

学校编码: 10384 分类号密级

学号: 24520141153464

廈門大學

硕士学位论文

乳腺癌细胞中 HNRNP A2/B1 调控凋亡相关

基因 PLK3 表达和 BIM 的可变剪切

HNRNPA2/B1 regulates apoptosis-related
gene PLK3 expression and BIM alternative
splicing in breast cancer cells

李龙

指导教师姓名: 刘国彦 副教授

石松林 副教授

专业名称: 微生物学

论文提交日期: 2017 年 11 月

论文答辩时间: 2017 年 12 月

答辩委员会主席:

评阅人:

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

_____另外,该学位论文为(刘国彦及石松林)课题(组)的共同研究成果,获得(刘国彦及石松林)课题组经费的资助,在(石松林)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

() 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于年月日解密，解密后适用上述授权。

() 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

摘要

目的：核糖核不均一蛋白（HNRNP A2/B1）作为一个可变剪切子，在乳腺癌组织中过度表达，参与细胞多种生理过程。本文研究乳腺癌细胞中 HNRNPA2/B1 调控凋亡相关基因 PLK3 表达和 BIM 基因的可变剪切。

方法：通过 CRISPR-Cas9 技术敲除乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 中 HNRNP A2/B1 基因后，验证凋亡相关基因的表达；结合转录组测序分析以及 RTPCR 验证凋亡相关基因是否发生可变剪切，并通过 RNA 免疫沉淀技术检测 HNRNP A2/B1 蛋白是否与凋亡相关基因的 pre-mRNA 结合。体内实验中用 TUNEL 法检测 MCF-7 细胞 HNRNPA2/B1 敲除前后小鼠移植瘤凋亡变化。通过 CCK8、Transwell、流式细胞术检测凋亡相关基因对细胞表型的影响。最后验证 HNRNP A2/B1 敲除前后乳腺癌细胞的凋亡水平变化；同时过表达 HNRNP A2 检测对乳腺癌细胞凋亡的影响。

结果：乳腺癌细胞中敲除 HNRNP A2/B1 后抑制了促凋亡蛋白 PLK3 蛋白表达，过表达 HNRNP A2/B1 后促进 PLK3 蛋白表达。RNA 免疫沉淀结果显示 HNRNP A2/B1 蛋白能与促凋亡基因 PLK3 和 BIM 的 pre-mRNA 结合，并使 BIM 基因的 E125 号外显子发生可变剪切。在 MCF-7 细胞中过表达 PLK3 蛋白后会促使细胞凋亡，抑制其增殖，并降低细胞迁移的能力。MCF-7 细胞裸鼠皮下移植瘤实验中 HNRNP A2/B1 敲除组凋亡率要低于对照组，并且 cleaved-caspase3 表达降低。流式结果显示 HNRNP A2/B1 敲除后促进了乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞的凋亡；过表达 hnRNP A2 抑制 MCF-7 细胞凋亡。

结论：HNRNP A2/B1 蛋白能调节 PLK3 的表达并且结合到 PLK3 的 pre-mRNA 上。PLK3 能促进乳腺癌细胞 MCF-7 凋亡，抑制细胞增殖和迁移。HNRNP A2/B1 蛋白通过结合到 BIM 基因的 pre-mRNA 上，使其 E125 号外显子发生可变剪切。HNRNP A2/B1 蛋白能抑制乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞凋亡。乳腺癌细胞中 HNRNP A2/B1 调控凋亡相关基因 PLK3 表达和 BIM 的可变剪切。

关键词：细胞凋亡 可变剪切 HNRNP A2/B1 PLK3 BIM

Abstract

Objectives: As a splicing regulator, Previous studies found HNRNP A2/B1 overexpression in breast cancers associated with various physiological processes of cells. Our studies are to illustrate HNRNP A2/B1 regulates apoptosis-related gene PLK3 expression and BIM alternative splicing in breast cancer cells.

