

IGF2BP2 与肿瘤干细胞调控机制的研究进展

张石磊¹ 杨昊² 通讯作者

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010110;

2. 内蒙古医科大学附属人民医院放疗科, 内蒙古 呼和浩特 010010)

【摘要】胰岛素样生长因子 2mRNA 结合蛋白 2 (IGF2BP2) 参与多种代谢过程, 其调节异常与肿瘤发生进展关系密切, 其可能成为某些肿瘤新的生物标志物和靶点。肿瘤干细胞 (CSCs) 是肿瘤细胞的亚群, 具有自我更新能力和多向分化能力, 同时具有高致瘤、高转移、高治疗抵抗能力, 是肿瘤转移、复发、治疗抵抗和肿瘤免疫逃逸的驱动因素, 也是肿瘤发生和复发的重要根源。本文就 IGF2BP2 与肿瘤干细胞的调控机制作一综述。

【关键词】IGF2BP2; 肿瘤干细胞; 氧化磷酸化; EMT

【中图分类号】R739.8

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3783 (2022) 06-16-297-02

尽管已经做出了许多努力来预防和控制癌症, 在中国癌症仍然是一个主要的健康问题^[1]。癌组织中有一组罕见的干细胞亚群, 被称为肿瘤干细胞。肿瘤干细胞具有自我更新和多重分化的潜能, 从而导致肿瘤的存活、增殖、转移、复发以及对抗肿瘤治疗不敏感。m6A 修饰作为真核生物 mRNA 和长链非编码 RNA 上研究最多的甲基化形式, 广泛参与 mRNA 的成熟、剪接、转运、翻译和降解等代谢过程。IGF2BP2 作为 m6A 修饰阅读蛋白的一种, 属于胰岛素样生长因子 2mRNA 结合蛋白家族 (IGF2BPs), IGF2BP 家族 (IGF2BP1、IGF2BP2、IGF2BP3) 是在 1999 年通过结合 IGF2 引导 3 荧光素酶 mRNA 的能力被鉴定出来^[2]。研究发现 IGF2BPs 作为 m6A 阅读蛋白具有致癌作用, 在多种肿瘤细胞中发现 IGF2BPs 的异常调节。

1 IGF2BP2 的结构与生理功能

IGF2BP2 具有两个 N 端 RNA 识别模块和 4 个 C 端核不均一核糖核蛋白同源结构域^[3]。IGF2BP2 位于细胞质, 可进入细胞核, 有加工 RNA 的作用。IGF2BP2 已被证明能将靶 mRNAs 转运到线粒体表面, 它的抑制作用阻止了呼吸复合体 I 和 IV 在线粒体中的组装, 并削弱了它们的活性。证明 IGF2BP2 在线粒体组装、活性和代谢中的重要性^[4-5]。

2 肿瘤干细胞

肿瘤干细胞 (CSCs) 是肿瘤细胞的亚群, 具有自我更新能力和多向分化能力^[6]。正常干细胞可以通过获得突变和遗传或表观遗传改变而成为癌症干细胞^[7]。肿瘤干细胞的持续增殖能力可能导致肿瘤复杂的异质性, 是肿瘤转移、复发、放疗敏感性差、化疗耐药和肿瘤免疫逃逸的驱动因素^[8]。

3 IGF2BP2 与不同肿瘤干细胞之间调控作用

3.1 乳腺癌

Al-Hajj 等^[9]首次在乳腺肿瘤中鉴定出实体瘤的肿瘤干细胞。DROSHA 是微处理器复合体的一个催化亚单位, 已被证明在肿瘤发生过程中调节失调^[10]。Peng 等的研究发现 AURKA 可以与 IGF2BP2 相互作用。AURKA 和 IGF2BP2 在乳腺癌细胞中共定位。AURKA 蛋白能与 DROSHA mRNA 结合。AURKA 增强了 IGF2BP2 与 m6A 修饰的结合, 从而稳定了 DROSHA 转录。DROSHA 对 miRNAs 的调控广泛参与肿瘤发生发展。基因富集分析 (GSEA) 揭示了 DROSHA 正向调控的靶分子富含在 CD44+/CD24RNA 乳腺肿瘤干细胞 (BCSCs) 亚群中, 这表明 DROSHA 在转录上增强了干细胞因子以维持 BCSCs。

3.2 胶质瘤

胶质母细胞瘤干细胞中 IGF2BP2 调节细胞代谢。IGF2BP2 还通过维持 hMGA1 的表达, 在缺氧诱导因子 -1 α -反义链 2 (HIF1A-AS2) 下游发挥作用, 介导胶质母细胞瘤干细胞形成的肿瘤生长^[11]。Peng 等^[12]的研究中 DROSHA 与 β -catenin 相互作用, 促进乳腺癌细胞中 STC1 的转录。STC1 最近被证明可以促进胶质母细胞瘤细胞的干性特征^[13]。在胶质母细胞瘤细胞中, IGF2BP2 促进 mRNAs 向线粒体附近的转运, 以便随后的翻译和细胞功能。

