

DOI: 10.13376/j.cbls/2021010

文章编号: 1004-0374(2021)01-0087-08

TRIM29在肿瘤中的研究进展

刘晨茜, 田秋明, 盛德乔*

(三峡大学医学院, 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 宜昌 443002)

摘要: TRIM29蛋白属于TRIM蛋白家族, 是一种E3泛素连接酶, 它在肿瘤的增殖、侵袭转移、耐药及肿瘤免疫中都具有十分重要的作用, 且其功能具有细胞和组织特异性。TRIM29蛋白可通过与p53的相互作用促进肿瘤细胞的增殖; 通过促进肿瘤细胞上皮-间质转化、激活经典的Wnt信号通路等增强肿瘤细胞的侵袭转移能力。高表达的TRIM29可与DNA修复因子RNF8相互作用促进DNA损伤的修复, 也可激活PI3K/AKT信号通路促进P-糖蛋白的表达, 从而增强肿瘤细胞对放疗的耐受性。另外, TRIM29还可调控NK细胞及肺泡巨噬细胞的功能。明确TRIM29在不同肿瘤中的表达水平与功能, 可为肿瘤的诊断与治疗提供新的思路。

关键词: TRIM29; E3泛素连接酶; 增殖; 侵袭转移; 耐药; 肿瘤免疫

中图分类号: R734.2 **文献标志码:** A

Research progress of TRIM29 in cancer

LIU Chen-Xi, TIAN Qiu-Ming, SHENG De-Qiao*

(Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy,
Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: TRIM29, as an E3 ubiquitin ligase, belongs to the TRIM protein family. It plays an important role in tumor proliferation, invasion and metastasis, drug resistance and tumor immunity, and its function is cell- and tissue-specific. TRIM29 protein can promote the proliferation of tumor cells through the interaction with p53, and enhances invasion and metastasis of tumor cells by promoting epithelial mesenchymal transition and activating the classic Wnt signaling pathway. Overexpression of TRIM29 can interact with RNF8 to promote the repair of DNA damage, and activate PI3K/AKT signaling pathway to promote the expression of P-glycoprotein, thus enhancing the tolerance of tumor cells to radiotherapy and chemotherapy. In addition, TRIM29 can also regulate the function of NK cells and alveolar macrophages. To clarify the expression level and function of TRIM29 in different tumors may provide a new idea for the diagnosis and treatment of tumors.

Key words: TRIM29; E3 ubiquitin ligase; proliferation; invasion and metastasis; drug resistance; tumor immunity

TRIM (tripartite motif-containing protein)家族蛋白属于E3泛素化连接酶成员, 在动物体内广泛表达。它们有3个共同的结构域, 从N端到C端依次为1个RING-finger结构域、1个或2个B-box结构域和1个coiled-coil结构域。泛素化是翻译后修饰系统之一, 它不仅是蛋白酶体降解靶蛋白的标志过程, 也可以调控蛋白质相互作用和酶活性。TRIM家族蛋白参与细胞生长分化、细胞内运输、细胞凋亡和转录调节等多种生物学过程。它们的表达异常也会导

致一系列疾病, 包括发育障碍、神经退行性病变、病毒感染以及肿瘤等^[1]。

收稿日期: 2020-07-07; 修回日期: 2020-08-31

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81172788); 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室(三峡大学)开放基金课题(2017KZL06); 湖北省卫生健康科研基金项目(WJ2019H532); 三峡大学学位论文培育基金项目(2020SSPY101)

*通信作者: E-mail: shengdq@ctgu.edu.cn

TRIM29 (tripartite motif-containing protein 29) 属于TRIM家族, 与其他TRIM家族成员不同的是, TRIM29蛋白缺乏RING-finger结构域。最近的研究发现, TRIM29在皮肤癌、肺癌、食管癌、前列腺癌、乳腺癌以及胰腺癌等多种肿瘤中表达异常, 这为肿瘤的诊断和治疗提供了新的思路。越来越多的研究表明, TRIM29的过表达可以促进肺癌、前列腺癌、胰腺癌等相关肿瘤的发生、发展、侵袭与转移等一系列生物学进程^[2]。因此, TRIM29可能成为肿瘤治疗的分子靶点之一。本文将对以上研究进展作一综述。

1 TRIM29的结构与功能

TRIM29基因又称共济失调性毛细血管扩张D组互补基因(ataxia-telangiectasia group D complementing gene, ATDC), 位于染色体11q23.3。TRIM29蛋白由588个氨基酸构成, 相对分子质量为65.8 kDa。与其他TRIM家族蛋白成员不同, TRIM29蛋白不具有RING-finger结构, 其结构为B1-B2-CC型, 即由B-box1、B-box2结构域和coiled-coil结构域组成。

