

TRAF6 和 OTUD5 在结直肠癌中的表达情况及其临床意义

陈 妲, 吴江妮, 韦二丹, 丘新泽, 范俊华, 黄杰安, 刘诗权

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81460380); 广西自然科学基金项目(编号:2020GXNSFAA159056); 广西医学高层次骨干人才培养“139”计划培养人选项目(编号:G202003016); 广西中医药适宜技术开发与推广项目(编号:GZSY21-56)

作者单位: 530007 南宁, 广西医科大学第二附属医院消化内科(陈 妲, 吴江妮, 韦二丹, 丘新泽, 黄杰安, 刘诗权); 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院消化内科(范俊华)

作者简介: 陈 妲, 在读硕士研究生, 研究方向: 消化道肿瘤的临床与基础研究。E-mail: 312585548@qq.com

通信作者: 刘诗权, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 消化道肿瘤的临床与基础研究。E-mail: poempower@163.com

[摘要] **目的** 探讨肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)和卵巢肿瘤结构域蛋白去泛素化酶5(OTUD5)在结直肠癌(CRC)中的表达情况及其在CRC发生、发展中的机制作用。**方法** 收集2017年3月至2018年3月在广西医科大学第一附属医院接受手术治疗的50例CRC患者的临床病理资料。选取患者肿瘤的CRC组织及其对应的癌旁组织(距离肿瘤边缘>10 cm),采用免疫组织化学染色法检测TRAF6和OTUD5的表达情况,并分析其与患者临床病理特征的关联性。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)法检测TRAF6 mRNA和OTUD5 mRNA在人正常结肠上皮细胞株NCM460和CRC细胞株HT29的表达水平。构建过表达TRAF6的HT29细胞系,分析TRAF6与OTUD5的相关性。**结果** CRC组织的TRAF6阳性表达率显著高于癌旁组织(84.00% vs 28.00%; $\chi^2 = 31.818, P = 0.000$), OTUD5阳性表达率显著低于癌旁组织(32.00% vs 54.00%; $\chi^2 = 4.937, P = 0.026$)。TRAF6阴性组远处转移发生率显著高于TRAF6阳性组($P < 0.05$)。OTUD5阴性组TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期的人数比例大于OTUD5阳性组,且淋巴结转移和远处转移发生率高于OTUD5阳性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HT29细胞的TRAF6 mRNA表达水平显著高于NCM460细胞($t = 6.960, P = 0.000$), OTUD5 mRNA表达水平显著低于NCM460细胞($t = 13.840, P = 0.000$)。过表达TRAF6的HT29细胞的OTUD5 mRNA表达水平显著低于正常HT29细胞($t = 32.555, P = 0.000$)。**结论** TRAF6可能通过抑制OTUD5基因的表达调控CRC的发生、发展和转移。

[关键词] 结直肠癌; 卵巢肿瘤结构域蛋白去泛素化酶5; 肿瘤坏死因子受体相关因子6; 转移

[中图分类号] R 735.3⁺5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)09-0817-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.09.08

Expressions of TRAF6 and OTUD5 in colorectal cancer and their clinical significances CHEN Da, WU Jiang-ni, WEI Er-dan, et al. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China

[Abstract] **Objective** To explore the expressions of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6(TRAF6) and deubiquitinating enzyme ovarian tumor domain-containing protein 5(OTUD5) in colorectal cancer(CRC), and their roles in the development and progression of colorectal cancer. **Methods** The clinicopathological data of 50 CRC patients who underwent surgical treatment in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from March 2017 to March 2018 were selected. The CRC tissues and their matched paracancerous tissues(>10 cm from the tumor edge) were collected, and the expressions of TRAF6 and OTUD5 were detected by immunohistochemical staining, and their correlations with the clinicopathological characteristics of the patients were analyzed. The expression levels of TRAF6 mRNA and OTUD5 mRNA in human normal colon epithelial cell line NCM460 and CRC cell line HT29 were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction(RT-qPCR) method. The HT29 cell line overexpressing TRAF6 was constructed, and the correlation between TRAF6 and OTUD5 was analyzed. **Results** The positive expression rate of TRAF6 in the CRC tissues was significantly higher than that in the matched paracancerous tissues(84.00% vs 28.00%;

