

线粒体自噬与结直肠癌：面向精准医疗的深入探索

叶尔纳尔·加马力丁, 肖乾*

浙江大学医学院附属第二医院大肠外科, 恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年4月9日; 录用日期: 2026年5月2日; 发布日期: 2026年5月9日

摘要

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是全球高发且疾病负担沉重的恶性肿瘤之一, 其发生、进展、转移及治疗抵抗与线粒体稳态失衡密切相关。线粒体自噬(Mitophagy)作为线粒体质量控制的核心机制, 通过选择性识别并清除受损或冗余线粒体, 维持氧化还原稳态、代谢适配及细胞命运转换, 在CRC中呈现明显的双相性与情境依赖性。本文系统综述了PINK1/Parkin依赖的泛素化通路以及BNIP3、NIX、FUNDC1、PHB2等受体介导途径的分子基础, 进一步总结其在CRC早期腺瘤形成、代谢重编程、侵袭转移、治疗抵抗及肿瘤微环境重塑中的作用。重点围绕治疗抵抗, 阐述线粒体自噬通过线粒体质量控制、抗凋亡保护、非编码RNA调控、代谢适应及肿瘤休眠等机制促进肿瘤细胞在治疗压力下存活。在精准医疗背景下, 未来应发展亚型特异性的线粒体自噬调节药物, 整合单细胞测序与空间转录组学解析肿瘤微环境异质性, 并建立动态、可转化的线粒体自噬生物标志物体系, 以推动相关研究从机制探索走向临床应用。

关键词

线粒体自噬, 结直肠癌, 肿瘤微环境, 治疗抵抗, 精准医疗

Mitophagy and Colorectal Cancer: An In-Depth Exploration for Precision Medicine

Yeernaer·Jiamaliding, Qian Xiao*

Key Laboratory of Cancer Prevention and Intervention China National Ministry of Education, Department of Colorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine Hangzhou, Hangzhou Zhejiang

Received: April 9, 2026; accepted: May 2, 2026; published: May 9, 2026

*通讯作者。

文章引用: 叶尔纳尔·加马力丁, 肖乾. 线粒体自噬与结直肠癌: 面向精准医疗的深入探索[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 561-567. DOI: 10.12677/acm.2026.1651848

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent malignancies worldwide and imposes a substantial global disease burden. Its initiation, progression, metastasis, and therapeutic resistance are closely associated with disruption of mitochondrial homeostasis. Mitophagy, a central mechanism of mitochondrial quality control, selectively recognizes and removes damaged or superfluous mitochondria, thereby maintaining redox balance, metabolic adaptation, and cell fate transitions. In CRC, mitophagy exhibits pronounced dual roles and strong context dependency. This review systematically summarizes the molecular basis of the PINK1/Parkin-dependent ubiquitin pathway as well as receptor-mediated pathways involving BNIP3, NIX, FUNDC1, and PHB2. It further discusses the roles of mitophagy in early adenoma formation, metabolic reprogramming, invasion and metastasis, therapeutic resistance, and remodeling of the tumor microenvironment in CRC. With particular emphasis on treatment resistance, we highlight that mitophagy promotes tumor cell survival under therapeutic stress through multiple mechanisms, including mitochondrial quality control, anti-apoptotic protection, non-coding RNA-mediated regulation, metabolic adaptation, and tumor dormancy. In the era of precision medicine, future efforts should focus on developing subtype-specific mitophagy-targeting agents, integrating single-cell sequencing and spatial transcriptomics to decipher tumor microenvironment heterogeneity, and establishing dynamic and clinically translatable mitophagy-related biomarker systems, thereby facilitating the translation of mechanistic insights into clinical applications.

Keywords

Mitophagy, Colorectal Cancer, Tumor Microenvironment, Therapeutic Resistance, Precision Medicine

