

• 综 述 •

RNA m6A 修饰在子宫内膜癌进展和诊疗评估中的研究现状*

朱杏缘,林怡忻,谢晋烨 综述,陈 康[△]审校
广东医科大学第一临床医学院,广东湛江 524023

摘 要:RNA N6-甲基腺苷(m6A)修饰是一种复杂的表观遗传性修饰,它可以通过 3 类蛋白[甲基转移酶(写入蛋白)、去甲基转移酶(擦除蛋白)和甲基识别蛋白(阅读蛋白)]来调节真核细胞中 RNA 的可逆性甲基化修饰。RNA m6A 修饰通过影响 RNA 转录后的剪接、转运、翻译和降解等途径,参与各类生理和病理过程。该文旨在探讨 RNA m6A 修饰在子宫内膜癌发生、转移和耐药的分子机制及 RNA m6A 修饰蛋白在子宫内膜癌的诊断预后中的作用。

关键词:子宫内膜癌; RNA m6A 修饰; 生物标志物; 分子生物学
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.17.019 **中图法分类号:**R737.33
文章编号:1673-4130(2023)17-2144-06 **文献标志码:**A

Status of RNA m6A modification in the progression, diagnosis and treatment evaluation of endometrial cancer*
ZHU Xingyuan, LIN Yixin, XIE Jinye, CHEN Kang[△]
The First Clinical Medical College, Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524023, China

Abstract:RNA N6-methyladenosine (m6A) modification is a complex epigenetic modification that could regulate reversible methylation of RNA in eukaryotic cells through three types of proteins: methyltransferases ("Writers"), demethyltransferases ("Erasers"), and methyl recognition proteins ("Readers"). RNA m6A modification is involved in various physiological and pathological processes by affecting splicing, transport, translation and degradation of RNA after transcription. The objective of this study was to investigate the molecular mechanism of RNA m6A in the occurrence, metastasis and drug resistance of endometrial cancer and the role of RNA m6A modified protein in the diagnosis and prognosis of endometrial cancer.

Key words:endometrial cancer; RNA m6A modification; biomarker; molecular biology

子宫内膜癌(EC)是女性生殖系统肿瘤中最常见的一种,其发病率在女性所有肿瘤类型中排名第 2,死亡率排名第 3^[1]。外科手术是 EC 的主要治疗方法,并根据 FIGO 等临床分级和分子分型进行化疗。早期阶段 EC 手术治疗的 5 年生存率可以达到 95%,而晚期治疗的 5 年生存率不到 20%,且复发和转移患者的治疗效果更差^[2],说明早期预防和诊断对 EC 患者预后具有重要意义。有研究表明,胰岛素抵抗、高血糖和肥胖症等代谢综合征是 EC 的高危因素^[3],而肥胖相关蛋白(FTO)^[4]与多种恶性肿瘤,如膀胱癌^[5]、乳腺癌^[6]、食管癌^[7]和卵巢癌^[8]有着密切的关联。N6-甲基腺苷(m6A)是高等生物信使 RNA(mRNA)和非编码 RNA(ncRNA)上最为普遍的修饰。有研究表明,FTO 可以使 mRNA m6A 修饰的碱基发生去甲基化,参与调控肿瘤发生发展的分子生物学机制^[9]。然而,相比肺癌、结肠癌和乳腺癌,包括 FTO 在内的

m6A 修饰蛋白在 EC 中的调控机制研究较少。本文对近年来 RNA m6A 修饰蛋白参与 EC 发生、转移和耐药的分子机制,以及 RNA m6A 修饰蛋白在 EC 的诊断预后中的作用进行了综述研究,以期对 EC 预防、早期诊断和治疗方法提供新的思路。

1 RNA m6A 修饰调控及检测方法

RNA m6A 修饰是一种重要的转录后修饰类型,促癌基因和抑癌基因 RNA m6A 修饰异常^[10]及其引起的相关信号通路变化,可导致癌症的发生和发展。RNA m6A 修饰主要由甲基转移酶复合物动态可逆地调控 RNA 腺苷酸的第 6 个氮原子上的甲基化水平,不仅参与 mRNA 可变剪接、出核、定位、稳定性及翻译等转录后修饰调控^[11],还可以通过对 ncRNA 的调控影响下游表达,包括调控 mRNA 前体(pri-mRNA)加工、影响长链非编码 RNA(lncRNA)结合微小 RNA(miRNA)等广泛影响机体正常生理及疾病的机

