

视网膜母细胞瘤化疗耐药的研究进展

俞依琳,葛盛芳,范佳燕

引用:俞依琳,葛盛芳,范佳燕. 视网膜母细胞瘤化疗耐药的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(10):1653-1657

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.1227050738)

作者单位:(200011)中国上海市,上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科 上海市眼眶病眼肿瘤重点实验室

作者简介:俞依琳,毕业于上海交通大学医学院,博士研究生,研究方向:眼眶病、眼肿瘤。

通讯作者:范佳燕,毕业于上海交通大学医学院,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:视网膜母细胞瘤队列研究、眼肿瘤分子遗传学发病机制、眼肿瘤表观遗传学发病机制. fanjiayan1118@126.com

收稿日期:2023-05-04 修回日期:2023-08-23

摘要

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是儿童最常见的眼内恶性肿瘤,化疗是目前治疗RB最常用的方法,包括静脉化疗、动脉化疗和玻璃体腔化疗。然而,RB的化疗耐药时有发生,是导致RB患者保眼治疗失败的主要原因。因此,探索RB化疗耐药的发生发展机制、寻找RB治疗新策略及药物联合治疗的新方法具有重要临床意义。本文综述了RB细胞可通过ATP结合盒式蛋白(ABC转运蛋白)、非编码RNA、表观遗传学修饰、自噬、上皮-间充质转化、细胞外基质改变等多种途径获得化疗耐药性,并对其潜在的治疗靶点或药物进行总结,以期对RB化疗耐药性的进一步研究提供参考。

关键词:视网膜母细胞瘤;化疗耐药性;肿瘤治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.10

Advance in the chemotherapy resistance of retinoblastoma

Yi-Lin Yu, Sheng-Fang Ge, Jia-Yan Fan

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (General Program) (No.1227050738)

Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Key Laboratory of Orbital Diseases and Ocular Oncology, Shanghai 200011, China

Correspondence to: Jia-Yan Fan. Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Key Laboratory of Orbital Diseases and Ocular Oncology, Shanghai 200011, China. fanjiayan1118@126.com

Received:2023-05-04 Accepted:2023-08-23

Abstract

• Retinoblastoma (RB) is the most common intraocular malignant tumor of children. Chemotherapy is a preferred method in RB treatment, which includes intravenous chemotherapy, intra-arterial chemotherapy and intravitreal chemotherapy. However, the occurrence of chemotherapy resistance often leads to the failure of eye-preserving treatment in RB patients. Therefore, exploring the mechanism of the occurrence of chemotherapy resistance and searching for new strategies and combined medicines for RB treatment are of great clinical significance. This article reviews that RB cells obtain chemotherapy resistance through ATP binding cassette protein (ABC transporter), non-coding RNA, epigenetics modification, autophagy, epithelial mesenchymal transformation, extracellular matrix changes and other ways, and the potential therapeutic targets for chemotherapy resistance are also summarized, in the hope of providing some references for further research on chemotherapy resistance of RB.

• **KEYWORDS:** retinoblastoma; chemotherapy resistance; cancer therapy

Citation: Yu YL, Ge SF, Fan JY. Advance in the chemotherapy resistance of retinoblastoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(10):1653-1657

0 引言

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是儿童最常见的眼内恶性肿瘤,约95%的病例发生在5岁之前,是儿童期致盲、致残的主要眼部疾病^[1-2]。RB的全球发病率约为1/18000~1/16000,相当于每年约有8000例新发病例^[2-3]。既往研究认为,RB起源于原始视网膜祖细胞或视锥前体细胞^[4],通常由视网膜母细胞瘤基因(RB1)的双等位突变引起,可分为遗传型(约占40%)和非遗传型(约占60%)。RB的主要临床表现有白瞳症、斜视、眼球突出、青光眼、前房积脓等,晚期可侵犯视神经,甚至发生颅脑和全身远处转移,危及生命。根据RB的国际分期(IIRC分期及TNM分期),同时考虑患者的基础健康情况、累及眼数、年龄、肿瘤的大小和位置以及转移扩散的可能性等方面,RB的治疗方式可选择动/静脉化疗、局灶治疗、放疗和/或眼球摘除术^[5]。

