

m6A甲基转移酶KIAA1429在恶性肿瘤中的作用及研究进展

王 昊, 吴若卿, 李 铀, 肖 辉*

哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年4月12日; 录用日期: 2022年5月7日; 发布日期: 2022年5月16日

摘 要

N6-甲基腺嘌呤(m6A)修饰是真核信使RNA (mRNA)上最普遍的内部修饰之一, 它也参与了各种RNA相关功能, 尤其是在人类恶性肿瘤发生发展的过程中发挥着重要作用。作为一种动态且可逆的修饰, m6A的表达水平受m6A甲基转移酶、去甲基酶及m6A结合蛋白的共同调节。目前已发现的甲基转移酶主要有METTL3、METTL14、KIAA1429 (VIRMA)、WTAP等。目前多篇文献报道了m6A甲基转移酶KIAA1429可促进癌症的进展, 并与癌症的低生存率具有一定的相关性, 如乳腺癌、肝癌和肾癌等。本文总结了KIAA1429在多种癌症中的研究进展及相关作用, 其以m6A依赖性或非依赖性的方式通过ID2、lncRNA、CDK1及c-Jun等靶向干细胞因子影响癌细胞的发生、增殖、侵袭、转移和抗凋亡。KIAA1429在不同恶性肿瘤中的致癌作用以及KIAA1429促进癌症发生发展的机制为恶性肿瘤的治疗提供了一定的方向, 恢复m6A甲基化的理想水平而纠正KIAA1429在癌症中的表达将可能成为治疗的关键。

关键词

KIAA1429, m6A甲基转移酶, 恶性肿瘤, 靶点

The Role and Research Progress of m6A Methyltransferase KIAA1429 in Malignant Tumors

Hao Wang, Ruoqing Wu, You Li, Hui Xiao*

The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 12th, 2022; accepted: May 7th, 2022; published: May 16th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 王昊, 吴若卿, 李铀, 肖辉. m6A甲基转移酶 KIAA1429 在恶性肿瘤中的作用及研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 3985-3993. DOI: 10.12677/acm.2022.125578

Abstract

N6-methyladenine (m6A) modification is one of the most common internal modifications on eukaryotic messenger RNA (mRNA), and it is also involved in various RNA-related functions, especially plays an important role in the occurrence and development of human malignant tumors. As a dynamic and reversible modification, the expression level of m6A is co-regulated by m6A methyltransferases, demethylases and m6A-binding proteins. The methyltransferases that have been discovered so far mainly include METTL3, METTL14, KIAA1429 (VIRMA), WTAP and so on. At present, many literatures have reported that m6A methyltransferase KIAA1429 can promote the progression of cancer, and has a certain correlation with the low survival rate of cancer, such as breast cancer, hepatocellular carcinoma and renal cell carcinoma. This paper summarizes the research progress and related roles of KIAA1429 in various cancers. It affects the occurrence, proliferation, proliferation, differentiation and progression of cancer cells through targeting stem cell factors such as ID2, lncRNA, CDK1 and c-Jun in an m6A-dependent or independent manner. The oncogenic role of KIAA1429 in different malignant tumors and the mechanism by which KIAA1429 promotes the occurrence and development of cancer provide a certain direction for the treatment of malignant tumors. Restoring the ideal level of m6A methylation and correcting the expression of KIAA1429 in cancer may become the key to treatment.

Keywords

KIAA1429, m6A Methyltransferase, Malignant Tumors, Target

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. 引言

N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰是真核信使RNA (messenger RNA, mRNA)上最普遍的内部修饰之一,是指在转录后水平上,发生在腺苷氮原子第六位的甲基化,活性甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)作为 m6A 形成的甲基供体[1]。m6A 修饰普遍存在于哺乳动物的 mRNA [2]、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) [3]和微小 RNA (micro RNA, miRNA) [4]等 RNA 中,并参与 RNA 的各种功能[5] [6]。m6A 修饰的可逆调节由所谓的“书写者”、“擦除者”和“阅读者” [7] [8]共同作用。“书写者”即 m6A 甲基转移酶,已知的包括甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase like 3, METTL3), 甲基转移酶样蛋白 4 (methyltransferase like 4, METTL4), Wilms 肿瘤 1-结合蛋白(Wilms' tumor 1-associating protein, WTAP) [9], vir 样 m6A 甲基转移酶相关(vir like m6A methyltransferase associated, VIRMA, KIAA1429) [10] [11], 甲基转移酶样蛋白 16 (methyltransferase like 16, METTL16) [12], RNA 结合基序蛋白 15 (RNA binding motif protein 15, RBM15) [13] [14]和 Hakai 的 CCCH 型锌指蛋白[15]等。研究表明, m6A 修饰在组织发育、干细胞形成和分化[16] [17]和昼夜节律控制[18]等起着至关重要的作用,尤其是在恶性肿瘤的发展过程中。其中 KIAA1429 已被证实与多种癌症的进展相关,包括肝癌[19]、胃癌[20] [21]、头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cellcarcinoma, HNSCC) [22]和睾丸生殖细胞瘤(Testicular germ cell tumors, TGCTs) [23]等,并使患者存活率降低。并且, KIAA1429 能以 m6A 依赖性或非依赖性方式参与癌症进展,在这些癌症类型中观察到的 KIAA1429 的明显致癌作用表明 KIAA1429 可能作为癌症治疗

