

内质网应激反应在肿瘤中双重作用的研究进展

李 钰¹, 周红庆², 杨定海¹, 董欣鑫¹, 戴子涵¹, 王永文¹, 陈冠宇^{2*}, 刘明生^{2*}

¹昆明医科大学研究生院, 云南 昆明

²曲靖中心医院泌尿外二科, 云南 曲靖

收稿日期: 2026年6月15日; 录用日期: 2026年7月9日; 发布日期: 2026年7月16日

摘 要

内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)作为细胞应对内环境紊乱的适应性机制, 通过未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR)的IRE1 α 、PERK、ATF6三条核心通路调控细胞命运, 在肿瘤发生发展中呈现双重作用。轻微或适度的ERS可激活UPR通路, 通过促进保护性自噬、增强分子伴侣活性等方式, 帮助肿瘤细胞适应缺氧、营养匮乏的微环境, 进而促进肿瘤增殖、转移并增强耐药性; 持续或过度ERS则会启动CHOP、JNK等下游凋亡通路, 诱导肿瘤细胞凋亡, 同时调控肿瘤免疫微环境, 增强抗肿瘤免疫反应。ERS相关分子如GRP78、CHOP、XBP1s等可作为肿瘤诊断、预后评估及疗效预测的潜在生物标志物, 靶向ERS通路的抑制剂与诱导剂也为抗肿瘤治疗提供了新方向, 与放疗、化疗、免疫治疗等联合应用展现出良好临床前景。目前, ERS相关药物研发仍面临肿瘤特异性不足、肿瘤异质性、联合治疗方案待优化等挑战。未来需进一步解析ERS在不同肿瘤中的分子调控网络, 开发高特异性靶向药物, 结合个性化医疗制定精准治疗方案, 优化联合治疗策略, 为攻克肿瘤耐药、改善患者预后提供新的思路与方法。

关键词

内质网应激, 未折叠蛋白反应, 肿瘤微环境, 免疫治疗

Advances in Research on the Dual Roles of Endoplasmic Reticulum Stress Response in Tumors

Yu Li¹, Hongqing Zhou², Dinghai Yang¹, Xinxin Dong¹, Zihan Dai¹, Yongwen Wang¹, Guanyu Chen^{2*}, Mingsheng Liu^{2*}

¹Graduate School, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²Second Department of Urology, Qujing Central Hospital, Qujing Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 李钰, 周红庆, 杨定海, 董欣鑫, 戴子涵, 王永文, 陈冠宇, 刘明生. 内质网应激反应在肿瘤中双重作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1376-1387. DOI: 10.12677/acm.2026.1672656

Abstract

Endoplasmic Reticulum Stress (ERS) serves as an adaptive mechanism by which cells respond to intracellular homeostasis disturbance. It regulates cell fate through three core pathways of the Unfolded Protein Response (UPR), namely IRE1 α , PERK, and ATF6, and plays a dual role in tumorigenesis and tumor progression. Mild or moderate ERS activates the UPR pathway, promoting protective autophagy and enhancing chaperone activity to help tumor cells adapt to hypoxic and nutrient-deficient microenvironments, thereby facilitating tumor proliferation, metastasis, and drug resistance. In contrast, sustained or excessive ERS triggers downstream apoptotic pathways such as CHOP and JNK, inducing tumor cell apoptosis, modulating the tumor immune microenvironment, and enhancing anti-tumor immune responses. ERS-related molecules, including GRP78, CHOP, and XBP1s, can act as potential biomarkers for tumor diagnosis, prognosis evaluation, and therapeutic efficacy prediction. Inhibitors and inducers targeting the ERS pathway have provided new strategies for anti-tumor therapy, and their combination with radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, and other treatments has shown promising clinical prospects. At present, the development of ERS-related drugs still faces challenges such as insufficient tumor specificity, tumor heterogeneity, and the need for optimized combination therapeutic regimens. Future research should further elucidate the molecular regulatory networks of ERS in different tumors, develop highly specific targeted drugs, formulate precise treatment strategies combined with personalized medicine, and optimize combination therapy protocols, so as to provide new ideas and methods for overcoming tumor drug resistance and improving patient prognosis.

Keywords

ERS, UPR, TME, Immunotherapy

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. 研究背景与意义

根据 2022 年全球癌症统计分析,肺癌是 2022 年最常见的癌症(占全球所有癌症的 12.4%),其次是女性乳腺癌(11.6%)、结直肠癌(9.6%)、前列腺癌(7.3%)和胃癌(4.9%) [1] [2]。在我国,女性中甲状腺癌、乳腺癌和宫颈癌是最常见的癌症类型,男性中则以甲状腺癌、肝内胆管癌以及肺癌最为常见。乳腺癌、宫颈癌及肺癌在女性中的致死率最高,而肝内胆管癌、肺癌以及结直肠癌在男性中的致死率最高 [3] [4]。尽管手术、化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗等手段不断发展,但肿瘤的复发、转移、并发症及耐药性仍为临床治疗的主要瓶颈。

内质网(Endoplasmic Reticulum, ER)作为细胞内蛋白质合成、折叠及钙储存的关键细胞器,其功能稳态与细胞生存密切相关。肿瘤微环境中存在的缺氧、营养匮乏、氧化应激以及钙离子稳态失衡等因素易引发内质网功能紊乱,引发细胞状态的内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS),内质网内未折叠或错误折叠的蛋白质会大量累积,超出内质网的处理能力就会触发未折叠蛋白质反应(Unfolded Protein Response, UPR),从转录和翻译上提高内质网蛋白质的折叠能力。如果这些纠正措施不充分,细胞就会发生凋亡 [5] [7]。研究证实,ERS 在肿瘤细胞的命运决定中发挥双重作用:适度 ERS 可通过上调分子伴侣

表达、促进异常蛋白降解等途径维持细胞存活, 增强肿瘤细胞的适应能力, 而持续或过度 ERS 则可启动凋亡程序, 抑制肿瘤进展[8][9]。深入解析 ERS 在抗肿瘤中的作用机制, 可为开发靶向 ERS 信号通路的新药提供重要思路。

2. 内质网应激反应的核心分子机制

ERS 的核心是未折叠蛋白反应(UPR), 这是细胞进化出的一套完整的机制, 用于应对内质网应激。UPR 主要通过激活三种关键的跨膜蛋白来实现细胞对应激状态的反应, 这三种蛋白分别是肌醇需求酶 1 (Inositol-Requiring Enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶样内质网激酶(Protein Kinase R-like Endoplasmic Reticulum Kinase, PERK)和激活转录因子 6 (Activating Transcription Factor 6, ATF6) [10][11]。

