

SIRT家族在结直肠癌中的研究进展

李 博, 王佳南, 崔 巍*

(宁波大学附属李惠利医院, 宁波 315040)

摘要: SIRT(Sirtuins)是一类高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖的Ⅲ类去乙酰化酶, 包括SIRT1-7共7名家族成员, 主要通过调节代谢、介导自噬和维持遗传稳定性在正常细胞内稳态中发挥重要作用。在结直肠癌的发生发展中, SIRT能够通过去乙酰化组蛋白和非组蛋白来调控基因的表达, 调节细胞的代谢、增殖以及凋亡等过程, 进而影响肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 在CRC中发挥促癌或抑癌的作用。本文综述了SIRT家族在CRC发生发展过程中的生物学作用, 旨在更好地了解其作用机制, 为CRC的治疗提供新的探索途径。

关键词: 结直肠癌; SIRT家族; 组蛋白去乙酰化酶

Research progress of SIRT family in colorectal cancer

LI Bo, WANG Jia'nan, CUI Wei*

(The Affiliated Lihuli Hospital, Ningbo University, Ningbo 315040, China)

Abstract: Sirtuins (SIRT) is a highly conserved nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) dependent class III deacetylase, including seven family members, SIRT1-7. SIRT plays an important role in normal cell homeostasis by regulating metabolism, mediating autophagy and maintaining genetic stability. In the occurrence and development of colorectal cancer, SIRT can regulate cell metabolism, proliferation and apoptosis and other processes by regulating gene expression by deacetylating histones and non-histone proteins, thereby affecting the proliferation, migration and invasion of tumor cells, playing a tumor-promoting or tumor-suppressing role in CRC. This paper reviews the biological function of SIRT family in the development of colorectal cancer in order to better understand its mechanism of action and provide a new exploration way for the treatment of colorectal cancer.

Key Words: colorectal cancer; SIRT family; histone deacetylase

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发生发展是一个多因素、多阶段的复杂过程, 从最初的腺瘤发展到晚期的肿瘤再到转移扩散, 病程可长达数年或数十年, 其发生机制主要涉及上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、肿瘤细胞抗凋亡、增殖侵袭及血管生成等。目前普遍认为活性氧(reactive oxygen species, ROS)引起的

DNA损伤和基因组不稳定性在包括CRC在内的多种癌症的发生进展中起核心作用^[1]。过量的ROS产生可引起氧化应激, 改变细胞的氧化还原状态, 并使特定的蛋白酶及可溶性因子等功能发生改变从而导致基因组损伤, 影响细胞核内的基因表达, 进而诱导正常细胞的癌变和肿瘤的恶性进展^[2]。

收稿日期: 2022-02-26

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY275)

第一作者: E-mail: 2011105111@nbu.edu.cn

*通信作者: E-mail: mdculiwei@163.com

组蛋白去乙酰化是表观遗传修饰的重要途径之一,也是活性氧产生和细胞氧化应激反应的重要调节方式。染色质由组蛋白和DNA组成,其中核心组蛋白由2分子的H2A、H2B、H3和H4构成,组蛋白去乙酰化可以引起染色质的固缩和转录的抑制。而组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)作为基因表达的重要调节因子,在组蛋白或非组蛋白的乙酰化和去乙酰化平衡中起关键作用。众所周知,肿瘤的发生及进展离不开基因的调控、表达,因此,HDAC活性的异常对肿瘤的增殖、凋亡、侵袭和迁移有非常重要的影响。有趣的是,HDAC在不同肿瘤组织中的作用不一定相同,如HDAC1在CRC、胰腺癌组织中均过表达,与HDAC1低表达患者相比,HDAC1高表达的CRC患者表现出较差的预后,而HDAC1高表达的胰腺癌患者则表现出更长的生存时间^[3]。尽管HDAC家族成员众多,但绝大多数HDAC家族成员在CRC、肝细胞癌、乳腺癌等多种癌组织中过表达,导致更具侵袭性的肿瘤表型,仅少数HDAC家族成员在特定肿瘤组织中表达下调,并且也与患者的不良预后相关^[3]。