的潜在靶点。

2. m6A 甲基转移酶 KIAA1429

Schwartz 等人首次报道了人类细胞中 mRNA 甲基化的整个过程中需要 KIAA1429 的参与[10]，其位于核斑点中，与 WTAP 的位置相同[24]。作为甲基转移酶复合物的最大已知组分，KIAA1429 从 SUN 结构域(130 aa)开始，包含一个 N-末端(1130 aa)作为 N-KIAA1429 和一个 C-末端(1131-1812 aa)作为 C-KIAA1429 [13] [25]。在 KIAA1429 基因敲除后，m6A 峰值分数下降了四倍，比在 METTL3 和 METTL14 基因敲除后在人类细胞中观察到的下降更为明显[10]。据报道，在人类的海拉细胞系中，KIAA1429 可以招募 m6A 甲基转移酶 METTL3、METTL14 及 WTAP 来指导区域选择性甲基化[26]，这表明 KIAA1429 在 m6A 修饰中起着重要作用。KIAA1429 对 m6A 的修饰富集在 3'-非翻译区(3'-untranslated area, 3'-UTR) 和 RNA 底物的终止密码子附近[11] [26]。

研究发现 KIAA1429 与“书写者”中最积极的致癌途径相关[27]，表明 KIAA1429 可能具有多种不同的功能，并在癌症途径中发挥重要作用。Li 等人的研究显示了不同组织中 KIAA1429 表达的差异[27]，分析显示在头颈部鳞状细胞癌、胃癌(gastric carcinoma, GC)、结肠腺癌(Colon adenocarcinoma, COAD) [28]、乳腺癌(breast cancer, BRCA) [11] [29]、肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC) [19] [30]、子宫体子宫内膜癌(Uterine Corpus Endometrial Carcinoma, UCEC) [31]、肺腺癌(Lung adenocarcinoma, LUAD) [32]、食管癌(esophageal cancer, ESCA) [33]、肾嫌色细胞癌(chromophobe renal cell carcinoma, chRCC)及肾乳头状细胞癌(papillary renal cell carcinoma, pRCC) [34]等中，KIAA1429 的表达较高，而在卵巢癌(Ovarian Cancer, OC) [35]及甲状腺乳头状癌(Papillary thyroid carcinoma, PTC) [36]中表达较低。

3. KIAA1429 在恶性肿瘤中的表达

3.1. 乳腺癌

在乳腺癌组织中，KIAA1429 调节细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1)来促进癌细胞的增殖和转移[11]。Qian 及 Liu 等人发现 KIAA1429 在乳腺癌组织中的表达高于在非肿瘤乳腺组织中的表达，同时 KIAA1429 的高表达也预示着乳腺癌患者的总生存期(Overall survival, OS)较低[11] [27]。实验及临床样本显示了 KIAA1429 在体内外均能促进乳腺癌细胞的增殖和转移，即 KIAA1429 能促进乳腺癌的进展，并与乳腺癌的发病机制有关。此外，Qian 等人证实 5'-氟尿嘧啶可以降低乳腺癌组织中 KIAA1429 和 CDK1 的表达[11]。

3.2. 头颈部鳞状细胞癌

Arumugam 等人使用 cBioPortal 癌症基因组图谱(The cancer genome atlas, TCGA)分析了 HNSCC 中 m6A 调节基因的遗传改变和表达水平，观察到这些基因显示出不同的突变和表达模式，其中 KIAA1429 是最常见的突变，其次是 YTHDF3、METTL3 和 YTHDF1 [21]。此外，这些基因的拷贝数状态与 HNSCC 患者的 mRNA 表达呈正相关，并且显示 KIAA1429 的过度表达可能与癌症分期、肿瘤分级和淋巴结转移显著相关[21]。

3.3. 肝癌

在 TCGA 数据库和临床样本中，与邻近正常组织相比，肝癌组织中观察到更高的 KIAA1429 表达，这预示着肝癌患者的 OS 和无病生存率(Disease free survival, DFS)水平较低[19] [30] [37]，在体外实验中，敲除 KIAA1429 可抑制癌细胞增殖和转移[30]。Lan 等人进一步证明，KIAA1429 在体外显著促进了细胞

