

# FBXW7与原发性肝癌发生的关系

谭智勇<sup>1</sup>, 李春明<sup>2</sup>, 龚建平<sup>2</sup>

<sup>1</sup>重庆市云阳县人民医院, 重庆 云阳县

<sup>2</sup>重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆

Email: 2942518661@qq.com, gongjianping11@126.com

收稿日期: 2021年2月23日; 录用日期: 2021年3月11日; 发布日期: 2021年3月30日

---

## 摘要

SCF (SKP1-Cullin 1-F-box protein) E3泛素连接酶作为E3泛素连接酶中最重要的家族, 负责人类机体内多种蛋白的降解。其中, F-box蛋白作为SCF E3泛素连接酶的底物受体, 其功能失调在包括原发性肝癌在内的多种人类癌症中发挥着重要的作用。本文将根据国内外文献报道FBXW7在原发性肝癌发生发展中发挥的重要角色, 为未来针对FBXW7及其信号通路的分子靶向药物的开发在原发性肝癌中的运用提供方向。

## 关键词

FBXW7, 原发性肝癌, F-Box蛋白, E3泛素连接酶, 分子靶向药物

---

# Relationship between FBXW7 and the Occurrence of Primary Liver Cancer

Zhiyong Tan<sup>1</sup>, Chunming Li<sup>2</sup>, Jianping Gong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yunyang Hospital, People's Hospital of Chongqing, Yunyang County Chongqing

<sup>2</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Email: 2942518661@qq.com, gongjianping11@126.com

Received: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2021; accepted: Mar. 11<sup>th</sup>, 2021; published: Mar. 30<sup>th</sup>, 2021

---

## Abstract

As the most important family of E3 ubiquitin ligases, SCF (SKP1-Cullin1-F-box protein) E3 ubiquitin ligases are responsible for the degradation of a variety of proteins in the human body. Among all the components of SCF E3 ubiquitin ligases, aberrant regulation of the F-box protein plays an

important role in a variety of human cancers, including primary liver cancer. In this paper, we will report the important role of FBXW7 in the occurrence and development of primary liver cancer according to domestic and foreign literatures. It also provides a direction for the exploitation of molecular targeting drugs of FBXW7 and its signaling pathway in the application of primary liver cancer in the future.

## Keywords

FBXW7, Primary Liver Cancer, F-Box Proteins, E3 Ubiquitin Ligases, Molecular Targeting Drugs

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

泛素-蛋白酶体系统(UPS)通过靶向泛素化和蛋白酶体降解细胞内蛋白调节多种生理学进程包括细胞周期, 细胞生长, 转录和细胞凋亡[1]。泛素化的过程由三个连续的酶促反应构成。泛素(Ub)首先由泛素激活酶(E1)以 ATP 依赖的方式激活, 激活的泛素随后转移到泛素结合酶(E2)上, 然后通过泛素连接酶(E3)催化连接到目标蛋白上。截至目前, 人类已经发现了超过 700 种 E3 泛素连接酶, 主要分为两大类: RING (Really Interesting New Gene)和 HECT (Homologous to the E6-AP Carboxyl Terminus) [2]。其中, 作为 RING 家族中最大的成员, SKP1-cullin 1-F-box protein (SCF), 在从酵母到人的真核细胞中高度保守。SCF 由四个组分构成: Skp1, Cul1, ROC1/Rbx1 (RING 蛋白)和 F-box 蛋白。F-box 蛋白作为底物蛋白的受体, 根据其与其 SKP1 连接的结构域的特征分为三大亚类: FBXW, FBXL 和 FBXO。FBXW 亚类包含 WD40 重复序列, 该序列被认为具有调节蛋白与蛋白之间相互作用的功能。FBXL 亚类富含亮氨酸重复序列。FBXO 亚类既不含 WD40 重复序列也不含富亮氨酸重复序列[3]。其中 FBXW7 与原发性肝癌发生的关系最为密切。Fbxw7 (又名 Fbx7 和 Cdc4)定位于人类 4q32 染色体, 由三种亚型(FBXW7 $\alpha$ , FBXW7 $\beta$ , FBXW7 $\gamma$ )组成[4]。三种亚型编码的不同蛋白由相同的 C 端保守相互作用结构域和不同的 N 端同种异型结构域构成, 分别定位在核质, 胞质和核仁, 实现底物蛋白在细胞不同腔室内的降解。FBXW7 $\alpha$  在组织样本和细胞系中广泛表达, 通过对促癌蛋白 c-JUN、cyclin E、c-MYC、NOTCH1、MCL1 等的泛素化起到抑癌作用。FBXW7 $\beta$  在不同组织中表达有较大差异, 且 Fbxw7 $\beta$  的甲基化与乳腺癌患者的高总生存率相关。FBXW7 $\gamma$  的不稳定可引起 c-MYC 表达的增加[5]。

