*USP22*调控肿瘤中信号转导通路的研究进展

李雪雪[1] 卫旭东[1,2]* 王倩茹[3]

([1]兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; [2]甘肃省人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 兰州 730000;
[3]甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000)

摘要 *USP22*作为肿瘤干细胞标志物之一, 在几种类型的人类癌症中已被观察到, 这表明*USP22*可能参与各种生理和病理过程, 并作为致癌基因在癌症进展中起作用。然而, 导致*USP22*转录激活的机制, 特别是*USP22*介导人类肿瘤进展的机制, 至今仍然未知。前期研究表明*USP22*主要通过调节正常T细胞和B细胞中丝裂原的激活诱导肿瘤发生。而最新研究发现, 仅*USP22*过表达不足以诱导肿瘤发生, *USP22*是通过肿瘤相关信号通路的激活参与肿瘤进展的, 该理论的出现为肿瘤机制的研究提出了新见解, 也为*USP22*介导肿瘤治疗耐药性提供了新思路。该文对*USP22*参与肿瘤进展的相关信号通路进行概述和总结, 以期发现*USP22*介导肿瘤发生发展的分子机制及不同信号通路之间的串扰对肿瘤进展的影响, 为癌症治疗提供新思路。

关键词 *USP22*; 肿瘤; 信号通路; 治疗

Advances in *USP*22 Regulation of Signal Transduction Pathways in Tumors

LI Xuexue[1], WEI Xudong[1,2]*, WANG Qianru[3]

([1]*the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China*;
[2]*Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, 730000, China*;
[3]*the First Clinical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, 730000, China*)

Abstract *USP22*, as one of the tumor stem cell markers, has been observed in several types of human cancers, suggesting that *USP22* may be involved in various physiological and pathological processes and act as an oncogene in cancer progression. However, the mechanisms leading to the transcriptional activation of *USP22*, especially the mechanism by which *USP22* mediates human tumor progression, remain unknown. Previous studies have shown that *USP22* induces tumorigenesis mainly by regulating mitogen-stimulated activation in normal T cells and B cells or by viral infection. However, recent studies have shown that *USP22* overexpression alone is not sufficient to induce tumorigenesis, and that *USP22* is involved in tumor progression through the activation of tumor-associated signaling pathways, which provides new insights into the tumor mechanism and a new way of thinking about *USP22*-guided tumor therapeutic resistance. This article summarizes the relevant signaling pathways of *USP22* involved in tumor progression, in order to find the molecular mechanism of *USP22*-mediated tumor development and the crosstalk between different signaling pathways on tumor progression, and provide new ideas for cancer treatment.

Keywords *USP22*; tumor; signaling pathways; therapeutics

收稿日期: 2023-09-16 接受日期: 2023-12-05
国家自然科学基金(批准号: 81860475)和甘肃省人民医院国家级科研项目培育计划重点项目(批准号: 19SYPYA-13)资助的课题
*通信作者。Tel: 13619329080, E-mail: 1806799723@qq.com
Received: September 16, 2023 Accepted: December 5, 2023
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81860475) and the Key Project of the Cultivation Program for State-Level Scientific Research Projects of Gansu Provincial People's Hospital (Grant No.19SYPYA-13)
*Corresponding author. Tel: +86-13619329080, E-mail: 1806799723@qq.com

尽管新的治疗方法在不断发展和演变，癌症仍是导致死亡的第二大原因。癌细胞的新陈代谢与正常健康细胞大不相同。它们的新陈代谢更活跃，增殖率更高，且能抑制细胞凋亡等细胞死亡途径[1]。过去几十年来，癌症防治工作在病因、预防、早期发现、诊断、治疗、生存和生命终结等方面取得了实质性的进展，但仍未能解决癌症对全球和我国公共卫生造成的负担[2]。作为一种公认的癌症干细胞标志物，*USP22*被发现在多种肿瘤(特别是具有高度侵袭性和耐药性的肿瘤)中高表达。目前，*USP22*过表达在癌症病因学中的作用尚不清楚。研究表明，*USP22*的过表达通过改变几种肿瘤相关信号通路的异常转导和癌蛋白的去泛素化诱导肿瘤相关形态学的变化，进而促进肿瘤的形成与进展[2]。另外有研究报道，*USP22*可能通过影响肿瘤细胞干细胞样特征(干性)来影响肿瘤细胞的耐药性[3]，但*USP22*对肿瘤细胞干性及耐药性的影响在很大程度上也是未知的。因此，研究*USP22*参与正常发育和肿瘤发生的多种信号转导途径对于解决肿瘤治疗耐药性问题至关重要[4]。

