

## • 综述 •

## 自噬与肿瘤干细胞放疗抵抗的研究进展\*

郑厚麟, 李亚军<sup>△</sup>

563000 贵州 遵义, 遵义医科大学第三附属医院 肿瘤科

[摘要] 放射治疗是恶性肿瘤治疗的重要方法之一。部分类型的恶性肿瘤经放疗后易产生放疗抵抗。究其原因, 包括肿瘤组织缺氧程度、细胞 DNA 损伤修复能力、上皮间质转化等因素。肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)具有的“干性”可能是肿瘤放疗抵抗的原因之一。最新研究显示, 自噬在维持 CSCs 干性机制中发挥重要作用, 且已有研究报道了 CSCs、细胞自噬、放疗抵抗三者之间关系密切。本文回顾近年来此相关领域的研究热点, 对 CSCs、细胞自噬、放疗抵抗三者的关系进行了综述, 旨在为今后的研究提供新的理论方向。

[关键词] 自噬; 肿瘤干细胞; 放疗; 放疗抵抗

[中图分类号] R730.55 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.11.014

引文格式: Zheng HL, Li YJ. Research progress in the relationship between autophagy and radioresistance of cancer stem cells[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(11): 1080-1083. [郑厚麟, 李亚军. 自噬与肿瘤干细胞放疗抵抗的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(11): 1080-1083.]

### Research Progress in the Relationship between Autophagy and Radioresistance of Cancer Stem Cells

Zheng Houlin, Li Yajun

Department of Oncology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China

Corresponding author: Li Yajun, E-mail: yajun790@163.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 82060544, No. 81560444), and by grants from the First People's Hospital of Zunyi (No. [2020] 10).

[Abstract] Radiotherapy is one of the important treatment of malignant tumors. Some types of malignant tumors are prone to be radioresistance after radiotherapy. The reasons include the degree of hypoxia in tumor tissue, the ability of cells to repair DNA damage, epithelial-mesenchymal transformation and other factors. The 'stemness' of cancer stem cells (CSCs) may be one of the reasons for tumor radioresistance. Recent studies have shown that autophagy plays an important role in maintaining the stemness of CSCs, and it is reported that there is a close relationship among CSCs, cell autophagy and radioresistance. This paper reviews recent research hotspots in this field, and summarizes the relationship among CSCs, autophagy and radioresistance, in order to lay a theoretical foundation for future research.

[Key words] Autophagy; CSCs; Radiotherapy; Radioresistance

目前, 恶性肿瘤的发病率及死亡率逐年上升, 已成为一种严重威胁人类健康和生命的疾病<sup>[1]</sup>。随着医学的发展, 恶性肿瘤的诊治水平不断提高, 但部分肿瘤的整体治疗效果并不理想。放射治疗是肿瘤

综合治疗中重要的局部治疗方法, 包括术前、术后及根治性放疗, 对于提高恶性肿瘤的局部控制率及远期疗效尤为重要。而肿瘤细胞对常规电离辐射的抵抗性是放射治疗失败的主要因素<sup>[2]</sup>。故研究肿瘤细胞放疗抵抗的机制、探寻提高肿瘤放疗敏感性的方法仍是当今抗肿瘤治疗的热点。肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)理论的出现, 从新的视角为肿瘤放疗抵抗机制提供了理论依据及研究方向。CSCs 具有的“干性”可能是放化疗抵抗的“根

[收稿日期] 2020-12-14 [修回日期] 2021-07-05

[基金项目] \* 国家自然科学基金资助项目(编号: 82060544、81560444); 遵义市第一人民医院研究与试验发展(R&D)计划项目(编号: 院科字(2020)10号)

[通讯作者] <sup>△</sup>李亚军, E-mail: yajun790@163.com

源”<sup>[3]</sup>。另最新研究显示,细胞自噬在 CSCs 维持“干性”的机制中发挥重要作用<sup>[4-6]</sup>。因此本文对近年来 CSCs、细胞自噬及放疗抵抗之间的相关性研究进展进行综述。

## 1 CSCs 与放疗抵抗

众所周知,肿瘤大多处于缺氧、缺营养的肿瘤微环境中,且此种恶劣的肿瘤微环境贯穿于肿瘤发生、发展及转移复发的始终。肿瘤细胞中存在的少量 CSCs 正是克服这种不利的肿瘤微环境进而起始肿瘤增殖、复发及转移的关键因素<sup>[7]</sup>。肿瘤干细胞理论认为 CSCs 具有的“干性”可能是肿瘤细胞产生放疗抵抗的主要原因<sup>[8]</sup>。相关研究显示,乳腺癌干细胞(breast cancer stem cells, BCSCs)通过增强 DNA 的修复及对自由基的清除,减少了氧化应激,从而导致其放疗抵抗的增强<sup>[9]</sup>。Woodward 等<sup>[10]</sup>研究证明,BCSCs 放疗后可通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进肿瘤细胞的自我更新。另有研究显示:粘液表皮样癌 CSCs 通过 NF $\kappa$ B 信号通路的激活诱导放疗抵抗<sup>[11]</sup>。但 CSCs 介导放疗抵抗的确切机制仍少见报道。