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

随着生活方式和饮食结构的转变,我国结直肠癌的发病率呈上升趋势[1],作为全球范围内发病率位居第三、死亡率位居第二的恶性肿瘤[2]-[4],其防治形势依然严峻。传统治疗手段包括手术切除、化学疗法及放射疗法,近年来靶向治疗和免疫治疗也迅速发展,但患者的生存率仍不够理想,尤其是转移性结直肠癌患者。结直肠癌的发生发展是涉及遗传突变累积、表观遗传改变、代谢重构及肿瘤微环境演变的复杂过程[5]。在这一过程中,线粒体作为细胞的能量来源与代谢中心,其功能的稳态会影响癌细胞的相关生物学环节,包括增殖、迁移、凋亡耐受及耐药等等[6]。线粒体自噬(Mitophagy)作为一种选择性的自噬过程,通过降解受损或冗余的线粒体来维持线粒体质量控制(Mitochondrial Quality Control, MQC),在细胞生理和病理状态下均发挥着至关重要的作用[7][8]。线粒体自噬在肿瘤发生的早期阶段,通过清除产生过量活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的受损线粒体,起到基因组保护和抑癌作用;而在肿瘤进展的晚期,癌细胞往往利用线粒体自噬来适应缺氧、营养匮乏的状态,并逃避化疗诱导的细胞凋亡。这种机制的多样性使得线粒体自噬不仅成为研究结直肠癌的切入点之一,也为预后评估模型的构建和新型治疗靶点的筛选提供了研究空间[9]。

2. 线粒体自噬的分子机制

目前线粒体自噬的生物学过程主要可归纳为泛素介导的途径和受体直接介导的途径两类。PINK1/

Parkin 通路是目前研究最透彻的调控轴[10]。在正常的线粒体中, PINK1 (PTEN-Induced Kinase1)通过转位酶复合体(TOM/TIM)被运送至线粒体内膜(IMM), 随后被菱形蛋白酶 PARL 切割并降解, 从而使胞质内 PINK1 维持在极低水平, 当线粒体受损或发生膜电位去极化时, PINK1 的内向转运受阻, 从而在线粒体外膜上大量积累, 在线粒体外膜上聚集的 PINK1 通过自身磷酸化被激活[11], 并进一步磷酸化泛素分子和 Parkin 的泛素样结构域, 诱导 Parkin 从细胞质易位至受损线粒体表面, 激活后 Parkin 作为 E3 泛素连接酶, 会将泛素链挂在线粒体外膜蛋白上, 这些泛素化蛋白随后被自噬受体蛋白识别, 受体蛋白通过其结合区域将受损线粒体引导至初生的自噬体中, 最终在溶酶体内完成降解。除了经典的泛素化途径, 多种线粒体定位蛋白可直接作为自噬受体发挥作用[12]。BNIP3 和 NIX 是结直肠癌研究中备受关注的受体蛋白, 它们通常在缺氧环境下转录激活, 其 LIR 结构域能够直接与 LC3 结合, 不依赖于泛素化过程而开启线粒体自噬。此外, FUNDC1 (FUN14 Domain Containing 1)在应对缺氧或营养缺乏压力时也起着关键作用, 其活性受磷酸化状态的精细调节。其他受体如 PHB2、BCL2L13 以及一些非蛋白质组分如心磷脂 (Cardiolipin)也被证明参与了线粒体与自噬体膜的直接对接[5]。

尽管 PINK1/Parkin 通路被广泛视为经典线粒体自噬模式, 但目前多数研究主要来源于神经退行性疾病模型, 在结直肠癌中的直接证据仍相对有限。不同 CRC 分子亚型、不同代谢状态及不同氧张力条件下, 泛素依赖性途径与受体介导途径何者占主导, 尚缺乏统一结论。此外, 部分受体蛋白如 BNIP3、FUNDC1 同时参与细胞凋亡、缺氧应答及线粒体动力学调控, 其作用是否完全归因于线粒体自噬仍存在争议。结合活细胞成像、时空组学及标准化通量检测体系有助于厘清 CRC 中线粒体自噬真实发生模式及其亚型差异。

