

[文章编号] 1671-587X(2025)06-1763-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250634

去泛素化酶 OTUB2 与肿瘤发生发展关系的研究进展

王虹霏, 李广泉

(吉林大学第二医院科研中心, 吉林 长春 130061)

[摘要] 去泛素化酶是蛋白质泛素系统中的重要水解酶, 通过逆转泛素化调控蛋白泛素化和去泛素化的动态平衡, 在调节蛋白质稳定性、细胞信号转导和细胞凋亡等生物过程中发挥重要作用。卵巢肿瘤结构域蛋白酶 (OTU) 域泛素醛结合蛋白 2 (OTUB2) 作为去泛素化酶家族成员, 通过调节多种底物的泛素化水平, 在 DNA 损伤、信号转导、细胞代谢和肿瘤发生发展中发挥关键作用。OTUB2 可在多种癌症中异常表达, 且作为调控因子影响癌细胞的生长发育、增殖、迁移及侵袭, 与癌症患者的预后密切相关, 可能成为一种新型癌症治疗靶点和预后生物标志物。目前关于 OTUB2 单一分子机制的研究较多, 但针对其在癌症中作用的综述类报道较少。现基于国内外有关 OTUB2 的研究成果, 对 OTUB2 的生物学功能、相关信号通路及其在癌症研究中的最新进展进行综述, 分析 OTUB2 在癌症患者治疗和预后评估中的应用, 为未来针对 OTUB2 的研究提供新思路。

[关键词] 去泛素化酶; OTUB2; 信号转导; 肿瘤; 信号通路

[中图分类号] R262 **[文献标志码]** A

Research progress in relationship between deubiquitinase OTUB2 and occurrence and development of tumor

WANG Hongfei, LI Guangquan

(Scientific Research Center, Second Hospital, Jilin University, Changchun 130061, China)

ABSTRACT Deubiquitinating enzymes are important hydrolases in the protein ubiquitin system, which regulate the dynamic balance of protein ubiquitination and deubiquitination by reversing ubiquitination, and play important roles in biological processes such as regulating protein stability, cell signal transduction, and cell apoptosis. As a member of the deubiquitinating enzyme family, ovarian tumor domain-containing protease (OTU) domain ubiquitin aldehyde binding 2 (OTUB2) can play a key role in DNA damage, signal transduction, cell metabolism, and tumorigenesis by regulating the ubiquitination levels of various substrates. OTUB2 can be abnormally expressed in various cancers, and as a regulatory factor, it significantly affects the growth, development, proliferation, migration, and invasion of cancer cells, and is closely related to the prognosis of the patients, potentially becoming a novel cancer therapeutic target and prognostic biomarker. Currently, there are many studies on the molecular mechanisms of OTUB2, but there are few review reports focusing on its role in cancer. Based on the research results about OTUB2 at

[收稿日期] 2024-06-24 [录用日期] 2024-09-29

[基金项目] 吉林省科技厅科技发展计划项目 (20230508062RC)

[作者简介] 王虹霏 (2000—), 女, 吉林省长春市人, 在读硕士研究生, 主要从事蛋白翻译后修饰方面的研究。

[通信作者] 李广泉, 副教授, 硕士研究生导师 (E-mail: liguangquan@jlu.edu.cn)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

home and abroad, this article reviewed the biological function of OTUB2, related signaling pathways, and its latest progress in cancer research, analyzed the application of OTUB2 in cancer treatment and prognosis evaluation, and provided new ideas for future research on OTUB2.

KEYWORDS Deubiquitinating enzyme; OTUB2; Signal transduction; Tumor; Signal pathway

泛素化是一种重要的蛋白翻译后修饰,由泛素激活酶E1、泛素结合酶E2和泛素连接酶E3依次进行有序级联。这种翻译后修饰是可逆的,通过去泛素化酶介导的去泛素化过程逆转。泛素化和去泛素化的动态平衡在细胞凋亡、细胞周期调控及DNA修复等细胞进程中起重要作用。在人类中已发现100多种不同的去泛素化酶,可分为7个结构不同的家族^[1],其中有6个家族为基于半胱氨酸的去泛素化酶家族:泛素C端水解酶(ubiquitin C-terminal hydrolase, UCH)、泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific protease, USP)、Machado-Josephin结构域蛋白酶(Machado-Josephin domain proteases, MJD)、卵巢肿瘤结构域蛋白酶(ovarian tumor domain-containing protease, OTU)、含泛素的新型去泛素化酶家族相互作用的基序(motif interacting with Ub-containing novel DUB family, MINDY)和含锌指的去泛素化肽酶1(zinc finger-containing ubiquitin peptidase 1, ZUP1)。c-Jun激活域结合蛋白1(c-Jun activation domain-binding protein 1, JAB1)/骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)/Moloney白血病病毒34前病毒整合同源物(Moloney leukemia virus 34 proviral integration, MOV34)蛋白酶(JAB1/MPN/MOV34 protease, JAMM)家族成员是锌结合金属蛋白酶。卵巢肿瘤样蛋白酶家族的代表基因最初在果蝇卵子中被发现。目前已发现的18种OTU家族成员可进一步分成4类亚家族:去泛素化酶OTU域泛素醛结合蛋白(OTU deubiquitinase ubiquitin aldehyde binding proteins, OTUBs)、OTU去泛素化酶(OTU deubiquitinases, OTUDs)、A20s和OTULINs。OTUB2是OTUBs亚家族中最早显示去泛素化酶活性的成员之一。OTUB2作为调控因子存在于多种癌症中且异常表达,影响癌细胞的生长、增殖和侵袭,与患者的预后存在密切关联。然而,既往针对OTUB2在癌症方面的影响总结尚不全面,因此本文作者基于国内外最新研究成果,总结OTUB2在癌症中的研究进展,结合其功能及其涉及的信号通路进行全面的综述,以期未来针对OTUB2的研究提供新思路。

