

HuR 与非小细胞肺癌*

王梦雅 综述 王丽芳[△] 审校

(济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌病理类型,由于早期临床症状不典型,多数患者确诊时已为中晚期。人类抗原 R(Hu-antigen R, HuR)是目前研究最广泛的一种 RNA 结合蛋白(RNA binding proteins, RBPs),在多种肿瘤的胞浆中高表达,并参与调节肿瘤相关基因转录后表达。本文就 HuR 在非小细胞肺癌中的相关研究进展做一综述。

关键词 HuR; RNA 结合蛋白; 非小细胞肺癌; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 文献标识码: B 文章编号: 1000-9760(2022)04-123-04

HuR in non-small cell lung cancer

WANG Mengya, WANG Lifang[△]

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Non-small cell lung cancer(NSCLC) is the most common pathological type of lung cancer. As there are not typical clinical symptoms in the early stage, it is already in the middle or advanced stage when diagnosed. Hu-antigen R(HuR) is one of the most widely studied RNA binding proteins(RBPs) with highly cytoplasmic expression, participating in the regulation of post-transcriptional expression of tumor-related genes. This paper will review the research progress of HuR in non-small cell lung cancer.

Keywords: HuR; RNA-binding proteins; Non-small cell lung cancer; Targeted therapy

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,85%的患者为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),由于临床症状不典型,多数患者确诊时已为中晚期,5年生存率不足15%,严重威胁人类健康^[1]。近年来,随着靶向治疗的发展,NSCLC患者2年生存率可达到40%,降低了肺癌的死亡率^[2]。因此,寻找NSCLC敏感分子标记物对于NSCLC患者的预后评估和治疗具有重要意义。人类抗原R(Hu-antigen R, HuR)是一种在人体中普遍表达的转录后调节因子,与多种mRNA结合而发挥不同生物学功能^[3]。HuR在肿瘤发生发展中具有促进作用,此外体外靶向治疗中具有抗肿瘤活性,因此深入探索HuR与NSCLC的关系有

望为NSCLC患者的治疗提供新方向。

1 HuR

HuR属于胚胎致死性异常视觉基因(embryonic lethal abnormal visual, ELAV)家族的编码蛋白,通过与靶mRNA结合而提高其稳定性和翻译,是重要的肿瘤调节因子^[4]。在结构上, HuR主要由3个RNA识别基序(RNA recognition motif, RRM),即RRM1、RRM2及RRM3构成,其中RRM1和RRM2可以高亲和力结合靶mRNA富含AU元件(AU-rich element, ARE)的3'非翻译区(3'-untranslated region, 3'UTR),提高mRNA稳定性,从而使mRNA胞核-胞浆转运过程中免受核酸酶降解,促进基因转录后表达^[5]。

HuR在炎症、动脉粥样硬化、肠道粘膜破坏及肿瘤等刺激下表达增加,其中胞浆HuR在肿瘤组

* [基金项目] 济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金(JYHL2018FMS14)

△ [通信作者] 王丽芳, E-mail: lifangwangvip@126.com

组织中表达增加会促进肿瘤增殖、侵袭、转移、淋巴管和新生血管的形成等,在结肠癌、肺癌、前列腺癌、乳腺癌、胃癌等肿瘤中,胞浆 HuR 表达与肿瘤的恶性行为及预后相关,是肿瘤重要的治疗靶点^[6-9]。

2 NSCLC 中 HuR 的表达与临床意义

NSCLC 胞浆 HuR 过表达,并且与肿瘤淋巴结转移、TNM 分期以及预后有关,但其表达水平与肿瘤组织学类型无关^[10]。胞浆 HuR 过表达促进 NSCLC 的发展,提示 HuR 在 NSCLC 患者预后评估及靶向治疗的应用潜能。

3 NSCLC 中 HuR 的生物学行为

3.1 淋巴管形成与淋巴结转移

新生血管、淋巴管形成是肿瘤生长和侵袭的关键步骤,其中血管内皮生长因子-C(VEGF-C)作为公认的淋巴管生成因子,VEGF-C mRNA 3'UTR 通过结合 HuR 而提高自身稳定性及蛋白表达,从而参与肿瘤淋巴管形成及淋巴结转移^[11]。Wang 等^[10]发现 NSCLC 胞浆中 HuR 与肿瘤高 LVD 或 MVD 相关,其中 siHuR 处理的肺癌细胞 VEGF-C 表达水平显著降低,提示 HuR 通过调节 VEGF-C 的表达影响肿瘤淋巴结转移,可作为肿瘤淋巴结转移的预测因子。

