

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.012

· 综述 ·

泛素特异性蛋白酶18在恶性肿瘤发生和发展中作用及其机制的研究进展

Research progress on role and mechanism of ubiquitin specific protease 18 in the development and progression of malignant tumors

倪佑佳 综述; 刘华宝, 李麟 审阅(重庆市中医院 肝病科, 重庆 400021)

[摘要] 恶性肿瘤给社会和个人带来了沉重的负担, 提高肿瘤的早期诊断率和治疗效果、寻找潜在的治疗靶点成为目前临床上亟待解决的问题。泛素特异性蛋白酶18(USP18)是蛋白翻译后修饰酶的一种, 具有去泛素化酶活性, 能够特异性地将干扰素刺激基因15(ISG15)从底物蛋白上移除, 也可调控干扰素信号通路, 阻碍ISG的表达, 在感染、免疫等病理过程中发挥作用。近年的研究发现, USP18在多种类型肿瘤中高表达, 在肿瘤的发生和发展中扮演了重要角色, 能够影响肿瘤增殖和凋亡, 调控肿瘤细胞代谢、侵袭和转移。此外, USP18还可影响肿瘤细胞的放射和化学治疗的敏感性, 并调控部分免疫细胞的功能。因此, 开发USP18的特异性抑制剂, 可能成为抗肿瘤药物开发的一种新思路。

[关键词] 肿瘤; 泛素特异性蛋白酶18; 干扰素刺激基因15; 作用机制; 免疫调节

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)03-0245-06

恶性肿瘤是严重危害人类健康的主要原因之一。中国的癌症谱主要病种包括消化系统肿瘤、乳腺癌等肿瘤, 具有发生率低、病死率高的特点, 其主要原因是早期诊断率低、不同地域的诊治策略差异性较大^[1-2], 因此, 迫切需要研发特异性的诊断和治疗制剂。泛素化是一个复杂且有序的蛋白翻译后修饰过程, 受去泛素化酶(deubiquitinase, DUB)的调控。DUB能够去除底物蛋白的泛素化修饰, 影响底物蛋白降解或信号转导, 进而调控底物蛋白的水平和功能^[3]。DUB的异常激活可参与肿瘤、病毒感染和神经系统疾病等多种疾病^[4-5]。其中, 泛素特异性蛋白酶(ubiquitin specific protease, USP)属于一类能够从蛋白复合物中移除泛素、干扰素刺激基因15(interferon stimulated gene 15, ISG15)和其他泛素相关物质的DUB^[6]。泛素特异性蛋白酶18(ubiquitin specific protease 18, USP18)也叫UBP43, 最早是从表达白血病融合基因的小鼠模型中克隆获得的, 后来在病毒感染的猪肺泡巨噬细胞和人黑色素瘤细胞的实验模型中也检测到, 具有DUB活性, 即能特异性地将类泛素蛋白ISG15从底物蛋白上移除, 从而保护底物蛋白不受降解^[7-8]。据报道, 多种类型肿瘤中USP18表达上调, 并具有抑制细胞凋亡、促进肿瘤形成等作用^[9-10]。为进一步了解USP18在肿瘤中的作用及其机制, 本文就近年来USP18在恶性肿瘤中的作用及其机制的研究进展进行综述, 以期为进一步机制探索、抑制剂开发提供参考。

1 USP18表达及其主要作用机制

USP18基因在肝、胸腺和单核巨噬细胞中高表

达, 因其启动子位于IFN刺激应答反应元件内, 故可被IFN诱发表达。USP18蛋白含有USP家族蛋白酶所特有的活性结构——半胱氨酸残基和组氨酸残基, 参与细胞内信号转导^[11]。基于TCGA数据的分析平台GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/>)的数据^[12]显示, USP18在食管癌、胰腺癌、宫颈癌、头颈部鳞癌、膀胱癌等多种肿瘤中表达明显升高(均 $P < 0.01$), 提示其可能在这些类型肿瘤的发生和发展中起作用。而在部分肿瘤组织(如乳头状甲状腺癌)中, USP18呈现低表达并表现出抗肿瘤效应^[13]。