3.3 胰腺癌

2 型糖尿病患者罹患癌症的风险被认为由胰岛素抵抗、高血糖、高胰岛素血症、慢性炎症等因素所致^[14]。在分子水平上, 胰岛素和胰岛素样生长因子及其调控网络调控上述这些病理生理机制。因此 IGF2BP2 与胰腺癌的关系十分密切。Hu 等^[15]的研究表明, lncRNA DANCR 促进了胰腺癌细胞的干细胞特性。而 IGF2BP2 可以调控 lncRNA DANCR 的表达。因此 DANCR 是 IGF2BP2 的一个新靶点, IGF2BP2 和 DANCR 共同促进胰腺癌干细胞样特性。

3.4 肝细胞癌

IGF2BP2 的 p62 亚型是肝癌的自身抗原。IGF2BP2 诱导肝癌 CSCs 基因组不稳定并增强活性氧的产生。IGF2BP2 的短异构体 p62 在肝细胞癌中高表达, 具有干细胞性特征, p62 转基因小鼠的肝脏高表达干细胞标志物 dlk1, 产生更具侵袭性和干细胞性的肿瘤^[16]。Kanda 等^[17]的研究发现 IGF2BP2 在肝细胞癌中过表达。有研究证实 IGF2BP2 的高表达预示着肝细胞癌患者预后不良^[18]。

4 IGF2BP2 在肿瘤干细胞新陈代谢中调控机制研究现状

癌细胞主要利用糖酵解促进肿瘤生长。而肿瘤干细胞可以使用糖酵解、氧化磷酸化或两者兼用。一些乳腺癌肿瘤干细胞表现为葡萄糖消耗和 ATP 产生增加, 线粒体活性增加, 但乳酸水平降低, 提示氧化磷酸化和糖酵解在肿瘤干细胞中可能并不排斥^[19]。前述研究中 IGF2BP2 通过向线粒体多聚体传递 mRNA 和控制呼吸 CI 组装来调节氧化磷酸化, 通过保护其靶 mRNA 免受 let-7 介导的降解, IGF2BP2 调节线粒体活性和氧化磷酸化以维持肿瘤细胞干性。

5 小结

IGF2BP2 靶向数以千计的 mRNA 合成, 这表明研究 IGF2BP2 在肿瘤治疗中的前景十分乐观。未来需要进一步研究剖析 IGF2BP2 表达在不同肿瘤干细胞中的多方面机制, 研

究以该蛋白为靶点的肿瘤治疗。明确 IGF2BP2 是否可以被抑制以引导肿瘤干细胞分化,或者使其对放疗、化疗、免疫及靶向等治疗敏感,从而减少肿瘤的复发和转移。

参考文献

- [1]CAO M,LI H,SUN D,etal.Cancer burden of major cancers in China:A need for sustainable actions[J].Cancer Commun(Lond),2020,40(5):205-210.
- [2]ZHANG J Y,CHAN E K,PENG X X,etal.A novel cytoplasmic protein with RNA-binding motifs is an autoantigen in human hepatocellular carcinoma[J].J Exp Med,1999,189(7):1101-1110.
- [3]BELL J L,WACHTER K,MUHLECK B,etal.Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding proteins(IGF2BPs):post-transcriptional drivers of cancer progression?[J].Cell Mol Life Sci,2013,70(15):2657-2675.
- [4]DAI N,ZHAO L,WRIGHTING D,etal.IGF2BP2/IMP2-Deficient mice resist obesity through enhanced translation of Ucp1 mRNA and Other mRNAs encoding mitochondrial proteins[J].Cell Metab,2015,21(4):609-621.
- [5]JANISZEWSKA M,SUVA M L,RIGGI N,etal.Imp2 controls oxidative phosphorylation and is crucial for preserving glioblastoma cancer stem cells[J].Genes Dev,2012,26(17):1926-1944.
- [6]BHATIA A,KUMAR Y.Cancer stem cells and tumor immunoediting: putting two and two together[J].Expert Rev Clin Immunol,2016,12(6):605-607.
- [7]SANTOS FRANCO S,RAVEH-AMIT H,KOBOLAK J,etal.The crossroads between cancer stem cells and aging[J].BMC Cancer,2015,15(S1):268.
- [8]STEVEN A,FISHER S A,ROBINSON B W.Immunotherapy for lung cancer[J].Respirology,2016,21(5):821-833.
- [9]AL-HAJJ M,WICHA M S,BENITO-HERNANDEZ A,etal.Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2003,100(7):3983-3988.
- [10]HATA A,KASHIMA R.Dysregulation of microRNA biogenesis machinery in cancer[J].Crit Rev Biochem Mol

Biol,2016,51(3):121-134.

