

Gasdermin 家族调控肿瘤细胞焦亡的研究进展

李丽莎,李燕京,白玉贤

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:细胞焦亡是一种炎症性程序性死亡方式,是一种有别于传统的坏死、凋亡等的新型细胞死亡方式。Gasdermin(GSDM)蛋白家族在细胞焦亡过程中发挥重要作用,由 Gasdermin A (GSDMA)、Gasdermin B(GSDMB)、Gasdermin C(GSDMC)、Gasdermin D(GSDMD)、Gasdermin E (GSDME)和 DFNB59 组成。活化的半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(caspase)切割 Gasdermin 家族成员释放 N 端结构域在胞膜上打孔,从而导致细胞肿胀破裂死亡的过程。近年,细胞焦亡在肿瘤中的作用受到学者广泛关注。研究表明,焦亡可能在肿瘤的发生及治疗机制中起双刃剑作用。一方面,正常细胞受到刺激发生焦亡的过程中释放大量炎性因子,形成炎性微环境导致正常细胞转化为肿瘤细胞。另一方面,诱导肿瘤细胞发生焦亡可以作为一个新的治疗靶点抑制肿瘤的发生和发展。本文将对 GSDM 家族调控肿瘤细胞焦亡的作用作一综述,以期提出细胞焦亡这一新的临床肿瘤防治方向。

关键词:Gasdermin 蛋白家族;细胞焦亡;肿瘤;半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2020)04-0285-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.04.A008

Research Progress on Gasdermin Family in Pyroptosis of Cancer

LI Li-sha, LI Yan-jing, BAI Yu-xian

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract:Pyroptosis is a form of lytic programmed cell death, which is different from the traditional programmed cell death such as necrosis and apoptosis. The Gasdermin(GSDM) family includes Gasdermin A (GSDMA), Gasdermin B(GSDMB), Gasdermin C(GSDMC), Gasdermin D(GSDMD), Gasdermin E(GSDME) and DFNB59; and it plays an important role in pyroptosis. The activated cysteinyl aspartate specific proteinase (caspase) cleaves GSDM and separates its GSDM-N domain to form pores in the cell membrane that drive swelling and membrane rupture. In recent years, pyroptosis in cancer has attracted extensive attention. Studies have shown that pyroptosis might be a double-edged sword in the pathogenesis and treatment of cancer. On the one hand, large number of inflammatory factors are released during the process of pyroptosis when normal cells are stimulated, forming an inflammatory microenvironment that leads to the transformation of normal cells into cancer cells. On the other hand, pyroptosis in cancer cells can be used as a new therapeutic target to inhibit the occurrence and development of cancer. This review focuses on the role of GSDM family in pyroptosis of cancer to provide a new ideas for clinic prevention and treatment for cancer.

Key words:gasdermin family; pyroptosis; cancer; caspase

恶性肿瘤发病率与致死率日益剧增,严重威胁人类的健康^[1-2]。研究发现,肿瘤主要的危险因素包

括:吸烟饮酒、暴饮暴食等不健康的生活方式;紫外线辐射量增加、生活压力大、化工工业排放等社会因素^[1-3]。尽管通过一些有效的癌症控制措施,如手术切除、放疗、化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗和免疫治疗等,某些特定癌症类型的发病率和死亡率有所下降^[4-6],但目前尚未发现简单有效的治疗肿瘤的措施

收稿日期:2020-02-06;修回日期:2020-03-01

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81602662);吴阶平基金(320.6750.16002);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院科学研究基金(BJQN2018-02)

通信作者:白玉贤,E-mail: bai_yuxian@126.com

施,恶性肿瘤仍然以极强的侵袭性和较差的存活率威胁人类的健康^[7]。因此,学者们在不断探究肿瘤发生发展及治疗的相关机制,以期提出新的临床肿瘤防治方向。

细胞焦亡是近年来发现的一种细胞程序性死亡的新类型,本质上是机体一种级联放大的炎症反应,在免疫防御和抗击感染中发挥重要作用^[8-11]。该现象于1992年由Zychlinsky等^[12]在志贺菌感染的巨噬细胞中发现,2001年由Cookson等^[13]命名。细胞焦亡特征是当细胞受到刺激后,胞内炎性小体,即先天性免疫系统在各种信号作用下形成的胞内信号转导的蛋白复合物形成,继而激活半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase)切割Gasdermin(GSDM)蛋白家族,释放N末端结构域识别并在细胞膜上打孔,孔道直径约为10~15nm。这种成孔活动破坏了细胞渗透压,细胞膜内外电解质失衡引起细胞肿胀破裂,释放大量炎性因子和细胞内容物,招募免疫细胞进一步扩大炎症反应,使细胞发生炎症性死亡^[10,14-15]。本文综述了GSDM蛋白家族调控肿瘤细胞焦亡的作用,以期对肿瘤的临床诊治提供新的思路。

