

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.032>

## 核仁素在肿瘤发生发展中的作用

黄斐斐 综述 童中艺, 李代强 审校

(中南大学湘雅二医院病理科, 长沙 410000)

**[摘要]** 核仁素是细胞核中一种高度保守的多功能蛋白, 又称为C23, 其在核仁中高度表达并参与多种生物学过程。近几年来, 核仁素在肿瘤发生发展中的作用引起人们的广泛关注。核仁素通过作用多种致癌基因(如Akt)间接或直接影响细胞周期促进细胞增殖, 稳定抗凋亡因子IL-9和bcl-2等减少肿瘤细胞凋亡, 激活自噬相关途径的基因诱发自噬。在肿瘤进展中, 核仁素促进血管生成素的分泌活化内皮细胞(endothelial cells, EC), 并且激活趋化因子信号通路提高肿瘤细胞的迁移和侵袭。近来适配子、多肽、免疫剂在核仁素治疗研究中取得了进展。核仁素作为独立预后标志物具有重要的价值。进一步探讨核仁素与肿瘤的关系以及肿瘤发生发展的分子机制, 为肿瘤的治疗提供潜在的生物学作用靶点。

**[关键词]** 核仁素; 肿瘤; 治疗; 预后

## Role of nucleolin in the development of tumor

HUANG Feifei, TONG Zhongyi, LI Daiqiang

*(Department of Pathology, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410000, China)*

**Abstract** Nucleolin is a highly conservative multifunctional protein in the cell nucleus, also called C23, which is rich expressed in the nucleolus and participates in a variety of biological process. In recent years, the role of nucleolin in the development of tumor has received extensive attention. Nucleolin regulates a variety of tumorigenic gene (such as Akt) indirectly or directly influence cell cycle to promote cell proliferation, as well as stabilizes antiapoptotic factor IL-9 and bcl-2 reduced tumor cell apoptosis, activates the related gene in autophagy pathway induced autophagy. In tumor progression, nucleolin promotes the secretion of angiogenin and activates endothelial cells (EC), meanwhile activates chemokine signaling pathways to increase tumor cell migration and invasion. Recently, in the treatment of nucleolin, aptamer, polypeptide, and immunizing agent make a progress, and as an independent prognostic marker, nucleolin is of great value. Further exploration on the relationship between nucleolin and tumor, as well as the molecular mechanism of tumor development helps provide potential biological targets for the treatment of tumor.

**Keywords** nucleolin; tumor; treatment; prognosis

收稿日期 (Date of reception): 2017-06-05

通信作者 (Corresponding author): 李代强, Email: lidqxf@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81501708)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81501708).

核仁素是一种多功能蛋白, 主要的功能是参与核糖体的生物形成, 同时可参与rRNA的加工和mRNA的稳定等多种过程<sup>[1]</sup>。近年研究<sup>[2-5]</sup>发现其在肿瘤发生发展中也发挥着重要的作用。核仁素过表达于多种增生活跃的癌症细胞膜上及其细胞质中。恶性肿瘤中高表达的核仁素, 直接或间接参与信号转导, 机制各异, 影响肿瘤细胞的存活、增殖、转移并促进肿瘤的进展。这在胶质瘤、神经母细胞瘤、乳腺癌及肺癌等多种肿瘤中都已证明<sup>[2-5]</sup>。核仁素在多种恶性肿瘤中的高水平表达, 已引起人们的高度关注。作为一种重要的核蛋白参与肿瘤的发生发展, 可能作为肿瘤的生物标志物, 在肿瘤的预防和治疗中发挥着重要的作用。

