

GSDMD在肿瘤中的研究进展

白鹏伟¹, 张永斌², 安心桥³, 白兆兆¹, 许焱³, 达明绪^{1,2*}

¹宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川

²甘肃省人民医院肿瘤外科, 甘肃 兰州

³甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年2月11日; 发布日期: 2024年2月18日

摘要

GSDMD属于gasdermin家族, 是细胞焦亡通路当中的关键因子, 其与gasdermin家族其他的因子包括GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDME和DFNB59一样都具有相同的双域结构, 这种结构诱导了细胞焦亡的发生。细胞焦亡与机体的防御、炎症、自身免疫性疾病和许多其他系统性疾病中均存在着千丝万缕的联系, 而GSDMD又作为细胞焦亡的关键触发点与许多疾病的发生都存在联系。本文就GSDMD在肿瘤当中的研究进展作一综述。

关键词

GSDMD, 细胞焦亡, 肿瘤

Research Progress of GSDMD in Tumors

Pengwei Bai¹, Yongbin Zhang², Xinqiao An³, Zhaozhao Bai¹, Yan Xu³, Mingxu Da^{1,2*}

¹School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

²Department of Surgical Oncology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou Gansu

³The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

Received: Jan. 18th, 2024; accepted: Feb. 11th, 2024; published: Feb. 18th, 2024

Abstract

GSDMD is a member of the gasdermin family and plays a crucial role in the pyroptosis pathway. It has the same dual-domain structure as other members of the gasdermin family, such as GSDMA,

*通讯作者。

文章引用: 白鹏伟, 张永斌, 安心桥, 白兆兆, 许焱, 达明绪. GSDMD 在肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 2885-2891. DOI: 10.12677/acm.2024.142408

GSDMB, GSDMC, GSDME, and DFNB59, which triggers pyroptosis. Pyroptosis is closely associated with the body's defense, inflammation, autoimmune diseases, and many other systemic diseases. GSDMD, a critical trigger of pyroptosis, is associated with the development of numerous diseases. This article reviews the research progress on gasdermin D (GSDMD) in tumors.

Keywords

GSDMD, Pyroptosis, Tumor

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

肿瘤是全球范围内最常见的疾病之一，其发病率和死亡率均较高。传统的肿瘤治疗方法包括手术、放疗和化疗等，但这些方法往往存在副作用和耐药性问题。因此，寻找新的肿瘤治疗方法一直是医学领域的研究热点。近年来，随着对细胞死亡机制的深入研究，GSDMD 作为一种重要的细胞死亡调节蛋白，在肿瘤治疗中发挥着重要作用。细胞焦亡是由炎症因子或外界损伤刺激下游 gasdermin (GSDM) 蛋白，导致 GSDM 蛋白分裂及非活性细胞因子的激活，进一步引发细胞死亡的一种细胞程序性死亡形式[1]。细胞焦亡被认为在癌症中存在双面性，一方面可以迅速导致肿瘤的消退，另一方面可以促进肿瘤微环境的发育[2]。GSDM 家族被认为是细胞焦亡的关键执行家族，其包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 和 DFNB59，其中 GSDMD 的作用机制被广泛关注，有研究证明其在多种肿瘤细胞中表达，包括食管癌和胃癌、黑色素瘤、胰腺癌、前列腺癌和涎腺肿瘤等中，并且对这些癌肿当的诊断与治疗产生关键的影响[3] [4]。本文就 GSDMD 在肿瘤当中的作用机制及研究进展进行详细的综述。

