

综述

分子伴侣介导的自噬与肿瘤化疗耐药

余靖华¹, 黄陆婕¹, 宁冬妮¹, 吴雨圃¹, 张阳², 李淑慧², 向莉^{2*}¹陆军军医大学无军籍地方生大队, 重庆 400038;²陆军军医大学药学与检验医学系临床生物化学教研室, 重庆 400038)

摘要: 肿瘤化疗耐药是临床肿瘤化疗失败的重要原因, 也是肿瘤治疗面临的一大难题。分子伴侣介导的自噬(chaperone mediated autophagy, CMA)可通过调控肿瘤相关凋亡分子、细胞周期蛋白、肿瘤细胞重要构成蛋白和肿瘤相关存活分子的表达, 促进肿瘤化疗耐药。同时, CMA还可通过促进相关肿瘤蛋白的降解, 抑制肿瘤化疗耐药。本文就CMA双向调控肿瘤化疗耐药的作用及其机制进行综述, 旨在为探索基于肿瘤化疗耐药的治疗策略提供思路。

关键词: 分子伴侣介导的自噬; 肿瘤; 化疗; 耐药

Molecular chaperone autophagy and chemotherapeutic resistance in tumors

YU Jinghua¹, HUANG Lujie¹, NING Dongni¹, WU Yupu¹,
ZHANG Yang², LI Shuhui², XIANG Li^{2*}¹Non-military Local Students Brigade of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China;²Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Pharmacy and Laboratory Medicine,
Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Chemotherapy resistance of tumor is an important reason for the failure of clinical tumor chemotherapy, and it is also a major problem faced by tumor treatment. Chaperone mediated autophagy (CMA) can promote tumor chemoresistance by regulating the expression of important molecules such as tumor associated apoptosis molecules, cyclins, important constituent proteins of tumor cells and tumor related survival molecules. Meanwhile, CMA can also inhibit tumor chemotherapy resistance by promoting the degradation of relevant tumor proteins. This paper reviews the role and mechanism of CMA bidirectional regulation of tumor chemoresistance, aiming to provide ideas for exploring treatment strategies based on tumor chemoresistance.

Key Words: chaperone mediated autophagy; tumor; chemotherapy; drug resistance

恶性肿瘤是一种严重危害人类健康的世界性疾病, 其发病率仍在逐年上升^[1,2]。化疗是目前治疗肿瘤最有效的方法之一, 与手术、放疗并称为肿

瘤的三大治疗手段。但在治疗过程中, 恶性肿瘤细胞对化疗药物易出现耐药性, 影响治疗效果, 成为抗肿瘤治疗中不容忽视的一个重大问题^[3,4]。

收稿日期: 2024-02-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82072946); 国家级大学生创新训练项目(2022XBK13)

第一作者: E-mail: 2233231602@qq.com

*通信作者: E-mail: xiangli@tmmu.edu.cn

分子伴侣介导的自噬(chaperone mediated autophagy, CMA)是细胞自噬的一种^[5],是细胞通过分子伴侣介导利用溶酶体降解自身物质的一种维持细胞稳态的过程。具体是指溶酶体在热休克同源蛋白70(heat shock cognate protein 70, HSC70)等分子伴侣的介导下,特异性识别细胞内含有赖氨酸-苯丙氨酸-谷氨酸-精氨酸-谷氨酰胺(Lys-Phe-Glu-Arg-Gln, KFERQ)样五肽基序的可溶性蛋白,通过与溶酶体膜上的溶酶体相关膜蛋白2A(lysosomal-associated membrane protein 2A, LAMP2A)型受体结合,最终消化降解上述可溶性蛋白的过程^[6,7]。近年来国内外研究发现,CMA与肿瘤化疗耐药密切相关^[8,9],阐明其在肿瘤化疗耐药中的相关分子机制具有重要意义,有望为临床化疗耐药型肿瘤的治疗提供新的思路。

