

# 应激颗粒抑制剤的研究进展

李娟<sup>1,2</sup>, 周钰林<sup>1,2</sup>, 金志刚<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>浙江师范大学化学与生命科学学院, 浙江 金华

<sup>2</sup>浙江省野生动物生物技术与保护利用重点实验室, 浙江 金华

Email: [lijuanxn@zjnu.edu.cn](mailto:lijuanxn@zjnu.edu.cn), [\\*zgkin@zjnu.edu.cn](mailto:*zgkin@zjnu.edu.cn)

收稿日期: 2021年3月8日; 录用日期: 2021年3月22日; 发布日期: 2021年4月9日

## 摘要

在多种逆境条件下, 真核生物通常会在细胞质中形成呈聚集状颗粒的mRNA-蛋白质复合物, 即应激颗粒(stress granules, SGs)。SGs的形成具有重要生理意义, 包括通过调控mRNA翻译以及抑制细胞凋亡相关信号通路等机制, 将逆境压力对细胞造成的损伤最小化, 并促进细胞对逆境条件的适应以及在逆境条件下的存活。研究表明, SGs与多种疾病的发生关联紧密, 包括多种类型的肿瘤、神经退行性疾病以及病毒感染相关疾病等。肿瘤细胞利用SGs促进了逆境条件下的存活, 而一些神经退行性疾病中蛋白聚集体的形成也与异常SGs密切相关。因此, SGs逐渐成为以上疾病的新型药物靶点并受到越来越多研究的关注, SGs抑制剤也就应运而生。本文主要就靶向SGs的化合物及其在相关疾病中的应用进行了总结和探讨, 以期SGs抑制剤的研究及其临床应用提供参考。

## 关键词

应激颗粒, 神经退行性疾病, 肿瘤, 病毒感染, 抑制剤

# Progress on the Inhibitors of Stress Granules

Juan Li<sup>1,2</sup>, Yulin Zhou<sup>1,2</sup>, Zhigang Jin<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Chemistry and Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

<sup>2</sup>Zhejiang Key Laboratory of Wild Animal Biotechnology and Protection and Utilization, Jinhua Zhejiang

Email: [lijuanxn@zjnu.edu.cn](mailto:lijuanxn@zjnu.edu.cn), [\\*zgkin@zjnu.edu.cn](mailto:*zgkin@zjnu.edu.cn)

Received: Mar. 8<sup>th</sup>, 2021; accepted: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2021; published: Apr. 9<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Upon a variety of adverse conditions, eukaryotic cells usually form aggregating droplet-like mRNA-protein complexes namely stress granules (SGs) in the cytoplasm. The physiological signi-

\*通讯作者。

ificance of SGs formation is to minimize stress-related damage, promote stress adaptation and cell survival via regulation of mRNA translation and inhibition of apoptosis-related signaling pathways. Accordingly, dysregulation of SGs are closely associated with many diseases, including many types of cancer, neurodegenerative diseases and viral infectious diseases SGs hijacked by cancer cells promote the survival of cancer cells under adverse conditions, while protein aggregates found in some neurodegenerative diseases are also related to abnormal SGs. Therefore, SGs attract the attention of growing studies as a new therapeutic target, concomitantly with the emergence of SGs inhibitors. This review will summarize and discuss recent progress on compounds targeting SGs and their application in SGs-related diseases, which may be helpful for research and therapeutic application of SGs inhibitors.

## Keywords

Stress Granules, Neurodegenerative Disease, Cancer, Viral Infections, Inhibitors

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

真核细胞在受到热刺激、营养缺乏、氧化应激、紫外辐射和病毒感染等外界胁迫时，细胞会迅速启动其压力应答机制，通常在细胞质中形成颗粒状的 mRNA-蛋白质复合物，称为应激颗粒(stress granules, SGs)。细胞对逆境条件的反应及适应，可以体现在基因转录、表观遗传以及 mRNA 翻译等水平上的变化。近年来越来越多证据表明，细胞对逆境条件的适应，主要依赖于对某些促进环境适应和细胞存活的 mRNA 的选择性翻译。在逆境压力下，多数 mRNA 的翻译被暂停，mRNA、翻译调控因子以及其他 RNA 结合蛋白从多聚核糖体被转运至将来形成的 SGs。逆境条件下细胞可利用的能源物质有限，这些资源需要集中起来翻译那些帮助细胞渡过难关的应激蛋白(如热休克蛋白)。而一些非必需 mRNA 的翻译需要暂时关闭，但这些 mRNA 又不能降解从而在恢复正常环境后可以重启翻译。SGs 就是暂存这些 mRNA 的“避风港”。

