

·综述·

自噬对肿瘤放射治疗疗效的影响

路璐 樊赛军

中国医学科学院放射医学研究所 天津市放射医学与分子核医学重点实验室
300192

通信作者: 樊赛军, Email: fansaijun@irm-cams.ac.cn

【摘要】 自噬是一种重要的分解代谢过程, 细胞消化和再循环自身的细胞质内容物以维持细胞稳态。自噬可以通过各种信号通路在肿瘤的发生发展中起到促进和抑制的双重作用。作为研究热点, 自噬正被学者们从各个方面进行探索。然而, 目前缺乏关于自噬与放疗关系的系统性总结。因此, 笔者将从自噬对不同类型肿瘤放射敏感性和对放疗疗效的影响及自噬修饰用于改善肿瘤放疗疗效和预后的未来发展作一综述。

【关键词】 自噬; 放射疗法; 辐射耐受性; 肿瘤

基金项目: 国家自然科学基金(81472495、81703169、81572969、81730086); 中国医学科学院医学与健康技术创新工程(2016-I2M-1-017)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.011)

Influence of autophagy on the efficacy of radiotherapy

Lu Lu, Fan Saijun

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Fan Saijun, Email: fansaijun@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 Autophagy is a vital catabolic process in which cells maintain their homeostasis by digesting and circulating their own cytoplasmic contents. Autophagy could promote and inhibit the development of cancer through various signal pathways. Autophagy has been explored from different aspects. However, few summaries systematically illuminate the relationship between autophagy and radiotherapy. Thus, this review aims to elucidate the effects of autophagy modulations on radio sensitivity and radiotherapy efficacy in various types of cancer. The future development of autophagy modifications for improving radiotherapy efficacy and prognosis of cancer will also be discussed.

【Key words】 Autophagy; Radiotherapy; Radiation tolerance; Neoplasms

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81472495, 81703169, 81572969, 81730086); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-1-017)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.011)

自噬 (autophagy) 是一种细胞降解清除损伤的细胞器和细胞内大分子物质的代谢过程, 从而为细胞自身的生物合成和代谢更新提供所需能量, 维持细胞内稳态。依据底物进入溶酶体的途径不同, 自噬可分为 3 种类型: 大自噬、微自噬和分子伴侣介导自噬^[1]。大自噬 (现称为自噬) 是最常见的细胞自噬类型, 也是本文中所讨论的自噬。这个过程是

由 36 个高度保守的自噬基因 (autophagy genes, ATGs) 控制, 始于自噬体的双膜囊, 它可以与溶酶体融合并通过水解酶将细胞质内容降解。不同的刺激, 包括聚集或错误折叠的蛋白质、应激、病原体、细胞因子、饥饿或蛋白合成抑制都可能诱导自噬。除了维持细胞内稳态, 自噬 (或自噬缺陷) 还会导致一些疾病, 其中包括肿瘤^[2-4]。

1 细胞自噬与肿瘤的关系

自噬与肿瘤的关系复杂,并相互影响,自噬对肿瘤具有抑制和促进的双重作用,对于不同类型的肿瘤、肿瘤的不同发展阶段、不同应激环境、不同自噬水平及不同治疗条件下的反应不同。

1.1 细胞自噬对肿瘤的抑制作用

ATG调节的细胞自噬活性下降在肿瘤的形成中具有重要作用。*Beclin-1*(ATG 6)是重要的自噬调节基因,被认为是肿瘤抑制基因,其杂合性缺失是细胞发生恶性转化的原因之一。*Beclin-1*在多种肿瘤细胞中缺失,包括卵巢癌(75%)、乳腺癌(50%~70%)和前列腺癌(40%)^[5]。在大多数乳腺癌细胞系中,*Beclin-1*等位基因缺失或低表达,而在正常上皮细胞中高表达^[6]。过表达*Beclin-1*的人乳腺癌细胞株MCF-7在裸鼠中肿瘤形成能力降低^[2]。因此,*Beclin-1*低表达可能有利于肿瘤的发展。在大肠癌和胃癌中,下调基因*Bif-1*、*Atg2B*、*Atg5*、*Atg9B*和*Atg12*的突变可以促进肿瘤的发展,其中*Atg12*突变可以抑制结肠癌的细胞程序性死亡。此外,紫外线辐射抗性相关基因(UV radiation resistance-associated gene, *UVRAG*)外显子8的突变可以减少自噬并促进肿瘤的发展^[2,4]。总之,大量证据表明,自噬和ATG类型的蛋白质有肿瘤抑制作用,而后的下调可以促进早期肿瘤的发生。