2.1. IRE1 α 通路

IRE1 α 定位于内质网, 兼具蛋白激酶和 RNA 酶活性, 参与多种细胞过程, 调节细胞存活和细胞死亡。生理状态下, IRE1 α 与 GRP78 结合, 处于失活状态。当内质网应激发生时, 未折叠蛋白与 GRP78 竞争性结合 IRE1 α , 导致 IRE1 α 解离并形成同源二聚体, 进而发生自身磷酸化激活[12]。激活的 IRE1 α 具有双重酶活性: 一是核糖核酸酶(RNase)活性, 可特异性剪切 XBP1 mRNA 的内含子, 产生编码功能性转录因子 XBP1s 的 mRNA, XBP1s 进入细胞核后, 结合于靶基因启动子区域的 UPR 元件, 上调分子伴侣(如 GRP78、GRP94)、内质网相关降解(Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation, ERAD)通路相关蛋白(如 HRD1、p97)等基因表达, 促进未折叠蛋白降解, 恢复内质网功能[13]-[15]; 二是激酶活性, 可磷酸化肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 2, TRAF2), 激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal Kinase, JNK)信号通路, 调控细胞凋亡与增殖[14][16]。在细胞应激反应中, IRE1 α -XBP1s 通路对于维持细胞的正常功能和存活起着至关重要的作用。

2.2. PERK 信号通路

PERK 作为单次跨膜蛋白激酶, 在未发生内质网应激时, 其结构域同样与 Bip/GRP78 结合处于静息状态。当内质网应激时, Bip/GRP78 与这些异常蛋白结合, PERK 发生同源二聚化和自身磷酸化激活[17]。激活的 PERK 可特异性磷酸化真核翻译起始因子 2 α (eIF2 α), 抑制其与 GTP 的结合能力, 进而导致蛋白质的总体翻译水平下降, 缓解未折叠蛋白积累。同时, eIF2 α 磷酸化可选择性地促进特定应激反应基因的翻译, 其中最具代表性的是激活转录因子 4 (ATF4)。ATF4 可调控多种下游靶基因表达, 包括参与氨基酸转运与代谢的基因(如 SLC7A11)、抗氧化应激相关基因(如 HO-1)以及凋亡调控基因(如 CHOP) [18]-[20]。在轻度内质网应激时, PERK 还可通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2, Nrf2)通路, 增强抗氧化酶表达, 增强细胞对氧化应激的耐受能力, 有助于细胞恢复内质网稳态, 维持细胞的正常功能。当 ERS 持续存在时, ATF4 可进一步促进 C/EBP 同源蛋白(C/EBP Homologous Protein, CHOP)的表达, 启动凋亡程序, 导致细胞死亡[21][22], 体现了其对细胞生存和适应应激环境的双向调控作用。

2.3. ATF6 信号通路

ATF6 是内质网应激反应中的另一重要元件, 分为 ATF6 α (90kDa)和 ATF6 β (110kDa)两种亚型, 其中 ATF6 α 是调控 ERS 的主要亚型。在静息状态下, ATF6 以无活性的前体形式存在于内质网中, 并与 BiP 结合。在发生内质网应激时, ATF6 从 BiP 释放并运输到高尔基复合体被蛋白酶 S1P 和 S2P 切割, 释放出具有转录活性的胞质结构域(p50ATF6), p50ATF6 被转运到细胞核促进一系列 UPR 相关基因的表达, 其中包括 XBP1、Bip/GRP78 等[23][24]。XBP1 基因的表达受到 ATF6 的调控, 进一步增强了 IRE1 α -

XBP1s 通路在应对内质网应激中的作用, 共同调控细胞对 ERS 的适应性反应[25]。

3. ERS 作为肿瘤的“盟友”：促生存与促进展机制

肿瘤微环境缺氧、缺糖、酸中毒、放化疗刺激等持续诱导低强度慢性 ERS, UPR 三条通路协同激活, 从增殖转移、保护性自噬、增强耐药、免疫逃逸四大维度助力肿瘤恶性进展, 是肿瘤适应恶劣微环境的核心生存工具。

3.1. 驱动肿瘤增殖、侵袭与上皮-间质转化(EMT)

细胞周期的有序进展受蛋白的精密调控, 葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78), 又称免疫球蛋白重链结合蛋白(BiP), 在 ERS 三条信号通路中均发挥重要作用, 参与蛋白质的正确折叠与组装、错误折叠蛋白质的降解以及跨膜内质网应激传感器的激活[26]。多项研究表明, GRP78 在肺癌[27]、乳腺癌[28]-[30]、黑色素瘤[31]、胰腺癌[32]-[34]等恶性肿瘤中与癌细胞的恶性生长、侵袭性以及治疗耐药性密切相关, 并且在促进肿瘤增殖、转移、耐药性形成及诱导细胞凋亡等方面起着重要作用[35]。Chou 等人[36]在人非小细胞肺癌细胞(H1299 和 H460)中, 通过绿萝的乙酸乙酯提取物 SH-EAE 特异性靶向抑制 IRE-1 α 和 PERK, 发现肿瘤细胞的增殖能力和迁移能力明显下降。Botrus 等[37]研究人员发现在 ERS 的情况下, GRP78 的水平升高, 同时 PERK 及其他抑制蛋白质合成的复合体也会被激活。HIF-1 α 作为致癌过程中关键的缺氧诱导因子, 可激活 UPR, 调控三阴性乳腺癌糖酵解、血管生成、侵袭与转移、乳腺癌干细胞的增殖以及免疫逃逸等, 促进该癌症的生存与发展[30][38]。Chen 等人[39]研究发现 UPR 的 IRE1-XBP1 在三阴性乳腺癌中处于活化状态, 在乳腺癌细胞模型中, 抑制 XBP1 的表达可延缓肿瘤生长、降低肿瘤复发率。Ding 等人[40]发现 STK26 通过激活 ATF6 信号通路和稳定活化的 p50ATF6 来促进结直肠癌细胞的生长、增殖和迁移。

上皮-间充质转化(EMT)是指上皮细胞失去极性、细胞骨架结构及细胞间黏附性, 进而获得间充质细胞的迁移特性的过程, EMT 与肿瘤的发生、侵袭、转移以及对治疗的抗性密切相关[41][42]。最新研究显示, 内质网应激可诱导肺癌细胞发生 EMT [43]。作为 ERS 诱导剂的多西环素和噻帕西加林会导致 UPR 激活, 被激活的 UPR 通过 Smad2/3 及 Src 信号通路诱导 EMT 的发生[44]。Song 等人[45]研究表明在胰腺癌细胞中, 多肽 N-乙酰半乳糖胺转移酶-6 (GALNT6)可对 GRP78 进行 O-糖基化修饰并使其稳定, GRP78 可通过增强细胞中的 MEK1/2/ERK1/2 信号通路来促进上皮-间充质转化、伤口愈合及肿瘤侵袭。ATF6 通过下调 E-钙粘附素和通过 MAPK 信号上调 Snail 和 Vimentin 来促进 EMT, 从而增强侵袭[46]。Wang 等[47]研究证明 ATF6 α 通过下调关键转移抑制因子 Δ Np63 α 的表达, 来促进乳腺癌细胞的迁移和转移。