3.2 增殖与抑制凋亡

正常情况下,甲状旁腺激素相关肽(PTHrP)参与人体细胞内外钙的转运、骨骼生长及修复,然而在肿瘤组织如乳腺癌中具有促转移的作用,包括常见的骨转移^[12]。在肺腺癌细胞系中特异性 siRNA-HuR 可降低 PTHrP mRNA 以及相关分泌蛋白,抑制细胞生长并诱导细胞凋亡,提示肺腺癌中 HuR 上调 PTHrP 表达,HuR 表达降低可抑制 PTHrP 相关的生物学行为^[13]。

3.3 侵袭与转移

细胞周期蛋白依赖性激酶 3(CDK3)是 CDK 家族的一员,在正常细胞周期中作用较小,然而在肿瘤细胞中具有促侵袭和迁移的作用。NSCLC 细胞 HuR 可促进肺癌干细胞特性的产生,而该过程是因为 HuR 结合 CDK3 mRNA,最终提高 CDK3 mRNA 的稳定性和表达,提示 CDK3 是 HuR 的靶基因,HuR 抑制剂可通过降低 CDK3 的表达发挥功能^[14]。细胞维甲酸结合蛋白(Crabp2)是一种小细胞溶质蛋白,具有促肿瘤侵袭和转移作用,与肿瘤

不良预后相关^[15]。在高转移性 NSCLC 细胞中 Crabp2 表达增加,抑制 HuR 可逆转 Crabp2 的侵袭、迁移、抗凋亡作用,因此可降低 NSCLC 细胞转移,降低肿瘤复发率,这为晚期 NSCLC 患者的治疗提供了一种新方向^[16]。

4 HuR 特异性抑制剂与 NSCLC

肺癌的发生是一个多阶段逐渐演变的过程,涉及一系列基因改变,目前已知的癌基因如 HER 家族、ALK 融合基因、RAS 基因家族、MDM2 基因等与肿瘤的发生较为密切,相关的靶向药物显示出了较好的抗肿瘤效应。HuR 作为转录后调节因子,其功能依赖于 HuR 二聚化及胞浆-胞核穿梭,因此改变 HuR 与靶基因的结合、抑制胞核-浆转运或降低胞浆 HuR 表达均会影响 HuR 及其靶 mRNA 的功能^[17]。

4.1 纳米药物

纳米颗粒(nanoparticles, NPs)是利用纳米技术制备的纳米级微粒或胶囊,经癌细胞特定受体的配体修饰后可以表现出对癌细胞更好的靶向性及更高的肿瘤抑制作用,靶向纳米颗粒治疗已经受到越来越多的关注^[18]。

Muralidhara 等^[19]发现携带 HuR-siRNA 的胆固醇脂质纳米颗粒(HuR-FNP)可诱导人 NSCLC 细胞(H1299 细胞)G1 期停滞和凋亡,导致癌细胞生长受到抑制,同时还观察到 HuR 调节的癌蛋白(细胞周期蛋白 D1、细胞周期蛋白 E 和 Bcl-2)表达降低,抑癌基因 p27 表达增加,证明了 HuR 是非小细胞肺癌治疗的靶点。后续体外实验及肺转移模型中也发现了携带 HuR-siRNA 的 NPs 具有更强的细胞毒性,导致 NSCLC 细胞系(A549、HCC827)活性降低,细胞迁移和侵袭受到抑制^[20]。另外, HuR-NP 在恶性黑色素瘤细胞系中也显示出相同的抗肿瘤活性^[21]。尽管以上研究都显示了 HuR-NPs 具有强大的抗肿瘤效应,但近年来以纳米材料为基础的研究在 NSCLC 的治疗中无明显进展,因此基于 siRNA 的治疗转化到临床上仍然是一个挑战。

4.2 分子靶向药物

与传统化疗药物相比,针对驱动基因阳性的小分子靶向药物在 NSCLC 中表现出高效、低毒副作用及高特异性等特点,已经成为肿瘤患者的重要治疗手段。因此,开发针对 HuR 结合位点的药物将