虽然早期CRC可以通过手术治愈,但对于中晚期CRC患者来说,化疗、靶向治疗、免疫治疗是主要的治疗方式,并且目前仍有大量研究在探索CRC的抗癌药物以增加中晚期CRC患者的预后。HDAC抑制剂则是CRC的潜在抗癌药物,如丁酸盐(一种HDAC抑制剂)可以增加减缓细胞周期和诱导细胞凋亡相关基因的表达,介导膳食纤维对结直肠癌的肿瘤抑制作用^[4]。而SIRT家族作为HDAC家族的一部分,通过发挥去乙酰化酶等多种酶活性参与了细胞氧化应激、葡萄糖代谢、DNA损伤修复等多种生理学过程。此外,SIRT家族能够通过调节细胞的代谢、增殖以及凋亡等过程,在CRC的发生发展中发挥重要的调控作用。因此,本文就SIRT家族在CRC发生发展中的生物学作用作一综述,旨在更好地了解其作用机制,以期对CRC的治疗提供新的探索途径。

1 SIRT家族

HDAC大家庭共由18个成员组成,根据其同源性和结构的差别分为I-IV类,其中SIRT

(Sirtuins)家族是一类高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖的Ⅲ类HDAC,能够与组蛋白和非组蛋白结合使其去乙酰化。人体中,SIRT家族共有7位成员,分别是SIRT1-7,它们在人体广泛表达,主要通过调节代谢、介导自噬和维持遗传稳定性在正常细胞内稳态中发挥重要作用^[5]。SIRT1主要位于细胞核中,但在核仁之外;SIRT2存在于人体的许多组织和器官中,在细胞中主要分布于细胞质;SIRT3-5主要在线粒体中表达;SIRT6和SIRT7分布于整个细胞核;SIRT7主要集中在核仁中^[6]。SIRT在癌症中的确切作用极其复杂,既有促癌作用,又有抑癌作用;对于不同种类的肿瘤,SIRT的作用有所区别,并且在肿瘤的不同发展阶段,SIRT对肿瘤的影响也大不相同^[7]。

2 SIRT家族在CRC中的生物学作用

2.1 SIRT1与CRC

SIRT1具有强大的去乙酰化酶活性,参与了细胞代谢、衰老、凋亡等多种生物学过程,是目前SIRT家族成员中研究最为广泛的。SIRT1主要通过去乙酰化组蛋白或非组蛋白来发挥其生理功能,如通过去乙酰化凋亡调节蛋白如p53、FoxO转录因子等来抑制细胞的凋亡和自噬,进而延长细胞的生存时间,促进细胞的增殖^[8,9]。SIRT1在肿瘤发生过程中发挥着复杂的作用,它可以作为一种肿瘤抑制因子通过抑制转录来阻止肿瘤的发生,也能够促进EMT进而诱导肿瘤的转移进展。

在CRC的相关研究中,既有SIRT1发挥促癌作用的报道,也有其对肿瘤起抑制作用的报道。在一篇纳入了7项研究的Meta分析中,SIRT1在CRC患者中的淋巴结转移及T3、T4阶段更频繁地表达上调,其过表达通常预示着CRC患者较差的预后^[10]。Wang等^[11]发现,SIRT1在CRC组织中高表达,能够阻断翻译起始因子4A3对EMT的抑制作用,进而促进CRC的转移和侵袭。Fang等^[12]通过建立CD8⁺ T细胞-巨噬细胞-CRC共培养模型来探讨SIRT1与CRC免疫微环境之间的关系,发现CRC中的SIRT1可以通过CXCR4/CXCL12途径诱导肿瘤相关巨噬细胞迁移,并抑制CD8⁺ T细胞的增殖和活性,从而促进CRC的进展。Yao等^[13]的研究也显示,SIRT1的高表达能够促进CRC的干细胞特性维

持以及肝转移,进而导致患者的不良预后。此外,当*miR-34a*缺陷时,SIRT1的表达增强,B7-H3(一种重要的免疫检查点分子)的表达则被抑制,进而参与CRC的免疫抑制^[14]。以上研究结果都显示出SIRT1的促癌作用,并提示SIRT1可能成为检测CRC进展相关的生物标志物。

