

跨膜蛋白TMEM33及其在相关疾病中的研究进展

时拥月, 李小波*

成都市第七人民医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都

收稿日期: 2026年6月15日; 录用日期: 2026年7月9日; 发布日期: 2026年7月15日

摘要

跨膜蛋白33 (transmembrane protein 33, TMEM33)属于跨膜蛋白家族, 特点在于拥有3个跨膜域, 其主要定位于内质网, 参与调节内质网应激中未折叠蛋白反应、细胞内钙稳态、细胞脂质代谢以及在肿瘤细胞的一些行为中发挥调节作用, 目前研究证实TMEM33与血管生成、急性肾损伤、部分肿瘤的发生发展具有相关性。本文旨在对TMEM33的发现与结构特点、主要生物学功能及与相关疾病的联系进行全面总结, 以期能够为进一步探究TMEM33的功能、揭示其在相关疾病的发病机制和功能作用, 以及为疾病的临床诊疗提供新的参考思路。

关键词

跨膜蛋白33, 内质网, 细胞脂代谢, 细胞内钙稳态, 肿瘤

Research Progress of Transmembrane Protein TMEM33 and Its Application in Related Diseases

Yongyue Shi, Xiaobo Li*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu Sichuan

Received: June 15, 2026; accepted: July 9, 2026; published: July 15, 2026

Abstract

Transmembrane protein 33 (TMEM33) belongs to the transmembrane protein family. It is character-

*通讯作者。

文章引用: 时拥月, 李小波. 跨膜蛋白 TMEM33 及其在相关疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1227-1237. DOI: 10.12677/acm.2026.1672637

ized by having three transmembrane domains and is mainly located in the endoplasmic reticulum. TMEM33 is involved in regulating unfolded protein responses during endoplasmic reticulum stress, intracellular calcium homeostasis, cellular lipid metabolism, and plays a regulatory role in some behaviors of tumor cells. Current research has confirmed that TMEM33 is correlated with angiogenesis, acute kidney injury, and the occurrence and development of some tumors. This article aims to comprehensively summarize the discovery and structural characteristics of TMEM33, its main biological functions, and its connection with related diseases, with the expectation of providing new reference ideas for further exploring the functions of TMEM33, revealing its pathogenesis and functional roles in related diseases, and for the clinical diagnosis and treatment of diseases.

Keywords

Transmembrane Protein 33, Endoplasmic Reticulum, Cellular Lipid Metabolism, Intracellular Calcium Homeostasis, Tumor

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

跨膜蛋白(transmembrane protein, TMEM)属于整合膜蛋白的一种,至少含有一个或多个的疏水结构域插入脂质双分子层中,为一类部分或全部跨生物膜的蛋白质成分,存在于细胞膜及多种细胞器膜中,如高尔基体、线粒体、内质网、溶酶体等[1];大量研究证明,跨膜蛋白参与了许多基本生物学过程,如离子通道的形成与调控[2]-[4]、表皮角质化[5]、骨形成[6]、自噬[7]、细胞凋亡[8]、免疫调节[9] [10]等;跨膜蛋白家族成员具有不同的功能,目前研究发现其与人类许多疾病相关,包括肿瘤的发生发展[11][12]、免疫相关性疾病[13]等。TMEM33 是跨膜蛋白家族的一员,在进化中高度保守,其基因首先在出芽酵母细胞中发现,被命名为 Pom33 (Pore membrane protein, Pom33) [14],后在多个人癌细胞系中检测到人源性 TMEM33 [15]。近年来,有关 TMEM33 的研究逐渐深入,对其分子结构、生物学功能以及与特定疾病的潜在联系有了一定的认识。尽管目前关于 TMEM33 的研究数量相对较少,但已初步揭示其在肿瘤发生和发展中可能扮演着关键角色。本文旨在系统综述 TMEM33 的发现历程、分子结构特征、生物学功能以及其与疾病之间的关联,以期对 TMEM33 及其相关疾病的深入研究提供新的视角和思路。

2. TMEM33 的发现与结构

TMEM33 基因编码跨膜蛋白 33 (transmembrane protein 33, TMEM33),该基因最先在出芽酵母细胞中发现,被命名为 Pom33,因其功能上与核孔复合物(nuclear pore complexes, NPC)相关,参与 NPC 的正确组装以及稳定性,是一种在进化过程中保守的膜蛋白[14] [15];而人类的 TMEM33 基因则在 2015 年由 Sakabe Isamu 及其团队发现,他们运用反义寡核苷酸与对照错配寡核苷酸技术,对癌细胞 mRNA 进行了详尽的差异筛选研究,随后借助 Northern 杂交技术,在 A549、COLO-357 和 HeLa 细胞等几个人类癌细胞系中均成功检测到了人内源性 TMEM33 的存在。进一步的研究表明, TMEM33 所编码的跨膜蛋白 33 是一个包含 247 个氨基酸(Amino acid, AA)的蛋白质,其结构特征包括 3 个跨膜结构域,分别位于第 32~52 个 AA、101~121 个 AA 以及 156~176 个 AA 的位置。此外,该跨膜蛋白还含有一个磷酸化位点和两个泛素化位点[16]。借助 Ensembl 基因组在线数据库中的 BLAST 工具查找与分析,结果显示人类 TMEM33 基因位于染色体 4p14 上,共有 7 个转录本,其中 4 个转录本含有开放阅读框;目前主要研究的为转录本

2, 有 7 个外显子, 编码 247 个 AA 组成的跨膜蛋白, 同样含有 3 个跨 5 膜域。关于 TMEM33 蛋白的亚细胞定位, 有研究表明其通过调节网状蛋白的生成来调控内质网管状网络结构[17], 同时 Sakabe Isamu 等人发现 TMEM33 蛋白是构成内质网膜的一部分[16]; 除此之外, 有研究报道在出芽酵母中 TMEM33 蛋白位于核孔, 调控核孔复合体的分布[14]; 蛋白质组研究表明[18], 人类 TMEM33 蛋白同样存在于黑色素形成的各阶段黑色素小体中。