1 CMA促进肿瘤化疗耐药及其机制

目前,CMA促进肿瘤化疗耐药的作用机制主要围绕其调控肿瘤相关凋亡分子、细胞周期蛋白、肿瘤细胞重要构成蛋白和肿瘤相关存活分子表达等几个方面进行研究。

1.1 CMA通过调控肿瘤相关凋亡分子促进肿瘤化疗耐药

研究发现,肿瘤凋亡与肿瘤化疗耐药密切相关^[10]。Ichikawa等^[11]发现,在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞系中,LAMP2A表达显著增强,并与NSCLC患者的不良预后相关。通过敲除LAMP2A基因以降低NSCLC细胞中CMA的活性,可导致肿瘤细胞凋亡途径的关键蛋白B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达下调,p53和Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated protein X, Bax)表达上调,进而减少NSCLC细胞集落数量,并增强NSCLC细胞对顺铂治疗的敏感性。Liu等^[12]发现,乙肝病毒感染的肝癌细胞相关外泌体可通过激活CMA途径,增强肝癌细胞相关凋亡分子Bcl-2的表达,并下调凋亡激活蛋白半胱氨酸蛋白酶-3(cysteiny aspartate specific proteinase 3, caspase-3)表达水平,进而抑制细胞凋亡,降低肿瘤细胞对药物的敏感性。有学者报道,当抗肿瘤药物曲美他嗪(trimetazidine, TMZ)、阿霉素作

用于三阴性乳腺癌一段时间后,LAMP2A蛋白表达水平升高,提示CMA途径被激活,进而抗凋亡蛋白Bcl-2表达上调,促凋亡蛋白Bax和B淋巴细胞瘤-2基因相关启动子(Bcl-2-associated death promoter, Bad)的表达水平下降,肿瘤细胞增殖与侵袭性明显增强,最终导致三阴性乳腺癌细胞对化疗药物的耐药增强^[13]。另外,Xie等^[14]研究显示,CMA途径相关的分子伴侣——热休克蛋白家族A成员8(heat shock protein family A member 8, HSPA8)/HSC70能将促凋亡蛋白Bcl-2结合成分3(Bcl-2-binding component 3, BBC3)/p53凋亡上调因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis, PUMA)复合体募集到溶酶体中进行降解,进而抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞对阿霉素的耐药。另有学者发现,促进肿瘤细胞坏死性凋亡是索拉非尼治疗肝细胞癌的一个重要作用机制。在缺氧的条件下,低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)信号通路被激活,HIF-1释放增加,热休克蛋白90 α (heat shock protein 90 α , HSP90 α)表达上调(HIF-1是HSP90 α 的关键上游调节因子,HSP90 α 的表达与HIF-1呈正相关),并与坏死性凋亡相关蛋白混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like, MLKL)结合,激活CMA,形成HSC70/HSP90 α /LAMP2A/MLKL复合物,降解凋亡相关蛋白,从而阻断肿瘤细胞坏死性凋亡,促进肿瘤细胞对索拉非尼的耐药^[15]。上述研究表明,CMA主要通过调控肿瘤相关凋亡分子水平,抑制肿瘤细胞凋亡,进而促进肿瘤化疗耐药。

1.2 CMA通过调控细胞周期蛋白的表达促进肿瘤化疗耐药

在化疗中,CMA参与肿瘤细胞周期进展的调节,与肿瘤化疗耐药密切相关。研究证实一些化疗药物如奥沙利铂可造成DNA损伤并诱导细胞凋亡,但处于G₀/G₁期的肿瘤细胞(暂停分裂)对上述化疗药物不敏感,故肿瘤细胞生长停滞于G₀/G₁期是造成化疗耐药的重要机制^[16]。细胞周期蛋白D1是细胞周期进程的启动子,通过与细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)结合,促进细胞周期的进展,抑制细胞周期蛋白D1则可导致细胞周期停滞于G₀/G₁期^[17]。据Guo

