

综述

# 受体相互作用蛋白激酶1调节癌症进展和免疫反应的研究现状

张 勇<sup>1</sup>, 李伟宏<sup>1</sup>, 程志鹏<sup>1</sup>, 王 斌<sup>1</sup>, 王思珩<sup>1</sup>, 王毓斌<sup>1,2</sup>

1. 山西医科大学第五临床医学院, 太原 030012; 2. 山西医科大学附属山西省人民医院泌尿外科, 太原 030012

**[摘要]** 受体相互作用蛋白激酶1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) 是一种多结构域丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。它通过磷酸化特定的蛋白质, 引起下游的信号转导和生物效应。近年来, 随着对 RIPK1 的深入研究, 学者发现其在自身免疫性疾病、神经退行性疾病, 以及多种实体瘤和血液肿瘤中具有重要意义。一方面, RIPK1 通过激活特定通路如核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等促进细胞存活及炎症反应。另一方面, RIPK1 通过与胱天蛋白酶-8 (cysteiny aspartate specific proteinase-8, caspase-8) 作用促进凋亡, 或与 RIPK3 和混合谱系激酶结构域样假激酶 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 作用促进坏死性凋亡的发生。RIPK1 作为上游信号在不同肿瘤患者中表达水平不同。其支架功能和激酶活性可以调节癌症进展, 也可以启动机体适应性免疫, 抑制肿瘤进展; 此外, 还能产生免疫抑制性肿瘤微环境而促进肿瘤的发展。其双重作用在调节癌症的发生、发展及机体免疫反应方面都有所展现, 可以作为新的治疗靶点控制癌症进展。该文从 RIPK1 的结构入手, 深入探讨其功能, 特别是其在调节癌症进展和免疫反应方面的功能, 为癌症靶向药物的开发提供新的思路。

**[关键词]** 受体相互作用蛋白激酶1; 坏死性凋亡; 坏死复合物; 癌症; 免疫反应; 靶向治疗

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.06.015 **[中图分类号]** R730.2 **[文献标志码]** A

## Research status of receptor-interacting protein kinase 1 in regulating cancer progression and immune response

ZHANG Yong<sup>1</sup>, LI Weihong<sup>1</sup>, CHENG Zhipeng<sup>1</sup>, WANG bin<sup>1</sup>, WANG Siheng<sup>1</sup>, WANG Yubin<sup>1,2</sup>

1. The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China; 2. Department of Urology, Shanxi Provincial People's Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China

**[Abstract]** Receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) is a multi-domain serine/threonine protein kinase that causes downstream signal transduction and biological effects by phosphorylating specific proteins. In recent years, with the in-depth study of RIPK1, scholars have found that it is of great significance in autoimmune diseases, neurodegenerative diseases, and a variety of solid tumors and hematological tumors. On the one hand, RIPK1 promotes cell survival and inflammatory responses by activating specific pathways such as nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and mitogen-activated protein kinase (MAPK). On the other hand, RIPK1 promotes apoptosis by interacting with cysteinyl aspartate specific proteinase-8 (caspase-8), or promotes necroptosis by interacting with RIPK3 and mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL). As an upstream signal, RIPK1 has different expression levels in patients with different tumors. Its scaffold function and kinase activity can regulate cancer progression, initiate adaptive immunity, inhibit tumor progression, and generate an immunosuppressive tumor microenvironment to promote tumor development. Its dual role has been demonstrated in regulating the occurrence and development of tumors and the body's immune response, and can be used as a new therapeutic target to control cancer progression. This paper starts with the structure of RIPK1 to further explore its function in regulating cancer progression and immune response, and to provide new ideas for the development of cancer-targeted drugs.

**[Key words]** receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1); necrotizing apoptosis; necrotic complex; cancer; immune response; targeted therapy

**[基金项目]** 山西省自然科学基金项目 (202103021224375); 山西省留学人员科技活动择优资助项目 (2022047); 山西省回国留学人员科研资助项目 (2022-204)。

**[作者简介]** 张 勇 (1997—), 男, 硕士生; 电子信箱: 840595873@qq.com。

**[通信作者]** 王毓斌, 电子信箱: wangyb1980@163.com。

**[Funding Information]** Natural Science Foundation of Shanxi Province (202103021224375); Fund Program for the Scientific Activities of Selected Returned Overseas Professionals in Shanxi Province (2022047); Research Project Supported by Shanxi Scholarship Council of China (2022-204)。

