

综述

分泌型自噬在肿瘤微环境中的作用

陈昱灵, 卢迪, 黄智凡, 曾园园, 黄建安*

(苏州大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 苏州 215006)

摘要: 自噬是一种存在于所有真核细胞中的生物学过程。除了典型的溶酶体降解途径, 自噬体还可以与细胞膜融合将蛋白质递送到胞外, 在蛋白质运输和分泌中发挥关键作用, 即分泌型自噬。在肿瘤微环境中的多种细胞都存在分泌型自噬现象, 被分泌出去的蛋白质具有参与肿瘤生长、代谢、血管生成、免疫调节等功能, 在癌症中扮演重要角色。因此, 分泌型自噬可能成为一种新型的肿瘤治疗靶点。本文拟讨论分泌型自噬的过程及机制, 概述其在肿瘤微环境中的作用、靶向分泌型自噬的抗肿瘤治疗进展和前景, 为靶向自噬提供新的研究方向。

关键词: 自噬; 分泌; 免疫; 肿瘤微环境

Role of secretory autophagy in tumor microenvironment

CHEN Yuling, LU Di, HUANG Zhifan, ZENG Yuanyuan, HUANG Jian'an*

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of
Soochow University, Suzhou 215006, China)

Abstract: Autophagy is a biological process that exists in all eukaryotic cells. Studies have shown that in addition to lysosomal pathway of protein degradation, autophagosomes can also fuse with cell membranes to deliver proteins outside the cell which playing a key role in protein transport and secretion, this process is called secretory autophagy. In the tumor microenvironment, a diverse array of cells exhibits secretory autophagy. The secreted protein plays an important role in cancer by participating in tumor growth, metabolism, angiogenesis, and immune regulation, therefore, secretory autophagy holds potential as a novel therapeutic target for cancer. In this review, we discuss the process and mechanism of secretory autophagy, summarize its role in tumor microenvironment and the progress and prospect of cancer therapy targeting secretory autophagy pathway, which provides a new research direction for targeting autophagy.

Key Words: autophagy; secretion; immunity; tumor microenvironment

大多数分泌蛋白具有N端信号肽, 经内质网和高尔基体加工成熟, 分泌到细胞外间隙, 这一过程称为经典细胞分泌模式。部分缺乏N端信号肽的蛋白质无法通过经典分泌模式分泌到细胞外间隙, 但是细胞中存在其他途径分泌这些蛋白质来执行其胞外的生物学功能。缺乏N端信号肽的蛋白

质通过自噬依赖非典型途径分泌出胞外的过程被称为分泌型自噬^[1-3]。大量研究显示, 自噬对肿瘤的恶性进展具有调控作用^[4-6]。肿瘤微环境中的多种细胞都存在分泌型自噬的现象, 并通过分泌型自噬影响肿瘤的发生发展、耐药和免疫应答^[7]。随着聚焦于自噬抑制剂的研究不断增多, 靶向自噬

收稿日期: 2024-01-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(82273150)

第一作者: E-mail: chenyl1101@yeah.net

*通信作者: E-mail: huang_jian_an@163.com

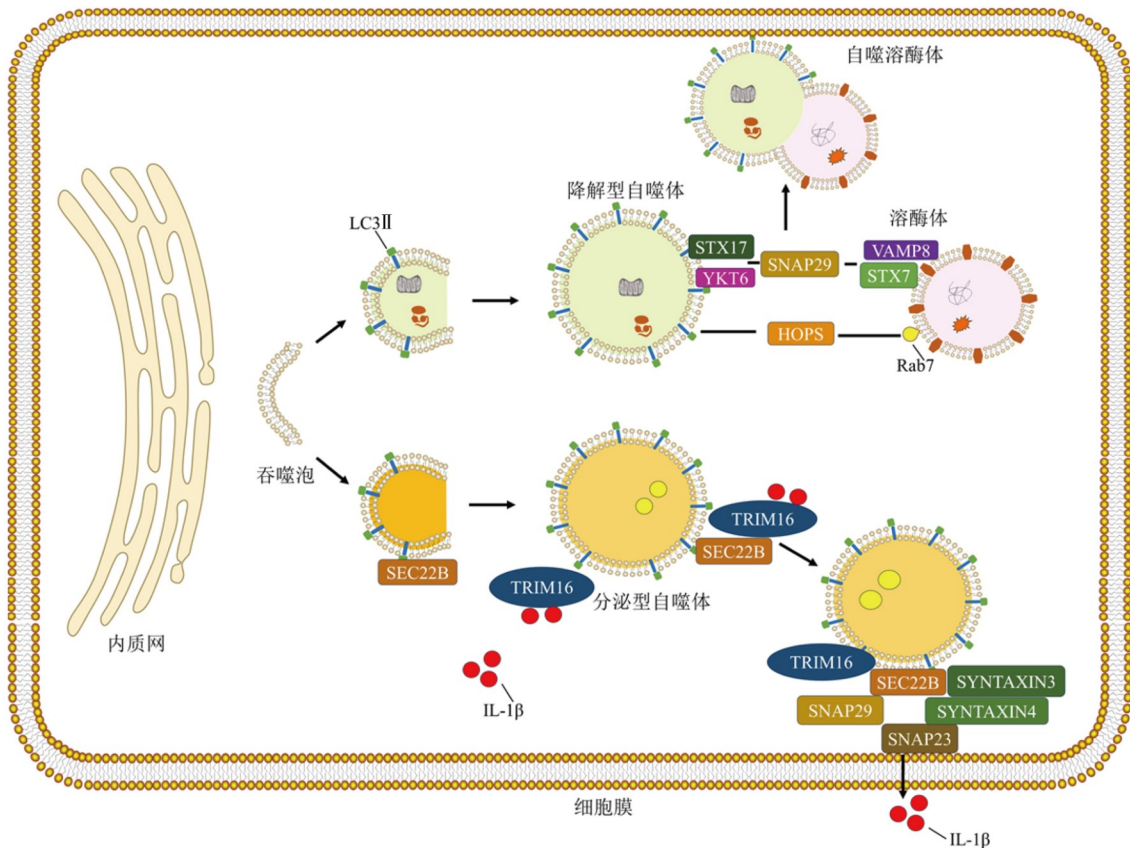
已被认为是一种有前途的癌症治疗方法,但自噬抑制剂对分泌型自噬的作用有待讨论。本篇综述介绍了分泌型自噬的过程及机制,肿瘤微环境中各类细胞的分泌型自噬现象以及分泌型自噬在肿瘤免疫中的作用,同时总结了现有的自噬抑制剂对分泌型自噬的影响,旨在为新的肿瘤治疗靶点探索提供理论参考。

