第 4 卷◆第 5 期◆版本 1.0◆2026 年
文章类型：论文 |刊号（ISSN）：2972-4457(P) / 2972-452X(O)

FBXO32 在恶性肿瘤中的研究进展

杨燃
承德医学院附属医院
DOI:10.32629/ffcr.v4i5.22305

[摘　要] FBXO32作为SCF E3泛素连接酶复合物的底物识别亚基,在细胞蛋白降解调控中发挥关键作用。近年研究发现其在肿瘤中的功能具有高度异质性,但系统性的比较总结尚不充分。本文旨在系统梳理FBXO32在常见恶性肿瘤中的表达特征、临床意义及分子机制。通过整合相关文献,重点总结FBXO32在肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌及其他恶性肿瘤中的表达差异及其与临床病理特征的相关性。研究发现FBXO32在恶性肿瘤中呈现明显的组织特异性表达谱。在结直肠癌,乳腺癌以及食管鳞状细胞癌中,FBXO32普遍呈低表达,其下调与患者TNM分期进展及不良预后显著相关,提示潜在的抑癌角色;然而,在非小细胞肺癌,肝细胞癌,胃癌及胰腺导管腺癌中,FBXO32表达水平较癌旁组织显著上调,且高表达多预示较差的无病生存期,可能与缺氧微环境或雌激素信号通路异常激活有关。总之,FBXO32并非单纯的“促癌”或“抑癌”基因,而是作为肿瘤微环境依赖性的双重调控因子发挥作用。阐明其底物识别多样性及翻译后修饰调控机制,对于未来基于FBXO32的精准分型与靶向干预策略具有重要意义。
[关键词] FBXO32；恶性肿瘤；表达异质性；临床预后；泛素-蛋白酶体系统
中图分类号：R73　文献标识码：A

Research progress of FBXO32 in malignant tumors

Ran Yang
Affiliated Hospital of Chengde Medical College

[Abstract] FBXO32, as a substrate recognition subunit of the SCF E3 ubiquitin ligase complex, plays a pivotal role in the regulation of cellular protein degradation. Recent studies have revealed its highly heterogeneous functions in tumors, yet systematic comparative summaries are still insufficient. This article aims to systematically review the expression characteristics, clinical significance, and molecular mechanisms of FBXO32 in common malignant tumors. By integrating relevant literature, it focuses on summarizing the expression differences of FBXO32 in lung cancer, liver cancer, gastric cancer, colorectal cancer, breast cancer, and other malignant tumors, as well as its correlation with clinical pathological characteristics. The study found that FBXO32 exhibits a distinct tissue-specific expression profile in malignant tumors. In colorectal cancer, breast cancer, and esophageal squamous cell carcinoma, FBXO32 is generally underexpressed, and its downregulation is significantly associated with the progression of TNM staging and poor prognosis, suggesting a potential tumor-suppressing role. However, in non-small cell lung cancer, hepatocellular carcinoma, gastric cancer, and pancreatic ductal adenocarcinoma, the expression level of FBXO32 is significantly upregulated compared to adjacent non-tumor tissues, and high expression often indicates a poor disease-free survival, which may be related to the hypoxic microenvironment or abnormal activation of the estrogen signaling pathway. In summary, FBXO32 is not simply a "pro-cancer" or "anti-cancer" gene, but rather functions as a dual regulatory factor dependent on the tumor microenvironment. Elucidating its substrate recognition diversity and post-translational modification regulatory mechanisms is of great significance for future precision typing and targeted intervention strategies based on FBXO32.
[Key words] FBXO32; malignant tumor; expression heterogeneity; clinical prognosis; ubiquitin-proteasome system

Copyright © This work is licensed under a Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

