

线粒体自噬对喉癌的调控机制及其研究进展

杨宗英¹, 龚正鹏², 于明², 蒋薇薇¹

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学附属医院 耳鼻咽喉科, 贵州 贵阳 550001)

摘 要:线粒体自噬是一种通过选择性自噬机制来清除受损或功能失调的线粒体,从而维持细胞内线粒体平衡以及线粒体质量控制。喉癌是头颈部鳞状细胞癌常见肿瘤之一,尽管经过几十年的不断发展,喉癌患者的发病率及死亡率有所下降,但晚期喉癌患者的预后仍没有得到明显改善。越来越多研究表明,线粒体自噬与肿瘤的发生、发展密切相关。线粒体自噬对肿瘤不仅具有抑制作用,它还可以促进肿瘤的生长。本文阐述了线粒体自噬的调控机制、线粒体自噬与肿瘤的关系、线粒体自噬与喉癌的最新进展等方面的研究,目的在于为喉癌治疗提供新的治疗方向和靶点,从而更好地改善患者的预后。

关 键 词:喉癌;线粒体自噬;氧化应激;线粒体功能障碍;调控机制

中图分类号:R739. 65

Regulatory mechanism of mitochondrial autophagy in laryngeal cancer and its research progress

YANG Zongying¹, GONG Zhengpeng², YU Ming², JIANG Weiwei¹

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China; 2. Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China)

Abstract: Mitochondrial autophagy is a mechanism that removes damaged or dysfunctional mitochondria through selective autophagy, thereby maintaining intracellular mitochondrial homeostasis as well as mitochondrial quality control. Laryngeal cancer is one of the common tumours of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Although the morbidity and mortality of laryngeal cancer patients have decreased after decades of continuous development, the prognosis of patients with advanced laryngeal cancer has not been significantly improved. More and more studies have shown that mitochondrial autophagy is closely related to the occurrence and development of tumours. Mitochondrial autophagy not only has an inhibitory effect on tumors, but also can promote tumour growth. This paper describes the research on the regulatory mechanism of mitochondrial autophagy, the relationship between mitochondrial autophagy and tumors, and the latest progress of mitochondrial autophagy and laryngeal cancer, etc. The aim is to provide new therapeutic directions and targets for the treatment of laryngeal cancer, so as to better improve the prognosis of patients.

Keywords: Laryngeal cancer; Mitochondrial autophagy; Oxidative stress; Mitochondrial dysfunction; Regulatory mechanism

喉癌是头颈部常见的肿瘤之一。尽管喉癌的发病率呈下降趋势,但其预后仍然没有显著改善,尤其是晚期喉癌患者^[1]。而大多数晚期喉癌患者的预后较差主要是因为肿瘤已经发生侵袭或转移。因此,研究喉癌的发病机制并寻找有效的治疗靶点是十分有必要的。线粒体自噬是一种将受损或功能障碍的线粒体进行选择性降解的线粒体质量控制机制。研究表明,线粒体自噬与癌症有着错综复杂的关系。因此,探究线粒体自噬的调控机制有助于发现喉癌潜在的治疗靶点。

基金项目:贵州省科学技术基金(黔科合基础-ZK[2022]一般411)。
第一作者简介:杨宗英,女,在读硕士研究生。
通信作者简介:于明,女,博士,副主任医师。

1 喉癌

喉癌是发生于喉部黏膜上皮的恶性肿瘤,喉鳞状细胞癌是最常见病理类型^[2],是一种起源于呼吸系统的恶性肿瘤^[3]。喉癌通常与吸烟、酗酒或二者共同作用有关^[4],人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染也是喉癌的危险因素之一^[5]。判断患者的预后情况主要考虑 T 分期、肿瘤体积和年龄^[6]。早期诊断、早期治疗对于降低患者死亡率和保护喉部解剖结构和声带功能至关重要^[2]。早期诊断干预措施,如症状宣传活动,日益成为全球癌症控制战略的一部分^[7]。喉癌患者的治疗方式也因肿瘤分期不同而有差异,早期喉癌的治疗方式主要有放射治疗、内镜经口肿瘤切除、经口机器人辅助外科切除和开放性切除等方法^[8]。晚期喉癌患者的治疗方式有单独手术治疗、手术加辅助放疗联合或不联合化疗(aCRT/RT)、根治性放化/放疗(CRT/RT)^[9]。

