

WIPI2自噬与肿瘤研究进展

洪琪, 刘靖雯, 丁木涵, 万紫瑜, 陈琼霞, 镇鸿燕*

江汉大学医学部, 湖北 武汉

收稿日期: 2026年9月22日; 录用日期: 2026年10月15日; 发布日期: 2026年10月23日

摘要

自噬功能失调与肿瘤的发生、演进密切相关。肿瘤始发阶段, 自噬可通过维持基因组稳定性抑制肿瘤发生, 而肿瘤演进阶段, 保护性自噬则可支撑肿瘤细胞存活, 加速恶性进程。WD重复结构域磷脂酰肌醇相互作用蛋白2 (WD Repeat Domain, Phosphoinositide Interacting 2, WIPI2)是酵母ATG18基因的哺乳动物同源物, 属于WD40重复蛋白家族的WIPI亚家族, 具有7叶 β -螺旋桨保守结构, 可通过结合磷脂酰肌醇3-磷酸(PI3P)或磷脂酰肌醇4-磷酸(PI4P), 作为分子支架招募下游自噬相关复合物, 在经典自噬、选择性自噬及非经典自噬通路中均发挥核心调控作用。除自噬功能外, WIPI2还参与整合素循环调控、胚胎发育等生理过程, 其功能异常与神经发育障碍、自身免疫性疾病及肿瘤等多种疾病密切相关。近年来, 研究表明, WIPI2在肝细胞癌、结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤中异常高表达, 通过调控自噬通量参与肿瘤的增殖、侵袭转移、代谢重编程及治疗耐药过程。在RAS突变肿瘤中, WIPI2作为PI4P效应分子介导非经典自噬通路激活, 促进肿瘤代谢适应; 在化疗、靶向治疗耐药肿瘤中, WIPI2通过增强自噬活性降解药物诱导的受损物质, 减少肿瘤细胞凋亡, 靶向抑制WIPI2及其上下游通路可显著逆转耐药。文章系统梳理WIPI2的分子结构、生理功能及调控机制, 重点阐述其在肿瘤自噬、进展及耐药中的作用研究进展, 以期为肿瘤自噬靶向治疗提供潜在靶标与新的研究方向。

关键词

WIPI2, 自噬, 肿瘤, 代谢重编程, 治疗耐药

Research Progress on WIPI2 Autophagy and Tumors

Qi Hong, Jingwen Liu, Muhan Ding, Ziyu Wan, Qiongxia Chen, Hongyan Zhen*

Medical School, Jiangnan University, Wuhan Hubei

Received: September 22, 2026; accepted: October 15, 2026; published: October 23, 2026

*通讯作者。

文章引用: 洪琪, 刘靖雯, 丁木涵, 万紫瑜, 陈琼霞, 镇鸿燕. WIPI2 自噬与肿瘤研究进展[J]. 医学诊断, 2026, 16(5): 546-554. DOI: 10.12677/md.2026.165071

Abstract

Dysregulated autophagy is closely associated with tumor initiation and progression. At the tumor initiation stage, autophagy suppresses tumorigenesis by maintaining genomic stability, whereas at the tumor progression stage, protective autophagy sustains tumor cell survival and accelerates malignant progression. WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2 (WIPI2), the mammalian ortholog of yeast ATG18, belongs to the WIPI subfamily of the WD40 repeat protein family and harbors a conserved seven-bladed β -propeller domain. By binding to phosphatidylinositol 3-phosphate (PI3P) or phosphatidylinositol 4-phosphate (PI4P), WIPI2 functions as a molecular scaffold that recruits downstream autophagy-associated complexes, thereby exerting core regulatory functions in canonical, selective, and non-canonical autophagy pathways. Beyond its autophagic functions, WIPI2 participates in physiological processes including integrin recycling and embryonic development, and its dysfunction is tightly linked to neurodevelopmental disorders, autoimmune diseases, and various tumors. Recent studies have demonstrated that WIPI2 is aberrantly overexpressed in multiple tumors such as hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, pancreatic cancer, and non-small cell lung cancer. It modulates autophagic flux to participate in tumor proliferation, invasion, metastasis, metabolic reprogramming, and therapeutic resistance. In RAS-mutated tumors, WIPI2 serves as a PI4P effector molecule to activate non-canonical autophagy and promote tumor metabolic adaptation. In chemotherapy- and targeted therapy-resistant tumors, WIPI2 enhances autophagic activity to degrade drug-induced damaged material and reduce tumor cell apoptosis; targeted inhibition of WIPI2 and its upstream and downstream pathways can significantly reverse therapeutic resistance. This review systematically summarizes the molecular structure, physiological functions, and regulatory mechanisms of WIPI2, with a focus on its biological functions in tumor autophagy, progression, and drug resistance, aiming to provide novel potential targets and research directions for autophagy-targeted tumor therapy.

