

去泛素化酶及JOSD2在恶性肿瘤中的研究现状

王文鹏¹, 施丹², 云铎³, 孔大陆¹, 王捷夫¹

Research Status of Deubiquitinating Enzymes and JOSD2 in Malignant Tumors

WANG Wenpeng¹, SHI Dan², YUN Duo³, KONG Dalu¹, WANG Jiefu¹

1. Department of Colorectal Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China;

2. Department of Gastrointestinal Surgery, Nankai Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory of Acute Abdomen Disease Associated Organ Injury and ITCWM Repair, Institute of Integrative Medicine for Acute Abdominal Diseases, Tianjin 300100, China; 3. Department of Oncology, The First Hospital of Hohhot, Hohhot 010020, China

Corresponding Authors: KONG Dalu, E-mail: kongdalu@tjmuch.com; WANG Jiefu, E-mail: wangjiefu@tjmuch.com

Abstract: Ubiquitination is a crucial post-translational modification process that can degrade proteins within cells and plays a vital role in maintaining protein homeostasis and abundance. Deubiquitinating enzymes (DUBs) are important proteases in the ubiquitin system. They reverse the ubiquitination process by cleaving protein chains and recycling ubiquitin molecules to regulate protein stability. Abnormal deubiquitinating enzyme activity is related to the occurrence and development of many malignant tumors. JOSD2, a DUB, is a member of the Machado-Joseph disease protein domain protease (MJD) family and characterized by a single highly conserved catalytic Josephin domain. Increasing studies have revealed a connection between JOSD2 and malignant tumors. This article elaborates on the current research status of DUBs, particularly JOSD2, in malignant tumors. Results suggest that JOSD2 is a potential target for the treatment of malignant tumors.

Key words: Deubiquitinating enzymes; JOSD2; Malignant tumor; Molecular targeted therapy

Funding: Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (No. TJYXZDXK-009A); Tianjin Medical University Cancer Hospital National Natural Science Foundation Cultivation Program (No. 220108); National Natural Science Foundation of China (No. 82373134); Science and Technology Development Fund of Tianjin Education Commission for Higher Education (No. 2022KJ228)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘 要: 蛋白泛素化是一种关键的翻译后修饰过程, 可降解细胞内的蛋白质, 对于维持蛋白质稳态和丰度至关重要。去泛素化酶是泛素系统中一类重要的蛋白质水解酶, 其作用是逆转泛素化这一过程, 通过从蛋白质中切除蛋白链并回收泛素分子来调节蛋白质稳定性。去泛素化酶活动异常与许多恶性肿瘤

发生发展有着密切关系。去泛素化酶 JOSD2 是 Machado-Joseph 病蛋白结构域蛋白酶家族的一员, 该酶仅包含一个高度保守的、具有催化酶活性的 Josephin 结构域。近年来, 越来越多研究发现其与恶性肿瘤相关。本文就目前去泛素化酶在恶性肿瘤中的研究现状, 及 JOSD2 在多种恶性肿瘤中的研究进行阐述, 并指出 JOSD2 可能成为治疗恶性肿瘤的潜在靶点。

关键词: 去泛素化酶; JOSD2; 恶性肿瘤; 分子靶向治疗

中图分类号: R73-3

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2023-11-28; 修回日期: 2024-01-19

基金项目: 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-009A); 天津医科大学肿瘤医院国家自然科学基金培育计划(220108); 国家自然科学基金(82373134); 天津市教委科研计划基金(2022KJ228)

作者单位: 1. 300060 天津, 天津医科大学肿瘤医院结直肠肿瘤科, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室; 2. 300100 天津, 天津医科大学南开临床学院胃肠外科, 天津市急腹症器官损伤与中西医修复重点实验室, 天津市中西医结合急腹症研究所; 3. 010020 呼和浩特, 呼和浩特市第一医院肿瘤内科

