

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0783

文章编号 1671-8852(2026)04-0496-08

内质网应激反应在前列腺癌中作用的研究进展

何 沐 刘 廷 祝恒成 丁 茂

武汉大学人民医院泌尿外科 湖北 武汉 430060

摘要 肿瘤细胞可利用细胞内的内质网相关未折叠蛋白反应(UPR)在不利条件下增殖。UPR有三个高度保守的信号通路分支(IRE1 α 、PERK 和 ATF6),这些分支在肿瘤发生、生长、侵袭、转移以及对治疗的抵抗中均发挥着重要作用。尽管去势治疗在前列腺癌治疗中取得了显著进展,但由于对雄激素受体的治疗最终会导致治疗抵抗,目前对于转移性去势抵抗性前列腺癌尚无治愈方法。近年来的研究表明,UPR在前列腺癌的发生和发展中扮演了重要角色,并与雄激素受体信号通路存在复杂的相互作用。深入解析前列腺癌细胞中内质网应激反应的作用机制,将为开发新型治疗策略提供重要的理论依据和潜在靶点。

关键词 内质网应激;未折叠蛋白反应;前列腺癌;雄激素受体

中图分类号 R322.6

文献标志码 A

Research progress on the role of endoplasmic reticulum stress response in prostate cancer

HE Mu, LIU Ting, ZHU Hengcheng, DING Mao

Department of Urology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Tumor cells can exploit the unfolded protein response (UPR) associated with the endoplasmic reticulum to proliferate under adverse conditions. The UPR consists of three highly conserved signaling branches, IRE1 α , PERK, and ATF6, all of which play critical roles in tumorigenesis, growth, invasion, metastasis, and therapeutic resistance. While significant progress has been made in androgen deprivation therapy for prostate cancer, resistance driven by androgen receptor signaling ultimately leads to treatment failure. Currently, there is no cure for metastatic castration-resistant prostate cancer. Recent studies highlight the critical role of the UPR in prostate cancer development and its interaction with androgen receptor signaling pathways. Understanding the roles and mechanisms of the endoplasmic reticulum stress response in prostate cancer cells is crucial for developing new therapeutic strategies.

Key Words Endoplasmic Reticulum Stress; Unfolded Protein Response; Prostate Cancer; Androgen Receptor

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是真核细胞中蛋白质合成的主要场所,负责维持蛋白质合成

的稳态,即蛋白质稳态^[1]。当内质网检测到错误折叠的蛋白质或其他环境压力因子时,会激活称为未

课题来源:国家自然科学基金资助项目(编号:82300765)。

作者简介:何沐,男,2000—,医学硕士生,主要从事泌尿系肿瘤相关研究,E-mail:muhe0710@gmail.com;刘廷,男,1989—,医学博士,主治医师,主要从事泌尿系统复杂疾病相关研究,E-mail:602442860@qq.com;何沐和刘廷为本文共同第一作者。

通信作者:丁茂,E-mail:pickxing2008@163.com;祝恒成,E-mail:zhuhecgj@aliyun.com。

折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)复杂细胞信号级联^[2]。肿瘤细胞因生长和增殖加速而增加蛋白质合成,随之而来的蛋白质负荷增加会触发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERs),从而激活UPR^[3]。此外,肿瘤细胞的快速增殖还会导致营养物质缺乏、低氧和酸中毒,进一步加剧内质网应激。内质网应激通过激活UPR来调节细胞生存与死亡的平衡,尤其是在肿瘤微环境中,肿瘤细胞常利用这一机制适应不利条件,从而促进其增殖和转移。肿瘤细胞能够通过UPR应对环境压力,使其在不利条件下持续增殖。

前列腺癌是全球男性癌症相关死亡的主要原因之一。尽管早期筛查和治疗显著提高了生存率,但接受雄激素剥夺疗法18~24个月后,多数患者最终会发展为去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)。虽然近年来出现了许多新型内分泌治疗药物和化疗药物,但治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的效果提升有限。最近的研究^[4]发现,UPR在前列腺癌的肿瘤发生中起着重要作用,并且内质网应激反应与雄激素受体(androgen receptor, AR)信号通路之间存在复杂的相互作用。因此,深入探讨内质网应激反应在前列腺癌中的作用及其与雄激素受体信号的相互作用,对于理解前列腺癌的生物学特性和寻找新的治疗靶点具有重要意义。本篇综述主要介绍了内质网应激反应的基本概念及其在前列腺癌发生和发展中的作用,以及内质网应激与AR信号间的相互作用,以期为未来的研究和临床应用提供参考。

1 内质网应激与UPR

内质网作为一个连续的双层脂质膜,是在真核细胞中进行蛋白质合成、折叠和运输的主要场所,同时也在脂质合成、代谢和钙储存中发挥重要作用^[5]。内质网上的核糖体识别细胞质中的mRNA转录本后,便开始进行蛋白质合成,合成的新生肽链进入内质网腔^[6]。内质网腔内环境高度氧化,富含分子伴侣及其他蛋白质修饰酶,这些因素有助于蛋白质的折叠和翻译后修饰^[7]。各种细胞损伤,如电解质失衡、缺氧和基因突变等,会导致内质网中错误折叠蛋白质的积累。如果不加以控制,这些错误折叠的蛋白质将对细胞造成损害。细胞通过激活UPR来缓解错误折叠蛋白质的积累,具体措施包括减少蛋白质合成、上调折叠酶和凝集素的表达、增强未折叠蛋白

