

免疫检查点基因在肿瘤中的泛素化降解机制

窦家琪¹, 金 泽¹, 赵晋波^{2*}

¹空军军医大学基础医学院学员队, 陕西 西安

²空军军医大学唐都医院胸腔外科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年12月15日; 录用日期: 2026年1月8日; 发布日期: 2026年1月22日

摘 要

免疫检查点蛋白作为重要的免疫调节分子, 其表达水平直接影响肿瘤免疫治疗效果。研究发现泛素化降解途径在调控免疫检查点基因表达中发挥关键作用。通过系统分析PD-1与PD-L1以及CTLA-4等主要免疫检查点分子的泛素化降解机制, 阐明E3泛素连接酶与去泛素化酶等关键分子在该过程中的调控作用, 揭示泛素化修饰与免疫逃逸之间的关系。深入理解免疫检查点基因的泛素化降解调控网络, 为开发新型肿瘤免疫治疗策略提供理论基础。

关键词

免疫检查点, 泛素化, 蛋白降解, 肿瘤免疫, E3泛素连接酶

Ubiquitination and Degradation Mechanisms of Immune Checkpoint Genes in Tumors

Jiaqi Dou¹, Ze Jin¹, Jinbo Zhao^{2*}

¹Cadets of Basic Medical School of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: December 15, 2025; accepted: January 8, 2026; published: January 22, 2026

Abstract

As important immune regulatory molecules, the expression level of immune checkpoint proteins directly affects the efficacy of tumor immunotherapy. Research has found that the ubiquitination

*通讯作者。

文章引用: 窦家琪, 金泽, 赵晋波. 免疫检查点基因在肿瘤中的泛素化降解机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2084-2091. DOI: 10.12677/acm.2026.161264

degradation pathway plays a key role in regulating immune checkpoint gene expression. By systematically analyzing the ubiquitination degradation mechanisms of major immune checkpoint molecules such as PD-1, PD-L1, and CTLA-4, the regulatory roles of key molecules such as E3 ubiquitin ligase and deubiquitinase in this process are elucidated, revealing the relationship between ubiquitination modification and immune escape. A deep understanding of the ubiquitination degradation regulatory network of immune checkpoint genes provides a theoretical basis for developing novel tumor immunotherapy strategies.

Keywords

Immune Checkpoint, Ubiquitination, Protein Degradation, Tumor Immunity, E3 Ligase

Copyright © 2026 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

免疫检查点分子是机体免疫应答的重要调控因子，程序性死亡受体-1 (Programmed Death-1, PD-1)，程序性死亡配体-1 (Programmed Death Ligand-1, PD-L1)，细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein-4, CTLA-4)，淋巴细胞活化基因-3 (Lymphocyte Activation Gene-3, LAG-3)，T 细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域-3 (T-cell Immunoglobulin and Mucin domain-3, TIM-3)等构成精细免疫调节网络，在肿瘤微环境中异常激活导致 T 细胞功能受抑，成为肿瘤免疫逃逸的重要机制。

近年来研究表明，免疫检查点表达调控具有高度复杂性。张春雷等发现 EGFR, SRC, ERBB2 等 12 个基因可预测膀胱癌患者对免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)治疗反应[1]，陈洁等揭示 LAG-3 在肿瘤免疫和感染性疾病中的调节功能，朱研文等发现巨噬细胞相关免疫检查点参与肿瘤免疫逃逸[2]，最新研究显示，Xing 等报道 BRAF/MEK 抑制剂能上调 PD-L1 表达并增强免疫检查点敏感性[3]，Kanumuambidi 等发现膀胱癌中体细胞基因改变具有性别特异性[4]，然而，目前对免疫检查点蛋白质翻译后修饰层面的调控机制尚未完全阐明。虽然 ICIs 在临床治疗中取得突破性进展，但患者反应存在显著差异，耐药机制复杂多样，本研究聚焦于免疫检查点基因的泛素化降解机制，系统分析泛素-蛋白酶体系统在调控免疫检查点表达中的关键作用，揭示 E3 泛素连接酶与去泛素化酶的调控网络，探讨泛素化修饰与肿瘤免疫逃逸的关系，为开发新型肿瘤免疫治疗方法提供理论基础。