化疗是RB最主要的治疗方法,包括全身静脉化疗、动脉化疗和玻璃体腔注射化疗。静脉化疗(IVC)是最传统的化疗方式,常用的方案为长春新碱(vincristin, VCR)、依托泊苷(etoposide, VP-16)和卡铂(carboplatin, Carbo)联合的VEC方案^[6]。选择性动脉化疗(IAC)通过股动脉-颈内动脉-眼动脉将化疗药物直接灌注至眼内进行化疗,常用的化疗药物主要为马法兰(melphalan)、卡铂和拓扑替康^[7]。相比IVC,IAC的眼内局部药物浓度更高、对肿

瘤的杀伤作用更强、且全身副作用小,显著提高了RB患儿的保眼率^[8]。另外,RB常伴有玻璃体腔肿瘤种植或播散,玻璃体腔注射化疗作为保眼治疗的辅助手段之一,对于处理视网膜下种植和视网膜瘤体复发有较好的治疗效果^[9]。目前,玻璃体腔注射化疗的常用药物主要包括卡铂、马法兰、甲氨蝶呤等。

近十几年来,RB的治疗模式取得了重大进展,从单纯IAC发展为IAC、IVC、玻璃体腔注射化疗等多种化疗方式^[5],显著提高了RB保眼治疗的成功率。然而,随着化疗次数的不断增加,RB对化疗药物的敏感性逐渐降低,进一步产生化疗耐药性,最终导致保眼治疗的失败。如RB一线化疗药物卡铂通过干扰DNA修复^[6,10]诱导细胞凋亡,长期接受卡铂治疗的患者可通过多重机制^[11-12]获得耐药性,造成保眼治疗失败。研究发现,RB的组织病理学特征与其耐药性密切相关^[13],Schouten-Van Meeteren等^[13]发现,未分化的RB细胞对卡铂、多柔比星和异环磷酰胺更加敏感。然而,目前对于RB发生化疗耐药的机制仍不完全清楚。因此,解析RB药物敏感性的调控机制,探索其关键靶点,对RB的保眼治疗具有重要的临床意义。

1 视网膜母细胞瘤耐药发生机制

1.1 ABC转运蛋白介导 在肿瘤治疗的过程中,获得性多药耐药(MDR)时常发生,是造成肿瘤生长和转移的主要原因之一,导致患者的总生存期短、预后差。目前研究认为,ATP结合盒式蛋白(ABC转运蛋白)过表达诱导的药物外排是发生MDR的最主要原因之一^[14]。ABC转运蛋白是一个庞大且普遍存在的转运体超家族,从ABC-A到ABC-G可分为7个亚家族,其中与癌症MDR相关的主要包括ABC-B中的ABCB1/P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、ABC-G中的ABCG2/乳腺癌耐药蛋白(BCRP)和ABC-C中的ABCCs/多药耐药相关蛋白(MRPs)^[15]。既往研究发现,ABC转运蛋白与RB化疗耐药性的产生密切相关。在RB中,MRPs和p170蛋白的表达增加与其化疗失败相关,使用环孢素可抑制p170表达而改善化疗效果^[16]。在具有依托泊苷/卡铂耐药性的RB细胞系和组织中均检测出ABCB1和ABCC3蛋白的表达升高^[17]。Chan等^[18]在多种耐药的RB细胞系中检测出P-gp的表达较化疗敏感组显著增加,表明RB中的P-gp水平可能是监测药物疗效的潜在靶点。另外,Zhang等^[19]通过单细胞RNA测序,发现卡铂诱导的RB耐药性与ABC转运蛋白的转录组重编程相关;使用ABCB1抑制剂可提高RB对卡铂的治疗敏感性。*FOXM1*(Forkhead Box M1)是控制细胞增殖的关键基因之一,研究发现,*FOXM1*可通过直接上调ABC转运蛋白C79(ABCC4)的转录增强卡铂耐药细胞(Y-4CR)的耐药性^[11]。

