

NUPR1在肿瘤中的研究进展

任士恒^{1,2}

¹山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

²山东大学附属山东省立医院胸外科, 山东 济南

收稿日期: 2024年2月25日; 录用日期: 2024年3月19日; 发布日期: 2024年3月25日

摘要

核蛋白1 (Nuclear protein 1, NUPR1)是一种位于细胞核内的转录调控因子,可在不同的应激环境和条件下被诱导表达,并参与多种细胞生理过程,如染色质重塑、细胞周期和细胞凋亡。近期研究已经证实,NUPR1可促进多种肿瘤的进展及转移,如非小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌等。在本综述中,我们旨在讨论NUPR1在恶性肿瘤中的研究进展,为后续NUPR1作为预测肿瘤转移和预后的分子生物标志物指导临床提供新思路。

关键词

NUPR1, 自噬, 恶性肿瘤

Research Progress of NUPR1 in Tumor

Shiheng Ren^{1,2}

¹Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Thoracic Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan Shandong

Received: Feb. 25th, 2024; accepted: Mar. 19th, 2024; published: Mar. 25th, 2024

Abstract

Nuclear protein 1 (NUPR1) is a transcriptional regulator localized in the nucleus. It can be induced under various stress conditions and environments, playing a crucial role in multiple physiological processes, such as chromatin remodeling, cell cycle, and apoptosis. Recent researches have provided evidence that NUPR1 can promote the progression and metastasis of various cancers, including non-small cell lung cancer, breast cancer, pancreatic cancer, etc. This article aims to explore the current research advancements of NUPR1 in malignancy, providing new ideas that NUPR1 may be used as a molecular biomarker for predicting the metastasis and prognosis of cancers.

文章引用: 任士恒. NUPR1 在肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1208-1213.

DOI: 10.12677/acm.2024.143830

Keywords

NUPR1, Autophagy, Malignancy

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. 概述

肿瘤的发生和发展是一个多阶段、多基因参与的复杂生物学过程[1]。细胞的恶化一般需要多个基因位点的改变，如癌基因的激活或抑癌基因的失活，这些过程往往伴随着凋亡调节基因或参与复制转录相关基因功能紊乱，以及细胞自噬、细胞焦亡等程序性死亡异常[2] [3]。目前，放化疗及靶向治疗为肿瘤的主要治疗策略，然而，肿瘤的相关治疗靶点仍比较少，分子靶点的选择仍不成熟[4] [5]。

NUPR1，又称 COM1 或 p8，定位于人类染色体的 16p11.2，是一种在各种细胞过程中起作用的蛋白质[6]。它是一种应激诱导蛋白，参与细胞分化、程序性细胞死亡和对各种应激形式的反应，包括氧化应激和 DNA 损伤[7] [8]。在急性胰腺炎中，NUPR1 在胰岛和胰腺 β 细胞中被强烈诱导[9]。另有证据表明，NUPR1 可介导血管平滑肌细胞表型转化从而诱导肺动脉高压[10]。

NUPR1 与癌症的发生和发展有关。它在各种类型的癌症中经常过表达，其在促进细胞存活和抵抗细胞凋亡中的作用已在癌症生物学的背景下被研究。此外，NUPR1 可作为转录调控因子，影响细胞周期调控、细胞凋亡、应激反应等相关基因的表达[7]。它可以与其他转录因子相互作用，调节基因表达模式。由于其参与癌症和应激反应，NUPR1 被认为是一个潜在的诊断和治疗靶点。了解其在细胞过程中的作用可能为疾病机制和治疗策略提供见解。

2. NUPR1 特点

NUPR1 可能包含两个亚型，异构体 a 编码 100 个氨基酸，而异构体 b 为编码 82 个氨基酸的单体蛋白，异构体 b 也是目前研究的焦点[6]。NUPR1 主要位于细胞核中，其核定位与其与 DNA 和其他核蛋白相互作用的功能有关。它有一个 DNA 结合域，允许它与 DNA 的特定区域结合，从而影响目标基因的转录。目前有研究表明，NUPR1 在结构上与 HMG-I/Y 相关，通过免疫荧光试验，我们发现在细胞低密度生长时，发现 NUPR1 为细胞核；在高密度培养时，发现 NUPR1 分布于细胞核和细胞质中。NUPR1 生长阶段核定位信号受乙酰化调节，NUPR1 并不是游离状态的，而是形成一个复合物的一部分，它可能在两个亚细胞定位中发挥作用[11]。