Methods: We knocked out HNRNP A2/B1 by CRISPR-Cas9 technique in MCF-7 and MDA-MB-231 cell, combined transcriptome sequencing analysis with RTPCR to verify the expression of apoptosis-related gene. On one hand, RNA immunoprecipitations were performed from MDA-MB-231 or MCF-7 cell to show whether HNRNP A2/B1 bind to the pre-mRNA of apoptosis-related gene . On the other hand, we detected whether the apoptosis-related genes were spliced by RT-PCR. Finally, we detect the effect of these genes on cell-related phenotypes through CCK8 assay, transwell and flow cytometry. TUNEL method was used to detect the apoptosis of mouse xenografts of MCF-7 before and after HNRNP A2/B1 knocked out. Then cells were treated with different concentrations of hydrogen peroxide to verify the apoptosis rate before and after HNRNP A2/B1 knocked out. And we also overexpressed HNRNP A2/B1 to detect its effect on apoptosis.

RESULTS: Knocked-out of HNRNP A2/B1 in breast cancer cells inhibited the expression of Pro-apoptotic proteins PLK3, overexpression of hnRNP A2 promoted the expression of PLK3 protein. The result of RNA immunoprecipitation showed that HNRNP A2/B1 protein could bind to the pre-mRNA of Pro-apoptotic genes PLK3 and BIM , and splicing the exon E125 of BIM gene. Overexpression of PLK3 protein in MCF-7 cells promotes its apoptosis, inhibits its proliferation and migration. The apoptosis rate of HNRNP A2/B1 knocked-out group of MCF-7 nude mice subcutaneous xenografts was lower than that of the mock group, and the expression of cleaved-caspase3 was decreased. The apoptotic rate of HNRNP A2/B1 knocked-out cells was higher than that of not knocked out when treated with concentration of

hydrogen peroxide. Overexpression HNRNP A2/B1 suppressed MCF-7 cell apoptosis.

Conclusion: HNRNP A2/B1 protein regulates PLK3 expression and can bind to PLK3 pre-mRNA. PLK3 can promote apoptosis and inhibits its proliferation and migration of breast cancer cell MCF-7. The HNRNP A2/B1 protein splicing exon E125 by binding to the pre-mRNA of the BIM gene. HNRNP A2/B1 protein can suppress the apoptosis of MCF-7 and MDA-MB-231 cells. hnRNPA2/B1 regulates apoptosis-related gene PLK3 expression and BIM alternative splicing in breast cancer cells.

Keyword: cell apoptosis;alternative splicing; HNRNP A2/B1; PLK3;BIM

目 录

| | |
|----------------------------------|-----------|
| 摘 要..... | I |
| Abstract..... | II |
| 第一章 前 言 | 1 |
| 1.1 细胞凋亡研究..... | 1 |
| 1.2 可变剪切研究..... | 3 |
| 1.3 可变剪切对于凋亡的影响..... | 4 |
| 1.3.1 生存素 | 4 |
| 1.3.2 雌激素受体 (ER) | 4 |
| 1.4 HNRNP A2/B1 研究进展..... | 5 |
| 1.5 PLK3 研究进展..... | 7 |
| 1.6 BIM 研究进展..... | 8 |
| 1.7 本论文的具体研究工作及其科学意义..... | 11 |
| 第二章 实验方法 | 13 |
| 2.1 试剂、材料..... | 13 |
| 2.1.1 试剂和材料 | 13 |
| 2.1.2 生物材料 | 14 |
| 2.1.3.3 细菌培养液及其相关试剂配制 | 15 |
| 2.1.3.4 基因克隆和表达试剂 | 15 |
| 2.2 PLK3 基因扩增..... | 15 |
| 2.3 质粒载体的制备..... | 17 |
| 2.4 PCR 产物与载体双酶切及连接..... | 17 |
| 2.5 感受态细胞的制备..... | 17 |
| 2.6 DNA 转化感受态细胞..... | 18 |
| 2.7 真核细胞转染..... | 18 |
| 2.8 蛋白提取及 western blotting | 19 |
| 2.8.1 蛋白提取过程 | 19 |