1 GSDM 家族的概况

细胞焦亡又称为GSDM介导的程序性死亡,GSDM蛋白家族是介导细胞焦亡的一组重要蛋白,在诱导细胞死亡和炎症中具有重要作用。GSDM蛋白家族由Gasdermin A (GSDMA)、Gasdermin B (GSDMB)、Gasdermin C (GSDMC)、Gasdermin D (GSDMD)、Gasdermin E (GSDME)和DFNB59组成^[14,16]。

GSDMA在小鼠的基因编码有三种:GSDMA1、GSDMA2和GSDMA3,而人类基因组中仅编码一种蛋白GSDMA。人类的GSDMA在皮肤、舌头、食道、胃、乳腺和脐带的上皮细胞中高表达,与哮喘、糖尿病和其他免疫相关疾病有关^[17-18]。GSDMB和GSDMA基因关系密切,都位于17q2,由411个氨基酸组成,具有9个保守的基序。人类的GSDMB具有6个变体,每个变体的分子量大约为35~50kDa。GSDMB在淋巴细胞、食道、胃、肝脏、结肠、皮肤和免疫细胞中高表达,与糖尿病强直性脊柱、哮喘、炎症性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎等疾病相关^[19-20]。GSDMC则最初被认为是黑色素瘤来源的亮氨酸拉链核外因

子,定位于8q24,外显子计数为21,在食管、皮肤和脾等组织中高表达^[18]。GSDMD也位于8q24,是目前已知的最常见的、研究最透彻的细胞焦亡相关蛋白。人类的GSDMD蛋白由242个氨基酸的N端结构域、43个氨基酸的中间连接部分和199个氨基酸的C端结构域组成,在免疫细胞和肠上皮细胞等细胞中高表达^[16]。近年来GSDME在细胞焦亡中的作用越来越受到学者们的关注。GSDME又称DFNA5,位于人类7号染色体短臂15区,其基因组水平包含7个外显子,编码352个氨基酸。GSDME在胎盘、脑、心脏、肾脏、耳蜗、肠等正常组织中高表达^[9]。

上述各种家族成员之间具有45%的序列同源性,除了有发散较短的C端域的DFNB59外,大多数家族成员的N端结构域和C端结构域高度相似,中间段连接子则为相对独特的氨基酸序列。不同的GSDM家族成员中的N端结构域可能采用不同的分子相互作用机制在细胞膜上形成孔道,诱导细胞焦亡^[17,21-24]。GSDM家族基因在癌细胞中的表达分析表明,GSDMA、GSDMD和GSDME是抑癌基因,GSDMB和GSDMC则在某些癌细胞中扩增并高表达,可能是癌基因。因此GSDM蛋白家族与细胞焦亡密切相关,可能在肿瘤中发挥重要作用。

2 GSDM 家族在肿瘤细胞焦亡中的作用

随着研究的深入,细胞焦亡在肿瘤中的作用日益突出,学者们发现细胞焦亡可能在肿瘤的发生及治疗机制中起双刃剑作用。一方面,正常细胞受到刺激发生焦亡的过程中释放大量炎性因子,形成炎性微环境导致正常细胞转化为肿瘤细胞^[25];另一方面,诱导肿瘤细胞发生焦亡可以作为一个新的治疗靶点抑制肿瘤的发生和发展^[26]。虽然细胞焦亡在肿瘤中的作用已经得到愈加广泛的重视,但细胞焦亡的具体机制及其在肿瘤中的作用值得进一步研究,下文回顾了近年来GSDM调控肿瘤细胞焦亡中的最新研究。

2.1 GSDM 家族介导细胞焦亡与肿瘤发生

肿瘤的发生与原癌基因和抑癌基因的活性、慢性炎症、氧化应激和免疫微环境等多种因素有关,近年来,炎性致癌受到了众多学者的关注,正常的组织或细胞长期暴露在炎症环境中会增加患癌症的风

险。病原体或脂多糖激活细胞焦亡导致大量的 IL-1 和 IL-18 等炎症介质的释放,形成适宜肿瘤生长、转移和血管再生的炎性微环境,通过影响细胞死亡和再生之间的动态平衡、炎症和免疫反应,从免疫抑制、增殖、减少细胞死亡、血管生成和转移等多种方面促进正常细胞转化为肿瘤细胞,导致肿瘤的发生^[25]。

