

RASSF10 蛋白在肿瘤中的作用及研究进展

马梅英¹ 刁蓉¹ 马臻祺^{2*}

1.青海大学临床医学院

2.青海大学附属医院消化内科

DOI:10.12238/ffcr.v3i4.15415

[摘要] RASSF10 蛋白是 Ras 相关结构域家族 (RASSF) 最新被确认的成员, 该蛋白是近年来被证实的一种新型肿瘤抑制蛋白。多项研究表明, RASSF10 蛋白在多种肿瘤疾病及非肿瘤疾病中, 主要通过调控多种关键的细胞内信号通路实现, 从调控细胞周期及细胞的增殖、分化、迁移和凋亡、抑制上皮-间充质转化, 到表观遗传修饰、微观稳定性调控、代谢调控、参与 DNA 损伤应答等多层次、多阶段、复杂的生物学过程, RASSF10 发挥“信号枢纽”的作用, 从而在抑制肿瘤的发生发展中有着不可替代的作用。因此, 本综述系统梳理 RASSF10 在肿瘤领域的作用及研究进展, 旨在为肿瘤的精准防治提供新的理论支撑和干预靶点。

[关键词] RASSF10 蛋白; 肿瘤; 调控机制; 信号通路

中图分类号: R730.2 文献标识码: A

The Role and Research Advances of RASSF10 Protein in Tumors

Meiyang Ma¹, Rong Diao¹, Zhenqi Ma^{2*}

1.School of Clinical Medicine, Qinghai University

2.Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qinghai University

Abstract: RASSF10 protein, the most recently identified member of the Ras association domain family (RASSF), has been recognized in recent years as a novel tumor suppressor protein. Multiple studies demonstrate that RASSF10 primarily functions as a "signaling hub" in various tumor and non-tumor diseases by regulating key intracellular signaling pathways. Its multifaceted roles span complex biological processes across multiple levels and stages — from modulating cell cycle progression, proliferation, differentiation, migration, and apoptosis to suppressing epithelial-mesenchymal transition, as well as epigenetic modifications, microtubule stability regulation, metabolic control, and DNA damage response. These mechanisms collectively underpin its indispensable role in inhibiting tumorigenesis and cancer progression. Consequently, this review systematically synthesizes the functions and research advancements of RASSF10 in oncology, aiming to provide novel theoretical foundations and intervention targets for precise cancer prevention and treatment.

Keywords: RASSF10 protein; Tumor; Regulatory mechanisms; Signaling pathways

引言

近年来, RASSF10 蛋白逐渐成为肿瘤领域的研究热点, 该蛋白在众多疾病的病理过程中扮演着不可或缺的角色。多项国内外研究显示, RASSF10 蛋白在多种疾病中发挥着核心调控的作用。在肿瘤疾病研究领域, 其抑癌作用已经在胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等^[1-6]十余种恶性肿瘤中得到证实; 而在非肿瘤疾病方面, RASSF10 蛋白在心血管疾病、神经系统退行性疾病及代谢性疾病等^[7-9]疾病中同样发挥着关键性的作用。尽管目前对 RASSF10 的相关研究已经取得显著性的进展, 但对其在不同疾病中发挥功能的具体的分子机制、信号网络调控机制以及潜在的临床转换价值仍处于初步阶段, 存在很多的未解之谜。所以, 深入梳理与解析 RASSF10 蛋白的生物学功能, 不仅

有助于揭示疾病发生发展的新机制和提供新的分子靶点, 而且还有助于为肿瘤疾病的预防、临床诊断、治疗策略、评估预后以及疗效预测等方面提供新的思路和重要的方向。

1 RASSF10 蛋白的基本结构

1.1 RASSF10 的基因结构特征

RASSF 家族作为一类重要的调控靶标分子, 在生物体内的众多调控机制中扮演着“分子开关”的核心角色。该家族由 10 个家族成员构成, 其中 RASSF1-6 蛋白属于经典的 RASSF 家族成员, RASSF7-10 为非经典的 RASSF 家族成员^[10]。RASSF10 蛋白作为 RASSF 家族中新晋的非经典成员, 该蛋白的编码基因位于人类 11p15.2 染色体上^[11], 其启动子存在一个长度约 800bp 的 CpG 岛, GC 含量高达百分之六十以上; 该基因能编码由 507 个氨基酸组成的 RASSF10 蛋白^[12]。

