

## TTL12 在癌症中的研究进展

王艺润, 李雅冬\*

重庆医科大学附属第一医院颌面外科 重庆

**【摘要】**微管蛋白酪氨酸连接酶样类似物 12 (Tubulin-tyrosine ligase-like protein 12, TTL12) 是微管蛋白酪氨酸连接酶家族 (Tubulin tyrosine ligase-like family, TTL) 中的重要成员, 共同负责微管蛋白的翻译后修饰, 在癌症中的作用日益受到关注。TTL12 在多种癌症中的表达上调, 并与不良预后相关。研究表明, TTL12 可能通过影响硝基化酪氨酸的形成, 与人类癌症进展有关。TTL12 的异常表达可能通过干扰微管的正常功能, 促进肿瘤细胞的生长和扩散。本综述旨在根据国内外现有研究总结 TTL12 在多种癌症中的研究进展、生物学功能、及其可能的致癌机制, 总结其作为潜在分子标志物和治疗靶点的可能性。TTL12 的深入研究可能为癌症的诊断、预后评估和治疗提供新的分子靶点, 未来需要进一步探索 TTL12 的具体作用机制, 以及其在不同癌症中的表达模式和功能差异, 以促进个体化治疗策略的发展。

**【关键词】** TTL12; 微管蛋白; 硝基酪氨酸; 癌症; 生物标志物

**【基金项目】** 重庆市自然科学基金项目资助 (CSTB2023NSCQ-MSX0087)

**【收稿日期】** 2024 年 10 月 22 日

**【出刊日期】** 2024 年 12 月 23 日

**【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20240506

### Research progress of TTL12 in cancer

Yirun Wang, Yadong Li\*

Department of Maxillofacial Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

**【Abstract】** Tubulin-tyrosine ligase-like protein 12 (TTL12) is an important member of the tubulin tyrosine ligase family (TTL), which is jointly responsible for the post-translational modification of tubulin and has received increasing attention for its role in cancer. TTL12 is upregulated in a variety of cancers and is associated with poor prognosis. Studies have shown that TTL12 may be associated with human cancer progression by affecting the formation of nitrotyrosine. Abnormal expression of TTL12 may promote the growth and spread of tumor cells by interfering with the normal function of microtubules. This review aims to summarize the research progress, biological functions, and possible carcinogenic mechanisms of TTL12 in various cancers based on existing studies at home and abroad, and summarize its possibility as a potential molecular marker and therapeutic target. In-depth research on TTL12 may provide new molecular targets for cancer diagnosis, prognosis assessment and treatment. In the future, it is necessary to further explore the specific mechanism of action of TTL12, as well as its expression pattern and functional differences in different cancers, to promote the development of personalized treatment strategies.

**【Keywords】** TTL12; Microtubule protein; Nitrotyrosine; Cancer; Biomarker

癌症是中国居民死亡的主要原因之一, 肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌和食道癌在中国的死亡率中位居前列<sup>[1]</sup>。2022 年全球新增 2000 万癌症病例, 死亡人数将近 1000 万<sup>[2]</sup>。癌症的发病率在全球范围内仍在持续上升, 而死亡率在中国经过多年的努力下已经显示出下降趋

势, 这表明癌症综合防控取得了初步成效。然而, 癌症对个人、家庭和社会的影响仍然深远, 需要持续的研究和改进治疗策略。

近年来, 微管在癌症的发生和进展中扮演重要的角色<sup>[3]</sup>。微管是真核细胞骨架的重要组成部分, 由微管

作者简介: 王艺润 (1998-) 女, 在读硕士研究生, 住院医师, 主要从事颌面部恶性肿瘤的临床研究;

\*通讯作者: 李雅冬 (1975-) 男, 医学博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事头颈部恶性肿瘤的基础与临床研究。