1 分泌型自噬的过程

在经典的自噬过程中,吞噬泡在内质网形成降解型自噬体,需要被降解的细胞器或者蛋白质通过自噬受体进入自噬体中。自噬体向微管负端运

动,与溶酶体融合,自噬体中的内容物被溶酶体中的蛋白酶降解。相反,分泌型自噬过程中,自噬体向微管的正端运动,而后与胞膜融合,将内容物释放到胞外^[8](图1)。

分泌型自噬涉及三个步骤,即靶标物招募、分泌型自噬体运输和胞膜融合^[9]。白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)是最早被证明可以通过分泌型自噬释放到胞外的蛋白质之一,大部分对于分泌型自噬的机制研究基于IL-1 β 的分泌研究。因此,本文以IL-1 β 为例详细介绍分泌型自噬的三个重要步骤。首先,在分泌型自噬中,溶酶体损伤可以触发靶标物IL-1 β 的招募^[10,11], TRIM16通过



LC3 II: 微管相关蛋白1轻链3 II (microtubule-associated protein 1 light chain 3 II); STX17: 突触融合蛋白17(syntaxin-17); STX7: 突触融合蛋白7(syntaxin-7); VAMP8: 囊泡相关膜蛋白8(vesicle associated membrane protein 8); HOPS: 同型融合和蛋白质分选复合物(the homotypic fusion and protein sorting); SNAP29: 突触相关蛋白29(synaptosome associated protein 29); TRIM16: 三结构域蛋白16(tripartite motif protein 16); SEC22B: 可溶性N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体SEC22B(the soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor-SEC22B); SNAP23: 突触相关蛋白23(synaptosome associated protein 23); SYNTAXIN3: 突触蛋白3; SYNTAXIN4: 突触蛋白4; IL-1 β : 白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta)。降解型自噬体通常由吞噬泡包裹待降解靶标在LC3 II蛋白的参与下形成自噬体,随后自噬体通过STX17、YKT6、VAMP8等蛋白质与溶酶体融合,形成自噬溶酶体。而需要分泌的蛋白质如IL-1 β 与TRIM16结合,而后与SEC22B蛋白结合形成分泌型自噬体,随后SEC22B与细胞膜上的SNAP29、SNAP23结合,并与突触蛋白3、突触蛋白4形成复合物。分泌型自噬体与细胞膜融合,将IL-1 β 分泌出细胞

图1 分泌型自噬与降解型自噬示意图

半乳糖凝集素8识别受损的溶酶体^[12], 并与IL-1 β 结合^[13]。TRIM16/半乳糖凝集素8/IL-1 β 复合物转移到位于内质网-高尔基体中间室含有SEC22B的膜结构中。在这一过程中, 跨膜p24转运蛋白10(transmembrane p24 trafficking protein 10, TMED10)充当蛋白质通道, 将成熟的IL-1 β 易位至内质网-高尔基体中间室^[14,15], 随后TRIM16与SEC22B结合, 将IL-1 β 转运到自噬体膜结构中^[16], 至此完成对IL-1 β 的招募。然后, 经典的囊泡-细胞膜运输系统启动, Ras相关蛋白8a(Ras-related protein 8a, RAB8a)作为运输载体将分泌型自噬体运输至细胞膜^[17]。最后, 分泌型自噬体运输到细胞膜附近后, SEC22B蛋白与细胞膜上的SNAP23和SNAP29结合并且与突触蛋白3和突触蛋白4组成复合体, 该复合体介导了自噬体膜与细胞膜的融合过程^[18], 从而将IL-1 β 分泌至胞外。分泌型自噬的过程非常复杂, 涉及自噬受体、膜动力学和囊泡转移等多种机制。因此, 探索分泌型自噬的过程及机制对分泌型自噬靶点选择有重要帮助, 可以为肿瘤治疗提供新的思路。

