

ARTÍCULO DE REVISIÓN
Desregulación de TRIM25 en cáncer

ARTÍCULO DE REVISIÓN

TRIM25: UN REGULADOR TRANSCRIPCIONAL, POSTRANSCRIPCIONAL Y POSTRADUCCIONAL DESREGULADO EN CÁNCER

Eva Guadalupe Palacios-Serrato (1), Karen Haidee Medina-Abreu (1), Enrique Oropeza-Martínez (1), Marina Macías-Silva (2), Ángeles C. Tecalco-Cruz* (1)

(1) Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México (UACM), Ciudad de México, México. (2) Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México.

*Autor de correspondencia correo E: angeles.tecalco@uacm.edu.mx

RESUMEN

La familia de proteínas con motivos tripartita (TRIM) participa en varios procesos celulares debido a su versatilidad funcional por sus diferentes dominios. En general, la mayoría de las proteínas TRIM se caracterizan principalmente por su función enzimática como ligasas E3 de ubiquitina. TRIM25 es una proteína miembro de la familia de proteínas TRIM que, además de actuar como ligasa E3 de ubiquitina, funciona como ligasa E3 de ISG15 en el proceso postraduccional conocido como ISGilación. Además, TRIM25 es capaz de asociarse al DNA y al RNA y modular la expresión génica a nivel transcripcional y postranscripcional. En este trabajo se revisan las características de TRIM25 y la relevancia de su multifuncionalidad en el desarrollo y progresión del cáncer.

PALABRAS CLAVE

TRIM25,
proteína multifuncional,
cáncer

ABSTRACT

The protein family containing tripartite motif (TRIM) is involved in several cellular processes because of its functional versatility due to its different domains. TRIM proteins are mainly characterized by their enzymatic function as E3-ubiquitin ligases. TRIM25 is a member of the TRIM protein family that acts as E3-ubiquitin ligase and E3 ligase for ISG15 in a post-translational process known as ISGylation. Moreover, TRIM25 can associate with DNA and RNA and modulate gene expression at transcriptional and post-transcriptional levels. In this paper, we review the characteristics of TRIM25 and the relevance of its multifunctionality in cancer development and progression.

KEYWORDS

TRIM25,
multifunctional protein,
cancer

Introducción

Las proteínas de la familia de proteínas de motivos tripartita (TRIM), desempeñan funciones complejas, cruciales en diversos procesos biológicos, entre los que destacan la proliferación y diferenciación celular, la apoptosis (1) y la inmunidad innata (2-5). En consecuencia, su desregulación se asocia con diferentes enfermedades; destaca el hecho de que actualmente se estima que un tercio de todas las proteínas TRIM están involucradas en procesos oncogénicos (1,6,7).

La estructura de las proteínas TRIM contiene una región conservada en el extremo amino terminal (N-terminal) compuesta de un dominio RING (*Really Interesting New Gene*, por sus siglas en inglés), seguido de uno o dos dominios de caja B (por su nombre en inglés *B-box*) y un dominio de hélice superenrollada (por su nombre en inglés *coiled-coil*) (1,3). Sin embargo, no todas las proteínas TRIM contienen un dominio RING; en humano se han identificado 8 proteínas TRIM que no lo poseen (2).

Por otro lado, en el extremo carboxilo terminal (C-terminal) de las proteínas TRIM se localiza una región variable que posee diferentes dominios. Debido a esta región, las proteínas TRIM se dividen en once subclases según el dominio presente; algunos de éstos son: PRY/SPRY (*SPla and the RYanodine Receptor*, también llamado 30.2), PHD-BROMO (del inglés *homeodomain-bromodomain*), Cos (*C-terminal subgroup One Signature*, por sus siglas en inglés), FN3 (*Fibronectin type III domain*), NHL (dominio que lleva el nombre de las 3 proteínas en las que se identificó por primera vez: *NCL-1*, *HT2A* y *LIN-41*), ARF (*ADP Ribosylation Factor-like domain*), MATH (*Meprin And TRAF Homology domain*), FIL (*Filamin-Type Immunoglobulin domain*) y TM (*Transmembrane domain*) (8).

Alteraciones como delección génica, traslocación, pérdida de heterocigosidad, sobreexpresión, y expresión disminuida pueden afectar los niveles y la función de TRIM25, promoviendo la progresión tumoral y metástasis con importantes implicaciones en la resistencia a terapias anticancerígenas (9).

TRIM25: del gen a la proteína

Inicialmente, *TRIM25* fue identificado como un gen inducido en respuesta a los estrógenos. El elemento de respuesta a los estrógenos se identificó en la región 3' no traducida (3'UTR) de *TRIM25*, donde actúa como un potenciador o *enhancer*, incrementando la expresión de *TRIM25* a nivel transcripcional en células de cáncer de mama (10). Debido a esta característica, la proteína codificada es conocida como proteína con dedos de zinc sensible a estrógeno o

EFP; sin embargo, actualmente es mejor conocida como TRIM25, y consta de 630 aminoácidos y un peso aproximado de 71 KDa (11).

El gen que codifica para la proteína TRIM25 está organizado en 9 exones, y se encuentra localizado en el brazo largo 22 del cromosoma 17 (12). Mutaciones en los genes *TRIM* han sido relacionados con trastornos del desarrollo, musculares y neurológicos (13). Por ejemplo, en una familia con demencia de edad temprana por herencia autosómica dominante, se identificó una mutación de *TRIM25* que resulta en una proteína truncada no funcional incapaz de oligomerizarse (14).

Similar a otros miembros de la familia TRIM, TRIM25 se caracteriza por contener en su extremo amino terminal una región conservada compuesta por un dominio RING, uno o dos dominios de caja B, y un dominio hélice superenrollada; mientras que en el extremo carboxilo terminal, se localiza el dominio PRY/SPRY (Fig.1A) (2,3).

Dominios estructurales y funciones de la proteína TRIM25

En tejidos humanos normales, TRIM25 se ha localizado principalmente en placenta, útero, glándula tiroides, aorta y bazo. En contraste, en diversos tipos de cáncer se ha reportado incremento de sus niveles (15). Respecto a sus funciones, se ha sugerido que TRIM25 participa en múltiples procesos biológicos; principalmente en procesos del sistema inmune, de vías de señalización, en la regulación de la transcripción de diversos genes y la organización de la matriz extracelular; sin embargo, la comprensión de su mecanismo de acción es escasa. La localización celular de TRIM25 se ha detectado mayoritariamente en el citoplasma, los gránulos de estrés citoplasmático y el núcleo celular, lo que sugiere que posee una diversidad funcional en distintos compartimentos celulares (16). Además, se ha identificado que los dominios estructurales de TRIM25 están implicados en diversas funciones importantes, como se describe a continuación.

Dominio RING de TRIM25. Este dominio es clave en su actividad como ligasa E3 de ubiquitina e ISG15. El dominio RING es una estructura de dedos de zinc rico en cisteínas, al que se le atribuye una función como ligasa E3 de ubiquitina (Fig.1B) (17). El proceso de ubiquitinación involucra tres tipos de enzimas: E1, E2 y E3. Las proteínas que contienen este dominio pueden presentar especificidad funcional gracias a la amplia variedad y diversidad de los dedos RING (18). Aunque la ubiquitinación por TRIM25 es mediada principalmente por el dominio

