

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.030>

TRIM3 在肿瘤中的研究进展

从雨, 徐娟 综述 贾雪梅 审校

[南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)妇科, 南京 210011]

[摘要] TRIM家族是一类大多具有E3泛素连接酶活性的蛋白, 参与许多重要的生物学过程, 包括细胞内信号转导、蛋白的质量控制、先天免疫、自噬和癌变。近年来的研究发现, TRIM蛋白表达的失调会导致多种疾病, 例如: 肿瘤、免疫性疾病、神经精神疾病、传染性疾病、染色体异常及发育性疾病等。TRIM3是TRIM家族成员之一, 主要由N末端的RING结构域、B-BOX结构域、卷曲螺旋结构域和C-末端结构域组成, 它在多种肿瘤的发生及进展过程中发挥着重要的抑癌作用, 如胶质母细胞瘤, 肝癌和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)等。目前主要认为TRIM3是一种候选肿瘤抑制基因, 它可以抑制肿瘤细胞生长、侵袭与转移, 与肿瘤的临床分期及预后关系密切。其作用机制涉及NF- κ B信号通路、Musashi-Notch信号通路、P38信号通路等多条信号通路。

[关键词] TRIM3; 结构; 肿瘤; 抑癌作用

Research progress of TRIM3 in cancer

CONG Yu, XU Juan, JIA Xuemei

[Department of Gynecology, Women's Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital),
Nanjing 210011, China]

Abstract The TRIM family is a class of proteins that most of them have E3 ubiquitin ligase activity. They are involved in many important biological processes, including intracellular signal transduction, protein quality control, innate immunity, autophagy, and carcinogenesis. Recent studies found that TRIM protein expression defects can lead to a variety of diseases, such as tumor, immune diseases, neuropsychiatric diseases, infectious diseases, chromosomal abnormalities and developmental diseases. TRIM3, one member of the TRIM family, is composed of the N-terminal RING domain, B-BOX domain, coiled-coil domain and C-terminal domain. It plays an important tumor suppressive function in the development and progression of various tumors, such as glioblastoma, liver cancer and colorectal cancer. TRIM3 has been considered to be a candidate tumor suppressor gene, which can inhibit tumor cell growth, invasion and metastasis, and is closely related to the clinical stage and prognosis of the tumor. The mechanism of TRIM3 function involves multiple signaling pathways such as NF- κ B signaling pathway, Musashi-Notch signaling pathway and P38 signaling pathway.

Keywords TRIM3; structure; tumor; antitumor effect

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-11

通信作者 (Corresponding author): 贾雪梅, Email: xmjia@njmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81602285)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81602285).

TRIM(tripartite motif)基因家族是一组高度保守的E3泛素连接酶蛋白, 目前发现的TRIM家族蛋白超过80种, 参与细胞生长、细胞分化、细胞内运输、细胞凋亡和转录调节等多种生物学过程。它们的改变可能导致多种疾病, 主要包括遗传免疫性疾病、病毒感染、神经退行性疾病和癌症等^[1]。最近的研究^[2-4]表明: TRIM家族在肿瘤中发挥作用, 可以通过调节P53转录活性, 例如TRIM13, TRIM19, TRIM24, TRIM28和TRIM29; 除调控P53外, TRIM在肿瘤中发挥作用, 还与多种癌症信号通路有关。例如, TRIM32表达在乳腺肿瘤组织中上调, 并通过激活NF- κ B信号通路促进细胞生长^[5], TRIM32还可以通过分别激活 β -catenin或JAK2/STAT3信号通路来促进胃癌或肺癌细胞的增殖和侵袭^[6-7]。此外, TRIM还可以通过表达模式的改变和染色体易位的改变在肿瘤中发挥作用, 一些TRIM可以通过易位到已知的致癌基因上, 参与不同肿瘤的发生及进展。如在急性早幼粒细胞白血病中TRIM19与视黄酸受体 α (RAR α)融合^[8]。TRIM家族已经被证实在多种癌症中发挥抑癌作用, 涉及多种作用机制, 本文将重点阐述TRIM家族中的TRIM3基因在肿瘤中的作用及其机制的研究。

