

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.09.009  
文章编号: 1005-8982 (2026) 09-0057-08

综述

## 泛素特异性蛋白酶5的生物学作用 及其在肿瘤中的研究进展\*

李俊澍, 詹辉, 王海峰, 王剑松

(昆明医科大学第二附属医院 泌尿外科, 云南 昆明 650101)

**摘要:** 泛素特异性蛋白酶5(USP5)作为去泛素化酶家族核心成员,通过水解未锚定多聚泛素链调控靶蛋白稳定性,在肿瘤发生、发展中发挥多重致癌作用。该文详细阐述了USP5的结构与生物学功能。USP5是一种含835个氨基酸残基的多结构域酶,其具有锌指结构域(ZnF-UBP)、UBP结构域及两个泛素相关结构域。USP5在维持蛋白质稳定性、参与肿瘤发生信号通路传导、发挥胞外生物学作用,以及调节肿瘤细胞周期、凋亡和代谢重编程等具有重要生物学功能。在肿瘤研究进展上,USP5在多种肿瘤中作为潜在的诊断标志物、治疗靶点和预后评估生物标志物展现出重要意义,虽然相关抑制剂及调节其表达或活性的策略在癌症治疗中取得一定成果,但仍需深入研究以克服局限性。未来可以开展大量临床研究,深入分析、整合分子机制,为肿瘤的诊断治疗和预后评估等提供新的视角和方向。

**关键词:** 泛素特异性蛋白酶5; 作用机制; 诊断标志物; 治疗靶点; 预后评估

**中图分类号:** R730.2

**文献标识码:** A

## The biological role of ubiquitin specific protease 5 and its research progress in tumor\*

Li Jun-shu, Zhan Hui, Wang Hai-feng, Wang Jian-song

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University,  
Kunming, Yunnan 650101, China)

**Abstract:** Ubiquitin-specific protease 5 (USP5), also known as isopeptidase T (IsoT), functions as a key member of the deubiquitinating enzyme family. It regulates target protein stability by hydrolyzing unanchored polyubiquitin chains and plays multiple oncogenic roles in tumorigenesis and progression. This article elaborates on the structure and biological functions of USP5. USP5 is a multi-domain enzyme composed of 835 amino acid residues, featuring a zinc finger ubiquitin-specific protease domain (ZnF-UBP), a UB domain, and two ubiquitin-associated domains. It plays crucial biological roles in maintaining protein stability, participating in tumor-related signaling pathways, exerting extracellular biological effects, and regulating tumor cell cycle, apoptosis, and metabolic reprogramming. In terms of advances in tumor research, USP5 has demonstrated significant potential as a diagnostic marker, therapeutic target, and prognostic biomarker in various cancers. Although certain achievements have been made in cancer therapy through related inhibitors and strategies that regulate USP5 expression or activity, further studies are still needed to overcome existing limitations. Future comprehensive clinical investigations and in-depth analysis and integration of molecular mechanisms will provide new perspectives and directions for tumor diagnosis, treatment, and prognosis evaluation.

收稿日期: 2025-11-04

\* 基金项目: 国家自然科学基金(82060464; 82260609)

[通信作者] 王剑松, E-mail: wangjiansong@kmmu.edu.cn

**Keywords:** ubiquitin - specific protease 5; mechanism of action; diagnostic markers; therapeutic targets; prognostic assessment

蛋白质调控网络(涉及蛋白质相互作用、活性及降解)主要受翻译后修饰和蛋白酶体介导的降解途径调控,其中泛素化修饰发挥着核心作用<sup>[1]</sup>。去泛素化酶通过水解泛素链或移除泛素样修饰物,可逆转上述泛素化信号,对维持细胞稳态至关重要<sup>[2]</sup>。泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific protease, USP)作为最大的去泛素化酶家族,其成员能够通过作用于多种底物蛋白,从而广泛参与细胞功能的调控<sup>[3-4]</sup>。泛素特异性蛋白酶 5(ubiquitin-specific protease 5, USP5),属于 USP 家族成员。该酶能够特异性水解由 G76-K48 异肽键连接的多聚泛素链,其作用机制为顺序外切,且偏好从底物蛋白连接的近端(即带有游离羧基末端)的泛素单体开始水解<sup>[5]</sup>。USP5 在人体多种组织中广泛表达,研究表明其参与肝癌、膀胱癌、鼻咽癌、结直肠癌、子宫内膜癌及乳腺癌等多种恶性肿瘤的进展。近年来,随着研究的深入,USP5 的生物学功能及其分子调控机制正逐步阐明。

本文旨在系统综述泛素特异性蛋白酶 5 在蛋白质结构、生物学功能及临床意义方面的最新研究进展,并总结靶向 USP5 干预相关疾病(尤其是恶性肿瘤)的治疗策略。文中着重探讨了 USP5 作为潜在的肿瘤诊断标志物、治疗靶点及预后评估指标的转化医学价值,以期对相关领域的研究与药物开发提供参考。

