



蛋白质翻译后修饰 SUMOylation 在肿瘤微环境中的功能作用*

赵盼盼¹⁾ 余俊旭²⁾ 车亚宁¹⁾ 梁慧仪¹⁾ 黄超^{1)**}

(¹⁾ 昆明理工大学医学院, 昆明 650031; ²⁾ 云南大学医学院, 昆明 650091)

摘要 目前肿瘤仍然是人类生存中无法克服的一大难题, 治疗方案多种多样, 但还未找到一种行之有效的办法。随着越来越多的研究发现, 人们把治疗肿瘤的目光投向了一种新的领域——肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME), 指癌细胞周围各种基质细胞的动态和复杂的环境。TME 是宿主免疫系统和肿瘤之间的关键交互区域, TME 内的细胞相互影响并与癌细胞相互作用以影响癌细胞的侵袭、肿瘤的生长和转移, 是治疗癌症的一个全新的方向。在 TME 复杂的环境中, 蛋白质的翻译后修饰 (post-translational modification, PTMs) 被证明在 TME 中发挥着重要的作用。PTMs 通过调节蛋白质的结构、空间定位和相互作用调控其功能。在 PTMs 中有一种可逆的翻译后修饰被称为 SUMOylation, 是通过小泛素样修饰物 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 靶向赖氨酸残基修饰的翻译后修饰, 是细胞过程中普遍存在的调控机制。SUMOylation 广泛参与致癌、DNA 损伤反应、癌细胞增殖、转移和凋亡, 在 TME 中发挥举足轻重的作用。本综述旨在总结蛋白质的 SUMOylation 动态修饰对多种免疫细胞的影响, 从而探究其在 TME 中发挥的作用。

关键词 肿瘤, 肿瘤微环境, 蛋白质翻译后修饰, SUMOylation

中图分类号 Q71

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0330

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 包括周围的免疫细胞、血管、细胞外基质、成纤维细胞、骨髓源性炎症细胞和信号分子以及一些特定的细胞类型。首先是内皮细胞, 它在肿瘤发展和免疫系统对肿瘤细胞的保护中起着关键作用, 其次是免疫细胞, 如巨噬细胞、调节性 T 细胞 (Treg 细胞)、辅助性 T 细胞 17 (Th17 细胞) 等, 这些细胞广泛参与人体的各种免疫反应和活动。即使目前对 TME 进行了广泛的研究, 找到许多研究方案, 但迄今尚未找到一种关键有效的通过影响 TME 治疗肿瘤的方法。小泛素样修饰物 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 是一组泛素样小蛋白质, 它以可逆的翻译后修饰方式附着在底物蛋白上, 称为 SUMOylation^[1]。SUMOylation 是调节细胞蛋白质结构和功能的主要机理之一, 是一种可逆的蛋白质翻译后修饰的过程, SUMOylation 和 deSUMOylation 中有许多关键的因子如 E2 结合酶 (ubiquitin-conjugating enzyme 9, UBC9)、SUMO 特异性蛋白酶 (sentrin-specific proteases, SENPs)

等, 在 TME 的信号通路以及各种免疫细胞中都发挥着重要作用。

SUMO 修饰介导目标底物的蛋白质-蛋白质相互作用, 并影响其亚细胞定位、稳定性和酶的功能^[2-3]。SUMO 的整体分子结构与泛素相似, 都具有 $\beta\alpha\beta\beta\alpha\beta$ 折叠结构和形成异肽键所需的二甘氨酸 (GG) 基序的保守位置^[4]。迄今, 已经在人类基因组中鉴定了 5 种 SUMO 亚型 (SUMO1~5)^[5-6]。SUMO1、SUMO2 和 SUMO3 在组织中普遍表达并被广泛研究, SUMO4 已知的信息有限, 仅有的报道显示其特定表达于肾脏、脾脏、淋巴结^[7-8] 和胎盘, 其功能尚未明确^[9], SUMO5 的功能作用目前还无人研究。SUMO2 是最丰富的家族成员, 它对胚胎发育至关重要, 可以弥补 SUMO1 和 SUMO3 的缺失^[10-12]。SUMO1 与 SUMO2、SUMO3 仅具有

* 云南省科技厅基础研究计划 (202101BE070001-004) 和国家自然科学基金 (82260461) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 15618940668, E-mail: c_huang@kust.edu.cn

收稿日期: 2023-08-14, 接受日期: 2023-11-22

约50%的序列同一性,而后两者在生化上无法区分;SUMO2和SUMO3在蛋白质的N端只有3个氨基酸不同,因此它们被称为SUMO2/3^[13]。SUMO优先附着在底物的SUMO共有ΨKxE基序上(Ψ表示疏水氨基酸,K是赖氨酸,x是任何氨基酸,E是谷氨酸),也有一些底物在非共有位点的赖氨酸处被SUMOylation^[14-16]。SUMO1和SUMO2/3修饰的蛋白质是不同的,尽管有些蛋白质可以被两种异构体修饰。

此外,在正常条件下,大部分SUMO1与靶蛋白结合,并且有游离的SUMO2/3可用于在应激条件下附着。应激损伤,例如热休克或缺血症,导致SUMO2/3修饰蛋白在细胞中的积累,这可能通过增加靶蛋白的溶解度而发挥细胞保护作用^[13]。在正常、无压力的条件下,蛋白质SUMOylation调节重要的细胞过程,如基因组稳定性、转录、翻译或蛋白质稳定性^[17]。本综述将详细介绍SUMOylation和deSUMOylation(SUMO去结合,是由SENPs家族调控的催化大量底物蛋白去SUMO化的过程),以及通路中各种成分在TME中所发挥的重要作用,旨在发现一种新的影响TME达到治疗肿瘤的新的治疗方案。

1 SUMO动态修饰系统

1.1 SUMOylation通路

SUMOylation主要通过一系列酶的协同作用来完成,包括SUMO活化酶(E1)、SUMO结合酶(E2)和SUMO连接酶(E3)^[18]。新合成的SUMO蛋白没有活性;它们需要通过SENPs进行蛋白质水解切割,以暴露其C端二甘氨酸基序,通过该基序它们可以与酶促机制和靶蛋白相互作用。SUMO通过由SUMO特异性酶E1、E2、E3催化的异肽键与靶蛋白中的赖氨酸残基结合。迄今,在SUMOylation途径中仅鉴定出一种E1活化酶(SAE1/2)和UBC9。UBC9能够在体外将SUMO与一些靶蛋白结合^[19]。在体内,E3连接酶的参与提供了更快的反应和特异性。SUMOylation类似于泛素化,也可以形成同种类型特异性的链的方式:SUMO2和SUMO3拥有一个内部赖氨酸,可以充当SUMO受体位点,而SUMO1没有此功能。因此,它可以作为链终止剂。SUMOylation是一种可逆且通常非常短暂的修饰,SUMO蛋白酶切割的SUMO部分在完成其功能后从靶蛋白中提取并且组装后可以重新进入SUMOylation循环(图1)。首

先,SENPs切割SUMO暴露其末端GG序列,成熟的SUMO与异二聚体E1结合,激活ATP依赖的酶(由SAE1和SAE2组成)。然后,通过酯交换反应,SUMO被转移到E2结合酶UBC9上,随后连接到目标蛋白中特定赖氨酸的ε-氨基上^[20]。E3连接酶是SUMOylation的特异性和效率所必需的。激活的STAT(PIAS)蛋白抑制剂家族是SUMO E3连接酶的主要类别,人类基因组有4个PIAS基因(PIAS1~4)^[21],编码7种蛋白质产物,PIAS1、PIAS2a(PIASxα)、PIAS2b(PIASxβ)、PIAS3、PIAS3L、PIAS4(PIASy)和PIASyE6^[22]。其他种类的SUMO E3连接酶包括充分表征的Ran结合蛋白2(RanBP2),以及少数其他E3连接酶,如ZNF451^[23]、多梳蛋白PC2(也称为CBX4)和三联基序(TRIM)蛋白家族的一些成员^[4, 24]。