原发性肝癌是目前癌症相关死亡的第二大原因[6]。大约 90%的原发性肝癌与已知的潜在病因有关, 最常见的是慢性病毒性肝炎(B 型和 C 型)、酒精摄入和黄曲霉素暴露。在世界范围内, 大约 54%的病例可归因于 HBV 感染, 31%可归因于 HCV 感染, 而在东亚, 超过 60%的病例与 HBV 感染相关[7]。慢性肝病患者体内存在着持续的肝脏炎症、纤维化和异常的肝细胞。这些异常可导致肝硬化, 并有利于一系列的遗传突变和表观遗传事件的发生, 最终形成异常增生结节, 有关分子的进一步改变使增生异常的细胞具有增殖性、侵袭性, 获得了生存优势, 从而完成了向肝癌的转变。因此, 越来越多的研究致力于原发性肝癌发生发展中的分子改变, 并从中探索新的分子靶向药物, 为肝癌的治疗开辟新的道路。本文将根据最新的国内外文献报道 FBXW7 在原发性肝癌发生发展中发挥的重要角色, 为未来 FBXW7 及其信号通路作为原发性肝癌治疗靶点提供依据。

## 2. FBXW7 在恶性肿瘤中的研究进展

多种人类恶性肿瘤中存在 FBXW7 基因缺失和失活突变。FBXW7 主要通过靶向泛素化和降解促癌蛋白 c-JUN、cyclin E、c-MYC、NOTCH1、MCL1、TGIF1 和 KLF5 等来抑制增殖[8]。这些促癌蛋白多为转录因子,通过调节一系列的转录过程,对癌症的发生发展起重要的作用,包括增殖、分化、转移和凋亡。

因此,FBXW7 被认为是重要的肿瘤抑制蛋白。特别是在血液系统恶性肿瘤中,T 细胞或造血干细胞中 *Fbxw7* 缺失可引起 T 细胞急性淋巴细胞白血病,并可通过致癌基因如 *Notch1* 的激活来加速 T 细胞急性淋巴细胞白血病。*Fbxw7*ARG/+ 小鼠没有发生 T 细胞急性淋巴细胞白血病,但 *Fbxw7* 与 *Notch1* 失调共同引发 T 细胞急性淋巴细胞白血病,这在很大程度上依赖于 *c-Myc* 稳定性的增加[9]。除了 NOTCH1 和 c-MYC 外, cyclin E 的失调也是 *Fbxw7* 引起 T 细胞急性淋巴细胞白血病的关键因素[10]。此外,在人类早期结直肠癌中发现存在 FBXW7 的突变。小鼠肠道中 *Fbxw7* 的缺失虽未导致结直肠癌,但可与人类结直肠癌中常见的其他突变(如 APC 或 p53 失活)共同加速腺瘤的形成[11]。

## 3. FBXW7 在原发性肝癌中的研究进展

### 3.1. FBXW7 与原发性肝癌的发生发展

近年来,越来越多的研究发现 FBXW7 失调在原发性肝癌发生发展中起到重要作用。多种蛋白的异常表达导致 FBXW7 在原发性肝癌患者中下调。MAP3K13 磷酸化 E3 泛素连接酶 TRIM25 减少其多聚泛素化和蛋白酶体降解,稳定的 TRIM25 直接降解 FBXW7 $\alpha$  促进肿瘤的发生发展[12]。wnt3a 处理或  $\beta$ -catenin 转染的 HepG2 和 Hep3B 细胞 FBXW7 表达下调[13]。然而某些蛋白的过表达可引起 FBXW7 表达上调,从而起到抑癌作用。体内和体外实验表明 CASC 抑制肝癌的侵犯、转移和上皮间质转化[14]。

