

Sirtuins 蛋白家族在黑素瘤中的研究进展

冀雅聪(综述),师绍敏*(审校)

(河北医科大学第三医院皮肤科,河北 石家庄 050051)

[摘要] 黑素瘤是一种高度恶性的皮肤癌,发病机制复杂,治疗困难,是最致命的皮肤癌之一。由于目前黑素瘤治疗的总体无进展生存期和客观缓解率仍不令人满意,因此研究者们一直致力于寻找更多的关键致病基因,进而开发靶向治疗药物,改善患者预后。随着 Sirtuins 蛋白家族的作用逐渐被揭示,其也成为近年来黑素瘤研究领域的热点。本文就 Sirtuins 蛋白家族对黑素瘤的影响及作用机制展开综述,旨在有助于了解 Sirtuins 蛋白家族与黑素瘤的作用关系,从而显示更多有效的作用靶点及治疗药物。

[关键词] 黑色素瘤;Sirtuins 蛋白家族;癌基因;抑癌基因 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.06.013

[中图分类号] R739.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)06-0701-05

黑素瘤起源于黑素细胞的恶性转化,是最致命的皮肤癌。在世界范围内,黑素瘤的发病率约占所有新诊断的原发性恶性肿瘤的1.7%,死于黑素瘤的患者占有癌症病死率的近0.7%^[1]。近几十年来,研究者们鉴定了多种黑素瘤发病相关基因,并针对性开发了靶向治疗药物^[2]。然而,患者长期获益仍然有限,因此,人们对黑素瘤发病机制的研究仍在不断进行。Sirtuins 蛋白家族是一组Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶,参与了多种生理过程,如控制细胞增殖、对抗应激和衰老等,并在多种肿瘤中发挥作用。本文将讨论 Sirtuins 蛋白家族成员在黑素瘤发生发展中的潜在作用和影响。

1 Sirtuin 1(SIRT1)

SIRT1 在黑素瘤中研究最早且最深入。21 世纪初,Wang 等^[3]研究显示,吴茱萸碱处理黑素瘤细胞后,SIRT1 蛋白表达减少,这为后期研究 SIRT1 在黑素瘤中的作用奠定了基础。随后,Ohanna 等^[4]证实 SIRT1 在黑素瘤细胞中表达升高,并通过小眼畸形蛋白的调控,诱导黑素瘤细胞增殖。为了更进一步探究 SIRT1 在黑素瘤中的作用机制,研究者们进行了各种实验。Kunimoto 等^[5]通过使用抑

制剂及基因干扰技术研究显示,SIRT1 定位于黑素瘤细胞的板磷脂,通过抑制黑素瘤细胞的板状伪足形成调控黑素瘤细胞的转移。另有研究^[6]显示,在黑素瘤细胞中 SIRT1 出现了从细胞核到细胞质的位移,但这种位移是否对黑素瘤进展产生影响尚未得到阐明。

随着研究技术的不断进步,Wilking-Busch 等^[7]通过使用无标记定量纳米 LC-MS/MS 蛋白质组学分析显示,抑制黑素瘤细胞中 SIRT1 表达可导致多种重要细胞过程中的蛋白质水平出现异常,这些过程包括核糖体活性、氧化应激反应、血管生成等,见表1。另有研究^[8]显示在黑素瘤细胞中,SIRT1 可通过抑制 Mxd1 诱导 MYC 活性增加,从而促进黑素瘤的进展。Sun 等^[9]进一步显示 SIRT1 可通过诱导上皮间质转化促进黑素瘤细胞的迁移和侵袭。Zhao 等^[10]显示 SIRT1 受 NAMPT/E2F2 的调控促进黑素瘤细胞增殖。同时,在某些抑制黑素瘤的药物作用机制研究中显示,tNOX-SIRT1 轴、SIRT1-FoxO3a 轴、PI3K-PKC-SIRT1 轴均参与了黑素瘤的发生发展,这些药物包括:辣椒素、洋橄榄叶素、水飞蓟素等^[11-13]。由此可见,SIRT1 蛋白参与了黑素瘤细胞内很多重要的生理过程,对黑素瘤的发生发展起到了重要的作用。