尽管喉癌的治疗方法(包括手术治疗和放/化疗)取得了一定的进展,但晚期喉癌的存活率仍然不高^[10]。主要原因是部分喉癌早期相关症状及体征不明显,确诊即进入晚期,这一特点在声门上型喉癌中尤为明显。晚期喉癌侵犯组织范围广,区域淋巴结转移多,具有预后不良、生存率低的特点^[11],因此我们应该去寻找更多新的治疗思路,为改善晚期喉癌患者的预后提供更多可能。

2 线粒体自噬

线粒体是具有自身基因组的双膜细胞器^[12],它不仅能调节能量产生和生物合成前体平衡,还能控制许多其他细胞因素,包括细胞溶质钙(Ca^{2+})水平、氧化还原状态的调节、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生以及通过激活线粒体通透性转换孔来启动凋亡^[13]。自噬是脂质代谢、能量管理和细胞物质平衡等代谢稳态的关键调节机制^[14]。它的主要机理是将各种细胞载体运送至溶酶体进行降解和回收,从而维持蛋白质稳态和细胞器的完整性和功能,对于细胞稳态和细胞活力至关重要^[15]。Lemasters^[16]在 2005 年首次提出线粒体自噬这一概念。线粒体自噬是一种线粒体质量控制机制^[17],在缺氧、细胞分化和线粒体损伤等各种条件刺激下触发选择性自噬降解^[18-19],目的是将受损或功能失调

的线粒体清除^[14]。线粒体自噬介导的线粒体消除在许多过程中起着重要作用,包括早期胚胎发育、细胞分化、炎症和细胞凋亡等^[20]。当线粒体失调、受损或自噬途径失效,都会严重影响细胞健康,从而引发相关疾病^[21]。近年来,线粒体自噬已在神经退行性疾病、心血管疾病、癌症、代谢性疾病等临床疾病发病机制相关研究中越来越受到关注。同时,线粒体自噬的调节可能成为某些疾病治疗的新方向^[22]。

3 线粒体自噬的分子调控途径

在正常条件下,线粒体自噬作为一种质量控制机制来维持健康的线粒体从而满足细胞需求^[18]。线粒体功能障碍严重影响细胞健康并导致疾病^[23]。线粒体自噬是一个连续动态的过程,可概括为线粒体自噬活化、线粒体自噬体形成及线粒体自噬体与溶酶体融合降解 3 个关键步骤。线粒体自噬调节机制包括 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced kinase 1, PINK1)/Parkin 信号、腺病毒 E1B 19 kDa 结合蛋白 3 (Bel-2/E1B 19 kDa-interacting protein 3, BNIP3)/Nip3 样蛋白 X (Nip-like protein X, NIX, 又称作 BCL2 相互作用蛋白 3 样受体, BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3-like, BNIP3L) 信号以及 FUN14 结构域包含 1 (FUNDCl) 介导的信号,上述分子可在线粒体受损时激活并聚集在线粒体外膜上,从而启动线粒体自噬^[24-25]。因此,线粒体自噬可以被不同应激类型的信号所刺激并通过不同的途径而被诱导,主要分为泛素依赖性途径和泛素非依赖性途径。

3.1 泛素依赖性途径

PINK1/Parkin 通路是泛素依赖性线粒体自噬的主要调节通路,对线粒体生理的许多方面至关重要,尤其对自噬机制的启动^[26]。PINK1 是一种具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶^[27],它作用于 Parkin 的上游^[28],而 Parkin 是一种 E3 泛素连接酶^[29],具有介导底物泛素化、调节蛋白质降解和信号转导的作用^[30]。正常情况下 PINK1 在细胞质中合成,在正常线粒体中的含量非常低,但当线粒体膜处于去极化状态时, PINK1 被激活,且积累在线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)中,成为受损线粒体的分子受体。之后, PINK1 磷酸化 Parkin,从而解除 Parkin 自身抑制,增强其活性,并进一步加大线粒体外膜对 Parkin 的募集。线粒体外膜中如线粒体融合蛋白-2 和电压依赖性阴离子通道-1 等 Parkin 底

