

Bölüm 7

TRIPARTITE MOTIF (TRIM) PROTEİN AİLESİ: YAPI VE FONKSİYONLARI

Merve ÖZEL¹

GİRİŞ

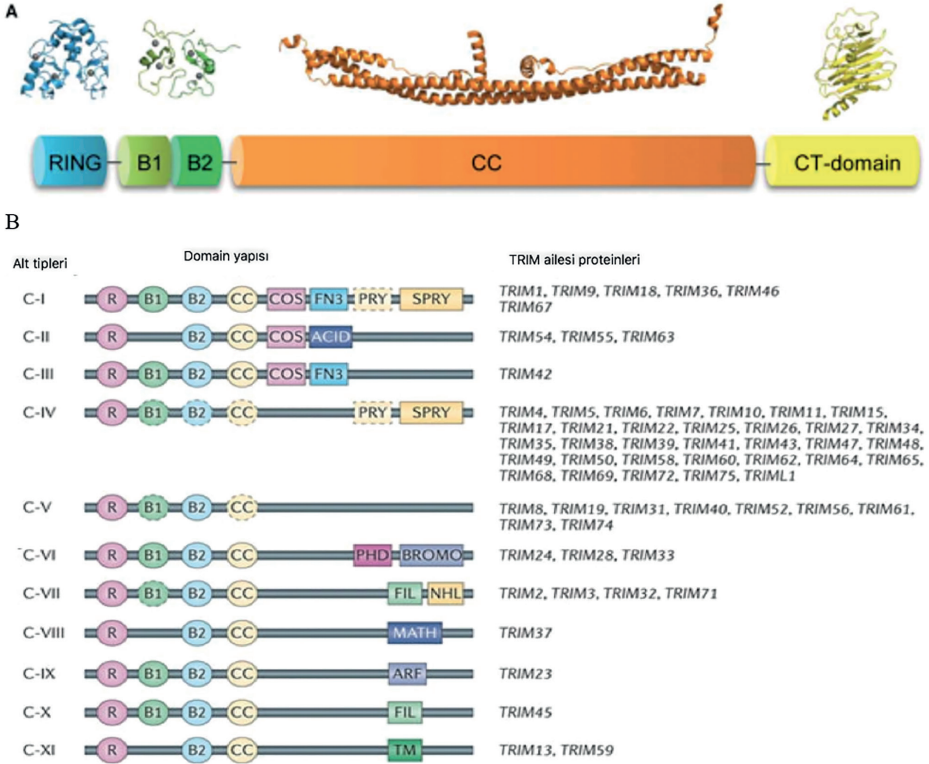
Tripartite motif (TRIM) proteinleri, E3 ubikuitin ligazlarının en büyük alt ailelerinden biridir ve doğuştan gelen bağışıklık tepkileri dahil olmak üzere çok sayıda hücrel aktivitenin düzenlenmesine katkıda bulunur (1). TRIM ailesine ait ilk protein 15 yıl önce keşfedilmiş ve o zamandan beri çok sayıda TRIM proteini hem omurgalı, hem de omurgasızların birden çok türünde karakterize edilmiştir (2). Çoğu E3 ubikuitin ligaz aktivitesine sahip olan TRIM ailesi proteinleri, bir RING (R) alanı, bir veya iki B box (B1 box ve B2 box) ve bir sarmal bobin bölgelerinden (domain) oluşmaktadır (3). İnsanlarda apoptoz, hücre döngüsü regülasyonu, viral yanıt, hücre proliferasyonu, onkogenез ve antiviral savunma gibi çeşitli hücrel süreçlerde yer alan 80'den fazla bilinen TRIM protein geni vardır (4). TRIM proteinleri, kardiyovasküler, nörolojik, immünolojik hastalıklar, kas-iskelet sistemi hastalıkları, gelişim bozuklukları ve ayrıca en önemlisi çeşitli kanser türleri dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilidir (5). RING alanı, TRIM proteinlerinin ubikuitinasyon prosesinde E3 ubikuitin ligazları olarak bir rol oynamasını sağlar. Bu sistemde, TRIM proteinleri, kaderlerini belirleyen substratlara bağlanır ve hedef proteinlerin ubikuitin ile etiketlendiği ve dolayısıyla yok edildiği 26S proteazomu yoluyla ubikuitin aracılı protein bozunması gerçekleşir. Proteazomal bozunma ile birlikte, hücre içi sinyalleşme, doğuştan gelen bağışıklık, transkripsiyon, otofaji ve karsinogenез dahil olmak üzere birçok hücrel süreç modüle edilir (6).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, ozelm381@gmail.com

TRIM PROTEİNLERİNİN YAPISI

TRIM proteinleri, yapısal olarak N terminal bölgelerinde E3 ligaz katalitik aktivitesinden sorumlu bir RING, bir veya iki B-box ve bir kıvrımlı-sarmal (CC) bölgesi içerir. C-terminal bölgesi ise, N-terminal bölgelerin aksine farklı alt tiplerdedir ve bu farklılıklar temelinde I ila XI alt aile halinde sınıflandırılabilir (1). Ek olarak, TRIM ailesi ayrıca COS bölgesi, SPRY ile ilişkili (PRY) bölgesi, SPIa ve ryanodin reseptörü (SPRY) bölgesi, asit bakımından zengin bölge (ASİT), serin IG bölgesi (FIL) dahil olmak üzere karmaşık bir C-terminal bölgesine sahiptir. NHL bölgesi, brom bölgesi (BROMO), Meprin ve TRAF homolog bölgesi (MATH), ADP ribozilasyon faktörü aile bölgesi (ARF) ve transmembran bölgesi (TM) de bulundurmaktadır (7). TRIM proteinlerindeki RING bölgesi, iki çinko atomunu bağlayan bir Cys3HisCys4 amino asit motifi içerir ve ubikuitin yüklü E2 konjüge edici enzimi tanıyan ve substratlar üzerine ubikuitin transferine aracılık eden E3 ligaz aktivitesine katkıda bulunur (8). TRIM proteininin RING alanı mutasyonundan sonra E3 ubikuitin enzim aktivitesini kaybeder (9). Genel olarak, TRIM proteinlerinin RING bölgesine sahip olduğu bildirilse de bazı TRIM proteinlerinin (TRIM14, 16, 20, 29, 44, 70, 76 ve TRIML2) RING bölgesi bulundurmadığı da bildirilmiştir (10). RING bölgesini B box bölgesi takip eder ve B-box bölgeleri başka bir proteinde henüz keşfedilmediğinden TRIM ailesinin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilirler. B-box bölgesi RING'in katalitik etkisini artırır veya bağımsız olarak substratların ubikuitinasyonuna aracılık eder. B-box1 ve B-box2'nin her ikisi de farklı çinko bağlama konsensüs dizilerine (sekanslarına) sahiptir (11).

Mevcut çalışmalar, B-box bölgelerinin hedef tanıma, lokalizasyon, transkripsiyon ve protein-protein etkileşiminin düzenlenmesinde önemli roller oynadığını göstermiştir (12,13), ancak işlevi hakkında çalışmalar halen devam etmektedir. Yapıda yer alan CC bölgesi ise, homomerik ve heteromerik protein-protein etkileşimlerinde yer alır ve hem çekirdekte, hem de sitoplazmada yüksek moleküler ağırlıklı komplekslerin oluşumunu destekler (2). En iyi bilinen örneklerden biri, çeşitli virüslerin replikatif döngüsüne müdahale ettiği gösterilen yapı iskelesi protein promiyelositik lösemi (PML/TRIM19) tarafından nükleer cisimler (NB'ler) olarak da adlandırılan ayrık alt nükleer bölmelerin birleştirilmesidir (14). Ek olarak, TRIM6'ya bağlı sitoplazmik TRIM-ubikuitin gövdelerinin (TUB) oluşumu ve bunların interferon (IFN) sinyal oluşumundaki rolleri için sağlam bir CC bölgesinin de gerekli olduğu gösterilmiştir (15).