SUMO通过与蛋白质中的赖氨酸残基共价结合来调节蛋白质功能,一旦与蛋白质共价结合,就会募集其他细胞蛋白质来调节该蛋白质的功能。募集通常涉及相互作用蛋白中SUMO和SUMO相互作用基序(SIM)之间的非共价相互作用,即相互作用蛋白中的一小段疏水氨基酸和酸性区域^[25-27]。标准SIM的主要核心由3~4个连续的疏水氨基酸组成,其序列组合为ψψψψ、ψxψψ或ψxxψ(其中ψ对映缬氨酸、异亮氨酸或亮氨酸,x为天冬氨酸、谷氨酸、丝氨酸或苏氨酸)。SIMs的疏水核心通常被带负电荷的氨基酸(如天冬氨酸或谷氨酸)所包围,这些氨基酸与SUMO表面的正贴片进行静电相互作用,增加了对SUMO的亲合力^[28]。此外,一些SIMs被称为Phospho-SIMs,在疏水核心附近含有磷酸化位点。磷酸化通过增加SIM的负电荷影响SUMO的结合亲和力,因此是一个潜在的调控位点^[29]。在某些方面,SUMOylation类似于任何可逆的蛋白质翻译后修饰,其中蛋白质结构的共价变化充当了改变蛋白质功能的开关。然而,与磷酸化或乙酰化等修饰不同的是,这些修饰涉及在蛋白质上添加一个小的化学基团,而SUMOylation是将一整个蛋白质附着在另一个蛋白质上。这种添加的蛋白质可以作为一个平台,通过SUMO-SIM相互作用招募各种SUMO相互作用蛋白。SUMO家族蛋白已经进化出一个疏水沟,专门用于这些相互作用,这可能决定了SUMO同种异构体的特异性^[30]。这种SIM相互作用的凹槽无疑是SUMO与其他泛素家族蛋白(如泛素)不同的原因之一。尽管单个SUMO-SIM相互作用相对较弱,但它们可以在不

同水平上产生巨大的影响,例如改变蛋白质的活性、定位和稳定性,触发大分子组装的形成或诱导相分离。SUMO-SIM相互作用在SUMO途径的大

多数酶中普遍存在,并在SUMO偶联和解偶联中发挥重要作用。

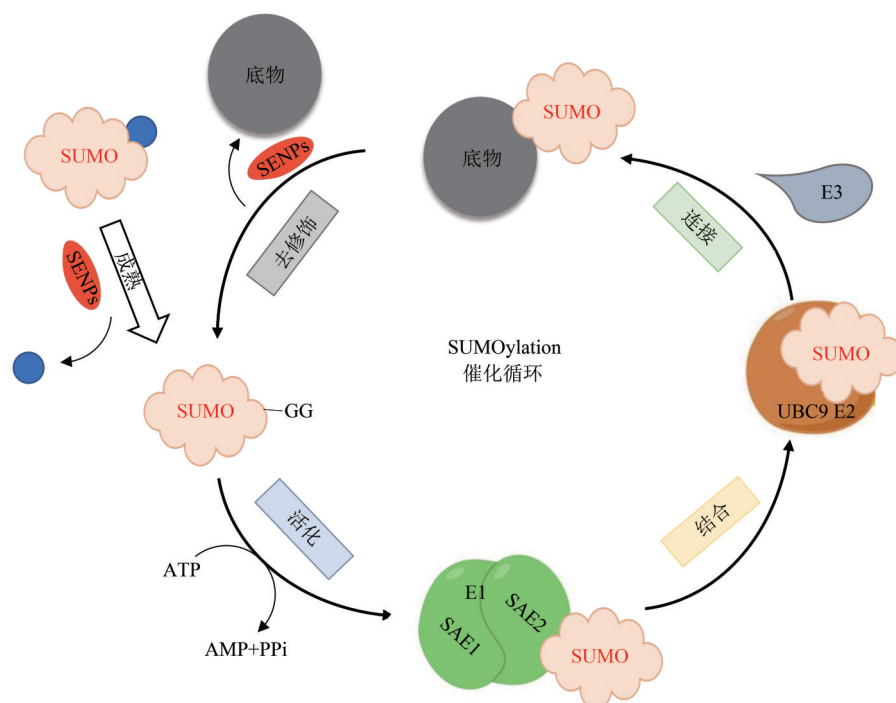


Fig. 1 Catalytic cycle of SUMOylation

图1 SUMOylation催化循环

成熟:小泛素样修饰物(SUMO)前体被SUMO特异性蛋白酶(SEN)家族成员切割,暴露出C端二甘氨酸基序。活化:SUMO的成熟形式被ATP依赖的E1酶SAE1/SAE2活化。结合:活化的SUMO被传递到E2结合酶UBC9的活性位点半胱氨酸。连接:SUMO连接到底物中特定的赖氨酸残基上,这通常需要E3连接酶。去修饰:SUMO蛋白被SENPs从底物上去除,游离的SUMO蛋白可用于另一个催化循环。

1.2 SENP家族基因结构

在过去几十年中,负责SUMOylation和deSUMOylation的酶一直是深入研究的对象^[31]。SUMOylation是一个动态的过程,所有SUMO蛋白最初都被翻译为不成熟的前体,它们必须由SENPs在其C端结构域上进行催化切割,成熟后与目标绑定。参与deSUMOylation过程的酶也属于SENPs家族^[32]。在哺乳动物中,已对6种不同的SENPs蛋白进行了表征(SEN1、2、3、5、6和7)^[31]。SEN1~7具有特定的、不同的亚细胞定位,并调节SUMO加工^[5]。例如,SEN1可以同时处理SUMO1、2和3,而SEN2优先处理SUMO2。同样,不同的SENPs成员具有不同的亲和力用于deSUMOylation(SEN1、2、3、5)或SUMO链(SEN6、7)^[33]。

2 SUMO系统在肿瘤微环境中的功能作用

2.1 SUMO动态修饰在肿瘤细胞中的作用

2.1.1 DNA损伤修复

在淋巴瘤中,SEN6的基因改变被认为是驱动淋巴瘤发生和基因不稳定性的的重要因素。SEN6对poly-SUMO2/3的切割在DNA损伤修复反应中起着重要作用^[34-36],因此SEN6的丧失会导致SUMOylation不受限制,从而影响一系列与DNA修复和基因组维护相关的蛋白质复合物的染色质驻留,如黏连蛋白(cohesin)复合物^[37-38]。这些复合物在细胞中起着关键作用,包括维持染色体稳定性、促进DNA损伤修复以及调控细胞周期等。当SEN6缺乏时,这些蛋白质复合物会从染色质中过早地释放出来,从而损害了对DNA损伤的应答,最终导致基因组不稳定性增加^[39]。这种基因组不

稳定性可能会导致细胞发生恶性转化, 进而形成淋巴瘤。总的来说, SENP6在淋巴瘤中的作用主要是通过调控SUMO化过程以及影响DNA修复和基因组维护相关蛋白质的功能, 从而影响淋巴瘤的发生和发展^[40]。

RAD50相互作用蛋白1 (RAD50-interacting protein 1, RINT1) 是一种与RAD50蛋白相互作用的蛋白质, 已被证明在细胞周期进程、染色体分离和端粒长度的维持以及内质网-高尔基体转运中发挥重要作用^[41-44]。最新研究结果表明, RINT1能够通过调节SUMO化过程来维持胰腺癌细胞的稳定^[45], 而SUMO通路抑制最近被证明可以诱导G2-M期阻滞和细胞凋亡^[46]。在RINT1缺乏的情况下SUMO化酶的活性或者定向性受到干扰, 导致某些蛋白质不能被正确地SUMO化, 或者SUMO化水平发生改变。这种干扰可能会影响到一系列与DNA修复和基因组维护相关的蛋白质复合物的染色质驻留, 从而影响到这些复合物在细胞中的功能。RINT1缺乏的细胞中, SUMO2和UBC9的下调证实了存在SUMO化缺陷将会影响参与DNA修复的蛋白质不能被正确地SUMO化, 那么它可能无法定位到DNA损伤的位置, 从而影响DNA修复的效率。

2.1.2 肿瘤转移

细胞外小泡 (EVs) 是内源性双层膜囊泡, 其作为分子货物载体来调节细胞间通讯, 可导致多种癌症的淋巴结 (lymph node, LN) 转移^[47]。EVs具有高度特异性的融合特性和受体细胞的摄取机制, 能够靶向调节肿瘤和TME, 这对于导致肿瘤转移的肿瘤细胞-TME串扰至关重要^[48-49]。肿瘤细胞分泌的EVs表达独特的整合素, 其选择性靶向器官的特异性细胞并促进转移性器官的靶向性。然而, EVs诱导的LN转移的潜在机制仍不清楚, 需要进一步研究。膀胱癌 (BCa) 细胞分泌的EVs通过长链非编码RNA (lncRNA) -ELNAT1的传输介导与人淋巴管内皮细胞 (HLECs) 的细胞间通讯, 并在培养的BCa细胞中以SUMOylation依赖性方式促进淋巴管生成和LN转移, 还诱导UBC9过度表达以催化hnRNPA1在赖氨酸113残基的SUMOylation。因此, SUMOylation在EVs的包装中发挥了重要作用, 它通过转运所需的内体分选复合物 (ESCRT) 介导分子的识别, 并促进它们装载到多泡体 (MVB) 中^[50-51]。SUMOylation修饰的hnRNPA2B1通过识别特定miRNA选择性地

