

蛋白酶体抑制剂治疗脑胶质瘤的研究进展

孔繁栋¹, 韩光魁^{2*}, 沈嵩民¹

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院神经外科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年1月13日; 录用日期: 2025年2月6日; 发布日期: 2025年2月17日

摘要

脑胶质瘤是成人中枢神经系统中最常见的恶性肿瘤之一, 尤其是恶性程度高的胶质母细胞瘤, 其预后极差, 传统的手术、放疗和化疗等治疗方式效果有限。蛋白酶体抑制剂作为一种新兴的抗肿瘤治疗方式, 通过抑制细胞蛋白降解的通路, 干扰细胞内蛋白质稳态, 进而诱导肿瘤细胞死亡。本文综述了蛋白酶体抑制剂在脑胶质瘤治疗中的作用机制、临床前和临床研究进展, 并探讨了其应用前景和面临的挑战。

关键词

蛋白酶体抑制剂, 泛素-蛋白酶体系统, 脑胶质瘤, 硼替佐米(PS-341, Velcade), 马里佐米(NPI-0052)

Research Progress on Proteasome Inhibitors for the Treatment of Glioma

Fandong Kong¹, Guangkui Han^{2*}, Songmin Shen¹

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jan. 13th, 2025; accepted: Feb. 6th, 2025; published: Feb. 17th, 2025

Abstract

Gliomas are one of the most common malignant tumors in the adult central nervous system, especially highly malignant glioblastomas, which have a very poor prognosis. Traditional treatments such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy have limited effectiveness. Proteasome inhibitors, as an emerging anti-tumor therapy, interfere with intracellular protein homeostasis by inhibiting the pathway of cellular protein degradation, thereby inducing tumor cell death. This article reviews the mechanism of action, preclinical and clinical research progress of proteasome inhibitors in the treatment

of glioblastoma, and explores their application prospects and challenges.

Keywords

Proteasome Inhibitors, Ubiquitin Proteasome System, Glioma of the Brain, Bortezomib (PS-341, Velcade), Salinosporamide A (NPI-0052)

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

脑肿瘤具有高发病率和致命性，其定位在脑部并常表现为局部侵袭性生长[1]。原发性脑瘤源于脑部，而继发性脑瘤则是指肿瘤从其他部位转移至脑部，其发生率通常是原发性脑瘤的 5 到 10 倍，胶质瘤约占所有原发性脑肿瘤的 30%，以及恶性脑肿瘤的 80%，是导致原发性脑肿瘤患者死亡的主要原因之一[2]。关于胶质瘤的诊断依据主要基于 WHO 对中枢神经系统肿瘤的分类，包括细胞分化和肿瘤类型的组织学特征评估，结合中枢神经系统的 WHO 分级和诊断性分子标记检测结果。WHO 分级反映了肿瘤的生物学特征和预后，从 1 级(良性、生长缓慢)到 4 级(高度恶性、快速生长)不等[3]。其分级与肿瘤的预后及相关治疗方案的制定有着密切的联系，随着医疗水平的不断提高，手术切除、放化疗、免疫疗法、超声动力学疗法(SDT)、蛋白酶体抑制剂等治疗手段相继问世，且都取得了一定疗效[4][5]。然而，血脑屏障(BBB)、肿瘤微环境(TME)以及肿瘤内部的异质性等因素显著降低了胶质瘤治疗的有效性，并限制了其临床应用。因此，提升现有治疗手段的疗效仍是一个重大的难题，研究人员正在积极探索新的治疗策略和靶点，以应对这些挑战。

泛素-蛋白酶体系统(Ubiquitin-26S Proteasome System, UPS)是一个动态系统，通过泛素化和去泛素化协同调节蛋白质的稳定性和活性，同时也是一个具有选择性的蛋白质降解系统，与靶蛋白的表达或功能密切相关[6]。现已成为调节蛋白质周转的重要调节器，从而影响多种生物过程，包括细胞周期进程、细胞发育、DNA 转录、细胞运输和细胞凋亡，这些过程对生物体至关重要[7]。随着近年来对 UPS 组件及其抑制剂在临床研究的深入，许多研究表明，异常的 UPS 与不同癌症的肿瘤发生和进展有关[8]。肿瘤细胞有着增殖失控和异常蛋白的快速积累的主要特征，因此及时有效地降解这些底物蛋白对于肿瘤细胞的生长和生存至关重要。UPS 是维持蛋白质周转所必需的，它可以触发或抑制细胞凋亡，抑制蛋白酶体可能导致肿瘤细胞凋亡，从而抑制肿瘤生长[9][10]，在多种癌症中观察到蛋白酶体都出现了异常激活，并且影响着癌变的发生和进展，这也为改进脑胶质瘤治疗拓展了新思路。

