

AIM2在结直肠癌中的作用机制及对免疫治疗的意义

The mechanism research progress of AIM2 in colorectal cancer and immunotherapy

刘颖婷 综述; 蒋敬庭 审阅 (苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)

[摘要] 黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)定位于细胞质中,可作为模式识别受体感受释放到胞质中的dsDNA,通过与ASC接头蛋白结合形成炎性小体,从而激活Caspase-1促进炎性细胞因子的分泌和成熟,启动固有免疫应答或细胞焦亡(pyroptosis)。AIM2被认为是一种肿瘤抑制因子,在多种肿瘤中有异常表达,在肿瘤的发生发展中起到重要作用,能调控急性电离辐射和化疗引发的结直肠炎症。炎性小体在维持肠道内环境稳态的过程中也起到重要的作用。AIM2能调控细胞周期,抑制细胞异常增殖,PIK3/Akt通路在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发生发展中起到重要作用。AIM2能促使IFN- γ 和IL-1 β 分泌,激发抗肿瘤免疫应答。AIM2还能调控肠道干细胞扩增,调节肠道菌群。AIM2的缺失与CRC的不良预后显著相关,其表达在CRC的发生发展中起到重要的预后价值。研究AIM2炎性小体在抗肿瘤免疫应答中的作用,对探索和优化CRC免疫治疗过程的方法有着重要的意义。

[关键词] 黑色素瘤缺乏因子2;炎性小体;结直肠癌;表达;预后

[中图分类号] R735.3; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)03-0300-05

黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)是一种模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR),能作为DNA感受器感应病毒或细菌感染时释放到细胞质的dsDNA,形成AIM2炎性小体,从而促使IL-1 β 、IL-18等炎性细胞因子的分泌和成熟,启动固有免疫应答或诱导细胞焦亡(pyroptosis)^[1]。有研究^[2-5]发现,AIM2在黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肝癌和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)等多种肿瘤中均有异常表达,其中在CRC中AIM2表达缺失,多出现基因的移码和错义突变,且AIM2的表达情况与患者的预后有关^[5-7],但AIM2影响肿瘤的机制尚未明确。CRC作为常见的消化道恶性肿瘤,其预后与早期诊断相关^[8]。本文探讨AIM2在CRC发生发展中的作用新近研究进展做一综述,旨在为免疫治疗奠定基础。

1 AIM2的生物学功能

AIM2最初在人黑色素瘤细胞株中被发现,由于它在黑色素瘤细胞株中缺失且能逆转黑色素瘤肿瘤表型,故而被命名为此名称。AIM2是免疫反应相关的HIN-200(hematopoietic IFN-inducible nuclear protein containing a 200-amino-acid repeat)蛋白家族中的一员,具有2个典型的结构域,高度螺旋的热蛋白结构域PYD(pyrin domain)N端和含有2个相邻的寡核苷酸/寡糖结合结构域OB(oligonucleotide/oligosaccharide-binding domain)C端^[1]。AIM2可以与其他含

有死亡结构域、死亡效应结构域以及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(半胱天冬酶)招募结构域(caspase recruitment domain, CARD)的蛋白质相互作用,从而激活多种效应蛋白,在固有免疫、炎症、细胞分化和凋亡以及肿瘤的发生发展中起重要作用^[9]。

AIM2主要定位于细胞质,具有特异性的识别抗原信号的功能,在启动固有免疫应答过程中扮演关键角色。AIM2蛋白与接头蛋白ASC(apoptosis-associated speck like protein containing a caspase recruitment domain)结合,诱导ASC二聚体化,再与Pro-Cas-

[基金项目] 国家科技支撑计划资助项目(No. 2015BAI12B12);国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金(No. 31729001);国家自然科学基金面上项目(No. 31570877, 31570908);江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心研究项目(No. BM2014404);江苏省条件建设与民生科技专项资金项目(No. BL2014034)。Project supported by the National Key Technology Research and Development Program of China (No. 2015BAI12B12), the Joint Research Fund for Overseas Chinese, Hong Kong and Macao Scholars (No.31729001), the General Program of National Natural Science Foundation of China (No.31570877, 31570908), the Engineering Research Center for Tumor Immunotherapy of Jiangsu (No.BM2014404), and the Special Funds for Conditional Construction and People's Livelihood Science and Technology of Jiangsu (No.BL2014034)

