

USP21在肿瘤进展中的作用及其机制研究

张哲¹, 刘卉^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院血液科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月25日

摘要

泛素特异性蛋白酶21 (Ubiquitin-Specific Protease 21, USP21)作为去泛素化酶(Deubiquitinases, DUBs)家族关键成员, 通过调控靶蛋白的泛素化修饰平衡蛋白质稳定性与功能, 参与细胞代谢、信号传导、DNA修复等核心生理过程。近年研究证实, USP21在多种肿瘤中异常高表达, 通过稳定癌蛋白、激活促癌信号通路等机制推动肿瘤增殖、侵袭及耐药性产生。本文系统综述USP21在肿瘤进展中的作用, 为临床转化提供理论依据。

关键词

去泛素化酶(DUBs), 泛素特异性蛋白酶21, 肿瘤进展

Research on the Role of USP21 in Tumor Progression and Its Underlying Mechanisms

Zhe Zhang¹, Hui Liu^{2*}

¹The Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: May 23, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 25, 2026

Abstract

As a key member of the deubiquitinases (DUBs) family, Ubiquitin-Specific Protease 21 (USP21) modulates the ubiquitination of target proteins to balance their stability and function, participating in core physiological processes including cellular metabolism, signal transduction, and DNA repair. Recent studies have confirmed that USP21 is aberrantly overexpressed in various tumors, promoting tumor proliferation, invasion, and drug resistance through mechanisms including stabilization

*通讯作者。

of oncoproteins and activation of pro-tumorigenic signaling pathways. This review systematically summarizes the role of USP21 in tumor progression, providing a theoretical basis for clinical translation.

Keywords

Deubiquitinases (DUBs), Ubiquitin-Specific Protease 21, Tumor Progression

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 泛素 - 蛋白酶系统与去泛素化酶的生物学意义

泛素 - 蛋白酶系统(Ubiquitin-Proteasome System, UPS)是细胞内蛋白质降解的核心通路, 调控约 80% 以上蛋白质的周转过程, 对维持细胞内环境稳态至关重要。该系统通过泛素激活酶(E1)、泛素结合酶(E2)、泛素连接酶(E3)的级联反应, 将泛素分子共价连接到底物蛋白, 形成多聚泛素链, 进而被蛋白酶体识别并降解[1]。去泛素化酶(Deubiquitinating Enzymes, DUBs)作为 UPS 的关键调控因子, 可特异性去除底物蛋白上的泛素链, 逆转泛素化修饰, 从而调控靶蛋白的稳定性、定位及功能。目前已发现的人类 DUBs 超家族包含约 100 个成员, 其中泛素特异性蛋白酶(Ubiquitin-Specific Proteases, USPs)家族是规模最大、功能最复杂的亚家族, 参与细胞周期调控、信号转导、DNA 损伤修复及肿瘤发生等多种生物学过程, 尤其在肿瘤发生发展中发挥重要作用[2]。

1.2. USP21 的结构和生物学特性及其与肿瘤的关系

泛素特异性蛋白酶 21 (Ubiquitin-Specific Protease 21, USP21)属于半胱氨酸蛋白酶家族, 是去泛素化酶(DUBs)中 USP 亚家族的成员之一, 定位于人类 1 号染色体 1q23.3 区域。USP21 的蛋白结构相对简单, 由 565 个氨基酸残基组成, N 端 1~212 位氨基酸构成内在无序区域(Intrinsically Disordered Region, IDR), 而 C 端包含完整的催化结构域。USP21 的催化活性依赖于由 Cys221-His518-Asp534 组成的保守催化三联体。USP21 参与免疫信号传导、线粒体功能调控及 DNA 损伤修复等过程; 此外, 许多研究已证实, USP21 在某些功能上可能作为癌症的致癌蛋白或肿瘤抑制剂, 其异常激活可通过调控癌基因网络促进肿瘤进展[3]。

2. USP21 调控肿瘤核心生物学特征的分子机制

2.1. 促进肿瘤细胞增殖与生存

在肝细胞癌(HCC)中, USP21 呈现显著高表达且与患者生存率呈负相关。Li 等证实 USP21 通过直接结合并去泛素化 MEK2 (丝裂原活化蛋白激酶 2), 减少其 K48 连接的多聚泛素化修饰, 从而稳定 MEK2 蛋白并持续激活 ERK1/2 信号通路, 促进 HCC 细胞增殖和体内成瘤能力[4]。此外, USP21 在 HCC 中通过去泛素化稳定 BRCA2, 促进同源重组介导的 DNA 损伤修复, 从而保护肿瘤细胞免受基因组不稳定性损害, 支持肿瘤生长[5]。

