

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.031>

SIRT7 生物学功能及其与肿瘤发生发展关系的研究进展

胡烨¹, 陈思齐² 综述 谢妮^{1,3} 审校

(1. 南华大学临床学院, 湖南 衡阳 421001; 2. 广州医科大学临床学院, 广州 510000;

3. 深圳市第二人民医院生物样本库, 广东 深圳 518035)

[摘要] SIRT7是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖蛋白去乙酰化酶, 对组蛋白H3的第18位赖氨酸残基(H3K18ac)有特异性去乙酰化作用。作为Sirtuins蛋白家族的成员之一, SIRT7是许多细胞活动的关键介质。越来越多的证据表明SIRT7的基本细胞程序功能对于致癌演变以及肿瘤生物学有重要的影响, 因此SIRT7有望成为表观遗传药物治疗新靶点。

[关键词] SIRT7; 去乙酰化酶; 肿瘤

Progress in the biological function of SIRT7 and its development in tumorigenesis

HU Ye¹, CHEN Siqi², XIE Ni^{1,3}

(1. Clinical College, University of South China, Hengyang Hunan 421001; 2. Clinical College, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000; 3. BioBank, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen Guangdong 518035, China)

Abstract SIRT7 is a member of the nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)-dependent protein deacetylase sirtuin family and a highly specific deacetylation of H3K18Ac (acetylated 18-position lysine residue of histone H3). Enzymes are key mediators of many cellular activities. There is increasing evidence that the basic cellular procedural function of SIRT7 has an important impact on oncogenic transformation and tumor biology, so SIRT7 is expected to become a new target for epigenetic drug therapy. Here, we describe the biological role of SIRT7 and summarize the key role of SIRT7 in various types of tumors.

Keywords SIRT7; deacetylase; tumor

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-09

通信作者 (Corresponding author): 谢妮, Email: xn100@szu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81972003); 广东省自然科学基金 (2017A030313668)。This work was supported by the Natural Science Foundation of National (81972003) and Natural Science Foundation of Guangdong (2017A030313668), China.

哺乳动物Sirtuins蛋白家族是III类组蛋白去乙酰酶,是细胞衰老和细胞代谢的重要调控者,与多种人类疾病相关,包括癌症^[1-2]。哺乳动物Sirtuins家族由7位成员组成(SIRT1~7),以高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)结合结构域和催化结构域为其特征,还含

有催化核心外的N-末端和C-末端延伸,不保守的延伸末端使其能与不同底物结合并发挥不同的生物学功能^[3]。它们分别位于不同的亚细胞区,SIRT1,SIRT6位于细胞核内,SIRT2位于胞质内可在G₂/M过渡期间迁移到细胞核内,SIRT3-SIRT5主要位于线粒体,SIRT7主要定位于核仁^[4](图1)。