$\chi^2 = 31.818$, $P = 0.000$), and the positive expression rate of OTUD5 in the CRC tissues was significantly lower than that in the matched paracancerous tissues (32.00% vs 54.00%; $\chi^2 = 4.937$, $P = 0.026$). The incidence of distant metastasis in the TRAF6-negative group was significantly higher than that in the TRAF6-positive group ($P < 0.05$). The OTUD5-negative group had a greater proportion of the patients with TNM stage III ~ IV than the OTUD5-positive group, and the incidence rates of lymph node metastasis and distant metastasis in the OTUD5-negative group were higher than those in the OTUD5-positive group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of TRAF6 mRNA in HT29 cells was significantly higher than that in NCM460 cells ($t = 6.960$, $P = 0.000$), and the expression level of OTUD5 mRNA in HT29 cells was significantly lower than that in NCM460 cells ($t = 13.840$, $P = 0.000$). In the HT29 cells overexpressing TRAF6, the expression level of OTUD5 mRNA was significantly lower than that in the normal HT29 cells ($t = 32.555$, $P = 0.000$). **Conclusion** TRAF6 may be involved in the occurrence, development and metastasis of CRC by inhibiting the expression of OTUD5 gene.

[Key words] Colorectal cancer (CRC); Deubiquitinating enzyme ovarian tumor domain-containing protein 5 (OTUD5); Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6); Metastasis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,病死人数约占全球肿瘤相关病死人数的9%^[1]。目前,尽管CRC的诊断和治疗取得了进步,但CRC患者的存活率并未得到显著的改善,且50%以上的CRC患者在确诊时已发生区域性或远处转移。肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)是一种经典的E3泛素连接酶,它的泛素化活性受到多种因素的调节,并在磷酸酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、Wnt信号通路以及自噬中发挥重要作用,最终影响炎症反应、神经性疾病和癌症的发生^[2]。TRAF6不仅可调控胃癌细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)并促进迁移,还可通过参与催化底物赖氨酸(lysine, Lys)63位点泛素化而促进CRC的迁移、侵袭和淋巴转移^[3,4]。其E3泛素连接酶活性很大程度上依赖于K63的自聚泛素化和去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUB)作用,靶向调控TRAF6-K63的去泛素化酶作用可抑制肿瘤细胞的迁移^[5]。有研究显示,DUB通过蛋白翻译后修饰(protein post-translational modification, PTM)调节EMT,进而调控肿瘤的转移^[6-7]。卵巢肿瘤结构域蛋白去泛素化酶5(deubiquitinating enzyme ovarian tumor domain-containing protein 5, OTUD5)是近年来新发现的一种DUB亚型,OTUD5选择性地切割E3泛素连接酶TRAF3上Lys63连接的多聚泛素链。OTUD5内的离散泛素相互作用基序是结合并有效去除TRAF3泛素化作用所必需的,OTUD5通过阻断泛素化导致E3泛素连接酶与下游信号复合物分离,从而发挥负调节先天免疫反应作用^[8]。研究表明,OTUD5在原发性肝癌组织中的表达显著下调,其降低水平与肿瘤的侵

