

环状RNA与蛋白质泛素化修饰在癌症中的研究进展

黄秦天^{1,2}, 官成浓²

Research Progress of Circular RNA and Protein Ubiquitination Modification in Cancer

HUANG Qintian^{1,2}, GUAN Chengnong²

1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524002, China; 2. Department of Oncology, The First Dongguan Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Dongguan 523106, China

Corresponding Author: GUAN Chengnong, E-mail: guanchengnong@163.com

Abstract: Circular RNAs (circRNAs) are a class of noncoding RNA molecules with a covalently enclosed circular structure and are more stable than linear RNAs. CircRNAs possess unique characteristics and biological functions, playing key roles in the occurrence and development, proliferation, metastasis, invasion, and drug resistance of various types of cancer. Protein ubiquitination modification regulates the stability and functions of proteins through the ubiquitin-proteasome system (UPS), and affecting tumor-related signal transduction pathways. Interactions between circRNAs and UPS in cancer have attracted considerable interest. They may be novel biomarkers for cancer therapy and potential targets for mitigating tumors' drug resistance. This article systematically reviews the molecular mechanism and clinical translational potential of circRNAs and protein ubiquitination modification in cancer and discusses their application prospects in diagnosis, treatment prognosis and overcoming drug resistance.

Key words: CircRNAs; Ubiquitination; Cancer; Ubiquitin-proteasome system

Funding: Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation Provincial-Municipal Joint Fund (No. 2023A1515140082); The Fifth Batch of High-level Talent Research Funding Program of the First Affiliated Hospital of Guangdong Medical University in Dongguan (No. GCC2024006); "Climbing Peak 100" Joint Excellence Program of the First Affiliated Hospital of Guangdong Medical University in Dongguan (No. PF100-1-07)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 环状RNA (circular RNAs, circRNAs) 是一类具有共价封闭环状结构的非编码RNA分子, 其稳定性高于线性RNA。近年来, 研究发现circRNAs因其独特特性和生物学功能, 在癌症的发生发展、增殖、转移、侵袭和耐药中发挥关键作用。蛋白质泛素化修饰通过泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 调控蛋白质的稳定性与功能, 进而影响肿瘤相关的信号转导通路。最新研究表明, circRNAs与UPS在癌症中的相互作用受到广泛关注, 二者可能成为癌症治疗的新型生物标志物, 并为克服肿瘤耐药性提供潜在靶点。本文系统综述circRNAs与蛋白质泛素化修饰在癌症中的分子机制, 探讨其临床转化潜力及其在诊断、治疗预后及耐药性逆转中的应用前景。

关键词: circRNAs; 泛素化; 癌症; 泛素-蛋白酶体系统

中图分类号: R730.1; R730.51

收稿日期: 2025-02-21; 修回日期: 2025-04-23

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金省市联合基金 (2023A1515140082); 广东医科大学附属东莞第一医院第五批高层次人才科研资助计划 (GCC2024006); 广东医科大学附属东莞第一医院“攀峰100”联合培优计划 (PF100-1-07)

作者单位: 1. 524002 湛江, 广东医科大学附属第一医院肿瘤科; 2. 523106 东莞, 广东医科大学附属东莞第一医院肿瘤科

通信作者: 官成浓, 男, 博士, 教授, 主任医师, 主要从事头颈部肿瘤与肺癌的基础与临床研究, E-mail: guanchengnong@163.com, ORCID: 0000-0003-2906-7260

作者简介: 黄秦天, 男, 硕士在读, 住院医师, 主要从事头颈部肿瘤和肺癌的基础与临床研究, ORCID: 0009-0007-9039-3432

0 引言

癌症是21世纪全球面临的重大公共卫生挑战, 其发病率与死亡率持续攀升, 严重威胁人类健康, 并对早期诊断和有效治疗提出了严峻考验。近年来, 环状RNA (circular RNAs, circRNAs) 作为一种特殊的内源性非编码RNA, 因其具有闭合环状结构、在进化上高度保守且异常稳定, 在肿瘤研究领域备受关注。circRNAs广泛分布于多种生物体液中, 并可通过表观遗传、转录调控、翻译调控及翻译后修饰等多层次机制, 精准调控宿主基因的表达

和功能活性^[1-3]。特别是其独特的circRNA-miRNA-mRNA调控轴及蛋白质相互作用模式，为揭示肿瘤发生发展的分子机制提供了新的研究视角。

蛋白质是生命活动的核心执行者，其结构与功能的异常改变是肿瘤等重大疾病发生发展的关键驱动因素^[4]。蛋白质翻译后修饰（Post-translational modifications, PTMs）与细胞内信号通路构成双向动态调控网络，在基因表达翻译和蛋白功能调控中发挥核心作用。当细胞内分子稳态失衡时，PTMs可重塑肿瘤相关信号通路，导致蛋白互作网络的全局性紊乱，从而为肿瘤的分子分型、靶向治疗及预后监测提供关键依据^[5-7]。

泛素-蛋白酶体系统（Ubiquitin-proteasome system, UPS）是一种动态、可逆的蛋白质翻译后修饰机制，通过介导靶蛋白的泛素化标记及蛋白酶体降解，精准调控蛋白稳态。近年研究发现，UPS广泛参与DNA损伤修复、氧化应激、炎症反应以及细胞耐药性等关键生物学过程，深度参与肿瘤发生发展的多阶段进程^[8-9]。有研究表明，UPS关键成分在多种恶性肿瘤中呈现特异性表达失调或功能异常，这为基于UPS的肿瘤靶向治疗提供了重要理论支持^[10]。值得注意的是，CircRNAs与蛋白质泛素化修饰分别通过调控基因表达和蛋白质稳态参与肿瘤的发生发展。深入解析circRNAs调控蛋白质泛素化修饰的分子网络，不仅有助于阐明肿瘤相关蛋白失衡的深层机制，还可开发新型肿瘤诊断标志物及UPS靶向治疗策略提供关键的线索。本文旨在系统探讨circRNAs与蛋白质泛素化修饰在肿瘤中的相互作用及其临床转化潜力，以期癌症的精准诊疗提供新思路。

