

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210811.1637.004.html\(2021-08-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210811.1637.004.html(2021-08-12))

## Mex-3 RNA 结合蛋白在肿瘤中的研究进展\*

罗 祥<sup>1</sup>, 黄雯琪<sup>1,2</sup> 综述, 谢立兰<sup>1△</sup> 审校

(1. 武汉生物工程学院应用生物技术研究中心 430415; 2. 西北大学食品科学与工程学院天然多糖资源利用工程研究中心, 西安 710069)

**[摘要]** Mex-3 蛋白是包含 KH 结构域的 RNA 结合蛋白家族成员之一。哺乳动物 Mex-3 蛋白家族包含 4 个成员, 分别为 Mex-3A, Mex-3B, Mex-3C 和 Mex-3D, 它们都含有两个 RNA 结合的 KH 结构域和一个位于 C 端的具有 E3 泛素连接酶活性的环指(RING)结构域。研究表明, Mex-3 蛋白在 RNA 代谢、信号转导、能量代谢、胚胎发育和免疫应答等方面均起到重要的作用。此外, Mex-3 蛋白还被发现与肿瘤的进程和治疗密切相关, 有望成为肿瘤治疗的新靶点。本文介绍了 Mex-3 家族蛋白的结构和定位, 重点综述了其于肿瘤相关的研究进展, 以为癌症治疗研究提供新的启示。

**[关键词]** Mex-3 蛋白; 肿瘤; 表达; 增殖

**[中图法分类号]** R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)20-3562-05

## Research progress of Mex-3 RNA-binding proteins in tumor\*

LUO Xiang<sup>1</sup>, HUANG Wenqi<sup>1,2</sup>, XIE Lilan<sup>1△</sup>

(1. Research Center of Applied Biotechnology, Wuhan Institute of Bioengineering, Wuhan, Hubei 430415, China; 2. Natural Carbohydrate Resource Engineering Research Center, College of Food Science and Technology, Northwest University, Xi'an, Shanxi 710069, China)

**[Abstract]** Mex-3 protein is a member of RNA binding protein family which containing KH domain. The mammalian Mex-3 protein family consists of four members, Mex-3A, Mex-3B, Mex-3C and Mex-3D, which contains two KH RNA-binding domains and a RING-finger domain with E3 ubiquitin ligase activity at C-terminal. Studies have shown that Mex-3 proteins played an important role in RNA metabolism, signal transduction, energy metabolism, embryonic development and immune response. In addition, Mex-3 proteins have been found to be closely related to tumor progression and tumor treatment, and are expected to be new targets for tumor treatment. This paper introduced the structures and localization of Mex-3 proteins, and focused on the research progresses related to tumors, aiming at provide new enlightenment for cancer treatment research.

**[Key words]** Mex-3 proteins; tumor; expression; proliferation

Mex-3 家族蛋白是一类结构高度保守的 RNA 结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)<sup>[1]</sup>。早期, 在有关秀丽杆线虫的发育研究中首次鉴定了 Mex-3 基因, 该基因编码的 Mex-3 蛋白是一种翻译抑制因子。线虫体内只有一种 Mex-3 蛋白, 其功能是调节早期胚胎发育过程中的卵裂球特性和成虫的生殖全能性<sup>[2]</sup>。在线虫胚胎发育过程中胚胎的两个卵裂球分离, 前卵裂球(anterior blastomere, AB)不会分化产生体壁肌肉, 而后卵裂球(posterior blastomere, P1)则会分化产生体壁肌肉<sup>[3]</sup>。线虫 Mex-3 基因的突变会导致线虫的胚胎错误地在前卵裂球中分化产生体壁肌肉, 使

胚胎死于囊胚期, 因此得名 Mex, 意思是“肌肉过剩”(muscle excess), 这在一定程度上是由于 Mex-3 蛋白对发育关键蛋白 PAL-1 和 ROS-2 翻译时的调控作用所决定的<sup>[1,4]</sup>。

在随后的研究工作中, 发现了与线虫 Mex-3 基因同源的人 Mex-3 (human MEX-3, hMex-3) 家族<sup>[3]</sup>。随着研究的不断深入, 有更多研究表明进化保守的 Mex-3 家族参与了不同的生理和病理过程, 包括上皮内稳态、胚胎发育、新陈代谢、免疫反应和疾病, 但这些作用的具体机制还需要更进一步研究探讨<sup>[5]</sup>。另外, hMex-3 家族成员蛋白与肿瘤的发生发展和治疗

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(31972692)。 作者简介: 罗祥(1997-), 本科, 主要从事肿瘤免疫研究。 △ 通信作者, E-mail:

xielilan@webmail.hzau.edu.cn.

