

探讨 SIAH1 的表达对口腔鳞状细胞癌生物学行为的影响

晏雪迪 姜春善^(通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延边 133000)

【摘要】口腔鳞状细胞癌(OSCC)是头颈部恶性肿瘤中最具侵袭性的类型之一,其高复发率与治疗耐药性亟需新的分子靶点。SIAH1作为E3泛素连接酶,通过泛素-蛋白酶体系统动态调控AKT/YAP、HIF-1 α 及Wnt/ β -catenin等信号通路,在多种癌症中呈现促癌或抑癌的双重功能。本文综述SIAH1的分子机制及其在OSCC中的潜在作用,提出其在OSCC低氧微环境、TP53突变及HPV感染背景下的调控假说:SIAH1可能通过稳定HIF-1 α 增强肿瘤代谢适应、降解p27促进细胞周期失调,或协同HPV癌蛋白加剧抑癌蛋白失活。进一步探讨靶向SIAH1的治疗策略,包括小分子激动剂/抑制剂开发、联合低氧或免疫疗法,以及基于基因编辑的精准干预。然而,SIAH1功能的组织特异性与泛素化网络复杂性要求未来研究需构建OSCC特异性模型,并开发伴随诊断工具以指导个体化治疗。本文为理解SIAH1在OSCC中的生物学意义及临床转化提供了系统性视角。

【关键词】SIAH1; 口腔鳞状细胞癌; 泛素-蛋白酶体系统; HIF-1 α 信号通路; 靶向治疗; 肿瘤微环境

Effects of SIAH1 expression on biological behavior of oral squamous cell carcinoma

Yan Xuedi Jiang Chunshan^(corresponding author)

(Yanbian University Affiliated Hospital Jilin Yanbian 133000)

[Abstract] Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is one of the most invasive types of head and neck malignancies, and high recurrence rate and therapeutic resistance urgently demand novel molecular targets. SIAH1, as an E3 ubiquitin ligase, dynamically regulates signaling pathways such as AK/YAP, HIF-1 α , and Wnt/ β -catenin through the ubiquitin-proteasome system, exhibiting dual functions of promoting suppressing carcinogenesis in various cancers. This review article summarizes the molecular mechanisms of SIAH1 and its potential role in OSCC, proposing its regulatory hypotheses under hypoxia TP53 mutation, and HPV infection in OSCC: SIAH1 may enhance tumor metabolic adaptation by stabilizing HIF-1 α , promote cell cycle dysregulation degrading p27, or synergize with HPV oncoproteins to aggravate the inactivation of tumor suppressor proteins. Further exploration of therapeutic strategies targeting SIAH1 is discussed, including the development of small molecule agonists/inhibitors, combination with hypoxia or immunotherapy, and precision interventions based on gene editing., the tissue specificity of SIAH1 function and the complexity of the ubiquitination network require future studies to establish OSCC-specific models and develop companion diagnostic tools to personalized treatment. This article provides a systematic perspective for understanding the biological significance and clinical translation of SIAH1 in OSCC.

[Key words] SIAH1; Oral squamous cell carcinoma; Ubiquitin-proteasome system; HIF-1 signaling pathway; Targeted therapy; Tumor microenvironment

口腔鳞状细胞癌(Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC)是头颈部最常见的恶性肿瘤之一,占有口腔癌病例的90%以上。尽管手术、放疗及化疗等综合治疗手段不断进步,但OSCC患者的5年生存率仍不足60%,且局部复发和淋巴结转移是导致治疗失败的主要原因^[1]。这种临床困境提示,深

入解析OSCC的分子机制并寻找新的治疗靶点至关重要。

然而,SIAH1在OSCC中的表达模式及功能仍鲜有报道。基于OSCC高度异质性的分子特征,如TP53高频突变、HPV感染及低氧微环境激活^[2],我们推测SIAH1可能通过调控HIF-1 α 稳定性、EMT进程或抑癌蛋白降解等机制影响

OSCC 的生物学行为。本文旨在综述 SIAH1 的分子功能及其在多种癌症中的研究进展,并进一步探讨其在 OSCC 中的潜在作用与治疗意义,为未来研究提供理论依据。

