

# 去泛素化酶与肿瘤发生及发展关系的研究进展

戴陈新<sup>1</sup> 综述 袁健<sup>2</sup> 郑亚新<sup>1</sup> 审校

1. 同济大学附属东方医院肝脏病科, 上海 200120 ;
2. 同济大学附属东方医院转化医学平台, 上海 200120

**[摘要]** 去泛素化酶具有逆转泛素化的作用, 其大多数研究还保留在分子生物学领域, 在转化医学研究中尚未引起充分的重视。目前研究发现, 去泛素化酶的目的蛋白通过各种途径影响肿瘤的发生、发展, 如细胞凋亡和自噬、炎症反应和肿瘤的关系、肿瘤缺氧、肿瘤信号通路、细胞周期的调节和DNA损伤等。现就去泛素化酶与肿瘤发生、发展的关系及研究进展作一综述。

**[关键词]** 去泛素化; 肿瘤; 凋亡; 信号传导; 细胞周期

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.07.012

中图分类号: R73-37 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)07-0547-04

**Advances in the study of deubiquitinating enzymes in cancer research** DAI Chen-xin, YUAN Jian, ZHENG Ya-xin (1. Department of Liver Disease, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China; 2. Research Center for Translational Medicine, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China)  
Correspondence to: ZHENG Ya-xin E-mail: zheng021@yahoo.com

**[Abstract]** Deubiquitinating enzymes, reversing protein ubiquitination, most of the researches focused on the field of molecular biology. However, it have not yet attracted enough attention in translational medicine research. In fact, target proteins of deubiquitinating enzymes affect the tumor progression through various ways, for example, cell apoptosis and autophagy, the link between inflammation and cancer, tumor hypoxia, signal transduction, cell cycle regulation and DNA damage. This paper reviewed the research progress on the relations between deubiquitinating enzymes and the correlated factors of tumor.

**[Key words]** Deubiquitination; Neoplasms; Apoptosis; Signal transduction; Cell cycle

去泛素化酶是一类数量众多的蛋白酶家族, 自上个世纪90年代被确认存在后, 不仅被发现在细胞的正常生理活动中发挥作用, 而且被认为可能与肿瘤的发生、发展有关。目前已知人类基因能编码5个家族约80种去泛素化酶<sup>[1]</sup>。去泛素化酶的目的蛋白众多, 包括酶、转录因子、信号传导分子等, 有些则是已知的癌基因或抑癌基因的产物<sup>[2]</sup>。去泛素化酶对泛素化过程不仅有抑制作用, 而且可以通过再循环泛素分子、校对泛素化进程、分解泛素化抑制因子等方式促进泛素化过程<sup>[3]</sup>。近年来, 去泛素化酶与肿瘤相关的分子机制研究有一些进展, 如Yuan等<sup>[4]</sup>2010年

在Cell上发表了去泛素化酶USP10对p53稳定性的调节。然而, 去泛素化酶数量众多, 功能涉及细胞的各种生命活动, 因此, 深入探讨去泛素化酶的功能将为研究肿瘤的发生、发展提供新的理论依据。

## 1 去泛素化酶在调节细胞凋亡和自噬中的作用

p53作为一个抑癌基因在诱导细胞凋亡中是必不可少的, 而野生型p53的减少也被证实是多种肿瘤发生、发展的重要因素。近来的研究表明, 多种去泛素化酶在调节p53的过程中发挥作用。Yuan等<sup>[4]</sup>的研究也发现, USP10通过去泛素化作用可以调节p53的稳定性, 当细胞发生DNA

