

LRPPRC在非小细胞肺癌中的研究进展



乐偲泓, 张 琴, 方炜丹, 况 鹏, 张 凌

南昌大学第一附属医院肿瘤科 (南昌 330006)

【摘要】肺癌是全球致死率最高的恶性肿瘤之一, 其中非小细胞肺癌 (NSCLC) 约占 85%。由于 NSCLC 的异质性及代偿性生存的机制尚不明确, 亟需探索新的分子调控节点以突破治疗瓶颈。富含亮氨酸的五肽重复序列基序蛋白 (LRPPRC) 是一种重要的 RNA 结合蛋白, 在 NSCLC 的发生发展、耐药性、复发及免疫治疗中发挥着关键作用。本文重点探讨 LRPPRC 对 NSCLC 的调控机制和治疗策略, 旨在为 NSCLC 的临床诊断与治疗提供理论基础和参考依据。

【关键词】非小细胞肺癌; LRPPRC; 耐药性; 调控机制; 免疫治疗

【中图分类号】R 734.2 **【文献标识码】**A

Research progress of LRPPRC in non-small cell lung cancer

LE Sihong, ZHANG Qin, FANG Weidan, KUANG Peng, ZHANG Ling

Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: ZHANG Ling, Email: zhang_1202@163.com

【Abstract】Lung cancer is one of the deadliest malignant tumor globally, with non-small cell lung cancer (NSCLC) accounting for approximately 85% of cases. Given the heterogeneous nature of NSCLC and the unclear mechanisms underlying compensatory survival, there is an urgent need to explore novel molecular regulatory nodes to overcome treatment bottlenecks. The leucine-rich pentatricopeptide repeat-containing protein (LRPPRC), a crucial RNA-binding protein, plays pivotal roles in NSCLC development, drug resistance, recurrence, and immunotherapy responses. This review was focusing on LRPPRC's regulatory mechanisms and therapeutic strategies in NSCLC, aiming to provide theoretical foundations and reference bases for clinical diagnosis and treatment of NSCLC.

【Keywords】Non-small cell lung cancer; LRPPRC; Drug resistance; Regulation mechanisms; Immunotherapy

肺癌是全球范围内致死率最高的恶性肿瘤, 其年度新发病例和死亡人数持续上升, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌病例总数的 85%^[1]。近年来低剂量螺旋 CT 筛查技术的推广使 NSCLC 早期诊断率有所提升, 但仍有超过 50% 的患者在确诊时已处于局部晚期或转移阶段, 导致肺癌患者五年生存率

为 15%~20%^[2]。深入探讨 NSCLC 的发病机制及新型靶点的研究, 对于提高该病的早期诊断和治疗效果具有重要的临床意义。研究发现, 富含亮氨酸的五肽重复序列基序蛋白 (leucine-rich pentatricopeptide repeat-containing protein, LRPPRC) 在多种实体瘤中呈现异常高表达, 包括前列腺癌、胃癌、肺腺癌、食管鳞状细胞癌、

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202505139

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (81760431); 中国医药卫生事业发展基金会医药科研项目 (chmdf2024xrzx0917)

通信作者: 张凌, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: zhang_1202@163.com

结直肠癌、肝癌、乳腺和卵巢癌等^[3]，且与肿瘤细胞的增殖、侵袭和化疗抵抗密切相关^[4]。在肺癌组织芯片分析中，LRPPRC 的 mRNA 水平较癌旁正常组织上调 3~5 倍，且其表达强度与 TNM 分期呈显著正相关^[5]，提示 LRPPRC 可能通过重塑肿瘤细胞的能量代谢网络，在 NSCLC 的恶性进展中扮演重要角色。LRPPRC 在调控肿瘤细胞代谢、促进细胞增殖及抑制凋亡方面的作用机制逐渐被揭示^[6]，本文进一步探索其作为潜在治疗靶点的可能性，为 NSCLC 的精准治疗提供新的思考和研究方向。

1 LRPPRC 的分子结构和功能

1.1 LRPPRC 的结构特征

LRPPRC 是一种广泛存在于真核生物中的五肽重复序列蛋白^[7]，主要由以下关键功能域构成：亮氨酸重复序列（LRRs）、PPR 模体、核定位信号（NLS）与线粒体靶向序列（MTS）。研究表明，LRPPRC 通过 LRRs 与线粒体 RNA 加工复合物（如 SLIRP）结合，参与线粒体 RNA 的稳定性调控^[8]。PPR 模体是 LRPPRC 中结合 RNA 的结构域，该结构域是一类由 35~40 个氨基酸组成的串联重复序列，通常以多个重复单元的形式存在。PPR 重复单元特异性识别并结合单个核苷酸，使 LRPPRC 具有结合单链 RNA 的功能，从而调控 RNA 代谢^[9]。LRPPRC 的 C 端含有一个 NLS，而 N 端则存在线粒体靶向序列，这种双重定位信号使其能够在细胞核与线粒体之间穿梭，参与不同细胞器的功能调控^[10]。