1 TRIM3 的结构与功能

TRIM家族的结构相似, 主要由RING结构域、B-BOX型锌指结构域、卷曲结构域(coiled-domain, CC)组成。不同的结构域作用机制不同^[9]。RING结构域主要作为E3泛素连接酶起作用, 一方面可以与E2结合酶结合, 使其与E1激活酶激活的蛋白肽结合; 另一方面可以与底物结合, 使底物与E2泛素结合酶相互靠近发挥作用^[10]。B-BOX(BBs)结构域有B-BOX1和B-BOX2两种结构域, 这是TRIM蛋白家族中特有的结构域^[11], B-BOX1结构域可以替代或者增强E3泛素连接酶活性^[12], 而B-BOX2结构域涉及蛋白质-蛋白质相互作用, 多聚化和亚细胞定位^[13]。CC是许多TRIM蛋白形成同源二聚体或异源二聚体所必需的结构域^[14], 同时CC也可以通过募集底物促进底物的泛素化。此外, B-BOX(BBs)结构域与CC结构域可以通过提供泛素化底物的结合位点, 增强RING结构域的E3泛素连接酶活性^[15]。

TRIM3蛋白位于染色体11p15.5^[16](图1A), 除了包含RING结构域、B-BOX型锌指结构域、CC结构域外, 还含有1个Filamin结构域和1个NHL结

构域(图1B)。Filamin结构域呈现典型的免疫球蛋白样结构, 由排列成2个反向平行 β -折叠的7条 β -链构成^[17]。Filamin结构域可以与CC结构域一起调控mRNA翻译^[18]。NHL结构域主要是通过与mRNA的3'UTR相互作用, 介导mRNA的降解和翻译的抑制^[19]。如TRIM71的NHL结构域可以与mRNA结合, 导致翻译的抑制和mRNA的降解^[18]。

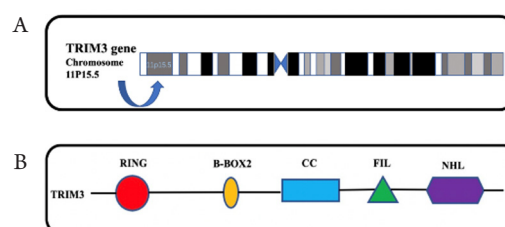


图1 TRIM3示意图

Figure 1 Schematic diagram of TRIM3

(A) TRIM3的染色体定位; (B) TRIME的结构示意图。

(A) Chromosomal localization of TRIM3, the human TRIM3 gene is located in the chromosomal region 11p15.5. (B) TRIM3 is constituted by RING domain.

2 TRIM3 在肿瘤中的作用

TRIM3又称脑中特异性表达的环指蛋白(brain expressed ring finger protein, BERP)。研究^[20-26]发现TRIM3的缺失与多种类型的癌症相关, 提示TRIM3可能是一种抑癌基因, 可以通过多种途径发挥肿瘤抑制作用。

2.1 抑制肿瘤的生长

对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的研究^[20]发现: TRIM3在肝癌细胞中的表达低于正常肝细胞。TRIM3过表达可以显著抑制体外肝癌细胞的增殖、集落形成, 同时也可以抑制在体肿瘤的生长。Fu等^[21]的研究发现: 与胃癌(gastric carcinoma, GC)癌旁正常的组织相比, 胃癌组织中TRIM3 mRNA和蛋白质的表达水平降低。此外, 在胃癌患者血清外泌体中TRIM3蛋白水平低于健康对照组。TRIM3在体内和体外均可以抑制胃癌细胞的生长。在Song等^[22]的研究中, TRIM3在宫颈癌(cervical cancer, CC)细胞系中的表达非常低, TRIM3可以抑制宫颈癌细胞的增殖, 促进宫颈癌细胞的凋亡, 抑制体内宫颈肿瘤的生长。与正常脑组织相比, TRIM3基因在胶质细胞瘤(glioblastoma, GBM)和低级别神经胶质瘤(星形

