



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.013  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.013  
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(11):1385-1390.

· 文献综述 ·

## UBR5 基因在恶性肿瘤生物学中的研究进展

庞健, 廖立秋, 王守满

(中南大学湘雅医院 乳腺科, 湖南 长沙 410008)

### 摘要

UBR5 基因是近年来备受关注的肿瘤相关基因, 到目前为止已发现其在细胞周期调控, 细胞凋亡调控, 抑癌基因调控, 侵袭转移调控等多个方面影响肿瘤的生物学行为。同时也发现, UBR5 与多种癌症患者的化疗敏感性以及预后相关。TCGA 数据库显示 UBR5 在许多癌症类型中都有异常表达并与肿瘤的生物学行为相关, 但其具体的作用机制仍未完全阐明。随着对 UBR5 基因研究的进一步深入, 对其在癌症中的调控机制的认识会逐渐清晰, 这将在肿瘤的分子诊断、靶向治疗以及评价患者预后等方面提供更多信息。笔者在总结国内外最新研究的基础上对 UBR5 的基因结构及其生理功能, 肿瘤的调控及其在肿瘤中的预测价值等方面展开综述。

### 关键词

基因表达调控, 肿瘤; 泛素蛋白连接酶类; UBR5; 综述

中图分类号: R730.2

## Research progress of UBR5 gene in the biology of malignant tumors

PANG Jian, LIAO Liqiu, WANG Shouman

(Department of Breast Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

### Abstract

UBR5 gene is a tumor-related gene that has attracted much attention in recent years. So far, it has been found to affect the biological behavior of tumors in many aspects such as cell cycle regulation, apoptosis regulation, tumor suppressor gene regulation, invasion and metastasis regulation. UBR5 was also found to be associated with chemotherapy sensitivity and prognosis of patients with various cancers. The TCGA database shows that UBR5 is abnormally expressed in many cancer types and is related to the biological behavior of tumors, but its specific mechanism of action has not yet been fully elucidated. With further investigation into the UBR5 gene, the knowledge about its regulatory mechanism in cancer will become increasingly clear, which will provide more information with regard to molecular diagnosis and targeted therapy of cancers, as well as prognostic assessment for patients. Here, the authors based on review of the latest studies at home and abroad address the UBR5 in terms of its gene structure and physiological function, and its regulatory effects and predictive value in tumor.

### Key words

Gene Expression Regulation, Neoplastic; Ubiquitin-Protein Ligases; UBR5; Review

CLC number: R730.2

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81974420)。

收稿日期: 2020-06-04; 修订日期: 2020-10-16。

作者简介: 庞健, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事乳腺外科临床与基础方面的研究。

通信作者: 王守满, Email: wangshouman@126.com; 廖立秋, Email: aq301981@163.com

随着对分子生物学的研究深入,从基因层面研究癌症及其生物学行为逐渐完善。UBR5已被证明参与多种恶性肿瘤发生发展的调控,探索UBR5基因在肿瘤中的作用机制及其调控网络,对于理解UBR5在肿瘤中的不同生物学行为具有重要作用,本文在总结国内外最新研究的基础上就UBR5的基因结构、生理功能、肿瘤的调控及其在肿瘤中的预测价值等方面进行阐述。

## 1 UBR5 基因结构特点及生理功能

UBR5是果蝇增生盘基因在哺乳动物中的直系同源基因<sup>[1]</sup>。人UBR5基因有59个外显子,最初是在筛查人类乳腺癌细胞中的孕激素调节基因时发现的,它是一种抑癌基因,能够编码约10 kb的mRNA和>300 kDa的蛋白质<sup>[2]</sup>。UBR5蛋白是一种含有2 799个氨基酸的核E3泛素连接酶,具有HECT结构域。该结构域含有E3连接酶功能,能够通过添加泛素来修饰蛋白质<sup>[3]</sup>。泛素-蛋白酶体系是细胞信号传导和蛋白稳定的重要调节剂,在癌症中发挥重要作用,而E3泛素连接酶在泛素-蛋白酶体系级联反应中占据关键位置<sup>[4]</sup>。UBR5也是一种核磷蛋白,是MAP激酶作用的直接底物,存在多个磷酸化位点<sup>[5]</sup>。UBR5到目前为止已被报道密切参与DNA损伤修复、免疫应答、转录调控及细胞周期等多种细胞生物学功能<sup>[6-9]</sup>;同时,UBR5也是近年来备受关注的肿瘤相关基因,其在许多恶性肿瘤中异常扩增,且与肿瘤侵袭转移、化疗耐药等恶性生物学行为及预后差相关,但其具体的作用机制尚待明确<sup>[4, 10]</sup>。