| | |
|--|-----------|
| 2.8.2 蛋白浓度测定 | 19 |
| 2.8.3 变性 SDS 聚丙烯酰胺电泳 | 19 |
| 2.8.4 转膜、封闭、杂交和显影 | 20 |
| 2.9 碱裂解法提取质粒 DNA..... | 21 |
| 2.10 Quantitative RT-PCR | 22 |
| 2.10.1 RNA 的提取 | 22 |
| 2.10.2 Real-time PCR | 23 |
| 2.11 Reverse transcriptase-PCR | 24 |
| 2.12 Transwell 实验..... | 24 |
| 2.13 CCK8 细胞增殖实验..... | 25 |
| 2.14 流式细胞术检测凋亡实验..... | 25 |
| 2.15 TUNEL 组织细胞凋亡检测..... | 25 |
| 2.16 RNA 免疫沉淀步骤..... | 26 |
| 2.17 统计学分析..... | 28 |
| 第三章 实验结果 | 29 |
| 3.1 CRISPAR-CAS9 构建稳定敲除 HNRNP A2/B1 的 MCF-7 以及 MDA-MB-231 乳腺癌细胞系..... | 29 |
| 3.2 HNRNP A2/B1 蛋白与 PLK3 基因前体 mRNA 分子有结合关系 | 29 |
| 3.3 HNRNP A2/B1 正调控 PLK3 蛋白表达 | 31 |
| 3.3.1 敲除 HNRNP A2/B1 降低了 PLK3 蛋白表达 | 31 |
| 3.3.2 MCF-7 乳腺癌细胞中回复表达 hnRNP A2 后 PLK3 表达升高 | 31 |
| 3.4 过表达 PLK3 蛋白对 MCF-7 细胞表型的影响 | 32 |
| 3.4.1 过表达 PLK3 抑制 MCF-7 细胞增殖 | 33 |
| 3.4.2 过表达 PLK3 抑制 MCF-7 细胞迁移 | 33 |
| 3.4.3 过表达 PLK3 促进 MCF-7 细胞凋亡 | 34 |
| 3.5 HNRNP A2/B1 蛋白和 BIM 基因 pre-mRNA 结合并影响其可变剪切 | 35 |
| 3.6 HNRNP A2/B1 蛋白敲除前后 BIM 基因主要变体 mRNA 表达水平 | 36 |
| 3.7 HNRNP A2/B1 对乳腺癌 MCF-7 细胞移植瘤细胞凋亡影响 | 37 |
| 3.8 HNRNP A2/B1 对乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞凋亡的影响 | 38 |
| 3.8.1 敲除 HNRNP A2/B1 后促进 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞凋亡 | 38 |
| 3.8.2 过表达 hnRNP A2 抑制 MCF-7 乳腺癌细胞凋亡 | 40 |
| 第四章 讨论 | 42 |

| | |
|------------------------------------|----|
| 4.1 HNRNP A2/B1 调控 PLK3 蛋白表达 | 42 |
| 4.2 PLK3 蛋白促进乳腺癌细胞凋亡..... | 43 |
| 4.3 HNRNP A2/B1 调节 BIM 可变剪切 | 44 |
| 4.4 HNRNP A2/B1 参与乳腺癌细胞凋亡过程 | 45 |
| 结论..... | 47 |
| 展望..... | 47 |
| 参考文献 | 48 |
| 致谢..... | 57 |

