

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.03.031

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241108.1055.019\(2024-11-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241108.1055.019(2024-11-08))

核糖体蛋白在癌症治疗耐药中的研究进展^{*}

陈 追,揭秋玲,刘明耀,马燕琳[△]

(海南医科大学,第一附属医院,海南医科大学衰老与肿瘤国际研究中心,生殖健康及相关疾病研究与转化教育部重点实验室,生殖医学中心,海南省人类生殖与遗传重点实验室,海口 571199)

[摘要] 核糖体蛋白(RP)是核糖体的重要构成部分,对核糖体的组装和功能至关重要。近期研究表明 RP 与肿瘤细胞的生长、衰老、凋亡、侵袭及耐药等过程密切有关。肿瘤的耐药性是导致肿瘤的治愈率低下的主要原因之一,RP 可以通过信号通路改变、上皮间质转化、癌症干细胞和肿瘤微环境等多种机制影响肿瘤细胞的耐药性,从而造成癌症患者的预后不良。核糖体靶向治疗是一种有希望治疗癌症患者的方法。该文总结了 RP 与多种癌症耐药的机制,为阐明肿瘤耐药机制提供新思路,进而为临床预防和降低肿瘤耐药提供新策略。

[关键词] 核糖体蛋白;肿瘤耐药;上皮间质转化;信号通路;肿瘤微环境

[中图法分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)03-0738-06

Research progress of ribosomal protein in drug resistance in cancer treatment^{*}

CHEN Zhui, JIE Qiuling, LIU Mingyao, MA Yanlin[△]

(Key Laboratory of Reproductive Health Diseases Research and Translation of Ministry of Education, Department of Reproductive Medicine, Hainan Provincial Key Laboratory for Human Reproductive Medicine and Genetic Research, International Center for Aging and Cancer, Hainan Medical University, The First Affiliated Hospital, Hainan Medical University, Haikou, Hainan 571199, China)

[Abstract] Ribosomal protein (RP) is an important part of ribosome, which is very important for the assembly and function of ribosome. Recent studies have shown that RP is closely related to the processes of growth, senescence, apoptosis, invasion and drug resistance of tumor cells. The drug resistance of tumors is one of the main reasons for the low cure rate of tumors. RP can affect the drug resistance of tumor cells through a variety of mechanisms, such as changes in signal pathway, epithelial-mesenchymal transformation, cancer stem cells and tumor microenvironment, resulting in a poor prognosis of cancer patients. Ribosome targeting therapy is a promising method for the treatment of cancer patients. This review summarizes the mechanism of RP and many kinds of cancer drug resistance, provides new ideas for elucidating the mechanism of tumor drug resistance, and then provides new strategies for clinical prevention and reduction of tumor drug resistance.

[Key words] ribosomal protein; tumor drug resistance; epithelial mesenchymal transformation; signal path; tumor microenvironment

核糖体是一种复杂的分子机器,由许多不同的蛋白质和核酸组成,负责每个活细胞中的蛋白质合成^[1]。核糖体蛋白(ribosomal protein, RP)是指构成核糖体的蛋白质,与核糖核酸共同组成核糖体,根据来源于大小亚基的不同分别命名为核糖体大亚基(ribosomal protein large, RPL)和核糖体小亚基(ribosomal protein small, RPS)。近年来的研究表明,RP 广

泛参与了包括肿瘤在内的人类多种疾病的发生、发展过程,通过多种机制影响肿瘤细胞的生长、衰老、凋亡、侵袭与耐药等,RP 对肿瘤的影响成为近年研究的热点。

肿瘤细胞在患者进行化疗时会累积 DNA 损伤,并会增加基因突变的概率,最终少部分肿瘤细胞会被筛选出来从而进化出各种耐药性^[2]。耐药性是癌症

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82360547);海南省重点研发项目(ZDYF2024SHFZ143)。 [△] 通信作者, E-mail: mayanlinma@hotmail.com。

