DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20250422.001
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.r.20250422.1350.002

TRIM56的泛癌分析及其对食管癌细胞侵袭和迁移能力的影响

高 洁[1],冯雪萍[1],丁 浩[2],韦晓英[2],李日著[2]✉
(1.右江民族医学院基础医学院,广西 百色 533000;2.右江民族医学院临床医学院,广西 百色 533000)

[摘要] **目的**:分析TRIM56在多种肿瘤中的作用,并验证其在食管癌组织和细胞中的表达及功能。**方法**:通过UCSC、TCGA、GTEx、GEPIA2等数据库,从基因表达、预后分析、免疫细胞浸润等角度全面分析TRIM56在不同肿瘤中的作用。采用qRT-PCR和Western blot检测Eca-109细胞中TRIM56的表达,免疫组化检测食管癌组织及癌旁组织中TRIM56的水平。通过Transwell和划痕实验评估过表达和沉默TRIM56对Eca-109细胞侵袭与迁移能力的影响。**结果**:大多数肿瘤组织中TRIM56表达明显高于正常组织($P<0.05$)。TRIM56高表达与部分肿瘤的不良预后、免疫细胞浸润明显相关,并参与先天免疫、肿瘤增殖、自噬等生物过程。免疫组化显示,TRIM56在食管鳞癌组织中明显高于癌旁组织。功能实验表明,过表达TRIM56增强了Eca-109细胞的侵袭和迁移能力,而沉默TRIM56则明显抑制其侵袭和迁移能力。**结论**:TRIM56的表达与癌症患者的临床预后和免疫细胞浸润密切相关。在食管癌中,TRIM56高表达促进细胞侵袭和迁移,可能作为癌基因发挥作用。TRIM56有望成为食管癌研究的潜在诊断和治疗靶点,有助于深入理解其在癌症发生、发展中的角色。

[关键词] TRIM56;泛癌;食管癌;侵袭和迁移
[中图分类号] R735.1 [文献标志码] A [文章编号] 2097-5953(2026)18-1410-09

Pan-cancer analysis of TRIM56 and its effect on the invasive and migratory capacity of esophageal cancer cells

GAO Jie[1], FENG Xueping[1], DING Hao[2], WEI Xiaoying[2], LI Rizhu[2]✉
(1. *School of Basic Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise* 533000, *China*; 2. *School of Clinical Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise* 533000, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by the Basic Ability Improvement Project for Young and Middle-Aged Teachers in Guangxi Zhuang Autonomous Region in* 2020(2020*KY*13027)
[*Author*]: *GAO Jie, Associate Professor, E-mail*: 47900626@*qq.com*.
[*Correspondence to*]: *LI Rizhu, Chief Physician, E-mail*: 706858867@*qq.com*.
Received: 2025-01-12 *Revised*: 2025-04-08 *JHMU*, 2026;32(18):1410-1418

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective**: To investigate the role of TRIM56 across various tumors and validate its expression and function in esophageal cancer tissues and cells. **Methods**: The role of TRIM56 in different tumors was comprehensively analyzed through databases including UCSC, TCGA, GTEx, and GEPIA2, focusing on gene expression, prognostic significance, and immune cell infiltration. The expression of TRIM56 in Eca-109 cells was assessed using qRT-PCR and Western blot, while immunohistochemistry was employed to analyze TRIM56 levels in esophageal cancer tissues and adjacent non-cancerous tissues. Transwell and scratch assays were conducted to evaluate the effects of TRIM56 overexpression and silencing on the invasive and migratory abilities of Eca-109 cells. **Results**: TRIM56 expression was significantly elevated in most tumor tissues compared to normal tissues ($P<0.05$). High TRIM56 expression correlated with poor prognosis and increased immune cell infiltration in several tumor types. TRIM56 was found to be involved in critical biological processes such as innate immunity, tumor proliferation, and autophagy. Immunohistochemistry demonstrated that TRIM56 levels were significantly higher in esophageal squamous carcinoma tissues com-

[基金项目] 2020广西壮族自治区中青年教师基础能力提升项目(2020KY13027)
[作者简介] 高洁,副教授,E-mail:47900626@qq.com。
[通讯作者] 李日著,主任医师,E-mail:706858867@qq.com。
[收稿日期] 2025-01-12 [修回日期] 2025-04-08 网络出版时间:2025-04-22 15:49:51

pared to adjacent non-cancerous tissues. Functional assays revealed that overexpression of TRIM56 enhanced the invasive and migratory abilities of Eca-109 cells, while silencing TRIM56 markedly inhibited these capabilities. **Conclusion**: TRIM56 expression is closely associated with clinical prognosis and immune cell infiltration in cancer patients. In esophageal cancer, high TRIM56 expression promotes cell invasion and migration, suggesting that TRIM56 functions as an oncogene. TRIM56 holds promise as a potential diagnostic and therapeutic target in esophageal cancer, offering new insights into its role in tumor progression.

