DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0205　　**文章编号** 1671-8852(2025)09-1161-07

去泛素化酶OTUD1在肿瘤中的研究进展

孙利英[1]　柯少波[1]　刘　奕[2]　黄志群[3]　陈永顺[1]
[1]武汉大学人民医院肿瘤中心　湖北　武汉　430060；
[2]南华大学衡阳医学院基础医学院细胞生物学与遗传学系　湖南　衡阳　421001；
[3]武汉大学人民医院耳鼻咽喉-头颈外科中心　湖北　武汉　430060

摘要　泛素-蛋白酶体系统是体内主要的蛋白质降解途径。OTU去泛素酶1(OTUD1)是一种功能性的半胱氨酸蛋白酶，属于卵巢肿瘤蛋白酶家族。OTUD1在多种信号通路中通过去泛素化关键蛋白，对机体的病理和生理过程产生广泛影响。本文综述了OTUD1在恶性肿瘤中的作用及其参与的分子机制，探讨了将OTUD1作为新的治疗靶标的潜力，旨在为癌症治疗策略的开发提供理论基础和新的视角。

关键词　肿瘤；去泛素化酶；OTUD1；机制
中图分类号　R730.2
文献标识码　A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Research progress on deubiquitinase OTUD1 in cancer

SUN Liying[1], KE Shaobo[1], LIU Yi[2], HUANG Zhiqun[3], CHEN Yongshun[1]
[1]Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;
[2]Dept. of Cell Biology and Genetics, School of Basic Medical Sciences, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China;
[3]Dept. of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

The ubiquitin-proteasome system is the primary pathway for protein degradation within the body. OTU deubiquitinase 1 (OTUD1) is a functional cysteine protease and a member of the ovarian tumor protease family. OTUD1 plays a broad role in both pathological and physiological processes by deubiquitinating key proteins in various signaling pathways. This article reviews the role of OTUD1 in malignant tumors and its involvement in molecular mechanisms within related pathways, exploring the potential of OTUD1 as a new therapeutic target. This review aims to provide a theoretical basis and a new perspective for the development of cancer treatment strategies.

Key Words　Tumor; Deubiquitinase; OTUD1; Mechanism

泛素-蛋白酶体系统是细胞内蛋白质的主要降解途径，由泛素、E1泛素激活酶、E2泛素结合酶、E3泛素连接酶以及26S蛋白酶体组成[1]。泛素化过程涉及7种赖氨酸残基(K6、K11、K27、K29、K33、K48

课题来源：湖北省中央引导地方科技发展专项(编号：2020ZYYD006)；湖北省自然科学基金项目(编号：2023AFB711)；湖南省自然科学基金项目(编号：2024JJ6379)
作者简介：孙利英，女，1995—，医学博士生，主要从事消化道肿瘤的研究，E-mail：sunlyoo111@163.com
通信作者：陈永顺，男，1976—，医学博士，教授，博士生导师，主要从事消化道肿瘤的研究，E-mail：yongshun2007@163.com

及K63)以及N-末端甲硫氨酸残基(M1),其中以K48连接的多聚泛素链最为常见[2]。这些酶通过特异性标记待降解的蛋白质,并通过蛋白酶体进行降解。泛素化是一个动态可逆的过程,其中去泛素化酶(Deubiquitinases, DUBs)通过移除底物蛋白上的泛素标记,对泛素化过程进行逆向调控。DUBs分为七个家族,包括卵巢肿瘤蛋白酶(ovarian tumor proteases, OTUs)、泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific proteases, USP)、Machado-Josephin结构域蛋白酶(Machado-Josephin domain proteases, MJDs)、JAB1/MPN/MOV34金属酶(JAB1/MPN/MOV34 metalloenzymes, JAMMs)、泛素C末端水解酶(ubiquitin C-terminal hydrolases, UCHs)、含泛素交互动机的新型DUB家族(motif interacting with ubiquitin-containing novel DUB family, MIUs)和带有UFM1特异性肽酶结构域的锌指蛋白酶(zinc finger with UFM1-specific peptidase domain proteases, ZUP1s)[3]。除JAMMs是金属酶外,其余去泛素化酶均为半胱氨酸蛋白酶。

