

细胞自噬与肿瘤微环境的关系研究进展

雷思雨¹, 陈曼曼², 陈 斌³ 综述, 李玉云¹ 审校

[关键词] 细胞自噬; 肿瘤微环境; 肿瘤; 综述

[中图分类号] R 329.2

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.07.043

细胞自噬是存在于真核生物体内的高度保守的一种饥饿应答机制, 依赖溶酶体的生物学作用发挥其效应。结构受损或老化而失去正常功能的细胞器及无用的生物大分子被送到溶酶体中消化、降解, 产物可被细胞的重建所利用并为细胞生存提供物质基础和能量。肿瘤微环境在应激条件下处于低氧、营养缺乏、炎症、酸中毒状态, 是一个复杂的综合体系。肿瘤细胞产生后可诱发细胞自噬, 与肿瘤微环境的形成关系密切, 两者相互作用, 互为因果, 协同影响肿瘤的发生、发展。本文就细胞自噬与肿瘤微环境的关系研究进展作一综述。

1 细胞自噬

细胞自噬是一种细胞内降解的程序化过程, 目前已发现 50 多种相关基因和 30 多种自噬特异性基因调控自噬的发生和发展, 其编码的蛋白质在自噬的各个阶段都发挥重要作用。自噬泡经由伸展变形吞食受损或老化而失去正常生物效应的细胞器及无用的生物大分子形成一个闭合的双层膜结构, 称为自噬体, 随后与溶酶体融合并消化、降解, 自噬体在自噬进程中发挥关键作用。按照待降解物进入溶酶体的通路及与溶酶体的结合方法不同, 细胞自噬可分为巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬, 下文提到的细胞自噬指巨自噬。自噬包括启动阶段、自噬体的延伸阶段、自噬体的成熟阶段和自噬体的降解等 4 个阶段。参与调控自噬的信号通路主要有 mTOR 信号通路、Beclin-1 信号通路、p53 信号通

路及其他。细胞自噬对维持细胞内稳态有重要意义, 机体在营养缺乏、受到氧胁迫、运动刺激、生长因子不足、细胞器和蛋白质积聚等条件下会诱发细胞自噬, 产生的氨基酸可为细胞生存提供物质基础和能量, 同时清除损坏和无用的大分子和细胞器。目前已经证明细胞自噬与肿瘤、神经退行性疾病、肌肉疾病和衰老、感染、肥胖等密切相关^[1-3]。

2 肿瘤微环境

肿瘤微环境是肿瘤细胞的生存场所, 由细胞外基质、间质细胞(包括血管生成细胞、肿瘤相关成纤维细胞、免疫细胞)、微血管、多种免疫细胞和免疫分子、邻近的组织和细胞等组成^[4-5]。肿瘤微环境在应激条件下处于低氧、营养缺乏、炎症、酸中毒状态, 是一个复杂的动态网络体系, 在肿瘤的生长、增殖、转移和免疫逃逸中扮演着重要角色^[6-7]。

3 细胞自噬与肿瘤微环境的关系

3.1 细胞自噬与肿瘤的发生发展 细胞自噬总的来说是一种细胞保护机制, 其对于肿瘤的发生和转归具有双重作用。在肿瘤细胞发生前或发生早期, 自噬通过清除被破坏的细胞器和自身错误折叠的蛋白质抑制炎症反应并保持基因组的稳定性, 从而降低肿瘤发生的风险。然而, 当肿瘤形成之后, 自噬会对肿瘤细胞产生保护作用。自噬通过消化功能障碍的细胞器及无用的生物大分子, 产生营养物质和能量, 为肿瘤的生长提供物质保障。同时还可通过诱导血管生成, 帮助肿瘤细胞可逆性休眠等, 增强肿瘤细胞对抗应激环境的能力。

3.1.1 细胞自噬对肿瘤的抑制 在物理、化学、生物等众多因素的作用下, 部分细胞器被破坏失去正常功能, 自身错误折叠的蛋白质增多并在细胞间堆积, 此时细胞自噬及时将其清除, 避免过量堆积激发炎症, 降低细胞在氧化应激状态下

[收稿日期] 2018-05-02 [修回日期] 2018-06-21

[基金项目] 国家级大学生创新创业实践项目(201610367001)

[作者单位] 蚌埠医学院 1. 医学检验系 2015 年级, 2. 公共卫生学院 2014 年级, 3. 公共基础学院 2016 年级, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 雷思雨(1997-), 女, 学生。

[2] 赵明月, 孙莺, 尹爱田, 等. 全科医生培养机制中的问题与解决路径[J]. 中国卫生事业管理, 2017, 34(7): 534.