USP18主要通过两种途径发挥作用, 即DUB活性和调控IFN信号通路^[14]。类泛素蛋白ISG15通过其羧基末端的序列与类泛素E1激活酶UBE1L结合, 被递送到类泛素E2结合酶(包括UBCH6和UBCH8)上, 然后在类泛素E3连接酶(包括EPF、HERC5和TRIM25)的催化下, 转移到底物蛋白上, 通过其羧基末端与结合蛋白的赖氨酸共价结合形成异肽键, 对结合蛋白的赖氨酸残基进行类泛素化修饰, 从而调节结合蛋白的活性, 参与细胞增殖、抗病毒免疫等过程, 即ISGylation过程^[15]。USP包括USP5、USP14和USP21等能被ISG15激活, 但他们不能特异性地移除

[基金项目] 重庆市自然科学基金资助项目(No. cstc2019jcyj-msxmX0049); 重庆市科研机构绩效激励引导专项基金(No. jxyn2020-4); 重庆市技术创新与应用发展专项重点项目(No. cstc2019jscx-dxwt-BX0023)

[作者简介] 倪佑佳(1989—), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事慢性肝病的中西医治疗研究, E-mail: niyoujia@126.com

[通信作者] 李麟, E-mail: lilin515626@126.com

ISG15。与上述 USP 相比, USP18 能够特异性地识别并水解 ISG15 羧基末端的延伸蛋白, 从结合蛋白中移除 ISG15, 敲除 USP18 能上调细胞内 ISG15 结合蛋白的水平^[16-17], 表明 USP18 是一个 ISG15 特异性蛋白酶, 能够影响来自外源和内源的 ISG15 结合蛋白的翻译后修饰, 即 DUB 活性(图 1)。研究结果^[18]发现, 与 ISG15 耦合的蛋白有 158 个, 这些蛋白广泛参与 DNA 剪切、细胞增殖、代谢等多种生物学过程。因此, USP18 在机体中如何发挥作用, 主要取决于与之作用的靶蛋白在机体中发挥什么样的作用。USP18 发挥作用的另一种途径主要依赖于 IFN 信号通路, USP18 能够与 IFN 受体 2 (IFN receptor subunit 2, IFNAR2)

特异性地连接, 干扰其与络氨酸蛋白激酶 1 (janus kinase 1, JAK1) 的结合, 阻断 JAK1-IFNAR2 受体复合物的形成, 阻碍下游信号转导和 IFN 刺激基因的表达, 主要在病毒感染等病理过程中发挥重要作用^[19]。此外, 部分研究结果^[20]显示, USP18 还可通过独立于 DUB 活性和调控 IFN 信号通路的方式起作用。例如, USP18 可通过直接覆盖 NF- κ B 关键调节因子 (NF- κ B essential modulator, NEMO) 的 UBA1 区域抑制 NEMO 的泛素化, 阻碍 NEMO 与 TAK1 的结合, 从而抑制 NF- κ B 信号通路。因此, USP18 在特定病理过程中究竟是通过 DUB 活性或调控 IFN 信号通路, 还是其他方式起作用的, 仍需深入研究。

