

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.08.001

· 专家论坛 ·

## 基于细胞焦亡机制的肿瘤免疫治疗新策略

张俊文<sup>1</sup>, 苏延军<sup>2</sup>, 李西川<sup>1</sup> (1. 天津师范大学 生命科学学院 天津市动植物抗性重点实验室, 天津 300387; 2. 天津医科大学肿瘤医院 肺部肿瘤科 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060)



**苏延军** 肿瘤学博士、硕士生导师, 美国MD Anderson癌症中心高级访问学者。现任天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤科主任医师, 天津市医师协会胸外科协会常委、天津市抗癌协会肺癌专业委员会秘书、天津市胸心外科医疗质量控制中心副主任委员、中国抗癌协会天津市肺癌专业委员会委员、中国医师协会胸外科全国委员, 中国肺癌杂志和 *Thoracic Cancer* 等杂志编委。作为项目负责人主持天津市重大疾病防治重大专项等科研项目, 参与发表科研论文数十篇。临床经验丰富、手术技术精湛, 擅长肺癌、食管癌、贲门癌以及纵隔肿瘤等多种胸部肿瘤的手术和综合治疗, 尤其擅长胸腔镜下各种术式和纵隔镜手术, 是华北地区率先开展单孔胸腔镜下肺癌根治术、最早开展机器人手术的专家之一。每年完成肺癌根治术及其他疑难重症手术超过500例, 多次评为医院优秀主诊及十佳主诊医师。



**李西川** 博士、教授、硕士/博士生导师, 美国德克萨斯大学西南医学中心高级访问学者, 天津市“131”创新型人才、天津市特聘教授青年学者、天津市高校中青年骨干创新人才、天津市创新人才推进计划-青年科技优秀人才、天津市优秀博士后, 现任天津师范大学“海河英才”特聘教授。主要从事恶性肿瘤发生与转移过程中表现遗传调控机制的研究, 近年来以第一或通信作者身份发表SCI论文30余篇, 共计影响因子超过150分; 其代表作以第一作者发表在国际肿瘤学权威期刊 *Cancer Cell*, 成为当期的亮点文章, 受到肿瘤学国际权威专家的关注并撰写专题评论。作为项目负责人获得国家自然科学基金项目、省部级基金项目、横向研究项目等十余项, 申请并获得国家发明专利4项。多次受邀在中国免疫学会年会、中国细胞生物学会年会做报告, 并先后获得中国免疫学会青年学者奖、中国细胞生物学会CST(细胞信号技术公司)优秀青年论文奖候选人。

**[摘要]** 细胞焦亡是近年来发现的一种全新的调节性细胞死亡形式, 在肿瘤免疫中发挥重要作用。肿瘤发生发展进程中的细胞焦亡包含免疫细胞焦亡(ICP)和肿瘤细胞焦亡(CCP)两种类型, 并可能发挥促癌或抑癌作用。Caspase-1介导的经典途径和caspase-4/5/11介导的非经典途径均可以介导ICP的发生, ICP参与的肿瘤免疫中, 炎症小体和细胞因子IL-18、IL-1 $\beta$ 发挥了重要作用。Caspase-3和颗粒酶B切割并激活GSDME途径介导了CCP的发生, 在肿瘤发生过程中自发且持久的CCP促进肿瘤生长, 而在化疗等过程中GSDME激活介导的CCP则具有显著的抑癌作用。细胞焦亡的发生可以刺激肿瘤微环境中的炎症反应, 提高肿瘤细胞的免疫原性, 促进抗肿瘤免疫的发生。因此, 细胞焦亡及其引发的炎症反应在肿瘤免疫中发挥重要作用, 对该领域的研究可能为抗肿瘤免疫治疗提供新思路。

**[关键词]** 细胞焦亡; 炎症反应; 肿瘤免疫治疗; caspase; GSDME

**[中图分类号]** R730.51; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)08-0701-07

## New strategies for tumor immunotherapy based on pyroptosis

ZHANG Junwen<sup>1</sup>, SU Yanjun<sup>2</sup>, LI Xichuan<sup>1</sup> (1. Tianjin Key Laboratory of Animal and Plant Resistance, College of Life Sciences, Tianjin Normal University, Tianjin 300387, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Department of Lung Cancer, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin 300060, China)

**[Abstract]** Pyroptosis is a recently-discovered novel regulatory cell death that plays an important role in tumor immunity. Pyroptosis in cancer progression includes immune cell pyroptosis (ICP) and cancer cell pyroptosis (CCP), which may promote or inhibit cancer. The occurrence of ICP can be mediated by both caspase-1 mediated classical pathway and caspase-4/5/11 mediated non-classical pathway. Inflammasome and cytokines IL-18 and IL-1 $\beta$  play important roles in tumor immunity involving ICP. The occurrence of CCP is

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目资助(No.81872236); 天津市重大疾病防治科技重大专项资助项目(No.18ZXDBSY00040)

**[作者简介]** 张俊文(1996—), 女, 硕士生, 从事肿瘤发生发展机制研究, E-mail: 1123050126@qq.com

**[通信作者]** 李西川, E-mail: xichuanli@tjnu.edu.cn; 苏延军, E-mail: yanjunsu@yeah.net

mediated by GSDME pathway which can be cleaved and activated by caspase-3 and granzyme B. Spontaneous and persistent CCP promotes tumor growth during tumorigenesis, while GSEME activation-mediated CCP has significant anti-tumor effect during chemotherapy and other processes. Pyroptosis can stimulate inflammatory response in tumor microenvironment, improve immunogenicity of tumor cells and promote the occurrence of anti-tumor immunity. Therefore, pyroptosis and its induced inflammatory response play an important role in tumor immunity. Researches in this field may provide new ideas for anti-tumor immunotherapy.