细胞瘤, II级和III级少突神经胶质瘤)中表达显著降低。Chen等^[23]在实验中证明, DNA甲基化是TRIM3基因表达减少的部分原因, 而且TRIM3在体内和体外均可以抑制GBM细胞系的生长。Piao等^[24]在对结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的研究中发现: TRIM3在体外实验中可以抑制肿瘤细胞的生长与增殖。

2.2 抑制肿瘤的迁移与侵袭

在HCC中^[20], TRIM3的高表达不仅可以抑制肿瘤的生长, 并且可以抑制肿瘤的迁移与侵袭。在临床研究中发现: TRIM3表达高的患者肺转移率明显低于TRIM3表达低的患者。同时在胃癌的研究^[6]中发现: TRIM3的高表达在体内外都可以抑制癌细胞的转移。在对食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的研究^[25]中发现: TRIM3的减少在体内和体外均可以导致食管鳞状细胞癌中淋巴管生成及淋巴结转移增加, 而且增加了肿瘤内及肿瘤周围组织的微淋巴管密度。在对CRC的研究^[24]中发现: TRIM3也可以抑制肿瘤的迁移与侵袭。

2.3 与患者的临床分期及预后有关

在Chao等^[26]的研究报道中, TRIM3的表达与肿瘤的大小、组织学分级、血清AFP、TNM分期、生存率及预后有关, 提示TRIM3可能是HCC预后的标志物及新的治疗靶点。在Zhu等^[25]的研究中, TRIM3的表达水平与食管鳞状细胞癌患者的临床分期和肿瘤-淋巴结转移(TNM)、疾病的进展及预后呈负相关, TRIM3表达量低的患者, 具有更低的生存率及更高的复发率。

3 TRIM3 发挥肿瘤抑制作用的机制

3.1 抑制肿瘤细胞的增殖和生长

3.1.1 调节细胞周期

TRIM3可以通过RING结构域泛素化p21, 诱导肿瘤细胞生长停滞。P21基因是细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制剂家族中的重要成员, 它是位于P53基因下游的细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制因子。既与肿瘤抑制作用密切相关, 又能通过抑制细胞周期素依赖性蛋白激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)复合物活性, 协调细胞周期、DNA复制与修复之间的关系, 从而将肿瘤抑制作用与细胞周期控制过程紧密相连^[27]。TRIM3可以与CDK抑制剂p21^{WAF1/CIP1}结合, TRIM3与p21^{WAF1/CIP1}结合后

可以抑制p21^{WAF1/CIP1}与细胞周期蛋白-CDK复合物结合, p21^{WAF1/CIP1}通过直接抑制核输出促进细胞周期蛋白D1的核积累^[28]。TRIM3与p21^{WAF1/CIP1}结合, 可以阻止p21^{WAF1/CIP1}促进细胞周期蛋白D1-CDK4的核积累来阻断肿瘤生长。TRIM3与p21^{WAF1/CIP1}的相互作用及其稳定性取决于保守的RBCC基序和ABP/细丝蛋白/NHL结构域中的多个结构域^[29]。

TRIM3在肝癌中发挥肿瘤抑制作用, 是通过诱导肿瘤细胞的细胞周期停滞来抑制肿瘤的生长。与TRIM3低表达的肝癌细胞相比, 在TRIM3高表达的肝癌细胞中, G₀/G₁期的百分比显著增加, 在G₂/M期的百分比显著降低。当TRIM3表达量减少时, S和G₂/M期的百分比增加, 表明TRIM3在肝癌细胞中诱导G₀/G₁期阻滞, 影响细胞周期进程, 抑制肿瘤细胞的增殖, 从而发挥对肿瘤的抑制作用^[20]。