相反,有研究则表明,SIRT1在CRC中通过抑制原癌基因如 β -连环素、存活素等发挥抑癌作用,SIRT1在CRC中低表达并且其表达随着肿瘤的进展而逐渐降低,与CRC患者的总生存期高度相关^[15]。SIRT1能够与丙酮酸激酶M2结合,使其去乙酰化、活性升高,加快糖酵解速率,减少中间代谢产物的集聚,抑制合成代谢,从而抑制肿瘤的生长^[16]。SIRT1既可以通过促进EMT、抑制肿瘤免疫、维持肿瘤干细胞特性等途径促进CRC的转移、侵袭,也能够通过抑制原癌基因表达、抑制CRC细胞代谢等途径发挥抑癌作用,SIRT1在CRC中发挥的双重作用可能取决于SIRT1在CRC发生进展中的主要作用靶点,需要进一步研究以明确SIRT1在CRC中作用如此复杂、有争议的原因。

2.2 SIRT2与CRC

与位于细胞核的SIRT1相比,SIRT2主要位于细胞质中,能够使多种蛋白质去乙酰化,包括丙酮酸激酶^[17]、葡萄糖6磷酸脱氢酶^[18]等,在细胞的代谢、增殖等生物学过程中发挥重要作用。此外,SIRT2还能通过调节H4K20甲基化沉积以调节细胞周期和维持基因组的稳定性^[19]。与SIRT1相同,SIRT2也具有抑癌基因和原癌基因的功能,在肝细胞癌、胃腺癌等癌组织中SIRT2表达是下调的,而在胰腺癌、前列腺癌等癌症中,SIRT2则起到促癌作用^[20]。

Zhang等^[21]研究表明,SIRT2在CRC组织中是低表达的,体外实验显示,阻断SIRT2的表达可以诱导HT29人结肠癌细胞的增殖和转移。为了明确SIRT2在CRC细胞增殖和分化调控中的作用,Li等^[22]利用AGK2选择性抑制SIRT2的表达后,发现CRC细胞的分化能力增强,增殖能力减弱。Wang等^[23]的研究指出,SIRT2能够通过去乙酰化异柠檬酸脱氢酶1来调节细胞代谢以及抑制CRC肝转移,SIRT2过表达可以显著抑制CRC细胞增殖、迁移和侵袭。这些研究结果表明,SIRT2在CRC中发挥抑

制CRC细胞增殖、转移的作用。

然而,Hu等^[24]在研究中却发现,SIRT2在CRC中起促癌的作用。该研究发现,SIRT2在CRC组织中高表达;体外实验显示,沉默SIRT2表达后可以显著抑制CRC血管的生成,进而抑制CRC组织的生长。肿瘤血管新生是肿瘤发生、浸润与转移的重要条件,SIRT2在CRC血管生成中发挥的重要作用极有可能是CRC患者潜在的治疗靶点。此外,Cheon等^[25]探讨了SIRT2特异性抑制剂AK-1(一种细胞渗透性苄基磺酰胺,可以抑制NF κ B/CSN2通路,诱导Snail蛋白酶体降解)对人HCT116结肠癌细胞的作用,发现SIRT2被抑制后可以引起p21(一种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂)的上调,诱导癌细胞G₁期阻滞和延迟增殖,从而抑制HCT116结肠癌细胞的生长。从目前的研究结果来看,SIRT2在CRC中既能发挥抑癌作用,又能起肿瘤促进作用;抑制肿瘤增殖,同时促进肿瘤血管生成过程;并且,SIRT2在CRC中的表达也存在争议。不同因素影响下的SIRT2活性改变、CRC的不同类型或不同分期、CRC不同的致癌途径都有可能是引起SIRT2在CRC发生发展中不同作用的原因,因此需要进一步的研究以明确其作用机制来解释这些相互矛盾的研究结果。

2.3 SIRT3与CRC

SIRT3是维持线粒体完整性和功能的关键,它可以影响细胞的存活、死亡和代谢途径,有助于调控健康和疾病之间的平衡。SIRT3能够抑制氧化应激,减少ROS的生成^[26],还可以上调P53表达诱导细胞凋亡^[27]。SIRT3的保护作用能使细胞避免受到过度氧化应激的影响,这对CRC细胞来说同样具有保护作用。目前越来越多的研究认为,在肿瘤的发生发展过程中,SIRT3发挥了关键作用。对于不同的肿瘤,SIRT3的作用也各不相同,SIRT3高表达是乳腺癌、结肠癌和非小细胞肺癌的不利预后因素,但在慢性淋巴细胞白血病、肝细胞癌、胰腺癌和肾细胞癌中是一个有利的预后因素^[28]。