袭、转移和恶性表型相关,敲除OTUD5可促进裸鼠模型中肝癌的生长^[9]。生物信息学分析发现,OTUD5在宫颈癌中的低表达与EMT和患者较短的生存期相关;但也有研究发现OTUD5在宫颈癌中高表达,促进宫颈癌细胞增殖^[10-11]。另外也有研究发现OTUD5在肺癌、腺癌和宫颈癌中低表达,且与患者较短生存期相关;进一步分析发现OTUD5的低表达与肿瘤大小、恶性程度和淋巴结转移相关^[12]。本研究通过免疫组织化学法和实时荧光定量聚合酶链式反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)法检测TRAF6和OTUD5在CRC中的表达情况,并探讨这两个因子的关联性,为CRC患者的诊断和预后预测提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源 收集2017年3月至2018年3月在广西医科大学第一附属医院接受手术治疗的50例CRC患者的临床病理资料。选择其CRC组织及其对应的癌旁组织(距离肿瘤边缘>10 cm)。50例患者中男29例,女21例;年龄32~81岁,中位年龄62岁。TNM分期为I期7例,II期31例,III期5例,IV期7例。出现淋巴结转移10例,未出现淋巴结转移40例;发生远处转移8例,未发生远处转移42例。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)术前未接受过化学疗法或放射疗法;(2)行CRC根治术,且术后病理检查确诊为CRC。排除标准:(1)合并其他肿瘤者;(2)合并慢性疾病者;(3)有吸毒史者。以上所有组织标本的收集均经患者知情同意,本研究获医院医学伦理委员会批准(2021-0274)。

1.3 免疫组织化学染色法 将组织标本进行石蜡包埋和组织切片,60℃烘箱烤片30 min,烘干后用二甲苯进行脱蜡,梯度洗脱脱水。分别滴加3% H₂O₂溶

液、山羊血清封闭液(北京中杉金桥生物公司)至标本上,湿盒中室温静置 15 min。滴加 TRAF6 或 OTUD5 一抗(TRAF6 工作浓度为 1:400,美国 Affinity 公司; OTUD5 工作浓度为 1:200,北京 Bioss 公司),湿盒中 4 ℃ 孵育过夜。复温,使用磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS)冲洗 3 次,分别滴加生物素标记二抗、辣根过氧化物酶标记的链霉素卵白素(北京中杉金桥生物公司),湿盒中 37 ℃ 孵育 15 min。PBS 浸洗 3 次,5 min/次。采用 3,3'-二氨基苯联胺(diaminobenzidine, DAB)显色剂和苏木素进行复染,滴加适量中性树胶封片,于显微镜下进行观察。

1.4 免疫组织化学染色结果判读 综合染色强度及阳性细胞数量进行半定量分析^[13],根据阳性细胞染色强度(A):无明显着色为 0 分;细胞浆内出现淡黄色颗粒,明显高于背景为 1 分;出现较多棕黄色颗粒为 2 分;出现大量棕褐色颗粒为 3 分。每例随机观察 5 个高倍镜视野,计数 500 个细胞中染色阳性细胞所占比率(B):阳性细胞数 < 5% 为 0 分;5% ~ 25% 为 1 分;26% ~ 50% 为 2 分;> 50% 为 3 分。A 与 B 相加为最终得分,以 0 ~ 2 分判定为阴性(-),≥ 3 分判定为阳性(+)

1.5 细胞培养及转染实验 选择人正常结肠上皮细胞株 NCM460、CRC 细胞株 HT29 进行实验,细胞均购自中国科学院上海细胞培养库。使用含 10% 胎牛血清和 1% 青-链霉素的 DMEM 培养基进行 HT29、NCM460 细胞培养。细胞转染:HT29 细胞以 5×10^4 cells/孔分别接种于 6 孔板,培养箱中培养 24 h,待细胞生长融合度约达 30% 时进行转染。通过慢病毒转染将编码人 TRAF6 的慢病毒载体(Lenti-TRAF6-IRES-EGFP; 5×10^8 TU/ml)导入 HT29 细胞。另外,用空白载体(LTEN-EGFP, 3×10^8 TU/ml)转染 HT29 细胞。选择稳定转染的细胞进行进一步实验。培养箱条件设置为 37 ℃, 5% CO₂。胎牛血清、青-链霉素混合液、DMEM 培养基均购自美仑生物技术有限公司。过表达 TRAF6 表达的 siRNA 和阴性对照 siRNA 均由吉凯基因股份有限公司合成。

1.6 RT-qPCR 检测方法 采用总 RNA 提取试剂盒(Takara 公司)提取细胞总 RNA,并使用反转录试剂盒(Takara 公司)将其反转录为 cDNA。使用 Power SYBR Green Master Mix(Genstar,中国北京)进行 RT-qPCR,所用引物均由生工生物科技有限公司合成,引物序列列表 1。以 GAPDH 为内参,根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 TRAF6 mRNA、OTUD5 mRNA 的相对表达量。重复 3 次独立实验。

