中国细胞生物学学报 Chinese Journal of Cell Biology 2024, 46(12): 2137–2145
DOI: 10.11844/cjcb.2024.12.0014
CSTR: 32200.14.cjcb.2024.12.0014

CYLD在肿瘤相关信号通路中的作用机制研究

班冰冰　魏成　王成*
(兰州大学第二医院, 兰州 730030)

摘要　去泛素化酶家族成员参与调控多种细胞信号转导及代谢过程, 其异常表达或活性改变与肿瘤等多种疾病的发展密切相关。肿瘤抑制因子(cylindromatosis, CYLD)在多种肿瘤中低表达, 并且是去泛素化酶家族成员之一。它能够去除特定蛋白上的泛素链, 对细胞内NF-κB、Wnt、JNK等多种信号通路进行调节, 影响细胞的生长、分化和凋亡等过程, 其表达异常与多种癌症及遗传性疾病相关。近年来报道了大量有关CYLD在各种肿瘤进展中作用方式的研究, 该文对CYLD在主要相关信号通路中的研究及其对肿瘤的影响进行综述。

关键词　CYLD; 信号通路; 去泛素化酶; 肿瘤; 肿瘤抑制因子

Study on the Mechanism of CYLD in Tumor-Related Signaling Pathway

BAN Bingbing, WEI Cheng, WANG Cheng*
(*Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China*)

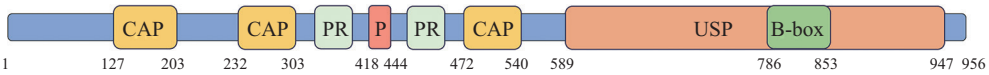
Abstract　Members of the deubiquitinating enzyme family are involved in the regulation of a variety of cellular signal transduction and metabolic processes, and their aberrant expression or altered activity is closely related to the development of tumors and other diseases. The tumor suppressor CYLD (cylindromatosis) is lowly expressed in a variety of tumors and is a member of the deubiquitinating enzyme family. It can remove the ubiquitin chain on specific proteins, regulate various intracellular signaling pathways such as NF-κB, Wnt, JNK and so on, and affect the processes of cell growth, differentiation and apoptosis, and its aberrant expression has been associated with a variety of cancers and hereditary diseases. In recent years, a large number of studies on the mode of action of CYLD in the progression of various tumors have been reported, and this article provides an overview of the study of CYLD in the main relevant signaling pathways and its effects on tumors.

Keywords　CYLD; signaling pathway; deubiquitinating enzymes; tumor; tumor suppressor

肿瘤抑制因子(cylindromatosis, CYLD)最初是在家族性圆柱状瘤病中作为突变基因被发现的[1], 后来发现CYLD在多种肿瘤中出现突变或低表达且以不同方式促进了肿瘤的发展, 如*CYLD* mRNA在乳腺癌组织中的表达较正常组织显著降低, 并可能通过提升NF-κB激活水平促进乳腺癌转移[2]。CYLD在肿瘤中的表达水平往往影响着病人的预后水平, 例如KINOSHITA等[3]将肝细胞癌患者的临床组织样本分成低CYLD表达组和高CYLD表达组, 研究发现低CYLD表达组的患者拥有较高的血清甲胎蛋白值, 并表现出较差的总体存活率(P=0.040 6)。这些研究表明CYLD作为肿瘤抑制因子在许多肿瘤中低表达并影响肿瘤的进展, 探索CYLD在肿瘤中的作用机制, 对于开发新的肿瘤治疗靶点有着重要的临床意义。

CYLD编码的蛋白是一种去泛素化酶(deubiqui-

收稿日期: 2024-10-12　　接受日期: 2024-10-28
国家重点研发计划青年科学家项目(批准号: 2022YFA1305000)资助的课题
*通信作者。Tel: 13919951997, E-mail: wangchengxw123@sina.com
Received: October 12, 2024　　Accepted: October 28, 2024
This work was supported by the Young Scientists Fund of the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2022YFA1305000)
*Corresponding author. Tel: +86-13919951997, E-mail: wangchengxw123@sina.com



CYLD蛋白质的结构域。CYLD蛋白包含3个CAP-Gly重复序列(CAP, 黄色), 富含脯氨酸的片段(PR, 浅绿色), 1个磷酸化区域(P, 淡红色), 以及USP(或UCH)结构域(橙色), USP内的锌结合B-box结构域(绿色)。

Structural domain of CYLD proteins. CYLD protein contains three CAP-Gly repeat sequences (CAP, yellow), a proline-rich fragment (PR, light green), a phosphorylated region (P, light red), and USP (or UCH) structural domain (orange), with zinc-binding B-box domain (green).

图1 CYLD的结构域(根据参考文献[8]修改)

Fig.1 Structural domain of CYLD (modified from reference [8])

tinating enzyme, DUB), 属于最大的泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific protease, USP)家族[1]。CYLD通过其去泛素化酶活性, 可以特异性去除如NF-κB等许多信号通路中关键蛋白上的泛素链, 进而调控这些信号通路的活性, 对细胞增殖、分化及不同肿瘤的发生发展产生重要影响[4]。本文主要对*CYLD*基因的相关信号通路及其在肿瘤中发挥的作用进行综述, 并探讨其作为肿瘤治疗靶点的潜力。

1 CYLD的分子结构

泛素化修饰位点主要有能够使底物蛋白降解的K48和能够改变底物蛋白功能的K63两种[5], DUB通过水解泛素羧基末端的异肽键特异性去除底物蛋白相应位点上的泛素链, 调控细胞中众多的信号途径。去泛素化酶大致分为七个亚家族: USP/UBP家族、UCH家族、OTU家族、MJD家族、MINDY家族、ZUP1家族和JAMM/MPN家族[6]。CYLD属于去泛素化酶家族中最大的USP家族, 不过CYLD属于K63位点特异性去泛素化酶, 主要通过改变底物蛋白功能调控细胞内多条信号通路[4]。