1.2 非编码RNA调控 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是一种特殊类型的RNA,尽管ncRNA缺乏翻译成蛋白质的能力,但其对细胞的增殖、凋亡、代谢等多种生物过程具有重要的调控作用^[20]。ncRNA通常包括长链非编码RNA(lncRNA)、microRNA(miRNA)和环状RNA(circRNA),这些ncRNA也被证实与各种眼部疾病(如白内障、早发性视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、眼肿瘤等)的发生和进展相关^[21]。既往研究发现,在RB化疗耐药的发展进程中,ncRNA也发挥着重要作用。近期研究发现,miR-34a可通过调控MAGE-A/p53轴和Notch1的

表达增强RB对化疗的敏感性^[22-23]。miR-222介导的VHL下调通过增加缺氧诱导因子1 α (HIF1 α)的表达促进RB化学耐药性的产生^[24]。lncRNA-LINC00152通过招募miR-1调节RB中的YAP613,增强其对卡铂和阿霉素的耐药性^[25]。Wang等^[26]发现,lncRNAUCA1作为miR-206的内源性RNA与其他RNA竞争,上调c-MET和AXL表达,诱导RB产生卡铂耐药性。另外,He等^[27]发现,miR-184在化疗抵抗的RB细胞系中下降最显著,直接抑制SLC7A5表达,增强RB对化疗药物的敏感性。上述研究提示,调节细胞内ncRNA的表达可作为改善RB治疗中化学耐药性的潜在治疗靶点。

1.3 表观遗传学修饰 表观遗传学修饰是指在不改变DNA序列的情况下,受环境或其他因素影响导致其基因表达发生可遗传的改变,主要包括DNA甲基化、组蛋白甲基化、组蛋白乙酰化、RNA修饰等。越来越多的证据表明,异常的表观遗传调控有助于肿瘤抗性的产生。因此,靶向表观遗传调节因子是逆转耐药性的有效策略^[28]。

泛素样含PHD和环指域1(ubiquitin-like ring finger domains, UHRF1)是DNA甲基化和组蛋白修饰的重要表观遗传调控因子,也是癌细胞增殖和存活的关键调控因子,近年来在癌症研究中颇受关注。He等^[29]发现,UHRF1也是调节RB药物敏感性的关键因子,具体来说,下调UHRF1通过介导XRCC4的低表达增强细胞DNA损伤和凋亡,从而使RB细胞对依托泊苷和喜树碱的敏感性增加。

DOT1L(DOT1 like histone lysine methyltransferase)是一种组蛋白H3K79甲基转移酶,在激活和维持基因转录过程中起着重要作用^[30]。最近,DOT1L已成为MLL基因重排型血液肿瘤的一个热点治疗靶点^[31]。Mao等^[32]发现,在RB中,DOT1L通过靶向*HMG2*或直接破坏DNA损伤修复反应,加速细胞凋亡,从而增强RB细胞对化疗药物的敏感性^[32]。

烟酰胺N-甲基转移酶(NRMT)是一种甲基化酶,在体内能使烟酰胺(NAM)甲基化,生成N1-甲基烟酰胺(MNAM),参与多种代谢途径。研究表明,NRMT通过调控SAM/SAH比值,降低组蛋白的整体甲基化水平,改变细胞的表观遗传状态^[33],从而促进肿瘤进展。Li等^[34]在顺铂耐药的RB细胞系中发现NRMT的表达显著升高,下调NRMT可通过调控CENPA/Myc/Bcl2信号轴提高RB细胞对顺铂的敏感性。

1.4 自噬 自噬(autophagy)是细胞的一种防御机制,通过溶酶体介导,消除受损的细胞器和蛋白质聚集物,促进细胞生存。自噬在肿瘤起始和发展的所有阶段均有参与,在癌症中起双重作用,显示出肿瘤抑制或致癌活性。最近研究显示,自噬的激活与肿瘤细胞的耐药性相关,可作为抵抗化疗耐药的潜在治疗靶点^[35-36]。在RB中,研究发现卡铂耐药的细胞具有更高的自噬活性,进而驱动RB对多种化疗药物(如依托泊苷和长春新碱)耐药性的产生^[37]。另外,CD24是一种高度糖基化的蛋白,通过锚定糖基磷脂酰肌醇与膜脂筏域相连,在多种肿瘤中与患者的不良预后相关^[38],且与肿瘤化疗耐药的产生密切相关^[39-40]。Sun等^[41]发现,在人RB组织及细胞系中,CD24的表达上调与其对长春新碱的耐药性相关。具体来说,CD24可募集PTEN,通过调节PTEN/AKT/mTORC1途径激活自噬,从而降低RB对长春新碱的敏感性^[41]。然而,不受限制的自