[**Key words**] TRIM56; Pan-cancer; Esophageal cancer; Invasion and migration

食管癌(esophageal cancer,EC)是一种常见且高致死率的恶性肿瘤,在全球范围内具有较高的发病率和死亡率[1]。食管癌在我国癌症中的发病率排第8,病死率排第5[2],与西方国家相比,我国主要是食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC),占食管癌病例大约90%以上[3]。虽然外科和医疗水平不断发展,但许多食管癌患者确诊时已处于晚期,严重影响预后[4]。由于频繁复发、广泛浸润和远处转移,食管癌的5年生存率很低,约为20%~30%[5]。因此,探索新的靶向性生物标志物,对食管癌的诊疗有重要的临床意义。

Tripartite motif containing 56(TRIM56)属于泛素连接蛋白酶的一种,归属RING蛋白家族成员,于2010年首次被报道[6],它由755个氨基酸组成,主要依赖于其E3泛素连接酶活性和C末端结构完整性进行抗病毒免疫和肿瘤发生的过程[7,8]。TRIM56通过E3连接酶依赖或非依赖的方式调控多种信号通路和蛋白质,在肿瘤的发生与发展中起着关键作用,其功能因肿瘤类型不同而有所差异。*TRIM56*是乳腺癌[9]、卡西波肉瘤[10]、胶质母细胞[11]的促癌基因,是肝癌[12]、卵巢癌[13]、多发性骨髓瘤[14]、肺腺癌[15]、白血病[16]的抑癌基因。尽管现有研究表明TRIM56与多种癌症类型存在关联,但尚无关于其与各类癌症具体关系的全面泛癌分析报道。本研究利用TCGA和GEO数据库对TRIM56在肿瘤中的表达、生存预后、基因突变及免疫细胞浸润的相关性进行了分析,深入探讨了其在不同癌症中的发病机制和临床预后中的潜在分子作用。此外,本研究通过实验进一步确认TRIM56在食管癌细胞中的作用。

1 材料与方法

1.1 TRIM56在肿瘤组织与正常组织中的表达

从UCSC数据库下载统一标准化的癌症基因组图谱TCGA和基因型组织表达GTEx数据库中*TRIM56*基因的表达数据包括RNA和临床数据。在应用R软件进行数据分析时,先对每个表达值进行对数转换,即log2(x+0.001),以减少数据的偏斜性。在分析过程中,排除样本数量不足3的癌症类型,最终保留了34种癌症的数据。通过非配对Wilcoxon秩和检验和符号秩检验分析差异显著性,随后绘制显示不同癌症患者TRIM56表达水平的"豆荚图"。

1.2 生存预后分析

分析TCGA和GTEx数据库中TRIM56表达与肿瘤预后的关系。选取随访时间小于30 d的样本,每个表达值进行log2(x+0.001)转换,排除少于10个样本的癌种,最终获得肿瘤组织中TRIM56的表达数据和相应样本的总体生存数据,R软件包(3.2-7版本)建立比例风险回归模型对每种肿瘤*TRIM56*基因表达与预后之间的关系进行分析。采用Logrank检验获得预后意义,绘制单基因生存分析图(Kaplan-Meier曲线)。

1.3 免疫细胞浸润分析

从UCSC数据库获取经过标准化处理的TCGA和GTEx泛癌数据集,提取*TRIM56*基因在各个样本中的表达水平。在分析过程中,排除表达水平为0的样本,并对剩余样本的表达值进行对数变换,具体为log2(x+0.001)。利用R软件包ESTIMATE[7]根据基因表达计算每种肿瘤中每例患者肿瘤组织中的基质、免疫细胞(B细胞、T细胞CD4、B细胞CD8、T细胞CD8、中性粒细胞、巨噬细胞、DC细胞)浸润和纯度。根据基因表达,重新评估每例肿瘤患者以上细胞的浸润评分,确定显著相关的免疫浸润评分,整合总体数据,绘制热图。

1.4 细胞培养

正常人食管上皮细胞Het-1A、食管癌细胞系TE-1、Eca-109、KYSE-410购自Procell(China),这些细胞培养在添加10%胎牛血清(FBS, Gemini Bio-Products, Woodland, CA, USA)和1%青霉素/链霉素(Beyotime Biotechnology, Shanghai, China)的DMEM中,在合适的条件下(5% CO_2、37 ℃)培养。

1.5 蛋白质印迹法(Western blot)

从正常人食管细胞株Het-1A及人食管癌细胞株Eca-109、TE-1和KYSE-410中提取蛋白质,经10%十二烷基硫酸钠(SDS)、5%聚丙烯酰胺(PAGE)凝胶电泳后进行转膜。用5%脱脂奶粉封闭1 h后,加入一抗(TRIM56, Abcam; GAPDH, Abcam)孵化膜4 ℃过夜。在与二抗孵育后,使用自动化学发光图像分析系统(Yuwei Biotechnology, Guangzhou, China)扫描并拍照。

1.6 定量逆转录聚合酶链反应(RT-qPCR)

使用TRIzol试剂(Invitrogen,Waltham,MA,USA)从正常人食管细胞株Het-1A及人食管癌细胞株Eca-109、TE-1和KYSE-410中提取细胞RNA。根据产品说明书合成cDNA,并使用SYBR Green PCR Master Mix在实时PCR系统中定量RNA表达,以*β-action*为对照,每个样品重复测试3次,以$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算基因表达量,应用Graphpad prism10软件对RT-qPCR结果进行分析,引物见表1。

表1 用于qPCR的引物

Tab 1 Primers were used for qPCR

基因名称	引物(5′~3′)
TRIM56	Forward:CTGCTTGGMGACTTCCTGAC
	Reverse:GTGGATGGTSCCGTTACTGAG
β-actin	Forward:AGCGAGCATCCCCCAAAGTT
	Reverse:GGGCACGAAGGCTCATCATT

