

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.020

Rab35、TRIM8 在子宫内膜癌中的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系*

李 丹¹, 左学骞^{1△}, 赵海波¹, 孙洪芳¹, 徐志钦¹, 桑银洲²
河北省沧州市人民医院:1. 妇科;2. 病理科, 河北沧州 061000

摘 要:目的 探讨 Rab35、三结构域蛋白 8(TRIM8)在子宫内膜癌(EC)中的表达,并分析其与患者临床病理特征和预后的关系。方法 选择 2017 年 1 月至 2020 年 1 月沧州市人民医院收治的 180 例 EC 患者,取手术切除的癌组织和癌旁组织。采用免疫组化法检测 Rab35、TRIM8 表达,比较 EC 癌组织和癌旁组织中 Rab35、TRIM8 表达差异,以及不同临床病理特征患者 EC 组织中 Rab35、TRIM8 表达阳性率差异。采用多因素 Logistic 回归分析影响 EC 患者预后的因素,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 EC 患者生存情况。结果 EC 癌组织 Rab35 表达阳性率高于癌旁组织($P<0.05$),TRIM8 表达阳性率低于癌旁组织($P<0.05$)。FIGO 分期ⅢA 期、低分化、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 、有淋巴结转移的 EC 患者癌组织 Rab35 表达阳性率高于 FIGO 分期Ⅰ~Ⅱ期、中高分化、肌层浸润深度 $<1/2$ 、无淋巴结转移的 EC 患者($P<0.05$),FIGO 分期ⅢA 期、低分化、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 、有淋巴结转移的 EC 患者癌组织 TRIM8 表达阳性率低于 FIGO 分期Ⅰ~Ⅱ期、中高分化、肌层浸润深度 $<1/2$ 、无淋巴结转移的 EC 患者($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示 FIGO 分期ⅢA 期、有淋巴结转移、Rab35 表达阳性是 EC 患者死亡的危险因素($P<0.05$),TRIM8 表达阳性是 EC 患者死亡的保护因素($P<0.05$)。Rab35 表达阳性 EC 患者的累积生存率低于 Rab35 表达阴性患者(Log-Rank $\chi^2=11.523, P<0.001$);TRIM8 表达阳性 EC 患者的累积生存率高于 TRIM8 表达阴性患者(Log-Rank $\chi^2=9.683, P<0.001$)。结论 EC 组织中 Rab35 表达阳性率上调,TRIM8 表达阳性率下调,且与 EC 低分化、FIGO 分期ⅢA 期、肌层浸润深度、淋巴结转移以及低生存率有关。

关键词:子宫内膜癌; Rab35; 三结构域蛋白 8; 临床病理特征; 预后
中图法分类号:R737.33 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)06-0820-05

Expression of Rab35 and TRIM8 in endometrial cancer and their relationship with clinicopathological features and prognosis of patients*

LI Dan¹, ZUO Xueqian^{1△}, ZHAO Haibo¹, SUN Hongfang¹, XU Zhiqin¹, SANG Yinzhou²
1. Department of Gynecology; 2. Department of Pathology, Cangzhou Municipal People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expressions of Rab35 and tridomain protein 8 (TRIM8) in endometrial cancer (EC), and to analyze their relationship with clinicopathological features and prognosis of the patients. **Methods** A total 180 patients with EC admitted and treated in this hospital from January 2017 to January 2020 were selected, and the surgically resected cancer tissues and paracancerous tissues were taken. Immunohistochemical method was employed to detect the expression of Rab35 and TRIM8, the differences in positive expressions of Rab35 and TRIM8 between cancer tissue and paracancerous tissue were compared, as well as the differences in positive expressions of Rab35 and TRIM8 in cancer tissue among the EC patients with different clinicopathological features. The multivariate Logistic regression was adopted to analyze the factors affecting the prognosis of the EC patients, and the Kaplan-Meier survival curve was adopted to analyze the survival situation of the patients with EC. **Results** The expression positive rate of Rab35 in EC cancer tissues was higher than that in paracancerous tissues ($P<0.05$), and the expression positive rate of TRIM8 was lower than that in paracancerous tissues ($P<0.05$). The expression positive rate of Rab35 in EC cancer tissues of FIGO stageⅢA, low differentiation, depth of myometrial invasion $\geq 1/2$ and lymph node metastasis was higher than that in EC cancer tissues of FIGO stageⅠ—Ⅱ, medium-high differentiation, depth of myometrial invasion $<1/2$ and non-lymph node metastasis ($P<0.05$), the expression positive rate of TRIM8 in EC cancer tissues of FIGO stageⅢA, low differentiation, depth of myometrial invasion $\geq 1/2$ and lymph node metastasis was lower

