

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.020

综述

## 三结构域蛋白 21 在肝细胞癌发生发展中的作用研究进展

陈颖综述 董卫国审校



基金项目:湖北省重点研发计划项目(2020BCA066)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科(陈颖、董卫国);武汉大学人民医院中心实验室(陈颖)

通信作者:董卫国, E-mail: dongweigu@whu.edu.cn

【摘要】 肝细胞癌(HCC)是原发性肝癌的最主要病理类型,其发病率与病死率高,疾病负担大。同时 HCC 风险因素众多,发病机制复杂,至今仍未得到清晰阐述。三结构域蛋白 21(TRIM21)是一类含有高度保守结构域蛋白家族中的一员,具有 E3 泛素连接酶活性,参与蛋白质的泛素化修饰并致其被降解。而 TRIM21 在 HCC 中发挥作用则主要基于 TRIM21 的泛素化修饰功能。TRIM21 在 HCC 组织细胞中的表达水平存在差异,并与 HCC 患者的疾病分期、分化程度、预后等有关。现就 TRIM21 在 HCC 中的作用研究进展作一综述。

【关键词】 肝细胞癌;三结构域蛋白 21;E3 泛素连接酶;差异表达;作用机制

【中图分类号】 R 【文献标识码】 A

## Research progress on the role of tripartite motif containing protein 21 in the development of hepatocellular carcinoma

Chen Ying\*, Dong Weigu. \*Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China; Central Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Dong Weigu, E-mail: dongweigu@whu.edu.cn

Funding program: Key R&amp;D Plan Projects in Hubei Province(2020BCA066)

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) is the predominant pathological type of primary liver cancer, with a high morbidity and mortality rate and also brings society high disease burden. At the same time, the risk factors for HCC are numerous and the pathogenesis is complex which are still not clearly understood. Tripartite motif containing protein 21 (TRIM21) is a member of a family of highly conserved structural domain proteins with E3 ubiquitin ligase activity, which are involved in ubiquitination modification and degradation of proteins. The expression level of TRIM21 in HCC cells varies. TRIM21 is also associated with the disease stage, differentiation and prognosis of HCC patients. In conclusion, TRIM21 plays a complex and important role in HCC, therefore, this paper reviews the progress of research on the role of TRIM21 in HCC.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Tripartite motif containing protein 21; E3 ubiquitin ligase; Differential expressions; Mechanism

原发性肝癌在世界范围内发病率与病死率居高不下,是全球第 6 大常见的癌症,也是癌症死亡的第 3 大原因<sup>[1]</sup>。在我国,原发性肝癌是第 4 位常见恶性肿瘤和第 2 位肿瘤致死病因<sup>[2]</sup>。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌中最多发的类型,占比高达 75%~85%<sup>[1]</sup>。HCC 的发病机制复杂、异质性大,肝炎病毒感染、酒精或非酒精性脂肪性肝病、黄曲霉毒素、遗传诱发因素等均与 HCC 发生发展密切相关。对于符合特定条件的患者,手术切除是最佳的治疗手段,但手术后也伴随着极大复发可能。鉴于疾病复杂性及个体差异化,目前临床推荐多学科参与,制订个体化的综合治疗方案<sup>[3]</sup>。

诸多研究表明,三结构域蛋白 21(tripartite motif containing protein 21, TRIM21)与系统性红斑狼疮及干燥综合征等自身免疫性疾病相关,其在特异性与非特异性抗病毒感染中也发挥了

关键性作用<sup>[4-5]</sup>。近年来,TRIM21 在恶性肿瘤发生发展中的作用也备受重视。如 TRIM21 参与诸多恶性肿瘤的发生、增殖、凋亡、侵袭和转移过程,包括乳腺癌、鼻咽癌、肺癌、肾癌等<sup>[6-9]</sup>。现阶段的研究提示以 TRIM21 为靶点的治疗方式有望在癌症的临床实践中得以应用。近年来,研究发现 TRIM21 在 HCC 中也扮演着复杂且重要的角色,但目前国内尚无较全面的描述,故本文对 TRIM21 在 HCC 发生发展中作用的研究进展进行系统综述。