周期进程、细胞增殖、侵袭和迁移以及抗凋亡[19]。它还促进了肿瘤的生长,以及向肺和肝内转移,这证实并确定了 KIAA1429 是肝恶性肿瘤生长和转移的强大驱动因素。Qu 等人分析了 TCGA 数据库中的异常的 DNA 拷贝数变化(Copy number variation, CNV)和单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)数据,发现 HCC 组织中的 KIAA1429 主要表现为使 HCC 组织中的 DNA 拷贝数增加,还观察到, HCC 组织中的 SNP 突变非常低,这表明 KIAA1429 的上调并不完全是由相应基因中的 CNV 或 SNP 突变引起的[37]。

Wang 等人在研究中发现了来自 KIAA1429 的 hsa_circ_0084922,命名为 circ_KIAA1429,其在肝癌细胞和肿瘤组织中上调[38]。circ_KIAA1429 的过度表达可促进 HCC 迁移、侵袭和间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程,而敲除 circ_KIAA1429 会导致相反的结果。此外,还证明了 Zeb1 是 circ_KIAA1429 的下游目标。Zeb1 的上调会导致 circ_KIAA1429 诱导的肝癌细胞转移[38]。

3.4. 泌尿生殖系统肿瘤

研究显示 KIAA1429 在四种主要泌尿生殖系统肿瘤中上调,包括睾丸癌、前列腺癌、膀胱癌和肾癌[30]。

TGCTs 是睾丸癌的主要组织学类型,约占睾丸癌的 90%~95%,其又分为精原细胞瘤和非精原细胞瘤。Lobo 等人根据生物信息学分析发现,在 TGCTs 中 KIAA1429 与 YTHDF3 为最常改变的 m6A 相关基因,与非精原细胞瘤相比, KIAA1429 和 YTHDF3 在精原细胞瘤中显著过表达,且两者呈正相关[22]。

在前列腺癌的临床病理相关因素中,Lobo 等人发现 III/IV 期肿瘤的 KIAA1429 和 YTHDF3 mRNA 表达水平显著高于 II 期肿瘤,同时,较高的 KIAA1429 转录水平与较高的各年级组(grade group, GG)相关,表明其在更具侵袭性的疾病中表达较高[30]。

在膀胱癌中,最常见的去调控基因是 KIAA1429 (约占样本的 29%) [30]。在不同类型的膀胱癌中, KIAA1429 在非乳头状肿瘤(最具侵袭性,更容易转移)中显著上调,约占 33% [30]。Chen 等人也证实 KIAA1429 在高等级膀胱癌中高表达[39]。

根据 WHO2016 年的分类,肾癌(renal cell carcinoma, RCC)主要分为三个亚型:肾透明细胞癌(Clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)、肾乳头状细胞癌和肾嫌色细胞癌。在肾癌中, KIAA1429 表达可能是区分这些 RCC 亚型的生物标志物,并且与 OS 和 DFS 相关[30]。ccRCC、chRCC 和 pRCC 中的 KIAA1429、RBM15B 和 YTHDC2 mRNA 表达水平存在差异;与 ccRCC 相比, chRCC 和 pRCC 中 KIAA1429 和 YTHDC2 的转录水平较低。关于生存分析,对生存率有影响的基因是 chRCC 中的 KIAA1429 和 YTHDC2, mRNA 上调导致更差的 OS 和 DFS [30]。在 chRCC 中最常见的改变基因是 KIAA1429 和 HNRNPA2B1,主要是由于 mRNA 下调[30]。同时 Sun 等人发现 KIAA1429 的高表达与 pRCC 的高分级相关,并可预测较差的 OS 和 DFS [40]。

3.5. 胃癌

Miao 等人[20]发现 KIAA1429 在 GC 组织中上调,而在癌旁组织中表达较低。上调的 KIAA1429 促进了胃癌细胞的增殖,而下调的 KIAA1429 在体外和体内均被证明能抑制胃癌细胞的增殖。在 Yang 等人的研究中,同样发现 KIAA1429 在 GC 癌变中的致癌作用,特别是胃腺癌(stomach adenocarcinoma, STAD)组织中 KIAA1429 表达上调[21]。

3.6. 子宫内膜癌

Wang 等人分析了 TCGA 数据库中 UCEC 患者的拷贝数变化、单核苷酸变异(single nucleotide variants, SNVs)和基因表达谱以及匹配的临床信息,发现 IGF2BP1、KIAA1429、IGF2BP3、YTDF3 和

IGF2BP2 与 UCEC 患者生存结果密切相关, 并且基因富集分析表明, KIAA1429 基因表达与细胞核酸代谢有关[31]。

3.7. 结肠腺癌

为了分析 COAD 中 m6A RNA 调节因子的分布情况, 并探索潜在的诊断和预后生物标志物, Xu 等人根据 TCGA 数据库分析了 418 例 COAD 患者和 41 例对照组之间 m6A RNA 甲基化调节因子的差异表达模式数据库。他们观察到, 与正常样本相比, COAD 样本中的 YTHDF1、METTL3 和 KIAA1429 显著上调, 而 YTHDF3、YTHDC2、METTL14 和 ALKBH5 显著下调[28]。