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20232087)。
作者简介:李丹,女,副主任医师,主要从事妇科肿瘤方面的研究。△ 通信作者, E-mail: zuoxq521@163.com。

than that in EC cancer tissues of FIGO stage I—II, medium-high differentiation, depth of myometrial invasion $<1/2$ and non-lymph node metastasis ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that FIGO stage IIIA, lymph node metastasis and Rab35 expression positive were the risk factors for the mortality in EC patients ($P<0.05$), and TRIM8 expression positive was a protective factor for mortality in EC patients ($P<0.05$). The cumulative survival rate in EC patients with Rab35 expression positive was lower than that in EC patients with Rab35 expression negative (Log-Rank $\chi^2=11.523, P<0.001$); the cumulative survival rate in EC patients with TRIM8 expression positive was higher than that in the EC patient with TRIM8 expression negative (Log-Rank $\chi^2=9.683, P<0.001$). **Conclusion** The expression positive rate of Rab35 in EC tissues is up-regulated, and the expression positive rate of TRIM8 is down-regulated, moreover which is related to the low differentiation of EC, FIGO stage IIIA, depth of myometrial invasion, lymph node metastasis and low survival rate.

Key words: endometrial cancer; Rab35; tridomain protein 8; clinicopathological features; prognosis

子宫内膜癌(EC)是一种发生于子宫内膜上皮的恶性肿瘤,其发病与年龄增加、代谢综合征和遗传等有关。早期 EC 患者可通过手术、放化疗等综合治疗获得较长的生存时间,而晚期患者往往丧失手术时机,预后较差^[1-2]。检测生物标志物可识别、预测疾病复发进展和死亡风险,为临床治疗提供新的靶点。Rab35 是一种小鸟苷三磷酸酶(GTPase),参与膜运输、细胞极性、脂质稳态、免疫、吞噬和细胞分裂等多种细胞过程^[3]。研究表明 Rab35 在肿瘤细胞的膜转运、信号转导、细胞分裂增殖、侵袭、转移和免疫逃避中发挥关键作用^[4]。有研究报道,Rab35 蛋白在 EC 的发展及浸润转移中起到促进作用^[5]。三结构域蛋白 8(TRIM8)是三结构域(TRIM)蛋白家族的成员之一,在细胞内运输、细胞增殖、细胞周期调控和肿瘤发生等方面发挥作用^[6-7]。目前已有研究证实 TRIM8 在乳腺癌组织中的表达低于正常组织,TRIM8 低表达与乳腺癌预后较差相关^[8],且 TRIM8 在 EC 癌组织中表达失调,并参与了 EC 的发生、发展^[9]。本研究检测 EC 癌组织中 Rab35、TRIM8 的表达,分析其与 EC 患者临床病理特征以及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2020 年 1 月本院收治的 180 例 EC 患者为研究对象。纳入标准:(1)术后病理确诊为 EC;(2)术前未接受任何形式的抗肿瘤治疗;(3)EC 癌组织和癌旁正常子宫内膜组织均经病理学证实,癌旁组织无肿瘤细胞侵犯;(4)年龄 18 岁以上。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤或其他器官转移癌;(2)合并严重心、脑血管疾病;(3)合并自身免疫性疾病;(4)临床资料不完整;(5)失访。180 例 EC 患者中年龄 ≥ 65 岁 124 例, <65 岁 56 例;病理类型:腺癌 148 例,其他 32 例;FIGO 分期:I~II 期 106 例,IIIA 期 74 例;分化程度:低分化 113 例,中高分化 67 例;肌层浸润深度: $<1/2$ 有 74 例, $\geq 1/2$ 有 106 例;有淋巴结转移 63 例。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(K2016-694),所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化法检测 Rab35、TRIM8 表达 取手术切除的癌组织以及癌旁子宫内膜组织(距离癌组织 5 cm 以上),10%中性福尔马林溶液(pH 7.2~7.4)固定组织,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,制作 4 μm 切片。取石蜡切片,微波加热,3%过氧化氢水溶液处理石蜡切片 15 min,去除内源性酶活性和氧化还原剂活性,高温修复抗原。加入兔抗人 Rab35 单克隆抗体(1:100 稀释,台湾亚诺法生技股份有限公司)、兔抗人 TRIM8 单克隆抗体(1:100 稀释,上海西宝生物科技股份有限公司),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日滴加二抗,3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐(DAB)显色,苏木素细胞核复染,脱水,中性树胶封片镜下观察。以 PBS 代替一抗为阴性对照组。读片由本院病理科 2 名经验丰富的医师完成,结合阳性细胞百分比(0 分为 $\leq 5\%$,1 分为 $>5\%\sim 25\%$,2 分为 $>25\%\sim 50\%$,3 分为 $>50\%\sim 75\%$,4 分为 $>75\%\sim 100\%$)和染色强度(无染色 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分)评价 Rab35、TRIM8 表达,2 个评分相乘积分 0~7 分为表达阴性,8~12 分为表达阳性。