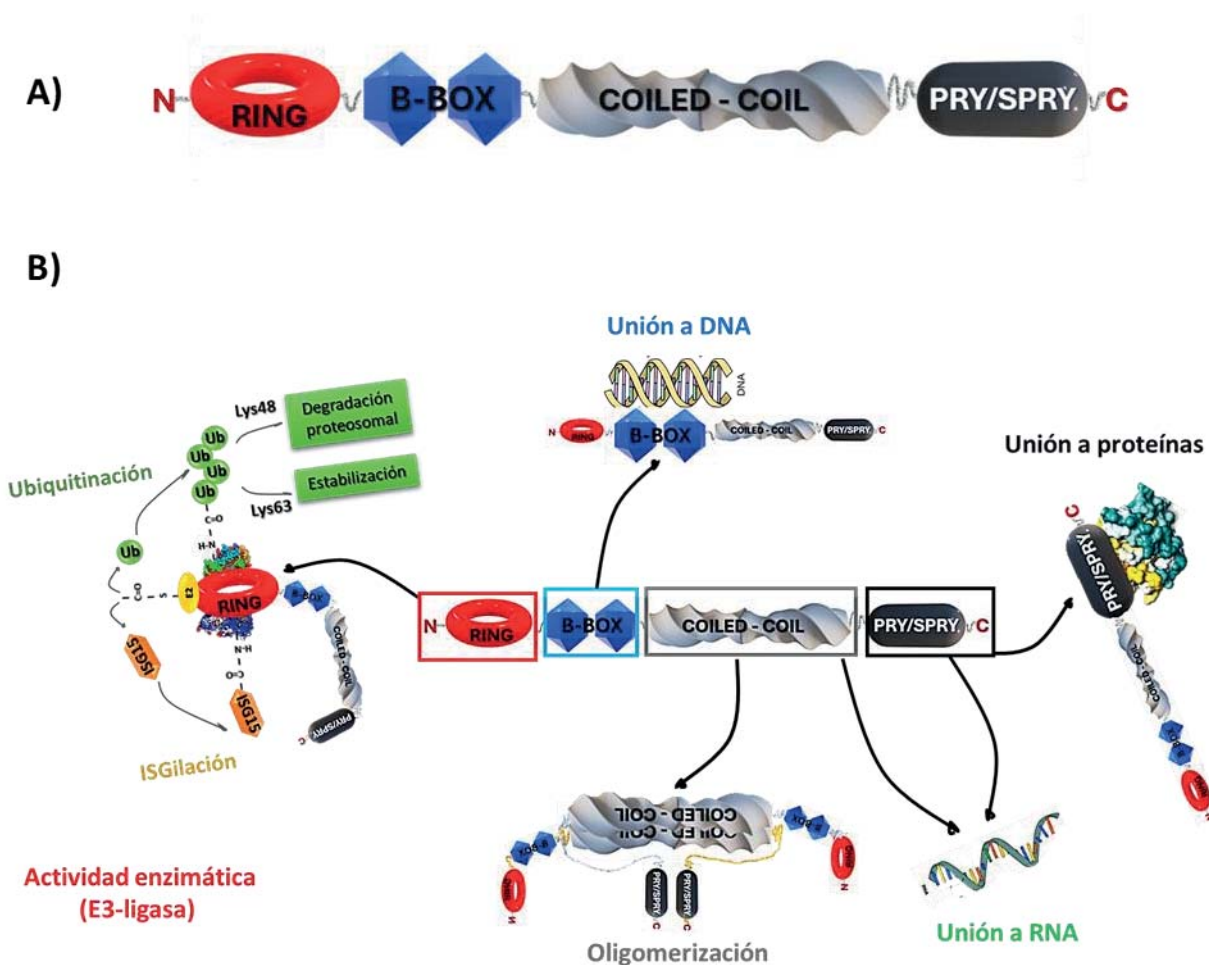


Figura 1. Representación de los dominios de la proteína TRIM25. A) Estructura de TRIM25 B) Función asociada a cada dominio. El dominio RING presenta actividad enzimática como E3 ligasa de ubiquitina mediante la poliubiquitinación en el residuo de K48 para degradación proteosomal y en el residuo K63 para mecanismos de estabilización. La actividad enzimática como ligasa E3 de ISG15 también es determinada por este dominio. Las cajas B son dedos de zinc involucrados con la unión a DNA. La hélice superenrollada es el dominio encargado de la oligomerización de TRIM25 y su unión a RNA. El dominio PRY-SPRY interviene en la interacción proteína y la interacción con RNA. Para que TRIM25 sea una proteína activa, son necesarias funciones cooperadoras entre dominios. *Imagen creada con imágenes 3D del archivo de Power Point. Microsoft 365.*

RING, los dominios de caja B, hélice superenrollada y PRY/SPRY están vinculados estructural y funcionalmente con el dominio RING, y llevan a cabo una función cooperadora (19-22).

TRIM25 media la ubiquitinación de múltiples proteínas blanco, a menudo proteínas de unión a RNA, mediante la formación de un enlace covalente entre su motivo de unión LRLGGG y un residuo de lisina en la proteína blanco. A la fecha, se han identificado varios sustratos individuales para TRIM25 en los que la poliubiquitinación a través de la K48 promueve la degradación proteosomal, mientras que la poliubiquitinación dependiente de K63 se ha asociado a mecanismos de estabilidad de complejos proteicos (Fig.1B) y a cambios en la localización o en la acti-

vidad de los sustratos (23,24). Entre las proteínas marcadas para su degradación por TRIM25, destaca la proteína antiviral con dedos de zinc (ZAP) (25).

Además, se ha identificado que la interacción de TRIM25 con Lin28a (*Protein lin-28 homolog A*) es necesaria para la degradación del precursor de let-7 (del inglés *lethal-7*) por Tut4 (*Terminal uridylyltransferase 4*) (26). También se ha descrito la ubiquitinación para la degradación de Keap1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*), UPF1 (*Up-frame-shift protein 1*) y NME1 (*Nucleoside Diphosphate Kinase 1*) así como la ubiquitinación para estabilizar a G3BP1/2 (*Ras GTPase-activating protein-binding protein 1*) y PABPC4 (*Polyadenylate-binding protein 4*) mediada por el dominio RING de TRIM25 (24,27).

TRIM25 media la ubiquitinación (vía K63) del receptor citosólico de reconocimiento a patrones, RIG-I (28-30), facilitando que RIG-I pueda reconocer el RNA viral, interactuar con MAVS (*Mitochondrial antiviral-signaling protein*) y así activar diversas vías de señalización involucradas con la producción de interferones (31). Algunas proteínas virales inducen la auto-ubiquitinación de TRIM25, y con esto, la inactivación del señalosoma RIG-I que es utilizada como mecanismo de evasión a la respuesta inmune (32).

El dominio RING de TRIM25 también ha sido señalado como responsable de su función de ligasa E3 de ISG15 (por su nombre en inglés, *interferon-stimulated gene 15*) (33,34). Al respecto, la ISGilación es una modificación postraducciona parecida a la ubiquitinación. En la ISGilación, ISG15, una proteína similar a la ubiquitina, con un peso de 15 kDa, se une a sus proteínas blanco mediante una serie de reacciones enzimáticas similares a las implicadas en la ubiquitinación, involucrando una enzima E1 encargada de la activación de ISG15 (ubiquitina en el caso de ubiquitinación), una enzima E2 de conjugación y una enzima con actividad de ligasa E3 responsable de la formación del enlace peptídico entre ISG15 con su proteína blanco. Se conocen pocas proteínas modificadas por ISGilación en comparación con otras modificaciones postraduccionales; y algunas de las que se conocen no han sido completamente caracterizadas. Un ejemplo es la proteína 14-3-3 σ , la cual está implicada en la regulación de un largo espectro de rutas de señalización, y se ha evidenciado que es modificada por ISGilación (34,35). Weiguo Zou, Ji Wang, y Dong-Er Zhang inicialmente demostraron que TRIM25 es una proteína con función como ligasa E3 de ISG15 en la ISGilación de 14-3-3 σ . Un año más tarde, mediante ensayos de mutagénesis, estos mismos investigadores determinaron la importancia de un residuo de lisina en la posición 117 de TRIM25 como sitio de ISGilación, indicando que TRIM25 se puede autoISGilar y así, regular negativamente su actividad como ligasa E3 de ISG15 en la ISGilación de 14-3-3 σ (33).

Las cajas B y el dominio hélice-superenrollada. Los dominios de caja B se distinguen por la interacción coordinada de uno o dos átomos de zinc con el grupo tiol de residuos de cisteína y átomos de nitrógeno de residuos de histidina en la proteína que posee dicho dominio. Generalmente, se encuentran en proteínas con función de factores de transcripción, participando como mediadores de la unión con el DNA, con ribonucleoproteínas, proto-oncoproteínas y ligasas E3. La presencia de cajas B está involucrada en la estabilización de la estructura

terciaria de las proteínas que lo contienen (36), y al poseer una estructura similar a los dominios RING, se ha sugerido que adquieren la funcionalidad de ligasa E3 (19). La presencia de cajas B mejora la actividad de TRIM25 en la formación del complejo entre el dominio RING y una enzima E2 unida con ubiquitina en la ubiquitinación (37). Además, los dominios de cajas B en TRIM25 se han señalado como participantes importantes en la unión al DNA (Fig.1B) (38). Aunque se ha demostrado la capacidad de unión de TRIM25 al DNA a través de sus cajas B, lo que sugiere su actividad como factor de transcripción, no se conoce el elemento de respuesta y los mecanismos regulatorios implicados a nivel transcripcional (38,39).

Por otro lado, el dominio hélice superenrollada está conformado por dos o más cadenas α -helicoidales (40), comprende una espiral antiparalela, con un patrón distintivo y simétrico que se conserva en toda la familia TRIM. TRIM25 se dimeriza formando horquillas antiparalelas mediante la interacción de los dominios hélice superenrollada (41,42). Diversos autores señalan que la dimerización de TRIM25 (Fig.1B) es necesaria para que sea una proteína funcional y para las interacciones proteína-proteína (29,37,43). Por ejemplo, se identificó que la proteína no estructural del virus de la gripe A o NS1, se une al dominio hélice superenrollada de TRIM25, impidiendo así la formación del dímero y con esto la actividad enzimática involucrada en la ubiquitinación de RIG-I, dando como consecuencia una respuesta inmune ineficaz en el huésped (21).