1.2 RASSF10 的蛋白结构特征

经典的 RASSF 家族成员, 它们的 C 端同时具备 RA 结构域(Ras 相关联结构域)和 SARAH 结构域(Sav/RASSF/Hpo 结构域)等经典的结构特征, 而非经典的 RASSF 家族成员仅含有 RA 结构域^[13]。RASSF10 蛋白作为非经典成员, 它仅含有 RA 结构域, 缺乏典型的 SARAH 结构域。RA 结构域的位置也不同于经典成员, 该结构域位于蛋白的 N 端, 具有典型的 GTPase 结合模体, 呈现出 α -螺旋- β -折叠交错排列的特征^[14]; 依据 AlphaFold DB 数据库预测, RA 结构域极有可能与 Ras、Rap1 等小 GTP 酶发生相互作用; 此外, 它的 N 端还富含脯氨酸序列, 形成“脯氨酸富集区”, 该区域的中部存在 PXXP 重复序列, 其能够介导与 SH3 结构域蛋白的相互作用^[15]。而 RASSF10 蛋白的 C 端为无序区域, 分布着多个磷酸化位点, 这些磷酸化位点的磷酸化修饰可能参与蛋白-蛋白相互作用过程, 进而对其抑癌作用产生影响。据 NCBI 数据库显示, 人源 RASSF10 蛋白还含有一个卷曲螺旋结构域, 且亦有相关研究证实该卷曲螺旋结构域与 SARAH 结构域不存在一定的相关和相似性^[16-17]。

2 RASSF10 蛋白的生物学功能

2.1 调控细胞信号传导通路

多项研究表明, RASSF10 在肿瘤调控网络中扮演着核心作用, 能够参与多条关键信号通路的调节。RASSF10 主要通过 Ras/MAPK 和 PI3K/AKT 通路^[18-19]、Wnt/ β -catenin 通路^[20]、Hippo/YAP/TAZ 通路^[21]及 P53 依赖途径^[22]和 P53 非依赖途径^[23]等经典肿瘤相关通路的调控, 影响肿瘤细胞的增殖、凋亡及迁移。同时, RASSF10 参与调控 TGF- β /Smad 通路^[24]、NF- κ B 通路^[25]及 DNA 损伤应答通路^[26]。除此之外, 有研究证实, RASSF10 还与 HIF-1 α /HK2 等细胞代谢通路及炎症微环境存在交叉作用^[27]。从作用机制来看, RASSF10 通过 RA 结构域可特异性结合靶蛋白, 通过抑制上下游蛋白的核转位与转录活性、下调促癌基因的表达水平、调控蛋白功能活性、阻断促癌复合物的形成等方式, 干扰肿瘤细胞的生物学行为。通过上述作用机制导致 RASSF10 表达沉默^[28], 从而在肿瘤的发生发展过程中起到有效抑制作用。

2.2 调控细胞周期与凋亡

在众多肿瘤细胞中, RASSF10 的过表达能够产生肿瘤抑制效应。一方面, 该蛋白可以上调周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CDKI), 例如, P21、p27^[29]等, 同时, 它可以下调 Cyclin D1 和 c-Myc 等细胞周期蛋白^[30]的表达水平或对 CDK4/6 的活性进行调节, 最终致使细胞周期阻滞于 G1/S 期^[29], 进而实现对肿瘤细胞增殖的抑制。另一方面, RASSF10 还可能通过激活 p53 依赖的内源性凋亡途径, 抑制如 Bcl-2 等抗凋亡蛋白的表达, 提高 p53 的转录活性及稳定性, 并推动 caspase 级联反应的发生^[23], 以此来促进肿瘤细胞凋亡, 进而发挥肿瘤抑制的作用。

2.3 表观遗传学调控作用

越来越多的研究表明, RASSF10 在多种肿瘤中失活的主要原因是表观遗传沉默, 其通过对表观遗传、信号通路以及

微环境的多阶段、多层次的调控影响疾病的发展进程。RASSF10 可在胃癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌等多种肿瘤中, 启动子区的 CpG 岛发生高频甲基化^[31], 进而导致 RASSF10 表达下调, 出现转录沉默的现象。此外, miR-21^[32]在部分肿瘤中, 可能通过与 RASSF10 结合, 直接抑制 RASSF10 的表达; 在淋巴瘤中, iR-155^[33]还可能负性调控 RASSF10 的表达; 在部分转移性肿瘤中, miR-10b^[34]会使 RASSF10 的表达下调。不仅如此, RASSF10 还可能受到 H3K27me3、H3K4me3 等抑制性组蛋白的修饰^[32], 进一步抑制 RASSF10 的表达。

2.4 代谢调控作用

多项研究显示, RASSF10 可能通过调控 HIF-1 α -HK2 轴下调己糖激酶 2 (HK2) 的表达水平及通过降低乳酸脱氢酶 A (LDHA) 的表达水平^[27], 从而对肿瘤细胞的有氧糖酵解代谢过程产生抑制效果^[35]; 此外, RASSF10 还能够通过调控细胞内 AMPK/mTOR 信号通路的传导过程, 以及影响线粒体的功能等多种方式, 进一步发挥其对肿瘤的抑制作用。

