

ATF5在抵抗癌细胞死亡中的机制及其作为治疗靶点的价值

王伟梅, 张贵海*

暨南大学珠海临床医学院(珠海市人民医院, 北京理工大学附属医院)肿瘤内科, 广东 珠海

收稿日期: 2026年1月5日; 录用日期: 2026年1月29日; 发布日期: 2026年2月9日

摘要

细胞死亡对机体内部环境稳定起着重要的保障作用, 其调控紊乱与多种疾病相关, 尤其是与恶性肿瘤的发生发展进程存在着紧密关联。逃避细胞死亡被看作是癌症的主要特征之一。虽然现有的肿瘤治疗策略像放射治疗和化学药物治疗能有效杀伤肿瘤细胞, 但癌细胞借助多种复杂的分子机制会产生对治疗药物的耐受性, 所以药物耐受性成为当前肿瘤学领域研究的重点与难点。研究显示, 激活转录因子5 (ATF5) 的表达与各类恶性肿瘤患者的预后生存率呈显著负相关。ATF5在癌细胞的存活和增殖中发挥着重要作用, 可以选择性地抵抗癌细胞的死亡, 从而诱导治疗抗性。本文系统综述ATF5介导癌细胞抵抗不同死亡模式如细胞凋亡、自噬及失巢凋亡的分子机制, 目的是阐明其作为潜在治疗靶点的科学价值与应用前景。

关键词

细胞死亡, 耐药性, ATF5, 细胞凋亡, 自噬, 失巢凋亡

Mechanisms of ATF5 in Cancer Cell Death Resistance and Therapeutic Target Potential

Weimei Wang, Guihai Zhang*

Department of Medical Oncology, Zhuhai Clinical Medical College of Jinan University (Zhuhai People's Hospital, The Affiliated Hospital of Beijing Institute of Technology), Zhuhai Guangdong

Received: January 5, 2026; accepted: January 29, 2026; published: February 9, 2026

Abstract

Cell death plays a crucial role in maintaining the internal homeostasis of the organism, and its

*通讯作者。

文章引用: 王伟梅, 张贵海. ATF5 在抵抗癌细胞死亡中的机制及其作为治疗靶点的价值[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1717-1724. DOI: 10.12677/acm.2026.162564

dysregulation is associated with various diseases, especially with a close connection to the occurrence and progression of malignant tumors. Evasion of cell death is considered one of the main characteristics of cancer. Although current tumor treatment strategies, such as radiotherapy and chemotherapy, can effectively kill tumor cells, cancer cells can develop tolerance to therapeutic drugs through various complex molecular mechanisms, making drug resistance a current focus and difficulty in the field of oncology. Studies have shown that the expression of activating transcription factor 5 (ATF5) is significantly negatively correlated with the prognostic survival rates of patients with various malignant tumors. ATF5 plays an important role in the survival and proliferation of cancer cells, can selectively resist the death of cancer cells, and thereby induce therapeutic resistance. This article systematically reviews the molecular mechanisms by which ATF5 mediates cancer cells' resistance to different death modes such as apoptosis, autophagy, and anoikis, aiming to clarify its scientific value and application prospects as a potential therapeutic target.

Keywords

Cell Death, Drug Resistance, ATF5, Apoptosis, Autophagy, Anoikis

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

恶性肿瘤是当代全球性公共卫生体系面临的核心威胁,它的危害性不光体现在发病谱系持续攀升上,还体现在高死亡率这一严峻现实中。这一健康危机本质特征在于其演化出精细细胞死亡逃避机制,以此规避宿主免疫识别与清除,进而对标准化疗方案表现出内在耐受性,像外科手术干预、放射疗法及化学治疗等都受影响。细胞死亡作为生命活动的基本生物学过程,在维持机体内部环境稳态、调控组织器官正常发育进程、介导先天性与适应性免疫防御反应,以及清除因损伤感染或基因突变产生的异常细胞等方面有关键作用[1]。程序性细胞死亡是由精密基因调控网络介导的高度有序主动细胞消亡过程,除经典细胞凋亡外,还有以细胞自我降解和循环利用为特征的自噬,以及随分子生物学技术发展确认的多种新型细胞死亡形式,比如依赖铁离子介导脂质过氧化的铁死亡、以 Gasdermin 蛋白家族孔道形成为特征的炎性细胞死亡焦亡、由受体相互作用蛋白激酶和混合谱系激域样假激酶通路介导的兼具凋亡与坏死特征的坏死性凋亡,还有近期发现依赖铜离子和脂酰化蛋白稳态失衡的铜死亡[2][3]。然而,细胞死亡执行的失调是癌症发展的一个显著特征。这种失调使得肿瘤细胞能够逃脱机体的监控机制,实现无限增殖并规避免疫清除[4]。尽管以手术、放射治疗和化疗为代表的传统癌症治疗手段在理论上可以通过诱导 DNA 损伤、细胞周期阻滞或代谢紊乱来杀死肿瘤内的恶性细胞,但在临床实践中,癌细胞往往能够发展出复杂且多层次的代偿机制来抵抗细胞死亡,从而限制了抗癌治疗的有效性。这种代偿机制的演变最终导致了获得性耐药的产生,成为限制癌症治疗效果、导致治疗失败和疾病复发的关键瓶颈[5]-[7]。鉴于此,为了攻克该问题,有必要对癌细胞抵御凋亡的分子基础进行深入剖析。研究显示,ATF5 表达水平升高的患者通常伴随着不良的预后和缩短的生存时间[8]。本文旨在对 ATF5 在恶性肿瘤抵抗细胞凋亡的分子机制进行综述,并探讨其作为潜在治疗靶点的科学意义和潜在应用价值。