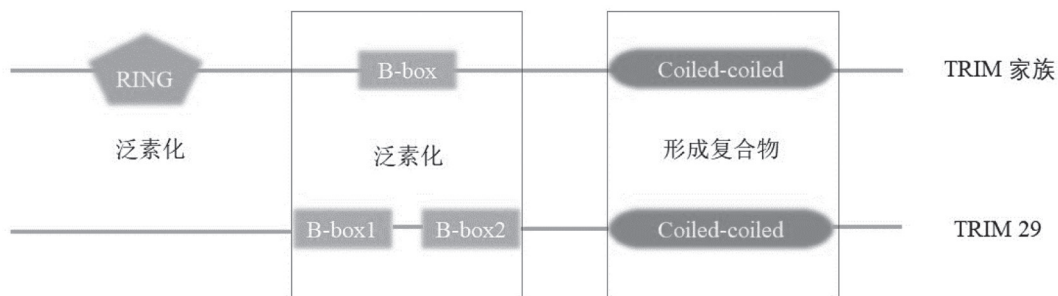
TRIM蛋白家族的不同结构域有不同的生物学功能。RING-finger结构为锌指结构域, 主要参与介导蛋白质的泛素转移过程, 与蛋白质泛素化过程密切相关; B-box分为B-box1和B-box2, 该结构域也为锌指结构域, 是TRIM家族的特征性结构, 但功能尚不明确; coiled-coil结构域是由多个 α 螺旋卷曲缠绕形成的超二级结构, 主要与促进大分子复合物的形成有密切联系。由于TRIM29不含RING-finger结构域, 一般认为不具备泛素化降解蛋白质的功能。但有研究表明, 在肺泡巨噬细胞中, TRIM29可通过48位赖氨酸(K48)连接诱导NEMO (NF- κ B essential modulator)泛素化, 促进该蛋白降解, 发挥

免疫调节作用; 该蛋白也可通过B-box结构域发挥E3泛素连接酶活性, 但比典型的RING-finger结构域表现出的连接酶活性更弱^[3](图1)。由于该蛋白与共济失调毛细血管扩张症表型有关, 因此它可以抑制放射敏感性。另外, TRIM29的多个锌指结构域和一个亮氨酸拉链结构域可以参与核酸结合的同源二聚体或异源二聚体的形成, 因此, 它在肿瘤的发生和分化中可以发挥转录调节作用^[4]。

2 TRIM29在恶性肿瘤中的差异表达

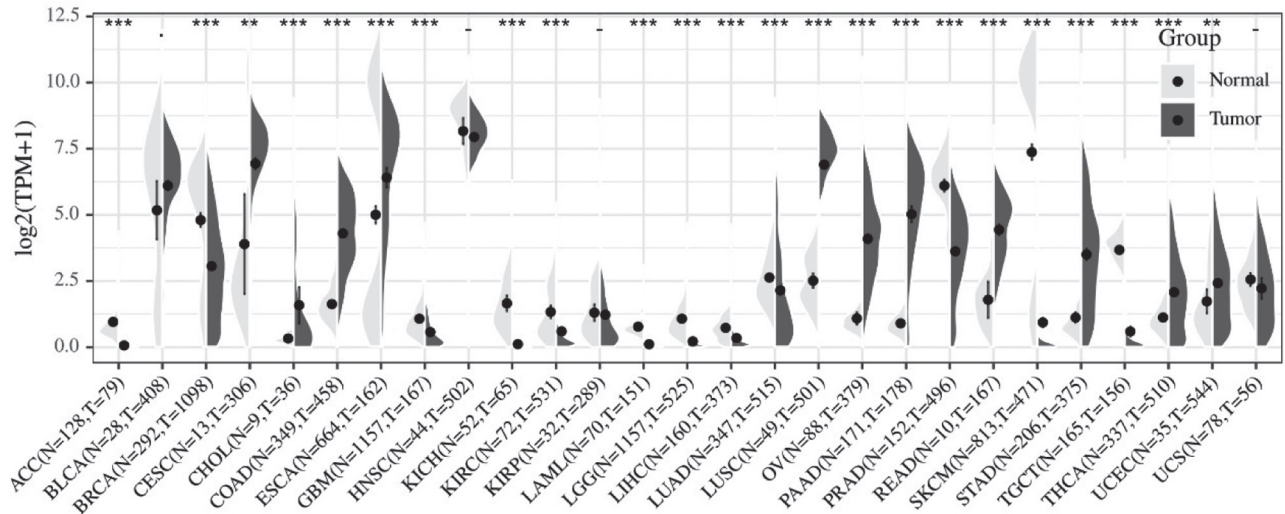
TRIM29在正常组织, 如肺、食管、前列腺、结肠、肺泡巨噬细胞中的表达较高, 在心脏、脑、胰腺和小肠等组织中表达较低。利用Sangerbox (<http://www.sangerbox.com/>)分析肿瘤公共数据库TCGA及GTEx显示, TRIM29在不同肿瘤组织类型中存在表达差异(图2)。前列腺上皮基底细胞的缺失是前列腺癌变的特征之一, TRIM29是前列腺上皮中基底细胞的特异性标记物, 但TRIM29阳性细胞在前列腺癌中消失, 因此, TRIM29可能是前列腺癌诊断的基底细胞标记物之一^[2]。TRIM29在膀胱癌组织和膀胱癌细胞系中表达升高, 且在临床中观察到TRIM29表达上调与原发肿瘤状态(浸润深度)相关, 提示患者预后较差^[5]。免疫组织化学分析显示, TRIM29蛋白在癌细胞和正常细胞内的分布不同: 在癌细胞, 如胰腺癌、肺癌、膀胱癌及胃癌细胞中, TRIM29主要表达在核中; 而在正常组织, 如皮肤、食管、乳腺肌上皮等鳞状细胞中, TRIM29主要表达在胞浆中^[2]。因此, TRIM29可作为一些肿瘤细胞的肿瘤标记物, 为肿瘤的诊断提供新的思路。