1.2.2 随访 I 期 EC 患者接受腹腔镜下筋膜外全子宫双侧附件切除术,II 期、IIIA 期 EC 患者接受子宫广泛切除加盆腔淋巴结清扫以及双侧附件切除术,II 期、IIIA 期 EC 患者术后接受辅助放化疗。术后定期门诊复查和电话随访,共随访 3 年,随访截止至 2023 年 1 月。统计随访期间患者总生存情况,总生存时间定义为确诊至死亡或随访截止时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响 EC 患者预后的因素;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 EC 患者生存情况,比较采用 Log-Rank χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EC 癌组织和癌旁组织中 Rab35、TRIM8 表达比较 EC 癌组织 Rab35 表达阳性率高于癌旁组织($P<0.05$),TRIM8 表达阳性率低于癌旁组织($P<0.05$),见表 1。

2.2 不同临床病理特征 EC 组织中 Rab35、TRIM8 表达比较 FIGO 分期ⅢA 期、低分化、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 、有淋巴结转移的 EC 患者癌组织 Rab35 表达阳性率高于 FIGO 分期 I ~ II 期、中高分化、肌层浸润深度 $< 1/2$ 、无淋巴结转移的 EC 患者 ($P < 0.05$);FIGO 分期ⅢA 期、低分化、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 、有淋巴结转移的 EC 患者癌组织 TRIM8 表达阳性率低于 FIGO 分期 I ~ II 期、中高分化、肌层浸润深度 $< 1/2$ 、无淋巴结转移的 EC 患者 ($P < 0.05$);不同年龄、病理类型 EC 患者癌组织的 Rab35、TRIM8 表达阳性率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 不同预后的 EC 患者临床资料比较 所有患者

均进行了 3 年随访,随访期间死亡 58 例,存活 122 例,总生存率 67.78%。结果显示死亡组 FIGO 分期ⅢA 期、低分化、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 、有淋巴结转移、Rab35 表达阳性、TRIM8 表达阴性的比例高于存活组 ($P < 0.05$),见表 3。

表 1 EC 癌组织和癌旁组织中 Rab35、TRIM8 表达比较[n(%)]			
组别	n	Rab35 阳性	TRIM8 阳性
EC 癌组织	180	110(61.11)	92(51.11)
癌旁组织	180	58(32.22)	139(77.22)
χ^2		30.179	26.687
P		< 0.001	< 0.001

表 2 不同临床病理特征 EC 组织中 Rab35、TRIM8 表达比较[n(%)]							
临床病理参数	n	Rab35			TRIM8		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄							
≥65 岁	124	72(58.06)	1.557	0.212	60(48.39)	1.184	0.277
<65 岁	56	38(67.86)			32(57.14)		
病理类型							
腺癌	148	88(59.46)	0.956	0.328	72(48.65)	2.020	0.155
其他	32	22(68.75)			20(62.50)		
FIGO 分期							
I ~ II 期	106	52(49.06)	15.765	< 0.001	65(61.32)	10.756	0.001
ⅢA 期	74	58(78.38)			27(36.49)		
分化程度							
低分化	113	83(73.45)	19.453	< 0.001	47(41.59)	11.007	0.001
中高分化	67	27(40.30)			45(67.16)		
肌层浸润深度							
<1/2	74	34(45.95)	12.160	< 0.001	52(70.27)	18.460	< 0.001
≥1/2	106	76(71.70)			40(37.74)		
淋巴结转移							
有	63	54(85.71)	24.687	< 0.001	20(31.75)	14.546	< 0.001
无	117	56(47.86)			72(61.54)		