等^[18]报道, 肿瘤微环境相关M2型巨噬细胞, 通过表达炎症因子白介素17, 激活CMA, 进而下调细胞周期蛋白D1和CDK4的表达, 导致细胞周期停滞于G₀/G₁期, 最终促进肝癌细胞化疗耐药。上述研究表明, CMA通过调控细胞周期蛋白的表达影响细胞周期的进展, 进而促进肿瘤化疗耐药。

1.3 CMA通过调控肿瘤细胞重要构成蛋白促进肿瘤化疗耐药

调控肿瘤细胞重要构成蛋白的表达是CMA促进肿瘤化疗耐药的方式之一。在对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)耐药的结直肠癌细胞系中, CMA途径关键蛋白LAMP2A高表达, 通过激活NF- κ B信号通路, 促进耐药蛋白(CD147、GST3和MLH1)和磷脂酶D2(phospholipase D2, PLD2)的表达。PLD2是细胞中一种重要的催化酶, 其表达增强会进一步促进抗凋亡蛋白Bcl-2表达, 并下调促凋亡蛋白Bax的表达水平, 导致5-FU诱导的细胞凋亡数减少, 最终促进结直肠癌、乳腺癌等多种肿瘤的增殖和耐药^[19]。Du等^[20]的研究表明, 当暴露于5-FU时, 结直肠癌细胞中组蛋白乙酰转移酶p300/CREB结合蛋白(CREB binding protein, CBP)与HSC70及LAMP2A的相互作用显著增强, 并通过CMA途径在溶酶体内降解。利用氯喹阻断上述CMA降解p300/CBP的过程后, p300/CBP表达水平上升, 导致5-FU的细胞毒性显著增强, 且肿瘤血管侵袭能力降低, 最终抑制结直肠癌细胞对5-FU的耐药。

CMA能够通过调控细胞生物合成和能量循环中的重要蛋白质表达, 影响前列腺癌(prostate cancer, PC)细胞的增殖存活, 从而促进前列腺癌的化疗耐药。在PC细胞中, 雄激素抑制剂(androgen receptor pathway inhibition, ARPI)治疗时会使肿瘤细胞生物合成和能量产生减少, 引起急性代谢应激。在急性ARPI应激反应中, CMA会作为一种细胞保护性应激反应机制被激活, 继而通过重塑以下两种选择性蛋白质组相关通路, 促进PC细胞对ARPI的耐药性。第一, 在PC细胞生物合成中, CMA上调氨基酸转运蛋白的表达水平, 同时增强参与糖酵解的己糖激酶-1和负责长链脂肪酸 β -氧化的人轻辅酶A脱氢酶 α 及 β 的表达, 并提高葡

萄糖摄取, 以此促进PC细胞生物合成的进程和细胞生长; 第二, CMA通过减少癌细胞代谢应激的能量消耗, 并且上调PC细胞生长的重要细胞代谢调节器——哺乳动物靶蛋白雷帕霉素复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)的水平, 促进PC细胞存活和耐药^[21]。在PC中, 肿瘤蛋白D52(tumor protein D52, TPD52)是一种特异性与雄激素反应的前列腺癌蛋白。研究发现, TPD52在肿瘤细胞中通过与HSPA8/HSC70相互作用, 促进CMA对PC细胞中底物(核糖核酸酶、甘油醛-3-磷酸脱氢酶、肌细胞特异性增强因子和富亮氨酸重复激酶2)的识别、结合及降解, 从而促进PC细胞的增殖和化疗耐药; 相反, 抑制组蛋白脱乙酰酶2可导致TPD52乙酰化水平升高, 从而阻断TPD52和HSPA8之间的相互作用, 造成CMA功能受损, 使PC细胞对紫杉醇和雷帕霉素的治疗敏感性增加^[22]。

