

CSN6 在肿瘤中作用及其机制的研究进展

刘艳梅,高蜀君

(复旦大学附属妇产科医院,上海市女性生殖内分泌相关疾病重点实验室,上海 200011)

摘要:CSN6 是组成型光形态发生因子 9(CSN)的一个亚基,是存在于动植物细胞核内高度保守的多亚基蛋白质复合物。近年来研究显示,CSN6 在乳腺癌、甲状腺癌、食管鳞状细胞癌等多种恶性肿瘤中过度表达,其与肿瘤的发生、发展密切相关。CSN6 是蛋白质水解和信号转导之间的分子平台,参与多条细胞信号转导通路的调控,并由此促进肿瘤的发生及发展,但其上游分子目前研究不多。本文现就 CSN6 在肿瘤的作用及其作用机制作一综述,以期为恶性肿瘤治疗策略的制定及新型药物的研发提供可靠的理论依据。

关键词:CSN6;肿瘤;机制

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2018)08-0601-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.08.A008

Research Progress of the Role and Related Mechanism of CSN6 in Tumorigenesis and Tumor Development

LIU Yan-mei,GAO Shu-jun

(Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University,Shanghai Key Laboratory of Female Reproductive Endocrine Related Diseases,Shanghai 200011,China)

Abstract:CSN6 is a subunit of constitutive photomorphogenesis 9 signalosome (CSN),a highly conserved multi-subunit protein complex that exists in the nucleus of plants and animals. In recent years, studies have shown that CSN6 is overexpressed in many malignant tumors such as breast cancer, thyroid cancer, and esophageal squamous cell carcinoma, which is closely related to the occurrence and development of tumors. CSN6 is a molecular platform between protein hydrolysis and signal transduction. CSN6 participates in the regulation of multiple cell signal transduction pathways and thus promotes tumorigenesis and tumor development. However, there are few studies on its upstream molecules. This article reviews the role and related mechanism of CSN6 in tumors, which would be of value in development of new therapeutic strategies for malignant tumors.

Key words:CSN6; tumor; mechanism

CSN(constitutive photomorphogenesis 9 signalosome)是存在于所有真核生物细胞核内高度保守的多亚基蛋白质复合物^[1],由 8 个亚基(CSN1~CSN8)和最新发现的第 9 个亚基 CSNAP^[2]组成。最初,耶鲁大学的研究人员在研究植物拟南芥光形态的发生机理时,发现该植物存在一系列突变株,而且发现这些突

变株中相应基因位点的缺失会导致在暗生长中的植物呈现出一种类似于光下生长状态的现象,这就是组成型光形态发生现象(constitutive photomorphogenesis,COP)^[3]。后来,越来越多的研究发现,组成型光形态发生因子 9 信号复合体(CSN)也存在于哺乳动物和无脊椎动物中,是一种存在于所有真核细胞中的结构高度保守的多亚基蛋白复合体,与 COP 现象密切相关^[4-6]。CSN 与 26S 蛋白酶体的 19S“盖子”复合物具有同源性,19S“盖子”被认为具有识

收稿日期:2018-05-14;修回日期:2018-06-21

基金项目:上海市科委自然科学基金(17ZR1403400)

通讯作者:高蜀君,E-mail:shujun99@163.com

别泛素化底物并将其传送至蛋白水解核心复合物进行降解的功能^[7],所以 CSN 有可能起到调节蛋白降解的作用。实际上,CSN 是连接信号传导和蛋白降解的分子平台^[8]。CSN 与 cullin 家族的 E3 泛素连接酶结合,并且与 cullin 的去 nedd 化活性相关,以此来调节此类 E3 连接酶的活性。Cullin E3 连接酶在细胞周期、DNA 损伤反应、凋亡和肿瘤发生的过程中对主要癌基因和抑癌基因的表达蛋白起到很重要的降解作用。另有研究发现 CSN6 可以与 HECT 家族的 E3 泛素连接酶 E6AP 相互作用,调节其泛素化降解过程^[9]。由于许多原癌基因和抑癌基因的产物如 P27、P53、COP1、14-3-3 σ 都是通过泛素蛋白酶体途径降解,而 CSN 调控泛素蛋白酶体的降解,因此 CSN 可能在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。

作为 CSN 的一个亚基,尽管在哺乳动物细胞内反义介导的 CSN6 基因敲除阐明了其对于细胞生长的必要性,但其体内生物学功能尚不清楚。人来源的 CSN6 基因定位于 7q22.1(Figure 1),在许多恶性肿瘤如乳腺癌^[10]、宫颈癌^[9]、结肠癌^[11]、甲状腺癌^[12]等都发现了 CSN6 的过度表达,表明 CSN6 在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。本文现就 CSN6 在肿瘤的作用及其作用机制作一综述,以期对恶性肿瘤治疗策略的制定及新型药物的研发提供可靠的理论依据。

