

RNA结合蛋白在非小细胞肺癌发生发展中的作用研究进展

姜凌怡, 任家伦, 马晓静, 余依然, 苏心情, 郭肖肖*

南京医科大学康达学院, 江苏 连云港

收稿日期: 2024年9月9日; 录用日期: 2025年4月3日; 发布日期: 2025年4月14日

摘要

肺癌已成为全球癌症患者死亡的主要原因, 非小细胞肺癌(Non-small-cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见的病理类型, 约占肺癌的85%, NSCLC晚期转移和复发致使患者的预后较差。RNA结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)是一类可以结合单链或双链RNA的蛋白质, 在基因调控中发挥着举足轻重的作用, 其涉及与rRNA、ncRNA、snRNA、miRNA、mRNA和tRNA等各种类型RNA的相互作用。RBPs是由多个重复序列所组成, 这些重复序列构成RNA识别结合域, RNA结合域排列组合赋予了RBPs功能的多样性。其表达失调在细胞增殖、血管再生、细胞凋亡抑制中扮演着关键的角色。RBPs在多种肿瘤组织中过表达, 可通过调控不同的信号通路, 参与肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移等生物学过程。基于RBPs在NSCLC的分子标志物及其生物学和作用机制成为近年来研究的焦点, 本文综述了RBPs在NSCLC发生发展的最新研究进展, 总结了RBPs的作用机制、表达调控以及在肿瘤侵袭和转移中的生物意义, 为肿瘤的新型诊断标记和治疗靶点的发现提供新思路。

关键词

RNA结合蛋白, 非小细胞肺癌, 肺癌发生发展

Research Progress on the Role of RNA-Binding Proteins in the Occurrence and Development of Non-Small Cell Lung Cancer

Lingyi Jiang, Jialun Ren, Xiaojing Ma, Yiran Yu, Xinqing Su, Xiaoxiao Guo*

Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang Jiangsu

Received: Sep. 9th, 2024; accepted: Apr. 3rd, 2025; published: Apr. 14th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 姜凌怡, 任家伦, 马晓静, 余依然, 苏心情, 郭肖肖. RNA 结合蛋白在非小细胞肺癌发生发展中的作用研究进展[J]. 生物医学, 2025, 15(3): 459-464. DOI: 10.12677/hjbm.2025.153053

Abstract

Lung cancer has become the leading cause of death in the world. Non-small-cell lung cancer (NSCLC) is the most common pathological type of lung cancer, accounting for about 85% of lung cancer. Advanced metastasis and recurrence of NSCLC lead to poor prognosis. RNA-binding proteins (RBPs) are a class of proteins that can bind single-stranded or double-stranded RNA, and play an important role in gene regulation. They involve interactions with various types of RNA such as rRNA, ncRNA, snRNA, miRNA, mRNA, and tRNA. RBPs are composed of multiple repetitive sequences, which constitute RNA recognition and binding domains. The arrangement and combination of RNA binding domains endow RBPs with functional diversity. Its dysregulation plays a key role in cell proliferation, angiogenesis, and apoptosis inhibition. RBPs are overexpressed in a variety of tumor tissues and involved in tumor cell proliferation, invasion, migration and other biological processes by regulating different signaling pathways. The molecular markers of RBPs in NSCLC and their biological and mechanism of action have become the focus of research in recent years. This article reviews the latest research progress of RBPs in the development of NSCLC, and summarizes the mechanism of action, expression regulation and biological significance of RBPs in tumor invasion and metastasis. It provides new ideas for the discovery of new diagnostic markers and therapeutic targets of tumors.

