

转录因子EB在机体免疫反应中的研究进展

余家建, 范德庆*

重庆市涪陵中心医院肝胆外科, 重庆
Email: *314329727@qq.com

收稿日期: 2021年5月10日; 录用日期: 2021年5月29日; 发布日期: 2021年6月11日

摘要

MiT/TFE家族包括转录因子EB (Transcription factor EB, TFEB)、TFE3、TFEC和MITF, 其中TFEB在调控细胞能量平衡和自噬溶酶体生物发生中发挥主导作用。自噬溶酶体途径是吞噬并清除废旧蛋白及细胞器从而维持机体平衡的重要途径, 而越来越多的研究表明自噬溶酶体在调节机体炎症免疫反应中也具有重要作用。TFEB作为自噬溶酶体生物发生的重要调节因子, 可通过影响溶酶体的发生从而调控机体炎症免疫反应。新近研究表明, TFEB还能直接通过调控免疫相关基因的转录, 从而调控机体免疫反应。我们将通过对TFEB在自噬与炎症反应的作用进行讨论, 为进一步研究TFEB在炎症免疫反应中的作用奠定基础。

关键词

TFEB, 自噬, 溶酶体, 抗原提呈

Research Progress of Transcription Factor EB in Immune Response

Jiajian Yu, Deqing Fan*

Department of Hepatobiliary Surgery, Chongqing Fuling Central Hospital, Chongqing
Email: *314329727@qq.com

Received: May 10th, 2021; accepted: May 29th, 2021; published: Jun. 11th, 2021

Abstract

The MiT/TFE family includes transcription factor EB (TFEB), TFE3, TFEC and MITF, among which TFEB plays a leading role in regulating cell energy balance and autophagolysosome biogenesis. The autophagolysosome pathway is an important way for waste proteins and organelles clearing,

*通讯作者。

and more and more studies show that autophagolysosomes also play an important role in regulating the body's inflammatory immune response. TFEB, as an important regulator of autophagolysosome biogenesis, can regulate the inflammatory immune response of the body by affecting the occurrence of lysosomes. Recent studies have shown that TFEB can also directly regulate the immune response of the body by regulating the transcription of immune-related genes. We are going to discuss the role of TFEB in autophagy and inflammatory response to lay the foundation for further research on the role of TFEB in inflammatory immune response.

Keywords

TFEB, Autophagy, Lysosome, Antigen Presentation

Copyright © 2021 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

转录因子 EB (Transcription factor EB, TFEB)是自噬和溶酶体生物发生的主要调节因子[1]。溶酶体是细胞废旧物质降解的主要场所,长期以来,人们认为溶酶体是一种处于静态的稳定细胞器,但新近研究表明,溶酶体途径的功能也会根据细胞环境的不同进行调节[2]。TFEB 能够调控溶酶体系统中物质的进出,其中,细胞外物质通过内吞功能、吞噬溶酶体系统、自噬以及自噬体与溶酶体的融合过程进入溶酶体,而胞内物质则通过大自噬作用进入溶酶体[3]。此外,溶酶体可作为细胞信号平台以及胞吐作用为细胞提供必需物质,这表明溶酶体是一种动态变化的细胞器[3]。

先天与适应性免疫共同构成机体免疫体系,通过协同作用保护机体免受外来病原体侵害。先天性免疫是机体的第一道防线,主要由巨噬细胞、嗜中性粒细胞和细胞自主防御介导的非特异性免疫构成。适应性免疫主要由 T 细胞与 B 细胞共同介导的具有针对性的特异性免疫构成[4]。先天性与适应性免疫均会通过自噬与溶酶体系统发挥作用,因此,最近人们通过对 TFEB 在溶酶体的作用及其与免疫相关基因关系的研究,将 TFEB 与机体免疫体系联系起来[5]。本文中,我们将对 TFEB 的功能及其活化的分子机制,并结合 TFEB 与机体免疫反应相关的新近发现进行综述。