## 2 细胞自噬与 CSCs

自噬是真核生物中一种高度保守的蛋白降解途径<sup>[12]</sup>,几乎存在于所有细胞。在正常情况下细胞自噬活性较低,但在应激情况下,如细胞饥饿,缺氧和生长因子缺乏时,细胞的自噬活性可被明显诱导,将自身胞浆蛋白或细胞器包裹形成囊泡在溶酶体中降解。简言之,自噬是细胞应对感染、低氧、营养缺乏、氧化应激等恶劣环境的重要生存机制之一<sup>[13]</sup>。初步研究发现 CSCs 和自噬之间存在着密切联系:多种 CSCs 中均存在高自噬水平,包括肝癌<sup>[14]</sup>、前列腺癌<sup>[15]</sup>、乳腺癌<sup>[16]</sup>、卵巢癌<sup>[5]</sup>、骨肉瘤<sup>[17]</sup>、胶质母细胞瘤<sup>[18]</sup>。Li 等<sup>[19]</sup>研究发现,CD133 + 肝癌干细胞自噬增强导致抵抗干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )的免疫监控,而敲低自噬基因 ATG5 后可抑制自噬从而减弱肝癌干细胞的增殖能力,并增强了 IFN- $\gamma$  的免疫杀伤作用。Sanchez 等<sup>[20]</sup>发现,无血清条件下培养的间充质干细胞通过自噬促进周围乳腺癌细胞 MCF-7 生长,保护其逃避因营养缺乏导致的凋亡。所以,细胞自噬在 CSCs 维持“干性”的机制中发挥重要作用。

## 3 细胞自噬与放疗抵抗

肿瘤细胞在放疗过程中处在外界辐射打击的应

激状态,自噬能在这样的应激过程发挥什么样的作用呢?目前多项研究表明,在肿瘤细胞中自噬对辐射诱导的应激反应包括细胞保护及细胞毒性两个主要的相反功能。一方面,自噬通过去除和回收辐射损伤的细胞内细胞器和分子,为肿瘤细胞提供在辐射损伤中存活的机会,从而使肿瘤细胞对放疗耐受<sup>[21]</sup>。抑制自噬可作为一种可能的放射增敏手段。Jing 等<sup>[22]</sup>发现 Wnt3a 通过保护性自噬促进了头颈部鳞状细胞癌的放疗抵抗。Ko 等<sup>[23]</sup>报道了自噬的细胞保护作用,抑制 BECN1 和 ATG5 自噬相关基因可增加肿瘤细胞对辐射的敏感性。另有研究报道,三阴性乳腺癌放疗后细胞自噬水平增强导致放疗抵抗性,细胞周期检查点激酶 1(checkpoint kinase 1, Chk1)抑制剂 MK-8776 抑制自噬后可增加放疗的敏感性<sup>[24]</sup>。因此,自噬在辐射诱导的应激反应中以保护细胞功能诱导放疗抵抗。另一方面,自噬的细胞毒性功能能够促进肿瘤细胞的死亡<sup>[25]</sup>。研究表明,辐射诱导的细胞死亡可能与自噬相关<sup>[26]</sup>,Kim 等<sup>[27]</sup>提出自噬可能是辐射诱导具有凋亡途径缺陷的肿瘤细胞死亡的另一种机制。

总之,自噬在肿瘤启动和癌变的早期阶段发挥着重要的抑制功能。然而,一旦这个过程及功能突破后就促进肿瘤的发生发展,肿瘤细胞便可利用自噬作为一种生存机制,以适应放疗的应激状态及肿瘤细胞生长过程中存在的恶劣微环境,从而使肿瘤细胞产生放疗耐受<sup>[28]</sup>。所以,今后有望通过调控细胞自噬的手段以提高肿瘤放疗的敏感性,运用于临床使更多的肿瘤患者获益,这将可能成为临床放射治疗的研究热点。