**[Corresponding Author]** WANG Yubin, E-mail: wangyb1980@163.com。

坏死性凋亡 (necroptosis) 是一种新型程序性细胞死亡模式,以核染色质缺失、细胞器肿胀和细胞膜破坏为主要特征<sup>[1]</sup>。与基因控制下的细胞有序性死亡(即凋亡)不同,坏死性凋亡是组织或细胞在非自然死亡过程中发生的一种广泛性细胞死亡现象。它主要通过受体相互作用蛋白激酶1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)、RIPK3 和混合谱系激酶结构域样假激酶 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 组成的坏死复合物介导<sup>[2]</sup>,该过程受到严格调控。在胱天蛋白酶-8 (cysteiny aspartate specific proteinase-8, caspase-8) 激活受到抑制时,RIPK1 通过受体相互作用蛋白同型相互作用模序 (receptor interacting protein homotypic interaction motif, RHIM) 与 RIPK3 形成复合物。这个过程激活了 RIPK1,同时导致 RIPK3 磷酸化。随后磷酸化的 RIPK3 进一步磷酸化其底物 MLKL。MLKL 被激活并寡聚化,然后易位到质膜,最终导致细胞裂解<sup>[3]</sup>。这一过程为机体提供了一种无法通过凋亡来清除受损细胞的备用机制。基于此,不少研究指出坏死性凋亡在癌症中可以作为一种“防故障”机制:当细胞凋亡受损时,坏死复合物的介入能够促进肿瘤细胞死亡,从而抑制肿瘤的发生和发展。但 SEIFERT 等<sup>[4]</sup>发现,在胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 中 RIPK1 和 RIPK3 的高表达与癌症进展和转移正相关,这表明坏死性凋亡可能在肿瘤发展中起到双重作用<sup>[5-6]</sup>。在深入研究坏死性凋亡的过程中,学者们发现 RIPK1 在整个过程中起到了重要的作用。这一发现为进一步理解坏死性凋亡的机制提供了线索。此外,RIPK1 也与多种疾病的发展和治理密切相关,如类风湿性关节炎、阿尔茨海默病,以及多种实体瘤和血液肿瘤等<sup>[7-8]</sup>。本文综述了 RIPK1 在调节癌症及免疫反应中的研究现状,分析了 RIPK1 在细胞调控和疾病发展中的作用和机制,期为癌症的靶向治疗提供新思路。

## 1 RIPK1 的结构和功能

### 1.1 RIPK1 的结构

RIPK1 是受体相互作用蛋白激酶家族的一员,是一种多结构域丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶<sup>[9]</sup>。其 N 末端为丝氨酸/苏氨酸特异的激酶结构域 (kinase domain, KD),该结构域可以催化 RIPK1 在丝氨酸/苏氨酸残

基位点发生自磷酸化;C 末端为死亡结构域 (death domain, DD),该结构域与死亡受体 (factor-related apoptosis, FAS)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体 1 (TNF receptor 1, TNFR1) 等相关。N 端与 C 端之间是中间结构域,RHIM 是其中重要的一段<sup>[10]</sup>;此段为 RIPK1 与 RIPK3 共有的结构,是其相互作用的基础。RIPK1 结构的复杂性提示其可能参与了多种信号通路的调控,并且已有研究<sup>[7]</sup>显示,RIPK1 在调控炎症信号、细胞存活与死亡途径中发挥重要的作用。

### 1.2 RIPK1 的功能

RIPK1 通过调控核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路控制炎症反应和细胞存活,或者通过凋亡和坏死性凋亡过程控制细胞死亡。

1.2.1 RIPK1 是 TNF/TNFR1 信号通路的主要调节因子 TNF/TNFR1 信号通路是一种重要的细胞信号传递途径,它通过调节细胞凋亡和多种细胞信号通路的激活,参与调控免疫反应、细胞增殖和炎症反应等生物学过程<sup>[7]</sup>。RIPK1 是其中重要的一环。

RIPK1 通过与其他含有 DD 和 RHIM 的蛋白质相互作用被招募到不同的信号平台。在这些平台中,TNF- $\alpha$  与其受体 TNFR1 结合。随后激活的 TNFR1 通过募集 RIPK1、TNFR1 相关死亡域蛋白 (TNF receptor-associated death domain, TRADD)、细胞凋亡抑制蛋白 (cellular inhibitor of apoptosis protein, cIAP)、TRAF2 和线性泛素化链组装复合物 (linear ubiquitin chain assembly complex, LUBAC) 形成膜信号复合物 (复合物 I)<sup>[11-12]</sup>。E3 泛素连接酶 (cIAP1 和 cIAP2) 和 LUBAC 共同作用于 RIPK1,使其泛素化,从而引起对转化生长因子- $\beta$  激活激酶 (transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase, TAK) 复合物的募集;接着 NF- $\kappa$ B 必要调节剂 (NF- $\kappa$ B essential modulator, NEMO) 通过其特定泛素结合域与泛素化的 RIPK1 特异性结合,这种结合进一步促进了  $\kappa$ B 抑制因子激酶 (inhibitor of  $\kappa$ B kinase, IKK) 复合物的招募。以上过程促进了 NF- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路的激活,通过激活多个促炎和促生存基因的表达,支持细胞存活,并抑制 RIPK1 介导的坏死和凋亡<sup>[13-14]</sup>。上述任何一环的丢失,都会导致 RIPK1 依赖性细胞凋亡 (RIPK1-dependent apoptosis,

