

# m6A结合蛋白LRPPRC促进多发性骨髓瘤的肿瘤发生

唐嘉欣<sup>1</sup>, 覃诗雨<sup>1,2</sup>, 肖瑜<sup>1,2</sup>, 刘佳欣<sup>1,2</sup>, 陈娴<sup>1,2\*</sup>, 张昀源<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院检验科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年5月3日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月5日

## 摘要

目的: 探讨N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)结合蛋白富含亮氨酸的五肽重复蛋白(leucine-rich pentatricopeptide repeat-containing, LRPPRC)在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中的临床意义及生物学功能。方法: 采用生物信息学方法筛选MM中差异表达的m6A相关蛋白, qRT-PCR检测LRPPRC在MM患者骨髓样本中的表达水平, 并通过qRT-PCR和western blot检测其在MM细胞系中的表达。通过体外实验CCK-8实验、细胞周期分析和凋亡实验评估LRPPRC对MM进展的影响。结果: 多个数据库筛选出LRPPRC是MM中关键的差异表达m6A基因, 其表达在MM患者中显著升高, 并与MM分期及较差的预后密切相关。在U266、RPMI-8226和MM.1S三种MM细胞系及患者骨髓样本中证实LRPPRC高表达。此外, LRPPRC表达与ISS分期呈正相关。敲低LRPPRC可抑制MM细胞增殖, 促进凋亡并诱导细胞周期阻滞。结论: 本研究表明, LRPPRC可能成为MM潜在的预后标志物和治疗靶点。

## 关键词

LRPPRC, 多发性骨髓瘤, m6A, 生物信息学分析, 预后

# The m6A-Binding Protein LRPPRC Promotes the Tumorigenesis of Multiple Myeloma

Jiixin Tang<sup>1</sup>, Shiyu Qin<sup>1,2</sup>, Yu Xiao<sup>1,2</sup>, Jiixin Liu<sup>1,2</sup>, Xian Chen<sup>1,2\*</sup>, Yunyuan Zhang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 3<sup>rd</sup>, 2025; accepted: May 27<sup>th</sup>, 2025; published: Jun. 5<sup>th</sup>, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 唐嘉欣, 覃诗雨, 肖瑜, 刘佳欣, 陈娴, 张昀源. m6A结合蛋白LRPPRC促进多发性骨髓瘤的肿瘤发生[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 136-147. DOI: 10.12677/acm.2025.1561709

## Abstract

**Objectives:** To explore the clinical relevance and biological roles of the N6-methyladenosine (m6A) binding protein leucine-rich pentatricopeptide repeat-containing protein (LRPPRC) in multiple myeloma (MM), aiming to offer new insights into its potential as a prognostic marker and therapeutic target for MM. **Methods:** Bioinformatics methodologies were employed to identify m6A-associated proteins exhibiting differential expression in MM. The expression levels of LRPPRC in the bone marrow of MM patients were assessed using Quantitative Real-Time PCR (qRT-PCR). Additionally, the expression of LRPPRC in MM cell lines was evaluated through qRT-PCR and Western blot analysis. *In vitro* experiments, including CCK-8 assays, cell cycle analyses, and apoptosis assays, were conducted to assess the impact of LRPPRC on MM progression. **Results:** We identified LRPPRC as a critical m6A differentially expressed gene in MM, observing that its expression was significantly upregulated in MM. This upregulation was positively correlated with the staging of MM and associated with poorer prognoses in MM patients. Furthermore, we confirmed elevated LRPPRC expression in three MM cell lines U266, RPMI-8226, and MM.1S as well as in the bone marrow of MM patients. Additionally, LRPPRC expression demonstrated a positive correlation with the International Staging System (ISS) stages of MM. Furthermore, LRPPRC knockdown inhibited the proliferation of MM cells, enhanced apoptosis, and induced cell cycle arrest. **Conclusion:** The study suggests that LRPPRC may serve as a potential prognostic target for MM.

