

PABPC4及MYC诱导形成的肝癌的研究进展

刘瑞瑞

山东大学齐鲁医院病理科, 山东 济南

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月26日

摘要

肝癌是影响人们健康的最常见癌症之一, 具有高侵袭性、预后差及治疗选择有限的临床特点, 已成为全球第六大常见癌症, 致死率居全球第三。c-Myc是肝细胞肝癌(HCC)发育中的一个重要致癌基因, 在18%的人类HCC中被发现被扩增或上调, 但同时c-Myc是一种多效性转录因子, 对正常细胞增殖和维持干细胞至关重要, 尽管c-Myc抑制剂现在正在临床上进行测试, 但仍有可能具有局限性。c-Myc致癌作用及其下游调控的基因和信号通路仍有待充分研究, 寻找新的早期诊断和靶向治疗分子等为肝癌的预防和治疗带来新的方法和策略。细胞质多聚腺苷酸结合蛋白4 (PABPC4)是一种RNA加工蛋白, 在调节基因表达中起重要作用。越来越多的证据表明了PABPC4在肿瘤发生中的独特作用。本综述的目的是解释c-Myc在肿瘤发展中的作用以及PABPC4的研究现状。

关键词

肝细胞肝癌, MYC, PABPC4

Research Progress of PABPC4 and Hepatocellular Carcinoma Induced by MYC

Ruirui Liu

Department of Pathology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Dec. 25th, 2023; accepted: Jan. 19th, 2024; published: Jan. 26th, 2024

Abstract

Hepatocellular carcinoma is one of the most common cancers affecting people's health. It has become the sixth most common cancer in the world and the third deadliest cancer in the world due to its high aggressiveness, poor prognosis and limited treatment options. c-Myc is an important oncogene in HCC development and has been found to be amplified or upregulated in 18% of human HCC, but at the same time, c-Myc is a pleiotropic transcription factor that is essential for nor-

mal cell proliferation and maintenance of stem cells, and although c-Myc inhibitors are now being tested clinically, they are still likely to have limitations. The oncogenic effect of c-Myc and its downstream regulation of genes and signaling pathways remain to be fully studied, and new early diagnosis and targeted therapeutic molecules are sought to bring new methods and strategies for the prevention and treatment of liver cancer. Cytoplasmic PABPC4 is an RNA processing protein that plays an important role in regulating gene expression. There is increasing evidence for the unique role of PABPC4 in tumorigenesis. The purpose of this review is to explain the role of c-Myc in tumor development and the current status of PABPC4 research.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, MYC, PABPC4

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. 肝癌研究现状

1.1. 肝癌的流行病学概况

肝癌是影响人们健康的最常见癌症之一，男性发病率明显高于女性，并且随着人口的增长和老龄化呈现出不断增加的态势。根据世界卫生组织发布的数据(GLOBOCAN, 2012)，在 2012 年度，全球新发肝癌病例 782,451 例，其中男性 554,369 例，在所有新发癌症中排名第五；女性 228,082 例，在所有新发癌症中排名第八。全球因肝癌而死亡的人数 745,533 例，其中男性 521,041 例，在所有癌症死亡病例中排名第二，仅次于肺癌；女性 224,492 例，在所有癌症死亡病例中排名第六[1]。而在我国，肝癌在所有癌症死亡病例中排名第三。我国肝癌的发病和病死数量超过全世界的 50%，并且发病率和致死率都高于世界平均水平[2]。这说明在我国肝癌已经严重威胁到人民群众的生命健康，已经成为影响我国人民生活水平和经济社会发展的重要负担因素之一，因此在我们国家研究肝癌的发病原因及机制，为肝癌治疗提供理论依据和策略具有非常重要的现实意义。

1.2. 肝癌的流行病学概况

肝癌已经成为威胁人类健康的重大癌症之一，然而人们对肝癌发生的机制认识仍然很有限。根据肝癌的发生情况来看，其发病可能与地域、种族以及性别相关，但最为重要的因素还是与食用含有黄曲霉素 B 的霉变食物、乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)及丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)的感染、长期饮酒以及肝硬化和其它代谢疾病如遗传性血色沉着症、酪氨酸血症、抗胰蛋白酶缺陷、糖尿病及非酒精性脂肪肝等相关。肝癌的治疗和其它肿瘤治疗相似，但根据肝脏器官的特点又有所不同，主要包括外科手术、肿瘤消融术、肿瘤栓塞术、放射治疗、化学治疗和靶向治疗[2]。近年来，以索拉非尼为代表的多激酶抑制剂及多种程序性死亡受体 1/程序性死亡配体-1 (PD-1/PD-L1)单抗等免疫检查点抑制剂虽已纳入治疗指南[3]，但治疗效果仍然有限[4]，患者的 5 年生存率极低。因此，深入探索并进一步明确肝癌的发病机制、寻找特异性治疗靶点，是未来临床研究的重点和难点[5]。

