

# GSDMB参与恶性肿瘤的研究进展

白瑞\*, 岳根全#

内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年7月21日; 录用日期: 2024年8月13日; 发布日期: 2024年8月26日

## 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, 主要由成孔蛋白Gasdermin (GSDM)家族介导。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。Gasdermin B (GSDMB)属于Gasdermin (GSDM)家族, 具有促肿瘤或抗肿瘤作用。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。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。本文综述了GSDMB在各种恶性肿瘤中的作用, 以期为肿瘤的临床诊断、治疗及预后提供新的思路。

## 关键词

GSDMB, 焦亡, 恶性肿瘤, 癌症

# Research Progress of GSDMB Involved in Malignant Tumors

Rui Bai\*, Genquan Yue#

First School of Clinical Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 21<sup>st</sup>, 2024; accepted: Aug. 13<sup>th</sup>, 2024; published: Aug. 26<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Pyroptosis is an inflammatory programmed cell death, which is different from traditional necrosis and apoptosis. It is mainly mediated by the poreforming protein Gasdermin (GSDM) family. Acti-

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 白瑞, 岳根全. GSDMB参与恶性肿瘤的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1063-1072.

DOI: 10.12677/acm.2024.1482321

vated caspases cleave Gasdermin family members to release N-terminal domains that punch holes in the cell membrane, leading to cell swelling, rupture and death. Gasdermin B (GSDMB) belongs to the Gasdermin (GSDM) family and has pro-or anti-tumor effects. Studies on tumor cells have found that GSDMB is highly expressed in breast cancer, gastric cancer, liver cancer, cervical cancer and colon cancer cells. Therefore, scholars believe that GSDMB may be involved in cancer progression and metastasis as an oncogene. This article reviews the role of GSDMB in various malignant tumors, in order to provide new ideas for the clinical diagnosis, treatment and prognosis of tumors.

## Keywords

GSDMB, Pyroptosis, Malignant Tumor, Cancer

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

在一定条件下, 正常组织细胞发生一系列的遗传变异, 转化为恶性细胞, 最终发展为肿瘤。尽管肿瘤治疗已经取得了相当大的进展, 但癌症仍然是全球第二大死亡原因[1]。现恶性肿瘤发病率与致死率与日俱增, 严重威胁人类的生命健康[2]-[4]。已经是世界范围内健康问题的重要组成部分。虽然手术切除、放疗、化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗和免疫治疗等治疗方法对与恶性肿瘤的控制有一定作用。甚至某些特定癌症类型的发病率和死亡率有所下降[5], 但目前治疗肿瘤的措施仍有欠缺, 而癌症的进展往往非常猛烈, 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[6]。因此, 对于恶性肿瘤的发生发展机制及诊治仍需要不断探索, 我们力求一种更有效的治疗方法。

细胞焦亡是一种程序性细胞死亡, 主要由成孔蛋白 Gasdermin (GSDM)家族介导[7]。涉及细胞肿胀和溶解, 导致细胞内容物大量释放, 从而引发强烈炎症[8]。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[9]。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, 形成炎性微环境为肿瘤细胞的形成提供条件。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, 为恶性肿瘤的治疗和预后提供新方向。Gasdermin B (GSDMB)是 Gasdermin (GSDM)家族的一员, 参与细胞焦亡。GSDMB 是人类携带编码的基因, 小鼠不携带。其在包括癌症在内的多种病理中表现出细胞死亡依赖性和非依赖性活性。当颗粒酶-A 裂解释放 GSDMB 成孔 N 末端结构域时, 它引起癌细胞死亡, 但未裂解的 GSDMB 促进多种促肿瘤作用(侵袭、转移和耐药性) [10]。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[11]。GSDMB 被认为是一种癌基因, 似乎与癌症进展和转移有关; 这里似乎存在矛盾, 因为 GSDMB 参与细胞焦亡, 但 GSDMB 在程序性细胞死亡中的作用表明它的功能障碍本身就是致癌的[12]。确定 GSDMB 促癌和抑癌的具体机制可能为研究新的癌症治疗靶点提供研究方向。因此本文将对 GSDMB 在恶性肿瘤发生发展中的作用进行研究。