Keywords

RNA-Binding Proteins, Non-Small Cell Lung Cancer, Occurrence and Development of Lung Cancer

Copyright © 2024 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

肺癌目前是全球癌症相关死亡率的第一大因素。晚期肺癌患者通常遭受肿瘤侵袭和转移,导致生存时间明显缩短。虽然近年来肺癌治疗领域取得了较大的进步,但我们对其发病和进展机制的认知仍然有限,肺癌患者的预后仍相对较差目前已经成为肿瘤生物治疗相关靶点筛选的热点,很可能为肿瘤生物治疗带来新的机遇[1][2]。RBPs能调控肿瘤细胞及肿瘤微环境免疫细胞和间质细胞的DNA-RNA-蛋白质相互作用网络,进而影响肿瘤发生发展、抗肿瘤免疫应答及肿瘤免疫逃逸过程[3]。RBPs通常含有RNA识别结构域。这些结构域通过模块化组合与排列,赋予其对靶RNA分子的特异性结合能力。常见的RNA识别结合域主要包括RNA识别基序(RRM)、K同源结构域(KH)、双链RBD(dsRBD)、冷休克结构域(CSD)、精氨酸-甘氨酸-甘氨酸结构域(RGG)、富酪氨酸结构域和锌指结构域(ZnF)等[2]。RBPs能够通过调控mRNA的稳定性和翻译,参与癌细胞的能量代谢[4]。通过构建肺癌样本和正常样本之间RBPs异常表达的预后模型来探索其在肿瘤的发生发展的作用[5]。本文结合文献就RBPs的生物学功能及其在非小细胞肺癌发生发展中的调控机制和研究进展作一综述。

2. RBPs的生物学功能

RBPs是基因表达调控的关键效应因子,在基因转录与转录后调控、mRNA翻译以及环状RNA(circRNA)剪接中起着重要作用[6]。RNA结构的修饰及其空间结构的改变都可以导致与其结合的RBPs发生变化,从而产生不同的生物学功能。RNA的转运和定位是RNA在细胞内发挥生物学作用的基础,RBPs能够与RNA相互作用,帮助其在细胞内精确地进行转运和定位[7]。另外,RBPs能够将特定RNA分子

引导到细胞内的特定亚细胞结构,如核糖体或线粒体,从而实现特定 RNA 的功能[8]。在转录后的 RNA 预切割体中,RBPs 与剪接酶一起调控 RNA 的剪接。通过结合预切割体的特定区域,RBPs 可以影响剪接酶对 RNA 剪接位点的选择,从而导致癌细胞表型的变化,其调节依赖于 RBPs 作为剪接因子与位于外显子或其相邻内含子中的 RNA 基序精确结合,从而调节基因表达的多样性和复杂性[9]。

RBPs 参与翻译起始、延伸和终止及形成 RNP 复合物整个过程,大量相关的 RBPs 与 5'UTR 或 3'UTR 结合,具有不同的翻译效率,这些 RBPs 可以促进或抑制翻译的启动、延伸或终止,影响特定蛋白质的合成。N6-甲基腺苷(m6A)是真核生物 RNA 中的一种最为普遍的表观遗传修饰,拥有大量的识别蛋白以及复杂的调控网络,能够发挥基因表达调控及细胞命运决定等功能,m6A 水平的改变会影响 RNA 的加工、降解和翻译,从而破坏基因表达和关键的细胞过程,最终导致肿瘤的发生和发展[10]。

3. RBPs 在 NSCLC 发生发展中的调控机制

NSCLC 是一种常见的恶性肿瘤,其发生发展过程极其复杂。许多研究表明 RBPs 是基因调控的重要组成部分,与 RNA 的相互作用参与了 RNA 分子生命周期的重要事件,通过影响 ncRNAs 加工、可变剪接、多聚腺苷酸化、稳定性和 m6A 等 RNA 生物学行为,从而调控多种与肿瘤相关的细胞表型,如迁移、侵袭、上皮间质转化和转移等,也可通过影响 RNA 的剪接、稳定性和翻译等过程,参与调控 NSCLC 的转移[11]。RBPs 通过调控细胞凋亡、上皮-间充质转化、DNA 修复、自噬、细胞增殖、免疫反应和代谢等过程,参与肿瘤的发生与进展[12]。