1 OTUB2的结构特征

OTUB2属于OTU蛋白质超家族。OTUB2蛋白最初通过使用去泛素化酶特异性抑制剂泛素醛(Ubiquitin aldehyde, Ubal)进行亲和纯化,首次从HeLa细胞中被分离出来^[2]。OTUB2基因位于人染色体14q32.12上,其基因产物是由234个氨基酸组成的蛋白质,相对分子质量约为27 000,是该家族中首个功能性半胱氨酸蛋白酶。在结构域方面,OTUB2仅含有1个羧基端OTU催化活性结构域作为其核心结构域。OTU核心结构域的结构由 β -链和 α -螺旋组成,结构单元交替排列,形成一个 β -折叠和 α -螺旋的复合体,其通常被描述为一个三明治结构。而OTUB2的活性位点则形成于OTU表面中心附近的螺旋结构域和 β -链结构域之间的连接处^[3]。OTUB2的催化三联体包括第51位的半胱氨酸(Cysteine 51, Cys 51)、第224位的组氨酸(Histidine 224, His 224)和第226位的天冬氨酸(Aspartate 226, Asn 226)。与其他半胱氨酸蛋白酶不同之处在于,OTUB2的活性位点裂缝被1个新的环构象所阻挡,形成了1个由主链酰胺组成的氧阴离子洞^[4]。氧阴离子洞是在氨基被供氢残基裂解后,由羧基与催化半胱氨酸共价结合而形成的,其主要作用是通过C-H-O氢键来定位组氨酸残基。不同于其他去泛素化酶,OTU家族对某些类型的多聚泛素链表现出明显的切割偏好,OTUB2具有明显的泛素链选择特异性,OTUB2可切割第48位赖氨酸(K48)、第63位赖氨酸(K63)和第11位赖氨酸(K11)连接的泛素链,但其催化结构域更倾向于切割K11连接的泛素链^[5]。

2 OTUB2的功能

2.1 OTUB2在DNA损伤中的作用

保护基因组免受基因毒性胁迫对细胞存活和预防各种人类疾病至关重要。DNA双链断裂(double-strand DNA break, DSB)是最具遗传毒性的DNA损伤之一,如不加以修复,可能会导致染色体重排、基因组不稳定甚至细胞死亡^[6]。为了应对这种威胁,人类已经进化出多种系统来检测DNA损伤,发出信号并介导其修复。DNA修复的

主要途径是无错误、模板依赖的同源重组 (homologous recombination, HR)。然而, DNA 修复失调可能导致基因突变和染色体易位, 从而促进癌症的发展。因此, 调控 DNA 修复被认为是抑制肿瘤的一种重要策略。WAN 等^[7] 研究表明: OTUB2 在 DNA 修复中发挥重要作用。Rad51 在各种肿瘤中的过表达导致 DNA 修复不当, 促进了肿瘤的进展和转移, 其基因的多态性与癌症发生有关^[8]。研究^[7] 表明: OTUB2 缺失可以抑制 Rad51 介导的同源重组 DNA 修复, 从而调节癌症进展。流式细胞术检测结果^[7] 显示: 过表达 OTUB2 可增强癌细胞活性, 而敲除 *OTUB2* 可抑制细胞活性。OTUB2 可以促进细胞活性升高, 抑制细胞凋亡, 从而逆转化疗药物顺铂诱导的细胞损伤。OTUB2 可以通过 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP)/突触后致密区 95 (postsynaptic density 95, PSD-95)、盘状大蛋白 (disks large) 紧密连接蛋白 1 (zonula occludens-1, Zo-1) (PDZ) 结构域转录共激活因子 (transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ) 通路, 减少染色体组蛋白 H2A 家族成员 X (Histone H2A family member X, H2AX) 磷酸化和 Rad51 的积累, 促进同源重组修复。DSB 还可以对非同源末端连接 (the non-homologous end joining, NHEJ) 的通路进行修复。选择不适当的修复途径可能导致基因突变和染色体易位, 因此, DSB 修复的重要问题是细胞如何选择合适的修复途径。研究^[9] 显示: HR 抑制蛋白通过 E3 泛素连接酶无名指蛋白 (ring finger protein, RNF) 8/RNF168 介导的泛素化依赖性方式在 DSB 处积累, 表明 RNF8/RNF168 介导的泛素化支持 DNA 修复途径的选择。KATO 等^[10] 研究显示: 在 DNA 损伤应答的早期阶段, OTUB2 的消耗增强了 DSB 修复早期阶段 RNF8 介导的泛素化, 加速了 DSB 的总修复, 表明 OTUB2 在调节 DSB 诱导的泛素化速度方面起到微调作用, 帮助选择适当的 DNA 修复途径。

