DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0075 文章编号 1671-8852(2025)05-0677-06

UFMylation:癌症治疗中一种有前景的翻译后修饰

白 睿[1] 孙文洁[2]
[1]武汉大学中南医院肺部肿瘤科 湖北 武汉 430071;
[2]郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院放射肿瘤科 河南 郑州 450000

摘要 UFMylation是一种新发现的翻译后修饰,发生在各种生物体中。UFM1与泛素类似,通过三步酶促反应共价连接到其底物上。与泛素化不同的是,泛素化涉及多种E1、E2和E3酶,UFMylation只涉及每种酶中的一种。许多研究表明,UFMylation涉及各种细胞过程。UFM1级联的异常与各种疾病,尤其是肿瘤密切相关。本文对UFMylation的过程和功能进行综述,重点介绍了UFMylation在各种癌症发生和发展中的作用及其分子机制,旨在为肿瘤的治疗提供新的靶点和策略。

关键词 UFMylation;肿瘤发生;翻译后修饰;泛素样蛋白
中图分类号 R730
文献标识码 A 开放科学(资源服务)标识码(OSID):

UFMylation: A promising post-translational modification in cancer therapy

BAI Rui[1], SUN Wenjie[2]
[1]Dept. of Pulmonary Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China;
[2]Dept. of Radiation Oncology, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450000, Henan, China

Abstract

UFMylation is a newly discovered post-translational modification that occurs in various organisms. UFM1 is similar to ubiquitin and covalently attaches to its substrate through a three-step enzymatic reaction. Unlike ubiquitination, which involves multiple E1, E2, and E3 enzymes, UFMylation involves only one of each type of enzyme. Many studies have shown that UFMylation involves various cellular processes. Abnormalities in the UFM1 cascade are closely related to various diseases, especially tumors. This article reviews the process and function of UFMylation, with a focus on its role and molecular mechanisms in the occurrence and development of various cancers, to identify new targets and strategies for the treatment of tumors.

Key Words UFMylation; Tumorigenesis; Post-Translational Modifications; Ubiquitin-Like Proteins

翻译后修饰(post-translational modification, PTM)是指在蛋白质生物合成期间或之后蛋白质的共价或酶促修饰。泛素和泛素样分子(ubiquitin-like molecules,UBLs)已被确定为磷酸化

课题来源:湖北省教育厅自然科学研究计划(编号:B2023238);国家自然科学基金青年项目(编号:82203285);河南省科技攻关计划(编号:242102310323)
作者简介:白睿,女,1994—,医学博士,主要从事肿瘤的研究,E-mail:rui.bai@whu.edu.cn
通信作者:孙文洁,女,1992—,医学博士,主要从事肿瘤的研究,E-mail:wenjie1026@whu.edu.cn

和糖基化之后的第三种最常见的翻译后修饰类型[1],在多种生物学过程中发挥作用[2]。泛素折叠修饰因子1(ubiquitin-fold modifier 1,UFM1)是最近发现的UBL蛋白[3],其在UFMylation修饰过程中共价连接到底物上,参与ER应激[4-9]、DNA损伤反应[10]、自噬[11]、造血系统发育[12]、神经系统发育[13-15]、免疫调节[16-18]等生物过程。UFMylation修饰过程包括以下几个步骤[19]。

首先,UFM1前体被UFM1特异性半胱氨酸蛋白酶(UFM1-specific cysteine proteases,UFSP1/2)切割[20]。与泛素化类似,成熟的UFM1通过三步酶促反应与靶蛋白缀合,修饰过程中还需要ATP的激活。在ATP的帮助下,成熟的UFM1被泛素样修饰激活酶5(ubiquitin-like modifier-activating enzyme 5,UBA5)激活。二者通过一系列腺苷酸化和硫酯化反应,形成高能硫酯键[21]。然后,UFM1结合酶1(UFM1-conjugating enzyme 1,UFC1)与UBA5的UFC1结合序列相互作用,UFM1通过酯交换反应转移到UFC1上,与UFC1形成硫酯键[21]。最后,UFC1与UFM1特异性连接酶1(UFM1-specific ligase 1,UFL1)一起将UFM1转移到靶蛋白上[22]。同时,特异性UFSP1和UFSP2也可以逆转这一过程,将UFM1从其靶蛋白上解偶联(图1)。

