

TRIM59 在恶性肿瘤中的研究进展

刘晓凤, 郑春燕, 李燕京, 孙秀威

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: TRIM59 (tripartite motif-containing 59) 是一个新型的 TRIM (tripartite motif) 家族成员, 与多种肿瘤有关。研究显示 TRIM59 作为癌基因, 在肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌等肿瘤中表达上调; 而且, TRIM59 可通过多种途径促进肿瘤细胞的增殖和迁移。TRIM59 有望成为肿瘤诊断和治疗的新靶点。

关键词: TRIM59; 肿瘤; 增殖; 迁移

中图分类号: R730.23 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)11-1098-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.11.B013

Research Progress of TRIM59 in Malignant Tumor

LIU Xiao-feng, ZHENG Chun-yan, LI Yan-jing, SUN Xiu-wei

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Tripartite motif-containing 59 (TRIM59), a novel member of the TRIM family, is related to various cancers. TRIM59 has been reported to act as an oncogene, which significantly up-regulated in various cancers including lung cancer, gastric cancer, hepatocellular carcinoma and colorectal cancer. In addition, TRIM59 could promote the proliferation and migration of tumors through many pathways. TRIM59 is expected to be a new target for tumor diagnosis and treatment.

Subject words: TRIM59; tumor; proliferation; migration

恶性肿瘤已成为威胁人类健康和生命安全的头号杀手, 约占有癌症死亡人数的 75%^[1]。侵袭和迁移是肿瘤患者复发和治疗失败的主要原因。TRIM 家族与肿瘤的发生发展有关^[2]。TRIM59 作为 TRIM 蛋白超家族的成员之一, 于 2011 年首次被证实是多种癌症的致癌性基因, 在恶性肿瘤的侵袭、迁移、增殖和凋亡等过程中发挥重要作用^[3]。最近研究报道, TRIM59 在肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌等多种肿瘤中表达上调, 并且可通过多种途径参与介导肿瘤的发生、发展。因此, 进一步提高对 TRIM59 基因研究的认识, 有望为肿瘤早期诊断和治疗提供新靶点。

1 TRIM59 研究背景

1.1 TRIM

TRIM (tripartite motif) 家族因其高度保守的

通讯作者: 孙秀威, 副主任, 主任医师, 硕士生导师, 硕士; 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内二科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区 150 号 (150081); E-mail: sun-xiuwei@163.com

收稿日期: 2017-07-20; **修回日期:** 2017-09-11

RBCC 三段结构域而得名, 从 N 端到 C 端的三段结构域分别为 RING (Really Interesting New Gene) domain, 1~2 个 B-Box domain, Coiled-coil domain^[2], 总称 RBCC 结构域或 TRIM 结构域。RING domain 高度保守, 是半胱氨酸富集的锌离子结合域, 其存在使得多数 TRIM 家族成员具有广泛的泛素化酶活性^[4]。B-Box domain 也能结合锌离子, 相对 RING, 其序列更为多变, 是决定 TRIM 家族成员特异性的结构区域, 可能也参与蛋白之间的相互连接^[5]。Coiled-coil domain 可以介导成员自身发生自身同源寡聚^[6], 参与蛋白链接。

TRIM 家族包含有 70 多个成员, 涉及许多关键的生物学过程, 包括炎症、免疫、抗病毒、增殖、转录调控和肿瘤发生^[5,7-10]。TRIM 家族成员作用的主要形式大都是通过识别、结合特定目的蛋白, 发挥 RING finger domain 依赖的泛素连接酶的作用, 将重要的调控蛋白与泛素结合进行泛素化修饰, 诱导目的蛋白进入蛋白酶体依赖的泛素化降解过程, 从而进一步调控目的蛋白参与诸多生物学过程^[2]。