2.2 OTUB2 参与信号转导

2.2.1 OTUB2 调控 Hippo 通路 Hippo 通路在调节器官生长、肿瘤发生和组织再生等方面发挥重要作用。Hippo 通路由一个激酶级联反应组成, 当该通路被激活时, 哺乳动物 STE20 样激酶 1/2 (mammalian STE 20-like kinases 1/2, MST1/2) 在支架蛋白 Salvador 同源物 1 (salvador homolog 1,

SAV1) 的协助下磷酸化并激活大肿瘤抑制激酶 1/2 (large tumor suppressor 1/2, LATS1/2) 及 Mps 结合激酶激活物 1A 和 1B (Mps once binder kinase activator-like 1A/B, MOB1A/B), 进一步诱导下游的 YAP/TAZ 定位于细胞质中, 并使其被泛素化降解, 从而阻碍下游靶基因的表达^[11]。而当 Hippo 信号通路关闭时, YAP 和 TAZ 可以进入细胞核内进行累积, 与 TEA 结构域家族转录因子 TEAD 进行相互作用, 激活一系列与细胞增殖和迁移相关的基因转录。

由于 YAP 和 TAZ 的激活可以诱导癌症细胞增殖及转移, 并且常在人类恶性肿瘤中被激活, 因此调控 Hippo 信号通路的关键在于调控 YAP 和 TAZ。ZHANG 等^[12] 研究发现: OTUB2 可以介导 YAP/TAZ 去泛素化从而稳定 YAP/TAZ 表达。在小鼠乳腺癌细胞中, OTUB2 对 YAP/TAZ 去泛素化依赖于其在 Lys233 位点的小分子泛素相关修饰物蛋白 (small ubiquitin-related modifier protein, SUMO) 修饰。这种 SUMO 化修饰使 OTUB2 与 YAP/TAZ 中发现的一个新的 SUMO 相互作用基序 (sumo interaction motif, SIM) 相互作用。该发现确定了 OTUB2 是调控 YAP/TAZ 的首个去泛素化酶。相关调控在食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 的研究中也得到了证实^[13]。LIU 等^[13] 通过生物信息学分析发现: OTUB2 在食管癌组织中高表达, 并与 YAP1/TAZ 存在着相互作用; 对 183 例 ESCC 患者临床资料进行统计学分析, 结果显示: OTUB2、YAP1 和 TAZ 及其下游靶基因结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 在 ESCC 组织中表达水平明显高于邻近正常组织, 且 OTUB2 与肿瘤大小和分化程度有关; 敲除 *OTUB2* 后, YAP1、TAZ 和 CTGF 的蛋白表达水平降低, 而 *CTGF* mRNA 表达水平无明显变化, 表明 OTUB2 对 YAP1/TAZ 的调控主要发生在转录后水平。OTUB2 可以通过调控 Hippo 通路下游的 YAP/TAZ, 稳定其表达, 促进癌症的发展。

2.2.2 OTUB2 调控核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路 NF- κ B 是一种涉及细胞凋亡、病毒复制、肿瘤发生、炎症和各种自身免疫性疾病的关键转录因子, 其激活常常标志着肿瘤中炎症反应的存在^[14-15]。NF- κ B 抑制蛋白激酶主要由 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) α 、 κ B 激酶 β (κ B kinase β , K κ B)