研究表明 SGs 与多种疾病的发生密切相关，包括多种类型的肿瘤、神经退行性疾病以及病毒感染相关疾病等。肿瘤细胞将 SGs 作为逃脱细胞凋亡、促进细胞存活的一种工具，从而促进了肿瘤的发生发展。而一些神经退行性疾病中蛋白聚集体可以将 SGs 作为凝结核起始点，最终将正常的可逆型 SGs 转化为异常的持续型 SGs。因此，SGs 逐渐成为以上疾病的新型药物靶点并受到越来越多研究的关注，SGs 抑制剂也就应运而生。本文主要就靶向 SGs 的化合物及其在相关疾病中的应用进行了总结和探讨。

## 2. SGs 的动态

### 2.1. SGs 的结构和成分

SGs 是一种在细胞质中没有膜包被的聚集体，尺寸分布在 0.1 到 2.0 微米不等。SGs 主要由密集而稳定的“核心”结构和包含内在无序区(intrinsic disordered region, IDR)的动态“外壳”两部分组成，这两个区域可能具有不同的成分功能和动力学[1]。应激颗粒的这一特性涉及“液-液相分离”(liquid-liquid phase separations, LLPS)过程，这个过程仅限于围绕稳定核结构的动态“外壳”，并且 RNA 结合蛋白上的多个 IDR 序列是促进 LLPS 所必需的[2] [3]。

SGs 包含未翻译的 mRNA、翻译起始因子、核糖体小亚基和很多 RNA 结合蛋白[4] [5]。应激颗粒的“核心”稳定结构约 50%的成分是 RNA 结合蛋白[1] [6]。研究发现在不同条件下形成的 SGs 的成分不同,表明其组装具有压力和细胞特异性差异[7] [8] [9]。SGs 也包含非 RNA 结合蛋白,包括翻译后修饰酶、代谢酶以及蛋白质或 RNA 复合物,这些蛋白通过蛋白质-蛋白质相互作用被募集到应激颗粒,参与影响应激颗粒的组装和解聚。应激颗粒可以通过招募一些信号通路中的组分来调控信号通路的转导及其生理效应[1]。

## 2.2. SGs 的组装与解聚

真核细胞中诱导 SGs 形成的机制主要有两种:一种机制依赖于 eIF2 $\alpha$  第 51 位丝氨酸的磷酸化。四种蛋白激酶分别负责了不同压力引起的 eIF2 $\alpha$  磷酸化: HRI (Heme-regulated eIF2 $\alpha$  Kinase)负责在渗透压力或氧化压力引起的 eIF2 $\alpha$  磷酸化; PKR (protein kinase R)负责在某些病毒感染细胞后引起的 eIF2 $\alpha$  磷酸化; GCN2 (general control nonderepressible 2)负责在细胞缺乏氨基酸或其他营养等压力下引起的 eIF2 $\alpha$  磷酸化; PERK (PKR-like endoplasmic reticulum kinase)负责蛋白未折叠或错误折叠的内质网压力引起的 eIF2 $\alpha$  磷酸化[10]。尽管不同激酶的激活与应激源的类型有关,但也存在同一应激源通过激活不同激酶导致 eIF2 $\alpha$  磷酸化现象出现[11]。另一种机制不依赖于 eIF2 $\alpha$  的磷酸化,主要是 eIF4A 和 eIF4E 活性抑制导致翻译起始受阻,进而促进 SG 形成[12]。当翻译起始受阻后,具有 IDR 的 RNA 结合蛋白可能先发生自聚集形成 SG 内核,然后通过蛋白-蛋白相互作用,SG 内核进一步融合、生长并形成外壳。另一种 SG 形成假设则认为 SGs 先通过 LLPS 形成颗粒外壳,然后颗粒内局部高浓度的 RNA 结合蛋白聚集形成 SGs 内核。当环境压力解除或细胞适应压力后,SGs 就会发生解聚。目前有两种关于 SGs 的解聚理论:其一认为 SGs 通过分子伴侣复合物 HSPB8-BAG3-HSP70 发生解聚[13];其二认为 SGs 通过细胞自噬发生解聚[14]。