1 环状RNA的生物发生和生物学特性

1.1 环状RNA的生物发生

CircRNA是由前体mRNA通过反向剪接形成的共价闭合环形分子。其环形结构的形成依赖于内含子区域下游5'剪接位点与上游3'剪接位点的反向连接。由于CircRNA缺乏3'poly-A尾部和5'端帽子，使其可有效抵抗RNaseR等外切酶的降解，从而表现出比线性RNA更高的稳定性^[2,11]。随着高通量测序技术和生物信息学分析的发展，目前CircRNA的生物发生机制可分为以下四类：（1）外显子跳跃介导的反向剪接；（2）内含子套索驱动环化；（3）内含子自环化；（4）RNA结合蛋白（RBPs）调控环化^[12-13]，见图1。这些机制不仅揭示了circRNAs的多样性来源，也为深入研究其在基因表达调控中的功能提供了重要的结构基础。

1.2 环状RNA的生物学特性

随着二代测序（NGS）技术和大规模转录组学分析的快速发展，circRNA的生物学特性及其功能机制得到了深入揭示。研究表明，circRNA不仅调控多种生物学过程，更在疾病的发生发展中起关键作用^[14]。从分子机制角度，circRNA的生物学功能主要体现在以下三个维度：（1）基因组调控：circRNA通过结合特定的基因启动子区域，直接调节基因的转录活性；（2）转录组调控：充当miRNA的分子海绵，竞争性结合miRNA，从而影响miRNA对靶基因mRNA的负调控作用；（3）蛋白质组调控：某些circRNA具备一定的编码能力，可翻译成有生物学功能的多肽，参与蛋白质稳态调控^[15-17]。这些发现重塑了人们对非编码RNA功能边界的认知，为疾病机制解析提供了全新视角。

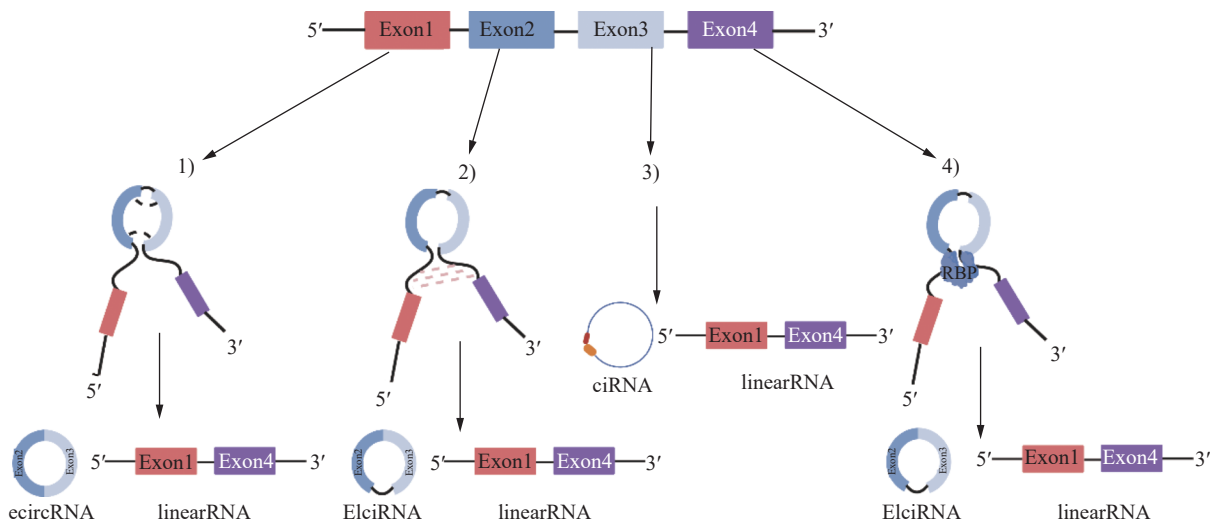


图1 环状RNA的生物发生机制

Figure 1 Biogenesis mechanisms of circular RNAs

2 泛素-蛋白酶体系统的构成及功能

UPS系统是真核生物细胞内蛋白质降解的重要途径之一，由泛素（Ubiquitin, Ub）、泛素激活酶（Ubiquitin-activating enzyme, E1）、泛素结合酶（Ubiquitin-conjugating enzyme, E2）、泛素连接酶（Ubiquitin protein ligase, E3）、26S蛋白酶体和去泛素化酶（Deubiquitinating enzymes, DUBs）及其底物（蛋白质）等组成。该系统通过ATP依赖性泛素化级联反应实现底物蛋白的特异性识别与降解^[18-19]，见图2。

2.1 泛素的结构与功能

泛素是由76个氨基酸组成的保守小分子蛋白（8.5 kDa）^[20]。泛素通常以单泛素（Mono-ubiquitylation）或多泛素（Poly-ubiquitylation）两种形式共价修饰底物蛋白^[21]，其本身也包含7个赖氨酸残基（K6、K11、K27、K29、K33、K48和K63）及其N端，修饰底物蛋白后，可改变其功能，使其更稳定或通过蛋白酶体系统降解^[6]。

2.2 泛素化酶系统

泛素化过程是一个精确的三酶级联反应。首

先，E1在ATP作用下激活泛素，将其转移到E2，接着，E3连接底物蛋白。此时有两种可能：一是被去泛素化酶（DUBs）截断，使底物蛋白更稳定；二是进入26S蛋白酶体降解^[20]。最后，E3泛素连接酶通过识别底物结合结构域和增强泛素化效率发挥作用^[22]。E3泛素连接酶是UPS的核心调控元件。目前人类基因组中有超过600种E3泛素连接酶，其结构多样，主要分为以下四种类型，见表1。

