促癌因子TRIM59不依赖泛素化酶活性促进乳腺癌转移的机制

蒋德伟, 陈策实*

中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室, 中国科学院昆明动物研究所, 昆明 650223

* 联系人, Email: chenc@mail.kiz.ac.cn

收稿日期: 2018-12-10; 接受日期: 2018-12-23; 网络版发表日期: 2019-01-17

据2018全球癌症年报统计, 乳腺癌是女性中发病率和死亡率最高的癌症^[1]. 在癌症进程中, 肿瘤细胞会采取多种策略应对并适应微环境压力最终发生转移, 而肿瘤细胞转移是癌症病人死亡的主要原因^[2]. 临床上发生癌细胞淋巴结和骨转移的乳腺癌患者预后生存情况均较差. 泛素化系统对于维持细胞稳态和正常生理功能十分重要. 很多重要功能蛋白的泛素化调控异常已被证实是癌症发生的主要驱动因素之一^[3]. 在乳腺癌发生发展过程中, 关于泛素化介导的蛋白酶体降解和自噬降解途径的机制研究已被广泛报道, 但对于肿瘤细胞迁移相关的泛素化调控研究还较为有限^[4, 5].

TRIM蛋白家族(The tripartite motif protein family)是一类与肿瘤发生相关的E3泛素连接酶^[6], 其在调节肿瘤细胞的细胞周期及代谢稳态中发挥重要作用, 但在肿瘤细胞侵袭和转移方面的研究却未见报道. 最近, 浙江大学韩卫东教授、德克萨斯农工大学Yubin Zhou教授和德州大学健康中心Leng Han教授团队合作发现了TRIM59蛋白通过影响自噬介导的蛋白降解从而促进乳腺癌转移的新机制^[7].

通过TCGA(the Cancer Genome Atlas)数据库分析, 聚焦于TRIM家族近70个成员, 研究者发现TRIM59在12种癌组织特别是乳腺癌中高表达. 分析87例临床样

本后发现, TRIM59的异常高表达与乳腺癌转移和恶性程度呈正相关, 与病人预后生存时间呈负相关. 在乳腺癌细胞MCF-7中, 敲降或敲除TRIM59可抑制细胞增殖、迁移并增加细胞凋亡, 同时也显著减弱其在裸鼠上的成瘤和转移能力. 然而在MDA-MB-231细胞中, 过表达TRIM59则观察到相反的结果. 研究者还发现TRIM59敲除的MCF7细胞聚团现象明显. TRIM59的缺失减少了肌动球蛋白F-actin的伸缩和细胞变形迁移, 增加了黏附分子E-cadherin表达和癌细胞附着能力; 而TRIM59过表达则会抑制E-cadherin的表达.

研究人员通过酵母双杂交等实验, 发现TRIM59可以通过其RING结构域与程序性细胞死亡因子PDCD10相互作用. TRIM59的关键角色是以非酶活依赖的形式竞争性结合PDCD1, 从而保护其免于被RNFT1介导的泛素化修饰后进入p62依赖的自噬降解途径. 这样TRIM59通过稳定PDCD10抑制了RhoA-ROCK信号通路、减弱细胞黏附, 进而促进乳腺癌细胞转移. 与此一致的是, 该研究也证明了PDCD10具有促进乳腺癌转移的功能.

在泛素化修饰研究领域, K48和K11链接的多聚泛素化修饰通常会导致底物蛋白通过26S蛋白酶体降解, 而K63链接的泛素化修饰一般不影响底物蛋白降解.

引用格式: 蒋德伟, 陈策实. 促癌因子TRIM59不依赖泛素化酶活性促进乳腺癌转移的机制. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 191–192

Jiang D W, Chen C S. TRIM59 shows an E3 ligase activity independent pro-metastasis function in breast cancer (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 191–192, doi: [10.1360/N052018-00284](https://doi.org/10.1360/N052018-00284)

该论文^[7]首次报道了RNFT1介导的K63链接泛素化修饰的PDCD10被自噬相关蛋白p62识别并被溶酶体降解。虽然RNFT1可能是PDCD10的E3泛素连接酶,但RNFT1是否直接催化PDCD10泛素化、是否具有抑制乳腺癌的功能等问题在该研究中没有深入探讨。TRIM59可以直接结合PDCD10,阻止其被RNFT1泛素化修饰,这种非酶活依赖的功能在促进乳腺癌转移中扮演了重要角色。我们研究组也发现,HECT类型泛素连接酶HECTD3可以通过酶活非依赖功能,促进MALT1蛋白泛素化并且保护其免受降解^[8]。作为RING类型泛素连接酶,TRIM59应该有自身催化的底物,其

在肿瘤中与泛素化修饰相关的功能还有待发现。

该研究^[7]报道了TRIM59表达可以作为乳腺癌独立预后因子,揭示了蛋白泛素化修饰、自噬降解调控与肿瘤转移之间新的机制,为乳腺癌治疗提供了新的分子靶标。因此开发靶向破坏TRIM59与PDCD10相互作用的小分子化合物以及活性小肽应该具有较好的临床运用前景。该研究还发现TRIM59在包括乳腺癌、肾癌、肺癌、结肠癌等多种肿瘤中异常升高,这些结果对其他肿瘤转移机制的研究也具有重要的参考意义。未来建立TRIM59条件性基因敲除小鼠模型,将对进一步理解TRIM59的生理和病理功能大有帮助。

参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA-A Cancer J Clinicians*, 2018, 68: 394–424
- 2 Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646–674
- 3 Gallo L H, Ko J, Donoghue D J. The importance of regulatory ubiquitination in cancer and metastasis. *Cell Cycle*, 2017, 16: 634–648
- 4 Amaravadi R, Kimmelman A C, White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer. *Genes Dev*, 2016, 30: 1913–1930
- 5 Jia L, Zhou Z, Liang H, et al. KLF5 promotes breast cancer proliferation, migration and invasion in part by upregulating the transcription of TNFAIP2. *Oncogene*, 2016, 35: 2040–2051
- 6 Hatakeyama S. TRIM proteins and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011, 11: 792–804
- 7 Tan P, Ye Y, He L, et al. TRIM59 promotes breast cancer motility by suppressing p62-selective autophagic degradation of PDCD10. *PLoS Biol*, 2018, 16: e3000051
- 8 Li Y, Chen X, Wang Z, et al. The HECTD3 E3 ubiquitin ligase suppresses cisplatin-induced apoptosis via stabilizing MALT1. *Neoplasia*, 2013, 15: 39–IN15