

RNF11的特性以及其在恶性肿瘤中的研究进展

魏成 吕秉哲 马东江 樊勇 康博雄 王琛*

(兰州大学第二医院, 兰州 730030)

摘要 环指蛋白家族成员参与调控多种细胞活动, 是疾病发展过程中的关键调节因子。环指蛋白11(ring finger protein 11, RNF11)属于环指蛋白家族, 是一个含154个氨基酸残基的蛋白质, 已广泛引起人们的关注。RNF11在细胞信号转导和转录因子调节中发挥重要作用, 尤其在EGFR、TGF- β 和NF- κ B通路中发挥调节作用, 与恶性肿瘤的发生发展密切相关。尽管有研究表明RNF11在人类前列腺癌、结肠癌和浸润性乳腺癌中过度表达, 但是它作为肿瘤生长抑制或促进剂发挥作用仍然存在争议。该文主要综述RNF11的结构、主要生物学功能以及它在恶性肿瘤发生和转移中的作用, 为进一步研究相关疾病的治疗方法与靶向药物提供理论依据。

关键词 恶性肿瘤; RNF11; 靶向治疗; 信号通路

Characterization of RNF11 and Progress of It's Research in Malignant Tumors

WEI Cheng, LÜ Bingzhe, MA Dongjiang, FAN Yong, KANG Boxiong, WANG Chen*

(Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

Abstract Members of the ring finger protein family are involved in the regulation of a variety of cellular activities and are key regulators in the development of disease. RNF11 (ring finger protein 11), a 154-amino acid residue protein, is a member of the ring finger family of proteins that has attracted widespread interest. RNF11 plays an important role in cell signaling and transcription factor regulation, particularly in the EGFR, TGF- β and NF- κ B pathways, and is closely associated with the development of malignant tumors. It is closely associated with the development of malignant tumors. Although RNF11 has been shown to be overexpressed in human prostate, colon and invasive breast cancers, its role as a tumor growth suppressor or promoter remains controversial. This paper reviews the structure and main biological functions of RNF11 and its role in malignant tumorigenesis and metastasis, and provides a theoretical basis for further research on therapeutic method and targeted drugs for related diseases.

Keywords malignant tumors; RNF11; targeted therapy; signaling pathway

在真核细胞中, 存在多种翻译后修饰, 调控蛋白质的表达。泛素是一种在进化上高度保守的蛋白质, 对互作蛋白质标记后进行靶向降解。蛋白质泛素化需要三种酶: E1泛素激活酶、E2泛素结合酶和E3泛素蛋白连接酶, 它们通过一定的顺序发挥作用^[1]。泛素偶联是由E1、E2和E3组成的级联反应的过程, 在

细胞生存和分化及先天和获得性免疫中发挥着重要的生理作用^[2-3]。RNF11基因是E3泛素蛋白连接酶家族的关键成员, 最初是从一个富含肿瘤cDNA的文库中克隆出来的。利用RNF11进行的分子结合分析表明, RNF11在生长因子信号转导、泛素化和转录调控中具有重要作用^[4-5]。

收稿日期: 2021-12-02

接受日期: 2022-01-26

甘肃省科技重大专项计划(批准号: 19ZD2WA001)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13909483134, E-mail: chenwang@lzu.edu.cn

Received: December 2, 2021

Accepted: January 26, 2022

This work was supported by the Science and Technology Major Special Collaboration Project of Gansu Province (Grant No.19ZD2WA001)

*Corresponding author. Tel: +86-13909483134, E-mail: chenwang@lzu.edu.cn

研究表明, RNF11在恶性肿瘤中发挥关键作用, 然而具体的调控机制尚未被阐明^[4]; RNF11在肿瘤中具体表现为抑癌还是促癌尚需要进一步的探究。本文通过阐述RNF11的结构与功能, 对RNF11在恶性肿瘤发展过程中的作用进行探索, 为进一步研究RNF11的机制提供理论依据。

1 结构基础

RNF11基因定位于人类常染色体1p32.3。RNF11最初是在研究乳腺癌时, 从肿瘤cDNA文库中偶然被发现的^[6]。作为一种模块化蛋白, RNF11至少包含三个结构域: (1) PY基序(PPPPY), 它是与含有WW结构域的蛋白质相互作用所必需的; (2) 泛素相互作用基序UIM(ubiquitin interaction motif), 它是泛素和泛素化蛋白结合所必需的; (3) 环H2结构域, 它是与E2结合所必需的(靠近C-端, 图1), 还可以催化E3活性。RNF11还包含许多可能调节其活性的磷酸化位点, 以及一个14-3-3结合位点^[7], 这对于RNF11发挥正常功能和在细胞内的定位至关重要。