3.8. 卵巢癌与甲状腺乳头状癌

与上面出现的几种恶性肿瘤不同, 在 OC 与 PTC 组织中 KIAA1429 被发现下调[35] [36]。Fan 等人发现 OC 组织中的 KIAA1429 蛋白下调, 而在正常组织中富集[35]。Hou 等人研究显示在 PTC 中, KIAA1429 下调, 并预测 PTC 的 OS 更好[27] [36]。与对照样本相比, PTC 样本中的 WTAP、RBM15、YTHDC2 及 KIAA1429 等的表达水平显著下调。单变量和多变量分析表明, KIAA1429 的风险评分是 PTC 的独立预后因素, 表明 KIAA1429 可能作为肿瘤抑制因子。由 RBM15、KIAA1429 和 FTO 组成的三基因预后特征可以预测 PTC 患者的总体生存率[36]。

4. KIAA1429 在恶性肿瘤中的相关机制

在关于 KIAA1429 的研究中发现, KIAA1429 以 m6A 依赖方式通过 DNA 结合抑制因子 2 (DNA binding inhibitor 2, ID2)、GATA 结合蛋白 3 (GATA-binding protein-3, GATA3)等靶向干细胞因子影响癌细胞的增殖、侵袭、转移和抗凋亡。除了 m6A 依赖性途径外, KIAA1429 还能以 m6A 非依赖性途径调节下游靶点, 如 CDK1、c-Jun 靶点等。

4.1. KIAA1429 以 m6A 依赖的方式调节下游靶点

在 KIAA1429 缺失的细胞系中, 3'-UTR 和终止密码子附近的 m6A 修饰显著消失, 表明 KIAA1429 可以通过介导 3'-UTR 和终止密码子附近的 mRNA m6A 甲基化发挥作用[26]。Yue 等人认为 KIAA1429 通过招募甲基转移酶核心组分并与多聚腺苷酸化切割因子 CPSF5 和 CPSF6 相互作用发挥作用, 这表明 m6A 甲基化和多聚腺苷酸化在 mRNA 加工和 mRNA 代谢过程中相互作用[26]。

4.1.1. ID2 靶点

在肝癌组织中, KIAA1429 通过增加 ID2 mRNA 的 m6A 修饰促进肝癌细胞的侵袭, 导致了 ID2 表达的降低[30]。减少 ID2 可调节血管内皮生长因子的分泌, 促进肝癌转移[41]。ID 基因家族在各种癌症中被发现上调, 特别是 ID2 与多种疾病的发生有关[42] [43]。

4.1.2. GATA3 靶点

通过结合免疫沉淀测序(RNA immunoprecipitation sequencing, RIP-seq)和甲基化 RNA 免疫共沉淀结合高通量测序(Methylated RNA immunoprecipitation sequencing, MeRIP-Seq), GATA3 被确定为肝癌中 KIAA1429 介导的 m6A 修饰的直接下游靶点[19]。KIAA1429 诱导 GATA3 不均一核 RNA (pre-messageRNA, pre-mRNA)的 3'UTR 上的 m6A 甲基化, 导致 RNA 结合蛋白人类抗原 R(Human antigen R, HuR)的分离和 GATA3 pre-mRNA 的降解[19]。引人注目的是, 从 GATA3 基因的反义链转录而来的 lncRNAGATA3-AS, 起着顺式作用元件的作用, 用于 KIAA1429 与 GATA3 pre-mRNA 的相互作用[19]。

4.1.3. circ_KIAA1429 and Zeb1

近年来, 环状 RNA(circular RNA, circRNA)在多种癌症研究中引起了广泛关注。Wang 等人的研究显示 circ_KIAA1429 的过度表达可促进 HCC 癌细胞的迁移和侵袭, 而 circ_KIAA1429 的敲除可抑制这些作用, 并且 Zeb1 被确定为 circ_KIAA1429 的下游目标[38]。还发现了 m6A 读取器 YTHDF3 可以稳定 Zeb1 mRNA 并延长其半衰期。一般来说, circ_KIAA1429 可以通过 m6A-YTHDF3-Zeb1 途径促进肝癌的进展, 从而稳定 Zeb1 的表达, 这可能代表了癌症治疗的一个新靶点[38]。