Dominio PRY/SPRY. Se conoce que la familia de proteínas de dominios SPRY se subdivide en las que contienen el dominio PRY-SPRY o caja B30.2, las que contienen una extensión del dominio PRY en el extremo amino terminal y las que solo tienen el dominio SPRY. El dominio PRY-SPRY actúa como un módulo de interacción proteica que está implicado en diversos procesos biológicos que involucran la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa (44). Al respecto, hace algunas décadas, TRIM25 fue identificada como proteína de unión a RNA (45-47), y más tarde, mediante ensayos EMSA (por sus siglas en inglés, *electrophoretic mobility shift assay*), se determinó que el dominio PRY-SPRY estaba directamente ligado a esta función (20,48). Por lo tanto, el dominio PRY-SPRY se identificó también como mediador de la actividad de TRIM25 como proteína de unión a RNA (Fig.1B) (22). Estos datos, concuerdan con resultados obtenidos mediante análisis de interactoma de RNAm de células HeLa, en los que se identificó a TRIM25 como proteína de unión a RNA (47).

Es de notar que los datos más recientes señalan al dominio PRY-SPRY como el principal responsable de la interacción de TRIM25 con el RNA (Fig.1B) (23,28,49). Sin embargo, la identidad del dominio de unión al RNA de TRIM25 sigue siendo investigada, ya que originalmente se identificó que el dominio de hélice superenrollada mediaba esta interacción (42,46). No obstante, Sánchez y colaboradores identificaron que ambos dominios están conectados entre sí mediante una región rica en lisinas, favoreciendo así su interacción y un cambio conformacional de TRIM25 para llevar a cabo una función cooperativa de unión al RNA (50). Basados en estos datos, puede sugerirse que tanto dominio PRY/SPRY como el dominio de hélice superenrollada parecen estar implicados en la interacción de TRIM25 con el RNA.

Mecanismos de regulación

Regulación a nivel transcripcional. El gen que codifica para *TRIM25* contiene una secuencia consenso de respuesta a estrógenos en la región 3'UTR que actúa como un *enhancer*, capaz de potenciar su transcripción en respuesta a estrógenos (Fig.2B).

Inoue y colaboradores sugieren que la expresión de *TRIM25* es dependiente de estrógenos, a través de un mecanismo que involucra al receptor de estrógenos alfa como un factor de transcripción activado por estrógeno que se une a dicha región *enhancer* (10). Por otro lado, mediante ensayos de luciferasa se reveló la presencia de un elemento funcional de respuesta estimulada por interferón (ISRE) en el primer intrón del gen de *TRIM25* (Fig.2A). Investigaciones posteriores han demostrado que el ISRE es reconocido por el factor transcripcional STAT1 (*Signal transducer and activator of transcription 1*) y se sugirió que la expresión de *TRIM25* en ciertos tipos de tejidos depende de la señalización por interferones (IFN) (51).

TRIM25 es regulada negativamente por moléculas de RNA no codificantes. Se han identificado algunos microRNA con capacidad de modular la expresión de *TRIM25* a nivel postranscripcional (Fig. 2B). Por ejemplo; en un estudio realizado en el contexto de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), se identificó, mediante ensayos de luciferasa, que el miR-365 puede modular a *TRIM25* a un nivel postranscripcional (52).

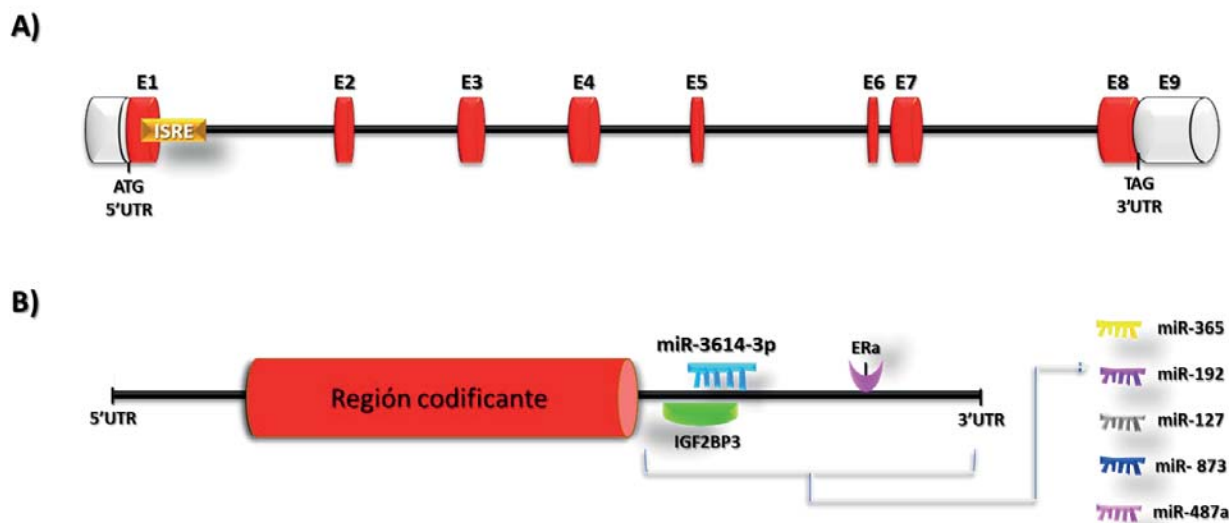


Figura 2. Mecanismos asociados con la regulación de la expresión y los niveles de TRIM25 en el contexto de cáncer. A) Estructura del gen *TRIM25*. Se marca en un recuadro amarillo el sitio ISRE (Elemento de respuesta estimulado por interferón) en el intrón 1. B) Estructura del mRNA que codifica para *TRIM25* se muestra en rojo. Se muestra el elemento de respuesta al receptor de estrógenos alfa (ERα) en el 3'UTR, el cual está implicado en la potenciación de la transcripción de *TRIM25*. Se muestran también el sitio de unión IGF2BP3 y miR-3614-3p relacionado con su regulación a nivel postranscripcional. La flecha gris indica algunos microRNA (miR) que regulan negativamente la expresión de *TRIM25*. Imagen creada con imágenes 3D del archivo de Power Point. Microsoft 365.

El gen que codifica para *TRIM25*, también contiene la secuencia para generar un microRNA, el miR-3614-3p, el cual reprime la expresión de *TRIM25* a nivel postranscripcional al unirse a su región 3'UTR. De manera interesante, Zhenzhen Wang y colaboradores identificaron que la proteína 3 de

unión al RNAm del factor de crecimiento, similar a la insulina tipo 2 o IGF2BP3, puede competir por el mismo sitio de unión de miR-3614-3p (Fig. 2B), favoreciendo el incremento de los niveles de *TRIM25*. IGF2BP3 también puede inhibir la maduración de miR-3614-3p y de esta manera promover

que los niveles de TRIM25 no se vean afectados por el miR-3614-3p maduro. Mediante la sobreexpresión de miR-3614-3p y silenciamiento de IGF2BP3, se suprimió la expresión de *TRIM25*, afectando el crecimiento y la proliferación de las células de cáncer de mama (53).

En el contexto del carcinoma hepatocelular (HCC), se han señalado algunos microRNA involucrados en la regulación negativa de la expresión de *TRIM25*, por ejemplo, el miR-192. J. Wang y colaboradores, mediante análisis bioinformático, encontraron que *TRIM25* contiene los posibles sitios de unión para miR-192 y demostraron que la expresión de *TRIM25* disminuye al sobreexpresar dicho miRNA. De manera importante destacaron que el lncRNA *XIST* (por sus siglas en inglés, *long noncoding RNA X-inactive specific transcript*) podría regular positivamente la expresión de *TRIM25* al unirse directamente al miR-192, acelerando así la aparición y el desarrollo de HCC (54). Por otro lado, Wei Zhang y su grupo de investigación identificaron que *TRIM25* es modulado por el miR-127-5p. Además, evidenciaron que el RNA circular hsa_circ_0026134 puede actuar como un regulador positivo de la expresión de *TRIM25* a través de su actividad como “esponja” del miR-127-5p (55). Otro miRNA involucrado en la supresión de la expresión de *TRIM25*, es el miR-487a-3p, identificado por Lihang Yu y Yu R (56).

TRIM25 es blanco de algunas modificaciones postraduccionales. En su estructura, TRIM25 presenta múltiples sitios capaces de ser fosforilados que fueron identificados mediante análisis proteómicos. En la mayoría de los casos, se desconoce la enzima encargada de dicha fosforilación y la función de esta modificación postraduccional. Hasta el momento, solo se ha descrito la función de la fosforilación de TRIM25 en la tirosina 278 (Y278) (57). Lee NR y su grupo de investigación evidenciaron la disminución de la actividad de TRIM25 como ligasa E3 de ubiquitina al generar proteínas deficientes de tirosina en la posición 278, lo que sugiere que este evento de fosforilación interviene en la actividad de la ligasa E3 de TRIM25. Así mismo, se identificó que la cinasa de tirosinas, c-Src es capaz de inducir la fosforilación de Y278 en TRIM25, y que, además, el dominio PRY-SPRY de la misma es decisiva para el reclutamiento de c-Src. Con estos datos, concluyeron que la fosforilación de la tirosina 278 de TRIM25 por c-Src es crucial para la actividad enzimática de TRIM25 (57). Es probable que otras modificaciones postraduccionales no reportadas aún puedan contribuir en la modulación de la actividad de TRIM25.