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81401645)。

[△] 通信作者, E-mail: ck521620@163.com。

制和进展。RNA m6A 甲基转移酶复合物包括甲基转移酶、去甲基化酶和甲基识别蛋白这 3 类蛋白^[12]。

RNA m6A 甲基转移酶,又称为写入蛋白,能以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,催化 RNA 上的 m6A 修饰形成。目前认为 RNA m6A 甲基转移酶包括甲基转移酶样蛋白 3/14(METTL 3/14)、Wilms 肿瘤 1 相关蛋白(WTAP)、RNA 结合基序蛋白 15/15B(RBM15/15B)、病毒样 m6A 转移酶相关蛋白(VIR-MA)、CCCH 型锌指蛋白 13(ZC3H13)等。其中 METTL3 是 RNA m6A 甲基转移酶复合物的核心,起主要催化作用,而其他蛋白起募集和稳定甲基转移酶复合物的功能^[13-15]。

RNA m6A 去甲基酶,也被称为擦除蛋白,主要由人源 Alkbh5 蛋白(ALKBH5)和 FTO^[11]组成。FTO 为首个发现具有 RNA m6A 去甲基化功能的蛋白,能与甲基转移酶复合物共定位,拮抗 METTL3 的作用,是实现动态可逆调控 RNA m6A 修饰的关键蛋白^[16]。ALKBH5 几乎表达于所有组织细胞中,与 METTL3 的甲基化作用相反,可以直接去除 RNA m6A 甲基化基团,该基因缺失可阻碍 mRNA 的出核转运,影响基因的表达。

甲基识别蛋白,也被称为阅读蛋白,其通过连接 m6A 修饰 RNA 和核 RNA 输出因子、剪接因子、翻译起始因子、去腺苷化酶和脱帽酶复合物等,调控 RNA 的出核、成熟、翻译和降解过程,是 m6A 修饰影响靶 RNA 命运的主要调控分子,主要包括 YTH 结合蛋白 1-3(YTHDF1-3)、YTH 结构域蛋白 1-2(YTHDC1-2)及胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白(IGF2BPs)等^[12]。

RNA m6A 修饰稳态调控,在生长、发育、代谢、免疫、抗炎等正常生理和病理过程中起关键作用;异常的 RNA m6A 修饰则会导致肿瘤、自身免疫病、代谢性疾病的发生和发展^[17]。因此,检测 RNA m6A 修饰水平的改变,以及特定靶 RNA m6A 修饰的异常,在疾病的诊疗评估中具有关键的指示作用。目前 RNA m6A 修饰水平的检测主要包括色谱法、印迹法和比色法,可从整体水平上判断 RNA m6A 修饰水平在疾病发生发展和治疗前后的差异,以对疾病预防和预后评估做出判断,但无法鉴定出 m6A 修饰的具体 RNA 和位点。RNA 甲基化免疫沉淀测序^[18-19](MeRIP-Seq)使用 RNA m6A 高特异性抗体分离 m6A 修饰的 RNA 片段,再通过高通量测序绘制转录组的 RNA m6A 图谱。MeRIP-Seq 可以筛选出不同疾病、不同阶段中 m6A 修饰异常的 RNA 及其位点,更有利于疾病发生发展机制的研究。RNA 免疫共沉淀技术(RIP)通过上述特定 RNA m6A 修饰相关蛋白抗体把相应的 RNA-蛋白复合物沉淀下来,再对与靶蛋白结合的 RNA 进行分析,该方法可用于对 MeRIP-Seq 的结果进行验证。同样,也可通过一些可用的数

