



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.023

环指蛋白 8 在恶性肿瘤中的研究进展

徐旭 袁建辉 董可帅 余佳

[摘要] 环指蛋白 8(RNF8)作为人体内一种同时具有 C 端环指(RING)结构域和 N 端 FHA 结构域的 E3 泛素连接酶,可特异性的与底物结合使其发生泛素化修饰,从而使底物被降解、转位或激活,其调节失调与包括各种类型恶性肿瘤在内的多种疾病有关。RNF8 已经被证实参与蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)、 β -联蛋白(Wnt- β -catenin)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT 等多种信号传导途径,与人体各种恶性肿瘤的发生发展密不可分。目前 RNF8 在人类恶性肿瘤中的作用机理尚未明确,未来进一步研究 RNF8 潜在的肿瘤信号通路及其作为肿瘤治疗靶点的作用,可为临床上肿瘤靶向治疗提供理论依据。

[关键词] 环指蛋白 8; 恶性肿瘤; 信号通路; 靶向治疗

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A

根据 2019 年 WHO 统计,恶性肿瘤目前在 112 个国家为其人口的第一或第二大死亡原因,在另外 23 个国家为其人口的第三或第四大死亡原因^[1]。因此,我们急需掌握恶性肿瘤发生发展的相关分子机制,为肿瘤标志物的早期检测及临床上肿瘤靶向治疗提供更多的选择。相关研究结果表明,泛素化修饰作为蛋白质翻译后修饰的一种,其相关蛋白的异常表达已被证明与病理情况下的各种人类肿瘤密切相关^[2]。目前为止,人类已发现 600 多种 E3 泛素化连接酶,根据其结构域的组成可被分为环指(RING)家族、与 E6-AP 羧基末端同源(HECT)家族及无名指间环(RBR)家族^[3]。环指蛋白 8(RNF8)属于 RING-finger 结构域家族,是一个含有 485 个氨基酸的蛋白质,位于染色体 6p21.3 区域^[4]。本综述主要围绕近年来关于 RNF8 在各种恶性肿瘤中发挥作用的分子机制,对其进行深层次的机制探讨。

一、RNF8 概述

1. RNF8 的结构特征:尽管普遍存在叉头相关(FHA)磷酸肽结合域和 E3 泛素连接酶 RING-finger 结构域,但同时包含 N 端 FHA 结构域和 C 端 RING 结构域的基因产物却比较少见,而 RNF8 就是其中之一。FHA 结构域通过识别磷酸化苏氨酸残基与目的蛋白结合,已在 200 多种不同的蛋白质中被发现,与参与细胞内信号转导、基因转录、蛋白质运输、DNA 修复和蛋白质降解的蛋白质有关^[5]。

2. RNF8 的生理功能:随着基础研究的不断深入,RNF8 被发现在机体内发挥更多的生理功能,其中就包括调节脂肪代谢和增强自噬及调节炎症反应。

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)控制着肝脏的

脂质平衡,是降脂药物的作用靶点^[6]。研究表明,PPAR α 的激活抑制了 let-7 微小 RNA(miRNA)的表达^[6]。但是 let-7 在 PPAR α 信号转导和脂质代谢中的作用尚不清楚,这也是未来肝脏脂肪代谢的一个重要研究靶点。Yagai 等^[7]在肝细胞特异性的 let-7b/c2 基因敲除小鼠中发现小鼠对饮食诱导的肥胖和脂肪肝表现出明显的抵抗力,进一步研究表明 RNF8 是 let-7 作用的直接靶点,在 let-7b/c2 基因敲除的小鼠肝脏中表达升高。同时,该研究还发现 RNF8 是与维甲酸 X 受体 α (RXR α)结合的 E3 泛素连接酶,通过其泛素化作用降解 RXR α ,从而抑制脂肪代谢,这给临床上脂肪肝的治疗提供了新的思路。

已有多项研究表明 RNF8 参与了肿瘤的发生发展,然而关于 RNF8 在炎症中的作用机制研究仍较有限,未来需要大量基础研究来阐明。Zhu 等^[8]在三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的溃疡性结肠炎(UC)小鼠模型中,通过免疫组化发现 RNF8 的过表达下调了炎症组织中炎症因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-1 β 水平的表达,对 TNBS 诱导的 UC 有一定的保护作用,其机制可能与其抗炎作用有关。在此之前,已经有研究证实蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路的激活负向调节自噬,促进了 UC 的发展^[9]。最后,进一步研究表明,炎症组织中 RNF8 表达减少,自噬功能受损,AKT 和 mTOR 的磷酸化水平增加,免疫共沉淀也提示 RNF8 与 AKT1 相互结合。综上所述,RNF8 可能通过 AKT1 被泛素化降解抑制 AKT/mTOR 信号传导途径,从而增强自噬作用和减轻炎症反应。因此,未来应开展更多的基础研究来阐明 RNF8 是否参与更多炎症疾病或者恶性肿瘤有关自噬的调节。