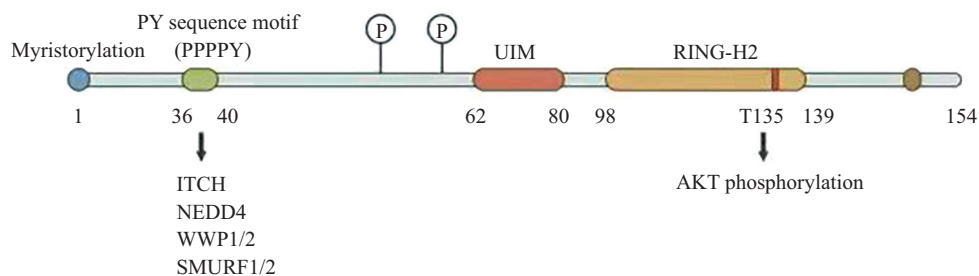
RNF11含有一个N末端的肉豆蔻酰化序列, 此序列允许RNF11锚定在膜上。RNF11结构上存在PY基序, 使其能够与NEDD4家族的WW结构域相互作用。这一特征使RNF11成为唯一可能与NEDD4样家族的所有成员相互作用的环连接酶^[8]。RNF11的结构在整个进化过程中高度保守, 但在N末端的结构域似乎在无脊椎动物水平上存在部分差异, 由此可推断出无脊椎动物的一个独特功能受RNF11的调控^[9]。RNF11的C-末端环区与E2泛素结合酶和其他环指蛋白相互作用, 具有蛋白结合或泛素连接酶活性。UIM是一种短

肽基序, 具有结合泛素和促进泛素化的双重功能^[10]。然而, UIM中存在甘氨酸而不是高度保守的丝氨酸使该基序的有效功能尚存在争议。RHESA等^[11]发现, RNF11的UIM在体外不与泛素结合, 无法有效发挥E3泛素连接酶作用, 因此对于RNF11作为泛素结合位点的作用有待进一步研究, 以便为其调控机制提供有效的理论依据。在RNF11环指结构域中含有一个AKT磷酸化位点(T135), 该位点位于14-3-3结合区内, RNF11的功能、定位和潜在的降解都受AKT的调控^[12-13]。AKT对RNF11的失调可影响患者的预后, 使RNF11可能成为癌症治疗过程中新的潜在靶点。

2 RNF11的表达与定位

2.1 RNF11在细胞中的定位

通过研究细胞内定位获得信息至关重要。在研究两种蛋白质相互作用时, 可以通过研究一种已明确功能蛋白的细胞定位进一步探索定位在同一位点的相关蛋白质的功能^[14]。SANTONICO等^[15]认为稳定状态下, RNF11在细胞中呈囊泡分布, 主要对应于早期和再循环的内小体。通过对RNF11结构分析发现, RNF11的肉豆蔻酰化对其在稳定状态下与内细胞室的结合是必不可少的^[16-17]。而SCHARAW等^[18]认为RNF11定位在细胞核与细胞质中, 与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的刺激相关; RNF11以PI3K/AKT依赖的方式出现在细胞核中。PRIVMAN等^[19]认为, RNF11的定位与转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)通路相关, RNF11在胞核内和胞质内均有分布。不同的研究发现, 细胞的定位差异与RNF11结构密切相关。



RNF11是一个由154个氨基酸组成的蛋白质, 具有模块化结构域和多个磷酸化位点。RNF11蛋白主要基序包括: (1) PY基序(浅绿色); (2) 泛素相互作用基序(橙红色); (3) 环H2结构域(黄色)。位于环区内的是14-3-3结合位点(红色), 在其中含有一个AKT磷酸化位点T135。

RNF11 is a 154 amino acid protein with a modular structural domain and multiple phosphorylation sites. The main motifs of the RNF11 protein include (1) the PY motif (light green); (2) the ubiquitin interaction motif (orange-red); and (3) the cyclic H2 structural domain (yellow). Located within the loop region is the 14-3-3 binding site (red), in which contains an AKT phosphorylation site T135.

图1 RNF11的蛋白质序列和结构域

Fig.1 Protein sequence and structural domain of RNF11

RNF11具有多种生物学功能,但是多种通路如何协同调节RNF11的具体发生机制还需要进一步的研究。

2.2 RNF11在肿瘤组织中表达的研究进展

在体内, RNF11在几乎所有被测试的组织中都有不同程度的表达,但具体在肿瘤组织中是高表达还是低表达尚未完全明确。研究发现,在浸润性乳腺癌中, RNF11高表达;然而在肾脏和前列腺肿瘤中, RNF11则低表达^[20]。同时, RNF11在癌细胞中表达的具体部位尚存在争议。浸润性乳腺癌、胰腺癌、结肠癌和膀胱肿瘤中RNF11主要表达在癌细胞的细胞质中;然而肺癌、肾癌和头颈癌中RNF11主要表达在细胞核^[21]。在不同肿瘤, RNF11表达量与表达具体部位的不同,表明RNF11发挥抑癌还是促癌作用仍有争议,提示RNF11在肿瘤发生发展过程中存在更加深入的调控机制。