2 肿瘤微环境中分泌型自噬的细胞类型

2.1 肿瘤细胞的分泌型自噬

在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中, 肿瘤细胞依赖分泌型自噬分泌蛋白以促进肿瘤生成、生存、侵袭、耐药和血管生成。Qiang等^[19]发现, 抑制ATG7的表达后, 紫外线辐射诱导的IL-1 β 、IL-6等细胞因子分泌型自噬被阻断, 从而抑制紫外线诱导的肿瘤炎症微环境的形成, 降低皮肤癌症的发生率。研究表明, 维莫非尼耐药的黑色素瘤细胞通过RAB7介导的分泌型自噬分泌腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)。ATP通过自分泌-旁分泌循环与嘌呤能受体2X7(purinergic receptor 2X7, PR2X7)结合促进黑色素瘤细胞转移^[20]。还有研究发现, 同源盒转录因子Nanog可以诱导自噬上调, 通过分泌型自噬促进表皮细胞生长因子分泌, 从而激活表皮细胞生长因子受体信号通路, 增加肿瘤细胞干性及促进免疫抵抗^[21]。Peng等^[22]研究证明, 活化的kappaB抑制因子激酶 β (the inhibitor of nuclear factor- κ B kinase β , IKK β)可以通过RAB7诱导自噬体的积累, 进一

步驱动多囊泡体与自噬体融合生成自噬内涵体, 并控制自噬内涵体向细胞膜的运动, 促使自噬内涵体从肿瘤细胞中分泌, 在维持肿瘤细胞稳态和应对细胞应激方面具有重要作用。在耐药研究中发现, 纤溶酶原激活物抑制物1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI1)的分泌型自噬可以促进黑色素瘤对米托蒽醌耐药^[23]。

此外, 分泌型自噬也可以促进肿瘤血管生成以支持肿瘤生长和转移。研究表明, 在缺氧时增加自噬相关蛋白 γ -氨基丁酸受体相关样蛋白1(GABA type A receptor-associated protein like 1, GABARAPL1)的含量可以促进部分细胞外囊泡的分泌, 进而促进血管生成^[24]。亦有研究发现, 血管内皮细胞直接摄取膀胱癌细胞通过分泌型自噬分泌的含组织蛋白酶B的细胞外囊泡, 引发了磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)通路的激活, 从而促进了血管内皮生长因子受体的生成以促进血管生成^[25]。

2.2 肿瘤相关基质细胞的分泌型自噬

TME中, 基质细胞与癌细胞的恶性进展密切相关。肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)是TME中含量最丰富的基质细胞之一。CAFs通过分泌型自噬增加了肿瘤微环境中的肿瘤促进因子。在肺癌模型中, CAFs通过分泌型自噬释放高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)并激活肿瘤核因子-kappa B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号通路促进肿瘤侵袭和转移^[26]。头颈癌中的CAFs通过分泌型自噬分泌IL-8、IL-6等肿瘤促进因子, 从而导致肿瘤细胞的恶性进展^[27]。乳腺癌CAFs中活化的毛细血管扩张性共济失调突变因子可以诱导自噬, 并通过磷酸化V型质子ATP酶亚基G1(V-type proton ATPase subunit G1, VATG1)来调节溶酶体功能, 从而导致自噬体与多囊泡体融合并分泌至胞外, 促进乳腺癌细胞侵袭^[28]。另一项乳腺癌的研究提示, CAFs通过分泌型自噬分泌HMGB1以激活乳腺癌细胞的Toll样受体4(Toll-like receptors 4, TLR4), 增强乳腺肿瘤细胞干性和恶性进展^[29]。还有研究发现, 胰腺星状细胞通过分泌型自噬促进细胞外基质相关分子、IL-6分泌, 以促进胰腺癌生长^[30]。

此外, CAFs在TME中通过分泌型自噬分泌高能代谢产物, 为肿瘤细胞提供营养或支持肿瘤细胞代谢。有研究发现, 胰腺星状细胞通过分泌型自噬分泌丙氨酸, 为胰腺癌的代谢途径提供替代碳源, 从而促进胰腺癌细胞葡萄糖代谢, 并促进其他营养物质合成^[31]。还有研究者通过体内和体外实验发现, CAFs通过核糖体自噬途径促进核苷的分泌型自噬, 增加胰腺导管癌的葡萄糖代谢并促进胰腺导管癌的生长^[32]。

2.3 肿瘤相关免疫细胞的分泌型自噬

免疫细胞可以通过分泌型自噬促进肿瘤的发生发展。TME中一个重要的免疫细胞亚群是肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)。有研究表明, 激活TAMs的自噬可以通过增加岩藻糖基转移酶4(fucosyltransferase 4, FUT4)介导的埃兹蛋白磷酸化促进转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)分泌增加, 从而诱导肺腺癌上皮间充质转化, 促进肺癌细胞的迁移和侵袭^[33]。亦有研究发现, TAMs通过TLR2-活性氧(reactive oxygen species, ROS)信号通路介导的分泌型自噬释放半乳糖凝集素, 从而促进肝癌细胞的生长^[34]。此外, TAMs可以通过自噬分泌沉默调节蛋白2(sirtuin 2, SIRT2)进入TME, SIRT2去乙酰化多种细胞外蛋白, 促进肺癌细胞转移^[4]。

