

## • 综 述 •

## 蛋白质翻译后修饰在皮肤鳞状细胞癌中的功能研究进展\*

杨 润<sup>1</sup>综述, 乔佳月<sup>1</sup>, 王锋蓉<sup>1</sup>, 谭千桦<sup>2</sup>, 刘 欢<sup>3</sup>, 王 琳<sup>2△</sup>审校

(1. 西安医学院第一临床医学院, 陕西 西安 710021; 2. 西安医学院医学技术学院, 陕西 西安 710021; 3. 西安医学院基础与转化医学研究所/陕西省缺血性心血管疾病重点实验室/陕西省脑疾病重点实验室, 陕西 西安 710021)

**[摘要]** 近年来, 虽然对皮肤鳞状细胞癌的诊断和治疗方法有了很大进步, 但其发病率却呈逐年上升趋势。因此, 迫切需要为皮肤鳞状细胞癌的诊治寻找新的治疗手段和靶点。蛋白质翻译后修饰作为一种重要的调控手段, 可以改变蛋白质的理化性质、构象及与蛋白质的结合能力, 进而影响其活性、稳定性及功能。目前, 对皮肤鳞癌蛋白质翻译后修饰的研究多集中于蛋白质的磷酸化、泛素化、糖基化及乙酰化修饰, 这些修饰可通过调节蛋白的功能, 调控相应的信号传导途径, 或影响其下游分子的表达, 从而影响肿瘤的增殖、侵袭、凋亡、耐药、化疗敏感性等。该文综述皮肤鳞状细胞癌中蛋白质翻译后修饰的研究进展, 将为实现皮肤鳞状细胞癌的精准确定向治疗提供新思路。

**[关键词]** 皮肤鳞状细胞癌; 磷酸化; 乙酰化; 糖基化; 泛素化; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.07.030 **中图法分类号:**R739.5

**文章编号:**1009-5519(2024)07-1224-06 **文献标识码:**A

### Research progress on the function of protein post-translational modification in cutaneous squamous cell carcinoma\*

YANG Run<sup>1</sup>, QIAO Jiayue<sup>1</sup>, WANG Duorong<sup>1</sup>, TAN Qianhua<sup>2</sup>, LIU Huan<sup>3</sup>, WANG Lin<sup>2△</sup>

(1. The First Clinical Medical College, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China; 2. College of Medical Technology, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China; 3. Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical University/Shaanxi Key Laboratory of Ischemic Cardiovascular Disease/Shaanxi Key Laboratory of Brain Disorders, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

**[Abstract]** In recent years, although the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma have made great progress, the incidence of cutaneous squamous cell carcinoma is increasing year by year. Therefore, there is an urgent need to find new therapeutic methods and targets for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma. As an important means of regulation, post-translational modification of proteins can change the physical and chemical properties, conformation and binding ability of proteins, thus affecting their activity, stability and function. At present, the research on protein post-translational modification of cutaneous squamous cell carcinoma focuses on the phosphorylation, ubiquitination, glycosylation and acetylation of proteins. These modifications can regulate the function of proteins, regulate the corresponding signal transduction pathways, or affect the expression of downstream molecules, thus affecting tumor proliferation, invasion, apoptosis, drug resistance, chemotherapy sensitivity, etc. This article reviews the research progress of post-translational modification of proteins in cutaneous squamous cell carcinoma, which will provide new ideas for precise targeted therapy of cutaneous squamous cell carcinoma.

**[Key words]** Cutaneous squamous cell carcinoma; Phosphorylation; Acetylation; Glycosylation; Ubiquitination; Review

皮肤鳞状细胞癌(cSCC)是继基底细胞癌之后第二个常见的非黑色素瘤皮肤癌<sup>[1]</sup>, 其发病率呈逐年上

\* 基金项目: 陕西省自然科学基金(2023-JC-QN-0216); 陕西省大学生创新创业训练计划项目(S202211840041); 西安医学院大学生创新创业训练计划项目(121522041); 西安医学院科研能力提升计划项目(2022NLT046); 西安医学院博士启动基金(2021D0C08); 陕西省教育厅专项科研计划项目(21JK0885)。

△ 通信作者, E-mail: linwang@xymu.edu.cn.