将活性分子包装到EVs中。SUMOylation在自噬相关蛋白5 (ATG5) 的帮助下介导 α 突触核蛋白封装到EVs中, 这表明SUMOylation是分子分类成EVs的重要调节因子。然而, 触发SUMOylation以诱导EV包装的调节器和机制尚不清楚^[52]。

缺氧 (低氧供应) 有助于肿瘤转移, 部分原因是通过促进癌细胞的上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)。在裸鼠的异种移植肿瘤模型中, SENP1已被证明可以增强三阴性乳腺癌 (TNBC) 细胞的侵袭和肺转移^[53]。SENP1通过调节两种骨重塑蛋白质, 基质金属蛋白酶2 (MMP-2) 和 MMP-9, 通过缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF1 α) 信号通路促进前列腺癌的进展和骨转移^[54]。SENP2通过对TBL1/TBLR1的deSUMOylation来抑制膀胱癌细胞的侵袭和转移, 从而使MMP13的启动子失活^[55]。CBX4 (chromobox 4) 是一种编码蛋白的基因, 通过将组蛋白脱乙酰酶3 (HDAC3) 募集到结直肠癌中关键转录因子Runx2启动子上来抑制结直肠癌转移^[56]。CBX4还通过增强HIF-1 α 的SUMOylation, 增强了肝细胞癌细胞中低氧诱导的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达和血管生成^[57]。CBX4表达促进了在裸鼠原位移植肿瘤的进展和转移^[58]。Smad相互作用蛋白1 (SNIP1) 是TGF- β 和NF- κ B信号通路的转录抑制因子, 其SUMOylation由E3连接酶PIAS蛋白质增强并被SENP1/2抑制。SNIP1的SUMOylation增强了TGF- β 调控的细胞迁移和侵袭^[59]。肝细胞生长因子 (HGF) /c-Met信号在肝细胞癌中的EMT过程中起着重要作用。通过慢病毒介导的小发夹RNA (shRNA) 转导沉默SENP1已被证明可以抑制EMT, 并减少HGF诱导的肝细胞癌细胞的增殖和迁移^[60]。N-Myc下游调控基因2蛋白质 (NDRG2) 可被SUMO1共价修饰, 并抑制人肺腺癌细胞的生长、转移和侵袭^[61]。

2.2 SUMO动态修饰在免疫细胞中的作用

2.2.1 免疫细胞分化

已有研究表明, SENP1可以调控STAT5激活, 这对早期T细胞和B细胞的发育至关重要。STAT5是淋巴发育的关键调节因子, 由SUMO2修饰, 并由SENP1特异性调节。在缺乏SENP1的情况下, SUMO2修饰的STAT5在早期淋巴前体中积累, 导致其乙酰化和随后的信号转导受阻。淋巴细胞的发展受到转录因子和细胞因子的严格调控, 白介素-7

(IL-7) 是 T 细胞和 B 细胞发育过程中必不可少的非冗余细胞因子^[62]。它的受体由两条链 (IL-7R α 和常见的细胞因子受体 γ 链 (γ C)) 组成, 它们结合 Janus 激酶 3 (Jak3)。STAT5 是 IL-7R 下游的关键信号分子, 它包含两个高度相关的亚型 STAT5A 和 STAT5B, 这两个亚型由不同的基因编码, 在免疫细胞的发育和功能中起着关键作用。小鼠 *STAT5A* 和 *STAT5B* 基因的完全失活导致早期 T 细胞和 B 细胞发育的严重缺陷^[63]。在 SENP1 KO 小鼠中研究了 SENP1 在淋巴细胞发育中的作用^[64]。数据表明, SENP1 KO 小鼠在早期 T 细胞和 B 细胞发育中表现出严重缺陷。在缺乏 SENP1 的情况下, SUMOylated-STAT5 的积累导致 STAT5 活性和淋巴细胞发育的抑制。这些结果证明, SENP1 影响的 deSUMOylation 通路通过调控 STAT5 激活, 影响早期淋巴的发育过程^[65]。

2.2.2 免疫细胞的激活与抑制

病原体和宿主免疫系统之间的多方面相互作用是自然界中最活跃的相互作用之一。当宿主免疫系统试图有效地清除病原体时, 病原体利用宿主机制来逃避免疫反应。此外, 病原体不断进化, 给免疫系统带来巨大的、看不见的挑战^[66]。为了有效清除病原体, 宿主免疫系统在转录后和翻译后水平上利用多种细胞和分子机制。许多翻译后机制导致宿主细胞中靶蛋白的信号驱动修饰, 包括磷酸化、泛素化、亚硝基化和氧化病原体对宿主物种的生存构成了持续的挑战。作为对病原体的响应, 宿主免疫系统在细胞和分子水平启动各种机制, 包括导致信号通路启动的多种 PTMs。这种途径的网络导致在感染部位募集各种先天免疫成分和细胞, 并激活适应性免疫细胞, 这些细胞和先天免疫成分协同工作以对抗病原体。泛素化是最常见的 PTMs 之一, 宿主细胞利用泛素化对免疫反应途径进行时间和空间调节。在过去的十年中, 泛素家族蛋白, 特别是 SUMO, 已被证明广泛地参与宿主的免疫反应。SUMOs 是泛素样 (Ubl) 蛋白, 通过 SUMOs 化作用与多种蛋白质瞬时结合。SUMOs 主要通过共价修饰靶蛋白来发挥其作用。然而, SUMO 也与靶蛋白中的 SUMO-SIM 进行非共价相互作用。与泛素化不同, SUMOylation 改变了靶蛋白的定位、相互作用、功能或稳定性。

2.2.3 巨噬细胞

肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 作为 TME 中最主要的免疫细胞类型, 具有与癌症发展和发生相关的

多种功能, 它们促进肿瘤细胞逃逸到循环系统中, 并能抑制抗肿瘤免疫机制和反应。可以说巨噬细胞是 TME 的主要组成部分, 在促进癌症进展中起着关键作用。值得注意的是, 巨噬细胞被诱导成两种亚型, M1 (经典活化的巨噬细胞) 和 M2 (选择性活化的巨噬细胞), 称为巨噬细胞极化。M1 巨噬细胞的特征是产生促炎细胞因子, 而 M2 巨噬细胞的特征是产生抗炎细胞因子^[67]。在乳腺癌微环境中, Akt 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (Akt1) 是 SENP3 的底物, SENP3 缺失后 Akt1 SUMOylation 增强导致 Akt1 过度磷酸化和激活, 调节了巨噬细胞向 M2 亚型的极化, 从而促进了肿瘤的发展^[68]。

有报道表明, 缺氧条件也能直接影响巨噬细胞极化^[69]。缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 是细胞适应缺氧的关键调节因子, 影响巨噬细胞的功能和表型, 参与细胞凋亡、细胞增殖、肿瘤血管生成、炎症性疾病和感染^[70]。HIF-1 主要通过 α 亚基 (HIF-1 α) 发挥其生物学作用。翻译后修饰在调节 HIF-1 α 活性和稳定性中的重要性已得到充分证实^[71]。SUMOylation 可以抑制在缺氧状态下蛋白酶体对 HIF-1 α 的降解。SUMO2/3 可以修饰 HIF-1 α 的残基 K391 和 K477, 导致其转录活性降低。SENP3 对氧化应激和活性氧 (ROS) 高度敏感。巨噬细胞中的 ROS 积累通过抑制 SENP3 的蛋白酶体降解而提高其水平。升高的 SENP3 水平通过促进 HIF-1 α 的 deSUMOylation 来稳定 HIF-1 α 从而导致巨噬细胞产生促炎细胞因子^[72]。