据库对 RNA m6A 修饰进行分析,包括 WHISTLE、BGRU、PseDNC、MeT-DB、m6AViewer 等不同的计算方法来关联现有的基因表达、蛋白质表达、RNA 甲基化、疾病或细胞系数据库,从而预测和分析不同基因、细胞系或疾病的 RNA m6A 修饰位点、单核苷酸多态性(SNP)、RNA 结合蛋白(RBP)和 RNA 剪接模式^[20-24]。

2 RNA m6A 修饰在 EC 中的生物学作用

越来越多的研究发现 RNA m6A 修饰蛋白通过改变靶基因或者 mRNA 的 m6A 修饰及激活异常信号通路促进癌细胞的恶性生物活性,其在 EC 发生、转移和耐药过程中发挥重要作用,关于在 EC 中, RNA m6A 修饰相关蛋白的变化总结见表 1,下文将从 RNA m6A 与 EC 发生、转移和耐药的相关分子机制及其作为诊断预后标志物等方面进行总结 and 介绍。

2.1 RNA m6A 修饰与 EC 发生和转移 EC 的发生涉及增殖信号通路、激素、代谢和炎症紊乱等复杂过程,目前研究表明 RNA m6A 修饰相关蛋白表达差异和功能异常参与 EC 微环境紊乱和增殖信号的异常活化。

有研究发现,去甲基化酶 FTO 在 EC 中表达上调,导致核内信号分子 TCF4/ β -catenin 拮抗分子同源域转录因子 HOXB13 的 mRNA m6A 甲基化水平降低,与阅读蛋白 YTHDF2 结合减少,HOXB13 mRNA 发生明显降解,诱发 Wnt 信号通路的过度激活,促进 EC 发生发展^[25]。而肥胖与长期暴露于雌激素水平较高的环境中可能通过上调 FTO 的表达,增加患 EC 的风险^[26]。ZHANG 等^[27]的研究指出,雌二醇可能通过与雌激素受体结合,活化 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通道,从而使 FTO 表达上调,促进基质金属蛋白酶 2(MMP)-2、MMP-9 和细胞周期蛋白 D(cyclinD)表达,从而刺激 EC 细胞的增殖。ZHU 等^[28]进一步确定雌激素诱导 FTO 发生 ER α 依赖性的核定位与增强子宫内膜细胞增殖活性有关。

此外,也有报道发现,去甲基化酶 ALKBH5 在 EC 组织中显著上调。一方面,在正常子宫内膜中,胰岛素样生长因子 1(IGF-1)在绝经前子宫内膜增生期、分泌期和月经期的转变中起着关键的调节作用,其高表达被认为是影响肿瘤进展的重要预后因素,而 ALKBH5 使 IGF-1R 转录本的 m6A 修饰去甲基化,抑制 IGF-1R mRNA 降解,从而上调 IGF-1 轴的促增殖作用,促进 EC 细胞的生成和转移^[29]。另一方面,缺氧是促进肿瘤转移的动力,缺氧会促进肿瘤血管新生及增强肿瘤干细胞自我更新能力,SOX2 是一项重要的干细胞转录因子,不仅维持、调控组织和器官的发育,也可以调控癌症的发生与发展。研究指出,EC 细胞在缺氧条件下 ALKBH5 表达上调,通过降低转录因子 SOX2 的 mRNA m6A 修饰,抑制其降解,从而上调 SOX2 表达促进 EC 干细胞的自我更新和转移^[30-31]。

PI3K/AKT/mTOR 信号通路是一种重要的信号

传导机制,它可以激活丝裂原信号,从而促进细胞周期、增殖、代谢和运动,从而影响生物体的功能^[32]。LIU 等^[33]的研究发现, RNA m6A 甲基化转移酶 METTL14 功能丧失性突变或 METTL3 低表达介导的 RNA m6A 水平降低,与 ECPI3K/AKT/mTOR 持续活化相关。其中, AKT 信号的负调控因子 PHLPP2 蛋白水平在 METTL14 突变、敲低和 METTL13 敲低的情况下降低,而 mTOR 的 mRNA 水平和蛋白水平均上调,说明不同基因 mRNA 的 m6A 修饰改变可产生不同的调控结果。该研究者进一步干扰 m6A 阅读蛋白 YTHDF1 和 YTHDF2,结果发现 YTHDF1 可与 RNA m6A 修饰的 PHLPP2 mRNA 结合并促进其翻译, YTHDF2 可以与 RNA m6A 修饰的 mTOR 基因 mRNA 结合并促进其降解。然而,在 EC 细胞中 YTHDF1 和 YTHDF2 的表达水平没有明显差异,提示 METTL3 和 METTL14 异常打破了 PHLPP2 和 mTOR mRNA m6A 修饰稳态,是诱发 EC 发生的关键步骤。

