

泛素结合酶2C通过Wnt/β-catenin信号通路促进肾恶性横纹肌样瘤的恶性进展

谭小军¹,周玉¹,赵攀¹,李云祥¹,伍季¹,刘川²

(1. 南充市中心医院/川北医学院第二临床医院泌尿外科,南充 637000;

2. 重庆医科大学附属第二医院泌尿外科,重庆 400010)

【摘要】目的:探讨泛素结合酶2C(ubiquitin-conjugating enzyme 2 C, UBE2C)对肾恶性横纹肌样瘤(malignant rhabdoid tumor of the kidney, MRTK)的影响及作用机制。**方法:**采用蛋白免疫印迹(Western blot, WB)以及免疫荧光法在收集的MRTK临床标本以及细胞系G401细胞中验证UBE2C的表达情况。从TARGET数据库下载MRTK的基因表达数据进行验证,Kaplan-Meier法(KM法)评估UBE2C与预后的关系。采用小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)抑制UBE2C在G401细胞中的表达。通过CCK-8检测转染后G401细胞增殖情况,流式细胞术检测细胞凋亡能力,划痕实验和Transwell实验分别检测细胞迁移和侵袭能力的改变。采用基因集富集分析(Gene Set Enrichment Analysis, GSEA)探索UBE2C调控的相关通路,并通过WB验证通路蛋白的表达。**结果:**在MRTK临床标本中,UBE2C表达量是癌旁对照组的(3.189 ± 1.900)倍($P=0.033$)。G401细胞系中UBE2C表达量是HEK293细胞的(2.092 ± 0.231)倍($P=0.000$),KM生存分析显示,高表达UBE2C的患者预后更差($P=0.019$),并且UBE2C在4期患者(680.9 ± 167.7)中高于早期患者(560.5 ± 166.9),差异有统计学意义($P=0.021$)。采用siRNA成功将UBE2C的表达敲低至(0.446 ± 0.058)倍($P=0.000$),并且发现敲低UBE2C抑制了G401细胞增殖、侵袭、迁移以及促进了细胞凋亡($P=0.000$)。GSEA富集分析发现UBE2C与Wnt/β-catenin信号通路相关($P=0.000$),敲低UBE2C可以抑制Wnt/β-catenin信号通路及上皮间质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)($P=0.000$)。**结论:**UBE2C在MRTK中高表达与不良预后相关,参与调控Wnt/β-catenin信号通路,抑制UBE2C可以抑制MRTK的增殖、迁移、侵袭,EMT,促进其凋亡。

【关键词】肾恶性横纹肌样瘤;泛素结合酶2C;上皮间质转换;Wnt/β-catenin信号通路

【中图分类号】R737

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-05-31

Ubiquitin-conjugating enzyme 2C promotes malignant progression of malignant rhabdoid tumor of the kidney via the Wnt/β-catenin signaling pathway

Tan Xiaojun¹, Zhou Yu¹, Zhao Pan¹, Li Yunxiang¹, Wu Ji¹, Liu Chuan²

(1. Department of Urology, Nanchong Central Hospital/The Second Clinical Hospital of North Sichuan Medical College; 2. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】**Objective:** To investigate the influence of ubiquitin-conjugating enzyme 2C (UBE2C) on malignant rhabdoid tumor of the kidney (MRTK) and its mechanism of action. **Methods:** Western blot and immunofluorescence assay were used to verify the expression of UBE2C in MRTK clinical specimens and G401 cells. Gene expression data of MRTK were downloaded from the TARGET database for validation, and the Kaplan-Meier method was used to assess the association between UBE2C and prognosis. Small interfering RNA (siRNA) was used to inhibit the expression of UBE2C in G401 cells. CCK-8 assay was used to observe the proliferation of G401 cells after transfection, flow cytometry was used to observe cell apoptosis, and scratch assay and Transwell assay were used to observe the changes in cell migration and invasion abilities. Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) was used to explore the pathways regulated by

作者介绍:谭小军,Email:376044684@qq.com,

研究方向:泌尿系肿瘤的基础研究。

通信作者:伍季,Email:371964612@qq.com。

基金项目:南充市科技局市校合作课题资助项目(编号:22SXQT0233)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230814.0904.004>
(2023-08-14)

UBE2C, and Western blot was used to verify the expression of pathway proteins. **Results:** The expression of UBE2C in MRTK clinical specimens was 3.189 ± 1.900 times that in adjacent control samples ($P=0.033$). The expression of UBE2C in G401 cells was 2.092 ± 0.231 times that in HEK293 cells ($P=0.000$). The Kaplan-Meier survival analysis showed that the patients with high UBE2C expression tended to have a worse prognosis ($P=0.019$), and the patients

with stage 4 MRTK had a significantly higher expression of UBE2C than the patients in the early stage (680.9 ± 167.7 vs. 560.5 ± 166.9 , $P=0.021$). Our research group successfully knocked down the expression of UBE2C to 0.446 ± 0.058 folds ($P=0.000$) by using siRNA, and it was found that UBE2C knockdown inhibited the proliferation, invasion, and migration of G401 cells and promoted the apoptosis of G401 cells ($P=0.000$). GSEA enrichment analysis revealed that UBE2C was associated with the Wnt/β-catenin signaling pathway ($P=0.000$), and UBE2C knockdown inhibited the Wnt/β-catenin signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition (EMT) ($P=0.000$). **Conclusion:** The high expression of UBE2C in MRTK is associated with poor prognosis and is involved in the regulation of the Wnt/β-catenin signaling pathway, and inhibition of UBE2C can inhibit proliferation, migration, invasion, and EMT and promote apoptosis in MRTK.

