

PERAN RETIKULUM ENDOPLASMA MEMICU KEMATIAN SEL KANKER DAN RESPONS IMUN : *SYSTEMATIC REVIEW*

Hardyanti Eka Putri^{1*}

Fakultas Farmasi, Universitas Megarezky, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia¹

Tamalanrea Science and Research Center, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia¹

*Corresponding Author : hardyanti.putrie@gmail.com

ABSTRAK

Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menambah informasi mengenai peran retikulum endoplasma (RE) dan *Immunogenic Cell Death* (ICD) dalam pengembangan terapi antikanker. Metode yang digunakan adalah tinjauan literatur dari berbagai basis data, dengan seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan hasil penelusuran pustaka, dilaporkan bahwa respons stres pada RE menjadi salah satu target potensial yang dapat memengaruhi pertumbuhan sel kanker. Sementara, protein *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) menjadi indikator ICD yang kemudian meningkatkan respons imun terhadap sel kanker. Hal ini memberikan wawasan tentang strategi dan target terapi dalam penelitian antikanker. Selain itu, tinjauan ini menjelaskan peluang penerapan terapi berbasis stres RE, termasuk peran jalur sinyal spesifik respons RE dan perkembangan penelitian antikanker. Kesimpulan dari tinjauan ini menekankan pentingnya penelitian lanjutan untuk mengoptimalkan terapi berbasis respons RE dan ICD dalam mengembangkan terapi antikanker yang lebih efisien dan efektif di masa depan, serta membuka jalan bagi inovasi dalam pendekatan imunoterapi.

Kata kunci : antikanker, respons imun, stres retikulum endoplasma

ABSTRACT

This systematic review aims to provide additional information on the role of endoplasmic reticulum (ER) stress response and Immunogenic Cell Death (ICD) in the development of anticancer therapies. The method used is a literature review from various databases, with selection based on inclusion and exclusion criteria. Based on the literature search results, it was reported that the ER stress response is a potential target, which can interrupt cancer cell growth. Meanwhile, Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) proteins serve as indicators of ICD, subsequently enhancing the immune response to cancer cells. This provides insights into therapeutic strategies and targets in cancer research. Furthermore, this review discusses the opportunities for ER stress-based therapies, including the role of specific ER response signaling pathways and advancements in cancer research. The conclusion of this review emphasizes the importance of further research to optimize ER stress and ICD-based therapies to develop more efficient and effective anticancer treatments in the future, while also paving the way for innovations in immunotherapy approaches.

Keywords : anticancer, immune response, endoplasmic reticulum stress

PENDAHULUAN

Retikulum endoplasma (RE) adalah salah satu organel penting dalam setiap sel hidup yang menjalankan berbagai fungsi, termasuk sintesis protein dan lipid, serta pelepasan ion kalsium (Ca^{2+}) (Biwer & Isakson, 2017). Di dalam sel, RE berada di sekitar inti sel dan membentuk dua lapisan membran lipid (struktur bilayer) pada selubung nukleus. RE bertanggung jawab dalam proses sintesis protein yang dimulai dengan adanya perintah dari inti sel berupa Messenger RNA (mRNA) yang merupakan hasil transkripsi dari DNA, mRNA kemudian menuju RE kasar dimana ribosom akan menerjemahkan kode dari urutan basa nitrogen dalam mRNA menjadi asam amino dan membentuk rantai polipeptida. Di dalam lumen RE, rantai polipeptida akan dimodifikasi yang bertujuan untuk memastikan kualitas dari sintesis akhir protein (Braakman

& Hebert, 2013). Setelah itu, protein juga akan ditranspor dan dikemas dalam vesikel transpor menuju aparatus golgi untuk modifikasi selanjutnya dan protein dapat digunakan di dalam atau di luar sel (Kaufman & Popolo, 2018). Sehingga, sintesis protein, serta modifikasi protein oleh RE sangat penting dan erat kaitannya dengan homeostasis dan nasib sel untuk dapat bertahan hidup dan beradaptasi pada berbagai rangsangan atau perubahan di lingkungan (Schwarz & Blower, 2015).