3.2. 诱导保护性自噬, 拮抗细胞凋亡

在大多数实体肿瘤中, 适度而轻微的 ERS 能够增强缺氧肿瘤细胞进行保护性自噬的能力, 从而促进其存活。此外, ERS 诱导肿瘤细胞自噬, 使它们能够重复使用细胞器, 有助于肿瘤细胞增殖[48]。

ERS 通过 UPR 通路动态调控肿瘤细胞的凋亡与自噬, 这种平衡决定细胞命运。ERS 初期通过 PERK-ATF4、IRE1 α -XBP1s 及 PERK 抑制 mTORC1 通路, 促进自噬体形成, 清除错误折叠蛋白与受损细胞器, 提供能量与原料, 帮助肿瘤细胞适应缺氧、营养匮乏等微环境压力。PERK-eIF2 α -ATF4 通路在肿瘤细胞缺氧时被激活, 并通过 Lc3B 和 ATG5 的自噬保护这些细胞免受环境损害, 诱导保护性自噬, 拮抗细胞凋亡。同样, 通过 TRAF2 与 IRE1 的结合和 JNK 的下游激活, 在 IRE1 信号和自噬诱导之间建立了联系[49]。Ji 及其同事[50]的研究表明 PERK 通过抑制 mTORC1 通路来激活骨肉瘤细胞中的自噬反应, 从而阻止细胞凋亡。Moon 等人[51]研究发现二甲双胍可促进自噬与 PERK/eIF2 α 通路之间的相互激活, 并且

其诱导的卵巢癌细胞凋亡的作用可被 PERK/eIF2 α 通路所抑制。Ma 等人[52]研究表明在含有突变基因 BRAF (V600E)的黑色素瘤细胞系中,其突变的 BRAF 蛋白会与内质网应激调控因子 GRP78 结合,GRP78 与 PERK 的分离会激活内质网应激反应,进而促进肿瘤细胞保护性自噬。

3.3. 介导肿瘤多重耐药

肿瘤细胞中,ERS 介导的保护性自噬和凋亡通路受抑是其药物耐药的重要机制,例如,在化疗药物治疗过程中,部分肿瘤细胞可通过上调 GRP78 的表达,增强分子伴侣活性,促进未折叠蛋白的正确折叠,启动细胞的保护性自噬。

GRP78 能使癌细胞具备干细胞性特征及上皮-间充质转化能力,并且还会促进肿瘤细胞对吉非替尼的耐药性[27] [43] [53]。Yamamoto 等人[35]研究发现 GRP78 抑制剂 YUM70 能降低头颈鳞状细胞癌细胞的存活率,并使对顺铂具有抗性的头颈鳞状细胞癌细胞重新对顺铂产生敏感性。Thakur 等人[54]研究发现单独使用 IRE1 α 特异性抑制剂 STF-083010 后,胰腺导管癌 PDAC 细胞的溶酶体数量增加,细胞存活率下降,将 STF-083010 与氯喹、吉西他滨联合使用时,其抗肿瘤效果显著增强。Ming 等人[55]揭示了 STF-083010 能够使耐药的人乳腺癌 MCF-7 细胞恢复对他莫昔芬的敏感性,在异种移植乳腺肿瘤模型中,STF-083010 与他莫昔芬联合使用可显著延缓乳腺癌的进展。Wang 等人[56]研究表明在具有顺铂耐药性的人类非小细胞肺癌 NSCLC 细胞系中,CHOP 的表达水平低于 A549 细胞,CHOP 可以通过促进凋亡相关蛋白的表达并抑制 Bcl-2/JNK 信号通路来增强顺铂对 NSCLC 细胞的治疗效果,过表达 CHOP 可降低顺铂处理细胞的存活率并促进细胞凋亡,同时还能抑制细胞增殖和转移。Zhang 等人[57]将槲皮素与紫杉醇联合使用会增加 ROS 水平并触发 ERS,显著抑制了前列腺癌细胞增殖,增强了细胞凋亡作用,使细胞周期停滞在 G2/M 期,导致细胞凋亡并抑制 PCa 细胞的增殖。PHLPP 是一种丝氨酸/苏氨酸磷酸酶,它使 Akt 去磷酸化并失活,从而产生肿瘤抑制的作用,ERS 可显著下调 PHLPP 的表达,促进结肠癌细胞对伊立替康的耐药性[58]。另一项研究表明,作为一种靶向 IRE-1/XBP-1 通路的 IRE-1 RNase 酶抑制剂,B-I09 治疗可抑制慢性淋巴细胞性白血病小鼠模型的白血病生长,并且与酪氨酸激酶(BTK)抑制剂伊布替尼有协同作用,可诱导 B 细胞白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤人类细胞系的凋亡。在小鼠模型中,B-I09 可以增强 MYC 驱动的 Burkitt 淋巴瘤和神经母细胞瘤对阿霉素化疗的敏感性[59]。Sheng 等人[60]研究发现了另一种 IRE-1 RNase 酶特异性抑制剂 MKC8866 在多种小鼠临床前模型中能够显著抑制前列腺癌肿瘤生长,单独使用时即具有抗肿瘤效果,与醋酸阿比特龙、恩杂鲁胺、紫杉醇、多西他赛等前列腺癌药物联合使用时亦能产生协同作用。

3.4. 重塑免疫抑制肿瘤微环境,介导免疫逃逸

肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)是一个十分复杂的细胞环境,它存在于细胞外基质中,同时伴有大量的免疫细胞和肿瘤细胞浸润,大多数恶性肿瘤的特征是伴有大量免疫细胞浸润。不利的肿瘤环境破坏了肿瘤内多个免疫细胞亚群的 ER 动态平衡,导致抗肿瘤免疫功能受损,进一步介导免疫逃逸[61]。

在肿瘤微环境中,调节性 T 细胞(Tregs)、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、CD8⁺ T 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)等免疫细胞的数量和功能对于肿瘤的发生发展至关重要。在内质网应激状态下,PERK 的激活会上调内质网氧化还原酶-1 α (ERO1A)的表达,促进蛋白质折叠,缓解内质网应激,有助于肿瘤细胞的存活。Liu 等人[62]的研究表明,肺腺癌细胞自身激活的 ERO1A 可通过招募调节性 T 细胞、癌相关成纤维细胞和髓源性抑制细胞(MDSCs)来发挥免疫抑制作用。同时,ERO1A 会促进免疫抑制性的肿瘤微环境形成,进而减弱 PD-1 疗法的疗效,在肿瘤细胞中敲除 ERO1A 可显著增强抗肿瘤 T 细胞免疫反应,从而提