蛋白聚合而成, 它们在细胞中扮演着多种关键角色<sup>[4]</sup>。微管蛋白可组装聚合成纤毛、鞭毛、轴突、神经管、基粒、中心粒、纺锤体等基本细胞结构<sup>[5]</sup>, 继而发挥细胞形态及结构支持作用、细胞的运动及迁移、细胞内物质运输、以及细胞分裂等功能<sup>[6]</sup>。微管的稳定性对于上述功能至关重要, 但经微管蛋白的翻译后修饰, 如酪氨酸化和去酪氨酸化循环, 是一个可逆的翻译后修饰过程, 当这一循环失调时, 可能导致微管功能紊乱, 并与癌症疾病相关联<sup>[7]</sup>。

微管蛋白酪氨酸连接酶样类似物 12 (Tubulin-tyrosine ligase-like protein 12, TTLL12) 作为微管蛋白酪氨酸连接酶家族 (Tubulin tyrosine ligase-like family, TTLL) 中的一员, 具有组蛋白甲基化功能并影响微管蛋白酪氨酸连接酶的活性<sup>[8]</sup>。微管及其组成的微管蛋白在细胞功能中发挥着多方面的作用, 而 TTLL12 在调控微管蛋白硝基化方面的作用可能与癌症进展密切相关<sup>[9]</sup>。TTLL12 在不同的癌症组织中表达上调, 与多种癌症的发生、发展及不良预后密切<sup>[8]</sup>, 本综述通过总结国内外关于 TTLL12 的研究现状, 总结了 TTLL12 在不同癌症中的研究进展, 以及其可能发挥的生物学功能, 探究其作为癌症生物标志物的潜在作用、以及作为肿瘤治疗的分子靶点潜能, 通过对现有文献的综合分析, 以期未来进一步对其致癌机制的研究提供新思路。

## 1 简介

微管是由  $\alpha$  微管蛋白和  $\beta$  微管蛋白形成的异源二聚体构成<sup>[4]</sup>, TTLL 家族通过对微管蛋白的修饰, 从而影响其结合位点, 进而影响微管蛋白的动态平衡。在癌症的发生和进展中, 微管的稳定性改变扮演重要的角色。一些 TTLL 家族的因子已经在抗癌治疗中显示出其重要性, 如在非小细胞肺癌中,  $\beta$  III 微管蛋白显著高表达, 且在许多不同的癌症类型中, 高表达  $\beta$  III 微管蛋白组对化疗的敏感性更差<sup>[10]</sup>; 以及其他的癌症类型中发现,  $\beta$  IV 微管蛋白和  $\beta$  V 微管蛋白高表达组显示出对化疗的不敏感性<sup>[11]</sup>; 并且在胰腺导管癌中, 发现 TTLL4 的表达显著上调, 而敲低 TTLL4 后能抑制癌细胞的增殖, 上调 TTLL4 后会促进癌细胞的增殖<sup>[12]</sup>。以上研究均表明, 微管蛋白相关蛋白的差异表达可能在某些方面影响着癌细胞的生长和侵袭。TTLL12 是微管蛋白相关蛋白家族中的一个重要成员, 负责多种生物学功能, 其中包括: 细胞分裂、细胞迁移以及信号转导等, 具有组蛋白甲基化和对微管蛋白酪氨酸连接酶活性的影响, 近年来在癌症中的作用引起广泛关注, 如在卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌、胃癌、肺癌、肝癌以

及鼻咽癌中发挥的致癌基因的作用, 其表达显著增高且与患者的不良预后密切相关。

## 2 TTLL12 的生物学功能

TTLL12 影响微管蛋白酪氨酸连接酶的活性, 通过调节微管蛋白的酪氨酸化状态, 影响微管稳定性和细胞分裂<sup>[13]</sup>。根据最新的研究发现, TTLL12 可影响微管蛋白酪氨酸的硝基化。微管蛋白的硝基化酪氨酸是一种病理状态下有效且重要的细胞诱导机制, 可通过这一过程清除凋亡和异常死亡的细胞<sup>[14]</sup>。研究表明, TTLL12 能够通过破坏微管蛋白酪氨酸硝基化, 从而促进某些癌细胞的存活, 这一过程与肿瘤进展密切相关<sup>[15]</sup>。硝基化微管蛋白的形成被认为是在病理状态下细胞凋亡的一个检查点, 而 TTLL12 通过抑制这一过程可能参与肿瘤的发生和发展<sup>[16]</sup>。