1.7 免疫组化实验验证

收集2006年1月~2019年12月期间在右江民族医学院附属医院接受诊治的120例食管鳞癌患者的病例资料。纳入标准为病理诊断为原发性食管癌且术前未进行放化疗等针对肿瘤的特殊治疗,具有完整的临床及病理资料,同时选取食管癌旁组织30例,取材标准为距离肿瘤边缘1.5 cm,无肉眼可见肿瘤浸润,经病理学检查确认无明显恶性细胞浸润,对肿瘤组织及食管癌旁组织进行免疫组化染色,由2位以上高年资病理科医生采用双评分法进行结果判定[17]。首先依据染色强度打分:0分为阴性(无染色),1分为弱阳性(淡黄色),2分为中阳性(棕黄色),3分为强阳性(棕褐色)。然后将阳性细胞所占的百分比算分:0分为未见阳性细胞,1分为阳性细胞占1%~25%,2分为阳性细胞占26%~50%,3分为阳性细胞占51%~75%,4分为阳性细胞占76%~100%。最后将染色强度与阳性细胞百分比乘积计算分数,记分≥4为免疫反应阳性,记分<4分为免疫反应阴性。结果使用Image Pro Plus5.0软件进行量化审阅评定。本研究得到右江民族医学院伦理委员会批准,并按照《赫尔辛基宣言》中涉及人体受试者的医学研究伦理原则进行(伦理编号:2020042601)。

1.8 Transwell Assay

采用带有基质胶的Transwell小室进行transwell测定。消化细胞后使用无血清培养液重新悬浮细胞,将得到的细胞悬浮液添加到Transwell小室的上室中。Transwell小室外面充满完全培养基。细胞在37 ℃培养箱中培养24 h后,取出Transwell小室,用4%多聚甲醛和0.2%结晶紫(Beyotime,中国)固定染色。显微镜下观察定性研究,拍照计数。

1.9 划痕实验

转染后的Eca-109细胞以5×10^5个/孔铺板到6孔板中,当所有孔都充满细胞时,用10 μL的无菌移液枪,垂直于培养皿的背面划过细胞层,形成划痕。然后用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗3次,以去除未附着的细胞,并更换为新的无血清培养基。将培养皿放入37 ℃的恒温培养箱中培养24 h。之后,使用光学显微镜观察并记录划痕区域的细胞迁移情况。通过比较0 h和24 h时的细胞迁移区域,利用ImageJ软件计算出划痕愈合的百分比。

1.10 统计学处理

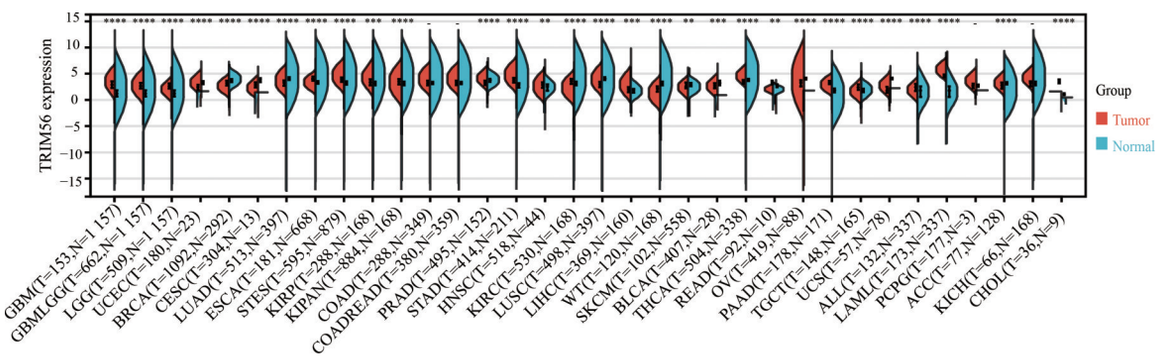
使用SPSS 26.0进行数据处理,通过χ^2检验和阳性率分析比较TRIM56在食管癌组织与癌旁组织中的表达差异。蛋白质印迹数据来源于3次独立重复试验,组间数据通过配对Student's *t*检验进行方差分析。作图时辅助使用ImageJ、GraphPad Prism 10和Photoshop软件。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 泛癌中TRIM56的表达谱

利用TCGA和GTEx数据库分析多种肿瘤组织和正常组织中TRIM56的表达水平。结果显示,TRIM56在以下17种肿瘤组织中的表达明显高于正常组织($P<0.05$),包括多形成性胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme,GBM)、胶质瘤(glioma,GBMLGG)、脑低级别胶质瘤(brain lower grade glioma,LGG)、食管癌(esophageal carcinoma,ESCA)、胃和食管癌(stomach and esophageal carcinoma,STES)、肾乳头状细胞癌(kidney renal papillary cell carcinoma、KIRP)、混合肾癌(pan-kidney cohort,KIPAN)、胃癌(stomach adenocarcinoma,STAD)、头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma,HNSC)、肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma,KIRC)、肝细胞肝癌(liver hepatocellular carcinoma,LIHC)、直肠腺癌(rectum adenocarcinoma,READ)、胰腺癌(pancreatic adenocarcinoma,PAAD)、睾丸癌(testicular germ cell tumors,TGCT)、白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)、急性髓细胞样白血病(acute myeloid leukemia,LAML)、胆管癌(cholangiocarcinoma,CHOL)。TRIM56在下列13种肿瘤组织中的表达水平明显低于正常组织($P<0.05$),包括子宫内膜癌(uterine corpus endometrial carcinoma,UCEC)、乳

腺浸润癌(breast invasive carcinoma,BRCA)、宫颈鳞癌和腺癌(cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma,CESC)、肺腺癌(lung adenocarcinoma,LUAD)、前列腺癌(prostate adenocarcinoma,PRAD)、肺鳞癌(lung squamous cell carcinoma,LUSC)、肾母细胞瘤(wilms tumor,WT)、皮肤黑色素瘤(skin cutaneous melanoma,SKCM)、膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma,BLCA)、甲状腺癌(thyroid carcinoma,THCA)、卵巢浆液性囊腺癌(ovarian serous cystadenocarcinoma,OV)、子宫肉瘤(terine Carcinosarcoma,UCSC)、肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma,ACC)(图1)。



