

张国新, 张文龙, 李梦媛, 等. hnRNPs 家族参与调控肿瘤免疫微环境的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(2): 273-277.

Zhang GX, Zhang WL, Li MY, et al. Research progression of hnRNPs in tumor immunity and tumor microenvironment [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(2): 273-277.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.02.019

hnRNPs 家族参与调控肿瘤免疫微环境的研究进展

张国新, 张文龙, 李梦媛, 杨星九, 高苒*

(国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室, 北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心, 中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 北京 100021)

【摘要】 核不均一核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNPs)是一类参与了多种重要生命过程的 RNA 结合蛋白。前期研究发现 hnRNPs 在染色质重塑、转录、mRNA 转运、RNA 剪接、RNA 编辑和翻译的调控中具有多种生物学功能。最近,越来越多的研究发现 hnRNPs 在各种肿瘤的发生发展中发挥重要的调控作用。本文主要通过阐述 hnRNPs 在炎症反应、肿瘤免疫和肿瘤微环境中的作用,以为后续关于 hnRNPs 的调控网络及功能分析等研究提供理论依据。

【关键词】 核不均一核糖核蛋白;炎症反应;肿瘤免疫;肿瘤微环境

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 02-0273-05

Research progression of hnRNPs in tumor immunity and tumor microenvironment

ZHANG Guoxin, ZHANG Wenlong, LI Mengyuan, YANG Xingjiu, GAO Ran*

(NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine; Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Critical Diseases; Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC), Beijing 100021, China)

Corresponding author: GAO Ran. E-mail: gaoran26@hotmail.com

【Abstract】 Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs) are RNA-binding proteins involved in many important life processes. Previous studies have found that hnRNPs have many biological functions in the regulation of chromatin remodeling, transcription, RNA transport, RNA splicing, RNA editing, and translation. Recently, increasing studies have found that hnRNPs have an important regulatory role in the occurrence and development of various tumors. This article reviews the role of hnRNPs in inflammatory responses, tumor immunity and tumor microenvironment, to provide a basis for follow-up studies on the regulatory network and functional analysis of hnRNPs.

【Keywords】 hnRNPs, inflammatory reaction, tumor immunity, tumor microenvironment

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

在世界范围内,恶性肿瘤仍然对公众健康造成严重的威胁。在过去的几十年里,虽然药物在肿瘤

中的应用已经取得了很大的进展,但肿瘤的临床治疗效果仍然较差。肿瘤是一种器官样结构,是恶性

【基金项目】 国家自然科学基金(81602460,81372253),中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-3-019)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81602460,81372253), Medical and Health Science and Technology Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences(2016-I2M-3-019).

【作者简介】 张国新(1996—),男,硕士,专业:比较医学,主要从事肿瘤免疫与肿瘤微环境的基础研究。Email: zgxzgx1996@163.com

【通信作者】 高苒(1980—),女,副研究员,硕士生导师。主要从事肿瘤免疫与肿瘤动物模型研究。Email: gaoran26@hotmail.com

细胞与其直接环境共同进化的结果。肿瘤微环境包含了肿瘤细胞周围的所有生理生化元素和所有进入这个器官的结构。如血管、免疫细胞、成纤维细胞和细胞外基质等^[1-2]。近年来,随着对 hnRNPs 研究的不断深入,对 hnRNPs 在肿瘤免疫与肿瘤微环境的分子机制更进一步探讨,将对肿瘤治疗提供新的方法和思路。

1 hnRNPs 家族概述

hnRNPs 是一组由 RNA 聚合酶 II 产生的与新生转录物结合的核蛋白,现已发现有 hnRNP A-U 20 余种蛋白质,在 hnRNPs 蛋白家族中发现了四个独特的 RNA 结合区:RNA 识别模体(RRM),准-RRM,组成 RGG 盒和 KH 域的甘氨酸结构域^[3-4]。hnRNPs 蛋白家族在染色质重塑、基因转录、mRNA 转运、RNA 剪接、RNA 编辑和翻译等的生物学调控中具有多种细胞功能,并在肿瘤发生中起到重要作用^[5-7]。hnRNPs 主要结合位于外显子或内含子中称为剪接沉默子的序列,以促进外显子排斥并充当剪接抑制子^[8]。这类蛋白中最丰富和最具特征的是 hnRNP A1 和 hnRNP A2,它们具有高度的序列同源性和功能同源性^[9]。越来越多的证据表明, hnRNP A1 和 hnRNP A2 在多种肿瘤中异常表达,并且已经作为早期肿瘤诊断的生物标志物^[10]。