1.2 TRIM59 结构和功能

TRIM59,也称为 Mrf1(mouse ring finger protein 1),是一种表面分子,位于人类第3号染色体上,属于TRIM超家族的C-XI亚家族成员,除了具有TRIM家族蛋白高度保守的RBCC三段结构域外,在其C端还有一个可能涉及蛋白跨膜定位的TM结构域^[2],参与调控TRIM59的细胞内定位。TRIM59蛋白在细胞中定位于内质网膜上,主要由403个氨基酸残基组成,于2002年被Chang等首先克隆获得,通过功能分析推测TRIM59可能通过介导蛋白之间的相互作用,泛素化调控蛋白的稳定性,促进肿瘤的发生^[11]。Kondo等^[12]发现TRIM59可参与IRF3/IRF7和NF- κ B介导的信号通路的活化,提示TRIM59可以作为固有免疫信号的调节因子发挥负性调节作用。Valiyeva等^[3]报道了TRIM59作为早期信号转导,参与Ras/ERK/PI3K/AKT和SV40 Tag/p53/pRB两种致癌途径,调控细胞分裂S期的DNA合成,加速细胞分裂促进肿瘤恶化。Khatamianfar等^[10]通过免疫组织化学方法发现TRIM59是一种新型的多重肿瘤标志物,在肺癌、肝癌、乳腺癌、皮肤癌、口腔癌和子宫内膜癌等多种类型肿瘤组织中呈现高表达,推测TRIM59可能作为一种癌基因,影响多种肿瘤的发生发展。

2 TRIM59 与恶性肿瘤

2.1 TRIM59 与肺癌

肺癌是最常见的恶性肿瘤,其致死率高居各类恶性肿瘤之首^[1]。Hao等^[13]基于生物信息学分析发现,TRIM59在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达水平显著性增加,其表达与性别、吸烟状态、N分期和病理分期显著性相关,表明TRIM59可能在NSCLC的发生发展中起重要作用,TRIM59异常表达可能作为肺癌分子靶向治疗的新型生物标志物。进一步研究发现,TRIM59表达与OS、DFS和PFS呈负相关,TRIM59高表达者死亡率高、复发率高,提示TRIM59过表达提示预后不良。Cox回归分析显示,TRIM59是肿瘤组织中的独立预后因子。Zhan等^[14]报道TRIM59在NSCLC细胞系中过表达,干扰TRIM59可以增加细胞周期蛋白(CDC25C和CDK1)的表达,进而引起G₂期细胞周期阻滞,提示TRIM59

可能通过上调细胞周期相关蛋白促进非小细胞肺癌的增殖。Zhou等^[15]发现TRIM59通过促进p53的泛素化和降解促进胃癌细胞的增殖和生长。但是Zhan等^[14]研究发现TRIM59促进NSCLC细胞的生长与p53信号通路无关。

2.2 TRIM59 与乳腺癌

在乳腺癌中,TGF- β 信号通路具有双重作用,即在肿瘤发生的早期阶段,TGF- β 信号通路起着预防性或肿瘤抑制作用,但随着肿瘤的发展,TGF- β 信号通路能够通过影响肿瘤微环境、增强侵袭性及抑制免疫细胞功能来促进肿瘤细胞的迁移^[16]。Zhang等^[17]研究表明,TRIM59在乳腺癌细胞中表达上调,此外,他们还发现TRIM59通过降低p-Smad2的蛋白表达水平,从而激活TGF- β 信号通路促进乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭。此研究结果为TRIM59可能为乳腺癌的新型分子靶点提供了新的证据。

2.3 TRIM59 与胃癌

2014年Zhou等^[15]首次发现TRIM59蛋白可能成为新的胃癌预后标志物,并且具有较高的作为潜在治疗靶点的价值。他们通过对多个数据库进行生物信息学检索分析发现,TRIM59在胃癌中高表达,并且与患者的预后显著性相关。进一步通过对临床样本、组织芯片和胃癌细胞系中TRIM59 mRNA和蛋白表达水平检测发现,TRIM59在胃癌组织中的表达水平高于癌旁组织中的表达,胃癌细胞系中的TRIM59表达水平也明显高于胃黏膜正常上皮细胞。TRIM59表达水平高低与临床症状、病理分级、浸润程度有很强的相关性。生存分析显示,TRIM59高表达患者的5年生存率为15.9%,TRIM59低表达患者的5年生存率为30.4%。通过体外、体内功能验证实验发现,TRIM59可能激活肿瘤发展相关信号通路,促进肿瘤细胞的增殖、克隆形成和迁移以及裸鼠体内成瘤。同时发现,TRIM59与野生型p53表达呈负相关,TRIM59通过促进p53蛋白酶体依赖的泛素化降解使得p53蛋白表达水平下降,抑制p53活性,影响p53抑癌功能的行使,从而促进胃癌的发生发展。这些结果提示TRIM59是胃癌中的新型致癌驱动因子,与疾病进展和不良预后有关。随后,一项回顾性病例对照研究^[18](包括602例胃癌和868名健康志愿者的中国汉族人群),筛选出了3个TRIM59的单核苷酸多态性(rs1141023G>A,