## 1 USP5 的结构

USP5 属于去泛素化酶 C19 家族,即 USP 家族<sup>[6]</sup>。该家族是人体内最大的去泛素化酶家族,其成员(如 USP1、USP2、USP5、USP7、USP10 等)通过去泛素化作用广泛参与细胞生理与病理过程的调控<sup>[7]</sup>。USP5 是一种由 835 个氨基酸残基组成的多结构域蛋白酶,能够水解细胞内未锚定的多聚泛素链,从而介导泛素分子的循环利用<sup>[8]</sup>。

USP5 包含 4 个主要的泛素结合结构域,按序列顺序依次为:位于 N 端的隐蔽型锌指泛素结合结构域(Zinc finger ubiquitin-binding domain, ZnF UBP, 残基 1-156),其与催化核心紧密结合,对维持酶活性至关重要;负责底物识别的 ZnF UBP(残基 163-

291);构成催化活性中心的泛素特异性蛋白酶结构域;以及位于 C 端的两个功能尚未完全阐明的泛素相关结构域(ubiquitin-associated domain, UBA)。研究表明,其 UBA 结构域可结合线性和 K48 连接型多聚泛素链,而 ZnF UBP 结构域则决定了酶对特定泛素链的靶向性<sup>[8-9]</sup>。

## 2 USP5 在肿瘤发生、发展中的作用机制

### 2.1 USP5 的生物学功能

USP5 具有强大的去泛素化酶活性,其核心分子机制是通过特异性水解靶蛋白上的泛素链,从而阻断其经由蛋白酶体途径的降解<sup>[6]</sup>。在细胞生物学功能层面,USP5 广泛参与并调控多个关键生理与病理进程:首先,它是维持基因组完整性的关键调控因子,通过去泛素化并稳定 DNA 双链断裂修复相关蛋白,促进损伤后的细胞周期调控与修复基因转录<sup>[10-11]</sup>;其次,USP5 参与调控蛋白质稳态,通过调节未折叠蛋白反应<sup>[10]</sup>及抑制心肌细胞中蛋白质聚集体的积累来维持细胞内环境平衡<sup>[12]</sup>;再次,USP5 在细胞自噬与死亡平衡中发挥双重调节作用,例如通过调控铁死亡等通路影响细胞命运决定<sup>[13]</sup>;此外,它还参与免疫与炎症反应的调控,包括调节 T 细胞功能与程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的稳定性等<sup>[14]</sup>。

USP5 的功能不仅限于调控细胞内过程,其活性还可响应胞外信号,并对肿瘤微环境产生重要影响。例如,胰岛素可通过激活雷帕霉素靶蛋白复合物 1,促使 USP5 发生磷酸化并形成二聚体;二聚化的 USP5 能够结合并稳定 RNA 修饰阅读蛋白 YTH 结构域家族蛋白 1,使其免受泛素化降解,这一过程最终可能削弱机体的抗肿瘤免疫监视能力<sup>[15]</sup>。另一方面,研究显示,耗竭一种抑制性形式的 USP5 会导致自噬启动因子 Atg1/ULK1 水平升高,进而异常激活自噬过程,这种失调的自噬反而促进了肿瘤的生长与恶性进展<sup>[16]</sup>。上述证据共同表明,USP5 能够通过多种翻译后修饰(如磷酸化、二聚化)及与关键蛋白的互作,深度整合胰岛素信号、自噬调控等多条通路,在肿瘤的发生与发展中扮演着复杂的调控角色。

## 2.2 USP5在肿瘤进展中的调控作用

**2.2.1 USP5通过调控关键转录因子与上皮间质转化进程参与肿瘤进展** 首先,USP5可通过直接去泛素化并稳定SLUG蛋白<sup>[17]</sup>,或通过直接结合并稳定缺氧诱导因子2 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$ , HIF 2 $\alpha$ ),增强其下游靶基因(如VEGFA、SLC2A1)的表达,从而促进肿瘤细胞的增殖、上皮-间质转化和转移<sup>[18]</sup>。其次,USP5还能通过去泛素化稳定 $\beta$ -catenin,促进其核转位,并同时拮抗糖原合成酶激酶3 $\beta$ 的活性,最终激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,驱动肿瘤的侵袭与迁移<sup>[19]</sup>。

**2.2.2 USP5通过调控RNA结合蛋白与mRNA稳定性影响肿瘤进程** 在肾透明细胞癌中,CBP衍生多肽1(Lyp-CBP peptide 1, CBDP1)能够增强USP5-甲基腺嘌呤RNA结合蛋白2(YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 2, YTHDF2)相互作用,进而稳定YTH N6-YTHDF2蛋白,促进TRPM3 mRNA的降解,最终抑制肿瘤进展<sup>[20]</sup>。相反,在肺腺癌中,长链非编码RNA LINC01468则发挥致癌作用,其机制之一是通过募集USP5,对纤溶酶原激活物抑制剂-1进行去泛素化修饰并维持其蛋白稳定性,从而驱动癌症的恶性表型<sup>[21]</sup>。上述研究提示,USP5作为RNA代谢通路的调控节点,其功能受特定肿瘤微环境中的上游信号(如多肽或非编码RNA)精确调控,并产生截然不同的生物学结局。

