

髓母细胞瘤不同分子亚型中自噬的机制研究进展

凯赛·吐尔逊, 汪永新

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月31日

摘要

自噬, 作为一种生理过程, 参与了肿瘤的发生发展。一方面, 它能清除受损细胞器, 抑制炎症, 从而延缓肿瘤的发生; 另一方面, 它又能促进细胞的稳态, 增强肿瘤的适应性, 从而促进肿瘤的进展。髓母细胞瘤, 作为儿童常见的恶性肿瘤之一, 因其独特的解剖位置、细胞起源和临床表现, 成为了导致儿童死亡的重要原因之一。目前研究发现, 自噬在不同亚型的髓母细胞瘤中的作用存在差异, 并影响疾病的进展。因此, 本综述以髓母细胞瘤的分子亚型为出发点, 深入探讨了自噬在髓母细胞瘤不同分子亚型中的作用机制, 为髓母细胞瘤的治疗找到新的潜在治疗靶点, 为患者探索出新的治疗方向。

关键词

髓母细胞瘤, 自噬, SHH通路, Wnt通路

Research Progress on Autophagy Mechanisms in Different Molecular Subtypes of Medulloblastoma

Tuerxun Kaisai, Yongxin Wang

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 31st, 2024

Abstract

Autophagy, as a physiological process, plays a role in the initiation and progression of tumors. On one hand, it can clear damaged organelles and suppress inflammation, thereby slowing down tumor development; on the other hand, it can promote cellular homeostasis, enhancing the adaptability of

tumors and facilitating their progression. Medulloblastoma, as one of the common malignant tumors in children, has become a significant contributor to childhood mortality due to its unique anatomical location, cell origin, and clinical manifestations. Current research indicates that the role of autophagy varies among different subtypes of medulloblastoma, influencing the course of the disease. Therefore, this review, starting from the molecular subtypes of medulloblastoma, delves into the mechanisms of autophagy in different molecular subtypes, aiming to identify new potential therapeutic targets for medulloblastoma treatment and explore novel therapeutic directions for patients.

Keywords

Medulloblastoma, Autophagy, SHH Pathway, Wnt Pathway

Copyright © 2024 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

髓母细胞瘤作为儿童常见的后颅窝肿瘤之一,起源于小脑蚓部,占儿童颅内胚胎肿瘤的60% [1]。在2021年WHO第五版中枢神经系统肿瘤分类中,结合了髓母细胞瘤在临床和生物学的异质性,将髓母细胞瘤分为WNT型,SHH型,非WNT/SHH型,其中由于group3及group4型无法能够明显区分,因此被纳入到非WNT/SHH型[2]。虽然这些亚型在形态上都归类为髓母细胞瘤,但通过研究发现不同亚组在起源细胞,基因的突变类型及预后存在差异。例如CTNNB1基因的突变主要存在于85~90%的WNT型髓母细胞瘤中,这使得 β -catenin耐降解,并导致WNT通路上调[3]。WNT型髓母细胞瘤相较于其他亚型预后更好,5年无事件存活率超过90% [4]。SHH型髓母细胞瘤的典型突变包括83%的TERT和近45%的PTCH1,其预后表现在标准治疗后5年总生存率为70% [5]。Group3型髓母细胞瘤在四种类型中预后最差,约45%的患者出现了转移[6]。这突出了髓母细胞瘤目前治疗的困难性。现如今对于髓母细胞瘤的治疗方法包括手术尽可能的全切及术后的辅助放疗,但仍有30%的患者无法痊愈[7]。术后复发,放疗等带来的副作用仍影响着患者的预后状况。自噬作为一种生理过程,通过介导各种细胞内成分递送到溶酶体进行降解和回收以维持细胞的稳态和活力。自噬在肿瘤生物学中的作用主要取决于肿瘤的类型和分期等因素。因此,需要更深入的研究来识别创新的“特征”,以探索更精准的治疗方法,改善髓母细胞瘤患者的预后。

