

RNA结合蛋白在肝癌中的研究进展

谢国伟, 闫 军*, 樊海宁

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年2月21日; 录用日期: 2022年3月13日; 发布日期: 2022年3月22日

摘 要

肝癌是人类常见的恶性肿瘤, 其发病率高, 预后差, 严重影响着人类的健康。RNA结合蛋白(RBPs)是一类与RNA结合的蛋白质, 在基因的转录后调控中发挥了重要作用, 通过多种机制介导肿瘤细胞的增殖、转移、侵袭和凋亡, 在肝癌的发生发展中发挥了重要作用。多种RBPs在肝癌中异常表达, 并与肿瘤的诊断、预后显著相关, 有望成为早期肝癌诊断的分子标志物。本文主要就近些年RBPs在肝癌中的研究情况进行综述。

关键词

肝癌, RNA结合蛋白, RBPs, 分子机制

RNA Binding Protein in Hepatocellular Carcinoma: Recent Research Progress

Guowei Xie, Jun Yan*, Haining Fan

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 21st, 2022; accepted: Mar. 13th, 2022; published: Mar. 22nd, 2022

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC), with a high incidence rate and poor prognosis, is a common malignant tumor in human beings, which seriously affects human health. RNA binding protein is a kind of protein binding to RNA. It plays an important role in the post transcriptional regulation of genes. It plays an important role in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma through multiple mechanisms mediating the proliferation, metastasis, invasion and apoptosis of tumor cells. A variety of RBPs are abnormally expressed in hepatocellular carcinoma and are sig-

*通讯作者。

nificantly related to the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. It is expected to become a molecular marker for the diagnosis of early hepatocellular carcinoma. This paper addresses the recent research progress of RNA binding protein in HCC.

Keywords

HCC, RNA Binding Protein, RBPs, Molecular Mechanism

Copyright © 2022 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

肝癌是人类常见的恶性肿瘤之一，其发病隐匿，早期无明显症状，大多数病例在发现时已发展到疾病的晚期。据统计，全球肝癌发病排所有肿瘤发病第七位，在男性肿瘤发病中排在第五位，在女性肿瘤发病中排在了第九位，但由于肝癌诊断较晚，恶性程度高，肝癌患者的预后极差，肝癌相关死亡排所有肿瘤相关死亡的第三位，在男性中排在第五位，在女性中排在肿瘤相关死亡的第七位[1]。而在中国，由于慢性病毒性肝炎的发病率高等原因，肝癌发病率更高，2015年，肝癌发病排在所有肿瘤发病的第四位，在男性中排第三位，女性中排第七位，而肝癌相关死亡排所有肿瘤相关死亡的第二位，在男性肿瘤相关死亡的第三位，在女性肿瘤相关死亡的第三位[2]。肝癌发病的地域分布在全球范围内具有显著差异，其中在东亚、南亚等地区发病最高，而在非洲、拉丁美洲等地区发病率则较低。这种全球分布差异可能与环境、遗传以及地域文化差异造成的[1]。而在中国，肝癌的发病同样具有显著地域分布差异，在西部地区较高，中部较低，东部地区最低，同时城市与农村的发病也具有显著差异，肝癌在城市中的发病率为25.46/10万，而在农村为28.80/10万，这种国内分布的差异可能是由于人民生活水平差异、医疗水平差异、饮食习惯不同等原因引起[3]。

RBPs是一类与RNA结合的蛋白质，它与RNA的合成、加工、代谢等过程密切相关的。它在基因的转录后调控中发挥了重要作用，参与到了RNA代谢的各个方面。这些涉及对mRNA生命周期中特定事件的调节，这些事件决定了其剪接、输出、定位、稳定性、衰变、沉默，以及最终转化为蛋白质的程度[4]。RBPs与RNA的结合可以发生在细胞质内，也可以发生在细胞核内，在不同的位置发挥不同的作用。在细胞质中，RBPs主要参与到RNA的翻译和保持mRNA结构的稳定；但是在细胞核中，主要与RNA的成熟有关。有研究分析了目前已有一千五百多个RBPs与人类的生长、发育及疾病的发生发展密切相关[5]。RBPs通过特定的RNA结合域对RNA进行识别、特异性的结合以及相互作用，从而实现其基因调控的功能[6]。RBPs通过以上机制在肝癌的发生、发展以及预后影响中发挥了重要作用。

