

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.03.011

· 综述 ·

GSDME 介导的细胞焦亡在肿瘤发生发展中的作用及其临床意义

The role of GSDME-mediated pyroptosis in the generation and development of tumor and its clinical significance

张依格^a综述;高军^b,王建榜^a审阅(西安医学院 第二附属医院 a. 心血管内科, b. 肿瘤免疫科, 陕西 西安 710038)

[摘要] 细胞焦亡(pyroptosis)是新近发现的一种依赖炎性半胱天冬酶(caspase)的促炎程序性细胞死亡方式(regulated cell death, RCD),主要通过 gasdermin 家族成员发生剪切活化,引起细胞膜穿孔和细胞内容物释放的过程。Gasdermin E(GSDME)是 gasdermin 家族的主要成员之一,近来研究发现在几种常见的肿瘤中常因其启动子甲基化而低表达,进而增强了肿瘤的增殖和转移能力;分析其结构和功能显示,GSDME 可被激活态的 caspase-3 切割并形成具有造孔活性的 GSDME-N 末端结构域,从而诱导肿瘤细胞发生焦亡,介导肿瘤细胞死亡。本文就 GSDME 介导焦亡的机制及其与肿瘤发生发展的关系作一综述,以期提出新的临床肿瘤诊疗方向。

[关键词] 细胞焦亡;GSDME;caspase-3;肿瘤

[中图分类号] R730.2;Q279 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)03-0288-06

肿瘤是严重危害我国人群健康的疾病之一,随着人口老龄化日益加剧、工业化进程加快和不良生活方式等危险因素的累加,肿瘤的发病率逐年呈上升趋势^[1]。虽然通过手术、放化疗和免疫治疗等控制措施提高了某些肿瘤患者的生存率,但恶性肿瘤因其极强的侵袭性和耐药性,成为现代医学的一大挑战。

长期以来人们所认识的细胞死亡方式仅限于凋亡(apoptosis)和坏死(necrosis)。凋亡主要表现为细胞皱缩和凋亡小体形成,随后被周围的吞噬细胞迅速吞噬,不引起炎症反应。坏死既往被认为是不受调控的被动死亡过程,但随着生命科学研究的不断深入,目前研究已证实部分坏死是可被控制的,称为程序性坏死(necroptosis)^[2],细胞焦亡是其主要形式之一。

Gasdermin 家族蛋白是介导细胞焦亡发生的关键效应分子,该家族成员主要包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 和 DFNB59。在过去的几年中,GSDMD 被证实为焦亡发生的主要执行蛋白,并依赖 caspase-1/4/5/11 的激活。最近研究人员在细胞焦亡领域取得了新的突破,揭示了 gasdermin 家族的另一成员 GSDME 引起焦亡的机制,该蛋白主要通过 caspase-3 的切割作用获得活性,参与多种肿瘤的发生发展及转归,这一发现进一步完善了焦亡机制。本文旨在总结 GSDME 介导的焦亡分子机制及其在肿瘤研究中应用的最新进展,为临床肿瘤防治提供新的策略。

1 焦亡的定义及其形成机制的特点

焦亡最早在感染沙门杆菌的巨噬细胞中被发

现,通常有着类似于坏死的形态学特征,表现为细胞肿胀、膜通透性改变和细胞内容物释放,属于炎症性死亡,但该过程受特定的死亡信号通路调控,是一种介于凋亡和坏死之间的细胞死亡方式,对维持机体稳态、清除异常细胞和免疫有着重大意义^[3]。既往研究证实,细胞焦亡是由经典炎症小体激活的 caspase-1 以及由胞壁脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活的 caspase-4/5/11 介导,激活态的炎性 caspase-1/4/5/11 将 GSDMD 剪切成具有穿孔效应的 GSDMD-N 端结构域和自抑制作用的 GSDMD-C 端结构域,其中 N 端结构域在细胞膜上寡聚形成蛋白孔洞样结构,并释放胞质内容物,包括白介素(IL)-1 β 、IL-18 等炎症介质,招募炎症细胞,扩大炎症反应,导致细胞焦亡^[4-6]。近年来, gasdermin 家族的另一成员 GSDME 受到了学者们的广泛关注。GSDME 最初被鉴定为耳聋相关常染色体显性遗传基因 5(DFNA5),位于人类 7 号染色体短臂 15 区,包含 496 个氨基酸^[7]。随着 GSDMD 依赖型焦亡的发现,研究人员证实 GSDME 除了介导听力损失外,在细胞焦亡中也发挥重要作用。