2 Sirtuin 2(SIRT2)

SIRT2 定位于细胞质和细胞核中,在大脑、肌、肝脏、胰腺、肾脏等新陈代谢相关器官中高表达,参与调控细胞衰老、能量代谢和基因组的稳定性等。在不同环境中,SIRT2 可作为肿瘤促进剂或抑制剂

[收稿日期]2023-05-06

[基金项目]河北省自然科学基金(H2022206446);河北省医学科学研究课题(20241603)

[作者简介]冀雅聪(1987-),女,河北保定人,河北医科大学第三医院主治医师,医学硕士,从事皮肤肿瘤疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:dermatologist_shi@163.com

参与人类不同癌症的进展。近些年,关于 SIRT2 对黑素瘤影响的研究也在不断进行。

表 1 SIRT1 敲低后相关蛋白变化

基因	编码	描述	倍数变化
DPYSL2	Q16555	二氢嘧啶酶相关蛋白 2	2.166
ABRACL	Q9P1F3	Costars 家族蛋白	-1.859
RPS10	P46783	40S 核糖体蛋白 S10	2.284
RPS5	P46782	40S 核糖体蛋白 S5	1.909
DHX37	Q8IY37	ATP 依赖 RNA 解旋酶	2.755
SYQ	P47897	谷氨酰胺-tRNA 连接酶	2.159
SYIC	P41252	异亮氨酸氨酰-tRNA 连接酶	2.069
CAN1	P07384	钙激活中性蛋白酶 1	1.896
NSRP1	Q9H0G5	核斑点剪接蛋白 1	-2.231
C8AP2	Q9UKL3	胱天蛋白酶 8 相关蛋白 2	-2.373

最初,Halfed 等^[14]研究显示,葡萄膜黑素瘤中的 SIRT2 表达高于眼部正常黑素细胞。随后,Levinzon 等^[15]也对葡萄膜黑素瘤中的 SIRT2 表达情况进行了检测,通过免疫组织化学染色显示葡萄膜黑素瘤细胞存在 SIRT2 的核表达和胞浆表达。接着,Wilking-Busch 等^[16]利用良性痣、原发性黑素瘤和淋巴结转移黑素瘤的组织芯片对比研究了 SIRT2 的表达情况,显示在细胞核、细胞质和全细胞数据中,淋巴结转移的组织相对于原发肿瘤似乎有显著的 SIRT2 上调。此外,转移性黑素瘤细胞核的 SIRT2 染色高于胞浆染色。以上研究证实,SIRT2 定位于黑素瘤细胞核与胞浆中,并在黑素瘤细胞中高表达,揭示 SIRT2 调控黑素瘤进展的潜在可能性。

接下来,大量的研究报道了 SIRT2 在黑素瘤发生发展中的作用。Karwaciak 等^[17]显示,抑制 SIRT2 表达可降低与黑素瘤细胞的进展和化疗耐药有关基因的表达,如凋亡相关基因、ABC 转运蛋白基因和细胞周期控制基因等,证明 SIRT2 是黑素瘤细胞基本功能的调节因子。并通过转录分析显示 SIRT2 调节多个编码酪氨酸激酶通路的基因表达,如 ITGA1、EGFR、GRB14、CDRN2D 等,这些基因是多酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼的分子靶点,随后结合细胞学实验^[18]证实,抑制 SIRT2 表达后,黑素瘤细胞对达沙替尼的反应更加敏感;其次表明抑制 SIRT2 表达后,黑素瘤细胞内 γ -H2AX 积聚增加,EGFR-AKT-RAF-ERK1/2 信号转导通路减少,增强了顺铂对黑素瘤细胞的抑制作用;进一步证实 SIRT2 在黑素瘤进展和治疗中的重要作用。Zhang 等^[19]使用小鼠移植黑素瘤模型显示,SIRT2 的全身性过表达通过抑制肿瘤微环境内 NK 细胞的增殖和功能,从而促进黑素瘤的发生发展,提示 SIRT2 为介导黑素瘤免疫治疗反应和耐药性提供了可能。然

