

肺癌中SUMO特异性蛋白酶1 相关研究进展

梁亚奇*, 田 芳, 林本珂

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年12月19日; 录用日期: 2023年1月11日; 发布日期: 2023年1月29日

摘 要

SUMO特异性蛋白酶1 (SENP1)目前被发现在大多数肿瘤中高表达,其异常表达可以影响癌症进展中的各种通路,进而影响肿瘤的发生发展。肺癌是目前全国发病率和死亡率最高的癌症,研究发现SENP1与肺癌放射治疗抗性、转移、铁死亡及预后等均有相关性,继续深入研究SENP1相关分子机制对肺癌治疗的发展至关重要。

关键词

SUMO特异性蛋白酶1, 肺癌

Research Progress of SUMO Specific Protease 1 in Lung Cancer

Yaqi Liang*, Fang Tian, Benke Lin

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 19th, 2022; accepted: Jan. 11th, 2023; published: Jan. 29th, 2023

Abstract

SUMO specific protease 1 (SENP1) has been found to be highly expressed in most tumors, and its abnormal expression can affect various pathways in cancer progression, thereby affecting the occurrence and development of tumors. Lung cancer is currently the cancer with the highest incidence rate and mortality rate in China. Studies have found that SENP1 is related to the resistance to radiotherapy, metastasis, iron death and prognosis of lung cancer. It is crucial to continue to

*通讯作者。

study the molecular mechanism related to SENP1 for the development of lung cancer treatment.

Keywords

SUMO Specific Protease 1, Lung Cancer

Copyright © 2023 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

癌症是目前人类难以治愈的重大疾病，其发病率和死亡率持续上升。癌症的治疗方法众多，包括对局限性肿瘤等进行治疗的外科手术、通过使用抗肿瘤药物来杀死或破坏癌细胞的化学治疗、利用高剂量的辐射来杀死癌细胞并破坏肿瘤组织的放射治疗、通过改变体内激素水平来治疗某些依赖这些化学物质生长和扩散的癌症的激素疗法、帮助免疫系统对抗癌症的免疫疗法、使用特定的药物来解除对癌细胞蛋白质调控的靶向治疗等。在某些情况下，我们可以使用多种治疗方法的组合，从而得到最优的治疗效果[1]，研究表明，在非小细胞肺癌中，免疫治疗加化疗、双药免疫治疗、免疫治疗加靶向加化疗联合方案均存在无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)获益[2]。

随着癌症治疗领域的不断发展，近年来，癌症治疗的有效性也在不断提高[3]，也就是说中国癌症的治愈率和生存率在不断提高，但是在我国，癌症仍是导致死亡的主要原因。其中，肺癌是全国发病率、死亡率最高的癌症，影响肺癌发生发展的因素众多，例如环境因素、遗传因素。在各种因素的作用下，驱动基因的突变以及信号通路中各个环节的异常改变可能导致肺癌患者在治疗过程中发生耐药，甚者加速肺癌的进展，降低患者的生存率。因此，深入研究肺癌发生发展的相关机制对肺癌的治疗及预后至关重要。

SUMO化是一种蛋白翻译后修饰，可以将11 kDa蛋白质SUMO（小泛素相关修饰物）与靶蛋白连接[4]，可参与众多生物学过程。SUMO/sentrin特异性蛋白酶1 (SENP1)是SUMO化和去SUMO化过程中所需的关键蛋白酶，SENP1的异常表达可能导致癌症的发生发展。

2. SENP1 相关放射增敏作用

放射治疗是肺癌治疗中的一种重要方法，但在治疗过程中患者机体难免会出现放射治疗抗性，这是放射治疗局限性的一大原因，提高肺癌放疗敏感性对临床意义重大。

有研究发现，SENP1可能与肺癌细胞的放射增敏有关。在Hui Yang [5]等人的研究中，证明了miRNA-138可以调节肺癌细胞增殖和集落形成以及肺癌细胞对辐射的敏感性，并确定了SENP1是miRNA-138的直接靶点，miRNA-138可抑制SENP1的表达以增强电离辐射(IR)诱导的细胞周期阻滞和凋亡，SENP1介导miR-138在肺癌细胞中的多种生物学作用，包括miR-138通过下调SENP1调节由凋亡和细胞周期阻滞引起的肺癌细胞的放射敏感性。在Ruo-Tian Wang [6]等人的研究中，也证明了SENP1表达的调节影响肺癌细胞的增殖，SENP1沉默使肺癌细胞对辐射敏感，SENP1缺失可增强IR诱导的细胞周期阻滞、 γ -H2AX表达和细胞凋亡，显著增强肺癌的放射敏感性。