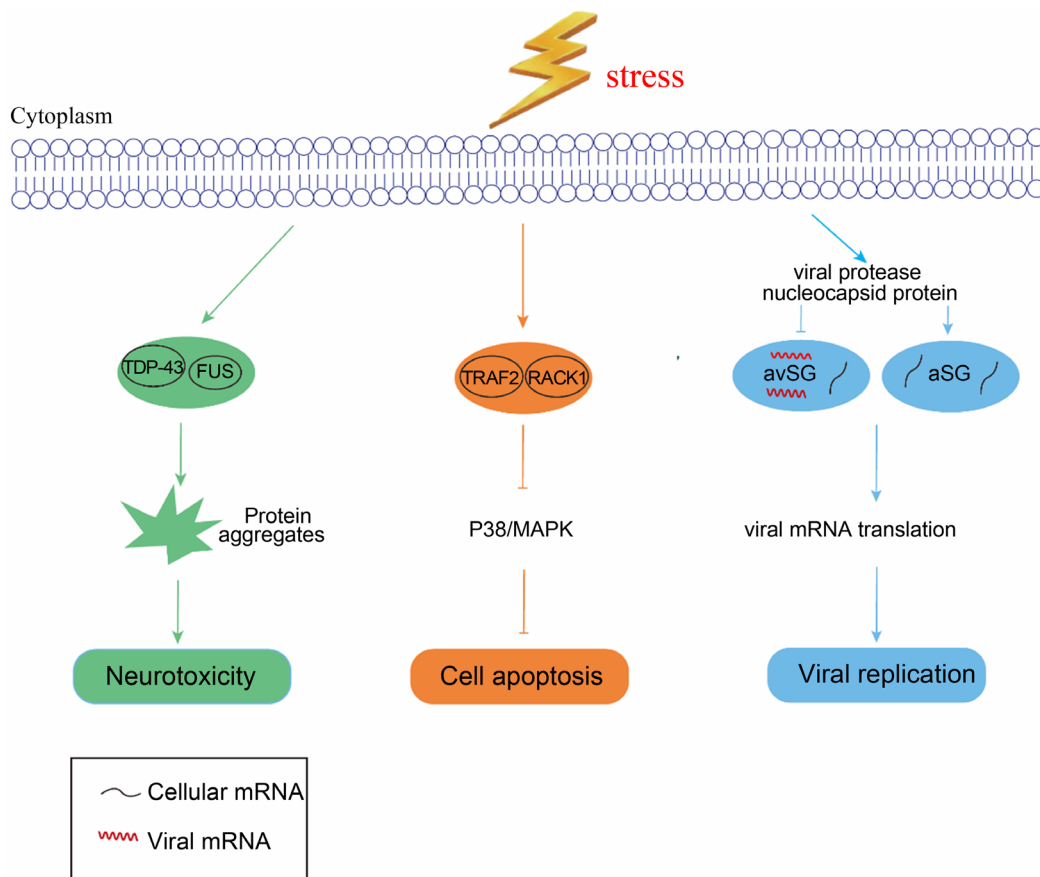
## 2.3. 影响 SGs 动态的因素

SGs 的组装形成依赖于核糖核蛋白(ribonucleoprotein, RNP)之间的多种相互作用,包括 RNA 结合蛋白之间的蛋白-蛋白互作、蛋白-RNA 互作以及 RNA-RNA 互作。其中蛋白-蛋白互作对 SGs 的形成产生一定的影响[1]。在应激条件下,SGs 核心蛋白 G3BP1 和 G3BP2 会通过自身相互作用促进 SGs 的形成[15]。SGs 蛋白 Caprin1 和 USP10 通过竞争性结合 G3BP1/2 调控了 SGs 的动态过程:G3BP1/2 与 Caprin1 的结合促进了 SGs 的组装,而 G3BP1/2 与 USP10 的结合促进了 SGs 的解聚[16] [17]。组成 SGs 的蛋白以及 SGs 形成所需要的蛋白均具有显著的细胞特异性和压力特异性,比如当细胞处于渗透胁迫条件下时,SGs 的形成并不依赖于 G3BP1/2 与 Caprin1 [17]。此外,蛋白质翻译后修饰如甲基化、磷酸化和 PARylation 也在 SGs 的动态调控中发挥了重要作用[18]。

## 3. SGs 的生物学功能

### 3.1. SGs 的生物学功能

SGs 具有无膜细胞器将细胞区室化的通用功能,包括浓缩生化反应的成份(如蛋白泛素化反应),隔离有害成分(如病毒 RNA 和蛋白)以及生物分子的储存(如 mRNA)等[19]。SGs 还通过将信号通路中的重要蛋白招募至 SGs,发挥了调控信号转导的功能[20]。SGs 的形成是真核细胞帮助自身适应、渡过逆境压力的一种应答方式。SGs 的形成促进了压力条件下的细胞存活,主要通过两方面来实现:一是通过招募 mRNA 至 SGs,选择性地翻译或翻译抑制[21];二是 SGs 通过招募调控细胞凋亡的信号分子或调控因子,抑制了压力诱导的细胞凋亡。在压力条件下,破坏 SGs 的形成会导致细胞的存活率明显降低[22]。因此,SGs 可以将真核细胞在压力条件下受到的损伤最小化,比如神经细胞的 SGs 在神经损伤后起到了神经保护的功能[23]。SGs 的常见生物学功能如图 1 所示[24]。