2. MYC 癌基因概述

c-Myc 是一种高度多效性的转录因子，已知可控制细胞周期进程、增殖、生长、粘附、分化、凋亡

和代谢[6]。c-Myc 基因在 40 年前被发现,是导致酵母细胞瘤病(白血病和肉瘤)的逆转录病毒 v-Myc 癌基因的细胞同源物,从那时起,它可能成为人类生物学史上研究最多的蛋白质之一,随后发现在伯基特淋巴瘤中,人类 Myc 通过平衡染色体易位持续改变[6]。这些发现引起了 c-Myc 研究的广泛关注, c-Myc 原癌基因后来被发现在超过一半的人类癌症中被激活。c-Myc 属于 MYC 基因家族,其包括 b-Myc、i-Myc、n-Myc 和 s-Myc,然而,只有 c-Myc、i-Myc 和 n-Myc 具有致癌潜在性。许多机制涉及肿瘤发生过程中的 c-Myc 激活,包括染色体重排、基因扩增和编码序列中的点突变,通过使用体外细胞培养和体内小鼠模型的广泛研究,已经充分证明了 c-Myc 促进肿瘤发生的强大转化活性[7]。自 20 世纪 80 年代以来, c-Myc 的研究主要集中在其在肝癌发生过程中的作用上[8]。c-Myc 促进肝肿瘤发生的能力不仅在体外和体内的研究中得到了证实,而且在人类癌症中也得到了证实。c-Myc 存在于高达 70% 的病毒和酒精相关的 HCC 中,其表达的升高促进肝细胞生长,驱动 HCC 的起始和进展,并通常与不良的癌症预后相关[9]。

2.1. MYC 的结构和功能

Myc 蛋白包含一个非结构化的 N 端转录调控域,其中包含保守的 Myc 盒子 I 和 II,其次是 Myc 盒子 III 和 IV 和一个核靶向序列, C 端结构域由一个基本的 HLH-Zip 结构域组成。N 端结构域已被证明与许多包括 TRRAP、GCN5 和 TBP 在内的因子形成复合物,这些复合物可能诱导 N 端 Myc 转录调控结构域更结构化的折叠[10]。随着 Armelin 等发现 Myc 的表达与细胞的生长相关,同时它的过表达可以减少组织培养细胞的快速增殖对血清的依赖(Armelin et al 1984), 科学界便出现了两种关于 Myc 的作用机制模型:一种认为 Myc 直接调控 DNA 的复制,另一种则认为 Myc 是基因转录的调控因子。在非洲爪蛙的发育早期的一段时间内母系 Myc 蛋白被招募到核内,这一时期的细胞转录停止, DNA 大量复制,因此研究者认为 Myc 可能直接调控 DNA 的复制(Gusset al 1989)。随后关于 Myc 调控 DNA 复制的报道也不断出现,尽管如此,更多研究者却更倾向于认为 Myc 功能是作为转录因子来调控基因的转录[11]。

2.2. MYC 在肝脏中的作用

2.2.1. MYC 对肝细胞的增殖作用

已经有研究表明,用 c-Myc 基因电穿孔培养的肝细胞的 DNA 合成率比未处理的肝细胞培养物高约 50%。重要的是,这种合成率的增加依赖于转染了 c-Myc 的 DNA 的数量[6]。来自再生肝的静止期和增殖期的肝细胞含有类似水平的 c-Myc 蛋白。在静止细胞中, c-Myc 通常定位于核仁,而部分肝切除术(PH)则诱导其核易位,因此, c-Myc 定位与细胞增殖也密切相关[12]。c-Myc 的表达通过调节细胞周期蛋白依赖的激酶复合物,促进包括肝细胞在内的多种细胞类型从细胞周期的 G0、G1 期到 S 期的过渡。在 PH 术后再生肝细胞中观察到的 G0、G1 到 S 期的转变与 c-Myc 和 n-Myc 转录本的快速诱导相关。在肝脏中过表达 c-Myc 的转基因小鼠显示出细胞增殖和凋亡的增加[13]。c-Myc 在 70% PH 术后肝脏的再生反应中起着关键作用,在此过程中,静止的肝细胞同步进入细胞周期,并经历一轮、两轮或更多的复制。c-Myc 的表达在复制前阶段迅速增加,在 PH 前 30 分钟 DNA 合成之前,在 2 小时达到峰值,在 PH 后 8 小时达到第二个峰值[8]。