Keywords

WIPI2, Autophagy, Tumor, Metabolic Reprogramming, Treatment Resistance

Copyright © 2026 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

自噬功能失调与肿瘤的发生、演进密切相关。肿瘤始发阶段，自噬可通过维持基因组稳定性抑制肿瘤发生，而肿瘤演进阶段，保护性自噬则可支撑肿瘤细胞存活，加速恶性进程[1]-[3]。WIPI2 是新近发现的自噬核心蛋白。鉴于 WIPI2 是否通过自噬影响肿瘤的发生发展尚待深入探讨，本文就 WIPI2 的发现、分子结构及功能进行概述，并围绕 WIPI2 与肿瘤自噬及肿瘤发生发展的潜在关联，对该领域现有研究进行综述，旨在为肿瘤自噬治疗研究提供新靶标和方向。

2. WIPI2 的发现与结构

WD 重复结构域,磷脂酰肌醇相互作用蛋白 2 (WD Repeat Domain, Phosphoinositide Interacting 2, WIPI2) 属于 WD 重复蛋白(WD Repeat Protein)家族成员,含 WD 重复结构域,是酵母 ATG18 基因(Autophagy-Related Protein 18)的哺乳动物同源物[4]-[7]。在蛋白质分类中,WD 重复蛋白被定义为 WD40 蛋白,其标

志性结构特征是包含七个串联重复的 WD40 基序。每一个 WD40 重复序列由约 40 个氨基酸组成, 通常以色氨酸-天冬氨酸(W-D)二肽为终点[8]。WIPI2 归属于 WD40 重复蛋白家族的 WIPI 亚家族, 哺乳动物的 WIPI 亚家族由四个进化保守的成员组成, 分别是 WIPI1、WIPI2、WIPI3 (别名 WDR45B) 和 WIPI4 (别名 WDR45)。内质网特化亚结构欧米伽体(Omegasome, ω -体)为磷脂酰肌醇 3-磷酸(Phosphatidylinositol 3-Phosphate, PI3P)富集域, 是自噬起始、吞噬泡(隔离膜)延伸及自噬体形成的主要平台。WIPI2 通过结合 PI3P 定位于 ω -体和吞噬泡, 并正向调控 LC3 脂化[4]-[6]。

人类 WIPI2 基因位于 7 号染色体短臂 22.1 区(7p22.1), 在 235 种真核生物中都存在同源基因, 进化保守性强[4] [7]。已被发现 6 种蛋白剪切体, 分别是 WIPI2a、WIPI2b、WIPI2c、WIPI2d、WIPI2e 和 WIPI2f。WIPI2 分子量约为 48~49 kDa。WIPI2 属于 WIPI 家族 PROPPIN 亚组, 其全称为 β -螺旋桨结合多磷酸肌醇(β -Propeller That Binds Phosphoinositides)家族, 是真核生物中高度保守的磷脂结合蛋白家族[7] [9]。PROPPIN 家族蛋白都具有共同的结构特征: 多个 WD40 重复序列通过折叠最终形成 7 叶 β -螺旋桨结构, 其中位于螺旋桨第 5 叶和第 6 叶之间的区域, 含有一段保守的 FRRG/LRRG 基序[10]。

3. WIPI2 的功能

WD 家族蛋白的 WD40 重复基序, 在真核生物、细菌均有存在[11]。系列研究表明[12]-[18], WD40 基序核心作用是介导各类蛋白质相互作用, 广泛参与细胞分裂进程、mRNA 修饰加工、跨膜信号转导以及胞内物质转运等多种生物学活动。

WIPI2 同样携带保守 WD40 重复结构域, 与多数主要介导蛋白互作的 WD40 家族支架蛋白不同, WIPI2 折叠支架可同时支撑蛋白-脂质、蛋白-蛋白两类分子相互作用。因此, WIPI2 可依靠该结构域完成双重功能: 一方面特异性结合膜表面磷脂 PI3P 锚定至自噬前体膜, 另一方面以分子支架形式结合 ATG16L1, 进而招募 ATG12-ATG5-ATG16L1 复合物定位至膜结构中。这种依靠重复结构介导多重分子互作是 WD40 家族进化保留的经典生物学特性[19]。

WIPI2 分子含有 7 叶 β -螺旋桨结构, 其 5、6 叶片中包含两个磷酸肌醇结合位点, 在细胞自噬过程中可通过 FRRG/LRRG 基序结合细胞内膜系统的 PI3P 富集域, 同时招募下游 ATG 复合物, 精准调控自噬体的组装起始[9] [16]。