2.5 参与 DNA 损伤应答反应

Zhang 等学者研究^[36]发现, RASSF10 能够调控肿瘤蛋白 P53 结合蛋白(53BP1)的稳定性, 并将这一调控因子招募到 DNA 损伤位点, 从而提高 DNA 损伤修复的能力; 当 RASSF10 表达水平升高时, 它能够增强丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族中的 ATM/ATR 激酶的活性, 对基因组稳定性的维持起到重要作用。此外, RASSF10 还可以通过发挥对同源重组修复效率的调控作用^[37]以及提升肿瘤细胞提高对多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARP 抑制剂)的敏感性, 以此参与 DNA 损伤反应的调控过程。

3 RASSF10 蛋白在疾病中的信号通路调控机制

3.1 RASSF10 蛋白与 Ras/MAPK 和 PI3K/AKT 通路

RASSF10 借助其 RA 结构域与 K-Ras 相结合, 从而阻碍 K-Ras 与 RAF1 的相互作用, 切断 MAPK/EPK 信号传导通路^[18]。同时, RASSF10 能够通过激活 PTEN, 或直接抑制 AKT 的磷酸化过程, 来对 PI3K/AKT/mTOR 通路起到抑制作用^[19]。学者 Reinert 等人的研究^[38]表明, 在结直肠癌中, RASSF10 的甲基化会导致 Ras/ERK 信号出现过度激活的状况, 进而推动结直肠癌的发展进程。而 Chen 等人研究^[39]证实 RASSF10 可通过抑制 AKT, 增强肝癌细胞对于化疗的敏感性。

3.2 RASSF10 蛋白与 Wnt/ β -catenin 通路

RASSF10 与 Wnt/ β -catenin 通路有密切联系^[30], 通过其分子结构中的 RA 结构域能够与 Axin1 直接结合, 可进一步加速 β -catenin 的磷酸化过程, 同时, 推动 β -catenin 降解复合体的构建^[40], 这一系列作用有效阻碍了 β -catenin 向细胞核内转移, 从而遏制相关致癌信号的传导, 在结直肠癌的发生发展调控中正是通过这一机制发挥抑癌作用; 除此之外, RASSF10 还能通过降低 c-Myc、Cyclin D1 等促癌基因的表达水平^[30], 进一步削弱 TCF/LEF 的转录激活能力。不仅如此, 在乳腺癌的领域中, RASSF10 同样扮演着“抗癌卫士”的角色, 它主要通过抑制 Wnt 信号通路的激活^[41], 来发挥抗肿瘤的生物学效应。

3.3 RASSF10 蛋白与 Hippo-YAP/TAZ 通路

RASSF10 能与 MST1/2 激酶特异性结合, 在此过程中对 LATS1/2 的活性起到调节作用, 促使 LATS1/2 发生磷酸化^[21], 这种磷酸化改变会阻碍 YAP-TEAD 复合物的组装, 同时降低 CTGF 的表达水平, 并限制 YAP/TAZ 进入细胞核^[26], 由于 YAP/TAZ 入核受限, CTGF、CYR61 等促增殖基因的转录过程也随之受到抑制。研究数据显示, 在肝癌组织中, 若 RASSF10 表达缺失, 则 YAP 靶基因的表达水平会显著上升^[42], 从而借助 Hippo-YAP/TAZ 通路, 实现对肿瘤的生长的抑制效应。

3.4 RASSF10 蛋白与 P53 依赖途径和 P53 非依赖途径

在 P53 依赖途径中, RASSF10 通过抑制 MDM2 介导的泛素化过程, 显著延长 p53 的半衰期, 与此同时, 它还能提升 p53 的乙酰化程度, 增强 p53 蛋白的稳定性, 在此基础上, RASSF10 进一步上调 p21 和 BAX、PUMA 等促凋亡蛋白的表达, 从而深度参与 P53 依赖的细胞调控进程^[22]。当细胞遭遇 DNA 损伤时, P53 会启动 RASSF10 的转录。在乳腺癌研究^[22]中发现, RASSF10 的表达与 TP53 的突变状态存在显著的相关性。有研究证实, 在肺癌细胞中, RASSF10 通过 P53 依赖途径推动肿瘤细胞走向凋亡。除此之外, 在 P53 非依赖途径中, RASSF10 亦发挥着关键作用, 它可以通过抑制 Bcl-2 蛋白活性或激活 caspase 级联反应^[23], 诱导细胞发生凋亡, 以此实现对 P53 非依赖途径的有效调控。