Selain itu, RE juga berperan penting dalam meregulasi homeostasis dan proteostasis dengan tujuan untuk menjaga kestabilan internal seluler dan memastikan kualitas protein yang disintesis dengan demikian sel dapat menjalankan fungsinya dalam berbagai kondisi (Chen et al., 2023a). Dalam hal ini ada beberapa komponen yang berperan seperti, 1) protein yang membantu proses pelipatan protein yang telah disintesis, *molecular chaperones* (BiP; *Binding Immunoglobulin Protein* atau GRP78), 2) protein yang menjaga kualitas protein yang disintesis; *Unfolded Protein Response* (UPR), dan 3) *ER-associated Degradation* (ERAD), degradasi Protein merupakan proses lisis protein yang tidak memenuhi kriteria protein yang optimal melalui *proteasome* atau *autophagy*. Pada kondisi tertentu dimana RE mengalami gangguan selama proses sintesis dan modifikasi protein atau yang disebut dengan stres RE, menyebabkan UPR seperti PERK, IRE1 atau ATF6 teraktivasi (Hotamisligil & Davis, 2016).

Aktivasi jalur sinyal UPR merespons perubahan yang terjadi untuk mengembalikan homeostasis seluler. Namun, dalam kondisi tertentu stres RE juga dapat menyebabkan kematian pada sel (Chen et al., 2023a). Sehingga, memahami fungsi RE menjadi penting dalam mengidentifikasi potensi target terapeutik baru dan pengembangan strategi pengobatan kanker. Beberapa penelitian sebelumnya telah menjelaskan korelasi antara stres RE dan kematian sel yang menjadi salah satu pendekatan dalam identifikasi target agen yang berpotensi sebagai antikanker (Limonta et al., 2019; Xu et al., 2022).

Tidak hanya itu, penelitian terbaru menjelaskan potensi peningkatan stres RE menyebabkan adanya respons imun terhadap sel kanker. Mekanisme ini dikenal *Immunogenic Cell Death* (ICD) (Kroemer et al., 2022). Sehingga, penelitian terkait stres RE dan peningkatan respons imun tidak hanya dapat mengidentifikasi potensi target antikanker, tetapi juga mengembangkan imunoterapi untuk penderita kanker. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menambah informasi mengenai peran retikulum endoplasma (RE) dan *Immunogenic Cell Death* (ICD) dalam pengembangan terapi antikanker.

METODE

Penelitian ini menggunakan strategi pencarian artikel pada pangkalan data PUBMED dan *Sciencedirect*. Artikel kemudian akan dianalisis dan dikategorikan sebagai kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi meliputi artikel dengan data penelitian yang menghasilkan data primer atau artikel orisinal dengan fokus pembahasan mengenai stres RE, aktivasi UPR protein, dan respons imun pada kematian sel kanker. Sedangkan kriteria eksklusi merupakan *review* artikel, *short report* atau *case report*. Berdasarkan penelusuran artikel tersebut, kriteria inklusi akan ditinjau dan dianalisis dalam *review* artikel ini dengan metode deskriptif.

HASIL

Tabel 1. Indikasi Protein Stres RE, ICD dan Respons Seluler pada Berbagai Tipe Sel Kanker

No.	Protein Stres RE	ICD	Respons Seluler	Tipe sel kanker; Metode penelitian	Ref.
1.	CHOP, eIF2 α	CRT, HMGB1, dan HSP70	Penggunaan terapi atau kombinasi dengan kemoterapi meningkatkan efek toksisitas	Sel kanker paru-paru; <i>In-vitro</i>	(Furukawa et al., 2021; N. Han et al.,