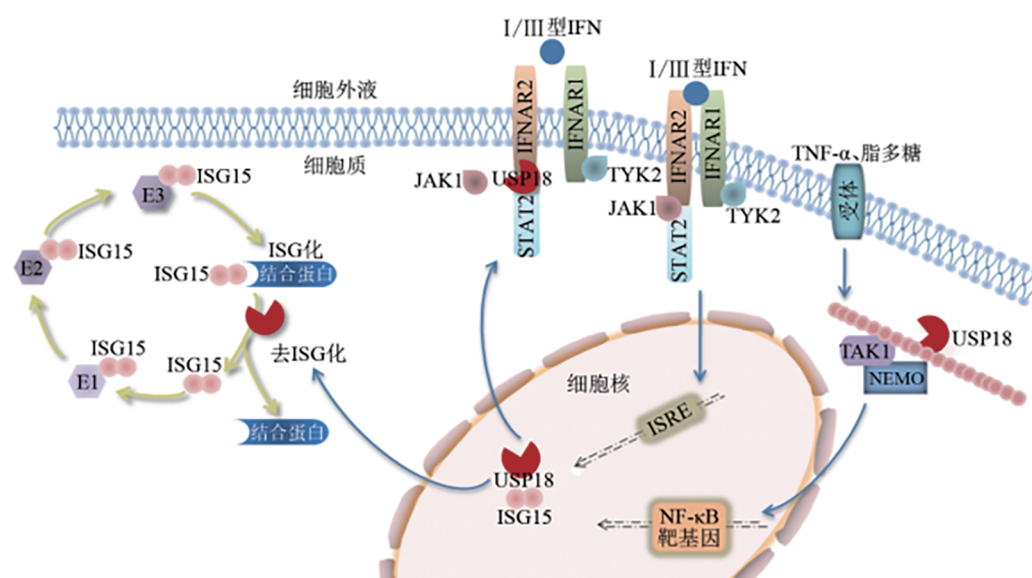


图1 USP18的DUB活性和对IFN信号通路的调控示意图

2 USP18在恶性肿瘤中的作用及其机制

2.1 调控肿瘤细胞增殖和凋亡

USP18 主要通过 DUB 活性调控肿瘤细胞凋亡, 其分子机制主要是通过调控细胞周期蛋白、凋亡相关蛋白及相关信号通路等方式调控肿瘤细胞的增殖和凋亡。在肺癌中, 抑制 USP18 可抑制肺癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 显著降低肺癌细胞的侵袭和转移能力^[8-9]。机制研究结果^[21]表明, USP18 主要通过其 DUB 活性增加肺癌细胞中 cyclin D1 的稳定性, 促进肺癌细胞增殖。在致癌基因 KRAS 突变且敲减 USP18 的肺癌小鼠模型中, DUB 活性受到影响, cyclin D1 表达降低, 肺癌形成减少^[9]。在急性早幼粒细胞性白血病中, 抑制 USP18 表达能够降低显性负易位产物 PML/RAR α 共表达蛋白的稳定性, 抑制急性早幼粒细胞性白血病细胞的增殖, 并促进细胞凋亡^[22]。敲减 USP18 能抑制肝癌细胞增殖、诱导 G1 期

细胞周期阻滞并诱导早期凋亡。机制研究^[23]发现, USP18 可直接与抗凋亡蛋白 BCL2L1 直接结合并上调其表达, 发挥抗凋亡作用。在乳腺癌早期, 启动子异常甲基化可影响 USP18 的转录表达和其 DUB 活性, 上调表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR), 调控 EGFR/Akt/Skp2 信号通路, 促进乳腺癌细胞增殖^[24]。在宫颈癌细胞中敲减 USP18, 可明显抑制 Akt 的磷酸化, 且 PI3K/Akt 的抑制剂 LY294002 可显著抑制 USP18 在癌细胞中的促增殖效应, 表明 USP18 可通过调控宫颈癌细胞中 PI3K/Akt 信号通路促进细胞增殖、抑制细胞凋亡^[25]。在卵巢癌中, USP18 高表达与预后不良相关, 抑制 USP18 表达可抑制卵巢癌细胞增殖和迁移能力^[26]。在肌层浸润性膀胱癌患者中, USP18 表达异常升高, 并与无复发生存率的降低密切相关。抑制 USP18 表达可降低 EGFR 水平, 并能抑制肿瘤细胞的致瘤活性, 增加肿瘤患者的 OS 率^[27]。USP18 表达水平升高是胰腺癌患

者OS率低的独立预测因子,体内和体外实验结果^[28]显示,调控USP18表达可影响胰腺癌细胞增殖和凋亡,通过活化Notch1/c-Myc信号通路促进胰腺癌的进展。