## 1 核仁素的结构和功能

核仁素在1973年第一次由Orrick等<sup>[6]</sup>发现, 是细胞核仁中一种丰富的蛋白。人类核仁素基因是一个单倍体基因组, 位于2q12-qter上, 由14个外显子和13个内含子组成<sup>[7]</sup>。核仁素的氨基酸序列分析显示: 其主要存在3个不同的结构区域, 即N末端域、中心域及C末端域。N末端域由强酸性的基本序列组成, 参与DNA调节和蛋白之间的反应。该区域包含多种高度磷酸化位点, 可参与细胞周期的调节。中心域含有4个RNA结合区域, 也被称为RNA结合域(RNA-binding domains, RBD)或RNA识别序列(RNA recognition motif, RRM)。该区域提供特定的RNA结合位点, 使得核仁素与核酸互相作用, 如核仁素与rRNA片段高度特异性结合。癌细胞中, 高水平的核仁素发挥上调致癌性RNA等功能, 促进细胞的恶性转化<sup>[2,8]</sup>。C末端域被定义为富含甘氨酸、精氨酸和苯丙氨酸残基(glycine, arginine, phenylalanine residues, GAR)或精氨酸-甘氨酸-甘氨酸重复序列(spaced Arg-Gly-Gly repeats, RGG), 穿插着大量的氨基酸, 如有甘氨酸、精氨酸和苯基丙氨酸残基。这个区域的长度在核仁素中是可变的, 其序列和排列并不保守。其功能主要是帮助核仁素与较大或复杂的RNA进行定位。C末端域发现有高水平的二甲基精氨酸, 转录后可以修饰定位于该区域的精氨酸。虽然这个修饰并不是RNA和蛋白反应所必需, 但可能成为蛋白稳定和定位的重要信号<sup>[9]</sup>。

核仁素的独特结构使其能够在机体生理及病理条件下充分发挥其功能, 同时核仁素利用自身结构促进肿瘤的发生发展。核仁素的活化主要通过细胞内定位和翻译后修饰来调节, 主要包括磷

酸化、甲基化和ADP核糖基化。目前又有研究<sup>[10]</sup>证实一种新的翻译后修饰——小型泛素样修饰。该修饰点位于赖氨酸Lys-294上, 能提高核仁素和mRNA的结合功能, 增加mRNA稳定性以及蛋白的表达。

## 2 核仁素在肿瘤中作用

### 2.1 促进细胞增殖

核仁素是一个增殖相关的蛋白, 目前已有不少研究<sup>[11-13]</sup>证实核仁素在细胞增殖中扮演重要的角色。siRNA下调核仁素的表达后细胞生长停滞。这种生长停滞主要集中在细胞周期的G<sub>2</sub>期, 同时发生细胞凋亡, 该过程中出现大量的有丝分裂细胞, 且这些有丝分裂细胞缺乏中心体复制的功能<sup>[11]</sup>。在胶质瘤中, Akt1促进细胞周期的进展, 使得癌细胞数量上升, 核仁素适配子AS1411结合核仁素, 并抑制核仁素的表达, 然后下调Akt1的水平, 增加肿瘤细胞在G<sub>2</sub>/M期的阻滞, 并伴随G<sub>0</sub>期和G<sub>1</sub>期的细胞数量下降<sup>[2-3]</sup>。与此同时, 核仁素的下调能够降低细胞周期蛋白A1及细胞周期蛋白B1的水平。当降低核仁素在人非小细胞肺癌组织中的表达时, 细胞周期中G<sub>2</sub>/M期的细胞数量上升以及S期的细胞数量下降<sup>[12]</sup>。另有研究<sup>[13]</sup>发现: 核仁素通过上调细胞周期蛋白D1和B2的表达来促进细胞G<sub>1</sub>/S期的发展。核仁素还能够作用于ErbB2, Ras等致瘤因素, 与之结合并稳定基因, 干扰细胞周期的停滞, 导致细胞的增殖, 推进肿瘤恶化<sup>[14-15]</sup>。总之, 在肿瘤进展中, 高表达的核仁素通过调节细胞周期, 促进肿瘤细胞的增殖。

