



· 论 著 ·

# PARP1通过调节RNF144A抑制乳腺癌细胞凋亡

曹金玲<sup>1</sup>, 张 焯<sup>1</sup>, 张方淋<sup>2</sup>, 李大强<sup>1, 2</sup>

1. 复旦大学上海医学院生物医学研究院, 上海 200032 ;
2. 复旦大学肿瘤研究所, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 背景与目的: 乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤, 但其发病机制尚不清楚。我们前期研究发现环指蛋白144A (ring finger protein 144A, RNF144A) 调节多聚ADP核糖聚合酶1 [poly (ADP ribose) polymerase 1, PARP1] 的稳定性, 进而影响乳腺癌细胞对PARP抑制剂olaparib的敏感性。该研究旨在探讨PARP1是否对RNF144A具有调节作用及其对乳腺癌细胞凋亡的影响。方法: 利用免疫组织化学方法检测乳腺癌组织中PARP1的表达水平, 并分析PARP1表达水平与乳腺癌患者预后的关系。采用蛋白质印迹法 (Western blot) 检测过表达或者敲低PARP1对RNF144A蛋白水平的影响。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 检测敲低PARP1对RNF144A转录水平的影响。利用Annexin V -PE/7-AAD双染法流式细胞术检测细胞凋亡。结果: 在乳腺癌组织中PARP1表达阳性率为68%, 且高表达PARP1的患者预后较差。在敲低或过表达PARP1的HEK-293T和乳腺癌细胞中, RNF144A在mRNA水平无明显变化, 但其蛋白水平与PARP1表达呈负相关。Olaparib诱导细胞凋亡时, 过表达PARP1细胞凋亡率较低, 在过表达PARP1的细胞中重新过表达RNF144A后凋亡率有一定程度的恢复。结论: PARP1在乳腺癌细胞的表达水平与乳腺癌患者的预后相关, 可能在乳腺癌的发生、发展中扮演着癌基因的角色。PARP1调节RNF144A的蛋白水平但不影响其mRNA水平。PARP1可能通过负向调节RNF144A抑制乳腺癌细胞凋亡。

**[关键词]** 乳腺癌; 多聚ADP核糖聚合酶1; 预后; 环指蛋白144A; 凋亡

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.04.003

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)04-0257-08

**PARP1 inhibits apoptosis of breast cancer cells by regulating RNF144A** CAO Jinling<sup>1</sup>, ZHANG Ye<sup>1</sup>, ZHANG Fanglin<sup>2</sup>, LI Daqiang<sup>1,2</sup> (1. Institutes of Biomedical Sciences, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Cancer Institute of Fudan University, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LI Daqiang E-mail: daqiangli1974@fudan.edu.cn

**[Abstract]** **Background and purpose:** Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer, but its underlying mechanism remains elusive. The previous studies have demonstrated that ring finger protein 144A (RNF144A) regulates the stability of poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) and thus affects the sensitivity of breast cancer cells to PARP inhibitor olaparib. This study was designed to investigate whether PARP1 could regulate RNF144A and its effect on apoptosis of breast cancer cells following treatment with olaparib. **Methods:** Expression levels of PARP1 in breast cancer tissues were detected by immunohistochemistry, and the relationship between PARP1 expression levels and prognosis of breast cancer patients was analyzed. The effects of overexpression or knockdown of PARP1 on RNF144A protein and mRNA expression were detected by Western blot and real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR), respectively. Annexin V -PE/7-AAD double staining was used to detect apoptosis by flow cytometry. **Results:** The positive rate of PARP1 expression was 68% in normal breast tissues, and patients with high expression of PARP1 had poor prognosis. Modulation of PARP1 negatively regulated RNF144A at the protein but not mRNA level. Overexpression of PARP1 enhanced anti-apoptotic effect of cells following olaparib treatment. Moreover, introduction of RNF144A in PARP1 overexpressing cells rescued the anti-apoptotic effects of PARP1 overexpression in breast cancer cells following olaparib treatment. **Conclusion:** The expression levels of PARP1 are associated with the prognosis of breast cancer patients, and PARP1 may play an oncogenic role in the development and progression of breast cancer. PARP1 negatively regulates RNF144A at the protein level without affecting its transcription. PARP1

inhibits apoptosis of breast cancer cells partially through regulating RNF144A.