和NF- κ B抑制蛋白(NF- κ B essential modulator, NEMO)组成,是NF- κ B通路中的重要信号分子复合物^[16]。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)是NF- κ B的关键正调节因子,可以通过介导IKK的K63多泛素化来激活NF- κ B信号转导^[17]。研究^[18]表明:OTUB2能够介导TRAF6的泛素化和降解。MA等^[19]发现:OTUB2在甲状腺癌中可以介导TRAF6的去泛素化并促进NF- κ B通路的激活。微小RNA(microRNA, miR)-29a-3p可以通过抑制OTUB2进而导致TRAF6/NF- κ B信号转导失活,抑制甲状腺癌进展。GU等^[20]发现:在不同肝癌细胞系中OTUB2的表达与磷酸化的NF- κ B水平呈正相关关系,敲低OTUB2可明显抑制NF- κ B驱动的荧光素酶活性,表明OTUB2通过调节NF- κ B信号转导来促进肝癌细胞生长。敲除OTUB2抑制了肝癌细胞中磷酸化的p65水平,该结果在甲状腺癌中也得到反向证实^[19]。

2.2.3 OTUB2调节蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路 AKT是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,是多种生长因子的细胞内信号转导所必需的^[21]。AKT/mTOR信号通路是在癌症患者中最常见的失调信号通路之一,在促进肿瘤发生、进展和治疗反应方面起重要作用^[22]。研究^[23]表明:泛素化能够控制该通路的表达。LI等^[23]研究发现:OTUB2可以通过AKT/mTOR通路增强Warburg效应。Warburg效应是指癌细胞在存在丰富的氧气时仍表现出异常代谢特征的高糖酵解现象,促进肿瘤生长并提升葡萄糖摄取和乳酸产量^[24]。研究^[23]显示:OTUB2的表达与非小细胞肺癌患者肿瘤转移和晚期TNM分期相关。免疫沉淀法实验结果^[23]表明:OTUB2与U2小核RNA辅助因子2(U2 small nuclear RNA auxiliary factor 2, U2AF2)之间存在相互作用。在U2AF2基因敲除的情况下,AKT和mTOR水平明显降低。敲除OTUB2基因降低了肿瘤细胞糖酵解的能力,明显减少葡萄糖摄取和细胞外乳酸产量,同时也明显抑制了非小细胞肺癌细胞的增殖和集落形成能力,表明OTUB2通过去泛素化U2AF2来激活AKT/mTOR通路,在非小细胞肺癌中发挥重要的肿瘤促进作用^[23]。SONG等^[25]进一步证实了

OTUB2的抑制作用能够使宫颈癌(cervical carcinoma, CC)细胞中的AKT/mTOR信号转导失活,使用SC-79(AKT/mTOR激活剂)可部分缓解OTUB2敲低对AKT/mTOR信号通路和细胞恶性表型的抑制作用。

2.3 OTUB2参与细胞代谢重编程

在各种类型的癌细胞中均可观察到细胞代谢模式的改变,通常包括营养物质的异常摄取和某些代谢途径的失衡,特别是糖酵解。由于酶活性和亚细胞定位的改变,泛素化的异常调控往往导致肿瘤细胞的代谢重编程。丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)是一种在糖酵解中催化磷酸烯醇丙酮酸和腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)转化为丙酮酸及腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)的酶,是糖酵解最后限速步骤的关键调控酶,在人类癌症中均有表达。PKM2在癌症中满足了其增殖代谢的需求,并促进其合成代谢。YU等^[26]研究表明:OTUB2可以通过调节有氧糖酵解来加剧结直肠癌的进展。OTUB2通过抑制PKM2的泛素化稳定PKM2的表达,进而促进糖酵解的进行,该结论在食管癌(esophageal cancer, EC)的研究中得到了验证^[27]。在葡萄糖饥饿刺激下,OTUB2对PKM2的去泛素化能力增强,使得肿瘤细胞代谢更为活跃。OTUB2耗竭会减少葡萄糖的消耗及乳酸和ATP的产生。敲除OTUB2可明显抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。

2.4 OTUB2与肿瘤的关系

OTUB2在肝癌、结直肠癌、ESCC、肺癌、卵巢癌、CC、胃癌(gastric cancer, GC)和EC等多种肿瘤的发生发展中起重要作用。

2.4.1 OTUB2与肝癌的关系 除了通过调节NF- κ B信号转导介导肝癌细胞生长外,OTUB2还通过其他通路在肝癌中发挥重要的促癌作用^[20]。OTUB2通过去泛素化Praj环指E3泛素连接酶1(Praja ring finger E3 ubiquitin ligase 1, PJA1)促进肝癌细胞的增殖和迁移^[28]。OTUB2在肝癌组织中明显高表达,且过表达OTUB2可以促进细胞增殖,并增强肝癌细胞系Huh 7和MHCC-97H的迁移,而沉默其表达则会抑制细胞迁移^[28]。细胞迁移的改变将影响肝癌的进展及预后。生物信息学分析进一步验证了OTUB2与PJA1蛋白之间的关系,PJA1参与肝癌细胞的转移,并与肝癌患者的预后存在密切关

