·综　述·

LZTR1 蛋白在癌症中的研究进展

王维星，严泽军

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.01.028
【中图分类号】 R730　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)01-01-0099-01

泛素-蛋白酶体途径在真核细胞蛋白质的降解中起到主导作用，其紊乱将导致异常蛋白质的堆积，引发包括癌症、神经退行性疾病在内的多种严重且难以治愈的人类疾病[1-2]。亮氨酸拉链样转录调节因子 1（leucine zipper-like transcription regulator 1，LZTR1）作为一种重要的 E3 泛素连接酶，通过泛素化修饰降解 RAS 家族蛋白以抑制 RAS/MAPK 通路的过度激活，进而抑制人类疾病的发生。近年来，大量研究证实 LZTR1 在癌症中作为重要的抑癌蛋白，其基因突变和功能丢失被认为是导致癌症发生发展和化疗耐药的关键因素，相关研究得到越来越多的关注。因此，本文重点介绍了 LZTR1 在癌症中新的研究进展，对 LZTR1 的抑癌功能及其在癌症诊疗中的潜力进行了综述和展望。

1　LZTR1 蛋白的结构

Cullin（CUL）-RING 泛素连接酶在 E3s 中最为常见，人类基因总共编码了 8 个 CUL 家族，LZTR1 属于 CUL3 泛素连接酶家族，是 CUL3 泛素连接酶复合物的接头蛋白，负责底物的特异性结合与识别[3]。LZTR1 同时隶属于 BTB-Kelch 蛋白亚家族，与其他 BTB-Kelch 蛋白不同是 Kelch 结构域位于 N 端并通过 6 个 Kelch 结构域特异性识别结合底物蛋白，介导底物蛋白的泛素化降解，而位于 C 端的 2 个 BTB 结构域则介导 LZTR1 蛋白自身的寡聚化以及结合 CUL3 蛋白形成 CUL3 泛素连接酶复合物[4]。值得注意的是，第 2 个 BTB 结构域可能介导了 LZTR1 蛋白与高尔基体的共定位，参与维持高尔基复合体的稳定性[4]。

2　LZTR1 蛋白功能失调导致 RAS/MAPK 信号通路功能亢进

RAS 蛋白家族是一类小 GTP 酶分子开关，主要负责调节细胞的增殖、存活及形态分化，1/3 以上的人类癌症中存在 *RAS* 基因的突变，且几乎均为功能获得性突变[5]，导致 RAS/MAPK 信号通路的过度激活，促进细胞增殖并抑制细胞凋亡，进而导致了正常细胞的癌变，肿瘤细胞的化疗耐药[6]。RAS 蛋白家族成员（KRAS、NRAS、HRAS 和 RIT1 等）均被鉴定为 LZTR1 的泛素化修饰底物。LZTR1 通过对 RAS 蛋白家族进行多聚泛素化修饰，促使 RAS 蛋白通过蛋白酶体降解，以维持细胞内 RAS 蛋白的正常水平，进而负向调控 RAS/MAPK 信号通路；同时也发现 LZTR1 具有改变 RAS 蛋白细胞定位的功能，如在 LZTR1 基因突变或者表达丢失的情况下，KRAS 蛋白表现为更多的细胞膜定位，细胞膜定位的 KRAS 更好地与其配体结合并激活下游 MAPK 信号通路[7]。因此 LZTR 功能失活导致的 RAS/MAPK 信号通路的过度激活被认为是许多疾病的关键致病因素。近年来研究也逐渐发现 LZTR1 基因在疾病中存在突变和表达丢失。

3　LZTR1 在癌症中的研究进展

LZTR1 基因突变高频发生在以 RAS/MAPK 信号通路功能亢进为显著特征的各类疾病中，如努南综合征（8%）[8]、脑胶质瘤（26.8%）[9]及神经纤维瘤病（24.4%）[10]等疾病。LZTR1 在人类疾病中的研究最

基金项目： 宁波市泌尿系疾病临床医学研究中心（2019A21001）；宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目（2022020203）；泌尿系疾病创新技术与诊疗器械浙江省工程中心

