

## USP14 与妇科恶性肿瘤研究进展

李彤, 唐菁, 李楚姣, 叶喜阳\*

暨南大学第二临床医学院 深圳

**【摘要】**常见的妇科恶性肿瘤包括宫颈癌、子宫内膜癌及卵巢癌, 无论哪种肿瘤都对女性身心健康造成了极大的危害, 且每年的发病率都有上升趋势。明确肿瘤的发病机制, 探索与肿瘤发生、发展甚至预后相关的生物靶标, 对于恶性肿瘤的认识与治疗有着重要的意义。泛素化特异性蛋白酶 14(ubiquitin-specific protease14, USP14) 的生物学作用涉及到细胞周期、细胞凋亡、信号传导等多个方面。其通过调控泛素-蛋白质降解途径, 影响细胞内许多蛋白质的稳定性和代谢。USP14 被证明与许多恶性肿瘤发生、发展有密切关系, 是恶性肿瘤发展、治疗与转归的新生物靶标。本文旨在介绍 USP14 在常见妇科恶性肿瘤中的研究现状、发生机制及其在肿瘤化疗耐药中的作用。

**【关键词】**泛素化特异性蛋白酶 14; 妇科; 恶性肿瘤

**【收稿日期】**2023 年 11 月 20 日 **【出刊日期】**2023 年 12 月 19 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230356

### Research progress on USP14 and gynecological malignant tumors

Tong Li, Jing Tang, Chujiao Li, Xiyang Ye\*

Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen

**【Abstract】**The common gynecological malignancies include cervical cancer, endometrial cancer and ovarian cancer, which have caused great harm to women's physical and mental health, and the annual incidence rate has an upward trend. Clarifying the pathogenesis of tumors and exploring biological targets related to tumor occurrence, development, and even prognosis are of great significance for the understanding and treatment of malignant tumors. The biological effects of ubiquitin specific protease 14 (USP14) involve multiple aspects such as cell cycle, apoptosis, and signal transduction. It affects the stability and metabolism of many proteins in cells by regulating the ubiquitin protein degradation pathway. USP14 has been proven to be closely related to the occurrence and development of many malignant tumors, and is a new biological target for the development, treatment, and prognosis of malignant tumors. This article aims to introduce the current research status, pathogenesis, and role of USP14 in common gynecological malignant tumors in tumor chemotherapy resistance.

**【Keywords】**Ubiquitin- specific protease14; Gynecology; Malignant tumors

目前, 人类基因组中大概编码了 98 种去泛素化酶 (DUB), 其主要功能是去除或剪切蛋白上的泛素分子。而泛素是一个小蛋白, 可以附着在其他蛋白质上, 通过调控这些蛋白的稳定性、活性以及相互作用, 参与了细胞内的许多重要生物学过程。根据去泛素化酶活性部位的不同, 可以分为 6 类。其中, 结构、功能研究最为深入, 小分子抑制剂报导最多的是泛素特异性蛋白酶家族 (ubiquitin-specific proteases, USPs), 有超过 50 位成员。泛素化特异性蛋白酶 14 (ubiquitin-

specific protease14, USP14) 是泛素特异性蛋白酶家族 (ubiquitin-specific proteases, USPs) 的成员之一, 是一个由多个结构域组成的蛋白质, 包括泛素结合结构域和蛋白酶活性结构域, 可与 26S 蛋白酶体相互作用, 并解离靶蛋白质上的泛素标签, 参与调节多种信号通路<sup>[1]</sup>。USP14 的生物学作用涉及细胞周期、细胞凋亡、信号传导等多个方面, 其通过调控泛素-蛋白质降解途径, 影响细胞内许多蛋白质的稳定性和代谢。USP14 的遗传和药理学失活可以抑制癌细胞的增殖、诱导细

第一作者简介: 李彤 (1998-) 女, 汉族, 暨南大学第二临床医学院硕士研究生在读, 研究方向: 妇科。

\*通讯作者: 叶喜阳

胞周期停滞并引发细胞凋亡<sup>[2,3]</sup>。进而在肿瘤的发生发展、炎症以及神经系统功能疾病等中发挥作用<sup>[4]</sup>。目前 USP14 在许多恶性肿瘤研究中被认为是有效的临床诊断及预后标志物之一,也是潜在的治疗靶点。例如 Sha 等人<sup>[5]</sup>用免疫组化方法检测证明了 USP14 在食管鳞状细胞癌中表达水平高于邻近组织,且使用 b-AP15 (一种 USP14 抑制剂)后,食管鳞状细胞癌细胞受到抑制。Huang 等人<sup>[6]</sup>用免疫组化方法及 PCR 方法发现 USP14 在肝癌组织细胞中的表达量显著高于癌旁非癌组织及正常肝细胞组织,并发现 USP14 通过增加肝癌细胞增殖、改变细胞周期和减少细胞凋亡来促进肝癌发展。这些结果表明 USP14 可能成为预防和对抗这些恶性肿瘤的新治疗靶点。Wu 等人<sup>[7]</sup>发现 USP14 在非小细胞肺癌中表达上调,特别是在腺癌细胞中,还发现过高的 USP14 表达量与肺癌患者的总生存率短有关。