1.2 LRPPRC 的生物学功能

LRPPRC 定位于线粒体、细胞核、内质网和细胞骨架，通过蛋白质间相互作用发挥多种功能^[11]。70% 的 LRPPRC 定位于线粒体基质中，通过结合线粒体 mRNA（如 COX1、ND5 等）调控其稳定性，进而影响线粒体氧化磷酸化（oxidative phosphorylation, OXPHOS）复合物的组装^[12]。在细胞核内，LRPPRC 通过其 RNA 结合能力参与核 RNA 加工和 mRNA 出核运输^[13]。在肺癌细胞中，LRPPRC 被报道与 MYC mRNA 结合，通过保护 MYC mRNA 免受核内核酸降解酶的降解来维持其稳定性^[14]。同时，细胞应激（如缺氧或能量缺乏）可能通过 AMPK 介导的磷酸化修饰调控，诱导 LRPPRC 从线粒体向细胞核迁移^[15]。LRPPRC

通过多种机制调节能量代谢、参与核 mRNA 的成熟和输出以及调控信号转导通路，最终导致恶性肿瘤的发生与发展。

2 LRPPRC 在 NSCLC 中的调控机制

2.1 LRPPRC 促进 NSCLC 细胞增殖

细胞周期蛋白依赖性激酶 6（cyclin-dependent kinase 6, CDK6）是细胞周期调控家族中的一员，其在细胞周期的 G1 期起到关键作用。研究表明，LRPPRC 通过结合 CDK6 mRNA，形成物理保护屏障，阻止核酸酶介导的降解，从而显著延长 CDK6 mRNA 的半衰期，导致 CDK6 蛋白表达持续升高，进而与下游转录因子 E2F1 共同激活 LRPPRC 基因转录，形成驱动 CDK4/6 抑制剂耐药的正反馈环^[16]。当 CDK6 增加时，会激活下游的细胞周期调控因子，促进细胞从 G1 期进入 S 期，加速细胞周期进程。LRPPRC 还通过激活 JAK2/STAT3 信号通路，参与 NSCLC 的发生和发展^[17]。JAK2/STAT3 通路是一条重要的信号传导通路，参与多种细胞增殖及免疫逃逸过程^[18]。LRPPRC 可以通过促进 JAK2 的磷酸化，进而激活 STAT3，引导其转位至细胞核，并促进多种促癌基因（如 MYC、BCL-2 等）的表达。MYC 作为一种经典的转录因子，能够调控细胞代谢、增殖以及凋亡过程。当 LRPPRC 上调时，会导致 MYC 表达增加，从而促进 NSCLC 细胞增殖。此外，STAT3 的激活与肿瘤免疫逃逸相关性在多项研究中得到支持，通过上调免疫抑制性因子、抑制效应免疫细胞功能、重塑肿瘤微环境等途径，增强肿瘤细胞的免疫逃逸能力，从而促进 NSCLC 的进展^[19-20]。

2.2 LRPPRC 调节能量代谢

作为线粒体基因表达的关键协调因子，LRPPRC 可以与 SLIRP 形成复合物，直接结合并稳定 OXPHOS 相关 mRNA（如 MT-CO1、MT-CO3），保障细胞色素 C 氧化酶等呼吸链复合体的组装与功能，从而维持三磷酸腺苷的高效合成^[21-23]。其次，LRPPRC 通过调控 mRNA 多聚腺苷酸化及核糖体定位，进一步优化线粒体翻译的时空特异性，LRPPRC 突变可导致翻译速率下降超 50%，引发严重能量代谢缺陷^[24-25]。在能量应激条件下，LRPPRC 通过 AMPK/mTOR 通路参与线粒体自噬调控，协同调节线粒体生物发

生,以应对代谢需求^[26]。组织特异性研究显示,LRPPRC 在肝脏中通过维持脂肪酸 β 氧化酶(如CPT1A)的 mRNA 稳定性调控脂代谢,而在骨骼肌中则直接影响运动耐量与线粒体嵴结构^[27]。LRPPRC 的活性与水平会影响线粒体自噬的启动与执行阶段,可作为一个检查点蛋白,抑制过度的线粒体自噬降解,从而在一定程度上抑制肿瘤发生或进展^[15,28]。在临床层面,LRPPRC 功能缺失突变与 French-Canadian 型 Leigh 综合征密切相关,患者因 OXPHOS 效率显著下降而出现乳酸性酸中毒及多器官衰竭,提示 LRPPRC 在能量代谢中的不可替代性^[29-30]。

