

泛素特异性蛋白酶24在恶性肿瘤进展中的研究

孙鑫童^{1,2}, 牛志宏²

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生院, 山东 济南

²山东第一医科大学附属山东省立医院泌尿外科, 山东 济南

收稿日期: 2025年6月3日; 录用日期: 2025年6月27日; 发布日期: 2025年7月4日

摘要

泛素特异性蛋白酶24 (USP24)是一种关键的去泛素化酶, 广泛参与蛋白稳态调控、细胞周期调节、DNA损伤修复、自噬、铁死亡及免疫调节等生物过程。近年来, USP24在膀胱癌、肺癌、急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、肝细胞癌(HCC)及胃癌中的作用逐步被揭示, 并被认为是影响肿瘤进展、侵袭及耐药性的关键分子。USP24通过去泛素化作用稳定GSDMB、PLK1、MCL-1、Beclin1和p300等关键蛋白, 并激活STAT3、Notch1、IL-6及自噬-铁死亡通路, 调控肿瘤细胞的增殖、代谢重编程及免疫逃逸。临床研究表明, USP24高表达与患者不良预后密切相关, 可作为潜在的生物标志物用于评估疾病进展及治疗反应。此外, USP24小分子抑制剂(如WP1130、EOAI3402143和NCI677397)在体外及体内实验中展现出抗肿瘤潜力。尽管USP24靶向治疗仍面临特异性、药物递送及副作用等挑战, 但其在精准医学中的应用前景值得进一步探索。未来研究应深入揭示USP24在不同癌种中的具体作用机制, 并优化靶向抑制策略, 为肿瘤治疗提供新思路。

关键词

泛素特异性蛋白酶24, 恶性肿瘤, 靶向治疗

Research on the Role of USP24 in Malignant Tumor Progression

Xintong Sun^{1,2}, Zhihong Niu²

¹Graduate School, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

²Department of Urology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Jun. 3rd, 2025; accepted: Jun. 27th, 2025; published: Jul. 4th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 孙鑫童, 牛志宏. 泛素特异性蛋白酶 24 在恶性肿瘤进展中的研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 285-293.
DOI: 10.12677/acm.2025.1571987

Abstract

Ubiquitin-specific protease 24 (USP24) is a deubiquitinating enzyme that plays a crucial role in various biological processes, including protein homeostasis, cell cycle regulation, DNA damage repair, autophagy, ferroptosis, and immune modulation. In recent years, the role of USP24 in multiple malignant tumors, such as bladder cancer, lung cancer, acute lymphoblastic leukemia, hepatocellular carcinoma, and gastric cancer, has been increasingly elucidated. USP24 has been identified as a key molecule influencing tumor progression, invasion, and drug resistance. Mechanistically, USP24 stabilizes critical proteins (e.g., GSDMB, PLK1, MCL-1, Beclin1, and p300) through deubiquitination, thereby activating pathways such as STAT3, Notch1, IL-6, and autophagy-ferroptosis. These regulatory mechanisms contribute to tumor cell proliferation, metabolic reprogramming, and immune evasion. Clinical studies have shown that high USP24 expression is closely associated with poor prognosis and may serve as a potential biomarker for assessing disease progression and treatment response. Moreover, research on USP24 as a therapeutic target is ongoing, with certain small-molecule inhibitors (e.g., WP1130, EOAI3402143, and NCI677397) demonstrating antitumor potential in both *in vitro* and *in vivo* studies. Despite challenges such as specificity, drug delivery, and potential side effects, USP24 holds significant promise in precision medicine. Future research should focus on elucidating the specific mechanisms of USP24 in different cancer types and optimizing targeted inhibition strategies to provide novel insights and approaches for cancer therapy.

Keywords

Ubiquitin-Specific Protease 24, Malignant Tumors, Targeted Therapy

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. 概述

1.1. USP 家族

恶性肿瘤仍是全球范围内影响人口预期寿命的主要原因之一[1]。恶性肿瘤的发生和进展是由多种因素相互作用的结果,涉及基因突变、表观遗传变化、细胞信号通路的改变等。随着对恶性肿瘤分子机制的深入研究,新的治疗策略不断涌现,包括传统的手术、放疗、化疗,以及近年来迅猛发展的靶向治疗和免疫治疗[2]。研究表明,泛素化修饰(ubiquitination)在肿瘤的发生和进展中发挥着关键作用。去泛素化酶(Deubiquitinases, DUBs)通过去除蛋白上的泛素链,调控其稳定性、活性和降解[3]-[5],泛素特异性蛋白酶(USP)家族在 DNA 修复、细胞周期调控和信号通路调节等方面发挥重要作用[6]-[10]。DNA 双链断裂(DSB)修复通常通过非同源末端连接(NHEJ)和同源重组(HR)两种主要途径完成,而 USP 通过去泛素化修饰影响关键修复因子的稳定性,调节修复途径的选择。USP 通过去泛素化调节修复蛋白的稳定性和功能,影响 DNA 修复的选择与效率。通过调节修复蛋白的泛素化状态,USP 不仅影响蛋白的稳定性,还能够影响修复途径的选择,决定细胞如何应对 DNA 损伤。USP 通过去除泛素修饰,能够解除过度泛素化对修复酶活性的抑制作用,使修复蛋白重新获得功能,从而促进 DNA 损伤的修复。特别是在双链断裂修复中,去泛素化机制的参与能够确保修复蛋白在适当的时机被激活或去除,保证修复过程的高效性。泛素化和去泛素化的动态平衡确保了修复过程的正确进行。去泛素化酶能够在修复过程中去除特定蛋白上的泛素