2. 自噬溶酶体途径与免疫反应的关系

自噬在机体中通常被认为具有保护作用,在机体应对内部及外界刺激(如氧化应激,营养剥夺,蛋白质受损等)中至关重要[6]。自噬过程中,含有 LC3 连接基序或被泛素化标记的废旧蛋白及受损细胞器能够与自噬衔接蛋白(如 P62)结合,并进一步结合于 LC3 形成自噬小体,自噬小体能够与溶酶体融合成自噬溶酶体,进而将吞噬的物质降解并重复利用[7]。自噬溶酶体系统除了维持机体稳态外,越来越多的研究认为它在机体免疫反应中也发挥重要作用。

近来研究表明,自噬溶酶体途径与系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症肠病、神经退行性疾病等多种免疫性疾病关系密切[8]。此外,自噬还能够有效调控炎症小体,从而发挥抗炎特性。炎症小体是一种信号复合体,可对病原体相关模式分子(Pathogen-associated molecular pattern molecules, PAMPs)或损伤相关模式分子(Damage-associated molecular patterns, DAMPs)产生应答,进而诱导凋亡相关蛋白 Caspase1 的活化,促进 IL-1 β 和 IL-18 前体蛋白的分泌[9]。还有研究表明,溶酶体可通过调节糖皮质激素受体来平衡炎症水平[10]。可见,自噬溶酶体途径可通过多种机制调节炎症,从而在维持机体炎症稳态中发挥重要作用。

3. TFEB 调控溶酶体自噬

TFEB 作为 MiT/TFE 家族的一员, 其活性受翻译后修饰和蛋白相互作用的调控, 正常状态下, TFEB 主要以无活性状态存在于胞质, 当细胞受到饥饿或溶酶体功能异常等应激后, TFEB 可迅速进行核转位并激活靶基因的转录[11]。研究表明, TFEB 的细胞定位和活化状态主要与其磷酸化状态有关, 丝氨酸 142 (Ser142)和丝氨酸 211 (Ser211)是 TFEB 蛋白的主要磷酸化位点, 该两个位点磷酸化的 TFEB 以无活性状态存在于胞质中, 而当 TFEB 蛋白的 Ser142 或 Ser211 去磷酸化时, 则 TFEB 被激活并转入核内发挥作用[12]。mTORC1 是调节细胞生长的重要调节子, 也是在正常状态下维持 TFEB 蛋白磷酸化的主要蛋白激酶, 在营养丰富的情况下, 活化的 GTP 激酶可以将 mTORC1 募集到溶酶体膜上, 通过小 GTP 激酶使其活化, 进而磷酸化 TFEB, 而在饥饿等应激状态下, mTORC1 从溶酶体膜上被释放出来并失活[11]。同时, 饥饿应激还可诱导溶酶体经 Ca^{2+} 通道释放 Ca^{2+} , 进而激活钙调磷酸激酶使 TFEB 去磷酸化并转入核内[13]。

溶酶体通过降解细胞废旧物质, 促进细胞物质再循环从而在维持细胞稳态过程中发挥重要作用[6]。溶酶体是自噬过程中必不可少的成分, 它通过与自噬小体融合形成双层膜结构, 进而发挥降解废旧蛋白及受损细胞器的功能[7]。此外, 溶酶体还参与物质出入细胞的多种过程, 包括内吞和溶酶体胞吐作用[14]。长期以来, 人们认为溶酶体仅仅作为降解废旧物质的静态细胞器, 但新近研究打破了这一观点[2]。溶酶体的启动子区域有一个名为 CLEAR 的结构, 是一个或多个含有 10 个碱基回文序列构成的, 该结构在调控溶酶体的生物合成及功能中发挥作用, 且该序列通常出现在溶酶体转录起始位点的前 200 个碱基对内, 可识别 MiT/TFE 亚家族成员(TFEB、TFE3、TFEC 三种转录因子), 该家族可以通过促进溶酶体的功能及生物发生而参与调节细胞与机体的多种生理过程[15]。研究表明, TFEB 能够直接结合 CLEAR, 从而促进 CLEAR 调控的整个基因网络的表达水平, 过表达 TFEB 能够引起溶酶体数量的增加, 并提高溶酶体酶活性, 增强溶酶体的分解代谢活性, 促进自噬底物的降解[16]。