这些结构特征赋予其精确的底物识别能力^[23-25]。越来越多证据表明，E3泛素连接酶除参与细胞体内绝大多数的生理过程，其功能失调和结构突变与癌症、炎症、免疫紊乱和神经退行性疾病等密切相关^[26]。

2.3 去泛素化酶

去泛素化酶（DUBs）通过水解泛素羧基末端的酯键、肽键和异肽键，去除底物蛋白上的泛素，逆转泛素化修饰过程。人类基因组编码约100种DUBs，根据其催化机制和结构特征可分为半胱氨酸蛋白酶（如USP/UBP、UCH、MINDY、OTU和MJD）和锌金属蛋白酶（如JAM/MPN）两大超家族^[27]。这些酶在维持细胞内蛋白质稳定性、调控细胞内信

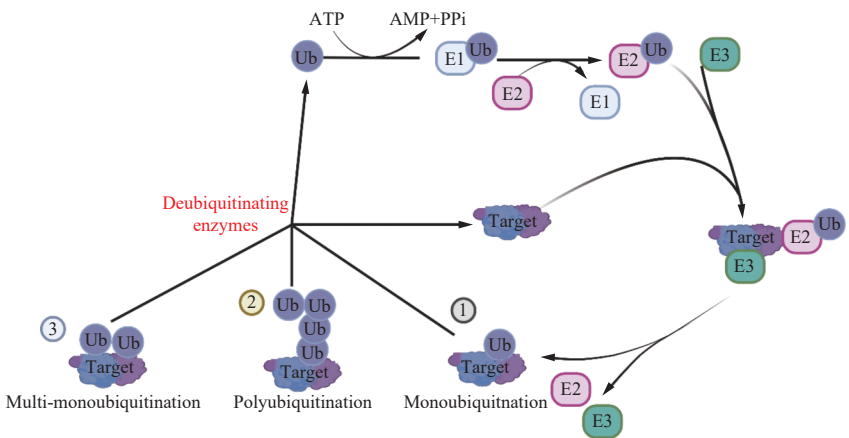


图 2 UPS级联反应示意图
Figure 2 Diagram of ubiquitin-proteasome system (UPS) cascade reaction

表 1 E3泛素连接酶类型
Table 1 Types of E3 ubiquitin ligases

Type	Catalytic mechanism	Represents family members	Structural features
HECT-type E3s	Forms a ubiquitin-thioester catalytic intermediate after binding to E2, facilitating ubiquitin transfer	Nedd4 family, HERC family, other HECT E3s	N-terminal substrate-binding domain(s), C-terminal HECT domain (~350 amino acids)
RING-finger type E3s	Binds to E2-ubiquitin and promotes ubiquitin transfer to lysine residues on a substrate	CRLs, TRIM family	Zinc finger motifs stabilize the RING domain
U-box-type E3s	Functionally similar to RING domain but lacks zinc ions	UBE4B, PRP19, CHIP	Contains a conserved U-box domain at the C-terminus (~70 amino acid residues conserved from yeast to humans)
RBR-type E3s	RING1 domain recruits E2-ubiquitin; RING2 domain forms a thioester intermediate with the C-terminus of ubiquitin	PARKIN, HHARI, HOIP	RING1-IBR-RING2 motif

号转导、参与细胞周期和凋亡等过程中发挥重要作用，并与泛素化共同维持UPS的动态平衡。

2.4 蛋白酶体的结构和功能特性

26S蛋白酶体作为UPS的终端执行器，分子质量2.5MDa，是由20S核心颗粒和一个19S调节颗粒组装而成，以ATP依赖性方式进行水解^[28]。蛋白酶体是哺乳动物细胞内的重要结构，主要负责蛋白质降解。它将错误折叠的多肽水解成短肽，再由胞质肽酶分解成氨基酸，除降解多种调节蛋白外，还调控生物体内许多重要生理过程，起到调节器的作用^[29-31]。

3 CircRNAs与蛋白质泛素化修饰的相关研究

近些年来，circRNAs与蛋白质泛素化修饰在癌症中的相互作用已成为肿瘤生物学研究的重要前沿。作为一类特殊的非编码RNA，circRNAs在UPS相关通路中发挥重要作用。CircRNAs通过形成RNA-蛋白质复合物，招募特定蛋白（如蛋白B）来调控靶蛋白（如蛋白A）的翻译后修饰（PTMs）过程。这种调控主要体现在两个方面：一方面，circRNAs作为蛋白质分子支架促进蛋白B对蛋白A的酶催化修饰，包括调控蛋白酶体降解的泛素化修饰及调控信号转导活性的磷酸化修饰；另一方面，circRNAs通过增强蛋白B对蛋白A的反式激活效应，进而触发下游信号级联反应（如 β -catenin通路）。这种双向调控模式使circRNA成为动态调控蛋白质功能网络的关键节点^[32]。此外，circRNAs参与表观遗传翻译后修饰水平的多种肿瘤的泛素化和去泛素化的调控过程。circRNAs通过招募RBP与其相互作用通过促进RBP泛素化降解或者稳定RBP蛋白水平，调节其底物蛋白，并为肿瘤的预防和治疗提供新的靶点^[33]。本文将重点介绍circRNAs与泛素化修饰的研究进展，着重阐述其在肿瘤相关的信号通路中的调控作用，并探讨circRNAs编码多肽与泛素化调控之间的潜在关联。

3.1 调控肿瘤相关的信号转导通路

CircRNAs与UPS通过复杂的分子机制相互调控，形成动态调控网络，参与多种肿瘤相关生物学过程的调控。研究表明，circRNAs通过调控NF- κ B、Wnt/ β -catenin、PI3K/AKT等关键信号通路，在肿瘤发生、增殖、转移及耐药性等方面发挥重要作用。以下重点阐述circRNAs通过泛素化修饰调控这些信号通路的分子机制。