**Figure 1.** Biological significance of SGs [24]

**图 1.** SGs 的生物学意义[24]

病毒与宿主的相互作用在维持人体健康(宿主占据主导优势)以及病毒相关疾病发生过程中(病毒占据主导优势)发挥了重要作用。在宿主细胞内经历 LLPS 形成的 SGs 是宿主防御病毒的一种重要方式。当病毒感染细胞时, SGs 的形成可以使细胞内病毒蛋白翻译水平大大降低,从而抑制病毒的复制。然而,病毒在长期进化过程中也衍生出了对抗细胞压力应答的相应机制,如与 SGs 关键组分相互作用,甚至切割 SGs 蛋白等方式,从而来阻止 SGs 的形成,促进病毒蛋白的翻译以及病毒的复制[25]。

### 3.2. SGs 相关疾病

鉴于 SGs 的重要生物学功能, SGs 的异常与多种疾病密切相关,包括神经退行性疾病、肿瘤、病毒感染和一些慢性疾病[6] [13] [26] [27]。SGs 促进压力条件下细胞存活特性被肿瘤细胞利用,从而促进了肿瘤发生以及肿瘤细胞耐药性的产生。SGs 在神经退行性疾病的病变过程中也发挥了重要作用。突变的 FUS、hnRNPA1 和 TDP-43 等 RNA 结合蛋白可能将 SGs 作为凝结起始点引发 LLPS,并滞留于细胞质中形成了纤维化聚集物,正常的可逆型 SGs 转化为异常的持续型 SGs,从而导致了这些 RNA 结合蛋白细胞核内正常功能的丧失以及细胞质中细胞毒性的功能获得。因而 SGs 被认为与肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)及其伴发的额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)等神经退行性疾病的发生密切相关。

因此,肿瘤及神经退行性疾病中的异常 SGs 逐渐成为新型药物靶点,而通过开发 SGs 抑制剂来阻断肿瘤及神经退行性疾病中异常 SGs 的形成可能会成为一种新的疾病治疗策略[24]。

## 4. SGs 抑制剂及其应用

### 4.1. 靶向 eIF2 $\alpha$ 的磷酸化

整合应激反应(integrated stress response, ISR)的持续激活是导致神经退行性疾病和肿瘤等疾病的重要因素[28]。因此,抑制 ISR 的过度活化可能会成为一些疾病治疗的有效方法。ISRIB 是发现的第一个靶向 eIF2B 的 ISR 抑制剂,可以抑制 eIF2 $\alpha$  磷酸化依赖型 SGs 的形成,并促进 SGs 的快速解聚以及 mRNA 翻译的恢复,但 ISRIB 不能抑制 eIF2 $\alpha$  磷酸化非依赖型 SGs (如 eIF4A 抑制剂 Pat-A 诱导的 SGs)的形成[29]。研究表明,ISRIB 阻止了 eIF2 $\alpha$  磷酸化诱导的 SGs 的形成并增强了啮齿动物的长期记忆[28]。在晚期人前列腺癌(PCa)模型中,使用 ISRIB 可以通过减弱磷酸化 eIF2 $\alpha$  活性从而起到有效的抗肿瘤作用。此外,作者还对患有肝癌的小鼠进行了 ISRIB 治疗,发现 ISRIB 抑制磷酸化 eIF2 $\alpha$  活性可以显著延长带有恶性转移病变的小鼠存活周期[30]。另一项研究表明,通过将 HIV 蛋白酶抑制剂奈非那韦(Nelfinavir)与 ISRIB 联合使用可以有效抑制受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)依赖性肝癌的生长。同时,将人肝癌细胞 HepG2 异种移植到小鼠细胞皮下,发现用奈非那韦/ISRIB 的组合可以显著抑制肿瘤的生长并且没有观察到肝毒性。因此,奈非那韦与 ISRIB 联合使用可有效抑制肿瘤细胞中 RTK 的过度活化,从而特异性地抑制肿瘤细胞的生长[31]。这些研究结果表明 ISRIB 有望成为一种潜在的神经退行性疾病和肿瘤的治疗方法[32]。还有报道称,GSK2606414 (一种 PERK 激酶的小分子抑制剂)对 eIF2 $\alpha$  信号转导通路的抑制作用减轻了 TDP-43 诱导的果蝇爬升功能障碍[33]。虽然神经退行性疾病和肿瘤等疾病与 SGs 密切相关,但 ISRIB 和 GSK2606414 功能的发挥是否与这些疾病中异常 SGs 的清除直接相关,有待进一步研究来证实。