2. ATF5

ATF5 (激活转录因子 5)作为 ATF/CREB (激活转录因子/环腺苷酸效应元件结合蛋白)家族的重要成

员,其分子结构中富含亮氨酸的7肽串联重复基序,隶属于碱性结构域亮氨酸拉链(bZIP)家族。此结构属性赋予了 ATF5 识别并与 cAMP 反应元件(CRE)位于目标基因启动子区段的高特异性结合能力,进而实现对下游基因转录及表达过程的精细调控[9] [10]。在细胞生理状态下,ATF5 的活性受到严格的时空调控,其表达水平在特定细胞类型或发育阶段呈现动态变化。然而,当细胞面临内质网应激、营养匮乏、缺氧或氧化应激等多种微环境压力时,细胞内总 ATF5 的表达水平会显著上调。这时 ATF5 便会作为关键的转录激活因子,靶向并结合到一系列与细胞应激响应和生存调控密切相关的基因启动子上,如内质网未折叠蛋白反应(ER UPR)、线粒体未折叠蛋白反应(UPRmt)和热休克蛋白反应(HSR)。ATF5 的过度表达可保护神经元细胞、软骨细胞和胰腺 β 细胞在内质网应激下免受凋亡[11]-[13]。同时,在哺乳动物细胞中,ATF5 通过介导线粒体伴侣蛋白(热休克蛋白 60 (HSP60)和线粒体热休克蛋白 70 (mtHSP70))及蛋白酶(线粒体 Lon 肽酶 1)的转录,促进线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)的恢复,从而介导 UPRmt 诱导后线粒体功能的维持和恢复[14]。此外,ATF5 亦可通过增强心肌细胞中热休克蛋白 27 (HSP27)的表达,从而应付高热所诱导的热休克压力环境[15]。以上种种证据表明 ATF5 参与细胞应激下激活的促生存作用。然而,在大多数肿瘤(如胶质母细胞瘤[16]、乳腺癌[17]、慢性淋巴细胞白血病[18]、肺癌[19])中,ATF5 的表达水平与患者的临床预后呈负相关,即 ATF5 高表达的患者往往预后较差、生存期更短[8]。这表明 ATF5 在癌细胞的存活、增殖、侵袭转移中发挥着至关重要的“促癌”作用,它可以通过多种途径抵抗细胞凋亡、调节自噬以抵抗化疗和放疗等治疗手段所诱导的癌细胞的死亡,进而维持强大的治疗抗性,因此成为肿瘤发生发展过程中的关键驱动因素和极具潜力的治疗靶点[20]。本文旨在阐述在抵抗癌症中不同类型细胞死亡过程中的核心作用机制与分子网络,主要是细胞凋亡、自噬以及失巢凋亡,不仅将深入探讨 ATF5 如何通过调控细胞凋亡通路,还将解析 ATF5 如何调节自噬以便能促进癌细胞的自噬性存活或抑制自噬性细胞死亡;通过对上述不同细胞死亡机制的整合分析,本文将全面揭示 ATF5 作为一种多功能“死亡拮抗因子”在介导癌症治疗抵抗中的核心地位,并最终展望其作为克服耐药性、增强治疗效果的新型分子靶点所蕴含的巨大转化医学潜力,为开发针对 ATF5 的靶向抑制剂或联合治疗策略提供坚实的理论依据和新的研究方向。