不同肿瘤组织和正常组织中TRIM56的表达水平。红色或“T”用于表示肿瘤组织样本,蓝色或“N”用于表示正常组织样本;$^{**}P<0.01$;$^{***}P<0.001$;$^{****}P<0.000\ 1$

图1　TRIM56在正常组织和恶性组织中表达差异

Fig 1　TRIM56 expression variations between normal and malignant tissues

2.2　TRIM56表达与患者预后的相关性

利用R语言中的survival包(版本3.2.7)中的coxph函数,构建了COX比例风险模型[18]来评估基因表达对肿瘤患者预后的影响(图2)。通过Lo-

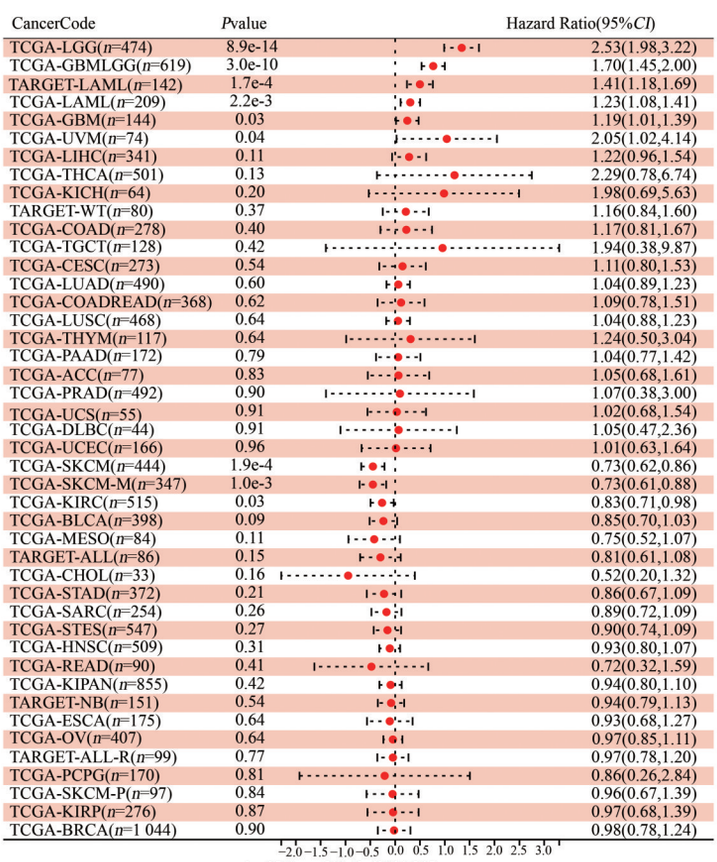
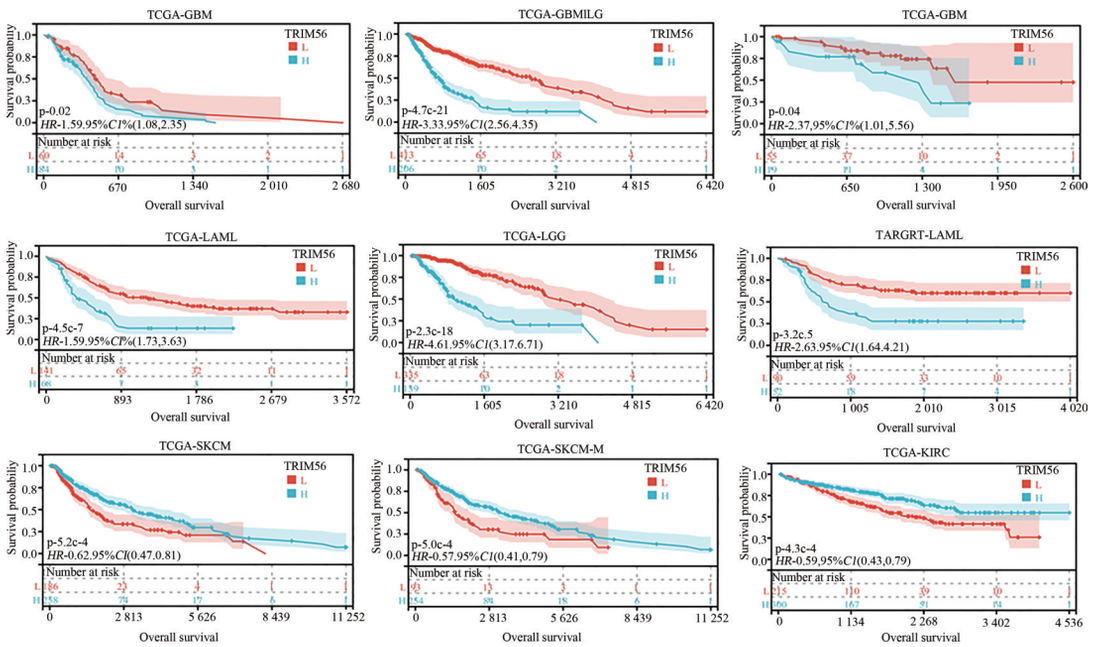


