

## • 综述 •

## 热休克蛋白 70 在肺癌侵袭和转移中的研究进展\*

刘鑫<sup>1</sup>综述, 乔晓娟<sup>2</sup>, 呼群<sup>2△</sup>审校

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科, 内蒙古呼和浩特 010059)

**[摘要]** 肺癌是一种对人类身心造成严重危害的疾病, 是全球的重大公共卫生问题。目前, 尽管靶向药物、化疗药物及免疫药物的联合使用使肺癌患者的生存期和生活质量得到提升, 但复发和远处转移的发生意味着肺癌治疗面临新的困难。热休克蛋白 70 (Hsp70) 作为一种在进化上高度保守的分子伴侣, 在包括肺癌在内的多种实体肿瘤细胞中高表达, 通过抑制细胞凋亡、促进肿瘤微环境的形成、诱导上皮间充质转化及维持癌症干细胞的干细胞特性, 促进肺癌的侵袭及转移, 因此通过研究 Hsp70 在肺癌侵袭及远处转移中的相关机制, 寻找治疗肺癌的新靶点, 并与目前的常规治疗结合, 可能为肺癌的治疗提供新的治疗策略, 该文就以上方面进行综述。

**[关键词]** 热休克蛋白 70; 肺癌; 耐药性; 转移; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.12.032 **中图法分类号:** R563.9

**文章编号:** 1009-5519(2024)12-2131-05 **文献标识码:** A

**Research progress of heat shock proteins 70 in invasion and metastasis of lung cancer\***LIU Xin<sup>1</sup>, QIAO Xiaojuan<sup>2</sup>, HU Qun<sup>2△</sup>

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China;

2. Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China)

**[Abstract]** Lung cancer is a disease that causes serious harm to human body and mind. It is a major public health problem worldwide. At present, although the combination of targeted drugs, chemotherapy drugs and immune drugs has improved the survival and quality of life of patients, the occurrence of recurrence and distant metastasis means that lung cancer treatment faces new difficulties. As an evolutionarily highly conserved chaperone, Heat-Shock Protein 70 (Hsp70) is highly expressed in cells in a variety of solid tumors, including lung cancer, and promotes lung cancer invasion and metastasis by inhibiting apoptosis, promoting the formation of tumor microenvironment, inducing epithelial mesenchymal transformation, and maintaining the stem cell properties of cancer stem cells. Therefore, by studying the relevant mechanism of Hsp70 in lung cancer invasion and distant metastasis, finding new targets for the treatment of lung cancer, and combining it with the current conventional treatment, it may provide new treatment strategies for the treatment of lung cancer. This article reviews the above aspects.

**[Key words]** Hsp70; Lung cancer; Drug resistance; Transfer; Review

癌症统计数据显示, 我国 2022 年肺癌新发病例数占癌症病例总数的 18.2%, 肺癌导致死亡的病例数占癌症死亡病例数的 24.0%<sup>[1]</sup>。肺癌作为癌症死亡谱第一位的疾病, 对人类的身心健康造成了极大的危害<sup>[2]</sup>。目前, 肺癌临床治疗失败和死亡的主要原因是远处转移的发生<sup>[3]</sup>, 绝大多数患者预后普遍较差, 5 年总生存率仅为 20.5%<sup>[4]</sup>。

热休克蛋白 70 (Hsp70) 是热休克蛋白家族中具有高诱导性的伴侣蛋白, 在正常组织中呈低表达状

态, 而在多种肿瘤组织中高表达<sup>[5]</sup>, 参与蛋白折叠并维持客户蛋白的稳定, 通过与关键因子结合后, 激活下游信号通路, 推动肿瘤的侵袭及转移<sup>[6-7]</sup>。研究发现, Hsp70 在肺癌组织中的表达上调, 且敲除 Hsp70 抑制了肺癌细胞的增殖和转移<sup>[8]</sup>。因此, 研究并阐明 Hsp70 促进肺癌的侵袭及转移的相关机制, 进一步探索肺癌的新型治疗策略是必要和有临床意义的。

**1 Hsp70 的结构**

人类基因组编码 13 种 Hsp70 亚型<sup>[9]</sup>。无论哪

\* 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021LHMS08046; 2021MS08153)。