TRIM25 en cáncer

Estudios recientes han evidenciado cambios en la expresión de algunas proteínas TRIM en los procesos de carcinogénesis y metástasis, principalmente en los contextos de cáncer de mama, próstata, ovario y endometrio (58). De acuerdo con diversas bases de datos obtenidos del atlas del genoma del cáncer (TCGA), *TRIM25* se encuentra desregulado en tumores malignos respecto al tejido normal. Por ejemplo, utilizando los datos de valores de expresión depositados en GEPIA (*Gene Expression Profiling Interactive Analysis*) (59), se observaron cambios estadísticos significativos en la expresión de TRIM25 en diversos tipos de cáncer (Tabla 1). La expresión de *TRIM25* muestra una sobreexpresión en cuatro tipos de cáncer, mientras que en los seis restantes se observó una disminución de su expresión con respecto al tejido normal. Estos datos sugieren que la desregulación de *TRIM25* puede ser

Tipo de cáncer	Expresión de <i>TRIM25</i> respecto al tejido correspondiente no canceroso.
Carcinoma corticosuprarrenal (ACC)	Disminuida
Colangiocarcinoma (CHOL)	Incrementada
Linfoma difuso de células B grandes (DLBC)	Disminuida
Glioblastoma (GBM)	Incrementada
Leucemia mieloide aguda (LAML)	Incrementada
Gliomas de bajo grado (LGG)	Incrementada
Adenocarcinoma de pulmón (LUAD)	Disminuida
Carcinoma de células escamosas de pulmón (LUSC)	Disminuida
Timoma (THYM)	Disminuida
Carcinosarcoma uterino (UCS)	Disminuida

Tabla 1. Desregulación de la expresión de *TRIM25* en diferentes tipos de cáncer en comparación con el tejido sano. Se muestran los diez tipos de cáncer que presentan cambios estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en la expresión de *TRIM25* en comparación con el tejido no canceroso, de acuerdo con la base de datos GEPIA (*Gene Expression Profiling Interactive Analysis*, <http://gepia.cancer-pku.cn/>).

diferencial dependiendo del tipo de cáncer. A continuación, se discuten algunas de las evidencias experimentales reportadas hasta ahora, sobre la desregulación de la expresión de *TRIM25* en algunos tipos de cáncer. Algunos de los resultados obtenidos de las bases de datos públicas pueden contrastar con algunos estudios reportados en la literatura, lo cual podría estar relacionado con los subtipos moleculares de cada tipo de cáncer por lo tanto se requieren más investigaciones que aborden la participación de TRIM25 desde un aspecto molecular.

La sobreexpresión de *TRIM25* en el cáncer de mama. El cáncer de mama es la principal causa de muerte en mujeres a nivel mundial. Más del 70% de los tumores mamarios malignos expresan al receptor de estrógeno alfa (ERα), lo que provoca que sean dependientes de hormonas estrogénicas (60). TRIM25 podría ser un blanco molecular útil para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento en este tipo de tumores (61), considerando que se ha reportado que TRIM25 se asocia con la degradación de supresores tumorales. Por ejemplo, TRIM25 es capaz de llevar a cabo la poliubiquitinación del regulador negativo del ciclo celular 14-3-3σ para promover su degradación, favoreciendo la proliferación celular (35). También TRIM25 media la degradación de ATBF1 (*AT motif binding factor 1*) (62), un regulador positivo de la expresión de *ZEB1* (*Zinc finger E-box binding homeobox 1*) (Fig. 3), factor de transcripción encargado de la represión de la expresión de *E-cadherina* y la inducción de la transición epitelio-mesenquimal o EMT en cáncer de mama (63). Además, TRIM25 media la ubiquitinación de la proteína AZGP1 (*Zinc-alpha-2-glycoprotein*), una glicoproteína altamente expresada en cáncer de mama que correlaciona negativamente con la supervivencia de pacientes con este tipo de tumores (64).

Adicionalmente, a través de un análisis de interactoma e inmunoprecipitación de DNA y RNA, se sugirió que TRIM25 puede actuar como un regulador de los tumores mamarios malignos metastásicos que son independientes de hormonas, estableciendo un patrón de diversos blancos a nivel transcripcional y postranscripcional (39). También cabe mencionar que el gen de *TRIM25* resulta ser hospedero del miR-3614 en células de cáncer de mama dependiente de hormonas. (53). Esto es importante debido a que la expresión de *AKT3* y *HDAC1* disminuye en respuesta a la sobreexpresión de miR-3614, ocasionando una disminución en la invasividad de células derivadas de cáncer de mama (65). En conjunto, estos estudios sugieren que TRIM25 podría estar implicado en la progresión de los diferentes tipos de cáncer de mama.

La sobreexpresión de *TRIM25* en otros tumores malignos dependientes de hormonas. TRIM25 también participa en la promoción de algunos tipos de cáncer relacionados con el sistema endócrino, además del cáncer de mama (58). En lo que respecta a líneas celulares derivadas de cáncer de ovario se demostró que los niveles de la proteína TRIM25, así como su expresión, se encontraban elevadas (66). En el caso del cáncer endometrial, TRIM25 promueve el crecimiento tumoral a través de la modulación de la vía de señalización del factor nuclear κB (NFκB) y la degradación de la proteína 14-3-3σ (67). En el cáncer de próstata, mediante un ensayo de *knockdown* de *TRIM25*, se reactivó la función de p53 y como consecuencia se inhibió el crecimiento tumoral, además se activó la apoptosis; esto sugiere que TRIM25 podría estar participando como regulador negativo de p53 y de la vía de apoptosis, promoviendo el crecimiento de células tumorales (6). Sin embargo, se ha señalado que TRIM25 dirige la degradación de ERG (*Ets related gene*, por sus siglas en inglés), vía el sistema ubiquitinaproteosoma; un factor de transcripción sobreexpresado en el 40% de los tumores de próstata. A pesar de que TRIM25 media la degradación de ERG, la deubiquitinasa USP9X revierte la ubiquitinación de dicho factor (68).

Función de TRIM25 en el cáncer de hígado y colangiocarcinoma. El cáncer de hígado es el sexto cáncer más común en el mundo; el carcinoma hepatocelular (HCC) es la forma más común de este tipo de cáncer ya que representa el 90% de los casos. La infección por el virus de la hepatitis B y C son los principales factores de riesgo para el HCC (69). En este tipo de cáncer, se identificó que TRIM25 se puede estar uniendo a la región del sitio de inicio de la transcripción (TSS) del gen *PML*, probablemente por la participación de sus dominios de cajas B y así estar regulando negativamente su expresión e induciendo la proliferación celular. Además, se encontró que TRIM25 se encuentra altamente autoubiquitinado en cáncer de hígado, pero OTUD5 lo puede deubiquitinar (38). Liu y su grupo de investigación identificaron que TRIM25 se encuentra sobreexpresado en el carcinoma hepatocelular (HCC) y que correlaciona con una baja supervivencia de los pacientes. La expresión de *TRIM25* se asocia positivamente con la expresión de *Nrf2* (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) y negativamente con la expresión de Keap1. Keap1 es un inhibidor de Nrf2, por lo que TRIM25, al promover la ubiquitinación degradativa de *Keap1*, aumenta los niveles de Nrf2 y promueve el crecimiento tumoral (27). No obstante, TRIM25 podría actuar como inhibidor de la progresión metastásica del carcinoma hepatocelular

al mediar la poliubiquitinación de la proteína 1 asociada a metástasis (MTA1) vía K48 (70).

Además, la baja expresión de *AZGP1* previamente había sido identificada como indicadora de mal pronóstico en pacientes con carcinoma hepatocelular. De manera interesante, Yun y colaboradores identificaron que la expresión deficiente o casi inexistente de *AZGP1* en colangiocarcinoma (ACC), un tumor maligno que se desarrolla en el epitelio biliar, es causada por la degradación mediada por *TRIM25* vía ubiquitinación. De esta manera, altos niveles de *TRIM25* en tejido derivado de pacientes con ACC y

bajos niveles de *AZGP1*, correlacionan con una supervivencia limitada en este tipo de pacientes (71).

