

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2015.07.018

• 综述 •

泛素连接酶E3 Nedd4-like家族与癌症关系的研究进展

王娟综述, 魏素菊审校

Advances in Relationship Between Nedd4-like Family of E3 Ubiquitin Ligases and Cancer

WANG Juan, WEI Suju

Department of Oncology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding Author: WEI Suju, E-mail: weisuju@126.com



Abstract: Ubiquitin-proteasome system participates in the degradation of more than 80% of proteins *in vivo* and is involved in the regulation of cell proliferation, differentiation and survival. Therefore, dysregulations of this system result in pathologies including cancers. Accumulated evidence suggests that E3 ubiquitin ligases, which function actively in ubiquitin-proteasome system, play essential roles in cancer development. Moreover, great progress has been made in the research of Nedd4-like family of E3 ubiquitin ligases related to cancer. Because E3 Nedd4-like modulate ubiquitination, lysosome or proteasome degradation, and nuclear translocation of diverse proteins, and they regulate important signaling pathways, such as TGF β , EGF, IGF, VEGF, SDF-1, and TNF α , involved in tumorigenesis. In addition, several E3 Nedd4-like directly modulate multiple cancer-related transcription factors, such as Smads, p53, KLF, RUNX, Jun, *etc.* Therefore, better insight of the oncogenic potential of these E3 Nedd4-like may facilitate the identification and development of biomarkers and drug targets in human cancer. In this review, we provide a comprehensive summary of the characteristics, expression levels and molecular mechanisms of the Nedd4-like family of E3 ubiquitin ligases in human cancer.

Key words: E3 ubiquitin ligases; Nedd4-like family; Ubiquitination; Cancer

摘要: 泛素蛋白酶体系统参与体内80%以上蛋白质的降解, 调节体内细胞增殖, 分化及存活, 其功能紊乱可导致包括癌症在内的多种疾病。该系统中泛素连接酶E3 Nedd4-like家族已被证实在多种癌症发生、发展中发挥重要作用。泛素连接酶E3 Nedd4-like家族成员能够调节多种蛋白的泛素化、溶酶体及蛋白酶体降解作用及细胞核转位作用, 因而影响着肿瘤发生过程中多条信号转导通路, 如TGF β 、EGF、IGF、VEGF、SDF-1及TNF α 通路。此外, 该家族还可直接调节Smads、p53、KLF、RUNX及Jun等多种癌相关转录因子。由此可见, 充分了解E3 Nedd4-like家族对癌症的潜在影响将有利于对生物标志物及药物靶点的认知与开发。现将该家族的主要特点、作用机制及在多种癌症中的表达情况作一综述。

关键词: 泛素连接酶E3; Nedd4-like家族; 泛素化; 癌症

中图分类号: R73 **文献标识码:** A

0 引言

蛋白泛素化是一种已被熟知的蛋白转录后修饰过程, 可指导26S蛋白酶体对蛋白的降解及溶酶体对血浆膜蛋白的内吞、筛检和破坏作用, 此外还可介导信号转导、转录及DNA修复。基于

蛋白泛素化这一关键步骤, 泛素蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 逐渐成为研究热点, 并继2004年折桂诺贝尔奖后持续升温。近年来, 针对UPS对肿瘤发生发展作用的研究取得较大进展。

1 E3 Nedd4-like家族概述

泛素蛋白酶体系统可根据细胞的需要通过调节特定蛋白的降解控制其半衰期, 进而维持细胞稳态, 该过程主要由以下3种酶顺序催化: 泛素激活酶 (E1), 它可激活泛素蛋白 (Ubiquitin),