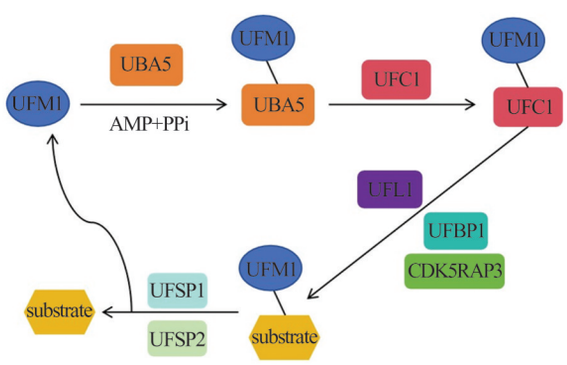


图1 UFMylation修饰原理图

UFM1:泛素折叠修饰因子1;UBA5:泛素样修饰激活酶5;substrate:底物;AMP:单磷酸腺苷;PPi:焦磷酸;UFC1:UFM1结合酶1;UFSP1/2:UFM1特异性半胱氨酸蛋白酶;UFL1:UFM1特异性连接酶1;CDK5RAP3:细胞周期依赖性激酶5调节亚单位相关蛋白3;UFBP1:UFM1结合系统中关键成分UFM1结合蛋白1

1 UFMylation修饰在肿瘤中的作用

1.1 乳腺癌 随着长链非编码RNA(Long non-coding RNA, LncRNA)的研究逐渐深入,有研究[23]发现LncRNA UFC1通过miR-34a/CXCL10轴调节乳腺癌的生物学活性,促进乳腺癌细胞的生长、侵袭、迁移和凋亡。这些发现为乳腺癌的诊断提供了新的生物学标志物。

雌激素受体(estrogen receptor,ER)阳性肿瘤在乳腺癌中占比较大。研究[24]发现,乳腺癌中ERα竞争性结合UFSP2,促进激活信号辅整合素1(activating signal cointegrator 1, ASC1)的UFMylation,进而增强p300、SRC1和ASC1在ERα靶基因启动子处的结合,促进ERα介导的肿瘤形成。ERα的作用可以通过他莫昔芬(一种抗癌症药物)被消除。此外,有研究[25]发现,UFM1对ERα的修饰在促进ERα的稳定性和反式激活方面起着至关重要的作用,促进了乳腺癌的发展。敲除UFSP2可促进ERα的UFMylation,抑制其泛素化,并显著提高ERα的稳定性。相反,敲除UBA5抑制了ERα的UFMylation并降低了其稳定性。机制研究[26]表明,ERα的转录激活需要ERα的UFMylation。此外,抑制UBA5表达通过诱导乳腺癌细胞自噬来减缓乳腺癌的进展。

近年来,肿瘤代谢一直是研究热点。研究[27]表明,二甲双胍以AMPK非依赖的方式诱导铁凋亡,从而抑制肿瘤生长。从机制上讲,二甲双胍通过抑制溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11,SLC7A11)的UFMylation来降低蛋白质稳定性,从而增加细胞内Fe^{2+}和脂质ROS水平。该研究确定了SLC7A11是一种新的UFMylation底物,并发现靶向UFM1/SLC7A 11通路为乳腺癌的治疗提供了新的策略。