在CRC中,SIRT3主要起促癌作用。Liu等^[29]的研究表明,沉默SIRT3表达后抑制了CRC细胞的增殖、侵袭和迁移,并且SIRT3在CRC中的高表达水平与肿瘤的高分期、淋巴结转移以及不良预后

显著相关。SIRT3可以与丙酮酸载体1结合并使其乙酰化水平降低,致使丙酮酸在癌细胞中的转运受限,癌细胞的有氧糖酵解代谢增强,促进了癌细胞的增殖^[30]。许多抗癌药物能够通过促进细胞内ROS生成来诱导细胞凋亡,而癌细胞对抗癌药物的耐药性很大部分取决于癌细胞的抗氧化能力。具有抗癌药物耐药性的癌细胞可以通过调节ROS清除剂的生成以降低细胞内的ROS水平,使自身免受抗癌药物诱导的氧化应激。研究表明,抑制SIRT3的表达可以增加CRC细胞线粒体ROS水平和CRC细胞对抗癌药物的敏感性,进而诱导CRC细胞的凋亡^[31]。总的来说,SIRT3高表达的CRC细胞具备更强的增殖能力、抗氧化应激能力以及对抗癌药物的耐受性。这些研究结果提示,SIRT3可以作为CRC治疗的新靶点和化疗敏感性的预测标志物,SIRT3抑制剂的深入研究能为SIRT3高表达的CRC患者制定更加合理的个性化治疗方案,提高患者的预后生存。

2.4 SIRT4、SIRT5与CRC

SIRT4是DNA损伤反应通路的重要组成部分,在细胞代谢中起重要作用,通过抑制谷氨酸脱氢酶^[32]、丙二酰辅酶A脱羧酶^[33]以及丙酮酸脱氢酶复合物^[34]等多种代谢酶活性以抑制谷氨酰胺、脂质、葡萄糖等物质的代谢,从而抑制肿瘤的发生与发展。EMT在肿瘤的发生进展中起关键作用,此过程常伴随E-钙黏蛋白表达的下调,而体外研究已证实了SIRT4能够通过上调E-钙黏蛋白的表达来抑制肿瘤的侵袭和转移^[35]。SIRT4在CRC中的表达明显下调,其低表达促进了肿瘤的发生、进展,并且能够通过抑制CRC细胞凋亡来降低CRC的化疗敏感性,进而引起CRC患者的不良预后^[36]。Cui等^[37]的研究表明,SIRT4可以抑制谷氨酰胺酶的代谢,通过AKT/GSK3 β /细胞周期蛋白D1途径抑制CRC的增殖、迁移和侵袭。细胞代谢的改变是肿瘤发生和进展的关键特征,SIRT4作为一种肿瘤抑制因子能够调节多种代谢过程对于预防和治疗CRC来说具有深远的意义,未来极有可能是CRC治疗的新靶点和方向。

SIRT5是一种具有多种功能的蛋白质,具有赖氨酸去乙酰化酶、去琥珀酰化酶、去乙酰化酶、赖氨酸去甲基化酶等多种酶活性,在细胞代谢调

控中起重要作用^[38]。Wang等^[39]的研究显示,SIRT5在CRC组织中是高表达的,与患者的不良预后高度相关。SIRT5能够通过谷氨酸脱氢酶1的去戊二酰化和激活来促进CRC细胞谷氨酰胺代谢,进而促进癌细胞的增殖。SIRT5还可以使乳酸脱氢酶B去乙酰化,促进肿瘤中的溶酶体酸化和自噬,加速CRC细胞的生长^[40]。Du等^[41]的研究表明,SIRT5主要在KARS野生型CRC中高表达,能够使琥珀酸脱氢酶复合体亚基A去甲基化和失活,从而导致肿瘤代谢原料琥珀酸的积累,促进肿瘤的增殖、转移。与其他家族成员不同,SIRT5表达出了多种酶活性,能够参与谷氨酸氧化脱氨、三羧酸循环、糖酵解、糖异生等多种关键细胞代谢,提示SIRT5强大的代谢调控能力。然而,目前关于SIRT5在CRC中作用机制的相关研究尚处于起步阶段,存在许多未知的功能机制等待探索,这很有可能是未来的研究热点之一。