此外,多种促癌 micro-RNAs 在原发性肝癌组织中过表达。miR-155-3p 在体外实验中促进肝癌细胞增殖,在体内实验中促进成瘤[15]。miR-223 在肝癌细胞株中过表达并表现出对索拉菲尼的抵抗[16]。miR-367 在体外实验中促进肝癌细胞的侵袭、转移。作为 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路重要的下游分子,miR-770 在 HepG2 和 Hep3B 细胞中表达增加,从而抑制 FBXW7 的表达[13]。miR-106a 在原发性肝癌患者组织和肝癌细胞系中表达增加,敲除 miR-106a 可抑制肝癌细胞的侵袭和转移能力,并增强放疗敏感性[17]。

### 3.2. FBXW7 与原发性肝癌的临床特征

ZHU ZZ 等的研究利用 aCGH 和表达微阵列发现原发性肝癌患者组织中 *Fbxw7* 基因水平拷贝数改变及 RNA 表达下调[18]。FBXW7 在原发性肝癌患者组织中显著下调且与较差的临床病理特点(肿瘤体积大,血管侵犯,高病理学分级,高 TNM 分期)相关。研究表明,FBXW7 表达较高的原发性肝癌患者有较高的 5 年生存率[19] [20] [21]。

## 4. 研究展望

综上所述,基因突变或单倍体缺失导致 FBXW7 蛋白表达下调而失去抑癌作用是包括原发性肝癌在内的多种人类恶性肿瘤发生的重要原因。FBXW7 通过对多种底物的降解发挥抑癌作用。FBXW7 表达下调导致促癌蛋白 YAP、Notch1、c-MYC 和 cyclin E 表达增加。多种蛋白和 micro-RNAs 的表达异常可引起 FBXW7 功能失调。TRIM25 直接降解 FBXW7 $\alpha$  促进肿瘤的发生发展。miR-155-3p、miR-92a、miR-27b、miR-770 在体外实验中促进肝癌细胞增殖。此外,FBXW7 在原发性肝癌患者组织中显著下调且与较差的临床病理特点(肿瘤体积大,血管侵犯,高病理学分级,高 TNM 分期)相关。然而,从 FBXW7 入手的靶向治疗仍是目前的一大难题。作为重要的抑癌蛋白,未来的研究需致力于 FBXW7 蛋白及其上游分子的

靶向治疗,旨在原发性肝癌患者体内恢复抑癌 FBXW7 蛋白活性。

然而,该综述仅仅阐述了 FBXW7 与原发性肝癌发生的部分机制,更多的 FBXW7 底物蛋白及信号通路仍然未知。此外,FBXW7 与原发性肝癌的临床特征虽有联系,但其用于临床诊断的具体价值仍需进一步探索。至于针对 FBXW7 及其上游分子的治疗,目前也仅仅停留在体外实验的阶段,分子靶向药物的开发还有很长的路要走。显然,我们对于 FBXW7 的认识还远远不足,这需要更多的研究来揭示 FBXW7 具体功能,以及其原发性肝癌发生发展中的作用机制,最终为原发性肝癌的靶向治疗开辟新的道路。