3. 线粒体自噬与结直肠癌发生发展

结直肠癌的进展过程通常是从正常的肠上皮细胞经过腺瘤样改变最终演变为癌。线粒体自噬在这一演变序列中的作用具有显著的时间依赖性[13]。APC (Adenomatous Polyposis Coli)在肠癌中作为抑癌基因[14], 其双等位基因突变导致 β -catenin 降解受阻, Wnt/ β -catenin 信号通路异常, 使其在胞质内积累并入核, 激活 c-Myc、Cyclin D1 等原癌基因。而 Wnt 通路的激活与线粒体动力学之间存在复杂的反馈, 当 β -catenin 信号过载时, 细胞的代谢需求激增, 产生了大量的氧化压力[15][16]。此时, PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬被视为一种保护性机制, 通过清除那些产生过量 ROS 的受损线粒体, 防止严重的基因组损伤并维持干细胞特性。一些研究显示, APC 缺失的结直肠癌细胞表现出对线粒体自噬过程的依赖, 癌细胞得以在不稳定的微环境中存活[17], 同时, 自噬过程推动了向肿瘤表型的转化[18][19]。但是在结直肠癌发生的最初阶段, 高效的线粒体自噬被认为是一种肿瘤抑制因素[20]。通过清除功能失调的线粒体, 该过程限制了线粒体来源的超氧化物积累, 从而减少了 DNA 双链断裂(DSBs)和点突变的发生率。例如, PINK1 或 Parkin 的失活突变在某些结直肠癌亚群中已被观察到, 这会导致受损线粒体积聚, 诱发慢性的氧化应激和炎症, 从而加速了早期病变的恶变进程[9][13]。

随着肿瘤进入快速生长期和侵袭期, 线粒体自噬推动代谢重构。直肠癌细胞倾向于选择有氧糖酵解而非氧化磷酸化(OXPHOS), 即所谓的沃伯格效应, 以支持其快速增殖所需的生物合成前体。线粒体自噬通过降解质量较差或冗余的线粒体, 协助细胞完成从 OXPHOS 向糖酵解的代谢转型[5][21][22]。此外, 线粒体自噬在调节谷氨酰胺代谢中扮演了关键角色, 在营养匮乏的情况下, 线粒体自噬通过 PINK1/Parkin 通路降解受损线粒体, 并伴随谷氨酰胺转运蛋白的表达上调[7]。这种重构不仅保证了细胞在能量短缺时的 ATP 供给, 还为蛋白质和核酸的合成提供了氮源, 提供了在恶劣环境下的生存优势。线粒体自噬在结直肠癌的转移中也发挥了积极作用。DJ-1 蛋白在转移性结直肠癌中常呈现高表达, 研究表明 DJ-1 能激活线粒体自噬, 清除 ROS 并抑制受损线粒体诱导的细胞凋亡, 从而增强结直肠腺癌细胞的存活、迁移和集落形成能力, DJ-1 表达下调会导致线粒体自噬受阻, 增加 ROS 生成, 最终诱发癌细胞凋亡并抑制其转移

潜能[23]。

值得注意的是, 线粒体自噬在结直肠癌发生发展中的作用呈现明显的阶段性与情境依赖性: 在腺瘤形成及肿瘤早期, 其通过清除受损线粒体、限制 ROS 累积而发挥抑癌作用; 而在肿瘤进展期, 又可能被癌细胞利用以适应缺氧、营养匮乏及转移压力。当前研究的重要局限在于, 多数证据来源于体外细胞系或异种移植模型, 难以完整模拟人类 CRC 从腺瘤 - 癌变 - 转移的连续演化过程。此外, 不同分子分型(如 MSI-H、CIN、CMS 亚型)中线粒体自噬的功能是否一致尚未明确。可以考虑依托类器官模型、谱系追踪技术及多组学整合分析, 动态解析线粒体自噬在 CRC 不同阶段中的角色转换, 并识别真正获益的治疗靶向人群。

4. 线粒体自噬与结直肠癌治疗抵抗

化疗、放疗及系统治疗仍是结直肠癌综合治疗的重要组成部分, 但获得性耐药和治疗抵抗显著限制患者获益。越来越多证据表明, 线粒体自噬并非仅参与单一药物反应, 而是作为癌细胞应对应激压力的共同适应机制(见表 1), 通过维持线粒体质量控制、重塑代谢状态及抑制细胞死亡, 广泛介导治疗失败。

4.1. 保护性质控与抗凋亡机制

多种抗肿瘤治疗可诱导 ROS 累积、线粒体膜电位下降及线粒体损伤。癌细胞通过激活线粒体自噬, 及时清除受损线粒体, 避免细胞色素 c 释放及 caspase 级联激活, 从而逃避凋亡。5-氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂(Oxaliplatin)为经典肠癌化疗药物, 但治疗过程伴随产生的耐药性限制了其临床疗效。5-FU 治疗过程中, CRC 细胞常通过增强自噬与线粒体质量控制减轻药物毒性。STAT3 信号在耐药组织中持续活化, 可通过 Mcl-1 介导保护性自噬, 促进细胞存活并降低化疗敏感性[24]。