蛋白酶体抑制剂(Proteasome Inhibitors, PIs)包括非选择性蛋白酶体抑制剂和选择性蛋白酶体抑制剂，可导致肿瘤细胞增殖的抑制，因此它构成了一种潜在的抗癌治疗方法，特别是在多发性骨髓瘤患者的治疗中[11]。早在 2003 年硼替佐米成为了第一个经美国 FDA 批准的蛋白酶体抑制剂[12]，通过研究表明，硼替佐米在新诊断和复发以及难治性多发性骨髓瘤中，无论是单独使用还是与其他抗骨髓瘤药物联合使用，均表现出强大的抗骨髓瘤活性[11][13][14]。本文就蛋白酶体抑制剂在胶质瘤中的作用进行综述，以期对胶质瘤的治疗提供新思路。

2. 泛素-蛋白酶体系统概述

UPS 是一种选择性蛋白水解系统，其中泛素与底物结合诱导蛋白酶体降解[15]，而蛋白质平衡是控制

细胞蛋白质的数量、质量和定位以维持平衡的过程。蛋白酶体系统包括泛素结合系统和 26S 蛋白酶体，是一个复杂的多酶和多催化途径，是真核生物中参与水解泛素标记蛋白的主要蛋白水解机制，并降解 80-90% 的细胞蛋白，以及影响了多种生物过程。泛素 - 蛋白酶体系统中组成部分及功能的改变参与了多种如癌症和神经系统疾病的发生和进展[10]。在癌细胞中，泛素 - 蛋白酶体系统会选择性降解癌症相关蛋白，甚至在有些应激情况下还能防止细胞发生基因突变甚至癌变[10][16]。因此蛋白酶体功能异常与恶性肿瘤的发生发展和结局都有着密切关系。

2.1. 泛素

泛素(Ub)由 76 个氨基酸组成的小进化保守蛋白，因存在于真核生物的所有组织中而得名，可通过依赖于三磷酸腺苷(ATP)的多个过程，以及泛素化酶与底物蛋白相结合。2016 年 Swatek 等人发现 Ub 除了可以作为调节剂之外，还可以被多种 PTMs (Protein Translational Modifications)所靶向[17][18]。尤其是在与赖氨酸残基(K6、K11、K27、K29、K33、K48 和 K63)以及 Ub 本身的 N 端甲硫氨酸偶联时不同聚脲链键的产生，这直接决定了底物的命运[19]。Liao 等人通过实验研究发现 SUMO、ISG15 和 NEDD8 也可以修饰 Ub 的赖氨酸残基[20]。此外，Ub 可以共价的形式使一些小的化学基团附着在上，形成 Ub 的磷酸化、乙酰化、脱酰胺化、ADP 核糖基化和磷酸化核糖基化的修饰[21]。泛素 - 蛋白酶体介导的蛋白质降解途径是一个高度协调的过程，主要包括泛素与蛋白质底物的结合以及蛋白酶体对底物的降解这两个阶段。在这一过程中，众多酶类发挥重要作用，利用泛素分子作为媒介，形成一种精密协同的工作机制，从而在寡聚化、降解通路以及翻译后修饰中实现精准靶向，并有效调控其特异性。

2.2. 泛素化与去泛素化

泛素化是一个复杂的细胞过程，主要由泛素激活酶(E1)、泛素偶联酶(E2)和泛素连接酶(E3)[22]协同作用，协助泛素与靶蛋白赖氨酸残基有序结合。目前普遍认为，泛素化在几个基本生物学过程的控制中也起着关键作用，包括细胞周期、细胞凋亡、自噬、表观遗传学，以及 NF- κ B 和 T 细胞受体信号传导、DNA 修复和转录等[22]-[24]。同样，去泛素酶调节多种细胞事件，包括细胞周期、细胞凋亡、受体信号传导、基因转录和 DNA 修复途径[22][25]。众所周知，组成 UPS 的 E1、E2 和 E3 酶是通过泛素来标识其特定的蛋白质，进而将这些蛋白质聚集到蛋白酶体中进行分解，或者根据蛋白质的具体位置和与靶蛋白连接的泛素分子数量来进一步发送信号[26]。去泛素化作为泛素化过程的逆向调控机制，其重要性不言而喻。这一过程依赖于去泛素酶(DUBs)来实现，值得注意的是，多种 DUBs 已被科学验证为 DNA 损伤反应(DDR)的重要调节因子[27]。