在结直肠癌(CRC), Lin 和 Lu 等证实 USP21 通过去泛素化稳定 ZEB1, 增强结直肠癌细胞的肿瘤干

细胞特性, 促进肿瘤增殖、迁移和体内成瘤能力[6]。

胰腺导管腺癌中 USP21 基因扩增比例为 22%, 其过表达与肿瘤进展及干性维持密切相关。Hou 等证实 USP21 与 TCF7 (T 细胞因子 7) 相互作用, 通过去泛素化稳定 TCF7 蛋白, 从而激活 Wnt 信号通路, 维持 PDAC 细胞的肿瘤干性[7]。

在胃癌(GC)中, USP21 呈现显著高表达且与肿瘤分级呈正相关。Guo 等证实 USP21 通过直接结合并去泛素化转录因子 GATA3, 维持 GATA3 蛋白稳定性, 进而促进 GATA3 与 MAPK1 启动子结合并激活其转录表达, 最终通过 USP21/GATA3/MAPK1 信号轴促进胃癌细胞增殖、迁移、侵袭、上皮-间质转化(EMT)及肿瘤干细胞特性, 并在体内增强肿瘤生长和成瘤能力[8]。

在非小细胞肺癌(NSCLC)中, USP21 可能通过形成反馈环路驱动肿瘤进展。Xu 等发现 USP21 去泛素化并稳定转录因子 YY1 (Yin Yang-1), 而 YY1 又可转录激活长链非编码 RNA SNHG16, 后者通过竞争性结合 miR-4500 上调 USP21 表达, 形成 USP21/YY1/SNHG16 信号轴, 促进肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭[9]。

在肾细胞癌(RCC)中, 除通过去泛素化酶活性调控 IL-8 转录外, USP21 还可直接结合 IL-8 启动子区, 通过去除 H2AK119 泛素化修饰、促进 H3K4me3 甲基化, 表观遗传学激活 IL-8 转录, 进而维持肾细胞癌干细胞特性[10]。

在宫颈癌(CC)中, USP21 在放疗抵抗患者组织中显著高表达, 且其表达水平随辐射剂量增加而升高。Li 等证实 USP21 通过直接结合并去泛素化转录因子 FOXM1, 去除其多聚泛素链, 保护 FOXM1 免受蛋白酶体降解, 从而稳定 FOXM1 蛋白; 稳定的 FOXM1 进一步抑制 YAP1 核转位, 抑制 Hippo 信号通路激活, 最终促进宫颈癌细胞放疗抵抗、抑制细胞凋亡, 并在体内增强肿瘤生长能力。靶向 USP21/FOXM1/Hippo-YAP1 信号轴可作为宫颈癌放疗增敏的潜在治疗策略[11]。

在卵巢癌中, USP21 呈现显著高表达且与患者预后不良相关。Sun 等证实 USP21 通过稳定 MEK2 蛋白, 维持 MEK2/ERK 信号通路的激活状态, 促进卵巢癌细胞增殖和肿瘤生长; 且 USP21 过表达可增强卵巢癌细胞对 BAY 11-7082 的耐药性, 而 USP21 敲低则通过下调 MEK2 和 p-ERK1/2 表达抑制卵巢癌细胞体内外生长[12]。

在喉癌中, USP21 呈现显著高表达且与患者预后不良相关。Wang 等证实 USP21 通过直接结合并去泛素化 AURKA (极光激酶 A), 减少其多聚泛素化修饰, 从而稳定 AURKA 蛋白并维持其活性, 促进喉癌细胞增殖、迁移和侵袭能力; 且 AURKA 过表达可逆转 USP21 敲低对喉癌细胞恶性表型的抑制作用[13]。

