

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.08.010

· 综述 ·

TRIM 家族蛋白在胰腺癌发生发展中的作用研究进展

Research progresses on the role of the TRIM protein family in the pathogenesis and development of pancreatic cancer

张世航 综述; 江建新 审阅(武汉大学人民医院 肝胆外科, 湖北 武汉 430060)

[摘要] 胰腺癌是一种具有高度侵袭性且预后极差的消化系统恶性肿瘤,其发病的分子机制及更为有效的治疗手段一直是研究的热点。三结构域(TRIM)蛋白是具有高度保守的RBCC三段结构域的蛋白家族,其中RING-finger结构域赋予了TRIM蛋白E3泛素连接酶活性,使其能够介导癌基因和肿瘤抑制因子的泛素化降解,从而在胰腺癌的发生发展中发挥重要作用。TRIM家族蛋白涉及诸多信号通路,同一个TRIM蛋白分子可能直接或间接参与多个信号通路。单独靶向TRIM家族蛋白(如TRIM2、TRIM14、TRIM15、TRIM21、TRIM29、TRIM47、TRIM59等),以及靶向TRIM11、TRIM31和TRIM37等与吉西他滨等化疗药物联合应用有望成为治疗胰腺癌的重要方法和新的策略。TRIM家族蛋白在胰腺癌组织中高表达且与预后密切相关,可能作为早期诊断和预测胰腺癌预后的生物标志物。研究TRIM家族蛋白在胰腺癌发生发展过程中的分子机制及其作用,有助于为胰腺癌患者的诊断和治疗提供新思路。

[关键词] 三结构域蛋白;胰腺癌;泛素化;信号通路

[中图分类号] R735.9;R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)08-0767-05

胰腺癌是全球范围内预后最差的癌症之一^[1],5年生存率不足10%^[2],这主要与其起病隐匿、早期难以诊断、发展迅速和晚期易转移和复发的特点密切相关。胰腺导管癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是胰腺癌最常见的类型,占胰腺癌病例的95%^[3]。目前,治疗胰腺癌仍以手术切除为主,全身化疗为辅。由于缺少早期诊断指标,多数患者就诊时已是晚期,导致治疗方法主要局限于化疗^[4]。但近年来,肿瘤生物治疗已成为肿瘤精准治疗的热门方向,针对胰腺癌KRAS突变的个体化免疫治疗取得了一定的疗效^[5]。尽管目前对胰腺癌的诊断指标、手术方式、化疗药物和治疗策略等正在不断更新和发展中,但仍无法显著提升胰腺癌患者的生存率。因此,亟需寻找更为准确的诊断指标和更为有效的治疗方案。

三结构域(tripartite motif, TRIM)蛋白家族是拥有高度保守的RBCC三段结构域的蛋白家族,即环指(RING-finger)结构域、1~2个可结合锌的B-box结构域以及卷曲螺旋结构域^[6],因此又称为RBCC家族。其中RING-finger结构域赋予了TRIM家族蛋白E3泛素连接酶活性^[7]。E3泛素连接酶可在E2泛素结合酶的作用下,通过异肽键将泛素与目标蛋白上的赖氨酸结合,形成共价连接的多泛素化复合物,该复合物可进一步被26S蛋白酶快速降解。因此,TRIM家族蛋白能够介导癌基因和肿瘤抑制因子的泛素化降解,从而在胰腺癌的发生发展中发挥重要作用。不仅如此,TRIM家族蛋白涉及诸多信号通路,同一

个TRIM蛋白可能直接或间接参与多个信号通路,TRIM家族蛋白也可充当促癌因子或抑癌因子^[8]。本文将重点综述TRIM家族蛋白在胰腺癌中的研究进展,以为胰腺癌治疗提供新的思路。

