

自噬在胰腺癌发生发展及治疗中的研究进展

张欢宇 综述 黄用豪 审校

海南医学院海南省热带病重点实验室,海南 海口 571199

【摘要】 胰腺癌是全球最具侵袭性和致死性的恶性肿瘤之一。在胰腺癌发生发展的过程中,自噬在其中扮演着非常重要的角色。但是自噬在胰腺癌病理生物学以及治疗的作用是复杂的,在不同的细胞环境中表现出不同的功能。这使得自噬在胰腺癌的发生、发展中,既有保护作用,又有抑制作用。本文就自噬在胰腺癌中发生过程、作用机理、治疗策略进行相关的阐述。

【关键词】 肿瘤;胰腺癌;自噬;自噬性细胞死亡;保护性自噬

【中图分类号】 R735.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)15-1992-05

Research progress of autophagy in the development and treatment of pancreatic cancer. ZHANG Huan-yu, HUANG Yong-hao. Hainan Provincial Key Laboratory of Tropical Medicine, Hainan Medical College, Haikou 571199, Hainan, CHINA

【Abstract】 Pancreatic cancer is one of the most aggressive and fatal malignant tumors in the world. Autophagy plays a very important role in the development of pancreatic cancer. However, the role of autophagy in the pathophysiology and treatment of pancreatic cancer is complex, showing different functions in different cellular environments. This makes autophagy have both protective and inhibitory effects in the occurrence and development of pancreatic cancer. In this paper, the pathogenesis, mechanism and treatment strategies of autophagy in pancreatic cancer were reviewed.

【Key words】 Tumor; Pancreatic cancer; Autophagy; Autophagic cell death; Protective autophagy

胰腺癌(pancreatic cancer)是世界上最难治的恶性肿瘤之一^[1]。胰腺癌的5年生存率低于9%并且中位生存期仅为6个月,预计到2030年将成为世界上第二常见的恶性肿瘤^[2-3]。由于胰腺癌的早期症状不典型,很难在早期发现胰腺癌的存在^[4],往往在胰腺癌转移时才被诊断。并且肿瘤的复杂微环境不仅会促进肿瘤进展,而且会阻止药物输送,更加增加了胰腺癌治疗的难度^[5-6]。因此,胰腺癌的上述情况是导致近年来其发病率呈快速上升的原因^[7]。许多患者在发现胰腺癌时,就因疾病的局部进展或远端转移,而不能接受手术^[8]。所以,更好的了解胰腺癌的发生发展,对早期诊断和治疗以及减轻患者的痛苦具有重要的意义。

自噬(autophagy)也称为巨自噬,是维持细胞内环境平衡的一种特殊机制,它包括自噬体形成、自噬体-溶酶体融合和降解等一系列过程。自噬是在细胞营养缺乏、氨基酸减少、缺氧和代谢压力等条件刺激下被激活,接下来细胞质大分子物质和受损的细胞器被双层自噬囊泡包裹,随后这种自噬体和溶酶体融合,通过溶酶体降解来延长细胞的存活^[9-10]。然而,在人类癌细胞中,由于自噬具有自我保护或促凋亡的双重作用,其功能备受争议^[11]。本文就自噬在胰腺癌发生发展及治疗中的作用进行综述。

1 自噬发生的过程

自噬是一个在进化上高度保守的应激过程。最初是通过酵母的基因筛选出来的,在哺乳动物中自噬的核心机制具有良好的特征性和保守性^[12-14]。自噬是通过一个特定的程序激活的,以应对持续的细胞应激压力^[15]。在氨基酸或血清缺乏的情况下,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)被抑制进而抑制自噬的过程。或者在能量低下和葡萄糖缺乏的情况下,ATP能量受到限制,使腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)激活进而促进自噬的形成^[16]。接下来,被抑制的mTOR可以抑制下游的起始前复合物(也称为ULK1复合物)—ULK1/2-Atg13-FIP200-Atg101,或者被激活的AMPK进一步激活下游的起始前复合物。这个过程在自噬启动、磷酸化多个下游因子中起重要作用。随后ULK1复合物进一步激活起始复合物(也称Ⅲ类PI3K复合体)。起始复合物招募和激活Atg14L、Beclin1、p150和VPS34等^[17]。这个过程中,VPS15激活VPS34,Atg14L绑定到Beclin1上,并且该复合物的活性受到BCL2(B-cell lymphoma 2,抗凋亡蛋白)的抑制^[18]。然后该复合物可将磷脂酰肌醇转变为3-磷酸磷脂酰肌醇(PI3P)。产生的PI3P在自噬泡双膜中发挥延伸的作用。并且WIPI(与WD重复域磷酸肌醇相互作用的蛋