## 4 CSCs、自噬、放疗抵抗三者之间存在密切联系

CSCs 存在“干性”是细胞放疗抵抗的根源,而自噬又是维持干性的关键机制,那么 CSCs、自噬、放疗抵抗三者之间是否存在密切联系。近年来已有相关研究显示:CSCs 具有更高的自噬水平和更强的放疗抵抗性,Lomonaco 等<sup>[29]</sup>研究证实,胶质瘤 CD133 + 干细胞在照射后比 CD133 - 亲本细胞自噬增强,并高表达自噬相关蛋白 LC3、ATG5 和 ATG12,抑制自噬可增强胶质瘤 CD133 + 干细胞放疗敏感性并降低其成球能力;Ke 等<sup>[30]</sup>研究报道,环喹啉联合锌抑制自噬可明显增强鼻咽癌干细胞的放射敏感性;Chang 等<sup>[31]</sup>发现具有放疗抵抗性的前列腺癌干细胞较亲本细胞自噬增强,采用 PI3K/mTOR 通路抑制剂可

抑制自噬从而显著提高放疗的敏感性。

抑制自噬提高 CSCs 放射敏感性,其机制主要有抑制自噬后诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加及自噬促进 CSCs 的分化。一方面,ROS 是电离辐射诱导细胞杀伤的关键介质,辐射可导致 ROS 累积致 DNA 受损,并抑制肿瘤细胞干性诱导放疗增敏,而自噬可减少肿瘤细胞中 ROS 累积所致的 DNA 损伤并维持肿瘤细胞的干性。Hou 等<sup>[32]</sup>发现抑制自噬可增加 ROS 累积所致的 DNA 损伤并抑制骨髓间充质干细胞干性使其对放疗增敏。另有研究显示具有 CSCs 样特征的膀胱癌侧群细胞具有更高的自噬水平而表现出较低的 ROS 状态,敲低自噬关键基因 *BECN1* 后其 ROS 水平较前升高,从而使放疗增敏<sup>[33]</sup>。另一方面,抑制自噬提高 CSCs 的放射敏感性的另一个机制是自噬可促进 CSCs 分化。Zhuang 等<sup>[34]</sup>研究证明自噬促进胶质瘤起始细胞的分化,胶质瘤 CD133 + 干细胞在辐射后自噬增强而诱导胶质瘤干细胞分化使其产生放疗抵抗。另有研究报道辐射促进 BCSCs 的分化能力而产生放疗抵抗<sup>[35]</sup>。综上所述,自噬是 CSCs 放疗抵抗的可能机制,通过抑制自噬可诱导 ROS 增加及抑制分化而抑制 CSCs 的放疗抵抗性,从而提高肿瘤细胞的放疗敏感性。

## 5 总结和展望

放射治疗是肿瘤综合治疗中重要的治疗方法,肿瘤细胞的放疗抵抗会导致放射治疗失败,从而导致肿瘤的局部复发和远处转移。因此,研究肿瘤放疗抵抗的机制对提高放疗敏感性从而提高患者的生存率具有重要意义。虽然目前对肿瘤放疗抵抗的研究大多集中在临床前研究,其确切机制尚未完全明确,但越来越多的证据表明,自噬与 CSCs 放疗抵抗关系密切,抑制 CSCs 自噬在部分肿瘤中显示出放疗增敏的效果。在肿瘤治疗中,是否可以通过调控 CSCs 中的自噬从而提高 CSCs 对放疗的敏感性,以期杀死 CSCs 获得临床获益,尚需进一步的探索研究。因此,研究自噬在 CSCs 放疗抵抗中的作用为肿瘤的放射治疗提供了新的思路。

**作者声明:**本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中

国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

## [参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Tang L, Wei F, Wu Y, *et al.* Role of metabolism in cancer cell radioresistance and radiosensitization methods [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):87.
- [3] Sancho P, Barneda D, Heeschen C. Hallmarks of cancer stem cell metabolism [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(12):1305-1312.
- [4] Yang Y, Yu L, Li J, *et al.* Autophagy regulates the stemness of cervical cancer stem cells [J]. *Biologies*, 2017, 11:71-79.
- [5] Peng Q, Qin J, Zhang Y, *et al.* Autophagy maintains the stemness of ovarian cancer stem cells by FOXA2 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1):171.
- [6] Sharif T, Martell E, Dai C, *et al.* Regulation of the proline regulatory axis and autophagy modulates stemness in TP73/p73 deficient cancer stem-like cells [J]. *Autophagy*, 2019, 15(5):934-936.
- [7] Prasetyanti PR, Medema JP. Intra-tumor heterogeneity from a cancer stem cell perspective [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):41.
- [8] Najafi M, Mortezaee K, Majidpoor J. Cancer stem cell (CSC) resistance drivers[J]. *Life Sci*, 2019, 234:116781.
- [9] Phillips TM, McBride WH, Pajonk F. The response of CD24(-/low)/CD44+ breast cancer-initiating cells to radiation [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(24):1777-1785.
- [10] Woodward WA, Chen MS, Behbod F, *et al.* WNT/beta-catenin mediates radiation resistance of mouse mammary progenitor cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(2):618-623.
- [11] Wagner VP, Martins MA, Martins MD, *et al.* Overcoming adaptive resistance in mucoepidermoid carcinoma through inhibition of the IKK-beta/IkappaBalpha/NFkappaB axis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45):73032-73044.
- [12] Parzyeh KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: Morphology, mechanism, and regulation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3):460-473.
- [13] Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6):349-364.
- [14] Song YJ, Zhang SS, Guo XL, *et al.* Autophagy contributes to the survival of CD133+ liver cancer stem cells in the hypoxic and nutrient-deprived tumor microenvironment [J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(1):70-81.