				pada sel kanker dengan adanya respons imun.			2023; Li et al., 2022; L. Wang et al., 2021; Yu et al., 2023; Yuan et al., 2023)
2.	PERK, PERK	p-CRT		Meningkatkan sel imun respons; sel T	karsinoma sel skuamosa; <i>In-vitro In-vivo</i>		(Kwon et al., 2021)
3.	PERK, PERK, dan CHOP	p-ATF4, HSP70, dan HSP90	HMGB1, CRT,	Peningkatan aktivasi sel dendritik	Sel kanker payudara; <i>In-vitro In-vivo</i>		(Dai et al., 2022; Y. K. Han et al., 2019; Kaur et al., 2020; P. Liu et al., 2022; Ma et al., 2022; Salaroglio et al., 2018)
4.	calpain-II, CHOP, PERK, p-eIF-2 α	p-CRT, HMGB1, HSP		menekan pertumbuhan tumor, memblokir EMT, mengaktifkan respons imun.	Sel kanker lambung; <i>In-vitro</i>		(J. Liu et al., 2023; S.-H. Liu et al., 2015)
5.	vakuolisasi sitoplasma, eIF2 α phosphorylation, total eIF2 α , GRP78/Bip dan ATF-4	ATP, CRT, HMGB1		Peningkatan fagositosis sel leukemia myeloid kronis	leukemia myeloid kronis; <i>In-vitro, in-vivo</i>		(Mazumder et al., 2018)
6.	PERK	ATP dan HMGB1, dan CRT		Aktivasi sel T dan sel dendritik yang berasal dari monosit	Sel melanoma; <i>In-vitro, in-vivo</i>		(Mandula et al., 2022)
7.	PERK dan eIF2 α , IRE1	ATP, HMGB1, CRT, HSP		Meningkatkan sel imun respons; sel T	Kanker ovarium, Sel kanker serviks; <i>In-vitro, in vivo</i>		(Abdullah et al., 2022; Bi et al., 2021; Kasikova et al., 2019; Lau et al., 2020; Wu et al., 2023; Yang et al., 2020)
8.	p-eIF2 α	HMGB1, CRT, HSP		Menurunkan pertumbuhan tumor	Sel kanker prostat; <i>In-vitro, in vivo</i>		(X. Wang et al., 2020)
9.	CHOP, PERK, p-PERK, IRE1, p-IRE1, ATF6	CRT, HPS,		Aktivasi sel imun	Sel kanker usus besar; <i>In vitro</i>		(Cirone et al., 2019; Colangelo et al., 2016; Di Grazia et al., 2020; Fan et al., 2021; Nam et al., 2021; Tham et al., 2020)
10.	Translokasi protein retikulum Endoplasma	ATP, HMGB1, CRT, HSP		Peningkatan imunoterapi pada <i>in vivo</i> model	Sel kanker hati; <i>In vitro, in vivo</i>		(Bian et al., 2022)

PEMBAHASAN

Retikulum endoplasma (RE) merupakan organel sel yang berperan penting dalam sintesis protein. Dalam beberapa kondisi seperti peningkatan sintesis yang menyebabkan ketidakseimbangan antara kebutuhan protein dan kapasitas RE menyebabkan respons stres RE (Lin et al., 2008). Respons stres RE ini kemudian dapat mengaktifasi *unfolded protein response* (UPR) untuk mengembalikan homeostasis yang juga berkontribusi dalam menentukan nasib sel tersebut seperti melindungi sel atau sebaliknya, menyebabkan kematian sel. Tiga jalur persinyalan utama oleh respons stres RE yaitu; 1) PERK (*protein kinase RNA-like ER kinase*). Pada jalur PERK, berkaitan dengan autofosforilasi eIF2 α - ATF4- CHOP, menyebabkan penurunan sintesis protein pada RE, dan juga terlibat pada kematian sel. 2) IRE1 (*Inositol-Requiring Enzyme 1 α*), IRE1 yang teraktivasi mengakibatkan XBP1 sebagai faktor transkripsi yang berperan dalam mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam sintesis protein dan metabolisme lipid. 3) ATF6 (*Activating transcription factor 6*). Aktivasi ATF6 juga mempengaruhi transkripsi gen sebagai respons dari stres RE, sehingga terjadi penurunan sintesis protein (Abdullah et al., 2022; Chen et al., 2023b).

Berbeda pada sel kanker, respons stres RE dan aktivasi UPR dimanfaatkan dalam adaptasi sel kanker terhadap perubahan lingkungan mikro sel seperti hipoksia, kekurangan nutrisi, dan resistan terhadap terapi (W. Zhang et al., 2024). Sebaliknya, jika peningkatan respons stres RE ini tidak terkendali pada sel kanker maka dapat memicu kematian sel (Fu et al., 2021; Hagenlocher et al., 2022). Oleh karena itu, menginduksi respons RE pada kanker dapat menjadi strategi dalam meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap terapi.

Selain itu, stres RE dan peningkatan aktivitas dari jalur sinyal PERK-eIF2 α ini telah dilaporkan berkaitan erat dengan peningkatan kematian sel (Feng et al., 2023). Disisi lain, kematian sel tersebut ditandai dengan adanya protein yang berkaitan dengan potensi *Immunogenic cell death* (ICD) yang ditandai dengan peningkatan protein kalretikulin (CRT) dan *High mobility group box 1* (HMGB1). ICD merupakan kematian sel yang ditandai dengan adanya respon imun terhadap antigen tumor (Fucikova et al., 2020; X. Zhang et al., 2023). Hal ini diakibatkan oleh sel yang mati melepas sinyal berupa *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) seperti kalretikulin (CRT), ATP, dan *High mobility group box 1* (HMGB1), yang berperan dalam aktivasi sel-sel imun mengenali antigen tumor (Amiri et al., 2023). Pada penelitian dengan menggunakan beberapa jenis sel kanker telah membuktikan bahwa peran stres RE, aktivasi PERK-eIF2 α dan peningkatan CRT menginduksi ICD yang ditandai dengan aktivasi sel dendritik serta peningkatan aktivitas limfosit T sitotoksik (tabel 1.).

