助于二甲双胍诱导的GC细胞自噬。

1.2.2 PI3K/Akt/mTOR信号通路

自噬是一种关键的稳态细胞再循环过程,可降解受损或功能失调的细胞蛋白和细胞器。由于PI3K/Akt/mTOR通路失调,恶性肿瘤可触发自噬,使其能够适应低营养环境并增殖^[19]。mTOR是一种抑制自噬的调节因子,因此阻断PI3K/Akt/mTOR通路将成为一种抗癌疗法。众所周知,肥胖会导致脂质代谢异常、高脂血症等疾病,是致癌的重要因素之一。研究发现,氧化的低密度脂蛋白通过促进白细胞介素增强子结合因子3(interleukin enhancer binding factor 3, ILF3)过表达激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,促进了胃癌的增殖、细胞周期、迁移和侵袭^[20]。杨梅素是一种天然类黄酮,存在于浆果、坚果和绿茶中,具有一定的抗癌特性。Han等^[21]观察到,杨梅素通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路降低AGS胃癌细胞的存活率,从而诱导细胞凋亡和自噬,且在体内也获得了类似的结果,抑制了肿瘤生长。奥沙利铂(Oxaliplatin, OXA)是第二代铂类药物,是胃癌常见的化疗药物。Ren等^[22]通过建立奥沙利铂耐药胃癌细胞系,发现膜联蛋白A1(annexin A1, ANXA1)可以激活自噬并促进奥沙利铂耐药性,并且是通过PI3K/Akt/mTOR信号通路的介导激活自噬引起细胞存活和增殖,甚至导致耐药性。因此当治疗癌症时,自噬被诱导并抑制治疗的抗癌作用,也导致了细胞耐

药性。Li等^[23]通过研究揭示了转录因子2(transcription factor 2, E2F2)在胃癌中过表达,并且发现E2F2通过PI3K/Akt/mTOR通路调节自噬,进而影响胃癌细胞的侵袭和迁移。由此可见,给药抑制PI3K/Akt/mTOR通路活化可促进胃癌细胞自噬。

1.2.3 其他信号通路

除上述研究广泛的mTOR相关自噬通路外,还存在众多与胃癌相关的自噬通路,通过抑制或激活相应的信号通路也可靶向干预胃癌的治疗。例如,微小RNA(microRNA, miRNA)是一种非编码RNA,是细胞各种生理过程转录后的调节因子。有研究发现, miR-5100的表达与胃癌的预后有关, miR-5100可以通过靶向抗凋亡蛋白1(caspase activity and apoptosis inhibitor 1, CAAP1)抑制自噬的发生,而巨核细胞白血病1(megakaryoblastic leukemia 1, MKL1)可以通过靶向CAAP1促进自噬的发生^[24],还可以增加miR-5100的表达,揭示了MKL1/miR-5100/CAAP1环调控胃癌细胞自噬的机制。茄碱是植物茄属的主要成分,已被证明在各种癌症中提供生长限制活性。Tang等^[25]研究发现,茄碱在胃癌中的生长限制活性与抑制AAMDC/MYC/ATF4/Sesn2通路介导的自噬有关,茄碱不仅抑制肿瘤发生,还抑制GC细胞的增殖、侵袭和缓解,并在体外诱导细胞周期停滞和凋亡。Yu等^[26]选择神经纤毛蛋白1(neuropilin 1, NRPI)作为研究靶点,发现神经纤毛蛋白通过Wnt/ β -catenin信号通路促进胃癌细胞的增殖,抑制胃癌细胞的自噬。可见, Wnt信号通路 with 细胞自噬的调控密切相关。

与胃癌相关的自噬信号通路众多且复杂,每条信号通路均发挥各自的作用,又相互影响,寻找多个通路共同的影响因子阻断信号转导以抑制胃癌生长,将成为今后胃癌治疗的一个新方向。