## Keywords

LRPPRC, Multiple Myeloma, m6A, Bioinformatics Analysis, Prognosis

Copyright © 2025 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

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种由恶性浆细胞克隆性增殖引起的血液系统恶性肿瘤[1]。其疾病进展通常经历三个阶段: 从无症状的癌前状态即意义未明的单克隆丙种球蛋白病(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), 逐步发展为冒烟型多发性骨髓瘤(smoldering multiple myeloma, SMM), 最终进展为 MM, 部分患者会进一步恶化为浆细胞白血病(plasma cell leukemia, PCL) [2]。目前, MM 的主要治疗手段包括化疗和自体干细胞移植, 但由于频繁复发及耐药性, 该病仍难以治愈[3]。MM 的发病机制尚未完全阐明, 这凸显了深入研究其分子机制及寻找新的预后标志物的重要性。

N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)修饰是真核生物中最常见的 mRNA 修饰, 这种修饰受三类元件动态调控: 催化 m6A 添加的甲基转移酶、介导其去除的去甲基化酶, 以及识别结合 m6A 修饰转录本的结合蛋白, 这些元件通过影响基因表达、RNA 稳定性和细胞信号传导发挥作用[4]。富含亮氨酸的五肽重复蛋白(leucine-rich pentatricopeptide repeat-containing, LRPPRC)作为 m6A 结合蛋白, 属于含 PPR 基序的蛋白家族[5]。PPR 蛋白通过与 RNA 结合, 调节翻译、多聚腺苷酸化及转运等过程, 同时维持 RNA 和基因组的稳定性[6] [7]。研究表明, LRPPRC 在多种肿瘤中高表达, 并与不良预后相关[8]-[11]。然而, LRPPRC 在 MM 中的生物学功能及其作用机制尚未明确。本研究旨在探索 LRPPRC 在 MM 中的临床意义及其生物学功能, 以期为 MM 预后标志物的筛选和新型治疗靶点的开发提供理论依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 生物信息学分析

通过GTEX数据库检索了MMRF数据集,同时从GEO数据库访问了与MM相关的GSE6691, GSE6477和GSE13591数据集。使用“limma”R软件包在MMRF数据集中鉴定了761个新诊断的MM和337个健康对照(HC)之间的差异表达基因。通过GSEA工具对来自GTEX的基因表达数据进行了分析,对包括上调基因和下调基因在内的差异表达基因进行了相关性分析。利用“survminer”和“survival”R软件包进行Kaplan-Meier生存分析和Cox回归建模,研究LRPPRC表达与生存预后之间的关系。

### 2.2. 研究对象

将2021年11月至2023年4月在青岛大学附属医院收治的40名新确诊的无症状MM患者纳入研究组。纳入标准:①根据国际骨髓瘤工作组指南确诊为MM;②年龄在18岁或以上;③既往无化疗、放疗或干细胞移植史;④人类免疫缺陷病毒(HIV)血清阴性。我们排除了其他血液系统恶性肿瘤或实体瘤患者以及孕妇或哺乳期妇女。此外,我们在本院收集36名非血液系统疾病患者骨髓作为对照。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准(审批号:QYFYWZLL29371)。

### 2.3. 细胞培养和转染

人MM细胞系U266和RPMI-8226购自丰晖生物技术(中国),而MM.1S细胞系及人B淋巴细胞系GM12878购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。U266、MM.1S和GM12878在含15%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的RPMI-1640培养基中培养,RPMI-8226在含15%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的IMDM培养基中培养,在细胞80%的融合度时,按照制造商说明书使用慢病毒载体(吉凯基因,中国)进行转染。用2.5 μg/mL嘌呤霉素对感染细胞进行筛选。

### 2.4. 实时荧光定量PCR (qRT-PCR)

使用TRIzol试剂提取细胞总RNA。使用TransScript All-in-one First-Strand cDNA Synthesis SuperMix for qPCR (TransGen, 中国)进行反转录。使用ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix (Vazyme, 中国)分析mRNA水平。GAPDH用于归一化。引物序列如下:

LRPPRC-forward: CTCACCAACTGATTCCTGGC;

LRPPRC-reverse: AATACTGCCTCTGTAAGTGGGA;

GAPDH-forward: GATTCCACCCATGGCAAATTC;

GAPDH-reverse: CTGGAAGATGGTGTGGGATT.