CYLD定位于人类常染色体16q12-q13, 编码产物CYLD蛋白可特异性降解Lys63连接的泛素聚合物, 其由956个氨基酸残基组成, 突变后易导致头面部皮肤出现圆柱瘤、毛发上皮瘤和螺旋腺瘤[7]。CYLD由两种结构域组成: (1) 1个泛素特异蛋白酶结构域(USP结构域, 靠近C-端), 它是水解蛋白底物上63位赖氨酸相连多泛素链所必需的, 也是其作为肿瘤抑制因子的主要原因; (2) 3个细胞骨架相关蛋白甘氨酸富含结构域(cytoskeleton-associated protein glycine-rich domain, CAP-Gly domain, 靠近N-端), 与多种微管蛋白相互作用, 调节细胞运动和细胞骨架[1,8]。CYLD N-端CAP-GLY(C-G)结构域是与其他蛋白质相互作用的主要区域, 但是3个C-G结构域的作用并不相同, 前两个C-G结构域主要负责与微管蛋白相结合[9], 第三个C-G结构域以往被认为可与NF-κB必需调节分子(NF-κB essential modulator, NEMO)中富含脯氨酸的序列相互作用[10], 然而一项研究表明未富含脯氨酸序列的有丝分裂激酶Aurora-B催化结构域也可与第三个C-G结构域结合[11], 这反映出C-G结构域在与其他蛋白相互作用方面的多样性。此外, CYLD蛋白N-端还含有2个富含脯氨酸(proline-rich, PR)的基序, 能够与Src同源3(Src homology 3, SH3)结构域相互作用(图1)[10,12]。

2 CYLD对肿瘤相关信号分子通路的调控

2.1 CYLD在NF-κB信号通路中的功能

NF-κB信号通路涉及多种生物学过程, 包括免疫反应、炎症反应、细胞增殖和凋亡等, 被认为参与了癌症发生和发展的多个关键步骤[13]。CYLD在细胞中的主要作用是负性调控肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)介导的NF-κB激活。NF-κB家族包含5个转录因子: Rel A(p65)、Rel B、c-Rel、NF-κB1(p50)和NF-κB2(p52)[14]。NF-κB在静息状态下在细胞质中与NF-κB抑制剂(inhibitor of NF-κB, IκB)结合形成三聚体并受到它的抑制, 细胞接收到外界的刺激信号如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)会促使膜受体TNFR通过肿瘤坏死因子受体1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)相关死亡结构域蛋白(TNF receptor-associated death domain protein, TRADD)使下游分子如肿瘤坏死因子受体相关因子2(TNF receptor-associated factor 2, TRAF2)发生K63连接的多聚泛素化, 并通过下游信号分子激活包含IKKα、IKKβ和NEMO的IκB激酶复合体(IκB kinase complex, IKK)[15]。IKK蛋白在NF-κB信号转导中处于核心地位, 当其中NEMO亚基以K63连接的方式被多泛素化激活时, 下游IκB被磷酸化进而被降解, 释放p50和p65等NF-κB家族成员, NF-κB因而转运至细胞核, 并在细胞核中上调炎症因

子的转录[16]。事实上, 除了NEMO和TRAF2外, 涉及经典NF-κB通路激活的多个因子[如TAK1、TRAF6和受体相互作用蛋白1(receptor-interacting protein 1, RIP1)]都受到K63相连的多聚泛素链调控。RIP1发生多聚泛素化后能够募集TAK1复合物(包含TAK1、TAB1和TAB2)和IKK复合物, 而TAK1也依赖K63泛素链对IKKβ的激活[17]。

CYLD可能去除TRAF2、NEMO、TAK1、TRAF6和RIP1等分子上的多聚泛素链, 阻止IκB磷酸化, 从而抑制NF-κB信号通路[8,18-19]。此外, 非经典NF-κB通路中的关键分子IκB蛋白家族成员Bcl-3上K63位点的多聚泛素链被CYLD去除后, Bcl-3不再能移位至细胞核, 此通路也会被抑制[20]。正是由于CYLD在NF-κB信号通路调控中的关键作用, 当CYLD发生突变或缺失, 造成NF-κB信号通路过度激活时, 细胞异常增生甚至会发展成为肿瘤(图2)[21]。随着研究深入, 在肿瘤中可能与CYLD共同作用以影响NF-κB水平的其他因子也被发掘出来, 如NI等[22]发现miR-362-5p通过抑制CYLD表达激活NF-κB信号通路促进肝细胞癌生长和转移。一项关于结肠癌的研究发现, miR-181b在细胞内的水平减少能够增加CYLD的表达量, NF-κB活性减弱并抑制了结肠癌细胞的增殖[23]。类似地, 在膀胱癌中也发现KLHL21通过阻止CYLD泛素化降解来抑制NF-κB活化[24]。这些研究在不同肿瘤中进一步探索CYLD的上游调控机制与肿瘤发生的关系, 因此一个重要的研究方向是明确CYLD在不同肿瘤NF-κB通路中起主导作用的参与方式, 为研发恶性肿瘤的特异性靶向药物提供参考依据。CYLD还通过影响NF-κB介导了肿瘤的耐药性, 在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)患者中, CYLD表达的缺失与肿瘤侵袭性高和总体存活率低的临床特征显著相关[25], 并且之后SUENAGA等[26]又发现CYLD下调引起OSCC细胞系对顺铂耐药, 这种耐药性的产生正是由于CYLD减少了顺铂在细胞内的积累并通过NF-κB过度激活抑制了顺铂诱导的细胞凋亡。

