



自噬调控多功能蛋白p62/SQSTM1参与肿瘤及其微环境的研究进展

陈佳锋, 傅修涛, 丁振斌

引用本文:

陈佳锋, 傅修涛, 丁振斌. 自噬调控多功能蛋白p62/SQSTM1参与肿瘤及其微环境的研究进展[J]. 中国临床医学, 2020, 27(2): 321–326.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191876>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

自噬应用于肿瘤治疗的研究进展

Autophagy in clinical therapy of tumor: research progress

中国临床医学. 2017, 24(5): 797–801 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170190>

二氢杨梅素通过STAT3/Bcl-2信号通路促进HNSCC细胞自噬和凋亡

Dihydromyricetin promotes autophagy and apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma cells through STAT3/Bcl-2 signaling pathway

中国临床医学. 2017, 24(4): 571–576 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160961>

一氧化碳中毒迟发性脑病与脑细胞自噬的研究进展

Research progress on delayed encephalopathy and cerebral autophagy caused by carbon monoxide poisoning

中国临床医学. 2018, 25(5): 827–829 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171173>

泛素特异性蛋白酶15相关研究进展

Research progresses on ubiquitin-specific protease 15

中国临床医学. 2018, 25(2): 296–299 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170674>

血小板生成素及受体MPL信号通路在髓系肿瘤中的研究进展

Research progress of thrombopoietin/MPL signaling pathway in myeloid neoplasms

中国临床医学. 2019, 26(2): 281–285 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190112>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191876

自噬调控多功能蛋白 p62/SQSTM1 参与肿瘤及其微环境的研究进展

陈佳锋, 傅修涛, 丁振斌*

复旦大学附属中山医院肝脏外科, 上海 200032

[摘要] 自噬是细胞内高度保守循环利用细胞代谢产物及陈旧细胞器的降解途径。自噬参与肿瘤的发生、发展及转移, 甚至决定肿瘤预后。多功能蛋白 p62/SQSTM1 不仅作为重要的自噬接头蛋白参与降解过程, 还是多个关键信号通路的调控枢纽, 在肿瘤及其微环境中发挥了重要作用。本文综述 p62/SQSTM1 的结构功能及其作用机制的研究进展, 旨在为利用自噬调节剂治疗肿瘤寻找关键突破点提供新的理论基础。

[关键词] p62/SQSTM1; 自噬; 肿瘤; 肿瘤微环境

[中图分类号] R 73 **[文献标志码]** A

Advances in autophagy-regulated multifunctional protein p62/SQSTM1 in tumor and its microenvironment

CHEN Jia-feng, FU Xiu-tao, DING Zhen-bin*

Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Autophagy is a highly evolutionary conserved metabolic pathway, through which metabolic products of cells and necrotic organelles are degraded into lysosomes and then recycled. Autophagy plays an important role in tumor formation, progression, and metastasis, and even determines the prognosis. Multifunctional protein p62/SQSTM1 not only participates in the degradation process as an important selective autophagy receptor, but also plays an essential key role in the regulation of multiple key signaling pathways. Thus, several studies have highlighted its promising effect in the tumors and tumor microenvironment. Understanding the structure, function, and mechanism of p62/SQSTM1 will provide new potential targets for anti-cancer strategies based on pharmacological modulation of autophagy targeting.

[Key Words] p62/SQSTM1; autophagy; tumor; tumor microenvironment

细胞中蛋白质的降解过程主要由泛素-蛋白酶体系统和自噬-溶酶体系统完成。自噬 (autophagy) 能够调控各种生理和病理过程, 甚至影响整个机体的代谢。自噬与肿瘤的关系错综复杂, 其中自噬接头蛋白 p62/SQSTM1 (以下简称“p62”) 在肿瘤及其微环境中起到了重要作用。本文就自噬及多功能蛋白 p62 参与肿瘤及其微环境调控机制的研究进展作如下综述。

1 自噬

自噬是真核细胞中进化上高度保守的, 借助溶酶体将胞浆内代谢产物及受损细胞器降解成氨基酸、核苷等小分子并重新循环利用的生物学过程。根据自噬进入溶酶体的方式, 可将自噬分为 3 种类型: 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬 (chaperon-mediated autophagy, CMA)^[1]。通常意

义的自噬即巨自噬, 最主要的特征是形成杯状双层膜结构包裹未折叠蛋白质、受损细胞器, 然后经过核化、延长, 形成自噬小体, 最终与溶酶体融合形成自噬溶酶体以降解内膜及其包裹的底物^[2]。