1 *USP22*的结构与功能

去泛素化酶(deubiquitinating enzyme, DUB)对泛素化的动态控制对于几乎所有生物过程都是必不可少的。DUB是一类蛋白酶，可从蛋白酶体降解的目标蛋白质中去除泛素化标签。泛素化和去泛素化是代谢酶的关键翻译后修饰，通过标记或去除底物蛋白中的泛素来调节其在细胞中的降解和活化。在人类细胞中已鉴定出大约100种DUB，根据其催化结构域的不同将其分为不同的家族[5]，这些家族包括泛素特异性肽酶(ubiquitin-specific peptidase, USP)、泛素C末端水解酶(ubiquitin C-terminal hydrolases, UCHs)、卵巢肿瘤蛋白酶(ovarian tumor protease, OTU)、Josephins和Jab1/MPN域相关金属异肽酶(Jab1/MPN domain associated metalloisopeptidase, JAMMs)家族[6-7]。USP家族是一个定义明确的去泛素化酶亚家族，*USP22*是*USP*家族的成员之一，是一种癌症特征基因，是Bmi-1(B cell specific moloney leukemiavirus insertion site 1)通路上的11个标记基因中的一个，位于人17号染色体上，其所编码的蛋白质包含525个氨基酸，分子量约为60 kDa。USP22也是Spt-Ada-Gcn5乙酰转移酶复合物(Spt-Ada-Gcn5 acetyltransferase complex, SAGA)的关键亚基[8]，是哺乳动物Ubp8(ubiquitin specific peptidase 8)的同源物，是一种组蛋白修饰酶。作为一种靶蛋白调节因子，*USP22*高表达于各种癌症，但关于USP22介导癌症进展的机制尚未有明确的定论，从目前关于*USP22*参与癌症发生发展机制的初步研究来看，*USP22*不仅可以通过去泛素化ubH2B和ubH2A[9]，促进癌基因*Myc*和核受体的激活，拮抗多梳蛋白polycomb驱动的异染色质形成调控基因转录；*USP22*也可以通过去泛素化干扰素调节因子1(interferon regulatory factor 1, IRF1)来抑制端粒酶的降解，在端粒维持中发挥作用[10]；同时，*USP22*在多种癌症中高表达，并通过去除细胞周期蛋白D1的泛素化标签而在癌细胞增殖中发挥作用[11-12]；此外，*USP22*还可通过去泛素化作用调节多种细胞机制，如细胞的生长和分化、肿瘤发生、细胞周期进展、转录激活和信号转导等[11]，进而参与调节癌症发生和发展的各个过程。然而，目前导致*USP22*高表达的因素仍处于探讨阶段，现有研究成果认为，*USP22*体细胞突变的频率非常低，因此当细胞受到生长因子的刺激时，它们会进入细胞周期并立即启动早期基因表达。在这些即刻早期基因的作用下，周期蛋白依赖性激酶和细胞周期蛋白D1等分子被激活。Warburg效应(也被称为糖酵解)作为大多数癌细胞的主要代谢过程，其驱动机制主要包括代谢酶的异常表达、癌基因的激活、肿瘤抑制基因的失活，以及信号通路的持续激活[13]。Warburg效应已被证明与肿瘤恶性行为密切相关[14]，参与多种肿瘤的发生及转移。上皮–间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是诱导肿瘤细胞恶性行为的关键过程，可导致癌症患者预后不良[15]。*Myc*是最重要的即刻早期基因[16-17]，而c-Myc蛋白具有转录调控作用，其通过直接调控糖酵解基因，在糖酵解过程中发挥重要作用。USP22作为恶性肿瘤干性、转移和治疗耐药性的主要调节因子，一方面，与c-Myc蛋白相互作用，通过去泛素化c-Myc蛋白参与调节糖酵解过程，赋予肿瘤细胞化学耐药性、干性和EMT表型[18]，在肿瘤细胞的增殖过程中发挥重要作用。另一方面，*USP22*被*Myc*募集到特定基因的启动子中以激活基因转录，并通过去泛素化保护细胞周期蛋白D1[11]和细胞周期蛋白B1[19]免受蛋白酶体降解。同时，当*USP22*基因发生突变时，异常激活的生物过程可诱导肿瘤进展，并诱发免疫逃避[20]，为肿瘤的发生奠定了基础。众所周知，成功治疗肿瘤的两个主要障碍是肿瘤细胞的干性和化学耐药性的发展[20]。鉴于*USP22*在肿瘤进展和治疗耐药性中的重要作用，研究*USP22*在肿瘤进展中