的降解及自噬,并在细胞损伤严重时触发细胞凋亡以消除损伤细胞^[8]。

UPR主要通过肌醇的蛋白质1 α (IRE1 α)、类蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)和激活转录因子6(ATF6)三条信号通路实现^[9]。如图1所示,尽管这三条信号通路在酶促反应机制及下游途径上存在差异,但其在应对内质网应激时均发挥着关键作用。IRE1 α 通过其内源性酶活性切割XBP1 mRNA,生成活性转录因子XBP1s,从而促进应激下的适应性基因表达。PERK通过抑制翻译因子eIF2 α 的活性来减少蛋白质合成,同时激活ATF4,促进应对应激的基因表达。ATF6在内质网膜上被激活后转运至高尔基体,经过酶切后释放出其活性片段,进一步调控内质网应激相关基因的表达。UPR激活阶段的结果取决于内质网应激的程度,低水平内质网应激倾向于激活损伤控制基因以促进细胞存活,而持续或高水平应激则倾向于激活导致细胞死亡的基因以促进细胞凋亡^[10]。

2 前列腺癌中的UPR

前列腺癌细胞由于增殖速率显著高于正常细胞,在增殖及接受各项治疗时面临多种应激,包括活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加、蛋白质合成改变、缺氧、营养不足以及酸中毒等^[11]。作为一个分泌器官,前列腺具有产生精液的重要功能,需要持续合成大量蛋白质,因此前列腺组织本身就常处于持续应激状态,这使得其特别依赖正常运作的UPR来维持细胞生存^[12]。近年来的研究发现,UPR的激活对前列腺癌的发生和发展具有重要作用。下文将从UPR与前列腺癌细胞的存活、血管生成、免疫抑制和炎症、休眠及化疗耐药、迁移和侵袭等方面进行介绍。

2.1 UPR与前列腺癌细胞的存活 致癌基因的激活促进肿瘤细胞快速增殖,这一过程可引发内质网应激,进而上调IRE1 α 、PERK和ATF6这三个UPR分支通路,促进肿瘤细胞的存活^[13]。前列腺癌细胞通常在缺氧环境中生长,而PERK和IRE1 α 通路在对抗缺氧和促进肿瘤生长中发挥重要作用^[14]。缺氧诱导因子1 α (HIF1 α)正常情况下可被细胞内的氧依赖性泛素蛋白酶快速降解,但在缺氧条件下, HIF1 α 的降解被抑制,从而稳定表达^[15]。研究^[16]表明, XBP1s能够增强肿瘤耐受缺氧和营养剥夺的能力,其机制可能是通过形成XBP1-HIF1 α 异源二聚