表 3 不同预后 EC 患者临床资料比较[n(%)]									
组别	n	年龄		病理类型		FIGO 分期		分化程度	
		≥65 岁 (n=124)	<65 岁 (n=56)	腺癌 (n=148)	其他 (n=32)	I~II期 (n=106)	ⅢA 期 (n=74)	低分化 (n=113)	中高分化 (n=67)
死亡组	58	38(65.52)	20(34.48)	49(84.48)	9(15.52)	23(39.66)	35(60.34)	49(84.48)	9(15.52)
存活组	122	86(70.49)	36(29.51)	99(81.15)	23(18.85)	83(68.03)	39(31.97)	64(52.46)	58(47.54)
χ^2		0.454		0.299		13.076		17.252	
P		0.500		0.584		< 0.001		< 0.001	
组别	n	肌层浸润深度		淋巴结转移		Rab35		TRIM8	
		<1/2 (n=74)	≥1/2 (n=106)	有 (n=63)	无 (n=117)	阳性 (n=110)	阴性 (n=70)	阳性 (n=92)	阴性 (n=88)
死亡组	58	14(24.14)	44(75.86)	32(55.17)	26(44.83)	47(81.03)	11(18.97)	17(29.31)	41(70.69)
存活组	122	92(75.41)	30(24.59)	31(25.41)	91(74.59)	59(48.36)	63(51.64)	99(81.15)	23(18.85)
χ^2		10.183		15.306		14.293		16.276	
P		0.001		< 0.001		< 0.001		< 0.001	

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 EC 患者预后的因素 以 EC 患者预后(存活=0,死亡=1)为因变量,以 FIGO 分期、分化程度、肌层浸润深度、淋巴结转移、Rab35、TRIM8 为自变量(赋值见表 4),进行多因素 Logistic 回归分析,回归采用逐步后退法($\alpha_{\text{进}} =$

0.05, $\alpha_{\text{出}} = 0.10$)。结果显示:FIGO 分期ⅢA 期、有淋巴结转移、Rab35 表达阳性是 EC 患者死亡的危险因素($P < 0.05$),TRIM8 表达阳性是 EC 患者死亡的保护因素($P < 0.05$)。参见表 4。

表 4 影响 HSCC 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
常数项	—	-0.088	0.040	4.759	0.029	—	—
FIGO 分期	I ~ II 期=0, III A 期=1	0.366	0.129	8.091	0.004	1.442	1.120~1.857
淋巴结转移	无=0,有=1	0.712	0.231	9.502	0.002	2.039	1.296~3.205
Rab35	阴性=0,阳性=1	0.245	0.103	5.658	0.017	1.278	1.044~1.563
TRIM8	阴性=0,阳性=1	-0.260	0.074	12.450	<0.001	0.771	0.667~0.891

注:—表示无数据。

2.5 不同 Rab35、TRIM8 表达 EC 患者生存分析 Rab35 表达阳性 EC 患者累积生存率低于 Rab35 表达阴性患者(Log-Rank $\chi^2 = 11.523$, $P < 0.001$); TRIM8 表达阳性 EC 患者累积生存率高于 TRIM8 表达阴性 EC 患者(Log-Rank $\chi^2 = 9.683$, $P < 0.001$)。见图 1。

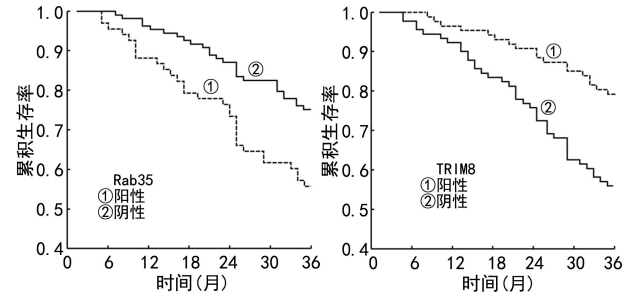


图 1 不同 Rab35、TRIM8 表达 EC 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

EC 是严重威胁女性健康的上皮组织恶性肿瘤之一,尽管手术、辅助放疗和化疗提高了早期 EC 患者的总生存率,但晚期转移患者预后较差。近年来发现生物标志物与 EC 的发生、发展和预后相关,在 EC 诊断和预后预测中具有一定价值^[9-10]。