联^[28]。免疫组织化学实验^[28]结果显示: OTUB2 与 PJA1 可以相互作用, 作为 PJA1 的去泛素化酶稳定 PJA1 的表达。增殖分析结果^[28]显示: 与对照组比较, 沉默 *OTUB2* 可以明显抑制肝癌细胞生长, 而 PJA1 过表达可以部分逆转该抑制作用。细胞划痕实验^[28]表明: 共转染 PJA1 过表达载体可明显抑制短发夹 RNA-OTUB2 (short hairpin-OTUB2, *sh-OTUB2*) 诱导的肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的细胞迁移。总之, OTUB2 通过调节 NF- κ B 信号通路和降低 PJA1 的泛素化水平, 稳定 PJA1 蛋白的表达, 从而增强肝癌细胞的增殖和迁移, 促进肝癌的发展, 表明 OTUB2 可以成为肝癌治疗的潜在靶点, 同时也可以为肝癌患者临床预后判断提供重要依据。

2.4.2 OTUB2 与结直肠癌的关系 XU 等^[29]揭示了一种通过抑制 OTUB2 表达来阻碍结直肠癌细胞生长的通路。 β -连环蛋白是一种可调节细胞生长和细胞间黏附的黏附连接蛋白, 是 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的关键组成部分。在细胞核内, β -连环蛋白特异性地与转录因子的 T 细胞因子/淋巴增强因子 (T-cell factor/lymphoid enhancing factor, TCF/LEF) 家族蛋白质结合, 以激活下游靶基因的转录^[30]。在结直肠癌中, β -连环蛋白的突变可以稳定自身, 进而导致肿瘤的发生。OTUB2 作为结直肠癌细胞生长的必需因子, 可以与 β -连环蛋白在结直肠癌细胞中相互结合, 通过减少其多聚泛素化稳定 β -连环蛋白。在荧光素酶检测中, 与阴性对照比较, 过表达 OTUB2 可明显提高结直肠癌细胞中由 TCF/LEF 驱动的 Top-Flash 的荧光素酶活性, 且不受 Wnt3a 刺激影响^[29]。通过检测 Wnt/ β -连环蛋白信号通路下游基因细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, *CCND1*) 和髓细胞增生原癌基因 (myelocytomatosis on cogene, *MYC*) 的 mRNA 水平表达, 结果显示: 敲除 *OTUB2* 抑制了结直肠癌细胞中 *CCND1* 和 *MYC* mRNA 表达, 证实了 OTUB2 可以通过调控 Wnt/ β -连环蛋白信号通路来促进结直肠癌细胞的生长。XU 等^[29]还发现化合物 I-BET726 可以下调结直肠癌细胞中 OTUB2 蛋白表达, 通过抑制 OTUB2/ β -连环蛋白轴发挥抗肿瘤的作用, 表明 OTUB2 在结直肠癌中是一种肿瘤促进因子。

2.4.3 OTUB2 与 ESCC 的关系 EC 是全球癌症死亡的主要原因, ESCC 是发展中国家 EC 的主要

组织学亚型, 与生活 and 环境因素 (饮酒和吸烟) 有密切关联^[31]。研究^[13]显示: OTUB2 通过调控 YAP1/TAZ, 促进 ESCC 的进展, 并通过影响 *circRNA6448-14/miR-455-3p/OTUB2* 轴诱导 ESCC 细胞的糖酵解^[32]。OTUB2 在上述过程中作为促癌因子发挥作用。CHANG 等^[33]研究发现: 先前公认的致癌基因 *OTUB2* 可以抑制舌癌和 ESCC 的发生和耐药性。该研究^[33]首次证实 OTUB2 也可作为一种肿瘤抑制因子发挥作用。在 ESCC 样本中 OTUB2 蛋白普遍缺失。OTUB2 可以促进信号转换器和转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 的去泛素化, 从而增强 Tyr701 位点的磷酸化、二聚化和转录活性, 进而调节钙调素样蛋白 3 (calmodulin-like protein 3, CALML3) 的转录。CALML3 介导的线粒体钙信号通路的激活促进了氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 和磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 的合成。综上, OTUB2/STAT1/CALML3/PS 轴具有抑癌作用, 且 PS 有潜力成为治疗和预防舌部及 ESCC 的有效策略。