## 1 TRIM21 的结构与功能

TRIM21 属于 TRIM 家族的成员,编码该蛋白的基因位于 11 号染色体上,在细胞质和细胞核均有表达。TRIM21 蛋白氨基端包含 TRIM 家族蛋白特征保守的 RING、B-box 和 Coiled-coil 结构域,其羧基端则为 PRYSPRY 结构域。RING 结构域具有

E3 泛素连接酶活性<sup>[10]</sup>; B-box(在 TRIM21 中为 1 个 B-box2) 结构域或能调节由 RING 介导的泛素化以及与其他蛋白质的相互作用<sup>[11]</sup>; Coiled-coil 结构域参与 TRIM21 同源二聚体的形成, 进而促进 RING 结构域 E3 连接酶的底物识别与泛素化过程<sup>[12]</sup>; PRYSPRY 结构域能介导蛋白质及 RNA 的各种底物分子的识别<sup>[13]</sup>。蛋白质的泛素化修饰由酶促级联反应完成。泛素在 ATP 依赖性反应中被 E1 酶激活并在 C 末端与 E1 形成硫酯键, 然后转移到 E2 酶的半胱氨酸活性位点上形成 E2-Ub 硫酯中间体。E3 连接酶与 E2-Ub 硫酯和底物结合, 催化泛素从 E2 的活性位点半胱氨酸转移到底物赖氨酸残基或 N 末端。RING 结构域是真核生物中重要的 E3 泛素连接酶, 泛素化的蛋白接着被引导入蛋白酶体并被降解, 从而抑制蛋白的活性<sup>[14]</sup>。现有研究证实 TRIM21 发挥各种功能很大程度上基于其 E3 泛素连接酶活性。

## 2 TRIM21 在 HCC 中的表达

2.1 表达增加 有学者在人类蛋白质图谱网站中对相关免疫组织化学图像进行比较, 得出人类 HCC 组织 TRIM21 的蛋白质表达水平高于正常组织的结论<sup>[15]</sup>。类似的, 通过 TCGA 数据库及人类蛋白质图谱数据库分析, 结果显示 HCC 组织较正常肝组织 TRIM21 表达升高, 差异有统计学意义。与正常人肝细胞系 MIHA 相比, TRIM21 在 Hep3B 中表达增高<sup>[16]</sup>。Wang 等<sup>[17]</sup>将 49 个 HCC 样本作为病例组, 29 个癌旁组织和 20 个肝血管瘤组织的队列作为对照, 进行了 TRIM21 免疫组织化学染色, 发现 TRIM21 蛋白水平在 HCC 组织中明显高于来自肝血管瘤或癌旁的非恶性肝组织。

2.2 表达减少 相反地, 亦有研究通过基因表达数据库 (gene expression omnibus, GEO) 中的高通量数据, 得出 TRIM21 在 HCC 组织中表达降低的结论<sup>[18]</sup>。相较正常人肝细胞系 MIHA, TRIM21 在 HepG2、Huh7 和 SK-Hep-1 中 mRNA 水平降低<sup>[16]</sup>。Ding 等<sup>[18]</sup>用免疫组织化学染色的方法检测了 TRIM21 在 70 个肝癌组织样本 (61 例 HCC 和 9 例胆管细胞癌) 和 10 个非肿瘤性肝组织样本中的表达, 发现正常肝组织中强阳性或中度阳性样本的百分比显著高于肿瘤组织。在人 HCC 细胞系 SMMC7721、Huh7、Bel-7402、PLC、LM3、97L、97H 中, TRIM21 的蛋白表达低于正常肝细胞系 L02。

HCC 组织中 TRIM21 的表达水平是否较正常肝组织升高, 不同的研究通过在线数据库分析、肝癌细胞系与临床样本收集检测的方式得出了不同的结论。基于数据库中的分析存在着不同的研究在不同时间节点选取不同的数据库进行进一步分析的差异。而收集临床样本进行检测的过程中也存在着纳入与排除标准不同, 收集样本的数量、来源、人种、性别、分期等因素的差异。无论是收集到的在线数据库中的样本或临床收集样本都需要样本具有代表性才能更好地推论 TRIM21 在 HCC 总体中表达的变化情况。基础研究中针对肝癌细胞系与正常肝细胞系进行 TRIM21 表达量的检测也与细胞系的类型密切相关。