尽管 TMEM33 在酵母中的同源蛋白 Pom33 具有明确的核孔复合体相关功能, 但在人类细胞中, 其是否同样定位于核孔及在核质转运中发挥作用仍缺乏直接证据。目前对于 TMEM33 三个跨膜结构域的独立功能认知极为有限, TM1、TM2 和 TM3 各自承担何种生理角色尚未被系统解析。此外, TMEM33 是否存在其他翻译后修饰位点、其转录后调控机制以及各剪接变体的功能差异等问题均有待进一步阐明。

3. TMEM33 的生物学功能

截至目前, 针对 TMEM33 生物学功能的研究尚处于初级阶段。作为跨膜蛋白家族中的关键成员之一, TMEM33 蛋白在调控细胞内钙离子平衡、触发抗病毒免疫反应、应对内质网应激、调节血管生成以及影响细胞脂质代谢等多个生物过程中均扮演着举足轻重的角色。

3.1. 调节细胞内钙稳态

既往研究表明跨膜蛋白家族在调节钙稳态中发挥了重要作用[19]-[22]。研究发现, TMEM33 与内质网上的离子通道多囊蛋白-2 (polycystin-2, PC-2) 共处于一个分子复合物中, 此复合物还包括 IP₃R3、IP₃R1, TMEM33 可通过与 PC-2 相互作用, 增强其在内质网脂质体中生理性钙范围的开放性。在发生内质网应激的情况下, TMEM33 蛋白以 PC-2 依赖的方式降低内质网钙库中的钙浓度, 导致 IP₃ 钙信号通路活动减少, 引起溶酶体变形、钙含量减少、组织蛋白酶易位, 溶酶体的功能受损、自噬溶酶体降解能力减弱, 从而抑制肾小管上皮细胞的自噬通量以及增加细胞对凋亡的敏感性, 促进急性肾损伤的发生[23]; 另有研究表明跨膜蛋白 33 对于介导 VEGF 参与人类和斑马鱼内皮细胞的血管生成有着至关重要的作用。其发现 TMEM33 蛋白定位于斑马鱼内皮细胞内质网, 参与 VEGFA 介导的内质网钙离子信号机制。VEGFA 通过与内皮尖端细胞的 KDRL 受体结合, 促进 IP₃ 的生成。IP₃ 随后与其内质网膜上的受体结合并相互作用, 即 IP₃R-Ca²⁺离子通道, 这一过程在 TMEM33 的协同下, 促使内质网钙库中的 Ca²⁺释放至胞浆。这一系列反应对于促进内皮细胞的增殖、丝状伪足的形成以及迁移具有关键作用。同时在 Ca²⁺的作用下, ERK 和 Dll4/Notch 信号通路激活, 共同参与调节血管形成; 通过对 TMEM33 的整体或内皮细胞特异性敲除, 可以观察到内皮细胞数量下降、伪足形成及迁移减少, 这与使用钙离子阻滞剂结果一致, 表明定位于内质网的跨膜蛋白 33 是通过影响细胞胞浆中钙离子浓度来调节血管内皮的形成[24]。

3.2. 参与内质网应激

恶性肿瘤因其遗传、代谢紊乱等异常因素对内质网稳态产生破坏, 导致内质网蛋白质折叠功能受到严重影响, 这种情况使得癌细胞长期处于内质网应激状态[25]-[27], 而内质网应激(Endoplasmic reticulum stress, ERS)可进一步诱发未折叠蛋白级联反应(Unfolded Protein Response, UPR), 促进细胞凋亡和自噬, 从而加速肿瘤发生、转移以及对治疗的抵抗等[28] [29]。研究发现, 在肿瘤细胞如乳腺癌细胞、前列腺癌细胞中, TMEM33 蛋白作为内质网驻留蛋白, 最近被发现是一种内质网应激的诱导分子, 关键功能在于能够参与调节 UPR 信号传导过程。该研究运用瞬时转染、免疫荧光、亚细胞分级分离、免疫沉淀和免疫印迹等专业技术, 证明了 TMEM33 蛋白是一种独特的内质网应激诱导型跨膜分子, 是 UPR 信号通路中的重要分子——蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(protein kinase RNA-like ER kinase, PERK)的新型结合伴侣。在乳腺癌细胞中, 当 TMEM33 的外源性表达水平上升, 并在发生内质网应激的条件下, 研究发现 PERK

的下游效应器表达水平均有所上升, 并激活 PERK、IRE-1a 两条信号轴, 这一现象表明 TMEM33 对 UPR 信号传导轴起到了新型调节剂的作用, 但具体的作用机制尚未阐明。因此, TMEM33 可能是调节癌细胞 ERS 的关键作用因素[16]。

3.3. 调节细胞脂质代谢

脂质在细胞中具有多重功能, 包括构成细胞膜的基本结构、参与细胞信号传导过程以及为细胞的代谢活动提供所需能量[30]。脂质代谢是一系列高度复杂且有序的生理过程, 涉及脂质的合成、分解、吸收以及转运等多个环节[31]。这一过程受到多种信号通路的精密调控, 其中包括整合素信号通路和离子通道信号通路等, 这些信号通路在细胞内相互协调, 共同维持脂质代谢的稳态[32] [33]。既往研究已表明, 跨膜蛋白家族的成员可参与调控细胞脂质代谢过程[34]-[37]。同样有动物实验证明了 TMEM33 蛋白可通过 PKM2-TMEM33 轴来参与到脂质代谢的调控中, 该蛋白位于丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2 isoform, PKM2) 作用的下游, 为其下游效应物之一, 能够调节产脂转录因子(sterol regulatory element binding proteins, SREBP)的表达, 从而可实现对脂质代谢的精细调控。在该实验中, 观察到在整体敲除 PKM2 基因后, TMEM33 表达量有所上升。进一步研究发现, TMEM33 蛋白与一种名为环指蛋白 5 (ring finger protein 5, RNF5) 的 E3 泛素连接酶形成复合体, 该复合体能够降解 SREBP 裂解激活蛋白(SREBP-cleavage activating protein, 简称 SCAP), 从而影响 SREBP 的激活状态。这一变化导致小鼠血浆总胆固醇水平上升。此外, 研究还发现 TMEM33 的转录过程受到关键跨膜转录因子(nuclear factor erythroid 2-like 1, NRF1)的调控, 而 NRF1 裂解和激活受到 PKM2 水平的直接控制。这些发现表明, PKM2 在脂质代谢中发挥重要作用, 而脂质代谢的关键调节因子则为 TMEM33, 其对调控脂质代谢及维持脂质稳态具有至关重要的作用[38]。

