

内质网应激及氧化应激反应与乳腺癌耐药的进展

胡亚光 综述, 陆元志 审校

(广东医科大学附属医院病理诊断与研究中心, 广东 湛江 524001)

摘要:内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和氧化应激是维持细胞稳态的重要机制之一。ERS通过未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)信号通路及氧化应激、细胞自噬和细胞凋亡之间存在交互作用,是应激条件下细胞命运决定的重要环节。ERS能促进自噬发生,诱导细胞死亡,在多种实体肿瘤包括乳腺癌演化中扮演重要角色,靶向 ERS/UPR有望成为乳腺癌等肿瘤治疗新策略。全文就 ERS/UPR 及氧化应激信号通路在乳腺癌中的作用及靶向治疗研究进展作一综述。

关键词:乳腺肿瘤;内质网应激;氧化应激;自噬;凋亡

中图分类号:R737.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)12-1019-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.12.B002

Research Progress on Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress in Breast Cancer

HU Ya-guang, LU Yuan-zhi

(Pathological Diagnosis and Research Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Endoplasmic reticulum stress(ERS) and the downstream unfolded protein response(UPR) activation are mechanistically responsible for metabolic homeostasis. Activated signaling pathway mediated by ERS/UPR interplays between cellular autophagy, oxidative stress and apoptosis, which contribute to cell fate decision under deteriorated microenvironment. Accumulating evidence indicates that ERS/UPR play a crucial role in cancer development and progression including treatment response in breast cancer; therefore, targeting ERS/UPR signaling or oxidative stress pathway may be a promising strategy for breast cancer treatment. In this review, the mechanism underlying ERS/UPR activation and the interaction of ERS/UPR activation with cell autophagy, oxidative stress and apoptosis, and discuss the potential targeting therapy for ERS/UPR and NRF2/KEAP1 in breast cancer were summarized.

Subject words: breast cancer; endoplasmic reticulum stress; oxidative stress; autophagy; apoptosis

乳腺癌是全球女性高发恶性肿瘤^[1],我国乳腺癌发病呈低龄化趋势,手术结合放疗、化疗及内分泌治疗是目前主要治疗手段。约 70%~80%乳腺癌患者为雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性,抗内分泌治疗如他莫昔芬是这类乳腺癌长期管理的主要手段。然而,内分泌治疗耐药复发依然是 ER⁺乳腺癌临床实践的最大挑战,大约 40%的 ER⁺乳腺癌患

者在抗内分泌治疗过程中获得耐药与复发转移表型^[2]。事实上,各种治疗压力包括化疗或内分泌治疗等不仅促进癌细胞演化,使其不断获得新的基因组变异,以增加癌细胞克隆进化^[3],而且也通过改变细胞的应激反应如内质网应激(ERS)、氧化应激和炎症应激等反应过程使癌细胞更加适应不断恶化的微环境,抵抗药物作用^[4-6]。研究表明,乳腺癌治疗导致 ERS 相关通路及其 GRP78、PERK 和 XBP1 等蛋白表达增加,同时氧化应激明显增加, NRF2 活性增加,乳腺癌耐药性改变,干预这一过程可能成为克服或增加辅助及新辅助治疗的有效途径。本文就

基金项目:国家自然科学基金(81372298, 81572606);广东省“扬帆计划”引进紧缺拔尖人才(201433007)

通信作者:陆元志,副主任,教授,博士;广东医科大学附属医院病理诊断与研究中心,广东省湛江市霞山区人民大道南 57 号(524001); E-mail: Yuanzhi.lu@jnu.edu.cn