2.3. 蛋白酶体

26S 蛋白酶体：包括一个 20S 蛋白酶体的核心催化复合物和一个或两个 19S 调节亚复合物(26S 和 30S 复合物)。20S 蛋白酶体的催化核心包含两个拷贝的 14 个亚基(7 个 α -亚基和 7 个 β -亚基)，排列成 $\alpha 7\beta 7\beta 7\alpha 7$ 的圆柱形阵列。蛋白酶体是降解细胞内短寿蛋白质的主要酶解系统。在哺乳动物体内，蛋白酶体系统根据催化亚基的不同组合方式，被细分为六大亚型：标准型蛋白酶体、两种中间型蛋白酶体、专门应对免疫应答的免疫蛋白酶体、参与胸腺功能调节的胸腺蛋白酶体，以及针对精子生成过程中特定蛋白降解的精蛋白酶体。这些多样化的蛋白酶体亚型在生物体内扮演着至关重要的角色，它们精确调控着众多关键蛋白质的降解过程，而这些蛋白质往往与多种癌症的发生与发展紧密相连，显示出蛋白酶体在维护细胞稳态和防止疾病进展中的核心地位[28]。20S 蛋白酶体的核心催化复合物形成蛋白水解核心，19S 调节亚复合物具有调节功能，泛素化标记的靶蛋白通过前者中类糜蛋白酶($\beta 5$)、类胰蛋白酶($\beta 2$)和类半胱氨酸蛋白酶($\beta 1$)的协同作用，逐步

降解为微小的肽段碎片,而原先与靶蛋白紧密相连的泛素分子会被巧妙地水解释放出来,再次参与到新的蛋白质泛素化标记与降解循环中,确保了细胞内环境的稳定与动态平衡[29]。此过程构成了对异常折叠或衰老蛋白质的清除机制,通过精密调控细胞周期蛋白的降解来精确管理细胞周期的进程,同时也在强化免疫应答中扮演关键角色。鉴于其在维持细胞稳态与功能完整性的核心作用,泛素-蛋白酶体系统(UPS)的构成元件被视为极具潜力的治疗靶点,也为开发新型治疗药物和技术开辟了广阔的研究前景。

3. 蛋白酶体抑制剂对脑胶质瘤的影响

蛋白酶体抑制剂通过抑制 20S 亚基的蛋白质水解活性,特异性阻断蛋白酶体的酶催化功能。其结构、选择性及体内分布模式的差异,共同决定了其作为潜在抗 GBM 药物的能力[30]。早在 2003 年,美国食品药品监督管理局(FDA)已正式许可硼替佐米应用于人体治疗,其最初被批准用于多发性骨髓瘤的治疗方案之中,随后治疗范围扩展至套细胞淋巴瘤的治疗领域[31]。鉴于其具备穿透血脑屏障的能力,通过抑制蛋白酶体的功能,导致蛋白质在细胞内积聚并触发应激反应,最终能够诱导脑胶质瘤细胞的凋亡并有效遏制其增殖,从而实现治疗脑胶质瘤的目的。硼替佐米与马利佐米作为蛋白酶体抑制剂的典型代表,在多种 GBM (胶质母细胞瘤)的体外实验与体内模型中受到了广泛的探索与研究,并且在 GBM 患者临床试验中的治疗效果也得到了验证。