## 2 UBR5 在肿瘤发生、发展中的作用

UBR5基因位于8q染色体上,该区域经常在多种类型的癌症中发生突变和/或过表达,包括卵巢癌,乳腺癌,肝细胞癌,食管癌,胃癌,结肠癌,黑色素瘤和套细胞淋巴瘤在内的多种实体瘤<sup>[11-17]</sup>。TCGA数据库表明,UBR5扩增是许多癌症类型中的常见改变<sup>[4]</sup>。但是不同肿瘤中的UBR5表达仍然存在很大差异。目前关于UBR5在许多癌症中的研究已较前深入。

### 2.1 UBR5 对细胞周期和凋亡的影响

细胞周期和细胞凋亡的调控影响着肿瘤的发生发展,通过靶向目标基因从而精细调控细胞周

期或细胞凋亡,这对于调节肿瘤生长增值等方面意义重大。McDonald等<sup>[18]</sup>研究发现,哺乳动物a4磷酸蛋白,是哺乳动物mTOR信号转导途径的重要组成部分,该途径调节核糖的生物合成,翻译的起始和细胞周期的进程<sup>[19-21]</sup>。泛素化的PP2Ac为UBR5作用的底物,UBR5在受到孕酮,17 $\beta$ -雌二醇和催乳激素等上调激素的影响,可能通过作用于乳腺癌细胞中a4-PP2Ac复合物从而影响mTOR信号的转导途径,最终影响细胞周期进程<sup>[22]</sup>。段巨涛<sup>[23]</sup>研究发现,通过慢病毒转染人胆囊癌GBC-SD细胞,下调UBR5基因的表达。通过流式细胞术检测结果表明,这不仅抑制了癌细胞的增殖,而且使细胞周期停止在G<sub>2</sub>/M期,G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>比例降低,并诱导细胞凋亡的发生。Vávrová等<sup>[24]</sup>发现siRNA介导的UBR5耗竭在MCF-7乳腺癌的细胞系中导致CHK2活性降低,这是一种在DNA损伤识别后被激活的重要激酶,可以引起细胞周期停滞或细胞凋亡。这表明UBR5的消耗很可能会减少DNA损伤诱导的细胞凋亡,使其成为潜在的肿瘤抑制因子<sup>[25]</sup>。Qiao等<sup>[26]</sup>研究发现,UBR5是MYC基因活性的调节剂。在MYC扩增且p53突变的乳腺癌细胞中,UBR5在抑制MYC介导的细胞凋亡引发和防止药物诱导的细胞凋亡中具有重要作用。Eblen等<sup>[27]</sup>发现UBR5在肿瘤中的过度表达可通过影响DNA修复,细胞检查点和对细胞损伤的凋亡反应来帮助肿瘤细胞逃避DNA损伤剂的细胞毒性作用,而UBR5可能通过泛素连接酶依赖性和非依赖性机制作用于Bcl-2家族蛋白及其调节剂从而影响细胞凋亡。UBR5可以通过调节其基因和蛋白质的表达水平,作用于与之相关的不同基因或信号通路,从而影响细胞的生物学过程。UBR5对于细胞周期和细胞凋亡的调控机制十分复杂,但是在不同肿瘤中的调控机制是否存在相关性值得进一步的研究,这对于发现不同肿瘤的共同生物学行为具有重要意义。因此,进一步探索基因调控网络的联系将会逐步揭示肿瘤复杂的生物学行为。

### 2.2 UBR5 对抑癌基因的调控

p53作为一种重要的肿瘤抑制基因,能够对细胞分裂起着调节和监视的作用。p53介导的细胞信号转导途径在调节细胞正常生命活动中发挥关键作用,与细胞内多种其它信号转导途径相关<sup>[28-29]</sup>。Smits等<sup>[30]</sup>研究发现UBR5可能通过控制一种或多种参与p53负调控的miRNA的水平来调控p53的水平,或者更有可能通过参与miRNA介导的基因沉