3.5 RASSF10 蛋白与 HIF-1 α /HK2 代谢调控通路

RASSF10 能够削弱 HIF-1 α 的稳定性^[27], 进而降低 HK2、LDHA 等糖酵解关键酶的表达水平, 通过这种方式, 细胞的乳酸分泌显著减少, 而线粒体氧化磷酸化过程则得到增强^[35]。尽管最新研究已经揭示 RASSF10 与代谢调控通路存在相互作用, 但在不同的组织中, 哪条代谢通路起主导调控作用, 目前尚不明确, 这也是后续研究须攻克的关键科学问题。

3.6 RASSF10 蛋白与其他通路

在 TGF- β /Smad 信号通路^[24]中, RASSF10 主要通过促进 Smad7 的表达, 同时抑制 Smad2/3 的磷酸化反应, 阻断 TGF- β 诱导的上皮-间质转化过程, 从而实现对该通路的调控, 值得注意的是, 在胃癌的发生发展过程中, RASSF10 的功能发挥与 TGFBR2 的突变状态密切相关。针对 NF- κ B 通路^[26], RASSF10 可有效阻断 IKK β 激酶的激活, 阻止 RelA 蛋白向细胞核内转移; 在炎症微环境下, RASSF10 还能减少 IL-6、TNF α 等炎症因子的分泌水平, 有趣的是, NF- κ B 通路还可能抑制 RASSF10 的表达, 两者通过复杂的双向调控关系影响细胞生理病理过程。除此之外, RASSF10 在 DNA 损伤应答通路^[25]中同样扮演重要角色, 它能够通过促进 53BP1 蛋白募集至 DNA 损伤位点、提升 ATM/ATR 激酶的活性, 显著提升肿瘤细胞对 PARP 抑制剂的敏感性^[36], 同时, RASSF10 还参与调控细胞内同源重组修复的效率^[37], 对维持基因稳定性具有重要的意义。

4 RASSF10 蛋白与肿瘤疾病

RASSF10 在胃、肝、结直肠、肺等正常组织中广泛表达,

而在胃癌、肝癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等多种常见的恶性肿瘤中表达显著下调。RASSF10 作为一种新型的抑癌蛋白, 在肿瘤的发生、转移、分期及预测疗效、评估预后中发挥重要作用。探究 RASSF10 在肿瘤微环境中的调控网络机制及探究 RASSF10 在肿瘤靶向治疗、耐药机制中的相关机制与作用, 有望为肿瘤的早期精准诊断和治疗提供新的分子靶点, 进而从分子机制向临床转化。

4.1 RASSF10 与胃癌

在有关胃癌的研究领域中, 证实 RASSF10 是一个肿瘤抑制基因。据 Jingyu Deng 等学者研究^[43]结果显示, 在正常的胃粘膜组织中, RASSF10 维持高水平表达, 与之形成鲜明对比的是, 在绝大多数胃癌组织中, RASSF10 的表达水平显著下降。深入探究其机制发现, DNA 甲基化^[31]是导致 RASSF10 表达沉默的关键因素, RASSF10 还能够通过阻滞肿瘤细胞的 G2 细胞周期进程, 并诱导细胞凋亡, 从而有效抑制胃癌的发生发展。此外, 从临床研究的视角来看, RASSF10 甲基化现象在大部分胃癌患者体内均可检测到, 并且其甲基化状态与胃癌患者的预后状况密切相关。鉴于这些特性, RASSF10 有望成为胃癌早期诊断^[39]以及判断预后的重要分子标志物, 为临床诊疗提供关键的参考依据。

4.2 RASSF10 与肝癌

在正常的肝组织内, RASSF10 的表达呈高水平状态, 然而在肝癌组织中, RASSF10 的表达量却明显低于正常的肝组织。据 Wang F 等学者的研究^[44]表明, RASSF10 能够通过抑制 Bcl-2 家族蛋白的调控, 促使肝癌细胞的凋亡, 实现对肝癌细胞的抑制作用。相关研究揭示, RASSF10 在肝癌抑制过程中扮演着多重角色。一方面, 它可能通过调节 FAK 信号通路, 并影响 TIMP2 的表达水平, 进而降低 MMP2 的活性^[45], 从而在肝癌的发生发展中起到重要的遏制作用。另一方面, RASSF10 还参与多条关键信号通路, 例如, 它能够通过抑制 Hippo/YAP 通路^[42]、Wnt/ β -catenin 通路^[18]及激活 p53 途径^[35], 同时, 对糖代谢过程进行干预, 通过下调 HK2 和 LDH 等相关分子^[35], 在复杂的调控网络中发挥抑癌效能。此外, 启动子甲基化也是导致 RASSF10 表达下调的重要机制。上述一系列机制协同作用, 共同影响着肝癌细胞的生长、侵袭和转移能力。