收稿日期:2020-07-29; **修回日期:**2020-10-29

ERS 及氧化应激信号通路在乳腺癌中的作用及靶向治疗研究进展作一综述。

1 内质网应激及其交互作用信号通路

细胞内质网功能正常维持受到体内外多种因素影响,如缺氧、感染、钙离子失衡、超负荷应激、基因突变和药物等因素刺激。一方面细胞通过减少翻译降低内质网中蛋白负载量,但另一方面,过度应激压力将影响蛋白合成与修饰过程,增加蛋白翻译、修饰与折叠等修饰错误,诱发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。UPR 通过诱导伴侣蛋白的表达,纠正蛋白质错误折叠;同时促进通过内质网相关降解(ER-associated degradation, ERAD)途径将未折叠或错误折叠的蛋白降解。然而,长期或严重 UPR 信号亦可以触发进入死亡途径^[7-8],以维持机体细胞稳态。UPR 主要激活三条主要信号通路的关键蛋白,包括双链 RNA 激活激酶样 ER 激酶[double-stranded RNA-activated protein kinase (PKR)-like ER kinase, PERK], 需酶肌醇 1a (inositol-requiring enzyme 1a, IRE1a) 和活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)。生理条件下,以上三种跨膜蛋白均与伴侣糖调节蛋白 78 (chaperone protein glucose-regulated protein 78, GRP78) 结合并定位于 ER 膜上,使之处于非活性状态。在 ERS 作用下,GRP78 与以上三种关键跨膜蛋白分离,并结合错误折叠蛋白,从而激活 UPR 信号通路,将信号传递给下游分子。

ERS/UPR 通路与多种细胞应激反应过程如自噬、氧化应激和细胞凋亡等交互作用。已发现,ERS/UPR 通过其三条经典信号通路参与细胞自噬调控。其中 GRP78 在这一过程中发挥重要作用。在哺乳动物细胞中,抑制 GRP78 表达显著降低 ERS 诱导的自噬体的形成^[9]。此外,ERS 上调 GRP78 表达,导致 p53 核定位,诱导自噬发生。相反,GRP78 表达下调引起 p53 细胞质定位,抑制自噬发生^[10]。ERS/UPR 信号通路亦通过调节 PI3K/AKT/mTOR 和 AMPK 信号来诱导自噬,主要是通过 AKT1 下游分子 TSC1/2 对 ERS 产生应答,其作用与自噬呈负相关。

此外,自噬过程的一些关键步骤如剪接型微管相关蛋白 1 轻链 3(LC-3)的表达,并直接受到 ERS/

UPR 反应信号通路 PERK/eIF2a/ATF4 的调控,虽然这一过程有利于清除受损的细胞器以恢复细胞稳态,但过度的自噬作用将促进细胞进入自噬性凋亡过程,尤其是在氧化应激与 DNA 损伤状态下,这种现象更为常见。类似的是,各种原因促进 Ca^{2+} 从内质网释放,不仅诱导 ERS/UPR 反应,而且直接激活了内源性凋亡通路中相关的 caspase-12 诱导细胞凋亡,更重要的是,ERS/UPR 通过 PERK/eIF2a/ATF4 活化 CHOP 分子,促进促凋亡分子转录、线粒体细胞色素 c 释放及 caspase-3、9 的活化;同时,ERS/UPR 亦通过激活 JNK 通路上调 Bcl-2 家族成员中促凋亡分子并减少抑制凋亡分子的表达,总体上促进细胞凋亡。而 JNK 活化又反过来加强 ERS/UPR 反应中关键分子 CHOP 和 PERK 作用,加强了促凋亡蛋白的合成。此外,ER 相关蛋白的过氧化及活性氧物质(reactive oxygen species, ROS) 增加也促进了 Ca^{2+} 依赖的凋亡过程。可见,ERS/UPR 是自噬、氧化应激、凋亡之间平衡点,对维持细胞稳态起关键作用^[11-13]。

2 内质网应激与乳腺癌耐药

与其它实体瘤相似,缺氧微环境亦是乳腺癌的重要特征。缺氧和能量缺乏将激活 ERS/UPR 和自噬^[14],在乳腺癌发生发展中发挥重要作用,参与调控细胞增殖、侵袭转移、细胞休眠、耐药复发等生物学行为^[15]。但在不同亚型乳腺癌中,其具体作用机制尚未完全明了。