3. 细胞凋亡

3.1. 抑癌基因

作为细胞周期程序性死亡的关键调控元件,肿瘤抑制基因在恶性细胞转化进程中承担重要功能,其表达失活被视为癌变演进过程中的关键环节[21]。在众多抑癌基因中,与 ATF5 相关的有 p53 与 EGR1 (早期生长反应基因-1)。ATF5 能够通过降低 p53 和 EGR1 的活性,从而抵抗癌细胞凋亡,进而促进癌细胞的存活和进展。ATF5 已被证明在放射敏感小鼠肉瘤细胞系中可能通过结合 CBP/p300 从而抑制 p53 和 p63 的转录活性,进而阻断了细胞凋亡信号的传导和执行,使得本应被清除的受损细胞得以逃避了程序性死亡的命运,赋予了癌细胞显著的生存优势[22]。此外,在 C6 胶质瘤和 MCF-7 癌细胞中,李等人发现早期生长反应因子 1 (EGR1)基因的启动子中包含着两个相邻的 ATF5 结合位点,ATF5 可通过靶向下调 EGR1 的表达从而促进肿瘤细胞的存活。相反,ATF5 表达下调可以诱导癌细胞死亡[23]。最新研究进一步表明,刚性细胞外基质可通过激活 JAK-MYC 信号通路促进 ATF5 向细胞核内转移,从而抑制 EGR1 蛋白的转录过程[24]。

3.2. NF- κ B

NF- κ B,即核因子 κ B,是一个在哺乳动物细胞中广泛存在且功能高度保守的快速反应转录因子家族,它如同细胞内环境稳态的“总开关”和“信号中枢”,在细胞的生长、分化、凋亡、炎症、免疫应答、应

激反应以及肿瘤发生发展等几乎所有的生命活动过程中扮演着不可或缺的核心调控角色。从分子结构上看,该家族的成员通常由其 Rel 同源结构域组成的二聚体构成,其中最常见同源或异源二聚体为 p50/p65。在静息状态下, NF- κ B 二聚体与其抑制性蛋白 I κ B (如 I κ B α 、I κ B β)结合,以无活性的形式锚定在细胞质中,从而阻断了其核定位信号。当细胞受到外部刺激时,上游的 I κ B 激酶(IKK)复合体会被激活,活化的 IKK 通过磷酸化 I κ B 蛋白,进而引发泛素化蛋白酶体降解通路,导致 NF- κ B 积聚和核转位[25]。已有研究表明, ATF5 对 NF- κ B 引发的程序性细胞死亡可能具有抑制作用[26]。具体而言, ATF5 表达抑制可下调 NF- κ B 信号通路 p-p65 和 p-I κ B 的表达,进而抑制了 p65 的核转位及其与靶基因 DNA 启动子区域的结合能力,从而有效减弱了 NF- κ B 通路的转录激活活性。与此同时, ATF5 表达抑制还能够上调促凋亡蛋白 BAX 的表达。综上所述,通过抑制 ATF5 的表达,不仅能够下调 NF- κ B 信号通路的关键蛋白表达,还能够上调促凋亡蛋白 BAX 的表达,这两个效应共同作用,最终促进了肿瘤细胞的凋亡。这一发现为胶质瘤的治疗提供了新的思路,为开发针对 ATF5 和 NF- κ B 信号通路的新治疗策略奠定了基础[26]。

3.3. 热休克蛋白 70

热休克蛋白 70 (HSP 70)作为一种高度保守且广泛存在的分子伴侣,在细胞应激状态下其表达水平显著上调,现已被明确证实为一种关键的抗肿瘤细胞凋亡的介导因子,它通过一系列复杂而精密的分子机制,如稳定未折叠蛋白、溶酶体,以及调节细胞内钙离子水平,从而显著增强了肿瘤细胞的生存能力与抗凋亡特性[27]。现有研究证实, ATF5 蛋白在 C6 与 U87 胶质瘤细胞株中呈现出显著的不稳定性,其分子机制涉及蛋白酶体及半胱天冬酶介导的双重降解途径。而 HSP70 热休克蛋白可通过直接与 ATF5 的 N 末端结构域相互作用,有效抑制上述两种降解通路,从而显著增强 ATF5 蛋白的稳定性,继而上调 BCL-2 及 EGR1 基因表达水平,最终促进 C6 和 U87 胶质瘤细胞的生存能力[28]。

3.4. 抗凋亡蛋白

可以从上面得出 ATF5 可以上调抗凋亡蛋白 BCL-2 的表达从而抑制癌细胞的死亡,但其机制尚未阐明。接下来主要讲明 ATF5 如何通过调节抗凋亡蛋白从而抑制细胞凋亡。根据已经有的研究可以证实,抗凋亡蛋白 BCL-2 是 ATF5 的下游调控靶点,其分子机制具体表现为 ATF5 能结合到 BCL-2 基因 P2 启动子区域中的特异性调控元件,进而激活 BCL-2 的转录表达[29]。另一个研究证实干扰 ATF5 功能可通过 SKOV-3 细胞中 BCL-2 下调进而显著增加卵巢癌细胞的凋亡[30]。在胰腺癌细胞内,干扰 ATF5 活性可引起 BCL-2 表达减少及 BAX 增加,从而增强了对紫杉醇治疗诱导的凋亡敏感性[31]。此外, ATF5 还可以调节抗凋亡蛋白 MCL1 的表达。ATF5 已被证明在恶性胶质瘤中表达较高[16]。CREB3L2 是一种和内质网应激反应相关的转录因子[32]。既往研究利用全基因组 RNA 干扰筛选技术发现,在恶性胶质瘤中存在一条关键的细胞存活信号转导途径:该途径通过 RAS/MAPK 或 PI3K 信号级联反应激活转录因子 CREB3L2,后者随即与 ATF5 基因启动区结合,进而调控 ATF5 的基因表达。进一步研究证实, ATF5 可特异性结合 MCL1 启动子区域,增强 MCL1 转录效率,最终导致抗凋亡蛋白 MCL1 表达量上升,从而促进肿瘤细胞存活能力的维持[33]。