1 引言

恶性肿瘤是全球范围内严重威胁人类健康的重大疾病,其发病率和死亡率常年居高不下。据世界卫生组织统计,癌症是全球主要死因之一,每年都会导致近千万人死亡[1]。尽管近些年来的靶向治疗和免疫治疗的发展显著改善了部分癌症患者的预后,但是耐药问题的频繁出现又不断提醒我们必须不断寻找新的治疗靶点[2]。FBXO32,又名atrogin-1或MAFbx(muscle atrophy F-box protein),其最初是在骨骼肌萎缩的研究中被发现的[3]。作为F-box蛋白家族的一员,FBXO32最早被鉴定为是肌肉萎缩过程中泛素-蛋白酶体途径的关键调控分子。然而,近些年来的研究逐渐揭示,FBXO32的功能远远不止于肌肉代谢调控——它在多种不同的恶性肿瘤的发生发展中扮演着重要角色[4]。值得注意的是,FBXO32在不同类型的肿瘤中竟然表现出截然相反的功能:在某些肿瘤中它作为促癌基因加速疾病的恶性进展,而在另一些肿瘤中却发挥抑癌基因的作用,充当“健康卫士”的角色。这种功能二重性使得FBXO32成为肿瘤研究中一个引人注目的分子靶点。本文旨在系统梳理FBXO32的结构特点、生物学功能及其在各类恶性肿瘤中的研究进展,并探讨其临床转化的前景以及未来要面对的挑战。

2 FBXO32的结构特点与功能概述

FBXO32的核心结构特征是其N端含有一个约40个氨基酸的F-box结构域。F-box结构域是F-box蛋白家族的标志性序列,主要负责介导蛋白质之间的相互作用,尤其是在SCF(SKP1-CUL1-F-box)型E3泛素连接酶复合物的组装中发挥关键作用[3]。其蛋白结构除F-box结构域外,还包含PDZ结构域和细胞色素c样结构域(CytC)。其中,C端的底物结合结构域负责识别和结合特定的底物蛋白[4]。在生理条件下,FBXO32最经典的功能是在骨骼肌萎缩过程中介导多种肌源性蛋白的泛素化降解[5]。此外,FBXO32还参与心肌组织形态发生、胚胎运动行为和肌肉细胞稳态维持等生理过程[6]。而在肿瘤生物学领域,FBXO32的功能则显得更为复杂——它既可以通过降解PTEN、PHLPP2等抑癌蛋白而发挥促癌作用,又可以通过降解KLF4、CDK9等蛋白而发挥抑癌作用,这种功能的多样性与其底物识别的特异性是紧密相关的。

3 FBXO32在恶性肿瘤中的研究进展

3.1肺癌

FBXO32是LUAD组织中表达上调最为显著的F-box蛋白之一,其高表达与LUAD患者的不良预后呈正相关[4]。在机制层面,FBXO32通过其C端底物结合结构域与PTEN蛋白直接结合,并介导PTEN的蛋白酶体依赖性降解。PTEN是PI3K/AKT/mTOR信号通路的关键负调控因子,其降解导致该通路的异常激活,进而促进LUAD细胞的增殖、上皮-间质转化(EMT)、侵袭和转移。体内小鼠模型实验进一步证实,FBXO32正调控LUAD的肿瘤转移[4]。这些发现表明FBXO32通过PTEN/PI3K/AKT/mTOR轴促进LUAD的恶性进展,FBXO32有望成为LUAD的新型治疗靶点。

3.2肝细胞癌

FBXO32在HCC中具有促癌作用。其在HCC组织中较正常组织显著过表达,并且与HCC患者的不良预后相关[7]。机制上,DNA启动子低甲基化增强了FBXO32在HCC细胞中的表达,FBXO32通过直接相互作用促进PHLPP2蛋白K592和K942位点的K48连接的多聚泛素化降解。PHLPP2是PI3K-AKT通路的负调控因子,其降解导致该通路的异常激活。功能实验表明FBXO32能够增强HCC细胞的增殖、侵袭和转移能力,这一结果在体内小鼠模型中得到验证[7]。与此同时,另一项研究揭示了FBXO32在HCC中的另一条作用通路。FBXO32与TAL1蛋白相互作用并介导其降解。敲低FBXO32能够抑制MHCC-97H细胞的EMT和PTEN/PI3K/AKT信号通路,而敲低TAL1则可逆转这一效应。HCC患者中FBXO32高表达或TAL1低表达均与不良预后相关[8]。