rs7629A>G, rs11706810T>C), 发现携带 rs1141023 的变异基因型(GA+AA)的受试者比常见基因型的受试者胃癌风险增加, 男性患者尤为明显。进一步分析发现, rs1141023 多态性与肿瘤分期 T3~T4 期以及淋巴结转移显著性相关, 而与肿瘤的分化程度和肿瘤位置无关。因此推测, TRIM59 蛋白可能成为作为诊断治疗胃癌的新标志物, TRIM59 多态性(rs1141023 多态性)增加胃癌的风险, 可以预测早期胃癌。

2.4 TRIM59 与肝癌

迄今为止, 索拉非尼是晚期肝癌一线治疗的标准用药, 而索拉非尼治疗进展后患者面临无药可用的困境。薛栋等^[19]应用免疫组化 EnVision 法检测了 80 例肝细胞癌术后患者标本中 TRIM59 的表达, 发现肝癌组织中 TRIM59 蛋白阳性表达率为 76.3%, 癌旁肝组织中的阳性表达率为 8.0%, 差异有统计学意义。进一步研究发现 TRIM59 蛋白阳性表达与病理学分级、肿瘤分化、血管侵袭及临床 TNM 分期密切相关, 而与患者的年龄、性别、AFP 水平、肿瘤大小及包膜是否完整性等无关, 提示 TRIM59 可能在肝癌细胞分化、侵袭转移过程中发挥重要作用。生存分析显示, TRIM59 阳性组患者的生存时间明显短于阴性组患者, 3 年生存率分别为 42% 和 78%, 5 年生存率分别为 38% 和 61%, 表明 TRIM59 异常高表达预示着肝癌高侵袭性和不良预后。因此推测 TRIM59 有可能成为肝癌基因治疗的一个靶点。

2.5 TRIM59 与结直肠癌

预防和控制远处转移的治疗失败是死亡的主要原因, 约占 50.7%^[20]。Sun 等^[21]使用 qRT-PCR 方法检测了 90 例结直肠癌组织中 TRIM59 表达水平, 发现 TRIM59 在癌组织中的表达显著性高于非癌组织, 且 TRIM59 高表达和 TNM 分期 ($P=0.001$)、淋巴结转移 ($P=0.011$)、浸润深度 ($P=0.034$) 和远处转移 ($P=0.005$) 显著性相关。Kaplan-Meier 曲线显示, TRIM59 高表达患者的总生存期明显低于 TRIM59 表达较低的患者 ($P=0.0056$)。细胞凋亡是一种程序性细胞死亡^[22], Bcl-2 家族蛋白是细胞凋亡的关键调节分子^[23], 其抗凋亡家族成员 Bax 与促凋亡家族成员 Bcl-2 比值增加能激活线粒体凋亡途径。研究发现 TRIM59 敲低可以抑制 Bcl-2 的表达, 增强 Bax 的表达, 提示 TRIM59 可能通过线粒体途径影响结直肠癌细胞的凋亡。上皮间质转化(EMT)是指上皮细胞通过特定