也密切相关。本文对 Mex-3 家族蛋白的结构和定位进行了介绍,并详细总结了 hMex-3 与肿瘤相关的进

展,以期为进一步的蛋白功能研究和肿瘤治疗潜在靶点筛选提供参考。

表 1 hMex-3 RNA 结合蛋白家族在肿瘤中的研究进展

Mex-3	对肿瘤细胞的影响	参考文献
hMex-3A	损害肠道分化和细胞极化,促进胃癌、肺癌、膀胱癌等细胞增殖、侵袭和迁移	[10-22]
hMex-3B	降低自体 Toll 样受体(TLRs)对黑色素瘤的杀伤敏感性;影响 Runt 相关转录因子 3(RunX3)和 zeste 基因抑制基因 12(SUZ12)等肿瘤相关因子的稳定性	[23-28]
hMex-3C	癌症中染色体不稳定的抑制因子,可促进肿瘤细胞黏附、侵袭和迁移	[29-33]
hMex-3D	破坏 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)ARE 序列,可以抑制 Fos 和 Jun mRNA 表达水平	[34-35]

### 1 Mex3 家族蛋白的分子结构

2007 年 BUCHET-POYAU 等<sup>[3]</sup>的研究工作鉴定了与线虫 Mex-3 基因同源的 hMex-3 基因家族,它们包括 4 个同源基因,即 hMex-3A, hMex-3B, hMex-3C 和 hMex-3D。这 4 个基因分别位于不同的染色体上(人类第 1、15、18 和 19 号染色体基因上),4 个 hMex-3 基因均由 2 个外显子和 1 个内含子组成,其 mRNA 片段大小从 hMex-3A 的 6 591 bp(GenBank access:NM\_001093725. 2)到 hMex-3D 的 2 927 bp(GenBank access:NM\_001174118)不等。hMex-3A、hMex-3B、hMex-3C、hMex-3D 蛋白都包含着两个串联的异质核糖核蛋白 K 同源(KH)结构域(1 个由 65~70 个氨基酸组成的保守区<sup>[6]</sup>)和一个羧基末端的环指(RING)结构域。hMex-3 是结合 RNA 的 E3 泛素连接酶,通过其 KH 结构域与 RNA 结合,并通过依赖染色体维持蛋白 1(CRM1)的输出途径在细胞核和细胞质之间穿梭,其 RING 结构域则可介导 E3 泛素连接酶的活性<sup>[5]</sup>。此外,以线虫 Mex-3 蛋白为模型,通过体外 SELEX 筛选和生物化学实验确定了 Mex-3 蛋白识别的一致性序列(MRE):(A/G/U)(G/U)AGN(0~8)U(U/A/C)UA,该 MRE 由两个经 0~8 个核苷酸隔开的四核苷酸基序组成。这两个四核苷酸基序半位点分别被 Mex-3 的 KH1 和 KH2 所识别,但这两个 KH 结构域与两个四核苷酸基序半位点之间的识别模式的结构还尚不清楚。hMex-3 蛋白与线虫 Mex-3 蛋白在 RNA 结合域内呈现 79%~81% 的序列同源性<sup>[4]</sup>,且该 MRE 包含 hMex-3D/TINO RNA 结合所需的富含 AU 的半位点,表明 hMex-3 蛋白与 RNA 结合的特异性类似于它们的线虫同源物 Mex-3<sup>[7]</sup>。