物泛素化和磷酸化后,与视神经磷酸酶和自噬受体蛋白 NDP52 发生相互作用,最后泛素化底物被介导进入线粒体,自此线粒体自噬启动^[30-37]。在线粒体自噬过程中,PINK1 与 E3 泛素连接酶 PRKN/parkin 协同工作,将受损的线粒体引向溶酶体进行降解^[27]。Parkin 是细胞中重要的监测系统,当蛋白质错误折叠或受到细胞生存威胁时,Parkin 的磷酸化和去磷酸化可以快速有效地调节其功能和活性,并最终诱导内质网应激介导的细胞死亡^[38]。Parkin 的功能丧失突变常见于多种肿瘤中,可抑制线粒体自噬,导致肿瘤发生^[32]。

3.2 泛素非依赖性途径

通过泛素非依赖性途径来介导的线粒体自噬通常也称为受体依赖性线粒体自噬,其介导的途径不需要泛素的参与。在线粒体外膜上具有可与微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3 相互作用区域(LIR)的受体蛋白,例如 BNIP3、NIX 和 FUNDC1,可以与轻链 3 蛋白结合,从而将吞噬载体与靶向线粒体连接起来,直接诱导线粒体自噬^[39-40]。

3.2.1 BNIP3、NIX 介导的线粒体自噬 BNIP3 和 NIX 是线粒体外膜上的同源膜蛋白^[41],也是 BH3-only 蛋白家族中的相关蛋白,可诱导细胞死亡和自噬^[42]。

在 BNIP3 中具有功能不同的结构域^[43],其中 C-末端结构域具有跨膜功能,负责其在线粒体的定位并确保二聚化的顺利进行,该结构域对于 BNIP3 作为细胞死亡调节剂发挥作用是必不可少的^[44]。N-末端结构域包含轻链 3 的 LIR 基序,当 BNIP3 进行同源二聚化后 LIR 基序可介导 BNIP3 作为自噬受体靶向锚定自噬体膜上的轻链 3,从而诱导线粒体自噬^[45]。在 N-末端区域还含有 PEST 序列,其富含脯氨酸(P)、谷氨酸(E)、丝氨酸(S)和苏氨酸(T)。这些序列的侧翼是组氨酸和精氨酸/赖氨酸氨基酸残基,负责蛋白酶体降解^[46]。BNIP3 的 Bcl-2 同源结构域 3(BH3-结构域, Bcl-2 homology 3)是 BH3-only 蛋白中的非典型结构域,BNIP3 通过其 BH3 结构域抑制促生存的 Bcl-2 成员,并削弱 BNIP3 促凋亡功能的色氨酸残基,进而通过其负责与自噬体结合的轻链 3 中的 LIR 基序激活线粒体自噬^[47-48]。BNIP3 还可以作为线粒体自噬的诱导分子受体,直接通过保守的轻链 3 的 LIR 基序进行相互作用,选择性将线粒体特异性诱导进入自溶酶体中,从而进行自噬体的降解^[45]。BNIP3 是一种应激传感器蛋白,由剧烈缺氧诱导产生^[49]。因为其启动子

具有缺氧反应元件。在缺氧条件下,缺氧诱导因子 1 α 与缺氧反应元件结合并激活 BNIP3 启动子从而诱导线粒体自噬^[43]。因为 BNIP3 是强缺氧标志物,所以当氧气下降至 2% 以下时 BNIP3 可被快速诱导并达到高水平^[50-51]。一旦肿瘤细胞存活,缺氧通过缺氧诱导因子 1 α 介导的 BNIP3 和 FUNDC1 通路诱导激活线粒体自噬,从而增加肿瘤细胞存活。BNIP3 还具有二分作用,其激活和失活都有助于肿瘤存活^[52]。

NIX 是 BNIP3 的同源蛋白^[53],具有 56% 的同源性^[54]。BNIP3 和 NIX 均被缺氧诱导因子 1 α 转录激活以响应缺氧和升高的活性氧^[55-56]。NIX 同样含有凋亡效应的 BH3 结构域、跨膜结构域和 LIR 基序^[57]。NIX 上的 BH3 结构域可与 Bcl-2 和 Bcl-xL 相互作用,从而提高线粒体外膜的通透性,使更多细胞色素 C 释放进入胞浆,诱导细胞凋亡。此外,BH3 结构域与 Bcl-2 的相互作用可导致 Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)复合体解离,促进凋亡蛋白 Bax 的释放,诱导凋亡的发生^[58]。NIX 作为线粒体受体能与轻链 3 及轻链 3 同源物 GABA 受体相关蛋白(GABA receptor-associated protein, GABARAP)结合,从而介导线粒体进入自噬体^[59]。2007 年,Schweers 等^[60]发现 NIX 在终末网织红细胞分化过程中的程序性线粒体清除是不可或缺的。在 NIX 缺失的网织红细胞中,并不能使线粒体被有效清除^[58]。