△ 通信作者, E-mail: huqun2015@126.com。

一种亚型的 Hsp70, 都包含 641 个氨基酸残基, 由 2 个高度保守的功能域组成, 包括 1 个 N 端的核苷酸结合区域(NBD)和 1 个 C 端的底物结合区域(SBD): NBD 可以结合并水解 ATP。SBD 被分为 2 个亚结构域: 1 个 N 端上的  $\beta$  夹层结构域, 与作为底物的多肽相互作用; 1 个 C 端上的柔性  $\alpha$  螺旋盖结构域, 充当底物结合袋上的柔性“盖子”。NBD 和 SBD 通过一个连接器偶联, 该连接器由高度保守的富含亮氨酸的基因序列(LRR)组成。此外, C 端尾部有一个 EEVD 基因序列, EEVD 基因序列可以与不同的共伴侣(如核苷酸交换因子 NEF 和 Hsp40)结合, 促进与 Hsp70 结合客户蛋白的折叠及降解<sup>[9]</sup>。

## 2 Hsp70 促进肺癌侵袭及转移的机制

### 2.1 Hsp70 的抗癌细胞凋亡作用

Hsp70 是凋亡过程中的重要调节因子, 在应激发生时维持癌细胞存活。一方面, 细胞内的 Hsp70 可以中和或抑制细胞凋亡途径的关键因子, 阻碍癌细胞凋亡。RIP1 是一种信号传导调节因子, 可触发凋亡级联反应, Hsp70 可通过抑制 RIP1 活性来防止细胞凋亡<sup>[10]</sup>。在线粒体水平, Hsp70 通过抑制 Bax 活化来阻断细胞色素 c (cytc) 和凋亡诱导因子(AIF)从线粒体的释放, 从而阻断热诱导的细胞凋亡。此外, Hsp70 可以直接与 AIF 结合并抑制 AIF 核转位, 从而抑制细胞凋亡, 还通过间接与 EndoG 结合来影响 AIF 阻碍 DNA 酶激活。在线粒体前水平, Hsp70 通过阻断 Bax 易位到线粒体, 从而阻断癌细胞凋亡, 介导卵巢癌细胞对顺铂的耐药性<sup>[11]</sup>。在线粒体后水平, Hsp70 直接与 Apaf-1 结合以阻止 procaspase-9 募集凋亡体, 从而抑制癌细胞凋亡。另一方面, 胞内高水平的 Hsp70 会导致一部分 Hsp70 在肿瘤细胞的溶酶体中积累<sup>[12]</sup>, 溶酶体内含有大量的组织蛋白水解酶, 释放到细胞质中引起类似细胞凋亡的死亡过程, 因此, 溶酶体稳定对于肿瘤的生长和侵袭十分重要。当 Hsp70 定位于溶酶体膜上与 BMP 结合, 通过阻碍溶酶体膜透化及组织蛋白酶的释放来抑制癌细胞凋亡。综上所述, Hsp70 可以通过不同途径促使癌细胞免于凋亡, 从而促进肿瘤的生长和侵袭。

### 2.2 Hsp70 促进肿瘤微环境的形成

Hsp70 在溶酶体中积累, 部分具有活性的 Hsp70 转运到溶酶体膜上。SHEVTSOV 等<sup>[13]</sup> 发现将离体的 Hsp70 肽 TKD/IL-2 激活的 NK 细胞与抑制 PD-1 结合用于肺癌治疗, 可以导致肿瘤生长延迟, 显著提高总生存期(OS)。此外, 部分可溶性 Hsp70 释放到细胞外可使肿瘤细胞对免疫反应脱敏并在肿瘤微环境(TME)的形成中发挥着重要作用<sup>[13-14]</sup>。胞外 Hsp70 与肿瘤抗原肽结合后和抗原呈递细胞上受体相互作用并被呈递给 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞, 引发肿瘤特异性免疫反应。没有与抗原肽结合的 Hsp70 通过与单核细胞上的 TLR2/4 受体结合, 促使 NO 和炎症因子的释放<sup>[15]</sup>。

