

RNA结合蛋白在乳腺癌发病机制中作用的研究进展

余运霖, 张先林*

三峡大学附属仁和医院普外科, 湖北 宜昌

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月20日; 发布日期: 2022年12月27日

摘要

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率都很高。基因表达的异常调控在乳腺癌的发生发展中起着重要作用。RNA结合蛋白(RNA-Binding Proteins)是一种关键基因表达的调节因子。RBP通过各种方式与目标RNA相互作用, 影响目标RNA切割、编辑、定位和转录调控等。RBP在乳腺癌的发生和发展过程中发挥着重要作用, 参与到细胞增殖、迁移和侵袭。因此, 全面了解RBPs在乳腺癌进展中的作用, 为乳腺癌的诊断和治疗提供新的方向和靶点。

关键词

乳腺癌, RNA结合蛋白, 研究进展

Recent Advances in Understanding the Roles of RNA Binding Proteins in Breast Cancer Pathogenesis

Yunlin Yu, Xianlin Zhang*

Department of General Surgery, Renhe Hospital Affiliated to China Three Gorges University, Yichang Hubei

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 20th, 2022; published: Dec. 27th, 2022

Abstract

Breast cancer is one of the most common malignancies in women, with high morbidity and mortality. Aberrant regulation of gene expression plays an important role in the development and

*通讯作者。

progression of breast cancer. RNA binding proteins are one type of regulator of key gene expression. RBPs interact with target RNAs in various ways, affecting target RNA cleavage, editing, localization, and transcriptional regulation, among others. RBPs play an important role in the development and progression of breast cancer and are involved in cell proliferation, migration and invasion. Therefore, a comprehensive understanding of the role of RBPs in breast cancer progression provides new directions and targets for the diagnosis and treatment of breast cancer.

Keywords

Breast Cancer, RNA-Binding Proteins, Research Progress

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

乳腺癌(Breast Cancer)已经成为世界范围内最常见恶性肿瘤之一,也是导致女性恶性肿瘤死亡重要原因。近年来乳腺癌发病率以 0.5% 的增速上涨,并有逐年上升的趋势[1]。随着生活习惯等外界环境因素的影响,预计到 2050 年全球约有 320 万例乳腺癌患者[2]。尽管目前临床上采取包括手术切除、术后化疗、靶向治疗等一系列治疗,患者生存率较前有明显升高,但受限于这些治疗手段需要结合患者自身肿瘤大小、病理分型、淋巴结转移以及 ER、PR、HER2 的表达情况来决定这些手段是否对该患者有效[3],这在一定程度上阻碍乳腺癌患者生存率的提高。

RNA 结合蛋白(RNA-Binding Proteins, RBP)是细胞在 RNA 水平上调控基因的一种机制,在此过程中直接参与转录后调节,RBP 的地位举足轻重,现已知人类基因组已有 96,308 个 lncRNA 被鉴别出来[4],近年来专家特别关注这些 lncRNA 在疾病中的作用,并且已经发现在许多癌种生物过程中如癌细胞的凋亡、增殖、侵袭、转移等均发现与 lncRNA 表达失调有关[5] [6] [7] [8] [9]。RNA 结合蛋白则是通过 RNA 结合结构域(RNA-binding domain, RBD)与各种类型的 RNA 包括 lncRNA 结合,从而形成稳定的 RNA 二级和三级结构[10]。所以,RBP 在转录后在基因表达调控中发挥着十分重要的作用。一些 RBPs 基因表达的失调可能导致包括癌症在内的多种疾病的发展,如乳腺癌、甲状腺癌以及胃肠道肿瘤等[10] [11]。乳腺癌是目前全球女性最常见恶性肿瘤之一,目前随着对乳腺癌发病机制的深入研究,发现乳腺癌中的一些 RBPs 功能失活或发生了表达改变,而表达异常的一些 RBPs 具有强大的研究潜力成为乳腺癌的一个早期诊断标志物或治疗靶点。在此综述中,将着重对乳腺癌中与之相关的 RBPs 进行探讨。