Fosforilasi protein PERK-eIF2 α menjadi kunci yang terlibat dalam peningkatan respons stres RE dan regulator ICD. Jalur PERK/eIF2 α ini bertanggung jawab atas pengaturan ekspresi protein seperti DAMP dalam proses ICD (Bezu, Sauvat, Humeau, Leduc, et al., 2018; Fucikova et al., 2020). Sebagai contoh, kemoterapi menginduksi ICD seperti oksaliplatin, mitoksantron, dan doksorubisin dapat memicu respons stres retikulum endoplasma (RE) serta fosforilasi eIF2 α . Meskipun demikian, kemoterapi ini tidak mengaktifkan jalur stres RE lain seperti faktor transkripsi ATF4 dan CHOP, atau IRE1. Fosforilasi eIF2 α juga diikuti dengan translokasi kalretikulin (CRT) dari lumen RE ke membran plasma, yang memfasilitasi pemindahan antigen terkait tumor ke sel dendritik (Bezu, Sauvat, Humeau, Gomes-da-Silva, et al., 2018).

Saat ini, berbagai studi praklinis menargetkan modulasi stres RE dan ICD dalam terapi kanker baik secara *in vitro* dan *in vivo* yang telah memberi bukti adanya interaksi antar keduanya seperti yang ditunjukkan pada tabel 1. Sel kanker yang diinkubasi dengan senyawa bioaktif menyebabkan stres RE dan memicu kematian sel. Kemudian, pelepasan DAMPs seperti protein CRT dan HMGB1 yang terdeteksi dalam media sel, digunakan untuk meningkatkan maturasi sel imun, seperti sel dendritik. Menariknya, maturasi sel imun ini juga meningkatkan sistem imun mengenali dan memicu kematian sel kanker (Janssens et al., 2024;

S.-H. Liu et al., 2015). Selanjutnya pada studi klinis, agen antikanker baik digunakan sebagai monoterapi ataupun kombinasi juga memperlihatkan adanya peningkatan protein DAMPs disertai dengan peningkatan aktivitas imun terhadap tumor (Y. Han et al., 2024).

KESIMPULAN

Berdasarkan data yang diperoleh, menunjukkan bahwa interaksi antara stres retikulum endoplasma (RE) dan ICD memiliki potensi untuk terapi kanker. Dalam kondisi modulasi stres RE dapat memicu ICD, yang pada gilirannya meningkatkan respons imun terhadap tumor yang memungkinkan pengembangan terapi kombinasi yang lebih efektif untuk meningkatkan terapi pada kanker. Namun, kompleksitas jalur molekuler yang terlibat tidak hanya melibatkan stres RE, tetapi juga dapat terjadi dari pengaruh jalur sinyal lain seperti mekanisme kematian sel. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperoleh pemahaman yang lebih lanjut mengenai mekanisme molekuler yang terlibat, serta untuk mengoptimalkan kombinasi respons stres RE dan ICD, termasuk evaluasi toksisitas, keamanan, dan efektivitas terapi berbasis stres RE.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih diucapkan kepada pihak-pihak yang membantu penelitian ini, dalam hal ini Universitas Megarezky, Makassar.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, T. M., Whatmore, J., Bremer, E., Slibinskas, R., Michalak, M., & Eggleton, P. (2022). Endoplasmic reticulum stress-induced release and binding of calreticulin from human ovarian cancer cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, 71(7), 1655–1669. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03072-6>
- Amiri, M., Molavi, O., Sabetkam, S., Jafari, S., & Montazersaheb, S. (2023). Stimulators of immunogenic cell death for cancer therapy: Focusing on natural compounds. *Cancer Cell International*, 23(1), 200. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03058-7>
- Bezu, L., Sauvat, A., Humeau, J., Gomes-da-Silva, L. C., Iribarren, K., Forveille, S., Garcia, P., Zhao, L., Liu, P., Zitvogel, L., Senovilla, L., Kepp, O., & Kroemer, G. (2018). eIF2 α phosphorylation is pathognomonic for immunogenic cell death. *Cell Death & Differentiation*, 25(8), 1375–1393. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0044-9>
- Bezu, L., Sauvat, A., Humeau, J., Leduc, M., Kepp, O., & Kroemer, G. (2018). eIF2 α phosphorylation: A hallmark of immunogenic cell death. *Oncoimmunology*, 7(6), e1431089. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1431089>
- Bi, F., Jiang, Z., Park, W., Hartwich, T. M. P., Ge, Z., Chong, K. Y., Yang, K., Morrison, M. J., Kim, D., Kim, J., Zhang, W., Kril, L. M., Watt, D. S., Liu, C., & Yang-Hartwich, Y. (2021). A Benzenesulfonamide-Based Mitochondrial Uncoupler Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Immunogenic Cell Death in Epithelial Ovarian Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 20(12), 2398–2409. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0396>
- Bian, M., Fan, R., Yang, Z., Chen, Y., Xu, Z., Lu, Y., & Liu, W. (2022). Pt(II)-NHC Complex Induces ROS-ERS-Related DAMP Balance to Harness Immunogenic Cell Death in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(3), 1848–1866. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01248>
- Biber, L., & Isakson, B. E. (2017). Endoplasmic reticulum mediated signaling in cellular microdomains. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 219(1), 162–175. <https://doi.org/10.1111/apha.12675>