3.4. 参与机体免疫反应

有研究表明, 在斑马鱼细胞中, TMEM33 是病毒触发干扰素(IFN)产生的负性调节剂。经过实验验证, 当斑马鱼肝细胞系受到病毒成分刺激时, TMEM33 的表达水平会上调, 这一现象对 IFN 启动子的活性和 mRNA 水平产生了显著的干扰效应。然而, 当 TMEM33 被敲除时, 宿主 IFN 的转录水平会相应增加。进一步研究发现 TMEM33 是通过两种机制来抑制 IFN 的产生, 即促进线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, 简称 MAVS)的降解和降低 TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, 简称 TBK1)活性。这两种机制共同作用, 从而实现对 IFN 产生的抑制作用。一方面, TMEM33 在内质网定位并与 RLR 级联反应相互作用, 因此 TMEM33 可导致 MAVS 降解。另一方面, TMEM33 通过降低 IFN 调节因子 3 (IFN regulatory factor 3, IRF3)激活介质(MITA)/IRF3 的磷酸化来减少 IFN 的产生。同时功能域分析表明, TMEM33 氨基端跨膜结构域 1 (TM1)和 TM2 区域对于抑制 IFN 产生是必需的。由此得出 TMEM33 可阻断 IFN 反应从而显著削弱宿主细胞抗病毒能力[39]。Emma J 等人研究发现 RNF26 (一种嵌入内质网的泛素连接酶)与 TMEM43、ENDOD1、TMEM33 和 TMED1 共同组装, 形成能够影响 STING (Stimulator of interferon Genes, 一种免疫信号配体)信号传导的膜结合复合物, 其可通过 cGAS-STING 途径调节先天免疫信号传导。这种 RNF26 复合物代表了内质网膜上 STING 和先天免疫信号传导的一个新的调节轴。TMEM33 作为该膜复合物中的一员, 可能通过影响整个内质网中 RNF26 和 STING 的定位, 进而参与调控信号传导[40]。

3.5. 其他生物学功能

有研究发现, TMEM33 可影响肿瘤细胞的一些行为, 如对细胞凋亡和自噬等关键过程的调控作用。研究表明, 在乳腺癌细胞中, 当利用不同剂量的 ERS 诱导剂(如毒胡萝卜素)诱导 ER 应激时, 与未经处理的癌细胞相比, TMEM33 高表达的乳腺癌细胞中凋亡相关酶表达量显著增加, 这一发现表明, 在

TMEM33 高表达的情况下, 能够上调 ERS 反应中的细胞凋亡信号, 进而发挥促进细胞凋亡的作用。这一结果进一步揭示了 TMEM33 在缓解过度 ERS 以及协助 PERK/CHOP 诱导细胞程序性凋亡方面的重要作用[16]。越来越多的研究表明自噬在肿瘤进程中发挥重要作用, 肿瘤细胞可通过自噬机制, 能够分解细胞内部的部分细胞器和蛋白质, 以达到自我更新和代谢的目的。此外, 这一过程还为肿瘤的生长提供了必要的营养物质[41]-[43]。据相关报道, 在乳腺癌转移病例中, 会有一定数量的病例出现 TMEM33 表达显著上调的现象, 而这一特定表现可能与细胞自噬过程存在某种关联。在 TMEM33 高表达的乳腺癌细胞中, 自噬标志物 LC3II 的表达水平显著上升, 而凋亡启动子 SQSTM1 以及 P62 的表达水平则呈现下调趋势。这一结果提示 TMEM33 的过表达能激活乳腺癌细胞中 IRE1 α /XBP1 信号通路, 进而调控乳腺癌细胞的自噬过程[44]。

鉴于 TMEM33 在内质网应激、钙平衡和脂质代谢调控中扮演的多重角色, 本文尝试提出一个有待验证的统一工作模型: TMEM33 作为内质网膜上的一类“信号整合器”, 可能通过三个层面协调多途径信号: 第一, 通过与 PC-2 复合体的互作, TMEM33 调节内质网钙库向胞浆的钙释放, 这一过程在 VEGFA 刺激下促进血管生成钙振荡, 而在内质网应激条件下则可能减弱 IP₃ 通路信号。第二, 作为 PERK 的新型结合伴侣, TMEM33 可正向调控 UPR 信号, 同时影响 IRE1 α -XBP1 轴与自噬的关系, 这也解释了其在不同肿瘤微环境中表现出的功能多样性。第三, 通过 PKM2-TMEM33-RNF5-SCAP 轴, TMEM33 负向调节 SREBP 的成熟与核转位, 从而影响胆固醇代谢。钙信号变化可能通过影响 PKM2 活性或与 TMEM33 的协同作用, 将三者动态耦合于应激响应网络中。

4. TMEM33 与疾病

4.1. TMEM33 与急性损伤

TMEM33 蛋白可以多囊蛋白-2 (polycystin-2, PC-2) 依赖的方式降低内质网钙库中的钙浓度, 导致 IP₃ 钙信号通路活动减少, 从而肾小管上皮细胞内钙稳态受到影响, 抑制肾小管上皮细胞的自噬通量以及增加细胞对凋亡的敏感性, 导致急性肾损伤的发生, 以此说明 TMEM33 可能与急性肾损伤的发病机制相关[23]。有研究通过生信分析发现 miR-146a (一种微小 RNA) 能靶向作用于 TMEM33 mRNA 的 3' 端非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR), 进一步实验证实 miR-146a 通过与 TMEM33 mRNA 的 3'-UTR 互补结合在转录后水平调控 TMEM33 表达, 从而负性调节肺泡巨噬细胞膜上的 Toll 样受体/核转录因子- κ B 信号通路, 减少炎症因子的表达释放, 这表明 TMEM33 可能参与到急性肺损伤的发生发展中[45]。