## 2. GSDMB 的概述

GSDMB 是成孔蛋白 Gasdermin (GSDM)家族的一员[7], Gasdermin (GSDM)是最近发现的孔形成蛋白

家族中的一种蛋白, 由 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 和 DFNB 59 组成, 与焦亡有关[13]。GSDMB 曾被称为 GSDML (gasdermin 样蛋白), 位于 17q21。GSDMB 蛋白由 411 个氨基酸组成[14]。最近, 已在淋巴细胞以及食道、胃、肝脏、结肠、皮肤上皮、胃肠道和免疫细胞中检测到 GSDMB 表达。基于以往对人类癌症的研究, 人们发现 GSDMB 不仅在健康组织中高表达, 而且在癌症组织中也高表达, 例如胃癌、子宫癌、宫颈癌和乳腺癌[15]。GSDMB 的结构和结构域与其他 GSDM 截然不同, 人类 GSDMB 有六种剪接变体, 每一种都可以编码分子量范围为 35 至 50kDa 的蛋白质[16]。这些异构体在不同细胞类型中具有不同的表达谱和亚细胞定位模式, 并且 N 和 C 端结构域之间的连接序列也不同, 比任何其他 Gasdermin 的连接序列更弱且不稳定。因为 GSDMB 中的 N 和 C 结构域相互作用较弱[17], 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。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[7]。通过进一步研究表明, 相关学者提出了关于细胞焦亡途径的假设, 包括当 GSDMB 在癌细胞中被激活时, 它可以通过靶向 GSDMB 的纳米疗法触发抗肿瘤作用, 也可以通过 GZMA [18]的外部切割触发。在免疫激活的背景下, NK 细胞和 t 细胞分泌 GZMA, GZMA 反过来在癌细胞的 K229 或 K244 残基上切割 GSDMB, 诱导焦亡和随后的抗肿瘤免疫反应[18]。GSDMB 也可能被 caspase-1 切割以诱导细胞焦亡、或 caspase-3/6/7 裂解而引起细胞焦亡以及通过增强 caspase-4 活性来切割 GSDMD 促进非典型细胞焦亡[7]。Ding 等人发现 GSDMB 的 N 端结构域确实会诱导 HEK293T 细胞焦亡[17]。Panganiban 等人发现, 在不存在 caspase-1 的情况下单独表达 GSDMB 蛋白不会诱导焦亡[19]。Chen 等人发现 GSDMB 的 N 末端本身与硫苷脂的关联与其他 GSDM 家族蛋白不同, 但不会诱导焦亡[20]。全长 GSDMB 与 caspase-4 的 CARD 结构域结合可能导致 caspase-4 蛋白寡聚化, 进而引起 caspase-4 蛋白的构象变化, 从而增加酶活性并促进 GSDMD 裂解, 从而诱导非典型焦亡。综上所述, 作者得出的结论是, GSDMBN 末端不能形成孔, GSDMB 引起的细胞死亡增强实际上是通过增强 caspase-4 的酶活性而发生的[20]。Chao 等人研究发现 GSDMB 蛋白是 caspase-3、-6 和-7 蛋白的底物[16]。全长的 GSDMB 无细胞毒性。目前尚无法确认其裂解产物是否能形成孔隙并诱导细胞凋亡。因此, caspase-3/-6/-7 在 GSDMB 内部 N 端结构域裂解的功能意义及其对蛋白质活性的影响值得深入研究[21]。

### 3. GSDMB 在各种肿瘤中的作用

#### 3.1. GSDMB 与乳腺癌

乳腺癌是全球总人口中最常见癌症和第五大癌症死因。Angel a Molina-Crespo 等人的研究发现 Gasdermin B (GSDMB)过度表达/扩增发生在约 60%的 HER2 乳腺癌中, 它会促进细胞迁移、对抗 HER2 疗法产生耐药性以及不良的临床结果[22]。他们将 GSDMB 胞质过度表达作为 HER2 乳腺癌的新治疗靶点。开发了一种基于透明质酸生物相容性纳米胶囊的新型靶向纳米药物, 它可以在体外和体内将特定的抗 GSDMB 抗体细胞内递送到 HER2 乳腺癌细胞中。使用不同的 HER2 乳腺癌细胞模型, 他们发现装载到纳米胶囊中的抗 GSDMB 抗体对 GSDMB 过表达癌细胞的行为具有显著且特异的影响。在机制水平上, 我们发现 AbGB 增加了 GSDMB 与硫苷脂的结合, 从而减少了迁移细胞行为, 并可能上调潜在的内在原细胞死亡 GSDMB 活动。他们的研究证明, 细胞内递送的抗 GSDMB 以有效且特异的方式降低多种促肿瘤 GSDMB 功能(迁移、转移和治疗耐药), 从而为预后不良的侵袭性 HER2 癌症提供新的靶向治疗策略[23]。Marta Hergueta-Redondo 等人研究发现乳腺癌细胞系中 GSDMB 的过度表达会增加致瘤和侵袭行为[24]。因此, GSDMB 在功能上参与促进侵袭性肿瘤行为并降低抗 HER2 疗法的临床反应。总之, 我们的研究发现 GSDMB 是预后不良的相关生物标志物, 它还能预测 HER2 阳性乳腺癌对当前标准疗法的

无应答情况。由于 GSDMB 的表达可促进细胞在抗 HER2 治疗中的存活, 因此对 GSDMB 基因状态和/或 GSDMB 表达的分析可能有助于对这种癌症亚型进行更精确的分子分类, 进而帮助确定可能无法从当前疗法中获益的病例[22]。他们首次证明 GSDMB 在功能上参与乳腺癌肿瘤的侵袭性和转移性播散。该分子的特定亚型似乎在癌症中具有不同的作用, 并且可以通过特定机制进行调节。GSDMB 可以被视为乳腺癌侵袭和转移的新的潜在预后标志物[24]。Gasdermin B(GSDMB)的过度表达会增加 HER2 乳腺癌的耐药性, 从而导致预后不良和侵袭性行为。Manuel Gámez-Chiachio 等人的研究结果首次揭示了 GSDMB 过度表达与保护性自噬之间的功能性联系, 以应对 HER2 靶向疗法。GSDMB 的行为类似于自噬适配体, 通过激活 Rab7 在调节自噬体成熟方面发挥着关键作用。最后, 我们的研究结果为临床疗效不佳的 HER2/GSDMB+癌症提供了一种新的、可行的治疗方法[25]。

