

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.043

去泛素化酶在乳腺癌中的研究新进展*

汪雯洁 丁小军 王敏 焦武 魏路 姚峰[△]

(武汉大学人民医院乳腺甲状腺外科 湖北 武汉 430060)

摘要: 泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome-system, UPS)是控制蛋白质降解的主要系统,也是细胞基本活动的关键调节器。去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)是泛素-蛋白酶体系统的组成部分,主要参与调节蛋白质泛素化和去泛素化的动态平衡,对细胞增殖、信号转导、神经病变或肿瘤发生意义重大。不同的 DUBs 在乳腺癌中的作用不同,最新发现去泛素化酶 BAP1、OTUD3、ATXN3L 主要调节乳腺癌细胞增殖,某些 DUBs 小分子抑制剂可以间接诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡。本文主要综述这三个 DUBs 及去泛素化酶抑制剂在乳腺癌中的研究新进展,为寻找新型的乳腺癌分子靶向药物提供理论依据。

关键词: 乳腺癌;泛素-蛋白酶体系统;去泛素化酶;去泛素化酶抑制剂

中图分类号: R737.9; R730.23 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)03-588-04

New Advances in the Study on Deubiquitinating Enzymes in Breast Cancer Research*

WANG Wen-jie, DING Xiao-jun, WANG Min, JIAO Wu, WEI Lu, YAO Feng[△]

(Department of Breast and Thyroid Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430060, China)

ABSTRACT: The ubiquitin-proteasome-system (UPS) is the primary system for controlling protein degradation, and a key regulator of basic cellular processes as well. As a part of the UPS, deubiquitinating enzymes (DUBs) plays an important role in adjusting the dynamic balance of protein ubiquitylation and deubiquitylation homeostasis, which is significant to cell proliferation, signal transduction, neuropathy and tumorigenesis. DUBs differ in their physiological actions to the breast cancer. Recent studies have found that the DUBs including BAP1, OTUD3 and ATXN3L are mainly responsible for the regulation of breast cancer cell proliferation, and the triple-negative breast cancer cells can be indirectly induced apoptosis by some small-molecule DUBs inhibitors. In this review, we mainly summarizes the development of these three DUBs and DUBs inhibitors in breast cancer, in order to provide a new theoretical basis for finding new and effective molecular targeted drugs of breast cancer.

Key words: Breast cancer; Ubiquitin-proteasome-system; Deubiquitinating enzymes; Deubiquitinase inhibitors

Chinese Library Classification(CLC): R737.9; R730.23 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)03-588-04

前言

目前乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,也是美国女性死亡的第二大原因^[1]。在中国,乳腺癌是 30~59 岁女性最常见的恶性肿瘤,其发病率及死亡率也在逐年上升^[2]。因此,寻找新型的治疗药物,对减少乳腺癌化疗的耐药性及改善预后意义重大。已知泛素-蛋白酶体系统与癌症的关系密切,泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome-system, UPS)是维持细胞功能和稳定的关键调节器^[3-6],超过 80%的细胞内蛋白通过 UPS 进行降解。去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)是 UPS 的组成部分,主要参与调节蛋白质泛素化和去泛素化的动态平衡。DUBs 可以解除底物蛋白与泛素的共价结合,逆转泛素化过程^[7-9]并回收利用再生的泛素分子,阻止蛋白质的降解或者调节其活性

^[10,11]。随着研究进展,逐渐了解到泛素化和 DUBs 调节各种细胞活动,包括 DNA 修复、基因转录、细胞膜运输、细胞周期、应激反应、细胞分化和凋亡,并影响癌症进展^[12,13]。尽管通过人类基因组编码组测出 100 个 DUBs 是具有活性的,但其中大多数 DUBs 的结构及功能都尚不清楚。基于活性部位的同源性,可以把 DUBs 分成 6 大类家族^[14,15]。目前已知与乳腺癌关系较密切的 DUBs 包括 USPs 家族(ubiquitin-specific proteases, USPs)中的 USP9X, USP15, USP28 等^[16],最新与乳腺癌研究进展相关的 DUB 包括 UCH 家族(ubiquitin carboxy terminal hydrolases, UCHs)的 BAP1; OTU 家族(otu-domain ubiquitin-aldehyde-binding protein, OTUs)的 OTUD3; MJD 家族(Machado-Joseph disease related enzymes, MJDs)的 ATXN3L。不同 DUBs 去泛素化的蛋白质种类不同,去泛素化的机制也不相