[Key words] malignant rhabdoid tumor of the kidney; ubiquitin-conjugating enzyme 2C; epithelial-mesenchymal transition; Wnt/β-catenin signaling pathway

肾恶性横纹肌样肿瘤(malignant rhabdoid tumor of the kidney, MRTK)是儿童肾脏罕见的侵袭性癌症,几乎所有病例都是在幼儿中诊断出来的。尽管努力寻找治疗横纹肌样肿瘤的新策略,但生存率仍然很低,目前的治疗方案很少^[1-3]。几乎横纹肌样肿瘤是与染色质重塑复合体(switch/sucrose non-fermentable, SWI/SNF)相关,基质相关,染色质肌动蛋白依赖调节因子,亚家族b,成员1(SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1, SMARCB1)的缺失定义的,SMARCB1是一种肿瘤抑制基因,编码SWI/SNF染色质重塑复合体的SNF5亚基^[4-6]。

尽管SMARCB1失活是MRTK重要的发病机制,但是SMARCB1作为一个失活的基因难以成为治疗MRT的靶点,重新引入SMARCB1基因也只能部分缓解MRTK的恶性程度^[7]。但是最近有研究发现泛素结合酶2C(ubiquitin-conjugating enzyme 2 C, UBE2C)可能成为SMARCB1缺失肿瘤的重要的下游靶点^[7-8]。SMARCB1缺失的肾髓质癌的生长依赖UBE2C的表达,SMARCB1重新表达后UBE2C表达下降^[7]。同时,SMARCB1缺失可以调控MYC的转录,间接影响UBE2C的转录^[7-9]。

UBE2C基因编码泛素偶联酶E2,位于人类染色体20q13.12上。UBE2C蛋白参与了重要的分子功能,如调节有丝分裂周期蛋白的降解,抑制凋亡、调节细胞自噬^[10]。UBE2C在子宫内膜癌^[11]、肺癌^[12]和乳腺癌^[13]中显著过表达,并与不利的临床病理参数相关。UBE2C与MRTK中的作用并不清楚,但是考虑到UBE2C与SMARCB1基因的重要关系以及在其他肿瘤中的重要作用。本课题组推测UBE2C在MRTK中发挥重要的癌基因的作用。因此,本研究

探讨了UBE2C在MRTK中的表达情况及在MRTK中发挥的作用,以期为MRTK提供新的治疗靶点和治疗思路。

1 材料与方法

1.1 数据下载以及处理

从TARGET数据库下载MRTK的mRNA表达及临床数据。筛选原发肿瘤和癌旁对照样本。共获得69份样本,其中肿瘤样本数据63份,癌旁对照6份。为了进行预后相关分析,同时合并了基因表达数据与临床数据。为了降低假阳性,过滤掉在90%的样本中表达量低于3的基因。survminer包用于KM生存分析,使用Clusterprofiler软件进行基因集富集分析(Gene Set Enrichment Analysis, GSEA)。

1.2 临床样本收集

本研究所用临床标本来源于川北医学院第二临床医院泌尿外科2015年6月至2022年6月入院治疗的MRT患者的手术标本,均为首次行肿瘤切除术并经病理科2位医师证实为MRTK组织。本研究获得川北医学院第二临床医院医学伦理委员会批准(编号:2023年审003号),且标本均在患儿监护人知情同意后获取。由于MRTK相对罕见,仅获得了5对MRTK样本。

1.3 细胞培养

HEK293细胞用含10%胎牛血清DMEM/f12培养基培养,G401细胞用含10%胎牛血清的McCoy's 5A培养基培养,培养条件均为5% CO₂、37 °C。

1.4 siRNA 转染

靶向UBE2C的UBE2C小干扰RNA(siRNAA)和对照siRNA寡核苷酸购自擎科公司。UBE2C siRNA序列为AGUGGUCUGCCUGUAUGAdTdT。将30万个G401细胞接种到6孔板的孔中,12 h后进行转染。根据制造商指南,使用Lipofectamine 2000进行转染。转染后置于37 °C培养箱中继续培养,6 h后换成正常培养基。转染48 h后收集细胞进行后续检测。

1.5 CCK-8 检测细胞增殖能力

取在对数生长期的 G401 细胞,按 5×10^3 个/孔接种于 96 孔板,待细胞贴壁后,转染 G401 细胞,置于 37 °C 培养箱中继续培养 0、24、48、72 h 后,去除废液,每孔加入 10 μ L CCK-8 工作液及 90 μ L 新鲜的培养基,于 37 °C 培养 2 h,酶标仪读取吸光度值。

1.6 流式细胞术检测 G401 细胞凋亡能力

G401 细胞分组转染 48 h 后,收集各组 G401 细胞,冷 PBS 洗涤 2 次并重悬细胞,加入膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素 (Annexin V-FITC) 和碘化丙啶进行染色,室温避光孵育 15 min,然后在流式细胞仪上对细胞进行分析。