升趋势<sup>[2]</sup>。多达 90% 的 cSCC 可发生 TP53 突变,且此突变往往由紫外线照射引起<sup>[3-5]</sup>。目前,针对 cSCC 的治疗方式主要有手术治疗、放化疗。此外,光动力学<sup>[6]</sup>、免疫治疗<sup>[7]</sup>和基因靶向治疗<sup>[8]</sup>也逐渐应用于 cSCC 的治疗,但对绝大多数已转移或复发的患者治疗效果不理想,其预后仍不佳<sup>[9]</sup>。因此,探讨 cSCC 致病的分子机制并在此基础上找到有效的治疗药物对 cSCC 的防治至关重要。

蛋白质翻译后修饰(PTM)在功能蛋白质组中发挥关键作用,例如其调节活性、定位及与其他细胞分子(如蛋白质、核酸、脂质和辅助因子)的相互作用<sup>[10]</sup>。有研究表明,肿瘤抑制因子和癌蛋白的表达及功能受多种 PTM 调控。这些 PTM 在肿瘤的代谢、信号传导、侵袭转移等众多生理病理调控中发挥关键作用<sup>[11]</sup>。本文就磷酸化、泛素化、乙酰化及糖基化在 cSCC 中的作用进行综述,寻找 PTM 与 cSCC 之间的联系,以期对 cSCC 寻找更多有效治疗靶点。

## 1 磷酸化

蛋白质磷酸化是 PTM 中最为广泛的共价修饰形式之一。磷酸化是指将磷酸基团加在蛋白质或中间代谢产物上的过程<sup>[12]</sup>,其主要发生在丝氨酸和苏氨酸上<sup>[12]</sup>,涉及多种生理、病理过程:(1)调节细胞的增殖、分化和凋亡;(2)在信号传导、信号通路和肿瘤的发生机制等方面有重要应用。恶性肿瘤的发生可能与蛋白质磷酸化途径异常有关<sup>[13]</sup>。REIMAND 等<sup>[14]</sup>研究者通过统计分析多种癌症致病基因的序列数据、突变数据及磷酸化修饰等数据,发现在致病基因中,蛋白质磷酸化修饰相关区域的基因突变率更高。目前,越来越多的研究表明,蛋白质磷酸化修饰和 cSCC 的发生发展密切相关。

大约 40%~60% 的蛋白质为暂时磷酸化,这种 PTM 作为蛋白质活性的分子“开关”,调控细胞生长、分化、凋亡及细胞信号传导<sup>[15]</sup>。许多研究已证实,一些磷酸化蛋白质与 cSCC 的发生、发展有关。皮肤动蛋白由 CTTN 基因编码,富集在细胞的板状伪足和膜皱褶中,其调节肌动蛋白动力学,与体外细胞运动相关<sup>[16]</sup>。CTTN 为细胞酪氨酸激酶的直接底物<sup>[17]</sup>,其过表达和扩增常常在各种类型的癌症中检测到,被认为是预后不良的潜在指标<sup>[18]</sup>。ZHU 等<sup>[19]</sup>发现,阻断 CTTN 的酪氨酸磷酸化后,cSCC 细胞系的增殖能力和迁移能力均下降。相对于正常皮肤组织,磷酸化的皮肤动蛋白(p-CTTN)的表达在 cSCC 组织样本中显著增加。此外,上述研究还发现 CTTN 磷酸化与 cSCC 患者的无复发生存率之间有明显的关联,证明 p-CTTN 有可能作为 cSCC 患者的预测性生物标志物和治疗目标。LEE 等<sup>[20]</sup>通过磷酸化修饰组学发现与细胞黏着/连接相关的桥粒蛋白 Pkp1 的磷酸化水平在表皮祖细胞分化前后显著改变。而 RIPK4 可以磷酸化 Pkp1 的 N 末端结构域并抑制表皮角质形成细