2 铁死亡与胃癌

铁死亡(ferroptosis)的概念最早于2012年由Dixon等^[27]提出。这种独特的细胞死亡方式由铁依赖性脂质过氧化驱动,受多种细胞代谢事件的调节,包括氧化还原稳态、铁代谢、线粒体活性和氨基酸、脂质和糖的代谢,以及与疾病相关的许

多信号通路^[28]。膜完整性的丧失与细胞核肿胀和线粒体收缩、线粒体膜密度增加和线粒体外膜破裂是铁死亡的细胞形态学特点,而细胞核在铁死亡中没有明显的形态变化^[29]。铁死亡通过铁蓄积、脂质过氧化和细胞膜破坏受特定信号转导途径的调节,可通过药物或遗传干预来调节^[30]。铁死亡的主要机制涉及调节氧化和抗氧化系统之间的稳态。当两种抗氧化防御——谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)系统受损时,就会发生有毒ROS的积累,然后诱导细胞死亡^[31]。铁死亡作为一种新的调节细胞死亡的方式,在杀死肿瘤细胞和抑制肿瘤生长方面起着至关重要的作用。因此利用靶向诱导铁死亡导致胃癌细胞死亡可能是一种新的胃癌治疗策略。

2.1 铁累积与胃癌

铁在机体生理过程中是必不可少的,但过量的铁导致的铁蓄积是有害的,会引发铁死亡。铁死亡受与铁代谢过程相关的调节剂的严格调节,如铁的摄入、储存、使用和释放^[31]。正常情况下,为了保护细胞和组织免受铁介导的损伤,过量的 Fe^{2+} 在铁池中储存在铁蛋白中,在铁过载的情况下,细胞内 Fe^{2+} 的积累进一步导致 Fe^{3+} 和ROS产生而产生芬顿反应。过量的ROS会破坏生物膜、蛋白质和核酸,最终导致细胞死亡^[32]。有研究表明,缺铁可能会增加患癌症的风险,贫血、低血清铁蛋白水平和自身免疫性胃炎相关的铁吸收不良被确定为与胃肠道肿瘤和胃癌相关的危险因素^[33]。由此可见,平衡的铁代谢对机体维持正常的生理功能至关重要。

2.2 活性氧的累积与胃癌

ROS的积累可导致细胞发生铁死亡从而抑制胃癌的进展。ROS主要以两种方式产生:芬顿与 Fe^{2+} 的反应和脂质过氧化。脂质过氧化导致细胞膜破坏是铁死亡的中心环节,在脂质过氧化过程中,脂质ROS的致命积累会破坏细胞膜,导致铁死亡。研究发现,黄芩苷和5-氟尿嘧啶联合用药后通过荧光探针检测到细胞内ROS累积,并验证了铁死亡相关基因的表达变化,证实了二者联用增加了细胞内ROS水平,促进胃癌中的铁死亡从而抑制了胃癌进展^[34]。Zheng等^[35]使用两种类型的人胃癌

细胞在裸鼠中建立肿瘤异种移植模型,用多叶素I(polyphyllin I, PP I)处理以观察肿瘤生长,发现多叶素I增加了胃癌细胞中的细胞内ROS和 Fe^{2+} ,证明多叶素I诱导癌细胞铁死亡从而对GC发挥抗肿瘤活性。

2.3 GPX4与胃癌

GPX4是谷胱甘肽用作清除脂质过氧化产物还原剂的主要氧化还原酶^[36]。研究表明,GPX4是铁死亡的核心调节因子,GPX4的失活导致抗氧化防御系统失衡,使细胞容易受到脂质过氧化的影响,最终导致铁死亡^[37]。研究发现,抑制GPX4表达显著增加了铁死亡的标志物并增加了脂质过氧化,抑制了胃癌细胞活力,表明GPX4通过抑制铁死亡在胃癌细胞中发挥重要作用,此外,在胃癌患者手术切除肿瘤标本中发现,GPX4蛋白的阳性表达是术后生存的独立危险因素^[38]。作为一种新型GPX4抑制剂,多叶素B通过下调胃癌细胞中的GPX4表达并且促进铁离子转运和铁蛋白吞噬来诱导铁死亡从而抑制胃癌细胞增殖^[39]。直接靶向抑制GPX4失活进而诱导的胃癌细胞铁死亡是目前研究开发抗癌药物的潜在策略。

