

未折叠蛋白反应在癌症进展中的作用

谌 亮, 宋启斌, 彭 敏

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要:内质网是真核细胞中控制蛋白质合成、折叠和加工的主要细胞器。在内质网应激条件下, 错误折叠的蛋白质在该细胞器中积累, 当错误折叠的蛋白质积累超过临界阈值时, 启动称为未折叠蛋白反应 (the unfolded protein response, UPR) 的信号转导途径, 以恢复体内平衡。肿瘤细胞经常暴露于改变蛋白质稳态的因素, 从而产生内质网应激。大多数现有的证据支持内质网应激条件下启动 UPR 信号参与肿瘤细胞的生存和适应应激环境, 然而最近的研究结果表明, UPR 也可能独立于蛋白质错误折叠而参与癌症的进展。全文主要综述 UPR 在癌症进展中的作用, 为癌症治疗潜在靶点提供思路。

关键词:内质网应激; 未折叠蛋白反应; 癌症进展

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)06-0562-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.06.B014

Role of Unfolded Protein Response in Cancer Progression

CHEN Liang, SONG Qi-bin, PENG Min

(Cancer Center Oncology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: The endoplasmic reticulum (ER) is a principal intracellular organelle responsible for protein synthesis, folding and processing in eukaryotic cells. In ER stress conditions, misfolded proteins accumulate in this organelle. When misfolded proteins accumulate above a critical threshold, it activates a signal transduction pathway called the unfolded protein response (UPR) within the cell to restore homeostasis. Tumor cells are often exposed to intrinsic and external factors that alter protein homeostasis, thus producing endoplasmic reticulum (ER) stress. Most of the available evidence supports a concept where ER stress signaling is involved in the survival and adaptation of cancer cells to stress conditions; however, recent findings indicate that the UPR may also contribute to cancer independently of protein misfolding. This review mainly describes the activity of UPR involved in tumorigenesis and provides potential targets to cancer therapy.

Subject words: endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response; cancer progression

1 内质网应激及未折叠蛋白反应

1.1 内质网应激

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是真核细胞中重要的细胞器, 主要控制细胞蛋白质的合成、折叠和加工。大多数分泌蛋白经附着在内质网上的核糖体翻译完成后进入内质网腔, 在内质网腔中进行糖基化和二硫键的形成等修饰后折叠成独特的空间结构。这些过程由内质网上停留的蛋白折叠和修饰机器催化, 该机器包含分子伴侣、糖基化酶和氧化还原

酶网络^[1]。

尽管内质网具有蛋白质折叠的功能, 但是对于许多分泌途径的客户蛋白, 正确折叠的成功率通常很低。未完全折叠的蛋白质不被细胞耐受, 并被严格的质量控制系统去除。未折叠的蛋白质被转运到细胞质中, 随后被 26S 蛋白酶体泛素化和降解, 这一过程称为 ER 相关降解 (ER-associated degradation, ERAD)^[2]。广泛的细胞状态紊乱时内质网中蛋白质折叠的效率降低, 并导致错误折叠的蛋白质在内质网中聚集, 称为“内质网应激”的状态^[3]。营养缺乏、缺氧、分泌蛋白的点突变形成稳定中间折叠形式或引起聚集以及钙稳态的丧失均可引起内质网应激, 其对内质网上停留的钙依赖性分子伴侣具有不利影响。

基金项目: 国家自然科学基金 (81770169; 81670123)

通信作者: 彭敏, 副教授, 副主任医师, 博士; 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北省武汉市武昌区张之洞路 99 号 (430060); E-mail: mpeng320@whu.edu.cn

收稿日期: 2018-02-23; **修回日期:** 2018-05-07

1.2 未折叠蛋白反应信号通路

为了确保蛋白质折叠能力与蛋白质折叠需求平衡,细胞不断监测 ER 腔中错误折叠蛋白质的量。当细胞内质网中错误折叠的蛋白质积累超过临界阈值时,启动相关信号转导途径——未折叠蛋白反应(the unfolded protein response,UPR)以恢复体内平衡。在脊椎动物中,UPR 已经建立三个信号转导物启动的互联信号转导途径的复杂网络,分别是位于 ER 中的蛋白激酶 RNA 样 ER 激酶 (protein kinase RNA-like ER kinase,PERK)、肌醇需求酶 1(inositol-requiring enzyme 1,IRE1)(α 和 β)和激活转录因子-6(activating transcription factor-6,ATF6)(α 和 β)^[4]。