在大多数阿霉素耐药的乳腺肿瘤组织中, CMA作为一种应激反应机制被激活, 通过增强LAMP2A和HSPA8的表达, 减少细胞蛋白质氧化修饰的标志——蛋白质羰基含量, 保护癌细胞免受化疗导致的氧化损伤。同时, CMA引起促凋亡蛋白Bax表达下调和抗凋亡蛋白Bcl-2表达上调, 细胞凋亡激活蛋白caspase-3表达水平降低, 进一步促进氧化应激期间肿瘤细胞的存活, 造成肿瘤细胞对阿霉素耐药^[23]。

综上, CMA可通过调控PLD2、p300/CBP、能量蛋白、mTORC1等肿瘤细胞重要构成蛋白的表达水平, 促进肿瘤化疗耐药。

1.4 CMA通过调控肿瘤相关存活分子促进肿瘤化疗耐药

在NSCLC细胞系中, 具有KFERQ样五肽基序的蛋白质可以被伴侣蛋白HSC70识别并传递到溶酶体的表面膜蛋白LAMP2A上结合, 激活的CMA诱导促生存蛋白髓系白血病-1(myeloid cell leukemia-1, MCL1)表达上调, 后者通过抑制酪氨酸激酶抑制剂克唑替尼对caspase-3的激活及对NSCLC细胞的促凋亡作用, 进一步促进NSCLC细胞对克唑替尼的化疗耐药。在NSCLC细胞中, MCL1蛋白受到泛素-蛋白酶体系统的严格调控, CMA通过抑制特异性泛素连接酶(S)来减少泛素-蛋白酶体系统对

MCL1蛋白的降解,保持MCL1蛋白在NSCLC细胞中的稳定性,进而导致NSCLC细胞持续化疗耐药^[24]。CMA活性与溶酶体膜上CMA关键蛋白LAMP2A的水平正相关。在胶质母细胞瘤中,LAMP2A蛋白的过表达显著增强了胶质瘤细胞形成六粒球的能力和克隆能力,促进胶质瘤干细胞对TMZ耐药。而LAMP2A基因敲除使胶质瘤干细胞对TMZ治疗敏感,细胞的集落形成能力下降,SOX2和SOX9干细胞标志物的表达显著减少,caspase-3的阳性细胞数显著增加^[25]。上述研究表明,CMA通过调控MCL1、泛素连接酶等肿瘤相关存活分子,促进肿瘤化疗耐药。

尽管以上研究一定程度揭示了CMA促进肿瘤化疗耐药的作用,但这些作用途径的机制研究并不深入,涉及的肿瘤类型较少,在相同类型肿瘤中,何种作用机制占主导尚不清楚,亟待进一步研究。

2 CMA抑制肿瘤化疗耐药及其机制

CMA对乳腺肿瘤化疗耐药具有双向调控,既有促进作用,也有抑制作用。目前研究发现,在乳腺癌细胞中,雌激素信号的异常激活通过三种雌激素受体亚型(ESR1/ER α 、ESR2/ER β 和G蛋白偶联雌激素受体1)参与乳腺癌的发生和发展^[26]。Yang等^[27]发现,在雌激素受体阳性乳腺癌的治疗中,雌二醇、4-羟基他莫昔芬、他莫昔芬、氟维司群通过G蛋白偶联雌激素受体1阻断CMA降解MORC家族CW型锌指2(MORC family CW-type zinc finger 2, MORC2)的途径。稳定的MORC2发挥致癌作用,促进雌二醇诱导的肿瘤细胞增殖,降低肿瘤细胞对他莫昔芬的敏感性。在雌激素受体阳性乳腺癌的治疗中,癌蛋白乙肝病毒X蛋白结合蛋白通过乙酰酶p300促进转录因子人同源盒蛋白(human homeobox protein, HOXB13)在K277位的乙酰化,从而阻止了依赖CMA的HOXB13发生降解,导致HOXB13的积累与细胞增殖,最终促进乳腺癌细胞对他莫昔芬耐药^[28]。有学者报道,紫杉醇和长春新碱(vincristine, VCR)通过激活细胞周期蛋白依赖性激酶1促进MORC2在T717和T733位点发生苏氨酸磷酸化,磷酸化的MORC2增强了与HSPA8和