RDA)。例如, 有研究<sup>[15]</sup>发现, 在衰老的人脑中 TAK1 的显著降低可能与神经退行性变有关。在此过程中, 为了终止促炎信号, 去泛素化酶头帕肿瘤综合征蛋白 (cylindromatosis, CYLD) 和 A20 [又称 TNF- $\alpha$  诱导蛋白 3 (TNF- $\alpha$  induced protein 3, TNFAIP3)] 被招募到复合物 I, 作用是去除 RIPK1 的泛素化状态, 破坏复合物 I 的稳定性, 从而抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路, 并促进细胞凋亡<sup>[16]</sup>; 随后, TRADD、RIPK1 与 TNFR1 分离, 引导与 FAS 相关的死亡结构域蛋白 (FAS-associated protein with death domain, FADD) 和 caspase-8 前体被 TRADD 和 RIPK1 招募形成复合物 II。这一新形成的复合物通过寡聚和裂解引起 caspase-8 活化, 活性 caspase-8 切割 RIPK1 和 RIPK3, 导致它们失活并激活级联反应促进细胞凋亡<sup>[17]</sup>。当 caspase-8 缺失或被抑制时, RIPK 切割停止, 细胞死亡途径被引导至坏死性凋亡。在复合物 II 中, RIPK3 通过 RHIM 被招募, 与 RIPK1 形成坏死复合物, 激活并磷酸化 RIPK3, 进而招募并磷酸化其下游底物 MLKL, 导致 MLKL 寡聚和膜移位, 破坏了膜的完整性, 从而执行坏死性凋亡<sup>[18]</sup>。坏死细胞会释放损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 和各种免疫调节因子, 激活树突状细胞, 从而增强抗肿瘤免疫并诱导强烈的免疫应答。此外, 在坏死性凋亡和 RDA 的过程中, 特别是在髓系细胞内, RIPK1 的激活还可以快速介导炎症基因的表达和促炎因子的释放, 而不会导致细胞死亡的发生<sup>[19]</sup>。

**1.2.2 RIPK1 调节模式识别受体家族成员** 除上述 TNF/TNFR1 信号通路外, RIPK1 还调节 Toll 样受体 3 (Toll-like receptor 3, TLR3)、TLR4、视黄酸诱导基因 I (retinoic acid induced gene I, RIG-I) 和 Z-DNA 结合蛋白 1 (Z-DNA binding protein 1, ZBP1) 等多种模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 家族成员。

TLR3、TLR4 可以通过激活  $\beta$  干扰素诱导型含 TIR 结构域的接头分子 (TIR domain-containing adaptor inducing interferon- $\beta$ , TRIF) 和髓系分化因子 88 来执行其生物学效应。特别是 TRIF 通过其 RHIM 结构域与 RIPK1 相互作用, 从而激活 NF- $\kappa$ B<sup>[20]</sup>, 这一过程导致细胞因子的释放及坏死性凋亡产生<sup>[21]</sup>。RIG-I 在免疫系统中承担关键作用, 特别是在抗病原体免疫应答方面。在病毒感染的早期

阶段, 它产生 I 型干扰素 (interferon type I, IFN-I) 和促炎细胞因子, 从而启动抗病毒免疫反应; 同时, RIPK1 参与 RIG-I 下游信号通路的激活, 包括 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 等途径, 并促进其他蛋白质的交互作用, 充当 RIG-I 信号转导中的关键连接分子<sup>[22]</sup>。ZBP1 是一种病毒 DNA 传感器, 同时, 也有研究<sup>[23]</sup>表明其可以识别内源性 Z-RNA。在病原体入侵期间, ZBP1 通过调节程序性细胞死亡和炎症反应来充当重要的先天免疫传感器。ZBP1 包含 3 个 RHIM 样结构域, 其中 2 个已被证明可以与 RIPK1、RIPK3 结合。ZBP1 通过其 RHIM 样结构域与 RIPK1 相互作用, 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 进而调控炎症反应; 此外, ZBP1 还可以通过竞争性抑制 RIPK3 依赖的坏死性凋亡, 减少在病毒感染期间产生的负面影响<sup>[24]</sup>。值得一提的是, 不同于 RIPK1-RIPK3 依赖的坏死性凋亡, RHIM 结构域依赖性激活剂 TRIF 和 ZBP1 已被证明在病毒感染或 PRR 连接后可以直接结合和激活 RIPK3; 这表明在不影响宿主防御机制的前提下, 研究靶向 RIPK1 的抑制剂可以预防某些疾病的发生<sup>[25]</sup>。