TRIM29在肺鳞癌、胰腺癌、膀胱癌、胃癌等多种肿瘤组织中高表达, 且存在于细胞核中。在这些肿瘤中, 高表达的TRIM29通常与较大的肿瘤体



RING和B-box均为锌指结构域, Coiled-coil结构域为多个 α 螺旋卷曲缠绕形成的超二级结构。

图1 TRIM家族蛋白及TRIM29蛋白结构与功能结构域



** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 。ACC: 肾上腺皮质癌; BLCA: 膀胱尿路上皮癌; BRCA: 乳腺浸润癌; CESC: 宫颈鳞癌和腺癌; CHOL: 胆管癌; COAD: 结肠癌; ESCA: 食管癌; GBM: 多形性胶质细胞瘤; HNSC: 头颈鳞状细胞癌; KICH: 肾嫌色细胞癌; KIRC: 肾透明细胞癌; KIRP: 肾乳头状细胞癌; LAML: 急性髓细胞样白血病; LGG: 脑低级别胶质瘤; LIHC: 肝细胞肝癌; LUAD: 肺腺癌; LUSC: 肺鳞癌; OV: 卵巢浆液性囊腺癌; PAAD: 胰腺癌; PRAD: 前列腺癌; READ: 直肠腺癌; SKCM: 皮肤黑色素瘤; STAD: 胃癌; TGCT: 睾丸癌; THCA: 甲状腺癌; UCEC: 子宫内膜癌; UCS: 子宫肉瘤。

图2 应用Sangerbox分析数据库TCGA及GTEx分析TRIM29在不同肿瘤与正常组织中的表达

积、较深的浸润深度、较高的侵袭性、淋巴结转移以及较差的预后密切相关。TRIM29可通过复杂的表观遗传调控(包括miRNA)发挥癌基因的功能。TRIM29的表达受KRAS介导的信号通路和紫外线辐射的上调,受IKK α 介导的NF- κ B信号通路和miR-185的下调。在人肺鳞状细胞癌中,IKK α 降低可诱导TRIM29高表达^[6]。在胰腺癌中,KRAS可上调TRIM29的表达,进而通过经典的Wnt信号通路诱导胰腺导管细胞的上皮间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT); TRIM29通过激活 β -catenin信号和随后的SOX9上调来促腺泡导管化生(acinar-ductal metaplasia, ADM)向胰腺上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)的进展,TRIM29/ β -catenin/SOX9信号轴在胰腺肿瘤前体的形成过程中起关键作用,而肿瘤前体在没有TRIM29的情况下不会形成^[7]。在胃癌中,miR-185过表达可抑制TRIM29的表达以及下游的Wnt/ β -catenin信号通路^[8]。生长激素可显著诱导正常结肠细胞中TRIM29的表达,导致Tip60 (Tat-interactive protein 60)表达减少,抑制DNA损伤应答(DNA damage response, DDR)在DNA损伤处理中的激活,从而诱导肿瘤细胞的发生^[9]。

TRIM29在乳腺癌、前列腺癌及皮肤头颈细胞鳞癌中低表达,且存在于这些肿瘤细胞的细胞质

中^[2,10,11]。TRIM29启动子区在正常乳腺上皮细胞中通常是低甲基化的,在其他上皮组织中是高度甲基化的;而在乳腺癌中,启动子区高甲基化导致TRIM29的表达降低。Guo等^[12]研究证实,miR-761在乳腺癌中可与TRIM29 mRNA的3'-UTR区结合,抑制TRIM29的表达。另外,ATM (ATM serine/threonine kinase)和低氧可促进TRIM29在乳腺癌中的表达^[10]。据报道,TRIM29在雌激素受体阳性的B亚型乳腺癌中具有肿瘤抑制活性^[2]。在头颈皮肤鳞癌恶性肿瘤的研究中,利用公共数据库进行DNA甲基化分析发现,原发性皮肤鳞状细胞癌组织中TRIM29基因CpG异常高甲基化,而正常表皮中未见异常甲基化;免疫组织化学的结果显示,TRIM29在恶性鳞癌组织中的表达低于癌旁正常上皮组织和良性肿瘤;低表达的TRIM29与角蛋白FAM83H相互作用,使二者存在于细胞质中而非细胞核内^[13]。

TRIM29是一个独特的多功能TRIM蛋白,参与了DDR、基因表达、细胞黏附/侵袭、细胞分化、经典的Wnt信号或NF- κ B通路调节。依赖于不同的细胞或组织环境,TRIM29可能是肿瘤发生的正或负调节因子。

3 TRIM29与肿瘤

TRIM蛋白主要是作为一个致癌因子起作用,

它广泛参与致癌过程,包括转录调节、细胞增殖、凋亡、DNA修复和转移^[1]。生物信息学蛋白质相互作用分析表明,TRIM29在与细胞黏附、侵袭、辐射抵抗和DNA损伤反应相关的几个途径中发挥作用^[14]。TRIM29可抑制*TP53*、*PTEN*等抑癌基因的表达;此外,TRIM29还能促进NF- κ B、JAK2/STAT3和P13K/AKT等致癌信号通路的激活。TRIM29的表达可通过多种机制促进肿瘤的增殖、侵袭转移及耐药等。