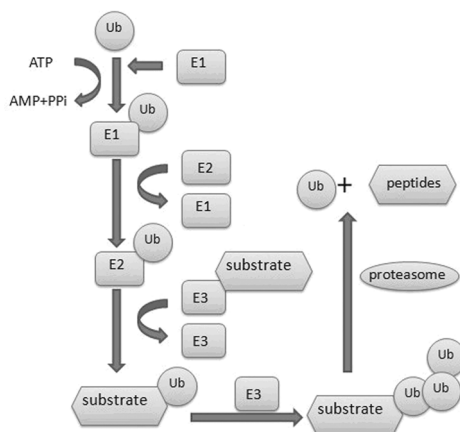
收稿日期: 2014-08-21; 修回日期: 2014-11-05

作者单位: 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院肿瘤内科

通信作者: 魏素菊, E-mail: weisuju@126.com

作者简介: 王娟 (1988-), 女, 硕士在读, 主要从事肿瘤分子靶向治疗的研究

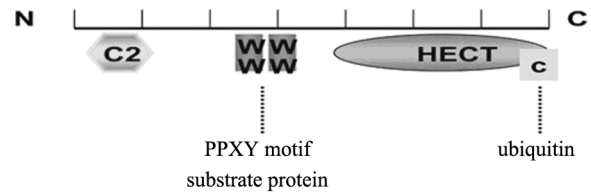
Ub) 并将其传递给泛素结合酶 (E2), E2随即与泛素蛋白形成复合物, 再由泛素连接酶 (E3) 将上述复合物中的泛素传递给底物蛋白并将两者紧密连接, 连接有泛素的底物蛋白即可被蛋白酶体等识别并降解^[1], 见图1。在此过程中, 泛素连接酶E3决定底物蛋白的特异性。E3 Nedd4-like家族为神经前体细胞表达下调因子4 (neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4, Nedd4) 基因编码的一类泛素连接酶, 包含9个成员, 即: Nedd4-1 (在一些文献中也被称为Nedd4)、Nedd4-2/Nedd4L、WWP1/Tiul1、WWP2、AIP4/Itch、Smurf1、Smurf2、HecW1/NEDL1以及HecW2/NEDL2。他们具有相同的结构: 位于N-末端负责膜结合的C2结构域, 2~4个位于蛋白中央负责蛋白-蛋白相互作用的WW结构域, 以及一个位于C-末端负责结合泛素蛋白的HECT (homologous to E6 associated protein C terminus, 与E6相关蛋白C端同源) 结构域, 见图2。C2结构域是一个由约120个氨基酸组成的钙结合区域, 一经Ca²⁺结合, C2结构域随即便可与磷脂, 肌醇聚磷酸盐及一些蛋白结合^[2]。WW结构域由35~40个氨基酸组成, 包含两个色氨酸 (W) 残基, WW结构域可与PY (PPYY) 模体或底物蛋白的磷酸丝/苏氨酸残基相互作用^[3]。HECT结构域由约350个氨基酸残基组成, 负责将泛素从底物蛋白的保守残基转移至赖氨酸残基^[4]。大量研究表明该家族在癌症发生发展过程中发挥重要作用, 如该家族中Smurf1在胰腺癌中过表达, WWP1在前列腺癌及乳腺癌中过表达, Nedd4-1在前列腺癌、膀胱癌及胃癌等中过表达^[5-6]。



Ub: ubiquitin; ATP: adenosine-triphosphate; AMP: adenosine monophosphate; PPI: pyrophosphoric acid

图1 泛素蛋白酶体系统中蛋白降解流程图

Figure1 Flow chart of protein degradation in ubiquitin-proteasome system



The C2 domain translocates the protein to the membrane upon calcium binding. The two to four WW domains bind specific substrate proteins containing PY motifs. The catalytic cysteine within the HECT (homologous to E6 associated protein C terminus) domain is in charge of ubiquitin transfer