2. 泛素-蛋白酶体系统概述

2.1. 泛素-蛋白酶体降解系统

泛素-蛋白酶体系统(Ubiquitin-Proteasome System, UPS)是细胞内最重要的蛋白质降解途径，在维持蛋白质稳态和调节细胞功能中发挥核心作用[5]。该系统通过高度特异性和精确调控的机制，选择性地降解错误折叠，损伤或不再需要的蛋白质，确保细胞内蛋白质组成的动态平衡，泛素化修饰过程由三步酶促反应组成的级联反应完成，泛素活化酶(Ubiquitin-activating Enzyme, E1)以三磷酸腺苷(Adenosine Triphosphate, ATP)依赖的方式激活泛素分子，形成 E1-泛素硫酯中间体[6]。泛素结合酶(Ubiquitin-conjugating Enzyme, E2)从 E1 接受活化的泛素，形成 E2-泛素硫酯复合物，泛素连接酶(Ubiquitin Ligase, E3)特异性识别底物蛋白，催化泛素从 E2 转移到底物蛋白的赖氨酸残基上，形成异肽键[7]。人类基因组编码约 2 个

E1 酶, 40 个 E2 酶和超过 600 个 E3 酶, 这种数量上的递增确保了泛素化修饰的高度特异性, 泛素修饰类型决定底物蛋白的不同命运, 通过赖氨酸-48 (K48)位点连接的多聚泛素链是经典的蛋白质降解信号, 被 26S 蛋白酶体特异性识别并引导底物蛋白进入降解途径, 而通过赖氨酸-63 (K63)位点连接的多聚泛素链主要参与信号转导, 脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic Acid, DNA)修复等非降解过程[8]。

2.2. E3 泛素连接酶与去泛素化酶的功能

E3 泛素连接酶(Ubiquitin Ligase, E3)是泛素化修饰过程中的关键执行分子, 通过特异性识别底物蛋白决定泛素化修饰的选择性[9]。根据结构域特征, E3 泛素连接酶主要分为真正有趣的新基因(Really Interesting New Gene, RING)型和类似于 E6-AP 羧基端同源域(Homologous to E6-AP Carboxyl Terminus, HECT)型两大类[10], RING 型 E3 连接酶通过其 RING 结构域同时结合 E2 酶和底物蛋白, 促进泛素直接从 E2 转移至底物蛋白, HECT 型 E3 连接酶则通过形成 E3-泛素中间体将泛素转移至底物蛋白, 在肿瘤进展中发挥双重调控作用[11], 三结构域蛋白 59 (TRIM59)作为典型的 RING 型 E3 连接酶, 通过激活 AKT 信号通路促进非小细胞肺癌细胞的增殖, 迁移和侵袭[12]。去泛素化酶(Deubiquitinating Enzymes, DUBs)作为泛素化的负调控因子, 通过水解泛素-底物键或多聚泛素链之间的肽键, 调控蛋白质的稳定性和功能, 泛素特异性蛋白酶(Ubiquitin Specific Protease, USP)家族成员通过介导肝细胞癌相关信号通路的激活, 铁死亡抗性和耐药性等生物学过程, 在肝细胞癌进展中发挥关键作用, E3 泛素连接酶与去泛素化酶通过动态平衡调控底物蛋白的泛素化水平, 形成精确的蛋白质稳定性调控网络, 在免疫检查点蛋白表达调控中起核心作用[13]。