2. 与乳腺癌进展相关 RNA 结合蛋白

1) 富含丝氨酸/精氨酸的剪接因子(Serine/arginine-rich splicing factor, SRSF)属于富含丝氨酸精氨酸的蛋白家族,通常由 12 个成员(SRSF1-12)组成[12]。研究发现它是通过调节剪接、RNA 稳定性和核输出发挥致癌作用。首先 SR (Serine/arginine-rich)识别前体 RNA 上的剪接元件,然后招募和组装剪接体以促进或抑制下一步转录过程。大多数 SR 仅位于细胞核中,但一些 SR (如 SRSF1、SRSF3 和 SRSF7)可以在细胞核和细胞质之间穿梭产生功能作用[13]。由于 SR 在转录和翻译中起关键作用,SR 的失调会极大地破坏 DNA 稳定性和正常的蛋白质表达,进而导致生物学功能异常。SRSF1 的过表达则通过诱导抗凋亡剪接异构体 BIM 和 BIN1 的可变剪接以及缺乏 BH3 结构域的剪接变体的表达来抑制细胞凋亡并促进乳腺上

皮细胞的转化[14]。Zhou 等[15]人通过 RNA 测序(RNA-seq)发现当敲低 SRSF1 时可导致 mRNAs 的表达差异[15]。值得注意的是当敲低 SRSF1 时, NEAT1 表达也会表达下调。NEAT1 是一种确定的致癌性 lncRNA, 这更突出了 SRSF1 对 NEAT1 的促进作用[15]。研究发现在乳腺癌中 SR1 的过表达可能对乳腺癌的恶化具有促进作用, 但遗憾的是至今 SRSF1 与 NEAT1 之间的相互作用机制并不完全明确, 这也可能成为一个潜在研究方向。

2) 人类抗原 R (Hu-antigen R, HuR)是目前研究最多的 RBP 之一, 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。尽管 HuR 主要位于细胞核内, 但它能优先结合位于 3'UTR、具有腺嘌呤和富含尿苷的元件(ARE)或富含尿苷的序列的 mRNA [16] [17]。ARE 则是可以靶向 mRNA 进行快速外泌体降解特异性顺式元件[18]。Li 等人通过生物信息学技术发现 FOXO1 的 3'非翻译区(UTR)富含人类 Hu 蛋白(HuR)的结合基序, 这种结果表明 FOXO1 可能是 HuR 的一个潜在靶标。并通过荧光素酶报告基因分析表明, HuR 通过 FOXO1 3'UTR 内的富含 AU 的元素(ARE)特异性调节 FOXO 的表达。免疫沉淀研究证实, HuR 与 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中的 FOXO1 mRNA 相关, 并且 HuR 通过增加 mRNA 稳定性上调 FOXO1 mRNA 水平。这证实了 HuR 通过调节 FOXO1 的转录过程抑制乳腺癌细胞凋亡[19]。据报道, HuR 还可能参与到细胞信号传导(ERBB2 [20])、细胞凋亡 (CASP2 [21]、BAX [21])、以及粘附和血管生成(CD9 [22]、VEGF-A [23])等过程, 这可能对乳腺癌形成具有一定促进作用。基于 HuR 在癌细胞中的关键作用, 目前已经针对抑制 HuR 开发了多种治疗方法, 其中包括抑制 HuR/mRNA 之间作用(CMLD2、二氢丹参酮-I [24] [25])、抑制 HuR 核/细胞质之间穿梭(MS-444 [26])或者直接抑制 HuR 在细胞中的表达。上述结果证实, HuR 作为一个乳腺癌治疗靶点具有很大的研究潜力。尽管如此, 但具体药物临床效果如何、与不同乳腺癌亚型是否有不同疗效则需要今后做更多研究来证实。