3.1.1 NF- κ B信号通路的调控 NF- κ B信号通路包括经典和非经典两条途径，其中经典通路主要参与

炎症反应、免疫调节、细胞增殖、分化和存活等外部刺激；非经典通路则与蛋白质合成和免疫细胞发育密切相关^[34]。在食管鳞状细胞癌（Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC）中，circ_0001821通过促进E3泛素连接酶BTRC介导的IKBA泛素化降解，降低IKBA的蛋白水平，从而激活NF- κ B信号转导通路，促进ESCC细胞的增殖和细胞周期进程^[35]。这一发现揭示了circRNAs通过调控蛋白泛素化影响NF- κ B活性的新机制。在肝细胞癌（Hepatocellular carcinoma, HCC）的研究中则发现了circ-PTPN12的双向调控功能。一方面，circPTPN12通过与PDLIM2的PDZ结构域相互作用促进P65的蛋白酶体降解；另一方面，它通过招募去泛素化酶OTUD6B稳定PDLIM2蛋白水平，使PDLIM2免于泛素化降解，导致NF- κ B信号通路失活，进一步抑制HCC的进展^[36]。这种双向调控机制研究表明，circPTPN12/PDLIM2/NF- κ B轴有望成为HCC的治疗新靶点。结直肠癌（Colorectal cancer, CRC）中，NF- κ B的信号转导通路的激活被证明与结直肠癌患者的不良预后相关^[37]。Liang等的研究表明circPLCE1具有蛋白质编码能力，circPLCE1-411aa编码的功能肽段circPLCE1-411aa通过与HSP90 α 的N末端结合，促进重要的NF- κ B信号通路调节因子RPS3与HSP90 α /RPS3复合物的解离，促进RPS3泛素依赖性降解，抑制NF- κ B信号通路的激活，然而RPS3和circPLCE1-411aa之间的相互作用依赖于HSP90 α N末端的存在，最终，抑制CRC细胞增殖和迁移^[38]。值得注意的是，circRNAs通过泛素化调控NF- κ B信号通路的作用不仅限于肿瘤领域。在阿尔茨海默病（AD）中，ciRS-7主要通过蛋白酶体和溶酶体途径促进APP和BACE1的降解来降低APP和BACE1的蛋白丰度，减少 β -淀粉样蛋白肽（A β ）的积累，促进NF- κ B从细胞核向细胞质的转移，显示出circRNAs在神经退行性疾病中的潜在调控作用^[39]。以上的研究将circRNAs、泛素化及NF- κ B信号通路三者关系进行整合研究，不仅加深了我们对不同癌症之间复杂的调控网络的理解，也为开发靶向circRNAs—泛素化—NF- κ B轴的新型治疗策略提供了理论依据。

3.1.2 参与调节Wnt/ β -catenin信号通路 Wnt/ β -catenin信号通路（经典Wnt通路）是一种进化上高度保守的信号转导途径，通过调控 β -连环蛋白（ β -catenin）的稳定性与核转位，广泛参与细胞增殖、侵袭迁移和细胞稳态等生命活动。该通路的异常激活与肿瘤等多种病理过程密切相关^[40-41]。近年研究发现，多种circRNA通过调控Wnt/ β -catenin信号通

路影响肿瘤进展, 如Tang等^[42]探讨了CircFADS1在肝细胞癌中激活Wnt/ β -catenin信号通路的意义, 结果显示, CircFADS1与Wnt/ β -catenin信号通路的关键组分GSK3 β 相互作用, 促进其泛素化和降解(在此前的研究中, GSK3 β 促进 β -catenin磷酸化从而阻止易位到细胞核), 从而激活Wnt/ β -catenin信号通路, 促进肝细胞癌的进展。circSKA3在CRC中表达上调, 与患者预后不良有关。其通过与 β -catenin的ARM4结构域直接相互作用, 阻断 β -catenin与CK1/GSK-3 β /TrCP1复合物之间的相互作用, 从而来激活 β -catenin蛋白, 减少其发生泛素蛋白酶体降解并稳定 β -catenin蛋白水平, 最终激活Wnt/ β -catenin信号通路。吸入麻醉剂七氟烷(SEV)可以通过抑制circSKA3在CRC中的生物学功能, 阻断Wnt/ β -catenin信号通路激活, 进而抑制CRC细胞增殖和迁移, 并诱导细胞凋亡^[43]。CircMTCL1在喉鳞状细胞癌(Laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)中通过抑制泛素—蛋白酶体途径减少C1QBP蛋白的降解, 并以C1QBP依赖性方式激活Wnt/ β -catenin信号通路, 促进细胞增殖、侵袭和迁移^[33]。

3.1.3 参与调节PI3K/AKT信号通路 PI3K/AKT信号通路在细胞生长、增殖、代谢等关键的生命活动中发挥重要的作用, 该通路的异常激活与多种癌症的发生发展密切相关^[44-45]。研究表明, circRNA可通过不同机制调控PI3K/AKT信号通路, 发挥促癌或抑癌作用。Jiang等^[46]研究表明, circIL4R与TFA-P2C表达呈正相关, 且在CRC组织中的表达上调, TRIM29(也称为ATDC)是三联基序蛋白家族的一员, circIL4R充当miR-761分子海绵, 竞争性上调TRIM29表达, 通过TRIM29介导PHLPP1泛素化蛋白酶体降解, 随后激活PI3K/AKT信号通路, 进一步促进CRC细胞增殖、迁移和侵袭。在乳腺癌中, circKDM4B与miR-675竞争性相互作用增强NEDD4样E3泛素蛋白连接酶(NEDD4L)的表达, NEDD4L促进PI3KCA泛素化, 不仅可以促进其降解还可以抑制PI3K/AKT信号通路和VEGFA分泌, 进一步揭示circKDM4B与乳腺癌生存率正相关, 发挥抑癌作用^[47]。此外, Chen等^[48]研究指出外泌体来源的circFARSA可以调节肿瘤免疫微环境(TME), 巨噬细胞在细胞因子的刺激下可以极化为肿瘤抑制的M1表型和免疫抑制的M2表型, 然而, 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)与M2巨噬细胞在表型和功能上具有相似性, 均表现出促癌作用和促肿瘤转移, 研究结果显示, 外泌体circFARSA通过促进PTEN泛素化和降解来激活巨噬细胞中的PI3K/AKT信号通