PERK 是 I 型跨膜激酶,其在 ER 应激条件下寡聚化和反式自磷酸化,通过丝氨酸 51 上的真核翻译起始因子-2 (eukaryotic translation initiator factor-2, eIF2 α)的磷酸化抑制一般蛋白翻译^[3]。这一事件减少蛋白质进入超负荷的内质网,同时允许编码激活转录因子-4 (activating transcription factor-4,ATF4)的 mRNA 的选择性翻译,从而有助于增强抗氧化剂的反应,增强内质网的折叠能力和上调巨自噬^[5]。

IRE1 α 是一种 I 型跨膜蛋白,胞浆面含有丝氨酸/苏氨酸激酶和核糖核酸内切酶结构域。当内质网中未折叠的蛋白质积累时,IRE1 α 的内腔结构域自缔合,导致 IRE1 α 二聚化和反式自磷酸化,从而诱导构象变化,激活其核糖核酸酶结构域以催化切除 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1,XBP1) mRNA 内的 26-nt 内含子^[6]。这种非常规的剪接事件转移了 mRNA 的开放阅读框,产生了一种稳定而活跃的转录因子,称为 XBP1s。XBP1s 通过形成异源二聚体能够与其他转录因子相互作用^[7]。在 ER 应激的细胞模型中,XBP1s 控制编码调节蛋白质折叠、分泌、ERAD、蛋白质易位进入 ER 和脂质合成相关因子的基因表达^[8]。

ATF6 α 也是 ER 跨膜蛋白,在其胞质结构域上含有 bZIP 转录因子。在内质网应激条件下,ATF6 易位于高尔基体,被蛋白酶 S1P 和 S2P 切割,从而释放其胞质结构域(ATF6f)^[9]。ATF6f 导致一组选定的 UPR 基因上调,包括增强 ERAD 过程的基因^[10]。总之,UPR 的转录程序作为一个复杂的信号网络,执行多个输出来恢复 ER 蛋白的稳定和保存细胞功能。

1.3 未折叠蛋白反应独立参与癌症进展

在肿瘤组织中经常观察到 UPR 标志物的上调,表明内质网应激的发生。大多数现有的证据支持内质网应激条件下启动 UPR 信号参与肿瘤细胞的生存和适应应激环境^[11];然而一些研究结果表明,UPR 也可能独立于蛋白质错误折叠而参与癌症的进展。本文主要综述了 UPR 的经典作用及其独立参与癌症进展的新证据。

2 UPR 在癌症进展中的作用

2.1 UPR 的经典作用

UPR 作为癌症进展期间的适应机制,通过调节触发细胞转化,提高存活率和调整细胞代谢状态发挥作用;然而,UPR 在癌症进展的不同阶段激活远比预期复杂。在 Ras 转化的黑色素瘤和 Ret 诱导的成纤维细胞转化的模型中,UPR 在癌症发展的初始阶段参与防止癌基因诱导的恶性进展^[12,13]。在这两种情况下,存活致癌基因诱导的凋亡危象的细胞在内质网应激没有被外部因素触发的条件下表现出高水平的 UPR 激活。

已有研究表明,内质网应激时的 PERK 信号传导涉及不同类别的肿瘤的发生和进展。PERK 缺失的细胞产生肿瘤较小并与动物存活增加有关,这高度依赖于 eIF2 α 磷酸化和低氧肿瘤中蛋白质翻译的调节^[14,15]。Atkins 等^[16]在人类胰腺肿瘤异种移植模型中使用小分子对 PERK 的选择性抑制可明显获益,表现为减缓肿瘤生长和增加存活。