2. RBPs在肝癌中的分子作用

2.1. RBPs与肝癌细胞增殖、凋亡

越来越多研究表明RBPs在肝癌的生长中发挥了重要作用，其主要是通过调控肝癌细胞的增殖和凋亡实现的，肿瘤的发生主要是通过肝癌细胞的克隆性增生和凋亡的抑制而实现[7]。在Zhihua Ye等人的研究中，通过HepG2和HB611细胞两个肝癌细胞系对RNA结合蛋白RBM6(RNA binding motif protein 6)进行分析发现，过表达RBM6处理后，检测到细胞系中Ki67蛋白表达显著下调，表明RBM6可能抑制

Ki67 的蛋白表达。此外,研究还进行了 CCK-8 实验,发现 RBM6 过表达后细胞活力显著降低,表明 RBM6 能够抑制 HCC (Hepatocellular carcinoma)细胞的增殖能力[8]。RBM6 可以通过抑制肝癌细胞的增殖而抑制肝癌的生,提示该基因可能是肝癌的抑癌基因,有望通过以该基因为治疗靶点为肝癌的靶向治疗提供新思路。PNO1 (RNA-binding protein PNO1)基因位于人类 2p14 染色体上,由 7 个外显子和 6 个内含子组成,因此在核糖体生物发生和促进小核糖体亚基的成熟中发挥重要作用[9]。许多研究表明,核糖体生物发生过程中的不平衡与肿瘤进展有关。Zhiqiang Han 等人的研究通过分子实验发现 RBPs 基因 PNO1 通过 MAPK/Erk 信号通路调节 HCC 细胞的自噬和凋亡,同时通过小鼠动物实验发现 PNO1 过表达明显促进 HCC 增殖和自噬,并抑制体内细胞凋亡[10]。

Sam68 (signal transduction associated 1)是一种 KH 结构域 RBPs,参与多种人类癌症的发生和发展。最初被确定为有丝分裂期间酪氨酸激酶 c-Src 磷酸化的底物, Sam68 广泛表达并参与多种细胞活动,包括信号转导、基因转录、细胞周期进展、增殖、凋亡和选择性剪接[11]。Tingting Zhang 等人的研究分析了 Sam68 在 Huh7 肝癌细胞系和 HepG2 细胞系周期进程中的表达情况,在 Huh7 和 HepG2 细胞系中沉默 Sam68 会抑制癌细胞 G1/S 转换。此外,经 siRNA 处理的 Huh7 和 HepG2 细胞系的增殖率显著降低,同时 Sam68 低表达促进肝癌细胞的凋亡。说明 Sam68 在肝癌发生中对肝癌细胞有促进增殖、抑制癌细胞凋亡的作用[12]。

YTHDF1 (YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 1)主要通过与其起始因子 eIF3 相互作用来充当翻译起始启动子。随着 YTHDF1 在 m6A 修饰中的作用被揭示,更多的研究描述了 YTHDF1 对疾病进展,尤其是癌症的影响[13]。Xiangyuan Luo 等人的研究发现 THDF1 通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进肝癌细胞增殖,同时,检测 YTHDF1 沉默的 Huh7 和 MHCC-97H 肝癌细胞系中 EMT 转录因子的表达水平发现 YTHDF1 通过诱导 EMT 促进肝癌细胞的迁移和侵袭能力。通过检测 AKT/mTOR 信号通路相关分子蛋白发现 YTHDF1 对上皮细胞-间充质转化(EMT)的这种调节并不依赖于 AKT/mTOR 信号通路[14]。

MSI1 (musashi RNA binding protein 1)是果蝇蛋白的哺乳动物同源物,在人类中,MSI1 主要在中枢神经系统干细胞和神经祖细胞以及成人活体干细胞样细胞中表达,与干细胞自我更新和分化的维持密切相关。MSI1 通过调节包括 notch 信号通路在内的多种途径维持干细胞自我更新能力。MSI1 在多种癌症中都有异常表达,MSI1 通过各种信号途径调节细胞周期、凋亡、侵袭或增殖[15]。Kunlun Chen 等人的研究发现,MSI1 在体外促进肝癌细胞的增殖,并通过体内动物实验发现 MSI1 可以通过促进肿瘤细胞的增殖能力促进肿瘤的形成。同时进一步通过检测 Wnt 信号通路相关蛋白表达水平发现 MSI1 过表达可能激活 HCC 中的 Wnt 信号通路从而促进肿瘤细胞的增殖[16]。RBPs 通过多种机制介导肝癌细胞的增殖和凋亡,为肝癌的发病机制研究和肝癌的分子治疗提供了新思路,RBPs 有望成为肝癌治疗的下一个里程碑。