影响 HuR 功能从而发挥抗肿瘤效应。

CMLD-2 是一种新的针对 HuR 的小分子抑制剂,在结肠癌、胰腺癌、甲状腺癌等不同癌细胞系中表现出抗肿瘤活性,研究认为由调节增殖与抗凋亡途径的 HuR-mRNA 稳定性降低所致^[22]。Allegrì 等^[23]发现经 CMLD-2 治疗的 NSCLC 细胞(A549、HCC827、H1299、H1975)中 HuR 调节蛋白(Bcl2 和 p27)mRNA 降低,导致 G1 期停滞并诱导细胞凋亡,表现出抗肿瘤作用。同样地,其他 HuR 小分子抑制剂通过竞争性结合 HuR 可降低靶 mRNA 稳定性,如 MS-444 在脑胶质母细胞瘤中可抑制肿瘤血管生成、免疫逃避和细胞凋亡抑制相关 mRNA 的表达^[8],KH-3 在转移性乳腺癌细胞中破坏 HuR-FOXQ1mRNA 结合,从而抑制癌细胞侵袭和转移^[24]。值得注意的是,由于 HuR 介导多种肿瘤相关 mRNA 的表达,HuR 抑制剂在体内对肿瘤生长的抑制涉及不同途径。因此,在 NSCLC 中,HuR 是否能成为肿瘤治疗靶点,还需进一步探索 HuR 靶基因的表达状态。

4.3 中医药治疗

HuR 主要分布于细胞的胞核中,其中 HuR 的胞浆-胞核转运对于 mRNA 的稳定及表达至关重要,抑制 HuR 转运具有抗肿瘤作用^[6,17]。研究发现雷公藤甲素通过抑制 HuR 从胞核转运到胞质中,影响下游 COX-2 mRNA 稳定性及表达,最终抑制癌细胞的增殖和侵袭^[25]。此外,经猪苓多糖处理的肺癌细胞(A549)表现出 HuR 胞浆-胞核表达异常,这降低了 Cyclin D1 mRNA 的稳定性及 Cyclin D1 蛋白的表达,抑制癌细胞增殖作用。

根据以上研究,HuR 作为 NSCLC 治疗的新靶点,主要通过 3 种方式发挥抗肿瘤作用:1) 沉默 HuR 表达;2) 抑制 HuR 与靶 mRNA 结合;3) 抑制 HuR 的胞核-胞浆转运。此外,其他研究发现 HuR 表达状态会影响肿瘤细胞对微环境的敏感性,一方面 HuR 表达增加促进肿瘤的耐药性,另一方面联合 HuR 抑制剂可增加化疗药物的敏感性,这进一步证明了 HuR 在肿瘤治疗中的潜力^[26-27]。

5 小结与展望

近年来,低剂量螺旋 CT 的广泛应用提高了肺癌的早诊断率,使得越来越多的患者通过手术达到治愈^[1]。对于中晚期 NSCLC 患者,靶向治疗的加入也显著改善了患者的生存。HuR 是基因表达中

关键的上游调节因子,通过结合不同靶 mRNA 而参与转录后调控,共同促进肿瘤发展,但 HuR 在 NSCLC 中的作用及预后评估价值仍需进一步探索。此外,分子生物学的发展不仅揭示了肿瘤的内在发病机制,同时推进了肿瘤靶向药物的开发,抑制胞浆 HuR 表达也已经成为肿瘤靶向治疗的研究热点。目前体外细胞系研究显示肿瘤胞浆 HuR 表达水平同样影响肿瘤微环境,未来或许可进一步研究 HuR 与肿瘤药物的关系。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 503-513. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [3] Chai W, Liu R, Li F, et al. Long noncoding RNA TSLNC8 enhances pancreatic cancer aggressiveness by regulating CTNNB1 expression via association with HuR [J]. *Hum Cell*, 2021, 34(1): 165-176. DOI: 10.1007/s13577-020-00429-4.
- [4] Sundaram GM, Quah S, Guang LG, et al. HuR enhances FSTL1 transcript stability to promote invasion and metastasis of squamous cell carcinoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(10): 4981-4993.
- [5] Wu M, Tong C, Yan W, et al. The RNA binding protein HuR: A promising drug target for anticancer therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2019, 19(5): 382-399. DOI: 10.2174/1568009618666181031145953.
- [6] Schultz CW, Preet R, Dhir T, et al. Understanding and targeting the disease-related RNA binding protein human antigen R (HuR) [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2020, 11(3): e1581. DOI: 10.1002/wrna.1581.
- [7] Liu R, Wu K, Li Y, et al. Human antigen R: A potential therapeutic target for liver diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104684. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104684.
- [8] Wang J, Hjelmeland AB, Nabors LB, et al. Anti-cancer effects of the HuR inhibitor, MS-444, in malignant glioma cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(7): 979-988. DOI: 10.1080/15384047.2019.1591673.
- [9] Li Q, Tong D, Guo C, et al. MicroRNA-145 suppresses gastric cancer progression by targeting Hu-antigen R