另一方面,免疫疗法的应用给癌症患者带来了新的希望。有研究团队[28]发现乳腺癌中UFM1通过维持胎盘特异性蛋白8(placenta specific protein 8,PLAC8)蛋白的稳定性,调节细胞程序性死亡配体1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)的泛素化水平,促进乳腺癌细胞增殖,影响免疫应答。临床资料表明,PLAC8在三阴性乳腺癌中表达较高,与PD-L1水平呈正相关。该研究为三阴性乳腺癌免疫治疗提供了新的思路。此外,乳腺癌动物实验结果表明,PD-L1的表达受UFMylation调节,促进PD-L1的UFMylation,有助于PD-1阻断剂联合治疗的疗效。

1.2 肺癌 研究[29]表明,UFL1在肺腺癌组织中高度表达并且促进肺腺癌细胞的增殖。UFL1与p120 catenin的调控结构域结合,p120 catenin与UFL1的N端结合。这种结合通过抑制p120 catenin泛素化阻止其蛋白酶体降解,提高p120

catenin的稳定性，从而促进了肺腺癌细胞的增殖。

与此同时，靶向UBA5的抑制剂已被设计用于抑制肺癌细胞的增殖，为治疗肺癌提供了新的方案[30]。此外，一项研究[31]使用埃洛替尼＋THZ1（CDK7/12抑制剂）联合治疗EGFR依赖性肺癌细胞，并进行了全基因组CRISPR/Cas9筛选。结果显示，与转录复合物（EP300、CREBBP和MED1）相关的多个基因的表达受到抑制。这些研究表明，UFMylation也参与了TKI药物耐受途径。

1.3　胃癌　UFM1是UFMylation的组成部分之一，其转录和蛋白表达水平在胃癌组织中显著下调。UFM1低表达组的5年生存率明显低于UFM1高表达组。表型实验显示，UFM1稳定过表达的胃癌细胞的侵袭和迁移能力明显降低。机制研究[32]发现，UFM1可以在蛋白水平上增加PDK1的泛素化水平，降低PDK1的表达，从而抑制AKT在Ser 473的磷酸化水平，抑制胃癌细胞的侵袭和转移。细胞周期依赖性激酶5调节亚单位相关蛋白3（cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 3，CDK5RAP3）也是UFMylation的一种成分，研究[33-35]表明CDK5RAP3抑制NF-κB的核转录，减少细胞因子IL-4和IL-10的分泌，抑制肿瘤相关巨噬细胞向M2巨噬细胞的极化，并促进M1表型的极化。同时通过抑制胃癌中的CCL2/CCR2轴、减少循环单核细胞的募集，进而抑制胃癌的进展。

此外，UFM1结合系统中关键成分UFM1结合蛋白1（UFM1-binding protein 1，UFBP1）的蛋白质水平的降低与胃癌患者的不良预后相关。研究[36]表明，UFBP1高表达增加了以铂为基础化疗的晚期胃癌患者的无进展生存期。细胞实验表明，敲低UFBP1能降低胃癌细胞对顺铂的敏感性。机制研究显示，UFBP1促进Nrf2上K48连接的多聚泛素链的形成，从而促进其降解，并通过Nrf2/AKR1C轴增加胃癌细胞对顺铂的敏感性。

1.4　结直肠癌　有研究[37]通过基因组分析发现UFSP2是结肠癌的潜在抑癌基因，这一假设已通过体外和体内实验得到验证。此外，研究[38]表明，UFL1与鼠双微基因2（murine double minute gene 2，MDM2）竞争结合HCT116细胞中的P53，拮抗其泛素化和蛋白酶体降解以稳定P53的表达。动物实验表明，敲除UFL1或UFBP1可以促进体内结肠癌细胞生长和肿瘤形成。

此外，LncRNA UFC1在结直肠癌患者组织中高表达，与结直肠癌患者的不良预后相关。抑制LncRNA UFC1通过调控cyclin D1、CDK4、Rb导致结直肠癌细胞增殖抑制和G_1期阻滞。此外，敲低LncRNA UFC1通过抑制β-连环蛋白和激活磷酸化p38诱导结直肠癌细胞凋亡。因此，LncRNA UFC1可能成为结直肠癌潜在的治疗靶点和新的分子生物标志物[39]。

