

核内不均一核糖蛋白 A2B1 在乳腺癌发生发展中的研究进展

杨奕, 汪琴诗, 张平, 冯同保

(南京医科大学附属常州第二人民医院, 江苏 常州 213000)

摘要: hnRNP A2B1 是核内不均一核糖蛋白家族中的一种多功能 RNA 结合蛋白。近年来大量研究发现 hnRNP A2B1 在乳腺癌细胞与组织中异常表达, 且促进乳腺癌细胞增殖、迁移与侵袭, 提示其与乳腺癌发生发展的关系密不可分。以 hnRNP A2B1 为核心的研究为乳腺癌进展及相关分子机制提供了新的理论基础, hnRNP A2B1 的异常表达为乳腺癌临床早期诊断、疗效评估及转归预测等提供了新的分子标志物。

关键词: 核内不均一核糖蛋白; 乳腺癌; 侵袭; 转移

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)09-0716-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.09.B002

Research Progress on hnRNP A2B1 in Development of Breast Cancer

YANG Yi, WANG Qin-shi, ZHANG Ping, FENG Tong-bao

(The Affiliated Changzhou No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213000, China)

Abstract: hnRNP A2B1 is a multifunctional RNA binding protein and belongs to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein family. In recent years, studies reported that hnRNP A2B1 is over-expressed in breast cancer cells and tissues, promoting cell proliferation, migration and invasion. Researchers have revealed that hnRNP A2B1 is closely related to the occurrence and development of breast cancer, which provides new insights on the progression and molecular mechanisms of breast cancer, and suggests that hnRNP A2B1 might be used as a novel molecular marker for the early diagnosis, efficacy evaluation and prognosis prediction of breast cancer.

Subject words: heterogeneous nuclear ribonucleoprotein; breast cancer; invasion; metastasis

核内不均一核糖蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNP)是一类多功能的 RNA 结合蛋白家族,与 mRNA 的加工以及端粒的起源等细胞功能相关。hnRNP A2B1 是 hnRNP A/B 亚家族中与 pre-mRNAs 加工有关的分子。近年来大量研究表明 hnRNP A2B1 在肿瘤进展过程中通过调控有氧糖酵解^[1]、端粒维护^[2]、细胞代谢^[3]等过程,进一步影响肿瘤细胞的迁移与侵袭^[4-5]。hnRNP A2B1 还参与调节 mRNA 的剪切^[4-6]、转录^[7]和加工过程^[8]。hnRNP A2B1 在多种肿瘤中呈现异常表达,如肺癌、乳腺癌、胰腺癌和前列腺癌等^[9]。研究发现敲低 hnRNP A2B1 降低人体内细胞原位瘤形成的可能性,而具体作用及机

制尚未完全明确^[10]。本文重点关注 hnRNP A2B1 的异常表达在乳腺癌发生发展中的作用。

1 hnRNP A2B1 简介

hnRNP A2B1 是核内不均一核糖蛋白家族中重要的成员,包括 hnRNP A2 和 hnRNP B1 是两个结构同源蛋白,广泛存在于人体各组织之中。人类 hnRNP A2B1 基因以单拷贝形式存在,含 12 个外显子,其中包括一个对 hnRNP B1 特异的小外显子。近年来研究表明 hnRNP A2B1 与 pre-mRNAs 加工相关^[11],能够与 RNA 特定核酸序列差异性结合,并影响转录。

目前关于 hnRNP A2B1 功能与机制的研究聚焦在肿瘤发生发展、微环境重塑、干细胞和抗癌药物敏感性中发挥作用^[12]。研究发现, hnRNP A2B1 参与

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK20191156);国家自然科学基金(31601156)