除调节基因表达外, hnRNPs 蛋白经常经历翻译后修饰,导致生物活性和亚细胞定位的变化。据报道,对 hnRNPs 的翻译后修饰包括甲基化、磷酸化、泛素化^[11]。hnRNPs 可以直接结合新生的 RNA 聚合酶 II 转录物并催化异质核 RNA 形成成熟的 mRNA。hnRNPs 功能的多样性和复杂性,在细胞核酸代谢中起着关键作用。大量证据表明, hnRNPs 的功能因其细胞定位而异,大多数 hnRNPs 蛋白具有常规的核定位信号,在稳态时主要存在于核内。它们能够在翻译后刺激或通过招募其他 hnRNPs 在胞质溶胶中转运^[3]。因此,调控核质穿梭的机制极其重要, hnRNP A2/B1 易位到细胞质,激活 TBK1-IRF3 途径,导致 IFN- α/β 的产生,启动并增强对 DNA 病毒的天然免疫反应^[12]。CD43 是在白细胞活化和粘附中起关键作用的糖基化跨膜分子, hnRNP K 和 pur α 能够共同抑制 CD43 基因启动子的转录活性,进而抑制白细胞的活化和粘附^[13]。细胞毒性淋巴细胞表达颗粒酶 M 能够裂解 hnRNP K 的多个 RNA 位点,因此破坏了 hnRNP K 的功能,进

而抑制人巨细胞病毒的复制^[14]。hnRNP L 可与 lncRNA CASC9 组成 lncRNA 和蛋白复合物影响肝细胞癌中 AKT 信号通路和 DNA 损伤^[15]。非典型的转化生长因子 β 通过蛋白激酶 B(AKT2) 信号转导诱导 hnRNP E1 上丝氨酸磷酸化, hnRNP E1 的翻译后修饰促进了它与 3' UTR 核酸调控基序的分离,驱动肿瘤的上皮间质转化和转移。在细胞模型中,高丰度的 p-hnRNP E1 和低水平的 hnRNP E1 清楚地显示了该系统在转移过程中的相关性^[16]。本文将主要阐述 hnRNPs 家族在炎症反应、肿瘤免疫与肿瘤微环境之间的关系(图 1),同时本文构建了 hnRNPs 蛋白家族的网络关联示意图(图 2)。

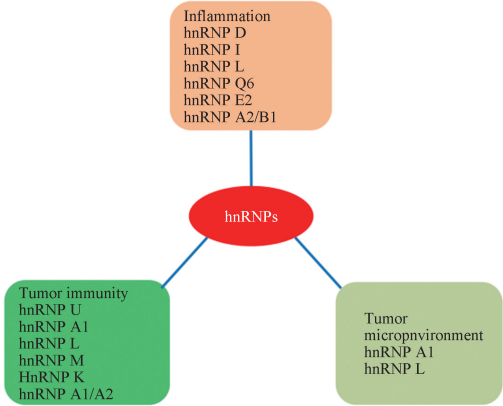


图 1 hnRNPs 家族中与炎症反应、肿瘤微环境和肿瘤免疫有关的 hnRNP

Figure 1 hnRNPs family related to inflammation, tumor microenvironment and tumor immunity

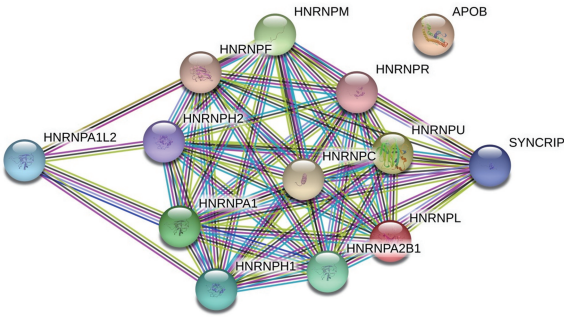


图 2 hnRNPs 蛋白的网络关联示意图

Figure 2 Network association diagram of hnRNPs protein

2 hnRNPs 与炎症反应

慢性炎症是肿瘤发展和转移的重要驱动因素。许多分子成分和信号通路参与调节免疫细胞、炎症、癌症生长和转移之间的联系。例如,肿瘤细胞中 TLR4 信号的不当激活可导致炎症反应,从而导

