

• 综 述 •

PSMB5 与肿瘤的研究进展*

冯润林¹综述,陶燕萍^{2△}审校

(1. 昆明医科大学第二附属医院病理科, 云南 昆明 650101; 2. 昆明市第三人民医院急诊科, 云南 昆明 650000)

[摘要] 蛋白酶体 β5 亚基(PSMB5)作为 26S 蛋白酶体的核心组成部分,在调控蛋白质降解及细胞周期中扮演着关键角色,其异常表达与多种肿瘤类型的发展密切相关。该文综述了蛋白酶体结构与功能,PSMB5 与肿瘤发生、发展及药物耐药性之间的联系,并探讨了针对 PSMB5 的潜在治疗策略。针对 PSMB5 的研究不仅可以帮助临床预测肿瘤治疗效果,还可以为患者提供更加精确和有效的治疗方案。

[关键词] PSMB5; 蛋白酶体; 肿瘤; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.19.022

中图法分类号:R73;R4

文章编号:1009-5519(2024)19-3349-04

文献标识码:A

Research progress of PSMB5 and tumor*FENG Runlin¹,TAO Yanping^{2△}

(1. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China; 2. Department of Emergency, Kunming Third People's Hospital, Kunming, Yunnan 650000, China)

[Abstract] As a core component of the 26S proteasome, PSMB5 plays a key role in regulating protein degradation and cell cycle, and its abnormal expression is closely related to the development of multiple tumor types. This review reviewed the structure and function of proteasomes, the relationship between PSMB5 and tumorigenesis, development and drug resistance, and discussed potential therapeutic strategies for PSMB5. The study of PSMB5 can not only help predict the effect of tumor treatment, but also provide patients with more precise and effective treatment plans.

[Key words] PSMB5; Proteasome; Tumor; Review

蛋白酶体是细胞内一种关键的蛋白复合体,主要负责去除错误折叠或损伤的蛋白质,并在诸如细胞周期、信号转导及凋亡等过程中发挥重要作用^[1-2]。26S 蛋白酶体,作为泛素-蛋白酶系统的核心,包括一个负责蛋白质降解的 20S 核心复合物和一个识别多泛素化底物的 19S 调控复合物^[3]。20S 蛋白酶体由 4 个环构成的圆柱体组成,2 个外环由 α 亚基组成,负责识别蛋白质;内环由 β 亚基组成,负责降解蛋白质。19S 调控亚基则负责识别并处理聚泛素标记的蛋白质,引导其进入 20S 核心颗粒进行分解。在这一复杂系统中,具有糜蛋白酶活性的 PSMB5(蛋白酶体 β5 亚基)是 20S 核心粒子的一个重要组成部分,其编码 β5 亚基,这一亚基具有胰蛋白酶样活性,对蛋白质水解的限速步骤至关重要^[4-5]。PSMB5 在蛋白酶体中的角色是对底物蛋白进行特异性切割,这是细胞清除错误折叠蛋白和维持蛋白质稳态的关键过程。PSMB5 不仅是

蛋白酶体活性的关键组件,同时也在细胞内的多个过程中发挥重要作用,包括蛋白质的降解、抗原呈递^[6]及对氧化应激^[7]的反应。PSMB5 表达或功能的异常变化与多种疾病的发生密切相关。有研究表明,在低氧条件下,经过 PSMB5 基因修饰的晶状体上皮细胞相较于未处理的细胞,其增殖受抑制的情况有所减轻^[8]。同时,PSMB5 基因的过表达能够提高小鼠神经母细胞瘤 Neuro2A 细胞对氧化损伤的抵抗力,并提升细胞的存活率^[9]。据此推测,PSMB5 基因可能是调控细胞增殖活力的靶点之一。

PSMB5 与肿瘤关系的研究主要源于对蛋白酶体在细胞生命活动中作用的认识深化。在蛋白酶体的结构组成中,由 PSMB5 编码的 β5 亚基构成了细胞内蛋白质降解的主要路径,这对于保持蛋白质平衡、调控细胞周期及控制细胞增长发挥着至关重要的作用。在肿瘤细胞中,由于增殖需求加剧,对蛋白酶体的依

* 基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学基础研究联合专项项目(202401AY070001-080);云南省教育厅科学研究基金项目(2023Y0648);云南省昆明医科大学第二附属医院基金项目(2021yk015);昆明医科大学第二附属医院 2023 年人才梯队培育项目(RCTDHB-202305)。

