

# OTUB2 在多种肿瘤中的研究进展

曾志远 张志民\*

承德医学院附属医院, 中国·河北 承德 067000

**摘要:** 泛素化和去泛素化酶的失调是各种癌症发生、发展的共同特征。OTUB2 是一种重要的去泛素化分子, 通过蛋白去泛素化修饰调节生物体内许多重要的细胞过程。例如, 相关蛋白质的降解和定位、细胞信号通路的调节。OTUB2 在乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胃癌、甲状腺癌等多种肿瘤中异常高表达, 在肿瘤的发生、发展中起着重要作用。论文就 OTUB2 在多种癌症中的研究进展进行综述。

**关键词:** OTUB2; 乳腺癌; 宫颈癌; 结直肠癌; 胃癌

## Research Progress of OTUB2 in Multiple Tumors

Zhiyuan Zeng Zhimin Zhang\*

Chengde Medical College Affiliated Hospital, Chengde, Hebei, 067000, China

**Abstract:** Ubiquitin and to ubiquitin enzyme disorder is a common characteristic of various kinds of cancer occurrence and development. OTUB2 is an important deubiquitination molecule that regulates many important cellular processes in vivo through protein deubiquitination modification. For example, the degradation and localization of related proteins, and the regulation of cell signaling pathways. OTUB2 is highly expressed in breast cancer, cervical cancer, colorectal cancer, gastric cancer and thyroid cancer, and plays an important role in the occurrence and development of tumors. This article reviews the research progress of OTUB2 in various cancers.

**Keywords:** OTUB2; breast cancer; cervical cancer; colorectal cancer; gastric cancer

## 0 前言

OTUB2 是一种蛋白质分子, 中间由五链  $\beta$  片组成分子结构, 两侧各一个小的螺旋区和一个大的螺旋区。OTUB2 的活性位点位于  $\beta$  折叠和  $\alpha$  螺旋的连接处, 包含与其他 Otubains 家族成员共享的催化活性 Cys51 残基和 His224 残基。OTUB2 蛋白分子含有 (OTU) 结构域的泛素醛结合蛋白, 具有去泛素酶活性, 可以抑制蛋白的泛素化水平, 从而上调其水平促进生物学行为<sup>[1]</sup>。近年来, 由于分子生物学技术的快速发展, 人们逐渐意识到细胞信号通路受到多个分子机制调控, 泛素可以调节的蛋白质泛素化水平, 从而影响蛋白质降解水平和磷酸化可以激活蛋白质的活性。以往研究显示, OTUB2 可以调节多种细胞信号通路中很多关键蛋白的泛素化水平。OTUB2 可以调节人体正常发育和生理功能, 同时也会导致肿瘤发生和相关恶性疾病<sup>[2]</sup>。因此, 深入探讨 OTUB2 在多种肿瘤中的作用及相关机制具有重要价值。

## 1 OTUB2 在多种肿瘤中的表达及研究进展

### 1.1 OTUB2 在乳腺癌 (Ca) 中的作用

乳腺癌是全世界范围内最常见的恶性肿瘤, 也是癌症有关死亡的主要原因。它是一种高度异质性的肿瘤, 具有不同的亚型。这些亚型通常分为四类: 雌激素受体阳性 (ER+)、孕激素受体阳性 (PR+)、人表皮生长因子受体阳性 (HER2+) 和三阴性 (TNBC)。对于乳腺癌常规的治疗方法包括手术、

化疗、放疗、内分泌治疗以及针对肿瘤受体的单克隆抗体的免疫治疗, 这些治疗方式单一使用或者联合使用治疗乳腺癌效果显著, 但患者的总体预后依然不高<sup>[3]</sup>。深入研究乳腺癌中的相关分子机制是有必要的。研究表明, 在 CCK8 实验中, sh-OTUB2-1 组在 24h、48h 和 72h 时与 sh-NC 组相比细胞数量明显减少, 表明 OTUB2 沉默后乳腺癌细胞增殖能力下降。在 Transwell 小室实验中, 敲低 OTUB2 显著降低了乳腺癌 MCF-7 和 YCCB1 细胞的克隆形成能力, 穿过小室并渗透到下腔室的乳腺癌细胞数量明显减少。这表明 OTUB2 沉默导致乳腺癌 MCF-7 和 YCCB1 细胞的迁移和侵袭能力降低<sup>[4]</sup>。表明 OTUB2 促进乳腺癌的进展。