[基金项目] 陕西省教育厅-服务地方专项资金项目(No.20JC030)。Project supported by the Education Department of Shaanxi Provincial Government-Serving Local Special Programe (No.20JC030)

[作者简介] 张依格(1994-),女,硕士生,主要从事心血管疾病与胸部肿瘤的研究,E-mail:739222788@qq.com

[通信作者] 高军(GAO Jun, corresponding author),博士,副研究员,副主任医师,副教授,硕士生导师,主要从事肿瘤免疫治疗及消化系统肿瘤的研究,E-mail:13816012151@163.com;王建榜(WANG Jianbang, co-corresponding author),硕士,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事心血管内科方向的研究,E-mail:wjb839@163.com

与GSDMD介导的细胞焦亡不同,GSDME介导的细胞焦亡主要依赖caspase-3的剪切活化。Caspase-3是凋亡相关的半胱天冬酶,在肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)或化疗药物等的作用下被激活,引起细胞凋亡,但此时细胞中如果存在GSDME,则会使细胞从凋亡迅速转入焦亡的进程,或者直接走向细胞焦亡^[8-9]。WANG等^[8]在GSDMD-/-HeLa细胞中用caspase-3敏感的DEVD取代GSDMD中caspase-1切割位点FLTD后,观察到GSDMD^{DEVD}将TNF- α 与放线菌酮(cycloheximide, CHX)诱导的细胞凋亡转化为细胞焦亡;他们还发现表达野生型GSDME的Hela细胞经CHX治疗后,同样将细胞凋亡扭转为细胞焦亡;随后他们鉴定了caspase-3可以裂解人GSDME中的₂₆₇DMPD₂₇₀位点、小鼠GSDME中的₂₆₇DMLD₂₇₀位点和斑马鱼GSDME1中的₂₅₃SEVD₂₅₆位点,在这些切割位点进行突变后则发生细胞凋亡;利用基因敲除或药物来抑制caspase-3的表达,同样也可以阻止GSDME的裂解和随后的细胞焦亡。Caspase-3一直以来被认为是细胞凋亡的关键执行者,但令人惊讶的是,它还可以参与GSDME存在下的细胞焦亡。此外,GSDME仅被caspase-3裂解,而不能被caspase-1、4、6、7、8和9识别。先前学者们已证实细胞焦亡的发生依赖GSDMD-N端的成孔活性^[10],因此研究人员分析了GSDME介导的细胞焦亡机制,发现激活态的caspase-3能在特定位点裂解GSDME,生成GSDME-C端和GSDME-N端结构域。静息状态下GSDME-C端通过发挥自抑作用而维持构象稳定,受到各种因素的刺激后,GSDME-N端则插入细胞膜上形成孔道,提升细胞渗透压,导致炎性物质释放,从而发挥调控细胞焦亡的生物学功能。

2 GSDME是潜在的抑癌基因

肿瘤的发生不仅与基因突变、缺失和重排有关,还与表观遗传的调控失衡有关。表观遗传是指基于非基因序列改变所致的基因表达水平变化,DNA甲基化是一种重要的表观遗传修饰,经研究发现DNA甲基化是抑癌基因失活的原因之一,从而导致肿瘤的发生。研究人员发现在一些肿瘤细胞中GSDME常因其启动子过度甲基化而导致表观遗传学沉默。AKINO等^[11]在89例胃癌组织样本中发现,约52%的样本表现出GSDME启动子甲基化异常。KIM等^[12]利用去甲基化抑制剂5-AzaC处理HCT116、HT29和DLD-1三种结肠癌细胞系后,GSDME的基因表达水平上调;他们还观察到,在结肠肿瘤组织中GSDME启动子甲基化较常见,约为65%,而在正常