### 3.2. GSDMB 与宫颈癌

宫颈癌(CC)是女性最常见的肿瘤之一, 也是全球女性死亡的主要原因之一[26]。2022年, Li S 等人的研究表明, GSDMB 基因 rs8067378 单核苷酸多态性可能降低东北汉族人群发生 SIL 的风险, 保护宫颈癌前病变的易感性, 但与宫颈癌的进展无显著相关性。GSDMB 可参与细胞热解及炎症因子的产生, 研究发现 GSDMB 在宫颈炎症病变及癌前病变中可高表达[27]。他们为了进一步研究 GSDMB 基因 rs8067378 多态性在健康女性宫颈癌发生发展中的作用, 对 SIL 的易感性进行了分析。令人惊讶的是, 在显性模型和加性模型下, GSDMB 基因的 rs8067378 多态性与 SIL 及其亚型显著相关, 并且 rs8067378 单核苷酸多态性可能降低 SIL 的风险并保护 SIL 的易感性。这可能与 GSDMB 介导的热细胞作用在肿瘤中的双重作用有关, 并且热细胞作用的发生依赖于 GSDMB 的浓度[28]。Sun Q 等人发现, GSDMB 也可能有助于子宫 CC 的发生和进展。他们证明, 与邻近的癌组织和相应的正常组织相比, CC 组织中 GSDMB 蛋白的水平升高。Anna Lutkowska 等人的研究中发现 rs8067378G 基因变体携带者 GSDMB 表达增加证实了 Sun 等人的观察。他们证明, 异位 GSDMB 表达可增强 CC 细胞的体外生长, 而沉默 GSDMB 的内源表达可减少癌细胞增殖[27]。此外, 他们观察到 rs8067378 G 变体上调了 GSDMB 的表达, 这与癌细胞生长和扩散到周围组织的增加有关[11]。

### 3.3. GSDMB 与膀胱癌

膀胱癌(BLCA)是泌尿系统常见的高发病率和高死亡率的恶性肿瘤, 是全球癌症相关死亡的十大主要原因之一[6] [29]。2022年, Gu, L 等人, 使用生物信息学分析彻底分析了与 BC 患者 OS 相关的关键 RBPs。GSDMB 作为其中之一。生存分析显示 GSDMB 可能对 BC 有预测价值。其与免疫细胞浸润密切相关[30]。2021年, He H 等人通过 TCGA 数据集的生物信息学分析, 发现膀胱癌组织中 GSDMB 的 mRNA 表达水平高于癌旁正常组织。GSDMB 被敲低后, 体外细胞增殖实验显示, 膀胱癌细胞的生长活性受到显著抑制。细胞周期分析还表明, 当 GSDMB 被敲低时, 处于 S 期的膀胱癌细胞数量减少, 表明细胞分裂和增殖缓慢。除体外实验外采用抑制 GSDMB 表达后的裸鼠异种移植瘤模型来研究 GSDMB 在体内对膀胱癌的促生长作用。结果显示, 敲除 GSDMB 后, 肿瘤体积和质量显著减小, 甚至没有肿瘤, 这与体外实验的结果一致, GSDMB 促进细胞和小鼠膀胱癌的进展。通过 Annexin V-APC 检测分析, GSDMB 沉默组的膀胱癌细胞的凋亡率显著高于对照组此外, 敲除 GSDMB 后, 细胞的侵袭和迁移能力也显著减弱。研究中发现 GSDMB 可以与 STAT 3 结合, 从而激活膀胱癌中的 STAT 3 信号传导, 从而增强膀胱癌细胞的糖酵解, 从而促进癌细胞生长。然而, GSDMB 调节 STAT3 磷酸化的机制仍不完全清楚, 因此需要进一步的实验研究。并证明 GSDMB 可以与 USP24B 相互作用, 上调膀胱癌中 GSDMB 蛋白水平, 并阻止 GSDMB 在膀胱癌细胞中降解, 促进膀胱癌中 GSDMB 蛋白的稳定性。因此 USP24/GSDMB/STAT 3 轴可



能成为膀胱癌治疗的新的靶向信号通路。总之, He H 等人证明异常上调的 GSDMB 增强膀胱癌细胞的生长和侵袭能力[31]。在 Chen Wang 的研究中, 通过 TCGA 数据分析显示, GSDMB 高表达的膀胱癌患者总生存率优于 GSDMB 低表达的膀胱癌患者。体内实验表明, 安罗替尼治疗 GSDMB 阳性膀胱癌比 GSDMB 阴性膀胱癌更有效。安罗替尼可以增加 GSDMB 阳性膀胱癌中抗肿瘤相关因子的分泌, 如 TNF- $\alpha$  和 CD107a。此外, 安罗替尼还诱导 GSDMB 蛋白表达增加。安罗替尼治疗 GSDMB 阳性膀胱癌可降低参与安罗替尼信号转导通路的 AKT 和 MEK 蛋白表达。根据他们的癌细胞系研究, 安罗替尼可以对 GSDMB 阳性膀胱肿瘤发挥强大的抑制作用。安罗替尼可以通过刺激炎症因子的分泌、调节肿瘤微环境来抑制 GSDMB 阳性膀胱肿瘤的生长。主要是通过阻断 MEK/ERK 和 PI3K/AKT 信号通路来达到抑制肿瘤生长的作用。该研究成果不仅可为膀胱癌的综合治疗提供新思路, 除转化前景外, 也为焦亡蛋白在其他肿瘤中的应用研究提供理论基础[32]。