TRIM25 en la leucemia mieloide aguda. La leucemia mieloide aguda (LMA) es el tipo de leucemia más común en la población adulta. Se caracteriza por un crecimiento y diferenciación anormal de las células madre hematopoyéticas y da como resultado una acumulación de precursores mieloides inmaduros en la médula ósea y la sangre periférica (72). En un estudio se determinó que la sobreexpresión de *TRIM25* en LMA contribuye significativamente a la proliferación, invasión, y migración de las células

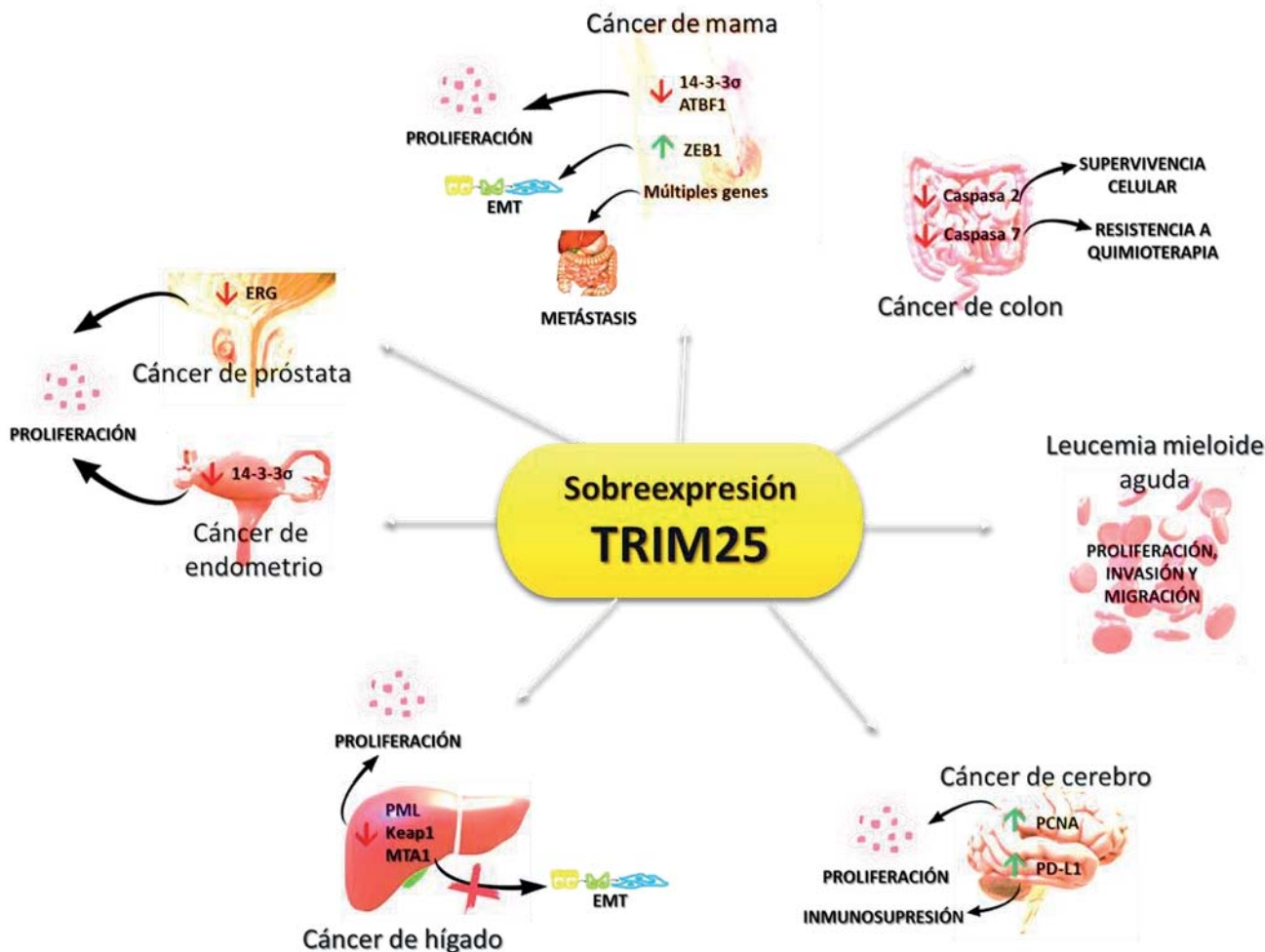


Figura 3. Efectos de la sobreexpresión de *TRIM25* en diversos tipos de cáncer. La flecha roja hacia abajo indica regulación negativa por *TRIM25* y la flecha verde hacia arriba indica regulación positiva por *TRIM25* de sus diferentes blancos. Abreviaturas: EMT, Transición epitelio-mesenquimal. *Imagen creada con imágenes de acceso libre y 3D del archivo de Power Point. Microsoft 365.*

derivadas de pacientes con este cáncer. También se identificó que el miR-137 inhibe la expresión de *TRIM25* en células de la sangre de pacientes con LMA (73).

RIG-I se sobreexpresa durante la diferenciación granulocítica de las células de leucemia promielocítica aguda (LPA). Song-Fang Wu y su grupo de inves-

tigación describieron que RIG-I promueve la diferenciación mieloide mediante la interacción con el RNA mensajero de *TRIM25*, aumentando su estabilidad. Además, proponen que RIG-I podría promover la ISGilación aumentando la expresión transcripcional de *TRIM25* y genes clave en dicha vía, mediante la cooperación con *STAT1* e *IRF1*; inter-

vinando así, en el proceso de diferenciación mieloide y la respuesta terapéutica en LPA (30).

TRIM25 en tumores del sistema nervioso central.

Los tumores cerebrales son un tipo de tumores del sistema nervioso central (SNC). Los tumores de grado 1 del SNC son curables si se pueden extirpar quirúrgicamente; mientras que los tumores de grado 4 son altamente malignos y, en ausencia de un tratamiento eficaz, pueden conducir a la muerte en períodos de tiempo relativamente cortos. Al respecto, el glioblastoma es el único glioma difuso de tipo adulto de grado 4 (74,75). Mediante los análisis *in silico* se observó que *TRIM25* está incrementado en pacientes con gliomas de alto y bajo grado, lo cual se asocia con un pronóstico desfavorable. Mau Xu Ge y colaboradores comprobaron que *TRIM25* promueve la proliferación celular, la expresión del ligando de muerte programada o *PD-L1* y la importación de *NF-κB* al núcleo (Fig. 3), contribuyendo a un microambiente inmunosuprimido en los gliomas. Así mismo, la reducción de la expresión de *TRIM25* condujo a la reducción de la expresión de genes relacionados con proliferación, entre los que destacan; *PCNA* (*Proliferating cell nuclear antigen*), *XIAP* (*X-linked inhibitor of apoptosis protein*), *CCNB1* (*Cyclin B1*) y *CCND1* (*Cyclin D1*) (76). Además, Yike Chen y colaboradores identificaron que *TRIM25* promueve el crecimiento, migración e invasión celular de células de glioblastoma, a través de mediar la ubiquitinación del factor de splicing *NONO* implicado en la modulación de la expresión de *PRMT1* y *c-MYC* (77).

Otro estudio que revela la participación de *TRIM25* en glioblastoma, es el realizado por Ma Q. y su grupo de investigación. Ellos evidenciaron la ubiquitinación degradativa de *CHKα*, una proteína asociada con actividad protumoral mediada por *TRIM25*. La enzima glicolítica enolasa-1 (*ENO1*) se une a *CHKα* (*Choline kinase α*) e impide la unión de *TRIM25*, su ubiquitinación, y su posterior degradación proteosomal. En consecuencia, la interacción *ENO1/CHKα* aumenta los niveles de *CHKα*, el metabolismo de la colina, y la aceleración del crecimiento de células de glioblastoma, asociándose con un mal pronóstico (78).

Adicionalmente, se describió que *TRIM25* inhibe el estrés oxidativo y la muerte celular ferroptótica en células de glioma bajo tratamiento con temozolomida vía *Keap1-Nrf2* (79). *TRIM25* media la ubiquitinación degradativa de la inositol-1,4,5-trifosfato (*IP3*) cinasa B (*ITPKB*). Yuanliang Yan y colaboradores identificaron, mediante análisis proteómicos, que *ITPKB* se encuentra sobreexpresada en pacientes con glioblastoma recurrente que fueron sometidos a terapia con temozolomida, lo que

correlaciona con supervivencia limitada en pacientes con glioma. Con ensayos de inmunoprecipitación demostraron que la interacción entre *TRIM25* e *ITPKB* era más débil en líneas celulares resistentes a temozolomida en comparación con lo sucedido a las células sensibles a dicho fármaco. Así mismo, identificaron que la disminución de la fosforilación de *TRIM25* en la posición serina 100 (*S100*) en muestras de glioblastoma recurrentes conduce a una ubiquitinación debilitada de *ITPKB*. Esto ocasiona un incremento de la estabilidad de *ITPKB*, teniendo efecto en la producción de ROS y promoviendo así la resistencia al tratamiento (80).

Evidencias experimentales de la expresión de TRIM25 en cáncer de colon y cáncer de pulmón.