4.1.4. lncRNA 靶点

m6A 甲基化被认为是 lncRNA 中最普遍的修饰之一[44]。KIAA1429 基因敲除可降低前列腺癌中结肠癌相关转录因子 1(Colon cancer associated transcription factor 1, CCAT1)和结肠癌相关转录因子 2 (Colon cancer associated transcription factor 2, CCAT2) lncRNA 的 m6A 水平和稳定性。另一项研究表明, 敲除 KIAA1429 后细胞以 m6A 依赖的方式降低 CCAT1 和 CCAT2 lncRNA 的稳定性, 从而调节 MYC 基因转录, 促进前列腺癌的进展[45]。Barros-Silva 等人在前列腺癌中发现 CCAT1/2 和 MYC 基因转录水平之间存在直接相关性[46]。通过 m6A 修饰稳定 lncRNAs CCAT1/2 可通过两种不同的机制来放大癌细胞中 MYC 基因表达水平的影响: 1) 两种 lncRNAs 直接作为 MYC mRNA 正调控的超级增强子[47]; 2) CCAT1/2 间接的作用于 MYC 基因靶向 miRNAs let7A 和 miR-145 的 microRNA 海绵[10] [48] [49]。

在 lncRNA 中, LINC00958 是一种经典且经过验证的 RNA, 并在 GC 细胞中被发现上调。在 Yang 等人的研究中, 表明 LINC00958 促进 GC 细胞的有氧糖酵解和肿瘤生长, 提示 LINC00958 的致癌作用, 而且 LINC00958 在 GC 侵袭中的致癌功能是由 KIAA1429 的异位表达驱动的[21]。在功能上, LINC00958 加速 GC 细胞的有氧糖酵解。在机制上, KIAA1429 识别 LINC00958 的 m6A 位点以抑制 LINC00958 的衰变[21]。研究结果揭示了 KIAA1429-LINC00958 介导的 GC 肿瘤进展调节的新机制, 并为 GC 治疗干预提供了见解。

4.2. KIAA1429 以 m6A 非依赖性方式调节下游靶点

4.2.1. CDK1 靶点

在乳腺癌细胞中, 细胞周期途径在 KIAA1429 的致癌活性中发挥了重要作用[11]。在细胞周期相关蛋白中, CDK1 作为癌基因在癌症中发挥作用, 并且在不同的乳腺细胞中与 KIAA1429 最相关。反向实验、RIP-seq 和 RTqPCR 证实 CDK1 是乳腺癌中 KIAA1429 的主要靶点, 并且 KIAA1429 通过 m6A 非依赖性方式调节 CDK1 mRNA 的表达促进乳腺癌[11]。METTL3 基因敲除可通过 m6A 修饰减少 CDK1 mRNA, 而 KIAA1429 基因敲除不会改变 CDK1 mRNA 中 m6A 修饰的水平, 表明 m6A 修饰不会干扰癌细胞中 KIAA1429 和 CDK1 之间的相互作用[11]。

4.2.2. c-Jun 靶点

与其他几种癌症相关途径相比, GC 细胞中的转录物在 TNF 信号途径中最为丰富[20]。通过 RIP-seq 和 mRNA-seq 结合相关基因, 研究者确定了潜在的 KIAA1429 调控基因为 c-Jun, 并通过荧光素酶分析, 证实了 KIAA1429 以 m6A 非依赖性方式调节 c-Jun 的表达[11] [20] [26]。原癌蛋白 c-Jun 是激活蛋白 1 (Activator protein 1, AP-1)家族的成员, 已被证明参与细胞增殖和凋亡以及肿瘤发生发展。研究表明, KIAA1429 主要通过直接与 c-Jun mRNA 的 3'-UTR 结合, 以 RNA 结合活性而非 m6A 依赖性的方式调节 c-Jun 的表达, 从而促进胃细胞的进展[20]。并且基因集富集分析(Gene set enrichment analysis, GSEA)研究结果表明, 对于三种选定的调节因子 KIAA1429、IGF2BP1 和 ZC3H13, 它们也都与癌症和 WNT 信号通路相关。

5. 总结与展望

m6A 修饰通过影响 RNA 转录、剪接和翻译等而发挥作用，并参与各种癌症类型的发生发展，其中 KIAA1429 是 m6A 修饰中甲基转移酶复合物的必需成分。研究显示 KIAA1429 在多种癌症类型中上调，并与低生存率相关，如乳腺癌、肝癌和肾癌等，而在卵巢癌和甲状腺乳头状癌中下调。其中关于甲状腺乳头状癌、结肠腺癌及子宫内膜癌等癌症中的 KIAA1429 研究均来自 TCGA 数据库，需要进一步的临床研究。KIAA1429 通过不同靶点，不同途径促进癌细胞增殖和侵袭，包括以 ID2 为靶点、以 CDK1 为靶点的细胞周期途径、通过 CCAT1/2 途径降低其 lncRNA 稳定性、通过 GATA3 途径降解 GATA3 pre-mRNA 以及在 TNF 途径以 c-Jun 为靶点。但与其他 m6A 甲基化酶相比，关于 KIAA1429 介导的信号通路的研究相对较少。