2.2. RBPs 与肝癌细胞转移、扩散、侵袭

肝癌患者预后差,手术患者五年生存率不到 20%,这可能很大因素是由于肝癌细胞的早期转移、扩散相关,手术可能切除了其原发病灶,但影像学无法发现的远处转移病灶为后期复发埋下了隐患[17]。肝癌的转移与细胞外基质降解、上皮细胞-间充质转化(EMT)、肿瘤血管的生成、肿瘤微环境等因素相关[18]。Minli Yang 等人的研究发现 RPL23 (large subunit ribosomal protein L23)在肝癌中显著高表达,且与肝癌患者的不良预后相关。通过体外细胞实验发现 RPL23 通过与 MMP9 (matrix metalloproteinase-9) mRNA 的 3'-UTR 结合来正向调节 MMP9 的表达,MMP9 已被证实与肝癌细胞的转移密切相关[19],RPL23 通过促进肿瘤细胞的转移促进肿瘤的发生[20]。

PCBP1 (poly(rC)-binding protein 1)基因位于人类被描述为肿瘤抑制基因区域的 2 号染色体(2p13-12)上。PCBP1 是一种在大多数人类细胞中表达的多功能连接蛋白,参与许多生物过程的调节。之前的一些研究集中于 PCBP1 和转化的上皮细胞,强调其在肿瘤转移和进展中的作用,而其他研究则认为 PCBP1 是一种肿瘤抑制因子[21]。在肝癌的相关研究中,PCBP1 与肝癌细胞的上皮-间充质转化(EMT)过程密切相关。它能与循环 RNA 结合,在 HCC 的转移中发挥重要作用,并逆转循环 RNA 对肿瘤细胞迁移能力的影响。Shuai Huang 等人的研究发现 PCBP1 在调节细胞外基质、细胞粘附、内皮细胞迁移的正向调节、细胞周期停滞、细胞外基质-受体相互作用和细胞粘附分子方面具有重要意义,这些过程与肿瘤细胞增殖、粘附和转移具有显著相关性[22]。

Tarek Kröhler 等人的研究发现,在肝肿瘤进展过程中,ZFP36 (zinc finger protein 36)通过抑制细胞增殖和迁移,并增加肿瘤细胞对阿霉素和索拉非尼的化疗敏感性,起到了肿瘤抑制作用[23]。胞质分裂蛋白调节因子 1 (PRC1)是一种微管相关蛋白,参与胞质分裂,已知在肿瘤恶性进展和化疗药物耐药性中发挥重要作用[24]。Weiqian Chen 等人的研究通过体外细胞实验发现 ZFP36 的表达下调和 PRC1 的过度表达均抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭,进一步的研究发现 ZFP36 的过表达通过靶向 PRC1 mRNA 3'UTR 下调 PRC1 表达降低了肝癌细胞的迁移和侵袭,并增加了对 5-Fu 治疗的敏感性。

RPS3 (ribosomal protein S3)是 40S 核糖体亚基的一个组成部分,主要通过与其起始因子的结合参与核糖体成熟和翻译的起始。RPS3 还具有各种核糖体以外的功能,包括 DNA 修复、细胞凋亡调节、细胞信号传导、转录调节等。而在肝癌中,RPS3 高表达与较高的 TNM 分期、较差的肿瘤分级和血管侵犯显著相关,提示 RPS3 与肿瘤的侵袭性相关,但需要进一步的研究加以证实。体外细胞实验及体内成瘤实验发现 RPS3 在体外和体内均促进 HCC 肿瘤发生,其促肿瘤发生能力不依赖于其作为核糖体蛋白的作用[25]。肿瘤细胞的扩散、侵袭在肝癌的进展中发挥了重要作用,是影响患者远期预后的重要障碍。RBP 对肿瘤细胞远处转移的机制研究,可能为改善患者远期预后带来新希望。

