

TAF6 在黑素瘤中的作用及分子调控机制研究进展

马浩雍 姜春善^(通讯作者)

(延边大学附属医院(延边医院) 吉林省延吉市 133000)

【摘要】 TRAF6作为肿瘤坏死因子受体相关因子家族的核心成员,在黑素瘤的发生演进、耐药形成及免疫逃逸中扮演多维角色,其通过泛素连接酶活性调控NF- κ B、MAPK、PI3K/AKT等信号轴的异常激活,驱动肿瘤细胞增殖、侵袭与转移表型的形成。TRAF6的C端结构域及RING环指结构域分别介导下游通路的差异化调控,靶向抑制该蛋白可在不显著损伤免疫功能的前提下遏制癌细胞生长。本文围绕TRAF6在黑素瘤中的表达特征,信号通路交互、耐药关联及靶向干预策略等方面进行系统梳理,以期在黑素瘤的治疗提供参照。

【关键词】 TRAF6; 黑素瘤; NF- κ B信号通路; 耐药机制; 靶向治疗

Advances in the role and molecular regulatory mechanisms of TRAF6 in melanoma. Corresponding authors:

Ma Haoyong Jiang Chunshan

(Affiliated Hospital Yanbian University (Yanbian Hospital), Yanji City, Jilin Province 133000)

[Abstract] As a core member of the tumor necrosis factor receptor-related factor family, TRAF6 plays multifaceted roles in the pathogenesis, drug resistance development, and immune evasion of melanoma. It regulates the aberrant activation of signaling pathways such as NF- κ B, MAPK, and PI3K/AKT through its ubiquitin ligase activity, thereby driving tumor cell proliferation, invasion, and metastasis. The C-terminal domain and RING finger domain of TRAF6 mediate distinct regulatory effects on downstream signaling pathways respectively; targeting this protein can suppress cancer cell growth without significantly impairing immune function. This article systematically reviews the expression profile of TRAF6 in melanoma, its interactions within signaling pathways, associations with drug resistance, and potential targeted intervention strategies, aiming to provide insights for melanoma treatment.

[Key words] TRAF6; Melanoma; NF- κ B signaling pathway; Drug resistance mechanism; Targeted therapy

引言

黑素瘤是皮肤恶性肿瘤中致死率最高的亚型,其全球发病率持续增长,转移性患者5年生存率尚不足10%,中位生存期只有7.5个月,而传统放化疗对黑素瘤的应答率极低^[1]。更重要的是,在靶向治疗及免疫检查点抑制剂相继获批之后,耐药问题仍然是限制长期获益的最突出的科学难题。TRAF6蛋白最初被明确地鉴定为IL-1受体/Toll样受体信号通路的下游接头分子,具有E3泛素连接酶活性,能催化底物蛋白的K63位泛素化修饰,由此激活NF- κ B、JNK及AKT等经典信号通路。值得重视的是,黑素瘤中约70%的肿瘤存在PI3K/AKT通路活性失调,而TRAF6实际上是该通路极其重要的上游调控节点。越来越多的研究支持TRAF6过表达与黑素瘤恶性表型、治疗抵抗及肿瘤微环境重塑直接相关,因此TRAF6是黑素瘤治疗中极具前景的干预靶标^[2]。本文从表达特征、信号交互、耐药机制及靶向策略等维度,对TRAF6在黑素瘤中的研究进展加以综述。

一、TRAF6在黑素瘤中的表达特征与临床关联

(一) TRAF6的过表达与肿瘤恶性程度正相关

TRAF6在多种恶性肿瘤中呈现高表达态势,黑素瘤亦不例外,肿瘤组织中TRAF6蛋白水平显著高于正常黑色素细胞及良性色素性病变,且其表达丰度与Breslow厚度、Clark分级及淋巴结转移状态呈正相关。高表达TRAF6的患者群体中,无进展生存期及总生存期均明显缩短,提示该蛋白可作为预后不良的独立指标。在原位黑素瘤中,TRAF6的表达水平相对较低,而在进展期及转移灶中则显著上调,这一表达模式的转变与肿瘤从增殖向侵袭表型的转换高度吻合^[3]。