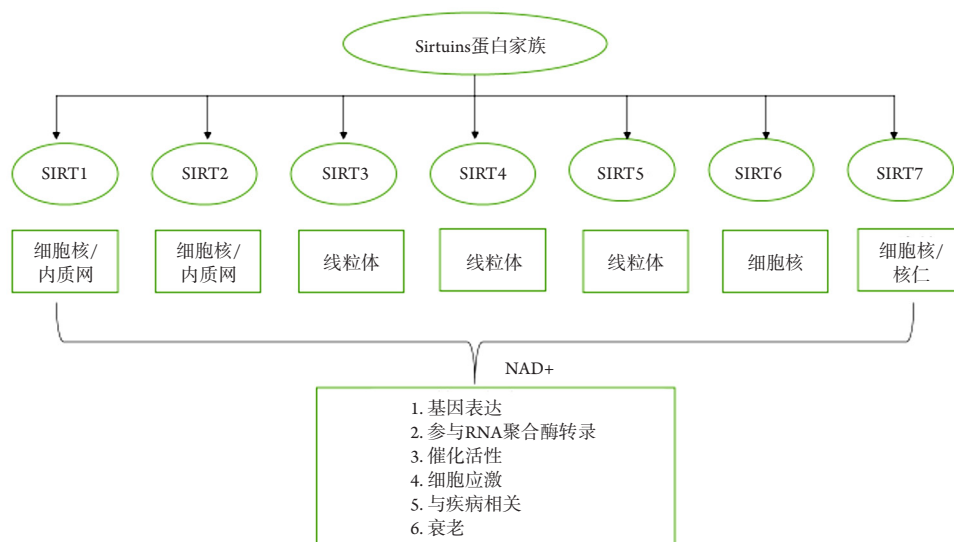


图1 7种哺乳动物Sirtuin(SIRT1~7)具有不同的细胞定位,可利用NAD⁺作为辅助因子参与各种生物过程

Figure 1 Seven mammalian Sirtuins (SIRT1~7) have different cellular localizations, which can participate in various biological processes using NAD⁺ as a cofactor

1 SIRT7 的结构、定位及表达

SIRT7是位于17号染色体长臂亚端粒区域25区3带(17q25.3),其基因序列跨度范围为6.2 kb,基因编码10个外显子和9个内含子^[5],经过剪接成为长度为1.7 kb的mRNA,可翻译成含400个氨基酸的蛋白,该蛋白分子质量约为47 kD,等位点为9.8。在哺乳动物sirtuins蛋白家族中,SIRT7与SIRT6的蛋白序列具有最接近的相似性(56%同一性),与研究最多的SIRT1具有39%的同一性^[5]。SIRT7是Sirtuins家族唯一定位于核仁的蛋白。Ryu等^[6]的研究发现SIRT7是一种动态核蛋白,不仅仅限于核仁,而是会在核质与核仁间存在较高动态迁移率。Kiran等^[7]发现用凋亡剂量(6 μmol/L)的多柔比星处理过表达SIRT7的U2OS细胞6 h后,SIRT7从核仁重新分布到核质中。近期也有研究^[8]证明:SIRT7存在于原代成纤维细胞的细胞质中。关于SIRT7定位的动态性与其发挥功能之间的关系需要进一步研究。

SIRT7基因广泛表达于人体不同器官和组织。SIRT7在非增殖性组织,如肌肉、心脏和大脑中表达水平低,但在代谢活跃的组织,如肝、脾中有较高表达^[9]。另外,随着年龄的增长,SIRT7表达水平会逐渐降低,老年小鼠心脏(23个月)显示SIRT7表达水平下降约40%^[10]。同时,SIRT7的表达与细胞增殖、分化及细胞应激反应等状态有关,在乳腺癌、甲状腺癌、膀胱癌及肝癌的癌组织中,可发现SIRT7的表达水平上调,而在应用靶向化疗药物处理后,SIRT7表达水平呈下降趋势。

2 SIRT7 的生物学功能

近年来,随着对SIRT7的不断深入研究,发现其对特定底物具有去乙酰化活性,可通过多种途径对细胞的生命活动产生不同的影响。

2.1 SIRT7 参与 RNA 聚合酶的转录过程

SIRT7定位于核仁,SIRT7是核仁转录和pre-

rRNA加工的关键调节因子^[11], 通过影响核糖体DNA(rDNA)转录和核糖体生物合成调节细胞生长和增殖^[9,12]。Chen等^[13]的研究表明: SIRT7是RNA聚合酶I(pol I)转录的正调节因子, 其可通过与pol I及上游结合因子(UBF)的相互作用调节rDNA转录。SIRT7能够通过PAF53(polymerase-associated factor 53)去乙酰化来激活pol I转录, PAF53是RNA pol I复合物的组分, 其通过与pol I亚基CAST/hPAF49和UBF相互作用帮助pol I募集至rDNA启动子^[14-15], 从而增强pol I与DNA的结合并促进依赖pol I的rRNA前体的合成。在细胞应激损伤时, 核仁SIRT7重新分布至核质, PAF53乙酰化水平增高, 从而抑制rDNA转录^[13]。同时也有研究^[16]发现SIRT7敲低下调RPA194蛋白的表达, 这是pol I复合物的最大组分。