通过这两种方式, 胞外 Hsp70 有利于形成癌细胞转移的 TME。

### 2.3 Hsp70 调控上皮-间质转化(EMT)促进肺癌侵袭及转移

研究证实, EMT 对肺癌的转移至关重要<sup>[16]</sup>。基质细胞在 TME 中分泌信号分子, 刺激 EMT 来促进癌细胞的侵袭<sup>[17]</sup>, 肺癌转移包括 EMT、细胞黏附、迁移、侵入组织内存活等多个过程。在 LING 等<sup>[18]</sup> 研究显示, Hsp70 在热刺激下过表达, 通过上调缺氧诱导因子-1 $\alpha$  诱导 EMT 来增强肺癌细胞的迁移和侵袭。癌细胞迁移到转移部位后需要进一步侵入组织, 因此需要激活 EMT 来促进细胞黏附及运动。E-钙黏蛋白是一种跨膜蛋白, 与细胞间的黏附密切相关, 而 Hsp70 与 E-钙黏蛋白的表达呈正相关<sup>[19]</sup>。另一项研究表明, 缺乏 Hsp70 的癌细胞获得间充质表型, 表现出加速迁移的能力, 可能由于 Hsp70 的缺乏导致无法构建 E-钙黏蛋白与邻近细胞的连接, 使细胞可以自由迁移<sup>[20]</sup>。

### 2.4 Hsp70 维持肿瘤干细胞(CSCs)的干细胞特性

CSCs 是肿瘤内的亚细胞群, 既往的研究表明, 其来源于正常干细胞且二者具有相似的特征, 如自我更新能力、多向分化潜能等<sup>[21]</sup>。同时, CSCs 还具有高致瘤性<sup>[22]</sup> 和肿瘤内异质性<sup>[23]</sup>。这些特征使 CSCs 对于常规治疗具有耐药性, 最终驱动肿瘤的复发及远处转移<sup>[24]</sup>。多项研究表明, CSCs 在包括肺癌、乳腺癌、脑胶质瘤、结直肠癌等多种实体肿瘤的侵袭转移及耐药性中具有重要的作用<sup>[25-27]</sup>。值得注意的是, Hsp70 除了在癌细胞中大量表达外, 在受到缺氧等刺激的 CSCs 和 EMT 发生的部位表达更多, Hsp70 被认为可以维持 CSCs 的存活和干细胞特性<sup>[8]</sup>。LETTINI 等<sup>[28]</sup> 发现, Hsp70 在具有干细胞特性的肿瘤细胞中上调, 在该项研究中, Hsp70 敲除促使具有 CSCs 样表型的致瘤细胞减少, 并阻碍了肿瘤的侵袭和转移。Hsp70 还可以与 CSCs 表面标志物相互作用影响肺癌的预后及远处转移。CD24 是一种由 31~34 个氨基酸核心蛋白组成的低分子量高度糖基化的黏附分子, 其通过糖基磷脂酰肌醇锚定在细胞膜上<sup>[29]</sup>。CD24 作为 CSCs 表面标志物的一种, 是肺腺癌的预后标志物<sup>[30]</sup>, 且 CD24 下调抑制了肺癌的骨转移<sup>[31]</sup>。研究发现, Hsp70 和 CD24 在肺癌中均呈高表达状态, Hsp70 可以调控 CD24 的表达<sup>[32]</sup>, 调控后可能进一步激活了下游的信号通路, 促进肺癌的侵袭转移, 但相关机制及激活的具体信号通路没有更深入的研究及报道。

此外, Wnt/ $\beta$ -catenin、NF- $\kappa$ B、Notch 等信号通路<sup>[33]</sup> 已被证明在维持 CSCs 的干细胞特性中起关键作用, 这些通路在癌症中失调有助于 CSCs 相关的致瘤性和远处转移的发生<sup>[34-35]</sup>。癌细胞的休眠状态转化是驱动癌症转移和复发的关键因素之一, 激活 Wnt 信号传导可以使休眠 CSCs 转变为活性 CSCs<sup>[36]</sup>。CD44 作为 CSCs 的一种表面标志物, 可以通过 Wnt/

$\beta$ -catenin-FoxM1-Twist 信号传导促进肺癌干细胞的转移活性<sup>[37]</sup>。在大肠癌研究中, Hsp70 可以通过稳定 WNT 信号通路的蛋白质来调节肠上皮细胞中的有丝分裂信号传导, 且 Hsp70 丢失导致  $\beta$ -catenin 的表达和转录活性降低<sup>[38]</sup>。因此, 在肺癌中 Hsp70 可能也会通过激活 Wnt 通路促进癌细胞的侵袭及远处转移, 需要进一步的研究。另一项研究发现, Hsp70 的同型蛋白(HSPA1L)直接参与  $\beta$ -catenin 的转录, 且非小细胞肺癌中上调的 HSPA1L 可以通过 NF- $\kappa$ B 信号通路增强 CSCs 的干细胞特性<sup>[39]</sup>。此外, Notch 信号传导也与 CSCs 的增殖分化及肿瘤免疫密切相关<sup>[40]</sup>, Hsp70 可以激活 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞中 Notch 信号传导介导肿瘤复发<sup>[41]</sup>。因此, 通过抑制 Hsp70 阻断 Notch 信号传导并与常规治疗结合可能可以抑制肿瘤生长并延缓肺癌复发。