3. RBPs 在肝癌中的应用

RBPs 的异常表达不仅会影响肿瘤细胞的增殖、转移、侵袭和凋亡,促进肿瘤的发生和进展。RBPs 的异常表达也与癌症患者的恶性程度和临床预后显著相关[26],通过分析 RBPs 在肝癌中的表达情况与生存期的关系,可以构建相关预后评估模型,用于预测肝癌患者的生存时间、肿瘤复发,同时通过研究 RBPs 在肝癌中的致病机制,可以为肝癌的治疗的分子治疗提供可能的靶点。Yinlan Liu 等人的研究发现,与正常肝组织相比,PRPF3 (pre-mRNA processing factor 3)在肝癌组织中的表达显著增高,同时,通过生存分析发现,高表达 PRPF3 组肝癌患者较低表达 PRPF3 组患者相比较具有更长的总生存期(OS)和无病生存期(DFS),这提示 PRPF3 可能作为肝癌患者的早期诊断标志物和预后评估指标,对提高肝癌患者的临床诊断率和肝癌患者制定个性化治疗方案提供依据[27]。

Weijie Jiang 等人的研究发现 EWSR1 (EWS RNA binding protein 1)在肝癌组织中显著高表达,并且其表达与较高的肿瘤组织学分级、较晚的病理学分期有关,生存分析发现,其高表达肝癌患者具有较短的总生存期和无病生存期。此外,进一步的分析发现 EWSR1 可以作为肝癌患者预后不良的独立危险因素。提示 EWSR1 可能作为肝癌的癌基因在肝癌的发病中扮演了重要角色,但需要进一步实验验证。同时可以作为肝癌预后评估的指标和可能的治疗靶点[28]。Yung-Ming Jeng 等人的研究发现,IGF2BP3 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3,也叫 IMP3)在年轻患者和乙型肝炎病毒相关肝癌患者的肿瘤中更频繁地表达,IMP3 表达也与高血清甲胎蛋白水平相关。分析其与肿瘤组织病理学关系发现,IMP3 表达与肿瘤直径较大(>5 cm)和较高的肿瘤组织学级别(3~4 级)相关,同时 IMP3 的表达在包膜完整肿瘤中并不常见,而在具有血管侵犯和较高临床分期的病例中表达更高,此外,更重要的发现是 IMP3 高表达

肝癌患者具有更高的肿瘤早期复发率和更低的 10 年生存率。同时 IMP3 的高表达可以作为较高肿瘤分期的独立因素。这些结果提示, IMP3 不仅可以用于评估肝癌患者的临床分期、分级等, 最重要的可以用于评估肿瘤复发风险, 为后期制定更科学的治疗方案[29]。

Yanan Song 等人的研究发现 RBMX (RNA binding motif protein X-linked)在肝癌细胞对索拉菲尼的耐药性中发挥了重要作用。RBMX 通过介导膀胱癌相关转录物 1 (BLACAT1)来增加肝癌细胞的增殖和减少肿瘤细胞凋亡诱导肿瘤发生, 此外 RBMX 通过稳定 BLACAT1 通过自噬促进 HCC 癌细胞对索拉菲尼的耐药性。提示 RBMX 可能有助于开发肝癌的化学治疗策略, 尤其是在肿瘤的索拉菲尼耐药性研究具有重要意义[30]。Qiangnu Zhang 等人运用 10 个 RBPs 基因构建了肝癌预后评分系统, 分析发现, 评分越高的肝癌患者具有较差的总生存期和无病生存期, 同时该评分与患者的 TNM 分期、AFP 和血管侵犯临床特征相关。这对判断患者临床预后和指导具有治疗具有重要意义[31]。