链,解除对修复蛋白的抑制作用,进而促进修复过程的顺利进行。与泛素化酶协同作用,USP 共同维持修复途径的选择性和精确性。USP 不仅通过调节修复蛋白的泛素化状态来影响 DNA 修复,还在细胞周期调控中发挥重要作用。USP 通过在细胞周期的不同阶段去泛素化修复蛋白,确保细胞在适当的时机启动修复反应,减少基因组不稳定性的发生。

1.2. USP24

USP24 (泛素特异性蛋白酶 24)是一种去泛素化酶[11],在蛋白稳态调控、细胞周期调节、DNA 损伤修复、自噬、铁死亡、炎症调控及免疫逃逸等生物过程中发挥重要作用。近年来,研究发现 USP24 在多种恶性肿瘤(如膀胱癌、肺癌、急性淋巴细胞白血病[T-ALL]、肝细胞癌[HCC]及胃癌)中高表达[12]-[14],并通过去泛素化作用影响关键蛋白的稳定性,从而调控癌细胞的增殖、代谢及耐药性。例如,在膀胱癌中,USP24 通过稳定 GSDMB 促进 STAT3 磷酸化,增强糖酵解和肿瘤侵袭能力[15];在肺癌中,USP24 通过稳定 p300 和 β -TrCP 增强 IL-6 表达,促进癌细胞迁移和血管生成[16];在 T-ALL 细胞中,USP24 通过去泛素化 MCL-1 增强肿瘤细胞存活能力,导致耐药性增加[17];而在 HCC 中,USP24 通过稳定 Beclin1 促进自噬依赖的铁死亡,并提高 HCC 细胞对索拉非尼(sorafenib)的敏感性,从而抑制肿瘤进展。此外,USP24 还在神经退行性疾病(如帕金森病)、病毒感染和自身免疫病中发挥关键作用,例如在帕金森病中通过调控 ULK1 影响神经元自噬[18],在肠道病毒 71 型(EV71)感染中抑制抗病毒免疫[19],在系统性硬化症(SSc)中受 miR-139-5p 负向调控,可能影响 TLR9 介导的免疫调控[20]。针对 USP24 作为治疗靶点的研究正在推进,目前已有多个小分子抑制剂(如 WP1130、EOAI3402143 和 NCI677397)在体外和体内实验中展现抗肿瘤潜力,但仍需优化其特异性和临床应用策略[21]。综合来看,USP24 在癌症、神经退行性疾病、病毒感染及自身免疫病等多个领域发挥重要作用,既可能作为抑癌因子,也可能通过调控肿瘤微环境促进癌症恶化。本文将综述 USP24 在恶性肿瘤中的作用及其潜在的临床应用价值。

2. USP24 在恶性肿瘤中的作用

2.1. USP24 在肿瘤发生中的抑癌作用

USP24 在维持基因组稳定性方面发挥重要作用,其缺失或表达降低与癌症的不良预后相关。染色体不稳定性(Chromosomal Instability, CIN)是癌症中常见的现象,涉及染色体分离错误、倍体改变和基因突变。研究发现,USP24 在维持基因组稳定性方面发挥重要作用,其缺失或表达降低与癌症的不良预后相关。通过生物信息学分析发现,USP24 表达降低与 CIN25 基因表达特征(CIN25 signature)相关,而 CIN25 高表达通常预示着不良生存结局。在 498 例 SEQC 神经母细胞瘤患者数据集中,USP24 表达水平较低的患者在事件无病生存期(EFS)和总生存期(OS)上均表现出较差的预后。进一步分析发现,USP24 低表达与 MYCN 基因扩增及神经母细胞瘤的晚期分期相关,即使在 MYCN 非扩增肿瘤中,USP24 低表达仍然与较差的生存率相关[22]。USP24 影响纺锤体检查点(Spindle Assembly Checkpoint, SAC)和有丝分裂精确性,研究发现,USP24 通过稳定微管相关蛋白 CRMP2 (collapsin response mediator protein 2),维持纺锤体结构的完整性。在小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)中,USP24 缺失导致染色体错误分离、染色体滞后(chromosome lagging)及整倍体异常(aneuploidy)。进一步研究发现,USP24 缺失细胞的有丝分裂纺锤体结构受损,表现为 α -微管蛋白(α -tubulin)水平降低和纺锤体长度增加。通过外源表达 CRMP2B (CRMP2 的亚型之一),可部分恢复 USP24 缺失细胞的有丝分裂精确性,表明 USP24 可能通过调控 CRMP2B 影响染色体稳定性[23]。

USP24 通过 CRMP2 维持基因组稳定性:研究发现,USP24 通过稳定 CRMP2B 防止其降解,而 CRMP2B 对有丝分裂纺锤体的组装至关重要。细胞实验显示,CRMP2B 表达降低会导致微管聚合异常,

