

• 慢病专题:癌症 •

USP19:解锁肿瘤细胞功能网络“密码”的关键分子

张春秋,许超

(上海市第十人民医院崇明分院检验科,上海 202157)

[摘要] 泛素特异性蛋白酶 19(USP19)作为去泛素化酶家族的关键成员,深度参与了细胞内多种生物学进程的调控。近年来,大量研究表明,USP19 在肿瘤的发生、发展、转移及耐药等环节中扮演着至关重要的角色。该文不仅全面深入地综述了 USP19 的结构、功能、在肿瘤中的作用机制及最新研究进展,更创新性地从全新理论框架整合现有研究,提出潜在研究方向,旨在为肿瘤的诊治及预后评估开辟全新的思路,提供极具潜力的靶点。

[关键词] 泛素特异性蛋白酶 19; 肿瘤细胞功能网络; 作用机制; 治疗靶点; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.03.009 **中图法分类号:**R730.2

文章编号:1009-5519(2026)03-0522-05 **文献标识码:**A

USP19: key molecule unlocking the “code” of the tumor cell functional network

ZHANG Chunqiu, XU Chao

(Department of Clinical Laboratory, Chongming Branch of Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 202157, China)

[Abstract] Ubiquitin-specific protease 19 (USP19), as a key member of the deubiquitinating enzyme family, is deeply involved in the regulation of various biological processes within cells. In recent years, a large number of studies have shown that USP19 plays a crucial role in the processes of tumor occurrence, development, metastasis, and drug resistance. This article not only comprehensively and thoroughly reviews the structure, function, mechanism of action in tumors, and the latest research progress of USP19, but also innovatively integrates existing research from a new theoretical framework and proposes potential research directions. The aim is to open up new ideas for the diagnosis, treatment, and prognosis evaluation of tumors and provide highly potential targets.

[Key words] Ubiquitin-specific protease 19; Tumor cell functional network; Mechanism of action; Therapeutic target; Review

肿瘤严重威胁人类健康,其发生、发展极为复杂,涉及多个基因和信号通路的异常改变。泛素化修饰作为重要的蛋白质,翻译后修饰方式参与了调节细胞内众多生物学过程,维持细胞正常生理功能。去泛素化酶能逆转蛋白质泛素化修饰,对维持细胞内蛋白质稳态不可或缺^[1]。泛素特异性蛋白酶 19(USP19)作为去泛素化酶家族重要成员,在肿瘤研究领域备受关注。USP19 在不同肿瘤的发生、发展中起着正负 2 种调控作用,且具有组织特异性。因此,深入探究 USP19 与肿瘤的内在联系有助于揭示肿瘤发病机制,为精准治疗提供创新策略,具有重要的理论和临床意义。

1 USP19 的结构与功能

1.1 USP19 的结构 USP19 属泛素特异性蛋白酶

家族,基因定位于人类染色体 11p15.5。其蛋白结构复杂,包含多个功能各异的结构域。N 端的七缺同源蛋白(SIAH)相互作用基序,如同精密调控开关,通过与 SIAH 蛋白相互作用,精细调节 USP19 的稳定性^[2]。催化结构域是发挥核心功能的关键区域,拥有典型的半胱氨酸蛋白酶活性位点,像一把精准的“分子剪刀”,能特异性识别并高效切割泛素与底物蛋白之间的异肽键,从而发挥去泛素化功能^[3]。C 端具有独特结构特征,赋予 USP19 特异性结合某些底物的能力,精确调节底物功能,使其在细胞内生物学调控中具有高度靶向性。USP19 通过可变剪接产生多种异构体,这些异构体在结构和功能上存在明显差异,部分异构体定位于细胞质(USP19-Cyto),而另一些则

含有跨膜结构域,能锚定在内质网上(USP19-ER)。与其他 DUBs 类似,USP19 也会受到磷酸化、泛素化等翻译后修饰的共价修饰,这些修饰分别对其活性和半衰期产生影响^[4]。

1.2 USP19 的生物学功能

1.2.1 参与蛋白质稳定性调节 在细胞生命活动中蛋白质稳定性对维持细胞正常功能至关重要。USP19 通过对多种底物蛋白进行去泛素化修饰,精准调控蛋白质稳定性。在细胞周期调控进程中 USP19 可稳定赖氨酸(P 链)特异性 E3 泛素连接酶 1(KPC1)^[5]。KPC1 作为针对周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 1B(p27Kip1)的泛素连接酶,其稳定性改变会影响 p27Kip1 的泛素化水平,进而间接调控细胞增殖^[5]。在能量代谢方面,USP19 能增强苯丙氨酸羟化酶(PAH)的蛋白质稳定性和酶活性,参与氨基酸代谢过程,为细胞的能量供应和物质代谢提供支持^[6-7]。表明 USP19 在维持细胞内蛋白质平衡和正常生理功能方面发挥着关键作用。