## 3 TRIM21 差异表达与 HCC 的联系

在细胞和动物模型中进行 TRIM21 表达的敲除或者敲低,

所引起的 HCC 调节也存在两个截然相反的效应。实验诱导产生的 HCC 模型中, TRIM21 敲除小鼠相较野生型小鼠诱导模型, 其肝损伤更严重并且产生了更多的癌结节<sup>[19]</sup>。实验性敲低 97H 及 LM3 细胞系中 TRIM21 的表达可增强 HCC 细胞的体外侵袭能力; 裸鼠尾静脉注射 siTRIM21 LM3 细胞可增强其肺转移能力<sup>[20]</sup>。此外, 李涛等<sup>[21]</sup>通过 siRNA 干扰肝癌细胞系中 TRIM21 的表达, 发现 TRIM21 表达降低可促进细胞的增殖。同样的, Ding 等<sup>[18]</sup>研究显示 HepG2 和 LM3 细胞中 TRIM21 的沉默可促进 HCC 细胞的增殖、集落形成、迁移和癌细胞抗凋亡。相反地, 有研究提示小鼠 TRIM21 敲除可抑制二乙基亚硝胺/苯巴比妥诱导下的 HCC 发展<sup>[17]</sup>。

TRIM21 表达水平的高低与 HCC 疾病进展及预后的关系在不同的研究中也未得到一致的结论。有研究认为 TRIM21 的 mRNA 表达水平与 HCC 的个体癌症分期和肿瘤恶性程度呈正相关。然而, 进一步分析显示 TRIM21 的 mRNA 表达与 HCC 患者的预后相关性没有统计学意义<sup>[15]</sup>。而另有研究指出, TRIM21 高表达患者较低表达患者预后更差<sup>[16]</sup>。另一项研究认为 TRIM21 的高表达与疾病进展及较差的总生存期呈正相关, 但与无病生存期无关<sup>[22]</sup>。但是, Ding 等<sup>[18]</sup>的研究分析了 GEO 数据库的相关数据, 结果提示 TRIM21 高表达肿瘤比 TRIM21 低表达肿瘤具有更好的预后。研究证明抑制代偿性 NRF2 升高可增强双硫仑/Cu 诱导的铁死亡对 HCC 细胞的攻击, 从而促进双硫仑/Cu 和索拉非尼协同作用的细胞毒性<sup>[22]</sup>。Nrf2 还受到 Quiescin 巯基氧化酶 1 抑制, 协同增强索拉非尼诱导的铁死亡<sup>[23]</sup>。在 HepG2 细胞系中的研究表明, P62 表达水平的上调与肝癌细胞对索拉非尼的敏感性降低有关<sup>[24]</sup>。由此猜测, TRIM21 对 P62-Keap1-Nrf2 途径的抑制作用可能增强索拉非尼治疗的敏感性。此外, 明确 HCC 中 TRIM21 差异表达有助于 TRIM21 在 HCC 诊断中的应用。Wang 等<sup>[17]</sup>比较了 TRIM21 与临床常用的 HCC 生物标志物甲胎蛋白的诊断能力, 发现在受试者工作特征曲线中, TRIM21 的曲线下面积 ( $AUC = 0.798$ ) 高于甲胎蛋白 ( $AUC = 0.756$ )。有趣的是, TRIM21 基因多态性也与 HCC 相关, 并可用于评估 HCC 患者的远处转移。Lee 等<sup>[25]</sup>分析了来自 1 196 例正常对照组和 394 例 HCC 患者的 TRIM21 基因的两个单核苷酸多态性: rs4144331 和 rs915956, 发现拥有 TRIM21 rs915956 A 等位基因的年轻患者 (<65 岁) 和有吸烟史且携带 rs4144331 的 T 等位基因的患者患 HCC 的风险均增加。

TRIM21 参与 HCC 发生发展的多个环节, 明确 TRIM21 在 HCC 发生发展中的作用机制对 HCC 临床诊断、治疗、预后判断有潜在的价值, 甚至可发现 HCC 治疗的新靶点, 进而补充现有治疗方案。