4. 自噬

自噬被视为一种细胞内的自我分解机制,其主要功能在于去除细胞内的损伤性物质,并在此过程中为细胞能量代谢提供支持,尤其是在面对缺氧及营养不足等压力环境时。考虑到自噬在缺氧以及氧化应激状态时能够为癌细胞供应 ATP,所以这个机制被看作是癌细胞对治疗产生抵抗作用的一部分[34][35]。

ATF5 在不同应激环境下扮演着整合应激信号、协调存活应答的核心角色。一项研究表明,电离辐射 (IR)通过靶向线粒体,触发一系列适应性应激反应(包括线粒体伴侣蛋白(HSP60/HSP10)和 ATF5 的积累),

从而激活保护性自噬、线粒体生物生成和蛋白质稳态, 共同构成细胞在辐射压力下的关键生存策略。而其中 ATF5 是线粒体应激的主要分子[36]。而在伊马替尼耐受的慢性粒细胞白血病患者组织样本中, 可观测到细胞自噬水平下降与 ATF5 表达上调的现象; 通过抑制 ATF5 的表达, 能有效抑制 m-TOR 信号通路的激活, 进而诱导自噬过程, 进而提升伊马替尼的治疗效果[37]。

5. 失巢凋亡

肿瘤转移是一个复杂且低效的过程, 这个过程涉及肿瘤细胞从原发灶脱离, 侵入周围组织, 并通过血液或淋巴系统扩散至身体其他部位的系列步骤[38]。然而, 并非所有的肿瘤细胞都能成功地完成这一系列步骤, 因为在肿瘤细胞的迁徙过程中, 绝大多数细胞在离开原有的细胞外基质(ECM)环境后因“失巢凋亡”(一种由细胞与细胞外基质脱离而触发的特殊凋亡形式)而死亡。因此, 肿瘤细胞要想实现远处转移, 必须克服这一生理障碍, 即获得失巢凋亡抵抗能力[39]。ATF5 已被证明是神经母细胞瘤细胞克服转移过程中失巢凋亡的关键分子[40]。据报道, ATF5 通过抑制促凋亡的 BCL-2 修饰因子(BMF)诱导阿诺伊基斯耐药, 从而提高肿瘤细胞在循环中的存活率, 最终导致转移[40]。

6. 铁死亡

铁依赖型细胞坏死是近期揭示的一种细胞死亡途径, 常伴有铁离子的大量聚集以及脂质过氧化水平的异常升高[41]。线粒体作为细胞内稳态的重要调节因子, 在调控铁死亡过程中扮演着核心角色。铁死亡主要细胞学特征表现为线粒体膜的皱缩、密度增大以及线粒体嵴结构的减少或消失[42]。线粒体功能的失调可以影响线粒体膜的完整性。与此同时, 线粒体是细胞铁利用的核心。铁元素与线粒体中的铁蛋白相结合, 有助于抑制活性氧(ROS)的生成; 然而, 线粒体铁蛋白的突变或降解则可能引发铁代谢紊乱, 造成铁超载[43]。ATF5 作为一种核转录调控关键蛋白, 在线粒体应激反应机制中扮演着重要角色。当线粒体功能遭受外界环境压力干扰时, ATF5 会被激活并发生核转位, 从而诱导一系列保护性基因的转录激活, 此分子应答过程即为线粒体未折叠蛋白反应(UPRmt) [14]。其应激响应途径的主要功能在于清除异常聚集的线粒体蛋白质组分、重建线粒体内环境稳态, 并最终保障细胞的生存能力[44][45]。肿瘤细胞普遍面临着持续的代谢应激与氧化应激状态。而通过抑制 ATF5 的生物学功能或干扰 UPRmt, 可使这些原本处于高度应激状态的癌细胞难以维持线粒体内平衡, 从而促进 ROS 的生成及导致铁过载, 进而推进铁死亡过程[46]。