### 2 组织差异表达与定位

为研究 hMex-3 基因的表达模式,BUCHET-POYAU 等<sup>[3]</sup>利用 4 种 hMex-3 基因的特异性引物对 8 种不同的人源细胞系和 20 种组织进行 RT-PCR 分析,发现 hMex-3D mRNA 在所有受试人源细胞系和组织中均呈较高的表达水平,而其他 3 个 hMex-3 基因在不同组织中的表达水平表现出异质性<sup>[3]</sup>。其中

hMex-3A、hMex-3B、hMex-3C 的表达水平在胎脑和睾丸中最高,在胸腺、唾液腺和子宫中次之,肠道中则相对较弱<sup>[3]</sup>。

BUCHET-POYAU 等<sup>[3]</sup>通过间接免疫荧光实验检测 hMex-3 蛋白在细胞内的定位,发现 hMex-3A、hMex-3B、hMex-3C 蛋白主要在细胞质聚集,其中 hMex-3A、hMex-3B 在细胞质中呈点状分布,而 hMex-3C 则在细胞质中呈均匀分布。hMex-3 蛋白的 N 末端存在着一个潜在的 NES 基序<sup>[3]</sup>,在利用 LMB(CRM1 介导的含 NES 蛋白核输出的特异性抑制剂<sup>[8]</sup>)处理细胞后发现 hMex-3 蛋白会在核内大量聚集,提示它们可能通过 CRM1 输出途径在细胞核和细胞质之间穿梭。为了证实这一结果,在 hMex-3C 的 NES 基序中引入了两个保守残基的点突变,将突变后的 hMex-3C(hMex-3C/NES)瞬时转染细胞后在细胞核中检测到了 hMex-3C/NES,表明 hMex-3 蛋白是依赖于 hMex-3 蛋白 N 端 NES 序列的核质穿梭蛋白,其主要是通过 NES 基序和 CRM1/Exportin 1 机制在细胞质和细胞核之间进行穿梭<sup>[3]</sup>。此外,该研究还发现 hMex-3A 和 hMex-3B 与 DCP1 脱帽因子和 Ago1 蛋白一起共定位于 P 小体(processing bodies, PBs)中,表明 hMex-3A 和 hMex-3B 可能是 P 小体的组成部分,参与 RNA 的转运分选<sup>[3]</sup>。另外,COURCHET 等<sup>[9]</sup>发现 hMex-3B 与 14-3-3 蛋白发生特异性结合,而 14-3-3 蛋白和 hMex-3B 的特异性结合则进一步控制了 hMex-3B 在 PBs 和应激颗粒(stress granules, SG)之间的分选,决定 hMex-3B 的细胞内定位。

### 3 Mex-3 蛋白与肿瘤

#### 3.1 Mex-3A 蛋白与肿瘤

Mex-3A 是一种促进癌细胞增殖、侵袭、迁移和存活的 RNA 结合蛋白,研究表明 Mex-3A 在上皮性卵巢巢癌(EOC)、胰腺导管腺癌(PDA)和肝癌组织中表达上调,且随着组织学分级的升高而增加。Mex-3A 基因在 EOC 细胞中的高表达与患者临床分期和淋巴结转移密切相关<sup>[10]</sup>。在 PDA 细胞中,敲低 Mex-3A 基因的表达可以调节凋亡相关因子从而促进细胞凋亡,并通过影响 EMT 抑制细胞迁移,进而抑制 PDA 细胞

的生长<sup>[11]</sup>。在肝癌细胞中,敲低 Mex-3A 基因会显著抑制肝癌细胞的增殖、克隆、迁移和侵袭等生物学功能<sup>[12-13]</sup>。房超等<sup>[14-15]</sup>、陈云云等<sup>[16]</sup>通过 RNA 干扰敲低了膀胱癌细胞中 Mex-3A 基因的表达并检测其对膀胱癌细胞增殖和凋亡的影响,发现 Mex-3A 基因可以促进膀胱癌细胞的增殖,并抑制其凋亡,且 Mex-3A 蛋白在膀胱癌组织中呈现高水平的表达<sup>[14-16]</sup>。JIANG 等<sup>[17]</sup>发现胃癌组织中 Mex-3A 蛋白表达高于癌旁组织,并分析了敲低 SNU-16、AGS 和 BCG-823 这 3 种人胃癌组织细胞中 Mex-3A 基因的表达对肿瘤组织增殖、迁移的影响,结果显示,敲低 Mex-3A 后的 SNU-16 和 AGS 细胞相较于对照组细胞增殖变缓,而 BCG-823 与对照组无明显差异,推测 Mex-3A 对细胞增殖的影响取决于细胞类型。流式细胞术检测结果进一步显示敲低 Mex-3A 基因所引起的 SNU-16 细胞的细胞周期阻滞是导致细胞增殖变缓的主要原因。此外,敲低 Mex-3A 基因还降低了胃癌细胞 SNU-16 和 AGS 在软琼脂中的集落形成能力,抑制 BCG-823 细胞的迁移,这些结果表明 Mex-3A 蛋白的表达是细胞转化和迁移所必需的<sup>[17]</sup>。