3.1. Bortezomib 对 GBM 细胞毒性的分子机制及抗 GBM 的临床研究

硼替佐米(PS-341, Velcade)是一种硼酸肽,对蛋白酶体的其他酶活性具有有限性,阻断 20S 蛋白酶体的凝乳胰蛋白酶样活性,并作为蛋白酶体中糜蛋白酶样活性的一种可逆性抑制因子存在[30] [32]。Tang 等人的研究表明,硼替佐米的应用能够导致 GBM 细胞周期在 G1 期发生停滞[33]。此外,当患者源性的 GBM 细胞系暴露于硼替佐米后,同样观察到了细胞周期阻滞的现象[34]。体外研究表明,蛋白酶体抑制剂在多种 GBM 模型中能触发 caspase 依赖性凋亡,并涉及 ROS 产生,而 ROS 可以被还原剂抵消[33]-[35]。蛋白酶体抑制剂处理的 GBM 细胞系中,ER 应激反应和 UPR 相关基因和蛋白上调,包括 NOXA,且暴露于硼替佐米的 GBM 细胞系中 Bcl-2 和 Bcl-XL 水平降低,进一步的研究表明是 JNK (应激活化蛋白激酶)的激活而非 p38 信号通路介导了 GBM 细胞死亡,与此同时 NF- κ B 信号通路活性降低仅在部分经蛋白酶体抑制剂处理研究中能观察到[35] [36]。蛋白酶体抑制剂还可在 tp53 野生型 GBM 细胞系中可触发 p53 通路活性[34],且 survivin 表达下调可保护 GBM 细胞免受硼替佐米毒性影响[33]。Bota 等人在动物 GBM 模型中检测蛋白酶体抑制剂时发现硼替佐米作为单一药物使用时不影响肿瘤体积或降低肿瘤生长[33] [36]-[39]。然而携带 TP53 突变的 GBM (胶质母细胞瘤)细胞在利用硼替佐米治疗后,肿瘤体积显著减小[34]。然而,Wang 等人报道,静脉注射硼替佐米对皮下胶质瘤有效,但对颅内胶质瘤无效,之后通过植入微渗透泵给药硼替佐米后,颅内胶质瘤体积减少[40]。这表明蛋白酶体抑制剂的浓度和给药途径是评价其体内抗 GBM 性能的重要因素。TMZ 是一种化疗药物,用于接受放疗的 GBM 患者,作为放疗后的辅助治疗,或作为复发性 GBM 患者的一线治疗药物[41]。TMZ 通过烷基化 DNA 中的鸟嘌呤,导致其转化为 6-甲基鸟嘌呤,而这种改变的碱基通过 MGMT 机制被去除因此,MGMT 表达是决定 TMZ 敏感性的关键机制,其表达水平高度依赖于 MGMT 启动子甲基化的程度[42]。较低水平的 MGMT 蛋白表达可转化为对 TMZ 治疗的更好反应,并延长患者的生存期[43]。Rahman 等人报道,硼替佐米与 TMZ 联合使用后可降低 MGMT 表达,并在 MGMT 启动子未甲基化的 GBM 细胞系中显示出协同作用,与此同时他们还证明了硼替佐米和 TMZ 的联合使用可以减少颅内胶质瘤模型中的肿瘤体积[38]。此研究证实了蛋白酶体抑制剂与其他抗肿瘤药物的联合使用展现出一定潜力,为未来可进一步探索其组合策略奠定了基础。Bota 等人在研究中还发现蛋白酶体抑制剂硼替佐米会导致 HIF1 α 在 GBM 细胞中的积累,从而促进 VEGF

A 的合成[37]。VEGF A 具有促血管生成和促生存的作用,但这些作用可以被抗 VEGF A 抗体贝伐单抗抑制。联合使用贝伐单抗和硼替佐米比单独使用贝伐单抗在缩小肿瘤和延长小鼠生存期方面更有效[30][37]。然而,将贝伐单抗与能够穿透血脑屏障的蛋白酶体抑制剂 marizomib 联合应用时,并未能在复发性胶质母细胞瘤(GBM)患者中观察到增强的抗 GBM 效果[44]。

3.2. Marizomib 对 GBM 细胞毒性的分子机制及抗 GBM 的临床研究

马里佐米(Salinosporamide A, NPI-0052, Marizomib)通过一种不可逆的方式,同时阻断 20S 蛋白酶体中的三种不同 β 亚基,这些亚基分别展现出类似于 caspase、糜蛋白酶及胰蛋白酶的蛋白水解活性。与其他类型的抑制剂相比,这种多重阻断机制在理论上极大地降低了细胞克隆对 Marizomib (马里佐米)产生耐药性的潜在风险[30]-[32]。Manton 等人的研究揭示,Marizomib 能够刺激小鼠体内原位 GBM 肿瘤中 p21 和 p27 蛋白质的含量显著增加[45]。细胞周期负调控因子的表达增加可能由细胞应激引起,如蛋白酶体阻滞剂导致的蛋白质稳态紊乱[46],所以蛋白酶体抑制在 GBM 细胞中的抗增殖作用可能是由于 UPS 底物积累和应激反应机制的刺激。Di 等人证明了 Marizomib 药物可有效延长在小鼠体内原位植入 GBM(胶质母细胞瘤)细胞后小鼠的生存时间[47]。与此同时 Di 等人的研究表明,Marizomib 在完整的大鼠和猴子大脑内均被证实存在并展现出抑制活性[47]。具体而言,给药 Marizomib 后 24 小时,其在大鼠脑组织中的浓度达到了血液中浓度的约 50%这一显著水平;此外,Marizomib 的给药还导致了猴子完整大脑中 20S 蛋白酶体的凝乳胰蛋白酶样活性和 caspase 样活性均降低了 30%,这一发现进一步验证了其中枢神经系统中的有效渗透和抑制效果[47]。本研究提示 Marizomib 蛋白酶体抑制剂可到达颅内肿瘤,对 GBM 肿瘤细胞发挥细胞毒作用。蛋白酶体抑制剂可能使 GBM 细胞对其他细胞毒性因子敏感。例如 Marizomib 可增强 GBM 细胞对合成 TRAIL 受体激动剂的敏感性,Chiara 等人研究表明最新一代 TRAIL 受体激动剂和血脑屏障渗透蛋白酶体抑制剂 Marizomib 联合治疗具有很高的疗效,以及进一步提高反应性和致敏性的策略[48]。然而当 GBM 细胞在硼替佐米处理及 NK 细胞(自然杀伤细胞)的共同作用下培养时,其裂解过程也依赖于 TRAIL 信号传导途径的激活[39]。