基金项目:国家自然科学基金(编号:81860429)

通讯作者:黄用豪,副研究员,E-mail:hyh802110@163.com

白质)及其结合伴侣 ATG2A 或 ATG2B 在 PI3P 产生位点的膜延长的早期阶段起作用^[17]。以上步骤为自噬囊泡形成的起始阶段,有助于自噬囊泡的延伸。此过程中,任何一步受到影响将不会引起自噬的发生。

自噬体的延伸和成熟是通过两个泛素样结合体系协同活动发生的。这两个泛素样结合体系包括:(1) ATG12 泛素样系统,是通过 E1 泛素激活酶(ATG7)和 E2 泛素结合酶(ATG10)催化 ATG12 与 ATG5 结合;(2) LC3 泛素样系统,是通过 ATG4 和 ATG7 在其羧基末端切割 LC3。两个泛素样蛋白偶联系统共同催化 ATG12/ATG5/ATG16 (一起形成 LC3 的 E3 样连接酶)和磷脂酰乙醇胺(PE)连接至 LC3,形成 LC3 的磷脂酰乙醇胺偶联形式(LC3-PE 或 LC3-II),将脂质化的 LC3 插入到自噬体膜上可驱动自噬体的成熟^[19]。接下来溶酶体与自噬体融合形成自噬溶酶体,该溶酶体降解隔离在自噬体中的物质,并将其再循环以产生氨基酸、脂肪酸和核苷酸^[20]。这一循环过程可以为细胞和机体提供营养物质,保持细胞和机体的内在平衡。自噬的这一系列过程是细胞在生理条件下应对各种压力,以保持细胞内环境的稳定。但是自噬在肿瘤中(特别是胰腺癌)的作用有待进一步阐明。

2 自噬与胰腺癌的关系

自噬在维持细胞稳态,克服细胞代谢压力和营养缺乏等方面起着重要作用^[21]。自噬现象在癌细胞中被广泛观察到,其功能根据癌症不同亚型和不同的细胞环境而出现显著变化^[22]。在适当条件下,自噬通过消除或减轻有害刺激而对癌细胞产生保护作用。相反,过量或延长的自噬作用通过诱导自噬相关的细胞死亡(II型程序性细胞死亡)而独立于或与某些细胞条件下的细胞凋亡和坏死同时发生,从而成为抑制肿瘤发生发展的机制^[23-24]。包括胰腺癌在内的一些抗凋亡的癌症中,通过增强自噬相关蛋白的作用可以诱导自噬相关的细胞死亡^[25]。自噬在胰腺癌发生和发展中的作用是复杂的,在不同的细胞环境中可能表现出相反的功能,但其机制尚未得到充分证明。

2.1 自噬在胰腺癌中的保护作用及治疗策略 胰腺肿瘤因其复杂的微环境,而导致其难以治疗。具体表现:(1)大量的细胞外基质沉积在肿瘤细胞周围,导致抗肿瘤药物难以进入;(2)胰腺肿瘤周围的血管密度低,会导致严重的缺氧和营养物质利用的限制;(3)纤维化的肿瘤微环境会产生肿瘤的生存信号和免疫抑制信号等^[26]。因此,胰腺癌的生长和存活需要大量的营养获取和利用。而高水平的自噬既可以通过去除受损的成分来使细胞解毒,也可以为生物合成和能量生产提供降解货物的中间代谢物,为肿瘤细胞提供营养物质^[27]。可以说自噬在促进胰腺癌的发生发展中起着关键作用。因此在治疗胰腺过程中,自噬抑制剂在其癌症中的治疗已经被确定。现在临床研究重点在