### 4.2. 靶向 SGs 组分

G3BP1/2 是 SGs 的核心成分,对多数 SGs 的形成至关重要,在多种肿瘤中高表达,如头颈癌、肺癌、前列腺癌、结肠癌和乳腺癌。研究表明,G3BP1 翻译的增强诱导了 SGs 的形成并导致了肉瘤的转移和侵袭。而敲除 G3BP1 后,SGs 形成减少,肉瘤的转移和侵袭也被明显抑制[34]。G3BP2 在促进乳腺癌起始过程中发挥重要作用。G3BP2 通过结合并保护了 SART3 mRNA,促进了下游 Oct4 和 Nanog 的表达,从而维持了乳腺癌中肿瘤起始细胞的增殖和多能性。因此,靶向肿瘤细胞中 G3BP1/2 的形成可能会成为抑制肿瘤生长的一种治疗策略。研究发现一种被称为 GAP161 的多肽可阻断 G3BP1 的表达并促进 HCT116 细胞凋亡[35]。另一项研究发现 Resveratrol 可以直接与 G3BP1 结合并破坏 G3BP1/USP10 相互作用,释放 USP10,进而导致 USP10 介导的 p53 去泛素化,最终诱导 p53 依赖性细胞凋亡。由于 G3BP1 在人皮肤黑色素瘤组织中高表达,且 p53 在人黑色素瘤中突变频率较低,表明 Resveratrol 可能对黑色素瘤有很好的治疗作用[36]。此外,靶向 G3BP2 的化合物也已显示出抗肿瘤活性,研究表明化合物 C108 会影响乳腺癌细胞的存活和增殖潜能,通过靶向 G3BP2 从而抑制乳腺癌的发生[37]。

Caprin1 是一个普遍表达且高度保守的胞质激活/增殖相关蛋白,也是 SGs 的核心成分[16]。研究表明,Caprin1 与多种恶性肿瘤有关,如骨肉瘤、乳腺癌和结肠癌等[38]。目前已有研究将 Caprin1 作为某些恶性肿瘤临床诊断的生物标志物[39] [40]。因此 Caprin1 有望成为肿瘤治疗的有效靶标。研究发现一种酪氨酸化合物 Tylophorine 通过靶向含有 Caprin1、G3BP1 等 SGs 蛋白以及 c-Myc、cyclin D2 等 mRNA 的 RNP 复合物,抑制 RNP 组分的功能,从而发挥其抗癌活性[41]。然而,以上小分子化合物通过抑制 SGs 蛋白产生的抗癌活性是否依赖于 SGs 的抑制,也有待进一步研究来揭示。

TDP-43 由 TARDBP 编码,是一种普遍表达的 DNA/RNA 结合蛋白,与神经退行性疾病 ALS 和 FTD 密切相关[42]。在 ALS 或 FTD 患者中,TDP-43 突变蛋白形成的不溶性聚集物与 SGs 组分 TIA1/PABP1/eIF3

共定位[43]。有证据表明,使用翻译抑制剂阻断 SGs 的形成可以抑制 TDP-43 包含物的形成[44]。此外, TDP-43 还通过影响 SGs 核心蛋白(如 G3BP1 和 TIA-1)的转录调控进而影响 SGs 动态,在 TDP-43 缺失的细胞中 G3BP1 的转录和 SGs 形成大大减少[45]。一项研究运用生物信息学分析 5 万种化合物干扰 TDP-43 的 RNA 识别基序 RRM1/RRM2 结构域功能,鉴定出一种小分子化合物 rTRD01,发现 rTRD01 可以通过结合 TDP-43 的 RRM1/RRM2 结构域抑制 TDP-43 与 RNA 的作用,防止 TDP-43 突变蛋白被招募到 SGs 中,从而缓解了 ALS 果蝇模型的运动缺陷[46]。一项使用高通量筛选 SGs 抑制剂的研究发现,两种平面化合物 Mitoxantrone 和 Pyrvinium 可以显著减少运动神经元模型 iPS-MNs 中持久性 TDP-43 的胞质聚集,并且在表达 ALS 相关 TDP-43 突变蛋白(M337V)的小鼠原代神经元中可以显著降低神经元的累计死亡率[47]。总之,目前已鉴定出一些小分子化合物通过干扰对 SGs 组装关键的蛋白-蛋白互作或蛋白/RNA 互作,防止 ALS 相关突变蛋白被招募到 SGs 中并减少病理性蛋白聚集体的累积,这可能会成为 ALS/FTD 等神经退行性疾病的潜在治疗策略。本文统计了已报道的影响 SGs 组装和解聚的小分子化合物,并将其在疾病中的应用进行了总结,结果如表 1 所示。

**Table 1.** Compounds targeting SGs

**表 1.** 靶向 SGs 的化合物

Compound	Target	Mode of action	Treatment application	References
ISRIB	eIF2B	Inhibiting SGs formation	ALS	[32]
	eIF2B	Inhibiting SGs formation	prostate cancer	[30]
GAP161	G3BP1	Inhibiting SGs proteins	Colon cancer	[35]
Resveratrol	G3BP1	Inhibiting SGs proteins	melanoma	[36]
C108	G3BP2	Inhibiting SGs proteins	Breast cancer	[37]
Tylophorine	Caprin1	Inhibiting SGs formation	Breast cancer	[41]
	Caprin1	Inhibiting SGs formation	Colon cancer	[41]
rTRD01	TDP-43	Inhibiting SGs formation	ALS	[46]
Mitoxantrone	TDP-43	Inhibiting SGs formation	ALS	[47]
Pyrvinium	TDP-43	Inhibiting SGs formation	ALS	[47]