ERS/UPR 重要伴侣分子 GRP78 具有促进乳腺肿瘤生长、血管生成和转移等作用。Yao 等^[16]研究发现,抗癌药物 5-氟尿嘧啶能够诱导 ERS 增加,上调 GRP78 表达,通过转录因子 OCT4 调控 MIAT 和 AKT 表达,从而促进乳腺癌细胞对 5-氟尿嘧啶耐药。体外与动物模型研究显示,GRP78 基因敲除或下调阻断 TNBC 癌细胞转移,而 GRP78 过表达却增加了乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[17-18]。此外,与正常乳腺细胞相比,乳腺癌细胞的 GRP78 表达明显增加。在新辅助治疗后癌细胞的 GRP78 表达亦明显增加,且内分泌治疗耐药细胞 GRP78 过表达更加明显^[8,19]。这些结果提示靶向 GRP78,干预 ERS/UPR 过程将可能成为乳腺癌治疗新策略之一。

目前,靶向 GRP78 治疗肿瘤已开展临床前或早

期临床研究。已发现,靶向 GRP78 的 N 端区域诱导凋亡的合成肽 BMTP-78, 能选择性的杀死表达 cs-GRP78 的乳腺癌细胞,并抑制原发性肿瘤生长以及肺和骨微转移,从而延长无病生存期。但 BMTP-78 在非人类灵长动物中显示出一定程度的心脏毒性^[20]。目前,BMTP-78 仅在复发/难治性多发性骨髓瘤中进行 I 期临床试验,但结果尚未公布(NCT01727778)。然而,与 BMTP-78 相比,BC71 是更小的环状肽,具有介导 GRP78 结合和促凋亡活性作用的单一基序。动物体内 BC71 优先在肿瘤中积累,并抑制小鼠异种移植肿瘤的生长,明显减少肿瘤滋养血管。同时也并未观察到体重减轻或肝肾功能障碍的情况。因此 BC71 具有更高的与 GRP78 亲和力和促凋亡活性,也具有更高的抑瘤潜力,但目前尚未开始进行临床试验。

研究发现,PERK 表达水平与较高肿瘤分级和较差的患者生存率有关^[21]。与正常乳腺组织相比,人乳腺导管原位癌中磷酸化 PERK 水平显著升高^[22];与管腔型乳腺癌相比,三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)细胞磷酸化 PERK 水平明显升高^[23]。Harnoss 等^[24]研究证实, TNBC 细胞极度依赖 IRE1 α -XBP1s 信号通路以适应 ERS 和调整肿瘤微环境,进而促进其恶性演化。在 ERS 作用下, XBP1 上调伴侣蛋白和内质网扩增相关的基因,增加 ERAD^[8]。XBP1 与 TNBC 恶性演化密切相关, XBP1 蛋白升高显著降低 TNBC 患者生存率^[23]。临床前 TNBC 异种移植模型中, IRE1 RNase 活性的小分子抑制剂 MKC8866 联合多西他赛治疗明显抑制 MYC 过表达肿瘤增殖并诱导凋亡,延长荷瘤小鼠的无病生存期,并在联合治疗 30 天后未观察到肿瘤复发^[25]。此外, MKC8866 与紫杉醇联用也显著增强其肿瘤生长抑制作用,并无明显毒性,在紫杉醇停药后其仍可持续抑制肿瘤复发,提示阻断 IRE1 RNase 可提高化疗疗效,减少毒副作用^[26]。竞争性 PERK 激酶抑制剂 GSK260414 在动物实验中可减少乳腺癌转移,并使 TNBC 对阿霉素敏感;在内分泌耐药的 ER⁺乳腺癌细胞中该药也显示出更高的选择性但该药有较为严重的胰腺毒性和脱靶效应,临床应用受限^[27]。可见,这些结果提示通过靶向 GRP78、PERK 和 XBP1 通路,干预 ERS /UPR 过程可能成为克服乳腺癌耐药或增加辅助及新辅助治疗疗效新策略之一,但目前仍需