4. 小结与展望

RBPs 由于参与多种细胞过程而被广泛研究, 但很多方面仍处于初步阶段, RBPs 的主要功能之一是形成核糖核蛋白复合物和蛋白质 - 蛋白质复合而进一步与 mRNAs、miRNAs 或 lncRNA 等其他类型 RNA 相互作用, 形成一个复杂的调控网络, 在细胞的生物活动中具有重要作用。相对于正常组织, RBPs 在癌症中异常表达, 通过多种机制影响肿瘤的发生发展。随着高通量测序技术的发展, 识别 RBPs 及其功能域的能力得到了提高, 促进了 RBPs 在肿瘤发展中的机制研究。尽管越来越多与癌症相关的 RBPs 被广泛研究, 大多仅用于协助肝癌的诊断和预后评估, 目前尚无公认有效的 RBPs 治疗靶点用于指导肿瘤的治疗, 治疗性 RBPs 的发展仍受到限制。因此, 为了开发更有效的肝癌治疗方法, 并增加现有治疗方法的成功率, RBPs 的进一步研究势在必行。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (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] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小, 陈茹, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] 安澜, 曾红梅, 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 邹小农, 等. 2015 年中国肝癌流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(10): 721-727.
- [4] Singh, G., Pratt, G., Yeo, G.W. and Moore, M.J. (2015) The Clothes Make the mRNA: Past and Present Trends in mRNP Fashion. *Annual Review of Biochemistry*, **84**, 325-354. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-080111-092106>
- [5] Gerstberger, S., Hafner, M. and Tuschl, T. (2014) A Census of Human RNA-Binding Proteins. *Nature Reviews Genetics*, **15**, 829-845. <https://doi.org/10.1038/nrg3813>
- [6] Maris, C., Dominguez, C. and Allain, F.H. (2005) The RNA Recognition Motif, A Plastic RNA-Binding Platform to Regulate Post-Transcriptional Gene Expression. *The FEBS Journal*, **272**, 2118-2131.
- [7] Zhang, K., Barry, A.E., Lamm, R., Patel, K., Schafer, M. and Dang, H. (2022) The Role of RNA Binding Proteins in Hepatocellular Carcinoma. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **182**, Article ID: 114114. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114114>
- [8] Ye, Z., Zhang, J., Yang, Y., Wei, Y., Li, L. and Wang, X. (2021) RNA-Binding Protein RBM6 Acts as a Tumor Suppressor Gene to Inhibit the Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of BUON*, **26**, 402-408.
- [9] Santagata, S., Mendillo, M.L., Tang, Y.C., Subramanian, A., Perley, C.C., Roche, S.P., *et al.* (2013) Tight Coordination of Protein Translation and HSF1 Activation Supports the Anabolic Malignant State. *Science*, **341**, Article ID: 1238303. <https://doi.org/10.1126/science.1238303>
- [10] Han, Z., Liu, D., Chen, L., He, Y., Tian, X., Qi, L., *et al.* (2021) PNO1 Regulates Autophagy and Apoptosis of Hepa-