[3] 王若崢, 赵春樱. 多媒体 CAI 课件在肿瘤放射治疗教学中的利与弊[J]. 兵团医学, 2011, 29(3): 64.

[4] 王东梅, 周亚滨, 聂宏. “院系合一”模式下全科医生培养的实践与思考[J]. 中国医院管理, 2016, 36(5): 76.

[5] 陈丽芬, 贾建国, 路孝琴. 列斯特评估量表及其在全科医生应诊能力评价中的应用[J]. 中国全科医学, 2016, 19(4): 447.

[6] 杨东平. 临床医学专业教学实习的探讨与实践[J]. 中国高等

医学教育, 2006(6): 96.

[7] 邹晶. 病例教学法在内科教学中的应用[J]. 中国实用医药, 2010, 5(31): 272.

[8] 沈小波. 多媒体教学结合传统教学在人体寄生虫学实验教学中的效果观察[J]. 医学动物防制, 2010, 26(5): 484.

[9] 邹洋, 冯曼玲, 谷俊朝. 病例分析教学法与多媒体教学相结合在寄生虫病教学中应用的探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(6): 480.

(本文编辑 姚仁斌)

基因组的不稳定性,从而减小肿瘤的发生风险。Beclin1 是一种重要的自噬调控蛋白,表达下调时,乳腺癌、胃癌和肝癌的发病率上升。肾透明细胞癌的发生与 LC3(自噬的标志蛋白)和 Beclin1 的下调有关。调控 Beclin1 的众多分子中,紫外线放射抵抗相关蛋白(UVRAG)、Bif-1、自噬激活因子(Ambra1)促进自噬,Bcl-2 抑制自噬。Bif-1 是一个重要的抑癌蛋白,Merkel 细胞癌的发生伴随 Bif-1 下调。Bif-1 能够抑制乳腺癌细胞的转移^[8]。除了 Beclin1 之外,上调自噬的另一类关键分子 FoxO 亚家族在异常癌变中发挥重要作用,FoxO 蛋白的降解会导致细胞异常增殖,DNA 的损伤和积累,最终会诱发癌症。以上证据证明,细胞自噬对于肿瘤的发生发展具有抑制作用。此外 Atg5、Atg2、Atg9B、Atg4C、Atg7 等自噬相关基因也与肿瘤的发生密切相关。p62 作为一种自噬底物衔接蛋白,它的累积能够促进肿瘤炎症反应的进行。mTOR 通路是影响自噬的一种信号通路,多个 mTOR 上游的抑制因子对癌细胞发生发展起到抑制作用。p53 对于自噬的双重调节作用成为自噬与肿瘤关系的研究热点,细胞核中的 p53 能够促进细胞自噬,而细胞质中的 p53 能够抑制细胞自噬。携带致癌基因的小鼠敲除 p53 后,自噬受到抑制,糖酵解强度增加,肿瘤发生概率增加^[9]。细胞自噬与肿瘤的发生发展息息相关,p53 作为细胞自噬的重要调控基因和肿瘤抑制基因,有望成为肿瘤治疗新的靶点。

自噬可以通过免疫途径抑制肿瘤生长,细胞自噬与 T、B 淋巴细胞的正常发育相关,自噬缺陷直接影响免疫应答和对肿瘤细胞的特异性识别。在递呈肿瘤抗原 NeoRv 和 MUC1 的过程中,自噬对于巨噬细胞正常功能的发挥具有重要意义。在某些因细菌和病毒感染而诱发的肿瘤发生发展中,自噬能够通过抵抗细菌和病毒感染来抑制肿瘤发生^[10]。