3.1 TRIM29与肿瘤细胞增殖

TRIM29在多种肿瘤细胞中的过表达促进了细胞增殖,其机制包括:(1) TRIM29可结合组蛋白乙酰转移酶Tip60 (histone acetyltransferase KAT5)并促进其降解,进而减少p53的乙酰化;(2) TRIM29通过116位赖氨酸的乙酰化,与p53结合并使其分布于细胞骨架,改变p53的亚细胞定位,使p53无法入核发挥转录活性,从而抑制p53调控的下游基因并促进细胞增殖;(3) TRIM29可与p53结合,拮抗p53对p21和*noxA*的激活,介导细胞阻滞在G₁期,抑制细胞凋亡^[15];(4) TRIM29通过激活Wnt/ β -catenin和PKC/NF- κ B等信号通路,促进肿瘤细胞的增殖。在胰腺癌中,TRIM29可以稳定Dvl2 (dishevelled segment polarity protein 2),导致糖原合成酶激酶3 β (GSK-3 β)的抑制和游离活性 β -catenin的增加,随后激活下游的 β -catenin/TCF调节的靶基因,以促进肿瘤细胞增殖。在肺癌中,TRIM29通过激活NF- κ B信号通路,从而上调c-Myc和cyclin D以促进肿瘤细胞增殖^[16]。在膀胱癌中,一方面,TRIM29可通过抑制miR-29的表达上调DNA甲基转移酶3 (DNMT3)表达,导致*PTEN*的DNA高甲基化而沉默,从而促进肿瘤细胞的增殖;另一方面,该蛋白可通过激活PKC/NF- κ B信号通路促进增殖,并上调Bcl-2抑制凋亡^[15,17]。在肝细胞癌中,TRIM29的过表达通过激活GSK-3 β /Wnt/ β -catenin/TCF-4促进了肿瘤细胞的增殖与侵袭迁移^[18]。在乳腺癌中,组蛋白去乙酰化酶9 (histone deacetylase 9, HDAC9)与TRIM29相互作用并使其去乙酰化,阻止其与p53的结合,并抑制TRIM29的促细胞生长活性^[19]。

一些非编码RNA可通过对TRIM29的调控而在一定程度上促进了肿瘤的增殖。在膀胱癌中,miR-621可与TRIM29的3'-UTR结合,激活下游的Wnt/ β -catenin通路,上调c-Myc,促进肿瘤细胞的增殖^[20]。在甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)中,LncRNA HOXA11-AS表达升高,其调控

的miR-761通过靶向TRIM29在抑制PTC的进展中发挥作用^[21]。在鼻咽癌中,miR-335-5p和miR-15b-5p的下调导致了TRIM29的过度表达,从而通过PTEN/AKT/mTOR信号通路诱导鼻咽癌细胞的增殖、集落形成、EMT和转移^[22]。

3.2 TRIM29与肿瘤侵袭迁移

侵袭和迁移是转移性癌细胞的重要标志,上皮-间质转化(EMT)使癌细胞获得转移能力。在EMT过程中,整合素(integrin)与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的相互作用通过调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的功能发挥了重要作用。MMP对ECM成分的降解改变了肿瘤的微环境,进而促进了癌症的转移。这些生物学过程由SNAIL1/2、TWIST1/2和ZEB1/2等多种转录因子共同作用。除这些转录因子外,p53家族成员之一——p63通过调节整合素的表达参与癌症转移。在膀胱癌细胞系BIU-87中,TRIM29的过表达促进G₁向S期的细胞周期转换,细胞周期相关蛋白cyclin D1和cyclin E表达上调,这增强了肿瘤细胞的侵袭能力^[5]。在乳腺癌细胞中,TRIM29因高甲基化沉默,上调了Twist蛋白的表达,进而增加了N-cadherin和Vimentin以及降低了E-cadherin的表达,促进其侵袭^[10,23]。TRIM29在肺癌中通过上调MMP-9和下调E-cadherin的表达来促进细胞的侵袭^[2,10,24]。在宫颈癌细胞中,TRIM29可通过促进p63的表达,降低细胞间黏附并增强肿瘤的侵袭性;敲低TRIM29的表达可观察到E-cadherin的表达上调以及N-cadherin和 β -catenin的表达下调,表明TRIM29可促进EMT^[25-26]。在骨肉瘤细胞中,TRIM29可通过上调N-cadherin、ZEB1和Snail以及下调E-cadherin促进EMT过程,以增强肿瘤细胞的侵袭性^[27]。TRIM29对于TP63驱动的一种膀胱癌恶性基底亚型的侵袭和转移至关重要。TRIM29可与p63及KRT14的转录调控区结合,上调二者的表达,促进肿瘤细胞的侵袭表型,TP63-TRIM29上调提示患者预后较差^[28]。

锚定非依赖性生长(anchorage-independent growth, AIG)也是恶性肿瘤转移的关键一步,是指细胞在悬浮状态下增殖,不附着于任何基质的能力,与肿瘤的侵袭迁移能力密切相关。TRIM29的高表达可抑制多种肿瘤细胞系的AIG,导致癌症患者预后不良^[29]。

CD44作为一种多功能跨膜黏附糖蛋白,在信号转导及恶性肿瘤转移过程中发挥着重要作用。

TRIM29可激活 β -catenin/TCF4信号通路和上调CD44的表达来促进胰腺癌细胞的EMT, 并介导PanIN向胰腺癌的转化^[7,30]。在大肠癌中, TRIM29通过上调CD44在大肠癌中的表达而激活Wnt/ β -catenin信号通路, 促进肿瘤细胞的EMT及侵袭转移^[31]。TRIM29可通过激活JAK2/STAT3途径促进大肠癌细胞体外侵袭^[32]。