最初,OTU家族基因由于在果蝇的卵子形成中发挥关键作用而被发现[4]。基于催化活性和结构特征,OTU型DUBs可以分为四个亚型:Otubains亚家族(包括OTUB1和OTUB2)、OTUD亚家族(包括OTUD1、OTUD2、OTUD3、OTUD4、OTUD5、OTUD6A、OTUD6B以及ALG13)、A20样OTUs亚家族(包括A20、OTUD7A、OTUD7B、Trabid和VCPIP1)以及OTULIN亚家族(包括OTULIN和FAM105A)[5]。作为OTU家族的一员,OTU去泛素酶1(OTU deubiquitinase 1, OTUD1)在近年来的肿瘤研究中受到广泛关注。越来越多的证据表明,OTUD1在肿瘤发展过程中可能扮演着关键角色。深入研究OTUD1的机制不仅有助于理解其在肿瘤中的作用,而且能为发展肿瘤治疗策略提供宝贵的见解。本文旨在综述OTUD1在各类恶性肿瘤中的研究进展,并探讨其作为肿瘤治疗潜在新靶点的可能性。

1 OTUD1概述

OTUD1,也被称为DUBA7或OTDC1,位于人类染色体10p12.2区域。该基因含有一个由1 446个核苷酸组成的编码区,其转录和翻译产物是一种含有481个氨基酸,分子质量为51 kU的蛋白质[6]。OTUD1蛋白由三个主要结构域构成:N端区域(氨基酸1~290),因富含丙氨酸、脯氨酸和甘氨酸而被称为APGR区域;具有催化活性的Cys320所在的OUT域(氨基酸291~446);以及位于蛋白C端的UIM结构域(氨基酸457~481)。这些结构域共同决定了OTUD1的功能[7]。研究表明,OTUD1能够切割至少六种类型的多聚泛素链,包括通过K63、K48、K6、K33、K27连接的以及M1线性多泛素链[6],其中对K63链的切割表现出显著的亲和力[7]。这些特性使OTUD1在调节蛋白稳定性和信号传导中发挥关键作用。

2 OTUD1在肿瘤中的作用

OTUD1作为一种去泛素化酶,其通过去泛素化并稳定关键蛋白或酶,参与多种常见癌症的肿瘤形成与发展过程。然而,OTUD1对癌症的作用并非一致,它不仅可以抑制某些类型的肿瘤发展,也有可能促进其他癌症的进展。为了进一步了解OTUD1在不同肿瘤中的作用及其在临床应用中的潜在意义,我们总结了OTUD1在不同肿瘤中的作用(图1,表1)。

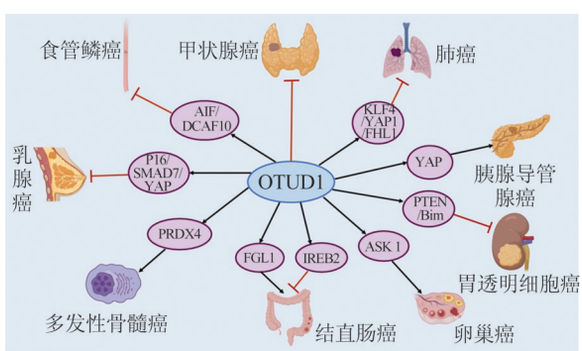


图1 OTUD1在肿瘤中的功能

2.1 OTUD1与甲状腺癌 OTUD1最初被识别为甲状腺癌的生物标志物。CARNEIRO等[8]研究发现了一种与甲状腺肿瘤细胞特异性结合的克隆单链变异片段抗体(scFv-C1),该抗体能够区分恶性肿瘤和良性病变,并且在早期肿瘤阶段表现出较高的敏感性。通过深入分析,OTUD1被确认为scFv-C1结合的靶向抗原。这一发现为甲状腺癌的诊断和预后提供了新的生物标志物,为甲状腺癌的早期诊断和治疗策略开辟了新的方向。