通信作者: 冯同保, E-mail: fengtongbao@hotmail.com

收稿日期: 2022-01-05; **修回日期:** 2022-04-25

mRNA 亚细胞翻译,维持细胞的稳定状态,调节翻译过程,并且特异性选择剪接位点^[13];hnRNP A2B1 参与端粒维持和 DNA 修复,从而调控肿瘤和神经退行性疾病的发展^[14];hnRNP A2B1 调节癌细胞内代谢,如有氧酵解与乳酸的产生^[3]。hnRNP A2B1 是一种已知的选择性剪接调节剂,在许多类型的浸润性肿瘤中上调,通过调控肿瘤蛋白 p53 诱导核蛋白 2 (tumor protein p53-inducible nuclear protein 2, TP53INP2) 的选择性剪接以控制侵袭性细胞迁移^[5,15]。hnRNP A2B1 可通过与 DNA 结合因子的相互作用,沉默 hnRNP A2B1 以及 DNA 结合因子防止转录激活合并逆转线粒体 DNA 耗尽的 C2C12 细胞侵袭性的产生^[16]。

2 hnRNP A2B1 在乳腺癌发生发展中的作用

2.1 hnRNP A2B1 在乳腺癌细胞功能中的作用

近期有研究证明 hnRNP A2B1 在促进乳腺癌细胞增殖的过程中发挥了重要作用。胡滢^[17]通过沉默乳腺癌细胞中 hnRNP A2B1 的表达水平验证 hnRNP A2B1 表达在乳腺癌细胞周期、增殖和凋亡中的作用。乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 中细胞周期 G₁/S 期的进程减缓,停滞于 S 期;癌细胞凋亡率增加,肿瘤增殖受到明显抑制^[18]。Singh 等^[19]证明 hnRNP A2B1 在乳腺癌细胞中干扰促凋亡蛋白 Bcl-x 的 pre-mRNA 与 Bcl-xS 基因促进因子 Sam68 (Src-associated during mitosis, 68 kDa) 的结合,导致促凋亡蛋白 Bcl-xS 表达的减少,抑制细胞凋亡。Gao 等^[18]发现 hnRNP A2B1 在乳腺癌细胞中沉默表达,导致细胞自噬标志物 LC3 II 表达减少,而选择性自噬接头蛋白 P62/sequestosome-1 (SQSTM1) 表达增加,敲除 hnRNP A2B1 抑制乳腺癌细胞自噬。研究结果表明 hnRNP A2B1 在乳腺癌细胞中通过调控细胞周期、增殖、凋亡、自噬等促进肿瘤发生与进展。

2.2 hnRNP A2B1 在乳腺癌肿瘤血管生成中的作用

肿瘤血管形成与肿瘤细胞生长之间存在着互为促进的关系。Gao 等^[18]通过敲除乳腺癌细胞中 hnRNP A2B1 表达,细胞中肿瘤缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 表达升高,血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 表达降低,表明敲低 hnRNP A2B1 通过减少肿瘤血

管生成来抑制体内肿瘤生长。

2.3 hnRNP A2B1 在乳腺癌侵袭和转移中的作用

hnRNP A2B1 通过参与多种信号通路促进乳腺癌细胞的侵袭与迁移。目前研究表明,上游调控因子包括 miR-204、乳腺癌 1 号基因 (breast cancer type 1 susceptibility, BRCA1), 下游包括 ERK1/2 或 STAT3、E-cadherin (E-钙黏蛋白) 等途径。张丽萍等^[20]证实 miR-204 在乳腺癌组织中表达下降,且其低表达与预后不良呈正相关。现已有研究证明 miRNA 参与调控细胞上皮-间质转化^[21],其异常表达可能参与多种人类恶性肿瘤的侵袭与转移。miR-204 在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中通过靶向调控 hnRNP A2B1 的表达抑制乳腺癌细胞侵袭和迁移。

BRCA1 是一种抑癌基因。Santarosa 等^[22]证实 BRCA1 缺陷细胞中 hnRNP A2B1 过表达,且 BRCA1 沉默的细胞中 hnRNP A2B1 蛋白水平升高;反之,在过表达 BRCA1 细胞中, hnRNP A2B1 表达水平下降。临床观察验证了 BRCA1 与 hnRNP A2B1 转录水平呈负相关, BRCA1 可以通过抑制 hnRNP A2B1 的表达来抑制乳腺癌转移。hnRNP A2B1 蛋白通过与 L-正亮氨酸 (L-norleucine) 相互作用,抑制 E-cadherin (E-钙黏蛋白) 的两种抑制剂 Twist1 和 Snail 的表达,从而促进 E-cadherin 表达,抑制乳腺癌转移^[23]。