在三阴性乳腺癌(TNBC)中, Arceci 等研究发现 USP21 与 FOXM1 直接结合, 去除 FOXM1 上的多聚泛素链(K48 和 K11 连接), 保护 FOXM1 免受蛋白酶体降解, 稳定 FOXM1 蛋白, 进而激活 FOXM1 靶基因转录网络(AURKA、CCNB1、CDK1、PLK1 等), 促进基底样乳腺癌细胞增殖、细胞周期进程, 并导致对紫杉醇化疗耐药[14]。

在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中, Ma 等证实 USP21 通过其去泛素化酶活性位点 Cys-221 直接调控 EZH2 (zeste 基因增强子 2 多梳抑制复合物 2 亚基), 维持 EZH2 蛋白稳定性, 从而促进 DLBCL 细胞增殖, 而不影响细胞死亡。USP21 表达敲低可显著抑制 SU-DHL-4 细胞的增殖能力, 而过表达野生型 USP21 (而非催化失活突变体 C221A)则可增强细胞增殖, 提示 USP21 通过维持 EZH2 蛋白水平成为 DLBCL 的潜在治疗靶点[15]。

2.2. 介导肿瘤侵袭与转移

在结直肠癌中, USP21 通过多重机制驱动结直肠癌恶性进展。Yun 等发现 USP21 直接作用于转录因子 Fra-1, 阻止其泛素-蛋白酶体降解, 进而上调基质金属蛋白酶(MMPs)表达, 促进肿瘤肝转移[16]。最

新研究进一步揭示 USP21-EGFR 轴在转移性 CRC 中的关键作用: USP21 通过去泛素化稳定 EGFR, 延长其信号持续时间, 协同 Fra-1 激活驱动肿瘤侵袭[17]。

在食管鳞状细胞癌(ESCC)中, USP21 通过去泛素化 G3BP1 (Ras-GTP 酶激活蛋白结合蛋白 1)激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。USP21 介导的 G3BP1 积累促进 β -catenin 核转位及下游靶基因转录, 加速肿瘤增殖和远处转移[18]。

在胃癌(GC)中, Guo 等证实 USP21 通过稳定 GATA3 激活 MAPK1, 最终通过 USP21/GATA3/MAPK1 信号轴促进胃癌迁移、侵袭、上皮-间质转化(EMT)及肿瘤干细胞特性, 并在体内增强肿瘤生长和成瘤能力[8]。

在膀胱癌中, Chen 等证实 USP21 在膀胱癌中通过去泛素化稳定 EZH2 (zeste 基因增强子同源物 2), 进而促进上皮-间质转化(EMT), 驱动肿瘤细胞转移。USP21 与 EZH2 直接相互作用, 其催化活性(C221 位点)对 EZH2 稳定性至关重要, 提示 USP21 可能是膀胱癌的潜在治疗靶点[19]。

在前列腺癌中, Gu 等证实 USP21 通过去泛素化稳定 YBX1 (Y 盒结合蛋白 1), YBX1 进而转录激活 HIF1A (编码 HIF-1 α), 激活 HIF1 信号通路, 促进前列腺癌细胞迁移和侵袭, 加速前列腺癌进展。患者来源类器官模型证实敲低 USP21 可显著抑制肿瘤生长[20]。

在三阴性乳腺癌(TNBC)中, USP21 通过去泛素化修饰组蛋白 H2A (uH2A)调控 NOD 样受体信号通路, 并与 NF- κ B 转录因子 RelA 相互作用, 进而上调 IL-6、IL-8 等炎症因子表达, 促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力[21]。

2.3. 调控肿瘤代谢

在胆管癌中, USP21 呈现显著高表达且与患者生存率呈负相关。Xu 等证实 USP21 通过直接结合并去泛素化 HSP90 (热休克蛋白 90), 减少其 K48 连接的多聚泛素化修饰, 从而稳定 HSP90 蛋白并上调 HIF1A 表达, 进而激活糖酵解关键酶基因(ENO2, ENO3, ALDOC, ACS2)的转录, 促进胆管癌细胞的需氧糖酵解和增殖; 此外, USP21 还可直接结合并去泛素化 ENO1 (α -烯醇化酶 1), 进一步促进需氧糖酵解和肿瘤生长, 并增强胆管癌对吉西他滨化疗的耐药性[22]。