图2 E3 Nedd4-like家族结构示意图

Figure2 Structure diagram of the Nedd4-like family of E3 ubiquitin ligases

2 E3 Nedd4-like家族在肿瘤发生发展中作用的分子机制

E3 Nedd4-like家族主要通过调节膜表面生长因子受体、癌相关转录因子及PTEN等其他底物发挥作用。

2.1 调节多种膜受体的降解

转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) β信号转导通路已被熟知可以调节细胞中多种过程, 如细胞增殖、分化、凋亡、细胞适应及运动等, 其功能障碍则可导致肿瘤等疾病。研究表明配体蛋白Smad7可与活化的1类TGFβ受体 (TβR1) 相互作用, 并募集Smurf1、Smurf2、WWP1、Nedd4-2及AIP4等与相应受体结合, 介导TβR1泛素化降解, 阻滞TGFβ信号转导通路, 从而导致肿瘤发生^[5,7]。受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinases, RTK) 家族在肿瘤发生发展过程中起重要作用, 而泛素化降解又是其水平调节过程中的关键环节。研究表明Nedd4-1可双向调节不同RTK泛素化, 既可以直接泛素化降解膜受体, 如胰岛素样生长因子1受体 (insulin like growth factor 1 receptor, IGF1-R), 又可激发网格蛋白依赖性内吞及溶酶体降解, 还可通过强化配体介导的血管内皮生长因子受体2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2), 从而间接激发VEGFR-2降解 (而非通常报道的直接形成Nedd4/VEGFR-2复合物或Nedd4-1直接介导的VEGFR-2泛素化)。然而, 对于表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF), Nedd4-1则是通过泛素化或介导蛋白酶体降解其内吞蛋白 (全部亚型的Cbl, Eps15及Hrs), 进而延长EGFR信号通路的半衰期, 促进肿瘤发生发展^[8]。

2.2 调节癌相关转录因子

转录因子Smads蛋白已被熟知在TGFβ及骨形

成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 通路中发挥关键作用, TGF β 受体可使Smad2和Smad3磷酸化, 磷酸化的Smad2和Smad3可与Smad4形成复合物进入细胞核调节基因转录。Smurf1和Smurf2已被证实可以通过WW结构域与受体型Smads (Smads 1、2、3、5和8) 及抑制型Smads (Smads6和7) 的PY模体结合, 进而介导其泛素化降解, 继而诱发肿瘤^[9]。此外, Smurf1和WWP1可以以Smad6为配体介导转录因子RUNX2降解而致癌^[10]。P53转录因子是目前研究最为广泛的抑癌因子之一, WWP1已被证实可介导P53多泛素化, WWP1过表达不仅可以稳定P53水平, 还可介导部分P53从细胞核转位至细胞质, 导致细胞增殖失控^[11]。

2.3 调节其他肿瘤相关底物

同源磷酸酶-张力蛋白基因PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) 是重要的抑癌因子, 其突变或缺失可导致多种人类癌症, 其通过调节细胞生长、凋亡、分化及维持基因组稳态发挥抑癌作用, 在分子层面上, PTEN特异性地使磷脂酰肌醇三磷酸去磷酸化而成为磷脂酰肌醇4, 5二磷酸, 从而阻滞了对细胞生存及其他生理过程至关重要的PI3K (磷酸肌醇-3激酶) /PKB (蛋白激酶B, 又名Akt) 信号转导通路, 由此发挥抑癌作用^[12]。研究证实Nedd4-1可泛素化降解PTEN并抑制其过表达, 继而激活致癌通路mTOR/Akt, 导致肿瘤细胞增殖及生长^[13], 同时促进细胞发生Ras诱导的癌变, 从而发挥致癌作用^[14]。Maddika等证实WWP2也可泛素化降解PTEN, 从而有利于肿瘤细胞存活^[15]。此外, Smurfs还可通过对RhoA、MAPK激酶2等底物的泛素化降解调节TGF β /BMP及其他肿瘤相关信号转导通路^[16]。