二、RNF8 在恶性肿瘤中的研究进展

在恶性肿瘤发生发展的过程中,RNF8 在泛素化特定靶点或激活相关调控通路中发挥重要作用。研究表明,RNF8 与肺癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌(PC)、子宫内膜癌(EC)及白血病/淋巴瘤间存在密切联系。如何利用 RNF8 为肿瘤的靶向精

基金项目:国家自然科学基金青年项目(82003063);湖北陈孝平科技发展基金会资助项目(CXPJH2025K-K011)

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院肝胆腔镜外科

通讯作者:余佳,E-mail:yogaqq116@whu.edu.cn

准治疗提供新的靶点,从而抑制肿瘤的生长和转移是目前研究的一个重要方向。

1. RNF8 与肺癌:肺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤。2020 年全球肺癌新发病例 2 206 771 例,死亡病例 1 796 144 例,分别占恶性肿瘤发病和死亡总数的 11.4% 和 18.0%,5 年生存率仍不到 20%^[1]。尽管肺癌的靶向和常规疗法取得了巨大的成功,但化疗耐药是一个常见和主要的临床挑战。因此,亟须根据肿瘤化疗耐药的发生分子机制制订新的治疗策略。在已知的机制中,磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)/Akt 通路是一种常见的参与化疗耐药的信号通路^[10]。Xu 等^[11]研究发现 RNF8 参与肺癌发生化学耐药过程,且在其中有着双重作用。相关研究结果表明,肺癌组织中 RNF8 的过度表达通过使 AKT 发生 K63 连接的泛素化而向细胞膜聚集和激活,进而导致癌细胞的异常增殖和对化疗的耐药性。上述研究也进一步表明 RNF8 在 DNA 损伤修复期间促进肺癌细胞存活的另一种作用,也就是 RNF8 依赖的 Akt 在 DNA 损伤修复期间中的激活可能在防止过度、未修复的 DNA 损伤的细胞凋亡中发挥重要作用。RNF8 这两种完全不同的功能可能相互协调,在保证基因组完整性的同时促进细胞存活。此外,Kuang 等^[12]研究结果发现 RNF8 在晚期肺癌中表达上调,并与患者预后不良呈正相关。该研究表明,RNF8 通过 PI3K/AKT 信号激活调节上皮间质转化(EMT)来促进肺肿瘤发生,并揭示 RNF8 介导 Snail 家族转录抑制因子 2(Slug)稳定是 RNF8 调节 EMT 的潜在机制。但是,该研究只表明 RNF8 与 Slug 相互结合并使其发生 K63 连接的泛素化,并没有阐明后续 Slug 发生泛素化后具体发挥的作用机制,这有待后续研究进一步阐明。综上所述,RNF8 在肺癌的精准靶向治疗中可能是一个非常重要的靶点,靶向 RNF8 联合化疗的抗癌治疗策略在未来是一个重要的研究方向。

2. RNF8 与乳腺癌:2020 年,女性乳腺癌已超过肺癌,成为全球发病率最高的恶性肿瘤,约有 230 万新发患者,占有恶性肿瘤患者的 11.7%^[1]。三阴性乳腺癌(TNBC)占乳腺癌的 15%~20%,其特点是缺乏雌激素和孕激素受体,及缺乏扩增或者过表达表皮生长因子受体 2^[13]。由于约 90% 的恶性肿瘤相关死亡是由转移引起的,所以了解恶性肿瘤转移的机制对于提高 TNBC 的治疗效果至关重要^[14]。之前已有研究表明泛素连接酶 RNF8 通过诱导上皮间充质(EMT)转化促进 TNBC 的转移和侵袭^[15],但是否有其他生物学行为调节机制仍不清楚。细胞信号传导蛋白(Rho GTP)酶一直被认为是肿瘤转移的关键调节因子^[14],但是之前与 TNBC 和 RNF8 的关系一直未被研究。Pereira 等^[16]研究了 RNF8 在调节 Rho GTP 酶和细胞运动中的作用,证明了 E3 泛素连接酶参与肿瘤细胞迁移的过程。研究发现,在 TNBC 细胞中,RNF8 被敲除后,RAS 同源家族成员 A(RHOA)和细胞分裂周期 42(CDC42)蛋白和 mRNA 水平均会降低。同时在 RNF8 基因敲除后,丝状附着体、局灶性黏连的形成及局灶性黏连与应力纤维的关联受到损害,细胞迁移能力被显著抑制。这些发现提示 RNF8 具有调节细胞骨架动力学方面的新作用,为 TNBC 转移机制提供了新的见解。值得注意的是,该研究中 RNF8 介导的 RHOA 和 CDC42 蛋白表达变化与蛋白降解无关,这表明 RNF8 可能参与 RHOA 和 CDC42 转录水