的机制, 可为肿瘤治疗提供潜在靶点, 也有助于突破临床上癌症治疗多药耐药的困境。

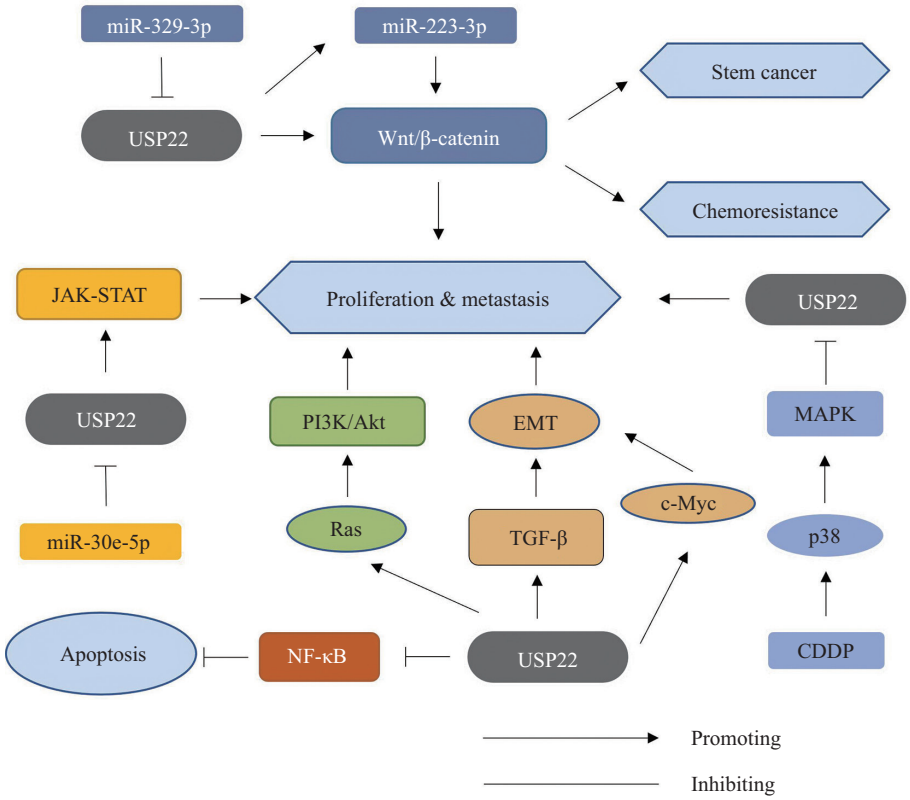
2 *USP22*在肿瘤进展中的作用

*USP22*作为一种潜在的致癌基因, 在肿瘤发生发展、治疗耐药性、免疫重编程和免疫治疗中发挥重要作用[7,21]。已有研究表明, *USP22*高表达于各种肿瘤中, 参与肿瘤进展, 涉及蛋白水平、基因水平及细胞水平的调控[22-23]。USP22是一种已知可诱导胰腺癌(pancreatic cancer, PC)细胞自噬和促进PC细胞存活的DUB, 被确定为miR-29c的直接靶标, 体内体外实验表明, USP22诱导了PC细胞自噬并减少了吉西他滨诱导的PC细胞凋亡, 进而增加了PC细胞对化疗药物的耐药性[24]。同时, PC细胞中的USP22抑制了抗肿瘤免疫, 赋予了PC细胞对免疫治疗的耐药性。LI等[25]研究发现, USP22作为PC中免疫肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的调节因子, 肿瘤细胞内源性*USP22*的缺失可减少肿瘤内髓样细胞的浸润, 促进T细胞和NK细胞的浸润, 导致了免疫治疗完全耐药的细胞转化为敏感状态, 改善了肿瘤细胞对联合免疫治疗的反应。同时, *USP22*还参与了体内部分激素的调节。在前列腺癌(prostate cancer, PCa)中, *USP22*可促进雄激素受体(androgen receptor, AR)与配体的结合, 导致PCa细胞系中AR蛋白水平增加。有研究认为*USP22*与AR并不是单纯的双向调节关系, 该过程涉及相关转录调节因子如RNF6、Myc、TP53、SIRT1、Hes1、NFAT、COX-2、TRF1、SNF1等的共同参与[26-30], 而相关转录因子和USP22的共表达可能预示着不良预后。因此, USP22可能通过改变AR的活性和稳定性在PCa的进展和治疗耐药中发挥重要作用[31]。鉴于上述USP22在转录及非转录水平的调控作用, USP22被认为是一种有前途的肿瘤治疗靶点, 开发针对USP22的抑制剂将为癌症的成功治疗提供新思路。目前, 大量学者正在开发针对USP22的小分子化合物抑制剂, 其既可杀伤肿瘤细胞, 又可提高机体免疫力。吡柔比星(Pirarubicin, THP), 一种蒽环类药物, 已被证明通过条件特异性方式抑制*USP22*表达[32]。白桦脂酸(betulinic acid, BA), 一种从白桦树中分离出来的小分子, 可以抑制一系列DUB, 被证明会降低AR蛋白的稳定性并选择性地杀死PCa细胞。同时另一种DUB抑制剂WP1130也被证明可以选择性地杀死PCa细胞, 且用WP1130处理PCa细胞可降低去势抵抗性PCa细胞中的AR表达量。据报道, 上述抑制剂与恩杂鲁胺的联合使用还可增加晚期PCa患者的治疗窗口[32]。但目前还没有一种特异性抑制剂被验证可通过单纯靶向*USP22*抑制肿瘤进展, 如可增加细胞中组蛋白2B(histone 2B, H2B)泛素化的环肽类抑制剂和可降低T细胞肿瘤负荷并下调T细胞中叉头盒蛋白P3(Forkhead box protein P3, *Foxp3*)表达的*USP22*抑制剂Usp22i-S02[33-34], 均未达到直接抑制*USP22*的效果。近年来, ZHANG等[35]采用*USP22*结构建模、虚拟筛选结合体外、体内生物学评估的方式, 发现天然化合物Rottlerin、Morusin等通过上调H2Aub1和H2Bub1蛋白的表达, 下调细胞中组蛋白脱乙酰酶SIRT1和免疫抑制分子程序性细胞死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的表达, 对*USP22*表现出较好的抑制活性, 有效增加了凋亡细胞百分比。同时, Rottlerin和Morusin发挥的强大抗肿瘤作用, 增强了*USP22*介导的抗肿瘤免疫反应, 尽管肿瘤对于结构相似的DUB缺乏选择性。因此, 定义*USP22*及相关信号通路的作用将有利于未来肿瘤治疗方式的开发和抗肿瘤药物的研究(图1)。

3 *USP22*相关信号通路

3.1 Wnt/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)通路

Wnt信号通路包括非规范通路和规范通路, 非规范的Wnt通路独立于β连环蛋白-T细胞因子/淋巴增强子结合因子(T-cell factor/lymphoid enhancer binding factor, TCF/LEF), 调节细胞极性和迁移。Wnt/β-catenin为规范的Wnt途径, β-catenin是检测Wnt是否激活的一个重要生物标志物, β-catenin进入细胞核后结合TCF/LEF转录因子家族, 启动下游靶基因的转录, 调控细胞增殖。上述两种主要通路相互协调, 在哺乳动物组织的自我更新中起重要作用[36]。Wnt/β-catenin途径包括四个片段: 细胞外信号段、膜段、细胞质段和核段, β-catenin主要参与细胞质段和核段, 涉及各种生理过程, 例如肝脏代谢再生、肺组织修复与代谢、毛囊更新、造血系统发育、成骨细胞成熟与活性物质分泌等[37-40]。该通路已被证明在肿瘤的发生、干性及治疗耐药性中发挥作用[41]。异常和过量的Wnt信号转导将驱动结直肠癌(colorectal cancer, CRC)细胞的生长以及干性维持, Wnt信号转导增强提示CRC患者预后不良, 抑制Wnt通路激活可阻止CRC进展。有研究表



USP22: 泛素特异性蛋白酶22; CDDP: 顺铂; EMT: 上皮–间充质转化; Ras: GTP结合蛋白; JAK-STAT: Janus激酶/信号转导和转录激活因子; PI3K/Akt: 磷酸肌醇3激酶; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; TGF-β: 转化生长因子-β; NF-κB: 核因子-κB。

USP22: ubiquitin-specific protease 22; CDDP: cisplatin; EMT: epithelial-mesenchymal transition; Ras: GTP-binding protein; JAK-STAT: Janus kinase/signal transducer and activator of transcription; PI3K/Akt: phosphatidylinositol 3-kinase; MAPK: mitogen-activated protein kinase; TGF-β: transforming growth factor-β; NF-κB: nuclear factor-κB.

图1 *USP22*相关信号通路关联图

Fig.1 Association map of *USP22*-related signaling pathways

明，*USP22*促进了Wnt通路激活所必需的β-catenin核定位，从而增加了癌细胞中Wnt/β-catenin途径的活性，而Wnt/β-catenin途径相关基因的下调可能会降低CRC的化学耐药性。Wnt/β-catenin途径的过度激活是CRC发病机制的关键驱动因素[42]。一项有关肝细胞癌病因和潜在治疗方法的研究证明，miR-329-3p可以通过直接靶向*USP22*抑制肝癌细胞的增殖和迁移，而该过程也是由*USP22*激活Wnt/β-catenin途径实现的[9]。JIANG等[3]通过研究*USP22*、Wnt/β-catenin与CRC细胞干性之间的关系，发现*USP22*在CRC进展中的作用主要涉及直肠癌细胞干性、肿瘤发生和化学抗性，对比前期研究结果，此次研究揭示了*USP22*在肿瘤中的重要作用。新型生物标志物RNF220(Ring finger protein 220)已被证明参与各种癌症的发展，在胃癌(gastric cancer, GC)中，RNF220与*USP22*结合，可使多肽*N*-乙酰半乳糖胺转移酶1(polypeptide *N*-acetylgalactosaminyltransferase 1, GALNT1)调节CD44糖基化来诱导GC中Wnt/β-catenin轴的激活，促进恶性表型[43]，同时miRNA-223-3p可促进Wnt/β-catenin信号转导并调节ECT2(epithelial cell transforming 2)以促进GC的生长、侵袭和转移[44]。胞质中聚集的β-catenin可进入核内与TCF/LEF相互作用，启动Wnt目标基因(包括*c-Myc*和细胞周期蛋白D1)转录从而调控GC细胞的增殖[45]，如抑制GC细胞的生长和干性。敲低*USP22*会使Wnt/β-catenin轴相关基因失活，导致GC细胞干性下降及产生化疗抵抗[46]。在CRC中，RNF220与*USP22*结合，RNF220的抑制可使*USP22*调控的Wnt/β-catenin轴相关基因表达水平降低，进而使CRC细胞增殖减少。白细胞介素增强子结合因子是一种对细胞存活和分裂均至关重要的DNA结合蛋白，可促进CRC细胞的增殖，Sox9和Bmi-1表达量的增加使Sox9诱导白细胞介素增强子结合因子的转录激活[47]。最近研究发现，