3 RNF11的生物学功能

3.1 RNF11在TGF- β 信号通路中的功能

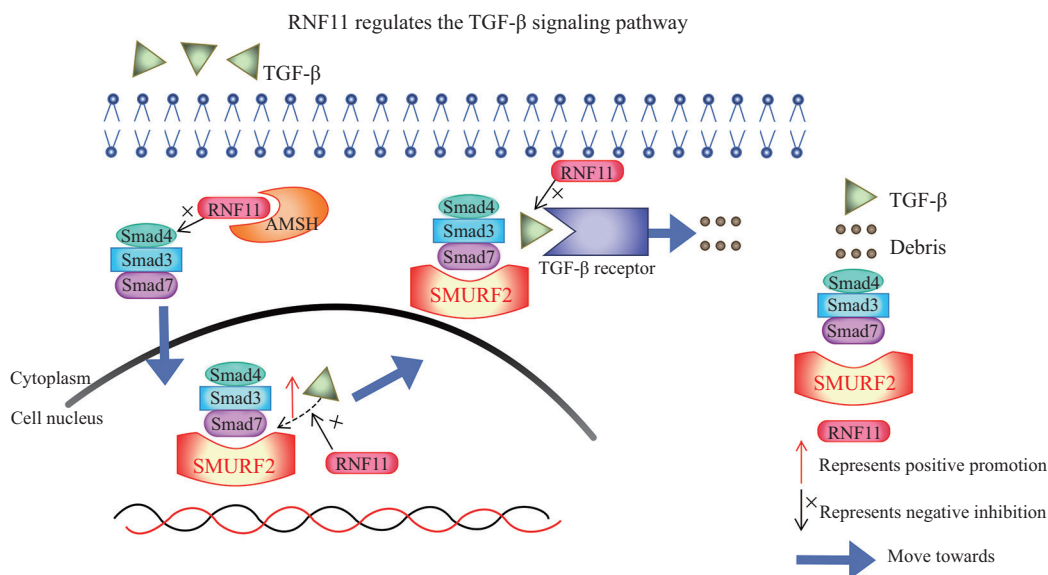
TGF- β 是生长和分化因子家族的成员,参与调节重要的细胞过程,如细胞生长、分化、凋亡和细胞运动^[22]。TGF- β 信号转导异常与结缔组织疾病、纤维化和癌症等疾病的发病机制有关^[23]。

RNF11是TGF- β 的正向调节因子。在RNF11的

结构中存在PY基序,可与SMURF2的WW结构域相互作用。SMURF2是一种E3连接酶,属于NEDD4家族,已被证明可降解TGF- β 信号通路的多种成分^[24]。在TGF- β 刺激下, SMURF2和Smad7在胞核内形成复合物,移位到胞质中,然后在质膜上聚集,激活TGF- β 受体产生有活性的E3-连接酶,泛素化激活TGF- β 受体并靶向降解它们,从而诱导TGF- β 信号的终止^[25]。在活体中, SMURF2泛素化可被RNF11的过表达完全去除,导致TGF- β 信号的增加。该效应发生需要RNF11-SMURF2复合物的形成、RNF11和SMURF2共定位到内膜室及RNF11环状结构域保持完整性和功能性等条件^[17]。一方面, RNF11的PY基序是与SMURF2的WW结构域组装形成稳定的复合物所必需的,进一步明确了RNF11如何调节泛素连接酶复杂的网络系统。另一方面, RNF11蛋白可能通过抑制Smad7和SMURF2之间的相互作用,进一步抑制与TGF- β 途径有关的其他E3连接酶家族成员从而影响TGF- β 信号转导^[26]。RNF11还可以与去泛素酶AMSH结合^[27],拮抗Smad4对TGF- β 信号通路的抑制作用(图2)。

3.2 EGFR信号通路

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)属于酪氨酸激酶受体家族成员,主要生理功能是调节上皮组织发育和体内平衡,参与调



RNF11可通过结合SMURF2等抑制TGF- β 通路活性成分降解;同时可结合AMSH阻止Smads对TGF- β 通路的抑制。

RNF11 can inhibit the degradation of active components of TGF- β pathway by binding SMURF2, etc.; meanwhile, it can bind AMSH to block the inhibition of TGF- β pathway by Smads.

图2 RNF11对TGF- β 信号通路的调节作用

Fig.2 The regulatory effect of RNF11 on TGF- β signaling pathway

控下游信号通路,是肿瘤耐药性的生物标志物^[28]。在正常情况下,细胞中有多种机制可以严密地调节这些活动,包括生长因子的正向调节,以及通过磷酸酶或其他信号通路调节器对受体或下游信号通路的负向调节^[29]。受体泛素化是EGFR参与溶酶体降解并允许信号终止的关键信号,RNF11通过促进溶酶体对EGFR的降解下调EGFR信号^[21]。