### 1.2 OTUB2 在宫颈癌 (CCA) 中的作用

宫颈癌仍然是最常见的妇科恶性肿瘤, 也是全球女性癌症相关死亡的第四大原因。鳞状细胞癌 (SCC) 和腺癌 (AC) 是宫颈癌最常见的组织学亚型。这些组织学具有共同的危险因素, 持续性的致癌性 HPV 感染是主要原因。当前有前途的宫颈癌治疗新疗法, 包括免疫疗法、靶向疗法、联合疗法和基因治疗方法已经取得了重大突破<sup>[5]</sup>。癌症基因组图谱数据显示, OTUB2 在宫颈鳞状细胞癌和宫颈内膜腺癌组织 (CESC) 中显著上调, 并随着宫颈内膜腺癌组织的进展而逐渐增加。此外, OTUB2 表达可以预测 CESC 患者的不良结局。OTUB2 沉默可以使 AKT/mTOR 信号传导失活, 减弱了宫颈癌细胞的增殖和转移能力, 但促进了宫颈癌细胞凋

亡<sup>[6]</sup>。Xiao 等人<sup>[7]</sup>研究发现,与正常宫颈癌相比,OTUB2 在宫颈癌组织和细胞系中高度上调。OTUB2 下调后宫颈癌细胞增殖减少,表明 OTUB2 促进细胞生长。此外,通过构建小鼠异种移植肿瘤模型,证实 OTUB2 可以促进体内 CC 宫颈癌的生长。在大多数癌症中是 OTUB2 是上调的,通常与预后较差、分期较晚、肿瘤大小增加和病理分级较高有关。这表明 OTUB2 表达与宫颈癌发生、发展可能存在正相关,发挥着重要的促癌基因作用。

### 1.3 OTUB2 在结直肠癌 (CRC) 中的作用

结直肠癌是全球癌症相关死亡的第二大原因。结直肠癌的肿瘤发生主要是由各种原癌基因的异常激活、肿瘤抑制基因的异常失活、染色体基因组的不稳定、微卫星不稳定以及 DNA 的表观遗传改变所引起。上述基因改变与各种环境因素相互作用,包括富含饱和脂肪和碳水化合物的饮食、久坐不动的生活方式、肥胖、吸烟或饮酒,上述因素共同作用并加速肿瘤发生进程。这些过程是由许多遗传和环境因素的复杂相互作用引发的。尽管在结直肠癌患者的诊断和治疗管理方面取得了重大进展,但最近结直肠癌发病率显著增加<sup>[8]</sup>。OTUB2 在结直肠癌中上调,并通过调节有氧糖酵解加剧结直肠癌的进展。机制上,OTUB2 可以和丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 相互影响,并阻止丙酮酸激酶 M2 与泛素 E3 连接酶接触,进而抑制其泛素化水平,增加了丙酮酸激酶 M2 表达水平并促进结直肠癌的进展。下调 OTUB2 可减少葡萄糖消耗、乳酸产生和细胞 ATP 产生。OTUB2 敲除的结直肠癌细胞增殖和迁移明显减弱,细胞凋亡水平升高,对化疗药物的敏感性增加。此外,体内测定表明 OTUB2 的敲除抑制小鼠体内的肿瘤生长<sup>[9]</sup>。在结直肠癌组织和细胞系中 OTUB2 和  $\beta$ -连环蛋白表达之间存在正相关,OTUB2 的强制表达降低了  $\beta$ -连环蛋白的泛素化,增加了  $\beta$ -连环蛋白的半衰期和细胞内水平。此外,还发现化合物 I-BET726 通过抑制 CRC 细胞中的 OTUB2/ $\beta$ -Catenin 轴发挥其抗肿瘤活性<sup>[10]</sup>。这些研究显示,OTUB2 促进结直肠癌细胞增殖和侵袭的能力发挥促癌基因的作用。