2.2 CYLD在JNK信号通路中的功能

c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,

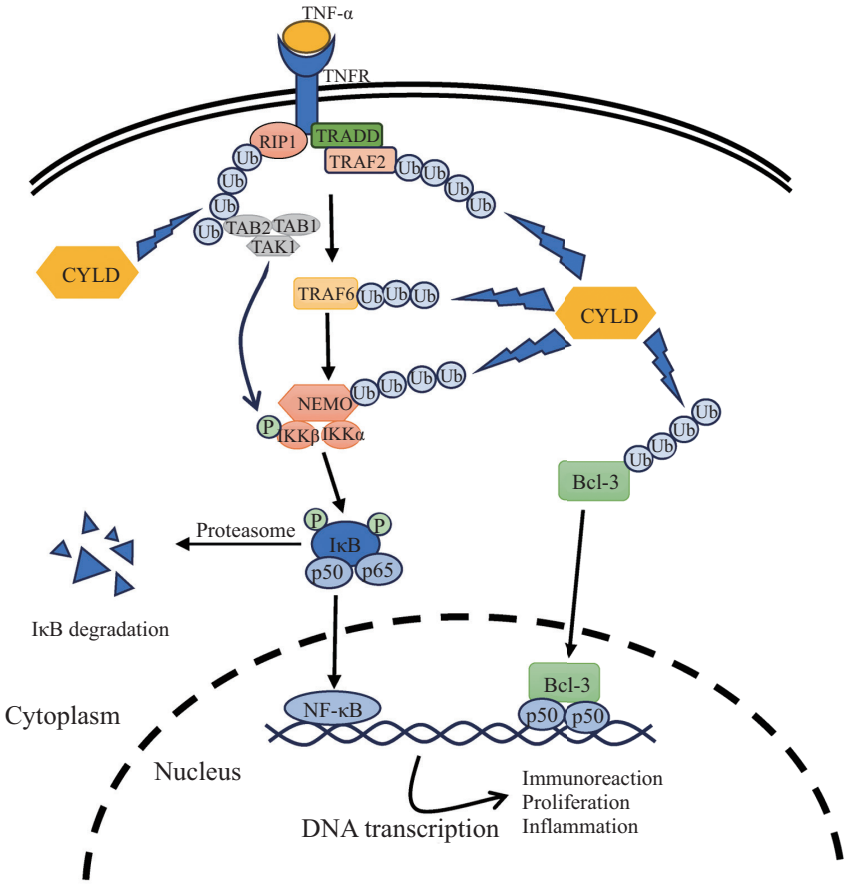


图2 CYLD对NF-κB激活的经典和非经典途径的调节

Fig.2 Regulation of classical and non-classical pathways of NF-κB activation by CYLD

JNK)属于丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)超家族，在细胞增殖和分化、应激反应、肿瘤形成等过程中均发挥重要作用[27-28]。MAPK信号通路激活主要经过3个级联酶促反应，即当细胞受到生长因子等外界信号刺激后，上游的MAPKKK如TAK1被激活，进而激活MAPKK如MKK4和MKK7, MKK4和MKK7可以协同作用通过磷酸化激活JNK, 包括JNK1、JNK2和JNK3, 随后JNK进入细胞核并磷酸化转录因子如c-Jun, 磷酸化后的c-Jun与Fos蛋白结合形成激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)转录因子复合物[29]。AP-1复合物调控多种基因的表达，影响细胞的增殖、分化和凋亡。

CYLD负向调节JNK信号通路的激活。在JNK信号通路中，CYLD通过去除MAPKKK(如TAK1)上的K63连接的泛素链，抑制激酶的活性，帮助细胞在应激反应后迅速终止JNK信号转导，防止过度的细胞反应[30]。除此之外，CYLD还可与E3连接酶Itch形成复合物，在裂解K63连接的泛素链后能催化Tak1发生Lys48连接的泛素化[31]，阻断TNF引起的炎症信号转导，由此可推测该复合物在JNK信号通路上可能也起到负向调控的作用。REILEY等[32]证明在免疫刺激下CYLD始终负向调节MKK7的激活，从而降低JNK信号通路的活化水平。TNF-α诱导的JNK信号通路激活需要TRAF2发生泛素化[33]，XUE等[34]通过敲除果蝇*CYLD*基因证明TRAF2泛素化水平增强，PANNEM等[35]随后发现这不仅促进了JNK1和AP-1的激活，还使细胞周期蛋白D1和原癌基因*c-MYC*表达水平增加，从而促进了肝癌细胞增殖和侵袭性生长。

ZHANG等[36]在CYLD缺陷小鼠中发现TRAF2和NEMO泛素化水平增加，导致JNK及NF-κB活性增强，同时该系小鼠拥有更高的结肠炎症和肿瘤发生率。研究显示慢性炎症能够促进肿瘤的发生和发展，如NF-κB通路的激活会提高炎症水平，进而促进肿瘤发生[37]。JNK通路可被应激和炎症细胞因子激活，抑制JNK通路可能通过降低炎症水平改善肿瘤微环境，从而抑制肿瘤的发生及进展[38]。此外，CYLD通过抑制JNK/AP-1和β1-整合素信号通路抑制了黑色素瘤的生长和发展，而恢复CYLD表达不仅在体外和体内均能延缓黑色素瘤的生长，还能显著降低其在体内的转移潜力(图3)[39]。这些研究结果强调了CYLD通过负向调控JNK信号通路在肿瘤抑制中的重要作用，然而JNK信号通路对于不同肿瘤可能分别具有促进或者抑制作用，对于通过靶向JNK信号通路而影响肿瘤进展的策略还需要通过大量的临床