从而增加染色体不稳定性。USP24 影响肿瘤形成: USP24 纯合突变小鼠(Usp24^{-/-})在出生后几小时内死亡,但未表现出明显的器官发育缺陷。在 DMBA (7,12-二甲基苯)诱导的小鼠肿瘤模型中, USP24 杂合突变小鼠(Usp24^{+/-})的肿瘤发生率显著高于野生型小鼠。在 18 个月的自然老化过程中, Usp24^{+/-}小鼠比野生型小鼠更容易发生肺癌、肝癌和脂肪瘤,表明 USP24 可能是一种单倍剂量不足(haploinsufficient)的抑癌基因[24]-[26]。

2.2. USP24 与肿瘤细胞迁移和侵袭

USP24 在肿瘤细胞迁移和侵袭过程中发挥关键调控作用,主要通过去泛素化稳定多种与细胞运动相关的蛋白,并激活促癌信号通路,增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力。研究表明,在膀胱癌中, USP24 通过稳定 GSDMB 促进 STAT3 磷酸化,增强癌细胞的迁移能力和侵袭性;在肺癌中, USP24 通过去泛素化 p300 和 β -TrCP 上调 IL-6 表达,激活肿瘤微环境中的促炎通路,增强 M2 巨噬细胞介导的肿瘤侵袭和血管生成;在胃癌中, USP24 通过稳定 PLK1 促进 Notch1 信号通路活化,并上调糖酵解关键酶 GLUT1 和 LDHA,提供充足的能量供给,使肿瘤细胞获得更强的侵袭能力。此外, USP24 还通过调控自噬-铁死亡通路影响肿瘤细胞的存活和侵袭行为,例如在肝细胞癌中, USP24 通过稳定 Beclin1 促进自噬,增强细胞对不良微环境的适应性,从而提高侵袭和转移能力。临床分析进一步证实, USP24 高表达与多种癌症的不良预后及高转移率密切相关,提示 USP24 可能成为肿瘤侵袭和转移的潜在治疗靶点,未来可探索针对 USP24 的抑制策略,以抑制肿瘤的远端扩散,提高患者的治疗效果和生存率。

2.3. USP24 与肿瘤耐药性

ATP 结合盒转运蛋白(ABC 转运蛋白)在肿瘤细胞的药物耐药性中发挥重要作用[27]。ABC 转运蛋白如 P-糖蛋白(P-gp)、ABCG2 等,通过泵出细胞内的化疗药物,减少药物的有效浓度,从而导致肿瘤细胞对药物的耐受性增强[28]。研究表明, USP24 通过去泛素化作用,增强了这些 ABC 转运蛋白的稳定性,从而促进了药物的外排,减少了药物在肿瘤细胞内的积累,使得肿瘤细胞对常见化疗药物(如 Taxol、顺铂等)产生耐药性。USP24 通过抑制 P-gp 和 ABCG2 的泛素化,防止这些转运蛋白的降解,保持它们在细胞膜上的稳定性和功能。研究表明,当 USP24 被敲除时, P-gp 和 ABCG2 的泛素化水平显著增加,导致这些转运蛋白的降解,从而恢复药物对肿瘤细胞的敏感性。肿瘤细胞通常具有较强的 DNA 修复能力,能够在化疗和放疗过程中修复由药物引起的 DNA 损伤[29],这降低了肿瘤细胞对药物的敏感性。同源重组(HR)是细胞修复 DNA 双链断裂的主要途径之一, USP24 通过抑制 DNA 损伤修复的过程,增强肿瘤细胞的基因组不稳定性,从而促进耐药性的产生。USP24 通过去除 DNA 修复蛋白的泛素链,抑制其降解,从而减少修复酶的活性。特别是在治疗过程中, USP24 抑制了 Rad51 等修复蛋白的功能,降低了肿瘤细胞对 DNA 损伤的修复能力,使其积累更多的 DNA 突变和损伤,增强了肿瘤细胞对药物的抵抗能力。USP24 通过降低同源重组修复的效率,导致癌细胞的基因组不稳定性增加。这种不稳定性反过来又促进了癌细胞的耐药性,尤其在化疗药物作用下, DNA 修复的缺陷使得肿瘤细胞无法及时修复损伤,从而导致耐药性发生。

癌细胞的干性特征是肿瘤耐药性的重要因素[30]。癌细胞干性通常与药物耐药性、肿瘤的复发和转移密切相关。USP24 通过增强癌细胞干性标志物的表达(如 CD44、ABCG2 等),增加肿瘤细胞的耐药性和对治疗的抵抗能力。具体来说, USP24 通过去泛素化作用稳定这些干性标志物,维持癌细胞的干性特征,从而使得这些细胞在治疗过程中更具耐药性。USP24 对干性相关蛋白如 CD44、ABCG2、Nanog 等的稳定性具有调节作用。在 USP24 敲除实验中,癌细胞的干性标志物表达显著下降,且肿瘤球形成能力减弱,表明 USP24 在维持癌细胞干性中的重要作用。由于肿瘤干细胞具有较高的耐药性和增殖能力, USP24 通