3.1.2 细胞自噬对肿瘤的保护 肿瘤形成之后异常增殖,代谢旺盛,处于缺氧、原料不足的应激环境下。此时部分肿瘤细胞通过诱导细胞自噬降解异常细胞器和生物大分子为其生长代谢供给氧气和营养物质,对肿瘤细胞产生保护作用,避免凋亡和坏死的发生。自噬活性增强除了降解错误折叠蛋白和受损细胞器之外,还会导致部分肿瘤细胞死亡,大量营养物质进入肿瘤微环境,氧气含量增加,可引起适度的炎症,促进独立新生血管的形成,新生血管扩张进入肿瘤组织,为肿瘤的增殖供给更多的能量。肿瘤细胞在该环境下发展迅速,易发生转移。当维持肿瘤细胞生存的能量不足而受到凋亡刺激时,UVRAG 能够通过影响 Bax 在细胞质中的定位,对肿瘤细胞产生保护。在肺癌模型中发现自噬缺陷可以逆转恶性的腺瘤和癌为良性的嗜酸细胞瘤。

失巢凋亡在肿瘤的发生与转归中发挥重要作用,而抗失巢凋亡与细胞自噬有直接关系。正常细胞在与相邻细胞接触时会因失巢凋亡而停止生长,肿瘤细胞必须触发抗失巢凋亡才能完成其转移和无限增殖,自噬在该过程扮演着抵抗凋亡的角色。细胞自噬抗失巢凋亡过程中还能促进肿瘤细胞进入可逆性休眠状态,使得肿瘤细胞在恶劣的环境下仍可存活,可在宿主体内长期存在。

当紫外线、电离辐射等外源性环境对肿瘤细胞产生损伤时,自噬能够通过维持肿瘤细胞 DNA 的完整性保持肿瘤细

胞的稳定。癌症治疗过程中,化疗失败的重要原因之一是细胞凋亡耐受,凋亡耐受也是产生肿瘤耐药的重要机制。自噬抑制剂可以增强肿瘤细胞中细胞凋亡。此外,肿瘤细胞特殊的代谢需要可由自噬产生的一些代谢中间产物来满足。

3.2 肿瘤微环境与肿瘤的发生发展 肿瘤转移情况不仅受原发肿瘤部位相关微环境的影响,还与肿瘤细胞对转移之后继发微环境的适应直接相关。原发肿瘤部位微环境主要通过分泌细胞因子和趋化因子等帮助肿瘤细胞逃离基膜的束缚,刺激肿瘤血管生成,提高肿瘤细胞侵袭力,抑制 T 细胞反应,从而促进肿瘤细胞的转移。肿瘤的“种子土壤学说”表明,肿瘤转移灶最终能否形成,受转移瘤部位微环境控制,不同转移部位靶器官通过释放不同的细胞因子促进肿瘤细胞的增殖和新生血管的形成。有研究^[11]显示,单独向小鼠体内注入肿瘤细胞并不能迅速增殖,但将血管内皮生长因子注入肿瘤微环境后,肿瘤细胞附近大量血管形成,最终形成转移灶。在肿瘤微环境与肿瘤发生发展的相互关系中,肿瘤新生血管的形成占据重要地位,肿瘤新生血管是肿瘤细胞营养和氧气的主要来源。肿瘤微环境通过内皮细胞、细胞外基质、免疫细胞、成纤维细胞等共同影响肿瘤血管的形成。在肿瘤的发展过程中,微环境中的细胞因子、生长因子、趋化因子共同作用使效应性 T 细胞的激活与趋化受到抑制,淋巴细胞、巨噬细胞等分化和成熟受到抑制,免疫监视功能丧失,肿瘤细胞出现免疫逃逸,免疫细胞不但不能起到清除肿瘤细胞的作用,反而通过分泌细胞因子促进肿瘤的生长、侵袭与转移。此外,肿瘤干细胞的孕育被认为是肿瘤复发的“根源”,有利于肿瘤向远端转移和自我更新,成为近年来肿瘤研究的热点。