LAMP2A的相互作用,从而通过CMA途径在溶酶体中降解MORC2; MORC2的下调通过稳定有丝分裂检查点蛋白与细胞周期蛋白20的结合,促进组装和募集纺锤体组装检查点蛋白,催化形成有丝分裂检查点复合物,从而阻断紫杉醇和VCR诱导的有丝分裂进展,最终增强癌细胞对紫杉醇和VCR的敏感性^[29]。上述研究表明,CMA抑制乳腺癌化疗耐药与其促进依赖CMA途径降解的肿瘤蛋白降解有关。但目前关于CMA抑制化疗耐药的研究较少,尚不能完全阐明其中机制。

综上所述,CMA在肿瘤化疗耐药中具有双向调控作用。一方面,CMA可通过调控肿瘤相关凋亡分子、细胞周期蛋白、肿瘤细胞重要构成蛋白和肿瘤相关存活分子的表达等作用机制,促进肿瘤化疗耐药;另一方面,CMA还可通过促进相关肿瘤蛋白加速降解的方式,抑制肿瘤化疗耐药。并且,在不同肿瘤类型中,CMA的作用机制也各不相同,具体总结见表1。

3 展望

肿瘤化疗耐药是临床肿瘤治疗中亟待解决的问题。如上所述,CMA在多种肿瘤类型如肝癌、NSCLC、乳腺癌、结直肠癌等的化疗耐药中发挥重要的作用,尽管其大多数作用机制在细胞及动物实验中已得到验证,但在临床肿瘤中的研究还十分缺乏,亟待后续深入研究。从目前研究来看,CMA具有双向调控肿瘤化疗耐药的作用,但其研究主要集中在CMA促进肿瘤化疗耐药的作用上,CMA对肿瘤化疗耐药的抑制作用还需更多的研究证实。近来研究还发现,肿瘤干细胞在肿瘤化疗耐药中具有重要作用^[30],但CMA是否参与调控肿瘤干细胞化疗耐药尚不清楚,需要进一步研究。此外,目前有研究证实,除了调控肿瘤化疗耐药,CMA活性降低会增加原癌基因的表达,同时降低p53的表达水平,进而促进肿瘤细胞增殖和转移^[31,32],表明CMA在肿瘤的增殖转移中也具有十分重要的作用。综上,以CMA为靶点的抗肿瘤化疗耐药研究有望为临床化疗耐药型肿瘤的治疗提供新的策略和途径。