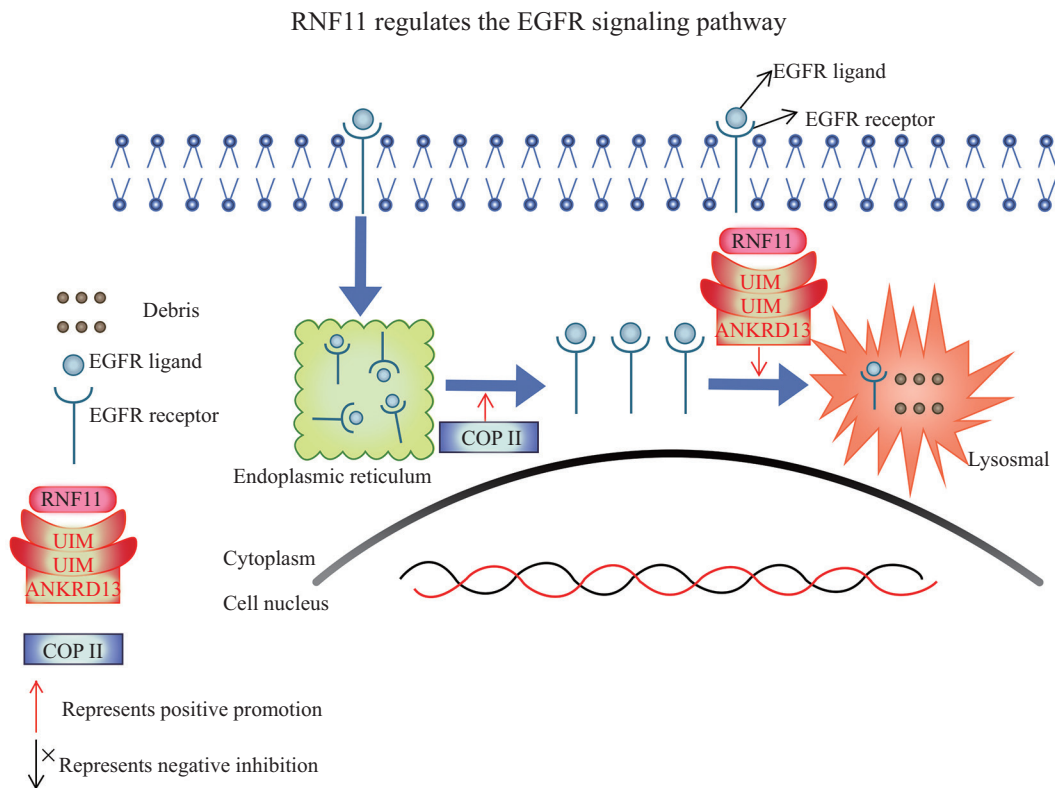
SCHARAW等^[18]研究发现,EGF刺激可以特异性地增加新合成的EGFR从内质网到质膜的转运效率;在EGFR转运过程中,内衣蛋白复合体II(coat protein complex II, COP II)组分SEC23B、SEC24B和SEC24D也发生了上调,这些COP II组分的上调需要RNF11的参与。由此可推断出RNF11整合调节EGFR的降解和转运,并且这一过程的异常调节可能导致肿瘤增殖失控。对RNF11的结构研究表明,RNF11通过与ANKRD13蛋白家族的UIM区直接相互作用,作用于配体激活的EGFR。ANKRD13蛋白作为分子支架,促进激活的EGFR和E3连接酶ITCH与RNF11之间瞬时形成复合物。具体机制可能是EGF诱导触发

含RNF11的阳性囊泡瞬时重新分布,活化的EGFR与泛素结合后最终被溶酶体降解(图3)^[30-31]。RNF11激活后形成的相关复合物可促进溶酶体降解EGFR,说明RNF11负向调控EGFR信号通路。

3.3 NF- κ B信号通路

长期以来,核因子NF- κ B通路与炎症发生发展相关^[32],主要基于促炎细胞因子如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)对NF- κ B的激活,以及NF- κ B发挥作用时在其他促炎因子中的表达^[33]。ELAINE等^[11]认为,RNF11和泛素编辑蛋白酶A20有关;RNF11的肉豆蔻酰化和PY结构域分别影响NF- κ B信号转导和泛素编辑蛋白酶A20与ITCH的结合。

因此,RNF11可负向调节典型的NF- κ B信号。有研究发现,NF- κ B激活的持续时间由包括A20在内的许多抑制蛋白控制,在此过程中RNF11可作为E3连接酶发挥功能,是A20泛素编辑复合体的另一个重要组成部分。该复合体发挥负向调控作用还需要TAX1BP1、ITCH和RIP1的联合(图4)^[34-35]。然而,协调

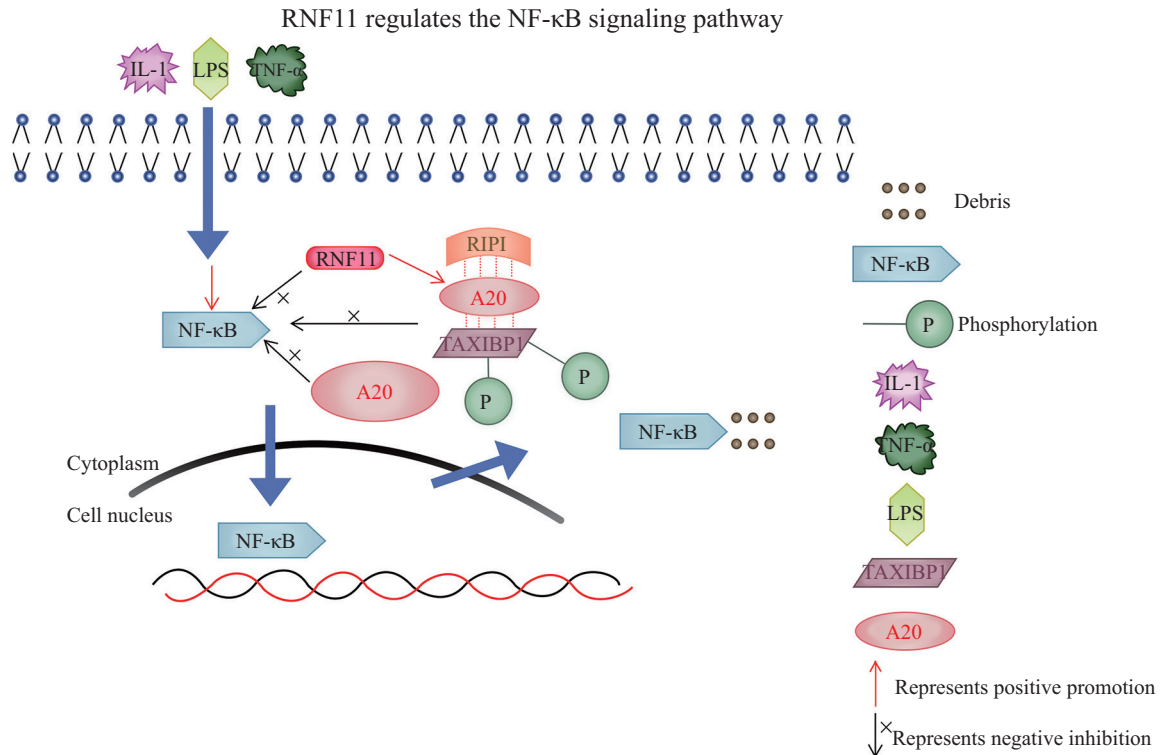


RNF11参与EGFR的转运,通过结合ANKRD13蛋白家族促进EGFR泛素化后被溶酶体降解。

RNF11 is involved in EGFR transport and is degraded by lysosomes after promoting EGFR ubiquitination through binding to the ANKRD13 protein family.