2.2.2. MYC 与肝脏疾病的关系

1) MYC 与酒精性肝病的关系

酒精性肝病与肝细胞肝癌的关系密切,肝脏 c-Myc 在乙醇(ETOH)喂养的 WT 小鼠中强烈上调。转录组分析表明,在 ETOH 喂养的 Alb-Myc^{tg} 小鼠中, ER 应激、P53 信号通路、肝纤维化、细胞周期调节、核糖体合成和葡萄糖稳态相关通路变化。基因和蛋白表达分析显示,小鼠在肝损伤的初期阶段, c-Myc 表达显著上调。治疗 2 周后,肝细胞中的 c-Myc 主要在细胞核中表达,而在酒精摄取 4 周后,它则定位

于细胞质和细胞核中。与在体内的研究结果一致，体外原代肝细胞中也上调 c-Myc 基因表达，并呈剂量依赖性。在肝细胞中，c-Myc 的转基因表达导致肝细胞早期球样变性，肝胶原沉积增加和肝脂肪变性。此外，ETOH 喂养的 Alb-Myctg 小鼠表现出与能量功能障碍相关的线粒体形态的显著变化。通路分析显示，c-Myc 表达和乙醇摄取的升高会共同导致强烈的 AKT 激活及 MDM2 磷酸化，从而抑制 P53。HE 染色显示 Alb-Myctg 肝气球样变损伤增加，肝细胞增大圆形，胞质染色浅染，核增大显著。c-Myc 表达触发了间质促纤维化，如增强胶原表达和沉积(Masson 三色染色显示)。70%的酒精相关 HCC 和不同病因的肝纤维化患者中显示原癌基因 c-Myc 表达增加[14]。事实上，c-Myc 表达上调，特别是在与纤维化 3 期和 4 期相关的晚期 ALD 患者中，主要局限于胆管细胞，少量局限于肝细胞。c-Myc 和 ETOH 同时存在会导致细胞增殖受损、促纤维化信号通路增加、脂肪代谢改变、过度活性氧积累、线粒体形态改变和 p53 抑制[15]。

2) MYC 与肝细胞肝癌的关系

MYC 致癌基因是与肝肿瘤发病机制相关的最常见的激活致癌基因之一。MYC 促进肝肿瘤发生的能力不仅在体外和体内的研究中得到了证实，而且在人类癌症中也得到了证实[16]。Kim 等人评估了使用重组腺病毒转染 c-Myc，将人 c-Myc 基因转到小鼠肝脏，c-Myc 异位表达引起肝细胞肥大，且 c-Myc 依赖的细胞肥大发生在肝脏中没有细胞增殖的情况下，同时肝细胞细胞核和核仁也增大(与大亚基和小亚基核糖体上调有关) [17]。在 c-Myctg 动物中观察到的 HCC 的组织学类型可以是小梁的，也可以是实体型的，从分化良好到低分化的肿瘤，包括细胞多态性、异型性和出血性坏死[3]。与对照组相比，高表达 c-Myc 导致细胞形态紊乱，失去正常结构，白蛋白表达降低。这些癌症再现了 c-Myc 阳性的人类 HCC 的典型组织学特征：一种巢状分布的模式，结节内没有纤维间质，并且 c-Myc 和人类特异性 Ki-67 呈阳性。此外，结节内的癌细胞 GPC-3 阳性，胞浆嗜碱性，核仁明显，高有丝分裂活性，是人高级别肝细胞肝癌的典型特征[18]。

当 MYC 保持失活，许多这些肿瘤细胞就会处于休眠状态；然而，MYC 的再活化立即恢复了它们的肿瘤特征。通过基因组杂交，证实了这些休眠的肝细胞和恢复的肿瘤保留了相同的分子特征，因此是从肿瘤细胞中克隆衍生出来的。当 MYC 失活后，大部分肿瘤细胞分化为正常的肝细胞，形成正常的肝结构。肿瘤失去了肿瘤组织学特征，如高有丝分裂指数、大核仁，现在表现出正常的核/细胞质比。分化后的肿瘤细胞 Ki-67 阴性，与细胞增殖率降低相一致。大多数肿瘤细胞失去了未成熟分化标志物甲胎蛋白(AFP)的表达，而是表达了肝细胞和胆道细胞标志物，与肝窦、胆管和胆管细胞的形成一致。在 MYC 再活化的 2 周内，有肿瘤再生长的明显证据。肿瘤被发现与原始肿瘤具有相同的组织学特征。因此，MYC 失活导致了肝肿瘤的分化，但这些肿瘤保留了在 MYC 再活化后恢复其肿瘤特征的潜在能力[19]。所以需要联合其他分子靶向治疗。

