

# 去泛素化酶在肝细胞癌发生发展中的调控机制与靶向治疗潜力

杨玖霏, 刘清泉\*

赣南医科大学第一附属医院肝胆外科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月5日

## 摘要

肝细胞癌(HCC)是一种发病率高且致死率极高的恶性肿瘤, 严重威胁人类健康。近年来, 去泛素化酶(DUBs)因其在调节蛋白泛素化状态中的关键作用, 逐渐成为研究肝细胞癌分子机制的焦点。现有研究表明, DUBs通过影响细胞周期调控、信号传导通路以及肿瘤微环境的变化, 参与了HCC的发生、发展和转移过程。然而, 关于DUBs的具体作用机制及其在临床治疗中的应用仍不明朗。本文系统综述了去泛素化酶在肝细胞癌中的多重调控机制, 并探讨了基于DUBs的靶向治疗策略。通过整合最新的基础与临床研究进展, 旨在为肝细胞癌的精准治疗提供理论支持和新的治疗靶点。

## 关键词

去泛素化酶, 肝细胞癌, 调控机制, 靶向治疗, 蛋白泛素化, 肿瘤微环境

# The Regulatory Mechanisms of Deubiquitinating Enzymes in the Occurrence and Development of Hepatocellular Carcinoma and Their Potential for Targeted Therapy

Jiufei Yang, Qingquan Liu\*

Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 5, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 杨玖霏, 刘清泉. 去泛素化酶在肝细胞癌发生发展中的调控机制与靶向治疗潜力[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1294-1301. DOI: 10.12677/acm.2026.162514

## Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor with high morbidity and mortality, which seriously threatens human health. In recent years, deubiquitinating enzymes (DUBs) have gradually become the focus of studying the molecular mechanism of hepatocellular carcinoma because of its key role in regulating the ubiquitination of proteins. The existing research shows that DUBs participate in the occurrence, development and metastasis of HCC by influencing cell cycle regulation, signal transduction pathway and tumor microenvironment changes. However, the specific mechanism of DUBs and its application in clinical treatment are still unclear. In this paper, the multiple regulatory mechanisms of deubiquitinating enzymes in hepatocellular carcinoma are systematically reviewed, and the targeted therapy strategy based on DUBs is discussed. By integrating the latest basic and clinical research progress, it aims to provide theoretical support and new therapeutic targets for the precise treatment of hepatocellular carcinoma.

## Keywords

Deubiquitinating Enzymes, Hepatocellular Carcinoma, Regulatory Mechanism, Targeted Therapy, Protein Ubiquitination, Tumor Microenvironment

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

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌的主要病理类型, 约占原发性肝癌的 75%。其发病率和死亡率逐年增长, 严重危害人类健康。虽然目前 HCC 有诸多治疗方案, 例如: 手术、消融、介入、放疗等, 但仍面临肿瘤复发、转移及耐药等难题, 极需探索新的治疗靶点和策略[1][2]。近年来, 泛素-蛋白酶体系统(UPS)在肿瘤发生发展中的作用逐渐受到关注。UPS 通过调控蛋白质的泛素化修饰, 介导蛋白质的降解, 参与细胞周期、凋亡、DNA 修复等多种生理和病理过程, 进而影响肿瘤细胞的增殖、迁移和耐药性。其中, 去泛素化酶(DUBs)作为 UPS 的重要组成部分, 能够逆转蛋白的泛素化修饰, 调节蛋白的稳定性和功能, 成为肝细胞癌分子机制研究的热点。本文将对 DUBs 在 HCC 中的研究进展进行综述, 剖析其调控 HCC 的机制及靶向治疗潜力, 为 HCC 的精准治疗提供理论依据与潜在策略。

## 2. 去泛素化酶的生物学功能及分类

去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)是一类能够从蛋白质底物上切除泛素分子的酶, 其通过催化泛素与底物蛋白之间的异肽键断裂, 逆转泛素化修饰, 维持细胞内泛素的动态平衡, 参与泛素分子的成熟、泛素链的修剪及自由泛素的回收等过程。DUBs 与 E3 泛素连接酶共同维持细胞内泛素化与去泛素化的动态平衡, 从而调控蛋白质稳定性、信号转导和细胞稳态。这种动态平衡机制, 使得细胞能够快速响应内外部环境变化, 调节蛋白质的降解和修饰, 从而维持细胞稳态。