3.3胃癌

FBXO32在胃癌组织中的表达水平显著升高,其高表达与患者不良预后相关[9]。FBXO32在胃癌细胞系中的表达同样升高。功能实验表明,敲低FBXO32能够抑制胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭和干性特征,并抑制胃癌细胞在裸鼠体内的皮下成瘤能力。机制研究发现,FBXO32通过调控NME1(非转移性细胞1)的表达来促进胃癌进展——敲低FBXO32可上调NME1的表达,而NME1的低表达与胃癌不良预后相关。敲低NME1能够部分抵消敲低FBXO32所产生的肿瘤抑制效应[9]。这些结果表明FBXO32通过调控NME1促进胃癌的进展,FBXO32可能成为胃癌治疗的新靶点。此外,m6A甲基化修饰在FBXO32的调控中也发挥着重要作用。研究发现m6A阅读蛋白IGF2BP3以m6A依赖的方式结合FBXO32 mRNA并上调其蛋白表达,激活cGMP-PKG信号通路,从而促进胃癌的进展[10]。IGF2BP3/FBXO32/cGMP-PKG轴有望成为胃癌治疗的新型靶点。

3.4结直肠癌

与上述肿瘤不同,FBXO32在结直肠癌(CRC)中扮演的是肿瘤抑制因子的角色。FBXO32和SMAD4在正常组织中的水平高于CRC组织,而PAI-1和VEGF则呈现相反的表达模式。FBXO32和SMAD4的表达与CRC的临床病理参数相关。Kaplan-Meier分析表明,FBXO32低表达组患者的5年总生存期显著短于高表达组。机制上,FBXO32是TGF-β/Smad4信号通路的靶基因,参与调控细胞存活。FBXO32基因通过诱导分化抑制CRC的进展。该研究得出结论,fbxo32基因是一个新型肿瘤抑制基因,其高表达预示CRC患者更长的生存期。这一发现提示FBXO32在CRC中的功能与其在肺癌、肝癌、胃癌中的作用截然相反,体现了FBXO32在不同肿瘤类型中的功能多样性。

3.5乳腺癌

FBXO32在乳腺癌中的研究同样揭示了其作为肿瘤抑制因子的功能。其通过C端(228-355 aa)与KLF4的N端(1-60 aa)物理相互作用,直接靶向KLF4进行泛素化降解。F-box结构域对于FBXO32依赖的KLF4泛素化降解至关重要[11]。p38丝裂原活化蛋白激酶通路可能参与了FBXO32介导的KLF4泛素化过程[12]。功能实验证实,FBXO32通过靶向降解KLF4,在体外抑制集落形成,在体内抑制原发肿瘤的发生和生长[11]。这些结果进一步阐明了

Copyright © This work is licensed under a Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

FBXO32在乳腺癌中的肿瘤抑制功能。此外,近期的一项泛癌分析研究揭示了FOXK2-FBXO32轴在乳腺癌发生中的重要意义。研究发现FOXK2的下游靶基因FBXO32的表达与较差的总生存期和免疫浸润相关。FOXK2和FBXO32参与的核糖体相关通路可能在肿瘤进展中起到关键作用,为靶向和个体化免疫治疗提供了可能的途径。值得注意的是[4]。

3.6其他恶性肿瘤

除上述肿瘤外,FBXO32在食管癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中也有研究报道。

在食管鳞状细胞癌(ESCC)中,FBXO32因启动子甲基化而表达沉默,表现为肿瘤抑制因子[13]。FBXO32 mRNA在ESCC组织中的表达量显著低于癌旁正常组织,且与患者的淋巴结转移密切相关。机制上,FBXO32通过泛素化降解CDK9来抑制食管癌的生长和转移。高FBXO32表达与食管癌患者更好的总生存期相关。