过维持干性特征的表达, 增强了这些细胞对化疗药物的耐受性。因此, USP24 的存在能够促进肿瘤干细胞的生存, 使其在治疗过程中仍能存活, 并可能成为肿瘤复发的根源。针对 USP24 的抑制可能成为克服肿瘤耐药性的新策略。研究发现, 特异性 USP24 抑制剂如 NCI677397 能够显著降低 ABC 转运蛋白的稳定性, 减少癌细胞的药物外排能力, 增强细胞对化疗药物的敏感性。此外, USP24 抑制剂还能够通过增加基因组不稳定性, 抑制癌细胞的 DNA 修复能力, 从而克服耐药性。NCI677397 通过抑制 USP24 的去泛素化活性, 减少 ABC 转运蛋白的稳定性, 反转癌细胞的药物耐药性。该抑制剂在实验中表现出在药物敏感和耐药性癌细胞系中的效果, 增强了化疗药物(如 Taxol)的治疗效果[31]。

3. USP24 在不同类型肿瘤中的研究进展

3.1. 在肝癌中的作用

USP24 在 HCC 中发挥抗肿瘤作用, 其表达水平在 HCC 组织及细胞系中显著下调, 并与患者的不良预后密切相关。免疫组化(IHC)分析显示, HCC 组织中 USP24 蛋白水平低于癌旁组织, Kaplan-Meier 生存分析进一步证实 USP24 低表达患者生存率较差。体外实验表明, USP24 过表达可显著抑制 HCC 细胞增殖、迁移和克隆形成, 而 USP24 敲低(siRNA 介导)则促进其侵袭能力, 提示 USP24 可能作为抑癌因子。机制研究发现, USP24 通过减少 Beclin1 的 K48 连接泛素化, 提高其稳定性, 从而促进自噬(autophagy)。Co-IP 实验表明 USP24 与 Beclin1 直接相互作用, 去泛素化减少 Beclin1 降解, 并上调自噬相关基因(ULK1, Atg5)表达, 增加 LC3B-II(自噬体标志物)并降低 p62(自噬底物)积累。透射电镜(TEM)进一步证实自噬小体数量增加。自噬抑制剂 Bafilomycin A1 可部分逆转 USP24 介导的 HCC 细胞增殖抑制作用。值得注意的是, USP24 还可通过促进铁死亡[32] (ferroptosis)增强其抗肿瘤功能。CCK-8 实验显示, USP24 过表达降低 HCC 细胞活力, 而铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 可部分逆转该作用。USP24 过表达显著提高 HCC 细胞内游离 Fe^{2+} 水平, 促进脂质过氧化, 降低谷胱甘肽(GSH)水平, 并增加丙二醛(MDA)积累, 表明氧化应激增强。通过下调铁死亡关键抑制因子 GPX4。铁蛋白自噬(ferritinophagy)机制: USP24 上调 NCOA4(铁蛋白降解关键因子)及转铁蛋白受体(TfR), 促进铁摄取。同时下调铁输出蛋白 FPN, 导致细胞内 Fe^{2+} 过载, 最终诱导铁死亡。综上, USP24 通过双重机制抑制 HCC 进展: 一是自噬途径: 通过去泛素化稳定 Beclin1, 激活自噬。二是铁死亡途径: 通过调控铁代谢(NCOA4/TfR/FPN 轴)诱导铁依赖性细胞死亡。靶向 USP24-Becn1-铁死亡轴可能为 HCC 治疗提供新策略。

在索拉非尼(sorafenib)治疗中, USP24 过表达可显著提高 HCC 细胞对索拉非尼的敏感性, 并增强其抑瘤作用。裸鼠移植瘤实验表明, USP24 过表达显著抑制 HCC 移植瘤生长, 且 USP24 与索拉非尼联合治疗的抑瘤效果优于单独用药。综合以上研究, USP24 作为 HCC 的潜在抑癌因子, 通过稳定 Beclin1 促进自噬依赖的铁死亡, 在 HCC 进展中具有重要的抑制作用, 并可作为 HCC 预后评估的生物标志物及治疗靶点, 为 HCC 的靶向治疗提供新的策略[33]。未来研究可进一步探索 USP24 介导的自噬和铁死亡的具体分子通路, 并评估其作为 HCC 靶向治疗潜在药物开发的可行性。

3.2. 在膀胱癌中的作用

膀胱癌是世界范围内男性和女性的第四和第十位最常见的恶性肿瘤[34]。已有研究发现, USP24 通过去泛素化作用稳定 GSDMB (Gasdermin B)蛋白, 进而激活 STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3)信号通路, 促进膀胱癌的恶性进展[35]-[37]。USP24 在多种恶性肿瘤中均呈高表达状态, 并与肿瘤恶性程度及不良预后相关。研究表明, USP24 作为一种去泛素化酶, 直接与 GSDMB 结合, 通过去除 GSDMB 上的泛素链, 抑制其被蛋白酶体降解, 从而稳定 GSDMB 蛋白水平。实验证实, 抑制 USP24 会导致 GSDMB 泛素化增加并加速其降解。蛋白水平调控: USP24 的敲除或抑制剂(如 EOAI3402143)处

理显著降低 GSDMB 蛋白表达, 但不影响其 mRNA 水平, 表明 USP24 在翻译后层面对 GSDMB 进行调控。GSDMB 是 Gasdermin 家族成员之一[38], 在多种癌症中均发挥重要作用。研究发现, GSDMB 在膀胱癌组织中的表达水平高于正常组织, 并能够促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。结果表明, USP24 通过去泛素化作用提高 GSDMB 的稳定性, 从而促进膀胱癌细胞的增殖和存活。