3.1.2 延长 P53 半衰期, 稳定 P53 蛋白

在CRC中^[24], TRIM3发挥了肿瘤抑制作用, TRIM3的过表达可以显著抑制肿瘤的生长, 其机制主要和P53有关。P53是一种肿瘤抑制基因, 其编码的蛋白质是一种转录因子, 可以通过控制细胞周期的启动, 进一步调控细胞周期和细胞凋亡, 抑制肿瘤的增殖和生长。在CRC细胞中, TRIM3表达量的减少可以降低P53的蛋白质水平, 而TRIM3表达量的增加可以上调P53的水平, 这种上调可能是通过稳定P53产生的, 在实验中发现TRIM3的过表达使得P53的半衰期从30 min增加到120 min。而且观察到TRIM3与P53的两个下游靶标P21和GADD45的转录活性呈正相关。这些结果表明TRIM3对CRC细胞的生长抑制作用可能部分归因于其对P53蛋白稳定性的调节, 也可能是通过对P53的两个下游靶标的作用来发挥肿瘤抑制作用。

3.1.3 调节 P38 信号通路

在宫颈癌的研究^[22]中, TRIM3通过使P38信号通路失活来抑制肿瘤细胞增殖。而且P53可能被p38信号激活, TRIM3对P53的作用也依赖于P38活性^[30-31]。活化的P38-MAKP可以通过磷酸化P53的丝氨酸15, 33和46位点激活P53^[32]。有实验^[22]发现: 过表达TRIM3导致caspase-3活性增强, cleaved caspase-3和P53水平增加, 同时降低p-P38的水平。P38是一种细胞增殖调节因子, 但也是癌症的一种重要信号成分。P38通路在细胞凋亡过程中可能在caspase上游和下游均起作用, 因此P38信号通路既参与细胞增殖与分化, 也参与细胞凋亡。用P38特异性抑制剂SB203580可以阻断TRIM3的作用, 抑制癌细胞的增殖。

3.2 调节肿瘤细胞干性, 促进肿瘤细胞的分化

癌症干细胞通过不对称分裂来维持自身的增殖与分化。在GBM干细胞中, TRIM3的高表达会导致更大比例的不对称分裂^[23]。TRIM3的表达减弱了原代GBM培养物的干性特征, 包括神经球形成和干细胞标志物CD133、巢蛋白和Nanog的表达, 表明TRIM3抑制肿瘤细胞干性。

Notch被认为是许多癌症发生和发展中的关键促肿瘤发生信号蛋白, Notch信号转导是神经干细胞自我更新的中心节点^[33]。Notch受体是单次跨膜蛋白, 它由有功能的胞外(NECD), 跨膜(TM)和胞内(NICD)结构域组成。NICD是自我更新和维持细胞干性的基本驱动因素^[34]。NICD通常核转运蛋白Importin复合物(由Importin α 和 β 组成)转运到细胞核中^[35]。Musashi(MSI)是一种RNA结合蛋白, 可通过激活Notch来促进胶质瘤细胞的生长^[36]。它可以结合Numb mRNA的3'UTR并抑制其翻译, 而Numb与Notch的胞内结构域NICD结合, 形成Musashi-Numb-Notch信号轴, 从而激活Notch信号转导, 促进干细胞自我更新。因此, Musashi通过消除对NICD的抑制来激活Notch信号^[37]。在胶质母细胞瘤中^[23], TRIM3通过抑制Notch信号转导来维持肿瘤干细胞的增殖与分化, 发挥肿瘤抑制作用。TRIM3的表达量与Musashi表达呈负相关, TRIM3高表达后, Musashi低表达, Numb高表达, Notch低表达。此外, TRIM3还可以与核输入蛋白Importin β 结合, 抑制NICD的核转运, 从而抑制下游转录因子的转录, 这与干细胞特性减弱密切相关^[34]。

TRIM3还可以通过调节*c-myc*的表达, 调节肿瘤细胞干性, 发挥肿瘤抑制作用。*c-myc*基因是*myc*基因家族的重要成员之一, *c-myc*基因既是一种可易位基因, 又是一种调节基因, 也是一种可使细胞无限增殖, 获永生功能, 促进细胞分裂的基因, *c-myc*基因与多种肿瘤发生发展有关^[38]。TRIM3可以抑制人脑胶质瘤和星形胶质细胞中的*c-myc*表达和活性, TRIM3表达和*c-myc*呈负相关, 在培养的神神经胶质瘤细胞系中, TRIM3对*c-myc*转录活性有抑制作用^[23]。