1 胰腺癌细胞中异常表达的TRIM家族蛋白

大多数TRIM家族蛋白在胰腺癌细胞中呈现高表达,在胰腺癌的发生发展中发挥重要作用。TRIM家族蛋白成员均含有环指结构域,普遍具有E3连接酶活性,TRIM2,也称CMT2R或RNF86,与TRIM家族中的其他蛋白质成员相似,可调节细胞增殖、迁移、转录活性和泛素化途径,与多种恶性肿瘤的致癌作用相关。SUN等^[9]研究发现,TRIM2基因的表达在PDAC组织中显著升高,且与预后紧密相关。下调TRIM2基因的表达能够抑制PDAC细胞的活力,削弱其形成集落、迁移和侵袭的能力。泛素结合酶E2N(ubiquitin-conjugating enzyme E2N, UBE2N)和一种名为Tax1结合蛋白1(Tax1-binding protein 1, TAX1BP1)的泛素结合蛋白都与自噬过程中的泛素化有关。SHANG等^[10]研究发现,TRIM11基因在PDAC细胞中表达升高,并且在胰腺癌PANC-1细胞中敲除TRIM11基因可抑制细胞增殖、集落形成和肿瘤生长,而过表达TRIM11基因则产生相反结果。倪

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目资助(No. 81871965)

[作者简介] 张世航(1998—),男,硕士生,主要从事胰腺肿瘤相关的研究,E-mail: 1296735916@qq.com

[通信作者] 江建新, E-mail: rm002979@whu.edu.cn

晨明等^[11]收集了2016年1月至2018年12月间海军军医大学附属长海医院胰腺外科行手术切除且经病理确诊的176例胰腺癌患者的癌组织及其对应的癌旁组织标本,采用免疫组织化学染色法检测结果显示,TRIM14蛋白在胰腺癌组织中的表达显著高于癌旁组织。SUN等^[12]研究发现,TRIM15基因在胰腺癌组织中高表达且能促进胰腺癌细胞迁移与侵袭。王健力等^[13]通过对Oncomine与GEPIA数据库中相关数据进行分析发现,胰腺癌组织中TRIM21基因的表达明显高于癌旁组织。TRIM29,又称共济失调血管扩张症D组补充(ataxia-telangiectasia group D complementing, ATDC)基因,在遗传性共济失调毛细血管扩张症的筛查基因中首次分离得到。SUN等^[14]通过免疫组织化学分析发现,TRIM29蛋白在胰腺癌组织中的表达显著高于匹配的邻近非肿瘤组织,TRIM29蛋白的表达与淋巴结转移显著相关;进一步分析结果显示,与TRIM29蛋白表达阴性的患者相比,TRIM29蛋白表达阳性的患者总生存期和无复发生存期更短。TRIM31蛋白的结构与其他家族成员类似,YU等^[15]研究发现,胰腺癌组织中TRIM31基因过表达,能使胰腺癌细胞对吉西他滨产生耐药性。TRIM37蛋白由17q23染色体区域的一个基因编码,已被证明在肺癌^[16]、乳腺癌^[17]、胃癌^[18]、肝癌^[19]进展中起重要作用。TRIM37蛋白可调节包括肿瘤抑制因子在内的多种基因的表达,并通过EMT促进癌症的侵袭和转移^[20]。TRIM37基因在胰腺癌细胞中过表达,且与肿瘤的恶性程度以及患者的预后高度相关。TRIM47基因在胰腺癌组织中呈高表达,预示着患者存活率较低;沉默TRIM47基因能抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移与侵袭^[21]。大量研究证实TRIM59基因在癌症中扮演癌基因的角色,LI等^[22]研究发现,在胰腺癌组织中TRIM59蛋白表达显著增加,并与肿瘤进展和胰腺癌患者的不良预后呈显著正相关。

此外,在胰腺癌组织中也存在表达降低的TRIM家族蛋白成员,其与肿瘤大小、淋巴转移、TNM分期及患者的预后密切相关。有研究^[23]报道,TRIM50基因在胰腺癌组织中的表达显著下调,过度表达TRIM50基因可削弱胰腺癌细胞的增殖和迁移能力,并能够逆转EMT过程,而沉默TRIM50基因则具有相反的效果。

2 TRIM家族蛋白促进胰腺癌增殖、侵袭和转移的机制

在氧化应激反应中,核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, NRF2)可转移至细胞核与DNA中的抗氧化应答元件(antioxidant

response element, ARE)结合,调节下游基因表达^[24]。NRF2及其下游ARE驱动基因在PDAC组织中的表达通常上调,并与不良预后、肿瘤进展和化疗耐药相关^[25]。在临床研究中,靶向NRF2/ARE信号通路的抑制剂已被证实可提高肿瘤组织对化疗药物的敏感性,在胰腺癌的治疗中发挥作用^[26]。TRIM2蛋白通过与KEAP/NRF2复合物相互作用,促进NRF2的蛋白表达。作为转录因子,NRF2可结合在ITGB7启动子区域,促进整合素 β 亚基(integrin subunit β , ITGB7)的表达,过表达的ITGB7经整合素依赖性信号通路可促进PDAC的恶性进展。