### 2.5. Western Blot

用RIPA裂解缓冲液从MM细胞中分离蛋白质,并用BCA蛋白测定试剂盒(Solarbio, 中国)测定其浓度。提取的蛋白质经SDS-PAGE分离,转移到PVDF膜上,并用无蛋白快速阻断液(Boster, 中国)阻断。随后,用特异性抗体对薄膜进行检测。使用的抗体包括抗LRPPRC (1:10,000, Proteintech)、抗GAPDH (1:5000, Proteintech)和HRP抗兔IgG (1:5000 Abcam)。

### 2.6. CCK-8 实验

将细胞按每孔3000个的密度培养在96孔板中。使用CCK-8试剂检测细胞在0、24、48、72和96小时的存活率。每孔加入10 μl CCK-8试剂,37℃避光培养2小时。随后使用酶标仪测量450 nm波长吸光度。

## 2.7. 细胞凋亡实验

转染的细胞用 PBS 冲洗随后重悬于 100  $\mu$ L 结合缓冲液中。在缓冲液中加入 Annexin V-PE (10  $\mu$ L) 和 7-AAD (10  $\mu$ L)，避光孵 10 分钟后使用流式细胞仪分析。

## 2.8. 细胞周期测定

收集  $1 \times 10^6$  细胞，用 70% 乙醇固定，在 4 $^{\circ}$ C 下保存过夜。随后在室温下用 PI 溶液避光中染色 30 分钟，使用流式细胞仪检测。

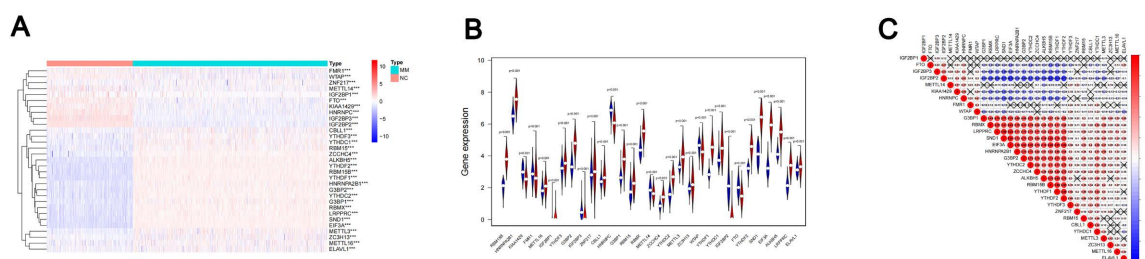
## 2.9. 统计分析

使用 SPSS 26 和 GraphPad Prism 7 统计分析。计数数据以计数(百分比)表示，连续数据以均数  $\pm$  标准差(临床数据)表示，若为正态分布，则以均数  $\pm$  标准误差(实验数据)表示。如果数据不呈正态分布，则以中位数和第 25~75 百分位数表示。采用 t 检验、方差分析、卡方检验或 Wilcoxon 秩和检验进行分析。P < 0.05 具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. MM 中 m6A 调控因子的差异表达分析

通过文献检索，我们共鉴定出 31 种 m6A 调控因子，其中 METTL3、METTL14、WTAP、KIAA1429、RBM15B、RBM15、ZC3H13、METTL16、CBLL1、ZNF217 和 ZCCHC4 属于甲基转移酶；FTO 和 ALKBH5 为去甲基酶；YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3、YTHDC1、YTHDC2、IGF2BP1、IGF2BP2、IGF2BP3、HNRNPC、HNRNPA2B1、FMR1、LRPPRC、RBMX、ELAVL1、EIF3A、G3BP1、G3BP2 和 SND1 则是 m6A 结合蛋白。通过 GTEx 数据库分析发现，这 31 种 m6A 调控因子在 MM 中的表达均与对照组有显著差异(图 1(A)，图 1(B))。这些结果提示，m6A 调控因子可能在 MM 的生物学发展中发挥作用。随后，我们对这些 m6A 相关基因进行了相关性分析(图 1(C))。