1.7 Transwell 实验以及划痕实验

对于 Transwell 实验,收集转染好的细胞 20 000 个/孔接种于铺基质胶的 Transwell 小室中,48 h 后固定染色,擦去上层细胞并镜下拍照计数。对于划痕实验,G401 细胞接种于 6 孔板,接种率为 200 000 个/孔。按照之前的方法转染后,细胞进一步培养,直到培养皿被完全覆盖。用 10 μ L 无菌枪在 6 孔板上作垂直线,均匀创口。划痕后,用 PBS 洗涤碎片,于 0、24、48 h 镜下观察。

1.8 蛋白免疫印迹 (Western blot, WB)

用含有 1% PMSF 的 RIPA 裂解细胞和组织。取上清液,12 000 r/min 离心 20 min,用 BCA 法检测蛋白浓度。SDS-PAGE 凝胶电泳,半干电转移蛋白从 SDS-PAGE 凝胶到 PVDF 膜,快速阻断溶液 10 min,一抗 4 °C 过夜。用 TBST 洗涤 3 次,与第二抗体室温孵育 1 h,显影后保存图像,图像实验室分析灰度值。

1.9 免疫荧光

组织标本用 4% 多聚甲醛固定,石蜡包埋,切成 4 μ m 厚的切片。切片脱蜡,在柠檬酸缓冲液 (pH6.0) 中加热 15 min 以恢复抗原,然后用 5% 牛血清白蛋白 (BSA) 密封 1 h。一抗 4 °C 孵育过夜;PBS 洗涤细胞 3 次,荧光二抗孵育 1 h。PBS 洗涤细胞 3 次,Hoechst 染色 30 min (肝组织染色 10 min),观察细胞核。最后,将切片置于荧光显微镜下拍照。

1.10 统计学处理

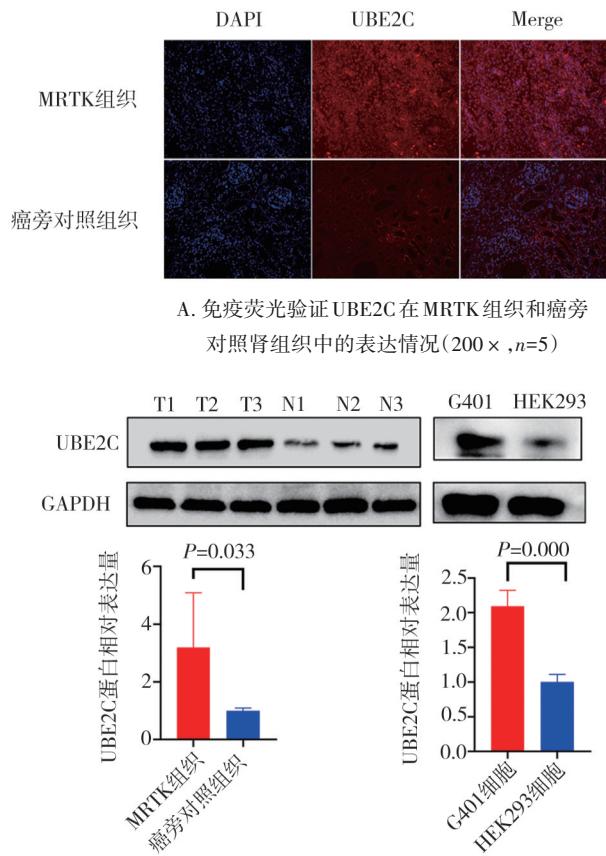
利用 Graphpad Prism 8.0.2 软件对数据进行分析。计量资料使用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,所有试验均重复 3 次。采用独立样本 *t* 检验进行组间比较。生存分析采用 R 软件 (R 4.0.1),log-rank 用于检验两组间生存率差别,检验水准 $\alpha=0.05$ 。通过 R 软件进行 Spearman 相关性分析,相关系数 (r_s) 绝对值在 0.3 以下,认为没有相关性,相关系数在 0.3 ~ 0.8,认为有相关性,大于 0.8 有强相关性。

2 结 果

2.1 UBE2C 在 MRTK 中高表达

本课题组在蛋白水平验证了 MRTK 中 UBE2C 的表达情况,WB 和免疫荧光显示了 MRTK 组织中 UBE2C 蛋白表达水平,其中 MRTK 组织中 UBE2C 表达量是癌旁对照组的

(3.189 ± 1.900) 倍 ($t=2.574, P=0.033$) (图 1A、B)。同时 G401 细胞系中 UBE2C 表达量是 HEK293 细胞的 (2.092 ± 0.231) 倍 ($t=9.634, P=0.000$) (图 1B)。



B. WB 验证 UBE2C 在 MRTK 组织 ($n=5$) 及细胞系

G401 中的表达情况

图 1 UBE2C 在 MRTK 中的表达情况

2.2 UBE2C 与不良预后相关

本课题组从 TARGET 数据库得到了 MRTK 的 UBE2C 基因表达及相应的临床数据。KM 生存分析显示,UBE2C 高表达的 MRTK 患者预后更差 ($P=0.019$) (图 2A)。同时,UBE2C 表达量在 4 期患者 (680.9 ± 167.7) 明显高于早期患者 (560.5 ± 166.9) ($t=2.380, P=0.021$) (图 2B)。