致肿瘤细胞的死亡抵抗和促进肿瘤的增殖和侵袭。同样,免疫细胞中 TLR4 和其他先天性传感器的不当激活也会导致炎症的发生,从而导致肿瘤进展和转移^[17]。在细菌内毒素致脓毒性休克中,TNF- α 和 IL-1 β 促炎因子大量表达,hnRNP D 能够降解促炎因子的 mRNA 控制促炎因子的异常表达。hnRNP D 缺失的突变小鼠更易受到脂多糖诱导的内毒素样感染性休克的影响。因此,hnRNP D 被认为是促炎细胞因子表达的关键抑制因子^[18]。作为 hnRNPs 家族的另外成员,hnRNP I 与 hnRNP L 能够通过炎症反应调节一氧化氮合酶的 mRNA 的合成^[19]。MiR-328 在诱导单核细胞分化和氧化应激的过程中抑制 hnRNP E2 的表达,进而导致单核细胞中 CD11b 的表达和活性氧的生成,在调节炎症反应和免疫系统中发挥重要的作用^[20]。

许多研究已经证明,一些 RNA 结合蛋白可能通过调节炎症和肿瘤相关基因的剪接或 mRNA 稳定性参与炎症过程和肿瘤发生的调节^[21]。hnRNP U 已被报道通过稳定巨噬细胞中的 mRNAs 来增强 TLR 诱导促炎性细胞因子的产生^[22-23]。IRAK1 是 toll 样受体介导的 NF- κ B 信号传导的重要组成部分,研究表明,小鼠肠上皮细胞 hnRNP I 的敲除激活了 NF- κ B 信号通路和上调 IRAK1 的表达,失去环境微生物的免疫耐受,导致自发性结肠炎的早期发病,随后发展为侵袭性结直肠癌^[24]。hnRNP K-3' UTR 复合物抑制未诱导的巨噬细胞中 TAK1 的 mRNA 翻译,脂多糖依赖的 TLR4 激活消除这种翻译抑制,新合成的 TAK1 促进巨噬细胞炎症反应^[25]。下调 hnRNP A2/B1 可减轻炎症和关节破坏,减少单核吞噬细胞系统产生促炎性细胞因子,揭示 hnRNP-A2/B1 在诱导炎症性自身免疫反应中的重要作用^[26]。hnRNP I 的异常拼接导致自发性结肠炎的发病,进而促进侵袭性结直肠癌的发展。揭示 hnRNP I 依赖的转录后控制可能在炎症和肿瘤的发病机制中发挥重要作用^[27]。hnRNP A1 通过上调 TFF2,改善抗 CD3 抗体性肠炎小鼠的肠道损伤,增加细胞凋亡和促进上皮修复,然而这种分子可通过不同途径改善硫酸葡聚糖诱导的结肠炎的发生^[28-29]。