Şekil 1. TRIM proteinleri, yapısal olarak N terminal bölgelerinde bir RING, bir veya iki B-box ve bir kıvrımlı-sarmal (CC) bölgesi içerir (A). TRIM proteinlerine ait C-terminal bölgesi farklı alt tiplerdedir ve bu farklılıklar temelinde I ila XI alt aile halinde sınıflandırılır (B) (1).

TRIM PROTEİNLERİNİN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

TRIM proteinleri; büyüme, farklılaşma, gelişme, onkojeniz ve doğuştan gelen bağışıklık sistemi gibi çeşitli hücrel süreçlerde önemli rol oynamakla birlikte, transkripsiyonel düzenleme ve sinyal iletim yollarında da önemli rol oynar (4). TRIM proteinlerindeki değişiklikler çeşitli patolojik durumlarda yer alır ve kanser, nöropsikiyatrik bozukluklar, gelişimsel hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kromozomal anormallikler ve bulaşıcı hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalıklarda önemli rol oynar (16).

TRIM Proteinlerinin Antiviral Savunmadaki Rolü

TRIM proteinleri antiviral etkilerini, doğuştan gelen bağışıklık sisteminde rol oynayan sinyal yollarının modülasyonu, viral proteinlerle etkileşime girerek replikasyonun kısıtlanması ve otofaji aracılı antiviral savunma mekanizmalarının düzenlenmesi olmak üzere üç farklı mekanizma aracılığıyla gösterir (17). Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, konakçıya giren virüsleri tanıma ve çoğalmasını sınırlamada çok önemli bir rol oynamanın yanı sıra, adaptif bağışıklık tepkisini tetikleyerek bağışıklık homeostazı için yardımcı olur (18). Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, çeşitli patojenlere karşı ilk savunma sistemi olarak bilinir. Bu savunma sisteminde Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), NOD benzeri reseptörler (NLR'ler), RIG-I benzeri reseptörler (RLR'ler), C tipi lektin reseptörleri (CLR'ler) dahil olmak üzere bir dizi germ hattı ile kodlanmış örüntü tanıma reseptörü (PRR'ler), ve sitozolik DNA algılayan reseptörler, doğuştan gelen bağışıklık hücreleri hem ekzojen patojenle ilişkili moleküler modelleri (PAMP'ler), hem de endojen hasarla ilişkili moleküler modelleri (DAMP'ler) kullanarak tanır (19). Doğuştan gelen bağışıklık yanıtları, TLR'ler veya diğer örüntü tanıma reseptörlerinin (PRR'ler) bakteriyel veya viral bileşenler tarafından bağlanmasıyla tetiklenir. PRR'lerin ligasyonu, sitokinlerin üretimi ve pro-enflamatuvar ve adaptif bağışıklık tepkilerinin başlatılması dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık tepkilerini başlatır (20). Son on yılda, TRIM proteinleri, PRR sinyal yollarının önemli pozitif ve negatif düzenleyicileri olarak ortaya çıkmıştır. TRIM proteinleri, doğuştan gelen bağışıklık sinyal yollarındaki reseptörleri, proteinleri, kinazları ve transkripsiyon faktörlerini düzenleyerek doğuştan gelen bağışıklıkta önemli roller oynar (21).

Viral Hepatitler

TRIM proteinlerinin doğuştan gelen bağışıklık ile ilişkisi üzerine ilk ve en çok çalışılan protein TRIM5α'dır. TRIM5α, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) viryonlarını yok eden ve doğal immün sinyal oluşumunu tetikleyen bir konakçı anti-retroviral kısıtlama faktörü olarak bilinir. *In vitro* veriler, TRIM5α'nın HIV-1'i doğrudan tanıdığını ve onu otofajik yıkım için hedeflediğini, böylece hücreleri HIV-1 enfeksiyonuna karşı koruduğunu göstermiştir (22).

Yapılan bir çalışmada, HIV-1 ile enfekte olmuş normal ilerleyici hastalara göre viral replikasyonu kendiliğinden ve kalıcı bir şekilde son derece düşük seviyede tutan, yani uzun süreli ilerleme göstermeyen hastalarda, TRIM5α ekspresyon seviyelerinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (23). Bir diğer çalışmada,

insan glioblastoma U87 hücre hattında, TRIM5 α seviyelerinin siRNA aracılı susturulmasının, HIV-1 enfeksiyonunun bir inhibitörü olan IFN-a aracılı inhibisyonunu engellediği gösterilmiştir (24). Bununla birlikte, TRIM5 α 'nın HIV-2 üzerindeki antiviral etkileri araştırılmış ve HIV-2 enfektivitesini azalttığı, ayrıca, TRIM5 α 'nın siRNA aracılı susturulmasının, HIV-2 enfektivitesini yeniden arttırdığı gösterilmiştir (25). TRIM5'in bu antiviral etkilerinden dolayı bir çalışmada TRIM5 α 'nın güçlü bir gen terapisi olarak kullanılabileceği de önerilmiştir (26). Bir diğer TRIM ailesine ait olan TRIM22'nin aşırı ifadesinin, TRIM5 α 'ya benzer şekilde antiviral etki gösterdiği, HIV-1 kısıtlaması ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (27). TRIM22'nin aşırı ekspresyonunun insan makrofajlarında ve 293T hücrelerinde HIV-1 replikasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (28). Transkripsiyon düzenleyici aktiviteye sahip olduğu bilinen ve endojen retrovirüslerin bir baskılayıcısı olduğu bilinen bir nükleer protein olan TRIM28'in, HIV-1'in aktif, asetillenmiş formunu bağlayarak ve inhibe ederek HIV-1'in viral entegrasyonunu kısıtladığı bildirilmiştir. TRIM34, yüksek dereceli oligomerleri dimerize ettiği ve oluşturduğu bilinen TRIM5 α 'nın yakın bir paralogudur (29). Yapılan bir çalışmada, TRIM5 α ile yapısal olarak %56 benzerlik göstermesi nedeniyle TRIM34'ün antiviral etkisinde TRIM5 α 'nın rol oynayabileceği araştırılmış ve çalışma sonucunda TRIM34'ün HIV-1 enfeksiyonunu kısıtlamak için TRIM5 α 'nın gerekli olduğu gösterilmiştir (30).