WIPI2 在多个生理过程中发挥重要作用: 1) **调控整合素循环, 影响细胞黏附迁移。**WIPI2 参与膜蛋白从内体回到质膜的回收转运过程, 该蛋白功能体现在对整合素 β 1 循环运输的调控上: WIPI2 缺失会阻断 β 1 整合素内体循环, 造成细胞膜表面黏附受体 β 1 整合素表达不足[20]。2) **参与发育相关遗传调控。**WIPI2 的功能缺失突变会直接导致人类发育障碍类遗传病, 该致病效应不依赖自噬通路, 是独特的胚胎发育过程中调控作用, 具体分子机制目前仍在研究中[21] [22]。3) **自噬功能。**自噬体形成过程中, WIPI2 是必不可少的关键核心蛋白, 在经典和非经典自噬中均发挥核心作用。自噬功能是 WIPI2 的核心功能, 因此, WIPI2 被称为自噬蛋白。

4. WIPI2 与自噬

WIPI2 是哺乳动物自噬通路中不可或缺的核心调控蛋白, 连接上游自噬起始信号和下游自噬体组装。WIPI2 的调控作用广泛覆盖多种自噬类型, 无论是经典自噬、内质网自噬及线粒体自噬这类选择性自噬, 还是非经典自噬, WIPI2 在其中都扮演着关键角色。

4.1. 经典自噬中的核心作用

经典自噬(如营养饥饿诱导的巨自噬)中, WIPI2 是自噬体形成的关键蛋白, 具有以下功能: 1) **上游**

锚定信号。自噬启动后, III 类 PI3K 复合物 I (PI3KC3-C1, VPS34-ATG14-Beclin1 复合物)定位于新生吞噬泡膜并催化生成 PI3P; WIPI2 可通过自身保守 FRRG 基序特异性结合 PI3P, 进而精准锚定至自噬组装位点[19]。2) **招募下游复合物。**ATG12-ATG5-ATG16L1 复合物是 LC3 活化的核心蛋白, 锚定后的 WIPI2 会直接结合并招募该复合物到吞噬泡, WIPI2 和 ULK 复合物的 FIP200 基序可同时结合 ATG16L1, 共同保障复合物的正确定位, 从而推动自噬体膜的延伸[19]。3) **维持自噬流通路完整运转。**非自噬状态下, E3 泛素连接酶 HUWE1 能够通过介导 WIPI2 的多泛素化修饰, 促进其通过泛素-蛋白酶体途径降解, 维持自噬低活性; 自噬诱导时, WIPI2 泛素化水平降低, 蛋白积累激活自噬通路, 帮助细胞应对营养应激[23]。

4.2. 选择性内质网自噬中的功能

最新研究发现[24], WIPI2 还是选择性内质网自噬(ER-Phagy)的核心效应分子: 内质网自噬受体 (FAM134B、SEC62 等)可特异性识别并结合 WIPI2 第二个叶片结构域(blade 2)上的 EINSY 残基, 该结合位点是完全独立于 WIPI2 结合 PI3P 与 ATG16 的功能位点; 通过该相互作用, 该蛋白可直接在内质网膜上锚定招募 WIPI2, 进而招募下游 LC3 脂化的核心分子机器, 快速启动内质网来源自噬体的从头组装过程, 促进受损内质网的降解更新。此外, 同家族 WIPI3/4 可结合 ATG2 蛋白, ATG2 会被招募定位至吞噬泡与内质网的连接区域, 通过介导脂质分子的转运, 进一步推动自噬体膜的扩张与闭合过程[25]。

4.3. 非经典自噬中的作用

非经典自噬指无须完整经典自噬上游启动模块、依靠替代脂质信号启动 LC3 脂化的一类溶酶体降解通路。与经典自噬不同的是, 在 RAS 突变肿瘤所诱导的非经典自噬过程中, WIPI2 会特异性结合 PI4P, 通过这种独特的结合模式启动自噬体的生成, 协助肿瘤细胞适应并应对不利的代谢应激环境[26]。Wan [27]等研究发现, STING (Stimulator of Interferon Genes, 干扰素基因刺激因子)在诱导自噬过程中可直接招募自噬相关蛋白 WIPI2, 进而促进自噬体形成, 这是一条不依赖于经典 WIPI2 定位通路的新机制。WIPI2 在经典自噬与非经典自噬通路上存在的差异, 体现了其功能作用的多样性。WIPI2 功能紊乱会直接导致自噬通路受阻, 该通路的功能异常与人类发育障碍遗传病、肿瘤、神经退行性疾病等多种疾病的发生发展紧密关联, 目前已经成为自噬领域的热门研究方向之一。

5. WIPI2 与疾病

WIPI2 的功能紊乱与发育障碍遗传病、炎症以及肿瘤性疾病等多种疾病的发生发展紧密关联。

先天性神经发育障碍: WIPI2 的纯合错义突变会引发先天性自噬紊乱性疾病, 导致全面发育异常。患者主要表现为不同程度的神经发育损伤, 包括智力障碍、运动发育迟缓、癫痫发作, 部分病例还伴随身材矮小、骨骼畸形等全身发育异常; 该疾病的核心致病机制是 WIPI2 突变导致自噬体组装受阻, 细胞自噬通量下降, 进而影响胚胎发育过程中细胞稳态的维持, 不依赖其他通路的继发效应[21]。