3 hnRNPs 与肿瘤免疫

肿瘤发展的每一步,包括肿瘤转移,都可能是因为逃离了机体的免疫监视。CD8⁺ T 细胞,自然杀

伤(NK)细胞和单核细胞有助于预防肿瘤转移,但不影响原发肿瘤生长^[30-31]。在固有免疫系统中,Lnc RNA FIRRE 通过与 hnRNP U 相互作用调节炎症基因 mRNA 的稳定性^[32]。hnRNP A1 是 TRAF6 蛋白底物,hnRNP A1 的 TRAF6 泛素化调节 Arhgap1 的剪切,hnRNP A1 的泛素化作用将先天性免疫和骨髓的异常增生联系起来,导致 GTP 结合的 Rho 家族蛋白 CDC42 的激活和癌前病变的发生。造血干细胞 CD45 受体的酪氨酸磷酸化在 T 细胞的发展和激活中起重要作用,CD45 受 hnRNP L 的调控进行可变剪切,hnRNP L 通过调节前体 T 细胞受体和趋化因子受体信号进而调节 T 细胞的分化和迁移^[33]。hnRNP M 的过度表达通过调节免疫细胞 CD44 水平来促进淋巴结转移患者乳腺癌的侵袭性,这表明它作为一种治疗靶点具有潜力^[34]。尽管 hnRNPs 的典型功能是促进前 mRNA 剪接,但它们通过识别 RNA 上的特异顺式元件参与了 RNA 代谢的所有过程^[35]。也有研究发现 hnRNP L 的保护覆盖了多个 3' UTR 内含子的存在,使这些异常的 mRNA 能够逃避无义介导的 mRNA 衰变途径,并促进 bcl2 过度表达和肿瘤形成。这有助于 B 细胞淋巴瘤的质量控制^[36]。Lnc RNA THRIL 及其结合蛋白 hnRNP L 可以调节 TNF α 的表达,在人类先天性免疫反应和炎症性疾病中发挥重要调控作用^[37]。hnRNP K 的降低有助于 T 细胞和 B 细胞淋巴瘤的发生。hnRNP A1/A2 或 sf2/asf 的特异性敲除增加了 IRF-3 前体 mRNA 外显子 2 和 3 的剪切,并影响了人非小细胞肺癌的免疫调节功能^[38]。

4 hnRNPs 与肿瘤微环境

肿瘤细胞会发生代谢改变,以适应改变的微环境,但是肿瘤微环境的改变中潜在分子机制尚未得到充分探讨。细胞外营养物质决定了肿瘤细胞的增殖速度。然而,与正常细胞不同的是,癌细胞具有更大的代谢可塑性,使它们能够更好地适应较低或不断变化的营养条件,反过来,即可以重塑肿瘤微环境^[39]。最近研究发现,hnRNP A1 参与丙酮酸激酶(pyruvate kinase,PK) mRNA 的选择性剪接,使肿瘤细胞特异性产生 PKM2 亚型,hnRNP A1 的乙酰化状态与葡萄糖利用率有关,这影响了 PKM2 依赖性糖酵解途径。去乙酰化酶介导的 hnRNP A1 去乙酰化能够以 PKM2 依赖的方式抑制肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)增殖和肿瘤发生。

这些发现表明, hnRNP-A1 乙酰化诱导的代谢重编程是为了适应肿瘤微环境的改变^[40]。

肿瘤具有结缔组织增生反应特征, 用有限的可利用性营养创造缺氧和坏死的区域, 这对肿瘤细胞和免疫细胞能源造成了相当大的限制。越来越多的证据表明, 不利的肿瘤微环境既能改变肿瘤细胞的恶性进展, 且有助于化疗和抗辐射。肿瘤微环境的改变可对宫颈癌细胞基因表达进行表观遗传调节, 如缺氧能够诱导 hnRNP A1 基因的 cDNA 表达进而适应改变的微环境^[41]。Yao 等^[42]发现人骨髓细胞中 VEGFA (vascular endothelial growth factor-A, VEGFA) 的 mRNA 翻译是由富含 CA 的 miR-574-3p 与 hnRNP L 之间的双向相互作用决定的, 肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞表达 VEGFA 对肿瘤的进展和转移至关重要。在正常氧气状态下, miR-574-3p 作为诱饵, 结合胞质 hnRNP L, 阻止其与富含 CA 元素的结合和刺激 VEGFA 的 mRNA 翻译, 同时允许 miR-297 介导的翻译沉默。然而, 在缺氧条件下, hnRNP L 的酪氨酸磷酸化导致胞质积累, 抑制了 miR-574-3p 的诱饵活性和种子序列依赖的基因沉默活性。外源表达的 miR-574-3p 结合 hnRNP L 的多个 RNA 识别模体结构域, 与 miR-297 协同作用, 减少 VEGFA 的表达和 mRNA 的翻译, 引发细胞凋亡, 从而抑制肿瘤的发生^[42-43]。

5 结语

综上所述, hnRNPs 作为一种肿瘤抗原, 可以通过多种途径和方式调控其下游肿瘤相关基因的表达, 在肿瘤免疫, 炎症反应与肿瘤微环境方面发挥着重要作用。但目前关于 hnRNPs 在炎症反应, 肿瘤免疫与微环境的研究尚处于起步阶段, 很多关键的问题还有待进一步的研究解决。除此之外, 由于许多 hnRNPs 具有共同的 RNA 结合特点, 因此研究 hnRNPs 之间形成的各种复合物将有助于我们更好地理解其互补和调控功能。hnRNPs 家族成员众多, 功能复杂, 作为一个蛋白家族, 需要阐明其翻译后修饰的作用, 特别是磷酸化在蛋白质的亚细胞定位中以及在与其它因素相互作用中的作用。相信随着 hnRNPs 调控目的基因多样性的不断增加以及对靶基因剪接调控分子机制认识的不断深入, hnRNPs 家族基因在肿瘤的早期诊断、基因治疗及其预后判断方面将会有重要的临床意义。