[Key words] Breast cancer; PARP1; Prognosis; RNF144A; Apoptosis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 发病率逐年增加, 死亡率居女性恶性肿瘤的前列<sup>[1]</sup>。多聚ADP核糖聚合酶1 [poly (ADP ribose) polymerase 1, PARP1] 是核酶PARP家族表达最为丰富的一种亚型<sup>[2-3]</sup>, 负责细胞内90%的聚ADP核糖聚合体的形成, 可以通过聚ADP核糖基化修饰各种核蛋白<sup>[3]</sup>。聚ADP核糖基化修饰在DNA损伤修复、染色质重塑、基因转录以及调节上皮-间充质转化等多种细胞生物学过程中扮演着重要的角色<sup>[2, 4-5]</sup>。2014年PARP抑制剂olaparib被批准用于BRCA基因突变的卵巢癌治疗, 确定了其在癌症治疗中的临床重要性, 证实了PARP1可以作为癌症治疗的一个新靶点<sup>[6]</sup>。尽管PARP1是PARP蛋白家族中被广泛研究的成员之一, 但它的许多生物学特征仍未被发现<sup>[3]</sup>。

环指蛋白144A (ring finger protein 144A, RNF144A) 是环指间环 (ring-between-ring, RBR) E3泛素连接酶家族中一个成员, 它的特点是具有3个重要的结构域, 包括RING1结构域、IBR结构域以及RING2结构域<sup>[7-11]</sup>。迄今为止, RNF144A的生物学功能和作用机制尚不清楚。已有文献报道RNF144A是DNA依赖性蛋白激酶 (DNA-dependent protein kinase, DNA-DPK) 的E3泛素连接酶, 可促进DNA损伤诱导的细胞凋亡<sup>[12]</sup>。本实验室的前期研究发现, RNF144A是一种潜在的肿瘤抑制基因<sup>[13]</sup>, 并且在乳腺癌细胞中RNF144A促进PARP1蛋白的泛素化修饰和降解, 从而影响乳腺癌细胞对PARP抑制剂olaparib的敏感性<sup>[14]</sup>。但是, PARP1是否对RNF144A具有调节作用尚未见报道。

本课题将探究PARP1是否对RNF144A具有调节作用, 以及这种调节作用对乳腺癌细胞凋亡的影响, 为进一步探索PARP1对RNF144A调节作用的机制奠定基础, 为临床上治疗乳腺癌提供新的理论依据和治疗思路。

## 1 材料和方法

### 1.1 临床资料

收集复旦大学附属肿瘤医院2017年1月—2017年6月经外科手术切除、病理学检查证实为I~III期乳腺癌患者标本142例, 患者均为女性, 年龄为26~77岁, 平均49.22岁。所有病例的临床资料完整, 术前均未进行任何放化疗 (表1)。本研究获得复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会的批准, 所有患者均知情同意。

表1 142例乳腺癌患者临床病理特征

Tab. 1 Clinicopathological features of 142 breast cancer patients		
Clinicopathological features	Number of patients	Percentage/%
Age/year		
≤50	85	59.86
>50	57	40.14
Menopausal status		
Premenopausal	88	62.0
Postmenopausal	54	38.0
Tumor size D/cm		
≤2	71	50.0
>2	71	50.0
Lymph node status		
Negative	70	49.3
Positive	72	50.7
Grade		
I - II	98	69.0
III	44	31.0
ER status		
Negative	76	53.5
Positive	66	46.5
PR status		
Negative	79	55.6
Positive	63	44.4
HER2 status		
Negative	68	47.9
Positive	74	52.1

ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

## 1.2 细胞培养与实验试剂

人胚肾上皮细胞HEK-293T、人乳腺癌细胞MDA-MB-231、MCF-7、Hs578T均来自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库/中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心, PARP1小干扰RNA (small interference, siRNA) 套装购自上海华津生物科技有限公司, 实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 试剂盒购自宝生物工程 (大连) 有限公司, Annexin V-PE/7-AAD细胞凋亡检测试剂盒购自上海翊圣生物科技有限公司, Neofect DNA转染试剂购自上海腾易生物科技有限公司, PARP抑制剂olaparib购自美国Selleck公司。pCDH-HA-PARP1质粒和pCDH-Flag-RNF144A质粒见文献报道<sup>[14]</sup>, pLVX-Flag-RNF144A质粒由本实验室自行构建。兔抗人RNF144A多克隆抗体购自美国Lifespan公司 (货号: LS-C162648), 鼠抗人PARP1单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司 (货号: sc-8007), 小鼠抗人Vinculin单克隆抗体购自美国Sigma公司 (货号: V9131), 山羊抗兔IgG二抗 (货号: 7076V) 和山羊抗小鼠IgG二抗 (货号: 7074V) 均购自美国Cell Signaling公司。