## 3 TTLL12 在不同癌症中的研究进展

### 3.1 TTLL12 在卵巢癌中的研究

Yang 等学者<sup>[8]</sup>通过检测 72 例卵巢癌组织及其邻近的癌旁组织中 TTLL12 的表达, 结果显示, 相较于正常组织, 卵巢癌组织中 TTLL12 的表达水平显著上调, 且 TTLL12 的表达水平与卵巢癌 FIGO 分期 ( $p=0.001$ )、腹膜细胞学期 ( $p=0.042$ ) 此两个临床特征显著相关; 同时 TTLL12 的表达也被认为是卵巢癌患者的总生存期 ( $p=0.022$ ) 和无病生存期 ( $p=0.040$ ) 的独立危险因素。该研究确立 TTLL12 为卵巢癌侵袭和进展的潜在分子标志物。具体机制可能为, TTLL12 的上调影响微管动力学, 从而促进肿瘤的发生, 而致癌机制尚不明确。

### 3.2 TTLL12 在前列腺癌中的研究

在前列腺癌的相关研究中, Zhang 等人<sup>[17]</sup>构建了竞争性内源 ceRNA 网络, 通过生物信息学工具分析得出, TTLL12 是前列腺癌预后的 8 个关键生物标志物之一, 除了 TTLL12 外还包括 (lncRNA LINC01082、miRNA hsa-miR-133a-3p、mRNA TTLL12、PTGDS、GAS6、CYP27A1、PKP3 和 ZG16B)。通过对以上 8 个生物标志物的 Cox 比例风险回归模型分析, 结果显示 TTLL12 低表达组的患者具有更好的生存预后结局。Wasylyk<sup>[18]</sup>还发现 TTLL12 在良性前列腺癌的增殖层中表达, 且在癌症的侵袭和转移中表达显著增加, 如在转移性前列腺癌细胞系中高达表达。该学者认为, TTLL12 可能通过影响细胞骨架、微管蛋白修饰、以及染色体数量的稳定性, 从而促进肿瘤的发生和转移。此外, Massoner<sup>[19]</sup>在检测前列腺癌患者和良性疾病患者的血清抗体, 实验结果显示, TTLL12 在前列腺癌患者

者血清中过度表达, 且是排名最高的抗原。

### 3.3 TTLL12 在胃腺癌中的研究

Heitor 等<sup>[20]</sup>学者在胃腺癌相关研究中发现, TTLL12 在 50 岁以下男性、位于贲门的肿瘤、以及已演变为弥漫性胃癌中的表达显著较高, 且在确诊后第一年有更长的生存期。这一研究提示早期可能通过 TTLL12 的表达来筛查胃癌患者的重要性, TTLL12 可以用作早期识别弥漫性胃癌的生物标志物。该学者分析了 103 例弥漫性胃癌患者组织, 研究发现, 有远处转移的胃癌组织中 TTLL12 的 mRNA 表达量和蛋白质含量相较于无远处转移的胃癌患者水平显著增高 ( $p < 0.001$ ), 该研究证实了 TTLL12 的表达与胃癌的转移显著相关。