* 基金项目:湖北省卫生计生委科研基金项目(JS-2011019)

作者简介:汪雯洁(1991-),硕士研究生,主要研究方向:乳腺癌与甲状腺癌的临床综合诊疗, E-mail: w_j_yanlei@sina.com

[△] 通讯作者:姚峰,硕士生导师,主任医师,主要研究方向:乳腺癌与甲状腺癌的临床综合诊疗,

E-mail: yaofengrmh@163.com, 电话:88041911-81087

(收稿日期:2017-03-26 接受日期:2017-04-22)

同。DUBs 参与去泛素化的机制错综复杂,常常涉及多个信号通路或基因调控过程。DUBs 的异常活动往往与临床结果和乳腺癌的预后密切相关,抑制 DUBs 可能成为一种治疗乳腺癌的新方案。因此本文将对去泛素化酶 BAP1、OTUD3 和 ATXN3L 及去泛素化酶抑制剂在乳腺癌中的研究新进展展开综述。

1 UCH 家族在乳腺癌中的作用

UCH 家族(ubiquitin carboxy terminal hydrolases, UCHs)通常是一些小分子蛋白,属于半胱氨酸蛋白酶,其作用底物通常也是一些分子量较小的多肽。UCHs 通过裂解泛素分子 C 末端 76 位的甘氨酸,将其从多肽底物上释放出来。活性位点上的狭窄裂隙和环状结构的有限直径在一定程度上使 UCHs 具有特异性识别底物的能力,从而阻止它对一些大分子泛素化蛋白进行结合和催化^[17,18]。

1.1 BAP1 与 BRCA1

BAP1(BRCA1- 基因相关蛋白 1)是一个位于细胞核内的 UCH 家族成员,它定位于染色体 3p21.1 区域。BAP1 是在酵母双杂交筛选时,与肿瘤抑制基因 BRCA1 的 RING 指结构域相互作用而被发现^[19]。BRCA1 基因突变的胚系易患乳腺癌、卵巢癌等,且 BAP1 突变基因与某些受损类型的 DNA 结合可引起恶性间皮瘤,葡萄膜和皮肤黑色素瘤、肺腺癌、肾细胞癌^[20]。尽管 BRCA1 蛋白是 DUBs 的底物,但后续实验证实 BAP1 不影响 BRCA1 去泛素化。形成异源二聚体的 BRCA1 蛋白通过其环形域与 BARD1 (BRCA1 相关环形域 1) 蛋白结合,BRCA1-BARD 肿瘤抑制复合物具有类 E3 连接酶活性,能够调节 DNA 损伤应答^[21]。BAP1 结合并去泛素化 BARD1 蛋白,进而调节 BRCA1-BARD1 的活性。shRNA 对 BAP1 的抑制削弱了 DNA 损伤反应,使子宫癌细胞系 HeLa 细胞对电离辐射变得过敏,导致 S 相延迟,类似于 BRCA1 缺陷表型^[22]。因此,BRCA1 介导的泛素化和 BAP1 介导的去泛素化可能协同调节这些细胞过程。

1.2 BAP1 与 HCF1

有研究表明^[23] 泛素化的 HCF1 阻碍 E2F1 反应启动子活性,HCF1 通过 BAP1 去泛素化消除这种抑制作用,从而促进细胞增殖。此外免疫共沉淀实验表明 BAP1 直接与 E2F 家族成员结合,BAP1 间接影响细胞周期进程至少部分是通过结合 E2F 家族成员来实现^[23]。BAP1 也被证明可与 HCF1 和转录因子阴阳 1(Yin Yang, YY1)形成一个三元复合物来控制基因转录,参与细胞增殖^[24]。