去泛素化酶根据其序列和结构特点, 主要分为泛素特异性蛋白酶(USPs)、泛素羧基末端水解酶(UCHs)、OTU 域蛋白酶(OTUs)、JAMM/MPN+金属蛋白酶家族等几大类[3]。其中, USPs 是最大的一类家族, 能够识别并切割多种类型的泛素链, 在调节蛋白稳定性、细胞周期、DNA 修复等方面发挥重要作用。UCHs

主要水解短泛素肽链, 主要参与泛素前体的加工和泛素循环, UCHL1、UCHL3 等在神经系统和肿瘤发生中被证实有重要作用[4] [5]。OTUs 家族通过对不同泛素链型(如 K48、K63 等)的高选择性剪切, 对特定信号通路进行精细调控[6] [7]。JAMM 家族成员则为金属蛋白酶, 依赖于金属离子的催化活性, 能高效切割多聚泛素链, 在调控蛋白降解、信号转导、细胞分裂等过程中有重要作用[8]。

不同种类 DUBs 在调控蛋白降解和信号转导方面各具特色。USP 和 UCH 家族调节相关蛋白质的降解和稳定性, 从而参与细胞周期、凋亡、DNA 修复等过程。OTU 家族参与特定信号通路的调控在免疫应答、炎症反应以及肿瘤发生中发挥重要作用。JAMM 家族金属蛋白酶活性调节蛋白质的去泛素化, 影响关键蛋白质的稳定性和特定信号通路的活性。受到结构域、辅助因子和细胞定位等多重因素影响, 不同家族 DUBs 的底物特异性和生物学功能出现明显差异, 这为靶向不同家族 DUBs 开发疾病治疗策略提供了理论基础[9] [10]。

### 3. 去泛素化酶与 HCC

#### 3.1. DUBs 在肝细胞癌中的表达异常

通过挖掘公共数据库(如 TCGA、GTEX 等), DUBs 在 HCC 中存在多种表达异常。例如, 有研究基于 TCGA 等数据库对 E3 泛素连接酶及 DUB 相关基因进行筛选, 发现有 139 个与肝癌发生相关的差异表达 E3/DUB 基因, 并据此将肝癌样本分为不同亚型, 揭示了 DUBs 表达异常与肝癌分子分型、预后和免疫微环境密切相关[10] [11]。这为探索 DUBs 的功能及其作为生物标志物或治疗靶点提供了理论基础。

在众多表达异常的 DUBs 中, USP7 在 HCC 中高表达, 并通过去泛素化调控多种底物蛋白的稳定性, 参与脂质代谢、氧化应激应答及肿瘤细胞增殖等过程。USP7 不仅通过调控 ZNF638 影响脂肪生成相关信号通路, 还能去泛素化和稳定 HO-1 蛋白, 调节肝细胞对氧化应激的耐受性。并且 USP7 的高表达与 HCC 患者的不良预后密切相关[12] [13]。USP22 通过去泛素化调节 E2F6 等转录因子的稳定性, 进而激活 AKT 信号通路, 促进 HCC 细胞的增殖和肿瘤生长。USP22 能够稳定 PD-L1 等免疫检查点分子, 影响肿瘤微环境中 T 细胞的浸润和免疫应答[14] [15]。这些研究表明, USP22 可能成为联合化疗、免疫治疗的新靶点。CYLD 作为经典的抑癌型 DUB, 低表达会导致 NF- $\kappa$ B 等促肿瘤信号通路的异常激活, 促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[16]。OTUB1 在 HCC 组织中高表达, 不仅参与调节蛋白质稳态, 还可能影响肿瘤细胞的免疫逃逸能力[17]。