**1.2.3 RIPK1 监测 caspase-8 和 RIPK3 的负面作用** RIPK1 能抑制 caspase-8 依赖和 RIPK3 依赖的坏死性凋亡, 以维持组织内稳态。正如 DILLON 等<sup>[26]</sup>所报道的, RIPK1 可以预防由 caspase-8 和 RIPK3 介导的围产期小鼠的死亡率。RIPK1 通过其支架及激酶功能发挥作用: 一方面, RIPK1 通过其支架功能抑制细胞凋亡和坏死性凋亡; 另一方面, RIPK1 的激酶功能诱导 caspase-8 依赖的和 RIPK3 依赖的坏死性凋亡。研究<sup>[27]</sup>显示, T 细胞中缺乏 RIPK1 会导致小鼠过早死亡和发生年龄相关疾病; 进一步研究发现这与 RIPK1 抑制 RIPK3, 以及由 caspase-8 介导的磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR) 信号通路激活有关, 从而有助于延缓衰老。

RIPK1 通过 TNF/TNFR1 信号通路和调节 PRR 家族成员最终介导坏死性凋亡的发生。一方面, 坏死性凋亡以 RIPK1 和 NF- $\kappa$ B 依赖性方式触发细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 细胞来诱导强烈的免疫反应, 抑制肿瘤的进展; 另一方面, 坏死性凋亡也通过释放趋化因子 1 (C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1) 和 Sin3A 相关蛋白 130 (Sin3A associated protein 130, SAP-130) 创造免疫抑制性肿瘤微环境来促进肿瘤发

生<sup>[28]</sup>。由于促癌与抑癌作用均有报道,因此坏死性凋亡在肿瘤发展及免疫反应中的作用需进一步阐明。

## 2 RIPK1在调节癌症进展中的作用

RIPK1在控制细胞存活及转导死亡信号中具有重要价值,因此不少学者探索其在调节癌症进展中的作用。癌症是与异常细胞增殖和细胞死亡相关的恶性疾病,因此诱导癌细胞死亡是治疗癌症的重要策略。有研究<sup>[29]</sup>发现,癌细胞可以逃避免疫反应,这可能与它通过基因突变等导致caspase活性丧失从而产生抗凋亡能力相关。坏死性凋亡往往是在caspase-8缺失或被抑制时发挥作用,因此诱导坏死性凋亡可能是有效抑制癌症的另一种方式。

### 2.1 表达

大量研究表明,RIPK1具有双重生生物学作用,其活性异常对多种癌症(实体瘤和血液肿瘤)的发病均有影响,在不同的癌症类型甚至同一种癌症类型中也会呈现相反的结果。

在血液系统疾病中,WU等<sup>[30]</sup>构建了RIPK1敲低及过表达稳定细胞系,通过与正常B细胞比较发现B细胞淋巴瘤细胞系中RIPK1呈下调状态;进一步研究发现,经RIPK1抑制剂Necrostatin-1(Nec1)处理后有效增加了B细胞淋巴瘤相关细胞活力并能促进其增殖。值得一提的是,Nec1已在心肌梗死、阿尔茨海默病、帕金森病、炎症性肠病等疾病模型中表现出不俗的潜力<sup>[31]</sup>。此外,WU等<sup>[30]</sup>还通过能调节支架功能的LUBAC抑制剂处理相关细胞并观察其生长状态,发现该抑制剂通过抑制NF- $\kappa$ B信号转导而促进细胞死亡,证明RIPK1通过激酶和支架介导的功能促进细胞死亡<sup>[32]</sup>。除了在血液肿瘤中表现出双重作用,RIPK1在肝癌中也有同样的表现。WANG等<sup>[33]</sup>发现肝癌中胰腺祖细胞分化和增殖因子(pancreatic progenitor cell differentiation and proliferation factor,PPDPF)表达下调,使得患者预后不良;并指出在TNF- $\alpha$ 的作用下,PPDPF通过调节RIPK1泛素化调节NF- $\kappa$ B的活性,减弱肝脏细胞凋亡而加强代偿性增殖,从而显著抑制肝癌细胞的发展。而有研究<sup>[34]</sup>表明,肝癌细胞中RIPK1以p53依赖性方式通过其激酶活性调节信号转导与转录激活因子3/共济失调毛细血管扩张突变基因Rad3相关激酶/[signal transducer

and activator of transcription 3/ataxia telangiectasia mutated(ATM)-Rad3-related,STAT3/ATR]信号通路来诱导细胞凋亡。