1.2.2 调节细胞内信号通路 USP19 广泛参与多种细胞内信号通路的调控,在细胞信号传导网络中扮演着关键角色。以转化生长因子- β (TGF- β)信号通路为例,存在对立的 USP19 剪接变体,在 TGF- β 诱导的乳腺癌细胞上皮-间质转化(EMT)过程中发挥截然不同的作用,揭示了 USP19 在细胞分化和肿瘤转移过程中的复杂调控机制^[4]。在核因子- κ B(NF- κ B)信号通路中 USP19 通过对转化生长因子- β 活化激酶 1 进行去泛素化修饰,抑制肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)触发的 NF- κ B 激活,调节细胞的炎症反应和免疫应答^[8]。此外,在缺氧条件下 USP19 参与调节缺氧诱导因子 1 α ,帮助细胞适应缺氧环境,维持细胞生存和功能。展示了 USP19 在细胞信号通路调控中的多样性和重要性^[9]。

1.2.3 与细胞自噬和凋亡相关 细胞自噬和凋亡是细胞维持自身稳态和应对外界压力的重要机制,USP19 在这 2 个过程中均发挥了关键调节作用^[10]。在自噬方面,USP19 可通过对自噬相关蛋白(Beclin-1)进行去泛素化修饰,调节自噬过程的启动和进程,影响细胞内物质的降解和再利用,维持细胞内环境稳定^[11-12]。在细胞凋亡途径方面,在三阴性乳腺癌细胞中 USP19 通过对 Bcl-2 相关抗凋亡基因 6 编码蛋白去泛素化,调节细胞凋亡相关的钙释放和内质网应激,决定细胞的命运走向^[13]。表明 USP19 在细胞生死抉择的调控中具有重要意义,为理解肿瘤细胞生物学特性提供了新视角。

2 USP19 与肿瘤发生、发展:基于“细胞功能网络失衡”理论框架的重新解读

传统上,对 USP19 与肿瘤发生、发展关系的研究

多聚焦于单一功能或信号通路。细胞功能网络失衡理论是近年来系统生物学和分子医学领域的重要理论框架,其核心观点认为,细胞内的基因调控、代谢交互、信号传导、物理力学等多元网络在动态平衡中维持正常生理功能,一旦这种多维度的网络协调性被破坏,将引发疾病、衰老或异常细胞行为。该理论为理解 USP19 在肿瘤中的复杂功能提供了强有力的框架,并在具体研究中得到实验证据的支持,如在宫颈癌细胞中 USP19 通过负向调节核心抑癌因子 p53,不仅直接解除 p53 对细胞周期的抑制,更关键的是引发了细胞周期调控网络的连锁失衡(如 p21 等关键周期蛋白表达改变),最终导致细胞增殖失控^[14]。同样地,在乳腺癌中特定 USP19 剪接变体通过影响 TGF- β 等信号通路节点,驱动涉及细胞黏附、骨架重塑、信号传导等多个网络的协同改变,促进 EMT,年限增强癌细胞的迁移和侵袭能力^[4]。这些研究清晰地表明,USP19 的功能异常并非仅作用于单一分子,而是通过扰动关键节点(如 p53、TGF- β 通路元件)引发下游功能网络的级联失衡(如细胞周期网络、EMT 相关信号网络),这正是“细胞功能网络失衡”理论在 USP19 肿瘤研究中的具体体现和实验印证。现引入“细胞功能网络失衡”理论框架将 USP19 在肿瘤中的作用视为细胞内多个功能网络相互交织、失衡的结果。

2.1 USP19 促进肿瘤发生、发展的机制

2.1.1 调节细胞周期与增殖 从“细胞功能网络失衡”视角看在肿瘤细胞中 USP19 对细胞周期与增殖的促进并非孤立事件。在宫颈癌细胞中 USP19 负向调节 p53,解除 p53 对细胞增殖的抑制^[14]。这一过程不仅涉及 USP19 与 p53 的直接相互作用,还引发细胞周期调控网络中一系列蛋白的连锁反应,如 p21 等相关周期蛋白表达改变,使细胞周期进程加速,细胞增殖失控^[14]。在乳腺癌细胞中 USP19 的某些剪接变体促进细胞 EMT,牵涉多个信号通路网络的协同改变^[4]。这些剪接变体通过影响 TGF- β 等信号通路,改变细胞骨架相关蛋白的表达和定位,进而使癌细胞迁移和侵袭能力增强,肿瘤发展和转移加速^[4]。