2.5 SIRT6、SIRT7与CRC

SIRT6在肝癌、卵巢癌和肝细胞癌等多种人类肿瘤中的表达是下调的,并接受FOXO3a的正调控,当FOXO3a磷酸化活化后可以促进SIRT6的转录表达,进而通过激活Bax和线粒体途径来诱导细胞凋亡^[42]。在CRC的肿瘤样本中,SIRT6的表达也明显低于癌旁组织,并且随着CRC的AJCC临床分期等级的升高,SIRT6的表达呈现下降趋势^[43]。目前的研究表明,SIRT6能够通过去乙酰化组蛋白H3K9位点以调控基因的转录,上调PTEN和磷脂酰肌醇二磷酸的表达来降低AKT1、mTOR、细胞周期蛋白D1和c-myc的蛋白质表达水平^[44],进而抑制CRC肿瘤的发生和进展。目前,关于SIRT6在CRC中的作用及机制的相关研究较少。总的来说,SIRT6通过调控CRC的细胞代谢及细胞凋亡等过程进而发挥抑癌作用,其表达水平与患者的肿瘤阶段和预后存在相关性,可以在临床上作为一种参考指标来判断患者的肿瘤进展阶段及预后。

SIRT7是SIRT家族中唯一主要分布于核仁的蛋白质,在代谢旺盛的细胞中高度表达^[45],是一种高度特异性的H3K18Ac去乙酰化酶,可以激活核糖体DNA的RNA聚合酶I转录^[45],还能够调节RNA聚合酶II和III的活性,提示SIRT7在调控细胞转录、增殖等方面起着重要作用^[46]。此外,SIRT7

缺乏已被证实可导致DNA损伤反应受损^[47],表明SIRT7在DNA修复和维持基因组稳定性中扮演着重要角色。在CRC中,SIRT7发挥促癌作用还是抑癌作用仍存在争议。Deng等^[48]检测了CRC患者的肿瘤组织及其邻近正常组织中SIRT7的表达水平,发现SIRT7在CRC中的表达是高于配对癌旁组织的,进一步的细胞实验表明,SIRT7主要通过抑制细胞侵袭抑制因子E-钙黏蛋白的表达来促进肿瘤的转移。Yu等^[49]采用人SW620和SW480结肠癌细胞进行细胞实验以探讨SIRT7在CRC细胞和组织中的生物学作用,发现SIRT7沉默后显著抑制了CRC细胞的增殖、集落形成和运动。在SIRT7高表达细胞中,波形蛋白和纤维连接蛋白表达上调,而E-钙黏蛋白和 β -钙黏蛋白表达下调,并且SIRT7蛋白的过表达高度提示了患者较晚的肿瘤分期、存在淋巴结转移以及较差的生存预后。以上结果均表明,SIRT7是CRC的促癌因子。而Liu等^[50]的研究则显示出SIRT7在小鼠CRC中的抑癌作用,他们发现,沉默SIRT7表达后会引引起肠道上皮稳态破坏和Wnt

信号失调,从而增加小鼠对结直肠癌的易感性。目前,关于SIRT7在CRC中的相关研究不多,但多数表明了SIRT7的促癌作用,而唯一报道其抑癌作用的研究是建立在小鼠模型上的,提示SIRT7在CRC中截然不同的两种作用可能与物种的差异有关。

3 总结

鉴于SIRT家族在癌变和癌症进展的各种生物过程中的重要作用,目前已有许多关于SIRT抑制剂或激活剂的研究,比如SIRT1和SIRT2的联合抑制剂tenovin-6与奥沙利铂或5-FU联用治疗具有较强的协同抗肿瘤作用^[51],SIRT6激活剂MDL-811能够抑制CYP24a1的转录并且协同增强了维生素D的抗肿瘤作用^[52]。这些结果都表明,SIRT作为治疗靶点在癌症治疗方面有巨大的潜力。

从目前报道的研究来看,SIRT1-2、SIRT7在CRC中发挥着双重作用,SIRT4、SIRT6起抑癌作用,而SIRT3、SIRT5则是CRC的促癌因子(图1)。