## 4 TRIM21 在 HCC 中的作用机制

4.1 p62-Keap1-Nrf2 途径 有研究报道 TRIM21 利用其泛素 E3 连接酶活性调节 p62-Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch like-ECH-associated protein 1, Keap1) - 核因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 - related factor 2, Nrf2) 途径, 从而促进 HCC 发生。体内外实验均证明 TRIM21 敲除可防止氧化性肝损伤从而减少 HCC 的发生发展<sup>[17]</sup>。

Nrf2 在维持细胞内稳态以适应性响应外源化合物和氧化应激中占据着重要的角色<sup>[26]</sup>。处于稳态时,Keap1 与细胞质中的 Nrf2 相互作用并促进 Keap1 依赖的泛素化,继而使 Nrf2 在蛋白酶体中被降解而维持在较低水平,即 Keap1 是 Nrf2 的负调节因子。在氧化应激情况下,Keap1 对 Nrf2 的抑制作用主要受到经典与非经典途径的负调控,Nrf2 较稳态时表达增加<sup>[27]</sup>。(1)经典途径:Keap1 的半胱氨酸残基被氧化并诱导其构象变化,这种蛋白修饰阻止 Keap1 对 Nrf2 的泛素化,更多的 Nrf2 转移到细胞核中。(2)非经典途径:SQSTM1/p62(简称 p62)具有 ETGE 基序的蛋白质,磷酸化的 p62 与 Keap1 亲和力增高,竞争 Keap1-Nrf2 结合,从而阻断 Keap1 依赖的 Nrf2 泛素化。Nrf2 正调节 p62 基因表达,构成正反馈环路。通过上述途径,更多的 Nrf2 发生核易位并与抗氧化反应原件(antioxidant response element, ARE)结合,激活抗氧化反应相关基因的转录<sup>[28]</sup>。TRIM21 在蛋白质毒性应激和氧化应激诱导下利用其 PRYSPRY 结构域直接与 p62 相互作用并通过 K63 键在赖氨酸 K7 处泛素化 p62,进而阻碍 p62 的寡聚化及与 Keap1 的结合,抑制 p62-Keap1-Nrf2 抗氧化应激途径<sup>[29]</sup>,从而增加细胞氧化损伤并诱发 HCC。

最近的研究已经确定了 Nrf2 的许多功能,超出了其氧化还原调节能力,其中就包括其在癌症发生发展中的复杂作用<sup>[30]</sup>。p62 的缺失促进了 L-Atg5/Tsc1 双基因敲除鼠中肝脏肿瘤的进展。Nrf2 敲除能够加强肝细胞的增殖,改善双基因敲除小鼠的代谢重编程和存活,而不会形成肿瘤<sup>[31]</sup>。在二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝癌模型中,在 HCC 发展过程中 Nrf2 靶向基因的表达逐渐增加,Nrf2 同 Keap1 与肌动蛋白细胞骨架的相互作用在 HCC 结节内被破坏<sup>[32]</sup>。有研究表明,TRIM21 和 p62 之间的关联可被升高的 RPRD1A 竞争性地中断,随后抑制 p62 的泛素化,稳定 Nrf2,进一步促进 HCC 的进展<sup>[33]</sup>。一项在大鼠中的研究提示 Nrf2 在肝癌发生的早期会发生突变或者激活,这在后续肝癌的进展中发挥关键作用<sup>[34]</sup>。

与氧化应激反应类似,p62-Keap1-Nrf2 抗氧化途径在 HCC 发生发展中的作用复杂,与具体病理生理环境相关,是一把双刃剑,同时在疾病的不同阶段有不同的促癌机制<sup>[35]</sup>。基于 p62-Keap1-Nrf2 抗氧化途径多样的调节效应,以及 HCC 发病机制的高度复杂性与异质性,需要更多的相关研究来明确 TRIM21 利用该途径对 HCC 发挥的作用。