2. GSDMD 的分子结构与发生途径

GSDMD 蛋白与其同家族的其他蛋白具有相似的结构，其长度大约为 220~480 个氨基酸[5]。全长的 GSDMD 蛋白具有两个特征性的结构域，分别为一个 N-末端片段(NT)和一个 c-末端片段(CT)，两个结构域中间由一个活性环相连接，这个活性环即为 GSDMD 的激活位点[6] [7]。GSDMD 介导的细胞焦亡发生机制的关键点即为炎症性因子 caspase-1 激活链接两个结构域的活性环。目前的研究发现 GSDMD 诱导的焦亡主要分为两条途径，分别为典型途径及非典型途径。在典型途径当中，外源性的病原体和内源性的损伤被黑素瘤 2 (AIM2)中缺失的核苷酸结合寡聚域(NOD)样受体(NLRP1, NLRP4 和 NLRP3)和 Pypin 蛋白等识别，然后这些信号可以进一步激活前体 caspase-1。而在非典型途径中，细胞内脂多糖(LPS)可以直接激活 caspase-4、caspase-5 和 caspase-11。之后两条途径中激活的 caspase-1/4/5/11 会进一步结合到链接 GSDMD 两个结构域的活性环，导致 GSDMD 分裂为 NT 和 CT 两个片段，其中功能性的 NT 片段被释放到细胞膜上形成膜孔，膜孔的形成最后引发了细胞的肿胀、细胞膜的破裂，除此以外还会引发细胞质内容物的释放。活化的 caspases 还裂解促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18，导致 IL-1 β 和 IL-18 的成熟。这些促炎细胞因子从细胞膜上的毛孔中释放出来，放大局部或全身的炎症效应[5] [6] [7] [8] [9]。除去这两条较为常见的途径以外，有研究还表明凋亡中的 caspases 也在 GSDMD 调控中发挥作用。还有研究发现在没有焦亡标志蛋白 GSDMD 的情况下，caspase-1 激活 caspase-3 和-7 并诱导细胞凋亡，这说明 GSDMD 是唯一诱导细胞焦亡的 caspase-1 底物。相反，在细胞凋亡过程中，caspase-3/7 通过将 GSDMD 与使蛋白失

活的炎症性 caspases 在不同的位点上切割, 特异性地阻断细胞焦亡[10]。并且 caspase-3/7 的激活是在 caspase-1 驱动的 GSDMD 裂解和细胞焦亡发生后发生的, 其可以负反馈的抑制细胞焦亡和炎症反应[10][11]这些发现表明了细胞死亡途径之间同样存在着复杂的相互作用, 凋亡可以通过这种机制激活细胞焦亡的发生, 也同样可以预防或组织细胞焦亡的发生。

3. GSDMD 对肿瘤的作用具有双面性

GSDMD 通过诱导细胞焦亡的发生对肿瘤的进展产生作用和影响, 但此过程与肿瘤的关系十分复杂。一方面, GSDMD 可以通过诱导细胞焦亡抑制肿瘤的发生发展; 另一方面, 其可以作为一种促炎性死亡的一种形式, 可以形成利于肿瘤生长的微环境, 促进肿瘤的发展[4][7]。在一项对肝细胞癌(HCC)的研究中显示, GSDMD 在肝癌细胞中的表达显著上调, 并且表达上调的 GSDMD 预示着更加不良的预后[12]。类似的情况也出现在膀胱癌[13]当中。相反的, 一些研究中又表明 GSDMD 诱导的细胞焦亡对肿瘤的发生发展具有抑制作用, 例如在卵巢癌[14]、结直肠癌[15]和胃癌[16]当中 GSDMD 的表达显著下调或抑制, 对肿瘤的增殖和转移有着抑制作用。对于这种双面性有学者提出, 不同类型的细胞发生细胞焦亡的机制也大不相同, 免疫细胞细胞焦亡和肿瘤细胞细胞焦亡的进展过程中由于炎症的持续时间和释放的细胞内容物的不同, 对抗肿瘤免疫和治疗产生的反应也截然不同[17]。由于这种差异的存在, 我们依然需要更多的研究来阐明 GSDMD 对肿瘤发生发展及治疗的作用机制。我们总结了目前研究下 GSDMD 在各种肿瘤当中的表达情况及其对相应肿瘤的影响, 见表 1。

Table 1. The expression of Gasdermin D (GSDMD) in various types of tumors and its impact on tumor development [18]
表 1. 不同肿瘤类型中 GSDMD 的表达情况及其对肿瘤发展的影响[18]

肿瘤类型	表达情况	对肿瘤发展的影响
膀胱尿路上皮癌(BLCA)	上调	促进
乳腺浸润性癌(BRCA)	上调	促进
胆管癌(CHOL)	上调	促进
肾透明细胞癌(KIRC)	上调	促进
肝上皮细胞癌(LIHC)	上调	促进
结肠腺癌(COAD)	下调	抑制
食管癌(ESCA)	下调	抑制
肺腺癌(LUAD)	下调	抑制
前列腺癌(PRAD)	下调	抑制
直肠腺癌(READ)	下调	抑制
胃腺癌(STAD)	下调	抑制