患者难以治愈的主要因素之一,肿瘤的耐药一般分为原发性和获得性^[3],原发性耐药是指最开始治疗就出现癌症逃避,获得性耐药指最初对治疗有反应的肿瘤在进行长期治疗后出现耐药性。大多数的治疗方法都会受到耐药性的限制,从而使治疗效果大大减弱,癌症治疗的耐药性机制多而复杂。研究发现,化疗耐药与抑制凋亡^[4]、靶点突变^[5]、信号通路改变^[6]、上皮间质转化^[7]、药物摄取减少^[8]、肿瘤干细胞^[9]、免疫微环境^[10]等多种机制有关。越来越多的研究表明,RP 在癌症的发展和化疗耐药中起着至关重要的作用。本文将对 RP 在癌症治疗耐药中的机制及其研究进展进行综述。

1 RP 调控上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition,EMT) 导致肿瘤耐药的机制研究

EMT 是一个涉及许多生理和病理条件的细胞过程,在胚胎发生、伤口愈合和恶性进展中起着至关重要的作用^[11]。在 EMT 过程中,细胞-细胞和细胞-细胞外基质的相互作用被重塑,导致上皮细胞和下层基膜彼此分离,并激活转录因子的转录来促进间充质的形成^[12]。癌细胞会根据微环境信号进行表型转换。表型转换使癌细胞获得更多的间质性状,从而促进癌细胞的生长、存活、迁移、侵袭和耐药等^[13]。在肿瘤 EMT 中,STAT3 基因的调控也起着重要作用。STAT3 的基因靶点位于磷酸化的 STAT3 下游,磷酸化的 STAT3 可激活下游基因靶标 SNAIL、SLUG、ZEB1、TWIST 等 EMT 相关转录因子的转录,进而引起 EMT 发生,促进肿瘤细胞的转移及耐药^[14-16]。E-cadherin 和 N-cadherin 是调控 EMT 的关键效应因子,下调 E-cadherin 和上调 N-cadherin 是 EMT 发生的重要环节。

EMT 在肿瘤耐药中有着重要作用,RP 可通过多种环节参与调控 EMT,参与肿瘤耐药^[17]。首先,RP 能调控 EMT 效应因子 E-cadherin 和 N-cadherin 表达,参与肿瘤耐药过程。RP15 过表达可以使 E-cadherin 表达降低和 N-cadherin 表达升高,从而促进 EMT,伴随肿瘤耐药出现^[18]。此外,在鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma,NPC)中,ZHANG 等^[19]发现过表达 RPL14(eL14)通过降低 N-cadherin 和 Vimentin 的表达,增加 E-cadherin 的表达,明显抑制核孔复合体(nuclear pore complex,NPC)细胞的迁移、侵袭和 EMT 过程。卵巢癌是最常见的生殖系统恶性肿瘤之一,大多数患者对铂类药物具有耐药性,导致 5 年总生存率较低^[20-21]。近年来的研究显示,卵巢癌细胞株 A2780 和 SKOV3 出现顺铂耐药后,顺铂治疗剂量对其侵袭、迁移和黏附的抑制能力明显减弱,N-cadherin 和 Vimentin 明显上调,E-cadherin 明显下

调。而将 RPL23 基因敲低后,上述现象明显得到改变,证明过表达的 RPL23 可能通过诱导上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer,EOC)的 EMT 而导致顺铂耐药^[22]。RP 能调控 EMT 转录因子,诱导 EMT,促进肿瘤细胞的转移及耐药。在结直肠癌中,研究者发现核糖体 RNA 加工 12 同系物(ribosome RNA processing 12 homolog,RRP12)的下调可抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭,且 RRP12 通过锌指 E 盒结合同源框 1(Zinc finger E-box binding homeobox 1,ZEB1)介导的方式参与结直肠癌细胞系的 EMT 过程^[23]。此外,RP 还可以通过多种信号通路激活 EMT 过程。ZHANG 等^[24]研究发现 RPL22L 能激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)途径诱导 EMT 进程。而神奇的是,ERK 抑制剂可以增强索拉非尼在核糖体蛋白 L22 类似物 1(ribosomal protein L22 like 1,RPL22L1)高表达肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)中的疗效。这表明 ERK 抑制剂能够提高 RPL22L1 对 HCC 患者的索拉非尼疗效。在结直肠癌组织中,RPL34 的表达高于正常组织,进一步探索发现 RPL34 的高表达能够加速了细胞周期进程,激活 JAK2/STAT3 信号通路,从而诱导 EMT 过程^[25]。最后,RP 可通过调控肿瘤细胞表型影响 EMT,导致细胞耐药。在乳腺癌细胞中,RPL27A 是带有 W4PU732S 序列的转运 RNA 衍生片段 19(transfer RNA-derived fragment 19 with sequence W4PU732S,tRF-19-W4PU732S)的下游靶点,沉默的 tRF-19-W4PU732S 可减弱 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移和侵袭,增强细胞凋亡。相反,过表达 tRF-19-W4PU732S 可促进 MCF-7 细胞增殖、迁移和侵袭,减少凋亡^[26]。此外,RPL32 在 HCC 标本中高表达,且 RPL32 缺失后,SMMC-7721 和 SK-HEP-1 细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭能力均减弱,表明 RPL32 与 HCC 患者预后不良相关,可促进 HCC 细胞的存活、迁移和侵袭^[27]。