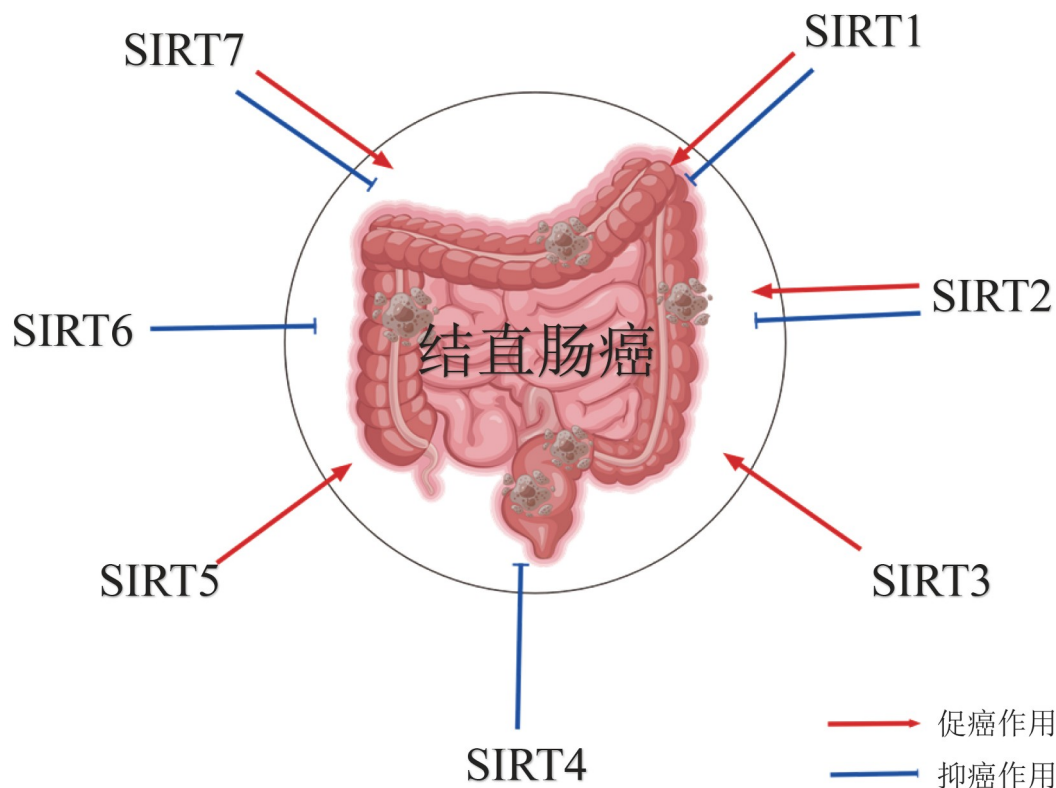


图1 SIRT家族成员对结直肠癌的作用

SIRT家族在CRC中的研究仍处于初步阶段, 需要进一步探讨以明确其在不同结直肠癌分型、分期中的作用及机制。相信随着对SIRT家族相关研究的不断深入, 会有越来越多SIRT的作用机制和功能被发现, 将有助于我们更好地认识和理解目前发现的相互矛盾的研究结果, 并为以后将它们作为预后生物标志物和有效治疗靶点提供理论基础。