在皮肤和头颈细胞癌的组织中, 存在TRIM29蛋白缺失。角蛋白在癌细胞中的分布差异调节细胞迁移, TRIM29的缺失可改变角蛋白的分布, 使角蛋白的胞浆弥漫分布变为核周分布, 进而促进鳞癌细胞的侵袭。TRIM29-角蛋白轴可以作为复层鳞状上皮肿瘤的诊断和预后标记物, 并可能为鳞状细胞癌的治疗提供靶点^[13]。

多种非编码RNA可通过与TRIM29相互作用, 调控肿瘤的侵袭转移。胰腺癌中miR-449a的低表达通过上调TRIM29促进Wnt/ β -catenin/CD44信号传导, 从而促进肿瘤的侵袭转移^[33]; 肝癌中miR-424-5p的低表达直接调控TRIM29促进肿瘤的侵袭^[4]。在甲状腺乳头状癌中, TRIM29可上调LncRNA CYTOR的表达, CYTOR与premiR-873相互作用从而抑制miR-873-5p发挥生物学功能, 而上调FN1 (fibronectin 1)以促进肿瘤细胞的侵袭与迁移^[34]。

3.3 TRIM29高表达促进放化疗耐受

化疗和放疗等诱导DNA损伤导致细胞凋亡和死亡仍然是现代癌症治疗的一个重要途径。TRIM29在许多肿瘤类型中高表达, 可与DNA修复因子RNF8 (ring finger protein 8)结合, 从而促进DNA修复和放射抵抗, 因此, 可能是肿瘤化疗耐药和电离辐射不敏感的决定因素。RNF8是DNA双链断裂修复所必需的, 在许多肿瘤中都有表达, 并且参与了PARP [poly(ADP ribose) polymerase]导致的耐药。TRIM29和RNF8的相互作用可促进TRIM29转运到细胞核, 修复DNA双链断裂, 使 γ -H2AX泛素化、53BP1 (TP53-binding protein 1)磷酸化, 并促进电离辐射后RNF8和BRCA1的病灶恢复^[35]。顺铂是一种通过DNA损伤机制治疗各种癌症的化疗药物。用顺铂处理膀胱癌BIU-87细胞株, 可看到TRIM29过表达抑制了BIU-87细胞的凋亡, 表明TRIM29过表达增强了膀胱癌细胞对顺铂的耐药性; 而利用NF- κ B抑制剂和PKC抑制剂部分阻断了这种效应, 这提示PKC/NF- κ B轴在TRIM29诱导的细胞增殖和化疗耐药中起重要作用^[5]。在卵巢癌中, TRIM29可能作为促癌基因, 以m6A-YTHDF1依赖性方式促进顺铂耐药性

卵巢癌的肿瘤干细胞样特征; 敲除YTHDF1可抑制顺铂耐药卵巢癌细胞的肿瘤干细胞样特征, 该现象可以通过异位表达TRIM29来挽救^[36]。在电离辐射的情况下, ATM (ataxia telangiectasia-mutated)被激活, 从而以p38激酶依赖性方式导致MK2 (MAPK-activated protein kinase 2)磷酸化, 活化的MK2与Ser-550 (p-TRIM29)结合并诱导TRIM29磷酸化, 并与RNF8相互作用, 促进DNA修复和细胞存活, 表现出对电离辐射的抵抗^[35]。

P-糖蛋白(P-glycoprotein)也称为多耐药蛋白1 (multidrug resistance protein 1, MDR1), 是一种药物泵, 能将多种药物泵出细胞外, 使细胞内药物聚积减少, 从而减弱药物的细胞毒性作用, 产生耐药性。PI3K/AKT通路的激活可导致下游P-糖蛋白的表达, 从而导致P-糖蛋白相关的药物耐药现象。在甲状腺癌细胞系中, TRIM29基因敲除可通过下调PI3K/AKT, 增强顺铂的化疗敏感性, 下调cyclin B1、cyclinD1和Cdk2, 上调p21和p27, 使细胞周期阻滞于G₀/G₁期, 并通过增强caspase-3、caspase-9和Bax活性, 降低Bcl-2活性, 从而诱导细胞凋亡^[37]。

针对TRIM29导致的耐药, 最近有研究发现, 可以通过对TRIM29分子结构的进一步研究设计出相应的药物来克服。TRIM29作为DNA修复的支架蛋白, 通过其N末端Walker A类基序与组蛋白相互作用, 并通过其C末端区域与DNA修复蛋白相互作用, 从而响应DNA损伤。因此, 与这些N末端和C末端临界位点结合的化合物可能会抑制DNA修复, 从而与破坏DNA的药物(如烷化剂或顺铂)协同作用, 导致癌细胞对药物敏感性的增强^[35]。根据单个E3泛素连接酶的药物更有可能阻止与特定底物的结合的特性, 提高这些药物的敏感性将更有利于疾病的治疗。有临床研究证明, 作为p53的E3连接酶的MDM2的抑制剂可以是许多癌症的潜在治疗剂, 可以猜测通过抑制TRIM29的C端底物识别结构域与底物的相互作用来抑制与靶分子的结合, 从而达到治疗的目的。进一步了解泛素-蛋白酶体系统和包括TRIM蛋白在内的E3连接酶, 可能会为新的靶向癌症治疗提供有效的靶点^[38]。