#### 3.2. DUBs 在肝细胞癌发生发展中的分子机制

##### 3.2.1. DUBs 与细胞增殖和凋亡的调控

去泛素化酶(DUBs)通过调节关键蛋白的泛素化状态, 在 HCC 细胞的增殖与凋亡中发挥着重要作用。以 USP7、USP9X 等为代表的 DUBs, 能够稳定 p53、Mdm2 等细胞周期和凋亡调控因子, 从而影响 HCC 的发生和进展。最新研究发现, OTUD7B 作为一种新型去泛素化酶, 与 p53 结合, 提升 p53 蛋白稳定性。OTUD7B 过表达能诱导 PUMA 和 BAX 等下游分子的表达, 促进线粒体通路介导的细胞凋亡, 从而抑制肿瘤细胞的生长, 其低表达则促进肿瘤生长, 但是这种现象在 p53 缺失或敲除的细胞中并不显著[18]。由此可见, OTUD7B 通过调控 p53 泛素化状态调控 HCC 凋亡。另有研究表明, EFNA4 可以通过招募 USP9X 去泛素化 SLC7A11, 稳定其活性, 从而阻断铁死亡, 促进 HCC 细胞的增殖和转移[19]。DUBs 通过去除细胞周期蛋白上的泛素链, 延长其半衰期, 促进细胞周期进展。例如, USP39 通过去泛素化稳定 SP1 蛋白, 增强其转录活性, 从而促进 HCC 细胞的增殖; 而 USP39 的敲低则导致细胞周期阻滞和凋亡增加, 且该现象可被 SP1 的过表达逆转[20]。USP53 通过去泛素化稳定细胞色素 c, 促进 HCC 细胞的凋亡, 其表达下调与肿瘤的增殖和转移密切相关[21]。

### 3.2.2. 信号转导通路调控

多项研究表明, 去泛素化酶可通过参与 Wnt/ $\beta$ -catenin、p53-MDM2、NF- $\kappa$ B 等信号通路调控, 参与 HCC 发生和发展过程。去泛素化酶 JOSD2 抑制  $\beta$ -catenin (CTNNB1) 泛素化降解, 促进其稳定和核内积累, 从而增强下游靶基因的转录活性, 促进肿瘤细胞增殖和迁移[22]。USP28 通过稳定关键转录因子 FOXM1, 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号, 促进肝癌细胞的增殖和转移[23]。USP10、USP19 和 USP24 通过去泛素化作用稳定 Hippo 信号通路核心效应蛋白 YAP/TAZ 蛋白, 增强其转录活性, 促进 HCC 细胞的增殖和迁移[24]-[27]。去泛素化酶如 USP7 和 USP20 通过调节相关关键分子的泛素化状态, 影响 NF- $\kappa$ B 的激活, 从而调节肿瘤微环境和肿瘤细胞的存活[28] [29]。去泛素化酶如 MINDY2 稳定 ACTN4 蛋白, 激活 PI3K/Akt 通路, 促进 HCC 细胞的增殖和转移[30]。通过稳定关键致癌蛋白, 去泛素化酶使肿瘤细胞逃避凋亡和药物作用, 促进肿瘤的侵袭及转移。

### 3.2.3. 肿瘤微环境及免疫调节

去泛素化酶(DUBs)作为蛋白质稳态重要调控因子, 在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中发挥着多层次的调节作用。首先, DUBs 通过影响肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)的极化状态, 调控其促癌或抑癌功能。研究发现 USP7 在 TAMs 中高表达, 抑制 USP7 促使 M2 型免疫抑制性巨噬细胞向具有抗肿瘤活性的 M1 型转化, 增强 CD8+ T 细胞的增殖和功能, 并抑制肿瘤生长[28] [31]。此外, DUBs 如 OTUD4 也被证实能够调节巨噬细胞的趋化和极化过程, 从而影响肿瘤的转移和免疫微环境[32]。在肿瘤免疫逃逸方面, DUBs 通过调控免疫检查点分子的稳定性和表达, 影响肿瘤细胞免疫逃逸。DUBs 如 USP7、USP8 等能够去除 PD-L1 蛋白泛素化修饰, 稳定其活性, 从而促进肿瘤细胞逃避免疫监视[31] [33] [34]。在肿瘤血管生成方面, DUBs 维持 HIF-1 $\alpha$  等关键转录因子的活性, 促进肿瘤细胞在缺氧环境下的适应和血管生成[35] [36]。此外, DUBs 通过调节肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)活性, 影响细胞外基质的重塑和生长因子的分泌, 从而间接促进肿瘤生长和转移[37] [38]。

