

SUMO化通路及其抑制剂研究概述

于祥旭, 陆美玲*

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京

收稿日期: 2022年2月22日; 录用日期: 2022年3月15日; 发布日期: 2022年3月22日

摘要

SUMO化(SUMOylation)是一种可逆的翻译后修饰,是一种重要的分子调控机制,参与调控DNA损伤修复、免疫反应、癌变、细胞周期进程和细胞凋亡。现在已经发现了四种SUMO亚型,分别是SUMO1、SUMO2/3和SUMO4。小泛素样修饰物(SUMO)通路在所有真核生物中都是保守的,在基因表达调控、细胞信号转导和基因组完整性的维持中起着关键作用。SUMO的催化循环包括成熟、活化、偶联、连接和去修饰。SUMO系统的失调与许多疾病有关,特别是癌症。SUMO化修饰广泛参与肿瘤的癌变、DNA损伤反应、癌细胞的增殖、转移和凋亡。SUMO可以作为癌症的潜在治疗靶点。为了更好地理解SUMO在人类疾病中的作用,我们简要概述了SUMO系统的基本概念,并总结了SUMO蛋白在癌细胞中的作用以及最近关于这一通路的抑制剂研究进展。

关键词

SUMO, SUMO化, 蛋白修饰, 抑制剂, 癌症

Overview of the SUMO-Chemical Pathway and Its Inhibitors

Xiangxu Yu, Meiling Lu*

College of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Feb. 22nd, 2022; accepted: Mar. 15th, 2022; published: Mar. 22nd, 2022

Abstract

SUMOylation, a reversible modification after translation, is a kind of molecular regulation mechanism which participated in the regulation of DNA damage repair, immune reaction, process of cancerous cell cycle and cell apoptosis. Four subtypes of SUMO have been found, including SUMO1, SUMO2/3 and SUMO4. The small ubiquitin like modification (SUMO) pathway is conserved in all

*通讯作者。

eukaryotes and plays a key role in gene expression regulation of cellular signal transduction and maintenance of genomic integrity. Dysregulation of the SUMO catalytic cycle has been associated with many diseases, especially cancer. In order to better understand the role of SUMO in human disease, we briefly outline the basic concepts of the SUMO system and summarize the role of SUMO proteins in cancer cells and the advances in inhibitors of this pathway.

Keywords

SUMO, SUMOylation, Protein Modification, Inhibitor, Cancer

Copyright © 2022 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

SUMO 修饰作为一种广泛应用的翻译后蛋白修饰, 越来越受到人们的关注。由于这一途径几乎存在于所有真核生物中, 对于维持基因组的完整性、转录调控、基因表达和细胞内信号转导的调控至关重要 [1]。SUMO 化调节了许多生物过程, 包括 DNA 损伤修复、免疫反应、癌变、细胞周期进程和细胞凋亡 [2] [3]。小泛素样修饰物(SUMO)也参与了线粒体分裂、离子通道和生物节律的调节。因此, 多层调控或 SUMO 修饰可能在复杂的蛋白调控网络中发挥重要作用。SUMO 化作用的紊乱可导致某些疾病和肿瘤的发展。因此, SUMO 可以作为一种潜在的癌症治疗靶点 [4] [5]。

2. SUMO 蛋白和 SUMO 催化循环

SUMO 蛋白是泛素样蛋白质家族的一种。然而, 二者氨基酸序列同源性仅为 18%, 但两者的三维结构非常相似, 包含一个典型的 $\beta\beta\alpha\beta\beta\alpha\beta$ 折叠以及 C 端双甘油的结构 [6]。SUMO 蛋白于 1996 年首次被发现, 在哺乳动物中有三种 SUMO 亚型, 即 SUMO1、SUMO2 和 SUMO3 [7] [8]。SUMO2 和 SUMO3 在氨基酸序列上非常相似, 通常被写为 SUMO2/3。SUMO1 主要修饰生理状态蛋白, 而 SUMO2/3 主要修饰应激蛋白 [9]。