4.2. 非编码 RNA 与转录程序驱动耐药

近年来研究显示, 非编码 RNA 是调控线粒体自噬的重要上游节点。lncRNA ABALON 在 CRC 组织中显著升高, 尤其在 CMS1 分型中表达更高。其可促进 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬, 维持治疗压力下的线粒体稳态。干扰 ABALON 表达后, LC3II、PINK1 及 Parkin 水平下降, 并显著提高 5-FU 杀伤效应[25]。提示非编码 RNA 介导的线粒体自噬程序可能成为逆转耐药的新切入点。

4.3. 代谢适应与线粒体稳态维持

部分耐药细胞并非单纯依赖糖酵解, 而是通过维持氧化磷酸化(OXPHOS)获得持续能量供应。奥沙利铂长期处理后, DIRAS1 表达上调, 其通过 PHB1 相关机制稳定线粒体内膜结构并维持 OXPHOS 功能, 从而增强细胞抵抗线粒体去极化及凋亡的能力[26]。提示线粒体自噬与能量代谢重编程共同构成治疗适应网络。

4.4. 肿瘤休眠与残留细胞存活

在线粒体压力或药物持续刺激下, 部分肿瘤细胞进入低增殖、低代谢的休眠状态。线粒体自噬通过降低 ROS 负荷、减少能量消耗及维持最低生存需求, 帮助残留细胞度过治疗窗口期, 并在停药后重新激活, 导致复发与远期进展。因此, 线粒体自噬可能是最小残留病灶持续存在的重要机制之一。

4.5. 放疗应激与线粒体动力学调控

放疗可引发 DNA 损伤及大量氧化应激, 同时伴随线粒体分裂增强。DRP1 介导的线粒体动力学改变与线粒体自噬密切相关。研究显示, DRP1 抑制剂 Mdivi-1 可增强肿瘤细胞对放疗的敏感性, 提示靶向“线

粒体分裂-线粒体自噬”轴可能成为放疗增敏策略。

目前关于线粒体自噬介导结直肠癌治疗抵抗的研究虽不断增多,但仍存在若干局限与争议。多数研究聚焦单一药物或单一分子轴线,缺乏对不同治疗压力下共同耐药机制的系统整合。线粒体自噬并非始终促进耐药,在特定阈值下过度激活亦可能诱导能量崩溃和细胞死亡,其“双刃剑”效应尚缺乏明确界定。再者,现有证据主要来源于耐药细胞株模型,建立动态监测体系的模型对于明确保护性线粒体自噬与致死性线粒体自噬的转换节点是很有价值的,可以发展与化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗联用的精准干预策略。

Table 1. Major mechanisms by which mitophagy mediates therapeutic resistance in colorectal cancer
表 1. 线粒体自噬介导结直肠癌治疗抵抗的主要机制

| 抵抗机制 | 关键分子 | 治疗 | 生物学作用 | 潜在临床价值 |
|-----------------|-------------|-------|--------------------|----------|
| 保护性质控与抗凋亡 | STAT3/Mcl-1 | 5-FU | 清除受损线粒体,抑制凋亡 | 联合抑制增敏化疗 |
| 非编码 RNA 驱动程序 | ABALON | 5-FU | 激活 PINK1/Parkin 通路 | RNA 靶向治疗 |
| 代谢适应与 OXPHOS 维持 | DIRAS1/PHB1 | 奥沙利铂 | 维持线粒体功能供能 | 克服铂类耐药 |
| 肿瘤休眠 | 多通路参与 | 多药治疗后 | 残留细胞存活、复发 | MRD 干预靶点 |
| 动力学应激调控 | DRP1 | 放疗 | 分裂与自噬协同保护 | 放疗增敏 |

