

· 临床研究 ·

E3 泛素连接酶 Cbl 家族在子宫颈鳞状细胞癌中的表达及临床意义

张邢松, 沈 蓉, 朱兴华, 缪小兵*

南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)病理科, 江苏 南通 226361

[摘要] 目的:探讨 Casitas B 细胞淋巴瘤(Casitas B-lineage lymphoma, Cbl)蛋白家族在子宫颈鳞状细胞癌(cervical squamous cell carcinoma, CSCC)中的表达及临床意义。方法:利用免疫组化法检测 114 例 CSCC 中 c-Cbl、Cbl-b 和 Cbl-c 的表达情况,分析 c-Cbl、Cbl-b 和 Cbl-c 表达水平与 CSCC 患者临床病理特征、无瘤生存期(disease free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)的关系。结果:114 例 CSCC 患者中,c-Cbl 高表达 87 例,低表达 27 例;Cbl-b 高表达 69 例,低表达 45 例;Cbl-c 高表达 55 例,低表达 59 例。c-Cbl 在癌组织和癌旁鳞状上皮组织化学评分(histochemistry score, H-score)分别为 143.80 ± 8.76 、 95.13 ± 6.54 ,其在癌组织中的表达高于癌旁鳞状上皮($P < 0.001$);Cbl-b 在癌组织和癌旁鳞状上皮 H-score 分别为 83.95 ± 5.28 、 93.54 ± 3.91 ,其在癌和癌旁鳞状上皮中的表达无差异($P=0.146$);Cbl-c 在癌组织和癌旁鳞状上皮 H-score 分别为 83.62 ± 6.34 、 36.54 ± 4.64 ,其在癌组织中的表达高于癌旁鳞状上皮($P < 0.001$)。c-Cbl 在高~中分化以及最大径 < 4 cm 肿瘤中表达较高(P 均 < 0.05),但 c-Cbl 表达与患者年龄、脉管侵犯、浸润深度、淋巴结转移以及 FIGO 分期无关(P 均 > 0.05)。Cbl-b 在浸润深度 $> 2/3$ 纤维肌层患者中表达较高($P=0.045$),但 Cbl-b 表达与患者年龄、脉管侵犯、肿瘤分化、肿瘤最大径、淋巴结转移以及 FIGO 分期无关(P 均 > 0.05)。Cbl-c 在低分化肿瘤中表达较高($P=0.012$),但 Cbl-c 表达与患者年龄、脉管侵犯、浸润深度、肿瘤最大径、淋巴结转移以及 FIGO 分期无关(P 均 > 0.05)。Kaplan-Meier 生存分析显示:c-Cbl 高表达患者比低表达患者的 DFS 和 OS 长(P 均 < 0.05);Cbl-b 以及 Cbl-c 表达与患者的 DFS 和 OS 均无关(P 均 > 0.05)。Cox 单因素和多因素分析显示:c-Cbl 表达是影响 DFS 的独立预后因素($P=0.042$);c-Cbl 表达是影响 OS 的相关因素,但不是 OS 的独立预后因素($P=0.096$)。结论:c-Cbl 高表达 CSCC 患者比低表达患者的 DFS 和 OS 延长;c-Cbl 表达是影响 DFS 的独立预后因素,但不是 OS 的独立预后因素。Cbl-b 以及 Cbl-c 表达与 CSCC 患者的 DFS 和 OS 均无关。检测 c-Cbl 的表达状态可为预测 CSCC 患者的预后提供参考。

[关键词] 子宫颈肿瘤;鳞状细胞癌;泛素连接酶;c-Cbl;Cbl-b;Cbl-c

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)01-034-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20230105

Expression and clinical significance of E3 ubiquitin ligase Cbl family in cervical squamous cell carcinoma