2. 自噬

细胞自噬是指调节细胞内成分通过溶酶体进行降解和回收的复合分子途径,其中包括了巨自噬、伴侣介导的自噬和微自噬[8]。巨自噬作为一种自噬形式,是一种高度保守的生理过程,主要是将细胞内容物通过双膜囊泡,形成自噬体,最终传递到溶酶体进行破坏。而伴侣介导的自噬和微自噬都不需要自噬体的参与[9]。伴侣介导的自噬是一种细胞自噬方式,基于溶酶体的分解代谢过程,通过过量或多余的可溶性细胞质蛋白的分解代谢来维持细胞稳态[10]。其中KFERQ样基序蛋白首先被热休克同源蛋白HSPA8/HSC70识别并进入溶酶体降解,结合溶酶体相关膜蛋白2A型(LAMP2A)并通过该膜蛋白多聚化介导的底物异位[11]。最后微自噬通过晚期内存体或溶酶体表面形成的膜内陷吞噬细胞物质(包括KFERQ标记的蛋白质或相关内容物) [12]。

3. 自噬与肿瘤

3.1. 自噬与肿瘤发生

自噬在肿瘤生物学中的作用主要取决于肿瘤的类型、分期和宿主等多种因素[13], 在特定的情况下, 自噬基因的缺失或抑制, 会导致肿瘤病变无法恶化。研究发现, 抑制自噬导致了 p62 基因的表达量升高从而促进了肝脏肿瘤的发生, 有趣的是, 仅产生良性肿瘤样变, 并没有出现恶化的趋势[14]。这表面抑制自噬可能会延缓或抑制肿瘤的恶化。此外, 不同类型的自噬过程例如伴侣介导的自噬过程在肿瘤中的选择性抑制促进了细胞的恶化程度[15] [16]。而通过这些类似研究我们发现, 在肿瘤治疗的早期阶段, 通过自噬抑制剂治疗的患者, 肿瘤恶化的概率有着降低的趋势。不仅仅是维持细胞的稳态, 自噬通过减轻其炎症反应来抑制肿瘤的发生。特别是在炎症微环境中, 部分线粒体由于功能的缺失激活其自噬过程, 从而刺激 CD8+T 细胞依赖性免疫来建立癌前免疫的监视过程[17]。然而自噬可以在不同情况下促进和抑制肿瘤的发生。虽然研究发现了自噬抑制肿瘤的恶化, 但在部分环境中, 例如在结肠癌中, 通过敲除 Atg7 基因导致 CD8+T 淋巴细胞相关趋化因子增多从而引起局部的免疫应答, 随着 CD8+T 细胞的消耗促进了肿瘤的增长。抑制自噬可能通过 CD8+T 细胞耗竭进一步促进免疫反应性肿瘤的发展[18]。

3.2. 自噬与肿瘤进展

在部分自噬缺陷性肿瘤中, 通过自噬去处理特定的蛋白质或细胞器能够促进肿瘤的进展[19]。尤其是在线粒体自噬中, 研究发现通过自噬途径能够处理和氧化功能失调的线粒体, 从而维持肿瘤细胞增长的代谢需求。此外, 肿瘤细胞能够通过自噬逃避免疫, 降解主要组织相容性复合体(MHC-I)。在肿瘤细胞中, MHC-I 复合物被泛素结合受体(NBR1)重新转运到溶酶体进行选择自噬并降解, 从而阻止 T 细胞识别[20]。抑制自噬会使肿瘤能够通过激活 HFE2L2/NRF2 来调整由于自噬缺陷导致的蛋白质失衡, 这也意味着肿瘤细胞能够通过其他途径来弥补由于自噬缺失所导致的生长抑制[21]。在致癌基因的激活后, 由于细胞能量和合成代谢的需求增加, 特别是 RAS 基因驱动的相关肿瘤能够通过自我消化来维持和促进肿瘤的进展[22]。不仅仅是促癌因子的激活, 还可以通过抑制抑癌因子来促进肿瘤的发生。例如在胰腺癌中, 肿瘤的进展与 P53 的表达状态有关, P53 作为肿瘤抑制基因, 在含有致癌性因子 Kras 和缺乏 P53 的小鼠中, 抑制自噬没有阻止肿瘤的进展, 反而促进了肿瘤的发展[23]。这也说明在肿瘤的不同阶段, 自噬体现出来的作用存在差异。