2.3 LRPPRC调控肿瘤微环境

LRPPRC 在肿瘤微环境中的作用体现在调控肿瘤免疫应答方面。LRPPRC 的表达可以降低 CD8⁺ T 细胞的浸润,抑制机体对肿瘤的免疫反应^[31]。此过程中,LRPPRC 表达升高与 PD-L1 上调相关,导致 CD8⁺ T 细胞活化水平下降和肿瘤免疫浸润减少,从而增强肿瘤细胞对免疫攻击的逃逸能力。PD-L1 在肿瘤细胞表面的表达,可以抑制 T 细胞的功能,从而降低免疫应答^[32]。LRPPRC 通过调控生长因子的分泌量与活性,从而提高 NSCLC 肿瘤细胞对血管新生的依赖性,使其能够更有效地适应微环境并推动肿瘤进展^[33]。

LRPPRC 在调控肿瘤微环境中,发挥了促进肿瘤生长的重要作用。

2.4 LRPPRC的表观遗传调控

LRPPRC 作为一种关键的 RNA 结合蛋白,不仅在转录后水平调控 mRNA 的稳定性,还通过与多种非编码 RNA 的精密互作,深度参与了 NSCLC 的表观遗传调控网络。核心机制是 LRPPRC 作为竞争性内源 RNA 网络中的关键节点,其表达和功能与多种 lncRNA 及 miRNA 紧密偶联^[34-36]。LRPPRC 与 miR-34a 之间存在显著负相关性。当 LRPPRC 高表达时,它能够通过结合、隔离或降解 miR-34a,从而解除其对 SNAIL、ZEB1 等关键转录因子的翻译抑制,进而激活上皮间质转化(EMT)进程,赋予 NSCLC 细胞更强的侵袭能力^[37]。此外,LRPPRC 的调控作用还延伸到了“RNA 表观遗传学”层面,有研究证明其可能参与 N6-甲基腺嘌呤(m6A)的修饰调控,或通过与 m6A“阅读器”蛋白(如 YTHDF 家族)竞争结合 mRNA,或直接影响 m6A 修饰酶的活性,进而改变靶基因 mRNA 的命运,构成一种新颖的表观遗传调控模式^[38-39]。