1.5　肝癌　UFL1作为肝细胞癌中的肿瘤抑制因子，通过抑制肝癌细胞侵袭和抑制NF-κB信号传导以及增加CDK5RAP3蛋白的稳定性，在肝细胞癌的发病机制中起着至关重要的作用[40]。研究[41]发现，B3GALT5-AS1在肝细胞癌中下调，机制研究表明，B3GALT5-AS1通过抑制miR-934以及通过UFM1抑制PI3K/AKT通路，对肝癌细胞的增殖、侵袭和转移进行负调控。

此外，CDK5RAP3在肝细胞癌中广泛过表达，但其作用存在争议。CDK5RAP3的过表达可以通过激活PAK4和下调p14促进肝细胞癌转移[42-43]。然而，还有研究[44]表明，CDK5RAP3显著抑制肝癌细胞的增殖和转移，降低肝癌细胞在体内的致瘤性。

1.6　胰腺癌　核糖体蛋白L10（ribosomal protein L10，RPL10）的UFMylation与胰腺癌的发生发展密切相关。RPL10被UFL1修饰以促进转录因子KLF4的高表达，从而增加胰腺癌细胞的增殖和干性。研究[45]表明，RPL10的UFMylation在胰腺癌细胞的干性中起着重要作用。

在胰腺导管腺癌中，抑制巨噬细胞帽蛋白（macrophage-capping protein，MCP）的表达会抑制pyrin的UFMylation，从而降低GPX4的水平，促进HMGB1的细胞质转运，最终促进胰腺癌患者M1样巨噬细胞浸润。因此，抑制MCP可通过刺激铁死亡和激活M1样巨噬细胞产生双重抗肿瘤作用。构建靶向沉默MCP的纳米载药体系，为胰腺癌精准治疗提供了新型策略[46]。

1.7　其他肿瘤　研究[38]表明，肾细胞癌中UFMylation的激活与泛素化而不是自噬相关，UFM1可以部分抑制舒尼替尼的抗肿瘤作用，表明UFMylation可能是肾细胞癌的新分子候选者。此外，肾细胞癌的组织学结果显示，UFL1和UFBP1的表达下调，并与P53表达呈正相关。这些发现表明，P53的UFMylation对其抑制癌症的能力很重要。

靶向PD-1/PD-L1的免疫治疗改善了癌症的治疗，但相对较低的应答率和治疗耐药性推动了对

PD-L1分子调节机制的进一步探索。研究[16]表明，PD-L1的UFMylation通过增加泛素化水平来降低PD-L1的稳定性。沉默UFL1或UFM1可以稳定PD-L1的表达，破坏免疫细胞的抗肿瘤功能。临床分析显示，UFL1与黑色素瘤患者抗PD-1治疗的疗效呈正相关。

神经母细胞瘤中CDK5RAP3的表达水平显著升高，与患者预后不良相关。研究[47]表明，CDK5RAP3缺乏可触发内质网吞噬作用，促进神经母细胞瘤细胞在体外和体内的生长。抑制CDK5RAP3的表达可能是神经母细胞瘤一种新的治疗策略。

此外，骨肉瘤细胞中UFBP1和IκBα之间相互作用通过调节NF-κB信号通路，从而促进骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[48]。靶向UFBP1可能为骨肉瘤的治疗提供希望。

2 小结与展望

UFMylation参与各种细胞过程，这种修饰的失调可能导致癌症。如前所述，UFMylation与肿瘤的发病和发展密切相关，但这种修饰根据癌症的类型发挥抑制肿瘤或者促进肿瘤的作用。这种差异可能是由UFMylation修饰底物的不同功能造成的。目前已知UFMylation在乳腺癌、肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、肾细胞癌、黑色素瘤、神经胶质瘤和骨肉瘤中起作用。UFMylation是否在其他肿瘤和非癌症疾病中发挥作用仍有待探索。