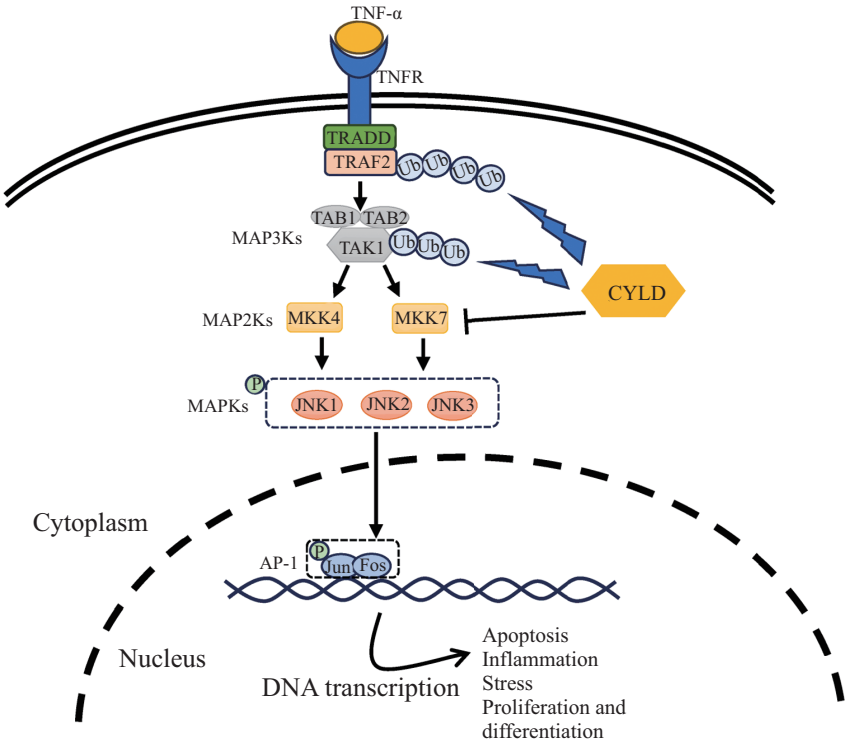


图3 CYLD对JNK信号通路激活的调节

Fig.3 Regulation of JNK signaling pathway activation by CYLD

试验证实其有效性和安全性[38]。

2.3 CYLD在Hh信号通路中的功能

刺猬(hedgehog, Hh)信号通路是一个高度保守的细胞间通讯系统，通过调控基因表达来控制细胞分裂、分化和迁移，在胚胎发育和组织稳态维持中起着重要作用[40]。Hh信号通路的激活首先从分泌细胞分泌Hh配体开始，主要有3种：Shh(sonic hedgehog)、Ihh(indian hedgehog)和Dhh(desert hedgehog)。Hh配体能够与跨膜受体Patched(包括PTCH1和PTCH2)结合，使PTCH受体发生构象变化解除对信号转导蛋白Smo(smoothened)的抑制，而Smo在细胞膜上聚集并被激活后解除融合抑制因子(suppressor of Fused, SuFu)对Gli家族锌指蛋白(Gli-family zinc finger, Gli)(如Gli1、Gli2和Gli3)的抑制，并促使被激活的Gli(activated Gli, Gli-Act)进入细胞核，结合特定的DNA序列，调控下游靶基因的表达[41]。Hh信号通路异常激活常导致肿瘤发生，如PTCH1和Smo突变后导致Hh信号通路持续激活，常见于基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)[42]。

CYLD的低表达或功能丧失可能导致Hh信号通路的持续激活，促进癌细胞的增殖和存活。BAUR等[43]报道了一项多发性家族性毛上皮瘤患者案例，使用Hedgehog通路抑制剂vismodegib治疗导致*Gli1* mRNA过表达的毛上皮瘤显著减小，研究猜测CYLD通过去除SuFu上的泛素链，增加SUFU的稳定性和抑制Gli转录因子的能力，但是还需要进一步研究证实。有趣的是，Hh/Gli信号通路还可以抑制CYLD的表达，KUPHAL等[44]发现在基底细胞癌中GLI1通过促进*Snail1*转录继而下调CYLD的表达并促进角质形成细胞的增殖和基底细胞癌的侵袭。这些研究提示，恢复CYLD的功能或靶向调控Hh信号通路，可能成为治疗这类肿瘤的有效策略(图4)。

2.4 CYLD在TGF-β信号通路中的功能

转化生长因子-β(transforming growth factors-β, TGF-β)信号通路在细胞增殖、分化、凋亡和基质重塑等多种生物学过程中发挥关键作用[45]。异常的TGF-β信号与多种疾病如癌症、纤维化和心血管疾病相关[46]。TGF-β信号通路的激活过程首先由TGF-β1、TGF-β2或TGF-β3等配体以二聚体形式结合到跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体即TGF-β受体II型(TGF-β receptor type II, TβRII)上面开始，随后TβRII与TGF-β受体I型(TGF-β receptor type I, TβRI)结合形成一个异二聚体复合物，TβRII磷酸化并激活TβRI，使其激酶活性增强。激活的TβRI磷酸化胞内信号转导分子R-Smads(主要是Smad2和Smad3)上的两个C-端丝氨酸残基，磷酸化后的R-Smads发生构象