3 分泌型自噬调节肿瘤免疫

3.1 分泌型自噬调节T淋巴细胞功能

分泌型自噬通过分泌蛋白质或代谢产物直接参与调节T细胞的免疫反应。研究表明, 肿瘤细胞通过分泌型自噬释放热休克蛋白90 α (heat shock protein 90 α , HSP90 α), HSP90 α 激活TLR2-髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)-NF- κ B轴使CD4⁺ T细胞产生IL-6, 进一步促进T细胞分泌IL-10和IL-21, 从而抑制CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞功能, 促进肿瘤生长和转移^[35], 在卵巢癌中也发现了相同的结果^[36]。然而, 有研究发现, 分泌型自噬可以促进抗肿瘤免疫。当抗肿瘤化疗引起免疫原性细胞死亡时, 肿瘤细胞可以通过分泌型自噬释放ATP, 释放的ATP可以招募T淋巴细胞和树突状细胞, 激发抗肿瘤免疫反应^[37]。

3.2 分泌型自噬调节单核细胞功能

分泌型自噬体及其中的蛋白质可以影响单核细胞的浸润和极化, 从而调控抗肿瘤免疫功能。研究发现, 小鼠乳腺癌细胞释放的分泌型自噬体表面的HSP60通过肺成纤维细胞中的TLR2-MyD88-NF- κ B信号通路激活趋化因子配体2(C-C motif ligand 2, CCL2), 招募单核细胞和巨噬细胞浸润, 并抑制免疫功能、增强血管通透性, 促进乳腺癌肺转移前微环境的形成^[38]。此外, 有研究表明, 癌症患者的恶性积液中, 分泌型自噬体可以促进单核细胞程序性死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)和IL-10的生成, 促进单核细胞M2极化, 进而抑制T细胞的免疫功能^[39]。然而, 与上述研究相反, 胶质母细胞瘤中HMGB1通过分泌型自噬分泌, 激活巨噬细胞糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)-NF- κ B-NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)通路, 促进巨噬细胞转化为M1样表型, 抑制胶质母细胞瘤细胞对替莫唑胺耐药^[5]。亦有研究发现, 由放化疗激活的干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)被包裹在自噬体中分泌出细胞, 诱导肿瘤相关巨噬细胞将干扰素- β 释放到肿瘤微环境中, 从而招募免疫细胞, 发挥抗肿瘤功能^[6]。

3.3 分泌型自噬调节B细胞功能

分泌型自噬可以有效诱导B细胞分化, 抑制抗肿瘤免疫。研究者发现, 来自小鼠肿瘤细胞系的分泌型自噬体可以诱导脾脏B细胞分化成CD11d⁺CD5⁺调节性B细胞, 能够在体外和体内以IL-10依赖方式有效地抑制CD8⁺ T细胞和CD4⁺ T细胞应答^[40]。

3.4 分泌型自噬调节嗜中性粒细胞功能

肿瘤相关嗜中性粒细胞抑制肿瘤生长和转移, 分泌型自噬可以促进嗜中性粒细胞凋亡。有研究表明, 从患者恶性积液中收集的自噬体通过巨胞饮作用被嗜中性粒细胞迅速有效地吞噬, 并通过ROS的积累和凋亡相关通路的激活促进嗜中性粒细胞凋亡, 这些凋亡嗜中性粒细胞以细胞接触和ROS依赖性方式抑制CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞增殖和活化^[41]。

