

DOI: 10.13376/j.cbbs/20250124

文章编号: 1004-0374(2025)10-1292-10

hnRNPC在疾病中的功能机制研究进展

高熙航^{1#}, 李晓莉^{1#}, 崔齐晓^{2#}, 叶蕾^{1*}, 洪盼^{1*}

(1 滨州医学院中医学院, 烟台 264000; 2 滨州医学院第一临床医学院, 烟台 264000)

摘要: hnRNPC 是异质核糖核蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNPs) 家族中一类重要的 RNA 结合蛋白 (RNA binding proteins, RBPs), 参与 pre-mRNA 剪接、mRNA 稳定、翻译及定位等过程。hnRNPC 在高等真核生物中广泛存在, 其表达水平可能与疾病进展及预后密切相关。进一步研究发现, hnRNPC 主要通过 m⁶A 途径稳定 mRNA, 调控肿瘤相关 lncRNA 促进肿瘤进展, 发挥其生物学功能。本文总结了 hnRNPC 的结构、功能及其在疾病中发挥的作用, 探讨了其临床意义, 旨在为相关疾病的预防和治疗提供新靶点。

关键词: 异质核糖核蛋白 C; 癌症; 自身免疫性疾病; 正链 RNA 病毒相关疾病; 神经系统疾病
中图分类号: Q26; R730 **文献标志码:** A

Research advances on the functional mechanisms of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C in diseases

GAO Xi-Hang^{1#}, LI Xiao-Li^{1#}, CUI Qi-Xiao^{2#}, YE Lei^{1*}, HONG Pan^{1*}

(1 School of Traditional Chinese Medicine of Binzhou Medical University, Yantai 264000, China;

2 The First School of Clinical Medicine of Binzhou Medical University, Yantai 264000, China)

Abstract: hnRNPC is one of the significant RNA-binding proteins (RBPs) within the heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs) family, which is involved in processes such as pre-mRNA splicing, mRNA stabilization, translation, and localization. It is widely present in higher eukaryotes, and its expression levels may be closely related to disease progression and prognosis. Further research has revealed that hnRNPC primarily stabilizes mRNA through the m⁶A pathway and participates in the regulation of tumor-associated lncRNA to promote tumor progression, thereby exerting its biological functions. This article summarizes the structure and functions of hnRNPC and its role in diseases, and explores its clinical significance, aiming to provide new targets for the prevention and treatment of related diseases.

Key words: hnRNPC; cancer; autoimmune diseases; positive stranded RNA virus related diseases; nervous system diseases

异质核糖核蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNPs) 在细胞中参与了多种与 RNA 相关的生物过程, 如转录、前体 mRNA 加工、成熟的 mRNA 转运到细胞质和翻译等过程^[1], 是细胞核中含量最高的蛋白之一^[2]。1993 年, 有学者从 HeLa 细胞中分离和纯化了 hnRNP 家族, 发现该类蛋白通常具有模块结构: 一个或多个 RNA 结合域 (RNA binding domain, RBD), 以及至少一个可能介导蛋白质-蛋白质相互作用的其他结构域, 后者

被称为“辅助域”^[3]。hnRNPs 根据分子量可分为多个家族, 从 34 kDa 到 120 kDa 不等, 它们按照字母顺序从 hnRNPA1~U 来命名。许多 hnRNP 被发现

收稿日期: 2025-03-03; 修回日期: 2025-04-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(82104226)

[#]共同第一作者

*通信作者: E-mail: jcinta_pan@163.com (洪盼);
bzmcyelei@163.com (叶蕾)

存在于同一复合物中, 表明 hnRNP 可能具有共同的结构和功能。同时, 相同的结构域在不同的 hnRNP 家族成员之间重复出现, 恰恰印证了这一观点。hnRNP 家族的 RBD 有四个独特的类型: RNA 识别基序 (RNA recognition motif, RRM)、准 RNA 识别基序 (quasi-RNA recognition motif, qRRM)、K-同调结构域 (K-homology domain, KH) 和由 Arg-Gly-Gly 序列重复组成的 RNA 结合结构域 (arginine-glycine-glycine domain, RGG)。hnRNP 家族许多成员具有相同类型的 RBD, 在一定程度上解释了它们在 RNA 结合功能上的保守性^[4]。

1 hnRNPC的结构

hnRNPC 是 hnRNPs 家族的核心成员, 有两种亚型: hnRNPC1 和 hnRNPC2, 二者在细胞中按 3:1 的化学计量比形成异四聚体, 并且 hnRNPC2 与 hnRNPC1 的氨基酸序列高度相似, 但 C2 比 C1 多了一段由 13 个氨基酸组成的特异性序列^[5]。hnRNPC 与同家族其他 hnRNPs 相比只包含一个 RBD——RRM, 辅助域则包含核定位信号 (nuclear localization signal, NLS) 和富含天冬氨酸与谷氨酸的酸性区域^[6]。

2 hnRNPC的功能

2.1 选择性剪接和多聚腺苷酸化

选择性剪接和多聚腺苷酸化是真核生物中广泛存在的转录后调控机制, 都能够通过改变 mRNA 的结构来增加其编码和调控的多样性^[7]。值得注意的是, 这两种机制常协同作用, 共同决定基因的最终表达输出, 其调控异常与多种疾病密切相关^[8]。肿瘤中 hnRNPC 的过表达可促进 MTHFD1L 基因的表达, 并在选择性剪接和多聚腺苷酸化中起到关键作用^[9]。在多聚腺苷酸化过程中, hnRNPC 在 poly(A) 位点附近的 U-rich 区域中高度富集, 这种结合模式表明 hnRNPC 不仅可以调节可变剪接, 还可调节多聚腺苷酸化。同时 hnRNPC 也可抑制内含子、转录起始位点 - 近聚腺苷酸位点的剪接和多聚腺苷酸化^[10]。

2.2 调节端粒酶活性

端粒是一种特殊的 DNA-蛋白质复合物, 可以稳定染色体末端, 保护它们免受核酸酶降解和非常规重组。端粒可通过形成异染色质结构, 抑制相邻基因的转录^[11]。端粒酶是一种能够通过合成端粒重复序列以延长染色体 3' 末端的 DNA 聚合酶。作为

一种独特的核糖核蛋白 (ribonucleoprotein, RNP), 端粒酶能够与多种蛋白质组分暂时或组成性地结合, 形成功能性的端粒酶-蛋白质复合物, 该复合物能够特异性识别并结合于端粒末端, 以调节 DNA 的合成^[12]。研究发现, 端粒酶可以结合 hnRNPA1、hnRNPC1/C2 和 hnRNPD, 该结合活性在端粒长度维持中起关键作用, 因此 hnRNPs 具有作为端粒酶活性调控靶点的潜在价值^[13]。