脂质代谢失调与包括PDAC在内的各种癌症类型的发生有关^[27]。在肿瘤组织中,高水平的脂质合成为细胞持续的增殖和转移提供了所需的条件^[28]。载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, APOA1)是高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的主要成分,可与ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白ABCA1和ABCG1相互作用,促进胆固醇外流并抑制低密度脂蛋白(LDL)氧化调节炎症^[29]。TRIM15蛋白通过其PRY/SPRY结构域与APOA1相互作用,促进APOA1的多聚泛素化降解。APOA1的降解可增强胰腺癌细胞的脂质合成代谢,并抑制胆固醇外流,从而造成脂滴的积累,最终促进胰腺癌细胞的增殖和转移。

Hippo信号通路以及其核心成分控制着细胞的增殖、分化和迁移。Yes相关蛋白1(yes-associated protein 1, YAP1)作为Hippo信号通路中的一个核心分子,被认定为是一种癌蛋白。当Hippo信号通路处于非正常状态时,YAP1处于激活状态,此时,激活状态下的YAP1可以促进细胞增殖、侵袭、转移以及维持干细胞活性,YAP1的激活可以促进肿瘤的发生与发展^[30]。DENG等^[31]研究发现,E3连接酶TRIM29蛋白可直接与YAP1结合并稳定YAP1,从而减少其泛素化和降解,最终增强了胰腺癌细胞增殖和侵袭的能力。腺苷酸激酶(adenylate kinase, AK)家族是一类核苷单磷酸激酶,能将ATP上的一个磷酸基团转移至AMP上,从而生成2个ADP分子,AK4主要分布于线粒体基质,在多种癌症中都高表达。HAO等^[32]研究结果表明,TRIM29蛋白可与miR-2355-3p相互作用促进DDX3X募集的AK4转录后稳定,从而促进胰腺癌细胞的增殖与侵袭。泛素样蛋白干扰素刺激基因15(interferon-stimulated gene, ISG15)编码一种分子量15 000的蛋白,该蛋白与多种蛋白质的翻译后修饰有关。研究^[33]表明,细胞外游离ISG15在维持PDAC的癌症干细胞样特征中起着重要作用,TRIM29蛋白通过钙蛋白酶CAPN3介导的过程调节

ISG15 的稳定性, 随后细胞外 ISG15 通过自分泌作用模式维持 PDAC 的癌症干细胞样特征。

糖酵解增强是癌症的标志, 可导致癌细胞葡萄糖摄取和乳酸盐产生增加, 从而驱动癌症生长和转移。LI 等^[34]研究证实, TRIM59 蛋白是影响胰腺癌患者预后的独立因素, 其可通过 PI3K-AKT-mTOR 信号通路来增强糖酵解, 最终促进肿瘤细胞的生长和转移。TRIM47 蛋白与果糖-1,6-二磷酸酶(FBP1)直接结合并介导其泛素化降解, 削弱 FBP1 所介导的 Warburg 效应从而促进胰腺癌细胞有氧糖酵解, 加速胰腺癌恶性进展^[20]。

3 TRIM 家族蛋白影响胰腺癌耐药的机制

NF- κ B 通路在多种癌症中被结构性激活, 它不仅协调免疫和炎症反应, 而且在癌症的发生发展中起着关键作用^[35]。TRIM31 蛋白是一种 E3 泛素蛋白连接酶。有研究^[36]报道, TRIM31 蛋白通过促进 NLRP3 的蛋白酶体降解, 以及通过 Lys63 连接的多泛素化促进信号转接子线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral-signaling protein, MAV)的聚集和激活来减轻 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3(NLRP3)的炎症小体的激活。TRIM31 蛋白的过表达促进 TRAF2 的 K63 泛素化, 并维持 NF- κ B 的激活, 从而激活多个抗凋亡下游基因。该研究结果表明, 抑制 NF- κ B 信号通路可显著增强肿瘤细胞对吉西他滨的敏感性, 从而抑制肿瘤的生长; TRIM31 蛋白在胰腺癌进展中作为促癌因子, 调控 NF- κ B 信号通路以介导胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性。因此, TRIM31 蛋白可能成为胰腺癌的潜在治疗靶点。