3.3. Bortezomib 与 Marizomib 对 GBM 细胞毒性的分子机制及抗 GBM 的相关总结

3.3.1. 作用机制的异同

蛋白酶体抑制剂的作用途径:硼替佐米通过可逆性抑制蛋白酶体的某些酶活性,并诱导 caspase 依赖性凋亡,同时涉及 ROS 产生和应激反应的激活。另一方面,马里佐米通过不可逆抑制多种 β 亚基,导致更广泛的蛋白酶体抑制作用,并且通过触发细胞周期调控因子的上调(如 p21 和 p27),增强细胞对治疗的敏感性。此外,马里佐米还能够增强 GBM 细胞对 TRAIL 受体激动剂的反应,提供了一种联合治疗的新思路。这些机制的差异可能在疗效、毒性以及耐药性上产生不同的影响。

3.3.2. 疗效差异的深入讨论

硼替佐米与马里佐米的比较:尽管两者都是蛋白酶体抑制剂,但其机制有所不同。硼替佐米主要通过可逆性抑制 20S 蛋白酶体的凝乳胰蛋白酶样活性,而马里佐米则通过不可逆抑制多种 β 亚基(如 caspase、糜蛋白酶和胰蛋白酶)。这导致马里佐米在临床应用中可能具有更强的抗耐药性能力。因此,虽然两者在某些实验模型中均显示出抗肿瘤活性,但马里佐米的多重作用机制可能使其在抗 GBM 疗效上具备潜力。

4. 蛋白酶体抑制剂治疗脑胶质瘤的挑战与展望

4.1. 挑战

当前蛋白酶体抑制剂在脑胶质瘤中的应用仍然面临多个挑战,包括:

- 1、血脑屏障的限制：大部分蛋白酶体抑制剂难以有效穿透血脑屏障，限制了其在脑部肿瘤中的应用。
- 2、耐药性问题：肿瘤细胞可能产生对蛋白酶体抑制剂的耐药性，这会降低其治疗效果。
- 3、毒副作用：尽管蛋白酶体抑制剂在多发性骨髓瘤中应用较广，但在脑胶质瘤患者中长期使用的安全性和耐受性仍需进一步评估。

4.2. 展望

结合当下最新研究技术，并随着纳米技术和基因编辑技术的快速发展，蛋白酶体抑制剂的应用迎来了新的机遇。

4.2.1. 纳米药物递送系统在胶质瘤治疗中的应用

纳米药物递送系统是一种将药物包裹在纳米颗粒中，通过特定的途径输送到肿瘤部位的技术，提高药物的局部浓度和疗效，同时减少全身毒性。在胶质瘤治疗中，纳米药物递送系统具有广阔的应用前景。一方面，由于血脑屏障的存在，纳米颗粒自身所具有的较小的粒径和较好的穿透性，可以跨越血脑屏障，将药物直接输送到肿瘤部位。另一方面，纳米颗粒还可以根据需要进行表面修饰，以提高其对肿瘤细胞的靶向性和亲和力。

4.2.2. 基因编辑技术在胶质瘤治疗中的潜力

基因编辑技术，如 CRISPR-Cas9 系统，能够精确地对基因进行切割、修复和替换，为胶质瘤的治疗提供了新的思路，从而进一步探讨蛋白酶体在胶质瘤发生和发展中的关键作用。一方面，可以利用该技术构建蛋白酶体缺陷的胶质瘤细胞系，研究蛋白酶体抑制剂对这些细胞系的敏感性和作用机制。另一方面，还可以通过该技术靶向与胶质瘤发生和发展相关的其他基因，如 p53、EGFR 等，以抑制肿瘤细胞的生长和增殖。