△ 通信作者, E-mail:tao87yao@163.com。

赖性增强, PSMB5 表达水平往往升高, 进而影响了蛋白酶体的活性和肿瘤细胞的生存。同时, PSMB5 的改变与药物抗性密切相关, 特别是在使用蛋白酶体抑制剂, 如硼替佐米治疗的多发性骨髓瘤等肿瘤中, PSMB5 的变异表达导致该肿瘤的治疗效果降低^[10]。因此, PSMB5 不仅被视为理解肿瘤生物学和肿瘤细胞生理状态的窗口, 也成为肿瘤治疗中潜在的药物靶点。通过对 PSMB5 在肿瘤发展和治疗抗性中作用的深入研究, 以期发现新的治疗策略, 克服药物耐药性, 提高肿瘤治疗的有效性。

1 PSMB5 与肿瘤发展的相关性

PSMB5 在不同肿瘤中的表达模式及其临床意义已成为癌症研究的一个重要领域。PSMB 的表达与多发性骨髓瘤、肝癌及口腔癌等多种肿瘤类型有关, 根据 LIU 等^[11] 研究发现, 肝细胞癌患者中 PSMB5 的高表达与不良预后存在关联, 沉默 PSMB5 能够促进肝细胞癌的细胞凋亡, 同时抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。JI 等^[12] 学者研究表明, miR-127-3p 通过靶向 KIF3B, 能够抑制口腔鳞状细胞癌的发展。赵利芬等^[13] 研究揭示了环状 RNA 酮戊二酸脱氢酶通过调控 miR-127-3p/PSMB5 轴, 促进了口腔鳞状细胞癌的增殖、迁移和侵袭。此外, 有研究还发现 PSMB5 的下调在体外和体内均能显著抑制乳腺癌细胞的增殖和迁移^[14]。在不同类型的肿瘤中, PSMB5 的表达水平不尽相同, 这与肿瘤细胞对蛋白酶体活性的需求有关。PSMB5 表达模式的改变不仅有助于肿瘤细胞由错误折叠蛋白引起的细胞应激反应, 还可能促进肿瘤的生长和进展。从临床的视角来看, 肿瘤中 PSMB5 的高表达与肿瘤的恶化、疾病的进展及患者预后紧密相连。在接受蛋白酶体抑制剂治疗的情况下, PSMB5 的水平与患者对药物的响应和发展出耐药性特别相关, 这指出 PSMB5 可以作为一个潜在的生物标志物, 用于预测治疗成效及进行治疗效果监控。因此, 深入探究 PSMB5 在不同类型肿瘤中的表达和作用, 对于理解肿瘤的分子生物学过程至关重要。这不仅揭示了肿瘤形成和发展的机制, 还有助于发现新的治疗目标, 并为制定有针对性的治疗方案提供了关键信息。这些进展最终将促进肿瘤患者的诊断、治疗和预后判断, 带来显著的临床益处。

PSMB5 作为蛋白酶体内的一个关键蛋白酶亚基, 对于保持细胞内蛋白质平衡扮演着极其重要的角色。通过参与特定的蛋白质降解通路, 其对肿瘤细胞的生长与扩散产生重要影响。首先, PSMB5 加速了关键抑癌蛋白, 如 p53 和 Rb 等的降解, 这些蛋白质在细胞周期调控和凋亡过程中发挥关键作用。通过降低这些抑癌蛋白的水平, 使肿瘤细胞绕过生长抑制信号, 从而促进肿瘤无限增殖。PSMB5 的高表达也能

增强肿瘤细胞对化疗药物的耐药性^[15], 部分原因是其能加速降解药物作用靶点或促进应激反应蛋白, 如热休克蛋白的活化, 从而提高肿瘤细胞的生存率。此外, PSMB5 还能通过调节信号转导途径中的关键节点, 如 β -连环蛋白和核因子 κ B (NF- κ B) 等的稳定性, 影响肿瘤细胞的侵袭能力和转移潜力。PSMB5 对蛋白质降解网络的调节, 不仅促进肿瘤细胞的增殖和生存, 还助力于肿瘤的扩散和转移, 使其在肿瘤发展中发挥多方面的作用。