USP24-GSDMB 轴通过 STAT3 信号通路促进膀胱癌恶性进展, STAT3 是一种关键的癌基因, 在膀胱癌细胞的增殖、代谢重编程、炎症及免疫逃逸等过程中发挥重要作用。研究发现, USP24 通过稳定 GSDMB 进一步激活 STAT3 信号通路: 免疫共沉淀实验证实 GSDMB 可直接与 STAT3 结合, 并增强其 Y705 位点的磷酸化水平(p-STAT3 Y705), 这一过程不改变 STAT3 的总蛋白量, 但显著提升其转录活性。下游代谢基因调控: 激活的 STAT3 上调糖代谢相关基因(如 HK2、LDHA、ENO2)和 IGFBP3 的表达, 促进膀胱癌细胞的糖酵解和增殖; USP24 通过稳定 GSDMB, 间接维持 STAT3 的持续激活, 形成“USP24→GSDMB→STAT3→糖代谢/增殖基因”的正反馈环路, 敲除 GSDMB 后, 即使过表达 USP24 也无法恢复 STAT3 的磷酸化, 证明 GSDMB 是 USP24 调控 STAT3 的关键媒介[39]。USP24/GSDMB/STAT3 轴可能成为膀胱癌治疗的新靶点, 未来可进一步探索针对 USP24 或 GSDMB 的小分子抑制剂, 以改善膀胱癌患者预后。

3.3. 在肺癌中的作用

USP24 在晚期肺癌中高表达, 而在早期肺癌中呈下调趋势, 提示 USP24 在肿瘤进展中的动态调节作用。溴结构域(Bromodomain, BRD)蛋白在染色质重塑及基因转录调控中起着关键作用, 其异常表达与多种肿瘤的发生发展密切相关[40] [41]。USP24 去除 BRD 蛋白上 Lys391/Lys400 的泛素链, 抑制其被蛋白酶体降解, 从而稳定 BRD 蛋白水平。催化失活突变体(USP24-C1698A)无法稳定 BRD 蛋白, 证明其去泛素化酶活性是关键。敲低 USP24 或使用抑制剂(E0AI3402143)会降低 BRD 蛋白水平, 但不影响其 mRNA 表达, 蛋白酶体抑制剂 MG132 可逆转 USP24 敲低导致的 BRD 蛋白降解, 证实 USP24 通过泛素-蛋白酶体途径调控 BRD 稳定性; BRG1 (Brahma-related gene 1)是 SWI/SNF 染色质重塑复合体的核心亚基, 在基因转录调控及肿瘤进展中具有重要作用。有研究发现, USP24 与 BRG1 形成正反馈调控回路, 共同促进肺癌恶性进展: 免疫共沉淀(Co-IP)实验显示 USP24 可直接与 BRG1 结合, 并通过去泛素化稳定 BRG1 蛋白。BRG1 过表达可显著提高 USP24 的转录水平, 提示 BRG1 可增强 USP24 的表达, 形成正反馈调控。由于 BRG1 在 SWI/SNF 复合体中具有 ATP 酶活性, 其稳定性增强后可进一步促进癌细胞基因表达的改变, 增强肺癌细胞的恶性行为。这一调控机制表明 USP24 在肺癌中的作用并不仅限于去泛素化作用, 还能通过调控 BRG1 进一步影响染色质重塑及转录调控, 从而促进肺癌细胞的增殖和侵袭能力[11]。

3.4. 在胃癌中的作用

胃癌(GC)是一种起源于胃粘膜上皮的恶性肿瘤, 是我国最常见的恶性肿瘤[42]-[44]。USP24 在胃癌(GC)中发挥促癌作用, 其高表达与胃癌患者的不良预后密切相关, 且在临床样本及数据库分析中均显示 USP24 在胃癌组织中的 mRNA 和蛋白表达水平显著高于正常胃组织。生存分析表明, USP24 高表达患者的总生存率(OS)和无病生存率(DFS)均明显降低, 提示 USP24 可能作为胃癌的不良预后标志物。进一步的功能研究发现, USP24 通过去泛素化作用稳定 PLK1 (polo-like kinase 1), 增强 Notch1 信号通路的活性[45] [46], 从而促进胃癌细胞的增殖和糖酵解代谢。具体而言, USP24 通过减少 PLK1 的 K48 连接泛素化, 抑制其蛋白降解, 提高 PLK1 的稳定性, 而 PLK1 作为细胞周期调控因子, 可通过磷酸化 Notch1 促进其活化, 使 Notch1 及其下游靶基因 Hes1 和 HEY1 的表达水平显著升高, 进而加速胃癌细胞的 G1/S 期转变, 促进细胞周期进程, 增强增殖能力, 同时敲低 USP24 和过表达 PLK1, 可恢复 NOTCH1 通路活性,