[作者简介] 刘颖婷(1990-),女,硕士生,见习研究员,主要从事肿瘤生物免疫治疗及细胞和分子生物学研究,E-mail: liuyingting@suda.edu.cn

[通信作者] 蒋敬庭(JIANG Jinting, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤生物免疫治疗及细胞和分子生物学研究,E-mail: jiangjinting@suda.edu.cn

pase-1作用形成AIM2-ASC-Pro-Caspase-1炎性复合体,即AIM2炎性小体,继而活化半胱天冬酶1(Caspase-1),裂解pro-IL-1 β 和pro-IL-18,导致炎症因子IL-1 β 和IL-18的成熟和分泌,启动固有免疫应答。Caspase-1同时裂解底物Gasdermine D,而后的N端可诱导细胞焦亡的产生,同时将成熟的IL-1 β 和IL-18释放到细胞外^[1,10]。

炎性小体的形成和激活在宿主抗感染免疫中发挥重要作用,按受体蛋白的不同,可将其分为NOD样受体家族(NLR)的NLRP1、NLRP3、NLRC4、NLRP6、NLRP12和AIM2样受体家族(ALR)的AIM2、IFI16、pyrin炎性小体等^[11]。AIM2是HIN-200家族中唯一可以识别DNA形成炎性小体从而激活Caspase-1的成员。AIM2对DNA的识别也具有一定的局限性,虽然其识别不依赖特定的DNA序列顺序,但对DNA序列的长度有一定要求,仅当DNA序列达到80 bp以上方能被AIM2识别而启动固有免疫反应^[9]。

2 AIM2影响结直肠炎症及相关肿瘤发生发展的机制

CRC是一种常见的消化道恶性肿瘤^[12],其发生与慢性炎症密切相关^[13]。临床研究^[14]发现,炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者后期患癌的风险比对照组更高,AIM2在结直肠炎症及其相关肿瘤的发生发展中有重要的作用。

2.1 AIM2在结直肠炎症过程中的作用

AIM2能调控急性电离辐射和化疗引发的结直肠炎症^[15-16],急性的电离辐射可以在短期内诱导大量增殖性细胞如骨髓细胞和胃肠道细胞的凋亡,化疗也能引起严重的胃肠道毒性,引发不良炎症反应,从而影响其抗肿瘤效果。当细胞受到急性电离辐射产生DNA损伤时,AIM2可以在核内形成炎性小体,促使肠上皮细胞焦亡^[15]。通过阻断AIM2信号的作用,如使用沙利度胺(thalidomide)或者在AIM2缺失小鼠中使用化疗药物伊立替康(CPT-11),则可在不影响CPT-11抗肿瘤效果的前提下显著降低药物副作用^[16]。由此可见,放化疗对AIM2在炎症发生中的作用过程有重要的影响。

炎性小体在维持肠道内环境稳态的过程中也起到重要的作用,炎性小体的缺失可提高小鼠对结直肠炎症的易感性。有研究^[17]发现,AIM2炎性小体可通过IL-18/IL-22/STAT3信号通路调节肠道平衡。AIM2缺失导致IL-18分泌受阻,肠上皮细胞IL-22结合蛋白(IL-22BP)减少,继而造成STAT3依赖性抗菌肽(AMPs)Reg3和Reg3- γ 损失,引起肠道内稳态失调而诱发结肠炎。在IBD小鼠模型-葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱发结直肠炎的小鼠模型^[18]

中,AIM2^{-/-}小鼠IL-18/IL-22BP通路功能失调,促使IL-22过量产生以及STAT3和Akt持续激活,从而诱发肠隐窝干细胞(intestinal crypt stem cell, 肠干细胞)不断增殖^[17]。AIM2还能通过调控肠道菌群的平衡来影响结直肠炎的发生。在DSS诱发的结肠炎模型中,AIM2^{-/-}小鼠对该炎症敏感性增加被证实与肠道菌群失调有关^[19]。在AIM2缺失的小鼠结肠内,AIM2炎性小体作用功能受阻,Caspase-1的激活以及IL-1 β 和IL-18的分泌都受到抑制,肠道对其内共生的大肠杆菌负荷增加。炎性小体缺陷小鼠体内肠道微生物群的变化与肠上皮细胞内几种抗菌肽的表达水平下调直接相关,而给AIM2缺失小鼠灌注IL-18可以减少大肠杆菌负荷,减轻肠炎的易感性^[19]。