- Braakman, I., & Hebert, D. N. (2013). Protein Folding in the Endoplasmic Reticulum. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(5), a013201. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a013201>
- Chen, X., Shi, C., He, M., Xiong, S., & Xia, X. (2023a). Endoplasmic reticulum stress: Molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 1–40. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01570-w>
- Chen, X., Shi, C., He, M., Xiong, S., & Xia, X. (2023b). Endoplasmic reticulum stress: Molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 1–40. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01570-w>
- Cirone, M., Lotti, L. V., Granato, M., Renzo, L. D., Biunno, I., Cattaneo, M., Verginelli, F., Vespa, S., Davies, D., Wells, V., Mariani-Costantini, R., & Mallucci, L. (2019). Sourcing the immune system to induce immunogenic cell death in Kras-colorectal cancer cells. *British Journal of Cancer*, 121(9), 768–775. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0561-z>
- Colangelo, T., Polcaro, G., Ziccardi, P., Muccillo, L., Galgani, M., Pucci, B., Milone, M. R., Budillon, A., Santopaolo, M., Mazzoccoli, G., Matarese, G., Sabatino, L., & Colantuoni, V. (2016). The miR-27a-calreticulin axis affects drug-induced immunogenic cell death in human colorectal cancer cells. *Cell Death & Disease*, 7(2), e2108. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.29>
- Dai, Z., Wang, Q., Tang, J., Wu, M., Li, H., Yang, Y., Zhen, X., & Yu, C. (2022). Immune-regulating bimetallic metal-organic framework nanoparticles designed for cancer immunotherapy. *Biomaterials*, 280, 121261. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121261>
- Di Grazia, A., Laudisi, F., Di Fusco, D., Franzè, E., Ortenzi, A., Monteleone, I., Monteleone, G., & Stolfi, C. (2020). Radoxanide Induces Immunogenic Death of Colorectal Cancer Cells. *Cancers*, 12(5), 1314. <https://doi.org/10.3390/cancers12051314>
- Fan, F., Shen, P., Ma, Y., Ma, W., Wu, H., Liu, H., & An, Q. (2021). Bullatacin triggers immunogenic cell death of colon cancer cells by activating endoplasmic reticulum chaperones. *Journal of Inflammation (London, England)*, 18(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12950-021-00289-1>
- Feng, X., Lin, T., Chen, D., Li, Z., Yang, Q., Tian, H., Xiao, Y., Lin, M., Liang, M., Guo, W., Zhao, P., & Guo, Z. (2023). Mitochondria-associated ER stress evokes immunogenic cell death through the ROS-PERK-eIF2 α pathway under PTT/CDT combined therapy. *Acta Biomaterialia*, 160, 211–224. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.02.011>
- Fu, X., Cui, J., Meng, X., Jiang, P., Zheng, Q., Zhao, W., & Chen, X. (2021). Endoplasmic reticulum stress, cell death and tumor: Association between endoplasmic reticulum stress and the apoptosis pathway in tumors. *Oncology Reports*, 45(3), 801–808. <https://doi.org/10.3892/or.2021.7933>
- Fucikova, J., Kepp, O., Kasikova, L., Petroni, G., Yamazaki, T., Liu, P., Zhao, L., Spisek, R., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2020). Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy. *Cell Death & Disease*, 11(11), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03221-2>
- Furukawa, R., Inoue, H., Yoneshima, Y., Tsutsumi, H., Iwama, E., Ikematsu, Y., Ando, N., Shiraishi, Y., Ota, K., Tanaka, K., Nakanishi, Y., & Okamoto, I. (2021). Cytotoxic chemotherapeutic agents and the EGFR-TKI osimertinib induce calreticulin exposure in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 155, 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.03.018>
- Hagenlocher, C., Siebert, R., Taschke, B., Wieske, S., Hausser, A., & Rehm, M. (2022). ER stress-induced cell death proceeds independently of the TRAIL-R2 signaling axis in pancreatic β cells. *Cell Death Discovery*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00830-y>