### 3 靶向 Hsp70 的新型抑制剂

ZHOU 等<sup>[42]</sup>在体外实验中发现, 2-苯乙炔磺酰胺(PES)抑制了非小细胞肺癌细胞系的增殖, 且肺癌小鼠异种移植瘤模型中, PES 对肿瘤生长具有明显抑制作用。另外, PES 抑制非小细胞肺癌细胞周期进程并促进癌细胞凋亡, 经 PES 处理后的非小细胞肺癌的细胞周期明显被抑制, S 期细胞的百分比显著减少。同时, PES 增加了 E-钙黏蛋白的表达, 并降低了 Vimentin 和基质金属蛋白 9 的表达, 通过调控 EMT 抑制了肺癌细胞的侵袭及转移。半胱天冬酶活化是细胞凋亡的关键步骤, PES 通过半胱天冬酶依赖性方式诱导非小细胞肺癌细胞凋亡, 且抑制了信号通路中 AKT 和 ERK 的磷酸化<sup>[43]</sup>。因此, PES 无论在体内或体外均有抗肺癌细胞的活性, 特别是其对非肿瘤细胞的毒性很小<sup>[44]</sup>。AP-4-139B 是一种新型化合物, 可以募集 CD8<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞及树突状细胞到结肠癌细胞中<sup>[45]</sup>。因此, 经 AP-4-139B 处理的肿瘤细胞有望成为疫苗, 可预防癌症的发生。此外, Hsp70 在 CSCs 表面表达并维持其干细胞特性。Evo 是一种有效的 Hsp70 靶向抗癌药物, 可以最小的毒性根除 CSCs 和非 CSCs<sup>[46]</sup>。HYUN 等<sup>[47]</sup>发现近红外光照射可以抑制口中的 HSP70 表达, 促进 CSCs 的凋亡过程, 但其在肺癌上的应用还需要进一步的探索。

### 4 小结与展望

目前, 尽管肺癌的治疗药物不断发展使治疗取得了飞跃式进步, 但是肺癌患者的复发和远处转移仍是不容忽视的。与正常细胞相比, 肿瘤细胞代谢需求更高, 因此需要更多的分子伴侣维持癌细胞的增殖及转移。Hsp70 作为 Hsp 家族中的一员, 通过抗肿瘤细胞凋亡、促进 TME 形成、激活 EMT 过程及维持 CSCs 的存活及干细胞特性介导了肺癌的侵袭及远处转移。基于 Hsp70 在癌细胞侵袭及转移中的关键作用, 针对 Hsp70 抑制剂已有大量的报道, 如 VER-155008<sup>[48]</sup>、亚甲蓝<sup>[49]</sup>、Mkt-077<sup>[50]</sup>等, 但这些抑制剂

都有一定的局限性, 没有一种被明确证明是选择性的。在一项研究中, 热休克蛋白 90 可以有效靶向乳腺癌干细胞以阻断其迁移和 EMT<sup>[51]</sup>。考虑到 Hsp70 对 CSCs 的干细胞特性维持作用, 并与 CSCs 标志物相互作用, 激活下游信号通路, 影响肺癌的发生及转移, 抑制 Hsp70 的伴侣活性或表达可能会选择性阻断肺癌 CSCs 的产生, 并使其对治疗药物更敏感, 且相关抑制剂几乎没有。因此, Hsp70-CSCs 未来可能成为肺癌治疗的新靶点, 将其与常规治疗相结合, 可降低肺癌患者的复发及转移率, 有望为肺癌的治疗提供一个新思路。