## 4. 去泛素化酶的靶向治疗潜力及药物开发进展

### 4.1. DUBs 小分子抑制剂的研发现状

作为调控蛋白质稳态和信号转导的关键分子, 去泛素化酶(DUBs)近年来成为抗肿瘤药物研发的重要靶点。以 USP7、USP14、USP22 等为代表的 DUBs 抑制剂, 其结构类型和作用机制不断丰富和完善。USP7 抑制剂多以小分子为主, 部分通过与其催化活性位点的关键残基形成稳定结合, 抑制其去泛素化活性。如 TS-4, 能够与 USP7 的 Asp295、Phe409 和 Tyr514 形成稳定的相互作用, 从而有效抑制其活性, 这类抑制剂在多种肿瘤细胞中显示出良好的抗增殖作用[39]。此外, USP7 还可通过与小分子“分子胶”结合, 稳定 p53 等肿瘤抑制蛋白, 发挥抑癌作用, 部分 FDA 批准药物如溴隐亭(bromocriptine)可通过该机制增强 p53 水平, 抑制肿瘤细胞增殖[40]。IU1 是最早被报道的 USP14 选择性抑制剂之一, 能够抑制其催化活性, 促进底物蛋白的降解。相关研究显示, IU1 作为 USP14 抑制剂, 已在骨关节炎等疾病模型中表现潜在治疗效果[41]。

在临床前和临床研究阶段, DUBs 抑制剂的代表性分子不断涌现。例如, USP7 抑制剂 P22077、USP14 抑制剂 IU1 和 USP5 抑制剂 WP1130 等, 已在多种肿瘤模型中显示出抑制肿瘤生长、诱导凋亡等作用[41] [42]。部分抑制剂如 USP30 抑制剂 MTX652 已进入临床试验阶段, 主要用于线粒体功能障碍相关疾病, 其在肝癌等实体瘤中的应用具有巨大潜力[43]。

### 4.2. DUBs 抑制剂在 HCC 模型中的抗肿瘤作用

去泛素化酶(DUBs)抑制剂在肝细胞癌(HCC)模型中的抗肿瘤作用成为研究热点。多项研究表明, 特

定 DUBs 抑制剂能够有效抑制 HCC 细胞的增殖, 诱导细胞凋亡, 并显著降低肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。USP5 通过去泛素化和稳定 IMPDH2 促进 HCC 的增殖和上皮-间质转化(EMT)相关的转移过程。其抑制剂 WP1130 在体外和动物模型中均表现出抑制 HCC 细胞增殖和转移的作用, 同时促进细胞凋亡[35]。USP31 的抑制剂 plumbagin 不仅诱导凋亡, 还通过破坏氧化还原平衡, 间接抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭[44]。值得一提的是, 部分 DUBs 抑制剂还展现出对肿瘤干细胞特性的抑制作用。BET 蛋白 PROTAC 分子 ARV-771 能够下调多种非蛋白酶体 DUBs 表达, 抑制 HCC 细胞的增殖和克隆, 并诱导细胞周期阻滞和凋亡。更重要的是, ARV-771 在体内外均能有效延缓 HCC 的进展[45]。有研究表明, DUBs 抑制剂可与化疗、靶向药物发挥协同作用。USP5 抑制剂 WP1130 或 IMPDH2 下调均可增强索拉菲尼在 HCC 细胞和动物模型中的抗肿瘤作用, 提示 DUBs 抑制剂可作为联合治疗的增敏剂[35]。ARV-771 与索拉菲尼联合应用可协同抑制 HCC 细胞增殖, 说明 DUBs 抑制剂有望与现有化疗、靶向药物形成互补, 突破单药疗效瓶颈[45]。