4. 自噬与髓母细胞瘤

4.1. Wnt 型髓母细胞瘤与自噬

在所有髓母细胞瘤的分型中, Wnt 型髓母细胞瘤患者的预后最好。研究发现, Wnt 型髓母细胞瘤缺乏功能性血脑屏障, 使得化疗药物能更好地发挥作用[24]。然而其发病率仅占髓母细胞瘤的 10%。Wnt 型髓母细胞瘤主要与 β -catenin 的积累、CTNNB1 突变和 6 号染色体突变有关[25]。近 85% 的 Wnt 型髓母细胞瘤由于编码 β -catenin 的 CTNNB1 出现突变导致 β -catenin 的积累而引起 Wnt 信号通路的激活。有趣的是, 自噬与 Wnt-CTNNB1 信号在癌症中可能存在相互联系[26] [27]。例如 SQSTM1 作为一种关键自噬基因, 其表达水平与自噬通量有关。CTNNB1 的突变会降低 SQSTM1 的表达, 影响自噬水平, 并使自噬水平升高[26]。对髓母细胞瘤 miR-204 表达水平的研究发现, Wnt 型髓母细胞瘤中 miR-204 的表达量较其他三种亚型髓母细胞瘤有所增加[28]。自噬依赖于溶酶体降解途径和 LC3B 的表达, 在自噬诱导下, LC3BI 通过与磷脂酰乙醇胺结合而转化为 LC3BII。然而, 自噬体与溶酶体融合后, 由于溶酶体酶的降解, LC3BII 水平降低[29]。miR-204 的表达导致了髓母细胞瘤细胞中溶酶体蛋白酶水平的降低, 引起

LC3BI/LC3BII 比值增加, 表明 LC3B 自噬流减少, 从而抑制自噬。自噬的抑制伴有 p62/SQSTM1 衔接蛋白水平的增加[30], 通过髓母细胞瘤中 miR-204 的表达, p62/SQSTM1 的表达水平增加, 进一步证实了自噬的抑制。miR-204 已被证明在各种癌细胞中起到抑制作用, 包括神经胶质瘤, 结直肠癌等[31] [32]。因此 miR-204 的表达可能通过抑制自噬活性来抑制 Wnt 型髓母细胞瘤细胞的侵袭和致瘤性。通过上述研究我们发现在 Wnt 型髓母细胞瘤中, 不同阶段、不同信号通路下自噬对肿瘤产生的作用不同。miR-204 的表达抑制了髓母细胞瘤细胞中自噬介导的降解途径, 而 CTNNB1 的异常突变可能促进自噬的活性。