然而,也有研究提示, EC 组织中阅读蛋白 YTHDF2、 IGF2BP1^[34]、 IGF2BP3^[35], 以及写入蛋白 WTAP 的表达上调,通过干扰特定基因的 RNA m6A 修饰稳态,促进肿瘤的增殖、迁移和侵袭^[36];同时也有报道称, YTHDF2 表达在 EC 细胞中下调,减少对促癌基因表达的抑制,从而增强 EC 恶性程度^[37]。造成研究之间结果差异的原因可能与检测方法不同有关,有些研究检测 m6A 修饰蛋白的 mRNA 表达水平,有些通过组织化学染色检测 EC 细胞中 RNA m6A 修饰蛋白的表达,也有通过免疫共沉淀技术检测特定基因 RNA m6A 修饰蛋白的差异。

同时,以上研究也说明, RNA m6A 修饰紊乱可以诱发 EC 发生,而且在 EC 发生发展的过程中, RNA m6A 修饰的进一步变化可能是肿瘤转归的一个重要分子过程。因此,对 EC 相关 RNA m6A 修饰水平变化的监测和研究,以及探讨关键的 RNA m6A 修饰关键基因和修饰蛋白的表达,可能对了解 EC 的发生发展和个体化差异具有重要意义,仍有待深入研究。

表 1 RNA m6A 修饰相关蛋白在 EC 中的作用

类型	RNA m6A 相关蛋白	表达	基因/RNA	作用类型	机制	功能	参考来源
RNA m6A 写入蛋白	METTL3/14	下调	PHLPP2 mTORC2	mRNA	促进 PHLPP2 表达,抑制 mTORC2 表达	抑制 EC 细胞增殖和致癌性	[33]
	WTAP	上调	CAV-1	mRNA	对 CAV-1 的 3'-UTR 进行甲基化并抑制其表达,激活 NF-κB 信号通路	促进 EC 细胞的生长、迁移和侵袭,并诱导其凋亡	[46]
RNA m6A 擦除蛋白	ALKBH5	上调	SOX2	mRNA	通过 RNA m6A 途径促进 SOX2 转录	维持 EC 干细胞的干细胞样状态和致癌潜力	[30]
	ALKBH5	上调	IGF1R	mRNA	使 IGF1R 去甲基化,增强 IGF1R mRNA 的稳定性	促进 EC 细胞增殖和侵袭	[29]
	FTO	上调	HOXB13	mRNA	催化 HOXB13 mRNA 3'-UTR 区去甲基化修饰	促进 EC 细胞侵袭和转移	[25]
RNA m6A 阅读蛋白	YTHDF2	上调	FENDRR	lncRNA	识别 RNA m6A 修饰 FENDRR 丰度并促进其降解	促进 EC 细胞增殖,抑制细胞凋亡	[37]
	YTHDF2	上调	IRS1	mRNA	识别 IRS1 的 m6A 位点并促进其降解	促进 EC 细胞增殖和侵袭	[36]
	IGF2BP1	上调	PEG10	mRNA	识别 PEG10 的 m6A 位点并促进其稳定性	促进 EC 细胞增殖、细胞周期和肿瘤进展	[34]
	IGF2BP1	上调	SOX2	mRNA	识别 RNA m6A 修饰的 SOX2 丰度并促进其稳定性	促进 EC 细胞增殖、迁徙、转移	[31]
	IGF2BP3	上调	E2F3	mRNA	在 LINC00958 的辅助下稳定 E2F3 mRNA	促进 EC 细胞增殖,迁移和侵袭	[35]