在急性肾损伤领域, Arhatte 等人报道 TMEM33 缺失对小鼠具有保护作用[23], 但该研究因将细胞表型直接外推至整个器官层面而受到审稿质疑——“acute kidney injury”的结论被认为是一种过度解读 (over-statement) [15]。TMEM33 在肾损伤中的确切角色、保护机制与潜在副作用之间的平衡等关键问题仍未解决。此外, TMEM33 与急性肺损伤的关联主要基于冯胜娟等人的单一报道, 尚需在不同模型和独立实验室中得到验证。目前 TMEM33 在其他急性损伤性疾病 (如心肌缺血、肝损伤等) 中的潜在作用几乎未被探索。

4.2. TMEM33 与肿瘤

目前研究发现跨膜蛋白家族成员在多种肿瘤类型中的表达具有显著差异, 众多 TMEM 蛋白与肿瘤的发生、进展存在密切联系, 这进一步强调了 TMEM 蛋白家族在肿瘤研究中的重要性[1][11][46]-[50]。作为跨膜蛋白家族的一员, TMEM33 在恶性肿瘤的发生、发展、转移及耐药过程中同样发挥着关键的作用。TMEM33 主要位于内质网上, 最新证明为一种内质网应激诱导分子, 参与调节内质网应激启动激活的未折叠蛋白反应。研究表明由内质网应激诱导的未折叠蛋白反应级联信号启动后, 可促进细胞凋亡、致癌、转移以及对治疗耐药[25]-[28], 提示 TMEM33 可能是通过调节内质网应激反应来参与肿瘤细胞的恶性行

为。在目前的研究中, TMEM33 可参与到乳腺癌、宫颈癌、肾细胞癌、脑胶质瘤的发生、发展中。

现有肿瘤研究提示 TMEM33 在多数肿瘤中表达上调并发挥促癌功能, 然而各研究之间缺乏统一的机制框架。值得注意的是, 不同肿瘤中 TMEM33 所激活的主要下游通路存在差异——乳腺癌中强调 PERK 和 IRE1 α 通路, 胶质瘤中关注 PD-L1 表达, 宫颈癌中涉及细胞周期调控, 肾细胞癌中关联 miRNA 网络——这是否反映了 TMEM33 在不同肿瘤微环境中的功能可塑性, 还是仅仅反映了各研究团队关注方向的不同, 尚需进一步的系统研究。TMEM33 在肿瘤免疫微环境中的作用、与免疫检查点表达的调控关系以及潜在的治疗靶向价值等均为极具前景但尚未充分探索的方向。

4.2.1. TMEM33 与乳腺癌

乳腺癌是除肺癌外, 我国女性所患的最常见恶性肿瘤, 据统计 2022 年我国乳腺癌发病率为 51.17/10 万[51]。相关数据显示, 早期乳腺癌的 5 年生存率普遍较高, 可以达到 90% 以上, 然而, 即使在早期乳腺癌的患者群体中, 也有约 30% 的患者病情会发展为晚期, 而一旦乳腺癌进入晚期, 其 5 年生存率将大幅下降至 20% [52]。因此乳腺癌的早期发现和治疗至关重要, 可以明显改善患者的生存率和预后效果。目前已有研究发现 TMEM 家族成员在乳腺癌中发挥作用[53] [54]。细胞实验表明, TMEM33 作为内质网驻留蛋白, 参与调节乳腺癌细胞中内质网应激所诱发的未折叠蛋白信号通路, 具体而言 TMEM33 能够提升 PERK-eIF2 α -ATF4 和 IRE1-XBP1 这两条轴上的蛋白表达水平, 进而促进乳腺癌细胞的增殖。同时, 相比于激素敏感的乳腺癌细胞, 激素耐药的乳腺癌细胞中 TMEM33 mRNA 表达水平更高; 此外, 相比于非复发性乳腺肿瘤组织, 早期复发性乳腺癌标本中的 TMEM33 表达呈上调状态。以上说明 TMEM33 与乳腺癌的发生、发展、复发以及激素治疗相关, TMEM33 可能作为靶向乳腺癌的生物标志物[16]。

4.2.2. TMEM33 与宫颈癌

宫颈癌, 作为女性群体中常见的恶性肿瘤之一[55], 其在我国的发病率已攀升至全球第二位, 并呈现出逐年上升的趋势。根据最新统计数据, 2022 年我国女性宫颈癌新发病例约为 15.07 万例, 其中死亡病例达到 5.57 万例[51]。目前, 针对宫颈癌的治疗手段主要包括手术、放疗、化疗以及新兴的免疫治疗, 然而这些治疗方法的疗效仍存在一定的局限性, 这可能与宫颈癌细胞的恶性增殖特性有关[56]。因此, 寻找能够精准抑制宫颈癌细胞增殖的靶点显得尤为重要。商品等人通过生物信息学分析发现宫颈癌组织中 TMEM33 呈现高表达趋势, 提示 TMEM33 可能作为一个原癌基因参与肿瘤的发生、发展; 进一步研究 TMEM33 与宫颈癌患者预后之间的关系得出, 相比于 TMEM33 低表达的宫颈癌患者, 高表达的患者具有更差的总体生存率和无病生存率, 以上结果进一步说明 TMEM33 可能作为一个促癌基因参与到宫颈癌的进程中。为了深入探究 TMEM33 在宫颈癌细胞中的功能及其作用机制, 通过细胞实验下调癌细胞中 TMEM33 的表达水平, 发现癌细胞增殖受到显著抑制, 同时凋亡过程得到促进。进一步观察发现, 抗凋亡基因 BCL-2 的表达水平显著降低, 而促凋亡基因 Bax 的表达则明显上升。此外, 细胞周期蛋白 CyclinD1 在 TMEM33 下调后也呈现降低趋势, 而 P21 的表达则相应升高。这些结果提示, TMEM33 在宫颈癌细胞中可能通过调控细胞周期, 进而发挥其促进细胞增殖和生长的作用[57]。Chen 等人发现, 相比于正常组织, 宫颈癌中 TMEM33 表达明显升高, 在细胞实验中, 他们通过敲除 TMEM33 基因, 观察到宫颈癌细胞凋亡增加、增殖受限, 并检测到 RNF4、OCIAD1、TMED5、DHX15 等促癌基因的表达下降[58]; Hui Zhang 等人利用 RT-PCR 技术在四种宫颈癌细胞系(包括 HeLa, SiHa, C-33A, and CaSKi)中均检测到了 TMEM33 表达的显著上升; 此外, 同样通过精准下调宫颈癌细胞中 TMEM33 的表达, 不仅观察到癌细胞生长增殖受到明显限制, 而且在细胞侵袭实验中观察到宫颈癌细胞的侵袭能力下降、转移行为减少。这些实验结果均提示 TMEM33 在宫颈癌细胞中发挥促进细胞增殖和侵袭性的作用[59]。综上所述, TMEM33 具有成为宫颈癌潜在生物标志物的潜力。