5. 总结

蛋白酶体抑制剂在脑胶质瘤治疗中的研究尚处于早期阶段，其独特的作用机制使其具备成为脑胶质瘤新疗法的潜力。然而，由于血脑屏障、耐药性等问题，单一的蛋白酶体抑制剂治疗效果可能有限，未来需要通过多学科交叉和技术创新，进一步提高其临床应用价值，造福脑胶质瘤患者。同时，通过优化药物结构、探索纳米药物递送系统的最佳方案、开展基因编辑技术的临床应用研究以及综合应用多种治疗手段，有望为胶质瘤患者提供更为有效和安全的治疗方案。

参考文献

- [1] Weller, M., Wen, P.Y., Chang, S.M., Dirven, L., Lim, M., Monje, M., *et al.* (2024) Glioma. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00516-y>
- [2] Ostrom, Q.T., Price, M., Neff, C., Cioffi, G., Waite, K.A., Kruchko, C., *et al.* (2023) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro-Oncology*, **25**, iv1-iv99. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad149>
- [3] Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D.J., Cree, I.A., Figarella-Branger, D., *et al.* (2021) The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro-Oncology*, **23**, 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- [4] Śledzińska, P., Bebyn, M., Furtak, J., Koper, A. and Koper, K. (2022) Current and Promising Treatment Strategies in Glioma. *Reviews in the Neurosciences*, **34**, 483-516. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0060>
- [5] Mehta, N.H., Shah, H.A. and D'Amico, R.S. (2023) Sonodynamic Therapy and Sonosensitizers for Glioma Treatment: A Systematic Qualitative Review. *World Neurosurgery*, **178**, 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.07.030>
- [6] Han, D., Wang, L., Jiang, S. and Yang, Q. (2023) The Ubiquitin-Proteasome System in Breast Cancer. *Trends in Molecular Medicine*, **29**, 599-621. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.05.006>

- [7] Kim, Y.J., Lee, Y., Shin, H., Hwang, S., Park, J. and Song, E.J. (2023) Ubiquitin-Proteasome System as a Target for Anticancer Treatment—An Update. *Archives of Pharmacal Research*, **46**, 573-597. <https://doi.org/10.1007/s12272-023-01455-0>
- [8] LaPlante, G. and Zhang, W. (2021) Targeting the Ubiquitin-Proteasome System for Cancer Therapeutics by Small-Molecule Inhibitors. *Cancers*, **13**, Article 3079. <https://doi.org/10.3390/cancers13123079>
- [9] Abbas, R. and Larisch, S. (2021) Killing by Degradation: Regulation of Apoptosis by the Ubiquitin-Proteasome-System. *Cells*, **10**, Article 3465. <https://doi.org/10.3390/cells10123465>
- [10] Park, J., Cho, J. and Song, E.J. (2020) Ubiquitin-Proteasome System (UPS) as a Target for Anticancer Treatment. *Archives of Pharmacal Research*, **43**, 1144-1161. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01281-8>
- [11] Gavriatopoulou, M., Malandrakis, P., Ntanasis-Stathopoulos, I. and Dimopoulos, M.A. (2021) Nonselective Proteasome Inhibitors in Multiple Myeloma and Future Perspectives. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **23**, 335-347. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1999411>
- [12] Kane, R.C., Bross, P.F., Farrell, A.T. and Pazdur, R. (2003) Velcade®: U.S. FDA Approval for the Treatment of Multiple Myeloma Progressing on Prior Therapy. *The Oncologist*, **8**, 508-513. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.8-6-508>
- [13] Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A.K., Masszi, T., Beksac, M., et al. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **375**, 754-766. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606038>
- [14] Durie, B.G.M., Hoering, A., Abidi, M.H., Rajkumar, S.V., Epstein, J., Kahanic, S.P., et al. (2017) Bortezomib with Lenalidomide and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone Alone in Patients with Newly Diagnosed Myeloma without Intent for Immediate Autologous Stem-Cell Transplant (SWOG S0777): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **389**, 519-527. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31594-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31594-x)