3. 非小细胞肺癌

Guo 等人首次揭示了 NUPR1 在非小细胞肺癌中的作用，他们用沉默慢病毒转染 NCI-H1299 细胞中，验证转染效率后进行一系列表型试验，结果表明 NUPR1 表达水平下调后，非小细胞肺癌 H1299 细胞的增殖活性受到显著抑制[12]。此外，NUPR1 沉默使 H1299 细胞停滞在细胞周期的 G0 期并增加细胞凋亡率。随后，作者通过异种移植模型验证了 NUPR1 沉默可抑制裸鼠皮下肿瘤生长。Kim 等人发现 NUPR1 的敲低可通过抑制 AKT 增强 NSCLC 对二甲双胍的敏感性[13]。他们的研究表明，二甲双胍和苯双胍显著诱导 H1299 细胞中 NUPR1 的表达，并呈剂量依赖性和时间依赖性。非小细胞肺癌中，NUPR1 可通过

诱导激活转录因子 4 (ATF4) 依赖性 AKT, 从而促进非小细胞肺癌进展, 并抑制二甲双胍对非小细胞肺癌的抗癌作用[13]。

4. 乳腺癌

NUPR1 可通过多种途径影响乳腺癌表达, 并在自噬及铁死亡的作用机制中发挥重要作用。Ree 等人指出, NUPR1 可能在人类乳腺癌发展的早期而非晚期介导肿瘤进展, 这表明 NUPR1 可能是远处转移生长的关键分子[14]。在最近的研究中表明, 乳腺癌患者中 NUPR1 的表达呈现强阳性, 同时 TFE3 及自噬标记蛋白 Lc3-II/Lc3-I、Beclin1、ATG5 的表达趋势显著增加, 而 p62 表达降低[15]。Xiao 等作者的研究认为 NUPR1 与 TFE3 基因转录区域结合, 通过激活 TFE3 转录促进自噬, 从而调节乳腺癌的转移[15]。在乳腺癌患者的随访中, 与无淋巴结转移患者相比, 有淋巴结转移患者组织中 NUPR1 表达显著增强。与 NUPR1 低表达的患者相比, NUPR1 高表达的乳腺癌患者的总生存期更短。这进一步提示了 NUPR1 对乳腺癌的不良预后存在正相关。Tan 的文章中也证实了 NUPR1 对乳腺癌的增殖、迁移和侵袭的影响, 而有趣的是文章认为在三阴性乳腺癌中, WTAP 可介导 NUPR1 调节 LCN2, 并影响 m6A 表达及铁死亡, 促进三阴性乳腺癌细胞恶性行为[16]。

5. 膀胱癌

在膀胱癌临床样本中, NUPR1 在 T1 与 T2 期肿瘤中的表达水平显著低于其在 T3 与 T4 期肿瘤中的表达。此外, NUPR1 的表达与膀胱癌的病理分级呈正相关。根据 Zhang 等作者组化染色的结果, NUPR1 在膀胱癌组织中的表达显著高于邻近正常组织。NUPR1 在癌旁正常组织中主要在细胞核中显色, 且表达水平减弱[17]。NUPR1 在低级别膀胱癌的细胞质和细胞核中均被染色, 而 NUPR1 在高级别膀胱癌中的表达显著高于低级别。最近的体外试验表明, T24 和 5637 细胞系在 NUPR1 沉默后都发生了 G1 期停滞, S 期细胞群的明显下调, 凋亡水平明显增强。NUPR1 可以诱导膀胱癌细胞的迁移与侵袭。NUPR1 对体内膀胱癌的诱导作用也被证实, Zhang 等作者的异种移植试验表明, 通过抑制 NUPR1 的表达可以延缓 BLCA 肿瘤生长, 其体积和重量均显著减弱[17]。Dong 等作者认为, NRP1 可能是 NUPR1 的下游靶点, 是调节 FOXP3 表达激活新生血管形成的关键。这也为 NUPR1 调节肿瘤进展的途径提供了新思路[18]。