表 1 引物序列

基因名	上游序列	下游序列
TRAF6	5'-GAGACAGGTTTCTTGACAAAC-3'	5'-TGGCAACCAAAAGTACTGAATG-3'
OTUD5	5'-TCAGTGGTGAATCCTAACCAAGG-3'	5'-CCTCCGATGTTTTATGGCATT-3'
GAPDH	5'-GCACCCGAAGGCTGAGAAC-3'	5'-TGGTGAAGACGCCAGTGGGA-3'

1.7 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验。计数资料以例数(百分率)[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRC 组织及其癌旁组织中 TRAF6 阳性表达率比较 TRAF6 主要表达于腺上皮的胞浆和胞膜。见图 1。CRC 组织中 TRAF6 的阳性表达率为 84.00% (42/50),癌旁组织中 TRAF6 的阳性表达率为 28.00% (14/50),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 31.818, P = 0.000$)。

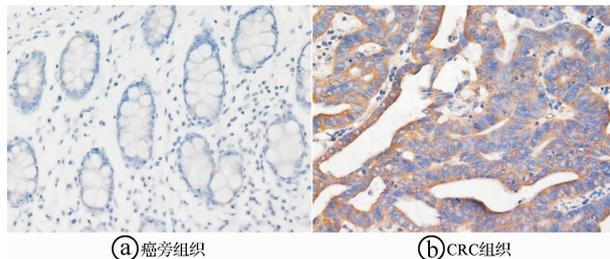


图 1 CRC 组织及其癌旁组织中 TRAF6 的表达情况比较图(免疫组织化学染色, ×400)

2.2 CRC 组织及其癌旁组织中 OTUD5 阳性表达率比较 OTUD5 主要表达于腺上皮的胞浆和胞膜。见图 2。CRC 组织中 OTUD5 的阳性表达率为 32.00% (16/50),癌旁组织中 OTUD5 的阳性表达率为 54.00% (27/50),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 4.937, P = 0.026$)。

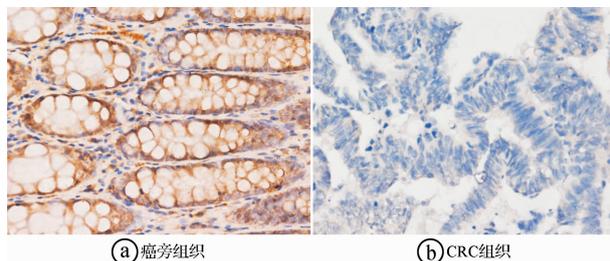


图 2 CRC 组织及其癌旁组织中 OTUD5 表达情况比较图(免疫组织化学染色, ×400)

2.3 TRAF6、OTUD5 表达情况与 CRC 患者临床病理特征的关联性分析结果 以 CRC 组织中 TRAF6、OTUD5 的表达情况进行分组。结果显示,TRAF6 阴性组远处转移发生率高于 TRAF6 阳性组,差异有统

计学意义($P < 0.05$)。见表 2。OTUD5 阴性组 TNM 分期为 III ~ IV 期的人数比例大于 OTUD5 阳性组,且

淋巴结转移和远处转移发生率高于 OTUD5 阳性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 CRC 患者 TRAF6 表达情况与临床病理特征关联性分析结果[n(%)]

组别	例数	性别		浸润深度		TNM 分期		淋巴结转移		远处转移	
		男	女	黏膜或肌层	肌层以下	I ~ II	III ~ IV	无	有	无	有
TRAF6 阴性组	8	4(50.00)	4(50.00)	2(25.00)	6(75.00)	5(62.50)	3(37.50)	6(75.00)	2(25.00)	4(50.00)	4(50.00)
TRAF6 阳性组	42	25(59.52)	17(40.48)	8(19.05)	34(80.95)	33(78.57)	9(21.43)	34(80.95)	8(19.05)	38(90.48)	4(9.52)
<i>P</i>	-	0.706		0.653		0.379		0.653		0.016	