Mex-3A 蛋白还可以通过影响其他细胞因子,促进肿瘤细胞生长。同源域转录因子(CDX2)在肠道细胞的正常发育和肿瘤发生中扮演着重要作用<sup>[18]</sup>,研究发现在人胃癌细胞中 Mex-3A 基因的过表达可使 CDX2 表达下调。进一步研究显示 Mex-3A 蛋白主要是通过通过与 CDX2 mRNA 3'非编码区的一个典型 MRE 结合,进而损害肠道分化和细胞极化,影响细胞周期进程,并促进肠道干细胞标记物富含亮氨酸重复单位的 G 蛋白偶联受体 5(LGR5)、B 细胞特色性莫洛尼鼠白血病病毒整合位点-1(MMI1)和 Musashi RNA 结合蛋白 1(MSI1)的表达<sup>[19]</sup>。RIG-I 作为细胞内重要的 PRR(模式识别受体),参与了抗病毒免疫应答和干扰素的产生<sup>[20]</sup>,在包括多形胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme,GB,中枢神经系统最常见的恶性原发肿瘤<sup>[21]</sup>)等多种类型肿瘤中作为肿瘤抑制因子发挥作用<sup>[22]</sup>。在 GB 中 Mex-3A 蛋白的表达水平显著高于正常脑组织,Mex-3A 蛋白可以与模式识别受体 RIG-I 相互识别并结合,破坏其蛋白质的稳定性,诱导 RIG-I 泛素化。Mex-3A 蛋白基因缺失使 RIG-I 蛋白水平上调而使 GB 细胞增殖受损,从而抑制 GB 细胞的生长。此外,该研究还显示,Mex-3C 蛋白在 GB 细胞中表达水平上调,Mex-3A、Mex-3C 蛋白共表达抵消了 Mex-3C 蛋白对于 RIG-I 泛素化的激活作用。Mex-3C 与 RIG-I 共定位于病毒感染细胞的应激颗粒中,过表达 Mex-3C 蛋白介导 RIG-I 赖氨酸-63 连接的泛素化激活  $\beta$  干扰素启动子,在诱导抗病毒免疫反应中起关键作用<sup>[21]</sup>。

### 3.2 Mex-3B 蛋白与肿瘤

目前关于 RNA 结合蛋白 Mex-3B 的研究主要集

中在免疫应答和肿瘤中的作用。研究显示 Mex-3B 蛋白作为 TLR3 的辅助受体参与抗病毒天然免疫应答,诱导 I 型干扰素的产生,下调 Mex-3B 基因的表达水平则可以抑制 TLR3 的活性<sup>[23-24]</sup>。在癌症研究中,Mex-3B 蛋白通过对其他因子的作用参与细胞免疫,进而对肿瘤产生影响<sup>[25-28]</sup>。

HUANG 等<sup>[25]</sup>研究发现 RNA 结合蛋白 Mex-3B 下调人类白细胞抗原(HLA-A)的表达是肿瘤细胞逃避免疫系统攻击的一种新机制。过表达 Mex-3B 基因会降低黑色素瘤细胞对自体肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)杀伤的敏感性。对抗 PD-1 治疗的黑色素瘤患者肿瘤样本的进一步分析表明,Mex-3B 蛋白的过表达与对 PD-1 阻断的耐药性有关。Mex-3B 蛋白通过与 HLA-A 的 3'-UTR 结合,破坏 HLA-A mRNA 的稳定性,从而下调肿瘤细胞表面 HLA-A 的表达,使肿瘤细胞无法被 T 细胞识别和杀死,表明 Mex-3B 蛋白介导了对肿瘤免疫治疗的抵抗<sup>[25-26]</sup>。Runx3 是胃癌中起抑癌作用的重要转录因子,而 Mex-3B 蛋白是一种参与 HOX 转录反义 RNA(HOTAIR)诱导的 Runx3 降解的 E3 连接酶,Mex-3B 蛋白的表达使得 Runx3 表达下降,从而使得胃癌发生概率上升,通过沉默 Mex-3B 蛋白的表达可减轻 Runx3 的降解,显著抑制胃癌细胞的迁移和侵袭<sup>[27]</sup>。有关 RNA 解旋酶 DEAD-BOX RNA 解旋酶(DDX5)与 Zeste 基因抑制子 12(SUZ12)在多种肿瘤中高表达并对肿瘤的发生发展起重要作用)的研究发现,Mex-3B 基因过表达降低了 SUZ12 的蛋白水平,而 DDX5 可以拮抗 Mex-3B 基因对 SUZ12 蛋白水平的影响<sup>[28]</sup>。