表明 USP24 通过 PLK1 调控 NOTCH1。此外, USP24 过表达显著提高细胞外酸化率(ECAR), 降低氧消耗率(OCR), 提示糖酵解增强, 糖酵解关键酶(GLUT1, HK2, LDHA, PDK1)的 mRNA 和蛋白水平上调, USP24 过表达增加葡萄糖摄取、乳酸生成和 LDH 释放, 同时减少 ATP 产生, 符合 Warburg 效应。小鼠皮下移植瘤实验进一步证实, USP24 敲低可显著降低胃癌细胞的肿瘤形成能力, 使肿瘤体积和重量显著减少, 并降低 Ki67、PLK1 和 Notch1 的表达水平。此外, 基因芯片分析及 KEGG 富集分析揭示, USP24 可能通过 Notch1 及糖酵解通路影响胃癌的发生发展。整体而言, USP24 通过 USP24/PLK1/Notch1 轴介导胃癌细胞的糖酵解和增殖, 为胃癌的治疗提供了新的潜在靶点, 提示 USP24 可能作为胃癌分子分型及靶向治疗的重要候选因子。未来可进一步探索 USP24 抑制剂的开发及其与现有胃癌治疗策略(如化疗、放疗及免疫治疗)的联合应用, 以期提高胃癌患者的治疗效果和生存率。

4. 临床意义与展望

USP24 在多种癌症及相关疾病中发挥重要的调控作用, 其临床意义主要体现在癌症诊断、预后评估及潜在的靶向治疗价值。研究表明, USP24 在膀胱癌、肺癌、急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、肝细胞癌(HCC)及胃癌等多种恶性肿瘤中高表达, 并通过稳定关键蛋白(如 GSDMB、PLK1、MCL-1、Beclin1 和 p300), 激活 STAT3、Notch1、IL-6 及自噬-铁死亡通路, 促进肿瘤细胞的增殖、代谢重编程、耐药性及免疫逃逸。临床数据分析显示, USP24 高表达与患者的不良预后显著相关, 其在多个癌种中可作为潜在的生物标志物, 用于评估疾病进展及治疗反应。此外, USP24 在非癌症疾病(如帕金森病、病毒感染及系统性硬化症)中的作用提示其可能在神经退行性及免疫相关疾病中具有重要调控功能。针对 USP24 的靶向抑制剂(如 WP1130、EOAI3402143 和 NCI677397)在体外及体内实验中已展现一定的抗癌潜力, 能够通过促进泛素介导的蛋白降解, 降低肿瘤细胞的存活和耐药能力。然而, USP24 作为治疗靶点仍面临特异性、药物递送及潜在副作用等挑战。未来研究应进一步探索 USP24 在不同疾病中的具体分子机制, 优化其靶向抑制策略, 并评估其在个性化医学中的应用价值, 以期开发更精准、高效的治疗方案, 提高患者的生存率和生活质量。

参考文献

- [1] Motzer, R.J., Rane, P.P., Saretsky, T.L., Pawar, D., Martin Nguyen, A., Sundaram, M., *et al.* (2023) Patient-Reported Outcome Measurement and Reporting for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma: A Systematic Literature Review. *European Urology*, **84**, 406-417. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.07.006>
- [2] Sánchez-Gastaldo, A., Kempf, E., González del Alba, A. and Duran, I. (2017) Systemic Treatment of Renal Cell Cancer: A Comprehensive Review. *Cancer Treatment Reviews*, **60**, 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.08.010>
- [3] Keusekotten, K., Elliott, P.R., Glockner, L., Fiil, B.K., Damgaard, R.B., Kulathu, Y., *et al.* (2013) OTULIN Antagonizes LUBAC Signaling by Specifically Hydrolyzing Met1-Linked Polyubiquitin. *Cell*, **153**, 1312-1326. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.014>
- [4] Zheng, N. and Shabek, N. (2017) Ubiquitin Ligases: Structure, Function, and Regulation. *Annual Review of Biochemistry*, **86**, 129-157. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014922>
- [5] Lacoursiere, R.E., Hadi, D. and Shaw, G.S. (2022) Acetylation, Phosphorylation, Ubiquitination (Oh My!): Following Post-Translational Modifications on the Ubiquitin Road. *Biomolecules*, **12**, Article 467. <https://doi.org/10.3390/biom12030467>
- [6] Ren, J., Yu, P., Liu, S., Li, R., Niu, X., Chen, Y., *et al.* (2023) Deubiquitylating Enzymes in Cancer and Immunity. *Advanced Science*, **10**, Article ID: 2303807. <https://doi.org/10.1002/adv.202303807>
- [7] Klonisch, T., Logue, S.E., Hombach-Klonisch, S. and Vriend, J. (2023) Dubing Primary Tumors of the Central Nervous System: Regulatory Roles of Deubiquitinases. *Biomolecules*, **13**, Article 1503. <https://doi.org/10.3390/biom13101503>
- [8] Dewson, G., Eichhorn, P.J.A. and Komander, D. (2023) Deubiquitinases in cancer. *Nature Reviews Cancer*, **23**, 842-862. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00633-y>
- [9] Kitamura, H. (2023) Ubiquitin-Specific Proteases (USPs) and Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular*