### 2.2 抗细胞凋亡

核仁素是一种重要的抗凋亡蛋白, 维持着肿瘤细胞的存活。IL-9能促进细胞的生长且抵抗细胞的凋亡, 在T细胞淋巴瘤中核仁素与IL-9相结合来抵抗肿瘤细胞的凋亡, 从而促进肿瘤的发展<sup>[16]</sup>。核仁素还通过稳定一些抗凋亡蛋白的mRNA发挥抗凋亡作用。核仁素拮抗剂IL-3处理内皮细胞时, 抗凋亡因子bcl-2的mRNA水平降低, 最终诱导细胞的死亡, 进一步证实核仁素抗凋亡的作用<sup>[2,3]</sup>。AS1411结合核仁素诱导胶质瘤细胞的凋亡, 同样证实核仁素具有抗肿瘤细胞凋亡的能力。核仁素抗凋亡的机制与调节p53和bcl-2相关。核仁素与p53 mRNA中的5'-UTR结合, 降低p53的表达并提高bcl-2的水平, 从而减少细胞凋亡<sup>[2]</sup>。以核仁素为核心所研究的药物大部分从细胞凋亡的途径来抵制肿瘤的生长。用

核仁素拮抗剂N6L治疗胰腺导管腺癌,可以促进肿瘤细胞的凋亡<sup>[3]</sup>;使用抗核仁素的免疫剂4LB5-HP-RNase治疗乳腺癌,同样发现是通过诱导细胞凋亡以阻止肿瘤的发展<sup>[17-18]</sup>。在放疗过程中,核仁素激活DNA依赖蛋白激酶(一个重要的DNA双链断裂修复蛋白),从而修复DNA的损伤,帮助细胞基因稳定,减少放疗对癌细胞的破坏;当核仁素基因被敲除时,细胞的凋亡增加,从而提高放疗效果<sup>[12]</sup>。由此可见,核仁素通过减少肿瘤细胞凋亡的发生,在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。

### 2.3 参与自噬

自噬作为细胞程序性死亡之一,在维持细胞稳态上至关重要。引发自噬的通路之一是PI3K/Akt/mTOR通路,当Ras活化时,能够激活PI3K/Akt/mTOR通路抑制自噬<sup>[19]</sup>。同样,bcl-2也参与自噬调控,bcl-2通过阻断Beclin1途径来抑制自噬的发生<sup>[20]</sup>。有研究<sup>[21-22]</sup>发现:适配子AS1411通过干扰核仁素与Akt和bcl-2的反应,降低Akt和bcl-2蛋白水平;相反核仁素可以刺激Akt磷酸化,激活肿瘤细胞中PI3K/Akt途径。对AS1411和A549非小肺癌细胞自噬水平的关系进行评估,证实AS1411能够诱发细胞自噬<sup>[23]</sup>。由此可见,核仁素与Akt,bcl-2等结合,通过上调这些蛋白水平,激活相关的自噬抑制通路。同样,核仁素适配子N6L能够促进胶质母细胞瘤细胞的自噬性死亡。通过检测自噬标志物p62及LC3II等,发现N6L能够增加细胞内p62和LC3II的水平<sup>[12]</sup>。可见N6L能诱导细胞自噬,提高肿瘤细胞死亡率。核仁素在细胞自噬过程中也发挥重要的作用。

### 2.4 促血管生成

核仁素在肿瘤的血管发展中扮演重要的角色。已有研究<sup>[24]</sup>表明:在癌症晚期中,细胞表面的核仁素表达增加,加强癌症的侵袭性和预后不良。胰腺癌中,高水平的核仁素通过调节肿瘤的血管生成加速肿瘤的进程。在小鼠原位胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)的肿瘤血管分析中,发现核仁素促进癌细胞的迁徙,同时加强血管血流的灌注,并且核仁素有利于内皮细胞(endothelial cell, EC)的活化,从而促进血管生成。在核仁素抑制剂与血管抑制剂试验<sup>[24]</sup>中发现:肿瘤和血浆中的核仁素能促进血管生成素2(Ang2)在ECs中的分泌和表达,有利于肿瘤血管形成,并促进肿瘤细胞向外扩张和侵袭。还有研究<sup>[25]</sup>表明核仁素拮抗剂(核仁素3, HB-19

肽等)能有效地抑制内皮小管的形成和血管的再生,从而抑制肿瘤的生长。VEGF-D是诱导淋巴管形成和扩张的主要因素。肿瘤发展中,VEGF-D同样起促进转移及侵袭的作用。在研究VEGF-D和肿瘤细胞的关系<sup>[24]</sup>时发现:核仁素起到关键的正向调节作用,胞质中的核仁素结合VEGF-D mRNA的5'UTR,增加VEGF-D的翻译,加速淋巴管的生长,进一步促进肿瘤的转移。目前有试验<sup>[26]</sup>证明核仁素在血管内皮细胞内与HSF70结合并相互促进,HSF70参与核仁素相关的肿瘤血管生成,两者共同促进肿瘤血管形成和肿瘤细胞迁徙。总之,核仁素可能成为肿瘤细胞和血管的标志物,也可能为肿瘤的治疗提供干预靶点。