除了直接抑制肿瘤的发生,自噬也可诱导细胞衰老,这是一种迟发应激反应,具有多种效应器机制,包括癌基因诱导的衰老。过去的研究已经证明自噬标识微管相关蛋白1轻链3 β (microtubule-associated protein 1 light chain 3 β , MAP1LC3)在癌基因*Ras*诱导的衰老中上调并导致这些细胞中自噬体的积累^[7]。缺乏*Atg5*或*Atg7*也可以减少致癌基因诱导的衰老并延缓衰老相关细胞因子的产生^[4]。这些证据支持自噬可以促进衰老的观点,并且基底自噬对于限制细胞致癌应激期的增殖起着重要的作用。此外,在辐射耐受的胶质母细胞瘤和腮腺癌细胞的体外和体内模型中,雷帕霉素和辐射联合激活自噬可引起早衰。在体外模型中,辐照增加了自噬通量,加入雷帕霉素进一步加剧了对自噬的影响。在此期间,雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制通路靶点、衰老相关 β -半

乳糖苷酶活性的升高也显示早衰的发生。在肿瘤移植瘤实验中也获得了类似的结果^[8]。

1.2 细胞自噬对肿瘤的促进作用

细胞自噬对肿瘤的发生发展具有促进作用。肿瘤快速生长导致血管形成能力下降,晚期肿瘤的肿瘤细胞数量超出氧气扩散距离或由畸形血管支撑,氧和营养供应不足以及废物去除效率低等都会导致自噬的发生。此外,生长因子的减少、氧化的累积、聚集的蛋白质和细胞内钙离子的积累、活性氧和氨的生产也可能刺激自噬^[2]。在这些应激条件下,自噬作用有助于肿瘤细胞保持动态平衡并成为放疗的主要障碍。然而,由于大部分细胞内容物的变性,过度的应激也会导致细胞死亡^[9]。

2 细胞自噬与电离辐射的关系

肿瘤对放疗的抵抗备受关注,自噬水平在放疗期间明显升高,自噬是产生治疗抵抗的重要机制,对自噬的合理调控可获得更好的治疗效果^[10]。放射线可以破坏肿瘤细胞线粒体功能并诱导肿瘤细胞DNA损伤,使线粒体释放大量活性氧到细胞内,引起氧化应激,进一步损伤细胞,产生间接治疗效应。凋亡所导致的肿瘤细胞大量死亡及细胞氧化应激均对治疗有益,但自噬主要是对放射线导致的DNA损伤进行修复,抑制细胞进一步凋亡,同时清理受损线粒体,发生线粒体自噬,弱化氧化应激反应,提高肿瘤细胞对射线的耐受性,产生射线抵抗,不利于治疗^[11]。

许多药物研究试图通过各种途径来促进或抑制自噬,以改善肿瘤治疗的结果。然而,放疗和自噬之间的关系还缺乏深入的研究。由于细胞凋亡仅占辐射诱导的细胞死亡的20%或更少,因此还需要深入研究包括自噬在内的其他细胞死亡途径^[12]。已知放疗是引起肿瘤细胞和正常细胞自噬的应激之一^[13]。体外研究证明,电离辐射照射多形性胶质母细胞瘤,细胞通过自噬途径死亡而没有细胞凋亡的参与^[14]。

电离辐射可引起肿瘤细胞内蛋白质合成障碍,造成内质网腔内聚集大量错误折叠的蛋白质,称为内质网应激。如果这种应激状态持续存在,细胞生存难以维继,自噬机制促进错误折叠的蛋白质及时清理,形成新的物质循环,缓解内质网应激状态,对放疗形成治疗抵抗。乳腺癌细胞系MCF-7的体

外实验研究证明, 辐射可引起 mTOR 自体磷酸化位点的磷酸化水平降低 (即降低 p-mTOR/mTOR 的比率)^[15]。在 caspase-3/7 缺陷细胞或内质网应激或衣霉素处理的 MCF-7 细胞中, 辐射导致蛋白激酶样内质网激酶 (increased protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)/真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 表达增加^[16]。在肠上皮细胞 IEC-6 中, 电离辐射可以提高内质网蛋白 29 的表达^[16-17]。电离辐射引起内质网应激, 因此辐射诱导自噬作用^[12]。

3 电离辐射相关的自噬信号传导途径

3.1 磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)-蛋白激酶B (protein kinase B, Akt) —mTOR 信号