7. 靶向 ATF5 的治疗意义以及面临的挑战

ATF5 因其在多种癌症类型中呈现高表达状态, 且具有抵抗细胞死亡的能力, 因而成为一个颇具吸引力的抗癌靶点。ATF5 拮抗剂(显性阴性型 ATF5, 即 d/n-ATF5)是一种设计上的 N 端截断变异体, 其 DNA 结合域已被酸性两亲 α 螺旋序列所取代, 结构中融合了富含白氨酸的七重复序列, 同时保留了亮氨酸拉链及其 C 端区域的结构特征[47]。研究证实, 在胶质母细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌等临床前模型中, d/n-ATF5 能有效诱导肿瘤细胞凋亡, 甚至导致肿瘤消退[30][31][48]。而 d/n-ATF5 与化疗药物联用时, 可显著增强后者的疗效, 逆转耐药性[31]。为实现从转基因至药物递送系统的转化研究, 研究人员将 d/n-ATF5 通过 N 端与细胞穿透肽基序蛋白进行融合构建。该融合蛋白在细菌中表达为细胞透析型-d/n-ATF5 重组肽(CP-d/n-ATF5-RP), 或通过化学合成肽方法制备成化学合成型-d/n-ATF5 肽(CP-d/n-ATF5-S1) [49]。在体外实验及体内小鼠异种移植模型中已经证实, CP-d/n-ATF5-S1 可通过抑制去泛素化酶 Usp9X 的表达, 同时下调抗凋亡蛋白 BCL-2 家族成员 MCL-1 与 BCL-2 的水平, 进而触发多种难治性人类恶性肿瘤细胞发生程序性死亡。此外, CP-d/n-ATF5-S1 与 ABT263 的协同给药在实验环境中明显抑制了肿瘤

增殖, 其效果远胜于单独应用任何一种药物[50]。综上所述, 针对 ATF5 的靶向干预策略在临床前实验阶段已表现出显著的应用前景, 该发现不仅为抗肿瘤药物研发开辟了新路径, 同时也为后续相关制剂的设计与优化提供了科学基础和实证参考。尽管 ATF5 抑制剂在实验室阶段显示出令人期待的广泛抗癌效果, 但其不良的药物代谢动力学特征构成了其临床试验推广的主要挑战。血液环境中的多肽分子易于遭受蛋白酶的迅速水解, 从而引发其半衰期的显著缩短, 通常仅维持数分钟。此现象暗示了 CP-d/n-ATF5 多肽在抵达肿瘤病灶前可能已被完全清除, 进而影响其治疗效果。除此之外, 尽管细胞穿透肽能够提升细胞内化效率, 但其靶向识别能力有限, 难以精准区分肿瘤与正常组织, 由此可能引发正常组织的非特异性累积, 进而加剧脱靶效应的产生。

8. 结论与未来方向

癌细胞逃逸程序性死亡是导致肿瘤治疗耐受性的关键机制, 因此, 诱导癌细胞死亡的治疗策略构成了肿瘤学研究的前沿领域。ATF5 作为关键的调控因子, 通过多重途径拮抗细胞死亡信号的传递, 被视作促细胞死亡应答受阻的重要介质。随着细胞死亡调控网络的不断扩展, ATF5 在死亡信号转导中的作用日益凸显, 其可通过下调 p53 和 EGR1 活性、激活 NF- κ B 通路、借助热休克蛋白 70 增强其稳定性、上调 BCL-2 和 MLT-1 表达以及抑制 BAX 和 BMF 等方式拮抗细胞凋亡; 此外, ATF5 可以通过调控自噬过程促进癌细胞存活。还有, ATF5 还可以通过调节 UPR^{mt} 从而抵抗铁死亡过程。值得注意的是, ATF5 在坏死性凋亡、焦亡及铜死亡等新型细胞死亡模式中的调控作用尚属空白领域。未来的研究亟需系统解析 ATF5 在不同肿瘤谱系中的表达谱与功能特征, 阐明其对各类细胞死亡通路的调控网络, 并揭示其与肿瘤微环境的相互作用机制。深入阐明 ATF5 在细胞死亡抵抗中的分子基础, 将为开发新型靶向治疗策略以克服肿瘤耐药性提供重要的理论支撑, 并将推动 ATF5 作为肿瘤治疗新靶点的研究进程。

近年来的研究表明, 针对 ATF5 分子的靶向调控方法, 包括 d/n-ATF5 及 CP-d/n-ATF5 多肽等干预手段, 在临床前研究环节已展现出可观的应用潜力, 然而这些技术路径仍面临多重制约因素与实施难题。针对 ATF5 的后续探索应聚焦于创新递送系统的构建, 包括纳米载体及抗体药物偶联物的研发, 以增强治疗制剂对肿瘤组织的靶向选择性; 同时应当探索多元化的联合干预方案, 将 ATF5 抑制性制剂与现有临床治疗手段进行组合应用, 从而实现更为显著的协同抗肿瘤治疗效果。