结肠组织中仅为3%;同样的现象也存在于乳腺癌中^[13]。通过给GSDME不表达或低表达的肿瘤细胞系转染外源性GSDME,结果显著降低了肿瘤细胞的增殖及存活能力,而GSDME基因沉默可显著增强细胞的克隆及侵袭能力^[12]。研究人员在乳腺癌的研究中证实,GSDME甲基化导致的表达沉默增加了淋巴结转移风险^[14]。由此可见,GSDME与肿瘤的发生发展密切相关,并具有潜在的抑癌作用。CROES等^[15]利用甲基化特异性PCR技术检测了乳腺癌组织和健康乳腺组织中GSDME启动子的甲基化水平,结果证实在乳腺癌组织与健康乳腺组织中GSDME的甲基化现象具有差异性,同时也发现GSDME基因甲基化显著影响乳腺癌患者5年生存率,进一步提示GSDME甲基化水平或许可作为乳腺癌预后标志物。GSDME作为一种抑癌基因,通过启动子甲基化修饰导致蛋白低表达或不表达的方式可能是其参与肿瘤发生和转移的重要机制之一,通过抑制或逆转GSDME基因甲基化可能是抗肿瘤治疗的新靶点。

3 GSDME在肿瘤免疫治疗中的价值

程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)是一种重要的免疫抑制分子,主要通过抑制T淋巴细胞来调节免疫系统并促进自身耐受,预防自身免疫性疾病,但它同时可以阻止免疫系统杀死肿瘤细胞,使肿瘤细胞获得免疫逃逸。PD-1抑制剂可以激活免疫系统以攻击肿瘤,在临床治疗过程中发现,肿瘤患者在进行化疗后再使用PD-1抑制剂效果更显著,这可能是由于化疗引起细胞焦亡后形成炎性微环境,促进巨噬细胞和T淋巴细胞的分化和产生促炎因子^[16]。LIEBERMAN等^[17]检测了22种肿瘤相关GSDME突变样本,发现其中有20种突变降低了GSDME功能。具有GSDME突变的肿瘤,能够逃避GSDME的肿瘤抑制作用。接下来,他们在小鼠三阴乳腺癌、结肠癌和黑色素瘤模型实验中证实,GSDME表达的肿瘤在敲除GSDME后会促进肿瘤生长,而在GSDME不表达的肿瘤中异位表达GSDME则会抑制肿瘤生长。同时,与GSDME表达的肿瘤相比,在GSDME基因敲除的肿瘤中NK和CD8⁺T淋巴细胞较少,且细胞活力降低,仅表达少量的毒性蛋白和细胞因子。进一步分析发现,GSDME的表达增加了NK和CD8⁺T淋巴细胞的数量和抗肿瘤作用,还增强了肿瘤相关巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用。在缺乏NK和CD8⁺T淋巴细胞的小鼠中这种作用则消失,表明GSDME的抑制作用依赖于免疫系统中的这两种杀伤细胞。以上研究结果阐明了,GSDME介导的细胞焦亡在肿瘤免疫中的重要作用,当激活肿瘤中的

GSDME时,它可以使免疫系统无法识别的“冷”肿瘤转变为免疫系统可以调控的“热”肿瘤(T细胞及其他肿瘤杀伤细胞较多),进而抑制肿瘤生长,使肿瘤患者获益于免疫治疗。