Hepatit B virüsü (HBV), karaciğer sirozu, kronik hepatit ve hepatoselüler karsinomaya neden olduğu için dünya genelinde başlıca ölüm nedenidir. Yapılan bir çalışmada, TRIM22'nin HBV çekirdek promotörünün (CP) aktivitesini doza bağımlı bir şekilde inhibe edebildiği ve bu antiviral etkinin C terminali SPRY bölgesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (31). TRIM14, HBV enfeksiyonunun bir sonucu olarak indüklenen bir interferon ile uyarılan gen (ISG)'dir (32). TRIM'lerin çoğu IFN ile indüklenebilir genlerdir ve viral enfeksiyonu kontrol etmede kritik bir rol oynarlar. TRIM25'in IFN tarafından interleukin (IL)-27'ye bağımlı bir şekilde indüklendiği ve IFN sinyalini güçlendirerek HBV replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (33). TRIM'ler arasında TRIM14, son zamanlarda IFN sinyalini düzenleyen önemli bir molekül olarak kabul edilmiştir; TRIM14 ile hepatit B virüsü X (HBx) proteini arasında TRIM14 SPRY alanı ve HBx C-terminal alanı yoluyla bir etkileşim meydana gelir ve böylece TRIM14 antiviral etki gösterir (32). TRIM41, E3 ligaz ve TRIM41'in C-terminal alanının birleşik etkisiyle HBV virüsünün transkripsiyon baskılanmasında yer alır. Bir çalışmada insan hepatosit hücre ekspresyon sistemi, HBV DNA ve

TRIM proteinleri ile birlikte transfekte edilmiş, ekspresyon analizi ile salgılanan HBV yüzey antijeninde (HBsAg) ve HBV e antijeninde (HBeAg) iki kat azalma olduğu gösterilmiştir. Böylece, TRIM41, HBV Enhancer I ve Enhancer II/çekirdek promotör aktivitesini baskılayarak viral genlerin transkripsiyonu inhibe eder. HBV enfeksiyonunu modüle eden TRIM proteinlerini tanımlamak için, insan hepatom hücrelerinde (HepG2) HBV gen ekspresyonu, kapsid düzeneği ve DNA sentezi üzerindeki etkileri açısından çeşitli TRIM proteinleri araştırılmış, HepG2 hücrelerinde 8 TRIM proteininin ektopik ekspresyonu, hücre içi kapsid ve kapsid DNA'nın yanı sıra salgılanan HBV yüzey ve e antijenlerinin miktarlarını güçlü bir şekilde azaltmıştır. Ayrıca, HepG2'den türetilmiş bir stabil hücre hattında endojen TRIM41 inhibisyonunun, HBV preC/C RNA seviyesini önemli ölçüde artırarak viral çekirdek proteini, kapsid ve kapsid DNA'sında bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (34). HBV gen ekspresyonunda azalmaya neden olan diğer potansiyel TRIM ailesi üyeleri arasında TRIM5, 6, 11, 14, 25, 26 ve 31 yer alır (35).

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, karaciğer hastalıklarının ve buna bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olduğu için küresel bir halk sağlığı sorunudur. HCV girişinden sonra, vücutta enflamatuvar sitokinlerin, özellikle interferonların üretimiyle sonuçlanan bir dizi sinyal olayı tetiklenirse interferonlar, viral kısıtlamaya yardımcı olan interferon uyarıcı genlerin ekspresyonunu indükler. HCV'de, TRIM14'ün merkezi bir role sahip olduğu bulunmuştur (36). Yapılan bir çalışma, TRIM14'ün SPRY alanının Hepatit C virüsü RNA replikasyonunda önemli bir rol oynayan bir hidrofilik fosfoprotein olan NS5A'yı proteazoma hedefleyerek HCV replikasyonunu kısıtladığını göstermiştir (37). TRIM14 dışında, TRIM22'nin de NS5A ile etkileşime girdiği ve bozulmaya neden olduğu bulunmuştur. Bir çalışmada hastalara α -interferon verilmiş ve 24 saat içinde hastalardan periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC'ler) izole edilmiş ve TRIM22 ekspresyonundaki artışla HCV enfektivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, TRIM22'nin siRNA'larla susturulması, anti-HCV fonksiyonunu azaltmıştır (38).

Flaviviridae Virüsleri

Kene kaynaklı ensefalit virüsü (TBEV) ve langat virüsü (LGTV) gibi bazı virüsler keneler tarafından bulaşırken, dang virüsü (DENV), zika virüsü (ZIKV), Japon ensefalit virüsü (JEV), Batı Nil virüsü (WNV) veya sarı humma virüsü (YFV) gibi türler çoğunlukla *Aedes* ve *Culex* türleri olmak üzere sivrisinekler

tarafından bulaşır (39). TRIM5α'nın kene kaynaklı TBEV, Kyasanur Ormanı hastalığı virüsü (KFDV) ve LGTV dahil olmak üzere belirli flavivirüslere karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu, ancak WNV, DENV, ZIKV veya YFV üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğu gösterilmiştir (40). Benzer şekilde TRIM56, yapısında yer alan hem işlevsel bir RING alanı, hem de C-terminal NHL benzeri bölge ile BVDV, DENV2 ve YFV dahil olmak üzere *Flaviviridae* familyasının üyelerinin replikasyonunu inhibe eder (41, 42). TRIM5α'ya benzer yapıda olan TRIM69'un, DENV enfektivitesini azalttığı ve IFN-İ'nin inhibe edici etkisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. TRIM69'un bu antiviral etkisinin NS3 ile doğrudan etkileşime girerek poliubikuitinasyonunu ve bozulmasını desteklediği de gösterilmiştir (43). 1990'lı yıllarda DENV salgınında PR-2B mutasyonu tanımlanmış, bu mutasyonun flavivirüs kodlayıcı olmayan RNA'ların (sfrRNA'lar) üretimini arttırdığı, ayrıca bu RNA'ların TRIM25'e bağlanabildiği, RIG-İ'nin TRIM25 aracılı aktivasyonu için çok önemli olan, sudan ayrılmasını önleyebildiği, dolayısıyla TRIM25'in antiviral etkilerini engellediği gösterilmiştir (44). TRIM23'ün YFV virüsünün NS5 proteinini ubikitinleşmesini ve TRIM23'ün YFV-NS5 ile STAT2'nin etkileşime girmesini sağladığı, böylece IFN-I sinyalini inhibe ederek virüs replikasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (45).

Orthomyxoviridae

İnfluenza A virüsü (IAV), dünya çapında 300.000 ölüme neden olur ve insandaki hümmoral aktivitenin düşük olması nedeniyle, sıklıkla IAV salgını meydana gelir. IAV enfeksiyonu, TRIM22 üretimini daha da uyararak interferonu tetikler ve TRIM22, adenokarsinomik insan alveolar bazal epitelyal A549 hücrelerinde IAV kısıtlamasına neden olur. Ayrıca bir çalışmada, eksojen TRIM22 ile MDCK hücrelerinde viral enfektivitenin önemli ölçüde azaldığı bulunmuş ve bu antiviral etki TRIM22 ve viral nükleoprotein arasındaki etkileşimle açıklanmıştır (46). Başka bir çalışma, TRIM19 olarak da bilinen promiyelositik lösemi proteininin (PML) seviyelerinin artmasının IAV'ye karşı antiviral etki gösterdiği ve viral yükü azalttığını göstermiştir (47).

Yakın tarihli bir çalışmada, TRIM41'in IAV'ye karşı rolü aydınlatılmıştır. TRIM41'in protein hedefi, nükleoproteinin SPRY alanıdır ve akciğer epitel hücrelerinde TRIM41'in aşırı ekspresyonu, IAV replikasyonunun inhibisyonuna yol açar; bu etki TRIM41'in E3 ligaz inhibisyonuna bağlıdır (48). Ayrıca, TRIM14 ve TRIM22'nin, IAV nükleoprotein (NP) ubikitinasyonunu ve proteazoma bağlı bir şekilde degradasyonunu teşvik ettiği bildirilmiştir (49).

