

文章编号: 1001-764X(2012)10-793-06

# 靶向自噬在血液肿瘤治疗中的应用

袁宏, 赵婧媛(大连医科大学检验医学院, 大连医科大学附属第一医院检验科, 辽宁大连 116011)



**作者简介:**袁宏,教授,博士,硕士研究生导师。主要从事白血病复发的早期实验诊断研究,主持省自然科学基金等科研项目 5 项,发表包括 SCI 收录的论文 40 余篇,多次参加规划教材编写,获辽宁省政府科技进步奖 3 项。目前担任大连医科大学检验医学院副院长,大连医科大学附属第一医院检验科主任,中华医学会检验分会委员,中国医师协会检验医师分会委员,中华医学会辽宁省分会检验分会副主任委员,大连市医学会检验分会副主任委员,《中华检验医学杂志》、《临床检验杂志》、《大连医科大学学报》编委。

**摘要:**自噬是真核细胞中的一种保守的自降解系统,在某些条件下,自噬可以引起不同于细胞凋亡途径的细胞死亡,即自噬性细胞死亡。近年来研究表明,自噬和恶性肿瘤发生、发展有密切关系,靶向自噬途径有可能成为治疗肿瘤的新方法。随着自噬在白血病研究中的深入,自噬将有望为白血病的治疗提供新的靶点和策略。本文就自噬的特征与调控,以及自噬在血液肿瘤治疗中的作用及 AMPK/mTOR 信号通路作为治疗血液肿瘤新靶点的可行性作一综述。

**关键词:**自噬;血液肿瘤;信号调控

**中图分类号:**R552

**文献标志码:**A

自噬 (autophagy) 是一种保守的自降解系统,是将胞浆大分子物质及受损的细胞器降解后再循环利用的过程。应激、营养缺乏、低氧以及药物刺激等都会诱导自噬的发生。自噬的形态学特征是形成具有双层膜泡结构的自噬体,自噬体包裹待降解的蛋白质和细胞器,运送至溶酶体,与溶酶体形成自噬溶酶体,将内容物降解,以实现细胞代谢的需要和细胞器的更新。自噬在一定程度上会保护细胞免受有害条件的侵害,另一方面,也可诱导细胞发生自主程序性死亡,称为 II 型程序性死亡或者自噬性死亡 (autophagic cell death, ACD)。由于自噬起着促进细胞存活及诱导细胞死亡的双重作用,所以自噬活性的改变会诱发包括血液系统肿瘤在内的一系列疾病。腺苷单磷酸活化蛋白激酶 (adenosine-monophosphate activated-protein kinase, AMPK) 促进自噬发生。而哺乳动物雷帕霉素受体 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 则抑制自噬发生。

## 1 自噬的调控

自噬是一种可以清除长寿命蛋白、胞浆大分子以及细胞器等物质的高度保守的自降解途径,它在细胞的生长增殖、死亡、分化以及维持细胞稳态中起着非常重要的作用。自噬能保护细胞免受病原微生物侵袭及理化因素的伤害,在细胞中发挥清道夫的角色。因此,过高或过低的自噬水平都会使细胞发

生有别于凋亡途径的自噬性死亡<sup>[1]</sup>。

与凋亡途径不同,自噬在细胞受损的初期起到保护细胞的作用。然而,最近研究显示自噬和凋亡实际上是相互关联的两个过程。PI3K、mTOR 及 Akt1 等癌基因会抑制凋亡和自噬的发生,而某些抑癌基因,如 TSC1/2、PTEN、LKB1 等则会诱导凋亡和自噬的发生<sup>[2-3]</sup>。因此,了解自噬的具体信号通路可能对发现治疗肿瘤的新靶点有至关重要的作用。

AMPK/mTOR 信号通路的调控与自噬的发生紧密相关。AMPK 是调控脂类和糖类代谢的重要位点。AMPK 可以通过改变 AMP/ATP 的比率来储存能量,以维持细胞能量代谢平衡。AMP/ATP 比率过高可以激活丝氨酸/苏氨酸激酶 LKB1,从而引起 AMPK 的磷酸化<sup>[4]</sup>。但有实验证明,AMPK 的激活可以不完全依赖于 LKB1。如,TRAIL 引起的上皮细胞保护性自噬中的 AMPK 通路由 TAK1 激活<sup>[5]</sup>。