1.3 BAP1 与 H2A

H2A 单泛素化与基因转录抑制密切相关^[25],BAP1 催化去除组蛋白 H2A 第 119 位赖氨酸上的泛素并协调细胞增殖。最近一项研究表明 BAP1 的 C 末端结构域 (C-terminal domain, CTD) 与 ASXL1/ASXL2 的 ASX 结构域结合并去泛素化 H2A,且 BAP1 与 ASXL2 的相互作用调节细胞衰老,BAP1 / ASXL2 轴的失活可能有助于癌症的发展^[26]。尽管 BAP1 最初被发现为 BRCA1 相关蛋白,但最近的 BAP1 相互作用的质谱筛选未能检测到 BRCA1,该研究表明^[20]BRCA1 和 BAP1 可能通过组蛋白 H2A 调控异染色质和 DNA 损伤反应。

综上所述,可以预测 BAP1 影响多种细胞功能^[27]。BAP1 是

肿瘤抑制因子,在不同来源的癌症中逐渐减少和突变^[27,28]。最初认为 Bap1 是肿瘤抑制基因,因为 BAP1 在软琼脂中抑制 MCF7 人乳腺癌细胞的生长^[19]。最近一项监测包含 Bap1 种系杂合突变的三种不同的自发肿瘤的小鼠模型研究中,该结果支持 Bap1 基因是肿瘤抑制基因^[29]。另有研究认为 Bap1 基因是恶性间皮瘤^[30]、葡萄膜黑色素瘤^[30]、肾细胞癌的易感基因^[31,32],Bap1 基因突变和缺失促进肿瘤发生,但需要额外的研究来确定肺癌和乳腺癌属于 BAP1 综合征^[33]。

然而有研究结果不支持 BAP1 抑制乳腺癌细胞增殖。Coupier I 等^[34] 通过对 47 例法国家族性乳腺癌患者进行 BRCA1/2 阴性基因突变检测提示 Bap1 基因可能不是高风险乳腺癌易感基因。Qin J 等^[35]发现 BAP1 直接结合 KLF5(Krüppel-like factor 5) 并通过去泛素化稳定 KLF5 进而抑制 p27 基因表达,部分促进乳腺癌细胞增殖,在三阴性乳腺癌细胞株中敲除 BAP1 抑制肿瘤发生和转移。

BAP1 在乳腺癌细胞中的作用仍需探讨,在上述某些提示 BAP1 抑制肿瘤细胞增殖的研究中,对 BAP1 在乳腺癌细胞中的功能及作用研究不足;此外,尽管已有研究提示 BAP1 在乳腺癌中促进肿瘤细胞增殖,这可能是由于选取的细胞株或实验方法不同造成,需要进一步研究予以验证。尽管 BAP1 影响多种细胞功能,但 BAP1 主要调节乳腺癌细胞增殖,其肿瘤相关信号通路及细胞机制错综复杂,均有待完善。

2 OTU 家族在乳腺癌中的作用

目前 OTU 家族(otu-domain ubiquitin-aldehyde-binding protein,OTUs) 成员主要分为 3 亚类:otubains,A20-like OTUs 和 OTUDs。在人类基因组中,OTU 结构域存在于至少 18 个基因,其中有 14 个基因已被标注为活跃的 DUBs^[36]。OTU 核心结构域由 5 个 β 折叠片层组成,位于 α 螺旋结构之间。与 USPs 家族(ubiquitin-specific proteases, USPs)相似,OTU 核心结构域也伴有泛素结合结构域 (UBD)^[17,18]。最近认为 OTULIN / FAM105B^[37]和 ALG13(UniProt Q9NP73)具有完整催化三联的额外 OTU 域^[38]。DUBs 中的 OTU 家族已成为调节信号转导的重要通路。OTUD7B/Cezanne^[39]和 OTULIN^[37]调节 NF- κ B 信号通路,OTUB1 参与 DNA 损伤应答^[40]。