参 考 文 献 (References)

- [1] Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 309-322.
- [2] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437.
- [3] Han SP, Tang YH, Smith R. Functional diversity of the hnRNPs: past, present and perspectives [J]. *Biochem J*, 2010, 430(3): 379-392.
- [4] Geuens T, Bouhy D, Timmerman V. The hnRNP family: insights into their role in health and disease [J]. *Hum Genet*, 2016, 135(8): 851-867.
- [5] Bomsztyk K, Denisenko O, Ostrowski J. hnRNP K: one protein multiple processes [J]. *Bioessays*, 2004, 26(6): 629-638.
- [6] Lynch M, Chen L, Ravitz MJ, et al. hnRNP K binds a core polypyrimidine element in the eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) promoter, and its regulation of eIF4E contributes to neoplastic transformation [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(15): 6436-6453.
- [7] Carpenter B, MacKay C, Alnabulsi A, et al. The roles of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins in tumour development and progression [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1765(2): 85-100.
- [8] He Y, Smith R. Nuclear functions of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A/B [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(7): 1239-1256.
- [9] He Y, Brown MA, Rothnagel JA, et al. Roles of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A and B in cell proliferation [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(14): 3173-3183.
- [10] Cui H, Wu F, Sun Y, et al. Up-regulation and subcellular localization of hnRNP A2/B1 in the development of hepatocellular carcinoma [J]. *BMC cancer*, 2010, 6(10): 356-370.
- [11] Chaudhury A, Chander P, Howe PH. Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNPs) in cellular processes: Focus on hnRNP E1's multifunctional regulatory roles [J]. *RNA*, 2010, 16(8): 1449-1462.
- [12] Wang L, Wen M, Cao X. Nuclear hnRNP A2/B1 initiates and amplifies the innate immune response to DNA viruses [J]. *Science*, 2019, 365(6454): 1-17.
- [13] Da Silva N, Bharti A, Shelley CS. hnRNP-K and Pur(alpha) act together to repress the transcriptional activity of the CD43 gene promoter [J]. *Blood*, 2002, 100(10): 3536-3544.
- [14] van Domselaar R, de Poot SA, Remmerswaal EB, et al. Granzyme M targets host cell hnRNP K that is essential for human cytomegalovirus replication [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(3): 419-429.
- [15] Klingenberg M, Gross M, Goyal A, et al. The long noncoding RNA cancer susceptibility 9 and RNA binding protein heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L form a complex and coregulate genes linked to AKT signaling [J]. *Hepatology*, 2018, 68(5): 1817-1832.
- [16] Brown AS, Mohanty BK, Howe PH. Identification and