PI3K-Akt-mTOR 信号通路是肿瘤的发生发展过程中最重要的自噬信号传导途径之一^[2]。激素、生长因子、肿瘤抑制基因和癌基因可以激活 I 类 PI3K 以及催化 PI3K 的生成, 引起丝氨酸/苏氨酸激酶 PI3K-Akt 的激活和磷酸化。Akt 通过核糖体蛋白 S6 激酶激活 mTOR, 磷酸化和抑制结节性硬化症复合体 (tuberous sclerosis complex, TSC), 抑制 mTOR^[2]。mTOR 主要以两种不同的蛋白复合物形式存在, 即雷帕霉素复合物 1 (rapamycin complex 1, mTORC1) 和 mTORC2。此外, 富集于脑的 Ras 同系物 (Ras homolog enriched in brain, Rheb-GTP) 可以作为 TSC2 的底物并通过 GTPase 激活 mTORC1。前列腺癌中表达 Rheb, Rheb 可以促进 PTEN 基因缺失的肿瘤发生^[18]。mTORC1 通过调节转录因子 4E 结合蛋白 1 (transcriptional regulators 4E binding protein 1, 4E-BP1) 和核糖体蛋白 S6 激酶 (p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) 来控制蛋白质的合成。mTORC2 不依赖营养物质磷酸化 Akt, 抑制细胞自噬^[4,18]。激活 mTORC1 还可通过抑制 UNC-51-样激酶 1 (Unc-51-like kinase 1, ULK1) 来抑制自噬, mTORC1 的抑制可能引起细胞自噬并可用于肿瘤治疗。雷帕霉素可以抑制 mTOR 的活性, 它已被用于肿瘤治疗, 例如它的衍生物 RAD001 已用于治疗肾癌。其他的 mTOR 抑制剂包括 PP242、Torin 1、Torin 2 和西罗莫司可用于激活自噬^[2]。除了 mTOR 抑制剂, PI3K/Akt 通路的负调节因子 AHRI、PI3K/mTOR 双重抑制剂 PI-

103 和 NVP-BEZ235、Akt 抑制剂与肿瘤抑制基因 PTEN 也可用于促进肿瘤细胞的细胞死亡^[2,4]。

3.2 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)

MAPK 通过自噬作用调节细胞的增殖和存活, 它包括 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)。多种应激作用可以激活 JNK, JNK 直接或间接介导自噬。直接作用: JNK 通过诱导 p53 和 Atg5 促进肿瘤细胞的死亡。间接作用: JNK 抑制 Bcl-2 与 Beclin-1 的结合, 并通过 c-Jun 磷酸化上调 Beclin-1 的表达。SP600125 可以抑制 JNK, 从而抑制 Beclin-1 的表达和自噬^[2]。而 ERK 是由活跃的细胞增殖信号激活并在肿瘤细胞中过表达。Ras 家族在肿瘤细胞中频繁发生突变, 即使肿瘤细胞有良好的营养供应, 也能在癌细胞中产生高水平的基础自噬。Ras 通过结合并激活 Raf 上调 Raf-MEK-ERK 信号通路。Raf 激活 MEK, MEK 可以激活和磷酸化 ERK1(p44) 和 ERK2(p42), 其中 ERK1(p44) 和 ERK2(p42) 可以促进自噬。除了促进 Raf-MEK-ERK 通路外, Ras 还可通过激活 PI3K 途径来抑制自噬, 因此 Ras 在自噬中具有调节作用^[4]。

4 自噬调节对不同类型肿瘤放疗疗效的影响

自噬可以持续地影响细胞增殖和存活, 因此, 研究者们进行了各种试验, 结合目前使用的治疗方式调节自噬以改善肿瘤治疗的效果。

4.1 胶质母细胞瘤

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤之一, 其中胶质母细胞瘤是一种高度恶性的脑肿瘤, 约占全部脑肿瘤的 45%~55%。目前, 脑胶质瘤的治疗手段主要包括手术治疗、放疗、化疗和综合治疗等, 但是, 即使使用放疗联合替莫唑胺的综合疗法, 其预后仍然很差^[19]。过去的研究通过控制细胞死亡来研究可能的辅助治疗方法。在体外研究中, 胶质母细胞瘤高辐射敏感性细胞系 T98G 与低敏感性细胞系 U373MG 比较, 通过评价 Beclin-1 和 Atg5 的表达, 证明放疗在 T98G 细胞激活自噬作用上较 U373MG 细胞更显著。在两个细胞系中添加 mTOR 抑制剂雷帕霉素后, 两个细胞系都发生自噬且放射敏感性均增强^[19]。Wang 等^[20]的研究也获