3.2.2 FUNDC1 介导的线粒体自噬 FUNDC1 是一种新型的、位于线粒体外膜的自噬受体^[61],它具有 3 个跨膜区,在 N-末端有特征性与轻链 3-LIR 基序暴露于细胞质,在 LIR 基序中含有 Y(18)xxL(21)基序,可以结合轻链 3 以调节线粒体自噬的发生。在 LIR 基序中含有 Tyr 18 和 Ser13 磷酸化位点。在正常生理情况下,FUNDC1 介导的线粒体自噬通过调节 Src 激酶对 LIR 基序 Tyr 18 位点、Ser13 位点以及 CK2 α (酪蛋白激酶 2 α)磷酸化来抑制。

FUNDC1 是诱导线粒体自噬的特异性调节剂。在缺氧条件下,Src 激酶失活,线粒体局部磷酸甘油酸变位酶 5 使 Ser13 去磷酸化^[62],导致 FUNDC1 去磷酸化,从而使 FUNDC1 与轻链 3-II(在自噬刺激下,由轻链 3-I 转化而来^[63])的共定位和相互作用增加,导致线粒体作为特定的载体选择性地结合到轻链 3 结合的分隔膜中,随后被 lamp1 阳性的自溶酶体去除线粒体,自此激活线粒体自噬^[64-66]。

4 线粒体自噬与喉癌的关系

4.1 线粒体自噬与肿瘤

线粒体自噬可将受损或功能障碍的线粒体被选择性降解^[67],对于在应激条件下维持细胞稳态至关重要^[68]。虽然目前线粒体自噬在肿瘤中的作用机制仍不清楚,但许多研究仍表明线粒体自噬在肿瘤发生、进展和治疗中发挥作用。

缺氧是肿瘤进展的关键驱动因素,这既是对肿瘤细胞的影响,也是对更广泛的肿瘤微环境的影响,后一种通过上皮间充质转化、自噬和代谢转换发生来产生作用^[69]。当机体处于营养不良、缺氧、DNA损伤、炎症和线粒体膜去极化等细胞毒性应激源时,线粒体自噬被应激激活^[70]。

肿瘤细胞过度或长时间暴露于这些应激源会导致不可逆转的线粒体损伤,导致细胞死亡,会通过肿瘤细胞的特有代谢途径,在应激适应过程中重编程,以满足肿瘤细胞增殖所必须的生物能量和生物合成需求,改变细胞生长方式和发生分化^[71-73],其中代谢重编程在肿瘤发生和转移方面起着关键作用^[74],肿瘤细胞在代谢适应过程中需通过糖酵解和氧化磷酸化来增加ATP的产生以维持能量状态^[75]。失调的自噬对健康和疾病都有影响,目前发现,自噬通过抑制肿瘤起始但支持肿瘤进展而发挥二分法作用^[68]。这可能与不同的线粒体自噬水平程度以及肿瘤的不同类型或阶段有关。

4.2 线粒体自噬与喉癌

喉癌是一种多因素多阶段的疾病,涉及基因突变和不受控制的细胞增殖。目前发病机制尚不明确,其诱发因素有吸烟、饮酒、环境因素等^[76]。

在喉癌的发生发展中氧化应激有着重要作用,氧化应激是由活性氧水平升高引起。活性氧可以通过表观遗传修饰、转录因子和非编码RNA改变癌基因和抑癌基因的表达。活性氧稳态可作为正常细胞存活和适当细胞信号传导的信号通路。而由活性氧水平平衡引起的慢性炎症会导致许多疾病和不同类型的癌症^[77-78]。活性氧积累会导致自由基的产生增加,导致细胞大分子损伤、修饰,抗氧化防御系统过载,并通过破坏氧化剂和抗氧化剂之间的稳态产生氧化应激,出现细胞内的DNA损伤,基因组DNA稳定性降低,严重的线粒体DNA(mtDNA)损伤,呼吸链中的超氧化物泄漏,进行性呼吸链功能障碍等,促进癌变,而严重损伤的线粒体DNA又反过来使