3.4 TRIM29与肿瘤免疫

肿瘤免疫治疗是近年来出现的一种非常有吸引力的肿瘤治疗新方法, 它旨在通过改善、靶向或恢复人体的免疫系统功能来抑制或杀伤肿瘤细胞。

NK细胞在早期抗肿瘤免疫机制中起重要作用, 其抗肿瘤效应无需抗原的致敏, 不需预先活化即可直

接杀伤肿瘤细胞且不受MHC (major histocompatibility complex)限制, 故NK细胞被视为机体抗肿瘤的第一道防线。由于肿瘤细胞表面MHC-I类分子表达水平低下、缺失或构型发生改变以及糖基类分子表达水平显著上升, 当NK细胞与肿瘤细胞通过黏附分子接触后, 可识别该肿瘤细胞并释放穿孔素、颗粒酶以及TNF- γ 等可溶性介质及通过ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)作用杀伤肿瘤细胞。TRIM29可抑制活化的NK细胞产生IFN- γ (interferon- γ), 从而抑制NK细胞的功能^[39]。因此, TRIM29是NK细胞功能的一个关键调节蛋白, 其高表达可抑制NK细胞的免疫活性, 从而使肿瘤细胞免受NK细胞的攻击。

STING蛋白在先天免疫中发挥重要作用, cGAS-STING信号通路可识别肿瘤早期的胞浆DNA损伤, 在肿瘤和吞噬免疫细胞中激活I型干扰素应答, 使受损细胞被NK细胞及T细胞识别并清除, 从而发挥抗肿瘤作用。一方面, 当机体受DNA病毒感染时, TRIM29可经K48靶向降解STING, STING/TBK1-IRF3信号通路受到抑制, 使先天免疫应答受限, 增强患者的患癌几率^[40]。在肿瘤微环境中, Gal-9 (galectin-9)可募集TRIM29, 经K48靶向降解STING, 以促进髓

样抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)的产生, 进而抑制机体的免疫应答^[41]。另一方面, 机体内炎症反应的持续存在, 如巨噬细胞的过度极化等, 可能通过刺激细胞释放促进增殖和存活的细胞因子、趋化因子和生长因子以及通过促进血管生成而加速肿瘤的进展^[14]。蛋白质互作网络分析表明, TRIM29在激活巨噬细胞以应对细菌或病毒感染方面发挥重要作用。Wang等^[7]研究发现, 胰腺导管癌的发生与胰腺导管的长期炎症有密切关联, TRIM29的高表达可能通过下调STING蛋白水平, 进而抑制I型干扰素途径及免疫应答, 持续释放促炎细胞因子, 导致胰腺上皮内瘤变(PanIN)向胰腺癌的进展。

在呼吸道先天免疫调节中, 肺泡巨噬细胞与多种肿瘤的肺转移关系密切。肺泡巨噬细胞可特异性地表达TRIM29, 该蛋白可通过降解NEMO, 抑制干扰素调节因子和NF- κ B的信号转导, 也可直接结合NEMO, 随后诱导泛素化和蛋白质水解降解, 抑制感染后的I型干扰素的产生及炎症因子的释放, 减弱肺泡巨噬细胞对肿瘤细胞的监测作用^[3]。另外, TRIM29可激活肺泡巨噬细胞, 在肿瘤微环境中, 该细胞可释放白三烯, 诱导肝癌细胞向肺