- [15] Tsao T, Beretov J, Ni J, *et al.* Cancer stem cells in prostate cancer radioresistance [J]. *Cancer Lett*, 2019, 465 :94-104.
- [16] Han Y, Fan S, Qin T, *et al.* Role of autophagy in breast cancer and breast cancer stem cells (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(4) :1057-1070.
- [17] Zhang D, Zhao Q, Sun H, *et al.* Defective autophagy leads to the suppression of stem-like features of CD271(+) osteosarcoma cells [J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23(1) :82.
- [18] Buccarelli M, Marconi M, Pacioni S, *et al.* Inhibition of autophagy increases susceptibility of glioblastoma stem cells to temozolomide by igniting ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8) :841.
- [19] Li J, Chen JN, Zeng TT, *et al.* CD133 + liver cancer stem cells resist interferon-gamma-induced autophagy [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16 :15.
- [20] Sanchez CG, Penformis P, Oskowitz AZ, *et al.* Activation of autophagy in mesenchymal stem cells provides tumor stromal support [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(7) :964-972.
- [21] Li L, Liu WL, Su L, *et al.* The role of autophagy in cancer radiotherapy [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2020, 13(1) :31-40.
- [22] Jing Q, Li G, Chen X, *et al.* Wnt3a promotes radioresistance via autophagy in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(7) :4711-4722.
- [23] Ko A, Kanehisa A, Martins I, *et al.* Autophagy inhibition radiosensitizes in vitro, yet reduces radioresponses in vivo due to deficient immunogenic signalling [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1) :92-99.
- [24] Zhou ZR, Yang ZZ, Wang SJ, *et al.* The Chk1 inhibitor MK-8776 increases the radiosensitivity of human triple-negative breast cancer by inhibiting autophagy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(4) :513-523.
- [25] Towers CG, Wodetzki D, Thorburn A. Autophagy and cancer: Modulation of cell death pathways and cancer cell adaptations [J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(1) :e201909033.
- [26] Yang G, Lu C, Mei Z, *et al.* Association of cancer stem cell radio-resistance under ultra-high dose rate FLASH irradiation with lysosome-mediated autophagy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 :672693.
- [27] Kim KW, Mutter RW, Cao C, *et al.* Autophagy for cancer therapy through inhibition of pro-apoptotic proteins and mammalian target of rapamycin signaling [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(48) :36883-36890.
- [28] Ojha R, Bhattacharyya S, Singh SK. Autophagy in cancer stem cells: A potential link between chemoresistance, recurrence, and metastasis [J]. *Biores Open Access*, 2015, 4(1) :97-108.
- [29] Lomonaco SL, Finnis S, Xiang C, *et al.* The induction of autophagy by gamma-radiation contributes to the radioresistance of glioma stem cells [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(3) :717-722.
- [30] Ke Y, Wu C, Zeng Y, *et al.* Radiosensitization of clioquinol combined with zinc in the nasopharyngeal cancer stem-like cells by inhibiting autophagy in vitro and in vivo [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(5) :777-789.
- [31] Chang L, Graham PH, Hao J, *et al.* PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors enhance radiosensitivity in radioresistant prostate cancer cells through inducing apoptosis, reducing autophagy, suppressing NHEJ and HR repair pathways [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5 :e1437.
- [32] Hou J, Han ZP, Jing YY, *et al.* Autophagy prevents irradiation injury and maintains stemness through decreasing ROS generation in mesenchymal stem cells [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4 :e844.
- [33] Ojha R, Jha V, Singh SK, *et al.* Autophagy inhibition suppresses the tumorigenic potential of cancer stem cell enriched side population in bladder cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(11) :2073-2086.
- [34] Zhuang W, Li B, Long L, *et al.* Induction of autophagy promotes differentiation of glioma-initiating cells and their radiosensitivity [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(11) :2720-2731.
- [35] Arnold KM, Opdenaker LM, Flynn NJ, *et al.* Radiation induces an inflammatory response that results in STAT3-dependent changes in cellular plasticity and radioresistance of breast cancer stem-like cells [J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(4) :434-447.