研究发现 hnRNP A2B1 通过调控多种下游信号通路发挥其促进乳腺癌发展的作用。细胞外调节蛋白激酶 (extracellular-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 被激活后可以通过改变下游基因的转录与表达来调控细胞的增殖与分化。信号传导与转录激活因子蛋白家族 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 是一组可以被不同细胞因子受体激活的相关蛋白,在细胞因子-受体相互作用的过程中作为载体来保持信号在细胞内传递的内在特异性。研究表明 STAT3 和 ERK1/2 信号通路的异常激活在乳腺癌发生发展中起着重要作用^[23]。在敲低 hnRNP A2B1 表达的乳腺癌细胞,特别是 MCF-7/H1 和 MCF-231/H2 细胞中,磷酸化 STAT3 和 ERK1/2 表达明显降低,而总 STAT3 和 ERK1/2 水平在细胞中变化不明显。在分子水平上, hnRNP A2B1 基因敲除抑制 STAT3 和 ERK1/2 的表达。因此, hnRNP A2B1 通过 ERK1/2 或 STAT3 途径诱导乳腺癌细胞的致瘤潜能^[24]。Hu 等^[25]证明 hnRNP A2B1 与 STAT3 相互作用并促进 STAT3 的激活。

3 hnRNPA2B1 在乳腺癌诊疗中的作用

3.1 hnRNPA2B1 在乳腺癌患者早期诊断和生存期预测中的作用

hnRNPA2B1 在肺发育和癌变的关键阶段呈高表达,可作为肺癌早期诊断的生物学标志物^[26]。Zhou 等^[10]通过评估临床样本和培养细胞系中 hnRNPA2B1 表达状态与乳腺癌的潜在临床相关性,证实 hnRNPA2B1 异常表达是乳腺癌发生发展中的分子标志物。hnRNPA2B1 在原发浸润性乳腺癌中异常表达。

乳腺癌组织中 hnRNPA2B1 表达与患者生存期负相关。Ma 等^[27]分析山西省人民医院接受治疗的 50 例 II~III 期乳腺癌患者的乳腺癌组织和癌旁组织中 hnRNPA2B1 蛋白表达水平,结果显示, hnRNPA2B1 在乳腺癌细胞的细胞质与细胞核中均呈高表达,且 hnRNPA2B1 在乳腺癌组织中表达水平显著性高于邻近癌旁组织, hnRNPA2B1 高表达的乳腺癌患者总体生存期和疾病特异性生存期较短。

3.2 hnRNPA2B1 在乳腺癌临床治疗中的作用

近年来 hnRNPA2B1 已被证明在乳腺癌细胞产生耐药性中发挥重要作用。hnRNPA2B1 可以与脑细胞质 RNA1 (brain cytoplasmic RNA 1, BCYRN1) 相互作用,降低乳腺癌细胞对化疗药物的敏感性^[19]。过表达 hnRNPA2B1 可降低乳腺癌细胞对他莫昔芬和氟维司群的敏感性^[28];在对他莫昔芬和氟维司群有抗性的乳腺癌细胞中, hnRNPA2B1 表达上调,且敲除 hnRNPA2B1 可恢复细胞对他莫昔芬和氟维司群的敏感性。同时, hnRNPA2B1 赋予细胞内分泌抵抗特性,包括激活蛋白激酶、丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 以及增加癌症干细胞数量^[29]。hnRNPA2B1 通过激活丝氨酸/苏氨酸激酶生长因子信号通路来激活乳腺癌细胞的获得性内分泌抗性。hnRNPA2B1 可以通过介导 lncRNA AGAP2-AS1 (AGAP2 antisense RNA 1) 促进 HER2 阳性的乳腺癌细胞对曲妥珠单抗产生耐药性^[30]。