多项研究发现酒精的摄入与食管癌的发病机制有关^[27-28]。Wang 等^[29]证明酒精蓄积诱导食管上皮细胞发生 caspase-1 依赖的细胞焦亡,激活产生的炎症细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 等在体内放大了炎症信号。食管上皮细胞长期暴露于炎性环境,加重食管癌的进展。Chu 等^[30]研究表明,诱导正常肝组织发生 caspase-1 介导的细胞焦亡可以促进大量促炎细胞因子分泌,参与肝细胞癌的发病过程。Kofahi 等^[31]则发现感染丙型肝炎病毒(HCV)诱导肝细胞发生 caspase-1 介导的细胞焦亡,肝细胞释放危险相关的分子模式(DAMP)可以招募免疫细胞,并进一步促进炎症。肝脏中被激活的炎症细胞通过产生活性氧和活性氮以及脂质过氧化来促进致癌环境的形成诱导肝癌的发生。Niebler 等^[32]发现 HPV 感染可以诱导宫颈细胞焦亡并产生具有促肿瘤作用的促炎因子,规避宿主细胞的先天免疫应答,从而创造了有利于恶性肿瘤的微环境参与肿瘤的发生。在肺癌细胞中,Gao 等^[33]发现抑制 GSDMD 可以通过抑制细胞焦亡和抑制 NSCLC 中的 EGFR/Akt 信号传导而减弱了肿瘤的增殖。在胃癌发生的研究中,Deswaerte 等^[34]揭示了一种细胞焦亡和慢性炎症疾病的关键启动因子,即炎症小体衔接子凋亡相关斑点样蛋白(ASC),它可以通过 GSDMD 介导的经典途径诱导胃上皮细胞焦亡,产生 IL-1 β 与 IL-18 等炎性因子可以促进胃癌细胞的生长并且通过免疫抑制支持加速了胃肿瘤的形成。而在转移性黑色素瘤中,ASC 可以通过促进 IL-1R 信号的正反馈循环以促进肿瘤细胞增殖。Ellis 等^[35]人发现,EGCG 可以诱导黑色素瘤下调 ASC 抑制细胞焦亡,IL-1 β 分泌减少,抑制肿瘤细胞的生长。这些发现共同证明了 GSDM 在肿瘤细胞中发挥重要功能,但是其在细胞焦亡中的研究暂时没有报道。

总之,这些研究表明在肿瘤发生过程中不同刺激因子通过 GSDM 家族介导的正常细胞焦亡形成炎性微环境促瘤生长,但具体机制还需要进一步的

研究。

2.2 GSDM 家族介导细胞焦亡与肿瘤治疗

近年来,研究人员在不同类型的肿瘤中发现,通过不同因素诱导 GSDM 家族依赖的细胞焦亡可以抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,将细胞焦亡与多种肿瘤治疗方法相结合,可以增强治疗肿瘤的治疗效果。因此诱导肿瘤细胞发生焦亡可以作为一个新的治疗靶点抑制肿瘤的发生和发展。

2.2.1 GSDMA 和 GSDMC 与细胞焦亡

GSDMA 具有可以自抑制的双域结构,即 N 端结构域可以被 C 端结构域抑制。人类 GSDMA 和小鼠 GSDMA3 的 N 端结构域可以结合膜脂、磷脂酰肌醇和心磷脂,在细胞膜上形成孔洞,继而形成类似于细胞焦亡的现象^[11],但这个成孔蛋白被调控的具体机制尚不清楚^[36]。此外,GSDMA3 的 N 端结构域还可以直接在线粒体膜上形成孔洞诱导线粒体膜破裂。Saeki 等^[37]在肿瘤细胞的相关研究中发现,GSDMA 是抑癌基因,GSDMA 不仅在食管癌和胃癌细胞中的被抑制,并且 TGF- β 可以通过转录因子 LMO1 上调 GSDMA 来诱导细胞发生死亡。还有研究发现 GSDMA3 的表达受 TNF- β 的调节,是 TNF 诱导肿瘤细胞凋亡所必需的因子。GSDMA3 还可以通过直接上调 caspase-3 的表达,诱导细胞凋亡^[38]。