此外,由 P53 诱导的自噬也是通过调控 AMPK 的转录实现的,AMPK 的配体  $\beta 1$  和  $\beta 2$ , 都可以被 P53 反式激活<sup>[6]</sup>,并且,在遗传毒性作用下,P53 可以上调 AMPK 活化剂 sestrins1 和 sestrins 2<sup>[7-8]</sup> 的表达,从而诱发自噬。AMPK 通过小 G 蛋白 Rheb 对 mTOR 基因起负调控的作用,从而对自噬进行全面的调控<sup>[9]</sup>。除了 mTOR 以外,还有其他的激酶也参与自噬的调控。例如,在结肠癌细胞中,抑制 P38 $\alpha$  基因的表达会导致 ATP 水平的下降,从而使 AMPK

激活,进而造成 FOXO3A 在核内的聚集,诱导自噬的发生<sup>[10]</sup>。

*mTOR* 是自噬的抑制基因,而 *mTOR* 的拮抗剂,雷帕霉素,是一种有效的诱导细胞自噬的药物。*mTOR* 与自噬的关系已被广泛关注<sup>[12]</sup>。Mizushima 等在研究 *mTOR* 信号传导通路和自噬泡与自噬溶酶体形成机制方面做出了卓越贡献。酵母自噬溶酶体的形成是由 Atg1/Atg13/Atg17 多蛋白质复合物调控的,在哺乳动物中,Atg1 的同源物 *unc51* 激酶 (ULK1),Atg7 的同源物 FIP200 以及 Atg13 共同形成复合物,与 *mTOR* 共同调控自噬的发生<sup>[13-14]</sup>。酵母中的 TOR 使 Atg14 磷酸化,降低其与 Atg1 的亲合力,从而抑制自噬的发生。而营养饥饿状态下或者在 TOR 被抑制的情况下,都会导致 Atg13 去磷酸化,从而增加与 Atg1 形成复合物的概率而诱导自噬发生<sup>[15-16]</sup>。在哺乳动物,自噬发生的确切机制还不十分清楚,但最近研究报道,*mTOR* 可导致 ULK1 和 Atg13 磷酸化,因此,经雷帕霉素或饥饿处理后可使 *ULK1* 基因去磷酸化而促进自噬发生<sup>[14]</sup>。

PI3K (Vps34)/Beclin1 (Atg6)/UVRAG 复合物是自噬体双层膜结构形成的关键因子<sup>[17]</sup>。该复合

物可以促进 Rab7 GTP 酶活化以及促进自噬体与内质网/溶酶体的融合,从而促使自噬溶酶体中的内容进行分选和降解<sup>[18]</sup>。该复合物的形成受进化保守的 Beclin1 蛋白严格调控。Beclin1 蛋白包含一个 BH3 结构域(第 112 ~ 123 位氨基酸),该结构域可使 Beclin1 蛋白与 Bcl-2、Bcl-X1、Bcl-w 等 Bcl-2 家族抗凋亡蛋白结合,从而起到抑制自噬的作用<sup>[17]</sup>。Atg12/Atg5/Atg16L 复合物则是形成双侧膜结构吞噬泡-自噬体结构的前体的必需物。

P62 是一个多结构域蛋白质<sup>[19-20]</sup>,最初被认为是转录因子 NFκB 的活化剂。但最近的研究发现,该蛋白质在自噬的调节中起着非常重要的作用<sup>[21]</sup>。P62 由两个重要的结构域组成,一个是 LIR 序列 (LC3 结合区域,第 321 ~ 342 位氨基酸),它的 Phe52 区域可与 LC3 蛋白结合;另一个是 UbA 序列 (第 387 位 ~ 436 位氨基酸),通过泛素蛋白与 P62 连接<sup>[22-23]</sup>。因此,P62 被认为是泛素蛋白参与自噬降解过程的受体,在亨廷顿蛋白诱导的细胞死亡中发挥保护作用<sup>[24]</sup>。P62 不只在选择性自噬中发挥作用,在饥饿条件或者应激条件下,还可参与 LC3 的循环利用<sup>[24-26]</sup>。