表 1 CMA在肿瘤化疗耐药中的作用机制

CMA在肿瘤化疗 耐药中的作用	相关调控 靶点	肿瘤类型	具体机制	参考 文献
促进肿瘤 化疗耐药	肿瘤相关 凋亡分子	NSCLC	通过上调Bcl-2以及下调P53和Bax表达水平, 促进肿瘤细胞对顺铂的耐药	[11]
		肝癌	通过增强Bcl-2和下调caspase-3的表达, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤细胞化疗耐药	[12]
			上调的HSP90α与MLKL结合并激活CMA, 形成HSC70/HSP90α/LAMP2A/MLKL复合物, 降解凋亡相关蛋白, 阻断肿瘤细胞坏死性凋亡, 促进肿瘤细胞对索拉非尼的耐药	[15]
		三阴性乳腺癌	通过增强Bcl-2、下调Bax和Bad表达水平, 促进肿瘤细胞化疗耐药	[13]
		NSCLC、结直肠癌、宫颈癌	促进BBC3和PUMA的降解, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤细胞化疗耐药	[14]
	肿瘤细胞 周期蛋白	肝癌	下调细胞周期蛋白D1和CDK4/6表达, 促进肿瘤细胞化疗耐药	[18]
		结直肠癌	促进PLD2表达、上调Bcl-2和下调Bax表达水平, 促进肿瘤细胞化疗耐药	[19]
			通过介导p300/CBP降解, 增强结直肠癌细胞化疗耐药	[20]
	肿瘤细胞 重要构成 蛋白	PC	减少癌细胞代谢应激的能量消耗, 上调mTORC1水平, 促进PC细胞存活和化疗耐药	[21]
			TPD52与HSPA8/HSC70相互作用, 促进CMA对PC细胞中底物(核糖核酸酶、甘油醛-3-磷酸脱氢酶、肌细胞特异性增强因子和富亮氨酸重复激酶2)的识别结合及降解, 促进PC细胞对紫杉醇和雷帕霉素治疗的耐药	[22]
抑制肿瘤 化疗耐药	肿瘤相关 存活分子	乳腺癌	抑制化疗氧化损伤, 引起Bax和caspase-3表达下调和Bcl-2表达上调, 促进肿瘤细胞对阿霉素的耐药	[23]
		NSCLC	抑制特异性泛素连接酶(S), 抑制MCL1蛋白降解并降低caspase-3表达, 促进肿瘤细胞化疗耐药	[24]
		胶质母细胞瘤	下调caspase-3表达, 促进胶质瘤干细胞对曲美他嗪的耐药	[25]
	肿瘤细胞 重要构成 蛋白	乳腺癌	通过降解MORC2, 抑制乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐药	[27]
		乳腺癌和宫颈癌	通过降解HOXB13, 抑制乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐药	[28]
			通过降解MORC2, 促进组装纺锤体组装检查点蛋白和催化形成有丝分裂检查点复合物, 阻断紫杉醇和长春新碱诱导的有丝分裂, 抑制癌细胞对紫杉醇和长春新碱的化疗耐药	[29]

参考文献

[1] Wang Y, Yan Q, Fan C, et al. Overview and counter-measures of cancer burden in China. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(11): 2515-2526

[2] López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, et al. Characteristics of gastric cancer around the world. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 181: 103841

[3] Yin J, Wang X, Ge X, et al. Hypoxanthine phosphoribosyl transferase 1 metabolizes temozolomide to activate AMPK for driving chemoresistance of glioblastomas. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5913

[4] Davodabadi F, Sajjadi SF, Sarhadi M, et al. Cancer chemotherapy resistance: mechanisms and recent breakthrough in targeted drug delivery. *Eur J Pharmacol*, 2023, 958: 176013

[5] Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: selectivity pays off. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(3): 142-150

[6] Yao R, Shen J. Chaperone-mediated autophagy: molecular mechanisms, biological functions, and diseases. *Med-Comm*, 2023, 4(5): e347

[7] Dong S, Wang Q, Kao YR, et al. Chaperone-mediated autophagy sustains haematopoietic stem-cell function. *Nature*, 2021, 591(7848): 117-123

[8] Liu J, Wang L, He H, et al. The complex role of chaperone-mediated autophagy in cancer diseases. *Bio-medicines*, 2023, 11(7): 2050

[9] Hubert V, Weiss S, Rees AJ, et al. Modulating chaperone-mediated autophagy and its clinical applications in cancer. *Cells*, 2022, 11(16): 2562

[10] Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395-417

[11] Ichikawa A, Fujita Y, Hosaka Y, et al. Chaperone-mediated autophagy receptor modulates tumor growth and chemoresistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*, 2020, 111(11): 4154-4165

[12] Liu DX, Li PP, Guo JP, et al. Exosomes derived from HBV-associated liver cancer promote chemoresistance by upregulating chaperone-mediated autophagy. *Oncol Lett*,