- [11]MINEO M,RICKLEFS F,ROOJ A K,etal.The Long Non-coding RNA HIF1A-AS2 Facilitates the Maintenance of Mesenchymal Glioblastoma Stem-like Cells in Hypoxic Niches[J].Cell Rep,2016,15(11):2500-2509.
- [12]PENG F,XU J,CUI B,etal.Oncogenic AURKA-enhanced N⁶-methyladenosine modification increases DROSHA mRNA stability to transactivate STC1 in breast cancer stem-like cells[J].Cell Res,2021,31(3):345-361.
- [13]LI Y,HE Z C,ZHANG X N,etal.Stanniocalcin-1 augments stem-like traits of glioblastoma cells through binding and activating NOTCH1[J].Cancer Letters,2018,416(12):66-74.
- [14]GARG S K,MAURER H,REED K,etal.Diabetes and cancer:two diseases with obesity as a common risk factor[J].Diabetes Obes Metab,2014,16(2):97-110.
- [15]HU X G,PENG W X,ZHOU H X,etal.IGF2BP2 regulates DANCR by serving as an N⁶-methyladenosine reader[J].Cell Death Differ,2020,27(6):1782-1794.
- [16]KESSLER S M,LAGGAI S,BARGHASH A,etal.IMP2/p62 induces genomic instability and an aggressive hepatocellular carcinoma phenotype[J].Cell death & disease,2015,6(10):158.
- [17]SIMON Y,KESSLER S M,BOHLE R M,etal.The insulin-like growth factor 2 (IGF2) mRNA-binding protein p62/IGF2BP2-2 as a promoter of NAFLD and HCC?[J].Gut,2014,63(5):861-863.
- [18]KANDA T,GOTO T,HIROTSU Y,etal.Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections:A Review[J].International Journal of Molecular Sciences,2019,20(6):245.
- [19]VLASHI E,LAGADEC C,VERGNES L,etal.Metabolic state of glioma stem cells and nontumorigenic cells[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2011,108(38):16062-16067.

(上接第 294 页)

- [4]容少雅.对静脉注射者及艾滋病感染者的采血方法研究[J].现代医院,2009,9(4):96-98.
- [5]朱文辉.疾控中心护士职业暴露中针刺伤的安全防范与护理对策分析[J].中国冶金工业医学杂志,2018,35(1):60-61.
- [6]吴锋耀,董文逸,韦彩云,等.艾滋病高发地区传染病医院医护人员职业卫生防护体系建设[J].中国护理管理,2018,18(2):150-153.
- [7]NGUYEN S,RAMOS A,CHANG J,et al.Monitoring the quality of HIV-1 viral load testing through a proficiency testing program using dried tube specimens in resource-limited settings[J].J Clin Microbiol,2018,53(4):1129-1136.
- [8]彭熠,潘菁.HIV/AIDS人群中肺结核患者免疫特征及抗结核治疗临床效果研究[J].山西医药杂志,2017,46(4):398-401.
- [9]易隽,万绍平,闵丽华,等.妇产科医务人员艾滋病知识、培训及诊疗态度现状分析[J].预防医学情报杂志,2017,33(5):407-412.
- [10]曾文凤,曾慧频,曹权.一次性真空采血器在艾滋病病

人中的应用研究[J].内科,2011,6(04):330-331.

- [11]Hamukang' andu Luyando,etal.Knowledge, attitudes, and practices related to voluntary counseling and testing (VCT) for HIV among nursing students in Zambia[J].Sierra Leone Journal of Biomedical Research,2017,8(2):1.
- [12]潘蓉,张晶,陈坤,等.上海市虹口区 HIV 感染者和艾滋病病人对社区随访管理满意状况及影响因素[J].中华预防医学杂志,2017,51(5):438-443.
- [13]张娟,姜红,韩芸,等.健康教育联合心理护理对艾滋病患者疾病认知及情绪状态的改善作用[J].青海医药杂志,2022,52(02):25-27.
- [14]刘辉.延续性健康教育对提高艾滋病病人抗病毒治疗服药依从性的作用评价[J].新疆医学,2020,50(4):80-82.
- [15]沈扬林,谭可平,陈婵.探究艾滋病患者机会性感染的易感因素及其死亡危险因素分析[J].中外医疗,2022,41(09):82-85.
- [16]严涓,陈海平,喻剑华,等.杭州市艾滋病患者的抑郁和焦虑情绪[J].中国心理卫生杂志,2022,36(04):308-312.