总之,分泌型自噬可调节肿瘤微环境中T细胞、巨噬细胞、B细胞、中性粒细胞的免疫抑制活性,既可以促进肿瘤的生长、转移,也可以发挥抗肿瘤功能。

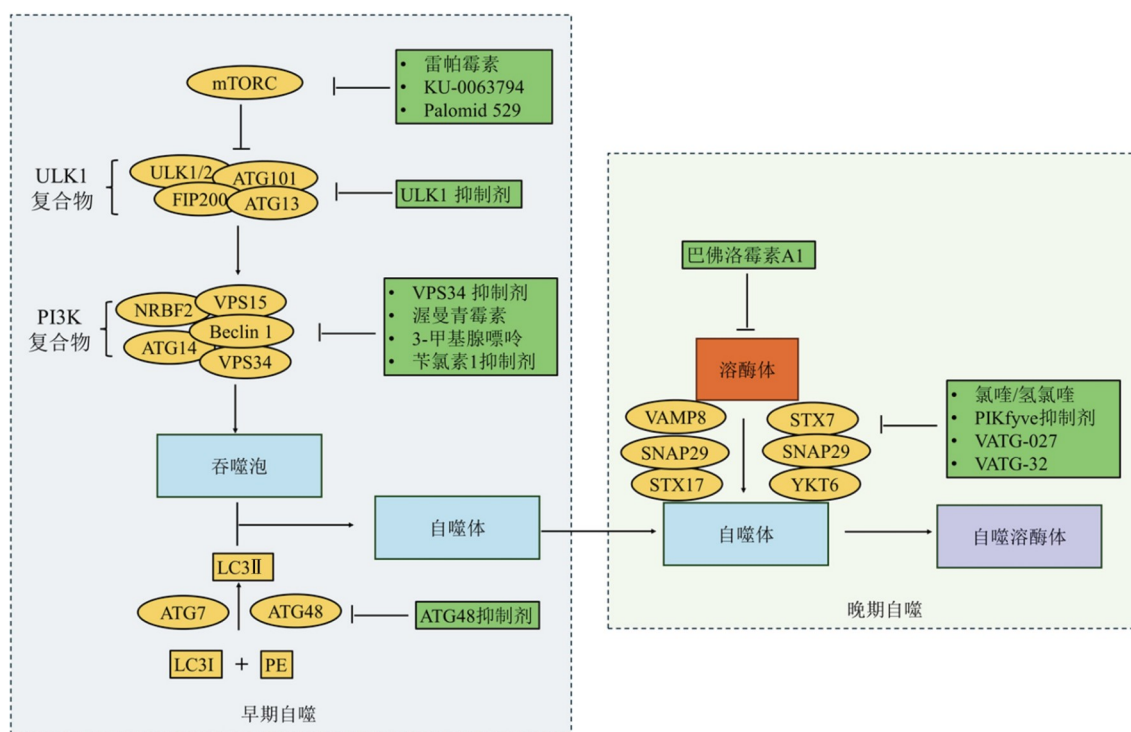
4 自噬抑制剂对分泌型自噬的影响及抗肿瘤治疗

自噬是一个多步骤的过程。靶向自噬的任何一个阶段都可能影响分泌型自噬(图2),早期与晚期阶段的自噬抑制也可能导致不同的结果。

ULK1是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是自噬启动的关键蛋白,ULK1的缺少可以显著抑制自噬^[42]。ULK1复合物通过调控ATG9促进突触囊泡运输^[43,44],但其对分泌型自噬的作用尚未明确。

MRT68921是一种ULK1/2抑制剂,有研究证明MRT68921双重靶向NUAK家族SNF1样激酶1(NUAK family SNF1 like kinase 1, NUAK1)和ULK1可能有益于肿瘤治疗^[45]。另外,ULK1抑制与程序性死亡受体-1(programmed cell death 1, PD-1)抗体协同作用,可以引起*LKB1*突变肿瘤模型中的效应T细胞聚集和肿瘤生长抑制^[46]。上述两项研究证明了ULK1抑制剂的抗肿瘤作用,但ULK1能否通过影响分泌型自噬达到抗肿瘤作用,仍需要确切的实验证明。

VPS34不仅参与自噬,还参与胞吞和囊泡运输^[47]。研究表明,VPS34抑制剂Spautin-1可以通过抑制泛素特异性蛋白酶10(ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 10, USP10)和USP13促进VPS34



MTORC: 哺乳动物雷帕霉素复合物(mammalian target of rapamycin complex); ULK1/2: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1/2(serine/threonine-protein kinase 1/2); ATG: 自噬相关蛋白(autophagy-related protein); VPS: 液泡分选蛋白(vacuolar protein sorting); FIP200: 自噬启动蛋白200(focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa); NRBF2: 神经细胞瘤相关蛋白2(nuclear receptor binding factor 2); PE: 磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine); Rapamycin: 雷帕霉素; Wortmannin: 渥曼青霉素; 3-MA: 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine); Beclin 1: 苺氯素1; BAFA1: 巴佛洛霉素A1(Bafilomycin A1); CQ/HCQ: 氯喹/氢氯喹(chloroquine/hydroxychloroquine); PIKfyve: 含FYVE指磷酸肌醇激酶(FYVE domain-containing phosphatidylinositol 3-phosphate 5-kinase)。mTORC作为自噬的上游信号通路可以阻断ULK1复合物的形成,从而抑制自噬。mTORC1信号可被雷帕霉素等抑制剂抑制,运动或饥饿也可以直接抑制mTORC形成。ULK1复合物通过激活PI3K复合物促进自噬,ULK1抑制剂可以通过抑制ULK1/2蛋白抑制自噬。PI3K复合物对吞噬泡的形成至关重要,VPS34抑制剂、Wortmannin、3-MA、Beclin 1抑制剂均可抑制PI3K复合物的形成。ATG48抑制剂可以减少LC3 II的形成,从而抑制自噬。自噬的晚期阶段分为自噬体和溶酶体的融合以及内容物的降解两部分、氯喹/氢氯喹、PIKfyve抑制剂,BAFA1均可以抑制晚期自噬