OTUD3 是 DUB 家族 OTU 亚家族中的一个成员,它定位于人类染色体 1p36.13。该基因编码的蛋白共 398 个氨基酸,主要由 OTU 结构域和 UBA 结构域组成,该蛋白具有典型的半胱氨酸酶活中心。

肿瘤抑制因子磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN),拮抗 PI3K-AKT 的脂磷酸酶通路,常在人类癌症中缺失^[41],约 5% 的散发性乳腺癌具有 PTEN 突变^[42]。USP13 蛋白在人乳腺癌中下调,与 PTEN 蛋白水平相关,有研究将 USP13 鉴定为调节 PTEN 多聚泛素化和蛋白质稳定性的第一个 DUB,其已经通过几个最近的研究独立证实^[43]。林袁等^[44]新鉴定 OTUD3 通过特异性抑制 PI3K-Akt 通路来调控细胞质中 PTEN 的蛋白稳定性,且 OTUD3 和 USP13 在调节 PTEN 中具有协同作用。在乳腺癌细胞系 MCF7 中敲低内源 OTUD3 的表达会促进肿瘤细胞的转移。此外,乳腺癌患者中 OTUD3 高表达的比 OTUD3 低表达的具有更好的预后,更长的生存期。

3 MJD 家族在乳腺癌中的作用

去泛素化酶 ATXN3L 属于 DUBs 的 MJD 家族 (Machado-Joseph disease related enzymes, MJDs), 这个亚族包括 ATXN3L、ATXN3、JOSD1、JOSD2 四个成员, 是 DUB 家族中唯一一类能结合泛素化标记蛋白上泛素分子的金属蛋白酶, 具有 MPN 序列。这一序列中含有较为保守的两个组氨酸残基和一个天冬氨酸残基, 它们与二价锌离子共同构成催化活性中心^[17,18]。ATXN3L 和 ATXN3 共享 Josephin 结构域 85% 的序列信息。ATXN3L 是四个成员中最活跃的去泛素化酶^[45]。

ATXN3L 已明确抑制肺癌细胞中 PTEN 转录^[46]。有研究发现^[47] 在乳腺癌 HCC1806 细胞株中, ATXN3L 可以稳定 KLF5 转录因子, 减少 KLF5 蛋白泛素化而促进乳腺癌细胞增殖。而抑制 ATXN3L, 则促进 KLF5 蛋白去泛素化, 并增加细胞周期抑制基因 p21 和 p27 的表达, 抑制乳腺癌细胞增殖。因此, ATXN3L 可能成为乳腺癌的治疗靶点。

Dan Tong 等^[48]研究表明 KLF5 基因表达与细胞增殖的体内直接相关, 是乳腺癌患者预后的因素。高表达 KLF5 的患者较低表达 KLF5 的患者无病生存率和总生存率均低。已有研究表明^[49]KLF5 蛋白属于锌指结构的转录因子, 特异性地在 ER α 阴性的乳腺癌中高表达, KLF5 可通过 UPS 促进乳腺癌细胞增殖、存活和肿瘤的发生。

BAP1、OTUD3 及 ATXN3L 这三个 DUB 主要调节乳腺癌细胞增殖, 具体机制仍在不断探索。尽管研究结论多停留在乳腺癌细胞或动物模型, 尚缺乏人体癌组织或临床试验数据支持, 但去泛素化酶的研究成果仍然是一项重大突破, 为乳腺癌新型治疗药物的开发提供了一个全新视角。而对于去泛素化酶抑制剂的研 究则进一步丰富了去泛素化酶领域的研究成果。