4.2.3. TMEM33 与脑胶质瘤

胶质瘤, 作为中枢神经系统的一种恶性肿瘤, 其恶性程度极高, 对患者的生命健康造成严重威胁。在中枢神经系统恶性肿瘤中, 胶质瘤的发病率占据显著地位, 高达 81%, 显示出其极高的发病比例和不容忽视的健康威胁[60]。既往研究表明, TMEM 家族中一些成员参与胶质瘤的发生、发展[61]-[63], 但关于 TMEM33 与胶质瘤之间的关系尚不明确。马壮利用生物信息学分析方法对中国脑胶质瘤基因组图谱公共数据库进行了深入回顾性分析, 其结果显示 TMEM33 的表达水平在恶性程度高的脑胶质瘤中表达更高, 特别是在胶质母细胞瘤中表达更为突出。此外, 研究还发现 TMEM33 低表达组的脑胶质瘤患者生存时间显著长于高表达组患者。这一生物信息学分析结果强烈提示, TMEM33 的高表达是脑胶质瘤患者死亡风险增加的一个重要影响因素。在随后的细胞实验中, 通过下调胶质瘤细胞中 TMEM33 的表达水平, 观察到肿瘤细胞的增殖活性和分化程度明显下降, 同时细胞凋亡率上升。此外, 下调 TMEM33 后, 检测到内质网应激所诱发的未折叠蛋白反应通路中部分蛋白的表达量有所降低, 并且 PD-L1 的表达也受到抑制。以上研究表明 TMEM33 在胶质瘤细胞的发展过程中起到了一定的调控作用, 可能是通过内质网应激反应来实现的, 并且它是影响脑胶质瘤患者生存预后的一个重要因素[64]。因此, TMEM33 可能成为未来药物治疗的潜在靶点, 为胶质瘤的治疗提供新的思路和方法。

4.2.4. TMEM33 与肾细胞癌

肾细胞癌, 是一种肾脏的原发性恶性肿瘤。据统计, 全球范围内, 每年新增的肾癌患者约有 40 万人, 而约有 17.5 万人因该病离世[65]。肾细胞癌因其高转移率及诊断难度, 往往预后不良, 成为其显著特点。目前研究表明, 在众多恶性肿瘤中 miRNA 的表达水平呈现出异常状态, miRNA 可通过特定的信号通路参与到实体肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭、转移及凋亡等多个生物学过程中[66]-[70]。研究发现 MiR-103A-3P 在肾细胞癌中的表达显著增高, 并对肾癌细胞的增殖和侵袭具有显著的促进作用。进一步研究揭示, MiR-103A-3P 通过靶向调控 TMEM33 来影响肾癌细胞的生物学行为, 包括增殖、分化。据此推测, TMEM33 可能在肾细胞癌的发展过程中扮演关键角色。然而, 关于 TMEM33 在肾细胞癌中的具体作用机制, 仍需进一步的探索和研究[66]。

5. 结语

TMEM33 作为跨膜蛋白家族的一员, 新发现的一种内质网驻留蛋白, 不仅参与调控细胞内质网应激反应, 还与细胞内钙稳态的调节以及脂质代谢等机制有关。结合目前相关研究, TMEM33 在乳腺癌、宫颈癌、肾细胞癌、肾损伤等疾病的发生发展中关系密切。尽管已经对 TMEM33 的结构、功能及其相关疾病有了一定的了解, 然而, 对该基因和蛋白的研究仍然相对匮乏和浅显。目前, 关于 TMEM33 的临床相关性研究主要集中在肿瘤细胞方面, 对于临床样本和肿瘤组织的探究尚显不足, 此外, 对于其分子机制的深入研究仍有待明确和加强。当前本课题组利用 TCGA (The Cancer Genome Atlas) 数据库对 TMEM33 基因进行生物信息学分析, 发现 TMEM33 在浸润性乳腺癌、宫颈鳞癌和宫颈内腺癌、结肠癌、食管癌、非小细胞肺癌等 17 种癌症的肿瘤组织和癌旁正常组织存在差异性表达。未来将继续深入研究 TMEM33 更多的生物学功能, 并探讨是否与其他临床疾病存在关联; 针对 TMEM33 与上述疾病的相互作用机制也需进一步研究与探索。这有助于明确 TMEM33 在促进或改善疾病中的具体作用, 从而为相关疾病的发病机制、诊断及治疗提供新的视角和思路。

参考文献

- [1] Marx, S., Dal Maso, T., Chen, J., Bury, M., Wouters, J., Michiels, C., et al. (2020) Transmembrane (TMEM) Protein Family Members: Poorly Characterized Even If Essential for the Metastatic Process. *Seminars in Cancer Biology*, 60,