IRE1 α /XBP1 信号通路与肿瘤进展有关。XBP1s 蛋白的高表达与胶质母细胞瘤,三阴性乳腺癌和前 B 急性淋巴细胞白血病预后不良相关^[17-19]。Greenman 等^[20]研究表明,IRE1 α 在发生突变时可能成为癌症的驱动因子。Shajahan 等^[21]发现 IRE1 α /XBP1 信号轴与肿瘤转移进展和化疗耐药有关。Dejeans 等^[22]研究证明在胶质母细胞瘤模型中,IRE1 α 对于生长、血管生成和侵袭发挥重要作用。由于 IRE1 α 在肿瘤进展的不同方面具有多效性作用,这种应激感受器可考虑作为药物治疗的靶点^[23]。

2.2 调节肿瘤血管生成

实体肿瘤灌注不足导致缺氧、营养缺乏以及随后的 ATP 产生减少,进而在肿瘤中引发新血管生成

或形成血管网来应对缺氧和调节细胞代谢^[24]。Pereira 等^[25]研究表明,UPR 可以通过调节几种促血管生成因子的转录来促进血管生成。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在内质网应激的细胞中上调,促进肿瘤中快速生长的细胞的存活^[26]。VEGF 的表达直接通过 ATF4 与 VEGF 启动子的结合来控制^[25,27]。VEGF 还通过非常规机制激活内皮细胞中的 UPR,并且在没有明显 ER 应激的情况下,促进内皮细胞的存活和血管生成^[28]。因此,使用 UPR 作为肿瘤和内皮细胞的转导物,肿瘤中的 VEGF 和缺氧可作为血管生成的放大环路^[29,30]。总之,这些发现表明 UPR 信号机制在调节肿瘤和内皮细胞中的促血管生成因子方面具有相关的功能,这些功能超出了内质网应激引起的未折叠蛋白反应。

2.3 肿瘤炎症与免疫反应

内质网应激对细胞外炎症和免疫微环境的调节产生影响并传播到周围细胞。内质网应激反应可以在髓系细胞中以细胞间传递的方式传递,促进巨噬细胞活化并在肿瘤微环境中引发促炎反应,称为“可传递的内质网应激”^[31]。这一过程减少了抗原加工、呈递和 T 细胞的增殖,表明在内质网应激条件下,髓样抗原呈递细胞介导肿瘤细胞的免疫抑制作用^[32]。

XBPI 对于树突状细胞的发育和存活有重要作用^[33,34]。Cubillos-Ruiz 等^[35]研究表明,肿瘤浸润树突状细胞表现出 XBPI 高水平的剪接,从而加快原发性和转移性卵巢癌的进展。肿瘤树突状细胞中的 UPR 活化导致免疫功能低下,同时伴随着脂质代谢受损和 T 细胞抗肿瘤免疫的降低。因此,靶向树突状细胞中的 XBPI 可以诱导保护性抗肿瘤免疫应答恢复其免疫刺激功能并延长宿主存活^[35]。

总之,这些证据支持了 UPR 在调节肿瘤炎症环境中的新功能,从而微调癌症中的免疫应答。

2.4 肿瘤的休眠和对治疗的抵抗

已有研究表明 UPR 和肿瘤休眠之间的功能联系。Páez 等^[36]在肿瘤生长的早期阶段和远处的微转移灶中发现休眠细胞,休眠细胞的再激活是化疗和放疗后肿瘤复发的主要原因。Ginos 等^[37]发现复发肿瘤表达高水平的 ATF6;Lin 等^[38]发现 ATF6 与结肠肿瘤预后不良相关;Ramaswamy 等^[39]发现,与原发灶相比,ATF6 优先在转移病灶高表达。Schewe 等^[40]在人类鳞状细胞癌模型中发现,ATF6 是休眠细胞中

组成型活性蛋白,通过下调适应性途径沉默 ATF6 的表达可以降低细胞存活和减缓肿瘤生长。

Thorpe 等^[41]发现 IRE1 α 在前列腺癌中以 XBPI 依赖的方式控制细胞周期蛋白 D1 的表达从而影响细胞周期进展和增殖。Brewer 等^[42]研究表明 PERK 负调节细胞周期蛋白 D1 的表达,诱导 G₁ 期细胞周期停滞,这可能与肿瘤的休眠有关。此外,PERK 激活和 eIF2 α 磷酸化都会增加休眠细胞的耐药性^[43]。