5. 线粒体自噬与肿瘤微环境

线粒体自噬在重塑结直肠癌微环境(Tumor Microenvironment, TME)中展现了多层次的影响。癌相关成纤维细胞(Cancer-Associated Fibroblasts, CAFs)是结直肠癌基质中最主要的组分,通过自噬和氧化应激通路产生大量的代谢中间产物(如乳酸、丙酮酸)并将其分泌至细胞外,这一现象被称为反向沃伯格效应[22]。线粒体自噬在 CAFs 中的激活不仅帮助这些基质细胞清除因过度分泌而受损的线粒体,还通过代谢物转运为癌细胞的快速增殖提供了额外的碳源,形成了一种单向的、向癌细胞输送能量的耦合模式[27][28]。此外,肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor-Infiltrating Lymphocyte, TILs),特别是 CD8⁺ T 细胞,是抗肿瘤免疫的核心,然而在结直肠癌的慢性抗原刺激环境中, T 细胞常进入耗竭状态,耗竭的 CD8⁺ T 细胞存在严重的线粒体缺陷,包括膜电位丧失、ROS 积累和线粒体碎片化[29][30]。线粒体自噬在这一过程中起到了质控作用,当 T 细胞内线粒体自噬功能受损时,受损线粒体无法被清除,导致 ROS 持续产生并激活耗竭程序。而通过药理手段诱导 T 细胞线粒体自噬,可以改善线粒体,增强 T 细胞的增殖能力和效应功能,从而逆转免疫抑制[31]。另外,肿瘤微环境中积累的代谢废物,如氨等也会通过干扰 T 细胞的线粒体代谢进一步诱发其耗竭[32],这说明清除氨类物质或优化线粒体自噬可能是增强免疫检查点阻断疗法疗效的潜在途径。

然而,线粒体自噬在肿瘤微环境中的研究目前仍处于快速发展阶段,存在显著复杂性与异质性。不同细胞组分,如肿瘤细胞、CAF、T 细胞、巨噬细胞及内皮细胞等中的线粒体自噬可能产生方向相反的生物学效应,单纯增强或抑制线粒体自噬未必带来整体获益。与此同时,现有研究多基于整体组织或单一细胞类型分析,难以揭示细胞间代谢串扰与空间分布特征。未来应结合单细胞测序、空间转录组学、多重成像及代谢示踪技术,系统描绘 CRC 微环境中线粒体自噬的时空异质性,并探索针对特定细胞群的选择性调控策略,以提升免疫治疗及联合治疗效果。

6. 总结

线粒体自噬在结直肠癌的发生、发展及转归中发挥着核心且动态的调节作用。从早期作为抑制机制防止氧化损伤及基因组不稳定,到进展期作为生存因子协助癌细胞逃避微环境压力和治疗毒性,线粒体

自噬的角色演变深刻反映了癌细胞与宿主环境之间的持续博弈。通过整合 PINK1/Parkin 通路、受体介导途径以及复杂的代谢和免疫信号网络, 线粒体自噬已成为结直肠癌研究中的关键生物学节点。基于线粒体自噬相关基因的预后评分系统展示了在预测患者生存结局、治疗反应及复发风险方面的潜力, 有望辅助临床医生制定更精准的治疗策略。尽管靶向线粒体自噬的新药研发仍处于临床前或早期转化阶段, 但通过诱导致死性线粒体自噬或阻断保护性线粒体自噬, 并联合化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗, 可能为耐药性结直肠癌提供新的干预路径。未来研究应从“广谱调控”迈向“精准调控”。首先, 基于 CMS 分型、RAS/BRAF 突变状态及代谢特征, 开发亚型特异性的线粒体自噬调节药物, 以避免全局干预带来的正常组织毒性。其次, 可利用纳米递送系统、线粒体靶向肽及前药策略, 提高药物在肿瘤组织及线粒体亚细胞水平的富集效率。再次, 应整合单细胞测序、空间转录组学、蛋白组学及实时成像技术, 解析线粒体自噬在肿瘤微环境中的动态异质性及细胞互作网络。最后, 推动循环生物标志物、组织通量指标及影像组学参数的临床转化, 建立可监测、可预测、可干预的线粒体自噬精准诊疗体系, 从而为结直肠癌个体化治疗提供新的突破口。