ZHANG Xingsong, SHEN Rong, ZHU Xinghua, MIAO Xiaobing*

Department of Pathology, Affiliated Tumor Hospital of Nantong University, Nantong Tumor Hospital, Nantong 226361, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression and clinical significance of Casitas B-lineage lymphoma (Cbl) protein family in cervical squamous cell carcinoma (CSCC). **Methods:** Immunohistochemistry was used to detect the expression of c-Cbl, Cbl-b, and Cbl-c in 114 cases of CSCC. The correlations between c-Cbl, Cbl-b, and Cbl-c expression and clinicopathological characteristics, disease free survival (DFS) and overall survival (OS) were analyzed. **Results:** Of the 114 CSCC patients, 87 had high c-Cbl expression and 27 had low c-Cbl expression; 69 had high Cbl-b expression and 45 had low Cbl-b expression; 55 had high Cbl-c expression and 59 had low Cbl-c expression. The histochemistry score (H-score) of c-Cbl in CSCC tissues and the adjacent normal tissues was 143.80 ± 8.76 and 95.13 ± 6.54 , respectively. c-Cbl expression was increased in CSCC compared with the adjacent normal tissues ($P < 0.001$). The H-score

[基金项目] 南通市卫健委面上项目(MB2020019)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: miaoxiaobing@ntu.edu.cn

of Cbl-b in CSCC tissues and the adjacent normal tissues was 83.95 ± 5.28 and 93.54 ± 3.91 , respectively. There was no significant difference in Cbl-b expression between CSCC tissues and the adjacent normal tissues ($P=0.146$). The H-score of Cbl-c in CSCC tissues and the adjacent normal tissues was 83.62 ± 6.34 and 36.54 ± 4.64 , respectively. Cbl-c expression was increased in CSCC compared with the adjacent normal tissues ($P < 0.001$). c-Cbl expression was higher in highly to moderately differentiated tumors and tumors with a maximum diameter less than 4 cm (both $P < 0.05$), but it was not related to the patient's age, vascular invasion, depth of invasion, lymph node metastasis and FIGO stage (all $P > 0.05$). Cbl-b expression was higher in patients with invasion depth $> 2/3$ of fibromuscular layer ($P=0.045$), but it was not related to patient's age, vascular invasion, tumor differentiation, maximum tumor diameter, lymph node metastasis and FIGO stage (all $P > 0.05$). Cbl-c expression was higher in poorly differentiated tumors ($P=0.012$), but it was not related to patient's age, vascular invasion, depth of invasion, maximum tumor diameter, lymph node metastasis and FIGO stage (all $P > 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that patients with high c-Cbl expression had prolonged DFS and OS compared with those with low c-Cbl protein expression (both $P < 0.05$). However, the expression levels of Cbl-b and Cbl-c were not related to DFS and OS ($P > 0.05$). Cox univariate and multivariate analysis showed that c-Cbl expression was an independent prognostic factor for DFS ($P=0.042$). c-Cbl was a factor affecting OS, but not an independent prognostic factor for OS in CSCC ($P=0.096$). **Conclusion:** Patients with high c-Cbl expression have prolonged DFS and OS compared with those with low c-Cbl protein expression. c-Cbl expression is an independent prognostic factor for DFS, but not an independent prognostic factor for OS in CSCC. The expression levels of Cbl-b and Cbl-c are not related to DFS and OS in CSCC. Detection of the expression status of c-Cbl may provide a reference for predicting the prognosis of CSCC patients.

[Key words] cervical neoplasm; squamous cell carcinoma; ubiquitin ligase; c-Cbl; Cbl-b; Cbl-c

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(01):034-039]

子宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤,也是女性癌症死亡的主要原因之一,尤其是在发展中国家和地区^[1]。子宫颈鳞状细胞癌(cervical squamous cell carcinoma, CSCC)是子宫颈癌最常见的组织学亚型^[2]。泛素化是一种重要的蛋白翻译后修饰,通过严格且精准地调控蛋白质稳定性来维持激活信号与抑制信号之间的平衡,参与多种生命活动。泛素化需要E1泛素激活酶(E1 ubiquitin-activating enzymes, 简称E1)、E2泛素结合酶(E2 ubiquitin-conjugating enzymes, 简称E2)以及E3泛素连接酶(E3 ubiquitin ligases, 简称E3)的协同作用。E1激活泛素后将泛素传递给E2; E2负责底物的特异性识别,可将结合E2的泛素连接到靶蛋白上^[3-4]。Casitas B细胞淋巴瘤(Casitas B-lineage lymphoma, Cbl)蛋白是E3大家族中的重要成员,由c-Cbl(又称RNF55)、Cbl-b(又称RNF56)和Cbl-c(又称Cbl-3、RNF57)组成。有研究报道,Cbl蛋白家族成员在乳腺癌、肺癌、结直肠癌等肿瘤的发生、发展中发挥重要作用,但因各家族成员之间的结构差异,其在肿瘤中发挥的作用也不同^[5-8]。目前,Cbl蛋白家族在CSCC中的表达及意义仍不清楚。本研究利用免疫组化法检测c-Cbl、Cbl-b和Cbl-c在114例CSCC中的表达情况,分析Cbl蛋白家族在CSCC中的作用及临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料

收集2008年6月—2014年8月南通市肿瘤医院病理科确诊的CSCC石蜡标本114例。患者年龄29~75岁,中位年龄55岁。114例患者中无脉管侵犯95例,有脉管侵犯19例。肿瘤高~中分化49例,低分化65例。浸润深度 $< 1/3$ 纤维肌层47例, $1/3 \sim 2/3$ 纤维肌层30例, $> 2/3$ 纤维肌层37例。肿瘤最大径 < 4 cm 104例, ≥ 4 cm 10例。无盆腔淋巴结转移100例,有盆腔淋巴结转移14例。FIGO分期I~II A期100例,II B~III期14例。入选病例样本均为手术标本,患者术前均未接受放、化疗。本研究经本院伦理委员会审核批准(通肿伦审2021-086)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化

免疫组化染色采用EnVision法,具体操作步骤按产品说明书进行。c-Cbl抗体(货号25818-1-AP,稀释度1:200)、Cbl-b抗体(货号12781-1-AP,稀释度1:50)(Proteintech公司,美国);Cbl-c抗体(货号sc-390648,稀释度1:100)(Santa Cruz Biotechnology公司,美国);二抗及DAB(Dako公司,丹麦)。用已知阳性组织作阳性对照,PBS代替一抗作阴性对照。

1.2.2 免疫组化结果判读

免疫组化判读采用组织化学评分法(histochemistry score, H-score)。按着色强度:无着色计0分,弱着色计1分,中等着色计2分,强着色计3分。H-score=3×强着色细胞百分数+2×中等着色细胞百分数+1×弱着色细胞百分数。H-score范围为0~300^[9]。采用X-tile软件确定c-Cbl、Cbl-b以及Cbl-c高、低表达最佳截断值:将H-score < 40定义为c-Cbl低表达, H-score ≥40定义为c-Cbl高表达;H-score < 70定义为Cbl-b和Cbl-c低表达, H-score ≥70定义为Cbl-b和Cbl-c高表达。

1.3 统计学方法

应用SPSS 21.0对结果进行统计分析。c-Cbl、Cbl-b以及Cbl-c在CSCC癌组织和癌旁鳞状上皮表达的H-Score采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用*t*检验。c-Cbl、Cbl-b以及Cbl-c表达与CSCC患者临床病理特征的关系采用Pearson χ^2 检验或Fisher精确概率法检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,log-rank法进行显著性检验。单因素和多因素预后分析采用Cox风险比例回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