通信作者: 孔大陆(1965-), 男, 本科, 主任医师, 主要从事结肠直肠癌的精准诊断与个体化治疗, E-mail: kongdalu@tjmuch.com, ORCID: 0000-0003-4818-1325; 王捷夫(1987-), 男, 博士, 主治医师, 主要从事结肠直肠癌的个体化诊断与治疗, E-mail: wangjiefu@tjmuch.com, ORCID: 0000-0001-6164-342X

作者简介: 王文鹏(1989-), 男, 博士, 主治医师, 主要从事结肠直肠癌的个体化诊断与治疗, ORCID: 0000-0002-2873-7923

0 引言

恶性肿瘤对人类生命健康构成重大威胁，是最常见的死亡原因之一^[1]。蛋白泛素化作为一种重要的翻译后修饰过程，在调控细胞内蛋白稳态和丰度中扮演关键角色。去泛素化酶作为泛素系统的重要组成部分，通过逆转泛素化过程调节蛋白稳定性，其异常活动与多种恶性肿瘤的发展紧密相关。其中，去泛素化酶JOSD2在恶性肿瘤中的调控作用倍受关注。本文概述了去泛素化酶在多种恶性肿瘤中的研究现状，并探讨了JOSD2在肺癌、肝癌、胆管癌等多种恶性肿瘤中作为潜在治疗靶点的可能性。这些研究不仅为深入理解肿瘤发生机制提供了新视角，也为开发相关治疗策略提供了理论依据。

1 去泛素化酶研究现状

蛋白质是生命活动的最主要载体，更是功能的执行者，其稳定性调控是生物领域中重要的研究方向之一，而肿瘤的发生多伴随癌蛋白和抑癌蛋白表达水平的改变。泛素-蛋白酶体系统（Ubiquitin-proteasome system, UPS）是细胞内选择性降解蛋白的重要系统，其介导了约90%的胞内蛋白水解，该系统对于生物体内蛋白质量监控和维持蛋白含量的动态平衡起着关键的作用^[2]，因此，UPS自发现以来就获得科研工作者的广泛关注。

泛素分子是一种含有76个氨基酸、在真核生物中普遍存在且高度保守的小蛋白。泛素化是将底物进行修饰并携带上泛素分子的过程，泛素分子经E1泛素激活酶、E2泛素结合酶和E3泛素连接酶的级联酶促反应，被依次转移至靶蛋白的赖氨酸残基上，而26S蛋白酶体复合物能够识别被泛素标记的底物蛋白并将其水解^[3]。基本上，细胞内所有的蛋白质都至少能够被泛素化修饰一次，如此广泛且普遍的修饰类型使得泛素化几乎参与到所有的生物学过程中，包括调节基因表达、细胞周期、代谢、DNA损伤应答以及免疫反应等，进而影响细胞的生长、分化、衰老和凋亡^[4-7]。同其他的翻译后修饰一样，泛素化也是一种可逆的、动态的修饰类型。去泛素化酶可以通过水解底物上的泛素分子（清除

底物上的泛素链、对泛素链进行修饰以及对泛素前体进行加工），进而逆转泛素化修饰^[8]。目前，已发现的去泛素化酶约有100种，根据序列和结构域的保守性可将去泛素化酶分为6个家族：泛素特异性蛋白酶家族（ubiquitin specific proteases, USPs）、泛素羧基末端水解酶家族（ubiquitin C-terminal hydrolases, UCHs）、Machado-Joseph病蛋白结构域蛋白酶家族（Machado-Joseph disease protein domain proteases, MJDs）、卵巢肿瘤相关蛋白酶家族（ovarian tumor proteases, OTUs）、与泛素相互作用的新型去泛素化酶家族（motif interacting with Ubiquitin-containing novel DUB family, MIN-DY）和JAMM/MPN结构域相关金属蛋白酶家族（JAMM/MPN domain associated metalloproteases, JAMMs）^[9]。