图2　TRIM56在不同肿瘤组织中的表达差异与肿瘤患者预后相关性

Fig 2　The expression differences of TRIM56 in various tumor tissues and their correlation with the prognosis of cancer patients

grank检验对统计结果进行了显著性评估，观察到在6种肿瘤类型，包括GBMLGG、LGG、LAML、GBM、葡萄膜黑色素瘤（uveal melanoma，UVM）、LAML中TRIM56高表达提示患者预后差，在3种肿瘤类型，KIRC、SKCM、SKCM-M中TRIM56低表达提示患者预后差。结果表明，患者总生存期与TRIM56表达有关（图3）。



6种TRIM56高表达肿瘤患者和3种TRIM56低表达肿瘤患者的生存曲线；$P<0.05$具有统计学意义。

图3　TRIM56表达水平与多种肿瘤患者生存率的相关性分析

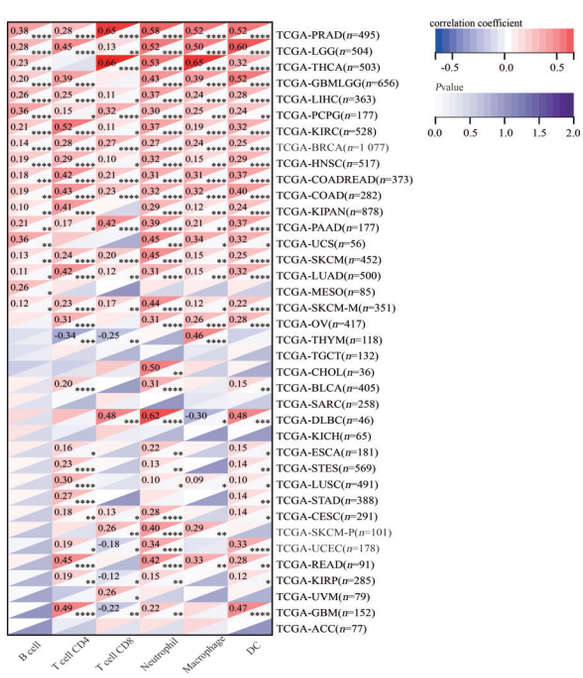
Fig 3　Analysis of the Correlation between TRIM56 Expression Levels and Survival Rates in Various Cancer Types

2.3　TRIM56表达与免疫细胞浸润相关性

利用TCGA和GTEx数据库分析肿瘤组织中免疫细胞浸润评分与TRIM56表达的相关性。最终获得了38种肿瘤类型中9 406个肿瘤样本的6类免疫细胞浸润评分，应用Rpsych包（版本2.1.6）中的corr.test函数，对*TRIM56*基因表达与肿瘤中免疫细胞浸润评分之间的Pearson相关性进行了计算。以确定相关的浸润评分。结果显示，在以上34种肿瘤中，TRIM56表达与免疫浸润明显相关，包括BLCA、BRCA、CESC、CHOL、COAD、COAD-READ、DLBC、ESCA、GBM、GBMLGG、HNSC、KIPAN、KIRC、KIRP、LGG、LIHC、LUAD、LUSC、间皮瘤（mesothelioma，MESO）、OV、PAAD、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤（pheochromocytoma and paraganglioma，PCPG）、PRAD、READ、SKCM-M、SKCM-P、SKCM、STAD、STES、THCA、胸腺癌（thymoma，THYM）、UCEC、UCS、UVM（图4）。

2.4　TRIM56在食管癌组织和细胞中表达

对于正常人食管上皮细胞系Het-1A，qRT-PCR和Western blot结果表明TRIM56在食管癌细胞系中高表达，包括Eca-109、TE-1和KYSE-410，其中在



不同肿瘤组织中免疫细胞浸润评分与TRIM56表达的相关性分析，$R>0$和$P<0.05$为正相关；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$，$^{****}P<0.000\ 1$

图4　免疫细胞浸润与TRIM56表达之间的相关性分析

Fig 4　The relationship between TRIM56 expression and immune cell infiltration

Eca-109细胞中表达最明显(图5A、B),免疫组化结果显示,TRIM56在食管鳞状细胞癌中的表达高于癌旁组织(图5C)。TRIM56蛋白主要表达于食管鳞癌细胞质,120例食管鳞癌组织中阳性表达73例(60.8%),对应的30例癌旁组织阳性表达8例(26.7%)。通过χ^2检验证实,癌组织与癌旁组织之间TRIM56蛋白的表达差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

表2 TRIM56在食管鳞癌组织和癌旁组织的表达

Table2 Expression of TRIM56 in esophageal squamous carcinoma tissues and paracancerous tissues