**2.2.3 USP5在肿瘤发生信号通路传导中的作用** 作为一种在多种肿瘤中被确认的重要致癌因子,USP5的核心机制在于通过其去泛素化酶活性,稳定具有组织特异性的底物蛋白,从而激活关键的促癌信号通路,驱动肿瘤细胞的增殖、迁移和上皮-间质转化等恶性进程。其具体作用方式主要为:通过特异性水解靶蛋白上的泛素链(尤其是K48连接的多聚泛素链),阻断蛋白酶体对其的降解,进而稳定下游的致癌蛋白(如c-Jun、YBX1等)。这些被稳定化的癌蛋白可进一步激活JNK、mTOR等关键致癌信号通路的下游效应分子,最终导致肿瘤细胞恶性表型的表达<sup>[22-23]</sup>。值得注意的是,USP5的表达与活性本身也处于上游调控网络之中。例如,转录因子E2F1可以激活USP5的转录,增强肿瘤干细胞的自我更新与致瘤能力,从而形成一个驱动肿瘤生长的正反馈环路<sup>[24]</sup>。

**2.2.4 USP5介导的细胞周期进展与凋亡抑制机制** 实验表明,敲低或抑制USP5可导致肿瘤细胞活力下降,并显著抑制其增殖与集落形成能力,同时伴随细胞周期阻滞与凋亡增加<sup>[25]</sup>。在分子机制层面,USP5能够直接靶向细胞周期蛋白Cyclin D1,通过特异性抑制其K48连接的多聚泛素化修饰来稳定该蛋白,显著延长其半衰期,从而加速细胞G1/S期转换,驱动肿瘤细胞增殖<sup>[26]</sup>。此外,研究指出USP5可能通过抑制AKT/mTOR/4EBP1信号通路的磷酸化级联反应来诱导细胞周期阻滞;反之,其高表达则促进细胞有丝分裂进程并抑制细胞凋亡<sup>[25,27]</sup>。这些发现共同揭示了USP5作为细胞周期与凋亡检查点调控者的重要功能。

**2.2.5 USP5介导的双重机制驱动肿瘤糖酵解代谢重编程** USP5的促癌作用与其驱动肿瘤代谢重编程密切相关,尤其在增强有氧糖酵解(Warburg效应)方面扮演关键角色。其调控代谢的机制主要体现在以下两个层面:首先,USP5能直接调控糖酵解通路的核心酶。研究表明,USP5可通过去泛素化并稳定糖酵解关键限速酶磷酸果糖激酶-血小板型,从而维持有氧糖酵解通路的持续活化。这一机制对于三阴性乳腺癌细胞的糖酵解代谢及肿瘤进展至关重要,而耗竭USP5则可有效抑制其需氧糖酵解过程<sup>[28]</sup>。其次,USP5还参与连接表观遗传调控与代谢重编程。甲基转移酶样蛋白5可通过促进USP5的表达,进而阻止转录因子c-Myc经蛋白酶体途径的泛素化降解,稳定并活化的c-Myc能进一步上调一系列关键糖酵解相关基因(如乳酸脱氢酶A、烯醇化酶1、磷酸丙糖异构酶1、葡萄糖转运蛋白1和丙酮酸激酶M2型)的表达;这一调控轴最终导致肝癌细胞的糖酵解能力增强、线粒体氧化磷酸化受抑,并促进其增殖、转移及上皮-间质转化进程<sup>[29]</sup>。综上,USP5通过直接稳定代谢酶与介导表观遗传-代谢信号轴,双重驱动肿瘤细胞的糖酵解代谢重编程,为其快速生长提供能量和生物合成前体。

**2.2.6 USP5通过底物特异性去泛素化抑制铁死亡** USP5作为抑制铁死亡的关键因子,在维持多种癌细胞存活中扮演重要角色,但其具体作用机制表现出显著的肿瘤类型依赖性。例如,在膀胱癌中,USP5通过去泛素化并稳定谷胱甘肽过氧化物4,从而抑制铁死亡<sup>[13]</sup>;而在非小细胞肺癌中,USP5则通过稳

定 NF- $\kappa$ B 信号通路的关键调节因子 IKBKG, 进而促进癌细胞存活并增强其对铁死亡的抵抗<sup>[30]</sup>。综上, USP5 通过去泛素化并稳定不同肿瘤类型中的关键底物蛋白(如 GPX4 或 IKBKG), 来介导其抗铁死亡作用。这些发现, 连同其稳定细胞周期蛋白(如 Cyclin D1)与代谢酶(如 PFKP)等功能, 共同揭示了 USP5 能够协同调控肿瘤细胞的增殖、存活、代谢重编程及死亡抵抗, 进一步显示了其作为重要肿瘤治疗靶点的潜力。

**2.2.7 USP5 通过底物选择性稳定驱动肿瘤耐药性**  
USP5 通过其去泛素化酶活性, 在不同恶性肿瘤中选

择性稳定关键底物蛋白, 从而驱动肿瘤耐药性与恶性进展。在鼻咽癌中, USP5 稳定 EphA2 和 METTL3 增强放疗抗性<sup>[31-32]</sup>; 在非小细胞肺癌中, USP5 稳定 HDAC1 降低 RILP 乙酰化水平, 介导顺铂耐药和转移<sup>[33]</sup>; 在胃肠道间质瘤中, USP5 去泛素化 MDH2 增强肿瘤代谢, 导致瑞普替尼耐药<sup>[34]</sup>。这些机制表明, USP5 通过重塑信号通路促进肿瘤进展。