4.2 抗 HBV 途径 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是 HCC 的重要危险因素。TRIM21 能够抑制病毒的复制,从而减少由病毒性肝炎发展而来的 HCC。HBV 病毒 DNA 复制过程中,TRIM21 可结合 HBx 蛋白发挥其 E3 泛素连接酶活性使得相关蛋白降解,从而抑制病毒复制与 HCC 发生发展<sup>[36]</sup>。HBx 是由 HBV DNA 开放阅读框 X 编码的一种调节蛋白,是通过蛋白质间相互作用控制细胞和病毒的启动子和增强子来驱动 HBV 病毒感染的核心。此外,HBx 还在 HCC 中扮演重要角色,通过调节 HCC 标志物以维持增殖信号转导,逃避生长抑制,促进免疫逃逸和永生性复制,辅助参与肿瘤引发的炎症反应,触发侵袭和转移,促进血管生成,诱导基因组不稳定,防止细胞凋

亡和扰乱细胞能量代谢来影响下游细胞机制<sup>[37]</sup>。HBV 感染早期,特异性抗体尚未形成,TRIM21 可以与 HBx 直接结合,促进 HBx 降解<sup>[36]</sup>。特异性抗体形成之后,抗体包被病毒并进入细胞质,TRIM21 的 PRYSPRY 结构域结合抗体的 Fc 段,从而介导 HBx 蛋白质降解<sup>[38]</sup>。除了泛素化降解 HBx 蛋白之外,有研究表明 TRIM21 可以结合 HBV DNA 聚合酶并参与泛素化降解,进一步抑制病毒复制活性<sup>[39]</sup>。

综上所述,TRIM21 通过介导 HBV 复制所需的 HBx 蛋白以及 HBV DNA 聚合酶的泛素化降解以抑制 HBV 的复制。同时,HBx 在 HCC 进程中发挥多种多样的作用,促进 HCC 发生发展。TRIM21 通过抗 HBV 途径对 HCC 起到抑癌因子的作用。

4.3 其他途径 HCC 的危险因素众多,发病机制复杂,TRIM21 在其他通路中泛素化降解相关蛋白,从而发挥调节作用。Wang 等<sup>[40]</sup>报道,胰腺祖细胞分化和增殖因子与 RIPK1 相互作用,通过募集 TRIM21 促进了 RIPK1 k63 相关的泛素化,促进了 RIPK1 和 NF- $\kappa$ B 信号的激活,从而抑制 HCC。一项研究利用免疫共沉淀测定表明 TRIM21 能够与  $\beta$ -连环蛋白相互结合,TRIM21 通过促进  $\beta$ -连环蛋白的泛素化和降解来抑制  $\beta$ -连环蛋白的核易位,继而抑制 HCC 细胞的侵袭<sup>[20]</sup>。另一项研究提示乙酰辅酶 A 乙酰转移酶 1 (acetyl-CoA acetyltransferase 1, ACAT1)使甘油磷酸-O-酰基转移酶(glyceronephosphate O-acyltransferase, GNPAT)在 K128 位点乙酰化,抑制 TRIM21 介导的 GNPAT 泛素化和降解。更多稳定的 GNPAT 加速抑制 TRIM21 介导的脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)降解并促进脂质代谢<sup>[41]</sup>。实验证明,shRNA 介导的 ACAT1 消融和 GNPAT 乙酰化缺失可抑制裸鼠异种移植和二乙基亚硝胺/四氯化碳诱导的小鼠 HCC 中的脂质代谢和肿瘤进展。此外,联合 ACAT1 抑制剂与索拉非尼给药可显著延缓小鼠肿瘤的形成<sup>[41]</sup>。类似地,李涛等<sup>[21]</sup>认为 TRIM21 通过下调自噬相关蛋白 4B (autophagy-related protein 4B, ATG4B)影响细胞周期,进而抑制 HCC 细胞增殖。