## 1.3 方法

### 1.3.1 免疫组织化学染色

实验操作按照免疫组织化学试剂盒说明书进行, 用PBS代替一抗作为阴性对照。将乳腺癌组织切片先行抗原修复, 加入PARP1一抗, 4℃温育过夜, 加二抗37℃温育30 min, 加显色剂显色。上面每个步骤间均用PBS冲洗3次, 每次3 min。然后采用苏木精复染, 脱水透明、封片、镜下观察。细胞核黄色着色细胞为阳性细胞。阳性判定按阳性细胞数及染色强度综合分析。显色细胞数<10%计1分, 11%~50%计2分, 51%~80%计3分, 大于80%计4分。染色强度: 不着色计0分, 浅黄色计1分, 棕黄色计2分, 褐黄色计3分。染色强度与细胞所占百分比的积分相乘, 0分为阴性, 1~4分为弱阳性, 4~6分为中等阳性, 大于6分为强阳性。

### 1.3.2 pCDH-HA-PARP1质粒和pLVX-Flag-RNF144A质粒慢病毒包装

计数铺HEK-293T细胞 ( $1 \times 10^7$ 个/10 cm培

养皿), 第2天转染目的质粒。慢病毒包装采用二质粒系统, 目的质粒: 包装质粒 (pMD2.G和psPAX2) = 1 : 1, 包装质粒pMD2.G : 包装质粒psPAX2 = 1 : 3。转染步骤参照Neofect DNA转染试剂说明书。转染48 h后收上清液, 用0.45 μm的无菌滤膜过滤器过滤, 过滤后的病毒上清液可以直接感染目的细胞, 也可以分装后保存在-80℃冰箱。

### 1.3.3 细胞全蛋白提取

弃去培养液, 用1×PBS漂洗细胞两次, 弃净。加入适量的含有蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂A、磷酸酶抑制剂B的RIPA裂解液, 使细胞的表面能被裂解液均匀覆盖, 4℃摇床上裂解20 min, 用刮子将细胞刮下后进行离心, 14 000 r/min, 4℃, 离心15 min, 将上清液转移至新的Eppendorf试管中, 然后用BCA法定量。蛋白样品定量配制完成后在100℃的金属浴中煮5 min, 离心混匀即可。

### 1.3.4 蛋白质印迹法 (Western blot) 检测

按照十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 凝胶的配方制备合适浓度的SDS-PAGE凝胶胶板。将制备好的SDS-PAGE胶板安装好, 加入电泳缓冲液, 将蛋白样品取合适的体积加入到凝胶内的上样孔中, 90 V电压电泳, 电泳完毕后开始转膜, 用甲醇激活PVDF膜, 准备4张滤纸, 分别在转膜夹板两侧覆盖上一张海绵及两张滤纸, 将PVDF膜、PAGE凝胶放在转膜夹板的滤纸上夹好, 按照电源的正负放入转膜槽内, 90 V转膜。转膜完毕后, 根据目的条带大小切膜, 晾干, 甲醇激活, 采用5%的牛血清白蛋白室温封闭1 h。加入一抗RNF144A (1 : 1 000稀释)、PARP1 (1 : 1 000稀释) 以及Vinculin (1 : 10 000稀释), 4℃摇床上温育过夜。第2天用1×PBST洗膜3次, 每次10 min, 加入对应于一抗种属来源的HRP标记的二抗 (山羊抗兔IgG二抗和山羊抗小鼠IgG二抗均为1 : 5 000稀释), 在室温摇床上温育1~2 h, 用1×PBST洗膜3次, 每次10 min, 然后曝光成像。



### 1.3.5 RTFQ-PCR检测

按照TRIzol法提取细胞RNA, 然后按照宝生物工程(大连)有限公司反转录试剂盒说明书将提取的RNA反转录成cDNA。使用10  $\mu$ L体系, 包括4  $\mu$ L模板(cDNA稀释5倍), 1  $\mu$ L前引物和后引物混合物(前引物和后引物混合物浓度为2  $\mu$ mol/L), 5  $\mu$ L 2  $\times$  SYB GREEN Mix, 3个复孔。采用PCR仪器完成RTFQ-PCR后进行数据处理, 其中使用的引物见表2。

表2 RTFQ-PCR使用的引物信息

Tab. 2 Primer sequences for RTFQ-PCR analysis

Primer	Sequence (5'-3')
<i>RNF144A</i>	
Forward	CCACCTACAGGAGAACGAG
Reverse	TCCGACAGGGATCAAACA
<i>GAPDH</i>	
Forward	CGAGATCCCTCCAAAATCAA
Reverse	TTCACACCCATGACGAACAT
<i>PARP1</i>	
Forward	CTGGGGAGTCGGCGATCTT
Reverse	GGTTACCCACTCCTTCCGGT