4.2. SHH 型髓母细胞瘤与自噬

SHH 型髓母细胞瘤在髓母细胞瘤四种不同分型当中特征最为明显, 与 SHH 通路的异常激活有关。其中最常见的特征是 Ptch1、Smo 和 Sufu 突变引起 SHH 通路的异常激活。SHH 通路的异常激活导致小脑神经祖细胞(颗粒神经元前体, GNPs)的发育受到破坏, 作为髓母细胞瘤的起源细胞, SHH 信号通路的失调影响了小脑 GNPs 的分化并促进细胞增殖[33]。目前, 探索靶向抑制 SHH 信号通路在髓母细胞瘤的治疗中有着广泛的研究前景。自噬作为一种稳态机制, 当受到抑制或破坏时, 可以促进和加速肿瘤的进展。通过诱导表达靶向 ATG5 的 shRNA 表达来抑制自噬, 降低 SHH 型髓母细胞瘤中肿瘤细胞的侵袭能力[34]。因此, 这意味着自噬在某种程度上与参与细胞运动的细胞成分的降解有关。从这个角度来看, 抑制自噬将是抵消髓母细胞瘤转移侵袭的重要治疗策略。Čančer 的研究表明, mTOR 通路的激活在不同的 SHH 型髓母细胞瘤人源化干细胞模型中促进肿瘤恶性和侵袭性[35]。事实上, mTOR 抑制剂 INK128 降低了脊髓转移的可能性, 并显著减少原发肿瘤的大小。因此, 用特异性抑制剂靶向 mTOR 会诱导自噬的发生, 这可能为自噬在这种情况下作为髓母细胞瘤的保护机制的假设提供基础。缺氧已被证明可诱导不同细胞模型中的自噬, 通过细胞成分的循环使缺氧细胞生存。研究发现, 当 SHH 型髓母细胞瘤中 HIF1- α 基因下调时, 肿瘤细胞的活性显著降低, ATG16L1 启动子甲基化增加[36]。ATG16L1 作为一种核心自噬蛋白, 与自噬的不同阶段有关[37]。这揭示了缺氧和自噬基因激活之间的表观遗传联系, 表明自噬在 SHH 型髓母细胞瘤中的促生存作用。

为了阐明 SHH 相关突变与自噬之间可能存在的联系, 利用 SHH 拮抗剂发现微管相关蛋白轻链 3 (LC3) (一种自噬标记蛋白)在神经母细胞瘤细胞系(SHSY5Y)中表达。同时, SHH 突变的神经母细胞瘤细胞系中 caspase-3 的表达水平显著升高, 自噬相关基因 atg5 的表达水平降低[38], 这表明 SHH 拮抗剂抑制自噬。然而, SHH 抑制剂已成为由异常 SHH 相关通路驱动的髓母细胞瘤治疗的热点之一[39]。许多抑制剂处于不同的开发阶段, 并在体外和体内髓母细胞瘤研究中显示出疗效, 这些发现已转化为 I 期和 II 期临床试验[40]。

4.3. Group3 型髓母细胞瘤与自噬

Group3 型髓母细胞瘤占有髓母细胞瘤分型中的 15%, 在婴儿和儿童患者中较常见[41]。长期以来, MYC 的扩增被认为是与所有髓母细胞瘤患者预后不良相关的基因改变, 但研究发现, MYC 扩增或异常表达在 Group3 型中具有独立的预后意义[24]。MYC 编码原癌基因 C-MYC, 在细胞周期进程、细胞凋亡和细胞转化中具有重要意义。AMBRA1 是一种自噬相关蛋白, 参与到自噬调节的多种功能[42]。研究发现, 由于 C-MYC 与锌指蛋白 1 (MIZ-1)的相互作用导致 AMBRA1 在髓母细胞瘤亚型中有着差异表达, 特别是在 Group3 型髓母细胞瘤亚型中, AMBRA1 会影响自噬和 STAT3 信号通路的传导, 对 Group3 髓母细胞瘤的分化和侵袭产生负面影响[43]。同样在 Group3 型髓母细胞瘤中, 通过靶向敲低 atg5 的表达来抑制自噬, 发现自噬的抑制导致 Group3 型髓母细胞瘤的侵袭性显著降低[34]。这表明自噬抑制剂在髓母细胞瘤的治疗潜力。