参考文献

- [1] Yang Y, Karakhanova S, Werner J, et al. Reactive oxygen species in cancer biology and anticancer therapy. *Curr Med Chem*, 2013, 20(30): 3677-3692
- [2] Lingappan K. NF- κ B in oxidative stress. *Curr Opin Toxicol*, 2018, 7: 81-86
- [3] Goutas D, Theocharis S, Tsourouflis G. Unraveling the epigenetic role and clinical impact of histone deacetylases in neoplasia. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(8): 1346
- [4] Han A, Bennett N, Ahmed B, et al. Butyrate decreases its own oxidation in colorectal cancer cells through inhibition of histone deacetylases. *Oncotarget*, 2018, 9(43): 27280-27292
- [5] Roth M, Chen WY. Sorting out functions of sirtuins in cancer. *Oncogene*, 2014, 33(13): 1609-1620
- [6] Michishita E, Park JY, Burneskis JM, et al. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(10): 4623-4635
- [7] Costa-Machado LF, Fernandez-Marcos PJ. The sirtuin family in cancer. *Cell Cycle*, 2019, 18(18): 2164-2196
- [8] Motta MC, Divecha N, Lemieux M, et al. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell*, 2004, 116(4): 551-563
- [9] Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(19): 10794-10799
- [10] Zu G, Ji A, Zhou T, et al. Clinicopathological significance of SIRT1 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta analysis. *Int J Surg*, 2016, 26: 32-37
- [11] Wang X, Liu S, Xu B, et al. Circ-SIRT1 promotes colorectal cancer proliferation and EMT by recruiting and binding to eIF4A3. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2021, 2021: 1-11
- [12] Fang H, Huang Y, Luo Y, et al. SIRT1 induces the accumulation of TAMs at colorectal cancer tumor sites via the CXCR4/CXCL12 axis. *Cell Immunol*, 2022, 371: 104458
- [13] Yao J, Yang J, Yang Z, et al. FBXW11 contributes to stem-cell-like features and liver metastasis through regulating HIC1-mediated SIRT1 transcription in colorectal cancer. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 930
- [14] Meng F, Yang M, Chen Y, et al. MiR-34a induces immunosuppression in colorectal carcinoma through modulating a SIRT1/NF- κ B/B7-H3/TNF- α axis. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(8): 2247-2259
- [15] Jiang SH, Min KW, Paik SS, et al. Loss of SIRT1 histone deacetylase expression associates with tumour progression in colorectal adenocarcinoma. *J Clin Pathol*, 2012, 65(8): 735-739
- [16] 兰静岑. SIRT1调控PKM2乙酰化对结直肠癌细胞糖代谢的作用及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018
- [17] Park SH, Ozden O, Liu G, et al. SIRT2-mediated deacetylation and tetramerization of pyruvate kinase directs glycolysis and tumor growth. *Cancer Res*, 2016, 76(13): 3802-3812
- [18] Wang YP, Zhou LS, Zhao YZ, et al. Regulation of G6PD acetylation by KAT9/SIRT2 modulates NADPH homeostasis and cell survival during oxidative stress. *EMBO J*, 2014, 33(12): 1304
- [19] Serrano L, Martínez-Redondo P, Marazuela-Duque A, et al. The tumor suppressor SIRT2 regulates cell cycle progression and genome stability by modulating the mitotic deposition of H4K20 methylation. *Genes Dev*, 2013, 27(6): 639-653
- [20] Mei Z, Zhang X, Yi J, et al. Sirtuins in metabolism, DNA repair and cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 182
- [21] Zhang LL, Zhan L, Jin YD, et al. SIRT2 mediated antitumor effects of shikonin on metastatic colorectal cancer. *Eur J Pharmacol*, 2017, 797: 1-8
- [22] Li C, Zhou Y, Kim JT, et al. Regulation of SIRT2 by Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(4): 118966
- [23] Wang B, Ye Y, Yang X, et al. SIRT2-dependent IDH1 deacetylation inhibits colorectal cancer and liver metastases. *EMBO Rep*, 2020, 21(4): e48183
- [24] Hu F, Sun X, Li G, et al. Inhibition of SIRT2 limits tumour angiogenesis via inactivation of the STAT3/VEGFA signalling pathway. *Cell Death Dis*, 2018, 10(1): 9
- [25] Cheon MG, Kim W, Choi M, et al. AK-I, a specific SIRT2 inhibitor, induces cell cycle arrest by down-regulating Snail in HCT116 human colon carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2015, 356(2): 637-645
- [26] Shi T, Wang F, Stieren E, et al. SIRT3, a mitochondrial sirtuin deacetylase, regulates mitochondrial function and thermogenesis in brown adipocytes. *J Biol Chem*, 2005,