2.2 RNA m6A 修饰与 EC 的耐药关系 癌症耐药性是癌症治疗的主要障碍, RNA m6A 修饰改变癌症关键基因和通路从而导致耐药性。FTO 在各种人类恶性肿瘤中大量表达,增加癌细胞代谢,从而导致肿瘤发生和化疗耐药。在 EC 患者中发现,与分化良好肿瘤患者相比,在低分化肿瘤患者中检测到更高的

m6A mRNA 表达水平,且与更差的临床结果有关,而 FTO 表达增加与 EC 患者生存率降低有关,FTO 通过 HOXB13 介导的 Wnt 信号激活促进了 EC 的转移性传播^[38];在宫颈癌中,FTO 通过 m6A 去甲基化引起的 β-连环蛋白表达改变来增强患者对化疗和放疗的抵抗力^[39]。这也可能适用于 EC,因为 FTO 过表

达可能导致放疗和化疗失败,导致不利的临床结果,但 FTO 在 EC 中具体的耐药机制仍有待探究。

2.3 RNA m6A 修饰与 EC 的肿瘤免疫关系 在肿瘤进展过程中,癌细胞可以通过各种机制逃避宿主免疫监视并削弱免疫反应,包括降低肿瘤相关抗原的表达或促进免疫炎症微环境的形成^[40]。目前发现 RNA m6A 不仅可以改变癌细胞的生物特性,还可以改变 T 淋巴细胞、NK 细胞等免疫相关分子调节的修饰。EC 组织中 ZC3H13、YTHDC1 和 METTL14 的表达与 PD-L1 的表达呈正相关;PD-1/PD-L1 通路控制肿瘤微环境中免疫耐受的诱导和维持,阻断这些蛋白可能增强免疫治疗的效果。根据 CHEN 等^[41]研究,TIMER 数据库分析表明,METTL14、ZC3H13、YTHDC1 与 CD4⁺ T 淋巴细胞的浸润呈正相关,ZC3H13 和 YTHDC1 与巨噬细胞和 NK 细胞浸润呈负相关。说明 RNA m6A 调节蛋白与 EC 肿瘤免疫浸润密切相关,是潜在的免疫调控、靶向治疗位点。目前关于 RNA m6A 与肿瘤免疫在 EC 中的研究比较少,需要进一步研究。

2.4 RNA m6A 修饰水平及关键基因作为 EC 早期诊断、预后标志物可能性 根据 MA 等^[42]的研究,免疫组织化学结果提示 ZC3H13、YTHDC1 和 METTL14 在 EC 组织中的表达显著降低,可以作为 EC 潜在的诊断及预后生物标志物。同样地,根据 ZHAI 等^[43]研究,RBM15、FTO 和 YTHDF1 被确定为 EC 的预后生物标志物,其可能参与细胞周期调控,影响 RNA 加工和翻译,并与肿瘤发生发展过程和 EC 的预后相关。然而,这些调控因子的确切机制仍有待完全阐明,需要进一步的研究。

有研究发现,利用主成分分析法构建 RNA m6A 评分,量化每个肿瘤患者的 RNA m6A 修饰模式,可以预测肿瘤炎症的分期、亚型、TME 间质活性、遗传变异及预后,根据 RNA m6A 评分给患者提供显著的治疗优势和临床效益^[44]。据 TIAN 等^[45]研究发现,还有其他的转录组学与 RNA m6A 转录组学有串联干扰作用,共同影响多种生物学过程。在胃癌中发现 m5C(一种 DNA 修饰类型)与 RNA m6A 调节器有相似遗传变化,猜测这两种修饰模式存在互相作用,在肝癌细胞验证这两种调节剂协同削弱肝癌细胞的凋亡,增强 DNA 损伤核修复,促进肝癌细胞的增殖、迁徙、转移等生物性质。进一步开发了 5Mc/m6A 多组学 EME 打分系统,精确预测肝癌的免疫反应治疗及潜在的药物靶点。提示 RNA m6A 修饰水平及关键基因可作为 EC 早期诊断、转归、预后标志物及预测潜在药物靶点,但在 EC 中尚未有相关数据和研究的发表。