自噬是进化上保守的维持体内平衡的降解途径。有研究^[37]表明, 抑制自噬也能显著增加胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性。SHANG 等^[10]研究证实, TRIM11 蛋白可以与 UBE2N 结合, 并且还发现 TRIM11 蛋白和 UBE2N 复合物也可与 TAX1BP1 结合, 进而驱动自噬; 进一步研究表明, 沉默 TRIM11 能增加 TAX1BP1 表达进而减少 UBE2N 的表达, 从而抑制铁积累诱导的铁蛋白吞噬, 导致 PDAC 细胞对吉西他滨敏感性升高。提示未来可考虑将靶向 TRIM11 蛋白与吉西他滨联合作为治疗胰腺癌的策略以获得更好的疗效。然而, TRIM11 蛋白与 TAX1BP1 和 UBE2N 互作介导铁蛋白自噬的具体分子机制尚不明确, 仍有待进一步研究。据报道^[38], 蛋白激酶 B/糖原合酶激酶 3 β / β -连环蛋白(AKT/GSK3 β / β -catenin)信号通路在癌症的发生和耐药中起着重要作用。PTEN 是负调节 PI3K-AKT 信号传导的关键肿瘤抑制因子^[39]。CHEN 等^[40]研究了 TRIM37 蛋白与胰腺癌细

胞生长的关系, 结果表明, TRIM37 蛋白通过泛素化和 PTEN 降解赋予化学抗性和干细胞性, 从而激活 AKT/GSK3 β / β -catenin 信号通路; 同时还发现胰腺癌患者的预后与肿瘤中 TRIM37 蛋白和 PTEN 的表达水平相关。

4 TRIM 家族蛋白抑制胰腺癌发生发展的机制

肿瘤转移是胰腺癌患者复发和死亡的主要原因, 其步骤包括血管生成/淋巴管生成、EMT、向周围组织的侵袭和迁移、转移前微环境的形成以及在转移部位的生长。其中 EMT 是启动转移的关键步骤^[41]。EMT 通常在癌症进展和纤维化中被激活, 在此过程中癌细胞表现出更具侵袭性和对凋亡的抵抗力增强等特征。Snail 家族转录抑制因子 1 (Snail family transcriptional repressor1, Snail1) 是 EMT 最重要的调节因子, 主要通过多聚泛素化调节, 经泛素-蛋白酶体途径发生降解。LI 等^[22]研究发现, TRIM50 蛋白发挥 E3 泛素连接酶的作用, 与 Snail1 直接结合, 对 Snail1 进行多聚泛素化修饰, 翻译后修饰的 Snail1 被蛋白酶体所识别发生泛素化降解, EMT 信号由此被阻滞, 胰腺癌细胞 EMT 最终被逆转。由此可见, TRIM50 蛋白在胰腺癌中作为抑癌因子通过介导 Snail1 泛素化降解从而逆转胰腺癌 EMT, 抑制胰腺癌恶性进展。然而, TRIM50 蛋白与 Snail1 相互作用的结构域, 以及其在胰腺癌细胞中的泛素化位点和亚细胞定位尚不明确, 仍有待进一步研究。

5 TRIM 家族蛋白在胰腺癌生物治疗中的意义

近年来, 越来越多的研究表明靶向泛素-蛋白酶体途径以及阻断信号通路是治疗癌症的一种重要方法, 靶向 TRIM24 蛋白的细胞渗透性化学降解物不仅能够降低 TRIM24 蛋白水平, 还可以对 TRIM24 蛋白的靶基因产生更为有效的抑制作用^[42]。TRIM58 基因的甲基化 DNA 在健康样本与肺癌患者的支气管肺泡灌洗液和痰液样本中具有显著的差异^[43]。TRIM 家族蛋白在胰腺癌细胞增殖、侵袭转移及化疗药物耐药中发挥关键作用, TRIM2、TRIM11、TRIM14、TRIM15、TRIM21、TRIM29、TRIM31、TRIM37、TRIM47 和 TRIM59 等在胰腺癌中高表达且与预后相关, 因此 TRIM 家族蛋白有可能成为诊断以及预测胰腺癌预后的生物标志物。TRIM11 基因的沉默可抑制铁蛋白吞噬进而提高胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性, TRIM31 蛋白在胰腺癌进展中作为促癌因子, 调控 NF- κ B 信号通路而介导胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性。TRIM37 蛋白通过介导 PTEN 的泛素化降解, 激活 AKT/GSK3 β / β -catenin 信号通路进而导致胰