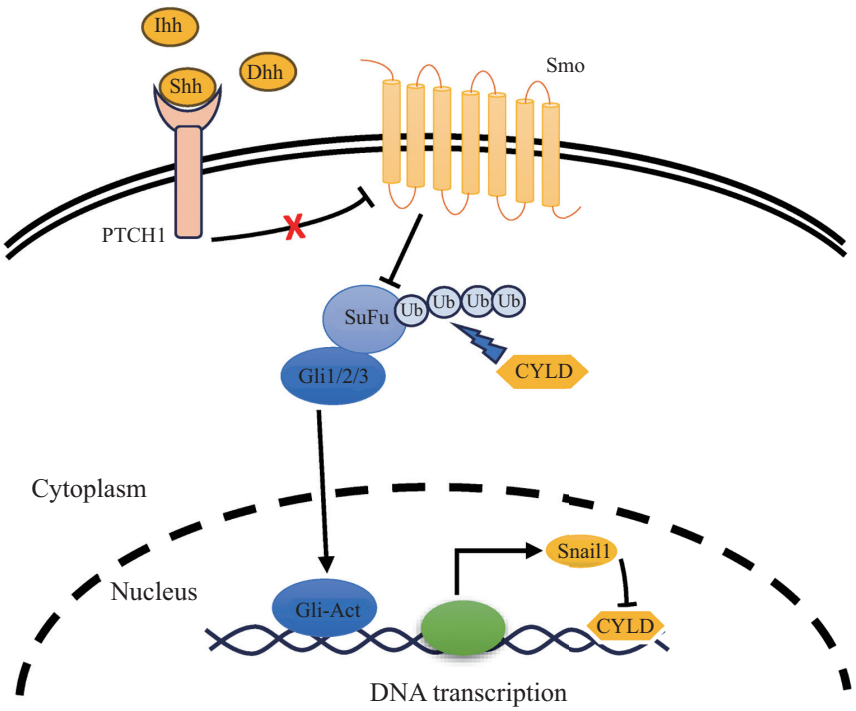


图4 CYLD对Hh信号通路激活的调节

Fig.4 Regulation of Hh signaling pathway activation by CYLD

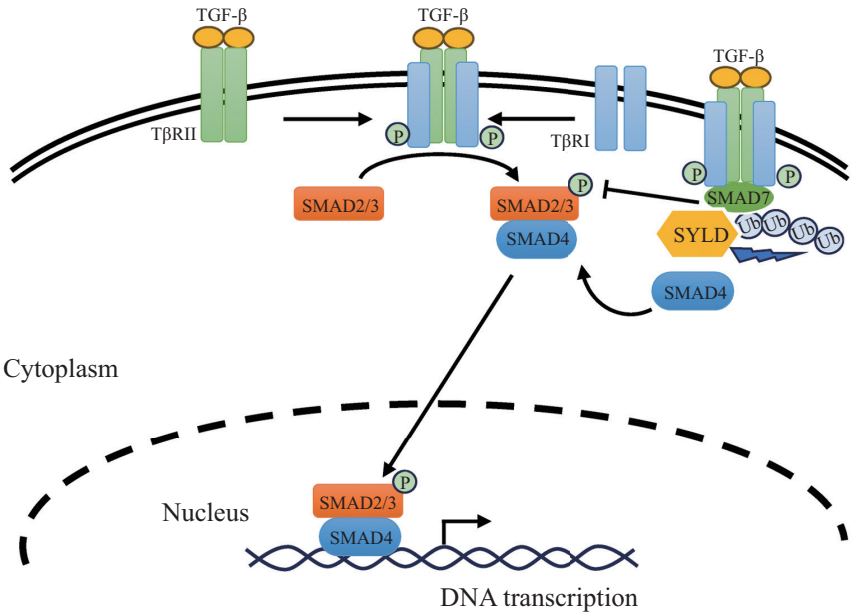


图5 CYLD对TGF-β信号通路激活的调节

Fig.5 Regulation of TGF-β signaling pathway activation by CYLD

变化并形成二聚体或寡聚体结构，这些结构可以与Smad4结合形成异源二聚体复合物，这个复合物通过暴露核定位信号(nuclear localization signal, NLS)，转运到细胞核中[47]。核内Smad复合物通过与特定的DNA序列结合，调控目标基因的转录。这些基因的表达可以引发多种细胞效应，包括细胞增殖抑制、细胞分化、细胞外基质生成和细胞凋亡。

CYLD以多种方式参与TGF-β信号通路的调控，主要介导肿瘤的侵袭过程。Smad7能够竞争性结合TβRI，阻断R-Smads的磷酸化，从而负反馈抑制TGF-β信号转导[48]。CYLD通过结合并去除Smad7上的K63泛素化链，抑制Smad7与TAK1的活性，从而调节T细胞中TGF-β信号功能并影响调节性T细胞发育[49]。CYLD失活可能增强Smad7对TGF-β信号通路的抑制，导致TGF-β信号通路的负反馈调控水平升高。然而，更多的研究表明CYLD水平降低以不同方式促进了TGF-β信号转导，如SHINRIKI等[25]认为CYLD水平降低与OSCC侵袭性增加有关，这可能是细胞以自主方式诱导TβRI的稳定和Smad3磷酸化增加促进了TGF-β信号转导导致的[50]。一项关于肺纤维化的小鼠实验也证实了CYLD对TGF-β信号通路的抑制功能，研究人员发现CYLD通过去除蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)上K63连接的多泛素链降低了Smad3的稳定性，抑制了TGF-β信号转导，减轻了感染肺炎链球菌后小鼠肺损伤和肺纤维化的发展程度[50]。CYLD的功能丧失或表达下调可能导致TGF-β信号的异常调控，促进肿瘤细胞的增殖和侵袭。基于CYLD在TGF-β信号通路中的作用，通过恢复CYLD的功能或表达水平可能成为行之有效的肿瘤治疗策略(图5)。