进一步开展多中心临床试验加以验证。同时,以上进展结果也提示 ERS/UPR 在乳腺癌中的作用可能具有组织亚型依赖性,这也将为 ERS /UPR 通路抑制剂开发带来新的挑战。

3 氧化应激与乳腺癌耐药

非标定量蛋白质组学研究 Luminal 型乳腺癌患者血浆循环蛋白显示,活性氧自由基和炎症应激可能是乳腺癌化疗耐药的重要因素^[28],提示氧化应激反应在乳腺癌耐药与恶性演化中起作用。研究表明,化疗药物可以通过不同的途径诱导癌细胞 ERS/UPR 进而诱导耐药。一方面,PERK 通过诱导其下游分子 NRF2 的表达,影响肿瘤细胞的氧化还原反应。另一方面,化疗药物直接诱导细胞产生过量的 ROS,促使 NRF2 与其天然抑制剂 KEAP1 分离而转入细胞核。生理条件下,KEAP1 和 NRF2 形成天然复合物,KEAP1 介导 NRF2 泛素化,并通过蛋白酶体系统使 NRF2 降解。此外,泛素化的 NRF2 亦通过链接蛋白 P62 引入自噬溶酶体并降解。作为转录因子, NRF2 调控 200 多个基因表达,参与细胞多种生物学功能,如抗氧化作用。然而,在肿瘤发展过程中, NRF2 靶基因参与癌细胞几乎所有的恶性演进行为,如 *SOD1*、*CAT*、*UGT2B7*、*G6PD*、*HO-1*、*TKT* 等不仅参与细胞内源性抗氧化及解毒功能,而且一些基因如 *ABCA1*、*ABCG2*、*ALDH3A1*、*CYP4F3*、*GBE1*、*PTGR1*、*AKR1C1*、*GCLC*、*TXNRD1*、*SDHB*、*G6PD*、*PGD*、*TALDO1* 等将参与改变细胞的代谢状态等恶性^[29-30]。因此, NRF2 过表达或活性增加将通过多种途径促进多种恶性肿瘤产生耐药或放疗耐受表型,包括乳腺癌内分泌治疗耐药。同样, NRF2 可以促进 p62 表达,作为泛素化蛋白的受体, p62 参与自噬溶酶体形成,进一步诱发乳腺癌内分泌治疗和化疗耐药。临床上发现, XBP1 过表达尤其是其剪切体形式活性增强与 ER⁺乳腺癌患者不良预后有关^[31]。重要的是, XBP1 的剪切体与非剪切体的同工型主要通过影响乳腺癌细胞自噬与凋亡之间的平衡来影响癌细胞命运,而这种平衡部分是由于与 ER α 结合并激活下游 NF- κ B 信号传导^[32-33]。可见, ERS/UPR、细胞自噬和氧化应激之间的调控网络直接参与了乳腺癌的耐药过程,而 NRF2 和 p62 蛋白过表达将可能成为乳腺

癌内分泌治疗耐药的重要标志。靶向 XBP1-NF- κ B 及氧化应激代谢途径将为克服乳腺癌内分泌治疗耐药提供新思路。

研究发现,过表达 p62 不仅促进 HER-2⁺乳腺癌生长,而且增加 NRF2 活性,进而富集癌干细胞和促进化疗与靶向药物治疗耐药^[34-35]。而毛茛科植物来源的小檗碱(黄连素)能通过降低 c-Myc 表达,同时通过 GSK-3 β 依赖途径激活 NRF2 抗氧化活性,从而逆转 HER-2⁺乳腺癌细胞对拉帕替尼的耐药^[36]。类似的是,抗 HER-2 过表达的曲妥珠单抗(Trastuzumab)联合 EGFR 抑制剂尼妥珠单抗(Nimotuzumab,)通过抑制 NRF2 活性增加抗肿瘤反应。因此,联合靶向 p62/ NRF2/KEAP1 通路将有利于克服抗 HER-2 靶向治疗耐药^[37]。