综上所述, USP5 在多种肿瘤中可通过调控不同的信号通路(见表 1)或经由多样化的分子作用机制(见图 1), 进而影响肿瘤的发生、发展。

表 1 USP5 在多种肿瘤进展中的调控作用

| 肿瘤类型    | 作用机制/信号通路  | 关键分子  | 临床意义       | 参考文献         |
|---------|--|---|------------|--------------|
| 膀胱癌     | 抑制铁死亡(稳定 GPX4); 稳定 SLUG, 促进上皮-间质转化; 稳定 c-Jun                     | USP5-GPX4; USP5-SLUG; USP5-c-Jun                              | 作为治疗靶点     | [13, 17, 23] |
| 三阴性乳腺癌  | 稳定 PFKP 激活糖酵解; DEPDC1B- $\beta$ -catenin 轴促进转移; 稳定 HIF2 $\alpha$ | USP5-PFKP; DEPDC1B-USP5- $\beta$ -catenin; USP5-HIF2 $\alpha$ | 驱动代谢重编程和转移 | [18-19, 28]  |
| 肝癌      | 稳定 IMPDH2 促进增殖   | USP5-IMPDH2   | 作为治疗靶点     | [22]         |
| 子宫内膜癌   | mTOR/4EBP1 通路激活  | USP5-mTOR/4EBP1   | 促进生长和迁移    | [25]         |
| 胶质母细胞瘤  | 稳定 CyclinD1 维持增殖   | USP5-CyclinD1   | 维持细胞周期进程   | [26]         |
| 急性髓系白血病 | 抑制 AKT/mTOR/4EBP1 通路   | USP5-AKT/mTOR   | 预示不良预后     | [27]         |
| 鼻咽癌     | USP5 稳定 EphA2 增加放射抗性; 增强 METTL3 蛋白稳定性                            | USP5-EphA2, USP5-METTL3                                       | 增敏放疗       | [31-32]      |
| 非小细胞肺癌  | 稳定 HDAC1, 降低 RILP 乙酰化水平, 介导顺铂耐药                                  | USP5-HDAC1-RILP   | 驱动耐药和转移    | [33]         |
| 胃肠道间质瘤  | 稳定 MDH2, 介导瑞普替尼耐药  | USP5-MDH2   | 驱动靶向治疗耐药   | [34]         |

### 3 USP5 在肿瘤诊疗中的临床价值

#### 3.1 USP5 作为潜在的肿瘤诊断标志物

近年来的研究表明, USP5 在多种恶性肿瘤中呈现异常高表达, 展现出作为肿瘤诊断标志物的潜力。多项研究证实, USP5 在患者肿瘤组织中的表达水平显著高于癌旁正常组织, 这为病变的判别与癌灶的定位提供了重要的分子依据<sup>[24, 27]</sup>。具体而言, 在不同类型的肿瘤中, USP5 的表达水平与肿瘤的临床病理特征密切相关。在非小细胞肺癌中, USP5 过表达与 PD-L1、 $\beta$ -catenin 及上皮-间质转化标志物正相关, 可作为判断肿瘤侵袭性及恶性程度的诊断标志物<sup>[14]</sup>。在膀胱癌中, USP5 的表达水平与临床病理分期呈正相关<sup>[17]</sup>。在肝细胞癌中, USP5 与肌苷一磷酸脱氢酶 2 (inosine monophosphate dehydrogenase 2,

IMPDH2) 频繁共同过表达, 且两者表达呈正相关, USP5 表达水平越高, 其对肝细胞癌的诊断准确性也越高, 表明 USP5-IMPDH2 轴的异常激活可作为该肿瘤诊断的潜在生物标志物<sup>[22]</sup>。在乳腺癌中, USP5 与 HIF2 $\alpha$  蛋白表达水平呈正相关, 可通过调控肿瘤增殖、集落形成及迁移侵袭通路, 有助于评估肿瘤的恶性程度<sup>[18]</sup>。同样, 在胆管细胞癌中, USP5 的表达也显著上调, 并通过促进细胞增殖、迁移及上皮-间质转化过程发挥致癌作用<sup>[35]</sup>。在机制层面, USP5 的表达与特定的肿瘤生物学过程关联, 进一步支持了其诊断价值。例如, 在铁死亡调控中, USP5 的缺失会导致铁死亡标志物(如 Fe<sup>2+</sup>、MDA、ROS)水平显著升高, 且其表达与谷胱甘肽过氧化物 4 的 RNA 水平呈正相关, 提示其在调控细胞死亡抵抗中具有潜在诊断意义<sup>[29]</sup>。综上所述, USP5 在非小细胞肺癌、膀