## 5. 总结与展望

综上所述, SGs 的形成具有多种生理意义。SGs 可以将真核细胞在压力条件下受到的损伤最小化,但深入研究发现 SGs 与疾病的发生紧密相关。包括多种类型的肿瘤、神经退行性疾病以及病毒感染相关疾病等。在肿瘤中, SGs 可以影响肿瘤细胞的耐药性和促凋亡能力。在神经退行性疾病中,慢性和持续性 SGs 的形成会导致细胞毒性的产生。因此,干扰肿瘤及其它疾病细胞的 SGs 形成可能会成为一种新的疾病治疗策略。本文总结了 SGs 相关化合物的最新进展,但目前研究仅仅局限于细胞模型,缺乏一种可直观评估 SGs,药物与疾病之间联系的动物模型。最近的药物实验只针对短期 SGs 的变化,长期干扰 SGs 的形成的相关病理机制尚未阐明。目前以 SGs 作为药物靶点的大规模筛选方案正逐渐兴起,研究者们逐渐报道出许多药物的功能与 SGs 的形成密不可分。如何获得肿瘤和神经退行性疾病等疾病中异常 SGs 的特异性抑制剂,而保留正常 SGs 使其发挥正常生理功能,这是在 SGs 抑制剂设计和筛选等研发过程中需要考虑的问题。本文主要就靶向 SGs 的化合物及其在相关疾病中的应用进行了总结和探讨,以期为 SGs 抑制剂的研究提供参考。

## 基金项目

国家自然科学基金(31970755), 浙江省自然科学基金(LY21C120001)。

## 参考文献

- [1] Jain, S., Wheeler, J.R., Walters, R.W., *et al.* (2016) ATPase-Modulated Stress Granules Contain a Diverse Proteome and Substructure. *Cell*, **164**, 487-498. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.038>
- [2] Molliex, A., Temirov, J., Lee, J., *et al.* (2015) Phase Separation by Low Complexity Domains Promotes Stress Granule Assembly and Drives Pathological Fibrillization. *Cell*, **163**, 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.09.015>
- [3] Wheeler, J.R., Matheny, T., Jain, S., *et al.* (2016) Distinct Stages in Stress Granule Assembly and Disassembly. *eLife*, **5**, e18413. <https://doi.org/10.7554/eLife.18413>
- [4] Kedersha, N., Ivanov, P. and Anderson, P. (2013) Stress Granules and Cell Signaling: More than Just a Passing Phase? *Trends in Biochemical Sciences*, **38**, 494-506. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.07.004>
- [5] Pothof, J., Verkaik, N.S., Hoeijmakers, J.H., *et al.* (2009) MicroRNA Responses and Stress Granule Formation Modulate the DNA Damage Response. *Cell Cycle*, **8**, 3462-3468. <https://doi.org/10.4161/cc.8.21.9835>
- [6] Buchan, J.R. (2014) mRNP Granules: Assembly, Function, and Connections with Disease. *RNA Biology*, **11**, 1019-1030. <https://doi.org/10.4161/15476286.2014.972208>
- [7] Thomas, M.G., Loschi, M., Desbats, M.A. and Boccaccio, G.L. (2011) RNA Granules: The Good, the Bad and the Ugly. *Cellular Signalling*, **23**, 324-234. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.08.011>
- [8] Aulas, A. and Vande Velde, C. (2015) Alterations in Stress Granule Dynamics Driven by TDP-43 and FUS: A Link to Pathological Inclusions in ALS? *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **9**, 423. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00423>
- [9] Buchan, J.R., Yoon, J.H. and Parker, R. (2011) Stress-Specific Composition, Assembly and Kinetics of Stress Granules in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Cell Science*, **124**, 228-239. <https://doi.org/10.1242/jcs.078444>
- [10] Holcik, M. (2015) Could the eIF2 $\alpha$ -Independent Translation Be the Achilles Heel of Cancer? *Frontiers in Oncology*, **5**, 264. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00264>
- [11] Baltzis, D., Pluquet, O., Papadakis, A.I., *et al.* (2007) The eIF2 $\alpha$  Kinases PERK and PKR Activate Glycogen Synthase Kinase 3 to Promote the Proteasomal Degradation of p53. *The Journal of Biological Chemistry*, **282**, 31675-31687. <https://doi.org/10.1074/jbc.M704491200>
- [12] Pelletier, J., Graff, J., Ruggero, D. and Sonenberg, N. (2015) Targeting the eIF4F Translation Initiation Complex: A Critical Nexus for Cancer Development. *Cancer Research*, **75**, 250-263. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2789>
- [13] Wippich, F., Bodenmiller, B., Trajkovska, M.G., *et al.* (2013) Dual Specificity Kinase DYRK3 Couples Stress Granule Condensation/Dissolution to mTORC1 Signaling. *Cell*, **152**, 791-805. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.033>
- [14] Thedieck, K., Holzwarth, B., Prentzell, M.T., *et al.* (2013) Inhibition of mTORC1 by Astrin and Stress Granules Prevents Apoptosis in Cancer Cells. *Cell*, **154**, 859-874. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.07.031>
- [15] Tourrière, H., Chebli, K., Zekri, L., *et al.* (2003) The RasGAP-Associated Endoribonuclease G3BP Assembles Stress Granules. *The Journal of Cell Biology*, **160**, 823-831. <https://doi.org/10.1083/jcb.200212128>
- [16] Solomon, S., Xu, Y., Wang, B., *et al.* (2007) Distinct Structural Features of Caprin-1 Mediate Its Interaction with G3BP-1 and Its Induction of Phosphorylation of Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 $\alpha$ , Entry to Cytoplasmic Stress Granules, and Selective Interaction with a Subset of mRNAs. *Molecular and Cellular Biology*, **27**, 2324-2342. <https://doi.org/10.1128/MCB.02300-06>
- [17] Kedersha, N., Panas, M.D., Achorn, C.A., *et al.* (2016) G3BP-Caprin1-USP10 Complexes Mediate Stress Granule Condensation and Associate with 40S Subunits. *The Journal of Cell Biology*, **212**, 845-860. <https://doi.org/10.1083/jcb.201508028>
- [18] Nott, T.J., Petsalaki, E., Farber, P., *et al.* (2015) Phase Transition of a Disordered Nuage Protein Generates Environmentally Responsive Membraneless Organelles. *Molecular Cell*, **57**, 936-947. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.01.013>
- [19] Boeynaems, S., Alberti, S., Fawzi, N.L., *et al.* (2018) Protein Phase Separation: A New Phase in Cell Biology. *Trends in Cell Biology*, **28**, 420-435. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.02.004>
- [20] Mahboubi, H. and Stochaj, U. (2017) Cytoplasmic Stress Granules: Dynamic Modulators of Cell Signaling and Disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1863**, 884-895. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.12.022>
- [21] Mateju, D., Eichenberger, B., Eglinger, J., Roth, G. and Chao, J.A. (2020) Single-Molecule Imaging Reveals Translation of mRNAs Localized to Stress Granules. *Cell*, **183**, 1801-1812. <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.018093>

