

• 国家自然科学基金进展综述 •

内吞体运输必需分选复合物在肿瘤中的作用*

王敏 孙倩

摘要 内吞体运输必需分选复合物(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)是与膜重塑密切相关的复合物,在许多涉及膜重塑事件中起重要作用,包括病毒出芽、细胞分裂、神经元修剪、多泡体形成等。ESCRT 含多种亚基,不同亚基相互配合协同完成复合物的生物学功能。ESCRT 突变或表达水平改变会引起严重后果,造成多种与膜修复相关的生物学过程出现障碍,涉及帕金森病、艾滋病、肿瘤等疾病。肿瘤发生发展与许多膜重塑事件有关,随着对 ESCRT 的深入研究,发现其在肿瘤发生发展、治疗及预后中起重要作用。本文主要围绕 ESCRT 在肿瘤中的不同作用展开综述,包括作用机制、预后评估、治疗靶点的选择等,旨在为 ESCRT 与肿瘤之间的关系提供思路,为多种肿瘤治疗提供更多选择。

关键词 内吞体运输必需分选复合物 肿瘤 治疗靶点

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230055

The role of endosomal sorting complex required for transport in tumorigenesis

Min Wang, Qian Sun

Correspondence to: Qian Sun; E-mail: sunqian923@126.com

Department of Immunology, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy, Tianjin 300060, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81974416) and Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (No. TJYXZDXK-009A)

Abstract The endosomal sorting complex required for transport (ESCRT) plays an important role in several events involving membrane remodeling, including viral budding, cell division, neuronal pruning, and multivesicular body formation. ESCRT contains different subunits working cooperatively to carry out its biological function. ESCRT mutations or changes in its expression level may cause damage to membrane repair-related biological processes, leading to disorders such as Parkinson's disease, AIDS, or tumors. Tumorigenesis is related to several membrane remodeling events; moreover, ESCRT has been shown to play an important role in tumor occurrence, development, treatment, and prognosis. This review mainly focuses on the different roles of ESCRT in tumorigenesis, including the mechanism of action, prognosis assessment, and selection of therapeutic targets. Further, it aims to provide insight into the relationship between ESCRT and tumors and suggest more options for tumor treatment.

Keywords: endosomal sorting complex required for transport (ESCRT), tumor, therapeutic target

细胞膜具有流动性,不断发生膜重塑、融合、出芽和裂变等活动,膜的这种结构动力学特征对于细胞各种生物学功能有重要意义,包括细胞分裂、细胞迁移、细胞代谢、信号传递、防御病原体等。内吞体运输必需分选复合物(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)是一种保守的膜重塑复合物,在许多涉及膜重塑事件的过程中可以进行膜切割。ESCRT 包括 4 种主要核心复合物(ESCRT-0、ESCRT-I、ESCRT-II、ESCRT-III)及辅助蛋白 ALIX、AAA AT-Pase VPS4 等。2001 年有研究在酵母中首次发现 ES-

CRT 子复合体 ESCRT-I,可与体内泛素化物质结合并介导其分选为多泡体(multivesicular body, MVB)^[1]。MVB 是胞质运输物质和溶酶体降解物质的关键。后期有研究发现 ESCRT-II 和 ESCRT-III^[2]。ESCRT 功能范围涉及内体分选途径中多泡体的形成、病毒复制和出芽、细胞分裂的动态分离、神经元修剪、质膜修复、囊泡萌发、核膜维护、腔内小泡(intraluminal vesicles, ILVs)生物发生、自噬发生、溶酶体膜修复等。因此,ESCRT 基本成分的改变对细胞功能有巨大影响,与许多疾病相关,包括肿瘤、神经系统变性疾病、帕金

作者单位:天津医科大学肿瘤医院生物技术研究室,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市"肿瘤防治"重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室(天津市300060)

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81974416)和天津市医学重点学科(专科)建设项目(编号:TJYXZDXK-009A)资助

通信作者:孙倩 sunqian923@126.com

森病、艾滋病等^[3]。

近年来各类肿瘤发病率逐渐增加,恶性程度高,预后往往较差。肿瘤的恶性程度与肿瘤细胞生长、侵袭、迁移等特性有关。ESCRT 参与细胞膜重塑、细胞分裂及 MVB 的分选等过程,因此对肿瘤进展起着重要影响。本文介绍 ESCRT 的组成及功能,并主要讨论 ESCRT 在肿瘤中的作用。