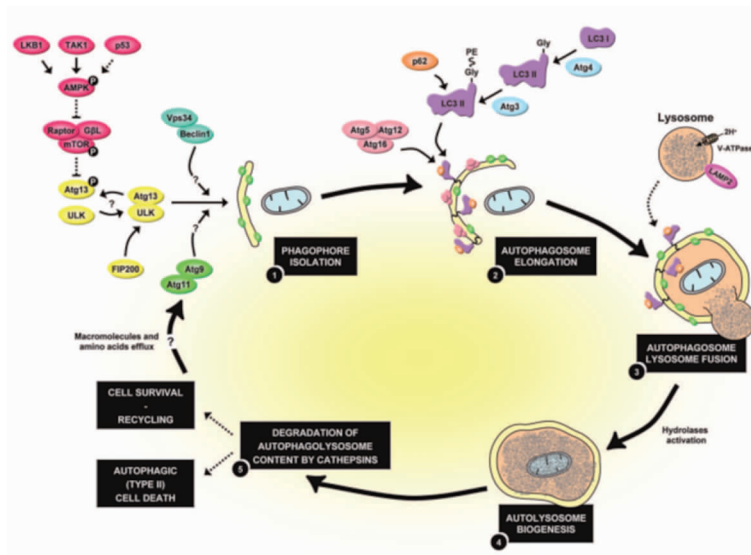


图 1 AMPK/mTOR 主要信号通路示意图

## 2 自噬与细胞分化

自噬诱导的自噬性细胞死亡 (ACD) 成为最近研究的热点,特别是 Berry 等<sup>[27]</sup>在果蝇研究方面报道自噬参与果蝇若虫向成虫发育过程中的组织和形态的改变,在成虫中,类固醇激素蜕皮素可使自噬活化剂及半胱天冬酶 (caspases) 激活从而引起自噬性细胞死亡。此研究证明了自噬在细胞分化和形态生

成方面的重要调控作用。

**2.1 自噬在造血干细胞分化中的作用** 半胱天冬酶在维持造血环境稳态中有重要的作用。半胱天冬酶在晚幼红细胞的分化<sup>[28]</sup>、血小板的生成<sup>[29]</sup>及单核-巨噬细胞的分化<sup>[30]</sup>中起重要作用。然而,自噬在造血系统中的作用却仍不十分明了。最近的研究显示自噬在晚幼红细胞或网织红细胞的分化,特别

是网织红细胞转化为成熟红细胞的过程中起着重要作用,自噬也与淋巴细胞和骨髓的成熟和分化有关。

## 2.2 自噬在晚幼红细胞分化中线粒体清除的作用

晚幼红细胞向网织红细胞分化的过程,也是晚幼红细胞中线粒体的清除过程,这个过程可能与自噬密切相关。在网织红细胞成熟的过程中,BH3 家族成员 Nix<sup>[31]</sup> 可被红细胞生成素诱导,Nix 是一种选择性自噬受体,可与 LC3 蛋白结合,介导线粒体的清除过程<sup>[32]</sup>。并且,该线粒体清除过程不能被其他 Bcl-2 家族成员诱导,只能由 Nix 诱导,说明这种蛋白质在诱导线粒体清除过程中的唯一性<sup>[33]</sup>。Nix 基因敲除的小鼠会因成熟红细胞生成障碍而诱发贫血,并因未成熟红细胞代偿性增多而引起脾肿大,说明 Nix 在红细胞生成和维持血液环境稳态中的重要作用<sup>[34]</sup>。敲除 Nix 基因的小鼠体内的红细胞常因含有未清除的线粒体而使细胞寿命缩短。这种对线粒体的清除能力的缺失,可以通过 BH3 类似物使线粒体断裂的方法来纠正<sup>[34]</sup>。

2.3 自噬在巨核细胞分化中的作用 mTOR 是重要的自噬抑制基因,它与巨核细胞的分化有关。但能证明自噬参与巨噬细胞分化的研究不多<sup>[35]</sup>,有报道称,mTOR 既可调节祖巨核细胞的增殖也可通过调节血小板生成素进而调节巨核细胞的后期分化过程<sup>[36-37]</sup>。mTOR 的抑制剂雷帕霉素可以诱导自噬的发生,通过减小巨核细胞的体积以阻滞巨核细胞特异性标志物 P21 和细胞周期蛋白 D3 的表达,从而阻止晚期巨核细胞的分化<sup>[37]</sup>。另外,巨核细胞株 MO7e 中的 RNA 干扰实验证明雷帕霉素相关的 TOR 蛋白可以保护巨核细胞免于自噬性死亡,虽然这些实验说明了 mTOR 途径与巨核细胞分化的联系,但没有说明自噬在这个过程中是必不可少的。另外,在巨核细胞分化的初期,Beclin1 和 p62/SQSTM1 基因的表达上调有助于增强自噬在巨核细胞分化中的作用,通过 siRNA 抑制这两个基因会使 PMA 与 SB 介导的巨核细胞中空泡和特异标志物的聚集降低,说明 PMA 与 SB 诱导的自噬在空泡形成和巨核细胞分化中起重要作用<sup>[38]</sup>。