注:*P* 值为 Fisher 确切概率法所得值

表 3 CRC 患者 OTUD5 表达情况与临床病理特征关联性分析结果[n(%)]

组别	例数	性别		浸润深度		TNM 分期		淋巴结转移		远处转移	
		男	女	黏膜或肌层	肌层以下	I ~ II	III ~ IV	无	有	无	有
OTUD5 阴性组	34	20(58.82)	14(41.18)	4(11.76)	30(88.24)	22(64.71)	12(35.29)	24(70.59)	10(29.41)	26(76.47)	8(23.53)
OTUD5 阳性组	16	9(56.25)	7(43.75)	6(37.50)	10(62.50)	16(100.00)	0(0.00)	16(100.00)	0(0.00)	16(100.00)	0(0.00)
χ^2	-	0.030		-		-		-		-	
<i>P</i>	-	0.863		0.056*		0.005*		0.020*		0.043*	

注:* 为 Fisher 确切概率法所得值

2.4 TRAF6 mRNA 与 OTUD5 mRNA 在 CRC 细胞及人正常结肠上皮细胞的表达水平比较 HT29 细胞的 TRAF6 mRNA 表达水平显著高于 NCM460 细胞($t = 6.960, P = 0.000$), OTUD5 mRNA 表达水平显著低于 NCM460 细胞($t = 13.840, P = 0.000$)。见图 3。

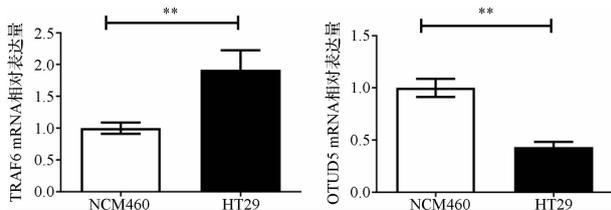


图 3 HT29 细胞与 NCM460 细胞 TRAF6 mRNA、OTUD5 mRNA 表达水平比较图

2.5 TRAF6 过表达对 CRC 细胞 OTUD5 mRNA 表达水平的影响 过表达 TRAF6 的 HT29 细胞[TRAF6(+)-HT29]中, OTUD5 mRNA 表达水平显著低于正常 HT29 细胞($t = 32.555, P = 0.000$)。见图 4。

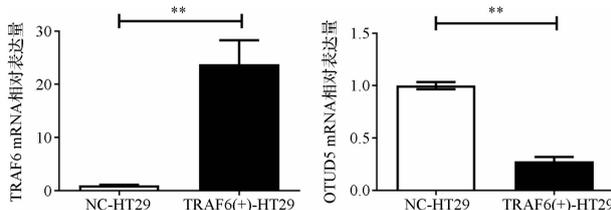


图 4 TRAF6 过表达 HT29 细胞与正常 HT29 细胞的 OTUD5 mRNA 表达水平比较图

3 讨论

3.1 CRC 是常见的恶性肿瘤,易发生远处转移,严重危害人们健康。泛素化是蛋白质翻译后修饰的一种

重要方式,具有介导蛋白的降解(Lys48 位点)或调节其作为信号分子(Lys63 位点)的生物学功能^[14-15]。泛素化在 CRC 的发生、发展过程中发挥着重要的作用,被证实参与了从正常细胞向癌细胞的转化,以及癌细胞的侵袭和转移过程,对 CRC 患者的预后具有重要影响^[16-17]。