3.3 细胞自噬与肿瘤微环境的关系 微环境是细胞赖以生存的场所,肿瘤微环境是细胞自噬的信号转导途径,肿瘤微环境可以通过创造适合肿瘤基质细胞自噬的环境来激活自噬,同时自噬也可以通过一系列作用来改变肿瘤微环境^[12]。二者相互影响,在肿瘤的发生发展中起到关键作用。在肿瘤发生的不同阶段,细胞自噬活性和作用也会随之改变。正常生理状态下,细胞自噬不利于肿瘤微环境的形成,自噬可以通过抑制细胞器和 DNA 的损伤以及蛋白质的积聚来参与细胞质的重建和维持细胞稳态,保持内环境的稳定,抑制细胞癌变。自噬还可以通过免疫途径抑制肿瘤的生长^[2,13]。然而一旦肿瘤形成之后,细胞自噬便能促进肿瘤微环境的形成,肿瘤也能诱导细胞自噬的产生。自噬降解大量错误折叠的蛋白质和受损的细胞器,同时诱导部分肿瘤细胞死亡,大量营养物质和氧气进入微环境,引起适度炎症,促进新生肿瘤血管的形成,是肿瘤细胞的生长和转移必要基础。肿瘤细胞形成初期自噬活性最强,为迅速增殖的肿瘤细胞提供大量营养物质,肿瘤细胞进入发展期后众多突变基因累积并逐渐失活,自噬活性降低。肿瘤细胞通过启动自噬,激活未折叠蛋白反应及改变其代谢途径等一系列信号转导通路,来适应低氧、营养缺乏、免疫、炎症、酸中毒的微环境,使其得以生存和发展。肿瘤微环境中的免疫因素与细胞自噬之间存在复杂的相互联系。在肿瘤微环境中,免疫球蛋白、细胞因子和免疫相关细胞都在肿瘤自噬的调控中发挥重要作用。肿瘤

微环境是炎症反应的中介物,作为免疫应答的中心部分,通过 TAMS 和 CAFs 参与调节其中的炎症反应^[14]。

此外,在肿瘤微环境中,大量炎症调节因子也参与到肿瘤细胞自噬的调控中。在针对肝脏微环境诱导自噬的实验中,通过模拟体内营养缺乏、低氧的应激微环境,发现自噬可通过 Beclin-1 依赖途径帮助肝癌细胞在不利微环境中生存^[1]。自噬对于肿瘤的发生和转归具有双重作用,使得调控自噬治疗肿瘤的过程变得十分困难。因此,研究细胞自噬与肿瘤微环境的关系,对于调控自噬及肿瘤的治疗具有重要的指导意义。

近年来,人们对肿瘤微环境如酸碱度、局部炎症等与自噬相关研究的关注度逐渐提高。如酸性环境具有促进肿瘤细胞自噬发生的作用,酸性 pH 值是肿瘤微环境的重要特征,也是肿瘤发展的主要决定因素。新近研究^[15]表明,酸化微环境是肿瘤细胞化疗耐药的关键,肿瘤酸中毒是恶性进展和对治疗的耐药性产生的重要机制。人类肿瘤细胞自噬是一种对酸性的保护性和适应性反应^[16]。

4 应用和展望

目前很多临床实验都将细胞自噬和肿瘤微环境作为抗肿瘤治疗的靶点。化疗、放疗、手术是在肿瘤治疗中最常用的三种方法,化疗和放疗过程中,癌细胞通过诱导细胞自噬逃避凋亡,保护细胞,由于众多肿瘤细胞对放化疗产生抗性,治疗结果往往不尽如人意^[17]。使用自噬抑制剂 3-MA 可以阻断自噬的起始点,提高放化疗效果。在食管癌 EC9706 细胞中,顺铂(CDDP)可激活细胞自噬,而 3-MA 与 CDDP 联用后,肿瘤细胞的自噬活性明显减弱,细胞凋亡加强。由此推测,CDDP 诱导的细胞自噬是肿瘤细胞耐药的原因之一,自噬抑制剂(如 3-MA)与 CDDP 的联用可提高肿瘤细胞对药物的敏感性,进而提高抗肿瘤药的效果。但是在一些肿瘤细胞治疗的过程中,激活自噬可直接引起肿瘤发生 II 型程序性死亡,常见的自噬激动剂有雷帕霉素及其衍生物、三氧化二砷、组蛋白去乙酰基酶类抑制剂、姜黄素等。除此之外,检测自噬相关蛋白的动态变化,也是监测肿瘤预后的重要途径。