噬激活也可导致细胞死亡,称为自噬依赖的细胞死亡。基于此,诱导自噬依赖的细胞死亡正在成为一些实体肿瘤的潜在治疗策略^[42-43]。Liu等^[37]报道了一种通过诱导自噬依赖性的铁死亡消除RB多重耐药性的新策略,该研究使用4-辛基衣康酸(4-octyl itaconate)诱导自噬依赖性铁死亡,从而清除多药耐药的RB细胞^[37]。

1.5 上皮-间充质转化 上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)指上皮细胞获得间充质表型的细胞重编程过程,参与肿瘤侵袭、转移瘤的形成和肿瘤治疗耐药性的产生^[44]。EMT通过下调E-钙黏蛋白和紧密连接黏附分子导致上皮表型丢失,使癌细胞转变为具有侵袭特征的间充质表型,从而促进化疗耐药性的产生^[44]。研究发现,长期暴露于化疗药物的RB细胞可通过ZEB1/SNAI2介导的EMT获得转移样表型,并且通过ABCB1(MDR1)和组织蛋白酶L(CTSL)介导的药物外排进一步获得化疗耐药性^[45]。Suresh Babu等^[45]通过miRNA微阵列检测发现,miR-181a-5p在晚期RB中表达显著降低,这与EMT及耐药相关基因的改变相关;提高miR-181a-5p水平,可降低ZEB1和SNAI2水平,暂停EMT进程,从而提高RB对化疗药物的敏感性。

1.6 细胞外基质改变 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由细胞合成、分泌的生物大分子在细胞表面或细胞之间构成的复杂网络结构。细胞外基质表达谱的改变在肿瘤的发生发展中有着重要作用。研究显示,在依托泊苷耐药的RB中,ECM的表达谱发生显著改变,如蛋白聚糖mRNA表达水平显著降低; α 1-层黏连蛋白、纤连蛋白以及胶原蛋白IV表达水平显著降低^[46]。

1.7 其他机制

肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSCs)是肿瘤中的一小群具有无限增殖潜能的、能重建肿瘤细胞^[47]。最近研究表明,CSCs诱导的癌细胞干样表型是癌症复发、耐药和转移的主要因素^[48]。研究发现,在RB肿瘤干细胞中,过表达miR-3163可降低ABCG2的表达,显著改善RB对顺铂、卡铂、长春新碱、多柔比星和依托泊苷的多药耐药性^[49]。

细胞焦亡又称细胞炎性坏死,是一种有别于细胞凋亡

的溶解性和炎症性程序性细胞死亡途径^[50]。目前认为,细胞焦亡是由细胞内部一类叫做Gasdermins(GSDMs)的蛋白家族所介导的程序性坏死。GSDMs家族共有6个成员,其中5个成员(GSDM-A/B/C/D/E)均可以导致细胞焦亡,但其激活机制各不相同。最新研究发现,GSDM-E通过触发细胞焦亡抑制多种肿瘤的进展,包括三阴性乳腺癌、结直肠癌和黑色素瘤^[51]。Li等^[52]发现,GSDM-E在RB组织和细胞系中的表达均显著降低,上调GSDM-E可通过增强细胞焦亡提高RB细胞对卡铂的敏感性。