3.3 抑制肿瘤细胞的转移

3.3.1 调节上皮间质转化

上皮间质转化在肿瘤发生发展中的作用已经成为研究热点。上皮间质转化是上皮细胞获得迁移的有效方式, 成为上皮肿瘤细胞浸润转移的一

个重要途径。E-钙黏蛋白是上皮标志蛋白, N-钙黏蛋白和波形蛋白是间质标志蛋白。在胃癌的研究^[21]中, TRIM3的过表达能显著上调E-钙黏蛋白的表达, 并且下调N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达, 同样TRIM3的下调可以显著下调E-钙黏蛋白的表达, 上调N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达。

3.3.2 通过抑制淋巴管生成及淋巴结转移, 抑制肿瘤细胞的转移, 发挥肿瘤抑制作用

核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)是真核细胞中广泛存在的一种核转录因子, NF- κ B在细胞的增殖、衰老、凋亡、自噬、炎症反应和免疫应答等病理生理过程中发挥重要作用, 同时可以促进肿瘤的发生、发展、浸润和转移等, 是一个重要的肿瘤治疗靶标^[39]。在食管鳞状细胞癌中^[40-41], TRIM3缺失可以通过破坏NF- κ B-I κ B- α 负反馈环导致NF- κ B的活化, 而NF- κ B的转录因子活性受蛋白质精氨酸甲基转移酶5(PRMT5)介导的NF- κ B/p65对称精氨酸二甲基化(SDMA)控制。TRIM3的缺失也可以通过促进NF- κ B/p65的对称二甲基精氨酸修饰, 增强p65 DNA结合亲和力和转录活性, 从而促进淋巴管生成和淋巴结转移; 在对食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的研究^[25]中发现: TRIM3与Importin α 3和ACTN4(alpha-actinin-4)结合, 当Importin α 3和ACTN4被敲降后, NF- κ B的活性明显被抑制, 证明TRIM3是通过Importin α 3和ACTN4发挥对淋巴结转移和淋巴管生成的抑制作用。在TRIM3杂合性缺失的细胞中, ACTN4过表达后, NF- κ B的SDMA水平显著增加。通过沉默PRMT5或ACTN4, TRIM3缺失对淋巴管生成和侵袭性的促进作用显著降低, 提示NF- κ B二甲基化是TRIM3缺失诱导的促淋巴管生成和ESCC细胞侵袭性所必需的。而ACTN4以剂量依赖性方式与NF- κ B的P65的N-末端DNA的结构域结合^[42], 竞争性地抑制了P65与I κ B的相互作用, 消除I κ B- α 对NF- κ B活性的抑制, 导致NF- κ B的反式激活。此外, Importin α 3是运输NF- κ B进入细胞核的关键转运蛋白。TRIM3缺失减少Importin α 3和ACTN4的k48-多聚泛素化, 延长Importin α 3的半衰期, TRIM3过表达则可以促进Importin α 3和ACTN4的蛋白酶体依赖性降解。

终止NF- κ B过度活化的方法长期以来一直是癌症治疗研究的热点^[43]。然而, 大多数NF- κ B抑制剂的长期治疗会导致先天免疫的广泛抑制, 而TRIM3在ESCC中的研究, 可能为临床ESCC淋巴结转移的患者提供潜在的治疗方法^[25]。

4 结语

肿瘤是一种多步骤、多因素调控的复杂信号转导的疾病, 其发生和发展的分子机制已被广泛研究。TRIM家族蛋白的一些成员在肿瘤的发生发展过程中起着重要的调节作用。而TRIM家族中的TRIM3与肿瘤存在密切的关系, 在肿瘤的增殖、转移等多种恶性行为中发挥重要的作用, 提示TRIM3具有肿瘤抑制作用。其主要是通过调节NF- κ B信号通路、Notch信号通路、P38信号通路, 还可以通过调节细胞周期、调节肿瘤细胞干性、EMT等机制来发挥肿瘤抑制作用。目前对于该基因蛋白的研究还较少, TRIM3与肿瘤的作用机制尚不完全明确。因此需要更加深入地研究TRIM3在肿瘤中的生物学机制, 为肿瘤患者在基因水平上的分子诊断与基因治疗提供新的思路, 对临床诊断与治疗具有重要意义。