2.4 胱氨酸/谷氨酸反向转运体系统(system Xc^-)与胃癌

GSH是一种典型的铁死亡诱导剂,也是一种必需的细胞抗氧化剂,可维持细胞氧化还原平衡并保护细胞免受氧化损伤。肌动蛋白样6A(actin like 6A, ACTL6A)被发现对调节谷胱甘肽代谢途径至关重要,因为它能上调 γ -谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚基表达,从而降低ROS水平并抑制铁死亡^[38]。溶质载体家族成员SLC7A11(solute carrier family 7 member 11)是system Xc^- 的轻链亚基,是氧化还原稳态中重要的跨膜蛋白。SLC7A11在胃癌组织中的表达量明显高于在邻近组织中的表达量。抑制SLC7A11后调节ROS和脂质过氧化增加了铁死亡的敏感性,导致PI3K/Akt信号通路无活性,并进一步增强了铁死亡相关的脂质过氧化^[40]。可见,靶向抑制system Xc^- 可增加ROS水平和脂质过氧化,诱导胃癌细胞发生铁死亡,从而抑制胃癌进展。

3 自噬与铁死亡

虽然铁死亡被定义为不同于自噬的新的调节细

胞死亡模式。但最近的研究表明,二者并非完全独立,细胞内自噬的水平与铁死亡敏感性呈正相关^[41]。自噬的激活可以诱导正常细胞和癌细胞的铁死亡^[42]。自噬可通过选择性降解癌细胞中的抗铁死亡调节因子和铁蛋白来促进铁死亡^[43]。过度自噬可通过增加铁离子含量和过氧化脂积累来促进铁死亡,还可以通过降解GPX4、脂滴和核心蛋白芳基烃受体核转位蛋白1(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1, ARNTL1)来调节铁代谢或脂质代谢,从而诱导铁死亡^[44]。蛋白质(如铁蛋白、铁泵蛋白、ARNTL、GPX4和N-钙黏蛋白)或细胞器(如线粒体)的选择性自噬降解通过诱导铁过载和/或脂质过氧化来促进铁死亡。由此可见,铁死亡相关蛋白的自噬降解,如铁蛋白自噬、脂质自噬、时钟自噬和伴侣介导在铁死亡中起着至关重要的作用^[45]。可见,自噬可通过各种调节促进并诱导细胞发生铁死亡,进而抑制胃癌的进展。

3.1 铁蛋白自噬与铁死亡

铁蛋白自噬即导致铁蛋白降解和铁蛋白-铁释放的过程,可以增加游离铁的可用性,使细胞对铁死亡敏感^[46]。核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导的铁蛋白自噬的增加被发现通过大量铁蛋白-铁的释放来促进铁死亡,从而导致细胞内铁水平升高,进而催化芬顿反应,导致ROS积累^[47]。Gryzik等^[48]的研究表明,NCOA4和铁蛋白降解在铁死亡诱导剂(Erastin)和GSH过氧化物酶4抑制剂(RSL3)参与诱导的铁死亡中,生成了具有敲除或过表达的NCOA4的细胞克隆,结果表明,铁蛋白自噬有助于铁死亡,而RSL3则通过铁蛋白自噬非依赖性过程触发铁死亡。随后,Qin^[49]通过氧化锌纳米颗粒诱导的铁死亡实验进一步证明,NCOA4介导了细胞铁蛋白的自噬降解。NCOA4敲低后可以降低细胞内铁水平和脂质过氧化,并减轻氧化锌纳米颗粒诱导的细胞死亡。而在肿瘤微环境中,癌症相关成纤维细胞通过NCOA4介导的铁蛋白自噬从而损害胃癌中自然杀伤细胞的细胞毒性作用,从而促进肿瘤进展和免疫逃逸^[50]。上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是癌细胞转移的先决条件。研究发现,2,2'-二吡啶酮脒二硫代氨基甲酸