### 1.3.6 Annexin V-PE/7-AAD双染法流式细胞术检测细胞凋亡的功能恢复实验

计数铺MCF-7细胞, 第2天密度汇合至50%, 按照设计好的实验, 用慢病毒表达空载体、HA-PARP1和HA-PARP1+Flag-RNF144A感染MCF-7细胞, 10 cm培养皿加培养基6 mL, 慢病毒加3 mL(慢病毒HA-PARP1:慢病毒Flag-RNF144A=1:1), 加Polybrene(终质量浓度为6  $\mu$ g/mL)提高慢病毒对细胞的感染效率, 24 h后加PARP抑制剂olaparib(终浓度20  $\mu$ mol/L)诱导细胞凋亡, 对照组加DMSO试剂处理。加药24 h后收集细胞, 按照Annexin V-PE/7-AAD细胞凋亡检测试剂盒(货号: 40310ES60)说明书处理细胞, 处理好的细胞采用流式细胞术检测细胞凋亡。

### 1.4 统计学处理

实验中所有的数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两个样本间比较均使用 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

## 2 结果

### 2.1 PARP1表达水平与乳腺癌患者的预后有关

免疫组织化学染色结果显示PARP1染色阳性主要为细胞核黄色着色。图1A显示PARP1在乳腺癌组织中不同的染色强度, PARP1高表达(强阳性、中等强度阳性、弱阳性)97例, PARP1低表达(阴性)45例。采用Kaplan-Meier方法分析两者总生存和无复发生存情况, 经Log-rank检验分析发现PARP1高表达的乳腺癌患者总生存率( $P=0.043$ )与无病生存率( $P=0.034$ )较低。这些结果表明PARP1表达水平与乳腺癌患者的预后相关, PARP1在乳腺癌的发生、发展过程中可能扮演着癌基因的角色(图1)。

### 2.2 过表达PARP1下调RNF144A蛋白表达水平

在共转染RNF144A和PARP1的HEK-293T细胞中, 随着PARP1的逐渐增加, RNF144A的蛋白表达量逐渐下降, 说明在HEK-293T细胞中PARP1在蛋白水平负向调控RNF144A。我们又在HEK-293T、MCF-7中瞬时过表达PARP1, 采用Western blot检测RNF144A的蛋白表达。结果显示过表达PARP1后, RNF144A的蛋白水平降低(图2)。

### 2.3 敲低PARP1增加RNF144A蛋白表达水平但对其mRNA表达水平没有影响

为了进一步确定细胞中PARP1对RNF144A的调节作用, 我们在乳腺癌细胞MCF-7中, 利用短发夹RNA(shRNA)干扰PARP1的表达, 在MCF-7、Hs578T和HEK-293T中用siRNA敲低PARP1, 然后用Western blot检测RNF144A的蛋白表达。结果显示, 在PARP1敲低的情况下, RNF144A的蛋白表达水平明显上升。为了检测PARP1是否影响RNF144A转录水平, 我们在敲低了PARP1的MCF-7、Hs578T和HEK-293T共3株细胞中, 采用RTFQ-PCR检测了RNF144A的mRNA表达水平。结果显示, 敲低PARP1对RNF144A mRNA水平没有明显影响(图3)。这些结果说明PARP1在蛋白水平而非转录水平调节RNF144A。