4 结 语

随着对乳腺癌分子机制的不断深入研究, hnRNPA2B1 在乳腺癌发生发展中的调控机制逐渐明确,过表达 hnRNPA2B1 在促进乳腺癌细胞增殖、侵

袭、迁移和血管生成中起到重要作用。hnRNPA2B1 与 miR-204、BRCA1、Bcl-xS、STAT3、ERK1/2 等因子的相互作用是乳腺癌发生发展可能的机制, hnRNPA2B1 是乳腺癌早期诊断、生存期预测和治疗的潜在靶点。hnRNPA2B1 在乳腺癌耐药性和影响预后中发挥重要作用,以 hnRNPA2B1 为切入点的研究为乳腺癌发生发展的具体机制提供了新思路,也为开辟乳腺癌新型靶向分子治疗提供新的依据。但仍存在许多需要进一步研究的内容。研究发现 hnRNPA2B1 表达与乳腺癌转移呈负相关。hnRNPA2B1 可能通过结合并降低肌动蛋白结合蛋白 2 (profilin 2, PFN2) 的稳定性在体外和体内抑制三阴性乳腺癌细胞转移^[31]。hnRNPA2B1 在乳腺癌细胞中通过调控细胞周期、增殖与凋亡的具体分子机制深入阐明,构建小分子抑制剂干扰 hnRNPA2B1 的靶向治疗,将为乳腺癌临床精准诊疗、预后提供新的策略。

参考文献:

- [1] Yang H, Zhu R, Zhao X, et al. Sirtuin-mediated deacetylation of hnRNPA1 suppresses glycolysis and growth in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(25): 4915-4931.
- [2] El-Mazny A, Sayed M, Sharaf S. Human telomerase reverse transcriptase messenger RNA (TERT mRNA) as a tumour marker for early detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2014, 15(2): 68-71.
- [3] Clower CV, Chatterjee D, Wang Z, et al. The alternative splicing repressors hnRNPA1/A2 and PTB influence pyruvate kinase isoform expression and cell metabolism[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(5): 1894-1899.
- [4] Yan-Sanders Y, Hammons GJ, Lyn-Cook BD. Increased expression of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 (hnRNP) in pancreatic tissue from smokers and pancreatic tumor cells[J]. *Cancer Lett*, 2002, 183(2): 215-220.
- [5] Moran-Jones K, Grindlay J, Jones M, et al. hnRNP A2 regulates alternative mRNA splicing of TP53INP2 to control invasive cell migration[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24): 9219-9227.
- [6] Chen M, Zhang J, Manley JL. Turning on a fuel switch of cancer: hnRNP proteins regulate alternative splicing of pyruvate kinase mRNA[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(22): 8977-8980.
- [7] Lemieux B, Blanchette M, Monette A, et al. A function for the hnRNP A1/A2 proteins in transcription elongation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e126654.
- [8] Han SP, Tang YH, Smith R. Functional diversity of the