综合应激反应(ISR)可促进细胞对来自肿瘤微环境压力的适应^[53]。其中,激活转录因子4(ATF4)是线粒体应激调控中的关键基因,属于广泛应激(如缺氧或营养不足)反应的一部分,其作为数百个基因活动的总开关,帮助细胞在各种压力下生存。最近研究表明,许多类型的肿瘤进展依赖于ATF4相关的应激反应,通过参与抗氧化反应、自噬、氨基酸生物合成和转运等多种途径促进肿瘤进展^[54-59]。另外,ATF4也与肿瘤化疗耐药性的产生相关,Gao等^[60]发现,YAP/TAZ和ATF4通过抑制铁死亡使HCC细胞获得Sorafenib耐药性。在RB中,研究发现,低剂量给予核糖体蛋白L41(RPL41)肽^[61]可通过降解ATF4显著提高RB细胞对卡铂的敏感性^[62]。

2 小结与展望

化疗耐药主要可分为单药耐药和多药耐药。在RB耐药性的发展过程中,一般是以单药耐药起始,之后逐步进展成为多药耐药。根据既往的研究结论,RB细胞化疗耐药性的发生发展主要由ABC转运蛋白过表达^[63]、ncRNA调控、表观遗传学修饰、自噬、EMT、ECM改变等多种途径介导(表1)。针对上述机制,使用相应的靶向药物可提高RB化疗的疗效。然而,目前关于RB耐药性机制的研究尚少,主要集中在对RB细胞系层面的体外实验研究,较少涉及体内研究;同时,目前已发表的相关研究也大多集中在ncRNA调控方面,未找到与耐药性相关的特异分子机制。因此,未来对于RB产生化疗耐药的机制仍需进一步探索,寻找RB化疗耐药性发展的潜在治疗靶点。

表1 提高RB药物敏感性的潜在治疗靶点或药物

治疗靶点或药物	机制	参考文献
ABC蛋白	通过诱导药物外排介导肿瘤细胞的化疗耐药,抑制ABCB1或ABCC4的表达可提高RB细胞的药物敏感性	[11,19,49,63]
miR-34a	调控MAGE-A/p53轴或Notch1的表达,提高RB细胞的药物敏感性	[22-23]
miR-222	介导VHL下调,增加HIF1 α 表达,介导RB耐药性	[24]
LINC00152	招募miR-1、调节YAP613,增强RB对卡铂和阿霉素的耐药性	[25]
LncRNA UCA1	作为miR-206的内源性RNA与其它RNA竞争,上调c-MET和AXL表达,诱导RB细胞对卡铂耐药	[26]
miR-184	抑制SLC7A5表达,增强RB对药物的敏感性	[27]
UHRF1	下调UHRF1可诱导XRCC4低表达,增强细胞DNA损伤和凋亡,提高RB细胞的药物敏感性	[29]
DOT1L	介导HMGA2上调、破坏DNA损伤反应,提高药物敏感性	[32]
CD24	通过PTEN/AKT/mTORC1途径激活自噬,降低RB对长春新碱的敏感性	[41]
4-辛基衣康酸	诱导自噬依赖的铁死亡途径,降低RB细胞的多重耐药性	[37]
miR-181a-5p	降低ZEB1和SNAI2水平,使间充质转化停止,降低RB耐药性	[45]
GSDM-E	上调GSDM-E可增加细胞焦亡,提高RB对卡铂的敏感性	[52]
NRMT	下调NRMT通过调控CENPA/Myc/Bcl2轴,增强RB细胞对顺铂的敏感性	[34]
RPL41肽	低剂量给予RPL41肽可通过降解ATF4,增强RB对卡铂的敏感性	[61]

我国晚期 RB 患者居多,化疗是最主要的治疗方法,根据不同给药途径分为 IVC、IAC 和玻璃体腔注射化疗。RB 化疗的多数药物都是传统的 DNA 毒性或细胞毒性药物,尽管这些传统药物在 RB 的早期治疗以及保眼治疗方面表现出一定的有效性,但药物的耐药也时有发生,造成化疗疗效显著下降,成为保眼治疗失败的主要原因。另外,RB 瘤体异质性强,目前主要的突变基因都是不可成药靶点,导致 RB 靶向治疗研究领域一直面临着严峻挑战。因此,探索 RB 化疗耐药的发生发展机制、寻找 RB 治疗新策略及寻找药物联合治疗的新方法具有重要临床意义。