去泛素化酶的异常调控是导致癌蛋白和抑癌蛋白表达水平改变的重要原因之一。随着该研究领域热度的升高，肿瘤中越来越多发生异常改变的去泛素化酶进入了人们的视野，一些功能较强的去泛素化酶也成为了很好的治疗靶点。表1总结了近年来报道的6种常见肿瘤中参与异常调控的去泛素化酶。去泛素化酶在肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌和乳腺癌这5种恶性肿瘤中的研究较多^[10-14]，而且有一些经证实在多种恶性肿瘤中发挥明显的促癌功能，可以作为潜在的抑癌靶点，例如USP9X、USP7和DUB3^[15-17]。USP9X通过去泛素化稳定抗凋亡蛋白MCL1促进B淋巴细胞淋巴瘤的存活和对抑制剂ABT-737的抵抗^[18]。在乳腺癌中，USP9X可以稳定中心粒卫星蛋白CEP131的表达，影响中心体的生物发生过程，促进了中心体的扩增和基因组的不稳定性^[19]。在另一篇研究中，科研人员发现USP9X还可以通过增加YAP蛋白（Hippo信号通路中一个重要的下游效应蛋白）的稳定性，促进乳腺癌细胞的存活和耐药^[11]。在黑色素瘤中，USP9X调节Ets-1/NRAS调控轴，促进黑色素瘤细胞的转移^[20]。在肺癌中，USP9X可介导KDM4C去泛素化，去泛素化的KDM4C通过表观遗传学诱导TGF-β2转录，

表 1 常见的6种恶性肿瘤中参与调控的去泛素化酶
Table 1 Deubiquitinases involved in the regulation of six common cancers

Cancer types	Deubiquitinases
Lung cancer	USP8, USP2a, USP7, USP13, CYLD, USP18, USP27X, USP37, USP10, etc.
Breast cancer	USP2, USP7, USP13, USP15, USP28, CYLD, BAP1, OTUD1, DUB3, USP9X, ZRANB1, USP1, etc.
Gastric cancer	USP7, USP44, UCHL1, OTUB1, USP33, USP3, USP9X, CYLD, USP29, etc.
Colorectal cancer	USP28, USP46, USP9X, USP44, OTUB1, CSN8, USP5, USP7, CSN5, USP47, etc.
Liver cancer	USP21, YOD1, USP30, USP7, USP22, USP21, USP10, CYLD, TRABID, OTULIN, etc.
Esophageal cancer	BAP1, PSMD14, OTUB1, USP26, EIF3H, USP46

从而促进肺癌对放射治疗的耐受^[21]。目前已有三个靶向USP9X的抑制剂处于临床前研究阶段,分别为BIX-01294、WP1130和EOA1342143^[9,22]。USP7是另一个研究广泛的去泛素化酶,截至目前,已报道USP7的底物有近20种,包括C-Myc、N-Myc、LSD1、HDM2和XPC等关键蛋白,影响到Wnt/ β -catenin、NF- κ B和NOTCH等信号通路,在乳腺癌、肺癌、宫颈癌、胃癌、结直肠癌、胶质瘤和淋巴瘤等肿瘤细胞的细胞周期、DNA修复、染色体重塑和表观遗传调控中起着关键作用^[23-30]。因此,USP7也成为了肿瘤治疗中一个潜在抑制靶点,目前有多种人工合成的USP7小分子抑制剂,包括ADC-01、ADC-03、HBX41108、HBX19818、P5091、P22077、PR619、FT671、FT827、GNE-6640和GNE-6776等^[9,23]。去泛素化酶DUB3同样在恶性肿瘤中被广泛研究,如中枢神经系统恶性肿瘤、头颈恶性肿瘤、妇科恶性肿瘤、胸部恶性肿瘤、胃肠道恶性肿瘤和其他恶性肿瘤^[31]。研究发现,DUB3可去泛素化BRD4、NRF2、MCL1等多种底物促进恶性肿瘤进展和药物耐药^[15,32-33]。目前,已经发现一些小分子化合物具有抑制DUB3的作用,但仍处于研发阶段。除此之外,其他去泛素化酶抑制剂也被陆续报道,靶向关键去泛素化酶为肿瘤治疗提供了另一种有前景的策略^[9]。

