

## RNA 结合蛋白在甲状腺癌发病机制中作用的研究进展

周美岑\*, 兰玲, 邓微

(北京大学第四临床医学院 北京积水潭医院 内分泌科, 北京 100035)

**摘要:** RNA 结合蛋白(RBP)在甲状腺癌的发病进程中发挥重要作用,其可在转录后水平或翻译水平上调节肿瘤相关基因 mRNA 的转录、核输出、选择性剪切及翻译等细胞内活动,进而调控甲状腺癌细胞的增殖、凋亡和迁移等,发挥促进或抑制肿瘤发生的作用。临床上一系列 RBP 分子与甲状腺癌患者的分型和预后呈显著相关性,具有指导甲状腺癌分型以及预测其治疗预后的作用。

**关键词:** RNA 结合蛋白;甲状腺癌;肿瘤生长

中图分类号:R737.9 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2022.08.1306

### Advances of research on the function of RNA binding proteins in the pathogenesis of thyroid carcinoma

ZHOU Mei-cen\*, LAN Ling, DENG Wei

(1. Department of Endocrinology, Beijing Jishuitan Hospital, the Fourth Clinical College of Peking University, Beijing 100035, China)

**Abstract:** RNA-binding protein (RBP) plays an important role in the pathogenesis of thyroid cancer. It can regulate the intracellular activities such as transcription, nuclear output, alternative splicing and translation of mRNA from tumor-related genes at the post-transcriptional or translation levels, and then regulate the proliferation, apoptosis and migration of thyroid cancer, thereby promoting or inhibiting the occurrence of tumors. Clinically, a series of RBP molecules are significantly correlated with the classification and prognosis of patients with thyroid cancer and may support the oncological classification, evaluation and prediction of prognosis of thyroid cancer.

**Key words:** RNA-binding protein; thyroid carcinoma; tumor growth

RNA 结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)参与转录后的调节过程,可直接或间接与顺式作用元件结合并促进 mRNA 脱腺苷及降解,参与调节 mRNA 的稳定,而 mRNA 稳定性改变可导致参与炎症反应和肿瘤的基因表达增加,引起肿瘤发生<sup>[1-2]</sup>。RNA 结合蛋白与多种肿瘤关系密切,包括甲状腺癌、乳腺癌、黑色素瘤、淋巴细胞性白血病、及胃肠道肿瘤等<sup>[2-3]</sup>,其中甲状腺癌是内分泌系统中最常见

的恶性肿瘤<sup>[4]</sup>。近年,全球甲状腺癌发病率逐年上升,且趋向年轻化<sup>[4]</sup>。新的一系列研究显示,RBP 在甲状腺癌的发病进程中发挥重要作用。它们可在转录后水平或翻译水平上调节肿瘤相关基因 mRNA 的转录、核输出、选择性剪切及翻译等细胞内活动,进而调控甲状腺癌细胞的增殖、凋亡和迁移等,发挥抑制或促进肿瘤发生的作用<sup>[5-7]</sup>。更重要的是,临床上一系列 RBP 分子与甲状腺癌患者的分型和预

收稿日期:2021-01-04 修回日期:2021-07-19

基金项目:北京积水潭医院院内青年基金(QN-201921);北京积水潭医院自然科学基金培育计划(ZR-2021115)

\* 通信作者(corresponding author):zhoumeicen@126.com

后呈显著相关性,具有指导甲状腺癌分型以及预后的潜能<sup>[6-8]</sup>。在此综述中,将根据 RBP 在甲状腺癌发病机制及诊治中的作用,重点对目前研究热点的以下 6 种 RBP 进行探讨。

## 1 促进甲状腺癌的 RNA 结合蛋白

### 1.1 人类抗原 R (Hu-antigen R, HuR)

人类抗原 R (HuR) 是研究得最多的 RBP,是果蝇胚胎致死性视力异常 (embryonic lethal, abnormal vision, ELAV) 蛋白的哺乳动物同系物成员,其与 ARE mRNA (the adenine uridine-rich elements) 结合,引起目标 mRNA 稳定性改变,参与调控 RNA 稳定性、定位、翻译及肿瘤发生<sup>[9-12]</sup>。