4 去泛素化酶抑制剂在乳腺癌中的研究进展

与激酶抑制剂类似, DUB 抑制剂的范围从广泛的 DUB 抑制剂到单个 DUB 的特异性抑制剂。小分子 b-AP15 是一种新型的去泛素化蛋白酶抑制剂。一些临床前研究显示 b-AP15 具有抗实体肿瘤活性。Feng X 等^[50]研究发现 b-AP15 触发时间-剂量依赖性的人类多发性骨髓瘤 (MM) 细胞株 RPMI8226 和 U266 的细胞凋亡。Rachel Isaksson Vogel 等^[51]研究发现的 DUBs 小分子抑制剂 b-AP15 和 RA-9 可以治疗三阴性乳腺癌, 即同时抑制 DUB (通过 b-AP15, USP14 和 UCH37 的抑制剂) 和自噬 (通过伏立诺他或氯喹) 协同杀伤三阴性乳腺癌细胞, 为 DUB 靶向药物与其他药物的联合治疗提供了理论依据。

虽然 DUB 抑制剂的开发仍处于早期阶段, 但最近的研究提供了理论依据, 即致癌 DUBs 的选择性小分子抑制剂可以诱导癌细胞死亡。具有较高的安全性及特异性, 改善疗效的 DUBs 抑制剂可作为治疗癌症的新药物出现。

5 总结与展望

DUBs 是迄今为止 UPS 中成员最多的调节酶家族, 其活性位点和功能特异性的多样性在基因突变分析中得到了证实。许多研究已表明去泛素化酶在肿瘤的发生发展中起到重要的作用。上述三个去泛素化酶主要调节乳腺癌细胞增殖, 但相关机制仍需探索, 比如 BAP1 可以抑制乳腺癌细胞增殖, 有些研究

结果并不支持, 矛盾的研究结果提示可能受细胞类型特异性或实验方法的影响。去泛素化酶可影响多种细胞功能, 其调节乳腺癌细胞增殖的信号通路及细胞机制十分复杂, 仍在不断探索中。总体来说, 不同的去泛素化酶在乳腺癌中的作用机制不同。此外, BAP1 与 AXN3L 均可去泛素化稳定 KLF5, 促进乳腺癌进展, 这两个 DUBs 与 KLF5 间是否具有协同促进效应, 仍有待进一步研究。OTUD3 则是最新发现可去泛素化 PTEN 并抑制乳腺癌细胞生长的 DUB。某些 DUBs 小分子抑制剂, 如 b-AP15 和 RA-9 可以间接诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡。总之, 综述这三个去泛素化酶及去泛素化酶抑制剂在乳腺癌中的研究进展, 为乳腺癌的靶向治疗提供了可供参考的研究方向。

参考文献 (References)

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. Ca A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(1): 10-29
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132
- [3] Macgurn J A, Hsu P C, Emr S D. Ubiquitin and membrane protein turnover: from cradle to grave [J]. Annual Review of Biochemistry, 2012, 81(7): 231-259
- [4] Komander D, Rape M. The ubiquitin code [J]. Annual Review of Biochemistry, 2012, 81(7): 203-229
- [5] Hammond-Martel I, Yu H, Affar E B. Roles of ubiquitin signaling in transcription regulation[J]. Cellular Signalling, 2012, 24(2): 410-421
- [6] Jackson S P, Durocher D. Regulation of DNA damage responses by ubiquitin and SUMO[J]. Molecular Cell, 2013, 49(5): 795-807
- [7] Darcy P, Brnjic S, Olofsson M H, et al. Inhibition of proteasome deubiquitinating activity as a new cancer therapy [J]. Nature Medicine, 2011, 17(12): 1636-1640
- [8] D'Arcy P, Linder S. Molecular pathways: translational potential of deubiquitinases as drug targets [J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2014, 20(15): 3908-3914
- [9] D'Arcy P, Xin W, Linder S. Deubiquitinase inhibition as a cancer therapeutic strategy[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2014, 147: 32-54
- [10] Turcu F E R, Ventii K H, Wilkinson K D. Regulation and Cellular Roles of Ubiquitin-specific Deubiquitinating Enzymes[J]. Annual Review of Biochemistry, 2009, 78(1): 363-397
- [11] Eletr Z M, Wilkinson K D. Regulation of proteolysis by human deubiquitinating enzymes[J]. Biochimica Et Biophysica Acta, 2014, 1843 (1): 114-128
- [12] Bheda A, Shackelford J, Pagano J S. Expression and Functional Studies of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 Regulated Genes [J]. Plos One, 2009, 4(8): e6764
- [13] Fang Y, Fu D, Shen X Z. The potential role of ubiquitin c-terminal hydrolases in oncogenesis [J]. Biochimica Et Biophysica Acta, 2010, 1806(1): 1-6
- [14] Fraile J M, Quesada V, Rodríguez D, et al. Deubiquitinases in cancer: new functions and therapeutic options [J]. Oncogene, 2011, 31 (19): 2373-2388
- [15] Fortelny N, Cox J H, Kappelhoff R, et al. Network analyses reveal pervasive functional regulation between proteases in the human protease web[J]. Plos Biology, 2014, 12(5): e1001869
- [16] Z X, P Z, L M. The role of deubiquitinases in breast cancer[J]. Cancer metastasis reviews, 2016