与其他 GSDM 家族成员相似,GSDMC 的 N 端结构域可以诱导细胞出现类似细胞焦亡的现象。然而,目前尚未发现 caspases 能激活 GSDMC^[10,39]。GSDMC 与多种肿瘤生物学行为有关,但是很多生物学功能目前存在争议。一方面 GSDMC 通常被认为是一种在结直肠癌、转移性黑色素瘤和食道癌等癌细胞中高表达的癌基因,常被认为是肺腺癌患者预后不良的预测因子,并且可以促进黑色素瘤患者癌细胞的转移^[40-41]。在结直肠癌细胞中,GSDMC 高表达可以通过抑制 TGFBR2 活性来促进细胞增殖和肿瘤形成。另一方面,在胃癌细胞中发现 GSDMC 可能是一种潜在的肿瘤抑制因子,具有明显的细胞生长抑制活性^[39]。这些发现共同证明了 GSDMC 在肿瘤细胞中发挥重要功能,但是其在细胞焦亡中的研究暂时没有报道。GSDMA 和 GSDMC 在肿瘤治疗中的研究尚少,目前还有待进一步的研究。

2.2.2 GSDMB 与细胞焦亡

在肿瘤细胞的相关研究中发现,GSDMB 在乳腺

癌、胃癌、肝癌、宫颈癌和结肠癌等癌细胞中高表达^[42]。因此,学者们认为 GSDMB 可能作为癌基因参与了癌症的进展和转移^[41,43]。在乳腺癌中,GSDMB 被认为是 HER2 乳腺癌的新潜在标志物。不仅如此,Molina-Crespo 等^[44-47]证明 GSDMB 是 HER2 阳性乳腺癌不良预后和治疗反应的关键因素。而在胃癌细胞中,研究发现 GSDMB 表达水平可能是评估胃癌发展和进程中的一种标志,因此人们认为探究如何调控 GSDMB 在肿瘤细胞中的表达可以作为治疗癌症的潜在靶点。Saeki 等^[18,43,48-49]发现,由 GSDMB 驱动的单纯疱疹病毒胸苷激酶表达载体可以通过癌细胞特异性表达细胞毒性基因来改变调控区域,从而可以通过腹膜扩散治疗胃癌,以延长患者的生存期。Wiemels 等^[50]发现调控 GSDMB 基因表达可能影响白血病的发病风险。GSDMB 的全长域和 N 端域可以独特地结合硫化物,因此 GSDMB 具有诱导类似细胞焦亡的能力。但是与 GSDMA 不同的是,GSDMB 蛋白的 C 端结构域不具有自动抑制 N 端结构域与脂质结合的能力。通过进一步研究表明,GSDMB 可能通过被 caspase-1 或 caspase-3/6/7 裂解而引起细胞焦亡,或者通过增强 caspase-4 活性来切割 GSDMD 引起细胞焦亡^[51]。

综上所述,GSDMB 能诱导细胞焦亡且在肿瘤中发挥重要功能,但是其在通过诱导细胞焦亡治疗肿瘤的研究暂时没有报道。因此,确定 GSDMB 诱导肿瘤细胞焦亡的触发机制以及具体机制可能为研究新的癌症治疗靶点提供研究方向。

2.2.3 GSDMD 与细胞焦亡

GSDMD 参与细胞焦亡的途径分为经典途径和非经典途径。在经典途径中,细胞识别病原相关分子模式和危险相关分子模式激活炎症小体,继而活化 caspase-1;而在非典型的细胞焦亡途径中,caspase-4/5/11 通过 CARD 结构域直接识别胞质脂多糖。这两种途径均能将 GSDMD 切割成具有活性的 GSDMD-N 端和具有自抑制作用的 GSDMD-C 端,N 端结构域在细胞膜中寡聚并形成孔,诱导细胞发生焦亡。此外近期研究发现,caspase-8 也可以切割 GSDMD 诱导细胞发生焦亡^[52]。

GSDMD 在肿瘤治疗中的研究较多,常常被认为是一种抑癌基因在肿瘤细胞中发挥作用。Wang 等^[53]在探究胃癌细胞与 GSDMD 的关系时发现,GSDMD

的高表达可以抑制胃癌细胞的增殖,而激活 GSDMD 诱导的细胞焦亡可以促进肿瘤细胞死亡发挥 GSDMD 的抗癌特性。Yue 等^[54]发现,花青素可以促进活化 caspase-1 切割 GSDMD 诱导口腔鳞状细胞癌发生细胞焦亡并抑制肿瘤进展。在非小细胞肺癌的研究中发现,GSDMD 可以被 caspase 切割,促使癌细胞焦亡^[33]。Pizato 等^[55]发现,用 DHA(docosahexaenoic acid)处理乳腺癌细胞,可以激活 caspase-1 切割 GSDMD,诱导乳腺癌细胞焦亡。Wang 等^[56]发现二甲双胍可以诱导食管鳞状细胞癌发生 GSDMD 介导的细胞焦亡。有研究发现,GSDMD 是细胞焦亡的执行蛋白,GSDMD 裂解促进肿瘤细胞发生焦亡^[57-58]。在卵巢癌细胞的研究中发现,nobiletin 可以通过裂解 GSDMD 诱导卵巢癌细胞发生焦亡以抑制肿瘤细胞生长^[59]。Qiao 也发现一种新型分子 2-(萘甲酰基)乙基三甲基碘化铵(α -NETA)可以通过激活 caspase-4 促进裂解 GSDMD 诱导上皮性卵巢癌(EOC)细胞焦亡^[60]。综上所述,一些药物或分子可以在不同类型的癌症中触发 GSDMD 介导的细胞焦亡,这表明这种新型的程序性细胞死亡可能参与了肿瘤细胞治疗的死亡机制,并希望成为癌症治疗中的新靶点。