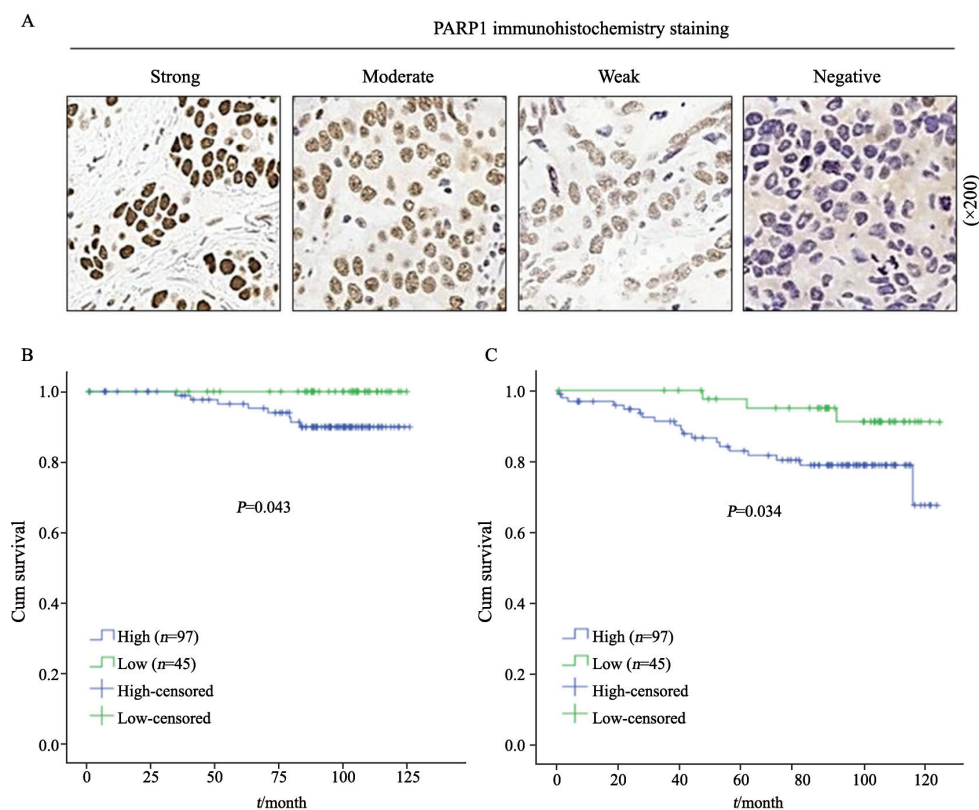


图1 免疫组织化学染色PARP1表达水平与乳腺癌患者生存率的相关性分析

Fig. 1 The analysis of correlation between PARP1 expression level and survival rate of breast cancer patients by immunohistochemistry

A: Representative images of immunohistochemical staining of PARP1 in breast cancer tissues; B: Kaplan-Meier survival analysis of overall survival (OS) of breast cancer patients; C: Kaplan-Meier survival analysis of disease-free survival (DFS) of breast cancer patients

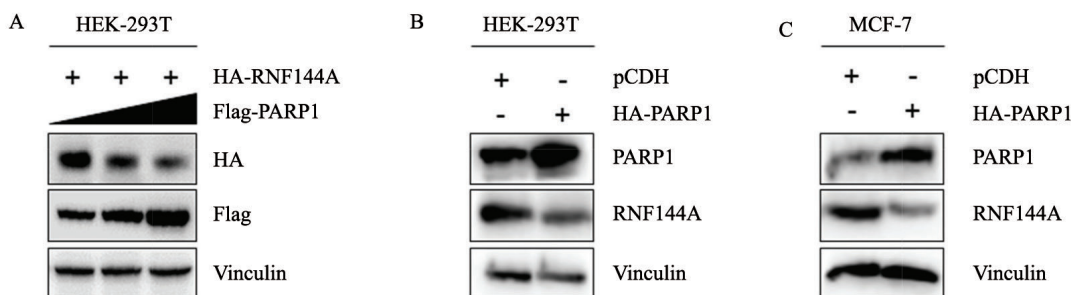


图2 Western blot 检测过表达PARP1对RNF144A蛋白表达水平的影响

Fig. 2 The effects of PARP1 overexpression on protein expression levels of RNF144A detected by Western blot

A: HEK-293T cells were transfected with HA-RNF144A with or without increasing doses of Flag-PARP1. After 48 h of transfection, cells were subjected to immunoblotting analysis with the indicated antibodies; B-C: HEK-293T (B) and MCF-7 (C) were transfected with plasmid DNAs encoding empty vector pCDH or HA-PARP1. After 48 h of transfection, cells were harvested for immunoblotting analysis with the indicated antibodies

## 2.4 PARP1通过调节RNF144A抑制MCF-7细胞的凋亡

为了探讨PARP1调节RNF144A对乳腺癌细胞凋亡的影响，我们在MCF-7细胞中瞬时共转染空载体、HA-PARP1和HA-PARP1+Flag-RNF144A，24 h后加20 μmol/L的PARP抑制剂olaparib诱导细

胞凋亡。采用流式细胞术分析结果显示在DMSO处理组空载体、HA-PARP1和HA-PARP1+Flag-RNF144A表达细胞的凋亡率（早期凋亡+晚期凋亡，下同）分别为（8.1±0.5）%、（5.4±0.1）%和（6.8±0.3）%。经olaparib处理24 h后空载体、HA-PARP1和HA-PARP1+Flag-RNF144A

表达细胞的凋亡率分别为 (19.35±0.5)%、(13.25±0.45)%和(16.3±0.9)%。在DMSO以及olaparib处理组,与表达空载体的细胞相比,过表达PARP1后细胞凋亡率有所下降,但在过表达PARP1的细胞里重新过表达RNF144A后,凋亡

率有一定程度的恢复,差异有统计学意义(图4)。这些结果表明RNF144A在一定程度上能解除PARP1对乳腺癌细胞的凋亡抑制作用,因此我们推测PARP1通过调节RNF144A抑制乳腺癌细胞的凋亡。