2.2.4 Treg 细胞

Treg 细胞是辅助性 T 细胞的另一种亚型——抑制性 T 细胞, 是免疫反应达到高潮、维持外周耐受性和预防自身免疫疾病所必需的。在小鼠中的研究显示, UBC9 在 Treg 细胞中被选择性删除。这种 UBC9 缺陷型 Treg 细胞的稳态增殖存在一定缺陷, 其活化受损, 抑制活性降低。删除 UBC9 的 Tregs 会导致致命的自身免疫性疾病早期发作, 活化的 CD4⁺ T 细胞数量增加, 炎性细胞因子分泌增加, 包括抗 dsDNA 自身抗体在内的抗体增加, 以及多个器官中活化淋巴细胞的严重浸润。Tregs 中 UBC9 的缺乏表现为活化减弱、CTLA4、PD-1 和 ICOS 等抑制分子下调并且抑制性细胞因子 IL-10 的产生显著减少。TCR 信号转导缺陷会导致 Tregs 出现严重的 UBC9 缺陷, 进而导致 SUMOylation 的缺失、转录因子 IRF4 的稳定性和活性降低^[73-74]。

Treg细胞特异性缺失 SENP3, 引起SUMOylation的整体增加, 增强T细胞活化、自身免疫活化和T细胞介导的抗肿瘤反应。SENP3是Treg细胞的调节因子, 通过控制高度保守的阻遏物BTB和CNC同源物2 (BACH2) 的SUMOylation和核定位发挥作用。BACH2控制B和T淋巴细胞的终末分化和成熟。SENP3介导的BACH2 deSUMOylation阻止BACH2的核输出, 从而抑制了与CD4⁺T效应细胞分化相关的基因, 稳定了Treg细胞特异性基因^[75]。

2.2.5 自然杀伤细胞

自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK细胞) 是参与肿瘤免疫监视的先天淋巴细胞, 因为它们具有识别和杀死转化细胞并分泌细胞因子和趋化因子的能力。它们的激活受抑制性受体诱导的信号整合控制, 它识别健康细胞上的主要组织相容性复合物 (MHC) I类分子, 并激活能够结合在应激细胞中上调的配体的受体。Zitti等^[76]证明了DNAM1激活受体PVR的配体在多发性骨髓瘤中经历了SUMOylation。同时发现, PVR优先位于人多发性骨髓瘤细胞系和恶性浆细胞的细胞内区室中, 抑制SUMO途径可促进其易位至细胞表面, 增加肿瘤细胞对NK细胞介导的细胞溶解的敏感性。这项研究结果提供了由SUMOylation调节的先天免疫激活配体的第一个证据, 并赋予这种修饰在削弱肿瘤细胞识别和杀伤方面的新作用。

髓系elf-1样因子 (myeloid elf-1-like factor, MEF) 是一种ETS (E26 specific) 蛋白, 可调节溶菌酶的基础表达并激活NK细胞中穿孔素 (NK细胞胞质的细胞毒颗粒中的糖蛋白) 的转录^[77]。穿孔素是NK细胞杀伤靶细胞的主要效应分子, 可在细胞膜上打孔, 从而杀死体内的无赖细胞, 这种“刺杀”机制有助于提高人体抗肿瘤的免疫力。在哺乳动物细胞和过表达人SUMO1/2的大肠杆菌中, 发现MEF通过与SUMO1/2结合而被修饰。通过点突变发现MEF的赖氨酸657位点是SUMOylation位点, 该修饰下调了MEF对溶菌酶和穿孔素启动子的活性, 降低了溶菌酶mRNA的表达。染色质免疫沉淀分析显示, SUMO偶联减少了MEF对溶菌酶启动子的募集^[78]。这在一定程度上解释了SUMO对MEF活性的下调, 从而使NK细胞中穿孔素的转录受阻, 导致NK细胞对肿瘤细胞的杀伤效果减弱。因此对MEF表达水平的调控, 有可能成为一种新的肿瘤治疗方案。

2.2.6 Th17细胞

在Th17的分化中有一个类固醇核受体超家族的成员起着关键的作用——ROR γ t, 它具有两个保守结构域: 氨基端DNA结合结构域和羧基端配体结合结构域。配体结合结构域的羧基端是一个激活功能2 (AF2) 基序, 负责将类固醇受体共激活因子1 (SRC1) 募集到核受体上, 这是ROR γ t介导Th17分化基因的反式激活所必需的^[79]。ROR γ t控制着Th17细胞的分化, Th17细胞能够分泌IL-17并参与到保护性和病理性免疫中, 是自身免疫疾病的介质。He等^[80]证明了ROR γ t的功能受SUMOylation的调节, 研究发现, SUMO3的缺失, 抑制了Th17的分化并延缓了胸腺CD8⁺未成熟单阳性细胞 (ISP) 的进展。ROR γ t在赖氨酸31 (K31) 处由E3连接酶PIAS4修饰SUMO3, 小鼠中K31突变为精氨酸可防止ROR γ t的SUMOylation, 从而引起Th17的分化受损。从机制上讲, ROR γ t-K31的SUMOylation募集组蛋白乙酰转移酶KAT2A, KAT2A可以稳定SRC1的结合以增强ROR γ t转录因子的活性。因此, SUMOylation是调节ROR γ t功能的关键机制, 并揭示了预防Th17介导的自身免疫的新药物靶点。

2.2.7 树突状细胞

树突状细胞 (DC) 在启动抗肿瘤免疫反应中起着关键作用^[81-82]。当肿瘤细胞被DC摄取时, 一部分肿瘤细胞DNA可能进入细胞质, 激活内质网相关蛋白干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING), 促进I型干扰素 (IFNs) 和其他参与宿主防御的细胞因子的诱导^[83-84]。这种功能性STING依赖的细胞质DNA感知对于DC介导的免疫原性肿瘤中抗肿瘤T细胞驱动的免疫反应至关重要^[85]。氧化应激是TME中代谢综合征的典型特征。ROS作为氧化应激的介质, 与肿瘤诱导的免疫抑制有关。例如, ROS触发的内质网应激会破坏卵巢癌中DC的抗肿瘤功能。同样, ROS诱导Treg细胞凋亡有助于肿瘤免疫抑制^[86]。在癌症治疗期间给予抗氧化剂很可能通过打破免疫耐受来提高抗肿瘤免疫。SENP3是一种氧化还原传感器, 参与一系列生理和病理事件。ROS可以通过抑制其泛素介导的降解来稳定SENP3。此外, 氧化应激诱导细胞质中SENP3的积累增强了自噬体的形成^[87]。氧化应激触发了SENP3在DC中的积累, 允许SENP3促进SENP3-IFI204相互作用和IFI204的去氧化, 从而驱动STING介导的抗肿瘤功能^[88]。

在DC中破坏 SENP3 特异性地抑制了 STING 依赖的细胞质DNA 传感并减弱抗肿瘤 T 细胞反应。值得注意的是，在结直肠癌（CRC）患者的组织样本中，SENP3 感知 ROS 促进 STING 启动的 DC 抗

肿瘤活性。这些发现表明，氧化应激是 STING 介导的 DC 抗肿瘤免疫的关键代谢调节机制，并表明增强 DC 中 SENP3 活性是一种很有前景的肿瘤免疫治疗策略^[89]（图2，表1）。

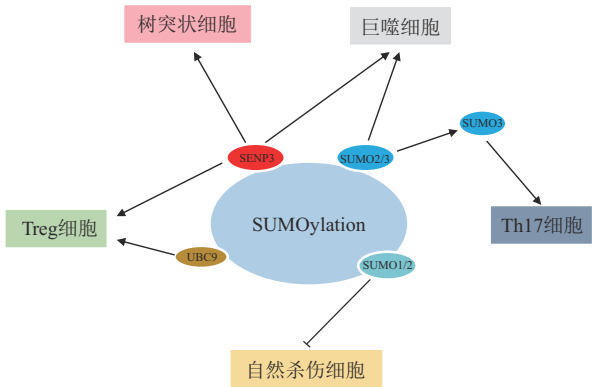


Fig. 2 Schematic diagram of SUMOylation in tumor immune cells
图2 SUMOylation在肿瘤免疫细胞中的作用机制示意图

Treg细胞：调节性T细胞。Th17细胞：辅助性T细胞17。SENP3：SUMO特异性蛋白酶3。UBC9：SUMO特异性酶-E2结合酶。

Table 1 Molecular mechanism and biological function of SUMO enzyme in tumor immune cells
表1 SUMO酶在肿瘤免疫细胞中的分子机制和生物学功能