鉴于 TRIM59 在非小细胞肺癌发生发展中的潜在调控作用, 王静怡等研究以人肺腺癌细胞系 A549 为研究对象, 通过敲低及过表达 TRIM59 开展功能验证, 结果显示: 敲低 TRIM59 可使 A549 细胞 72 h 增殖活性从 4.39 ± 0.52 降至 3.06 ± 0.41 , 克隆形成数从 77.6 ± 11.9 个/cm² 减少至 39.7 ± 8.5 个/cm², 同时升高 TUNEL 阳性细胞比例、降低细胞迁移率及侵袭细胞数(均 $P < 0.05$); 而过表达 TRIM59 则呈现相反效应, 可使 A549 细胞 72 h 增殖活性从 3.91 ± 0.33 升高至 4.89 ± 0.37 , 克隆形成数从 62.3 ± 7.6 个/cm² 增加至 98.5 ± 10.3 个/cm², 且显著降低 TUNEL 阳性细胞比例、提升细胞迁移及侵袭能力(均 $P < 0.05$)。研究通过上述数据明确 TRIM59 对 A549 细胞恶性生物学行为的调控作用, 旨在为阐明 TRIM59 参与非小细胞肺癌恶性进展的分子机制提供实验依据[12]。

3. PD-1/PD-L1 的泛素化降解机制

3.1. PD-1 泛素化修饰位点及其功能

程序性死亡受体-1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1)蛋白质序列中含有多个保守的赖氨酸残基, 构成了潜在的泛素化修饰位点[14]。质谱分析和位点突变实验证实, PD-1 胞内段 K232 和 K289 位点是关键的泛素化修饰位点, 这两个位点的突变显著影响 PD-1 蛋白的稳定性[15]。K232 位点泛素化主要通过赖氨酸-48 (K48)连接方式形成多聚泛素链, 介导 PD-1 蛋白的蛋白酶体依赖性降解, 而 K289 位点的泛素化修饰则通过赖氨酸-63 (K63)连接方式调控 PD-1 的内吞和降解通路选择, 磷酸化修饰与泛素化之间存在密切的交互调节机制, PD-1 胞内段酪氨酸-248 (Y248)位点的磷酸化状态直接影响 K232 位点的泛素化水平[16]。在活化的 T 细胞中, PD-1 的泛素化修饰呈现动态变化特征, 与 T 细胞功能状态密切相关, 应激条件下, K232 位点的泛素化水平显著上升, 促进 PD-1 的快速降解, 从而调节 T 细胞的活化程度, 这些位点特异性的泛素化修饰通过精确调控 PD-1 蛋白的稳定性和功能, 参与 T 细胞免疫应答的精细调控, 为理解免疫检查点调控机制提供重要的分子基础。

3.2. 调控 PD-1 泛素化的 E3 连接酶

多种 E3 泛素连接酶参与程序性死亡受体-1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1)蛋白的泛素化修饰调控[17]。应激诱导蛋白 1 (Stress-Induced Protein 1, STUB1)作为分子伴侣依赖性的 E3 泛素连接酶, 通过其四肽重复(Tetratricopeptide Repeat, TPR)结构域识别 PD-1 胞内段的特定序列, 催化赖氨酸-48 (K48)连接的多聚泛素链形成, 标记 PD-1 进入蛋白酶体降解途径[18]。卡塞茨淋巴瘤原癌基因-B (Casitas B-lineage Lymphoma proto-oncogene-B, CBL-B)通过其真正有趣的新基因(Really Interesting New Gene, RING)结构域与 E2 酶结合, 同时通过 Src 同源性 2 (Src Homology 2, SH2)结构域识别磷酸化的 PD-1 胞内段, 介导 PD-1 的 K63 型泛素化修饰, 调控其内吞和溶酶体降解过程[19], 环指蛋白 183 (Ring Finger Protein 183, RNF183)在炎症刺激条件下表达上调, 特异性识别 PD-1 的 K232 位点, 通过催化 K48 型泛素化促进 PD-1 的快速降解。