而,在 Bajpe 等^[20]研究中,SIRT2 缺失可导致 BRAF 突变的黑素瘤对 BRAF 和 MEK 抑制剂产生耐药性。因此,SIRT2 在黑素瘤治疗耐药中的作用还需要进一步探索。

3 Sirtuin 3(SIRT3)

SIRT3 定位于细胞核,当在细胞压力下转移到线粒体,通过切割 16 000 的片段而激活。当 SIRT3 定位于线粒体时,通过去乙酰化来协调线粒体活动的变化,包括能量代谢、腺嘌呤核苷三磷酸产生、氧化还原平衡和线粒体生物发生。同样 SIRT3 也能够调节许多对癌细胞增殖至关重要的细胞过程^[21],可能成为癌症治疗的有效靶点^[22]。近年来,通过研究显示 SIRT3 似乎也与黑素瘤的进展有关。

George 等^[23]显示,SIRT3 不仅在人类黑素瘤组织和细胞系中过表达,而且敲除 SIRT3 后抑制了黑素瘤细胞的增殖、克隆形成和细胞迁移,并加剧黑素瘤细胞衰老,同时在小鼠体内实验中导致成瘤性显著降低。Singh 等^[24]通过基因敲除和过表达实验在小鼠体内进一步验证了 SIRT3 促进黑素瘤增殖的功能,同时显示敲除 SIRT3 基因导致了涉及葡萄糖(32 个基因)和糖原(5 个基因)代谢途径的 37 个基因的变化。这些基因功能与细胞活力/增殖、肿瘤生长、活性氧产生以及细胞凋亡密切相关。这一结果阐明 SIRT3 可通过调控新陈代谢来诱导黑素瘤细胞增殖。另有研究^[25]显示 SIRT3 可介导突变型 p53 的脱乙酰化,增强抗氧化剂 MnSOD 的表达和活性,从而降低活性氧的产生,促进黑素瘤细胞的增殖和存活。

4 Sirtuin 4(SIRT4)

SIRT4 主要定位于线粒体,作用是控制能量的使用,广泛分布在心脏、脑、肾、肝、胰腺、肌等组织中。SIRT4 具备 NAD⁺ 依赖的蛋白脂酰胺酶、ADP-核糖体转移酶和赖氨酸去酰基酶活性,且只有很少的脱乙酰酶活性。研究^[26]表明,当 SIRT4 正常工作时,可通过阻断谷氨酰胺代谢,导致细胞周期阻滞并抑制肿瘤形成。尽管已有 SIRT4 与肿瘤进展相关的研究,但其与黑素瘤之间的关系尚未得到完全阐明。目前仅有一篇报道^[27]表明 SIRT4 与黑素瘤的恶性程度没有显著关系,但仍需进一步深入研究。

5 Sirtuin 5(SIRT5)

SIRT5 主要定位于线粒体,一直是一个神秘且

特征不佳的 Sirtuins 蛋白家族成员。SIRT5 缺乏强大的脱乙酰酶活性,主要功能是从靶蛋白、线粒体和整个细胞的赖氨酸中去除琥珀酸基、丙二酸基和戊二醛修饰,从而调节多个代谢途径,影响与细胞代谢和其他过程有关的各种蛋白质。尽管目前对于 SIRT5 与肿瘤的研究已越来越多,但关于 SIRT5 与黑素瘤的研究报道还很少。