1 ESCRT 的构成及功能

ESCRT 最早在酵母中发现,在果蝇、细菌和植物中也有表达,本文主要关注其在人体中的作用(图 1),并列其在人类中的命名(表 1)。ESCRT 的作用机制是子复合体的招募与组装,并与 AAA ATPase VPS4 共同作用介导膜断裂。ESCRT 常在胞质中,作用时几种复合物依次被募集后在不同膜上起作用。

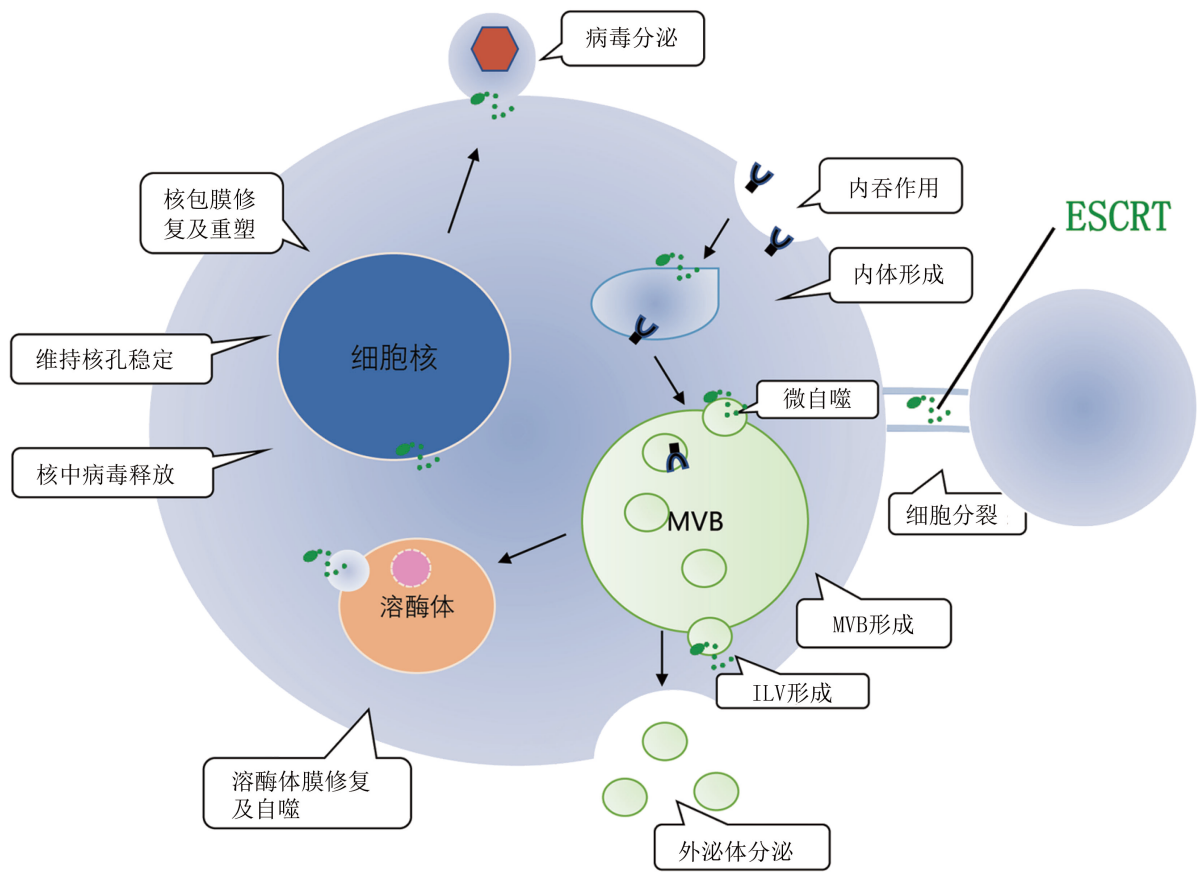


图 1 ESCRT 的主要生物学功能

ESCRT-0 为含有 2 个 HRS 和 2 个 STAM 亚基的异构体组装在膜上,包含 10 个泛素结合位点,使得 ESCRT-0 能够结合更多泛素化物质。此外,ESCRT-0 复合体通过 HRS 与磷脂酰肌醇 3-磷酸(PtdIns3P)及 ESCRT-I 亚基 TSG101 结合招募 ESCRT-I 启动后续过程,进而调节泛素化物质进入 ILVs。ESCRT-I 是首先被发现的 ESCRT 复合物,其核心亚基为 TSG101。细胞分裂及 MVB 形成时,TSG101 及 VPS28 亚基通过与 ESCRT-II 亚基 EAP45 结合对其进行招募,进一步介导 ESCRT-III 的募集和组装。ESCRT 相关蛋白亚基 Alix 也有与 TSG101 相似的作用。此外,TSG101 可驱动质膜成芽直接萌发出微囊泡。ESCRT-I 和 ESCRT-II 可促进膜内陷。值得注意的是,ESCRT-I 亚基 TSG101 是 HIV-1 病毒萌发所必须的,研究发现 TSG101 的 UEV 结构域与 HIV-1

Gag 蛋白 P6 区的 P(T/S)AP 基序相互作用介导 HIV-1 病毒萌发。ESCRT-II 是一种 Y 形四聚体,EP30、EP45 构成“Y”的主干,2 个 EP20 各位于一边构成“Y”的 2 个短臂。ESCRT-II 被上游 ESCRT-I 招募后,其亚基 EAP20 进一步促进 ESCRT-III 复合物形成。

上述几种 ESCRT 复合物在上游主要起募集 ESCRT-III 的作用,膜重塑和断裂的主要驱动力是 ESCRT-III,因此 ESCRT-III 是 ESCRT 的核心。人类 ESCRT-III 共有 12 种亚基,称为带电多泡体蛋白(CHMP),有 4 个核心亚基 CHMP2、CHMP3、CHMP4、CHMP6,其中 CHMP4 最丰富。这些亚基以无活性单体形式存在于胞质中,为了聚合,需要激活 CHMP4。CHMP4 有 6 个 α 螺旋结构, $\alpha 1 \sim \alpha 4$ 是主要结构成分, $\alpha 5$ 和 $\alpha 6$ 起调节作用, $\alpha 5$ 与 $\alpha 1 \sim \alpha 4$ 结合使其处于封闭状态,CHMP6 与 ESCRT-II 亚基 EAP20 结合后通