PSMB5 作为 26S 蛋白酶体中的一个关键蛋白酶亚基, 其表达水平与肿瘤预后之间的关联已成为癌症研究的重要领域。在乳腺癌、多发性骨髓瘤、肝癌等多种肿瘤类型中, 高表达的 PSMB5 与不良的临床预后密切相关。有研究证明, PSMB5 在三阴性乳腺癌 (TNBC) 中的表达显著高于正常组织, 高水平的 PSMB5 表达与较差的无病生存率和无进展生存期相关, 并且 PSMB5 敲低促进了 TNBC 的凋亡细胞并使 TNBC 细胞对化疗药物敏感^[16]。此外, PSMB5 的高表达也与化疗药物的抵抗性关联, 特别是对于那些作为化疗方案中一部分的蛋白酶体抑制剂, 如硼替佐米^[17], 肿瘤细胞通过上调 PSMB5 来减轻药物的破坏作用, 导致治疗失败。从临床角度来看, PSMB5 的表达水平可以作为预测肿瘤治疗反应和患者生存率的生物标志物。例如, 多发性骨髓瘤患者在接受蛋白酶体抑制剂治疗时, 如果 PSMB5 的表达水平较高, 则这些患者通常会表现出更低的治疗响应率和更短的无病生存时间^[18]。PSMB5 的表达水平不仅为理解肿瘤生物学提供了重要信息, 还为临床治疗决策提供了参考。然而, PSMB5 与肿瘤预后之间的关系并非绝对, 不同类型的肿瘤和不同的患者群体可能展示出不同的关联模式。因此, 深入研究 PSMB5 的生物学功能和其在不同肿瘤背景下的作用机制, 对于充分理解其与肿瘤预后之间的关系至关重要。这种综合方法不仅有助于更好地理解 PSMB5 在肿瘤发展中的角色, 也可能为发展新的治疗策略和提高肿瘤患者的生存率提供新的机会。

2 PSMB5 与药物耐药性的相关性

2.1 PSMB5 在肿瘤治疗抵抗中的作用 PSMB5 在蛋白酶体抑制剂耐药性中扮演着关键角色, 成为癌症研究领域的热点。PSMB5 作为 26S 蛋白酶体复杂体中 β 5 亚基的编码基因, 对于维持肿瘤细胞的生存和增殖至关重要。突变的 PSMB5 能够降低肿瘤抗原的处理能力, 并减弱肿瘤微环境中的 T 细胞反应, 进而促进对免疫治疗的耐药性^[19]。例如, 蛋白酶体抑制剂硼替佐米, 通过针对蛋白酶体系统中的 PSMB5, 可以阻止肿瘤细胞中错误折叠或过多蛋白的降解, 从而推动肿瘤细胞向凋亡方向发展^[20]。然而, 在持续的药物

压力下,肿瘤细胞往往通过上调 PSMB5 的表达或通过基因突变改变 PSMB5 的药物结合位点,逐渐发展出对蛋白酶体抑制剂的耐药性。这种耐药性的发展不仅削弱了治疗效果,还促使肿瘤的进一步发展和转移。在耐药性的分子机制方面,PSMB5 的过表达直接增加了蛋白酶体的活性,即使在蛋白酶体抑制剂的存在下,细胞仍能够维持一定程度的蛋白质降解,从而避免了细胞死亡。另外,PSMB5 基因的突变可能导致蛋白酶体抑制剂无法有效结合到其作用位点,降低了药物的抑制效果。此外,与 PSMB5 相关的其他蛋白酶体亚基的改变也可能在耐药性形成中发挥作用,这些亚基的改变可能通过影响蛋白酶体的结构和功能,进而影响药物的效力。

2.2 PSMB5 导致药物耐药的分子机制 PSMB5 在硼替佐米这类药物的耐药性中扮演了重要角色^[21-24]。耐药的分子机制主要涉及 PSMB5 表达水平的增加、PSMB5 基因的突变及蛋白酶体功能回路的改变。首先,长期暴露于蛋白酶体抑制剂可激活细胞内的应激反应途径,导致 PSMB5 表达水平上调,这使得肿瘤细胞可以部分恢复蛋白质降解功能,减少药物诱导细胞死亡。其次,PSMB5 基因突变可以直接影响药物与其结合位点的相互作用,减少药物的结合能力,降低治疗效果。以多发性骨髓瘤为例,这是一种典型依赖于蛋白酶体抑制剂治疗的癌症。在多发性骨髓瘤中,PSMB5 的过表达和突变被发现与硼替佐米治疗的耐药性密切相关。有研究表明,硼替佐米耐药的多发性骨髓瘤细胞显示出 PSMB5 的明显上调及在 PSMB5 基因上的特定点突变,这些突变改变了硼替佐米的结合效率^[25-26]。再次,耐药细胞中其他蛋白酶体亚基的表达改变也可能补偿 PSMB5 的抑制,维持蛋白质降解活性,从而促进细胞生存。为了克服这种耐药性,研究者正在探索开发第二代蛋白酶体抑制剂,这些抑制剂用来靶向 PSMB5 的不同部位或以不同机制作用,从而绕过现有药物的耐药性。