4.4. Group4 型髓母细胞瘤与自噬

Group4 型髓母细胞瘤是髓母细胞瘤中最大的亚型, 约占髓母细胞瘤的 40%。该病多见于男性患者, 大约三分之一的患者在诊断时已发生转移。是否转移是 Group4 型髓母细胞瘤决定预后的关键因素之一。目前尚没有能够独立确定 Group4 分型的标志物, 但目前研究发现了几种普遍的体细胞突变, 例如 GFI1/GFI1B (5~10%)和 PRDM6 (17%)等基因的过度表达, 以及在这个亚组中观察到最常见的畸变是染色体 17q [44]。Group3 型和 Group4 型髓母细胞瘤的基因特征有着一定的重叠性, 但其背后的分子机制仍有待了解。Micro RNAs 在神经系统的发展和癌症中发挥着重要的作用。在髓母细胞瘤四种亚型中, 与正常脑组织相比, miR-30 家族成员的表达显著下调。通过诱导 miR-30 的表达, 髓母细胞瘤细胞的增殖、克隆潜力和致癌性受到抑制[45]。Beclin1 作为 miR-30a 的目标靶点之一, 在自噬中起着核心作用。在 Group4 型髓母细胞瘤中, miR-30a 的表达降低了 atg5 和 beclin1 蛋白水平表达并抑制髓母细胞瘤细胞系中的自噬。这表明 miR-30a 可以抑制自噬, 已知自噬在癌细胞生长、生存和恶性行为中发挥重要作用。同样是在 Group4 型髓母细胞瘤, miR-204 的表达的降低与患者的生存率相关。p62/SQSTM1 的表达水平随着 miR-204 的表达而增加从而抑制自噬, 研究发现, miR-204 表达的下调与 Group3/Group4 组髓母细胞瘤诊断时转移发生率较高有关[28]。因此, miR-204 的低表达与 Group3、Group4 型髓母细胞瘤的低生存率可能是由于它们具有较高的侵袭能力。

5. 总结与展望

髓母细胞瘤是目前儿童最常见的中枢神经系统肿瘤之一。髓母细胞瘤被认为是高度异质性的, 随着分子时代的到来, 科学家们通过肿瘤的基因组学分析确定了髓母细胞瘤的各种亚型(Wnt、SHH、Group3 型和 Group4 型)。每种亚型都具有独特的遗传特征和临床行为, 并且这些亚组具有显著的预后和治疗意义。目前几乎所有髓母细胞瘤患者采用手术治疗及术后辅助的放化疗。但通过分子亚型的确定, 能够为患者提供更加精准、有效的治疗选择, 并识别低危和高危患者。尽管有了这些进步, 但目前的治疗方案可能会对患者言语、认知、行为产生影响。因此, 未来的治疗策略应特别基于诊断后识别髓母细胞瘤亚型, 并根据患者携带的突变类型为患者量身定制治疗策略。此外, 更好地理解信号通路, 参与髓母细胞瘤进展的机制, 早期诊断和新的治疗方法是前进的方向。

一段时间以来, 人们已经知道自噬在癌症中具有双重作用。因此, 我们只能利用现有的能够抑制或激活各种组织或肿瘤发展的不同阶段的自噬模型来进一步研究。从临床的角度来看, 我们需要更有效和特异性的自噬靶向药物来进行干预。分子病理学标志物的进展为髓母细胞瘤发病机制和靶向治疗提供了见解。Wnt 型和 SHH 型髓母细胞瘤的分子机制目前研究较为深入, 一些靶向 SHH 通路(如 *vimodeji*)和 PI3K 通路(如 BEZ235)的药物正在进行临床试验。其他靶向 Wnt/SHH 髓母细胞瘤的药物, 如 Wnt/ β -catenin 抑制剂和 GLI 抑制剂, 也已被广泛研究, 但仍处于临床前阶段[44]。非 Wnt/非 SHH 髓母细胞瘤具有较高的转移率。潜在的治疗机制在很大程度上仍然未知, 并且由于其复杂性和异质性, 迄今为止缺乏有效的药物靶标。CDK4/6 抑制剂 *palbociclib* 是目前唯一用于治疗 Group3、Group4 型髓母细胞瘤, 特别是 Group3 亚型的药物[46]。正在进行的研究自噬抑制在儿童髓母细胞瘤患者中作用的临床试验数量仍然有限。现有的自噬抑制剂和诱导剂在自噬调节方面取得了令人鼓舞的研究结果, 相信在不久的将来, 自噬调节药物联合化疗或放疗的临床前试验可能会提高治疗药物在髓母细胞瘤患者中的治疗效果; 因此, 我们需要进一步的研究以确定其抗肿瘤功效, 探讨自噬调节剂与化疗药物联合治疗髓母细胞瘤的疗效。