腺癌细胞对吉西他滨的耐药。靶向 TRIM 家族相关蛋白联合吉西他滨有望作为治疗胰腺癌的策略, 以获得更好的疗效。尽管目前靶向 TRIM 家族蛋白治疗胰腺癌还处于早期阶段, 仍需大量相关研究以及临床应用数据, 但现有的基础研究已证实了 TRIM 家族蛋白的潜力。

6 结语与展望

综上, TRIM 家族成员众多, 功能迥异而复杂, 其可通过癌蛋白和肿瘤相关因子泛素化、转录后调控、细胞糖酵解代谢、PI3K-AKT-mTOR 信号通路、NRF/ITGB7/FAK 轴、AKT/GSK3 β / β -catenin 信号通路、NF- κ B 信号通路、UBE2N/TAX1BP1 信号通路等介导胰腺癌的增殖、转移浸润、EMT 及对化疗药的耐药性。TRIM2、TRIM11、TRIM14、TRIM15、TRIM21、TRIM29、TRIM31、TRIM37、TRIM47、TRIM50 和 TRIM59 等蛋白有望成为胰腺癌诊断的生物标志物, 靶向 TRIM11、TRIM31、TRIM37 等蛋白联合吉西他滨治疗胰腺癌也具有一定的应用前景。目前, 有关 TRIM 家族蛋白在胰腺癌发生发展中发挥作用的研究相对较少, 对其涉及的信号通路以及分子机制目前了解甚少, 需要更多、更深入的研究与探索。若能进一步挖掘与探索 TRIM 家族其他成员在胰腺癌中的作用及具体分子机制, 丰富其表观遗传学内容, 相信在不久的将来可为胰腺癌患者提供基因水平上的分子诊断和新的治疗思路。

[参考文献]

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.

[2] MCGUIGAN A, KELLY P, TURKINGTON R C, *et al.* Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(43): 4846-4861[2022-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6250924/>. DOI: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.

[3] RODRÍGUEZ-PAREDES M, ESTELLER M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology[J]. *Nat Med*, 2011, 17(3): 330-339. DOI: 10.1038/nm.2305.

[4] LABORI K J, KATZ M H, TZENG C W, *et al.* Impact of early disease progression and surgical complications on adjuvant chemotherapy completion rates and survival in patients undergoing the surgery first approach for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma - A population-based cohort study[J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(3): 265-277. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1068445.

[5] 卢畅畅, 杜娟. KRAS 突变与胰腺癌个体化免疫治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(7): 746-750. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.07.015.

[6] HATAKEYAMA S. TRIM proteins and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(11): 792-804. DOI: 10.1038/nrc3139.

[7] ESPOSITO D, KOLIOPOULOS M G, RITTINGER K. Structural determinants of TRIM protein function[J]. *Bio chem Soc Trans*, 2017, 45(1): 183-191. DOI: 10.1042/BST20160325.

[8] ZHAO G, LIU C, WEN X, *et al.* The translational values of TRIM family in pan-cancers: from functions and mechanisms to clinics[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227: 107881[2022-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930453/>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107881.

[9] SUN Q Q, YE Z, QIN Y, *et al.* Oncogenic function of TRIM2 in pancreatic cancer by activating ROS-related NRF2/ITGB7/FAK axis[J]. *Oncogene*, 2020, 39(42): 6572-6588. DOI: 10.1038/s41388-020-01452-3.

[10] SHANG M Y, WENG L, XU G F, *et al.* TRIM11 suppresses ferritinophagy and gemcitabine sensitivity through UBE2N/TAX1BP1 signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(10): 6868-6883. DOI: 10.1002/jcp.30346.