TRIM35'deki eksiklik veya inhibisyon, viral enfeksiyona yanıt olarak tip I interferon (IFN) üretimini azaltır. Azalan *Trim35 seviyelerinin*, vahşi tip farelere göre influenza A virüsü (IAV) enfeksiyonuna karşı daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (50). IAV'ın doğuştan gelen bir sensörü olarak bilinen IFN düzenleyici faktörlerin ve DLM-1'in DNA'ya bağımlı aktivatörü olarak da bilinen Z-DNA bağlayıcı protein 1 ile TRIM34 etkileşiminin, epitel hasar nedeniyle IAV enfeksiyonu sırasında fareleri ölümden koruduğu gösterilmiştir (51).

Coroviridea

TRIM25, SARS-CoV tarafından hedeflenebilen IFN üretiminde yer alan ubikuitin sisteminin bir başka faktörü olarak bilinir. TRIM25, IFN-I'yi indüklemek için RIG-I'yi ubikuitinleştiren bir E3 ligaz aktivitesine sahiptir (52). SARS-CoV'a ait N proteini, TRIM25'in C-terminal SPRY bölgesi ile etkileşime girer, TRIM25'in RIG-I ile etkileşimini bloke ederek sinyal yolunun inhibisyonuna yol açabilir. Benzer şekilde, Orta Doğu solunum sendromu CoV'nin (MERS-CoV) N proteini de RIG-I sinyalini inhibe etmek için TRIM25 ile etkileşime girebilir (53). Yapılan başka bir çalışmada antiviral etkili olan TRIM22'nin tek nükleotid polimorfizmleri ve klinik parametreler ile koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) enfeksiyon şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiş, ölen hastalarda TRIM22 rs1063303 GG, rs7935564 GG ve rs7113258 TT polimorfizmlerin iyileşen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, bu hastalarda düşük PCR Ct değeri ile daha yüksek viral yük olduğu gösterilmiştir (54). Bunun yanı sıra, TRIM56'nın soğuk algınlığı vakalarının önemli bir kısmından sorumlu bulunan bir insan koronavirüsü olan HCoV-OC43 çoğalmasını engellediği ve bu TRIM56 aracılı inhibisyonun yalnızca E3 ligaz aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir. TRIM28'in interferon- γ (IFN- γ) kaynaklı SARS-CoV-2 reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) gen ekspresyonunu etkileyerek hücre girişini etkileyebileceği ve TRIM28 mRNA seviyelerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir (55). Ayrıca çocuklarda yapılan bir çalışmada, kan örneklerinde hafif enfeksiyonu olan çocuklara kıyasla şiddetli COVID-19'u olan çocuklarda önemli ölçüde azaldığı, yapılan başka bir çalışmada, SARS-CoV-2'li hastalarda TRIM25 seviyelerinin düşük, TRIM56 seviyelerinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir (56). Kemirgenlere özgü bir TRIM olan TRIM79 α , klasik bir flavivirüs olan TBEV, lizozom bağımlı bozunma için yapısal olmayan (NS) 5 proteinini hedefleyerek antiviral etki gösterir (57).

TRIM PROTEİNLERİNİN KANSERDEKİ ROLÜ

Son yıllarda, TRIM proteinlerinin kanser gelişimindeki rolü, araştırmacıların ilgisini çekmiş, TRIM ailesi üyelerinde yeni tümör promotörleri ve tümör baskılayıcılar tanımlanmıştır. TRIM proteinleri, post-translasyonel protein modifikasyonunda, hücre içi sinyal yollarında efektör ve düzenleyici gen olarak rol oynaması nedeniyle, kanser hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve invazyonu modüle edici etkiler gösterir. Bazı durumlarda, TRIM ekspresyon seviyelerinin kanserde biyobelirteç ve prognostik faktörler arasında olabileceği gösterilmiştir (58).

TRIM Proteinlerinin Gastrointestinal Kanselerdeki Rolü

Karaciğer Kanseri

Hepatoselüler karsinom (HCC), karaciğerin birincil malignitesidir ve dünya çapında kansere bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer alır. Hastaların çoğu sınırlı tedavi seçenekleri ile geç evrede teşhis edilir. Bu nedenle yeni hastalık belirteci belirlemek ve patolojik mekanizmayı netleştirmek yeni terapötik stratejilerin keşfedilmesini kolaylaştıracaktır. HCC’de, TRIM proteinlerinin ekspresyonları hem genetik, hem de epigenetik mekanizmalar tarafından düzenlenir. Yapılan bir çalışmada, TRIM50 ekspresyonunun, kanserli olmayan karaciğer dokularına göre karaciğer kanseri dokularında önemli ölçüde azaldığı ve azalan ekspresyonunun, hastalığın ilerlemesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, ksenograft tümör modelinde ve HCC hücrelerinde TRIM50’nin rolü araştırılmıştır. TRIM50’nin artan ekspresyonunun HCC hücrelerinin proliferasyonunu, koloni oluşumunu, göçünü ve invazyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği, bununla birlikte TRIM50’nin epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) indüklenmesinde rol oynayan SNAIL transkripsiyon faktörünü bağladığı, böylece kanser progresyonuna neden olan EMT sürecini engellediği, dolayısıyla TRIM50’nin tumor supresör olarak rol oynadığı gösterilmiştir (59). Yapılan başka bir çalışmada TRIM25’in oksidatif strese karşı hücrel savunmayı yöneten ana sinyal kaskadı olan Keap1-Nrf2 aktivasyonuna neden olduğu ve artan TRIM25 ekspresyonunun HCC’de zayıf sağ kalımla ilişkili olduğu, endoplazmik retikulum homeostazının düzenlenmesinde ve kanser tedavisi için potansiyel bir hedef olabileceği gösterilmiştir (60). Bir diğer çalışmada, TRIM genlerinin biyolojik işlevini değerlendirmek için 240 HCC ve 197 normal doku arasındaki 62 TRIM geninin ekspresyon modelleri siste-

matik olarak araştırılmış, 62 TRIM geninden 45'inin ekspresyon seviyelerinin, HCC dokularında normal bitişik dokulardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca HCC dokularında yüksek riskli grubun, düşük riskli gruptan daha düşük TRIM38 , TRIM22 , TRIM5 ve TRIM74 ekspresyon seviyesi gösterdiği bildirilmiştir (61). HCC'de veri tabanı kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, TRIM1-76 genleri araştırılmış, TRIM15 ve TRIM66 seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı, TRIM (11, 16, 18, 24, 28, 37, 45 ve 59) ekspresyon seviyelerinin ve patolojik evre ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve düşük TRIM (24, 28, 37, 45 ve 59) transkripsiyonel seviyelerinin, genel sağ kalımı arttırdığı belirtilmiştir (62). Yapılan bir diğer çalışmada, TRIM66 ekspresyonunun, normal kontrol hücrelerine kıyasla HCC hücre hatlarında önemli ölçüde yüksek olduğu, TRIM66 inhibisyonunun HCC hücrelerinin proliferasyonunu, koloni oluşumunu ve invazyonunu önemli ölçüde azalttığı, doku homeostazının kritik bir düzenleyicisi olan ve birçok kanser türünde düzensiz hale gelen Wnt sinyalinin aktivasyonunu engellediği gösterilmiştir (63). *İn vitro* ve *in vivo* yapılan bir diğer çalışmada TRIM11'in HCC dokularında ve hücre hatlarında aşırı eksprese edildiği, TRIM11'in inhibisyonunun, HCC hücre çoğalmasını ve invazyonunu inhibe ettiği, bununla birlikte kanserde direnç gösteren mekanizmalardan biri olan EMT sürecini engellediği gösterilmiştir. Ayrıca, TRIM11'in inhibisyonunun, HCC hücrelerinde tümör gelişimine ve antikanser tedavilerine direnç gelişimine katkıda bulunan p-PI3K ve p-Akt'in protein ekspresyon seviyelerini de düşürdüğü ve böylece TRIM11'in onkogenik rol oynadığı düşünülmüştür (64).