RBPs 在 NSCLC 的发生发展中通过多种机制发挥关键调控作用,涉及基因表达、细胞表型调控和肿瘤转移等多个方面。因此,对 RBPs 的生物学功能的深入研究不仅有助于理解基因表达调控的机制,还有助于了解和治疗与 RBPs 相关的疾病。近年来,随着对 RBPs 的深入研究,以 RBPs 为靶点的药物已经在临床治疗中取得了良好的效果。然而,RBPs 在基因组中的定位和表达异常会影响基因组的转录水平,这对于开发针对这些异常基因的靶向药物来说具有重要意义。因此,我们前期通过生物信息学方法筛选了 4 个在 NSCLC 中低表达的 RBPs: ADARB1、CELF2、QKI 和 ZFP36,并探索其在 NSCLC 中的生物学作用。

3.1. ADARB1 抑制 NSCLC 细胞迁移

腺苷脱氨酶 RNA 特异性 B1 (Adenosine Deaminase Acting on RNA1, ADARB1)属于 ADAR 家族的腺苷脱氨酶成员,是一种重要的 RNA 编辑酶,其主要功能是通过将 RNA 分子中的腺苷(A)转化为肌苷(I)来调控 RNA 的编辑过程。这种 RNA 编辑机制在转录后水平上广泛影响基因表达,包括改变 RNA 的稳定性、翻译效率以及蛋白质功能。ADARB1 与癌症之间存在关联,先前有研究报道,ADARB1 是大脑发育和功能中不可或缺的标志物,可以抑制胶质母细胞瘤的增殖和进展[13]。研究发现,ADARB1 的表达和甲基化值与肺腺癌(Lung adenocarcinoma, LUAD)的临床特征显著相关,使用 DNMT 抑制剂 5aza-2-脱氧胞苷(5-azaD)可以促进 ADARB1 的表达,并逆转 ADARB1 在迁移中的抑制作用,在 LUAD 中 ADARB1 低表达,ADARB1 可能是 LUAD 患者诊断和预后评估的潜在靶标[14]。

3.2. CELF2 抑制 NSCLC 细胞的生长

CELF2 (CUGBP Elav-like family member 2)是一种属于 CELF 蛋白家族的 RNA 结合蛋白,CELF 家族包含六个成员,从 CELF1 到 CELF6。CELF2 和 CELF1 是 CELF 家族的创始成员,其蛋白质序列有 76%相同[15]。综合基因组分析显示,与正常组织相比,包括 CELF2 在内的 RBP 在肿瘤中主要下调,并在肿瘤发展中发挥关键作用[16]。CELF2 已被证明可以调节癌症相关转录物,例如抑制 MCL-1 和

COX-2 转录物的翻译[17]。研究发现 CELF2 在 NSCLC 中低表达, CELF2 的一种非经典功能是通过与 PREX2 (Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphate Dependent Rac Exchange Factor 2)的直接结合,而非通过传统 mRNA 调控作用,进而削弱了 PREX2 与 PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog)之间的相互作用。在有功能性 PTEN 的 NSCLC 细胞中,过表达 CELF2 可通过拮抗 Akt 信号通路显著抑制细胞增殖[18]。HHIP-AS1 过表达通过靶向 CELF2 提高 HHIP 的稳定性,从而抑制 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭,HHIP 沉默减弱了 HHIP-AS1 在增殖、迁移和侵袭中的抑制作用[19]。此外,研究发现 MiR-210-3p 在肺鳞状细胞癌(Lung Squamous Cell Carcinoma, LUSC)细胞中高度表达,而 CELF2 的表达较少。此外,miR-210-3p 可以下调 CELF2 的表达。miR-210-3p 加速了 LUSC 细胞的侵袭行为,miR-210-3p 调节 CELF2 的表达,从而通过 PI3K/AKT 途径影响 LUSC 中的细胞表型和细胞周期分布,可见 CELF2 通过参与多个反应途径调控了并抑制了 LUSC 细胞的生长[20]。