在不同癌症中RIPK1作用不同。YU等<sup>[35]</sup>发现人和小鼠结肠肿瘤中组蛋白赖氨酸甲基转移酶SET和MYND结构域蛋白2(SET and MYND domain-containing protein 2,SMYD2)基因高度表达,并指出SMYD2在TNF刺激后通过抑制RIPK1的募集,且抑制RIPK1的磷酸化来促进结直肠癌。同样有文献<sup>[36]</sup>报道结直肠癌中高度表达的TNF受体相关因子6(TNF receptor associated factor 6,TRAF6)可以降低RIPK1的水平,减少RIPK1-RIPK3-MLKL坏死复合物的形成促进结直肠癌,表明RIPK1可能抑制结直肠癌的发生发展。而BAI等<sup>[37]</sup>研究发现RIPK1在宫颈癌组织中表达升高,且与宫颈癌患者的预后不良相关,患者的无病生存期(disease-free survival,DFS;HR=3.885,P=0.049)和总生存时间(overall survival,OS;HR=6.113,P=0.013)明显较短,并指出这可能与RIPK1激活NF- $\kappa$ B和抑制TNF- $\alpha$ 释放来增强宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭有关。类似的结论也在垂体瘤中被发现。研究<sup>[38]</sup>表明,与正常垂体组织相比,垂体瘤肿瘤组织中RIPK1存在过表达,且侵袭性肿瘤中检测到的RIPK1表达水平较高。但同时也有研究表明RIPK1对肿瘤的发展无影响。PATEL等<sup>[39]</sup>发现抑制RIPK1后未能减缓已建立的肿瘤模型的生长或延长其生存期,且RIPK1抑制剂对胰腺肿瘤的生长或黑色素瘤的转移无明显影响。

### 2.2 转移

坏死性凋亡在肿瘤转移中也表现出双重性。有研究<sup>[40]</sup>表明,RIPK1和RIPK3促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)依赖性激活p38/HSP27丝裂原活化蛋白激酶信号轴,以促进血管通透性和新生血管形成,可能会造成肿瘤转移;使用Nec-1或其他RIPK1抑制剂阻断RIPK1后也可显著减少体内肿瘤转移<sup>[41]</sup>。此外,BAI等<sup>[37]</sup>通过体外实验,发现RIPK1敲低降低了人宫颈鳞癌细胞的迁移速率及侵袭能力( $P<0.001$ ),这可能与RIPK1激活NF- $\kappa$ B和抑制TNF- $\alpha$ 发挥其支架功能相关。在鼠原位胆囊癌模型中也发现,RIPK1在胆囊癌组织中高表达,且与其临床分期和淋巴结转移相关,该现象考虑可能与RIPK1激活NF- $\kappa$ B和激活蛋白1(activator protein-

1, AP-1)、促进 *VEGF-C* 上调有关<sup>[42]</sup>。同时 MCCORMICK 等<sup>[43]</sup> 通过比较 RIPK1 在细胞系和肿瘤样本中的表达变化指出,在肿瘤发生过程中,特别是在转移性肿瘤来源的细胞中, *RIPK1* 表达的缺失是细胞凋亡的原因;同时指出在肿瘤发生过程中 *RIPK1* 表达的降低可能与特定位点的启动子甲基化相关。

总的来说, *RIPK1* 在不同的肿瘤中表达不同:在 B 细胞淋巴瘤及结直肠癌中低表达,在宫颈癌、垂体瘤及胆囊癌中高表达。这可能与肿瘤种类及 *RIPK1* 在肿瘤中所起的作用相关,但目前尚无定论。*RIPK1* 在不同的肿瘤中作用也不同:通过其激酶活性及支架功能抑制或促进肿瘤的发生和转移。对此,我们可以针对其具体的通路,在其上下游或针对 *RIPK1* 进行靶向治疗的研究。

### 3 RIPK1 对免疫反应的影响

肿瘤细胞坏死性凋亡的激活可增强抗肿瘤免疫力,坏死性凋亡通过 DAMP 和各种免疫调节细胞因子激活树突状细胞,并增强抗肿瘤免疫,诱导强免疫应答<sup>[28]</sup>。*RIPK1* 作为重要的上游蛋白,促进坏死性凋亡的发生,在肿瘤与多种非肿瘤疾病中起作用。

*RIPK1* 缺乏会引起免疫缺陷和自身炎症反应。一项研究<sup>[44]</sup> 报道了 4 例 *RIPK1* 双等位基因缺失突变患者,均伴有淋巴细胞减少症、肠道炎症和进行性多关节炎,全血测定显示伴有免疫缺陷、淋巴细胞减少和各种细胞因子生成改变。另一项研究<sup>[45]</sup> 也证明了该结论。此研究报道了 *RIPK1* 双等位基因功能丧失突变的 8 例患者,来自 6 个不相关谱系;研究指出人皮肤成纤维细胞中 *RIPK1* 缺失可能会引起 NF- $\kappa$ B、MAPK 通路和多种细胞因子分泌受损,并激活 *RIPK3*、*MLKL* 介导的坏死性凋亡,引起免疫系统功能障碍,同时可能引起淋巴细胞功能受损、炎症小体活性增加和 TNF- $\alpha$  介导的上皮细胞死亡反应改变。此外,上述 2 项研究均指出 *RIPK1* 的缺失在鼠和人类之间的差异。*RIPK1* 组成型缺失的小鼠由于过度炎症和对坏死性凋亡敏感性增加而导致围产期死亡。对人类来说, *RIPK1* 缺失与严重的免疫缺陷有关却不致死,这对于目前众多基于 *RIPK1* 为靶点的药物研发具有重要的启示意义。杂合子抗裂解 *RIPK1* 突变的患者会出现以反复发热和淋巴结肿大等为特征的抗裂解 *RIPK1* 诱导的自身炎症。有研究<sup>[46-47]</sup> 报道在这种常染色体显