损伤后, 部分USP10开始进入细胞核定位, 并逆转MDM2诱导的p53的泛素化过程, 从而稳定p53基因, 抑制肿瘤细胞生长。另外, USP22可以特异性的去泛素化SIRT1, 而SIRT1可以使p53蛋白乙酰化, 降低p53蛋白与DNA结合的能力, 从而阻止其诱导细胞凋亡的作用, 因此, USP22通过去泛素化SIRT1从而抑制p53的功能<sup>[5]</sup>。异常表达的USP22在结直肠癌<sup>[6]</sup>、胃癌<sup>[7]</sup>及小细胞肺癌<sup>[8]</sup>等恶性肿瘤中有促进肿瘤发展的作用。Trivigno等<sup>[9]</sup>研究则发现, USP9X去泛素化稳定抗凋亡蛋白Mcl-1, 可能与肿瘤放疗耐受的机制有关。而Harris等<sup>[10]</sup>研究发现, 降低USP9X的表达能激活结肠癌细胞中的凋亡信号通路, 并增强5-FU的化疗作用。

此外, 去泛素化酶在自噬的发生机制中也有一定的作用。Taillebourg等<sup>[11]</sup>研究发现, USP36能通过去泛素化作用控制自噬的激活, 当USP36丢失或变异时, 细胞核内泛素化蛋白聚集, 并通过自噬相关蛋白p62激活自噬反应。Liu等<sup>[12]</sup>研究则发现, 自噬相关蛋白Beclin 1通过调节USP10和USP13的稳定性影响细胞内p53的水平, 进而起到促进自噬、抑制肿瘤的作用。

## 2 去泛素化酶在联系炎症反应和肿瘤中的作用

NF- $\kappa$ B信号通路在联系炎症反应与肿瘤、调节细胞的恶变、增殖、凋亡及侵袭转移方面也有重要的作用。Urbanik等<sup>[13]</sup>研究发现, 下调去泛素化酶CYLD可以激活NF- $\kappa$ B, 由于CYLD可以去除63位赖氨酸相连的多泛素化修饰, 导致NF- $\kappa$ B的抑制因子I $\kappa$ B蛋白升高, 从而负性调节NF- $\kappa$ B信号通路, 这个机制是肝细胞肝癌抗凋亡的一个重要因素。Gautheron等<sup>[14]</sup>也认为, CYLD是联系炎症反应和肿瘤的新因素。Fan等<sup>[15]</sup>的研究发现, USP4可以去泛素化转化生长因子 $\beta$ 活化激酶1 (TAK1)的63位赖氨酸相连的多泛素化修饰, 从而使肿瘤坏死因子(TNF)激活NF- $\kappa$ B的途径受阻。He等<sup>[16]</sup>则研究发现, USP2a可以去泛素化肿瘤坏死因子受体相关蛋白6(TRAF6), 从而使IL-1 $\beta$ 和病毒诱导NF- $\kappa$ B激活途径受到抑制。USP4也可通过

去泛素化TRAF6负性调节NF- $\kappa$ B信号通路的激活<sup>[17]</sup>, 而激活NF- $\kappa$ B信号通路在联系炎症反应和肿瘤中有重要作用。

## 3 去泛素化酶与肿瘤缺氧的关系

缺氧诱导因子HIF-1 $\alpha$ 在细胞处于缺氧状态下发挥功能的主要转录因子, 具有促进肿瘤发展的作用<sup>[18]</sup>。我们之前的研究也表明, 肝癌中HIF-1 $\alpha$ 的表达水平与肝癌病人术后复发和生存有关, 并与癌组织中炎症反应、血管新生及癌基因密切相关<sup>[19]</sup>。Li等<sup>[20]</sup>研究证实, 去泛素化酶USP20(也称VDU2)等通过去泛素化作用, 使已经发生泛素化的HIF-1 $\alpha$ 逆转, 进而增加HIF-1 $\alpha$ 目的基因, 如VEGF的转录。Park等<sup>[21]</sup>报道了USP20的单克隆和多克隆抗体用于进一步研究USP20在细胞内的生物机制。Altun等<sup>[22]</sup>在宫颈癌细胞中也发现, USP19能作用于缺氧信号通路, 阻止HIF-1 $\alpha$ 的降解, 而当USP19缺失时, 细胞则不能适应缺氧微环境。Flugel等<sup>[23]</sup>研究发现, HIF-1 $\alpha$ 可被一种新的方式降解糖原合成酶激酶3(GSK-3)介导通路, 而肿瘤细胞中的USP28可以拮抗这条通路, 使HIF-1 $\alpha$ 表达增高, 进而促进肿瘤的侵袭和转移。