综合上述调控机制,LRPPRC 通过促进细胞增殖、代谢重编程、微环境重塑及表观遗传调控等多维度网络,共同驱动 NSCLC 的进展,如图 1 所示。

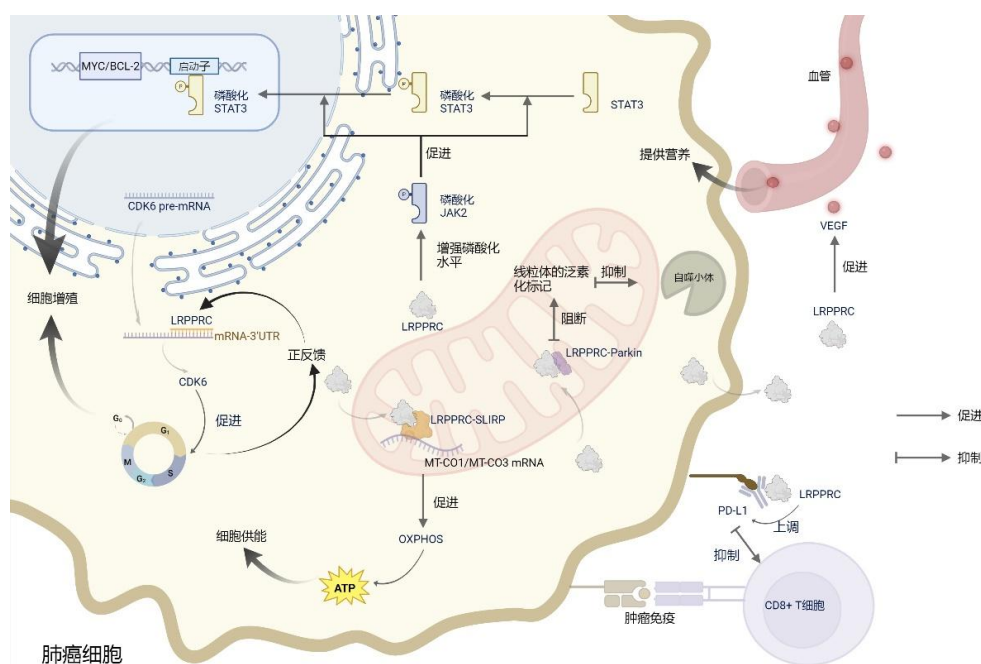


图1 LRPPRC在NSCLC中的调控机制

Figure 1. Regulatory mechanism of LRPPRC in NSCLC

注: OXPHOS.氧化磷酸化; VEGF.血管内皮生长因子; SLIRP.SRA茎环相互作用RNA结合蛋白; 图片为Photoshop绘制。

3 靶向LRPPRC的治疗策略

3.1 天然化合物干预

天然化合物因其来源广泛、结构多样和生物活性强,成为抗肿瘤研究的重要方向。5,7,3',4'-四甲氧基黄酮(TMf)通过干扰LRPPRC与RNA的结合功能,削弱CDK6介导的细胞周期依赖性,进而增强CDK4/6抑制剂的敏感性,表明TMf通过干扰LRPPRC的功能来增强治疗效果^[40]。醋酸棉酚(gossypol acetic acid, GAA)通过诱导LRPPRC蛋白的泛素化降解,显著抑制STAT3信号通路活性,从而阻断肿瘤细胞的增殖和生存,体内研究证实,GAA降解LRPPRC后使肿瘤体积缩小40%~60%^[17, 41]。在肺癌模型中,GAA与CDK4/6抑制剂联用可逆转耐药性,降低肿瘤干细胞的自我更新能力^[33]。

3.2 合成小分子抑制剂

基于LRPPRC的RNA结合域结构设计的合成小分子抑制剂,目前处于临床前研究阶段。这些抑制剂通过特异性阻断LRPPRC与靶RNA(如CDK6 mRNA)的相互作用,破坏CDK6-E2F1-LRPPRC正反馈环,抑制肿瘤细胞OXPHOS代谢和干细胞特性^[33]。LRPPRC抑制剂与CDK4/6抑制剂的联合使用可以通过多重机制同时作用于肿瘤细胞,克服单一药物治疗的局限性。LRPPRC抑制剂与免疫检查点抑制剂(如PD-1/PD-L1抗体)的联合应用在动物模型中显示出协同效应,如LRPPRC敲低可显著抑制TGF- β /Snail信号轴,通过解除对LOC113230的转录抑制,导致其靶蛋白ASS1降解显著增强,精氨酸合成通路受抑制引发尿素循环代谢物水平改变(精氨酸下降37%,瓜氨酸积累1.8倍)^[42]。ASS1高表达与抗原呈递相关分子表达呈显著负相关,提示LRPPRC可能通过调控精氨酸代谢影响抗肿瘤免疫应答。这一策略为NSCLC患者提供了新的治疗选择,尤其是对单一药物耐药的患者。

3.3 LRPPRC介导治疗耐药性