已有研究表明, hnRNPC1/C2 的 RRM 结构域可以直接与位于人类端粒酶 RNA 5' 端的六碱基富尿嘧啶序列结合。虽然从全长人类端粒酶 RNA 中删除这六个碱基不会显著影响端粒酶活性, 但可以破坏 hnRNPC1/C2 与端粒酶的结合^[14], 这一结构对于 hnRNPC1/C2 与端粒酶复合体的组装和稳定性有着重要意义。利用 H1299 细胞 (人非小细胞肺癌细胞) 提取物与 hnRNPC1/C2 的单克隆抗体进行免疫沉淀实验, 结果显示, 在 hnRNPC1/C2 的单克隆抗体组中可检测到有端粒酶活性的复合体。然而, 当使用缺失人类端粒酶 RNA 模板 5' 端六碱基富尿嘧啶结合位点的突变体进行实验时, 端粒酶复合体无法被 hnRNPC1/C2 抗体有效沉淀, 这表明 hnRNPC1/C2 与端粒酶复合体的结合依赖于该特定 RNA 结构域, 并且该结构域对其相互作用至关重要。此外, 对 VA13 细胞 (人胚肺细胞) 提取物中端粒酶活性组分的分析表明, hnRNPC1/C2 与人类端粒酶 RNA 直接相互作用, 并作为端粒酶复合体的重要组成部分发挥作用。这一特异性相互作用与端粒酶在端粒维持中的生物学功能密切相关, 进一步证实了 hnRNPC 在端粒酶活性调控中具有关键作用^[15]。

2.3 稳定mRNA

RBP 在功能性 RNP 复合物动态形成、调节 RNA 加工 (包括加帽、剪接、多聚腺苷酸化和输出)、稳定性和翻译中发挥关键作用^[16]。已有研究表明长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 的重编程调节剂 linc-RoR 可以通过促进 hnRNPI 和 c-Myc 之间的相互作用, 增强 c-Myc mRNA 的稳定性^[17]。鉴于 hnRNPC 同样属于 RBP, 其可能具备类似的稳定 mRNA 功能。在 Beas2B (人正常肺支气管上皮细胞) 中共转染 hnRNPC cDNA 发现, hnRNPC 可增强嵌合 β -球蛋白/uPAR 3' 非编码区 (3' untranslated region, 3'UTR) mRNA 的稳定性。该研究还发现, hnRNPC 通过与 uPAR mRNA 的 3'UTR 互作, 调控其稳定性^[18]。生存相关的 lncRNA CYTOR 在口腔癌中呈现高表达, 研究发现 hnRNPC 能够与

CYTOR 相互作用,通过抑制 hnRNPC 的非降解泛素化,增强 ZEB1 mRNA 在口腔癌细胞中的稳定性^[19]。

此外, mRNA N6-腺苷酸甲基化 (N6-methyladenosine, m⁶A) 修饰同样具有稳定 mRNA 的作用^[20]。m⁶A 是真核细胞中最常见的 RNA 修饰类型,占所有 RNA 甲基化修饰的 80% 以上^[21]。该修饰过程由“writer”(METTL3、METTL4、METTL14、WTAP、KIAA1429)、“eraser”(FTO、ALKBH5)和“reader”(hnRNPA2B1、hnRNPC、YTHDC1、YTHDF1-3)协同调控^[22]。其中, hnRNPC 作为一类重要的 m⁶A “reader”,能够识别并结合 RNA 上的 m⁶A 修饰位点,调控 RNA 的稳定性^[23]。在非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 中, hnRNPC 通过结合 XB130 mRNA 3'UTR 的部分片段,保护该 mRNA 免受外切核酸酶介导的降解,从而增强其稳定性;稳定的 XB130 mRNA 进一步激活 PI3K/Akt 信号通路,最终促进 NSCLC 的进展^[24];在胶质瘤中, hnRNPC 以 m⁶A 依赖的方式维持白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IL-1 receptor associated kinase 1, IRAK1) 的 mRNA 稳定性,进而激活 MAPK 信号通路,促进胶质瘤的恶性进展^[25]。以上研究表明, hnRNPC 通过调控 mRNA 稳定性,在转录后层面发挥关键作用。

2.4 参与 m⁶A 修饰

m⁶A 在增强 mRNA 稳定性的同时,还能够改变 mRNA 和 lncRNA 的局部结构,进而调控 hnRNPC 等 RNA 结合蛋白的结合活性^[26]。在甲状腺乳头状癌中, hnRNPC 通过识别 m⁶A 修饰,调控丙酮酸激酶 M (pyruvate kinase muscle isoform, PKM) 的可变剪接,选择性促进 PKM2 亚型的表达,并通过该亚型介导的糖酵解途径促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[27];类似地,在宫颈癌中, hnRNPC 通过识别癌基因 FOXM1 前体 RNA 中的“m⁶A 开关”,调控其可变剪接,促进致癌性剪接变体的产生,从而加速宫颈癌的淋巴转移^[28]。综上所述, hnRNPC 作为一类 m⁶A 依赖性的 RBP,在多种肿瘤的发生发展中发挥关键作用,有望成为 RNA 代谢干预的潜在靶点。

3 hnRNPC 与疾病

3.1 癌症

大量研究证明, hnRNPC 作为 m⁶A 的“reader”,在多种恶性肿瘤中异常高表达,包括食管癌^[29]、头

颈部鳞状细胞癌^[30]、胶质母细胞瘤^[31]、肺腺癌^[32]、肝细胞癌^[33]等,且其表达水平升高与患者的不良预后和治疗反应密切相关^[34-36]。此外,一项泛癌分析进一步揭示, hnRNPC 可能通过基因突变、蛋白质磷酸化修饰以及调控肿瘤相关成纤维细胞浸润等多种机制参与肿瘤进展^[37]。基于其在多癌种中的广泛作用, hnRNPC 与癌症间的生理病理联系机制已成为当前研究的重要方向。