- Han, N., Yang, Z.-Y., Xie, Z.-X., Xu, H.-Z., Yu, T.-T., Li, Q.-R., Li, L.-G., Peng, X.-C., Yang, X.-X., Hu, J., Xu, X., Chen, X., Wang, M.-F., & Li, T.-F. (2023). Dihydroartemisinin elicits immunogenic death through ferroptosis-triggered ER stress and DNA damage for lung cancer immunotherapy. *Phytomedicine*, *112*, 154682. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154682>
- Han, Y. K., Park, G.-Y., Bae, M. J., Kim, J. S., Jo, W. S., & Lee, C. G. (2019). Hypoxia induces immunogenic cell death of cancer cells by enhancing the exposure of cell surface calreticulin in an endoplasmic reticulum stress-dependent manner. *Oncology Letters*, *18*(6), 6269–6274. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10986>
- Han, Y., Tian, X., Zhai, J., & Zhang, Z. (2024). Clinical application of immunogenic cell death inducers in cancer immunotherapy: Turning cold tumors hot. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1363121>
- Hotamisligil, G. S., & Davis, R. J. (2016). Cell Signaling and Stress Responses. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *8*(10), a006072. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006072>
- Janssens, S., Rennen, S., & Agostinis, P. (2024). Decoding immunogenic cell death from a dendritic cell perspective. *Immunological Reviews*, *321*(1), 350–370. <https://doi.org/10.1111/imr.13301>
- Kasikova, L., Hensler, M., Truxova, I., Skapa, P., Laco, J., Belicova, L., Praznovec, I., Vosahlikova, S., Halaska, M. J., Brtnicky, T., Rob, L., Presl, J., Kostun, J., Cremer, I., Ryska, A., Kroemer, G., Galluzzi, L., Spisek, R., & Fucikova, J. (2019). Calreticulin exposure correlates with robust adaptive antitumor immunity and favorable prognosis in ovarian carcinoma patients. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, *7*(1), 312. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0781-z>
- Kaufman, R. J., & Popolo, L. (2018). Chapter 5—Protein Synthesis, Processing, and Trafficking. In R. Hoffman, E. J. Benz, L. E. Silberstein, H. E. Heslop, J. I. Weitz, J. Anastasi, M. E. Salama, & S. A. Abutalib (Eds.), *Hematology (Seventh Edition)* (pp. 45-58.e1). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00005-6>
- Kaur, P., Johnson, A., Northcote-Smith, J., Lu, C., & Suntharalingam, K. (2020). Immunogenic Cell Death of Breast Cancer Stem Cells Induced by an Endoplasmic Reticulum-Targeting Copper(II) Complex. *Chembiochem: A European Journal of Chemical Biology*, *21*(24), 3618–3624. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000553>
- Kroemer, G., Galassi, C., Zitvogel, L., & Galluzzi, L. (2022). Immunogenic cell stress and death. *Nature Immunology*, *23*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01132-2>
- Kwon, M., Nam, G.-H., Jung, H., Kim, S. A., Kim, S., Choi, Y., Lee, Y. S., Cho, H. J., & Kim, I.-S. (2021). Statin in combination with cisplatin makes favorable tumor-immune microenvironment for immunotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Letters*, *522*, 198–210. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.09.029>
- Lau, T. S., Chan, L. K. Y., Man, G. C. W., Wong, C. H., Lee, J. H. S., Yim, S. F., Cheung, T. H., McNeish, I. A., & Kwong, J. (2020). Paclitaxel Induces Immunogenic Cell Death in Ovarian Cancer via TLR4/IKK2/SNARE-Dependent Exocytosis. *Cancer Immunology Research*, *8*(8), 1099–1111. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0616>
- Li, W., Shi, C., Wu, X., Zhang, Y., Liu, H., Wang, X., Huang, C., Liang, L., & Liu, Y. (2022). Light activation of iridium(III) complexes driving ROS production and DNA damage enhances anticancer activity in A549 cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *236*, 111977. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111977>
- Limonta, P., Moretti, R. M., Marzagalli, M., Fontana, F., Raimondi, M., & Montagnani Marelli, M. (2019). Role of Endoplasmic Reticulum Stress in the Anticancer Activity of Natural Compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(4), 961. <https://doi.org/10.3390/ijms20040961>