### 2.5 促进肿瘤细胞浸润与转移

目前为止,肿瘤的浸润和转移是其高病死率和不良预后的主要原因之一。使用两种遗传基础相同但转移潜力不同的肝癌细胞株HCCLM9和MHCC97L进行蛋白质组学分析,前者浸润转移能力明显强于后者。在探究HCCLM9和MHCC97L两细胞株的不同转移能力实验中,发现核仁素是肝癌转移过程中潜在的生物标志物<sup>[27-28]</sup>。CCL12/CXCR4轴通过激活细胞信号通路在推动肿瘤的生长和迁徙中发挥重要作用,有研究<sup>[29]</sup>表明趋化因子CXCR4受体与核仁素反应,并且两者具有协同作用,均提高肿瘤浸润转移的能力。核仁素通过212 C端区域有效地与CXCR4结合,激活CXCR4信号,并促进肿瘤细胞生长、转移和迁徙。当使用siRNA抑制核仁素或CXCR4的表达时,细胞转移浸润能力均下降<sup>[30]</sup>。类似的研究<sup>[31]</sup>证明:趋化因子CC受体CCR6与细胞膜上核仁素相结合,启动CCL20/CCR6途径,提高肿瘤细胞迁徙与侵袭行为。致癌性miRNAs的稳定维持是肿瘤形成的一个重要步骤,而核仁素通过提高致癌miRNAs的表达,促进了肿瘤转移和侵袭<sup>[32]</sup>。乳腺癌中核仁素通过转录特定上调致癌性miRNAs中miR-21, miR-221和miR-222等的水平,促进肿瘤形成、转移及耐药。

## 3 核仁素在肿瘤治疗及预后中的作用

### 3.1 核仁素在肿瘤治疗中的作用

细胞表面过表达的核仁素影响着肿瘤的发生发展,可能成为肿瘤治疗重要的靶点。许多研究<sup>[2,33]</sup>已经表明抑制核仁素能够抵制癌细胞的生长,同时核仁素可以与高亲和力的配子相结合,这些都

成为核仁素靶向治疗的理论基础。

适配子是一种具有高亲和性的短单链核酸序列。AS1411作为最早被发现并试验的核仁素适配子, 是一个被修改的鸟嘌呤核苷(G)丰富的寡核苷酸[5'-d(GGTGGTGGTGGTTGTGGTGGTGGTGG)-3'], 能够与细胞表面的核仁素相结合, 且干扰核仁素相关的调节机制, 阻断肿瘤细胞的增殖并下调致瘤基因<sup>[2,33]</sup>。但相关研究<sup>[34]</sup>表明: 虽然AS1411能够直接抑制核仁素, 但是目前疗效并不明显。同样, NCL-APT(核仁素适配子)在神经母细胞瘤治疗中被研究, 证实可与膜上核仁素结合抑制肿瘤的增长。在NCL-APT治疗期间, 发现核仁素相关的促肿瘤生长功能均被抑制<sup>[3]</sup>。核仁素适配子及其相关的治疗依旧值得人们进一步研究和探索。

多肽在肿瘤治疗中同样也是重要的抗核仁素药物。合成肽HB-19特异性结合核仁素C端RGG区域, 抑制核仁素功能, 防止癌细胞生长和血管生成<sup>[35-36]</sup>。N6L是一种新型合成的核仁素靶向多肽。胰腺癌中N6L降低核仁素mRNA和蛋白, 具有抑制血管生成和肿瘤发展的双重抗癌作用, 从而减少癌转移并且提高化疗效果<sup>[8,37]</sup>。在影像靶点中, 针对核仁素肽类(F3肽)设计一种新的核仁素靶向微泡剂(MB)。肽F3是一个核仁素接收器(NR)的高亲和配体, 在影像学成像和治疗上已作为一个新的载体被研究。体外实验中, 肽F3共轭的MBs与核仁素阳性的细胞结合比无靶点的MBs高出433倍<sup>[38]</sup>。因此有研究<sup>[39]</sup>设计一种肽F3衍生物, 由<sup>18</sup>F标记, 依旧具有特异的位点, 在低摩尔浓度范围内能与表面的NR高效地结合。以上提示肽F3以及F3衍生物可能可以成为血管生成和肿瘤的追踪者。核仁素在肿瘤血管影像成像中提供一个显像剂靶点。