2.4.4 OTUB2 与肺癌的关系 REN 等^[34]研究表明: OTUB2 为抗肿瘤免疫的负调节因子, 过表达 OTUB2 可以促进非小细胞肺癌生长, 与先前研究^[23]结论一致。在人类非小细胞肺癌中, OTUB2 通过抑制其泛素化降解来调节程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein-1, PD-1) /程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 轴, 且 OTUB2 的抑制增加了针对肿瘤的 T 淋巴细胞毒性。癌细胞通常通过劫持 PD-1/PD-L1 信号转导来逃避免疫监视^[35]。PD-1 和 PD-L1 蛋白的表达通常受泛素介导的蛋白酶体降解途径的调节^[36]。OTUB2 直接与 PD-L1 相互作用, 阻止内质网中 PD-L1 的泛素化降解。*OTUB2* 基因缺失明显降低了肿瘤细胞表面 PD-L1 蛋白的表达水平, 增加了肿瘤细胞对 CD8 T 淋巴细胞介导的细胞毒性的敏感性。在人类非小细胞肺癌中, OTUB2 表达水平与 PD-L1 丰度之间存在显著相关性。OTUB2 抑制剂在不破坏二者相互作用的情况下干扰其去泛素化酶活性, 下调肿瘤细胞中 PD-L1 的表达并抑制肿瘤生长。上述结果揭示了 OTUB2 在非小细胞肺癌中的作用, 并为 OTUB2 靶向作为癌症治疗策略的潜在靶点提供了证据。

2.4.5 OTUB2 与卵巢癌的关系 卵巢癌是一种

侵袭性妇科恶性肿瘤,其特征是复发率高和化疗耐药性强。卵巢癌表现出糖酵解升高的癌症特征。研究^[37]表明:OTUB2的表观遗传沉默可以驱动卵巢癌中线粒体代谢重编程,通过促进糖酵解来推动肿瘤发生和化疗耐药性。这与在其他癌症研究^[27]中发现的OTUB2促进糖酵解进而加剧肿瘤发生的结果相悖。OTUB2的沉默破坏分选连接蛋白29假基因2(sorting nexin 29 pseudogene 2, SNX29P2)的稳定性,从而阻止缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible transcription factor-1 alpha, HIF-1 α)的降解。HIF-1 α 水平升高可以激活下游的碳酸酐酶9(carbonic anhydrase 9, CA9)转录,并通过促进糖酵解来驱动卵巢癌进展和化疗耐药性。而OTUB2对SNX29P2的去泛素化和稳定促进了E3连接酶VHL与HIF-1 α 的相互作用,导致HIF-1 α 的降解,进而抑制CA9的表达。CA9的药理学抑制可明显抑制肿瘤生长,并与卡铂协同治疗OTUB2沉默的卵巢癌。在卵巢癌的研究中,OTUB2表现出抑癌基因的作用,为后续临床试验检测卵巢癌中的CA9抑制剂提供了理论依据。

2.4.6 OTUB2与CC的关系 CC是全球女性人群中第四大恶性肿瘤,其具有持续性和复发性等特点,且预后较差。叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FOXM1)是一种关键的增殖相关转录因子,广泛参与细胞周期调控、细胞增殖、肿瘤发生和自我更新等过程^[38]。在多种癌症中,FOXM1表达上调与患者的不良预后存在关联。XIAO等^[39]研究发现:OTUB2通过调控CC细胞中FOXM1蛋白表达水平促进肿瘤的发展。敲除OTUB2可抑制CC细胞的生长,而上调OTUB2可促进癌细胞的增殖。CC细胞中OTUB2水平与FOXM1蛋白表达水平呈正相关关系。OTUB2作为去泛素化酶与FOXM1相互作用,通过去泛素化防止FOXM1经由泛素介导的蛋白酶体途径降解。RNA结合基元蛋白15(RNA binding motif protein 15, RBM15)介导的m6修饰导致OTUB2上调,通过AKT/mTOR信号通路促进CC细胞发展^[25]。因此,靶向OTUB2的功能抑制可能是未来治疗CC的有效策略。

2.4.7 OTUB2与GC的关系 GC是胃肠道中最常见的恶性肿瘤之一,具有较高致死率,其预后不良的主要原因是缺乏有效的生物标志物来预测预后及指导治疗。角蛋白80(Keratin-80, KRT80)是一种上皮性角蛋白,促进细胞骨架改变和侵袭性

传导^[40]。OTUB2和KRT80在GC组织中同时上调,并可能造成了不良预后^[41]。该研究^[41]首次证明OTUB2通过去泛素化KRT80成为一种全新的GC催化剂,敲除OTUB2抑制了GC细胞的增殖能力,重新回补KRT80后增殖能力得以恢复,表明OTUB2通过去泛素化来稳定KRT80,继而通过激活AKT信号通路促进了GC的增殖,这与先前研究结论一致^[42]。综上,在GC中,OTUB2通过去泛素化KRT80激活AKT信号,促进肿瘤细胞的增殖,表明OTUB2可能是GC治疗中一个有效靶点。

2.4.8 OTUB2与EC的关系 近年来,EC的发病率和死亡率呈逐年升高趋势,找寻参与EC发生发展的分子靶点和新的信号通路具有重要意义。ZHANG等^[27]研究发现:OTUB2在EC患者和细胞系中上调,并且与不良预后有关。OTUB2的过表达促进了糖酵解,诱导EC细胞的增殖、迁移和侵袭。OTUB2的沉默可明显抑制PKM2蛋白的表达水平。抑制PKM2/PI3K/AKT信号通路可逆转OTUB2过表达对EC的促进作用。上述结论为OTUB2调控细胞代谢提供了有力证据。