肿瘤微环境的低氧特性在肿瘤细胞的定位及靶向治疗中起到了关键作用。以微环境为靶标的肿瘤治疗,目前主要有调控新生血管生长、克服免疫耐受、逆转耐药的肿瘤增敏等。总结抗肿瘤新生血管的临床经验发现,传统的破坏肿瘤血管的治疗不能起到很好的治疗效果,加重肿瘤内部缺氧,药物不能被输送到肿瘤细胞中,从而加重肿瘤细胞耐药。获得持久的肿瘤血管正常化途径,使得治疗药物有效的向肿瘤细胞输送将会是未来的研究方向。通过输注细胞因子、免疫活性细胞肿瘤疫苗等提高病人自身免疫系统对肿瘤细胞的识别,达到控制和清除肿瘤细胞的目的。改变肿瘤微环境逆转肿瘤免疫逃逸,调节纤维化微环境逆转免疫抑制也是提高化疗效果的方式。另外酸化微环境为逆转肿瘤化疗耐药提供了新的方向^[18]。

总之,细胞自噬与肿瘤微环境之间存在极为复杂的关系。对二者相互作用关系进行更加深入的探究,并将其相互

关系紧密结合于临床靶向治疗药物的研制中,有望为肿瘤治疗提供新的突破。

[参 考 文 献]

- [1] NGABIRE D, KIM GD. Autophagy and inflammatory response in the tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 2016.
- [2] 陈兰芳,肖亮,杨军平. 细胞自噬的分子机制及其功能[J]. *实验与检验医学*, 2014, 32(2): 157.
- [3] 钱帅伟,罗艳蕊,漆正堂,等. 细胞自噬的分子学机制及运动训练的调控作用[J]. *体育科学*, 2012, 32(1): 64.
- [4] 刘修莉,郝婷婷. Th1/Th2 细胞与肿瘤微环境[J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(9): 1415.
- [5] 李杰,郭秋均,林洪生. 中医药对肿瘤免疫抑制微环境的调控作用及分子机制研究[J]. *世界中医药*, 2014, 9(7): 845.
- [6] 宋启斌,褚玉新,胡钦勇. 肿瘤微环境变化在肿瘤免疫耐受中的作用[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(10): 794.
- [7] VESSONI AT, FILIPI-CHIELA EC, MENCK CF, *et al.* Autophagy and genomic integrity [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(11): 1444.
- [8] DENG Q, WANG ZL, WANG L, *et al.* Lower mRNA and protein expression levels of LC3 and Beclin1, markers of autophagy, were correlated with progression of renal clear cell carcinoma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(12): 1261.
- [9] ROSENFELDT MT, O'PREY J, MORTON JP, *et al.* p53 status determines the role of autophagy in pancreatic tumour development [J]. *Nature*, 2013, 504(7479): 296.
- [10] DERETIC V, SAITOH T, AKIRA S. Autophagy in infection, inflammation and immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 722.
- [11] SUI X, CHEN R, WANG Z, *et al.* Autophagy and chemotherapy resistance: a promising therapeutic target for cancer treatment [J]. *Cell Death Dis*, 2013(4): e838.
- [12] YANG X, YU DD, YAN F, *et al.* The role of autophagy induced by tumor microenvironment in different cells and stages of cancer [J]. *Cell Biosci*, 2015(5): 14.
- [13] 焦延娜,韩淑燕. 抗癌中药单体对肿瘤细胞自噬的调控[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7): 206.
- [14] 侯旭,刘耀华. 肿瘤微环境下未折叠蛋白反应细胞自噬及肿瘤代谢之间的 cross-talk [J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(11): 734.
- [15] PELLEGRINI P, STRAMBI A, ZIPOLI C, *et al.* Acidic extracellular pH neutralizes the autophagy-inhibiting activity of chloroquine [J]. *Autophagy*, 2014, 10(4): 562.
- [16] 谢文越. 酸性微环境诱导肺癌细胞自噬及其分子机制[D]. 重庆:重庆医科大学, 2016.
- [17] 於宇,崔久崑. 从肿瘤微环境角度解析肿瘤免疫治疗的现状与未来[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(7): 693.
- [18] MATSUO T, FUJIWARA A, NAKAMURA K, *et al.* The effects of vitamin B6 compounds on cell proliferation and melanogenesis in B16F10 melanoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5181.