2.2 调控肿瘤细胞代谢

代谢重塑是肿瘤细胞快速增殖的重要标志之一,也是肿瘤进展的重要机制。LIU等^[8]研究发现,USP18能通过DUB活性解除ISG15与能量代谢相关的主要蛋白酶ATGL的耦合,增加其稳定性,促进肺癌细胞脂质代谢。同时,USP18能调控解偶联蛋白UCP1水平进而调控脂肪酸氧化,促进肺癌细胞增殖。USP18通过影响以上几种蛋白的稳定性使肺癌细胞处于营养丰富的环境内,起到调控肿瘤生长、代谢的作用。USP18还可对癌基因脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)进行转录后修饰,升高FTO蛋白的水平,稳定细胞代谢酶PYCR1的转录,通过代谢重塑机制调控膀胱癌的发生和发展^[29],表明USP18可作为抗肿瘤靶点在肿瘤代谢中发挥作用。

2.3 调控肿瘤细胞侵袭和转移

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)赋予细胞转移和侵袭的能力,与肿瘤细胞的侵袭和凋亡等密切相关。在人平滑肌肉瘤中,USP18缺失对OS率和无病生存率并无显著影响,但能显著缩短发生转移的时间^[30]。USP18在食管鳞状细胞癌中呈现高表达,敲减USP18可显著抑制癌细胞的侵袭和转移,进一步的机制研究表明,USP18可通过其DUB活性提高ZEB1稳定性,从而介导EMT促进食管鳞状细胞癌细胞的转移^[31]。在直肠癌中,过表达或敲减USP18可影响直肠癌细胞的增殖和转移,且可显著影响EMT转化蛋白上皮钙黏蛋白(E-cadherin)等的表达。锌指蛋白1是最重要的E-cadherin转录抑制因子,与肿瘤细胞的侵袭、转移和凋亡相关。研究结果^[32]显示,USP18可以与锌指蛋白1在细胞内直接结合,通过DUB活性稳定锌指蛋白1,降低其表达,从而促进直肠癌细胞的增殖、侵袭和转移。在脑胶质瘤中,USP18及EMT相关转录因子Twist相关蛋白1(twist-related protein 1, Twist1)的水平在脑胶质瘤组织中显著上调,且二者蛋白水平呈正相关关系,并与不良预后密切相关。敲减USP18可抑制EMT,抑制脑胶质瘤细胞的迁移和侵袭,诱导肿瘤细胞凋亡^[33]。进一步研究^[34]发现,USP18能通过DUB活性稳定Twist1表达,促进EMT进程。相较于野生型USP18, C64S突变型USP18对Twist1的稳定性无明显影响,表明该作用依赖于USP18的DUB活性。

2.4 调控肿瘤细胞敏感性和耐药性

USP18最初是在研究血液系统肿瘤时被发现并克隆的,USP18在血液系统肿瘤中主要通过调控IFN信号通路发挥作用。在慢性髓细胞白血病细胞中敲减USP18后,给予外源性IFN- α 处理细胞不仅可促进细胞凋亡,还可使细胞对放疗的敏感性增加^[35]。在乳腺癌中,高表达USP18不仅与高肿瘤分期、HER2阳性及预后不良等因素相关,还与肿瘤相关成纤维细胞的化疗耐药性相关^[36],但其影响肿瘤细胞放化疗敏感性的分子机制尚需进一步明确。

2.5 调控IFN的抗病毒活性

USP18可通过调控IFN信号通路在病毒感染中发挥作用,而多种肿瘤的形成和进展与病毒感染密切相关。多种病毒感染可诱导USP18表达,而USP18则可通过调控IFN信号通路影响病毒感染。在肝癌组织和多种肝癌细胞中USP18表达异常升高,尤其是在乙型肝炎病毒相关的肝癌细胞中^[37-38]。进一步研究^[39]发现,USP18通过抑制I型IFN调控抗乙型肝炎病毒活性,参与慢性肝炎病毒感染导致的免疫耐受。新城疫病毒感染人肝癌细胞后能诱导USP18表达,USP18通过DUB活性稳定IFN刺激基因ISG12a的水平,并上调促凋亡蛋白Bax和NOXA,从而通过依赖于线粒体的途径促进新城疫病毒诱导的肝癌细胞凋亡。在慢性髓细胞白血病中,USP18缺失可激活细胞内I型IFN信号通路,抑制BCR-ABL逆转录病毒诱导的慢性髓细胞白血病的形成^[40]。