参考文献

- [1] Schakelaar, M.Y., Monnikhof, M., Crnko, S., *et al.* (2022) Cellular Immunotherapy for Medulloblastoma. *Neu-*

- ro-Oncology*, **25**, 617-627. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac236>
- [2] Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., *et al.* (2021) The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro-Oncology*, **23**, 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- [3] Luzzi, S., Lucifero, A.G., Brambilla, I., *et al.* (2020) Targeting the Medulloblastoma: A Molecular-Based Approach. *Acta Bio Medica: AteneiParmensis*, **91**, 79-100.
- [4] Northcott, P.A., Shih, D.J., Peacock, J., *et al.* (2012) Subgroup Specific Structural Variation across 1,000 Medulloblastoma Genomes. *Nature*, **488**, 49-56. <https://doi.org/10.1038/nature11327>
- [5] Taylor, M.D., Northcott, P.A., Korshunov, A., *et al.* (2012) Molecular Subgroups of Medulloblastoma: The Current Consensus. *Acta Neuropathologica*, **123**, 465-472. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0922-z>
- [6] Kool, M., Korshunov, A., Remke, M., *et al.* (2012) Molecular Subgroups of Medulloblastoma: An International Meta-Analysis of Transcriptome, Genetic Aberrations, and Clinical Data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 Medulloblastomas. *Acta Neuropathologica*, **123**, 473-484. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0958-8>
- [7] Li, J., Zhao, S., Lee, M., *et al.* (2020) Reliable Tumor Detection by Whole-Genome Methylation Sequencing of Cell-Free DNA in Cerebrospinal Fluid of Pediatric Medulloblastoma. *Science Advances*, **6**, Eabb5427. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb5427>
- [8] Li, W., He, P., Huang, Y., *et al.* (2021) Selective Autophagy of Intracellular Organelles: Recent Research Advances. *Theranostics*, **11**, 222-256. <https://doi.org/10.7150/thno.49860>
- [9] Xu, Y. and Wan, W. (2023) Acetylation in the Regulation of Autophagy. *Autophagy*, **19**, 379-387. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2062112>
- [10] Assaye, M.A. and Gizaw, S.T. (2022) Chaperone-Mediated Autophagy and Its Implications for Neurodegeneration and Cancer. *International Journal of General Medicine*, **15**, 5635-5649. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S368364>
- [11] Qiao, L., Hu, J., Qiu, X., *et al.* (2023) LAMP2A, LAMP2B and LAMP2C: Similar Structures, Divergent Roles. *Autophagy*, **19**, 2837-2852. <https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2235196>
- [12] Liu, J., Wang, L., He, H., *et al.* (2023) The Complex Role of Chaperone-Mediated Autophagy in Cancer Diseases. *Biomedicines*, **11**, Article No. 2050. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11072050>
- [13] Santana-Codina, N., Mancias, J.D. and Kimmelman, A.C. (2017) The Role of Autophagy in Cancer. *Annual Review of Cancer Biology*, **1**, 19-39. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-041816-122338>