高 PD-1 在治疗模型中的效果[63]。

IRE1 α 激活后可影响肿瘤细胞表面主要组织相容性复合体(MHC)分子的表达,使肿瘤细胞逃避 CD8⁺T 细胞的识别和杀伤。Li 等人[64]在黑色素瘤细胞中用 IRE1 α 抑制剂 MKC-4485 抑制 XBP1 表达,可增强阻断程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA4)的免疫治疗效果。Harnoss 等人[65]在三阴性乳腺癌(TNBC)细胞中敲除 IRE1 α 后,发现与癌症相关的成纤维细胞和髓源性抑制细胞数量减少,且药物抑制 IRE1 α 可显著减缓小鼠体内 TNBC 移植瘤的生长,并且与抗血管内皮生长因子 A (VEGFA)联合使用能够使肿瘤停止生长或缩小。此外,Xu 等人[15]揭示了 IRE1 α 作为 TNBC 细胞的关键防御机制,通过调控 RNA 的降解来抑制紫杉醇诱导的肿瘤细胞焦亡,并增强免疫治疗抵抗;而联合应用 IRE1 α 抑制剂与紫杉醇,可重编程 TNBC 的免疫表型,实现免疫检查点抑制剂(ICI)的增敏,使肿瘤从 ICI 无响应的“冷肿瘤”转化为 ICI 高敏感的免疫原性“热肿瘤”,为 p53 缺失的 TNBC 的联合治疗提供了全新靶点与策略,同时建立了 ERS-焦亡-肿瘤免疫的关键调控轴。

此外,人肝细胞癌标本中 ER 应激反应标志物 BIP、ATF6、PERK 和 IRE1 α 的表达水平上升,与 CD68⁺ 巨噬细胞及 PD-L1 的表达呈正相关,而与肝细胞癌患者的总生存率和临床病理评分呈负相关[66]。另一项研究表明,活性形式的 ATF6 在肠上皮细胞中的表达引起微生物的生态失调和先天免疫变化,从而促进了微生物依赖的结直肠癌的发生[67]。总之,这些研究表明,ERS 的恶性细胞可以在 TME 中协调各种免疫逃避机制,以促进恶性进展,引起肿瘤药物耐药。

4. ERS 作为肿瘤的“敌人”：促死亡与抗肿瘤免疫机制

当应激强度过高、持续时间过长,UPR 适应性修复通路不足以维持内质网稳态,通路信号发生功能转换,启动凋亡、免疫原性细胞死亡,发挥抑瘤作用,是靶向 ERS 治疗的核心理论基础。

4.1. 过度 ERS 启动多重肿瘤细胞凋亡通路

过度而持久的 UPR 会启动细胞凋亡程序,清除功能严重受损的细胞,促进肿瘤细胞凋亡,产生抑瘤作用。其作用主要通过以下三条途径达成:首先,ERS 可通过 PERK-ATF4 和 ATF6 启动下游蛋白 CHOP,通过编码死亡受体 5 (DR5)和 Bim 的基因,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2、上调促凋亡蛋白,并促进氧化应激,最终导致细胞凋亡。其次,IRE1 α 可激活 JNK 激酶,磷酸化并抑制 Bcl-2,促进凋亡。此外,内质网膜上特有的 Caspase-12 可直接被 ERS 激活,引发凋亡级联反应。Zhang 等人[68]利用臭椿酮(AIL)启动 UPR,通过上调凋亡标记物(PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP)和促凋亡因子(BAX、caspase-3、Bim),同时下调抗凋亡蛋白 BCL-2,显著降低骨肉瘤 OS 细胞增殖和迁移率,同时促进细胞凋亡。Lin 等人[69]在食管癌中研究表明,抑制 CHOP 及 PERK 基因的表达可减轻缺氧对肿瘤细胞的凋亡作用,而 CHOP 及 PERK 的过表达则会促进肿瘤细胞在缺氧条件下的凋亡。Chien 等人[70]通过细胞周期分析显示,STF-083010 可诱导凋亡蛋白 Caspase-3 和 PARP 的活化,同时显著增加 Bim 的表达,导致人胰腺癌细胞 SU8686 和 MiaPaCa2 在 G1 期或 G2/M 期停滞,并诱导细胞凋亡。Yin 等人[71]发现谷胱甘肽过氧化物酶 8 (GPx8)对食管鳞状细胞癌的抑制凋亡作用是通过 IRE1-JNK 介导的 ERS 实现的,GPx8 基因敲低可显著抑制食管鳞状细胞癌的增殖,并诱导其发生自噬及凋亡;而 GPx8 过度表达则会导致细胞增殖增加并抑制凋亡。

4.2. 强应激诱导免疫原性细胞死亡(ICD),建立抗肿瘤记忆免疫

虽然 ERS 可以加速肿瘤生长,并导致炎症和免疫抑制,但癌症治疗诱导的 ERS 可能通过抗原蛋白的翻译后修饰和释放错误折叠蛋白来提高肿瘤的抗原性[7] [72] [73]。肿瘤治疗引发的 ERS 会驱动一种或多种细胞死亡模式,包括凋亡、自噬、坏死性凋亡与焦亡。这类不可逆的细胞死亡过程会释放细胞死亡相

关分子模式(CDAMPs), 肿瘤浸润免疫细胞表面的模式识别受体(PRR)可识别上述分子信号, 能够重新激活肿瘤微环境(TME)内的免疫监视功能。因此, 传统细胞毒性药物、放射治疗及靶向药物的治疗效果并不仅仅依赖其直接杀伤肿瘤细胞的作用, 更取决于其能否诱导免疫原性细胞死亡(ICD)并释放细胞死亡相关分子模式(CDAMPs)。各类 CDAMPs 协同释放可启动一系列固有免疫与适应性免疫级联反应, 重塑免疫抑制性肿瘤微环境, 恢复机体对肿瘤的免疫监视功能, 并建立长效全身性抗肿瘤记忆免疫。此外, 不同类型的调节性细胞死亡具备强弱不一的免疫激活能力, 该差异主要由 CDAMPs 释放的种类、作用时间与释放总量决定[72]-[74]。Obiedat 等人[75]研究表明, 在被药物诱导产生内质网应激的黑色素瘤细胞中, 激活的 PERK-eIF2 α 可以诱导 B7H6 (自然杀伤细胞受体 NKp30 的配体)的表达, 使得黑色素瘤细胞更易被针对 B7H6 的 T 细胞识别。

5. 从双重作用到精准治疗: 靶向 ERS 的策略、生物标志物与研发挑战

内质网应激是一把“双刃剑”, 既能抑制肿瘤, 也能促进肿瘤, 具体取决于应激的强度、持续时间和细胞类型[76]。肿瘤细胞生长迅速、缺氧、营养匮乏(如葡萄糖)、酸中毒以及化疗放疗等因素, 都会导致细胞内未折叠及错误折叠的蛋白质大量堆积, 从而诱发持续的内质网应激。在轻度或慢性 ERS 下, UPR 被激活, 帮助肿瘤细胞适应恶劣环境, 促进其存活、增殖和转移。当 ERS 过于严重或持久, 超出细胞的适应能力时, UPR 会启动细胞凋亡程序, 清除功能严重受损的细胞[37][77]。同时, 内质网应激与抗肿瘤药物的相互作用密切, 药物可通过诱导 ERS 增强抗肿瘤效应, 而肿瘤细胞也可通过增强 ERS 适应性反应、抑制凋亡通路等机制产生耐药性。基于内质网应激的抗肿瘤治疗策略, 包括 ERS 诱导剂、通路抑制剂的研究, 以及与放疗、化疗、内分泌治疗、免疫治疗的联合应用已显示出良好的临床前景[61]。