近年来，随着 m6A 甲基化修饰检测技术的发展，关于 m6A 甲基化及其相关酶在肿瘤中作用的研究取得实质性进展，但 KIAA1429 在各种癌症中的关键功能以及作为癌症治疗的潜在靶向性尚未得到强调。m6A 甲基化修饰是一把“双刃剑”，某些基因的过度修饰可能改变 RNA 的表达，导致恶性肿瘤的发生发展，而有些基因在缺乏 m6A 甲基化修饰时，可能导致肿瘤发生。由于肿瘤的异质性，相同“书写者”，“擦除者”和“阅读者”在不同肿瘤中的作用机制亦不同，可表现为癌基因或抑癌基因，但均通过蛋白质表达的失调来影响肿瘤进展，这为肿瘤的治疗指明了方向。针对 m6A 甲基化修饰的相关酶在肿瘤发生发展中的调控机制仍需深入探索，若未来关于 m6A 甲基化修饰功能的研究有重大突破，其中恢复 m6A 甲基化的理想水平而纠正 KIAA1429 在癌症中的表达将可能成为治疗的关键。

参考文献

- [1] Dominissini, D., Moshitch-Moshkovitz, S., Schwartz, S., *et al.* (2012) Topology of the Human and Mouse m⁶A RNA Methylomes Revealed by m⁶A-seq. *Nature*, **485**, 201-206. <https://doi.org/10.1038/nature11112>
- [2] Wang, X., Zhao, B.S., Roundtree, I.A., *et al.* (2015) N⁶-Methyladenosine Modulates Messenger RNA Translation efficiency. *Cell*, **161**, 1388-1399. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.014>
- [3] Wu, Y., Yang, X., Chen, Z., *et al.* (2019) m⁶A-Induced lncRNA RP11 Triggers the Dissemination of Colorectal Cancer Cells via Upregulation of Zeb1. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1014-2>
- [4] Han, J., Wang, J.Z., Yang, X., *et al.* (2019) METTL3 Promote Tumor Proliferation of Bladder Cancer by Accelerating Pri-miR221/222 Maturation in m6A-Dependent Manner. *Molecular Cancer*, **18**, 110. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1036-9>
- [5] Zhu, W., Si, Y., Xu, J., *et al.* (2020) Methyl-Transferase like 3 Promotes Colorectal Cancer Proliferation by Stabilizing CCNE1 mRNA in an m6A-Dependent Manner. *Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 3521-3533. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15042>
- [6] Zhao, X., Yang, Y., Sun, B.F., *et al.* (2014) FTO-Dependent Demethylation of N6-Methyladenosine Regulates mRNA Splicing and Is Required for Adipogenesis. *Cell Research*, **24**, 1403-1419. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.151>
- [7] Luo, G.Z., MacQueen, A., Zheng, G., *et al.* (2014) Unique Features of the m6A Methylome in Arabidopsis Thaliana. *Nature Communications*, **5**, Article No. 5630. <https://doi.org/10.1038/ncomms6630>
- [8] Zhu, W., Wang, J.Z., Xu, Z., *et al.* (2019) Detection of N6methyladenosine Modification Residues (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **43**, 2267-2278. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4169>
- [9] Ping, X.L., Sun, B.F., Wang, L., *et al.* (2014) Mammalian WTAP Is a Regulatory Subunit of the RNA N6-Methyladenosine Methyltransferase. *Cell Research*, **24**, 177-189. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.3>
- [10] Zhu, W., Wang, J.Z., Wei, J.F., *et al.* (2021) Role of m6A Methyltransferase Component VIRMA in Multiple Human cancers (Review). *Cancer Cell International*, **7**, Article No. 172. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01868-1>
- [11] Qian, J.Y., Gao, J., Sun, X., *et al.* (2019) KIAA1429 acts as an Oncogenic Factor in Breast Cancer by Regulating CDK1 in an N6-Methyladenosine-Independent Manner. *Oncogene*, **38**, 6123-6141. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0861-z>
- [12] Pendleton, K.E., Chen, B., Liu, K., *et al.* (2017) The U6 snRNA m⁶A Methyltransferase METTL16 Regulates SAM Synthetase Intron Retention. *Cell*, **169**, 824-835.E14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.003>