- 280(14): 13560-13567
- [27] McGuinness D, McGuinness DH, McCaul JA, et al. Sirtuins, bioageing, and cancer. *J Aging Res*, 2011, 2011: 1-11
- [28] Zhou Y, Cheng S, Chen S, et al. Prognostic and clinicopathological value of SIRT3 expression in various cancers: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 2157-2167
- [29] Liu C, Huang Z, Jiang H, et al. The sirtuin 3 expression profile is associated with pathological and clinical outcomes in colon cancer patients. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 871263
- [30] Liang L, Li Q, Huang L, et al. Sirt3 binds to and deacetylates mitochondrial pyruvate carrier 1 to enhance its activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468 (4): 807-812
- [31] Paku M, Haraguchi N, Takeda M, et al. SIRT3-mediated SOD2 and PGC-1 α contribute to chemoresistance in colorectal cancer cells. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(8): 4720-4732
- [32] Jeong SM, Xiao C, Finley LWS, et al. SIRT4 has tumor-suppressive activity and regulates the cellular metabolic response to DNA damage by inhibiting mitochondrial glutamine metabolism. *Cancer Cell*, 2013, 23(4): 450-463
- [33] Laurent G, German NJ, Saha AK, et al. SIRT4 coordinates the balance between lipid synthesis and catabolism by repressing malonyl CoA decarboxylase. *Mol Cell*, 2013, 50(5): 686-698
- [34] Mathias RA, Greco TM, Oberstein A, et al. Sirtuin 4 is a lipoamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell*, 2014, 159(7): 1615-1625
- [35] Miyo M, Yamamoto H, Konno M, et al. Tumour-suppressive function of SIRT4 in human colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2015, 113(3): 492-499
- [36] Zhu Y, Wang G, Li X, et al. Knockout of SIRT4 decreases chemosensitivity to 5-FU in colorectal cancer cells. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 1675
- [37] Cui Y, Bai Y, Yang J, et al. SIRT4 is the molecular switch mediating cellular proliferation in colorectal cancer through GLS mediated activation of AKT/GSK3 β /CyclinD1 pathway. *Carcinogenesis*, 2021, 42(3): 481-492
- [38] Yang X, Liu BY, Zhu WG, et al. SIRT5, functions in cellular metabolism with a multiple enzymatic activities. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(9): 912-914
- [39] Wang YQ, Wang HL, Xu J, et al. Sirtuin5 contributes to colorectal carcinogenesis by enhancing glutaminolysis in a deglutarylation-dependent manner. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 545
- [40] Shi L, Yan H, An S, et al. SIRT5-mediated deacetylation of LDHB promotes autophagy and tumorigenesis in colorectal cancer. *Mol Oncol*, 2019, 13(2): 358-375
- [41] Du ZG, Liu XJ, Chen T, et al. Targeting a Sirt5-positive subpopulation overcomes multidrug resistance in wild-type Kras colorectal carcinomas. *Cell Rep*, 2018, 22(10): 2677-2689
- [42] Zhang Y, Nie L, Xu K, et al. SIRT6, a novel direct transcriptional target of FoxO3a, mediates colon cancer therapy. *Theranostics*, 2019, 9(8): 2380-2394
- [43] 刘文广. SIRT6在结直肠癌发病中的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2018
- [44] Tian J, Yuan L. Sirtuin 6 inhibits colon cancer progression by modulating PTEN/AKT signaling. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 109-116
- [45] Ford E, Voit R, Liszt G, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription. *Genes Dev*, 2006, 20(9): 1075-1080
- [46] Blank MF, Grummt I. The seven faces of SIRT7. *Transcription*, 2017, 8(2): 67-74
- [47] Tang M, Li Z, Zhang C, et al. SIRT7-mediated ATM deacetylation is essential for its deactivation and DNA damage repair. *Sci Adv*, 2019, 5(3): eaav1118
- [48] Deng Z, Wang X, Long X, et al. Sirtuin 7 promotes colorectal carcinoma proliferation and invasion through the inhibition of E-cadherin. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 2333
- [49] Yu H, Ye W, Wu J, et al. Overexpression of sirt7 exhibits oncogenic property and serves as a prognostic factor in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(13): 3434-3445
- [50] Liu X, Li C, Li Q, et al. SIRT7 facilitates CENP-A nucleosome assembly and suppresses intestinal tumorigenesis. *iScience*, 2020, 23(9): 101461
- [51] Ueno T, Endo S, Saito R, et al. The sirtuin inhibitor tenovin-6 upregulates death receptor 5 and enhances cytotoxic effects of 5-fluorouracil and oxaliplatin in colon cancer cells. *Oncol Res*, 2013, 21(3): 155-164
- [52] Shang J, Zhu Z, Chen Y, et al. Small-molecule activating SIRT6 elicits therapeutic effects and synergistically promotes anti-tumor activity of vitamin D₃ in colorectal cancer. *Theranostics*, 2020, 10(13): 5845-5864