2.3. MYC 相关的治疗

BET 溴化结构域调控蛋白最近在不同肿瘤类型中作为 MYC 表达的有效调控因子出现。特别是多发性骨髓瘤，一种恶性浆细胞瘤中，抑制 BET 会导致 MYC 表达的显著减少和相关的细胞死亡[20]。肿瘤生长也可以通过 MYC 诱导的细胞生物量积累中涉及葡萄糖或谷氨酰胺代谢的药物解耦生物能量途径来抑制，MYC 靶基因如鸟氨酸脱羧酶(ODC)、乳酸脱氢酶 A (LDHA)和谷氨酰胺酶(GLS)也成为 shRNA 或类似药物的靶向小分子[21]。其他阻止 MYC 在癌症作用上的方法包括靶向 Myc-Max 二聚体或 Myc 诱导的 microRNA 表达。

在这里，我们回顾了我们对 MYC 的丰富理解，强调了新的生物学见解和癌症治疗的进展。不过即使对 MYC 或其靶基因有良好的临床前反应，但肿瘤类型和背景也将增加对任何一种治疗反应的复杂性

和异质性。

3. PABPC4 研究现状

真核细胞的 mRNA 分子最显著的结构特征是具有 5' 端帽子结构和 3' 端 20~30 个腺苷酸组成的 Poly A 尾。关键在于帽子和尾巴上存在甲基化修饰, 那些 5' 端上的修饰可以维持 mRNA 稳定性、mRNA 前体剪切、多腺苷酸化、mRNA 运输与翻译起始等。而 3' 端 Poly A 发生的修饰有助于出核转运、翻译起始, 其与 Poly A 结合蛋白一起维持 mRNA 的结构稳定。Poly A 结合蛋白(PABP)是一种多功能的 RNA 结合蛋白, 这些高度保守的多肽只在真核生物中发现, 每个单细胞真核生物都有一个 PABP, 而人类有 5 个[22]。PABPs 参与 mRNA 的所有代谢途径: 多聚腺苷化/去烯化、mRNA 输出、翻译、mRNA 降解、mi-croRNA 相关调控和发育过程中的表达调控。最初人们认为 PABPs 的作用是通过与 Poly A 尾巴相互作用来保护 mRNA 免被降解[23]。然而, 大量的研究表明, PABPs 可以与 RNA 和蛋白质因子中的其他调控序列相互作用, 使 PABPs 家族在许多基因表达途径中起着关键作用。PABPs 似乎缺乏其自身的催化活性, 但介导了影响这些过程的因子和 RNA 之间的相互作用。这种多功能类蛋白质的新作用正在被发现。

3.1. PABPCs 的结构及功能

一个典型的 PABPC 分子量约为 70 kDa, 在其 N 端包含 4 个标准 RNA 结合域的重复序列, 即所谓的 RNP (核糖核蛋白) 结构域或 RRM (RNA 识别基序), 通过短连接序列连接。在大多数 PABP 家族成员中, 大约有 75 个氨基酸的 C 端结构域也是保守的[24]。PABPC 在真核生物中高度保守, 具有 4 个 N 端 RNA 识别基序(RNA recognition motif, RRM)结构域, 它们以纳摩尔亲和力和结合 Poly A 尾; 真核翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E)识别 5' 帽并与另一种翻译起始因子 eIF4G 相互作用, 后者又与 PABPC 结合。因此, mRNAs 可以形成一个“闭环”, 使 5' 帽和 3' Poly A 尾之间的直接物理通信成为可能[25]。

3.1.1. PABPCs 基础功能

细胞质 mRNA 最主要的降解途径是通过缩短 Poly A 尾巴启动的, 此过程称为去腺苷酸化, Poly A 尾缩短或去腺苷酸化需要在释放 PABPCs 之前, 进而 mRNA 衰变才可以进行, 经实验证明, 在体外测定中添加过量的 PABPCs 会抑制去腺苷酸化; PABP1 在 mRNA 转换中也有多种不太明确的作用[26]。其中, 它最突出的作用是保护 Poly A 尾巴不受去烯化(Poly A 去除), 这是 mRNA 周转的第一个和速率限制步骤; 矛盾的是, PABP1 也将去烯化酶招募到 mRNA 上, 并被认为是可以协调翻译终止和去烯化, 从而调节 mRNA 的寿命。PABPC4 与 PABP1 高度相似, 因此 PABPC4 和 PABP1 可能在调节 mRNA 的翻译和稳定性方面具有相似的功能[24]。虽然尚未研究 PABPC4 调控去烯化的能力, 但哺乳动物 PABPC4 还表现出对富 AU 序列的偏好[27]。在脊椎动物中, PABPC4 缺失主要导致前部形态缺陷(如头侧和腹侧水肿、头部畸形、眼睛发育不良、消化道畸形)和游泳运动异常。PABPC4 的表型表达比 PABP1 更晚, 而 PABPC4 缺陷的胚胎直到第 50 期才死亡, 这说明 PABPC4 对哺乳动物生长生殖具有重要作用[28]。