2.2 OTUD1与乳腺癌 截至2022年,乳腺癌已成为威胁女性健康最常见的肿瘤类型之一[26],其中化学耐药是乳腺癌治疗中面临的一个重大挑战[27]。ZHOU等[9]研究发现,在三阴性乳腺癌(triple-nega-

表 1　OTUD1 在不同肿瘤中的潜在作用机制

研究的第一作者及年份	肿瘤类型	表达水平	效果	调节途径
CARNEIRO，2014[8]	甲状腺癌	下调	－	NA
ZHOU，2023[9]	乳腺癌	下调	－	稳定 P16
ZHANG，2017[10]	乳腺癌	下调	－	稳定 SMAD7
YAO，2018[11]	乳腺癌	下调	－	稳定 YAP
DENG，2019[12]	肺腺癌	下调	－	NA
MA，2022[13]	非小细胞肺癌	下调	－	稳定 KLF4
LIU，2022[14]	非小细胞肺癌	下调	－	稳定 YAP1
ZHANG，2023[15]	肺腺癌	下调	－	稳定 FHL1
LUO，2021[16]	食管鳞癌	下调	－	稳定 AIF/DCAF10
GRATTAROLA，2021[17]	胰腺导管腺癌	上调	＋	稳定 YAP
SONG，2021[18]	结直肠癌	下调	－	稳定 IREB2
LI，2023[19]	转移性结直肠癌	上调	＋	稳定 FGL1
LIU，2022[20]	肾透明细胞癌	下调	－	稳定 PTEN
WOO，2022[21]	肾透明细胞癌	下调	－	稳定 Bim
CHEN，2024[22]	卵巢癌	上调	＋	稳定 ASK 1
VDOVIN，2022[23]	多发性骨髓瘤	上调	＋	稳定 PRDX4
FAN，2023[24]	宫颈癌/结直肠癌	下调	－	结合 AKT
PIAO，2017[25]	NA	下调	－	稳定 P53

“－”代表抑制癌症；“＋”代表促进癌症

tive breast cancer，TNBC）患者中，OTUD1 的表达水平较低，且其低表达与不良预后紧密相关。体外实验表明，OTUD1 能显著抑制乳腺癌细胞的增殖，并提高这些细胞对多柔比星（Doxorubicin，DOX）化疗的敏感性。质谱分析结果显示，OTUD1 通过调节 P16 的表达，进而影响肿瘤细胞增殖和对 DOX 化疗的敏感性。这一效应在小鼠移植瘤模型中也得到了验证。这些研究结果表明，OTUD1 通过 P16 调节的途径为治疗 TNBC 提供了一个潜在的新靶点，为提高 TNBC 患者的化疗效果提供了新的治疗策略。

转移是癌症患者死亡的主要原因，研究[28]指出，TGF-β在恶性肿瘤细胞的转移过程中发挥关键的促进作用。ZHANG 等[10]研究发现，OTUD1 通过去除 RNF12 介导的 K48 链式泛素化修饰，稳定了 TGF-β/SMAD 信号通路中的抑制因子 SMAD7，进而抑制肿瘤的转移。此外，OTUD1 还能够切割位于 SMAD7 蛋白 K220 位点上的 K33 链式泛素化修饰，从而暴露 SMAD7 的 PY 基序，并促进 SMURF2 的结合，进一步激活 TGF-β1 型受体在细胞表面的活性。在异种移植和原位小鼠癌症模型的研究中，OTUD1 的表达降低与乳腺癌的转移紧密相关。因此，这项研究不仅深化了我们对 TGF-β/SMAD7 信号通路在肿瘤转移中作用的理解，还为乳腺癌转移的治疗提供了新的方向，突显了 OTUD1 作为治疗目标的潜力。

Yes 相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）在调控器官大小、维持组织稳定和肿瘤发展中发挥关键作用[29]。YAP 通过在细胞质与细胞核之间的穿梭来决定其亚细胞定位，并赋予其活性。在细胞核中，YAP 作为转录共激活因子，促进肿瘤的形成、发展和转移[30]。YAO 等[11]研究发现，YAP 上的 K321 和 K497 位点通过 SCF^{Skp2} 复合型 E3 泛素连接酶的 K63 泛素化作用，促使 YAP 在 mRNA 水平的上调和核内高表达。OTUD1 以 Hippo 信号通路特异性的方式与 YAP 结合，并去除其 K63 型泛素链，从而作为 YAP 信号的负调节因子。在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中，经过 K63 泛素化改变的 YAP 异种移植模型表现出肿瘤形成能力的削弱，而 OTUD1 的减少则加强了肿瘤的形成，这一结果表明 OTUD1 在抑制肿瘤形成中起到了重要作用。这些发现为肿瘤治疗提供了新的治疗靶点，尤其是在针对 YAP 信号通路的干预中。