颗粒酶B(granzyme B, GzmB)是杀伤细胞毒性颗粒中丰度最高的颗粒酶,它的底物包括 caspase-3。LIEBERMAN等^[17]发现,在含有GSDME的细胞裂解液中,重组GzmB可以特异性切割GSDME,且其切割位点与caspase-3切割位点一致。并且在caspase-3抑制剂作用下,其切割作用并未被抑制,证实了GzmB可以直接切割激活GSDME。CAR-T细胞治疗B细胞恶性肿瘤具有一定疗效,研究人员发现CAR-T细胞通过释放大量的穿孔素和GzmB来激活B白血病细胞中的caspase-3-GSDME途径,从而导致靶细胞焦亡,增强抗肿瘤免疫。但同时治疗中也伴随着严重毒性,细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)是CAR-T治疗中最严重的并发症,由急性炎症反应触发。细胞焦亡所释放的促炎因子可能是导致接受CAR-T细胞治疗的患者发生CRS的重要原因^[18]。

4 GSDME通过介导细胞焦亡影响肿瘤的发生发展

大部分抗肿瘤药物主要通过细胞凋亡来抑制各种肿瘤的发生发展,但肿瘤细胞的抗凋亡特性常导致治疗失败。因此,研究非凋亡程序性细胞死亡机制,对肿瘤治疗具有重要意义。研究发现,细胞内GSDME的表达水平决定了细胞不同的死亡方式^[8-9]。通过检测人类多种肿瘤细胞系中GSDME的表达水平,研究人员观察到具有高表达水平GSDME(GSDME^{High})的肿瘤细胞系包括MeWo、SH-SY5Y和A549中,抗肿瘤药物多柔比星、顺铂及依托泊苷激活的caspase-3优先切割GSDME,从而诱导强烈的细胞焦亡。然而,在大部分的肿瘤细胞中GSDME启动子区DNA异常甲基化,导致GSDME低表达(GSDME^{Low})甚至沉默,如HeLa和Jurkat,在这些细胞中抗肿瘤药物激活的caspase-3则切割凋亡下游蛋白PARP而非GSDME,启动凋亡发生。在使用DNA甲基化酶抑制剂地西他滨处理GSDME低表达肿瘤细胞系后,GSDME蛋白在细胞中表达增强,对药物的敏感性也相应提高。这些研究结果揭示了GSDME的高表达决定了肿瘤细胞系发生焦亡而非凋亡的机制,表明将甲基化酶抑制剂和抗肿瘤药联合应用可能会更有效地杀伤肿瘤细胞。GSDME表达水平调控凋亡-焦亡之间的转换,在肺癌、胃癌和黑色素瘤等多种肿瘤治疗过程中发挥重要作用。

4.1 肺癌

肺癌是全球肿瘤相关死亡最主要的原因,患者的5年生存率不到20%,严重危害人类的健康。研究发现,GSDME在A549等多种人类肺癌细胞表达。ZHANG等^[19]观察到,紫杉醇和顺铂均能诱导A549细胞在细胞膜上形成“气泡”样改变,并伴有caspase-3的激活和GSDME-N端活化片段的生成,表现出焦亡的特征形态。同时还发现顺铂诱导这种现象的能力比紫杉醇更强。与此相一致的,顺铂触发的caspase-3激活和GSDME-N端片段的生成要比紫杉醇更多,这表明焦亡的程度与caspase-3和GSDME-N端片的水平相关。在使用caspase-3特异性抑制剂(Ac-DEVD-CHO)后,抑制了顺铂诱导的GSDME-N端片段的产生,并同时减少了焦亡的发生。此外,GSDME基因敲除后显著抑制了顺铂引起的焦亡,但对紫杉醇诱导的焦亡无明显抑制。这些结果表明顺铂比紫杉醇在A549肺癌细胞中触发了更高水平的焦亡,提示不同的药物诱导的细胞焦亡程度差异有显著性,顺铂可能在GSDME高表达的肺癌治疗中更具优势。LU等^[20]通过对多种肺癌细胞系和大量临床样本分析,发现GSDME在其中广泛表达。同时报道了酪氨酸激酶抑制剂(TKI)曲美替尼不仅能诱导肺癌细胞凋亡,也能够引起GSDME依赖型细胞焦亡,并伴随乳酸脱氢酶(LDH)的显著升高。CHEN等^[21]发现新型高效低毒化疗药L61H10可通过GSDME介导的焦亡途径来杀死肺癌细胞。GSDME介导的细胞焦亡机制提高了抗肿瘤药物的作用,为抗癌药物的研发提供了新依据。