1 CSN6 结构及其在 CSN 复合物中的作用

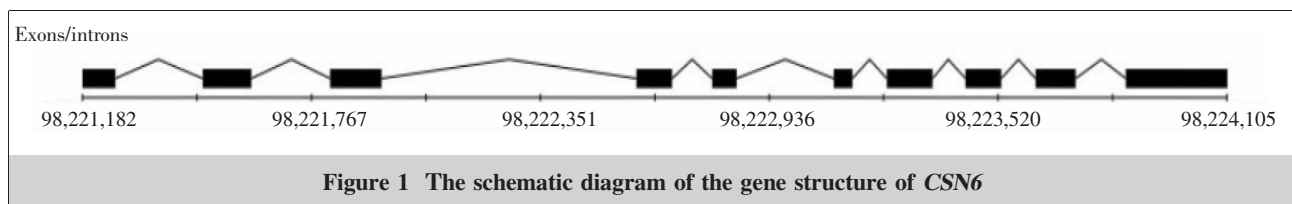
CSN 由两个对称的模块 (CSN1/2/3/8 和 CSN4/5/6/7) 和 CSNAP 组成,且通过 CSN1 和 CSN6 的相互作用相联系^[13]。CSN5 和 CSN6 是含有 MPN 域 (Mpr1p 和 Pad1p N-末端片段) 的亚基,研究发现,有两种类型的 MPN 域,一种是类似 CSN5 的 JAMM (Jab1/MPN/Mov34) 基团,具有金属酶活性;另一种与没有 JAMM 基团的 CSN6 类似,没有相关的金属异肽酶活性。CSN 介导的去 Nedd 化过程依赖 CSN5,然而单独的 CSN5 没有金属酶活性,除非与

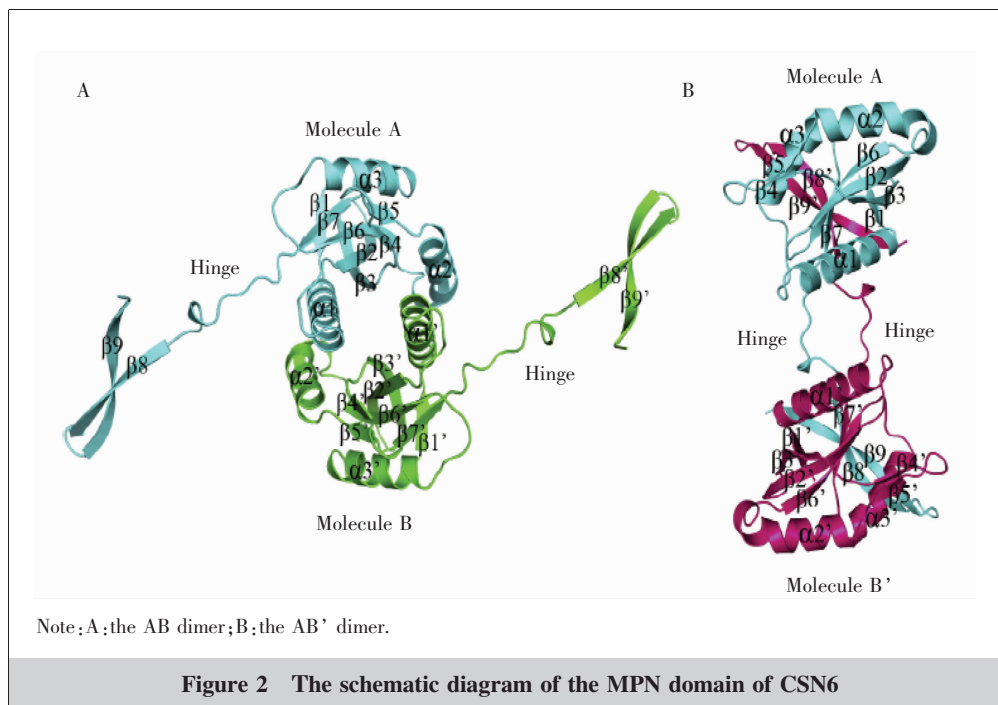
CSN 的其他亚基相结合。虽然 CSN6 的 MPN 域没有异肽酶活性,但以往的电镜研究表明,CSN5 从 PCI 单元集群平台扩展,CSN5 和 CSN6 的 MPN 域相互连接,而且 CSN6 的 C 端 S6CD 与 CSN4、CSN7 相互联系,说明 CSN6 作为 CSN 复合物组装的核心支架,尤其在将 CSN5 与其他亚基连接的过程中发挥重要作用,从而维持 CSN 复合物的完整性^[14]。以往研究发现,完全敲除 CSN6 基因可导致 CSN 不稳定和各种 CSN 组分的衰变,以及 cullin 家族 CUL1、CUL3 和 CUL4 的完全丧失^[15]。上述研究均表明 CSN6 对于 CSN 复合物的组装是不可或缺的,CSN6 在维持 CSN 复合物的完整性方面起到了至关重要的作用。