4. GSDMD 诱导的细胞焦亡对肿瘤免疫微环境的影响

上面我们讲到 GSDMD 诱导的细胞焦亡的典型途径的始发因素为 NLRP1, NLRC4、NLRP3 和 AIM2 识别到了外源性的病原体和内源性的损伤。这些炎症小体的参与使得细胞焦亡的发生与肿瘤免疫微环境密不可分。研究表明, NLRP1 炎症小体可被二肽激肽酶(DPP)激活, 激活的 NLRP1 小体促进了促炎细胞因子的释放和 Th1 细胞的反应, 可以进一步促进小鼠乳腺癌中 CD45、MPO、F4/80、CD4、foxp3 和 MDSC 的招募, 最后增强肿瘤抗 PD1 抗体的效力并降低转移部位 CD8⁺阳性细胞的数量[19]。同样的, NLRP 炎

症小体被认为是一种免疫信号预测因子, 其与肿瘤浸润淋巴细胞和巨噬细胞相关[20]。抑制了 NLRP3 炎症之后可以进一步抑制肿瘤相关巨噬细胞的浸润和 PD-L1 在肿瘤当中的表达, 从而增强抗 PD-L1 的疗效[21]。NLRC4 是肿瘤相关巨噬细胞因子产生的关键, 并且对于 IFN- γ 依赖性的 CD4⁺、CD8⁺ 细胞的产生十分必要[22]。AIM2 在肿瘤免疫微环境中的作用为抑制 IFN- β 的表达的同时增加 IL-1/IL-18 的表达, IL-1/IL-18 促进体内 Treg 的积累和肿瘤的生长, Treg 的积累又可以促进 AIM2 对肿瘤抑制的效应[23]。

在细胞焦亡途径中, IL-1/IL-18 被活化的 caspase-1/4/5/11 所激活并通过 GSDMD 裂解所产的膜孔释放来放大局部或全身的炎症反应。有研究证明, 抗 IL-1 抗体具有抗肿瘤作用并且增强抗 PD-1 抗体的效应[24]。在乳腺癌模型当中的研究显示, 阻断 IL-1 抗体可以抑制肿瘤的生长和转移, 并且还可以抑制骨髓细胞的积累[25]。相比于 IL-1, IL-18 的抗肿瘤作用稍弱一点。研究表明, 重组 IL-18 的单一作用在转移性黑色素瘤患者中的作用很有限, 但与其与 IL-2 联合作用于皮下接种的小鼠肿瘤模型中可以显示出协同的抗肿瘤作用[26]。总之, 通过炎症小体诱发的细胞焦亡程序可以引发肿瘤免疫微环境的改变, 并增强抗肿瘤免疫作用。

5. GSDMD 在肿瘤治疗中的作用

由于细胞焦亡对肿瘤细胞的侵袭、增殖和转移有深远的影响, 因此对几种恶性肿瘤具有重要的治疗意义。一些研究已表明细胞焦亡相关抑制剂显示出了对结肠直肠癌[27]、肝癌[28]、肺腺癌[29]和膀胱癌[30]的抑制活性。FL188 是一种喜树碱类似物可以通过 caspase-1 依赖的细胞焦亡抑制 SW480 和 HT129 细胞的增殖、侵袭和转移[30]。此外, lncrna 与细胞焦亡调节相关。LncRNA RP1-85F18.6 参与促进结肠直肠癌细胞增殖、侵袭和抑制细胞焦亡, 敲低 RP1-85F18.6 可导致 GSDMD 裂解, 引发细胞焦亡[15]。此外, 另一项研究显示, GSDMD 表达水平较低与 CRC 预后较差相关;此外, GSDMD 表达增加可有效诱导细胞死亡[31]。在小鼠结肠癌细胞系[32]中, 上调 IFN- γ 的细胞焦亡可抑制肿瘤细胞增殖, 增强抗肿瘤免疫。一项关于非小细胞肺癌(NSCLC)的研究表明 GSDMD 表达水平的增加有机率增加肿瘤的直径、促进肿瘤淋巴结转移并影响远期生存。此外敲低 GSDMD 可通过线粒体凋亡通路显著抑制 NSCLC 细胞增殖, 抑制 EGFR/Akt 信号通路[33]。