Tsai等^[17]通过功能蛋白组学数据证实SIRT7与mTOR和GTF3C1(pol III转录因子TFIIIC2复合物的组分)具有物理上和功能上的联系, 但对其乙酰化状态无影响, 并通过与其相互作用调节pol III的转录, 促进转运RNA(tRNA)的表达。

Blank等^[18]发现SIRT7与RNA聚合酶II(pol II)相关并调节核仁小RNA(snoRNA)和其他pol II的转录SIRT7可以促使正性转录延伸因子(positive transcription elongation factor b, p-TEFb)从无活性的7SK snRNP(7SK small nuclear ribonucleoprotein)复合物中释放, 通过对p-TEFb的亚基CDK9去乙酰化作用进一步激活CDK9的激酶活性^[19], 进而磷酸化pol II的C-末端结构域(C-terminal domain, CTD)内的丝氨酸2并促进转录延伸。

2.2 SIRT7的催化活性

与其他Sirtuins蛋白成员一样, 催化结构域中结合NAD⁺所需的组氨酸残基在氨基酸序列的第18位是非常保守的, 相较于SIRT1~3, SIRT7的去乙酰化酶活性较弱, 目前研究发现的其作用底物种类稀少, 且尚有部分作用底物存在争议。Vakhrusheva等^[10]研究发现SIRT7基因敲除小鼠P53的382位赖氨酸(Lys)残基乙酰化水平增高, 同时P53水平也增高了, 提出了在体外SIRT7可以与P53相互作用并使其脱乙酰化。而Barber等^[20]却发现SIRT7在P53 K382Ac作为底物时无去乙酰化酶活性。Kim等^[21]发现在应用SIRT7抗体的Hep3B细胞中的P53的乙酰化水平增高。因此, SIRT7对P53的去乙酰化仍存在争议, 有待进一步去证实。Barber等^[20]发现SIRT7可NAD⁺依赖性的去乙酰化组蛋白H3的第18位赖氨酸残基, 并且SIRT7介导的H3k18

去乙酰化不影响其他组蛋白, 也并不改变核小体中全部H3K18乙酰化水平。Karim等^[22]也观察到SIRT7介导的H3K18去乙酰化, 并发现了这种脱乙酰酶活性可被Myb结合蛋白1a(Mybbp1a)抑制。另一个SIRT7的酶作用底物为PAF53, PAF53是pol I的一个亚单位, SIRT7通过维持PAF53的去乙酰化状态促进pol I的转录作用^[13], SIRT7敲低导致PAF53的超乙酰化, 但在耗尽SIRT7后PAF53的水平没有变化, 表明SIRT7不影响PAF53的表达或稳定性。Tang等^[23]的研究发现: SIRT7对SMAD4的K428残基存在去乙酰化调节, 使SMAD4不稳定, 促使其泛素化降解, 同时也发现白藜芦醇在SIRT7存在条件下可剂量依赖性地促进SMAD4去乙酰化, 而在SIRT7敲低细胞中无SMAD4去乙酰化现象。SIRT7也可通过乙酰化作用活化转录因子GABP-β1, 调控核编码的线粒体生物合成相关基因的转录^[6]。另外核仁磷酸蛋白NPM1也是SIRT7的催化底物^[24]。

2.3 SIRT7是细胞应激的调控因子

内质网是细胞参与蛋白合成、修饰及运输的重要器官。Shin等^[25]的研究发现: 在衣霉素及毒胡萝卜素诱导的内质网应激条件下, 内质网应激的标志物XBP1可诱导SIRT7的表达, SIRT7可减少内质网应激蛋白的表达, 如CHOP, XBP1s和GRP78。另外, SIRT7通过减低核糖体蛋白(RPS20, RPS14)的合成, 抑制ER应激过程中正在进行的mRNA翻译。在应激条件下Myc蛋白可与核糖体蛋白的启动子相互作用从而将SIRT7特异性地募集到核糖体蛋白的启动子上, 导致核糖体蛋白的转录下调^[25-26]。