[11] 倪晨明, 郑楷炼, 潘亚奇, 等. 三结构域蛋白 14 在胰腺癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. *中华胰腺病杂志*, 2020, (2): 137-141. DOI: 10.3760/cma.j.cn1.

[12] SUN Y, REN D Y, YANG C, *et al.* TRIM15 promotes the invasion and metastasis of pancreatic cancer cells by mediating APOA1 ubiquitination and degradation[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(11): 166213[2022-02-25]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925443921001460?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166213.

[13] 王健力, 俞泽元, 陈志涛, 等. TRIM21 与胰腺癌临床病理特征及免疫浸润的相关性分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(2): 201-208. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002737.

[14] SUN H, DAI X, HAN B. TRIM29 as a novel biomarker in pancreatic adenocarcinoma[J/OL]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 1-7 [2022-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4016900/>. DOI: 10.1155/2014/317817.

[15] YU C, CHEN S Y, GUO Y T, *et al.* Oncogenic TRIM31 confers gemcitabine resistance in pancreatic cancer via activating the NF- κ B signaling pathway[J/OL]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3224-3236[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6010981/>. DOI: 10.7150/thno.23259.

[16] DONG S, PANG X, SUN H, *et al.* TRIM37 targets AKT in the growth of lung cancer cells[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 7935-7945[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6231437/>. DOI: 10.2147/OTT.S183303.

[17] YEOW Z Y, LAMBRUS B G, MARLOW R, *et al.* Targeting TRIM37-driven centrosome dysfunction in 17q23-amplified breast cancer[J/OL]. *Nature*, 2020, 585(7825): 447-452[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7597367/>. DOI: 10.1038/s41586-020-2690-1.

[18] CHEN D H, YOU X L, PAN Y, *et al.* TRIM37 promotes cell invasion and metastasis by regulating SIP1-mediated epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8803-8813[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6292391/>. DOI: 10.2147/OTT.S178446.

[19] TAN G S, XIE B H, YU N, *et al.* TRIM37 overexpression is associated with chemoresistance in hepatocellular carcinoma via activating the AKT signaling pathway[J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(3): 532-542. DOI: 10.1007/s10147-020-01832-5.