2.3　OTUD1 与肺癌　肺癌自 2020 年以来作为第二大确诊肿瘤，是引起肿瘤患者死亡的主要病因[31]。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）占所有肺癌中的 85%，是主要的病理类型。NSCLC 患者的 5 年生存率仅为 26% 左右[32]。DENG 等[12]研究表明，高表达的 OTUD1 与 NSCLC 的肺腺癌（lung adenocarcinoma，LUAD）类型存在较好的预后关联，而在肺鳞状细胞癌（lung squamous cell carcinoma，LSCC）中关系不大，提示 OTUD1 可作为 NSCLC 的潜在预后标志物。

Krüppel 样因子 4（Krüppel-like factor 4，KLF4）是一种具有锌指结构的转录因子，它参与调控细胞增殖、分化、凋亡及重编程等多个重要生理过程[33]。已有研究[34]显示，在 NSCLC 中，USP10 能够作为 KLF4 的一种特定 DUB，从而影响其功能。MA 等[13]研究进一步探讨了 OTUD1 对 KLF4 在 NSCLC 中的调控作用。结果提示，无论是在 NSCLC 组织还是细胞系中，OTUD1 的表达均明显下降。此外，通过调节 OTUD1 的表达水平，可以显著影响 NSCLC 细胞的增殖和侵袭能力。有趣的

是,OTUD1与KLF4蛋白的表达呈正相关,并且OTUD1能够稳定KLF4的表达。这些发现提示,OTUD1可能通过稳定KLF4来发挥抑制NSCLC肿瘤进展的作用。

厄洛替尼是一种EGFR酪氨酸激酶抑制剂,能够提高NSCLC患者的生存率,但其治疗效果受到耐药性的影响[35]。LIU等[14]研究发现,在NSCLC细胞中OTUD1的表达降低,而提高OTUD1的表达能增强细胞对厄洛替尼的敏感性。在作用机制上,OTUD1通过抑制YAP1蛋白的核内转运并降低其表达量,进一步调控SOX9/SPP1的活性,从而影响NSCLC细胞对厄洛替尼的耐药性。

ZHANG等[15]研究深入探讨了OTUD1在肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)进展中的作用。通过生物信息学分析结合实验验证,发现在肺癌组织和细胞系中OTUD1的表达呈现下降,且在体外及体内模型中,OTUD1能有效抑制肺癌细胞的增殖与迁移。在原发性肺癌模型中,OTUD1的敲除导致肺转移结节数量增加。从机制上看,OTUD1通过其OUT结构域去泛素化并稳定FHL1蛋白,从而抑制肿瘤的发展。此外,研究还揭示了VE-822作为OTUD1的潜在激动剂,在体外和体内均能有效抑制LUAD的增殖,为治疗LUAD提供了新的策略。此外,与USP15促进FHL1的去泛素化和稳定,进而诱导心肌肥厚的研究[36]相呼应,OTUD1/FHL1的作用机制在肺癌和非肿瘤组织如心肌细胞中表现出不同的功能,揭示了FHL1在不同疾病背景下的功能转换,这是一个引人注目的研究领域,值得进一步探索。

2.4 OTUD1与消化道肿瘤 食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)具有侵袭性高、预后差的特点[37],联合化疗是ESCC的标准治疗方案[38]。然而,化疗抵抗成为治疗ESCC的一大挑战,其中癌细胞的凋亡抵抗是导致化疗失败的主要机制之一[39]。LUO等[16]研究发现通过增强OTUD1的表达,可以促进细胞凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)的核内迁移,并激活Caspase独立的凋亡路径。OTUD1对AIF上的K244和K255赖氨酸位点进行特定的修饰:K244位点的去泛素化会导致线粒体结构损伤和氧化磷酸化作用受损,而K255位点的去泛素化则促进AIF与DNA的结合。此外,研究进一步揭示,OTUD1通过去泛素化DDB1和CUL4相关因子10(DDB1 and CUL4 associated factor 10, DCAF10),促进髓细胞白血病序列1的降解,从而触发AIF从线粒体中释放。这一发现表明,OTUD1不仅能够增强ESCC细胞的凋亡,其表达水平还与ESCC患者的预后紧密相关。进一步的研究表明,OTUD1表达的降低会增加ESCC对化疗的耐药性。因此,OTUD1作为一个关键的调节因子,在控制AIF在线粒体与细胞核之间的动态平衡及调节Caspase依赖性及非依赖性凋亡信号中发挥着核心作用,对于研究和治疗ESCC具有重要的意义。