过与 CHMP4 的 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 的相互作用触发 CHMP4 的激活。此外,ESCRT 相关蛋白质亚基 ALIX 也可通过与 CHMP6 作用后激活 $\alpha 6$ 进而激活 CHMP4。最终 ESCRT-Ⅲ 组装成具有高度动态结构的丝状复合体,以适应不同的形状驱动膜修复和断裂。

表1 人类 ESCRT 及其蛋白质亚基

复合物	亚基
ESCRT-0	HGS(HRS), STAM1, STAM2
ESCRT- I	TSG101, VPS28
	VPS37A/B/C/D
	MVB12A/B
	UBAP1, UBAP1L
	UMAD1
ESCRT- II	EAP30(SNF8)
	EAP20(Vps25)
	EAP45(Vps36)
ESCRT-Ⅲ	CHMP1A/B
	CHMP2A/B
	CHMP3
	CHMP4A/B/C
	CHMP5
	CHMP6
	CHMP7
	IST1
	VPS4A/B(SKD1)
	VTA1(LIP5, DRG-1)
ESCRT相关蛋白质亚基	ALIX(PDCD6IP), HD-PTP(PTPN23)
	UBPY, STAMBP

ESCRT-Ⅲ 和 VPS4 广泛参与 ESCRT 依赖的膜动力学过程。ESCRT-Ⅲ 在膜上的作用结束后,亚基被分解供循环使用,VPS4 在回收 ESCRT-Ⅲ 亚基时起至关重要的作用。VPS4 是含有 MIT 结构域的六聚体 ATP 酶,人类有 VPS4A 和 VPS4B 两种亚型,可识别 ESCRT-Ⅲ 聚合物并催化其分解。VPS4 的 MIT 结构域与 ESCRT-Ⅲ 亚基基序(MIM)相互作用,MIT 主要与 CHMP1、CHMP2 的 MIM 相互结合,结合后有效激活 ATP 水解,促进其对 ESCRT-Ⅲ 聚合物拆卸分解。

2 ESCRT 在肿瘤中的作用

2.1 ESCRT 调节肿瘤相关外泌体分泌

外泌体是直径为 30 ~ 150 nm 的细胞衍生囊泡,在细胞间传递信号。在癌症中,外泌体可能通过调节免疫反应、阻断上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和促进血管生成等参与肿瘤