### 参考文献

- [1] 尹周一, 王梦圆, 游伟程, 等. 2022 美国癌症统计报告解读及中美癌症流行情况对比[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 54-63.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] RAOOF S, MULFORD I J, FRISCO-CABANOS H, et al. Targeting FGFR overcomes EMT-mediated resistance in EGFR mutant non-small cell lung cancer[J]. Oncogene, 2019, 38(37): 6399-6413.
- [4] FORCE U P S T, KRIST A H, DAVIDSON K W, et al. Screening for lung cancer: US preventive services task force recommendation statement[J]. JAMA, 2021, 325(10): 962-970.
- [5] CALDERWOOD S K, GONG J L. Heat shock proteins promote cancer; it's a protection racket[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(4): 311-323.
- [6] JEGO G, HAZOUMÉ A, SEIGNEURIC R, et al. Targeting heat shock proteins in cancer[J]. Cancer Lett, 2013, 332(2): 275-285.
- [7] SHEVTSOV M, HUILE G, MULTHOFF G. Membrane heat shock protein 70: a theranostic target for cancer therapy[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2018, 373(1738): 20160526.
- [8] LEI X, HE Q L, LI Z Q, et al. Cancer stem cells in colorectal cancer and the association with chemotherapy resistance[J]. Med Oncol, 2021, 38(4): 43.
- [9] FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ M R, GRAGERA M, OCHOA-IBARROLA L, et al. Hsp70: a master regulator in protein degradation[J]. FEBS Lett, 2017, 591(17): 2648-2660.
- [10] SRINIVASAN S R, CESA L C, LI X K, et al. Heat shock protein 70 (Hsp70) suppresses RIP1-De-



- pendent apoptotic and necroptotic cascades[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(1):58-68.
- [11] STANKIEWICZ A R, LACHAPPELLE G, FOOC P Z, et al. Hsp70 inhibits heat-induced apoptosis upstream of mitochondria by preventing Bax translocation[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(46):38729-38739.
- [12] YANG X K, WANG J D, ZHOU Y, et al. Hsp70 promotes chemoresistance by blocking Bax mitochondrial translocation in ovarian cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2012, 321(2):137-143.
- [13] SHEVTSOV M, MULTHOFF G. Heat shock Protein-Peptide and HSP-Based immunotherapies for the treatment of cancer[J]. *Front Immunol*, 2016, 7:171.
- [14] SHEVTSOV M, PITKIN E, ISCHENKO A, et al. Ex vivo Hsp70-activated NK cells in combination with PD-1 inhibition significantly increase overall survival in preclinical models of glioblastoma and lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:454.
- [15] JUHÁSZ K, THUENAUER R, SPACHINGER A, et al. Lysosomal rerouting of Hsp70 trafficking as a potential immune activating tool for targeting melanoma[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(3):430-440.
- [16] ZININGA T, RAMATSUI L, SHONHAI A. Heat shock proteins as immunomodulators[J]. *Molecules*, 2018, 23(11):2846.
- [17] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3):212-226.
- [18] LING X A, WAN J, PENG B, et al. Hsp70 promotes SUMO of HIF-1  $\alpha$  and promotes lung cancer invasion and metastasis[J]. *J Oncol*, 2021, 2021:7873085.
- [19] YANG L Q, SHI P F, ZHAO G C, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):8.
- [20] ZHANG L, SHEN L L, WU D J. Clinical significance of cancer stem cell markers in lung carcinoma[J]. *Acta Biochim Pol*, 2021, 68(2):187-191.
- [21] KASIOUMI P, VRAZELI P, VEZYRAKI P, et al. Hsp70 (HSP70A1A) downregulation enhances the metastatic ability of cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(3):821-832.
- [22] EUN K, HAM S W, KIM H. Cancer stem cell heterogeneity: origin and new perspectives on CSC targeting[J]. *BMB Rep*, 2017, 50(3):117-125.
- [23] DAS P K, PILLAI S, RAKIB M A, et al. Plasticity of cancer stem cell: origin and role in disease progression and therapy resistance [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(2):397-412.
- [24] TESTA U, CASTELLI G, PELOSI E. Lung cancers: molecular characterization, clonal heterogeneity and evolution, and cancer stem cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(8):248.
- [25] CLARA J A, MONGE C, YANG Y Z, et al. Targeting signalling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells: a clinical update [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(4):204-232.
- [26] BUTTI R, GUNASEKARAN V P, KUMAR T V S, et al. Breast cancer stem cells: Biology and therapeutic implications[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 107:38-52.
- [27] BISEROVA K, JAKOVLEVS A, ULJANOVS R, et al. Cancer stem cells: significance in origin, pathogenesis and treatment of glioblastoma[J]. *Cells*, 2021, 10(3):621.
- [28] LETTINI G, LEPORE S, CRISPO F, et al. Heat shock proteins in cancer stem cell maintenance: A potential therapeutic target? [J]. *Histol Histopathol*, 2020, 35(1):25-37.
- [29] GONG J, WENG D, EGUCHI T, et al. Targeting the hsp70 gene delays mammary tumor initiation and inhibits tumor cell metastasis[J]. *Oncogene*, 2015, 34(43):5460-5471.
- [30] EYVAZI S, KAZEMI B, BANDEHPOUR M, et al. Identification of a novel single chain fragment variable antibody targeting CD24-expressing cancer cells[J]. *Immunol Lett*, 2017, 190:240-246.
- [31] LIU D H, AN M, BAO B L, et al. Nicotine inhibits CD24 expression in Lewis lung carcinoma cells by upregulation of RAS expression [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(2):815-822.
- [32] OKABE H, AOKI K, YOGOSAWA S, et al. Downregulation of CD24 suppresses bone metastasis of lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(1):112-120.
- [33] QIAO X J, GU Y, DU H, et al. Co-expression of CD24 and Hsp70 as a prognostic biomarker