2.2 AIM2在结直肠肿瘤形成中的作用

研究^[20]表明,AIM2能调控细胞周期,抑制细胞异常增殖,PIK3/Akt通路在结直肠癌的发生发展中起到重要作用。过度激活的Akt通路会下调肿瘤抑制蛋白,促进细胞异常增殖,抑制细胞凋亡从而导致肿瘤的发生。Akt的过度活化也能使高分化的结肠癌向低分化转化,与肿瘤的不良预后有关^[21]。对人CRC细胞HCT116的研究发现,AIM2可通过PI3K/Akt通路调控细胞周期,阻滞细胞从G1期进入S期的转变或发生G2/M期周期阻滞,从而抑制细胞增殖,促使细胞凋亡^[22-23]。通过应答AIM2的表达可上调细胞中周期蛋白D3和p21(Waf1/Cip1)表达,同时抑制cdc2活性。但AIM2的应答也能影响CRC细胞对纤维连接蛋白的黏附作用,诱导一系列侵袭相关的基因异常表达,促进细胞的侵袭^[23]。在通过氧化偶氮甲烷(AOM)和葡聚糖硫酸钠(DSS)诱发小鼠结直肠炎症及其相关的肿瘤模型中也发现,虽然结肠组织中的总Akt水平相似,但AIM2^{-/-}小鼠结肠组织中磷酸化Akt(pAkt)明显上调。AIM2可抑制DNA-PK的活化,从而抑制DNA-PK对Akt的磷酸化的激活,而使用Akt抑制剂(API-2)能减少AIM2^{-/-}小鼠结肠的息肉和肿瘤数量^[24]。由此可得,AIM2能通过对Akt通路的调控影响细胞增殖和生长周期,从而降低CRC发生的风险。

AIM2能促使IFN- γ 和IL-1 β 分泌,激发抗肿瘤免疫应答。通过筛选HCT116细胞株的基因表达谱,以及对IFN- γ 处理后的10种不同的CRC细胞株进行基因表达水平检测后发现,AIM2与干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISG)的表达显著相关。AIM2能促进IFN- γ 分泌,从而激发机体的抗肿瘤免疫应答,影响CRC的发生^[25]。虽然AIM2介导的ISGs以及AIM2自身均能响应病原体的刺激引发先天固有免疫,但该机制中并未包含Caspase-1和IL-1 β 的作

用,而是通过 IFN/AIM2/ISG 级联反应的方式来抑制细胞增殖,调控肿瘤的发生发展。传统的肿瘤疫苗在 CRC 的临床实验中仅显示出有限的疗效,这多是由于肠道内肿瘤相关的髓系细胞能产生免疫抑制介质,形成肿瘤免疫微环境,从而抑制疫苗引发的有益免疫反应^[26]。但最近的一项研究^[27]表明,口服乳头状瘤病毒能激活 NLRP3 和 AIM2 炎性小体的产生,诱导 IL-1 β 的成熟和分泌,促使 Caspase-1 介导的肿瘤消退,从而将 Apc^{Mim/+} 肠癌模型(APC 基因突变从而引发肠道腺瘤型息肉的多肠瘤小鼠模型^[28])小鼠的寿命延长 3 倍。这种通过伪病毒刺激固有免疫传感器,从而达到抑制肠道肿瘤的免疫治疗方法,可为未来开发新的抗肿瘤策略提供新思路。

AIM2 还能调控肠道干细胞扩增,调节肠道菌群。在 AOM/DSS 诱导的小鼠结肠癌模型中发现, AIM2^{-/-} 小鼠肠干细胞表现出更强的增殖能力,且肠道中的肠道菌群与正常小鼠肠道显著不同^[1, 29]。AIM2^{-/-} 小鼠体内 Wnt 信号通路出现异常,促使肠道“原癌细胞”肠道干细胞扩增。同时,当运用肠道菌群互换学说将 AIM2^{-/-} 小鼠和正常小鼠饲养在一起时, AIM2^{-/-} 小鼠结肠癌的发生率较之前单独饲养时明显降低,而正常小鼠的肿瘤发生率则显著上升。通过检测实验过程中 Caspase-1、IL-18 及 IL-1 β 的表达水平还发现,注射 AOM 后,这些与炎性小体形成和作用过程密切相关的细胞因子在 AIM2^{-/-} 小鼠体内结肠组织中的表达水平和正常小鼠相比并无显著差异。由此可见, AIM2 在抑制结肠癌肿瘤的生长过程中并不依赖于炎性小体的作用机制^[29]。在使用同样的 AOM/DSS 模型探索 AIM2 经 Akt 通路影响结直肠癌的发生发展时也得到了相似的结论^[24]。在 AOM/DSS 模型中还发现, AIM2^{-/-} 的小鼠在注射 AOM 后,其促进细胞增殖分裂的原癌基因 c-Myc 的表达量也显著增加^[29]。