(二) TRAF6表达的异质性与肿瘤亚型关联

黑素瘤存在9种分子亚型,不同亚型中TRAF6的表达谱存在差异,在慢性日光损伤型及NF1突变型亚型中,TRAF6的活性更为突出,可能与该类肿瘤中NF- κ B通路的持续激活有关。而在BRAF V600E突变型亚型中,TRAF6虽同样高表达,但其下游信号的输出模式受到MAPK通路反馈抑制的影响,呈现出更为复杂的调控网络,亚型间的表达异质性,为后续的分层治疗策略设计提供了依据。

二、TRAF6介导的核心信号通路及其在黑素瘤中的交互

（一）NF- κ B 通路：TRAF6 的经典效应轴

TRAF6 最早被明确地鉴定出其功能是通过 K63 位泛素化修饰激活 TAK1 复合物，继而磷酸化 IKK β ，最终导致 I κ B α 降解、NF- κ B 核转位。在黑素瘤细胞中，NF- κ B 的持续活化直接促进了抗凋亡基因 BCL2、XIAP 以及促炎因子 IL-6、TNF- α 的转录上调，因此既是肿瘤细胞存活的分子基础，也有利于肿瘤免疫抑制微环境的建立^[4]。更重要的是，诱导性热休克蛋白 70 能与 TRAF6 的 C 端结构域结合，阻断 TRAF6 自泛素化过程，从而抑制 NF- κ B 活化，由此引出新的干预思路：靶向 TRAF6-NF- κ B 轴。

（二）PI3K/AKT 通路：TRAF6 的非经典调控

TRAF6 的 RING 环指结构域中 C70 残基位于 TRAF6-Ubc13 复合物的结合位点，该位点的突变可使 AKT 的蛋白功能受限。在黑素瘤中，约 70% 的肿瘤存在 PI3K/AKT 通路活性失调，而 TRAF6 正是连接上游受体信号与 AKT 激活的关键桥梁。TRAF6 催化的 AKT 泛素化修饰不同于蛋白酶体降解途径，而是增强了 AKT 的膜定位及激酶活性，进而促进 mTOR 下游的蛋白质合成与细胞周期进程。Buparlisib 等 PI3K/AKT 通路抑制剂在体内外均显示出对黑素瘤脑转移的抑制效果，间接印证了该通路在黑素瘤进展中的核心地位^[5]。

（三）MAPK 通路与 Wnt/ β -catenin 通路的交叉对话

MAPK 通路在 50% 至 60% 的黑素瘤中存在 RAS/RAF/MEK/ERK 的级联激活，TRAF6 可通过泛素化修饰 RAF 激酶或其上游接头蛋白，参与该通路的正向调控。与此同时，Wnt/ β -catenin 通路的异常激活在黑素瘤的去分化及耐药表型中发挥关键作用，而 TRAF6 介导的 K63 泛素化可稳定 β -catenin 蛋白，阻止其被 GSK3 β 磷酸化降解。这两条通路在 TRAF6 节点处的交汇，构成了黑素瘤细胞状态可塑性的分子基础。

三、TRAF6 与黑素瘤耐药机制的关联

BRAF V600E 突变靶向药维莫非尼初始疗效显著，但几乎所有患者在 6~12 个月时都会发生耐药。2025 年发表的 PerturbFate 单细胞多组学研究对此作出了较好的补充：耐药细胞普遍呈去分化表型，其核心转录因子网络以 FOSL1、TEAD1、KLF5 等因子为主，且这些因子的激活与 Hippo/YAP 通路的重新激活直接相关^[6]。更重要的是，TRAF6 作为 YAP 上游的泛素化调控因子，能抑制 Hippo 通路的激酶级联反应，因此能间接维持 YAP 的核定位及转录活性。当 TRAF6 被沉默时，Hippo 通路的抑制被解除，LATS1/2 激酶活性恢复，YAP 被磷酸化并滞留于胞质，去分化耐药表型因而逆转。