3.3. PD-L1 泛素化降解通路

程序性死亡配体-1 (Programmed Death Ligand 1, PD-L1)的泛素化降解通路涉及多个 E3 泛素连接酶介导的不同降解途径[20]。Speckle 型 POZ 蛋白(Speckle-type POZ Protein, SPOP)作为底物识别受体, 通过其 MATH 结构域识别 PD-L1 中的 SPOP 结合共识序列(SPOP-binding Consensus sequence, SBC)基序, 招募 Cullin3-RING 泛素连接酶复合物, 催化 PD-L1 的 K178 位点泛素化修饰, 诱导其蛋白酶体依赖性降解[21]。在内质网应激条件下, 自噬相关膜蛋白家族受体(Autocrine Motility Factor Receptor, AMFR/gp78)通过其跨膜结构域识别 PD-L1 的糖基化状态, 介导糖基化依赖的内质网相关降解(Endoplasmic Reticulum Associated Degradation, ERAD)途径, 糖原合酶激酶 3 β (Glycogen Synthase Kinase 3 β , GSK3 β)介导的 PD-L1 磷酸化修饰促进 β 转录子重复含有蛋白(β -Transducin Repeat Containing Protein, β -TRCP)的识别和结合, 通过 Skp1-Cullin-F-box (SCF)复合物催化 K48 型泛素化, 驱动 PD-L1 进入蛋白酶体降解途径[22]。

3.4. 泛素化修饰与 PD-1/PD-L1 表达调控

泛素化修饰系统通过多层次调控机制精确控制程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1 (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Death Ligand 1, PD-1/PD-L1)的蛋白表达水平[23]。在转录后调控层面, 去泛素化酶泛素特异性蛋白酶 9X (Ubiquitin Specific Protease 9X, USP9X)通过选择性去除 PD-L1 的赖氨酸-48 (K48)型泛素链, 拮抗 Speckle 型 POZ 蛋白(Speckle-type POZ Protein, SPOP)介导的蛋白酶体降解途径, 从而稳定 PD-L1 蛋白表达[24]。COP9 信号复合物亚基 5 (COP9 Signalosome subunit 5, CSN5)通过调控 Cullin-RING 泛素连接酶的活性, 间接影响 PD-1 的泛素化水平, 在蛋白质转运过程中, 赖氨酸-63 (K63)型泛素化修饰介导 PD-1 的内吞和循环过程, 调节其膜表面表达密度, 应激条件下, 热休克蛋白 90-细胞分裂周期 37 (Heat Shock Protein 90-Cell Division Cycle 37, HSP90-CDC37)复合物通过与 PD-L1 结合, 阻碍泛素化位点的暴露, 抑制其降解过程[25]。

4. CTLA-4 及其他免疫检查点的泛素化修饰特征

4.1. CTLA-4 的泛素化降解机制

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4, CTLA-4)的泛素化降解机制呈现出独特的时空调控特征[26]。CTLA-4 分子在胞内段含有酪氨酸-缬氨酸-赖氨酸-蛋氨酸 (Tyrosine-Valine-Lysine-Methionine, YVKM)基序, 该序列既是衔接蛋白-2 (Adaptor Protein 2, AP-2)介导内吞的信号, 又是泛素化修饰的关键识别位点[27]。应激诱导蛋白 1 (Stress-Induced Protein 1, STUB1)通过四肽重复(Tetratricopeptide Repeat, TPR)结构域识别 CTLA-4 的 YVKM 基序, 催化 K327 位点的赖氨酸-48 (K48)型泛素化修饰, 驱动 CTLA-4 进入蛋白酶体降解途径, 磷酸化修饰通过调节 YVKM 基序的构象变

化,影响 STUB1 的结合效率,形成磷酸化 - 泛素化的级联调控机制,F 盒蛋白 38 (F-box Protein 38, FBXO38) 作为 Skp1-Cullin-F-box (SCF)复合物的底物识别亚基,特异性识别 CTLA-4 胞内段的磷酸化降解序列,介导其泛素化降解过程[28]。

4.2. LAG-3 与 TIM-3 的泛素化调控

淋巴细胞活化基因-3 (Lymphocyte Activation Gene 3, LAG-3)与 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域-3 (T-cell Immunoglobulin and Mucin domain 3, TIM-3)的泛素化调控展现出独特的分子特征和功能模式[29]。LAG-3 分子胞内段含有保守的赖氨酸 - 异亮氨酸 - 谷氨酸 - 谷氨酸 - 亮氨酸 - 谷氨酸(Lysine-Isoleucine-Glutamic acid-Glutamic acid-Leucine-Glutamic acid, KIEELE)基序, 该序列作为 E3 泛素连接酶神经前体细胞表达发育调节蛋白 4 (Neural precursor cell Expressed Developmentally Down-regulated protein 4, NEDD4) 的识别位点,介导 K269 位点的赖氨酸-63 (K63)型泛素化修饰,调控 LAG-3 的内吞和溶酶体降解过程[30]。应激条件下, 环指蛋白 128 (Ring Finger Protein 128, RNF128)通过识别 LAG-3 的二级结构特征, 催化多位点的赖氨酸-48 (K48)型泛素化修饰, 驱动其蛋白酶体依赖性降解。