2.3 siRNA 敲低 UBE2C 抑制 G401 细胞增殖

为了验证 UBE2C 的功能,本课题组采用 siRNA 成功敲低了 UBE2C 的表达,敲低效率为 (0.446 ± 0.058) ($t=5.359, P=0.000$) (图 3A)。使用 CCK-8 检测了敲低 UBE2C 对细胞增殖的影响,发现敲低 UBE2C 可降低 G401 细胞的增殖能力,48 h 时敲低组细胞数量为对照组的 (0.760 ± 0.040) ($t=10.18, P=0.000$) (图 3B)。同时,PCNA 作为细胞增殖重要的指标,TARGET 数据库中的基因表达数据显示 UBE2C 与 PCNA 具有很强的相关性 ($r_s=0.63, P=0.000$) (图 3C)。敲低 UBE2C 后对 PCNA 表达的抑制率为 (0.380 ± 0.081) ($t=5.359, P=0.000$) (图 3A)。

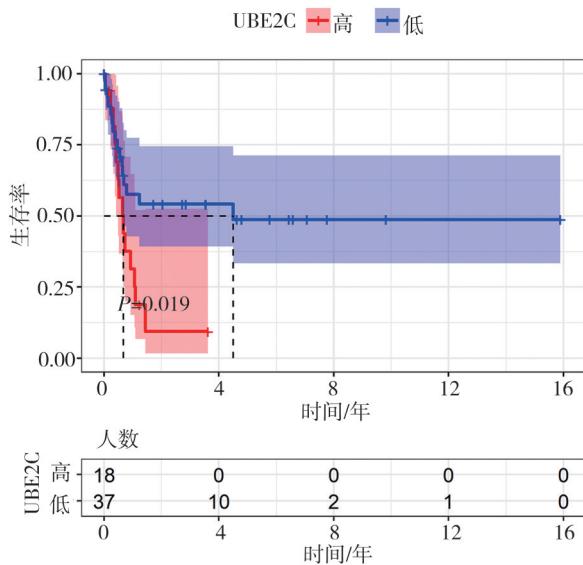


图 2 UBE2C 与预后的关系

2.4 敲低 UBE2C 促进 G401 细胞凋亡

与对照组相比,敲低 UBE2C 后, G401 细胞凋亡水平 (14.780 ± 1.080) 较对照组 (8.506 ± 1.253) 升高 ($t=8.474, P=0.000$) (图 4A)。同时 WB 显示,凋亡相关蛋白 Bax 表达增加至 (2.032 ± 0.444) 倍 ($t=5.040, P=0.001$),凋亡抑制蛋白 Bcl-2 表达降低至对照组的 (0.632 ± 0.104) 倍 ($t=5.848, P=0.000$) (图 4B)。

2.5 敲低 UBE2C 抑制 G401 细胞侵袭以及迁移

Transwell 侵袭实验结果显示,与对照组相比,敲低 UBE2C 后 G401 细胞侵袭能力 (108.2 ± 11.90) 较对照组 (240.2 ± 24.68) 明显减弱 ($t=10.770, P=0.000$) (图 5A)。划痕实验检测结果显示,敲低 UBE2C 后 48 h 后,实验组相对迁移距离为 (0.774 ± 0.075) ,对照组为 (0.221 ± 0.124) ,敲低 UBE2C 显著抑制了 G401 细胞的迁移 ($t=8.528, P=0.000$) (图 5B)。

2.6 敲低 UBE2C 抑制 G401 细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)

与对照组相比,敲低 UBE2C 后,代表 EMT 的指标

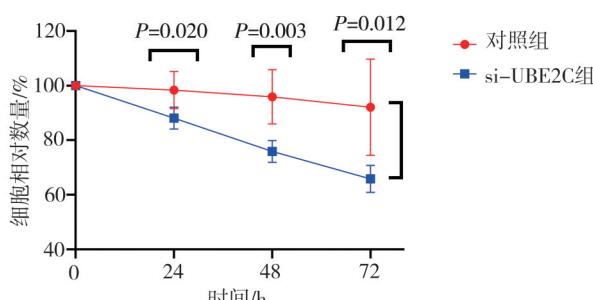
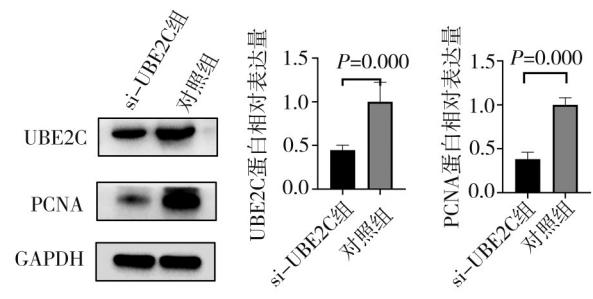