得了类似的结果,他们在胶质母细胞瘤细胞系 SU2 中使用 PI3K/mTOR 双重抑制剂 NVP-BEZ235,并证明 NVP-BEZ235 可通过激活自噬提高 SU2 细胞的放疗敏感性。另一项研究集中于未折叠蛋白反应(unfolded protein reaction, UPR)和缺氧,结果显示低氧能通过增强 *MAP1LC3B* 和 *Atg5* 的表达来刺激 U373MG 细胞中的自噬^[21]。*MAP1LC3B* 是通过从胞浆 *MAP1LC3B-I* 转移到可裂解的膜结合形式的 *MAP1LC3B-II* 来激活的,并且这一过程严格依赖 *Atg5*。同时,这两个自噬基因受 UPR 的 PERK 臂调节,PERK 能够激活 *eIF2 α* ,从而激活基因 *ATF4* 和 *CHOP*。研究中的进一步分析表明, *ATF4* 和 *CHOP* 可分别激活 *MAP1LC3B* 和 *Atg5*。溶酶体营养剂氯喹(chloroquine, CQ)的加入阻断了自噬的最后一步,除低氧应激外,还导致 *MAP1LC3B* 的进一步积累,并且发现 CQ 可增加 U373MG 细胞的放射敏感性^[21]。这些研究的积极结果可用于制定新的治疗策略以改善这种致命肿瘤的预后。

4.2 口腔癌

口腔癌约占所有头颈部肿瘤的 85%,近几十年来其 5 年生存率几乎没有改善^[22-23]。口腔癌的主要治疗方法包括手术和放疗,鳞状细胞癌是口腔癌中最常见的肿瘤,Wu 等^[24]探讨了辐射与自噬在口腔鳞状细胞癌细胞系 OC3(来源于槟榔咀嚼型患者)和 SAS(来自非槟榔咀嚼型患者)中的关系,结果显示,辐射能够诱导 OC3 和 SAS 两个细胞系的自噬,其中 OC3 细胞有更快的自噬速率。进一步分析显示 mTOR 通路参与了这两种细胞系的自噬,但两种细胞系的上游自噬途径不同:在辐照的 OC3 细胞中发生自噬性降解,而在辐照的 SAS 细胞中发生自噬体的累积。因此,辐照介导的细胞死亡仅发生在 OC3 细胞中,并且照射并不会降低 SAS 细胞的活力。自噬诱导剂雷帕霉素联合照射可以使 OC3 细胞的细胞存活率进一步降低,提示在 OC3 细胞中,辐照和自噬具有协同作用^[24]。辐射诱导的两个细胞系之间生长抑制的差异需要进一步研究,以明确辐射介导的自噬性降解的机制。

4.3 肺癌

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其主要的治疗手段为全身化疗和局部放疗,并且均有显著的不良反应。自噬可以提高治疗效果,特别是晚期非小细胞肺癌^[25]。目前主要的研究焦点是 mTOR 抑制

与凋亡诱导剂或抑制剂的联合使用。Kim 等^[25]进行的研究表明, mTOR 抑制剂(自噬诱导剂) RAD001 和 caspase-3 抑制剂(细胞凋亡抑制剂) Z-DEVD 一起注入 H460 肺癌移植瘤小鼠的体内,结果显示,与单独放疗相比, RAD001 和 Z-DEVD 一起使用并联合放疗可以延缓肿瘤生长。此外,在三模态治疗组中,通过 Ki67 染色和血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)染色发现细胞增殖和血管生成都显著减少。进一步研究发现,联合使用 mTOR 抑制剂(雷帕霉素)和细胞凋亡诱导剂(Bcl-2 抑制剂) ABT-737,并结合放疗,可以控制 H460 肺癌小鼠移植瘤模型中肿瘤的生长^[26]。其结果包括与单独放疗比较,肿瘤生长延迟增加 7 d,细胞增殖减少 77%,血管密度降低 67.5%^[26]。另一项研究表明,在顺铂耐药的非小细胞肺癌细胞中使用 NVP-BEZ235 阻滞 PI3K/mTOR 通路,可以在体外(降低照射后的存活分数)和体内(延缓肿瘤生长)增强放射敏感性^[27]。这些研究结果提示了自噬机制控制肺癌生长的重要性。结合辐射和自噬的促进作用,前两项研究分别阐明了细胞凋亡抑制和促进过程中最显著的细胞死亡效应^[25-26]。这一相互矛盾的结果需要进一步研究自噬与细胞凋亡之间的相互作用,特别是对于自噬和凋亡水平的定量研究。