### 1 USP14 与卵巢癌

卵巢癌是严重威胁妇女健康的恶性肿瘤之一,发病率在女性生殖系统恶性肿瘤中居第 3 位,而病死率居首,有着早期难以发现、后期难以治疗、治疗后易复发的特点。关于 USP14 和卵巢癌的关系的研究还相对较少,但已有一些实验和临床研究显示,USP14 的异常表达可能与卵巢癌的发生和生长有关。

Wang 等人<sup>[8]</sup>的研究结果表明,USP14 可能在卵巢癌(EOC)中起着促进肿瘤生长和抑制细胞凋亡的作用。通过使用 Western blot 和免疫组化方法,他们发现,在卵巢上皮性恶性肿瘤组织中 USP14 的表达水平明显升高,并且 USP14 的表达与 Ki-67 (一种细胞增殖标志物)呈正相关。此外,研究还显示,USP14 的高表达与卵巢癌的肿瘤分级、临床分期和淋巴转移相关,并且与患者的总生存期和预后不良相关。进一步的研究表明,通过 shRNA 下调 USP14 的表达可以延缓卵巢癌细胞的增殖并诱导细胞凋亡。这意味着 USP14 可能作为卵巢癌的治疗靶点,通过抑制其功能可以达到抑制肿瘤生长和促进细胞凋亡的效果。

Yang 等人<sup>[9]</sup>的研究结果表明,在卵巢癌组织中,泛素-蛋白酶体系统的活动增强,并且泛素-蛋白酶体系统中的成分 USP2、USP14 和 UBE4A 的表达升高。通过使用 RFDD-PCR 技术,研究人员发现 USP2、USP14 和 UBE4A 在卵巢癌组织中的过表达。通过半定量 RT-PCR 和免疫组织化学方法,研究人员进一步证实了 USP2、USP14 和 UBE4A 蛋白的上调现象存在于卵巢癌组织细胞内。这些发现提示泛素-蛋白酶体系统在卵巢癌组织中的活动水平增强,且 USP2、USP14 和

UBE4A 的上调可能与肿瘤的发生机制有关。泛素-蛋白酶体系统是一种重要的蛋白质降解途径,它能够调控细胞内的蛋白质稳态,并且参与细胞周期、细胞凋亡等多个细胞生理活动。因此,泛素-蛋白酶体系统的活动增强可能导致卵巢癌细胞中异常的蛋白质降解和稳态调控,并进一步促进肿瘤的发生和发展。

Jing Ji 等人<sup>[10]</sup>的研究发现,USP14 通过与 BACH1 的相互作用和去泛素化,影响血红素代谢并促进卵巢癌细胞的侵袭。具体来说,USP14 可能调节 BACH1 的稳定性和活性,从而影响其对基因转录的调控,进而影响卵巢癌细胞的侵袭能力。此外,Luo 等人<sup>[11]</sup>的研究发现,USP14 的抑制作用能够导致 Cx32 (一种蛋白质)的内化,进而调节卵巢癌细胞对顺铂的耐药性。顺铂是一种常用的卵巢癌化疗药物,而药物耐药性是化疗失败的主要原因之一。因此,USP14 可能在卵巢癌的发病机制中起着重要的作用。它参与了血红素代谢的调节、卵巢癌细胞侵袭的促进以及顺铂耐药性的调控。这些结果表明,USP14 可能成为治疗卵巢癌的潜在靶点。进一步研究 USP14 的分子机制对于深入了解卵巢癌的发展和治疗具有重要意义。此外,USP14 还可能作为监测卵巢癌治疗顺铂耐药发展的标志物。通过检测 USP14 的表达水平和功能状态,可以评估卵巢癌细胞对顺铂的耐药性以及预测治疗效果。因此,研究 USP14 在卵巢癌中的作用机制对于指导治疗和提供预后评估具有重要意义。