Los cánceres de colon y de pulmón son los tipos de cáncer más comúnmente diagnosticados en adultos de 65 años o más, en todo el mundo. En general, pacientes con cáncer de colon tienen una supervivencia relativa mayor a 5 años que los pacientes con cáncer de pulmón (81). Nasrullah y colaboradores, evidenciaron que *TRIM25* es una proteína de unión al transcrito de caspasa-2 y que inhibe su traducción, esto podría incrementar la supervivencia de las células tumorales y la resistencia a fármacos quimioterapéuticos (82). *TRIM25* también puede estar regulando negativamente la expresión de caspasa 7, a través de la unión directa con su mRNA mediante el dominio *PRY/SPRY*, y mediante su interacción con la ribonucleoproteína nuclear heterogénea *H1* (*hnRNPH1*). Esto tiene como consecuencia un incremento en la resistencia a fármacos quimioterapéuticos (83). Zhou y colaboradores, identificaron que una mayor expresión de *TRIM25* se asocia con mayor recurrencia, y un peor pronóstico para el paciente con cáncer colorrectal y con la resistencia a oxaliplatino (*OXA*) (84). En el contexto de cáncer de pulmón, *TRIM25* se encuentra sobreexpresada (85), induciendo la poliubiquitinación del supresor tumoral *PTEN* (86). Además, la sobreexpresión de *TRIM25* en este cáncer se correlaciona con el grado de diferenciación, el estadio tumoral y la metástasis vía los ganglios linfáticos. De manera interesante, *TRIM25* media la ubiquitinación de *IGF2BP*, para lo cual requiere su interacción con el RNA circular *circNDUFB2*, lo que resulta en la reducción del crecimiento y la metástasis (87).

Discusión

Los datos reportados hasta ahora sugieren que *TRIM25* es una proteína multifuncional implicada en cáncer. Sin embargo, se requieren más estudios para entender mejor los siguientes puntos. Primero, se ha evidenciado que *TRIM25* participa promoviendo la ubiquitinación y ubiquitinación de proteínas


blanco al actuar como una ligasa E3 de ISG15 y ubiquitina, respectivamente. No obstante, la mayoría de los blancos reportados para TRIM25 son proteínas destinadas a la ubiquitinación, debido a que pocas proteínas modificadas por ISGilación han sido identificadas hasta ahora en comparación con otras modificaciones postraduccionales. Además, TRIM25 puede actuar como una ligasa E3 para ISG15 o ubiquitina, pero se desconoce si puede desempeñar ambas actividades simultáneamente. Segundo, TRIM25 impacta la expresión génica y se ha observado que puede ser reclutado al DNA y RNA; sin embargo, los mecanismos moleculares no son claros. Por ejemplo, TRIM25 carece de un dominio de unión al DNA, por lo que podría ser reclutado por algún factor de transcripción. Por tanto, se requiere profundizar en estos estudios y analizar el interactoma de TRIM25. Estas cuestiones por resolver indican que TRIM25 es un campo abierto para más investigación, y sugiere la complejidad funcional que podrían tener otros miembros de la familia TRIM.

Es importante notar que la ISGilación parece tener un efecto antiviral, por ende, TRIM25 también está asociada con la defensa antiviral. A partir de que la expresión de ISG15 y la ISGilación de proteínas está alterada en cáncer respecto al tejido saludable, se ha empezado a explorar la regulación de los elementos de la ISGilación, uno de ellos, TRIM25, en dicho contexto. De manera interesante, de acuerdo con nuestro análisis, la expresión de TRIM25 es diferencial dependiendo del tipo de tumor maligno, lo cual podría estar asociado con el contexto celular, particularmente con los niveles de los inductores de su expresión. Por ejemplo, interferones u hormonas como los estrógenos se han reportado como estímulos que incrementan la expresión de TRIM25 en contextos celulares diferentes. Sin embargo, es necesario conocer y caracterizar a profundidad los mecanismos de modulación de la expresión de TRIM25 en contextos celulares particulares. Al respecto, es necesario además definir su función como una oncoproteína o bien supresora de tumores, considerando que solo en algunos tipos de cáncer se han efectuado estudios profundos. De esta manera, en los últimos años han surgido reportes que indican que la expresión de *TRIM25* está incre-

mentada en glioblastoma y en los datos de muestras de pacientes con este cáncer en comparación con el tejido sano. Experimentos en modelos *in vitro* e *in vivo* evidencian su actividad promotora de tumores, sugiriendo que podría ser un potencial biomarcador de glioblastoma. Por lo tanto, hasta ahora no se conoce el potencial pro-tumor de TRIM25 en todos los tipos de cáncer.

La modulación de su expresión, multifuncionalidad, y efectos de TRIM25 en cáncer parecen no ser universales, sino depender del tipo de tejido, y son un ejemplo de la complejidad molecular que se presenta en una condición de cáncer, lo que dificulta la detección y las estrategias de tratamiento. Una mayor investigación, sin embargo, podría conducir a la identificación de TRIM25 como una oncoproteína específica y diferencial de algunos tumores en particular, y estos hallazgos podrían ser útiles para la detección y tratamiento de algunos tipos de cáncer.

Conclusiones

TRIM25 es una proteína multifuncional debido a sus diferentes dominios, lo que evidencia su importancia en diversos procesos biológicos y sus implicaciones en enfermedades como el cáncer. Dada la evidencia actual, TRIM25 podría ser un potencial biomarcador y blanco molecular para terapias contra algunos tipos de cáncer como es el caso del glioblastoma, donde su expresión es incrementada en comparación con tejido saludable y presenta una actividad como oncoproteína. Los mecanismos moleculares de regulación y de acción de TRIM25 en los diversos tipos de cáncer no son conocidos completamente, por lo que son un campo abierto de estudio que demanda atención. De igual manera, otros miembros de la familia TRIM podrían tener una relevancia multifuncional en cáncer. 

Agradecimientos

Este trabajo es apoyado por los Proyectos de investigación del Colegio de Ciencia y Tecnología de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México (UACM), con folio CCyT-2024-CON-07. Eva Guadalupe Palacios-Serrato y Karen Haidee Medina-Abreu son apoyadas con una beca del CONAHCYT para sus estudios de Maestría en el Posgrado de Ciencias Genómicas de la UACM.

Referencias

1. Vunjak M, Versteeg GA. TRIM proteins. *Curr Biol*. 2019; 29(2):42–44.
2. Hatakeyama S. TRIM Family Proteins: Roles in Autophagy, Immunity, and Carcinogenesis. *Trends Biochem Sci*. 2017;42(4):297–311.

3. Li Y, Wu H, Wu W, Zhuo W, Liu W, Zhang Y, *et al.* Structural insights into the TRIM family of ubiquitin E3 ligases. *Cell Res.* 2014;24(6):762–765.
4. Van Gent M, Sparrer KMJ, Gack MU. TRIM Proteins and Their Roles in Antiviral Host Defenses. *Annu Rev Virol.* 2018;5(1):385–405.
5. Wang L, Ning S. TRIMming Type I Interferon-Mediated Innate Immune Response in Antiviral and Antitumor Defense. *Viruses.* 2021;13(2):279.
6. Takayama K ichi, Suzuki T, Tanaka T, Fujimura T, Takahashi S, Urano T, *et al.* TRIM25 enhances cell growth and cell survival by modulating p53 signals via interaction with G3BP2 in prostate cancer. *Oncogene.* 2018; 37(16):2165–80.
7. Zhang P, Elabd S, Hammer S, Solozobova V, Yan H, Bartel F, *et al.* TRIM25 has a dual function in the p53/Mdm2 circuit. *Oncogene.* 2015; 34(46):5729–38.
8. García-Sastre A, Miorin L. Intrinsic Cellular Defenses (TRIMS) in Modulating Viral Infection and Immunity. En: *Encyclopedia of Immunobiology* [Internet]. Elsevier; 2016 [citado el 28 de enero de 2023]. p. 235–242. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123742797140044>
9. Rahimi-Tesiye M, Zaersabet M, Salehiyeh S, Jafari SZ. The role of TRIM25 in the occurrence and development of cancers and inflammatory diseases. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* 2023;1878(5):188954.
10. Inoue S, Orimo A, Hosoi T, Kondo S, Toyoshima H, Kondo T, *et al.* Genomic binding-site cloning reveals an estrogen-responsive gene that encodes a RING finger protein. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90(23):11117–21.
11. The UniProt Consortium, Bateman A, Martin MJ, Orchard S, Magrane M, Ahmad S, *et al.* UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D523–31.
12. Zody MC, Garber M, Adams DJ, Sharpe T, Harrow J, Lupski JR, *et al.* DNA sequence of human chromosome 17 and analysis of rearrangement in the human lineage. *Nature.* 2006;440(7087):1045–9.
13. Meroni G, Desagher S. Cellular Function of TRIM E3 Ubiquitin Ligases in Health and Disease. *Cells.* 2022;11(2):250.
14. Gómez-Tortosa E, Baradaran-Heravi Y, Dillen L, Choudhury NR, Agüero Rabes P, Pérez-Pérez J, *et al.* TRIM25 mutation (p.C168*), coding for an E3 ubiquitin ligase, is a cause of early-onset autosomal dominant dementia with amyloid load and parkinsonism. *Alzheimers Dement.* 2023;19(7):2805–15.
15. Shimada N, Suzuki T, Inoue S, Kato K, Imatani A, Sekine H, *et al.* Systemic distribution of estrogen-responsive finger protein (Efp) in human tissues. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;218(1–2):147–53.
16. Oshiumi H, Miyashita M, Matsumoto M, Seya T. A Distinct Role of Riplet-Mediated K63-Linked Polyubiquitination of the RIG-I Repressor Domain in Human Antiviral Innate Immune Responses. Gale M, editor. *PLoS Pathog.* 2013;9(8):e1003533.
17. Stevens RV, Esposito D, Rittinger K. Characterisation of class VI TRIM RING domains: linking RING activity to C-terminal domain identity. *Life Sci Alliance.* 2019;2(3):e201900295.
18. Borden KL, Freemont PS. The RING finger domain: a recent example of a sequence—structure family. *Curr Opin Struct Biol.* 1996;6(3):395–401.
19. Anthony Massiah M. Zinc-Binding B-Box Domains with RING Folds Serve Critical Roles in the Protein Ubiquitination Pathways in Plants and Animals. En: Summers M, editor. *Ubiquitin Proteasome System - Current Insights into Mechanism Cellular Regulation and Disease* [Internet]. IntechOpen; 2019 [citado el 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/ubiquitin-proteasome-system-current-insights-into-mechanism-cellular-regulation-and-disease/zinc-binding-b-box-domains-with-ring-folds-serve-critical-roles-in-the-protein-ubiquitination-pathway>
20. Choudhury NR, Heikel G, Trubitsyna M, Kubik P, Nowak JS, Webb S, *et al.* RNA-binding activity of TRIM25 is mediated by its PRY/SPRY domain and is required for ubiquitination. *BMC Biol.* 2017;15(1):105.
21. Koliopoulos MG, Lethier M, Van Der Veen AG, Haubrich K, Hennig J, Kowalinski E, *et al.* Molecular mechanism of influenza A NS1-mediated TRIM25 recognition and inhibition. *Nat Commun.* 2018;9(1):1820.
22. Williams FP, Haubrich K, Perez-Borrajero C, Hennig J. Emerging RNA-binding roles in the TRIM family of ubiquitin ligases. *Biol Chem.* el 26 de noviembre de 2019;400(11):1443–64.
23. Haubrich K, Augsten S, Álvarez L, Huppertz I, Simon B, Perez K, *et al.* Mechanistic insights into RNA binding and RNA-regulated RIG-I ubiquitination by TRIM25 [Internet]. *Molecular Biology*; 2020 may [citado el 29 de noviembre de 2023]. Disponible en:

<http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.04.070177>

- 24.** Yang E, Huang S, Jami-Alahmadi Y, McInerney GM, Wohlschlegel JA, Li MMH. Elucidation of TRIM25 ubiquitination targets involved in diverse cellular and antiviral processes. Heise MT, editor. *PLOS Pathog.* 2022;18(9):e1010743.
- 25.** Zheng X, Wang X, Tu F, Wang Q, Fan Z, Gao G. TRIM25 Is Required for the Antiviral Activity of Zinc Finger Antiviral Protein. Diamond MS, editor. *J Virol.* 2017;91(9):e00088-17.
- 26.** Choudhury NR, Nowak JS, Zuo J, Rappsilber J, Spoel SH, Michlewski G. Trim25 Is an RNA-Specific Activator of Lin28a/TuT4-Mediated Uridylation. *Cell Rep.* 2014;9(4):1265–72.
- 27.** Liu Y, Tao S, Liao L, Li Y, Li H, Li Z, *et al.* TRIM25 promotes the cell survival and growth of hepatocellular carcinoma through targeting Keap1-Nrf2 pathway. *Nat Commun.* 2020;11(1):348.
- 28.** Chiang C, Dvorkin S, Chiang JJ, Potter RB, Gack MU. The Small t Antigen of JC Virus Antagonizes RIG-I-Mediated Innate Immunity by Inhibiting TRIM25's RNA Binding Ability. Horner SM, editor. *mBio.* 2021;12(2):e00620-21.
- 29.** Sanchez JG, Chiang JJ, Sparrer KMJ, Alam SL, Chi M, Roganowicz MD, *et al.* Mechanism of TRIM25 Catalytic Activation in the Antiviral RIG-I Pathway. *Cell Rep.* 2016;16(5):1315–25.
- 30.** Wu SF, Xia L, Shi XD, Dai YJ, Zhang WN, Zhao JM, *et al.* RIG-I regulates myeloid differentiation by promoting TRIM25-mediated ISGylation. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(25):14395–404.
- 31.** Gack MU, Shin YC, Joo CH, Urano T, Liang C, Sun L, *et al.* TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity. *Nature.* 2007;446(7138):916–20.
- 32.** Gupta S, Ylä-Anttila P, Callegari S, Tsai MH, Delecluse HJ, Masucci MG. Herpesvirus deconjugases inhibit the IFN response by promoting TRIM25 autoubiquitination and functional inactivation of the RIG-I signalosome. Feng P, editor. *PLOS Pathog.* 2018;14(1):e1006852.
- 33.** Zou W, Wang J, Zhang DE. Negative regulation of ISG15 E3 ligase EFP through its autoISGylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;354(1):321–7.
- 34.** Zou W, Zhang DE. The Interferon-inducible Ubiquitin-protein Isopeptide Ligase (E3) EFP Also Functions as an ISG15 E3 Ligase. *J Biol Chem.* 2006;281(7):3989–94.
- 35.** Urano T, Saito T, Tsukui T, Fujita M, Hosoi T, Muramatsu M, *et al.* Efp targets 14-3-3j for proteolysis and promotes breast tumour growth. 2002;417.
- 36.** Klug A. The discovery of zinc fingers and their development for practical applications in gene regulation and genome manipulation. *Q Rev Biophys.* 2010;43(1):1–21.
- 37.** Koliopoulos MG, Esposito D, Christodoulou E, Taylor IA, Rittinger K. Functional role of TRIM E3 ligase oligomerization and regulation of catalytic activity. *EMBO J.* 2016;35(11):1204–18.
- 38.** Li F, Sun Q, Liu K, Zhang L, Lin N, You K, *et al.* OTUD5 cooperates with TRIM25 in transcriptional regulation and tumor progression via deubiquitination activity. *Nat Commun.* 2020;11(1):4184.
- 39.** Walsh LA, Alvarez MJ, Sabio EY, Reyngold M, Makarov V, Mukherjee S, *et al.* An Integrated Systems Biology Approach Identifies TRIM25 as a Key Determinant of Breast Cancer Metastasis. *Cell Rep.* 2017;20(7):1623–40.
- 40.** Woolfson DN. Coiled-Coil Design: Updated and Upgraded. En: Parry DAD, Squire JM, editores. *Fibrous Proteins: Structures and Mechanisms* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado el 25 de noviembre de 2023]. p. 35–61. (Subcellular Biochemistry; vol. 82). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-496740_2
- 41.** Choudhury NR, Heikel G, Michlewski G. TRIM25 and its emerging RNA-binding roles in antiviral defense. *WIREs RNA* [Internet]. julio de 2020 [citado el 28 de enero de 2023];11(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wrna.1588>
- 42.** Sanchez JG, Okreglicka K, Chandrasekaran V, Welker JM, Sundquist WI, Pornillos O. The tripartite motif coiled-coil is an elongated antiparallel hairpin dimer. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(7):2494–9.
- 43.** D'Cruz AA, Kershaw NJ, Hayman TJ, Linossi EM, Chiang JJ, Wang MK, *et al.* Identification of a second binding site on the TRIM25 B30.2 domain. *Biochem J.* 2018;475(2):429–40.
- 44.** D'Cruz AA, Babon JJ, Norton RS, Nicola NA, Nicholson SE. Structure and function of the SPRY/B30.2 domain proteins involved in innate immunity. *Protein Sci.* 2013;22(1):1–10.
- 45.** Baltz AG, Munschauer M, Schwanhäusser B, Vasile A, Murakawa Y, Schueler M, *et al.* The mRNA-Bound Proteome and Its Global Occupancy

Profile on Protein-Coding Transcripts. *Mol Cell*. 2012;46(5):674–90.

46. Castello A, Fischer B, Eichelbaum K, Horos R, Beckmann BM, Strein C, *et al*. Insights into RNA Biology from an Atlas of Mammalian mRNA-Binding Proteins. *Cell*. 2012;149(6):1393–406.

47. Kwon SC, Yi H, Eichelbaum K, Föhr S, Fischer B, You KT, *et al*. The RNA-binding protein repertoire of embryonic stem cells. *Nat Struct Mol Biol*. 2013;20(9):1122–30.

48. D’Cruz AA, Kershaw NJ, Chiang JJ, Wang MK, Nicola NA, Babon JJ, *et al*. Crystal structure of the TRIM25 B30.2 (PRYSPRY) domain: a key component of antiviral signalling. *Biochem J*. 2013;456(2):231–40.