的生长和转移。ESCRT 的主要功能是将特定成分分为 ILV,ILV 是外泌体的前体。如 ESCRT-0 亚基 HRS 受到抑制时,DC 细胞分泌外泌体减少,调节抗肿瘤免疫反应^[4]。c-Src 是膜相关的酪氨酸激酶,在肿瘤早期阶段,c-Src 被激活并转导致癌信号。Alix 与外泌体中 c-Src 相互作用激活 ESCRT 介导的 ILV 形成,进而促进 c-Src 相关外泌体分泌并促进肿瘤生长^[5],这表明 ESCRT 在肿瘤相关外泌体的生物发生中起重要作用。

2.2 ESCRT 对细胞有丝分裂的影响

有丝分裂需要细胞骨架分离、膜运输、蛋白质动力学和信号通路等因素协同作用。TSG101 和 Alix 在细胞分裂时通过与中心体蛋白 55(CEP55)相互作用被募集到中心体参与细胞分裂^[2]。Alix 和 ESCRT- I 的耗竭可抑制细胞分裂,并导致多核细胞数量增加。细胞分裂失败通常伴随四倍体细胞的产生,这使细胞易发展为非整倍性并进展为恶性肿瘤。此外,细胞动力学脱落有助于子细胞分离,这一过程需要 ESCRT-Ⅲ 亚基 CHMP4C 的调节,当 CHMP4C 对脱落检查点调节障碍时会使 DNA 损伤水平升高及细胞脱落失调,从而促进基因组不稳定和肿瘤发生。因此,ESCRT 可能参与由细胞分裂缺陷引起的肿瘤发病机制。

2.3 ESCRT 影响肿瘤细胞周期

有研究表明 TSG101 在细胞周期控制中起作用并具有肿瘤维持功能,TSG101 敲低后发现细胞周期停滞及细胞死亡^[6],与 TSG101 的肿瘤抑制特性相矛盾。因此仍需更多研究确定 TSG101 在癌症发病机制中的作用。VPS25 在人神经胶质瘤中表达增多与预后不良相关,其通过 JAK-STAT 通路调节细胞周期,敲低 VPS25 可诱导胶质瘤细胞 G0/G1 期停滞,促进胶质瘤细胞凋亡。因此,VPS25 是胶质瘤一个有希望的预后指标,也是潜在治疗靶点^[7]。此外,在 VPS4B 缺陷的肿瘤细胞中抑制 VPS4A 会导致 ESCRT-Ⅲ 积聚,细胞分裂缺陷,核变形,G2/M 期停滞,细胞凋亡和肿瘤消退,也可作为潜在的抗肿瘤靶点^[8]。

2.4 ESCRT 影响肿瘤细胞转移

原癌基因和抑癌基因之间的相互作用往往决定肿瘤发展,转移是大多数癌症患者死亡的主要原因。因此,癌细胞转移和扩散涉及对转移抑制基因的研究。人类转移抑制基因 NME1/2 在细胞内和细胞外水平的改变可影响癌症进展,但对 NME1/2 的调节机制了解较少。Awd 是人类 NME1/2 的果蝇同系物,有研究在果蝇模型中发现 ESCRT 的组成部分 ALIX 和 VPS28 可能影响 Awd 分泌,对控制 Awd 分泌平衡机制的理解将有利于对 NME1/2 功能的理解^[9]。此外,肿瘤细胞及胞核的变形修复与肿瘤转移密切相关,ESCRT-Ⅲ 在肿瘤细胞转移时对恢复细胞核膜的完整

