

RIG-I在肿瘤发生发展中的作用

Roles of RIG-I in tumorigenesis and progression

郑凯威 综述;侯晋 审阅(第二军医大学 免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室,上海 200433)

[摘要] 在天然免疫应答尤其是抗病毒天然免疫应答中,维甲酸诱导基因-I(retinoic acid inducible gene I,RIG-I)是重要的胞内病毒RNA模式识别受体,其通过结合和识别病毒来源的RNA进而活化下游RIG-I信号通路,从而激发炎症因子和I型干扰素的表达,实现抗病毒天然免疫应答的启动。然而,新近研究表明,在肿瘤发生发展的过程中,RIG-I亦可发挥重要的调控作用。在肿瘤进展的不同病理阶段,RIG-I可发挥抑制或促进肿瘤进展的功能。本文就RIG-I在不同肿瘤及其发生发展不同阶段所发挥的抑癌基因或促癌基因样作用的研究进展作一综述。

[关键词] 维甲酸诱导基因-I(RIG-I);肿瘤发生;肿瘤进展;天然免疫

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)07-0742-05

维甲酸诱导基因-I(retinoic acid inducible gene I, RIG-I)又称DDX58(DEXD/H-box helicase 58),属于DEXD/H家族分子,主要分布于细胞质中,由925个氨基酸残基组成,包含N端2个重复的半胱天冬酶激活招募域(caspase activation and recruitment domain, CARD)、1个RNA解螺旋酶(RNA helicase)结构域和C端的RNA结合结构域。CARD招募域主要负责向下游传递信号,在无病毒感染的情况下,单纯过表达该结构域也能促进细胞分泌I型干扰素(interferon, IFN)。RIG-I的中间部分主要包含解螺旋酶结构域I-VI,该结构域为DEXD/H家族保守结构域,其中解螺旋酶结构域I主要是WALKERATP结合结构域,其突变会导致RIG-I功能的失活。C端的RNA结合结构域包含大约170个氨基酸残基,主要司职识别病毒RNA,由于过表达该结构域会抑制病毒感染诱导的IFN表达,因此该结构域也通常被认为发挥抑制作用,在RIG-I静息状态下,该结构域与CARD结构域相互作用,抑制RIG-I的活化^[1-2]。RIG-I作为重要的模式识别受体之一,主要司职细胞内病毒RNA的识别和下游抗病毒天然免疫应答信号通路的活化,除识别外源性病毒RNA外,RIG-I还可结合多种内源性RNA,如微小RNA(microRNA)、小核RNA(small nuclear RNA, snRNA)以及部分内源性反转录病毒RNA等。此外,RIG-I在其他生理和病理过程中亦发挥重要的调控作用,尤其是在肿瘤(包括血液系统肿瘤和多种实体瘤)发生发展中,以及在肿瘤进展的不同阶段,发挥多样化的调控作用。

1 RIG-I介导的抗病毒天然免疫信号通路

以往认为天然免疫识别受体RIG-I主要识别病

毒复制产生的双链RNA(dsRNA),目前研究^[3-6]表明5'端磷酸化的病毒RNA才是RIG-I识别的主要配体。RIG-I能够识别病毒RNA末端的5'三磷酸或5'二磷酸修饰进而活化。机体内源性RNA能够采用多种方式避免被RIG-I识别,即使机体自身表达的RNA最初也有5'端三磷酸化修饰,但自身RNA的表达都须在核内进行剪切或修饰,如mRNA需在5'端进行甲基化加帽修饰、tRNA需经过5'端的剪切、核糖体RNA需与核糖体蛋白结合等^[7-9]。因此,在正常情况下机体自身来源的RNA均不会在细胞质中激活RIG-I信号。RIG-I主要识别的病毒包括新城疫病毒(newcastle disease virus, NDV)、水泡性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)、仙台病毒(Sendai virus, SeV)、流感病毒(influenza virus)和日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEM)等^[10]。RIG-I识别病毒RNA后,与下游位于线粒体膜表面的接头分子IFN-β启动子刺激器(IFN-β promoter stimulator, IPS-1)结合。IPS-1的结构包含N端的CARD区、中间的脯氨酸富集区域(proline-rich region, PRR)以及C端的穿膜域,其中PRR包含了两个可与TNF受体相关因子(TNF receptor-associated factor, TRAF)结合的TRAF结合序列(TRAF binding motifs, TBF),而穿膜域参与了IPS-1在线粒体的定位。IPS-1的CARD域与RIG-I的