参考文献

- 1 Global Retinoblastoma Study Group. The Global Retinoblastoma Outcome Study: a prospective, cluster-based analysis of 4064 patients from 149 countries. *Lancet Glob Health* 2022;10(8):e1128-e1140
- 2 Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma. *Lancet* 2012;379(9824):1436-1446
- 3 Peeler CE, Gonzalez E. Retinoblastoma. *N Engl J Med* 2022;386(25):2412
- 4 Yang J, Li YY, Han YP, et al. Single-cell transcriptome profiling reveals intratumoural heterogeneity and malignant progression in retinoblastoma. *Cell Death Dis* 2021;12(12):1100
- 5 Fabian ID, Onadim Z, Karaa E, et al. The management of retinoblastoma. *Oncogene* 2018;37(12):1551-1560
- 6 Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol* 1995;13(4):902-909
- 7 Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology* 2008;115(8):1398-1404, 1404. e1
- 8 Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology* 2010;117(8):1623-1629
- 9 Chassefi F, Shields CL, Ghadimi H, et al. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(8):936-941
- 10 Abramson DH, Lawrence SD, Beaverson KL, et al. Systemic carboplatin for retinoblastoma: change in tumour size over time. *Br J Ophthalmol* 2005;89(12):1616-1619
- 11 Zhu X, Xue LD, Yao Y, et al. The FoxM1-ABCC4 axis mediates carboplatin resistance in human retinoblastoma Y-79 cells. *Acta Biochim Biophys Sin* 2018;50(9):914-920
- 12 Shukla S, Srivastava A, Singh U, et al. Expression of multidrug resistance proteins in retinoblastoma. *Int J Ophthalmol* 2017;10(11):1655-1661
- 13 Schouten-Van Meeteren AYN, van der Valk P, van der Linden HC, et al. Histopathologic features of retinoblastoma and its relation with *in vitro* drug resistance measured by means of the MTT assay. *Cancer* 2001;92(11):2933-2940
- 14 Wang Y, Wang YY, Qin ZY, et al. The role of non-coding RNAs in ABC transporters regulation and their clinical implications of multidrug resistance in cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021;17(3):291-306
- 15 Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res* 2001;11(7):1156-1166
- 16 Chan HS, Lu Y, Grogan TM, et al. Multidrug resistance protein (MRP) expression in retinoblastoma correlates with the rare failure of chemotherapy despite cyclosporine for reversal of P-glycoprotein. *Cancer Res* 1997;57(12):2325-2330
- 17 Balaji S, Santhi R, Kim U, et al. Cancer stem cells with