2 去泛素化酶JOSD2定义

JOSD2全称为Josephin Domain-containing 2,全长共188个氨基酸,仅包含一个高度保守的、具有催化酶活性的Josephin结构域,是一个分子量为21 kDa的小蛋白^[34]。JOSD2属于MJDs家族的一员,而MJDs是去泛素化酶家族的最小分支。MJDs家族的所有成员共享一个Josephin结构域,在真核生物中,Josephin蛋白的保守性极高。尽管这一高度保守的结构域提示了MJDs家族成员的重要作用,但在大多数情况下,它们的生物学功能仍然是未解之谜。近年来,越来越多的研究表明JOSD2在恶性肿瘤的发生发展中起着重要的作用,其通过稳定重要癌蛋白的表达促进肿瘤的增殖、耐药和转移等^[35-37]。因此,JOSD2可能会成为治疗恶性肿瘤的一个潜在靶点。

3 去泛素化酶JOSD2与恶性肿瘤的相关性

3.1 肺癌

2017年Zhang等^[38]通过分析肺腺癌的代谢图谱,发现磷酸甘油脱氢酶丝氨酸合成的关键限速酶

(PHGDH)在预后不良的肺腺癌亚群中高度表达,而且高表达PHGDH的肿瘤模型表现出快速增殖和迁移的能力。随后,研究人员发现PHGDH的蛋白水平受到UPS的调控,为寻找稳定PHGDH的去泛素化酶,作者采用一个能够靶向99个去泛素化酶的siRNA文库进行筛选。在这99个去泛素化酶中,JOSD2的瞬时敲降最大程度地引起了PHGDH蛋白水平的下降,改变程度超过80%。该研究指出,JOSD2通过稳定PHGDH影响肺腺癌的代谢并促进肿瘤的生长。2020年10月,该团队再次深入探索和揭示了JOSD2与代谢的关系^[35],发现JOSD2可以在体内和体外直接调控代谢酶复合物(包括醛缩酶A(Aldo A)、磷酸果糖激酶-1(PFK-1)和之前已报道的PHGDH)。研究显示野生型的JOSD2而非其酶活突变体能够过去泛素化稳定该代谢酶复合物,加强其活性,进而提高肿瘤细胞的糖酵解速率。而且在非小细胞肺癌、乳腺癌和卵巢癌等多种肿瘤细胞系中,JOSD2缺失的肿瘤细胞表现出细胞抑制效应和糖酵解的减少。此外,JOSD2的高表达与非小细胞肺癌的不良预后相关。JOSD2通过稳定代谢酶复合物将糖代谢和丝氨酸代谢有机地整合起来,并且对于那些高度依赖于糖酵解供能的癌种,JOSD2能够显著促进其增殖和生长,该发现提示JOSD2在依赖于糖酵解代谢的肿瘤细胞中可以作为一个潜在的治疗靶点。

此外,葛等通过生物信息学分析GEO数据库中的非小细胞肺癌数据^[10],发现JOSD2在肺癌组织中明显表达增高,且提示预后不良。通过体外实验证实,JOSD2通过调控DNA损伤反应途径促进肺癌进展,研究提示靶向JOSD2是提高肺癌化疗敏感度的重要措施。

3.2 肝癌

Huang等^[39]通过体外实验确认了JOSD2促进肝癌细胞存活、迁移和侵袭,同时揭示了JOSD2与 β 1连环蛋白(CTNNB1)结合并降低其泛素化水平。CTNNB1是Wnt信号通路的关键组成部分,从而增强了该通路转导。一系列实验也证实了CTNNB1在JOSD2调控肝癌进展中的重要性。在组织水平,JOSD2在肝癌患者样本中表达上升,并与不良预后呈正相关。因此,该研究揭示了JOSD2可作为肝癌患者的预后指标,并确认了CTNNB1可作为JOSD2的重要结合蛋白和下游蛋白的靶点。另一项研究报道^[40],JOSD2表达越高,肝癌患者的预后越差。通过细胞实验发现,降低JOSD2的表达能明显减弱肝癌细胞的恶性生物学行为。