3.1.2. PABPCs 新功能的发现

最初人们认为 PABPCs 的作用是通过与 Poly A 尾巴相互作用来保护 mRNA 免被降解[29]; 然而, 大量的研究表明, PABPCs 在体内不仅可以结合 Poly A, 还可以与一些 mRNA 上的其他位点结合。虽然 PABPCs 主要与 mRNA 的 Poly A 尾巴结合, 但如果细胞胞质 PABPCs 的数量超过了可用的 Poly A 尾巴所需的数量, PABPCs 可能结合额外的 RNA 位点[30]。此外翻译后的磷酸化或甲基化等修饰可能会不同地影响 PABPCs 对不同 RNA 序列的亲和力, 从而改变 PABPCs 对不同 RNA 序列的选择性程度, 使 PABPCs

家族在许多基因表达途径中起着关键作用[31]。PABPCs 似乎缺乏其自身的催化活性，但介导了影响这些过程的因子和 RNA 之间的相互作用。这种多功能类蛋白质的新作用正在被发现[32]。

3.2. PABPC4 与代谢的关系

有研究表明，PABPC4 沉默的细胞具有更大的脂质代谢能力，减少细胞内脂滴，并减少细胞死亡。PABPC4 的沉默诱导氧化表型，并通过增加线粒体呼吸、柠檬酸合酶活性、mtDNA 含量和释放到细胞外培养基中的乳酸的减少来证明[33]。PABPC4 在结构和功能上与 PABP1 相似[34]，并在骨骼肌中富集，但 PABPC4 单独是线粒体功能的关键调节因子，并支持其可能参与骨骼肌细胞代谢应激过程中的线粒体调节，而 PABP1 不具有此功能[27]。PABPC4 KD 细胞具有较高的氧化磷酸化能力，并且这种作用在低糖处理下更为明显。在多种代谢应激源下，PABPC4 蛋白含量降低，且 PABPC4 表达的减少可能是促进骨骼肌细胞线粒体功能所需的适应性事件。近年来，人们对 PABPC4 的兴趣越来越大。有文献报道，在用 CRISPR/Cas9 基因编辑系统破坏了人类细胞中的 PABP1，发现 PABPC4 水平的升高弥补了部分 PABP1 的损失，PABP1 和 PABPC4 的占比的变化并没有改变细胞的增殖和形态[35]；过表达 PABP1 抑制了细胞中升高的 PABPC4，而过表达 PABPC4 抑制了内源性的 PABP1。这表明，这两种亚型在维持基本的细胞活动方面具有冗余性。

3.3. PABPC4 与肝癌及其他肿瘤的关系

越来越多的证据表明 PABPC4 在肿瘤发生中的独特作用[36]。一项纳入 101 例结直肠癌临床样本的组织病理学研究显示，PABPC4 在人类结直肠癌中高表达，预后较好[37]。后来有研究表明在三阴性乳腺癌中 PABPC4 的下调降低了细胞的生长和侵袭能力[38]。然而 PABPC4 在肝细胞癌中的表达和作用仍然未知。Yuanzhuo Gu 课题组实验表明，与非肿瘤组织相比，PABPC4 在肝癌肿瘤组织中显著上调，据 PABPC4 表达水平将队列 1 中的 176 名肝细胞癌患者分为 4 组，然后比较 PABPC4 表达最高的四分位数 (PABPC4⁺ HCCs) 和 PABPC4 最低四分位数 (PABPC4⁻ HCCs) 水平的肝细胞癌病例之间的基因表达谱。共有 985 个基因在 PABPC4⁺ 肝细胞癌中表现出显著较高的水平，包括 AFP 和 Myc 在内的 4 个基因的表达量增加了至少 5 倍。PABPC4⁺ 肝细胞癌中 437 个基因的表达显著降低，17 个基因的下降幅度低于 0.2 倍，其中 14 个基因与肝脏代谢功能明显相关，包括 SDS、SLC10A1 和 CYP。与 PABPC4⁻ 肝细胞相比，两个队列中 PABPC4⁺ 肝细胞癌的 AFP 水平显著更高，SDS 水平显著降低。这些结果表明，HCC 中高度异常表达的 PABPC4 可能在增加肿瘤干细胞 (Cancer stem cell, CSC) 相关恶性特征中发挥重要作用[39]。来自 TCGA 的数据显示，PABPC4 在 HCC 中高度表达，并与肿瘤分期和分级相关，且生存分析显示，PABPC4 高表达的患者生存时间较短[36]。PABPC4 已被证明与炎症反应物蛋白和抗丙型肝炎反应相关，并在肿瘤组织中更高水平表达[32]。