在食管癌中, USP21 通过调控 STAT3/FOXO1 通路促进肿瘤细胞糖酵解代谢重编程[23]。

在胰腺导管癌中, 最新研究发现 USP21 可通过胞质定位的方式, USP21 通过去泛素化调控 MARK3 (微管亲和调节激酶 3), 促进巨胞饮作用(macropinocytosis), 在 KRAS*消退后维持细胞内氨基酸水平, 支持 KRAS 非依赖性胰腺导管腺癌生长[24]。

在慢性髓系白血病(CML)中, HAP-1 细胞(来源于人类慢性髓系白血病的单倍体细胞系)模型研究表明, USP21 敲除导致细胞线粒体功能相关蛋白(包括线粒体核糖体蛋白、呼吸链复合物组分及 FASTKD2 等)显著下调, 抑制氧化磷酸化和 ATP 合成, 进而抑制细胞增殖、集落形成和迁移能力。STAT3 通路抑制是 USP21 影响白血病细胞代谢的关键机制, 因为 USP21 缺失显著降低 STAT3 Tyr705 位点磷酸化水平及其下游靶基因表达[25]。

2.4. 参与肿瘤免疫与微环境调控

在非小细胞肺癌中, Yang 等证实 USP21 通过去泛素化稳定 PD-L1 蛋白(主要作用于 K280、K270、K281 等位点), 维持 PD-L1 在肿瘤细胞表面的表达水平, 从而促进 PD-1/PD-L1 介导的肿瘤免疫逃逸。在肺鳞癌中, USP21 扩增与 PD-L1 高表达密切相关, 提示 USP21 可能是肺癌免疫治疗的潜在靶点[26]。

与在实体瘤中的促癌作用不同, USP21 在正常造血系统中表现出功能冗余性。Pannu 等利用 USP21 基因敲除小鼠模型证实, USP21 缺失不影响小鼠存活、生长发育及生育能力, 造血干细胞(HSC)的自我更

新、多向分化能力及淋巴细胞发育成熟过程均保持正常。敲除小鼠对沙门氏菌感染的免疫应答能力与野生型无显著差异, 巨噬细胞和树突状细胞对 TLR 及 TNFR 刺激的应答亦未受显著影响, 提示 USP21 在正常造血、淋巴细胞分化及非特异性免疫中并非必需基因, 其对 GATA3 和 RIPK1 的调控作用在体内存在功能补偿机制[27]。

然而在适应性免疫调节中, USP21 表现出精细的调控功能。Li 等发现 USP21 通过去泛素化 FOXP3 蛋白维持 Treg 细胞谱系稳定性, 防止其向 Th1 样 Treg 细胞转化。Treg 细胞特异性敲除 USP21 的小鼠出现自发性 T 细胞活化、淋巴结病变和脾肿大, 伴随效应记忆 T 细胞比例增加和 Th1 型炎症反应增强, 提示 USP21 通过维持 FOXP3 蛋白稳定性而非调控 GATA3 来维持 Treg 细胞免疫抑制功能和自身免疫耐受[28]。

3. USP21 自身表达调控与活性调控

3.1. 自身表达调控

转录因子调控激活作用: 转录因子 FOXP3 (在 T 细胞受体刺激后) 和 STAT3 (被 LIF/JAK 信号激活后) 可直接结合 USP21 启动子, 促进其转录; 抑制作用: 转录因子 HNF4 α 可通过招募共抑制子 SMRT 到 USP21 启动子, 抑制其转录; 非编码 RNA 调控: 多个长链非编码 RNA (lncRNA, 如 FDG5-AS1、SNHG16) 和环状 RNA (circRNA, 如 hsa_circ_0039053) 可通过“海绵”作用吸附 microRNA (如 miR-520b、miR-4500、miR-637), 从而解除对 USP21 mRNA 的抑制, 上调 USP21 表达[3]。

3.2. 活性调控

翻译后修饰调控: 磷酸化: ERK1 在 Ser539 位点(小鼠)的磷酸化会阻断 USP21 与 Nanog 的结合, 导致 Nanog 降解和干细胞分化[29]; P38 在 Ser538 位点(人)的磷酸化会增强 USP21 与 STING 的结合, 抑制抗 DNA 病毒免疫[30]; SUMO 化: SUMO 化的 Bend3 蛋白可以稳定 USP21, 但其具体机制尚不清楚[31]。