3 针对 PSMB5 的治疗策略

当前针对 PSMB5 的潜在治疗方法主要集中在开发和利用新型蛋白酶体抑制剂。PSMB5 是蛋白酶体系统中的关键组成部分,主要功能是分解细胞内多余或损坏的蛋白质,特别是对蛋白酶体依赖性高的肿瘤,如多发性骨髓瘤的有效治疗靶点。第一代蛋白酶体如硼替佐米抑制剂,已在临床中显示出对某些癌症的有效性,但其长期使用可能导致耐药性的出现,特别是通过 PSMB5 的表达增加或基因突变^[27-28]。因此,新型蛋白酶体抑制剂的开发成为研究的重点。卡非佐米和依沙唑米作为第二代蛋白酶体抑制剂,针对 PSMB5 有更强的选择性和不同的结合特性,使其在某些情况下能够克服硼替佐米的耐药性。此外,将蛋

白酶体抑制剂与其他抗癌药物,如免疫调节剂、化疗药物或靶向疗法联合使用,以增强疗效和减少耐药性的发生。

PSMB5 在不同肿瘤中的表达可成为治疗肿瘤靶向生物标志物,进而帮助医生为患者设计更加个性化的治疗计划。例如,通过对肿瘤样本进行基因和蛋白质水平的检测,可以预测患者对蛋白酶体抑制剂的响应性,从而选择最适合的药物和治疗方案。对于 PSMB5 表达水平高的患者,可能需要更高剂量或新型蛋白酶体抑制剂来克服药物耐药性。相反,对于 PSMB5 表达较低的患者,可以采用标准剂量治疗,避免不必要的不良反应。此外,结合其他标志物和临床参数,可以进一步细化治疗策略,如联合使用其他靶向药物或化疗以增强治疗效果并减少耐药性发展。

近年来,随着研究的不断深入,科学界对 PSMB5 在肿瘤发生中的作用有了更加深刻的认识。在肿瘤研究领域,PSMB5 已经成为一个关键的研究对象,包括 PSMB5 在多种肿瘤类型中的过表达与肿瘤的恶化、不良预后及 PSMB5 在药物耐药性密切相关。这些研究成果不仅增进了对肿瘤生物学的认识,而且为制定新的针对肿瘤的治疗方案提供了关键的参考信息。

4 小结与展望

当前对 PSMB5 的研究虽已取得一定进展,但仍存在诸多不足之处。尽管已知 PSMB5 在多种肿瘤中表达水平升高,但其在不同肿瘤类型、不同发展阶段及不同个体中的具体表达模式和功能作用还需要进一步明确。PSMB5 引发的药物耐药机制虽已被部分解析,但关于如何有效克服这种耐药性的具体策略还不够成熟。PSMB5 在肿瘤微环境中的作用及其如何影响肿瘤免疫逃逸机制尚未充分研究。未来应包括深入探索 PSMB5 在肿瘤发生发展中的精确角色,尤其是在不同肿瘤类型和个体之间的异质性。此外,研究应致力于发现新的抑制 PSMB5 的方法及开发能够克服 PSMB5 相关耐药性的新型蛋白酶体抑制剂。新兴技术的应用为 PSMB5 研究提供了新的机遇,如 CRISPR/Cas9 技术可以用于精确编辑 PSMB5 基因,有助于直接鉴定其功能并评估其在肿瘤中的作用。转录组和蛋白质组学分析可以揭示 PSMB5 调控的下游信号网络及其在不同肿瘤条件下的表达模式,从而提供关于其在肿瘤发展中作用的全面视图。这些技术不仅可以增进对 PSMB5 生物学功能的理解,还可以促进发现与 PSMB5 相关的新的生物标志物和治疗靶点。