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81671564)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81671564)

[作者简介] 郑凯威(1994-),男,硕士生,主要从事肝脏炎症癌转化的研究, E-mail: 15721570382@163.com

[通信作者] 侯晋(HOU Jin, corresponding author), 博士,教授,硕士生导师,主要从事肝脏炎症癌转化的研究, E-mail: houjinsmmu@126.com

双CARD域相互作用,可使IPS-1活化,进而通过其C末端的TRAF域与TRAF3结合,活化下游2条主要的信号通路^[1]:一是IPS-1与FAS相关死亡功能域(Fas-associated death domain-containing protein, FADD)、caspase-8、caspase-10相互作用,激活下游的核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,导致促炎症细胞因子的释放;二是TRAF3招募并激活两个IKK相关激酶,即TANK结合激酶1(TANK binding kinase-1, TBK-1)和IKK ϵ ,进而磷酸化活化IFN调节因子3(IFN regulatory factor 3, IRF-3)和IFN调节因子7(IFN regulatory factor 7, IRF-7)。活化的IRF-3和IRF-7形成了同源或异源二聚体,进而入核与IFN刺激反应元件(IFN-stimulated response elements, ISREs)结合,从而介导I型IFN的表达^[9,12-13]。因此,RIG-I的活化及其激活的下游信号通路主要司职促发I型IFN和炎症因子的表达,从而在抗病毒天然免疫应答中发挥重要作用。

2 RIG-I蛋白的修饰在其功能行使中发挥重要作用

RIG-I蛋白的功能行使受其翻译后修饰的精确调控,如多聚泛素化、磷酸化和乙酰化修饰等。RIG-I的多聚泛素化包括在其不同位点K63或者K48连接的多聚泛素化修饰,在RIG-I活化和降解中发挥关键的调控作用。RIG-I的激活受到三联基序蛋白25(tripartite motif containing 25, TRIM25)和环指蛋白(ring finger protein 135, RNF135)泛素连接酶介导的K63多聚泛素链调控。TRIM25在RIG-I的CARD区172位赖氨酸诱导K63连接的泛素化,而RNF135在RIG-I的C端进行K63连接的泛素化^[14-16]。Mex-3RNA结合家族成员C(Mex-3 RNA binding family member C, MEX3C)也是一种E3泛素连接酶,其能够促使RIG-I的CARD区48、99、169位的赖氨酸进行K63连接的泛素化,并且激活下游IFN的表达,进而促进抗病毒天然免疫应答^[17]。因此,TRIM25、RNF135以及MEX3C等E3泛素连接酶都可通过K63泛素化机制促进RIG-I及其介导的抗病毒天然免疫信号通路的活化,而K48连接的多聚泛素化则发挥促进RIG-I泛素化降解的作用。研究^[18]发现,天然免疫细胞膜表面的Siglec-G可招募SHP2和E3泛素连接酶c-Cbl,促使c-Cbl介导的RIG-I 813位赖氨酸的K48泛素化修饰,介导RIG-I的泛素化降解。病毒感染可以诱导E3泛素连接酶F框/WD重复域蛋白7(F-box and WD repeat domain containing 7, FBXW7)从细胞核转位至细胞质中,通过促使SHP2的泛素化降解破坏SHP2/c-Cbl复合物,增强了RIG-I蛋白的稳定^[19]。此外,K63的去泛素化酶如头帕肿瘤综合征蛋

白(cylindromatosis, CYLD)、泛素特异性肽酶3(ubiquitin specific peptidase 3, USP3)和USP21等通过去除活化的RIG-I中K63位连接的泛素分子,进而负向调控RIG-I信号通路的活化^[20-22]。