性遗传的自身炎症性疾病患者中发现了 *RIPK1* 的罕见变体,如 D324V 和 D324H,它们阻断了 caspase-8 的切割作用,引起促炎细胞因子和趋化因子显著增加。*RIPK1* 除通过支架功能影响免疫反应外,在多发性硬化症的患者或小鼠的脑样本中,还被观察到其与 *RIPK3*、*MLKL* 的激活和坏死复合物的形成,可能与该类患者 *RIPK1* 活性增加有关;在自身免疫性血管炎、系统性红斑狼疮中也表现出类似的机制<sup>[46]</sup>。

*RIPK1* 不仅在组织的免疫反应中起作用,也参与癌症的免疫调节。肿瘤微环境在肿瘤中的作用已经被证明, *RIPK* 可以通过调节肿瘤微环境中免疫效应因子的活性来发挥其对肿瘤生长的影响。有研究<sup>[28, 48]</sup> 指出, *RIPK1* 表达和程序性细胞死亡过程中的 NF- $\kappa$ B 激活对于启动 CD8<sup>+</sup> T 细胞适应性免疫至关重要,表现为坏死性凋亡通过 CD8<sup>+</sup> T 细胞的交叉启动和增殖诱导抗肿瘤免疫原性;通过小鼠实验发现坏死性细胞诱发而激活的 CD8<sup>+</sup> T 细胞释放了多种具有体内溶解细胞活性效应的细胞因子,对小鼠起到保护作用。然而,也有研究<sup>[49]</sup> 表示,肿瘤组织中 *RIPK1* 信号转导会影响抑制性骨髓群体,其支架功能通过有利于细胞存活和诱导 NF- $\kappa$ B 介导的细胞因子表达(将免疫抑制性骨髓细胞群募集到肿瘤微环境中),在促进癌细胞对免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 疗法的耐药性方面至关重要。且在 PDAC 细胞中坏死性凋亡通路的激活以 CXCL1 和 SAP-130 依赖性旁分泌方式产生免疫抑制性肿瘤微环境,促进肿瘤的发展<sup>[3]</sup>。这些机制也表明 *RIPK1* 可以通过免疫反应调节癌症的进展。

### 4 总结与展望

坏死性凋亡是一种具有强免疫原性的程序性细胞死亡,在癌症的表达、转移及免疫监视中起着至关重要的作用。*RIPK1* 作为坏死性凋亡的上游蛋白,在该过程的启动与进展中起着重要作用。*RIPK1* 既表现出抗肿瘤功能,也促进肿瘤的进展和转移;此外 *RIPK1* 在人类中缺失与严重的免疫缺陷相关却不致死,因此靶向 *RIPK1* 的药物研发具有重要意义。

近年来 *RIPK1* 的多功能性使其受到癌症治疗和免疫治疗领域的关注。诱导或靶向 *RIPK1* 已经成为抗肿瘤治疗的新方法,但目前在治疗实体瘤中尚未有满意的结果。未来仍需深入探究其分子机制和生物学功

能,研究其在不同癌症中的作用及相关性,阐明其在不同癌症进展、转移中的具体机制,以期为开发靶向抗肿瘤药物提供新的途径。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

张勇负责文献整理和文章撰写。李伟宏、程志鹏、王斌、王思珩

参与文献整理和文章校对。王毓斌参与文章校对及修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

ZHANG Yong was responsible for literature collation and article writing. LI Weihong, CHENG Zhipeng, WANG Bin and WANG Siheng participated in literature collation and article proofreading. WANG Yubin participated in the article proofreading and modification. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2024-01-09
- Accepted: 2024-04-12
- Published online: 2024-06-28