胞中的 Ras/MAP 激酶信号通路。XU 等<sup>[21]</sup>发现,与转染 siR-NC 的 cSCC 细胞相比,转染 siR-RIPK4 的 cSCC 细胞的 RIPK4 蛋白表达水平显著降低。RIPK4 的沉默促进了 cSCC 细胞系的增殖、集落形成、迁移和侵袭能力,这一研究说明 RIPK4 可能作为皮肤鳞状细胞癌中的新型肿瘤抑制基因。然而,在这项研究中,RIPK4 敲低并不影响 cSCC 细胞系中的 Raf/MEK/ERK 途径<sup>[21]</sup>,这与 LEE 等<sup>[20]</sup>的研究结果不一致,其原因可能是 RIPK4 在信号传导中的功能取决于不同的肿瘤类型。未来还需要进一步确定新的 RIPK4 相互作用途径,以阐明皮肤鳞状细胞癌的机制。LIANG 等<sup>[22]</sup>研究表明,LINP1 可与 eIF2 $\alpha$  发生物理相互作用,抑制其磷酸化,以避免未折叠蛋白反应(UPR)。丧失 LINP1 后,eIF2 $\alpha$  的磷酸化增强导致 UPR 过度激活,从而诱导 DNA 损伤诱导转录物 3(DDIT3)的表达,其表达促使了 ER 应激诱导的细胞凋亡并抑制 cSCC 的发展。

## 2 泛素化

泛素化是一种重要的蛋白翻译后修饰,在癌症发生、发展中起着非常重要的作用。蛋白泛素化是一种受泛素连接酶、去泛素化酶等精细调节的蛋白质双向修饰调控系统。泛素化是由 3 个泛素酶共同参与完成的,E1s 和 E2s 泛素耦合酶通过活化泛素使其与底物结合,从而实现对目标蛋白的特异识别和调节<sup>[23]</sup>。泛素连接酶(E3s)促进泛素从 E2s 转移到底物<sup>[24]</sup>,且可特异地识别靶标蛋白,并对其功能进行调控。人类基因组中有两种泛素 E1:UBA1/UBE1 和 UBA6<sup>[25]</sup>。这些 E1 将泛素传递到重叠但不同的 E2 群上。泛素-蛋白酶体系统在蛋白质的降解中起着至关重要的作用,去泛素化酶(DUB)能降解目标蛋白上的泛素。DUBs 主要通过水解泛素羧基末端的酯键、肽键或异肽键,将泛素分子特异性地从连接有泛素的蛋白质或者前体蛋白上水解下来<sup>[26]</sup>。因为有 DUB 的存在,所以这种蛋白的修饰作用是暂时的,这些动态的修饰是一种可逆“开关”。

FBP 是 SCF(SKP1/Cullin1/F-box)E3 泛素连接酶的组成部分,可以特异性结合底物,从而调节多种肿瘤行为<sup>[27]</sup>。KUZMANOV 等<sup>[28]</sup>研究发现,FBP 家族成员 FBXO25 在小鼠和体外的 cSCC 中高表达,而在正常角质形成细胞中的表达水平明显较低。SCC13 细胞中 FBXO25 的敲低导致肿瘤生长减少且伴随着细胞周期蛋白 D1 的下调。此外,CyclinD1 的抑制子 Oct-1 促进了 FBXO25 和 CyclinD1 的相互作用,导致 SCF-泛素化和 G<sub>1</sub>/S-特异性周期蛋白-D1 积累,从而促进 cSCC 的生长和转移。这些研究表明,FBXO25 是调控 cSCC 生长和转移的有吸引力的靶标。MCHUGH 等<sup>[29]</sup>比较了蛋白酶体抑制剂(硼替佐米、伊沙佐米胶囊)、卡非佐米及泛素 E1 酶抑制剂 MLN7243/TAK-243 对正常角质形成细胞和 cSCC