默的一般过程来调控p53的水平。后一种理论得到一项研究的支持, 该研究表明UBR5是miRNA介导的基因沉默途径中的关键组成部分<sup>[31]</sup>。Watanabe等<sup>[32]</sup>研究表明, 一方面UBR5可能参与GRWD1基因对p53的下调过程。另一方面UBR5在癌细胞中过度表达也可能有助于抑制p53表达和增加致癌潜力。

### 2.3 UBR5 在癌症侵袭转移中的作用

侵袭和转移是肿瘤高侵袭性的表现, 是临床癌症患者出现死亡的主要影响因素。Sun等<sup>[33]</sup>研究发现, GOLPH3通过调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路来促进上皮性卵巢癌细胞的上皮间充质转化过程。在不同类型的卵巢肿瘤中UBR5的表达与GOLPH3的表达一致。这项研究为存在GOLPH3-Wnt/ $\beta$ -catenin-EMT轴提供了证据, 该轴可促进上皮性卵巢癌细胞的迁移和侵袭能力。UBR5可能是该轴上GOLPH3的下游因素。这对于研究UBR5在卵巢癌细胞中介导的侵袭转移具有重要的研究价值。Liao等<sup>[10]</sup>研究发现, 在移植的TNBC同系鼠模型中, 敲除UBR5基因是造成E-钙黏着蛋白表达缺失的原因。同时肿瘤细胞中UBR5的缺失通过UBR5/E-cadherin轴使肿瘤细胞发生异常上皮间充质转化, 从而抑制了转移性肺部定植, 并通过改变肿瘤的微环境(尤其是免疫细胞群)来抑制肿瘤的血管生成, 从而阻止了肿瘤的生长。UBR5不仅增强了迁移和侵袭的早期步骤, 同时抑制了转移定植的晚期步骤。以上研究可以发现, 通过改变UBR5的表达水平从而影响癌细胞的侵袭转移能力, 对于改善癌症患者预后意义重大。但是目前关于UBR5在癌症的侵袭转移机制中的研究仍然不够深入。随着对UBR5分子调节机制的完善, UBR5在癌症侵袭转移中的作用将更加明了。

### 2.4 UBR5 调控化疗敏感性

化疗到目前为止仍是肿瘤患者的重要治疗手段。但是由于肿瘤的异质性导致不同肿瘤对化疗敏感性的不同以及相同肿瘤的化疗疗效也存在很大差异。探索影响化疗敏感性的作用机制对于增加癌症患者疗效及预后具有重要意义。Bradley等<sup>[34]</sup>研究发现, UBR5的过表达能够诱导卵巢癌细胞系对顺铂的耐药性, 并且依赖于UBR5泛素连接酶活性。但也有研究表明, 异位表达UBR5但降低其泛素连接酶活性, 也能够增强癌细胞的顺铂耐药性<sup>[35]</sup>, 表明仅UBR5的过表达就足以诱导顺铂耐药性<sup>[36]</sup>。Matsuural等<sup>[37]</sup>研究发现, 几种泛素