由于 CSN6 全长蛋白质的结构很难获得,目前研究主要聚焦于 CSN6 的 MPN 域结构,Ma 等^[16]用 2.6 Å 分辨率获得了 CSN6 MPN 域 (39~191aa) 的晶体结构,发现每个 CSN6 单体由 9 条 β 链和 3 个 α 螺旋体构成。在其晶体结构中存在两种形式的二聚体,第一种由不对称单元中的两个分子形成,称为 AB 型二聚体 (Figure 2A);第二种是由邻近的 2 个 CSN6 单体之间的域交换形成,称为 AB' 型二聚体,即在两个相邻的 CSN6 单体之间,一个 CSN6 单体的 MPN 域的 $\beta 8$ 、 $\beta 9$ 链与另一个 CSN6 单体 MPN 域的 $\beta 8'$ 、 $\beta 9'$ 链相交换形成一个典型的 MPN 折叠 (Figure 2B)。

2 CSN6 在恶性肿瘤中过表达及促进肿瘤发生发展的机制

从 Oncomine 和基因表达数据库所获得的人类癌症病人转录数据集揭示许多类型的恶性肿瘤 (如胶质母细胞瘤、乳腺癌、多发性骨髓瘤、白血病) 存在 CSN6 的过度表达^[10]。Zhao 等^[17]利用整合基因组微阵列分析系统 (SIGMA) 评估 CSN6 基因的缺失或扩增,结果发现,大量样本 (乳腺癌细胞系和其他类型癌症细胞系) 都有 CSN6 基因区域的扩增,然后利用定量 PCR 技术证实了乳腺癌样本存在 CSN6 基因





扩增,而且 CSN6 基因复制数量和肿瘤大小之间存在正相关。通过比较恶性滤泡甲状腺癌、良性甲状腺病变(滤泡状腺瘤、腺瘤样结节、结节性甲状腺肿)和正常甲状腺组织中 CSN6 的表达差异,发现恶性组织比良性病变和正常组织表达更多的 CSN6。以上这些结果表明 CSN6 在肿瘤中过度表达且不限于某些特定类型的癌症病例。但 CSN6 具体通过何种机制促进肿瘤的发生和发展,目前仍不明确,仍需更多研究阐明 CSN6 的致癌机理。

以往研究发现,人类 CSN6 与 I 型人类免疫缺陷病毒蛋白相互作用蛋白(human Vpr interacting protein, hVIP)相互作用,hVIP 拮抗 CSN6 的表达,从而导致细胞增殖受到抑制,细胞周期阻滞于 G₂/M 期^[18]。近年来,有关 CSN6 在肿瘤中的作用机制主要集中在信号转导方面。研究发现,CSN6 参与多种信号通路的调节,如 CSN6-MDM2-P53 轴、CSN6-E6-E6AP-P53 轴、CSN6-COP1-14-3-3σ-Akt 轴、CSN6-COP1-p27(Kip1) 轴、HER2-Akt-CSN6-P57 轴、CSN6-PTEN 轴、CSN6-Cullin-Fbxw7-Myc 轴、CSN6-Wnt/β-catenin 轴和 CSN6-CHIP-EGFR 轴,并由此促进肿瘤的发生和发展。

2.1 HER2-Akt-CSN6-MDM2-P53 轴

在许多类型的恶性肿瘤如胃癌、前列腺癌、乳腺癌等均发现 MDM2 的过度表达,MDM2 的过度表达将导致 P53 的降解,MDM2 也可以通过自我泛素化

降解^[19~21]。Zhao 等^[17]研究发现,人乳腺癌组织中 CSN6 与 MDM2 的表达呈正相关,CSN6 与 MDM2 直接作用,其作用位点为 MDM2 的 294-384 氨基酸,而 MDM2 自我泛素化位点为赖氨酸 364 (位于 MDM2 与 CSN6 相互作用的区域内)。CSN6 通过抑制 MDM2 的自身泛素化,增强 MDM2 的稳定性,从而导致 P53 的降解。然而在 MDM2 缺失的小鼠,

