

METTL13在肿瘤中的研究进展

刘玉婵¹, 杨勇莉², 李 研²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘 要

蛋白质甲基转移酶样13 (METTL13)编码蛋白质Faint expression in normal tissues, aberrant over-expression in tumors (FEAT), 位于染色体1q24.3, 具有双甲基转移酶的特性。在大多数人类癌症中异常高表达, 但在正常组织中弱表达。miR-16是FEAT的直接调节因子, miR-16直接识别并结合FEAT mRNA转录本的3'-UTR, 从而抑制FEAT翻译。研究表明, FEAT在体内具有高度致癌作用。METTL13的异常调节与几种类型的癌症有关, 但其确切机制尚不完全清楚。GEO图谱数据库中的全基因组连锁分析表明, 人类METTL13基因的遗传变异与肿瘤恶性程度、肿瘤转移、癌症进展、化疗敏感性和微卫星不稳定性有关。本文系统回顾了与METTL13相关文献, 就METTL13在肿瘤中的研究进展作一综述。

关键词

METTL13, FEAT蛋白, miR-16, 肿瘤

Progress of METTL13 Research in Tumors

Yuchan Liu¹, Yongli Yang², Yan Li²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

The protein methyltransferase-like 13 (METTL13) encodes the protein Faint expression in normal tissues, aberrant overexpression in tumors (FEAT), located on chromosome 1q24.3, with dual methyltransferase properties. It is aberrantly highly expressed in most human cancers but weakly expressed in normal tissues. miR-16 is a direct regulator of FEAT, and miR-16 directly recognizes and binds to the 3'-UTR of FEAT mRNA transcripts, thereby inhibiting FEAT translation. Studies have shown that FEAT is highly oncogenic *in vivo*. Aberrant regulation of METTL13 has been asso-

ciated with several types of cancer, but the exact mechanism is not fully understood. Genome-wide linkage analysis in the GEO Atlas database suggests that genetic variation in the human METTL13 gene is associated with tumor malignancy, tumor metastasis, cancer progression, chemotherapy sensitivity, and microsatellite instability. In this paper, we systematically review the literature related to METTL13 and present a review on the progress of METTL13 research in tumors.

Keywords

METTL13, FEAT Protein, miR-16, Tumour

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

1.1. FEAT 蛋白过表达于多种人类癌症组织中，在致癌过程中发挥重要作用

FEAT 蛋白由 METTL13 基因编码，在正常组织中微弱表达，在肿瘤中异常过度表达。免疫组化检测到，在结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、甲状腺癌和非小细胞肺癌中 FEAT 显著上调[1]。值得注意的是，这种过度表达始于肿瘤发生的早期阶段。FEAT 在体内具有高度致癌作用。基因富集分析显示，FEAT 的过度表达增加了受体酪氨酸激酶和刺猬信号通路的特征，这些信号通路在癌症的发展和维持中起主要作用。有趣的是，小鼠 FEAT 属于小鼠 ESCs 中的 Myc 模块，这意味着 FEAT 是癌症和干细胞生物学之间的联系[2]。

1.2. miR-16 靶向 FEAT 促进人类癌细胞凋亡

METTL13 最初是一名日本研究人员从大鼠肝脏中纯化，在体外可抑制核凋亡。一项研究表明，miR-16 靶向 FEAT 促进肺癌、乳腺癌和肝细胞癌的细胞凋亡[3]。miR-16 以多种凋亡相关基因为靶点，包括 Bcl-2、CCND1、CCND3、dCCNE1 [4] [5]。有趣的是，人类肺癌、乳腺癌和肝细胞癌组织中 FEAT 蛋白和 mRNA 水平不一致，结果表明，FEAT 的抑制涉及转录后调控机制。

1.3. FEAT 具有免疫原性

FEAT 具有免疫原性，对小鼠诱导的针对 FEAT 的免疫应答没有有害的副作用。电子显微镜显示 FEAT 定位于细胞质、线粒体和细胞核。癌症患者的血浆 FEAT 水平显著升高，正常组织的免疫印迹研究显示，FEAT 仅在睾丸、大脑和肝脏中表达较弱[6]。这些发现表明，FEAT 可用于某些癌症的早期诊断和预防。