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是一种高度侵袭性的恶性肿瘤,其对化疗的固有耐药性使PDAC的治疗面临重大挑战[40]。GRATTAROLA等[17]研究揭示了OTUD1在PDAC中的重要作用。其结果表明,通过稳定YAP蛋白的表达,OTUD1不仅促进了PDAC细胞的增长,还增强了细胞对化疗药物吉西他滨的耐药性,从而为解决PDAC治疗的耐药性问题提供了新的研究方向。然而,OTUD1对YAP蛋白的影响存在争议,其作用似乎与癌细胞的类型有着密切的关系。例如,在乳腺癌和NSCLC中,OTUD1表现出的是肿瘤抑制作用,与其在PDAC中的角色形成鲜明的对比。这种差异性强调了进一步研究的必要性,未来的研究需深入探讨OTUD1在不同癌症环境中调节YAP蛋白的机制,以期为癌症治疗提供更精准的策略。

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在全球最常见的癌症中排名第三,且是导致癌症死亡的第二大原因[31, 41]。在结直肠癌的治疗策略中,免疫治疗已成为一项关键手段[42]。SONG等[18]研究发现去泛素化酶OTUD1在调节铁代谢和增强宿主抗肿瘤免疫反应中扮演着重要角色。该研究表明,OTUD1可以通过去泛素化作用增强铁反应元件结合蛋白2的稳定性,进而促进转铁蛋白受体蛋白1介导的铁运输。这一机制不仅增加了活性氧的生成和铁依赖性细胞死亡,还促使损伤相关分子模式的释放,从而强化了宿主的免疫应答。研究还发现,OTUD1的缺失会减少对肿瘤反应性T细胞的积累,进而促进CRC的进展。这一发现为结直肠癌的免疫治疗提供了新的理解和潜在的治疗靶点。

在CRC患者中,大约有50%会发生肝脏转移[41, 43]。对于这部分患者来说,肿瘤微环境通常展现出更为显著的免疫抑制特性,导致免疫治疗效果不佳[44]。LI等[19]研究重点探讨了OTUD1在CRC肝转移中的作用。研究发现,在肝脏微环境中,与

肿瘤相关的巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs）通过激活 NF-κB/p65 转录活化上调 OTUD1，进一步增强纤维蛋白原样蛋白 1（fibrinogen-like protein 1，FGL1）的稳定性，从而促进 CRC 向肝脏的转移。此外，研究还显示高水平的 FGL1 与不良预后及免疫检查点阻断治疗效果的减弱密切相关。有趣的是，研究还发现 FDA 批准的抗菌药物苯扎溴铵能够抑制 FGL1 的分泌，从而抑制肝转移肿瘤的生长，标志着 TAM-OTUD1-FGL1 轴可能成为未来癌症免疫治疗的潜在靶点。然而，这一观点与 OTUD1 抑制结直肠癌进展的已知作用[18]相矛盾，其背后的分子机制尚不明确，需要进一步的研究来阐明。

2.5　OTUD1 与肾细胞癌　肾透明细胞癌（clear cell renal cell carcinoma，ccRCC）作为肾细胞癌中最常见的亚型，其死亡率居高不下[45]。目前，酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼是 ccRCC 的一线治疗药物，然而对舒尼替尼的耐药性问题亟待解决[46]。LIU 等[20]研究通过 TCGA 数据库分析发现，OTUD1 是 ccRCC 的保护因子，并且与患者的预后密切相关。并在细胞和动物模型中进一步验证了 OTUD1 抑制肿瘤生长的作用。此外，RNA-seq 富集分析揭示，OTUD1 能通过 PI3K-Akt 和 TNF-α/NF-κB 信号通路调节 ccRCC 的增殖。早期研究[47]已经指出，PTEN 是 AKT 和 TNF-α/NF-κB 信号通路的重要负调控因子。该研究进一步揭示了 OTUD1 与 PTEN 之间的相互作用，并通过调节 PTEN 的稳定性来增强对舒尼替尼的敏感性。实验结果还表明，与 PI3K-Akt 和 TNF-α/NF-κB 通路的抑制剂联合使用，可以显著增强治疗效果。因此，通过稳定 PTEN 来抑制 PI3K-Akt 和 TNF-α/NF-κB 信号通路，OTUD1 提高了 ccRCC 对舒尼替尼的药物敏感性，为解决临床上 ccRCC 对舒尼替尼耐药问题提出了新的治疗策略。此外，OTUD3，作为 OTUD 家族的另一个成员，也被发现调节 PTEN 的稳定性并抑制肿瘤的发生[48]，这表明 OTUD1 和 OTUD3 可能与 PTEN 有相似的结合位点，为未来的研究提供了新的方向。