针对以上适配子和肽类的不足, 目前设计一种全新的抗核仁素免疫剂4LB5-HP-RNase, 由4LB5和人胰核糖核酸酶组成, 同样能与核仁素高亲和力的特异结合。用4LB5-HP-RNase来治疗三阴乳腺癌期间发现, 核仁素依赖的致瘤性miRNA生物合成减少, 同时降低核仁素阳性癌细胞的生存率和增殖率<sup>[17-18]</sup>。目前这些核仁素抑制者被证实能有效地结合并减少核仁素在癌细胞中的水平, 这些化合物将可能成为抵抗肿瘤的有力工具。

### 3.2 核仁素在肿瘤预后中的作用

核仁素可以作为独立的预后标志物。通过225个IA到IIIB阶段的NSCLC术后免疫组织化学显示: 核仁素的表达明显与病理阶段和肿瘤分级相关。多变量分析显示, 核仁素的表达水平是总生存期和无

病生存期的独立预后因素。其中, 高水平的胞核中的核仁素生存率较好, 而高水平胞质中的核仁素与NSCLC患者差预后相关<sup>[5]</sup>。不少研究<sup>[40-43]</sup>显示: 肿瘤细胞中核仁素表达越低, 患者的疗效越好, 生存率越高; 相反核仁素表达越高, 疗效和生存率降低。核仁素在细胞中的定位也与预后相关。食管鳞状细胞癌中, 核仁素在细胞膜上表达时, 癌细胞转移率提高, 并且预后较差; 然而核仁素仅受限在核内时, 癌组织多无转移<sup>[44]</sup>。

## 4 结语

在肿瘤发生发展的进程中, 核仁素的生物学行为维持细胞高效的增殖率。高水平的核仁素更加利于细胞的增殖、抗凋亡性、血管生成及浸润迁徙等, 其在细胞的不同部位利用自己独特的结构发挥重要的功能。多种癌组织的研究都证实核仁素的过表达与病理阶段、肿瘤分级、疾病风险增加及患者生存率等息息相关<sup>[4,22,31]</sup>, 这些引起了人们对核仁素的兴趣和研究。所有资料证实了核仁素在肿瘤中重要的地位, 尽管这个多功能蛋白依旧存在许多未知的因素, 但为肿瘤的诊断, 治疗及预后提供一个充满希望的平台。

## 参考文献

1. Berger CM, Gaume X, Bouvet P. The roles of nucleolin subcellular localization in cancer[J]. *Biochimie*, 2015, 113: 78-85.
2. Cheng Y, Zhao G, Zhang S, et al. AS1411-induced growth inhibition of glioma cells by up-regulation of p53 and down-regulation of bcl-2 and Akt1 via nucleolin[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167094.
3. Subramanian N, Srimany A, Kanwar JR, et al. Nucleolin-aptamer therapy in retinoblastoma: molecular changes and mass spectrometry-based imaging[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2016, 5(8): e358.
4. Bose S, Tholanikunnel TE, Reuben A, et al. Regulation of nucleolin expression by miR-194, miR-206, and HuR[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 417(1/2): 141-153.
5. Xu JY, Lu S, Xu XY, et al. Prognostic significance of nuclear or cytoplasmic nucleolin expression in human non-small cell lung cancer and its relationship with DNA-PKcs[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 10349-10356.
6. Orrick LR, Olson MO, Busch H. Comparison of nucleolar proteins of normal rat liver and Novikoff hepatoma ascites cells by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1973, 70(5): 1316-1320.