- overexpression of neuronal markers enhance chemoresistance and invasion in retinoblastoma. *Curr Cancer Drug Targets* 2020;20(9):710-719
- 18 Chan HS, Thomer PS, Haddad G, et al. Multidrug-resistant phenotype in retinoblastoma correlates with P-glycoprotein expression. *Ophthalmology* 1991;98(9):1425-1431
- 19 Zhang MG, Kuznetsoff JN, Owens DA, et al. Early mechanisms of chemoresistance in retinoblastoma. *Cancers* 2022;14(19):4966
- 20 Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in humancarcinomas. *Mol Cancer* 2011;10:38
- 21 Fernandez-Diaz D, Rodriguez-Vidal C, Silva-Rodríguez P, et al. Applications of non-coding RNAs in patients with retinoblastoma. *Front Genet* 2022;13:842509
- 22 Yang G, Fu Y, Lu XY, et al. miR34a regulates the chemosensitivity of retinoblastoma cells via modulation of MAGEA/p53 signaling. *Int J Oncol* 2019;54(1):177-187
- 23 Yin WW, Gao FF, Zhang ST. microRNA34a inhibits the proliferation and promotes the chemosensitivity of retinoblastoma cells by downregulating Notch1 expression. *Mol Med Rep* 2020;22(2):1613-1620
- 24 Li CZ, Zhao J, Sun WY. microRNA-222-mediated VHL downregulation facilitates retinoblastoma chemoresistance by increasing HIF1 α expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(10):9
- 25 Wang Y, Xin DL, Zhou L. LncRNA LINC00152 increases the aggressiveness of human retinoblastoma and enhances carboplatin and adriamycin resistance by regulating miR-613/yes-associated protein 1 (YAP1) axis. *Med Sci Monit* 2020;26:e920886
- 26 Wang NY, Fan HM, Fu SH, et al. Long noncoding RNA UCA1 promotes carboplatin resistance in retinoblastoma cells by acting as a ceRNA of miR-206. *Am J Cancer Res* 2022;12(5):2160-2172
- 27 He TG, Xiao ZY, Xing YQ, et al. Tumor suppressor miR-184 enhances chemosensitivity by directly inhibiting SLC7A5 in retinoblastoma. *Front Oncol* 2019;9:1163
- 28 Wang N, Ma T, Yu B. Targeting epigenetic regulators to overcome drug resistance in cancers. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):69
- 29 He H, Lee C, Kim JK. UHRF₁ depletion sensitizes retinoblastoma cells to chemotherapeutic drugs via downregulation of XRCC4. *Cell Death Dis* 2018;9(2):164
- 30 Wood K, Tellier M, Murphy S. DOT1L and H3K79 methylation in transcription and genomic stability. *Biomolecules* 2018;8(1):11
- 31 Chen CW, Koche RP, Sinha AU, et al. DOT1L inhibits SIRT1-mediated epigenetic silencing to maintain leukemic gene expression in MLL-rearranged leukemia. *Nat Med* 2015;21(4):335-343
- 32 Mao Y, Sun Y, Wu ZX, et al. Targeting of histone methyltransferase DOT1L plays a dual role in chemosensitization of retinoblastoma cells and enhances the efficacy of chemotherapy. *Cell Death Dis* 2021;12(12):1141
- 33 Ulanovskaya OA, Zuhl AM, Cravatt BF. NNMT promotes epigenetic remodeling in cancer by creating a metabolic methylation sink. *Nat Chem Biol* 2013;9(5):300-306
- 34 Li ZR, Zhang L, Liu DR, et al. Knockdown of NRMT enhances sensitivity of retinoblastoma cells to cisplatin through upregulation of the CENPA/Myc/Bcl2 axis. *Cell Death Discov* 2022;8(1):14
- 35 Sui X, Chen R, Wang Z, et al. Autophagy and chemotherapy resistance: a promising therapeutic target for cancer treatment. *Cell Death Dis* 2013;4(10):e838
- 36 Kumar A, Singh UK, Chaudhary A. Targeting autophagy to overcome drug resistance in cancer therapy. *Future Med Chem* 2015;7(12):1535-1542
- 37 Liu K, Huang J, Liu J, et al. Induction of autophagy-dependent ferroptosis to eliminate drug-tolerant human retinoblastoma cells. *Cell Death Dis* 2022;13(6):521
- 38 Eyvazi S, Kazemi B, Dastmalchi S, et al. Involvement of CD24 in

multiple cancer related pathways makes it an interesting new target for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2018;18(4):328-336

39 Lu S, Yao Y, Xu GL, et al. CD24 regulates sorafenib resistance via activating autophagy in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis* 2018;9(6):646

40 Ono YJ, Tanabe A, Tanaka T, et al. Met signaling cascade is amplified by the recruitment of phosphorylated met to lipid rafts via CD24 and leads to drug resistance in endometrial cancer cell lines. *Mol Cancer Ther* 2015;14(10):2353-2363

41 Sun J, Feng DJ, Xi HY, et al. CD24 blunts the sensitivity of retinoblastoma to vincristine by modulating autophagy. *Mol Oncol* 2020;14(8):1740-1759

42 Li CF, Zhang Y, Liu J, et al. Mitochondrial DNA stress triggers autophagy - dependent ferroptotic death. *Autophagy* 2021;17(4):948-960

43 Bonapace L, Bornhauser BC, Schmitz M, et al. Induction of autophagy - dependent necroptosis is required for childhood acute lymphoblastic leukemia cells to overcome glucocorticoid resistance. *J Clin Invest* 2010;120(4):1310-1323