#### 参·考·文·献

- [1] DEGTEREV A, HUANG Z H, BOYCE M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury[J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1(2): 112-119.
- [2] SHAN B, PAN H L, NAJAFOV A, et al. Necroptosis in development and diseases[J]. *Genes Dev*, 2018, 32(5/6): 327-340.
- [3] DOVEY C M, DIEP J, CLARKE B P, et al. MLKL requires the inositol phosphate code to execute necroptosis[J]. *Mol Cell*, 2018, 70(5): 936-948. e7.
- [4] SEIFERT L, WERBA G, TIWARI S, et al. The necrosome promotes pancreatic oncogenesis via CXCL1 and Mincle-induced immune suppression[J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 245-249.
- [5] KONDYLYS V, PASPARAKIS M. RIP kinases in liver cell death, inflammation and cancer[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(1): 47-63.
- [6] YAN J, WAN P X, CHOKSI S, et al. Necroptosis and tumor progression[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(1): 21-27.
- [7] MIFFLIN L, OFENGEIM D, YUAN J Y. Receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) as a therapeutic target[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(8): 553-571.
- [8] LI W J, YUAN J Y. Targeting RIPK1 kinase for modulating inflammation in human diseases[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1159743.
- [9] HE S D, WANG X D. RIP kinases as modulators of inflammation and immunity[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(9): 912-922.
- [10] RIEBELING T, KUNZENDORF U, KRAUTWALD S. The role of RHIM in necroptosis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(4): 1197-1205.
- [11] WU G W, LI D K, LIANG W, et al. PP6 negatively modulates LUBAC-mediated M1-ubiquitination of RIPK1 and c-FLIP<sub>L</sub> to promote TNF $\alpha$ -mediated cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 773.
- [12] DRABER P, KUPKA S, REICHERT M, et al. LUBAC-recruited CYLD and A20 regulate gene activation and cell death by exerting opposing effects on linear ubiquitin in signaling complexes[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(10): 2258-2272.
- [13] YUAN J Y, AMIN P, OFENGEIM D. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(1): 19-33.
- [14] DONDELINGER Y, DARDING M, BERTRAND M J, et al. Poly-ubiquitination in TNFR1-mediated necroptosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11/12): 2165-2176.
- [15] XU D C, JIN T J, ZHU H, et al. TBK1 suppresses RIPK1-driven apoptosis and inflammation during development and in aging[J]. *Cell*, 2018, 174(6): 1477-1491. e19.
- [16] WERTZ I, DIXIT V. A20: a bipartite ubiquitin editing enzyme with immunoregulatory potential[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 809: 1-12.
- [17] GONG Y T, FAN Z Y, LUO G P, et al. The role of necroptosis in cancer biology and therapy[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 100.
- [18] LI X M, LI F, ZHANG X X, et al. Caspase-8 auto-cleavage regulates programmed cell death and collaborates with RIPK3/MLKL to prevent lymphopenia[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(8): 1500-1512.
- [19] SALEH D, NAJJAR M, ZELIC M, et al. Kinase activities of RIPK1 and RIPK3 can direct IFN- $\beta$  synthesis induced by lipopolysaccharide[J]. *J Immunol*, 2017, 198(11): 4435-4447.
- [20] LINKERMANN A, GREEN D R. Necroptosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(5): 455-465.
- [21] LIU T J, ZONG H F, CHEN X Y, et al. Toll-like receptor 4-mediated necroptosis in the development of necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(1): 73-82.
- [22] BRISSE M, LY H. Comparative structure and function analysis of the RIG-I-like receptors: RIG-I and MDA5[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1586.
- [23] ZHANG T, YIN C R, BOYD D F, et al. Influenza virus Z-RNAs induce ZBP1-mediated necroptosis[J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1115-1129. e13.
- [24] LIN J, KUMARI S, KIM C, et al. RIPK1 counteracts ZBP1-mediated necroptosis to inhibit inflammation[J]. *Nature*, 2016, 540(7631): 124-128.
- [25] DEGTEREV A, OFENGEIM D, YUAN J Y. Targeting RIPK1 for the treatment of human diseases[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(20): 9714-9722.
- [26] DILLON C P, WEINLICH R, RODRIGUEZ D A, et al. RIPK1 blocks early postnatal lethality mediated by caspase-8 and RIPK3[J]. *Cell*, 2014, 157(5): 1189-1202.
- [27] IMANISHI T, UNNO M, YONEDA N, et al. RIPK1 blocks T cell senescence mediated by RIPK3 and caspase-8[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(4): eadd6097.
- [28] YATIM N, JUSFORGUES-SAKLANI H, OROZCO S, et al. RIPK1 and NF- $\kappa$ B signaling in dying cells determines cross-priming of CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *Science*, 2015, 350(6258): 328-334.
- [29] MANDAL R, BARRÓN J C, KOSTOVA I, et al. Caspase-8: the double-edged sword[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(2): 188357.
- [30] WU B Y, LI J Y, WANG H, et al. RIPK1 is aberrantly expressed in multiple B-cell cancers and implicated in the underlying pathogenesis[J]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1): 131.
- [31] CAO L Y, MU W. Necrostatin-1 and necroptosis inhibition: pathophysiology and therapeutic implications[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105297.
- [32] KATSUYA K, OIKAWA D, IIO K, et al. Small-molecule inhibitors of linear ubiquitin chain assembly complex (LUBAC), HOIPINs, suppress NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019,