**[Key words]** pyroptosis; inflammatory response; tumor immunotherapy; caspase; GSDME

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(8): 701-707. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.08.001]

细胞焦亡作为一种溶解性和炎症性的调节性细胞死亡方式,其特征是细胞的肿胀和裂解,并伴有IL-1 $\beta$ 、IL-18、ATP和高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)等多种促炎因子的释放<sup>[1-3]</sup>。通过由caspase-1或caspase-4/5/11诱导的GSDMD依赖性途径、或由caspase-3诱导的GSDME依赖性途径可以激活细胞焦亡。肿瘤患者体内的细胞焦亡经常会出现免疫细胞焦亡(immune cell pyroptosis, ICP)和肿瘤细胞焦亡(cancer cell pyroptosis, CCP)共存的现象,两者共同影响着肿瘤的发生发展<sup>[4]</sup>。肿瘤患者机体内发生的细胞焦亡,可以促进或抑制肿瘤免疫,这个过程受到发生焦亡的细胞类型、焦亡强度、持续时间等多种因素的影响<sup>[5-6]</sup>。基于此,充分了解细胞焦亡与肿瘤免疫之间的关系,可能为抗肿瘤免疫治疗提供一种有良好前景的新方法。

## 1 肿瘤患者体内同时存在ICP和CCP

肿瘤的发生、发展、转移及耐药与复杂的肿瘤微环境息息相关,肿瘤微环境又与肿瘤细胞及免疫系统相互关联<sup>[7]</sup>。近年来多项研究<sup>[8-9]</sup>表明,肿瘤细胞的焦亡会引起大量CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞的浸润,引发急性炎症,增强抗肿瘤免疫。但当ICP时,瘤内或瘤周会浸润、积聚大量免疫细胞,导致慢性炎症,从而抑制抗肿瘤免疫,并加速血管生成因子和生长促进因子的分泌,促进肿瘤的生长<sup>[10-13]</sup>。

近年来,基于免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的肿瘤免疫治疗在临床上取得了可喜的进展,然而仅有三分之一的患者对相关药物有响应。基于细胞焦亡可以在慢性或急性炎症中激发T细胞,人们可以通过诱导细胞焦亡与ICI联合协同增强抗肿瘤活性。有研究<sup>[5,9]</sup>表明,免疫检查点阻断不仅可以在高表达GSDM蛋白的肿瘤中增强抗肿瘤免疫,同时在具有特定瘤内微生物特征的肿瘤中也能增强抗肿瘤免疫<sup>[7]</sup>。ICP与CCP在肿瘤发生或临床治疗过程中同时发生,其临床结果取决于免疫抑制因子与免疫激活因子的竞争。越来越多的研究表明,细胞焦亡过程中涉及的慢性或急性炎症反应与抗肿瘤免疫密切相关,这在临床上具有巨大

的潜在应用价值。

## 2 ICP对抗肿瘤免疫的影响及其机制

焦亡最初是在巨噬细胞中发现的,其可以通过释放免疫原性细胞成分(包括损伤相关分子模式和细胞因子)来触发抗炎反应,从而对疾病进行防御<sup>[14]</sup>。除了肿瘤,心血管疾病、神经退行性疾病、艾滋病和糖尿病等疾病的病变组织也可能通过释放各类细胞因子而促进细胞焦亡发生。

### 2.1 ICP的分子机制

炎症小体(inflammasome)是免疫细胞在胞质内合成的一种大型多蛋白信号复合物,它是固有免疫系统最重要的组成部分,主要包括NLRP3、NLRP6和NLRP4<sup>[15-16]</sup>。免疫细胞可以通过炎症小体激活caspase-1或通过脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活caspase-4/5/11两种方式切割GSDMD,进而诱导焦亡的发生,并引起炎症性反应<sup>[4, 17-18]</sup>。在caspase-1经典通路中,炎症小体通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)并激活caspase-1,随后水解GSDMD并促进IL-18表达。GSDMD-N末端结构域在细胞膜上聚集成孔,导致细胞的裂解和IL-18等内容物的释放,这会向周围免疫系统发出潜在危险的警报,这些信号被PRR识别,从而激活随后的免疫应答<sup>[19-21]</sup>。而在非经典通路中,LPS等致炎因素直接活化caspase-4/5/11,随后剪切激活GSDMD并形成GSDMD-N端结构域,最终使细胞膜破裂<sup>[22-23]</sup>。有研究发现活化的caspase-4/5/11可通过活化pannexin-1等通路调控炎症介质分泌至胞外,这说明GSDMD是炎症小体诱导焦亡的主要底物<sup>[24]</sup>。通过切割GSDMD而导致细胞裂解,从而引发焦亡形成之后的炎症反应<sup>[25]</sup>。