### 3.4. GSDMB 与肾癌

肾细胞癌是起源于肾实质尿管上皮系统的恶性肿瘤, 占成人恶性肿瘤的 2%~3% [33]。RCC 可有多种组织学亚型, 其中最常见的是透明细胞肾细胞癌(ccRCC), 占病例的 70%~85% [34]。ccRCC 早期往往缺乏临床表现, 超过一半的患者是在体检或其他疾病中发现的。此外, 约 30%的患者在初诊时已发现远处转移, 常表现为病理性骨折、咳嗽、咯血等。Jinpeng Ma 等人的研究显示, GSDMB 表达与 ccRCC 进展和不良预后相关, 但具体机制仍有待确定[35]。Liangmin Fu 等人为了探讨 GSDMB 在体外 ccRCC 增殖、迁移和侵袭中的作用, 分别构建了 GSDMB (siGSDMB-1, siGSDMB-2)的 siRNA, 和过表达载体(OE-GSDMB)。CCK-8 测定和集落形成测定表明, 沉默 GSDMB 显著降低 ccRCC 细胞(786-O 和 769-P)的增殖能力, 而过表达 GSDMB 则促进细胞增殖。Transwell 实验表明, GSDMB 被沉默时, ccRCC 细胞(786-O 和 769-P)的迁移和侵袭能力显著降低。相反, 增加 GSDMB 的表达水平增加了细胞的迁移和侵袭率。这些结果共同证实了 GSDMB 对 ccRCC 细胞的增殖、迁移和侵袭具有促进作用[36]。此外, Cui Y 等人发现 ccRCC 中 GSDMB 的上调与免疫浸润和不良预后相关[37]。在 Yuanshan Cui 等人的研究中显示与周围正常组织相比, ccRCC 组织中 GSDMB 表达显著上调。GSDMB mRNA 表达的增加与高病理分期和晚期 TNM 分期有关。ROC 曲线分析表明, GSDMB 区分 ccRCC 组织和邻近正常对照的 AUC 值为 0.820。Kaplan-Meier 生存分析表明, 与低 GSDMB 患者相比, 高 GSDMB 患者的预后较差( $P < 0.001$ )。相关分析表明, GSDMB mRNA 表达与免疫浸润和肿瘤纯度相关。GSDMB 的上调与 ccRCC 中的免疫浸润和较差的生存率显著相关。本研究结果表明, GSDMB 可作为检测 ccRCC 不良预后的生物标志物和免疫治疗的潜在靶点[37]。

### 3.5. GSDMB 与胃癌

胃癌是主要的恶性肿瘤之一, 特别是在亚洲, 并且是全球癌症相关死亡的第二大原因[38]。Wu Lin 等人的研究发现 IBI 315 触发肿瘤细胞中 gasdermin B (GSDMB)介导的焦亡, 导致 T 细胞的活化和募集。活化的 T 细胞分泌 IFN $\gamma$ , 增强 GSDMB 表达, 并建立 T 细胞活化和肿瘤细胞杀伤的正反馈回路。值得注意的是, 发现 GSDMB 在 Her 2 阳性胃癌细胞中升高, 为 IBI 315 的功效提供了理论基础[39]。Norihisa Saek 等人的研究表明 GSDMB 增强子能够实现 GC 细胞特异性 HSVtk 表达。这种限制性表达使间皮细胞损伤最小化, 这意味着可以使用足够高的剂量进行基因治疗, 以完全根除 GC 细胞。GSDMB 驱动的 HSVtk 表达载体对隐性 PD 模型小鼠具有治疗作用。这种策略可能用于预防 GC 患者感染 PD, 也可用于治疗 GC 患者 PD [40]。Komiya 等人研究了 GSDMB 在健康和癌变胃组织样本中的表达情况。他们发现 GSDMB 在大多数正常胃组织中的表达水平极低, 并且在少数表达 GSDMB 的健康样本中, 表达水平极

低或实际上不存在。与健康组织不同, GSDMB 在胃癌中扩增和过表达, 表明 GSDMB 可能在调控癌细胞增殖中发挥重要作用[41]。

### 3.6. GSDMB 与肺癌

肺腺癌(LUAD)是肺癌最常见的组织学类型, 也是全球死亡率最高的癌症[42]。2023年, 在 Jinfang Cui 等人的研究中指出顺铂和伊尼妥单抗在体外和体内对 LUAD 发挥协同抗肿瘤作用。伊尼妥单抗与顺铂协同抑制 HER2/AKT/Nrf2 信号传导并提高 ROS 水平, 从而触发 NLRP3/caspase-1/GSDMB 介导的细胞焦亡, 从而增强 LUAD 细胞的抗肿瘤功效。他们的研究数据表明, GSDMB 会被激活的 caspase-1 裂解, 从而引发顺铂联合伊尼妥单抗治疗的细胞焦亡[12]。他们得出顺铂+伊尼妥单抗诱导的 LUAD 细胞焦亡受 HER2/AKT/Nrf2/ROS/NLRP3/caspase-1/GSDMB 信号通路调节。此外, 顺铂联合伊奈他单抗可以显著增加 PBMCs 分泌的 IFN- $\gamma$  量。而 IFN- $\gamma$  显著上调 GSDMB [18]。IFN- $\gamma$  分泌增加, 导致 GSDMB 介导的细胞焦亡, 可能是顺铂联合伊奈他单抗显著增强 PBMC 杀伤能力的原因。然而, 仍需要详细的机制研究来确定哪些类型的免疫细胞发挥主要作用[43]。