2 RP 调控信号通路导致肿瘤耐药的机制研究

信号通路与肿瘤耐药之间存在密切的联系。在肿瘤耐药中,信号通路的异常活化或失调起着重要的作用。一些信号通路的异常激活可以促进细胞生长和存活,从而使肿瘤细胞对药物产生耐药性^[28]。此外,信号通路与肿瘤耐药之间存在相互作用。药物治疗可以改变信号通路的活性,而肿瘤细胞为了逃避药物的杀伤作用,其会通过调整信号通路从而获得耐药性^[29]。

2.1 核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2,Nrf2)与肿瘤耐药

信号通路的改变是引起肿瘤耐药产生的重要机

制之一。Nrf2 主要通过 KEAP1/Nrf2/ARE 信号通路调控基因转录,并通过抗氧化应激清除有害物质来保护细胞,进而促进肿瘤细胞生长和对化疗药物产生耐药性^[30]。Keap1 是一种 E3 泛素连接酶,它与 Nrf2 蛋白结合并将其泛素化,导致 Nrf2 的降解。p62 是一种参与细胞自噬过程的蛋白,自噬通量受损会使 p62 积累,导致 Keap1 被 p62 隔离,无法与 Nrf2 结合,导致 Nrf2 信号传导增加^[31]。家族成员 117B(family with sequence similarity 117 member B, FAM117B) 通过其 ETGE 基序破坏 KEAP1/Nrf2 相互作用,减少 Nrf2 泛素降解,激活 KEAP1/Nrf2 信号通路,最终促进胃癌细胞的生长和耐药。即 KEAP1/Nrf2 信号通路的激活是 FAM117B 诱导胃癌细胞生长和化疗耐药的重要原因^[32]。合欢豆凝集素(abrus agglutinin, AGG)是一种从合欢豆种子中分离的异四聚体 II 型核糖体失活蛋白, PANIGRAHI 等^[31]在口腔癌仓鼠模型中,研究发现 AGG 可以抑制 Nrf2 的表达,从而抑制口腔癌变和降低肿瘤耐药,可用于治疗口腔癌。在胃癌中,沉默 RPS6 可降低人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)扩增型 Nrf2 的表达并恢复其敏感性。胃癌患者中 Nrf2 高表达预示治疗耐药,因此抑制 RPS6 和 Nrf2 可防止抗 HER2 药物的耐药^[33]。