### 2 USP14 与子宫内膜癌

子宫内膜癌(endometrial carcinoma)是女性生殖道中常见的恶性肿瘤之一,2010—2015 年其死亡率每年约上升 2%<sup>[12]</sup>。在中国,子宫内膜癌在女性生殖系统恶性肿瘤中排名第二,在发达国家中排名第一。Vogel 等人<sup>[13]</sup>的研究表明,在最终复发的子宫内膜腺癌诊断患者中,USP14 过度表达。研究人员评估了 31 名子宫内膜癌患者样本中 USP14 和 Ki67 之间的关系。具体来说,研究人员确定了每位患者 USP14 弱(低强度)和强(高强度)染色区域中 Ki67 染色细胞的数量。研究结果显示,与 USP14 染色强度较弱的区域相比,USP14 染色强度较强的区域中的 Ki67 染色细胞数量多出了两倍以上。这表明,USP14 表达水平的增加可能与肿瘤细胞的增殖和侵袭性有关。高度增殖的恶性细胞在肿瘤的侵袭和生长中起着重要作用。Ki67 是一个细胞增殖标记物,其表达水平可用来评估细胞增殖的活性。这项研究结果表明,USP14 的过度表达可能与肿瘤细胞的增殖过程密切相关,并且与体内肿瘤的侵

袭性有关。上述研究揭示了 USP14 在子宫内膜癌中的潜在作用。它可能参与调节肿瘤细胞的增殖和侵袭性, 进一步促进肿瘤的发展和复发。这些发现为理解子宫内膜癌的发病机制提供了新的线索, 有助于寻找新的治疗靶点和开发更有效的治疗策略。进一步的研究可以更好地探索 USP14 在子宫内膜癌中的功能及其潜在的临床应用。Zhang 等<sup>[14]</sup>研究发现, USP14 在子宫内膜癌中发挥着促进细胞迁移和增加生存活力的作用。这意味着 USP14 可能在子宫内膜癌的发展和转移过程中起着重要的作用。该研究还发现, 使用 USP14 抑制剂可以降低子宫内膜癌细胞的生存活力。这暗示着抑制 USP14 可能是一种潜在的治疗策略, 可以减少子宫内膜癌的恶性程度和转移风险。研究为进一步了解子宫内膜癌的发展机制以及可能的治疗策略提供了重要的启示。进一步的研究可能有助于揭示 USP14 在子宫内膜癌中的关键作用, 并为子宫内膜癌的诊断和治疗提供新的依据。

### 3 USP14 与子宫颈瘤

子宫颈瘤是妇科最常见三大恶性肿瘤之一, 发病率居女性生殖系统恶性肿瘤第 2 位, 位列女性癌症第 4 位。根据世界卫生组织 (WHO) 的数据, 2020 年全球报告新发子宫颈瘤约 60.4 万例, 占女性总体癌症的 6.5%, 发病率为 15.6/10 万; 死亡人数 34.2 万例, 死亡率居女性癌症第 4 位。根据最近的研究, E3 泛素连接酶 MDM2 (鼠双微体 2) 被确认为宫颈癌的新型治疗靶点<sup>[15]</sup>, 并且泛素蛋白酶体系 (UPS) 参与了 MDM2 的降解过程<sup>[16,17]</sup>。USP14 是去泛素化酶, 可以通过抑制泛素化蛋白的链修剪和降解来发挥作用<sup>[18]</sup>。Liu 等<sup>[19]</sup>研究发现, IU1 是一种选择性药理抑制剂, 能够抑制 USP14 的活性。IU1 的应用可以显著降低 MDM2 的表达, 并且阻断了宫颈癌细胞从 G0 / G1 期到 S 期的转变。这表明 IU1 可以减缓细胞的生长, 并诱导宫颈癌细胞的凋亡。此外, IU1 同时作用于 UPS 和自噬系统, 抑制了肿瘤细胞的增殖, 并促进了宫颈癌细胞的凋亡。这意味着 IU1 可能具有潜力作为治疗宫颈癌的新型药物。总之, 研究结果表明, 选择性去泛素化酶 USP14 抑制剂 IU1 可能是治疗宫颈癌的潜在药物, 可以通过抑制 MDM2 的表达和调控细胞周期来影响宫颈癌细胞的生长和凋亡, 为宫颈癌的治疗提供了新的方向。

### 4 总结与展望

妇科恶性肿瘤对女性身心健康带来了巨大的影响、严重的危害。USP14 作为泛素特异性蛋白酶家族

(ubiquitin-specific proteases, USPs) 的成员之一, 参与调节多种信号通路, 在肿瘤的发生发展、炎症以及神经系统功能疾病等中发挥作用。许多实验都证明了 USP14 在恶性肿瘤中高表达, 且影响着临床上化疗药物的敏感性, 与妇科恶性肿瘤发生发展有着密切关系。但是 USP14 在恶性肿瘤中的作用并未完全被阐明, 希望有更多研究能更深地探索 USP14 的作用机制。IU1、b-AP15 等被证明可以特异性抑制 USP14, 希望今后在妇科恶性肿瘤中的治疗思路中也可以有新的突破, 新的启发。USP14 有望日后成为探究恶性肿瘤发展转归、治疗方案上的生物靶点。