3.1.1 胃癌 (gastric carcinoma, GC)

hnRNPC 被证明可与环状 RNA CircXRCC5 相互作用,促进其表达,进而推动胃癌的进展^[38]。研究表明, hnRNPC 高表达的 GC 患者总生存期和无进展生存期均显著缩短。此外, hnRNPC 的表达可降低临床 5-氟尿嘧啶联合亚叶酸钙治疗方案的化疗敏感性,提示其在 GC 发生和发展过程中发挥重要作用^[39]。腹膜转移是导致 GC 患者死亡的重要原因之一^[40,41], LINC00924 在腹膜组织中显著高表达, hnRNPC 通过与 LINC00924 结合来调节 Mnk2 前体 mRNA 的选择性剪接,导致 Mnk2a 亚型表达下调,进而通过 p38 MAPK/PPAR α 信号通路来促进 GC 的腹膜转移^[42]。

3.1.2 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)

hnRNPC 在 HCC 的发生发展过程中发挥重要作用。缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 作为调控细胞增殖、代谢、血管生成和侵袭的诱导因子,在肿瘤进展中起促进作用^[43]。hnRNPC 能够通过增强 HIF-1 α mRNA 的稳定性来上调其蛋白的表达,从而促进 HCC 的转移^[33]。研究还发现, lncRNA CEBPA-DT 可直接结合 hnRNPC,并诱导其从细胞核向细胞质易位,进而通过激活 DDR2/ β -catenin 轴促进 HCC 细胞的增殖和迁移^[44]。此外, hnRNPC 还参与 miR-21-5p 的成熟加工过程,在肝癌发生中促进非恶性肝细胞的恶性转化及肿瘤细胞的生长^[45]。

3.1.3 口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC)

hnRNPC 与口腔鳞状细胞癌的恶性进展密切相关。基于癌症基因组图谱分析显示,在肿瘤组织的差异表达基因中, hnRNPC 是唯一与患者不良预后相关的因子。体外实验进一步证实, hnRNPC 可诱导 OSCC 细胞发生上皮间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT),提示 hnRNPC 可能通过诱导 EMT 过程促进 OSCC 侵袭与转移。敲低 hnRNPC 或过表达 hnRNPC 分别显著抑制或促

进 OSCC 细胞的增殖。Transwell 迁移与侵袭实验及细胞划痕实验结果一致表明, hnRNP 过表达可增强 OSCC 细胞的迁移与侵袭能力, 而敲低 hnRNP 则抑制了这些能力。综上, 多项实验证据表明, hnRNP 在 OSCC 的增殖、克隆形成、迁移及侵袭等多个生物学过程中均发挥关键作用^[46]。

3.1.4 乳腺癌(breast cancer, BC)

hnRNP 在 BC 的进展中发挥关键作用。在 BC 中, hnRNP 是 *BRCA* 基因表达和同源重组修复过程所必需的蛋白^[47]。环状 RNA circBACH2 可以通过吸附 hsa-miR-944 发挥分子海绵作用, 上调 hnRNP 的表达, 促进 BC 的进展^[48]。进一步研究揭示, hnRNP 可与 BC 中高表达的 lncRNA LY6E-DT 的蛋白产物——转移相关蛋白(metastatic-related protein, MRP) 结合, 增强 hnRNP 与表皮生长因子受体 mRNA 的相互作用, 进而提高表皮生长因子受体 mRNA 的稳定性及蛋白表达水平, 最终通过激活 PI3K 途径促进 BC 进展^[49]。

Alu 序列是广泛分布于人类和其他哺乳动物基因组中的一种高度重复序列, 常见于蛋白质编码基因的内含子和非翻译区。当作为前体 mRNA 转录本的一部分被转录时, Alu 序列可以改变剪接, 并导致内含子 RNA 在“Alu 外显化”的过程中保留^[50]。hnRNP 可以结合并遮蔽前体 mRNA 上的 Alu 序列, 从而抑制异常 Alu 外显子的形成, 维持转录组完整性^[51]。在 BC 细胞中, hnRNP 抑制 Alu 序列的外显子化, 减少 Alu 序列经由无义介导的 mRNA 降解(nonsense-mediated mRNA decay, NMD) 途径产生免疫刺激性短双链 RNA(double stranded RNA, dsRNA), 进而避免 dsRNA 激活 RIG-I 受体及下游 I 型干扰素应答, 最终逃逸抗增殖效应并促进 BC 细胞增殖^[52]。与之机制互补的是, hnRNP 还可结合并稳定 WDR77 mRNA, 推动细胞周期从 G₁ 期进入 S 期, 促进 BC 细胞增殖, 最终促进 BC 进展^[53]。

3.1.5 胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)

有研究发现, 在 PC 组织中 hnRNP 存在异常高表达。过表达 hnRNP 可增强 PC 细胞的辐射抗性, 揭示抑制 hnRNP 表达可能有助于提高肿瘤细胞对放射治疗的敏感性, 从而为 PC 治疗提供新的策略^[54]。此外, IQGAP3 作为一种 GTP 酶激活蛋白, 参与调控细胞增殖、黏附、细胞骨架重塑和生长因子信号转导等生物学过程^[55], 在 PC 中, hnRNP 的过表达能够显著提高 IQGAP3 蛋白的表达水平, 进而促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[56]。

3.1.6 胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)

GBM 是一种治疗难度极高的恶性脑肿瘤, 作为成人中最常见且侵袭性最强的脑癌类型, 其典型特征包括显著的肿瘤间和肿瘤内异质性、高复发率、不良临床预后以及当前治疗手段的局限性^[57-59]。基于 GBM 的高通量数据分析显示, 与正常组织相比, 多个 m⁶A 调节基因在 GBM 中呈现高表达, 其中 hnRNP 和 hnRNP A2/B1 的表达水平尤为突出, 显著高于其他 m⁶A 调节基因^[31]。有研究表明, *DDX11* 基因(DEAD/H-box 解旋酶 11 基因) 的 lncRNA 异常高表达^[60], hnRNP 通过直接与 DDX11-AS1 相互作用, 激活 Wnt/ β -catenin 和 AKT 通路并诱导 EMT 过程, 从而增强 GBM 细胞的增殖和迁移能力^[61]。

此外, 多种 miRNA 参与脑肿瘤的发病和进展过程, 其中 miR-21 在 GBM 中高表达, 其表达水平与肿瘤等级相关。研究发现, hnRNP 可以直接与 miR-21 的初级转录物(pri-miR-21) 结合, 促进其在 T98G 细胞中的成熟过程, 敲低 hnRNP 可降低 miR-21 的表达水平, 上调程序性细胞死亡因子 4 的表达, 进而抑制 Akt 和 p70S6K 的激活, 最终抑制肿瘤细胞的侵袭能力^[62]。

3.1.7 前列腺癌(prostatic carcinoma, PCa)