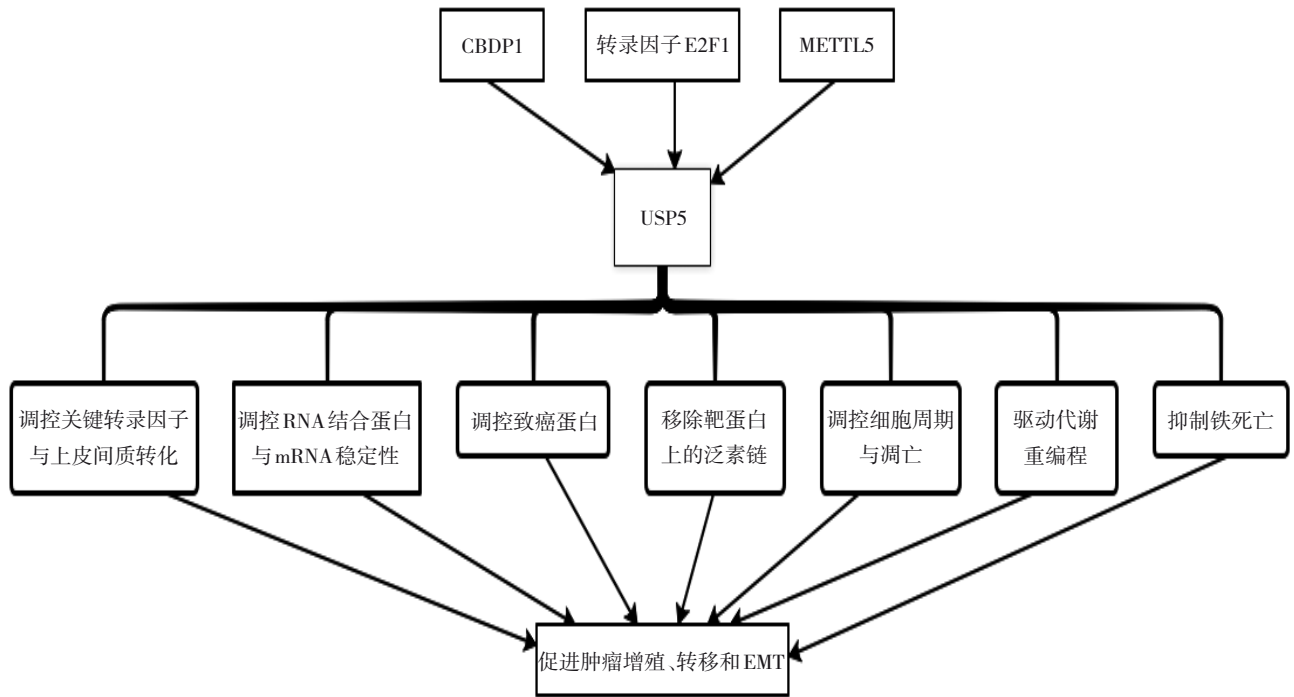


图 1 USP5 参与调控肿瘤发生、发展的机制图

肺癌、肝细胞癌、乳腺癌、胆管细胞癌等多种恶性肿瘤中异常表达,且其表达水平与肿瘤分期、代谢重编程、上皮-间质转化及铁死亡等关键病理过程紧

密关联。这些发现共同支持了 USP5 作为潜在肿瘤诊断标志物的重要临床价值。见表 2。

表 2 USP5 在肿瘤诊断中的临床价值

| 肿瘤类型   | USP5 表达特征        | 诊断核心关联因素  | 临床诊断价值                         | 参考文献         |
|--------|------------------|---|--------------------------------|--------------|
| 非小细胞肺癌 | 组织过表达            | 与 PD-L1、 $\beta$ -catenin 及上皮-间质转化标志物正相关                    | 判断肿瘤侵袭性及恶性程度                   | [14]         |
| 膀胱癌    | 异常高表达,显著高于癌旁正常组织 | 与临床病理分期正相关;与 GPX4 RNA 水平正相关;与铁死亡标志物( $Fe^{2+}$ 、MDA、ROS)负相关 | 辅助病变判别及癌灶定位;铁死亡相关诊断依据;提示肿瘤恶性程度 | [17, 23, 29] |
| 肝细胞癌   | 过表达              | 与 IMPDH2 过表达呈正相关;参与代谢重编程通路                                  | 表达水平越高诊断准确性越高                  | [22]         |
| 乳腺癌    | 异常高表达            | 与 HIF2 $\alpha$ 蛋白水平正相关,调控肿瘤增殖、集落形成及迁移侵袭通路                  | 辅助评估复发风险,间接支持肿瘤恶性程度判断          | [18]         |
| 胆管细胞癌  | 组织中显著上调          | 与细胞增殖、迁移及上皮-间质转化过程密切相关                                      | 提供胆管细胞癌特异性诊断分子依据;辅助判断肿瘤侵袭性     | [35]         |

### 3.2 USP5 作为潜在的治疗靶点

近年来的研究表明,USP5 在多种癌症的发生、发展及治疗反应中扮演关键角色,使其成为一个颇具前景的抗肿瘤治疗靶点。相关干预策略的研究主要聚焦于两个方向:一是利用现有药物间接靶向 USP5 相关通路以增敏或增效;二是开发直接针对 USP5 的小分子抑制剂。