E3连接酶复合物通过靶向不同的识别位点来调节MOAP-1, 并可以在不同的细胞周期阶段通过不同的刺激来精确控制MOAP-1蛋白的水平, 从而可能导致多种凋亡触发机制。此外, UBR5耗竭使顺铂耐药细胞对细胞凋亡敏感。同时UBR5耗竭也可以使培养的卵巢癌细胞诱导Bcl-2家族蛋白Bax的激活, 而这种Bax的激活取决于MOAP-1的表达水平。这些发现将UBR5鉴定为MOAP-1的新调节剂, 并暗示了该调节网络对卵巢癌顺铂治疗敏感性的潜在机制。MOAP-1水平的改变可能是该过程在肿瘤中的一个组成部分, 或者可能是一部分卵巢肿瘤中UBR5诱导的顺铂耐药的机制。N-degron途径具有积极调节癌症许多特征的能力, 包括血管生成, 细胞增殖和存活率等。因此, 抑制N-degron途径提供了成为高效抗癌治疗的潜力。Leboeuf等<sup>[38]</sup>通过使用siRNA介导的方法选择性下调4种N-degron依赖性泛素连接酶(UBR1、UBR2、UBR4、UBR5), 结果发现癌细胞迁移和增殖减少, 自发凋亡增加, 从而增强了化疗药物的作用。Bradley等<sup>[34]</sup>等发现UBR5对Mcl-1表达的上调也可能有助于顺铂耐药, Mcl-1被认为可以保护卵巢癌细胞免于化疗诱导的细胞凋亡。为了确定靶向UBR5表达是否是治疗卵巢癌的可行方法, 在雌性无胸腺裸鼠中种植了ES-2卵巢癌细胞的腹膜内异种移植瘤。结果发现, 靶向UBR5表达在ES-2异种移植瘤中显示出比单独的顺铂治疗有着更高的疗效。UBR5是与化疗联合来治疗上皮性卵巢癌的有效靶点。这可能是因为UBR5的表达下降会增强癌细胞死亡和提高癌细胞对顺铂的敏感性。以上研究表明, 通过改变UBR5的表达情况, 可以从不同的分子作用机制调控化疗的敏感性从而增强或改变化疗疗效。但是由于肿瘤的异质性, 深入探索UBR5在不同肿瘤及其亚型中对化疗疗效的影响至关重要。

### 2.5 UBR5 在癌症中的预测价值

随着对UBR5研究的逐渐深入, UBR5在多种实体肿瘤中发挥着越来越大的作用, 与肿瘤患者的生存及预后息息相关。Bradley等<sup>[34]</sup>发现UBR5通过调节Mcl-1增强卵巢癌细胞生存能力, 而Mcl-1是卵巢癌细胞生存的重要介质<sup>[39-40]</sup>。在卵巢肿瘤中, UBR5的上调与高复发和死亡风险相关<sup>[41]</sup>。同时有研究发现, 孕激素受体与GATA-2转录因子在乳腺癌细胞的转录激活中具有协同作用, 表明UBR5与孕激素受体的相互作用可能通过

GATA-2依赖性途径调节Mcl-1的表达<sup>[42]</sup>, Mcl-1作为Bcl-2家族的一种抗凋亡基因,在乳腺肿瘤中,Mcl-1的高表达与肿瘤的高组织学分级和患者生存不良有关<sup>[43]</sup>。Wang等<sup>[44]</sup>发现UBR5是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中的致癌蛋白,UBR5直接与CRC细胞中的ECRG4结合,通过使ECRG4不稳定来促进CRC的发展。同时研究表明ECRG4敲低后逆转了UBR5沉默对CRC细胞生长的抑制作用。Xie等<sup>[45]</sup>研究表明UBR5在CRC发生中具有致癌作用以及可用作局部CRC危险分层的潜在预测生物标志物。Zhang等<sup>[46]</sup>研究发现,UBR5通过PTEN降解激活PI3K/Akt途径,有助于胆囊癌(gallbladder carcinoma, GBC)中的肿瘤细胞生长。UBR5过表达与GBC患者预后不良有关。UBR5可能是预测GBC患者预后的重要生物标志物。段巨涛<sup>[23]</sup>研究发现,UBR5在GBC组织中表达水平较高时,患者的肿瘤实体较大、罹患腺癌者较多且恶性程度较高,差异存在统计学意义。UBR5表达水平较高的患者较UBR5低表达患者生存期短,差异存在统计学意义。Yang等<sup>[47]</sup>研究发现,UBR5是人胃癌中的致癌蛋白。UBR5通过使GKN1不稳定来促进胃癌的发展。UBR5在胃癌中的过表达与生存不良有关,可以作为治疗胃癌的新靶标,也可以预测患者的预后。以上研究表明,对于不同肿瘤UBR5可以通过不同的作用机制影响癌细胞生存,从而导致肿瘤的发生发展。UBR5在肿瘤中可以充当生物标记物以及预测患者预后,但是目前关于UBR5在肿瘤中的临床研究总体偏少以及缺少大型临床试验的支持,仍然需要更进一步的实验去证明其与肿瘤的临床相关性。