## 参考文献

- [1] Dang, F., Nie, L. and Wei, W. (2021) Ubiquitin Signaling in Cell Cycle Control and Tumorigenesis. *Cell Death and Differentiation*, **28**, 427-438. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00648-0>
- [2] Lauinger, L. and Kaiser, P. (2021) Sensing and Signaling of Methionine Metabolism. *Metabolites*, **11**, 83. <https://doi.org/10.3390/metabo11020083>
- [3] Yumimoto, K. and Nakayama, K.I. (2020) Recent Insight into the Role of FBXW7 as a Tumor Suppressor. *Seminars in Cancer Biology*, **67**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.02.017>
- [4] Huo, W., Qi, F. and Wang, K. (2020) Long Non-Coding RNA FER1L4 Inhibits Prostate Cancer Progression via Sponging miR-92a-3p and Upregulation of FBXW7. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-1143-0>
- [5] Yeh, C.H., Bellon, M. and Nicot, C. (2018) FBXW7: A Critical Tumor Suppressor of Human Cancers. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 115. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0857-2>
- [6] Bogdanovic, A., Bulajic, P., Masulovic, D., et al. (2021) Liver Resection versus Transarterial Chemoembolization for Huge Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Analysis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 4493. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83868-9>
- [7] Akinyemiju, T., Abera, S., Ahmed, M., et al. (2017) The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies from 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncology*, **3**, 1683-1691. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>
- [8] Wang, D., Pierce, A., Veo, B., et al. (2021) A Regulatory Loop of FBXW7-MYC-PLK1 Controls Tumorigenesis of MYC-Driven Medulloblastoma. *Cancers*, **13**, 387. <https://doi.org/10.3390/cancers13030387>
- [9] Zhong, L., Zhang, Y., Li, M., et al. (2020) E3 Ligase FBXW7 Restricts M2-Like Tumor-Associated Macrophage Polarization by Targeting c-Myc. *Aging*, **12**, 24394-24423. <https://doi.org/10.18632/aging.202293>
- [10] Hynes-Smith, R.W., Wittorf, K.J. and Buckley, S.M. (2020) Regulation of Normal and Malignant Hematopoiesis by FBOX Ubiquitin E3 Ligases. *Trends in Immunology*, **41**, 1128-1140. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.003>
- [11] Li, K., Wang, F., Yang, Z.N., et al. (2020) TRIB3 Promotes MYC-Associated Lymphoma Development through Suppression of UBE3B-Mediated MYC Degradation. *Nature Communications*, **11**, Article No. 6316. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20107-1>
- [12] Zhang, Q., Li, X., Cui, K., et al. (2020) The MAP3K13-TRIM25-FBXW7 $\alpha$  Axis Affects c-Myc Protein Stability and Tumor Development. *Cell Death and Differentiation*, **27**, 420-433. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0363-0>
- [13] Wu, W.J., Shi, J., Hu, G., et al. (2016) Wnt/B-Catenin Signaling Inhibits FBXW7 Expression by Upregulation of microRNA-770 in Hepatocellular Carcinoma. *Tumour Biology*, **37**, 6045-6051. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4452-5>
- [14] Wang, Y., Liu, Z., Yao, B., et al. (2017) Long Non-Coding RNA CASC2 Suppresses Epithelial-Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma Cells through CASC2/miR-367/FBXW7 Axis. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0702-z>
- [15] Tang, B., Lei, B., Qi, G., et al. (2016) MicroRNA-155-3p Promotes Hepatocellular Carcinoma Formation by Suppressing FBXW7 Expression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **35**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0371-6>
- [16] Tang, X., Yang, W., Shu, Z., et al. (2019) MicroRNA-223 Promotes Hepatocellular Carcinoma Cell Resistance to Sorafenib by Targeting FBW7. *Oncology Reports*, **41**, 1231-1237. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6908>
- [17] Deng, P. and Wu, Y. (2019) Knockdown of miR-106a Suppresses Migration and Invasion and Enhances Radiosensitivity of Hepatocellular Carcinoma Cells by Upregulating FBXW7. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **12**, 1184-1193.
- [18] Zhu, Z.Z., Bao, L.L., Zhao, K., et al. (2019) Copy Number Aberrations of Multiple Genes Identified as Prognostic

Markers for Extrahepatic Metastasis-Free Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Current Medical Science*, **39**, 759-765. <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2103-6>

- [19] Tu, K., Yang, W., Li, C., *et al.* (2014) FBXW7 Is an Independent Prognostic Marker and Induces Apoptosis and Growth Arrest by Regulating Yap Abundance in Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Cancer*, **13**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-110>
- [20] Wang, X., Zhang, J., Zhou, L., *et al.* (2015) FBXW7 Regulates Hepatocellular Carcinoma Migration and Invasion via Notch1 Signaling Pathway. *International Journal of Oncology*, **47**, 231-243. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2981>
- [21] Tu, K., Zheng, X., Zan, X., *et al.* (2012) Evaluation of FBXW7 Expression and Its Correlation with the Expression of c-Myc, Cyclin E and p53 in Human Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research*, **42**, 904-910. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2012.01005.x>