细胞系的细胞活力及细胞死亡的影响。该研究表明,蛋白酶抑制剂和蛋白酶泛素 E1 酶抑制剂都可以通过影响泛素化过程,从而抑制 cSCC,对 cSCC 具有治疗潜力。

KTN1 是一种与驱动蛋白相互作用的多功能蛋白质,参与细胞器运动和细胞板黏着斑生长等许多细胞动力学过程<sup>[30]</sup>。MA 等<sup>[31]</sup>研究表明,KTN1 的敲低通过促进 EGFR 的去泛素化诱导了 cSCC 细胞中 EGFR 的降解。KTN1 的敲低增加了 CCDC40、PSMA1 和 ADRM1 的表达,以介导体内和体外的肿瘤抑制功能。原癌基因 MYC 直接与 CCDC40 的启动子区结合,触发 CCDC40-ADRM1-UCH37 轴,促进 EGFR 去泛素化。此外,KTN1 的敲低也通过加强 PSMA1 和 ADRM1 之间的竞争作用来抑制残基 Met1-Ala252 处的 KTN1/ADRM1 相互作用,从而加速 EGFR 降解。提示阻断 KTN1 调控 cSCC 中 EGFR 降解可能是一种新的抗 cSCC 策略。因此,进一步加深对泛素化的了解将有助于发现新靶点和有效的方法治疗 cSCC。

### 3 糖基化

糖基化是蛋白质最常见的翻译后修饰之一。在目前鉴定的各型糖基化中,O-糖基化、N-糖基化是 2 种最常见的类型。截止到目前,已经鉴定了大约 180 种糖基转移酶,主要酶包括 GNT-V、GNT-III、ST6GAL1 和 FUT8<sup>[32]</sup>。糖基结构的特定变化与癌细胞的“干性”和上皮向间质转化有关。此外,糖基化模式的表观遗传变化使肿瘤细胞能够逃避免疫监视机制<sup>[33]</sup>。在健康人的皮肤糖蛋白中主要携带唾液酸化的 N-糖,并且约有 50% 岩藻糖基化,O-糖则由简单核心 1 型和 2 型组成<sup>[34]</sup>。

在肿瘤的正常糖基化中,糖基转移酶起着重要的作用<sup>[35]</sup>。一项研究评估和比较了在良性的角化棘皮瘤(KA)、癌前病变光化性角化病(AK)及恶性的 cSCC 与基底细胞癌(BCC)中  $\beta$ -半乳糖苷  $\alpha$ -2,3 唾液酸转移酶(ST3Gal I)和  $\beta$ -半乳糖苷  $\alpha$ -2,6 唾液酸转移酶(ST6Gal I)的表达与分布<sup>[36]</sup>。结果显示 ST3Gal I 和 ST6Gal I 在 cSCC 这类恶性肿瘤中高表达,提示 ST3Gal I 和 ST6Gal I 可能与 cSCC 的肿瘤进展有关。

N-乙酰葡萄糖胺转移酶 V(GnT-V)催化形成  $\beta$ 1,6-GlcNAc,在多种癌症中表达上调<sup>[37]</sup>。在 cSCC 细胞中, $\beta$ 4-整合素大量存在,并与  $\beta$ 1,6-GlcNAc 支链 N-聚糖共定位。经酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测定量分析发现,与正常皮肤组织比较,cSCC 组织中  $\beta$ 4 整合素上的  $\beta$ 1,6-GlcNAc 支链 N-聚糖显著增加。 $\beta$ 4-整合素的 N-糖基化通过磷脂酰肌醇-3-激酶/激活蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路驱动增殖、迁移和侵袭,而  $\beta$ 4-整合素的 N-聚糖与半乳糖凝集素-3 的交联也直接或间接影响 PI3K 的激活<sup>[38-39]</sup>。

MUC1 是一种在许多癌症中上调并且异常糖基

化的黏蛋白型跨膜糖蛋白<sup>[40]</sup>。散发性 SCC 中大于 50% 的肿瘤细胞显著表达了 MUC1,而研究了其糖基化状态发现 MUC1 在散发性 SCC 中主要呈高糖基化<sup>[41]</sup>。关于 MUC1 的靶向治疗与免疫治疗已在被开发,其中一些疗效显著并进入临床试验阶段<sup>[42]</sup>。因此 MUC1 也有希望作为预防或治疗 cSCC 的疫苗的合适靶点。