2.2.4 GSDME 与细胞焦亡

近期大量研究证明,GSDME 可以被活化的 caspase-3 切割诱导细胞焦亡,然而当 caspase-3 被活化时,GSDME 的表达水平则决定了细胞不同的死亡方式。当细胞内 GSDME 高表达时,caspase-3 切割 GSDME 发生细胞焦亡现象;当 GSDME 低表达或者不表达时,则发生细胞凋亡现象^[61-62]。近期有研究发现,炎症小体 NLRC4 也可以激活 caspase-8 切割 GSDME,导致细胞发生焦亡。GSDME 在大多数正常组织中高表达,但由于 DNA 发生甲基化,GSDME 仅在某些特定癌组织如肾癌、肺癌、乳腺癌、神经母细胞瘤、皮肤黑色素瘤和食管癌等癌组织中高表达^[58,63]。因此有研究人员发现 DNA 甲基化转移酶抑制剂地西他滨(decitabine)可以促进 GSDME 在肿瘤细胞中的表达,从而促进肿瘤细胞焦亡现象的发生^[61-62,64]。此外,GSDME 在正常细胞中高表达还有可能与化疗药物的毒副作用有关^[65]。

研究发现许多化疗药物是 caspase-3 的激活剂,可以诱导 GSDME 介导的细胞焦亡。Wang 等^[9]发现五氟尿嘧啶可以诱导 caspase-3 切割 GSDME 作用

于胃癌细胞发生焦亡。Yu 等^[8]在结肠癌细胞的研究中发现,洛铂可以激活 ROS/JNK/Bax-线粒体凋亡途径,促进 caspase-3/9 活化下游的 GSDME,诱导肿瘤发生焦亡以治疗肿瘤。Zhang 等证明了顺铂和紫杉醇均能激活 caspase-3 切割 GSDME,诱导肺癌细胞焦亡。另一项研究发现洛铂也可以通过用 caspase-3 切割 GSDME 诱导结肠癌细胞发生焦亡^[8,66]。一项关于黑色素瘤细胞的研究发现,铁可以显著增加化疗引发的活性氧,促进线粒体外膜蛋白 Tom20 的氧化和寡聚化,激活的 Tom20 将 Bax 招募到线粒体,诱导细胞色素 C 进一步激活 caspase-3,最终裂解 GSDME 诱导黑色素瘤细胞焦亡^[67]。

研究发现,促进细胞焦亡可以增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,有利于治疗肿瘤。Wu 等^[66]发现小剂量 PLK1 抑制剂 BI2536 与顺铂联合应用可以提高化疗的敏感性,诱导 caspase-3 活化切割 GSDME,引发食管癌细胞焦亡。考虑到细胞焦亡在癌症治疗中的潜在作用,学者们致力于通过诱导肿瘤细胞发生焦亡来开发新的抗癌药物。查尔酮可以提高细胞内活性氧的水平,在癌细胞中发挥广泛的生物活性。有学者^[68-69]在查尔酮中引入 α,β -不饱和酮单元合成了一种新的化合物,与查尔酮本身相比,该新化合物可以上调细胞内活性氧的水平,刺激 caspase-3 切割 GSDME 诱导细胞焦亡。BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂的组合常用于治疗黑色素瘤。经过研究发现,BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂可以促进 GSDME 的裂解,诱导癌细胞焦亡并改变了肿瘤细胞免疫微环境^[70]。综上所述,GSDME 为基于诱导细胞焦亡抗癌药物的开发奠定了良好的基础,为提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性提供了新的作用靶点。

上述研究提示,多种肿瘤治疗方式能够通过不同信号通路诱导 GSDM 家族高表达的肿瘤细胞发生焦亡,进一步完善了肿瘤细胞死亡机制,为临床肿瘤的治疗提供了新的研究方向。