此外，研究[17]发现UFL1抑制TRIM29和STING之间的相互作用，减少其泛素化介导的降解，并稳定巨噬细胞中STING的表达。最终，会增加Ⅰ型干扰素水平和促进DNA病毒免疫逃逸。UFSP2的共价抑制剂可以促进PD-L1的UFMylation，并有助于与PD-1阻断剂的联合治疗，以提高治疗效果[16]。敲除T细胞中的UFL1会减少PD-1的UFMylation，降低PD-1的稳定性，并促进$CD8^+$ T细胞的活化。动物实验[49]显示，敲除UFL1联合抗CTLA-4免疫治疗可提高治疗效果。这项研究揭示了UFMylation在T细胞中的关键作用，为免疫治疗提供了新的见解。

尽管对UFMylation功能的探索取得了显著进展，但仍存在一些未解决的问题。首先，在高度异质性的肿瘤微环境中，UFMylation如何通过调控细胞间通讯影响免疫应答的分子机制尚未完全阐明。尤为重要的是，除PD-1/PD-L1外，UFMylation是否参与调控其他免疫检查点分子的表达及功能，其潜在的分子调控机制仍有待探索。因此，UFMylation修饰在免疫调控网络中的分子开关作用仍属未知领域。进一步探究免疫检查点的UFMylation修饰可否用于癌症免疫治疗并努力寻找针对UFMylation的靶点和化合物是未来研究的方向，这将为未来癌症相关治疗提供新的解决方案，并为未来癌症联合治疗提供新思路。

参考文献

[1] HERHAUS L, DIKIC I. Expanding the ubiquitin code through post-translational modification[J]. EMBO Rep, 2015, 16(9): 1071-1083.

[2] LEE J M, HAMMARÉN H M, SAVITSKI M M, et al. Control of protein stability by post-translational modifications[J]. Nat Commun, 2023, 14: 201.

[3] KOMATSU M, INADA T, NODA N N. The UFM1 system: Working principles, cellular functions, and pathophysiology[J]. Mol Cell, 2024, 84(1): 156-169.

[4] FAN Z H, XU L, GAO Y, et al. The cytoplasmic-nuclear transport of DDX3X promotes immune-mediated liver injury in mice regulated by endoplasmic reticulum stress[J]. Cell Death Dis, 2024, 15: 702.

[5] ZHAO C, LUO J, ZHANG Y, et al. Temperature-dependent lifespan extension is achieved in miR-80-deleted *Caenorhabditis elegans* by NLP-45 to modulate endoplasmic reticulum unfolded protein responses[J]. Aging Cell, 2025, 24(1): e14345.

[6] WANG X, GENG J, RIMAL S, et al. The p53 target DRAM1 modulates calcium homeostasis and ER stress by promoting contact between lysosomes and the ER through STIM1[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121(39): e2400531121.

[7] RAKHE N, BHATT L K. Valosin-containing protein: A potential therapeutic target for cardiovascular diseases[J]. Ageing Res Rev, 2024, 101: 102511.

[8] ZHAO W B, SHENG R. The correlation between mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) and Ca^{2+} transport in the pathogenesis of diseases[J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46: 271-291.

[9] CHAU D D, YU Z C, CHAN W W R, et al. The cellular adaptor GULP1 interacts with ATG14 to potentiate autophagy and APP processing[J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 323.

[10] PANICHNANTAKUL P, AGUILAR L C, DAY-

NARD E, et al. Protein UFMylation regulates early events during ribosomal DNA-damage response[J]. Cell Rep, 2024, 43(9): 114738.

[11] WANG Z, XIONG S, WU Z, et al. VCP/p97 UFMylation stabilizes BECN1 and facilitates the initiation of autophagy[J]. Autophagy, 2024, 20(9): 2041-2054.