- Lin, J. H., Walter, P., & Yen, T. S. B. (2008). Endoplasmic Reticulum Stress in Disease Pathogenesis. *Annual Review of Pathology*, 3, 399–425. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151434>
- Liu, J., Ren, L., Wang, H., & Li, Z. (2023). Isoquercitrin Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Immunogenic Cell Death in Gastric Cancer Cells. *Biochemical Genetics*, 61(3), 1128–1142. <https://doi.org/10.1007/s10528-022-10309-1>
- Liu, P., Ren, F., Son, S., Ji, M. S., Li, P., Cai, Z., Shi, J., Liu, Y., Dong, Y., & Kim, J. S. (2022). Mitochondrial targeted AIEgen phototheranostics for bypassing immune barrier via encumbering mitochondria functions. *Biomaterials*, 283, 121409. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121409>
- Liu, S.-H., Lee, W.-J., Lai, D.-W., Wu, S.-M., Liu, C.-Y., Tien, H.-R., Chiu, C.-S., Peng, Y.-C., Jan, Y.-J., Chao, T.-H., Pan, H.-C., & Sheu, M.-L. (2015). Honokiol confers immunogenicity by dictating calreticulin exposure, activating ER stress and inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition. *Molecular Oncology*, 9(4), 834–849. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2014.12.009>
- Ma, H., Lu, Y., Huang, Z., Long, S., Cao, J., Zhang, Z., Zhou, X., Shi, C., Sun, W., Du, J., Fan, J., & Peng, X. (2022). ER-Targeting Cyanine Dye as an NIR Photoinducer to Efficiently Trigger Photoimmunogenic Cancer Cell Death. *Journal of the American Chemical Society*, 144(8), 3477–3486. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c11886>
- Mandula, J. K., Chang, S., Mohamed, E., Jimenez, R., Sierra-Mondragon, R. A., Chang, D. C., Obermayer, A. N., Moran-Segura, C. M., Das, S., Vazquez-Martinez, J. A., Prieto, K., Chen, A., Smalley, K. S. M., Czerniecki, B., Forsyth, P., Koya, R. C., Ruffell, B., Cubillos-Ruiz, J. R., Munn, D. H., ... Rodriguez, P. C. (2022). Ablation of the endoplasmic reticulum stress kinase PERK induces paraptosis and type I interferon to promote anti-tumor T cell responses. *Cancer Cell*, 40(10), 1145–1160.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.08.016>
- Mazumder, A., Lee, J.-Y., Talhi, O., Cerella, C., Chateaufvieux, S., Gaigneaux, A., Hong, C. R., Kang, H. J., Lee, Y., Kim, K.-W., Kim, D.-W., Shin, H.-Y., Dicato, M., Bachari, K., Silva, A. M. S., Orlikova-Boyer, B., & Diederich, M. (2018). Hydroxycoumarin OT-55 kills CML cells alone or in synergy with imatinib or Synribo: Involvement of ER stress and DAMP release. *Cancer Letters*, 438, 197–218. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.07.041>
- Nam, G.-H., Kwon, M., Jung, H., Ko, E., Kim, S. A., Choi, Y., Song, S. J., Kim, S., Lee, Y., Kim, G. B., Han, J., Woo, J., Cho, Y., Jeong, C., Park, S.-Y., Roberts, T. M., Cho, Y. B., & Kim, I.-S. (2021). Statin-mediated inhibition of RAS prenylation activates ER stress to enhance the immunogenicity of KRAS mutant cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 9(7), e002474. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002474>
- Phillips, M. J., & Voeltz, G. K. (2016). Structure and function of ER membrane contact sites with other organelles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17(2), 69–82. <https://doi.org/10.1038/nrm.2015.8>
- Salaroglio, I. C., Gazzano, E., Abdullrahman, A., Mungo, E., Castella, B., Abd-Elrahman, G. E. F. A.-E., Massaia, M., Donadelli, M., Rubinstein, M., Riganti, C., & Kopecka, J. (2018). Increasing intratumor C/EBP- β LIP and nitric oxide levels overcome resistance to doxorubicin in triple negative breast cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 37(1), 286. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0967-0>
- Schwarz, D. S., & Blower, M. D. (2015). The endoplasmic reticulum: Structure, function and response to cellular signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 73(1), 79–94. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2052-6>
- Tham, M. J. R., Babak, M. V., & Ang, W. H. (2020). PlatinER: A Highly Potent Anticancer Platinum(II) Complex that Induces Endoplasmic Reticulum Stress Driven Immunogenic