6. 胰腺癌

NUPR1 最早在急性胰腺炎腺泡细胞中被发现, 具有促进细胞生长的活性, 在急性胰腺炎中被强烈诱导[9]。而在胰腺癌中, 大部分肿瘤临床标本中 NUPR1 染色呈过表达, 并且在胰腺癌细胞系(MIAPaCa-2 和 PANC-1)中具有有丝分裂活性[19]。NUPR1 过表达与细胞凋亡呈显著负相关。此外, 高 p8 和低 ssDNA 的表达模式在低年龄(<65 岁)、中分化或低分化胰腺癌以及淋巴结阳性病例中明显更常见[20]。但值得注意的是, p8 过表达和 ssDNA 表达均与生存率无显著相关性。在机制上, 研究发现细胞内 Ras、Raf、MEK、ERK 和 JNK 通路的激活下调了 NUPR1, 促进胰腺细胞生长。在胰腺癌中发现 p38、TGF- β 1 等抑制通路上调 NUPR1, TGF- β 1 诱导部分通过 p38 介导。值得关注的是, Malicet 等作者认为 NUPR1 抑制人胰腺癌细胞的生长, 其表达通过参与生长抑制的途径诱导, 并被促进细胞生长的因子抑制[21]。这个结果与之前 Su 等人的几篇论文相反, 他们认为 p8 的过表达与胰腺癌细胞凋亡呈负相关。然而, 之前的实验主要聚焦于体内实验, 而 NUPR1 被认为是抑癌分子的研究主要在体外胰腺癌细胞系中进行。这或许可以解释研究结果相反的矛盾, 体外培养条件中微环境的改变也许是这一差异结果的原因, 但这也需要进一步论证。

7. 甲状腺癌

NUPR1 在正常滤泡细胞中表达, 正常甲状腺细胞中未见表达。在乳头状癌中可见 NUPR1 过表达, 且其发生率与肿瘤大小和淋巴结转移直接相关[22]。在滤泡性肿瘤中, 滤泡性腺瘤和滤泡癌均呈现 NUPR1 过表达, 且发生率相似。而在未分化癌中, 其过表达率显著低于乳头状癌和滤泡癌。此外, NUPR1 过表达在微浸润癌和浸润癌之间没有显著差异。在表达定位方面, 各组织学类型之间也存在差异。在正常滤泡和滤泡性肿瘤中, NUPR1 主要定位于细胞核。在乳头状癌和低分化癌中, NUPR1 的定位更多位于细胞质内。在髓样癌中, NUPR1 表达水平与淋巴结转移, 甲状腺外侵犯和 UICC 分期直接相关, 但 NUPR1 表达水平与凋亡指数无关, 提示 NUPR1 不具有抗凋亡功能[23]。由于缺乏体外实验, 我们尚不清楚 NUPR1 对乳头状癌及其他类型肿瘤的生长迁移以及侵袭的作用及机制。但通过患者的临床随访以及对临床数据的分析, NUPR1 高表达在直径大于 1 cm 的乳头状癌伴淋巴结转移中发生率更高。在 Ito 等人的研究中, NUPR1 高表达的髓样癌患者 5 年和 10 年无病生存均低于低表达组[23]。这些结果也表明了 NUPR1 对乳头状癌和髓样癌的不良预后密切相关。

8. 口腔鳞癌

NUPR1 被多种类型的细胞应激强烈诱导, 并参与染色质重塑、细胞周期和细胞凋亡。异物暴露可能会激活 NUPR1 表达, 并启动了自噬, 从而导致口腔鳞癌的进展。Fan 等人通过蛋白质组学分析, 验证了淋巴结转移组中上调最显著的蛋白为 NUPR1。同时 NUPR1 的高表达更多地出现在病理分化程度低、临床分期晚并伴淋巴转移的患者标本中[24]。在功能上, NUPR1 通过上调 LAMP1 的表达调控自噬的激活, 但与口腔鳞癌细胞自噬小体的形成和成熟没有明显相关性, 且对口腔鳞癌细胞自噬小体 - 溶酶体融合无影响。这表明 NUPR1 对自噬流的维持可能是通过溶酶体功能来实现的。转录因子 E3 (TFE3) 参与了 LAMP1 介导的自噬过程, 促进溶酶体的生物发生和功能, 增强自噬。此外, TFE3 与口腔鳞癌的发生和不良预后呈正相关。NUPR1 通过直接增加 TFE3 活性来维持自噬流和溶酶体功能, 从而促进口腔鳞癌细胞增殖和体内外转移。