自噬根据底物的特异性和转运机制的不同, 可分为非选择性自噬和选择性自噬。前者非选择性降解胞内大分子物质及细胞器并循环利用氨基酸等原料, 这个过程受到细胞能量感受器 AMPK 和 mTORC1 的调控^[3]。选择性自噬, 如线粒体自噬、过氧化物酶体自噬等, 能在特定条件下清除受损细胞器, 缓解内质网及线粒体氧化应激压力, 维持细胞的完整性和功能, 抑制基因突变从而抑制肿瘤的发生。选择性自噬需要自噬接头蛋白或者其他靶向溶酶体的蛋白桥接特异性底物和自噬受体 LC3 (ATG8)。p62、NBR1、NDP52、Nix、Cbl1、Stbd1、OPTN 等均是含有人微管相关蛋白轻链识别序列

[收稿日期] 2019-10-21 **[接受日期]** 2020-02-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81472219, 81602037)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81472219, 81602037)。

[作者简介] 陈佳锋, 硕士生。E-mail: chen.jiafeng@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-64041990, E-mail: ding.zhenbin@zs-hospital.sh.cn

(LC3-interacting region, LIR)结构域的自噬接头蛋白,其中 p62 是最早被研究发现的自噬接头蛋白^[4]。

2 p62 的分子结构及相关信号通路

2.1 p62 的分子结构及细胞定位 自噬接头蛋白 p62 已明确的作用域包括 PB1 结构域(Phox and Bem1p)、ZZ 型锌指结构域(Zinc finger)、TB 结构域(TrAF6-binding domain)、LIR 结构域、KIR 结构域(Keap1-interacting region)和 UBA 结构域(ubiquitin-associated domain)^[5],见图 1。p62 蛋白 N 端的 PB1 结构域与 p62 的低聚反应有关,该结构域同时与 PKC ζ 、MEKK3、MEK5、ERK1 和 NBR1 等序列相互作用,进而调控 PKC ζ -JNK-caspase3 凋亡通路

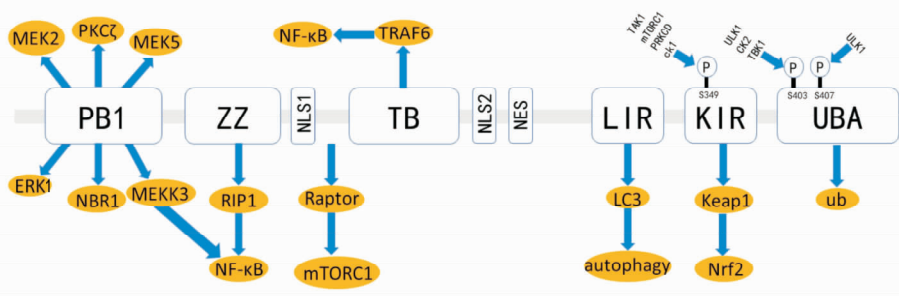


图 1 p62 的分子结构及作用域

PB1:Phox and Bem1p 结构域;ZZ:ZZ 型锌指结构域;NLS1:核输出信号 1;TB:TNF 受体相关因子 6 结合域;NLS2:核输出信号 2;NES:核定位信号;LIR:人微管相关蛋白 1 轻链 3 识别序列;KIR:Keap1 作用域;UBA:泛素化相关域

2.2 p62 相关信号通路 p62 作为信号枢纽,参与激活 mTORC1、NF- κ B、PKC ζ -JNK-caspase3 和 Keap1-Nrf2 等多条重要信号通路。

(1) Keap1-Nrf2 信号通路:研究^[9-10]发现,ser349 位点磷酸化的 p62 通过 KIR 结构域竞争性结合 Keap1,释放 Nrf2 进入细胞核内激活下游 AREs 和 EpREs 等反应元件表达,从而发挥抗氧化效应。而多种恶性肿瘤中广泛存在 Nrf2 的持续激活,可通过调节谷氨酰胺分解、嘌呤核苷酸和谷胱甘肽合成以及磷酸戊糖途径,促进肿瘤生长^[11-12]。