3 问题与展望

细胞焦亡作为一种新型程序性细胞死亡方式,在肿瘤的发生发展及治疗机制中扮演了非常重要的角色。而 GSDM 家族作为焦亡过程中的关键蛋白,无疑受到众多肿瘤学者的关注。但是,截止到目前,

依旧有很多问题值得我们去探讨,如 GSDM 家族成员是否均参与焦亡调控肿瘤细胞,肿瘤细胞中 GSDM 家族如何被机体其他因子所调控,且 GSDM 家族引发焦亡时蛋白水解切割机制是否统一等问题。进一步,如果要将 GSDM 介导的细胞焦亡运用到临床诊疗中也面临着许多问题。例如正常细胞和肿瘤细胞发生细胞焦亡的触发靶点和通路机制是否具有-致性,该如何在不影响肿瘤治疗效果的同时缓解相应肿瘤治疗的毒副作用。以及如何进行相应的抗肿瘤药物研发及设计临床试验等问题。所以我们还需进一步地去研究细胞焦亡的具体机制,相信 GSDM 介导的细胞焦亡一定可以为肿瘤的治疗提供新的思路,有效服务于临床肿瘤的防治。

参考文献:

- [1] Cai Z,Liu Q. Understanding the global cancer statistics 2018: implications for cancer control[J]. Sci China Life Sci,2019.[Epub ahead of print]
- [2] Feng RM,Zong YN,Cao SM,et al. Current cancer situation in china:good or bad news from the 2018 global cancer statistics?[J]. Cancer Commun,2019,39(1):1234-1252.
- [3] Ferlay J,Colombet M,Soerjomataram I,et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018:globocan sources and methods [J]. Int J Cancer,2019,144(8):1941-1953.
- [4] Wu C,Li M,Meng H,et al. Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China[J]. Sci China Life Sci,2019,62(5):640-647.
- [5] Siegel RL,Miller KD,Jemal A. Cancer statistics,2019[J]. CA Cancer J Clin,2019,69(1):7-34.
- [6] Liu J,Kuang F,Kang R,et al. Alkaloptosis:a new weapon for cancer therapy [J]. Cancer Gene Ther,2019.[Epub ahead of print]
- [7] 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.
- [8] Yu J,Li S,Qi J,et al. Cleavage of gsdme by caspase-3 determines lobaplatin-induced pyroptosis in colon cancer cells[J]. Cell Death Dis,2019,10(3):193.
- [9] Wang Y,Yin B,Li D,et al. Gsdme mediates caspase-3-dependent pyroptosis in gastric cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun,2018,495(1):1418-1425.
- [10] Zeng CY,Li CG,Shu JX,et al. Atp induces caspase-3/gasdermin e-mediated pyroptosis in nlrp3 pathway-blocked murine macrophages[J]. Apoptosis,2019,24(9-10):703-717.
- [11] Ding J,Wang K,Liu W,et al. Pore-forming activity and