3 总结与展望

泛素化和去泛素化在各种生物事件中起重要作用,越来越多的证据表明去泛素化酶的重要性。尽管近年来去泛素化酶家族成员的作用和机制已经得到了很好的探索,但其他大部分去泛素化酶家族的作用尚未完全阐明。去泛素化酶在人类癌症中的功能可能高度依赖于环境,因为在不同类型癌症中,相同的去泛素化酶可以作为癌蛋白或肿瘤抑制因子发挥作用。OTUB2在多种癌症类型中作为癌蛋白发挥作用,包括乳腺癌、肺癌、GC和结直肠癌。尽管OTUB2在鳞状细胞癌和卵巢癌中都作为抑癌因子,但其机制完全不同。上述发现突显了OTUB2在癌症中的复杂功能机制,并强调需要进一步的研究来阐明该过程。OTUB2在肿瘤的增殖、转移和侵袭起着重要作用,并且与肿瘤大小、TNM分期和预后存在关联。OTUB2高表达促进了肿瘤细胞对化疗药物的耐药性,揭示了其作为新型的癌症治疗靶点和预后的生物标志物在肿瘤诊断及治疗中的巨大潜力。

未来,有关去泛素化酶在肿瘤代谢重编程方面的研究具有重要意义。进一步研究OTUB2在不同代谢通路中的作用,有助于揭示其在肿瘤代谢重编程中的具体机制。深入研究OTUB2的多种功能和

潜在机制, 不仅有助于理解其在不同癌症中的复杂作用, 还能为开发癌症新型治疗策略提供重要理论依据。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

王虹霏参与文献查阅、论文撰写和修改, 李广泉参与论文审校和修改。

[参考文献]

- [1] DEWSON G, EICHHORN P J A, KOMANDER D. Deubiquitinases in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(12): 842-862.
- [2] BALAKIREV M Y, TCHERNIUK S O, JAQUINOD M, et al. Otubains: a new family of cysteine proteases in the ubiquitin pathway [J]. *EMBO Rep*, 2003, 4(5): 517-522.
- [3] DU J S, FU L, SUI Y L, et al. The function and regulation of OTU deubiquitinases [J]. *Front Med*, 2020, 14(5): 542-563.
- [4] NANA O M H, TCHERNIUK S O, CHROBOCZEK J, et al. Crystal structure of human otubain 2 [J]. *EMBO Rep*, 2004, 5(8): 783-788.
- [5] MEVISSSEN T E, HOSPENTHAL M K, GEURINK P P, et al. OTU deubiquitinases reveal mechanisms of linkage specificity and enable ubiquitin chain restriction analysis [J]. *Cell*, 2013, 154(1): 169-184.
- [6] XUE C Y, GREENE E C. DNA repair pathway choices in CRISPR-Cas9-mediated genome editing [J]. *Trends Genet*, 2021, 37(7): 639-656.
- [7] WAN Q Y, CHEN Q, CAI D G, et al. OTUB2 promotes homologous recombination repair through stimulating Rad51 expression in endometrial cancer [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720931433.
- [8] DEMEYER A, BENHELLI-MOKRANI H, CHÉNAIS B, et al. Inhibiting homologous recombination by targeting RAD51 protein [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188597.
- [9] NAKADA S. Opposing roles of RNF8/RNF168 and deubiquitinating enzymes in ubiquitination-dependent DNA double-strand break response signaling and DNA-repair pathway choice [J]. *J Radiat Res*, 2016, 57 (Suppl 1): i33-i40.
- [10] KATO K, NAKAJIMA K, UI A, et al. Fine-tuning of DNA damage-dependent ubiquitination by OTUB2 supports the DNA repair pathway choice [J]. *Mol Cell*, 2014, 53(4): 617-630.
- [11] MENG Z P, MOROISHI T, GUAN K L. Mechanisms of Hippo pathway regulation [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(1): 1-17.
- [12] ZHANG Z K, DU J J, WANG S, et al. OTUB2 promotes cancer metastasis via hippo-independent activation of YAP and TAZ [J]. *Mol Cell*, 2019, 73(1): 7-21.
- [13] LIU L, CHENG H, JI M, et al. OTUB2 regulates YAP1/TAZ to promotes the progression of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Biol Proced Online*, 2022, 24(1): 10.
- [14] PIKARSKY E, PORAT R M, STEIN I, et al. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer [J]. *Nature*, 2004, 431(7007): 461-466.
- [15] BAUD V, KARIN M. Is NF-kappaB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(1): 33-40.
- [16] LIU F, XIA Y, PARKER A S, et al. IKK biology [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 239-253.
- [17] CHEN Z J. Ubiquitination in signaling to and activation of IKK [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 95-106.
- [18] LI S, ZHENG H, MAO A P, et al. Regulation of virus-triggered signaling by OTUB1- and OTUB2-mediated deubiquitination of TRAF3 and TRAF6 [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(7): 4291-4297.
- [19] MA Y F, SUN Y. MiR-29a-3p inhibits growth, proliferation, and invasion of papillary thyroid carcinoma by suppressing NF-κB signaling via direct targeting of OTUB2 [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 13-23.
- [20] GU Z L, HUANG J, ZHEN L L. Knockdown of otubain 2 inhibits liver cancer cell growth by suppressing NF-κB signaling [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(6): 399-404.
- [21] REVATHIDEVI S, MUNIRAJAN A K. Akt in cancer: mediator and more [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 80-91.
- [22] LIU G Y, SABATINI D M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 183-203.
- [23] LI J, CHENG D D, ZHU M X, et al. OTUB2 stabilizes U2AF2 to promote the Warburg effect and tumorigenesis via the AKT/mTOR signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Theranostics*, 2019, 9(1): 179-195.
- [24] LU J R, TAN M, CAI Q S. The Warburg effect in tumor progression: mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism [J]. *Cancer Lett*, 2015,