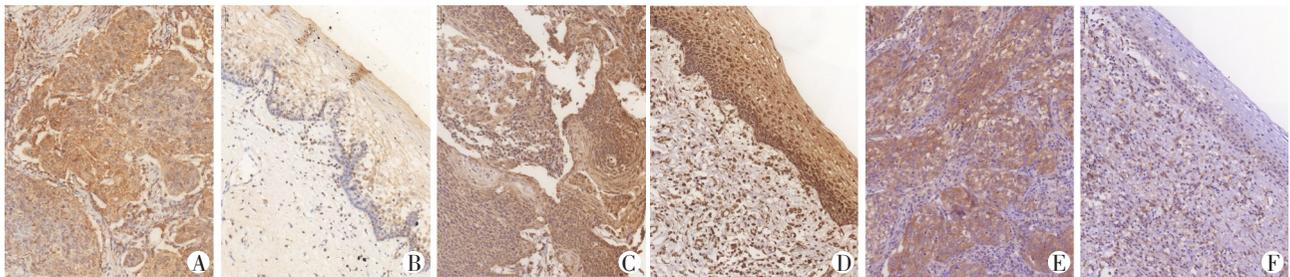
2.1 c-Cbl、Cbl-b以及Cbl-c在CSCC中的表达及其与患者临床病理特征的关系

c-Cbl、Cbl-b以及Cbl-c主要定位于细胞质,偶可定位于细胞核。114例CSCC患者中,c-Cbl高表达87例,低表达27例;Cbl-b高表达69例,低表达45例;Cbl-c高表达55例,低表达59例。c-Cbl在癌组织和癌旁鳞状上皮H-score分别为 143.80 ± 8.76 、 95.13 ± 6.54 ,其在癌组织中的表达高于癌旁鳞状上皮($P < 0.001$);Cbl-b在癌组织和癌旁鳞状上皮H-score分别为 83.95 ± 5.28 、 93.54 ± 3.91 ,其在癌和

癌旁鳞状上皮中的表达无显著差异($P=0.146$);Cbl-c在癌组织和癌旁鳞状上皮H-score分别为 83.62 ± 6.34 、 36.54 ± 4.64 ,其在癌组织中的表达高于癌旁鳞状上皮($P < 0.001$,图1)。c-Cbl表达与肿瘤分化($P=0.040$)以及肿瘤最大径($P=0.011$)相关,其在高~中分化以及最大径 < 4 cm肿瘤中表达较高;但c-Cbl表达与患者年龄、脉管侵犯、浸润深度、淋巴结转移以及FIGO分期均无关(P 均 > 0.05)。Cbl-b表达与浸润深度($P = 0.045$)相关,其在浸润深度 > 2/3纤维肌层患者中表达较高;但Cbl-b表达与患者年龄、脉管侵犯、肿瘤分化、肿瘤最大径、淋巴结转移以及FIGO分期均无关(P 均 > 0.05)。Cbl-c表达与肿瘤分化($P=0.012$)相关,其在低分化肿瘤中表达较高;但Cbl-c表达与患者年龄、脉管侵犯、浸润深度、肿瘤最大径、淋巴结转移以及FIGO分期均无关(P 均 > 0.05,表1)。

2.2 c-Cbl、Cbl-b以及Cbl-c表达与CSCC患者预后的关系

至末次随访,中位随访时间106个月(24~155个月),随访期内18例患者出现疾病进展,16例患者死亡。Kaplan-Meier生存分析显示:c-Cbl高表达患者的无瘤生存期(disease free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)比低表达患者延长(P 均 < 0.05,图2A、B);Cbl-b以及Cbl-c表达与患者的DFS和OS均无关(P 均 > 0.05,图2C~F)。Cox单因素回归分析显示:浸润深度($P=0.037$)、淋巴结转移($P=0.010$)、FIGO分期($P=0.010$)以及c-Cbl表达($P=0.022$)与DFS相关;浸润深度($P=0.007$)、淋巴结转移($P=0.004$)、FIGO分期($P=0.004$)以及c-Cbl表达($P=0.041$)与OS相关。将单因素分析有统计学意义的因素纳入Cox多因素回归分析,其中淋巴结转移是FIGO分期的参考指标之一,不再纳入多因素分析。Cox多因素分析显示:FIGO分期($P=0.048$)