2.6 调控肿瘤免疫

肿瘤的发生和发展与免疫关系密切,USP18能够通过调控IFN信号通路和免疫细胞的功能影响肿瘤的发生和发展^[41]。在PyVmT乳腺癌小鼠模型中,敲除USP18后肿瘤血管生成减少,CD4⁺T细胞浸润增加,并使Th1/M1分化倾向的细胞因子分泌增多,IL-28R1水平降低,创造出一种促进肿瘤生长的微环境。值得注意的是,PyVmT/USP18敲除小鼠中产生的这种抗肿瘤微环境并不是由常规的I型IFN基因的上调引起的,而是通过调控IFN- λ 引起的,表明USP18与IFN联合治疗乳腺癌可能具有优势,特别是IFN- λ ^[42]。抗血管生成联合免疫治疗是目前抗肿瘤治疗的重要策略之一^[43]。因此,特异性USP18抑制剂联合IFN- λ 可能是克服乳腺癌复发或增强抗肿瘤免疫反应的可行途径。DC能够连接固有免疫和适应性免疫反应,USP18能够通过抑制I型IFN信号通路调控DC的发育^[44]。研究结果^[45-46]发现,USP18可通过其DUB活性调控抗原提呈和免疫治疗抵抗相关基因的表达,且USP18敲除细胞刺激T细胞分泌IFN- γ 的能力增强,表明敲除USP18的细胞可能具有更强的抗原性。USP18在肿瘤细胞中的异常表达可抑制肿瘤

形成和抵抗肿瘤免疫监视,改变肿瘤微环境,且 USP18 的表达对于维持肿瘤抗原特异性细胞毒性 T 细胞的活性、持久性和 IFN- γ 信号通路介导的肿瘤免疫反应是必须的。PD-L1 是免疫检查点抑制剂治疗的预测因子,在胃癌组织中 USP18 与 PD-L1 呈正相关^[45]。既往有研究^[46]将 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞中 PD-L1 的表达与对患者免疫检测点抑制剂治疗的反应性联系起来,CD8⁺ T 细胞中 PD-L1 的表达是肿瘤治疗的预后标志物,但 USP18 与 PD-L1 在其他类型肿瘤中的表达相关性及其与预后的关系尚不明确。

3 结 语

USP18 在大多数肿瘤中高表达,与部分肿瘤的恶性程度和临床预后相关,抑制或敲减 USP18 能通过促进肿瘤细胞凋亡或提高对化疗药物的敏感性等机制来抑制肿瘤发生和发展。因此,开发特异性抑制剂有重要的临床意义。USP18 对不同的细胞和肿瘤环境的反应性不同,主要取决于底物丰度、亚细胞定位、细胞类型和生理状态。目前主要观点认为,USP18 的活性一旦被抑制,抑癌和致癌作用的平衡将被打破,主要表现出抗肿瘤效应,故提示抑制其表达可能是治疗肿瘤的一种有效方式。目前已有针对 26S 蛋白酶体的非特异性 DUB 抑制剂和针对部分 USP 的特异性抑制剂^[47-48]。USP18 是 ISG15 特异性的 DUB,因此抑制 USP18 的活性可优先增强 ISG 化,而其他 DUB 不能代偿它的这个作用。并且有研究^[49]在敲减 53 个 DUB 后,发现敲减 USP18 可特异性地增强硼替佐米和依托泊苷诱导的细胞凋亡。USP18 是 ISG15 唯一已知的 DUB,不仅能在肿瘤的发生和进展中调控关键蛋白的表达,还能在肿瘤免疫中发挥一定的作用,表明其是一个有意义的抗肿瘤治疗靶点。综上所述,开发能特异性作用于 USP18 的小分子抑制剂,可通过促进肿瘤细胞凋亡、调控肿瘤细胞内 IFN 信号通路或免疫功能发挥抗肿瘤作用,也可作为抗肿瘤治疗的联合用药提供新选择。

[参 考 文 献]