4.2 消化系统肿瘤

WANG等^[22]发现,SGC-7901胃癌细胞经5-氟尿嘧啶处理后可激活caspase-3/GSDME通路,产生GSDME-N端片段诱导胃癌细胞焦亡。利用CRISPR-Cas9基因编辑技术将GSDME敲除后,细胞焦亡则转变为凋亡,这表明5-氟尿嘧啶诱导胃癌细胞焦亡依赖于GSDME。中晚期食管鳞癌(ESCC)对化疗耐药,导致其预后差且生存率低,寻找有效的治疗方案至关重要。2019年,WU等^[23]在细胞和动物模型中发现,小剂量丝/苏氨酸蛋白激酶(PLK1)抑制剂BI2536与顺铂联合应用,可以通过活化caspase-3/GSDME途径诱导ESCC细胞发生焦亡。进一步对ESCC样本进行分析,发现GSDME在ESCC组织中的表达比邻近正常组织中高,可以作为一个预后评估新指标。该研究还揭示了PLK1抑制剂可能是靶向治疗GSDME高表达ESCC的潜在有效药物。YU等^[24]在对结肠癌细胞的研究中发现,抗肿瘤药物洛铂能够浓度依赖性地降低HT-29和HCT116结肠癌细胞的活力,并在显微镜及透射电镜下观察到经洛铂处理后的细胞表

现出焦亡的形态特征。进一步研究机制证明,洛铂可以提高活性氧(reactive oxygen species, ROS)和应激活蛋白激酶(c-JunN-terminal kinase, JNK)磷酸化水平,活化的JNK将促凋亡分子Bax募集到线粒体,从而促进细胞色素C释放到细胞质中激活caspase-3,随后切割GSDME产生GSDME-N端片段促使结肠癌细胞发生焦亡;在基因敲除GSDME后,洛铂则诱导肿瘤细胞凋亡。因此,利用GSDME依赖型细胞焦亡机制可能是治疗一些消化系肿瘤的关键。

4.3 黑色素瘤

黑色素瘤是一种致死年龄低的高度恶性肿瘤,缺乏特效治疗。最近研究报道^[25],铁与ROS诱导剂联合应用可以有效杀伤黑色素瘤细胞,GSDME在该过程中起关键作用。其主要机制是铁离子和ROS诱导剂共同处理黑色素瘤细胞后,引起细胞内ROS水平升高,ROS将线粒体外膜蛋白Tom20氧化成多聚体,继而募集Bax蛋白到线粒体,促进细胞色素C释放,最终激活caspase-3/GSDME通路导致焦亡发生。临床中给予铁缺乏症的肿瘤患者补充一定剂量的铁后,黑色素瘤细胞能够通过上述信号通路触发焦亡,从而抑制增长和转移^[26]。此外,在小鼠体内联合应用铁剂和临床药物的过程中,研究人员并未观察到组织和器官的明显损伤,这表明铁激活caspase-3/GSDME焦亡通路对黑色素瘤具有特异性作用。LAGE等^[27]发现,GSDME的表达水平降低会增加某些黑色素瘤细胞对依托泊苷的耐药性。真核细胞延伸因子-2激酶(eukaryotic elongation factor-2 kinase, eEF-2K)是一种蛋白质合成的负性调控因子,在肿瘤细胞的自噬和凋亡中起重要作用。YU等^[28]研究证明,多柔比星可以激活人黑色素瘤细胞中的eEF-2K,eEF-2K沉默则减弱自噬,并促进GSDME介导的焦亡。可见,eEF-2K决定了多柔比星处理的黑色素瘤细胞中焦亡和自噬之间的相互转换,从而靶向阻断eEF-2K抑制自噬和促进焦亡,从而调节黑色素瘤细胞对多柔比星的敏感性和抗肿瘤功效,这为黑色素瘤治疗提供了新视角。