内质网应激相关分子已成为肿瘤诊断、预后评估及疗效预测的潜在生物标志物。例如, 在乳腺癌、肺癌患者中, 肿瘤组织中 GRP78 高表达的患者总生存期显著缩短, 复发率更高, 可作为预后评估的重要指标[27][34][35]。CHOP 作为 ERS 诱导凋亡的关键分子, 其表达水平与肿瘤对化疗、靶向治疗的敏感性相关, 在乳腺癌、肺癌患者中, CHOP 高表达的患者治疗疗效更好, 可作为治疗疗效预测的生物标志物[56]。此外, XBP1s、ATF4、ATF6 等分子也可作为肿瘤诊断和预后评估的潜在指标, 为临床治疗决策提供参考[20][39][40]。

利用肿瘤细胞与正常细胞在 ERS 通路中的差异, 进一步开发具有肿瘤特异性的靶向药物是目前的研究热点, 诱导持续的致命的内质网应激, 或抑制 UPR 驱动的保护功能, 可以用来抑制肿瘤的生长[61]。例如, IRE1 α 抑制剂包括 B-109、STF-083010 和 MKC8866, 已经在乳腺癌、前列腺癌、淋巴瘤、胰腺癌和慢性淋巴细胞性白血病的小鼠模型中进行了广泛的测试[54][55][59][60][78]。此外, 还有 PERK 抑制剂 GSK2606414、GSK2656157, ATF6 抑制剂 Ceapin-A7 在不同肿瘤的人异种移植模型中抑制肿瘤生长[79]-[81]。目前开发的 ERS 相关药物多缺乏肿瘤细胞特异性, 在诱导肿瘤细胞 ERS 的同时, 可能对正常组织细胞造成损伤, 引发严重的毒副作用。因此, 提高药物的肿瘤细胞特异性, 降低对正常组织的毒性, 是 ERS 相关药物研发的主要挑战。除此之外, ERS 相关药物与其他治疗手段的联合应用显示出良好的前景, 但联合治疗方案的优化仍需进一步探索, 需要通过大量的临床前和临床研究, 明确联合治疗的最佳方案, 平衡疗效与安全性。

综上所述, 当前 ERS 相关肿瘤治疗研究仍面临诸多瓶颈, 主要包括 ERS 靶向药物特异性欠佳、毒副作用难以有效控制、肿瘤异质性导致治疗响应差异显著、联合治疗方案的协同机制及给药策略尚未优化完善等核心问题。未来, 需进一步深化内质网应激在不同病理类型肿瘤中的分子调控网络, 明确其与肿瘤微环境组分、机体免疫系统之间的双向调控机制及分子靶点; 聚焦肿瘤特异性 ERS 通路分子, 研发高选择性、低细胞毒性的靶向制剂, 降低药物对正常组织的损伤; 基于患者肿瘤组织的分子分型及基因特

征, 借助个性化医疗技术制定精准化治疗策略, 实现治疗效能的最大化; 系统优化联合治疗方案, 明确不同治疗手段的协同作用靶点, 提升治疗应答率, 有效克服肿瘤细胞耐药性的产生。

随着内质网应激相关分子机制研究的不断深入与精准医疗技术的快速发展, ERS 相关信号通路有望成为肿瘤治疗领域极具潜力的核心靶点, 为新型抗肿瘤疗法的研发提供全新的理论依据与技术支持, 进而为改善肿瘤患者的临床预后、延长生存期提供新的研究方向与应用前景。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金(2025J1671); 昆明医科大学研究生教育创新基金(2025S357; 2025S131)。

参考文献

- [1] 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>
- [2] Wu, Z., Xia, F. and Lin, R. (2024) Global Burden of Cancer and Associated Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1980-2021: A Systematic Analysis for the GBD 2021. *Journal of Hematology & Oncology*, **17**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01640-8>
- [3] Yun, Z., Yang, Q., Han, X., Wang, C., Wang, M., Wang, Y., *et al.* (2026) Status and Trends of Early-Onset Cancers and Their Risk Factors in China: Population-Based Study. *Journal of Global Health*, **16**, Article ID: 04005. <https://doi.org/10.7189/jogh.16.04005>
- [4] Diao, X., Guo, C., Jin, Y., Li, B., Gao, X., Du, X., *et al.* (2024) Cancer Situation in China: An Analysis Based on the Global Epidemiological Data Released in 2024. *Cancer Communications*, **45**, 178-197. <https://doi.org/10.1002/cac2.12627>
- [5] Sutandy, F.X.R., Gößner, I., Tascher, G. and Münch, C. (2023) A Cytosolic Surveillance Mechanism Activates the Mitochondrial UPR. *Nature*, **618**, 849-854. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06142-0>
- [6] Casas-Martinez, J.C., Samali, A. and McDonagh, B. (2024) Redox Regulation of UPR Signalling and Mitochondrial ER Contact Sites. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **81**, Article No. 250. <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05286-0>
- [7] Wang, M. and Kaufman, R.J. (2014) The Impact of the Endoplasmic Reticulum Protein-Folding Environment on Cancer Development. *Nature Reviews Cancer*, **14**, 581-597. <https://doi.org/10.1038/nrc3800>
- [8] Hetz, C. and Papa, F.R. (2018) The Unfolded Protein Response and Cell Fate Control. *Molecular Cell*, **69**, 169-181. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.06.017>
- [9] Urrea, H., Dufey, E., Avril, T., Chevet, E. and Hetz, C. (2016) Endoplasmic Reticulum Stress and the Hallmarks of Cancer. *Trends in Cancer*, **2**, 252-262. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.03.007>
- [10] Hetz, C., Zhang, K. and Kaufman, R.J. (2020) Mechanisms, Regulation and Functions of the Unfolded Protein Response. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 421-438. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0250-z>
- [11] Walter, P. and Ron, D. (2011) The Unfolded Protein Response: From Stress Pathway to Homeostatic Regulation. *Science*, **334**, 1081-1086. <https://doi.org/10.1126/science.1209038>
- [12] Riaz, T.A., Junjappa, R.P., Handigund, M., Ferdous, J., Kim, H. and Chae, H. (2020) Role of Endoplasmic Reticulum Stress Sensor IRE1 α in Cellular Physiology, Calcium, ROS Signaling, and Metaflammation. *Cells*, **9**, Article 1160. <https://doi.org/10.3390/cells9051160>
- [13] Liu, S., Zhang, X., Yao, X., Wang, G., Huang, S., Chen, P., *et al.* (2024) Mammalian IRE1 α Dynamically and Functionally Coalesces with Stress Granules. *Nature Cell Biology*, **26**, 917-931. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01418-7>
- [14] Le Goupil, S., Laprade, H., Aubry, M. and Chevet, E. (2024) Exploring the IRE1 Interactome: From Canonical Signaling Functions to Unexpected Roles. *Journal of Biological Chemistry*, **300**, Article ID: 107169. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107169>
- [15] Xu, L., Peng, F., Luo, Q., Ding, Y., Yuan, F., Zheng, L., *et al.* (2024) IRE1 α Silences dsRNA to Prevent Taxane-Induced Pyroptosis in Triple-Negative Breast Cancer. *Cell*, **187**, 7248-7266.e34. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.032>
- [16] Kopp, M.C., Nowak, P.R., Larburu, N., Adams, C.J. and Ali, M.M. (2018) *In Vitro* FRET Analysis of IRE1 and Bip Association and Dissociation upon Endoplasmic Reticulum Stress. *eLife*, **7**, e30257. <https://doi.org/10.7554/elife.30257>
- [17] Kopp, M.C., Larburu, N., Durairaj, V., Adams, C.J. and Ali, M.M.U. (2019) UPR Proteins IRE1 and PERK Switch Bip from Chaperone to ER Stress Sensor. *Nature Structural & Molecular Biology*, **26**, 1053-1062.