3 E3 Nedd4-like家族在多种肿瘤中的表达情况

近年来, 大量数据表明一些E3 Nedd4-like家族成员在肿瘤发生发展过程中起着重要作用。Smurf1、Nedd4-1及WWP1均已被发现在癌细胞中过表达, 而Smurf2和Nedd4-2则在不同肿瘤中起着更为复杂的作用。

3.1 Smurf1基因

Kwei等^[17]通过对人类胰腺癌细胞株及裸鼠的人类胰腺癌肿瘤移植体进行高分辨率基因测序, 检测到325 kb最小增强子跨度的Smurf1扩增, 且通过荧光原位杂交 (FISH) 技术对95例胰腺癌患者进行检测, 其中4例 (4.2%) 呈现出Smurf1扩

增, 而通过RNA干扰(RNAi)敲除人类胰腺癌细胞株上的Smurf1基因并没有影响细胞增长, 但可抑制细胞浸润及贴壁非依赖性生长。Smurf1通常被认为可以通过抑制Smad7下调TGF β R1, 以及通过抑制Smad2和Smad7下调Smad4, 进而负向调节TGF β 信号转导通路^[5]。然而, Thompsen等^[18]观察到Smurf1过表达及基因敲除对胰腺癌细胞株的作用均不受Smad4突变状态的影响, 这提示Smurf1可能并不依赖TGF β 受体-Smad4信号通路对胰腺癌细胞发挥作用, 其进一步提出Smurf1可能通过降解RhoA来调节肿瘤细胞的适应性及活动性, 但具体机制尚有待深入探讨。总之, Smurf1基因作为一种具有多个肿瘤发生表位的原癌基因在胰腺癌中被扩增, 并可能成为新的药物靶点应用于肿瘤的分子靶向治疗。

3.2 Smurf2基因

Smurf2已被证实可以通过针对Smad2和T β R1的泛素化降解作用来抑制TGF β 通路, 包括食管癌和乳腺癌在内的多种癌症中存在Smurf2表达异常^[19]。另有研究表明接种了载有野生型Smurf2基因、空载及载有突变型Smurf2基因的质粒转染的转移性人类乳腺癌细胞株小鼠发生肺转移的概率分别为88%、68%及52%, 提示Smurf2促进乳腺癌细胞发生转移^[20]。然而, 近期Ramkumar等^[21]比较了Smurf2基因缺陷小鼠与正常小鼠B细胞淋巴瘤的发病率, 发现在相同的实验环境下, 纯合子Smurf2基因缺陷小鼠, 杂合子Smurf2基因缺陷小鼠及正常野生型小鼠患淋巴瘤的概率分别为30.6%、23.8%及0, 可见Smurf2基因缺陷小鼠自发性肿瘤发生的概率显著升高, 因而提出Smurf2可能是淋巴瘤的抑癌因子。Blank等^[22]则进一步证实了Smurf2通过抑制一种负责组胺H2B多泛素化的泛素连接酶RNF20, 促进有利于DNA损伤及突变修复的组胺修饰, 从而发挥抑癌作用。

3.3 WWP1/Tiul1基因

位于8q21的WWP1基因已被证实在前列腺癌及乳腺癌细胞株中拷贝数增加44%~51%, mRNA及蛋白表达水平增加58%~60%, 而RNAi介导的WWP1基因敲除则可显著抑制PC-3、BT474、MCF7及HCC1500癌细胞株, 特别是在后两种乳腺癌细胞株中, 阻滞WWP1导致了大量细胞凋亡, 提示WWP1可促进肿瘤细胞生长及生存^[23]。近期, Yeung等^[24]分别从体内和体外两个系统验证了WWP1可以通过介导Hippo通路的关键抑癌因子LATS1的泛素化降解, 而促进乳腺癌细胞增