2.5 CYLD在Wnt/β-catenin信号通路中的功能

CYLD能够抑制Wnt/β-catenin信号通路的过度激活。VAN ANDEL等[51]发现多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中CYLD的缺失通过Wnt通路激活增强了MM的侵袭性。KANEMARU等[52]也发现CYLD的功能下调诱导了脑胶质母细胞瘤的恶性特征，而这一特征是由于Wnt/β-catenin信号转导的异常激活导致的。此前研究表明，CYLD能够通过去除信号转导分子Dishevelled上的K63多聚泛素链，抑制其激活效应，去泛素化的Dishevelled无法有效促进下游信号的传递，从而负调控Wnt信号通路[53]。RAJAN等[54]证实在CYLD缺陷皮肤肿瘤中Wnt通路活性增强，而同时通路抑制因子Dickkopf相关蛋白2(Dickkopf-related protein 2, DKK2)表达水平减少，这可能促进了肿瘤细胞的生存。因此，靶向Wnt/β-catenin信号通路或者开发CYLD激动剂或类似物可能成为以CYLD功能丧失为特征的癌症的一种潜在的治疗策略。

3 CYLD在肿瘤中的其他研究进展

ALAMEDA等[55]发现表皮鳞状细胞癌中CYLD

去泛素化功能失活增加了肿瘤细胞肺转移的能力, 并且这种癌细胞转移能力的增强有可能与功能性失活的CYLD通过某种机制造成转移抑制因子Maspin的表达水平降低有关。CYLD还可以通过p53和FZR1抑制PFKFB3的表达, 进而抑制鼻咽癌肿瘤的糖酵解代谢和肿瘤进展[56]。CYLD在许多参与调控肿瘤进展的机制中作为其他分子的下游靶点发挥作用。YAN等[57]认为基因调节因子miR-425-5p可能通过调节胃癌CYLD促进肿瘤进展, 不过其中的具体机制尚待进一步研究。多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)中的缺氧区域与患者化疗耐药有关[58], GUO等[59]发现缺氧导致GBM中的CYLD表达水平降低, 提升CYLD表达水平不仅抑制了缺氧诱导的促炎细胞因子的过表达, 还影响了贝伐珠单抗治疗的长期疗效。更深入地了解CYLD下调和肿瘤耐药之间的机制, 以及化疗药物治疗期间肿瘤组织的适应性变化有助于深入了解肿瘤病理学和开发更有效的肿瘤治疗方法。

除此之外, CYLD根据突变区域不同, 还可用于良恶性肿瘤的早期分类。RITO等[60]通过对基底细胞唾液腺肿瘤中的CYLD基因测序发现, 只有腺癌中编码USP结构域的外显子12—20发生突变, 腺瘤中并不存在此突变。针对低CYLD表达肿瘤治疗靶点的研究成果也在逐渐浮现。UMEMURA等[61]发现胸腺上皮瘤中CYLD突变或敲低促进了干扰素γ(interferon-γ, IFN-γ)介导的PD-L1的表达, 这提示低CYLD表达的肿瘤患者可能是应用PD-1/PD-L1抑制剂的潜在目标人群。

4 结语和展望

肿瘤抑制因子CYLD作为去泛素化酶调控着NF-κB、JNK、Hh、TGF-β、Wnt/β-catenin等信号通路, 其表达水平和功能状态影响着肿瘤的发生和进展。针对CYLD及其相关信号通路的干预, 有望为肿瘤治疗提供新的靶点。调节CYLD的活性或功能, 可能抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移, 促进肿瘤细胞凋亡, 从而提高肿瘤治疗的效果。CYLD与传统肿瘤治疗方法可能存在协同作用, 如化疗药物可能通过影响CYLD相关信号通路增强其抗肿瘤作用。深入研究CYLD在肿瘤治疗中的意义, 有助于探索将CYLD相关治疗与现有治疗手段相结合的联合治疗方案。CYLD在不同肿瘤中具有独特的生物学特性和信号通路网络, 未来需要深入研究CYLD在不同肿瘤类型(如肺癌、乳腺癌、肝癌、结直肠癌等)中的特异性作用机制, 包括CYLD与特定肿瘤相关基因、蛋白的相互作用, 以及其在不同肿瘤微环境中的功能差异。通过这些研究, 能够更准确地理解CYLD在各种肿瘤发生发展中的具体角色, 为开发针对性的治疗策略提供依据。此外, 未来对CYLD比较期待的研究方向还有: CYLD在肿瘤耐药性中的作用; CYLD在肿瘤免疫微环境中的作用及调控机制; CYLD在肿瘤诊断、预后评估和治疗反应监测中作为生物标志物的有效性和可行性; CYLD特异性激动剂的开发及与激动剂耐药相关的研究。

综上所述, 对CYLD在肿瘤相关信号通路中的作用机制的研究虽然已经取得了一定进展, 但仍有许多关键问题亟待解决。深入研究CYLD在肿瘤中的作用, 将为我们理解肿瘤的发生发展机制提供新的视角, 为肿瘤的精准治疗开辟新的途径。

参考文献 (References)

[1] BIGNELL G R, WARREN W, SEAL S, et al. Identification of the familial cylindromatosis tumour-suppressor gene [J]. Nat Genet, 2000, 25(2): 160-5.

[2] HAYASHI M, JONO H, SHINRIKI S, et al. Clinical significance of CYLD downregulation in breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 143(3): 447-57.

[3] KINOSHITA H, OKABE H, BEPPU T, et al. CYLD downregulation is correlated with tumor development in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Mol Clin Oncol, 2013, 1(2): 309-14.

[4] MASSOUMI R. CYLD: a deubiquitination enzyme with multiple roles in cancer [J]. Future Oncol, 2011, 7(2): 285-97.

[5] KARIN M, BEN-NERIAH Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-κB activity [J]. Annu Rev Immunol, 2000, 18: 621-63.

[6] WANG Y, WANG F. Post-translational modifications of deubiquitinating enzymes: expanding the ubiquitin code [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 685011.

[7] ALMEIDA S, MAILLARD C, ITIN P, et al. Five new CYLD mutations in skin appendage tumors and evidence that aspartic acid 681 in CYLD is essential for deubiquitinase activity [J]. J Invest Dermatol, 2008, 128(3): 587-93.