- <https://doi.org/10.1038/s41594-019-0324-9>
- [18] Fels, D.R. and Koumenis, C. (2006) The PERK/eIF2 α /ATF4 Module of the UPR in Hypoxia Resistance and Tumor Growth. *Cancer Biology & Therapy*, **5**, 723-728. <https://doi.org/10.4161/cbt.5.7.2967>
 - [19] Rozpedek, W., Pytel, D., Mucha, B., Leszczynska, H., Diehl, J.A. and Majsterek, I. (2016) The Role of the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP Signaling Pathway in Tumor Progression during Endoplasmic Reticulum Stress. *Current Molecular Medicine*, **16**, 533-544. <https://doi.org/10.2174/1566524016666160523143937>
 - [20] B'chir, W., Maurin, A., Carraro, V., Averous, J., Jousse, C., Muranishi, Y., *et al.* (2013) The eIF2 α /ATF4 Pathway Is Essential for Stress-Induced Autophagy Gene Expression. *Nucleic Acids Research*, **41**, 7683-7699. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt563>
 - [21] Zhong, H., Yang, C., Gao, Y., Cao, P., Tian, Y., Shen, X., *et al.* (2022) PERK Signaling Activation Restores Nucleus Pulposus Degeneration by Activating Autophagy under Hypoxia Environment. *Osteoarthritis and Cartilage*, **30**, 341-353. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.11.005>
 - [22] Liu, Y., Wang, M., Cheng, A., Yang, Q., Wu, Y., Jia, R., *et al.* (2020) The Role of Host eIF2 α in Viral Infection. *Virology Journal*, **17**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01362-6>
 - [23] Nakajima, S., Hiramatsu, N., Hayakawa, K., Saito, Y., Kato, H., Huang, T., *et al.* (2011) Selective Abrogation of BiP/GRP78 Blunts Activation of NF- κ B through the ATF6 Branch of the UPR: Involvement of C/EBP β and mTOR-Dependent Dephosphorylation of Akt. *Molecular and Cellular Biology*, **31**, 1710-1718. <https://doi.org/10.1128/mcb.00939-10>
 - [24] Chen, X., Shen, J. and Prywes, R. (2002) The Luminal Domain of ATF6 Senses Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Causes Translocation of ATF6 from the ER to the Golgi. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 13045-13052. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110636200>
 - [25] Wiseman, R.L., Mesgarzadeh, J.S. and Hendershot, L.M. (2022) Reshaping Endoplasmic Reticulum Quality Control through the Unfolded Protein Response. *Molecular Cell*, **82**, 1477-1491. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.03.025>
 - [26] Jain, B.P. (2017) An Overview of Unfolded Protein Response Signaling and Its Role in Cancer. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **32**, 275-281. <https://doi.org/10.1089/cbr.2017.2309>
 - [27] Xia, S., Duan, W., Liu, W., Zhang, X. and Wang, Q. (2021) GRP78 in Lung Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02786-6>
 - [28] Cook, K.L., Soto-Pantoja, D.R., Clarke, P.A.G., Cruz, M.I., Zwart, A., Warri, A., *et al.* (2016) Endoplasmic Reticulum Stress Protein GRP78 Modulates Lipid Metabolism to Control Drug Sensitivity and Antitumor Immunity in Breast Cancer. *Cancer Research*, **76**, 5657-5670. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-15-2616>
 - [29] Bernardi, R. and Gianni, L. (2014) Hallmarks of Triple Negative Breast Cancer Emerging at Last? *Cell Research*, **24**, 904-905. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.61>
 - [30] Liu, L., Bai, J., Hu, L. and Jiang, D. (2023) Hypoxia-Mediated Activation of Hypoxia-Inducible Factor-1 α in Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Medicine*, **102**, e35493. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000035493>
 - [31] Cerezo, M., Lehraiki, A., Millet, A., Rouaud, F., Plaisant, M., Jaune, E., *et al.* (2016) Compounds Triggering ER Stress Exert Anti-Melanoma Effects and Overcome BRAF Inhibitor Resistance. *Cancer Cell*, **29**, 805-819. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.04.013>
 - [32] Ha, D.P., Tsai, Y. and Lee, A.S. (2021) Suppression of Er-Stress Induction of GRP78 as an Anti-Neoplastic Mechanism of the Cardiac Glycoside Lanatoside C in Pancreatic Cancer: Lanatoside C Suppresses GRP78 Stress Induction. *Neoplasia*, **23**, 1213-1226. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2021.10.004>
 - [33] Dauer, P., Sharma, N.S., Gupta, V.K., Durden, B., Hadad, R., Banerjee, S., *et al.* (2019) ER Stress Sensor, Glucose Regulatory Protein 78 (GRP78) Regulates Redox Status in Pancreatic Cancer Thereby Maintaining "Stemness". *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1408-5>
 - [34] Gifford, J.B., Huang, W., Zeleniak, A.E., Hindoyan, A., Wu, H., Donahue, T.R., *et al.* (2016) Expression of GRP78, Master Regulator of the Unfolded Protein Response, Increases Chemoresistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Molecular Cancer Therapeutics*, **15**, 1043-1052. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-15-0774>
 - [35] Yamamoto, V., Wang, B. and Lee, A.S. (2023) Suppression of Head and Neck Cancer Cell Survival and Cisplatin Resistance by GRP78 Small Molecule Inhibitor YUM70. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 1044699. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1044699>
 - [36] Chou, C., Liu, W., Hong, Y., Dahms, H., Chiu, C., Chang, W., *et al.* (2018) Ethyl Acetate Extract of *Scindapsus cf. Hederaceus* Exerts the Inhibitory Bioactivity on Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells through Modulating ER Stress. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1832. <https://doi.org/10.3390/ijms19071832>
 - [37] Botrus, G., Miller, R.M., Uson Junior, P.L.S., Kannan, G., Han, H. and Von Hoff, D.D. (2022) Increasing Stress to Induce Apoptosis in Pancreatic Cancer via the Unfolded Protein Response (UPR). *International Journal of Molecular*