程序转化为具有间质表型细胞的动态过程, 在恶性肿瘤细胞侵袭和迁移过程中具有至关重要的作用^[24]。Sun 等^[21]进一步研究发现, 当 TRIM59 被抑制时, 上皮标志物 E-cadherin 高表达, 而间充质标志物 Vimentin 表达显著性降低, 作为 E-cadherin 和其他上皮蛋白的转录阻遏物 Snail 的表达也显著性降低。这些数据表明 TRIM59 可能通过调节 EMT 途径来促进结直肠癌细胞的迁移和侵袭。PI3K 通路的激活与肿瘤的生长和发展有关^[25]。小鼠前列腺癌模型显示 TRIM59 可能与 PI3K/AKT 途径相关^[3]。同样, Sun 等^[21]也发现抑制 TRIM59 表达降低了 PI3K 和 AKT 蛋白的磷酸化水平, 而且, 当使用 PI3K 抑制剂 (LY294002) 后, TRIM59 高表达促进细胞侵袭和迁移的作用明显下降, 这提示 TRIM59 可能通过激活 PI3K/AKT 信号通路在结直肠癌细胞转移中起重要作用。因此, TRIM59 可能作为结直肠癌的潜在预后和治疗目标, TRIM59 在结直肠癌中的作用有待进一步深入的临床研究。

2.6 TRIM59 与其他肿瘤

TRIM59 作为一个重要的癌基因, 除了对上述肿瘤的生长有抑制作用外, 还与骨肉瘤、前列腺癌、膀胱癌等的发生有着密切的相关性。Liang 等^[26]报道 TRIM59 在骨肉瘤中表达上调, 可以促进骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 而且也发现 TRIM59 可负性调控 p53 蛋白的水平。Lin 等^[27]发现在 TRIM59 在人前列腺癌中高表达, 干扰 TRIM59 抑制前列腺癌细胞生长、克隆形成, 此外 TRIM59 敲低可增加 S 期细胞的比例, 降低 G₂/M 期细胞比例, 且细胞周期调节蛋白 CDC25A、CDC2 和 cyclinB1 表达下降, 推测 TRIM59 可能通过调节细胞周期促进前列腺癌的增殖。Chen 等^[28]研究发现, TRIM59 在膀胱癌组织和细胞系中表达上调, 下调 TRIM59 的表达, TGF- β 的表达降低, p-Smad2/3 也被抑制, 提示 TRIM59 可能通过激活 TGF- β /Smad2/3 信号通路促进膀胱癌的转移。此外, 干扰 TRIM59、N-cadherin 和 Vimentin 的表达下调, 提示 TRIM59 可以促进 EMT。Aierken 等^[29]报道了 TRIM59 在宫颈癌中高表达, TRIM59 敲低可引起 S 期细胞周期阻滞。另有研究表明^[30], TRIM59 在肾细胞癌中表达上调, TRIM59 敲低抑制肿瘤生长、侵袭和迁移, 提示 TRIM59 是肾细胞癌生长和迁移的关键调节因子。

3 小结和展望

TRIM 家族在肿瘤发生发展中具有重要的作用,其成员主要参与调控肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭及迁移^[31,32]。最近文献报道,TRIM 家族蛋白与化疗耐药^[33,34]、自噬^[35-38]、血管生成^[39]有关。肿瘤细胞对化疗药物敏感性降低产生化疗耐药是影响化疗疗效的主要原因。EGFR 非依赖性的 PI3K/AKT 通路持续激活在 EGFR-TKI 的耐药中发挥了重要作用,AKT 信号通路可以通过多种途径抑制凋亡促进细胞存活^[40]。研究发现,TRIM24 能够调控肺癌细胞吉非替尼耐药,并且通过 AKT 信号通路引起肺癌细胞 EGFR-TKI 耐药^[33]。同样,TRIM59 可激活 PI3K/AKT 信号通路,我们推测 TRIM59 可能与临床化疗耐药相关,但 TRIM59 是否也与 EGFR-TKI 耐药其具体分子机制也有待深入研究。

自噬作为一种细胞防御和应激调控的机制,与肿瘤有着十分密切的关系。如何利用自噬在肿瘤中的作用并将自噬转化应用至肿瘤的临床治疗中,是临床密切关注的问题。文献报道 TRIM16^[35]、TRIM11^[36]、TRIM21^[37]、TRIM17^[38]均与自噬有关,但 TRIM59 与自噬的关系尚有待进一步探讨。