- [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(3): C605-C614. DOI: 10.1152/ajpcell.00118.2019.
- [10] Wang J, Wang B, Bi J, et al. Cytoplasmic HuR expression correlates with angiogenesis, lymphangiogenesis, and poor outcome in lung cancer[J]. *Med Oncol*, 2011, 28 Suppl 1: S577-S585. DOI: 10.1007/s12032-010-9734-6.
- [11] Wang Y, Zhang W, Liu W, et al. Long noncoding RNA VESTAR regulates lymphangiogenesis and lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by enhancing VEGFC mRNA stability[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(12): 3187-3199. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1713.
- [12] Zhang R, Li J, Assaker G, et al. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP): An emerging target in cancer progression and metastasis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1164: 161-178. DOI: 10.1007/978-3-030-22254-3_13.
- [13] Lauriola L, Serini S, Granone P, et al. Hu/elav RNA-binding protein HuR regulates parathyroid hormone related peptide expression in human lung adenocarcinoma cells[J]. *Histol Histopathol*, 2013, 28(9): 1205-1216. DOI: 10.14670/HH-28.1205.
- [14] Zhang Y, Yang L, Ling C, et al. HuR facilitates cancer stemness of lung cancer cells via regulating miR-873/CDK3 and miR-125a-3p/CDK3 axis [J]. *Biotechnol Lett*, 2018, 40(4): 623-631. DOI: 10.1007/s10529-018-2512-9.
- [15] Feng X, Zhang M, Wang B, et al. CRABP2 regulates invasion and metastasis of breast cancer through hippo pathway dependent on ER status[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 361. DOI: 10.1186/s13046-019-1345-2.
- [16] Wu JI, Lin YP, Tseng CW, et al. Crabp2 promotes metastasis of lung cancer cells via HuR and integrin beta1/FAK/ERK signaling [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 845. DOI: 10.1038/s41598-018-37443-4.
- [17] Filippova N, Yang X, Ananthan S, et al. Targeting the HuR oncogenic role with a new class of cytoplasmic dimerization inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8): 2220-2233. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2858.
- [18] Raguraman R, Srivastava A, Munshi A, et al. Therapeutic approaches targeting molecular signaling pathways common to diabetes, lung diseases and cancer[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 178: 113918. DOI: 10.1016/j.addr.2021.113918.
- [19] Muralidharan R, Babu A, Amreddy N, et al. Folate receptor-targeted nanoparticle delivery of HuR-RNAi suppresses lung cancer cell proliferation and migration[J]. *J Nanobiotechnology*, 2016, 14(1): 47. DOI: 10.1186/s12951-016-0201-1.
- [20] Muralidharan R, Babu A, Amreddy N, et al. Tumor-targeted nanoparticle delivery of HuR siRNA inhibits lung tumor growth in vitro and in vivo by disrupting the oncogenic activity of the RNA-binding protein HuR [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(8): 1470-1486. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0134.
- [21] Ahmed R, Muralidharan R, Srivastava A, et al. Molecular targeting of HuR oncoprotein suppresses MITF and induces apoptosis in melanoma cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2). DOI: 10.3390/cancers13020166.
- [22] Allegri L, Baldan F, Roy S, et al. The HuR CMLD-2 inhibitor exhibits antitumor effects via MAD2 downregulation in thyroid cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7374. DOI: 10.1038/s41598-019-43894-0.
- [23] Muralidharan R, Mehta M, Ahmed R, et al. HuR-targeted small molecule inhibitor exhibits cytotoxicity towards human lung cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9694. DOI: 10.1038/s41598-017-07787-4.
- [24] Wu X, Gardashova G, Lan L, et al. Targeting the interaction between RNA-binding protein HuR and FOXQ1 suppresses breast cancer invasion and metastasis [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 193. DOI: 10.1038/s42003-020-0933-1.
- [25] 申庆鹏. HuR 介导的青蒿素及其衍生物抗非小细胞肺癌的机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [26] Sun L, Zhang S, Jiang Z, et al. Triptolide inhibits COX-2 expression by regulating mRNA stability in TNF-alpha-treated A549 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 416(1-2): 99-105. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.11.004.
- [27] Liu Y, Li X, Zhang H, et al. HuR up-regulates cell surface PD-L1 via stabilizing CMTM6 transcript in cancer [J]. *Oncogene*, 2021, 40(12): 2230-2242. DOI: 10.1038/s41388-021-01689-6.

(收稿日期 2021-09-16)

(本文编辑:石俊强)