图 3 敲低 UBE2C 抑制 G401 细胞增殖

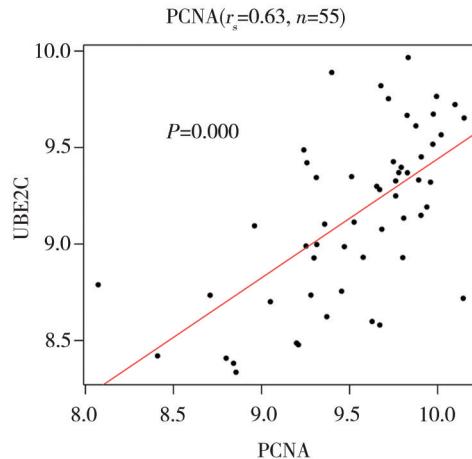


图 3 敲低 UBE2C 抑制 G401 细胞增殖

vimentin、 α -SMA 及 N-cadherin 蛋白抑制率分别为 (0.432 ± 0.025) ($t=12.700, P=0.000$)、 (0.365 ± 0.014) ($t=12.840, P=0.000$)、 (0.644 ± 0.034) ($t=7.671, P=0.000$) (图 6)。

2.7 UBE2C 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路

通过对来自 TARGET 数据库的数据进行 GSEA 分析,本课题组发现 UBE2C 与 Wnt/ β -catenin 通路具有显著的相关性 ($P=0.000$) (图 7A),并且 UBE2C 与 WNT 通路正相关。在敲低 UBE2C 后, Wnt/ β -catenin 通路抑制,其中 Wnt3A 蛋白抑制率为 (0.601 ± 0.051) ($t=10.750, P=0.000$), β -catenin 蛋白抑制率为 (0.438 ± 0.055) ($t=11.150, P=0.000$) (图 7B)。