线粒体是细胞内调控能量平衡的重要器官。Mohrin等^[27]的研究发现: SIRT7通过抑制NRF1的活性和线粒体翻译减轻线粒体蛋白折叠应激(PFS^m), 降低线粒体活性和增殖, 使细胞有更多时间从应激中恢复^[28], NRF1是线粒体的主要调节因子, 通过与SIRT7相互作用, 介导SIRT7与线粒体核糖体蛋白(mRPs)和线粒体翻译因子(mTF)的启动子区域结合以抑制其表达。这种机制有助于在营养缺乏的条件下减轻PFS^m并改善细胞存活。Yan等^[29]研究发现: 蛋白质精氨酸甲基转移酶6(PRMT6)可在精氨酸388(R388)位点处直接甲基化SIRT7, 而R388甲基化可促进线粒体的功能及生物发生。SIRT7也可通过对转录因子GABP-β1的去乙酰化作用调节线粒体稳态^[6]。

许多疾病的发生和细胞内氧化-抗氧化失衡紧密相关。低氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1,

HIF-1)和HIF-2是介导对缺氧适应的基本转录因子。Hubbi等^[30]研究发现SIRT7可以负性调控HIF-1 α 和HIF-2 α 蛋白,过表达SIRT7可减少HIF蛋白水平。Yu等^[31]的研究发现白藜芦醇可能通过激活SIRT7减少心肌细胞由氧化应激诱导的细胞凋亡。

3 SIRT7与肿瘤的关系及相关机制

SIRT7参与多种恶性肿瘤的发生发展,目前研究发现SIRT7在乳腺癌、结直肠癌、胃癌、甲状腺癌和卵巢癌等多种癌症中发挥了抑癌或者致癌的作用。

3.1 SIRT7与肿瘤发生

Aljada等^[32]评估了SIRT7 mRNA在不同转移阶段的乳腺癌患者中的表达状态,发现与正常乳腺标本相比,乳腺癌样本中SIRT7 mRNA表达水平更高($P<0.001$)。Geng等^[33]通过纳入188例病例,对SIRT7进行免疫组织化学评价,以及通过人蛋白质印迹法检测乳腺癌细胞系及36例乳腺癌及对应癌旁组织,其结果均显示SIRT7在乳腺癌细胞系以及乳腺癌组织中高表达。Barber等^[20]发现SIRT7 mRNA在结肠肿瘤的表达高于非肿瘤组织。Yu等^[34]通过进行定量PCR,蛋白质印迹法和免疫组织化学研究了结肠直肠癌组织和非肿瘤组织和细胞中的SIRT7表达上调。Zhang等^[35]发现在人胃癌组织中SIRT7高表达,且表达水平与疾病阶段呈正相关,与肠型胃癌及弥漫性胃癌患者的总体生存率及无病生存率负相关。Kim等^[21]通过对比肝癌组织及癌旁组织标本,以及对GEO数据库的分析发现SIRT7在肝癌组织标本中表达增高,且肿瘤分级与表达量呈正比。Li等^[36]研究发现SIRT7在乳头状甲状腺癌中升高,DBC1是SIRT7的下游靶点,SIRT7通过DBC1/SIRT1轴磷酸化和激活Akt和p70S6K1促进甲状腺肿瘤发生。Wang等^[37]研究发现:与正常细胞相比,SIRT7在卵巢癌细胞中表达量上调。Han等^[38]研究发现:SIRT7在膀胱癌中的表达量上调,且SIRT7表达量与膀胱癌的分期分级呈正相关。根据以上研究证据显示SIRT7在上述几类癌症中起到促癌的作用。然而,McGlynn等^[39]研究发现SIRT7在胰腺癌中具有抗肿瘤特性的潜力,高SIRT7核表达组表现出存活期和无病生存时间延长。Lai等^[40]报道:与邻近的非癌组织相比,SIRT7在头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)组织中显著下调。在上述两类癌症中SIRT7起到抑癌的作用。