(2)NF- κ B 信号通路:p62 通过 PB1 结构域结合 RIP,激活 TNF- α 介导的 NF- κ B 信号通路,或者通过 TB 结构域结合 TRAF6 直接激活 NF- κ B 通路^[13]。该通路促进活性氧簇(reactive oxygen species,ROS)的产生,进而促进 DNA 损伤和基因突变,同时也可促进肿瘤细胞增殖和抑制 p53 介导的细胞凋亡。

(3) mTORC1 信号通路:p62 能够与 Rag、Raptor 以及 TRAF6 蛋白相互作用增加 mTORC1

等;TB 结构域和 ZZ 型锌指结构域可以结合泛素连接酶(TNF receptor associated factor 6, TRAF6)调控肿瘤坏死因子 TNF- α 及其下游信号通路;LIR 结构域则结合自噬泡上微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3),是自噬过程的重要环节;KIR 结构域则与 Keap1-Nrf2 信号通路有关;而 C 端的 UBA 结构域则参与蛋白酶体降解以及选择性自噬的生理过程。正因为 p62 有多个功能的结构域,其在细胞凋亡、炎症反应、细胞生存、信号转导以及肿瘤进展等方面均起到了重要的调控作用^[6]。

研究^[7-8]发现,p62 不仅广泛存在于细胞质和细胞核,也分布于自噬体和溶酶体上。在应激环境下,该蛋白也可以定位于蛋白质聚集体、受损线粒体以及细胞内入侵的病原体上。

的活性,继而激活 S6K1、4EBP、ATF4 等激酶,增强合成代谢反应,促进肿瘤细胞增殖^[14-15]。同时,mTORC1 持续激活上调癌基因 c-Myc 的活性,激活肿瘤相关纤维母细胞,促进转化生长因子 β (TGF β) 等的合成,从而促进肿瘤的形成^[16]。

3 p62 与自噬

研究^[17-18]表明,p62 蛋白可通过 UBA 和 LIR 结构域分别结合泛素化底物及自噬小体,将待降解底物转运至自噬溶酶体系统。生理条件下,p62 蛋白分子的 UBA 结构域形成稳定的二聚体,与泛素的亲和力较低。但在泛素过表达、热休克、蛋白酶体抑制剂等诱导下,该分子 UBA 结构域的 Ser407 位点被 ULK1 激酶磷酸化,激活成为单体。随后,酪蛋白激酶-2 或者 TANK 结合激酶-1 磷酸化 UBA 结构域的 Ser403 位点,p62 与泛素的结合力显著增强。p62 蛋白泛素化干扰 UBA 结构域的二聚化,从而恢复 UBA 结构域识别泛素化底物的效能,促进选择性自噬的启动^[19]。在选择性自噬中,

p62 不仅作为泛素化蛋白的接头蛋白,也作为底物被自噬过程降解。因此,在生理条件下基础水平的自噬可以维持 p62 处于一个较低浓度水平。此外,NBR1 和 ALFY 这 2 种与 p62 相互作用的蛋白同样参与自噬过程,p62 蛋白分子 PB1 结构域能够结合 NBR1,加速自噬对泛素化底物、蛋白聚集体、受损细胞器的降解,ALFY 促进 p62 阳性聚合物的装配进行自噬降解^[20-21]。

4 p62 与肿瘤及其微环境

4.1 p62 与肿瘤

多功能蛋白 p62 涉及多种疾病的发生发展,包括佩吉特骨病、肌萎缩侧索硬化及额颞叶变性等均与 SQSTM1 基因突变有关。研究^[22-25]证明,肝细胞癌、胰腺癌、肾癌以及结直肠癌等多种肿瘤中均发现了 p62 聚集,并易在胞质内形成富含 p62 蛋白和泛素的马洛里小体(Mallory body,MB)和 hyaline globule 等包涵体,提示高水平的 p62 与肿瘤形成密切相关。Umamura 等^[15]研究发现,肝细胞癌的发生发展可能与 p62 激活 Nrf2、mTORC1 和 c-Myc 介导的通路有关,而且 p62 的聚集和肝癌术后的早期复发相关。Duran 等^[26]研究提示,p62 敲除的小鼠中,RAS 诱导的细胞转化、肿瘤生成及 NF- κ B 活性均受到抑制,同时细胞内 ROS 增强、凋亡增加,因此肺腺癌的发生率明显下降。不仅如此,p62 也是胰腺癌进展的重要驱动因子之一,在 RAS 诱导的胰腺导管腺癌小鼠中,NF- κ B 通路激活诱导 p62 的合成并作用于 TRAF6,正反馈增强 NF- κ B 信号通路,促进肿瘤进展。p62 的聚集同时激活 Nrf2 信号通路,诱导癌基因 MDM2 表达,促进胰腺导管癌细胞的生长^[22]。肿瘤干细胞是肿瘤治疗后复发的重要原因之一。研究^[27]发现,在乳腺癌肿瘤干细胞中,p62 表达显著增高,并且 p62 可以促进 MYC 的转录,从而影响乳腺癌肿瘤干细胞以诱导肿瘤复发和耐药。

