

综述

调节自噬在多发性骨髓瘤中的研究进展

石小敏, 张志华*

(承德医学院附属医院血液内科, 河北承德 067000)

关键词: 自噬; 调节自噬; 多发性骨髓瘤; 耐药

中图分类号: R733.3

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)06-0503-04

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是血液系统第二常见肿瘤,其表现出溶骨性损害、高钙血症、贫血和肾功能受损等临床症状,对病人的身心健康和生活品质造成了极大的破坏^[1]。近年来,随着新型药物的出现,如蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂,大大提高了MM患者的疗效及生存期^[2]。但由于其发病机制复杂,大部分患者仍呈现出复发难治的特点,耐药仍然是多发性骨髓瘤治疗的难点和热点。有研究表明^[3],在MM的发生和治疗中,自噬扮演着重要的角色,其不仅可以作为一种保护机制维持肿瘤细胞生存,还可造成其发生自噬性死亡,在MM细胞的生存、增殖和耐药方面发挥重要作用。由此可推测,是否可以通过调节自噬水平来对MM患者进行靶点的治疗,以增强MM患者的疗效。现将自噬的产生及其对MM细胞存活的作用,自噬在MM中的耐药机制和靶向自噬治疗MM的研究进展综述如下,以为复发难治性MM患者的治疗提供参考。

1 自噬简介

自噬是一种分解细胞内异常蛋白质和细胞器等物质的过程。已确定的三种主要自噬类型包括微自噬、伴侣介导的自噬(Chaperone-mediated autophagy, CMA)和巨自噬^[4]。吞噬细胞成分的非选择性溶酶体降解过程被称为微自噬^[5]。CMA是溶酶体对细胞内成分的选择性降解过程,这是降解聚集倾向蛋白所必需的,并有助于维持蛋白稳态^[6]。我们通常所说的自噬是指巨自噬,其主要过程是将衰老和受损的细胞器、过多的糖原和蛋白质等大分子物质包裹在囊泡中,然后与溶酶体融合,形成自噬溶酶

体,通过对这些物质进行分解,从而实现物质的再循环利用^[7]。自噬在骨髓瘤细胞中具有双重作用。一方面,自噬清除细胞中的异常蛋白和细胞器,防止基因损伤,抑制肿瘤发生;另一方面,一旦肿瘤形成,肿瘤细胞利用自噬来确保其在营养缺乏和缺氧条件下的生存。过度自噬会促进肿瘤细胞的另一种死亡形式,即自噬细胞死亡。因此,调节自噬正在成为另一种新的骨髓瘤治疗策略^[8]。

2 自噬与MM

2.1 自噬对MM细胞存活的意义

MM是一种恶性克隆性疾病。细胞内产生了大量的蛋白质,引发内质网应激,当这些异常蛋白过量而泛素-蛋白酶体系统处理不了时,自噬被诱导以协助减轻应激和促进MM细胞生存^[9]。此外,为了维持自身的分裂增殖和产生免疫球蛋白,MM细胞需要大量的能量支持。此时,自噬可能作为一种促进肿瘤细胞生存的策略,帮助肿瘤细胞清除大量积累的有害的、错误折叠的蛋白质聚集物,并为其提供能量以促进MM细胞的存活^[10]。通常情况下,骨髓瘤细胞可以依赖适当水平的自噬来维持其生存,但过度的自噬会亦导致自噬性死亡^[3,11]。恶性浆细胞病向MM的进展可能与自噬也有关,例如,单克隆免疫球蛋白病(Macroglobulinaemia of undetermined significance, MGUS)和MM患者浆细胞的自噬增强会使其向MM方向发展^[12]。此外,研究还发现,自噬可能与MM细胞的迁移和侵袭相关^[13-14]。

2.2 自噬与MM细胞靶向治疗

蛋白酶体抑制剂(Protease inhibitors, PIs)是治疗MM

资助项目:河北省自然科学基金资助项目(H2022406041)