在间接干预策略方面,多项研究揭示了通过调节 USP5 或其互作蛋白可增强现有疗法的效果。例如,甲苯咪唑可通过靶向 USP5/EphA2 轴来增加鼻咽

癌的放射敏感性<sup>[31]</sup>;丁酸钠则能增强 USP5 介导的 GPX4 泛素化降解,并与抗 PD-1 抗体产生协同抗癌效应<sup>[33]</sup>;葫芦素 E 可通过抑制 USP5 而下调 PD-L1,从而发挥抗肿瘤免疫治疗作用<sup>[36]</sup>。

在直接抑制策略方面,多种 USP5 抑制剂在临床前研究中展现出治疗潜力。例如,WP1130 和 IMPDH2 耗竭剂能够增强索拉非尼在肝细胞癌中的抗肿瘤作用<sup>[22]</sup>;而小分子抑制剂 Degrasyn 在体外实验中可有效抑制膀胱癌细胞的增殖、侵袭和上皮-间质转化过程<sup>[17]</sup>,尽管该结果目前主要局限于体外

研究,但其潜力值得进一步探索。

基于上述机制,靶向 USP5 或其下游通路在逆转肿瘤恶性表型方面显示出明确的应用价值。例如,鉴于 USP5 可通过介导 mTOR/4EBP1 信号通路的激活来驱动细胞增殖,使用 mTOR 抑制剂雷帕霉素可完全阻断由高 USP5 水平所引起的过度增殖现象<sup>[25]</sup>。同时,USP5 能够通过去泛素化稳定 Cyclin D1,显著延长其半衰期以促进 G1/S 期转换;而敲低 USP5 则降低 CyclinD1 蛋白水平,且这种降低可被蛋白酶体抑制剂 MG-132 所逆转,并同时抑制体内肿瘤生长<sup>[26]</sup>。此外,研究证实敲低 USP5 能显著抑制有氧糖酵解过程,为开发 USP5 抑制剂以逆转癌细胞有氧糖酵解、延缓癌症进展提供了直接的理论依据<sup>[28]</sup>。

除上述直接靶向途径外,USP5 还能通过与多种关键蛋白相互作用,在更广泛的调控网络中影响癌症进程。例如,在鼻咽癌中,USP5 可与 METTL3 结合,通过降低其泛素化水平以增强其蛋白稳定性,进而影响癌细胞对放射治疗的敏感性;值得注意的是,BRD7 能够竞争性抑制 USP5 与 METTL3 甲基转移酶结构域的结合,从而逆转上述过程并增强放射敏感性<sup>[32]</sup>。此外,SUN 等<sup>[34]</sup>的研究揭示,在胃肠间质瘤中,锌指结构含 DHHC 结构域蛋白 18 可通过调控 USP5 的表达,促进苹果酸脱氢酶 2 (malate dehydrogenase 2, MDH2) 的棕榈酰化修饰,这种修饰进一步阻止了 MDH2 的泛素化降解,提高了其蛋白稳定性,该机制可能是克服肿瘤对利普替尼耐药性的潜在策略。

综上所述,靶向 USP5 及其调控网络中的关键底物,能够有效干预肿瘤细胞的增殖、代谢重编程及免疫逃逸等多重恶性表型。目前,多种针对该靶点或其通路的抑制剂已在临床前模型中展现出显著的抗肿瘤活性。然而,USP5 在体内的药效学特征、抑制剂的选择性以及潜在的耐药机制,仍有待未来研究进行更深入的探索与阐明。

### 3.3 USP5 作为潜在的肿瘤预后评估生物标志物

USP5 在多种恶性肿瘤中异常高表达,且其表达水平与患者总生存期缩短、远处转移风险增加、更高的临床分期及更大的肿瘤体积等不良临床病理特征显著相关,提示其作为独立预后不良标志物的潜力<sup>[37]</sup>。在不同癌种中,USP5 的高表达均与预后不良紧密关联。在膀胱癌中,USP5 过表达与更晚的临

床病理分期、更强的肿瘤细胞增殖与迁移潜能相关,且高表达患者的总生存期显著短于低表达患者<sup>[17,23]</sup>。在乳腺癌中,USP5 蛋白水平与缺氧诱导因子 2 $\alpha$  蛋白水平呈正相关,两者共同高表达可显著增强乳腺癌细胞的增殖、集落形成、迁移和侵袭能力,预示着更高的复发风险和更差的临床结局<sup>[18]</sup>。此外,泛癌分析进一步揭示,USP5 的表达在不同分子及免疫亚型肿瘤中存在显著差异,并常伴有启动子区 DNA 甲基化水平降低,其常见的基因改变类型为突变<sup>[38]</sup>。这些分子特征与其高表达共同构成了 USP5 作为预后标志物的多维度基础。

综上所述,USP5 的异常表达与肿瘤的进展、转移及治疗抵抗等关键恶性特征密切相关。其表达水平及相关的分子改变,为肿瘤患者的临床风险分层及个体化治疗策略的制订提供了重要的分子依据。