*USP22*与PC细胞干性和顺铂敏感性之间关系密切，沉默*USP22*可抑制Wnt/β-catenin途径，抑制细胞干性，并提高PC细胞对顺铂的敏感性[4]。上述结果揭示了*USP22*与Wnt/β-catenin途径之间的调控关联，*USP22*的抑制使Wnt/β-catenin途径失活，靶向*USP22*/Wnt/β-catenin轴相关因子将有助于癌症患者的个体化治疗。

3.2 PI3K/Akt通路

磷酸肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt信号通路是一种重要的致癌通路，在癌症发生的多个方面(包括细胞存活、代谢、转移和血管生成[48-49])起作用。PI3K有三类，I类PI3K合成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸，II类PI3K产生磷脂酰肌醇3-磷酸和磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸，III类PI3K产生磷脂酰肌醇3-磷酸[50]，所有类别的PI3K是介导多个细胞过程的关键参与者。活化的PI3K被募集到质膜上，催化磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸的5'-羟基磷酸化，产生信使分子PIP3，PIP3在质膜上积累以募集下游效应蛋白，如丝氨酸–苏氨酸激酶，通过激活下游效应器控制不同的细胞功能并决定细胞命运[51-52]。PI3K/Akt还可与其他分子广泛串扰形成相互依赖的信号网络，增强细胞增殖、迁移、侵袭能力和治疗耐药性[53]。已有越来越多的证据证明了PI3K/Akt信号通路在癌症进展中的重要作用。有研究表明，*USP22*对于正常发育和肿瘤发生的多种信号转导途径很重要，单独的*USP22*过表达不是致癌的，癌症的发生是由包括PI3K/Akt在内的多条信号通路异常转导引起的[54]。该结果已在多项研究中得到了验证。ZHANG等[55]探讨了USP22在骨肉瘤(osteosarcoma, OS)细胞增殖、侵袭、生长和转移中的作用，同时深入研究了USP22作用于OS的相关机制，发现了PI3K/Akt信号通路在OS进展中的重要作用。PI3K可被癌基因激活，PI3K的激活有助于癌细胞的生长和存活；Akt是PI3K通路中的关键分子，在癌症中被激活后，影响各种下游靶点。*USP22*的下调不仅在体外抑制了OS细胞增殖、侵袭和EMT(E-钙黏蛋白表达量增加，N-钙黏蛋白和波形蛋白表达量降低)，还在体内抑制了OS肿瘤细胞的生长和转移，而PI3K/Akt的激活促进了*USP22*的过表达进而促进了OS的进展。也有学者研究了*USP22*在GC中致癌作用的机制，检测到了*USP22*过表达的GC细胞中有*SOS1*(SOS Ras/Rac guanine nucleotide exchange factor 1)基因的差异表达，SOS1通过催化GDP与GTP的转换来激活RAS，从而触发致癌的RAS/ERK和RAS/PI3K/Akt通路[56]，激活参与细胞增殖(c-myc)和细胞凋亡(BAD和Bcl-2)的下游效应因子。因此，USP22以转运蛋白SOS1依赖性方式调节GC细胞的生长和存活[57]。研究表明USP22与细胞生长、分化和增殖密切相关，USP22在人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)中的下调可导致细胞增殖减少，进而导致血管生成减少，血管舒张、收缩功能降低，同时也导致了胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)。 此过程涉及了PI3K/Akt信号通路相关基因的表达[58]，当USP22与KAT2B(一种细胞组蛋白乙酰转移酶)相互作用时，组蛋白赖氨酸残基乙酰化，导致细胞周期停滞。同时，KAT2B作为多种转录因子的乙酰转移酶，参与调节多种细胞进程，如细胞增殖、分化、凋亡和DNA损伤修复。上述研究证明，USP22/PI3K/Akt轴相关基因的过高或过低表达均会影响细胞及组织功能，且该轴在多个肿瘤中的研究已相对成熟，除上述所提到的肿瘤外，其在肺癌、结直肠癌、乳腺癌的研究中也有报道[59]。因此，靶向USP22/PI3K/Akt轴代表了肿瘤治疗中一种有前途的策略。

3.3 JAK-STAT通路

Janus激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路被认为是细胞中的中心通信节点之一[60]。该通路由配体–受体复合物、JAK和STAT组成。JAK家族中有4个成员：JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。STAT家族由7个成员(STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6[61])组成。JAK与细胞因子受体非共价结合，介导受体的酪氨酸磷酸化，并募集一种或多种STAT蛋白[62]。STAT蛋白是细胞质转录因子，在激活时易位到细胞核以调节靶基因的转录。STAT蛋白激活的下游基因促进了不同的生物学效应，如细胞周期、细胞凋亡等[63-64]。在JAK/STAT信号通路中已鉴定出50多种驱动细胞生长、分化和免疫反应的细胞因子和生长因子。这些因子与JAK/STAT通路协调参与各种癌症和自身免疫性疾病的发生发展[65]。*USP22*位于JAK-STAT信号通路的下游，被证明是协同RNA转录的重要介质，有助于JAK-STAT诱导基因的3′末端加工[10]。miR-30e-5p是一种肿瘤抑制因子[66]，研究发现，miR-30e-5p与*USP22*的3′UTR结合，负调控*USP22*介导的细胞增殖、细胞周期阻滞和细胞凋亡。miR-30e-5p和*USP22*的

表达模式相反，*USP22*通过去泛素化SIRT1负调控STAT信号转导和p53激活[67]，*USP22*过表达显著促进了SIRT1的表达并抑制了p53和pSTAT3的表达。相比之下，miR-30e-5p的过表达显著抑制了SIRT1的表达并促进了p53和pSTAT3的表达[68]。另外，JAK/STAT3和Wnt/β-catenin通路可促进两者共同靶基因的表达，对JAK/STAT3信号通路相关因子进行药物抑制可遏制Wnt/β-catenin介导的肿瘤生长和再生[68]。AO等[30]也得出了相似的结论，证明了*USP22*过表达通过去泛素化SIRT3下调了STAT1的乙酰化水平[30]。如上所述，*USP22*是JAK/STAT3信号通路的新调节因子，*USP22*可通过介导STAT1/JAK/STAT3信号转导来促进肿瘤发生，深入研究两者之间的串扰机制将为肿瘤的靶向治疗提供新思路。