## 5 小结与展望

TRIM21 具有泛素连接酶 E3 活性,参与蛋白质泛素化降解,影响蛋白生物活性,从而发挥复杂的调节作用。在不同的研究中,HCC 中 TRIM21 的表达水平无统一结论,但更多的研究认为 HCC 中 TRIM21 表达增加。这可能与不同研究之间所检索的在线数据库以及纳入研究的病例数和患者特征存在差异有关。增加病例数,根据患者特征进行分组分析与合理设置对照或能得出信度与效度更高的结论。TRIM21 对 HCC 调控结果也存在争议。TRIM21 通过对 p62-Keap1-Nrf2 途径负调节以对氧化应激反应,但氧化应激本身在癌症中就拥有着双面效应,在导致 HCC 中,TRIM21 通过此途径引发相反的调节作用。此外,TRIM21 能够加速 HBx 和 HBV DNA 聚合酶降解,抑制 HBV 复制与发挥其他抗 HCC 作用。 $\beta$ -连环蛋白、ATG4B、GNPAT 和 FASN 等在 HCC 发生发展中发挥重要作用的蛋白质的泛素化也由 TRIM21 介导,最终抑制 HCC 发生发展。HCC 的发病机制复杂,患者间异质性大,TRIM21 在不同病因导致的 HCC 及不同阶段有不同的表现,这可能是导致结论不一致的重要因