自抑制机制: USP21 的 N 端无序区(IDR)能以底物非依赖的方式抑制该酶的去泛素化活性。这种自抑制可通过磷酸化解除, 例如 PRKC1 和 MARK1 激酶分别磷酸化 USP21 的 S113 和 S115 位点, 可解除自抑制, 恢复酶活性[32]。

4. 讨论

4.1. USP21 在不同肿瘤中的共同机制与特异性机制

共同机制: USP21 在多数肿瘤中遵循“去泛素化稳定靶蛋白-激活促癌信号”的共同范式: 通过去除 K48 连接的多聚泛素链稳定转录因子(如 FOXM1、Fra-1)、激酶(如 MEK2、MARK3)及表观遗传调控因子(如 EZH2), 激活 ERK/MAPK、Wnt/ β -catenin、HIF1/糖酵解等通路, 驱动增殖、侵袭与代谢重编程; FOXM1 为潜在共有底物。

特异性机制包括: 胰腺癌中胞质 USP21 稳定 MARK3 促进巨胞饮; 肾癌中核内 USP21 结合 IL-8 启动子参与表观遗传激活; 肺癌中 USP21-YY1-SNHG16 形成正反馈环路; 三阴性乳腺癌中通过去泛素化 H2A 调控 NOD 样受体及 NF- κ B 炎症通路。

4.2. USP21 功能两面性的潜在原因

功能两面性体现为绝大多数实体瘤及血液肿瘤中促癌, 但甲状腺乳头状癌中经 SNHG5 招募稳定 FOXO3 激活自噬而抑癌[33], 正常造血系统中呈现功能冗余。潜在原因涉及: 底物特异性的组织依赖性, 即支架分子引导底物选择; 亚细胞定位的功能决定作用, 胞质与核内定位赋予不同功能属性; 肿瘤微环境代谢状态对功能需求的重塑。

4.3. 科学假说

综上, 可提出两种假说: 支架分子 - 底物配对网络决定促癌/抑癌功能切换; 亚细胞定位动态转换构成肿瘤代谢适应的“分子开关”。

5. 总结与展望

综上所述, USP21 作为去泛素化酶家族的重要成员, 通过调控蛋白质稳定性和信号转导在实体瘤中广泛发挥促癌作用。相比之下, 其在非实体瘤(血液系统恶性肿瘤)中的直接作用证据有限, 但初步研究表明其可能通过代谢重编程和免疫调节间接影响白血病进展。未来研究方向应包括: (1) 系统筛选血液肿瘤中 USP21 的特异性底物; (2) 解析 USP21 亚细胞定位的调控机制; (3) 开发具有临床转化潜力的选择性抑制剂; (4) 探索 USP21 在肿瘤微环境和免疫治疗应答中的功能。深入理解 USP21 的肿瘤生物学功能将为精准医疗提供新的分子靶点和治疗策略。