4. PABPC4 与 MYC 癌基因的关联研究

Yuanzhuo Gu 课题组评估了一组编码调节蛋白的 mRNA 的表达，这些 mRNA 通常在红系早期阶段高水平表达，并在终末分化过程中受到抑制。这些基因包括 c-Myc、c-Myb、CD44、Stat5A 和 c-Kit。在分化 72 小时，PABPC4 的缺失对前 4 个基因的 mRNA 表达没有明显的影响。相反，在未诱导 PABPC4 耗尽的细胞中，c-Kit mRNA 异常升高。在 PABPC4 缺失的红细胞分化的小鼠红白血病细胞 (MEL) 中，c-Kit 的减弱和红细胞分化的持续表达一致，PABPC4 缺失干扰正常的 c-Kit 抑制可能有助于抑制末端红系成熟和对关键红系基因活性的相关抑制[40]。

最近有研究表明，PABPC4 升高的细胞的转录组谱发生了变化。为了推断转录组变化背后的生物学

上重要的基因, 使用基因集合富集分析检测了 50 个标志性特征基因集的富集。分析表明, c-Myc 是富集途径中最多的基因, 并通过 western blotting 和 qRT-PCR 证实了 c-Myc mRNA 转录水平的升高。该实验组用 siRNA 敲除 clon-CLC4 细胞中 PABPCs 的表达, 发现 c-Myc 蛋白水平降低与 PABPC4 耗竭相关。在 clon-CLC4 中过表达的 PABP1-GFP 抑制了内源性 PABPC4 蛋白, 但是 PABP1-GFP 的增加并没有降低 c-Myc mRNA 水平。于是推断, PABP1 可能需要更长的时间才能间接影响 c-Myc mRNA 的表达量。分别敲除 PABPC4 和 PABP1 后发现, 前者降低了 c-Myc 表达, 而后者使得 c-Myc 升高。这证实了 PABPCs 可以通过 c-Myc 影响转录。而 PABPC4 与 c-Myc 的相关性机制有待进一步研究[35]。

5. 展望

PABPC4 在 HCC 中的表达情况及临床价值、PABPC4 联合 c-Myc 同时在 HCC 中表达的研究报道都少见。所以需要在临床病人组织中继续验证两者与肝癌的发生的相关性。探明 HCC 组织及癌旁非瘤组织中 PABPC4 和 c-Myc 的表达差异, 分析两者的表达水平与 HCC 患者的临床病理特征、预后之间的关系, 同时分析 PABPC4 和 c-Myc 在 HCC 组织中表达的相关性。探讨 PABPC4 和 c-Myc 在 HCC 发生发展及预后中的作用, 寻找 HCC 预后判断的分子标志物, 探讨 PABPC4 是否可以作为生物标志物和治疗靶点, 为肿瘤的诊断和治疗带来新的突破。

参考文献

- [1] Samant, H., Amiri, H.S. and Zibari, G.B. (2021) Addressing the Worldwide Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Prevention and Management. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, S361-S373. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34422400/>
<https://doi.org/10.21037/jgo.2020.02.08>
- [2] Deng, S.S., Solinas, A. and Calvisi, D.F. (2021) Cabozantinib for HCC Treatment, from Clinical Back to Experimental Models. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 756672. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34722310/>
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.756672>
- [3] Ouyang, T., Kan, X.F. and Zheng, C.S. (2022) Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Monotherapies and Combined Therapies. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 898964. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35785169/>
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.898964>
- [4] Kim, D.W., Talati, C. and Kim, R. (2017) Hepatocellular Carcinoma (HCC): Beyond Sorafenib—Chemotherapy. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **8**, 256-265. <https://doi.org/10.21037/jgo.2016.09.07>
- [5] Ghaziani, T.T. and Dhanasekaran, R. (2021) Recent Progress in Systemic Therapy for Hepatocellular Cancer (HCC). *Current Treatment Options in Gastroenterology*, **19**, 351-368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35530750/>
<https://doi.org/10.1007/s11938-021-00346-x>
- [6] Zheng, K., Cubero, F. and Nevzorova, Y. (2017) c-MYC—Making Liver Sick: Role of c-MYC in Hepatic Cell Function, Homeostasis and Disease. *Genes*, **8**, Article 123. <https://doi.org/10.3390/genes8040123>
- [7] Poon, T.C.W., Wong, N., Lai, P.B.S., *et al.* (2006) A Tumor Progression Model for Hepatocellular Carcinoma: Bioinformatic Analysis of Genomic Data. *Gastroenterology*, **131**, 1262-1270. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.08.014>
- [8] Su, W.H., Chao, C.C., Yeh, S.H., *et al.* (2007) OncoDB.HCC: An Integrated Oncogenomic Database of Hepatocellular Carcinoma Revealed Aberrant Cancer Target Genes and Loci. *Nucleic Acids Research*, **35**, D727-D731. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl845>
- [9] Kim, S., Li, Q., Dang, C.V. and Lee, L.A. (2000) Induction of Ribosomal Genes and Hepatocyte Hypertrophy by Adenovirus-Mediated Expression of c-Myc *in Vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**, 11198-11202. <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.200372597>
<https://doi.org/10.1073/pnas.200372597>
- [10] Kawate, S., Fukusato, T., Ohwada, S., *et al.* (1999) Amplification of c-myc in Hepatocellular Carcinoma: Correlation with Clinicopathologic Features, Proliferative Activity and p53 Overexpression. *Oncology*, **57**, 157-163. <https://doi.org/10.1159/000012024>
- [11] Dang, C.V. (2012) MYC on the Path to Cancer. *Cell*, **149**, 22-35. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.003>