殖。而Subik等^[25]发现接种于小鼠的通过shRNA敲除WWP1基因的MDA-MB-231人类乳腺癌细胞较未行WWP1基因敲除者发生溶骨性损伤的概率高出2~3倍,因而提出WWP1可以抑制乳腺癌骨转移且提示预后较好,并进一步揭示了这一作用的分子机制,即CXCL12诱导的CXCR4溶酶体降解被阻滞可激发乳腺癌细胞向CXCL12的合成部位—骨髓腔迁移,进而导致骨转移,WWP1则可负向调节该过程,从而抑制骨转移发生。另有研究报道WWP1在口腔癌中高表达^[13]。

3.4 Nedd4-1基因

Amodio等^[26]通过对包含有103份非小细胞肺癌(NSCLC)切除组织的微阵列进行免疫组织化学分析,发现Nedd4-1在80%的肿瘤组织中过表达,而这与PTEN缺失密切相关($n=98, P<0.001$),与之相一致的是,Nedd4-1在NSCLC中过表达可降低PTEN蛋白的稳定性,而其基因敲除后则可减少PTEN泛素化进而提高其PTEN表达水平,在约25%的病例中,Nedd4-1过表达是由于15q21基因片段扩增,抑制Nedd4-1表达可显著减少NSCLC细胞体外增殖及其肿瘤的体内生长。尽管Nedd4-1通过泛素化降解PTEN及抑制其过表达进而诱导肿瘤发生这一机制已被广泛接受,然而对于胃癌和结肠癌情况似乎并非如此。Yang等^[6]收集了181名不同期别的胃癌患者的活检或术后标本,并通过免疫组织化学检测它们Nedd4-1和PTEN的表达情况,结果表明从正常胃粘膜到肠上皮化生Nedd4-1表达水平呈升高趋势,而从不典型增生到胃癌,Nedd4-1则呈降低趋势,而且Nedd4-1的表达水平与PTEN的表达水平并无关联,因此推测在胃癌中Nedd4-1并非通过调节PTEN发挥作用。另有研究应用小干扰RNA将结肠癌细胞株HCT-15和LoVo的Nedd4-1敲除,从而导致了两种细胞生长抑制及形态改变;然而敲除Nedd4-1并未影响PTEN水平及PI3K/AKT信号通路的激活,由此推断在结肠癌中,Nedd4-1并非通过PTEN和PI3K/AKT信号通路发挥致癌作用^[27]。此外,Zhang等^[28]报道了Nedd4-1通过泛素化降解一种抑癌因子,循环核苷酸Ras鸟嘌呤转化因子(cyclic nucleotide Ras guanine nucleotide exchange factor, CNrasGEF),促进胶质瘤细胞的转移和浸润。

3.5 Nedd4-2/Nedd4L基因

小鼠的Nedd4-2基因与人类Nedd4L基因同源。Nedd4-2/Nedd4L在肿瘤发生发展过程中的作用似乎更为复杂,针对不同肿瘤可分别发挥致癌

或抑癌作用。Hu等^[29]研究发现相较于良性前列腺增生,前列腺癌组织中Nedd4L表达水平显著降低($P<0.001$),且Nedd4L表达水平与前列腺癌格里森分期高低负相关($P<0.05$),进而提出Nedd4L可能是一种前列腺癌抑制因子。然而,Hellwinkel等^[30]则提出前列腺癌并非来源于良性前列腺增生,因而其质疑Hu等研究中前列腺癌与良性前列腺增生组织之间的可比性及其结果的说服力,并进一步将前列腺癌组织与其来源相同的临近正常腺体进行比较,结果发现前列腺癌组织中Nedd4L表达水平较正常腺体显著增高,但其并未详细探讨Nedd4L表达水平与前列腺癌格里森分期高低的关联性。Takeuchi等^[31]证实Nedd4L可以促进两种原癌基因,即金属蛋白酶-1和3基因的转录,随后推动胆囊癌的侵袭。Kito等^[32]证实Nedd4L高表达有利于黑色素瘤的发展。另有研究提示Nedd4L可通过抑制导致结肠癌的经典通路—wnt/ β -catenin通路,从而抑制结肠癌发生发展^[33]。He等^[34]首次证实了下调Nedd4L可导致恶性胶质瘤的进展及不良预后,表明Nedd4L是恶性胶质瘤的抑制因子。