炎症性疾病: 全基因组关联研究发现, 与免疫疾病关联的风险单核苷酸多态性 SNP rs748670681, 可以通过下调 WIPI2 的表达水平, 进而对机体的免疫炎症应答过程产生影响: 敲低 WIPI2 会显著上调干扰素应答基因的转录水平, 而该位点的风险等位基因会提升炎症性肠病、强直性脊柱炎等多种自身免疫疾病的发病概率, 这一结果提示 WIPI2 表达紊乱参与了自身免疫性疾病的遗传调控过程[28]。

相较于罕见遗传病与慢性炎症病变, WIPI2 调控的自噬通路在肿瘤中表现出更为突出的促癌与抑癌双重效应。

6. WIPI2 与肿瘤自噬

自噬作为真核细胞中高度保守的溶酶体降解通路, 既是维持细胞内稳态的核心质控机制, 也是肿瘤

发生发展与演化过程中最具“双刃剑”特性的调控网络。在生理状态下,自噬通过清除错误折叠蛋白、受损细胞器及入侵病原体,抑制基因组不稳定性与慢性炎症,发挥关键的抑癌作用;而当肿瘤发生后,失控的自噬反而成为肿瘤细胞应对营养匮乏、缺氧、化疗药物等微环境压力的“生存利器”。其通过循环回收胞内物质为肿瘤细胞提供能量与合成原料、降解抑癌蛋白、抑制免疫监视,最终驱动肿瘤增殖、侵袭转移与治疗耐药。WIPI 蛋白家族是特异性自噬接头蛋白,可精准识别并选择性降解特定底物,在不同肿瘤遗传背景下呈现出高度异质性的功能。因此,WIPI2 在肿瘤的发生发展、代谢及耐药中充当非常重要的角色。

6.1. 调控肿瘤细胞增殖与凋亡

Liu 等发现[29]在 Huh7 和 Hep3B 中敲低 WIPI2 表达后,肝癌细胞的增殖能力被显著抑制,并且显著促进肝癌细胞的凋亡。且生物信息学分析表明,敲除 WIPI2 后,AMPK 信号通路的下游因子表达下调。这提示 WIPI2 可以通过 AMPK 信号通路在肝细胞癌的进展中发挥重要作用。

Yu、罗等[30][31]的研究显示,在敲低 WIPI2 后,HCT116 和 HT29 结直肠癌细胞的增殖能力与克隆形成能力降低,证实 WIPI2 在结直肠癌中发挥促癌作用,促进结直肠癌肿瘤细胞增殖与生长。这提示 WIPI2 可能通过维持基础自噬活性,保障肿瘤细胞的代谢稳态,促进细胞周期进展。

两项研究的机制推测存在内在关联,提示在消化道肿瘤中 WIPI2 可能通过 AMPK-自噬信号轴介导肿瘤恶性进展,但在肝癌、结直肠癌中的主导作用环节存在区别;受限于现有研究均为体外细胞实验,仍需体内实验及临床样本进一步验证。

6.2. 影响肿瘤侵袭与转移

De Leo 等[20]的研究发现,WIPI2 敲低后,细胞膜表面 $\beta 1$ 整合素荧光显著降低,胞内 $\beta 1$ 整合素大量滞留于早期内体中,无法循环回细胞膜。该结果提示 WIPI2 可能参与肿瘤侵袭调控,促进肿瘤进展。

6.3. 介导代谢重编程与微循环适应

Wang 等[26]研究发现,由 KRAS 突变诱导产生的非经典自噬(RINCAA)过程中,WIPI2 扮演着 PI4P 特异性效应分子的角色,是肿瘤细胞维持自身生长的核心调控组分。阐明了 RAS 突变肿瘤依赖自噬维持存活的分子基础:RAS 通过激活该通路,启动非经典自噬回收代谢原料,帮助肿瘤细胞适应低糖、缺氧的微环境,维持肿瘤细胞的代谢稳态和生长。靶向抑制 P38-ULK1-PI4KB-WIPI2 这一信号级联通路,能够有效抑制 RAS 突变肿瘤的增殖,且该方案的抗肿瘤效果优于传统的自噬抑制剂,有望成为 RAS 突变癌症靶向治疗的全新方向。