- [12] Sanders, J.A. and Gruppuso, P.A. (2005) Nucleolar Localization of Hepatic c-Myc: A Potential Mechanism for c-Myc Regulation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1743**, 141-150. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2004.09.009>
- [13] Ceni, E., Mello, T. and Galli, A. (2014) Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: Role of Oxidative Metabolism. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 17756-17772. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17756>
- [14] Yilma, M., Saxena, V. and Mehta, N. (2022) Models to Predict Development or Recurrence of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Patients with Advanced Hepatic Fibrosis. *Current Gastroenterology Reports*, **24**, 1-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35142988/>
<https://doi.org/10.1007/s11894-022-00835-8>
- [15] Nevzorova, Y.A., Cubero, F.J., Hu, W., *et al.* (2016) Enhanced Expression of c-myc in Hepatocytes Promotes Initiation and Progression of Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **64**, 628-640. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.005>
- [16] Kaposi-Novak, P., Libbrecht, L., Woo, H.G., *et al.* (2009) Central Role of c-Myc during Malignant Conversion in Human Hepatocarcinogenesis. *Cancer Research*, **69**, 2775-2782. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3357>
- [17] Jonghwan Kim, *et al.* (2010) A Myc Network Accounts for Similarities between Embryonic Stem and Cancer Cell Transcription Programs. *Cell*, **143**, 313-324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20946988/>
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.09.010>
- [18] Attallah, A.M., El-Far, M., Omran, M.M., *et al.* (2016) GPC-HCC Model: A Combination of Glybican-3 with Other Routine Parameters Improves the Diagnostic Efficacy in Hepatocellular Carcinoma. *Tumour Biology*, **37**, 12571-12577. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5127-6>
- [19] Shachaf, C.M., Kopelman, A.M., Arvanitis, C., *et al.* (2004) MYC Inactivation Uncovers Pluripotent Differentiation and Tumour Dormancy in Hepatocellular Cancer. *Nature*, **431**, 1112-1117. <https://doi.org/10.1038/nature03043>
- [20] Beroukhim, R., Mermel, C.H., Porter, D., *et al.* (2010) The Landscape of Somatic Copy-Number Alteration across Human Cancers. *Nature*, **463**, 899-905. <https://doi.org/10.1038/nature08822>
- [21] Niitsu, N., Okamoto, M., Miura, I. and Hirano, M. (2009) Clinical Features and Prognosis of De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC Translocations. *Leukemia*, **23**, 777-783. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.344>
- [22] Emre Seli, *et al.* (2005) An Embryonic Poly(A)-Binding Protein (ePAB) Is Expressed in Mouse Oocytes and Early Preimplantation Embryos. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 367-372. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630085/>
<https://doi.org/10.1073/pnas.0408378102>
- [23] Goss, D.J. and Kleiman, F.E. (2013) Poly(A) Binding Proteins: Are They All Created Equal? *Wiley Interdisciplinary Reviews RNA*, **4**, 167-179. <https://doi.org/10.1002/wrna.1151>
- [24] Kühn, U. and Wahle, E. (2004) Structure and Function of Poly(A) Binding Proteins. *Biochimica Et Biophysica Acta*, **1678**, 67-84.
- [25] Passmore, L.A. and Collier, J. (2022) Roles of mRNA Poly(A) Tails in Regulation of Eukaryotic Gene Expression. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **23**, 93-106. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00417-y>
- [26] Khanam, T., Muddashetty, R.S., Kahvejian, A., Sonenberg, N. and Brosius, J. (2006) Poly(A)-Binding Protein Binds to A-Rich Sequences via RNA-Binding Domains 1+2 and 3+4. *RNA Biology*, **3**, 170-177. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17387282/>
<https://doi.org/10.4161/rna.3.4.4075>
- [27] Zhu, Y.F. and Qi, M. (2020) Expression and Prognostic Roles of PABPC1 in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Surgery*, **84**, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.10.004>
- [28] Ozturk, S. (2019) The Translational Functions of Embryonic Poly(A)-Binding Protein during Gametogenesis and Early Embryo Development. *Molecular Reproduction and Development*, **86**, 1548-1560. <https://doi.org/10.1002/mrd.23253>
- [29] Bernstein, P., Peltz, S.W. and Ross, J. (1989) The Poly(A)-Poly(A)-Binding Protein Complex Is a Major Determinant of mRNA Stability *In Vitro*. *Molecular and Cellular Biology*, **9**, 659-670. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2565532/>
<https://doi.org/10.1128/mcb.9.2.659-670.1989>
- [30] Gorgoni, B. and Gray, N.K. (2004) The Roles of Cytoplasmic Poly(A)-Binding Proteins in Regulating Gene Expression: A Developmental Perspective. *Briefings in Functional Genomics & Proteomics*, **3**, 125-141. <https://doi.org/10.1093/bfpg/3.2.125>
- [31] Sladic, R.T., Lagnado, C.A., Bagley, C.J. and Goodall, G.J. (2004) Human PABP Binds AU-Rich RNA via RNA-Binding Domains 3 and 4. *European Journal of Biochemistry*, **271**, 450-457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14717712/>
<https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03945.x>