- Sciences*, **24**, Article 577. <https://doi.org/10.3390/ijms24010577>
- [38] Liu, Q., Guan, C., Liu, C., Li, H., Wu, J. and Sun, C. (2022) Targeting Hypoxia-Inducible Factor-1 α : A New Strategy for Triple-Negative Breast Cancer Therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **156**, Article ID: 113861. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113861>
 - [39] Chen, X., Iliopoulos, D., Zhang, Q., Tang, Q., Greenblatt, M.B., Hatziaepostolou, M., *et al.* (2014) XBP1 Promotes Triple-Negative Breast Cancer by Controlling the HIF1 α Pathway. *Nature*, **508**, 103-107. <https://doi.org/10.1038/nature13119>
 - [40] Ding, Y., Ren, J., Hu, C., Han, J., Zhang, J., Huang, Z., *et al.* (2025) STK26 Promotes the Stabilization of ATF6 to Facilitate the Progression of Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 8052. <https://doi.org/10.3390/ijms26168052>
 - [41] Pastushenko, I. and Blanpain, C. (2019) EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis. *Trends in Cell Biology*, **29**, 212-226. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.12.001>
 - [42] Sun, L., Chen, C., Zhang, J., Wang, J., Yang, C. and Lin, L. (2019) Glucose-Regulated Protein 78 Signaling Regulates Hypoxia-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in A549 Cells. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 137. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00137>
 - [43] Zhang, D., Lin, L., Jin, H., Mao, H., Wang, L., Ma, W., *et al.* (2025) Endoplasmic Reticulum Stress in Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 1550075. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1550075>
 - [44] Bergmann, T.J., Fregno, I., Fumagalli, F., Rinaldi, A., Bertoni, F., Boersema, P.J., *et al.* (2018) Chemical Stresses Fail to Mimic the Unfolded Protein Response Resulting from Luminal Load with Unfolded Polypeptides. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 5600-5612. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra117.001484>
 - [45] Song, J., Liu, W., Wang, J., Hao, J., Wang, Y., You, X., *et al.* (2020) GALNT6 Promotes Invasion and Metastasis of Human Lung Adenocarcinoma Cells through O-Glycosylating Chaperone Protein GRP78. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 352. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2537-6>
 - [46] Zhang, W., Shi, Y., Oyang, L., Cui, S., Li, S., Li, J., *et al.* (2024) Endoplasmic Reticulum Stress—A Key Guardian in Cancer. *Cell Death Discovery*, **10**, Article No. 343. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02110-3>
 - [47] Wang, H., Yang, X., Deng, L., Zhou, X., Tao, J., Wu, Z., *et al.* (2025) ATF6 α Inhibits δ Np63 α Expression to Promote Breast Cancer Metastasis by the GRP78-AKT1-FOXO3a Signaling. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 289. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07619-8>
 - [48] Liao, H., Liu, S., Ma, Q., Huang, H., Goel, A., Torabian, P., *et al.* (2025) Endoplasmic Reticulum Stress Induced Autophagy in Cancer and Its Potential Interactions with Apoptosis and Ferroptosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1872**, Article ID: 119869. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2024.119869>
 - [49] Chevet, E., Hetz, C. and Samali, A. (2015) Endoplasmic Reticulum Stress-Activated Cell Reprogramming in Oncogenesis. *Cancer Discovery*, **5**, 586-597. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-14-1490>
 - [50] Ji, G., Yu, N., Xue, X. and Li, Z. (2015) Perk-Mediated Autophagy in Osteosarcoma Cells Resists ER Stress-Induced Cell Apoptosis. *International Journal of Biological Sciences*, **11**, 803-812. <https://doi.org/10.7150/ijbs.11100>
 - [51] Moon, H., Kim, B., Gwak, H., Suh, D.H. and Song, Y.S. (2016) Autophagy and Protein Kinase RNA-Like Endoplasmic Reticulum Kinase (PERK)/Eukaryotic Initiation Factor 2 α Kinase (eIF2 α) Pathway Protect Ovarian Cancer Cells from Metformin-Induced Apoptosis. *Molecular Carcinogenesis*, **55**, 346-356. <https://doi.org/10.1002/mc.22284>
 - [52] Ma, X., Piao, S., Dey, S., McAffee, Q., Karakousis, G., Villanueva, J., *et al.* (2014) Targeting ER Stress-Induced Autophagy Overcomes BRAF Inhibitor Resistance in Melanoma. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 1406-1417. <https://doi.org/10.1172/jci70454>
 - [53] Liao, C., Tzeng, Y., Lai, G., Chang, C., Hu, M., Tsai, W., *et al.* (2020) ω -3 Fatty Acid-Enriched Fish Oil and Selenium Combination Modulates Endoplasmic Reticulum Stress Response Elements and Reverses Acquired Gefitinib Resistance in HCC827 Lung Adenocarcinoma Cells. *Marine Drugs*, **18**, Article 399. <https://doi.org/10.3390/md18080399>
 - [54] Thakur, P.C., Miller-Ocuin, J.L., Nguyen, K., Matsuda, R., Singhi, A.D., Zeh, H.J., *et al.* (2018) Inhibition of Endoplasmic-Reticulum-Stress-Mediated Autophagy Enhances the Effectiveness of Chemotherapeutics on Pancreatic Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **16**, Article No. 190. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1562-z>
 - [55] Ming, J., Ruan, S., Wang, M., Ye, D., Fan, N., Meng, Q., *et al.* (2015) A Novel Chemical, STF-083010, Reverses Tamoxifen-Related Drug Resistance in Breast Cancer by Inhibiting IRE1/XBP1. *Oncotarget*, **6**, 40692-40703. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5827>
 - [56] Wang, L.L., Hu, R.C., Dai, A.G., *et al.* (2021) CHOP Overexpression Sensitizes Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells to Cisplatin Treatment by BCL-2/JNK Pathway. *American Journal of Translational Research*, **13**, 6279-6287.
 - [57] Zhang, X., Huang, J., Yu, C., Xiang, L., Li, L., Shi, D., *et al.* (2020) Quercetin Enhanced Paclitaxel Therapeutic Effects towards PC-3 Prostate Cancer through ER Stress Induction and ROS Production. *Oncotargets and Therapy*, **13**, 513-523. <https://doi.org/10.2147/ott.s228453>