### 4.3. DUBs 靶向治疗的挑战与策略

去泛素化酶(DUBs)在肝细胞癌(HCC)中的重要作用为其靶向治疗提供了新方向, 但 DUBs 抑制剂的开发和应用仍面临诸多挑战。DUBs 家族成员众多, 结构高度保守, 增加了开发高选择性抑制剂的难度。现有研究表明, 尽管一些 DUBs 如 USP10、USP14、USP22 等在 HCC 中具有明确的促癌作用, 但针对特定 DUBs 的小分子抑制剂往往有可能对其他 DUBs 产生非特异性抑制, 从而导致“脱靶效应”和潜在毒性[46]。并且另一大研究障碍是 DUBs 在多种细胞生理过程中发挥基础性调控作用, 系统性抑制可能破坏蛋白稳态, 可能诱发不可避免的副作用[47]。DUBs 靶向治疗也需解决抑制剂的毒性问题。DUB 抑制剂的肝毒性是其临床转化面临的主要挑战之一, 其机制呈现多维度交织的特点: 一方面, 化合物经肝脏代谢可能生成活性中间体, 直接引发线粒体功能障碍、氧化应激或胆汁淤积性损伤(化学性肝损伤); 另一方面, 对去泛素化酶靶点的抑制会深度扰动细胞内蛋白稳态、信号通路与 DNA 修复, 导致细胞凋亡、炎症因子释放等靶向性生物学功能紊乱。在前期动物实验或临床前研究中, 部分 DUBs 抑制剂显示出较强的抗肿瘤活性, 但同时伴随着肝脏、造血系统等正常组织损伤。这些直接损伤可进一步激活免疫介导的炎症级联反应, 放大肝细胞损害如 USP14 抑制剂 IU1 在抑制 HCC 细胞增殖的同时, 可能影响正常细胞的蛋白降解功能, 诱发毒副反应[48]。此外, 如何实现药物在肿瘤组织的特异富集、减少在正常组织的积累, 也是一大研究难点。纳米载体、脂质体等新型递送系统被应用于 DUBs 抑制剂的靶向递送, 以提升药物的生物利用度、降低全身毒性[47]。也有研究通过招募 E3 泛素连接酶, 实现 DUBs 蛋白的选择性降解, 也为高选择性的 DUBs 靶向治疗提供了新方向[49]。

## 5. 展望

去泛素化酶通过调节细胞周期、信号传导通路以及肿瘤微环境, 在肝癌细胞的增殖、迁移以及免疫逃逸过程中扮演着多层次、多维度的调控角色。目前关于去泛素化酶在 HCC 中的功能研究虽取得了丰富成果, 但研究中也存在一定的分歧和未解之谜。如, 不同去泛素化酶在调节特定信号通路时表现出的作用差别, 提示其功能具有高度的特异性和复杂性。此外, 部分研究报告的去泛素化酶在肿瘤进展中既有促进作用, 也可能发挥抑制作用, 反映出肿瘤生物学的多样性和调控的动态性。因此, 应该深入理解去泛素化酶的时空表达特征及其与肿瘤微环境的相互作用。未来研究应加强对去泛素化酶功能机制的系统性和多维度解析, 利用单细胞组学、高通量筛选及结构生物学等先进技术, 揭示其在肝细胞癌不同阶段和亚型中的特异性作用。总体而言, 去泛素化酶作为肝细胞癌治疗的新兴靶点, 蕴含着广阔的发展前景, 随着基础研究和临床研究的不断深入, 有望为肝细胞癌患者带来更有效和安全的治疗选择。