Wang 等[32]研究发现,谷氨酰胺缺乏导致细胞内 α -酮戊二酸水平降低,抑制胆碱激酶 α (Choline Kinase α , CHKA)的二聚化,使其从无活性的二聚体转变为具有蛋白激酶活性的单体,获得了除胆碱激酶之外的“兼职”激酶功能;单体化的 CHKA 直接磷酸化早幼粒细胞白血病蛋白(PML)的酪氨酸 339 位点,驱动 PML 从细胞核向细胞质转位;胞质定位的 PML 可发挥小泛素相关修饰蛋白(Small Ubiquitin-Related Modifier, SUMO) E3 连接酶功能,特异性介导 WIPI2 在赖氨酸 281 和 283 位发生 SUMO 化修饰,从而阻断 HUWE1 介导的泛素化及蛋白酶体降解,显著提升 WIPI2 蛋白稳定性。稳定的 WIPI2 通过经典自噬功能促进自噬体形成,增强自噬通量,降解细胞内受损蛋白和细胞器,回收氨基酸等代谢原料,帮助肿瘤细胞在谷氨酰胺匮乏的微环境中维持能量稳态和增殖能力。该研究解析了一条全新的 CHKA-PML-WIPI2 信号调控轴,建立了谷氨酰胺营养应激与肿瘤自噬激活之间的直接分子关联。

上述两项研究分别从癌基因激活、营养应激两种不同应激条件揭示了 WIPI2 的调控模式:WIPI2 既

可作为效应分子参与 KRAS 驱动的非经典自噬,也可通过 SUMO 化修饰提升蛋白稳定性介导经典自噬激活,共同介导肿瘤细胞适应不利微环境,也为靶向 WIPI2 开展肿瘤干预提供理论依据。

6.4. 驱动肿瘤耐药治疗

传统自噬抑制剂(如氯喹)仅抑制经典自噬,无法阻断 RINCAA 通路,导致 RAS 突变肿瘤对氯喹等通用自噬抑制剂天然耐药。Wang 等[26]的研究表明,RAS 突变肿瘤中存在 WIPI2 介导的非经典自噬通路 RINCAA。该通路不依赖经典 PI3K,而是由 WIPI2 作为 PI4P 效应分子调控自噬体形成。特异性抑制 PI4KB-WIPI2 轴(如 Tat-Pep1 多肽抑制 PI4KB 磷酸化)可完全阻断 RINCAA 通路,在 KPC 胰腺癌模型中,肿瘤生长抑制效果优于氯喹。因此,开发基于 PI4KB-WIPI2 轴的小分子抑制剂有望克服传统的自噬抑制剂氯喹耐药,为 RAS 突变肿瘤患者治疗带来曙光。

结直肠癌在全球恶性肿瘤中发病率位居第三,晚期阶段极易产生化疗抵抗,现有治疗方案存在明显局限。铁死亡作为一类依赖胞内铁离子的程序性细胞死亡,为克服肿瘤耐药提供了全新研究切入点。WIPI2 作为自噬核心蛋白,可通过调控铁死亡关键分子 ACSL4 的表达参与肿瘤细胞死亡进程,二者形成功能密切的调控轴。ACSL4 是介导脂质过氧化、启动铁死亡的关键限速酶,其表达水平直接决定肿瘤细胞对铁死亡刺激的敏感性。WIPI2 可通过正向调控 ACSL4 的表达与蛋白稳定性,促进多不饱和脂肪酸的活化与膜磷脂重构,进而放大脂质过氧化信号,最终提升肿瘤细胞的铁死亡应答敏感性。Yu 等[30]在结直肠癌细胞模型中证实,WIPI2 正向调控 Erastin 介导的铁死亡通路:敲低 WIPI2 可下调促铁死亡标志物 ACSL4、上调保护性 GPX4,降低细胞脂质过氧化水平,减弱细胞铁死亡敏感性;过表达 WIPI2 会提升 ACSL4、抑制 GPX4 表达,显著增强细胞对铁死亡诱导剂 Erastin 的应答。Erastin 刺激可上调 WIPI2 并下调 GPX4,而敲低 WIPI2 能阻断 Erastin 引发的 GPX4 降解,减少脂质过氧化、提升细胞存活、拮抗铁死亡。基于该机制,上调 WIPI2 联合铁死亡诱导剂,与化疗、免疫治疗联用或可改善晚期耐药结直肠癌治疗效果。

胰腺癌治疗效果差,是天然易耐药肿瘤,几乎所有临床标准化疗药最终都会产生获得性耐药。Gao 等[33]研究发现,胰腺癌中高表达的 CERS6-AS1 可竞争性吸附 miR-195-5p,解除 miR-195-5p 对 WIPI2 转录后抑制而上调 WIPI2;WIPI2 表达升高能够促进胰腺癌细胞增殖、抑制细胞基础凋亡,过表达 WIPI2 可逆转敲低 CERS6-AS1 带来的肿瘤抑制效应。因此,CERS6-AS1/miR-195-5p/WIPI2 调控轴可作为胰腺癌干预的全新靶点,从而克服胰腺癌多药耐药的弊端。