图3 RNF11下调EGFR信号通路

Fig.3 RNF11 down-regulates the EGFR signaling pathway



RNF11通过与A20、TAX1BP1、ITCH和RIP1相互作用在NF- κ B信号通路中发挥负向调控作用。

RNF11 plays a negative regulatory role in the NF- κ B signaling pathway by interacting with A20, TAX1BP1, ITCH and RIP1.

图4 RNF11调控NF- κ B信号通路

Fig.4 RNF11 regulates the NF- κ B signaling pathway

这种复合体组装的分子信号仍不明确, NOULA等^[36]提出的可能机制为TAX1BP1在Ser593和Ser624上被诱导磷酸化, 但是A20泛素编辑复合体具体的抗炎作用还需要进一步的研究, 便于研发出副作用较小的抗炎药物。

4 RNF11在恶性肿瘤中的研究进展

在肿瘤发生发展过程中, RNF11调控的通路发挥重要作用。研究表明, RNF11与乳腺癌、黑色素瘤、胃癌、食管腺癌、肝癌和白血病存在密切联系。如何利用RNF11为肿瘤的诊断和治疗提供新的靶点, 从而抑制肿瘤的生长和转移是目前研究的一个重要方向。

4.1 RNF11在乳腺癌中的作用

乳腺癌相关的RNF11基因最初是从富含肿瘤信使核糖核酸的cDNA文库中分离出来的。研究发现, RNF11蛋白在浸润性乳腺癌中高表达, 在肾脏和前列腺肿瘤中低表达。通过对RNF11的结构研究发现, RNF11的PY基序与SMURF2的WW结合结构域相互作用, 与TGF- β 信号转导有关^[37]。许多研究

表明, TGF- β 信号的调控在癌症中起着关键作用^[38]。SUBRAMANIAM等^[20]认为, RNF11与泛素E2结合酶和E3连接酶相互作用, 因此可能促进肿瘤发生过程中特定底物的降解。如何将RNF11基因产物用作乳腺癌和其他癌症的分子诊断和治疗干预的靶点是一个重要的研究方向。LI等^[39]发现, RNF11招募AMSH进行泛素化, 导致其被26S蛋白酶体降解, 表明了RNF11介导的AMSH降解在乳腺癌中具有潜在作用。这说明, RNF11和相关蛋白可能参与多种癌症相关的细胞进程。RNF11影响转化生长因子信号转导, 在浸润性乳腺癌中过表达。在乳腺肿瘤中, EGFR的活跃有可能增加乳腺癌的恶性程度, 进一步增强其侵袭性。BURGER等^[21]认为RNF11可能阻断了Smad7对TGF- β 信号转导、细胞增殖和凋亡的部分抑制作用。此外, 目前对于RNF11在乳腺癌中的表达侧重于浸润性乳腺癌方面的研究, 对于其他类型的乳腺癌缺乏研究。前文已经明确RNF11参与负向调控EGFR通路, 这一机制可在一定程度上促进RNF11发挥抑癌作用; 但由于肿瘤发生发展受多种机制的协同调控, 因此EGFR通路的抑制有可能

在一定程度上促进肿瘤相关的其他通路的激活,使RNF11在肿瘤转移与浸润的过程中表现为促癌作用。因此,乳腺癌中与RNF11相关的具体调控机制及其RNF11如何增强乳腺癌的恶性程度需要更深入的研究;同时启示人们进一步去挖掘与RNF11密切相关的通路,开发真正特异的E3连接酶抑制剂,为肿瘤的靶向治疗提供参考依据。

4.2 RNF11在黑色素瘤中的作用

黑色素瘤是诱发皮肤癌的重要原因之一,因为它具有高度的转移性和对化疗的抵抗力。黑色素瘤的发病包括几个不同时期,一旦发展到转移阶段,患者生存希望渺茫^[40]。因此,只有更好地了解该疾病的发病机制,才可以对疾病进行有效治疗。RNF11是一种进化上保守的环-H2 E3连接酶^[41],WANG等^[42]认为RNF11在黑色素瘤的发生发展中起关键作用。研究发现,RNF11基因的敲除降低了黑色素瘤细胞的体内转移,RNF11基因的过表达增加了黑色素瘤细胞的体内转移。RNF11促进黑色素瘤转移可能与其增强TGF- β 信号转导有关。然而,在黑色素细胞转移过程中,RNF11发挥作用的方式尚不清楚。该研究尚存在不足。首先,研究者认为基因敲除后黑色素瘤细胞迁移、侵袭能力降低,但是否由于基因敲除后细胞状态差而造成差异尚未说明;其次,质粒转染RNF11基因后尚未达到完全敲除该基因的效果,功能实验结果可信度较低;最后,该研究未进行RNF11发生作用的机制方面的研究。综上,如何更好地利用RNF11研发出抑制黑色素瘤转移的药物,是未来的一个重要方向。同时,利用更多的基础研究进一步明确RNF11背后复杂的调控机制和最相关的信号通路也是未来研究的一个重要方向,这有利于明确RNF11发挥功能过程中起主导作用的机制,为利用RNF11研发恶性肿瘤有效的靶向治疗药物创造有利条件。