丁酸酯通过铁蛋白自噬介导的铁死亡产生抑制了胃癌细胞系(SGC-1和MGC-7901)EMT的作用^[51]。DpdtbA是一种铁螯合剂,对胃癌具有抗肿瘤活性。Guan等^[52]发现,铁蛋白自噬介导的ROS产生触发p53激活参与了DpdtbA诱导胃癌细胞系(SGC-7901和MGC-803)EMT的抑制作用。

3.2 脂肪自噬与铁死亡

脂质的合成、储存和降解是高度调控的过程。游离脂肪酸可以通过脂肪分解从脂滴中释放出来,脂肪分解是由脂肪酶或脂肪自噬介导的,脂肪自噬是指细胞内的脂滴通过自噬降解。脂滴与铁死亡之间的关系很复杂,多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)可以以PUFA-TAG的形式从磷脂重定向到脂滴,防止PUFA在膜上氧化,从而使细胞不易受到铁死亡的影响^[53]。Bai等^[54]发现,增加脂质储存、阻断ATG5和成员RAS致癌基因家族(member RAS oncogene family, RAB7A)依赖性脂质降解,都可以防止经典铁死亡诱导剂RSL3诱导的脂质过氧化和随后的体内外铁死亡。研究发现,三磷酸鸟苷酶激活蛋白催化亚基介导的脂肪自噬通过溶酶体转运和降解诱导LC7-II阳性膜对脂滴的自噬降解。可见,脂肪自噬介导的脂滴降解增加了游离脂肪酸的产生,并促进脂质过氧化和随后的铁死亡^[55]。

3.3 时钟自噬与铁死亡

昼夜节律是内源性产生的节律,通过产生和激活生物钟基因或蛋白质来调节各种生理和病理过程,昼夜节律紊乱与氧化应激和细胞死亡等有关。时钟自噬即昼夜节律时钟调节器ARNTL的选择性自噬降解,其作为一种有利于铁死亡的新型的选择性自噬被Yang等^[56]提出。自噬介导的ARNTL降解促进了家族缺氧诱导因子2的表达,从而破坏了生存缺氧诱导因子1亚基 α 的稳定性,最终有利于脂质过氧化和促进肿瘤细胞铁死亡,并且增强了铁死亡激活剂的抗癌活性。Liu等^[57]通过测定ARNTL在铁死亡耐药性和敏感癌细胞系中的表达,发现其可促进铁蛋白癌细胞死亡。因此,靶向ARNTL依赖性通路可能成为未来基于铁死亡的抗胃癌潜在治疗途径。

3.4 伴侣自噬铁死亡

伴侣介导的自噬(chaperone-mediated

autophagy, CMA)是一种细胞溶酶体介导的降解机制,将具有五肽CMA靶向基序的选定蛋白质底物递送至溶酶体中,该底物通过与伴侣热激同源蛋白70(heat shock cognate protein 70, HSC70)的结合以及与溶酶体相关膜蛋白2a型的相互作用转运到溶酶体中^[58]。2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲酰胺是一种可抑制热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)的化合物,不仅可作为坏死性凋亡的抑制剂,也可以抑制铁死亡^[59]。有研究发现,erastin激活铁死亡会增加溶酶体相关膜蛋白2a的水平,以促进CMA,从而促进GPX4的降解,而CMA的抑制稳定了GPX4并抑制了铁死亡^[59]。Chen等^[60]发现,HSC70、HSP90和GPX4之间存在相互作用,天冬酰胺内肽酶通过CMA参与GPX4的降解,影响急性肾损伤进展过程中的铁死亡。Liu等^[61]发现,高糖环境中,神经胶质成熟因子- β 通过损害长链脂酰辅酶A合成酶4蛋白,可被伴侣介导的自噬受体HSC70识别,最终长链脂酰辅酶A合成酶4蛋白在溶酶体中被消化诱导了铁死亡。镉触发了自噬介导的CMA,加速了溶酶体转运和GPX4的降解,有助于神经元铁死亡的发展^[62]。可见,CMA的激活参与了铁死亡的执行,但有关CMA介导的铁死亡中的作用机制还需要进一步探究。