p62 不仅在胞浆内发挥作用,也可调节细胞核内的转录过程,故 p62 也被视作转录调控蛋白之一,但细胞核内 p62 的功能尚不明确。研究^[28]发现,细胞核内的 p62 水平与肺鳞状细胞癌肿瘤分化程度相关,但与其他病理学或临床指标没有明显相关性。在黑色素瘤中,FERMT2 mRNA 是肿瘤转移及预后不良指标,核内 p62 的 PB1 结构域可以和 RNA 结合蛋白 IGF2BP1 相互作用,继而延长 FERMT2 半衰期,促进黑色素瘤的进展^[29]。最新的一项食管癌研究^[30]显示,核内 p62 表达水平与化疗的敏感性

相关。新辅助化疗和手术后,胞质内 p62 蛋白增加以及核内 p62 蛋白水平降低均提示预后不良。

4.2 p62 和肿瘤微环境

肿瘤曾被认为是一种由于基因表达失调导致的细胞疾病,然而众多研究^[31-35]证实,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在肿瘤的发生、发展、转移以及对肿瘤治疗的抵抗方面都起到了重要作用。Valenci 等^[32]研究发现,与肿瘤细胞中的表达相反,p62 在肿瘤基质(尤其是肿瘤相关成纤维细胞)中表达水平下调。深入研究^[32-33]结果显示,p62 表达缺陷的纤维母细胞分泌更多 IL-6,促进 TGF β 的合成,诱导肿瘤相关成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,进而促进肿瘤的发展。同时成纤维细胞 p62 的缺陷导致 c-Myc 水平降低,下调还原型谷胱甘肽合成,氧化应激增强,进一步促进 IL-6 和 TGF β 表达。前列腺癌中,p62 缺陷的纤维母细胞抑制 mTORC1/c-Myc 信号通路激活,促使代谢重编程,IL-6 和 TGF β 分泌增加,细胞间质 ROS 增多,炎症反应被激活,促进前列腺肿瘤细胞的增殖和侵袭。Linares 等^[34]研究表明,基质细胞 p62 表达缺陷,能够诱导 ATF4 的聚集,启动下游转录途径,转运天冬酰胺到肿瘤细胞中,维持肿瘤在营养缺乏的微环境下生存,同时激活 mTORC1,进一步促进肿瘤发展。正常肝脏细胞中,p62 蛋白能够诱导 VDR 信号通路,抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的功能,抑制 p62 后,活化的 HSC 诱导肝脏炎症反应及纤维化,支持肿瘤进展^[35]。总之,p62 能够诱导肿瘤微环境代谢重编程,调节细胞因子分泌,从而发挥微环境调控肿瘤生长的功能。而抑制 mTORC1 的抗肿瘤治疗的效果,会因基质中 mTORC1 失活产生的效应而降低,因此针对 p62 的靶向治疗需要平衡其各方面的副作用。

4.3 自噬、p62 与肿瘤及其微环境

p62 介导的选择性自噬及 NF- κ B 等肿瘤刺激信号通路的激活可能是肿瘤形成的始动因素之一。在人 EBV 阳性 B 淋巴瘤细胞中,EBV 感染产生的活性氧/活性氮(ROS/RNS)激活 Keap1-Nrf2 信号通路,诱导 p62 的过度累积以及介导的选择性自噬,促进蛋白酶体对 DNA 修复蛋白 CHK1 和 RAD51 的降解,诱导肿瘤的形成^[36]。多项研究^[15,37-38]显示,自噬缺陷不仅促进细胞内受损 DNA 的累积,染色体断裂和不稳定,而且其引起的 p62 聚集能使 NF- κ B、mTORC1 和 Nrf2 信号通路表达上调,诱发肝细胞癌形成。DEAD box 蛋白 5(DDX5)上调自噬水平