3 小结与展望

由于生活的改善,肥胖症、高血糖和胰岛素抵抗等发生风险升高,发生 EC 的风险也越来越高。目前

针对 EC 没有特异性早期诊断标志物,治疗手段单一,晚期复发和转移更是治疗难点。所以,早期诊断和靶向治疗 EC 变得日益重要。目前,研究人员正在探索 RNA m6A 修饰蛋白在 EC 发生、转化和耐药领域的更深入的分子机制,以期寻找较高特异度和灵敏度的肿瘤标志物,以及将 RNA m6A 调节剂在相关通路的靶向作用应用于实际。

参考文献

- [1] MILLER K D, NOGUEIRA L, DEVASIA T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(5): 409-436.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] FRIEDENREICH C M, BIEL R K, LAU D C, et al. Case-control study of the metabolic syndrome and metabolic risk factors for endometrial cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(11): 2384-2395.
- [4] MAUER J, LUO X, BLANJOIE A, et al. Reversible methylation of m(6)A(m) in the 5' cap controls mRNA stability[J]. Nature, 2017, 541(7637): 371-375.
- [5] SONG W, YANG K, LUO J, et al. Dysregulation of USP18/FTO/PYCR1 signaling network promotes bladder cancer development and progression[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(3): 3909-3925.
- [6] NIU Y, LIN Z, WAN A, et al. RNA N6-methyladenosine demethylase FTO promotes breast tumor progression through inhibiting BNIP3[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 46.
- [7] DUAN X, YANG L, WANG L, et al. m6A demethylase FTO promotes tumor progression via regulation of lipid metabolism in esophageal cancer[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 60.
- [8] HUANG H, WANG Y, KANDPAL M, et al. FTO-dependent N(6)-methyladenosine modifications inhibit ovarian cancer stem cell self-renewal by blocking cAMP signaling[J]. Cancer Res, 2020, 80(16): 3200-3214.
- [9] LI Y, SU R, DENG X, et al. FTO in cancer: functions, molecular mechanisms, and therapeutic implications[J]. Trends Cancer, 2022, 8(7): 598-614.
- [10] ROUNDTREE I A, EVANS M E, PAN T, et al. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation[J]. Cell, 2017, 169(7): 1187-1200.
- [11] CHEN X Y, ZHANG J, ZHU J S. The role of m(6)A RNA methylation in human cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 103.
- [12] YANG Y, HSU P J, CHEN Y S, et al. Dynamic transcriptomic m(6)A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism[J]. Cell Res, 2018, 28(6): 616-624.
- [13] GEULA S, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, DOMINISSINI D, et al. Stem cells, m6A mRNA methylation facilitates resolution of naïve pluripotency toward differentiation[J]. Sci-

ence, 2015, 347(6225):1002-1006.