3.5 对胃癌治疗的影响

诱导自噬依赖性铁死亡是消除耐药癌细胞的有效方法^[63]。众所周知,顺铂是治疗胃癌的一线化疗药物。然而,其疗效因化学耐药性的发展而减弱,导致胃癌患者预后不良。有证据表明,环状RNA(circRNA)和自噬依赖性铁死亡的失调在癌症化学抗性中起着关键作用。环状RNA HIPK3(circHIPK3)通过靶向自噬和铁死亡来调节顺铂的耐药性,敲低的circHIPK3通过miR-508-3p/Bcl-2/beclin1/SLC7A11轴增强铁死亡,降低了胃癌细胞顺铂抵抗^[64],为改善顺铂耐药性带来了有希望的策略。此外,T淋巴因子激活的杀伤细胞起源蛋白激酶(T-LAK cell-originated protein kinase, TOPK)是一种丝氨酸-苏氨酸激酶,在胃癌中过表达并促进肿瘤进展。而多叶素Ⅶ(polyphyllin Ⅶ, PPⅦ)是从多叶植物根茎中分离出来的一种皂苷元,具有一定的抗癌作用。Xiang等^[65]通过进行体内小鼠模型以评估PPⅦ的治疗效果,发现PPⅦ通过诱导自

噬介导的铁死亡来抑制胃癌,PPⅦ促进铁蛋白重链1的降解,铁蛋白重链51负责自噬介导的铁死亡,并通过直接结合稳定TOPK非活性形式的二聚体,抑制TOPK的活性,从而抑制肿瘤生长,但在体内不引起明显的毒性。该研究表明,PPⅦ是通过靶向TOPK激活自噬介导的铁死亡来治疗胃癌的潜在药物。可见,未来更多地研究铁死亡与自噬在胃癌中的影响将为胃癌的临床治疗提供新的治疗靶点。

4 展望与未来

胃癌仍然是一个全球性的健康问题。目前,针对治疗胃癌的常用疗法包括化疗、放疗和胃切除术。另外,单免疫治疗、抗血管生成治疗和生物标志物靶向治疗也在进一步发展中^[66]。然而,不良反应、毒性和耐药性限制了它们的应用。因此,迫切需要确定新的治疗方法。自噬和铁死亡在肿瘤方面的作用是近些年研究的热点问题,并对胃癌的发生发展具有重要作用。自噬和铁死亡的分子通路错综复杂,两者均可通过调节或引起ROS和脂质的积累,进而参与胃癌的发生、增殖、迁移和侵袭等阶段。对自噬及铁死亡的深入研究为胃癌的治疗提供了新的视角。但现有的研究多集中在体外和动物实验中,在人体实验中的疗效及可能存在的风险是一个未知数,具体的调控机制还需要在未来的研究中不断深入探索,以达到更好预防和治疗胃癌的效果。虽然当前面临着很多的挑战,但相信随着对胃癌中自噬与铁死亡相互作用的研究不断深入,在未来可能为胃癌发生发展机制及抗胃癌药物研发及临床诊治提供新的思路 and 方向。

参考文献

- [1] Norwood DA, Montalvan-Sanchez E, Dominguez RL, et al. Gastric cancer. *Gastroenterol Clin N Am*, 2022, 51(3): 501-518
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [3] Hatta MNA, Mohamad Hanif EA, Chin SF, et al. Pathogens and carcinogenesis: a review. *Biology*, 2021, 10(6): 533