2.4 自噬在淋巴细胞分化中的作用 自噬在维持 B 细胞和 T 细胞稳态上起重要作用,最初能证明自噬与 T 细胞的发育相关的实验是有关 Atg5 基因缺失的小鼠实验<sup>[39]</sup>。在 Atg5 基因缺失的小鼠模型中,虽然 Atg5 缺失的胸腺细胞可正常分化,但胸腺细胞的总数和外周 T 细胞和 B 细胞的数量严重下降,而且,胸腺细胞的死亡率大大升高<sup>[39]</sup>,证明自噬

在 T 细胞的生长增殖中起作用,但并不参与 T 细胞的分化过程。在探索 Atg5 基因表达与不表达的细胞基因表达差异的实验中发现,大量的差异基因与线粒体清除有关<sup>[40]</sup>,这点与红细胞的分化类似。

## 3 靶向自噬在血液系统肿瘤中的应用

靶向自噬和自噬性死亡可能成为治疗血液恶性肿瘤的新方法。虽然大多化疗药物可以同时诱导凋亡和自噬的发生,但由肿瘤细胞基因突变造成的对凋亡途径不敏感的细胞却仍然对自噬有高度敏感性,因此自噬可以靶向治疗白血病的作用日渐受到人们的广泛关注。

3.1 骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是造血干细胞克隆性疾病,可分为难治性贫血、伴有环形铁幼粒细胞的难治性贫血、伴原始细胞增多的难治性贫血、血小板减少等类型。MDS 患者巨核细胞通过凋亡、自噬性死亡、坏死等形式的过早死亡是血小板减少的主要原因<sup>[41]</sup>;在低危 MDS 中,红细胞成熟障碍和线粒体清除障碍常常存在<sup>[42]</sup>,难治性贫血和伴环形铁幼粒细胞的难治性贫血类型的患者的有核红细胞常存在自噬缺陷。

3.2 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种浆细胞异常增生的恶性肿瘤,目前仍是一种无法治愈的疾病。硼替佐米 (万可) 是一种蛋白酶体抑制剂,常与泼尼松和美法伦联合应用治疗 MM。硼替佐米可在非血液系统肿瘤中诱发自噬性死亡并可在不同细胞系中诱发凋亡和/或自噬性死亡,包括乳腺癌细胞,前列腺癌细胞和内皮细胞株<sup>[43-45]</sup>。化合物 A 是一种可以改变 P27 和 SCF (Skp2) E3 连接酶的相互作用的化合物,可以诱导细胞自噬性死亡,它在很多 MM 细胞株中都能特异地诱发自噬的发生从而表现出抗癌活性<sup>[46]</sup>。因此,靶向自噬在 MM 的治疗上引起了广泛关注。

3.3 慢性淋巴粒细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 阿卡地辛 (AICAR) 是一种核苷类似物,已进入 B 细胞 CLL 的临床试验的 1/2 期。阿卡地辛通过活化 AMPK 途径<sup>[47]</sup> 抑制 B-CLL 细胞增长,诱导凋亡。虽然阿卡地辛被看作是 AMPK 途径诱导剂,但很多报道证实阿卡地辛的抗肿瘤作用与活化 AMPK 通路无关,阿卡地辛在其他白血病细胞株中的抗肿瘤作用可能不依赖 AMPK 活化<sup>[48-49]</sup>。

3.4 急性髓细胞白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) AML 细胞的自噬活性不同于正常细胞。一些活化分子如吗啡酮 (吗啡的衍生物)<sup>[50]</sup>, 维生