性起重要作用。

2.5 ESCRT 与肿瘤免疫微环境

肿瘤免疫微环境在肿瘤发生发展及预后中发挥重要作用。充分认识免疫微环境中各种物质与免疫细胞及免疫因子间的相互作用有利于为肿瘤治疗和预后评估提供充分的理论依据。有研究显示 ESCRT 主要通过膜修复功能与肿瘤免疫微环境相互作用,降低肿瘤细胞中 ESCRT 活性可增加其对细胞毒性 T 淋巴细胞杀伤的敏感性,ESCRT 参与膜伤口的修复,阻止颗粒酶进入胞质,可使肿瘤细胞抵抗细胞毒性 T 淋巴细胞的攻击^[10-11]。肿瘤细胞中 CHMP2A 缺失可通过 NF- κ B 通路促进趋化因子分泌,促进 NK 细胞向肿瘤细胞迁移,抑制 CHMP2A 可改善 NK 细胞介导的免疫治疗效果^[12]。类似地, Gasdermin 蛋白可使细胞破裂释放促炎细胞因子和免疫原性物质,诱导肿瘤细胞焦亡来促进抗肿瘤免疫反应,ESCRT-III 介导细胞膜修复使 Gasdermin 孔修复,显著减少肿瘤细胞焦亡。因此,可通过抑制 ESCRT-III 依赖性膜修复增强肿瘤细胞焦亡,利用焦亡介导的抗肿瘤免疫应答来克服免疫抑制,协同增强抗肿瘤免疫应答^[13]。

2.6 ESCRT 作为肿瘤预后标志物及治疗靶点

2.6.1 ESCRT-0 肿瘤细胞中 HRS 磷酸化后诱导 PD-L1 免疫抑制外泌体分泌并抑制 CD8⁺T 细胞向肿瘤的迁移。黑色素瘤组织中 CD8⁺T 细胞被排除在高水平磷酸化 HRS 区域外。小鼠肿瘤模型中磷酸化 HRS 过表达增加了对 PD-1 治疗的耐药性,而抑制 HRS 磷酸化可提高治疗效果。HRS 磷酸化阻断可作为提高癌症免疫治疗疗效的潜在策略^[14]。

2.6.2 ESCRT-I ESCRT 影响癌细胞的主要方式是调节肿瘤相关受体。EGFR 是细胞间通讯的重要调节因子,其过度信号传导与人类多种癌症的发生有关。TSG101 和 Vps37 被视为肿瘤抑制基因^[15]。TSG101 在肿瘤发生中作用多样,裸鼠中 TSG101 低表达会导致 EGFR 降解障碍,并形成转移性肿瘤^[15]。肿瘤转移和 EMT 是肿瘤进展的标志性特征,往往与 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达减少有关。敲低 TSG101 可降低 E-cadherin 分泌^[16]。EB 病毒可导致多种疾病,包括淋巴瘤和上皮细胞癌,有研究发现靶向 TSG101 能够抑制 EB 病毒^[17]。此外,TSG101 对多聚 ADP 核糖聚合酶 1(PARP1)及 IKK-NF- κ B 通路活化至关重要,是癌症治疗潜在靶点^[18]。

VPS37 是一种新型肿瘤抑制基因,在各种恶性肿瘤中下调。VPS37 在肝细胞低表达或缺失导致肝癌细胞不受控制地增殖和侵袭,因为 VPS37 对肝癌细胞的抑制作用,又将其命名为肝细胞癌相关蛋白 1(HCRP1)。VPS37 在卵巢癌中也显著下调,在卵巢癌和乳腺癌中 VPS37 降低导致 STAT3 磷酸化升高并

诱导 PD-L1 上调,导致肿瘤增殖和迁移增加^[19]。VPS37 也是结直肠癌的独立预后因素,结直肠癌中 VPS37 的缺失明显增加了 EGFR 的活化,促进肿瘤转移和预后不良,设计针对 VPS37 靶点的疗法可控制结肠癌的生长和转移^[20]。VPS28 在乳腺癌高表达,敲低 VPS28 可抑制乳腺癌细胞的生物学功能并促进其凋亡^[21]。

2.6.3 ESCRT-II 细胞外囊泡(如外泌体和微囊泡)的旁分泌和长程信号传导对实体瘤的肿瘤发生、侵袭和扩散至关重要。ESCRT 是囊泡运输和分泌的关键参与者。有研究发现 ESCRT-II 亚基 VPS36 在晚期前列腺癌中下调,并且与前列腺癌预后呈负相关^[22],因此 VPS36 可作为前列腺癌和其他肿瘤治疗和预后的潜在生物标志物。