2.5 基因组不稳定性与表观遗传规律

基因组不稳定性是肿瘤细胞的特征之一。多倍体触发的免疫原性细胞死亡可能由内质网应激相关传导信号介导^[44]。Bobrovnikova-Marjon 等^[45]发现 PERK 的遗传失活引发基因组不稳定,这与乳腺癌中氧化性 DNA 损伤的发生有关。Farooqi 等^[46]提出内质网应激可能通过调节内质网氧化还原状态的循环失衡而产生氧化应激和随之引起的 DNA 损伤。此外,内质网应激可以通过调节染色质翻译后修饰(如调节 ER 靶基因转录的甲基化和乙酰化)来影响染色质重塑^[47]。

2.6 细胞侵袭和转移

相关研究表明,内质网应激信号是癌细胞迁移、归巢和侵袭的驱动因素。在上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)过程中,癌细胞获得高分泌的表型,激活包括 UPR 信号和自噬在内的多种细胞事件^[48-50]。在这种情况下,UPR 的 PERK 信号通路促进侵袭、迁移和转移^[48]。ATF4 介导的溶酶体相关膜蛋白 3 (lysosome-associated membrane protein 3, LAMP3)的激活也有助于乏氧乳腺癌细胞的转移^[51,52]。LAMP-3 的促转移作用在人颈部鳞状细胞癌的常氧区域得到证实^[53]。食管鳞状细胞癌中 ATF4 的表达上调,通过调节基质金属蛋白酶的表达促进细胞的侵袭和转移^[54]。此外,丝氨酸/半胱氨酸蛋白酶抑制剂 SCCA1(SERPINF3)是 EMT 过程中相关的促转移因子,可调节 PERK 和 ATF6 的活化,但不影响 IRE1 α ^[49]。UPR 在转移中的作用尚未完全阐明,UPR 调控的结果可能与特定肿瘤环境中不同途径之间的良好平衡有关。

3 展 望

肿瘤细胞在内质网应激条件下,启动 UPR 信号

转导途径,减少内质网未折叠的蛋白质的负荷,并增加分泌途径的能力,以恢复内质网稳态。同时,UPR还独立于内质网应激参与肿瘤进展。除了在肿瘤发生中的经典作用之外,UPR还具有参与肿瘤血管生成、基因组不稳定性、入侵、细胞休眠、增殖、存活和细胞死亡抗性特征。这些发现为肿瘤进展的相关研究提供了思路,同时为肿瘤药物治疗提供了可能的靶点,显示了新的治疗干预前景。

参考文献:

- [1] Sevier CS, Kaiser CA. Formation and transfer of disulfide bonds in living cells [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(11):836–847.
- [2] Smith MH, Ploegh HL, Weissman JS. Road to ruin; targeting proteins for degradation in the endoplasmic reticulum [J]. *Science*, 2011, 334(6059):1086–1090.
- [3] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation [J]. *Science*, 2011, 334(6059):1081–1086.
- [4] Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease [J]. *Nature*, 2016, 529(7586):326–335.
- [5] Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, et al. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response [J]. *Mol Cell*, 2000, 5(5):897–904.
- [6] Calton M, Zeng H, Urano F, et al. IRE1 couples endoplasmic reticulum load to secretory capacity by processing the XBP-1 mRNA [J]. *Nature*, 2002, 415(6867):92–96.
- [7] Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(2):89–102.
- [8] Acosta-Alvear D, Zhou Y, Blais A, et al. XBP1 controls diverse cell type- and condition-specific transcriptional regulatory networks [J]. *Mol Cell*, 2007, 27(1):53–66.
- [9] Haze K, Yoshida H, Yanagi H, et al. Mammalian transcription factor ATF6 is synthesized as a transmembrane protein and activated by proteolysis in response to endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Biol Cell*, 1999, 10(11):3787–3799.
- [10] Yamamoto K, Sato T, Matsui T, et al. Transcriptional induction of mammalian ER quality control proteins is mediated by single or combined action of ATF6 α and XBP1 [J]. *Dev Cell*, 2007, 13(3):365–376.
- [11] Clarke HJ, Chambers JE, Liniker E, et al. Endoplasmic reticulum stress in malignancy [J]. *Cancer Cell*. 2014 May 12;25(5):563–573.
- [12] Denoyelle C, Abou-Rjaily G, Bezrookove V, et al. Anti-oncogenic role of the endoplasmic reticulum differentially activated by mutations in the MAPK pathway [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(10):1053–1063.
- [13] Huber AL, Lebeau J, Guillaumot P, et al. p58(IPK)-mediated attenuation of the proapoptotic PERK-CHOP pathway allows malignant progression upon low glucose [J]. *Mol Cell*, 2013, 49(6):1049–1059.
- [14] Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, et al. ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth [J]. *EMBO J*, 2005, 24(19):3470–3481.
- [15] Blais JD, Addison CL, Edge R, et al. Perk-dependent translational regulation promotes tumor cell adaptation and angiogenesis in response to hypoxic stress [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(24):9517–9532.
- [16] Atkins C, Liu Q, Minthorn E, et al. Characterization of a novel PERK kinase inhibitor with antitumor and antiangiogenic activity [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6):1993–2002.
- [17] Pluquet O, Dejeans N, Bouchecareilh M, et al. Posttranscriptional regulation of PER1 underlies the oncogenic function of IRE α [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(15):4732–4743.
- [18] Chen X, Iliopoulos D, Zhang Q, et al. XBP1 promotes triple-negative breast cancer by controlling the HIF1 α pathway [J]. *Nature*, 2014, 508(7494):103–107.
- [19] Kharabi Masouleh B, Geng H, Hurtz C, et al. Mechanistic rationale for targeting the unfolded protein response in pre-B acute lymphoblastic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(21):E2219–E2228.
- [20] Greenman C, Stephens P, Smith R, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes [J]. *Nature*, 2007, 446(7132):153–158.
- [21] Shajahan AN, Riggins RB, Clarke R. The role of X-box binding protein-1 in tumorigenicity [J]. *Drug News Perspect*, 2009, 22(5):241–246.
- [22] Dejeans N, Pluquet O, Lhomond S, et al. Autocrine control of glioma cells adhesion and migration through IRE1 α -mediated cleavage of SPARC mRNA [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 18):4278–4287.
- [23] Jiang D, Niwa M, Koong AC. Targeting the IRE1 α -XBP1 branch of the unfolded protein response in human diseases [J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 33:48–56.
- [24] Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation [J]. *Nat Med*, 2003, 9(6):685–693.
- [25] Pereira ER, Liao N, Neale GA, et al. Transcriptional and post-transcriptional regulation of proangiogenic factors by the unfolded protein response [J]. *PLoS One*, 2010, 5(9):pii: e12521.
- [26] Binet F, Sapieha P. ER stress and angiogenesis [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4):560–575.
- [27] Wang Y, Alam GN, Ning Y, et al. The unfolded protein response induces the angiogenic switch in human tumor cells through the PERK/ATF4 pathway [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(20):5396–5406.