9. 结论

NUPR1 作为一种参与基因表达、细胞周期进程和细胞存活调控的多功能蛋白, 能够促进肿瘤生长迁移以及侵袭, 并显著降低凋亡活性, 并可通过细胞自噬、铁死亡等多种细胞途径对肿瘤进行影响。另一方面, NUPR1 在一些报道中还具有肿瘤抑制作用, 但由于缺乏体内试验的证据仍需进一步验证。NUPR1 经常在细胞应激反应中上调, 异物暴露可能会激活 NUPR1 表达, 从而促进肿瘤进展。NUPR1 可作为转录调控因子, 影响细胞周期调控、细胞凋亡、应激反应等相关基因的表达。它可以与其他转录因子相互作用, 调节基因表达模式。通过对激活转录因子 4 (ATF4) 诱导, NUPR1 促进了 NSCLC 对二甲双胍的抵抗。NUPR1 在 OSCC 中增强转录因子 E3 的活性, 促进了口腔鳞癌的发生发展。由于其参与癌症和应激反应, NUPR1 被认为是一个潜在的诊断和治疗靶点。了解其在细胞过程中的作用可能为疾病机制和治疗策略提供见解。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Kocaturk, N.M., Akkoc, Y., Kig, C., Bayraktar, O., Gozuacik, D. and Kutlu, O. (2019) Autophagy as a Molecular Target for Cancer Treatment. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 134, 116-137.