作者单位： 315211 宁波，宁波大学医学部（王维星、严泽军）；宁波大学附属第一医院（严泽军）；宁波市海曙区人民医院（王维星）

通信作者： 严泽军，Email：fyyyanzejun@nbu.edu.cn

早集中于努南综合征，在努南综合征中存在 8%的 LZTR1 基因突变，且突变集中于 Kelch 结构域且基本都是功能丧失突变，LZTR1 突变体丧失了与 RAS 蛋白的相互作用，并可能以显性负效应的形式抑制残存的野生型 LZTR1 蛋白的功能，导致 RAS 蛋白的泛素化降解不足而异常堆积，进而导致 RAS/MAPK 信号通路的过度激活以诱导疾病的发生[11-12]。

在随后的研究发现 LZTR1 基因突变是脑胶质瘤和神经纤维瘤病中的关键驱动因素，LZTR1 在癌症中的研究开始获得重视。同时通过 GEPIA2 数据库（http://gepia2.cancer-pku.cn/）发现，LZTR1 mRNA 在肝癌、胰腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、肾癌、卵巢癌和结直肠癌等多种癌组织中的表达水平显著低于正常组织，仅在胸腺瘤组织中的表达水平显著高于正常组织，该数据表明 LZTR1 在绝大多数癌症中可能作为重要抑癌因子发挥作用。

3.1 脑胶质瘤和神经纤维瘤病 LZTR1 基因在脑胶质瘤中存在高频突变，其中包括 4.4%的错义突变和 22.4%的缺失。与努南综合征相似，突错义变位点位于 LZTR1 的 Kelch 结构域且基本上都是功能丧失突变，由此可见努南综合征和脑胶质瘤的发病机制存在相似之处，均与以 LZTR1 功能失活导致的 RAS/MAPK 信号通路的过度激活有关[8-9, 11-12]。同时有研究发现，在脑胶质瘤患者中同时存在 LZTR1 基因突变和缺失，这符合肿瘤发生的“二次打击”学说，进一步证实 LZTR1 基因作为脑胶质瘤的重要抑癌基因[9]。此外，在努南综合征和脑胶质瘤中，RIT1 基因突变后，RIT1 蛋白将逃逸 LZTR1 的泛素化修饰和降解，并以功能获得性突变的形式导致 RAS/MAPK 通路的过度激活[13-14]。RAS 家族基因在人类癌症中高频突变，针对某些突变是否逃逸 LZTR1 的泛素化修饰与降解的研究，或将为精准靶向治疗 RAS 基因突变的癌症提供新的理论基础。同时针对逃逸 LZTR1 修饰的 RIT 蛋白结构的研究或将进一步帮助理解和开发靶向 RAS 蛋白家族[15]。

神经纤维瘤病中，LZTR1 的突变均匀分布于所有结构域中，仍在一定程度上影响了 LZTR1 对 RAS 蛋白的泛素化降解，诸如在 BTB 结构域的 LZTR1 突变可能影响 LZTR1 与 CUL3 的结合阻碍了 CUL3 泛素连接酶复合物的形成。神经纤维瘤病是一种良性的周围神经疾病，其癌变风险较低且预后较好，这可能与在神经纤维瘤病中 LZTR1 突变体未完全丧失泛素化 RAS 蛋白的功能有关 [16]。针对脑胶质瘤和神经纤维鞘瘤病中 LZTR1 差异突变的研究或将更好理解 LZTR1 蛋白和 RAS/MAPK 信号通路在人类疾病中的作用。

3.2 肝癌 TCGA 数据库显示 LZTR1 在 377 例肝癌中存在高达 3%的突变，其中 8 例突变均位于第 217 位密码子，该突变在肾上腺皮质癌和胰腺癌中也被观察到；该突变同样位于 LZTR1 的 Kelch 结构域，由此推测其可能通过影响 LZTR1 与底物蛋白的结合及泛素化修饰而诱导了癌症的发生。此外，LZTR1 通过泛素化降解 HRAS 抑制了动力蛋白相关蛋白 1（dynamin-relatedprotein 1，DRP1）第 616 位丝氨酸的磷酸化，进而抑制线粒体的过度分裂和肝癌细胞的增殖[17]。而 LL22NC03-N14H11.1（一种在肝癌中显著过表达的长链非编码 RNA）能够显著抑制 LZTR1 的蛋白表达，以 LZTR1 依赖的形式促进 RAS/MAPK 信号通路的激活和 DRP1 蛋白的磷酸化，进而促进线粒体的分裂和肝癌细胞增殖。因此，通过抑制 LL22NC03-N14H11.1 的表达或许是靶向 LZTR1 相关信号通路治疗肝癌的可行选择[17]。