HuR 在甲状腺癌中存在过表达,其通过与 mRNA 编码蛋白结合,改变 mRNA 稳定性及其翻译、表达,影响甲状腺癌细胞的形成、增殖、分化及侵袭<sup>[10]</sup>。在恶性程度较高的未分化甲状腺癌 (anaplastic thyroid carcinoma, ATC) 中,通过 RNA 干扰使 HuR 表达沉默,可减少肿瘤细胞存活时间并阻止肿瘤细胞侵袭<sup>[11]</sup>; HuR 的一种香豆素类抑制剂 CMLD-2 (coumarin-derived molecule 2, CMLD-2) 与 HuR 蛋白结合,干扰其与目标 RNA-微管相关蛋白-有丝分裂滞缺陷蛋白 2 (mitotic arrest deficient protein 2, MAD2) 相互作用,诱导 MAD2 表达下调,从而缩短甲状腺癌细胞的生存时间,促进其凋亡。同时,动物实验表明,使用 CMLD-2 治疗可减弱未分化甲状腺癌细胞的迁移和聚集能力,减弱肿瘤细胞侵袭性<sup>[11]</sup>。另一种 HuR 抑制剂,组蛋白去乙酰化酶抑制剂亚氨基异羟肟酸则可通过减少 NF- $\kappa$ B 的活性形式,调控 HuR 表达,从而使 ATC 细胞寿命缩短<sup>[12]</sup>。以上研究均提示,通过应用 HuR 的 RNA 干扰技术或使用 HuR 抑制剂,降低 HuR 在甲状腺细胞中的表达,可有效抑制 ATC 细胞的生存和侵袭,强调了以 HuR 为靶点治疗甲状腺癌尤其是未分化甲状腺癌的重要性,提示针对 HuR 的研究有望为治疗甲状腺癌提供新突破。

### 1.2 富含 A+U 的 RNA 结合因子 1 (A+U rich RNA-binding factor 1, AUF1)

AUF1 是一种 ARE 结合蛋白,调控增殖相关基因 (包括原癌基因、生长因子、细胞因子及细胞周期调控基因) 的 mRNA 稳定性,主要发挥去稳定性作

用,参与细胞凋亡及肿瘤发生<sup>[12]</sup>。AUF1 参与甲状腺癌形成。研究表明,甲状腺癌组织细胞质中 AUF1 表达量增加;其与 ARE mRNA 结合,可促进甲状腺癌分化,影响细胞周期<sup>[12]</sup>。在甲状腺滤泡癌细胞系 FTC-133 中,选择性敲除 AUF1 可诱导细胞周期抑制基因并减少细胞周期启动子的表达,导致甲状腺癌细胞的增殖抑制。同时,AUF1 与 HuR 同为 ARE 结合蛋白,两者关联密切。在 AUF1 缺失的细胞中,HuR 表达相应降低。两者共同调控 mRNA 稳定性,并与编码细胞分化相关蛋白相互作用,调控甲状腺癌细胞增殖<sup>[11]</sup>。因此,在临床甲状腺组织样本中,AUF1 联合 HuR 的免疫分析可提高通过甲状腺细针穿刺技术获取少量甲状腺组织进行甲状腺癌检测的检出率,有望为甲状腺癌提供更准确、快速的诊断方法<sup>[12]</sup>;在治疗方面,视黄酸与处理甲状腺滤泡癌细胞可下调 AUF1 及 HuR,起到抑制肿瘤细胞增殖的作用<sup>[16]</sup>,为未来甲状腺癌的治疗提供新思路。

### 1.3 端粒酶反转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT)

端粒酶是一种核糖核酸聚合酶,合成端粒末端 TTAGGG 的重复核苷酸序列。近 90% 癌存在端粒酶活性增加。端粒酶活性增强可打破端粒缩短的细胞调节机制,促使细胞异常增殖及恶变<sup>[13]</sup>。TERT 是端粒酶中的重要催化成分,是端粒酶激活的限速酶,在许多人类肿瘤中,TERT 基因表达上调,与端粒酶活性成正比,促进肿瘤细胞异常增殖,参与肿瘤发生<sup>[13-14]</sup>。

基于人类甲状腺癌的大样本队列研究表明,TERT 基因启动子区突变可作为甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 诊断的重要标志物<sup>[13]</sup>。TERT 基因启动子区的 2 个启动子区热点突变 C228T 和 C250T 均与甲状腺乳头状癌较差的 5 年生存率和远处转移显著相关。同时,TERT 蛋白过表达与 PTC 较差的预后指标 (如老龄、甲状腺外扩展、IV 期肿瘤) 呈显著相关<sup>[15-16]</sup>。相应的功能分析表明,TERT 抑制剂可通过抑制 PTC 上皮细胞间质转换 (epithelial-mesenchymal transition, EMT),减少 PTC 细胞增殖、侵袭、转移及血管发生。而在 PTC 中 TERT 表达下调有抗肿瘤生长及抑制其转移的作用<sup>[17]</sup>。另外,TERT 启动子区 DNA 甲基化及 rs2736100 多态性与甲状腺癌术后复发有关;术后复

发者 DNA 甲基化水平显著升高,且 TERT rs2736100 GG 基因型可增加甲状腺癌术后复发风险<sup>[18]</sup>。可见,TERT 对预测甲状腺癌预后具有重要意义,有望成为评估甲状腺癌预后的重要标志物。