CSN6 不能诱导 P53 的降解,表明 CSN6 介导的 P53 降解是依赖 MDM2 的。进一步研究发现,HER2-Akt 轴通过 CSN6 增强 MDM2 的稳定性,从而导致 P53 的降解。HER2-Akt 轴在 p53 的降解中发挥重要作用,Akt 是一种丝/苏氨酸激酶,为人体重要的肿瘤调节因子,HER2 在许多恶性肿瘤如乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胃癌等过度表达,在 HER2 过度表达的癌症细胞中,PI3K-Akt 信号通路被激活,Akt 与 MDM2 结合并在 Ser166 和 Ser186 将其磷酸化,磷酸化的 MDM2 增强了 P53 的泛素化和降解^[22]。另有研究发现,HER2-Akt 轴与 CSN6 的调节有关,Akt 是 CSN6 的正向调节蛋白,Akt 与 CSN6 相结合,并使 CSN6 在 Ser60 磷酸化,减少了泛素介导的 CSN6 蛋白质降解,Akt 对 CSN6 的正向调节作用导致 P53 的降解,细胞转化和 DNA 损伤^[23]。以上这些结果表明,HER2-Akt 轴通过 CSN6 正向调节 MDM2 的稳定性促进 P53 的降解,从而促进肿瘤的发生。

2.2 CSN6-E6-E6AP-P53 轴

目前已经明确高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染与宫颈癌的发生密切相关,MDM2-P53 通路因病毒蛋白 E6 的参与而特异性转换为 E6-E6AP-p53 通路^[24]。E6AP 属于 HECT 家族的 E3 泛素连接酶,被病毒蛋白 E6 结合后发挥降解 P53 的作用。研究发现,在 HR-HPV 感染的细胞中,CSN6 可以正向

调节 E6AP 蛋白的表达,在病毒阴性的细胞中则无此作用。有研究^[25]显示,CSN6 和 E6AP 在宫颈癌组织中有过表达和突变的现象,CSN6 可以上调 E6AP 蛋白的表达,抑制 CSN6 的表达可以使 E6AP 表达下降,细胞增殖能力降低,细胞周期停滞于 G₀~G₁ 期。动物实验显示,敲除 CSN6 可以显著抑制肿瘤生长,且肿瘤中 E6AP 蛋白表达水平下降,P53 蛋白表达水平增加。以上结果说明 CSN6 可以通过上调 E6AP 蛋白的表达,促进 P53 的降解,从而促进宫颈癌的发生发展。进一步研究发现,CSN6 可以通过去 MPN 结构域与 E6AP 相结合,通过抑制其泛素化稳定其蛋白表达,发挥持续降解 P53 的作用,抑制 CSN6 的表达,可以使 P53 下游的靶基因表达增加,细胞增殖受到抑制,凋亡增加,裸鼠移植瘤生长受到抑制^[9]。

2.3 CSN6-COP1-14-3-3 σ -Akt 轴

组成型光形态建成 1 (constitutively photomorphogenic 1, COP1) 蛋白是一种 E3 泛素连接酶,参与各种蛋白底物的泛素化触发蛋白酶的降解。COP1 通过泛素蛋白酶体途径(独立于 MDM2 或 Pirh2)与 P53 相互作用,增加 P53 的周转率,负性调节 P53, COP1 作为 P53 的 E3 泛素连接酶在体内外抑制 P53 依赖的转录,细胞凋亡。14-3-3 σ 蛋白为 p53 的下游靶点^[26],DNA 损伤时,P53 诱导 14-3-3 σ 表达上调,同时 14-3-3 σ 对 P53 的表达有正反馈作用,14-3-3 σ 也是蛋白激酶 B (Akt) 的负性调控因子^[27]。14-3-3 σ 作为一种肿瘤抑制因子,在许多恶性肿瘤中表达下降或缺失^[26]。有研究^[28,29]发现,CSN6 作用于 COP1,通过减少 COP1 的自我泛素化和降低其周转率来稳定 COP1 的表达,增强 COP1 介导的 14-3-3 σ 泛素化,14-3-3 σ 水平下调,激活 Akt,促进 Akt 介导的细胞存活;同时 14-3-3 σ 水平下调可阻断其对 P53 的正反馈作用。另有研究^[30]发现,在 14-3-3 σ 基因敲除的细胞,DNA 损伤后 COP1 表达不下调,表明 14-3-3 σ 是 COP1 对 DNA 损伤反应的一种关键性调节因子。研究还发现 14-3-3 σ 可以增强 COP1 的自我泛素化,防止 COP1 介导的 P53 泛素化、P53 降解和转录抑制^[30]。