## 参考文献

- [1] Zhang, J., Liu, L., Wang, Z., Hou, M., Dong, Z., Yu, J., *et al.* (2023) Ubiquitin-Proteasome System-Based Signature to Predict the Prognosis and Drug Sensitivity of Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1172908. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1172908>
- [2] Liu, Z., Li, Y., Zhang, Q., Li, B. and Xin, L. (2023) Development and Validation of a Ubiquitin-Proteasome System Gene Signature for Prognostic Prediction and Immune Microenvironment Evaluation in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 13363-13382. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05189-w>
- [3] Luo, R., Yang, K. and Xiao, W. (2022) Plant Deubiquitinases: From Structure and Activity to Biological Functions. *Plant Cell Reports*, **42**, 469-486. <https://doi.org/10.1007/s00299-022-02962-y>
- [4] Iwase, R., Maisonet, I.J., Lee, K., Buhrlage, S.J. and Cole, P.A. (2025) Deubiquitinase Processing of a Non-Natural Linkage of Ubiquitinated-PTEN. *Bioorganic Chemistry*, **157**, Article ID: 108223. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108223>
- [5] Pan, K., Fu, J. and Xu, W. (2021) Role of Ubiquitin-Specific Peptidase 47 in Cancers and Other Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 726632. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.726632>
- [6] Pruneda, J.N., Nguyen, J.V., Nagai, H. and Kubori, T. (2023) Bacterial Usurpation of the OTU Deubiquitinase Fold. *The FEBS Journal*, **291**, 3303-3316. <https://doi.org/10.1111/febs.16725>
- [7] Wu, M., Sun, L. and Song, T. (2024) OTUB1-Mediated Inhibition of Ubiquitination: A Growing List of Effectors, Multiplex Mechanisms, and Versatile Functions. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **10**, Article 1261273. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1261273>
- [8] Guo, Y., Liu, Q., Mallette, E., Caba, C., Hou, F., Fux, J., *et al.* (2021) Structural and Functional Characterization of Ubiquitin Variant Inhibitors for the Jamm-Family Deubiquitinases STAMPB and STAMBPL1. *Journal of Biological Chemistry*, **297**, Article ID: 101107. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101107>
- [9] 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.
- [10] Estavoyer, B., Messmer, C., Echbicheb, M., Rudd, C.E., Milot, E. and Affar, E.B. (2022) Mechanisms Orchestrating the Enzymatic Activity and Cellular Functions of Deubiquitinases. *Journal of Biological Chemistry*, **298**, Article ID: 102198. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102198>
- [11] Hu, Y., Huang, P. and Jiang, F. (2024) Identification and Analysis of Subtypes of Liver Cancer Based on Genes Related to E3 Ubiquitin Ligases and Deubiquitinating Enzymes. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **262**, 75-84. <https://doi.org/10.1620/tjem.2023.j089>
- [12] Gao, M., Qi, Z., Deng, M., Huang, H., Xu, Z., Guo, G., *et al.* (2022) The Deubiquitinase USP7 Regulates Oxidative Stress through Stabilization of Ho-1. *Oncogene*, **41**, 4018-4027. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02403-w>
- [13] Ni, W., Lin, S., Bian, S., Zheng, W., Qu, L., Fan, Y., *et al.* (2020) USP7 Mediates Pathological Hepatic De Novo Lipogenesis through Promoting Stabilization and Transcription of Znf638. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 843. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03075-8>
- [14] Guo, J., Zhao, J., Fu, W., Xu, Q. and Huang, D. (2022) Immune Evasion and Drug Resistance Mediated by USP22 in Cancer: Novel Targets and Mechanisms. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 918314. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.918314>
- [15] Jing, T., Wang, B., Yang, Z., Liu, Y., Xu, G., Xu, X., *et al.* (2021) Deubiquitination of the Repressor E2F6 by USP22 Facilitates AKT Activation and Tumor Growth in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Letters*, **518**, 266-277. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.07.044>
- [16] Mi, X., Li, Q., Long, G., Pan, Y., Xie, Y., Lu, S., *et al.* (2025) Deubiquitylating Enzymes in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 4270-4292. <https://doi.org/10.7150/ijbs.113193>
- [17] Wu, Y., Mohd Sani, S.B., Peng, K., Lin, T., Tan, C., Huang, X., *et al.* (2024) Research Progress of the Otubains Subfamily in Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **179**, Article ID: 117348. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117348>
- [18] Ding, C., Cao, L., Wang, R., Wu, Q., Li, M., Zhang, J., *et al.* (2025) OTUD7B Is a New Deubiquitinase Targeting p53. *Theranostics*, **15**, 2121-2138. <https://doi.org/10.7150/thno.103012>
- [19] Zhong, X., Zhu, Z., Du, Y., Long, L., Xie, Z., Zhang, Y., *et al.* (2024) EFNA4-Enhanced Deubiquitination of SLC7A11 Inhibits Ferroptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Apoptosis*, **30**, 349-363. <https://doi.org/10.1007/s10495-024-02042-4>
- [20] Dong, X., Liu, Z., Zhang, E., Zhang, P., Wang, Y., Hang, J., *et al.* (2021) USP39 Promotes Tumorigenesis by Stabilizing and Deubiquitinating SP1 Protein in Hepatocellular Carcinoma. *Cellular Signalling*, **85**, Article ID: 110068. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110068>
- [21] Yao, Y., Ma, W., Guo, Y., Liu, Y., Xia, P., Wu, X., *et al.* (2022) USP53 Plays an Antitumor Role in Hepatocellular