TRAF6 在 CD40 信号通路中发挥不可或缺的作用，其 C

端结构域的缺失可导致 CD40 介导的 B 细胞抗体分泌受阻，并引发多种免疫相关病理反应。在黑素瘤的免疫微环境中，TRAF6 的异常表达可促进肿瘤相关巨噬细胞向 M2 型极化，同时抑制树突状细胞的抗原呈递功能，最终削弱 CD8+T 细胞的杀伤效力。最近的全基因组 miRNA CRISPR 筛选研究发现，miR-18a 缺失可同时驱动靶向治疗耐药与免疫逃逸，而 miR-18a 的上游调控因子 hnRNP A1 正是通过维持 TRAF6 相关信号的平衡来发挥作用的^[7]。

TRAF6 的泛素化底物谱极为广泛，包括 NEMO、TAK1、AKT、YAP 等关键节点蛋白。这种多底物特性意味着，单独抑制 TRAF6 的某一下游通路往往难以彻底阻断耐药，而需要联合干预多条平行通路。研究表明，同时抑制 SMAD3 与 RREB1 的效果有限，但联合抑制 KLF5、SMAD3、RREB1 可使耐药细胞的相对生长优势下降 3.1 倍，这一发现提示 TRAF6 下游存在功能冗余的调控网络，联合靶向策略更具临床转化价值^[8]。

四、TRAF6 不同结构域的功能解析与靶向策略

由于 TRAF6 C 端结构域含有若干蛋白互作模体，故能直接与受体、激酶及转录因子结合。因此，用 siRNA 沉默 TRAF6 C 端结构域（420~440 位）之后能抑制黑素瘤生长，而并不干扰其与受体的低聚化过程^[9]。更难得的是，C 端结构域的抑制不像 RING 环指结构域突变那样引起严重的免疫功能缺陷，由此为“抗肿瘤而不伤免疫”的治疗理念提供了结构基础。诱导性热休克蛋白 70 与该结构域的结合可阻止 TRAF6 泛素化，进而抑制 NF- κ B 活化，这一天然调控机制为小分子药物设计提供了模板。

TRAF6 的 RING 环指结构域承担 E3 泛素连接酶的催化功能，C70A 突变可完全消除其泛素连接酶活性，导致 AKT 功能受限。然而，该结构域在 CD40 信号通路中表现出不可或缺性，直接干扰将伴随免疫低下。值得注意的是，Ubc13 作为 TRAF6 的 E2 结合酶，其杂合缺失小鼠模型中免疫系统仍保持正常，且未增加感染、自身免疫及恶性肿瘤的发病率。这提示在不破坏 TRAF6 RING 结构域的前提下阻断其 E3 活性，或许是一条可行的安全路径。

五、TRAF6 与肿瘤微环境及表观遗传调控的交叉

（一）TRAF6 对免疫微环境的重塑

TRAF6 在局部炎症微环境中被激活后，可促进 IL-6、TNF- α 等炎性因子的释放，为癌细胞生存创造适宜的炎性土壤。在黑素瘤中，TRAF6 的高表达与肿瘤相关巨噬细胞的 M2 极化，调节性 T 细胞的浸润及髓源性抑制细胞的扩增呈正相关。抗血管生成治疗可使肿瘤血管“正常化”，提高

化疗药物的局部浓度，而 TRAF6 介导的 NF- κ B 活化正是 VEGF 高表达的上游驱动因素之一，这为 TRAF6 抑制剂与抗血管生成药物的联合应用提供了理论支撑。

(二) 表观遗传层面的调控

TRAF6 的表达本身也受到表观遗传机制的调控。DNA 甲基化、组蛋白修饰及 miRNA 均可影响 TRAF6 的转录水平。例如，miR-18a 作为 TRAF6 下游的关键效应分子，其缺失可同时解除对 AJUBA 的抑制并增强 THBS1-CD47 相互作用，从而破坏免疫突触。hnRNP A1 通过促进 pre-miR-18a 的加工成熟维持 miR-18a 水平，在治疗压力下其表达下调直接导致 TRAF6 相关耐药通路的激活。此外，m6A 甲基化修饰通过调节 METTL3 的自甲基化维持黑素瘤细胞中 mRNA 的稳定性，而 TRAF6 作为 NF- κ B 通路的上游节点，可能受到 m6A 修饰的间接调控，这一方向尚待深入探索。