2018年, Moon 等^[28]利用基因工程小鼠黑素瘤模型 (Tyr^{CreerT2/+}; Brafl^{LSL-V600E/+}; Pten^{fllox/Flox}) 与 SIRT5^{-/-} 基因敲除动物杂交,显示 SIRT5 对于 BRAF^{V600E} 介导的皮肤黑素瘤的形成和体内生长是可有可无的,并且不能提高对选择性 BRAF 抑制剂的敏感性。这项研究提示 SIRT5 对 BRAF^{V600E} 介导的皮肤黑素瘤的启动和体内生长无明显意义。然而, Giblin 等^[29]却给出了相反的结果,其通过代谢产物和转录分析,显示 SIRT5 在黑素瘤细胞中通过维持组蛋白乙酰化和甲基化水平,参与调控皮肤黑素瘤和葡萄膜黑素瘤细胞的增殖,同时,显示 SIRT5 对于黑素瘤异种移植瘤和自体小鼠 BRAFPten 驱动的黑素瘤模型的肿瘤形成也是必需的。对于两者相反的报道,可能有以下原因:① Moon 等^[28]使用的 SIRT5 等位基因删除了 SIRT5 基因中的一个外显子,而 Giblin 等^[29]使用的等位基因基本上删除了整个 Sirt5 蛋白的编码序列;②所使用的小鼠品系中的遗传背景差异;③诱导基因重组的方案不同, Giblin 等^[29]应用的他莫西芬浓度比 Moon 等^[28]的高 (64.5 mmol/L 比 5 mmol/L);④ Sirt5 敲除小鼠模型不能排除 SIRT5 在这个系统中可能发挥黑素瘤细胞的功能。尽管作者给出了适当的解释,但针对两项不同的研究结论,仍然需要更多的实验进行验证。

6 Sirtuin 6 (SIRT6)

SIRT6 主要位于细胞核中,具有 NAD⁺ 依赖的蛋白去乙酰化酶和 ADP 核糖基转移酶活性,是重要的染色质调节因子。SIRT6 在基因组稳定性、代谢、炎症、细胞衰老、肿瘤以及寿命等调控过程中发挥重要作用。近年来,人们正在积极研究 SIRT6 在黑素瘤中的潜在作用以及其抗黑素瘤药物开发的潜在靶向性。

2017年 Garcia-Peterson 等^[30]在黑素瘤细胞系和人类黑素瘤临床组织样本中,显示 SIRT6 在 mRNA 和蛋白质水平上均有表达。通过抑制 SIRT6 表达显示黑素瘤细胞出现了衰老和周期阻滞。同时显著改变了黑素瘤细胞中与自噬相关的基

因和途径,并减少了微管相关蛋白 1a/1b-轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 从游离形式 LC3-I 到磷脂酰乙醇胺结合形式 LC3-II 的转化。这项结论也得到 Wang 等^[31]的研究支持,其进一步证明 SIRT6 通过 IGF-AKT 信号通路调节黑素瘤细胞内自噬过程,从而促进黑素瘤生长。随后, Garcia-Peterson 等^[32]通过使用 CRISPR/Cas9 技术进一步验证了 SIRT6 可促进黑素瘤的存活,显示敲除 SIRT6 基因后,黑素瘤细胞的生长、存活率、克隆能力显著下降,并诱导 G1 期细胞周期阻滞。同时,在无胸腺裸鼠中的致癌性也明显下降。

但是, Geng 等^[33]的研究结果却恰恰相反,其研究表明 SIRT6 可通过去乙酰化 DDB2 促进 NER 通路,从而防止黑素瘤的发生,显示 SIRT6 被招募到紫外线诱导的 DNA 损伤部位,并在压力下与 DDB2 相互作用。在应对紫外线照射时, SIRT6 在 2 个赖氨酸残基 K35 和 K77 上对 DDB2 进行去乙酰化,从而促进 DDB2 的泛素化和 DDB2 从染色质上分离,最终促进 NER 信号转导。通过数据挖掘,在黑素瘤患者中显示了 8 个 SIRT6 的突变。功能分析显示,这些 SIRT6 突变体中有 4 个由于酶活性丧失、功能蛋白截断或诱导高周转率而降低了通过 NER 保护基因组完整性的能力,从而增加了获得高负担突变的机会,最终促进黑素瘤的发生。同样,在另一项研究中, Samant 等^[34]通过向 SIRT6 过表达的转基因小鼠皮下注射黑素瘤细胞 B16F10 进行皮下成瘤实验,显示黑素瘤生长明显受到抑制。另外, Strub 等^[35]显示敲低 SIRT6 可促进 MAPK 抑制剂耐药的潜在生物标记物 IGF2BP2 的表达,说明 SIRT6 可能在一定程度上抑制了耐药性的产生。