SUMO 循环和泛素循环相似, 但功能不同。泛素修饰的靶蛋白主要使靶蛋白被蛋白酶体识别和降解, 而 SUMO 修饰的蛋白更稳定, SUMOylation 调节蛋白-蛋白相互作用, 从而介导靶蛋白的定位和功能调控。所有的 SUMO 蛋白都经历了相同的酶催化机制, 即底物蛋白的附着或解离。SUMO 化通路: 包括成熟、活化、偶联、连接和去修饰, 大致步骤与同泛素样蛋白, 具体如下所述:

成熟: 该 SUMO 蛋白在体内是一个非活性的前体分子。人体中它被中心蛋白特异性蛋白酶 1 (SEN1) 切割 C 末端的四个氨基酸后激活 [10]。

活化: SUMO E1 激活酶是一种 110kDa 的蛋白质, 包含两个亚基, 分别是 SUMO 激活酶 E1 (SAE1 或 Aos1) 和 SUMO 激活酶 E2 (SAE2 或 Uba2)。这两个亚基通常形成 SAE1-SAE2 的异源二聚体。在 ATP 的作用下异源二聚体, 通过硫酯键将其 C 端羧基与 SAE2/Uba2 的半胱氨酸残基连接起来, 从而激活 SUMO 蛋白 [11]。

偶联: 唯一一种 E2 (SUMOE2 或 Ubc9)。活化的 SUMO 蛋白通过酯交换反应转移到 Ubc9 保守的 93 号半胱氨酸残基上, 形成 E2-SUMO 硫酯化合物。最后, Ubc9 通过异肽键将 SUMO 分子连接到目标蛋白的赖氨酸残基上, 从而完成 SUMO 化 [12]。

连接: 虽然实验表明, SUMOE1 和 E2 可以使底物 SUMO 化, 但 E3 连接酶在 SUMO 蛋白靶向底物 [13] 的过程中是必不可少的。SUMOE3 连接酶识别底物, 并通过两种不同的机制参与 SUMO 化的促进。SUMOE3 连接酶, 可以通过稳定底物和 SUMOE2 复合物的接触, 促进 SUMO 蛋白与 E2 的解离, 然后将 SUMO 蛋白连接到底物 [14] 上。通过对 SUMOE2 复合物的精确定位, SUMOE3 连接酶降低了 SUMOE2 复合物的硫酸酯键与底物赖氨酸残基之间的距离, 使其足够近, 从而提高了底物的特异性。

3. 肿瘤发生中的 SUMO 化

SUMO 化是一种重要的翻译后修饰, 几乎可以微调所有的细胞功能和病理进程。SUMO 化在人类肿瘤发生中的重要作用已逐渐显现。SUMO 信号通路中不同成分的表达或活性的改变可能会完全改变细胞的性质。SUMO 通路通过调控癌变蛋白诱导细胞增殖、抗凋亡和转移潜能 [15] [16]。异常的 SUMO 化可导致包括癌症在内许多疾病的发展。虽然 SUMO 信号通路中各种成分的表达与癌症发展或转移之间的关系尚未完全了解, 但越来越多的研究表明, SUMOylation 在癌症中发挥着重要作用 [5]。

3.1. 肿瘤细胞中 SUMO 的改变

SUMO 机制的组成部分在癌症组织中高表达, 这表明激活的许多 SUMO 化修饰与肿瘤生长有关, SUMO 偶联酶 Ubc9 的过表达发生在多种类型的癌症中, 包括卵巢癌 [17]、结肠癌和前列腺癌 [18], 并促进细胞侵袭和转移 [19]。此外, 许多肿瘤中会发生多种 SUMO 蛋白酶的过表达, 包括 SENP1 和 SENP5, 这表明 SUMO 化进程需要严格调控, 以防止肿瘤细胞恶性进展和增殖。敲除 SUMO E1 中的 SAE2 的明显抑制了小鼠结肠肿瘤的生长, 表明 SUMO 修饰与肿瘤生长的功能相关性。同样, 在 myc 依赖性乳腺癌患者中, 低水平的 SUMO 激活酶显示较长的生存期 [20]。这些发现表明了利用靶向 SUMO 机制进行癌症治疗的潜力。