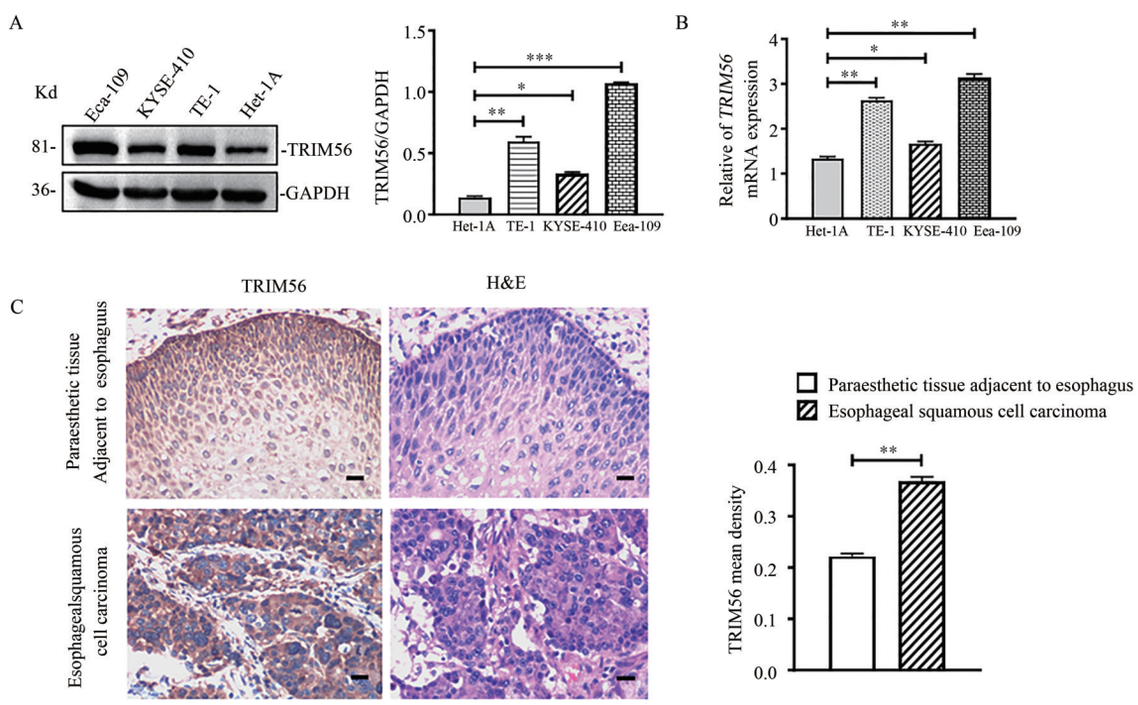
表达情况	癌组织(n)	癌旁组织(n)	χ^2	P
阳性	73	8	11.279	0.001
阴性	47	22		

2.5 过表达TRIM56促进食管癌细胞侵袭和迁移

为探究TRIM56对食管癌细胞的侵袭和迁移能力的影响,选取表达量最高的Eca-109细胞用于后续实验,运用慢病毒感染构建稳定的Eca-109过表达细胞系(OE-TRIM56)。qRT-PCR结果显示,与对照细胞相比,过表达组细胞的*TRIM56*表达量明显上调;Western blot结果显示,与对照细胞相比,OE-TRIM56细胞中TRIM56蛋白的表达量明显上调(图6A、B),由此验证过表达效率。Transwell实验结果显示过表达TRIM56的Eca-109细胞的侵袭能力比对照组明显增多(图6C),与Transwell实验的结果一致,划痕实验表明过表达TRIM56的Eca-109细胞的迁移能力增强(图6D)。由此,证明过表达TRIM56可以促进食管癌细胞的侵袭和迁移。

2.6 敲降TRIM56抑制食管癌细胞侵袭和迁移

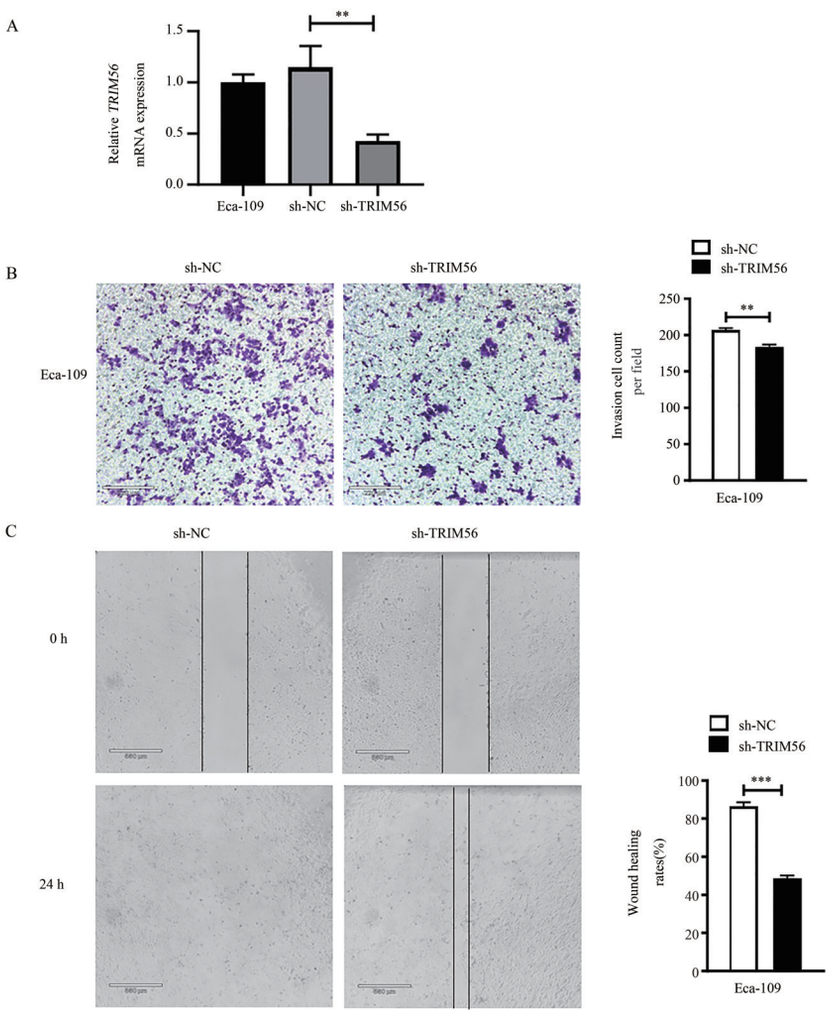
构建稳定的TRIM56敲降(sh-TRIM56)细胞系,qRT-PCR结果显示,与对照细胞相比,sh-TRIM56细胞中*TRIM56* mRNA的表达量明显下降(图7A);Western blot结果显示,与对照细胞相比,sh-TRIM56细胞中TRIM56蛋白的表达明显下调(图6B),由此验证敲降率。Transwell实验结果显示敲降TRIM56抑制食管癌细胞的侵袭能力(图7B),与Transwell实验的结果一致,划痕实验表明敲降TRIM56抑制食管癌细胞的迁移能力(图7C)。结果提示TRIM56敲降后,Eca-109细胞侵袭和迁移能力受到抑制。