4.4 乳腺癌

在乳腺癌细胞中也进行了辐射与自噬关系的研究。体外研究结果显示,放疗可通过 PI3K-Akt-mTOR 通路诱导乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 发生自噬,通过增加细胞自噬速率调控肿瘤细胞的存活^[28]。另一项研究也证实了自噬在乳腺癌细胞系 MCF-7 和 MDA-MB-231 中的作用,结果证明添加 mTOR 抑制剂 RAD001 可促进自噬并增加肿瘤细胞的辐射敏感性^[29]。Paglin 等^[15]进一步研究了 mTOR 抑制剂在乳腺癌放疗中的作用,除了增加细胞死亡之外,细胞自噬的诱导和放疗相结合,还可增加线粒体超极化、线粒体跨膜电位下降、线粒体功能信号障碍和 p53 Ser15 的磷酸化^[15]。这些结果表明,自噬可能有助于乳腺癌细胞在治疗应激下存活,适当的自噬控制可能会改善放疗的治疗效果。

4.5 食管癌

食管癌是常见的恶性肿瘤之一,食管癌的治疗主要依靠放疗和综合治疗。但是,同一分期肿瘤放射敏感性的差别限制了放疗的有效性。一项研究^[30]

报道了食管癌中的内质网应激和自噬,将内质网应激诱导剂衣霉素应用于食管癌 EC109 细胞,然后进行照射,观察到急性细胞死亡增加和克隆存活比率下降,提示衣霉素具有显著的辐射增敏作用。另外,蛋白印迹分析结果显示,cleaved caspase-3 表达增加,LC3-I/LC3-II 比例增加,提示凋亡和自噬水平升高。此外,在使用衣霉素处理后,mTORC1 显著上调、PI3K 和 Akt 的磷酸化水平降低,提示 PI3K-Akt-mTOR 途径参与食管癌 EC109 细胞的放射增敏。然而,通过敲降 *Beclin-1* 抑制自噬表现出细胞凋亡增加和细胞活力降低,因此自噬在受到应激的肿瘤细胞中具有保护作用^[30]。小鼠实验模型结果验证了细胞实验的结果,PI3K-Akt-mTOR 通路的参与延缓了肿瘤的生长^[30]。以上结果说明,自噬可以引起细胞死亡也可以为细胞提供保护作用,肿瘤分期对自噬的性质有一定的影响,因为自噬通常在肿瘤早期阶段充当抑制剂,在肿瘤中晚期阶段提供保护作用^[31]。

4.6 胰腺癌

胰腺癌的发病率和病死率位居全部恶性肿瘤的前 10 位^[32-33],目前尚无有效的治愈手段。Chiu 等^[34]通过体内、外实验研究了蛋白酶体抑制剂 MG132 在胰腺癌细胞株 MIA PaCa-2 和 PANC-1 中的辐射增敏作用,结果显示,MG132 和辐射联合应用可以增加内质网应激和 IRE1 α 蛋白的表达水平,促进自噬,增加早期细胞凋亡和细胞死亡,提高 MAP1LC3 水平,通过添加自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤交叉验证了上述实验结果。动物实验结果显示,与 MG132 或单独放疗比较,联合治疗能够显著延缓肿瘤生长^[34]。这项研究还表明,联合治疗下调了 TRAF6,TRAF6 作为胰腺癌治疗的潜在靶标,还需要进一步深入研究如何应用自噬调控改善预后。

4.7 结直肠癌

结直肠癌严重威胁人类的健康,是世界第 3 高发恶性肿瘤;男性病死率排世界第 2 位,女性排第 3 位^[33]。手术仍是结直肠癌的主要治疗手段,而放疗作为辅助治疗手段广泛应用于直肠癌术前或术后^[22],自噬修饰用以改善治疗效果。Yuk 等^[35]发现牛分枝杆菌卡介苗 (*Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin, BCG/CWS) 可以通过自噬增加结肠癌细胞 HCT-116 的辐射敏感性,可能是由于

JNK 和 ERK 的上调产生了 ROS,提示 MAPK 通路参与了自噬过程。HCT-116 荷瘤小鼠模型实验结果显示,BCG/CWS 联合放疗可以显著改善放疗敏感性^[35]。Rouschop 等^[21]侧重于研究缺氧和自噬对辐射敏感性的影响,结果显示缺氧可以诱导结肠癌细胞 HT-29 和 HCT-116 发生自噬,降低放射敏感性。通过添加氯喹抑制自噬导致辐射敏感性的增加,体内实验结果也证实氯喹可以抑制自噬的发生,提高放疗疗效^[21]。虽然这两项研究采用了不同的自噬策略来提高放射敏感性,但这两种方法都试图从基础水平上干扰自噬,以改善放疗结果。