研究表明,受不同因素的影响,免疫细胞可以通过不同的信号通路发生焦亡,并引发不同的炎症反应;同时,细胞焦亡的负反馈调节机制又限制了炎症的过度反应,从而确保其在肿瘤发生或病原体感染期间能够维持免疫稳态。相关信号通路如图1所示。

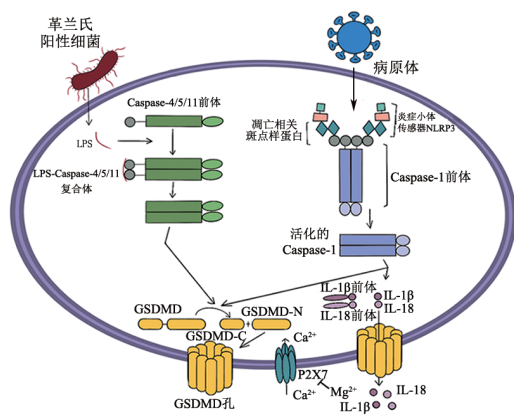


图1 ICP相关的信号通路

## 2.2 ICP对抗肿瘤免疫的影响

近年来,利用免疫系统杀死肿瘤细胞的焦亡介导疗法越来越受到关注。炎症小体介导焦亡的激活改变了免疫微环境,肿瘤细胞可以适应免疫微环境,并通过逃避免疫监视来促进肿瘤的发生发展<sup>[26]</sup>;而焦亡产生的细胞因子召集免疫细胞并激活免疫系统,从而提高了肿瘤免疫治疗的效果。

### 2.2.1 炎症小体介导的焦亡促进肿瘤发展

IL-1 $\beta$ 会促进血管内皮生长因子A(VEGFA)表达和血管生成,从而将MDSC吸引到肿瘤微环境中,这类细胞能增强肿瘤的发生转移和淋巴管生成,并能抑制化疗药物的抗肿瘤作用<sup>[24,27-28]</sup>。NLRP3可以激活IL-1 $\beta$ ,这与头颈部鳞状细胞癌的抗肿瘤免疫反应和肿瘤发展相关<sup>[29]</sup>。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)还可以通过胰腺癌的免疫耐受促进肿瘤的发生<sup>[30]</sup>。其他的研究<sup>[31]</sup>表明,NLRP3可以促进IL-1 $\beta$ 的分泌,抑制TME中T细胞反应,从而促进黑色素瘤细胞的增殖。NLRP3炎症小体通过调控周期蛋白cyclin D1,诱导IL-1 $\beta$ 生成,进而促进胃癌细胞的分化<sup>[32]</sup>。

炎症小体触发caspase-1介导的焦亡发生和促炎因子的释放,从而形成一个慢性炎症环境,尤其包括IL-18和IL-1 $\beta$ <sup>[15,33-34]</sup>,这可能有助于肿瘤细胞逃避宿主的免疫反应,导致免疫抑制从而促进肿瘤发展。这表明克服肿瘤细胞逃避免疫表型可能是癌症治疗的一种新策略。

### 2.2.2 细胞因子IL-18介导的焦亡抑制肿瘤发展

IL-18是IL-1超家族的多效性细胞因子,其主要来源于巨噬细胞、DC、上皮细胞、成纤维细胞等多种免疫和非免疫细胞。IL-18在细胞内是以非活性前体(pro-IL-18)形式存在,当炎症小体中的caspase-1被多种类型病原体或危险信号激活时,可切割pro-IL-18,产生相应具有活性的成熟形式。近年来的多项研究<sup>[35-37]</sup>表

明,IL-18可降低肿瘤发病率、杀死转移部位肿瘤细胞,在肿瘤预防和治疗中发挥重要作用。它能够促进Th1细胞产生IFN- $\gamma$ ,增强巨噬细胞的抗肿瘤活性,保护肠道免受损伤,防止肠道炎症。IL-18主要是通过促进肿瘤浸润T细胞的分化及激发其活性来发挥对炎症依赖性肿瘤的抑制作用<sup>[38]</sup>。

### 2.2.3 靶向炎症小体介导的焦亡抑制肿瘤发展

近年来,已进行多项研究来探索炎症小体介导焦亡的控制方法,以抑制肿瘤的发展。目前研究<sup>[39]</sup>发现,靶向药物姜黄素可以上调NLRP3,抑制caspase-1的活性和焦亡的发生,并抑制组织中的炎症,从而产生抗肿瘤作用。除NLRP3抑制剂外,科研人员还探索了IL-1、IL-1 $\beta$ 和IL-1 $\alpha$ 阻断疗法来抑制肿瘤的发展。卡那单抗是一种与IL-1 $\beta$ 结合并抑制其生物学功能的单克隆抗体,可显著降低肺癌的发病率和病死率<sup>[40]</sup>。此外,IL-1抑制剂anakinra可显著抑制骨肿瘤的发展<sup>[41]</sup>。