3.6 其他成员

目前对E3 Nedd4-like家族中其他成员,如WWP2、AIP4/Itch、HecW1/NEDL1及HecW2/NEDL2对肿瘤影响的研究尚少,有待进一步深入探索。

4 展望

E3 Nedd4-like家族作为泛素连接酶家族中的重要成员,在多种肿瘤发生、发展、侵袭及转移过程中发挥重要作用。E3 Nedd4-like家族既可作为肿瘤病因学、生物学特性、组织分型及临床分期的生物学标志物应用于肿瘤诊断,亦可作为关键靶点应用于肿瘤靶向治疗。然而,目前对泛素连接酶E3 Nedd4-like家族详细的作用及调节机制还知之尚少,尤其缺少对W2、AIP4/Itch、HecW1/NEDL1及HecW2/NEDL2的大规模深入研究。总之,尽管对泛素连接酶E3 Nedd4-like家族的研究尚处于初期阶段,但其对今后肿瘤的诊断及治疗将具有深远而广泛的指导意义。

参考文献:

- [1] Sévère N, Dieudonné FX, Marie PJ. E3 ubiquitin ligase-mediated regulation of bone formation and tumorigenesis[J]. Cell Death Dis, 2013, 4: e463.
- [2] Yang B, Kumar S. Nedd4 and Nedd4-2: closely related ubiquitin-