2.2 核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 信号通路 with 肿瘤耐药

NF- κ B 信号通路在细胞增殖、抗凋亡、转移、侵袭和化疗耐药等多种细胞过程中起着关键作用^[34]。在直肠癌中,泛素结合酶 E2J1(ubiquitin conjugating enzyme E2I, UBE2J1)-TRIM25 形成 E2~E3 复合物,物理上与 RPS3 相互作用并在 K214 残基上靶向 RPS3 泛素化和降解。而 UBE2J1 过表达引起 RPS3 下调,抑制了 NF- κ B 向细胞核的转运,从而使 NF- κ B 信号通路失活^[35]。有研究表明,沉默 RPS3 能促进嗜铁蛋白 2(lipocalin-2, LCN2)调控的 NF- κ B 通路,导致促进口腔鳞状细胞癌对顺铂的敏感性^[36]。RPS3 位于 NF- κ B 调控基因的上游,通过与神经丛中 NF- κ B c 相互作用激活 NF- κ B 通路。当 LCN2 表达降低时,会影响 RPS3 与 NF- κ B 的结合,从而降低 NF- κ B 的活化。通过建立 D-LCN2-RPS3-NF- κ B 调控模型,发现维生素 D 促进 LCN2 启动子甲基化,抑制 LCN2 蛋白表达,降低 LCN2-rps3 结合,从而降低 RPS3-NF- κ B 结合。NF- κ B 复合物的形成最终降低了 NF- κ B 的活化,从而增加了肿瘤对顺铂的化疗敏感性^[36]。

2.3 磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,

mTOR)信号通路与肿瘤耐药

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是真核细胞中高度保守的信号转导网络,可促进细胞存活、细胞生长和细胞周期进程。PI3K/Akt/mTOR 中不同信号通路的多种相互作用可调节生长因子对转录因子的信号传导,信号转导的失调可促进癌症发生^[37]。已有研究证实, Akt3 的上调会引起乳腺癌中 Akt 抑制剂 MK2206 的耐药^[38]。缺乏 mTOR 通路依赖可能被认为是原发性耐药的机制。在前列腺癌(prostate cancer, PCa)中, RPL22L1 通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路中几个关键分子的磷酸化,包括 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR,进而激活 PCa 细胞中的 PI3K/Akt/mTOR 通路,促进了 PCa 细胞的增殖、迁移和侵袭。而使用 PI3K/Akt 通路抑制剂 LY294002 阻断 PI3K/Akt 通路后,明显消除了 RPL22L1 对 PCa 细胞增殖和侵袭的致癌作用,减弱了 PCa 细胞耐药^[39]。 70×10^3 的 S6 激酶(70 kilodalton ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)是 PI3K/Akt/mTOR 通路的关键下游效应因子,其激活受到丝氨酸/苏氨酸磷酸化的调控,研究发现活化的 p70S6K 可促进肿瘤的耐药^[40]。在 PI3K/Akt/mTOR/RPS6 通路中, Nrf2 可能是抗 HER2 药物耐药的潜在效应因子。RPS6 是 Nrf2 的开关之一, RPS6 可与 La/SSB 蛋白相互作用,结合 NRF2 的 mRNA,诱导其在氧化应激条件下的翻译增加。抑制 RPS6 可降低 HER2 扩增型胃癌中 Nrf2 的表达并恢复其敏感性,这一结果也在胃癌患者中得到证实,胃癌患者 Nrf2 高表达预示治疗耐药^[33]。

3 RP 与肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)的耐药机制研究

大多数恶性肿瘤是由多个表型不同的肿瘤亚细胞群组成的,近几年的研究认为产生治疗耐药性的主要原因之一是由肿瘤内可塑性细胞的表型多样性引起的^[41]。CSC 是一种在肿瘤组织中具有干细胞特性的亚群细胞,它们具有自我更新、增殖和分化为多种肿瘤细胞的能力。CSC 通过激活有关自我更新的信号通路、DNA 修复、微环境和 ABC 转运蛋白的表达,将这些机制作为潜在因素可以消除 CSC,最终减少癌症复发^[42]。索拉非尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),对肿瘤细胞具有强大的抗血管生成和抗增殖作用。CSC 的存在是肿瘤细胞索拉非尼耐药性的重要因素, CD133⁺ CSC 与耐药性和肿瘤起始有关^[43]。既往研究显示,核糖体 S6 蛋白激酶 4(ribosomal S6 kinase 4, RSK4)通过直接磷酸化糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 β)的 Ser9 激活 β -catenin 信号通路,从而有效地降低 CSC 的特性并改善放射治疗敏感