- Cell Death. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 59(43), 19070–19078. <https://doi.org/10.1002/anie.202008604>
- Wang, L., Guan, R., Xie, L., Liao, X., Xiong, K., Rees, T. W., Chen, Y., Ji, L., & Chao, H. (2021). An ER-Targeting Iridium(III) Complex That Induces Immunogenic Cell Death in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 60(9), 4657–4665. <https://doi.org/10.1002/anie.202013987>
- Wang, X., Shao, X., Gu, L., Jiang, K., Wang, S., Chen, J., Fang, J., Guo, X., Yuan, M., Shi, J., Ding, C., Meng, S., & Xu, Q. (2020). Targeting STAT3 enhances NDV-induced immunogenic cell death in prostate cancer cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(7), 4286–4297. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15089>
- Wu, P.-J., Chiou, H.-L., Hsieh, Y.-H., Lin, C.-L., Lee, H.-L., Liu, I.-C., & Ying, T.-H. (2023). Induction of immunogenic cell death effect of licoricidin in cervical cancer cells by enhancing endoplasmic reticulum stress-mediated high mobility group box 1 expression. *Environmental Toxicology*, 38(7), 1641–1650. <https://doi.org/10.1002/tox.23793>
- Xu, D., Liu, Z., Liang, M.-X., Fei, Y.-J., Zhang, W., Wu, Y., & Tang, J.-H. (2022). Endoplasmic reticulum stress targeted therapy for breast cancer. *Cell Communication and Signaling*, 20(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00964-7>
- Yang, P.-M., Hsieh, Y.-Y., Du, J.-L., Yen, S.-C., & Hung, C.-F. (2020). Sequential Interferon β -Cisplatin Treatment Enhances the Surface Exposure of Calreticulin in Cancer Cells via an Interferon Regulatory Factor 1-Dependent Manner. *Biomolecules*, 10(4), 643. <https://doi.org/10.3390/biom10040643>
- Yu, T.-T., Hu, J., Li, Q.-R., Peng, X.-C., Xu, H.-Z., Han, N., Li, L.-G., Yang, X.-X., Xu, X., Yang, Z.-Y., Chen, H., Chen, X., Wang, M.-F., & Li, T.-F. (2023). Chlorin e6-induced photodynamic effect facilitates immunogenic cell death of lung cancer as a result of oxidative endoplasmic reticulum stress and DNA damage. *International Immunopharmacology*, 115, 109661. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109661>
- Yuan, Y., Guo, Y., Guo, Z.-W., Hao, H.-F., Jiao, Y.-N., Deng, X.-X., & Han, S.-Y. (2023). *Marsdenia tenacissima* extract induces endoplasmic reticulum stress-associated immunogenic cell death in non-small cell lung cancer cells through targeting AXL. *Journal of Ethnopharmacology*, 314, 116620. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116620>
- Zhang, W., Shi, Y., Oyang, L., Cui, S., Li, S., Li, J., Liu, L., Li, Y., Peng, M., Tan, S., Xia, L., Lin, J., Xu, X., Wu, N., Peng, Q., Tang, Y., Luo, X., Liao, Q., Jiang, X., & Zhou, Y. (2024). Endoplasmic reticulum stress—A key guardian in cancer. *Cell Death Discovery*, 10(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02110-3>
- Zhang, X., Shang, C., Qiao, X., & Guo, Y. (2023). Role and clinical significance of immunogenic cell death biomarkers in chemoresistance and immunoregulation of head and neck squamous cell carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 167, 115509. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115509>