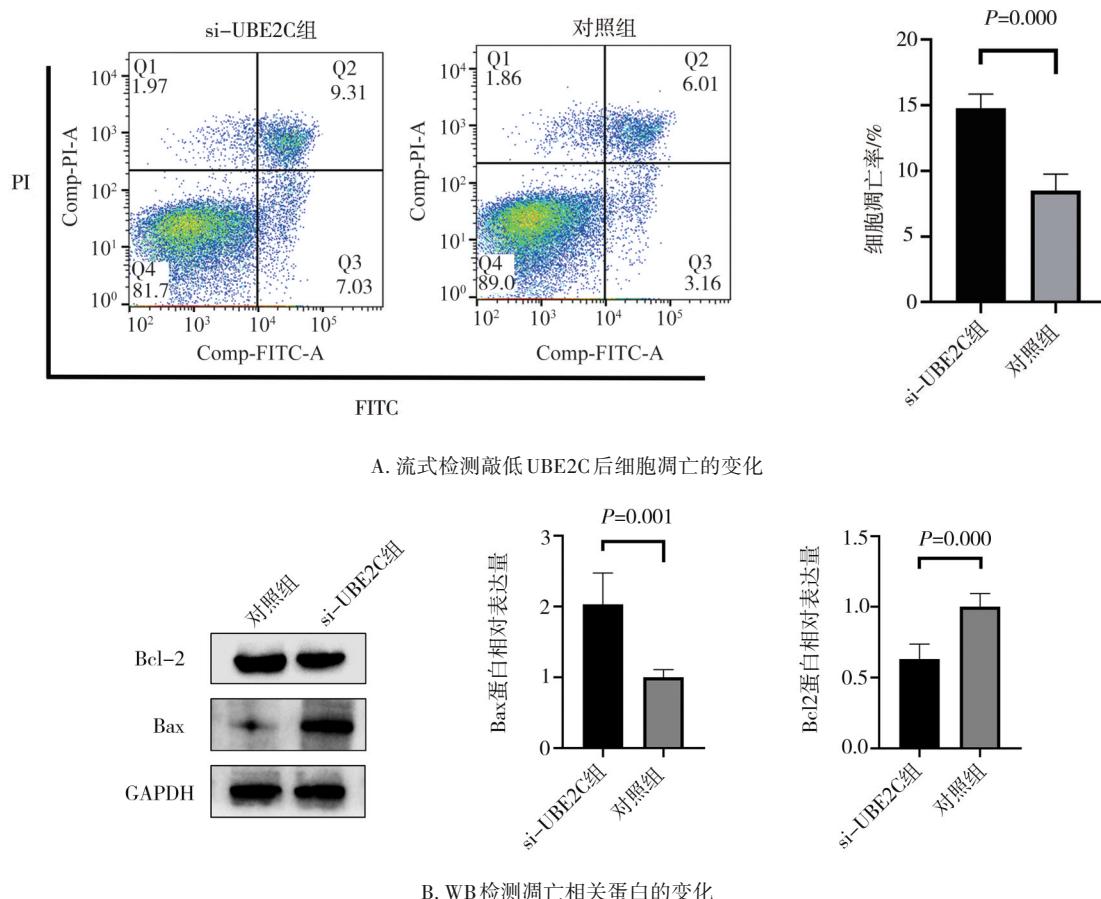


图 4 敲低 UBE2C 对 G401 细胞凋亡的影响

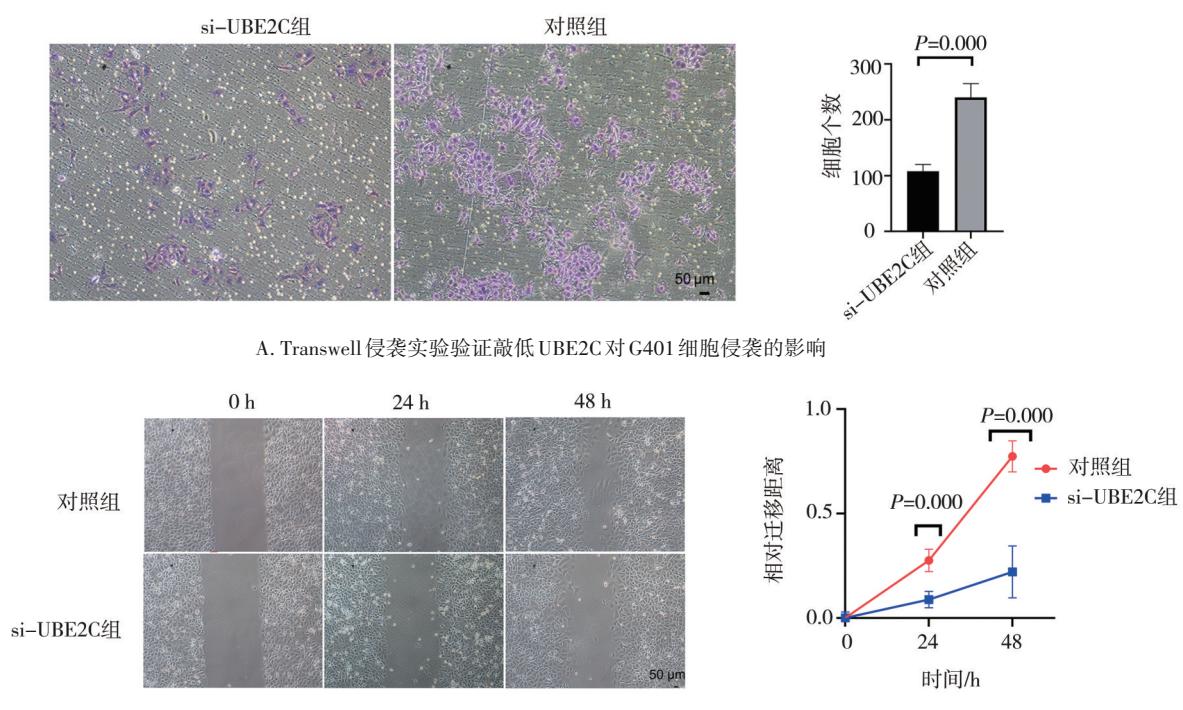


图 5 敲低 UBE2C 抑制 G401 细胞侵袭以及迁移

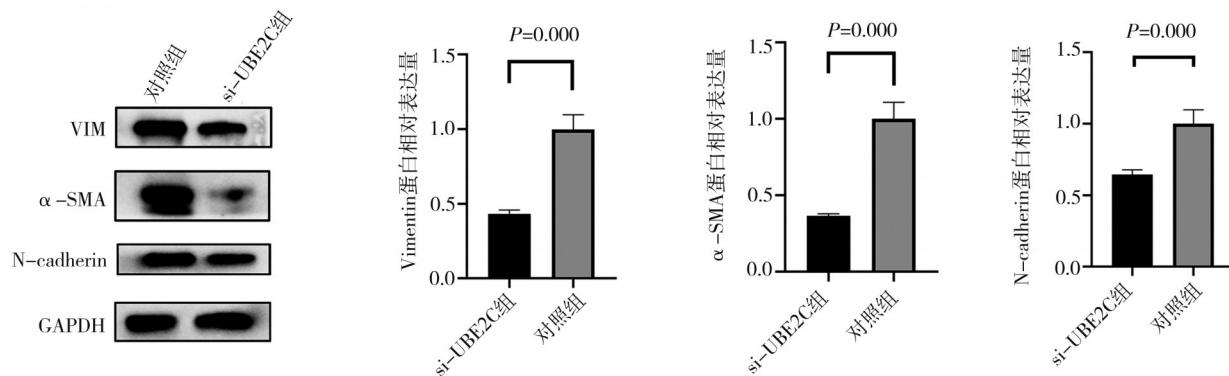
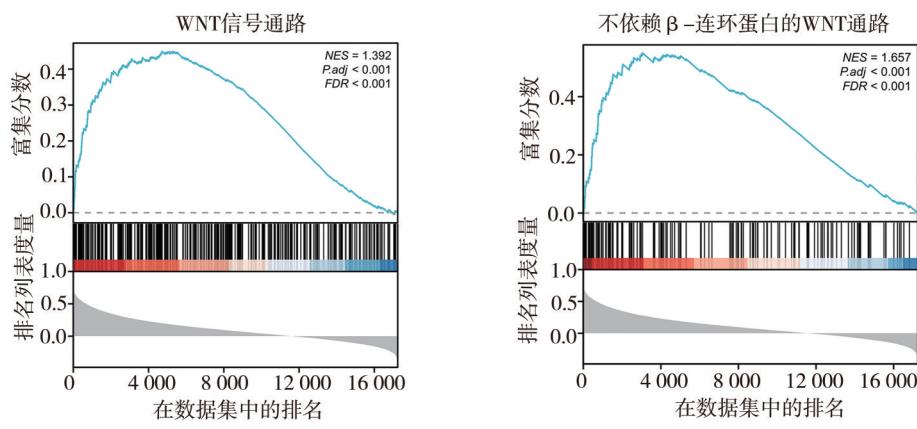