平的调控。之前 Xia 等^[17]研究发现 RNF8 介导的组蛋白 H3 泛素化,促进组蛋白 H3 被蛋白酶体依赖的降解,导致核小体解体,而组蛋白 H3 的降解最终导致参与胶质母细胞瘤糖酵解和肿瘤形成的基因转录。因此,RNF8 调控 TNBC 中 RHOA 和 CDC42 的一个潜在机制是通过控制组蛋白 H3 及其相关基因转录的稳定性,未来仍需要进一步阐明组蛋白 H3 的稳定性对细胞迁移的影响,给研究肿瘤的生物行为带来新的思路。

RNF8 已被证明可通过调节各种下游靶点或者信号转导途径来调节肿瘤细胞的生物学行为。然而,关于 RNF8 的上游调节机制还尚未阐明。miRNAs 是一类在转录后水平调节基因表达的内源性非编码基因,一直被认为在肿瘤生长和转移中起重要作用^[18]。Min 等^[19]研究发现 miR-214 通过抑制 RNF8 的表达从而抑制乳腺癌的进展,表明了 miR-214 通过调节 EMT 作为肿瘤抑制因子的新机制。以上研究成果给该领域的研究者们带来了新思路和新启发。

3. RNF8 与结直肠癌:2020 年全球结直肠癌新发患者 1 931 590 例,死亡患者 935 173 例,分别占恶性肿瘤发病和死亡总数的 10.0% 和 9.4%^[1]。因此,我们迫切需要揭示结直肠癌发生和发展的潜在分子机制,从而寻找新的治疗靶点。有研究表明 MYC 癌基因可调控细胞的存活、凋亡、增殖和分化,其过度表达是结直肠癌发生和发展的主要驱动因素之一^[20-21]。原癌基因蛋白(C-Myc)作为一种转录因子调节大量基因以促进细胞增殖,其表达受 Wnt/ β -连环蛋白(β -Catenin)途径的严格调控^[22]。该途径的失调通常会通过促进积聚而导致 c-Myc 的上调和 β -Catenin 的核移位,进而促进结直肠癌的进展^[21]。RNF8 作为一种 E3 泛素连接酶,在恶性肿瘤的进展中起着重要的作用,但是 RNF8 与 Wnt/ β -Catenin 及其 C-Myc 是否存在调节关系仍不清楚。Ren 等^[23]研究发现 RNF8 和 c-Myc 在结肠癌组织中的表达呈正相关。此外 RNF8 基因的敲除显著抑制了结肠癌细胞的体外和体内生长,表明 RNF8 是促进结直肠癌的发生发展的关键分子。机制研究表明,RNF8 通过与 β -Catenin 结合并通过 K63 连接的多泛素化来促进其核移位从而诱导 c-Myc 的表达,来促进结直肠癌的发生发展。这是首次关于 RNF8 在结直肠癌发生发展中作用机制的研究,未来还需要更多类似的基础研究,为临床上对结直肠癌的靶向治疗提供理论指导。

4. RNF8 与 PC:PC 是全世界男性第二常见的恶性肿瘤^[1]。尽管诊疗技术不断改善,但其 5 年生存期仍不容乐观,因此我们有必要进一步研究 PC 发生发展的分子机制。雄激素剥夺疗法(ADT)可抑制睾酮的产生并起到抑制雄激素与雄激素受体(AR)结合的作用,被认为是晚期 PC 的标准治疗方法^[24]。虽然雄激素剥夺疗法暂时有效,但不可避免地会使 PC 对该疗法产生耐药性。所以,只有更好地了解 PC 对 ADT 疗法耐药的分子机制,才可以对 PC 进行有效治疗。AR/ARV7 作为最常见的 AR 剪接变体,其异常表达是 PC 内分泌治疗耐药的关键^[25],但目前具体机制仍不清楚。Zhou 等^[26]通过研究表明 RNF8 在 PC 发生发展过程中参与了耐药的发生。他们通过生物信息学和免疫组织化学分析表明,RNF8 在 PC 和去势抵抗 PC(CRPC)组织中高表达,并且 RNF8 的表达与 AR 的表达呈正相关,提示 RNF8 可能是 AR/ARV7 的配体非依赖性激活剂。机制研究表