众所周知, 目前对于肿瘤的治疗除去外科手术治疗外应用最为广泛的即为化学药物治疗以及免疫药物治疗两种方法。现阶段已有大量研究证实 GSDMD 诱导的细胞焦亡途径参与到了肿瘤的化疗和免疫治疗过程。一项关于三阴性乳腺癌的研究指出, GSDMD 诱导的细胞焦亡可以被化疗药物顺铂(cisplatin, DDP)所激活并发挥出抑制肿瘤进展的作用[34]。同样的, 在鼻咽癌中紫杉醇可以诱导肿瘤细胞发生细胞焦亡并且细胞焦亡的发生还可以减弱鼻咽癌的抗紫杉醇耐药性[35]。一种名为 α -NETA 的乙酰胆碱转移酶抑制剂同样也可以通过 GSDMD 诱导的细胞焦亡更有效的发挥抗卵巢上皮细胞癌的作用[14]。紫杉醇和多吡啶钆复合物联合使用同样可以通过 GSDMD 介导焦亡改善宫颈癌紫杉醇的耐药性[36]。免疫治疗近些年在临床当中的应用越来越广泛, 但随着很多肿瘤对抗 PD-L1 抗体的耐药很多研究关注到了是否可以联合其他药物来避免抗 PD-L1 抗体的耐药性。在一些研究披露了 GSDMD 的表达与免疫检查点相关基因的表达有密切的联系[12]以后, 对这方面的研究有了突破。一项研究表明 GSDMD 抑制剂与抗 PD-L1 抗体联合治疗肿瘤可以抑制 GSDMD 诱导的免疫细胞焦亡过程, 大大的提高了肿瘤的免疫治疗疗效[37]。除去上述的研究外还有很多研究证实了 GSDMD 在肿瘤治疗当中的作用, 我们将其总结到表 2。

6. 展望与总结

GSDMD 是一种在多种细胞类型中表达的蛋白, 其在肿瘤发生和发展过程中发挥着重要作用。近年来, 关于 GSDMD 在肿瘤中的研究取得了显著的进展, 为肿瘤的诊断和治疗提供了新的思路。GSDMD

Table 2. The role of GSDMD-induced pyroptosis in various tumor treatments
表 2. GSDMD 诱导的细胞焦亡在肿瘤不同治疗方法中起到的作用

治疗方法	肿瘤类型	作用	参考文献
川陈皮素、蛇床子素、 α -NETA、多吡啶钆	卵巢癌	通过诱导 GSDMD 介导的细胞焦亡抑制卵巢癌的进展	[14] [36] [38] [39]
紫杉醇 + 多吡啶钆	宫颈癌	两者联合使用可以通过诱导 GSDMD 介导的焦亡降低宫颈癌紫杉醇耐药性	[36]
二十二碳六烯酸(DHA)	乳腺癌	DHA 处理后乳腺癌细胞 caspase-1 表达增加, 诱发细胞焦亡促进癌细胞死亡	[40]
二甲双胍	食管癌	通过 miR-597/PELP1 轴诱导食管癌细胞焦亡	[41]
Forkhead Box P2 (FOXP2)、 亚麻木酚素(SDG)	结肠癌	FOXP2 可以调节 GSDMD 活性诱发焦亡, SDG 通过 ROS/PI3K/AKT/BAX/Caspase-1/GSDMD 信号轴诱发焦亡	[42] [43]
麦冬皂苷 B	非小细胞肺癌	诱导 GSDMD 介导的焦亡并且减轻了其对顺铂的耐药性	[44]
紫杉醇	鼻咽癌	诱导 GSDMD 介导的细胞焦亡且减弱紫杉醇的耐药性	[35]
阿帕替尼	甲状腺未分化癌	通过 caspase-3/GSDMD 突进介导细胞焦亡的发生	[45]