3) SAM68 也称为 KHDRBS1, 属于 STAR 家族的一种 RBP。SAM68 是一种具有 hnRNP K 同源结构域, 且能连接调控细胞外信号转导和 RNA 加工的 RBP, 这种结构域则是能和 RNA 特异性结合的必备条件[27] [28]。据报道, 通过 qPCR 和免疫印迹检查发现在人乳腺癌细胞系 MCF7、MDA-MB-231 和 BT-474 中, 当在高胰岛素刺激下 Sam68 蛋白数量和基因表达明显上升。此外, 胰岛素和瘦素刺激都促进了 Sam68 酪氨酸磷酸化的增加, 并负调控了其 RNA 结合能力[29]。瘦素和胰岛素已被证明可激活癌症中的 MAPK 和 PI3K 信号通路, 以促进增殖、细胞存活和细胞生长。因此, SAM68 不仅介导由胰岛素和瘦素刺激的细胞代谢, 而且还参与瘦素和胰岛素依赖性激活乳腺癌细胞中的 MAPK 和 PI3K 信号通路[29] [30] [31]。Yang 等人通过 ICG-001/CWP 破坏 CBP- β -catenin 相互作用可诱导 CSC 中形 Sam68-CBP 复合物, 此复合物能减少 CSC 的自我更新并诱导分化[32]。宋等[33]通过免疫组化分析证实, Sam68 的表达和细胞质定位与患者的临床特征显著相关, 包括临床分期、肿瘤大小、转移(TNM)分类、组织学分级和 ER 表达等[33]。因此, SAM68 被认为可能是乳腺癌治疗的一个有吸引力的靶点。尽管目前针对 SAM68 药物还并未出现, 但这也是目前对于乳腺癌研究的热点方向。

4) RBM38 (RNA-binding motif protein 38, RBM38)也称 RNPC1, 是 p53 和 E2F1 的靶标[34]。RBM38 能够调节 p21、p73、p63、Mdm2、HuR 和 GDF15 的 mRNA 稳定性[35] [36]。已知它存在于包括人体血液、大脑、骨髓等各种器官中。值得注意的是, 薛[37]等人研究发现 RBM38 在乳腺癌细胞系中表达下调, 在乳腺癌细胞系中表达沉默。RBM38 通过诱导细胞周期阻滞抑制体内外乳腺肿瘤增殖, 证实 RBM38 可能对乳腺癌发展具有抑制作用。李[38]等人使用 RNA 免疫沉淀结合双荧光素酶报告基因分析证实了在乳腺癌中 RBM38 和 c-Myc 形成一种独特 RBM38-c-Myc 环, c-Myc 则是一种已知致癌因子。因此在乳腺癌发展过程中 RBM38 可能发挥着重要作用。研究证实, 高表达的 RBM38 能够诱导细胞周期停滞和抑制突变型 p53 诱导的上皮-间充质转化(Epithelial-mesenchymal-transition, EMT)来抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭

[39]。Zhu 等人[40]使用 161 例乳腺癌组织, 通过免疫组化等方式探究 RBM38 表达与乳腺癌之间的关联。结果证实 RBM38 高表达与乳腺癌患者低远处转移率和良好预后呈正相关。因此, RBM38 的高表达是乳腺癌远处转移的独立保护因素。