3.4 MAPK通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径是一种经典的信号转导途径，调节细胞生长的各个方面，并且在疾病进展中经常被观察到[69]。MAPK途径的激活是响应丝裂原刺激的主要下游事件。MAPK包括3个活化亚组：细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)、p38 MAPK和c-Jun N末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)。MAPK通路的激活是有丝分裂原刺激的主要下游事件，参与调节多种细胞反应，包括细胞增殖、分化、存活、炎症反应甚至细胞死亡[70]。p38 MAPK作用于*USP22*的上游，通过影响*USP22*启动子的活性参与*USP22*转录的调节，并在*USP22*转录中起负作用[71]，p38 MAPK激酶6(mitogen-activated protein kinase kinase 6, MKK6)是p38 MAPK的上游激活剂，是*USP22*转录的上游负调节因子，可导致*USP22* mRNA表达量降低。同时，p38 MAPK被几种抗癌试剂激活后，通过磷酸化激活相关信号分子，参与各种细胞过程的调节[72,73-75]。据报道，*USP22*可以促进视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)的发展，p38 MAPK通过抑制*USP22*的表达，从而抑制RB细胞的增殖、迁移和侵袭，并促进细胞凋亡[76]。SIRT1是一种NAD^+依赖性组蛋白脱乙酰酶，是*USP22*的已知底物，是高度保守的哺乳动物Sirtuins家族的成员，是调节肿瘤中EMT的关键代谢传感器，通过与SAGA复合体中的*USP22*结合，使USP22的组蛋白或非组蛋白结构去乙酰化[77]，在多种生物过程如细胞存活、细胞凋亡和肿瘤进展中发挥重要作用[78]。*USP22*也可以通过去泛素化酶功能稳定和促进SIRT1的表达，SIRT1通过在硬化蛋白(Sclerostin, *Sost*)基因启动子的赖氨酸9处使组蛋白3去乙酰化来直接负调控*SOST*基因表达[79]，而SOST可抑制RB的发生。因此，*USP22*的过表达可以逆转p38 MAPK对RB细胞的影响[80]。KUANG等[54]在*USP22*过表达小鼠的乳腺上皮细胞中观察到影响乳腺上皮细胞迁移的信号级联失调及ERK/MAPK等信号途径的活化，该研究仅局限于乳腺中观察到的乳腺过度分支，因为ERK的过度激活与青春期后乳腺的分支表型增加有关，而*USP22*过表达是否会影响其他器官的分支模式，仍未见报道。目前的证据清楚地表明，顺铂通过p38 MAPK途径抑制*USP22*基因的表达[71]，而MAPK通路是癌症治疗的可行靶标，因此，我们推测MAPK通路联合*USP22*的靶向治疗，将改变癌细胞对靶向治疗和化疗的反应，未来需要更谨慎和合乎逻辑的研究来支持MAPK通路和*USP22*联合抑制治疗的有前途的临床应用。

3.5 TGF-β通路

转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β)家族蛋白由33个基因在哺乳动物细胞中编码，该家族蛋白以同源二聚体或异二聚体的形式分泌并发挥作用，控制着多细胞真核生物中大多数(不是全部)谱系的细胞分化以及细胞和组织生理学的许多方面。TGF-β家族信号转导的失调导致个体发育异常和疾病[81]。TGF-β是许多细胞功能的主要调节因子[82]，可调控细胞死亡、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白的表达、细胞的运动和侵袭，以及细胞代谢。因此，TGF-β蛋白家族得到了大量学者的广泛关注[83]。研究表明，*USP22*的缺失或过表达可导致细胞表型变化，这些表型变化源于异常基因的表达和包括致癌TGF-β在内的异常信号的转导[84]。在缺氧条件下，缺氧诱导因子α(hypoxia-inducible factor-alpha, HIF-α)稳定诱导*USP22*表达，激活mTOR及相关转录程序，促进细胞适应低氧水平，维持Foxp3水平，从而降低机体的抗肿瘤免疫力[85]。在心脏中，*USP22*是HIF-1α去泛素化的重要调节因子，可以促进HIF-1α泛素化。当HIF-1α有效下调时，心肌细胞中的TAK1在mRNA和蛋白水平上的表达均受到显著抑制，其下游调节因子(ERK1/2、p38、JNK1/2)水平也相应降低。因此，*USP22*表达的下调显著缓解了压力超负荷、肥厚性心脏和心肌细胞肥大[86]。研究表明，去泛素酶可调

控TGF-β信号通路的去泛素化[59], *USP22*的上调可激活TGF-β受体信号转导, 增加碱性螺旋–环–螺旋和亮氨酸–拉链转录因子激活增强子结合蛋白4(activating enhancer-binding protein 4, AP4)表达, 激活EMT, 提高TGF-β在体外和体内促进CRC转移的能力, 特别是CRC的迁移和侵袭能力[87-88]。*USP22*作为一种癌基因, 在许多癌症中表达上调。在卵巢癌中发现*USP22*通过与TGF-β协同调控下游细胞信号通路, 诱导G_1期细胞周期停滞, 从而抑制细胞增殖, 产生促癌作用[89]。据报道, *USP22*可增强SIRT1蛋白的稳定性, 而SIRT1通过激活c-Myc来促进*USP22*的表达, 两者之间形成了正向调节环[90-91]。也有研究发现, TGF-β/Smad通路可诱发ECM成分的生成并触发肾纤维化, 通过激活SIRT1进而抑制TGF-β/Smad级联反应[92]。总之, USP22介导的TGF-β通路在癌症中的作用机制相当复杂, 两者对表观遗传修饰的调控机制仍需进一步探索。

3.6 NF-κB通路

核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)转录因子家族被认为是炎症过程的中枢介质, 也是先天性和适应性免疫反应的关键参与者。NF-κB的活化在癌症进展中是一种普遍现象, 该过程主要由TME中的炎性细胞因子驱动。在所有恶性肿瘤中, NF-κB以细胞类型特异性的方式起作用[93]。通过对NF-κB信号通路的研究, 发现泛素化修饰在NF-κB信号通路的激活中起关键作用[94]。在一项角膜炎机制的研究中发现, *USP22*的沉默显著延缓了绿脓杆菌介导的角膜炎的进展, 并减少了绿脓杆菌感染诱导的促炎细胞因子的产生, 在该过程中他们同时检测到了NF-κB信号通路的活化, 因此推测*USP22*可能影响了NF-κB信号通路的激活, 进而诱发了促炎反应[95], 同时也检测到了肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)的参与, 证明了*USP22*对NF-κB信号通路的影响是多种基因共同作用的结果。也有研究表明, *USP22*可能通过DUB依赖性方式直接或间接调节其他E3泛素连接酶的活性来影响受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)修饰, 从而负调控NF-κB通路, 控制坏死性凋亡细胞凋亡。与*USP22*过表达维持SIRT1去泛素化和c-Myc提高细胞凋亡抗性相比[96], *USP22*的新型促坏死性凋亡功能更能表明*USP22*的高度特异性。上述两种理论描述了*USP22*在细胞命运控制中的双重作用, 但*USP22*对坏死性凋亡的影响很可能与*USP22*介导的基因转录全局变化无关, 且目前尚不清楚RIPK3的激活是否直接或间接由USP22介导, 尽管如此, 这些发现进一步阐明了去泛素化酶在控制坏死性凋亡和细胞命运中的作用, 为USP22如何调控信号通路相关因子以介导细胞的坏死性凋亡提供了新见解[8]。因此, *USP22*与NF-κB协同参与疾病进展的过程涉及多方面因素的协同作用, 且NF-κB复杂的生物学功能使得针对NF-κB通路的靶向治疗成为一个挑战。因此, 未来应致力于NF-κB信号通路和USP22之间的作用机制研究, 为肿瘤的靶向治疗或联合治疗提供新思路。