[12] LEE L, PEREZ OLIVA A B, MARTINEZ-BALSALOBRE E, et al. UFMylation of MRE11 is essential for telomere length maintenance and hematopoietic stem cell survival[J]. Sci Adv, 2021, 7(39): eabc7371.

[13] CHE G L, XIAO X, LI T Y, et al. Ufmylation: A potential modification for neurological diseases[J]. Curr Neuropharmacol, 2025. DOI: 10.2174/011570159X340639240905092813.

[14] YAN T X, HECKMAN M G, CRAVER E C, et al. The UFMylation pathway is impaired in Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2024, 19(1): 97.

[15] WANG L, XU Y, FUKUSHIGE T, et al. Mono-UFMylation promotes misfolding-associated secretion of α-synuclein [J]. Science Advances, 2024, 10(11): eadk2542.

[16] ZHOU J, MA X, HE X, et al. Dysregulation of PD-L1 by UFMylation imparts tumor immune evasion and identified as a potential therapeutic target[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(11): e2215732120.

[17] TAO Y J, YIN S L, LIU Y, et al. UFL1 promotes antiviral immune response by maintaining STING stability independent of UFMylation[J]. Cell Death Differ, 2023, 30: 16-26.

[18] WANG S X, LIU Y Y, SU M, et al. UFMylation is involved in serum inflammatory cytokines generation and splenic T cell activation induced by lipopolysaccharide[J]. Cytokine, 2024, 183: 156755.

[19] ZHOU X C, MAHDIZADEH S J, LE GALLO M, et al. UFMylation: A ubiquitin-like modification[J]. Trends Biochem Sci, 2024, 49(1): 52-67.

[20] KANG S H, KIM G R, SEONG M, et al. Two novel ubiquitin-fold modifier 1 (UFM1)-specific proteases, UFSP1 and UFSP2[J]. J Biol Chem, 2007, 282(8): 5256-5262.

[21] KOMATSU M, CHIBA T, TATSUMI K, et al. A novel protein-conjugating system for UFM1, a ubiquitin-fold modifier[J]. EMBO J, 2004, 23(9): 1977-1986.

[22] TATSUMI K, SOU Y S, TADA N, et al. A novel type of E3 ligase for the UFM1 conjugation system[J]. J Biol Chem, 2010, 285(8): 5417-5427.

[23] XIE R, WANG M, ZHOU W, et al. Long non-coding RNA (LncRNA) UFC1/miR-34a contributes to proliferation and migration in breast cancer[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 7149-7157.

[24] YOO H M, KANG S H, KIM J Y, et al. Modification of ASC1 by UFM1 is crucial for ERα transactivation and breast cancer development[J]. Mol Cell, 2014, 56(2): 261-274.

[25] YOO H M, PARK J H, KIM J Y, et al. Modification of ERα by UFM1 increases its stability and transactivity for breast cancer development[J]. Mol Cells, 2022, 45(6): 425-434.

[26] FANG B, LI Z, QIU Y, et al. Inhibition of UBA5 expression and induction of autophagy in breast cancer cells by usenamine A[J]. Biomolecules, 2021, 11(9): 1348.

[27] YANG J J, ZHOU Y L, XIE S D, et al. Metformin induces Ferroptosis by inhibiting UFMylation of SLC7A11 in breast cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 206.

[28] MAO M, CHEN Y, YANG J, et al. Modification of PLAC8 by UFM1 affects tumorous proliferation and immune response by impacting PD-L1 levels in triple-negative breast cancer[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(12): e005668.

[29] KIM C H, NAM H S, LEE E H, et al. Overexpression of a novel regulator of p120 catenin, NLBP, promotes lung adenocarcinoma proliferation[J]. Cell Cycle, 2013, 12(15): 2443-2453.

[30] DA SILVA S R, PAIVA S L, BANCERZ M, et al. A selective inhibitor of the UFM1-activating enzyme, UBA5[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(18): 4542-4547.