## 4 去泛素化酶在肿瘤信号传导通路中的作用

肿瘤的发生、发展与细胞内多种信号传导通路密切相关, 如AKT、STAT、mTOR、Smad信号通路等<sup>[24]</sup>。目前发现, 去泛素化酶与这些肿瘤信号通路也存在密切的联系。Zhang等<sup>[25]</sup>发现肺癌中USP1低表达可以促进AKT的磷酸化激活该信号通路, 有可能在肺癌的进展中起着重要作用。Chipumuro等<sup>[26]</sup>发现, USP22在诱导JAK-STAT信号通路激活目的基因转录的过程中发挥作用。Yang等<sup>[27]</sup>则研究发现, 肿瘤信号通路中关键蛋白STAT3通过抑制USP7从而减少内源性p53的表达, 进而促进结肠癌的发展。Agrawal等<sup>[28]</sup>发现, USP9X可以抑制mTOR的激活。而mTOR信号通路的激活与人类肿瘤密切相关<sup>[29]</sup>。Wicks等<sup>[30]</sup>研究表明, 去泛素化酶UCH37可抑制Smad蛋白的泛素化降解, 从而促进TGF- $\beta$ 在诱导癌症发生中的

作用。

## 5 去泛素化酶在调节细胞周期和DNA损伤修复中的作用

细胞周期的异常是恶性肿瘤一个主要特征，针对细胞周期的调节也是治疗肿瘤的一个重要方法<sup>[31]</sup>。目前的研究发现，去泛素化酶在调节细胞周期的过程中有着重要的意义。Kim等<sup>[32]</sup>在膀胱癌细胞中发现，USP2a能使细胞周期蛋白Cyclin A1去泛素化，阻止其降解，而Cyclin A1的聚集会加速细胞周期，促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移，并与某些化疗药物耐受机制有关。

肿瘤细胞中DNA损伤修复的加强是导致肿瘤发展恶化和耐药的重要因素，而去泛素化酶与DNA损伤修复密切相关<sup>[33]</sup>。Zhang等<sup>[34]</sup>发现，USP22可以去泛素化组蛋白H2A/H2B，使泛素分子从组蛋白中分离，而DNA损伤修复则需要大量的泛素分子。Zhang等<sup>[35]</sup>进一步的研究发现，乳腺癌中USP22的升高与淋巴结转移和预后相关性。此外，Joo等<sup>[36]</sup>发现，USP12和USP46也具有去泛素化组蛋白H2A/H2B释放泛素分子的作用。

## 6 结语

去泛素化酶拥有多个家族和成员，目前很多研究还局限在生物学实验室明确其生化结构与分子作用机制。大量筛选与肿瘤相关的去泛素化酶，探讨其在肿瘤发生、发展中的作用，进而研究出有效的治疗靶点和药物，这是转化医学需要解决的课题。随着对肿瘤分子机制的研究越来越深入，学者们已经发现去泛素化的抑制和激活有可能成为抗肿瘤治疗的一个新的药物靶点<sup>[37]</sup>。

### [参 考 文 献]

- [1] CLAGUE M J, COULSON J M, URBÉ S. Cellular functions of the DUBs [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 2): 277–286.
- [2] HUSSAIN S, ZHANG Y, GALARDY P J. DUBs and cancer: the role of deubiquitinating enzymes as oncogenes, non-oncogenes and tumor suppressors [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(11): 1688–1697.
- [3] SOWA M E, BENNETT E J, GYGI S P, et al. Defining the human deubiquitinating enzyme interaction landscape [J].