- characterization of an hnRNP E1 translational silencing motif [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(12): 5892–5907.
- [17] Cao X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 35–50.
- [18] Lu JY, Sadri N, Schneider RJ. Endotoxic shock in AUFI knockout mice mediated by failure to degrade pro-inflammatory cytokine mRNAs [J]. *Genes Dev*, 2006, 20(22): 3174–3184.
- [19] Soderberg M, Raffalli-Mathieu F, Lang MA. Inflammation modulates the interaction of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) L/polypyrimidine tract binding protein and hnRNP L with the 3' untranslated region of the murine inducible nitric-oxide synthase mRNA [J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(2): 423–431.
- [20] Saul MJ, Stein S, Grez M, et al. UPF1 regulates myeloid cell functions and S100A9 expression by the hnRNP E2/miRNA-328 balance [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:31995.
- [21] Tauler J, Mulshine JL. Lung cancer and inflammation; interaction of chemokines and hnRNPs [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(4): 384–388.
- [22] David CJ, Chen M, Assanah M, et al. HnRNP proteins controlled by c-Myc de-regulation pyruvate kinase mRNA splicing in cancer [J]. *Nature*, 2010, 463(7279): 364–368.
- [23] Zhao W, Wang L, Zhang M, et al. Nuclear to cytoplasmic translocation of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U enhances TLR-induced proinflammatory cytokine production by stabilizing mRNAs in macrophages [J]. *J Immunol*, 2012, 188(7): 3179–3187.
- [24] Jin Z, Liang F, Yang J, et al. hnRNP I regulates neonatal immune adaptation and prevents colitis and colorectal cancer [J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(3): e1006672.
- [25] Liepelt A, Mossanen JC, Denecke B, et al. Translation control of TAK1 mRNA by hnRNP K modulates LPS-induced macrophage activation [J]. *RNA*, 2014, 20(6): 899–911.
- [26] Qu XH, Liu JL, Zhong XW, et al. Insights into the roles of hnRNP A2/B1 and AXL in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(3): 1677–1685.
- [27] Takahashi H, Nishimura J, Kagawa Y, et al. Significance of polypyrimidine tract-binding protein 1 expression in colorectal cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(7): 1705–1716.
- [28] Misquitta-Ali CM, Cheng E, O' Hanlon D, et al. Global profiling and molecular characterization of alternative splicing events misregulated in lung cancer [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(1): 138–150.
- [29] Xue Y, Ouyang K, Huang J, et al. Direct conversion of fibroblasts to neurons by reprogramming PTB-regulated microRNA circuits [J]. *Cell*, 2013, 152(1–2): 82–96.
- [30] Ando K, Fujiya M, Konishi H, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 improves the intestinal injury by regulating apoptosis through trefoil factor 2 in mice with anti-CD3-induced enteritis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(7): 1541–1552.
- [31] Bidwell BN, Slaney CY, Withana NP, et al. Silencing of Ir7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape [J]. *Nat Med*, 2012, 18(8): 1224–1231.
- [32] Lu Y, Liu X, Xie M, et al. The NF-kappaB-responsive long noncoding RNA FIRRE regulates posttranscriptional regulation of inflammatory gene expression through interacting with hnRNPU [J]. *J Immunol*, 2017, 199(10): 3571–3582.
- [33] Gaudreau MC, Heyd F, Bastien R, et al. Alternative splicing controlled by heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L regulates development, proliferation, and migration of thymic pre-T cells [J]. *J Immunol*, 2012, 188(11): 5377–5388.
- [34] Sun H, Liu T, Zhu D, et al. HnRNPM and CD44s expression affects tumor aggressiveness and predicts poor prognosis in breast cancer with axillary lymph node metastases [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017, 56(8): 598–607.
- [35] Huelga SC, Vu AQ, Arnold JD, et al. Integrative genome-wide analysis reveals cooperative regulation of alternative splicing by hnRNP proteins [J]. *Cell Rep*, 2012, 1(2): 167–178.
- [36] Kishor A, Ge Z, Hogg JR. hnRNP L-dependent protection of normal mRNAs from NMD subverts quality control in B cell lymphoma [J]. *EMBO J*, 2019, 38(3): e99128.
- [37] Li Z, Chao TC, Chang KY, et al. The long noncoding RNA THRIL regulates TNF- α expression through its interaction with hnRNPL [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(3): 1002–1007.
- [38] Guo R, Li Y, Ning J, et al. HnRNP A1/A2 and SF2/ASF regulate alternative splicing of interferon regulatory factor-3 and affect immunomodulatory functions in human non-small cell lung cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62729.
- [39] Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27–47.
- [40] Yang H, Zhu R, Zhao X, et al. Sirtuin-mediated deacetylation of hnRNP A1 suppresses glycolysis and growth in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2019, 38(25): 4915–4931.
- [41] Denko N, Schindler C, Koong A, et al. Epigenetic regulation of gene expression in cervical cancer cells by the tumor microenvironment [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(2): 480–487.
- [42] Yao P, Wu J, Lindner D, et al. Interplay between miR-574-3p and hnRNP L regulates VEGFA mRNA translation and tumorigenesis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(13): 7950–7964.
- [43] Jafarifar F, Yao P, Eswarappa SM, et al. Repression of VEGFA by CA-rich element-binding microRNAs is modulated by hnRNP L [J]. *EMBO J*, 2011, 30(7): 1324–1334.