参考文献

- [1] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] Siegel, R.L., Kratzer, T.B., Wagle, N.S., Sung, H. and Jemal, A. (2026) Cancer Statistics, 2026. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **76**, e70043. <https://doi.org/10.3322/caac.70043>
- [4] Force, L.M., Kocarnik, J.M., May, M.L., Bhangdia, K., Crist, A., Penberthy, L., *et al.* (2025) The Global, Regional, and National Burden of Cancer, 1990-2023, with Forecasts to 2050: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*, **406**, 1565-1586. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01635-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01635-6)
- [5] Yan, X., Ding, H., Ren, M. and Zang, L. (2025) Mitophagy in the Mechanisms of Treatment Resistance in Solid Tumors. *Oncology Reviews*, **19**, Article 1607983. <https://doi.org/10.3389/or.2025.1607983>
- [6] Zhang, T., Ren, Z., Tang, B., Man, R., Wang, L., Wang, Q., *et al.* (2026) Mitophagy in Gastrointestinal Tumors: Mechanisms and New Targets for Immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 1717138. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1717138>
- [7] Chen, P., Liu, G., Yin, J., Sun, L., Wang, X., Wang, B., *et al.* (2026) Therapeutic Promise of Mitophagy in Cancer: Advancing from Small-Molecule Regulation to Nanotechnology-Enhanced Targeting Therapy. *Theranostics*, **16**, 4308-4335. <https://doi.org/10.7150/thno.129867>
- [8] Vara-Perez, M., Felipe-Abrio, B. and Agostinis, P. (2019) Mitophagy in Cancer: A Tale of Adaptation. *Cells*, **8**, Article 493. <https://doi.org/10.3390/cells8050493>
- [9] Ke, Q., Wang, Y., Deng, Y., Wang, J., Yuan, M., Liang, A., *et al.* (2024) Identification and Validation of Mitophagy-Related Signatures as a Novel Prognostic Model for Colorectal Cancer. *Translational Cancer Research*, **13**, 782-797. <https://doi.org/10.21037/ter-23-785>
- [10] Ye, D., Zhu, J., Su, S., Yu, Y., Zhang, J., Yin, Y., *et al.* (2025) Natural Small Molecules Regulating the Mitophagy Pathway Counteract the Pathogenesis of Diabetes and Chronic Complications. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1571767. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1571767>
- [11] Zhao, Z., Ren, Y., Yuan, M., Liu, G. and Sun, J. (2025) The Molecular Mechanisms of Mitochondrial Dynamics and Mitophagy and Their Complex Association with Cancer Drug Resistance. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 1047. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-07078-x>
- [12] Song, C., Pan, S., Zhang, J., Li, N. and Geng, Q. (2022) Mitophagy: A Novel Perspective for Insighting into Cancer and Cancer Treatment. *Cell Proliferation*, **55**, e13327. <https://doi.org/10.1111/cpr.13327>
- [13] Voutsadakis, I.A. (2025) Genomic Alterations in the WNT/ β -Catenin Pathway and Resistance of Colorectal Cancer Cells to Pathway-Targeting Therapies. *Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapy*, **6**, Article ID: 1002295. <https://doi.org/10.37349/etat.2025.1002295>
- [14] Hankey, W., Frankel, W.L. and Groden, J. (2018) Functions of the APC Tumor Suppressor Protein Dependent and Independent of Canonical WNT Signaling: Implications for Therapeutic Targeting. *Cancer and Metastasis Reviews*, **37**, 159-172. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9725-6>