1 SIAH1 调控的分子机制及其在癌症中的普遍作用

1.1 SIAH1 介导的泛素化与关键信号通路调控

SIAH1 作为 E3 泛素连接酶家族的核心成员,其功能依赖于 N 端 RING 结构域的泛素化活性与 C 端底物结合域的特异性识别能力^[3]。通过 UPS, SIAH1 能够标记多种关键调控蛋白并促使其降解,从而动态调节细胞内信号网络的平衡^[4]。在多种癌症中, SIAH1 通过调控 AKT/YAP、HIF-1 α 及 Wnt/ β -catenin 等核心通路,展现出复杂的生物学功能。

1.2 SIAH1 在癌症中的双重角色与组织特异性

SIAH1 的功能在癌症中表现出显著的“双刃剑”效应。在胶质瘤和 Th17 细胞分化过程中, SIAH1 通过增强 HIF-1 α 信号分别促进肿瘤侵袭和炎症反应^[5]。相反,在结直肠癌中, SIAH1 的低表达导致促生存信号通路过度激活,提示其可能作为抑癌因子发挥作用^[6]。类似地,卵巢癌研究中发现,与 SIAH1 功能相似的 E3 连接酶 KBTBD8 下调可抑制肿瘤进展,进一步支持泛素连接酶家族在肿瘤发生中的重要性。此外, SIAH1 通过促进细胞周期调控因子 p27 的核输出及胞质降解,削弱其周期阻滞功能,驱动细胞从 G1 期向 S 期转换。这一机制可能在多种实体瘤中普遍存在。

1.3 SIAH1 与肿瘤关键调控因子的交互网络

SIAH1 的功能不仅限于底物降解,还通过与其他分子协同或拮抗,形成复杂的调控网络。在 DNA 损伤应答中, SIAH1 可能通过 HIPK2 或 TRF2^[7]间接增强 p53 稳定性,从而促进细胞凋亡或衰老。此外, SIAH1 被列为 Ras 通路的下游靶点,可能通过降解 Ras 效应分子限制其过度信号传。这种多层次的交互作用凸显了 SIAH1 在肿瘤信号网络中的枢纽地位。Bruzzone-Giovanelli 等人发现, SIAH-1 在多种正常组织和细胞系中广泛表达,但表达模式存在差异;在肿瘤组织中, SIAH-1 和 Kid/KIF22 的表达及细胞内分布改变,且二者 mRNA 水平变化相关。

2 SIAH1 在口腔鳞状细胞癌中的潜在作用

OSCC 的分子特征包括 TP53 高频突变、HPV 感染、低氧微环境激活以及表皮生长因子受体 (EGFR) 信号异常等^[8]。尽管目前尚无直接证据阐明 SIAH1 在 OSCC 中的功能,但在其他癌症中调控关键信号通路的机制为推测其在 OSCC 中的作用提供了重要线索。

2.1 低氧微环境与 SIAH1/HIF-1 α 信号的交互

OSCC 肿瘤组织常因异常血管生成形成低氧区域,导致缺氧诱导因子 HIF-1 α 的稳定表达。研究表明, SIAH1 在胶质瘤中通过抑制脯氨酰羟化酶 2 (PHD2) 间接增强 HIF-1 α 的转录活性,从而促进肿瘤侵袭。在 OSCC 中, SIAH1 可能通过调控 HIF-1 α 的稳定性影响肿瘤细胞的代谢适应与转移能力^[9]。例如, SIAH1 低表达可能减少 HIF-1 α 的泛素化降解,增强其介导的糖酵解和血管生成相关基因 VEGF 表达,进而促进 OSCC 的局部浸润与淋巴结转移。

2.2 SIAH1 与 TP53 突变的协同效应

TP53 突变是 OSCC 最常见的遗传异常之一,可导致细胞周期失控和凋亡抵抗。在 DNA 损伤应答中, SIAH1 通过调控同源域相互作用蛋白激酶 2 (Homeodomain-Interacting Protein Kinase 2, HIPK2) 的稳定性间接影响 p53 活性。在 OSCC 中,突变型 p53 可能丧失抑癌功能,而 SIAH1 可能通过降解野生型 p53 结合蛋白 TRF2 加剧基因组不稳定性。此外, SIAH1 介导的 p27 降解可能进一步解除细胞周期阻滞,促进 TP53 突变细胞的异常增殖。

3 靶向 SIAH1 的治疗策略探索

SIAH1 作为泛素-蛋白酶体系统的关键调控因子,通过动态降解或稳定多种底物蛋白影响肿瘤进展,其功能的可塑性使其成为潜在治疗靶点。尽管针对 SIAH1 的直接干预策略仍处于探索阶段,但基于其在其他癌症中的机制研究,以下方向可能为 OSCC 的治疗提供新思路。