- Sciences, **24**, Article 3219. <https://doi.org/10.3390/ijms24043219>
- [10] Kitamura, H. and Hashimoto, M. (2021) USP2-Related Cellular Signaling and Consequent Pathophysiological Outcomes. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 1209. <https://doi.org/10.3390/ijms22031209>
 - [11] Wang, S., Young, M., Jeng, W., Liu, C. and Hung, J. (2020) USP24 Stabilizes Bromodomain Containing Proteins to Promote Lung Cancer Malignancy. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 20870. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78000-2>
 - [12] Paolini, L., Hussain, S. and Galardy, P.J. (2022) Chromosome Instability in Neuroblastoma: A Pathway to Aggressive Disease. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 988972. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.988972>
 - [13] Hu, Z., Zhao, Y., Mang, Y., Zhu, J., Yu, L., Li, L., *et al.* (2023) MiR-21-5p Promotes Sorafenib Resistance and Hepatocellular Carcinoma Progression by Regulating SIRT7 Ubiquitination through USP24. *Life Sciences*, **325**, Article ID: 121773. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121773>
 - [14] Zhi, X., Jiang, S., Zhang, J. and Qin, J. (2023) Ubiquitin-Specific Peptidase 24 Accelerates Aerobic Glycolysis and Tumor Progression in Gastric Carcinoma through Stabilizing PLK1 to Activate NOTCH1. *Cancer Science*, **114**, 3087-3100. <https://doi.org/10.1111/cas.15847>
 - [15] Wang, C., Cao, Q., Zhang, S., Liu, H., Duan, H., Xia, W., *et al.* (2023) Anlotinib Enhances the Therapeutic Effect of Bladder Cancer with GSDMB Expression: Analyzed from TCGA Bladder Cancer Database & Mouse Bladder Cancer Cell Line. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, **16**, 219-228. <https://doi.org/10.2147/pgpm.s398451>
 - [16] Wang, Y., Wu, Y., Hung, C., Wang, S., Young, M., Hsu, T., *et al.* (2018) USP24 Induces IL-6 in Tumor-Associated Microenvironment by Stabilizing P300 and β -TrCP and Promotes Cancer Malignancy. *Nature Communications*, **9**, Article No. 3996. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06178-1>
 - [17] Luo, H., Jing, B., Xia, Y., Zhang, Y., Hu, M., Cai, H., *et al.* (2019) WP1130 Reveals USP24 as a Novel Target in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell International*, **19**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0773-6>
 - [18] Thayer, J.A., Awad, O., Hegdekar, N., Sarkar, C., Tesfay, H., Burt, C., *et al.* (2019) The PARK10 Gene USP24 Is a Negative Regulator of Autophagy and ULK1 Protein Stability. *Autophagy*, **16**, 140-153. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1598754>
 - [19] Chen, D., Chen, C., Tan, J., Yang, J. and Chen, B. (2023) ERK Inhibition Aids IFN- β Promoter Activation during EV71 Infection by Blocking CRYAB Degradation in SH-SY5Y Cells. *Pathogens and Disease*, **81**, ftad011. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftad011>
 - [20] Chouri, E., Wang, M., Hillen, M.R., Angiolilli, C., Silva-Cardoso, S.C., Wichers, C.G.K., *et al.* (2021) Implication of miR-126 and miR-139-5p in Plasmacytoid Dendritic Cell Dysregulation in Systemic Sclerosis. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 491. <https://doi.org/10.3390/jcm10030491>
 - [21] Song, X., Xia, B., Gao, X., Liu, X., Lv, H., Wang, S., *et al.* (2024) Related Cellular Signaling and Consequent Pathophysiological Outcomes of Ubiquitin Specific Protease 24. *Life Sciences*, **342**, Article ID: 122512. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122512>
 - [22] Janoueix-Lerosey, I., Schleiermacher, G., Michels, E., Mosseri, V., Ribeiro, A., Lequin, D., *et al.* (2009) Overall Genomic Pattern Is a Predictor of Outcome in Neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 1026-1033. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.16.0630>
 - [23] Bedekovics, T., Hussain, S., Zhang, Y., Ali, A., Jeon, Y.J. and Galardy, P.J. (2021) USP24 Is a Cancer-Associated Ubiquitin Hydrolase, Novel Tumor Suppressor, and Chromosome Instability Gene Deleted in Neuroblastoma. *Cancer Research*, **81**, 1321-1331. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-1777>
 - [24] Sheltzer, J.M., Ko, J.H., Replogle, J.M., Habibe Burgos, N.C., Chung, E.S., Meehl, C.M., *et al.* (2017) Single-Chromosome Gains Commonly Function as Tumor Suppressors. *Cancer Cell*, **31**, 240-255. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.12.004>
 - [25] Williams, B.R., Prabhu, V.R., Hunter, K.E., Glazier, C.M., Whittaker, C.A., Housman, D.E., *et al.* (2008) Aneuploidy Affects Proliferation and Spontaneous Immortalization in Mammalian Cells. *Science*, **322**, 703-709. <https://doi.org/10.1126/science.1160058>
 - [26] Torres, E.M., Sokolsky, T., Tucker, C.M., Chan, L.Y., Boselli, M., Dunham, M.J., *et al.* (2007) Effects of Aneuploidy on Cellular Physiology and Cell Division in Haploid Yeast. *Science*, **317**, 916-924. <https://doi.org/10.1126/science.1142210>
 - [27] Robey, R.W., Pluchino, K.M., Hall, M.D., Fojo, A.T., Bates, S.E. and Gottesman, M.M. (2018) Revisiting the Role of ABC Transporters in Multidrug-Resistant Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **18**, 452-464. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0005-8>
 - [28] Shibue, T. and Weinberg, R.A. (2017) EMT, CSCs, and Drug Resistance: The Mechanistic Link and Clinical Implications. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 611-629. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.44>

