

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.011

· 综述 ·

黑色素瘤缺乏因子2在肿瘤发生发展中作用的研究进展

Research progress in the role of absent in melanoma 2 in cancer pathogenesis and development

郑盼盼 综述; 郑晓, 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(AIM2)作为AIM2样受体(ALR)家族成员之一,其和胞质中异常存在的双链DNA进一步组装成AIM2炎症小体而引起炎症及其相关的包括肿瘤在内的多种疾病。关于AIM2对肿瘤的作用机制,较为明确的是其作为炎症小体发挥作用,然而AIM2在结肠癌、宫颈癌、肾癌、肝癌等肿瘤中均有差异表达,并且还通过不依赖于AIM2炎症小体的途径发挥促进或抑制肿瘤的作用,该途径包括PI3K/AKT、EMT、NF- κ B以及MAPK/ERK等信号通路。加深基于AIM2对肿瘤发生发展中作用机制的认识可为肿瘤诊治研究提供新的思路。

[关键词] 黑色素瘤缺乏因子2;炎症小体;肿瘤;细胞焦亡

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)09-0851-05

黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)作为模式识别受体共同存在于人和小鼠中,属于干扰素诱导基因的IFI-200/HIN-200家族,也称为AIM2样受体家族(absent in melanoma 2-like receptor, ALR)。AIM2样受体家族成员还包括人类中的IFI16、IFIIX和MMDA,以及小鼠中的p202a、p202b、p203、p204、D3和p206等14个成员^[1]。AIM2结合细胞质内异常出现的双链DNA(dsDNA)后,通过激活炎症小体参与调控固有免疫应答及肿瘤的发生发展。此外,AIM2还可通过炎症小体以外的途径影响肿瘤的发生发展,并且可作为一种潜在的新型治疗靶点。基于PD-1/CTLA-4免疫检查点抑制剂和嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞的肿瘤免疫治疗在某些肿瘤类型中具有良好的临床疗效,但仍存在一定的局限性。不同类型的肿瘤之间具有各自复杂的微环境,需要进一步寻找新的肿瘤免疫治疗方法以解决当前的治疗局限性^[2]。研究^[3]表明,AIM2不仅在宿主防御病原体方面发挥重要作用,而且在癌症、炎症性疾病和自身免疫疾病中以炎症小体依赖性和炎症小体非依赖性方式发挥重要作用。本文总结了目前关于AIM2在肿瘤发生发展中的生物学功能和机制及其在肿瘤诊治中应用价值的最新研究进展。

1 AIM2的表达分布

AIM2最早被认为是黑色素瘤的抑癌基因,是干扰素诱导型PYHIN(含有PYRIN和HIN200结构域)家族的成员^[4]。在功能上,AIM2通过防御外源性和内源性病原体来保护人体,参与固有免疫,主要存在于胞质

中。AIM2在固有免疫和炎症中的功能已得到充分研究,但其在肿瘤中的作用仍有待阐明。多项研究中对肿瘤组织及其相对应的癌旁组织中AIM2的表达水平,发现在多种类型肿瘤中AIM2都呈明显低表达,包括胆管癌^[5]、大肠癌^[6]和前列腺癌^[7]等。然而,越来越多的研究表明,AIM2在非小细胞肺癌(no-small cell lung cancer, NSCLC)^[8]、宫颈癌^[9]和EB病毒诱导的鼻咽癌^[10]中呈现高表达。因此,AIM2在不同肿瘤的发生发展中表现出促进或抑制双重作用^[11-12]。

肿瘤的发生发展与微环境中免疫细胞的功能相关。研究^[13]发现,AIM2在肿瘤相关M1型巨噬细胞中基因表达升高,促进炎症反应的激活和肿瘤细胞的消除。在黑色素瘤组织中,肿瘤浸润性DC中AIM2的表达增加并与肿瘤发生发展相关^[14]。因此,在肿瘤微环境中,AIM2的表达及其作用机制尤为复杂。