- 96-106. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.018>
- [2] Yang, J., Chen, J., del Carmen Vitery, M., Osei-Owusu, J., Chu, J., Yu, H., *et al.* (2019) PAC, an Evolutionarily Conserved Membrane Protein, Is a Proton-Activated Chloride Channel. *Science*, **364**, 395-399. <https://doi.org/10.1126/science.aav9739>
- [3] Whitlock, J.M. and Hartzell, H.C. (2017) Anoctamins/TMEM16 Proteins: Chloride Channels Flirting with Lipids and Extracellular Vesicles. *Annual Review of Physiology*, **79**, 119-143. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034031>
- [4] Murthy, S.E., Dubin, A.E., Whitwam, T., Jojoa-Cruz, S., Cahalan, S.M., Mousavi, S.A.R., *et al.* (2018) OSCA/TMEM63 Are an Evolutionarily Conserved Family of Mechanically Activated Ion Channels. *eLife*, **7**, e41844. <https://doi.org/10.7554/elife.41844>
- [5] Hayez, A., Malaisse, J., Roegiers, E., Reynier, M., Renard, C., Haftek, M., *et al.* (2014) High TMEM45A Expression Is Correlated to Epidermal Keratinization. *Experimental Dermatology*, **23**, 339-344. <https://doi.org/10.1111/exd.12403>
- [6] Tanaka, K., Inoue, Y., Hendy, G.N., Canaff, L., Katagiri, T., Kitazawa, R., *et al.* (2012) Interaction of Tmem119 and the Bone Morphogenetic Protein Pathway in the Commitment of Myoblastic into Osteoblastic Cells. *Bone*, **51**, 158-167. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.04.017>
- [7] Moretti, F., Bergman, P., Dodgson, S., Marcellin, D., Claerr, I., Goodwin, J.M., *et al.* (2018) TMEM41B Is a Novel Regulator of Autophagy and Lipid Mobilization. *The EMBO Reports*, **19**, e45889. <https://doi.org/10.15252/embr.201845889>
- [8] Li, C., Wei, J., Li, Y., He, X., Zhou, Q., Yan, J., *et al.* (2013) Transmembrane Protein 214 (TMEM214) Mediates Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Caspase 4 Enzyme Activation and Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 17908-17917. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.458836>
- [9] Dodeller, F., Gottar, M., Huesken, D., Iourgenko, V. and Cenni, B. (2008) The Lysosomal Transmembrane Protein 9B Regulates the Activity of Inflammatory Signaling Pathways. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 21487-21494. <https://doi.org/10.1074/jbc.m801908200>
- [10] Ennishi, D., Healy, S., Bashashati, A., Saberi, S., Hother, C., Mottok, A., *et al.* (2020) TMEM30A Loss-of-Function Mutations Drive Lymphomagenesis and Confer Therapeutically Exploitable Vulnerability in B-Cell Lymphoma. *Nature Medicine*, **26**, 577-588. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0757-z>
- [11] Schmit, K. and Michiels, C. (2018) TMEM Proteins in Cancer: A Review. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 1345. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01345>
- [12] Herrera-Quiterio, G.A. and Encarnación-Guevara, S. (2023) The Transmembrane Proteins (TMEM) and Their Role in Cell Proliferation, Migration, Invasion, and Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1244740. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1244740>
- [13] 魏晶, 陈纪飞, 王冰, 等. TMEM 家族成员免疫功能的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(1): 127-130.
- [14] Chadrin, A., Hess, B., San Roman, M., Gatti, X., Lombard, B., Loew, D., *et al.* (2010) Pom33, a Novel Transmembrane Nucleoporin Required for Proper Nuclear Pore Complex Distribution. *Journal of Cell Biology*, **189**, 795-811. <https://doi.org/10.1083/jcb.200910043>
- [15] Floch, A.G., Taresté, D., Fuchs, P., Chadrin, A., Naciri, I., Leger, T., *et al.* (2015) Nuclear Pore Targeting of the Yeast Pom33 Nucleoporin Depends on Karyopherin- and Lipid-Binding. *Journal of Cell Science*, **128**, 305-316. <https://doi.org/10.1242/jcs.158915>
- [16] Sakabe, I., Hu, R., Jin, L., Clarke, R. and Kasid, U.N. (2015) TMEM33: A New Stress-Inducible Endoplasmic Reticulum Transmembrane Protein and Modulator of the Unfolded Protein Response Signaling. *Breast Cancer Research and Treatment*, **153**, 285-297. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3536-7>
- [17] Urade, T., Yamamoto, Y., Zhang, X., *et al.* (2014) Identification and Characterization of TMEM33 as a Reticulon-Binding Protein. *The Kobe Journal of Medical Sciences*, **60**, E57-E65.
- [18] Chi, A., Valencia, J.C., Hu, Z., Watabe, H., Yamaguchi, H., Mangini, N.J., *et al.* (2006) Proteomic and Bioinformatic Characterization of the Biogenesis and Function of Melanosomes. *Journal of Proteome Research*, **5**, 3135-3144. <https://doi.org/10.1021/pr060363j>
- [19] Zhang, N., Pan, H., Liang, X., Xie, J. and Han, W. (2022) The Roles of Transmembrane Family Proteins in the Regulation of Store-Operated Ca²⁺ Entry. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04034-y>
- [20] Kang, H. and Lee, C.J. (2024) Transmembrane Proteins with Unknown Function (TMEMs) as Ion Channels: Electrophysiological Properties, Structure, and Pathophysiological Roles. *Experimental & Molecular Medicine*, **56**, 850-860. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01206-1>
- [21] Le, S.C., Liang, P., Lowry, A.J. and Yang, H. (2021) Gating and Regulatory Mechanisms of TMEM16 Ion Channels and