2. 生化特征

甲基化是一种常见的蛋白质翻译后修饰，在细胞中，特异性甲基转移酶催化甲基从腺苷甲硫氨酸转移到特定底物，生成甲基化产物和腺苷高半胱氨酸。赖氨酸和精氨酸的甲基化研究最多，谷氨酰胺和组氨酸等残基以及蛋白质的 N 端和 C 端也可能发生甲基化[7]。迄今为止，只有两种人类 N 端甲基转移酶 NTMT1 和 NTMT2。通过广泛的实验方法发现，人类甲基转移酶样蛋白 13 (METTL13)包含两个不同的 MTase，由两个不同的 7BS 域组成，此后分别表示为 MT13-N 和 MT13-C [8]。

METTL13 的催化活性目前仅限于人类 eEF1A 的 Nt 和 Lys，体外实验已经证实，MT13-N 负责 Lys55

的二甲基化, MT13-C 负责蛋白质 Nt 三甲基化。体外甲基化分析和定量蛋白质组学分析表明, eEF1AK55 的甲基化是 METTL13 的主要生理活性。

3. 与疾病的联系

癌症是由参与正常发育和组织内稳态的基因失调发展而来[9] [10] [11], FEAT 蛋白被称为一种新型的肿瘤驱动子在大多数人类癌症中异常过度表达[1]。然而, 现有研究表明 METTL13 的丰富与癌症预后的好坏都有关联。

免疫印迹显示, 在正常人体组织, 包括睾丸, FEAT 表达较弱。一项研究表明, FEAT 在胎儿和成人睾丸间质细胞中表达。FEAT 沉默的 MA-10 细胞的免疫荧光显示胰岛素样因子 3 (INSL3) 表达减少[12]。这些结果表明 FEAT 促进睾丸间质细胞中 INSL3 的产生, 这对睾丸经腹迁移至关重要。

METTL13 在膀胱癌组织样本和癌细胞系中的表达低于正常膀胱组织和细胞系, METTL13 的减少可以增加 CDK6、CDK4 和 CCND1 的表达, 但它们之间的相关性需要提供直接证据。METTL13 过表达抑制 FAK/AKT/ β -连环蛋白信号传导, 并有助于抗转移作用, 具体作用机制还需进一步研究。总的来说, METTL13 对膀胱癌和正常细胞系的细胞增殖具有负性调节作用[13]。在肾透明细胞癌中, METTL13 可负性调节 PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 α 通路, 通过与 c-Myc 物理结合, 抑制 c-Myc 蛋白表达, 这些发现表明 METTL13 的高表达与 ccRCC 患者的良好预后相关[14]。

2016 年, 研究人员在乳腺癌、卵巢癌和肺癌患者的血浆中检测到 METTL13 的高表达水平, 随后将其确定为乳腺癌复发的预测因子[15]。作为一种甲基转移酶蛋白, METTL13 介导的 eEF1AK55 甲基化增强了 eEF1A 的基础 GTPase 活性, 导致胰腺癌和肺癌细胞的整体蛋白质合成增加。此外, METTL13 的缺失增加了癌细胞对通过 PI3K-mTOR 和 MAPK 途径靶向生长信号的药物敏感性。通过核糖体分析证明 METTL13 功能的丧失改变了翻译动力学, 并导致特定密码子的翻译率改变[16]。2019 年学者证明 HN1L 通过直接的蛋白质相互作用促进 AP-2 γ 的转录活性, 从而转录增加甲基转移酶样 13 (METTL13) 的表达。此外, 上调的 METTL13 通过增加 TCF3 和 ZEB1 的表达促进肿瘤生长和转移[17]。miR-16 通过 NF-KB 信号通路靶向 FEAT 抑制肝癌进展[18]。在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中, METTL13 可以通过介导 EMT 中关键转录因子 Snail 的翻译效率来调节 EMT 信号通路, 从而调节 EMT 的进展[19]。

除了与不同类型癌症的众多联系外, METTL13 还与听力损失有关。METTL13 基因(R544Q)中的错义突变起到修饰作用, 以防止 GAB1 基因突变引起的耳聋[20]。此外, 全基因组连锁分析中, 人类 METTL13 基因的遗传变异与产后情绪综合症的易感性增加有关。对额叶皮质组织的 CpG 岛微阵列分析显示, 在双相情感障碍患者和精神病女性患者中, METTL13 基因附近的 DNA 甲基化程度较高。