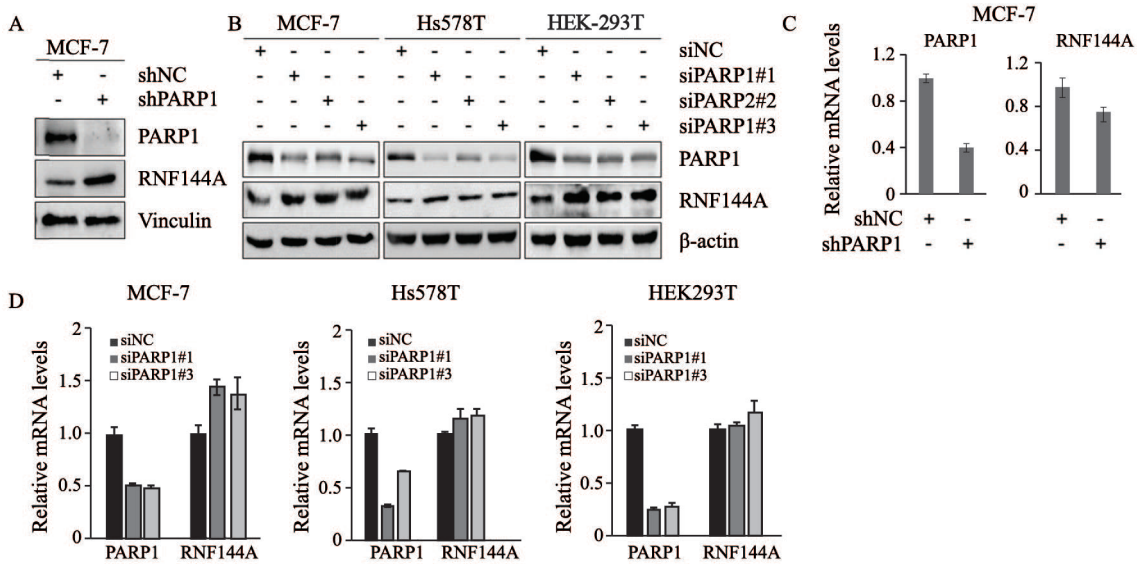


图3 Western blot和RTFQ-PCR分析敲低PARP1对RNF144A蛋白与mRNA表达水平的影响

Fig. 3 The effects of PARP1 knockdown on protein and mRNA expression levels of RNF144A detected by Western blot and RTFQ-PCR

A: MCF-7 cells stably expressing shNC or shPARP1 were subjected to immunoblotting analysis with the indicated antibodies; B: MCF-7, Hs578T and HEK-293T cells were transfected with negative control siRNA (siNC) or three different siRNAs targeting human PARP1 (siPARP1 #1-3), after 48 h of transfection, cells were harvested and subjected to immunoblotting analysis with indicated antibodies; C: MCF-7 cells stably expressing shNC or shPARP1 were subjected to RTFQ-PCR analysis of PARP1 and RNF144A mRNA levels; D: MCF-7, Hs578T and HEK-293T cells were transfected with siNC or three siPARP1s (#1-3), after 48 h of transfection, cells were subjected to RTFQ-PCR analysis of PARP1 and RNF144A mRNA levels