路, 从而诱导M2极化, 促进NSCLC细胞转移。

3.1.4 参与调节其他信号通路 除上述经典信号通路外, circRNA还通过泛素化途径调控Hedgehog和MAPK等重要信号通路, 在肿瘤发生发展和治疗耐药中发挥关键作用。Hedgehog信号通路通常作为维持干细胞/祖细胞分化状态的重要通路, 其异常激活与多种肿瘤的发生密切相关^[49]。最新的一项研究发现, hsa_circ_0005185抑制PCa的进展和恩杂鲁胺耐药性, circ_0005185通过促进OTUB1介导的RAB8A的K48位点去泛素化及蛋白稳定, 刺激初级纤毛的再生, 从而抑制Hedgehog信号通路, 这一机制有助于缓解去势抵抗性前列腺癌(CRPC)对恩杂鲁胺的耐药性^[50]。另一项研究表明, hsa_circ_0000235(circCCNY)通过充当SMURF1和HSP60分子支架, 促进SMURF1介导HSP60泛素化和蛋白酶体降解, 进而阻断MAPK/c-Myc/PD-L1信号通路, 抑制HCC细胞的免疫逃避, 这一发现为克服HCC对乐伐替尼的耐药提供了新的思路^[51]。这些研究不仅揭示了circRNAs介导的泛素化途径在信号通路响应中具有重要地位, 这种影响还体现在对抗肿瘤药物耐药性方面, 显示出circRNAs、泛素化与癌症治疗效果三者之间的复杂联系, 为开发新型抗肿瘤药物和克服耐药策略提供了潜在靶点, 具有重要的临床转化价值。

3.2 CircRNAs编码多肽的功能与泛素化调控的关联

近年来研究发现, 尽管circRNAs传统上被认为是非编码RNA, 但部分circRNAs可通过内部核糖体进入位点(IRES)或N6-甲基腺苷(m6A)修饰驱动非经典翻译, 生成具有生物学功能的多肽^[52]。这些多肽与泛素化调控系统之间存在着密切的联系。一方面, circRNAs编码的多肽可通过调控泛素化修饰系统, 影响蛋白质稳态, 从而调节其蛋白酶体降解过程; 另一方面, 泛素化系统也可能通过修饰多肽中的特定赖氨酸残基, 调控其稳定性或亚细胞定位, 形成双向调控网络。这种交叉调控机制在肿瘤发生、代谢紊乱等疾病中具有重要病理意义, 为疾病的诊断和治疗提供了新的研究方向。

circRNAs编码的多肽在多种癌症中发挥关键作用。Li等^[53]在三阴性乳腺癌(TNBC)中发现circ-EIF6编码的EIF6-224aa多肽具有致癌作用, 与患者的不良预后相关。EIF6-224aa主要通过阻止MYH9泛素化免受蛋白酶体降解, 激活Wnt/ β -catenin信号通路, 促进TNBC的增殖、迁移和侵袭。Yang等^[54]研究发现, circ-FBXW7通过IRES驱动翻译,

编码一个具有生物学功能的FBXW7-185aa多肽, circ-FBXW7和FBXW7-185aa与神经胶质母细胞瘤的不良预后呈负相关, FBXW7-185aa与USP28竞争性相互作用从而调控原癌基因C-Myc的稳定性, 抑制神经胶质瘤细胞的增殖和诱导细胞周期停滞。此外, 在黑色素瘤中, 免疫检查点阻断 (Immune checkpoint blockade, ICB) 治疗被广泛使用, 但临床治疗效果不佳, CircPIAS1编码的circPIAS1-108aa多肽通过招募E3泛素连接酶Ranbp2, 促进STAT1的SUMO化和磷酸化, 阻断免疫原性铁死亡, 导致ICB治疗耐药, 促进黑色素瘤的恶性进展^[55]。这些发现不仅揭示了circRNAs编码多肽在泛素化调控中的重要作用, 也为相关疾病的靶向治疗提供了潜在策略。

3.3 CircRNAs和泛素化修饰与常见的肿瘤疾病的关系

CircRNAs在多种人类肿瘤中高表达, 并通过泛素化修饰等多种途径调控肿瘤的增殖、侵袭与转移。Li等^[56]研究已经证明, circNDUFB2的表达与非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 的恶性行为呈负相关, N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 修饰的circNDUFB2能够与TRIM25和IGF2BPs形成三元复合物, 促进IGF2BPs的泛素化降解, 进而抑制NSCLC细胞的增殖和转移。肿瘤来源的外泌体通常可以介导免疫逃逸和调节巨噬细胞极化, 研究指出NRF2蛋白水平通过泛素化-蛋白酶体途径进行调节, circ-0100519充当USP7和NRF2分子支架, 促进USP7介导NRF2去泛素化和蛋白稳定性, 外泌体circ-0100519与USP7和NRF2相互作用, 形成circ-0100519/USP7/NRF2三元复合物, 通过诱导M2样巨噬细胞极化, 促进乳腺癌恶性进展^[57]。索拉非尼耐药性的产生与circRNA-SORE密切相关。在索拉非尼耐药模型中, circRNA-SORE通过外泌体在HCC细胞中传递索拉非尼耐药性, circRNA-SORE通过与YBX1在胞质中结合发挥作用, 避免PRP19介导的YBX1在细胞核中发生泛素化和蛋白酶体降解, 从而诱导了HCC的索拉非尼耐药。因此, 这一发现为克服HCC患者耐药性提供了潜在的治疗靶点^[58]。Circ-LNLN通过AKT相互作用, 激活AKT在Thr308位点和Ser473位点的磷酸化, 进一步阻止AKT在01-52aa肽的泛素位点发生蛋白酶体降解, 体内实验再次验证circ-LNLN激活AKT相关信号转导通路, 阻断AKT泛素化, 促进CRC的早期肝转移^[59]。这些研究不仅揭示了circRNAs通过泛素化调控网络影响肿瘤进展的分子机制, 也为开发基于