RIG-I蛋白的磷酸化修饰亦能在其功能行使中发挥重要调控作用。蛋白激酶C α (protein kinase C α , PKC α)和PKC β 是主要负责RIG-I的8位点丝氨酸和170位点苏氨酸残基磷酸化的激酶。免疫共沉淀实验^[23]表明,PKC α/β 介导的RIG-I的磷酸化能够抑制其与TRIM25的结合,进而抑制RIG-I的K63泛素化活化,从而抑制RIG-I介导的IFN表达。因此在细胞静息状态下,PKC- α/β 诱导的RIG-I磷酸化是维持RIG-I稳定并防止其自发活化的关键机制。RIG-I的活化也受到其阻遏域(repressor domain, RD)的磷酸化调控。在细胞静息状态下,酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2)催化RIG-I 770位点的苏氨酸以及854和855位点的丝氨酸发生磷酸化,而当细胞受到RNA病毒的感染时可以迅速去磷酸化,从而激活下游抗病毒信号通路的活化^[24]。此外,病毒感染可诱导蛋白磷酸酶1 α (protein phosphatase, PP1 α)和PP1 γ 介导RIG-I的脱磷酸化作用,使得TRIM25结合RIG-I并启动泛素化活化进程,最终增强抗病毒信号通路的活化^[25]。

新近研究^[26]发现,RIG-I蛋白的乙酰化修饰也在其功能调控中发挥重要作用。在病毒感染的过程中,组蛋白脱乙酰酶6(histone deacetylase 6, HDAC6)与RIG-I发生短暂的结合,可去除RIG-I 909位赖氨酸的乙酰化修饰,增强RIG-I识别病毒RNA的能力,从而促进RIG-I抗病毒天然免疫应答信号通路的活化。天然免疫细胞中HDAC6表达的降低可导致其对RNA病毒的抗病毒应答减弱,而对DNA病毒的抗病毒能力无影响,此外与野生型小鼠相比,HDAC6基因敲除小鼠更易受到RNA病毒的感染,因此这些发现突出了蛋白乙酰化修饰和乙酰化/去乙酰化酶在RIG-I功能调控中的关键作用。当然,在RIG-I表达和活化的过程中,多种调控机制包括转录活化机制,转录后修饰机制和蛋白结合调控机制等均能在RIG-I功能调控中发挥重要作用,从而实现抗病毒天然免疫应答的精确调控。

3 RIG-I在肿瘤发生发展中的调控作用

3.1 RIG-I在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的作用

3.1.1 RIG-I在识别和清除乙肝病毒感染中的作用
HCC位于全球癌症死亡病因的第3位,其中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是HCC发生中最为主要因素,由慢性病毒性肝炎及其导致的肝硬化是

HCC 发生过程中的经典疾病进程,而机体的天然免疫系统在识别和清除 HBV 感染中发挥关键作用。目前认为,在 HBV 感染人肝细胞时,RIG-I 通过识别 HBV 前体 RNA 的 5'-ε 区,进而诱导肝脏 III 型 IFN 的表达并抑制 HBV 复制。并且,RIG-I 还可以通过 RNA 结合的方式竞争性抑制 HBV 聚合酶 P 蛋白和其前体 RNA 5'-ε 区的相互作用,从而持续抑制 HBV 复制。这些发现证实了 RIG-I 在识别和清除 HBV 中所发挥的作用,即 RIG-I 可以作为一种 HBV 识别受体激活抗病毒天然免疫信号并抑制肝细胞中的 HBV 复制^[27]。

3.1.2 RIG-I 在肝硬化进展中的调控作用 HBV 感染导致的肝硬化是 HCC 发生中的重要危险因素,目前发现 RIG-I 在肝硬化的发生和进展过程中均可能发挥重要的调控作用。在 HBV 感染导致的肝细胞氧化应激进而介导肝硬化发生的病理过程中,目前通过蛋白质组等组学检测手段发现,在肝硬化组织中存在一系列的蛋白水平表达差异,其中包括核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1 β (NLR family pyrin domain containing 1β, NLRP1β)、连接蛋白重复域 17 (Ankyrin repeat domain 17, ANKRD17)、TRAF3 和 NF-κB1,这些蛋白均在 RIG-I 信号通路中发挥重要的调控作用,从而强烈提示 RIG-I 信号通路在肝硬化发生发展的过程中可能发挥相应的调控作用^[28]。