4.3 RNF11在胃癌中的作用

在全球因肿瘤导致死亡的癌症疾病中,胃癌排名第三。绝大多数胃肿瘤是胃腺癌;同时,可根据胃癌的组织学和病理学特征对胃癌进行分类^[43]。在胃癌药物开发方面,RNF11也发挥着积极作用。WANG等^[44]在药物筛选结合肿瘤分子特征用于促进胃肿瘤个体化治疗方案的研究中,发现了多个与吉非替尼应答高度相关的转录组分子,RNF11的转录表达水平表现出最强的相关性。RNF11参与多种信

号通路,可以延缓EGF激活的EGFR信号通路成分的降解。小干扰RNA(small interfering RNA, SiRNA)在胃癌细胞中敲除RNF11基因,增加了肿瘤细胞对吉非替尼的敏感性^[45]。RNF11的沉默与吉非替尼联合降低了EGFR信号及其下游分子AKT的磷酸化水平,这进一步证实了RNF11作为EGFR抑制剂内在耐药性的分子预测因子的潜力。该研究为设计有效的临床试验和联合治疗策略提供了方案,有助于推进胃癌个体化治疗的临床应用。RNF11的结构中包含多个磷酸化位点,一个重要的研究思路是研究不同磷酸化位点与EGFR信号通路在联合调控恶性肿瘤的发生过程中的相互作用,可以进一步明确RNF11蛋白在发挥功能过程中最终的作用是促癌还是抑癌。同时,我们可以对参与RNF11调控的相关药物进行研究,从而评估人类恶性肿瘤化疗药物的疗效及耐药性,达到对恶性肿瘤进行抑制的目标。

4.4 RNF11在红细胞性白血病中的作用

在实体恶性肿瘤中RNF11发挥了重要作用。同时有研究表明,RNF11与血液系统恶性肿瘤相关。急性红细胞性白血病是一种罕见的急性髓系白血病,因其独特的成红细胞增殖表型特征而得到关注。然而,该疾病的诊断、预后和治疗效果仍然不确定^[46]。CHEN等^[47]发现,含E3泛素蛋白连接酶的WW结构域联合RNF11上调ErbB2和EGFR的表达,而ErbB2在红细胞性白血病中发挥重要功能。WW结构域主要的连接位点是RNF11的PY基序。可能的发生机制为WWP1通过抑制RNF11,上调ErbB2和EGFR水平,促进细胞增殖。WWP1和RNF11联合调控ErbB2和EGFR的水平说明癌症信号通路的复杂性。进一步研究发现,WWP1在多种疾病中发挥重要作用,与EGFR信号通路密切相关^[48]。前文指出了RNF11在EGFR通路中的相关机制。然而,WWP1协调RNF11发挥作用的详细机制还需要更多的研究;同时,RNF11基因在红细胞性白血病的诊断和治疗过程中作为分子靶点的临床依据较为缺乏。由于RNF11在细胞中定位的差异与瞬时分布有可能决定其发挥促癌作用或者抑癌作用;因此,一个重要的研究方向是明确RNF11在不同恶性肿瘤细胞及不同时期中的定位,以及研究RNF11在不同类型恶性肿瘤组织中的表达差异,完善RNF11参与肿瘤发生发展的深层次机制。

4.5 RNF11在其他恶性肿瘤中的作用

最近在研究Barrett食管(barrett's esophagus, BE)

向食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)转化的机制时,发现该过程的发生与RNF11有显著相关性。WANG等^[49]通过基因芯片技术筛选相关基因,并通过实时荧光定量PCR、TMA和Western blot等证明RNF11在BE向EAC的发展过程中起关键作用。EAC的发生发展是一个涉及多基因、多步骤的复杂过程^[50],其中RNF11表达水平的升高起着关键作用,但其确切机制有待进一步研究。在另一项对肝癌的研究中发现,miR-425-5p在肝癌组织中的表达明显上调,对患者进行随访发现,患者的生存率与miR-425-5p水平直接关联^[51]。miR-425-5p的高表达导致RNF11功能紊乱,促进肝癌的发生发展。miR-425-5p作为分子标志物靶向RNF11促进肝癌细胞增殖、迁移^[52],为肝癌的诊断和治疗提供新的靶点。该研究在转录水平进一步探索RNF11上游调控与肿瘤发生的关系,为恶性肿瘤的早期诊断提供参考依据。RNF11发挥作用除参与多种信号通路外,还与自身作为E3泛素蛋白连接酶密切相关。RNF11负向调控NF- κ B信号通路,有可能调控E3泛素蛋白连接酶靶向降解肿瘤发展过程中的相关蛋白质,最终表现为促癌作用;但是RNF11有关的其他信号通路的进一步激活有可能拮抗肿瘤发挥促癌作用,在多种因素的调控下表现为抑癌作用。深入探索RNF11的泛素连接酶活性与信号通路之间的对应关系,可为最终确定RNF11表现出促癌作用还是抑癌作用提供有利证据。RNF11在其他恶性肿瘤中的作用需要更多的临床研究,一个重要的方向是研究RNF11在不同肿瘤中的表达量的差异和在肿瘤不同发生时期中的具体调控机制,以便开发出相关药物进行临床治疗。