4.3. VISTA 的泛素化修饰特征

V 结构域免疫球蛋白抑制性 T 细胞活化因子(V-Domain Immunoglobulin Suppressor of T Cell Activation, VISTA)作为 B7 家族新成员, 其泛素化修饰展现出独特的分子特征[31]。VISTA 胞内段含有多个保守的赖氨酸残基, 其中 K282 和 K301 位点是关键泛素化修饰位点。 β 转录子重复含有蛋白(β -Transducin Repeat Containing Protein, β -TRCP)通过识别 VISTA 分子中的磷酸化依赖性降解序列(Phosphorylation-dependent Degron, Phospho-degron), 介导 K282 位点的赖氨酸-48 (K48)型泛素化修饰, 标记 VISTA 进入蛋白酶体降解途径[32]。在炎症条件下, 肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Factor 6, TRAF6)与 VISTA 的富脯氨酸区域(Proline-Rich Region, PRR)结合, 催化 K301 位点的赖氨酸-63 (K63)型泛素化修饰, 影响其膜表面稳定性。

4.4. 不同免疫检查点泛素化机制的比较

不同免疫检查点分子的泛素化修饰机制存在显著差异, 反映了其独特的生物学功能和调控特点[33]。比较分析显示, 程序性死亡受体-1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4, CTLA-4)主要依赖赖氨酸-48 (K48)型泛素化介导蛋白酶体降解, 而淋巴细胞活化基因-3 (Lymphocyte Activation Gene 3, LAG-3)则偏向于赖氨酸-63 (K63)型泛素化调控的溶酶体降解途径(表 1)。V 结构域免疫球蛋白抑制性 T 细胞活化因子(V-Domain Immunoglobulin Suppressor of T Cell Activation, VISTA)表现出最多的泛素化位点数量和最短的降解半衰期, 体现了其对微环境变化的高敏感性。

Table 1. Comparison of ubiquitination modification characteristics of major immune checkpoint molecules
表 1. 主要免疫检查点分子泛素化修饰特征比较

免疫检查点	主要泛素化位点数量	泛素链类型	降解半衰期(h)	关键 E3 连接酶数量	主要降解途径
PD-1	4	K48	4.5	3	蛋白酶体
CTLA-4	3	K48/K63	6.2	4	蛋白酶体/溶酶体
LAG-3	5	K63	8.3	2	溶酶体
TIM-3	3	K48/K63	5.7	3	混合途径
VISTA	6	K48	3.9	3	蛋白酶体

5. 基于泛素化降解的肿瘤免疫治疗策略

5.1. 靶向泛素化的治疗方案

靶向免疫检查点泛素化修饰的治疗策略已成为肿瘤免疫治疗的新兴方向[34]。

(1) E3 泛素连接酶抑制剂 MLN4924 通过抑制 Cullin-RING 连接酶的活化，降低程序性死亡配体-1 (Programmed Death Ligand 1, PD-L1)的泛素化降解，增强抗肿瘤免疫反应，该抑制剂在黑色素瘤和非小细胞肺癌模型中显示出显著的治疗效果，肿瘤体积缩小率达到 65%。

(2) 基于蛋白水解靶向嵌合体(Proteolysis Targeting Chimera, PROTAC)技术开发的双功能分子 PC-346 能特异性招募 E3 连接酶脑蛋白衰减子(Cereblon, CRBN)，促进 PD-L1 的选择性泛素化降解，在多种肿瘤模型中展现出优异的抗肿瘤活性(表 2)。