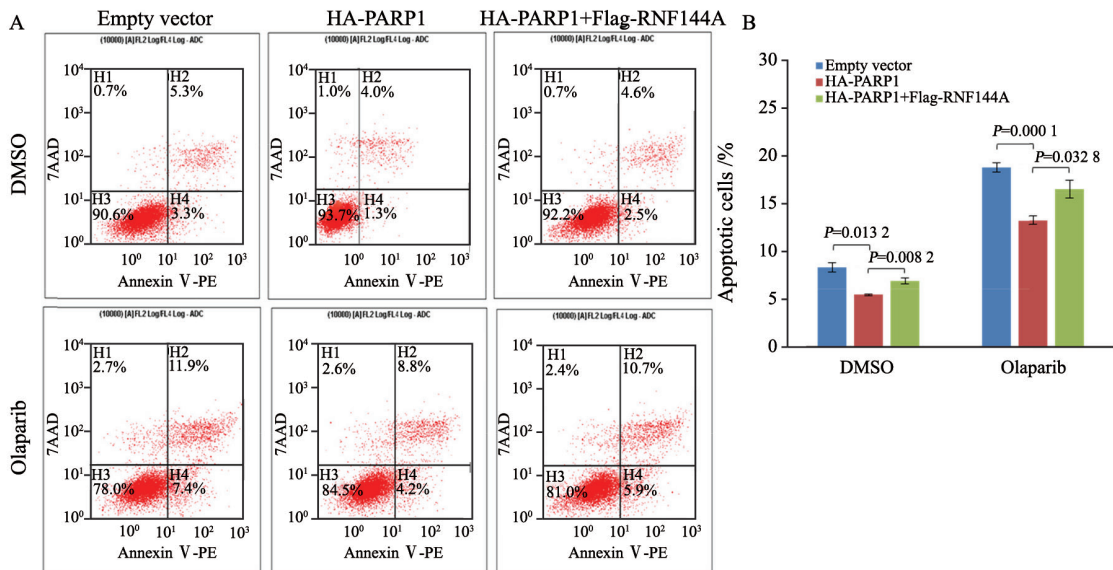


图4 Annexin V-PE/7-AAD双染法流式细胞术检测MCF-7细胞凋亡

Fig. 4 Flow cytometry analysis of apoptosis of MCF-7 cells using Annexin V-PE/7-AAD double staining

A: MCF-7 cells were treated with DMSO or olaparib for 24 h and subjected to flow cytometry analysis of apoptosis using Annexin V-PE/7-AAD double staining, the representative images of flow cytometry analysis were shown; B: The quantitative results of the percentage of apoptotic cells were shown



### 3 讨 论

乳腺癌是一种具有较高异质性的肿瘤<sup>[15]</sup>，根据不同的分子分型治疗方法不尽相同。尽管我们在乳腺癌治疗方面的研究取得了很大的进展，乳腺癌仍然是女性癌症死亡的主要原因<sup>[16]</sup>。

PARP1和RNF144A在乳腺癌的发生、发展和凋亡调控等生物学过程中发挥着重要作用。Diamantopoulos等<sup>[17]</sup>的研究显示，PARP1在DNA损伤时通过与DNA损伤部位结合，招募修复酶，修复DNA损伤，但如果损伤严重，它可能通过半胱天冬酶活化导致细胞凋亡。Ho等<sup>[18]</sup>的研究显示，当细胞遭受持续或严重的DNA损伤时，RNF144A通过诱导DNA-DPK泛素化降解参与p53介导的细胞凋亡。目前PARP1对RNF144A的调节作用还鲜见报道。蛋白质丰度的直接影响因素包括相应蛋白质对应的mRNA丰度、蛋白质合成速率和降解速率。通过敲低和过表达PARP1后，检测RNF144A蛋白和mRNA水平后发现PARP1从蛋白水平上调控RNF144A，而对其转录水平无影响。关于PARP1对E3泛素连接酶的调节作用机制，Zhou等<sup>[19]</sup>的研究表明，端锚聚合酶（PARP的一种）可以聚ADP核糖基化E3泛素连接酶RNF146，随后泛素化聚ADP核糖基化的RNF146，导致RNF146经26s蛋白酶体途径降解<sup>[19]</sup>。本文探讨了PARP1在蛋白水平上对RNF144A有调节作用，但其调控机制还需进一步探讨。

癌症的一个重要特征是对细胞凋亡具有固有或获得性抵抗<sup>[20]</sup>。目前越来越多的研究者认为药物的疗效与其诱导细胞凋亡的能力有关。肿瘤细胞对治疗的反应是发生凋亡并在体液循环中释放细胞成分。因此，这些成分可以作为评估治疗反应的生物标志物，但是介绍这种方法的文献资料很少，还需要大规模的前瞻性研究来验证这种方法并更充分地阐明其临床用途<sup>[15]</sup>。我们的免疫组化和Kaplan-Meier分析说明PARP1表达水平高与乳腺癌患者生存率有关，因此PARP1对RNF144A的调节作用可能与患者预后直接的临床相关性。

Annexin V-PE/7-AAD双染法流式细胞术检测细胞凋亡功能恢复实验结果显示，RNF144A能解除PARP1对小分子抑制剂olaparib诱导的细胞凋亡的抑制作用。细胞凋亡的目的在于清除受损细胞，此功能障碍会导致肿瘤的发生、发展<sup>[21]</sup>。因此，诱导肿瘤细胞凋亡是抗癌治疗中的重要环节。

本研究显示PARP1通过调节RNF144A抑制乳腺癌细胞的凋亡，过表达RNF144A能解除PARP1对olaparib诱导的细胞凋亡的抑制作用，本研究结果对乳腺癌患者预后、乳腺癌细胞凋亡耐药、化疗药及肿瘤小分子抑制剂的疗效的研究均具有临床指导意义，可望为乳腺癌的分子靶向治疗提供新的线索。