5 展望

RNF11是一种在细胞多种生命活动中发挥重要作用的蛋白质,具有丰富的功能,包括蛋白质运输、细胞信号传递和遗传信息转录。同时,RNF11还参与调控多种重要的信号通路,包括TGF- β 、EGFR和NF- κ B信号通路,调控细胞的生存、增殖和凋亡等多种生理过程,在恶性肿瘤的发生发展中起到关键作用。RNF11还参与蛋白质泛素化^[53]。首先,RNF11可以识别泛素标记的特定底物,导致其降解。其次,RNF11还可以调节参与细胞生长发育的底物的泛素化。

已有的临床研究表明,不同肿瘤组织中RNF11

蛋白的表达水平差异巨大。虽然许多肿瘤相关的研究报道RNF11蛋白在肿瘤组织中均表达,然而,目前国内尚未研发出针对RNF11的特异性抑制剂,更无相关研究探讨抑制剂是否耐药及其耐药机制。对于RNF11参与上述各种信号通路的具体机制与模式还需要进一步的研究,其在肿瘤发生过程中的具体作用还有待进一步的明确。

参考文献 (References)

- [1] POPOVIC D, VUCIC D, DIKIC I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment [J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1242-53.
- [2] BERNASSOLA F, CHILLEM G, MELINO G. HECT-type e3 ubiquitin ligases in cancer [J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(12): 1057-75.
- [3] BUETOW L, HUANG D T. Structural insights into the catalysis and regulation of E3 ubiquitin ligases [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(10): 626-42.
- [4] KOSTARAS E, PEDERSEN N M, STENMARK H, et al. SARA and RNF11 at the crossroads of EGFR signaling and trafficking [J]. *Methods Enzymol*, 2014, 535: 225-47.
- [5] CHAROENTHONGTRAKUL S, GAO L, PARVATIYAR K, et al. RING finger protein 11 targets TBK1/IKK α kinases to inhibit antiviral signaling [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53717.
- [6] BURGER A, LI H, ZHANG X K, et al. Breast cancer genome anatomy: correlation of morphological changes in breast carcinomas with expression of the novel gene product Di12 [J]. *Oncogene*, 1998, 16(3): 327-33.
- [7] STEVERS L M, SIJBESMA E, BOTTA M, et al. Modulators of 14-3-3 protein-protein interactions [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(9): 3755-78.
- [8] MATTIONI A, CASTAGNOLI L, SANTONICO E. RNF11 at the crossroads of protein ubiquitination [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1538.
- [9] AZMI P, SETH A. RNF11 is a multifunctional modulator of growth factor receptor signalling and transcriptional regulation [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(16): 2549-60.
- [10] MILLER S L, MALOTKY E, O'BRYAN J P. Analysis of the role of ubiquitin-interacting motifs in ubiquitin binding and ubiquitylation [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(32): 33528-37.
- [11] BUDHIDARMO R, ZHU J, MIDDLETON A J, et al. The RING domain of RING finger 11 (RNF11) protein binds Ubc13 and inhibits formation of polyubiquitin chains [J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(8): 1434-44.
- [12] CONNOR M K, AZMI P B, SUBRAMANIAM V, et al. Molecular characterization of ring finger protein 11 [J]. *Mol Cancer Res*, 2005, 3(8): 453-61.
- [13] BRAZIL D P, YANG Z Z, HEMMINGS B A. Advances in protein kinase B signalling: AKTion on multiple fronts [J]. *Trends Biochem Sci*, 2004, 29(5): 233-42.
- [14] DI GUGLIELMO G M, LE ROY C, GOODFELLOW A F, et al. Distinct endocytic pathways regulate TGF-beta receptor signalling and turnover [J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5(5): 410-21.
- [15] SANTONICO E, BELLEUDI F, PANNI S, et al. Multiple modification and protein interaction signals drive the Ring finger protein 11