Anoikis direnci, kanser hücrelerinin metastazısının temel bir özelliğidir, oysa HCC hücrelerinin bu sürecinde yer alan moleküler mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. TRIM31'in, ekli muadili ile karşılaştırıldığında ankrajdan yoksun HCC hücrelerinde arttığı, TRIM31 siRNA ile susturulmasının HCC hücrelerinin anoikis direncini önemli ölçüde engellediği, ayrıca, adenosin monofosfat (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) yolunun aşırı aktivasyonunun, HCC hücrelerinin anoikisine karşı TRIM31 aracılı direncinden sorumlu olduğu doğrulanmıştır. Bununla birlikte, TRIM31, adenosin monofosfat nabağlı olarak tumor supresör protein p53'ü doğrudan hedefleyerek AMPK yolunu aşırı aktive eder ve anoikis direncini destekler (65). TRIM31'e benzer şekilde, normal bir insan hepatosit hücre hattına kıyasla HCC hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen TRIM59'un lentivirüs aracılı yıkımının HCC hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve invazyonunu engellediği ve p53 ekspresyon seviyesinin TRIM59 tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (66).

HCC'de onkogenik TRIM proteinlerin yanı sıra tümör supresör rol oynayan TRIM proteinleri de keşfedilmiştir. Cerrahi olarak rezeke edilen HCC tümörlerinde ve tümör olmayan örneklerde TRIM3'ün ekspresyon seviyesi, gen düzeyinde gerçek zamanlı kantitatif RT-PCR ile ve protein düzeyinde Western blot ile değerlendirilmiş, TRIM3 ekspresyon seviyesinin HCC hastalarından alınan tümör doku örneklerinde azaldığı bulunmuştur. Klinikopatolojik analiz sonuçlarına göre, düşük TRIM3 ekspresyonunun tümör boyutu, histolojik derecesi, serum alfa fetoprotein (AFP) ve TNM evrelemesi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (67). Böylece TRIM3 ekspresyonunun HCC hastalarının genel sağkalımı için bağımsız bir prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir. TRIM3'e benzer şekilde tümör örneklerinde düşük TRIM26 ekspresyon seviyesinin, HCC hastalarında daha kötü prognoz ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu, ekspresyon seviyesinin HCC hastalarının AFP seviyesi ve T evresi gibi çeşitli klinikopatolojik özelliklerle ilişkili olduğu ve TRIM26'nın HCC'de metabolizmayla ilişkili çoklu yolları modüle eden yeni bir tümör baskılayıcı olabileceği gösterilmiştir (68).

Safra Yolu Kanseri

Kolanjiyokarsinom (CCA), safra kanalının epitel hücrelerinden köken alan oldukça kötü huylu bir tümör olmakla birlikte insidansı ve mortalitesi küresel olarak artmaktadır. CCA'da radikal cerrahi, hastalar için mevcut olan tek tedavi yöntemidir, ancak hastaların çoğu rezeke edilemeyen geç evrede teşhis edilen hastalardır, bu nedenle yeni prognostik belirteçlere acilen ihtiyaç vardır. CCA patogenezinde TRIM proteinlerinin rolü sınırlı olup, bu kanser türünde TRIM henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan bir çalışmada, TRIM59'un CCA dokularında yüksek oranda eksprese edildiği ve *in vitro* ve *in vivo* olarak TRIM59'un susturulmasının CCA hücrelerinin proliferasyon ve koloni oluşturma yeteneklerini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, TRIM59'un susturulmasının mitokondriyal yolla CCA hücre apoptozunu arttırdığı belirtilmiş ve proliferasyonun engellenmesinde mekanizma olarak PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun rolü gösterilmiştir (69). Başka bir çalışmada TRIM31'in safra kesesi kanseri (GBC) dokularında ve hücre hatlarında yükseldiği ve GBC hastalarının klinikopatolojik özellikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. TRIM59'a benzer mekanizma üzerinden TRIM31'in susturulmasının, GBC hücre proliferasyonunu, göçünü ve invazyonunu engellediği, MMP2, MMP9 ve p-Akt'ın ifadesini azalttığı gösterilmiş ve mekanizma olarak PI3K/Akt sinyal inaktivasyonunun

proliferasyonu azalttığı, bu nedenle GBC'nin tedavisi için potansiyel bir terapötik hedef olabileceği gösterilmiştir (70). Yapılan bir diğer çalışmada, TRIM44 ekspresyonunun, paratümör dokulara kıyasla ICC dokularında yüksek olduğu, TRIM44'ün susturulmasının ICC hücrelerinin apoptozunu arttırdığı ve ICC hücrelerinin invazyonunu ve göçünü inhibe ettiği, mekanik olarak, yüksek seviyede TRIM44'ün MAPK sinyalini aktive ettiği ve bir MEK inhibitörü olan AZD6244'ün, EMT'yi engellediği ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir (71).

Pankreas Kanseri

Pankreatik duktal adenokarsinoma (PDAC) dokularında TRIM15 ekspresyonunun yükseldiği ve bu yüksek ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. TRIM15'in susturulmasının, pankreas kanseri hücrelerinin invazyonunu ve migrasyonunu engellediği, hatta kütle spektrometrisi analizi sonucu lipit taşınması ve metabolizmasında yer alan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ana bileşeni olan apolipoprotein A1'in (APOA1) TRIM15'in bağlanma ortaklarından biri olabileceği, TRIM15'in PRY/SPRY alanı aracılığıyla APOA1 ile etkileşime girdiği ve TRIM15'in APOA1-LDLR aracılığıyla lipid metabolizmasını düzenleyerek PDAC metastazını destekleyebileceği gösterilmiştir (72). Tip I interferon tarafından indüklenen ISG15 ve TRIM29 seviyelerinin PDAC'larda TRIM29'un inhibisyonunun, konjugasyon işlevinden bağımsız olarak ISG15 tarafından kurtarılabilen PDAC'lerin kanser kök hücre benzeri özelliklerini engellediği bu nedenle, TRIM29'un ISG15 stabilitesini modüle ettiği gösterilmiştir (73).

Kolorektal Kanser

Kolorektal karsinom (CRC), dünya çapında en yaygın üçüncü malignitedir ve moleküler hedefleri içeren tedavilerin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, kolorektal kanserli hastaların hayatta kalma oranı hala düşüktür. Bu sonuç, kolorektal kanserin tedavisi için yeni moleküler hedefler keşfetmeyi amaçlayan büyük çabaları teşvik etmiştir (74).