2.4 CSN6-COP1-p27(Kip1)轴

近年来,关于 CSN6 下游靶基因在细胞周期进展中的研究也越来越多。如上所述,COP1 蛋白是一

种 E3 泛素连接酶,参与各种蛋白底物的泛素化触发蛋白酶的降解。p27(Kip1)是一种参与细胞周期调控的关键 G1 CDK 抑制剂,但其上游调节因子研究不多。目前已有较多研究阐明了 CSN6 的 p27(Kip1) 的关系。研究发现,COP1 作为一种 E3 泛素连接酶作用于 p27 的 VP 基团促进泛素介导的 p27 的降解,从而促进肿瘤细胞的生长,COP1-P27 轴的降调与肿瘤的发生密切相关^[31]。进一步研究发现,异位表达的 CSN6 可降低 p27 的表达,敲除 CSN6 基因可增强 p27 的稳定性,COP1 为 p27 的负性调控因子,而 CSN6 为 COP1 的上游分子,CSN6 通过 COP1 增强 p27(Kip1)的泛素化,降低 p27(Kip1)的稳定表达,促进肿瘤的生长和转移^[32,33]。上述研究表明 CSN6-COP1-p27 (Kip1) 轴可作为肿瘤治疗的一个潜在靶点,通过降调 CSN6 的表达抑制 p27(Kip1)的降解,可能有助于抑制细胞周期的进展。

2.5 HER2-Akt-CSN6-SKP2-p57 轴

研究发现,CDI(p57kip2)是 CSN6 新的作用靶点^[34], p57kip2 是 p21Cip1/p27Kip1 CDI 家族的成员,与 p27Kip1 有相同的序列,p57kip2 过度表达将导致细胞周期停滞在 G₁ 期。在许多恶性肿瘤如胃癌^[35]、胰腺癌^[36]等都发现 P57 表达下降。众所周知,P57 通过 skp2(SCF-E3 连接酶)降解。Chen 等^[34]研究发现 CSN6 与 P57、skp2 相互作用,促进 skp2 介导的 P57 泛素化,降低稳定状态的 P57 水平,过度表达的 CSN6 拮抗 P57 介导的细胞增殖抑制,细胞周期 G₁ 期停滞,细胞转化抑制。因此,CSN6 和 P57 的连接有望作为癌症治疗的一个重要靶点。另有研究^[37]发现,HER2-Akt 轴为 P57 的一个重要的负性调控因子,在 HER-2 过表达的乳腺癌细胞 P57 的修复可抑制乳腺癌细胞的生长,而 CSN6 的过表达促进 P57 的降解。因此,通过针对 CSN6 的靶向治疗以阻止 P57 的降解,将对许多恶性肿瘤的预防和治疗奠定非常重要的基础。

2.6 CSN6-PTEN 轴

PTEN 作为重要的抑癌基因,它的突变或缺失将引发许多肿瘤的发生^[38,39]。陈波等^[40]在研究 CSN6 对人乳腺癌细胞增殖的影响时,将 shRNA-CSN6 转染人乳腺癌细胞 MCF-7,结果发现,在 CSN6 表达降低的同时 PTEN 表达增加,乳腺癌细胞 MDA-MB-468 在转染 PTEN (磷酸酶基因)后,其增殖受到抑

制,而转染 CSN6 后,能够逆转 PTEN 的增殖抑制作用,促进细胞生长。以上结果说明 CSN6 和 PTEN 之间有相互作用,CSN6 可能作为 PTEN 的降解蛋白下调 PTEN 的表达,从而加速肿瘤细胞的增殖与生长,但 CSN6 具体通过何种机制降调 PTEN 的表达从而促进肿瘤的生长,仍未阐明。目前关于 CSN6 对 PTEN 调节机制的研究有限,为更好地理解 CSN6 与 PTEN 之间的作用机制,仍需进一步研究。

2.7 CSN6-Cullin-Fbxw7-Myc 轴

超过 70% 的恶性肿瘤细胞存在 MYC 基因的过度表达^[41]。Myc 通过促进细胞增殖和阻止细胞分化诱导肿瘤的发生^[42]。过度表达的 Myc 可破坏对 DNA 损伤检查点的控制,导致基因组不稳定和肿瘤的进展^[43]。关于 Myc 蛋白水平的调节机制,已有研究发现,泛素连接酶 Fbxw7 可促进 Myc 的降解^[44]。Chen 等^[45]研究发现,CSN6 可以增强 Cullin-1 的 nedd 化活性,促进 Fbxw7 的自我泛素化和降解,从而稳定 Myc 的表达,促进肿瘤的发生。因此通过针对 CSN6 的靶向治疗降低 Myc 的表达,有望为肿瘤的治疗提供新的思路。