以上结果表明, TFEB 可调控溶酶体的生物发生和自噬诱导过程, 并协调转录程序, 从而在调控细胞物质的降解途径, 促进胞内物质的清除过程中发挥重要作用。

4. TFEB 与免疫系统的关系

免疫系统在防止病菌入侵, 保护机体过程中至关重要, 但免疫系统的异常激活也可能对机体造成损害, 因此机体必须对免疫系统进行严格调控。研究表明, 由 TFEB 介导的自噬溶酶体途径在免疫反应中发挥重要作用[17], 包括免疫系统的发育、先天和适应性免疫和炎症反应的调节、细胞内微生物的选择性降解, 特别是在宿主应对病毒侵袭时产生的保护作用方面[18]。值得一提的是, 自噬溶酶体系统能够参与 B 淋巴细胞, 树突状细胞(Dendritic cells, DCs)和 CD4+T 细胞的抗原呈递过程。TFEB 可以通过增强溶酶体活性, 从而调节各抗原提呈途径之间的平衡, 如在 DCs 中, TFEB 可被成熟的吞噬体诱导激活, 增加 MHC-II 抗原提呈, 同时抑制 MHC-I 抗原提呈, 维持二者之间的平衡, 此外, 病原体还能够通过细胞应激相关信号通路激活 TFEB, 进一步激活自噬溶酶体系统清除病原体的功能, 间接调控机体免疫反应[19]。

有关秀丽隐杆线虫中 HLH-30 功能的研究提示, TFEB 还能够通过直接调控免疫相关基因发挥对机体免疫系统的调控作用, 由于秀丽隐杆线虫没有特异性免疫细胞, 因此被作为先天免疫功能的合适模型而被广泛应用[19]。Tiller George R 等人[20]在秀丽隐杆线虫模型中对 TFEB 的同系物 HLH-30 进行了研究, 结果表明, 用金黄色葡萄球菌感染线虫后, 可以导致大量 HLH-30 的核转位, 相较于正常组, 低表达 HLH-30 的线虫更容易死亡。经过进一步的转录组测序发现, 金葡菌感染线虫后可引起大量炎症相关基因的上调, 而其中 77%的基因与 HLH-30 相关, 进一步的基因富集试验表明, 这部分基因具有抵抗微生物, 信号转导以及保护细胞的作用。已有研究证实, HLH-30 是 MiT/TFE 家族成员的同系物[21], 这表明该家族中几种转录因子在哺乳动物中可能具备与 HLH-30 相似的功能。为了进一步验证 TFEB 在哺乳动物细胞中的

作用, Tiller George R 等人[20]应用 RAW264.7 小鼠巨噬细胞系构建了金葡菌感染模型, 结果表明, 敲低细胞中 TFEB 的表达水平后可显著抑制多种炎症及趋化因子的转录水平, 这表明 TFEB 可能直接从转录水平调控哺乳动物细胞免疫相关基因的表达。

综上, TFEB 不仅可以通过调控自噬溶酶体途径间接调节机体免疫反应, 还能直接作用于免疫相关基因发挥作用。

5. TFEB 对先天性免疫反应的调节作用

研究表明, TFEB 在先天性和适应性免疫反应中均有重要作用。其中有关先天性免疫反应的研究发现, 大肠杆菌活化的巨噬细胞中 TFEB 可被激活, 并转入核内调控免疫相关细胞因子和趋化因子的基因转录[22]。Vural A 等人[23]研究发现 G 蛋白信号激活子 3 (Activator of G-protein Signaling 3, AGS3) 在 LPS 刺激巨噬细胞后可明显上调, 在敲除 AGS3 的骨髓源性巨噬细胞中, TFEB 的活化水平也明显降低, 而在过表达 AGS3 组 TFEB 的活化水平显著升高, 证明 AGS3 可能是巨噬细胞中 LPS 诱导活化 TFEB 的一种介质。此外, 相较于低表达 AGS3 组, 高表达 AGS3 的巨噬细胞组拥有更高活化水平的 TFEB, 并且在抵抗布氏杆菌, 金黄色葡萄球菌实验中具有明显的优势。可见, TFEB 在 AGS3 介导下通过调控巨噬细胞功能在先天性免疫反应中发挥重要作用。