### 1.4 OTUB2 在胃癌 (GC) 中的作用

胃癌是世界范围内的一个公共卫生问题。暴露于幽门螺杆菌感染和饮食危险因素共同作用导致了这种疾病的流行病学。它被认为是肿瘤患者中第五大最常见的恶性肿瘤和第三大死亡原因。胃癌是一种表型高度异质的恶性疾病。全身化疗、放疗、手术、免疫治疗和靶向治疗已证实对胃癌治疗有效。因此,多学科治疗对于治疗选择至关重要。可切除胃癌的三联化疗现已广泛接受。人们越来越倾向于推动全身治疗的方法,并最大可能的识别最有可能从免疫治疗和靶向治疗中受益的人群<sup>[10]</sup>。胃癌仍然是一个尚未解决的重大临床问题。Ouyang 等人<sup>[11]</sup>研究发现,与胃正常组织相比,在胃癌组织中 OTUB2 过表达并发挥促癌因子的作用,这与患者的不良预后有关,高表达 OTUB2 胃癌患者

意味着 5 年生存率明显降低,并随着 OTUB2 的表达水平逐渐下降。在下调 OTUB2 表达后可以明显降低了胃癌细胞的增殖能力,而通过表达 KRT80 水平后可以逆转下调 OTUB2 后对于胃癌细胞的增殖能力抑制作用,从而恢复其增殖能力。OTUB2 可以直接与 KRT80 相互作用,并阻止其蛋白酶体介导的泛素化降解,增加其去泛素化水平,使其蛋白降解减少,从而促进 KRT80 表达水平。此外,OTUB2 还能直接增加 Akt 信号通路活性,促进胃癌发生、发展。这意味着 OTUB2 可能是一种新的、有前景的预后标志物。提示 OTUB2 可能是逆转胃癌疾病发展的潜在分子靶标。

### 1.5 OTUB2 在甲状腺癌 (TC) 中的作用

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,是一种起源于甲状腺实质细胞的恶性肿瘤。其发病率在世界范围内稳步上升,而死亡率在过去几年中保持稳定。甲状腺癌的临床表现为行为变化可以非常大,从一个惰性、发展非常缓慢的肿瘤到死亡率高的恶性侵袭性肿瘤。晚期甲状腺癌有各种新的前沿治疗选择,同时也有证据表明低风险的甲状腺癌在过去被过度治疗<sup>[12]</sup>。新生物标志物的发现对甲状腺癌有关分子发病机制的理解,提供了非常大的帮助。为甲状腺癌患者提供了具有个性化的治疗模式。研究发现,相比正常甲状腺组织,甲状腺癌中 OTUB2 表达水平显著上调,OTUB2 与甲状腺癌患者的转移状态呈正相关,与甲状腺癌患者的总生存率呈负相关。OTUB2 敲低可以模拟 miR-29a-3p 对甲状腺癌细胞生长、增殖和侵袭的影响,而 OTUB2 过表达可以拮抗 miR-29a-3p 对甲状腺癌的抑制作用<sup>[13]</sup>。因此,OTUB2 可作为促癌因子参与甲状腺癌的发生、发展。

### 1.6 OTUB2 在卵巢癌 (OC) 中的作用

卵巢癌目前是女性癌症相关死亡的第五大原因,大约全球每年有 140000 名妇女死于卵巢癌。卵巢癌是多方面的,涉及许多因素、复杂的生物过程和不可预测的后果。与其他具有早期预警症状的女性癌症不同,卵巢癌的症状是非特异性的。因此,卵巢癌通常要到晚期 (III 或 IV) 才能被发现。卵巢癌是一种侵袭性疾病,最初对铂类化疗非常敏感。然而,大多数患者在初始手术和化疗后复发,这凸显了开发新治疗策略的迫切需求<sup>[14]</sup>。Nan 等人<sup>[15]</sup>研究发现,DNA 甲基化介导的 OTUB2 的表观遗传沉默增强了其底物分选连接蛋白 29 假基因 2 (SNX29P2) 的泛素化和降解。SNX29P2 作为一种接头蛋白发挥作用,可促进 E3 连接酶 von Hippel-Lindau 抑癌基因介导的缺氧诱导因子 -1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 降解。OTUB2 沉默可增加 HIF-1 $\alpha$  蛋白水平,并通过激活其下游靶标碳酸酐酶 9 (CA9) 来驱动卵巢癌的发生和化疗耐药。值得注意的是,沉默 OTUB2 的卵巢癌模型方面表现出有希望的疗效,无论是单独使用还是与常规化疗联合使用。以上研究将为卵巢癌分子治疗提供新的靶点。