厦门大学博硕士论文摘要库

Contents

| | |
|---|-----------|
| Abstract in Chinese..... | I |
| Abstract..... | II |
| Chapter 1 Introduction | 1 |
| 1.1 Recent advance in apoptosis..... | 1 |
| 1.2 Recent advance in alternative splicing | 3 |
| 1.3 Impacts of alternative splicing events on apoptosis | 4 |
| 1.3.1 Survivin | 4 |
| 1.3.2 Estrogen Receptor (ER)..... | 4 |
| 1.4 Recent advance in HNRNP A2/B1..... | 5 |
| 1.5 Recent advance in PLK3..... | 7 |
| 1.6 Recent advance in BIM..... | 8 |
| 1.7 The specific research work of this paper and its scientific significance | 11 |
| Chapter 2 Methods | 13 |
| 2.1 Reagents and materials..... | 13 |
| 2.1.1 Reagents and materials | 13 |
| 2.1.2 Biological materials | 14 |
| 2.1.3.3 Preparation of bacterial culture medium and its related reagents | 15 |
| 2.1.3.4 Molecular clone reagents | 15 |
| 2.2 PLK3 gene amplification | 15 |
| 2.3 Preparation of plasmid vector..... | 17 |
| 2.4 Double digest of PCR products and ligate with vector plasmid | 17 |
| 2.5 Preparation of competent cells..... | 17 |
| 2.6 DNA transformed into competent cells | 18 |
| 2.7 Eukaryotic cell transfection..... | 18 |
| 2.8 Protein extraction and western blotting..... | 19 |
| 2.8.1 Protein extraction..... | 19 |

| | |
|--|-----------|
| 2.8.2 Determination of protein concentration..... | 19 |
| 2.8.3 Denatured SDS polyacrylamide electrophoresis | 19 |
| 2.8.4 Transmembrane、 blocking、 hybridization、 exposure | 20 |
| 2.9 Purification of plasmid DNA | 21 |
| 2.10 Quantitative RT-PCR..... | 22 |
| 2.10.1 RNA extraction..... | 22 |
| 2.10.2 Real-time PCR..... | 23 |
| 2.11 Reverse transcriptase-PCR | 24 |
| 2.12 Transwell..... | 24 |
| 2.13 cell proliferation assay | 25 |
| 2.14 Flow cytometry to detect apoptosis | 25 |
| 2.15 TUNEL assay | 25 |
| 2.16 RNA immunoprecipitation | 26 |
| 2.17 Statistical analysis..... | 28 |
| Chapter 3 Results..... | 29 |
| 3.1 CRISPAR-CAS9 constructs MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines with stable knockout HNRNP A2/B1..... | 29 |
| 3.2 HNRNP A2 / B1 protein binds to PLK3 pre-mRNA..... | 29 |
| 3.3 HNRNP A2 / B1 regulates PLK3 protein expression..... | 31 |
| 3.3.1 Knocked out of HNRNP A2/B1 reduced PLK3 protein expression | 31 |
| 3.3.2 Re-expression of HNRNP A2 in MCF-7 promoted PLK3 expression..... | 31 |
| 3.4 Effects of overexpression PLK3 on phenotype MCF-7 cells | 32 |
| 3.4.1 Overexpression of PLK3 inhibits MCF-7 cells proliferation | 33 |
| 3.4.2 Overexpression of PLK3 inhibits MCF-7 cells migration..... | 33 |
| 3.4.3 Overexpression of PLK3 promotes MCF-7 cells apoptosis | 34 |
| 3.5 HNRNP A2 / B1 protein binds to BIM pre-mRNA and affect the alternative splicing of BIM | 35 |
| 3.6 The main variant mRNA expression level of BIM before and after HNRNP A2/B1 knocked out..... | 36 |
| 3.7 Effects of HNRNP A2 / B1 on apoptosis in MCF-7 cells transplant tumor apoptosis..... | 37 |
| 3.8 Effects of HNRNP A2 / B1 on apoptosis in breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cells..... | 38 |

| | |
|---|-----------|
| 3.8.1 Promoting the apoptosis of MCF-7 and MDA-MB-231 cells after knocked out HNRNP A2/B1 | 38 |
| 3.8.2 Overexpression of HNRNP A2/B1 inhibits apoptosis in MCF-7 cells | 40 |
| Chapter 4 Discussion | 42 |
| 4.1 HNRNP A2 / B1 regulates PLK3 expression | 42 |
| 4.2 PLK3 promotes breast cancer cell apoptosis 44 | 43 |
| 4.3 HNRNP A2/B1 regulates the alternative splicing of BIM | 44 |
| 4.4 HNRNP A2/B1 involved in breast cancer cell apoptosis | 45 |
| Conclusion | 47 |
| Prospect..... | 47 |
| Reference | 48 |
| Acknowledgement..... | 57 |