- [22] Eisinger-Mathason, T.S., Andrade, J., Groehler, A.L., *et al.* (2008) Codependent Functions of RSK2 and the Apoptosis-Promoting Factor TIA-1 in Stress Granule Assembly and Cell Survival. *Molecular Cell*, **31**, 722-736. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.06.025>
- [23] Shelkvnikova, T.A., Dimasi, P., Kukharsky, M.S., *et al.* (2017) Chronically Stressed or Stress-Preconditioned Neurons Fail to Maintain Stress Granule Assembly. *Cell Death & Disease*, **8**, e2788. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.199>
- [24] Wang, F., Li, J., Fan, S., *et al.* (2020) Targeting Stress Granules: A Novel Therapeutic Strategy for Human Diseases. *Pharmacological Research*, **161**, 105143. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105143>
- [25] McCormick, C. and Khapersky, D.A. (2017) Translation Inhibition and Stress Granules in the Antiviral Immune Response. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 647-660. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.63>
- [26] Anderson, P., Kedersha, N. and Ivanov, P. (2015) Stress Granules, P-Bodies and Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1849**, 861-870. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2014.11.009>
- [27] Merchant, M.L., Perkins, B.A., Boratyn, G.M., *et al.* (2009) Urinary Peptidome May Predict Renal Function Decline in Type 1 Diabetes and Microalbuminuria. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 2065-2074. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008121233>
- [28] Sidrauski, C., Acosta-Alvear, D., Khoutorsky, A., *et al.* (2013) Pharmacological Brake-Release of mRNA Translation Enhances Cognitive Memory. *eLife*, **2**, e00498. <https://doi.org/10.7554/eLife.00498>
- [29] Sidrauski, C., Mcgeachy, A.M., Ingolia, N.T. and Walter, P. (2015) The Small Molecule ISRIB Reverses the Effects of eIF2 $\alpha$  Phosphorylation on Translation and Stress Granule Assembly. *eLife*, **4**. <https://doi.org/10.7554/eLife.05033>
- [30] Nguyen, H.G., Conn, C.S., Kye, Y., *et al.* (2018) Development of a Stress Response Therapy Targeting Aggressive Prostate Cancer. *Science Translational Medicine*, **10**, eaar2036. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar2036>
- [31] Mahameed, M., Boukeileh, S., Obiedat, A., *et al.* (2020) Pharmacological Induction of Selective Endoplasmic Reticulum Retention as a Strategy for Cancer Therapy. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1304. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15067-5>
- [32] Bugallo, R., Marlin, E., Baltanás, A., *et al.* (2020) Fine Tuning of the Unfolded Protein Response by ISRIB Improves Neuronal Survival in a Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 397. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2601-2>
- [33] Kim, H.-J., Raphael, A.R., LaDow, E.S., *et al.* (2014) Therapeutic Modulation of eIF2 $\alpha$  Phosphorylation Rescues TDP-43 Toxicity in Amyotrophic Lateral Sclerosis Disease Models. *Nature Genetics*, **46**, 152-160. <https://doi.org/10.1038/ng.2853>
- [34] Somasekharan, S.P., El-Naggar, A., Leprivier, G., *et al.* (2015) YB-1 Regulates Stress Granule Formation and Tumor Progression by Translationally Activating G3BP1. *The Journal of Cell Biology*, **208**, 913-929. <https://doi.org/10.1083/jcb.201411047>
- [35] Zhang, H., Zhang, S., He, H., *et al.* (2012) GAP161 Targets and Downregulates G3BP to Suppress Cell Growth and Potentiate Cisplatin-Mediated Cytotoxicity to Colon Carcinoma HCT116 Cells. *Cancer Science*, **103**, 1848-1856. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02361.x>
- [36] Oi, N., Yuan, J., Malakhova, M., Luo, K., Li, Y., Ryu, J., *et al.* (2015) Resveratrol Induces Apoptosis by Directly Targeting Ras-GTPase-Activating Protein SH3 Domain-Binding Protein 1. *Oncogene*, **34**, 2660-2671. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.194>
- [37] Gupta, N., Badaeux, M., Liu, Y., *et al.* (2017) Stress Granule-Associated Protein G3BP2 Regulates Breast Tumor Initiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, 1033-1038. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525387114>
- [38] Gong, B., Hu, H., Chen, J., *et al.* (2013) Caprin-1 Is a Novel microRNA-223 Target for Regulating the Proliferation and Invasion of Human Breast Cancer Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **67**, 629-636. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2013.06.006>
- [39] Tan, N., Dai, L., Liu, X., *et al.* (2017) Upregulation of Caprin1 Expression Is Associated with Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Pathology—Research and Practice*, **213**, 1563-1567. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.07.014>
- [40] Campanile, C., Arlt, M.J., Krämer, S.D., *et al.* (2013) Characterization of Different Osteosarcoma Phenotypes by PET Imaging in Preclinical Animal Models. *Journal of Nuclear Medicine*, **54**, 1362-1368. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.115527>
- [41] Qiu, Y.Q., Yang, C.W., Lee, Y.Z., *et al.* (2015) Targeting a Ribonucleoprotein Complex Containing the Caprin-1 Protein and the c-Myc mRNA Suppresses Tumor Growth in Mice: An Identification of a Novel Oncotarget. *Oncotarget*, **6**, 2148-2163. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3236>
- [42] Neumann, M., Sampathu, D.M., Kwong, L.K., *et al.* (2006) Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degenera-