自噬的晚期阶段,氯喹(CQ)和羟氯喹(HCQ)已经被 FDA(食品药品监督管理局)批准用于治疗肿瘤。例如,自噬抑制剂氯喹和阻断 MAPK 途径的药物曲美替尼一起治疗 KRAS 突变的胰腺癌患者,会导致肿瘤标志物癌抗原 19-9(CA19-9)和总体肿瘤负荷减少^[28]。临床随访研究发现,胰腺癌患者术前应用吉西他滨、纳布紫杉醇联合 HCQ 治疗,可以使患者手术预后有所改善^[29-30]。并且氯喹还可以通过活性氧(ROS)的溶酶体凋亡途径使胰腺癌细胞对吉西他滨药物敏感^[31]。不仅自噬抑制剂在治疗胰腺癌中发挥作用,而且在小鼠胰腺中缺乏自噬相关蛋白(Atg7 或 Atg5),会促进低级别的、癌前的胰腺上皮内瘤变的病变,但会阻断高级别胰腺上皮内瘤变和胰腺导管腺癌的进展^[32-33]。有些新开发的或者现有的药物(锌的螯合剂 TPEN 和植物中分离的 Withaferin-A 等)也可以通过抑制自噬,达到抑制胰腺癌的效果^[34-35]。总之,这些令人鼓舞的研究,提示对肿瘤治疗的研究可以从抑制自噬过程入手,开发新的治疗胰腺癌的策略。在胰腺癌中,自噬产生的另一个重要的生存效应是清除线粒体,也称为线粒体自噬,它是一种降低细胞内活性氧(ROS)水平的应答机制,可以有效的清除细胞内活性氧^[36-37]。线粒体呼吸过程中不断产生副产物 ROS,在部分受损的线粒体中,ROS 的产生增加。ROS 是极不稳定的化合物,可以对其他分子(如脂质和蛋白质)进行亲核攻击。结果,使其大分子可以与 ROS 共价结合,导致细胞功能破坏。而且,ROS 是众所周知的诱变化合物,可以破坏 DNA,导致基因组不稳定和 ROS 依赖的肿瘤发生^[38]。并且线粒体自噬的产生也需要 ROS 的激活。此外,多项研究表明,线粒体自噬通过清除受损的线粒体,维持健康的和有功能的线粒体,参与肿瘤对各种癌症治疗的抵抗^[39]。这些可以为治疗胰腺肿瘤提供了一个很好的切入点。有研究发现,敲除 NIX(线粒体自噬的关键分子)能导致胰腺上皮内瘤变中线粒体含量增加,并且这些恶性前病变向更高级别的胰腺上皮内瘤变转化,可以延缓胰腺癌的进展^[40]。还有用等离子活性介质(PAM)处理胰腺癌细胞增加了细胞中活性氧(ROS)的积累并降低了线粒体膜电位。并且,PAM 可通过 ROS 依赖性自噬诱导 Aspc1 细胞(一种胰腺癌细胞系)凋亡^[41]。这些研究将线粒体与产生 ROS 的化合物结合进行靶向性治疗,为胰腺癌治疗和其他 KRAS 突变型癌症带来一种新的可能。

2.2 胰腺癌中的自噬性细胞死亡 程序性细胞死亡(PCD)在动物的正常发育和生理所需过程中起着极为关键的作用。根据诱导 PCD 的主要机制可以将细胞死亡分为三类,分别为 I 型(细胞凋亡)、II 型(自噬性细胞死亡)和 III 型(坏死性细胞死亡)^[42]。功能失调的 PCD 会导致如癌症和神经变性疾病等。尽管细胞凋亡是 PCD 最常见的一种死亡形式,但越来越多的研