A、B:Western blot、qRT-PCR方法验证TRIM56在正常食管细胞和食管癌细胞中的表达;C:免疫组化检测TRIM56在食管鳞癌组织和癌旁组织中的表达(比例尺=200 μm);$^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$

图5 食管癌细胞和组织中TRIM56表达的检测

Fig 5 Detection of TRIM56 expression in esophageal cancer cells and tissues



A：qRT-PCR证实敲降组细胞的*TRIM56*表达量明显下降；B：Transwell实验检测24 h的细胞侵袭作用（比例尺＝200 μm）；C：细胞划痕实验检测24 h细胞迁移率（比例尺＝560 μm）；$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

图7　敲降TRIM56可以抑制食管癌细胞Eca-109的侵袭和迁移

Fig 7　The knockdown of TRIM56 inhibits the invasion and migration of Eca-109 esophageal cancer cells

3　讨论

TRIM56是TRIM蛋白家族的一员，具有E3泛素连接酶活性，能够催化泛素分子与特定底物的结合[19]。目前少有关于对TRIM56进行泛癌分析的报道，由此本研究基于多个数据库和Sangerbox平台[20]从基因表达、生存预后和免疫浸润等角度对不同癌组织中TRIM56进行全面分析。本研究发现TRIM56在脑低级别胶质瘤等17种肿瘤组织中表达明显上调，在子宫内膜癌等13种肿瘤中的表达明显下调。其中LGG和GBMLGG在基因表达差异分析、预后分析、TIMER免疫浸润分析中都表现出明显的差异性，STES和STAD则在基因表达差异分析、TIMER免疫浸润分析中表现出明显差异性，KIRC则在基因表达差异分析、预后分析、TIMER免疫浸润分析中表现出明显差异性。Dong等[21]研究发现TRIM56可以通过调节FOXM1介导的DNA修复来抑制人胶质母细胞瘤的放射增敏。靶向TRIM56可能是逆转胶质母细胞瘤复发性放疗耐药性的有效方法。TRIM56通过调控IQGAP1的泛素化状态和CDC42的活化，明显增强了胶质瘤细胞的迁移和侵袭能力，其高表达与神经胶质瘤患者预后不佳密切相关。因此，TRIM56可被作为神经胶质瘤预后的可靠免疫相关生物标志物[22,23]。研究发现，TRIM56通过调控芳香烃受体（aryl hydrocarbon receptor，AHR）的泛素化，在抑制非小细胞肺癌的干细胞特性和化疗耐药性方面发挥了关键作用[24]。Peng等[25]研究发现TRIM56在肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）中通过泛素-蛋白酶体途径介导（TOX high mobility group box family member 3，TOX3）的降解，抑制了TOX3对MAPK和EMT信号通路的激活，从而减缓了HCC的恶性进展，是一个潜在的治疗靶点。此外，研究发现

TRIM56通过介导vimentin的泛素化和降解，对抗GP73介导的HCC转移起到关键作用，说明TRIM56在HCC转移中有抑癌作用，并为未来的治疗策略提供了新的方向[26]。由此可见TRIM56通过调控关键分子的泛素化和降解，影响DNA修复、信号通路激活、细胞迁移与侵袭、肿瘤干细胞特性和化疗耐药性，在不同类型肿瘤发挥双重作用，既可作为抑癌因子延缓肿瘤恶性进展，又因其高表达在某些情况下与患者预后不佳相关，是一个重要的潜在治疗靶点和预后生物标志物。

目前国内外尚无TRIM56在食管癌中的具体作用机制的研究报道。研究表明，TRIM56在食管癌组织和细胞中高表达，过表达TRIM56可促进Eca-109细胞的侵袭和迁移，沉默TRIM56可抑制Eca-109细胞的侵袭和迁移（图8），提示TRIM56在食管癌中可能发挥癌基因的作用，并有潜力成为食管癌诊断与治疗的重要靶点。

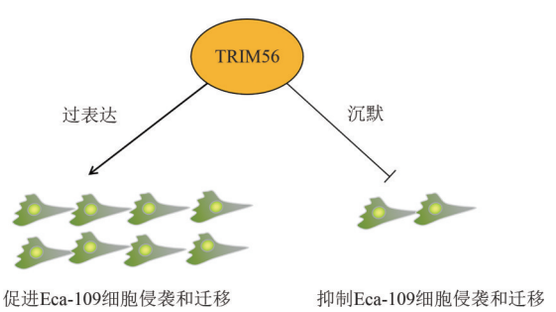


图8　TRIM56促进Eca-109细胞侵袭和转移

Fig 8　TRIM56 promotes invasion and migration of Eca-109 cells

本研究运用生物信息学方法，对TRIM56在多种癌症中的表达模式及其与预后的相关性进行了分析，旨在全面理解TRIM56在肿瘤生物学中的功能。通过体外实验，本研究初步探讨了TRIM56在食管癌细胞中的作用。本研究虽通过体外实验初步证实了TRIM56对食管癌细胞侵袭和迁移的影响，但存在局限性：一方面，研究仅限于体外细胞层面，未能深入剖析其分子机制，缺乏对信号通路和调控网络的系统性探索；另一方面，未构建动物模型，无法验证TRIM56在体内的作用。因此，未来的研究需要在细胞和动物模型中进一步探究TRIM56在食管癌发生、发展中的潜在机制，对信号通路和调控网络进行深入研究，以完善理论基础并为临床应用提供更有力的支持。

