**TRIM50调控Snai1通路逆转EMT抑制三阴性乳腺癌的增殖与侵袭**

作者: 陈丹翔，李昕琳，史生鸿，李旭军 作者单位:宁波市第二医院

**目的：**三阴性乳腺癌（TNBC）缺乏经典临床治疗靶点，对内分泌治疗及抗HER2靶向治疗反应较差，同时因其作为一群异质性显著的乳腺癌细胞集合，个体差异和肿瘤内部分子异质性为“通用型”靶向疗法的开发带来了不小的挑战。近年来，基于E3泛素连接酶构建的蛋白水解靶向嵌合体（PROTAC）的应用通过激活宿主体内泛素蛋白酶体系统来诱导整个靶蛋白的降解（包括酶功能和非酶功能），推动了TNBC靶向治疗方向开创性的发展，实现了泛素蛋白酶体系统在乳腺癌治疗领域的临床转化。本文旨在探讨E3泛素连接酶编码基因TRIM50在乳腺癌中的生物学作用及其影响三阴性乳腺癌增殖与侵袭的分子机制，并探讨其作为三阴性乳腺癌诊疗标志物的价值。

**方法：**① 收集2020年12月至2022年1月收治于宁波第二医院的45对乳腺癌及其癌旁正常组织样本，分别采用免疫组化染色检测TRIM50蛋白表达量以及qRT-PCR法检测mRNA表达量。② 取MBA-MD-231, BT549 和Hs-578T细胞，采用脂质体转染法分2组分别转染pcDNA3.1-NC、pcDNA3.1-TRIM50质粒；转染48 h后，平板克隆实验和CCK-8法检测细胞增殖能力，Transwell实验检测细胞转移和侵袭能力，Annexin V-FITC/PI双染法检测细胞凋亡率，Western blot法检测上皮间质转换（EMT）标志物的表达。③ 采用免疫荧光实验进一步检测TRIM50与EMT关键靶标分子Snai1的定位关系，以明确TRIM50对EMT靶向效应。④ 采用裸鼠皮下成瘤实验检测TRIM50 在体内对TNBC的作用，以验证TRIM50在TNBC生物学过程中的体外效应。

**结果：**① 与癌旁正常组织比较，乳腺癌组织中TRIM50水平降低 (P < 0. 05)，在三阴性亚型中最为显著。② 与pcDNA3.1-NC组比较，pcDNA3.1-TRIM50组细胞增殖能力降低 (P < 0. 05)，凋亡率增高 (P < 0. 05)，迁移和跨孔侵袭能力降低（P < 0. 05）。③ pcDNA3.1-TRIM50组中Snai1水平被显著抑制，EMT上皮标志物E-钙黏蛋白（E-cadherin）增加，间充质标志物N-钙黏蛋白（N-cadherin）及波形蛋白（Vimentin）下降，表明TRIM50 逆转了EMT过程。④ 免疫荧光实验显示TRIM50 过表达显著降低Snai1核内定位；体内皮下成瘤实验显示pcDNA3.1-TRIM50组成瘤体积和质量明显小于pcDNA3.1-NC组（P < 0. 05），表明TRIM50 过表达可抑制乳腺癌在体内的增殖与侵袭活性。

**结论：**TRIM50介导Snai1核内转录下调从而抑制TNBC恶性生物学行为，其机制可能与其对EMT标志物Snai1的泛素化调控作用相关，提示TRIM50可能成为今后治疗TNBC的一个新的发展方向。