3.1.3 RIG-I 在 HCC 进展中的调控作用 在 HCC 发生发展的研究中,RIG-I 目前认为能够发挥潜在的抑癌基因作用进而抑制肿瘤进展。通过人肝癌组织的研究^[29]发现,RIG-I 在 HCC 中表达显著降低,并且 RIG-I 的低表达与 HCC 的临床进展密切相关。此外,在多个独立肝癌患者研究队列中的研究表明,RIG-I 低表达的患者预后更差,提示 RIG-I 是 HCC 患者预后判断的潜在分子标志物。机制研究^[30]发现,RIG-I 能够发挥抑制 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭的抑癌基因样作用,RIG-I 通过下调 MMP9 进而抑制 HCC 细胞的侵袭和转移。亦有研究^[31]发现,lncRNA Ftx/miR-545 通路能够通过靶向抑制 RIG-I 的表达进而激活 PI3K/AKT 信号,从而发挥促进 HCC 进展的作用。此外,研究^[29]发现在人肝癌组织中 RIG-I 的表达具有很强的异质性,其中 RIG-I 表达较高的患者对于 IFN-α 免疫治疗更为敏感,分子机制为 RIG-I 能够增强 IFN-α 效应信号通路中转录信号转导因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 的磷酸化活化和入核进而放大 IFN-α 效应信号通路,从而增强了 IFN-α 的治疗效应。

3.2 RIG-I 在结肠炎症和肿瘤发生中的调控作用

肠道上皮细胞和天然免疫细胞的异常活化是肠

道慢性炎症的重要因素,肠道慢性非可控性炎症是导致肠道炎癌转化的重要病因。病例回顾研究发现患有炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的患者结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 肿瘤发生的风险显著增高。研究^[32]发现,染色质重构复合体蛋白 1 (polybromo-1, PBRM1) 是 RIG-I 样受体介导的天然免疫信号通路中重要的负向调控分子,PBRM1 的敲除直接导致 RIG-I 和黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated protein 5, MDA5) 的表达上调,致使 dsRNA 激发的天然免疫信号通路活化增强,促进下游 IFN 及炎症因子的表达上调,进而导致肠道炎症。其中 PBRM1 在核内与组蛋白甲基转移酶 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 相互作用,进而抑制 RIG-I 和 MDA5 基因的转录,从而发挥抑制 RIG-I 和 MDA5 表达的作用。此外,研究^[33]亦发现 RIG-I 及其下游信号通路的活化在结肠癌进展中亦能发挥抑制肿瘤进展的作用,在经电离辐射刺激后的结肠癌 HCT116 细胞系中,snRNA U1/2 可从细胞核转移到细胞质中进而被 RIG-I 所识别,从而促使 RIG-I 下游信号通路的活化和 IFN 的表达,进而导致肿瘤的生长抑制和细胞凋亡。

3.3 RIG-I 在白血病治疗中的调控作用

RIG-I 在白血病治疗尤其是维甲酸 (retinoid acid, RA) 诱导的急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 细胞的增殖抑制和凋亡中发挥重要的促进作用。在全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 诱导的 NB4 急性早幼粒细胞白血病细胞的增殖抑制中,ATRA 能够显著诱导 RIG-I 的表达上调,并促使 AKT-Thr308 和转录因子叉头框蛋白 O3a (forkhead box O3A, FOXO3A)-Thr32 位点的磷酸化水平降低,进而促进 FOXO3A 下游基因的转录,如细胞周期阻滞蛋白 p27 和凋亡诱导蛋白 TNF 相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 等的表达^[34]。此外,新近研究^[35]表明,在无外源 RNA 诱导 RIG-I 活化的情况下,RIG-I N 端的 PxxP 序列与 Src 激酶的 SH1 区域相结合,继而抑制 AKT 的 PxxP 序列识别结合 Src 的 SH3 区域,实现 RIG-I 通过竞争性抑制 Src 与 AKT 的相互作用,进而抑制 AKT 的磷酸化活化,从而实现 RIG-I 抑制白血病细胞增殖的作用。

3.4 RIG-I 在黑色素瘤进展中的抑制作用

在黑色素瘤基因治疗的实验性研究中,新近研究^[36]尝试使用 5' 端三磷酸化修饰的 siRNA 转染黑色素瘤细胞,介导凋亡抵抗蛋白 Bcl2 的敲减和 RIG-I 信号通路的活化,以抑制黑色素瘤细胞的增殖、增加凋亡和减少转移,此过程依赖于 IFN 的表达及 NK 细胞

的激活。此外, RIG-I 亦可通过增强凋亡诱导蛋白 Noxa 的表达进而诱发黑色素瘤细胞的凋亡, 此过程依赖于 RIG-I 下游 IPS-1 的激活, 进而抑制黑色素瘤的进展^[37]。