3 AIM2 在 CRC 中的表达及其在免疫治疗中的潜在作用

AIM2 最初在人黑色素瘤细胞中被发现,同时也在人脾脏、小肠和外周血白细胞中也检测到 AIM2 mRNA^[30]。随后的研究^[3, 31-32]发现, IFN 可以增加细胞中 AIM2 的表达水平。早期研究认为, AIM2 是一种肿瘤抑制因子,在黑色素瘤中表达缺失,而它的过表达可以逆转黑色素瘤的肿瘤表型,抑制纤维原细胞的增殖。虽然 AIM2 亦被发现存在于子宫颈癌^[33]、鼻咽癌^[34]、口腔鳞状细胞癌^[35]和肺腺癌^[36]中高表达,但在 CRC^[5]、肝癌^[4]、乳腺癌^[2]和前列腺癌^[3]中 AIM2 均呈低表达状态,在 CRC、胃癌和子宫内膜癌中还发现了 AIM2 基因的移码和错义突变^[7],而在 CRC 中发现,

AIM2 表达情况与患者的预后有关。

通过组织芯片和免疫组化技术分析 CRC 组织及癌旁组织后发现,有 67.4% 的肿瘤组织 AIM2 表达水平降低, 9.18% 肿瘤组织 AIM2 表达缺失。与 AIM2 表达正常的患者相比, AIM2 表达缺失的肿瘤患者复发快、转移多、生存期更短, AIM2 表达完全缺失的患者病死率较 AIM2 表达正常的患者高 3 倍以上^[6]。相反, AIM2 的过度表达可以诱导细胞凋亡,这也与 AIM2 表达正常的肿瘤患者的长期存活相一致^[23]。此外,另有报道^[5]结肠癌肿瘤的公共数据集 40 例样本的炎性小体组成成分的表达情况,同样发现包括 AIM2、NLRP1、NLRP3 和 NLRC4 在内的各炎性小体在 CRC 中均表达下调且与肿瘤发生发展和肿瘤分期相关。由此可见, AIM2 的缺失与 CRC 的不良预后显著相关, AIM2 的表达在 CRC 的发生发展中起到重要的预后价值。

近年来,胞内 DNA 传感通路在抗肿瘤免疫应答中的作用越来越重要^[37-38]。肿瘤细胞坏死后,其 DNA 被巨噬细胞吞噬并被机体识别,从而激活抗肿瘤免疫应答^[1]。这一过程中,胞内 DNA 感受器对 DNA 的识别和结合是首要关键步骤。除 AIM2 外, DNA 感受器还有 cGAS (cyclic GMP- AMP synthase)、DAI (DNA-dependent activator of IFN regulatory factors) 与 RIG-1 (retinoic acid-inducible gene 1) 等^[39]。cGAS 能在放疗中激发抗肿瘤免疫应答, cGAS 与 DNA 结合后,通过第二信使 cGAMP 激活接头蛋白 STING,从而上调 I 型 IFN 的表达^[40]。该研究还阐述了肿瘤来源的 DNA 在此类抗肿瘤免疫应答反应中进入免疫细胞的过程, DC 与放疗后发生 DNA 链断裂的肿瘤细胞接触时, DC 通过膜融合转移相关 DNA,而非直接吞噬游离的 DNA^[40]。理论上,在使用新型的肿瘤微创疗法热消融术如射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 联合免疫治疗肿瘤时,肿瘤来源的 DNA 被宿主免疫细胞吞噬和识别的过程与放疗有所不同。肿瘤热消融术是通过射频、微波或激光产生的热量,使得局部肿瘤发生凝固性坏死,肿瘤细胞受热溶解和蛋白质变性,而热稳定性相对较高的 DNA 则释放游离,促使肿瘤细胞从非免疫原性细胞转为免疫原性细胞或直接释放肿瘤抗原,激发抗肿瘤免疫应答^[41]。AIM2 在启动固有免疫应答时,识别细胞质内 dsDNA 的过程是通过静电吸引直接与 DNA 磷酸骨架结合,继而形成炎性小体发挥作用^[1],且 AIM2 可作为识别具有免疫原性的 DNA 疫苗从而提高抗肿瘤免疫效应^[42],说明 AIM2 在肿瘤免疫治疗过程中也能起到重要作用。本课题组在前期研究中发现,在对小鼠双侧背部 CRC 移植瘤模型行 RFA 单侧治疗后,未消融