SENP1与肺癌细胞的放射增敏有关，SENP1可以说是潜在的放射治疗靶点，因此，积极研究SENP1相关机制对提高肺癌放疗疗效有重要作用。

3. SENP1 与肺癌转移

肺癌晚期很容易发生转移，患者往往会遭受癌症进展带来的痛苦，其生活质量明显下降，生存率也降低。

目前，SENP1 已被发现与肺癌转移相关[7]。Slug 作为一种转录抑制因子，可参与细胞迁移、凋亡、分化等生物学过程，与促进癌症的侵袭和转移有关。研究发现，Slug 蛋白可与 Ubc9 和 SUMO-1 相互作用，在细胞内发生 SUMO 化，增强 slug 的转录抑制活性，从而促进肺癌转移；低氧可以通过减弱 Slug 与 SENP1 和 SENP2 的相互作用来增加 Slug 的 SUMO 化，促进肺癌迁移、侵袭和转移[7]。SENP1 作为此过程中的一员有着不可忽视的作用，可能成为肺癌治疗的靶点。

4. SENP1 相关铁死亡

铁死亡是一种细胞的铁依赖性死亡过程，是一种新型细胞死亡形式，我们也可以通过诱导铁死亡使癌细胞死亡，从而达到控制癌症进展的目的。

目前我们已有研究证明了 SENP1 与铁死亡有相关性。SENP1 可以通过 SUMO 化上调 A20 并调节肺癌细胞铁死亡相关基因的表达，沉默 SENP1 可促进肺癌细胞凋亡并抑制其增殖；SENP1 还可抑制顺铂诱导的肺癌细胞铁死亡，抑制 SENP1 可增强 Erastin 诱导的肺癌细胞铁死亡[8]。SENP1 抑制可促进肺癌细胞铁死亡，SENP1 可能成为一种新的肺癌靶向治疗靶点，这为肺癌患者的治疗提供了新方法。

5. SENP1 与肺癌预后

多数肺癌患者在确诊时处于晚期，晚期肺癌预后差，可以导致患者发生恶病质、疼痛等并发症，其生活质量严重下降，生存率也大大降低。

已有研究对 SENP1 与肺癌患者预后的关系作出分析。Qian Yang [9]等人分析了 157 例接受手术切除和辅助化疗的非小细胞肺癌患者，发现肿瘤组织中的 SENP1 表达高于癌旁组织，SENP1 蛋白高表达和 mRNA 高表达与无病生存期(DFS)差有关(SENP1 蛋白高表达患者 1 年、3 年和 5 年 DFS 率分别为 93.7%、37.8%和 8.2%，SENP1 蛋白质低表达患者分别为 97.8%、66.5%和 25.0%；SENP1 mRNA 高表达患者 1 年、3 年和 5 年 DFS 率分别为 92.2%、33.1%和 13.8%，SENP1 mRNA 低表达患者分别为 96.1%、58.6%和 11.4%)，而 SENP1 蛋白高表达也与总生存期(OS)短有关(SENP1 蛋白高表达患者的 1 年、3 年和 5 年 OS 率分别为 99.1%、70.5%和 18.8%，SENP1 蛋白低表达患者分别为 100.0%、82.8%和 43.7%)。我们可以考虑 SENP1 可以作为一种非小细胞肺癌预后指标的生物标志物。

Juwei Mu [10]等人对 100 名接受手术治疗的非小细胞肺癌患者进行了生存分析，发现 SENP1 低表达组的 OS 明显长于高表达组(5 年 OS: 64.4%对 29.1%)，SENP1 表达是与非小细胞肺癌生存相关的独立预后因素。

Keyuan Liu [11]等人的研究也发现 SENP1 高表达的患者与 SENP1 低表达者相比生存时间显著缩短(中位 OS: 34.1 个月对 66.7 个月)，SENP1 的过度表达可能是非小细胞肺癌患者预后不良的危险因素。

6. 总结

SENP1 在前列腺癌、肝癌、骨肉瘤等大多数肿瘤中高表达，在肺癌中亦是如此。SENP1 的异常表达可以影响癌症进展中的各种信号通路，以致癌症发生增殖、侵袭、转移、耐药等。比如葡萄糖限制激活 T 细胞代谢的关键调节因子 AMPK 和随后的 SENP1-Sirt3 信号通路，可促进 T 细胞记忆的发展，这可能诱导 T 细胞的抗肿瘤免疫[12]；在卵巢癌中，为进一步研发靶向 SENP1/JAK2/STAT 信号通路的抗癌药物提供了新型 SENP1 抑制剂[13]；在鼻咽癌中，SENP1 抑制 STAT1 的 SUMO 化，从而促进 STAT1 的蛋

白质水平和核易位, SENP1 通过诱导 STAT1 信号通路促进了鼻咽癌的增殖和侵袭[14]; 在肾细胞癌中, SENP1 降低了缺氧诱导因子(HIF-2 α)的 SUMO 化和泛素化, 增加了 HIF-2 α 的转录活性, 并增强了与癌细胞侵袭、干性和上皮-间质转化相关的基因的表达, SENP1 和 HIF-2 α 的高表达组合对透明细胞肾细胞癌患者的预后特别差, 这表明 SENP1 可能是治疗转移性肾细胞癌的新靶点[15]。在肺癌中, 如文中所述, SENP1 与肺癌放射治疗抗性、转移、铁死亡及预后等均有相关性, 因此, 继续深入研究 SENP1 相关分子机制对肺癌治疗的发展至关重要。