平足蛋白(PDPN),也被称为 PA2.26、gp38、T1 $\alpha$ 、D2-40 和 Aggrus,是一种具有大量 O-糖苷链的细胞表面黏蛋白样糖蛋白,在肺、肾和淋巴血管系统的正常发育中起关键作用<sup>[43]</sup>。在肿瘤中 PDPN 促进肿瘤细胞的迁移和 EMT,并与淋巴管生成及肿瘤的淋巴转移相关<sup>[44]</sup>。PDPN 可与 CD44 (CD44s)及 CD44 变体(CD44v)结合。在体内化学诱导的 cSCCs 中发现了 PDPN 与 CD44v6 和 CD44v3 亚型的共定位。PDPN 与 CD44 的相互作用似乎是由 PDPN 的 TM 结构域介导的。这一相互作用由 CT 尾部正向调节,由位于 PLAG3 和 PLAG4 基序之间的 Ser 和 Thr 残基的糖基化及 EC 结构域中下游 PLAG4 的糖基化负调节<sup>[45]</sup>。PDPN-CD44 的相互作用与细胞的迁移能力相关<sup>[46]</sup>,进一步阐明 PDPN-CD44 相互作用在 cSCC 中的生物学功能有助于预防 cSCC 的转移和复发,以及提供新的药物靶点。

### 4 乙酰化

蛋白质乙酰化是蛋白质翻译后修饰的一种,广泛存在于整个蛋白质组,有助于调节细胞功能,维持细胞内稳态。乙酰化修饰是指通过乙酰转移酶的作用,将乙酰辅酶 A 上的乙酰基附着在蛋白质 N-端的  $\alpha$  氨基或赖氨酸的  $\epsilon$  氨基上,并中和此处的正静电荷<sup>[47]</sup>。通过影响染色质结构、转录、信号传导等,参与细胞周期,DNA 损伤修复的过程<sup>[48]</sup>。

沉默信息调节因子 Sirtuin 1(SIRT1)蛋白是一种高度保守的 NAD 依赖性去乙酰酶<sup>[49]</sup>。研究发现,SIRT1 在基因毒性紫外线应激条件下,对调节肿瘤发生和上皮细胞稳态起着重要的基因剂量依赖性作用<sup>[50]</sup>。杂合性 SIRT1 功能缺失会增加紫外线 B(UVB)诱导的 cSCC 的发生,且其在 UVB 诱导的皮肤肿瘤中,有抑制 p53 介导的细胞凋亡、促进 DNA 修复损伤的双重作用。

近年来,组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACIs)作为 cSCC 靶向治疗的研究越来越多。HDACIs 抑制剂通过阻断组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性并创建一个更宽松的染色质结构,抑制转录因子的去乙酰化来诱导基因表达,减少肿瘤的发生<sup>[51]</sup>。通过在多种肿瘤细胞中应用 HDACIs 发现,不仅能够诱导细胞周期阻滞、终末分化和(或)凋亡<sup>[52]</sup>,还能抑制肿瘤血管生成,进一步抑制肿瘤生长<sup>[10]</sup>。体外实验和体内小鼠实验研究表明,HDACIs 可影响 cSCC 的发病机制。组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3)水平异常升高与多种恶性



肿瘤的恶性程度有关<sup>[53]</sup>。人参皂苷 20(R)-Rg3 是从人参中提取的一种有效的抗肿瘤单体, 现已被成功地用于抑制 HDAC3, 从而抑制 cSCC 上皮间充质转化。同样地, 曲古抑菌素 A 诱导 cSCC 细胞不可逆的生长停滞, 组蛋白乙酰酶抑制剂 Entinostat (MS-275) 显著降低小鼠 cSCC 肿瘤负荷<sup>[51]</sup>。伏立诺他具有抑制人异种移植肿瘤生长的潜力, 其机制涉抑制 AKT/mTOR 信号通路<sup>[54]</sup>。这些研究表明, HDACIs 是一个有前途的新兴 cSCC 疗法。