2.8 CSN6-Wnt/ β -catenin 轴

Wnt/ β -catenin 信号通路与肿瘤的发生、发展密切相关,因为该信号通路下游含有许多参与细胞增殖分化和凋亡的基因。有研究^[46]发现,在结肠癌中 CSN6 过表达,CSN6 与 β -连环蛋白的表达呈正相关,CSN6 通过阻断泛素蛋白酶体途径稳定 β -连环蛋白的表达,从而促进结肠癌的发展。当 CSN6 的表达受到抑制时,肿瘤生长减慢。另有研究发现,在甲状腺癌中,CSN6 也通过 Wnt/ β -连环蛋白通路诱导上皮间质转化,从而促进肿瘤的进展^[47]。上述研究表明,Wnt/ β -catenin 可能为 CSN6 的另一个下游靶点。

2.9 CSN6-CHIP-EGFR 轴

最近研究发现 EGFR 为 CSN6 新的作用靶点,CSN6-CHIP-EGFR 轴可作为潜在的肿瘤治疗靶点。EGFR 是一种在多种恶性肿瘤中过度表达的跨膜糖蛋白,磷酸化的 EGFR 激活一系列下游信号通路如 MAPK、PI3K/Akt 和 Src 从而促进肿瘤的生长和转移。Hsc70 相互作用蛋白的 C 末端(CHIP)可作为一种 E3 泛素连接酶调节许多肿瘤相关蛋白的降解。CHIP 可通过降调 EGFR 通路作为一种肿瘤抑制因子,抑制肿瘤生长的转移^[48]。最新研究发现,在胶质

母细胞瘤,CSN6 与 CHIP 相互作用,增强 CHIP 的自我泛素化导致 CHIP 不稳定,降调 CHIP 的表达,从而正向调节 EGFR 的稳定性,增加 EGFR 的稳定表达,从而促进肿瘤细胞的增殖和转移^[49]。上述研究表明 CSN6-CHIP-EGFR 轴可能作为肿瘤的一个潜在治疗靶点。但目前有关 CSN6-CHIP-EGFR 轴的研究较少,关于 CSN6 调节 CHIP-EGFR 轴的具体机制,需进行更深入的研究。

3 展 望

CSN6 作为 CSN 的一个亚基,在 CSN 复合物的组装中发挥了至关重要的作用。在许多恶性肿瘤中均有 CSN6 的过表达,CSN6 通过参与调控多种信号传导途径发挥致癌活性,与恶性肿瘤的发生、发展密切相关。

目前关于 CSN6 下游靶基因的研究主要聚焦于与细胞凋亡及细胞周期相关的基因,如 P53、p27 (Kip1)、p57kip2、Myc 等,CSN6 是否影响与肿瘤细胞迁移、侵袭密切相关的基因如 MMP2、FAK 等不得而知,CSN6 是否与肿瘤的新生血管生成有关仍不明确,关于 CSN6 是否与肿瘤细胞耐药性的产生有关尚缺乏这方面的研究。目前关于 CSN6 上游分子的研究有限,已有研究仅发现 HER2-Akt 为 CSN6 的上游调控因子,是否还有其他上游基因调控 CSN6 的表达从而促进肿瘤的发生、发展尚不明确。

总之,CSN6 通过调控多种信号传导途径发挥致癌活性,针对 CSN6 的抑制剂有望作为有力的抗癌靶向药物。但是关于 CSN6 在肿瘤发生、发展中的具体机制仍有待进一步研究,CSN6 是否与肿瘤的新生血管生成有关? CSN6 是否与肿瘤细胞的耐药性有关? CSN6 是否受其他上游基因的调控?需要进行更深入的研究以明确其致癌机制,从而为肿瘤的预防及治疗提供可靠的实验依据。

参考文献:

- [1] Chamovitz DA, Wei N, Osterlund MT, et al. The COP9 complex, a novel multisubunit nuclear regulator involved in light control of a plant developmental switch [J]. Cell, 1996, 86(1): 115-121.
- [2] Rozen S, Fuzesi-Levi MG, Ben-Nissan G, et al. CSNAP is