A: CSCC癌组织c-Cbl高表达;B:癌旁鳞状上皮c-Cbl低表达;C: CSCC癌组织Cbl-b高表达;D:癌旁鳞状上皮Cbl-b高表达;E: CSCC癌组织Cbl-c高表达;F:癌旁鳞状上皮Cbl-c低表达(EnVision法, ×200)。

图1 Cbl蛋白家族在CSCC中的表达情况

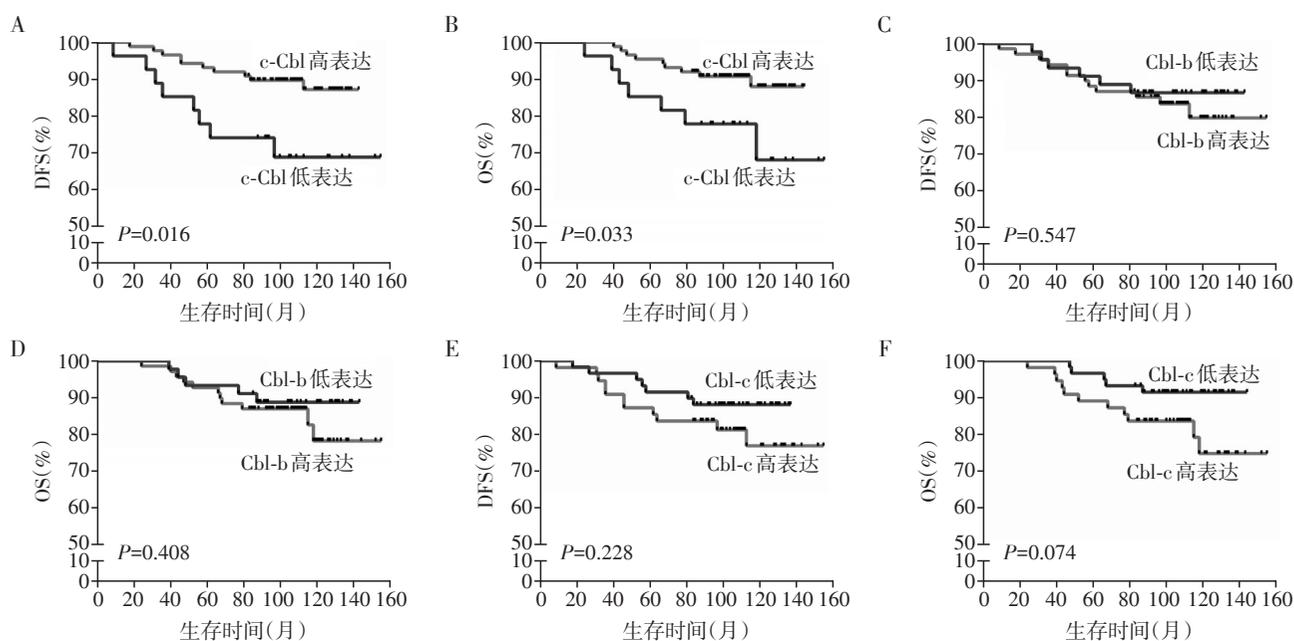
Figure 1 Expression of CBL protein family in CSCC

表1 c-Cbl、Cbl-b和Cbl-c表达与CSCC患者临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between expression levels of c-Cbl, Cbl-b, Cbl-c and clinicopathological features of CSCC specimens