- [17] Li M, Brooks C L, Ning K, et al. A Dynamic Role of HAUSP in the p53-Mdm2 Pathway[J]. *Molecular Cell*, 2004, 13(6): 879-886
- [18] Cummins J M, Rago C, Kohli M, et al. Tumour suppression: disruption of HAUSP gene stabilizes p53[J]. *Nature*, 2004, 428(6982): 1-2
- [19] Jensen D E, Proctor M, Marquis S T, et al. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression [J]. *Oncogene*, 1998, 16(9): 1097-1112
- [20] Fukuda T, Tsuruga T, Kuroda T, et al. Functional link between BRCA1 and BAP1 through histone H2A, heterochromatin and DNA damage response[J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2016, 16(2): 101
- [21] Greenberg R A, Sobhian B, Pathania S, et al. Multifactorial contributions to an acute DNA damage response by BRCA1/BARD1-containing complexes[J]. *Genes & Development*, 2006, 20(1): 34-46
- [22] Nishikawa H, Wu W, Koike A, et al. BRCA1-associated protein 1 interferes with BRCA1/BARD1 RING heterodimer activity [J]. *Cancer Research*, 2009, 69(1): 111-119
- [23] Eletr Z M, Wilkinson K D. An Emerging Model for BAP1's Role in Regulating Cell Cycle Progression [J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2011, 60(1): 3-11
- [24] Yu H, Mashtalir N, Daou S, et al. The ubiquitin carboxyl hydrolase BAP1 forms a ternary complex with YY1 and HCF-1 and is a critical regulator of gene expression[J]. *Molecular & Cellular Biology*, 2010, 30(21): 5071-5085
- [25] Endoh M, Endo T A, Endo T, et al. Histone H2A Mono-Ubiquitination Is a Crucial Step to Mediate PRC1-Dependent Repression of Developmental Genes to Maintain ES Cell Identity [J]. *Plos Genetics*, 2012, 8(7): 470-471
- [26] Daou S, Hammond-Martel I, Mashtalir N, et al. The BAP1/ASXL2 Histone H2A Deubiquitinase Complex Regulates Cell Proliferation and is Disrupted in Cancer[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(48): 28643-28663
- [27] Carbone M, Yang H, Pass H I, et al. BAP1 and cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13(3): 153-159
- [28] Murali R, Wiesner T, Scolyer R A. Tumours associated with BAP1 mutations[J]. *Pathology*, 2013, 45(2): 116-126
- [29] Kadariya Y, Cheung M, Xu J, et al. Bap1 is a bona fide tumor suppressor: genetic evidence from mouse models carrying heterozygous germline Bap1 mutations[J]. *Cancer Research*, 2016
- [30] Cheung M, Kadariya Y, Talarchek J, et al. Germline BAP1 mutation in a family with high incidence of multiple primary cancers and a potential gene-environment interaction[J]. *Cancer Letters*, 2015, 369(2): 261-265
- [31] Popova T, Hebert L, Jacquemin V, et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2013, 92(6): 974-980
- [32] Farley M N, Schmidt L S, Mester J L, et al. A novel germline mutation in BAP1 predisposes to familial clear-cell renal cell carcinoma [J]. *Molecular Cancer Research*, 2013, 11(9): 1061-1071
- [33] Testa J R, Malkin D, Schiffman J D. Connecting molecular pathways to hereditary cancer risk syndromes [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2013, 2013: 81-90
- [34] Coupier I, Cousin P Y, Hughes D, et al. BAP1 and Breast Cancer Risk[J]. *Familial Cancer*, 2005, 4(4): 273-277