7. Srivastava M, McBride OW, Fleming PJ, et al. Genomic organization and chromosomal localization of the human nucleolin gene[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(25): 14922-14931
8. Morfoisse F, Tatin F, Hantelys F, et al. Nucleolin promotes heat shock-associated translation of VEGF-D to promote tumor lymphangiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(15): 4394-4405.
9. Ginisty H, Sicard H, Roger B, et al. Structure and functions of nucleolin[J]. *J Cell Sci*, 1999, 112(Pt 6): 761-772.
10. Zhang D, Liang Y, Xie Q, et al. A novel post-translational modification of nucleolin, SUMOylation at Lys-294, mediates arsenite-induced cell death by regulating gadd45 $\alpha$  mRNA stability[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(8): 4784-4800.
11. Ugrinova I, Monier K, Ivaldi C, et al. Inactivation of nucleolin leads to nucleolar disruption, cell cycle arrest and defects in centrosome duplication[J]. *BMC Mol Biol*, 2007, 8: 66.
12. Xu JY, Lu S, Xu XY, et al. Knocking down nucleolin expression enhances the radiosensitivity of non-small cell lung cancer by influencing DNA-PKcs activity[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(8): 3301-3306.
13. Benedetti E, Antonosante A, d'Angelo M, et al. Nucleolin antagonist triggers autophagic cell death in human glioblastoma primary cells and decreased in vivo tumor growth in orthotopic brain tumor model[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39): 42091-42104.
14. Wolfson E, Goldenberg M, Solomon S, et al. Nucleolin-binding by ErbB2 enhances tumorigenicity of ErbB2-positive breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 65320-65334.
15. Goldshmit Y, Trangle SS, Kloog Y, et al. Interfering with the interaction between ErbB1, nucleolin and Ras as a potential treatment for glioblastoma[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(18): 8602-8613.
16. Shang Y, Kakinuma S, Nishimura M, et al. Interleukin-9 receptor gene is transcriptionally regulated by nucleolin in T-cell lymphoma cells[J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(8): 619-627.
17. D'Avino C, Palmieri D, Braddom A, et al. A novel fully human anti-NCL immunoRNase for triple-negative breast cancer therapy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 87016-87030.
18. Palmieri D, Richmond T, Piovan C, et al. Human anti-nucleolin recombinant immunoagent for cancer therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(30): 9418-9423.
19. Furuta S, Hidaka E, Ogata A, et al. Ras is involved in the negative control of autophagy through the class IPI3-kinase[J]. *Oncogene* 2004, 23(22): 3898-3904.
20. Pattingre S, Tassa A, Qu X, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy[J]. *Cell* 2005, 122(6): 927-939.
21. 周卫, 赵梓彤, 刘玲燕, 等. AS1411对紫杉醇耐药肺腺癌A549细胞凋亡的影响[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(18): 1422-1426.  
ZHOU Wei, ZHAO Zitong, LIU Lingyan, et al. Effects of AS1411 on the apoptosis of taxol-resistant lung adenocarcinoma A549 cell[J]. *National Medical Journal of China*, 2014, 94(18): 1422-1426.
22. Chen SC, Hu TH, Huang CC, et al. Hepatoma-derived growth factor/nucleolin axis as a novel oncogenic pathway in liver carcinogenesis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18): 16253-16270.
23. 陈毅. 适体AS1411诱导人肺腺癌A549细胞自噬及其机制研究[D]. 泉州: 华侨大学, 2016.  
CHEN Yi. Molecular mechanisms of aptamer AS1411-induced autophagy in human lung adenocarcinoma A549 cells[D]. Quanzhou: Huaqiao University, 2016.
24. Gilles ME, Maione F, Cossutta M, et al. Nucleolin targeting impairs the progression of pancreatic cancer and promotes the normalization of tumor vasculature[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(24): 7181-7193.
25. Fogal V, Sugahara KN, Ruoslahti E, et al. Cell surface nucleolin antagonist causes endothelial cell apoptosis and normalization of tumor vasculature[J]. *Angiogenesis*, 2009, 12(1): 91-100.
26. Ding Y, Song N, Liu C, et al. Heat shock cognate 70 regulates the translocation and angiogenic function of nucleolin[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): e126-e134.
27. Qian B, Yao Y, Liu Y, et al. Nucleolin identified by comparative mass spectra analysis is a potential marker for invasive progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(3): 1489-1494.
28. Li Y, Tang Y, Ye L, et al. Establishment of a hepatocellular carcinoma cell line with unique metastatic characteristics through in vivo selection and screening for metastasis related genes through cDNA microarray[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003, 129(1): 43-51.
29. Choi WT, Yang Y, Xu Y, et al. Targeting chemokine receptor CXCR4 for treatment of HIV-1 infection, tumor progression, and metastasis[J]. *Curr Top Med Chem*, 2014, 14: 1574-1589.
30. Niu H, Yang X, Xu Z, et al. Cell surface nucleolin interacts with CXCR4 receptor via the 212 c-terminal portion[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 1099-1104.
31. Qiu W, Wang G, Sun X, et al. The involvement of cell surface nucleolin in the initiation of CCR6 signaling in human hepatocellular carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(3): 75.
32. Pichiorri F, Palmieri D, De Luca L, et al. In vivo NCL targeting affects breast cancer aggressiveness through miRNA regulation[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(5): 951-968.
33. Reyes-Reyes EM, Šalipur FR, Shams M, et al. Mechanistic studies of anticancer aptamer AS1411 reveal a novel role for nucleolin in regulating Rac1 activation[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(7): 1392-1405.
34. Abdelmohsen K, Gorospe M. RNA-binding protein nucleolin in disease[J]. *RNA Biol*, 2012, 9(6): 799-808.
35. Destouches D, El Khoury D, Hamma-Kourbali Y, et al. Suppression of tumor growth and angiogenesis by a specific antagonist of the cell-surface expressed nucleolin[J]. *PLoS One*, 2008, 3(6): e2518.
36. Krust B, El Khoury D, Soundaramourty C, et al. Suppression