侧的肿瘤组织中 AIM2 炎性小体的组成分子 AIM2、ASC 和 Caspase-1 均表达上调,而 cGAS、DAI 与 RIG-1 等 DNA 感受器分子表达无显著变化,表明 RFA 能通过激活 AIM2 介导的胞内 DNA 传感通路增强抗肿瘤免疫应答。因此,进一步研究 AIM2 炎性小体在抗肿瘤免疫应答中的作用对探索和优化 CRC 免疫治疗过程的方式方法有着重要的实际意义。

4 结 语

AIM2 作为一种重要的模式识别受体和 DNA 感受器,不仅能形成炎性小体在天然免疫防御中起到关键作用,而且在肿瘤的发生发展中扮演重要角色。在对 AIM2 影响 CRC 的作用机制的探索中发现,AIM2 能通过抑制 Akt 通路的活化、抑制肠干细胞和肠细胞的异常扩增、调控细胞周期阻滞以及维持肠道菌群微生物稳态等非依赖炎性小体的途径调控肿瘤的发生发展。AIM2 炎性小体在结直肠炎症的产生和进展中也能起到重要作用,进而影响 CRC 的发生发展,特别是 AIM2 作为细胞内 DNA 感受器在电离辐射和化疗所引发的肠道炎症反应过程中起到的重要作用以及在射频消融治疗肿瘤后的异常表达。研究 AIM2 在 CRC 抗肿瘤免疫应答中的作用,可为将来选用最佳的肿瘤免疫治疗手段提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] SI M M, KARKI R, KANNEGANTI T D. AIM2 inflammasome in infection, cancer, and autoimmunity: role in DNA sensing, inflammation, and innate immunity[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(2): 269-280. DOI:10.1002/eji.201545839.
- [2] YOON N, PARK M S, SHIGEMOTO T, et al. Activated human mesenchymal stem/stromal cells suppress metastatic features of MDA-MB-231 cells by secreting IFN-beta[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(4): e2191[2017-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4855669/>. DOI:10.1038/cddis.2016.90.
- [3] PONOMAREVA L, LIU H, DUAN X, et al. AIM2, an IFN-inducible cytosolic DNA sensor, in the development of benign prostate hyperplasia and prostate cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(10): 1193-1202. DOI:10.1158/1541-7786.mcr-13-0145.
- [4] MA X, GUO P, QIU Y, et al. Loss of AIM2 expression promotes hepatocarcinoma progression through activation of mTOR-S6K1 pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 36185-36197. DOI:10.18632/oncotarget.9154.
- [5] LIU R, TRUAX A D, CHEN L, et al. Expression profile of innate immune receptors, NLRs and AIM2, in human colorectal cancer: correlation with cancer stages and inflammasome components[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33456-33469. DOI:10.18632/oncotarget.5587.
- [6] DIHLMANN S, TAO S, ECHTERDIEK F, et al. Lack of absent in melanoma 2 (AIM2) expression in tumor cells is closely associated with poor survival in colorectal cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(10): 2387-2396. DOI:10.1002/ijc.28891.
- [7] WOERNER S M, KLOOR M, SCHWITALLE Y, et al. The putative tumor suppressor AIM2 is frequently affected by different genetic alterations in microsatellite unstable colon cancers[J]. *Genes Chromosome Canc*, 2007, 46(12): 1080-1089. DOI:10.1002/gcc.20493.
- [8] COURTNEY R J, PAUL C L, CAREY M L, et al. A population-based cross-sectional study of colorectal cancer screening practices of first-degree relatives of colorectal cancer patients[J]. *Bmc Cancer*, 2013, 13(1): 1-11. DOI:10.1186/1471-2407-13-13.