3.5 RIG-I 促进乳腺癌治疗抵抗和转移的机制

RIG-I 在多种肿瘤细胞中均发挥抑制肿瘤进展的作用, 但在乳腺癌研究^[38-40]中发现 RIG-I 能够发挥促进乳腺癌治疗抵抗和侵袭转移的作用。乳腺癌细胞与基质细胞间相互的信号传递在其治疗抵抗中发挥关键作用, 具体机制为乳腺癌基质细胞能够通过外泌体介导的信号传递方式, 从基质传递至乳腺癌细胞, 外泌体中包含 RNA7SL1 (RNA, 7SL, cytoplasmic 1) 等内源性非编码 RNA, 进而进入乳腺癌细胞中。RN7SL1 通常由 RNA 结合蛋白 SRP9/14 遮蔽, 但是乳腺癌细胞能够诱导基质细胞中 RN7SL1 的表达增加, 进而产生无 SRP9/14 遮蔽的 RN7SL1, 无遮蔽的 RN7SL1 进入乳腺癌细胞后能够通过 5' 三磷酸为 RIG-I 所识别, 进而诱导 IFN 相关 DNA 损伤抵抗物 (IFN-related DNA damage resistance signature, IRDS) 的表达并激活 STAT1 等信号通路。STAT1 进而协同激活 Notch3 信号并促进其下游靶基因转录, 诱发乳腺癌细胞的治疗抵抗特性^[38-39]。IRDS 是一组与乳腺癌放疗抵抗密切相关的基因, 目前已知乳腺癌内的 IRDS 由 STAT1、MX 动员蛋白样 GTP 酶 1 (MX dynamin like GTPase 1, MX1)、IFN 刺激基因 15 类泛素蛋白 (ISG15 ubiquitin-like modifier, ISG15)、寡腺苷酸合成酶 1 (2'-5'-oligoadenylate synthetase 1, OAS1)、IFN 诱导含 TPR 基序的蛋白 1 (IFN induced protein with tetratricopeptide repeats 1, IFIT1)、IFN 诱导含 TPR 基序的蛋白 3 (IFN induced protein with tetratricopeptide repeats 3, IFIT3) 和 IFN 诱导蛋白 44 (IFN induced protein 44, IFI44) 等基因组成, 这些基因的表达均能发挥诱导乳腺癌细胞治疗抵抗的作用^[40]。

4 展 望

目前对于天然免疫识别受体 RIG-I 在抗病毒免疫应答和肿瘤发生发展中的作用研究进一步丰富了人们对 RIG-I 基因功能以及天然免疫和肿瘤发生发展内在联系的理解和认识。在不同类型的肿瘤以及肿瘤发生和发展的不同病理阶段, RIG-I 能够发挥多元化的作用, 从而对肿瘤的发生发展发挥促进或抑制的作用。此外, 在肿瘤放疗和免疫治疗过程中, RIG-I 亦发挥了多样化的作用。这些研究也从侧面说明了天然免疫应答的活化和炎症在肿瘤发生发展以及治疗干预的过程中发挥了多元化的作用, 其中存在复杂的相互作用和调控网络。因此, 目前对于

天然免疫识别受体 RIG-I 在肿瘤发生发展中的功能研究, 有助于进一步揭示天然免疫系统和肿瘤之间复杂的相互作用关系, 从而为临床恶性肿瘤的靶向干预和免疫治疗提供新的思路 and 依据。

[参 考 文 献]