细胞依靠细胞膜运输来维持细胞结构、细胞形状和细胞极性,以及器官的结构和功能^[11-12]。癌细胞可改变膜运输,促进上皮-间质转化和侵袭性表型,导致包括 EC 在内的癌症进展^[13]。Rab 蛋白是进化上保守的 GTP 结合蛋白,在所有真核细胞中调节细胞膜内运输,控制在癌症中过度表达的血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)和整合素等生长因子受体的内吞运输和再循环,增加癌细胞增殖的潜力^[14-15]。Rab35 属于 Rab 蛋白家族成员,是一种致癌性 GTPase,参与细胞膜内运输、细胞动力学,在恶性肿瘤中 Rab35 致癌体细胞突变,通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)依赖机

制调节 PDGFR 运输导致细胞转化^[3],在癌症侵袭、转移和免疫逃避中发挥作用^[16]。既往研究显示 Rab35 在胃癌组织中激活和募集,并促进胃癌细胞的迁移和侵袭^[17];Rab35 在 EC 癌组织和细胞系中表达失调,与 EC 病情进展有关^[5]。本研究发现 EC 癌组织中 Rab35 表达阳性率高于癌旁组织,Rab35 表达阳性与 EC 低分化、FIGO 分期ⅢA 期、肌层浸润深度、淋巴结转移有关,是 EC 患者死亡的危险因素,提示 Rab35 可能在 EC 发病过程中发挥致癌基因作用。Rab35 参与 EC 的机制尚不明确,研究显示 PI3K/Akt 信号通路激活促使细胞周期由 S 期向 G₂ 期转化,导致 EC 细胞增殖^[18-19],Rab35 蛋白可消除抑制 Akt 磷酸化和 PI3K 信号通路的活性蛋白,能激活 PI3K/Akt 信号通路诱导正常细胞发生癌变,并促使癌细胞增殖、侵袭和迁移^[3]。因此推测 Rab35 可能通过调控 PI3K/Akt 信号通路参与 EC 的发生和发展。

TRIM8 基因位于 10q24.3 染色体上,参与胚胎发育、细胞分化、炎症、先天免疫等调控,与自身免疫性疾病、心血管疾病、恶性肿瘤等有关^[20]。TRIM8 在多种恶性肿瘤中表达下调,其表达缺失与癌症进展有关,比如,TRIM8 在乳腺癌中下调,与雌激素受体 α 水平呈负相关,TRIM8 表达缺失显著增强乳腺癌细胞的增殖和迁移^[21]。TRIM8 在肾透明细胞癌和结直肠癌中表达下调,上调 TRIM8 可恢复 p53 肿瘤抑制作用,导致癌细胞增殖减少或阻滞^[22]。恢复 TRIM8 表达可显著降低胶质母细胞瘤细胞的克隆潜能,TRIM8 的转录抑制与胶质瘤患者的不良预后有关^[23]。既往研究发现 TRIM8 表达与 EC 患者预后相关^[9]。本研究也发现 EC 癌组织中 TRIM8 表达阳性率显著低于癌旁组织,TRIM8 表达阳性率与 EC 恶性临床病理特征以及生存率有关,TRIM8 可能在 EC 中发挥抑癌基因作用。p53 信号通路激活可抑制 EC 上皮-间质转化,癌细胞侵袭和迁移^[24]。p53 突变在 EC 中发挥致癌基因作用,与 EC 晚 FIGO 病理分期、肌层

浸润深度、淋巴结转移有关^[25]。TRIM8 作为一种 p53 调节剂,可稳定 p53,通过钝化 N-MYC 活性恢复 p53 肿瘤抑制功能,促使癌细胞凋亡^[22],TRIM8 表达上调可能增强 p53 活性,诱导癌细胞凋亡^[26]。因此推测 TRIM8 表达阳性可能增强 p53 肿瘤抑制作用,抑制 EC 进展,改善患者预后。

综上所述,EC 组织中 Rab35 表达阳性率上调,TRIM8 表达阳性率下调,Rab35 表达阳性率增加、TRIM8 表达阳性率降低与 EC 低分化、FIGO 分期Ⅲ A 期、肌层浸润深度、淋巴结转移以及低生存率有关。Rab35、TRIM8 有望成为 EC 的潜在标志物和治疗靶点,对 EC 预后分析有着积极的意义。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 何园, 宁宁, 王巧鸽, 等. 血清载脂蛋白 AI、鳞状细胞癌抗原与子宫内膜癌病理特征的关系及对淋巴结转移的预测研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(13): 2558-2562.

[3] SHAUGHNESSY R, ECHARD A. Rab35 GTPase and cancer: linking membrane trafficking to tumorigenesis [J]. Traffic, 2018, 19(4): 247-252.