多药耐药性(MDR)的形成是限制肺癌化疗疗效的重要障碍之一。肿瘤细胞常通过上调P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)表达来获得耐药表型,P-gp由多药耐药相关基因1(MDR1)编码。已有研究表明,LRPPRC可通过调控MDR1转录活

性参与MDR过程^[43],此调控作用与MDR1启动子区GC-100盒的DNA甲基化水平密切相关^[44-45]。

LRPPRC通过与多种信号通路的相互作用,可能导致肿瘤细胞对靶向治疗的耐药。在靶向治疗中,LRPPRC与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)耐药性密切相关,具体机制是LRPPRC表达升高促使EGFR下游信号的替代激活,使得肿瘤细胞即使在EGFR被抑制的情况下仍能继续生长及存活,从而降低EGFR-TKI治疗的疗效^[46]。提示在设计NSCLC的治疗方案时,针对LRPPRC的干预策略或可作为克服耐药、提高靶向治疗疗效的新途径。此外,NSCLC患者对CDK4/6抑制剂产生耐药,其机制可能是LRPPRC通过与其CDK6 mRNA结合增强CDK6稳定性并促进其表达,从而介导对CDK4/6抑制剂的耐药性^[33]。研究显示,LRPPRC通过抑制凋亡通路,增强NSCLC细胞对顺铂的耐药性,其高表达可扰乱Bcl-2/Bax比例平衡,抑制细胞色素C释放,从而阻断Caspase级联反应,削弱顺铂诱导的细胞凋亡^[45]。

3.4 LRPPRC与肺癌的免疫治疗

近年来,免疫检查点抑制剂(ICIs)在NSCLC治疗中取得了显著进展,但耐药问题仍是临床面临的重大挑战。LRPPRC在NSCLC中通过多条途径参与肿瘤免疫调控并可能影响ICI疗效。研究表明,LRPPRC的高表达与PD-L1的稳定性密切相关,其可能通过结合PD-L1 mRNA的3'UTR区域,增强其稳定性并促进PD-L1蛋白表达,进而抑制T细胞的抗肿瘤活性^[47]。其次,LRPPRC通过调控肿瘤干细胞的干性特征(如Oct4/Nanog信号轴),促进免疫抑制性细胞的募集,形成免疫豁免微环境^[48]。此外,LRPPRC可能通过线粒体代谢重编程(如增强OXPHOS)维持肿瘤细胞在免疫压力下的存活,进一步加剧免疫逃逸^[49]。抑制LRPPRC可降低肿瘤细胞的代谢适应性,使其对免疫介导的杀伤更敏感;同时,LRPPRC调控的STAT3通路与PD-L1表达存在交叉对话,联合STAT3抑制剂和PD-1抗体可能产生叠加效应^[43, 50]。总之,LRPPRC在NSCLC免疫调控中扮演着多重角色。它一方面直接调控免疫检查点分子的表达,另一方面通过重塑肿瘤干性与代谢微环境间接影响免疫应答。因此,LRPPRC有望成为提高ICI疗效的潜在靶点之一。