- [28] Karali E, Bellou S, Stellas D, et al. VEGF Signals through ATF6 and PERK to promote endothelial cell survival and angiogenesis in the absence of ER stress [J]. *Mol Cell*, 2014, 54(4):559–572.
- [29] Pereira ER, Frudd K, Awad W, et al. Endoplasmic reticulum (ER) stress and hypoxia response pathways interact to potentiate hypoxia-inducible factor 1(HIF-1) transcriptional activity on targets like vascular endothelial growth factor (VEGF)[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(6):3352–3364.
- [30] Urta H, Hetz C. A novel ER stress-independent function of the UPR in angiogenesis[J]. *Mol Cell*, 2014, 54(4):542–544.
- [31] Mahadevan NR, Rodvold J, Sepulveda H, et al. Transmission of endoplasmic reticulum stress and pro-inflammation from tumor cells to myeloid cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(16):6561–6566.
- [32] Mahadevan NR, Anufreichik V, Rodvold JJ, et al. Cell-extrinsic effects of tumor ER stress imprint myeloid dendritic cells and impair CD8⁺ T cell priming [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e51845.
- [33] Iwakoshi NN, Pypaert M, Glimcher LH. The transcription factor XBP-1 is essential for the development and survival of dendritic cells[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(10):2267–2275.
- [34] Osorio F, Tavernier SJ, Hoffmann E, et al. The unfolded-protein-response sensor IRE-1 α regulates the function of CD8 α ⁺ dendritic cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(3):248–257.
- [35] Cubillos-Ruiz JR, Silberman PC, Rutkowski MR, et al. ER stress sensor XBP1 controls anti-tumor immunity by disrupting dendritic cell homeostasis [J]. *Cell*, 2015, 161(7):1527–1538.
- [36] Pérez D, Labonte MJ, Bohanes P, et al. Cancer dormancy: a model of early dissemination and late cancer recurrence [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(3):645–653.
- [37] Ginos MA, Page GP, Michalowicz BS, et al. Identification of a gene expression signature associated with recurrent disease in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(1):55–63.
- [38] Lin YH, Friederichs J, Black MA, et al. Multiple gene expression classifiers from different array platforms predict poor prognosis of colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(2 Pt 1):498–507.
- [39] Ramaswamy S, Tamayo P, Rifkin R, et al. Multiclass cancer diagnosis using tumor gene expression signatures[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(26):15149–15154.
- [40] Schewe DM, Aguirre-Ghiso JA. ATF6 α -Rheb-mTOR signaling promotes survival of dormant tumor cells in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(30):10519–10524.
- [41] Thorpe JA, Schwarze SR. IRE1 α controls cyclin A1 expression and promotes cell proliferation through XBP-1 [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2010, 15(5):497–508.
- [42] Brewer JW, Diehl JA. PERK mediates cell-cycle exit during the mammalian unfolded protein response[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(23):12625–12630.
- [43] Ranganathan AC, Zhang L, Adam AP, et al. Functional coupling of p38-induced up-regulation of BiP and activation of RNA-dependent protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase to drug resistance of dormant carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3):1702–1711.
- [44] Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6):690–714.
- [45] Bobrovnikova-Marjon E, Grigoriadou C, Pytel D, et al. PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage[J]. *Oncogene*, 2010, 29(27):3881–3895.
- [46] Farooqi AA, Li KT, Fayyaz S, et al. Anticancer drugs for the modulation of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(8):5743–5752.
- [47] Dicks N, Gutierrez K, Michalak M, et al. Endoplasmic reticulum stress, genome damage, and cancer [J]. *Front Oncol*, 2015, 5:11.
- [48] Feng YX, Sokol ES, Del Vecchio CA, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition activates PERK-eIF2 α and sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(6):702–715.
- [49] Sheshadri N, Catanzaro JM, Bott AJ, et al. SCCA1/SERPINB3 promotes oncogenesis and epithelial-mesenchymal transition via the unfolded protein response and IL6 signaling[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(21):6318–6329.
- [50] Rouschop KM, van den Beucken T, Dubois L, et al. The unfolded protein response protects human tumor cells during hypoxia through regulation of the autophagy genes MAP1LC3B and ATG5 [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(1):127–141.
- [51] Mujcic H, Nagelkerke A, Rouschop KM, et al. Hypoxic activation of the PERK/eIF2 α arm of the unfolded protein response promotes metastasis through induction of LAMP3 [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(22):6126–6137.
- [52] Nagelkerke A, Bussink J, Mujcic H, et al. Hypoxia stimulates migration of breast cancer cells via the PERK/ATF4/LAMP3-arm of the unfolded protein response [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(1):R2.
- [53] Nagelkerke A, Sweep FC, Stegeman H, et al. Hypoxic regulation of the PERK/ATF4/LAMP3-arm of the unfolded protein response in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2015, 37(6):896–905.
- [54] Zhu H, Chen X, Chen B, et al. Activating transcription factor 4 promotes esophageal squamous cell carcinoma invasion and metastasis in mice and is associated with poor prognosis in human patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e103882.