- [14] Takamura, A., Komatsu, M., Hara, T., *et al.* (2011) Autophagy-Deficient Mice Develop Multiple Liver Tumors. *Genes & Development*, **25**, 795-800. <https://doi.org/10.1101/gad.2016211>
- [15] Holdgaard, S.G., Cianfanelli, V., Pupo, E., *et al.* (2019) Selective Autophagy Maintains Centrosome Integrity and Accurate Mitosis by Turnover of Centriolar Satellites. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4176. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12094-9>
- [16] Schneider, J.L., Villarroja, J., Diaz-Carretero, A., *et al.* (2015) Loss of Hepatic Chaperone-Mediated Autophagy Accelerates Proteostasis Failure in Aging. *Aging Cell*, **14**, 249-264. <https://doi.org/10.1111/accel.12310>
- [17] Rao, S., Gharib, K. and Han, A. (2019) Cancer Immunosurveillance by T Cells. *International Review of Cell and Molecular Biology*, **342**, 149-173. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.08.001>
- [18] Arensman, M.D., Yang, X.S., Zhong, W., *et al.* (2020) Anti-Tumor Immunity Influences Cancer Cell Reliance upon ATG7. *Oncoimmunology*, **9**, Article ID: 1800162. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1800162>
- [19] Miller, D.R. and Thorburn, A. (2021) Autophagy and Organelle Homeostasis in Cancer. *Developmental Cell*, **56**, 906-918. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.02.010>
- [20] Yamamoto, K., Venida, A., Yano, J., *et al.* (2020) Autophagy Promotes Immune Evasion of Pancreatic Cancer by Degrading MHC-I. *Nature*, **581**, 100-105. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2229-5>
- [21] Towers, C.G. *et al.* (2019) Cancer Cells Upregulate NRF2 Signaling to Adapt to Autophagy Inhibition. *Developmental Cell*, **50**, 690-703.E6. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.07.010>
- [22] Lin, A.W. and Lowe, S.W. (2001) Oncogenic Ras Activates the ARF-P53 Pathway to Suppress Epithelial Cell Transformation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 5025-5030. <https://doi.org/10.1073/pnas.091100298>
- [23] Rosenfeldt, M.T., O'Prey, J., Morton, J.P., *et al.* (2013) P53 Status Determines the Role of Autophagy in Pancreatic Tumour Development. *Nature*, **504**, 296-300. <https://doi.org/10.1038/nature12865>
- [24] Sursal, T., Ronecker, J.S., Dicipinigaitis, A.J., *et al.* (2022) Molecular Stratification of Medulloblastoma: Clinical Outcomes and Therapeutic Interventions. *Anticancer Research*, **42**, 2225-2239. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15703>
- [25] Dhanyamraju, P.K., Patel, T.N. and Dovat, S. (2020) Medulloblastoma: "Onset of the Molecular Era". *Molecular Biology Reports*, **47**, 9931-9937. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05971-w>
- [26] Nàger, M., Sallán, M.C., Visa, A., *et al.* (2018) Inhibition of WNT-CTNNB1 Signaling Upregulates SQSTM1 and