### 3.4 TTLL12 在头颈癌中的研究

根据我们先前在头颈鳞癌 Hep-2 细胞系的基础研究中发现, TTLL12 可以通过阻碍硝基化酪氨酸和与微管蛋白的结合, 该研究通过分析 TTLL12 高表达组与低表达组的 Hep-2 癌细胞的生长情况, 得出 TTLL12 低表达组的癌细胞生长明显受到抑制这一结论, 两者间比较具有显著差异。硝基化酪氨酸可以通过细胞信号转导、酶催化的作用、以及影响细胞骨架等方式诱导细胞凋亡, 清除异常细胞。TTLL12 具有与硝基化酪氨酸与微管蛋白结合的竞争作用, 从而抑制硝基化酪氨酸微管蛋白的形成。研究证实了硝基化酪氨酸微管蛋白能抑制头颈鳞癌细胞的生长。因此得出研究结论: TTLL12 可以通过调节硝基化酪氨酸微管蛋白, 来调控头颈鳞癌细胞的生长。此外, 吴春成<sup>[21]</sup>在鼻咽癌相关研究中发现, TTLL12 的 mRNA 表达水平与临床分期显著相关, 且鼻咽癌患者的分期越晚, TTLL12 的表达水平越高, 且 TTLL12 的表达水平是影响鼻咽癌患者预后的独立危险因素, 其表达水平越高, 患者预后越差。

3.5 TTLL12 在结直肠癌、肺癌、肝癌等其他癌症中的研究

Patra 等<sup>[22]</sup>学者研究发现, TTLL12 不仅是肠道免疫反应的调节因子, 对肠道的生物稳态起维持作用, 而且还是溃疡性结肠炎进展为结直肠癌的潜在关键基因, 其功能紊乱可促进结直肠肿瘤发生和转移。此外, Sanada<sup>[23]</sup>在肺腺癌中推定的 miR-143-5p 控制的 22 个癌基因中, 其中包括 TTLL12, 通过 TCGA 数据库研究这些癌基因在肺腺癌中的发病机制及临床意义, 研究得出结论: TTLL12 的高表达与 LUAD 患者的预后不良密切相关 ( $p < 0.05$ )。在肝门部胆管癌的研究中, 有学者发现 TTLL12 的表达同样高于癌旁正常组织,

并且与肿瘤分化程度、淋巴结转移和患者不良预后密切相关<sup>[24]</sup>。

## 4 TTLL12 在癌症中的可能致癌机制及药物靶点研究

### 4.1 TTLL12 在癌症进展中的调控机制研究

根据现有研究, 总结 TTLL12 调控癌症机制如下: TTLL12 的调控机制涉及多个层面, 包括转录调控和翻译后修饰。TTLL12 可能通过影响组蛋白甲基化和微管蛋白酪氨酸化的状态, 参与细胞周期的调控和细胞分裂。TTLL12 还可影响微管蛋白的酪氨酸硝化。人体清除异常细胞和凋亡细胞的其中一种途径即为形成硝基化酪氨酸, 它通过与多种蛋白质结合, 从而促进在病理和损伤状态下异常细胞的清除, 诱导细胞凋亡。Deshpande<sup>[6]</sup>等学者通过基础实验, 证实了 TTLL12 可以通过阻碍硝基化酪氨酸的形成, 及其与去酪氨酸化  $\alpha$  微管蛋白 C 端的连接, 减少了细胞毒性, 表明 TTLL12 可能在癌症监视中起着逃避免疫反应—即由硝基介导的细胞毒性反应, 从而促进肿瘤细胞的生长和侵袭, 强调了 TTLL12 在癌症的发生和发展中的重要作用。此外, 研究结果发现, 当 TTLL12 的活性或表达水平降低时, 硝基酪氨酸的细胞毒性增强, 这一研究机制值得在肿瘤监视及抗癌药物应用中进一步开展研究。