## 2 抑制甲状腺癌的 RNA 结合蛋白

### 2.1 LARP7 (La ribonucleoprotein domain family member 7)

RNA 结合蛋白-LARP7 是 La 核糖核蛋白结构域家族成员之一,是肿瘤生长的潜在抑制因子<sup>[19]</sup>。目前,临床对于甲状腺癌常规的治疗为手术治疗及碘治疗<sup>[31]</sup>,但不同的患者对于手术及放射性碘的治疗效果存在差异<sup>[20]</sup>。在 PTC 患者组织中,LARP7 表达水平显著下调;在体外,LARP7 过表达可抑制 PTC 分化,其通过抑制 SHH(sonic hedgehog)信号通路,增加钠/碘转运体(NIS)表达,使 PTC 细胞对碘摄取增加,抑制肿瘤细胞增殖。通过使用人重组 SHH 可减少 LARP7 诱导的 NIS 表达,减少碘的摄取,抑制 PTC 增殖<sup>[20]</sup>。因此,在 PTC、LARP7 作为肿瘤抑制因子,其表达与肿瘤生长、分化及碘治疗效果关系密切,未来可能成为判断肿瘤预后的分子标志;而干预 LARP7 表达及其相关信号通路,有望为治疗 PTC 提供新方法。

### 2.2 PCBP1[poly r(C) binding protein 1]

聚 r(C)结合蛋白(PCBP) 1 又称不均一核糖核蛋白 E1(heterogeneous ribonucleoprotein E1, hnRNP E1),在肿瘤组织中通过负向调控促转移蛋白的翻译,起抑制肿瘤生长作用<sup>[21]</sup>。在甲状腺癌中,PCBP1 即作为肿瘤抑制因子发挥作用。但 PCBP1 mRNA 的表达量与其蛋白量并不成正相关。基于甲状腺癌患者的队列研究表明,高表达 PCBP1 mRNA 的甲状腺癌患者其翻译活性增加,但翻译后其蛋白表达被蛋白酶体机制降解,因而 PCBP1 蛋白量反而减少<sup>[21]</sup>。其具体的蛋白酶体降解机制为泛素连接酶(ubiquitin conjugation factor E4 A, UBE4A)参与 PCBP1 降解。

在甲状腺癌患者体内,UBE4A 表达可模拟 PCBP1 mRNA 表达,并参与其蛋白降解,其表达量与 PCBP1 蛋白表达呈负相关,而敲除 UBE4A 则可稳定 PCBP1,抑制甲状腺癌细胞增殖<sup>[22-23]</sup>。

### 2.3 SMAD3(SMAD family member 3 gene)

SMAD3 作为 TGF- $\beta$  通路的关键信号分子,其与 DNA 结合协同因子相互作用,从而活化或抑制靶基因的转录,其缺失或错义突变可直接减弱 TGF- $\beta$  诱导的转录活性,诱导细胞凋亡及抑制肿瘤生长,与甲状腺乳头状癌易感性密切相关<sup>[24]</sup>。SMAD3 调控来自甲状腺乳头状癌细胞的 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 1,通过旁分泌的方式可影响基质成纤维细胞的活性,调节肿瘤细胞增殖<sup>[25]</sup>。在人类甲状腺组织中,SMAD3 呈高表达,其多态性位点(rs2289261、rs56062135、rs17293632、rs4562997)通过 SMAD3 内含子中的增强子作用,调控 SMAD3 转录<sup>[25]</sup>。在甲状腺癌细胞系中,SMAD3 通过与 SPRY4 上游区的 SMAD 结合位点相结合,调节 SPRY4 以及 SPRY4 的内含子 lncRNA SPRY4-IT1,参与抑制甲状腺癌细胞转移、凋亡、分化<sup>[24-25]</sup>。

## 3 问题与展望

RNA 结合蛋白通过调节其靶基因,对甲状腺癌细胞起促进或抑制作用,参与不同类型甲状腺癌分化、增殖和转移各个阶段,提示 RNA 结合蛋白可作为新型分子标志物对甲状腺癌生长、转移、复发及预后进行预测,并为甲状腺癌提供新的治疗方法。目前的研究表明,RNA 结合蛋白对甲状腺癌细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移具有重要调控作用,对其靶基因的鉴定及其所参与的信号传导通路的深入研究,将有助于开发以 RNA 结合蛋白为基础的新型治疗药物用于甲状腺癌的治疗。RNA 结合蛋白作为一类新的基因调控因子,将在甲状腺癌的预防、预测及个体化治疗中发挥重要作用,具有广阔的应用前景。

## 参考文献:

[1] Castello A, Fischer B, Eichelbaum K, et al. Insights into RNA biology from an atlas of mammalian mRNA-binding

proteins[J]. Cell, 2012,49:1393-1406.