后,可促进 p62 的降解,抑制肿瘤形成。而 miR-17-5p 可以上调 DDX5, DDX5 与 p62 结合后,干扰 p62/TRAF6 介导的 mTOR 信号通路的激活,进而延缓甚至阻止慢性肝病向肿瘤的进展^[39]。细胞周期蛋白 D1(cyclinD1)能够促进细胞 DNA 合成及分裂。Wu 等研究^[40]证实,通过 p62 介导的对原癌基因 miR-224 和 cyclinD1 蛋白的选择性自噬降解作用,能够抑制肝细胞癌形成及进展。另外,研究^[23]表明, SQSTM1 基因高表达与肾透明细胞癌的发生相关,其表达产物 p62 蛋白促进了 NF- κ B、mTORC1 和 Nrf2 信号通路。

在自噬起始复合物 ULK1-ATG13-FIP20-ATG101 形成受阻后, p62 仍可以促进下游 NF- κ B 通路维持肿瘤发展,因此 p62 和自噬协同维持肿瘤生长。p62 的 S351 位点磷酸化可增强其在选择性自噬过程中结合 Keap1 的能力,从而诱导 Nrf2 信号通路持续表达,改变肿瘤细胞代谢满足其生长需要以及应对肿瘤微环境压力,促进肝细胞肝癌的发展^[9]。Wei 等^[41]通过一系列研究证实,在乳腺肿瘤中敲除 FIP200 抑制自噬后,再敲除 p62 可以进一步抑制肿瘤的生长。但也有研究^[42]报道, Flightless-1(Fli1)蛋白与 p62 相互作用,阻碍 p62 介导的选择性自噬从而促进乳腺肿瘤进展。X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)是多种肿瘤的促癌蛋白,在乳腺和结肠肿瘤中, XIAP 能够抑制 p62 的表达以及介导的选择性自噬,进而导致肿瘤的发展和转移^[43]。研究^[44]发现,在急性髓系白血病小鼠模型中,抑制 p62 可减少白血病细胞的增殖,阻碍白血病进展,而这归功于 p62 的缺陷导致的线粒体自噬功能失调以及肿瘤细胞能量失衡。

肿瘤转移涉及多步过程,包括肿瘤细胞获得侵袭能力,脱离原发部位,侵入血管成为循环肿瘤细胞,最后移出血管定植在转移部位。上皮来源的肿瘤细胞主要通过上皮向间质转化(EMT)获得侵袭、转移能力。Jiang 等^[45]研究发现,前列腺癌中 p62 提升 HDAC6 水平,降低 α -微管蛋白的乙酰化以及微管的稳定性,最终在选择性自噬功能受损的情况下促进肿瘤 EMT,增强癌细胞的增殖侵袭能力。与之类似,自噬抑制剂作用于 RAS 突变的肿瘤细胞后, p62 集聚诱导 NF- κ B 信号通路,继而促进肿瘤 EMT^[46]。最近的一项研究^[47]发现,通过药物或者基因敲除等方法抑制自噬水平,能够诱导糖酵解调节因子 Pfkfb3 的异常表达,促进乳腺肿瘤干细胞从休眠状态转变至增殖状态,导致肿瘤复发。而激活

自噬则可以使肿瘤干细胞处于休眠状态,这其中的机制与 p62 的 UBA 结构域与 Pfkfb3 相互结合,促进后者的降解有关。另一项乳腺癌研究^[48]证实,肿瘤中过表达的 TRIM59 抑制 p62 介导的对 PDCD10 的选择性自噬降解,进而促进肿瘤的转移能力。SNAI1 是 EMT 的重要驱动因子之一,在 HeLa 和 H1299 细胞中, SNAI1 和 LC3 及 p62 相互作用,促进前者被自噬过程降解,从而阻碍 SNAI1 进入细胞核内,抑制与肿瘤侵袭相关基因的转录^[49]。

p62 及自噬协同调控肿瘤微环境及免疫状态。肿瘤基质中, p62 可以介导 RBPJ/CSL 的自噬性降解,进而增加肿瘤相关成纤维细胞基因表达,维持周围肿瘤细胞的生长^[50]。Zhong 等^[51]研究证实, p62 缺陷的肿瘤相关巨噬细胞(TAM)线粒体自噬水平下降,导致受损线粒体以及 NLRP3 炎性小体的增加,刺激 IL-1 β 和 IL-18 等细胞因子分泌,可以进一步促进肿瘤进展。在缺氧肿瘤微环境中,抑制自噬可以导致 p62 蛋白的累积并结合到活化的信号转导与转录激活因子 3(pSTAT3),然后诱导泛素-蛋白酶体系统降解激活,从而提高免疫 T 细胞的肿瘤杀伤作用^[52]。