2 AIM2在肿瘤发生发展中的作用及其机制

AIM2在肿瘤发生发展中发挥的作用比较复杂。AIM2与肿瘤病理类型及其发生发展相关联,多项研究通过使用动物模型和肿瘤细胞进行一系列的体内、外实验,发现AIM2调控肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭,通过参与磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)、上皮间质转化(EMT)等多种信号通路,而发挥抗肿瘤或促肿瘤作用。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81972869);江苏省中医药科技发展规划专题研究项目(No.ZT202115)

[作者简介] 郑盼盼(1996—),女,硕士,研究实习员,主要从事肿瘤免疫治疗研究,E-mail:zppannn@163.com

[通信作者] 蒋敬庭,E-mail:jiangjingting@suda.edu.cn

2.1 AIM2 炎症小体依赖作用途径

炎症小体是一种抗感染蛋白质复合体,通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)并激活炎症因子半胱天冬酶1(caspase 1),介导细胞因子的成熟、分泌以及细胞焦亡。当胞质中存在异常双链DNA时,AIM2、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)和酶原 pro-caspase 1 将组成 AIM2 炎症小体^[21],通过分泌 IL-1 β 、IL-18 与穿膜受体 IL-1R 和 IL-18R 相结合,进而激活固有免疫中的关键信号转接子 MyD88,促使 NF- κ B 转录程序活化,从而促进炎症,帮助宿主抵御细菌和病原体的入侵^[22]。研究^[23]表明,早期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中,AIM2通过介导 IL-1 β 的表达水平增加使炎症小体活化,从而在肝脏中促发炎症反应,促进肿瘤细胞增殖;而 AIM2 缺乏使 IL-18 和 IL-1 β 的 mRNA 表达水平降低,减少二乙基亚硝胺诱导的肝损伤和 HCC 的发生发展。ZHANG 等^[24]研究也表明,过表达 AIM2 显著增强 NSCLC 细胞的增殖和迁移能力,以依赖于炎症小体的方式发挥其促肿瘤作用

AIM2 炎症小体引起的细胞焦亡在 IL-1 β 和 IL-18 释放的同时会发生细胞肿胀、质膜上形成孔洞^[25]。研究^[26-27]表明, gasdermin D (GSDMD) 是 caspases-1 的底物,其裂解的 N-末端结构域可在质膜上形成细胞毒孔,导致细胞裂解^[28-29]。因此,细胞焦亡也叫做 gasdermin 介导的程序性坏死。在小肠中,检测到 GSDMD 基因的强表达。此外,GSDMD 的表达水平与结直肠癌患者肿瘤转移呈负相关,被认为是结直肠癌诊断和预后的潜在生物标志物^[30]。总之,AIM2 炎症小体在肿瘤中的作用是复杂多样的,需要进一步的研究来阐明其中的作用机制。

2.2 AIM2 非炎症小体依赖作用途径

2.2.1 AIM2 与 PI3K/AKT 通路

PI3K/AKT 通路经常在人类各种肿瘤细胞中被激活,促使细胞发生癌变,是一个有希望的治疗靶点^[15]。AKT 通常在人类多种肿瘤细胞中高表达,促进肿瘤细胞增殖。在结肠炎相关性结肠癌小鼠模型中,AIM2 与 DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-PK)发生相互作用而抑制 DNA-PK 的激活,进而抑制 AKT 发生磷酸化,抑制肿瘤的发生;相反,AIM2 缺失则会促进 DNA-PK 介导的 AKT 过度活化,从而促进肿瘤发生发展^[16]。此外,AIM2 还通过抑制结肠上皮干细胞的增殖来抑制肿瘤生长^[17]。CHEN 等^[18]通过慢病毒转染的方法使结肠癌 HCT116 细胞中过表达 AIM2,发现其可抑制癌细胞的活力,

阻止细胞周期从 G1 期向 S 期转化,并通过抑制 PI3K/AKT 信号通路促进肿瘤细胞凋亡。因此,AIM2 可能通过调控 PI3K/AKT 通路来抑制结肠癌的发生发展。