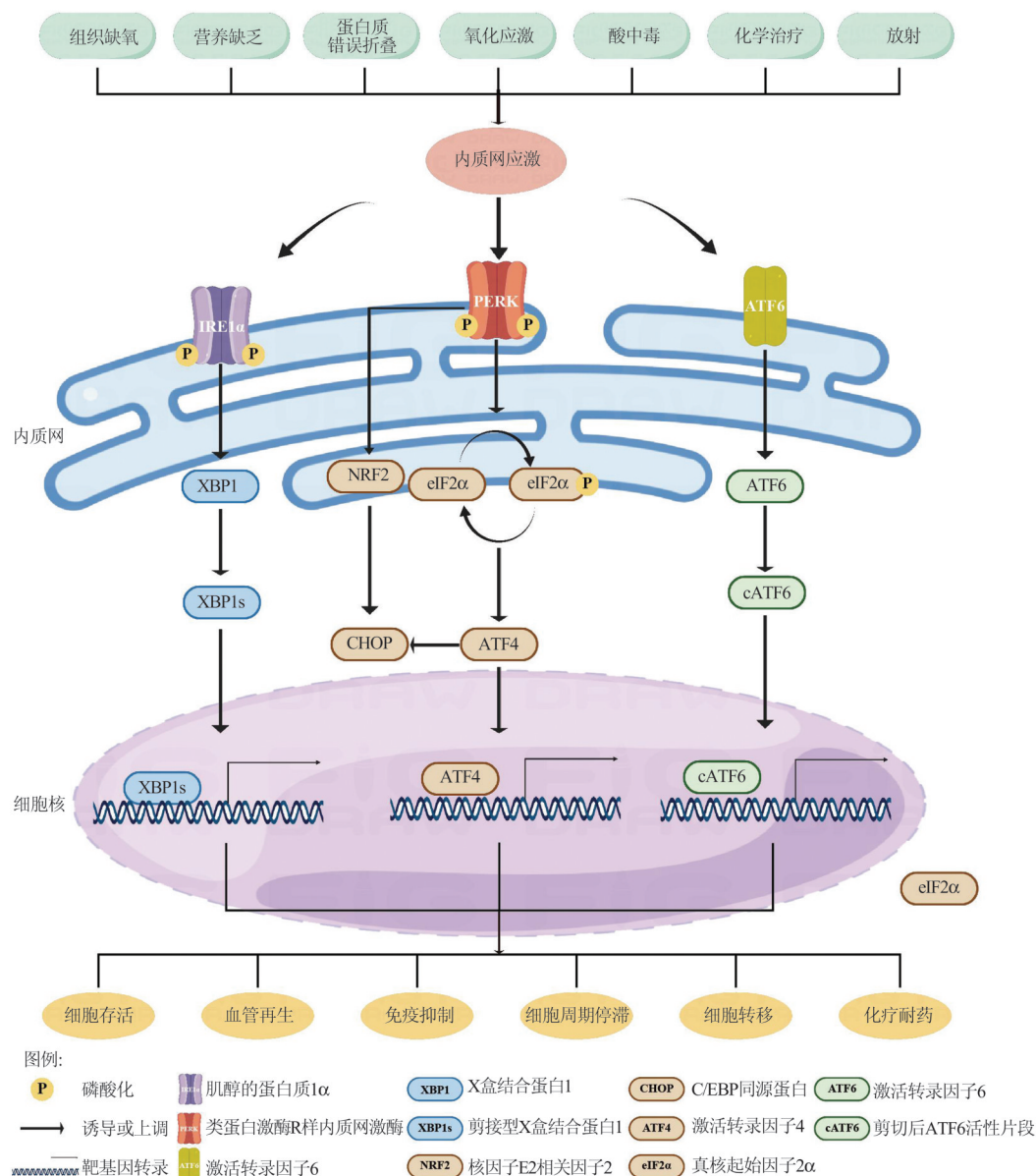


图1 UPR对前列腺癌生物学功能的影响

体,促进肿瘤细胞中糖酵解和血管生成相关基因的表达。在前列腺癌相关研究中发现,HIF1α的表达增加与前列腺癌治疗后生化复发时间缩短密切相关^[17],而PERK通路的激活可抑制HIF1α的翻译^[18]。在晚期前列腺癌中,PERK通路的激活可通过减少蛋白质翻译,降低因蛋白质大量合成而诱导的细胞毒性,从而促进前列腺癌细胞的存活。这提示部分晚期前列腺癌细胞能够通过调节PERK信号传导发展出适应机制,避免无控制的蛋白质合成,从而减轻细胞毒性。在多种肿瘤细胞中,IRE1α通路的激活可通过诱导自噬来降解细胞毒性成分、损坏的蛋白质和细胞器,从而避免细胞死亡。在前列腺癌中,IRE1α和XBP1可诱导促存活基因的转

录,敲除IRE1α和XBP1的前列腺癌细胞增殖水平下降、凋亡水平提高。ATF6通路的激活可保护前列腺癌细胞免受铁死亡的影响,抑制ATF6可显著增强抗雄激素药物恩杂鲁胺诱导前列腺癌细胞铁死亡的能力^[19]。综上所述,UPR在前列腺癌细胞的存活和耐药性中扮演着重要角色,尤其是在缺氧和营养剥夺的微环境中。未来的研究应深入探讨:①UPR各通路的具体机制及其相互作用,并结合靶向UPR的药物在其他类型肿瘤中的研究结果,以期寻找新的治疗靶点和药物,改善前列腺癌的治疗效果。②明确前列腺癌所处分期是否影响存在差异。③确定UPR参与调控前列腺细胞生物学功能中的主要通路是否在前列腺癌的不同时期发生变更。

2.2 UPR与前列腺癌的血管生成 新生血管生成是实体肿瘤适应缺氧和营养匮乏环境的重要表现^[20]。UPR的下游效应之一是增加血管内皮生长因子(VEGF)的表达,从而促进血管生成。研究^[21]发现,在肿瘤中,UPR的三个分支通路均可刺激VEGF的表达。UPR上游分子的BiP蛋白在转肿瘤的血管生成中发挥着重要作用,BiP敲除的杂合子小鼠中,肿瘤组织中的小血管密度显著减少,这表明肿瘤血管的生存与BiP的表达水平密切相关^[22]。也有研究^[23]持相反观点,认为UPR可以诱导抗血管生成。CREB3L1已被认定为前列腺癌的潜在驱动因子,CREB3L1蛋白在内质网应激条件下可抑制多种促血管生成基因的表达^[24]。在前列腺癌的早期阶段,UPR通过促进血管生成增强前列腺癌细胞适应缺氧和营养匮乏的能力;而在晚期阶段,UPR则通过限制血管生成来抑制肿瘤生长。这提示,根据前列腺癌的发展阶段(如转移前或转移后)差异性针对UPR进行干预,可能成为治疗前列腺癌的潜在方向。