2.6.4 ESCRT-III 有研究提示 ESCRT-III 是肿瘤治疗期间克服耐药性的潜在靶标^[23]。ESCRT-III 亚基 CHMP 在肝细胞肝癌中显著升高,并且与免疫细胞浸润、预后不良及耐药性密切相关^[24]。铁死亡在癌症治疗中重要性明显^[25],然而 ESCRT-III 依赖性膜修复可阻断铁死亡,敲低 ESCRT-III 亚基(如 CHMP5、CHMP6)可使肿瘤细胞(如 PANC1、HepG2)对铁死亡敏感^[26]。CHMP1A 是新型肿瘤抑制因子,特别是在胰腺中 CHMP1A 通过 p53 信号通路潜在地调节肿瘤生长^[27]。此外,CHMP1A 也可通过调节 PI3K/mTOR/p53 信号通路抑制肾细胞癌生长,可能是治疗肾细胞癌的有效靶标^[28]。CHMP4B 在肝癌中高表达,与人肝细胞癌预后不良有关。敲低 CHMP4B 可使细胞周期停滞和肝癌细胞增殖减少,增加 HepG2 和 Huh7 细胞对药物的敏感性。因此,CHMP4B 可能是肝癌的潜在治疗靶点和预后生物标志物^[29]。CHMP7 在大多数肿瘤组织中低表达,其缺失及等位基因突变与预后不良有关。泛癌分析表明,CHMP7 表达与临床预后、DNA 甲基化、蛋白磷酸化和免疫细胞浸润有统计学相关性,可为癌症诊断或治疗提供新的思路和靶点^[30]。子宫内膜癌中 CHMP2A 和 CHMP7 过表达及 CHMP4B 低表达与良好预后有关^[31]。

2.6.5 ESCRT 相关蛋白质亚基 VPS4B 下调可能改变乳腺癌细胞的能量代谢,在缺氧或 VPS4B 消耗下肿瘤细胞倾向于脂肪酸氧化,脂肪酸 β 氧化显著上调可作为一种潜在的生存机制而取代葡萄糖代谢途径,最终导致肿瘤对化疗和缺氧抵抗。采用脂肪酸 β 氧化作为替代能量可能是具有 VPS4B 功能障碍乳腺癌细胞的一个显著特征。针对脂肪酸 β 氧化能量代谢的干预治疗可以作为乳腺癌治疗的策略之一^[32]。结直肠癌中 VPS4B 表达减少,这时 VPS4A+B 耗竭可通过 NF- κ B 途径诱导肿瘤细胞死亡,刺激抗肿瘤免疫反

应。因此,VPS4 抑制剂可作为 VPS4B 表达减少肿瘤(如结直肠癌)的潜在疗法^[33]。VPS4A 通过与 CHMP4B 和 β -连环蛋白(β -catenin)相互作用,调节 β -catenin 的定位和外泌体释放,降低 β -catenin 信号传导,可抑制肝细胞癌的 EMT 和转移^[34]。

基底样乳腺癌中 ALIX 耗竭致 EGFR 活性增强,PD-L1 表达增加。免疫功能正常的乳腺癌小鼠模型 ALIX 缺陷时肿瘤更大,且出现免疫抑制微环境。ALIX 通过调节 PD-L1 和 EGFR 来调节免疫抑制,可为基底样乳腺癌提供新的治疗靶点^[35](表 2)。

表2 ESCRT 作为肿瘤预后标志物及治疗靶点

ESCRT	对肿瘤的影响	肿瘤类型
ESCRT-0		
HRS	HRS磷酸化具有促癌作用	黑色素瘤
ESCRT- I		
TSG101	降低TSG101会导致EGFR降解障碍及E-cadherin降低 干扰TSG101会抑制EB病毒释放 TSG101活化IKK-NF- κ B通路	促进肿瘤转移 影响EB病毒相关肿瘤 可作为相关通路肿瘤的治疗靶点
VPS37	低表达或缺失使肿瘤生长和转移	肝细胞癌、卵巢癌、结直肠癌
VPS28	低表达可抑制肿瘤细胞生物学功能	乳腺癌
ESCRT- II		
VPS36	下调导致预后不良	晚期前列腺癌
ESCRT-III		
CHMP	显著升高与免疫细胞浸润和预后不良及耐药相关	肝细胞癌
CHMP5、CHMP6	敲低后可使肿瘤细胞对铁死亡敏感	胰腺癌、肝癌
CHMP1A	过表达可通过p53通路抑制肿瘤细胞生物学功能 通过调节PI3K/mTOR/p53信号通路抑制癌细胞生长	胰腺癌 肾细胞癌
CHMP4B	敲低后可使癌细胞周期停滞和数量减少,增加药物敏感性	肝癌
CHMP7	与肿瘤预后、DNA甲基化、免疫细胞浸润相关	泛癌
CHMP2A、CHMP7	过表达预后良好	子宫内膜癌
CHMP4B	低表达预后良好	子宫内膜癌
ESCRT相关蛋白质亚基		
VPS4B	下调使肿瘤细胞脂肪酸 β 氧化导致对化疗不敏感 下调后可诱导肿瘤细胞死亡	乳腺癌 结直肠癌
VPS4A	与CHMP4B和 β -catenin相互作用抑制肿瘤细胞	肝细胞癌
ALIX	通过调节PD-1和EGFR抑制肿瘤细胞	基底样乳腺癌