p62 及自噬的表达水平与肿瘤的化疗反应密切相关。多项研究^[53-54]显示,耐铂类药物的卵巢上皮癌细胞内 p62 水平明显增高,这与 p62 激活 NF- κ B 通路有关,而通过自噬诱导剂降低 p62 水平可以明显增加卵巢上皮癌对铂类的敏感性。Battista 等^[55]研究发现,5-氟尿嘧啶、顺铂以及多西紫杉醇耐药的人喉表皮癌细胞(TDR Hep-2)中 p62-Nrf2 通路水平明显增高,以对抗化疗药物产生的氧化应激反应以及蛋白毒性。在 KIR、LIR、UBA 结构域变异的 p62 的 Hep-2 细胞中,肿瘤对化疗药物敏感性增加。因此, Leidal 等^[56]认为,在治疗某些肿瘤的过程中,不仅要抑制自噬水平,需同时抑制 p62 的水平。

综上所述,细胞自噬及 p62 对于肿瘤是一把双刃剑,基础水平的自噬可以维持染色体的稳定性,抑制肿瘤形成,但在肿瘤形成后可以维持肿瘤进展的营养代谢需求。抑制自噬后,高水平的 p62 可以通过 Nrf2、NF- κ B 和 mTORC1 等信号通路促进血管生成以及肿瘤细胞生长,而在基质细胞中低水平的 p62 则通过促进 IL-6 和 TGF β 等分泌,使肿瘤细胞代谢重新编程以应对营养缺乏的微环境。由于 p62 复杂的功能结构域参与多个重要信号通路网络,同时影响自噬、细胞凋亡、免疫逃逸等多个生理

病理过程,靶向 p62 药物的效果在治疗肿瘤过程中易受到肿瘤类型、分期、p62 蛋白表达量以及其他药物的影响。故调节自噬的药物已在部分肿瘤中得到一定应用,但其对于治疗肿瘤的有效性仍有待进一步考证。因此自噬与 p62 相互调节以及在肿瘤调控方面的作用需要更多深入的研究,最终为靶向自噬及 p62 的抗肿瘤药物治疗提供理论基础。总之,当利用自噬系统进行肿瘤相关治疗时,检测肿瘤组织中 p62 的表达是一个较好的预后及治疗辅助指标,同时需要考虑 p62 与相关通路的相互影响,以实现最佳的肿瘤联合治疗。