2.3 UPR与免疫抑制和炎症 免疫功能受损的患者易发展为恶性肿瘤,因为在免疫监视功能异常的情况下,肿瘤细胞能够生长和转移^[25]。研究^[26]表明,肿瘤细胞可以通过UPR介导的免疫抑制效应逃避免疫监视。树突状细胞是负责T细胞成熟和增殖的主要抗原呈递细胞。肿瘤相关树突状细胞(tumor-associated dendritic cells, TDCs)的XBP1激活能够促进肿瘤进展。在缺乏功能性XBP基因的小鼠中,观察到树突状细胞功能增强,肿瘤生长和转移受到抑制。这表明,促进癌症进展的TDCs表型可能是由IRE1 α -XBP1介导的异常脂质积累引起的,从而导致抗原呈递能力降低^[27]。

此外,在小鼠前列腺癌模型中,内质网应激可促进促炎细胞因子的表达,并通过旁分泌效应向周围的髓系细胞(如巨噬细胞)传递信号,导致免疫抑制的促炎表型,进而促进肿瘤的生长^[28]。这些研究结果强调了UPR在肿瘤微环境中的重要作用,尤其是在调节免疫反应方面。通过调节UPR通路,可能为增强免疫监视功能和改善肿瘤治疗提供新的策略。

2.4 UPR与前列腺癌休眠及化疗耐药 在多种癌症的初期发展阶段和微转移扩散阶段,可观察到肿瘤细胞休眠现象。休眠的肿瘤细胞停滞于细胞周期的G₀~G₁阶段并保持静止,直至肿瘤微环境发生利于肿瘤细胞增殖的改变^[29]。研究^[30]发现UPR可诱导肿瘤细胞休眠,PERK通路激活可导致细胞周期停

滞G₀~G₁期,促进肿瘤细胞在环境压力下存活。肿瘤细胞休眠在前列腺癌的进展中也具有重要作用。在接受前列腺根治性切除的前列腺癌患者中,部分患者在术后5年出现前列腺癌晚期复发^[31],可能是休眠细胞在初次治疗多年后被重新激活所致。许多肿瘤的治疗方法主要针对快速分裂的肿瘤细胞,因此肿瘤细胞的休眠成为肿瘤治疗后复发和化疗耐药性增强的重要原因。进一步研究UPR在前列腺癌休眠和重新激活中的机制,或能揭示晚期复发的前列腺癌的潜在治疗靶点。UPR在调控肿瘤细胞的化疗耐药方面有一定作用,但其在前列腺癌中的研究较少。在乳腺癌异种移植小鼠模型中,MDA-MB-231细胞在阿霉素治疗30 d后出现肿瘤耐药,而抑制XBP1表达后这种耐药被抑制^[32]。前列腺癌细胞似乎能选择性激活UPR的一个或多个通路以应对治疗相关的毒性效应^[33],这增加了前列腺癌治疗的复杂性,值得进一步研究以提高治疗效率。由于肿瘤细胞的休眠和UPR在前列腺癌的进展和化疗耐药中扮演着重要角色,今后应进一步探索内分泌治疗期间UPR如何通过诱导前列腺癌细胞休眠而增强肿瘤耐药性的具体机制,以便开发出新型治疗策略。

2.5 UPR与前列腺癌的迁移和侵袭 UPR在前列腺癌细胞的迁移和侵袭中发挥着重要作用。肿瘤细胞的迁移过程包括从原位置脱离、迁移至新位置、在新位置植入并保持休眠,以及在新位置增殖,整个过程均受到细胞应激的影响。当肿瘤细胞失去对细胞外基质的附着后,内质网应激在细胞内显著增加,而UPR的激活能够增强肿瘤细胞应对这种压力的能力。UPR在前列腺癌细胞迁移和侵袭中的作用是一个复杂的过程,涉及多个信号通路和分子机制。基质金属蛋白酶(MMPs)在细胞外基质(ECM)的降解以及上皮-间充质转化(EMT)中起着关键作用,这些过程是前列腺癌细胞迁移和侵袭的重要步骤^[34]。在多种原发肿瘤中,PERK-ATF4和IRE1 α -XBP1通路的上调与内质网应激密切相关,这两个信号通路能够诱导ECM重塑及EMT^[35]。在前列腺癌中,分子伴侣热休克蛋白HSP27被发现能够促进MMP2的表达,并进一步促进肿瘤细胞的EMT和侵袭能力,表明UPR在前列腺癌的转移和疾病进展中具有重要作用^[36]。此外,内质网应激通过激活UPR的ATF6和PERK分支,可以促进金属蛋白酶17(ADAM17)的表达并上调其活性,增强肿瘤细胞侵袭性^[37-38]。可以推测UPR可能通过ADAM17促进前列腺癌细胞的侵袭和转移,但其具体机制仍需在未