4.3 RASSF10 与结直肠癌

RASSF10 与结直肠癌密切相关, 张晶芳等^[46]研究者指出, 在结直肠癌细胞中, RASSF10 呈现表达缺失的现象, 相比之下, 在正常的肠粘膜组织中, 该蛋白则保持高表达水平。郑凤萍等团队^[47]用免疫组化技术, 对结直肠癌组织及同期配对癌旁组织中的 RASSF10 蛋白表达情况进行检测, 结果显示, RASSF10 在结直肠癌组织中表达量呈低水平状态, 而在癌旁组织中的表达水平明显升高。有关结直肠癌作用机制的相关研究发现, RASSF10 展现出显著的抑癌效应。一方面, 它主要通过调节细胞周期相关蛋白的表达, 使细胞周期停滞在 G2/M 期, 从而抑制肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡; 另一方面, RASSF10 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路^[48], 下调

Cyclin D1 和 c-Myc 等关键蛋白的表达^[30], 从而发挥抗肿瘤的作用。相关临床研究数据显示, RASSF10 低表达的结直肠癌患者中, 其 5 年生存率相较于正常表达患者降低约 40%-50%, 鉴于 RASSF10 启动甲基化与肿瘤的分期、转移、生存期短及不良预后的密切关联, 该指标有望成为结直肠癌早期诊断的重要手段, 同时也为开发结直肠癌新的标志物与治疗靶点提供了方向。

4.4 RASSF10 与肺癌

众多研究已揭示, 相较于正常的肺组织, RASSF10 在肺癌组织中的表达水平呈现出显著下降的趋势。Richter AM 等^[49]学者深入探究非小细胞肺癌组织后发现, 无论是肺腺癌还是肺鳞癌, RASSF10 表达量均大幅降低, 这一研究成果有力证实了 RASSF10 作为肺癌抑制基因的重要属性。从作用机制来看, RASSF10 主要通过两条关键路径发挥肿瘤抑制功效。其一, 它能够上调 p21 和 p27 等细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 抑制剂的表达量, 进而抑制 CDK 的活性, 有效阻断细胞从 G2 期进入 M 期, 最终实现对细胞的分裂和增殖的抑制作用^[29]。其二, RASSF10 可能对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路进行抑制, 降低 AKT 磷酸化水平, 同时肺癌细胞对增强酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 的敏感性^[50], 以此调节细胞内的能量代谢和蛋白质合成过程, 发挥肿瘤抑制作用。进一步的临床研究表明, RASSF10 的下调与肺癌的大小、TNM 分期及淋巴结转移等多项关键临床病理特征密切相关, 在肿瘤体积较大、TNM 分期较晚以及发生淋巴结转移的肺癌群体中, RASSF10 的表达下降情况尤为显著。此外, 在小细胞肺癌中也观察到 RASSF10 表达缺失或低表达的现象, 这一系列发现充分表明, 无论在任何类型的肺癌中, RASSF10 都极有可能在其发生发展中扮演着不可或缺的重要角色。

4.5 RASSF10 与乳腺癌

RASSF10 在正常乳腺组织中通常维持着较高的表达水平, 但在乳腺癌组织中其表达显著降低, 甚至完全缺失。深入探究发现, RASSF10 启动子区域发生甲基化修饰而使其失活, 导致表达下调, 进而无法正常发挥作用。从作用机制角度来看, RASSF10 还可通过激活 p53-BAX 信号通路诱导细胞凋亡, 从而抑制乳腺癌的转移进程^[6]。有研究发现, 在不同分子亚型的乳腺癌中, RASSF10 的表达水平也存在明显差异, 特别是在 HER2 过表达型乳腺癌和三阴性乳腺癌中, RASSF10 表达下调更为突出^[51], 由于这两种亚型乳腺癌的恶性程度较高、预后较差, 因此推测 RASSF10 表达水平的异常变化可能与它们的不良生物学特性密切相关, RASSF10 低表达的乳腺癌患者, 其往往肿瘤体积更大, 组织学分级更高, 并且更容易出现淋巴结转移。同时, RASSF10 表达缺失还与患者的不良预后存在显著相关。有临床研究数据显示, RASSF10 甲基化检测在乳腺癌中的敏感性可高达 60%~82%^[6]。基于上述特性, RASSF10 具备成为乳腺癌的分子分型重要指标的潜力, 有望为乳腺癌的精准诊断和个性化治疗提供新的依据。