3.2 SIRT7与肿瘤发展

Aljada等^[32]根据转移阶段将患者分层分组表明:与正常乳腺组织相比,CS-1,CS-II和CS-III中SIRT7 mRNA的水平显著升高($P<0.05$)。值得注意的是,SIRT7 mRNA水平在CS-1,CS-IIA,CS-IIB和CS-IIIA中更高($P<0.05$),说明SIRT7的高表达在乳腺癌早期阶段起重要作用。Chen等^[41]研究发现SIRT7通过促进细胞增殖和抑制细胞凋亡在促进细胞存活中起主要作用。SIRT7对细胞周期相关基因CyclinD1/2和CDK4/6表达的调节可能在有丝分裂刺激中起关键作用,SIRT7过表达显著降低了G₁期细胞的百分比,并增加了S期细胞的百分比,促进了MCF-7和MDA-MB-231细胞从G₀/G₁期至S期的转变,而SIRT7耗竭通过阻断细胞周期进程和诱导细胞凋亡显著抑制细胞侵袭和迁移能力。Tang等^[23]发现在人的淋巴结转移和小鼠的乳腺癌肺转移组织中SIRT7表达量较原发肿瘤低,SIRT7与乳腺癌预后不良呈负相关。进一步研究发现:SIRT7可通过去乙酰化TGF- β 信号通路中转录因子SMAD4,促使其泛素化降解并下调TGF- β 信号通路,抑制上皮-间充质转换,最终抑制乳腺癌肺部转移,提高生存率。Yu等^[34]研究发现:SIRT7蛋白水平与结直肠癌肿瘤分期、淋巴结转移和患者生存率显著相关,SIRT7通过诱导ERK1/2磷酸化并激活Raf-MEK-ERK途径促进结直肠癌细胞增殖和集落形成。WDR77/PRMT5复合物可催化H4R3(H4R3me₂)的二甲基化并驱动癌细胞增殖和迁移,Qi等^[42]发现SIRT7通过在Lys-3和Lys-243处去乙酰化WDR77,减少WDR77与PRMT5的相互作用,同时抑制WDR77/PRMT5复合物的转甲基酶活性,从而降低人结肠癌HCT116细胞的增殖能力。Zhang等^[35]发现SIRT7可通过去乙酰化MGC803细胞中miR-34a启动子处的H3K18水平,减少miR-34a的表达,进而减少胃癌细胞的凋亡。Kim等^[21]研究发现SIRT7基因敲除选择性地诱导p21^{WAF1/Cip1}表达,同时抑制G₁期的细胞周期蛋白D1的表达,导致肝癌细胞停滞在G₁/S期,抑制肝癌细胞生长。SIRT7的敲低可降低小鼠异种移植模型中的肿瘤生长速率,miR-125a-5p和miR-125b是SIRT7的内源性抑制因子。Li等^[36]研究发现SIRT7的高表达能显著增强甲状腺癌细胞的增殖、侵袭和裸鼠成瘤能力。Wang等^[37]研究发现SIRT7促进细胞迁移,下调SIRT7则显著降低卵巢癌细胞的生长速率,抑制集落的形成,增加癌细胞的凋亡。另外,SIRT7的抑制还诱导NF- κ B家族的凋亡相关分子和亚基的变化。SIRT7下调可抑制膀胱癌细胞的

增殖, 促使其凋亡^[38]。在胰腺癌中SIRT7的低表达与更具侵袭性的肿瘤表型和较差的预后相关^[39]。

3.3 SIRT7 与肿瘤治疗和预后

Chen等^[41]研究发现在MIH3T3和U2OS细胞中过表达SIRT7可以减弱多柔比星(DOX)诱导的凋亡。Tang等^[23]发现: 白藜芦醇作为SIRT7激活剂可激活去乙酰化酶活性, 抑制肿瘤的肺转移, 由此可见可将SIRT7作为乳腺癌转移的预测指标及抗转移治疗靶标。Geng等^[33]也发现SIRT7的表达量与乳腺癌组织学分级呈正相关, 与总体生存率呈负相关。Tang等^[43]研究发现: 可以通过5-氟尿嘧啶下调结肠癌细胞中SIRT7, 增加细胞对放疗的敏