Çeşitli TRIM proteinleri, CRC gelişimi ve ilerlemesinde yer alır. CRC'de, TRIM23 seviyelerinin arttığı ve TRIM23'ün p53'e bağlanarak kolorektal hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (75). Bunun aksine, TRIM67 seviyelerinin azalması ise kötü prognozla ilişkilendirilmiş, TRIM67'nin antitümör etkisinde, p53 sinyal yolunun aktivasyonunun aracılık ettiği kanıtlanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada, TRIM24 ekspresyon seviyelerinin kolorektal kar-

sinomda arttığı, hastaların hayatta kalmasıyla negatif korelasyon gösterdiği ve kolorektal karsinoma hücrelerinde histon H3 (H3K23) yapısında asetillenmiş lizin 23'e bağlandığı, sonuçta kolorektal kanser hücrelerinin çoğalmasını artıran YAP promotörüne bağlanarak YAP transkripsiyonunun aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (76). Eşleşen normal kolon mukozasına CRC dokularında TRIM52 ekspresyonunun yüksek olduğu, *in vivo* ksenograft modelinde, TRIM52'nin shRNA'lar aracılı susturulmasının kanser progresyonuna katkıda bulunan STAT3'ün

Mide Kanseri

Mide kanseri, dünya çapında en sık görülen beşinci kanser ve kanser ölümlerinin üçüncü önde gelen nedenidir. Mide kanseri hastalarında terapötik etkileri etkileyen faktörleri ve mide kanserinin arkasındaki moleküler mekanizmayı anlamak hala zorluklarla karşı karşıyadır.

Çeşitli TRIM proteinlerinin rolü bu kanser türünde halen araştırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, TRIM21 ekspresyonunun, insan gastrik kanser (GC) dokularında, bitişik normal dokulara kıyasla önemli ölçüde azaldığı ve GC hastaları arasında daha yüksek nüks ve daha düşük genel sağkalım oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiş, TRIM21'in, GC hücrelerinde zeste homolog 1 (EZH1) protein ekspresyon seviyelerinin arttırıcısını önemli ölçüde azalttığı, TRIM21'in kemosenitiviteyi iyileştirmek için EZH1'i azaltarak GC tedavisi için yeni bir terapötik hedef olabileceği gösterilmiştir (78). Bir diğer çalışmada tümör supresör olarak TRIM50 ekspresyon seviyesinin GC hücrelerinde azaldığı ve TRIM50'nin aşırı ekspresyonunun wnt-beta catenin sinyal yolunu bloke ettiği gösterilmiştir (79). Çeşitli çalışmalarda bazı TRIM proteinlerinin ise onkogenik rol oynadığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, GC dokularında TRIM3 ekspresyonunun arttığı, düşük TRIM3 ekspresyonunun, daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu ve GC hastalarında kötü prognoz için belirleyici bir faktör olabileceği gösterilmiştir (80). Bir diğer çalışmada TRIM11'in mide kanseri dokularında ve mide kanseri hücre dizilerinde arttığı, bunun yanı sıra aşırı TRIM11 ekspresyonunun, hücrelerin koloni oluşumunu, invazyon ve migrasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (81). TRIM47 (82), TRIM15'in (83) GC dokularında hem gen, hem protein düzeyinde arttığı ve tümör fahlılaşma evreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

SONUÇ

TRIM proteinlerinin birçok süreçte rol oynaması doku ekspresyonundaki ve hücre altı lokalizasyonundaki farklılıklardan ve aynı zamanda N-terminal ve C-terminal alanlarının diğer proteinlerle etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. TRIM ailesi proteinlerinin viral büyümeyi kısıtladığı ve sinyal yollarını etkilediği mekanizmalar hakkındaki bilgiler hala sınırlıdır. Bununla birlikte, TRIM ailesinin kanser patolojisindeki rolüne ilişkin son gelişmelerle birlikte kanser tedavisi için yenilikçi reaktifler ve metodolojiler geliştirilmesine rağmen, hala ele alınması gereken birçok yön vardır. TRIM proteinlerinin terapötik hedefler olarak hizmet etme potansiyelini belirlemek ve araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Esposito D, Koliopoulos MG, Rittinger K. Structural determinants of TRIM protein function. *Biochem Soc Trans.* 2017;45(1):183-191. doi: 10.1042/BST20160325.
2. Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, et al., The tripartite motif family identifies cell compartments. *EMBO J.* 2001;20(9):2140-51. doi:10.1093/emboj/20.9.2140.
3. Li Y, Wu H, Wu W, et al., Structural insights into the TRIM family of ubiquitin E3 ligases. *Cell Res.* 2014;24(6):762-5. doi: 10.1038/cr.2014.46.
4. Giraldo MI, Hage A, van Tol S, et al., TRIM Proteins in Host Defense and Viral Pathogenesis. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2020;7(4):101-114. doi: 10.1007/s40588-020-00150-8.
5. Watanabe M, Hatakeyama S. TRIM proteins and diseases. *J Biochem.* 2017;161(2):135-144. doi: 10.1093/jb/mvw087.
6. Shang F, Taylor A. Ubiquitin-proteasome pathway and cellular responses to oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(1):5-16. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.031.
7. Zhang Y, Zhang W, Zheng L, et al., The roles and targeting options of TRIM family proteins in tumor. *Front Pharmacol.* 2022;13:999380. doi: 10.3389/fphar.2022.999380.
8. Yang W, Gu Z, Zhang H, et al., To TRIM the Immunity: From Innate to Adaptive Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:02157. doi: 10.3389/fimmu.2020.02157.
9. Fiorentini F, Esposito D, Rittinger K. Does it take two to tango? RING domain self-association and activity in TRIM E3 ubiquitin ligases. *Biochem Soc Trans.* 2020;48(6):2615-2624. doi: 10.1042/BST20200383.
10. Valletti A, Marzano F, Pesole G, et al., Targeting Chemoresistant Tumors: Could TRIM Proteins-p53 Axis Be a Possible Answer? *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1776. doi: 10.3390/ijms20071776.
11. Massiah MA, Simmons BN, Short KM, et al., Solution structure of the RBCC/TRIM B-box1 domain of human MID1: B-box with a RING. *J Mol Biol.* 2006;358(2):532-45. doi: 10.1016/j.jmb.2006.02.009.

12. Jaworska AM, Wlodarczyk NA, Mackiewicz A, et al., The role of TRIM family proteins in the regulation of cancer stem cell self-renewal. *Stem Cells*. 2020;38(2):165-173. doi: 10.1002/stem.3109.
13. Hennig J, Bresell A, Sandberg M, et al., The fellowship of the RING: the RING-B-box linker region interacts with the RING in TRIM21/Ro52, contains a native autoantigenic epitope in Sjögren syndrome, and is an integral and conserved region in TRIM proteins. *J Mol Biol*. 2008;377(2):431-49.
14. Crawford LJ, Johnston CK, Irvine AE. TRIM proteins in blood cancers. *J Cell Commun Signal*. 2018;12(1):21-29. doi: 10.1007/s12079-017-0423-5.
15. Versteeg GA, Benke S, García-Sastre A, et al., InTRIMsic immunity: Positive and negative regulation of immune signaling by tripartite motif proteins. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(5):563-76. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.08.001.
16. Hatakeyama S. TRIM Family Proteins: Roles in Autophagy, Immunity, and Carcinogenesis. *Trends Biochem Sci*. 2017;42(4):297-311. doi: 10.1016/j.tibs.2017.01.002.
17. Shen Z, Wei L, Yu ZB, et al., The Roles of TRIMs in Antiviral Innate Immune Signaling. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:628275. doi: 10.3389/fcimb.2021.628275.
18. Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol*. 2015;16(4):343-53. doi: 10.1038/ni.3123.
19. Wicherska-Pawłowska K, Wróbel T, Rybka J. Toll-Like Receptors (TLRs), NOD-Like Receptors (NLRs), and RIG-I-Like Receptors (RLRs) in Innate Immunity. TLRs, NLRs, and RLRs Ligands as Immunotherapeutic Agents for Hematopoietic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13397. doi: 10.3390/ijms222413397.
20. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):240-73. doi: 10.1128/CMR.00046-08.
21. van Gent M, Sparrer KMJ, Gack MU. TRIM Proteins and Their Roles in Antiviral Host Defenses. *Annu Rev Virol*. 2018;5(1):385-405. doi: 10.1146/annurev-virology-092917-043323.
22. Cloherty APM, Rader AG, Compeer B, et al., Human TRIM5α: Autophagy Connects Cell-Intrinsic HIV-1 Restriction and Innate Immune Sensor Functioning. *Viruses*. 2021;13(2):320. doi: 10.3390/v13020320.
23. Ciccocanti F, Corazzari M, Casetti R, et al., High Levels of TRIM5α Are Associated with Xenophagy in HIV-1-Infected Long-Term Nonprogressors. *Cells*. 2021;10(5):1207. doi: 10.3390/cells10051207.
24. Jimenez-Guardeño JM, Apolonia L, Betancor G, et al., Immunoproteasome activation enables human TRIM5α restriction of HIV-1. *Nat Microbiol*. 2019;4(6):933-940. doi: 10.1038/s41564-019-0402-0.
25. Ylinen LM, Keckesova Z, Wilson SJ, et al., Differential restriction of human immunodeficiency virus type 2 and simian immunodeficiency virus SIVmac by TRIM5α alleles. *J Virol*. 2005;79(18): 11580- 11587.
26. Neagu MR, Ziegler P, Pertel T, et al. Potent inhibition of HIV-1 by TRIM5-cyclophilin fusion proteins engineered from human components. *J Clin Invest*. 2009;119(10):3035-3047.
27. Simpson S. Genetic, structural, and functional exploration of the restrictive capacity of TRIM proteins against immunodeficiency viruses. 2017, University of Oxford.