- 356(2 Pt A): 156-164.
- [25] SONG Y, WU Q W. RBM15 m⁶A modification-mediated OTUB2 upregulation promotes cervical cancer progression via the AKT/mTOR signaling [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(9): 2155-2164.
- [26] YU S Y, ZANG W C, QIU Y C, et al. Deubiquitinase OTUB2 exacerbates the progression of colorectal cancer by promoting PKM2 activity and glycolysis [J]. *Oncogene*, 2022, 41(1): 46-56.
- [27] ZHANG Q, ZHANG J, YAO A M, et al. OTUB2 promotes the progression of endometrial cancer by regulating the PKM2-mediated PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(2): 428-438.
- [28] HU G, YANG J W, ZHANG H W, et al. OTUB2 promotes proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells by PJA1 deubiquitylation [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2022, 15(3): 281-92.
- [29] XU X, WU G T, HAN K K, et al. Inhibition of OTUB2 suppresses colorectal cancer cell growth by regulating β -Catenin signaling [J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(11): 5382-5393.
- [30] DOUMPAS N, LAMPART F, ROBINSON M D, et al. TCF/LEF dependent and independent transcriptional regulation of Wnt/ β -catenin target genes [J]. *EMBO J*, 2019, 38(2): e98873.
- [31] LIU K C, ZHAO T T, WANG J K, et al. Etiology, cancer stem cells and potential diagnostic biomarkers for esophageal cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 458: 21-28.
- [32] ZHANG Y W, ZHANG H M, WANG C Y, et al. circRNA6448-14/miR-455-3p/OTUB2 axis stimulates glycolysis and stemness of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Aging*, 2024, 16(11): 9485-9497.
- [33] CHANG W, LUO Q Y, WU X W, et al. OTUB2 exerts tumor-suppressive roles via STAT1-mediated CALML3 activation and increased phosphatidylserine synthesis [J]. *Cell Rep*, 2022, 41(4): 111561.
- [34] REN W F, XU Z L, CHANG Y T, et al. Pharmaceutical targeting of OTUB2 sensitizes tumors to cytotoxic T cells via degradation of PD-L1 [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9.
- [35] YI M, ZHENG X L, NIU M K, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 28.
- [36] HU X L, WANG J, CHU M, et al. Emerging role of ubiquitination in the regulation of PD-1/PD-L1 in cancer immunotherapy [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3): 908-919.
- [37] NAN Y B, WU X W, LUO Q Y, et al. OTUB2 silencing promotes ovarian cancer via mitochondrial metabolic reprogramming and can be synthetically targeted by CA9 inhibition [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(19): e2315348121.
- [38] NANDI D, CHEEMA P S, JAISWAL N, et al. FoxM1: Repurposing an oncogene as a biomarker [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 1): 74-84.
- [39] XIAO J, WANG L Q, ZHUANG Y, et al. The deubiquitinase OTUB2 promotes cervical cancer growth through stabilizing FOXM1 [J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(1): 75-84.
- [40] PERONE Y, FARRUGIA A J, RODRÍGUEZ-MEIRA A, et al. SREBP1 drives Keratin-80-dependent cytoskeletal changes and invasive behavior in endocrine-resistant ER α breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2115.
- [41] OUYANG S W, ZENG Z Y, LIU Z, et al. OTUB2 regulates KRT80 stability via deubiquitination and promotes tumour proliferation in gastric cancer [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 45.
- [42] SONG H, XU Y X, XU T, et al. CircPIP5K1A activates KRT80 and PI3K/AKT pathway to promote gastric cancer development through sponging miR-671-5p [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 126: 109941.