- [1] KIM N, NOW H, NGUYEN N T H, et al. Multilayered regulations of RIG-I in the anti-viral signaling pathway[J]. *J Microbiol*, 2016, 54(9): 583-587. DOI: 10.1007/s12275-016-6322-2.
- [2] AHMAD S, HUR S. Helicases in antiviral immunity: dual properties as sensors and effectors[J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(10): 576-585. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.08.001.
- [3] PALMER C R, JACOBSON M E, FEDOROVA O, et al. Environmentally triggerable retinoic acid-inducible gene I agonists using synthetic polymer overhangs[J]. *Bioconjug Chem*, 2018, 29(3): 742-747. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.7b00697.
- [4] KELL A M, GALE JR M. RIG-I in RNA virus recognition[J/OL]. *Virology*, 2015, 479: 110-121[2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424084/>. DOI: 10.1016/j.virol.2015.02.017.
- [5] GOUBAU D, SCHLEE M, DEDDOUCHE S, et al. Antiviral immunity via RIG-I-mediated recognition of RNA bearing 5'-diphosphates[J]. *Nature*, 2014, 514(7522): 372-375. DOI: 10.1038/nature13590.
- [6] YONEYAMA M, ONOMOTO K, JOGI M, et al. Viral RNA detection by RIG-I-like receptors[J/OL]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 32: 48-53 [2018-05-12]. <https://sciencedirect.com/science/journal/09527915>. DOI: 10.1016/j.coi.2014.12.012.
- [7] SCHUBERTH-WAGNER C, LUDWIG J, BRUDER A K, et al. A conserved histidine in the RNA sensor RIG-I controls immune tolerance to N1-2' O-methylated self RNA[J]. *Immunity*, 2015, 43(1): 41-51. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.06.015.
- [8] XU X, WAN H, NIE L, et al. RIG-I: a multifunctional protein beyond a pattern recognition receptor[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(3): 246-253. DOI: 10.1007/s13238-017-0431-5.
- [9] LIU Y, OLAGNIER D, LIN R. Host and viral modulation of RIG-I-mediated antiviral immunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 7: 662 [2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5206486/>. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00662.
- [10] KATO H, TAKEUCHI O, SATO S, et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses[J]. *Nature*, 2006, 441(7089): 101-105. DOI: 10.1038/nature04734.
- [11] WU B, HUR S. How RIG-I like receptors activate MAVS[J/OL]. *Curr Opin virol*, 2015, 12: 91-98[2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470786/>. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.04.004.
- [12] TAKAKI H, HONDA K, ATARASHI K, et al. MAVS-dependent IRF3/7 bypass of interferon β -induction restricts the response to measles infection in CD150Tg mouse bone marrow-derived dendritic cells[J]. *Mol Immunol*, 2014, 57(2): 100-110. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.08.007.
- [13] WEBER-GERLACH M, WEBER F. Standing on three legs: antiviral activities of RIG-I against influenza viruses[J/OL]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 42: 71-75[2018-05-12]. <https://sciencedirect.com/science/journal/09527915>. DOI: 10.1016/j.coi.2016.05.016.