4.8 前列腺癌

前列腺癌是男性常见的恶性肿瘤,2017 年全球有 161 360 例前列腺癌新发病例,占有肿瘤新发病例的 17%^[33]。前列腺癌的主要治疗方式为放疗和根治性手术治疗^[36],尽管治疗效果很好,但易复发^[37]。在一项比较 54 例前列腺癌活检标本与正常前列腺组织的研究中,发现前列腺癌细胞自噬体细胞含量标记物轻链 3A(light chain 3A, LC3A) 表达水平高,溶酶体细胞含量标记物溶酶体相关膜蛋白 2(lysosome-associated membrane protein 2, LAMP2a) 水平低。此外,该研究使用两种细胞系 DU145(辐射敏感)和 PC3(辐射耐受)研究辐射后细胞的自噬水平,结果显示,照射后的 PC3 细胞较 DU145 细胞具有更大的自噬通量,PC3 细胞中 LC3A 水平更高而 LAMP2a 水平更低。加入蛋白酶体途径的阻断剂 MG132 降低了 LC3A 的表达水平而提高了 p62 和 LAMP2a 的表达水平,说明 MG132 抑制了自噬,增加了两个细胞系的辐射敏感性。因此,这项研究结果提示高水平的自噬可能会损害放疗的治疗疗效^[37]。另一项研究^[38]使用 mTOR 抑制剂 RAD001,探讨了其对前列腺癌细胞株 DU145 和 PC3 的辐射增敏作用,研究发现 caspase 依赖的细胞凋亡抑制剂 Z-VAD 可以进一步增强自噬和辐射的细胞的不良反应,PTEN(PI3K-Akt 途径抑制剂的常见突变)缺陷细胞系可以进一步提高放射增敏作用。因此,通过 mTOR 抑制剂促进自噬可以改善前列腺癌的放疗效果。这两个研究对促进自噬以改善前列腺癌细胞的放射敏感性提供了相反的观点,这种差异可能是由于不同的自噬启动子获得了不同的自噬水平。因此,应该量化检测细胞自噬水平以更好地了解自噬在前列腺癌治疗中的作用。

4.9 总结

由于细胞自噬在肿瘤的发生和发展中发挥着重要的作用,因此针对细胞的自噬作用采取一定的干预方法有望成为新的肿瘤治疗手段。在不同类型肿瘤的研究中使用的策略主要可分为2大类。最常见的是通过使用mTOR抑制剂促进PI3K-Akt-mTOR途径诱导自噬,这一策略已被应用于胶质母细胞瘤、口腔癌、肺癌、乳腺癌、食管癌和前列腺癌。第2个策略是通过诱导内质网应激促进MAPK途径诱导自噬,这种方法已应用于胰腺癌、结直肠癌和前列腺癌。所有策略都旨在调节肿瘤细胞的自噬水平以改善治疗效果。

5 展望

细胞自噬在提高肿瘤细胞放射增敏性以提高放疗疗效中存在矛盾的结果。因此,细胞自噬调节应用于临床还需要更多的研究^[39]。目前已经确定了进一步研究的两个方面:第一,建立个体肿瘤的自噬水平,由于自噬水平很难定量检测^[2],不同的肿瘤样本可能具有不同的基底细胞自噬水平与肿瘤微环境,因此组织活检实验需要个体精准检测而不能依靠体外癌细胞系的实验结果;第二,自噬诱导或抑制剂的专一性。目前,用于临床前研究的自噬诱导剂或抑制剂的主要用途不尽相同,因此,需要肿瘤特异性摄取和积累的特异性自噬诱导剂或抑制剂在临床阶段改变自噬并减少不良反应。

综上所述,自噬为肿瘤治疗提供了新的策略,但其临床应用还面临较多问题。人与人的肿瘤微环境存在差异,但目前自噬水平量化的方法尚不完善,肿瘤微环境治疗的个体化方案尚不健全。自噬的特异性药物尚需研发,用以克服自噬剂的全身效应。今后随着调控肿瘤放疗的特异自噬药物或其共有特性的发现,靶向调节自噬以增强肿瘤放疗疗效及精准医疗的发展将会得到进一步推动。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 路璐负责论文撰写;樊赛军负责命题的提出和论文审阅。

参 考 文 献

[1] Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, et al. Guidelines for the

use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)[J]. *Autophagy*, 2016, 12(1): 1–222. DOI: 10.1080/15548627.2015.1100356.