先天性免疫反应中, 巨噬细胞可以吞噬并消除较大病原体, 因此吞噬作用在巨噬细胞发挥免疫反应过程中具有重要作用[24]。早期的吞噬体仅有吞噬病原体颗粒的作用, 随着吞噬体的成熟, 含有 ROS 的酸性囊泡也逐渐增多, 进而杀灭病原体, 此外, 成熟的吞噬体还可以利用内溶酶体系统与溶酶体融合, 进而杀死病原体[24]。最新研究表明, 在细胞吞噬作用启动后, 可以在黏蛋白 1 (Mucopolin-1, MCOLN-1) 的介导下激活 TFEB, 使得溶酶体功能得到增强[25]。可见, TFEB 可以通过增强细胞吞噬作用中溶酶体蛋白水解作用调节机体先天性免疫反应。

6. TFEB 与适应性免疫

与先天性免疫应答相比, TFEB 在适应性中的作用研究相对较少。自噬溶酶体系统通过参与抗原呈递过程, 在适应性免疫系统中发挥重要作用[26] [27]。胞内抗原通常是经过蛋白酶体降解后, 转运到内质网中进行加工, 然后经 MHC-I 途径进行呈递; 外源性抗原的呈递则需要专门的抗原提呈细胞进行, 如树突状细胞, 巨噬细胞和 B 细胞, 然后经 MHC-II 途径进行呈递, 而 TFEB 可以通过调控溶酶体的功能活性, 从而调节适应性免疫反应[28]。研究表明, 干扰素激活基因除了被干扰素激活外, 还能够在不依赖干扰素的情况下被激活。固有内质网核酸外切酶基因的突变便可引起该途径的异常激活, 从而导致如系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的发生, 在该类自身免疫性疾病中, TFEB 表达增加[29], 说明 TFEB 可能通过激活干扰素激活基因而发挥作用。虽然目前 TFEB 依赖干扰素激活途径发挥作用的确切机制尚不清楚, 但已证明该机制在一定程度上依赖于溶酶体的活性。该途径可以使溶酶体功能失调, 进而影响溶酶体的抗原提呈能力, 导致机体免疫耐受能力下降。

Huan C 等人[30]的研究证实, 通过刺激 T 细胞受体可以使 TFEB 水平升高, 而不影响 MiT 家族其他转录因子的水平, 表明 TFEB 在 T 细胞介导的适应性免疫反应中发挥作用。羊红细胞是 T 细胞依赖性抗原, Huan C 等人在特异性敲除小鼠 T 细胞中所有 MiT 家族成员后, 使用羊红细胞诱导小鼠机体发生免疫反应, 尽管 CD4+T 细胞对抗原定位准确, 但 T 细胞生发中心形成受到抑制, 浆细胞水平降低, 这表明依赖辅助 T 细胞的 B 细胞反应与 TFEB 有密切联系。为了进一步研究 TFEB 与免疫细胞形成是否有直接关系, 研究者们用传统的 T 细胞非依赖性抗原和传统的 T 细胞依赖性抗原分别刺激小鼠, 结果显示, MiT 缺陷小鼠在 T 细胞非依赖性抗原组与对照组反应相似, 但 T 细胞依赖性抗原组 IgG 滴度明显低于对

照组, 这与前面的结果一致, 表明 TFEB 可以通过影响依赖辅助 T 细胞的 B 细胞生成, 从而调节适应性免疫反应。

7. 小结

综上, 我们得知 TFEB 通过调控自噬溶酶体途径以及免疫相关细胞的功能, 在机体先天性免疫和适应性免疫反应中都发挥重要作用。虽然目前的研究对 TFEB 在机体免疫反应中的分子机制以及在部分免疫缺陷疾病中的作用已有研究, 但还需要更多的研究探讨 TFEB 在器官移植领域免疫调控以及其他诸多先天性免疫缺陷疾病中的作用。此外, 基于 TFEB 在系统性狼疮等免疫性疾病中的作用研究, 其是否可以作为相关疾病的治疗靶点也有待进一步研究来证实。总之, TFEB 在机体免疫系统中具有非常重要的作用, 但其中还有很多复杂的机制需要深入研究。