在肿瘤细胞焦亡中的调控作用得到了深入的研究, 在多种肿瘤细胞系中, 通过激活 GSDMD, 可以诱导细胞焦亡的发生, 从而抑制肿瘤的生长。此外, GSDMD 还与多种凋亡和坏死相关的信号通路相互作用, 如 caspase 和 NLRP3 炎症小体等, 进一步提示了各种不同细胞死亡途径之间可能存在一定联系。这一发现为开发新的抗肿瘤药物提供了潜在的靶点。其次, 关于 GSDMD 在肿瘤免疫中的作用, 研究表明 GSDMD 可以影响肿瘤细胞的免疫应答。通过调节 GSDMD 的表达, 可以影响肿瘤细胞的免疫逃逸, 增强免疫治疗效果。例如, 一些免疫检查点抑制剂如 PD-1/PD-L1 可以通过调节 GSDMD 的表达来增强免疫治疗效果。此外, GSDMD 还可以与免疫细胞相互作用, 影响免疫细胞的活化和功能, 进一步揭示了其在肿瘤免疫中的作用机制。GSDMD 在肿瘤中的研究取得了显著的进展, 为肿瘤的诊断和治疗提供了新的思路。未来, 随着对 GSDMD 的深入研究, 有望开发出更加有效的抗肿瘤药物和治疗策略, 提高肿瘤患者的生存率和生活质量。同时, 对于 GSDMD 在肿瘤免疫和转移中的作用机制也需要进一步深入研究和探讨。

参考文献

- [1] Fang, Y., Tian, S., Pan, Y., *et al.* (2020) Pyroptosis: A New Frontier in Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **121**, Article ID: 109595. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109595>
- [2] Loveless, R., Bloomquist, R. and Teng, Y. (2021) Pyroptosis at the Forefront of Anticancer Immunity. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 264. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02065-8>
- [3] Du, T., Gao, J., Li, P., *et al.* (2021) Pyroptosis, Metabolism, and Tumor Immune Microenvironment. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, e492. <https://doi.org/10.1002/ctm2.492>
- [4] Xia, X., Wang, X., Cheng, Z., *et al.* (2019) The Role of Pyroptosis in Cancer: Pro-Cancer or Pro-“Host”? *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 650. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1883-8>
- [5] Zou, J., Zheng, Y., Huang, Y., *et al.* (2021) The Versatile Gasdermin Family: Their Function and Roles in Diseases. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 751533. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.751533>
- [6] Xia, S., Zhang, Z., Magupalli, V.G., *et al.* (2021) Gasdermin D Pore Structure Reveals Preferential Release of Mature Interleukin-1. *Nature*, **593**, 607-611. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03478-3>
- [7] Dai, Z., Liu, W.C., Chen, X.Y., *et al.* (2023) Gasdermin D-Mediated Pyroptosis: Mechanisms, Diseases, and Inhibitors. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1178662. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1178662>
- [8] Hsu, S.K., Li, C.Y., Lin, I.L., *et al.* (2021) Inflammation-Related Pyroptosis, a Novel Programmed Cell Death Pathway, and Its Crosstalk with Immune Therapy in Cancer Treatment. *Theranostics*, **11**, 8813-8835. <https://doi.org/10.7150/thno.62521>