[31] TERAI H, KITAJIMA S, POTTER D S, et al. ER stress signaling promotes the survival of cancer "persister cells" tolerant to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. Cancer Res, 2018, 78(4): 1044-1057.

[32] LIN J X, XIE X S, WENG X F, et al. UFM1 suppresses invasive activities of gastric cancer cells by attenuating the expres7sion of PDK1 through PI3K/AKT signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 410.

[33] LIN J X, XIE X S, WENG X F, et al. Low expression of CDK5RAP3 and DDRGK1 indicates a poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(34): 3898-3907.

[34] ZHENG C H, WANG J B, LIN M Q, et al. CDK5RAP3 suppresses Wnt/β-catenin signaling by inhibiting AKT phosphorylation in gastric cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 59.

[35] WANG J B, WANG Z W, LI Y, et al. CDK5RAP3 acts as a tumor suppressor in gastric cancer through inhibition of β-catenin signaling[J]. Cancer Lett, 2017, 385: 188-197.

[36] HU Z H, WANG X H, LI D, et al. UFBP1, a key component in ufmylation, enhances drug sensitivity by

promoting proteasomal degradation of oxidative stress-response transcription factor Nrf2[J]. Oncogene, 2021, 40: 647-662.

[37] ZHOU J, MA X, XU L, et al. Genomic profiling of the UFMylation family genes identifies UFSP2 as a potential tumour suppressor in colon cancer[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(12): e642.

[38] LIU J, GUAN D, DONG M G, et al. UFMylation maintains tumour suppressor p53 stability by antagonizing its ubiquitination[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22: 1056-1063.

[39] YU T, SHAN T D, LI J Y, et al. Knockdown of linc-UFC1 suppresses proliferation and induces apoptosis of colorectal cancer[J]. Cell Death Dis, 2016, 7: e2228.

[40] KWON J, CHO H J, HAN S H, et al. A novel LZAP-binding protein, NLBP, inhibits cell invasion [J]. J Biol Chem, 2010, 285(16): 12232-12240.

[41] CHEN E, ZHOU B, BIAN S, et al. The lncRNA B3GALT5-AS1 functions as an HCC suppressor by regulating the miR-934/UFM1 axis[J]. J Oncol, 2021, 2021: 1776432.

[42] MAK G W, CHAN M M, LEONG V Y, et al. Overexpression of a novel activator of PAK4, the CDK5 kinase-associated protein CDK5RAP3, promotes hepatocellular carcinoma metastasis[J]. Cancer Res, 2011, 71(8): 2949-2958.

[43] MAK G W, LAI W L, ZHOU Y, et al. CDK5RAP3 is a novel repressor of p14ARF in hepatocellular carcinoma cells[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e42210.

[44] ZHAO J J, PAN K, LI J J, et al. Identification of LZAP as a new candidate tumor suppressor in hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26608.

[45] WANG K, CHEN S Y, WU Y, et al. The ufmylation modification of ribosomal protein L10 in the development of pancreatic adenocarcinoma[J]. Cell Death Dis, 2023, 14: 350.

[46] LI G, LIAO C, CHEN J, et al. Targeting the MCP-GPX4/HMGB1 axis for effectively triggering immunogenic ferroptosis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(21): e2308208.

[47] ZHUO R, ZHANG Z M, CHEN Y L, et al. *CDK5RAP3* is a novel super-enhancer-driven gene activated by master TFs and regulates ER-Phagy in neuroblastoma[J]. Cancer Lett, 2024, 591: 216882.

[48] XI P, DING D, ZHOU J, et al. DDRGK1 regulates NF-κB activity by modulating IκBα stability[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64231.

[49] HE C, XING X X, CHEN H Y, et al. UFL1 ablation in T cells suppresses PD-1 UFMylation to enhance anti-tumor immunity[J]. Mol Cell, 2024, 84(6): 1120-1138. e8.

(2025-01-23收稿)
编辑 沈建国