免疫细胞	SUMO酶	底物	生物机制和功能	参考文献
TAM	SENP3	Akt1	调节TAM向M2亚型的极化，从而促进肿瘤的发展	[68]
	SUMO2/3	HIF-1α	调节TAM产生促炎细胞因子	[72]
Treg	UBC9	CD4 ⁺ T	维持Treg细胞的稳态	[73-74]
	SENP3	BACH2	稳定Treg细胞特异性基因特征	[75]
NK	SUMO1/2	MEF	调节NK细胞对肿瘤细胞的杀伤效果	[78]
Th17	SUMO3	RORγt	控制Th17细胞的分化	[80]
DC	SENP3	STING	提高抗肿瘤功能	[87-89]

3 SUMO或SENP3s抑制剂及其应用

抑制剂是一类重要的生物化学研究工具，它们可以干扰 SUMOylation 过程，从而影响许多生物过程，包括免疫反应、癌变、细胞周期进程和细胞凋亡等（表2）。
E1 活化酶由两个亚基 SAE1/Aos1 和 SAE2/Uba2 组成^[90]。SUMO 的激活涉及在 ATP 依赖性反应中形成 SUMO-腺苷酸，然后旋转 130° 并重塑 E1 活性位点，从而形成高能 SUMO E1 硫酯键。SAE1/Aos1 可以被腺病毒蛋白 GAM1 募集到泛素连接酶进行降解。过氧化氢可以通过在活性位点半胱氨酸之间形成二硫键来可逆地灭活 E1。E1 的失活将导致 SUMOylation 减少。已发现 E1 的小分子激活剂与 SAE1/Aos2 中的口袋结合。这种激活剂似

乎可以增强 SERCA2a 和有限数量的底物的 SUMOylation。这种选择性的原因尚不清楚。小分子化合物 ML-792 能够抑制乳腺癌、肺癌和结肠癌细胞系的生存活力，显著降低了 G1 期和 S 期的细胞比例，并在 G2/M 期积累细胞^[91]。ML-792 靶向 SAE2 的 ATP 结合位点，是一种 SAE 抑制剂，能有效选择性抑制 SAE/SUMO1 和 SAE/SUMO2，这种抑制可能会导致有丝分裂过程出现问题。然而，当 SAE2 发生 S95N 和 M97T 这两个特定的突变（即第 95 个丝氨酸（S）变为天冬酰胺（N），第 97 个甲硫氨酸（M）变为苏氨酸（T））时，这种突变体可以抵消 ML-792 抑制剂对有丝分裂过程的负面影响，因此即使在存在 ML-792 的情况下，有丝分裂过程也能正常进行。以上研究结果说明，SAE2 的 S95N 和 M97T 突变体挽救了 SUMOylation 损失和 ML-792 诱导的有丝分裂缺陷^[92]。COH000 是一种

高度特异性的共价甾醇抑制剂复合物^[93]。COH000与SAE2的Cys30共价连接并诱导泛素介导的SAE2降解, 是一类新的SUMO E1抑制剂, 还有研究表明, COH000与E1结合后, 抑制E1的活化, 阻止E1-SUMO复合物的形成, 并且对E1的抑制作用是不可逆的, 可以在结直肠癌患者来源的异种移植模型中诱导癌细胞凋亡^[18, 94]。

大观霉素B1 (Spectinomycin B1) 是第一个报道的UBC9抑制剂, 通过直接与UBC9结合, 选择性阻断UBC9-SUMO 硫酯键的形成, 并抑制雌激素受体介导的乳腺癌MCF7细胞增殖^[95]。这种作用机制类似于靶向E1的药物, 因此, 将E1和E2抑制剂联合使用以增强抗癌作用是一个有价值的研究方向。Lightcap等^[96]证实, 小分子Subasumstat (TAK-981) 是一种有效的、选择性的SUMOylation抑制剂^[5, 96], 当它与E1 (SAE) 结合时, 可与三种哺乳动物相扑同系物 (SUMO1、SUMO2和SUMO3) 形成不可逆的加合物^[97]。由于TAK981-SUMO复合物的形成, SUMO与SAE或UBC9之间高能硫酯偶合物的形成受到抑制^[98], 这是SUMO通过酶促级联转移所必需的, 该过程防止了SUMO转移到唯一的E2结合酶UBC9上, 以及随后连接到蛋白质底物。TAK-981的关键作用是能够延长体内SUMOylation抑制的持续时间, 使其有足够的时间激活免疫细胞中的IFN1 (Interferon 1) 信号, 但不会驱动持续的IFN1表

达, 可避免与延长的IFN1信号相关的免疫反应被抑制, 以获得抗肿瘤免疫, 并抑制癌细胞周期。TAK-981的上述功能允许灵活地设计与补充免疫疗法相结合的方案^[99]。

SENPs与癌症、发育缺陷、神经变性等疾病密切相关, 是潜在的药物靶标。SENPs抑制剂及其测试方法也因此受到了越来越多的关注, 但针对SENPs家族成员挑选有效的抑制剂仍然是一个挑战, 因为它们具有很高的同源性^[100]。在人类寄生虫病原体恶性疟原虫裂解物中, 构建了一个半胱氨酸蛋白酶抑制剂文库^[101], 目的是确定能阻断重组ProSUMO内肽酶加工的化合物。筛选得到一种先导化合物JCP666, 该化合物含有一种活性的肽氮环氧化物亲电试剂, 它与一个延伸的非天然肽骨架结构相连, 有效地阻断了恶性疟原虫中SENPs的活性。基于此研究, Albrow与其团队^[102]设计、合成和优化了含有酰氧甲基酮 (AOMK) 反应基团的第二类抑制剂。这两类化合物的数据提供了初步的构效关系 (structure-activity relationship, SAR) 序列, 从而鉴定出共价抑制多个人类SENPs催化结构域的化合物。肽氮杂环氧化物是各种SENPs的相对有效的抑制剂, 但这些试剂在复杂蛋白质组中显示出高的非特异性标记特性。另一方面, 含有大量芳香O-酰基的肽AOMKs是共价抑制剂, 也可作为SENp活性的高选择性探针^[103]。

Table 2 SUMO or SENPs inhibitors and their applications
表2 SUMO或SENPs抑制剂及其应用

抑制剂	底物	应用	参考文献
ML-792	SAE2	挽救SUMOylation损失和ML-792诱导的有丝分裂缺陷	[91-92]
COH000	SUMO E1	在结直肠癌患者衍生的异种移植模型中诱导癌细胞凋亡	[18, 93-94]
Spectinomycin B1	UBC9	抑制雌激素受体介导的乳腺癌MCF7细胞增殖	[95]
TAK-981	SUMO E1	抑制SUMOylation, 延长激活免疫细胞中的IFN1信号的时间	[5, 96-99]
JCP666	SENp3	阻断恶性疟原虫中SENPs的活性	[101]
AOMKs	SENp3	作为SENp活性的高选择性探针	[102-103]

4 总结与展望

现如今癌症的高发性和多样性已成为人类面临的巨大挑战, 找到有效的治疗方案已迫在眉睫。肿瘤常常会利用微环境中的细胞和分子来维持自己的生长、代谢和转移, 甚至影响抗癌药物的治疗效果, 那么打破其周围形成的免疫抑制性的微环境, 让免疫系统能够更加准确、快速地消灭肿瘤细胞,

将成为一种安全、有效的治疗方案。
SUMOylation在癌细胞中普遍升高, 与其他蛋白质修饰方式 (如泛素化、乙酰化等) 存在交互作用, 并且可以调控细胞周期、基因表达、DNA 损伤修复等过程。这些过程在癌细胞中都发挥着重要作用, 因此SUMOylation可能通过多种方式影响癌细胞的生长和转移, 现已证明 SUMOylation 对TME中的各种通路以及免疫细胞的调控都有着重

要作用。SUMOylation在TME中的多种功能使其有望成为一种新的肿瘤治疗靶点。TME中的成分多种多样,是否还有其他物质发挥着比SUMOylation更加重要的作用还有待研究,但已有研究表明,SUMOylation和deSUMOylation通路中发挥作用的各组成成分可能成为肿瘤治疗的一种新型作用靶点,为癌症的治疗提供了一种新思路。