3.5 LRPPRC与肺癌的复发治疗

肺癌复发是临床治疗面临的重要挑战，也是导致治疗失败的关键因素。多项临床研究证实，LRPPRC 的高表达与 NSCLC 患者术后复发率和远处转移风险呈显著正相关^[51-52]。LRPPRC 可能通过多途径促进肿瘤复发：在分子层面，LRPPRC 通过特异性结合并稳定干性相关基因（如 *c-Myc* 等）的 mRNA，维持肿瘤干细胞的自我更新能力^[53]；在 DNA 损伤修复方面，LRPPRC 可能通过调控 ATM/ATR 信号通路，显著增强肿瘤细胞对放疗和化疗诱导的 DNA 损伤的修复能力，从而提高肿瘤细胞的存活率^[52, 54]；在微环境调控方面，LRPPRC 高表达的肿瘤细胞能够分泌富含促转移因子（如 MMP9、TGF- β 等）的外泌体，通过激活肿瘤相关成纤维细胞促进转移前微环境的形成^[55]。这一系列协同作用揭示了 LRPPRC 在肿瘤生物学中的复杂性，也为针对肿瘤干细胞的联合治疗策略提供了理论基础。

4 结语

LRPPRC 在 NSCLC 中扮演着多维度调控核心的角色，其作用机制主要体现在以下三个方面：①通过选择性稳定肿瘤相关基因的 mRNA，显著促进癌细胞的增殖与存活；②作为耐药关键因子，LRPPRC 的过表达可诱导肿瘤细胞对化疗药物及靶向治疗产生获得性耐药；③在肿瘤微环境调控中，LRPPRC 通过介导免疫检查点分子的表达，帮助肿瘤细胞逃避免疫监视。

天然化合物 TMF 通过特异性靶向 LRPPRC 可显著增强 NSCLC 的治疗敏感性，展现出良好的临床转化潜力。然而如何提高靶向药物的特异性以避免脱靶效应、系统评估治疗方案的毒性特征、阐明 LRPPRC 调控网络的代偿机制等问题仍亟待解决。未来工作应聚焦以下方向：解析 LRPPRC 在肿瘤异质性中的动态角色，明确其表达模式与治疗耐药、疾病复发的内在关联；开发高选择性 LRPPRC 抑制剂，重点突破其 RNA 结合域的特异性干预瓶颈；探索靶向 LRPPRC 治疗与免疫疗法的协同机制，优化临床联合治疗策略。

本综述系统阐述了 LRPPRC 的分子功能及其在 NSCLC 发生发展中的调控作用，不仅为靶向 LRPPRC 的精准治疗策略提供了理论支撑，同时

为开发新型 NSCLC 干预方案指明了研究方向，有望为 NSCLC 治疗带来突破性进展。

伦理声明：不适用

作者贡献：论文撰写与修改：乐偲泓；文献查阅：张琴、方炜丹、况鹏；研究指导、资金支持：张凌

数据获取：不适用

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 2 Zeng H, Zheng R, Sun K, et al. Cancer survival statistics in China 2019–2021: a multicenter, population-based study[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(3): 203–213. DOI: [10.1016/j.jncc.2024.06.005](https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.06.005).
- 3 Ge Y, Janson V, Liu H. Comprehensive review on leucine-rich pentatricopeptide repeat-containing protein (LRPPRC, PPR protein): a burgeoning target for cancer therapy[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 282(Pt 3): 136820. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2024.136820](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.136820).
- 4 Zeng L, Li YQ, He SW, et al. The deubiquitinase USP44 enhances cisplatin chemosensitivity through stabilizing STUB1 to promote LRPPRC degradation in neuroblastoma[J]. Neuro Oncol, 2025, 27(2): 492–507. DOI: [10.1093/neuonc/noae175](https://doi.org/10.1093/neuonc/noae175).
- 5 Hu Y, Cui J, Jin L, et al. LRPPRC contributes to the cisplatin resistance of lung cancer cells by regulating MDR1 expression[J]. Oncol Rep, 2021, 45(4): 4. DOI: [10.3892/or.2021.7955](https://doi.org/10.3892/or.2021.7955).
- 6 Tian T, Ikeda J, Wang Y, et al. Role of leucine-rich pentatricopeptide repeat motif-containing protein (LRPPRC) for anti-apoptosis and tumorigenesis in cancers[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(15): 2462–2473. DOI: [10.1016/j.ejca.2012.01.018](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.018).
- 7 Manna S. An overview of pentatricopeptide repeat proteins and their applications[J]. Biochimie, 2015, 113: 93–99. DOI: [10.1016/j.biochi.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.04.004).
- 8 Spåhr H, Rozanska A, Li X, et al. SLIRP stabilizes LRPPRC via an RRM-PPR protein interface[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(14): 6868–6882. DOI: [10.1093/nar/gkw575](https://doi.org/10.1093/nar/gkw575).
- 9 Herbert CJ, Golik P, Bonnefoy N. Yeast PPR proteins, watchdogs of mitochondrial gene expression[J]. RNA Biol, 2013, 10(9): 1477–1494. DOI: [10.4161/rna.25392](https://doi.org/10.4161/rna.25392).
- 10 Gohil VM, Nilsson R, Belcher-Timme CA, et al. Mitochondrial and nuclear genomic responses to loss of LRPPRC expression[J]. J Biol Chem, 2010, 285(18): 13742–13747. DOI: [10.1074/jbc.M109.098400](https://doi.org/10.1074/jbc.M109.098400).
- 11 Ge Y, Janson V, Liu H. Comprehensive review on leucine-