素  $K_2^{[51]}$  以及倍半萜内酯等均能引起 HL-60 细胞株的自噬性死亡。细胞内的烟碱腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 与细胞存活有关, NAD 耗尽会导致肿瘤细胞死亡。Nahimana 等<sup>[52]</sup> 发现一种 NAD 生物合成的重要酶 APO866, 它是一种烟碱磷酸基转移酶, 在 AML, CML, CLL, ALL, T 细胞淋巴瘤等很多肿瘤细胞株中都表现出细胞毒性, 但对正常的造血细胞却没有毒性。用 APO866 治疗可使 NAD 和 ATP 水平降低, 从而诱导细胞死亡。然而, 死亡不依赖于半胱天冬酶诱导的凋亡机制, 而是发生线粒体的功能障碍, 诱导自噬的发生。APO866 在人类白血病的小鼠模型中可抑制肿瘤的生长, 更说明了自噬在各种血液肿瘤中均有潜在的应用价值。

**3.5 急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)** 糖皮质激素因可以诱导细胞凋亡而广泛用于治疗淋巴细胞白血病。自噬可能在 ALL 中参与凋亡前期过程<sup>[53-54]</sup>。用 siRNA 技术沉默 *Beclin1* 基因可以抑制自噬的发生, 从而阻滞地塞米松诱导的凋亡途径。另外, 在儿童 ALL 中, 糖皮质激素耐药常常提示预后不良。地塞米松可以诱导细胞凋亡, Bonapace 等<sup>[55]</sup> 使用低剂量的 Bcl-2 蛋白的拮抗剂甲磺酸盐, 使对糖皮质激素耐药的儿童 ALL 复敏。依维莫司 (RAD001) 是 mTOR 的抑制剂, 可以在 ALL 中引起细胞凋亡、自噬或者自噬性死亡<sup>[56-57]</sup>。依维莫司可提高 *Beclin1* 基因的表达, 从而诱导自噬起到治疗白血病的作用。依维莫司对凋亡的诱导能力有限, 在儿童 ALL 体内模型中, 依维莫司可以明显的减小肿瘤体积而提高生存率, 该过程可能与 AMPK/mTOR 信号通路相关。

**3.6 慢性髓细胞白血病 (chronic myelocytic leukemia, CML)** 是一种骨髓增殖异常性疾病, 表现为外周血及骨髓中的中性粒细胞显著增多, 可伴有明显的脾大。CML 因染色体 t(9;22)(q34;q11) 移位, 形成可使酪氨酸激酶活化的 *BCR-ABL* 融合基因。*BCR-ABL* 的表达可促使造血干细胞无限增殖并且抑制其凋亡。这与 PI3K/Akt/mTOR 及 Erk 等抑制凋亡的信号通路有关。PI3K/Akt 是 *BCR-ABL* 的下游基因, 它可使 mTOR 活化以抑制自噬发生。因此, 自噬在 CML 的治疗上起到的作用受到了关注。抗白血病药物通常同时引起自噬和凋亡。酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 伊马替尼 (Gleevec), 是治疗 CML 的一线药物, 主要通过线粒体途径杀死 CML 细胞, 它是否会诱导自噬仍有争议。有文献<sup>[58-59]</sup> 报道伊马替尼在 CML 中可能诱导自噬或者自噬性死亡。在

有 *BCR-ABL* 基因突变及有 *BCR-ABL-T315I* 基因表达的大鼠 Baf3 细胞中也会诱导自噬的发生。且其诱导自噬的途径与凋亡途径无关, 可能与内质网压力相关, 说明伊马替尼可以在 CML 细胞中同时介导凋亡和自噬性死亡的发生。大剂量的伊马替尼还可以在大鼠的神经细胞瘤细胞中诱导自噬<sup>[60]</sup>。但也有文献报道, 在 CML 细胞株 K562 中, 伊马替尼不能诱导细胞自噬, 却可以诱导表达 *BCR-ABL* 或者 *T315I-BCR-Abl* 基因的大鼠 Baf3 细胞自噬, 说明伊马替尼诱导的自噬与 *BCR-ABL* 基因无关<sup>[61-62]</sup>。