感性, 与放射治疗效果改善相关。5-氟尿嘧啶下调SIRT7是通过Tat-结合蛋白1(TBP1)蛋白酶体依赖性途径介导。Shen等^[44]对NCBI GEO数据库中的SIRT7表达谱进行了整合和分析发现, SIRT7表达与Lauren分类相关, 且其高表达的患者总体生存率较低。Lee等^[45]通过对278个肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者组织进行免疫组织化学并分析得出, SIRT7高表达与低总体存活率和较高的肿瘤分级相关。使用Cox的比例风险模型进行无病生存率分析, SIRT7的高表达与HCC患者的血管栓塞, AJCC III~IV期和Edmondson-Steiner III~IV级等较差预后相关。由此可见SIRT7可作为肝癌的预后因子在临床治疗发挥作用(表1)。

表1 SIRT7与癌症

Table 1 SIRT7 and cancer

癌症	SIRT7表达	功能	靶点	预后相关
乳腺癌	上调	抑制转移, 促进细胞增殖 抑制细胞凋亡	SMAD4, cyclinD1/2 和CDK4/6	下调SIRT7可增强其对多柔比星(DOX)抗性; 可作为肺部转移的预测指标和抗转移治疗指标
结直肠癌	上调	促进细胞增殖和集落形成, 抑制细胞生长	ERK1/2, WDR77	5-氟尿嘧啶下调SIRT7, 可增强其对放疗的敏感性
胃癌	上调	减少细胞凋亡	miR-34a	与肠型胃癌及弥漫型胃癌患者的总体生存率和无病生存率负相关
肝癌	上调	促进细胞生长	p21WAF1/Cip1	SIRT7高表达与低总体存活率和较高的肿瘤分级相关
甲状腺癌	上调	促进肿瘤的生长	Akt	—
卵巢癌	上调	抑制细胞凋亡	NF- κ B家族的凋亡 相关分子和亚基	—
胰腺癌	下调	促进转移	未知	高SIRT7核表达组表现出存活期和无病生存时间延长

4 结语

SIRT7与多种恶性肿瘤发生发展密切相关, 但还有很多问题有待研究: 1)SIRT7作为抑癌或者致癌基因在不同的肿瘤或者疾病中发挥不同的作用, 但具体机制尚不明确。2)SIRT7作用于表观遗传和恶性肿瘤细胞的表型, 而表观遗传改变是可逆的, 这使得SIRT7有可能成为一个理想的肿瘤治疗靶点, 但有关SIRT7的靶向治疗方面的报道还很少。另外为实现疾病的靶向治疗, SIRT7的特异性抑制剂或激活剂也有待进一步研发。3)经化疗药物

处理后的乳腺癌细胞株SIRT7表达水平下调且转移能力增加, SIRT7是否与转移和耐药具有直接或者间接的相关性也有待研究。相信随着对SIRT7研究的不断深入, 上述问题会逐渐被阐述清楚, 有望将SIRT7从分子生物水平应用到临床工作中, 成为疾病防治新靶点。