活性氧进一步产生和细胞损伤,自此形成损伤级联反应,致癌风险增高^[79-80]。在非肿瘤或肿瘤发育早期,可通过线粒体自噬来降低活性氧的水平或能量产生,从而抑制肿瘤的转移并预防基因组的不稳定^[81]。虽然在肿瘤的最初开始阶段,自噬对肿瘤有抑制作用,但有研究仍认为当肿瘤形成后,肿瘤后期的进展也有自噬的参与。肿瘤细胞因增殖导致代谢需求增加,不可避免出现肿瘤环境缺氧,直到充分建立滋生血管。因此,特别是具有Ras突变的肿瘤细胞,严重依赖于自噬并且对自噬“上瘾”^[82]。

Hui等^[83]研究发现,过氧化氢是喉癌细胞在氧化应激反应中FUNDC1的关键上调因子,它通过激活细胞外调节蛋白激酶信号并调节时间和剂量来诱导FUNDC1在细胞中的表达上调,触发喉癌细胞发生线粒体自噬反应,从而促进喉癌细胞在氧化应激条件下的存活。在癌细胞中,线粒体自噬清除促凋亡的线粒体,可能具有细胞保护作用^[84]。线粒体自噬也可能提供一种可能的方式来获得足够的生存能量,并去除线粒体产生的活性氧^[85],而活性氧水平可能有助于维持喉癌细胞线粒体功能。Hui等^[83]最终也认为,FUNDC1介导的线粒体自噬可能是肿瘤细胞对肿瘤环境的代谢适应,可能对维持氧化应激条件下喉癌细胞的存活具有潜在的保护作用,所以FUNDC1可能是治疗喉癌的潜在靶点。尽管目前相关机制及靶点仍未明确,但这些研究也为线粒体自噬靶向治疗喉癌提供了新的可能。

5 总结与展望

近年来线粒体自噬在肿瘤中发挥的作用越来越受到关注,最新的成果可以让我们更深入地了解线粒体自噬与肿瘤之间的相互作用,并为喉癌的诊断及治疗提供新的潜在靶点和策略。在健康状态下,细胞能通过线粒体自噬来维持细胞稳态及活力,当机体处于缺氧导致氧化应激时,活性氧会进一步产生及损伤细胞,线粒体功能失调、自噬途径失效时线粒体受损,这时不同应激类型的信号刺激并通过泛素依赖性途径或泛素非依赖性途径而引发线粒体自噬。在非肿瘤或肿瘤发育早期,通过线粒体自噬来降低活性氧的水平或能量产生,对肿瘤起抑制作用。一旦肿瘤形成,自噬就会参与肿瘤后期的进展,促进肿瘤生长。氧化应激触发的线粒体自噬对喉癌的发生发展具有重要作用。目前发现激活ERK1/2信号诱导FUNDC1在细胞中的表达上调,触发喉癌细

胞发生线粒体自噬反应,从而有利于喉癌细胞在氧化应激条件下的存活,FUNDC 1 可能是治疗喉癌的潜在靶点。虽然关于线粒体自噬在肿瘤的研究已较多,但鉴于肿瘤的发病机制复杂多样,线粒体自噬在喉癌中的具体相关作用机制仍未完全明确,未来需要进一步从不同途径对线粒体自噬进行深入研究,以更好地了解喉癌的病理过程,从而为治疗喉癌提供新的理念和思路。

参考文献:

- [1] Verro B, Saraniti C, Carlisi D, et al. Biomarkers in laryngeal squamous cell carcinoma: The literature review[J]. *Cancers*, 2023, 15(20): 5096.
- [2] Araújo T, Santos CP, De Momi E, et al. Learned and handcrafted features for early-stage laryngeal SCC diagnosis[J]. *MBEG*, 2019, 57(12): 2683–2692.
- [3] Song L, Zhang S, Yu S, et al. Cellular heterogeneity landscape in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(10): 2879–2890.
- [4] Johnson DE, Burtress B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 92.
- [5] Tumban E. A current update on human papillomavirus-associated head and neck cancers[J]. *Viruses*, 2019, 11(10): 922.
- [6] 龚洪立, 施勇, 陶磊, 等. 喉垂直部分切除术治疗声门型喉癌的临床疗效分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(2): 13–18.
- [7] Koo MM, Swann R, McPhail S, et al. Presenting symptoms of cancer and stage at diagnosis: evidence from a cross-sectional, population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1): 73–79.
- [8] Hrelec C. Management of laryngeal dysplasia and early invasive cancer[J]. *Curr Treat Option On*, 2021, 22(10): 90.
- [9] Wushouer A, Li W, Zhang M, et al. Comparison of treatment modalities for selected advanced laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(1): 361–371.
- [10] Li W, Fu M, Zhao K, et al. Development and validation of a novel metabolic signature for predicting prognosis in patients with laryngeal cancer[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(4): 1129–1138.
- [11] Lauwerends LJ, Galema HA, Hardillo JAU, et al. Current intraoperative imaging techniques to improve surgical resection of laryngeal cancer: A systematic review[J]. *Cancers*, 2021, 13(8): 1895.
- [12] Gray MW. Mitochondrial evolution[J]. *Csh Perspect Biol*, 2012, 4(9): a011403.
- [13] Guo C, Sun L, Chen X, et al. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(21): 2003–2014.
- [14] Shan Z, Fa WH, Tian CR, et al. Mitophagy and mitochondrial dynamics in type 2 diabetes mellitus treatment[J]. *Aging*, 2022, 14(6): 2902–2919.
- [15] Debnath J, Gammoh N, Ryan KM. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8): 560–575.
- [16] Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging[J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1): 3–5.
- [17] Liu T, Zhu H, Ge M, et al. GPD1L inhibits renal cell carcinoma progression by regulating PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(16): 2328–2339.
- [18] Jiménez-Loygorri JJ, Benítez-Fernández R, Viedma-Poyatos á, et al. Mitophagy in the retina: Viewing mitochondrial homeostasis through a new lens[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 96: 101205.
- [19] Nguyen-Dien GT, Kozul K-L, Cui Y, et al. FBXL4 suppresses mitophagy by restricting the accumulation of NIX and BNIP3 mitophagy receptors[J]. *EMBO J*, 2023, 42(13): e12767.
- [20] Onishi M, Yamano K, Sato M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. *EMBO J*, 2021, 40(3): e104705.
- [21] Bharath LP, Nikolajczyk BS. The intersection of metformin and inflammation[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(5): C873–C879.
- [22] Lu Y, Li Z, Zhang S, et al. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 736–766.
- [23] Ng MYW, Wai T, Simonsen A. Quality control of the mitochondrion[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 881–905.
- [24] 胡帅, 武心茹, 徐帅, 等. 线粒体自噬在运动改善肌肉衰减症中的作用[J]. *中国体育科技*, 2023, 59(11): 82–90.
- [25] Iorio R, Celenza G, Petricca S. Mitophagy: Molecular mechanisms, new concepts on parkin activation and the emerging role of AMPK/ULK1 axis[J]. *Cells*, 2021, 11(1): 30.
- [26] Li J, Yang D, Li Z, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 84: 101817.
- [27] Han R, Liu Y, Li S, et al. PINK1-PRKN mediated mitophagy: differences between in vitro and in vivo models[J]. *Autophagy*, 2023, 19(5): 1396–1405.
- [28] Tanaka K. The PINK1-Parkin axis: An overview[J]. *Neurosci Res*, 2020, 159: 9–15.
- [29] Wang XL, Feng ST, Wang ZZ, et al. Parkin, an E3 Ubiquitin ligase, plays an essential role in mitochondrial quality control in parkinson's disease[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(7): 1395–1411.
- [30] Wang Q, Liu C. Mitophagy plays a 《double-edged sword》 role in the radiosensitivity of cancer cells[J]. *J Cancer Res Clin*, 2024, 150(1): 14.
- [31] 谢洪, 李艳君, 陈英玉. 线粒体自噬[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2011, 27(12): 1081–1087.
- [32] Poole LP, Macleod KF. Mitophagy in tumorigenesis and metastasis