28. Bouazzaoui A, Kreutz M, Eisert V, et al., Stimulated trans-acting factor of 50 kDa (Staf50) inhibits HIV-1 replication in human monocyte-derived macrophages. *Virology*. 2006;356:79–94.
29. Allouch A, Liverani V, Arosio D, et al., HIV-1 acetylated integrase is targeted by KAP1 (TRIM28) to inhibit viral integration. *Retrovirology*. 2009;6(Suppl 2):P2. doi: 10.1186/1742-4690-6-S2-P2.
30. Ganser-Pornillos BK, Pornillos O. Restriction of HIV-1 and other retroviruses by TRIM5. *Nat Rev Microbiol*. 2019. Epub 2019/07/18. 10.1038/s41579-019-0225-2 .
31. Ohainle M, Kim K, Komurlu Keceli S, et. al., TRIM34 restricts HIV-1 and SIV capsids in a TRIM5 α -dependent manner. *PLoS Pathog*. 2020;16(4):e1008507. doi: 10.1371/journal.ppat.1008507.
32. Gao B, Duan Z, Xu W, et al., Tripartite motif-containing 22 inhibits the activity of hepatitis B virus core promoter, which is dependent on nuclear-located RING domain. *Hepatology*. 2009;50(2):424–33. doi: 10.1002/hep.23011.
33. Tan G, Xu F, Song H, et al. Identification of TRIM14 as a type I IFN-stimulated gene controlling hepatitis B virus replication by targeting HBx. *Front Immunol*. 2018;9:1872. doi: 10.3389/fimmu.2018.01872.
34. Tan G, Xiao Q, Song H, et al. Type I IFN augments IL-27-dependent TRIM25 expression to inhibit HBV replication. *Cell Mol Immunol* 2018;15:272–81. 10.1038/cmi.2016.67.
35. Zhang S, Guo JT, Wu JZ, et al. Identification and characterization of multiple TRIM proteins that inhibit hepatitis B virus transcription. *PLoS One*. 2013;8(8):e70001. doi: 10.1371/journal.pone.0070001.
36. Rajsbaum R, García-Sastre A, Versteeg GA. TRIMmunity: the roles of the TRIM E3-ubiquitin ligase family in innate antiviral immunity. *J Mol Biol*. 2014;426(6):1265–84. doi: 10.1016/j.jmb.2013.12.005.
37. Wang S, Chen Y, Li C, Wu Y, Guo L, Peng C, Huang Y, Cheng G, Qin FX. TRIM14 inhibits hepatitis C virus infection by SPRY domain-dependent targeted degradation of the viral NS5A protein. *Sci Rep*. 2016;6:32336. doi: 10.1038/srep32336.
38. Wang S, Chen Y, Li C, et al. TRIM14 inhibits hepatitis C virus infection by SPRY domain-dependent targeted degradation of the viral NS5A protein. *Sci Rep*. 2016;6:32336. doi: 10.1038/srep32336.
39. Pagani I, Poli G, Vicenzi E. TRIM22. A Multitasking Antiviral Factor. *Cells*. 2021;10(8):1864. doi: 10.3390/cells10081864.
40. Berthoux L. The Restrictome of Flaviviruses. *Virol Sin*. 2020;35(4):363–377. doi: 10.1007/s12250-020-00208-3.
41. Chiramel AI, Meyerson NR, McNally KL, et al. TRIM5 α restricts flavivirus replication by targeting the viral protease for proteasomal degradation. *Cell Rep*. 2019;27(11):3269–83 e6. doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.040.
42. Kane M, Zang TM, Rihn SJ, et al. Identification of interferon-stimulated genes with antiretroviral activity. *Cell Host Microbe*. 2016;20(3):392–405. doi: 10.1016/j.chom.2016.08.005.
43. Liu B, Li NL, Shen Y, et al. The C-terminal tail of TRIM56 dictates antiviral restriction of influenza A and B viruses by impeding viral RNA synthesis. *J Virol*. 2016;90(9):4369–4382. doi: 10.1128/JVI.03172-15.