参考文献

- [1] Newton, K., Strasser, A., Kayagaki, N. and Dixit, V.M. (2024) Cell Death. *Cell*, **187**, 235-256. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.044>
- [2] Qi, K., Mu, Y., Hu, Y., Li, J. and Liu, J. (2025) Comprehensive Landscape of Cell Death Mechanisms: From Molecular Cross-Talk to Therapeutic Innovation in Oncology. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article 1611055. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1611055>
- [3] Gong, L., Huang, D., Shi, Y., Liang, Z. and Bu, H. (2023) Regulated Cell Death in Cancer: From Pathogenesis to Treatment. *Chinese Medical Journal*, **136**, 653-665. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002239>
- [4] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [5] D'Amico, M. and De Amicis, F. (2024) Challenges of Regulated Cell Death: Implications for Therapy Resistance in Cancer. *Cells*, **13**, Article 1083. <https://doi.org/10.3390/cells13131083>
- [6] Das, C.K., Mandal, M. and Kögel, D. (2018) Pro-Survival Autophagy and Cancer Cell Resistance to Therapy. *Cancer and Metastasis Reviews*, **37**, 749-766. <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9727-z>
- [7] Du, Y., Liu, X., Wang, L. and Chen, S. (2024) Editorial: New Strategies for Reversing Cancer Therapy Resistance. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1411519. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1411519>
- [8] Sun, X., Angelastro, J.M., Merino, D., Zhou, Q., Siegelin, M.D. and Greene, L.A. (2019) Dominant-Negative ATF5 Rapidly Depletes Survivin in Tumor Cells. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 709.