3.2. SUMO 化介导的癌基因和肿瘤抑制因子的调控

转录因子 c-Myc 是参与细胞增殖和凋亡的致癌基因之一。c-Myc 的异常上调在肿瘤发生中十分普遍。最近研究发现 SUMO 修饰的 c-Myc 可以被蛋白酶体快速降解 [21]。此外, c-Myc 特异性地 SUMO 化可视为蛋白质应激反应一种信号, 在 c-myc 诱发的小鼠乳腺癌模型中, 敲除 SUMO 激活酶, SAE2, 可以阻断癌症的进展, 但 SUMO 化修饰如何促进 c-myc 相关的肿瘤发生的相关机制尚不清楚。敲除 SUMO 连接酶 PIAS1 可以降低 c-Myc 的 SUMO 化水平, 并导致 c-Myc 相关的报告基因表达增加。尽管仍有机制问题未解决, 由于 c-Myc 诱发的肿瘤与 SUMO 化系统的相关性, 为阻断这一致癌基因提供了新的思路 [22]。

叉头框转录因子 1 (FoxM1), 另一个关键的增殖转录因子, 其表达也受到 SUMO 化的调控 [23]。FoxM1 在许多类型的实体肿瘤中都会过表达, 如乳腺癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌和肝癌 [24]。而在这些研究中不同的 FoxM1 的 SUMO 化突变表现出相互矛盾的结果 [23] [25]。SUMO1 修饰的 FoxM1 可以抑制其转录活性, 导致泛素化增加, 随后 FoxM1 降解, 从而减少有丝分裂进程。而 FoxM1 与 SUMO2 的 SUMO 酰化可以增加其转录活性, 从而促进细胞增殖 [25] 而 SUMO2 的 SUMO 酰化可以增加其转录活性 [23], 从而促进细胞增殖。

蛋白质组学研究表明, 大部分 SUMO 酰化的蛋白质组参与了转录调控和染色质重塑。许多转录因子, 如 p53 [26]、c-Jun [27]、和 cAMP 反应元件结合蛋白 CREB [28] 等致癌基因和肿瘤抑制因子, 在许多肿瘤中表达下调。虽然 SUMO 化对这些调控因子活性的影响已被部分确定, 但目前尚不清楚这些靶蛋白的 SUMO 化是否在人类肿瘤中减少表达。因此, 从这些组织中高效地纯化 SUMO 靶点将是很有意义的, 这是目前 SUMO 研究领域的一个主要挑战。

4. SUMO 酰化抑制剂

如上所述, SUMO 通路中的许多蛋白在肿瘤组织中过表达, 而 SUMO 通路中某些蛋白的敲除会阻断癌细胞增殖并诱导癌细胞凋亡。因此, 开发专门阻断 SUMO 化机制活性的化合物十分有意义, 在过去的 20 年里, SUMO 化通路已经成为癌症治疗的有吸引力的靶点。在早期, 已经鉴定出了几种 SUMO-E1 抑制剂, 包括银杏酸、克霉素 B 和 davidiin, 以及 SUMOE2 (UBC9) 抑制剂 2D-08、GSK145A, 但这些分子缺乏特异性并且效率不高(半抑制浓度在 mM 范围内) [29] [30] [31]。2017 年, 鉴定出的 ML-792 可以与 SUMO 形成复合物, 选择性地阻断 SAE 活性, 并作为 SUMOE1 的竞争性抑制剂, 是一种高效并有高选择性的 SUMOE1 抑制剂。ML-792 在体外抑制癌细胞增殖, 同时 MYC 上调的肿瘤细胞对 ML-792 具有更高的敏感性[32]。接下来发现的 SUMOE1 酶的共价变构抑制剂 COH000, 其可以共价结合在远离活性位点的 Cys30 上, 呈现出非竞争性抑制剂模式。在体外, COH000 抑制癌细胞增殖, 降低淋巴瘤细胞系中 Myc 的表达。更重要的是, 在体内, COH000 表现出结直肠异种移以及原发性结直肠样本抗肿瘤活性[33]。