究发现,通过激活自噬而发生的自噬性细胞死亡在恶性肿瘤中也扮演着重要角色^[43],接下来探讨自噬性细胞死亡与胰腺癌发生的关系。高水平的自噬与各种形式的细胞死亡密切相关,所以细胞死亡命名委员会(NCCD)命名了“自噬性细胞死亡”一词,用于描述由于抑制自噬途径而抑制的细胞死亡。II型细胞死亡或自噬性细胞死亡的特征是吞噬大量细胞质或细胞质中的细胞器(如线粒体和内质网)的双膜以及多膜细胞质囊泡的出现。自噬囊泡及其内容物被同一细胞的溶酶体系统破坏。这种情况也发生在肿瘤细胞中,比如抗癌药物可以在胰腺癌细胞中诱导自噬性细胞死亡,从而增强抗癌药的细胞毒性^[44]。过量的自噬诱导细胞毒性的药物治疗或使用自噬诱导剂也可导致肿瘤的自噬性细胞死亡。替西罗莫司(一种选择性的mTOR抑制剂)已经证明在体外能有效抑制多种胰腺癌细胞系增殖的作用。此外,替西罗莫司在胰腺癌异种移植模型中以及在I/II期临床研究中无论是单一药物还是与吉西他滨联用,都显示出明显的抗肿瘤活性^[45]。同样,HDAC抑制剂MPT0E028也可以抑制PI3K/AKT/mTOR通路而引起自噬,可以起到抑制胰腺癌的效果^[46]。自噬诱导剂雷帕霉素最成功的治疗措施之一是其抗血管生成作用与抑制VEGF的产生和下游信号传导^[47]。依维莫司已被FDA批准用作胰腺癌血管生成的抑制剂^[48]。虽然目前临床上关注的焦点是自噬抑制剂与化疗或细胞毒性药物的联合使用,但自噬在抑制起始阶段肿瘤生长中的矛盾作用,需要从治疗的角度加以考虑。

2.3 在胰腺癌中表观遗传调节剂可以调节自噬 自噬也可以通过转录和表观遗传水平进行调控。蛋白质甲基转移酶CARM1是自噬的正调节剂,而EZH2是自噬的负调节剂^[49-50]。比如鞣花酸是CARM1介导的H3R17甲基化的抑制剂,通过潜在地抑制自噬和增强细胞凋亡来降低卵巢癌细胞的增殖和恶性潜能^[51]。GSK343(EZH2的竞争性抑制剂)通过抑制G1期细胞增殖,促进细胞凋亡并下调AKT/mTOR信号通路诱导自噬,引起胰腺癌细胞的活性抑制^[52]。目前在胰腺癌的研究中,自噬与具有调节表观遗传的小分子之间的联系还很少,加之表观遗传是这几年研究的热点,这些可以很好地成为治疗胰腺癌策略的切入点。但是其作用与自噬之间形成直接联系,尤其是在胰腺癌这种复杂疾病的情况下,研究人员还有很多工作要做。

2.4 在胰腺癌中其他可以调节自噬的机制 癌细胞具有代谢依赖性,这使它们与正常细胞有所区别。在这些代谢途径的依赖中,癌细胞利用来自三羧酸(TCA)循环的前体来支持它们的无限生长。然而,TCA循环中间产物的持续产生会导致线粒体完整性缺陷^[53]。研究发现,线粒体的谷氨酰胺缺乏症会通过

调节胰腺导管腺癌中的mTORC1信号来抑制自噬,进而显著抑制其细胞生长并诱导细胞凋亡性死亡,从而发现了谷氨酰胺代谢在胰腺导管腺癌的生长和存活中的一个新的方面^[53-54]。环状RNA(circRNA)是一类特殊的非编码RNA分子,circRNA分子中富含microRNA(miRNA)结合位点,在细胞中起到miRNA海绵(miRNA sponge)的作用,而miRNA与自噬之间存在着一定的关联,并且在吉西他滨耐药性研究中,证明沉默circRNA消除了Panc-1细胞对吉西他滨的耐药性,这表明circRNAs可能是提高胰腺癌的化疗敏感性的重要因素^[55]。自噬在抗癌免疫中也有作用,主要是通过T细胞识别癌细胞上的抗原肽,从而导致癌细胞的消除。有证据表明自噬在该过程中既具有抑制作用又具有激活作用^[56]。自噬对于T细胞和抗原呈递细胞的功能至关重要,这意味着治疗性自噬抑制作用很可能影响肿瘤内免疫细胞的活性。在胰腺癌的发展和治疗的,还有希望开发新的、可靠的调节自噬的方法,进而提高胰腺癌的存活率。