2.1.2 影响肿瘤细胞代谢 肿瘤细胞的代谢重编程是其快速生长和存活的重要基础,USP19 在这一过程中的作用与细胞内代谢网络紧密相连。在结直肠癌细胞中 USP19 通过稳定苹果酸酶 1(ME1),加剧脂肪生成。ME1 作为脂肪代谢网络中的关键节点,其稳定性改变引发一系列代谢产物的流向变化,如脂肪酸合成增加,为肿瘤细胞生长提供了充足能量和物质基础^[15]。同时,USP19 对 PAH 的调节作用间接影响肿瘤细胞的能量代谢网络,进一步扰乱肿瘤细胞代谢网络的平衡,为肿瘤细胞持续生长创造了有利条件^[7]。

2.1.3 促进肿瘤血管生成与转移 肿瘤的生长和转移高度依赖新生血管的形成, USP19 在这一过程中扮演着重要角色。在肿瘤微环境的缺氧条件下 USP19 参与了形成缺氧/USP19/Beclin-1 前馈环, 促进宫颈癌细胞的血管生成拟态^[16]。这一过程涉及缺氧应激网络、自噬网络及血管生成相关信号网络的相互作用^[16]。在乳腺癌中 USP19 不仅与肿瘤细胞的迁移和侵袭密切相关, 还可作为早期乳腺癌患者的新型预后标志物^[17]。这背后是 USP19 影响了多个与肿瘤转移相关的网络, 其表达水平变化反映了这些网络的异常状态, 为乳腺癌的早期诊断和预后评估提供了新指标^[17]。在胃癌的研究中过表达 USP19 能增强癌细胞的增殖能力、抗凋亡特性, 以及提高细胞的迁移和扩散能力等, 沉默 USP19 则会产生相反的效果; 进一步研究发现, 高水平 USP19 能增强基质金属蛋白酶(MMP2)/MMP9 蛋白的表达和酶活性, 体内实验也表明, 改变 USP19 表达水平会影响肿瘤的发生、发展^[18]。

2.2 USP19 抑制肿瘤发生、发展的机制 多数研究表明, USP19 具有促癌作用, 但在特定情况下也可能发挥抑癌功能^[19]。在自身免疫性疾病相关研究中发现, USP19 能抑制辅助性 T 淋巴细胞 17 驱动的发病机制, 提示其在免疫系统调节中具有重要作用, 进而可能通过调节免疫系统间接影响肿瘤的发生、发展^[20]。在巨噬细胞中 USP19 可通过调节 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3) 功能, 抑制炎症反应并促进 M2 样巨噬细胞极化, 营造不利于肿瘤生长的微环境, 发挥免疫调节作用, 对肿瘤的发展产生抑制效应^[21]。深入研究发现, USP19 在巨噬细胞中通过与特定免疫调节因子相互作用, 精准调控 NLRP3 炎症小体的组装与激活, 影响巨噬细胞分泌细胞因子的模式, 促使其向 M2 样巨噬细胞极化^[21]。M2 样巨噬细胞能分泌多种具有免疫抑制和组织修复功能的细胞因子, 如 IL-10 等, 这些炎性细胞因子可抑制肿瘤微环境中促炎细胞因子的产生, 阻碍肿瘤细胞的生长与转移^[21]。在肿瘤微环境中 M2 样巨噬细胞还可通过与肿瘤细胞表面的特定受体结合, 抑制肿瘤细胞增殖信号通路, 对肿瘤发展形成多维度抑制^[21]。

3 USP19 与肿瘤耐药: 基于“DNA 损伤修复网络异常激活”理论的剖析

肿瘤耐药是临床医生治疗肿瘤面临的重大难题。近年来, 有研究发现, USP19 参与了肿瘤细胞对化疗药物的耐药过程。在胶质母细胞瘤中 USP19 通过调节 DNA 甲基化损伤修复, 稳定 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT), 使肿瘤细胞能有效修复化疗药物造成的 DNA 损伤, 从而赋予肿瘤细胞对替莫唑胺的耐药性^[22]。