- [4] Lee S, Hwang N, Seok BG, et al. Autophagy mediates an amplification loop during ferroptosis. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 464
- [5] Gao W, Wang X, Zhou Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 196
- [6] Metur SP, Lei Y, Zhang Z, et al. Regulation of autophagy gene expression and its implications in cancer. *J Cell Sci*, 2023, 136(10): jcs260631
- [7] Kantserova K, Ulasov I. Autophagy in cancer progression and therapeutics. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7973
- [8] Cao Y, Luo Y, Zou J, et al. Autophagy and its role in gastric cancer. *Clinica Chim Acta*, 2019, 489: 10-20
- [9] Li X, He S, Ma B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 12
- [10] Wu M, Chen B, Pan X, et al. Prognostic value of autophagy-related proteins in human gastric cancer. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 13527-13540
- [11] Liu P, Li L, Wang W, et al. MST4 promotes proliferation, invasion, and metastasis of gastric cancer by enhancing autophagy. *Heliyon*, 2023, 9(6): e16735
- [12] Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4): 255-272
- [13] Li Y, Chen Y. AMPK and autophagy. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 85-108
- [14] Deleyto-Seldas N, Efeyan A. The mTOR-autophagy axis and the control of metabolism. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 655731
- [15] Rahman MA, Ahmed KR, Rahman MH, et al. Potential therapeutic action of autophagy in gastric cancer managements: novel treatment strategies and pharmacological interventions. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 813703
- [16] Yu Y, Hou L, Song H, et al. Akt/AMPK/mTOR pathway was involved in the autophagy induced by vitamin E succinate in human gastric cancer SGC-7901 cells. *Mol Cell Biochem*, 2017, 424(1-2): 173-183
- [17] Han G, Gong H, Wang Y, et al. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(1): 77-87
- [18] Lu CC, Chiang JH, Tsai FJ, et al. Metformin triggers the intrinsic apoptotic response in human AGS gastric adenocarcinoma cells by activating AMPK and suppressing mTOR/AKT signaling. *Int J Oncol*, 2019, 54(4): 1271-1281
- [19] Peng Y, Wang Y, Zhou C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its Role in cancer therapeutics: are we making headway? *Front Oncol*, 2022, 12: 819128
- [20] Sun D, Zhang M, Wei M, et al. Ox-LDL-mediated ILF3 overexpression in gastric cancer progression by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Aging*, 2022, 14(9): 3887-3909
- [21] Han SH, Lee JH, Woo JS, et al. Myricetin induces apoptosis and autophagy in human gastric cancer cells through inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Heliyon*, 2022, 8(5): e09309
- [22] Ren J, Hu Z, Niu G, et al. Annexin A1 induces oxaliplatin resistance of gastric cancer through autophagy by targeting PI3K/AKT/mTOR. *FASEB J*, 2023, 37(3): e22790
- [23] Li H, Zhao S, Shen L, et al. E2F2 inhibition induces autophagy via the PI3K/Akt/mTOR pathway in gastric cancer. *Aging*, 2021, 13(10): 13626-13643
- [24] Zhang HM, Li H, Wang GX, et al. MKL1/miR-5100/CAAP1 loop regulates autophagy and apoptosis in gastric cancer cells. *Neoplasia*, 2020, 22(5): 220-230
- [25] Tang X, Guo YY, Zhang S, et al. Solanine represses gastric cancer growth by mediating autophagy through AAMDC/MYC/ATF4/Sesn2 signaling pathway. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 389-402
- [26] Yu QY, Han Y, Lu JH, et al. NRP1 regulates autophagy and proliferation of gastric cancer through Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Aging*, 2023, 15(17): 8613-8629
- [27] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072
- [28] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282
- [29] Zhang Z, Wang B, Liu W, et al. The regulatory mechanism and research progress of ferroptosis in gastric cancer. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22: 153303382311684
- [30] Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: 2020 vision. *Cancer Res*, 2020, 80(24): 5435-5448
- [31] Zuo YB, Zhang YF, Zhang R, et al. Ferroptosis in cancer progression: role of noncoding RNAs. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 1829-1843
- [32] 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
- [33] Gu R, Xia Y, Li P, et al. Ferroptosis and its role in gastric cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 860344
- [34] Yuan J, Khan SU, Yan J, et al. Baicalin enhances the efficacy of 5-fluorouracil in gastric cancer by promoting ROS-mediated ferroptosis. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114986
- [35] Zheng F, Wang Y, Zhang Q, et al. Corrigendum: polyphyllin I suppresses the gastric cancer growth by