3.3. QKI 抑制 NSCLC 细胞的生长、上皮间质转化和侵袭

QKI 是一种 RNA 结合蛋白,属于信号转导和激活 RNA(STAR)家族。QKI 根据其不同的 C 末端存在四种异构体(QKI-5、QKI-6、QKI-7 和 QKI-7b) [21]。越来越多的证据表明,QKI-5 是各种癌症中 QKIs 的主要异构体,并能抑制癌细胞的生长和转移[22]。QKI-5 能够选择性地结合到癌症相关基因上的 QKI 响应元件,例如 β -连环蛋白[23]。此外,miR-200 和 miR-375 通过抑制 QKI-5 调控上皮-间充质转化相关的可变剪接[23]。此外,QKI-5 通过调节环状 RNA、 β -连环蛋白信号通路或 TGF- β /SMAD 信号通路抑制肺癌的进展和转移。QKI-5 通过调节细胞周期 G1 期相关蛋白来抑制 NSCLC 细胞的增殖[24]。在 NSCLC 细胞中,细胞周期调节蛋白 p21、CDK4 和 CDK6 受到 QKI-5 的调控。QKI-5 通过与细胞周期蛋白 p21 以及 CDK4/6 的 mRNA 相互作用,抑制了 NSCLC 细胞的生长[25]。过表达 QKI-5 能够抑制 TGF- β 1 诱导的 LUAD 细胞上皮-间质转化、侵袭以及体内转移能力;相反,敲降 QKI-5 则显著增强了 TGF- β 1 诱导的 LUAD 细胞的 EMT、侵袭和体内转移能力[26]。

3.4. ZFP36 抑制 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭

RBP 在转录后通过调节 mRNA 的代谢和功能发挥着核心作用。RBP 的功能失调会影响多种生理和病理过程,包括癌症。锌指蛋白 36 (ZFP36),也被称为三聚体蛋白(TTP)、Nup475、G0S24 和 TIS11,是 TIS11/ZFP36 家族 RBP 的典型成员。该家族由 ZFP36、ZFP36L1 和 ZFP36L2 组成。这些家族成员以其高度保守的串联 CCCH 锌指 RNA 结合结构域为特征[27]。ZFP36 在转录水平、转录后水平和翻译水平上调节目标基因表达,其中 ZFP36 在转录后水平促进 AU 丰富 mRNA 的衰变是最常见的经典调节机制[28]。ZFP36 功能的丧失导致多种人类癌症中 ARE-mRNA 的稳定化,例如前列腺癌、胰腺癌、乳腺癌、结直肠癌、恶性黑色素瘤、肝细胞癌、恶性胶质瘤和肺癌[28]。相关研究表明,ZFP36 的过表达会降低 NSCLC 细胞中 BARX1 的表达,相反 ZFP36 缺失导致 BARX1 上调,进一步促进 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭[29]。

4. 小结

RBP 还在不断的探索中,LUAD 的特异 RBP,即 QKI-5 在转录后水平负调控及其介导的 TGF- β /SMAD 信号通路,进而抑制 LUAD 细胞上皮间质转化、侵袭和体内转移能力的分子作用机制[26],这为临床的诊断和靶向治疗提供依据。虽然 RBP 在 NSCLC 中的分子标志物潜力已经得到广泛研究,但是这些标志物目前仍处于早期的临床应用研究阶段,需要进一步的大规模临床研究来证实其在 NSCLC 诊断和治疗中的潜在价值。