从“DNA 损伤修复网络异常激活”理论出发, 正常情况下细胞内的 DNA 损伤修复网络处于精细调控状态, 以维持基因组的稳定性。当肿瘤细胞受到化疗药物攻击时 USP19 被异常激活, 重新调配 DNA 损伤修复网络中的各种资源, 使 MGMT 的稳定性明显增强^[22]。MGMT 作为 DNA 损伤修复网络中的关键酶, 其活性升高促使肿瘤细胞高效修复替莫唑胺造成的 DNA 损伤, 导致肿瘤细胞逃避化疗药物的杀伤^[22]。深入研究表明, USP19 在胶质母细胞瘤中通过与 DNA 修复相关的蛋白复合物相互作用能精准调控 MGMT 基因的表达和蛋白稳定性^[22]。这一发现揭示了 USP19 在肿瘤耐药机制中的关键作用, 为克服肿瘤耐药提供了新的潜在靶点。

4 USP19 作为肿瘤标志物和治疗靶点的研究

4.1 USP19 作为肿瘤标志物 一些研究表明, USP19 表达水平与肿瘤的发生、发展及患者预后密切相关, 有望成为肿瘤诊断和预后评估的生物标志物^[23]。在浆液性卵巢癌中 USP19、核糖体大亚基蛋白 L23 被认为是候选的预后评估的生物标志物, 其表达水平变化可能反映肿瘤的恶性程度和患者预后情况^[17, 19]。在早期乳腺癌中 USP19 可作为评估患者预后的指标, 为临床医生制定个性化治疗方案提供了重要参考依据^[17]。通过对大量临床样本的深入分析, 建立基于 USP19 表达水平的肿瘤预后评估模型, 将有助于更精准地预测肿瘤患者的生存情况和复发风险^[17, 19]。结合其他临床病理特征(如肿瘤大小、淋巴结转移情况等)和分子标志物(如雌激素受体、孕激素受体等)构建多维度的肿瘤诊断和预后评估体系, 有望提高肿瘤诊断的准确性和预后预测的可靠性^[17, 19]。USP19 在肿瘤细胞内的多种功能参与了肿瘤发生、发展的多个关键环节, 其表达水平能综合反映肿瘤细胞的生物学状态^[17, 19]。未来可进一步探索 USP19 在不同肿瘤亚型和不同分期中表达模式的差异, 以优化肿瘤诊断和预后评估模型。

4.2 USP19 作为治疗靶点的潜在策略 鉴于 USP19 在肿瘤中的关键作用, 以 USP19 为靶点开发抗肿瘤药物具有巨大潜在应用前景^[4, 14-15, 17, 19, 22]。目前, 针对 USP19 的小分子抑制剂 4-羟基哌啶衍生物用于治疗肌萎缩、肥胖症等, 但对肿瘤的治疗方面暂鲜见相关文献报道, 有望阻断其介导的肿瘤相关信号通路, 抑制肿瘤细胞的生长、增殖、转移和耐药^[24-25]。从结构生物学角度深入解析 USP19 的三维结构及其与底物的相互作用模式, 为设计高特异性、高亲和力的小分子抑制剂提供理论基础^[9]。结合计算机辅助药物设计技术, 虚拟筛选大量化合物库发现潜在的 USP19 抑制剂, 并通过实验验证其活性和作用机制。

利用纳米技术等新型药物递送系统将抑制剂精准递送至肿瘤细胞内,提高药物疗效并降低对正常细胞的不良反应。在药物研发过程中考虑到 USP19 在不同肿瘤细胞中的功能差异及其与多种细胞功能网络的紧密联系,可采用“多靶点协同抑制”策略,如设计同时针对 USP19 催化结构域和与关键底物结合位点的双功能抑制剂或将 USP19 抑制剂与其他作用于肿瘤细胞关键信号通路节点的药物联合使用。有研究发现,USP19 在结直肠癌组织中高表达且促进免疫逃逸,靶向 USP19 与抗程序性死亡配体-1 抗体疗法联合使用可协同抑制结肠癌进展,增强 CD8 T 淋巴细胞的活化^[26]。此外,基于肿瘤微环境中 USP19 功能的复杂性,开发能响应肿瘤微环境特定信号(如缺氧、酸性环境等)的智能型 USP19 抑制剂也是未来药物研发的重要方向。然而,在开发过程中仍面临诸多挑战,如提高抑制剂的特异性和有效性、减少对正常细胞的不良反应等,需进一步研究和探索。