六、靶向 TRAF6 的联合治疗策略与前景

(一) TRAF6 抑制剂与靶向药物的联合

鉴于 TRAF6 在 MAPK、PI3K/AKT 及 NF- κ B 通路中的枢纽地位，将 TRAF6 抑制剂与 BRAF/MEK 抑制剂联合使用，有望克服单一靶向治疗的耐药问题。研究表明，TRAF6 C 端结构域沉默可增强维莫非尼对黑素瘤细胞的杀

伤效应，而联合抑制 KLF5、SMAD3、RREB1 可最大程度逆转耐药表型^[10]。

(二) TRAF6 抑制剂与免疫检查点抑制剂的协同

将 TRAF6 抑制剂与 PD-1/CTLA-4 抗体联合，可能在逆转免疫逃逸的同时抑制肿瘤细胞的内在耐药，实现“内外夹击”的治疗效果。CD47 阻断抗体 magrolimab 已被证实可逆转 miR-18a 缺失引起的免疫逃逸，而 miR-18a 正是 TRAF6 下游的关键调控因子，为三者的联合应用提供了逻辑链条。

小结

TRAF6 在黑素瘤中绝非一个孤立的信号分子，而是横跨 NF- κ B、PI3K/AKT、MAPK、Hippo/YAP 等多条通路的泛素化调控枢纽，其 C 端结构域与 RING 环指结构域分别承载了下游通路差异化调控与 E3 酶活性催化的功能，为精准靶向提供了结构依据。从耐药机制来看，TRAF6 通过维持 YAP 核定位，重塑免疫突触及激活炎症微环境，同时驱动靶向治疗耐药与免疫逃逸。当前，MG132、Bortezomib、小白菊内酯、奎宁及新型 DHPS 抑制剂 GL-1 等化合物已在实验层面展现出抗黑素瘤活性，而联合靶向 TRAF6 与免疫检查点抑制剂，以及代谢重激活策略的多维干预方案，代表了未来临床转化的主要方向。

参考文献：

- [1]王凡,王向阳,赵建华.血清黑素瘤缺乏因子2水平预测急性脑梗死患者行阿替普酶静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的价值[J].实用临床医药杂志,2025,29(1):13-17,22.
 - [2]凌晨,宋攀,叶金茂,等.基于 WGCNA 构建的免疫相关基因模型对皮肤黑素瘤及免疫微环境的影响[J].中国美容医学,2025,34(2):7-14.
 - [3]陈玉凤,沈慧怡,秦晴,等.糖蛋白非转移性黑素瘤蛋白 B 在肺部疾病中的研究进展[J].中国临床医学,2025,32(4):692-702.
 - [4]吴燕茹,王简,黄勇,等.苍术素调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对恶性黑素瘤 A375 细胞的影响[J].中国美容医学,2025,34(11):43-47.
 - [5]吴娜明,沙姗姗,杨柳.MerTK 抑制剂通过调控肿瘤相关巨噬细胞的数量和表型抑制小鼠黑素瘤生长[J].皮肤性病诊疗学杂志,2025,32(7):455-462.
 - [6]徐思嘉,王娜,李聪颖,等.血府逐瘀汤对黑素瘤小鼠放疗增敏作用及 HDAC7/c-Myc 通路调节作用研究[J].中国美容医学,2025,34(3):1-6.
 - [7]张玉蕾,曾雯,张伟,等.长波紫外线对人黑素瘤细胞中视蛋白 3 的表达及细胞增殖的影响[J].贵州医科大学学报,2024,49(1):1-13.
 - [8]汤世崇,尹锐.皮肤黑素瘤缺氧相关 lncRNA 预后风险评估模型的构建[J].中国皮肤性病杂志,2023,37(8):893-901.
 - [9]袁涛,江佳慧,陈楠,等.皮肤黑素瘤中细胞分裂周期相关蛋白 8 的表达水平及功能学分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2024,45(3):207-211.
 - [10]李炳旻,杨宇光.《欧洲基于专家共识的多学科黑素瘤诊断与治疗指南 2022 版》解读[J].实用皮肤病学杂志,2023,16(3):153-155.
- 作者简介：马浩雍（2001 年 6 月），男，汉族，籍贯山东省潍坊市，硕士，医师，研究方向是 TAF6 的表达对黑素瘤细胞生物学行为的影响及其分子机制的探讨

*通讯作者：姜春善，女，朝鲜族，博士，主任技师，研究方向是分子生物学。