参考文献

[1] SCHWAB M. Ubiquitin. In: Schwab M, (eds). En-

- cyclopedic reference of cancer[M]. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001: 937-943.
- [2] ZWICKL P, BAUMEISTER W. The proteasome-ubiquitin protein degradation pathway// [M/OL]. Current Topics in Microbiology and Immunology, Springer Link, 2002. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-59414-4>.
- [3] MANI A. The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(21): 4776-4789.
- [4] VANGALA J R, DUDEM S, JAIN N, et al. Regulation of PSMB5 protein and β subunits of mammalian proteasome by constitutively activated signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3): Potential role in bortezomib-mediated anticancer therapy[J]. J Biol Chem, 2014, 289(18): 12612-12622.
- [5] TANAHASHI N, TSURUMI C, TAMURA T, et al. Molecular structure of 20S and 26S proteasomes[J]. Enzyme Protein, 1993, 47(4/6): 241-251.
- [6] RIVETT A J, HEARN A R. Proteasome function in antigen presentation; Immunoproteasome complexes, peptide production, and interactions with viral proteins [J]. Curr Protein Pept Sci, 2004, 5(3): 153-161.
- [7] HALLIWELL B. Hypothesis: Proteasomal dysfunction: A primary event in neurodegeneration that leads to oxidative and nitrosative stress and subsequent cell death[J]. Ann N Y Acad Sci, 2002, 962: 182-194.
- [8] LIU Y, LIU X, ZHANG T, et al. Cytoprotective effects of proteasome beta5 subunit overexpression in lens epithelial cells[J]. Mol Vis, 2007, 13: 31-38.
- [9] KWAK M K, CHO J M, HUANG B, et al. Role of increased expression of the proteasome in the protective effects of sulforaphane against hydrogen peroxide-mediated cytotoxicity in murine neuroblastoma cells[J]. Free Radic Biol Med, 2007, 43(5): 809-817.
- [10] HAERTLE L, BARRIO S, MUNAWAR U, et al. Single-nucleotide variants and epimutations induce proteasome inhibitor resistance in multiple myeloma[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(1): 279-288.
- [11] LIU J, MI J L, LIU A Q, et al. PSMB5 overexpression is correlated with tumor proliferation and poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. FEBS Open Bio, 2022, 12(11): 2025-2041.
- [12] JI L, ZHU Z N, HE C J, et al. MiR-127-3p targets KIF3B to inhibit the development of oral squamous cell carcinoma [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(2): 630-640.
- [13] 赵利芬, 彭麟微, 刘晓璐, 等. Circ-OGDH 调节 miR-127-3p/PSMB5 轴对口腔鳞状细胞癌增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 临床口腔医学杂志, 2023, 39(9): 525-532.
- [14] WANG C Y, LI C Y, HSU H P, et al. PSMB5 plays a dual role in cancer development and immunosuppression[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(11): 2103-2120.
- [15] WEI W S, ZOU Y F, JIANG Q H, et al. PSMB5 is associated with proliferation and drug resistance in triple-negative breast cancer[J]. Int J Biol Markers, 2018, 33(1): 102-108.
- [16] ALLMERTH K, HORN M, KROEF V, et al. Bortezomib resistance mutations in PSMB5 determine response to second-generation proteasome inhibitors in multiple myeloma [J]. Leukemia, 2021, 35(3): 887-892.
- [17] DOU Q P, ZONDER J A. Overview of proteasome inhibitor-based anti-cancer therapies: Perspective on bortezomib and second generation proteasome inhibitors versus future generation inhibitors of ubiquitin-proteasome system[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2014, 14(6): 517-536.
- [18] ROBAK P, JARYCH D. The prognostic value of whole-blood PSMB5 CXCR4 POMP and RPL5 mRNA expression in patients with multiple myeloma treated with bortezomib [J]. Cancers(Basel), 2021, 13(5): 951.
- [19] 韩解非, 陈恺, 王策, 等. 突变型 PSMB5 通过下调非小细胞肺癌抗原加工呈递功能介导抗 PD-1 免疫治疗耐药[J]. 循证医学, 2023, 23(1): 47-53.
- [20] HUANG I T, DHUNGEL B, SHRESTHA R, et al. Spotlight on bortezomib: Potential in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2019, 28(1): 7-18.
- [21] LÜS Q, YANG J M, CHEN Z L, et al. Different mutants of PSMB5 confer varying bortezomib resistance in T lymphoblastic(下转第 3358 页)