*通讯作者

的一线药物,这些药物在治疗早期具有抗肿瘤特性。然而,在后期治疗中,部分患者不可避免地出现药物耐药性^[15]。硼替佐米是最常用的蛋白酶体抑制剂的一种,目前已知硼替佐米耐药的机制有:蛋白酶体亚单位突变、内质网应激、自噬激活、外排药物泵的激活、骨髓微环境、蛋白质的过度核输出、代谢改变等^[16]。耐药一直是提高癌症患者生存率的主要障碍^[17],自噬已成为MM产生耐药性的关键机制。骨髓瘤细胞可以通过自噬作用来抵抗药物的毒性作用,这种现象使得骨髓瘤细胞逐渐产生耐药性,进而使得治疗难以取得应有的疗效^[18]。Jaganathan等^[19]研究表明,与对药物敏感的细胞相比,耐药细胞产生更多的自噬体,并具有更多的AMPK含量,AMPK活性升高会促进自噬体的产生。研究发现,硼替佐米耐药骨髓瘤细胞中高迁移率组蛋白1(High mobility group protein B1, HMGB1)水平升高,体外转染HMGB1基因可通过抑制mTORC1通路提高LC3-II含量,从而触发自噬活性,诱导化疗耐药^[20]。在硼替佐米治疗MM过程中,硼替佐米可与骨髓微环境中的癌症相关成纤维细胞(Cancer-associated fibroblasts, CAFs)相互作用,通过阻断mTOR、p62触发ROS和自噬,促进肿瘤的形成、发展和耐药^[21]。用小干扰RNA敲除Atg7或用3MA来抑制自噬,可使对硼替佐米耐药的CAF恢复对硼替佐米的敏感性,并导致与CAF共培养的MM细胞产生细胞毒性。中心体相关蛋白激酶(NEK2)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,在MM中过表达,并诱导MM细胞存活和耐药。根据Xia等^[22]的研究,自噬抑制剂CQ与硼替佐米联合应用,能够有效抑制NEK2引起的MM细胞耐药现象。这些实验结果表明,自噬可以诱导MM细胞耐药,抑制自噬可能会逆转其耐药现象。

3 调节自噬对MM细胞的影响

3.1 抑制自噬对MM细胞的影响

研究表明^[23],自噬在MM细胞中作为一种保护机制存在,那么抑制自噬是否可以更有效地抑制MM细胞的增殖呢?研究结果表明^[24],在MM细胞中,当蛋白酶体抑制剂硼替佐米与自噬抑制剂联合使用时,能够增强细胞质内的内质网应激,并导致细胞死亡。当替加环素与自噬抑制剂氯喹联合治疗MM时,可以显著增强替加环素对该疾病的抑制效果。Moriya等^[4,25]研究人员发现,克拉

霉素(Clarithromycin, CAM)可以通过阻碍自噬过程,从而抑制MM细胞的增殖。CAM与硼替佐米联合使用比单药硼替佐米具有更强的细胞毒性,并且克拉霉素可以通过自噬流量阻断导致NOXA高表达,克服骨髓瘤细胞基质细胞介导的蛋白酶体抑制剂耐药性。Ikeda等^[26]发现,糖酵解酶己糖激酶-2(HK2)抑制剂3-溴丙酮酸盐(3-BrPA)可在缺氧条件下单独或与蛋白酶体抑制剂联合诱导细胞凋亡,提高细胞对内质网应激的敏感度,抑制自噬的启动,从而引发MM细胞的凋亡。另有研究发现^[27],联合应用自噬抑制剂和蛋白酶体抑制剂可协同诱导MM细胞死亡。这些实验结果表明,抑制自噬能够与抗MM药物发挥协同作用,促使MM细胞死亡。