### 3.7. GSDMB 与肝癌

肝癌是全球癌症相关死亡的主要原因, 在所有类型的癌症中发病率和发病率最高。肝细胞癌(HCC)作为肝癌中最常见的亚型, 具有起病隐匿、恶性程度高、临床预后极差的特点[44] [45]。2021年 Kuan Hu 等人[46]通过多个生物信息学数据库来分析 GSDMB 在 HCC 患者差异表达、预后相关性、功能富集探索、免疫调节、遗传改变和甲基化修饰中的作用。其中指出, HCC 组织中 GSDMB 的 mRNA 表达增加, 表明它具有作为癌基因的潜力。就蛋白表达水平而言, GSDMB 在 HCC 组织中高表达。GSDMB 有潜力成为重要的生物标志物, 以更好地改善 HCC 的诊断和预后, 并为治疗靶点的开发提供见解。2024年 Changhong Wei [47]等人使用不同的生物信息学公共数据库来分析不同 GSDMB 的差异表达、预后价值、遗传改变 HCC 患者中的免疫细胞浸润及其功能网络。结果显示与正常组织相比, 这 GSDMB 的 mRNA 在 HCC 患者临床分期(I~III 期)中高表达, 这进一步证实 GSDMBs 主要作为癌基因参与 HCC 的进展。GSDMB 在 LIHC 中的表达与 LIHC 的临床特征、预后及免疫细胞浸润程度密切相关。因此, GSDMB 可以作为新的生物标志物和潜在的治疗靶点, 有助于提高 LIHC 的诊断和预后。

### 3.8. GSDMB 与结直肠癌

由于结肠镜检查 and 治疗的改进, 结直肠癌(CRC)的发病率和死亡率在一些国家正在下降, 但结直肠癌的发病率(10.0%)和死亡率(9.4%)仍然位居全球第三[48]。GSDMB 在胃肠道上皮细胞中广泛表达, 位于细胞膜、细胞质和细胞核中[18] [27]。2024年 Liang Sun 等人通过免疫组织化学分析 267 例结直肠癌病例的标本, 以确定 GSDMB 表达、CD3+、CD4+和 CD8+ T 淋巴细胞、CD20+ B 淋巴细胞、CD68+巨噬细胞和 S100A8+免疫细胞。分别对癌细胞膜、细胞质和细胞核中的 GSDMB 表达进行评分。计算 GSDMB+免疫细胞密度。进行了单变量和多变量生存分析。还分析了 GSDMB 表达与其他临床病理变量和免疫细胞的关联。使用双重免疫荧光来鉴定 GSDMB+免疫细胞的性质。进行细胞毒性测定和敏感性测定来检测细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性。发现多变量生存分析表明, 细胞质 GSDMB 表达是一个独立的有利预后指标。细胞质或细胞核 GSDMB 表达阳性的患者将受益于基于 5-氟尿嘧啶的化疗[49]。体外试验表明, 高 GSDMB 表达增强了结直肠癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性。膜或核 GSDMB 表达阳性的患者在肿瘤侵袭前沿具有更丰富的 S100A8+免疫细胞。核 GSDMB 阳性表达表明肿瘤微环境中有更多 CD68+巨噬细胞。此外, 基质中的 GSDMB+免疫细胞密度与外周血中较高的中性粒细胞百分比相关, 但较低的淋巴细胞计

数和单核细胞百分比相关。此外, 双重免疫荧光结果显示 GSDMB 与基质细胞中的 CD68 或 S100A8 共表达。结果显示 GSDMB 染色模式与其在癌症进展、免疫微环境、全身炎症反应、化疗效果和预后中的作用相关。GSDMB 高表达的结直肠癌癌细胞对 5-氟尿嘧啶更敏感。

### 3.9. GSDMB 与肾上腺癌

肾上腺皮质癌(ACC), 也称为肾上腺皮质腺癌或皮质癌, 是一种起源于肾上腺皮质细胞的恶性上皮肿瘤。虽然 ACC 的发病率较低, 每年约为 0.7~2 例/10 万人, 但其临床表现复杂多样。ACC 诊断较晚, 治疗有限, 预后差, 在晚期疾病中, 5 年生存率低于 15%, 即使在根治性手术后复发率也很高[50]。药物敏感性分析显示 GSDMB 与多种抗癌药物疗效相关, 这表明细胞焦亡基因可能参与泛癌信号通路并影响癌症治疗反应门户数据库中的抗癌药物疗效。在单因素 Cox 回归分析中提示, 高表达 GSDMB 的 ACC 患者生存率较低[51]。免疫检查点的分析结果, 分析了预后基因与免疫检查点之间的相关性, 我们发现免疫检查点 LAG3 在 ACC 中有显著表达, 且 G4 患者的表达水平高于 G2 和 G3 患者。在预后 PRGs 中, GSDMB 与 LAG3 呈正相关, 这意味着 GSDMB 不仅可以作为 facc 患者的预后特征基因, 还可作为 ACC 的潜在免疫治疗靶点[52]。