综上所述,TRIM59 是一种新型生物标志物,具有致癌活性,在不同恶性肿瘤中表达上调,并且与临床分期、淋巴结转移及预后均有关。TRIM59 可通过多种机制影响肿瘤的增殖、凋亡、侵袭和迁移,如调控 p53、影响细胞周期、调节 EMT 途径、激活 Ras/RB、PI3K/AKT 和 TGF- β /Smad2/3 信号通路等。但目前对 TRIM59 的研究仅限于部分肿瘤,对其作用机制更是知之甚少,尤其在化疗耐药、自噬、血管生成等方面。因此,深入研究 TRIM59 在恶性肿瘤中的作用机制及 TRIM59 多态性在预测恶性肿瘤风险中的作用,有望为早期诊断治疗恶性肿瘤提供新的思路。

参考文献:

- [1] Chen W,Zheng R,Baade PD,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2] Hatakeyama S.TRIM proteins and cancer [J]. Nat Rev Cancer,2011,11(11):792-804.
- [3] Valiyeva F,Jiang F,Elmaadawi A,et al. Characterization of the oncogenic activity of the novel TRIM59 gene in mouse cancer models[J]. Mol Cancer Ther,2011,10(7):1229-1240.
- [4] Ikeda K,Inoue S. TRIM proteins as RING finger E3 ubiquitin ligases[J]. Adv Exp Med Biol,2012,770:27-37.
- [5] Nisole S,Stoye JP,Saib A.TRIM family proteins:retroviral restriction and antiviral defence [J]. Nat Rev Microbiol,2005,3(10):799-808.
- [6] Short KM,Cox TC.Subclassification of the RBCC/TRIM superfamily reveals a novel motif necessary for microtubule binding[J]. J Biol Chem,2006,281(13):8970-8980.
- [7] James LC,Keeble AH,Khan Z,et al. Structural basis for PRYSPRY-mediated tripartite motif (TRIM) protein function [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2007,104(15):6200-6205.
- [8] Gack MU,Shin YC,Joo CH,et al. TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity[J]. Nature,2007,446 (7138):916-920.
- [9] Ozato K,Shin DM,Chang TH,et al. TRIM family proteins and their emerging roles in innate immunity [J]. Nat Rev Immunol,2008,8(11):849-860.
- [10] Khatamianfar V,Valiyeva F,Rennie PS,et al. TRIM59,a novel multiple cancer biomarker for immunohistochemical detection of tumorigenesis[J]. BMJ,2012,2(5):177-188.
- [11] Chang R,Xu X,Li MD. Molecular cloning,mapping and characterization of a novel mouse RING finger gene,Mrf1 [J]. Gene,2002,291(1-2):241-249.
- [12] Kondo T,Watanabe M,Hatakeyama S. TRIM59 interacts with ECSIT and negatively regulates NF- κ B and IRF-3/7-mediated signal pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun,2012,422(3):501-507.
- [13] Hao L,Du B,Xi X.TRIM59 is a novel potential prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer;a research based on bioinformatics analysis [J]. Oncol Lett,2017,14(2):2153-2164.
- [14] Zhan W,Han T,Zhang C,et al. TRIM59 promotes the proliferation and migration of non-small cell lung cancer cells by upregulating cell cycle related proteins [J]. PLoS One,2015,10(11):e0142596.
- [15] Zhou Z,ji Z,Wang Y,et al. TRIM59 is up-regulated in gastric tumors,promoting ubiquitination and degradation of p53[J]. Gastroenterology,2014,147(5):1043-1054.
- [16] Zhou YQ,Jin M,Zu XY.Progression of transcription factors related to TGF- β signaling pathway in breast cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment,2016,23(15):1041-1048.[周雨晴,金敏,祖旭宇.乳腺癌 TGF- β 信号通路相关转录因子研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(15):1041-1048.]
- [17] Zhang Y,Yang WB. Down-regulation of tripartite motif protein 59 inhibits proliferation,migration and invasion in