4 总结与展望

癌症患者的发病率逐年增加, 但目前仍没有确切的治疗方法以减轻癌症造成的社会和经济负担。当前癌症的研究主要集中在癌症的主要特征即治疗耐药性方面。且越来越多的科学家已经开始调查癌症治疗耐药性背后的原因, 根据这些原因, 发现了一些癌基因(肿瘤标志物)、肿瘤抑制因子、信号通路以及参与这些信号通路的相关因子等。因此, 从因子到通路的研究是一个逐渐递进、逐渐深入的过程, 从发现*USP22*作为肿瘤干细胞标志物, 参与肿瘤进展、预后, 到*USP22*表达机制的研究, 此过程证明了癌症单药治疗局限性和耐药性的突破, 为进一步开发应用较低剂量且具有更少副作用的肿瘤治疗药物提供了新希望。由于体外纯化的USP22蛋白缺乏催化活性, 导致高通量药物筛选困难, 因此应用计算机辅助药物设计(computer aided drug design, CADD)开发*USP22*特异性小分子抑制剂, 构建*USP22*模型, 进行分子动力学模拟和聚类分析, 为药物筛选提供了有利条件, 也为*USP22*靶向治疗增强抗肿瘤免疫应答提供了基本原理。未来还需要着力于*USP22*、信号通路、CADD三者协调调控肿瘤进展的研究, 为肿瘤治疗提供新策略。

参考文献 (References)

[1] ABBASZADEH Z, ÇEŞMELI S, BIRAY AVCı Ç. Crucial players in glycolysis: cancer prog [J]. Gene, 2020, 726: 144158.

[2] SCHABATH M B, COTE M L. Cancer progress and priorities: lung cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(10): 1563-79.

[3] JIANG S, SONG C, GU X, et al. Ubiquitin-specific peptidase 22 contributes to colorectal cancer stemness and chemoresistance via Wnt/β-Catenin pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(4): 1412-22.

[4] LI Z, HUANG X, HU W, et al. Down-regulation of USP22 reduces cell stemness and enhances the sensitivity of pancreatic cancer cells to cisplatin by inactivating the Wnt/β-catenin pathway [J]. Tissue Cell, 2022, 77: 101787.

[5] DI Q, ZHAO X, TANG H, et al. USP22 suppresses the NLRP3 inflammasome by degrading NLRP3 via ATG5-dependent autophagy [J]. Autophagy, 2023, 19(3): 873-85.

[6] ABDUL REHMAN S A, KRISTARIYANTO Y A, CHOI S Y, et al. MINDY-1 is a member of an evolutionarily conserved and structurally distinct new family of deubiquitinating enzymes [J]. Mol Cell, 2016, 63(1): 146-55.

[7] WANG Y, SUN Q, MU N, et al. The deubiquitinase USP22 regulates PD-L1 degradation in human cancer cells [J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 112.

[8] ROEDIG J, KOWALD L, JURETSCHKE T, et al. USP22 controls necroptosis by regulating receptor-interacting protein kinase 3 ubiquitination [J]. EMBO Rep, 2021, 22(2): e50163.

[9] XIN R Q, LI W B, HU Z W, et al. MiR-329-3p inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and migration through USP22-Wnt/β-Catenin pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(19): 9932-9.

[10] 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): 842-54.

[11] GENNARO V J, STANEK T J, PECK A R, et al. Control of CCND1 ubiquitylation by the catalytic SAGA subunit USP22 is essential for cell cycle progression through G1 in cancer cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(40): E9298-E307.

[12] NING Z, GUO X, LIU X, et al. USP22 regulates lipidome accumulation by stabilizing PPARγ in hepatocellular carcinoma [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2187.

[13] ARIZMENDI-IZAZAGA A, NAVARRO-TITO N, JIMÉNEZ-WENCES H, et al. Metabolic reprogramming in cancer: role of HPV 16 variants [J]. Pathogens, 2021, 10(3): 347.

[14] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. Science, 2020, 368(6487): eaaw5473.

[15] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. Trends Cell Biol, 2019, 29(3): 212-26.

[16] WANG G, QIN S, ZAYAS J, et al. 4-hydroxytamoxifen enhances sensitivity of estrogen receptor α-positive breast cancer to docetaxel in an estrogen and ZNF423 SNP-dependent fashion [J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 175(3): 567-78.

[17] KIM D, HONG A, PARK H I, et al. Deubiquitinating enzyme USP22 positively regulates c-Myc stability and tumorigenic activity in mammalian and breast cancer cells [J]. J Cell Physiol, 2017, 232(12): 3664-76.

[18] LI J, GAO R, ZHANG J. USP22 contributes to chemoresistance, stemness, and EMT phenotype of triple-negative breast cancer cells by egulating the warburg effect via c-Myc deubiquitination [J]. Clin Breast Cancer, 2023, 23(2): 162-75.

[19] FENG T, LING S, XU C, et al. Ubiquitin-specific peptidase 22 in cancer [J]. Cancer Lett, 2021, 514: 30-7.

[20] GUO J, ZHAO J, FU W, et al. Immune evasion and drug resistance mediated by USP22 in cancer: novel targets and mechanisms [J]. Front Immunol, 2022, 13: 918314.

[21] CORTEZ J T, MONTAUTI E, SHIFRUT E, et al. CRISPR screen in regulatory T cells reveals modulators of Foxp3 [J]. Nature, 2020, 582(7812): 416-20.

[22] RAMACHANDRAN S, HADDAD D, LI C, et al. The SAGA deubiquitination module promotes DNA repair and class switch recombination through ATM and DNAPK-mediated γH2AX formation [J]. Cell Rep, 2016, 15(7): 1554-65.

[23] YOUNG M J, HSU K C, LIN T E, et al. The role of ubiquitin-specific peptidases in cancer progression [J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 42.

[24] HUANG L, HU C, CAO H, et al. MicroRNA-29c increases the chemosensitivity of pancreatic cancer cells by inhibiting USP22 mediated autophagy [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(2): 747-58.

[25] LI J, YUAN S, NORGARD R J, et al. Tumor cell-intrinsic USP22 suppresses antitumor immunity in pancreatic cancer [J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(3): 282-91.

[26] ATALA A. Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance [J]. J Urol, 2017, 198(1): 102-4.

[27] MU P, ZHANG Z, BENELLI M, et al. SOX2 promotes lineage plasticity and antiandrogen resistance in TP53- and RB1-deficient prostate cancer [J]. Science, 2017, 355(6320): 84-8.