- [1] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, *et al.* Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J/OL]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 22[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487510/>. DOI: 10.1186/s40880-019-0368-6.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [3] ZACHARIAH S, GRAY D A. Deubiquitinating enzymes in model systems and therapy: redundancy and compensation have implications[J/OL]. *Bioessays*, 2019, 41(11): e1900112[2021-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31544968/>. DOI: 10.1002/bies.201900112.
- [4] SWATEK K N, KOMANDER D. Ubiquitin modifications[J]. *Cell Res*, 2016, 26(4): 399-422. DOI:10.1038/cr.2016.39.
- [5] MEVISSSEN T E T, KOMANDER D. Mechanisms of deubiquitinase specificity and regulation[J/OL]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 159-192[2021-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28498721/>. DOI:10.1146/annurev-biochem-061516-044916.
- [6] HUANG X D, DIXIT V M. Drugging the undruggables: exploring the ubiquitin system for drug development[J]. *Cell Res*, 2016, 26(4): 484-498. DOI:10.1038/cr.2016.31.
- [7] VILLARROYA-BELTRI C, GUERRA S, SÁNCHEZ-MADRID F. ISGylation - a key to lock the cell gates for preventing the spread of threats[J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(18): 2961-2969. DOI: 10.1242/jcs.205468.
- [8] LIU X, LU Y, CHEN Z B, *et al.* The ubiquitin-specific peptidase USP18 promotes lipolysis, fatty acid oxidation, and lung cancer growth[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(4): 667-677[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8026529/>. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0579.
- [9] MUSTACHIO L M, LU Y, TAFE L J, *et al.* Deubiquitinase USP18 loss mislocalizes and destabilizes KRAS in lung cancer[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(7): 905-914[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635999/>. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0369.
- [10] MANINI I, SGOBBISSA A, POTU H, *et al.* The DeISGylase USP18 limits TRAIL-induced apoptosis through the regulation of TRAIL levels: cellular levels of TRAIL influences responsiveness to TRAIL-induced apoptosis[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(12): 1158-1166[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3912039/>. DOI:10.4161/cbt.26525.
- [11] 李麟. USP18 及其在病毒性肝炎等疾病中的研究进展[J]. *重庆医学*, 2015, 44(13): 1851-1853. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.13.045.
- [12] TANG Z F, LI C W, KANG B X, *et al.* GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98-W102[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570223/>. DOI:10.1093/nar/gkx247.
- [13] LIANG Q H, ZHONG W. Downregulated expression of USP18 is associated with a higher recurrence risk of papillary thyroid carcinoma[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2021, 255(3): 203-212. DOI: 10.1620/tjem.255.203.
- [14] BASTERS A, KNOBELOCH K P, FRITZ G. USP18-a multifunctional component in the interferon response[J/OL]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20180250[2021-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126853/>. DOI:10.1042/BSR20180250.
- [15] MATHIEU N A, PAPAISTO E, BARR S D, *et al.* HERC5 and the ISGylation pathway: critical modulators of the antiviral immune response[J/OL]. *Viruses*, 2021, 13(6): 1102[2021-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207696/>. DOI: 10.3390/v13061102.
- [16] KETSCHER L, HANNß R, MORALES D J, *et al.* Selective inactivation of USP18 isopeptidase activity *in vivo* enhances ISG15 conjugation and viral resistance[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(5): 1577-1582[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388880/>. DOI: 10.1073/pnas.1421102112.