4.4 乳腺癌

乳腺癌是我国女性发病率最高的恶性肿瘤,紫杉醇是其一线化疗药物。研究人员在乳腺癌MCF-7细胞中加入紫杉醇后检测到MCF-7细胞中GSDME-N端和caspase-3活化片段均升高,同时LDH的释放增加,随后他们利用RNA干扰技术敲降MCF-7细胞中的GSDME,再经紫杉醇作用后发现GSDME-N端表达水平和LDH释放显著降低,该研究结果表明,紫杉醇在乳腺癌MCF-7细胞中是通过细胞焦亡途径发挥抗肿瘤作用,降低GSDME的表达可抑制MCF-7细

胞发生焦亡,从而导致MCF-7细胞对紫杉醇的敏感性降低^[29]。另有研究^[17]发现,在乳腺癌患者中,GSDME水平的降低与存活率降低相关,这表明GSDME是一种肿瘤抑制因子,通过激活GSDME介导的焦亡途径或许是抑制乳腺癌细胞生长的关键。KIM等^[14]则发现在GSDME低表达的乳腺癌中,淋巴结转移风险明显增加。因此,上调GSDME的表达水平诱导肿瘤细胞发生焦亡可能是治疗乳腺癌的潜在有效策略。

4.5 GSDME和化疗不良反应的关系

肿瘤患者在化疗过程中常伴有严重的毒副作用,这是化疗药物应用于临床肿瘤治疗的主要限制之一。GSDME的表达水平是决定细胞发生焦亡还是凋亡的关键。值得注意的是,GSDME在多数肿瘤细胞中低表达甚至不表达,进而增强了肿瘤细胞的增殖、浸润和转移。相反,GSDME在许多正常组织中高度表达,这提示GSDME的活化可能是导致化疗药物对机体正常组织损伤的重要原因。WANG等^[8]通过筛选多种人的组织细胞系如NHEK、HPIEpC和HUASMC,证实GSDME在正常组织中广泛高度表达,并在多柔比星治疗后发生焦亡,因此正常组织可能对化疗药物诱导的焦亡更加敏感。在NHEK细胞中,米托蒽酮或放线菌素D也能诱导GSDME裂解并发生焦亡,而在应用Caspase阻断剂或GSDME基因敲除后可阻断该细胞的焦亡。随后,研究人员在C57BL/6J小鼠模型中验证了这一假设,他们对野生型小鼠和GSDME^{-/-}小鼠的腹腔均注射顺铂,证实相比于野生型小鼠,GSDME^{-/-}小鼠的炎症反应明显减轻且体重下降不明显。另外GSDME^{-/-}小鼠在接受化疗药后免受多种组织器官损伤,如5-氟尿嘧啶引起的小肠损伤和博莱霉素引起的肺炎性损伤^[30]。这些结果说明GSDME与化疗药引起的不良反应密切相关,指出了影响化疗毒性的一个潜在因素。

5 结 语

综上所述,GSDME在调控肿瘤生物学功能中扮演着重要角色。在肿瘤检测方面,GSDME甲基化水平有望作为早期检测指标。在治疗方面,免疫治疗和化疗通过GSDME焦亡途径杀伤肿瘤细胞,联合应用DNA甲基化酶抑制剂如地西他滨能够提高抗肿瘤功效,但同时还需要格外注意焦亡可能带来的不良反应。另外值得关注的一点是,在焦亡激活过程中涉及大量IL-1 β 和IL-18等炎症介质的释放,产生级联炎症反应,一旦炎症形成适宜肿瘤生长的炎症微环境,将对邻近健康细胞产生毒性,增加正常细胞组织的患癌风险,此时诱导细胞焦亡可能并不是治疗