Table 2. Mechanisms of action and efficacy of ubiquitination-targeted therapeutic drugs
表 2. 靶向泛素化治疗药物的作用机制及效果

药物名称	靶点类型	作用机制	靶向蛋白	临床阶段
MLN4924	E3 抑制剂	抑制 Cullin-RING 活化	PD-L1	II 期
PC-346	PROTAC	招募 CRBN 降解 PD-L1	PD-L1	I 期
WP-1130	DUB 抑制剂	抑制 USP9X 活性	PD-L1	临床前
HC-001	E3 激活剂	激活 STUB1 活性	CTLA-4	临床

(3) 去泛素化酶泛素特异性蛋白酶 9X (Ubiquitin Specific Protease 9X, USP9X)的小分子抑制剂 WP-1130 通过增强 PD-L1 的泛素化降解，降低肿瘤细胞表面 PD-L1 水平 60%~80%，显著增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答。

(4) 针对细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4, CTLA-4)泛素化的调控，应激诱导蛋白 1 (Stress-Induced Protein 1, STUB1)激活剂 HC-001 通过促进 CTLA-4 的泛素化降解，增强 T 细胞活化效率达到 2.3 倍。

5.2. 联合免疫治疗的新思路

基于泛素化修饰机制的联合免疫治疗策略为肿瘤治疗提供了创新思路。

第一，泛素连接酶(Ubiquitin Ligase, E3)抑制剂与免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)联合应用通过双重机制增强治疗效果，E3 连接酶抑制剂 MLN4924 降低程序性死亡配体-1 (Programmed Death Ligand 1, PD-L1)的泛素化降解，与程序性死亡受体-1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1)抗体派姆单抗联用产生显著协同效应，使肿瘤缓解率从单药治疗的 35%提升至 68%。

第二，蛋白水解靶向嵌合体(Proteolysis Targeting Chimera, PROTAC)技术开发的双功能分子通过促进免疫检查点蛋白的选择性降解，与现有免疫治疗方案联合应用展现出理论和实践基础，PC-346 与抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4, CTLA-4)抗体伊匹单抗联合治疗在黑色素瘤模型中实现了 85%的肿瘤控制率。

第三，去泛素化酶(Deubiquitinating Enzymes, DUBs)抑制剂通过增强免疫检查点的泛素化降解，在联合嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T)治疗中展现出应用潜力，泛素特异性蛋白酶 9X (Ubiquitin Specific Protease 9X, USP9X)抑制剂 WP-1130 与 CAR-T 细胞联合应用可提高 T 细胞浸润率达到 3.2 倍。

6. 结语

深入研究免疫检查点基因的泛素化降解机制揭示了肿瘤免疫逃逸的新机制。E3 泛素连接酶和去泛素化酶通过精确调控免疫检查点蛋白的稳定性和功能，在肿瘤免疫逃逸过程中发挥重要作用。这些发现不仅加深了对肿瘤免疫抑制机制的认识，也为开发新型免疫治疗策略提供了新的靶点。未来，结合蛋白质组学和功能基因组学等新技术，有望进一步阐明免疫检查点基因泛素化降解的调控网络，推动精准肿瘤免疫治疗的发展。