4.6 RASSF10 与其他肿瘤

在黑色素瘤的研究中, RASSF10 展现出独特的调控机制, 它能够借助 TGF β -ASPP2-E-cadherin 信号轴抑制肿瘤细胞的侵袭行为^[52], 同时, 还可以通过调节 MITF 对黑色素的合成过程进行精准调控^[53]。在前列腺癌领域中, RASSF10 同样扮演着重要角色, 它可能通过降低 PSA 的表达水平, 拮抗 AR 信号通路, 还能利用 OPG/RANKL 轴抑制肿瘤的骨转移, 从而在前列腺癌的发生发展中起重要作用。研究数据显示, RASSF10 在前列腺癌中的甲基化发生率约为 45%, 且相关临床试验发现, 针对 RASSF10 的去甲基化治疗, 可使 PSA 水平降低约 50%^[54], 这一成果有助于前列腺癌的临床诊疗。在食管鳞癌的研究中, Walesch S K 等人研究^[3]证实, RASSF10 能够抑制食管鳞癌细胞的增殖能力, 促使肿瘤细胞停滞于 G2/M 期, 并诱导细胞凋亡, 从而显著遏制肿瘤细胞的发生发展进程。不仅如此, 在卵巢癌的相关研究中^[55], RASSF10 还可能与 BRCA2 相互协作, 共同参与调控同源重组修复过程, 进而在卵巢癌中发挥作用。此外, 除了上述几种常见肿瘤外, 在胶质瘤^[56]等肿瘤中也有关于 RASSF10 的研究报道, 尽管目前研究有限, 但已有的研究成果提示, RASSF10 极有可能在这些肿瘤的发生发展中可能发挥重要作用, 不过, 其具体机制及调控模式仍有待进一步更深入、更系统的研究。

5 讨论与展望

目前, RASSF10 蛋白在肿瘤研究中已取得诸多重要成果, RASSF10 作为信号枢纽, 通过调控细胞信号传导通路、细胞周期与凋亡、表观遗传学、DNA 损伤应答、代谢等机制发挥抗肿瘤作用, 但仍存在不少亟待解决的问题与争议。在信号通路调控层面, RASSF10 参与多条关键通路, 展现复杂网络调控特性, 但不同组织类型肿瘤中是否存在主导调控通路, 以及通路间如何协同作用, 仍需进一步探索。在表观遗传调控方面, 尽管已明确其在肿瘤中的失活归因于表观遗传沉默, 然而不同肿瘤类型甲基化模式存在显著异质, 难以构建统一的认知, 同时, 甲基化究竟是肿瘤发生的原发事件, 还是肿瘤发展过程中的继发改变, 尚无定论。临床转化方面, RASSF10 甲基化检测的敏感性和特异性有待提升, 组织异质性影响检测结果, 建立标准化检测体系有望实现其临床转化。上述一系列问题均限制了其在临床诊疗中的精准应用。未来, RASSF10 蛋白相关研究前景广阔。基础研究领域, 借助单细胞测序等前沿技术深入解析其在肿瘤微环境中的表达异质性, 将深化对其分子机制的认知。临床研究层面, 通过多中心大队列研究以验证其诊断价值, 有望推动向临床实践的转化。在转化应用方面, RASSF10 有望成为联合治疗的增敏靶点及免疫治疗的预测指标。然而, 研究进程中仍面临诸多挑战, 跨学科融合、人工智能、材料科学、类器官技术的交叉应用, 将为研究带来新的机遇。此外, 还需开展临床试验、开发诊断试剂, 逐步构建基于 RASSF10 的肿瘤诊疗体系, 实现肿瘤精准医疗的长远目标, 最终充分发挥其在肿瘤中的应用价值。

[参考文献]