来的研究中进一步探讨。

3 AR在前列腺癌内质网应激反应中的作用

3.1 AR在IRE1 α 通路中的作用 在前列腺癌细胞中,雄激素对细胞的增殖和抗凋亡具有显著的促进作用,其受体AR通过结合基因调控位点激活IRE1 α 通路,从而促进前列腺癌细胞的生长^[39]。与癌旁组织相比,前列腺癌组织中XBP1s的表达显著增加,而接受新辅助雄激素剥夺治疗的前列腺癌患者的癌组织中XBP1s表达较低,这表明XBP1s的表达在一定程度上受到雄激素的影响^[40]。内质网相关降解(ERAD)是UPR的一种机制,能够消除错误折叠的蛋白质,在前列腺癌的迁移和细胞集落形成中起着重要作用^[41]。在前列腺癌的发展过程中,多个与ERAD相关的分子在前列腺癌细胞中的表达显著上调,并且在雄激素处理后通过AR转录激活以剂量依赖的方式上调。

此外,无论是在雄激素依赖还是非依赖的前列腺癌细胞系中,均观察到雄激素依赖性的IRE1 α 激活现象,这表明AR在前列腺癌进展的早期和晚期阶段均对IRE1 α 的激活具有重要作用。在雄激素依赖性前列腺癌中,Gleason等级与IRE1 α 表达的增加呈正相关,而雄激素非依赖性细胞系的IRE1 α 表达水平高于雄激素依赖性细胞系^[42]。AR与雄激素结合后,可以直接结合IRE1和XBP1的增强子,导致IRE1 α 和XBP1的表达增加,最终促进XBP1的剪接。这表明AR的激活增加了雄激素应答基因的表达,并促进IRE1 α -XBP1通路的激活。敲除XBP1可导致雄激素应答基因表达的降低,进一步表明XBP1参与了AR的转录调控^[43]。

MYC的过表达与AR活性的增加呈正相关,而在前列腺癌细胞系中,MYC的敲除导致AR的mRNA水平降低,AR启动子和增强子区域的活性降低,以及全长AR和AR-V7的蛋白稳定性降低^[44]。研究还发现,XBP1s可以直接上调MYC的表达,而MYC也能结合到AR的基因调控区域并诱导AR的表达。这表明IRE1 α -XBP1s通路可能通过促进MYC表达,上调AR活性从而促进前列腺癌细胞的增殖。雄激素通过调节IRE1 α -XBP1s通路在前列腺癌细胞的增殖和转移中发挥了重要作用,筛选和开发新型靶向该通路的药物以提高前列腺癌治疗效果是今后的重要研究方向。