### 3 小结与展望

综上所述,肿瘤的形成是细胞生理功能调控出现严重失衡并出现细胞异常增殖的结果。细胞的生长和增殖受许多调节因子的控制,这些调节因子的基因或其产物发生异常是肿瘤发生的分子基础。探索在肿瘤发生、发展过程中的关键基因或其产物,对了解肿瘤发生机制及肿瘤的治疗具有十分重要的意义。UBR5在恶性肿瘤的发生,发展中的作用机制十分广泛,但不同作用机制之间是否存在联系值得更加深入的去探讨。这对于构建UBR5基因调控网络具有重要意义。UBR5作为癌症研究的生物标记物,已经在多种癌症中用来

预测肿瘤的发生发展乃至预后。UBR5在不同癌症之间的研究是否存在相关性,以及在不同癌症之间调节的生物学行为是否一致,对于研究UBR5作用机制是否存在普遍性具有重要意义。到目前为止,有关UBR5基因的研究仍不够深入,对于基因调控机制网络的建立还不够完善,在许多方面存在疑问和争议。但是随着研究的继续深入,UBR5将在恶性肿瘤的诊断,治疗及预后等多个方面提供重要的研究价值。

### 参考文献

- [1] Callaghan MJ, Russell AJ, Woollatt E, et al. Identification of a human HECT family protein with homology to the Drosophila tumor suppressor gene hyperplastic discs[J]. *Oncogene*, 1998, 17(26):3479-3491. doi: 10.1038/sj.onc.1202249.
- [2] Henderson MJ, Russell AJ, Hird S, et al. EDD, the human hyperplastic discs protein, has a role in progesterone receptor coactivation and potential involvement in DNA damage response[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(29):26468-26478. doi: 10.1074/jbc.M203527200.
- [3] Baumeister W, Walz J, Zühl F, et al. The proteasome: paradigm of a self-compartmentalizing protease[J]. *Cell*, 1998, 92(3):367-380. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80929-0.
- [4] Shearer RF, Iconomou M, Watts CK, et al. Functional Roles of the E3 Ubiquitin Ligase UBR5 in Cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(12):1523-1532. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0383.
- [5] Bethard JR, Zheng H, Roberts L, et al. Identification of phosphorylation sites on the E3 ubiquitin ligase UBR5/EDD[J]. *J Proteomics*, 2011, 75(2):603-609. doi: 10.1016/j.jprot.2011.08.023.
- [6] Cipolla L, Bertolotti F, Maffia A, et al. UBR5 interacts with the replication fork and protects DNA replication from DNA polymerase  $\eta$  toxicity[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(21):11268-11283. doi: 10.1093/nar/gkz824.
- [7] Li CG, Mahon C, Sweeney NM, et al. PPAR $\gamma$  Interaction with UBR5/ATMIN Promotes DNA Repair to Maintain Endothelial Homeostasis[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(5):1333-1343. doi: 10.1016/j.celrep.2019.01.013.
- [8] de Vivo A, Sanchez A, Yegres J, et al. The OTUD5-UBR5 complex regulates FACT-mediated transcription at damaged chromatin[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(2):729-746. doi: 10.1093/nar/gky1219.
- [9] Panfil AR, Al-Saleem J, Howard CM, et al. Stability of the HTLV-1 Antisense-Derived Protein, HBZ, Is Regulated by the E3 Ubiquitin-Protein Ligase, UBR5[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:80. doi: 10.3389/fmicb.2018.00080.