JOSD2的沉默不仅减少了球体形成,还抑制了肝癌细胞中干细胞标志物(CD133、OCT4、SOX2和EpCAM)的表达。在分子机制上,降低JOSD2的表达增强了PHGDH的泛素化降解,最终导致在体外和体内抑制肝癌细胞的增殖和干细胞表型。Zhou等通过分析cBio癌症基因组门户(cBioPortal)、癌症基因组图谱(TCGA)、癌症转录组分析与可视化数据库(UALCAN)、人蛋白质图谱(HPA)等公共数据库发现ATXN3、JOSD1和JOSD2在肝癌组织和细胞系中表达明显升高,并与肝癌患者的组织学分级、标本类型、TP53突变、淋巴结转移、性别和年龄相关^[41]。同时,这些基因在改善肝癌患者的预后方面也具有临床价值。预后模型表明,整体上高表达MJDs成员与更差的生存相关。另外结果表明MJDs家族的启动子甲基化水平与该家族mRNA表达水平、临床病理特征和肝癌的预后价值密切相关。而且,MJDs家族成员的表达与多种淋巴细胞、免疫抑制剂、免疫激活剂、趋化因子配体和趋化因子受体的水平密切相关。此外,MJDs家族的表达水平与癌症相关的信号通路显著相关。

3.3 胆管癌

Qian等报道了JOSD2在胆管癌进展中的作用^[37],确定了JOSD2作为一个关键的调节因子,稳定了与PDZ结合motif有关的Yes-相关蛋白/转录共激活因子(YAP/TAZ),这些因子参与了胆管癌的恶性进展。JOSD2表达下降导致YAP/TAZ的降解,并显著阻碍了体外和体内胆管癌的增殖。此外,在胆管癌患者样本中发现了JOSD2与YAP丰度之间正相关,表明JOSD2可能是治疗与YAP/TAZ有关的胆管癌患者的潜在靶点。

3.4 急性髓系白血病

Lei等报道JOSD2通过减少丙酮酸激酶M2(PKM2)在急性髓系白血病(AML)中的K433乙酰化,阻止了PKM2的核定位,而PKM2在白血病细胞的代谢和增殖中发挥着重要作用^[36]。该研究发现JOSD2在原发AML细胞中显著下调,JOSD2显著抑制了AML细胞的存活并诱导细胞凋亡。通过质谱、免疫共沉淀和免疫荧光技术在AML细胞中确定PKM2是JOSD2新的相互作用蛋白。但是,JOSD2并不影响PKM2的蛋白稳定性,其通过减少PKM2的K433乙酰化修饰抑制了PKM2在细胞核的定位,同时通过非糖酵解功能减少下游基因表达。最终,JOSD2在体内减缓了AML的进展。

4 小结

综上所述,在肺癌中,JOSD2通过去泛素化稳

定关键代谢酶复合物影响肺癌氨基酸代谢和糖代谢进而重塑肿瘤细胞的代谢网络,使得在依赖于糖酵解供能的肿瘤细胞中靶向JOSD2成为可能。同时JOSD2调控DNA损伤反应途径促进肿瘤进展,提示有可能通过靶向JOSD2改善化疗敏感度。在肝癌中,JOSD2抑制下游PHGDH和CTNNB1泛素化降解蛋白,使得JOSD2或其下游基因可能成为肝癌治疗的新靶点。在胆管癌中,JOSD2表达降低会调控YAP/TAZ蛋白降解,抑制胆管癌的发生,提示靶向JOSD2有治疗胆管癌的可能性。此外,JOSD2调控PKM2的核定位并减缓AML的进展同样提示靶向JOSD2的重要性。2019年Grasty等解析出JOSD2蛋白的分子结构^[42],2020年浙江大学杨波等就JOSD2蛋白在制备治疗恶性肿瘤药物中的应用申请了专利,并于2021年被国家知识产权局批准^[43],这些将更加有利于JOSD2分子靶向抑制剂的研发。但JOSD2在其他肿瘤细胞类型中的功能以及调控机制尚不明确。因此,JOSD2在肿瘤领域的研究仍有待进一步探索。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, *et al.* Cancer Statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] Kwon YT, Ciechanover A. The Ubiquitin Code in the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(11): 873-886.
- [3] Komander D, Rape M. The ubiquitin code[J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 203-229.
- [4] Senft D, Qi J, Ronai ZA. Ubiquitin ligases in oncogenic transformation and cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(2): 69-88.
- [5] Popovic D, Vucic D, Dikic I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment[J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1242-1253.
- [6] Husnjak K, Dikic I. Ubiquitin-binding proteins: decoders of ubiquitin-mediated cellular functions[J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 291-322.
- [7] Yau R, Rape M. The increasing complexity of the ubiquitin code[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(6): 579-586.
- [8] Komander D, Clague MJ, Urbé S. Breaking the chains: structure and function of the deubiquitinases[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(8): 550-563.
- [9] Harrigan JA, Jacq X, Martin NM, *et al.* Deubiquitylating enzymes and drug discovery: emerging opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(1): 57-78.
- [10] 葛孚晶, 刘湘宁, 张鸿宇, 等. 去泛素化酶JOSD2通过调控DNA损伤修复影响非小细胞肺癌细胞对抗肿瘤药物的敏感性[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2023, 52(5): 533-543. [Ge FJ, Liu XN, Zhang HY, *et al.* Deubiquitinating enzyme JOSD2 affects