参考文献

- Hatakeyama S. TRIM family proteins: roles in autophagy, immunity, and carcinogenesis[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(4): 297-311.
- Jain AK, and Barton MC. Regulation of p53: TRIM24 enters the RING[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(22): 3668-3674.
- Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, et al. The tripartite motif family identifies cell compartments[J]. *EMBO J*, 2001, 20(9): 2140-2151.
- Gushchina LV, Kwiatkowski TA, Bhattacharya S, et al. Conserved structural and functional aspects of the tripartite motif gene family point towards therapeutic applications in multiple diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 185: 12-25.
- Zhao TT, Jin F, Li JG, et al. TRIM32 promotes proliferation and confers chemoresistance to breast cancer cells through activation of the NF- κ B pathway[J]. *J Cancer*, 2018, 9(8): 1349-1356.
- Wang C, Xu J, Fu H, et al. TRIM32 promotes cell proliferation and invasion by activating beta-catenin signalling in gastric cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 5020-5028.
- Yin H, Li Z, Chen J, et al. Expression and the potential functions of TRIM32 in lung cancer tumorigenesis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5232-5243.
- Cambiaghi V, Giuliani V, Lombardi S, et al. TRIM proteins in cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 770: 77-91.
- Tocchini C, Ciosk R. TRIM-NHL proteins in development and disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 47-48: 52-59.
- Deshaias RJ, Joazeiro CA. RING domain E3 ubiquitin ligases[J]. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78: 399-434.
- McNab FW, Rajsbaum R, Stoye JP, et al. Tripartite-motif proteins and innate immune regulation[J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(1): 46-56.
- Massiah MA, Simmons BN, Short KM, et al. Solution structure of the RBCC/TRIM B-box1 domain of human MID1: B-box with a RING[J]. *J Mol Biol*, 2006, 358(2): 532-545.
- Li X, Sodroski J. The TRIM5alpha B-box 2 domain promotes cooperative binding to the retroviral capsid by mediating higher-order self-association[J]. *J Virol*, 2008, 82(23): 11495-11502.
- Li X, Song B, Xiang SH, et al. Functional interplay between the B-box 2 and the B30.2(SPRY) domains of TRIM5alpha[J]. *Virology*, 2007, 366(2): 234-244.
- Micale L, Chaignat E, Fusco C, et al. The tripartite motif: structure and function[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 770: 11-25.
- El-Husseini AE, Fretier P, Vincent SR. Cloning and characterization of a gene (RNF22) encoding a novel brain expressed ring finger protein (BERP) that maps to human chromosome 11p15.5[J]. *Genomics*, 2001, 71(3): 363-367.
- Tocchini C, Keusch JJ, Miller SB, et al. The TRIM-NHL protein LIN-41 controls the onset of developmental plasticity in *Caenorhabditis elegans*[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(8): e1004533.
- Loedige I, Gaidatzis D, Sack R, et al. The mammalian TRIM-NHL protein TRIM71/LIN-41 is a repressor of mRNA function[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(1): 518-532.
- Loedige I, Stotz M, Qamar S, et al. The NHL domain of BRAT is an RNA-binding domain that directly contacts the hunchback mRNA for regulation[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(7): 749-764.
- Huang XQ, Zhang XF, Xia JH, et al. Tripartite motif-containing 3 (TRIM3) inhibits tumor growth and metastasis of liver cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 77.
- Fu H, Yang H, Zhang X, et al. Exosomal TRIM3 is a novel marker and therapy target for gastric cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 162.
- Song Y, Guo Q, Gao S, et al. Tripartite motif-containing protein 3 plays a role of tumor inhibitor in cervical cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 686-692.
- Chen G, Kong J, Tucker-Burden C, et al. Human Brat ortholog TRIM3 is a tumor suppressor that regulates asymmetric cell division in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(16): 4536-4548.
- Piao MY, Cao HL, He NN, et al. Potential role of TRIM3 as a novel tumour suppressor in colorectal cancer (CRC) development[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(5): 572-582.
- Zhu J, Wu G, Ke Z, et al. Targeting TRIM3 deletion-induced tumor-associated lymphangiogenesis prohibits lymphatic metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(15): 2736-2749.
- Chao J, Zhang XF, Pan QZ, et al. Decreased expression of TRIM3 is