肿瘤的最佳方法。由此可见,焦亡在肿瘤的发生及转归中起双刃剑作用^[31-32]。目前有关GSDME的研究在肿瘤领域已积极展开,但依然有许多问题值得思考:对GSDME甲基化检测能否用于肿瘤的临床诊断或预后;如何在不影响肿瘤化疗效果的同时缓解其带来的不良反应;针对GSDME的免疫疗法是否可以改善肿瘤治疗。为了解决这些问题,需要更深入的研究和更多临床数据的支持。加快焦亡与肿瘤关系的探寻脚步,或许未来GSDME可以作为肿瘤检测、治疗及预后的新靶点,为肿瘤防治带来新希望。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] TONNUS W, MEYER C, PALIEGE A, et al. The pathological features of regulated necrosis: pathology of regulated necrosis[J]. *J Pathol*, 2019, 247(5): 697-707. DOI:10.1002/path.5248.
- [3] SHI J, GAO W, SHAO F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245-254. DOI:10.1016/j.tibs.2016.10.004.
- [4] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665. DOI:10.1038/nature15514.
- [5] KAYAGAKI N, STOWE I B, LEE B L, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 666-671. DOI:10.1038/nature15541.
- [6] DING J J, SHAO F. Snapshot: the noncanonical inflammasome[J]. *Cell*, 2017, 168(3): 544-544. DOI:10.1016/j.cell.2017.01.008.
- [7] MASUDA Y, FUTAMURA M, KAMINO H, et al. The potential role of DFNA5, a hearing impairment gene, in p53-mediated cellular response to DNA damage[J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(8): 652-664. DOI:10.1007/s10038-006-0004-6.
- [8] WANG Y P, GAO W Q, SHI X Y, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103. DOI:10.1038/nature22393.
- [9] ROGERS C, ALNEMRI D, MAYES L, et al. Cleavage of DFNA5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 14128-14141[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5216131/>. DOI:10.1038/ncomms14128.
- [10] DING J, WANG K, LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111-116. DOI:10.1038/nature18590.
- [11] AKINO K, TOYOTA M, SUZUKI H, et al. Identification of DFNA5 as a target of epigenetic inactivation in gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(1): 88-95. DOI:10.1111/j.1349-7006.2006.00351.x.
- [12] KIM M S, CHANG X, YAMASHITA K, et al. Aberrant promoter methylation and tumor suppressive activity of the DFNA5 gene in colorectal carcinoma[J]. *Oncogene*, 2008, 27(25): 3624-3634. DOI: 10.1038/sj.onc.1211021.
- [13] FUJIKANE T, NISHIKAWA N, TOYOTA M, et al. Genomic screening for genes upregulated by demethylation revealed novel targets of epigenetic silencing in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 122(3): 699-710. DOI:10.1007/s10549-009-0600-1.
- [14] KIM M S, LEBRON C, NAGPAL J K, et al. Methylation of the DFNA5 increases risk of lymph node metastasis in human breast cancer[J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 370(1): 38-43 [2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3094717/>. DOI:10.1016/j.bbrc.2008.03.026.
- [15] CROES L, FRANSEN E, PAUWELS P, et al. DFNA5 promoter methylation a marker for breast tumorigenesis[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 31948-31958[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5458261/>. DOI:10.18632/oncotarget.16654.
- [16] SANTARPIA M, AGUILAR A, CHAIB I, et al. Non-small-cell lung cancer signaling pathways, metabolism, and PD-1/PD-L1 antibodies[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(6): 1475-1513[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352732/>. DOI: 10.3390/cancers12061475.
- [17] LIEBERMAN J, ZHANG Z B, ZHANG Y, et al. gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J/OL]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415-420[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7123794/>. DOI: 10.1038/s41586-020-2071-9.
- [18] LIU Y Y, FANG Y L, CHEN X F, et al. gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(43): 7969-7981. DOI: 10.1126/sciimmunol.aax7969.
- [19] ZHANG C C, LI C G, WANG Y F, et al. Chemotherapeutic paclitaxel and cisplatin differentially induce pyroptosis in A549 lung cancer cells via caspase-3/GSDME activation[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(3): 312-325. DOI:10.1007/s10495-019-01515-1.
- [20] LU H J, ZHANG S Z, WU J, et al. Molecular targeted therapies elicit concurrent apoptotic and GSDME-dependent pyroptotic tumor cell death[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 6066-6077. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1478.
- [21] CHEN L P, WENG B X, LI H M, et al. A thiopyran derivative with low murine toxicity with therapeutic potential on lung cancer acting through a NF- κ B mediated apoptosis-to-pyroptosis switch[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(1): 74-82. DOI:10.1007/s10495-018-1499-y.
- [22] WANG Y B, YIN B, LI D N, et al. GSDME mediates caspase-3-dependent pyroptosis in gastric cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1418-1425. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.156.
- [23] WU M J, WANG Y, YANG D, et al. A PLK1 kinase inhibitor enhances the chemosensitivity of cisplatin by inducing pyroptosis in esophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *eBioMedicine*, 2019, 41: 244-255[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6442225/>. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.02.012.
- [24] YU J H, LI S, QI J, et al. Cleavage of GSDME by caspase-3 determines lobaplatin-induced pyroptosis in colon cancer cells[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 193-212[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6389936/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1441-4.
- [25] WALLACH D, KANG T B, DILLON C P, et al. Programmed necrosis in inflammation: toward identification of the effector molecules[J]. *Science*, 2016, 352(6281): 2154-2163. DOI: 10.1126/