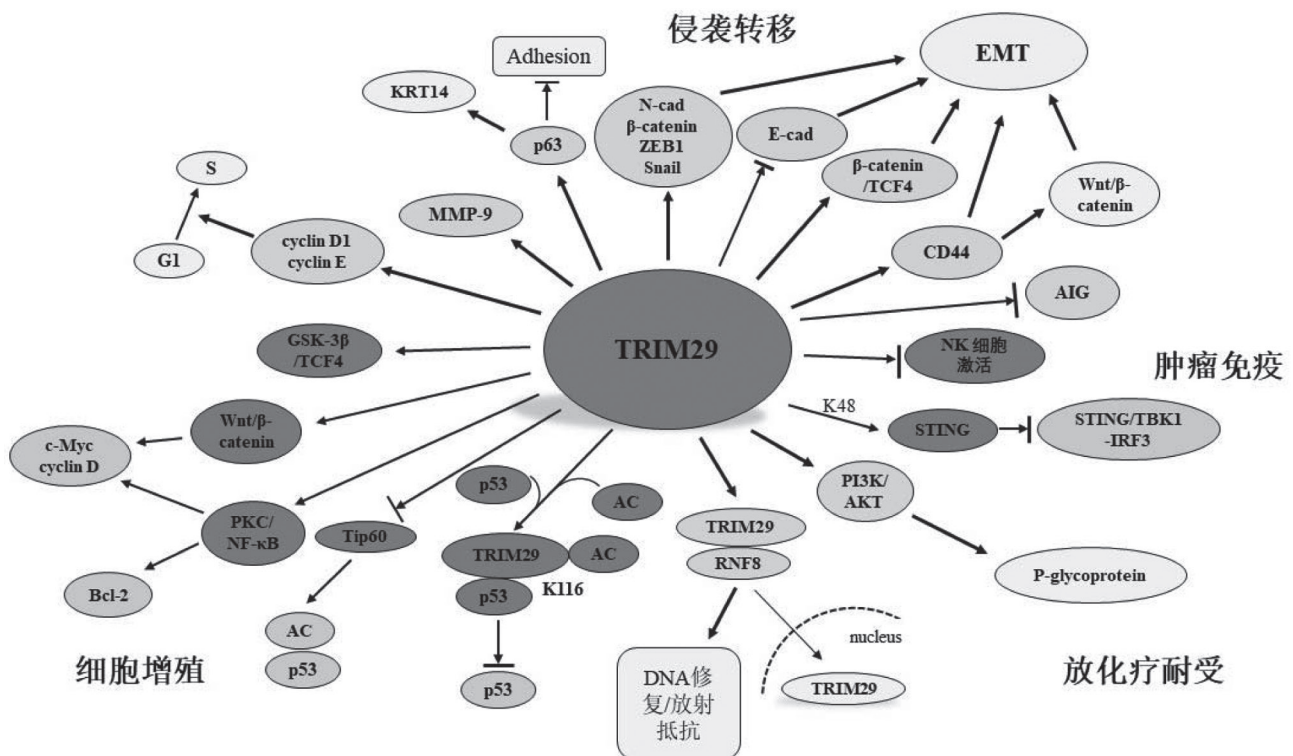


图3 TRIM29在肿瘤生物学功能中的作用

部的转移^[42]。

4 展望

肿瘤是一种多步骤、多因素调控的复杂信号转导疾病, 其发生和发展的分子机制已被广泛研究。TRIM蛋白在肿瘤的增殖、侵袭转移、耐药及肿瘤免疫中都具有十分重要的作用。TRIM29作为其中的一员, 通过抑制p53作用、激活NF- κ B信号通路、稳定 β -catenin的表达、上调STING蛋白表达水平以及抑制NK细胞活性等不同途径表现出不同的生物学行为与特性(图3)。TRIM29的功能具有细胞、组织特异性, 明确其在不同类型肿瘤中的作用和机制, 将有助于采用不同的治疗策略。TRIM29与肿瘤的关系还需进一步研究, 更多的分子机制仍需要进一步明确, 例如E3泛素连接酶多与肿瘤自噬密切相关, 但TRIM29与细胞自噬的关系如何, 以及在肿瘤发生发展及转移中的作用还有待研究。随着研究的深入, TRIM29将有望成为肿瘤诊断与治疗的新靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Hatakeyama S. TRIM family proteins: roles in autophagy, immunity, and carcinogenesis. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42: 297-311
- [2] Hatakeyama S. Early evidence for the role of TRIM29 in multiple cancer models. *Expert Opin Ther Tar*, 2016, 20: 767-70
- [3] Xing J, Weng L, Yuan B, et al. Identification of a role for TRIM29 in the control of innate immunity in the respiratory tract. *Nat Immunol*, 2016, 17: 1373-80
- [4] Du H, Xu Q, Xiao S, et al. MicroRNA-424-5p acts as a potential biomarker and inhibits proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting TRIM29. *Life Sci*, 2019, 224: 1-11
- [5] Tan ST, Liu SY, Wu B. TRIM29 overexpression promotes proliferation and survival of bladder cancer cells through NF- κ B signaling. *Cancer Res Treat*, 2016, 48: 1302-12
- [6] Xiao Z, Jiang Q, Willette-Brown J, et al. The pivotal role of IKK α in the development of spontaneous lung squamous cell carcinomas. *Cancer Cell*, 2013, 23: 527-40
- [7] Wang L, Yang H, Zamperone A, et al. ATDC is required for the initiation of KRAS-induced pancreatic tumorigenesis. *Genes Dev*, 2019, 33: 641-55
- [8] Qiu F, Xiong JP, Deng J, et al. TRIM29 functions as an oncogene in gastric cancer and is regulated by miR-185. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 5053-61
- [9] Chesnokova V, Zonis S, Barrett R, et al. Excess growth hormone suppresses DNA damage repair in epithelial cells. *JCI Insight*, 2019, 4: e125762
- [10] Dukel M, Streitfeld WS, Tang TC, et al. The breast cancer tumor suppressor TRIM29 is expressed via ATM-dependent signaling in response to hypoxia. *J Biol Chem*, 2016, 291: 21541-52
- [11] Kanno Y, Watanabe M, Kimura T, et al. TRIM29 as a novel prostate basal cell marker for diagnosis of prostate cancer. *Acta Histochem*, 2014, 116: 708-12
- [12] Guo GC, Wang JX, Han ML, et al. microRNA-761 induces aggressive phenotypes in triple-negative breast cancer cells by repressing TRIM29 expression. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40: 157-66
- [13] Yanagi T, Watanabe M, Hata H, et al. Loss of TRIM29 alters keratin distribution to promote cell invasion in squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 2018, 78: 6795-806
- [14] Shriwash N, Singh P, Arora S, et al. Identification of differentially expressed genes in small and non-small cell lung cancer based on meta-analysis of mRNA. *Heliyon*, 2019, 5: e01707
- [15] Yuan Z, Villagra A, Peng L, et al. The ATDC (TRIM29) protein binds p53 and antagonizes p53-mediated functions. *Mol Cell Biol*, 2010, 30: 3004-15
- [16] Tang ZP, Dong QZ, Cui QZ, et al. Ataxia-telangiectasia group D complementing gene (ATDC) promotes lung cancer cell proliferation by activating NF- κ B pathway. *PLoS One*, 2013, 8: e63676
- [17] Palmboos PL, Wang L, Yang H, et al. ATDC/TRIM29 drives invasive bladder cancer formation through miRNA-mediated and epigenetic mechanisms. *Cancer Res*, 2015, 75: 5155-66
- [18] Li W, Xue H, Li Y, et al. ATDC promotes the growth and invasion of hepatocellular carcinoma cells by modulating GSK-3 β /Wnt/ β -catenin signalling. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46: 845-53
- [19] Yuan Z, Peng L, Radhakrishnan R, et al. Histone deacetylase 9 (HDAC9) regulates the functions of the ATDC (TRIM29) protein. *J Biol Chem*, 2010, 285: 39329-38
- [20] Tian H, Wang X, Lu J, et al. MicroRNA-621 inhibits cell proliferation and metastasis in bladder cancer by suppressing Wnt/ β -catenin signaling. *Chem Biol Interact*, 2019, 308: 244-51
- [21] Yin X, Zhang J, Li C, et al. LncRNA HOXA11-AS accumulation-induced microRNA-761 downregulation regulates cell growth by targeting TRIM29 in papillary thyroid cancer. *Am J Transl Res*, 2019, 11: 6826-37
- [22] Zhou XM, Sun R, Luo DH, et al. Upregulated TRIM29 promotes proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma via PTEN/AKT/mTOR signal pathway. *Oncotarget*, 2016, 7: 13634-50
- [23] Choi SK, Pandiyan K, Eun JW, et al. Epigenetic landscape change analysis during human EMT sheds light on a key EMT mediator TRIM29. *Oncotarget*, 2017, 8: 98322-35
- [24] Xu W, Chen B, Ke D, et al. TRIM29 mediates lung squamous cell carcinoma cell metastasis by regulating autophagic degradation of E-cadherin. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 13488-501
- [25] Xu R, Hu J, Zhang T, et al. TRIM29 overexpression is associated with poor prognosis and promotes tumor progression by activating Wnt/ β -catenin pathway in