- protein ligases with distinct physiological functions[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(1): 68-77.
- [3] Micel LN, Tentler JJ, Smith PG, *et al*. Role of ubiquitin ligases and the proteasome in oncogenesis: novel targets for anticancer therapies[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(9): 1231-8.
- [4] Rieser E, Cordier SM, Walczak H. Linear ubiquitination: a newly discovered regulator of cell signalling[J]. *Trends Biochem Sci*, 2013, 38(2): 94-102.
- [5] Huang F, Chen YG. Regulation of TGF- β receptor activity[J]. *Cell Biosci*, 2012, 2: 9.
- [6] Yang Z, Yuan XG, Chen J, *et al*. Is Nedd4-1 a negative regulator of phosphatase and tensin homolog in gastric carcinogenesis?[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(43): 6345-8.
- [7] Tang LY, Zhang YE. Non-degradative ubiquitination in Smad-dependent TGF-beta signaling[J]. *Cell Biosci*, 2011, 1(1): 43.
- [8] Lin Q, Wang J, Childress C, *et al*. HECT E3 ubiquitin ligase Nedd4-1 ubiquitinates ACK and regulates epidermal growth factor (EGF)-induced degradation of EGF receptor and ACK[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30 (6): 1541-54.
- [9] Chong PA, Lin H, Wrana JL, *et al*. Coupling of tandem Smad ubiquitination regulatory factor (Smurf) WW domains modulates target specificity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(43): 18404-9.
- [10] Cao Y, Zhang L. Pharmaceutical perspectives of HECT-TYPE ubiquitin ligase Smurf1[J]. *Current Pharm Des*, 2013, 19(18): 3226-33.
- [11] Lee JT, Gu W. The multiple levels of regulation by p53 ubiquitination[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(1): 86-92.
- [12] Dai B, Pieper RO, Li D, *et al*. FoxM1B regulates Nedd4-1 expression, leading to cellular transformation and full malignant phenotype in immortalized human astrocytes[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(7): 2951-61.
- [13] Liu J, Wan L, Liu P, *et al*. SCF(beta-TRCP)-mediated degradation of Nedd4 inhibits tumorigenesis through modulating the PTEN/Akt signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(4): 1026-37.
- [14] Zeng T, Wang Q, Fu J, *et al*. Impeded Nedd4-1-mediated ras degradation underlies ras-driven tumorigenesis[J]. *Cell Rep*, 2014, 7(3): 871-82.
- [15] Maddika S, Kavela S, Rani N, *et al*. WWP2 is an E3 ubiquitin ligase for PTEN[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(7): 728-33.
- [16] Izzi L, Attisano L. Ubiquitin-dependent regulation of TGFbeta signaling in cancer[J]. *Neoplasia*, 2006, 8 (8): 677-88.
- [17] Kwei KA, Shain AH, Bair R, *et al*. SMURF1 amplification promotes invasiveness in pancreatic cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23924.
- [18] Thompsen GH. Smurf1[J]. *UCSD molecule pages*, 2012, 1(1):29-43.
- [19] Wang X, Roberts CW. Cancer-fighting Smurf[J]. *Nat Med*, 2012, 18(2): 204-5.
- [20] Jin C, Yang YA, Anver MR, *et al*. Smad ubiquitination regulatory factor 2 promotes metastasis of breast cancer cells by enhancing migration and invasiveness[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(3): 735-40.
- [21] Ramkumar C, Kong Y, Cui H, *et al*. Smurf2 regulates the senescence response and suppresses tumorigenesis in mice[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(11): 2714-9.
- [22] Blank M, Tang Y, Yamashita M, *et al*. A tumor suppressor function of Smurf2 associated with controlling chromatin landscape and genome stability through RNF20[J]. *Nat Med*, 2012, 18(2): 227-34.
- [23] Chen C, Matesic LE. The Nedd4-like family of E3 ubiquitin ligases and cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(3-4): 587-604.
- [24] Yeung B, Ho KC, Yang X. WWP1 E3 ligase targets LATS1 for ubiquitin-mediated degradation in breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e61027.
- [25] Subik K, Shu L, Wu C, *et al*. The ubiquitin E3 ligase WWP1 decreases CXCL12-mediated MDA231 breast cancer cell migration and bone metastasis[J]. *Bone*, 2012, 50(4): 813-23.
- [26] Amodio N, Scrima M, Palaia L, *et al*. Oncogenic role of the E3 ubiquitin ligase Nedd4-1, a PTEN negative regulator, in non-small-cell lung carcinomas[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(5): 2622-34.
- [27] Eide PW, Cekaite L, Danielsen SA, *et al*. Nedd4 is overexpressed in colorectal cancer and promotes colonic cell growth independently of the PI3K/PTEN/AKT pathway[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(1): 12-8.
- [28] Zhang H, Nie W, Zhang X, *et al*. Nedd4-1 regulates migration and invasion of glioma cells through CNrasGEF ubiquitination *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82789.
- [29] Hu XY, Xu YM, Fu Q, *et al*. Nedd4L expression is downregulated in prostate cancer compared to benign prostatic hyperplasia[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(5): 527-31.
- [30] Hellwinkel OJ, Asong LE, Rogmann JP, *et al*. Transcription alterations of members of the ubiquitin-proteasome network in prostate carcinoma[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2011, 14(1): 38-45.
- [31] Takeuchi T, Adachi Y, Nagayama T, *et al*. Nedd4L modulates the transcription of metalloproteinase-1 and -13 genes to increase the invasive activity of gallbladder cancer[J]. *Int J Exp Pathol*, 2011, 92(2): 79-86.
- [32] Kito Y, Bai J, Goto N, *et al*. Pathobiological properties of the ubiquitin ligase Nedd4L in melanoma[J]. *Int J Exp Pathol*, 2014, 95(1): 24-8.
- [33] Tanksley JP, Chen X, Coffey RJ. Nedd4L is downregulated in colorectal cancer and inhibits canonical WNT signaling[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81514.
- [34] He S, Deng J, Li G, *et al*. Down-regulation of Nedd4L is associated with the aggressive progression and worse prognosis of malignant glioma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(3): 196-201.