参考文献

- [1] Spano, D. and Catara, G. (2023) Targeting the Ubiquitin-Proteasome System and Recent Advances in Cancer Therapy. *Cells*, **13**, Article 29. <https://doi.org/10.3390/cells13010029>
- [2] Li, Q., Ye, C., Tian, T., Jiang, Q., Zhao, P., Wang, X., *et al.* (2022) The Emerging Role of Ubiquitin-Specific Protease 20 in Tumorigenesis and Cancer Therapeutics. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 434. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04853-2>
- [3] An, T., Lu, Y., Yan, X. and Hou, J. (2022) Insights into the Properties, Biological Functions, and Regulation of USP21. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 944089. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.944089>
- [4] Li, W., Cui, K., Prochownik, E.V. and Li, Y. (2018) The Deubiquitinase USP21 Stabilizes MEK2 to Promote Tumor Growth. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 482. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0523-z>
- [5] Liu, J., Kruswick, A., Dang, H., Tran, A.D., Kwon, S.M., Wang, X.W., *et al.* (2017) Ubiquitin-Specific Protease 21 Stabilizes BRCA2 to Control DNA Repair and Tumor Growth. *Nature Communications*, **8**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00206-2>
- [6] Lin, J. and Lu, Y. (2024) Ubiquitin-Specific Protease 21 Promotes Tumorigenicity and Stemness of Colorectal Cancer by Deubiquitinating and Stabilizing ZEB1. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **16**, 1006-1018. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v16.i3.1006>
- [7] Hou, P., Ma, X., Zhang, Q., Wu, C., Liao, W., Li, J., *et al.* (2019) USP21 Deubiquitinase Promotes Pancreas Cancer Cell Stemness via Wnt Pathway Activation. *Genes & Development*, **33**, 1361-1366. <https://doi.org/10.1101/gad.326314.119>
- [8] Guo, Q., Shi, D., Lin, L., Li, H., Wei, Y., Li, B., *et al.* (2021) De-Ubiquitinating Enzymes USP21 Regulate MAPK1 Expression by Binding to Transcription Factor GATA3 to Regulate Tumor Growth and Cell Stemness of Gastric Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 641981. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.641981>
- [9] Xu, P., Xiao, H., Yang, Q., Hu, R., Jiang, L., Bi, R., *et al.* (2020) The USP21/YY1/SNHG16 Axis Contributes to Tumor Proliferation, Migration, and Invasion of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, **52**, 41-55. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0356-6>
- [10] Peng, L., Hu, Y., Chen, D., Jiao, S. and Sun, S. (2016) Ubiquitin Specific Peptidase 21 Regulates Interleukin-8 Expression, Stem-Cell Like Property of Human Renal Cell Carcinoma. *Oncotarget*, **7**, 42007-42016. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9751>
- [11] Li, Z., Liu, X., Yu, H., Wang, S., Zhao, S. and Jiang, G. (2021) USP21 Regulates Hippo Signaling to Promote Radioresistance by Deubiquitinating FOXM1 in Cervical Cancer. *Human Cell*, **35**, 333-347. <https://doi.org/10.1007/s13577-021-00650-9>
- [12] Sun, X., Yu, J., Cui, X., Tang, Y. and Yu, Y. (2023) Inhibition of USP21 Leads to Ovarian Carcinoma Cell Death by Suppressing MAPK Signaling. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, **71**, 232-239. <https://doi.org/10.1002/bab.2535>
- [13] Wang, Q., Shi, T., Xu, Y., Liu, Y. and Zhang, M. (2023) USP21 Contributes to the Aggressiveness of Laryngeal Cancer Cells by Deubiquitinating and Stabilizing AURKA. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **39**, 354-363. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12649>
- [14] Arceci, A., Bonacci, T., Wang, X., Stewart, K., Damrauer, J.S., Hoadley, K.A., *et al.* (2019) FOXM1 Deubiquitination by USP21 Regulates Cell Cycle Progression and Paclitaxel Sensitivity in Basal-Like Breast Cancer. *Cell Reports*, **26**, 3076-3086.E6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.054>