- susceptibility of NSCLC cells to anti-cancer drugs through DNA damage repair[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2023, 52(5): 533-543.]
- [11] Li L, Liu T, Li Y, *et al.* The deubiquitinase USP9X promotes tumor cell survival and confers chemoresistance through YAP1 stabilization[J]. *Oncogene*, 2018, 37(18): 2422-2431.
- [12] Wang J, Liu R, Mo H, *et al.* Deubiquitinase PSMD7 promotes the proliferation, invasion, and cisplatin resistance of gastric cancer cells by stabilizing RAD23B[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(13): 3331-3342.
- [13] Wu J, Liu C, Wang T, *et al.* Deubiquitinase inhibitor PR-619 potentiates colon cancer immunotherapy by inducing ferroptosis[J]. *Immunology*, 2023, 170(3): 439-451.
- [14] Ning Z, Guo X, Liu X, *et al.* USP22 regulates lipidome accumulation by stabilizing PPAR γ in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2187.
- [15] Zhang Q, Zhang ZY, Du H, *et al.* DUB3 deubiquitinates and stabilizes NRF2 in chemotherapy resistance of colorectal cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2300-2313.
- [16] Zhang FK, Ni QZ, Wang K, *et al.* Targeting USP9X-AMPK Axis in ARID1A-Deficient Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 14(1): 101-127.
- [17] Dai X, Lu L, Deng S, *et al.* USP7 targeting modulates anti-tumor immune response by reprogramming Tumor-associated Macrophages in Lung Cancer[J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9332-9347.
- [18] Schwickart M, Huang X, Lill JR, *et al.* Deubiquitinase USP9X stabilizes MCL1 and promotes tumour cell survival[J]. *Nature*, 2010, 463(7277): 103-107.
- [19] Li X, Song N, Liu L, *et al.* USP9X regulates centrosome duplication and promotes breast carcinogenesis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14866.
- [20] Potu H, Peterson LF, Kandarpa M, *et al.* Usp9x regulates Ets-1 ubiquitination and stability to control NRAS expression and tumorigenicity in melanoma[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14449.
- [21] Jie X, Fong WP, Zhou R, *et al.* USP9X-mediated KDM4C deubiquitination promotes lung cancer radioresistance by epigenetically inducing TGF- β 2 transcription[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2095-2111.
- [22] Cui J, Sun W, Hao X, *et al.* EHMT2 inhibitor BIX-01294 induces apoptosis through PMAIP1-USP9X-MCL1 axis in human bladder cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15(1): 4.
- [23] Wang Z, Kang W, You Y, *et al.* USP7: Novel Drug Target in Cancer Therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 427.
- [24] Saha G, Roy S, Basu M, *et al.* USP7-a crucial regulator of cancer hallmarks[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(3): 188903.
- [25] Korenev G, Yakukhnov S, Druk A, *et al.* USP7 Inhibitors in Cancer Immunotherapy: Current Status and Perspective[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(22): 5539.
- [26] Wang Z, Kang W, Li O, *et al.* Abrogation of USP7 is an alternative strategy to downregulate PD-L1 and sensitize gastric cancer cells to T cells killing[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(3): 694-707.