3 讨论

ESCRT 亚基众多、功能广泛,作用时具有良好的协调性,在众多生物学活动中发挥重要作用。随着对 ESCRT 研究的不断深入,人们对 ESCRT 在不同细胞及不同生物学过程中的结构和动态行为有了更深刻的理解。ESCRT 突变和蛋白表达水平的细微变化会对细胞结构功能产生严重影响,甚至导致异常病理情况,如肿瘤的发生发展。由于各类亚基作用广泛,许多亚基在肿瘤发生发展过程中对肿瘤细胞功能改变、肿瘤转移等均有参与。然而,由于各类亚基作用的复杂性及肿瘤类型的差异,不同亚基对各种类型的肿瘤具有不同的影响。尽管已经有大量研究对 ESCRT 在肿瘤中的作用机制进行深入探索,但进一步揭示 ES-

CRT 亚基在特定肿瘤类型中确切的分子机制仍然至关重要,探索具体作用机制也可 为肿瘤精准诊疗提供更多的选择,为肿瘤预后评估提供更多思路。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

[1] Katzmann DJ, Babst M, Emr SD. Ubiquitin-dependent sorting into the multivesicular body pathway requires the function of a conserved endosomal protein sorting complex, ESCRT-I[J]. Cell, 2001, 106(2):145-155.

[2] Carlton JG, Martin-Serrano J. Parallels between cytokinesis and retroviral budding: a role for the ESCRT machinery[J]. Science, 2007, 316(5833):1908-1912.

[3] Migliano SM, Wenzel EM, Stenmark H. Biophysical and molecular mechanisms of ESCRT functions, and their implications for disease[J]. Curr Opin Cell Biol, 2022, 75:102062.