- [29] Aziz, K., Nowsheen, S., Pantelias, G., Iliakis, G., Gorgoulis, V.G. and Georgakilas, A.G. (2012) Targeting DNA Damage and Repair: Embracing the Pharmacological Era for Successful Cancer Therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, **133**, 334-350. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.11.010>
- [30] Dagogo-Jack, I. and Shaw, A.T. (2017) Tumour Heterogeneity and Resistance to Cancer Therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 81-94. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.166>
- [31] Wang, S., Young, M., Wang, Y., Chen, S., Liu, C., Lo, Y., *et al.* (2021) USP24 Promotes Drug Resistance during Cancer Therapy. *Cell Death & Differentiation*, **28**, 2690-2707. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00778-z>
- [32] Yang, A., Herter-Sprie, G., Zhang, H., Lin, E.Y., Biancur, D., Wang, X., *et al.* (2018) Autophagy Sustains Pancreatic Cancer Growth through Both Cell-Autonomous and Nonautonomous Mechanisms. *Cancer Discovery*, **8**, 276-287. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-0952>
- [33] Cao, J., Wu, S., Zhao, S., Wang, L., Wu, Y., Song, L., *et al.* (2024) USP24 Promotes Autophagy-Dependent Ferroptosis in Hepatocellular Carcinoma by Reducing the K48-Linked Ubiquitination of Beclin1. *Communications Biology*, **7**, Article No. 1279. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06999-5>
- [34] Antoni, S., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Znaor, A., Jemal, A. and Bray, F. (2017) Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *European Urology*, **71**, 96-108. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.010>
- [35] Goulet, C.R., Champagne, A., Bernard, G., Vandal, D., Chabaud, S., Pouliot, F., *et al.* (2019) Cancer-Associated Fibroblasts Induce Epithelial-Mesenchymal Transition of Bladder Cancer Cells through Paracrine IL-6 Signalling. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5353-6>
- [36] Chen, Z., Chen, X., Xie, R., Huang, M., Dong, W., Han, J., *et al.* (2019) DANCER Promotes Metastasis and Proliferation in Bladder Cancer Cells by Enhancing IL-11-STAT3 Signaling and CCND1 Expression. *Molecular Therapy*, **27**, 326-341. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.12.015>
- [37] Santoni, M., Conti, A., Piva, F., Massari, F., Ciccarese, C., Burattini, L., *et al.* (2015) Role of STAT3 Pathway in Genitourinary Tumors. *Future Science OA*, **1**, Article ID: FSO15. <https://doi.org/10.4155/fso.15.13>
- [38] Li, L., Li, Y. and Bai, Y. (2020) Role of GSDMB in Pyroptosis and Cancer. *Cancer Management and Research*, **12**, 3033-3043. <https://doi.org/10.2147/cmar.s246948>
- [39] He, H., Yi, L., Zhang, B., Yan, B., Xiao, M., Ren, J., *et al.* (2021) USP24-GSDMB Complex Promotes Bladder Cancer Proliferation via Activation of the STAT3 Pathway. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 2417-2429. <https://doi.org/10.7150/ijbs.54442>
- [40] Zeng, L. and Zhou, M. (2002) Bromodomain: An Acetyl-Lysine Binding Domain. *FEBS Letters*, **513**, 124-128. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)03309-9](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)03309-9)
- [41] Kim, J.J., Lee, S.Y., Gong, F., Battenhouse, A.M., Boutz, D.R., Bashyal, A., *et al.* (2019) Systematic Bromodomain Protein Screens Identify Homologous Recombination and R-Loop Suppression Pathways Involved in Genome Integrity. *Genes & Development*, **33**, 1751-1774. <https://doi.org/10.1101/gad.331231.119>
- [42] Rawla, P. and Barsouk, A. (2019) Epidemiology of Gastric Cancer: Global Trends, Risk Factors and Prevention. *Gastroenterology Review*, **14**, 26-38. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>
- [43] Tan, Z. (2019) Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Medical Science Monitor*, **25**, 3537-3541. <https://doi.org/10.12659/msm.916475>
- [44] Thrift, A.P. and El-Serag, H.B. (2020) Burden of Gastric Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 534-542. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.045>
- [45] Su, S., Chhabra, G., Ndiaye, M.A., Singh, C.K., Ye, T., Huang, W., *et al.* (2021) PLK1 and NOTCH Positively Correlate in Melanoma and Their Combined Inhibition Results in Synergistic Modulations of Key Melanoma Pathways. *Molecular Cancer Therapeutics*, **20**, 161-172. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-20-0654>
- [46] Li, X., Tao, Z., Wang, H., Deng, Z., Zhou, Y. and Du, Z. (2020) Dual Inhibition of SRC and PLK1 Regulate Stemness and Induce Apoptosis through Notch1-SOX2 Signaling in EGFRvIII Positive Glioma Stem Cells (GSCs). *Experimental Cell Research*, **396**, Article ID: 112261. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112261>