近期研究显示，LZTR1 可能通过泛素化降解 KRAS 以拮抗肝癌细胞对仑伐替尼的耐药，在肝癌中 LZTR1 的低表达或许是预测仑伐替尼耐药的重要指标[18-19]。上述研究提示 LZTR1 有望成为肝癌诊断的生物标志物并指导肝癌的临床治疗。

3.3 胰腺癌 胰腺癌是被认为与 RAS/MAPK 信号通路最为相关的人类癌症，95%以上胰腺癌被检测出携带 RAS 基因的突变，且几乎均为 KRAS 基因的突变[20]，而 KRAS 突变在很长时间内被认为是无法靶向的（Undruggable）[21]。目前虽然已经有药物（Sotorasib 和 Adagrasib）能够成功靶向携带 KRAS-G12C 突变的胰腺癌[22]，但 KRAS-G12C 突变仅发生在 2%的胰腺癌中，而更为高频的 G12D（44%）、G12V（34%）和 G12R（20%）突变均未被成功靶向，因此靶向 KRAS 治疗胰腺癌的研究依旧任重而道远[23]。

另有研究显示，KRAS 野生型和 KRAS-G12D 均可被 LZTR1 泛素化修饰并降解[24]，且该效应受到糖原合成酶激酶-3（glycogen synthase kinase 3，GSK3）

的负向调控[24]。诸多 GSK-3 抑制剂已经进入临床试验阶段，被应用于神经退行性疾病（如阿尔茨海默症）[25]，为尝试靶向 GSK-3/LZTR1 信号轴或将为治疗 KRAS 突变的胰腺癌提供帮助。

3.4　肺癌　肺癌也被认为是与 RAS/MAPK 信号通路高度相关的癌症[26]。RAS/MAPK 信号通路的异常激活被认为是肺癌尤其是肺腺癌的主要驱动因素，同时 KRAS-G12V/C 突变也高发于肺癌中，且相对于其他类型的肺癌患者携带 KRAS-G12V/C 突变的患者预后较差 [27]。通过靶向 RAS/MAPK 信号通路治疗肺癌一直是研究的热点，目前 KRAS-G12C 抑制剂已应用于携带 KRAS-G12C 突变的肺癌患者[28]，且获得了一定的成效，但大多数患者最终都会产生耐药性，这可能与 KRAS 上下游以及旁路信号通路的反馈激活相关 [29]。因此，有研究尝试在 KRAS-G12C 抑制剂外联合使用其他抑制剂药物（如 mTOR 抑制剂、PI3K 抑制剂和 SHP2 抑制剂等）来治疗 KRAS-G12C 抑制剂耐药的肺癌，并获得进展[30]。而 LZTR1 作为 KRAS 的 E3 泛素连接酶，通过泛素化降解 KRAS 蛋白，在胰腺癌中已经发现 LZTR1 能够有效地降解 KRAS 野生型和 KRAS-G12D[31]，因此尝试通过靶向 LZTR1 治疗 RAS/MAPK 通路异常激活的肺癌（KRAS 野生型/突变型）具有一定的可行性。

另有研究报道，LZTR1 的敲除显著降低了肺癌 A549 细胞内 KRAS 和 RIT1 蛋白水平的过表达，促进了 RAS/MAPK 信号通路的异常激活和 A549 细胞在免疫缺陷小鼠中皮下移植瘤的生长，并导致肺癌细胞对 MEK 抑制剂（RAS/MAPK 信号通路下游）曲美替尼的耐药[32]；同时能够抑制 A549 细胞在小鼠体内的转移，推测 LZTR1 可能是通过抑制螺旋蛋白样蛋白 12（KLHL12）介导的上皮细胞-间充质转化（EMT）和细胞外基质（ECM）的沉积发挥作用[32]。综上所述，LZTR1 可能在肺癌的发生发展和化疗耐药中均起到了重要的作用，有望成为肺癌新的生物标志物和治疗药物作用靶点。

3.5　前列腺癌　有研究显示，LZTR1 可能在激素敏感性前列腺癌（HSPC）向去势抵抗性前列腺癌（CRPC）转化的过程中起到了关键的作用[33]。在另一项针对前列腺癌预后相关因素的生物信息学研究中，LZTR1 被认为具备作为预测前列腺癌早期生化复发的标志物的潜力 [34]。目前尚未有研究明确 LZTR1 在前列腺癌中具体发挥抑癌还是促癌的功能，未来针对 LZTR1 和前列腺癌的研究或将帮助临床和科研工作者进一步了解前列腺癌的发病机制，指导前列腺癌的治疗选择。