- <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1872-y>
- [9] Wang, S.Z., Ou, J., Zhu, L.J. and Green, M.R. (2012) Transcription Factor ATF5 Is Required for Terminal Differentiation and Survival of Olfactory Sensory Neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, 18589-18594. <https://doi.org/10.1073/pnas.1210479109>
- [10] Yang, T., Zhang, Y., Chen, L., Thomas, E.R., Yu, W., Cheng, B., *et al.* (2023) The Potential Roles of ATF Family in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **161**, Article 114544. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114544>
- [11] Torres-Peraza, J.F., Engel, T., Martín-Ibáñez, R., Sanz-Rodríguez, A., Fernández-Fernández, M.R., Esgleas, M., *et al.* (2013) Protective Neuronal Induction of ATF5 in Endoplasmic Reticulum Stress Induced by Status Epilepticus. *Brain*, **136**, 1161-1176. <https://doi.org/10.1093/brain/awt044>
- [12] Izumi, S., Saito, A., Kanemoto, S., Kawasaki, N., Asada, R., Iwamoto, H., *et al.* (2012) The Endoplasmic Reticulum Stress Transducer BBF2H7 Suppresses Apoptosis by Activating the ATF5-MCL1 Pathway in Growth Plate Cartilage. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 36190-36200. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.373746>
- [13] Juliana, C.A., Yang, J., Rozo, A.V., Good, A., Groff, D.N., Wang, S., *et al.* (2017) ATF5 Regulates β -Cell Survival during Stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114**, 1341-1346. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620705114>
- [14] Fiorese, C.J., Schulz, A.M., Lin, Y., Rosin, N., Pellegrino, M.W. and Haynes, C.M. (2016) The Transcription Factor ATF5 Mediates a Mammalian Mitochondrial UPR. *Current Biology*, **26**, 2037-2043. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.002>
- [15] Wang, H., Lin, G. and Zhang, Z. (2007) ATF5 Promotes Cell Survival through Transcriptional Activation of Hsp27 in H9C2 Cells. *Cell Biology International*, **31**, 1309-1315. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.05.002>
- [16] Feldheim, J., Kessler, A.F., Schmitt, D., Wilczek, L., Linsenmann, T., Dahlmann, M., *et al.* (2018) Expression of Activating Transcription Factor 5 (ATF5) Is Increased in Astrocytomas of Different WHO Grades and Correlates with Survival of Glioblastoma Patients. *Oncotargets and Therapy*, **11**, 8673-8684. <https://doi.org/10.2147/ott.s176549>
- [17] Ben-Shmuel, S., Rashed, R., Rostoker, R., Isakov, E., Shen-Orr, Z. and LeRoith, D. (2017) Activating Transcription Factor-5 Knockdown Reduces Aggressiveness of Mammary Tumor Cells and Attenuates Mammary Tumor Growth. *Frontiers in Endocrinology*, **8**, Article 173. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00173>
- [18] Mittal, A.K., Hegde, G.V., Aoun, P., *et al.* (2007) Molecular Basis of Aggressive Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients with 11q Deletion and Trisomy 12 Chromosomal Abnormalities. *International Journal of Molecular Medicine*, **20**, 461-469. <https://doi.org/10.3892/ijmm.20.4.461>
- [19] Ishihara, S., Yasuda, M., Ishizu, A., Ishikawa, M., Shirato, H. and Haga, H. (2015) Activating Transcription Factor 5 Enhances Radioresistance and Malignancy in Cancer Cells. *Oncotarget*, **6**, 4602-4614. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2912>
- [20] Angelastro, J.M. (2017) Targeting ATF5 in Cancer. *Trends in Cancer*, **3**, 471-474. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.05.004>
- [21] Acosta, J., Wang, W. and Feldser, D.M. (2018) Off and Back-On Again: A Tumor Suppressor's Tale. *Oncogene*, **37**, 3058-3069. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0186-3>
- [22] Nishioka, T., Miyai, Y., Haga, H., Kawabata, K., Shirato, H., Homma, A., *et al.* (2009) Novel Function of Transcription Factor ATF5: Blockade of p53-Dependent Apoptosis Induced by Ionizing Irradiation. *Cell Structure and Function*, **34**, 17-22. <https://doi.org/10.1247/csf.08041>
- [23] Li, G., Li, W., Angelastro, J.M., Greene, L.A. and Liu, D.X. (2009) Identification of a Novel DNA Binding Site and a Transcriptional Target for Activating Transcription Factor 5 in C6 Glioma and MCF-7 Breast Cancer Cells. *Molecular Cancer Research*, **7**, 933-943. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-08-0365>
- [24] Ishihara, S., Enomoto, A., Sakai, A., Iida, T., Tange, S., Kioka, N., *et al.* (2025) Stiff Extracellular Matrix Activates the Transcription Factor ATF5 to Promote the Proliferation of Cancer Cells. *iScience*, **28**, Article 112057. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112057>
- [25] Dolcet, X., Llobet, D., Pallares, J. and Matias-Guiu, X. (2005) NF- κ B in Development and Progression of Human Cancer. *Virchows Archiv*, **446**, 475-482. <https://doi.org/10.1007/s00428-005-1264-9>
- [26] Ma, J., Ma, S., Wang, T. and Zhang, Y. (2019) Knock-Down of ATF5 Gene Expression by RNA Interference Down-Regulates NF- κ B Signaling to Induce Apoptosis in Glioma Cells. *Chinese Journal of Pathophysiology*, **35**, 1470-1474.
- [27] Sha, G., Jiang, Z., Zhang, W., Jiang, C., Wang, D. and Tang, D. (2023) The Multifunction of HSP70 in Cancer: Guardian or Traitor to the Survival of Tumor Cells and the Next Potential Therapeutic Target. *International Immunopharmacology*, **122**, Article 110492. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110492>
- [28] Li, G., Xu, Y., Guan, D., Liu, Z. and Liu, D.X. (2011) HSP70 Protein Promotes Survival of C6 and U87 Glioma Cells by Inhibition of ATF5 Degradation. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 20251-20259. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.211771>
- [29] Dluzen, D., Li, G., Tselosky, D., Moreau, M. and Liu, D.X. (2011) BCL-2 Is a Downstream Target of ATF5 That