5) LIN28 是具有两个 RNA 结合基序且高度保守的 RBP, 包括 LIN28A/B [41]。据报道, Lin28 在体外选择性地结合 let-7 前体的末端环区, 并且该环在体内介导 miRNA 加工抑制, 进一步阻断胚胎细胞中 let-7miRNA 的加工。此外, 相关研究确定了这种抑制所需的 Lin28 结构域。这些发现确立了前体末端环在 miRNA 成熟中的调节作用, 并为 Lin28 调控 let-7 提供一种新的方向[42]。let-7miRNA (miRNAs)家族是 LIN28 的关键抑制靶点, 通过转录后抑制多种致癌信使 RNA 发挥有效的肿瘤抑制作用[43]。研究表明, LIN28 能够促进乳腺组织中的癌细胞增殖能力。包括 LIN28 通过抑制 let-7 来实现对 let-7 的直接或间接调控来发挥其促癌作用。LIN28 介导的 let-7 的抑制 let-7 靶基因的正常表达, 导致该通路异常, 进一步促进肿瘤的发生[44] [45]。基于 LIN28-let-7 轴相互作用具有开发新的抗癌疗法的巨大潜力。G 等人[46]用含四氢喹啉的 povarov 支架作为抑制剂的小分子干扰 LIN28-let-7 的蛋白-RNA 相互作用, 通过改变 2-苯甲酸取代基、3-和 4-位的稠环以及四氢喹啉核的苯基部分的取代基, 进一步可以用作抑制剂来破坏 LIN28-let-7 的蛋白-RNA 相互作用来抑制乳腺癌细胞的增殖[47]。徐等[48]收集了 291 名乳腺癌患者的数据, 使用免疫组化染色检测 LIN28 的表达水平。静态评估 Lin28 表达与临床病理参数的相关性, 并通过单变量和多变量分析评估 LIN28 的表达的预后意义。结果证实 LIN28 的阳性表达与淋巴结转移、HER-2、雌激素受体和孕激素受体有关, Kaplan-Meier 分析表明, LIN28 阳性患者的总生存率低于 LIN28 阴性患者。这些数据表明, LIN28 的表达与乳腺癌患者晚期疾病的分期和亚型有关, LIN28 表达可能是一个独立的预后因素。

3. 结论

大量研究表明, RBP 几乎影响乳腺癌发展的每一步。RBPs 调节基因表达以诱导或降低与乳腺癌相关的基因的表达水平。随着科学技术的进步, 新的 RBPs 不断被报道, RBPs 的功能将不断丰富。目前已报道了多种 RBPs 在乳腺癌中的差异表达, 这意味着 RBPs 可能成为未来肿瘤诊断和预后的新标志物。同时, 针对 RBP 与靶蛋白相互作用的抑制剂和化合物也在不断涌现, 包括本文章提及的 CMLD2、二氢丹参酮-I 等各种药物。总之, 这篇综述列出了几种 RBP 及其靶基因在乳腺癌细胞中增殖、凋亡、迁移和侵袭的作用, 但关于 RBP 与乳腺癌耐药性研究较少。考虑到功能尚未完全了解的 RBP 的数量, 目前关于乳腺癌相关 RBP 的知识还处于起步阶段。但随着单细胞分析、交联和免疫沉淀等研究技术的发展, 相信未来会进行更多的研究以扩大对 RBP 相互作用网络的理解。当 RBPs 在乳腺癌中的作用有更全面的了解后, 有望在不久的将来成为乳腺癌治疗的一个新靶点。

参考文献

- [1] Patel, A.K. (2022) Introduction to Breast Screening and Diagnosis. *Journal of the American College of Radiology*, **19**, 1079-1080.
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., 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>
- [3] Burstein, M.D., Tsimelzon, A., Poage, G.M., et al. (2015) Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **21**, 1688-1698. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0432>
- [4] Fang, S., Zhang, L., Guo, J., et al. (2018) NONCODEV5: A Comprehensive Annotation Database for Long Non-Coding RNAs. *Nucleic Acids Research*, **46**, D308-D314. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1107>
- [5] Liang, W.Q., Zeng, D., Chen, C.F., et al. (2019) Long Noncoding RNA H19 Is a Critical Oncogenic Driver and Con-