临床病理参数	n	c-Cbl			Cbl-b			Cbl-c		
		低表达(n)	高表达(n)	P值	低表达(n)	高表达(n)	P值	低表达(n)	高表达(n)	P值
年龄				0.385 [*]			0.797 [*]			0.357 [*]
<45岁	19	6	13		8	11		8	11	
≥45岁	95	21	74		37	58		51	44	
脉管侵犯				0.072 [*]			0.441 [*]			0.357 [*]
无	95	19	76		39	56		51	44	
有	19	8	11		6	13		8	11	
肿瘤分化				0.040 [*]			0.603 [*]			0.012 [*]
高~中分化	49	7	42		18	31		32	17	
低分化	65	20	45		27	38		27	38	
浸润深度				0.282 [*]			0.045 [*]			0.802 [*]
<1/3层	47	10	37		24	23		23	24	
1/3~2/3层	30	5	25		12	18		17	13	
>2/3层	37	12	25		9	28		19	18	
肿瘤最大径				0.011 [#]			0.086 [#]			1.000 [#]
<4 cm	104	21	83		44	60		54	50	
≥4 cm	10	6	4		1	9		5	5	
淋巴结转移				1.000 [#]			0.759 [*]			0.316 [*]
无	100	24	76		40	60		50	50	
有	14	3	11		5	9		9	5	
FIGO分期				1.000 [#]			0.759 [*]			0.316 [*]
I~II A	100	24	76		40	60		50	50	
II B~III	14	3	11		5	9		9	5	

^{*}Pearson χ^2 检验; [#]Fisher精确概率法检验。



A: c-Cbl表达与DFS的关系; B: c-Cbl表达与OS的关系; C: Cbl-b表达与DFS的关系; D: Cbl-b表达与OS的关系; E: Cbl-c表达与DFS的关系; F: Cbl-c表达与OS的关系。

图2 CSCC中Cbl蛋白家族表达的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves of patients with CSCC according to CBL protein family expression status

表2 Cox单因素和多因素回归模型分析CSCC患者DFS和OS

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis of prognostic factors for DFS and OS

参数	DFS		OS	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
单因素生存分析				
年龄	1.716(0.394~7.470)	0.472	1.494(0.340~6.576)	0.595
脉管侵犯	2.146(0.763~6.038)	0.148	2.673(0.922~7.753)	0.070
分化程度	0.957(0.378~2.425)	0.926	0.985(0.367~2.647)	0.977
浸润深度	1.836(1.038~3.247)	0.037	2.478(1.281~4.795)	0.007
肿瘤最大径	1.441(0.331~6.270)	0.626	1.699(0.386~7.480)	0.483
淋巴结转移	3.980(1.394~11.368)	0.010	5.096(1.703~15.252)	0.004
FIGO分期	3.980(1.394~11.368)	0.010	5.096(1.703~15.252)	0.004
c-Cbl	0.338(0.133~0.856)	0.022	0.356(0.133~0.957)	0.041
Cbl-b	1.350(0.506~3.601)	0.549	1.559(0.540~4.502)	0.412
Cbl-c	1.777(0.689~4.586)	0.234	2.534(0.880~7.294)	0.085
多因素生存分析				
浸润深度	1.488(0.813~2.721)	0.197	1.971(0.983~3.949)	0.056
FIGO分期	3.036(1.009~9.133)	0.048	3.414(1.094~10.652)	0.034
c-Cbl	0.375(0.146~0.964)	0.042	0.424(0.155~1.163)	0.096

以及c-Cbl表达($P=0.042$)是影响DFS的独立预后因素;FIGO分期($P=0.034$)是影响OS的独立预后因素;c-Cbl表达是影响OS的相关因素,但不是OS的独立预后因素($P=0.096$,表2)。

3 讨论

Cbl蛋白是E3大家族中的重要成员,由c-Cbl、Cbl-b和Cbl-c组成。Cbl家族3个成员均含有1个高度保守的N端酪氨酸激酶结合(tyrosine kinase-binding,TKB)结构域、1个连接区(linker region)以及1个环指(ring finger,RF)结构域。TKB结构域由1个四螺旋束、1个钙结合EF-hand和1个变体SH2结构域组成,可介导Cbl蛋白与底物上的磷酸化酪氨酸残基之间的相互作用;RF结构域具有E3活性,可介导泛素从E2转移到底物;连接区含有保守的酪氨酸,对于调节E3活性至关重要^[6,10-11]。Cbl家族3个成员的C端保守性较低,包含富含脯氨酸(proline-rich,PR)结构域,可介导与SH3结构域蛋白的相互作用。c-Cbl与Cbl-b结构域几乎相同,C端均含有PR结构域以及泛素相关(ubiquitin associated,UBA)结构域。与c-Cbl和Cbl-b不同,Cbl-c的C端缺乏UBA结构域,且PR结构域长度较短^[5]。Cbl蛋白的主要功能是调节受体和非受体酪氨酸激酶,该过程与免疫受体(T细胞受体、B细胞受体以及Fc受体)信号的转导有关。有研究报道,Cbl蛋白可通过泛素化依赖的降解途径负性调节受体和非受体酪氨