- [2] Nagelkerke A, Bussink J, Geurts-Moespot A, et al. Therapeutic targeting of autophagy in cancer. Part II: pharmacological modulation of treatment-induced autophagy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 31: 99–105. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.06.001.
- [3] Ozpolat B, Benbrook DM. Targeting autophagy in cancer management-strategies and developments[J]. *Cancer Manag Res*, 2015, 7: 291–299. DOI: 10.2147/CMAR.S34859.
- [4] Panda PK, Mukhopadhyay S, Das DN, et al. Mechanism of autophagic regulation in carcinogenesis and cancer therapeutics[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 39: 43–55. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.02.013.
- [5] Liang XH, Jackson S, Seaman M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1[J]. *Nature*, 1999, 402(6762): 672–676. DOI: 10.1038/45257.
- [6] Aita VM, Liang XH, Murty VV, et al. Cloning and genomic organization of beclin 1, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 17q21[J]. *Genomics*, 1999, 59(1): 59–65. DOI: 10.1006/geno.1999.5851.
- [7] Young AR, Narita M, Ferreira M, et al. Autophagy mediates the mitotic senescence transition[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(7): 798–803. DOI: 10.1101/gad.519709.
- [8] Nam HY, Han MW, Chang HW, et al. Radioresistant cancer cells can be conditioned to enter senescence by mTOR inhibition[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(14): 4267–4277. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3516.
- [9] Mizushima N, Ohsumi Y, Yoshimori T. Autophagosome formation in mammalian cells[J]. *Cell Struct Funct*, 2002, 27(6): 421–429. DOI: 10.1247/csf.27.421.
- [10] Lao Y, Xu N. Autophagy in Cancer Chemoprevention: Identification of Novel Autophagy Modulators with Anticancer Potential[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1379: 151–163. DOI: 10.1007/978-1-4939-3191-0_14.
- [11] Mathew R, Karantza-Wadsworth V, White E. Role of autophagy in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(12): 961–967. DOI: 10.1038/nrc2254.
- [12] Schleicher SM, Moretti L, Varki V, et al. Progress in the unraveling of the endoplasmic reticulum stress/autophagy pathway and cancer: implications for future therapeutic approaches[J]. *Drug Resist Updat*, 2010, 13(3): 79–86. DOI: 10.1016/j.drug.2010.04.002.
- [13] Kim BM, Hong Y, Lee S, et al. Therapeutic Implications for Overcoming Radiation Resistance in Cancer Therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 26880–26913. DOI: 10.3390/ijms161125991.
- [14] Daido S, Yamamoto A, Fujiwara K, et al. Inhibition of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit radiosensitizes malignant glioma cells by inducing autophagy[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(10): 4368–4375. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4202.