参考文献

- Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and

- disease relevance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 253-295.
2. Wątroba M, Szukiewicz D. The role of sirtuins in aging and age-related diseases[J]. *Adv Med Sci*, 2016, 61(1): 52-62.
3. Priyanka A, Solanki V, Parkesh R, et al. Crystal structure of the N-terminal domain of human SIRT7 reveals a three-helical domain architecture[J]. *Proteins*, 2016, 84(10): 1558-1563.
4. Michishita E, Park JY, Burneskis J M, et al. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins[J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(10): 4623-4635.
5. Voelter-Mahlknecht S, Letzel S, Mahlnecht U. Fluorescence in situ hybridization and chromosomal organization of the human Sirtuin 7 gene[J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(4): 899-908.
6. Ryu D, Jo YS, Lo SG, et al. A SIRT7-dependent acetylation switch of GABPbeta1 controls mitochondrial function[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(5): 856-869.
7. Kiran S, Oddi V, Ramakrishna G. Sirtuin 7 promotes cellular survival following genomic stress by attenuation of DNA damage, SAPK activation and p53 response[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 331(1): 123-141.
8. Kiran S, Chatterjee N, Singh S, et al. Intracellular distribution of human SIRT7 and mapping of the nuclear/nucleolar localization signal[J]. *FEBS J*, 2013, 280(14): 3451-3466.
9. Ford E, Voit R, Liszt G, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(9): 1075-1080.
10. Vakhrusheva O, Smolka C, Gajawada P, et al. Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice[J]. *Circ Res*, 2008, 102(6): 703-710.
11. Chen S, Blank MF, Iyer A, et al. SIRT7-dependent deacetylation of the U3-55k protein controls pre-rRNA processing[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10734.
12. Raska I, Shaw PJ, Cmarko D. New insights into nucleolar architecture and activity[J]. *Int Rev Cytol*, 2006, 255: 177-235.
13. Chen S, Seiler J, Santiago-Reichelt M, et al. Repression of RNA polymerase I upon stress is caused by inhibition of RNA-dependent deacetylation of PAF53 by SIRT7[J]. *Mol Cell*, 2013, 52(3): 303-313.
14. Grob A, Roussel P, Wright JE, et al. Involvement of SIRT7 in resumption of rDNA transcription at the exit from mitosis[J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 4): 489-498.
15. Panov KI, Panova TB, Gadal O, et al. RNA polymerase I-specific subunit CAST/hPAF49 has a role in the activation of transcription by upstream binding factor[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(14): 5436-5448.
16. Tsai YC, Greco TM, Boonmee A, et al. Functional proteomics establishes the interaction of SIRT7 with chromatin remodeling complexes and expands its role in regulation of RNA polymerase I transcription[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(5): 60-76.
17. Tsai YC, Greco TM, Cristea IM. Sirtuin 7 plays a role in ribosome biogenesis and protein synthesis[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(1): 73-83.
18. Blank MF, Chen S, Poetz F, et al. SIRT7-dependent deacetylation of CDK9 activates RNA polymerase II transcription[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(5): 2675-2686.
19. Brès V, Yoh SM, Jones KA. The multi-tasking P-TEFb complex[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(3): 334-340.
20. Barber MF, Michishita-Kioi E, Xi Y, et al. SIRT7 links H3K18 deacetylation to maintenance of oncogenic transformation[J]. *Nature*, 2012, 487(7405): 114-118.
21. Kim JK, Noh JH, Jung KH, et al. Sirtuin7 oncogenic potential in human hepatocellular carcinoma and its regulation by the tumor suppressors MiR-125a-5p and MiR-125b[J]. *Hepatology*, 2013, 57(3): 1055-1067.
22. Karim MF, Yoshizawa T, Sato Y, et al. Inhibition of H3K18 deacetylation of Sirt7 by Myb-binding protein 1a (Mybbp1a)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(1): 157-163.
23. Tang X, Shi L, Xie N, et al. SIRT7 antagonizes TGF- β signaling and inhibits breast cancer metastasis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 318.
24. Lee N, Kim D, Kim E, et al. Comparative interactomes of SIRT6 and SIRT7: Implication of functional links to aging[J]. *Proteomics*, 2014, 14(13/14): 1610-1622.
25. Shin J, He M, Liu Y, et al. SIRT7 represses Myc activity to suppress ER stress and prevent fatty liver disease[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(3): 654-665.
26. Martinato F, Cesaroni M, Amati B, et al. Analysis of Myc-induced histone modifications on target chromatin[J]. *PLoS One*, 2008, 3(11): e3650.
27. Mohrin M, Widjaja A, Liu Y, et al. The mitochondrial unfolded protein response is activated upon hematopoietic stem cell exit from quiescence[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(3): e12756.
28. Mohrin M, Shin J, Liu Y, et al. Stem cell aging. A mitochondrial UPR-mediated metabolic checkpoint regulates hematopoietic stem cell aging[J]. *Science*, 2015, 347(6228): 1374-1377.
29. Yan WW, Liang YL, Zhang QX, et al. Arginine methylation of SIRT7 couples glucose sensing with mitochondria biogenesis[J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(12): e46377.
30. Hubbi ME, Hu H, Kshitiz, et al. Sirtuin-7 inhibits the activity of hypoxia-inducible factors[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(29): 20768-20775.
31. Yu W, Fu YC, Zhou XH, et al. Effects of resveratrol on H(2)O(2)-induced apoptosis and expression of SIRT7 in H9c2 cells[J]. *J Cell Biochem*, 2009, 107(4): 741-747.
32. Aljada A, Saleh AM, Alkathiri M, et al. Altered Sirtuin 7 expression is associated with early stage breast cancer[J]. *Breast Cancer (Auckl)*, 2015, 9: 3-8.
33. Geng Q, Peng H, Chen F, et al. High expression of Sirt7 served as a predictor of adverse outcome in breast cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,