- [14] PING X L, SUN B F, WANG L, et al. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase[J]. *Cell Res*, 2014, 24(2): 177-189.
- [15] YUE Y, LIU J, CUI X, et al. VIRMA mediates preferential m(6)A mRNA methylation in 3'UTR and near stop codon and associates with alternative polyadenylation[J]. *Cell Discov*, 2018, 4:10.
- [16] JIA G, FU Y, ZHAO X, et al. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(12):885-887.
- [17] SUN T, WU R, MING L. The role of m6A RNA methylation in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108613.
- [18] MEYER K D, SALETORRE Y, ZUMBO P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons[J]. *Cell*, 2012, 149(7):1635-1646.
- [19] DOMINISSINI D, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, SALMON-DIVON M, et al. Transcriptome-wide mapping of N(6)-methyladenosine by m(6)A-seq based on immunocapturing and massively parallel sequencing [J]. *Nat Protoc*, 2013, 8(1):176-189.
- [20] CHEN K, WEI Z, ZHANG Q, et al. WHISTLE: a high-accuracy map of the human N6-methyladenosine (m6A) epitranscriptome predicted using a machine learning approach[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(7):e41.
- [21] TANG Y, CHEN K, WU X, et al. DRUM: inference of disease-associated m(6)A RNA methylation sites from a multi-layer heterogeneous network [J]. *Front Genet*, 2019, 10:266.
- [22] ZHENG Y, NIE P, PENG D, et al. m6AVar: a database of functional variants involved in m6A modification[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1):D139-D145.
- [23] HUANG Y, HE N, CHEN Y, et al. BERMP: a cross-species classifier for predicting m(6)A sites by integrating a deep learning algorithm and a random forest approach [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(12):1669-1677.
- [24] ANTANAVICIUTE A, BAQUERO-PEREZ B, WATSON C M, et al. m6aViewer: software for the detection, analysis, and visualization of N(6)-methyladenosine peaks from m(6)A-seq/ME-RIP sequencing data[J]. *RNA*, 2017, 23(10): 1493-1501.
- [25] ZHANG L, WAN Y, ZHANG Z, et al. FTO demethylates m6A modifications in HOXB13 mRNA and promotes endometrial cancer metastasis by activating the WNT signalling pathway[J]. *RNA Biol*, 2021, 18(9):1265-1278.
- [26] CORNEL K M C, BONGERS M Y, KRUITWAGEN R, et al. Local estrogen metabolism (intracrinology) in endometrial cancer: a systematic review[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 489:45-65.
- [27] ZHANG Z, ZHOU D, LAI Y, et al. Estrogen induces endometrial cancer cell proliferation and invasion by regulating the fat mass and obesity-associated gene via PI3K/AKT and MAPK signaling pathways[J]. *Cancer Lett*, 2012, 319(1):89-97.
- [28] ZHU Y, SHEN J, GAO L, et al. Estrogen promotes fat mass and obesity-associated protein nuclear localization and enhances endometrial cancer cell proliferation via the mTOR signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(4): 2391-2397.
- [29] PU X, GU Z, GU Z. ALKBH5 regulates IGF1R expression to promote the proliferation and tumorigenicity of endometrial cancer [J]. *J Cancer*, 2020, 11(19): 5612-5622.
- [30] CHEN G, LIU B, YIN S, et al. Hypoxia induces an endometrial cancer stem-like cell phenotype via HIF-dependent demethylation of SOX2 mRNA [J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(9):81.
- [31] XUE T, LIU X, ZHANG M, et al. PADI2-catalyzed MEK1 citrullination activates ERK1/2 and promotes IGF2BP1-mediated SOX2 mRNA stability in endometrial cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(6):2002831.
- [32] AOKI M, FUJISHITA T. Oncogenic roles of the PI3K/AKT/mTOR axis [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 407:153-189.
- [33] LIU J, ECKERT M A, HARADA B T, et al. m(6)A mRNA methylation regulates AKT activity to promote the proliferation and tumorigenicity of endometrial cancer [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(9):1074-1083.
- [34] ZHANG L, WAN Y, ZHANG Z, et al. IGF2BP1 overexpression stabilizes PEG10 mRNA in an m6A-dependent manner and promotes endometrial cancer progression[J]. *Theranostics*, 2021, 11(3):1100-1114.
- [35] WANG C, KONG F, MA J, et al. IGF2BP3 enhances the mRNA stability of E2F3 by interacting with LINC00958 to promote endometrial carcinoma progression[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):279.
- [36] HONG L, PU X, GAN H, et al. YTHDF2 inhibit the tumorigenicity of endometrial cancer via downregulating the expression of IRS1 methylated with m(6)A[J]. *J Cancer*, 2021, 12(13):3809-3818.
- [37] SHEN J, FENG X P, HU R B, et al. N-methyladenosine reader YTHDF2-mediated long noncoding RNA FEN-DRR degradation promotes cell proliferation in endometrioid endometrial carcinoma[J]. *Lab Invest*, 2021, 101(6):775-784.
- [38] KOWALSKA I, MALECKI M T, STRACZKOWSKI M, et al. The FTO gene modifies weight, fat mass and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome, where its role may be larger than in other phenotypes[J]. *Diabetes Metab*, 2009, 35(4):328-331.
- [39] ZOU D, DONG L, LI C, et al. The m(6)A eraser FTO facilitates proliferation and migration of human cervical cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:321.
- [40] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.