- a stoichiometric subunit of the COP9 signalosome [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(3):585–598.
- [3] Wei N, Deng XW. COP9: a new genetic locus involved in light-regulated development and gene expression in *Arabidopsis* [J]. *Plant Cell*, 1992, 4(12):1507–1518.
 - [4] Wei N, Chamovitz DA, Deng XW. *Arabidopsis* COP9 is a component of a novel signaling complex mediating light control of development [J]. *Cell*, 1994, 78(1):117–124.
 - [5] Staub JM, Wei N, Deng XW. Evidence for FUS6 as a component of the nuclear-localized COP9 complex in *Arabidopsis* [J]. *Plant Cell*, 1996, 8(11):2047–2056.
 - [6] Karniol B, Malec P, Chamovitz DA. *Arabidopsis* FUSCA5 encodes a novel phosphoprotein that is a component of the COP9 complex [J]. *Plant Cell*, 1999, 11(5):839–848.
 - [7] Li L, Deng XW. The COP9 signalosome: an alternative lid for the 26S proteasome? [J]. *Trends Cell Biol*, 2003, 13(10):507–509.
 - [8] Wei N, Deng XW. The cop9 signalosome [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2003, 19:261–286.
 - [9] Gao S, Fang L, Phan LM, et al. COP9 signalosome subunit 6 (CSN6) regulates E6AP/UBE3A in cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29):28026–28041.
 - [10] Lee MH, Zhao R, Phan L, et al. Roles of COP9 signalosome in cancer [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(18):3057–3066.
 - [11] Fang L, Lu W, Choi HH, et al. ERK2-dependent phosphorylation of CSN6 is critical in colorectal cancer development [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(2):183–197.
 - [12] Wen D, Liao T, Ma B, et al. Downregulation of CSN6 attenuates papillary thyroid carcinoma progression by reducing Wnt/ β -catenin signaling and sensitizes cancer cells to FH535 therapy [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(2):285–296.
 - [13] Sharon M, Mao H, Boeri Erba E, et al. Symmetrical modularity of the COP9 signalosome complex suggests its multifunctionality [J]. *Structure*, 2009, 17(1):31–40.
 - [14] Kotiguda GG, Weinberg D, Dessau M, et al. The Organization of a CSN5-containing subcomplex of the COP9 signalosome [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(50):42031–42041.
 - [15] Gusmaroli G, Figueroa P, Serino G, et al. Role of the MPN subunits in COP9 signalosome assembly and activity, and their regulatory interaction with *Arabidopsis* Cullin3-based E3 ligases [J]. *Plant Cell*, 2007, 19(2):564–581.
 - [16] Ma XL, Xu M, Jiang T. Crystal structure of the human CSN6 MPN domain [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 453(1):25–30.
 - [17] Zhao R, Yeung SC, Chen J, et al. Subunit 6 of the COP9 signalosome promotes tumorigenesis in mice through stabilization of MDM2 and is upregulated in human cancers [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(3):851–865.
 - [18] Mahalingam S, Ayyavoo V, Patel M, et al. HIV-1 Vpr interacts with a human 34-kDa mov34 homologue, a cellular factor linked to the G2/M phase transition of the mammalian cell cycle [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(7):3419–3424.
 - [19] Ye Y, Li X, Yang J, et al. MDM2 is a useful prognostic biomarker for resectable gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(5):590–598.
 - [20] Khor LY, Bae K, Paulus R, et al. MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RT02-02 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19):3177–3184.
 - [21] Hori M, Shimazaki J, Inagawa S, et al. Overexpression of MDM2 oncoprotein correlates with possession of estrogen receptor alpha and lack of MDM2 mRNA splice variants in human breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2002, 71(1):77–83.
 - [22] Zhou BP, Liao Y, Xia W, et al. HER-2/neu induces p53 ubiquitination via Akt-mediated MDM2 phosphorylation [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(11):973–982.
 - [23] Xue Y, Chen J, Choi HH, et al. HER2-Akt signaling in regulating COP9 signalosome subunit 6 and p53 [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(22):4181–4190.
 - [24] Hengstermann A, Linares LK, Ciechanover A, et al. Complete switch from Mdm2 to human papillomavirus E6-mediated degradation of p53 in cervical cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(3):1218–1223.
 - [25] Wang C, Song Y, Guo QS, et al. Regulatory effect of constitutive photomorphogenesis 9 signalosome subunit 6 on E6AP in cervical cancer and its clinical significance [J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2015, 18(3):272–279. [王超, 宋昱, 郭奇桑, 等. 宫颈癌中 CSN6 对 E6AP 的调节作用及其临床意义 [J]. *中国临床医学*, 2015, 18(3):272–279.]
 - [26] Lee MH, Lozano G. Regulation of the p53-MDM2 pathway by 14-3-3 sigma and other proteins [J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(3):225–234.
 - [27] Yang H, Wen YY, Zhao R, et al. DNA damage-induced protein 14-3-3 sigma inhibits protein kinase B/Akt activation and suppresses Akt-activated cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(6):3096–3105.
 - [28] Choi HH, Gully C, Su CH, et al. COP9 signalosome subunit 6 stabilizes COP1, which functions as an E3 ubiquitin ligase