总的来说,靶向炎症小体介导的焦亡可能是抑制肿瘤发生的一种潜在方法,然而,这些细胞因子在该背景下的功能及其控制方法尚未完全阐明。因此,需要开展进一步的研究,探讨炎症小体介导焦亡的作用机制及其在人类抗肿瘤免疫治疗中潜在的作用。

## 3 CCP对抗肿瘤免疫的影响及其机制

肿瘤细胞内由GSDM蛋白介导的焦亡常伴有炎症和免疫应答。其中,CTL分泌多种细胞因子参与免疫反应,与NK细胞构成机体抗肿瘤免疫的重要防线。近年来,越来越多的研究者聚焦于CCP在抗肿瘤免疫中的作用。

### 3.1 CCP的分子机制

以往对CCP的研究<sup>[5,9,42-44]</sup>表明,CCP具有与ICP截然不同的分子机制。其一,在GSDM充分表达的肿瘤细胞中,典型诱导凋亡的因子也会诱导焦亡发生;其二,caspase酶的活化与诱导焦亡不需要炎症小体;其三,凋亡而非炎症的caspase参与了GSDM的裂解;其四,肿瘤细胞在其他活性蛋白酶(如颗粒酶)的存在下会释放GSDM末端结构域;其五,只有极少的IL-1 $\beta$ 成熟和释放时发生焦亡。因此,CCP没有完全统一的诱导途径,但是,充分表达可切割的GSDM蛋白的活性蛋白酶是必需的(图2)。

### 3.2 CCP对抗肿瘤免疫的影响

随着人们对焦亡介导的免疫反应认知的不断深入,诱导焦亡杀死肿瘤细胞的治疗在临床上取得初步成效。肿瘤环境中由焦亡引起的急性炎症可通过免疫细胞和免疫因子的激活来刺激肿瘤免疫系统,从而提高肿瘤免疫治疗的效果<sup>[45]</sup>。

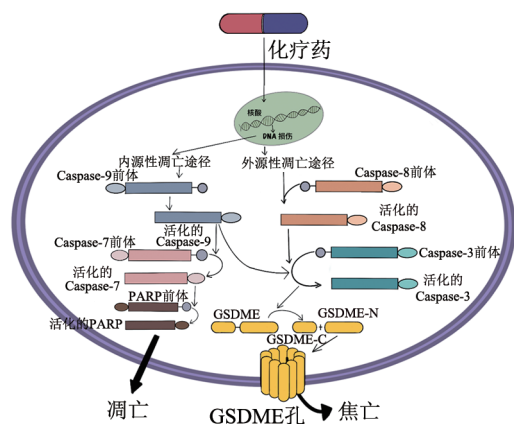


图2 CCP相关的信号通路

3.2.1 CCP可提高肿瘤免疫疗法的疗效 近年来人们发现,肿瘤抑制水平与抗肿瘤免疫的激活有关。WANG等<sup>[8]</sup>建立了可以触发局部CCP的模型,在这个模型中,免疫细胞数量显著增加,肿瘤中的趋化因子或抗肿瘤效应基因上调,而编码肿瘤前体或免疫抑制的基因下调,表明CCP激活了强大的抗肿瘤免疫。紫杉醇和顺铂等化疗药物通过诱导焦亡而有效抑制肿瘤细胞增殖和转移<sup>[5,46-47]</sup>。鉴于此,FAN等<sup>[48]</sup>将地西他滨与化疗纳米药物结合来触发焦亡,导致免疫细胞成熟,从而进一步增强抗肿瘤药物的免疫效果。根据癌症免疫图谱获得的数据,分析20种实体瘤的免疫学相关参数以及GSDMD和GSDME水平,不难发现,GSDMD和GSDME的表达与大部分实体瘤中的免疫细胞激活有关,如CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T细胞、DC、NK细胞、巨噬细胞等;同时也与大部分免疫因子有关,如IL-18、IL-1 $\beta$ 、TNF等<sup>[49]</sup>。Gasdermins蛋白、促炎细胞因子等通过诱导免疫来抑制肿瘤的增殖、转移,并在克服耐药性和抗肿瘤免疫中发挥作用。

越来越多的研究表明,CCP介导的肿瘤清除是通过增强免疫激活功能实现的,除通过不同的应激原和细胞凋亡所触发的CCP之外,一些免疫细胞还可直接诱导CCP,这表明细胞焦亡参与抗肿瘤免疫的正反馈回路。

3.2.2 CCP与免疫检查点之间的关系 肿瘤发生过程中存在免疫编辑和免疫抑制,激活免疫系统对肿瘤治疗至关重要。ICI可能对肿瘤新抗原产生促炎免疫反应,并持续增强抗肿瘤免疫反应。如PD-1和PD-L1的抑制剂,其可以产生内源性抗肿瘤免疫以抑制肿瘤的发展,目前已在许多癌症中取得了显著效果<sup>[50]</sup>。已发表的临床试验结果<sup>[51]</sup>表明,PD-L1抑制剂与放疗或化疗相结合可以触发CCP来杀死癌细胞,较单一疗法可以明显提高患者的生存率<sup>[51]</sup>。研究结果表明,如果PD-1或PD-L1治疗是肿瘤治疗中的“火源”,那CCP所引起的炎症就发挥着“助燃剂”的作用,