化疗药物与分子靶向药物均会破坏肿瘤细胞线粒体稳态,诱发线粒体氧化损伤与膜电位下降,进而激活保护性线粒体自噬。线粒体自噬可清除受损线粒体,减少促凋亡因子释放,规避药物诱导的细胞凋亡,最终介导肿瘤产生化疗、靶向双重耐药。Lu 等[34]研究发现,线粒体自噬诱导后,WIPI2 会被招募至受损的线粒体上,WIPI2 缺失会阻碍由线粒体损伤剂诱导的线粒体自噬。并且,在分子水平上,WIPI2 能够结合并促进 AAA-ATP 酶 VCP/p97 (valosin 含蛋白)向受损线粒体募集;WIPI2 耗竭则会抑制 VCP 向受损线粒体的招募,导致线粒体外膜(OMM)蛋白降解减少,进而抑制线粒体自噬。最终,WIPI2 缺陷的细胞对线粒体损伤诱导的细胞死亡表现出显著抵抗性。该实验结果证实 WIPI2 是调控 PINK1/Parkin 通路线粒体自噬的关键分子,其在促进 VCP 募集至线粒体、推动 OMM 蛋白降解及最终实现线粒体自噬中起关键调控作用。该通路持续激活可清除药物损伤线粒体,削弱药物促凋亡作用,最终诱发肿瘤耐药。若缺失 WIPI2,VCP 无法在线粒体富集,线粒体外膜泛素蛋白堆积、线粒体自噬流受阻。肿瘤细胞失去线粒体自噬带来的保护效应,对化疗药物的敏感性显著提升。因此,开发靶向 WIPI2 抑制剂具有良好的成药性前景,为耐药治疗提供了全新策略。

综上,WIPI2 可通过介导非经典自噬、调控铁死亡敏感性、参与 lncRNA-miRNA 转录后调控、调控

PINK1/Parkin 依赖的线粒体自噬等多重途径参与多类消化道肿瘤的耐药过程,既可以介导肿瘤细胞产生药物抵抗,也可参与铁死亡的促死亡调控,呈现功能的双向性;靶向 WIPI2 及其上下游信号轴,为不同类型耐药肿瘤的治疗提供了多重潜在策略。

7. 结语与展望

综上所述, WIPI2 是介导肿瘤自噬调控的核心分子,亦是肿瘤特异性非经典自噬通路的关键调控枢纽,在基础机制研究与临床转化层面均具备重要研究价值。

从基础研究维度分析, WIPI2 可作为核心研究靶点,助力阐释自噬体组装的分子内核,理清不同肿瘤亚型中特异性自噬的差异化调控规律。在临床转化层面, WIPI2 拥有多元应用潜力:其表达水平可作为新型病理标志物,用于肿瘤预后评判,为肿瘤早期筛查、疗效动态监测、耐药风险预判提供客观参考;靶向 WIPI2 开发小分子抑制剂、功能多肽及基因干预工具,可特异性阻滞自噬依赖型肿瘤的恶性进展,具备良好的药物开发前景。与此同时, WIPI2 通路抑制剂与免疫检查点抑制剂联合给药,能够重塑肿瘤免疫微环境,提升免疫细胞的肿瘤浸润与杀伤效应,有效缓解单一疗法存在的耐药瓶颈。

目前, WIPI2 相关靶向干预策略仍存在诸多待攻克的研究难题,持续深挖其上下游完整调控网络,完善对应的靶向干预方案,有望为难治性恶性肿瘤的临床诊疗提供新的突破方向。

基金项目

2024 年度湖北省大学生创新创业训练计划项目“WIPI2 对结肠癌细胞周期调控及其机制的研究”(NO. S202411072068); 江汉大学 2024 年度学生科研项目校级重点项目“WIPI2 对结肠癌细胞周期调控及其机制的研究”(NO. 2024zd060); 2023 年度江汉大学科技类专项“基于生物信息学的 WIPI2 促结直肠癌癌细胞生长作用及机制”(NO. 2023KJZX26)。