图6 敲低 UBE2C 影响 G401 细胞 EMT 相关指标的变化



A. 基于TARGET数据库UBE2C的单基因GSEA

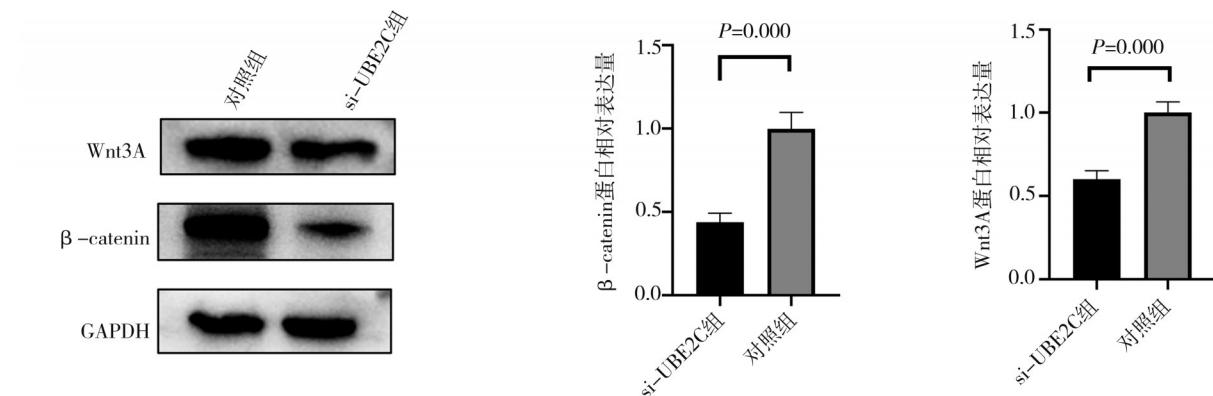


图7 UBE2C 调控 Wnt/β-catenin 信号通路

3 讨 论

随着世界范围内新病例的逐年增加,肿瘤正在成为儿童死亡的主要原因之一^[1,14]。由于治疗的进步,儿童肿瘤病死率在过去几年中有所下降。然而, MRTK 是一种预后较差的胚胎肿瘤,主要发生在婴儿和儿童中。目前,其 5 年生存率仅约 20%,并且近年来,其生存率并没有显著的提高^[1,3]。

与成人肿瘤不同的是,儿童肿瘤往往突变比较单一,MRTK 主要的突变事件是 SMARCB1 突变,SMARCB1 编码 BAF 复合物的一个亚基,这导致 BAF 复合物失活^[5-6]。这种特征使得 MRTK 缺乏直接的靶点,但是些 SMARCB1 下游的靶点已经被发现,显示了一定的效果,例如 AURKA、VEGFR 等^[15-17]。最近多项研究表明,UBE2C 是 SMARCB1 重要的下游靶点^[7,9]。UBE2C 在多种肿瘤中显示了强烈的促肿瘤作用,抑制 UBE2C 为治疗包括肺癌^[12]、

乳腺癌^[13]等癌症提供了新的方法。

在 MRTK 中,尽管还没有研究报道 UBE2C 的作用,但是从 UBE2C 与 SMARCB1 基因的功能可以推测 UBE2C 在 MRTK 中也发挥重要的作用。本课题组的研究显示,UBE2C 在 MRTK 中显著高表达,并且在 4 期患者中更高。这种高表达 UBE2C 的 MRTK 患者总生存期更短。这一结论在多种肿瘤中被证实,例如 UBE2C 在子宫内膜癌患者中表达显著升高,并且 UBE2C 上调与晚期组织学分级、FIGO 分期、复发和较短的总生存期相关^[11]。在乳腺癌中,UBE2C mRNA 和蛋白的高表达与肿瘤分级高、体积大、存在淋巴血管侵犯、激素受体阴性、HER2 阳性等不良预后相关^[13]。UBE2C 对患者预后的影响是通过多个因素导致的。肺癌中,UBE2C/CDH1/DEPTOR 轴形成了一个癌基因和肿瘤抑制因子级联,调节细胞周期进程和自噬^[12]。UBE2C 敲低抑制子宫内膜癌细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT,而 UBE2C 过表达则发挥相反的作用^[11]。本研究发现敲低 UBE2C 同样可以显著抑制 MRTK 细胞的增殖、侵袭、迁移和 EMT,并且促进了 G401 细胞的凋亡。这证明了 UBE2C 在包括 MRTK 的多种肿瘤中发挥癌基因的作用。

UBE2C 可以调控多种信号通路,包括 Wnt/β-catenin 信号通路^[18-19]、PI3K/Akt 信号通路^[20-21]等。在胃癌中,UBE2C 可以调节 Aurora-A 的磷酸化水平,通过 Wnt/β-catenin 信号通路诱导 EMT^[18]。而 Aurora-A 在 MRTK 中发挥重要作用,靶向 Aurora-A 治疗 MRTK 已进入临床前实验^[17],这更加凸显了 UBE2C 在 MRTK 中的重要功能。为了探索 UBE2C 在 MRTK 中的作用机制,本课题组对 UBE2C 进行了单基因 GSEA 分析,同样发现 Wnt/β-catenin 信号通路与 UBE2C 关系紧密。进一步进行蛋白水平验证,发现敲低 UBE2C 可以抑制 Wnt/β-catenin 信号通路。