- science.aaf2154.
- [26] ZHOU B, ZHANG J Y, LIU X S, et al. Tom20 senses iron-activated ROS signaling to promote melanoma cell pyroptosis[J/OL]. *Cell Res*, 2018, 28(12): 1171-1185[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6274649/>. DOI:10.1038/s41422-018-0090-y.
- [27] LAGE H, HELMBACH H, GROTTKE C, et al. DFNA5(ICERE-1) contributes to acquired etoposide resistance in melanoma cells[J]. *FEBS Lett*, 2001, 494(1): 54-59. DOI: 10.1016/s0014-5793(01)02304-3.
- [28] YU P, WANG H Y, TIAN M, et al. Eukaryotic elongation factor-2 kinase regulates the cross-talk between autophagy and pyroptosis in doxorubicin-treated human melanoma cells in vitro[J/OL]. *Acta pharmacol Sin*, 2019, 40(9): 1237-1244[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6786479/>. DOI:10.1038/s41401-019-0222-z.
- [29] 石瑛, 任静静, 梁晨, 等. GSDME通过调控细胞焦亡影响乳腺癌MCF-7细胞对紫杉醇的敏感性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(2): 146-151. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.02.002.
- [30] MAI F Y, HE P Y, YE J Z, et al. Caspase-3-mediated GSDME activation contributes to cisplatin-and doxorubicin-induced secondary necrosis in mouse macrophages[J/OL]. *Cell Prolif*, 2019, 52(5): 12663-12673[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6797504/>. DOI:10.1111/cpr.12663.
- [31] XIA X J, WANG X, CHENG Z, et al. The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-"host"?[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 650-662[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6733901/>. DOI:10.1038/s41419-019-1883-8.
- [32] KARKI R, KANNEGANTI T D. Diverging inflammasome signals in tumorigenesis and potential targeting[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(4): 197-214[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953422/>. DOI:10.1038/s41568-019-0123-y.
- [收稿日期] 2020-09-04 [修回日期] 2021-01-20
[本文编辑] 沈志超