3.6　其他癌症　在血液系统恶性肿瘤中，LZTR1 功能缺失可能导致慢性粒细胞白血病（CML）和急性髓系白血病（AML）对酪氨酸激酶抑制剂（TKI）的耐药，这可能是由于 LZTR1 功能缺失所导致的 RAS/MAPK 信号通路的过度激活从而促使肿瘤细胞在 TKI 的存活[35]。而在一项关于乳腺癌易感基因的荟萃分析中显示，LZTR1 突变可能是乳腺癌的易感因素之一，但尚没有后续研究跟进[36]。

4　总结与展望

目前，大多数人类癌症的研究结果支持 LZTR1 是重要的抑癌因子，且 LZTR1 作为 RAS/MAPK 通路的关键负调控因子参与了癌症发生发展与化疗耐药中。因此，靶向 LZTR1 的小分子药物的开发，尤其是针对 LZTR1 激动剂的研究应当获得应有的重视。

同时已有研究开始关注到 LZTR1 与自噬相关蛋白，如自噬微管相关蛋白轻链 3（LC3B）和选择性自噬接头蛋白 p62（p62/SQSTM1）存在相互作用，结果提示 LZTR1 可能在调控细胞自噬中发挥功能[11]，由此推测 LZTR1 蛋白的作用机制不仅局限于 RAS/MAPK 信号通路和泛素蛋白酶体途径。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] COCKRAM P E, KIST M, PRAKASH S, et al. Ubiquitination in the regulation of inflammatory cell death and cancer[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(2): 591-605.

[2] COZACHENCO D, RIBEIRO F C, FERREIRA S T. Defective proteostasis in Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2023, 85: 101862.

[3] CHEN R H. Cullin 3 and its role in tumorigenesis[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1217: 187-210.

[4] ZHANG H, CAO X Y, WANG J, et al. LZTR1: A promising adaptor of the CUL3 family[J]. Oncol Lett, 2021, 22(1): 564.

[5] PRIOR I A, HOOD F E, HARTLEY J L. The frequency of ras mutations in cancer[J]. Cancer Res, 2020, 80(14): 2969-2974.

[6] LAVOIE H, THERRIEN M. Structural keys unlock RAS-MAPK cellular signalling pathway[J]. Nature, 2022, 609(7926): 248-249.

[7] BIGENZAHN J W, COLLU G M, KARTNIG F, et al. LZTR1 is a

regulator of RAS ubiquitination and signaling[J]. Science, 2018, 362(6419): 1171-1177.

[8] MOTTA M, FIDAN M, BELLACCHIO E, et al. Dominant Noonan syndrome-causing LZTR1 mutations specifically affect the Kelch domain substrate-recognition surface and enhance RAS-MAPK signaling[J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(6): 1007-1022.

[9] FRATTINI V, TRIFONOV V, CHAN J M, et al. The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma[J]. Nat Genet, 2013, 45(10): 1141-1149.

[10] GARETH EVANS D, BOWERS N L, TOBI S, et al. Schwannomatosis: A genetic and epidemiological study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(11): 1215-1219.

[11] ABE T, UMEKI I, KANNO S I, et al. LZTR1 facilitates polyubiquitination and degradation of RAS-GTPases[J]. Cell Death Differ, 2020, 27 (3): 1023-1035.

[12] PAGNAMENTA A T, KAISAKI P J, BENNETT F, et al. Delineation of dominant and recessive forms of LZTR1-associated Noonan syndrome[J]. Clin Genet, 2019, 95(6): 693-703.

[13] CASTEL P, CHENG A, CUEVAS-NAVARRO A, et al. RIT1 oncoproteins escape LZTR1-mediated proteolysis[J]. Science, 2019, 363(6432): 1226-1230.

[14] WANG Y, ZHANG J, ZHANG P, et al. LZTR1 inactivation promotes MAPK/ ERK pathway activation in glioblastoma by stabilizing oncoprotein RIT1 [J/OL]. bioRxiv, 2020.[2024-05-14]. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.990945v1

[15] PALADINO A, D'ANGELO F, NOVIELLO T M R, et al. Structural model for recruitment of RIT1 to the LZTR1 E3 ligase: Evidences from an integrated computational approach[J]. J Chem Inf Model, 2021, 61(4): 1875-1888.