2.2.2 AIM2 与 EMT

EMT 是一种对胚胎发生、伤口愈合和恶性进展至关重要的细胞病理程序。在 EMT 进程中,细胞-细胞和细胞-细胞外基质之间的相互作用被重塑。在肿瘤的背景下,EMT 赋予肿瘤细胞更多的肿瘤起始和转移潜能。CHEN 等^[19]的研究表明,乙型肝炎病毒蛋白 X(HBx)通过阻断 AIM2 的表达并与其相互作用诱导 AIM2 泛素化进而发生降解,介导 HCC 的不良预后,且通过触发 EMT 进程促进 HCC 的转移。YU 等^[20]的研究发现,木犀草素可下调 NSCLC 细胞中 AIM2 的表达,诱导 G2/M 期停滞并抑制 EMT 进程,从而抑制肿瘤的发生发展,而过表达 AIM2 则能显著抑制木犀草素的抗肿瘤作用。

2.2.3 AIM2 与 NF- κ B 通路

转录因子 NF- κ B 家族在炎症和固有免疫中具有重要作用。多项研究已经证明 NF- κ B 广泛参与肿瘤的发展和进展^[31]。DAEHO 等^[9]研究发现,去乙酰化酶 sirtuin-1 (SIRT1) 在宫颈癌细胞中高表达,敲减 SIRT1 基因的肿瘤细胞会表现出细胞焦亡的主要特征,并伴有 AIM2 及其下游与炎症小体反应相关基因的高表达;进一步的实验表明 SIRT1 通过破坏 RELB mRNA 的稳定性来抑制 NF- κ B 驱动的 AIM2 基因转录,从而帮助感染人乳头瘤病毒的肿瘤细胞逃避抗病毒免疫反应,促进宫颈癌进展。在乳腺癌模型^[32]中,AIM2 可明显增加 G1 期细胞数量,表明 AIM2 可以诱导肿瘤细胞凋亡;此外,过表达 AIM2 可抑制 NF- κ B 的转录活性,阻止 TNF- α 介导的 NF- κ B 激活,AIM2 可能成为未来乳腺癌基因治疗的潜在靶点。

2.2.4 AIM2 与 MAPK/ERK 通路

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联反应是人类肿瘤细胞生存、传播和耐药治疗的关键途径。MAPK/细胞外信号调节激酶(ERK)通路负责调控细胞命运、基因组完整性和生存基因发生的突变,可导致蛋白合成增加,改变肿瘤微环境,从而过度激活该通路^[33]。研究^[8]表明,与对应的癌旁组织相比,人 NSCLC 组织中 AIM2 呈明显的高表达,并且 AIM2 高表达与 NSCLC 患者的不良预后相关联。当敲低 AIM2 时能促进线粒体融合蛋白-2 上调而驱动线粒体融合,由此降低细胞活性氧的产生,进一步使 MAPK/ERK 信号通路失活,抑制肿瘤的发生发展。同样,FENG 等^[34]在构建敲减 AIM2 的胃癌细胞后,通过体内、外实验均证明敲减 AIM2 可抑制 MAPK 信号的激活,从而调控胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,减缓胃癌的发生发展过程。

2.2.5 AIM2 与细胞周期

PATSOS 等^[35]使用不同的

AIM2融合蛋白表达载体对敲除AIM2的结肠癌细胞进行复原,发现AIM2复原能明显抑制结肠癌细胞的增殖能力;然而,进一步对结肠癌细胞的细胞周期分析显示,AIM2诱导结肠癌细胞G2/M细胞周期停滞,从而减少细胞增殖;而敲除AIM2可通过增强波形蛋白和黑色素瘤细胞黏附分子等侵袭相关基因的表达使肿瘤细胞的迁移和侵袭能力提高。

AIM2在调节肿瘤发生发展过程中起关键作用:一方面,AIM2的促肿瘤或抗肿瘤作用取决于AIM2炎症小体引起的炎症反应;另一方面,部分AIM2的功能不依赖于经典的炎症小体的组装,而是通过自身与其他细胞增殖、周期、活化和迁移相关信号通路蛋白的相互作用而影响肿瘤的发生发展过程。