- for 14-3-3 σ [J]. *Oncogene*, 2011, 30(48):4791–4801.
- [29] Choi HH, Lee MH. CSN6-COP1 axis in cancer[J]. *Aging* (Albany NY), 2015, 7(7):461–462.
- [30] Su CH, Zhao R, Zhang F, et al. 14-3-3 exerts tumor-suppressor activity mediated by regulation of COP1 stability [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3):884–894.
- [31] Choi HH, Phan L, Chou PC, et al. COP1 enhances ubiquitin-mediated degradation of p27Kip1 to promote cancer cell growth[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(23):19721–19734.
- [32] Choi HH, Guma S, Fang L, et al. Regulating the stability and localization of CDK inhibitor p27Kip1 via CSN6-COP1 axis[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(14):2265–2273.
- [33] Choi HH, Su CH, Fang L, et al. CSN6 deregulation impairs genome integrity in a COP1-dependent pathway [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(14):11779–11793.
- [34] Chen B, Zhao R, Su CH, et al. CDK inhibitor p57Kip2 is negatively regulated by COP9 signalosome subunit 6 [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(24):4633–4641.
- [35] Ru Y, Chen XJ, Zhao ZW, et al. CyclinD1 and p57(kip2) as biomarkers in differentiation, metastasis and prognosis of gastric cardia adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43):73860–73870.
- [36] Yue H, Jiang HY. Expression of cell cycle regulator p57kip2, cyclinE protein and proliferating cell nuclear antigen in human pancreatic cancer: an immunohistochemical study[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(32):5057–5060.
- [37] Zhao R, Yang HY, Shin J, et al. CDK inhibitor p57(Kip2) is downregulated by Akt during HER2-mediated tumorigenicity[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(6):935–943.
- [38] Wang X, Cao X, Sun R, et al. Clinical significance of PTEN deletion, mutation, and loss of PTEN expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Neoplasia*, 2018, 20(6):574–593.
- [39] Khan F, Esnakula A, Ricks-Santi L J, et al. Loss of PTEN in high grade advanced stage triple negative breast ductal cancers in African American women[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(5):673–678.
- [40] Chen B, Jin F, Zhang L, et al. The effect of CSN6 on proliferation of human breast cancer cells [J]. *Progress of Anatomical Sciences*, 2010, 16(3):223–225. [陈波, 金锋, 张磊, 等. CSN6 对人乳腺癌细胞增殖的影响[J]. *解剖科学进展*, 2010, 16(3):223–225.]
- [41] Junttila MR, Westermarck J. Mechanisms of MYC stabilization in human malignancies[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(5):592–596.
- [42] Adhikary S, Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(8):635–645.
- [43] Felsher DW, Bishop JM. Transient excess of MYC activity can elicit genomic instability and tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(7):3940–3944.
- [44] Welcker M, Orian A, Jin J, et al. The Fbw7 tumor suppressor regulates glycogen synthase kinase 3 phosphorylation-dependent c-Myc protein degradation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(24):9085–9090.
- [45] Chen J, Shin JH, Zhao R, et al. CSN6 drives carcinogenesis by positively regulating Myc stability[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:5384.
- [46] Fang L, Lu W, Choi HH, et al. ERK2-dependent phosphorylation of CSN6 is critical in colorectal cancer development[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(2):183–197.
- [47] Wen D, Liao T, Ma B, et al. Downregulation of CSN6 attenuates papillary thyroid carcinoma progression by reducing Wnt/ β -catenin signaling and sensitizes cancer cells to FH535 therapy[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(2):285–296.
- [48] Wang T, Yang J, Xu J, et al. CHIP is a novel tumor suppressor in pancreatic cancer and inhibits tumor growth through targeting EGFR[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(7):1969–1986.
- [49] Hou J, Deng Q, Zhou J, et al. CSN6 controls the proliferation and metastasis of glioblastoma by CHIP-mediated degradation of EGFR[J]. *Oncogene*, 2017, 36(8):1134–1144.