有研究[49]表明，褪黑激素通过促使促凋亡因子 Bim 的增加发挥抑制肿瘤的作用，但其具体机制尚未明确。WOO 等[21]的研究进一步揭示了褪黑素可能通过增强 Sp1 蛋白的表达来发挥作用，而 Sp1 能直接结合到 OTUD1 的启动子上，从而推动 OTUD1 表达的增加。OTUD1 通过与 Bim 的 K3 位点结合，有助于其稳定和表达。实验结果显示，在体外和体内模型中，褪黑激素诱导的癌细胞凋亡与 OTUD1 表达的上调密切相关。此外，ccRCC 患者中 Bim 的表达水平与 OTUD1 水平相关联。这项研究加深了我们对褪黑激素通过调节 OTUD1 增强 Bim 表达，从而促进癌细胞凋亡的理解，为肿瘤治疗研究提供了新的方向。同时，去泛素化酶 USP27X 通过抑制 Bim 的泛素化作用，增强了 Bim 的稳定性，并进一步诱导细胞凋亡，提升了抗癌药物的敏感性。然而，褪黑激素并不影响 USP27X 的表达，揭示了在调节 Bim 稳定性和癌症治疗中，不同去泛素化酶与褪黑激素的作用机制存在显著差异。这一发现为理解褪黑激素在癌症治疗中的复杂作用提供了新的视角。

2.6　OTUD1 与卵巢癌　卵巢癌是全球女性中第五大致命癌症类型，由于早期阶段缺乏明显的症状，大多数患者在被诊断时已发展至晚期[31]。CHEN 等[22]研究深入探讨了 Aggresome 蛋白在卵巢癌发展中的作用，特别是 OTUD1 蛋白在卵巢癌干细胞（ovarian cancer stem cell，OCSC）中的关键功能。研究发现，OTUD1 蛋白水平的升高促进了以 OTUD1 为基础的细胞质 Aggresome 的形成，该过程主要由 OTUD1 的 N-末端区域短肽介导。这类基于 OTUD1 的 Aggresome 能够招募 ASK1 蛋白，并在非依赖去泛素化酶的方式下稳定 ASK1，从而激活 JNK 信号通路以维持 OCSC 的特性。此外，研究还发现通过破坏基于 OTUD1 的 Aggresome 或使用 FDA 批准的 MKK7 抑制剂伊曲替尼等药物，可以有效降低 OTUD1 高表达的卵巢癌细胞中 OCSC 的特性。总之，上述研究不仅揭示了 Aggresome 蛋白在卵巢癌中的关键作用，还指出了基于 OTUD1 的 Aggresome 为治疗靶点的潜力，为 OTUD1 高表达的卵巢癌患者提出了新的治疗策略。

2.7　OTUD1 与血液肿瘤　多发性骨髓瘤是血液系统中第二大常见的肿瘤，其特征为恶性浆细胞大量产生免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）[26]。VDOVIN 等[23]研究发现，在多发性骨髓瘤中，OTUD1 对调节性 Ig 分子的产生以及增强对蛋白酶体抑制剂的敏感性方面起着关键作用。通过 CRISPR 筛选技术和蛋白质组学分析，发现 OTUD1 是控制 Ig 合成和肿瘤负荷的关键因子。深入的研究揭示 OTUD1 通过去泛素化过氧化物酶 4，阻止其在内质网中的相关降解，从而促进 Ig 的产生，并加强了

多发性骨髓瘤对蛋白酶体抑制剂的响应。

2.8 OTUD1与其他肿瘤 丝氨酸/苏氨酸激酶1(serine/threonine kinase 1,Akt1)的过度活化是肿瘤发生的常见原因之一[50]。因此,抑制Akt通路被认为是癌症治疗的一种潜在策略。FAN等[24]研究发现OTUD1中,N端固有无序区的含有36个氨基酸长的肽段(OUN-36)在OTUD1与Akt之间的相互作用中起到关键作用。OUN-36通过结合Akt的PH结构域并封锁其PIP3结合位点,从而抑制肿瘤生长。研究进一步显示,OTUD1融合蛋白OUN-36能阻止Akt的膜定位并显著降低其磷酸化水平,从而有效抑制宫颈癌细胞的增殖。这项研究不仅增进了我们对癌症环境下Akt依赖性生物学的理解,而且指出OTUD1多肽及其融合蛋白有望成为治疗肿瘤的有效药物。