### 4.2 TTLL12 在抗癌药物中的应用

通过 TTLL12 对微管蛋白酪氨酸硝化的影响, 在存在硝基化酪氨酸时, TTLL12 可以促进癌细胞的存活。这一发现表明, TTLL12 可能成为抗癌药物的新靶点。此外, 在抗癌药物研究中, 通过筛选化合物库, 发现了能够抑制 TTLL12 这一靶点的小分子抑制剂, 并通过高通量筛选出一些潜在的活性分子能够抑制 TTLL12 的活性, 从而具有抗癌潜力<sup>[15]</sup>。这些发现为开发新的抗癌治疗策略提供了可能性, 有望成为抗癌药物研究的新热点, 为癌症治疗提供新的策略。

## 5 总结与展望

TTLL12 作为一个在多种恶性肿瘤中表达异常的基因, 其在肿瘤发生、发展中的作用及其作为生物标志物和治疗靶点的潜力已经引起了广泛关注。然而, TTLL12 的研究仍面临一些挑战和限制。首先, TTLL12 在不同癌症类型中的表达模式和功能可能存在差异, 这需要通过大规模、多中心的研究来进一步验证。其次, TTLL12 的调控机制复杂, 涉及多个层面的调控, 包括转录调控、翻译后修饰等, 这些机制的详细作用路径尚未完全阐明。此外, 尽管已经发现了一些能够抑制

TTLL12 活性的小分子化合物,但这些化合物的体内效果、安全性和药物动力学特性还需要进一步研究。

尽管存在这些挑战,TTLL12 的研究进展为癌症的诊断和治疗提供了新的视角。未来的研究可以集中在以下几个方面:一是扩大样本量,进行多中心、前瞻性的研究,以验证 TTLL12 作为生物标志物的稳定性和普适性;二是深入探索 TTLL12 的调控网络,特别是其在不同癌症中的调控差异;三是加速 TTLL12 抑制剂的药物开发进程,为癌症治疗提供新的策略。

TTLL12 在多种癌症中的异常表达及其对肿瘤进展的影响,使其成为了一个有潜力的生物标志物和治疗靶点。未来的研究需要克服当前的挑战,深入探索 TTLL12 的功能和调控机制,以促进癌症的诊断和治疗。TTLL12 的研究不仅能够推动癌症生物学的发展,还有可能为患者带来更为精准和有效的治疗手段。