酸激酶。正常情况下,Cbl蛋白以非活性状态存在于细胞质中,其催化RF结构域被N端TKB结构域掩盖。当受到刺激时,Cbl被招募到活化的受体酪氨酸激酶中,导致广泛的酪氨酸磷酸化,诱导构象变化以激活其E3活性^[12]。

有研究报道,c-Cbl和Cbl-b可通过抑制CD8⁺T细胞的活化和自然杀伤细胞的免疫抑制功能阻断免疫系统的抗肿瘤活性,从而加速肿瘤进展^[13]。在乳腺癌中,Cbl-b可通过抑制Smad3核转位,抑制转化生长因子- β 信号通路下游抑癌基因的转录,继而增强肿瘤细胞的侵袭能力^[14]。有研究发现,过表达Cbl-b可促进Cbl-b与胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor,IGF-1R)的相互作用,并诱导IGF-1R的泛素化降解以及IGF-1R信号失活,进而抑制多药耐药胃癌和乳腺癌细胞的增殖^[15]。本研究发现,c-Cbl和Cbl-c在CSCC癌组织中的表达高于癌旁鳞状上皮,与其作为原癌基因的身份相符,表明c-Cbl和Cbl-c在CSCC发生中可能起促进作用。本研究未发现Cbl-b在癌和癌旁鳞状上皮中的表达有显著差异。目前研究认为,Cbl表达异常与肿瘤细胞增殖相关。因此,c-Cbl和Cbl-c在CSCC癌组织中高表达可能介导CSCC细胞增殖。Jing等^[16]报道,c-Cbl在高级别胶质瘤中表达较高,且c-Cbl表达与WHO分级以及Karnofsky功能状态评分相关。Liu等^[17]报道,在乳腺癌中,Cbl-b表达与激素受体以及HER2状态等无关。本研究发现,

c-Cbl在高~中分化以及最大径 < 4 cm肿瘤中表达较高; Cbl-b在浸润深度 $> 2/3$ 纤维肌层患者中表达较高; Cbl-c在低分化肿瘤中表达较高。目前,关于Cbl蛋白对肿瘤预后价值的报道尚少。Luo等^[18]报道,在脊索瘤中,c-Cbl以及Cbl-b高表达患者的OS和无进展生存期(progression-free survival, PFS)较低表达患者显著缩短。而Kumaradevan等^[8]报道,c-Cbl高表达结直肠癌患者的OS较低表达患者显著延长。Liu等^[17]研究发现,Cbl-b高表达乳腺癌患者的OS和DFS较低表达患者延长。本研究发现,c-Cbl高表达CSCC患者比低表达患者的DFS和OS延长(P 均 < 0.05);Cox单因素和多因素分析显示:c-Cbl表达是影响DFS的独立预后因素;c-Cbl表达是影响OS的相关因素,但不是OS的独立预后因素。需要注意的是,“c-Cbl在肿瘤组织中高表达”似乎与“c-Cbl高表达患者预后好”不符。我们推测,在早期阶段c-Cbl作为原癌基因可促进肿瘤发生,随后c-Cbl可能通过调控某些特定信号通路调控肿瘤发展,其具体机制有待后续深入研究。本研究未发现Cbl-b和Cbl-c表达与患者DFS和OS有显著相关性(P 均 > 0.05)。因此,本研究提示,c-Cbl可能成为CSCC的重要预后预测因子,检测c-Cbl的表达状态可为预测CSCC患者的预后提供参考。