#### [参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] WANG L, LIANG C, LI F, et al. PARP1 in carcinomas and PARP1 inhibitors as antineoplastic drugs [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): E2111.
- [3] JUBIN T, KADAM A, GANI A R, et al. Poly ADP-ribose polymerase-1: beyond transcription and towards differentiation [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 63: 167-179.
- [4] RAJAWAT J, SHUKLA N, MISHRA D P. Therapeutic targeting of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) in cancer: current developments, therapeutic strategies, and future opportunities [J]. *Med Res Rev*, 2017, 37(6): 1461-1491.
- [5] MASHIMO M, MOSS J. Functional role of ADP-ribosyl-acceptor hydrolase 3 in poly(ADP-ribose) polymerase-1 response to oxidative stress [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2016, 17(7): 633-640.
- [6] WANG Y Q, WANG P Y, WANG Y T, et al. An update on poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) inhibitors: opportunities and challenges in cancer therapy [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(21): 9575-9598.
- [7] SPRATT D E, WALDEN H, SHAW G S. RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions [J]. *Biochem J*, 2014, 458(3): 421-437.
- [8] UCHIDA C, KITAGAWA M. RING-, HECT-, and RBR-type E3 ubiquitin ligases: involvement in human cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2016, 16(2): 157-174.
- [9] DOVE K K, KLEVIT R E. RING-between-ring E3 ligases: emerging themes amid the variations [J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(22): 3363-3375.
- [10] SMIT J J, SIXMA T K. RBR E3-ligases at work [J]. *EMBO*

- Rep, 2014, 15(2): 142-154.
- [ 11 ] EISENHABER B, CHUMAK N, EISENHABER F, et al. The ring between ring fingers (RBR) protein family [ J ] . Genome Biol, 2007, 8(3): 209.
- [ 12 ] HO S R, LEE Y J, LIN W C. Regulation of RNF144A E3 ubiquitin ligase activity by self-association through its transmembrane domain [ J ] . J Biol Chem, 2015, 290(38): 23026-23038.
- [ 13 ] ZHANG Y, YANG Y L, ZHANG F L, et al. Epigenetic silencing of RNF144A expression in breast cancer cells through promoter hypermethylation and MBD4 [ J ] . Cancer Med, 2018, 7(4): 1317-1325.
- [ 14 ] ZHANG Y, LIAO X H, XIE H Y, et al. RBR-type E3 ubiquitin ligase RNF144A targets PARP1 for ubiquitin-dependent degradation and regulates PARP inhibitor sensitivity in breast cancer cells [ J ] . Oncotarget, 2017, 8(55): 94505-94518.
- [ 15 ] KADAM C Y, ABHANG S A. Apoptosis markers in breast cancer therapy [ J ] . Adv Clin Chem, 2016, 74: 143-193.
- [ 16 ] CORONA S P, SOBHANI N, IANZA A, et al. Advances in systemic therapy for metastatic breast cancer: future perspectives [ J ] . Med Oncol, 2017, 34(7): 119.
- [ 17 ] DIAMANTOPOULOS P T, SOFOTASIOU M, PAPADOPOULOU V, et al. PARP1-driven apoptosis in chronic lymphocytic leukemia [ J ] . Biomed Res Int, 2014: 106713.
- [ 18 ] HO S R, MAHANIC C S, LEE Y J, et al. RNF144A, an E3 ubiquitin ligase for DNA-PKcs, promotes apoptosis during DNA damage [ J ] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(26): 2646-2655.
- [ 19 ] ZHOU Z D, CHAN C H, XIAO Z C, et al. Ring finger protein 146/Iduna is a poly(ADP-ribose) polymer binding and PARsylation dependent E3 ubiquitin ligase [ J ] . Cell Adh Migr, 2011, 5(6): 463-471.
- [ 20 ] MOHAMMAD R M, MUQBIL I, LOWE L, et al. Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer [ J ] . Semin Cancer Biol, 2015, 35(Suppl): 78-103.
- [ 21 ] BREUNIG C, PAHL J, KÜBLBECK M, et al. MicroRNA-519a-3p mediates apoptosis resistance in breast cancer cells and their escape from recognition by natural killer cells [ J ] . Cell Death Dis, 2017, 8(8): e2973.

(收稿日期: 2019-01-06 修回日期: 2019-03-29)

## 《肿瘤影像学》杂志2019年征订启事

《肿瘤影像学》杂志自1992年创刊以来深受医学界赞颂, 1998年经原国家科委、中央新闻出版总署批准为国内外公开正式发行的期刊, 刊号: ISSN 1008-617X, CN31-2087/R。杂志由优质铜版纸印制, 大16开, 64页/期, 双月刊。被中国科技核心期刊、中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等收录。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性, 信息量大, 具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等医药院校收存和使用的学术刊物, 是临床医学影像医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮局订阅。

本刊季末出版, 邮发代号4-653, 定价每期15元, 每年共90元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》编辑部

通讯地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274 021-64175590-83574

E-mail: imaging109@163.com

网 址: www.zhongliuyingxiangxue.com

《肿瘤影像学》编辑部