- [9] JIN T, PERRY A, JIANG J, et al. Structures of the HIN domain: DNA complexes reveal ligand binding and activation mechanisms of the AIM2 inflammasome and IFI16 receptor[J]. *Immunity*, 2012, 36(4): 561-571. DOI:10.1016/j.immuni.2012.02.014.
- [10] RATHINAM V A K, JIANG Z, WAGGONER S N, et al. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 395-403. DOI:10.1038/ni.1864.
- [11] SHARMA D, KANNEGANTI T D. The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation[J]. *J Cell Biol*, 2016, 213(6): 617-629. DOI:10.1083/jcb.201602089.
- [12] HE L, CHEN Y, WU Y, et al. Nucleic acid sensing pattern recognition receptors in the development of colorectal cancer and colitis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(13): 2395-2411. DOI:10.1007/s00018-017-2477-1.
- [13] LASRY A, ZINGER A, BEN-NERIAH Y. Inflammatory networks underlying colorectal cancer[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3): 230-240. DOI:10.1038/ni.3384.
- [14] BRENNER H, KLOOR M, POX C P. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1490-1502. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
- [15] HU B, JIN C, LI H B, et al. The DNA-sensing AIM2 inflammasome controls radiation-induced cell death and tissue injury[J]. *Science*, 2016, 354(6313): 765-768. DOI:10.1126/science.aaf7532.
- [16] LIAN Q, XU J, YAN S, et al. Chemotherapy-induced intestinal inflammatory responses are mediated by exosome secretion of double-strand DNA via AIM2 inflammasome activation[J]. *Cell Res*, 2017, 27(6): 784-800. DOI:10.1038/cr.2017.54.
- [17] RATSIMANDRESY R A, INDRAMOHAN M, DORFLEUTNER A, et al. The AIM2 inflammasome is a central regulator of intestinal homeostasis through the IL-18/IL-22/STAT3 pathway[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(1): 127-142. DOI:10.1038/cmi.2016.35.
- [18] SNIDER A J, BIALKOWSKA A B, GHALEB A M, et al. Murine model for colitis-associated cancer of the colon[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1438: 245-254. DOI:10.1007/978-1-4939-3661-8_14.
- [19] HU S, PENG L, KWAK Y T, et al. The DNA sensor AIM2 maintains intestinal homeostasis via regulation of epithelial antimicrobial host defense[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(9): 1922-1936. DOI:10.1016/j.celrep.2015.10.040.
- [20] DANIELSEN S A, EIDE P W, NESBAKKEN A, et al. Portrait of the PI3K/AKT pathway in colorectal cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1855(1): 104-121. DOI:10.1016/j.bbcan.2014.09.008.
- [21] BABA Y, NOSHO K, SHIMA K, et al. Phosphorylated AKT expression is associated with PIK3CA mutation, low stage, and favorable outcome in 717 colorectal cancers[J]. *Cancer*, 2011, 117(7): 1399-1408. DOI:10.1002/cncr.25630.
- [22] CHEN J, WANG Z, YU S. AIM2 regulates viability and apoptosis in human colorectal cancer cells via the PI3K/Akt pathway[J/OL]. *On-*