- 509(3): 700-706.
- [33] WANG Y K, MA N, XU S, et al. PDPF suppresses the development of hepatocellular carcinoma through TRIM21-mediated ubiquitination of RIPK1[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(4): 112340.
- [34] JUNG S Y, PARK J I, JEONG J H, et al. Receptor interacting protein 1 knockdown induces cell death in liver cancer by suppressing STAT3/ATR activation in a p53-dependent manner[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(6): 2594-2611.
- [35] YU Y Q, THONN V, PATANKAR J V, et al. SMYD2 targets RIPK1 and restricts TNF-induced apoptosis and necroptosis to support colon tumor growth[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 52.
- [36] LIN P H, LIN C L, HE R F, et al. TRAF6 regulates the abundance of RIPK1 and inhibits the RIPK1/RIPK3/MLKL necroptosis signaling pathway and affects the progression of colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 6.
- [37] BAI W Q, CUI F J, WANG Z H, et al. Receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) regulates cervical cancer cells via NF- $\kappa$ B-TNF- $\alpha$  pathway: an *in vitro* study[J]. *Transl Oncol*, 2023, 36: 101748.
- [38] KHAMSEH M E, SHEIKHI A, SHAHSAVARI Z, et al. Evaluation of the expression of necroptosis pathway mediators and its association with tumor characteristics in functional and non-functional pituitary adenomas[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 1.
- [39] PATEL S, WEBSTER J D, VARFOLOMEEV E, et al. RIP1 inhibition blocks inflammatory diseases but not tumor growth or metastases[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1): 161-175.
- [40] HÄNGGI K, VASILIKOS L, VALLS A F, et al. RIPK1/RIPK3 promotes vascular permeability to allow tumor cell extravasation independent of its necroptotic function[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2588.
- [41] LI Y S, XIONG Y, ZHANG G, et al. Identification of 5-(2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine derivatives as a new class of receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) inhibitors, which showed potent activity in a tumor metastasis model[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(24): 11398-11414.
- [42] ZHU G W, DU Q, CHEN X, et al. Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1 promotes the progress and lymph metastasis of gallbladder cancer[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6): 2435-2449.
- [43] MCCORMICK K D, GHOSH A, TRIVEDI S, et al. Innate immune signaling through differential RIPK1 expression promote tumor progression in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(5): 522-529.
- [44] CUCHET-LOURENÇO D, ELETTO D, WU C X, et al. Biallelic *RIPK1* mutations in humans cause severe immunodeficiency, arthritis, and intestinal inflammation[J]. *Science*, 2018, 361(6404): 810-813.
- [45] LI Y, FÜHRER M, BAHRAMI E, et al. Human RIPK1 deficiency causes combined immunodeficiency and inflammatory bowel diseases[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(3): 970-975.
- [46] LALAOUI N, BOYDEN S E, ODA H, et al. Mutations that prevent caspase cleavage of RIPK1 cause autoinflammatory disease[J]. *Nature*, 2020, 577(7788): 103-108.
- [47] TAO P F, SUN J Q, WU Z M, et al. A dominant autoinflammatory disease caused by non-cleavable variants of RIPK1[J]. *Nature*, 2020, 577(7788): 109-114.
- [48] AAES T L, KACZMAREK A, DELVAEYE T, et al. Vaccination with necroptotic cancer cells induces efficient anti-tumor immunity[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(2): 274-287.
- [49] CUCOLO L, CHEN Q Z, QIU J Y, et al. The interferon-stimulated gene *RIPK1* regulates cancer cell intrinsic and extrinsic resistance to immune checkpoint blockade[J]. *Immunity*, 2022, 55(4): 671-685. e10.

[本文编辑] 包玲

## 学术快讯

### 上海交通大学医学院附属胸科医院陆舜团队发表非小细胞肺癌靶向新成果

2024年6月3日,上海交通大学医学院附属胸科医院肿瘤科陆舜教授团队在《新英格兰医学杂志》(*The New England Journal of Medicine*)发表题为 *Osimertinib after chemoradiotherapy in stage III EGFR-mutated NSCLC* 的研究成果,报道Ⅲ期不可切除的非小细胞肺癌靶向治疗的新进展。

该研究为一项随机、双盲、安慰剂对照、全球多中心的Ⅲ期临床研究,共在全球范围纳入216例表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)敏感突变的Ⅲ期非小细胞肺癌患者,以2:1比例随机分配至奥希替尼(osimertinib)组或者安慰剂组,以无进展生存期为主要研究终点。结果表明,奥希替尼组和安慰剂组患者的无进展生存期分别是39.1个月和5.6个月,提示在根治性放射治疗和化学治疗后,奥希替尼能够显著改善*EGFR*突变Ⅲ期不可切除非小细胞肺癌患者的生存期。同时,相较于安慰剂组,奥希替尼组患者的客观缓解率、中位缓解率也获得明显改善,且新发转移明显减少。