circRNA的精准治疗策略提供了新的理论依据。未来, 针对circRNA-泛素化调控轴的深入研究有望为肿瘤的诊断和治疗带来突破性进展。

4 circRNAs与蛋白泛素化修饰在癌症中的应用前景

4.1 新型诊断标志物开发

CircRNAs和蛋白泛素化修饰在癌症诊断中扮演着重要的角色。这些分子通常在癌症组织和体液中异常表达, 加上具备卓越的核酸酶抗性和体液稳定性, 使其在无创液体活检中展现出显著优势, 尤其对癌症具有高度特异性, 具有作为液体活检临床生物标志物的潜在价值^[60-61]。CircNFATC3在胃癌组织中表达上调, 其沉默在体内和体外可显著抑制胃癌细胞的增殖^[62]; Li等^[63]在CRC患者血清样本中检测到circ-KLDHC10, 证明其具有诊断价值。因此, circRNAs有可能成为癌症诊断和预后重要的生物学标志物。然而, 非编码RNA在检测上面临诸多挑战, 包括在血液和血清等体液中含量相对较少、检测方法限制等问题。例如进行qRT-PCR检测前, 首先使用RNase R酶将线性RNA去除, 确保circRNA的特异性扩增, 以便于将线性RNA与circRNAs区分; 微阵列技术对于circRNAs的表达量相对敏感, 但其弊端在于仅能检测已知circRNAs, 对于未知的circRNAs无法探究; 除了以上的方法外, 第二代高通量测序 (NGS) 和第三代高通量测序 (HTS) 也鉴定出大量新的circRNAs^[64-66]。由于缺乏特异性和敏感性, 针对circRNAs仍然需要进一步优化检测技术和建立标准化流程, 争取早日实现癌症的早期诊断和无创监测。

4.2 开创精准治疗新靶点

针对circRNAs-泛素化调控轴的靶向治疗研究已进入转化医学新阶段。通过调控circRNAs的表达或功能, 可以影响蛋白质泛素化过程, 开发新的治疗策略具有广阔的发展前景。正如上述我们所探讨的, 通过circRNAs可以充当miRNA的海绵, 以及与RBP相互作用, 促进或者抑制肿瘤细胞的增殖和转移。此外, 调节蛋白泛素化修饰的药物, 如蛋白酶体抑制剂、去泛素化酶抑制剂和E3泛素连接酶调节剂等, 已在癌症治疗中展现出一定的疗效^[67-68]。近年来, 多项蛋白酶体抑制剂临床试验为circRNAs联合治疗提供了突破口。以蛋白酶体抑制剂硼替佐米为例, 在SWOG试验S0777中, 与来那度胺和地塞米松 (Rd) 相比, 硼替佐米、来那度胺和地塞米松 (VRd) 的联合治疗能够显著改善多发

性骨髓瘤患者的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS），且并未导致毒性显著增加。此外，2009年IFM试验表明，VRd联合或不联合自体干细胞移植（ASCT）的4年总生存率（OS）均超过80%^[69]。此外，在氟维司群治疗进展的晚期ER+乳腺癌的Ib期研究，通过口服蛋白酶体抑制剂Ixazomib（MLN9708）和氟维司群治疗的所有患者可以延长疾病的PFS，其中位为51天^[70]。目前，关于circRNAs与泛素化修饰相关的药物并未进行过多的研究，在未来，通过靶向circRNAs与泛素化修饰的联合治疗策略，有望进一步提高癌症治疗的效果。