- rich pentatricopeptide repeat-containing protein (LRPPRC, PPR protein): a burgeoning target for cancer therapy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 282(Pt 3): 136820. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2024.136820](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.136820).
- 12 Cuillier A, Ruiz M, Daneault C, et al. Adaptive optimization of the OXPHOS assembly line partially compensates lrpprc-dependent mitochondrial translation defects in mice[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 989. DOI: [10.1038/s42003-021-02492-5](https://doi.org/10.1038/s42003-021-02492-5).
- 13 Siira SJ, Spåhr H, Shearwood AJ, et al. LRPPRC-mediated folding of the mitochondrial transcriptome[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1532. DOI: [10.1038/s41467-017-01221-z](https://doi.org/10.1038/s41467-017-01221-z).
- 14 Liu JY, Chen YJ, Feng HH, et al. LncRNA SNHG17 interacts with LRPPRC to stabilize c-Myc protein and promote G1/S transition and cell proliferation[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 970. DOI: [10.1038/s41419-021-04238-x](https://doi.org/10.1038/s41419-021-04238-x).
- 15 Zou J, Yue F, Li W, et al. Autophagy inhibitor LRPPRC suppresses mitophagy through interaction with mitophagy initiator Parkin[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94903. DOI: [10.1371/journal.pone.0094903](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094903).
- 16 Zhou W, Wang W, Liang Y, et al. The RNA-binding protein LRPPRC promotes resistance to CDK4/6 inhibition in lung cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4212. DOI: [10.1038/s41467-023-39854-y](https://doi.org/10.1038/s41467-023-39854-y).
- 17 Ai CJ, Chen LJ, Guo LX, et al. Gossypol acetic acid regulates leukemia stem cells by degrading LRPPRC via inhibiting IL-6/JAK1/STAT3 signaling or resulting mitochondrial dysfunction[J]. *World J Stem Cells*, 2024, 16(4): 444–458. DOI: [10.4252/wjsc.v16.i4.444](https://doi.org/10.4252/wjsc.v16.i4.444).
- 18 Huang B, Lang X, Li X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1023177. DOI: [10.3389/fonc.2022.1023177](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1023177).
- 19 Neo SY, Tong L, Chong J, et al. Tumor-associated NK cells drive MDSC-mediated tumor immune tolerance through the IL-6/STAT3 axis[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(747): eadi2952. DOI: [10.1126/scitranslmed.adi2952](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adi2952).
- 20 Zhu P, Jin Z, Kang G, et al. Alpha5 nicotinic acetylcholine receptor mediated immune escape of lung adenocarcinoma via STAT3/Jab1-PD-L1 signalling[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 121. DOI: [10.1186/s12964-022-00934-z](https://doi.org/10.1186/s12964-022-00934-z).
- 21 Rubalcava-Gracia D, Bubba K, Levander F, et al. LRPPRC and SLIRP synergize to maintain sufficient and orderly mammalian mitochondrial translation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(18): 11266–11282. DOI: [10.1093/nar/gkac662](https://doi.org/10.1093/nar/gkac662).
- 22 Singh V, Moran JC, Itoh Y, et al. Structural basis of LRPPRC-SLIRP-dependent translation by the mitoribosome[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2024, 31(12): 1838–1847. DOI: [10.1038/s41594-024-01365-9](https://doi.org/10.1038/s41594-024-01365-9).
- 23 Mourier A, Ruzzenente B, Brandt T, et al. Loss of LRPPRC causes ATP synthase deficiency[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(10): 2580–2592. DOI: [10.1093/hmg/ddt652](https://doi.org/10.1093/hmg/ddt652).
- 24 Fernando CD, Jayasekara WSN, Inampudi C, et al. A STAT3 protein complex required for mitochondrial mRNA stability and cancer[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(9): 113033. DOI: [10.1016/j.celrep.2023.113033](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113033).
- 25 Hu S, Sechi M, Singh PK, et al. A novel redox modulator induces a GPX4-mediated cell death that is dependent on iron and reactive oxygen species[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(17): 9838–9855. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.0c01016](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01016).
- 26 Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, et al. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 112: 24–49. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2013.10.004](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.004).
- 27 Lu W, Che X, Qu X, et al. Succinylation regulators promote clear cell renal cell carcinoma by immune regulation and RNA N6-methyladenosine methylation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 622198. DOI: [10.3389/fcell.2021.622198](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.622198).
- 28 Zou J, Li W, Misra A, et al. The viral restriction factor tetherin prevents leucine-rich pentatricopeptide repeat-containing protein (LRPPRC) from association with beclin 1 and B-cell CLL/lymphoma 2 (Bcl-2) and enhances autophagy and mitophagy[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(11): 7269–7279. DOI: [10.1074/jbc.M114.627679](https://doi.org/10.1074/jbc.M114.627679).
- 29 Oláhová M, Hardy SA, Hall J, et al. LRPPRC mutations cause early-onset multisystem mitochondrial disease outside of the French-Canadian population[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 12): 3503–3519. DOI: [10.1093/brain/awv291](https://doi.org/10.1093/brain/awv291).
- 30 Rosenberger FA, Atanassov I, Moore D, et al. Stable isotope labeling of amino acids in flies (SILAF) reveals differential phosphorylation of mitochondrial proteins upon loss of OXPHOS subunits[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2021, 20: 100065. DOI: [10.1016/j.mcpro.2021.100065](https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2021.100065).
- 31 Xu W, Tao M, Liu Y, et al. METTL3-mediated SMPDL3A promotes cell growth, metastasis and immune process of hepatocellular carcinoma by regulating LRPPRC[J]. *Cell Signal*, 2025, 127: 111543. DOI: [10.1016/j.cellsig.2024.111543](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111543).
- 32 Wang H, Tang A, Cui Y, et al. LRPPRC facilitates tumor progression and immune evasion through upregulation of m(6)A modification of PD-L1 mRNA in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1144774. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1144774](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144774).
- 33 Zhou W, Wang W, Liang Y, et al. The RNA-binding protein LRPPRC promotes resistance to CDK4/6 inhibition in lung cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4212. DOI: [10.1038/s41467-023-39854-y](https://doi.org/10.1038/s41467-023-39854-y).
- 34 Sun X, Thorne RF, Zhang XD, et al. LncRNA GUARDIN suppresses cellular senescence through a LRP130-PGC1α-FOXO4-p21-dependent signaling axis[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(4): e48796. DOI: [10.15252/embr.201948796](https://doi.org/10.15252/embr.201948796).
- 35 Zhang S, Cheng Y, Gao Y, et al. Leucine-rich pentatricopeptide repeat-containing protein (LRPPRC)-stabilized lncRNA small nucleolar RNA host gene 15 (Snhg15) modulates hematopoietic injury induced by γ-ray irradiation via m6A modification[J]. *Mol Biomed*, 2025, 6(1): 44. DOI: [10.1186/s43556-025-00279-2](https://doi.org/10.1186/s43556-025-00279-2).