[2] Jonas K, Calin GA, Pichler M. RNA-binding proteins as

- important regulators of long non-coding RNAs in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 2969. doi: 10.3390/ijms21082969.
- [3] Wu M, Tong CWS, Yan W, *et al.* The RNA binding protein HuR: a promising drug target for anticancer therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2019, 19: 382-399.
- [4] Du LB, Li RH, Ge MH, *et al.* Incidence and mortality of thyroid cancer in China, 2008—2012 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31: 144-151.
- [5] Allegri L, Mio C, Russo D, *et al.* Effects of HuR down-regulation on anaplastic thyroid cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15: 575-579.
- [6] Wang Y, He H, Liyanaratchi S, *et al.* The role of SMAD3 in the genetic predisposition to papillary thyroid carcinoma [J]. *Genet Med*, 2018, 20: 927-935.
- [7] Zhang MP, Zhang WS, Tan J, *et al.* Poly (rC) binding protein (PCBP) 1 expression is regulated by the E3 ligase UBE4A in thyroid carcinoma [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37. doi: 10.1042/BSR20170114.
- [8] Giaginis C, Alexandrou P, Delladetsima I, *et al.* Clinical Significance of Hu-Antigen Receptor (HuR) and Cyclooxygenase-2 (COX-2) Expression in Human Malignant and Benign Thyroid Lesions [J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22: 189-196.
- [9] Allegri L, Baldan F, Roy S. The HuR CMLD-2 inhibitor exhibits antitumor effects via MAD2 downregulation in thyroid cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 7374. doi: 10.1038/s41598-019-43894-0.
- [10] Allegri L, Mio C, Russo D, *et al.* Effects of HuR down-regulation on anaplastic thyroid cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15: 575-579.
- [11] Trojanowicz B, Brodauf L, Sekulla C, *et al.* The role of AUF1 in thyroid carcinoma progression [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16: 857-871.
- [12] Trojanowicz B, Sekulla C, Dralle H, *et al.* Expression of ARE-binding proteins AUF1 and HuR in follicular adenoma and carcinoma of thyroid gland [J]. *Neoplasma*, 2016; 63: 371-377.
- [13] Donati B, Ciarrocchi A. Telomerase and telomeres biology in thyroid cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2887. doi: 10.3390/ijms20122887.
- [14] Yuan XT, Catharina L, Xu DW. Mechanisms underlying the activation of TERT transcription and telomerase activity in human cancer: old actors and new players [J]. *Oncogene*, 2019, 38: 6172-6183.
- [15] Colebatch JA, Dobrovic A, Cooper AW. TERT gene: its function and dysregulation in cancer [J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72: 281-284.
- [16] Jin AQ, Xu JH, Wang Y. The role of TERT promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97: e11548. doi: 10.1097/MD.00000000000011548.
- [17] Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN, *et al.* Spectrum of TERT promoter mutations and mechanisms of activation in thyroid cancer [J]. *Cancer*, 2019, 8: 5831-5839.
- [18] Chung JH. BRAF and TERT promoter mutations: clinical application in thyroid cancer [J]. *Endocr J*, 2020, 67: 577-584.
- [19] Chara C, Sarah B. The La-related proteins, a family with connections to cancer [J]. *Biomolecules*, 2015, 5: 2701-2722.
- [20] Sui XM, Sui YN, Wang YH. LARP7 in papillary thyroid carcinoma induces NIS expression through suppression of the SHH signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 7521-7528.
- [21] Zhang XT, Di CX, Chen YH, *et al.* Multilevel regulation and molecular mechanism of poly (rC)-binding protein 1 in cancer [J]. *FASEB J*, 2020. doi: 10.1096/fj.202000911R.
- [22] Guo J, Jia R. Splicing factor poly(rC)-binding protein 1 is a novel and distinctive tumor suppressor [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234: 33-41.
- [23] Zhang X, Di C, Chen Y, *et al.* Multilevel regulation and molecular mechanism of poly (rC)-binding protein 1 in cancer [J]. *FASEB J*, 2020, 34: 15647-15658.
- [24] Wang YQ, He HL, Liyanaratchi S, *et al.* The role of SMAD3 in the genetic predisposition to papillary thyroid carcinoma [J]. *Genet Med*, 2018, 20: 927-935.
- [25] Gulius J, Gudmar T, Kjons S, *et al.* A genome-wide association study yields five novel thyroid cancer risk loci [J]. *Nat Commun*, 2017, 14, 8: 14517. doi: 10.1038/ncomms14517.