性^[44]。在卵巢上皮癌中,酰基甘油激酶(acylglycerol kinase, AGK)作为一种新的 CSC 生物标志物,通过与 RPL39 的物理相互作用,促进卵巢上皮癌产生化疗耐药性,引起预后不良^[45]。同时,在胶质母细胞瘤也发现获得性耐药是引起预后不良的主要因素, HIDE 等^[46]研究发现 RPS6 促进了胶质母细胞瘤细胞的成球能力和 CSC 标记物的表达,导致胶质母细胞瘤获得耐药性。该团队进一步研究发现,核糖体的掺入和 RPS6 的过表达在多形性胶质母细胞瘤细胞中会重编程并促进 CSC 诱导表达^[47]。因此,RP 可通过调节 CSC 增殖、聚集成球能力和干性等,诱导肿瘤细胞的耐药发生。

4 RP 与肿瘤微环境 (tumor micro-environment, TME)的耐药机制研究

TME 是指肿瘤细胞存在的周围微环境,包括肿瘤中所有非癌性宿主细胞^[48]。TME 可以促使肿瘤血管生成,诱导外周免疫耐受。同时,微环境中的免疫细胞也能影响癌细胞的生长和进化,导致了肿瘤的异质性。TME 是研究肿瘤进展和肿瘤治疗耐药的关键因素^[49]。在头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)中, pescadillo 核糖体生物发生因子 1(pescadillo ribosomal biogenesis factor 1, PES1)明显上升,其与人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)状态、临床分级、肿瘤分期、TP53 突变状态息息相关, PES1 表达的下降会导致肿瘤浸润性免疫细胞和抗肿瘤药物敏感性上升;对该机制的研究有利于找到 HNSCC 的治疗方法^[50]。此外, MA 等^[51]在 10 例接受 ICB 新辅助治疗的局部晚期食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者中进一步证实了 PES1 通过阻断 ESCC 中 ILF3-IL15 复合物降低 CD8⁺ T 细胞浸润和免疫治疗敏感性。巧合的是, LI 等^[52]研究也发现, PES1 与 c-Myc 高度相关,并在肿瘤免疫微环境中发挥重要作用,沉默 PES1 可减少 HNSCC 细胞增殖和肿瘤生长,并能明显降低 HNSCC 细胞对顺铂敏感。肿瘤免疫浸润是肿瘤微环境的一个重要组成部分。RP 可通过形成免疫浸润调控肿瘤细胞的耐药。在 HCC 中, RPS24 通过促进细胞增殖和形成免疫抑制微环境来影响 HCC 的发展和耐药^[53]。另外,还有一项新的研究发现 RPL27A 在 HCC 中的表达水平与 TP53 突变和免疫浸润密切相关^[54]。在肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)中,线粒体大亚基蛋白 L12 (mitochondrial ribosomal protein L12, MRPL12)在标本中明显上升,证明 MRPL12 高表达与较差的预后相关,同时, MRPL12 敲低抑制 LUAD 细胞的增殖、迁移和侵袭,证明 MRPL12 是一种预后生物标志物,与 LUAD

的免疫浸润相关^[55]。WEI 等^[56]发现线粒体核糖体蛋白 L19 (mitochondrial ribosomal protein L19, MRPL19)与 LUAD 患者预后不良及免疫浸润相关, MRPL19 可能对 LUAD 具有促癌作用。因此,RP 可通过多方面调控肿瘤微环境成分参与肿瘤细胞的耐药机制。

5 总结与展望

耐药是癌症治疗面临的巨大挑战,由于其机制复杂,影响因素繁多,一直难以得到解决,导致癌症患者的死亡率大幅度升高。近年来,随着 RP 研究的增加,发现其高度参与了肿瘤的整个过程,研究者们逐渐发现 RP 通过激活 EMT 进程、信号通路、免疫微环境、CSC 等机制促进肿瘤耐药,这提示了研究 RP 在肿瘤细胞治疗耐药方面有巨大前景。继续深入研究 PR 与肿瘤耐药之间的作用机制,有望找到降低肿瘤治疗耐药性的方法从而达到良好的抗肿瘤疗效的目的。