- [15] Ma, H., Luo, X., Zhou, P., He, N., Zhou, J., Liu, M., *et al.* (2021) USP21 Promotes Cell Proliferation by Maintaining the EZH2 Level in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **35**, e23693. <https://doi.org/10.1002/jcla.23693>
- [16] Yun, S., Hong, H.K., Yeo, S., Kim, S., Cho, Y.B. and Kim, K.K. (2020) Ubiquitin-Specific Protease 21 Promotes Colorectal Cancer Metastasis by Acting as a Fra-1 Deubiquitinase. *Cancers*, **12**, Article 207. <https://doi.org/10.3390/cancers12010207>
- [17] Shin, J.H., Kim, M., Kim, J.Y., Choi, B., Kang, Y., Kim, S.H., *et al.* (2024) USP21-EGFR Signaling Axis Is Functionally Implicated in Metastatic Colorectal Cancer. *Cell Death Discovery*, **10**, Article No. 492. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02255-1>
- [18] Guo, J., Zhao, Y., Sui, H., Liu, L., Liu, F., Yang, L., *et al.* (2024) USP21-Mediated G3BP1 Stabilization Accelerates Proliferation and Metastasis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma via Activating Wnt/ β -Catenin Signaling. *Oncogenesis*, **13**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1038/s41389-024-00524-3>
- [19] Chen, Y., Zhou, B. and Chen, D. (2017) USP21 Promotes Cell Proliferation and Metastasis through Suppressing EZH2 Ubiquitination in Bladder Carcinoma. *OncoTargets and Therapy*, **10**, 681-689. <https://doi.org/10.2147/ott.s124795>
- [20] Gu, Z., Zou, L., Jiang, C., Qi, F., Huang, D., Liu, J., *et al.* (2025) USP21/YBX1/HIF1- α Promotes the Progression of Prostate Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 1164. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-07199-3>
- [21] Peng, L., Hu, Y., Chen, D., Linghu, R., Wang, Y., Kou, X., *et al.* (2016) Ubiquitin Specific Protease 21 Upregulation in Breast Cancer Promotes Cell Tumorigenic Capability and Is Associated with the Nod-Like Receptor Signaling Pathway. *Oncology Letters*, **12**, 4531-4537. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5263>
- [22] Xu, X., Chen, Y., Shao, S., Wang, J., Shan, J., Wang, Y., *et al.* (2024) USP21 Deubiquitinates and Stabilizes HSP90 and ENO1 to Promote Aerobic Glycolysis and Proliferation in Cholangiocarcinoma. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 1492-1508. <https://doi.org/10.7150/ijbs.90774>
- [23] Wu, Y., Guo, Y. and Wang, Q. (2022) USP21 Accelerates the Proliferation and Glycolysis of Esophageal Cancer Cells by Regulating the STAT3/FOXO1 Pathway. *Tissue and Cell*, **79**, Article 101916. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101916>
- [24] Hou, P., Ma, X., Yang, Z., Zhang, Q., Wu, C., Li, J., *et al.* (2021) USP21 Deubiquitinase Elevates Macropinocytosis to Enable Oncogenic KRAS Bypass in Pancreatic Cancer. *Genes & Development*, **35**, 1327-1332. <https://doi.org/10.1101/gad.348787.121>
- [25] Kulma, M., Hofman, B., Szostakowska-Rodzoł, M., Dymkowska, D., Serwa, R.A., Piwowar, K., *et al.* (2024) The Ubiquitin-Specific Protease 21 Is Critical for Cancer Cell Mitochondrial Function and Regulates Proliferation and Migration. *Journal of Biological Chemistry*, **300**, Article 107793. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107793>
- [26] Yang, S., Yan, H., Wu, Y., *et al.* (2021) Deubiquitination and Stabilization of PD-L1 by USP21. *American Journal of Translational Research*, **13**, 12763-12774.
- [27] Pannu, J., Belle, J.I., Förster, M., Duerr, C.U., Shen, S., Kane, L., *et al.* (2015) Ubiquitin Specific Protease 21 Is Dispensable for Normal Development, Hematopoiesis and Lymphocyte Differentiation. *PLOS ONE*, **10**, e0117304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117304>
- [28] Li, Y., Lu, Y., Wang, S., Han, Z., Zhu, F., Ni, Y., *et al.* (2016) USP21 Prevents the Generation of T-Helper-1-Like Treg Cells. *Nature Communications*, **7**, Article No. 13559. <https://doi.org/10.1038/ncomms13559>
- [29] Jin, J., Liu, J., Chen, C., Liu, Z., Jiang, C., Chu, H., *et al.* (2016) The Deubiquitinase USP21 Maintains the Stemness of Mouse Embryonic Stem Cells via Stabilization of Nanog. *Nature Communications*, **7**, Article No. 13594. <https://doi.org/10.1038/ncomms13594>
- [30] Chen, Y., Wang, L., Jin, J., Luan, Y., Chen, C., Li, Y., *et al.* (2017) p38 Inhibition Provides Anti-DNA Virus Immunity by Regulation of USP21 Phosphorylation and STING Activation. *Journal of Experimental Medicine*, **214**, 991-1010. <https://doi.org/10.1084/jem.20161387>
- [31] Khan, A., Giri, S., Wang, Y., Chakraborty, A., Ghosh, A.K., Anantharaman, A., *et al.* (2015) BEND3 Represses rDNA Transcription by Stabilizing a NoRC Component via USP21 Deubiquitinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, 8338-8343. <https://doi.org/10.1073/pnas.1424705112>
- [32] Rahman, S., Hicks, C.W., Gwizdala, A. and Wolberger, C. (2025) Mechanism of USP21 Autoinhibition and Histone H2AK119 Deubiquitination. *Science Advances*, **11**, eady2604. <https://doi.org/10.1126/sciadv.ady2604>
- [33] Qin, Y., Sun, W., Wang, Z., Dong, W., He, L., Zhang, T., *et al.* (2022) RBM47/SNHG5/FOXO3 Axis Activates Autophagy and Inhibits Cell Proliferation in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 270. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04728-6>