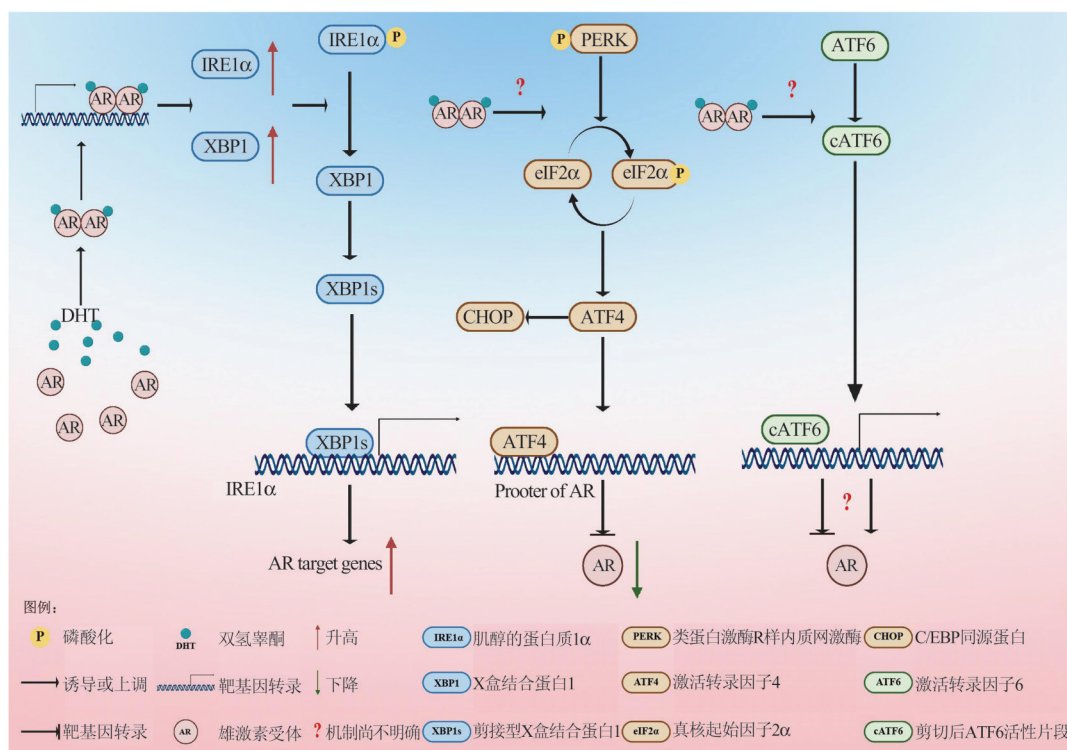
3.2 AR在PERK通路中的作用 关于雄激素、AR

与PERK途径之间联系的相关研究较少。AR通路激活后能够通过介导IRE1 α 激活并促进下游增殖效应,但同时也会产生分歧作用,比如可以下调PERK表达。值得注意的是,雄激素处理LNCap细胞后,CHOP和ATF4蛋白水平增加,但ATF4 mRNA水平无显著变化,CHOP mRNA水平甚至减少,提示雄激素下调PERK蛋白表达可能受转录后修饰影响。然而,在雄激素非依赖的22Rv1细胞中,雄激素能促进eIF2 α 的磷酸化和ATF4表达^[45]。这表明在不同的环境下,雄激素对内质网应激反应的调节可能存在显著差异。此外,医源性内质网应激诱导剂处理前列腺癌细胞后,可通过ATF4结合到AR启动子区域导致AR表达减少^[46]。这一发现进一步支持了AR与内质网应激反应之间的相互作用,表明在某些情况下,内质网应激可能通过调节AR的表达来影响前列腺癌细胞的生物学行为。以上研究结果表明,前列腺癌细胞中AR与PERK途径的联系较为复杂,尚需要更多研究进一步阐明PERK途径的促存活与促凋亡效应以及AR在此途径中的作用。

3.3 AR在ATF6通路中的作用 目前,尚且缺乏前列腺癌中AR在ATF6通路中作用的研究报道。在根治性前列腺切除术和前列腺活检样本中,同时发现PERK通路、IRE1 α 通路和ATF6通路的激活均与前列腺特异性抗原(PSA)增加、Gleason等级和肿瘤分期增加相关^[47]。使用雄激素处理LNCaP细胞后,可观察到ATF6的靶基因XBP1和BiP的表达增加,但相关研究较少,尚不能完全说明AR参与了ATF6通路激活^[48]。不过,有研究发现敲低ATF6的LNCaP细胞中AR表达显著减少,这表明AR表达与ATF6激活密切相关。由于相关研究较少,还需更多研究阐明ATF6通路在前列腺癌发展中与AR通路的关系(见图2)。

4 临床前研究与未来展望

尽管近年来在前列腺癌的研究中取得了一定进展,但仍面临许多挑战。首先,前列腺癌的异质性使得我们在研究其生物学机制和治疗策略时必须考虑不同患者的个体差异。这种异质性不仅体现在肿瘤的分子特征上,还包括患者对治疗的反应和耐药机制的差异。其次,当前的治疗方法在应对耐药性前列腺癌时效果有限,因此急需开发新的靶向治疗和免疫疗法,这需要对前列腺癌的分子机制有更深入的理解^[19]。



随着对 UPR 及其在癌症中的作用认识的加深, 研究人员可以探索新的靶向内质网应激的策略来克服耐药性。此外, 结合现有的靶向治疗手段, 可能会开发出更为有效的组合疗法, 以为前列腺癌的个体化治疗提供新的视角。

5 结语

内质网应激反应在前列腺癌的发生与发展中发挥着至关重要的作用。近年来,研究表明,ERS不仅参与了前列腺癌细胞的增殖、凋亡和代谢调节,还影响了肿瘤微环境的形成。尤其是内质网应激与AR信号途径之间的复杂相互作用,进一步揭示了前列腺癌生物学特性的重要性。尽管当前的研究已初步阐明了二者的相互作用机制,但仍存在许多待解之谜。例如,内质网应激反应如何具体调节AR的活性,及其对前列腺癌细胞耐药性的影响依然不够明晰。

在平衡不同研究的观点与发现时,我们需要认识到,内质网应激反应在不同的细胞类型及肿瘤分期中可能具有不同的作用。例如,一些研究表明,内质网应激反应可能促使肿瘤的恶性进展,而另一些研究则提示其可能具有抑制肿瘤发展的潜能。这种相互矛盾的结果,可能源于实验条件、细胞模型的差异以及肿瘤的异质性。因此,未来的研究应更加注重这些因

素,以便更全面地理解内质网应激反应及AR信号在前列腺癌中的作用。

展望未来,针对内质网应激和AR信号相互作用的深入研究,将为前列腺癌的治疗提供新的思路和策略。开发针对内质网应激反应的靶向治疗可能成为前列腺癌治疗的新突破口。此外,探索联合疗法,结合内质网应激反应调节剂与现有的抗雄激素治疗,可能会提高治疗效果并克服耐药性问题。因此,进一步的基础研究和临床试验将是推动这一领域进展的关键。总之,内质网应激反应在前列腺癌中的作用仍需深入探讨,未来的研究将为前列腺癌患者的治疗提供更具前瞻性和有效性的选择。



参考文献

- [1] BALLAR KIRMIZIBAYRAK P, ERBAYKENT TEPEDELEN B, GOZEN O, et al. Divergent modulation of proteostasis in prostate cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1233: 117-151.
- [2] HE J, ZHOU Y, SUN L Q. Emerging mechanisms of the unfolded protein response in therapeutic resistance: From chemotherapy to immunotherapy[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 89.