3.2 泛素修饰的平衡受到 E3 泛素连接酶和 DUB 两者的调控,通常 Lys63 位点被泛素化后可修饰蛋白间相互作用,导致信号通路的活化或蛋白质的转运^[2]。研究发现 TRAF6 作为 E3 泛素连接酶可催化 ULK1、Beclin-1 等自噬相关蛋白发生 Lys63 位点泛素化,进而激活自噬过程^[18-19]。自噬在肿瘤发生、发展过程中起促进作用,涉及细胞癌前病变、EMT、浸润转移、肿瘤免疫微环境等^[20]。TRAF6 高表达与癌症进展密切相关,TRAF6 以 Lys63 位点连接自噬相关蛋白不仅可诱导自噬,调控胃癌细胞 EMT 并促进肿瘤迁移,还可通过其泛素化位点 124mut 影响 CRC 的迁移、侵袭和淋巴转移^[3-4]。另有研究显示,TRAF6 可通过 Lys48 位点调控自噬选择性的 β -catenin 降解,抑制 CRC 细胞的侵袭和转移^[21]。糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthetase kinase 3 β , GSK3 β)可通过诱发 TRAF6 的 Try266 位点发生磷酸化,促进 TRAF6 发生 K48 连接的多聚泛素化修饰,并启动其发生蛋白酶体途径的降解,进而抑制 TRAF6 介导的自噬选择性的 β -catenin 降解途径,促进 CRC 细胞发生侵袭和转移。因此,TRAF6 两种泛素化功能位点在发生转移肿瘤中的自噬作用机制可能不同。本研究结果显示,TRAF6 在人

CRC 组织、癌细胞株中高表达,且与 CRC 的远处转移具有关联性。

3.3 DUB 从目的蛋白中去除泛素的功能在肿瘤局部侵袭、扩散和远处转移等肿瘤生物学行为中起着重要作用^[22]。有研究提示,低水平的 OTUD5 与肝癌、肺癌、宫颈癌的不良预后显著相关,是肿瘤发生侵袭、转移以及患者不良生存预后的独立影响因素^[9-12]。本研究结果显示,OTUD5 在 CRC 组织中低表达,且 OTUD5 阴性组 TNM 分期为 III ~ IV 期的人数比例显著大于 OTUD5 阳性组,淋巴结转移和远处转移发生率显著高于 OTUD5 阳性组,这与相关研究结果相似。OTUD5 是靶向去除 TRAF6 Lys63 泛素化的 DUB 亚型^[8],且与自噬相关。OTUD5 可调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 1/2 (mammalian target of rapamycin complex 1/2, mTORC1/2) 信号通路,敲除哺乳动物细胞的 OTUD5 基因可以诱导 mTOR 相关细胞自噬表型^[23],推测 OTUD5 通过去除靶蛋白中泛素分子,从而起到逆转 TRAF6 的作用;通过调控自噬信号通路,从而抑制肿瘤的发生、转移。本研究结果显示,HT29 细胞过表达 TRAF6 会抑制 OTUD5 的表达,提示两者存在负关联,推测 OTUD5 可能通过结合 E3 泛素连接酶 TRAF6 并去除 K63 位点多聚泛素化,从而在 CRC 的发生、转移中发挥作用。