参考文献

- [1] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4):728-741.
- [2] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6):349-364.
- [3] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 168(6):960-976.
- [4] ANDING A L, BAEHRECKE E H. Cleaning house: selective autophagy of organelles[J]. *Dev Cell*, 2017, 41(1):10-22.
- [5] LAMARK T, SVENNING S, JOHANSEN T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm[J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6):609-624.
- [6] SÁNCHEZ-MARTÍN P, SAITO T, KOMATSU M. p62/SQSTM1: 'Jack of all trades' in health and cancer[J]. *FEBS J*, 2019, 286(1):8-23.
- [7] ZHENG Y T, SHAHNAZARI S, BRECH A, et al. The adaptor protein p62/SQSTM1 targets invading bacteria to the autophagy pathway [J]. *J Immunol*, 2009, 183(9):5909-5916.
- [8] FILOMENA G, DE ZIO D, CECCONI F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3):377-388.
- [9] ICHIMURA Y, WAGURI S, SOU Y S, et al. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy [J]. *Mol Cell*, 2013, 51(5):618-631.
- [10] ROJO D L V M, CHAPMAN E, ZHANG D D. NRF2 and the Hallmarks of Cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(1):21-43.
- [11] MITSUISHI Y, TAGUCHI K, KAWATANI Y, et al. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(1):66-79.
- [12] KITAMURA H, MOTOHASHI H. NRF2 addiction in cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4):900-911.
- [13] NAKAMURA K, KIMPLE A J, SIDEROVSKI D P, et al. PBI domain interaction of p62/sequestosome 1 and MEK3 regulates NF-kappaB activation[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(3):2077-2089.
- [14] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 169(6):960-976.
- [15] UMEMURA A, HE F, TANIGUCHI K, et al. p62, upregulated during preneoplasia, induces hepatocellular carcinogenesis by maintaining survival of stressed HCC-Initiating cells[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6):935-948.
- [16] VALENCIA T, KIM J Y, ABU-BAKER S, et al. Metabolic reprogramming of stromal fibroblasts through p62-mTORC1 signaling promotes inflammation and tumorigenesis [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(1):121-135.
- [17] LIM J, LACHENMAYER M L, WU S, et al. Proteotoxic stress induces phosphorylation of p62/SQSTM1 by ULK1 to regulate selective autophagic clearance of protein aggregates [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(2):e1004987.
- [18] MATSUMOTO G, WADA K, OKUNO M, et al. Serine 403 phosphorylation of p62/SQSTM1 regulates selective autophagic clearance of ubiquitinated proteins[J]. *Mol Cell*, 2011, 44(2):279-289.
- [19] PENG H, YANG J, LI G, et al. Ubiquitylation of p62/sequestosome1 activates its autophagy receptor function and controls selective autophagy upon ubiquitin stress[J]. *Cell Res*, 2017, 27(5):657-674.
- [20] WURZER B, ZAFFAGNINI G, FRACCHIOLLA D, et al. Oligomerization of p62 allows for selection of ubiquitinated cargo and isolation membrane during selective autophagy[J]. *Elife*, 2015, 4: e8941.
- [21] JOHANSEN T, LAMARK T. Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins[J]. *Autophagy*, 2011, 7(3):279-296.
- [22] TODORIC J, ANTONUCCI L, DI CARO G, et al. Stress-activated NRF2-MDM2 cascade controls neoplastic progression in pancreas [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(6):824-839.
- [23] LI L, SHEN C, NAKAMURA E, et al. SQSTM1 is a pathogenic target of 5q copy number gains in kidney cancer [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(6):738-750.
- [24] AIGELSREITER A, NEUMANN J, PICHLER M, et al. Hepatocellular carcinomas with intracellular hyaline bodies have a poor prognosis[J]. *Liver Int*, 2017, 37(4):600-610.
- [25] ZHANG J, YANG S, XU B, et al. p62 functions as an oncogene in colorectal cancer through inhibiting apoptosis and promoting cell proliferation by interacting with the vitamin D receptor[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(3):e12585.
- [26] DURAN A, LINARES J F, GALVEZ A S, et al. The signaling adaptor p62 is an important NF-kappaB mediator in tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(4):343-354.
- [27] XU L Z, LI S S, ZHOU W, et al. p62/SQSTM1 enhances breast cancer stem-like properties by stabilizing MYC mRNA [J]. *Oncogene*, 2017, 36(3):304-317.
- [28] LANGER R, NEPL C, KELLER M D, et al. Expression analysis of autophagy related markers LC3B, p62 and HMGB1 indicate an autophagy-independent negative