- hnRNPs: past, present and perspectives[J]. *Biochem J*, 2010, 430(3):379–392.
- [9] 刘雅雯, 张允历, 徐岷. hnRNP A2/B1 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(12):23–26.
- Liu YW, Zhang YL, Xu M. Research progress of hnRNP-A2/B1 in malignant tumor[J]. *China Medical Herald*, 2019, 16(12):23–26.
- [10] Zhou J, Allred DC, Avis I, et al. Differential expression of the early lung cancer detection marker, heterogeneous nuclear ribonucleoprotein-A2/B1(hnRNP-A2/B1) in normal breast and neoplastic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2001, 66(3):217–224.
- [11] Ding Z, Bae YH, Roy P. Molecular insights on context-specific role of profilin-1 in cell migration[J]. *Cell Adh Migr*, 2012, 6(5):442–449.
- [12] Li R, Yin YH, Ji XL, et al. Pan-cancer prognostic, immunity, stemness, and anticancer drug sensitivity characterization of N6-methyladenosine RNA modification regulators in human cancers[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:644620.
- [13] Dreyfuss G, Kim VN, Kataoka N. Messenger-RNA-binding proteins and the messages they carry[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(3):195–205.
- [14] Liu Y, Shi SL. The roles of hnRNP A2/B1 in RNA biology and disease[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2021, 12(2):e1612.
- [15] Pan H, Luo C, Li R, et al. Cyclophilin A is required for CXCR4-mediated nuclear export of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2, activation and nuclear translocation of ERK1/2, and chemotactic cell migration[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(1):623–637.
- [16] Guha M, Pan H, Fang JK, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2 is a common transcriptional coactivator in the nuclear transcription response to mitochondrial respiratory stress[J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(18):4107–4119.
- [17] 胡滢. hnRNP A2/B1 基因抑制对乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞周期、增殖和凋亡的影响[D]. 重庆:重庆医科大学, 2012.
- Hu Y. Inhibition of hnRNP A2/B1 gene expression by RNA interference affected the proliferation, cell cycle and apoptosis in breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231 [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2012.
- [18] Gao LB, Zhu XL, Shi JX, et al. hnRNP A2/B1 promotes the proliferation of breast cancer MCF-7 cells via the STAT3 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(3–4):472–484.
- [19] Singh R, Gupta SC, Peng WX, et al. Regulation of alternative splicing of Bcl-x by BC200 contributes to breast cancer pathogenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6):e2262.
- [20] 张丽萍, 白俊, 胡雅琼, 等. MiR-204 通过靶向调控 HNRNP A2/B1 抑制乳腺癌的侵袭和转移[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(6):869–875.
- Zhang LP, Bai J, Hu YQ, et al. MiR-204 inhibits invasion and metastasis of breast cancer cells by targeted regulation of HNRNP A2/B1[J]. *Journal of Southern Medical University* 2020, 40(6):869–875.
- [21] 张国新, 徐新伟, 孟斌, 等. miR-186-5p 通过靶向调控 PTTG1 抑制肺腺癌细胞的上皮-间质转化[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33(4):380–385.
- Zhang GX, XU XW, Meng B, et al. miR-186-5p inhibits epithelial mesenchymal transition in lung adenocarcinoma cells through modulating PTTG1[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 33(4):380–385.
- [22] Santarosa M, Del CL, Viel A, et al. BRCA1 modulates the expression of hnRNP A2/B1 and KHSRP[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(23):4666–4673.
- [23] He T, Jin M, Xu C, et al. The homeostasis-maintaining metabolites from bacterial stress response to bacteriophage infection suppress tumor metastasis[J]. *Oncogene*, 2018, 37(43):5766–5779.
- [24] Lv J, Yu W, Zhang Y, et al. LNK promotes the growth and metastasis of triple negative breast cancer via activating JAK/STAT3 and ERK1/2 pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(6):124.
- [25] Hu Y, Sun Z, Deng J, et al. Splicing factor hnRNP A2/B1 contributes to tumorigenic potential of breast cancer cells through STAT3 and ERK1/2 signaling pathway[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(3):1393395346.
- [26] Dai L, Li J, Tsay JJ, et al. Identification of autoantibodies to ECH1 and HNRNP A2/B1 as potential biomarkers in the early detection of lung cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(5):e1310359.
- [27] Ma Y, Yang L, Li R. HNRNP A2/B1 is a novel prognostic biomarker for breast cancer patients[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2020, 24(11):701–707.
- [28] Klinge CM, Piell KM, Tooley CS, et al. HNRNP A2/B1 is upregulated in endocrine-resistant LCC9 breast cancer cells and alters the miRNA transcriptome when overexpressed in MCF-7 cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):9430.
- [29] Petri BJ, Piell KM, South WG, et al. HNRNP A2/B1 regulates tamoxifen- and fulvestrant-sensitivity and hallmarks of endocrine resistance in breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2021, 518(7):152–168.
- [30] Zheng Z, Chen M, Xing P, et al. Increased expression of exosomal AGAP2-AS1 (AGAP2 Antisense RNA 1) in breast cancer cells inhibits trastuzumab-induced cell cytotoxicity[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:2211–2220.
- [31] Liu Y, Li H, Liu F, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 is a negative regulator of human breast cancer metastasis by maintaining the balance of multiple genes and pathways[J]. *EBioMedicine*, 2020, 51(11):102583.