- [9] Wu, J., Wang, L. and Xu, J. (2022) The Role of Pyroptosis in Modulating the Tumor Immune Microenvironment. *Biomarker Research*, **10**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00391-3>
- [10] Taabazuing, C.Y., Okondo, M.C. and Bachovchin, D.A. (2017) Pyroptosis and Apoptosis Pathways Engage in Bidirectional Crosstalk in Monocytes and Macrophages. *Cell Chemical Biology*, **24**, 507-514.E4. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.03.009>
- [11] He, W.T., Wan, H., Hu, L., et al. (2015) Gasdermin D Is an Executor of Pyroptosis and Required for Interleukin-1 β Secretion. *Cell Research*, **25**, 1285-1298. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.139>
- [12] Lv, T., Xiong, X., Yan, W., et al. (2022) Targeting of GSDMD Sensitizes HCC to Anti-PD-1 by Activating cGAS Pathway and Downregulating PD-L1 Expression. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004763. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004763>
- [13] Peng, J., Jiang, H., Guo, J., et al. (2020) CD147 Expression Is Associated with Tumor Proliferation in Bladder Cancer via GSDMD. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 7638975. <https://doi.org/10.1155/2020/7638975>
- [14] Qiao, L., Wu, X., Zhang, J., et al. (2019) α -NETA Induces Pyroptosis of Epithelial Ovarian Cancer Cells through the GSDMD/Caspase-4 Pathway. *The FASEB Journal*, **33**, 12760-12767. <https://doi.org/10.1096/fj.201900483RR>
- [15] Ma, Y., Chen, Y., Lin, C. and Hu, G. (2018) Biological Functions and Clinical Significance of the Newly Identified Long Non-Coding RNA RPI-85F18.6 in Colorectal Cancer. *Oncology Reports*, **40**, 2648-2658. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6694>
- [16] Wang, W., Chen, D., Jiang, M., et al. (2018) Downregulation of GSDMD Promotes Gastric Cancer Proliferation by Regulating Cell Cycle-Related Proteins. *Journal of Digestive Diseases*, **19**, 74-83. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12576>
- [17] Hou, J., Hsu, J.M. and Hung, M.C. (2021) Molecular Mechanisms and Functions of Pyroptosis in Inflammation and Antitumor Immunity. *Molecular Cell*, **81**, 4579-4590. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.09.003>
- [18] Qiu, S., Hu, Y. and Dong, S. (2021) Pan-Cancer Analysis Reveals the Expression, Genetic Alteration and Prognosis of Pyroptosis Key Gene GSDMD. *International Immunopharmacology*, **101**, Article ID: 108270. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108270>
- [19] Li, R., Zeng, X., Yang, M., et al. (2021) Antidiabetic DPP-4 Inhibitors Reprogram Tumor Microenvironment That Facilitates Murine Breast Cancer Metastasis through Interaction with Cancer Cells via a ROS-NF- κ B-CyrillicB-NLRP3 Axis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 728047. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.728047>
- [20] Ju, M., Bi, J., Wei, Q., et al. (2021) Pan-Cancer Analysis of NLRP3 Inflammasome with Potential Implications in Prognosis and Immunotherapy in Human Cancer. *Briefings in Bioinformatics*, **22**, bbaa345. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa345>
- [21] Liang, Q., Wu, J., Zhao, X., et al. (2021) Establishment of Tumor Inflammasome Clusters with Distinct Immunogenomic Landscape Aids Immunotherapy. *Theranostics*, **11**, 9884-9903. <https://doi.org/10.7150/thno.63202>
- [22] Janowski, A.M., Colegio, O.R., Hornick, E.E., et al. (2016) NLR4 Suppresses Melanoma Tumor Progression Independently of Inflammasome Activation. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 3917-28. <https://doi.org/10.1172/JCI86953>
- [23] Fukuda, K., Okamura, K., Riding, R.L., et al. (2021) AIM2 Regulates Anti-Tumor Immunity and Is a Viable Therapeutic Target for Melanoma. *Journal of Experimental Medicine*, **218**, e20200962. <https://doi.org/10.1084/jem.20200962>
- [24] Kaplanov, I., Carmi, Y., Kornetsky, R., et al. (2019) Blocking IL-1 β Reverses the Immunosuppression in Mouse Breast Cancer and Synergizes with Anti-PD-1 for Tumor Abrogation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 1361-1369. <https://doi.org/10.1073/pnas.1812266115>
- [25] Guo, B., Fu, S., Zhang, J., et al. (2016) Targeting inflammasome/IL-1 Pathways for Cancer Immunotherapy. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 36107. <https://doi.org/10.1038/srep36107>
- [26] Son, Y.I., Dallal, R.M. and Lotze, M.T. (2003) Combined Treatment with Interleukin-18 and Low-Dose Interleukin-2 Induced Regression of a Murine Sarcoma and Memory Response. *Journal of Immunotherapy*, **26**, 234-240. <https://doi.org/10.1097/00002371-200305000-00007>
- [27] Derangere, V., Chevriaux, A., Courtaut, F., et al. (2014) Liver X Receptor β Activation Induces Pyroptosis of Human and Murine Colon Cancer Cells. *Cell Death & Differentiation*, **21**, 1914-1924. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.117>
- [28] Degterev, A., Hitomi, J., Germscheid, M., et al. (2008) Identification of RIP1 Kinase as a Specific Cellular Target of Necrostatins. *Nature Chemical Biology*, **4**, 313-321. <https://doi.org/10.1038/nchembio.83>
- [29] Lin, W., Chen, Y., Wu, B., et al. (2021) Identification of the Pyroptosis-Related Prognostic Gene Signature and the Associated Regulation Axis in Lung Adenocarcinoma. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00557-2>