综上所述, AMPK/mTOR 信号途径是潜在的肿瘤治疗新靶点。抑制 PI3K/mTOR 或者改变 AMPK 的活性都可以促进自噬和/或自噬性细胞死亡。

## 4 展望

自噬在维持细胞稳态方面有重要的作用。肿瘤细胞大多数有自噬活性的改变。化疗药大多可以诱导凋亡和/或自噬, 对诱导凋亡的药物耐药的肿瘤患者, 如对 TKI 耐药的 CML 患者, 可以对诱导自噬的药物敏感。因此, 自噬性死亡是靶向治疗肿瘤的新策略。可以在血液细胞中诱发自噬性死亡的药物已经有所报道, 如白藜芦醇治疗 CML、MM 和淋巴瘤, 阿卡地辛治疗 B-CLL, 化合物 A 治疗 MM。这些药物大多不同程度地影响 AMPK/mTOR 信号通路。以 CML 为例, 对 TKI 耐药的患者的治疗药物通常以 AMPK/mTOR 为靶点, 因此, 对难治型患者, 该靶点十分重要。另外, AMPK 的活化剂阿卡地辛在抗白血病的作用中与 AMPK 通路无关, 说明其他的信号途径在白血病的治疗中仍需进一步探索。

## 5 参考文献

- [1] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. Cell, 2008, 132(1):27-42.
- [2] Maiuri MC, Tasdemir E, Criollo A, et al. Control of autophagy by oncogenes and tumor suppressor genes [J]. Cell Death Differ, 2009, 16(1):87-93.
- [3] Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism [J]. Cell, 2006, 124(3):471-484.
- [4] Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(8):563-575.
- [5] Herrero-Martin G, Hoyer-Hansen M, Garcia-Garcia C, et al. TAK1 activates AMPK-dependent cytoprotective autophagy in TRAIL-treated epithelial cells [J]. EMBO J, 2009, 28(6):677-685.
- [6] Feng Z, Hu W, de Stanchina E, et al. The regulation of AMPK beta1, TSC2 and PTEN expression by p53: stress, cell and tissue speci-