- [4] Tamai K, Tanaka N, Nakano T, et al. Exosome secretion of dendritic cells is regulated by Hrs, an ESCRT-0 protein[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399(3):384-390.
- [5] Hikita T, Kuwahara A, Watanabe R, et al. Src in endosomal membranes promotes exosome secretion and tumor progression[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):3265.
- [6] Carstens MJ, Krempler A, Triplett AA, et al. Cell cycle arrest and cell death are controlled by p53-dependent and p53-independent mechanisms in Tsg101-deficient cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(34):35984-35994.
- [7] Zhu XL, Yang H, Zhang MY, et al. YTHDC1-mediated VPS25 regulates cell cycle by targeting JAK-STAT signaling in human glioma cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):645.
- [8] Neggers JE, Paoletta BR, Asfaw A, et al. Synthetic lethal interaction between the ESCRT paralog enzymes VPS4A and VPS4B in cancers harboring loss of chromosome 18q or 16q[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(2):109367.
- [9] Mezzofanti E, Ignesti M, Hsu T, et al. Vps28 is involved in the intracellular trafficking of awd, the Drosophila homolog of NME1/2[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:983.
- [10] ESCRT protein inhibition enhances CTL-mediated cytolysis of tumor cells[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(7):OF7.
- [11] Ritter AT, Shtengel G, Xu CS, et al. ESCRT-mediated membrane repair protects tumor-derived cells against T cell attack[J]. *Science*, 2022, 376(6591):377-382.
- [12] Bernareggi D, Xie Q, Prager BC, et al. CHMP2A regulates tumor sensitivity to natural killer cell-mediated cytotoxicity[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):1899.
- [13] Li ZT, Mo FY, Wang YX, et al. Enhancing Gasdermin-induced tumor pyroptosis through preventing ESCRT-dependent cell membrane repair augments antitumor immune response[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):6321.
- [14] Guan L, Wu B, Li T, et al. HRS phosphorylation drives immunosuppressive exosome secretion and restricts CD8⁺ T-cell infiltration into tumors[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):4078.
- [15] Li L, Cohen SN. Tsg101: a novel tumor susceptibility gene isolated by controlled homozygous functional knockout of allelic loci in mammalian cells[J]. *Cell*, 1996, 85(3):319-329.
- [16] Bänfer S, Kutscher S, Fleck F, et al. Late domain dependent E-cadherin recruitment into extracellular vesicles[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:878620.
- [17] Mannemuddhu SS, Xu HZ, Bleck CKE, et al. Prazoles targeting Tsg101 inhibit release of Epstein-Barr virus following reactivation from latency[J]. *J Virol*, 2021, 95(13):e0246620.
- [18] Tufan AB, Lazarow K, Kolesnichenko M, et al. TSG101 associates with PARP1 and is essential for PARYlation and DNA damage-induced NF- κ B activation[J]. *EMBO J*, 2022, 41(21):e110372.
- [19] Tomasich E, Topakian T, Heller G, et al. Loss of HCRP1 leads to up-regulation of PD-L1 via STAT3 activation and is of prognostic significance in EGFR-dependent cancer[J]. *Transl Res*, 2021, 230:21-33.
- [20] Chen FF, Zhang L, Wu JQ, et al. HCRP-1 regulates EGFR-AKT-BIM-mediated anoikis resistance and serves as a prognostic marker in human colon cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12):1176.
- [21] Shi WJ, Hu DJ, Xing Y, et al. Deciphering the oncogenic role of VPS28 modulated by miR-491-5p in breast cancer cells using in silico and functional analysis[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:634183.
- [22] Worst TS, Meyer Y, Gottschalt M, et al. RAB27A, RAB27B and VPS36 are downregulated in advanced prostate cancer and show functional relevance in prostate cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(3):920-932.
- [23] Liu J, Kang R, Tang DL. ESCRT-III-mediated membrane repair in cell death and tumor resistance[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(1/2):1-4.
- [24] Guo Y, Shang A, Wang S, et al. Multidimensional analysis of CHMP family members in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15:2877-2894.
- [25] Motooka Y, Toyokuni S. Ferroptosis As ultimate target of cancer therapy[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023. [Epub ahead of print].
- [26] Dai EY, Meng LJ, Kang R, et al. ESCRT-III-dependent membrane repair blocks ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(2):415-421.
- [27] Li J, Belogortseva N, Porter D, et al. Chmp1A functions as a novel tumor suppressor gene in human embryonic kidney and ductal pancreatic tumor cells[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(18):2886-2893.
- [28] Wu YP, Wu YG, Xu C, et al. CHMP1A suppresses the growth of renal cell carcinoma cells via regulation of the PI3K/mTOR/p53 signaling pathway[J]. *Genes Genomics*, 2022, 44(7):823-832.
- [29] Hu BY, Jiang DW, Chen YY, et al. High CHMP4B expression is associated with accelerated cell proliferation and resistance to doxorubicin in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4):2569-2581.
- [30] Guo Y, Shi J, Zhao ZY, et al. Multidimensional analysis of the role of charged multivesicular body protein 7 in pan-cancer[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14:7907-7923.
- [31] Yang Y, Wang M. Genomic analysis of the endosomal sorting required for transport complex III pathway genes as therapeutic and prognostic biomarkers for endometrial carcinoma[J]. *Transl Cancer Res TCR*, 2022, 11(9):3108-3127.
- [32] Liao ZP, Thomas SN, Wan YH, et al. An internal standard-assisted synthesis and degradation proteomic approach reveals the potential linkage between VPS4B depletion and activation of fatty acid β -oxidation in breast cancer cells[J]. *Int J Proteomics*, 2013, 2013:291415.
- [33] Szymańska E, Nowak P, Kolmus K, et al. Synthetic lethality between VPS4A and VPS4B triggers an inflammatory response in colorectal cancer[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(2):e10812.
- [34] Han QF, Lv LH, Wei JX, et al. Vps4A mediates the localization and exosome release of β -catenin to inhibit epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2019, 457:47-59.
- [35] Monypenny J, Milewicz H, Flores-Borja F, et al. ALIX regulates tumor-mediated immunosuppression by controlling EGFR activity and PD-L1 presentation[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(3):630-641.

(2023-01-19 收稿)

(编辑:邢颖 校对:郑莉)

作者简介

王敏 专业方向为生物技术研究。

E-mail: 1446511354@qq.com