4. 展望

尽管我们对致癌分子机制的理解有了很大的提高, 但这些知识并没有导致识别和开发有效的癌症筛查和预防工具。一种很有希望的癌症预防和筛查方法是针对与大多数肿瘤相关的常见分子标记物。FEAT 蛋白过表达与多种人类癌症中, 免疫沉淀法在癌症患者血浆中可以检测到 FEAT, 表明血液循环的 FEAT 蛋白可用于癌症的早期诊断。癌症是高度异质性的, 细胞质 FEAT 的分泌可能仅限于某些癌症亚型。即使血液 FEAT 在非癌症疾病中增加, 血液 FEAT 的系列测量可能有助于追踪高危个体, 如 BRCA1/2 突变导致乳腺癌和卵巢癌患者。

虽然在人类癌症中广泛过度表达, 但 FEAT 在正常成人组织中的表达仅限于睾丸中的中等水平, 而在大脑和肝脏中的表达水平较弱。这种在癌症和睾丸中表达的蛋白质已被用作癌症免疫治疗的肿瘤相关抗原。然而, 必须了解 FEAT 在组织中正常生理作用, 以预测可能的免疫治疗副作用。

METTL13 主要生理催化活性是 eEF1A K55 甲基化。与组蛋白一样,有几个 KMT 包括 METTL13 致力于 eEF1A 上不同赖氨酸的甲基化。在染色质上,甲基化动力学不仅受甲基转移酶的调控,还受赖氨酸脱甲基酶的影响。但尚未有针对 eEF1A Nt 或 Lys55 的潜在去甲基化酶的报道。未来的研究还可能揭示 eEF1A K55 甲基化和其他 eEF1A 修饰在包括人类疾病在内的各种环境中调节翻译延伸的相互作用。

在同一肿瘤的不同细胞系中, METTL13 的表达不同。由于有关 METTL13 的文献和发表的研究较少,不同癌症中的不同表达不能完全清楚的解释。一些研究还表明, METTL13 影响各种细胞信号和代谢途径。现有研究表明, METTL13 是癌基因也是肿瘤抑制因子。然而,还需要进一步的研究来充分阐明 METTL13 的多功能特性如何促进肿瘤的发生或者抑制肿瘤的进展。

一方面, METTL13 在癌症中的表达水平可能被认为是未来潜在的分子指标,有助于病理学家诊断肿瘤的临床病理特征和预测患者的预后;另一方面,可以提出使用 METTL13 激动剂或抑制剂的新方法,为肿瘤提供新的治疗策略。