3 展望

本文介绍了自噬在胰腺癌发生发展和治疗中的双重作用,即保护性自噬和细胞毒性自噬,分别在胰腺癌的不同阶段发挥着不同的作用。用自噬抑制剂和诱导剂自噬都会引起胰腺癌的抑制。但是自噬在胰腺癌中的作用仍然是复杂的。研究人员还需要了解自噬调节对正常细胞和整个生物体的潜在长期副作用,将有助于更好地将实验室研究转化为临床应用。此外,对胰腺癌生物学和遗传学的新见解,包括KRAS突变、肿瘤代谢和肿瘤免疫学的新发现,可能对开发新的治疗方法有一定的价值。

参考文献

- ARNOLD M, RUTHERFORD MJ, BARDOT A, et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995—2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): 1493-1505.
- SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- WOLFGANG CL, HERMAN JM, LAHERU DA, et al. Recent progress in pancreatic cancer [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(5): 318-348.
- 虞先濬, 刘亮, 徐华祥, 等. 胰腺癌综合诊治指南(2018版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(10): 2109-2120.
- KONG C, LI Y, LIU ZS, et al. Targeting the oncogene KRAS mutant pancreatic cancer by synergistic blocking of lysosomal acidification and rapid drug release [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(4): 4049-4063.
- NEOPTOLEMOS JP, KLEEFF J, MICHL P, et al. Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives [J]. 2018, 15(6): 333-348.
- MOHAMMAD GH, VASSILEVA V, ACEDO P, et al. Targeting pyruvate kinase M2 and lactate dehydrogenase a is an effective combination strategy for the treatment of pancreatic cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): 1372.
- HALBROOK CJ, LYSSITIS CA. Employing metabolism to improve the diagnosis and treatment of pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 5-19.