P53是一种关键的肿瘤抑制蛋白,负责保持基因组的完整性并阻止细胞恶化[51]。与P53相关的多种DUB能够抵消和打断P53的泛素化,这些DUB通过直接或间接作用调节P53的活性[52]。PIAO等[25]研究深入探讨了OTUD1与抑癌基因P53之间的相互作用,发现OTUD1通过去除P53上的K48链泛素化修饰来增强P53的稳定性。值得注意的是,OTUD1的泛素相互作用基序缺失突变体相比于野生型表现出更强的P53稳定作用,而C320基序的突变则削弱了其去泛素化P53的能力。此外,OTUD1还调节了P53的靶基因的表达(如P21和MDM2),并通过这一机制调控细胞周期及促进细胞凋亡来抑制细胞增殖。这些发现不仅为我们理解OTUD1在肿瘤抑制中的作用提供了新的视角,也为未来的癌症研究及治疗策略的发展开辟了新的路径。

3 小结与展望

OTUD1与多种底物之间的相互作用可能通过调节细胞反应来影响广泛的信号传导途径。其去泛素化酶活性控制着细胞内多种病理与生理过程。已有研究表明,OTUD1在调节细胞增殖、侵袭迁移、细胞死亡及耐药性方面扮演着重要角色,并在细胞免疫与细胞干性方面发挥关键作用。然而,OTUD1在肿瘤发展中的作用极为复杂,它在不同的生物学背景下可能表现出促癌与抑癌的双重性质。因此,除了研究OTUD1在肿瘤进展中所调节的底物和信号通路外,深入探索调节OTUD1活性的上游因子也显得尤为重要,从而为今后针对OTUD1的药物开发提供肿瘤治疗潜在的有效策略。

参考文献

[1] ZHENG N, SHABEK N. Ubiquitin ligases: Structure, function, and regulation [J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86: 129-157.

[2] KWON Y T, CIECHANOVER A. The ubiquitin code in the ubiquitin-proteasome system and autophagy [J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(11): 873-886.

[3] CLAGUE M J, URBÉ S, KOMANDER D. Breaking the chains: Deubiquitylating enzyme specificity begets function [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(6): 338-352.

[4] MAKAROVA K S, ARAVIND L, KOONIN E V. A novel superfamily of predicted cysteine proteases from eukaryotes, viruses and Chlamydia pneumoniae [J]. Trends Biochem Sci, 2000, 25(2): 50-52.

[5] DU J, FU L, SUI Y, et al. The function and regulation of OTU deubiquitinases [J]. Front Med, 2020, 14(5): 542-563.

[6] OIKAWA D, SHIMIZU K, TOKUNAGA F. Pleiotropic roles of a KEAP1-associated deubiquitinase, OTUD1 [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(2):350.

[7] MEVISSEN 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.

[8] CARNEIRO A P, REIS C F, MORARI E C, et al. A putative OTU domain-containing protein 1 deubiquitinating enzyme is differentially expressed in thyroid cancer and identifies less-aggressive tumours [J]. Br J Cancer, 2014, 111(3): 551-558.

[9] ZHOU T, WU Y, QIAN D, et al. OTUD1 chemosensitizes triple-negative breast cancer to doxorubicin by modulating P16 expression [J]. Pathol Res Pract, 2023, 247: 154571.

[10] ZHANG Z, FAN Y, XIE F, et al. Breast cancer metastasis suppressor OTUD1 deubiquitinates SMAD7 [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 2116.

[11] YAO F, ZHOU Z, KIM J, et al. SKP2- and OTUD1-regulated non-proteolytic ubiquitination of YAP promotes YAP nuclear localization and activity [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2269.

[12] DENG J, HOU G, FANG Z, et al. Distinct expression and prognostic value of OTU domain-containing proteins in non-small-cell lung cancer [J]. Oncol Lett, 2019, 18(5): 5417-5427.