5 总结与展望

尽管诊断技术在不断提高，癌症的诊出率也逐年提高，但随着抗肿瘤药物的使用，耐药性的发生也成为目前抗肿瘤治疗的一大难题。circRNAs作为多种癌症的潜在生物学标志物和治疗靶点，其介导的蛋白泛素化修饰为肿瘤发生发展提供了新的机制解释，也提示了circRNAs介导的蛋白泛素化修饰在抗肿瘤治疗中的重要性。未来的研究需要整合单细胞测序、PDX模型、类器官培养等新兴技术，逐步完善circRNAs与UPS修饰的数据库，推动个性化治疗的发展。目前一些关于泛素化相关的抑制剂正投入临床试验阶段，为攻克癌症提供了新的理论支持。随着研究的深入，circRNAs-泛素化调控网络有望为癌症诊疗带来新的突破。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] Kristensen LS, Jakobsen T, Hager H, *et al.* The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 188-206.
- [2] Saleem A, Khan MU, Zahid T, *et al.* Biological role and regulation of circular RNA as an emerging biomarker and potential therapeutic target for cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 296.
- [3] Wei J, Li M, Xue C, *et al.* Understanding the roles and regulation patterns of circRNA on its host gene in tumorigenesis and tumor progression[J]. *J Exper Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 86.
- [4] Liang J, Tian J, Zhang H, *et al.* Proteomics: an in-depth review on recent technical advances and their applications in biomedicine[J]. *Med Res Rev*, 2025, 45(4): 1021-1044.
- [5] Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control[J]. *Nat Med*, 2004, 10(8): 789-799.
- [6] Martínez-Férriz A, Ferrando A, Fathinajafabadi A, *et al.* Ubiquitin-mediated mechanisms of translational control[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 132: 146-154.
- [7] Zhu G, Chen X. Aptamer-Based Targeted Therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 134: 65-78.
- [8] Dagar G, Kumar R, Yadav KK, *et al.* Ubiquitination and Deubiquitination: Implication on Cancer Therapy[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2023, 1866(4): 194979.
- [9] Miao C, Huang Y, Zhang C, *et al.* Post-Translational Modifications in Drug Resistance[J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 78: 101173.
- [10] Park J, Cho J, Song EJ. Ubiquitin-proteasome system (ups) as a target for anticancer treatment[J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(11): 1144-1161.
- [11] Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, *et al.* The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 675-691.
- [12] Saaoud F, Drummer IVC, Shao Y, *et al.* Circular RNAs are a novel type of non-coding RNAs in ROS regulation, cardiovascular metabolic inflammations and cancers[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 220: 107715.
- [13] Misir S, Wu N, Yang BB. Specific expression and functions of circular rnas[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(3): 481-491.
- [14] Yang T, Qiu L, Jiang Y, *et al.* Identification, biogenesis, and function prediction of a novel circRNA_3238 of chicken[J]. *Anim Biotechnol*, 2023, 34(7): 2527-2536.
- [15] Wagh K, Stavreva DA, Upadhyaya A, *et al.* Transcription factor dynamics: one molecule at a time[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2023, 39: 277-305.
- [16] Dance A. Circular logic: understanding RNA's strangest form yet[J]. *Nature*, 2024, 635(8038): 511-513.
- [17] Zhang M, Bai X, Zeng X, *et al.* CircRNA-miRNA-mRNA in breast cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 523: 120-130.
- [18] Reinstein E, Ciechanover A. Narrative review: protein degradation and human diseases: the ubiquitin connection[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(9): 676-684.
- [19] 张国巍, 蔡鸿财, 商学军. 泛素-蛋白酶体系统与精子DNA损伤修复的研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2016, 22(9): 834-837. [Zhang GW, Cai HC, Shang XJ. Ubiquitin-proteasome system and sperm DNA repair: an update[J]. *Zhonghua Nan Ke Xue Za Zhi*, 2016, 22(9): 834-837.]
- [20] Liu J, Shaik S, Dai X, *et al.* Targeting the ubiquitin pathway for cancer treatment[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1855(1): 50-60.
- [21] Zhai F, Wang J, Yang W, *et al.* The E3 ligases in cervical cancer and endometrial cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21): 5354.
- [22] Sherpa D, Chrustowicz J, Schulman BA. How the ends signal the end: regulation by E3 ubiquitin ligases recognizing protein termini[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(8): 1424-1438.
- [23] Bernassola F, Chillemi G, Melino G. Hect-type e3 ubiquitin ligases in cancer[J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(12): 1057-1075.
- [24] Buetow L, Huang DT. Structural insights into the catalysis and regulation of E3 ubiquitin ligases[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(10): 626-642.
- [25] Yang Q, Zhao J, Chen D, *et al.* E3 ubiquitin ligases: styles, structures and functions[J]. *Mol Biomed*, 2021, 2(1): 23.
- [26] Cai C, Tang YD, Zhai J, *et al.* The ring finger protein family in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 300.
- [27] Harrigan JA, Jacq X, Martin NM, *et al.* Deubiquitylating enzymes and drug discovery: emerging opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(1): 57-78.
- [28] Mao Y. Structure, dynamics and function of the 26S proteasome[J]. *Subcell Biochem*, 2021, 96: 1-151.
- [29] Bard JAM, Goodall EA, Greene ER, *et al.* Structure and function of the 26S proteasome[J]. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87: 697-724.
- [30] Collins GA, Goldberg AL. The logic of the 26S proteasome[J]. *Cell*, 2017, 169(5): 792-806.
- [31] Li Y, Tomko RJ Jr, Hochstrasser M. Proteasomes: Isolation and Activity Assays[J]. *Curr Protoc Cell Biol*, 2015, 67: 3.43.1-3.43.20.
- [32] Zhou WY, Cai ZR, Liu J, *et al.* Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 172.
- [33] Wang Z, Sun A, Yan A, *et al.* Circular RNAMTCL1 promotes advanced laryngeal squamous cell carcinoma progression by inhibiting C1QB Pubiquitin degradation and mediating beta-