- Cell, 2009, 138(2): 389–403.
- [4] YUAN J, LUO K, ZHANG L, et al. USP10 regulates p53 localization and stability by deubiquitinating p53 [J]. *Cell*, 2010, 140(3): 384–396.
- [5] LIN Z, YANG H, KONG Q, et al. USP22 antagonizes p53 transcriptional activation by deubiquitinating Sirt1 to suppress cell apoptosis and is required for mouse embryonic development [J]. *Mol Cell*, 2012, 46(4): 484–494.
- [6] LIU Y L, YANG Y M, XU H, et al. Aberrant expression of USP22 is associated with liver metastasis and poor prognosis of colorectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(3): 283–289.
- [7] YANG D D, CUI B B, SUN L Y, et al. The co-expression of USP22 and BMI-1 may promote cancer progression and predict therapy failure in gastric carcinoma [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2011, 61(3): 703–710.
- [8] HU J, LIU Y L, PIAO S L, et al. Expression patterns of USP22 and potential targets BMI-1, PTEN, p-AKT in non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(3): 593–599.
- [9] TRIVIGNO D, ESSMANN F, HUBER S M, et al. Deubiquitinase USP9x confers radioresistance through stabilization of Mcl-1 [J]. *Neoplasia*, 2012, 14(10): 893–904.
- [10] HARRIS D R, MIMS A, BUNZ F. Genetic disruption of USP9X sensitizes colorectal cancer cells to 5-fluorouracil [J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(13): 1319–1324.
- [11] TAILLEBOURG E, GREGOIRE I, VIARGUES P, et al. The deubiquitinating enzyme USP36 controls selective autophagy activation by ubiquitinated proteins [J]. *Autophagy*, 2012, 8(5): 767–779.
- [12] LIU J, XIA H, KIM M, et al. Beclin1 controls the levels of p53 by regulating the deubiquitination activity of USP10 and USP13 [J]. *Cell*, 2011, 147(1): 223–234.
- [13] URBANIK T, KOHLER B C, BOGER R J, et al. Down-regulation of CYLD as a trigger for NF- $\kappa$ B activation and a mechanism of apoptotic resistance in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(1): 121–131.
- [14] GAUTHERON J, LUEDDE T. A novel player in inflammation and cancer: The deubiquitinase CYLD controls HCC development [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(5): 937–939.
- [15] FAN Y H, YU Y, MAO R F, et al. USP4 targets TAK1 to downregulate TNF $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(10): 1547–1560.
- [16] HE X, LI Y, LI C, et al. USP2a negatively regulates IL-1 $\beta$ - and virus-induced NF- $\kappa$ B activation by deubiquitinating TRAF6 [J]. *J Mol Cell Biol*, 2013, 5(1): 39–47.
- [17] ZHOU F, ZHANG X, VAN DAM H, et al. Ubiquitin-specific protease 4 mitigates Toll-like/interleukin-1 receptor signaling and regulates innate immune activation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(14): 11002–11010.
- [18] HU Y, LIU J, HUANG H. Recent agents targeting HIF-1 $\alpha$  for cancer therapy [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(3): 498–