PCa 是全球男性中发病率最高的恶性肿瘤之一, 在 2021 年癌症统计中占全球男性所有肿瘤病例的 26%, 其发病率位居首位, 死亡率位列第二^[63]。研究发现, 在 PCa 组织中, hnRNP mRNA 表达水平显著上调, 而敲低 hnRNP 可有效抑制 PCa 细胞的增殖、迁移和侵袭^[36]。进一步机制研究表明, hnRNP 参与免疫调节过程, 高表达 hnRNP 的 CD8 T 细胞呈现免疫抑制状态, 同时 hnRNP 还可促进 Treg 细胞的活化, 二者协同发挥免疫抑制作用, 调节免疫微环境进而促进 PCa 的进展。上述发现提示, hnRNP 的表达水平可能与 PCa 的临床治疗效果及患者预后密切相关^[23]。

3.1.8 慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)

CLL 是一种造血组织的恶性血液肿瘤, 也是最常见的白血病亚型之一^[64]。已有研究通过 circTET2 相关基因的基因集富集分析结合 RNA pull-down 实验证实, hnRNP 可与 circTET2 相互作用, 进而激活 mTORC1 信号通路, 参与 CLL 细胞的脂质代谢, 并最终促进 CLL 细胞的增殖^[65]。

3.1.9 肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)

RCC 是一种最常见的泌尿系统恶性肿瘤, 死

亡率高达 30%~40%^[66]。在 RCC 细胞中, hnRNPC 可与 circZBTB44 结合, 并通过调节其 m⁶A 修饰, 介导 circZBTB44 与 IGF2BP3 蛋白的相互作用, 进而上调己糖激酶 3 (hexokinase-3, HK3) 的表达, 促进 RCC 的进展^[67]。在肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 中, hnRNPC 以 m⁶A 依赖的方式与 circPPAP2B 相互作用, 同时 circPPAP2B 又可作为分子海绵吸附 miR-182-5p, 从而上调耐药代谢酶 CYP1B1 的表达, 最终促进 ccRCC 的迁移与侵袭^[68]。此外, 在肾乳头状细胞癌 (papillary renal cell carcinoma, PRCC) 中也观察到 hnRNPC 的高表达, 并通过体外实验证实 hnRNPC 可促进肿瘤细胞的增殖和迁移^[69], 但其具体分子机制仍有待后续进一步研究。

3.1.10 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)

CRC 是中国发病率和死亡率均位居第二的常见恶性肿瘤^[70]。研究表明, hnRNPC 在体内表达上调与 CRC 患者的不良预后有关; 体外实验中敲除 hnRNPC 可有效抑制 CRC 细胞的增殖、迁移与侵袭^[71], 初步证实了 hnRNPC 在 CRC 中的促癌作用。此外, 有研究发现, 在 CRC 中 lncRNA SNHG3 的过表达可促进 hnRNPC 的细胞核易位, 进而增强 β -catenin 的 RNA 的稳定性, 导致其蛋白表达升高并激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 最终促进 CRC 进展^[72]。在 CRC 细胞中, 高表达的 circ_0022340 可通过招募 hnRNPC 稳定 EBF1 mRNA, 进而激活 SYT7 基因表达, 参与 CRC 的进展^[73]。也有研究表明, 在 CRC 组织中低表达的 lncRNA RASSF8-AS1 同样能够通过招募 hnRNPC 以稳定 RASSF8 mRNA, 抑制肿瘤的进展^[74]。

3.1.11 肺癌(lung carcinoma, LC)

LC 是全球发病率最高的恶性肿瘤之一, 也是导致死亡的主要原因^[75]。在 NSCLC 细胞中, 敲除 hnRNPC 可以显著抑制 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 而过表达 hnRNPC 则显著促进了这些恶性表型, 表明 hnRNPC 与 NSCLC 进展存在一定联系。进一步研究发现, hnRNPC 过表达可通过激活 IFN- α -JAK-STAT1 信号通路来推动 NSCLC 的进展^[76]。在 NSCLC 中, hnRNPC 还能够识别 DLGAP5 mRNA 上的 m⁶A 修饰, 增强其蛋白的表达, 从而促进 NSCLC 的生长和转移; 临床数据分析显示, hnRNPC 高表达与患者不良预后及淋巴结转移密切相关^[77]。

有研究表明, 在 NSCLC 中, 肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 作为其主要的组织学亚型, 与

lncRNA TBUR1 的表达上调密切相关。TBUR1 在 LUAD 组织中显著高表达, 且与 LUAD 患者的总生存期和无进展生存期的缩短有关^[78]。研究发现, hnRNPC 可以与 TBUR1 发生相互作用, 以 m⁶A 依赖性的方式增强 GRB2 mRNA 的稳定性, 促进 LUAD 进展^[79]。

综上所述, 证实 hnRNPC 广泛参与肿瘤微环境的调控, 并在多种癌症类型的增殖、迁移与侵袭过程中发挥关键作用。基于其在肿瘤发生发展过程中的多功能性和重要作用, hnRNPC 展现出作为未来癌症治疗关键靶点的显著潜力。

3.2 自身免疫性疾病

自身免疫是指机体免疫系统对自身组织细胞产生异常免疫应答的现象。当该应答导致细胞破坏或组织损伤并引发临床症状时, 即称为自身免疫性疾病。临床研究显示, 在一项针对中国汉族白塞病患者的研究中, 44 例患者中有 17 例检测到针对 hnRNPC1/C2 的循环自身抗体。此外, 在 44 例系统性红斑狼疮患者中有 4 例, 44 例风湿性关节炎患者中有 3 例也检出 hnRNPC1/C2 蛋白的抗体阳性。另外, hnRNPC1/C2 可能作为自身抗原参与白塞病的发病过程^[80]。以上结果提示 hnRNPC 与多种自身免疫性疾病存在潜在关联, 但其具体调控机制仍有待深入探索。

3.3 正链RNA病毒相关疾病

正链 RNA 病毒在结构上与宿主 mRNA 相似, 进入细胞后可直接作为模板被宿主细胞翻译成蛋白质。本文主要探讨两种正链 RNA 病毒——脊髓灰质炎病毒 (Poliomyelitis virus, PV) 和登革热病毒 (Dengue virus, DENV) 与 hnRNPC 的相互作用机制。