- [35] Qin J, Zhou Z, Chen W, et al. BAP1 promotes breast cancer cell proliferation and metastasis by deubiquitinating KLF5 [J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 8471
- [36] Komander D, Clague M J, Urbé S. Breaking the chains: structure and function of the deubiquitinases[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2009, 10(10): 550-563
- [37] Keusekotten K, Elliott P R, Glockner L, et al. OTULIN Antagonizes LUBAC Signaling by Specifically Hydrolyzing Met1-Linked Polyubiquitin[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1312-1326
- [38] Mevissen T T, Hospenthal M, Geurink P, et al. OTU Deubiquitinases Reveal Mechanisms of Linkage Specificity and Enable Ubiquitin Chain Restriction Analysis[J]. *Cell*, 2013, 154(1): 169-184
- [39] Hu H, Brittain G C, Chang J H, et al. Otud7b controls noncanonical NF- κ B activation via deubiquitination of TRAF3 [J]. *Nature*, 2013, 494(7437): 371-374
- [40] S N, I T, S P, et al. Non-canonical inhibition of DNA damage-dependent ubiquitination by OTUB1[J]. *Nature*, 2010, 466(7309): 941-946
- [41] Song M S, Salmena L, Pandolfi P P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2012, 13(5): 283-296
- [42] Hollander M C, Blumenthal G M, Dennis P A. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2011, 11(4): 289-301
- [43] Xiang S, Fang J, Wang S, et al. MicroRNA-135b regulates the stability of PTEN and promotes glycolysis by targeting USP13 in human colorectal cancers[J]. *Oncology Reports*, 2015, 33(3): 1342-1348
- [44] Yuan L, Lv Y, Li H, et al. Deubiquitylase OTUD3 Regulates PTEN Stability and Suppresses Tumorigenesis [J]. *Nature Cell Biology*, 2015, 17(9): 1169-1181
- [45] Weeks S D, Grasty K C, Hernandez-Cuevas L, et al. Crystal structure of a Josephin-ubiquitin complex: Evolutionary restraints on ataxin-3 deubiquitinating activity [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(6): 4555-4565
- [46] Sacco J J, Yau T Y, Darling S, et al. The deubiquitylase Ataxin-3 restricts PTEN transcription in lung cancer cells[J]. *Oncogene*, 2014, 33(33): 4265-4272
- [47] Fei G, Chen W, Qin J, et al. Ataxin-3 like (ATXN3L), a member of the Josephin family of deubiquitinating enzymes, promotes breast cancer proliferation by deubiquitinating Krüppel-like factor 5 (KLF5)[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 21369-21378
- [48] Tong D, Czerwenka K, Heinze G, et al. Expression of KLF5 is a Prognostic Factor for Disease-Free Survival and Overall Survival in Patients with Breast Cancer [J]. *Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2006, 12(8): 2442-2448
- [49] I B, MW T, VJ C, et al. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors[J]. *Nature Genetics*, 2008, 40(5): 499-507
- [50] Feng X, Holmlund T, Zheng C, et al. Proapoptotic effects of the novel proteasome inhibitor b-AP15 on multiple myeloma cells and natural killer cells[J]. *Experimental Hematology*, 2014, 42(3): 172-182
- [51] Vogel R I, Coughlin K, Scotti A, et al. Simultaneous inhibition of deubiquitinating enzymes (DUBs) and autophagy synergistically kills breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 4159-4170