- [15] Ciechanover, A. and Kwon, Y.T. (2017) Protein Quality Control by Molecular Chaperones in Neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*, **11**, Article 185. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00185>
- [16] Han, D., Li, S., Xia, Q., Meng, X. and Dong, L. (2021) Overexpressed Smurf1 Is Degraded in Glioblastoma Cells through Autophagy in a P62-Dependent Manner. *FEBS Open Bio*, **12**, 118-129. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13310>
- [17] Swatek, K.N. and Komander, D. (2016) Ubiquitin Modifications. *Cell Research*, **26**, 399-422. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.39>
- [18] Sheng, X., Xia, Z., Yang, H. and Hu, R. (2023) The Ubiquitin Codes in Cellular Stress Responses. *Protein & Cell*, **15**, 157-190. <https://doi.org/10.1093/procel/pwad045>
- [19] Mansour, M.A. (2018) Ubiquitination: Friend and Foe in Cancer. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **101**, 80-93. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.06.001>
- [20] Liao, Y., Sumara, I. and Pangou, E. (2022) Non-Proteolytic Ubiquitylation in Cellular Signaling and Human Disease. *Communications Biology*, **5**, Article No. 114. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03060-1>
- [21] Mattioli, F. and Penengo, L. (2021) Histone Ubiquitination: An Integrative Signaling Platform in Genome Stability. *Trends in Genetics*, **37**, 566-581. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.12.005>
- [22] Spano, D. and Catara, G. (2023) Targeting the Ubiquitin-Proteasome System and Recent Advances in Cancer Therapy. *Cells*, **13**, Article 29. <https://doi.org/10.3390/cells13010029>
- [23] Li, Y., Li, S. and Wu, H. (2022) Ubiquitination-Proteasome System (UPS) and Autophagy Two Main Protein Degradation Machineries in Response to Cell Stress. *Cells*, **11**, Article 851. <https://doi.org/10.3390/cells11050851>
- [24] Cammann, C., Israel, N., Slevogt, H. and Seifert, U. (2022) Recycling and Reshaping—E3 Ligases and Dubs in the Initiation of T Cell Receptor-Mediated Signaling and Response. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3424. <https://doi.org/10.3390/ijms23073424>
- [25] Newton, K. and Gitlin, A.D. (2022) Deubiquitinases in Cell Death and Inflammation. *Biochemical Journal*, **479**, 1103-1119. <https://doi.org/10.1042/bcj20210735>
- [26] Dagar, G., Kumar, R., Yadav, K.K., Singh, M. and Pandita, T.K. (2023) Ubiquitination and deubiquitination: Implications on cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Gene Regulatory Mechanisms*, **1866**, Article ID: 194979. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2023.194979>
- [27] Ge, F., Li, Y., Yuan, T., Wu, Y., He, Q., Yang, B., et al. (2022) Deubiquitinating Enzymes: Promising Targets for Drug Resistance. *Drug Discovery Today*, **27**, 2603-2613. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.06.009>
- [28] Gavriatopoulou, M., Malandrakis, P., Ntanasis-Stathopoulos, I. and Dimopoulos, M.A. (2021) Nonselective Proteasome Inhibitors in Multiple Myeloma and Future Perspectives. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **23**, 335-347. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1999411>
- [29] Roeten, M.S.F., Cloos, J. and Jansen, G. (2017) Positioning of Proteasome Inhibitors in Therapy of Solid Malignancies. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **81**, 227-243. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3489-0>