表1 AIM2在不同类型肿瘤发展中的作用机制及意义

肿瘤类型	作用机制	意义	参考文献
NSCLC	MAPK/ERK 信号通路;EMT	促肿瘤	[8,20]
宫颈癌	NF-κB 通路	抗肿瘤	[9]
结肠癌	PI3K/AKT 通路;细胞周期调控	抗肿瘤	[16,18,36]
HCC	EMT	抗肿瘤	[19]
	AIM2 炎症小体依赖途径	促肿瘤	[23]
乳腺癌	NF-κB 通路	抗肿瘤	[32]
胃癌	MAPK/ERK 信号通路	促肿瘤	[34]
肾癌	自噬诱导作用	抗肿瘤	[36]

3 AIM2在肿瘤诊治中应用的价值

已有研究^[36]表明,肾癌细胞中敲减AIM2表达可促进肾癌的发生发展,而其过表达则可通过增强自噬诱导作用来抑制肾癌细胞的迁移和侵袭;相关性分析显示,肾癌患者的AIM2低表达与淋巴结转移、5年OS和疾病特异性生存率低显著相关(均 $P<0.05$),因此,AIM2可作为肾癌的潜在预后指标和治疗靶点。CHAI等^[37]应用载有AIM2和肿瘤特异性抗原碳酸酐酶IX的H1纳米颗粒递送系统的肿瘤疫苗治疗肾癌,其可通过增强肿瘤特异性多功能CD8⁺T细胞反应而显著抑制肿瘤生长。KEITARO等^[14]采用免疫组化方法检测黑色素瘤原发灶组织中AIM2和CD11c的表达水平时发现,AIM2在人类黑色素瘤组织DC中的表达与不良预后明显相关联,并且在黑色素瘤微环境中发挥免疫抑制作用。接种AIM2缺陷型DC疫苗可提高过继性T细胞疗法和抗PD-1免疫疗法对治疗反应不佳的“冷肿瘤”的疗效。因此,靶向肿瘤浸润性DC中的AIM2是一种有前途的黑色素瘤治疗新策略。

TAN等^[38]对来自同一患者的阴茎鳞状细胞癌样本(包括原发性癌、转移性淋巴结和癌旁组织)进行了综合基因组图谱分析发现,AIM2和BCL2A1在阴茎鳞状细胞癌组织中呈高表达,AIM2和BCL2A1促进其发生发展过程,两者均高表达的患者其生存率最差;将BCL2A1和AIM2作为新型分子分类标准与病理淋巴结分期相结合,将为阴茎鳞状细胞癌患者的预后和治疗提供更多有价值的信息。

综上所述,AIM2是肿瘤治疗的潜在靶点,并且具有较好的预后测评价值。然而,肿瘤治疗策略将根据AIM2在不同肿瘤中的功能不同而有所不同,仍需要进一步探究AIM2的肿瘤治疗新思路并应用于临床进行验证。

4 小 结

AIM2作为dsDNA感受器介导固有免疫应答,对于从宿主中清除感染的病原体起重要作用,AIM2还通过组装激活炎症小体驱动多种无菌炎症性疾病的发病机制,如心血管疾病、皮肤病和神经炎等疾病。更重要的是,AIM2在多种肿瘤组织中存在差异表达,在肿瘤的发生发展过程中,AIM2可通过不依赖于炎症小体的途径发挥其促肿瘤或抗肿瘤作用。由于AIM2和肿瘤发生发展之间的复杂关系,需要进一步研究来探索AIM2/炎症小体相关炎症小体对肿瘤的作用机制,明确AIM2在不同类型肿瘤中的作用机制,有望为靶向肿瘤治疗提供新的思路 and 方案。

[参 考 文 献]

[1] KUMARI P, RUSSO A J, SHIVCHARAN S, *et al*. AIM2 in health and disease: inflammasome and beyond[J]. Immunol Rev, 2020, 297 (1): 83-95. DOI:10.1111/imr.12903.