- gov/pmc/articles/PMC4321242/. DOI:10.1073/pnas.1412881112.
- [17] JIMÉNEZ FERNÁNDEZ D, HESS S, KNOBELOCH K P. Strategies to target ISG15 and USP18 toward therapeutic applications[J/OL]. *Front Chem*, 2020, 7: 923 *Cancer Res*, 2018, 78(3): 587-592[2021-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039148/>. DOI: 10.3389/fchem.2019.00923.
- [18] MUSTACHIO L M, LU Y, KAWAKAMI M, *et al.* Evidence for the ISG15-specific deubiquitinase USP18 as an antineoplastic target [J/OL]. *Cancer Res*, 2018, 78(3): 587-592[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6080720/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1752.
- [19] RUBINO E, CRUCIANI M, TCHITCHEK N, *et al.* Human ubiquitin-specific peptidase 18 is regulated by microRNAs via the 3'Untranslated region, a sequence duplicated in long intergenic non-coding RNA genes residing in chr22q11.21[J/OL]. *Front Genet*, 2021, 11: 627007[2021-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33633774/>. DOI: 10.3389/fgene.2020.627007.
- [20] YANG Z F, XIAN H F, HU J J, *et al.* USP18 negatively regulates NF- κ B signaling by targeting TAK1 and NEMO for deubiquitination through distinct mechanisms[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12738[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4523862/>. DOI: 10.1038/srep12738.
- [21] GUO Y L, CHINYENGETERE F, DOLINKO A V, *et al.* Evidence for the ubiquitin protease UBP43 as an antineoplastic target[J/OL]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(9): 1968-1977[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438286/>. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0248.
- [22] GUO Y L, DOLINKO A V, CHINYENGETERE F, *et al.* Blockade of the ubiquitin protease UBP43 destabilizes transcription factor PML/RAR α and inhibits the growth of acute promyelocytic leukemia[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9875-9885. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1100.
- [23] CAI J, LIU T D, JIANG X L, *et al.* Downregulation of USP18 inhibits growth and induces apoptosis in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma cells by suppressing BCL2L1[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(2): 315-322. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.07.006.
- [24] TAN Y W, ZHOU G L, WANG X M, *et al.* USP18 promotes breast cancer growth by upregulating EGFR and activating the AKT/Skp2 pathway[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(1): 371-383. DOI: 10.3892/ijo.2018.4387.
- [25] DIAO W J, GUO Q S, ZHU C Y, *et al.* USP18 promotes cell proliferation and suppressed apoptosis in cervical cancer cells via activating AKT signaling pathway[J/OL]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 741[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7414560/>. DOI:10.1186/s12885-020-07241-1.
- [26] LI G, SHI W, XU Y, *et al.* The USP18-FBXO6 axis maintains the malignancy of ovarian cancer[J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 593: 101-107[2021-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35063764/>. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.01.020.
- [27] KIM Y H, KIM W T, JEONG P, *et al.* Novel combination markers for predicting survival in patients with muscle invasive bladder cancer: USP18 and DGC2[J/OL]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(3): 351-356[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945129/>. DOI:10.3346/jkms.2014.29.3.351.
- [28] FENG L, WANG K, TANG P, *et al.* Deubiquitinase USP18 promotes the progression of pancreatic cancer via enhancing the Notch1-c-Myc axis[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(19): 19273-19292[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7732327/>. DOI:10.18632/aging.103760.
- [29] SONG W, YANG K, LUO J J, *et al.* Dysregulation of USP18/FTO/PYCR1 signaling network promotes bladder cancer development and progression[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(3): 3909-3925[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7906198/>. DOI:10.18632/aging.202359.
- [30] CHINYENGETERE F, SEKULA D J, LU Y, *et al.* Mice null for the deubiquitinase USP18 spontaneously develop leiomyosarcomas [J/OL]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 886[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4640382/>. DOI: 10.1186/s12885-015-1883-8.
- [31] SONG C, PENG J, WEI Y, *et al.* USP18 promotes tumor metastasis in esophageal squamous cell carcinomas via deubiquitinating ZEB1[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2021, 409(1): 112884[2021-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34743935/>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112884.
- [32] HUANG F K, ZHENG C Y, HUANG L K, *et al.* USP18 directly regulates Snail1 protein through ubiquitination pathway in colorectal cancer[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 346[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7389447/>. DOI:10.1186/s12935-020-01442-1.
- [33] SGORBISSA A, TOMASELLA A, POTU H, *et al.* Type I IFNs signaling and apoptosis resistance in glioblastoma cells[J]. *Apoptosis*, 2011, 16(12): 1229-1244. DOI: 10.1007/s10495-011-0639-4.
- [34] CAI X M, FENG S, ZHANG J L, *et al.* USP18 deubiquitinates and stabilizes Twist1 to promote epithelial-mesenchymal transition in glioblastoma cells[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(4): 1156-1169[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191102/>.
- [35] PINTO-FERNANDEZ A, SALIO M, PARTRIDGE T, *et al.* Deletion of the deISGylating enzyme USP18 enhances tumour cell antigenicity and radiosensitivity[J/OL]. *Br J Cancer*, 2021, 124(4): 817-830[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884788/>. DOI:10.1038/s41416-020-01167-y.
- [36] XU Y G, ZHANG Z, ZHANG L Y, *et al.* Novel module and hub genes of distinctive breast cancer associated fibroblasts identified by weighted gene co-expression network analysis[J]. *Breast Cancer*, 2020, 27(5): 1017-1028. DOI:10.1007/s12282-020-01101-3.
- [37] TONG H V, HOAN N X, BINH M T, *et al.* Upregulation of Enzymes involved in ISGylation and Ubiquitination in patients with hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(3): 347-353[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7053354/>. DOI:10.7150/ijms.39823.
- [38] LI L, LEI Q S, ZHANG S J, *et al.* Suppression of USP18 potentiates the anti-HBV activity of interferon alpha in HepG2.2.15 cells via JAK/STAT signaling[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0156496[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4882066/>. DOI:10.1371/journal.pone.0156496.
- [39] 朱海珍, 陈瑾文, 许艳, 等. USP18 促进溶瘤病毒诱导的肝癌细胞凋亡机制[J]. *湖南大学学报 (自然科学版)*, 2019, 46(6): 88-95. DOI:10.16339/j.cnki.hdxzbk.2019.06.013.