- [9] NUNEZ-OLVERA SI, GALLARDO-RINCON D, PUENTE-RIVERA J, et al. Autophagy machinery as a promising therapeutic target in endometrial cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1326.
- [10] MULCAHY LEVY JEAN M, THORBURN A. Autophagy in cancer: moving from understanding mechanism to improving therapy responses in patients [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(3): 843-857.
- [11] AMARAVADI R, KIMMELMAN AC, WHITE E, et al. Recent insights into the function of autophagy in cancer [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(17): 1913-1930.
- [12] TSUKADA M, OHSUMI Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *FEBS Lett*, 1993, 333(1-2): 169-174.
- [13] THUMM M, EGNER R, KOCH B, et al. Isolation of autophagocytosis mutants of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *FEBS Lett*, 1994, 349(2): 275-280.
- [14] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [15] GALLUZZI L, GREEN D R. Autophagy-independent functions of the autophagy machinery [J]. *Cell*, 2019, 177(7): 1682-1699.
- [16] GREEN DR, LEVINE B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate [J]. *Cell*, 2014, 157(1): 65-75.
- [17] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1-2): 11-42.
- [18] MAIURI MC, CRIOLLO A, TASDEMIR E, et al. BH3-only proteins and BH3 mimetics induce autophagy by competitively disrupting the interaction between Beclin 1 and Bcl-2/Bcl-X(L) [J]. *Autophagy*, 2007, 3(4): 374-376.
- [19] MARINO G, NISO-SANTANO M, BAEHRECKE EH, et al. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 81-94.
- [20] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [21] STEAD ER, CASTILLO-QUAN JI, MIGUEL VEM, et al. Agephagy-adapting autophagy for health during aging [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 308.
- [22] SINGH SS, VATS S, CHIA AY, et al. Dual role of autophagy in hallmarks of cancer [J]. *Oncogene*, 2018, 37(9): 1142-1158.
- [23] AMARAVADI RK, KIMMELMAN AC, DEBNATH J. Targeting autophagy in cancer: recent advances and future directions [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(9): 1167-1181.
- [24] ZHOU L, GAO W, WANG K, et al. Brefeldin A inhibits colorectal cancer growth by triggering Bip/Akt-regulated autophagy [J]. *FASEB J*, 2019, 33(4): 5520-5534.
- [25] SUN LH, HU LM, DAVID COGDELL D, et al. MIR506 induces autophagy-related cell death in pancreatic cancer cells by targeting the STAT3 pathway [J]. *Autophagy*, 2017, 13(4): 703-714.
- [26] RYAN DP, HONG TS, BARDEESY N. Pancreatic adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 1039-1049.
- [27] YANG S, WANG X, CONTINO G, et al. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(7): 717-729.
- [28] KINSEY CG, CAMOLOTTI SA, BOESPFLUG AM, et al. Protective autophagy elicited by RAF-->MEK-->ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS-driven cancers [J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 620-627.
- [29] BOONE BA, BAHARY N, ZUREIKAT A H, et al. Safety and biologic response of pre-operative autophagy inhibition in combination with gemcitabine in patients with pancreatic adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13): 4402-4410.
- [30] FLYNN ALB, CALHOUN BC, SHARMA A, et al. Autophagy inhibition elicits emergence from metastatic dormancy by inducing and stabilizing Pfkfb3 expression [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3668.
- [31] FU Z, CHENG X, KUANG J, et al. CQ sensitizes human pancreatic cancer cells to gemcitabine through the lysosomal apoptotic pathway via reactive oxygen species [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(4): 529-544.
- [32] ROSENFELDT MT, JIM O'PREY J, MORTON JP, et al. p53 status determines the role of autophagy in pancreatic tumour development [J]. *Nature*, 2013, 504(7479): 296-300.
- [33] YANG A, RAJESHKUMAR NV, WANG X, et al. Autophagy is critical for pancreatic tumor growth and progression in tumors with p53 alterations [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(8): 905-913.
- [34] LI X, ZHU F, JIANG J, et al. Simultaneous inhibition of the ubiquitin-proteasome system and autophagy enhances apoptosis induced by ER stress aggravators in human pancreatic cancer cells [J]. *Autophagy*, 2016, 12(9): 1521-1537.
- [35] YU Z, YU Z, CHEN ZB, et al. Zinc chelator TPEN induces pancreatic cancer cell death through causing oxidative stress and inhibiting cell autophagy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20648-20661.
- [36] WU J, CHEN JX, HE JH. T-2 toxin-induced DRP-1-dependent mitophagy leads to the apoptosis of mice Leydig cells (TM3) [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 136: 111082.
- [37] NAVARRO-YEPES J, BURNS M, ANANDHAN A, et al. Oxidative stress, redox signaling, and autophagy: cell death versus survival [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(1): 66-85.
- [38] GOMEZ VE, GIOVANNETTI E, PETERS GJ. Unraveling the complexity of autophagy: Potential therapeutic applications in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35: 11-19.
- [39] PICKLES S, VIGIE P, YOULE R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(4): R170-R85.
- [40] HUMPTON TJ, ALAGESAN B, DENICOLA GM, et al. Oncogenic KRAS induces nix-mediated mitophagy to promote pancreatic cancer [J]. 2019, 9(9): 1268-1287.
- [41] ZHEN X, SUN H N, LIU R, et al. Non-thermal plasma-activated medium induces apoptosis of aspc1 cells through the ROS-dependent autophagy pathway [J]. *In Vivo*, 2020, 34(1): 143-153.
- [42] SHIMIZU S, YOSHIDA T, TSUJIOKA M, et al. Autophagic cell death and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(2): 3145-3153.
- [43] MAIURI M C, ZALCKVAR E, KIMCHI A, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(9): 741-752.
- [44] HASHIMOTO D, BLÄUER M, HIROTA M, et al. Autophagy is needed for the growth of pancreatic adenocarcinoma and has a cytoprotective effect against anticancer drugs [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(7): 1382-1390.
- [45] KARAVASILIS V, SAMANTAS E, KOLIYOU G A, et al. Gemcitabine combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. a hellenic cooperative oncology group phase I/II study [J]. *Target Oncol*, 2018, 13(6): 715-724.
- [46] CHAO MW, CHANG LH, JU TU HJ, et al. Combination treatment strategy for pancreatic cancer involving the novel HDAC inhibitor MPT0E028 with a MEK inhibitor beyond K-Ras status [J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 85.
- [47] GUBA M, BREITENBUCH PV, STEINBAUER M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor [J]. *Nat Med*, 2002, 8

PD-L1 相关作用机制及其在肿瘤中的研究进展

陈文生 综述 赵颖海 审校

广东医科大学病理系, 广东 湛江 524023

【摘要】 随着医学研究的不断进步与发展,人们对癌症治愈的目标逐渐提上日程。针对晚期癌症患者,放、化疗是其治疗的主要手段,但其副作用大,对人体伤害巨大,逐渐不能满足人们的需求,人们急需一种更加特异,更加有效的治疗方案。而随着分子水平的不断发展,免疫治疗这一新兴治疗手段逐渐被人所发掘。其中目前PD-1/PD-L1 抑制剂已在各个肿瘤治疗领域均已被证实其优势,但其仍存在未确定的副作用等,因此本文综述PD-1/PD-L1 分子机制、信号转导、表达调控等各个方面,为日后临床应用提供依据。