[2] DAI E Y, ZHU Z, WAHED S, *et al*. Epigenetic modulation of antitumor immunity for improved cancer immunotherapy[J/OL]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 171[2022-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34930302/>. DOI:10.1186/s12943-021-01464-x.

[3] WANG B, BHATTACHARYA M, ROY S, *et al*. Immunobiology and structural biology of AIM2 inflammasome[J/OL]. Mol Aspects

- Med, 2020, 76: 100869[2022-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660715/>. DOI:10.1016/j.mam.2020.100869.
- [4] CHEN D J, LE S B, HUTCHINSON T E, *et al.* Tumor Treating Fields dually activate STING and AIM2 inflammasomes to induce adjuvant immunity in glioblastoma[J/OL]. *J Clin Invest*, 2022, 132(8): e149258[2022-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35199647/>. DOI:10.1172/JCI149258.
- [5] 郑盼盼, 肖文璐, 黄浩, 等. 黑色素瘤缺乏因子2在胆管癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(9): 1053-1057. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2020.09.006.
- [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] PONOMAREVA L, LIU H Z, 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.
- [8] QI M, DAI D, LIU J, *et al.* AIM2 promotes the development of non-small cell lung cancer by modulating mitochondrial dynamics[J]. *Oncogene*, 2020, 39(13): 2707-2723. DOI: 10.1038/s41388-020-1176-9.
- [9] SO D, SHIN H W, KIM J, *et al.* Cervical cancer is addicted to SIRT1 disarming the AIM2 antiviral defense[J]. *Oncogene*, 2018, 37(38): 5191-5204. DOI:10.1038/s41388-018-0339-4.
- [10] 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.
- [11] 刘颖婷, 蒋敬庭. AIM2在结直肠癌中的作用机制及对免疫治疗的意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(3): 300-304. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.03.015.
- [12] ZHAO J J, MILLER-LITTLE W, LI X X. Inflammasome-independent functions of AIM2[J/OL]. *J Exp Med*, 2021, 218(5): e20210273[2022-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835145/>. DOI:10.1084/jem.20210273.
- [13] NGOUNGORE F P, OWONA B A. Withaferin A modulates AIM2 inflammasome and caspase-1 expression in THP-1 polarized macrophages[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(2): 111564[2022-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31442452/>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111564.
- [14] FUKUDA K, OKAMURA K, RIDING R L, *et al.* AIM2 regulates anti-tumor immunity and is a viable therapeutic target for melanoma [J/OL]. *J Exp Med*, 2021, 218(9): e20200962[2022-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34325468/>. DOI:10.1084/jem.20200962.
- [15] AOKI M, FUJISHITA T. Oncogenic roles of the PI3K/AKT/mTOR axis[M]//Current Topics in Microbiology and Immunology. Cham: Springer International Publishing, 2017: 153-189. DOI:10.1007/82_2017_6.
- [16] 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.
- [17] MAN S M, ZHU Q F, ZHU L Q, *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.
- [18] CHEN J J, WANG Z J, YU S S. AIM2 regulates viability and apoptosis in human colorectal cancer cells via the PI3K/Akt pathway[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 811-817[2022-05-10]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28243117/>. DOI:10.2147/OTT.S125039.
- [19] CHEN S L, LIU L L, LU S X, *et al.* HB χ -mediated decrease of AIM2 contributes to hepatocellular carcinoma metastasis[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(9): 1225-1240. DOI:10.1002/1878-0261.12090.
- [20] YU Q, ZHANG M D, YING Q D, *et al.* Decrease of AIM2 mediated by luteolin contributes to non-small cell lung cancer treatment[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 218[2022-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30833546/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1447-y.
- [21] BARCLAY W E, AGGARWAL N, DEERHAK E, *et al.* The AIM2 inflammasome is activated in astrocytes during the late phase of EAE[J/OL]. *JCI Insight*, 2022, 7(8): e155563[2022-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35451371/>. DOI: 10.1172/jci.insight.155563.
- [22] WANG Y, CHEN C J, CHEN J J, *et al.* Overexpression of NAG-1/GDF15 prevents hepatic steatosis through inhibiting oxidative stress-mediated dsDNA release and AIM2 inflammasome activation[J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102322. DOI:10.1016/j.redox.2022.102322.
- [23] MARTÍNEZ-CARDONA C, LOZANO-RUIZ B, BACHILLER V, *et al.* AIM2 deficiency reduces the development of hepatocellular carcinoma in mice[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(11): 2997-3007. DOI: 10.1002/ijc.31827.
- [24] ZHANG M D, JIN C Y, YANG Y J, *et al.* AIM2 promotes non-small-cell lung cancer cell growth through inflammasome-dependent pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20161-20173. DOI:10.1002/jcp.28617.
- [25] FIDLER T P, XUE C Y, YALCINKAYA M, *et al.* The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis [J]. *Nature*, 2021, 592(7853): 296-301. DOI:10.1038/s41586-021-03341-5.
- [26] BURDETTE B E, ESPARZA A N, ZHU H, *et al.* Gasdermin D in pyroptosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2768-2782. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.02.006.
- [27] EVAVOLD C L, HAFNER-BRATKOVIĆ I, DEVANT P, *et al.* Control of gasdermin D oligomerization and pyroptosis by the regulator-rag-mTORC1 pathway[J/OL]. *Cell*, 2021, 184(17): 4495-4511.e19[2022-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34289345/>. DOI:10.1016/j.cell.2021.06.028.
- [28] GAO W Q, LI Y Y, LIU X H, *et al.* TRIM21 regulates pyroptotic cell death by promoting Gasdermin D oligomerization[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(2): 439-450. DOI: 10.1038/s41418-021-00867-z.
- [29] WANG C, YANG T, XIAO J Q, *et al.* NLRP3 inflammasome activation triggers gasdermin D-independent inflammation[J/OL]. *Sci Immunol*, 2021, 6(64): eabj3859[2021-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678046/>. DOI:10.1126/sciimmunol.abj3859.
- [30] ZHOU C B, FANG J Y. The role of pyroptosis in gastrointestinal cancer and immune responses to intestinal microbial infection[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1872(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.05.001.