这种作用方式或许为PD-L1抑制剂和其他抑制肿瘤疗法联合疗法的开发提供了理论基础。

除PD-1和PD-L1,研究人员还探索了其他可能杀伤肿瘤细胞的潜在免疫检查点。BRAF-MEK抑制剂可诱发黑色素瘤细胞焦亡,HMGB1的释放和钙网蛋白表达增加,激活DC致使T细胞活化和增殖,从而抑制肿瘤生长并延长OS<sup>[44]</sup>。这些研究结果不仅有助于更好地理解免疫检查点的作用机制,还将促进其他潜在免疫检查点的开发,这些检查点通过触发焦亡以发挥抗肿瘤活性。

#### 4 细胞焦亡在免疫治疗肿瘤中的应用前景

如前文所述,细胞焦亡是一种调节性细胞死亡的炎症形式,可有效清除恶性肿瘤,增强抗肿瘤免疫。但目前大多数焦亡诱导剂缺乏细胞选择性,这可能会导致肿瘤治疗的严重不良反应。因此,迫切需要一种策略来触发肿瘤细胞特异性焦亡。

##### 4.1 细胞焦亡辅助提高靶向治疗的疗效

近年来,越来越多的研究证明了通过多种靶向和传递方法诱导细胞焦亡并参与抗肿瘤免疫的可行性。一系列针对KRAS、EGFR或ALK突变型肺癌的小分子抑制剂,在线粒体固有凋亡途径激活后,通过caspase-3介导的GSDME裂解诱导焦亡,该研究发现,这两种调节性细胞死亡途径相互调节可用于提高抗肿瘤靶向治疗的疗效。肿瘤细胞还可通过显著下调GSDM蛋白的表达或突变成非功能性的GSDM蛋白而实现免疫逃逸<sup>[9]</sup>。这一课题引起了科学家的广泛兴趣。有研究<sup>[52-53]</sup>发现,纳米颗粒可以通过富集效应性T细胞来抑制肿瘤生长和转移,增强抗肿瘤免疫。也有通过表观遗传靶向方案或通过纳米技术将功能性的GSDM蛋白输送到肿瘤细胞的方式来诱导细胞焦亡的发生<sup>[8]</sup>。目前已有关于载顺铂的肿瘤靶向纳米脂质的应用,该脂质体用于药物递送。将地西他滨与化疗纳米药物结合,以激活和上调caspase-3/GSDM信号来触发CCP的发生。研究<sup>[54]</sup>发现,通过NP-GSDMA3介导将Phe-BF3递送到小鼠的特定乳腺肿瘤细胞中的生物正交系统有助于发挥焦亡的抗肿瘤免疫潜力,表明GSDM激动剂可辅助提高肿瘤免疫治疗的疗效。GAO等<sup>[55]</sup>利用肿瘤细胞衍生微粒(tumor cell-derived microparticles, TMP)将甲氨蝶呤注入胆管癌组织,以诱导GSDM介导的焦亡,从而激活患者体内的巨噬细胞,并招募中性粒细胞到肿瘤部位进行药物导向的肿瘤破坏。SU等<sup>[56]</sup>设计了一种碳酸酐酶锚定镍光敏剂,引发GSDMD介导的焦亡,增强抗肿瘤免疫,证明焦亡有望成为肿瘤免疫靶向治疗的新思路,其GSDM蛋白的表达直接影响着CCP的水平

及治疗效果。

#### 4.2 GSDM蛋白有望成为预后测评的标志物

临床数据<sup>[57]</sup>显示,108例乳腺癌组织和23例癌旁组织中GSDMD的表达明显不同,乳腺癌患者GSDMD的表达水平与临床分期、肿瘤组织病理分级、肿瘤大小及转移呈负相关,GSDMD的高表达与患者的OS延长有关。此前,TCGA甲基化数据分析显示,GSDME的甲基化模式在14种不同类型肿瘤组织及正常组织中存在显著差异<sup>[58]</sup>。GSDME在不同的肿瘤中具有独特的甲基化模式,如子宫癌的低甲基化GSDME-GpGs频次最高,而结直肠癌中的高甲基化的GSDME-GpGs数量最多<sup>[59]</sup>。GSDME甲基化具有区分不同肿瘤类型的能力,说明GSDME去甲基化模式可能是泛癌和肿瘤特异性环境中有用的生物标志物。此外,在结直肠癌和正常组织之间发现GSDME-GpGs存在甲基化差异,据此可以将结直肠癌组织与正常组织区分开来,结果表明GSDME是一种结直肠癌筛查的潜在标志物。