- [14] OKAMOTO M, KOUWAKI T, FUKUSHIMA Y, et al. Regulation of RIG-I activation by K63-linked polyubiquitination[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1942[2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5760545/>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01942.
- [15] OSHIUMI H, MIYASHITA M, MATSUMOTO M, et al. A distinct role of Riplet-mediated K63-linked polyubiquitination of the RIG-I repressor domain in human antiviral innate immune responses[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(8): e1003533[2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3738492/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003533.
- [16] MARTÍN-VICENTE M, MEDRANO L M, RESINO S, et al. TRIM25 in the regulation of the antiviral innate immunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1187[2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5614919/>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01187.
- [17] KUNIYOSHI K, TAKEUCHI O, PANDEY S, et al. Pivotal role of RNA-binding E3 ubiquitin ligase MEX3C in RIG-I-mediated antiviral innate immunity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(15): 5646-5651. DOI: 10.1073/pnas.1401674111.
- [18] CHEN W, HAN C, XIE B, et al. Induction of siglec-G by RNA viruses inhibits the innate immune response by promoting RIG-I degradation[J]. *Cell*, 2013, 152(3): 467-478. DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.011.
- [19] SONG Y, LAI L, CHONG Z, et al. E3 ligase FBXW7 is critical for RIG-I stabilization during antiviral responses[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14654[2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355826/>. DOI: 10.1038/ncomms14654.
- [20] FRIEDMAN C S, O'DONNELL M A, LEGARDA-ADDISON D, et al. The tumour suppressor CYLD is a negative regulator of RIG-I-mediated antiviral response[J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(9): 930-936. DOI: 10.1038/embor.2008.136.
- [21] CUI J, SONG Y, LI Y, et al. USP3 inhibits type I interferon signaling by deubiquitinating RIG-I-like receptors[J]. *Cell Res*, 2014, 24(4): 400-416. DOI: 10.1038/cr.2013.170.
- [22] FAN Y, MAO R, YU Y, et al. USP21 negatively regulates antiviral response by acting as a RIG-I deubiquitinase[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(2): 313-328. DOI: 10.1084/jem.20122844.
- [23] MAHARAJ N P, WIES E, STOLLA A, et al. Conventional protein kinase C- α (PKC- α) and PKC- β negatively regulate RIG-I antiviral signal transduction[J]. *J Virol*, 2012, 86(3): 1358-1371. DOI: 10.1128/JVI.06543-11.
- [24] SUN Z, REN H, LIU Y, et al. Phosphorylation of RIG-I by casein kinase II inhibits its antiviral response[J]. *J Virol*, 2011, 85(2): 1036-1047. DOI: 10.1128/JVI.01734-10.
- [25] WIES E, WANG M K, MAHARAJ N P, et al. Dephosphorylation of the RNA sensors RIG-I and MDA5 by the phosphatase PP1 is essential for innate immune signaling[J]. *Immunity*, 2013, 38(3): 437-449. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.11.018.
- [26] CHOI S J, LEE H C, KIM J H, et al. HDAC6 regulates cellular viral RNA sensing by deacetylation of RIG-I[J]. *EMBO J*, 2016, 35(4): 429-442. DOI: 10.15252/embj.201592586.
- [27] SATO S, LI K, KAMEYAMA T, et al. The RNA sensor RIG-I dually functions as an innate sensor and direct antiviral factor for hepatitis B virus[J]. *Immunity*, 2015, 42(1): 123-132. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.12.016.
- [28] KAN F, YE L, YAN T, et al. Proteomic and transcriptomic studies of HBV-associated liver fibrosis of an AAV-HBV-infected mouse model[J/OL]. *BMC Genomics*, 2017, 18(1): 641[2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5568174/>. DOI: 10.1186/s12864-017-3984-z.
- [29] HOU J, ZHOU Y, ZHENG Y, et al. Hepatic RIG-I predicts survival and interferon- α therapeutic response in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(1): 49-63. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.11.011.
- [30] LIU Z, DOU C, JIA Y, et al. RIG-I suppresses the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating MMP9[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(4): 1710-1720. DOI: 10.3892/ijo.2015.2853.
- [31] LIU Z, DOU C, BOWEN YAO M X, et al. Ftx non coding RNA-derived miR-545 promotes cell proliferation by targeting RIG-I in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 25350-25365. DOI: 10.18632/oncotarget.8129.
- [32] SHU X, ZHAO Y, SUN Y, et al. The epigenetic modifier PBRM1 restricts the basal activity of the innate immune system by repressing retinoic acid-inducible gene-I-like receptor signalling and is a potential prognostic biomarker for colon cancer[J]. *J Pathol*, 2018, 244(1): 36-48. DOI: 10.1002/path.4986.
- [33] RANOVA D R E, PAREKH A D, PITRODA S P, et al. Cancer therapies activate RIG-I-like receptor pathway through endogenous non-coding RNAs[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26496-26515. DOI: 10.18632/oncotarget.8420.
- [34] CHEN L, CUI Y B, SI Y L, et al. Lentivirus-mediated RIG-I knock-down relieves cell proliferation inhibition, cell cycle arrest and apoptosis in ATRA-induced NB4 cells via the AKT-FOXO3A signaling pathway in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2556-2562. DOI: 10.3892/mmr.2017.6858.
- [35] LI X Y, JIANG L J, CHEN L, et al. RIG-I modulates Src-mediated AKT activation to restrain leukemic stemness[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(3): 407-419. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.12.008.
- [36] POECK H, BESCH R, MAIHOEFER C, et al. 5'-triphosphate-siRNA: turning gene silencing and RIG-I activation against melanoma[J]. *Nat Med*, 2008, 14(11): 1256-1263. DOI: 10.1038/nm.1887.
- [37] BESCH R, POECK H, HOHENAUER T, et al. Proapoptotic signaling induced by RIG-I and MDA-5 results in type I interferon-independent apoptosis in human melanoma cells[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(8): 2399-2411. DOI: 10.1172/JCI37155.
- [38] BOELENS M C, WU T J, NABET B Y, et al. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 499-513. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.051.
- [39] NABET B Y, QIU Y, SHABASON J E, et al. Exosome RNA unshielding couples stromal activation to pattern recognition receptor signaling in cancer[J]. *Cell*, 2017, 170(2): 352-366. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.031.
- [40] WEICHELBAUM R R, ISHWARAN H, YOON T, et al. An interferon-related gene signature for DNA damage resistance is a predictive marker for chemotherapy and radiation for breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(47): 18490-18495. DOI: 10.1073/pnas.0809242105.

[收稿日期] 2018-05-13

[修回日期] 2018-06-15

[本文编辑] 党瑞山