### 参考文献

- [1] Lu Z, Chen Y, Liu D, et al. The landscape of cancer research and cancer care in China[J].*Nature medicine*,2023; 29(12): 3022-3032.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].*CA: a cancer journal for clinicians*,2024;74(3):229-263.
- [3] Sebastian J, Rathinasamy K. Microtubules and Cell Division: Potential Pharmacological Targets in Cancer Therapy[J]. *Current drug targets*, 2023, 24 (11): 889-918.
- [4] Gudimchuk, N. B., & McIntosh, J. R. Regulation of microtubule dynamics, mechanics and function through the growing tip[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22(12): 777-795.
- [5] Janke, Carsten, and Maria M Magiera. The tubulin code and its role in controlling microtubule properties and functions[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(6): 307-326.
- [6] Deshpande A, Brants J, Wasylyk C, et al. TTLL12 has a potential oncogenic activity, suppression of ligation of nitrotyrosine to the C-terminus of detyrosinated  $\alpha$ -tubulin, that can be overcome by molecules identified by screening a compound library[J].*PLoS One*,2024;19(2):e0296960.
- [7] Zhou C, Yan L, Zhang WH,et al. Structural basis of tubulin detyrosination by VASH2/SVBP heterodimer[J].*Nature communications*,2019;10(1):3212.
- [8] Yang S, Liang Y, Qian H,et al. TTLL12 expression in ovarian cancer correlates with a poor outcome[J]. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2020;13(2):239-247.
- [9] 李雅冬,张劲松,杨凯.微管蛋白酪氨酸连接酶类似物 12 通过干扰微管蛋白酪氨酸硝基化促进 Hep-2 细胞生长[J]. *中国生物化学与分子生物学报*,2012,08:728-732.
- [10] Christoph DC, Kasper S, Gauler TC, et al.  $\beta$  V-tubulin expression is associated with outcome following taxane-based chemotherapy in non-small cell lung cancer[J].*British journal of cancer*,2012;107(5):823-830.
- [11] Sharbeen G, McCarroll J, Liu J, et al. Delineating the Role of  $\beta$  IV-Tubulins in Pancreatic Cancer:  $\beta$  IVb-Tubulin Inhibition Sensitizes Pancreatic Cancer Cells to Vinca Alkaloids[J]. *Neoplasia*,2016;18(12):753-764.
- [12] Kashiwaya K, Nakagawa H, Hosokawa M, et al. Involvement of the tubulin tyrosine ligase-like family member 4 polyglutamylase in PELP1 polyglutamylation and chromatin remodeling in pancreatic cancer cells[J].*Cancer research*, 2010;70(10):4024-4033.
- [13] Zhang K, Zhu X, Durst S, et al. A rice tubulin tyrosine ligase-like 12 protein affects the dynamic and orientation of microtubules[J]. *Journal of integrative plant biology*,2021; 63(5): 848-864.
- [14] Takakusa H, Mohar I, Kavanagh T J, et al. Protein tyrosine nitration of mitochondrial carbamoyl phosphate synthetase 1 and its functional consequences [J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2012,420( 1): 54-60.
- [15] Xue, L., Zeng, Li, Y., et al. Effect of TTLL12 on tubulin tyrosine nitration as a novel target for screening anticancer drugs in vitro[J]. *Oncology letters*, 2020, 20(6): 340.
- [16] 李雅冬, 张劲松, 杨凯, 等. 微管蛋白酪氨酸连接酶类似物 12 和硝基化酪氨酸对前列腺癌细胞生长的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2012, 33(01): 1-4.
- [17] Zhang T, Wang Y, Dong Y, et al. Identification of Novel Diagnostic Biomarkers in Prostate Adenocarcinoma Based on the Stromal-Immune Score and Analysis of the WGCNA and ceRNA Network[J]. *Disease markers*, 2022,2022:1909196.
- [18] Deshpande A, Brants J, Wasylyk C, et al. TTLL12 has a potential oncogenic activity, suppression of ligation of nitrotyrosine to the C-terminus of detyrosinated  $\alpha$ -tubulin, that

- can be overcome by molecules identified by screening a compound library[J]. PLoS one, 2024;19(2):e0296960.
- [19] Massoner P, Lueking A, Goehler H, et al. Serum-autoantibodies for discovery of prostate cancer specific biomarkers[J]. Prostate. 2012;72(4):427-436.
- [20] Heitor da Silva Maués J, Ferreira Ribeiro H, de Maria Maués Sacramento R, et al. Downregulated genes by silencing MYC pathway identified with RNA-SEQ analysis as potential prognostic biomarkers in gastric adenocarcinoma [J]. Aging, 2020, 12(24): 24651-24670.
- [21] 吴春成, 连雅晨, 邓世山, 等. TTLL12 在鼻咽癌中的表达及临床意义[J]. 中国现代医生, 2022, 60(34):42-45+61.
- [22] Patra R, Dey AK, Mukherjee S. Identification of genes critical for inducing ulcerative colitis and exploring their tumorigenic potential in human colorectal carcinoma[J]. PLoS One, 2023;18(8):e0289064.
- [23] Sanada H, Seki N, Mizuno K, et al. Involvement of Dual Strands of miR-143 (miR-143-5p and miR-143-3p) and Their Target Oncogenes in the Molecular Pathogenesis of Lung Adenocarcinoma[J]. International journal of molecular sciences, 2019;20(18):4482.
- [24] 邓宇超, 潘颖, 冷开明, 等. TTLL12 在肝门部胆管癌中的表达及临床意义 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2024, 30(3):175-179.
- 版权声明:** ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**