### 3.3 Mex-3C 蛋白与肿瘤

Mex-3C 蛋白又称 RKHD2 蛋白,在免疫应答、RNA 分子转移、翻译抑制和能量平衡等生物学活动中发挥着不同作用<sup>[29-30]</sup>并被鉴定为癌症中染色体不稳定的抑制因子<sup>[6]</sup>。Mex-3C 已被鉴定为癌症中染色体不稳定的抑制因子<sup>[6]</sup>。CHAO 等<sup>[31]</sup>发现 Mex-3C 蛋白在膀胱癌组织和细胞中高表达,其表达与临床病理特征,尤其是侵袭性表型呈正相关。膀胱癌细胞中过表达 Mex-3C 蛋白可以促进脂滴积累、肿瘤细胞黏附、侵袭和迁移。进一步的机制研究表明,Mex-3C 蛋白可通过激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路和上调 JNK 下游甾醇调节元件结合蛋白-1(SREBP1)、脂肪酸合成酶(FASN)和乙酰辅酶 A 羧化酶-1(ACC1)的水平来调节脂质代谢并促进肿瘤发展。Mex-3C 的表达与 SERBP1、ACC1、FASN 蛋白呈正相关,3 种蛋白在 Mex-3C 蛋白高表达的浸润性 BC 组织中表达上调。此外,有研究证实在筛选和结肠癌相关的 miR-451a 靶点时,通过 miR-Trap 实验发现 4 个靶 mRNA 在 RNA 诱导沉默复合体(RISC)处富集,鉴定出包括 Mex-3C 在内的 4 个基因的 mRNA 上的 miR-451a 结合位点。但由于 Mex-3C 蛋白在患者样

本中的表达水平较低, 以及其 miR-Trap 试验和后面 qRT-PCR 之间的不一致性而未选择 Mex-3C 蛋白进行后续研究<sup>[32]</sup>。

### 3.4 Mex-3D 蛋白与肿瘤

目前有关 Mex-3D 的研究相对较少。B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2) 基因是细胞凋亡研究中最受重视的癌基因之一, Bcl-2 mRNA 的非翻译区包含一个 ARE, 能与其他基因的 mRNA 元件相互作用。GESUALDO 等<sup>[33]</sup>的研究表明 Mex-3D 蛋白能与 Bcl-2 结合, 破坏含有 Bcl-2 ARE 序列的嵌合结构的稳定性, 在转录后水平上对 Bcl-2 基因表达呈现负调控。此外, Mex-3D 基因与 Fos/Jun 之间存在明显的相互作用, 敲低 Mex-3D 基因会显著增加 Fos 和 Jun mRNA 的表达水平<sup>[34]</sup>。