ML-93 是 ML-792 的衍生物, 作为 SUMO 通路中 E1 抑制剂, 在胰腺导管癌(PDAC)中发现有明显的作用。ML-93 抑制了 PDAC-NOD 异种移植小鼠模型中的肿瘤生长, 并抑制了体外原发性 PDO, 这为通过研究 SUMO 通路抑制剂, 进而靶向 PDAC 的亚型提供了证据。

靶向 SUMO 通路的重大突破是 ML-792 的另一个衍生物 TAK-981, 目前已经在成人患者中进行实体瘤和淋巴瘤的 I 期临床测试[34]。HCT116 肿瘤细胞系中, 通过免疫荧光实验监测 SUMO 蛋白从细胞核到细胞质的过程, 发现与 ML-792 相比, TAK-981 在细胞 SUMO 通路抑制中表现出类似的半数抑制浓度 (10nM vs 15nM)。但是 TAK-981 表现出更高的药效性以及更长的有效时间。

在 HCT116 异种移植模型中, 与 ML-792 相比, TAK-981 在更低的周剂量(50 mg/kg QDX3/周, 周总剂量 1/4 150 mg/kg)下表现出相同的肿瘤生长抑制, 在 OCI-Ly10 异种移植模型中也观察到类似的肿瘤抑制效果[35]。TAK-981 显示了免疫细胞中 I 型 IFN 信号通路上调, TAK-981 被证明可以促进先天免疫应答, 以及 I 型 IFN 依赖的先天免疫细胞的激活, 包括巨噬细胞、NK 细胞和树突状细胞, 以及 T 细胞。在小鼠同基因肿瘤模型中, TAK-981 可以促进先天免疫反应, 能够引发抗肿瘤适应性免疫应答反应[36]。

目前, TAK-981 与其他抗体联用已经进入临床试验, 其中包括用于治疗转移性实体肿瘤的 PD1 抗体派姆单抗以及用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 CD20 抗体利妥昔单抗[37]。该研究不仅推进了人类临床试验中的第一个 SUMO 通路中 E1 抑制剂, 而且为抑制肿瘤进展和免疫逃避以增强癌症治疗的新策略提供了新的见解。

5. 总结

从上述研究来看, SUMO 修饰可能通过广泛的调控机制提高复杂信号通路的稳定性。对 SUMO 修饰在信号通路中的研究表明, SUMO 蛋白通常靶向多个蛋白。SUMO 修饰是一种重要的翻译后修饰, 它不仅是调节细胞活性的关键因素, 而且在病理过程中起着作用, 这已被接受和证实。SUMO 修饰与癌变和增殖密切相关, 然而, 其潜在的分子机制仍不清楚。SUMO 化蛋白在大多数癌症中显著上调, 因此可能是癌症治疗的一个潜在靶点, 一些 SUMO 抑制剂已经被开发成功。然而, 为了验证这些发现, 并为癌症的诊断和预后提供有用的信息, 则需要大量的临床试验。

参考文献

- [1] Bettermann, K., Benesch, M., Weis, S. and Haybaeck, J. (2012) SUMOylation in Carcinogenesis. *Cancer Letters*, **316**, 113-125.
- [2] Eifler, K. and Vertegaal, A.C.O. (2015) SUMOylation-Mediated Regulation of Cell Cycle Progression and Cancer.