- [3] YUAN S Q, SHE D, JIANG S M, et al. Endoplasmic reticulum stress and therapeutic strategies in metabolic, neurodegenerative diseases and cancer[J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 40.
- [4] JIN Y, SAATCIOGLU F. Targeting the unfolded protein response in hormone-regulated cancers[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(2): 160-171.
- [5] JEON Y M, KWON Y, LEE S, et al. Potential roles of the endoplasmic reticulum stress pathway in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1047897.
- [6] GONZÁLEZ A, COVARRUBIAS-PINTO A, BHASKARA R M, et al. Ubiquitination regulates ER-phagy and remodelling of endoplasmic reticulum[J]. *Nature*, 2023, 618(7964): 394-401.
- [7] WANG L, WANG C C. Oxidative protein folding fidelity and redox-taxis in the endoplasmic reticulum[J]. *Trends Biochem Sci*, 2023, 48(1): 40-52.
- [8] WADGAONKAR P, CHEN F. Connections between endoplasmic reticulum stress-associated unfolded protein response, mitochondria, and autophagy in arsenic-induced carcinogenesis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 76: 258-266.
- [9] CHEN X Y, SHI C R, HE M H, et al. Endoplasmic reticulum stress: Molecular mechanism and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 352.
- [10] DING M, HE M, LI D, et al. A marine-derived small molecule inhibits prostate cancer growth by promoting endoplasmic reticulum stress induced apoptosis and autophagy[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(12): 6004-6022.
- [11] GALLUZZI L, YAMAZAKI T, KROEMER G. Linking cellular stress responses to systemic homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(11): 731-745.
- [12] KUMAR R, CHAUDHARY A K, WOYTASH J, et al. A mitochondrial unfolded protein response inhibitor suppresses prostate cancer growth in mice *via* HSP60 [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e149906.
- [13] PATRA A, ADHIKARY A, GHOSH S. The unfolded protein response (UPR) pathway: The unsung hero in breast cancer management[J]. *Apoptosis*, 2023, 28(3/4): 263-276.
- [14] FARAHANI N, ALIMOHAMMADI M, RAEI M, et al. Exploring the dual role of endoplasmic reticulum stress in urological cancers: Implications for tumor progression and cell death interactions[J]. *J Cell Commun Signal*, 2024, 18(4): e12054.
- [15] XIN Y, ZHAO L, PENG R Y. HIF-1 signaling: An emerging mechanism for mitochondrial dynamics[J]. *J Physiol Biochem*, 2023, 79(3): 489-500.
- [16] 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.
- [17] VERGIS R, CORBISHLEY C M, NORMAN A R, et al. Intrinsic markers of tumour hypoxia and angiogenesis in localised prostate cancer and outcome of radical treatment: A retrospective analysis of two randomised radiotherapy trials and one surgical cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(4): 342-351.
- [18] IVANOVA I G, PARK C V, YEMM A I, et al. *PERK*/eIF2 α signaling inhibits *HIF*-induced gene expression during the unfolded protein response *via* YB1-dependent regulation of HIF1 α translation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(8): 3878-3890.
- [19] ZHAO R, LV Y, FENG T T, et al. ATF6 α promotes prostate cancer progression by enhancing PLA2G4A-mediated arachidonic acid metabolism and protecting tumor cells against ferroptosis[J]. *Prostate*, 2022, 82(5): 617-629.
- [20] GUPTA J, TAYYIB N A, JALIL A T, et al. Angiogenesis and prostate cancer: MicroRNAs comes into view[J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 248: 154591.
- [21] IZADPANAH A, WILLINGHAM K, CHANDRASEKAR B, et al. Unfolded protein response and angiogenesis in malignancies[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(2): 188839.
- [22] DONG D Z, NI M, LI J Z, et al. Critical role of the stress chaperone GRP78/BiP in tumor proliferation, survival, and tumor angiogenesis in transgene-induced mammary tumor development[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(2): 498-505.
- [23] DHINGRA P, MARTINEZ-FUNDICHELY A, BERGER A, et al. Identification of novel prostate cancer drivers using RegNetDriver: A framework for integration of genetic and epigenetic alterations with tissue-specific regulatory network[J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 141.
- [24] MELLOR P, DEIBERT L, CALVERT B, et al. *CREB3L1* is a metastasis suppressor that represses expression of genes regulating metastasis, invasion, and angiogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(24): 4985-4995.
- [25] BURKE K P, PATTERSON D G, LIANG D, et al. Immune checkpoint receptors in autoimmunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2023, 80: 102283.
- [26] ZANETTI M, XIAN S, DOSSET M, et al. The unfolded protein response at the tumor-immune interface [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 823157.
- [27] CUBILLOS-RUIZ J R, BETTIGOLE S E, GLIMCHER L H. Tumorigenic and immunosuppressive effects of endoplasmic reticulum stress in cancer[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 692-706.
- [28] MAHADEVAN N R, FERNANDEZ A, RODVOLD