- structural autoinhibition of the gasdermin family[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 111–116.
- [12] Zychlinsky A, Prevost MC, Sansonetti PJ. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages [J]. *Nature*, 1992, 358(6382): 167–169.
 - [13] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death[J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(3): 113–114.
 - [14] Jorgensen I, Rayamajhi M, Miao EA. Programmed cell death as a defence against infection[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(3): 151–164.
 - [15] Xu YJ, Zheng L, Hu YW, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2018, 476: 28–37.
 - [16] Chen S, Mei S, Luo Y, et al. Gasdermin family: a promising therapeutic target for stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9(6): 555–563.
 - [17] Qiu S, Liu J, Xing F. ‘Hints’ in the killer protein gasdermin: unveiling the secrets of gasdermins driving cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(4): 588–596.
 - [18] Saeki N, Usui T, Aoyagi K, et al. Distinctive expression and function of four gsdm family genes(gsdma-d) in normal and malignant upper gastrointestinal epithelium[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009, 48(3): 261–271.
 - [19] Das S, Miller M, Broide DH. Chromosome 17q21 genes ormdl3 and gsdmb in asthma and immune diseases[J]. *Adv Immunol*, 2017, 135: 1–52.
 - [20] Chao KL, Kulakova L, Herzberg O. Gene polymorphism linked to increased asthma and ibd risk alters gasdermin-b structure, a sulfatide and phosphoinositide binding protein [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(7): E1128–E1137.
 - [21] de Cassart A, Martinon F. Pyroptosis: caspase-11 unlocks the gates of death[J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 835–837.
 - [22] de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Van Gorp H, et al. Single-cell analysis of pyroptosis dynamics reveals conserved gsdmd-mediated subcellular events that precede plasma membrane rupture [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 146–161.
 - [23] Lee BL, Mirrashidi KM, Stowe IB, et al. Asc- and caspase-8-dependent apoptotic pathway diverges from the nlrc4 inflammasome in macrophages[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3788.
 - [24] Khanova E, Wu R, Wang W, et al. Pyroptosis by caspase11/4-gasdermin-d pathway in alcoholic hepatitis in mice and patients[J]. *Hepatology(Baltimore, Md)*, 2018, 67(5): 1737–1753.
 - [25] Karki R, Kanneganti TD. Diverging inflammasome signals in tumorigenesis and potential targeting [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(4): 197–214.
 - [26] Xia X, Wang X, Cheng Z, et al. The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-“host”?[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 650.
 - [27] Nieminen MT, Novak-Frazer L, Collins R, et al. Alcohol and acetaldehyde in african fermented milk mursik—a possible etiologic factor for high incidence of esophageal cancer in western kenya[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(1): 69–75.
 - [28] Palladino-Davis AG, Mendez BM, Fisichella PM, et al. Dietary habits and esophageal cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2015, 28(1): 59–67.
 - [29] Wang F, Li G, Ning J, et al. Alcohol accumulation promotes esophagitis via pyroptosis activation [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(10): 1245–1255.
 - [30] Chu Q, Jiang Y, Zhang W, et al. Pyroptosis is involved in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84658–84665.
 - [31] Kofahi HM, Taylor NG, Hirasawa K, et al. Hepatitis c virus infection of cultured human hepatoma cells causes apoptosis and pyroptosis in both infected and bystander cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37433.
 - [32] Niebler M, Qian X, Hofler D, et al. Post-translational control of il-1beta via the human papillomavirus type 16 e6 oncoprotein: a novel mechanism of innate immune escape mediated by the e3-ubiquitin ligase e6-ap and p53 [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(8): e1003536.
 - [33] Gao J, Qiu X, Xi G, et al. Downregulation of gsdmd attenuates tumor proliferation via the intrinsic mitochondrial apoptotic pathway and inhibition of egfr/akt signaling and predicts a good prognosis in nonsmall cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 1971–1984.
 - [34] Deswaerte V, Nguyen P, West A, et al. Inflammasome adaptor asc suppresses apoptosis of gastric cancer cells by an il18-mediated inflammation-independent mechanism[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(5): 1293–1307.
 - [35] Ellis LZ, Liu W, Luo Y, et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate suppresses melanoma growth by inhibiting inflammasome and il-1beta secretion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414(3): 551–556.
 - [36] Shi P, Tang A, Xian L, et al. Loss of conserved gsdma3 self-regulation causes autophagy and cell death [J]. *Biochem J*, 2015, 468(2): 325–336.
 - [37] Saeki N, Kim DH, Usui T, et al. Gasdermin, suppressed frequently in gastric cancer, is a target of lmo1 in tgfbeta-dependent apoptotic signalling [J]. *Oncogene*, 2007, 26(45): 6488–6498.
 - [38] Lei M, Bai X, Yang T, et al. Gsdma3 is a new factor needed for tnfa-mediated apoptosis signal pathway in mouse skin keratinocytes[J]. *Histochem Cell Biol*, 2012, 138(3): 385–396.
 - [39] Ruan J. Structural insight of gasdermin family driving pyroptotic cell death [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1172: 189–205.
 - [40] Wei J, Xu Z, Chen X, et al. Overexpression of gsdmc is a prognostic factor for predicting a poor outcome in lung adenocarcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1): 360–370.
 - [41] Feng S, Fox D, Man SM. Mechanisms of gasdermin family members in inflammasome signaling and cell death [J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(18 Pt B): 3068–3080.