7 Sirtuin 7 (SIRT7)

SIRT7 是 Sirtuins 蛋白家族中唯一位于核仁的蛋白,广泛表达于人体不同器官和组织。SIRT7 通过其去乙酰化活性参与调控细胞增殖、代谢、衰老、凋亡等多种细胞进程,与恶性肿瘤、心血管疾病、脂肪肝及糖尿病等疾病的病理性进展密切相关。尽管 SIRT7 是 Sirtuins 蛋白家族中研究最少的成员,但目前已有 SIRT7 与黑素瘤的相关研究报道。Sun 等^[36]通过抑制 SIRT7 蛋白表达显示黑素瘤细胞的迁移、侵袭和增殖能力明显下降。同样,在另一项研究中, Liu 等^[37]显示过表达 SIRT7 可以逆转 circZNF609 耗竭介导的黑素瘤细胞 DNA 损伤和恶性进展。最新的一项研究^[38]显示 SIRT7 可通过选择性激活 IRE1 α -XBP1 轴,激活 ERK 信号通路,增

强促肿瘤细胞因子分泌,并促进 PD-L1 表达,提高黑素瘤细胞免疫逃逸,协调黑素瘤进展。由此证实 SIRT7 可作为抑制黑素瘤生长和增加黑素瘤免疫治疗效果的有希望的靶点。

8 Sirtuins 蛋白家族抑制剂在黑素瘤中的作用

随着对 Sirtuins 蛋白家族研究的不断深入, Sirtuins 蛋白家族抑制剂也相继出现。2016 年, Dai 等^[39]使用 SIRT1/2 抑制剂 Tenovin-6 处理葡萄膜黑素瘤细胞,显示通过抑制 SIRT1/2 继而激活 P53 等抑癌基因的表达和升高活性氧来诱导细胞凋亡,并增强了长春花碱诱导葡萄膜黑素瘤细胞凋亡的作用,同时,消除了葡萄膜黑素瘤细胞中的癌症干细胞。随后, George 等^[40]检测了一种新显示的 SIRT1 和 SIRT3 双重小分子抑制剂 4'-溴-白藜芦醇对人黑素瘤细胞系的抑制作用,结果表明,4'-溴-白藜芦醇处理黑素瘤细胞后细胞增殖和克隆形成能力下降,诱导细胞凋亡,并抑制黑素瘤细胞迁移。同时,4'-溴-白藜芦醇导致黑素瘤细胞中的乳酸生成、葡萄糖摄取和 NAD⁺/NADH 比值下降。接下来, Chhabra 等^[41]使用 BRAFV600E/PtenNULL 小鼠模型确定了 4'-溴-白藜芦醇的抗黑素瘤效果,其显示使用 4'-溴-白藜芦醇(30 mg/kg,每周 3 d,连续 5 周)可显著减少原发黑素瘤的大小和体积,并减少了肺转移,且无不良反应。目前已经显示多种 Sirtuins 蛋白家族抑制剂,通过对 Sirtuins 蛋白家族抑制剂的研究,在一定程度上验证了 Sirtuins 蛋白家族部分成员对黑素瘤的促进作用。但目前用于黑素瘤研究的比较少,仍需进一步探索。

9 总 结

目前已经有较多的研究证明 Sirtuins 蛋白家族成员可以作为癌基因促进黑素瘤的进展,也开发了相应的抑制剂,但是仍有研究显示 SIRT6 在黑素瘤的进展中扮演了抑癌基因的角色,这可能与黑素瘤的背景及微环境相关。可见, Sirtuins 蛋白家族在黑素瘤中的作用是复杂的。因此,仍然需要进一步探索 Sirtuins 蛋白家族在黑素瘤发生发展中的作用及机制,以便更了解 Sirtuins 蛋白与黑素瘤的作用关系,从而更好地治疗黑素瘤。

[参考文献]