- Carcinoma through Deubiquitination of Cytochrome C. *Oncogenesis*, **11**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1038/s41389-022-00404-8>
- [22] Huang, Y., Zeng, J., Liu, T., Xu, Q., Song, X. and Zeng, J. (2022) Deubiquitinating Enzyme JOSD2 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression through Interacting with and Inhibiting CTNNB1 Degradation. *Cell Biology International*, **46**, 1089-1097. <https://doi.org/10.1002/cbin.11812>
- [23] Chen, L., Xu, Z., Li, Q., Feng, Q., Zheng, C., Du, Y., *et al.* (2021) USP28 Facilitates Pancreatic Cancer Progression through Activation of Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway via Stabilising Foxm1. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 887. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04163-z>
- [24] Tian, Z., Xu, C., He, W., Lin, Z., Zhang, W., Tao, K., *et al.* (2023) The Deubiquitinating Enzyme USP19 Facilitates Hepatocellular Carcinoma Progression through Stabilizing Yap. *Cancer Letters*, **577**, Article ID: 216439. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216439>
- [25] Shan, H., Yuan, J., Xian, L., Li, W., Ge, Y., Zhang, L., *et al.* (2025) USP24 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Deubiquitinating and Stabilizing Yap1. *Cancer Cell International*, **25**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03796-w>
- [26] Yuan, T., Chen, Z., Yan, F., Qian, M., Luo, H., Ye, S., *et al.* (2019) Deubiquitinating Enzyme USP10 Promotes Hepatocellular Carcinoma Metastasis through Deubiquitinating and Stabilizing Smad4 Protein. *Molecular Oncology*, **14**, 197-210. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12596>
- [27] Zhu, H., Yan, F., Yuan, T., Qian, M., Zhou, T., Dai, X., *et al.* (2020) USP10 Promotes Proliferation of Hepatocellular Carcinoma by Deubiquitinating and Stabilizing YAP/TAZ. *Cancer Research*, **80**, 2204-2216. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-2388>
- [28] Wang, L., Zhang, Y., Yu, T. and Wu, H. (2024) The Role and Mechanism of Deubiquitinase USP7 in Tumor-Associated Inflammation. *Biomedicines*, **12**, Article 2734. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12122734>
- [29] Ha, J., Kim, M., Seo, D., Park, J.S., Lee, J., Lee, J., *et al.* (2020) The Deubiquitinating Enzyme USP20 Regulates the TNF $\alpha$ -Induced NF- $\kappa$ B Signaling Pathway through Stabilization of P62. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 3116. <https://doi.org/10.3390/ijms21093116>
- [30] Liu, P., Liu, S., Zhu, C., Li, Y., Li, Y., Fei, X., *et al.* (2023) The Deubiquitinating Enzyme MINDY2 Promotes Pancreatic Cancer Proliferation and Metastasis by Stabilizing ACTN4 Expression and Activating the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1169833. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1169833>
- [31] Kim, S., Hwang, S., Cha, J. and Lee, H. (2024) Programmed Death Ligand 1 Regulatory Crosstalk with Ubiquitination and Deubiquitination: Implications in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 2939. <https://doi.org/10.3390/ijms25052939>
- [32] Li, M., Tian, Y., Si, L., Fu, H., Lai, T. and Guo, R. (2025) OTUD4-Mediated Inhibition of YAP1 Signaling Pathway in Ovarian Cancer: Implications for Macrophage Polarization and Recruitment. *International Immunopharmacology*, **147**, Article ID: 114011. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.114011>
- [33] Yu, Z., Liu, Y., Zhu, W., Xiao, D., Huang, W., Lu, S., *et al.* (2023) ANXA1-Derived Peptide for Targeting PD-L1 Degradation Inhibits Tumor Immune Evasion in Multiple Cancers. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **11**, e006345. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-006345>
- [34] Xiong, W., Gao, X., Zhang, T., Jiang, B., Hu, M., Bu, X., *et al.* (2022) USP8 Inhibition Reshapes an Inflamed Tumor Microenvironment That Potentiates the Immunotherapy. *Nature Communications*, **13**, Article No. 1700. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29401-6>
- [35] Nelson, J.K., Thin, M.Z., Evan, T., Howell, S., Wu, M., Almeida, B., *et al.* (2022) USP25 Promotes Pathological Hif-1-Driven Metabolic Reprogramming and Is a Potential Therapeutic Target in Pancreatic Cancer. *Nature Communications*, **13**, Article No. 2070. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29684-9>
- [36] Wang, Y., Liu, X., Huang, W., Liang, J. and Chen, Y. (2022) The Intricate Interplay between HIFs, ROS, and the Ubiquitin System in the Tumor Hypoxic Microenvironment. *Pharmacology & Therapeutics*, **240**, Article ID: 108303. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108303>
- [37] Liu, Q., Aminu, B., Roscow, O. and Zhang, W. (2021) Targeting the Ubiquitin Signaling Cascade in Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 791. <https://doi.org/10.3390/ijms22020791>
- [38] Li, X., Zhao, Z., Yu, X., Xia, Q., Zhou, P., Wang, S., *et al.* (2023) Exploiting E3 Ubiquitin Ligases to Reeducate the Tumor Microenvironment for Cancer Therapy. *Experimental Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00394-2>
- [39] Zhang, S., Wang, Y., Liu, L., Zhao, G., Sun, Y., Wang, J., *et al.* (2022) Virtual Screening Inhibitors of Ubiquitin-Specific Protease 7 Combining Pharmacophore Modeling and Molecular Docking. *Molecular Informatics*, **41**, e2100273. <https://doi.org/10.1002/minf.202100273>