- Trends in Biochemical Sciences*, **40**, 779-793. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.09.006>
- [3] Flotho, A. and Melchior, F. (2013) SUMOylation: A Regulatory Protein Modification in Health and Disease. *Annual Review of Biochemistry*, **82**, 357-385. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061909-093311>
- [4] Rabellino, A., Andreani, C. and Scaglioni, P.P. (2017) The Role of PIAS SUMO E3-Ligases in Cancer. *Cancer Research*, **77**, 1542-1547. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2958>
- [5] Seeler, J.S. and Dejean, A. (2017) SUMO and the Robustness of Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 184-197. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.143>
- [6] Wang, Y. and Dasso, M. (2009) SUMOylation and deSUMOylation at a Glance. *Journal of Cell Science*, **122**, 4249-1252. <https://doi.org/10.1242/jcs.050542>
- [7] Mahajan, R., Delphin, C., Guan, T., Gerace, L. and Melchior, F. (1997) A Small Ubiquitin-Related Polypeptide Involved in Targeting RanGAP1 to Nuclear Pore Complex Protein RanBP2. *Cell*, **88**, 97-107. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81862-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81862-0)
- [8] Matunis, M.J., Coutavas, E. and Blobel, G. (1996) A Novel Ubiquitin-Like Modification Modulates the Partitioning of the Ran-GTPase-Activating Protein RanGAP1 between the Cytosol and the Nuclear Pore Complex. *Journal of Cell Biology*, **135**, 1457-1470. <https://doi.org/10.1083/jcb.135.6.1457>
- [9] Saitoh, H. and Hinchev, J. (2000) Functional Heterogeneity of Small Ubiquitin-Related Protein Modifiers SUMO-1 versus SUMO-2/3. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 6252-6258. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.9.6252>
- [10] Nayak, A. and Müller, S. (2014) SUMO-Specific Proteases/Isopeptidases: SENPs and beyond. *Genome Biology*, **15**, Article No. 422. <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0422-2>
- [11] Desterro, J.M., Rodriguez, M.S., Kemp, G.D. and Hay, R.T. (1999) Identification of the Enzyme Required for Activation of the Small Ubiquitin-Like Protein SUMO-1. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 10618-10624. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.15.10618>
- [12] Tatham, M.H., Kim, S., Jaffray, E., Song, J., Chen, Y. and Hay, R.T. (2005) Unique Binding Interactions among Ubc9, SUMO and RanBP2 Reveal a Mechanism for SUMO Paralog Selection. *Nature Structural & Molecular Biology*, **12**, 67-74. <https://doi.org/10.1038/nsmb878>
- [13] Bernier-Villamor, V., Sampson, D.A., Matunis, M.J. and Lima, C.D. (2002) Structural Basis for E2-Mediated SUMO Conjugation Revealed by a Complex between Ubiquitin-Conjugating Enzyme Ubc9 and RanGAP1. *Cell*, **108**, 345-356. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00630-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00630-X)
- [14] Werner, A., Flotho, A. and Melchior, F. (2012) The RanBP2/RanGAP1*SUMO1/Ubc9 Complex Is a Multisubunit SUMO E3 Ligase. *Molecular Cell*, **46**, 287-298. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.02.017>
- [15] Jackson, S.P. and Durocher, D. (2013) Regulation of DNA Damage Responses by Ubiquitin and SUMO. *Molecular Cell*, **49**, 795-807. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.01.017>
- [16] Sarangi, P. and Zhao, X. (2015) SUMO-Mediated Regulation of DNA Damage Repair and Responses. *Trends in Biochemical Sciences*, **40**, 233-242. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.02.006>
- [17] Moschos, S.J., Jukic, D.M., Athanassiou, C., Bhargava, R., Dacic, S., Wang, X., Kuan, S.F., Fayewicz, S.L., Galambos, C., Acquafondata, M., Dhir, R. and Becker, D. (2010) Expression Analysis of Ubc9, the Single small Ubiquitin-Like Modifier (SUMO) E2 Conjugating Enzyme, in Normal And Malignant Tissues. *Human Pathology*, **41**, 1286-1298. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.02.007>
- [18] Zhu, S., Sachdeva, M., Wu, F., Lu, Z. and Mo, Y.Y. (2010) Ubc9 Promotes Breast Cell Invasion and Metastasis in a SUMOylation-Independent Manner. *Oncogene*, **29**, 1763-1772. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.459>
- [19] He, X., Riceberg, J., Pulukuri, S.M., Grossman, S., Shinde, V., Shah, P., Brownell, J.E., Dick, L., Newcomb, J. and Bence, N. (2015) Characterization of the Loss of SUMO Pathway Function on Cancer Cells and Tumor Proliferation. *PLoS ONE*, **10**, e0123882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123882>
- [20] Kessler, J.D., Kahle, K.T., Sun, T., Meerbrey, K.L., Schlabach, M.R., Schmitt, E.M., Skinner, S.O., Xu, Q., Li, M.Z., Hartman, Z.C., Rao, M., Yu, P., Dominguez-Vidana, R., Liang, A.C., Solimini, N.L., Bernardi, R.J., Yu, B., Hsu, T., Golding, I., Luo, J., Osborne, C.K., Creighton, C.J., Hilsenbeck, S.G., Schiff, R., Shaw, C.A., Elledge, S.J. and Westbrook, T.F. (2012) A SUMOylation-Dependent Transcriptional Subprogram Is Required for Myc-Driven Tumorigenesis. *Science*, **335**, 348-353. <https://doi.org/10.1126/science.1212728>
- [21] Sabò, A., Doni, M. and Amati, B. (2014) SUMOylation of Myc-Family Proteins. *PLoS ONE*, **9**, e91072. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091072>
- [22] Evan, G. (2012) Cancer. Taking a Back Door to Target Myc. *Science*, **335**, 293-294. <https://doi.org/10.1126/science.1217819>
- [23] Schimmel, J., Eifler, K., Sigurðsson, J.O., Cuijpers, S.A., Hendriks, I.A., Verlaan-de Vries, M., Kelstrup, C.D., Franca-villa, C., Medema, R.H., Olsen, J.V. and Vertegaal, A.C. (2014) Uncovering SUMOylation Dynamics during Cell-Cycle