研究表明, hnRNPC 可以与 PV 的 RNA 合成启动复合物相互作用^[81], 当受感染细胞中 PV 负链 RNA 模板含量较少时, 细胞质中 hnRNPC1/C2 (或两者) 达到一定浓度后可与其结合, 进而激活病毒 RNA 复制机制协同调控宿主细胞功能, 启动病毒正链 RNA 的合成。尤其在感染的中后期, PV 可诱导 hnRNPC1/C2 定位至细胞质, 通过与 PV 的 RNA 及复制蛋白互作, 显著提高病毒基因组 RNA 的合成效率^[82]。在 DENV 感染的 Huh-7 细胞 (人肝癌细胞) 中, 敲低 hnRNPC1/C2 36 h 后, 病毒 RNA 积累及 NS1 与 E 蛋白的表达均显著降低, 但病毒翻译过程未受直接影响, 表明 hnRNPC1/C2 主要在 DENV RNA 合成阶段发挥促进作用, 进而在一定

程度上增强 DENV 的增殖^[83]。2025 年, 研究发现, hnRNP 通过与 SVCV 磷蛋白——SVCV-P 相互作用, 抑制了其 K48 连接的多聚泛素化修饰, 从而提高 SVCV-P 的稳定性, 促进病毒复制。同时, hnRNP 还可作为 I 型干扰素反应的负调控因子, 增强 MTA 蛋白 K48 连接的多聚泛素化, 从而抑制干扰素的产生, 进一步促进病毒增殖^[84]。这些发现为开发针对正链 RNA 病毒的新型抗病毒策略和疫苗设计提供了重要分子基础。

3.4 神经系统疾病

神经系统疾病是全球范围内致残的主要因素, 同时也是导致死亡的第二大原因, 其疾病负担已被视为全球公共卫生的一大挑战^[85]。值得注意的是, hnRNP 家族的 13 个成员均被发现与神经行为表型相关, 临床表现可涵盖智力障碍、发育迟缓、行为异常、肌张力低下、癫痫发作及大脑结构异常等多个方面^[86], 提示该家族蛋白可能在神经发育和功能维持中发挥关键作用。本文重点探讨 hnRNP 在帕金森病、阿尔茨海默病、进行性核上性麻痹以及神经发育障碍这四种神经系统疾病中的潜在作用。

3.4.1 帕金森病(Parkinson's disease, PD)

PD 是全球最常见的严重运动障碍性疾病, 其主要临床特征包括静息震颤、僵硬和运动迟缓等, 该疾病通常由黑质多巴胺神经元的选择性丧失所引发^[87]。据统计, 60 岁以上老年人中约有 1% 为 PD 患者^[88]。目前仍然缺乏能够有效延缓或阻止其病情进展的治疗手段^[89]。既往研究表明, m⁶A 修饰可以参与大脑多巴胺能信号传导过程, 并与 PD 的发病机制密切相关^[90]。研究发现, hnRNP 在 PD 中表达显著下调, 利用大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞构建 PD 模型, 并通过构建 hnRNP 差异表达细胞系后发现, hnRNP 的过表达可以促进 PC12 细胞的增殖, 抑制其凋亡, 并抑制炎症因子 IFN- β 、IL-6 和 TNF- α 的表达, 这表明 hnRNP 在 PD 的发病中发挥关键作用^[91]。

3.4.2 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD 是一种在全球范围内广泛流行的神经退行性疾病, 以渐进性且不可逆的认知功能障碍为主要临床特征, 给患者家庭经济和家庭身心带来了巨大负担^[92]。其典型病理特征是 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 在大脑中的异常沉积、微管相关蛋白 tau 的过度磷酸化以及异常剪接。自 1907 年由 Alois Alzheimer 报告首例病例以来, 尽管人们对 AD 发

病机制的认识不断深入, 目前仍然没有能够有效治疗该疾病的方法^[93]。淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 是一种参与突触形成和突触可塑性的跨膜蛋白^[94-96]。APP 经蛋白酶水解后可产生具有神经营养作用的胞外片段, 促进神经突触的生长。而经 β 和 γ 分泌酶依次切割则会释放具有神经毒性的 A β 肽, 其在大脑中的积聚被认为是 AD 发病的核心环节。遗传学、生物化学和行为学研究均表明, A β 的产生与聚集是 AD 病理发生的关键步骤^[97]。尽管绝大多数 AD 病例是偶发性的, 但 APP、早老素 1 (presenilin 1, PS1) 和早老素 2 (PS2) 基因中的任一突变都会导致罕见 (< 0.5%) 的家族型 AD (family Alzheimer's disease, fAD)。fAD 症状比散发性 AD 发病更早, 通常在 30~50 岁之间^[98]。有研究表明, 使用质粒载体过表达多种 RNA 结合蛋白并检测 APP 水平, 发现 hnRNP 的过表达可上调 APP 蛋白水平, 但不影响其 mRNA 水平, 表明 hnRNP 可能在 APP 的翻译过程中发挥调控作用^[99], 以上研究在一定程度上揭示了 hnRNP 参与 AD 病理过程的潜在机制。

3.4.3 进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)

PSP 是一种非典型帕金森综合征, 其临床表现涉及行为、语言和一系列运动异常^[100]。作为一种散发性的 Tau 蛋白病, PSP 具有该类疾病的共同病理特征, 即在细胞质内毒性 Tau 蛋白的异常聚集^[101]。有研究表明, hnRNP 通过直接结合 Tau pre-mRNA 外显子 10 附近的 U-rich 区域, 促进该外显子在成熟 mRNA 中的保留, 从而作为一种新型的 Tau 剪接调节因子发挥作用。此外, 在 PSP 患者中观察到 hnRNP 表达上调, 提示其可能在 PSP 的疾病进展中发挥促进作用^[102]。

3.4.4 神经发育障碍

最新研究表明, 发育中的大脑对 hnRNP 表达水平的变化极为敏感, hnRNP 的单倍剂量不足 (haploinsufficiency), 即由基因一个等位拷贝发生功能丧失性突变所导致的蛋白表达量降至约 50% 的病理状态, 会显著破坏其对 pre-mRNA 剪接的调控功能, 表现为多个神经发育相关基因发生剪接异常, 进而影响智力发育相关基因的正常转录后加工, 最终引发神经发育障碍。其临床表现包括发育迟缓、智力障碍、行为异常和面部畸形等^[103, 104]。然而, hnRNP 参与上述病理过程的具体作用机制亟待进一步深入研究。