- to cellular Carcinoma via the MAPK Signaling Pathway. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 552. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03837-y>
- [11] Lukong, K.E. and Richard, S. (2003) Sam68, the KH Domain-Containing superSTAR. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1653**, 73-86. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2003.09.001>
- [12] Zhang, T., Wan, C., Shi, W., Xu, J., Fan, H., Zhang, S., *et al.* (2015) The RNA-Binding Protein Sam68 Regulates Tumor Cell Viability and Hepatic Carcinogenesis by Inhibiting the Transcriptional Activity of FOXOs. *Journal of Molecular Histology*, **46**, 485-497. <https://doi.org/10.1007/s10735-015-9639-y>
- [13] Wang, X., Zhao, B.S., Roundtree, I.A., Lu, Z., Han, D., Ma, H., *et al.* (2015) N⁶-Methyladenosine Modulates Messenger RNA Translation Efficiency. *Cell*, **161**, 1388-1399. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.014>
- [14] Luo, X., Cao, M., Gao, F. and He, X. (2021) YTHDF1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression via Activating PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway and Inducing Epithelial-Mesenchymal Transition. *Experimental Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00227-0>
- [15] Kaneko, Y., Sakakibara, S., Imai, T., Suzuki, A., Nakamura, Y., Sawamoto, K., *et al.* (2000) Musashi1: An Evolutionally Conserved Marker for CNS Progenitor Cells Including Neural Stem Cells. *Developmental Neuroscience*, **22**, 139-153. <https://doi.org/10.1159/000017435>
- [16] Chen, K., Gao, Q., Zhang, W., Liu, Z., Cai, J., Liu, Y., *et al.* (2015) Musashi1 Regulates Survival of Hepatoma Cell Lines by Activation of Wnt Signalling Pathway. *Liver International*, **35**, 986-998.
- [17] Grandhi, M.S., Kim, A.K., Ronnekleiv-Kelly, S.M., Kamel, I.R., Ghasebeh, M.A. and Pawlik, T.M. (2016) Hepatocellular Carcinoma: From Diagnosis to Treatment. *Surgical Oncology*, **25**, 74-85. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2016.03.002>
- [18] 伊日贵, 徐晓艳, 李时荣. 肿瘤侵袭转移机制研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(10): 937-939.
- [19] Yan, X.L., Jia, Y.L., Chen, L., Zeng, Q., Zhou, J.N., Fu, C.J., *et al.* (2013) Hepatocellular Carcinoma-Associated Mesenchymal Stem Cells Promote Hepatocarcinoma Progression: Role of the S100A4-miR155-SOCS1-MMP9 Axis. *Hepatology*, **57**, 2274-2286.
- [20] Yang, M., Zhou, Y., Deng, H., Zhou, H., Cheng, S., Zhang, D., *et al.* (2021) Ribosomal Protein L23 Drives the Metastasis of Hepatocellular Carcinoma via Upregulating MMP9. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 779748. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.779748>
- [21] Zhou, M. and Tong, X. (2015) Downregulated Poly-C Binding Protein-1 Is a Novel Predictor Associated with Poor Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *Diagnostic Pathology*, **10**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/s13000-015-0377-y>
- [22] Huang, S., Luo, K., Jiang, L., Zhang, X.D., Lv, Y.H. and Li, R.F. (2021) PCBP1 Regulates the Transcription and alternative Splicing of Metastasis-Related Genes and Pathways in Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 23356. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02642-z>
- [23] Kröhler, T., Kessler, S.M., Hosseini, K., List, M., Barghash, A., Patial, S., *et al.* (2019) The mRNA-binding Protein TTP/ZFP36 in Hepatocarcinogenesis and Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **11**, Article No. 1754. <https://doi.org/10.3390/cancers11111754>
- [24] Chen, J., Rajasekaran, M., Xia, H., Zhang, X., Kong, S.N., Sekar, K., *et al.* (2016) The Microtubule-Associated Protein PRC1 Promotes Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Association with the Wnt/ β -Catenin Signalling Pathway. *Gut*, **65**, 1522-1534. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310625>
- [25] Zhao, L., Cao, J., Hu, K., Wang, P., Li, G., He, X., *et al.* (2019) RNA-Binding Protein RPS3 Contributes to Hepatocarcinogenesis by Post-Transcriptionally Up-Regulating SIRT1. *Nucleic Acids Research*, **47**, 2011-2028. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1209>
- [26] Masuda, K. and Kuwano, Y. (2019) Diverse Roles of RNA-Binding Proteins in Cancer Traits and Their Implications in Gastrointestinal Cancers. *WIREs RNA*, **10**, e1520.
- [27] Liu, Y., Yang, Y., Luo, Y., Wang, J., Lu, X., Yang, Z., *et al.* (2020) Prognostic Potential of PRPF3 in Hepatocellular Carcinoma. *Aging*, **12**, 912-930. <https://doi.org/10.18632/aging.102665>
- [28] Jiang, W., Wu, T., Shi, X. and Xu, J. (2021) Overexpression of EWSR1 (Ewing Sarcoma Breakpoint Region 1/EWS RNA binding Protein 1) Predicts Poor Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Bioengineered*, **12**, 7941-7949. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1982844>
- [29] Jeng, Y.M., Chang, C.C., Hu, F.C., Chou, H.Y., Kao, H.L., Wang, T.H., *et al.* (2008) RNA-Binding Protein Insulin-Like Growth Factor II mRNA-Binding Protein 3 Expression Promotes Tumor Invasion and Predicts Early Recurrence and Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **48**, 1118-1127.
- [30] Song, Y., He, S., Ma, X., Zhang, M., Zhuang, J., Wang, G., *et al.* (2020) RBMX Contributes to Hepatocellular Carcinoma Progression and Sorafenib Resistance by Specifically Binding and Stabilizing BLACAT1. *American Journal of*

Cancer Research, **10**, 3644-3665. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-26102/v1>

- [31] Zhang, Q., Zhang, Y., Guo, Y., Tang, H., Li, M. and Liu, L. (2021) A Novel Machine Learning Derived RNA-Binding Protein Gene-Based Score System Predicts Prognosis of Hepatocellular Carcinoma Patients. *PeerJ*, **9**, e12572. <https://doi.org/10.7717/peerj.12572>