- Scramblases. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 787773. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.787773>
- [22] Kunzelmann, K., Cabrita, I., Wanitchakool, P., Ousingsawat, J., Sirianant, L., Benedetto, R., *et al.* (2016) Modulating Ca^{2+} Signals: A Common Theme for TMEM16, Ist2, and TMC. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, **468**, 475–490. <https://doi.org/10.1007/s00424-015-1767-4>
 - [23] Arhatte, M., Gunaratne, G.S., El Boustany, C., Kuo, I.Y., Moro, C., Duprat, F., *et al.* (2019) TMEM33 Regulates Intracellular Calcium Homeostasis in Renal Tubular Epithelial Cells. *Nature Communications*, **10**, Article No. 2024. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10045-y>
 - [24] Savage, A.M., Kurusamy, S., Chen, Y., Jiang, Z., Chhabria, K., MacDonald, R.B., *et al.* (2019) Tmem33 Is Essential for VEGF-Mediated Endothelial Calcium Oscillations and Angiogenesis. *Nature Communications*, **10**, Article No. 732. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08590-7>
 - [25] Chen, X. and Cubillos-Ruiz, J.R. (2021) Endoplasmic Reticulum Stress Signals in the Tumour and Its Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 71–88. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00312-2>
 - [26] Qing, B., Wang, S., Du, Y., Liu, C. and Li, W. (2023) Crosstalk between Endoplasmic Reticulum Stress and Multidrug-Resistant Cancers: Hope or Frustration. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1273987. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1273987>
 - [27] Salvagno, C., Mandula, J.K., Rodriguez, P.C. and Cubillos-Ruiz, J.R. (2022) Decoding Endoplasmic Reticulum Stress Signals in Cancer Cells and Antitumor Immunity. *Trends in Cancer*, **8**, 930–943. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.06.006>
 - [28] Bhat, T.A., Chaudhary, A.K., Kumar, S., O'Malley, J., Inigo, J.R., Kumar, R., *et al.* (2017) Endoplasmic Reticulum-Mediated Unfolded Protein Response and Mitochondrial Apoptosis in Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1867**, 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.12.002>
 - [29] Hetz, C., Zhang, K. and Kaufman, R.J. (2020) Mechanisms, Regulation and Functions of the Unfolded Protein Response. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 421–438. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0250-z>
 - [30] Snaebjornsson, M.T., Janaki-Raman, S. and Schulze, A. (2020) Greasing the Wheels of the Cancer Machine: The Role of Lipid Metabolism in Cancer. *Cell Metabolism*, **31**, 62–76. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.010>
 - [31] Merino Salvador, M., Fernández, L.P., Moreno-Rubio, J., Colmenarejo, G., Casado, E., Ramírez de Molina, A., *et al.* (2023) Clinical Features and Lipid Metabolism Genes as Potential Biomarkers in Advanced Lung Cancer. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10509-x>
 - [32] Levental, I. and Lyman, E. (2023) Regulation of Membrane Protein Structure and Function by Their Lipid Nano-Environment. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **24**, 107–122. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00524-4>
 - [33] Chudakova, D.A., Zeidan, Y.H., Wheeler, B.W., Yu, J., Novgorodov, S.A., Kindy, M.S., *et al.* (2008) Integrin-Associated Lyn Kinase Promotes Cell Survival by Suppressing Acid Sphingomyelinase Activity. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 28806–28816. <https://doi.org/10.1074/jbc.m803301200>
 - [34] Landowski, M., Bhute, V.J., Grindel, S., Haugstad, Z., Gyening, Y.K., Tytanic, M., *et al.* (2023) Transmembrane Protein 135 Regulates Lipid Homeostasis through Its Role in Peroxisomal DHA Metabolism. *Communications Biology*, **6**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-04404-7>
 - [35] Beasley, H.K., Rodman, T.A., Collins, G.V., Hinton, A. and Exil, V. (2021) TMEM135 Is a Novel Regulator of Mitochondrial Dynamics and Physiology with Implications for Human Health Conditions. *Cells*, **10**, Article No. 1750. <https://doi.org/10.3390/cells10071750>
 - [36] Huang, D., Xu, B., Liu, L., Wu, L., Zhu, Y., Ghanbarpour, A., *et al.* (2021) TMEM41B Acts as an ER Scramblase Required for Lipoprotein Biogenesis and Lipid Homeostasis. *Cell Metabolism*, **33**, 1655–1670.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.006>
 - [37] Li, Y.E., Wang, Y., Du, X., Zhang, T., Mak, H.Y., Hancock, S.E., *et al.* (2021) TMEM41B and VMP1 Are Scramblases and Regulate the Distribution of Cholesterol and Phosphatidylserine. *Journal of Cell Biology*, **220**, e202103105. <https://doi.org/10.1083/jcb.202103105>
 - [38] Liu, F., Ma, M., Gao, A., Ma, F., Ma, G., Liu, P., *et al.* (2021) PKM2-TMEM33 Axis Regulates Lipid Homeostasis in Cancer Cells by Controlling SCAP Stability. *The EMBO Journal*, **40**, e108065. <https://doi.org/10.15252/emboj.2021108065>
 - [39] Lu, L., Zhang, C., Li, Z., Zhou, X., Jiang, J., Chen, D., *et al.* (2021) A Novel Role of Zebrafish TMEM33 in Negative Regulation of Interferon Production by Two Distinct Mechanisms. *PLOS Pathogens*, **17**, e1009317. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009317>
 - [40] Fenech, E.J., Lari, F., Charles, P.D., Fischer, R., Laëtitia-Thézénas, M., Bagola, K., *et al.* (2020) Interaction Mapping of Endoplasmic Reticulum Ubiquitin Ligases Identifies Modulators of Innate Immune Signalling. *eLife*, **9**, e57306. <https://doi.org/10.7554/elife.57306>