[1] Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma [J]. *Lancet*, 2018, 392(10151): 971-984.
 [2] Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, et al. Targeted agents and

immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(8): 463-482.
 [3] Wang C, Wang MW, Tashiro S, et al. Roles of SIRT1 and phosphoinositide 3-OH kinase/protein kinase C pathways in evodiamine-induced human melanoma A375-S2 cell death [J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 97(4): 494-500.
 [4] Ohanna M, Bonet C, Bille K, et al. SIRT1 promotes proliferation and inhibits the senescence-like phenotype in human melanoma cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(8): 2085-2095.
 [5] Kunitomo R, Jimbow K, Tanimura A, et al. SIRT1 regulates lamellipodium extension and migration of melanoma cells [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(6): 1693-1700.
 [6] Wilking MJ, Singh C, Nihal M, et al. SIRT1 deacetylase is overexpressed in human melanoma and its small molecule inhibition imparts anti-proliferative response via p53 activation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 563: 94-100.
 [7] Wilking-Busch MJ, Ndiaye MA, Liu X, et al. RNA interference-mediated knockdown of SIRT1 and/or SIRT2 in melanoma: Identification of downstream targets by large-scale proteomics analysis [J]. *J Proteomics*, 2018, 170: 99-109.
 [8] Meliso FM, Micali D, Silva CT, et al. SIRT1 regulates Mxd1 during malignant melanoma progression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 114540-114553.
 [9] Sun T, Jiao L, Wang YX, et al. SIRT1 induces epithelial-mesenchymal transition by promoting autophagic degradation of E-cadherin in melanoma cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 136.
 [10] Zhao HL, Tang WW, Chen XW, et al. The NAMPT/E2F2/SIRT1 axis promotes proliferation and inhibits p53-dependent apoptosis in human melanoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 77-84.
 [11] Li LH, Wu LJ, Tashiro SI, et al. Activation of the SIRT1 pathway and modulation of the cell cycle were involved in silymarin's protection against UV-induced A375-S2 cell apoptosis [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9(3/5): 245-252.
 [12] Islam A, Hsieh PF, Liu PF, et al. Capsaicin exerts therapeutic effects by targeting tNOX-SIRT1 axis and augmenting ROS-dependent autophagy in melanoma cancer cells [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(9): 4199-4219.
 [13] Zhu X, Zou WJ, Meng XM, et al. Elaiophyllin inhibits tumorigenesis of human uveal melanoma by suppressing mitophagy and inducing oxidative stress via modulating SIRT1/FoxO3a Signaling [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 788496.
 [14] Halfed DG, Zoroquiain P, Wood HA, et al. SIRT2 Expression is higher in uveal melanoma than in ocular melanocytes [J]. *Ocul Oncol Pathol*, 2015, 2(2): 100-104.
 [15] Levinzon L, Madigan M, Nguyen V, et al. Tumour expression of histone deacetylases in uveal melanoma [J]. *Ocul Oncol Pathol*, 2019, 5(3): 153-161.
 [16] Wilking-Busch MJ, Ndiaye MA, Huang W, et al. Expression profile of SIRT2 in human melanoma and implications for sirtuin-based chemotherapy [J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(6):