## 4. 总结与展望

GSDMB (Gasdermin B)在多种恶性肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭、迁移和焦亡等过程中的作用逐渐引起了广泛关注。现有研究表明, GSDMB 在细胞焦亡中扮演着重要角色, 并在某些癌症类型中表现出潜在的功能。为了更好地理解 GSDMB 在肿瘤细胞焦亡中的具体机制, 未来的研究应致力于确定其诱导肿瘤细胞焦亡的触发机制。这将为开发新的癌症治疗靶点提供新的研究方向。此外, 深入探索 GSDMB 在不同类型恶性肿瘤中的具体作用机制, 有望揭示其在癌症进程中扮演的角色, 从而为癌症的诊断和治疗提供更为全面的理论基础。总之, GSDMB 作为一个新兴的研究热点, 其在恶性肿瘤中的潜在功能和机制仍需进一步研究。未来, 随着研究的深入, GSDMB 有望成为肿瘤治疗领域的重要靶点, 为癌症患者带来新的治疗希望。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J. and Forman, D. (2012) Global Cancer Transitions According to the Human Development Index (2008-2030): A Population-Based Study. *The Lancet Oncology*, **13**, 790-801. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70211-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70211-5)
- [2] Cai, Z. and Liu, Q. (2019) Understanding the Global Cancer Statistics 2018: Implications for Cancer Control. *Science China Life Sciences*, **64**, 1017-1020. <https://doi.org/10.1007/s11427-019-9816-1>
- [3] Feng, R., Zong, Y., Cao, S. and Xu, R. (2019) Current Cancer Situation in China: Good or Bad News from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Communications*, **39**, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0368-6>
- [4] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D.M., Piñeros, M., et al. (2018) Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *International Journal of Cancer*, **144**, 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- [5] Wu, C., Li, M., Meng, H., Liu, Y., Niu, W., Zhou, Y., et al. (2019) Analysis of Status and Countermeasures of Cancer Incidence and Mortality in China. *Science China Life Sciences*, **62**, 640-647. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9461-5>
- [6] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [7] Shi, J., Gao, W. and Shao, F. (2017) Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. *Trends in Biochemical Sciences*, **42**, 245-254. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.10.004>
- [8] Fang, Y., Tian, S., Pan, Y., Li, W., Wang, Q., Tang, Y., et al. (2020) Pyroptosis: A New Frontier in Cancer. *Biomed-*