总之,RBP 在肺癌中的运用具有重要的临床意义,可以用于肺癌的早期筛查、诊断、预后和作为治

疗靶点，为肺癌患者的个性化治疗提供指导。目前对于 RBPs 在肺癌中的具体机制和应用仍需进一步研究和探索。

参考文献

- [1] 王渤文, 倪少滨. RNA 结合蛋白在肾癌发生发展中作用机制及生物学功能的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(11): 2155-2160.
- [2] 王金柱, 赵一鸣, 蒋琰, 于新媛, 王伟康, 王鹿宁, 等. RNA 结合蛋白在肿瘤中的作用[J]. 生命的化学, 2024, 44(9): 1620-1628.
- [3] 朱哈, 刘娟, 曹雪涛. RNA 结合蛋白与肿瘤生物治疗: 新机遇与新策略[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(1): 1-9.
- [4] Qin, H., Ni, H., Liu, Y., Yuan, Y., Xi, T., Li, X., *et al.* (2020) RNA-binding Proteins in Tumor Progression. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00927-w>
- [5] Li, W., Gao, L., Song, P. and You, C. (2020) Development and Validation of a RNA Binding Protein-Associated Prognostic Model for Lung Adenocarcinoma. *Aging*, **12**, 3558-3573. <https://doi.org/10.18632/aging.102828>
- [6] Zhu, Y., Zheng, B., Luo, G., Ma, X., Lu, X., Lin, X., *et al.* (2019) Circular RNAs Negatively Regulate Cancer Stem Cells by Physically Binding FMRP against CCAR1 Complex in Hepatocellular Carcinoma. *Theranostics*, **9**, 3526-3540. <https://doi.org/10.7150/thno.32796>
- [7] Van Nostrand, E.L., Freese, P., Pratt, G.A., Wang, X., Wei, X., Xiao, R., *et al.* (2020) A Large-Scale Binding and Functional Map of Human RNA-Binding Proteins. *Nature*, **583**, 711-719. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2077-3>
- [8] Chekulaeva, M. (2024) Mechanistic Insights into the Basis of Widespread RNA Localization. *Nature Cell Biology*, **26**, 1037-1046. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01444-5>
- [9] Bradley, R.K. and Anczuków, O. (2023) RNA Splicing Dysregulation and the Hallmarks of Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **23**, 135-155. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00541-7>
- [10] Zhou, Z., Lv, J., Yu, H., Han, J., Yang, X., Feng, D., *et al.* (2020) Mechanism of RNA Modification N6-Methyladenosine in Human Cancer. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01216-3>
- [11] Wang, S., Sun, Z., Lei, Z. and Zhang, H. (2022) RNA-Binding Proteins and Cancer Metastasis. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 748-768. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.03.018>
- [12] Sun Y, Chen D, Sun S, Ren M, Zhou L, Chen C, *et al.* (2024) RBMS Sun, Y., Chen, D., Sun, S., Ren, M., Zhou, L., Chen, C., *et al.* (2024) RBMS1 Coordinates with the M⁶a Reader YTHDF1 to Promote NSCLC Metastasis through Stimulating S100P Translation. *Advanced Science*, **11**, e2307122. <https://doi.org/10.1002/adv.202307122>
- [13] Wang, C., Zou, J., Ma, X., Wang, E. and Peng, G. (2017) Mechanisms and Implications of Adar-Mediated RNA Editing in Cancer. *Cancer Letters*, **411**, 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.09.036>
- [14] Wang, X., Xu, Z., Ren, X., Chen, X., Wei, J., Lin, W., *et al.* (2019) Function of Low ADAR1 Expression in Lung Adenocarcinoma. *PLOS ONE*, **14**, e0222298. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222298>
- [15] Dasgupta, T. and Ladd, A.N. (2011) The Importance of CELF Control: Molecular and Biological Roles of the CUG-BP, Elav-Like Family of RNA-Binding Proteins. *WIREs RNA*, **3**, 104-121. <https://doi.org/10.1002/wrna.107>
- [16] Wang, Z., Li, B., Luo, Y., Lin, Q., Liu, S., Zhang, X., *et al.* (2018) Comprehensive Genomic Characterization of Rna-Binding Proteins across Human Cancers. *Cell Reports*, **22**, 286-298. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.035>
- [17] Subramaniam, D., Natarajan, G., Ramalingam, S., Ramachandran, I., May, R., Queimado, L., *et al.* (2008) Translation Inhibition during Cell Cycle Arrest and Apoptosis: Mcl-1 Is a Novel Target for RNA Binding Protein Cugbp2. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **294**, G1025-G1032. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00602.2007>
- [18] Yeung, Y.T., Fan, S., Lu, B., Yin, S., Yang, S., Nie, W., *et al.* (2019) CELF2 Suppresses Non-Small Cell Lung Carcinoma Growth by Inhibiting the PREX2-PTEN Interaction. *Carcinogenesis*, **41**, 377-389. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgz113>
- [19] Yang, Y., Cheng, Y., Mou, Y., Tang, X. and Mu, X. (2023) Natural Antisense Long Noncoding RNA HHIP-AS1 Suppresses Non-Small-Cell Lung Cancer Progression by Increasing HHIP Stability via Interaction with Celf2. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, **33**, 67-77. <https://doi.org/10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2022043174>
- [20] Zhang, Q. and Wang, Y. (2022) Mir-210-3p Targets CELF2 to Facilitate Progression of Lung Squamous Carcinoma through PI3K/AKT Pathway. *Medical Oncology*, **39**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01752-6>
- [21] Kondo, T., Furuta, T., Mitsunaga, K., Ebersole, T.A., Shichiri, M., Wu, J., *et al.* (1999) Genomic Organization and Expression Analysis of the Mouse *qkl* Locus. *Mamm Genome*, **10**, 662-669.
- [22] Zong, F., Fu, X., Wei, W., Luo, Y., Heiner, M., Cao, L., *et al.* (2014) The RNA-Binding Protein QKI Suppresses Cancer-