[4] VILLAGOMEZ F R, MEDINA-CONTRERAS O, CERNA-CORTES J F, et al. The role of the oncogenic Rab35 in cancer invasion, metastasis, and immune evasion, especially in leukemia[J]. Small GTPases, 2020, 11(5): 334-345.

[5] 李美月, 田文艳, 闫晔, 等. Rab35 蛋白在子宫内膜癌中的表达及其临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(4): 351-353.

[6] ESPOSITO J E, DE IULIIS V, AVOLIO F, et al. Dissecting the functional role of the TRIM8 protein on cancer pathogenesis[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(9): 2309.

[7] MARZANO F, CARATOZZOLO M F, PESOLE G, et al. TRIM proteins in colorectal cancer: TRIM8 as a promising therapeutic target in chemo resistance[J]. Bio-medicines, 2021, 9(3): 241.

[8] YAN C, LIU Q L, NIE M K, et al. Comprehensive analysis of the immune and prognostic implication of TRIM8 in breast cancer[J]. Front Genet, 2022, 13: 835540.

[9] 武宸宇, 徐慧, 张蓓. miR-182-5p, TRIM8 在子宫内膜癌组织中的表达及其临床意义[J]. 徐州医学院学报, 2021, 41(12): 893-899.

[10] LU J, LIANG J A, XU M T, et al. Identification of an eleven-miRNA signature to predict the prognosis of endometrial cancer [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 4201-4216.

[11] RODRIGUEZ-BOULAN E, MACARA I G. Organization and execution of the epithelial polarity programme[J].

Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(4): 225-242.

[12] SIGISMUND S, CONFALONIERI S, CILIBERTO A, et al. Endocytosis and signaling: cell logistics shape the eukaryotic cell plan[J]. Physiol Rev, 2012, 92(1): 273-366.

[13] DE FRANCESCHI N, HAMIDI H, ALANKO J, et al. Integrin traffic-the update[J]. J Cell Sci, 2015, 128(5): 839-852.

[14] XU L J, NAGAI Y, KAJIHARA Y, et al. The regulation of Rab GTPases by phosphorylation[J]. Biomolecules, 2021, 11(9): 1340.

[15] MIMA J. Reconstitution of membrane tethering mediated by Rab-family small GTPases[J]. Biophys Rev, 2018, 10(2): 543-549.

[16] KLINKERT K, ECHARD A. Rab35 GTPase: a central regulator of phosphoinositides and f-actin in endocytic recycling and beyond[J]. Traffic, 2016, 17(10): 1063-1077.

[17] YE B X, DUAN B, DENG W J, et al. EGF stimulates Rab35 activation and gastric cancer cell migration by regulating DENND1A-Grb2 complex formation [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1343.

[18] 张晶晶, 朱乐玫, 刘娟, 等. 依托咪酯通过 PI3K AKT 通路抑制子宫内膜癌细胞增殖的实验研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(11): 1910-1915.

[19] 曹楚楚, 黄焱仁, 傅芬. PI3K Akt mTOR 信号通路及其相关基因突变与子宫内膜癌靶向性药物治疗的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(1): 118-122.

[20] MARZANO F, GUERRINI L, PESOLE G, et al. Emerging roles of TRIM8 in health and disease[J]. Cells, 2021, 10(3): 561.

[21] TIAN Z L, TANG J N, LIAO X, et al. TRIM8 inhibits breast cancer proliferation by regulating estrogen signaling[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(10): 3440-3457.

[22] MASTROPASQUA F, MARZANO F, VALLETTI A, et al. TRIM8 restores p53 tumour suppressor function by blunting N-MYC activity in chemo-resistant tumours[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 67.

[23] MICALE L, FUSCO C, FONTANA A, et al. TRIM8 downregulation in glioma affects cell proliferation and it is associated with patients survival[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 470.

[24] LIU Y, ZHAO R, CHI S Q, et al. UBE2C is upregulated by estrogen and promotes epithelial-mesenchymal transition via p53 in endometrial cancer[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(2): 204-215.

[25] 王丹, 秦珍珠, 梁运霞, 等. C-erbB-2、ETS1、p53 在子宫内膜癌中的表达及其与临床特征的关系[J]. 癌症进展, 2019, 17(2): 210-212.

[26] CARATOZZOLO M F, MICALE L, TURTURO M G, et al. TRIM8 modulates p53 activity to dictate cell cycle arrest[J]. Cell Cycle, 2012, 11(3): 511-523.