- [13] Knuckles, P., Lence, T., Haussmann, I.U., *et al.* (2018) Zc3h13/Flacc Is Required for Adenosine Methylation by Bridging the mRNA-Binding Factor Rbm15/ Spenito to the m⁶A Machinery Component Wtap/Fl(2)d. *Genes & Development*, **32**, 415-429. <https://doi.org/10.1101/gad.309146.117>
- [14] Deng, X., Su, R., Weng, H., *et al.* (2018) RNA N⁶-Methyladenosine Modification in Cancers: Current Status and Perspectives. *Cell Research*, **28**, 507-517. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0034-6>
- [15] Ruzicka, K., Zhang, M., Campilho, A., *et al.* (2017) Identification of Factors Required for m⁶A mRNA Methylation in Arabidopsis Reveals a Role for the Conserved E3 Ubiquitin Ligase HAKAI. *New Phytologist*, **215**, 157-172. <https://doi.org/10.1111/nph.14586>
- [16] Chen, T., Hao, Y.J., Zhang, Y., *et al.* (2015) m⁶A RNA Methylation Is Regulated by MicroRNAs and Promotes Reprogramming to Pluripotency. *Cell Stem Cell*, **16**, 289-301. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.01.016>
- [17] Geula, S., Moshitch-Moshkovitz, S., Dominissini, D., *et al.* (2015) Stem Cells. m6A mRNA Methylation facilitates Resolution of Naive Pluripotency toward Differentiation. *Science*, **347**, 1002-1006. <https://doi.org/10.1126/science.1261417>
- [18] Fustin, J.M., Kojima, R., Itoh, K., *et al.* (2018) Two *Ck1delta* Transcripts Regulated by m⁶A Methylation Code for Two Antagonistic Kinases in the Control of the Circadian Clock. *Cell Biology*, **115**, 5980-5985. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721371115>
- [19] Lan, T., Li, H., Zhang, D., Xu, L., *et al.* (2019) KIAA1429 Contributes to Liver Cancer Progression through N6-methyl-Odenosine-Dependent Post-Transcriptional Modification of GATA3. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 186. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1106-z>
- [20] Miao, R., Dai, C.C., Mei, L., *et al.* (2020) KIAA1429 Regulates Cell Proliferation by Targeting C-Jun Messenger RNA-Directly in Gastric Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 7420-7432. <https://doi.org/10.1002/jcp.29645>
- [21] Yang, D.S., Chang, S., Li, F.C., *et al.* (2021) m6A Transferase KIAA1429-Stabilized LINC00958 Accelerates Gastric Cancer Aerobic Glycolysis through Targeting GLUT1. *IUBMB Life*, **73**, 1325-1333. <https://doi.org/10.1002/iub.2545>
- [22] Paramasivam, A., George, R. and Vijayashree Priyadharsini, J. (2021) Aberrations of m6A Regulators Are Associated with Tumorigenesis and Metastasis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Archives of Oral Biology*, **122**, Article ID: 105030. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.105030>
- [23] Lobo, J., Costa, A.L., Cantante, M., *et al.* (2019) m⁶A RNA Modification and Its Writer/Reader VIRMA/YTHDF3 in Testicular Germ Cell Tumors: A Role in Seminoma Phenotype Maintenance. *Journal of Translational Medicine*, **17**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1837-z>
- [24] Horiuchi, K., Kawamura, T., Iwanari, H., *et al.* (2013) Identification of Wilms' Tumor 1-Associating Protein Complex and Its Role in Alternative Splicing and the Cell Cycle. *Biological Chemistry*, **288**, 33292-33302. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.500397>
- [25] Wen, J., Lv, R., Ma, H., *et al.* (2018) Zc3h13 Regulates Nuclear RNA m⁶A Methylation and Mouse Embryonic Stem Cell Self-Renewal. *Molecular Cancer*, **69**, 1028-1038.E6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.02.015>
- [26] Yue, Y., Liu, J., Cui, X., *et al.* (2018) VIRMA Mediates Preferential m⁶A mRNA Methylation in 3'UTR and near Stop Codon and Associates with Alternative Polyadenylation. *Cell Discovery*, **4**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1038/s41421-018-0019-0>
- [27] Li, Y.K., Xiao, J., Bai, J., *et al.* (2019) Molecular Characterization and Clinical Relevance of m6A Regulators across 33 Cancer Types. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1066-3>
- [28] XU, D., SHAO, J., SONG, H., *et al.* (2020) The YTH Domain Family of N6-Methyladenosine“Readers”in the Diagnosis and Prognosis of Colonic Adenocarcinoma. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 9502560. <https://doi.org/10.1155/2020/9502560>
- [29] Liu, L., Liu, X., Dong, Z., *et al.* (2019) N6-Methyladenosine-Related Genomic Targets Are Altered in Breast Cancer Tissue and Associated with Poor Survival. *Cancer*, **10**, 5447-5459. <https://doi.org/10.7150/jca.35053>
- [30] Cheng, X., Li, M., Rao, X., *et al.* (2019) KIAA1429 Regulates the Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma by Altering m6A Modification of ID2 mRNA. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 3421-3428. <https://doi.org/10.2147/OTT.S180954>
- [31] Wang, Y.Z., Ren, F., Song, Z.X., *et al.* (2020) Multiomics Profile and Prognostic Gene Signature of m6A Regulators in Uterine Corpus Endometrial Carcinoma. *Journal of Cancer*, **11**, 6390-6401. <https://doi.org/10.7150/jca.46386>
- [32] Li, F.W., Wang, H., Huang, H.R., *et al.* (2020) m6A RNA Methylation Regulators Participate in the Malignant Progression and Have Clinical Prognostic Value in Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article No. 994. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00994>
- [33] Zhao, H.Y., Xu, Y., Xie, Y.L., *et al.* (2021) m6A Regulators Is Differently Expressed and Correlated with Immune Response of Esophageal Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 650023. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.650023>