- promoting cancer cell ferroptosis. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1201715
- [36] Xie Y, Kang R, Klionsky DJ, et al. GPX4 in cell death, autophagy, and disease. *Autophagy*, 2023, 19(10): 2621-2638
- [37] Wang L, Wang H. The putative role of ferroptosis in gastric cancer: a review. *Eur J Cancer Prevention*, 2023, 32(6): 575-583
- [38] Sugezawa K, Morimoto M, Yamamoto M, et al. GPX4 regulates tumor cell proliferation via suppressing ferroptosis and exhibits prognostic significance in gastric cancer. *Anticancer Res*, 2022, 42(12): 5719-5729
- [39] Hu C, Zu D, Xu J, et al. Polyphyllin B suppresses gastric tumor growth by modulating iron metabolism and inducing ferroptosis. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1063-1079
- [40] Jiang Y, Cui J, Cui M, et al. SLC7A11 promotes the progression of gastric cancer and regulates ferroptosis through PI3K/AKT pathway. *Pathol Res Pract*, 2023, 248: 154646
- [41] Chen F, Cai X, Kang R, et al. Autophagy-dependent ferroptosis in cancer. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 39(1-3): 79-101
- [42] Kang R, Tang D. Autophagy and ferroptosis—what is the connection? *Curr Pathobiol Rep*, 2017, 5(2): 153-159
- [43] Hou W, Xie Y, Song X, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428
- [44] Wang X, Tan X, Zhang J, et al. The emerging roles of MAPK-AMPK in ferroptosis regulatory network. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 200
- [45] Liu J, Kuang F, Kroemer G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: machinery and regulation. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 420-435
- [46] Santana-Codina N, Gikandi A, Mancias JD. The role of ncoa4-mediated ferritinophagy in ferroptosis. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1301: 41-57
- [47] Gao M, Monian P, Pan Q, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell Res*, 2016, 26(9): 1021-1032
- [48] Gryzik M, Asperti M, Denardo A, et al. NCOA4-mediated ferritinophagy promotes ferroptosis induced by erastin, but not by RSL3 in HeLa cells. *Biochim Biophys Acta*, 2021, 1868(2): 118913
- [49] Qin X, Zhang J, Wang B, et al. Ferritinophagy is involved in the zinc oxide nanoparticles-induced ferroptosis of vascular endothelial cells. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4266-4285
- [50] Yao L, Hou J, Wu X, et al. Cancer-associated fibroblasts impair the cytotoxic function of NK cells in gastric cancer by inducing ferroptosis via iron regulation. *Redox Biol*, 2023, 67: 102923
- [51] Guan D, Zhou W, Wei H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis and activation of Keap1/Nrf2/HO-1 pathway were conducive to EMT inhibition of gastric cancer cells in action of 2,2'-di-pyridineketone hydrazone dithiocarbamate butyric acid ester. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3920664
- [52] Guan D, Li C, Li Y, et al. The DpdtbA induced EMT inhibition in gastric cancer cell lines was through ferritinophagy-mediated activation of p53 and PHD2/hif-1 α pathway. *J Inorg Biochem*, 2021, 218: 111413
- [53] Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215-2227
- [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] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125
- [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] Liu J, Yang M, Kang R, et al. Autophagic degradation of the circadian clock regulator promotes ferroptosis. *Autophagy*, 2019, 15(11): 2033-2035
- [58] Yao R, Shen J. Chaperone-mediated autophagy: molecular mechanisms, biological functions, and diseases. *Med Comm*, 2023, 4(5): e347
- [59] Wu Z, Geng Y, Lu X, et al. Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(8): 2996-3005
- [60] Chen C, Wang D, Yu Y, et al. Legumain promotes tubular ferroptosis by facilitating chaperone-mediated autophagy of GPX4 in AKI. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 65
- [61] Liu C, Sun W, Zhu T, et al. Glia maturation factor- β induces ferroptosis by impairing chaperone-mediated autophagic degradation of ACSL4 in early diabetic retinopathy. *Redox Biol*, 2022, 52: 102292
- [62] Yu S, Li Z, Zhang Q, et al. GPX4 degradation via chaperone-mediated autophagy contributes to antimony-triggered neuronal ferroptosis. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 234: 113413
- [63] Elgendy SM, Alyammahi SK, Alhamad DW, et al. Ferroptosis: an emerging approach for targeting cancer stem cells and drug resistance. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 155: 103095
- [64] Shang Z, Luo Z, Wang Y, et al. CircHIPK3 contributes to cisplatin resistance in gastric cancer by blocking auto