素。TRIM21 与 HCC 之间关系错综复杂,想要清晰描绘 TRIM21 在 HCC 中的作用网络并应用于临床需要展开更多更全面而深入的研究。

#### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990—2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. The Lancet, 2019, 394(10204):1145-1158. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [3] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2022, 400(10360):1345-1362. DOI:10.1016/S0140-6736(22)01200-4.
- [4] Jones EL, Laidlaw SM, Dustin LB. TRIM21/Ro52 - Roles in innate immunity and autoimmune disease [J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12:738473. DOI:10.3389/fimmu.2021.738473.
- [5] Kiss L, James LC. The molecular mechanisms that drive intracellular neutralization by the antibody-receptor and RING E3 ligase TRIM21 [J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2022, 126:99-107. DOI:10.1016/j.semcdb.2021.11.005.
- [6] Su X, Feng C, Wang S, et al. The noncoding RNAs SNORD50A and SNORD50B-mediated TRIM21-GMPs interaction promotes the growth of p53 wild-type breast cancers by degrading p53 [J]. Cell Death & Differentiation, 2021, 28(8):2450-2464. DOI:10.1038/s41418-021-00762-7.
- [7] Zhao Y, Li W, Li Q, et al. WIPI-1 inhibits metastasis and tumour growth via the WIPI-1-TRIM21 axis and MYC regulation in nasopharyngeal carcinoma [J]. Oral Oncology, 2021, 122:105576. DOI:10.1016/j.oraloncology.2021.105576.
- [8] Liu Q, Sheng Z, Cheng C, et al. Anesthetic propofol promotes tumor metastasis in lungs via GABAAR-Dependent TRIM21 modulation of Src expression [J]. Advanced Science, 2021, 8(18):2102079. DOI:10.1002/advs.202102079.
- [9] Chen X, Yong H, Chen M, et al. TRIM21 attenuates renal carcinoma lipogenesis and malignancy by regulating SREBF1 protein stability [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1):34. DOI:10.1186/s13046-022-02583-z.
- [10] Kiss L, Clift D, Renner N, et al. RING domains act as both substrate and enzyme in a catalytic arrangement to drive self-anchored ubiquitination [J]. Nature Communications, 2021, 12(1):1220. DOI:10.1038/s41467-021-21443-6.
- [11] Wallenhammar A, Anandapadamanaban M, Lemak A, et al. Solution NMR structure of the TRIM21 B-box2 and identification of residues involved in its interaction with the RING domain [J]. PLoS One, 2017, 12(7):e181551. DOI:10.1371/journal.pone.0181551.
- [12] Sanchez JG, Okreglicka K, Chandrasekaran V, et al. The tripartite motif coiled-coil is an elongated antiparallel hairpin dimer [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2014, 111(7):2494-2499. DOI:10.1073/pnas.1318962111.
- [13] Woo J, Suh H, Park S, et al. Structural basis for protein recognition by B30.2/SPRY domains [J]. Molecular Cell, 2006, 24(6):967-976. DOI:10.1016/j.molcel.2006.11.009.
- [14] Berndsen CE, Wolberger C. New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism [J]. Nat Struct Mol Biol, 2014, 21(4):301-307. DOI:10.1038/nsmb.2780.
- [15] Qi Z, Yan F, Chen D, et al. Identification of prognostic biomarkers and correlations with immune infiltrates among cGAS-STING in hepatocellular carcinoma [J]. Bioscience Reports, 2020, 40(10):BSR20202603. DOI:10.1042/BSR20202603.
- [16] Dai W, Wang J, Wang Z, et al. Comprehensive analysis of the prognostic values of the trim family in hepatocellular carcinoma [J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11:767644. DOI:10.3389/fonc.2021.767644.
- [17] Wang F, Zhang Y, Shen J, et al. The ubiquitin E3 ligase TRIM21 promotes hepatocarcinogenesis by suppressing the p62-Keap1-Nrf2 antioxidant pathway [J]. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 2021, 11(5):1369-1385. DOI:10.1016/j.jcmgh.2021.01.007.
- [18] Ding Q, He D, He K, et al. Downregulation of TRIM21 contributes to hepatocellular carcinoma carcinogenesis and indicates poor prognosis of cancers [J]. Tumor Biology, 2015, 36(11):8761-8772. DOI:10.1007/s13277-015-3572-2.
- [19] Kara-Ali G, Imerzoukene G, Eugénio MS, et al. Poster abstracts [J]. Hepatology, 2021, 74(S1):157-1288. DOI:10.1002/hep.32188.
- [20] 张志红, 朱真如, 盛海龙, 等. TRIM21 可抑制肝癌细胞的侵袭能力:基于泛素化途径降解  $\beta$ -catenin [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(1):55-62. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2022.01.06.
- [21] 李涛, 陈岑曦, 孙梁博, 等. 三结构域蛋白 21 通过下调自噬相关蛋白 4B 抑制肝细胞癌细胞增殖的实验研究 [J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(9):815-822. DOI:10.16016/j.1000-5404.201811167.
- [22] Ren X, Li Y, Zhou Y, et al. Overcoming the compensatory elevation of NRF2 renders hepatocellular carcinoma cells more vulnerable to disulfiram/copper-induced ferroptosis [J]. Redox Biology, 2021, 46:102122. DOI:10.1016/j.redox.2021.102122.
- [23] Sun J, Zhou C, Zhao Y, et al. Quiescin sulfhydryl oxidase 1 promotes sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma by driving EGFR endosomal trafficking and inhibiting NRF2 activation [J]. Redox Biology, 2021, 41:101942. DOI:10.1016/j.redox.2021.101942.
- [24] Pan J, Lu C, Jun W, et al. The up-regulation of P62 levels is associated with resistance of sorafenib in hepatocarcinoma cells [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(7):2622-2630.
- [25] Lee H, Chien Y, Chiang W, et al. Analysis of TRIM21 genetic variants on the clinicopathologic characteristics of patients with hepatocellular carcinoma [J]. Processes, 2021, 9(3):495. DOI:10.3390/pr9030495.
- [26] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 2018, 1865(5):721-733. DOI:10.1016/j.bbamer.2018.02.010.
- [27] Silva-Islas CA, Maldonado PD. Canonical and non-canonical mecha-