3.1 小分子激动剂与抑制剂的开发

SIAH1 的促癌或抑癌双重调控特性要求药物设计需根据肿瘤类型及微环境精准选择干预方向^[10]。例如,在结直肠癌中, SIAH1 低表达导致 AKT/YAP 通路过度激活,通过 Isoreserpine 等小分子激动剂上调 SIAH1 表达可恢复 β -catenin 的泛素化降解,从而抑制肿瘤增殖。类似策略或可应用于 Wnt/ β -catenin 信号异常的 OSCC 亚群。另一方面,

在胶质瘤中, SIAH1 通过增强 HIF-1 α 活性促进侵袭, 开发选择性 SIAH1 抑制剂, 如靶向其底物结合域的化合物, 可能阻断低氧驱动的恶性表型。

3.2 联合治疗的协同效应

OSCC 的异质性与治疗耐药性常需多靶点联合干预。SIAH1 调控的 HIF-1 α 通路与肿瘤微环境密切相关, 将 SIAH1 抑制剂与 HIF-1 α 靶向药物如 PX-478 联用, 可能通过双重抑制低氧适应与血管生成增强疗效。此外, SIAH1 介导通过 HIPK2-p53 轴的 DNA 损伤应答提示其与放疗或 DNA 损伤类化疗药物的协同潜力。在 TP53 突变的 OSCC 中, 联合激活 SIAH1 功能可能通过降解突变型 p53 的协同因子 TRF2 提高放疗敏感性。

4 结论

参考文献:

- [1]Chamoli A, Gosavi A S, Shirwadkar U P, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics[J]. *Oral Oncol*, 2021, 121: 105451.
- [2]House C M, Möller A, Bowtell D D L. Siah proteins: novel drug targets in the Ras and hypoxia pathways[J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (23): 8835-8838.
- [3]Hu G, Fearon E R. Siah-1 N-terminal RING domain is required for proteolysis function, and C-terminal sequences regulate oligomerization and binding to target proteins[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19 (1): 724-732.
- [4]Wong C S F, Möller A. Siah: a promising anticancer target[J]. *Cancer Res*, 2013, 73 (8): 2400-2406.
- [5]Xiao Z, Wei Z, Deng D, et al. Downregulation of Siah1 promotes colorectal cancer cell proliferation and migration by regulating AKT and YAP ubiquitylation and proteasome degradation[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 50.
- [6]Shi H, Zheng B, Wu Y, et al. Ubiquitin ligase Siah1 promotes the migration and invasion of human glioma cells by regulating HIF-1 α signaling under hypoxia[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33 (3): 1185-1190.
- [7]Fujita K, Horikawa I, Mondal A M, et al. Positive feedback between p53 and TRF2 during telomere-damage signalling and cellular senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12 (12): 1205-1212.
- [8]Gwak J, Song T, Song J, et al. Isoreserpine promotes beta-catenin degradation via Siah-1 up-regulation in HCT116 colon cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 387 (3): 444-449.
- [9]Shi Y, Ren X, Cao S, et al. TP53 gain-of-function mutation modulates the immunosuppressive microenvironment in non-HPV-associated oral squamous cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11 (8).
- [10]Xiao J, Ghosn C, Hinchman C, et al. Adenomatous polyposis coli (APC)-independent regulation of beta-catenin degradation via a retinoid X receptor-mediated pathway[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (32): 29954-29962.

SIAH1 作为 E3 泛素连接酶家族的核心成员, 通过动态调控泛素-蛋白酶体系统, 在多种癌症中展现出对细胞增殖、迁移、代谢适应及微环境重塑的关键作用。在 OSCC 中, 尽管直接实验证据尚待完善, 但基于其在结直肠癌、胶质瘤等肿瘤中的机制研究, SIAH1 可能通过调控 HIF-1 α 稳定性、EMT 进程及 DNA 损伤应答参与 OSCC 的恶性进展。此外, HPV 感染与 SIAH1 的潜在协同效应提示病毒驱动的 OSCC 亚群可能从靶向干预中获益。

总之, SIAH1 在 OSCC 中的功能探索不仅为理解肿瘤异质性提供了新视角, 也为开发基于泛素化调控的精准疗法奠定了理论基础。通过跨学科合作与技术创新, 靶向 SIAH1 的临床转化有望为改善 OSCC 患者预后开辟新路径。