基于GSDM蛋白的N端结构域可以在细胞膜上打孔,并作为焦亡的效应蛋白发挥作用。目前已经发现,GSDM蛋白在多种癌症中表达异常。此外,GSDM蛋白还可能参与肿瘤细胞的生长、侵袭、转移和化疗耐药,GSDM蛋白和肿瘤患者的临床病理特征之间存在关联,GSDM蛋白有望成为肿瘤诊断、治疗干预和预后评判的生物标志物。

## 5 展望

作为一种炎症相关的调节性细胞死亡方式,细胞焦亡在肿瘤中的作用是复杂的,是肿瘤免疫治疗中的双刃剑。一方面,CCP导致炎症因子释放和随后的免疫细胞浸润,激活TME并放大免疫治疗的效果,但CCP对下游免疫系统的差异调节尚未得到深入研究;另一方面,ICP导致的慢性炎症环境帮助肿瘤细胞逃逸免疫系统,促进肿瘤发展。这充分表明,焦亡是免疫系统和肿瘤之间的桥梁,但其作为抗肿瘤治疗靶点的潜力也备受争议。为了进一步了解焦亡对免疫系统的潜在功能,尚有诸多难点需要深入研究。首先,在肿瘤发生发展过程中诱发焦亡的因素和作用机制尚有待深度探索;其次,焦亡对免疫细胞和免疫反应的调节作用尚不明确,如IL-18的释放如何被调控、IL-1 $\beta$ 的生成如何被抑制等;最后,细胞焦亡与免疫检查点之间可能存在的相互作用机制也有待阐明。

基于现有的实验证据,GSDM蛋白在多种癌细胞中异常表达,有望被开发为肿瘤监测的生物标志物和治疗的有效靶点;然而目前人们对GSDM蛋白的认知只是冰山一角,同样存在许多科学问题需要解答。

首先,不同GSDM蛋白激活的精确机制是什么?参与GSDM蛋白激活调节的分子有哪些?是否同样可以成为肿瘤治疗的潜在药物靶点?第二,GSDM蛋白激活后在细胞质膜上形成的孔道是释放细胞内促炎细胞因子、DAMP等物质的通道,那么GSDM蛋白孔道如何实现肿瘤细胞与微环境之间的通信?第三,各GSDM蛋白在不同类型肿瘤细胞中的表达丰度如何?其激活是否具有细胞类型特异性?第四,GSDM蛋白在不同肿瘤细胞中表达异常的表现遗传调控机制是什么?第五,GSDM蛋白为什么对肿瘤细胞表现出协同或拮抗作用?这些科学问题的阐明,将为GSDM蛋白在临床上的开发应用提供理论依据。

总之,焦亡是一种由GSDM蛋白家族介导的促炎症细胞死亡方式。焦亡同时具有促癌和抑癌作用,该特性限制了靶向焦亡药物的研发或/和应用,但焦亡在调节肿瘤免疫微环境中的作用的了解扩大了人们对癌症的理解,增加了对焦亡机制和病理机制的认识,揭示了其在肿瘤发展和治疗中的作用。这些发现都将有助于人们在未来不断探索基于细胞焦亡的肿瘤免疫治疗。

## [参考文献]

- [1] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S, *et al.* Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol.* 2021, 18(5): 1106-11021. Doi: 10.1038/s41423-020-00630-3.
- [2] GAO W, WANG X, ZHOU Y, *et al.* Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther.* 2022, 7(1):196[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35725836/>. DOI: 10.1038/s41392-022-01046-3.
- [3] TANG R, XU J, ZHANG B, *et al.* Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in anticancer immunity[J/OL]. *J Hematol Oncol.* 2020, 13(1): 110[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778143/>. DOI:10.1186/s13045-020-00946-7.
- [4] HOU J W, HSU J M, HUNG M C. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis in inflammation and antitumor immunity[J]. *Mol Cell.* 2021, 81(22): 4579-4590. DOI:10.1016/j.molcel.2021.09.003.
- [5] 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.
- [6] BROWN J M. Tumor hypoxia in cancer therapy[J/OL]. *Methods Enzymol.* 2007, 435: 297-321[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998060/>. DOI:10.1016/S0076-6879(07)35015-5.
- [7] NEJMAN D, LIVYATAN I, FUKS G, *et al.* The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria[J]. *Science.* 2020, 368(6494): 973-980. DOI: 10.1126/science.aay9189.
- [8] WANG Q Y, WANG Y P, DING J J, *et al.* A bioorthogonal system reveals antitumor immune function of pyroptosis[J]. *Nature.* 2020, 579(7799): 421-426. DOI:10.1038/s41586-020-2079-1.
- [9] ZHANG Z B, ZHANG Y, XIA S Y, *et al.* Gasdermin E suppresses

- tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 415-420. DOI:10.1038/s41586-020-2071-9.
- [10] ARENBERG D A, KEANE M P, DIGIOVINE B, *et al.* Macrophage infiltration in human non-small-cell lung cancer: the role of CC chemokines[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2000, 49(2): 63-70. DOI:10.1007/s002620050603.
- [11] MANTOVANI A, SOZZANI S, LOCATI M, *et al.* Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes[J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(11): 549-555. DOI:10.1016/s1471-4906(02)02302-5.
- [12] VAKKILA J, LOTZE M T. Inflammation and necrosis promote tumour growth[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(8): 641-648. DOI: 10.1038/nri1415.
- [13] HOU J W, ZHAO R C, XIA W Y, *et al.* PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10): 1264-1275. DOI:10.1038/s41556-020-0575-z.
- [14] ZYCHLINSKY A, PREVOST M C, SANSONETTI P J. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages[J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167-169. DOI:10.1038/358167a0.
- [15] JANOWSKI A M, KOLB R, ZHANG W Z, *et al.* Beneficial and detrimental roles of NLRs in carcinogenesis[J/OL]. *Front Immunol*, 2013, 4: 370[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24273542/>. DOI:10.3389/fimmu.2013.00370.
- [16] ZHENG M, KANNEGANTI T D. The regulation of the ZBP1-NLRP3 inflammasome and its implications in pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis)[J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1): 26-38. DOI:10.1111/imr.12909.
- [17] GUO H T, CALLAWAY J B, TING J P Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 677-687. DOI:10.1038/nm.3893.
- [18] SUN L B, MA W, GAO W L, *et al.* Propofol directly induces caspase-1-dependent macrophage pyroptosis through the NLRP3-ASC inflammasome[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 542[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31316052/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1761-4.
- [19] GAUL S, LESZCZYNSKA A, ALEGRE F, *et al.* Hepatocyte pyroptosis and release of inflammasome particles induce stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(1): 156-167. DOI:10.1016/j.jhep.2020.07.041.
- [20] TOLDO S, MAURO A G, CUTTER Z, *et al.* Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(6): H1553-H1568. DOI:10.1152/ajpheart.00158.2018.
- [21] LIU J, HONG M, LI Y, *et al.* Programmed cell death tunes tumor immunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 847345[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35432318/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.847345.
- [22] 谢天裕, 刘云, 廖世杰, 等. 细胞焦亡与恶性肿瘤治疗的研究进展 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2020, 60(6): 94-98. DOI:10.13764/j.cnki.ncdm.2020.06.021.
- [23] QIU Z, HE Y H, MING H, *et al.* Lipopolysaccharide (LPS) aggravates high glucose- and hypoxia/reoxygenation-induced injury through activating ROS-dependent NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in H9C2 cardiomyocytes[J/OL]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 8151836[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911553/>. DOI:10.1155/2019/8151836.
- [24] 胡凌煜, 吴斌, 钟征翔. 细胞焦亡在肿瘤中的作用机制及治疗进展[J]. *牡丹江医学院学报*, 2021, 42(6): 123-126. DOI:10.13799/j.cnki.mdjyxyb.2021.06.031.
- [25] DEMARCO B, GRAYCZYK J P, BJANES E, *et al.* Caspase-8-dependent gasdermin D cleavage promotes antimicrobial defense but confers susceptibility to TNF-induced lethality[J/OL]. *Sci Adv*, 2020, 6(47): eabc3465[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33208362/>. DOI:10.1126/sciadv.abc3465.
- [26] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, *et al.* Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 541-550. DOI:10.1038/s41591-018-0014-x.
- [27] KOLB R, PHAN L, BORCHERDING N, *et al.* Obesity-associated NLR4 inflammasome activation drives breast cancer progression [J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13007[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27708283/>. DOI:10.1038/ncomms13007.
- [28] BUNT S K, YANG L L, SINHA P, *et al.* Reduced inflammation in the tumor microenvironment delays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(20): 10019-10026. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-2354.
- [29] CHEN L, HUANG C F, LI Y C, *et al.* Blockage of the NLRP3 inflammasome by MCC950 improves anti-tumor immune responses in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(11): 2045-2058. DOI:10.1007/s00018-017-2720-9.
- [30] DALEY D, MANI V R, MOHAN N, *et al.* NLRP3 signaling drives macrophage-induced adaptive immune suppression in pancreatic carcinoma[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(6): 1711-1724. DOI: 10.1084/jem.20161707.
- [31] ERSHAID N, SHARON Y, DORON H, *et al.* NLRP3 inflammasome in fibroblasts links tissue damage with inflammation in breast cancer progression and metastasis[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4375[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558756/>. DOI:10.1038/s41467-019-12370-8.
- [32] PING P H, BO T F, LI L, *et al.* IL-1 $\beta$ /NF- $\kappa$ B signaling promotes colorectal cancer cell growth through miR-181a/PTEN axis[J/OL]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 604: 20-26[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27264420/>. DOI: 10.1016/j.abb.2016.06.001.
- [33] HU B, ELINAV E, HUBER S, *et al.* Inflammation-induced tumorigenesis in the colon is regulated by caspase-1 and NLR4[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(50): 21635-21640. DOI: 10.1073/pnas.1016814108.
- [34] DUNN J H, ELLIS L Z, FUJITA M. Inflammasomes as molecular mediators of inflammation and cancer: potential role in melanoma[J]. *Cancer Lett*, 2012, 314(1): 24-33. DOI:10.1016/j.canlet.2011.10.001.
- [35] ZAKI M H, VOGEL P, BODY-MALAPEL M, *et al.* IL-18 production downstream of the Nlrp3 inflammasome confers protection against colorectal tumor formation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(8): 4912-4920. DOI:10.4049/jimmunol.1002046.
- [36] HUBER S, GAGLIANI N, ZENEWICZ L A, *et al.* IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine[J]. *Nature*, 2012, 491(7423): 259-263. DOI: 10.1038/nature11535.