44 Choi HS, Kim YK, Yun PY. Upregulation of MDR - and EMT - related molecules in cisplatin - resistant human oral squamous cell carcinoma cell lines. *Int J Mol Sci* 2019;20(12):3034

45 Suresh Babu V, Bisht A, Mallipatna A, et al. Enhanced epithelial - to - mesenchymal transition and chemoresistance in advanced retinoblastoma tumors is driven by miR - 181a. *Cancers* 2022;14(20):5124

46 Reinhard J, Wagner N, Krämer MM, et al. Expression changes and impact of the extracellular matrix on etoposide resistant human retinoblastoma cell lines. *Int J Mol Sci* 2020;21(12):4322

47 Zhao JH. Cancer stem cells and chemoresistance: the smartest survives the raid. *Pharmacol Ther* 2016;160:145-158

48 Garcia - Mayea Y, Mir C, Masson F, et al. Insights into new mechanisms and models of cancer stem cell multidrug resistance. *Semin Cancer Biol* 2020;60:166-180

49 Jia M, Wei ZH, Liu P, et al. Silencing of ABCG2 by microRNA - 3163 inhibits multidrug resistance in retinoblastoma cancer stem cells. *J Korean Med Sci* 2016;31(6):836-842

50 Loveless R, Bloomquist R, Teng Y. Pyroptosis at the forefront of anticancer immunity. *J Exp Clin Cancer Res* 2021;40(1):264

51 Zhang ZB, Zhang Y, Xia SY, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti - tumour immunity. *Nature* 2020;579(7799):415-420

52 Li F, Xia QY, Ren LA, et al. GSDME increases chemotherapeutic drug sensitivity by inducing pyroptosis in retinoblastoma cells. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022:2371807

53 Pakos - Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, et al. The integrated stress response. *EMBO Rep* 2016;17(10):1374-1395

54 Dey S, Sayers CM, Verginadis II, et al. ATF4 - dependent induction of heme oxygenase 1 prevents anoikis and promotes metastasis. *J Clin Invest* 2015;125(7):2592-2608

55 Faletti S, Osti D, Ceccacci E, et al. LSD1 - directed therapy affects glioblastoma tumorigenicity by deregulating the protective ATF4 - dependent integrated stress response. *Sci Transl Med* 2021;13(623):eabf7036

56 Di Marcantonio D, Martinez E, Kanefsky JS, et al. ATF3 coordinates serine and nucleotide metabolism to drive cell cycle progression in acute myeloid leukemia. *Mol Cell* 2021;81(13):2752-2764. e6

57 Krishnamoorthy GP, Davidson NR, Leach SD, et al. EIF1AX and RAS mutations cooperate to drive thyroid tumorigenesis through ATF4 and c - MYC. *Cancer Discov* 2019;9(2):264-281

58 Chen C, Zhang ZX, Liu CY, et al. ATF4 - dependent fructolysis fuels growth of glioblastoma multiforme. *Nat Commun* 2022;13(1):6108

59 Verginadis II, Avgousti H, Monslow J, et al. A stromal Integrated Stress Response activates perivascular cancer - associated fibroblasts to drive angiogenesis and tumour progression. *Nat Cell Biol* 2022;24(6):940-953

60 Gao RZ, Kalathur RKR, Coto - Llerena M, et al. YAP/TAZ and ATF4 drive resistance to Sorafenib in hepatocellular carcinoma by preventing ferroptosis. *EMBO Mol Med* 2021;13(12):e14351

61 Wang AY, Xu SQ, Zhang XX, et al. Ribosomal protein RPL41 induces rapid degradation of ATF4, a transcription factor critical for tumour cell survival in stress. *J Pathol* 2011;225(2):285-292

62 Geng W, Ren JX, Shi HM, et al. RPL41 sensitizes retinoblastoma cells to chemotherapeutic drugs via ATF4 degradation. *J Cell Physiol* 2021;236(3):2214-2225

63 Yang LD, Zhang LY, Lu L, et al. miR - 214 - 3p regulates multi - drug resistance and apoptosis in retinoblastoma cells by targeting ABCB1 and XIAP. *Oncol Targets Ther* 2020;13:803-811