作者贡献度说明：

高洁：文献查找，归纳总结，论文撰写等工作；李日著：对文章整体把控和文章内容审校；冯雪萍：负责完成实验设计和写作逻辑梳理；丁浩：负责实验指标检测；韦晓英：负责统计分析。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1　Watanabe M, Otake R, Kozuki R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer[J]. Surg Today, 2020, 50(1): 12-20.

2　Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2024, 46(3): 221-231.

3　Niu C, Liu Y, Wang J, et al. Risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and its histological precursor lesions in China: A multicenter cross-sectional study [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1):1034.

4　Li W, Liu J, Zhao H. Identification of a nomogram based on long non-coding RNA to improve prognosis prediction of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(2) 1512-1526.

5　Zhang X, Yang R, Wang H, et al. Inhibition of p62-Keap1-Nrf2 pathway activation by realgar promotes the inhibition of esophageal cancer cell proliferation, migration, and ferroptosis [J]. Curr Drug Deliv, 2024, 21(2): 236-248.

6　Tsuchida T, Zou J, Saitoh T, et al. The ubiquitin ligase TRIM56 regulates innate immune responses to intracellular double-stranded DNA[J]. Immunity, 2010, 33(5): 765-776.

7　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.

8　Wang J, Liu B, Wang N, et al. TRIM56 is a virus- and interferon-inducible E3 ubiquitin ligase that restricts pestivirus infection[J]. J Virol, 2011, 85(8): 3733-3745.

9　Xue M, Zhang K, Mu K, et al. Regulation of estrogen signaling and breast cancer proliferation by an ubiquitin ligase TRIM56[J]. Oncogenesis, 2019, 8(5):30.

10　Ding X, Xu J, Wang C, et al. Suppression of the SAP18/HDAC1 complex by targeting TRIM56 and Nanog is essential for oncogenic viral FLICE-inhibitory protein-induced acetylation of p65/RelA, NF-kappaB activation, and promotion of cell invasion and angiogenesis [J]. Cell Death Differ, 2019, 26(10): 1970-1986.

11　Yang X, Zhang Y, Xue Z, et al. TRIM56 promotes malignant progression of glioblastoma by stabilizing cIAP1 protein[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 336.

12　Yang Y, Mao FF, Guo L, et al. TRIM56 suppresses the malignant development of hepatocellular carcinoma *via* targeting RBM24 and inactivating the Wnt signaling

[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(2): 722-730.

13 Zhao L, Zhang P, Su XJ, et al. The ubiquitin ligase TRIM56 inhibits ovarian cancer progression by targeting vimentin[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(3): 2420-2425.

14 Chen Y, Zhao J, Li D, et al. TRIM56 suppresses multiple myeloma progression by activating TLR3/TRIF signaling[J]. Yonsei Med J, 2018, 59(1): 43-50.

15 Lu K, Sui Y, Fu L. Identification of TRIM56 as a potential biomarker for lung adenocarcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 2201-2213.

16 Yan H, Wang Z, Sun Y, et al. Cytoplasmic NEAT1 suppresses AML stem cell self-renewal and leukemogenesis through inactivation of Wnt signaling[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(22): e2100914.

17 Zhang X, Yu X, Jiang G, et al. Cytosolic TMEM88 promotes invasion and metastasis in lung cancer cells by binding DVLS[J]. Cancer Res, 2015, 75(21): 4527-4537.

18 Andersen PK, Gill RD. Cox′s regression model for counting processes: A large sample study[J]. Ann Stat, 1982, 4(10): 1121-1124.

19 Zhan W, Zhang S. TRIM proteins in lung cancer: Mechanisms, biomarkers and therapeutic targets[J]. Life Sci, 2021, 268: 118985.

20 Shen W, Song Z, Zhong X, et al. Sangerbox: A comprehensive, interaction-friendly clinical bioinformatics analysis platform[J]. IMeta, 2022, 1(3): e36.

21 Dong Y, Xiong Y, Zhou D, et al. TRIM56 reduces radiosensitization of human glioblastoma by regulating FOXM1-mediated DNA repair[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(9): 5312-5325.

22 Wang B, Wang Z, Li Y, et al. TRIM56: A promising prognostic immune biomarker for glioma revealed by pan-cancer and single-cell analysis[J]. Front Immunol, 2024, 15:1327898.

23 Zhang Q, Zheng J, Wu W, et al. TRIM56 acts through the IQGAP1-CDC42 signaling axis to promote glioma cell migration and invasion[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(3): 178.

24 Guan A, Dai Z, Jiang C, et al. PGRMC1 promotes NSCLC stemness phenotypes by disrupting TRIM56-mediated ubiquitination of AHR[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(7): 167440.

25 Peng Y, Yu J, Liu F, et al. Accumulation of TOX high mobility group box family member 3 promotes the oncogenesis and development of hepatocellular carcinoma through the MAPK signaling pathway[J]. Med Comm, 2024, 5(3): e510.

26 Hu X, Yuan S, Zhou S, et al. Golgi-protein 73 facilitates vimentin polymerization in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(12): 3694-3708.

［本文编辑］ 朱金月