- Mediates the Prosurvival Function of ATF5 in a Cell Type-Dependent Manner. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 7705-7713. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.207639>
- [30] Chen, A., Qian, D., Wang, B., Hu, M., Lu, J., Qi, Y., *et al.* (2012) ATF5 Is Overexpressed in Epithelial Ovarian Carcinomas and Interference with Its Function Increases Apoptosis through the Downregulation of BCL-2 in SKOV-3 Cells. *International Journal of Gynecological Pathology*, **31**, 532-537. <https://doi.org/10.1097/pgp.0b013e31824df26b>
- [31] Hu, M., Wang, B., Qian, D., *et al.* (2012) Interference with ATF5 Function Enhances the Sensitivity of Human Pancreatic Cancer Cells to Paclitaxel-Induced Apoptosis. *Anticancer Research*, **32**, 4385-4394.
- [32] Kondo, S., Saito, A., Hino, S., Murakami, T., Ogata, M., Kanemoto, S., *et al.* (2007) BBF2H7, a Novel Transmembrane bZIP Transcription Factor, Is a New Type of Endoplasmic Reticulum Stress Transducer. *Molecular and Cellular Biology*, **27**, 1716-1729. <https://doi.org/10.1128/mcb.01552-06>
- [33] Sheng, Z., Li, L., Zhu, L.J., Smith, T.W., Demers, A., Ross, A.H., *et al.* (2010) A Genome-Wide RNA Interference Screen Reveals an Essential CREB3L2-ATF5-MCL1 Survival Pathway in Malignant Glioma with Therapeutic Implications. *Nature Medicine*, **16**, 671-677. <https://doi.org/10.1038/nm.2158>
- [34] Liu, S., Yao, S., Yang, H., Liu, S. and Wang, Y. (2023) Autophagy: Regulator of Cell Death. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 648. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06154-8>
- [35] Ishaq, M., Ojha, R., Sharma, A.P. and Singh, S.K. (2020) Autophagy in Cancer: Recent Advances and Future Directions. *Seminars in Cancer Biology*, **66**, 171-181. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.03.010>
- [36] Das, S., Joshi, M.B., Parashiva, G.K. and Rao, S.B.S. (2020) Stimulation of Cytoprotective Autophagy and Components of Mitochondrial Biogenesis/Proteostasis in Response to Ionizing Radiation as a Credible Pro-Survival Strategy. *Free Radical Biology and Medicine*, **152**, 715-727. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.015>
- [37] Sheng, Z., Ma, L., Sun, J.E., Zhu, L.J. and Green, M.R. (2011) BCR-ABL Suppresses Autophagy through Atf5-Mediated Regulation of mTOR Transcription. *Blood*, **118**, 2840-2848. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-322537>
- [38] Li, Y., Liu, F., Cai, Q., Deng, L., *et al.* (2025) Invasion and Metastasis in Cancer: Molecular Insights and Therapeutic Targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02148-4>
- [39] Wang, Y., Cheng, S., Fleishman, J.S., Chen, J., Tang, H., Chen, Z., *et al.* (2024) Targeting Anoikis Resistance as a Strategy for Cancer Therapy. *Drug Resistance Updates*, **75**, Article 101099. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2024.101099>
- [40] Banerjee, D., Boboila, S., Okochi, S., Angelastro, J.M., Kadenhe-Chiweshe, A.V., Lopez, G., *et al.* (2023) Activating Transcription Factor 5 Promotes Neuroblastoma Metastasis by Inducing Anoikis Resistance. *Cancer Research Communications*, **3**, 2518-2530. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-23-0154>
- [41] Dixon, S.J. and Olzmann, J.A. (2024) The Cell Biology of Ferroptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **25**, 424-442. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00703-5>
- [42] Yang, W.S. and Stockwell, B.R. (2008) Synthetic Lethal Screening Identifies Compounds Activating Iron-Dependent, Nonapoptotic Cell Death in Oncogenic-Ras-Harboring Cancer Cells. *Chemistry & Biology*, **15**, 234-245. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2008.02.010>
- [43] Richardson, D.R., Lane, D.J.R., Becker, E.M., *et al.* (2010) Mitochondrial Iron Trafficking and the Integration of Iron Metabolism between the Mitochondrion and Cytosol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 10775-10782. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912925107>
- [44] Haynes, C.M. and Ron, D. (2010) The Mitochondrial UPR—Protecting Organelle Protein Homeostasis. *Journal of Cell Science*, **123**, 3849-3855. <https://doi.org/10.1242/jcs.075119>
- [45] Xin, N., Durieux, J., Yang, C., Wolff, S., Kim, H. and Dillin, A. (2022) The UPRmt Preserves Mitochondrial Import to Extend Lifespan. *Journal of Cell Biology*, **221**, e202201071. <https://doi.org/10.1083/jcb.202201071>
- [46] Deng, P. and Haynes, C.M. (2017) Mitochondrial Dysfunction in Cancer: Potential Roles of ATF5 and the Mitochondrial UPR. *Seminars in Cancer Biology*, **47**, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.05.002>
- [47] Moll, J.R., Olive, M. and Vinson, C. (2000) Attractive Interhelical Electrostatic Interactions in the Proline- And Acidic-Rich Region (PAR) Leucine Zipper Subfamily Preclude Heterodimerization with Other Basic Leucine Zipper Subfamilies. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 34826-34832. <https://doi.org/10.1074/jbc.m004545200>
- [48] Greene, L.A., Lee, H.Y. and Angelastro, J.M. (2008) The Transcription Factor ATF5: Role in Neurodevelopment and Neural Tumors. *Journal of Neurochemistry*, **108**, 11-22. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05749.x>
- [49] Cates, C.C., Arias, A.D., Wong, L.S.N., Lamé, M.W., Sidorov, M., Cayanan, G., *et al.* (2016) Regression/Eradication of Gliomas in Mice by a Systemically-Deliverable ATF5 Dominant-Negative Peptide. *Oncotarget*, **7**, 12718-12730. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7212>
- [50] Karpel-Massler, G., Horst, B.A., Shu, C., Chau, L., Tsujiuchi, T., Bruce, J.N., *et al.* (2016) A Synthetic Cell-Penetrating Dominant-Negative ATF5 Peptide Exerts Anticancer Activity against a Broad Spectrum of Treatment-Resistant Cancers. *Clinical Cancer Research*, **22**, 4698-4711. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-2827>