参考文献

- [1] Debnath, J., Gammoh, N. and Ryan, K.M. (2023) Autophagy and Autophagy-Related Pathways in Cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **24**, 560-575. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00585-z>
- [2] 李淑敏, 王之枫, 刘宗绪, 等. 细胞自噬调控在肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(19): 1006-1010.
- [3] Meyer, N., Henkel, L., Linder, B., Zielke, S., Tascher, G., Trautmann, S., *et al.* (2021) Autophagy Activation, Lipotoxicity and Lysosomal Membrane Permeabilization Synergize to Promote Pimozide- and Loperamide-Induced Glioma Cell Death. *Autophagy*, **17**, 3424-3443. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1874208>
- [4] Proikas-Cezanne, T., Waddell, S., Gaugel, A., Frickey, T., Lupas, A. and Nordheim, A. (2004) WIPI-1 α (WIPI49), a Member of the Novel 7-Bladed WIPI Protein Family, Is Aberrantly Expressed in Human Cancer and Is Linked to Starvation-Induced Autophagy. *Oncogene*, **23**, 9314-9325. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208331>
- [5] Axe, E.L., Walker, S.A., Manifava, M., Chandra, P., Roderick, H.L., Habermann, A., *et al.* (2008) Autophagosome Formation from Membrane Compartments Enriched in Phosphatidylinositol 3-Phosphate and Dynamically Connected to the Endoplasmic Reticulum. *The Journal of Cell Biology*, **182**, 685-701. <https://doi.org/10.1083/jcb.200803137>
- [6] Polson, H.E.J., de Lartigue, J., Rigden, D.J., Reedijk, M., Urbé, S., Clague, M.J., *et al.* (2010) Mammalian Atg18 (WIPI2) Localizes to Omegasome-Anchored Phagophores and Positively Regulates LC3 Lipidation. *Autophagy*, **6**, 506-522. <https://doi.org/10.4161/auto.6.4.11863>
- [7] Proikas-Cezanne, T., Takacs, Z., Dönnies, P. and Kohlbacher, O. (2015) WIPI Proteins: Essential Ptdins3 p Effectors at the Nascent Autophagosome. *Journal of Cell Science*, **128**, 207-217. <https://doi.org/10.1242/jcs.146258>
- [8] Li, D. and Roberts, R. (2001) Human Genome and Diseases: WD-Repeat Proteins: Structure Characteristics, Biological Function, and Their Involvement in Human Diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **58**, 2085-2097. <https://doi.org/10.1007/pl00000838>
- [9] Zhang, Z. and Zhu, Q. (2023) WD Repeat and HMG Box DNA Binding Protein 1: An Oncoprotein at the Hub of Tumorigenesis and a Novel Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 12494. <https://doi.org/10.3390/ijms241512494>