- catenin activation[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 92. .
- [34] Yu H, Lin L, Zhang Z, *et al.* Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [35] Lin C, Wei Y, Duan X, *et al.* Circ_0001821 affects proliferation and the cell cycle in esophageal squamous cell carcinoma by elevating BTRC-mediated I κ B ubiquitination[J]. *Mol Cancer Res*, 2022, 20(11): 1686-1696.
- [36] Ji Y, Ni C, Shen Y, *et al.* ESRP1-mediated Biogenesis of Circptn12 Inhibits Hepatocellular Carcinoma Progression by Pdlm2/ NF- κ B Pathway[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 143.
- [37] Kojima M, Morisaki T, Sasaki N, *et al.* Increased Nuclear Factor- κ B Activation in Human colorectal carcinoma and its correlation with tumor progression[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(2B): 675-681.
- [38] Liang ZX, Liu HS, Xiong L, *et al.* A novel Nf-Kb regulator encoded by circplce1 inhibits colorectal carcinoma progression by promoting RPS3 ubiquitin-dependent degradation[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 103.
- [39] Shi Z, Chen T, Yao Q, *et al.* The circular RNACircs-7 promotes app and bace1 degradation in an NF- κ B-dependent manner[J]. *FEBS J*, 2017, 284(7): 1096-1109.
- [40] Salik B, Yi H, Hassan N, *et al.* Targeting RSPO3-Lgr4 signaling for leukemia stem cell eradication in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38 (2): 263-278. e6.
- [41] Zhang M, Weng W, Zhang Q, *et al.* The lncRNA NEAT1 Activates Wnt/ β -Catenin Signaling and Promotes Colorectal Cancer Progression Via Interacting with DDX5[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 113.
- [42] Tang L, Ji Y, Ni C, *et al.* EIF4A3-Mediated Biogenesis of circfads1 Promotes the Progression of Hepatocellular Carcinoma Via Wnt/ β -Catenin Pathway[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(14): e2411869.
- [43] Song W, Miao L, Zhang K, *et al.* Sevoflurane Suppresses Colorectal Cancer Malignancy by Modulating β -Catenin Ubiquitination Degradation Via circska3[J]. *Cell Signal*, 2024, 114: 110987.
- [44] Liu P, Cheng H, Roberts TM, *et al.* Targeting the phosphoinositide 3-kinase Pathway in Cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(8): 627-644.
- [45] Wiese W, Barczuk J, Racinska O, *et al.* PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Blood Malignancies-New Therapeutic Possibilities[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(21): 5297.
- [46] Jiang T, Wang H, Liu L, *et al.* CircIL4R Activates the PI3K/AKT signaling pathway via the miR-761/TRIM29/PHLPP1 axis and promotes proliferation and metastasis in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 167.
- [47] Guo XY, Liu TT, Zhu WJ, *et al.* CircKDM4B Suppresses Breast Cancer Progression Via the mir-675/NEDD4L Axis[J]. *Oncogene*, 2022, 41(13): 1895-1906.
- [48] Chen T, Liu Y, Li C, *et al.* Tumor-derived exosomal circfarsamediates M2 macrophage polarization via the PTEN/PI3K/AKT pathway to promote non-small cell lung cancer metastasis[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 28: 100412. .
- [49] Jiang J. Hedgehog signaling mechanism and role in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 107-122.
- [50] Fan A, Zhang Y, Li Y, *et al.* Primary cilia formation mediated by Hsa_Circ_0005185/OTUB1/RAB8A complex inhibits prostate cancer progression by suppressing hedgehog signaling pathway[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(8): e2411675.
- [51] Yang L, Tan W, Wang M, *et al.* Circccny enhances lenvatinib sensitivity and suppresses immune evasion in hepatocellular carcinoma by serving as a scaffold for SMURF1 mediated HSP60 degradation[J]. *Cancer Lett*, 2025, 612: 217470.
- [52] Margvelani G, Maquera KAA, Welden JR, *et al.* Translation of circular RNAs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(1): gkae1167.
- [53] Li Y, Wang Z, Su P, *et al.* Circ-EIF6 Encodes EIF6-224aa to promote TNBC progression via stabilizing MYH9 and activating the Wnt/ β -Catenin pathway[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(1): 415-430.
- [54] Yang Y, Gao X, Zhang M, *et al.* Novel role of FBXW7 circular RNA in repressing glioma tumorigenesis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(3): 304-315.
- [55] Zang X, He XY, Xiao CM, *et al.* Circular RNA-encoded oncogenic PIAS1 variant blocks immunogenic ferroptosis by modulating the balance between sumoylation and phosphorylation of STAT1[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 207.
- [56] Li B, Zhu L, Lu C, *et al.* Circndufb2 inhibits non-small cell lung cancer progression via destabilizing IGF2BPs and activating anti-tumor immunity[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 295.
- [57] Zhuang M, Zhang X, Ji J, *et al.* Exosomal circ-0100519 promotes breast cancer progression via inducing M2 macrophage polarisation by USP7/NRF2 axis[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(8): e1763.
- [58] Xu J, Ji L, Liang Y, *et al.* CircRNA-SOREmediates sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by stabilizing YBX1[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 298.
- [59] Tang J, Zhang C, Huang Y, *et al.* CircRNAcirc_0124554 blocked the ubiquitination of AKT promoting the skip lymphovascular invasion on hepatic metastasis in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3): 270.
- [60] Zhang Y, Luo J, Yang W, *et al.* CircRNAs in colorectal cancer: potential biomarkers and therapeutic targets[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(6): 353.
- [61] Sjödin S, Hansson O, Öhrfelt A, *et al.* Mass spectrometric analysis of cerebrospinal fluid ubiquitin in alzheimer's disease and parkinsonian disorders[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2017, 11(11-12): 1700100.
- [62] Yang F, Ma Q, Huang B, *et al.* CircNFATC3 promotes the proliferation of gastric cancer through binding to IGF2BP3 and restricting its ubiquitination to enhance CCND1 mRNA stability[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 402.
- [63] Li Y, Zheng Q, Bao C, *et al.* Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. *Cell Res*, 2015, 25(8): 981-984.
- [64] Beňačka R, Szabóová D, Guľašová Z, *et al.* Classic and new markers in diagnostics and classification of breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21): 5444.
- [65] Xu C, Jun E, Okugawa Y, *et al.* A Circulating panel of circrnabiomarkers for the noninvasive and early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2024, 166 (1): 178-190. e16.
- [66] Beilerli A, Gareev I, Beylerli O, *et al.* Circular RNAs as biomarkers and therapeutic targets in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 83: 242-252.
- [67] Chen S, Liu Y, Zhou H. Advances in the development ubiquitin-specific peptidase (USP) inhibitors[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4546.
- [68] Li Q, Zhang W. Progress in Anticancer drug development targeting ubiquitination-related factors[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15104.
- [69] Durie BGM, Hoering A, Abi MH di, *et al.* Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10068): 519-527.
- [70] Schwartz G, Shee K, Romo B, *et al.* Phase Ib study of the oral proteasome inhibitor ixazomib (MLN9708) and fulvestrant in advanced ER+ breast cancer progressing on fulvestrant[J]. *Oncologist*, 2021, 26(6): 467-e924.

[编辑：安凤；校对：黄园玲]

作者贡献：

黄秦天：研究构思、论文选题、撰写与修订

官成浓：论文指导与审核