## 4 总结与展望

USP5 通过其保守的多结构域(如 ZnF-UBP 催化域与 UBA 泛素结合域)特异性水解未锚定的多聚泛素链,在多种恶性肿瘤中显著高表达,并发挥核心致癌作用。其促癌机制的核心在于阻断 K48 连接的多聚泛素链介导的蛋白酶体降解途径,从而稳定  $\beta$ -catenin、缺氧诱导因子 2 $\alpha$ 、c-Myc 等一系列关键致癌蛋白,进而持续激活 Wnt/ $\beta$ -catenin、HIF、mTOR 等关键致癌信号通路,最终驱动肿瘤细胞的异常增殖、侵袭、转移及上皮-间质转化等恶性表型。

然而,USP5 在肿瘤中的作用机制具有高度的情境依赖性与复杂性。在膀胱癌中,USP5 通过稳定 GPX4 抑制铁死亡;而在非小细胞肺癌中,则通过稳定 IKBKG 发挥类似功能。这种“相同表型、不同底物”的调控模式,凸显了其功能的肿瘤类型特异性。此外,USP5 还能通过调节 PFKF/c-Myc 等代谢节点,驱动有氧糖酵解重编程。这些发现共同表明,针对 USP5 的治疗策略需以精准的分子分型为基础,实现个体化干预。

当前,针对 USP5 的小分子抑制剂(如 WP1130、Degrasyn 等)的研发已取得初步进展,并在临床前模型中展现出抗肿瘤潜力。然而,这些抑制剂仍普遍面临靶点选择性不足、体内药效学与药代动力学特征不明,以及潜在毒性尚未完全阐明等挑战。未来

转化研究的重点在于:开发高选择性的 USP5 抑制剂以降低脱靶风险,综合评估其药代动力学及药效学特性,以 USP5 表达水平或下游通路激活状态为核心筛选优势人群,推动其从临床前研究向临床应用转化。

展望未来,USP5 在肿瘤诊疗中具有多重转化价值。在预后方面,其表达水平与肿瘤分期、转移及不良生存显著相关,可作为独立的预后生物标志物,未来需通过大样本、多中心的前瞻性研究进一步验证其在不同人群(如不同年龄、种族、疾病阶段)中的预测效能,以指导临床风险分层。在治疗方面,靶向 USP5 单药或与现有疗法(如免疫检查点抑制剂)联用极具前景。例如,USP5 抑制剂与抗 PD-1/PD-L1 抗体的联合应用,在重塑免疫抑制性肿瘤微环境、增强抗肿瘤免疫应答方面潜力巨大,值得在临床前及临床研究中深入探索其协同机制、疗效及最佳应用策略。

#### 参 考 文 献 :

- [1] QIN W H, STEINEK C, KOLOBYNINA K, et al. Probing protein ubiquitination in live cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(21): e125.
- [2] MEVISSSEN T E T, KOMANDER D. Mechanisms of deubiquitinase specificity and regulation[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 159-192.
- [3] CRUZ L, SOARES P, CORREIA M. Ubiquitin-specific proteases: players in cancer cellular processes[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(9): 848.
- [4] 张骋,刘同刚.分析泛素特异性蛋白酶5在不同肿瘤中的致癌作用[J]. *大医生*, 2024, 9(18): 30-36.
- [5] WILKINSON K D, TASHAYEV V L, O'CONNOR L B, et al. Metabolism of the polyubiquitin degradation signal: structure, mechanism, and role of isopeptidase T[J]. *Biochemistry*, 1995, 34(44): 14535-14546.
- [6] WANG J, FANG S Z, JIANG Y, et al. Unraveling the mechanism of action of ubiquitin-specific protease 5 and its inhibitors in tumors[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2024, 18: 11795549241281932.
- [7] 朱惠惠,赵西宝,胡未伟,等.泛素特异性蛋白酶在抗病毒感染免疫中的作用研究进展[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2015, 44(5): 578-583.
- [8] AVVAKUMOV G V, WALKER J R, XUE S, et al. Two ZnF-UBP domains in isopeptidase T (USP5)[J]. *Biochemistry*, 2012, 51(6): 1188-1198.
- [9] REYES-TURCU F E, SHANKS J R, KOMANDER D, et al. Recognition of polyubiquitin isoforms by the multiple ubiquitin binding modules of isopeptidase T[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(28): 19581-19592.
- [10] MAO C Y, LI S Q, CHE J, et al. The ubiquitin ligase UBR4 and the deubiquitylase USP5 modulate the stability of DNA mismatch repair protein MLH1[J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(8): 107592.
- [11] SHI P Z, GAO H Y, CHENG Z R, et al. USP5-rich apoptotic extracellular vesicles regulate nucleus pulposus cells apoptosis and DNA damage repair by preventing E2F1 proteasomal degradation[J]. *J Extracell Vesicles*, 2025, 14(8): e70148.
- [12] NING S L, ZHONG P Y, ZHAO X Z, et al. USP5-induced deubiquitination of P4HB alleviates ER stress-mediated apoptosis in intestinal ischemia/reperfusion[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1): 231.
- [13] LIU C Y, DENG Y N, HUANG L, et al. USP5 suppresses ferroptosis in bladder cancer through stabilization of GPX4[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2025, 47(3): 211.
- [14] PAN J H, QIAO Y T, CHEN C C, et al. USP5 facilitates non-small cell lung cancer progression through stabilization of PD-L1[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1051.
- [15] SHAO N, XI L, LV Y F, et al. USP5 stabilizes YTHDF1 to control cancer immune surveillance through mTORC1-mediated phosphorylation[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1313.
- [16] PAI Y L, LIN Y J, PENG W H, et al. The deubiquitinase Leon/USP5 interacts with Atg1/ULK1 and antagonizes autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 540.
- [17] WAN Q K, LI T T, LIU B B, et al. USP5 promotes tumor progression by stabilizing SLUG in bladder cancer[J]. *Oncol Lett*, 2024, 28(6): 572.
- [18] HUANG W X, LIU X, ZHANG Y, et al. USP5 promotes breast cancer cell proliferation and metastasis by stabilizing HIF2 $\alpha$ [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(4): 2211-2219.
- [19] WANG Q Q, CHEN F X, YANG N N, et al. DEPDC1B-mediated USP5 deubiquitination of  $\beta$ -catenin promotes breast cancer metastasis by activating the wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(4): C833-C848.
- [20] ZHANG Y, ZHU W, TAO R J, et al. Endogenous peptide CBDP1 inhibits clear cell renal cell carcinoma progression by targeting USP5/YTHDF2/TRPM5 axis[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 116.
- [21] YUAN Y, ZHOU D Y, CHEN F F, et al. SIX5-activated LINC01468 promotes lung adenocarcinoma progression by recruiting SERBP1 to regulate SERPINE1 mRNA stability and recruiting USP5 to facilitate PAI1 protein deubiquitylation[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 312.
- [22] JIANG S Y, JIANG L Y, XU Y Y, et al. USP5 deubiquitinates and stabilizes IMPDH2, to promote hepatocellular carcinoma progression[J]. *Oncogene*, 2025, 44(24): 1936-1948.
- [23] ZHANG H H, ZHANG A Q, PENG P, et al. USP5 facilitates bladder cancer progression by stabilizing the c-Jun protein[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 32.
- [24] CAO L, LIU H S, HUANG C, et al. USP5 knockdown alleviates lung cancer progression via activating PARP1-mediated mTOR