- cine & Pharmacotherapy*, **121**, Article ID: 109595. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109595>
- [9] 李丽莎, 李燕京, 白玉贤. Gasdermin 家族调控肿瘤细胞焦亡的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(4): 285-291.
- [10] Oltra, S.S., Colomo, S., Sin, L., Pérez-López, M., Lázaro, S., Molina-Crespo, A., *et al.* (2023) Distinct GSDMB Protein Isoforms and Protease Cleavage Processes Differentially Control Pyroptotic Cell Death and Mitochondrial Damage in Cancer Cells. *Cell Death & Differentiation*, **30**, 1366-1381. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01143-y>
- [11] Lutkowska, A., Roszak, A., Lianeri, M., Sowińska, A., Sotiri, E. and Jagodziński, P.P. (2017) Analysis of Rs8067378 Polymorphism in the Risk of Uterine Cervical Cancer from a Polish Population and Its Impact on Gasdermin B Expression. *Molecular Diagnosis & Therapy*, **21**, 199-207. <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0256-1>
- [12] Li, L., Li, Y. and Bai, Y. (2020) Role of GSDMB in Pyroptosis and Cancer. *Cancer Management and Research*, **12**, 3033-3043. <https://doi.org/10.2147/cmar.s246948>
- [13] Shi, J., Zhao, Y., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Huang, H., *et al.* (2015) Cleavage of GSDMD by Inflammatory Caspases Determines Pyroptotic Cell Death. *Nature*, **526**, 660-665. <https://doi.org/10.1038/nature15514>
- [14] Das, S., Miller, M. and Broide, D.H. (2017) Chromosome 17q21 Genes ORMDL3 and GSDMB in Asthma and Immune Diseases. *Advances in Immunology*, **135**, 1-52. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2017.06.001>
- [15] Feng, S., Fox, D. and Man, S.M. (2018) Mechanisms of Gasdermin Family Members in Inflammasome Signaling and Cell Death. *Journal of Molecular Biology*, **430**, 3068-3080. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2018.07.002>
- [16] Chao, K.L., Kulakova, L. and Herzberg, O. (2017) Gene Polymorphism Linked to Increased Asthma and IBD Risk Alters Gasdermin-B Structure, a Sulfatide and Phosphoinositide Binding Protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E1128-E1137. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616783114>
- [17] Ding, J., Wang, K., Liu, W., She, Y., Sun, Q., Shi, J., *et al.* (2016) Pore-forming Activity and Structural Autoinhibition of the Gasdermin Family. *Nature*, **535**, 111-116. <https://doi.org/10.1038/nature18590>
- [18] Zhou, Z., He, H., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Su, Y., *et al.* (2020) Granzyme a from Cytotoxic Lymphocytes Cleaves GSDMB to Trigger Pyroptosis in Target Cells. *Science*, **368**, eaaz7548. <https://doi.org/10.1126/science.aaz7548>
- [19] Panganiban, R.A., Sun, M., Dahlin, A., Park, H., Kan, M., Himes, B.E., *et al.* (2018) A Functional Splice Variant Associated with Decreased Asthma Risk Abolishes the Ability of Gasdermin B to Induce Epithelial Cell Pyroptosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **142**, 1469-1478.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.040>
- [20] Chen, Q., Shi, P., Wang, Y., Zou, D., Wu, X., Wang, D., *et al.* (2018) GSDMB Promotes Non-Canonical Pyroptosis by Enhancing Caspase-4 Activity. *Journal of Molecular Cell Biology*, **11**, 496-508. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjy056>
- [21] de Vasconcelos, N.M., Van Opendenbosch, N., Van Gorp, H., Parthoens, E. and Lamkanfi, M. (2018) Single-Cell Analysis of Pyroptosis Dynamics Reveals Conserved GSDMD-Mediated Subcellular Events That Precede Plasma Membrane Rupture. *Cell Death & Differentiation*, **26**, 146-161. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0106-7>
- [22] Hergueta-Redondo, M., Sarrio, D., Molina-Crespo, Á., Vicario, R., Bernadó-Morales, C., *et al.* (2016) Gasdermin B Expression Predicts Poor Clinical Outcome in HER2-Positive Breast Cancer. *Oncotarget*, **7**, 56295-56308. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10787>
- [23] Molina-Crespo, Á., Cadete, A., Sarrio, D., Gámez-Chiachio, M., Martínez, L., Chao, K., *et al.* (2019) Intracellular Delivery of an Antibody Targeting Gasdermin-B Reduces HER2 Breast Cancer Aggressiveness. *Clinical Cancer Research*, **25**, 4846-4858. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-2381>
- [24] Hergueta-Redondo, M., Sarrió, D., Molina-Crespo, Á., Megias, D., Mota, A., Rojo-Sebastian, A., *et al.* (2014) Gasdermin-B Promotes Invasion and Metastasis in Breast Cancer Cells. *PLOS ONE*, **9**, e90099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090099>
- [25] Gámez-Chiachio, M., Molina-Crespo, Á., Ramos-Nebot, C., Martínez-Val, J., Martínez, L., Gassner, K., *et al.* (2022) Gasdermin B Over-Expression Modulates HER2-Targeted Therapy Resistance by Inducing Protective Autophagy through Rab7 Activation. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 285. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02497-w>
- [26] Forouzanfar, M.H., Foreman, K.J., Delossantos, A.M., Lozano, R., Lopez, A.D., Murray, C.J.L., *et al.* (2011) Breast and Cervical Cancer in 187 Countries between 1980 and 2010: A Systematic Analysis. *The Lancet*, **378**, 1461-1484. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61351-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61351-2)
- [27] Sun, Q., Yang, J., Xing, G., Sun, Q., Zhang, L. and He, F. (2008) Expression of GSDML Associates with Tumor Progression in Uterine Cervix Cancer. *Translational Oncology*, **1**, 73-83, IN1. <https://doi.org/10.1593/tlo.08112>
- [28] Li, S., Li, X., Zhang, S., Feng, Y., Jia, T., Zhu, M., *et al.* (2022) Association between GSDMB Gene Polymorphism and Cervical Cancer in the Northeast Chinese Han Population. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 860727. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.860727>
- [29] Lenis, A.T., Lec, P.M., Chamie, K. and Mshs, M. (2020) Bladder Cancer. *JAMA*, **324**, 1980-1991. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17598>