- prognostic impact of high p62 expression in pulmonary squamous cell carcinomas[J]. *Cancers*, 2018, 10(9): 281.
- [29] KARRAS P, RIVEIRO-FALKENBACH E, CAÑÓN E, et al. p62/SQSTM1 fuels melanoma progression by opposing mRNA decay of a selective set of pro-metastatic factors[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(1):46-63. e10.
- [30] ADAMS O, JANSER F A, DISLICH B, et al. A specific expression profile of LC3B and p62 is associated with nonresponse to neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e197610.
- [31] WANG M, ZHAO J, ZHANG L, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis[J]. *J Cancer*, 2017, 8(5):761-773.
- [32] REINA-CAMPOS M, SHELTON P M, DIAZ-MECO M T, et al. Metabolic reprogramming of the tumor microenvironment by p62 and its partners [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1870(1): 88-95.
- [33] VALENCIA T, KIM J Y, ABU-BAKER S, et al. Metabolic reprogramming of stromal fibroblasts through p62-mTORC1 signaling promotes inflammation and tumorigenesis [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(1):121-135.
- [34] LINARES J F, CORDES T, DURAN A, et al. ATF4-induced metabolic reprogramming is a synthetic vulnerability of the p62-deficient tumor stroma[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(6):817-829. e6.
- [35] DURAN A, HERNANDEZ E D, REINA-CAMPOS M, et al. p62/SQSTM1 by binding to vitamin D receptor inhibits hepatic stellate cell activity, fibrosis, and liver cancer[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(4):595-609.
- [36] WANG L, HOWELL M E A, SPARKS-WALLACE A, et al. p62-mediated Selective autophagy endows virus-transformed cells with insusceptibility to DNA damage under oxidative stress[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(4): e1007541.
- [37] BAO L, CHANDRA P K, MOROZ K, et al. Impaired autophagy response in human hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96(2):149-154.
- [38] AMARAVADI R, KIMMELMAN A C, WHITE E. Recent insights into the function of autophagy in cancer[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(17):1913-1930.
- [39] ZHANG H, ZHANG Y, ZHU X, et al. DEAD box protein 5 inhibits liver tumorigenesis by stimulating autophagy via interaction with p62/SQSTM1 [J]. *Hepatology*, 2019, 69(3): 1046-1063.
- [40] WU S Y, LAN S H, WU S R, et al. Hepatocellular carcinoma-related cyclin D1 is selectively regulated by autophagy degradation system[J]. *Hepatology*, 2018, 68(1): 141-154.
- [41] WEI H, WANG C, CROCE C M, et al. p62/SQSTM1 synergizes with autophagy for tumor growth in vivo [J]. *Genes Dev*, 2014, 28(11):1204-1216.
- [42] HE J P, HOU P P, CHEN Q T, et al. Flightless-I blocks p62-mediated recognition of LC3 to impede selective autophagy and promote breast cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17): 4853-4864.
- [43] HUANG X, WANG X N, YUAN X D, et al. XIAP facilitates breast and colon carcinoma growth via promotion of p62 depletion through ubiquitination-dependent proteasomal degradation[J]. *Oncogene*, 2019, 38(9):1448-1460.
- [44] NGUYEN T D, SHAID S, VAKHRUSHEVA O, et al. Loss of the selective autophagy receptor p62 impairs murine myeloid leukemia progression and mitophagy [J]. *Blood*, 2019, 133(2):168-179.
- [45] JIANG X, HUANG Y, LIANG X, et al. Metastatic prostate cancer-associated P62 inhibits autophagy flux and promotes epithelial to mesenchymal transition by sustaining the level of HDAC6[J]. *Prostate*, 2018, 78(6):426-434.
- [46] WANG Y, XIONG H, LIU D, et al. Autophagy inhibition specifically promotes epithelial-mesenchymal transition and invasion in RAS-mutated cancer cells[J]. *Autophagy*, 2019, 15(5):886-899.
- [47] LA BELLE FLYNN A, CALHOUN B C, SHARMA A, et al. Autophagy inhibition elicits emergence from metastatic dormancy by inducing and stabilizing Pfkfb3 expression[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3668.
- [48] TAN P, YE Y, HE L, et al. TRIM59 promotes breast cancer motility by suppressing p62-selective autophagic degradation of PDCD10 [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(11): e3000051.
- [49] ZADA S, HWANG J S, AHMED M, et al. Control of the epithelial-to-mesenchymal transition and cancer metastasis by autophagy-dependent SNAI1 degradation[J]. *Cells*, 2019, 8(2). pii: E129.
- [50] GORUPPI S, CLOCCHIATTI A, DOTTO G P. A role for stromal autophagy in cancer-associated fibroblast activation [J]. *Autophagy*, 2019, 15(4):738-739.
- [51] ZHONG Z, UMEMURA A, SANCHEZ-LOPEZ E, et al. NF-kappaB restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria[J]. *Cell*, 2016, 164(5):896-910.
- [52] NOMAN M Z, JANJI B, KAMINSKA B, et al. Blocking hypoxia-induced autophagy in tumors restores cytotoxic T-cell activity and promotes regression[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(18):5976-5986.
- [53] YAN X Y, ZHANG Y, ZHANG J J, et al. p62/SQSTM1 as an oncotarget mediates cisplatin resistance through activating RIP1-NF-kappaB pathway in human ovarian cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(7):1405-1413.
- [54] XIA M, YU H, GU S, et al. p62/SQSTM1 is involved in cisplatin resistance in human ovarian cancer cells via the Keap1-Nrf2-ARE system[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(6):2341-2348.
- [55] BATTISTA R A, RESNATI M, FACCHI C, et al. Autophagy mediates epithelial cancer chemoresistance by reducing p62/SQSTM1 accumulation[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e201621.
- [56] LEIDAL A M, DEBNATH J. ‘Doubling down’ on the autophagy pathway to suppress tumor growth[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(11):1137-1139.