- tion and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science*, **314**, 130-133. <https://doi.org/10.1126/science.1134108>
- [43] Bentmann, E., Neumann, M., Tahirovic, S., *et al.* (2012) Requirements for Stress Granule Recruitment of Fused in Sarcoma (FUS) and TAR DNA-Binding Protein of 43 kDa (TDP-43). *The Journal of Biological Chemistry*, **287**, 23079-23094. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.328757>
- [44] Liu-Yesucevitz, L., Bilgutay, A., Zhang, Y.J., *et al.* (2010) Tar DNA Binding Protein-43 (TDP-43) Associates with Stress Granules: Analysis of Cultured Cells and Pathological Brain Tissue. *PLoS ONE*, **5**, e13250. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013250>
- [45] McDonald, K.K., Aulas, A., Destroismaisons, L., *et al.* (2011) TAR DNA-Binding Protein 43 (TDP-43) Regulates Stress Granule Dynamics via Differential Regulation of G3BP and TIA-1. *Human Molecular Genetics*, **20**, 1400-1410. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr021>
- [46] François-Moutal, L., Felemban, R., Scott, D.D., *et al.* (2019) Small Molecule Targeting TDP-43's RNA Recognition Motifs Reduces Locomotor Defects in a *Drosophila* Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *ACS Chemical Biology*, **14**, 2006-2013. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00481>
- [47] Fang, M.Y., Markmiller, S., Vu, A.Q., *et al.* (2019) Small-Molecule Modulation of TDP-43 Recruitment to Stress Granules Prevents Persistent TDP-43 Accumulation in ALS/FTD. *Neuron*, **103**, 802-819.e11. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.048>