- [10] Krick, R., Busse, R.A., Scacioc, A., Stephan, M., Janshoff, A., Thumm, M., *et al.* (2012) Structural and Functional Characterization of the Two Phosphoinositide Binding Sites of Proppins, a β -Propeller Protein Family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, E2042-E2049. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205128109>
- [11] Janda, L., Tichý, P., Spízek, J. and Petříček, M. (1996) A Deduced *Thermomonospora Curvata* Protein Containing Serine/Threonine Protein Kinase and WD-Repeat Domains. *Journal of Bacteriology*, **178**, 1487-1489. <https://doi.org/10.1128/jb.178.5.1487-1489.1996>
- [12] Madrona, A.Y. and Wilson, D.K. (2004) The Structure of Ski8p, a Protein Regulating mRNA Degradation: Implications for WD Protein Structure. *Protein Science*, **13**, 1557-1565. <https://doi.org/10.1110/ps.04704704>
- [13] Yu, T.W., Mochida, G.H., Tischfield, D.J., Sgaier, S.K., Flores-Sarnat, L., Sergi, C.M., *et al.* (2010) Mutations in WDR62, Encoding a Centrosome-Associated Protein, Cause Microcephaly with Simplified Gyri and Abnormal Cortical Architecture. *Nature Genetics*, **42**, 1015-1020. <https://doi.org/10.1038/ng.683>
- [14] Mishra, A.K., Puranik, S. and Prasad, M. (2012) Structure and Regulatory Networks of WD40 Protein in Plants. *Journal of Plant Biochemistry and Biotechnology*, **21**, 32-39. <https://doi.org/10.1007/s13562-012-0134-1>
- [15] Almannai, M., Marafi, D. and El-Hattab, A.W. (2022) WIPI Proteins: Biological Functions and Related Syndromes. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **15**, Article 1011918. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1011918>
- [16] Proikas-Cezanne, T., Haas, M.L., Pastor-Maldonado, C.J. and Schüssele, D.S. (2023) Human WIPI β -Propeller Function in Autophagy and Neurodegeneration. *FEBS Letters*, **598**, 127-139. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14782>
- [17] Liu, M., Wang, Y., Teng, F., Mai, X., Wang, X., Su, M., *et al.* (2023) Structure of the DDB1-AMBRA1 E3 Ligase Receptor Complex Linked to Cell Cycle Regulation. *Nature Communications*, **14**, Article No. 7631. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43174-6>
- [18] Wang, Y., Liu, M., Wang, S., Mai, X., Wang, X., Teng, F., *et al.* (2025) Mechanism of D-Type Cyclin Recognition by the AMBRA1 E3 Ligase Receptor. *Science Advances*, **11**, eadu8708. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adu8708>
- [19] Dooley, H.C., Razi, M., Polson, H.E.J., Girardin, S.E., Wilson, M.I. and Tooze, S.A. (2014) WIPI2 Links LC3 Conjugation with PI3P, Autophagosome Formation, and Pathogen Clearance by Recruiting Atg12-5-16l1. *Molecular Cell*, **55**, 238-252. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.05.021>
- [20] De Leo, M.G. and Mayer, A. (2025) CROP2, a Retriever-PROPPIN Complex Mediating Protein Export from Endosomes to the Plasma Membrane. *eLife*. <https://elifesciences.org/reviewed-preprints/109403>
- [21] Jelani, M., Dooley, H.C., Gubas, A., Mohamoud, H.S.A., Khan, M.T.M., Ali, Z., *et al.* (2019) A Mutation in the Major Autophagy Gene, WIPI2, Associated with Global Developmental Abnormalities. *Brain*, **142**, 1242-1254. <https://doi.org/10.1093/brain/awz075>
- [22] Maroofian, R., Gubas, A., Kaiyrzhanov, R., Scala, M., Hundallah, K., Severino, M., *et al.* (2021) Homozygous Missense *WIPI2* Variants Cause a Congenital Disorder of Autophagy with Neurodevelopmental Impairments of Variable Clinical Severity and Disease Course. *Brain Communications*, **3**, fcab183. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab183>
- [23] Wan, W., You, Z., Zhou, L., Xu, Y., Peng, C., Zhou, T., *et al.* (2018) Mtorc1-Regulated and HUWE1-Mediated WIPI2 Degradation Controls Autophagy Flux. *Molecular Cell*, **72**, 303-315.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.09.017>
- [24] Wu, C., Yang, H., Wang, C., Huang, P., Yan, N., Ren, R., *et al.* (2026) ER Membrane Receptors Engage Core Autophagy Machinery to Initiate ER-Phagy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **123**, e2523465123. <https://doi.org/10.1073/pnas.2523465123>
- [25] Ren, J., Liang, R., Wang, W., Zhang, D., Yu, L. and Feng, W. (2020) Multi-Site-Mediated Entwinning of the Linear Wir-Motif around WIPI β -Propellers for Autophagy. *Nature Communications*, **11**, Article No. 2702. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16523-y>
- [26] Wang, X., Li, S., Lin, S., Han, Y., Zhan, T., Huang, Z., *et al.* (2025) Oncogenic RAS Induces a Distinctive Form of Non-Canonical Autophagy Mediated by the P38-ULK1-PI4KB Axis. *Cell Research*, **35**, 399-422. <https://doi.org/10.1038/s41422-025-01085-9>
- [27] Wan, W., Qian, C., Wang, Q., Li, J., Zhang, H., Wang, L., *et al.* (2023) STING Directly Recruits WIPI2 for Autophagosome Formation during Sting-Induced Autophagy. *The EMBO Journal*, **42**, e112387. <https://doi.org/10.15252/emboj.2022112387>
- [28] Rahimov, F., Ghosh, S., Petiwala, S., Schmidt, M., Nyamugenda, E., Shi, M., *et al.* (2025) A Genome-Wide CRISPR Screen Identifies the TNRC18 Gene Locus as a Regulator of Inflammatory Signaling. *Nature Communications*, **16**, Article No. 10346. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-65277-y>
- [29] Liu, C., Li, F., Li, X., Cao, M., Feng, G., Yuan, X., *et al.* (2020) WIPI2 Depletion Inhibits the Growth of Hepatocellular Carcinoma Cells through the AMPK Signaling Pathway. *Oncology Reports*, **33**, 2271-2278. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7531>

-
- [30] Yu, L., Luo, Y., Ding, X., Tang, M., Gao, H., Zhang, R., *et al.* (2023) WIPI2 Enhances the Vulnerability of Colorectal Cancer Cells to Erastin via Bioinformatics Analysis and Experimental Verification. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1146617. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1146617>
 - [31] 罗焱, 洪琪, 梁乐怡, 等. WIPI2 基因过表达慢病毒载体的构建及表达[J]. 生物技术进展, 2025, 15(1): 135-141.
 - [32] Wang, R., Cao, L., He, X., Thorne, R.F., Wu, Q., Ding, C., *et al.* (2026) A CHKA-PML Autophagy Checkpoint Enables Tumors to Evade Glutamine Starvation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **123**, e2523253123. <https://doi.org/10.1073/pnas.2523253123>
 - [33] Gao, K., Zhao, Y., Liao, W., Xu, G. and Zhang, J. (2022) CERS6-AS1 Promotes Cell Proliferation and Represses Cell Apoptosis in Pancreatic Cancer via miR-195-5p/WIPI2 Axis. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **38**, 542-553. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12522>
 - [34] Lu, G., Tan, H.W.S., Schmauck-Medina, T., Wang, L., Chen, J., Cho, Y., *et al.* (2022) WIPI2 Positively Regulates Mitophagy by Promoting Mitochondrial Recruitment of VCP. *Autophagy*, **18**, 2865-2879. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2052461>