- phagy-dependent ferroptosis. *J Cell Physiol*, 2023, 238 (10): 2407-2424
- [65] Xiang Y, Wan F, Ren Y, et al. Polyphyllin VII induces autophagy-dependent ferroptosis in human gastric cancer through targeting T-lymphokine-activated killer cell-originated protein kinase. *Phytother Res*, 2023, 37(12): 5803-5820
- [66] Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 57

科研新进展

天津大学元英进/吴毅开发高效组装和递送大尺度DNA的新方法

2024年2月8日,天津大学合成生物学前沿科学中心元英进和吴毅作为共同通讯作者在*Cell Research*上在线发表题为《Convenient synthesis and delivery of a megabase-scale designer accessory chromosome empower biosynthetic capacity》的研究论文。天津大学博士研究生马渊为论文的第一作者。该研究发现,利用CRISPR/Cas9在酿酒酵母16条染色体着丝粒处产生DSB可以在二倍体酵母中选择性的删除一套基因组,实现不经过减数分裂的快速单倍体化。在此基础上,该研究开发了一种易于使用的大尺度DNA组装和递送方法—HAnDy(haploidization based DNA assembly and delivery in yeast)。该方法可以高效地组装和递送大尺度DNA。在两个酵母交配的过程中,启动CRISPR/Cas9系统促使细胞中DNA片段的组装,同时通过选择性地消除一套基因组(16条染色体)实现单倍体化。通过程序化的单倍体化,组装的菌株保持单倍体状态,可以轻松地与另一个供体菌株交配,从而启动下一轮组装。与其他组装策略相比,HAnDy是一种易于使用、与组装片段尺寸无关的组装方法,无需任何繁琐的体外操作。此外,该方法还可以通过在交配过程中选择性地消除供体菌株的基因组以作为一种酵母间大尺度DNA传递方法。

该研究还设计了一条长达1.024 Mb的功能拓展型染色体synAC。该染色体包含来自1 011个酿酒酵母的542个异源基因。与其他合成型酵母染色体不同,synAC不使用天然基因组作为其设计的模板,是一种完全从头设计的染色体,由大量异源基因和调控元件组成。利用5轮的HAnDy并行组装流程,该研究成功实现了1.024 Mb的功能拓展型染色体的便捷组装,并将其直接转移到6个系统发育不同的酵母中。作为一种可移动的功能拓展染色体,synAC能够迅速促进宿主的适应性,弥补宿主的生长适应缺陷,使宿主获得耐高温、戊二酸利用、重金属耐受的能力,增强宿主对渗透压、低温等的耐受性。此外,synAC显著拓展了宿主的代谢网络,增强了宿主的生物合成能力。该研究促进了大尺度DNA的组装和递送,以扩展和破译复杂的生物功能。

天津大学合成生物学前沿科学中心吴毅供稿