- Progression Reveals FoxM1 as a Key Mitotic SUMO Target Protein. *Molecular Cell*, **53**, 1053-1066. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.02.001>
- [24] Wierstra, I. (2013) FOXM1 (Forkhead Box M1) in Tumorigenesis: Overexpression in Human Cancer, Implication in Tumorigenesis, Oncogenic Functions, Tumor-Suppressive Properties, and Target of Anticancer Therapy. *Advances in Cancer Research*, **119**, 191-419. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407190-2.00016-2>
- [25] Myatt, S.S., Kongsema, M., Man, C.W., Kelly, D.J., Gomes, A.R., Khongkow, P., Karunarathna, U., Zona, S., Langer, J.K., Dunsby, C.W., Coombes, R.C., French, P.M., Brosens, J.J. and Lam, E.W. (2013) SUMOylation Inhibits FOXM1 Activity and Delays Mitotic Transition. *Oncogene*, **33**, 4316-4329. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.546>
- [26] Gostissa, M., Hengstermann, A., Fogal, V., Sandy, P., Schwarz, S.E., Scheffner, M. and Del Sal, G. (1999) Activation of p53 by Conjugation to the Ubiquitin-Like Protein SUMO-1. *The EMBO Journal*, **18**, 6462-6471.
- [27] Muller, S., Berger, M., Lehembre, F., Seeler, J.S., Haupt, Y. and Dejean, A. (2000) c-Jun and p53 Activity Is Modulated by SUMO-1 Modification. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 13321-13329. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.18.13321>
- [28] Comerford, K.M., Leonard, M.O., Karhausen, J., Carey, R., Colgan, S.P. and Taylor, C.T. (2003) Small Ubiquitin-Related Modifier-1 Modification Mediates Resolution of CREB-Dependent Responses to Hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 986-991. <https://doi.org/10.1073/pnas.0337412100>
- [29] Yang, Y., Xia, Z., Wang, X., Zhao, X., Sheng, Z., Ye, Y., He, G., Zhou, L., Zhu, H., Xu, N. and Liang, S. (2018) Small-Molecule Inhibitors Targeting Protein SUMOylation as Novel Anticancer Compounds. *Molecular Pharmacology*, **94**, 885-894.
- [30] Shanmugam, M.K., Garg, M., Makhija, P., Kumar, A.P., Sharifi-Rad, J., Zam, W. and Bishayee, A. (2021) Ginkgolic Acids Confer Potential Anticancer Effects by Targeting Pro-Inflammatory and Oncogenic Signaling Molecules. *Current Molecular Pharmacology*, **14**, 806-822. <https://doi.org/10.2174/1874467214666210126112413>
- [31] Liu, D., Li, Z., Yang, Z., Ma, J. and Mai, S. (2021) Ginkgoic Acid Impedes Gastric Cancer Cell Proliferation, Migration and EMT through Inhibiting the SUMOylation of IGF-1R. *Chemico-Biological Interactions*, **337**, Article ID: 109394. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109394>