[8] SUN S C. CYLD: a tumor suppressor deubiquitinase regulating NF-kappaB activation and diverse biological processes [J]. Cell Death Differ, 2010, 17(1): 25-34.

[9] GAO J, HUO L, SUN X, et al. The tumor suppressor CYLD regulates microtubule dynamics and plays a role in cell migration [J]. J Biol Chem, 2008, 283(14): 8802-9.

[10] SAITO K, KIGAWA T, KOSHIBA S, et al. The CAP-Gly domain of CYLD associates with the proline-rich sequence in NEMO/IKK-gamma [J]. Structure, 2004, 12(9): 1719-28.

[11] SUN L, GAO J, HUO L, et al. Tumour suppressor CYLD is a

negative regulator of the mitotic kinase Aurora-B [J]. J Pathol, 2010, 221(4): 425-32.
[12] MASSOUMI R. Ubiquitin chain cleavage: CYLD at work [J]. Trends Biochem Sci, 2010, 35(7): 392-9.
[13] HOESEL B, SCHMID J A. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer [J]. Mol Cancer, 2013, 12: 86.
[14] SUN S C, CHANG J H, JIN J. Regulation of nuclear factor-κB in autoimmunity [J]. Trends Immunol, 2013, 34(6): 282-9.
[15] IWAI K. Diverse ubiquitin signaling in NF-κB activation [J]. Trends Cell Biol, 2012, 22(7): 355-64.
[16] KOVALENKO A, CHABLE-BESSIA C, CANTARELLA G, et al. The tumour suppressor CYLD negatively regulates NF-kappaB signalling by deubiquitination [J]. Nature, 2003, 424(6950): 801-5.
[17] CUI Z, KANG H, GRANDIS J R, et al. CYLD alterations in the tumorigenesis and progression of human papillomavirus-associated head and neck cancers [J]. Mol Cancer Res, 2021, 19(1): 14-24.
[18] TROMPOUKI E, HATZIVASSILIOU E, TSICHRITZIS T, et al. CYLD is a deubiquitinating enzyme that negatively regulates NF-kappaB activation by TNFR family members [J]. Nature, 2003, 424(6950): 793-6.
[19] TAKAMI Y, NAKAGAMI H, MORISHITA R, et al. Potential role of CYLD (Cylindromatosis) as a deubiquitinating enzyme in vascular cells [J]. Am J Pathol, 2008, 172(3): 818-29.
[20] MASSOUMI R, CHMIELARSKA K, HENNECKE K, et al. Cyld inhibits tumor cell proliferation by blocking Bcl-3-dependent NF-kappaB signaling [J]. Cell, 2006, 125(4): 665-77.
[21] HAHN M, BÜRCKERT J P, LUTTENBERGER C A, et al. Aberrant splicing of the tumor suppressor CYLD promotes the development of chronic lymphocytic leukemia via sustained NF-κB signaling [J]. Leukemia, 2018, 32(1): 72-82.
[22] NI F, ZHAO H, CUI H, et al. MicroRNA-362-5p promotes tumor growth and metastasis by targeting CYLD in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Lett, 2015, 356(2 Pt B): 809-18.
[23] YANG X, SUN Y, ZHANG Y, et al. Downregulation of miR-181b inhibits human colon cancer cell proliferation by targeting CYLD and inhibiting the NF-κB signaling pathway [J]. Int J Mol Med, 2020, 46(5): 1755-64.
[24] YUAN H, WEI S, REN Z, et al. KLHL21/CYLD signaling confers aggressiveness in bladder cancer through inactivating NF-κB signaling [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114: 109202.
[25] SHINRIKI S, JONO H, MAESHIRO M, et al. Loss of CYLD promotes cell invasion via ALK5 stabilization in oral squamous cell carcinoma [J]. J Pathol, 2018, 244(3): 367-79.
[26] SUENAGA N, KURAMITSU M, KOMURE K, et al. Loss of tumor suppressor CYLD expression triggers cisplatin resistance in oral squamous cell carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): 5194.
[27] DHANASEKARAN D N, REDDY E P. JNK signaling in apoptosis [J]. Oncogene, 2008, 27(48): 6245-51.
[28] AN J, LIU H, MAGYAR C E, et al. Hyperactivated JNK is a therapeutic target in pVHL-deficient renal cell carcinoma [J]. Cancer Res, 2013, 73(4): 1374-85.
[29] DHILLON A S, HAGAN S, RATH O, et al. MAP kinase signalling pathways in cancer [J]. Oncogene, 2007, 26(22): 3279-90.
[30] REILEY W W, JIN W, LEE A J, et al. Deubiquitinating enzyme CYLD negatively regulates the ubiquitin-dependent kinase Tak1 and prevents abnormal T cell responses [J]. J Exp Med, 2007, 204(6): 1475-85.
[31] AHMED N, ZENG M, SINHA I, et al. The E3 ligase Itch and deubiquitinase Cyld act together to regulate Tak1 and inflammation [J]. Nat Immunol, 2011, 12(12): 1176-83.
[32] REILEY W, ZHANG M, SUN S C. Negative regulation of JNK signaling by the tumor suppressor CYLD [J]. J Biol Chem, 2004, 279(53): 55161-7.
[33] HABELHAH H, TAKAHASHI S, CHO S G, et al. Ubiquitination and translocation of TRAF2 is required for activation of JNK but not of p38 or NF-κB [J]. EMBO J, 2004, 23(2): 322-32.
[34] XUE L, IGAKI T, KURANAGA E, et al. Tumor suppressor CYLD regulates JNK-induced cell death in Drosophila [J]. Dev Cell, 2007, 13(3): 446-54.
[35] PANNEM R R, DORN C, AHLQVIST K, et al. CYLD controls c-MYC expression through the JNK-dependent signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. Carcinogenesis, 2014, 35(2): 461-8.
[36] ZHANG J, STIRLING B, TEMMERMAN S T, et al. Impaired regulation of NF-kappaB and increased susceptibility to colitis-associated tumorigenesis in CYLD-deficient mice [J]. J Clin Invest, 2006, 116(11): 3042-9.
[37] PHILIP M, ROWLEY D A, SCHREIBER H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction [J]. Semin Cancer Biol, 2004, 14(6): 433-9.
[38] TAM S Y, LAW H K. JNK in tumor microenvironment: present findings and challenges in clinical translation [J]. Cancers, 2021, 13(9): 2196.
[39] KE H, AUGUSTINE C K, GANDHAM V D, et al. CYLD inhibits melanoma growth and progression through suppression of the JNK/AP-1 and β1-integrin signaling pathways [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(1): 221-9.
[40] ROBBINS D J, FEI D L, RIOBO N A. The Hedgehog signal transduction network [J]. Sci Signal, 2012, 5(246): re6.
[41] SIGAFOOS A N, PARADISE B D, FERNANDEZ-ZAPICO M E. Hedgehog/GLI signaling pathway: transduction, regulation, and implications for disease [J]. Cancers, 2021, 13(14): 3410.
[42] GAMBINI D, PASSONI E, NAZZARO G, et al. Basal cell carcinoma and hedgehog pathway inhibitors: focus on immune response [J]. Front Med, 2022, 9: 893063.
[43] BAUR V, PAPADOPOULOS T, KAZAKOV D V, et al. A case of multiple familial trichoepitheliomas responding to treatment with the Hedgehog signaling pathway inhibitor vismodegib [J]. Virchows Arch, 2018, 473(2): 241-6.
[44] KUPHAL S, SHAW-HALLGREN G, EBERL M, et al. GLI1-dependent transcriptional repression of CYLD in basal cell carcinoma [J]. Oncogene, 2011, 30(44): 4523-30.
[45] DERYNCK R, ZHANG Y E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling [J]. Nature, 2003, 425(6958): 577-84.
[46] TIE Y, TANG F, PENG D, et al. TGF-beta signal transduction: biology, function and therapy for diseases [J]. Mol Biomed, 2022, 3(1): 45.
[47] TZAVLAKI K, MOUSTAKAS A. TGF-β signaling [J]. Biomolecules, 2020, 10(3): 487.
[48] YAN X, CHEN Y G. Smad7: not only a regulator, but also a