- 574–577.
- [17] Karwaciak I, Gorzkiewicz M, Ryba K, et al. AC-93253 triggers the downregulation of melanoma progression markers and the inhibition of melanoma cell proliferation[J]. *Chem Biol Interact.* 2015, 236:9–18.
- [18] Karwaciak I, Sałkowska A, Karaś K, et al. SIRT2 Contributes to the resistance of melanoma cells to the multikinase inhibitor dasatinib[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5):673.
- [19] Zhang M, Acklin S, Gillenwater J, et al. SIRT2 promotes murine melanoma progression through natural killer cell inhibition[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):12988.
- [20] Bajpe PK, Prahallad A, Horlings H, et al. A chromatin modifier genetic screen identifies SIRT2 as a modulator of response to targeted therapies through the regulation of MEK kinase activity[J]. *Oncogene*, 2015, 34(4):531–536.
- [21] Ouyang S, Zhang QY, Lou LL, et al. The double-edged sword of SIRT3 in cancer and its therapeutic applications[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:871560.
- [22] Su SQ, Ndiaye M, Singh CK, et al. Mitochondrial sirtuins in skin and skin cancers[J]. *Photochem Photobiol*, 2020, 96(5):973–980.
- [23] George J, Nihal M, Singh CK, et al. Pro-proliferative function of mitochondrial sirtuin deacetylase SIRT3 in human melanoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(4):809–818.
- [24] Singh CK, George J, Chhabra G, et al. Genetic manipulation of sirtuin 3 causes alterations of key metabolic regulators in melanoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:676077.
- [25] Torrens-Mas M, Cordani M, Mullappilly N, et al. Mutant p53 induces SIRT3/MnSOD axis to moderate ROS production in melanoma cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 679:108219.
- [26] Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells[J]. *Cell*, 2006, 126(5):941–954.
- [27] 李佳峰. Sirtuin4 和 Sirtuin5 在黑素瘤中的表达及其功能研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2019.
- [28] Moon H, Zhu J, White AC. Sirt5 is dispensable for Braf (V600E)-mediated cutaneous melanoma development and growth in vivo[J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(1):83–85.
- [29] Giblin W, Bringman-Rodenbarger L, Guo AH, et al. The deacetylase SIRT5 supports melanoma viability by influencing chromatin dynamics [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(12):e138926.
- [30] Garcia-Peterson LM, Ndiaye MA, Singh CK, et al. SIRT6 histone deacetylase functions as a potential oncogene in human melanoma[J]. *Genes Cancer*, 2017, 8(9/10):701–712.
- [31] Wang LW, Guo WN, Ma JY, et al. Aberrant SIRT6 expression contributes to melanoma growth: Role of the autophagy paradox and IGF-AKT signaling[J]. *Autophagy*, 2018, 14(3):518–533.
- [32] Garcia-Peterson LM, Ndiaye MA, Chhabra G, et al. CRISPR/Cas9-mediated Knockout of SIRT6 imparts remarkable antiproliferative response in human melanoma cells in vitro and in vivo[J]. *Photochem Photobiol*, 2020, 96(6):1314–1320.
- [33] Geng AK, Tang HY, Huang J, et al. The deacetylase SIRT6 promotes the repair of UV-induced DNA damage by targeting DDB2[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(16):9181–9194.
- [34] Samant SA, Pillai VB, Gupta MP. Skeletal muscle-specific over-expression of the nuclear sirtuin SIRT6 blocks cancer-associated cachexia by regulating multiple targets[J]. *JCSM Rapid Commun*, 2021, 4(1):40–56.
- [35] Strub T, Ghiraldini FG, Carcamo S, et al. SIRT6 haploinsufficiency induces BRAF (V600E) melanoma cell resistance to MAPK inhibitors via IGF signalling [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3440.
- [36] Sun R, Guo ML, Fan XJ, et al. MicroRNA-148b inhibits the malignant biological behavior of melanoma by reducing sirtuin 7 expression levels[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:9568976.
- [37] Liu Q, Cui W, Yang C, et al. Circular RNA ZNF609 drives tumor progression by regulating the miR-138-5p/SIRT7 axis in melanoma [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(15):19822–19834.
- [38] Yi XL, Wang HN, Yang YQ, et al. SIRT7 orchestrates melanoma progression by simultaneously promoting cell survival and immune evasion via UPR activation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):107.
- [39] Dai W, Zhou JF, Jin B, et al. Class III-specific HDAC inhibitor Tenovin-6 induces apoptosis, suppresses migration and eliminates cancer stem cells in uveal melanoma[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:22622.
- [40] George J, Nihal M, Singh CK, et al. 4'-Bromo-resveratrol, a dual Sirtuin-1 and Sirtuin-3 inhibitor, inhibits melanoma cell growth through mitochondrial metabolic reprogramming[J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(10):1876–1885.
- [41] Chhabra G, Singh CK, Guzmán-Pérez G, et al. Antimelanoma Effects of Concomitant Inhibition of SIRT1 and SIRT3 in Braf (V600E)/Pten(NULL) Mice[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(4):1145–1157.e7.

(本文编辑:何祯)