- signaling pathway[J]. *Biol Direct*, 2023, 18(1): 16.
- [25] LI Y H, ZHOU J. USP5 promotes uterine corpus endometrial carcinoma cell growth and migration via mTOR/4EBP1 activation[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 3913-3924.
- [26] LI G, YANG T Q, CHEN Y L, et al. USP5 sustains the proliferation of glioblastoma through stabilization of CyclinD1[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 720307.
- [27] 田颖, 陈文明, 张越. USP5 表达水平在急性髓系白血病中的意义及其对 AKT/mTOR/4EBP1 信号通路的调控作用研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(3): 670-678.
- [28] PENG Z M, HAN X J, WANG T, et al. PFKP deubiquitination and stabilization by USP5 activate aerobic glycolysis to promote triple-negative breast cancer progression[J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 10.
- [29] XIA P, ZHANG H, LU H F, et al. METTL5 stabilizes c-Myc by facilitating USP5 translation to reprogram glucose metabolism and promote hepatocellular carcinoma progression[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(3): 338-364.
- [30] LI Y F, QIU G, ZHOU M, et al. USP5 stabilizes IKBKG through deubiquitination to suppress ferroptosis and promote growth in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2025, 83(2): 1645-1656.
- [31] TANG J Y, PENG Y X, ZHU W, et al. USP5 binds and stabilizes EphA2 to increase nasopharyngeal carcinoma radioresistance[J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(3): 893-909.
- [32] LI M N, WEI J X, XUE C N, et al. BRD7 enhances the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells by negatively regulating USP5/METTL3 axis-mediated homologous recombination repair[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(15): 6130-6145.
- [33] LU R G, JIN Y L, ZHENG M F. USP5-dependent HDAC1 promotes cisplatin resistance and the malignant progression of non-small cell lung cancer by regulating RILP acetylation levels[J]. *Thorac Cancer*, 2025, 16(1): e15478.
- [34] SUN H Y, CUI Z W, LI C, et al. USP5 promotes ripretinib resistance in gastrointestinal stromal tumors by MDH2 deubiquitination[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(34): e2401171.
- [35] EIBACH Y, KREHER S, POETSCH M S, et al. The deubiquitinase USP5 prevents accumulation of protein aggregates in cardiomyocytes[J]. *Sci Adv*, 2025, 11(4): eado3852.
- [36] 姚龙. 葫芦素 E 通过抑制去泛素化酶 USP5 下调 PD-L1 发挥抗肿瘤免疫治疗的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2025.
- [37] WU Q, LIU R, YANG Y T, et al. USP5 promotes tumorigenesis by activating Hedgehog/Gli1 signaling pathway in osteosarcoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(3): 1204-1216.
- [38] YAN B K, GUO J X, DENG S, et al. A pan-cancer analysis of the role of USP5 in human cancers[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 8972.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 李俊澍, 詹辉, 王海峰, 等. 泛素特异性蛋白酶 5 的生物学作用及其在肿瘤中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(9): 57-64.

Cite this article as: LI J S, ZHAN H, WANG H F, et al. The biological role of ubiquitin specific protease 5 and its research progress in tumor[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(9): 57-64.