- [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(8): 3817–3851.
- [33] Harper JW, Ordureau A, Heo JM. Building and decoding ubiquitin chains for mitophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 93–108.
- [34] Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy[J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 309–314.
- [35] Geisler S, Holmström KM, Skujat D, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2): 119–131.
- [36] Chen Y, Dorn GW. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria [J]. *Science*, 2013, 340(6131): 471–475.
- [37] Sarraf SA, Raman M, Guarani-Pereira V, et al. Landscape of the PARKIN-dependent ubiquitylome in response to mitochondrial depolarization[J]. *Nature*, 2013, 496(7445): 372–376.
- [38] Ding D, Ao X, Liu Y, et al. Post-translational modification of Parkin and its research progress in cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 77.
- [39] Ma Y, Zhou X, Gui M, et al. Mitophagy in hypertension-mediated organ damage [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1309863.
- [40] Liu L, Sakakibara K, Chen Q, et al. Receptor-mediated mitophagy in yeast and mammalian systems[J]. *Cell Res*, 2014, 24(7): 787–795.
- [41] Delgado JM, Shoemaker CJ. An unexpected journey for BNIP3 [J]. *Autophagy*, 2024, 20(6): 1447–1448.
- [42] Zhang J, Ney PA. Role of BNIP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(7): 939–946.
- [43] Gorbunova AS, Yaprntseva MA, Denisenko TV, et al. BNIP3 in lung cancer: To kill or rescue? [J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3390.
- [44] Vasagiri N, Kutala VK. Structure, function, and epigenetic regulation of BNIP3: a pathophysiological relevance [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(11): 7705–7714.
- [45] Hanna RA, Quinsay MN, Orogo AM, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23): 19094–19104.
- [46] Rogers S, Wells R, Rechsteiner M. Amino acid sequences common to rapidly degraded proteins: the PEST hypothesis[J]. *Science*, 1986, 234(4774): 364–368.
- [47] Choe SC, Hamacher-Brady A, Brady NR. Autophagy capacity and sub-mitochondrial heterogeneity shape Bnip3-induced mitophagy regulation of apoptosis[J]. *Cell Commun Signal*, 2015, 13: 37.
- [48] Aouacheria A, Brunet F, Gouy M. Phylogenomics of life-or-death switches in multicellular animals: Bcl-2, BH3-only, and BNip families of apoptotic regulators [J]. *Mol Biol Evol*, 2005, 22(12): 2395–2416.
- [49] Bruick RK. Expression of the gene encoding the proapoptotic Nip3 protein is induced by hypoxia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(16): 9082–9087.
- [50] Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression[J]. *Nature*, 2006, 441(7092): 437–443.
- [51] Kasper LH, Boussouar F, Boyd K, et al. Two transactivation mechanisms cooperate for the bulk of HIF-1-responsive gene expression[J]. *EMBO J*, 2005, 24(22): 3846–3858.
- [52] Chang JY, Yi HS, Kim HW, et al. Dysregulation of mitophagy in carcinogenesis and tumor progression[J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2017, 1858(8): 633–640.
- [53] Field JT, Gordon JW. BNIP3 and Nix: Atypical regulators of cell fate[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(10): 119325.
- [54] Matsushima M, Fujiwara T, Takahashi E, et al. Isolation, mapping, and functional analysis of a novel human cDNA (BNIP3L) encoding a protein homologous to human NIP3 [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 21(3): 230–235.
- [55] Dayan F, Roux D, Brahimi-Horn MC, et al. The oxygen sensor factor-inhibiting hypoxia-inducible factor-1 controls expression of distinct genes through the bifunctional transcriptional character of hypoxia-inducible factor-1alpha[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(7): 3688–3698.
- [56] Guo K, Searfoss G, Krolkowski D, et al. Hypoxia induces the expression of the pro-apoptotic gene BNIP3 [J]. *Cell Death Differ*, 2001, 8(4): 367–376.
- [57] Marinkovic M, Šprung M, Novak I. Dimerization of mitophagy receptor BNIP3L/NIX is essential for recruitment of autophagic machinery[J]. *Autophagy*, 2021, 17(5): 1232–1243.
- [58] 靳晓慧, 卢帅菲, 白明, 等. NIX 介导的线粒体自噬研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(11): 2086–2092.
- [59] Schwarten M, Mohrlüder J, Ma P, et al. Nix directly binds to GABARAP: a possible crosstalk between apoptosis and autophagy [J]. *Autophagy*, 2009, 5(5): 690–698.
- [60] 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.
- [61] Liu H, Zang C, Yuan F, et al. The role of FUNDC1 in mitophagy, mitochondrial dynamics and human diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 197: 114891.
- [62] Takeda K, Komuro Y, Hayakawa T, et al. Mitochondrial phosphoglycerate mutase 5 uses alternate catalytic activity as a protein serine/threonine phosphatase to activate ASK1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(30): 12301–12305.
- [63] Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing[J]. *EMBO J*, 2000, 19(21): 5720–5728.
- [64] Liu L, Feng D, Chen G, et al. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(2): 177–185.
- [65] Wu X, Wu FH, Wu Q, et al. Phylogenetic and molecular evolutionary analysis of mitophagy receptors under hypoxic conditions [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 539.