4 小结与展望

本文对 hnRNP 在癌症及多种疾病中发挥的关键作用进行了系统总结,重点探讨了其结构特征、生物学功能和相关分子机制。现有研究已揭示 hnRNP 在基因表达调控、RNA 代谢及信号转导等多个层面的重要作用,然而其完整功能网络与作用机制仍需进一步解析。近年来, hnRNP 在多种生物学过程中的功能逐渐被揭示,我们课题组的研究也初步发现, hnRNP 能够促进头颈部鳞状细胞癌细胞生长,可能与其调控的蛋白质翻译合成速率有关(数据待发表)。随着研究技术和方法的不断进步,可以预见未来对 hnRNP 的研究将在多个领域深入展开:首先, hnRNP 在基因转录后调控中的作用机制,特别是与非编码 RNA (如 lncRNA 和 miRNA) 分子的相互作用,将成为未来研究的重点;其次,进一步阐明 hnRNP 在肿瘤发生与发展中的具体作用机制,不仅有助于深入理解 hnRNP 的促癌功能,也有望为癌症治疗提供新的分子靶标和干预策略;此外, hnRNP 在免疫性疾病发生中的作用也值得深入研究,以揭示其在免疫调节中的潜在功能,并为相关疾病治疗提供新思路;在神经科学领域,已有证据表明 hnRNP 参与神经元的发育和神经退行性疾病过程,未来需进一步明确其在神经元功能维持和神经元间信息传递中的确切作用,从而有助于我们更好地理解神经系统疾病的发病机制,并可能为疾病治疗提供新的线索。

通过对 hnRNP 功能机制的深入研究,我们有望在揭示癌症、免疫异常和神经系统疾病的发病机理的基础上,开发具有针对性的新型治疗手段。未来, hnRNP 的相关研究将会推动医学领域多方面的创新,有望改善当前癌症、免疫性疾病和神经疾病的治疗中存在的疗效局限性与副作用等问题。这一领域的突破可能会为未来提供更多变革性的医学干预手段,不仅有助于改善患者的生活质量,还可能延长患者的生存期,最终为全面提升人类健康水平作出重要贡献。

[参 考 文 献]

- [1] Kim JH, Hahm B, Kim YK, et al. Protein-protein interaction among hnRNPs shuttling between nucleus and cytoplasm. *J Mol Biol*, 2000, 298: 395-405
- [2] Dreyfuss G. Structure and function of nuclear and cytoplasmic ribonucleoprotein particles. *Annu Rev Cell Biol*, 1986, 2: 459-98
- [3] Dreyfuss G, Matunis MJ, Piñol-Roma S, et al. HnRNP proteins and the biogenesis of mRNA. *Annu Rev Biochem*, 1993, 62: 289-321
- [4] Geuens T, Bouhy D, Timmerman V. The hnRNP family: insights into their role in health and disease. *Hum Genet*, 2016, 135: 851-67
- [5] Burd CG, Swanson MS, Gorlach M, et al. Primary structures of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2, B1, and C2 proteins: a diversity of RNA binding proteins is generated by small peptide inserts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86: 9788-92
- [6] Wippel HH, Fioramonte M, Chavez JD, et al. Deciphering the architecture and interactome of hnRNP proteins and enigmRBPs. *Mol Omics*, 2021, 17: 503-16
- [7] Mayr C. Evolution and biological roles of alternative 3'UTRs. *Trends Cell Biol*, 2016, 26: 227-37
- [8] Mitschka S, Mayr C. Context-specific regulation and function of mRNA alternative polyadenylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23: 779-96
- [9] Fischl H, Neve J, Wang Z, et al. HnRNP regulates cancer-specific alternative cleavage and polyadenylation profiles. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 7580-91
- [10] Gruber AJ, Schmidt R, Gruber AR, et al. A comprehensive analysis of 3' end sequencing data sets reveals novel polyadenylation signals and the repressive role of heterogeneous ribonucleoprotein C on cleavage and polyadenylation. *Genome Res*, 2016, 26: 1145-59
- [11] Dreesen O, Li B, Cross GA. Telomere structure and function in trypanosomes: a proposal. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5: 70-5
- [12] Wang Y, Susac L, Feigon J. Structural biology of telomerase. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11: a032383
- [13] Ford LP, Wright WE, Shay JW. A model for heterogeneous nuclear ribonucleoproteins in telomere and telomerase regulation. *Oncogene*, 2002, 21: 580-3
- [14] Shishkin SS, Kovalev LI, Pashintseva NV, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins involved in the functioning of telomeres in malignant cells. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 745
- [15] Ford LP, Suh JM, Wright WE, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins C1 and C2 associate with the RNA component of human telomerase. *Mol Cell Biol*, 2000, 20: 9084-91
- [16] Li W, Deng X, Chen J. RNA-binding proteins in regulating mRNA stability and translation: roles and mechanisms in cancer. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86: 664-77
- [17] Sun X, Haider Ali MSS, Moran M. The role of interactions of long non-coding RNAs and heterogeneous nuclear ribonucleoproteins in regulating cellular functions. *Biochem J*, 2017, 474: 2925-35
- [18] Shetty S. Regulation of urokinase receptor mRNA stability by hnRNP C in lung epithelial cells. *Mol Cell Biochem*, 2005, 272: 107-18
- [19] Zhu W, Wang J, Liu X, et al. LncRNA CYTOR promotes aberrant glycolysis and mitochondrial respiration via