基金项目

国家自然科学基金(81971880); 重庆市自然科学基金(cstc2018jcyjAX0803)。

参考文献

- [1] Wang, H., Wang, N., Xu, D., Ma, Q., Chen, Y., Xu, S., *et al.* (2020) Oxidation of Multiple MiT/TFE Transcription Factors Links Oxidative Stress to Transcriptional Control of Autophagy and Lysosome Biogenesis. *Autophagy*, **16**, 1683-1696. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1704104>
- [2] Ballabio, A. and Bonifacino, J.S. (2020) Lysosomes as Dynamic Regulators of Cell and Organismal Homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 101-118. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0185-4>
- [3] Hipolito, V.E.B., Diaz, J.A., Tandoc, K.V., Oertlin, C., Ristau, J., Chauhan, N., *et al.* (2019) Enhanced Translation Expands the Endo-Lysosome Size and Promotes Antigen Presentation during Phagocyte Activation. *PLoS Biology*, **17**, e3000535. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000535>
- [4] Sharrock, J. and Sun, J.C. (2020) Innate Immunological Memory: From plants to Animals. *Current Opinion in Immunology*, **62**, 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.12.001>
- [5] Irazoqui, J.E. (2020) Key Roles of MiT Transcription Factors in Innate Immunity and Inflammation. *Trends in Immunology*, **41** 157-171. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.12.003>
- [6] Tan, P., Ye, Y., Mao, J. and He, L. (2019) Autophagy and Immune-Related Diseases. In: Cui, J., Ed., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1209, Springer, Singapore, 167-179. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0606-2_10
- [7] Levine, B. and Kroemer, G. (2019) Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. *Cell*, **176**, 11-42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.048>
- [8] Kahlenberg, J.M. and Kang, I. (2020) Advances in Disease Mechanisms and Translational Technologies: Clinicopathologic Significance of Inflammasome Activation in Autoimmune Diseases. *Arthritis & Rheumatology*, **72**, 386-395. <https://doi.org/10.1002/art.41127>
- [9] Ising, C., Venegas, C., Zhang, S., Scheiblich, H., Schmidt, S.V., Vieira-Saecker, A., *et al.* (2019) NLRP3 Inflammasome Activation Drives Tau Pathology. *Nature*, **575**, 669-673. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1769-z>
- [10] Ceccariglia, S., Cargnoni, A., Silini, A.R. and Parolini, O. (2020) Autophagy: A Potential Key Contributor to the Therapeutic action of Mesenchymal Stem Cells. *Autophagy*, **16**, 28-37. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1630223>
- [11] Nakamura, S., Shigeyama, S., Minami, S., Shima, T., Akayama, S., Matsuda, T., *et al.* (2020) LC3 Lipidation Is Essential for TFEB Activation during the Lysosomal Damage Response to Kidney Injury. *Nature Cell Biology*, **22** 1252-1263. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-00583-9>
- [12] Martina, J.A. and Puertollano, R. (2018) Protein Phosphatase 2A Stimulates Activation of TFEB and TFE3 Transcription Factors in Response to Oxidative Stress. *The Journal of Biological Chemistry*, **293**, 12525-12534. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003471>
- [13] Rusmini, P., Cortese, K., Crippa, V., Cristofani, R., Cicardi, M.E., Ferrari, V., *et al.* (2019) Trehalose Induces Autophagy via Lysosomal-Mediated TFEB Activation in Models of Motoneuron Degeneration. *Autophagy*, **15**, 631-651. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1535292>
- [14] Li, P., Gu, M. and Xu, H. (2019) Lysosomal Ion Channels as Decoders of Cellular Signals. *Trends in Biochemical*