- [40] YAN M, LUO J K, RITCHIE K J, *et al.* Ubp43 regulates BCR-ABL leukemogenesis via the type 1 interferon receptor signaling[J/OL]. *Blood*, 2007, 110(1): 305-312[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1896118/>. DOI: 10.1182/blood-2006-07-033209.
- [41] BUDHWANI M, MAZZIERI R, DOLCETTI R. Plasticity of type I interferon-mediated responses in cancer therapy: from anti-tumor immunity to resistance[J/OL]. *Front Oncol*, 2018, 8: 322[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6110817/>. DOI:10.3389/fonc.2018.00322.
- [42] BURKART C, ARIMOTO K, TANG T D, *et al.* Usp18 deficient mammary epithelial cells create an antitumour environment driven by hypersensitivity to IFN- λ and elevated secretion of Cxcl10 [J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(7): 1035-1050[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3721472/>. DOI: 10.1002/emmm.201201864.
- [43] 牛志成, 何东伟, 汪治宇. 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(9): 1012-1018. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.09.013.
- [44] CONG X L, LO M C, REUTER B A, *et al.* Usp18 promotes conventional CD11b⁺ dendritic cell development[J/OL]. *J Immunol*, 2012, 188(10): 4776-4781[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345079/>. DOI:10.4049/jimmunol.1101609.
- [45] WANG Z R, KANG W T, LI O W, *et al.* Abrogation of USP7 is an alternative strategy to downregulate PD-L1 and sensitize gastric cancer cells to T cells killing[J/OL]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(3): 694-707[2021-08-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7982505/>. DOI:10.1016/j.apsb.2020.11.005.
- [46] JACQUELOT N, ZITVOGEL L, EGGERMONT A M. Reply to 'Challenging PD-L1 expressing cytotoxic T cells as a predictor for response to immunotherapy in melanoma' [J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2922[2021-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050125/>. DOI:10.1038/s41467-018-05048-0.
- [47] 高飞丹, 封蔚莹, 傅佳萍. 达雷妥尤单抗治疗多发性骨髓瘤的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(6): 643-646. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.06.014.
- [48] TAVANA O, SUN H B, GU W. Targeting HAUSP in both p53 wildtype and p53-mutant tumors[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(7): 823-828. DOI:10.1080/15384101.2018.1456293.
- [49] POTU H, SGORBISSA A, BRANCOLINI C. Identification of USP18 as an important regulator of the susceptibility to IFN- α and drug-induced apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2): 655-665. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-09-1942.

[收稿日期] 2021-08-02

[修回日期] 2022-02-14

[本文编辑] 党瑞山