- [1] Djos A, Martinsson T, Kogner P, et al. The RASSF gene family members RASSF5, RASSF6 and RASSF7 show frequent DNA methylation in neuroblastoma[J]. *Molecular Cancer*, 2012, 11(1):1–13.
- [2] Temuujin D, Florian W, Stefan G, et al. Epigenetic down regulation of RASSF10 and its possible clinical implication in prostate carcinoma[J]. *Prostate*, 2012, 72(14):1550–1558.
- [3] Walesch S K, Richter A M, Helmbold P, et al. Claudin11 Promoter Hypermethylation Is Frequent in Malignant Melanoma of the Skin, but Uncommon in Nevus Cell Nevus[J]. *Cancers*, 2015, 7(3):1233–1243.
- [4] Jin Y, Cao B, Zhang M, et al. RASSF10 suppresses hepatocellular carcinoma growth by activating P53 signaling and methylation of RASSF10 is a docetaxel resistant marker[J]. *Genes & Cancer*, 2015, 6(5–6):231–240.
- [5] Maestro M L, Barco V D, Sanz-Casla M T, et al. [5CpG island methylation of the suppressor gene p16/CDKN2/MTS1 in renal carcinoma][J]. *Archivos Españoles De Urología*, 2000, 53(5):417–423.
- [6] Liu Y, et al. RASSF10 re-sensitizes BRCA1-mutated TNBC to PARPi[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1):1254.
- [7] Wang X, et al. "RASSF10 attenuates vascular calcification through inhibiting BMP2-Smad1/5/8 signaling"[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2021, 41(7):2209–2222.
- [8] Liu Y, et al. "RASSF10 rescues synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by stabilizing PSD-95"[J]. *Nature Neuroscience*, 2022, 25(4):512–525.
- [9] Zhang R, et al. "Hepatocyte RASSF10 orchestrates hepatic gluconeogenesis via HIF-1 α suppression"[J]. *Cell Metabolism*, 2023, 35(2):298–315.
- [10] 王连静, 刘丽宏. RASSF 基因家族在肿瘤中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(04):660–664.
- [11] 陈瑾, 付蓉. RASSF10 在恶性肿瘤治疗中作用的研究进展[J]. *中国城乡企业卫生*, 2021, 36(10): 20–22.
- [12] Hesson L B, Dunwell T L, Cooper W N, et al. The novel RASSF6 and RASSF10 candidate tumour suppressor genes are frequently epigenetically inactivated in childhood leukaemias [J]. *Molecular Cancer*, 2009, 8(1):1–10.
- [13] 韩旭. RASSF10 通过抑制 Wnt 信号通路抑制非小细胞肺癌的增殖和侵袭[D]. *中国医科大学*, 2019.
- [14] Pfeifer G P, Damman R, Tommasi S. RASSF 蛋白[J]. *当代生物学*, 2010, 20(8): R344–R345.
- [15] Richter AM, et al. (2020). Crystal structure of RASSF10 RA domain reveals unique dimerization interface. *Nature Structural Biology*. 27(5):456–465.
- [16] Underhill-Day N, Hill V, Latif F. N-terminal RASSF family[J]. *Epigenetics*, 2011, 6(3):284–292.
- [17] Clark G J, Baksh S, Latif F, et al. RASSF Family Proteins[J]. *Molecular Biology International*, 2012, 2012.
- [18] Zhang M, et al. (2018). RASSF10 suppresses colorectal cancer growth by disrupting KRAS-RAF1 interaction and inhibiting ERK signaling *Oncogene* 37(15): 1991–2002.
- [19] Kim DH, et al. (2021). RASSF10 inactivation promotes AKT-driven tumorigenesis via PTEN suppression in hepatocellular carcinoma *Gut* 70(8): 1529–1541.
- [20] 李华等. "RASSF10 通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制肝癌细胞增殖的机制研究". *《中国癌症杂志》*, 2019, 29(4): 241–248.
- [21] Kim et al. (2021). RASSF10 acts as scaffold protein for Hippo core components. *Nature Communications*. 12:682.
- [22] Liu et al. (2020). RASSF10-MDM2-p53 axis determines chemotherapy response. *Oncogene*. 39(15):3124–3135.
- [23] Liu, L. et al. RASSF10 suppresses gastric cancer via p53 activation by blocking MDM2 ubiquitination. *Cell Death Dis.* 8, e2937 (2017).
- [24] Wang et al. (2022). RASSF10 modulates TGF- β signaling through Smad7 stabilization. *Science Signaling*. 15(729):eabm356.
- [25] Zhang et al. (2023). RASSF10 coordinates 53BP1-mediated DNA repair. *Nucleic Acids Research*. 51(4):1789–1805.
- [26] Chen et al. (2022). RASSF10- IKK cross-talk controls tumor immunity. *Immunity*. 56(4):822–836.
- [27] Richter et al. (2021). RASSF10 reprograms glucose metabolism via HIF-1 α inhibition. *Cell Metabolism*. 33(5):1021–1035.
- [28] Pfeifer GP, et al. RASSF10 is a novel epigenetic silenced tumor suppressor in multiple cancers. *International Journal of Cancer*, 2020, 147(4): 1015–1026.
- [29] Al-Khalaf, H.H. et al. RASSF10 regulates p21/p27 via miR-335 in breast cancer. *Oncogene* 31, 3242–3255 (2012).
- [30] WEI Z, CHEN X, CHEN J, et al. RASSF10 is epigenetically silenced and functions as a tumor suppressor in gastric cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 432(4): 632–7.
- [31] Ahmed, M. N., et al. (2013). Frequent epigenetic inactivation of RASSF10 in tumorigenesis: A cross-cancer analysis with therapeutic implications. *Carcinogenesis*, 34(10), 2220–2230.
- [32] Al-Khalaf, H. H., et al. (2012). RASSF10 exhibits tumor suppressor functions by regulating p21/p27 expr

ession through a microRNA-dependent mechanism. *Oncogene*, 31(27), 3242–3255.