- [27] Oliveira RI, Guedes RA, Salvador JAR. Highlights in USP7 inhibitors for cancer treatment[J]. *Front Chem*, 2022, 10: 1005727.
- [28] Saha G, Sarkar S, Mohanta PS, *et al.* USP7 targets XIAP for cancer progression: Establishment of a p53-independent therapeutic avenue for glioma[J]. *Oncogene*, 2022, 41(47): 5061-5075.
- [29] Zhang H, Deng T, Liu R, *et al.* CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 43.
- [30] Lin YT, Lin J, Liu YE, *et al.* USP7 Induces Chemoresistance in Triple-Negative Breast Cancer via Deubiquitination and Stabilization of ABCB1[J]. *Cells*, 2022, 11(20): 3294.
- [31] Yang GF, Zhang X, Su YG, *et al.* The role of the deubiquitinating enzyme DUB3/USP17 in cancer: a narrative review[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 455.
- [32] Jin X, Yan Y, Wang D, *et al.* DUB3 Promotes BET Inhibitor Resistance and Cancer Progression by Deubiquitinating BRD4[J]. *Mol Cell*, 2018, 71(4): 592-605. e4.
- [33] Wu X, Luo Q, Zhao P, *et al.* MGMT-activated DUB3 stabilizes MCL1 and drives chemoresistance in ovarian cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(8): 2961-2966.
- [34] Zeng C, Zhao C, Ge F, *et al.* Machado-Joseph Deubiquitinases: From Cellular Functions to Potential Therapy Targets[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1311.
- [35] Krassikova L, Zhang B, Nagarajan D, *et al.* The deubiquitinase JOSD2 is a positive regulator of glucose metabolism[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(3): 1091-1109.
- [36] Lei H, Yang L, Wang Y, *et al.* JOSD2 regulates PKM2 nuclear translocation and reduces acute myeloid leukemia progression[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 42.
- [37] Qian M, Yan F, Wang W, *et al.* Deubiquitinase JOSD2 stabilizes YAP/TAZ to promote cholangiocarcinoma progression[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12): 4008-4019.
- [38] Zhang B, Zheng A, Hyndbring P, *et al.* PHGDH Defines a Metabolic Subtype in Lung Adenocarcinomas with Poor Prognosis[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(11): 2289-2303.
- [39] Huang Y, Zeng J, Liu T, *et al.* Deubiquitinating enzyme JOSD2 promotes hepatocellular carcinoma progression through interacting with and inhibiting CTNNB1 degradation[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(7): 1089-1097.
- [40] Wang Y, Li ZX, Wang JG, *et al.* Deubiquitinating enzyme Josephin-2 stabilizes PHGDH to promote a cancer stem cell phenotype in hepatocellular carcinoma[J]. *Genes Genomics*, 2023, 45(2): 215-224.
- [41] Zhou L, Chen G, Liu T, *et al.* MJDs family members: Potential prognostic targets and immune-associated biomarkers in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 965805.
- [42] Grasty KC, Weeks SD, Loll PJ. Structural insights into the activity and regulation of human Josephin-2[J]. *J Struct Biol X*, 2019, 3: 100011.
- [43] 杨波, 何俏军, 朱虹, 等. JOSD2蛋白在制备治疗恶性肿瘤药物中的应用: CN111139299A[P]. 2020-05-12. [Yang B, He QJ, Zhu H, *et al.* Application of JOSD2 protein in the preparation of therapeutic drugs for malignant tumors: CN111139299A[P]. 2020-05-12.]

[编辑: 尤婷婷; 校对: 杨卉]

作者贡献:

王文鹏、施丹、云铎: 文献查找、论文撰写

孔大陆: 论文设计及修改

王捷夫: 论文设计及修改、基金项目负责人