## 4 展 望

近年来, RNA 在生命系统中的重要性备受关注。作为 RNA 结合蛋白中的一员, Mex-3 家族蛋白的作用和生物学功能的研究逐渐深入。总的来讲, Mex-3 家族蛋白是机体维持正常生长发育所需的重要蛋白质, 参与 RNA 代谢、胚胎发育和能量代谢等多种生物学过程<sup>[5]</sup>。同时, Mex-3 家族蛋白的表达与临床上很多肿瘤的发生和预后密切相关。例如, hMex-3A 家族在许多肿瘤组织细胞表达显著高于癌旁正常组织, 且与肿瘤组织学分级相关<sup>[10-11]</sup>; 干扰 hMex-3A 家族的表达则显著抑制了多种肿瘤细胞的增殖和迁移能力, 并调节凋亡相关因子促进细胞凋亡<sup>[12-16]</sup>; Mex-3B 家族的表达能影响其他抑癌分子的稳定性, 敲低 Mex-3B 家族的表达水平亦能显著抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[25-28]</sup>; Mex-3C 通过 MAPK/JNK 端激酶信号通路调节脂质代谢, 促进肿瘤的发生发展等<sup>[6, 31-32]</sup>。因此, Mex-3 家族蛋白有望成为肿瘤诊治新的生物学标志物和潜在的新靶点。当然, Mex-3 家族蛋白的研究仍有很多问题需要进一步研究。首先, 目前关于 Mex-3D 蛋白在肿瘤等相关生物学过程中的作用研究较少, 该蛋白是否也能影响 RIG-I 的稳定性, 并介导肿瘤的迁移增殖等需要进一步探究<sup>[33-34]</sup>。其次, 因肿瘤的发生和发展由极其复杂的调控网络介导, Mex-3 家族成员在肿瘤中的详细作用机制仍需要大量的研究加以证明。另外, 最新研究表明 Mex-3B 蛋白在炎症反应中也发挥重要作用<sup>[35]</sup>, Mex-3 家族蛋白在其他生物学过程中的作用及其机制值得进一步探索。

## 参考文献

[1] DRAPER B W, MELLO C C, BOWERMAN B, et al. MEX-3 is a KH domain protein that regulates blastomere identity in early *C. elegans* embryos[J]. *Cell*, 1996, 87(2): 205-216.

[2] CIOSK R, DEPALMA M, PRIESS J R. Trans-

lational regulators maintain totipotency in the *Caenorhabditis elegans* germline[J]. *Science*, 2006, 311: 851-853.

[3] BUCHET-POYAU K, COURCHET J, LE HIR H, et al. Identification and characterization of human Mex-3 proteins, a novel family of evolutionarily conserved RNA-binding proteins differentially localized to processing bodies[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35: 1289-1300.

[4] HUNTER C P, KENYON C. Spatial and temporal controls target pal-1 blastomere-specification activity to a single blastomere lineage in *C. elegans* embryos[J]. *Cell*, 1996, 87(2): 217-226.

[5] JASINSKI-BERGNER S, STEVEN A, SELIGER B. The Role of the RNA-Binding protein family MEX-3 in tumorigenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5209.

[6] YANG L, WANG C, LI F, et al. The human RNA-binding protein and E3 ligase MEX-3C binds the MEX-3-recognition element (MRE) motif with high affinity[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(39): 16221-16234.

[7] SUBASIC D, STOEGER T, EISENRING S, et al. Post-transcriptional control of executioner caspases by RNA-binding proteins[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(19): 2213-2225.

[8] FORNEROD M, OHNO M, YOSHIDA M et al. CRM1 is an export receptor for leucine-rich nuclear export signals[J]. *Cell*, 1997, 90: 1051-60.

[9] COURCHET J, BUCHET-POYAU K, POTEMSKI A, et al. Interaction with 14-3-3 adaptors regulates the sorting of hMex-3B RNA-binding protein to distinct classes of RNA granules[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(46): 32131-32142.

[10] 燕旭靖, 李红娟, 梅琳琳, 等. MEX3A 蛋白在上皮性卵巢癌组织中的表达及临床意义[J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(5): 373-374, 377.

[11] WANG X, SHAN Y Q, TAN Q Q, et al. MEX3A knockdown inhibits the development of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 63.

[12] YANG D Q, JIAO Y, LI Y Q, et al. Clinical characteristics and prognostic value of MEX3A mRNA in liver cancer[J]. *Peer J*, 2020, 8(1): e8252.

[13] 刘一凡. hMex-3A 在肝癌中的表达与生物学功能探究[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.