- [31] MIRZAEI S, SAGHARI S, BASSIRI F, *et al.* NF- κ B as a regulator of cancer metastasis and therapy response: a focus on epithelial – mesenchymal transition[J]. J Cell Physiol, 2022: May 13. Online ahead of print[2022-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35561232/>. DOI:10.1002/jcp.30759.
- [32] CHEN I F, OU-YANG F, HUNG J Y, *et al.* AIM2 suppresses human breast cancer cell proliferation *in vitro* and mammary tumor growth in a mouse model[J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(1): 1-7. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0310.
- [33] MOON H, RO S W. MAPK/ERK signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J/OL]. Cancers, 2021, 13(12): 3026[2022-01-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34204242/>. DOI:10.3390/cancers13123026.
- [34] FENG X J, SONG Z Z, HUANG Q H, *et al.* AIM2 promotes gastric cancer cell proliferation *via* the MAPK signaling pathway[J]. J Healthe Eng, 2022, 2022: 1-9. DOI:10.1155/2022/8756844.
- [35] 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.
- [36] CHAI D F, SHAN H J, WANG G, *et al.* AIM2 is a potential therapeutic target in human renal carcinoma and suppresses its invasion and metastasis *via* enhancing autophagy induction[J]. Exp Cell Res, 2018, 370(2): 561-570. DOI:10.1016/j.yexcr.2018.07.021.
- [37] CHAI D F, SHAN H J, WANG G, *et al.* Combining DNA vaccine and AIM2 in H1 nanoparticles exert anti-renal carcinoma effects *via* enhancing tumor-specific multi-functional CD8⁺ T-cell responses [J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(2): 323-334. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0832.
- [38] TAN X L, CHEN D, GUO S J, *et al.* Molecular stratification by BCL2A1 and AIM2 provides additional prognostic value in penile squamous cell carcinoma[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1364-1376. DOI:10.7150/thno.51725.

[收稿日期] 2022-03-27

[修回日期] 2022-06-10

[本文编辑] 向正华, 沈志超