-
- [32] Yang, H., Duckett, C.S. and Lindsten, T. (1995) iPABP, an Inducible Poly(A)-Binding Protein Detected in Activated Human T Cells. *Molecular and Cellular Biology*, **15**, 6770-6776. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8524242/>
<https://doi.org/10.1128/MCB.15.12.6770>
- [33] Oliveira, A.G., Oliveira, L.D., Cruz, M.V., *et al.* (2023) Interaction between Poly(A)-Binding Protein PABPC4 and Nuclear Receptor Corepressor NCoR1 Modulates a Metabolic Stress Response. *The Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article ID: 104702. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.104702>
- [34] Burgess, H.M., Richardson, W.A., Anderson, R.C., *et al.* (2011) Nuclear Relocalisation of Cytoplasmic Poly(A)-Binding Proteins PABP1 and PABP4 in Response to UV Irradiation Reveals mRNA-Dependent Export of Metazoan PABPs. *Journal of Cell Science*, **124**, 3344-3355. <https://doi.org/10.1242/jcs.087692>
- [35] Xie, J., Wei, X. and Chen, Y. (2021) Loss of PABPC1 Is Compensated by Elevated PABPC4 and Correlates with Transcriptome Changes. *Biochemistry*. <https://doi.org/10.1101/2021.02.07.430165>
- [36] Jiang, X., Wang, G., Liu, Y., *et al.* (2021) A Novel Long Non-Coding RNA RP11-286H15.1 Represses Hepatocellular Carcinoma Progression by Promoting Ubiquitination of PABPC4. *Cancer Letters*, **499**, 109-121. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.11.038>
- [37] Liu, D., Yin, B., Wang, Q., *et al.* (2012) Cytoplasmic Poly(A) Binding Protein 4 Is Highly Expressed in Human Colorectal Cancer and Correlates with Better Prognosis. *Journal of Genetics and Genomics*, **39**, 369-374. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2012.05.007>
- [38] Guo, W., Li, J., Huang, H., *et al.* (2021) LncRNA PCIR Is an Oncogenic Driver via Strengthen the Binding of TAB3 and PABPC4 in Triple Negative Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 630300. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.630300>
- [39] Gu, Y., Wei, X., Sun, Y., *et al.* (2019) miR-192-5p Silencing by Genetic Aberrations Is a Key Event in Hepatocellular Carcinomas with Cancer Stem Cell Features. *Cancer Research*, **79**, 941-953. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1675>
- [40] Kini, H.K., Kong, J. and Liebhaber, S.A. (2014) Cytoplasmic Poly(A) Binding Protein C4 Serves a Critical Role in Erythroid Differentiation. *Molecular and Cellular Biology*, **34**, 1300-1309. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24469397/>
<https://doi.org/10.1128/MCB.01683-13>