- HNRNPC-mediated ZEB1 stabilization in oral squamous cell carcinoma. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 703
- [20] Huang H, Weng H, Sun W, et al. Recognition of RNA N(6)-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 285-95
- [21] Du K, Zhang L, Lee T, et al. M(6)A RNA methylation controls neural development and is involved in human diseases. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 1596-606
- [22] Condic M, Ralser DJ, Klumper N, et al. Comprehensive analysis of N6-methyladenosine (m6A) writers, erasers, and readers in cervical cancer. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 7165
- [23] Cheng Y, Li L, Wei X, et al. HNRNPC suppresses tumor immune microenvironment by activating Treg cells promoting the progression of prostate cancer. *Cancer Sci*, 2023, 114: 1830-45
- [24] Wang Q, Gou X, Liu L, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C promotes non-small cell lung cancer progression by enhancing XB130 mRNA stability and translation. *Cancer Cell Int*, 2025, 25: 10
- [25] Chen JJ, Lu TZ, Wang T, et al. The m6A reader HNRNPC promotes glioma progression by enhancing the stability of IRAK1 mRNA through the MAPK pathway. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 390
- [26] Liu N, Dai Q, Zheng G, et al. N(6)-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions. *Nature*, 2015, 518: 560-4
- [27] Rong S, Dai B, Yang C, et al. HNRNPC modulates PKM alternative splicing via m6A methylation, upregulating PKM2 expression to promote aerobic glycolysis in papillary thyroid carcinoma and drive malignant progression. *J Transl Med*, 2024, 22: 914
- [28] Liu YY, Xia M, Chen ZB, et al. HNRNPC mediates lymphatic metastasis of cervical cancer through m6A-dependent alternative splicing of FOXM1. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 732
- [29] Zhao H, Xu Y, Xie Y, et al. M6A regulators is differently expressed and correlated with immune response of esophageal cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 650023
- [30] Zhang Y, Li L, Ye Z, et al. Identification of m6A methyltransferase-related genes predicts prognosis and immune infiltrates in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Transl Med*, 2021, 9: 1554
- [31] Yuan F, Cai X, Cong Z, et al. Roles of the m(6)A modification of RNA in the glioblastoma microenvironment as revealed by single-cell analyses. *Front Immunol*, 2022, 13: 798583
- [32] Li F, Wang H, Huang H, et al. M6A RNA methylation regulators participate in the malignant progression and have clinical prognostic value in lung adenocarcinoma. *Front Genet*, 2020, 11: 994
- [33] Liu D, Luo X, Xie M, et al. HNRNPC downregulation inhibits IL-6/STAT3-mediated HCC metastasis by decreasing HIF1A expression. *Cancer Sci*, 2022, 113: 3347-61
- [34] Guo W, Huai Q, Zhang G, et al. Elevated heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C expression correlates with poor prognosis in patients with surgically resected lung adenocarcinoma. *Front Oncol*, 2020, 10: 598437
- [35] Hou J, Wang Z, Li H, et al. Gene signature and identification of clinical trait-related m(6) A regulators in pancreatic cancer. *Front Genet*, 2020, 11: 522
- [36] Wang S, Xu G, Chao F, et al. HNRNPC promotes proliferation, metastasis and predicts prognosis in prostate cancer. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 7263-76
- [37] Pan C, Wu Q, Feng N. A systematic pan-cancer study demonstrates the oncogenic function of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14: 2880-901
- [38] Liu ZL, Wang SK, Pang L, et al. CircXRCC5 foster gastric cancer growth and metastasis by the HNRNPC/circXRCC5/miR-655-3p/RREB1/UBA2 positive feedback loop. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29: 1648-61
- [39] Huang H, Han Y, Zhang C, et al. HNRNPC as a candidate biomarker for chemoresistance in gastric cancer. *Tumour Biol*, 2016, 37: 3527-34
- [40] Hartgrink HH, Jansen EP, Van Grieken NC, et al. Gastric cancer. *Lancet*, 2009, 374: 477-90
- [41] Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer. *Lancet*, 2016, 388: 2654-64
- [42] He Q, Yang C, Xiang Z, et al. LINC00924-induced fatty acid metabolic reprogramming facilitates gastric cancer peritoneal metastasis via hnRNP-regulated alternative splicing of Mnk2. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 987
- [43] Ma Z, Xiang X, Li S, et al. Targeting hypoxia-inducible factor-1, for cancer treatment: recent advances in developing small-molecule inhibitors from natural compounds. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80: 379-90
- [44] Cai Y, Lyu T, Li H, et al. LncRNA CEBPA-DT promotes liver cancer metastasis through DDR2/ β -catenin activation via interacting with hnRNP. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41: 335
- [45] Park S, Yang HD, Seo JW, et al. HnRNP induces isoform shifts in miR-21-5p leading to cancer development. *Exp Mol Med*, 2022, 54: 812-24
- [46] Huang GZ, Wu QQ, Zheng ZN, et al. M6A-related bioinformatics analysis reveals that HNRNPC facilitates progression of OSCC via EMT. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 11667-84
- [47] Anantha RW, Alcivar AL, Ma J, et al. Requirement of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C for BRCA gene expression and homologous recombination. *PLoS One*, 2013, 8: e61368
- [48] Lv W, Tan Y, Xiong M, et al. Analysis and validation of m6A regulatory network: a novel circBACH2/has-miR-944/HNRNPC axis in breast cancer progression. *J Transl Med*, 2021, 19: 527
- [49] Liu HT, Gao ZX, Li F, et al. LncRNA LY6E-DT and its encoded metastatic-related protein play oncogenic roles via different pathways and promote breast cancer progression. *Cell Death Differ*, 2024, 31: 188-202
- [50] Sarbanes SL, Le Pen J, Rice CM. Friend and foe, HNRNPC takes on immunostimulatory RNAs in breast