- 
- [40] Li, Z., Wang, Z., Zhong, C., Zhang, H., Liu, R., An, P., *et al.* (2024) P53 Upregulation by USP7-Engaging Molecular Glues. *Science Bulletin*, **69**, 1936-1953. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.04.017>
- [41] Yuan, Z., Chen, G., Li, Y., Zhao, Z. and Zhang, H. (2025) Deubiquitinating Enzymes in Osteoarthritis: From Mechanisms to Therapeutic. *Orthopedic Reviews*, **17**, Article ID: 144733. <https://doi.org/10.52965/001c.144733>
- [42] Wang, J., Fang, S., Jiang, Y. and Hua, Q. (2024) Unraveling the Mechanism of Action of Ubiquitin-Specific Protease 5 and Its Inhibitors in Tumors. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, **18**, 1-11. <https://doi.org/10.1177/11795549241281932>
- [43] Mondal, M., Cao, F., Conole, D., Auner, H.W. and Tate, E.W. (2024) Discovery of Potent and Selective Activity-Based Probes (ABPS) for the Deubiquitinating Enzyme USP30. *RSC Chemical Biology*, **5**, 439-446. <https://doi.org/10.1039/d4cb00029c>
- [44] Yao, L., Yan, D., Jiang, B., Xue, Q., Chen, X., Huang, Q., *et al.* (2023) Plumbagin Is a Novel GPX4 Protein Degradator That Induces Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Free Radical Biology and Medicine*, **203**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.03.263>
- [45] Deng, Y., Yu, C., Chen, L., Zhang, X., Lei, Q., Liu, Q., *et al.* (2022) ARV-771 Acts as an Inducer of Cell Cycle Arrest and Apoptosis to Suppress Hepatocellular Carcinoma Progression. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 858901. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.858901>
- [46] Varca, A.C., Casalena, D., Chan, W.C., Hu, B., Magin, R.S., Roberts, R.M., *et al.* (2021) Identification and Validation of Selective Deubiquitinase Inhibitors. *Cell Chemical Biology*, **28**, 1758-1771.e13. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2021.05.012>
- [47] Zheng, L., Wang, L., Pang, Y., Sun, L. and Shi, L. (2024) Recent Advances in the Development of Deubiquitinases Inhibitors as Antitumor Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **266**, Article ID: 116161. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116161>
- [48] Lv, C., Wang, S., Lin, L., Wang, C., Zeng, K., Meng, Y., *et al.* (2021) USP14 Maintains HIF1- $\alpha$  Stabilization via Its Deubiquitination Activity in Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 803. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04089-6>
- [49] Tong, J., Watkins, J.M., Burke, J.M. and Kodadek, T. (2025) Assessing the Suitability of Deubiquitylases as Substrates for Targeted Protein Degradation. bioRxiv.