[14] 房超, 尹晶, 于秋爽, 等. 慢病毒介导的靶向干扰

- MEX3A 基因膀胱癌稳定细胞株的建立[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(12): 1061.
- [15] 房超, 尹晶, 于秋爽, 等. RNA 干扰 MEX3A 基因对膀胱癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 解剖学报, 2017, 48(6): 688-692.
- [16] 陈云云, 房超, 于秋爽, 等. MEX3A 在人膀胱癌组织细胞中的表达及分析[J]. 生物医学工程与临床, 2018, 22(1): 82-86.
- [17] JIANG H, ZHANG X, LUO J, et al. Knock-down of hMex-3A by small RNA interference suppresses cell proliferation and migration in human gastric cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(3): 575-580.
- [18] ZHANG F, RUAN X, MA J, et al. DGCR8/ZFAT-AS1 promotes CDX2 transcription in a PRC2 complex dependent manner to facilitate the malignant biological behavior of glioma cells[J]. *Molecular Therapy*, 2019, 28(2): 613-630.
- [19] BRUNO P, SOFIA S, RITA B, et al. CDX2 regulation by the RNA-binding protein MEX3A: impact on intestinal differentiation and stemness[J]. *Nuclc Acids Res*, 41(7): 3986-3999.
- [20] XU X X, WAN H, NIE L, et al. RIG-I: a multifunctional protein beyond a pattern recognition receptor[J]. *Protn Cell*, 2018, 9(3): 246-253.
- [21] BUFALIERI F, CAIMANO M, LOSPINOSO SEVERINI L, et al. The RNA-binding ubiquitin ligase mex3a affects glioblastoma tumorigenesis by inducing ubiquitylation and degradation of RIG-I[J]. *Cancers*, 2020, 12(2): 321.
- [22] WU Y, WU X, WU L, et al. The anticancer functions of RIG-I-like receptors, RIG-I, and MDA5 and their applications in cancer therapy[J]. *Transl Res*, 2017, 190: 51-60.
- [23] LIU J X, LIAO B, YU Q H, et al. The IL-37-Mex3B-Toll-like receptor 3 axis in epithelial cells in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1): 160-172.
- [24] YANG Y, WANG S Y, HUANG Z F, et al. The RNA-binding protein Mex3B is a coreceptor of Toll-like receptor 3 in innate antiviral response[J]. *Cell Research*, 2016, 26(3): 288-303.
- [25] HUANG L, MALU S, MCKENZIE J A, et al. The RNA-binding protein MEX3B mediates resistance to cancer immunotherapy by downregulating HLA-A expression[J]. *Cell Res*, 2018, 24(14): 3366-3376.
- [26] KALBASI A, RIBAS A. Antigen presentation keeps trending in immunotherapy resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(14): 3239-3241.
- [27] XUE M, CHEN L Y, WANG W J, et al. HOTAIR induces the ubiquitination of Runx3 by interacting with Mex3b and enhances the invasion of gastric cancer cells[J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(5): 756-764.
- [28] ZHANG H, XING Z, MANI S K, et al. RNA helicase DEAD box protein 5 regulates Polycomb repressive complex 2/Hox transcript antisense intergenic RNA function in hepatitis B virus infection and hepatocarcinogenesis[J]. *Hepatology*, 2016, 64: 1033-1048.
- [29] OKAMOTO M, KOUWAKI T, FUKUSHIMA Y, et al. Regulation of RIG-I Activation by K63-Linked Polyubiquitination[J]. *Front Immunol*, 2018, 8: 1942.
- [30] PIN L, HUANHUAN L, NING L, et al. MEX3C interacts with adaptor-related protein complex 2 and involves in miR-451a exosomal sorting[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185992.
- [31] CHAO H, DENG L, XU F, et al. MEX3C regulates lipid metabolism to promote bladder tumorigenesis through JNK pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3285-3294.
- [32] RUHL R, RANA S, KELLEY K, et al. microRNA-451a regulates colorectal cancer proliferation in response to radiation[J]. *Bmc Cancer*, 2018, 18(1): 517.
- [33] GESUALDO F D, LOFFREDO R, GRANUCCI I, et al. Anadarko payment will cover environmental costs: U. S. official[J]. *Rna Dis*, 2015, 2: e649.
- [34] SAGATA N, KATO T A, KANO S I, et al. Dysregulated gene expressions of MEX3D, FOS and BCL2 in human induced-neuronal (iN) cells from NF1 patients: a pilot study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13905.
- [35] YAMAZUMI Y, SASAKI O, IMAMURA M, et al. The RNA binding protein mex-3b is required for il-33 induction in the development of allergic airway inflammation[J]. *Cell Rep*, 2016, 16: 2456-2471.