图2 自噬调节剂概述

复合物的降解,同时可以促进Beclin 1的降解,抑制胞外囊泡的释放^[48]。有研究发现,使用VPS34抑制剂可以抑制PAI1的分泌型自噬,从而抵抗黑色素瘤对米托蒽醌耐药^[23]。亦有研究表明,SAR405作为一种VPS34的高效选择性抑制剂,可以降低头颈癌CAFs的分泌型自噬,从而抑制头颈癌对顺铂的耐药^[27]。SAR405还可以通过诱导NK细胞、CD8⁺ T细胞和CD4⁺ T细胞的浸润来抑制肿瘤的进展,与抗PD-L1/PD-1治疗联合使用可以显著抑制黑色素瘤和结直肠癌生长^[49]。VPS34抑制剂抑制分泌型自噬达到抗肿瘤作用已得到证实,但其抑制分泌型自噬的具体机制还需要进一步研究。

另一种抑制自噬的方法是针对晚期自噬,如自噬溶酶体的形成和溶酶体内蛋白酶对内容物的降解。BAFA1是一种V型-ATP酶抑制剂,通过抑制自噬溶酶体形成和溶酶体酸性来阻断自噬通量。有研究表明,P型阳离子转运ATP酶13A2(ATPase cation transporting 13A2, ATP13A2)调节自噬并通过囊泡促进 α -突触核蛋白的分泌^[50]。而BAFA1可以抑制ATP13A2功能从而抑制结肠癌生长^[51]。这意味着BAFA1可能通过ATP13A2调节蛋白质分泌,并抑制肿瘤生长,但蛋白质分泌是否与分泌型自噬相关还需进一步验证。

PIKfyve是催化磷脂酰肌醇3-磷酸生成磷脂酰肌醇3,5-二磷酸的酶。PIKfyve抑制剂如YM20163、甲磺酸阿比莫德可以破坏溶酶体更新,阻止自噬溶酶体的形成,导致自噬抑制^[52]。Hessvik等^[53]证明,在前列腺癌细胞中,通过甲磺酸阿比莫德抑制PIKfyve可以增加含自噬相关蛋白的囊泡分泌,但这些自噬相关囊泡如何影响肿瘤发生发展还未阐明。

氯喹及其衍生物氢氯喹是典型的晚期自噬抑制剂,在临床上应用广泛。氯喹可以阻碍CAFs的分泌型自噬,从而抑制肺癌的发展^[26]。然而,在另一项研究中,用氯喹处理的乳腺癌细胞既可以增加ROS的积累,还可以促进巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)的分泌,支持肿瘤细胞生存,并且可以促进细胞迁移^[54]。虽然有研究表明氯喹可以阻碍分泌型自噬,但仍有研究支持氯喹对细胞因子分泌的促进作用,其原因可能是氯喹抑制分泌型自噬的同时

激活了这些细胞因子的代偿分泌途径。

综上所述,早期自噬抑制剂可以抑制分泌型自噬,与之不同的是,晚期自噬抑制剂可以发挥抑制或促进分泌型自噬的双重作用,而导致其双重作用的原因可能是晚期自噬抑制剂的作用靶点不同。

5 总结与展望

分泌型自噬在肿瘤微环境中扮演重要角色。近年来越来越多的研究者关注分泌型自噬的机制及其对肿瘤的作用,但对于分泌型自噬的研究仍处于起步阶段,仍有一些问题需要解决,包括降解型自噬体和分泌型自噬体的分子区别、不同靶标物的招募机制、分泌型自噬体膜的延伸和闭合机制。因此,充分了解分泌型自噬的机制,尤其是发生过程中的特异性分子,可以为精准靶向分泌型自噬提供有效的生物标志物。

分泌型自噬在不同的肿瘤免疫调控中可发挥截然相反的调控作用。尽管大部分研究表明,肿瘤细胞自噬分泌的物质可以削弱肿瘤免疫,仍有研究证明分泌型自噬可以促进抗肿瘤免疫,抑制肿瘤细胞对治疗的抵抗,这也导致了目前已有的自噬抑制剂靶向分泌型自噬的应用受限。因此,探索分泌型自噬在不同肿瘤中的作用并针对其作用中的特异性功能分子开发新的靶向药物可能是抗肿瘤药物研发的新趋势。

参考文献

- [1] Solvik TA, Nguyen TA, Tony Lin YH, et al. Secretory autophagy maintains proteostasis upon lysosome inhibition. *J Cell Biol*, 2022, 221(6): e202110151
- [2] Bustos SO, Leal Santos N, Chammas R, et al. Secretory autophagy forges a therapy resistant microenvironment in melanoma. *Cancers*, 2022, 14(1): 234
- [3] Leidal AM, Debnath J. Emerging roles for the autophagy machinery in extracellular vesicle biogenesis and secretion. *FASEB Bioadv*, 2021, 3(5): 377-386
- [4] Wu M, Zhang JB, Xiong YW, et al. Promotion of lung cancer metastasis by SIRT2-mediated extracellular protein deacetylation. *Adv Sci*, 2023, 10(3): e2205462
- [5] Li Z, Fu WJ, Chen XQ, et al. Autophagy-based unconventional secretion of HMGB1 in glioblastoma promotes chemosensitivity to temozolomide through macrophage M1-like polarization. *J Exp Clin Canc Res*,