- ficity, and the role of these gene products in modulating the IGF-1-AKT-mTOR pathways[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(7):3043-3053.
- [7] Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling[J]. *Cell*, 2008, 134(3):451-460.
- [8] Maiuri MC, Malik SA, Morselli E, et al. Stimulation of autophagy by the p53 target gene Sestrin2 [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(10):1571-1576.
- [9] Hoyer-Hansen M, Jaattela M. AMP-activated protein kinase: a universal regulator of autophagy? [J]. *Autophagy*, 2007, 3(4):381-383.
- [10] Chiacchiera F, Simone C. Inhibition of p38 alpha unveils an AMPK-FoxO3A axis linking autophagy to cancer-specific metabolism[J]. *Autophagy*, 2009, 5(7):1030-1033.
- [11] Jung CH, Ro SH, Cao J, et al. mTOR regulation of autophagy[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(7):1287-1295.
- [12] Corcelle EA, Puustinen P, Jaattela M. Apoptosis and autophagy: Targeting autophagy signalling in cancer cells-trick or treats? [J]. *FEBS J*, 2009, 276(21):6084-6096.
- [13] Hara T, Takamura A, Kishi C, et al. FIP200, a ULK-interacting protein, is required for autophagosome formation in mammalian cells [J]. *J Cell Biol*, 2008, 181(3):497-510.
- [14] Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, et al. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy[J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(7):1981-1991.
- [15] Ganley IG, Lam du H, Wang J, et al. ULK1, ATG13, FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(18):12297-12305.
- [16] Kamada Y, Funakoshi T, Shintani T, et al. Tor-mediated induction of autophagy via an Apg1 protein kinase complex[J]. *J Cell Biol*, 2000, 150(6):1507-1513.
- [17] Levine B, Sinha S, Kroemer G. Bcl-2 family members: dual regulators of apoptosis and autophagy [J]. *Autophagy*, 2008, 4(5):600-606.
- [18] Liang C, Lee JS, Inn KS, et al. Beclin1-binding UVRAG targets the class C Vps complex to coordinate autophagosome maturation and endocytic trafficking [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(7):776-787.
- [19] Wooten MW, Geetha T, Seibenhener ML, et al. The p62 scaffold regulates nerve growth factor-induced NFkappaB activation by influencing TRAF6 polyubiquitination [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(42):35625-35629.
- [20] Wooten MW, Seibenhener ML, Mamidipudi V, et al. The atypical protein kinase C-interacting protein p62 is a scaffold for NFkappaB activation by nerve growth factor [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(11):7709-7712.
- [21] Moscat J, Diaz-Meco MT. p62 at the crossroads of autophagy, apoptosis and cancer[J]. *Cell*, 2009, 137(6):1001-1004.
- [22] Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(33):24131-24145.
- [23] Shvets E, Fass E, Scherz-Shouval R, et al. The N-terminus and Phe52 residue of LC3 recruit p62/SQSTM1 into autophagosomes [J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 16):2685-2695.
- [24] Bjorkoy G, Lamark T, Brech A et al. p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death [J]. *J Cell Biol*, 2005, 171(4):603-614.
- [25] Puissant A, Auberger P. AMPK and p62/SQSTM1-dependent autophagy mediate resveratrol-induced cell death in chronic myelogenous leukemia[J]. *Autophagy*, 2010, 6(5):655-657.
- [26] Puissant A, Robert G, Fenouille N, et al. Resveratrol promotes autophagic cell death in chronic myelogenous leukemia cells via JNK-mediated p62/SQSTM1 expression and AMPK activation [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(3):1042-1052.
- [27] Berry DL, Baehrecke EH. Growth arrest and autophagy are required for salivary gland cell degradation in *Drosophila* [J]. *Cell*, 2007, 131(6):1137-1148.
- [28] Zermati Y, Garrido C, Amsellem S, et al. Caspase activation is required for terminal erythroid differentiation[J]. *J Exp Med*, 2001, 193(2):247-254.
- [29] De Botton S, Sabri S, Daugas E, et al. Platelet formation is the consequence of caspase activation within megakaryocytes [J]. *Blood*, 2002, 100(4):1310-1317.
- [30] Sordet O, Rebe C, Plenchette S, et al. Specific involvement of caspases in the differentiation of monocytes into macrophages[J]. *Blood*, 2002, 100(13):4446-4453.
- [31] Diwan A, Koesters AG, Odley AM, et al. Unrestrained erythroblast development in Nix -/- mice reveals a mechanism for apoptotic modulation of erythropoiesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(16):6794-6799.
- [32] Novak I, Kirkin V, McEwan DG, et al. Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance[J]. *EMBO Rep*, 2010, 11(1):45-51.
- [33] Schweers RL, Zhang J, Randall MS, et al. NIX is required for programmed mitochondrial clearance during reticulocyte maturation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(49):19500-19505.
- [34] Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta SK, et al. Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells[J]. *Nature*, 2008, 454(7201):232-235.
- [35] Drayer AL, Olthof SG, Vellenga E. Mammalian target of rapamycin is required for thrombopoietin-induced proliferation of megakaryocyte progenitors[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(1):105-114.
- [36] Guerriero R, Parolini I, Testa U, et al. Inhibition of TPO-induced MEK or mTOR activity induces opposite effects on the ploidy of human differentiating megakaryocytes[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 4):744-752.
- [37] Raslova H, Kauffmann A, Sekkai D, et al. Interrelation between polyploidization and megakaryocyte differentiation: a gene profiling approach[J]. *Blood*, 2007, 109(8):3225-3234.
- [38] Colosetti P, Puissant A, Robert G, et al. Autophagy is an important event for megakaryocytic differentiation of the chronic myelogenous leukemia K562 cell line [J]. *Autophagy*, 2009, 5(8):