[16] MURPHY L, ANDRAWIS M, BEATTY P, et al. Living with neurofibromatosis[J]. Clin Exp Dermatol, 2023, 48(10): 1192-1193.

[17] YI T Z, LUO H C, QIN F X, et al. LncRNA LL22NC03-N14H11.1 promoted hepatocellular carcinoma progression through activating MAPK pathway to induce mitochondrial fission[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10): 832.

[18] 宁波大学. LZTR1 联合 KRAS 在制备治疗逆转肿癌细胞对仑伐替尼耐药药物中的应用及其验证方法:CN202310056417.9[P]. 2023-08-25.

[19] YE G H, WANG J, XIA J Y, et al. Low protein expression of LZTR1 in hepatocellular carcinoma triggers tumorigenesis via activating the RAS/RAF/MEK/ERK signaling[J]. Heliyon, 2024, 10(12): e32855.

[20] LUO J. KRAS mutation in pancreatic cancer[J]. Semin Oncol, 2021, 48(1): 10-18.

[21] CAUGHEY B A, STRICKLER J H. Targeting KRAS-mutated gastrointestinal malignancies with small-molecule inhibitors: A new generation of breakthrough therapies[J]. Drugs, 2024, 84(1): 27-44.

[22] DUAN X H, ZHANG T, FENG L L, et al. A pancreatic cancer organoid platform identifies an inhibitor specific to mutant KRAS[J]. Cell Stem Cell, 2024, 31(1): 71-88,e8.

[23] HALLIN J, BOWCUT V, CALINISAN A, et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent KRASG12D inhibitor[J]. Nat Med, 2022, 28(10): 2171-2182.

[24] PALANIVEL C, CHAUDHARY N, SESHACHARYULU P, et al. The GSK3 kinase and LZTR1 protein regulate the stability of Ras family proteins and the proliferation of pancreatic cancer cells[J]. Neoplasia, 2022, 25: 28-40.

[25] PAL D, MUKHERJEE S, SONG I H, et al. GSK-3 inhibitors: A new class of drugs for Alzheimer's disease treatment[J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(15): 1725-1737.

[26] RECK M, CARBONE D P, GARASSINO M, et al. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: Recent progress and new approaches[J]. Ann Oncol, 2021, 32(9): 1101-1110.

[27] MALAPELLE U, PASSIGLIA F, CREMOLINI C, et al. RAS as a positive predictive biomarker: Focus on lung and colorectal cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2021, 146: 74-83.

[28] LEE A. Sotorasib: A review in KRAS G12C mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. Target Oncol, 2022, 17(6): 727-733.

[29] VELUSWAMY R, MACK P C, HOULDSWORTH J, et al. KRAS G12C-mutant non-small cell lung cancer: Biology, developmental therapeutics, and molecular testing[J]. J Mol Diagn, 2021, 23(5): 507-520.

[30] AKHAVE N S, BITER A B, HONG D S. Mechanisms of resistance to KRASG12C-targeted therapy[J]. Cancer Discov, 2021, 11(6): 1345-1352.

[31] DAMIANOU A, LIANG Z, LASSEN F, et al. Oncogenic mutations of KRAS modulate its turnover by the CUL3/LZTR1 E3 ligase complex[J]. Life Sci Alliance, 2024, 7(5): e202302245.

[32] ABE T, KANNO S I, NIIHORI T, et al. LZTR1 deficiency exerts high metastatic potential by enhancing sensitivity to EMT induction and controlling KLHL12-mediated collagen secretion[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(8): 556.

[33] ZHANG W H, WANG T, WANG Y, et al. Intratumor heterogeneity and clonal evolution revealed in castration-resistant prostate cancer by longitudinal genomic analysis[J]. Transl Oncol, 2022, 16: 101311.

[34] SONG G D, ZHANG Y C, LI H, et al. Identification of a ubiquitin related genes signature for predicting prognosis of prostate cancer[J]. Front Genet, 2022, 12: 778503.

[35] DAMNERNSAWAD A, BOTTOMLY D, KURTZ S E, et al. Genome-wide CRISPR screen identifies regulators of MAPK and MTOR pathways mediating sorafenib resistance in acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2022, 107(1): 77-85.

[36] WILCOX N, DUMONT M, GONZILEZ-NEIRA A, et al. Exome sequencing identifies breast cancer susceptibility genes and defines the contribution of coding variants to breast cancer risk[J]. Nat Genet, 2023, 55(9): 1435-1439.

收稿日期:2024-05-31

(本文编辑:方能)