[参考文献]

- [1] 贺冰洁,陈晔焯,刘立立,等. 宫颈癌发病风险预测模型的系统综述[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(10): 1855-1862
- [2] LIU Z, HUANG J, JIANG Q, et al. miR-125a attenuates the malignant biological behaviors of cervical squamous cell carcinoma cells through Rad51 [J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 8503-8514
- [3] SARAVANAN K M, KANNAN M, MEERA P, et al. E3 ligases: a potential multi-drug target for different types of cancers and neurological disorders[J]. Future Med Chem, 2022, 14(3): 187-201
- [4] RAIMALANI V, PANCHAMIA B, PRABHA C R. Characterization of the chimeric protein cUBC1 engineered by substituting the linker of E2-25K into UBC1 enzyme of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 209(pt a): 991-1000
- [5] 陆景润,李玮玮,邓淳,等. CBL蛋白家族的结构、功能及其在乳腺癌发展中的作用[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(30): 2389-2392
- [6] HONG S Y, LU Y C, HSIAO S H, et al. Stabilization of AURKA by the E3 ubiquitin ligase CBLC in lung adenocarcinoma[J]. Oncogene, 2022, 41(13): 1907-1917
- [7] MEYER R D, HUSAIN D, RAHIMI N. C-Cbl inhibits angiogenesis and tumor growth by suppressing activation of PLC γ 1 [J]. Oncogene, 2011, 30(19): 2198-2206
- [8] KUMARDEVAN S, LEE SY, RICHARDS S, et al. c-Cbl expression correlates with human colorectal cancer survival and its wnt/beta-catenin suppressor function is regulated by tyr371 phosphorylation [J]. Am J Pathol, 2018, 188(8): 1921-1933
- [9] 张邢松,沈蓉,缪小兵. 胃癌中PDLIM5的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(10): 1237-1240
- [10] LYLE C L, BELGHASEM M, CHITALIA V C. C-cbl: an important regulator and a target in angiogenesis and tumorigenesis [J]. Cells, 2019, 8(5): E498
- [11] BELIZAIRE R, KOCHAKI S H J, UDESHI N D, et al. CBL mutations drive PI3K/AKT signaling via increased interaction with LYN and PIK3R1 [J]. Blood, 2021, 137(16): 2209-2220
- [12] LEARDINI D, MESSELODI D, MURATORE E, et al. Role of CBL mutations in cancer and non-malignant phenotype [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(3): 839
- [13] LIYASOVA M S, MA K, LIPKOWITZ S. Molecular pathways: cbl proteins in tumorigenesis and antitumor immunity - opportunities for cancer treatment [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(8): 1789-1794
- [14] KANG J M, PARK S, KIM S J, et al. CBL enhances breast tumor formation by inhibiting tumor suppressive activity of TGF- β signaling [J]. Oncogene, 2012, 31(50): 5123-5131
- [15] CHE X, ZHANG Y, QU X, et al. The E3 ubiquitin ligase Cbl-b inhibits tumor growth in multidrug-resistant gastric and breast cancer cells [J]. Neoplasma, 2017, 64(6): 887-892
- [16] JING Z, LI L, WANG X, et al. High c-Cbl expression in gliomas is associated with tumor progression and poor prognosis [J]. Oncol Lett, 2016, 11(4): 2787-2791
- [17] LIU X, TENG Y, WU X, et al. The E3 ubiquitin ligase cbl-b predicts favorable prognosis in breast cancer [J]. Front Oncol, 2020, 10: 695
- [18] LUO P, WANG X, ZHOU J P, et al. C-Cbl and Cbl-b expression in skull base chordomas is associated with tumor progression and poor prognosis [J]. Hum Pathol, 2018, 74: 129-134

[收稿日期] 2022-07-22

(责任编辑:蒋莉)