明,RNF8 通过与 c-Myc 形成复合物,通过其 E3 连接酶活性增加 AR 基因中 c-Myc 结合部位组蛋白 H2A/H2B 的泛素化和组蛋白 H3/H4 的乙酰化,从而上调 AR 基因的转录。因此,RNF8 可能是 PC 内分泌治疗耐药的潜在靶点,为临床上 PC 的靶向治疗提供了另一种选择。

5. RNF8 与 EC:EC 是世界范围内最常见的妇科恶性肿瘤之一,2020 年估计有 65 620 例新发患者和 12 590 例因 EC 死亡患者^[27]。尽管接受了积极治疗,晚期确诊的 EC 患者存活率仍不到 20%,这主要是由于 EC 患者对化疗药物的耐受^[28]。目前研究显示恶性肿瘤化学耐药与 DNA 双链断裂后(DSB)损伤修复反应有关^[29]。在人类细胞中有两条主要 DSB 修复途径,同源重组(HR)和非同源末端连接(NHEJ)^[30-31]。最近研究发现,RNF8 是细胞进行 NHEJ 所必需的,其通过调节 DNA 损伤部位 Ku80 的含量从而实现 NHEJ。在直肠癌和肺腺癌患者中,Ku80 的表达增加分别与放射抵抗和顺铂耐药相关^[32]。Yang 等^[33]研究发现,在顺铂和阿霉素耐药的 EC 细胞中,RNF8 蛋白和 mRNA 表达水平均显著增加。机制研究表明,RNF8 的缺失抑制了 DSB 位点的 Ku80,并损害了有效非同源末端连接 NHEJ,而耐化疗的 EC 细胞表现出更高的 NHEJ 效率。综上所述,高表达的 RNF8 通过 NHEJ 途径参与了 EC 细胞化疗耐药的进展。因此,RNF8 可能成为治疗晚期 EC 化学耐药的一个重要靶点。

三、小结与展望

RNF8 是一种在细胞多种生命活动过程中发挥重要作用的 E3 泛素连接酶,近年来被不断证明通过新的作用机制参与炎症或者肿瘤的调节过程,包括靶蛋白转位和激活、细胞信号传导和肿瘤耐药的发生。同时,RNF8 还参与调控多种重要的信号传导途径,包括 AKT/mTOR、Wnt/ β -Catenin、PI3K/Akt 信号通路,调控细胞的自噬、增殖和化疗耐药等多种生理病理过程,在恶性肿瘤的发生发展中起到重要作用。此外,RNF8 在不同的细胞环境对同种靶蛋白却发挥着截然不同的调节作用,如 RNF8 在肺癌和炎症中对 AKT 调节的作用截然不同,这可能与细胞所处的环境有关,但其背后具体机制仍不清楚,仍需深入探讨。

既往基础研究结果表明,不同恶性肿瘤组织中 RNF8 的蛋白表达水平有着明显差异。虽然许多恶性肿瘤相关的研究显示 RNF8 蛋白在肿瘤组织中均为高表达,然而目前国内外尚未研发出针对 RNF8 的靶向抑制剂,也没有为临床患者开展肿瘤精准靶向治疗。因此,应重点研发 RNF8 的靶向抑制剂,并进行多中心临床试验来验证治疗效果。对于 RNF8 参与上述各种信号传导途径的具体作用机制与模式还有待阐明,尤其是在肿瘤发生发展过程中的具体作用机制仍是未来研究的热点。

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 Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Mosesson Y, Mills GB, Yarden Y. Derailed endocytosis: an emerging feature of cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(11): 835-850.
- [3] Berndsen CE, Wolberger C. New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism[J]. Nat Struct Mol Biol, 2014, 21(4): 301-307.
- [4] Seki N, Hattori A, Sugano S, et al. Isolation, tissue expression, and chromosomal assignment of a novel human gene which encodes a protein with RING finger motif[J]. J Hum Genet, 1998, 43(4): 272-274.
- [5] Wang Q. The role of forkhead-associated (FHA)-domain proteins in plant biology[J]. Plant Mol Biol, 2023, 111(6): 455-472.