第一章 前言

在过去的几十年中,乳腺癌在全世界范围已经成为女性高死亡率的原因之一。目前治疗乳腺癌的方法主要为外科手术、化学放疗这两种。乳腺癌的临床管理近30年中有显著改善,几乎87%的妇女在诊断后至少存活了5年,而在70年代早期诊断出来的妇女中只有53%。尽管如此,乳腺癌仍然是全世界与癌症有关的女性死亡的主要原因,每年有超过五十万名妇女患这种疾病。据中国肿瘤登记年报显示:女性乳腺癌发病率0~24岁年龄段发病率较低,25岁后呈上升趋势,50~54岁达到高峰,55岁以后逐渐下降。乳腺癌患病率一直居高不下,其原因之一是乳腺癌不是单一的疾病单元。目前治疗乳腺癌主要是基于肿瘤的受体状态,特别是雌激素受体(ER),孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体-2(HER2),其主要分子亚型有Luminal A(ER/PR阳性);Luminal B(ER/PR阳性,组织学分级高于Luminal A);HER2阳性和三阴性(ER/PR/HER2阴性)。其治疗方法也取得了一定的成功,例如激素治疗(例如,他莫昔芬和参与雌激素合成的酶芳香化酶抑制剂)用于ER阳性疾病,而曲妥珠单抗(Herceptin)用于HER2阳性乳腺癌;然而,三阴性乳腺癌仍然没有较好的靶向治疗,这是该疾病更具侵袭性的亚型之一。目前尚无针对转移性乳腺癌的治疗方法。遗传测序工作已经确定了很多涉及乳腺癌的基因变化,这可能导致新的治疗选择的发展;然而这些改变在不同亚型中的功能作用仍有待证实,并且需要澄清在疾病进展,肿瘤异质性和休眠期间等方面的不同作用。因此研究乳腺癌内在的分子运行机制成为了一个急需解决的问题^[1]。

1.1 细胞凋亡研究

细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种,是生物体维持自我平衡的过程^[2]。一方面死亡配体(Fas L、TNF- α 、TRAIL)的绑定以及相应的死亡受体通过激活caspase-8^[3]来募集引发细胞外凋亡途径的细胞凋亡信号复合物。而另一方面DNA受损、内质网应激、生长因子表达减少这些功能信号能激活细胞色素C、SMAC

等细胞内在的凋亡因子从线粒体膜上面释放引发凋亡^[4]。Bcl-2 家族包括促凋亡和抑凋亡因子，能够调控细胞内在凋亡途径^[5]。Bcl-2 家族的基因能通过可变剪切形成不同的变体发挥促凋亡或者抑制凋亡的作用。细胞内在凋亡途径的特异性凋亡体组装后参与 procaspase-9 的合成。最后，合成的 caspase-9 激活其下游的 caspase-3,-6,-7 等蛋白导致细胞凋亡。细胞的存活或者凋亡受到 Bcl-2 家族成员的平衡来决定^[6]。受到破坏的 Bcl-2 家族的剪切体在调节细胞活性过程中导致不同的甚至相反的效果。

癌细胞通过拒绝对自身进行细胞凋亡程序从而可以无限增殖^[7]。患者在接受化学治疗剂的处理时，避免凋亡是癌细胞获得抵制力的一种机制^[8]。为了防止癌细胞内在凋亡途径的抵御，许多药物需要大剂量才能行使作用。但同时这会引引起非靶向性的不利效果。因此，通过 TRAIL 信号激活细胞外在凋亡途径或者抑制凋亡抑制子的抗凋亡作用，是靶向针对癌细胞凋亡的有效策略^[9, 10]。许多死亡受体-配体复合物，包括 TNFR-TNF- α 、FAS-Fas 配体、TRAIL 受体 1/2-TRAIL，都是凋亡引发信号分子。根据死亡受体和相应配体的相互作用，相同受体低聚和构象的变化暴露了死亡结构域（DD），它与其他的 DD 相互作用^[11]，从而介导合成以及激活 procaspase^[12]。