参考文献

- PELLETIER J, THOMAS G, VOLAREVIĆ S. Ribosome biogenesis in cancer: new players and therapeutic avenues[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(1): 51-63.
- IPPONI A, GOODE D L, BEDO J, et al. MTOR signaling orchestrates stress-induced mutagenesis, facilitating adaptive evolution in cancer[J]. *Science*, 2020, 368(6495): 1127-1131.
- NUSSINOV R, JANG H. Direct K-Ras inhibitors to treat cancers: progress, new insights, and approaches to treat resistance[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2024, 64: 231-253.
- CAI J, XU X, SAW P E. Nanomedicine targeting ferroptosis to overcome anticancer therapeutic resistance[J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(1): 19-40.
- HERZOG S K, FUQUA S A W. ESR1 mutations and therapeutic resistance in metastatic breast cancer: progress and remaining challenges[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(2): 174-186.
- SHAN K S, BONANO-RIOS A, THEIK N W Y, et al. Molecular targeting of the phosphoinositide-3-protein kinase (PI3K) pathway across various cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 1973.
- TERRAGNO M, VETROVA A, SEMENOV O, et al. Mesenchymal-epithelial transition and

- AXL inhibitor TP-0903 sensitise triple-negative breast cancer cells to the antimalarial compound, artesunate [J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 425.
- [8] PARVEEN R, MOHAPATRA S, AHMAD S, et al. Amalgamation of nanotechnology for delivery of bioactive constituents in solid tumors [J]. *Curr Drug Deliv*, 2023, 20(5): 457-482.
- [9] LEE T K, GUAN X Y, MA S. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma-from origin to clinical implications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(1): 26-44.
- [10] OURA K, MORISHITA A, TANI J, et al. Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5801.
- [11] MANFIOLETTI G, FEDELE M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) 2021 [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5848.
- [12] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84.
- [13] PÉREZ-GONZÁLEZ A, BÉVANT K, BLANPAIN C. Cancer cell plasticity during tumor progression, metastasis and response to therapy [J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(8): 1063-1082.
- [14] LIU L, ZHANG Z, ZHANG G, et al. Down-regulation of PADI2 prevents proliferation and epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer through inhibiting JAK2/STAT3 pathway in vitro and in vivo, alone or in combination with Olaparib [J]. *J Transl Med*, 2020, 18 (1): 357.
- [15] SHIH P C, MEI K C. Role of STAT3 signaling transduction pathways in cancer stem cell-associated chemoresistance [J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(6): 1450-1458.
- [16] SADRKHANLOO M, ENTEZARI M, OROUEI S, et al. STAT3-EMT axis in tumors: modulation of cancer metastasis, stemness and therapy response [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106311.
- [17] XUE W, YANG L, CHEN C, et al. Wnt/ β -catenin-driven EMT regulation in human cancers [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 79.
- [18] DENG Z, XU Y, CAI Y, et al. Inhibition of ribosomal RNA processing 15 homolog (RRP15) suppressed tumor growth, invasion and epithelial to mesenchymal transition (EMT) of colon cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3528.
- [19] ZHANG Z, ZHANG Y, QIU Y, et al. Human/eukaryotic ribosomal protein L14 (RPL14/eL14) overexpression represses proliferation, migration, invasion and EMT process in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 2175-2186.
- [20] LI H, LIN R, ZHANG Y, et al. N6-methyladenosine-modified circPLPP4 sustains cisplatin resistance in ovarian cancer cells via PIK3R1 upregulation [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 5.
- [21] RICHARDSON D L, ESKANDER R N, O'MALLEY D M. Advances in ovarian cancer care and unmet treatment needs for patients with platinum resistance: a narrative review [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(6): 851-859.
- [22] LIU Y, LAI S, HE J, et al. Targeting RPL23 restores chemosensitivity of cisplatin-resistant ovarian carcinoma by inhibiting EMT [J]. *Cyotechnology*, 2022, 74(3): 421-432.
- [23] AN G, LIU Y, HOU Y, et al. RRP12 suppresses cell migration and invasion in colorectal cancer cell via regulation of epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2023, 14(5): 2111-2123.
- [24] ZHANG D, ZHOU Y, MA Y, et al. Ribosomal protein L22-like1 (RPL22L1) mediates sorafenib sensitivity via ERK in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 365.
- [25] LIANG Y C, LI R, BAO S R, et al. Artificial down-regulation of ribosomal protein L34 restricts the proliferation and metastasis of colorectal cancer by suppressing the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Hum Gene Ther*, 2023, 34(15): 719-731.
- [26] ZHANG Z, LIU Z, ZHAO W, et al. tRF-19-W4-PU732S promotes breast cancer cell malignant activity by targeting inhibition of RPL27A (ribosomal protein-L27A) [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 2087-2098.