- [6] Shah YM, Morimura K, Yang Q, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates a microRNA-mediated signaling cascade responsible for hepatocellular proliferation[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(12): 4238-4247.
- [7] Yagai T, Yan T, Luo Y, et al. Feedback repression of PPAR α signaling by Let-7 microRNA[J]. Cell Rep, 2021, 36(6): 109506.
- [8] Zhu Y, Shi Y, Ke X, et al. RNF8 induces autophagy and reduces inflammation by promoting AKT degradation via ubiquitination in ulcerative colitis mice[J]. J Biochem, 2020, 168(5): 445-453.
- [9] Guan R, Wang J, Cai Z, et al. Hydrogen sulfide attenuates cigarette smoke-induced airway remodeling by upregulating SIRT1 signaling pathway[J]. Redox Biol, 2020, 28: 101356.
- [10] Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, et al. Cancer drug resistance: an evolving paradigm[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(10): 714-726.
- [11] Xu Y, Hu Y, Xu T, et al. RNF8-mediated regulation of Akt promotes lung cancer cell survival and resistance to DNA damage[J]. Cell Rep, 2021, 37(3): 109854.
- [12] Kuang J, Min L, Liu C, et al. RNF8 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Lung Cancer Cells via Stabilization of Slug[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(11): 1638-1649.
- [13] Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(11): 674-690.
- [14] Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis[J]. Cell, 2017, 168(4): 670-691.
- [15] Kuang J, Li L, Guo L, et al. RNF8 promotes epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1): 88.
- [16] Pereira De Carvalho B, Chern YJ, He J, et al. The ubiquitin ligase RNF8 regulates Rho GTPases and promotes cytoskeletal changes and motility in triple-negative breast cancer cells[J]. FEBS Lett, 2021, 595(2): 241-252.
- [17] Xia Y, Yang W, Fa M, et al. RNF8 mediates histone H3 ubiquitylation and promotes glycolysis and tumorigenesis[J]. J Exp Med, 2017, 214(6): 1843-1855.
- [18] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009, 136(2): 215-233.
- [19] Min L, Liu C, Kuang J, et al. miR-214 inhibits epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells via downregulation of RNF8[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2019, 51(8): 791-798.
- [20] Jung JH, Jung DB, Kim H, et al. Zinc finger protein 746 promotes colorectal cancer progression via c-Myc stability mediated by glycogen synthase kinase 3 β and F-box and WD repeat domain-containing 7[J]. Oncogene, 2018, 37(27): 3715-3728.
- [21] Bommer GT, Fearon ER. Role of c-Myc in Apc mutant intestinal phenotype; case closed or time for a new beginning? [J]. Cancer Cell, 2007, 11(5): 391-394.
- [22] van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, et al. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells[J]. Cell, 2002, 111(2): 241-250.
- [23] Ren L, Zhou T, Wang Y, et al. RNF8 induces β -catenin-mediated c-Myc expression and promotes colon cancer proliferation[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(12): 2051-2062.
- [24] Shiota M, Eto M. Current status of primary pharmacotherapy and future perspectives toward upfront therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. Int J Urol, 2016, 23(5): 360-369.
- [25] Qu Y, Dai B, Ye D, et al. Constitutively active AR-V7 plays an essential role in the development and progression of castration-resistant prostate cancer[J]. Sci Rep, 2015, 5: 7654.
- [26] Zhou T, Wang S, Song X, et al. RNF8 up-regulates AR/ARV7 action to contribute to advanced prostate cancer progression[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(4): 352.
- [27] Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2012, 26(1): 1-12.
- [28] Abdelmaksoud NM, El-Mahdy HA, Ismail A, et al. The role of miRNAs in the pathogenesis and therapeutic resistance of endometrial cancer; a spotlight on the convergence of signaling pathways[J]. Pathol Res Pract, 2023, 244: 154411.
- [29] Wang D, Xu W, Huang M, et al. CENPF knockdown inhibits adriamycin chemoresistance in triple-negative breast cancer via the Rb-E2F1 axis[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 1803.
- [30] Jeggo PA, Löbrich M. DNA double-strand breaks: their cellular and clinical impact? [J]. Oncogene, 2007, 26(56): 7717-7719.
- [31] Haber JE. Partners and pathways repairing a double-strand break[J]. Trends Genet, 2000, 16(6): 259-264.
- [32] Shang B, Jia Y, Chen G, et al. Ku80 correlates with neoadjuvant chemotherapy resistance in human lung adenocarcinoma, but reduces cisplatin/pemetrexed-induced apoptosis in A549 cells[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 56.
- [33] Yang B, Ke W, Wan Y, et al. Targeting RNF8 effectively reverses cisplatin and doxorubicin resistance in endometrial cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 545: 89-97.

(收稿日期: 2024-06-13)

(本文编辑: 余晓曼)