综上所述,TRAF6、OTUD5 在 CRC 的发生、发展中发挥着重要的作用,其有望成为 CRC 诊断、治疗和预后预测的标志物。但本研究样本量相对较少,对于其具体的机制仍有待进一步探索。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022,72(1):7-33.
- [2] 胡苗,董雪迎,周策凡,等. TRAF6 的泛素化调控功能在疾病中的研究进展[J]. 生命科学,2020,32(10):1081-1087.
- [3] Yang M, Jin M, Li K, et al. TRAF6 promotes gastric cancer cell self-renewal, proliferation, and migration[J]. Stem Cells Int, 2020,2020:3296192.
- [4] Guangwei Z, Zhibin C, Qin W, et al. TRAF6 regulates the signaling pathway influencing colorectal cancer function through ubiquitination mechanisms[J]. Cancer Sci, 2022,113(4):1393-1405.
- [5] Xiao N, Li H, Luo J, et al. Ubiquitin-specific protease 4 (USP4) targets TRAF2 and TRAF6 for deubiquitination and inhibits TNF α -induced cancer cell migration[J]. Biochem J, 2012,441(3):979-986.
- [6] Cai J, Li M, Wang X, et al. USP37 promotes lung cancer cell migration by stabilizing Snail protein via deubiquitination[J]. Front Genet, 2020,10:1324.
- [7] Jang MJ, Baek SH, Kim JH. UCH-L1 promotes cancer metastasis in prostate cancer cells through EMT induction[J]. Cancer Lett, 2011, 302(2):128-135.
- [8] Kayagaki N, Phung Q, Chan S, et al. DUBA: a deubiquitinase that regulates type I interferon production[J]. Science, 2007,318(5856):1628-1632.
- [9] Li F, Sun Q, Liu K, et al. OTUD5 cooperates with TRIM25 in transcriptional regulation and tumor progression via deubiquitination activity[J]. Nat Commun, 2020,11(1):4184.
- [10] Bai M, Che Y, Lu K, et al. Analysis of deubiquitinase OTUD5 as a biomarker and therapeutic target for cervical cancer by bioinformatic analysis[J]. PeerJ, 2020,8:e9146.
- [11] 杨静,霍玉青. OTUD5 在宫颈癌中的表达及对 HeLa 细胞增殖的影响[J]. 吉林医学,2020,41(6):1297-1300.
- [12] Kang XY, Zhang J, Tang L, et al. OTU deubiquitinase 5 inhibits the progression of non-small cell lung cancer via regulating p53 and PDCD5[J]. Chem Biol Drug Des, 2020,96(2):790-800.
- [13] 罗世波,吴江妮,丘新泽,等. CLCA1 在结直肠癌中的表达及其基因集富集分析[J]. 中国临床新医学,2021,14(7):675-679.
- [14] Dwane L, Gallagher WM, Ni Chonghaile T, et al. The emerging role of non-traditional ubiquitination in oncogenic pathways[J]. J Biol Chem, 2017,292(9):3543-3551.
- [15] Humphrey RK, Yu SM, Bellary A, et al. Lysine 63-linked ubiquitination modulates mixed lineage kinase-3 interaction with JIP1 scaffold protein in cytokine-induced pancreatic β cell death[J]. J Biol Chem, 2013,288(4):2428-2440.
- [16] Yu L, Dong L, Li H, et al. Ubiquitination-mediated degradation of SIRT1 by SMURF2 suppresses CRC cell proliferation and tumorigenesis[J]. Oncogene, 2020,39(22):4450-4464.
- [17] Shen T, Cai LD, Liu YH, et al. Ube2v1-mediated ubiquitination and degradation of Sirt1 promotes metastasis of colorectal cancer by epigenetically suppressing autophagy[J]. J Hematol Oncol, 2018,11(1):95.
- [18] Han SH, Korm S, Han YG, et al. GCA links TRAF6-ULK1-dependent autophagy activation in resistant chronic myeloid leukemia[J]. Autophagy, 2019,15(12):2076-2090.
- [19] Shi CS, Kehrl JH. TRAF6 and A20 regulate lysine 63-linked ubiquitination of Beclin-1 to control TLR4-induced autophagy[J]. Sci Signal, 2010,3(123):ra42.
- [20] Rybstein MD, Bravo-San Pedro JM, Kroemer G, et al. The autophagic network and cancer[J]. Nat Cell Biol, 2018,20(3):243-251.
- [21] 杨天宇. GSK3 β 调控 TRAF6 表达的机制及其在结直肠癌转移中的作用[D]. 江苏:苏州大学,2019.
- [22] He M, Zhou Z, Wu G, et al. Emerging role of DUBs in tumor metastasis and apoptosis: therapeutic implication[J]. Pharmacol Ther, 2017,177:96-107.
- [23] Cho JH, Kim K, Kim SA, et al. Deubiquitinase OTUD5 is a positive regulator of mTORC1 and mTORC2 signaling pathways[J]. Cell Death Differ, 2021,28(3):900-914.

[收稿日期 2022-05-13][本文编辑 余军 吕文娟]

本文引用格式

陈姐,吴江妮,韦二丹,等. TRAF6 和 OTUD5 在结直肠癌中的表达情况及其临床意义[J]. 中国临床新医学,2022,15(9):817-821.