- [42] Lutkowska A, Roszak A, Lianeri M, et al. Analysis of rs8067378 polymorphism in the risk of uterine cervical cancer from a polish population and its impact on gasdermin b expression[J]. *Mol Diagn Ther*, 2017, 21(2): 199–207.
- [43] Komiyama H, Aoki A, Tanaka S, et al. Alu-derived cis-element regulates tumorigenesis-dependent gastric expression of gasdermin b(gsdmb)[J]. *Genes Genet Syst*, 2010, 85(1): 75–83.
- [44] Hergueta-Redondo M, Sarrio D, Molina-Crespo A, et al. Gasdermin b expression predicts poor clinical outcome in her2-positive breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 56295–56308.
- [45] Molina-Crespo A, Cadete A, Sarrio D, et al. Intracellular delivery of an antibody targeting gasdermin-b reduces her2 breast cancer aggressiveness [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(15): 4846–4858.
- [46] Hergueta-Redondo M, Sarrio D, Molina-Crespo A, et al. Gasdermin-b promotes invasion and metastasis in breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90099.
- [47] Edgren H, Murumagi A, Kangaspeka S, et al. Identification of fusion genes in breast cancer by paired-end rna-sequencing[J]. *Genome Biol*, 2011, 12(1): R6.
- [48] Saeki N, Komatsuzaki R, Chiwaki F, et al. A gsdmb enhancer-driven hsv thymidine kinase-expressing vector for controlling occult peritoneal dissemination of gastric cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 439.
- [49] Carl-McGrath S, Schneider-Stock R, Ebert M, et al. Differential expression and localisation of gasdermin-like (gsdml), a novel member of the cancer-associated gsdmde protein family, in neoplastic and non-neoplastic gastric, hepatic, and colon tissues[J]. *Pathology*, 2008, 40(1): 13–24.
- [50] Wiemels JL, Walsh KM, de Smith AJ, et al. Gwas in childhood acute lymphoblastic leukemia reveals novel genetic associations at chromosomes 17q12 and 8q24.21[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 286.
- [51] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 245–254.
- [52] Chen KW, Demarco B, Heilig R, et al. Extrinsic and intrinsic apoptosis activate pannexin-1 to drive nlrp3 inflammasome assembly[J]. *EMBO J*, 2019, 38(10): 1233–1242.
- [53] Wang WJ, Chen D, Jiang MZ, et al. Downregulation of gasdermin d promotes gastric cancer proliferation by regulating cell cycle-related proteins [J]. *J Dig Dis*, 2018, 19(2): 74–83.
- [54] Yue E, Tuguzbaeva G, Chen X, et al. Anthocyanin is involved in the activation of pyroptosis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 286–294.
- [55] Pizato N, Luzete BC, Kiffer L, et al. Omega-3 docosahexaenoic acid induces pyroptosis cell death in triple-negative breast cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1952.
- [56] Wang L, Li K, Lin X, et al. Metformin induces human esophageal carcinoma cell pyroptosis by targeting the mir-497/pelp1 axis[J]. *Cancer Lett*, 2019, 450: 22–31.
- [57] Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin d to elicit pyroptosis during yersinia infection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(46): E10888–E10897.
- [58] Sun Q, Zhang LQ, He FC. [progress of researches on gene function of gsdmde family][J]. *Yi chuan Hereditas*, 2006, 28(5): 596–600.
- [59] Liao W, Zhang R, Chen J, et al. Nobiletin triggers ros-mediated pyroptosis through regulating autophagy in ovarian cancer cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2020.[Epub ahead of print]
- [60] Qiao L, Wu X, Zhang J, et al. Alpha-neta induces pyroptosis of epithelial ovarian cancer cells through the gsdmd/caspase-4 pathway[J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12760–12767.
- [61] Rogers C, Fernandes-Alnemri T, Mayes L, et al. Cleavage of dfna5 by caspase-3 during apoptosis mediates progression to secondary necrotic/pyroptotic cell death [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14128.
- [62] Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99–103.
- [63] Delmaghani S, del Castillo FJ, Michel V, et al. Mutations in the gene encoding pejevakin, a newly identified protein of the afferent auditory pathway, cause dfnb59 auditory neuropathy[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(7): 770–778.
- [64] Tixeira R, Shi B, Parkes MAF, et al. Gasdermin e does not limit apoptotic cell disassembly by promoting early onset of secondary necrosis in jurkat t cells and thp-1 monocytes[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2842.
- [65] Rogers C, Erkes DA, Nardone A, et al. Gasdermin pores permeabilize mitochondria to augment caspase-3 activation during apoptosis and inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1689.
- [66] Wu M, Wang Y, Yang D, et al. A plk1 kinase inhibitor enhances the chemosensitivity of cisplatin by inducing pyroptosis in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *E-BioMedicine*, 2019, 41: 244–255.
- [67] Zhou B, Zhang JY, Liu XS, et al. Tom20 senses iron-activated ros signaling to promote melanoma cell pyroptosis[J]. *Cell Res*, 2018, 28(12): 1171–1185.
- [68] Zhuang C, Zhang W, Sheng C, et al. Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry [J]. *Chem Rev*, 2017, 117(12): 7762–7810.
- [69] Zhu M, Wang J, Xie J, et al. Design, synthesis, and evaluation of chalcone analogues incorporate alpha,beta-unsaturated ketone functionality as anti-lung cancer agents via evoking ros to induce pyroptosis [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 157: 1395–1405.
- [70] Erkes DA, Cai W, Sanchez IM, et al. Mutant braf and mek inhibitors regulate the tumor immune microenvironment via pyroptosis[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(2): 254–269.