- [30] Gu, L., Chen, Y., Li, X., Mei, Y., Zhou, J., Ma, J., *et al.* (2022) Integrated Analysis and Identification of Critical RNA-Binding Proteins in Bladder Cancer. *Cancers*, **14**, Article 3739. <https://doi.org/10.3390/cancers14153739>
- [31] He, H., Yi, L., Zhang, B., Yan, B., Xiao, M., Ren, J., *et al.* (2021) USP24-GSDMB Complex Promotes Bladder Cancer Proliferation via Activation of the STAT3 Pathway. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 2417-2429. <https://doi.org/10.7150/ijbs.54442>
- [32] Wang, C., Cao, Q., Zhang, S., Liu, H., Duan, H., Xia, W., *et al.* (2023) Anlotinib Enhances the Therapeutic Effect of Bladder Cancer with GSDMB Expression: Analyzed from TCGA Bladder Cancer Database & Mouse Bladder Cancer Cell Line. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, **16**, 219-228. <https://doi.org/10.2147/pgpm.s398451>
- [33] Jonasch, E., Gao, J. and Rathmell, W.K. (2014) Renal Cell Carcinoma. *BMJ*, **349**, g4797. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4797>
- [34] Jonasch, E., Walker, C.L. and Rathmell, W.K. (2020) Clear Cell Renal Cell Carcinoma Ontogeny and Mechanisms of Lethality. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 245-261. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00359-2>
- [35] Ma, J., Kang, Z., Yang, G., Wang, X., Si, M., Wang, Y., *et al.* (2023) Pyroptosis-Related Subtypes Predict the Response of Clear Cell Renal Cell Carcinoma to Targeted Therapy. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **28**, Article 334. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2812334>
- [36] Fu, L., Bao, J., Li, J., Li, Q., Lin, H., Zhou, Y., *et al.* (2022) Crosstalk of Necroptosis and Pyroptosis Defines Tumor Microenvironment Characterization and Predicts Prognosis in Clear Cell Renal Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1021935. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1021935>
- [37] Cui, Y., Zhou, Z., Chai, Y. and Zhang, Y. (2021) Upregulated GSDMB in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Is Associated with Immune Infiltrates and Poor Prognosis. *Journal of Immunology Research*, **2021**, Article ID: 7753553. <https://doi.org/10.1155/2021/7753553>
- [38] Brenner, H., Rothenbacher, D. and Arndt, V. (2009) Epidemiology of Stomach Cancer. In: Verma, M., Ed., *Methods in Molecular Biology*, Humana Press, 467-477. [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-492-0\\_23](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-492-0_23)
- [39] Lin, W., Zhang, Y., Yang, Y., Lin, B., Zhu, M., Xu, J., *et al.* (2023) Anti-Pd-1/Her2 Bispecific Antibody IBI315 Enhances the Treatment Effect of Her2-positive Gastric Cancer through Gasdermin B-Cleavage Induced Pyroptosis. *Advanced Science*, **10**, Article ID: 2303908. <https://doi.org/10.1002/adv.202303908>
- [40] Saeki, N., Komatsuzaki, R., Chiwaki, F., Yanagihara, K. and Sasaki, H. (2015) A *GSDMB* Enhancer-Driven HSV Thymidine Kinase-Expressing Vector for Controlling Occult Peritoneal Dissemination of Gastric Cancer Cells. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 439. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1436-1>
- [41] Komiyama, H., Aoki, A., Tanaka, S., Maekawa, H., Kato, Y., Wada, R., *et al.* (2010) Alu-Derived Cis-Element Regulates Tumorigenesis-Dependent Gastric Expression of GASDERMIN B (*GSDMB*). *Genes & Genetic Systems*, **85**, 75-83. <https://doi.org/10.1266/ggs.85.75>
- [42] Ren, C., Li, J., Zhou, Y., Zhang, S. and Wang, Q. (2022) Typical Tumor Immune Microenvironment Status Determine Prognosis in Lung Adenocarcinoma. *Translational Oncology*, **18**, Article ID: 101367. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101367>
- [43] Cui, J., He, Y., Zhu, F., Gong, W., Zuo, R., Wang, Y., *et al.* (2023) Inetetamab, a Novel Anti-Her2 Monoclonal Antibody, Exhibits Potent Synergistic Anticancer Effects with Cisplatin by Inducing Pyroptosis in Lung Adenocarcinoma. *International Journal of Biological Sciences*, **19**, 4061-4081. <https://doi.org/10.7150/ijbs.82980>
- [44] Bousali, M., Papatheodoridis, G., Paraskevis, D. and Karamitros, T. (2021) Hepatitis B Virus DNA Integration, Chronic Infections and Hepatocellular Carcinoma. *Microorganisms*, **9**, Article 1787. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081787>
- [45] Ioannou, G.N. (2021) Epidemiology and Risk-Stratification of NAFLD-Associated HCC. *Journal of Hepatology*, **75**, 1476-1484. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.012>
- [46] Hu, K., Xu, Z., Yao, L., Yan, Y., Zhou, L. and Li, J. (2021) Integrated Analysis of Expression, Prognostic Value and Immune Infiltration of GSDMs in Hepatocellular Carcinoma. *Aging*, **13**, 24117-24135. <https://doi.org/10.18632/aging.203669>
- [47] Wei, C., Zhou, J., Tao, W., Qin, L., Zhang, K., Huang, J., *et al.* (2024) Assessment the Value of Pyroptosis-Associated Gasdermin Family Genes in Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Omics Comprehensive Analysis. *Journal of Cancer*, **15**, 1966-1982. <https://doi.org/10.7150/jca.88887>
- [48] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [49] Sun, L., Wang, J., Li, Y., Kang, Y., Jiang, Y., Zhang, J., *et al.* (2024) Correlation of Gasdermin B Staining Patterns with Prognosis, Progression, and Immune Response in Colorectal Cancer. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 567. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12326-2>

- [50] Pittaway, J.F.H. and Guasti, L. (2019) Pathobiology and Genetics of Adrenocortical Carcinoma. *Journal of Molecular Endocrinology*, **62**, R105-R119. <https://doi.org/10.1530/jme-18-0122>
- [51] Gao, J., Wang, D., Yang, Q., Tang, M., Du, J., He, L., *et al.* (2023) The Signature of Pyroptosis-Related Gene Prognostic and Immune Microenvironment in Adrenocortical Carcinoma. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **10**, Article 1131402. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1131402>
- [52] Lecocq, Q., Keyaerts, M., Devoogdt, N. and Breckpot, K. (2020) The Next-Generation Immune Checkpoint LAG-3 and Its Therapeutic Potential in Oncology: Third Time's a Charm. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 75. <https://doi.org/10.3390/ijms22010075>