## 5 其他修饰

此外, 仍有其他蛋白质翻译后修饰方式在 cSCC 发生发展中起重要作用, 例如甲基化。赖氨酸残基是组蛋白尾部甲基化修饰的主要位点。赖氨酸甲基转移酶 (KMT) 参与赖氨酸甲基化, 组蛋白 H3K4 甲基转移酶 KMT2D, H3K27 三甲基化组蛋白甲基转移酶 EZH2 增强子, 是其中 2 种。一项研究对原发性 cSCC、转移性 cSCC 和正常皮肤组织进行外显子组和靶向测序, 发现 KMT2D 及 TP53 在转移性肿瘤中显示出较非转移性原发肿瘤更高的突变率<sup>[55]</sup>。这表明 KMT2D 抑制剂可能是一种有效的治疗 cSCC 的药物。另一项针对 cSCC 细胞的研究表明, EZH2 可能抑制先天免疫, 从而抑制抗肿瘤免疫反应, 并增加 cSCC 的转移风险<sup>[56]</sup>。其他与 cSCC 有关的蛋白质翻译后修饰机制还正在研究之中, 目前研究结果尚不充裕, 仍有很大研究空间。

## 6 结语与展望

大量研究结果显示, cSCC 与蛋白质 PMT 有着密不可分的联系, 异常的蛋白质 PMT 广泛地干预着 cSCC 的发生、发展和转移的过程。已有研究表明, cSCC 发生、发展过程中存在磷酸化、泛素化、乙酰化和糖基化等多种修饰, 但具体生物学机制仍有一些尚不明确。这种由蛋白修饰所引起的分子结构变化, 不但可以作为一种新型的肿瘤标志物, 而且可以为鳞状细胞癌的诊断与治疗提供新的思路。技术手段和研究的不断深入, 有助于干预疾病进程, 降低癌细胞的侵袭性和转移性, 开发新的治疗靶点并对临床疗效进行评估。此外, 从基础研究向临床转化也是一个挑战, 其有效性和安全性尚需进一步的体内试验和长期临床试验来验证。

## 参考文献

[1] GOON P K, GREENBERG D C, IGALI L, et al. Squamous cell carcinoma of the skin has more than doubled over the last decade in the UK[J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(6): 820-821.

[2] RUBIÓ-CASADEVALL J, HERNANDEZ-PUJOL A M, FERREIRA-SANTOS M C, et al. Trends in incidence and survival analysis in

non-melanoma skin cancer from 1994 to 2012 in Girona, Spain: a population-based study [J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 45: 6-10.

- [3] BRASH D E, RUDOLPH J A, SIMON J A, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(22): 10124-10128.
- [4] MARINESCU A, STEPAN A E, MÄRGÄR-ITESCU C, et al. P53, p16 and Ki67 immun-expression in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursor lesions [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2016, 57(Suppl 2): S691-696.
- [5] WANG L, XU L, WANG Y. Huaier inhibits proliferation, migration, and invasion of cutaneous squamous cell carcinoma cells by inhibiting the methylation levels of CDKN2A and TP53 [J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20: 15347354211031646.
- [6] GENOUW E, VERHEIRE B, ONGENAE K, et al. Laser-assisted photodynamic therapy for superficial basal cell carcinoma and Bowen's disease: a randomized inpatient comparison between a continuous and a fractional ablative CO (2) laser mode [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(11): 1897-1905.
- [7] ALBERTI A, BOSSI P. Immunotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: results and perspectives [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 727027.
- [8] CORCHADO-COBOS R, GARCÍA-SANCHA N, GONZÁLEZ-SARMIENTO R, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: from biology to therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 323-329.
- [9] KWON S, DONG Z M, WU P C. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature [J]. *World J Surg Oncol*, 2011, 9: 80.
- [10] TAPADAR S, FATHI S, WU B, et al. Liver-targeting class I selective histone deacetylase inhibitors potently suppress hepatocellular tumor growth as standalone agents [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 178-186.
- [11] BROWN R E, SHORT S P, WILLIAMS C S. Colorectal cancer and metabolism [J]. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2018, 14(6): 226-241.
- [12] WANG R, WANG G. Protein modification and autophagy activation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 237-259.