参 考 文 献

- [1] Princz A, Tavernarakis N. SUMOylation in neurodegenerative diseases. *Gerontology*, 2020, **66**(2): 122-130
- [2] Celen A B, Sahin U. Sumoylation on its 25th anniversary: mechanisms, pathology, and emerging concepts. *FEBS J*, 2020, **287**(15): 3110-3140
- [3] Sundvall M. Role of ubiquitin and SUMO in intracellular trafficking. *Curr Issues Mol Biol*, 2020, **35**: 99-108
- [4] Kukkula A, Ojala V K, Mendez L M, *et al.* Therapeutic potential of targeting the SUMO pathway in cancer. *Cancers (Basel)*, 2021, **13**(17): 4402
- [5] Kunz K, Piller T, Müller S. SUMO-specific proteases and isopeptidases of the SENP family at a glance. *J Cell Sci*, 2018, **131**(6): jcs211904
- [6] Psakhye I, Jentsch S. Protein group modification and synergy in the SUMO pathway as exemplified in DNA repair. *Cell*, 2012, **151**(4): 807-820
- [7] Du C, Chen X, Su Q, *et al.* The function of SUMOylation and its critical roles in cardiovascular diseases and potential clinical implications. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(19): 10618
- [8] Baczyk D, Audette M C, Drewlo S, *et al.* SUMO-4: a novel functional candidate in the human placental protein SUMOylation machinery. *PLoS One*, 2017, **12**(5): e0178056
- [9] Rabellino A, Khanna K K. The implication of the SUMOylation pathway in breast cancer pathogenesis and treatment. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2020, **55**(1): 54-70
- [10] Wang L, Wansleebe C, Zhao S, *et al.* SUMO2 is essential while SUMO3 is dispensable for mouse embryonic development. *EMBO Rep*, 2014, **15**(8): 878-885
- [11] Evdokimov E, Sharma P, Lockett S J, *et al.* Loss of SUMO1 in mice affects RanGAP1 localization and formation of PML nuclear bodies, but is not lethal as it can be compensated by SUMO2 or SUMO3. *J Cell Sci*, 2008, **121**(Pt 24): 4106-4113
- [12] Zhang F P, Mikkonen L, Toppari J, *et al.* SUMO-1 function is dispensable in normal mouse development. *Mol Cell Biol*, 2008, **28**(17): 5381-5390
- [13] Flotho A, Melchior F. Sumoylation: a regulatory protein modification in health and disease. *Annu Rev Biochem*, 2013, **82**: 357-385
- [14] Hendriks I A, D'souza R C, Yang B, *et al.* Uncovering global SUMOylation signaling networks in a site-specific manner. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, **21**(10): 927-936
- [15] Rodriguez M S, Dargemont C, Hay R T. SUMO-1 conjugation *in vivo* requires both a consensus modification motif and nuclear targeting. *J Biol Chem*, 2001, **276**(16): 12654-12659
- [16] Matic I, Schimmel J, Hendriks I A, *et al.* Site-specific identification of SUMO-2 targets in cells reveals an inverted SUMOylation motif and a hydrophobic cluster SUMOylation motif. *Mol Cell*, 2010, **39**(4): 641-652
- [17] Liebelt F, Vertegaal A C. Ubiquitin-dependent and independent roles of SUMO in proteostasis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, **311**(2): C284-C296
- [18] Chang H M, Yeh E T H. SUMO: from bench to bedside. *Physiol Rev*, 2020, **100**(4): 1599-1619
- [19] Bernier-Villamor V, Sampson D A, Matunis M J, *et al.* Structural basis for E2-mediated SUMO conjugation revealed by a complex between ubiquitin-conjugating enzyme Ubc9 and RanGAP1. *Cell*, 2002, **108**(3): 345-356
- [20] Geiss-Friedlander R, Melchior F. Concepts in sumoylation: a decade on. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**(12): 947-956
- [21] Creton S, Jentsch S. SnapShot: the SUMO system. *Cell*, 2010, **143**(5): 848-848.e841
- [22] Rabellino A, Andreani C, Scaglioni P P. The role of PIAS SUMO E3-ligases in cancer. *Cancer Res*, 2017, **77**(7): 1542-1547
- [23] Eisenhardt N, Chaugule V K, Koidl S, *et al.* A new vertebrate SUMO enzyme family reveals insights into SUMO-chain assembly. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, **22**(12): 959-967
- [24] Li M, Xu X, Chang C W, *et al.* TRIM28 functions as the SUMO E3 ligase for PCNA in prevention of transcription induced DNA breaks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(38): 23588-23596
- [25] Yau T Y, Sander W, Eidson C, *et al.* SUMO interacting motifs: structure and function. *Cells*, 2021, **10**(11): 2825
- [26] Kerscher O. SUMO junction-what's your function? New insights through SUMO-interacting motifs. *EMBO Rep*, 2007, **8**(6): 550-555
- [27] González-Prieto R, Eifler-Olivi K, Claessens L A, *et al.* Global non-covalent SUMO interaction networks reveal SUMO-dependent stabilization of the non-homologous end joining complex. *Cell Rep*, 2021, **34**(4): 108691
- [28] Lascorz J, Codina-Fabra J, Reverter D, *et al.* SUMO-SIM interactions: from structure to biological functions. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, **132**: 193-202
- [29] Hecker C M, Rabiller M, Haglund K, *et al.* Specification of SUMO1- and SUMO2-interacting motifs. *J Biol Chem*, 2006, **281**(23): 16117-16127
- [30] Varejão N, Lascorz J, Li Y, *et al.* Molecular mechanisms in SUMO conjugation. *Biochem Soc Trans*, 2020, **48**(1): 123-135
- [31] Mukhopadhyay D, Dasso M. Modification in reverse: the SUMO proteases. *Trends Biochem Sci*, 2007, **32**(6): 286-295
- [32] Xia Q D, Sun J X, Xun Y, *et al.* SUMOylation pattern predicts prognosis and indicates tumor microenvironment infiltration characterization in bladder cancer. *Front Immunol*, 2022, **13**: 864156
- [33] Lima C D, Reverter D. Structure of the human SENP7 catalytic domain and poly-SUMO deconjugation activities for SENP6 and SENP7. *J Biol Chem*, 2008, **283**(46): 32045-32055
- [34] Wagner K, Kunz K, Piller T, *et al.* The SUMO isopeptidase SENP6 functions as a rheostat of chromatin residency in genome