- [66] Zhou H, Zhu P, Wang J, et al. Pathogenesis of cardiac ischemia reperfusion injury is associated with CK2 α -disturbed mitochondrial homeostasis via suppression of FUNDC1-related mitophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(6): 1080–1093.
- [67] Yang X, Pan W, Xu G, et al. Mitophagy: A crucial modulator in the pathogenesis of chronic diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 502: 245–254.
- [68] Onorati AV, Dyczynski M, Ojha R, et al. Targeting autophagy in cancer[J]. *Cancer*, 2018, 124(16): 3307–3318.
- [69] Redfern A, Agarwal V, Thompson EW. Hypoxia as a signal for prison breakout in cancer[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2019, 22(4): 250–263.
- [70] Xu HM, Hu F. The role of autophagy and mitophagy in cancers[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 128(2): 281–289.
- [71] Vara-Perez M, Felipe-Abrio B, Agostinis P. Mitophagy in cancer: A tale of adaptation[J]. *Cells*, 2019, 8(5): 493.
- [72] Drake LE, Springer MZ, Poole LP, et al. Expanding perspectives on the significance of mitophagy in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 47: 110–124.
- [73] Lee YG, Park DH, Chae YC. Role of mitochondrial stress response in cancer progression[J]. *Cells*, 2022, 11(5): 771.
- [74] Jin T, Wang C, Tian Y, et al. Mitochondrial metabolic reprogramming: An important player in liver cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 197–203.
- [75] Kimmelman AC, White E. Autophagy and tumor metabolism[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(5): 1037–1043.
- [76] Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, et al. An update on larynx cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 31–50.
- [77] Ebrahimi SO, Reisi S, Shareef S. miRNAs, oxidative stress, and cancer: A comprehensive and updated review[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 8812–8825.
- [78] Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(5): 993–999.
- [79] Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, et al. ROS and the DNA damage response in cancer[J]. *Redox Biol*, 2019, 25: 101084.
- [80] Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2021, 787: 108365.
- [81] Miller DR, Thorburn A. Autophagy and organelle homeostasis in cancer[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 906–918.
- [82] Yang S, Wang X, Contino G, et al. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(7): 717–729.
- [83] Hui L, Wu H, Wang TW, et al. Hydrogen peroxide-induced mitophagy contributes to laryngeal cancer cells survival via the upregulation of FUNDC1[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(5): 596–606.
- [84] Ichim G, Lopez J, Ahmed SU, et al. Limited mitochondrial permeabilization causes DNA damage and genomic instability in the absence of cell death[J]. *Mol Cell*, 2015, 57(5): 860–872.
- [85] Poillet-Perez L, Despouy G, Delage-Mourroux R, et al. Interplay between ROS and autophagy in cancer cells, from tumor initiation to cancer therapy[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 184–192.

(收稿日期:2024–05–09)

本文引用格式:杨宗英,龚正鹏,于明,等. 线粒体自噬对喉癌的调控机制及其研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025, 31(3): 89–95. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202524166

Cite this article as: YANG Zongying, GONG Zhengpeng, YU Ming, et al. Regulatory mechanism of mitochondrial autophagy in laryngeal cancer and its research progress[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2025, 31(3): 89–95. DOI: 10.11798/j.issn.1007–1520.202524166