- [58] Guo, B., Xiong, X., Hasani, S., Wen, Y., Li, A.T., Martinez, R., *et al.* (2021) Downregulation of PHLPP Induced by Endoplasmic Reticulum Stress Promotes eIF2 α Phosphorylation and Chemoresistance in Colon Cancer. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 960. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04251-0>
- [59] Tang, C.A., Ranatunga, S., Kriss, C.L., Cubitt, C.L., Tao, J., Pinilla-Ibarz, J.A., *et al.* (2014) Inhibition of ER Stress-Associated IRE-1/XBP-1 Pathway Reduces Leukemic Cell Survival. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 2585-2598. <https://doi.org/10.1172/jci73448>
- [60] Sheng, X., Nenseth, H.Z., Qu, S., Kuzu, O.F., Frahnw, T., Simon, L., *et al.* (2024) Author Correction: IRE1 α -XBP1s Pathway Promotes Prostate Cancer by Activating C-MYC Signaling. *Nature Communications*, **15**, Article No. 6190. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50645-x>
- [61] Chen, X. and Cubillos-Ruiz, J.R. (2020) Endoplasmic Reticulum Stress Signals in the Tumour and Its Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 71-88. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00312-2>
- [62] Liu, L., Wang, C., Li, S., Qu, Y., Xue, P., Ma, Z., *et al.* (2021) ERO1L Is a Novel and Potential Biomarker in Lung Adenocarcinoma and Shapes the Immune-Suppressive Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 677169. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677169>
- [63] Liu, L., Li, S., Qu, Y., Bai, H., Pan, X., Wang, J., *et al.* (2023) Ablation of ERO1A Induces Lethal Endoplasmic Reticulum Stress Responses and Immunogenic Cell Death to Activate Anti-Tumor Immunity. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article ID: 101206. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101206>
- [64] Li, Y., Tinoco, R., Elmen, L., Segota, I., Xian, Y., Fujita, Y., *et al.* (2019) Gut Microbiota Dependent Anti-Tumor Immunity Restricts Melanoma Growth in Rnf5^{-/-} Mice. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1492. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09525-y>
- [65] Harnoss, J.M., Le Thomas, A., Reichelt, M., Guttman, O., Wu, T.D., Marsters, S.A., *et al.* (2020) IRE1 α Disruption in Triple-Negative Breast Cancer Cooperates with Antiangiogenic Therapy by Reversing ER Stress Adaptation and Remodeling the Tumor Microenvironment. *Cancer Research*, **80**, 2368-2379. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-3108>
- [66] Liu, J., Fan, L., Yu, H., Zhang, J., He, Y., Feng, D., *et al.* (2019) Endoplasmic Reticulum Stress Causes Liver Cancer Cells to Release Exosomal miR-23a-3p and Up-Regulate Programmed Death Ligand 1 Expression in Macrophages. *Hepatology*, **70**, 241-258. <https://doi.org/10.1002/hep.30607>
- [67] Coleman, O.I., Lobner, E.M., Bierwirth, S., Sorbie, A., Waldschmitt, N., Rath, E., *et al.* (2018) Activated ATF6 Induces Intestinal Dysbiosis and Innate Immune Response to Promote Colorectal Tumorigenesis. *Gastroenterology*, **155**, 1539-1552.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.028>
- [68] Zhang, Y., Wu, T., Li, C., Luo, N., Wang, J., Li, J., *et al.* (2025) Ailanthone Induces Apoptosis in U-2OS Cells through the Endoplasmic Reticulum Stress. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1633643. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1633643>
- [69] Lin, R., Ma, M., Han, B., Zheng, Y., Wang, Y. and Zhou, Y. (2023) Esophageal Cancer Stem Cells Reduce Hypoxia-Induced Apoptosis by Inhibiting the GRP78-Perk-eIF2 α -ATF4-CHOP Pathway *In Vitro*. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **14**, 1669-1693. <https://doi.org/10.21037/jgo-23-462>
- [70] Chien, W., Ding, L., Sun, Q., Torres-Fernandez, L.A., Tan, S.Z., Xiao, J., *et al.* (2014) Selective Inhibition of Unfolded Protein Response Induces Apoptosis in Pancreatic Cancer Cells. *Oncotarget*, **5**, 4881-4894. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2051>
- [71] Yin, X., Zhang, P., Xia, N., Wu, S., Liu, B., Weng, L., *et al.* (2022) GPX8 Regulates Apoptosis and Autophagy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma through the IRE1/JNK Pathway. *Cellular Signalling*, **93**, Article ID: 110307. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110307>
- [72] Garg, A.D., Maes, H., van Vliet, A.R. and Agostinis, P. (2014) Targeting the Hallmarks of Cancer with Therapy-Induced Endoplasmic Reticulum (ER) Stress. *Molecular & Cellular Oncology*, **2**, e975089. <https://doi.org/10.4161/23723556.2014.975089>
- [73] Cubillos-Ruiz, J.R., Silberman, P.C., Rutkowski, M.R., Chopra, S., Perales-Puchalt, A., Song, M., *et al.* (2015) ER Stress Sensor XBP1 Controls Anti-Tumor Immunity by Disrupting Dendritic Cell Homeostasis. *Cell*, **161**, 1527-1538. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.025>
- [74] Ma, Y., Pitt, J.M., Li, Q. and Yang, H. (2017) The Renaissance of Anti-Neoplastic Immunity from Tumor Cell Demise. *Immunological Reviews*, **280**, 194-206. <https://doi.org/10.1111/imr.12586>
- [75] Obiedat, A., Charpak-Amikam, Y., Tai-Schmiedel, J., Seidel, E., Mahameed, M., Avril, T., *et al.* (2020) The Integrated Stress Response Promotes B7H6 Expression. *Journal of Molecular Medicine*, **98**, 135-148. <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01859-w>
- [76] Farahani, N., Alimohammadi, M., Raei, M., Nabavi, N., Aref, A.R., Hushmandi, K., *et al.* (2024) Exploring the Dual Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Urological Cancers: Implications for Tumor Progression and Cell Death

- Interactions. *Journal of Cell Communication and Signaling*, **18**, e12054. <https://doi.org/10.1002/ccs3.12054>
- [77] Mazzolini, L. and Touriol, C. (2025) PERK-Olating through Cancer: A Brew of Cellular Decisions. *Biomolecules*, **15**, Article 248. <https://doi.org/10.3390/biom15020248>
- [78] Logue, S.E., McGrath, E.P., Cleary, P., Greene, S., Mnich, K., Almanza, A., *et al.* (2018) Inhibition of IRE1 RNase Activity Modulates the Tumor Cell Secretome and Enhances Response to Chemotherapy. *Nature Communications*, **9**, Article No. 3267. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05763-8>
- [79] Hetz, C., Axten, J.M. and Patterson, J.B. (2019) Publisher Correction: Pharmacological Targeting of the Unfolded Protein Response for Disease Intervention. *Nature Chemical Biology*, **15**, 1129-1129. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0363-x>
- [80] Gallagher, C.M., Garri, C., Cain, E.L., Ang, K.K., Wilson, C.G., Chen, S., *et al.* (2016) Ceapins Are a New Class of Unfolded Protein Response Inhibitors, Selectively Targeting the ATF6 α Branch. *eLife*, **5**, e11878. <https://doi.org/10.7554/elife.11878>
- [81] Zhou, H., Zhang, T., Chen, L., Cui, F., Xu, C., Peng, J., *et al.* (2023) The Functional Implication of ATF6 α in Castration-Resistant Prostate Cancer Cells. *The FASEB Journal*, **37**, e22758. <https://doi.org/10.1096/fj.202201347r>