- [37] DUPAUL-CHICOINE J, YERETSSIAN G, DOIRON K, *et al.* Control of intestinal homeostasis, colitis, and colitis-associated colorectal cancer by the inflammatory caspases[J]. *Immunity*, 2010, 32(3): 367-378. DOI:10.1016/j.immuni.2010.02.012.
- [38] WU J, WANG L, XU J. The role of pyroptosis in modulating the tumor immune microenvironment[J/OL]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 45[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35739593/>. DOI: 10.1186/s40364-022-00391-3.
- [39] HASANZADEH S, READ M I, BLAND A R, *et al.* Curcumin: an inflammasome silencer[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104921 [2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464325/>. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104921.
- [40] RIDKER P M, MACFADYEN J G, THUREN T, *et al.* Effect of interleukin- $\beta$  inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10105): 1833-1842. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32247-X.
- [41] SHAHRIARI K, SHEN F, WORREDE-MAHDI A, *et al.* Cooperation among heterogeneous prostate cancer cells in the bone metastatic niche [J]. *Oncogene*, 2017, 36(20): 2846-2856. DOI:10.1038/onc.2016.436.
- [42] DING J 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.
- [43] 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.
- [44] ERKES D A, CAI W J, SANCHEZ I M, *et al.* Mutant BRAF and MEK inhibitors regulate the tumor immune microenvironment *via* pyroptosis[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(2): 254-269. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0672.
- [45] MINTON K. Pyroptosis heats tumour immunity[J/OL]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(5): 309[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251376/>. DOI:10.1038/d41573-020-00062-8.
- [46] WANG F J, LIU W, NING J F, *et al.* Simvastatin suppresses proliferation and migration in non-small cell lung cancer *via* pyroptosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(4): 406-417. DOI: 10.7150/ijbs.23542.
- [47] 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(3/4): 312-325. DOI:10.1007/s10495-019-01515-1.
- [48] FAN J X, DENG R H, WANG H, *et al.* Epigenetics-based tumor cells pyroptosis for enhancing the immunological effect of chemotherapeutic nanocarriers[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(11): 8049-8058. DOI:10.1021/acs.nanolett.9b03245.
- [49] LI L S, JIANG M X, QI L, *et al.* Pyroptosis, a new bridge to tumor immunity[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(10): 3979-3994. DOI:10.1111/cas.15059.
- [50] SHARMA P, SIDDIQUI B A, ANANDHAN S, *et al.* The next decade of immune checkpoint therapy[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4):838-857. DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-20-1680.
- [51] GARG A D, AGOSTINIS P. Cell death and immunity in cancer: from danger signals to mimicry of pathogen defense responses[J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1): 126-148. DOI:10.1111/imr.12574.
- [52] DING B, SHENG J, ZHENG P, *et al.* Biodegradable upconversion nanoparticles induce pyroptosis for cancer immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(19):8281-8289. DOI: 10.1021/acs.nanolett.1c02790.
- [53] ZHAO P, WANG M, CHEN M, *et al.* Programming cell pyroptosis with biomimetic nanoparticles for solid tumor immunotherapy[J/OL]. *Biomaterials*, 2020, 254:120142[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485591/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120142.
- [54] WANG Q Y, WANG Y P, DING J J, *et al.* A bioorthogonal system reveals antitumor immune function of pyroptosis[J]. *Nature*, 2020, 579(7799): 421-426. DOI: 10.1038/s41586-020-2079-1.
- [55] GAO Y F, ZHANG H, ZHOU N N, *et al.* Methotrexate-loaded tumour-cell-derived microvesicles can relieve biliary obstruction in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(7): 743-753. DOI:10.1038/s41551-020-0583-0.
- [56] SU X, WANG W J, CAO Q, *et al.* A Carbonic anhydrase IX (CAIX)-anchored rhenium(I) photosensitizer evokes pyroptosis for enhanced anti-tumor immunity[J/OL]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61(8):e202115800[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34842317/>. DOI: 10.1002/anie.202115800.
- [57] WU X, MAO X, HUANG Y L, *et al.* Detection of proteins associated with the pyroptosis signaling pathway in breast cancer tissues and their significance[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(6): 1408-1414.
- [58] IBRAHIM J, OP DE BEECK K, FRANSEN E, *et al.* The gasdermin E gene has potential as a pan-cancer biomarker, while discriminating between different tumor types[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(11): 1810[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31752152/>. DOI:10.3390/cancers11111810.
- [59] IBRAHIM J, OP DE BEECK K, FRANSEN E, *et al.* Methylation analysis of gasdermin E shows great promise as a biomarker for colorectal cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 2133-2145. DOI: 10.1002/cam4.2103.

[收稿日期] 2022-06-26

[修回日期] 2022-07-10

[本文编辑] 向正华, 沈志超