3.2 提高自噬对MM细胞的影响

在抗MM治疗中,关于降低自噬水平的观点存在差异。一些学者认为^[28],增强自噬可以提升机体的抗肿瘤免疫反应,而且当自噬活性达到一定水平时,可以自发地引导细胞进入自噬性死亡状态。通过抑制AMPK和mTOR信号通路对RPMI8226细胞的实验观察,研究人员发现,自噬激活剂雷帕霉素(RAPA)不仅能够激活细胞的自噬过程,还能同时促使细胞凋亡相关指标的增加。这意味着RAPA具备双重抗骨髓瘤的效果,既能引发自噬性死亡,也能诱导凋亡^[29]。根据Lamy等^[30]的研究,当抑制或沉默异二聚体蛋白酶caspase-10/FLIPL时,可以增强自噬过程,并导致MM细胞的死亡。最近研究发现^[4],HDAC抑制因子促进自噬活性的能力,导致抵抗凋亡的细胞死亡,可能是一种潜在的抗癌治疗方法。以上研究表明,过度的自噬亦可以引起MM细胞的死亡。

3.3 常见的自噬调节药物及其应用

MM的治疗策略非常多样化,包括使用免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、合成型类固醇等药物进行治疗,以及采用自体造血干细胞移植、单克隆抗体等方法^[31-32]。尽管这些治疗手段可以延长患者的生存期,但仍然很少有患者能够完全治愈,而且复发的情况逐渐增多,因此,迫切需要寻找积极而有效的治疗方法。自噬在调控骨髓瘤细胞存活上具有双重作用,为骨髓瘤治疗提供了新的思路。首先是通过抑制自噬减少异常蛋白的降解,抑制能量供应,以消除自噬对MM细胞的保护作用;其次是提高自噬

诱导,促使细胞发生自噬性死亡。因此,针对自噬调节机制进行靶向调控可能是一种治疗选择,如抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路诱导的MM细胞自噬。PI3K/AKT/mTOR信号通路与p38/MAPK、PTEN、p53、SIRT1、IGF-1和ROS相关,因此,抑制以上几个关键点也可以抑制自噬。JNK可能由于其具有调节Beclin1功能的能力而具有抑制肿瘤的功能。 Ca^{2+} 本身作为一种信号分子,可以通过激活Beclin1和AMPK的能力触发自噬。上述信号通路均可通过药物调节,从而在MM中达到预期的自噬益处^[33]。

目前,各种各样的小分子自噬激活剂和抑制剂被开发用于治疗不同的人类疾病。自噬激活剂包括mTOR信号抑制剂、AMPK激活剂、I类PI3K信号抑制剂、肌醇三磷酸(IP3)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)/酪氨酸激酶受体抑制剂和小分子模拟物BH3抗凋亡蛋白与Beclin1的相互作用等。自噬抑制剂包括VPS34激酶复合物抑制剂、ATP酶抑制剂、调节Beclin1和VPS34稳定性的泛素特异性肽酶抑制剂、空泡 H^{+} -ATP酶抑制剂、PI3K抑制剂、溶酶体碱化剂、溶酶体水解酶抑制剂、干扰自噬体和溶酶体融合的化合物(蛋白质转运抑制剂)和蛋白酶抑制剂等^[34]。目前,自噬抑制剂或诱导剂单独或联合硼替佐米治疗MM已进入临床前研究和临床试验^[35]。研究发现,硼替佐米联合氯喹(CQ)在骨髓瘤细胞中可协同诱导细胞毒性,CQ联合硼替佐米和环磷酰胺治疗R/R MM患者处于II期临床试验,3-甲基腺嘌呤(3-MA)处理人MM细胞株(U266、MM1s、RPMI8226、arh77)临床前试验,巴弗洛霉素A1联合硼替佐米对U266 MM细胞株的影响处于临床前试验,Elaiophyllin处理人MM细胞系(U266、RPMI8226、KMS11和H929)临床前试验,羟氯喹(HCQ)与硼替佐米联合用于R/R MM患者处于I/II期临床试验^[36]。上述临床试验表明,通过调节自噬协助治疗MM的目标是可以实现的,并且在自噬操纵癌症治疗方面取得了重大进展。