5 结语与展望

USP19 在肿瘤的发生、发展、转移、耐药等过程中均发挥着复杂而多样的作用。一方面,通过多种机制促进肿瘤细胞的增殖、代谢重编程、血管生成和转移,参与肿瘤耐药;另一方面,在特定条件下也可能通过免疫调节等机制对肿瘤产生抑制作用。基于“细胞功能网络失衡”和“DNA 损伤修复网络异常激活”等理论框架,对 USP19 与肿瘤关系的研究有了更全面、深入的理解。未来基于单细胞测序技术研究 USP19 在不同肿瘤类型中单细胞水平上的表达异质性及其与肿瘤细胞亚群功能的关联将为揭示肿瘤的异质性和精准治疗提供新视角。

利用高分辨率显微镜技术和活体成像技术动态观察 USP19 在肿瘤微环境中的时空分布和活性变化,解析其在肿瘤微环境中与其他细胞和分子的相互作用网络。在药物研发方面联合应用多种作用于 USP19 不同功能位点的抑制剂或将 USP19 抑制剂与其他肿瘤治疗方法相结合,探索协同治疗策略,有望提高治疗肿瘤的效果。此外,拓展和完善“细胞功能网络失衡”等理论框架,将更多新发现的肿瘤相关分子机制纳入其中,为理解肿瘤的发病机制提供更多线索,推动肿瘤治疗领域实现新突破。

参考文献

[1] DEWSON G, EICHHORN P J A, KOMANDER D. Deubiquitinases in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(12): 842-862.

[2] VELASCO K, ZHAO B, CALLEGARI S, et al. An N-terminal SIAH-interacting motif regulates the stability of

the ubiquitin specific protease (USP)-19 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 433(4): 390-395.

[3] LEE J G, KIM W, GYGI S, et al. Characterization of the deubiquitinating activity of USP19 and its role in endoplasmic reticulum-associated degradation [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(6): 3510-3517.

[4] ZHANG J, VAN DINTHER M, THORIKAY M, et al. Opposing USP19 splice variants in TGF- β signaling and TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(2): 43.

[5] LU Y, ADEGOKE O A J, NEPVEU A, et al. USP19 deubiquitinating enzyme supports cell proliferation by stabilizing KPC1, a ubiquitin ligase for p27Kip1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(2): 547-558.

[6] SARODAYA N, TYAGI A, KIM H J, et al. Deubiquitinase USP19 enhances phenylalanine hydroxylase protein stability and its enzymatic activity[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(5): 2295-2310.

[7] SARODAYA N, TYAGI A, KIM H J, et al. Deubiquitinase USP19 extends the residual enzymatic activity of phenylalanine hydroxylase variants[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 14243.

[8] LEI C Q, WU X, ZHONG X, et al. USP19 inhibits TNF- α -and IL-1 β -triggered NF- κ B activation by deubiquitinating TAK1 [J]. *J Immunol*, 2019, 203(1): 259-268.

[9] ALTUN M, ZHAO B, VELASCO K, et al. Ubiquitin-specific protease 19 (USP19) regulates hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) during hypoxia [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(3): 1962-1969.

[10] WANG G F, DAI S N, CHEN J, et al. USP19 potentiates autophagic cell death via inhibiting mTOR pathway through deubiquitinating NEK9 in pancreatic cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(4): 702-713.

[11] JIN S H, TIAN S, CHEN Y M, et al. USP19 modulates autophagy and antiviral immune responses by deubiquitinating Beclin-1 [J]. *EMBO J*, 2016, 35(8): 866-880.

[12] HARADA K, KATO M, NAKAMURA N. USP19-mediated deubiquitination facilitates the stabilization of HRD1 ubiquitin ligase [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11): 1829.

[13] ZHANG X Q, CHEN X Y, QIAN F Z, et al. Deubiquitinase USP19 modulates apoptotic Calcium release and endoplasmic reticulum stress by deubiquitinating BAG6 in triple negative breast cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(9): e1398.

[14] TYAGI A, KARAPURKAR J K, COLACO J C, et al. USP19 negatively regulates p53 and promotes cervical cancer progression [J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 66(8): 2032-2045.