- [34] Lobo, J., Barros-Silva, D., Henrique, R., *et al.* (2018) The Emerging role of Epitranscriptomics in Cancer: Focus on Urological Tumors. *Genes*, **9**, Article No. 552. <https://doi.org/10.3390/genes9110552>
- [35] Fan, L., Lin, Y., Lei, H., *et al.* (2020) A Newly Defined Risk Signature, Consisting of Three m⁶A RNA Methylation Regulators, Predicts the Prognosis of Ovarian Cancer. *Aging*, **12**, 18453-18475. <https://doi.org/10.18632/aging.103811>
- [36] Hou, J., Shan, H., Zhang, Y., *et al.* (2020) m⁶A RNA Methylation Regulators Have Prognostic Value in Papillary Thyroid Carcinoma. *American Journal of Otolaryngology*, **41**, Article ID: 102547. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102547>
- [37] Qu, N., Qin, S., Zhang, X., *et al.* (2020) Multiple m⁶A RNA Methylation Modulators Promote the Malignant Progression of Hepatocellular Carcinoma and Affect Its Clinical Prognosis. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6638-5>
- [38] Wang, M., Yang, Y., Yang, J., *et al.* (2020) Circ_KIAA1429 Accelerates Hepatocellular Carcinoma Advancement through the Mechanism of m⁶A-YTHDF3-Zeb1. *Life Sciences*, **257**, Article ID: 118082. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118082>
- [39] Chen, M., Nie, Z.Y., Wen, X.H., *et al.* (2019) m⁶A RNA Methylation Regulators Can Contribute to Malignant Progression and Impact the Prognosis of Bladder Cancer. *Bioscience Reports*, **39**, Article ID: BSR20192892. <https://doi.org/10.1042/BSR20192892>
- [40] Sun, Z., Jing, C., Xiao, C., *et al.* (2020) Prognostic Risk Signature Based on the Expression of Three m⁶A RNA Methylation Regulatory Genes in Kidney Renal Papillary Cell Carcinoma. *Aging*, **12**, 22078-22094. <https://doi.org/10.18632/aging.104053>
- [41] Tsunedomi, R., Iizuka, N., Tamesa, T., *et al.* (2008) Decreased ID2 Promotes Metastatic Potentials of Hepatocellular Carcinoma by Altering Secretion of Vascular Endothelial Growth Factor. *Clinical Cancer Research*, **14**, 1025-1031. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1116>
- [42] Lasorella, A., Benezra, R. and Iavarone, A. (2014) The ID Proteins: Master Regulators of Cancer Stem Cells and Tumour Aggressiveness. *Nature Reviews Cancer*, **14**, 77-91. <https://doi.org/10.1038/nrc3638>
- [43] Havrda, M.C., Paoletta, B.R., Ran, C., *et al.* (2014) Id2 Mediates Oligodendrocyte Precursor Cell Maturation Arrest and Is Tumorigenic in a PDGF-Rich Microenvironment. *Cancer Research*, **74**, 1822-1832. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1839>
- [44] Jacob, R., Zander, S. and Gutschner, T. (2018) The Dark Side of the Epitranscriptome: Chemical Modifications in Long Non-Coding RNAs. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 2387. <https://doi.org/10.3390/ijms18112387>
- [45] Barros-Silva D, Lobo, J., Guimarães-Teixeira, C., *et al.* (2020) VIRMA-Dependent N⁶-Methyladenosine Modifications Regulate the Expression of Long Non-Coding RNAs CCAT1 and CCAT2 in Prostate Cancer. *Cancers*, **12**, Article No. 771. <https://doi.org/10.3390/cancers12040771>
- [46] Barros-Silva, D. and Costa-Pinheiro, P. (2018) Duarte HMicrorna-27a-5p Regulation by Promoter Methylation and MYC Signaling in Prostate Carcinogenesis. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 167. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0241-y>
- [47] Hamilton, M.J., Young, M.D., Sauer, S., *et al.* (2015) The Interplay of Long Non-Coding RNAs and MYC in Cancer. *Aims Biophysics*, **2**, 794-809. <https://doi.org/10.3934/biophy.2015.4.794>
- [48] Zhuang, K., Wu, Q., Jiang, S., *et al.* (2016) CCAT1 Promotes Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Cell Proliferation and Invasion. *American Journal of Translational Research*, **8**, 4338-4345.
- [49] Yu, Y., Nangia-Makker, P., Farhana, L., *et al.* (2017) A Novel Mechanism of lncRNA and miRNA Interaction: CCAT2 Regulates miR-145 Expression by Suppressing Its Maturation Process in Colon Cancer Cells. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 155. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0725-5>