- cervical cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 28579-91
- [26] Masuda Y, Takahashi H, Hatakeyama S. TRIM29 regulates the p63-mediated pathway in cervical cancer cells. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853: 2296-305
- [27] Zeng SX, Cai QC, Guo CH, et al. High expression of TRIM29 (ATDC) contributes to poor prognosis and tumor metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in osteosarcoma. *Oncol Rep*, 2017, 38: 1645-54
- [28] Palmbo PL, Wang Y, Bankhead A, et al. ATDC mediates a TP63-regulated basal cancer invasive program. *Oncogene*, 2019, 38: 3340-54
- [29] Harris TM, Du P, Kawachi N, et al. Proteomic analysis of oral cavity squamous cell carcinoma specimens identifies patient outcome-associated proteins. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, 139: 494-507
- [30] Liang C, Dong H, Miao C, et al. TRIM29 as a prognostic predictor for multiple human malignant neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017, 9: 12323-32
- [31] Sun J, Zhang T, Cheng M, et al. TRIM29 facilitates the epithelial-to-mesenchymal transition and the progression of colorectal cancer via the activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 104
- [32] Xu W, Xu B, Yao Y, et al. RNA interference against TRIM29 inhibits migration and invasion of colorectal cancer cells. *Oncol Rep*, 2016, 36: 1411-8
- [33] Li F, Liang J, Bai L. MicroRNA-449a functions as a tumor suppressor in pancreatic cancer by the epigenetic regulation of ATDC expression. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 782-9
- [34] Wu T, Zhang DL, Wang JM, et al. TRIM29 inhibits miR-873-5P biogenesis via CYTOR to upregulate fibronectin 1 and promotes invasion of papillary thyroid cancer cells. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 813
- [35] Yang H, Palmbo PL, Wang L, et al. ATDC (Ataxia Telangiectasia Group D Complementing) promotes radioresistance through an interaction with the RNF8 ubiquitin ligase. *J Biol Chem*, 2015, 290: 27146-57
- [36] Hao L, Wang JM, Liu BQ, et al. m6A-YTHDF1-mediated TRIM29 upregulation facilitates the stem cell-like phenotype of cisplatin-resistant ovarian cancer cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868: 118878
- [37] Xu J, Li Z, Su Q, et al. TRIM29 promotes progression of thyroid carcinoma via activating P13K/AKT signaling pathway. *Oncol Rep*, 2017, 37: 1555-64
- [38] Hatakeyama S. TRIM proteins and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11: 792-804
- [39] Dou Y, Xing J, Kong G, et al. Identification of the E3 ligase TRIM29 as a critical checkpoint regulator of NK cell functions. *J Immunol*, 2019, 203: 873-80
- [40] Li Q, Lin L, Tong Y, et al. TRIM29 negatively controls antiviral immune response through targeting STING for degradation. *Cell Discov*, 2018, 4: 13
- [41] Zhang CX, Huang DJ, Baloch V, et al. Galectin-9 promotes a suppressive microenvironment in human cancer by enhancing STING degradation. *Oncogenesis*, 2020, 9: 65
- [42] Nosaka T, Baba T, Tanabe Y, et al. Alveolar macrophages drive hepatocellular carcinoma lung metastasis by generating leukotriene B4. *J Immunol*, 2018, 200: 1839-52