- 509.
- [ 19 ] DAI C X, GAO Q, QIU S J, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha, in association with inflammation, angiogenesis and MYC, is a critical prognostic factor in patients with HCC after surgery [ J ] . BMC Cancer, 2009, 9: 418.
- [ 20 ] LI Z, WANG D, MESSING E M, et al. VHL protein-interacting deubiquitinating enzyme 2 deubiquitinates and stabilizes HIF-1  $\alpha$  [ J ] . EMBO Rep, 2005, 6(4): 373-378.
- [ 21 ] PARK J J, YUN J H, BAEK K H. Polyclonal and monoclonal antibodies specific for ubiquitin-specific protease 20 [ J ] . Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 2013, 32(3): 193-199.
- [ 22 ] ALTUN M, ZHAO B, VELASCO K, et al. Ubiquitin-specific protease 19 (USP19) regulates hypoxia-inducible factor 1  $\alpha$  (HIF-1  $\alpha$ ) during hypoxia [ J ] . J Biol Chem, 2012, 287(3): 1962-1969.
- [ 23 ] FLUGEL D, GORLACH A, KIETZMANN T. GSK-3  $\beta$  regulates cell growth, migration, and angiogenesis via Fbw7 and USP28-dependent degradation of HIF-1  $\alpha$  [ J ] . Blood, 2012, 119(5): 1292-1301.
- [ 24 ] GRANT S. Cotargeting survival signaling pathways in cancer [ J ] . J Clin Invest, 2008, 118(9): 3003-3006.
- [ 25 ] ZHANG Z Q, YANG Q H, ZHANG Y Q, et al. USP1 regulates AKT phosphorylation by modulating the stability of PHLPP1 in lung cancer cells [ J ] . J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(7): 1231-1238.
- [ 26 ] CHIPUMURO E, HENRIKSEN M A. The ubiquitin hydrolase USP22 contributes to 3'-end processing of JAK-STAT-inducible genes [ J ] . FASEB J, 2012, 26(2): 842-854.
- [ 27 ] YANG Z, HUO S J, SHAN Y Z, et al. STAT3 repressed USP7 expression is crucial for colon cancer development [ J ] . FEBS Lett, 2012, 586(19): 3013-3017.
- [ 28 ] AGRAWAL P, CHEN Y T, SCHILLING B, et al. Ubiquitin-specific peptidase 9, X-linked (USP9X) modulates activity of mammalian target of rapamycin (mTOR) [ J ] . J Biol Chem, 2012, 287(25): 21164-21175.
- [ 29 ] POPULO H, LOPES J M, SOARES P. The mTOR signalling pathway in human cancer [ J ] . Int J Mol Sci, 2012, 13(2): 1886-1918.
- [ 30 ] WICKS S J, HAROS K, MAILLARD M, et al. The deubiquitinating enzyme UCH37 interacts with Smads and regulates TGF- $\beta$  signalling [ J ] . Oncogene, 2005, 24(54): 8080-8084.
- [ 31 ] DIAZ-MORALLI S, TARRADO-CASTELLARNAU M, MIRANDA A, et al. Targeting cell cycle regulation in cancer therapy [ J ] . Pharmacol Ther, 2013, 138(2): 255-271.
- [ 32 ] KIM J, KIM W J, LIU Z, et al. The ubiquitin-specific protease USP2a enhances tumor progression by targeting cyclin A1 in bladder cancer [ J ] . Cell Cycle, 2012, 11(6): 1123-1130.
- [ 33 ] CAO J, YAN Q. Histone ubiquitination and deubiquitination in transcription, DNA damage response, and cancer [ J ] . Front Oncol, 2012, 2: 26.
- [ 34 ] ZHANG X Y, PFEIFFER H K, THORNE A W, et al. USP22, an hSAGA subunit and potential cancer stem cell marker, reverses the polycomb-catalyzed ubiquitylation of histone H2A [ J ] . Cell Cycle, 2008, 7(11): 1522-1524.
- [ 35 ] ZHANG Y, YAO L, ZHANG X, et al. Elevated expression of USP22 in correlation with poor prognosis in patients with invasive breast cancer [ J ] . J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(8): 1245-1253.
- [ 36 ] JOO H Y, JONES A, YANG C, et al. Regulation of histone H2A and H2B deubiquitination and Xenopus development by USP12 and USP46 [ J ] . J Biol Chem, 2011, 286(9): 7190-7201.
- [ 37 ] D'ARCY P, BRNJIC S, OLOFSSON M H, et al. Inhibition of proteasome deubiquitinating activity as a new cancer therapy [ J ] . Nat Med, 2011, 17(12): 1636-1640.

(收稿日期: 2013-03-01 修回日期: 2013-06-07)