- 2019, 17(1): 323-331
- [13] Lo Dico A, Martelli C, Corsi F, et al. CMA mediates resistance in breast cancer models. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 133
- [14] Xie W, Zhang L, Jiao H, et al. Chaperone-mediated autophagy prevents apoptosis by degrading BBC3/PUMA. *Autophagy*, 2015, 11(9): 1623-1635
- [15] Liao Y, Yang Y, Pan D, et al. HSP90 α mediates sorafenib resistance in human hepatocellular carcinoma by necroptosis inhibition under hypoxia. *Cancers*, 2021, 13(2): 243
- [16] Feng YM, Feng CW, Chen SY, et al. Cyproheptadine, an antihistaminic drug, inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma cells by blocking cell cycle progression through the activation of P38 MAP kinase. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 134
- [17] Bertoli C, de Bruin RAM. Turning cell cycle entry on its head. *Elife*, 2014, 3: e03475
- [18] Guo B, Li L, Guo J, et al. M2 tumor-associated macrophages produce interleukin-17 to suppress oxaliplatin-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44465-44476
- [19] Xuan Y, Zhao S, Xiao X, et al. Inhibition of chaperone-mediated autophagy reduces tumor growth and metastasis and promotes drug sensitivity in colorectal cancer. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 360
- [20] Du C, Huang D, Peng Y, et al. 5-Fluorouracil targets histone acetyltransferases p300/CBP in the treatment of colorectal cancer. *Cancer Lett*, 2017, 400: 183-193
- [21] Nikesitch N, Beraldi E, Zhang F, et al. Chaperone-mediated autophagy promotes PCa survival during ARPI through selective proteome remodeling. *Oncogene*, 2023, 42(10): 748-758
- [22] Fan Y, Hou T, Gao Y, et al. Acetylation-dependent regulation of TPD52 isoform 1 modulates chaperone-mediated autophagy in prostate cancer. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4386-4400
- [23] Saha T. LAMP2A overexpression in breast tumors promotes cancer cell survival via chaperone-mediated autophagy. *Autophagy*, 2012, 8(11): 1643-1656
- [24] Suzuki J, Nakajima W, Suzuki H, et al. Chaperone-mediated autophagy promotes lung cancer cell survival through selective stabilization of the pro-survival protein, MCL1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4): 1334-1340
- [25] Auzmendi-Iriarte J, Otaegi-Ugartemendia M, Carrasco-Garcia E, et al. Chaperone-mediated autophagy controls proteomic and transcriptomic pathways to maintain glioma stem cell activity. *Cancer Res*, 2022, 82(7): 1283-1297
- [26] Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of triple-negative breast cancer. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17(1): 181-204
- [27] Yang F, Xie HY, Yang LF, et al. Stabilization of MORC2 by estrogen and antiestrogens through GPER1-PRKACA-CMA pathway contributes to estrogen-induced proliferation and endocrine resistance of breast cancer cells. *Autophagy*, 2020, 16(6): 1061-1076
- [28] Liu B, Wang T, Wang H, et al. Oncoprotein HBXIP enhances HOXB13 acetylation and co-activates HOXB13 to confer tamoxifen resistance in breast cancer. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 26
- [29] Hu SY, Qian JX, Yang SY, et al. Destabilization of microorchidia family CW-type zinc finger 2 via the cyclin-dependent kinase 1-chaperone-mediated autophagy pathway promotes mitotic arrest and enhances cancer cellular sensitivity to microtubule-targeting agents. *Clin Transl Med*, 2023, 13(3): e1210
- [30] Devarasetty M, Wang E, Soker S, et al. Mesenchymal stem cells support growth and organization of host-liver colorectal-tumor organoids and possibly resistance to chemotherapy. *Biofabrication*, 2017, 9(2): 021002
- [31] Andrade-Tomaz M, de Souza I, Rocha CRR, et al. The role of chaperone-mediated autophagy in cell cycle control and its implications in cancer. *Cells*, 2020, 9(9): 2140
- [32] Arias E, Cuervo AM. Pros and cons of chaperone-mediated autophagy in cancer biology. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(1): 53-66