- [30] Zhang, Q., Tan, Y., Zhang, J., *et al.* (2022) Pyroptosis-Related Signature Predicts Prognosis and Immunotherapy Efficacy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 782982. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.782982>
- [31] Wu, L.S., Liu, Y., Wang, X.W., *et al.* (2020) LPS Enhances the Chemosensitivity of Oxaliplatin in HT29 Cells via GSDMD-Mediated Pyroptosis. *Cancer Management and Research*, **12**, 10397-10409. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S244374>
- [32] Zhou, Z., He, H., Wang, K., *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>
- [33] Gao, J., Qiu, X., Xi, G., *et al.* (2018) Downregulation of GSDMD Attenuates Tumor Proliferation via the Intrinsic Mitochondrial Apoptotic Pathway and Inhibition of EGFR/Akt Signaling and Predicts a Good Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology Reports*, **40**, 1971-1984. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6634>
- [34] Yan, H., Luo, B., Wu, X., *et al.* (2021) Cisplatin Induces Pyroptosis via Activation of MEG3/NLRP3/Caspase-1/GSDMD Pathway in Triple-Negative Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 2606-2621. <https://doi.org/10.7150/ijbs.60292>
- [35] Wang, X., Li, H., Li, W., *et al.* (2020) The Role of Caspase-1/GSDMD-Mediated Pyroptosis in Taxol-Induced cELL Death and a Taxol-Resistant Phenotype in Nasopharyngeal Carcinoma Regulated by Autophagy. *Cell Biology and Toxicology*, **36**, 437-457. <https://doi.org/10.1007/s10565-020-09514-8>
- [36] Chen, D., Guo, S., Tang, X., *et al.* (2022) Combination of Ruthenium (II) Polypyridyl Complex Delta-Ru1 and Taxol Enhances the Anti-Cancer Effect on Taxol-Resistant Cancer Cells through Caspase-1/GSDMD-Mediated Pyroptosis. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **230**, Article ID: 111749. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111749>
- [37] Jiang, Y., Yang, Y., Hu, Y., *et al.* (2022) Gasdermin D Restricts Anti-Tumor Immunity during PD-L1 Checkpoint Blockade. *Cell Reports*, **41**, Article ID: 111553. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111553>
- [38] Magna, M. and Pisetsky, D.S. (2014) The Role of HMGB1 in the Pathogenesis of Inflammatory and Autoimmune Diseases. *Molecular Medicine*, **20**, 138-146. <https://doi.org/10.2119/molmed.2013.00164>
- [39] Zhang, R., Chen, J., Mao, L., *et al.* (2020) Nobiletin Triggers Reactive Oxygen Species-Mediated Pyroptosis through Regulating Autophagy in Ovarian Cancer Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **68**, 1326-1336. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b07908>
- [40] Pizato, N., Luzete, B.C., Kiffer, L., *et al.* (2018) Omega-3 Docosahexaenoic Acid Induces Pyroptosis Cell Death in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 1952. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20422-0>
- [41] Wang, L., Li, K., Lin, X., *et al.* (2019) Metformin Induces Human Esophageal Carcinoma Cell Pyroptosis by Targeting the miR-497/PELP1 Axis. *Cancer Letters*, **450**, 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.02.014>
- [42] Liao, P., Huang, W.H., Cao, L., *et al.* (2022) Low Expression of FOXP2 Predicts Poor Survival and Targets Caspase-1 to Inhibit Cell Pyroptosis in Colorectal Cancer. *Journal of Cancer*, **13**, 1181-1192. <https://doi.org/10.7150/jca.62433>
- [43] Chen, T., Wang, Z., Zhong, J., *et al.* (2022) Secoisolaricresinol Diglucoside Induces Pyroptosis by Activating Caspase-1 to Cleave GSDMD in Colorectal Cancer Cells. *Drug Development Research*, **83**, 1152-1166. <https://doi.org/10.1002/ddr.21939>
- [44] Cheng, Z., Li, Z., Gu, L., *et al.* (2022) Ophiopogonin B Alleviates Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells by Inducing Caspase-1/GSDMD Dependent Pyroptosis. *Journal of Cancer*, **13**, 715-727. <https://doi.org/10.7150/jca.66432>
- [45] Zhao, Q., Feng, H., Yang, Z., *et al.* (2022) The Central Role of a Two-Way Positive Feedback Pathway in Molecular Targeted Therapies-Mediated Pyroptosis in Anaplastic Thyroid Cancer. *Clinical and Translational Medicine*, **12**, e727. <https://doi.org/10.1002/ctm2.727>