- J J, et al. Prostate cancer cells undergoing ER stress *in vitro* and *in vivo* activate transcription of pro-inflammatory cytokines[J]. J Inflamm Res, 2010, 3: 99-103.
- [29] AGUDO J, AGUIRRE-GHISO J A, BHATIA M, et al. Targeting cancer cell dormancy[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24: 97-104.
- [30] YU S Y, ZHAO H M, QIN X N, et al. *Giardia duodenalis*-induced G₀/G₁ intestinal epithelial cell cycle arrest and apoptosis involve activation of endoplasmic reticulum stress *in vitro*[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1127552.
- [31] BEJRANANDA T, PLIENSIRI P. Prediction of biochemical recurrence after laparoscopic radical prostatectomy[J]. BMC Urol, 2023, 23(1): 183.
- [32] MONZANI R, GAGLIARDI M, SAVERIO V, et al. Gliadin-dependent UPR induction directly triggers the expression of TG2 and pro-inflammatory cytokines, dysregulates intestinal permeability, and reduces CFTR expression in intestinal epithelial cells of celiac disease patients[J]. Biol Direct, 2025, 20(1): 55.
- [33] MADDEN E, LOGUE S E, HEALY S J, et al. The role of the unfolded protein response in cancer progression: From oncogenesis to chemoresistance[J]. Biol Cell, 2019, 111(1): 1-17.
- [34] FERNANDES S, OLIVER-DE LA CRUZ J, MORAZZO S, et al. TGF- β induces matrisome pathological alterations and EMT in patient-derived prostate cancer tumoroids[J]. Matrix Biol, 2024, 125: 12-30.
- [35] HUANG T Y, YANG C K, CHEN M Y, et al. Furanocoumarin notopterol: Inhibition of hepatocellular carcinogenesis through suppression of cancer stemness signaling and induction of oxidative stress-associated cell death[J]. Nutrients, 2023, 15(11): 2447.
- [36] QIAO P F, TIAN Z T. Atractylenolide I inhibits EMT and enhances the antitumor effect of cabozantinib in prostate cancer *via* targeting Hsp27[J]. Front Oncol, 2023, 12: 1084884.
- [37] RZYMSKI T, PETRY A, KRAČUN D, et al. The unfolded protein response controls induction and activation of ADAM17/TACE by severe hypoxia and ER stress[J]. Oncogene, 2012, 31(31): 3621-3634.
- [38] QU G Y, ZHANG Y L, DUAN H T, et al. ARPC5 is transcriptionally activated by KLF4, and promotes cell migration and invasion in prostate cancer *via* up-regulating ADAM17: ARPC5 serves as an oncogene in prostate cancer[J]. Apoptosis, 2023, 28(5/6): 783-795.
- [39] PISANO C, TUCCI M, DI STEFANO R F, et al. Interactions between androgen receptor signaling and other molecular pathways in prostate cancer progression: Current and future clinical implications[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103185.
- [40] SHENG X, NENSETH H Z, QU S, et al. IRE1 α -XBP1s pathway promotes prostate cancer by activating c-MYC signaling[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 323.
- [41] ERZURUMLU Y, MUHAMMED M T. Triiodothyronine positively regulates endoplasmic reticulum-associated degradation (ERAD) and promotes androgenic signaling in androgen-dependent prostate cancer cells[J]. Cell Signal, 2023, 109: 110745.
- [42] YANG F, YUAN C, WU D, et al. IRE1 α expedites the progression of castration-resistant prostate cancers *via* the positive feedback loop of IRE1 α /IL-6/AR[J]. Front Oncol, 2021, 11: 671141.
- [43] STELLOO S, LINDER S, NEVEDOMSKAYA E, et al. Androgen modulation of XBP1 is functionally driving part of the AR transcriptional program[J]. Endocr Relat Cancer, 2020, 27(2): 67-79.
- [44] BAI S S, CAO S B, JIN L J, et al. A positive role of c-Myc in regulating androgen receptor and its splice variants in prostate cancer[J]. Oncogene, 2019, 38(25): 4977-4989.
- [45] WADOSKY K M, SHOURIDEH M, GOODRICH D W, et al. Riluzole induces AR degradation *via* endoplasmic reticulum stress pathway in androgen-dependent and castration-resistant prostate cancer cells[J]. Prostate, 2019, 79(2): 140-150.
- [46] LI X, ZHOU D, CAI Y, et al. Endoplasmic reticulum stress inhibits AR expression *via* the PERK/eIF2 α /ATF4 pathway in luminal androgen receptor triple-negative breast cancer and prostate cancer[J]. NPJ Breast Cancer, 2022, 8(1): 2.
- [47] PACHIKOV A N, GOUGH R R, CHRISTY C E, et al. The non-canonical mechanism of ER stress-mediated progression of prostate cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 289.
- [48] SHENG X, ARNOLDUSSEN Y J, STORM M, et al. Divergent androgen regulation of unfolded protein response pathways drives prostate cancer[J]. EMBO Mol Med, 2015, 7(6): 788-801.