- <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.011>
- [3] Newton, K., Strasser, A., Kayagaki, N. and Dixit, V.M. (2024) Cell Death. *Cell*, **187**, 235-256. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.044>
- [4] Pérez-Herrero, E. and Fernández-Medarde, A. (2015) Advanced Targeted Therapies in Cancer: Drug Nanocarriers, the Future of Chemotherapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **93**, 52-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018>
- [5] Liu, J., Pandya, P. and Afshar, S. (2021) Therapeutic Advances in Oncology. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2008. <https://doi.org/10.3390/ijms22042008>
- [6] Chowdhury, U.R., Samant, R.S., Fodstad, O. and Shevde, L.A. (2009) Emerging Role of Nuclear Protein 1 (NUPR1) in Cancer Biology. *Cancer and Metastasis Reviews*, **28**, 225-232. <https://doi.org/10.1007/s10555-009-9183-x>
- [7] Murphy, A. and Costa, M. (2020) Nuclear Protein 1 Imparts Oncogenic Potential and Chemotherapeutic Resistance in Cancer. *Cancer Letters*, **494**, 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.08.019>
- [8] Liu, S. and Costa, M. (2022) The Role of NUPR1 in Response to Stress and Cancer Development. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **454**, Article 116244. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116244>
- [9] Mallo, G.V., Fiedler, F., Calvo, E.L., Ortiz, E.M., Vasseur, S., Keim, V., Morisset, J. and Iovanna, J.L. (1997) Cloning and Expression of the Rat p8 cDNA, a New Gene Activated in Pancreas during the Acute Phase of Pancreatitis, Pancreatic Development, and Regeneration, and Which Promotes Cellular Growth. *The Journal of Biological Chemistry*, **272**, 32360-32369. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.51.32360>
- [10] Zhou, J., Guo, D., Xu, Z.-Z., Liao, J.-S., Li, X.-T., Duan, K., Chen, S.-Y. and Xie, W.-B. (2024) Nupr1-Mediated Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype Transformation Involved in Methamphetamine Induces Pulmonary Hypertension. *Cell Biology and Toxicology*, **40**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1007/s10565-024-09849-6>
- [11] Valacco, M.P., Varone, C., Malicet, C., Cánepa, E., Iovanna, J.L. and Moreno, S. (2006) Cell Growth-Dependent Subcellular Localization of p8. *Journal of Cellular Biochemistry*, **97**, 1066-1079. <https://doi.org/10.1002/jcb.20682>
- [12] Guo, X., Wang, W., Hu, J., Feng, K., Pan, Y., Zhang, L. and Feng, Y. (2012) Lentivirus-Mediated RNAi Knockdown of NUPR1 Inhibits Human Non-small Cell Lung Cancer Growth *in vitro* and *in vivo*. *The Anatomical Record*, **295**, 2114-2121. <https://doi.org/10.1002/ar.22571>
- [13] Kim, Y.J., Hong, S.-E., Jang, S.-K., Park, K.S., Kim, C.-H., Park, I.-C. and Jin, H.-O. (2022) Knockdown of NUPR1 Enhances the Sensitivity of Non-Small-Cell Lung Cancer Cells to Metformin by AKT Inhibition. *Anticancer Research*, **42**, 3475-3481. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15834>
- [14] Ree, A.H., Pacheco, M.M., Tvermyr, M., Fodstad, O. and Brentani, M.M. (2000) Expression of a Novel Factor, Com1, in Early Tumor Progression of Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **6**, 1778-1783.
- [15] Xiao, H., Long, J., Chen, X. and Tan, M.-D. (2022) NUPR1 Promotes the Proliferation and Migration of Breast Cancer Cells by Activating TFE3 Transcription to Induce Autophagy. *Experimental Cell Research*, **418**, Article 113234. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113234>
- [16] Tan, M., He, Y., Yi, J., Chen, J., Guo, Q., Liao, N. and Peng, L. (2023) WTAP Mediates NUPR1 Regulation of LCN2 Through m⁶A Modification to Influence Ferroptosis, Thereby Promoting Breast Cancer Proliferation, Migration and Invasion. *Biochemical Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10423-8>
- [17] Zhang, L., Gao, S., Shi, X., Chen, Y., Wei, S., Mi, Y., Zuo, L. and Qi, C. (2023) NUPR1 Imparts Oncogenic Potential in Bladder Cancer. *Cancer Medicine*, **12**, 7149-7163. <https://doi.org/10.1002/cam4.5518>
- [18] Dong, Y., Ma, W.-M., Shi, Z.-D., Zhang, Z.-G., Zhou, J.-H., Li, Y., Zhang, S.-Q., Pang, K., Li, B.-B., Zhang, W., Fan, T., Zhu, G.-Y., Xue, L., Li, R., Liu, Y., Hao, L. and Han, C.-H. (2021) Role of NRP1 in Bladder Cancer Pathogenesis and Progression. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 685980. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.685980>
- [19] Su, S.-B., Motoo, Y., Iovanna, J.L., Xie, M.-J., Mouri, H., Ohtsubo, K., Yamaguchi, Y., Watanabe, H., Okai, T., Matsubara, F. and Sawabu, N. (2001) Expression of p8 in Human Pancreatic Cancer1. *Clinical Cancer Research*, **7**, 309-313. <https://doi.org/10.1159/000055791>
- [20] Su, S.B., Motoo, Y., Iovanna, J.L., Berthézène, P., Xie, M.J., Mouri, H., Ohtsubo, K., Matsubara, F. and Sawabu, N. (2001) Overexpression of p8 Is Inversely Correlated with Apoptosis in Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*, **7**, 1320-1324.
- [21] Malicet, C., Lesavre, N., Vasseur, S. and Iovanna, J.L. (2003) p8 Inhibits the Growth of Human Pancreatic Cancer Cells and Its Expression Is Induced through Pathways Involved in Growth Inhibition and Repressed by Factors Promoting Cell Growth. *Molecular Cancer*, **2**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-2-37>
- [22] Ito, Y., Yoshida, H., Motoo, Y., Miyoshi, E., Iovanna, J.L., Tomoda, C., Uruno, T., Takamura, Y., Miya, A., Kobayashi, K., Matsuzuka, F., Matsuura, N., Kuma, K. and Miyauchi, A. (2003) Expression and Cellular Localization of p8 Protein in Thyroid Neoplasms. *Cancer Letters*, **201**, 237-244. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2003.07.002>

-
- [23] Ito, Y., Yoshida, H., Motoo, Y., Iovanna, J.L., Tomoda, C., Uruno, T., Takamura, Y., Miya, A., Kobayashi, K., Matsuzuka, F., Kuma, K. and Miyauchi, A. (2005) Expression of p8 Protein in Medullary Thyroid Carcinoma. *Anticancer Research*, **25**, 3419-3423.
- [24] Fan, T., Wang, X., Zhang, S., Deng, P., Jiang, Y., Liang, Y., Jie, S., Wang, Q., Li, C., Tian, G., Zhang, Z., Ren, Z., Li, B., Chen, Y., He, Z., Luo, Y., Chen, M., Wu, H., Yu, Z., Pi, H., Zhou, Z. and Zhang, Z. (2022) NUPR1 Promotes the Proliferation and Metastasis of Oral Squamous Cell Carcinoma Cells by Activating TFE3-Dependent Autophagy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00939-7>