- of tumorigenicity of rhabdoid tumor derived G401 cells by the multivalent HB-19 pseudopeptide that targets surface nucleolin[J]. Biochimie, 2011, 93(3): 426-433.
37. Destouches D, Page N, Hamma-Kourbali Y, et al. A simple approach to cancer therapy afforded by multivalent pseudopeptides that target cell-surface nucleoproteins[J]. Cancer Res, 2011, 71(9): 3296-3305.
38. Zhang H, Ingham ES, Gagnon MK, et al. In vitro characterization and in vivo ultrasound molecular imaging of nucleolin-targeted microbubbles[J]. Biomaterials, 2017, 118: 63-73.
39. Lam PY, Hillyar CR, Able S, et al. Synthesis and evaluation of an (18)F-labeled derivative of F3 for targeting surface-expressed nucleolin in cancer and tumor endothelial cells[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2016, 59(12): 492-499.
40. Destouches D, El Khoury D, Hamma-Kourbali Y, et al. Suppression of tumor growth and angiogenesis by a specific antagonist of the cell-surface expressed nucleolin[J]. PLoS One, 2008, 3(6): e2518.
41. Peng L, Liang J, Wang H, et al. High levels of nucleolar expression of nucleolin are associated with better prognosis in patients with stage II pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(14): 3734-3742.
42. Chen C, Chen L, Yao Y, et al. Nucleolin overexpression is associated with an unfavorable outcome for ependymoma: a multifactorial analysis of 176 patients[J]. J Neurooncol, 2016, 127(1): 43-52.
43. Marcel V, Catez F, Berger CM, et al. Expression profiling of ribosome biogenesis factors reveals nucleolin as a novel potential marker to predict outcome in AML patients[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170160.
44. Qi J, Li H, Liu N, et al. The implications and mechanisms of the extra-nuclear nucleolin in the esophageal squamous cell carcinomas[J]. Med Oncol, 2015, 32(3): 45.

**本文引用:** 黄斐斐, 童中艺, 李代强. 核仁素在肿瘤发生发展中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1954-1959. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.032

**Cite this article as:** HUANG Feifei, TONG Zhongyi, LI Daiqiang. Role of nucleolin in the development of tumor[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(9): 1954-1959. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.032