- breast cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 462–467.
- [18] Luo D, Wang Y, Huan X, et al. Identification of a synonymous variant in TRIM59 gene for gastric cancer risk in a Chinese population[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11507–11516.
- [19] Xue D, Wang N, Xu HY, et al. Expression and significance of TRIM59, Twist and E-cadherin in hepatocellular carcinoma[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2017, 33(9): 1453–1456. [薛栋, 王妮, 徐怀勇, 等. TRIM59, Twist 及 E-cadherin 在肝癌中的表达及临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(9): 1453–1456.]
- [20] Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Therapeutic options for peritoneal metastasis arising from colorectal cancer [J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016, 7(3): 343–352.
- [21] Sun Y, Ji B, Feng Y, et al. TRIM59 facilitates the proliferation of colorectal cancer and promotes metastasis via the PI3K/AKT pathway[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 43–52.
- [22] Wlodkowic D, Telford W, Skommer J, et al. Apoptosis and beyond: cytometry in studies of programmed cell death[J]. *Methods Cell Biol*, 2011, 103: 55–98.
- [23] Ma L, Li W. Emodin inhibits LOVO colorectal cancer cell proliferation via the regulation of the Bcl-2/Bax ratio and cytochrome c[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4): 1225–1228.
- [24] Chen T, You Y, Jiang H, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): a biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3261–3272.
- [25] Abraham J. PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors: the ideal combination partners for breast cancer therapies[J]. *Expert Review Anticancer Ther*, 2015, 15(1): 51–68.
- [26] Liang J, Xing D, Li Z, et al. TRIM59 is upregulated and promotes cell proliferation and migration in human osteosarcoma[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 5200–5206.
- [27] Lin WY, Wang H, Song X, et al. Knockdown of tripartite motif 59 (TRIM59) inhibits tumor growth in prostate cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(23): 4864–4873.
- [28] Chen W, Zhao K, Miao C, et al. Silencing TRIM59 inhibits invasion/migration and epithelial-to-mesenchymal transition via TGF- β /Smad2/3 signaling pathway in bladder cancer cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1503–1512.
- [29] Aierken G, Seyiti A, Alifu M, et al. Knockdown of tripartite-59 (TRIM59) inhibits cellular proliferation and migration in human cervical cancer cells [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(3): 381–388.
- [30] Hu SH, Zhao MJ, Wang WX, et al. TRIM59 is a key regulator of growth and migration in renal cell carcinoma[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand)*, 2017, 63(5): 68–74.
- [31] Wang X, Shi W, Shi H, et al. TRIM11 overexpression promotes proliferation, migration and invasion of lung cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 100.
- [32] Li L, Dong L, Qu X, et al. Tripartite motif 16 inhibits hepatocellular carcinoma cell migration and invasion [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(4): 1639–1649.
- [33] Li HY, Wang QL, Bao HJ, et al. Mechanism of TRIM24 to regulate resistance of gefitinib in NSCLC cells[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2016, 19(1): 24–29. [李海英, 王庆玲, 包海军, 等. TRIM24 介导肺癌细胞吉非替尼耐药机制探讨[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 24–29.]
- [34] Wang X, Guo H, Yao B, et al. miR-15b inhibits cancer-initiating cell phenotypes and chemoresistance of cisplatin by targeting TRIM14 in oral tongue squamous cell cancer [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(5): 2720–2726.
- [35] Chauhan S, Kumar S, Jain A, et al. TRIMs and Galectins globally cooperate and TRIM16 and Galectin-3 co-direct autophagy in endomembrane damage homeostasis[J]. *Dev Cell*, 2016, 39(1): 13–27.
- [36] Liu T, Tang Q, Liu K, et al. TRIM11 suppresses AIM2 inflammasome by degrading AIM2 via p62-dependent selective autophagy[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(7): 1988–2002.
- [37] Kimura T, Jain A, Choi SW, et al. TRIM-directed selective autophagy regulates immune activation[J]. *Autophagy*, 2017, 13(5): 989–990.
- [38] Mandell MA, Jain A, Kumar S, et al. TRIM17 contributes to autophagy of midbodies while actively sparing other targets from degradation[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(19): 3562–3573.
- [39] Su X, Wang J, Chen W, et al. Overexpression of TRIM14 promotes tongue squamous cell carcinoma aggressiveness by activating the NF- κ B signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 9939–9950.
- [40] Block M, Grundker C, Fister S, et al. Inhibition of the AKT/mTOR and erbB pathways by gefitinib, perifosine and analogs of gonadotropin-releasing hormone I and II to overcome tamoxifen resistance in breast cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(5): 1845–1854.