- [13] SINGH V, RAM M, KUMAR R, et al. Phosphorylation: Implications in Cancer[J]. Protein J, 2017, 36(1): 1-6.
- [14] REIMAND J, BADER G D. Systematic analysis of somatic mutations in phosphorylation signaling predicts novel cancer drivers[J]. Mol Syst Biol, 2013, 9: 637.
- [15] RAMAZI S, ZAHIRI J. Posttranslational modifications in proteins: resources, tools and prediction methods[J]. Database (Oxford), 2021, 2021: 235-245.
- [16] JI R, ZHU X J, WANG Z R, et al. Cortactin in epithelial-mesenchymal transition [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 585619.
- [17] WU H, REYNOLDS A B, KANNER S B, et al. Identification and characterization of a novel cytoskeleton-associated pp60src substrate[J]. Mol Cell Biol, 1991, 11(10): 5113-5124.
- [18] YIN M, MA W, AN L. Cortactin in cancer cell migration and invasion[J]. Oncotarget, 2017, 8(50): 88232-88243.
- [19] ZHU L, CHO E, ZHAO G, et al. The Pathogenic effect of cortactin tyrosine phosphorylation in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. In Vivo, 2019, 33(2): 393-400.
- [20] LEE P, JIANG S, LI Y, et al. Phosphorylation of Pkp1 by RIPK4 regulates epidermal differentiation and skin tumorigenesis[J]. Embo J, 2017, 36(13): 1963-1980.
- [21] XU J, WU D, ZHANG B, et al. Depletion of RIPK4 parallels higher malignancy potential in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Peer J, 2022, 10: e12932.
- [22] LIANG X, LIU J, LIU X, et al. LINP1 represses unfolded protein response by directly inhibiting eIF2 $\alpha$  phosphorylation to promote cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Exp Hematol Oncol, 2023, 12(1): 31.
- [23] COLLINS G A, GOLDBERG A L. The logic of the 26S proteasome[J]. Cell, 2017, 169(5): 792-806.
- [24] KLEIGER G, MAYOR T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system[J]. Trends Cell Biol, 2014, 24(6): 352-359.
- [25] LACOURSIERE R E, HADI D, SHAW G S. Acetylation, phosphorylation, ubiquitination(oh my!): following post-translational modifications on the ubiquitin road[J]. Biomolecules, 2022, 12(3): 123-126.
- [26] MEVISSSEN T E T, KOMANDER D. Mechanisms of deubiquitinase specificity and regulation[J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86: 159-192.
- [27] HUSSAIN S, DONG J, MA X, et al. F-box only protein 9 and its role in cancer[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(2): 1537-1544.
- [28] KUZMANOV A, JOHANSEN P, HOFBAUER G. FBXO25 promotes cutaneous squamous cell carcinoma growth and metastasis through cyclin D1 [J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(12): 2496-2504.
- [29] MCHUGH A, FERNANDES K, SOUTH A P, et al. Preclinical comparison of proteasome and ubiquitin E1 enzyme inhibitors in cutaneous squamous cell carcinoma: the identification of mechanisms of differential sensitivity[J]. Oncotarget, 2018, 9(29): 20265-20281.
- [30] KUMAR J, YU H, SHEETZ M P. Kinectin, an essential anchor for kinesin-driven vesicle motility[J]. Science, 1995, 267(5205): 1834-1837.
- [31] MA J, MA S, ZHANG Y, et al. Kinectin1 depletion promotes EGFR degradation via the ubiquitin-proteasome system in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(11): 995.
- [32] TANG L, CHEN X, ZHANG X, et al. N-Glycosylation in progression of skin cancer[J]. Med Oncol, 2019, 36(6): 50.
- [33] THOMAS D, RATHINAVEL A K, RADHAKRISHNAN P. Altered glycosylation in cancer: a promising target for biomarkers and therapeutics[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(1): 188464.
- [34] MÖGINGER U, GRUNEWALD S, HENNIG R, et al. Alterations of the human skin N- and O-glycome in Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma[J]. Front Oncol, 2018, 8: 70.
- [35] TANIGUCHI N, MIYOSHI E, KO J H, et al. Implication of N-acetylglucosaminyltransferases III and V in cancer: gene regulation and signaling mechanism[J]. Biochim Biophys Acta, 1999, 1455(2/3): 287-300.
- [36] FERREIRA S A, VASCONCELOS J L, SILVA R C, et al. Expression patterns of  $\alpha$ 2, 3-sialyltransferase I and  $\alpha$ 2, 6-sialyltransferase I in human cutaneous epithelial lesions[J]. Eur J Histochem, 2013, 57(1): e7.
- [37] LI N, XU H, FAN K, et al. Altered  $\beta$ 1, 6-Glc-