此外,绝大多数 TNBC 伴有 TP53 突变,而突变 TP53 在功能上与 NRF2 联合促进蛋白酶体途径相关基因表达,促使 TNBC 产生耐药^[38]。在 BRCA 突变 TNBC 中,雌激素能通过激活 PI3K 信号通路,进而活化 NRF2,促进抗氧化相关基因表达,从而使癌细胞逃避高水平 ROS 的杀伤作用并耐药^[39]。PI3K-AKT 信号通路活化亦是 TNBC 中常见分子事件。由此提示,TNBC 中常见癌变信号通路将通过非经典途径激活 NRF2,使癌细胞出现代谢重编程,获得生长优势和耐药表型。而联合靶向癌驱动信号通路如 PI3K/AKT 及氧化应激通路将有助于克服 TNBC 治疗耐受。

事实上,目前针对 NRF2 激活剂已用于治疗多种疾病,其中富马酸二甲酯(dimethyl fumarate, DMF)已经被 FDA 批准用于治疗多发性硬化症、银屑病等。动物实验表明,来自芸苔科植物(brassicaceae plants)的富马酸源性成分异硫氰酸盐萝卜硫素(isothiocyanate sulforaphane, SFN)在体外能明显抑制乳腺癌干细胞的增殖活性。在乳腺癌动物模型中,SFN 增强了阿霉素抑制肿瘤生长的作用,并降低了其心脏毒性^[40]。而基于 SFN 结构的合成小分子药物,SFX-01,已完成 II 期临床试验(NCT02970682),结果令人期待。入组的 46 例内分泌治疗耐药复发的 ER+HER-2-乳腺癌患者[31 例芳香酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)、8 例他莫昔芬(tamoxifen, TAM)和 7 例氟维司群(fulvestrant, Fulv)耐药],在原有治疗基础上,接受每日两次,每次 300 mg 的 SFX-01 治疗后,病情趋于稳定在 6 个月以上,并且未出现严

重的副作用^[41-42]。此外,Zhang 等^[43]报道了萝卜硫素总摄入量与乳腺导管原位癌组织中的细胞增殖减少有关。另外一种激活剂姜黄素近日被证实可靶向 miR-34a 逆转 EMT,防止乳腺癌细胞迁移和侵袭^[44]。姜黄素联合多西他赛的评估是转移性乳腺癌患者的首项临床试验,在转移性乳腺癌患者中其 VEGF 的过表达与预后不良有关,而在三个治疗周期后该组合可显著降低 VEGF 水平^[45]。紫草素也是有效的 NRF2 激活剂,最近研究显示紫草素 4-OHT 组合可通过增加 ROS 诱导乳腺癌细胞凋亡抑制增殖,并在体内实验得到验证^[46]。此外,奥维洛酮(RTA-408)可有效激活 NRF2,有预防和减轻接受放疗的乳腺癌患者的放射性皮炎的作用,目前进入 II 期临床试验(NCT02142959)。这些结果提示:靶向 NRF2 激活剂有利于逆转乳腺癌耐药,改善预后。但由于 NRF2 自身结构特点,药物脱靶现象仍未完全克服^[29,41]。