- for lung cancer[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(5): 1023-1032.
- [34] MATSUI W H. Cancer stem cell signaling pathways[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(1 Suppl 1): S8-S19.
- [35] AYOB A Z, RAMASAMY T S. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 20.
- [36] PRIETO-VILA M, TAKAHASHI R U, USUBA W, et al. Drug resistance driven by cancer stem cells and their niche[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2574.
- [37] GIANCOTTI F G. Mechanisms governing metastatic dormancy and reactivation [J]. *Cell*, 2013, 155(4): 750-764.
- [38] SU J, WU S F, WU H Y, et al. CD44 is functionally crucial for driving lung cancer stem cells metastasis through Wnt/ $\beta$ -catenin-FoxM1-Twist signaling[J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(12): 1962-1973.
- [39] TAO Y, MESSER J S, GOSS K H, et al. Hsp70 exerts oncogenic activity in the Apc mutant Min mouse model[J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(7): 731-739.
- [40] CHOI S I, LEE J H, KIM R K, et al. HSPA1L enhances cancer stem Cell-Like properties by activating IGF1R $\beta$  and regulating  $\beta$ -Catenin transcription[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6957.
- [41] MAJUMDER S, CRABTREE J S, GOLDE T E, et al. Targeting notch in oncology: the path forward[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(2): 125-144.
- [42] ZHOU Y, MA J P, ZHANG J H, et al. Pifithrin- $\mu$  is efficacious against non-small cell lung cancer via inhibition of heat shock protein 70[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1): 313-322.
- [43] JURYN CZYK M, LEWKOWICZ P, DOMOWICZ M, et al. Heat shock protein 70(Hsp70) interacts with the Notch1 intracellular domain and contributes to the activity of Notch signaling in myelin-reactive CD4 T cells[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 287: 19-26.
- [44] SUBRAMANIAN C, GROGAN P T, WANG T, et al. Novel C-terminal heat shock protein 90 inhibitors target breast cancer stem cells and block migration, self-renewal, and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(9): 2058-2068.
- [45] YANG J, LIU Z Y, PERRETT S, et al. PES derivative PESA is a potent tool to globally profile cellular targets of PES [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 60: 128553.
- [46] BARNOUD T, LEUNG J C, LEU J I J, et al. A novel inhibitor of HSP70 induces mitochondrial toxicity and immune cell recruitment in tumors [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(23): 5270-5281.
- [47] HYUN S Y, LE H T, MIN H Y, et al. Evodiamine inhibits both stem cell and non-stem-cell populations in human cancer cells by targeting heat shock protein 70 [J]. *Theranostics*, 2021, 11(6): 2932-2952.
- [48] DASH S R, CHATTERJEE S, SINHA S, et al. NIR irradiation enhances the apoptotic potentiality of quinacrine-gold hybrid nanoparticles by modulation of HSP-70 in oral cancer stem cells [J]. *Nanomedicine*, 2022, 40: 102502.
- [49] WEN W, LIU W X, SHAO Y F, et al. VER-155008, a small molecule inhibitor of HSP70 with potent anti-cancer activity on lung cancer cell lines [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2014, 239(5): 638-645.
- [50] JINWAL U K, MIYATA Y, KOREN J, et al. Chemical manipulation of hsp70 ATPase activity regulates tau stability [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(39): 12079-12088.
- [51] MIYATA Y, LI X K, LEE H F, et al. Synthesis and initial evaluation of YM-08, a blood-brain barrier permeable derivative of the heat shock protein 70 (Hsp70) inhibitor MKT-077, which reduces tau levels [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2013, 4(6): 930-939.

(收稿日期: 2023-11-25 修回日期: 2024-03-17)