- [41] Yamazaki, T., Bravo-San Pedro, J.M., Galluzzi, L., Kroemer, G. and Pietrocola, F. (2021) Autophagy in the Cancer-Immunity Dialogue. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **169**, 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.003>
- [42] White, E., Lattime, E.C. and Guo, J.Y. (2021) Autophagy Regulates Stress Responses, Metabolism, and Anticancer Immunity. *Trends in Cancer*, **7**, 778-789. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.05.003>
- [43] Lei, Y., Zhang, E., Bai, L. and Li, Y. (2022) Autophagy in Cancer Immunotherapy. *Cells*, **11**, Article No. 2996. <https://doi.org/10.3390/cells11192996>
- [44] Qi, Z. and Chen, L. (2019) Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy. In: Qin, Z.-H., Ed., *Autophagy: Biology and Diseases*, Springer, 167-177. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4_8
- [45] 冯胜娟, 吕晓武, 刘真, 等. TMEM33 mRNA 3'-UTR 报告基因载体的构建及功能验证[J]. 感染、炎症、修复, 2014, 15(4): 204-208.
- [46] Wrześniński, T., Szeląg, M., Cieślowski, W.A., Ida, A., Giles, R., Zdro, E., et al. (2015) Expression of Pre-Selected TMEMs with Predicted ER Localization as Potential Classifiers of ccRCC Tumors. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 518. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1530-4>
- [47] Dai, X., Wu, Z., Ruan, R., Chen, J., Huang, C., Lei, W., et al. (2024) TMEM160 Promotes Tumor Immune Evasion and Radiotherapy Resistance via PD-L1 Binding in Colorectal Cancer. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01541-w>
- [48] Li, L. and Li, J. (2023) Dimerization of Transmembrane Proteins in Cancer Immunotherapy. *Membranes*, **13**, Article No. 393. <https://doi.org/10.3390/membranes13040393>
- [49] Koteluck, O., Bielicka, A., Lemańska, Ż., Józwiak, K., Klawiter, W., Mackiewicz, A., et al. (2021) The Landscape of Transmembrane Protein Family Members in Head and Neck Cancers: Their Biological Role and Diagnostic Utility. *Cancers*, **13**, Article No. 4737. <https://doi.org/10.3390/cancers13194737>
- [50] Ye, L., Pu, C., Tang, J., Wang, Y., Wang, C., Qiu, Z., et al. (2019) Transmembrane-4 L-Six Family Member-1 (TM4SF1) Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Proliferation, Invasion and Chemo-Resistance through Regulating the DDR1/Akt/ERK-mTOR Axis. *Respiratory Research*, **20**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1071-5>
- [51] Zheng, R.S., Chen, R., Han, B.F., et al. (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Chinese Journal of Oncology*, **46**, 221-231.
- [52] Katsura, C., Ogunmwoyi, I., Kankam, H.K. and Saha, S. (2022) Breast Cancer: Presentation, Investigation and Management. *British Journal of Hospital Medicine*, **83**, 1-7. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0459>
- [53] Kang, C., Rostoker, R., Ben-Shumel, S., Rashed, R., Duty, J.A., Demircioglu, D., et al. (2021) TMEM176B Regulates AKT/mTOR Signaling and Tumor Growth in Triple-Negative Breast Cancer. *Cells*, **10**, Article No. 3430. <https://doi.org/10.3390/cells10123430>
- [54] Lin, R., Su, C., Lin, S., Thi Anh Thu, L., Liew, P., Chen, J., et al. (2022) Hypermethylation of TMEM240 Predicts Poor Hormone Therapy Response and Disease Progression in Breast Cancer. *Molecular Medicine*, **28**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00474-9>
- [55] Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjosé, S., Saraiya, M., Ferlay, J., et al. (2020) Estimates of Incidence and Mortality of Cervical Cancer in 2018: A Worldwide Analysis. *The Lancet Global Health*, **8**, e191-e203. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30482-6)
- [56] Small, W., Bacon, M.A., Bajaj, A., Chuang, L.T., Fisher, B.J., Harkenrider, M.M., et al. (2017) Cervical Cancer: A Global Health Crisis. *Cancer*, **123**, 2404-2412. <https://doi.org/10.1002/cncr.30667>
- [57] 董晶, 商双, 高蜀君, 等. RNA 干扰 TMEM33 的表达对宫颈癌细胞生长的影响[J]. 复旦学报(医学版), 2023, 50(2): 159-165.
- [58] Chen, H., Zhao, X., Li, Y., Zhang, S., Wang, Y., Wang, L., et al. (2022) High Expression of TMEM33 Predicts Poor Prognosis and Promotes Cell Proliferation in Cervical Cancer. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 908807. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.908807>
- [59] Zhang, H., Wang, J., Yang, J., He, Q., Guan, S., Qiao, M., et al. (2023) TMEM33 as a Prognostic Biomarker of Cervical Cancer and Its Correlation with Immune Infiltration. *Mediators of Inflammation*, **2023**, Article ID: 5542181. <https://doi.org/10.1155/2023/5542181>
- [60] Xu, S., Tang, L., Li, X., Fan, F. and Liu, Z. (2020) Immunotherapy for Glioma: Current Management and Future Application. *Cancer Letters*, **476**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.002>
- [61] Yang, F., Zhang, X., Wang, X., Xue, Y. and Liu, X. (2023) The New Oncogene Transmembrane Protein 60 Is a Potential Therapeutic Target in Glioma. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 1029270. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1029270>
- [62] Xu, J., Su, Z., Ding, Q., Shen, L., Nie, X., Pan, X., et al. (2019) Inhibition of Proliferation by Knockdown of Transmembrane (TMEM) 168 in Glioblastoma Cells via Suppression of Wnt/ β -Catenin Pathway. *Oncology Research*, **27**, 819-826.

- <https://doi.org/10.3727/096504018x15478559215014>
- [63] Fan, S.T., Xu, H.Q., He, Y., Tu, M., Shi, K., Zhang, Y., *et al.* (2023) Overexpression of TMEM150A in Glioblastoma Multiforme Patients Correlated with Dismal Prognoses and Compromised Immune Statuses. *PLOS ONE*, **18**, e0294144. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294144>
- [64] 马壮. TMEM33 在脑胶质瘤进展中的作用机制及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2022.
- [65] Bahadoram, S., Davoodi, M., Hassanzadeh, S., *et al.* (2022) Renal Cell Carcinoma: An Overview of the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Giornale Italiano di Nefrologia*, **39**, 2022-vol3.
- [66] Hussien, B.M., Hidayat, H.J., Salihi, A., Sabir, D.K., Taheri, M. and Ghafouri-Fard, S. (2021) MicroRNA: A Signature for Cancer Progression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **138**, Article ID: 111528. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111528>
- [67] Wesoly, J., Pstrag, N., Derylo, K., *et al.* (2023) Structural, Topological, and Functional Characterization of Transmembrane Proteins TMEM213, 207, 116, 72 and 30B Provides a Potential Link to ccRCC Etiology. *American Journal of Cancer Research*, **13**, 1863-1883.
- [68] Geng, L., Xu, J., Zhu, Y., Hu, X., Liu, Y., Yang, K., *et al.* (2022) Targeting miR-9 in Glioma Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Diagnostic and Therapeutic Biomarker. *Translational Oncology*, **22**, Article ID: 101451. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101451>
- [69] Sukumar, U.K., Bose, R.J.C., Malhotra, M., Babikir, H.A., Afjei, R., Robinson, E., *et al.* (2019) Intranasal Delivery of Targeted Polyfunctional Gold-Iron Oxide Nanoparticles Loaded with Therapeutic microRNAs for Combined Theranostic Multimodality Imaging and Presensitization of Glioblastoma to Temozolomide. *Biomaterials*, **218**, Article ID: 119342. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119342>
- [70] Menon, A., Abd-Aziz, N., Khalid, K., Poh, C.L. and Naidu, R. (2022) miRNA: A Promising Therapeutic Target in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 11502. <https://doi.org/10.3390/ijms231911502>