更重要的是,内质网腔中的氧化还原反应状态直接影响到蛋白质折叠稳态,而蛋白多肽上的二硫骨架形成对内质网腔中的氧化还原稳态极为敏感,这一过程主要是防止蛋白质被过度氧化。但因蛋白错误折叠诱发内质网应激过程中将会产生大量 ROS,ROS 过度聚集将诱发氧化应激反应。另一方面,一些参与调控未折叠蛋白反应相关分子如 CHOP 也参与到氧化应激。此外,内质网应激反应能诱导线粒体功能异常,进而促进 ROS 产生。当肿瘤细胞因为缺氧等诱因存在情况下出现 ERS,活化的 PERK 激酶将磷酸化氧化应激相关的转录因子 NRF2,使之活化转位进入细胞核,启动相关抗氧化应激反应。可见,未折叠蛋白反应、内质网应激和氧化应激反应过程常常交织在一起,共同参与肿瘤演化过程,尤其在炎症相关的肿瘤组织中,这几个应激过程常同时存在。尽管目前对于它们之间相互作用的机制未完全清楚,但联合靶向这些应激通路,将有可能帮助改善临床肿瘤药物反应,克服肿瘤耐药^[47]。

4 小 结

乳腺癌是一类高度异质性恶性肿瘤,随着癌多组学研究取得突破性进展,以内分泌治疗、抗 HER-2 过表达为代表的新兴治疗手段兴起,乳腺癌实现精准治疗及慢病管理已成为可能。然而,部分乳腺癌

患者存在原发性或继发性耐药加上无明确治疗靶点的 TNBC 依然是当前乳腺癌临床实践中最大挑战。乳腺癌演化过程中, 由于体内外各种压力作用包括癌细胞微环境缺血缺氧、药物作用(化疗、靶向、内分泌治疗) 和放疗等, 加上癌细胞自身基因组变异如 *NRF2*、*KEAP1* 基因突变或其他癌驱动相关信号通路如 *PI3K/AKT/mTOR*、*RAS/BRAF/MEK/MAPK* 等过度活化, 致使 ERS/UPR、自噬和氧化应激(*NRF2/KEAP1*)等代谢通路发生普遍紊乱, 进而广泛参与调控乳腺癌细胞生长、代谢重编程、基因组不稳定性、癌细胞干性、耐药、侵袭转移等恶性表型^[29]。目前, 通过靶向 *GRP78* 或靶向 *GRP78*、*PERK* 和 *XBP1* 通路, 干预 ERS /UPR 过程的药物试验已初有成效, 仍需进一步开展多中心临床试验加以验证。此外, 多项靶向氧化应激代谢途径的研究为克服乳腺癌内分泌治疗耐药提供新思路, 但由于癌相关信号通路之间相互作用复杂, 加上调控内质网应激和氧化应激的各种蛋白结构特点, 靶向药物作用脱靶现象亦是药物开发的新挑战^[30]。相信随着癌多组学、药物基因组学、结构生物学、药物化学等学科新知识的积累与融合, 克服乳腺癌耐药将逐步得到解决。

参考文献:

- [1] Ye JC, Yan W, Christos P, et al. Second cancer, breast cancer, and cardiac mortality in stage T_{1a}N₀ breast cancer patients with or without external beam radiation therapy: a national registry study[J]. Clin Breast Cancer, 2015, 15(1): 54–59.
- [2] Razavi P, Chang MT, Xu G, et al. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers [J]. Cancer Cell, 2018, 34(3): 427–438, e6.
- [3] Yates LR, Knappskog S, Wedge D, et al. Genomic evolution of breast cancer metastasis and relapse [J]. Cancer Cell, 2017, 32(2): 169–184, e7.
- [4] Sisinni L, Pietrafesa M, Lepore S, et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in breast cancer: the balance between apoptosis and autophagy and its role in drug resistance[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 857.
- [5] Cook KL, Shajahan AN, Warri A, et al. Glucose-regulated protein 78 controls cross-talk between apoptosis and autophagy to determine antiestrogen responsiveness[J]. Cancer Res, 2012, 72(13): 3337–3349.
- [6] Zhu J, Tian S, Li KT, et al. Inhibition of breast cancer cell growth by methyl pyropheophenylchlorin photodynamic therapy is mediated through endoplasmic reticulum stress-induced autophagy in vitro and vivo [J]. Cancer Med, 2018, 7(5): 1908–1920.
- [7] Hetz C, Papa FR. The unfolded protein response and cell fate control[J]. Mol Cell, 2018, 69(2): 169–181.
- [8] Mcgrath EP, Logue SE, Mnich K, et al. The unfolded protein response in breast cancer[J]. Cancers(Basel), 2018, 10(10): 344.
- [9] Li J, Ni M, Lee B, et al. The unfolded protein response regulator GRP78/BiP is required for endoplasmic reticulum integrity and stress-induced autophagy in mammalian cells[J]. Cell Death Differ, 2008, 15(9): 1460–1471.
- [10] Kamil M, Haque E, Irfan S, et al. ER chaperone GRP78 regulates autophagy by modulation of p53 localization[J]. Front Biosci(Elite Ed), 2017, 9: 54–66.
- [11] Song S, Tan J, Miao Y, et al. Crosstalk of ER stress-mediated autophagy and ER-phagy: Involvement of UPR and the core autophagy machinery[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(5): 3867–3874.
- [12] Green DR, Levine B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate [J]. Cell, 2014, 157(1): 65–75.
- [13] Song S, Tan J, Miao Y, et al. Crosstalk of autophagy and apoptosis: involvement of the dual role of autophagy under ER stress[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(11): 2977–2984.
- [14] Wang M, Kaufman RJ. The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development[J]. Nature Rev Cancer, 2014, 14(9): 581–597.
- [15] Chevet E, Hetz C, Samali A. Endoplasmic reticulum stress-activated cell reprogramming in oncogenesis [J]. Cancer Discov, 2015, 5(6): 586–97.
- [16] Yao X, Tu Y, Xu Y, et al. Endoplasmic reticulum stress confers 5-fluorouracil resistance in breast cancer cell via the GRP78/OCT4/lncRNA MIAT/AKT pathway [J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(3): 838–855.
- [17] Chang YW, Tseng CF, Wang MY, et al. Deacetylation of HSPA5 by HDAC6 leads to GP78-mediated HSPA5 ubiquitination at K447 and suppresses metastasis of breast cancer[J]. Oncogene, 2016, 35(12): 1517–1528.
- [18] Chang YW, Chen HA, Tseng CF, et al. De-acetylation and degradation of HSPA5 is critical for E1A metastasis suppression in breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2014, 5(21): 10558–10570.
- [19] Lee AS. Glucose-regulated proteins in cancer: molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(4): 263–276.
- [20] Staquicini DI, D'angelo S, Ferrara F, et al. Therapeutic targeting of membrane-associated GRP78 in leukemia and lymphoma: preclinical efficacy in vitro and formal toxicity study of BMTP-78 in rodents and primates[J]. Pharmacogenomics J, 2018, 18(3): 436–443.
- [21] Del Vecchio CA, Feng Y, Sokol ES, et al. De-differentia-