[28] KOBAYASHI T, IWAMOTO Y, TAKASHIMA K, et al. Deubiquitinating enzymes regulate Hes1 stability and neuronal differentiation [J]. FEBS J, 2015, 282(13): 2411-23.

[29] XIAO H, TIAN Y, YANG Y, et al. USP22 acts as an oncogene by regulating the stability of cyclooxygenase-2 in non-small cell lung cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 460(3): 703-8.

[30] AO N, LIU Y, FENG H, et al. Ubiquitin-specific peptidase USP22 negatively regulates the STAT signaling pathway by deubiquitinating SIRT1 [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 33(6): 1863-75.

[31] SCHRECENGOST R S, DEAN J L, GOODWIN J F, et al. USP22 regulates oncogenic signaling pathways to drive lethal cancer progression [J]. Cancer Res, 2014, 74(1): 272-86.

[32] ZHOU X, GAN L, LIU J, et al. Pirarubicin reduces USP22 expression by inhibiting CREB-1 phosphorylation in HeLa cells [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(5): 4230-6.

[33] MORGAN M, IKENOUE T, SUGA H, et al. Potent macrocycle inhibitors of the human SAGA deubiquitinating module [J]. Cell Chem Biol, 2022, 29(4): 544-54,e4.

[34] MONTAUTI E, WEINBERG S E, CHU P, et al. A deubiquitination module essential for T_{reg} fitness in the tumor microenvironment [J]. Sci Adv, 2022, 8(47): eabo4116.

[35] ZHANG Y, SONG J, ZHOU Y, et al. Discovery of selective and potent USP22 inhibitors via structure-based virtual screening and bioassays exerting anti-tumor activity [J]. Bioorg Chem, 2023, 141: 106842.

[36] LIU J, XIAO Q, XIAO J, et al. Wnt/β-catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 3.

[37] MOHAMMED M K, SHAO C, WANG J, et al. Wnt/β-catenin signaling plays an ever-expanding role in stem cell self-renewal, tumorigenesis and cancer chemoresistance [J]. Genes Dis, 2016, 3(1): 11-40.
[38] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/β-Catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. Cell, 2017, 169(6): 985-99.
[39] PERUGORRIA M J, OLAIZOLA P, LABIANO I, et al. Wnt-β-catenin signalling in liver development, health and disease [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(2): 121-36.
[40] SKRONSKA-WASEK W, MUTZE K, BAARSMA H A, et al. Reduced frizzled receptor 4 expression prevents WNT/β-Catenin-driven alveolar lung repair in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(2): 172-85.
[41] JOHNSEN J I, WICKSTRÖM M, BARYAWNO N. Wingless/β-catenin signaling as a modulator of chemoresistance in cancer [J]. Mol Cell Oncol, 2016, 3(2): e1131356.
[42] MIAO D, WANG Y, JIA Y, et al. ZRANB1 enhances stem-cell-like features and accelerates tumor progression by regulating Sox9-mediated USP22/Wnt/β-catenin pathway in colorectal cancer [J]. Cell Signal, 2022, 90: 110200.
[43] ZHANG J, WANG H, WU J, et al. GALNT1 enhances malignant phenotype of gastric cancer via modulating CD44 glycosylation to activate the Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(16): 6068-83.
[44] LI L, LIU P, HE C, et al. miRNA-223-3p regulates ECT2 to promote proliferation, invasion, and metastasis of gastric cancer through the Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(1): 121-34.
[45] CHATTERJEE A, PAUL S, BISHT B, et al. Advances in targeting the WNT/β-catenin signaling pathway in cancer [J]. Drug Discov Today, 2022, 27(1): 82-101.
[46] DENG T, ZHONG P, LOU R, et al. RNF220 promotes gastric cancer growth and stemness via modulating the USP22/Wnt/β-catenin pathway [J]. Tissue Cell, 2023, 83: 102123.
[47] HIRAOKA K, HAYASHI T, KANEKO R, et al. SOX9-mediated upregulation of LGR5 is important for glioblastoma tumorigenicity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 460(2): 216-21.
[48] FRUMAN D A, CHIU H, HOPKINS B D, et al. The PI3K pathway in human disease [J]. Cell, 2017, 170(4): 605-35.
[49] ASHRAFIZADEH M, NAJAFI M, ANG H L, et al. PTEN, a barrier for proliferation and metastasis of gastric cancer cells: from molecular pathways to targeting and regulation [J]. Biomedicines, 2020, 8(8): 264.
[50] YU X, LONG Y C, SHEN H M. Differential regulatory functions of three classes of phosphatidylinositol and phosphoinositide 3-kinases in autophagy [J]. Autophagy, 2015, 11(10): 1711-28.
[51] INOKI K, LI Y, ZHU T, et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling [J]. Nat Cell Biol, 2002, 4(9): 648-57.
[52] GARAMI A, ZWARTKRUIS F J, NOBUKUNI T, et al. Insulin activation of Rheb, a mediator of mTOR/S6K/4E-BP signaling, is inhibited by TSC1 and 2 [J]. Mol Cell, 2003, 11(6): 1457-66.
[53] DENG S, LEONG H C, DATTA A, et al. PI3K/AKT signaling tips the balance of cytoskeletal forces for cancer progression [J]. Cancers, 2022, 14(7): 1652.
[54] KUANG X, MCANDREW M J, MUSTACHIO L M, et al. Usp22 overexpression leads to aberrant signal transduction of cancer-related pathways but is not sufficient to drive tumor formation in mice [J]. Cancers, 2021, 13(17): 4276.
[55] ZHANG D, JIANG F, WANG X, et al. Downregulation of ubiquitin-specific protease 22 inhibits proliferation, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in osteosarcoma cells [J]. Oncol Res, 2017, 25(5): 743-51.
[56] HILLIG R C, SAUTIER B, SCHROEDER J, et al. Discovery of potent SOS1 inhibitors that block RAS activation via disruption of the RAS-SOS1 interaction [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(7): 2551-60.
[57] LIM C, XU J C, CHEN T Y, et al. Ubiquitin-specific peptide 22 acts as an oncogene in gastric cancer in a son of sevenless 1-dependent manner [J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 45.
[58] LIU Z, WANG J, GAO Y, et al. USP22 regulates the formation and function of placental vasculature during the development of fetal growth restriction [J]. Placenta, 2021, 111: 19-25.
[59] HU J, YANG D, ZHANG H, et al. USP22 promotes tumor progression and induces epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma [J]. Lung Cancer, 2015, 88(3): 239-45.
[60] HU X, LI J, FU M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 402.
[61] OWEN K L, BROCKWELL N K, PARKER B S. JAK-STAT signaling: a double-edged sword of immune regulation and cancer progression [J]. Cancers, 2019, 11(12): 2002.
[62] AITTOMÄKI S, PESU M. Therapeutic targeting of the Jak/STAT pathway [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014, 114(1): 18-23.
[63] BANERJEE S, BIEHL A, GADINA M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects [J]. Drugs, 2017, 77(5): 521-46.
[64] VILLARINO A V, KANNO Y, O'SHEA J J. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system [J]. Nat Immunol, 2017, 18(4): 374-84.
[65] XIN P, XU X, DENG C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106210.
[66] PAN J Y, ZHANG F, SUN C C, et al. miR-134: a human cancer suppressor [J]? Mol Ther Nucleic Acids, 2017, 6: 140-9.
[67] DING F, BAO C, TIAN Y, et al. USP22 promotes NSCLC tumorigenesis via MDMX up-regulation and subsequent p53 inhibition [J]. Int J Mol Sci, 2014, 16(1): 307-20.
[68] XU G, CAI J, WANG L, et al. MicroRNA-30e-5p suppresses non-small cell lung cancer tumorigenesis by regulating USP22-mediated Sirt1/JAK/STAT3 signaling [J]. Exp Cell Res, 2018, 362(2): 268-78.
[69] LEE S, RAUCH J, KOLCH W. Targeting MAPK signaling in cancer: mechanisms of drug resistance and sensitivity [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 1102.
[70] BOUTROS T, CHEVET E, METRAKOS P. Mitogen-activated protein (MAP) kinase/MAP kinase phosphatase regulation: roles in cell growth, death, and cancer [J]. Pharmacol Rev, 2008, 60(3): 261-310.
[71] XIONG J, GONG Z, ZHOU X, et al. p38 mitogen-activated protein kinase inhibits USP22 transcription in HeLa cells [J]. Biomed Rep, 2015, 3(4): 461-7.
[72] RINI J, ANBALAGAN M. IGF2BP1: a novel binding protein of p38 MAPK [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 435(1/2): 133-40.
[73] HERNÁNDEZ LOSA J, PARADA COBO C, GUINEA VINIEG-