总之,本研究证明了 UBE2C 在 MRTK 中高表达与不良预后相关,UBE2C 可以通过 Wnt/β-catenin 信号通路促进 MRTK 的恶性进展。UBE2C 可能成为 MRTK 重要的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] van den Heuvel-Eibrink MM, van Tinteren H, Rehorst H, et al. Malignant rhabdoid tumours of the kidney (MRTKs), registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: a report of the SIOP renal tumour study group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(5): 733-737.
- [2] 成海燕,杨深,蔡思雨,等.35 例儿童肾恶性横纹肌样瘤临床及预后特征[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2018,23(3):118-123.
- [3] Cheng HY, Yang S, Cai SY, et al. Clinical and prognostic characteristics of 35 cases of Malignant rhabdoid tumours of the kidney[J]. *Chinese Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 2018, 23(3):118-123.
- [4] Reinhard H, Reinert J, Beier R, et al. Rhabdoid tumors in children: prognostic factors in 70 patients diagnosed in Germany[J]. *Oncology Reports*, 2008, 19(3):819-823.
- [5] Kim KH, Roberts CW. Mechanisms by which SMARCB1 loss drives rhabdoid tumor growth[J]. *Cancer Genetics*, 2014, 207(9):365-372.
- [6] Moe KC, Maxwell JN, Wang J, et al. The SWI/SNF ATPase BRG1 facilitates multiple pro-tumorigenic gene expression programs in SMARCB1-deficient cancer cells[J]. *Oncogenesis*, 2022, 11(1):30.
- [7] Panwalkar P, Pratt D, Chung C, et al. SWI/SNF complex heterogeneity is related to polyphenotypic differentiation, prognosis, and immune response in rhabdoid tumors[J]. *Neuro-oncology*, 2020, 22(6):785-796.
- [8] Hong AL, Tseng YY, Wala JA, et al. Renal medullary carcinomas depend upon SMARCB1 loss and are sensitive to proteasome inhibition [J]. *eLife*, 2019, 8:e44161.
- [9] Derenzini E, Mondello P, Erazo T, et al. BET Inhibition-Induced GSK3β Feedback Enhances Lymphoma Vulnerability to PI3K Inhibitors [J]. *Cell Reports*, 2018, 24(8):2155-2166.
- [10] Vokshi BH, Davidson G, Tawanaie Pour Sedehi N, et al. SMARCB1 regulates a TFCP2L1-MYC transcriptional switch promoting renal medullary carcinoma transformation and ferroptosis resistance[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1):3034.
- [11] Xie C, Powell C, Yao M, et al. Ubiquitin-conjugating enzyme E2C: a potential cancer biomarker[J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2014, 47:113-117.
- [12] Liu Y, Zhao R, Chi S, et al. UBE2C Is Upregulated by Estrogen and Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition via p53 in Endometrial Cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(2):204-215.
- [13] Zhang S, You X, Zheng Y, et al. The UBE2C/CDH1/DEPTOR axis is an oncogene and tumor suppressor cascade in lung cancer cells [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2023, 133(4):e162434.
- [14] Kariri Y, Toss MS, Alsaleem M, et al. Ubiquitin-conjugating enzyme 2C (UBE2C) is a poor prognostic biomarker in invasive breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2022, 192(3):529-539.
- [15] Hutzen B, Paudel SN, Naeimi Kararoudi M, et al. Immunotherapies for pediatric cancer: current landscape and future perspectives[J]. *Cancer Metastasis Reviews*, 2019, 38(4):573-594.
- [16] Geoerger B, Bourdeaut F, DuBois SG, et al. A Phase I Study of the CDK4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Pediatric Patients with Malignant Rhabdoid Tumors, Neuroblastoma, and Other Solid Tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(10):2433-2441.
- [17] Mardinian K, Adashek JJ, Botta GP, et al. SMARCA4: Implications of an Altered Chromatin-Remodeling Gene for Cancer Development and Therapy[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2021, 20(12):2341-2351.
- [18] Nemes K, Frühwald MC. Emerging therapeutic targets for the treatment of malignant rhabdoid tumors[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2018, 22(4):365-379.
- [19] Wang R, Song Y, Liu X, et al. UBE2C induces EMT through Wnt/β-catenin and PI3K/Akt signaling pathways by regulating phosphorylation levels of Aurora-A[J]. *International Journal of Oncology*, 2017, 50(4):1116-1126.
- [20] Xu J, Chen M, Hu M, et al. Claudin 19 inhibits the malignant potential of breast cancer cells by modulating extracellular matrix-associated UBE2C/Wnt signaling[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2022, 12(12):5552-5563.
- [21] Cao JZ, Nie G, Hu H, et al. UBE2C promotes the progression of pancreatic cancer and glycolytic activity via EGFR stabilization-mediated PI3K-Akt pathway activation[J]. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2022, 13(3):1444-1453.
- [22] Chiang AJ, Li CJ, Tsui KH, et al. UBE2C drives human cervical cancer progression and is positively modulated by mTOR[J]. *Biomolecules*, 2020, 11(1):37.

(责任编辑:冉明会,曾玲)