- [27] HOU G, LU Z, JIANG J, et al. Ribosomal protein L32 enhances hepatocellular carcinoma progression [J]. *Cancer Med*, 2023, 12 (9): 10791-10803.
- [28] WANG X, JIANG W, DU Y, et al. Targeting feedback activation of signaling transduction pathways to overcome drug resistance in cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2022, 65: 100884.
- [29] YIP H Y K, PAPA A. Signaling pathways in cancer: therapeutic targets, combinatorial treatments, and new developments [J]. *Cells*, 2021, 10(3): 659.
- [30] LI D, HONG X, ZHAO F, et al. Targeting Nrf2 may reverse the drug resistance in ovarian cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 116.
- [31] PANIGRAHI D P, BHOL C S, Nagini S, et al. Abrus agglutinin inhibits oral carcinogenesis through inactivation of NRF2 signaling pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 155: 1123-1132.
- [32] ZHOU Y, CHEN Y, SHI Y, et al. FAM117B promotes gastric cancer growth and drug resistance by targeting the KEAP1/NRF2 signaling pathway [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(3): e158705.
- [33] GAMBARDELLA V, GIMENO-VALIENTE F, TARAZONA N, et al. NRF2 through RPS6 activation is related to anti-HER2 drug resistance in HER2-amplified gastric cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5): 1639-1649.
- [34] WU D, TIAN S, ZHU W. Modulating multi-drug resistance to drug-based antitumor therapies through NF- κ B signaling pathway: mechanisms and perspectives [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(6): 503-515.
- [35] WANG T, JIN C, YANG P, et al. UBE2J1 inhibits colorectal cancer progression by promoting ubiquitination and degradation of RPS3 [J]. *Oncogene*, 2023, 42(9): 651-664.
- [36] HUANG Z, ZHANG Y, LI H, et al. Vitamin D promotes the cisplatin sensitivity of oral squamous cell carcinoma by inhibiting LCN2-modulated NF- κ B pathway activation through RPS3 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 936.
- [37] GLAVIANO A, FOO A S C, LAM H Y, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [38] STOTTRUP C, TSANG T, CHIN Y R. Upregulation of Akt3 confers resistance to the Akt inhibitor MK2206 in breast cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(8): 1964-1974.
- [39] YI X, ZHANG C, LIU B, et al. Ribosomal protein L22-likel promotes prostate cancer progression by activating PI3K/Akt/mTOR signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(3): 403-411.
- [40] ARTEMENKO M, ZHONG S S W, TO S K Y, et al. P70 S6 kinase as a therapeutic target in cancers; more than just an mTOR effector [J]. *Cancer Lett*, 2022, 535: 215593.
- [41] GANESH K, MASSAGUÉ J. Targeting metastatic cancer [J]. *Nat Med*, 2021, 27(1): 34-44.
- [42] PATIL T, ROHIWAL S S, TIWARI A P. Stem cells: therapeutic implications in chemotherapy and radiotherapy resistance in cancer therapy [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2023, 18(6): 750-765.
- [43] CHEN S, DU Y, GUAN X Y, et al. The current status of tumor microenvironment and cancer stem cells in sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1204513.
- [44] LI M Y, FAN L N, HAN D H, et al. Ribosomal S6 protein kinase 4 promotes radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(8): 4301-4319.
- [45] SUN F, WEI Y, LIU Z, et al. Acylglycerol kinase promotes ovarian cancer progression and regulates mitochondria function by interacting with ribosomal protein L39 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 238.
- [46] HIDE T, SHIBAHARA I, INUKAI M, et al. Ribosomal proteins induce stem cell-like characteristics in glioma cells as an “extra-ribosomal function” [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2022, 39(2): 51-56.
- [47] HIDE T, SHIBAHARA I, INUKAI M, et al. Ribosomes and ribosomal proteins promote plasticity and stemness induction in glioma cells via reprogramming [J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2142.