49. Lian H, Zang R, Wei J, Ye W, Hu MM, Chen YD, *et al*. The Zinc-Finger Protein ZCCHC3 Binds RNA and Facilitates Viral RNA Sensing and Activation of the RIG-I-like Receptors. *Immunity*. 2018;49(3):438–448.e5.

50. Sanchez JG, Sparrer KMJ, Chiang C, Reis RA, Chiang JJ, Zurenski MA, *et al*. TRIM25 Binds RNA to Modulate Cellular Anti-viral Defense. *J Mol Biol*. 2018;430(24):5280–93.

51. Nakasato N, Ikeda K, Urano T, Horie-Inoue K, Takeda S, Inoue S. A ubiquitin E3 ligase Efp is up-regulated by interferons and conjugated with ISG15. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;351(2):540–6.

52. Han Q, Cheng P, Yang H, Liang H, Lin F. Altered expression of microRNA-365 is related to the occurrence and development of non-small-cell lung cancer by inhibiting TRIM25 expression. *J Cell Physiol*. 2019;234(12):22321–30.

53. Wang Z, Tong D, Han C, Zhao Z, Wang X, Jiang T, *et al*. Blockade of miR-3614 maturation by IGF2BP3 increases TRIM25 expression and promotes breast cancer cell proliferation. *EBioMedicine*. 2019;41:357–69.

54. Wang J, Yin G, Bian H, Yang J, Zhou P, Yan K, *et al*. LncRNA XIST upregulates TRIM25 via negatively regulating miR-192 in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Mol Med*. 2021;27(1):41.

55. Zhang W, Zhu L, Yang G, Zhou B, Wang J, Qu X, *et al*. Hsa circ 0026134 expression promoted TRIM25- and IGF2BP3-mediated hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion via sponging miR-127-5p. *Biosci Rep*. 2020;40(7):BSR20191418.

56. Yu L, Ren Y. Long Noncoding RNA Small Nucleolar RNA Host Gene 3 Mediates Prostate

Cancer Migration, Invasion, and Epithelial-Mesenchymal Transition by Sponging miR-487a-3p to Regulate TRIM25. *Cancer Biother Radiopharm*. 2022;37(6):451–65.

57. Lee NR, Choi JY, Yoon IH, Lee JK, Inn KS. Positive regulatory role of c-Src-mediated TRIM25 tyrosine phosphorylation on RIG-I ubiquitination and RIG-I-mediated antiviral signaling pathway. *Cell Immunol*. 2018;332:94–100.

58. Azuma K, Inoue S. Efp/TRIM25 and Its Related Protein, TRIM47, in Hormone-Dependent Cancers. *Cells*. 2022;11(15):2464.

59. GEPIA. Gene Expression Profiling Interactive Analysis [Internet]. 2023. Disponible en: <http://gepia.cancer-pku.cn/>

60. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med*. 2022;83(2):1–7.

61. Tecalco-Cruz AC, Abraham-Juárez MJ, Solleiro-Villavicencio H, Ramírez-Jarquín JO. TRIM25: A central factor in breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2021;12(8):646–55.

62. Dong XY, Fu X, Fan S, Guo P, Su D, Dong JT. Oestrogen causes ATBF1 protein degradation through the oestrogen-responsive E3 ubiquitin ligase EFP. *Biochem J*. 2012;444(3):581–90.

63. Cao F, Li DP, Wang L, Li M, Zhang H, Tao M. TRIM25 promotes oncogenic activities through regulation of ZEB1 in breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;10(9):9751–60.

64. Qin H, Yuan Y, Yuan M, Wang H, Yang Y. Degradation of AZGP1 suppresses the progression of breast cancer cells via TRIM25. *Environ Toxicol*. 2023;tox.24016.

65. Wang Z, Jing X, Li F, Chen Y, Huang C. miR-3614-3p suppresses cell aggressiveness of human breast cancer by targeting AKT3 and HDAC1 expression. *Transl Cancer Res*. 2022;11(6):1565–75.

66. Sakuma M, Akahira J ichi, Suzuki T, Inoue S, Ito K, Moriya T, *et al*. Expression of estrogen-responsive finger protein (Efp) is associated with advanced disease in human epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;99(3):664–70.

67. Sato W, Ikeda K, Urano T, Abe Y, Nakasato N, Horie-Inoue K, *et al*. Efp promotes in vitro and in vivo growth of endometrial cancer cells along with the activation of nuclear factor-κB signaling. Ahmad A, editor. *PLOS ONE*. 2018;13(12):e0208351.

68. Wang S, Kollipara RK, Humphries CG, Ma SH, Hutchinson R, Li R, *et al.* The ubiquitin ligase TRIM25 targets ERG for degradation in prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7(40):64921–31.
69. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7(1):6.
70. Zang H liang, Ren S nan, Cao H, Tian X feng. The ubiquitin ligase TRIM25 inhibits hepatocellular carcinoma progression by targeting metastasis associated 1 protein: TRIM25 Inhibits Hepatocellular Carcinoma. *IUBMB Life*. 2017;69(10):795–801.
71. Yun H, Jeong H, Kim DY, You J, Lee J, Kang D, *et al.* Degradation of AZGP1 suppresses apoptosis and facilitates cholangiocarcinoma tumorigenesis via TRIM25. *J Cell Mol Med*. 2024;28(3):e18104.
72. Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, Levine RL, Jordan CT, Ehninger G, *et al.* Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2(1):16010.
73. Wang S, Zhang BS, Yang Y, Li Y, Lv JL, Cheng Y. TRIM25 contributes to the malignancy of acute myeloid leukemia and is negatively regulated by microRNA-137. *Open Med*. 2020;16(1):095–103.
74. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):803–20.
75. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, *et al.* The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol*. 2021;23(8):1231–51.
76. Ge M xu, Shi Y kang, Liu D. Tripartite motif-containing 25 facilitates immunosuppression and inhibits apoptosis of glioma via activating NF- κ B. *Exp Biol Med*. 2022;247(17):1529–41.
77. Chen Y, Xu X, Ding K, Tang T, Cai F, Zhang H, *et al.* TRIM25 promotes glioblastoma cell growth and invasion via regulation of the PRMT1/c-MYC pathway by targeting the splicing factor NONO. *J Exp Clin Cancer Res*. 2024;43(1):39.
78. Ma Q, Jiang H, Ma L, Zhao G, Xu Q, Guo D, *et al.* The moonlighting function of glycolytic enzyme enolase-1 promotes choline phospholipid metabolism and tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci*. 2023;120(15):e2209435120.
79. Wei J, Wang L, Zhang Y, Sun T, Zhang C, Hu Z, *et al.* TRIM25 promotes temozolomide resistance in glioma by regulating oxidative stress and ferroptotic cell death via the ubiquitination of keap1. *Oncogene*. 2023;42(26):2103–12.
80. Yan Y, Zhou S, Chen X, Yi Q, Feng S, Zhao Z, *et al.* Suppression of ITPKB degradation by Trim25 confers TMZ resistance in glioblastoma through ROS homeostasis. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):58.
81. Pilleron S, Gower H, Janssen-Heijnen M, Signal VC, Gurney JK, Morris EJ, *et al.* Patterns of age disparities in colon and lung cancer survival: a systematic narrative literature review. *BMJ Open*. 2021;11(3):e044239.
82. Nasrullah U, Haeussler K, Biyanee A, Wittig I, Pfeilschifter J, Eberhardt W. Identification of TRIM25 as a Negative Regulator of Caspase-2 Expression Reveals a Novel Target for Sensitizing Colon Carcinoma Cells to Intrinsic Apoptosis. *Cells*. 2019;8(12):1622.
83. Nasrullah U, Stanke K, Recknagel V, Bozkurt S, Wurzel P, Gauer S, *et al.* The E3 Ligase TRIM25 Impairs Apoptotic Cell Death in Colon Carcinoma Cells via Destabilization of Caspase-7 mRNA: A Possible Role of hnRNPH1. *Cells*. 2023;12(1):201.
84. Zhou S, Peng J, Xiao L, Zhou C, Fang Y, Ou Q, *et al.* TRIM25 regulates oxaliplatin resistance in colorectal cancer by promoting EZH2 stability. *Cell Death Dis*. 2021;12(5):463.
85. Qin Y, Cui H, Zhang H. Overexpression of TRIM25 in Lung Cancer Regulates Tumor Cell Progression. *Technol Cancer Res Treat*. 2016;15(5):707–15.
86. He Y ming, Zhou X min, Jiang S yi, Zhang Z bin, Cao B yin, Liu J bao, *et al.* TRIM25 activates AKT/mTOR by inhibiting PTEN via K63-linked polyubiquitination in non-small cell lung cancer. *Acta Pharmacol Sin*. 2022;43(3):681–91.
87. Li B, Zhu L, Lu C, Wang C, Wang H, Jin H, *et al.* circNDUFB2 inhibits non-small cell lung cancer progression via destabilizing IGF2BPs and activating anti-tumor immunity. *Nat Commun*. 2021;12(1):295.