- [15] Zeng, S., Wang, J., Shi, Z., Zhao, H., Gao, J. and Li, J. (2025) The WNT/ β -Catenin Signaling Pathway in Colorectal Cancer: Mechanism and Intervention of Traditional Chinese Medicine and Chemical Compound. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1560714. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1560714>
- [16] Wu, X., Que, H., Li, Q. and Wei, X. (2025) WNT/ β -Catenin Mediated Signaling Pathways in Cancer: Recent Advances, and Applications in Cancer Therapy. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02363-1>
- [17] Munemitsu, S., Albert, I., Souza, B., Rubinfeld, B. and Polakis, P. (1995) Regulation of Intracellular β -Catenin Levels by the Adenomatous Polyposis Coli (APC) Tumor-Suppressor Protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **92**, 3046-3050. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.7.3046>
- [18] Scholer-Dahirel, A., Schlabach, M.R., Loo, A., Bagdasarian, L., Meyer, R., Guo, R., *et al.* (2011) Maintenance of Adenomatous Polyposis Coli (APC)-Mutant Colorectal Cancer Is Dependent on WNT/ β -Catenin Signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 17135-17140. <https://doi.org/10.1073/pnas.1104182108>
- [19] Fredericks, E., Dealtry, G. and Roux, S. (2018) β -Catenin Regulation in Sporadic Colorectal Carcinogenesis: Not as Simple as APC. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2018**, Article ID: 4379673. <https://doi.org/10.1155/2018/4379673>
- [20] Sun, Y., Chen, Y., Liu, Z., Wang, J., Bai, J., Du, R., *et al.* (2024) Mitophagy-mediated Tumor Dormancy Protects Cancer Cells from Chemotherapy. *Biomedicines*, **12**, Article 305. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020305>
- [21] Desterke, C., Fu, Y., Mata-Garrido, J., Hamaï, A. and Chang, Y. (2025) The Heterogeneous Interplay between Metabolism and Mitochondrial Activity in Colorectal Cancer. *Journal of Personalized Medicine*, **15**, Article 571. <https://doi.org/10.3390/jpm15120571>
- [22] Zhou, W., Xu, G., Wang, Y., Xu, Z., Liu, X., Xu, X., *et al.* (2016) Oxidative Stress Induced Autophagy in Cancer Associated Fibroblast Enhances Proliferation and Metabolism of Colorectal Cancer Cells. *Cell Cycle*, **16**, 73-81. <https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1252882>
- [23] Chen, W.T., Yang, H., Ke, T., Liao, W. and Hung, S. (2021) Serum DJ-1 Is a Biomarker of Colorectal Cancer and DJ-1 Activates Mitophagy to Promote Colorectal Cancer Progression. *Cancers*, **13**, Article 4151. <https://doi.org/10.3390/cancers13164151>
- [24] Liu, H., Huang, Y., Zhao, C., Wang, G. and Wang, X. (2024) ABALON Regulates Mitophagy and 5-FU Sensitivity in Colorectal Cancer via Pink1-Parkin Pathway. *Translational Cancer Research*, **13**, 6201-6218. <https://doi.org/10.21037/tcr-24-933>
- [25] Yue, Y., Zhang, Q., Wang, X. and Sun, Z. (2023) STAT3 Regulates 5-fu Resistance in Human Colorectal Cancer Cells by Promoting Mcl-1-dependent Cytoprotective Autophagy. *Cancer Science*, **114**, 2293-2305. <https://doi.org/10.1111/cas.15761>
- [26] Long, M., Ouyang, Q., Wen, J., Zeng, X., Xu, Z., Zhong, S., *et al.* (2025) DIRAS1 Drives Oxaliplatin Resistance in Colorectal Cancer via PHB1-Mediated Mitochondrial Homeostasis. *Biology*, **14**, Article 819. <https://doi.org/10.3390/biology14070819>
- [27] Hsu, C., El-Sehrawy, A.A.M.A., Baig, M.R., Khudhair, Z., Murtazaev, S., Patel, P.N., *et al.* (2026) Metabolic Adaptation in Colorectal Cancer Microenvironment: Focus on Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs) and Tumor-Associated Macrophages (TAMs). *Experimental Cell Research*, **455**, Article ID: 114867. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2025.114867>
- [28] Pawar, J.S., Salam, M.A., Dipto, M.S.U., Al-Amin, M.Y., Salam, M.T., Sengupta, S., *et al.* (2025) Cancer-Associated Fibroblasts: Immunosuppressive Crosstalk with Tumor-Infiltrating Immune Cells and Implications for Therapeutic Resistance. *Cancers*, **17**, Article 2484. <https://doi.org/10.3390/cancers17152484>
- [29] Zhang, R., Gao, F., Li, J., Jin, J., Chen, K., Chaudhuri, S., *et al.* (2025) USP30 Inhibition Augments Mitophagy to Prevent T Cell Exhaustion. *Science Advances*, **11**, eadv690. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adv6902>
- [30] Richter, F.C., Saliutina, M., Hegazy, A.N. and Bergthaler, A. (2024) Take My Breath Away—Mitochondrial Dysfunction Drives CD8⁺ T Cell Exhaustion. *Genes & Immunity*, **25**, 4-6. <https://doi.org/10.1038/s41435-023-00233-8>
- [31] Bell, H.N., Huber, A.K., Singhal, R., Korimerla, N., Rebernick, R.J., Kumar, R., *et al.* (2023) Microenvironmental Ammonia Enhances T Cell Exhaustion in Colorectal Cancer. *Cell Metabolism*, **35**, 134-149.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.11.013>
- [32] Chen, X., Zhang, Y., Zhang, G., Wang, D., Dou, L., Wang, Y., *et al.* (2025) Spatial Microbiome-Metabolic Crosstalk Drives CD8⁺ T-Cell Exhaustion through the Butyrate-HDAC Axis in Colorectal Cancer. *Frontiers in Microbiology*, **16**, Article 1704491. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1704491>