[15] ZHU Y H, GU L, LIN X, et al. USP19 exacerbates lipo-

- genesis and colorectal carcinogenesis by stabilizing ME1 [J]. *Cell Rep*, 2021, 37(13):110174.
- [16] XU G C, CHAI S J, ZHANG R, et al. The contribution and mechanism of hypoxia/USP19/Beclin-1 feed-forward loop in cervical cancer [J]. *Biophys J*, 2024, 123(12):1722-1734.
- [17] ROSSI F A, ENRIQUÉ STEINBERG J H, CALVO ROITBERG E H, et al. USP19 modulates cancer cell migration and invasion and acts as a novel prognostic marker in patients with early breast cancer [J]. *Oncogenesis*, 2021, 10(3):28.
- [18] DONG Z, GUO S, WANG Y, et al. USP19 enhances MMP2/MMP9-Mediated tumorigenesis in gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:8495-8510.
- [19] KANG H, CHOI M C, KIM S, et al. USP19 and RPL23 as candidate prognostic markers for advanced-stage high-grade serous ovarian carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16):3976.
- [20] ZHANG J, BOUCH R J, BLEKHMANN M G, et al. USP19 suppresses Th17-Driven pathogenesis in autoimmunity [J]. *J Immunol*, 2021, 207(1):23-33.
- [21] LIU T, WANG L Q, LIANG P P, et al. USP19 suppresses inflammation and promotes M2-like macrophage polarization by manipulating NLRP3 function via autophagy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(10):2431-2442.
- [22] LIU J Q, WANG K K, ZHU Q, et al. USP19 regulates DNA methylation damage repair and confers temozolomide resistance through MGMT stabilization [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(4):e14711.
- [23] TIAN Z L, XU C, HE W X, et al. The deubiquitinating enzyme USP19 facilitates hepatocellular carcinoma progression through stabilizing YAP [J]. *Cancer Lett*, 2023, 577:216439.
- [24] HU S F, XIANG Y C, QIU L, et al. Activation of the membrane-bound Nrf1 transcription factor by USP19, a ubiquitin-specific protease C-terminally anchored in the endoplasmic reticulum [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(9):119299.
- [25] GIERISCH M E, PEDOT G, WALSER F, et al. USP19 deubiquitinates EWS-FLI1 to regulate ewing sarcoma growth [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):951.
- [26] SHI F, LI G J, LIU Y, et al. USP19 deficiency enhances T-cell-mediated antitumor immunity by promoting PD-L1 degradation in colorectal cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 214:107668.

(收稿日期:2025-03-10 修回日期:2025-10-11)

(上接第 521 页)

- [15] NAGASAKA H, KISHIDA T, KOURO T, et al. MMP1, IL-1 β , sTNFR-1, and IL-6 are prognostic factors for patients with unresectable or metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Int J Clin Oncol*, 2025, 29(6):832-839.
- [16] ZHANG C Q, ZHANG G C, SUN N, et al. Comprehensive molecular analyses of a TNF family-based signature with regard to prognosis, immune features, and biomarkers for immunotherapy in lung adenocarcinoma [J]. *EBio-Medicine*, 2020, 59:102959.
- [17] DESHAIES R J. How multispecific molecules are transforming pharmacotherapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(12):945-957.
- [18] CHEN Y S, LI R R, SHANG S Q, et al. Therapeutic potential of TNF α and IL1 β blockade for CRS/ICANS in CAR-T therapy via ameliorating endothelial activation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:623610.
- [19] ZHENG S, CHE X, ZHANG K, et al. Potentiating CAR-T cell function in the immunosuppressive tumor microenvironment by inverting the TGF- β signal [J]. *Mol Ther*, 2024, 33(2):688-702.
- [20] XIONG Z X, HUANG Y C, CAO S L, et al. A new strategy for the treatment of advanced ovarian cancer: utilizing nanotechnology to regulate the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1542326.
- [21] LIU X, CHENG Y, MU Y, et al. Diverse drug delivery systems for the enhancement of cancer immunotherapy: an overview [J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1328145.
- [22] XU J Y. The role of tumor necrosis factor receptor superfamily in cancer: insights into oncogenesis, progression, and therapeutic strategies [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, 9(1):275.
- [23] SUN S, LIU X, LIU Y, et al. Genomic analysis of TNF-related genes with prognosis and characterization of the tumor immune microenvironment in lung adenocarcinoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:993890.
- [24] WANG L, KE Y, HE Q Y, et al. A novel ROR1-targeting antibody-PROTAC conjugate promotes BRD4 degradation for solid tumor treatment [J]. *Theranostics*, 2025, 15(4):1238-1254.

(收稿日期:2025-05-06 修回日期:2025-11-03)