在胰腺导管腺癌(PDAC)中,FBXO32则扮演着截然不同的角色。研究将FBXO32鉴定为PDAC的致癌驱动因子。FBXO32在PDAC中异常上调,高FBXO32表达与PDAC患者的不良预后显著相关。FRG1缺陷促进了PDAC中FBXO32的上调,FBXO32通过增加eEF1A1活性刺激蛋白质合成,驱动胰腺癌的进展和转移[14]。

4 临床转化与局限

FBXO32在多种不同恶性肿瘤中的重要作用使其具备了潜在的临床转化价值。其表达水平在多种肿瘤中与患者的预后显著相关——在LUAD、HCC、胃癌和PDAC中,FBXO32高表达往往预示不良预后[4、7、9、14];而在CRC、乳腺癌和ESCC中,FBXO32高表达则经常与较好的预后相关[5、11、13]。这种预后判断的双向性提示着我们FBXO32的临床解读需要结合具体的肿瘤类型,其在不同的肿瘤中是不尽相同的。因此,FBXO32的临床转化仍面临许多重要局限。第一,FBXO32在不同肿瘤类型中的功能截然相反——在某些肿瘤中作为促癌基因,而在其他的一些肿瘤中却作为抑癌基因——这说明靶向FBXO32的治疗策略需要高度的个体化,不可一概而论。第二,FBXO32的底物谱尚未完全被揭示,目前已知的底物包括PTEN、PHLPP2、TAL1、KLF4、CDK9、SKP1、NME1、Cyclin D等,但还是可能存在其他一些重要的底物蛋白未被发现。第三,FBXO32的调控机制复杂,涉及到DNA甲基化、m6A修饰、转录因子调控等等层面,这些调控网络尚未被完全解析。第四,目前关于FBXO32的研究主要处于临床前阶段,缺乏大规模临床样本的验证和前瞻性临床研究的数据支持。

5 总结与展望

综上所述,FBXO32作为SCF E3泛素连接酶复合物的底物识别亚基,通过介导多种底物蛋白的泛素化降解,在恶性肿瘤的发生发展中发挥着重要而复杂的作用。这个特殊的因子在不同肿瘤类型中表现出的生物学功能是完全不一样的,这种功能二重性根源于FBXO32所靶向降解的底物蛋白在不同肿瘤中的功能差异,也反映了肿瘤异质性的复杂性。展望未来,FBXO32的研究仍有诸多方向值得我们深入探索。首先,FBXO32的底物谱有待进一步拓展和验证,全面绘制FBXO32的泛素化底物网络才能让我们理解其在不同肿瘤中功能差异的分子基础。其次,FBXO32表达和活性的调控机制目前不完全清楚,DNA甲基化、非编码RNA、转录因子、蛋白质翻译后修饰等多层次的调控网络需要系统解析。并且FBXO32在肿瘤免疫微环境中的作用尚处于起步阶段,FOXK2-FBXO32-核糖体相关通路与免疫治疗的关系值得深入探究。最后,靶向FBXO32的特异性小分子抑制剂或激动剂的开发将是临床转化的最关键一步,这将为与FBXO32表达有关肿瘤的精准治疗提供新的策略。随着对FBXO32研究的不断深入,这一分子有望从基础研究走向临床应用,并为恶性肿瘤的诊断、病人预后情况和靶向治疗方面提供新的突破口。

[参考文献]

[1]Bray F,Laversanne M,Sung H,et al.Global cancer statistics 2022:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA:a cancer journal for clinicians,2024,74(3):229-263.

[2]Li,J.,Hu,J.,Yang,Y.et al.Drug resistance in cancer:molecular mechanisms and emerging treatment strategies[J].Mol Biomed 6,111(2025).