4 展望

自噬在MM中发挥至关重要的作用,它是一种维持MM细胞稳态的生存机制。一定的自噬水平可以使MM细胞能够耐受不利的环境因素和化疗药物,从而保持其存活。然而,过度的自噬会导致细胞发生自噬性死亡。因此,调节自噬被认为是一种具有前景的治疗策略,它可

以根据患者的自噬水平来调节自噬过程,以诱导MM细胞的死亡。这一策略的关键在于利用自噬激活剂和自噬抑制剂,在自噬过程的不同阶段对自噬进行调控,从而增强治疗效果。研究自噬调节药物及其机制对于治疗多发性骨髓瘤具有重要的意义。通过了解自噬调节药物对自噬的影响机制,我们可以更好地理解MM细胞的自噬调控网络,并且为开发新的治疗方法提供理论基础。希望在不久的将来,自噬调节药物及其作用机制能被成熟认知并灵活地用于临床辅助治疗,为复发难治的MM患者的治疗带来新的福音。

参考文献

- [1] Albagoush SA, Shumway C, Azevedo AM. Multiple Myeloma[M]. Stat Pearls Publishing LLC, 2024.
- [2] Sanchez L, Barley K, Richter J, et al. Immunomodulatory drug- and proteasome inhibitor-backbone regimens in the treatment of relapsed multiple myeloma: an evidence-based review[J]. Expert Rev Hematol, 2020, 13(9): 943-958.
- [3] Zheng Z, Wang L, Cheng S, et al. Autophagy and Myeloma[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1207: 625-631.
- [4] Bashiri H, Tabatabaiean H. Autophagy: A Potential Therapeutic Target to Tackle Drug Resistance in Multiple Myeloma[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7):6019.
- [5] Wang L, Klionsky DJ, Shen HM. The emerging mechanisms and functions of microautophagy [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(3): 186-203.
- [6] Liu Y, Tan L, Tan MS. Chaperone-mediated autophagy in neurodegenerative diseases: mechanisms and therapy[J]. Mol Cell Biochem, 2023, 478(10): 2173-2190.
- [7] Bhat P, Kriel J, Priya BS, et al. Modulating autophagy in cancer therapy: Advancements and challenges for cancer cell death sensitization[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 147: 170-182.
- [8] Hamed KR, Harmon KA, Goodwin RL, et al. Autophagy and the Bone Marrow Microenvironment: A Review of Protective Factors in the Development and Maintenance of Multiple Myeloma[J]. Front Immunol, 2022, 13: 889954.
- [9] Ho M, Patel A, Hanley C, et al. Exploiting autophagy in multiple myeloma[J]. Journal of Cancer Metastasis and Treatment, 2019. Doi: 10.20517/2394-4722.2019.25.
- [10] Wolska-Washer A, Smolewski P. Targeting Protein Degradation Pathways in Tumors: Focusing on their Role in Hematological