参考文献

- [1] Takahashi, A., Tokita, H., Takahashi, K., Takeoka, T., Murayama, K., Tomotsune, D., Ohira, M., Iwamatsu, A., Ohara, K., Yazaki, K., *et al.* (2011) A Novel Potent Tumour Promoter Aberrantly Overexpressed in Most Human Cancers. *Scientific Reports*, **1**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1038/srep00015>
- [2] Kim, J., *et al.* (2010) AMyc Network Accounts for Similarities between Embryonic Stem and Cancer Cell Transcription Programs. *Cell*, **143**, 313-324. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.09.010>
- [3] Liang, H., Fu, Z., Jiang, X., Wang, N., Wang, F., Wang, X., Zhang, S., Wang, Y., Yan, X., Guan, W.X., *et al.* (2015) miR-16 Promotes the Apoptosis of Human Cancer Cells by Targeting FEAT. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 448. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1458-8>
- [4] Calin, G.A., Dumitru, C.D., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., Noch, E., *et al.* (2002) Frequent Deletions and Down-Regulation of Micro-RNA Genes miR15 and miR16 at13q14 in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99**, 15524-15529. <https://doi.org/10.1073/pnas.242606799>
- [5] Liu, Q., Fu, H., Sun, F., Zhang, H., Tie, Y., Zhu, J., *et al.* (2008) miR-16 Family Induces Cellcycle Arrest by Regulating Multiple Cell Cycle Genes. *Nucleic Acids Research*, **36**, 5391-5404. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn522>
- [6] Li, Y., Kobayashi, K., Mona, M.M., Satomi, C., Okano, S., Inoue, H., Tani, K. and Takahashi, A. (2016) Immunogenic FEAT Protein Circulates in the Bloodstream of Cancer Patients. *Journal of Translational Medicine*, **14**, Article No. 275. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1034-2>
- [7] Clarke, S.G. (2013) Protein Methylation at the Surface and Buried Deep: Thinking outside the Histone Box. *Trends Biochem. Sci.*, **38**, 243-252. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.02.004>
- [8] Jakobsson, M.E., Małeck, J., Halabelian, L., Nilges, B.S., Pinto, R., Kudithipudi, S., Munk, S., Davydova, E., Zuhairi, F.R., Arrowsmith, C., *et al.* (2018) The Dual Methyltransferase METTL13 Targets N Terminus and Lys55 of eEF1A and Modulates Codonspecific Translation Rates. *Nature Communications*, **9**, Article No. 3411. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05646-y>
- [9] Garraway, L.A. and Lander, E.S. (2013) Lessons from the Cancer Genome. *Cell*, **153**, 17-37. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.002>
- [10] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [11] Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E., Zhou, S., Diaz Jr., L.A. and Kinzler, K.W. (2013) Cancer Genome Landscapes. *Science*, **339**, 1546-1558. <https://doi.org/10.1126/science.1235122>
- [12] Li, Y., Kobayashi, K., Murayama, K., Kawahara, K., Shima, Y., Suzuki, A., Tani, K. and Takahashi, A. (2018) FEAT Enhances INSL3 Expression in Testicular Leydig Cells. *Genes to Cells*, **23**, 952-962. <https://doi.org/10.1111/gtc.12644>
- [13] Zhang, Z., Zhang, G., Kong, C., *et al.* (2016) METTL13 Is Downregulated in Bladder Carcinoma and Suppresses Cell Proliferation, Migration and Invasion. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 19261. <https://doi.org/10.1038/srep19261>
- [14] Liu, Z., Sun, T., Piao, C., Zhang, Z. and Kong, C. (2021) METTL13 Inhibits Progression of Clear Cell Renal Cell Carcinoma with Repression on PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 α Pathway and c-Mycexpression. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02879-2>

-
- [15] Wang, S.M., Ye, M., Zhou, J., Ni, S.M. and Wei, Q.C. (2017) FEAT Expression Correlates with Tumor Size, PR Status, HER2 Expression, Ki67 Index, and Molecular Subtype and Predicts Recurrence in Breast Cancer. *Neoplasma*, **64**, 123-130. https://doi.org/10.4149/neo_2017_115
- [16] Liu, S., Hausmann, S., Carlson, S.M., Fuentes, M.E., Francis, J., Pillai, R., Lofgren, S.M., Hulea, L., Tandoc, K., Lu, J., *et al.* (2019) METTL13 Methylation of eEF1A Increases Translational Output to Promote Tumorigenesis. *Cell*, **176**, 491-504.E21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.038>
- [17] Li, L., Zheng, Y.L., Jiang, C., *et al.* (2019) HN1L-Mediated Transcriptional Axis AP-2 γ /METTL13/TCF3-ZEB1 Drives Tumor Growth and Metastasis in Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death & Differentiation*, **26**, 2268-2283. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0301-1>
- [18] Su, X.F., Li, N., Meng, F.L., Chu, Y.L., Li, T. and Gao, X.Z. (2019) MiR-16 Inhibits Hepatocellular Carcinoma Progression by Targeting FEAT through NF- κ B Signaling Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 10274-10282.
- [19] Wang, X., Li, K., Wan, Y., Chen, F., Cheng, M., Xiong, G., Wang, G., Chen, S., Chen, Z., Chen, J., *et al.* (2021) Methyltransferase Like 13 Mediates the Translation of Snail in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Oral Science*, **13**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1038/s41368-021-00130-8>
- [20] Yousaf, R., Ahmed, Z.M., Giese, A.P., Morell, R.J., Lagziel, A., Dabdoub, A., Wilcox, E.R., Riazuddin, S., Friedman, T.B. and Riazuddin, S. (2018) Modifier Variant of METTL13 Suppresses Human GAB1-Associated Profound Deafness. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 1509-1522. <https://doi.org/10.1172/JCI97350>