- nisms of Nrf2 activation [ J ]. Pharmacological Research, 2018, 134: 92-99. DOI:10.1016/j.phrs.2018.06.013.
- [ 28 ] He F, Ru X, Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond [ J ]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21 ( 13 ): 4777. DOI:10.3390/ijms21134777.
- [ 29 ] Pan J, Sun Y, Jiang Y, et al. TRIM21 ubiquitylates SQSTM1/p62 and suppresses protein sequestration to regulate redox homeostasis [ J ]. Molecular Cell, 2016, 61 ( 5 ): 720-733. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.02.007.
- [ 30 ] Rojo De La Vega M, Chapman E, Zhang DD. NRF2 and the Hallmarks of Cancer [ J ]. Cancer cell, 2018, 34 ( 1 ): 21-43. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.022.
- [ 31 ] Chao X, Wang S, Fulte S, et al. Hepatocytic p62 suppresses ductular reaction and tumorigenesis in mouse livers with mTORC1 activation and defective autophagy [ J ]. Journal of Hepatology, 2022, 76 ( 3 ): 639-651. DOI:10.1016/j.jhep.2021.10.014.
- [ 32 ] Guerrero-Escalera D, Alarcón-Sánchez BR, Arellanes-Robledo J, et al. Comparative subcellular localization of NRF2 and KEAP1 during the hepatocellular carcinoma development in vivo [ J ]. Biochimica et Biophysica Acta ( BBA ) - Molecular Cell Research, 2022, 1869 ( 5 ): 119222. DOI:10.1016/j.bbamer.2022.119222.
- [ 33 ] Feng X, Jiang T, Yang C, et al. RPRD1A stabilizes NRF2 and aggravates HCC progression through competing with p62 for TRIM21 binding [ J ]. Cell Death & Disease, 2022, 13 ( 1 ): 6. DOI: 10.1038/s41419-021-04447-4.
- [ 34 ] Orrù C, Szydłowska M, Taguchi K, et al. Genetic inactivation of Nrf2 prevents clonal expansion of initiated cells in a nutritional model of rat hepatocarcinogenesis [ J ]. Journal of Hepatology, 2018, 69 ( 3 ): 635-643. DOI:10.1016/j.jhep.2018.05.010.
- [ 35 ] Orrù C, Perra A, Kowalik MA, et al. Distinct mechanisms are responsible for Nrf2-Keap1 pathway activation at different stages of rat hepatocarcinogenesis [ J ]. Cancers, 2020, 12 ( 8 ): 2305. DOI: 10.3390/cancers12082305.
- [ 36 ] Song Y, Li M, Wang Y, et al. E3 ubiquitin ligase TRIM21 restricts hepatitis B virus replication by targeting HBx for proteasomal degradation [ J ]. Antiviral Research, 2021, 192: 105107. DOI:10.1016/j.antiviral.2021.105107.
- [ 37 ] Sivasudhan E, Blake N, Lu Z, et al. Hepatitis B viral protein HBx and the molecular mechanisms modulating the hallmarks of hepatocellular carcinoma: A comprehensive review [ J ]. Cells, 2022, 11 ( 4 ): 741. DOI:10.3390/cells11040741.
- [ 38 ] Zhang J, Xiong H, Cao J, et al. A cell-penetrating whole molecule antibody targeting intracellular HBx suppresses hepatitis B virus via TRIM21-dependent pathway [ J ]. Theranostics, 2018, 8 ( 2 ): 549-562. DOI:10.7150/thno.20047.
- [ 39 ] Mu T, Zhao X, Zhu Y, et al. The E3 ubiquitin ligase TRIM21 promotes HBV DNA polymerase degradation [ J ]. Viruses, 2020, 12 ( 3 ): 346. DOI:10.3390/v12030346.
- [ 40 ] Wang YK, Ma N, Xu S, et al. PDPF suppresses the development of hepatocellular carcinoma through TRIM21-mediated ubiquitination of RIPK1 [ J ]. Cell Rep, 2023, 42 ( 4 ): 112340. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112340.
- [ 41 ] Gu L, Zhu Y, Lin X, et al. Stabilization of FASN by ACAT1-mediated GNPAT acetylation promotes lipid metabolism and hepatocarcinogenesis [ J ]. Oncogene, 2020, 39 ( 11 ): 2437-2449. DOI: 10.1038/s41388-020-1156-0.

( 收稿日期:2023 - 06 - 27 )

作者 · 编者 · 读者

## 关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

近期发现网上有冒用我刊名义进行非法征稿活动的情况,我刊为此郑重声明如下:(1)疑难病杂志社地址设在石家庄,我社从未委托任何代理机构和个人开展组稿、征稿活动,任何打着我刊名义进行收稿活动的个人或机构均属非法。(2)根据原国家新闻出版广电总局的有关规定,一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部,其他任何冒用本刊名义,在网上进行征稿及组稿的活动,均属非法行为。(3)作者来稿,请直接通过本刊投稿网址进行投稿,禁止发给个人,收稿后本刊将尽快给予处理,谨防上当受骗。

联系电话:0311-85901735, 邮箱: ynbzz@163.com

投稿网址: https://ynbz.cbpt.cnki.net