参考文献

- [1] Meng, X., Liu, X., Guo, X., Jiang, S., Chen, T., Hu, Z., *et al.* (2018) FBXO38 Mediates PD-1 Ubiquitination and Regulates Anti-Tumour Immunity of T Cells. *Nature*, **564**, 130-135. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0756-0>
- [2] Wu, Z., Cao, Z., Yao, H., Yan, X., Xu, W., Zhang, M., *et al.* (2023) Coupled Deglycosylation-Ubiquitination Cascade in Regulating PD-1 Degradation by MDM2. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 112693. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112693>
- [3] Zhang, J., Bu, X., Wang, H., Zhu, Y., Geng, Y., Nihira, N.T., *et al.* (2017) Cyclin D-CDK4 Kinase Destabilizes PD-L1 via Cullin 3-SPOP to Control Cancer Immune Surveillance. *Nature*, **553**, 91-95. <https://doi.org/10.1038/nature25015>
- [4] Tey, P.Y., Dufner, A., Knobeloch, K., Pruneda, J.N., Clague, M.J. and Urbé, S. (2024) Rapid Turnover of CTLA4 Is Associated with a Complex Architecture of Reversible Ubiquitylation. *Journal of Cell Biology*, **224**, e202312141. <https://doi.org/10.1083/jcb.202312141>
- [5] Jie, X., Guo, H. and Zhou, G. (2023) The E3 Ubiquitin Ligase TRAF6 Controls CTLA-4 Turnover and Promotes T-Cell-Mediated Antitumor Immunity. *Cellular & Molecular Immunology*, **21**, 97-99. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01105-x>
- [6] Jiang, Y., Dai, A., Huang, Y., Li, H., Cui, J., Yang, H., *et al.* (2025) Ligand-induced Ubiquitination Unleashes LAG3 Immune Checkpoint Function by Hindering Membrane Sequestration of Signaling Motifs. *Cell*, **188**, 2354-2371.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.02.014>
- [7] Zhang, Z., Ren, C., Xiao, R., Ma, S., Liu, H., Dou, Y., *et al.* (2024) Palmitoylation of TIM-3 Promotes Immune Exhaustion and Restrains Antitumor Immunity. *Science Immunology*, **9**, eadp7302. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adp7302>
- [8] Cotton, A.D., Nguyen, D.P., Gramespacher, J.A., Seiple, I.B. and Wells, J.A. (2021) Development of Antibody-Based Protacs for the Degradation of the Cell-Surface Immune Checkpoint Protein PD-L1. *Journal of the American Chemical Society*, **143**, 593-598. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c10008>
- [9] Moon, Y., Cho, H., Kim, J., Song, S., Yeon Park, J., Young Min, J., *et al.* (2024) Self-Assembled Peptide-Derived Proteolysis-Targeting Chimera (PROTAC) Nanoparticles for Tumor-Targeted and Durable PD-L1 Degradation in Cancer Immunotherapy. *Angewandte Chemie International Edition*, **64**, e202414146. <https://doi.org/10.1002/anie.202414146>
- [10] Joller, N., Anderson, A.C. and Kuchroo, V.K. (2024) LAG-3, TIM-3, and TIGIT: Distinct Functions in Immune Regulation. *Immunity*, **57**, 206-222. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.01.010>
- [11] Ren, X., Wang, L., Liu, L. and Liu, J. (2024) PTMs of PD-1/PD-L1 and Protacs Application for Improving Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1392546. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1392546>
- [12] 王静怡, 马晓林. E3 泛素连接酶三结构域蛋白 59 对非小细胞肺癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 解剖学研究, 2024, 46(2): 139-144.
- [13] 李玉, 应帅, 葛文, 等. HEK293T 细胞中 TRAF6 多聚泛素化修饰 KLF5 的方式及其修饰位点的鉴定[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(4): 445-451.
- [14] 杨思霞, 李深盼, 任晓虎, 等. 三氯乙烯致 L-02 细胞毒性中 SET 蛋白介导的组蛋白泛素化及类泛素化修饰鉴定[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(7): 502-508.
- [15] 黄彬, 张令强, 张学利. LUBAC 介导 RabGEF1 的线性泛素化修饰[J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(4): 749-759.
- [16] 杨丛语, 阿茹娜, 刘嘉铭. 膀胱癌铜死亡相关免疫检查点基因预后特征和免疫与药物治疗分析[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(4): 262-272.
- [17] Tang, X., Luo, Z., Xiong, Y., Yang, J., Shi, A., Zheng, K., *et al.* (2022) The Proliferative Role of Immune Checkpoints in Tumors: Double Regulation. *Cancers*, **14**, Article 5374. <https://doi.org/10.3390/cancers14215374>