- associated with poor prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(8): 102.
27. Venuto S, Merla G. E3 ubiquitin ligase TRIM proteins, cell cycle and mitosis[J]. *Cells*, 2019, 8(5): E510.
 28. Alt JR, Gladden AB, and Diehl JA. p21(Cip1) Promotes cyclin D1 nuclear accumulation via direct inhibition of nuclear export[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(10): 8517-8523.
 29. Liu Y, Raheja R, Yeh N, et al. TRIM3, a tumor suppressor linked to regulation of p21(Waf1/Cip1.)[J]. *Oncogene*, 2014, 33(3): 308-315.
 30. Sanchez-Prieto R, Rojas JM, Taya Y, et al. A role for the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in the transcriptional activation of p53 on genotoxic stress by chemotherapeutic agents[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(9): 2464-2472.
 31. Wang M, Wu J, Guo Y, et al. The tripartite motif-containing protein 3 on the proliferation and cytokine secretion of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 1607-1612.
 32. Stramucci L, Pranteda A, Bossi G. Insights of crosstalk between p53 protein and the MKK3/MKK6/p38 MAPK signaling pathway in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(5).
 33. Mukherjee S, Kong J, Brat DJ. Cancer stem cell division: when the rules of asymmetry are broken[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(4): 405-416.
 34. Mukherjee S, Tucker-Burden C, Zhang C, et al. Drosophila brat and human ortholog TRIM3 maintain stem cell equilibrium and suppress brain tumorigenesis by attenuating notch nuclear transport[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8): 2443-2452.
 35. Matamales M, Girault JA. Signaling from the cytoplasm to the nucleus in striatal medium-sized spiny neurons[J]. *Front Neuroanat*, 2011, 5: 37.
 36. Muto J, Imai T, Ogawa D, et al. RNA-binding protein Musashi1 modulates glioma cell growth through the post-transcriptional regulation of Notch and PI3 kinase/Akt signaling pathways[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33431.
 37. Nishimoto Y, Okano H. New insight into cancer therapeutics: induction of differentiation by regulating the Musashi/Numb/Notch pathway[J]. *Cell Res*, 2010, 20(10): 1083-1085.
 38. Gabay M, Li Y, Felsher DW. MYC activation is a hallmark of cancer initiation and maintenance[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4(6): a014241.
 39. Pasparakis M. Regulation of tissue homeostasis by NF-kappaB signalling: implications for inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(11): 778-788.
 40. Lin C, Song L, Liu A, et al. Overexpression of AKIP1 promotes angiogenesis and lymphangiogenesis in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2015, 34(3): 384-393.
 41. Su C, Chen Z, Luo H, et al. Different patterns of NF-kappaB and Notch1 signaling contribute to tumor-induced lymphangiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 85.
 42. Aksenova V, Turoverova L, Khotin M, et al. Actin-binding protein alpha-actinin 4 (ACTN4) is a transcriptional co-activator of RelA/p65 sub-unit of NF-kB[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(2): 362-372.
 43. Li F, Sethi G. Targeting transcription factor NF-kappaB to overcome chemoresistance and radioresistance in cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1805(2): 167-180.

本文引用：从雨, 徐娟, 贾雪梅. TRIM3在肿瘤中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(3): 728-733. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.030

Cite this article as: CONG Yu, XU Juan, JIA Xuemei. Research progress of TRIM3 in cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(3): 728-733. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.030