- (RNF11) E3 ligase to the endosomal compartment [J]. *Oncogene*, 2010, 29(41): 5604-18.
- [16] WIESNER S, OGUNJIMI A A, WANG H R, et al. Autoinhibition of the HECT-type ubiquitin ligase Smurf2 through its C2 domain [J]. *Cell*, 2007, 130(4): 651-62.
- [17] MALONIS R J, FU W, JELCIC M J, et al. RNF11 sequestration of the E3 ligase SMURF2 on membranes antagonizes SMAD7 down-regulation of transforming growth factor β signaling [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(18): 7435-51.
- [18] SCHARAW S, ISKAR M, ORI A, et al. The endosomal transcriptional regulator RNF11 integrates degradation and transport of EGFR [J]. *J Cell Biol*, 2016, 215(4): 543-58.
- [19] PRIVMAN CHAMPALOUX E, DONELSON N, PYAKUREL P, et al. Ring finger protein 11 (RNF11) modulates dopamine release in drosophila [J]. *Neuroscience*, 2021, 452: 37-48.
- [20] SUBRAMANIAM V, LI H, WONG M, et al. The RING-H2 protein RNF11 is overexpressed in breast cancer and is a target of Smurf2 E3 ligase [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(8): 1538-44.
- [21] BURGER A, AMEMIYA Y, KITCHING R, et al. Novel RING E3 ubiquitin ligases in breast cancer [J]. *Neoplasia*, 2006, 8(8): 689-95.
- [22] DERYNCK R, TURLEY S J, AKHURST R J. TGF β biology in cancer progression and immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(1): 9-34.
- [23] MORIKAWA M, DERYNCK R, MIYAZONO K. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(5): a021873.
- [24] LUTZ M, KNAUS P. Integration of the TGF- β pathway into the cellular signalling network [J]. *Cell Signal*, 2002, 14(12): 977-88.
- [25] MORÉN A, HELLMAN U, INADA Y, et al. Differential ubiquitination defines the functional status of the tumor suppressor Smad4 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(35): 33571-82.
- [26] CONNOR M K, SETH A. A central role for the ring finger protein RNF11 in ubiquitin-mediated proteolysis via interactions with E2s and E3s [J]. *Oncogene*, 2004, 23(11): 2089-95.
- [27] AZMI P B, SETH A K. The RING finger protein11 binds to Smad4 and enhances Smad4-dependant TGF- β signalling [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(6): 2253-63.
- [28] SINGH D, ATTRI B K, GILL R K, et al. Review on EGFR Inhibitors: critical updates [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16(14): 1134-66.
- [29] ZANETTI-DOMINGUES L C, BONNER S E, IYER R S, et al. Cooperation and interplay between EGFR signalling and extracellular vesicle biogenesis in cancer [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2639.
- [30] KOSTARAS E, SFLOMOS G, PEDERSEN N M, et al. SARA and RNF11 interact with each other and ESCRT-0 core proteins and regulate degradative EGFR trafficking [J]. *Oncogene*, 2013, 32(44): 5220-32.
- [31] MATTIONI A, BOLDT K, AUCIELLO G, et al. Ring finger protein 11 acts on ligand-activated EGFR via the direct interaction with the UIM region of ANKRD13 protein family [J]. *FEBS J*, 2020, 287(16): 3526-50.
- [32] STEWART C R, MARSH G A, JENKINS K A, et al. Promotion of Hendra virus replication by microRNA 146a [J]. *J Virol*, 2013, 87(7): 3782-91.
- [33] LAWRENCE T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a001651.
- [34] SHEMBADE N, PARVATIYAR K, HARHAJ N S, et al. The ubiquitin-editing enzyme A20 requires RNF11 to downregulate NF- κ B signalling [J]. *EMBO J*, 2009, 28(5): 513-22.
- [35] JACQUE E, LEY S C. RNF11, a new piece in the A20 puzzle [J]. *EMBO J*, 2009, 28(5): 455-6.
- [36] SHEMBADE N, PUJARI R, HARHAJ N S, et al. The kinase IKK α inhibits activation of the transcription factor NF- κ B by phosphorylating the regulatory molecule TAX1BP1 [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(9): 834-43.
- [37] HEPPNER G H, MILLER F R, SHEKHAR P M. Nontransgenic models of breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2000, 2(5): 331-4.
- [38] ATTISANO L, WRANA J L. Signal transduction by the TGF- β superfamily [J]. *Science*, 2002, 296(5573): 1646-7.
- [39] LI H, SETH A. An RNF11: Smurf2 complex mediates ubiquitination of the AMSH protein [J]. *Oncogene*, 2004, 23(10): 1801-8.
- [40] GUPTA R, JANOSTIAK R, WAJAPYEYEE N. Transcriptional regulators and alterations that drive melanoma initiation and progression [J]. *Oncogene*, 2020, 39(48): 7093-105.
- [41] SANTONICO E, MATTIONI A, PANZI S, et al. RNF11 is a GGA protein cargo and acts as a molecular adaptor for GGA3 ubiquitination mediated by Itch [J]. *Oncogene*, 2015, 34(26): 3377-90.
- [42] WANG L, YANG H J, GAO S S, et al. Identification of a novel role of RING finger protein 11 promoting the metastasis of murine melanoma cells [J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(9): 1629-35.
- [43] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4012.
- [44] WANG L, ZHANG H, ZHENG J, et al. Dual silencing of EGFR and HER2 enhances the sensitivity of gastric cancer cells to gefitinib [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(8): 1008-16.
- [45] SA J K, HONG J Y, LEE I K, et al. Comprehensive pharmacogenomic characterization of gastric cancer [J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 17.
- [46] BODDU P, BENTON C B, WANG W, et al. Erythroleukemia-historical perspectives and recent advances in diagnosis and management [J]. *Blood Rev*, 2018, 32(2): 96-105.
- [47] CHEN C, ZHOU Z, LIU R, et al. The WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1 upregulates ErbB2 and EGFR through RING finger protein 11 [J]. *Oncogene*, 2008, 27(54): 6845-55.
- [48] ZHI X, CHEN C. WWP1: a versatile ubiquitin E3 ligase in signaling and diseases [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(9): 1425-34.
- [49] WANG X W, WEI W, WANG W Q, et al. RING finger proteins are involved in the progression of barrett esophagus to esophageal adenocarcinoma: a preliminary study [J]. *Gut Liver*, 2014, 8(5): 487-94.
- [50] COLEMAN H G, XIE S H, LAGERGREN J. The epidemiology of esophageal adenocarcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 390-405.
- [51] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1): 188314.
- [52] RAO D, GUAN S, HUANG J, et al. miR-425-5p acts as a molecular marker and promoted proliferation, migration by targeting RNF11 in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6530973.
- [53] NAKAMURA N. Ubiquitin system [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1080.