- Associated Aberrant Splicing. *PLoS Genetics*, **10**, e1004289. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004289>
- [23] Pillman, K.A., Phillips, C.A., Roslan, S., Toubia, J., Dredge, B.K., Bert, A.G., *et al.* (2018) miR-200/375 Control Epithelial Plasticity-Associated Alternative Splicing by Repressing the RNA-Binding Protein Quaking. *The EMBO Journal*, **37**, e99016. <https://doi.org/10.15252/embj.201899016>
- [24] Wang, J., Fu, X., Fang, Z., Liu, H., Zong, F., Zhu, H., *et al.* (2020) QKI-5 Regulates the Alternative Splicing of Cytoskeletal Gene add3 in Lung Cancer. *Journal of Molecular Cell Biology*, **13**, 347-360. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa063>
- [25] Zhu, W., Yu, Y., Fang, K., Xiao, S., Ni, L., Yin, C., *et al.* (2022) miR-31/QKI-5 Axis Facilitates Cell Cycle Progression of Non-Small-Cell Lung Cancer Cells by Interacting and Regulating P21 and CDK4/6 Expressions. *Cancer Medicine*, **12**, 4590-4604. <https://doi.org/10.1002/cam4.5309>
- [26] 王胜洁. KLF6/QKI-5/TGF β R1 轴调控 TGF- β /SMAD 信号通路抑制肺腺癌 EMT、侵袭和转移的机制研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2021.
- [27] Lai, W.S., Carballo, E., Thorn, J.M., Kennington, E.A. and Blackshear, P.J. (2000) Interactions of CCCH Zinc Finger Proteins with mRNA. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 17827-17837. <https://doi.org/10.1074/jbc.m001696200>
- [28] Guo, J., Qu, H., Chen, Y. and Xia, J. (2017) The Role of RNA-Binding Protein Tristetraprolin in Cancer and Immunity. *Medical Oncology*, **34**, Article No. 196. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-1055-6>
- [29] Zhang, T., Qiu, L., Cao, J., Li, Q., Zhang, L., An, G., *et al.* (2023) ZFP36 Loss-Mediated BARX1 Stabilization Promotes Malignant Phenotypes by Transactivating Master Oncogenes in NSCLC. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 527. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06044-z>