[13] MA X, WANG L, SHI G, et al. The deubiquitinase OTUD1 inhibits non-small cell lung cancer progression

by deubiquitinating and stabilizing KLF4 [J]. Thorac Cancer, 2022, 13(5): 761-770.
[14] LIU H, ZHONG L, LU Y, et al. Deubiquitylase OTUD1 confers Erlotinib sensitivity in non-small cell lung cancer through inhibition of nuclear translocation of YAP1 [J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 403.
[15] ZHANG Q, LI J, CHEN Z, et al. VE-822 upregulates the deubiquitinase OTUD1 to stabilize FHL1 to inhibit the progression of lung adenocarcinoma [J]. Cell Oncol (Dordr), 2023, 46(4): 1001-1014.
[16] LUO Q, WU X, ZHAO P, et al. OTUD1 activates caspase-independent and caspase-dependent apoptosis by promoting AIF nuclear translocation and MCL1 degradation [J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(8): 2002874.
[17] GRATTAROLA M, CUCCI M A, ROETTO A, et al. Post-translational down-regulation of Nrf2 and YAP proteins, by targeting deubiquitinases, reduces growth and chemoresistance in pancreatic cancer cells [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 174: 202-210.
[18] SONG J, LIU T, YIN Y, et al. The deubiquitinase OTUD1 enhances iron transport and potentiates host antitumor immunity[J]. EMBO Rep, 2021, 22(2): e51162.
[19] LI J J, WANG J H, TIAN T, et al. The liver microenvironment orchestrates FGL1-mediated immune escape and progression of metastatic colorectal cancer [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6690.
[20] LIU W, YAN B, YU H, et al. OTUD1 stabilizes PTEN to inhibit the PI3K/AKT and TNF-alpha/NF-kappaB signaling pathways and sensitize ccRCC to TKIs [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(4): 1401-1414.
[21] WOO S M, SEO S U, MIN K J, et al. Melatonin induces apoptotic cell death through Bim stabilization by Sp1-mediated OTUD1 upregulation [J]. J Pineal Res, 2022, 72(1): e12781.
[22] CHEN Y, QIANG Y, FAN J, et al. Aggresome formation promotes ASK1/JNK signaling activation and stemness maintenance in ovarian cancer [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1321.
[23] VDOVIN A, JELINEK T, ZIHALA D, et al. The deubiquitinase OTUD1 regulates immunoglobulin production and proteasome inhibitor sensitivity in multiple myeloma [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6820.
[24] FAN G, WANG F, CHEN Y, et al. The deubiquitinase OTUD1 noncanonically suppresses Akt activation through its N-terminal intrinsically disordered region [J]. Cell Rep, 2023, 42(1): 111916.
[25] PIAO S, PEI H Z, HUANG B, et al. Ovarian tumor domain-containing protein 1 deubiquitinates and stabilizes p53 [J]. Cell Signal, 2017, 33: 22-29.
[26] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
[27] NOLAN E, LINDEMAN G J, VISVADER J E. Deciphering breast cancer: From biology to the clinic [J]. Cell, 2023, 186(8): 1708-1728.
[28] GERSTBERGER S, JIANG Q, GANESH K. Metastasis [J]. Cell, 2023, 186(8): 1564-1579.
[29] YU F X, ZHAO B, GUAN K L. Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer [J]. Cell, 2015, 163(4): 811-828.
[30] WANG L, CHOI K, SU T, et al. Multiphase coalescence mediates Hippo pathway activation [J]. Cell, 2022, 185(23): 4376-4393. e18.
[31] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
[32] HERBST R S, MORGENSZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. Nature, 2018, 553(7689): 446-454.
[33] TETREAULT M P, YANG Y, KATZ J P. Kruppel-like factors in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(10): 701-713.
[34] WANG X, XIA S, LI H, et al. The deubiquitinase USP10 regulates KLF4 stability and suppresses lung tumorigenesis[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(6): 1747-1764.
[35] SHEPHERD F A, RODRIGUES PEREIRA J, CIULEANU T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353: 123-132.
[36] ISUMI Y, HIRATA T, SAITOH H, et al. Transgenic overexpression of USP15 in the heart induces cardiac remodeling in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 405(2): 216-221.
[37] UHLENHOPP D J, THEN E O, SUNKARA T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: Update in global trends, etiology and risk factors [J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6): 1010-1021.
[38] SCHWEIGERT M, DUBECZ A, STEIN H J. Oesophageal cancer - An overview [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(4): 230-244.
[39] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
[40] GROSSBERG A J, CHU L C, DEIG C R, et al. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(5): 375-403.
[41] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: A review [J]. JAMA, 2021, 325(7): 669-685.

（下转第 1184 页）