- cotargets Ther, 2017, 10: 811-817[2017-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5315344/>. DOI: 10.2147/ott.s125039.
- [23] PATSOS G, GERMANN A, GEBERT J, et al. Restoration of absent in melanoma 2 (AIM2) induces G2/M cell cycle arrest and promotes invasion of colorectal cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(8): 1838-1849. DOI:10.1002/ijc.24905.
- [24] WILSON J E, PETRUCCELLI A S, CHEN L, et al. Inflammasome-independent role of AIM2 in suppressing colon tumorigenesis via DNA-PK and Akt[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 906-913. DOI:10.1038/nm.3908.
- [25] LEE J, LI L, GRETZ N, et al. Absent in melanoma 2 (AIM2) is an important mediator of interferon-dependent and -independent HLA-DRA and HLA-DRB gene expression in colorectal cancers[J]. *Oncogene*, 2012, 31(10): 1242-1253. DOI:10.1038/ncr.2011.320.
- [26] SICA A, PORTA C, MORLACCHI S, et al. Origin and functions of tumor-associated myeloid cells (TAMCs)[J]. *Cancer Microenviron*, 2012, 5(2): 133-149. DOI: 10.1007/s12307-011-0091-6.
- [27] ZHONG Z, ZHAI Y, BU P, et al. Papilloma-pseudovirus eradicates intestinal tumours and triples the lifespan of Apc(Min/+) mice[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15004[2017-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394268/>. DOI:10.1038/ncomms15004.
- [28] WASHINGTON M K, POWELL A E, SULLIVAN R, et al. Pathology of rodent models of intestinal cancer: progress report and recommendations[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(4): 705-717. DOI:10.1053/j.gastro.2013.01.067.
- [29] MAN S M, ZHU Q, ZHU L, et al. Critical role for the DNA sensor AIM2 in stem cell proliferation and cancer[J]. *Cell*, 2015, 162(1): 45-58. DOI:10.1016/j.cell.2015.06.001.
- [30] DEYOUNG K L, RAY M E, SU Y A, et al. Cloning a novel member of the human interferon-inducible gene family associated with control of tumorigenicity in a model of human melanoma[J]. *Oncogene*, 1997, 15(4): 453-457. DOI:10.1038/sj.onc.1201206.
- [31] DUAN X, PONOMAREVA L, VEERANKI S, et al. Differential roles for the interferon-inducible IFI16 and AIM2 innate immune sensors for cytosolic DNA in cellular senescence of human fibroblasts[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(5): 589-602. DOI:10.1158/1541-7786.mcr-10-0565.
- [32] HAKIMI M, PETERS A, BECKER A, et al. Inflammation-related induction of absent in melanoma 2 (AIM2) in vascular cells and atherosclerotic lesions suggests a role in vascular pathogenesis[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(3): 794-803. DOI:10.1016/j.jvs.2013.03.048.
- [33] NARAYAN G, BOURDON V, CHAGANTI S, et al. Gene dosage alterations revealed by cDNA microarray analysis in cervical cancer: Identification of candidate amplified and overexpressed genes [J]. *Gene Chromosome Cancer*, 2007, 46(4): 373-384. DOI:10.1002/gcc.20418.
- [34] CHEN L C, WANG L J, TSANG N M, et al. Tumour inflammasome-derived IL-1 β recruits neutrophils and improves local recurrence-free survival in EBV-induced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Embo Mol Med*, 2012, 4(12): 1276-1293. DOI:10.1002/emmm.201201569.
- [35] KONDO Y, NAGAI K, NAKAHATA S, et al. Overexpression of the DNA sensor proteins, absent in melanoma 2 and interferon-inducible 16, contributes to tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma with p53 inactivation[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(4): 782-790. DOI:10.1111/j.1349-7006.2012.02211.x.
- [36] KONG H, WANG Y, ZENG X, et al. Differential expression of inflammasomes in lung cancer cell lines and tissues[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(10): 7501-7513. DOI:10.1007/s13277-015-3473-4.
- [37] DAS A, HEESTERS B A, BIALAS A, et al. Follicular dendritic cell activation by TLR ligands promotes autoreactive B cell responses [J]. *Immunity*, 2017, 46(1): 106-119. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.014.
- [38] KRANZ L M, DIKEN M, HAAS H, et al. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2016, 534(7607): 396-401. DOI:10.1038/nature18300.
- [39] ROERS A, HILLER B, HORNUNG V. Recognition of endogenous nucleic acids by the innate immune system[J]. *Immunity*, 2016, 44(4): 739-754. DOI:10.1016/j.immuni.2016.04.002.
- [40] DENG L, LIANG H, XU M, et al. STING-dependent cytosolic dna sensing promotes radiation-induced type I interferon-dependent antitumor immunity in immunogenic tumors[J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 843-852. DOI:10.1016/j.immuni.2014.10.019.
- [41] MIZUKOSHI E, YAMASHITA T, ARAI K, et al. Enhancement of tumor-associated antigen-specific T cell responses by radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1448-1457. DOI:10.1002/hep.26153.
- [42] SUSCHAK J J, WANG S, FITZGERALD K A, et al. Identification of AIM2 as a sensor for DNA vaccines[J]. *J Immunol*, 2015, 194(2): 630-636. DOI:10.4049/jimmunol.1402530.

[收稿日期] 2017-12-16

[修回日期] 2018-01-23

[本文编辑] 韩丹