cross-talk mediator of TGF-β signalling [J]. Biochem J, 2011, 434(1): 1-10.

[49] ZHAO Y, THORNTON A M, KINNEY M C, et al. The deubiquitinase CYLD targets Smad7 protein to regulate transforming growth factor β (TGF-β) signaling and the development of regulatory T cells [J]. J Biol Chem, 2011, 286(47): 40520-30.

[50] LIM J H, JONO H, KOMATSU K, et al. CYLD negatively regulates transforming growth factor-β-signalling via deubiquitinating Akt [J]. Nat Commun, 2012, 3: 771.

[51] VAN ANDEL H, KOCEMBA K A, DE HAAN-KRAMER A, et al. Loss of CYLD expression unleashes Wnt signaling in multiple myeloma and is associated with aggressive disease [J]. Oncogene, 2017, 36(15): 2105-15.

[52] KANEMARU A, ITO Y, YAMAOKA M, et al. Wnt/β-catenin signaling is a novel therapeutic target for tumor suppressor CYLD-silenced glioblastoma cells [J]. Oncol Rep, 2023, 50(5): 201.

[53] TAURIELLO D V, HAEGEBARTH A, KUPER I, et al. Loss of the tumor suppressor CYLD enhances Wnt/beta-catenin signaling through K63-linked ubiquitination of Dvl [J]. Mol Cell, 2010, 37(5): 607-19.

[54] RAJAN N, BURN J, LANGTRY J, et al. Transition from cylindroma to spiradenoma in CYLD-defective tumours is associated with reduced DKK2 expression [J]. J Pathol, 2011, 224(3): 309-21.

[55] ALAMEDA J P, FERNÁNDEZ-ACEÑERO M J, QUINTANA R M, et al. Functional inactivation of CYLD promotes the metastatic potential of tumor epidermal cells [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(7): 1870-8.

[56] WANG L, LIN Y, ZHOU X, et al. CYLD deficiency enhances metabolic reprogramming and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma via PFKFB3 [J]. Cancer Lett, 2022, 532: 215586.

[57] YAN Y F, GONG F M, WANG B S, et al. MiR-425-5p promotes tumor progression via modulation of CYLD in gastric cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(9): 2130-6.

[58] YANG L, LIN C, WANG L, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in glioblastoma multiforme progression and therapeutic implications [J]. Exp Cell Res, 2012, 318(19): 2417-26.

[59] GUO J, SHINRIKI S, SU Y, et al. Hypoxia suppresses cylindromatosis (CYLD) expression to promote inflammation in glioblastoma: possible link to acquired resistance to anti-VEGF therapy [J]. Oncotarget, 2014, 5(15): 6353-64.

[60] RITO M, MITANI Y, BELL D, et al. Frequent and differential mutations of the CYLD gene in basal cell salivary neoplasms: linkage to tumor development and progression [J]. Mod Pathol, 2018, 31(7): 1064-72.

[61] UMEMURA S, ZHU J, CHAHINE J J, et al. Downregulation of CYLD promotes IFN-γ mediated PD-L1 expression in thymic epithelial tumors [J]. Lung Cancer, 2020, 147: 221-8.