- cancer cells. *EMBO J*, 2018, 37: e100923
- [51] Zarnack K, Konig J, Tajnik M, et al. Direct competition between hnRNP C and U2AF65 protects the transcriptome from the exonization of Alu elements. *Cell*, 2013, 152: 453-66
- [52] Wu Y, Zhao W, Liu Y, et al. Function of HNRNPC in breast cancer cells by controlling the dsRNA-induced interferon response. *EMBO J*, 2018, 37: e99017
- [53] Xu W, Huang Z, Xiao Y, et al. HNRNPC promotes estrogen receptor-positive breast cancer cell cycle by stabilizing WDR77 mRNA in an m6A-dependent manner. *Mol Carcinog*, 2024, 63: 859-73
- [54] Xia N, Yang N, Shan Q, et al. HNRNPC regulates RhoA to induce DNA damage repair and cancer-associated fibroblast activation causing radiation resistance in pancreatic cancer. *J Cell Mol Med*, 2022, 26: 2322-36
- [55] Shi Y, Qin N, Zhou Q, et al. Role of IQGAP3 in metastasis and epithelial-mesenchymal transition in human hepatocellular carcinoma. *J Transl Med*, 2017, 15: 176
- [56] Yang N, Liu L, Liu X, et al. HnRNP promotes malignancy in pancreatic cancer through stabilization of IQGAP3. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 6319685
- [57] Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. *Lancet*, 2018, 392: 432-46
- [58] Lee E, Yong RL, Paddison P, et al. Comparison of glioblastoma (GBM) molecular classification methods. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 201-11
- [59] Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, et al. Central nervous system cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13: 1191-202
- [60] Zheng Y, Xie J, Xu X, et al. LncRNA DDX11-AS1 exerts oncogenic roles in glioma through regulating miR-499b-5p/RWDD4 axis. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 157-64
- [61] Xiang Z, Lv Q, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA DDX11-AS1 promotes the proliferation and migration of glioma cells by combining with HNRNPC. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28: 601-12
- [62] Park YM, Hwang SJ, Masuda K, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C1/C2 controls the metastatic potential of glioblastoma by regulating PDCD4. *Mol Cell Biol*, 2012, 32: 4237-44
- [63] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 7-33
- [64] Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*, 2021, 96: 1679-705
- [65] Wu Z, Zuo X, Zhang W, et al. M6A-modified circTET2 interacting with HNRNPC regulates fatty acid oxidation to promote the proliferation of chronic lymphocytic leukemia. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10: e2304895
- [66] Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, et al. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol*, 2022, 39: 2022-vol3
- [67] Li T, Gu Y, Xu B, et al. CircZBTB44 promotes renal carcinoma progression by stabilizing HK3 mRNA structure. *Mol Cancer*, 2023, 22: 77
- [68] Zheng Z, Zeng X, Zhu Y, et al. CircPPAP2B controls metastasis of clear cell renal cell carcinoma via HNRNPC-dependent alternative splicing and targeting the miR-182-5p/CYP11B1 axis. *Mol Cancer*, 2024, 23: 4
- [69] Wu J, Wei Y, Miao C, et al. Essential m(6)A methylation regulator HNRNPC serves as a targetable biomarker for papillary renal cell carcinoma. *J Oncol*, 2022, 2022: 9411692
- [70] Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. [Cancer incidence and mortality in China, 2022]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024, 46: 221-31
- [71] Yu YM, Hu Y. The m6A reader HNRNPC predicts adverse prognosis and promotes the progression of colorectal cancer. *Technol Health Care*, 2024, 32: 1445-53
- [72] Huang L, Yang G, Shao Y, et al. Cancer-derived exosomal lncRNA SNHG3 promotes the metastasis of colorectal cancer through hnRNP-mediated RNA stability of β -catenin. *Int J Biol Sci*, 2024, 20: 2388-402
- [73] Liu Z, Xu X, Chen D, et al. Circ_0022340 promotes colorectal cancer progression via HNRNPC/EBF1/SYT7 or miR-382-5p/ELK1 axis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68: 107-16
- [74] Zhang X, Sun P, Yang W, et al. RASSF8-AS1 displays low expression in colorectal cancer and up-regulates RASSF8 to suppress cell invasion and migration. *Pathol Res Pract*, 2022, 237: 153996
- [75] Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer. *Lancet*, 2021, 398: 535-54
- [76] Yan M, Sun L, Li J, et al. RNA-binding protein KHSRP promotes tumor growth and metastasis in non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 478
- [77] Shi S, Wu T, Ma Z, et al. Serum-derived extracellular vesicles promote the growth and metastasis of non-small cell lung cancer by delivering the m6A methylation regulator HNRNPC through the regulation of DLGAP5. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149: 4639-51
- [78] Zhang L, Peng H, Jiang L. Oncogenic role of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C in multiple cancer types, with a particular focus on lung adenocarcinoma, using a pan-cancer analysis and cell line experiments. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2022, 41: 77-93
- [79] Huang L, Liu X, Chen Q, et al. TGF- β -induced lncRNA TBUR1 promotes EMT and metastasis in lung adenocarcinoma via hnRNP-mediated GRB2 mRNA stabilization. *Cancer Lett*, 2024, 600: 217153
- [80] Hussain M, Xiao J, Zhang Y, et al. Identification of hnRNP C1/C2 as an autoantigen in patients with Behcet's disease. *Iran J Immunol*, 2018, 15: 133-41
- [81] Brunner JE, Nguyen JH, Roehl HH, et al. Functional interaction of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C with poliovirus RNA synthesis initiation complexes. *J Virol*, 2005, 79: 3254-66
- [82] Brunner JE, Ertel KJ, Rozovics JM, et al. Delayed kinetics of poliovirus RNA synthesis in a human cell line with reduced levels of hnRNP C proteins. *Virology*, 2010, 400: 240-7
- [83] Dechtawewat T, Songprakhon P, Limjindaporn T, et al.

- Role of human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C1/C2 in dengue virus replication. *Virol J*, 2015, 12: 14
- [84] Zhang Y, Jia Z, Yuan G, et al. HnRNP triggers the degradation of MITA to suppress the interferon-mediated antiviral response. *Vet Res*, 2025, 56: 45
- [85] Feigin VL, Vos T, Nichols E, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol*, 2020, 19: 255-65
- [86] Gillentine MA, Wang T, Hoekzema K, et al. Rare deleterious mutations of HNRNP genes result in shared neurodevelopmental disorders. *Genome Med*, 2021, 13: 63
- [87] Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet*, 2004, 363: 1783-93
- [88] De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic diseases in the elderly research group. Neurology*, 2000, 54: S21-3
- [89] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*, 2021, 397: 2284-303
- [90] Lv J, Xing L, Zhong X, et al. Role of N6-methyladenosine modification in central nervous system diseases and related therapeutic agents. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114583
- [91] Quan W, Li J, Liu L, et al. Influence of N6-methyladenosine modification gene HNRNP on cell phenotype in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2021, 2021: 9919129
- [92] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, 397: 1577-90
- [93] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 2018, 25: 59-70
- [94] Mattson MP. Cellular actions of β -amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol Rev*, 1997, 77: 1081-132
- [95] Torroja L, Packard M, Gorczyca M, et al. The *Drosophila* β -amyloid precursor protein homolog promotes synapse differentiation at the neuromuscular junction. *J Neurosci*, 1999, 19: 7793-803
- [96] Yang G, Gong YD, Gong K, et al. Reduced synaptic vesicle density and active zone size in mice lacking amyloid precursor protein (APP) and APP-like protein 2. *Neurosci Lett*, 2005, 384: 66-71
- [97] O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34: 185-204
- [98] Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2011, 3: 1
- [99] Lee EK, Kim HH, Kuwano Y, et al. hnRNP C promotes APP translation by competing with FMRP for APP mRNA recruitment to P bodies. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17: 732-9
- [100] Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 270-9
- [101] Kovacs GG. Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2015, 41: 3-23
- [102] Xing S, Wang J, Wu R, et al. Identification of HnRNP as a novel Tau exon 10 splicing factor using RNA antisense purification mass spectrometry. *RNA Biol*, 2022, 19: 104-16
- [103] Chiriatti L, Priolo M, Onesimo R, et al. The Arg99Gln substitution in HNRNP is associated with a distinctive clinical phenotype characterized by facial dysmorphism and ocular and cochlear anomalies. *Genes (Basel)*, 2025, 16: 176
- [104] Niggel E, Bouman A, Briere LC, et al. HNRNP haploinsufficiency affects alternative splicing of intellectual disability-associated genes and causes a neurodevelopmental disorder. *Am J Hum Genet*, 2023, 110: 1414-35