### 参考文献

- [1] Kim, H.T. and A.L. Goldberg, UBL domain of Usp14 and other proteins stimulates proteasome activities and protein degradation in cells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2018,115(50):E11642 -E11650.
- [2] Liao Y, Xia X, Liu N, Cai J, Guo Z, Li Y, Jiang L, Dou QP, Tang D, Huang H, Liu J. Growth arrest and apoptosis induction in androgen receptor-positive human breast cancer cells by inhibition of USP14-mediated androgen receptor deubiquitination[J]. Oncogene, 2018 ,37(14):1896 -1910.
- [3] Liao Y, Liu N, Hua X, Cai J, Xia X, Wang X, Huang H, Liu J. Proteasome-associated deubiquitinase ubiquitin-specific protease 14 regulates prostate cancer proliferation by deubiquitinating and stabilizing androgen receptor[J]. Cell Death Dis, 2017 ,8(2):e2585.
- [4] 杜雪花, 张晓东. USP14 及其抑制剂调控肿瘤的发生与发展[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021,37(10): 1297 -1304.
- [5] Sha B, Chen X, Wu H, Li M, Shi J, Wang L, Liu X, Chen P, Hu T, Li P. Deubiquitylatinase inhibitor b-AP15 induces c-Myc-Noxa-mediated apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Apoptosis, 2019 ,24(9-10):826-836.
- [6] Huang G, Li L, Zhou W. USP14 activation promotes tumor progression in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2015,34(6):2917-2924.
- [7] Wu N, Liu C, Bai C, Han YP, Cho WC, Li Q. Over-expression of deubiquitinating enzyme USP14 in lung

- adenocarcinoma promotes proliferation through the accumulation of  $\beta$ -catenin[J]. *Int J Mol Sci*, 2013 ,14(6): 10749-10760.
- [8] Wang Y, Wang J, Zhong J, et al. Ubiquitin-specific protease 14 (USP14) regulates cellular proliferation and apoptosis in epithelial ovarian cancer[J]. *Med Oncol*, 2015 ,32(1):379.
- [9] Yang Y, Hou JQ, Qu LY, et al. [Differential expression of USP2, USP14 and UBE4A between ovarian serous cystadenocarcinoma and adjacent normal tissues][J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2007 ,23(6):504-506.
- [10] Ji J, Lv J, Lv M, et al. USP14 regulates heme metabolism and ovarian cancer invasion through BACH1 deubiquitination and stabilization[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023 ,667:186-193.
- [11] Luo H, Wang X, Ge H, et al. Inhibition of ubiquitin-specific protease 14 promotes connexin 32 internalization and counteracts cisplatin cytotoxicity in human ovarian cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2019 ,42(3):1237-1247.
- [12] Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA: a cancer journal for clinicians, 2019. 69(1): p. 7-34.
- [13] Vogel RI, Pulver T, Heilmann W, et al. USP14 is a predictor of recurrence in endometrial cancer and a molecular target for endometrial cancer treatment[J]. *Oncotarget*, 2016 , 7(21): 30962-30976.
- [14] 苏英杰,曾凯,赵越,等. USP14 全长及截短表达质粒构建及其在子宫内膜癌中功能的初探[J]. *解剖科学进展*, 2021,27(4):385-388,392.
- [15] Gupta A, Shah K, Oza MJ, et al. Reactivation of p53 gene by MDM2 inhibitors: A novel therapy for cancer treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019 ,109:484-492.
- [16] Lee G, Oh TI, Um KB, et al. Small-molecule inhibitors of USP7 induce apoptosis through oxidative and endoplasmic reticulum stress in cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016 ,470(1):181-186.
- [17] Zhang W, Sartori MA, Makhnevych T, et al. Generation and Validation of Intracellular Ubiquitin Variant Inhibitors for USP7 and USP10[J]. *J Mol Biol*,2017 ,429(22):3546-3560.
- [18] Lee BH, Lee MJ, Park S, et al. Enhancement of proteasome activity by a small-molecule inhibitor of USP14[J]. *Nature*, 2010 ,467(7312):179-184.
- [19] Xu L, Wang J, Yuan X, et al. IU1 suppresses proliferation of cervical cancer cells through MDM2 degradation[J]. *Int J Biol Sci*, 2020,16(15):2951-2963.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

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



OPEN ACCESS