- tributes to Epithelial-Mesenchymal Transition in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Management and Research*, **11**, 2059-2072. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S195906>
- [6] Cao, Y., Chai, W., Wang, Y., *et al.* (2021) lncRNA TUG1 Inhibits the Cancer Stem Cell-Like Properties of Temozolomide-Resistant Glioma Cells by Interacting with EZH2. *Molecular Medicine Reports*, **24**, Article No. 533. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12172>
- [7] Pandey, M., Mukhopadhyay, A., Sharawat, S.K. and Kumar, S. (2021) Role of microRNAs in Regulating Cell Proliferation, Metastasis and Chemoresistance and Their Applications as Cancer Biomarkers in Small Cell Lung Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188552. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188552>
- [8] Yin, X., Liao, Y., Xiong, W., Zhang, Y., Zhou, Y. and Yang, Y. (2020) Hypoxia-Induced lncRNA ANRIL Promotes Cisplatin Resistance in Retinoblastoma Cells through Regulating ABCG2 Expression. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **47**, 1049-1057. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13279>
- [9] Chen, S., Zhang, J.Q., Chen, J.Z., *et al.* (2017) The Over Expression of Long Non-Coding RNA ANRIL Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition by Activating the ATM-E2F1 Signaling Pathway in Pancreatic Cancer: An *in Vivo* and *in Vitro* Study. *International Journal of Biological Macromolecules*, **102**, 718-728. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.123>
- [10] Chen, Y., Qin, H. and Zheng, L. (2022) Research Progress on RNA-Binding Proteins in Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 974523. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.974523>
- [11] Porto, F.W., Daulatabad, S.V. and Janga, S.C. (2019) Long Non-Coding RNA Expression Levels Modulate Cell-Type-Specific Splicing Patterns by Altering Their Interaction Landscape with RNA-Binding Proteins. *Genes (Base)*, **10**, Article No. 593. <https://doi.org/10.3390/genes10080593>
- [12] Lu, X., Zhong, J., Liu, L., *et al.* (2022) The Function and Regulatory Mechanism of RNA-Binding Proteins in Breast Cancer and Their Future Clinical Treatment Prospects. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 929037. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.929037>
- [13] Zahler, A.M., Neugebauer, K.M., Stolk, J.A. and Roth, M.B. (1993) Human SR Proteins and Isolation of a cDNA Encoding SRp75. *Molecular and Cellular Biology*, **13**, 4023-4028. <https://doi.org/10.1128/MCB.13.7.4023>
- [14] Anczuków, O., Rosenberg, A.Z., Akerman, M., *et al.* (2012) The Splicing Factor SRSF1 Regulates Apoptosis and Proliferation to Promote Mammary Epithelial Cell Transformation. *Nature Structural & Molecular Biology*, **19**, 220-228. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2207>
- [15] Zhou, X., Li, X., Yu, L., *et al.* (2019) The RNA-Binding Protein SRSF1 Is a Key Cell Cycle Regulator via Stabilizing NEAT1 in Glioma. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **113**, 75-86. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.06.003>
- [16] Brennan, C.M. and Steitz, J.A. (2001) HuR and mRNA Stability. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **58**, 266-277. <https://doi.org/10.1007/PL00000854>
- [17] López de Silanes, I., Zhan, M., Lal, A., Yang, X. and Gorospe, M. (2004) Identification of a Target RNA Motif for RNA-Binding Protein HuR. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 2987-2992. <https://doi.org/10.1073/pnas.0306453101>
- [18] Doller, A., Pfeilschifter, J. and Eberhardt, W. (2008) Signalling Pathways Regulating Nucleo-Cytoplasmic Shuttling of the mRNA-Binding Protein HuR. *Cellular Signalling*, **20**, 2165-2173. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2008.05.007>
- [19] Li, Y., Yu, J., Du, D., *et al.* (2013) Involvement of Post-Transcriptional Regulation of FOXO1 by HuR in 5-FU-Induced Apoptosis in Breast Cancer Cells. *Oncology Letters*, **6**, 156-160. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1352>