[3]Liao F,Zhu J,He J,Liu Z,Yao Y,Song Q.The role of FOXK2-FBXO32 in breast cancer tumorigenesis: Insights into ribosome-associated pathways[J].Thorac Cancer.2025 Jan;16(1):e15482.

[4]Wu,J.,Wen,T.,Marzio,A.et al.FBXO32-mediated degradation of PTEN promotes lung adenocarcinoma progression[J].Cell Death Dis 15,282(2024).

[5]Yuan X,Zhang Z,Jiang K,Wang X,Li Y.Preliminary Study of the Role F-Box Protein 32(FBXO32)in Colorectal Neoplasms Through the Transforming Growth Factor beta(TGF-β)/Smad4 Signalling Pathway[J].Med Sci Monit.2018 Feb 21;24:1080-1088.

[6]Li F,Yu H,Zhang Y,Ma Y,Chen X,Zhang J,Sun L,Guo R,Wu Y,Zheng P,Wang X,Bie P,He F,Zhang L,Xie C,Xiong H.F-box protein FBXO32 ubiquitinates and stabilizes D-type cyclins to drive cancer progression[J].Nat Commun.2025 Apr 30;16(1):4060.

[7]Chen S,Yu K,Deng Z,Hao X,Shi P,Wang Z,Xu J,Dai J.Hypomethylation-Enhanced F-Box Protein 32 Promotes Hepatocellular Carcinogenesis via Ubiquitin-Mediated PHLPP2 Degradation[J].MedComm(2020).2025 Sep 23;6(10):e70410.

[8]Xiong Y,Yang X,Cao T.FBXO32 activates the PI3K/AKT pathway by inhibiting PTEN through ubiquitination of TAL1 in hepatocellular carcinoma[J].Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.2026 Apr;1873(4):120125.

[9]Rao XH,Qiu H,Zhang W,Weng N,Wu X.FBXO32 promotes gastric cancer progression by regulating NME1.Transl Cancer Res[J].2025 Jun 30;14(6):3520-3531.

Copyright © This work is licensed under a Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

[10]Si Y,Tian B,Zhang R,Xuan MD,Liu KY,Jiao J,Han SS,Li HF,Hu YH,Zhao HY,He WJ, Wang J,Liu T,Yu WF.IGF2BP3 binds to FBXO32 to activate the cyclic guanosine monophosphate-protein kinase G pathway, promoting gastric cancer progression[J].World J Gastroenterol.2025 Dec14;31(46):111631.

[11]Zhou,H.,Liu, Y.,Zhu,R.,Ding,F.,Wan,Y.,Li,Y.,& Liu,Z.(2017).FBXO32 suppresses breast cancer tumorigenesis through targeting KLF4 to proteasomal degradation[J].Oncogene,36(23),3312-3321.

[12]Wang,F.,Liao,R.,Wang,X.,Xiong,G.,Zhang,B.,Li,J.,Wu,D.,Chen,Y.,Zhou,X.,Gu,X.,Qi,Q.,& Li,C.(2023).N-3, a novel synthetic derivative of bifendate, inhibits metastasis of triple-negative breast cancer via decreasing p38-regulated FOXC1 protein stability[J].Biochemical Pharmacology,215,115729.

[13]Guo,W.,Zhang,M.,Shen,S.,Guo,Y.,Kuang,G.,Yang,Z.,& Dong,Z.(2014).Aberrant methylation and decreased expression of the TGF-β/Smad target gene FBXO32 in esophageal squamous cell carcinoma[J].Cancer,120(16),2412-2423.

[14]Zhang,Y.,Liu,Q.,Cui,M.,Wang,M.,Hua,S.,Gao,J.,& Liao,Q.(2022).Comprehensive Analysis of Expression, Prognostic Value, and Immune Infiltration for Ubiquitination-Related FBXOs in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J].Frontiers in Immunology,12.

作者简介：

杨燃(1999--),男,汉族,河北承德人,硕士研究生,研究方向：肺癌发病机制的分子生物学机制研究。

Copyright © This work is licensed under a Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.