- tion confers multidrug resistance via noncanonical PERK-Nrf2 signaling[J]. *PLoS Biol*, 2014, 12(9):e1001945.
- [22] Avivar-Valderas A, Salas E, Bobrovnikova-Marjon E, et al. PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(17):3616–3629.
- [23] Chen X, Iliopoulos D, Zhang Q, et al. XBP1 promotes triple-negative breast cancer by controlling the HIF1alpha pathway[J]. *Nature*, 2014, 508(7494): 103–107.
- [24] Harnoss JM, Le Thomas A, Reichelt M, et al. IRE1alpha disruption in triple-negative breast cancer cooperates with anti-angiogenic therapy by reversing ER stress adaptation and remodeling the tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(11):2368–2379.
- [25] Zhao N, Cao J, Xu L, et al. Pharmacological targeting of MYC-regulated IRE1/XBP1 pathway suppresses MYC-driven breast cancer[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4):1283–1299.
- [26] Logue SE, Mcgrath EP, Cleary P, et al. Inhibition of IRE1 RNase activity modulates the tumor cell secretome and enhances response to chemotherapy [J]. *Nature Commun*, 2018, 9(1):3267.
- [27] Jin Y, Saatcioglu F. Targeting the unfolded protein response in hormone-regulated cancers [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(2):160–171.
- [28] Pires BRB, Panis C, Alves VD, et al. Label-free proteomics revealed oxidative stress and inflammation as factors that enhance chemoresistance in luminal breast cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:5357649.
- [29] Rojo De La Vega M, Chapman E, Zhang DD. NRF2 and the hallmarks of cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(1):21–43.
- [30] Cuadrado A, Rojo AI, Wells G, et al. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(4):295–317.
- [31] Andruska N, Zheng X, Yang X, et al. Anticipatory estrogen activation of the unfolded protein response is linked to cell proliferation and poor survival in estrogen receptor alpha-positive breast cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(29):3760–3769.
- [32] Davies MP, Barraclough DL, Stewart C, et al. Expression and splicing of the unfolded protein response gene XBP-1 are significantly associated with clinical outcome of endocrine-treated breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(1):85–88.
- [33] Hu R, Warri A, Jin L, et al. NF-kappaB signaling is required for XBP1 (unspliced and spliced)-mediated effects on antiestrogen responsiveness and cell fate decisions in breast cancer[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(2):379–390.
- [34] Cai-Mcrae X, Zhong H, Karantza V. Sequestosome 1/p62 facilitates HER2-induced mammary tumorigenesis through multiple signaling pathways [J]. *Oncogene*, 2015, 34(23):2968–2977.
- [35] Ryoo IG, Choi BH, Ku SK, et al. High CD44 expression mediates p62-associated NFE2L2/NRF2 activation in breast cancer stem cell-like cells: implications for cancer stem cell resistance[J]. *Redox Biol*, 2018, 17:246–258.
- [36] Zhang R, Qiao H, Chen S, et al. Berberine reverses lapatinib resistance of HER2-positive breast cancer cells by increasing the level of ROS[J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(9):925–934.
- [37] Yang Y, Guo R, Tian X, et al. Synergistic anti-tumor activity of Nimotuzumab in combination with Trastuzumab in HER2-positive breast cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 489(4):523–527.
- [38] Walerych D, Lisek K, Sommaggio R, et al. Proteasome machinery is instrumental in a common gain-of-function program of the p53 missense mutants in cancer [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(8):897–909.
- [39] Gorrini C, Gang BP, Bassi C, et al. Estrogen controls the survival of BRCA1-deficient cells via a PI3K-NRF2-regulated pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(12):4472–4477.
- [40] Bose C, Awasthi S, Sharma R, et al. Sulforaphane potentiates anticancer effects of doxorubicin and attenuates its cardiotoxicity in a breast cancer model[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0193918.
- [41] Cuadrado A, Rojo AI, Wells G, et al. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(4):295–317.
- [42] Panieri E, Buha A, Telkoparan-Akillilar P, et al. Potential applications of NRF2 modulators in cancer therapy[J]. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2020, 9(3):193.
- [43] Zhang Z, Atwell LL, Farris PE, et al. Associations between cruciferous vegetable intake and selected biomarkers among women scheduled for breast biopsies [J]. *Public Health Nutrition*, 2016, 19(7):1288–1295.
- [44] Gallardo M, Kemmerling U, Aguayo F, et al. Curcumin rescues breast cells from epithelial mesenchymal transition and invasion induced by anti-miR-34a[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(2):480–493.
- [45] Mbese Z, Khwaza V, Aderibigbe BA. Curcumin and its derivatives as potential therapeutic agents in prostate, colon and breast cancers[J]. *Molecules*, 2019, 24(23):4386.
- [46] Lin HY, Han HW, Wang YS, et al. Shikonin and 4-hydroxytamoxifen synergistically inhibit the proliferation of breast cancer cells through activating apoptosis signaling pathway in vitro and in vivo[J]. *Chin Med*, 2020, 15:23.
- [47] Cao SS, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(3):396–413.