- Sciences*, **44**, 110-124. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.10.006>
- [15] La Spina, M., Contreras, P.S., Rissone, A., Meena, N.K., Jeong, E. and Martina, J.A. (2020) MiT/TFE Family of Transcription Factors: An Evolutionary Perspective. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article No. 609683. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.609683>
- [16] Guo, H., Pu, M., Tai, Y., Chen, Y., Lu, H., Qiao, J., *et al.* (2021) Nuclear miR-30b-5p Suppresses TFEB-Mediated Lysosomal Biogenesis and Autophagy. *Cell Death and Differentiation*, **28**, 320-336. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0602-4>
- [17] El-Houjeiri, L., Possik, E., Vijayaraghavan, T., Paquette, M., Martina, J.A., Kazan, J.M., *et al.* (2019) The Transcription Factors TFEB and TFE3 Link the FLCN-AMPK Signaling Axis to Innate Immune Response and Pathogen Resistance. *Cell Reports*, **26**, 3613-3628.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.102>
- [18] Dong, X., Yang, Y., Zou, Z., Zhao, Y., Ci, B., Zhong, L., *et al.* (2021) Sorting Nexin 5 Mediates Virus-Induced Autophagy and Immunity. *Nature*, **589**, 456-461. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03056-z>
- [19] Brady, O.A., Martina, J.A. and Puertollano, R. (2018) Emerging Roles for TFEB in the Immune Response and Inflammation. *Autophagy*, **14**, 181-189. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1313943>
- [20] Tiller, G.R. and Garsin, D.A. (2014) Of Worms and Men: HLH-30 and TFEB Regulate Tolerance to Infection. *Immunity*, **40**, 857-858. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.002>
- [21] Murphy, J.T., Liu, H., Ma, X., Shaver, A., Egan, B.M., Oh, C., *et al.* (2019) Simple Nutrients Bypass the Requirement for HLH-30 in Coupling Lysosomal Nutrient Sensing to Survival. *PLoS Biology*, **17**, e3000245. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000245>
- [22] Kumar, S., Jain, A., Choi, S.W., da Silva, G.P.D., Allers, L., Mudd, M.H., *et al.* (2020) Mammalian Atg8 Proteins and the Autophagy Factor IRGM Control mTOR and TFEB at a Regulatory Node Critical for Responses to Pathogens. *Nature Cell Biology*, **22**, 973-985. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0549-1>
- [23] Vural, A., Al-Khodori, S., Cheung, G.Y., Shi, C.S., Srinivasan, L., McQuiston, T.J., *et al.* (2016) Activator of G-Protein Signaling 3-Induced Lysosomal Biogenesis Limits Macrophage Intracellular Bacterial Infection. *Journal of Immunology*, **196**, 846-856. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501595>
- [24] Torraca, V. and Mostowy, S. (2018) Zebrafish Infection: From Pathogenesis to Cell Biology. *Trends in Cell Biology*, **28**, 143-156. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.10.002>
- [25] Yu, L., Zhang, X., Yang, Y., Li, D., Tang, K., Zhao, Z., *et al.* (2020) Small-Molecule Activation of Lysosomal TRP Channels Ameliorates Duchenne Muscular Dystrophy in Mouse Models. *Science Advances*, **6**, eaaz2736. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz2736>
- [26] Yamamoto, K., Venida, A., Yano, J., Biancur, D.E., Kakiuchi, M., Gupta, S., *et al.* (2020) Autophagy Promotes Immune Evasion of Pancreatic Cancer by Degrading MHC-I. *Nature*, **581**, 100-105. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2229-5>
- [27] Jiang, G.M., Tan, Y., Wang, H., Peng, L., Chen, H.T., Meng, X.J., *et al.* (2019) The Relationship between Autophagy and the Immune System and Its Applications for Tumor Immunotherapy. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0944-z>
- [28] Bretou, M., Sáez, P.J., Sanséau, D., Maurin, M., Lankar, D., Chabaud, M., *et al.* (2017) Lysosome Signaling Controls the Migration of Dendritic Cells. *Science Immunology*, **2**, eaak9573. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aak9573>
- [29] Bonam, S.R., Wang, F. and Muller, S. (2019) Lysosomes as a Therapeutic Target. *Nature Reviews Drug Discovery*, **18**, 923-948. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0036-1>
- [30] Huan, C., Kelly, M.L., Steele, R., Shapira, I., Gottesman, S.R. and Roman, C.A. (2006) Transcription Factors TFE3 and TFEB Are Critical for CD40 Ligand Expression and Thymus-Dependent Humoral Immunity. *Nature Immunology*, **7**, 1082-1091. <https://doi.org/10.1038/ni1378>