- 36 Liu JY, Chen YJ, Feng HH, et al. LncRNA SNHG17 interacts with LRPPRC to stabilize c-Myc protein and promote G1/S transition and cell proliferation[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 970. DOI: [10.1038/s41419-021-04238-x](https://doi.org/10.1038/s41419-021-04238-x).
- 37 Yang Y, Yuan H, Zhao L, et al. Targeting the miR-34a/LRPPRC/MDR1 axis collapse the chemoresistance in P53 inactive colorectal cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(11): 2177–2189. DOI: [10.1038/s41418-022-01007-x](https://doi.org/10.1038/s41418-022-01007-x).
- 38 Wu J, Guo X, Wen Y, et al. N6-methyladenosine modification opens a new chapter in circular RNA biology[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 709299. DOI: [10.3389/fcell.2021.709299](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.709299).
- 39 Yu Y, Deng H, Wang W, et al. LRPPRC promotes glycolysis by stabilising LDHA mRNA and its knockdown plus glutamine inhibitor induces synthetic lethality via m6A modification in triple-negative breast cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(2): e1583. DOI: [10.1002/ctm2.1583](https://doi.org/10.1002/ctm2.1583).
- 40 Wu R, Li P, Hao B, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 5,7,4'-trimethoxyflavone sulfonamide-based derivatives as highly potent inhibitors of LRPPRC/STAT3/CDK1[J]. *Bioorg Chem*, 2024, 153: 107878. DOI: [10.1016/j.bioorg.2024.107878](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107878).
- 41 Zhou W, Sun G, Zhang Z, et al. Proteasome-independent protein knockdown by small-molecule inhibitor for the undruggable lung adenocarcinoma[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(46): 18492–18499. DOI: [10.1021/jacs.9b08777](https://doi.org/10.1021/jacs.9b08777).
- 42 Jia H, Yang Y, Li M, et al. Snail enhances arginine synthesis by inhibiting ubiquitination-mediated degradation of ASS1[J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(8): e51780. DOI: [10.15252/embr.202051780](https://doi.org/10.15252/embr.202051780).
- 43 Xiao D, Zeng T, Zhu W, et al. ANXA1 promotes tumor immune evasion by binding PARP1 and upregulating Stat3-induced expression of PD-L1 in multiple cancers[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(10): 1367–1383. DOI: [10.1158/2326-6066.Cir-22-0896](https://doi.org/10.1158/2326-6066.Cir-22-0896).
- 44 Hu Y, Cui J, Jin L, et al. LRPPRC contributes to the cisplatin resistance of lung cancer cells by regulating MDR1 expression[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(4). DOI: [10.3892/or.2021.7955](https://doi.org/10.3892/or.2021.7955).
- 45 Corrêa S, Binato R, Du Rocher B, et al. ABCB1 regulation through LRPPRC is influenced by the methylation status of the GC -100 box in its promoter[J]. *Epigenetics*, 2014, 9(8): 1172–1183. DOI: [10.4161/epi.29675](https://doi.org/10.4161/epi.29675).
- 46 Zhao H, Gao X, Jiang Y, et al. Targeting CÖPA to enhance erdafitinib sensitivity in FGFR-altered bladder cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025: e2413209. DOI: [10.1002/adv.202413209](https://doi.org/10.1002/adv.202413209).
- 47 Yu Y, Deng H, Wang W, et al. LRPPRC promotes glycolysis by stabilising LDHA mRNA and its knockdown plus glutamine inhibitor induces synthetic lethality via m6A modification in triple-negative breast cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(2): e1583. DOI: [10.1002/ctm2.1583](https://doi.org/10.1002/ctm2.1583).
- 48 Zhang Y, Feng B, Liang Y, et al. Prognostic significance of LRPPRC and its association with immune infiltration in liver hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2024, 13(3): 105–116. DOI: [10.62347/atlj1335](https://doi.org/10.62347/atlj1335).
- 49 Liu L, Sanosaka M, Lei S, et al. LRP130 protein remodels mitochondria and stimulates fatty acid oxidation[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(48): 41253–41264. DOI: [10.1074/jbc.M111.276121](https://doi.org/10.1074/jbc.M111.276121).
- 50 Jeong H, Koh J, Kim S, et al. Cell-intrinsic PD-L1 signaling drives immunosuppression by myeloid-derived suppressor cells through IL-6/Jak/Stat3 in PD-L1-high lung cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(3): e010612. DOI: [10.1136/jitc-2024-010612](https://doi.org/10.1136/jitc-2024-010612).
- 51 Zhang X, Yang Y, Tian Z, et al. Programmable loading of a multivalent LRPPRC aptamer onto a rectangular DNA tile inhibits the proliferation of lung adenocarcinoma cells[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(16): 23722–23730. DOI: [10.1021/acsami.5c02782](https://doi.org/10.1021/acsami.5c02782).
- 52 Li W, Dai Y, Shi B, et al. LRPPRC sustains Yap-P27-mediated cell ploidy and P62-HDAC6-mediated autophagy maturation and suppresses genome instability and hepatocellular carcinomas[J]. *Oncogene*, 2020, 39(19): 3879–3892. DOI: [10.1038/s41388-020-1257-9](https://doi.org/10.1038/s41388-020-1257-9).
- 53 Bong SM, Bae SH, Song B, et al. Regulation of mRNA export through API5 and nuclear FGF2 interaction[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(11): 6340–6352. DOI: [10.1093/nar/gkaa335](https://doi.org/10.1093/nar/gkaa335).
- 54 Tang Q, Xiong W, Ke X, et al. Mitochondria-associated protein LRPPRC exerts cardioprotective effects against doxorubicin-induced toxicity, potentially via inhibition of ROS accumulation[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(4): 3837–3845. DOI: [10.3892/etm.2020.9111](https://doi.org/10.3892/etm.2020.9111).
- 55 Jia K, Xia W, Su Q, et al. RNA methylation pattern and immune microenvironment characteristics mediated by m6A regulator in ischemic stroke[J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1148510. DOI: [10.3389/fgene.2023.1148510](https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1148510).

收稿日期: 2025 年 05 月 24 日 修回日期: 2025 年 08 月 26 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 乐偲泓, 张琴, 方炜丹, 等. LRPPRC在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(10): 1228–1234. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202505139](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202505139).
Le SH, Zhang Q, Fang WD, et al. Research progress of LRPPRC in non-small cell lung cancer[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(10): 1228–1234. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202505139](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202505139).