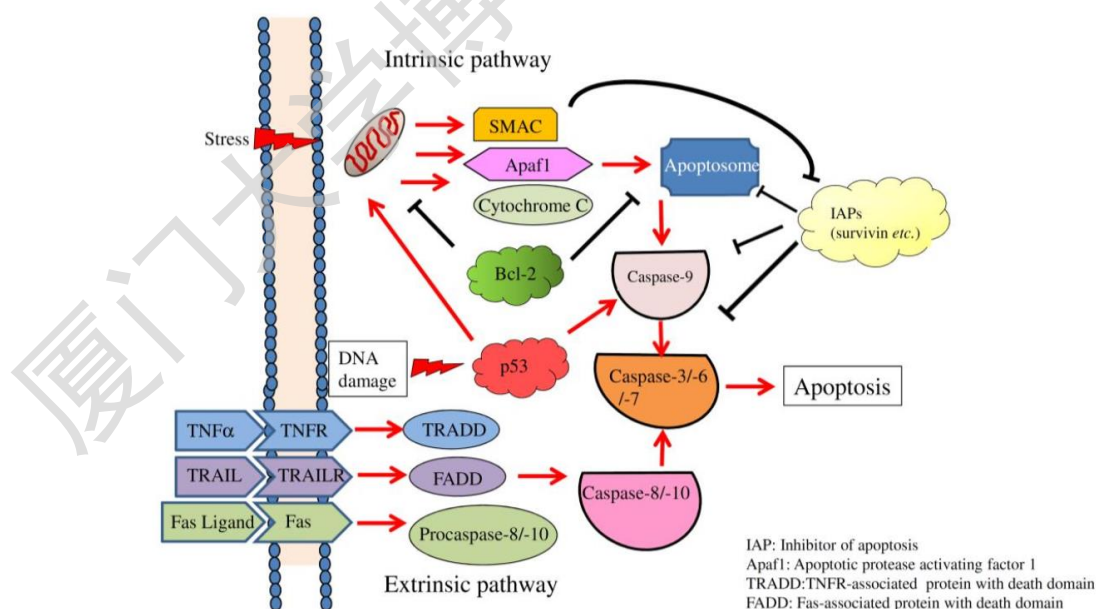


图 1: 哺乳动物细胞凋亡途径^[13]

Figure.1 the pathway of apoptosis in mammalian cells

1.2 可变剪切研究

基因的可变剪切，即前体信使 pre-mRNA 转录产生的 RNA 的外显子以多种方式通过可变剪切体复合物进行重连，使得某一个基因产生不同的转录变体，进而翻译成功能不同的蛋白。在人类基因组中，至少有 95% 的基因发生了可变剪切。其主要有 5 种主要的形式：①5' 端剪切位点的选择。②3' 端剪切位点的选择。③外显子互斥。④外显子跳读。⑤内含子滞留。可变剪切的作用范围可从果蝇性别决定和神经元的多样性延伸到人类细胞膜结合受体的不同功能的形成。

剪切因子是指参与 RNA 前体剪接过程的蛋白质因子。超过 150 种相关的剪切因子和五个小 RNA 组成了剪切复合体^[14]。调节外显子及周围内含子的反式剪切因子和对应的顺式作用元件的相互作用可加强或者减弱 5'、3' 端剪切位点的利用，进而调节哺乳动物体内的可变剪切^[9]。这些调节元件根据它们对将要剪切的外显子的影响分为剪切加强子（ESEs 和 ISEs）、沉默子（ESSs 和 ISSs）^[15]。剪切因子和绑定元件的相互作用通过促进或者干扰剪接体反过来操控 5'、3' 端剪切位点。