- [20] Scott, G.K., Marx, C., Berger, C.E., *et al.* (2008) Destabilization of ERBB2 Transcripts by Targeting 3' UTR Untranslated Region Messenger RNA Associated HuR and Histone Deacetylase-6. *Molecular Cancer Research*, **6**, 1250-1258. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-07-2110>
- [21] Mazan-Mamczarz, K., Hagner, P.R., Dai, B., *et al.* (2008) Identification of Transformation-Related Pathways in a Breast Epithelial Cell Model Using a Ribonomics Approach. *Cancer Research*, **68**, 7730-7735. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2393>
- [22] Calaluce, R., Gubin, M.M., Davis, J.W., *et al.* (2010) The RNA Binding Protein HuR Differentially Regulates Unique Subsets of mRNAs in Estrogen Receptor Negative and Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *BMC Cancer*, **10**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-126>
- [23] Gubin, M.M., Calaluce, R., Davis, J.W., *et al.* (2010) Overexpression of the RNA Binding Protein HuR Impairs Tumor Growth in Triple Negative Breast Cancer Associated with Deficient Angiogenesis. *Cell Cycle*, **9**, 3337-3346. <https://doi.org/10.4161/cc.9.16.12711>
- [24] Muralidharan, R., Mehta, M., Ahmed, R., *et al.* (2017) HuR-Targeted Small Molecule Inhibitor Exhibits Cytotoxicity towards Human Lung Cancer Cells. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 9694.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07787-4>
- [25] Kakuguchi, W., Nomura, T., Kitamura, T., *et al.* (2018) Suramin, Screened from an Approved Drug Library, Inhibits HuR Functions and Attenuates Malignant Phenotype of Oral Cancer Cells. *Cancer Medicine*, **7**, 6269-6280. <https://doi.org/10.1002/cam4.1877>
- [26] Meisner, N.C., Hintersteiner, M., Mueller, K., *et al.* (2007) Identification and Mechanistic Characterization of Low-Molecular-Weight Inhibitors for HuR. *Nature Chemical Biology*, **3**, 508-515. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2007.14>
- [27] Paronetto, M.P., Cappellari, M., Busà, R., *et al.* (2010) Alternative Splicing of the Cyclin D1 Proto-Oncogene Is Regulated by the RNA-Binding Protein Sam68. *Cancer Research*, **70**, 229-239. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2788>
- [28] Chawla, G., Lin, C.H., Han, A., Shiue, L., Ares, M. and Black, D.L. (2009) Sam68 Regulates a Set of Alternatively Spliced Exons during Neurogenesis. *Molecular and Cellular Biology*, **29**, 201-213. <https://doi.org/10.1128/MCB.01349-08>
- [29] Pérez-Pérez, A., Sánchez-Jiménez, F., Vilarriño-García, T., de la Cruz, L., Virizuela, J.A. and Sánchez-Margalet, V. (2016) Sam68 Mediates the Activation of Insulin and Leptin Signalling in Breast Cancer Cells. *PLOS ONE*, **11**, e0158218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158218>
- [30] Coolican, S.A., Samuel, D.S., Ewton, D.Z., McWade, F.J. and Florini, J.R. (1997) The Mitogenic and Myogenic Actions of Insulin-Like Growth Factors Utilize Distinct Signaling Pathways. *Journal of Biological Chemistry*, **272**, 6653-6662. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.10.6653>
- [31] Vivanco, I. and Sawyers, C.L. (2002) The Phosphatidylinositol 3-Kinase AKT Pathway in Human Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **2**, 489-501. <https://doi.org/10.1038/nrc839>
- [32] Benoit, Y.D., Mitchell, R.R., Risueño, R.M., *et al.* (2017) Sam68 Allows Selective Targeting of Human Cancer Stem Cells. *Cell Chemical Biology*, **24**, 833-844.e9. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.05.026>
- [33] Song, L., Wang, L., Li, Y., *et al.* (2010) Sam68 Up-Regulation Correlates with, and Its Down-Regulation Inhibits, Proliferation and Tumourigenicity of Breast Cancer Cells. *The Journal of Pathology*, **222**, 227-237. <https://doi.org/10.1002/path.2751>