- Malignancies[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15):3778.
- [11] Yun Z, Zhichao J, Hao Y, et al. Targeting autophagy in multiple myeloma[J]. *Leuk Res*, 2017, 59: 97-104.
- [12] Harmon KA, Roman S, Lancaster HD, et al. Structural and Ultrastructural Analysis of the Multiple Myeloma Cell Niche and a Patient-Specific Model of Plasma Cell Dysfunction[J]. *Microsc Microanal*, 2022, 28(1): 254-264.
- [13] Yang BQ, Chen JM, Zeng ZY. Research Progress on Regulating Autophagy in the Treatment of Multiple Myeloma -Review[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2020, 28(2): 700-703.
- [14] 罗国平, 刘芬, 谷文, 等. 褐藻糖胶对U266细胞自噬、迁移及侵袭的影响[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(3): 312-317.
- [15] Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2022, 36(5): 1371-1376.
- [16] 王亚茹, 马艳萍. 多发性骨髓瘤硼替佐米耐药机制的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(5): 1584-1587.
- [17] Ramos A, Sadeghi S, Tabatabaiean H. Battling Chemoresistance in Cancer: Root Causes and Strategies to Uproot Them[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9451.
- [18] Wu J, Liu J. Research progress in proteasome inhibitor resistance to multiple myeloma[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2021, 46(8): 900-908.
- [19] Jaganathan S, Malek E, Vallabhapurapu S, et al. Bortezomib induces AMPK-dependent autophagosome formation uncoupled from apoptosis in drug resistant cells[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23): 12358-12370.
- [20] Li Y, Xie J, Li X, et al. Poly (ADP-ribosylation) of HMGB1 facilitates its acetylation and promotes HMGB1 translocation-associated chemotherapy-induced autophagy in leukaemia cells[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 368-378.
- [21] Frassanito MA, De Veirman K, Desantis V, et al. Halting pro-survival autophagy by TGFβ inhibition in bone marrow fibroblasts overcomes bortezomib resistance in multiple myeloma patients[J]. *Leukemia*, 2016, 30(3): 640-648.
- [22] Xia J, He Y, Meng B, et al. NEK2 induces autophagy-mediated bortezomib resistance by stabilizing Beclin-1 in multiple myeloma[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(4): 763-778.
- [23] Shi MY, Yao Y, Deng J, et al. The Inhibiting Effect of Autophagy Inhibitor ROC-325 on Multiple Myeloma[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2021, 29(3): 797-804.
- [24] 杨炳钦, 陈君敏, 曾志勇. 调节自噬治疗多发性骨髓瘤的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(2): 700-703.
- [25] Moriya S, Kazama H, Hino H, et al. Clarithromycin overcomes stromal cell-mediated drug resistance against proteasome inhibitors in myeloma cells via autophagy flux blockage leading to high NOXA expression[J]. *PLoS One*, 2023, 18(12): e0295273.
- [26] Ikeda S, Abe F, Matsuda Y, et al. Hypoxia-inducible hexokinase-2 enhances anti-apoptotic function via activating autophagy in multiple myeloma[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11): 4088-4101.
- [27] Salimi A, Schroeder KM, Schemionek-Reinders M, et al. Targeting autophagy increases the efficacy of proteasome inhibitor treatment in multiple myeloma by induction of apoptosis and activation of JNK[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 735.
- [28] Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes[J]. *Embo J*, 2017, 36(13): 1811-1836.
- [29] Wang JZ, Chen JM, Zeng ZY, et al. Effects of Autophagy Regulating Drugs on Proliferation, Apoptosis and Autophagy of Multiple Myeloma Cells[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2018, 26(3): 817-823.
- [30] Lamy L, Ngo VN, Emre NC, et al. Control of autophagic cell death by caspase-10 in multiple myeloma[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(4): 435-449.
- [31] 王盼盼, 朱登勤, 杨晓煜. 多发性骨髓瘤发病机制及治疗的研究进展[J]. *中国医学创新*, 2023, 20(13): 164-168.
- [32] 千晨静, 洪梅, 夏凌辉. 多发性骨髓瘤新型治疗方案的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(3): 321-325.
- [33] Kozalak G, Koşar A. Autophagy-related mechanisms for treatment of multiple myeloma[J]. *Cancer Drug Resist*, 2023, 6: 838-857.
- [34] Al-Odat OS, Guirguis DA, Schmalbach NK, et al. Autophagy and Apoptosis: Current Challenges of Treatment and Drug Resistance in Multiple Myeloma[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 644.
- [35] Pinto V, Bergantim R, Caires HR, et al. Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 407.
- [36] Morel E, Mehrpour M, Botti J, et al. Autophagy: A Druggable Process[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2017, 57: 375-398.

(收稿日期: 2024-03-01)