【关键词】 PD-1/PD-L1; 分子机制; 信号转导; 表达调控; 肿瘤治疗; 耐药

【中图分类号】 R73 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)15—1996—05

PD-L1 related function mechanism and its research progress in tumor. CHEN Wen-sheng, ZHAO Ying-hai. Department of Pathology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, CHINA

【Abstract】 With the continuous progress and development of medical research, the goal of cancer cure is gradually put on the agenda. For the patients with advanced cancer, radiotherapy and chemotherapy the main means of treatment, cause great harm to human body with large side effects and gradually cannot meet the needs of people, so people need a more specific and effective treatment plan. With the rapid development of molecular techniques, immunotherapy, a new treatment, has been gradually explored. At present, PD-1/PD-L1 inhibitors have been proved to have advantages in various tumor treatment fields, but they still have undetermined side effects, etc. Therefore, this paper reviews the molecular mechanism, signal transduction, expression regulation and other aspects of PD-1/PD-L1 to provide basis for future clinical application.

【Key words】 PD-1/PD-L1; Molecular mechanism; Signal transduction; Expression regulation; Tumor treatment; Drug resistance

程序死亡分子蛋白 1 (programmed death-1)是由 ISHIDA 等^[1]在 1992 年通过消减法技术中发现的。其广泛存在于各类淋巴及巨噬细胞表面,而在活化的 T 淋巴细胞的表面因子也是近年来的研究热点。在正常情况下, T 细胞是人体内重要的细胞免疫细胞,可以

识别和杀伤细菌、病毒以及人体内失去调控变异细胞等功能。而与其相对应的程序性死亡蛋白配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, 也称 PD-L1)是由 DONG 等^[2]从胎盘基因文库中发现。PD-L1 属于 B7 家族,主要存在于胎盘、肺、心、肝及免疫器官,其他正常

基金项目:广东省湛江市第二批非资助科技攻关计划项目(编号:2015B01082)

通讯作者:赵颖海,主任医师,研究生导师, E-mail: zxy61@163.com

(2): 128-135.

- [48] JOKA M, BOECK S, ZECH C J, et al. Combination of antiangiogenic therapy using the mTOR-inhibitor everolimus and low-dose chemotherapy for locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer: a dose-finding study [J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(9): 1095-1101.
- [49] XUE H, XU Y, WANG S, et al. Sevoflurane post-conditioning alleviates neonatal rat hypoxic-ischemic cerebral injury via Ezh2-regulated autophagy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1691-1706.
- [50] WEI XS, LI X, YAN W, et al. SKP2 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression Through Nuclear AMPK-SKP2-CARM1 Signaling Transcriptionally Regulating Nutrient-Deprived Autophagy Induction [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(6): 2484-2497.
- [51] CHUNG YC, LU LC, TSAI MH, et al. The inhibitory effect of ellagic Acid on cell growth of ovarian carcinoma cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 306705.
- [52] XU H, ZHANG LS, QIAN XH, et al. GSK343 induces autophagy

and downregulates the AKT/mTOR signaling pathway in pancreatic cancer cells [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 2608-2616.

- [53] JEONG S M, HWANG S, PARK K, et al. Enhanced mitochondrial glutamine anaplerosis suppresses pancreatic cancer growth through autophagy inhibition [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30767.
- [54] SON J, LYSSITIS C A, YING H, et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway [J]. *Nature*, 2013, 496(7443): 101-105.
- [55] JIANG PC, BU SR. Clinical value of circular RNAs and autophagy-related miRNAs in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2019, 18(6): 511-516.
- [56] TITTARELLI A, MENDOZA-NARANJO A, MARCELA FARÍAS M, et al. Gap junction intercellular communications regulate NK cell activation and modulate NK cytotoxic capacity [J]. *Immunol*, 2014, 192(3): 1313-1319.

(收稿日期:2020-04-14)