- [34] Shu, L., Yan, W. and Chen, X. (2006) RNPC1, an RNA-Binding Protein and a Target of the p53 Family, Is Required for Maintaining the Stability of the Basal and Stress-Induced p21 Transcript. *Genes and Development*, **20**, 2961-2972. <https://doi.org/10.1101/gad.1463306>
- [35] Yin, T., Cho, S.J. and Chen, X. (2013) RNPC1, an RNA-Binding Protein and a p53 Target, Regulates Macrophage Inhibitory Cytokine-1 (MIC-1) Expression through mRNA Stability. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 23680-23686. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.480186>
- [36] Cho, S.J., Jung, Y.S., Zhang, J., *et al.* (2012) The RNA-Binding Protein RNPC1 Stabilizes the mRNA Encoding the RNA-Binding Protein HuR and Cooperates with HuR to Suppress Cell Proliferation. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 14535-14544. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.326827>
- [37] Xue, J.Q., Xia, T.S., Liang, X.Q., *et al.* (2014) RNA-Binding Protein RNPC1: Acting as a Tumor Suppressor in Breast Cancer. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 322. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-322>
- [38] Li, X.X., Shi, L., Zhou, X.J., *et al.* (2017) The Role of c-Myc-RBM38 Loop in the Growth Suppression in Breast Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **36**, 49. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0521-5>
- [39] She, X., Lin, Y., Liang, R., *et al.* (2020) RNA-Binding Motif Protein 38 as a Potential Biomarker and Therapeutic Target in Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 13225-13236. <https://doi.org/10.2147/OTT.S278755>
- [40] Zhu, L., Sun, X., Xi, P.W., *et al.* (2018) Relationship between Expression of RBM38 and Distant Metastasis and Prognosis of Breast Cancer. *Chinese Journal of Oncology*, **40**, 600-603.
- [41] Moss, E.G. and Tang, L. (2003) Conservation of the Heterochronic Regulator Lin-28, Its Developmental Expression and microRNA Complementary Sites. *Developmental Biology*, **258**, 432-442. [https://doi.org/10.1016/S0012-1606\(03\)00126-X](https://doi.org/10.1016/S0012-1606(03)00126-X)
- [42] Piskounova, E., Viswanathan, S.R., Janas, M., *et al.* (2008) Determinants of microRNA Processing Inhibition by the Developmentally Regulated RNA-Binding Protein Lin28. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 21310-21314. <https://doi.org/10.1074/jbc.C800108200>
- [43] Xiong, H., Zhao, W., Wang, J., *et al.* (2017) Oncogenic Mechanisms of Lin28 in Breast Cancer: New Functions and Therapeutic Opportunities. *Oncotarget*, **8**, 25721-25735. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14891>
- [44] Farzaneh, M., Attari, F. and Khoshnam, S.E. (2017) Concise Review: LIN28/let-7 Signaling, a Critical Double-Negative Feedback Loop during Pluripotency, Reprogramming, and Tumorigenicity. *Cellular Reprogramming*, **19**, 289-293. <https://doi.org/10.1089/cell.2017.0015>

- [45] Heo, I., Joo, C., Cho, J., *et al.* (2008) Lin28 Mediates the Terminal Uridylation of Let-7 Precursor MicroRNA. *Molecular Cell*, **32**, 276-284. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.09.014>
- [46] Goebel, G.L., Hohnen, L., Borgelt, L., *et al.* (2022) Small Molecules with Tetrahydroquinoline-Containing Povarov Scaffolds as Inhibitors Disrupting the Protein-RNA Interaction of LIN28-let-7. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **228**, Article ID: 114014. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114014>
- [47] Borgelt, L., Li, F., Hommen, P., *et al.* (2021) Trisubstituted Pyrrolinones as Small-Molecule Inhibitors Disrupting the Protein-RNA Interaction of LIN28 and Let-7. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **12**, 893-898. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00546>
- [48] Xu, C., Jin, S. and Huang, L. (2019) Expression of Lin28 Is Correlated with Prognosis and Expression of HER-2 and Steroid Receptors in Breast Cancer. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 1105-1110. <https://doi.org/10.2147/OTT.S190328>