- maintenance and chromosome dynamics. *Cell Rep*, 2019, **29**(2): 480-494.e485
- [35] Dou H, Huang C, Singh M, *et al.* Regulation of DNA repair through deSUMOylation and SUMOylation of replication protein A complex. *Mol Cell*, 2010, **39**(3): 333-345
- [36] Liebelt F, Jansen N S, Kumar S, *et al.* The poly-SUMO2/3 protease SENP6 enables assembly of the constitutive centromere-associated network by group deSUMOylation. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 3987
- [37] Sondka Z, Bamford S, Cole C G, *et al.* The COSMIC cancer gene census: describing genetic dysfunction across all human cancers. *Nat Rev Cancer*, 2018, **18**(11): 696-705
- [38] Villa-Hernández S, Bermejo R. Cohesin dynamic association to chromatin and interfacing with replication forks in genome integrity maintenance. *Curr Genet*, 2018, **64**(5): 1005-1013
- [39] Garvin A J, Walker A K, Densham R M, *et al.* The deSUMOylase SENP2 coordinates homologous recombination and nonhomologous end joining by independent mechanisms. *Genes Dev*, 2019, **33**(5-6): 333-347
- [40] Schick M, Zhang L, Maurer S, *et al.* Genetic alterations of the SUMO isopeptidase SENP6 drive lymphomagenesis and genetic instability in diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 281
- [41] Xiao J, Liu C C, Chen P L, *et al.* RINT-1, a novel Rad50-interacting protein, participates in radiation-induced G(2)/M checkpoint control. *J Biol Chem*, 2001, **276**(9): 6105-6111
- [42] Ranjan R, Ahamad N, Ahmed S. Fission yeast Drp1 is an essential protein required for recovery from DNA damage and chromosome segregation. *DNA Repair (Amst)*, 2014, **24**: 98-106
- [43] Lin X, Liu C C, Gao Q, *et al.* RINT-1 serves as a tumor suppressor and maintains Golgi dynamics and centrosome integrity for cell survival. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(13): 4905-4916
- [44] Kong L J, Meloni A R, Nevins J R. The Rb-related p130 protein controls telomere lengthening through an interaction with a Rad50-interacting protein, RINT-1. *Mol Cell*, 2006, **22**(1): 63-71
- [45] Arnold F, Gout J, Wiese H, *et al.* RINT1 regulates SUMOylation and the DNA damage response to preserve cellular homeostasis in pancreatic cancer. *Cancer Res*, 2021, **81**(7): 1758-1774
- [46] Biederstädt A, Hassan Z, Schneeweis C, *et al.* SUMO pathway inhibition targets an aggressive pancreatic cancer subtype. *Gut*, 2020, **69**(8): 1472-1482
- [47] Steinbichler T B, Dudás J, Riechelmann H, *et al.* The role of exosomes in cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*, 2017, **44**: 170-181
- [48] Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, *et al.* Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat Cell Biol*, 2019, **21**(1): 9-17
- [49] Rodrigues G, Hoshino A, Kenific C M, *et al.* Tumour exosomal CEMIP protein promotes cancer cell colonization in brain metastasis. *Nat Cell Biol*, 2019, **21**(11): 1403-1412
- [50] Larios J, Mercier V, Roux A, *et al.* ALIX- and ESCRT-III-dependent sorting of tetraspanins to exosomes. *J Cell Biol*, 2020, **219**(3): e201904113
- [51] Mercier V, Larios J, Molinard G, *et al.* Endosomal membrane tension regulates ESCRT-III-dependent intra-luminal vesicle formation. *Nat Cell Biol*, 2020, **22**(8): 947-959
- [52] Chen C, Zheng H, Luo Y, *et al.* SUMOylation promotes extracellular vesicle-mediated transmission of lncRNA ELNAT1 and lymph node metastasis in bladder cancer. *J Clin Invest*, 2021, **131**(8): e146431
- [53] Wang Z, Jin J, Zhang J, *et al.* Depletion of SENP1 suppresses the proliferation and invasion of triple-negative breast cancer cells. *Oncol Rep*, 2016, **36**(4): 2071-2078
- [54] Wang Q, Xia N, Li T, *et al.* SUMO-specific protease 1 promotes prostate cancer progression and metastasis. *Oncogene*, 2013, **32**(19): 2493-2498
- [55] Tan M, Gong H, Wang J, *et al.* SENP2 regulates MMP13 expression in a bladder cancer cell line through SUMOylation of TBL1/TBLR1. *Sci Rep*, 2015, **5**: 13996
- [56] Wang X, Li L, Wu Y, *et al.* CBX4 suppresses metastasis via recruitment of HDAC3 to the Runx2 promoter in colorectal carcinoma. *Cancer Res*, 2016, **76**(24): 7277-7289
- [57] Li J, Xu Y, Long X D, *et al.* Cbx4 governs HIF-1 α to potentiate angiogenesis of hepatocellular carcinoma by its SUMO E3 ligase activity. *Cancer Cell*, 2014, **25**(1): 118-131
- [58] Mei Z, Jiao H, Wang W, *et al.* Polycomb chromobox 4 enhances migration and pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma cell line MHCC97L. *Sci China Life Sci*, 2014, **57**(6): 610-617
- [59] Liu S, Long J, Yuan B, *et al.* SUMO modification reverses inhibitory effects of smad nuclear interacting protein-1 in TGF- β responses. *J Biol Chem*, 2016, **291**(47): 24418-24430
- [60] Zhang W, Sun H, Shi X, *et al.* SENP1 regulates hepatocyte growth factor-induced migration and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*, 2016, **37**(6): 7741-7748
- [61] Hu W, Fan C, Jiang P, *et al.* Emerging role of N-myc downstream-regulated gene 2 (NDRG2) in cancer. *Oncotarget*, 2016, **7**(1): 209-223
- [62] Mazzucchelli R, Durum S K. Interleukin-7 receptor expression: intelligent design. *Nat Rev Immunol*, 2007, **7**(2): 144-154
- [63] Malin S, Mcmanus S, Cobaleda C, *et al.* Role of STAT5 in controlling cell survival and immunoglobulin gene recombination during pro-B cell development. *Nat Immunol*, 2010, **11**(2): 171-179
- [64] Cheng J, Kang X, Zhang S, *et al.* SUMO-specific protease 1 is essential for stabilization of HIF1 α during hypoxia. *Cell*, 2007, **131**(3): 584-595
- [65] Van Nguyen T, Angkasekwinai P, Dou H, *et al.* SUMO-specific protease 1 is critical for early lymphoid development through regulation of STAT5 activation. *Mol Cell*, 2012, **45**(2): 210-221
- [66] Ramadan A, Land W G, Paczesny S. Editorial: danger signals triggering immune response and inflammation. *Front Immunol*, 2017, **8**: 979
- [67] Saleh B, Dhaliwal H K, Portillo-Lara R, *et al.* Local Immunomodulation using an adhesive hydrogel loaded with miRNA-laden nanoparticles promotes wound healing. *Small*, 2019, **15**(36): e1902232
- [68] Xiao M, Bian Q, Lao Y, *et al.* SENP3 loss promotes M2 macrophage polarization and breast cancer progression. *Mol*

- Oncol, 2022, **16**(4): 1026-1044
- [69] Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance. *Front Immunol*, 2014, **5**: 614
- [70] Varga T, Mounier R, Horvath A, *et al.* Highly dynamic transcriptional signature of distinct macrophage subsets during sterile inflammation, resolution, and tissue repair. *J Immunol*, 2016, **196**(11): 4771-4782
- [71] Albanese A, Daly L A, Mennerich D, *et al.* The role of hypoxia-inducible factor post-translational modifications in regulating its localisation, stability, and activity. *Int J Mol Sci*, 2020, **22**(1): 268
- [72] He S, Fan C, Ji Y, *et al.* SENP3 facilitates M1 macrophage polarization via the HIF-1 α /PKM2 axis in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Innate Immun*, 2023, **29**(1-2): 25-34
- [73] Ding X, Wang A, Ma X, *et al.* Protein SUMOylation is required for regulatory T cell expansion and function. *Cell Rep*, 2016, **16**(4): 1055-1066
- [74] K S T, Joshi G, Arya P, *et al.* SUMO and SUMOylation pathway at the forefront of host immune response. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 681057
- [75] Yu X, Lao Y, Teng X L, *et al.* SENP3 maintains the stability and function of regulatory T cells via BACH2 deSUMOylation. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 3157
- [76] Zitti B, Molfetta R, Fionda C, *et al.* Innate immune activating ligand SUMOylation affects tumor cell recognition by NK cells. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 10445
- [77] Degerny C, Monte D, Beaudoin C, *et al.* SUMO modification of the Ets-related transcription factor ERM inhibits its transcriptional activity. *J Biol Chem*, 2005, **280**(26): 24330-24338
- [78] Suico M A, Nakamura H, Lu Z, *et al.* SUMO down-regulates the activity of Elf4/myeloid Elf-1-like factor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **348**(3): 880-888
- [79] Sen S, Wang F, Zhang J, *et al.* SRC1 promotes Th17 differentiation by overriding Foxp3 suppression to stimulate ROR γ t activity in a PKC- θ -dependent manner. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(3): E458-e467
- [80] He Z, Zhang J, Huang Z, *et al.* Sumoylation of ROR γ t regulates T (H)17 differentiation and thymocyte development. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 4870
- [81] Garriss C S, Arlauckas S P, Kohler R H, *et al.* Successful anti-PD-1 cancer immunotherapy requires T cell-dendritic cell crosstalk involving the cytokines IFN- γ and IL-12. *Immunity*, 2018, **49**(6): 1148-1161.e1147
- [82] Yang H, Xia L, Chen J, *et al.* Stress-glucocorticoid-TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity. *Nat Med*, 2019, **25**(9): 1428-1441
- [83] Chen Q, Boire A, Jin X, *et al.* Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer. *Nature*, 2016, **533**(7604): 493-498
- [84] Wang H, Hu S, Chen X, *et al.* cGAS is essential for the antitumor effect of immune checkpoint blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, **114**(7): 1637-1642
- [85] Ng K W, Marshall E A, Bell J C, *et al.* cGAS-STING and cancer: dichotomous roles in tumor immunity and development. *Trends Immunol*, 2018, **39**(1): 44-54
- [86] Maj T, Wang W, Crespo J, *et al.* Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor. *Nat Immunol*, 2017, **18**(12): 1332-1341
- [87] Liu K, Guo C, Lao Y, *et al.* A fine-tuning mechanism underlying self-control for autophagy: deSUMOylation of BECN1 by SENP3. *Autophagy*, 2020, **16**(6): 975-990
- [88] Du R, Huang C, Liu K, *et al.* Targeting AURKA in cancer: molecular mechanisms and opportunities for cancer therapy. *Mol Cancer*, 2021, **20**(1): 15
- [89] Hu Z, Teng X L, Zhang T, *et al.* SENP3 senses oxidative stress to facilitate STING-dependent dendritic cell antitumor function. *Mol Cell*, 2021, **81**(5): 940-952.e945
- [90] Johnson E S. Protein modification by SUMO. *Annu Rev Biochem*, 2004, **73**: 355-382
- [91] Wu W, Huang C. SUMOylation and deSUMOylation: prospective therapeutic targets in cancer. *Life Sci*, 2023, **332**: 122085
- [92] He X, Riceberg J, Soucy T, *et al.* Probing the roles of SUMOylation in cancer cell biology by using a selective SAE inhibitor. *Nat Chem Biol*, 2017, **13**(11): 1164-1171
- [93] Fukuda I, Ito A, Uramoto M, *et al.* Kerriamycin B inhibits protein SUMOylation. *J Antibiot (Tokyo)*, 2009, **62**(4): 221-224
- [94] Li Y J, Du L, Wang J, *et al.* Allosteric inhibition of ubiquitin-like modifications by a class of inhibitor of SUMO-activating enzyme. *Cell Chem Biol*, 2019, **26**(2): 278-288.e276
- [95] Hirohama M, Kumar A, Fukuda I, *et al.* Spectomycin B1 as a novel SUMOylation inhibitor that directly binds to SUMO E2. *ACS Chem Biol*, 2013, **8**(12): 2635-2642
- [96] Lightcap E S, Yu P, Grossman S, *et al.* A small-molecule SUMOylation inhibitor activates antitumor immune responses and potentiates immune therapies in preclinical models. *Sci Transl Med*, 2021, **13**(611): eaba7791
- [97] Nakamura A, Grossman S, Song K, *et al.* The SUMOylation inhibitor subasumstat potentiates rituximab activity by IFN1-dependent macrophage and NK cell stimulation. *Blood*, 2022, **139**(18): 2770-2781
- [98] Crunkhorn S. SUMOylation inhibitor activates immune response. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **20**(11): 816
- [99] Langston S P, Grossman S, England D, *et al.* Discovery of TAK-981, a first-in-class inhibitor of SUMO-activating enzyme for the treatment of cancer. *J Med Chem*, 2021, **64**(5): 2501-2520
- [100] Wang Z, Liu Y, Zhang J, *et al.* Benzothiophene-2-carboxamide derivatives as SENPs inhibitors with selectivity within SENPs family. *Eur J Med Chem*, 2020, **204**: 112553
- [101] Arastu-Kapur S, Ponder E L, Fonović U P, *et al.* Identification of proteases that regulate erythrocyte rupture by the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nat Chem Biol*, 2008, **4**(3): 203-213
- [102] Albrow V E, Ponder E L, Fasci D, *et al.* Development of small molecule inhibitors and probes of human SUMO deconjugating proteases. *Chem Biol*, 2011, **18**(6): 722-732
- [103] Borodovsky A, Ovaa H, Meester W J, *et al.* Small-molecule inhibitors and probes for ubiquitin- and ubiquitin-like-specific proteases. *ChemBiochem*, 2005, **6**(2): 287-291