- [10] Liao L, Song M, Li X, et al. E3 Ubiquitin Ligase UBR5 Drives the Growth and Metastasis of Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8):2090–2101. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2409.
- [11] Yang Y, Zhao J, Mao Y, et al. UBR5 over-expression contributes to poor prognosis and tamoxifen resistance of ERa+ breast cancer by stabilizing  $\beta$ -catenin[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 184(3):699–710. doi: 10.1007/s10549-020-05899-6.
- [12] Wang Z, Kang L, Zhang H, et al. AKT drives SOX2 overexpression and cancer cell stemness in esophageal cancer by protecting SOX2 from UBR5-mediated degradation[J]. *Oncogene*, 2019, 38(26):5250–5264. doi: 10.1038/s41388-019-0790-x.
- [13] Ding F, Zhu X, Song X, et al. UBR5 oncogene as an indicator of poor prognosis in gastric cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(5):7. doi: 10.3892/etm.2020.9135.
- [14] Fuja TJ, Lin F, Osann KE, et al. Somatic mutations and altered expression of the candidate tumor suppressors CSNK1 epsilon, DLG1, and EDD/hHYD in mammary ductal carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(3):942–951. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-03-2100.
- [15] Munoz MA, Saunders DN, Henderson MJ, et al. The E3 ubiquitin ligase EDD regulates S-phase and G(2)/M DNA damage checkpoints[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(24):3070–3077. doi: 10.4161/cc.6.24.5021.
- [16] Nakagawa T, Mondal K, Swanson PC. VprBP (DCAF1): a promiscuous substrate recognition subunit that incorporates into both RING-family CRL4 and HECT-family EDD/UBR5 E3 ubiquitin ligases[J]. *BMC Mol Biol*, 2013, 14:22. doi: 10.1186/1471-2199-14-22.
- [17] Swenson S, Gilbreath T, Vahle H E, et al. UBR5 HECT domain mutations identified in mantle cell lymphoma control maturation of B cells[J]. *Blood*, 2020, 136(3):299–312. doi: 10.1182/blood.2019002102.
- [18] McDonald WJ, Sangster SM, Moffat LD, et al. alpha4 phosphoprotein interacts with EDD E3 ubiquitin ligase and poly(A)-binding protein[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(5):1123–1129. doi: 10.1002/jcb.22624.
- [19] Gingras AC, Raught B, Sonenberg N. Regulation of translation initiation by FRAP/mTOR[J]. *Genes Dev*, 2001, 15(7):807–826. doi: 10.1101/gad.887201.
- [20] Raught B, Gingras A C, Sonenberg N. The target of rapamycin (TOR) proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(13):7037–7044. doi: 10.1073/pnas.121145898.
- [21] Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth[J]. *Cell*, 2000, 103(2):253–262. doi: 10.1016/S0092-8674(00)00117-3.
- [22] Nanahoshi M, Tsujishita Y, Tokunaga C, et al. Alpha4 protein as a common regulator of type 2A-related serine/threonine protein phosphatases[J]. *FEBS Lett*, 1999, 446(1):108–112. doi: 10.1016/S0014-5793(99)00189-1.
- [23] 段巨涛. UBR5对胆囊癌患者生存预后及其对胆囊癌细胞生物学功能的影响[D]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [24] Duan JT. Effect of UBR5 on the survival of gallbladder carcinoma patients and its biological function in gallbladder cancer cells[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2018.
- [25] Vávrová A, Šimůnek T. DNA topoisomerase II beta: a player in regulation of gene expression and cell differentiation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(6):834–837. doi: 10.1016/j.biocel.2012.03.005.
- [26] Alpsoy A, Yasa S, Gündüz U. Etoposide resistance in MCF-7 breast cancer cell line is marked by multiple mechanisms[J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(3):351–355. doi: 10.1016/j.biopha.2013.09.007.
- [27] Qiao X, Liu Y, Prada M L, et al. UBR5 is co-amplified with MYC in breast tumors and encodes an ubiquitin ligase that limits MYC-dependent apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(7):1414–1427. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1647.
- [28] Ebelen ST, Bradley A. MOAP-1, UBR5 and cisplatin resistance in ovarian cancer[J]. *Transl Cancer Res*, 2017, 6(Suppl 1):S18–21. doi: 10.21037/tcr.2017.02.01.
- [29] Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division[J]. *Cell*, 1997, 88(3):323–331. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81871-1.
- [30] 王逸君, 徐自强, 王志明, 等. RCAS1/EBAG9与P53蛋白在肝内胆管癌中的表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 28(8):952–959. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.007.
- [31] Wang YJ, Xu ZQ, Wang ZM, et al. RCAS1/EBAG9 and P53 protein expressions in intrahepatic cholangiocarcinoma and the clinical significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 28(8):952–959. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.007.
- [32] Smits VA. EDD induces cell cycle arrest by increasing p53 levels[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(4):715–720. doi: 10.4161/cc.11.4.19154.
- [33] Mathonnet G, Fabian MR, Svitkin YV, et al. MicroRNA inhibition of translation initiation in vitro by targeting the cap-binding complex eIF4F[J]. *Science*, 2007, 317(5845):1764–1767. doi: 10.1126/science.1146067.
- [34] Watanabe S, Fujiyama H, Takafuji T, et al. GRWD1 regulates ribosomal protein L23 levels via the ubiquitin-proteasome system[J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(15):jcs213009. doi: 10.1242/jcs.213009.
- [35] Sun J, Yang X, Zhang R, et al. GOLPH3 induces epithelial-mesenchymal transition via Wnt/beta-catenin signaling pathway in epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(4):834–844. doi:

- 10.1002/cam4.1040.
- [34] Bradley A, Zheng H, Ziebarth A, et al. EDD enhances cell survival and cisplatin resistance and is a therapeutic target for epithelial ovarian cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(5):1100–1109. doi: 10.1093/carcin/bgt489.
- [35] Xie K, Chen J, Wang Q, et al. Direct phosphorylation and activation of a mitogen-activated protein kinase by a calcium-dependent protein kinase in rice[J]. *Plant Cell*, 2014, 26(7):3077–3089. doi: 10.1105/tpc.114.126441.
- [36] Eblen ST, Kumar NV, Shah K, et al. Identification of novel ERK2 substrates through use of an engineered kinase and ATP analogs[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(17):14926–14935. doi: 10.1074/jbc.M300485200.
- [37] Matsuura K, Huang NJ, Cocce K, et al. Downregulation of the proapoptotic protein MOAP-1 by the UBR5 ubiquitin ligase and its role in ovarian cancer resistance to cisplatin[J]. *Oncogene*, 2017, 36(12):1698–1706. doi: 10.1038/onc.2016.336.
- [38] Leboeuf D, Abakumova T, Prikazchikova T, et al. Downregulation of the Arg/N-degron Pathway Sensitizes Cancer Cells to Chemotherapy In Vivo[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(4):1092–1104. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.01.021.
- [39] O'Brien PM, Davies MJ, Scurry JP, et al. The E3 ubiquitin ligase EDD is an adverse prognostic factor for serous epithelial ovarian cancer and modulates cisplatin resistance in vitro[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(6):1085–1093. doi: 10.1038/sj.bjc.6604281.
- [40] Ola MS, Nawaz M, Ahsan H. Role of Bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 351(1/2):41–58. doi: 10.1007/s11010-010-0709-x.
- [41] Habelhah H, Shah K, Huang L, et al. Identification of new JNK substrate using ATP pocket mutant JNK and a corresponding ATP analogue[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(21):18090–18095. doi: 10.1074/jbc.M011396200.
- [42] Brotin E, Meryet-Figuière M, Simonin K, et al. Bcl-XL and MCL-1 constitute pertinent targets in ovarian carcinoma and their concomitant inhibition is sufficient to induce apoptosis[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(4):885–895. doi: 10.1002/ijc.24787.
- [43] Booy EP, Henson ES, Gibson SB. Epidermal growth factor regulates Mcl-1 expression through the MAPK-Elk-1 signaling pathway contributing to cell survival in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2011, 30(20):2367–2378. doi: 10.1038/onc.2010.616.
- [44] Wang J, Zhao X, Jin L, et al. UBR5 Contributes to Colorectal Cancer Progression by Destabilizing the Tumor Suppressor ECRG4[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(10):2781–2789. doi: 10.1007/s10620-017-4732-6.
- [45] Xie Z, Liang H, Wang J, et al. Significance of the E3 ubiquitin protein UBR5 as an oncogene and a prognostic biomarker in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(64):108079–108092. doi: 10.18632/oncotarget.22531.
- [46] Zhang Z, Zheng X, Li J, et al. Overexpression of UBR5 promotes tumor growth in gallbladder cancer via PTEN/PI3K/Akt signal pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019. doi: 10.1002/jcb.28431. [Online ahead of print]
- [47] Yang M, Jiang N, Cao QW, et al. The E3 ligase UBR5 regulates gastric cancer cell growth by destabilizing the tumor suppressor GKN1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(4):1624–1629. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.170.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式：庞健, 廖立秋, 王守满. UBR5基因在恶性肿瘤生物学中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(11):1385–1390. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.013

Cite this article as: Pang J, Liao LQ, Wang SM. Research progress of UBR5 gene in the biology of malignant tumors[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(11):1385–1390. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.013