- 2015, 8(2): 1938-1945.
34. Yu H, Ye W, Wu J, et al. Overexpression of Sirt7 Exhibits Oncogenic Property and Serves as a Prognostic Factor in Colorectal Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(13): 3434-3445.
 35. Zhang S, Chen P, Huang Z, et al. Sirt7 promotes gastric cancer growth and inhibits apoptosis by epigenetically inhibiting miR-34a[J]. Sci Rep, 2015, 5: 9787.
 36. Li H, Tian Z, Qu Y, et al. SIRT7 promotes thyroid tumorigenesis through phosphorylation and activation of Akt and p70S6K1 via DBC1/SIRT1 axis[J]. Oncogene, 2019, 38(3): 345-359.
 37. Wang HL, Lu RQ, Xie SH, et al. SIRT7 exhibits oncogenic potential in human ovarian cancer cells[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(8): 3573-3577.
 38. Han Y, Liu Y, Zhang H, et al. Hsa-miR-125b suppresses bladder cancer development by down-regulating oncogene SIRT7 and oncogenic long noncoding RNA MALAT1[J]. FEBS Lett, 2013, 587(23): 3875-3882.
 39. McGlynn LM, McCluney S, Jamieson NB, et al. SIRT3 & SIRT7: potential novel biomarkers for determining outcome in pancreatic cancer patients[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0131344.
 40. Lai CC, Lin PM, Lin SF, et al. Altered expression of SIRT gene family in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Tumour Biol, 2013, 34(3): 1847-1854.
 41. Chen KL, Li L, Yang FX, et al. SIRT7 depletion inhibits cell proliferation, migration, and increases drug sensitivity by activating p38MAPK in breast cancer cells[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6767-6778.
 42. Qi H, Shi X, Yu M, et al. Sirtuin 7-mediated deacetylation of WD repeat domain 77 (WDR77) suppresses cancer cell growth by reducing WDR77/PRMT5 transmethylation complex activity[J]. J Biol Chem, 2018, 293(46): 17769-17779.
 43. Tang M, Lu X, Zhang C, et al. Downregulation of SIRT7 by 5-fluorouracil induces radiosensitivity in human colorectal cancer[J]. Theranostics, 2017, 7(5): 1346-1359.
 44. Shen X, Li P, Xu Y, et al. Association of sirtuins with clinicopathological parameters and overall survival in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(43): 74359-74370.
 45. Lee HS, Jung W, Lee E, et al. SIRT7, H3K18ac, and ELK4 immunohistochemical expression in hepatocellular carcinoma[J]. J Pathol Transl Med, 2016, 50(5): 337-344.

本文引用: 胡烨, 陈思齐, 谢妮. SIRT7生物学功能及其与肿瘤发生发展关系的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(4): 994-1000. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.031

Cite this article as: HU Ye, CHEN Siqi, XIE Ni. Progress in the biological function of SIRT7 and its development in tumorigenesis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(4): 994-1000. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.031