参考文献

- [1] Wang, J.J., Lei, K.F. and Han, F. (2018) Tumor Microenvironment: Recent Advances in Various Cancer Treatments. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 3855-3864.
- [2] Mo, D.-C., Huang, J.-F., Luo, P.-H., Huang, S.-X. and Wang, H.-L. (2021) The Efficacy and Safety of Combination Therapy with Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *International Immunopharmacology*, **96**, Article ID: 107594. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107594>
- [3] Wu, C., Li, M., Meng, H., Liu, Y., Niu, W., Zhou, Y., Zhao, R., Duan, Y., Zeng, Z., Li, X., Li, G., Xiong, W. and Zhou, M. (2019) Analysis of Status and Countermeasures of Cancer Incidence and Mortality in China. *Science China Life Sciences*, **62**, 640-647. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9461-5>
- [4] Breucker, J. and Pichler, A. (2019) Analysis of Sumoylation. *Methods in Molecular Biology*, **1934**, 223-233. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9055-9_14
- [5] Yang, H., Tang, Y., Guo, W., Du, Y., Wang, Y., Li, P., Zang, W., Yin, X., Wang, H., Chu, H., Zhang, G. and Zhao, G. (2014) Up-Regulation of microRNA-138 Induce Radiosensitization in Lung Cancer Cells. *Tumor Biology*, **35**, 6557-6565. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1879-z>
- [6] Wang, R.T., Zhi, X.Y., Zhang, Y. and Zhang, J. (2013) Inhibition of SENP1 Induces Radiosensitization in Lung Cancer cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **6**, 1054-1058. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1259>
- [7] Hung, P.F., Hong, T.M., Chang, C.C., Hung, C.L., Hsu, Y.L., Chang, Y.L., Wu, C.T., Chang, G.C., Chan, N.L., Yu, S.L., Yang, P.C. and Pan, S.H. (2019) Hypoxia-Induced Slug SUMOylation Enhances Lung Cancer Metastasis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 3861. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0996-8>
- [8] Gao, C., Xiao, F., Zhang, L., Sun, Y., Wang, L., Liu, X., Sun, H., Xie, Z., Liang, Y., Xu, Q. and Wang, L. (2022) SENP1 Inhibition Suppresses the Growth of Lung Cancer Cells through Activation of A20-Mediated Ferroptosis. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article 224. <https://doi.org/10.21037/atm-21-6909>
- [9] Yang, Q., Yang, M., Zhang, J. and Ma, Y. (2022) SENP1 Aberrance and Its Linkage to Clinical Features, Adjuvant Regimen, and Prognosis in Patients with Surgical Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy. *Frontiers in Surgery*, **8**, Article 771785. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.771785>
- [10] Mu, J., Zuo, Y., Yang, W., Chen, Z., Liu, Z., Tu, J., Li, Y., Yuan, Z., Cheng, J. and He, J. (2014) Over-Expression of Small Ubiquitin-Like Modifier Proteases 1 Predicts Chemo-Sensitivity and Poor Survival in Non-Small Cell Lung Cancer. *Chinese Medical Journal*, **127**, 4060-4065.
- [11] Liu, K., Zhang, J. and Wang, H. (2018) Small Ubiquitin-Like Modifier/Sentrin-Specific Peptidase 1 Associates with Chemotherapy and Is a Risk Factor for Poor Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **32**, e22611. <https://doi.org/10.1002/jcla.22611>
- [12] He, J., Shangguan, X., Zhou, W., Cao, Y., Zheng, Q., Tu, J., et al. (2021) Glucose limitation Activates AMPK Coupled SENP1-Sirt3 Signalling in Mitochondria for T Cell Memory Development. *Nature Communications*, **12**, Article No. 4371. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24619-2>
- [13] Zhang, Y., Wei, H., Zhou, Y., Li, Z., Gou, W., Meng, Y., Zheng, W., Li, J., Li, Y. and Zhu, W. (2021) Identification of Potent SENP1 Inhibitors that Inactivate SENP1/JAK2/STAT Signaling Pathway and Overcome Platinum Drug Resistance in Ovarian Cancer. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, e649. <https://doi.org/10.1002/ctm2.649>
- [14] Zhang, J., Tan, G.-L., Jiang, M., Wang, T.-S., Liu, G.-H., Xiong, S.-S. and Qing, X. (2023) Effects of SENP1-Induced deSUMOylation of STAT1 on Proliferation and Invasion in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cellular Signalling*, **101**, Article ID: 110530. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110530>
- [15] Lee, M.H., Sung, K., Beebe, D., Huang, W., Shapiro, D., Miyamoto, S. and Abel, E.J. (2022) The SUMO Protease SENP1 Promotes Aggressive Behaviors of High HIF2 α Expressing Renal Cell Carcinoma Cells. *Oncogenesis*, **11**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1038/s41389-022-00440-4>