- 2022, 41(1): 74
- [6] Gao Y, Zheng X, Chang B, et al. Intercellular transfer of activated STING triggered by RAB22A-mediated non-canonical autophagy promotes antitumor immunity. *Cell Res*, 2022, 32(12): 1086-1104
- [7] New J, Thomas SM. Autophagy-dependent secretion: mechanism, factors secreted, and disease implications. *Autophagy*, 2019, 15(10): 1682-1693
- [8] Cavalli G, Cenci S. Autophagy and protein secretion. *J Mol Biol*, 2020, 432(8): 2525-2545
- [9] Mahapatra KK, Patra S, Mishra SR, et al. Autophagy for secretory protein: therapeutic targets in cancer. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2023, 133: 159-180
- [10] Karmakar M, Minns M, Greenberg EN, et al. N-GSDMD trafficking to neutrophil organelles facilitates IL-1 β release independently of plasma membrane pores and pyroptosis. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2212
- [11] Keitelman IA, Shiromizu CM, Zgajnar NR, et al. The interplay between serine proteases and caspase-1 regulates the autophagy-mediated secretion of Interleukin-1 beta in human neutrophils. *Front Immunol*, 2022, 13: 832306
- [12] Jia J, Claude-Taupin A, Gu Y, et al. Galectin-3 coordinates a cellular system for lysosomal repair and removal. *Dev Cell*, 2020, 52(1): 69-87.e8
- [13] Zheng Q, Shen H, Tong Z, et al. A thermosensitive, reactive oxygen species-responsive, MR409-encapsulated hydrogel ameliorates disc degeneration in rats by inhibiting the secretory autophagy pathway. *Theranostics*, 2021, 11(1): 147-163
- [14] Zhang M, Liu L, Lin X, et al. A translocation pathway for vesicle-mediated unconventional protein secretion. *Cell*, 2020, 181(3): 637-652.e15
- [15] Nieto-Torres JL, Leidal AM, Debnath J, et al. Beyond autophagy: the expanding roles of ATG8 proteins. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(8): 673-686
- [16] Martinelli S, Anderzhanova EA, Bajaj T, et al. Stress-primed secretory autophagy promotes extracellular BDNF maturation by enhancing MMP9 secretion. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4643
- [17] Dupont N, Jiang S, Pilli M, et al. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1 β . *EMBO J*, 2011, 30(23): 4701-4711
- [18] Kimura T, Jia J, Kumar S, et al. Dedicated SNAREs and specialized TRIM cargo receptors mediate secretory autophagy. *EMBO J*, 2017, 36(1): 42-60
- [19] Qiang L, Sample A, Shea CR, et al. Autophagy gene ATG7 regulates ultraviolet radiation-induced inflammation and skin tumorigenesis. *Autophagy*, 2017, 13(12): 2086-2103
- [20] Martin S, Dudek-Peric AM, Garg AD, et al. An autophagy-driven pathway of ATP secretion supports the aggressive phenotype of BRAF^{V600E} inhibitor-resistant metastatic melanoma cells. *Autophagy*, 2017, 13(9): 1512-1527
- [21] Kim S, Cho H, Hong SO, et al. LC3B upregulation by NANOG promotes immune resistance and stem-like property through hyperactivation of EGFR signaling in immune-refractory tumor cells. *Autophagy*, 2021, 17(8): 1978-1997
- [22] Peng X, Yang L, Ma Y, et al. IKK β activation promotes amphisome formation and extracellular vesicle secretion in tumor cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(1): 118857
- [23] Tzeng HT, Yang JL, Tseng YJ, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 secretion by autophagy contributes to melanoma resistance to chemotherapy through tumor microenvironment modulation. *Cancers*, 2021, 13(6): 1253
- [24] Keulers TG, Libregts SF, Beaumont JEJ, et al. Secretion of pro-angiogenic extracellular vesicles during hypoxia is dependent on the autophagy-related protein GABAR-APL1. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(14): e12166
- [25] Li X, Wei Z, Yu H, et al. Secretory autophagy-induced bladder tumour-derived extracellular vesicle secretion promotes angiogenesis by activating the TPX2-mediated phosphorylation of the AURKA-PI3K-AKT axis. *Cancer Lett*, 2021, 523: 10-28
- [26] Ren Y, Cao L, Wang L, et al. Autophagic secretion of HMGB1 from cancer-associated fibroblasts promotes metastatic potential of non-small cell lung cancer cells via NF κ B signaling. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 858
- [27] New J, Arnold L, Ananth M, et al. Secretory autophagy in cancer-associated fibroblasts promotes head and neck cancer progression and offers a novel therapeutic target. *Cancer Res*, 2017, 77(23): 6679-6691
- [28] Xi L, Peng M, Liu S, et al. Hypoxia-stimulated ATM activation regulates autophagy-associated exosome release from cancer-associated fibroblasts to promote cancer cell invasion. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(11): e12146
- [29] Zhao XL, Lin Y, Jiang J, et al. High-mobility group box 1 released by autophagic cancer-associated fibroblasts maintains the stemness of luminal breast cancer cells. *J Pathol*, 2017, 243(3): 376-389
- [30] Endo S, Nakata K, Ohuchida K, et al. Autophagy is required for activation of pancreatic stellate cells, associated with pancreatic cancer progression and promotes growth of pancreatic tumors in mice. *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1492-1506.e24
- [31] Sousa CM, Biancur DE, Wang X, et al. Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic

- alanine secretion. *Nature*, 2016, 536(7617): 479-483
- [32] Yuan M, Tu B, Li H, et al. Cancer-associated fibroblasts employ NUFIP1-dependent autophagy to secrete nucleosides and support pancreatic tumor growth. *Nat Cancer*, 2022, 3(8): 945-960
- [33] Wang K, Chen X. Autophagic tumor-associated macrophages promote the endothelial mesenchymal transition in lung adenocarcinomas through the FUT4/p-ezrin pathway. *J Thorac Dis*, 2021, 13(10): 5973-5985
- [34] Davuluri GVN, Chen CC, Chiu YC, et al. Autophagy drives galectin-1 secretion from tumor-associated macrophages facilitating hepatocellular carcinoma progression. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 741820
- [35] Chen YQ, Li PC, Pan N, et al. Tumor-released autophagosomes induces CD4⁺ T cell-mediated immunosuppression via a TLR2-IL-6 cascade. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 178
- [36] Zhu XL, Wang HJ, Wang XR, et al. IL-6 secretion of CD4⁺ T cells stimulated by LC3-positive extracellular vesicles in human epithelial ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(11): 2222-2230
- [37] Michaud M, Martins I, Sukkurwala AQ, et al. Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice. *Science*, 2011, 334(6062): 1573-1577
- [38] Sun X, Wang X, Yan C, et al. Tumor cell-released LC3-positive EVs promote lung metastasis of breast cancer through enhancing premetastatic niche formation. *Cancer Sci*, 2022, 113(10): 3405-3416
- [39] Wen ZF, Liu H, Gao R, et al. Tumor cell-released autophagosomes (TRAPs) promote immunosuppression through induction of M2-like macrophages with increased expression of PD-L1. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 151
- [40] Zhou M, Wen Z, Cheng F, et al. Tumor-released autophagosomes induce IL-10-producing B cells with suppressive activity on T lymphocytes via TLR2-MyD88-NF- κ B signal pathway. *Oncoimmunology*, 2016, 5(7): e1180485
- [41] Gao R, Ma J, Wen Z, et al. Tumor cell-released autophagosomes (TRAP) enhance apoptosis and immunosuppressive functions of neutrophils. *Oncoimmunology*, 2018, 7(6): e1438108
- [42] Zou L, Liao M, Zhen Y, et al. Autophagy and beyond: unraveling the complexity of UNC-51-like kinase 1 (ULK1) from biological functions to therapeutic implications. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(10): 3743-3782
- [43] Yang S, Park D, Manning L, et al. Presynaptic autophagy is coupled to the synaptic vesicle cycle via ATG-9. *Neuron*, 2022, 110(5): 824-840.e10
- [44] Broadbent DG, Barnaba C, Perez GI, et al. Quantitative analysis of autophagy reveals the role of ATG9 and ATG2 in autophagosome formation. *J Cell Biol*, 2023, 222(7): e202210078
- [45] Chen Y, Xie X, Wang C, et al. Dual targeting of NUAK1 and ULK1 using the multitargeted inhibitor MRT68921 exerts potent antitumor activities. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 712
- [46] Deng J, Thennavan A, Dolgalev I, et al. ULK1 inhibition overcomes compromised antigen presentation and restores antitumor immunity in LKB1-mutant lung cancer. *Nat Cancer*, 2021, 2(5): 503-514
- [47] Liu Y, Yang Q, Chen S, et al. Targeting VPS34 in autophagy: an update on pharmacological small-molecule compounds. *Eur J Med Chem*, 2023, 256: 115467
- [48] Kuramoto K, Kim YJ, Hong JH, et al. The autophagy protein Becn1 improves insulin sensitivity by promoting adiponectin secretion via exocyst binding. *Cell Rep*, 2021, 35(8): 109184
- [49] Noman MZ, Parpal S, Van Moer K, et al. Inhibition of Vps34 reprograms cold into hot inflamed tumors and improves anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. *Sci Adv*, 2020, 6(18): eaax7881
- [50] Si J, Van den Haute C, Lobbastael E, et al. ATP13A2 regulates cellular α -synuclein multimerization, membrane association, and externalization. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2689
- [51] Chen Q, Zhong L, Zhou C, et al. Knockdown of Parkinson's disease-related gene ATP13A2 reduces tumorigenesis via blocking autophagic flux in colon cancer. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 144
- [52] Sharma G, Guardia CM, Roy A, et al. A family of PIKFYVE inhibitors with therapeutic potential against autophagy-dependent cancer cells disrupt multiple events in lysosome homeostasis. *Autophagy*, 2019, 15(10): 1694-1718
- [53] Hessvik NP, Øverbye A, Brech A, et al. PIKfyve inhibition increases exosome release and induces secretory autophagy. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(24): 4717-4737
- [54] Cotzomi-Ortega I, Rosas-Cruz A, Ramírez-Ramírez D, et al. Autophagy inhibition induces the secretion of macrophage migration inhibitory factor (MIF) with autocrine and paracrine effects on the promotion of malignancy in breast cancer. *Biology*, 2020, 9(1): 20