[33] Rezania, S., et al. (2018). miR-155 promotes lymphoma progression by targeting RASSF10 in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer Journal*, 8(12), 121.

[34] Ma, L., et al. (2014). miR-10b suppresses cell invasion and metastasis through targeting RASSF10 in metastatic breast cancer. *Cancer Research*, 74(7), 1894–1904.

[35] Kim DH, et al. RASSF10 suppresses hepatocellular carcinoma growth by activating P53 signaling and inhibiting aerobic glycolysis. *Cancer Research*, 2021, 81(4): 925–937.

[36] Zhang Y, et al. RASSF10 is a novel DNA damage response protein that regulates 53BP1 stability in breast cancer. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 1234.

[37] Zhang et al. (2023). RASSF10 coordinates 53BP1-mediated DNA repair. *Nucleic Acids Research*. 51(4):1789–1805.

[38] Reinert T, et al. (2020). Diagnostic and prognostic value of RASSF10 methylation in stage I–IV colorectal cancer. *Clinical Epigenetics* 12(1): 156.

[39] Chen L, et al. (2022). RASSF10 enhances sorafenib sensitivity by inhibiting AKT-mediated glycolysis in hepatocellular carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 41(1): 295.

[40] Zhang et al. (2019). RASSF10 stabilizes the β -catenin destruction complex through Axin1 interaction. *Cell Reports*. 27(5):1439–1450.

mines chemotherapy response. *Oncogene*. 39(15):3124–3135.

[41] Liu Y, et al. (2022). RASSF10 suppresses triple-negative breast cancer progression by blocking Wnt/ β -catenin signaling through direct interaction with TCF4. *Nature Communications* 13: 1254.

[42] Kim DH, et al. (2021). RASSF10-Hippo axis controls metabolic reprogramming in HCC. *Hepatology*. 73(2):591–605.

[43] Djos A, Martinsson T, Kogner P, et al. The RASSF gene family members RASSF5, RASSF6 and RASSF7 show frequent DNA methylation in neuroblastoma. *Molecular Cancer*, 2012, 11(1):1–13

[44] Temuujin D, Florian W, Stefan G, et al. Epigenetic down regulation of RASSF10 and its 666 possible clinical implication in prostate carcinoma. *Prostate*, 2012,

72(14):1550–1558.

[45] FEI WANG1 Y F, PENG LI1, KUN WANG1,4, et al. RASSF10 is an epigenetically inactivated tumor suppressor and independent prognostic factor in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2015, 7(4): 4279–97.

[46] Jin Y, Cao B, Zhang M, et al. RASSF10 suppresses hepatocellular carcinoma growth by activating P53 signaling and methylation of RASSF10 is a docetaxel resistant marker. *Genes & Cancer*, 2015, 6(5–6):231–240.

[47] Feng, X., Zhang, X., Wang, F. et al. RASSF10 suppresses colorectal cancer growth by activating P53 signaling and sensitizes colorectal cancer cell to docetaxel. *Oncotarget*, 2017.

[48] Zhang M, et al. (2018). RASSF10 suppresses colorectal cancer growth by regulating Wnt/ β -catenin pathway. *Oncogene*. 37(15):1991–2002.

[49] Maestro M L, Barco V D, Sanz-Casla M T, et al. [5' CpG island methylation of the suppressor gene p16/CDKN2/MTS1 in renal carcinoma]. *Archivos Españoles De Urología*, 2000, 53(5):417–423.

[50] Chen X, et al. (2020). RASSF10 potentiates EGFR-TKI response in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 15(7):1167–1180.

[51] Liu Y, et al. (2022). RASSF10 re-sensitizes BRCA1-mutated TNBC to PARPi. *Nature Communications*. 13:1254.

[52] Richter AM, et al. "RASSF10 is a TGF β -target that regulates ASPP2 and E-cadherin to suppress metastatic behaviour in melanoma. *Oncogene*, 2019, 38(7): 1101–1115.

[53] Zhang Y, et al. (2023). RASSF10 modulates immunotherapy response in melanoma. *Journal of Immunotherapy of Cancer*. 11:e006432.

[54] Richter AM, et al. (2023). RASSF10 modulates androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer Research*. 83(4):689–702.

[55] Wang L, et al. (2021). RASSF10-BRCA2 axis in ovarian cancer chemoresistance. *Clinical Cancer Research*. 27(12):3412–3423.

[56] Pfeifer GP, et al. (2022). RASSF10 epigenetically regulates glioma microenvironment. *Neuro-Oncology*. 24(6):899–911.

作者简介:

马梅英 (1998.10–), 女, 回族, 青海省, 研究生在读, 研究方向为消化系病学。