44. Wang K, Zou C, Wang X, et al. Interferon-stimulated TRIM69 interrupts dengue virus replication by ubiquitinating viral nonstructural protein 3. *PLoS Pathog.* 2018;14:e1007287.
45. Manokaran G, Finol E, Wang C, et al., Dengue subgenomic RNA binds TRIM25 to inhibit interferon expression for epidemiological fitness. *Science.* 2015;350(6257):217–221.
46. Laurent-Rolle M, Morrison J, Rajsbaum R, et al., The interferon signaling antagonist function of yellow fever virus NS5 protein is activated by type I interferon. *Cell Host Microbe.* 2014;16(3):314–327. doi: 10.1016/j.chom.2014.07.015.
47. Di Pietro A, Kajaste-Rudnitski A, Oteiza A, et al. TRIM22 inhibits influenza A virus infection by targeting the viral nucleoprotein for degradation. *J Virol.* 2013;87(8):4523-33. doi: 10.1128/JVI.02548-12.
48. Chelbi-Alix MK, Quignon F, Pelicano L, et al., Resistance to virus infection conferred by the interferon-induced promyelocytic leukemia protein. *J Virol.* 1998;72(2):1043- 1051.
49. Patil G, Zhao M, Song K, et al. TRIM41-mediated ubiquitination of nucleoprotein limits influenza A virus infection. *J Virol.* 2018;JVI. 00905-18.
50. Lee HR, Lee MK, Kim CW, et al., TRIM Proteins and Their Roles in the Influenza Virus Life Cycle. *Microorganisms.* 2020;8(9):1424. doi: 10.3390/microorganisms8091424.
51. Sun N, Jiang L, Ye M, et al., TRIM35 mediates protection against influenza infection by activating TRAF3 and degrading viral PB2. *Protein Cell.* 2020;11(12):894-914. doi: 10.1007/s13238-020-00734-6.
52. Wang X, Xiong J, Zhou D, et al., TRIM34 modulates influenza virus-activated programmed cell death by targeting Z-DNA-binding protein 1 for K63-linked polyubiquitination. *J Biol Chem.* 2022;298(3):101611. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101611.
53. Gack MU, Shin YC, Joo CH, et al., TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity. *Nature.* 2007;446:916–920. doi: 10.1038/nature05732.
54. Hu Y, Li W, Gao T, et al., The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Nucleocapsid Inhibits Type I Interferon Production by Interfering with TRIM25-Mediated RIG-I Ubiquitination. *J. Virol.* 2017;91 doi: 10.1128/JVI.02143-16.
55. Raheem Juhi Al-Kaabi N, Khameneh SC, Montazeri M, et al., On the relationship between tripartite motif-containing 22 single-nucleotide polymorphisms and COVID-19 infection severity. *Hum Genomics.* 2022;16(1):33. doi: 10.1186/s40246-022-00394-z.
56. Wang Y, Fan Y, Huang Y, et al., TRIM28 regulates SARS-CoV-2 cell entry by targeting ACE2. *Cell Signal.* 2021;85:110064. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110064.
57. Taylor RT, Lubick KJ, Robertson SJ, et al., TRIM79 α , an interferon-stimulated gene product, restricts tick-borne encephalitis virus replication by degrading the viral RNA polymerase. *Cell Host Microbe.* 2011;10(3):185-96. doi: 10.1016/j.chom.2011.08.004.
58. Intlekofer AM, Finley LWS. Metabolic signatures of cancer cells and stem cells. *Nat Metab.* 2019;1(2):177-188. doi: 10.1038/s42255-019-0032-0.
59. Huang N, Sun X, Li P, et al., TRIM family contribute to tumorigenesis, cancer development, and drug resistance. *Exp Hematol Oncol.* 2022;11(1):75. doi: 10.1186/s40164-022-00322-w.
60. Ma X, Ma X, Qiu Y, et al., TRIM50 suppressed hepatocarcinoma progression through directly targeting SNAIL for ubiquitous degradation. *Cell Death Dis.* 2018;9(6):608. doi: 10.1038/s41419-018-0644-4.

61. Cao J, Su B, Peng R, et al., Bioinformatics analysis of immune infiltrates and tripartite motif (*TRIM*) family genes in hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2022;13(4):1942-1958. doi: 10.21037/jgo-22-619.
62. Su H, Tang Y, Nie K, et al., Identification Prognostic Value and Correlation with Tumor-Infiltrating Immune Cells of Tripartite-Motif Family Genes in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Gen Med.* 2022;15:1349-1363. doi: 10.2147/IJGM.S341018.
63. Fan W, Du F, Liu X. TRIM66 confers tumorigenicity of hepatocellular carcinoma cells by regulating GSK-3 β -dependent Wnt/ β -catenin signaling. *Eur J Pharmacol.* 2019;850:109-117. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.054.
64. Zhang Z, Xu C, Zhang X, et al., TRIM11 Upregulation Contributes to Proliferation, Invasion, and EMT of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Oncol Res.* 2017;25(5):691-699. doi: 10.3727/096504016X14774897404770.
65. Guo P, Qiu Y, Ma X, et al., Tripartite motif 31 promotes resistance to anoikis of hepatocarcinoma cells through regulation of p53-AMPK axis. *Exp Cell Res.* 2018;368(1):59-66. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.04.013.
66. Sun G, Sui X, Han D, et al., TRIM59 promotes cell proliferation, migration and invasion in human hepatocellular carcinoma cells. *Pharmazie.* 2017;72(11):674-679. doi: 10.1691/ph.2017.7659.
67. Chao J, Zhang XF, Pan QZ, et al., Decreased expression of TRIM3 is associated with poor prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Med Oncol.* 2014;31(8):102. doi: 10.1007/s12032-014-0102-9.
68. Wang Y, He D, Yang L, et al., TRIM26 functions as a novel tumor suppressor of hepatocellular carcinoma and its downregulation contributes to worse prognosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;463(3):458-65. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.05.117.
69. Shen H, Zhang J, Zhang Y, et al., Knockdown of tripartite motif 59 (TRIM59) inhibits proliferation in cholangiocarcinoma via the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway. *Gene.* 2019;698:50-60. doi: 10.1016/j.gene.2019.02.044.
70. Li H, Zhang Y, Hai J, et al., Knockdown of TRIM31 suppresses proliferation and invasion of gallbladder cancer cells by down-regulating MMP2/9 through the PI3K/Akt signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018;103:1272-1278.
71. Peng R, Zhang PF, Zhang C, et al., Elevated TRIM44 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression by inducing cell EMT via MAPK signaling. *Cancer Med.* 2018;7(3):796-808.
72. Sun Y, Ren D, Yang C, et al., TRIM15 promotes the invasion and metastasis of pancreatic cancer cells by mediating APOA1 ubiquitination and degradation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(11):166213.
73. Sun J, Yan J, Qiao HY, et al., Loss of TRIM29 suppresses cancer stem cell-like characteristics of PDACs via accelerating ISG15 degradation. *Oncogene.* 2020;39(3):546-559. doi: 10.1038/s41388-019-0992-2.
74. Xie W, Zhang Y, Wang B, et al., Tripartite motif containing 24 regulates cell proliferation in colorectal cancer through YAP signaling. *Cancer Med.* 2020;9(17):6367-6376. doi: 10.1002/cam4.3310.

75. Han Y, Tan Y, Zhao Y, et al. TRIM23 overexpression is a poor prognostic factor and contributes to carcinogenesis in colorectal cancer. *J Cell Mol Med.* 2020;24(10):5491–500.
76. Wang S, Zhang Y, Huang J, et al., TRIM67 Activates p53 to Suppress Colorectal Cancer Initiation and Progression. *Cancer Res.* 2019;79(16):4086-4098. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3614.
77. Pan S, Deng Y, Fu J, et al., TRIM52 promotes colorectal cancer cell proliferation through the STAT3 signaling. *Cancer Cell Int.* 2019;19:57. doi: 10.1186/s12935-019-0775-4.
78. Ping M, Wang S, Guo Y, et al., TRIM21 improves apatinib treatment in gastric cancer through suppressing EZH1 stability. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;586:177-184. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.07.040.
79. Li R, Xu P, Jin X, et al., TRIM50 Inhibits Proliferation and Metastasis of Gastric Cancer via Promoting β -Catenin Degradation. *J Oncol.* 2022 ;2022:5936753. doi: 10.1155/2022/5936753.
80. Farhadi J, Goshayeshi L, Motavalizadehkakhky A, et al., Decreased expression of TRIM3 gene predicts a poor prognosis in gastric cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2022;53(1):179-186. doi: 10.1007/s12029-020-00563-0.
81. Lan Q, Tan X, He P, et al., TRIM11 Promotes Proliferation, Migration, Invasion and EMT of Gastric Cancer by Activating β -Catenin Signaling. *Onco Targets Ther.* 2021;14:1429-1440. doi: 10.2147/OTTS289922.
82. Xia Y, Wei Z, Huang W, et al., Trim47 overexpression correlates with poor prognosis in gastric cancer. *Neoplasma.* 2021;68(2):307-316. doi: 10.4149/neo_2020_200708N706.
83. Zhou W, Chen H, Ruan Y, et al., High Expression of TRIM15 Is Associated with Tumor Invasion and Predicts Poor Prognosis in Patients with Gastric Cancer. *J Invest Surg.* 2021;34(8):853-861. doi: 10.1080/08941939.2019.1705443.