- [32] He, X., Riceberg, J., Soucy, T., Koenig, E., Minissale, J., Gallery, M., Bernard, H., Yang, X., Liao, H., Rabino, C., Shah, P., Xega, K., Yan, Z.H., Sintchak, M., Bradley, J., Xu, H., Duffey, M., England, D., Mizutani, H., Hu, Z., Guo, J., Chau, R., Dick, L.R., Brownell, J.E., Newcomb, J., Langston, S., Lightcap, E.S., Bence, N. and Pulukuri, S.M. (2017) Probing the Roles of SUMOylation in Cancer Cell Biology by Using A Selective SAE Inhibitor. *Nature Chemical Biology*, **13**, 1164-1171. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2463>
- [33] Li, Y.J., Du, L., Wang, J., Vega, R., Lee, T.D., Miao, Y., Aldana-Masangkay, G., Samuels, E.R., Li, B., Ouyang, S.X., Colayco, S.A., Bobkova, E.V., Divlianska, D.B., Sergienko, E., Chung, T.D.Y., Fakhri, M. and Chen, Y. (2019) Allosteric Inhibition of Ubiquitin-Like Modifications by a Class of Inhibitor of SUMO-Activating Enzyme. *Cell Chemical Biology*, **26**, 278-288.E6. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.10.026>
- [34] Biederstädt, A., Hassan, Z., Schneeweis, C., Schick, M., Schneider, L., Muckenhuber, A., Hong, Y., Siegers, G., Nilsson, L., Wirth, M., Dantes, Z., Steiger, K., Schunck, K., Langston, S., Lenhof, H.P., Coluccio, A., Orben, F., Slawska, J., Scherger, A., Saur, D., Müller, S., Rad, R., Weichert, W., Nilsson, J., Reichert, M., Schneider, G. and Keller, U. (2020) SUMO Pathway Inhibition Targets an Aggressive Pancreatic Cancer Subtype. *Gut*, **69**, 1472-1482. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317856>
- [35] Langston, S.P., Grossman, S., England, D., Afroze, R., Bence, N., Bowman, D., Bump, N., Chau, R., Chuang, B.C., Claiborne, C., Cohen, L., Connolly, K., Duffey, M., Durvasula, N., Freeze, S., Gallery, M., Galvin, K., Gaulin, J., Gershman, R., Greenspan, P., Grieves, J., Guo, J., Gulavita, N., Hailu, S., He, X., Hoar, K., Hu, Y., Hu, Z., Ito, M., Kim, M.S., Lane, S.W., Lok, D., Lublinsky, A., Mallender, W., McIntyre, C., Minissale, J., Mizutani, H., Mizutani, M., Molchinova, N., Ono, K., Patil, A., Qian, M., Riceberg, J., Shindi, V., Sintchak, M.D., Song, K., Soucy, T., Wang, Y., Xu, H., Yang, X., Zawadzka, A., Zhang, J. and Pulukuri, S.M. (2021) Discovery of TAK-981, a First-in-Class Inhibitor of SUMO-Activating Enzyme for the Treatment of Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 2501-2520. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01491>
- [36] Khattar, M., Grossman, S., Xega, K., et al. (2019) TAK-981: A First in Class SUMO Inhibitor in Phase 1 Trials that Promotes Dendritic Cell Activation, Antigen-Presentation, and T Cell Priming. *Cancer Research*, **79**, Article No. 3252. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-3252>
- [37] Berger, A., Ghasemi, O., Grossman, S., et al. (2019) Pharmacodynamic Evaluation of the Novel SUMOylation Inhibitor TAK-981 in a Mouse Tumor Model. *Cancer Research*, **79**, Article No. 3079. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-3079>