- [15] Paglin S, Lee NY, Nakar C, et al. Rapamycin-sensitive pathway regulates mitochondrial membrane potential, autophagy, and survival in irradiated MCF-7 cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23): 11061–11070. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-05-1083](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1083).
- [16] Kim KW, Moretti L, Mitchell LR, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates radiation-induced autophagy by perk-eIF2alpha in caspase-3/7-deficient cells[J]. *Oncogene*, 2010, 29(22): 3241–3251. DOI: [10.1038/onc.2010.74](https://doi.org/10.1038/onc.2010.74).
- [17] Zhang B, Wang M, Yang Y, et al. ERp29 is a radiation-responsive gene in IEC-6 cell[J]. *J Radiat Res*, 2008, 49(6): 587–596. DOI: [10.1269/jrr.08014](https://doi.org/10.1269/jrr.08014).
- [18] Nardella C, Chen Z, Salmena L, et al. Aberrant Rheb-mediated mTORC1 activation and Pten haploinsufficiency are cooperative oncogenic events[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(16): 2172–2177. DOI: [10.1101/gad.1699608](https://doi.org/10.1101/gad.1699608).
- [19] Palumbo S, Pirtoli L, Tini P, et al. Different involvement of autophagy in human malignant glioma cell lines undergoing irradiation and temozolomide combined treatments[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(7): 2308–2318. DOI: [10.1002/jcb.24102](https://doi.org/10.1002/jcb.24102).
- [20] Wang JH, Chen WL, Li JM, et al. Prognostic significance of 2-hydroxyglutarate levels in acute myeloid leukemia in China[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(42): 17017–17022. DOI: [10.1073/pnas.1315558110](https://doi.org/10.1073/pnas.1315558110).
- [21] Rouschop KM, van den Beucken T, Dubois L, et al. The unfolded protein response protects human tumor cells during hypoxia through regulation of the autophagy genes MAP1LC3B and ATG5[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(1): 127–141. DOI: [10.1172/JCI40027](https://doi.org/10.1172/JCI40027).
- [22] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359–E386. DOI: [10.1002/ijc.29210](https://doi.org/10.1002/ijc.29210).
- [23] van Dijk BA, Brands MT, Geurts SM, et al. Trends in oral cavity cancer incidence, mortality, survival and treatment in the Netherlands[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(3): 574–583. DOI: [10.1002/ijc.30107](https://doi.org/10.1002/ijc.30107).
- [24] Wu SY, Liu YW, Wang YK, et al. Ionizing radiation induces autophagy in human oral squamous cell carcinoma[J]. *J BUON*, 2014, 19(1): 137–44.
- [25] Kim KW, Hwang M, Moretti L, et al. Autophagy upregulation by inhibitors of caspase-3 and mTOR enhances radiotherapy in a mouse model of lung cancer[J]. *Autophagy*, 2008, 4(5): 659–668. DOI: [10.4161/autophagy.6058](https://doi.org/10.4161/autophagy.6058).
- [26] Kim KW, Moretti L, Mitchell LR, et al. Combined Bcl-2/mammalian target of rapamycin inhibition leads to enhanced radiosensitization via induction of apoptosis and autophagy in non-small cell lung tumor xenograft model[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19): 6096–6105. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-0589](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0589).
- [27] Kim KW, Myers CJ, Jung DK, et al. NVP-BEZ-235 enhances radiosensitization via blockade of the PI3K/mTOR pathway in cisplatin-resistant non-small cell lung carcinoma[J]. *Genes Cancer*, 2014, 5(7/8): 293–302. DOI: [10.18632/genesandcancer.27](https://doi.org/10.18632/genesandcancer.27).
- [28] Apel A, Herr I, Schwarz H, et al. Blocked autophagy sensitizes resistant carcinoma cells to radiation therapy[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(5): 1485–1494. DOI: [10.1158/0008-5472](https://doi.org/10.1158/0008-5472).
- [29] Albert JM, Kim KW, Cao C, et al. Targeting the Akt/mammalian target of rapamycin pathway for radiosensitization of breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(5): 1183–1189. DOI: [10.1158/1535-7163.MCT-05-0400](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-05-0400).
- [30] Pang XL, He G, Liu YB, et al. Endoplasmic reticulum stress sensitizes human esophageal cancer cell to radiation[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(11): 1736–1748. DOI: [10.3748/wjg.v19.i11.1736](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i11.1736).
- [31] Ondrej M, Cechakova L, Durisova K, et al. To live or let die: Unclear task of autophagy in the radiosensitization battle[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 119(2): 265–275. DOI: [10.1016/j.radonc.2016.02.028](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.02.028).
- [32] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 271–289. DOI: [10.3322/caac.21349](https://doi.org/10.3322/caac.21349).
- [33] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7–30. DOI: [10.3322/caac.21387](https://doi.org/10.3322/caac.21387).
- [34] Chiu HW, Lin SW, Lin LC, et al. Synergistic antitumor effects of radiation and proteasome inhibitor treatment in pancreatic cancer through the induction of autophagy and the downregulation of TRAF6[J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(2): 229–239. DOI: [10.1016/j.canlet.2015.05.025](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.05.025).
- [35] Yuk JM, Shin DM, Song KS, et al. Bacillus calmette-guerin cell wall cytoskeleton enhances colon cancer radiosensitivity through autophagy[J]. *Autophagy*, 2010, 6(1): 46–60. DOI: [10.4161/autophagy.6.1.10325](https://doi.org/10.4161/autophagy.6.1.10325).
- [36] Schiavina R, Bianchi L, Borghesi M, et al. Predicting survival in node-positive prostate cancer after open, laparoscopic or robotic radical prostatectomy: A competing risk analysis of a multi-institutional database[J]. *Int J Urol*, 2016, 23(12): 1000–1008. DOI: [10.1111/iju.13203](https://doi.org/10.1111/iju.13203).
- [37] Koukourakis MI, Kalamida D, Mitrakas A, et al. Intensified autophagy compromises the efficacy of radiotherapy against prostate cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(2): 268–274. DOI: [10.1016/j.bbrc.2015.04.014](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.014).
- [38] Cao C, Subhawong T, Albert JM, et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin or apoptotic pathway induces autophagy and radiosensitizes PTEN null prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(20): 10040–10047. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-06-0802](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0802).
- [39] Azad MB, Gibson SB. Role of BNIP3 in proliferation and hypoxia-induced autophagy: implications for personalized cancer therapies[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1210: 8–16. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2010.05778.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05778.x).