## 2 总结与展望

根据以往的研究结果显示,人体内大部分肿瘤的发生

发展受到表观遗传调控。表观遗传学调控是在不改变 DNA 序列的情况下,通过化学修饰和染色质结构变化等机制调控基因表达的过程。表观遗传调控在细胞分化、发育、基因表达调控以及疾病发展中发挥重要作用。它是独立于 DNA 序列发生的。它需要和多种酶和相关分子共同发挥作用。在异常的条件下,表观遗传改变可以促进肿瘤发生。表观遗传修饰容易受到外界多种信号通路分子影响且具有一定可逆性。因此,人们逐渐了解到它们在多种肿瘤的分子靶向治疗具有广泛应用价值。

通过对上述 OTUB2 在不同癌症中的表达情况进行阐述,我们可以了解,OTUB2 在不同癌症中发挥着重要作用,但仍需进一步研究其具体机制。未来希望 OTUB2 可以成为各种肿瘤诊断和治疗的分子靶点。

### 参考文献:

- [1] Altun M, Walter T S, Kramer H B, et al. The human otubain2-ubiquitin structure provides insights into the cleavage specificity of poly-ubiquitin-linkages[J]. PLoS One,2015,10(1):e0115344.
- [2] Li, Jun. The emerging role of OTUB2 in diseases: from cell signaling pathway to physiological function[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology,2022(10):820781.
- [3] Weigelt B, Geyer F C, Reis-Filho J S. Histological types of breast cancer: how special are they?[J]. Molecular oncology, 2010,4(3):192-208.
- [4] Deng Y, Li J, He Y, et al. The deubiquitinating enzymes-related signature predicts the prognosis and immunotherapy response in breast cancer[J]. Aging (Albany NY),2024,16(15):11553.
- [5] Burmeister C A, Khan S F, Schäfer G, et al. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives[J]. Tumour Virus Research,2022(13):200238.
- [6] Song Y, Wu Q. RBM15 m6A modification - mediated OTUB2 upregulation promotes cervical cancer progression via the AKT/mTOR signaling[J]. Environmental Toxicology,2023,38(9): 2155-2164.
- [7] Xiao J, Wang L, Zhuang Y, et al. The deubiquitinase OTUB2 promotes cervical cancer growth through stabilizing FOXM1[J]. American Journal of Translational Research,2024,16(1):75.
- [8] Yu S, Zang W, Qiu Y, et al. Deubiquitinase OTUB2 exacerbates the progression of colorectal cancer by promoting PKM2 activity and glycolysis[J]. Oncogene,2022,41(1):46-56.
- [9] Xu X, Wu G, Han K, et al. Inhibition of OTUB2 suppresses colorectal cancer cell growth by regulating  $\beta$ -Catenin signaling[J]. American Journal of Cancer Research,2023,13(11):5382.
- [10] Joshi S S, Badgwell B D. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA: a cancer journal for clinicians,2021, 71(3):264-279.
- [11] Ouyang S, Zeng Z, Liu Z, et al. OTUB2 regulates KRT80 stability via deubiquitination and promotes tumour proliferation in gastric cancer[J]. Cell Death Discovery,2022,8(1):45.
- [12] Lee K, Anastasopoulou C, Chandran C, et al. Thyroid cancer[M]// StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing,2023.
- [13] Laha D, Nilubol N, Boufraquech M. New therapies for advanced thyroid cancer[J]. Frontiers in endocrinology,2020(11):82.
- [14] Konstantinopoulos Panagiotis A, Ursula A Matulonis. Clinical and translational advances in ovarian cancer therapy[J]. Nature cancer,2023,4(9):1239-1257.
- [15] Nan Yabing. OTUB2 silencing promotes ovarian cancer via mitochondrial metabolic reprogramming and can be synthetically targeted by CA9 inhibition[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences,2024,121(19):e2315348121.

作者简介:曾志远(1996-),男,中国湖南衡阳人,在读硕士,从事肺癌相关机制研究。

通讯作者:张志民,男,中国河北承德人,硕士,主任医师,从事肺癌相关机制研究。