- NAc branched N-glycans impair TGF- $\beta$ -mediated epithelial-to-mesenchymal transition through Smad signalling pathway in human lung cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(10):1975-1991.
- [38] KARIYA Y, OYAMA M, HASHIMOTO Y, et al.  $\beta$ 4-Integrin/PI3K signaling promotes tumor progression through the galectin-3-N-glycan complex[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(6):1024-1034.
- [39] KARIYA Y, OYAMA M, OHTSUKA M, et al. Quantitative analysis of  $\beta$ 1, 6GlcNAc-branched N-glycans on  $\beta$ 4 integrin in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Fukushima J Med Sci*, 2020, 66(3):119-123.
- [40] TAYLOR-PAPADIMITRIOU J, BURCHELL J, MILES D W, et al. MUC1 and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1455(2/3):301-313.
- [41] COOPER H L, COOK I S, THEAKER J M, et al. Expression and glycosylation of MUC1 in epidermolysis bullosa-associated and sporadic cutaneous squamous cell carcinomas[J]. *British J Dermatol*, 2004, 151(3):540-545.
- [42] CHEN W, ZHANG Z, ZHANG S, et al. MUC1: structure, function, and clinic application in epithelial cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):421-431.
- [43] UGORSKI M, DZIEGIEL P, SUCHANSKI J. Podoplanin-a small glycoprotein with many faces[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(2):370-386.
- [44] QUINTANILLA M, MONTERO-MONTERO L, RENART J, et al. Podoplanin in inflammation and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):1123-1132.
- [45] MONTERO-MONTERO L, RENART J, RAMÍREZ A, et al. Interplay between podoplanin, CD44s and CD44v in squamous carcinoma cells[J]. *Cells*, 2020, 9(10):335-342.
- [46] MARTÍN-VILLAR E, FERNÁNDEZ-MUÑOZ B, PARSONS M, et al. Podoplanin associates with CD44 to promote directional cell migration[J]. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(24):4387-4399.
- [47] ALI I, CONRAD R J, VERDIN E, et al. Lysine acetylation goes global: from epigenetics to metabolism and therapeutics[J]. *Chem Rev*, 2018, 118(3):1216-1252.
- [48] XUE M, FENG T, CHEN Z, et al. Protein acetylation going viral: implications in antiviral immunity and viral infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):1126-1135.
- [49] YANG Y, LIU Y, WANG Y, et al. Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:831168.
- [50] MING M, SOLTANI K, SHEA C R, et al. Dual role of SIRT1 in UVB-induced skin tumorigenesis[J]. *Oncogene*, 2015, 34(3):357-363.
- [51] JOSHI T P, FARR M A, LEWIS D J. Epigenetic regulatory mechanisms of histone acetylation in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021, 25(11):1025-1026.
- [52] MAI A, MASSA S, ROTILI D, et al. Histone deacetylation in epigenetics: an attractive target for anticancer therapy[J]. *Med Res Rev*, 2005, 25(3):261-309.
- [53] ZHANG L, SHAN X, CHEN Q, et al. Down-regulation of HDAC3 by ginsenoside Rg3 inhibits epithelial-mesenchymal transition of cutaneous squamous cell carcinoma through c-Jun acetylation[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):22207-22219.
- [54] KURUNDKAR D, SRIVASTAVA R K, CHAUDHARY S C, et al. Vorinostat, an HDAC inhibitor attenuates epidermoid squamous cell carcinoma growth by dampening mTOR signaling pathway in a human xenograft murine model[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 266(2):233-244.
- [55] YILMAZ A S, OZER H G, GILLESPIE J L, et al. Differential mutation frequencies in metastatic cutaneous squamous cell carcinomas versus primary tumors[J]. *Cancer*, 2017, 123(7):1184-1193.
- [56] HERNÁNDEZ-RUIZ E, TOLL A, GARCÍA-DIEZ I, et al. The Polycomb proteins RING1B and EZH2 repress the tumoral pro-inflammatory function in metastasizing primary cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(3):503-513.

(收稿日期:2023-09-16 修回日期:2024-01-23)