- [30] Gozdz, A. (2023) Proteasome Inhibitors against Glioblastoma—Overview of Molecular Mechanisms of Cytotoxicity, Progress in Clinical Trials, and Perspective for Use in Personalized Medicine. *Current Oncology*, **30**, 9676-9688. <https://doi.org/10.3390/curroncol30110702>
- [31] Manasanch, E.E. and Orlowski, R.Z. (2017) Proteasome Inhibitors in Cancer Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 417-433. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.206>
- [32] Leonardo-Sousa, C., Carvalho, A.N., Guedes, R.A., Fernandes, P.M.P., Aniceto, N., Salvador, J.A.R., *et al.* (2022) Revisiting Proteasome Inhibitors: Molecular Underpinnings of Their Development, Mechanisms of Resistance and Strategies to Overcome Anti-Cancer Drug Resistance. *Molecules*, **27**, Article 2201. <https://doi.org/10.3390/molecules27072201>
- [33] Tang, J., Yang, L., Chen, J., Li, Q., Zhu, L., Xu, Q., *et al.* (2019) Bortezomib Inhibits Growth and Sensitizes Glioma to Temozolomide (TMZ) via Down-Regulating the FOXM1-Survivin Axis. *Cancer Communications*, **39**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0424-2>
- [34] Johansson, P., Krona, C., Kundu, S., Doroszkow, M., Baskaran, S., Schmidt, L., *et al.* (2020) A Patient-Derived Cell Atlas Informs Precision Targeting of Glioblastoma. *Cell Reports*, **32**, Article ID: 107897. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107897>
- [35] Yin, D., Zhou, H., Kumagai, T., Liu, G., Ong, J.M., Black, K.L., *et al.* (2004) Proteasome Inhibitor PS-341 Causes Cell Growth Arrest and Apoptosis in Human Glioblastoma Multiforme (GBM). *Oncogene*, **24**, 344-354. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208225>
- [36] Yoo, Y.D., Lee, D., Cha-Molstad, H., Kim, H., Mun, S.R., Ji, C., *et al.* (2016) Glioma-Derived Cancer Stem Cells Are Hypersensitive to Proteasomal Inhibition. *EMBO reports*, **18**, 150-168. <https://doi.org/10.15252/embr.201642360>
- [37] Bota, D.A., Alexandru, D., Keir, S.T., Bigner, D., Vredenburgh, J. and Friedman, H.S. (2013) Proteasome Inhibition with Bortezomib Induces Cell Death in GBM Stem-Like Cells and Temozolomide-Resistant Glioma Cell Lines, but Stimulates GBM Stem-Like Cells' VEGF Production and Angiogenesis. *Journal of Neurosurgery*, **119**, 1415-1423. <https://doi.org/10.3171/2013.7.jns1323>
- [38] Rahman, M.A., Gras Navarro, A., Brekke, J., Engelsen, A., Bindesbøll, C., Sarowar, S., *et al.* (2019) Bortezomib Administered Prior to Temozolomide Depletes MGMT, Chemosensitizes Glioblastoma with Unmethylated MGMT Promoter and Prolongs Animal Survival. *British Journal of Cancer*, **121**, 545-555. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0551-1>
- [39] Gras Navarro, A., Espedal, H., Joseph, J., Trachsel-Moncho, L., Bahador, M., Tore Gjertsen, B., *et al.* (2019) Pretreatment of Glioblastoma with Bortezomib Potentiates Natural Killer Cell Cytotoxicity through TRAIL/DR5 Mediated Apoptosis and Prolongs Animal Survival. *Cancers*, **11**, Article 996. <https://doi.org/10.3390/cancers11070996>
- [40] Wang, W., Cho, H., Rosenstein-Sisson, R., Marín Ramos, N.I., Price, R., Hurth, K., *et al.* (2018) Intratumoral Delivery of Bortezomib: Impact on Survival in an Intracranial Glioma Tumor Model. *Journal of Neurosurgery*, **128**, 695-700. <https://doi.org/10.3171/2016.11.jns161212>
- [41] Nam, J.Y. and de Groot, J.F. (2017) Treatment of Glioblastoma. *Journal of Oncology Practice*, **13**, 629-638. <https://doi.org/10.1200/jop.2017.025536>
- [42] Cabrini, G., Fabbri, E., Nigro, C.L., Dehecchi, M.C. and Gambari, R. (2015) Regulation of Expression of O6-Methylguanine-Dna Methyltransferase and the Treatment of Glioblastoma (Review). *International Journal of Oncology*, **47**, 417-428. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3026>
- [43] Mansouri, A., Hachem, L.D., Mansouri, S., Nassiri, F., Laperriere, N.J., Xia, D., *et al.* (2018) MGMT Promoter Methylation Status Testing to Guide Therapy for Glioblastoma: Refining the Approach Based on Emerging Evidence and Current Challenges. *Neuro-Oncology*, **21**, 167-178. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now132>
- [44] Bota, D.A., Mason, W., Kesari, S., Magge, R., Winograd, B., Elias, I., *et al.* (2021) Marizomib Alone or in Combination with Bevacizumab in Patients with Recurrent Glioblastoma: Phase I/II Clinical Trial Data. *Neuro-Oncology Advances*, **3**, vdab142. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdab142>
- [45] Manton, C.A., Johnson, B., Singh, M., Bailey, C.P., Bouchier-Hayes, L. and Chandra, J. (2016) Induction of Cell Death by the Novel Proteasome Inhibitor Marizomib in Glioblastoma *in Vitro* and *in Vivo*. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 18953. <https://doi.org/10.1038/srep18953>
- [46] Manu, K., Cao, P., Chai, T., Casey, P. and Wang, M. (2019) P21cip1/waf1 Coordinates Autophagy, Proliferation and Apoptosis in Response to Metabolic Stress. *Cancers*, **11**, Article 1112. <https://doi.org/10.3390/cancers11081112>
- [47] Di, K., Lloyd, G.K., Abraham, V., MacLaren, A., Burrows, F.J., Desjardins, A., *et al.* (2015) Marizomib Activity as a Single Agent in Malignant Gliomas: Ability to Cross the Blood-Brain Barrier. *Neuro-Oncology*, **18**, 840-848. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now299>
- [48] Boccellato, C., Kolbe, E., Peters, N., Juric, V., Fullstone, G., Verreault, M., *et al.* (2021) Marizomib Sensitizes Primary Glioma Cells to Apoptosis Induced by a Latest-Generation TRAIL Receptor Agonist. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 647. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03927-x>