- 1092-1098.
- [39] Pua HH, Dzhagalov I, Chuck M, *et al.* A critical role for the autophagy gene *Atg5* in T cell survival and proliferation [J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (1) :25-31.
- [40] Stephenson LM, Miller BC, Ng A, *et al.* Identification of *Atg5*-dependent transcriptional changes and increases in mitochondrial mass in *Atg5*-deficient T lymphocytes [J]. *Autophagy*, 2009, 5 (5) : 625-635.
- [41] Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, *et al.* Megakaryocytic dysfunction in myelodysplastic syndromes and idiopathic thrombocytopenic purpura is in part due to different forms of cell death [J]. *Leukemia*, 2006, 20(11) :1937-1942.
- [42] Tehranchi R, Invernizzi R, Grandien A, *et al.* Aberrant mitochondrial iron distribution and maturation arrest characterize early erythroid precursors in low-risk myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2005, 106(1) :247-253.
- [43] Belloni D, Veschini L, Foglieni C, *et al.* Bortezomib induces autophagic death in proliferating human endothelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(6) :1010-1018.
- [44] Milani M, Rzymiski T, Mellor HR, *et al.* The role of ATF4 stabilization and autophagy in resistance of breast cancer cells treated with Bortezomib [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(10) :4415-4423.
- [45] Zhu K, Dunner KJr, McConkey DJ. Proteasome inhibitors activate autophagy as a cytoprotective response in human prostate cancer cells [J]. *Oncogene*, 2010, 29(3) :451-462.
- [46] Chen Q, Xie W, Kuhn DJ, *et al.* Targeting the p27 E3 ligase SCF (Skp2) results in p27- and Skp2-mediated cell cycle arrest and activation of autophagy [J]. *Blood*, 2008, 111(9) :4690-4699.
- [47] Campàs C, Lopez JM, Santidrián AF, *et al.* Acadesine activates AMPK and induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells but not in T lymphocytes [J]. *Blood*, 2003, 101 (9) : 3674-3680.
- [48] Robert G, Ben Saha I, Puissant A, *et al.* Acadesine kills chronic myelogenous leukemia (CML) cells through PKC-dependent induction of autophagic cell death [J]. *PLoS One*, 2009, 4(11) :e7889.
- [49] Garcia-Garcia C, Fumarola C, Navaratnam N, *et al.* AMPK-independent downregulation of cFLIP and sensitization to TRAIL-induced apoptosis by AMPK activators [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(6) :853-863.
- [50] Takeuchi R, Hoshijima H, Nagasaka H, *et al.* Induction of non-apoptotic cell death by morphinone in human promyelocytic leukemia HL-60 cells [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26:3343-3348.
- [51] Yokoyama T, Miyazawa K, Naito M, *et al.* Vitamin K<sub>2</sub> induces autophagy and apoptosis simultaneously in leukemia cells [J]. *Autophagy*, 2008, 4(5A) :629-640.
- [52] Nahimana A, Attinger A, Aubry D, *et al.* The NAD biosynthesis inhibitor APO866 has potent antitumor activity against hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2009, 113 (14) :3276-3286.
- [53] Grandér D, Kharaziha P, Laane E, *et al.* Autophagy as the main means of cytotoxicity by glucocorticoids in hematological malignancies [J]. *Autophagy*, 2009, 5 (8) :1198-1200.
- [54] Laane E, Tamm KP, Buentke E, *et al.* Cell death induced by dexamethasone in lymphoid leukemia is mediated through initiation of autophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(7) :1018-1029.
- [55] Bonapace L, Bornhauser BC, Schmitz M, *et al.* Induction of autophagy-dependent necroptosis is required for childhood acute lymphoblastic leukemia cells to overcome glucocorticoid resistance [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(4) :1310-1323.
- [56] Crazzolara R, Bradstock KF, Bendall LJ. RAD001 (Everolimus) induces autophagy in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Autophagy*, 2009, 5(5) :727-728.
- [57] Crazzolara R, Cisterne A, Thien M, *et al.* Potentiating effects of RAD001 (Everolimus) on vincristine therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2009, 113 (14) :3297-3306.
- [58] Bellodi C, Lidonnici MR, Hamilton A, *et al.* Targeting autophagy potentiates tyrosine kinase inhibitor-induced cell death in Philadelphia chromosome- positive cells, including primary CML stem cells [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(5) :1109-1123.
- [59] Salomoni P, Calabretta B. Targeted therapies and autophagy: new insights from chronic myeloid leukemia [J]. *Autophagy*, 2009, 5 (7) :1050-1051.
- [60] Ertmer A, Huber V, Gilch S, *et al.* The anticancer drug imatinib induces cellular autophagy [J]. *Leukemia*, 2007, 21(5) :936-942.
- [61] Puissant A, Colosetti P, Robert G, *et al.* Cathepsin B release after imatinib-mediated lysosomal membrane permeabilization triggers BCR-ABL cleavage and elimination of chronic myelogenous leukemia cells [J]. *Leukemia*, 2010, 24(1) :115-124.
- [62] Puissant A, Dufes M, Raynaud S, *et al.* Targeting lysosomes to eradicate imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia cells [J]. *Leukemia*, 2010, 24(1) :1099-1101.

(收稿日期:2012-08-31)

(本文编辑:许晓蒙,陈维忠)