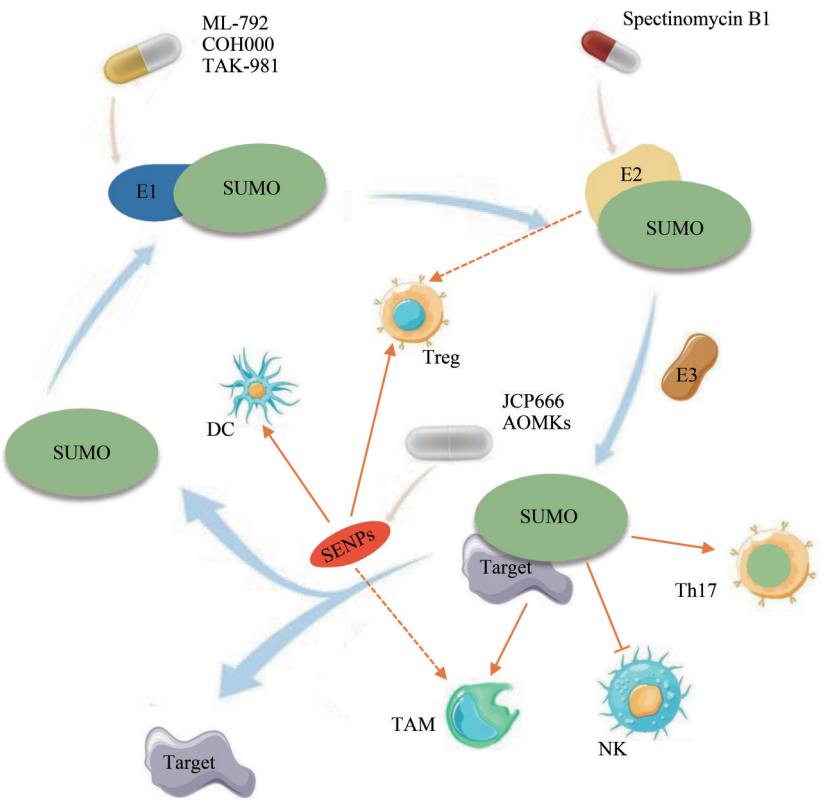
The Functional Role of SUMOylation in The Tumor Microenvironment*

ZHAO Pan-Pan¹⁾, YU Jun-Xu²⁾, CHE Ya-Ning¹⁾, LIANG Hui-Yi¹⁾, HUANG Chao^{1)**}

(¹⁾Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650031, China;

(²⁾Medical School, Yunnan University, Kunming 650091, China)

Graphical abstract



Abstract Tumors continue to be a major challenge in human survival that we have yet to overcome. Despite the variety of treatment options available, we have not yet found an effective method. As more and more research is conducted, attention has been turned to a new field for tumor treatment—the tumor microenvironment (TME). This is a dynamic and complex environment consisting of various matrix cells surrounding cancer cells, including surrounding immune cells, blood vessels, extracellular matrix, fibroblasts, bone marrow-derived inflammatory

* This work was supported by grants from Basic Research Program of Science and Technology Department of Yunnan Province (202101BE070001-004) and The National Natural Science Foundation of China (82260461).

** Corresponding author.

Tel: 86-15618940668, E-mail: c_huang@kust.edu.cn

Received: August 14, 2023 Accepted: November 22, 2023

cells, signaling molecules, and some specific cell types. Firstly, endothelial cells play a key role in tumor development and the immune system's protection of tumor cells. Secondly, immune cells, such as macrophages, Treg cells, Th17 cells, are widely involved in various immune responses and activities in the human body, such as inflammation responses promoting survival carefully orchestrated by the tumor. Even though many studies have extensively researched the TME and found many research schemes, so far, no key effective method has been found to treat tumors by affecting the TME. The TME is a key interaction area between the host immune system and the tumor. Cells within the TME influence each other and interact with cancer cells to affect cancer cell invasion, tumor growth, and metastasis. This is a new direction for cancer treatment. In the complex environment of the TME, post-translational modifications (PTMs) of proteins have been proven to play an important role in the TME. PTMs are dynamic, strictly regulated changes to proteins that control their function by regulating their structure, spatial location, and interaction. Among PTMs, a reversible post-translational modification called SUMOylation is a common regulatory mechanism in cellular processes. It is a post-translational modification that targets lysine residues with a small ubiquitin-like modifier (SUMO) in a reversible post-translational modification manner. SUMOylation is widely involved in carcinogenesis, DNA damage response, cancer cell proliferation, metastasis, and apoptosis, playing a pivotal role in the TME, such as DNA damage repair, tumor metastasis, and also participates in immune cell differentiation, activation, and inhibition of immune cells. On the other hand, SUMO or sentrin-specific protease (SENPs) inhibitors can interfere with the SUMOylation process, thereby affecting many biological processes, including immune response, carcinogenesis, cell cycle progression, and cell apoptosis, *etc.* In summary, this review aims to introduce the dynamic modification of protein SUMOylation on various immune cells and the application of various inhibitors, thereby exploring its role in the TME. This is a challenging but hopeful field, and we look forward to future research that can bring more breakthroughs. In conclusion, the TME is a complex and dynamic environment that plays a crucial role in the development and progression of tumors. Understanding the intricate interactions within the TME and the role of PTMs, particularly SUMOylation, could provide valuable insights into the mechanisms of tumor development and potentially lead to the development of novel therapeutic strategies. The study of SUMOylation and its effects on various immune cells in the TME is an exciting and promising area of research that could significantly advance our understanding of tumor biology and potentially lead to the development of more effective treatments for cancer. This is a challenging but hopeful field, and we look forward to future research that can bring more breakthroughs.

Key words tumor, tumor microenvironment, protein post-translational modification, SUMOylation

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0330