RA J, et al. Role of the p38 MAPK pathway in cisplatin-based therapy [J]. Oncogene, 2003, 22(26): 3998-4006.

[74] QI K, LI Y, LI X, et al. Id4 promotes cisplatin resistance in lung cancer through the p38 MAPK pathway [J]. Anticancer Drugs, 2016, 27(10): 970-8.

[75] ROY S, ROY S, KAR M, et al. Role of p38 MAPK in disease relapse and therapeutic resistance by maintenance of cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma [J]. J Oral Pathol Med, 2018, 47(5): 492-501.

[76] LIU H, ZHOU M. Antitumor effect of Quercetin on Y79 retinoblastoma cells via activation of JNK and p38 MAPK pathways [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 531.

[77] TIAN Y, TANG B, WANG C, et al. Operative ubiquitin-specific protease 22 deubiquitination confers a more invasive phenotype to cholangiocarcinoma [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(7): 678.

[78] KOGA T, SUICO M A, SHIMASAKI S, et al. Endoplasmic reticulum (ER) stress induces sirtuin 1 (SIRT1) expression via the PI3K-Akt-GSK3β signaling pathway and promotes hepatocellular injury [J]. J Biol Chem, 2015, 290(51): 30366-74.

[79] COHEN-KFIR E, ARTSI H, LEVIN A, et al. Sirt1 is a regulator of bone mass and a repressor of Sost encoding for sclerostin, a bone formation inhibitor [J]. Endocrinology, 2011, 152(12): 4514-24.

[80] HUANG X, WAN J, LIU F, et al. P38 mitogen-activated protein kinase protects against retinoblastoma through regulating USP22/SIRT1/SOST axis [J]. Front Oncol, 2022, 12: 781247.

[81] DERYNCK R, BUDI E H. Specificity, versatility, and control of TGF-β family signaling [J]. Sci Signal, 2019, 12(570): eaav5183.

[82] LARSON C, ORONSKY B, CARTER C A, et al. TGF-beta: a master immune regulator [J]. Expert Opin Ther Targets, 2020, 24(5): 427-38.

[83] MORIKAWA M, DERYNCK R, MIYAZONO K. TGF-β and the TGF-β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(5): a021873.

[84] KOUTELOU E, WANG L, SCHIBLER A C, et al. USP22 controls multiple signaling pathways that are essential for vasculature formation in the mouse placenta [J]. Development, 2019, 146(4): dev174037.

[85] WESTENDORF A M, SKIBBE K, ADAMCZYK A, et al. Hypoxia enhances immunosuppression by inhibiting $CD4^+$ effector T cell function and promoting treg activity [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(4): 1271-84.

[86] JIANG Y N, YANG S X, GUAN X, et al. Loss of USP22 alleviates cardiac hypertrophy induced by pressure overload through HiF1-α-TAK1 signaling pathway [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2023, 1869(8): 166813.

[87] IMAMURA T, OSHIMA Y, HIKITA A. Regulation of TGF-β family signalling by ubiquitination and deubiquitination [J]. J Biochem, 2013, 154(6): 481-9.

[88] LI Y, YANG Y, LI J, et al. USP22 drives colorectal cancer invasion and metastasis via epithelial-mesenchymal transition by activating AP4 [J]. Oncotarget, 2017, 8(20): 32683-95.

[89] JI M, SHI H, XIE Y, et al. Ubiquitin specific protease 22 promotes cell proliferation and tumor growth of epithelial ovarian cancer through synergy with transforming growth factor β1 [J]. Oncol Rep, 2015, 33(1): 133-40.

[90] HUANG K P, CHEN C, HAO J, et al. AGEs-RAGE system down-regulates Sirt1 through the ubiquitin-proteasome pathway to promote FN and TGF-β1 expression in male rat glomerular mesangial cells [J]. Endocrinology, 2015, 156(1): 268-79.

[91] LI L, OSDAL T, HO Y, et al. SIRT1 activation by a c-MYC oncogenic network promotes the maintenance and drug resistance of human FLT3-ITD acute myeloid leukemia stem cells [J]. Cell Stem Cell, 2014, 15(4): 431-46.

[92] MA T T, MENG X M. TGF-β/Smad and renal fibrosis [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 347-64.

[93] POMA P. NF-κB and disease [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9181.

[94] HAYDEN M S, GHOSH S. Shared principles in NF-kappaB signaling [J]. Cell, 2008, 132(3): 344-62.

[95] CHEN D, SONG D, MA Y, et al. USP22 promotes pro-inflammatory responses in *Pseudomonas aeruginosa*-induced keratitis by targeting TRAF6 [J]. Mol Med Rep, 2022, 25(5): 149.

[96] LIANG J X, NING Z, GAO W, et al. Ubiquitin-specific protease 22-induced autophagy is correlated with poor prognosis of pancreatic cancer [J]. Oncol Rep, 2014, 32(6): 2726-34.