HNRNP 蛋白和丝氨酸/精氨酸丰富蛋白（SR）是主要的两种剪切因子^[16]。HNRNPs 蛋白一般绑定外显子的嘧啶丰富元件抑制外显子内含^[17]。而 SR 蛋白能通过绑定外显子嘌呤丰富元件从而影响许多外显子的可变剪切^[18]。剪切因子在独立的可变剪切事件中的作用受到外显子序列和位置的影响。总的来说，核内剪切配置是多种剪切因子在时间和空间上的相对表达重编。

错误的可变剪切会导致疾病的发生。许多疾病相关基因顺势作用元件突变会造成 pre-mRNA 可变剪切产生错误，无论这些突变发生在内含子和外显子的连接点还是内含子或者外显子中的剪切加强子或者沉默子。例如不同类型的骨髓造血恶性肿瘤，特别是骨髓增生异常综合征和慢性淋巴细胞白血病，其 3' 端剪切位点的识别因子（比如 U2AF 和 SF3b）的突变都与疾病相关联。小分子抑制剂、CRISPR/Cas9 基因编辑技术等治疗策略的利用，对于改善由可变剪切产生突变导致的疾病的治疗将会很有潜力。

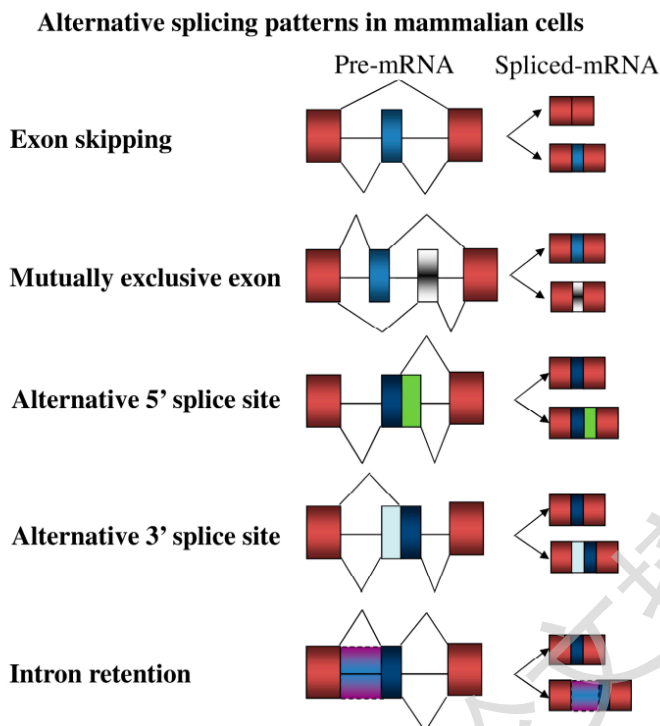


图 2 哺乳细胞主要可变剪切形式^[13]

Figure 2 The diagram presents the major alternative splicing modes in mammalian cells

1.3 可变剪切对于凋亡的影响

乳腺癌中凋亡相关的可变剪切事件

1.3.1 生存素

在细胞的整个生理过程中,有许多基因发生可变剪切从而调节细胞的凋亡水平。在细胞从 G2 期过渡到 G1 期的时候,与此相关的生存素蛋白暂时性得到表达。此蛋白在哺乳动物的未分化细胞中广泛表达,并且作为一个凋亡抑制蛋白行使作用^[19]。生存素蛋白基因有三种可变剪切产物:全长转录物, 2B 转录物、外显子 3 剪切转录物 (Δ Ex3), 这三种产物在凋亡过程中有不同的作用^[20, 21]。生存素蛋白 Δ Ex3 变体能抑制凋亡起到细胞保护作用, 而 2B 亚型确实能够促凋亡^[22]。乳腺癌等癌症的活性发展以及极差的预后都与全长和 Δ Ex3 变体的高表达相关^[23]。但是其分子机制目前仍然不明确。

1.3.2 雌激素受体 (ER)

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库