[41] CHEN J, LUO X, WANG G, et al. Analysis of m(6)A methylation patterns and tumor microenvironment in endometrial cancer[J]. Gene, 2023, 852:147052.

[42] MA J, YANG D, MA X X. Immune infiltration-related N6-methyladenosine RNA methylation regulators influence the malignancy and prognosis of endometrial cancer [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(12):16287-16315.

[43] ZHAI J, LI S, LI Y, et al. Data mining analysis of the prognostic impact of N(6)-methyladenosine regulators in patients with endometrial adenocarcinoma[J]. J Cancer, 2021, 12(15):4729-4738.

[44] ZHANG B, WU Q, LI B, et al. m(6)A regulator-mediated methylation modification patterns and tumor microenvironment infiltration characterization in gastric cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):53.

[45] TIAN Y, XIAO H, YANG Y, et al. Crosstalk between 5-methylcytosine and N(6)-methyladenosine machinery defines disease progression, therapeutic response and pharmacogenomic landscape in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1):5.

[46] LI Q, WANG C, DONG W, et al. WTAP facilitates progression of endometrial cancer via CAV-1/NF-κB axis [J]. Cell Biol Int, 2021, 45(6):1269-1277.

(收稿日期:2023-01-13 修回日期:2023-04-11)

• 综 述 •

MALAT1、HOTAIR、NEAT1 调控结直肠癌的研究进展*

李瑞娜¹, 徐 辉², 李 宁³综述, 高小玲^{2△} 审校

1. 甘肃省人民医院麻醉科, 甘肃兰州 730000; 2. 海南省人民医院检验科, 海南海口 570100;

3. 兰州市妇幼保健院儿科, 甘肃兰州 730000

摘 要:结直肠癌作为一种遗传性疾病,其发病机制涉及多个基因。长链非编码 RNA(lncRNA)在肿瘤发生过程中起着重要的调节作用,对肿瘤的发展有重要影响。该文概述了 lncRNA 在结直肠癌中作为竞争性内源性 RNA 如何发挥其功能以及它们的表达是如何被调节,并重点介绍了以下 lncRNA: HOTAIR、MALAT1、NEAT1 在结直肠癌预后与肿瘤进展、侵袭、转移、细胞凋亡、放射抵抗等方面的作用机制,并阐明其作为治疗靶点的潜在作用。

关键词:结直肠癌; 长链非编码 RNA; 竞争性内源性 RNA; 肺腺癌转移相关转录因子 1; HOX 反义基因间 RNA; 核富集转录本 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.17.020 中图法分类号:R735.3+5

文章编号:1673-4130(2023)17-2149-06 文献标志码:A

Research progress in the regulation of colorectal cancer by MALAT1, HOTAIR, and NEAT1*

LI Ruina¹, XU Hui², LI Ningning³, GAO Xiaoling^{2△}

1. Department of Anesthesiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan 570100, China;

3. Department of Paediatrics, Lanzhou Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: Colorectal cancer, as a genetic disease, involves multiple genes in its pathogenesis. Long non-coding RNAs (lncRNA) play an important regulatory role in tumorigenesis and have a significant impact on tumor progression. In this review, how lncRNA function as competing endogenous RNAs in colorectal cancer and how their expression is regulated are outlined, and the mechanisms of action of the following lncRNA: HOX antisense intergenic RNA (HOTAIR), metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1), nuclear enriched transcript 1 (NEAT1) in colorectal cancer prognosis and tumor progression, invasion, metastasis, apoptosis, and radioresistance are highlighted, and their potential roles as therapeutic targets are elucidated.

Key words: colorectal cancer; long non-coding RNA; competitive endogenous RNA; metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; HOX antisense intergenic RNA; nuclear enriched transcript 1

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81830372, 8226080137); 海南省卫生行业科研计划项目(ZDYF2022SHFZ055)。

△ 通信作者, E-mail: gaol008@hotmail.com。