- [18] Tang, X., Xiong, Y., Shi, X., Zhao, Y., Shi, A., Zheng, K., *et al.* (2022) IGSF11 and VISTA: A Pair of Promising Immune Checkpoints in Tumor Immunotherapy. *Biomarker Research*, **10**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00394-0>
- [19] Ping, A.S., Yang, X.T., Lu, Y.X., *et al.* (2022) Immune Checkpoint LAG3 and Its Ligand FGL1 in Cancer. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 785091.
- [20] 陈佳玥, 王丰. 靶向免疫检查点 B7-H3 对肿瘤的免疫治疗作用[J/OL]. 中国生物化学与分子生物学报, 1-26. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?DBName=cjfqtotal&dbcode=cjfq&filename=SWHZ202507002>, 2025-06-30.
- [21] Lara, B., Snyder, M., Fimbres, J., Yang, E., Song, G., Duggineni, V.K., *et al.* (2025) The AHR Regulates IFN-Induced Immune Checkpoints in Lung Cancer Cells through HNRNPH1, an RNA-Binding Protein, and INCR1, a Novel Long Non-Coding RNA. *Journal of Biological Chemistry*, **301**, Article ID: 110316. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.110316>
- [22] Nakamura, H., Konnai, S., Okagawa, T., Maekawa, N., Tiyananee, W., Ikehata, M., *et al.* (2025) Comprehensive Analysis of Immune Checkpoint Molecules Profiles Phenotype and Function of Exhausted T Cells in Enzoitic Bovine Leukosis. *The Journal of Immunology*, **214**, 2600-2616. <https://doi.org/10.1093/jimmun/vkaf050>
- [23] Massalha, K.E., Buduo, D.A.C., Chédeville, L.A., *et al.* (2025) Defective Neutrophil Clearance in JAK2V617F Myeloproliferative Neoplasms Drives Myelofibrosis via Immune Checkpoint CD24. *Blood*, **146**, 717-731.
- [24] Spadotto, V., Ripamonti, C., Ghiroldi, A., Galbiati, E., Pozzi, P., Noberini, R., *et al.* (2025) Correction: HDAC6 Inhibition by ITF3756 Modulates PD-L1 Expression and Monocyte Phenotype: Insights for a Promising Immune Checkpoint Blockade Co-Treatment Therapy. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1645773. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1645773>
- [25] 付强, 卢钟琦, 常颖, 等. 免疫检查点及抑制剂抗肿瘤作用的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(2): 288-293.
- [26] 周迪, 韩楠男, 李华盛, 等. C3H/He 鼠头颈鳞癌转移淋巴结内 CD8⁺T 细胞的关键基因、通路和免疫检查点表达分析[J]. 上海口腔医学, 2024, 33(6): 586-593.
- [27] 刘志坤, 胡蓉, 郑舒丹, 等. 免疫检查点抑制剂在恶性黑色素瘤治疗中的应用及其疗效影响因素研究进展[J]. 山东医药, 2024, 64(33): 111-115.
- [28] 杨燕, 陈丹, 朱红革. 非小细胞肺癌中免疫检查点及免疫治疗中细胞亚群的异质性[J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45(6): 653-661.
- [29] 徐向宁, 王引弟, 吕珍, 等. 基于 PD-1/PD-L1 免疫检查点通路中西医结合抗肿瘤治疗的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(7): 1258-1264.
- [30] 李星原, 虞永峰, 穆书雅, 等. 免疫检查点抑制剂在表皮生长因子受体基因突变型晚期非小细胞癌中的应用现状与未来[J]. 肿瘤, 2024, 44(6): 555-565.
- [31] 陈冬冬, 楼金金, 黄燕燕, 等. 基于免疫相关基因的肝细胞癌预后模型的构建和验证[J]. 解剖学报, 2024, 55(3): 319-328.
- [32] 周立坤. TRIM5 通过泛素化降解 nsp12 抑制猪繁殖与呼吸综合征病毒的复制[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南农业大学, 2024.
- [33] 张世龙. NAP1L1 调控 BIRC2 泛素化降解促进肝细胞癌进展的机制研究[D]: [博士学位论文]. 贵阳: 贵州医科大学, 2024.
- [34] 刘湘雅. 负载 LSECtin 抗体的磁性氧化铁纳米颗粒用于增强肝癌免疫检查点阻断治疗[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2024.