- Sensitizes Glioblastoma Cells to Autophagy Blockers. *Autophagy*, **14**, 619-636. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1423439>
- [27] Zhou, C., Liang, Y., Zhou, L., *et al.* (2021) TSPAN1 Promotes Autophagy Flux and Mediates Cooperation between WNT-CTNNB1 Signaling and Autophagy via the MIR454-FAM83A-TSPAN1 Axis in Pancreatic Cancer. *Autophagy*, **17**, 3175-3195. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1826689>
- [28] Bharambe, H.S., Paul, R., Panwalkar, P., *et al.* (2019) Downregulation of MiR-204 Expression Defines a Highly Aggressive Subset of Group 3/Group 4 Medulloblastomas. *Acta Neuropathologica Communications*, **7**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0697-3>
- [29] Hwang, H.J. and Kim, Y.K. (2023) The Role of LC3B in Autophagy as an RNA-Binding Protein. *Autophagy*, **19**, 1028-1030. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2111083>
- [30] Bjørkøy, G., Lamark, T., Pankiv, S., *et al.* (2009) Monitoring Autophagic Degradation of P62/SQSTM1. *Methods in Enzymology*, **452**, 181-197. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(08\)03612-4](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(08)03612-4)
- [31] Yin, Y., Zhang, B., Wang, W., *et al.* (2014) MiR-204-5p Inhibits Proliferation and Invasion and Enhances Chemotherapeutic Sensitivity of Colorectal Cancer Cells by Downregulating RAB22A. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6187-6199. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1030>
- [32] Zhou, L. and Ma, J. (2022) MIR99AHG/MiR-204-5p/TXNIP/Nrf2/ARE Signaling Pathway Decreases Glioblastoma Temozolomide Sensitivity. *Neurotoxicity Research*, **40**, 1152-1162. <https://doi.org/10.1007/s12640-022-00536-0>
- [33] Garcia-Lopez, J., Kumar, R., Smith, K.S. and Northcott, P.A. (2021) Deconstructing Sonic Hedgehog Medulloblastoma: Molecular Subtypes, Drivers, and Beyond. *Trends in Genetics*, **37**, 235-250. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.11.001>
- [34] Paul, R., Bharambe, H. AndShirsat, N.V. (2020) Autophagy Inhibition Impairs the Invasion Potential of Medulloblastoma Cells. *Molecular Biology Reports*, **47**, 5673-5680. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05603-3>
- [35] Bhoopathi, P., Chetty, C., Gujrati, M., *et al.* (2010) Cathepsin B Facilitates Autophagy Mediated Apoptosis in SPARC Overexpressed Primitive Neuroectodermal Tumor Cells. *Cell Death & Differentiation*, **17**, 1529-1539. <https://doi.org/10.1038/cdd.2010.28>
- [36] Dudley, L.J., Cabodevilla, A.G., Makar, A.N., *et al.* (2019) Intrinsic Lipid Binding Activity of ATG16L1 Supports Efficient Membrane Anchoring and Autophagy. *The EMBO Journal*, **38**, E100554. <https://doi.org/10.15252/emboj.2018100554>
- [37] Bouras, E., Karakioulaki, M., Bougioukas, K.I., *et al.* (2019) Gene Promoter Methylation and Cancer: An Umbrella Review. *Gene*, **710**, 333-340. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.06.023>
- [38] Milla, L.A., González-Ramírez, C.N. and Palma, V. (2012) Sonic Hedgehog in Cancer Stem Cells: A Novel Link with Autophagy. *Biological Research*, **45**, 223-230. <https://doi.org/10.4067/S0716-97602012000300004>
- [39] Menyhárt, O. and Györfy, B. (2019) Principles of Tumorigenesis and Emerging Molecular Drivers of SHH-Activated Medulloblastomas. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **6**, 990-1005. <https://doi.org/10.1002/acn3.762>
- [40] Samkari, A., White, J. and Packer, R. (2015) SHH Inhibitors for the Treatment of Medulloblastoma. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **15**, 763-770. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1052796>
- [41] Lhermitte, B., Blandin, A.F., Coca, A., *et al.* (2021) Signaling Pathway Deregulation and Molecular Alterations across Pediatric Medulloblastomas. *Neurochirurgie*, **67**, 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2018.01.003>
- [42] Li, X., Lyu, Y., Li, J. and Wang, X. (2022) AMBRA1 and Its Role as a Target for Anticancer Therapy. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 946086. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.946086>
- [43] Nazio, F., Po, A., Abballe, L., *et al.* (2021) Targeting Cancer Stem Cells in Medulloblastoma by Inhibiting AMBRA1 Dual Function in Autophagy and STAT3 Signalling. *Acta Neuropathologica*, **142**, 537-564. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02347-7>
- [44] Zou, H., Poore, B., Broniscer, A., Pollack, I.F. and Hu, B. (2020) Molecular Heterogeneity and Cellular Diversity: Implications for Precision Treatment in Medulloblastoma. *Cancers*, **12**, Article No. 643. <https://doi.org/10.3390/cancers12030643>
- [45] Singh, V.S., Dakhole, N.A., Deogharkar, A., *et al.* (2017) Restoration of MiR-30a Expression Inhibits Growth, Tumorigenicity of Medulloblastoma Cells Accompanied by Autophagy Inhibition. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **491**, 946-952. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.07.140>
- [46] Buzzetti, M., Morlando, S., Solomos, D., *et al.* (2021) Pre-Therapeutic Efficacy of the CDK Inhibitor Dinaciclib in Medulloblastoma Cells. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 5374. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84082-3>