[20] GUSHCHINA L V, KWIATKOWSKI T A, BHATTACHARYA S,

- et al.* Conserved structural and functional aspects of the tripartite motif gene family point towards therapeutic applications in multiple diseases[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2018, 185: 12-25[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5721676/>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.020.
- [21] LI L, YU Y, ZHANG Z L, *et al.* TRIM47 accelerates aerobic glycolysis and tumor progression through regulating ubiquitination of FBP1 in pancreatic cancer[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105429[2022-02-25]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661821000128>. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105429.
- [22] LI R, WENG L, LIU B, *et al.* TRIM59 predicts poor prognosis and promotes pancreatic cancer progression via the PI3K/AKT/mTOR-glycolysis signaling axis[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1986-1997. DOI: 10.1002/jcb.29433.
- [23] LI R K, ZHU L L, PENG Y, *et al.* TRIM50 suppresses pancreatic cancer progression and reverses the epithelial-mesenchymal transition via facilitating the ubiquitous degradation of Snail1[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 695740[2022-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8458909/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.695740.
- [24] CHIO I I C, JAFARNEJAD S M, PONZ-SARVISE M, *et al.* NRF2 promotes tumor maintenance by modulating mRNA translation in pancreatic cancer[J]. *Cell*, 2016, 166(4): 963-976. DOI: 10.1016/j.cell.2016.06.056.
- [25] DUONG H Q, YOU K S, OH S, *et al.* Silencing of NRF2 reduces the expression of ALDH1A1 and ALDH3A1 and sensitizes to 5-FU in pancreatic cancer cells[J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2017, 6(3): 52 [2022-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618080/>. DOI: 10.3390/antiox6030052.
- [26] KRAJKA-KUŹNIAK V, PALUSZCZAK J, BAER-DUBOWSKA W. The Nrf2-ARE signaling pathway: an update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment[J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(3): 393-402. DOI: 10.1016/j.pharep.2016.12.011.
- [27] SUNAMI Y, REBELO A, KLEEFF J. Lipid metabolism and lipid droplets in pancreatic cancer and stellate cells[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2017, 10(1): E3[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789353/>. DOI: 10.3390/cancers10010003.
- [28] SWIERCZYNSKI J, HEBANOWSKA A, SLEDZINSKI T. Role of abnormal lipid metabolism in development, progression, diagnosis and therapy of pancreatic cancer[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(9): 2279-2303[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942833/>. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2279.
- [29] CHISTIakov D A, OREKHOV A N, BOBRYshev Y V. ApoA1 and ApoA1-specific self-antibodies in cardiovascular disease[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(7): 708-718. DOI: 10.1038/labinvest.2016.56.
- [30] MA S, MENG Z, CHEN R, *et al.* The hippo pathway: Biology and pathophysiology[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 577-604. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111829.
- [31] DENG X Q, FU X W, TENG H, *et al.* E3 ubiquitin ligase TRIM29 promotes pancreatic cancer growth and progression via stabilizing Yes-associated protein 1[J/OL]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 332[2022-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8340474/>. DOI: 10.1186/s12967-021-03007-w.
- [32] HAO L, ZHANG Q, QIAO H Y, *et al.* TRIM29 alters bioenergetics of pancreatic cancer cells via cooperation of miR-2355-3p and DDX3X recruitment to AK4 transcript[J/OL]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 24: 579-590[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8054099/>. DOI: 10.1016/j.omtn.2021.01.027.
- [33] SUN J, YAN J, QIAO H Y, *et al.* Loss of TRIM29 suppresses cancer stem cell-like characteristics of PDACs via accelerating ISG15 degradation[J]. *Oncogene*, 2020, 39(3): 546-559. DOI: 10.1038/s41388-019-0992-2.
- [34] LI R K, WENG L, LIU B Y, *et al.* TRIM59 predicts poor prognosis and promotes pancreatic cancer progression via the PI3K/AKT/mTOR-glycolysis signaling axis[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1986-1997. DOI: 10.1002/jcb.29433.
- [35] STAAL J, BEYAERT R. Inflammation and NF- κ B signaling in prostate cancer: mechanisms and clinical implications[J/OL]. *Cells*, 2018, 7(9): E122[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6162478/>. DOI: 10.3390/cells7090122.
- [36] LIU B Y, ZHANG M, CHU H L, *et al.* The ubiquitin E3 ligase TRIM31 promotes aggregation and activation of the signaling adaptor MAVS through Lys63-linked polyubiquitination[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(2): 214-224. DOI: 10.1038/ni.3641.
- [37] ZHOU C F, YI C H, YI Y X, *et al.* LncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer via activating Wnt/ β -catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 118[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7389684/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01237-y.
- [38] OH S, KIM H, NAM K, *et al.* Silencing of Glut1 induces chemoresistance via modulation of Akt/GSK-3 β / β -catenin/survivin signaling pathway in breast cancer cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 636: 110-122. DOI: 10.1016/j.abb.2017.08.009.
- [39] XIA L, SONG M Y, SUN M X, *et al.* miR-486 promotes capan-2 pancreatic cancer cell proliferation by targeting phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN)[J/OL]. *Front Genet*, 2019, 10: 541[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6588128/>. DOI: 10.3389/fgene.2019.00541.
- [40] CHEN S Y, HE Z W, ZHU C H, *et al.* TRIM37 mediates chemoresistance and maintenance of stemness in pancreatic cancer cells via ubiquitination of PTEN and activation of the AKT-GSK-3 β - β -catenin signaling pathway[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 554787[2022-02-20]. DOI: 10.3389/fonc.2020.554787.
- [41] REN B, CUI M, YANG G, *et al.* Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 108[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065152/>. DOI: 10.1186/s12943-018-0858-1.
- [42] GECHIJIAN L N, BUCKLEY D L, LAWLOR M A, *et al.* Functional TRIM24 degrader via conjugation of ineffectual bromodomain and VHL ligands[J/OL]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(4): 405-412[2022-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866761/>. DOI: 10.1038/s41589-018-0010-y.
- [43] DIAZ-LAGARES A, MENDEZ-GONZALEZ J, HERVAS D, *et al.* A novel epigenetic signature for early diagnosis in lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(13): 3361-3371. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2346.

[收稿日期] 2022-02-28

[修回日期] 2022-07-05

[本文编辑] 阮芳铭