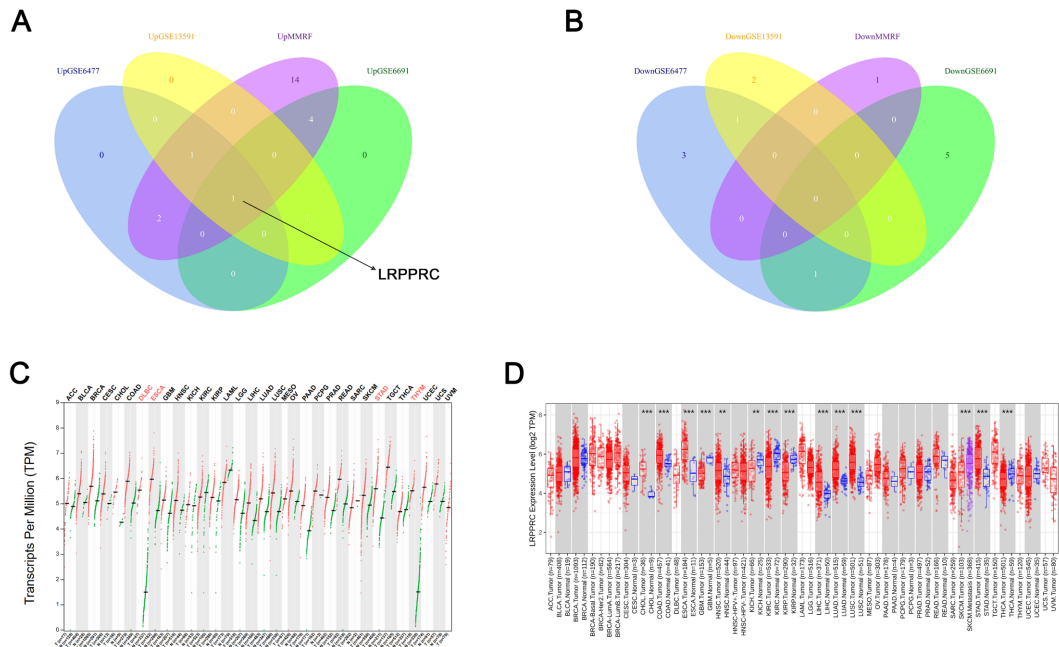
红色表示正相关，蓝色表示负相关，颜色较深且面积大的点代表较强的相关性。被划去的单元格表示两基因之间的共表达相关性不显著。

**Figure 1.** Differential expression analysis of the m6A regulators in MM

**图 1.** MM 中 m6A 调控因子的差异表达分析

### 3.2. 筛选 MM 的关键 m6A 差异表达基因

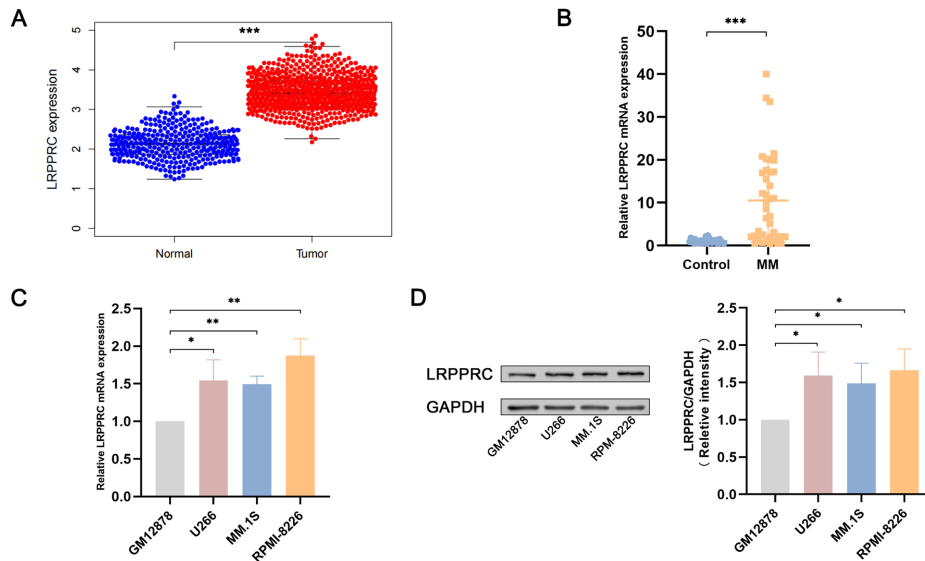
为了进一步筛选 MM 的关键 m6A 差异表达基因，我们联合分析了 MMRF 数据集与 GSE6691，GSE6477，GSE13591 数据集。维恩图显示，LRPPRC 在这四个数据集中均上调，因此我们将 LRPPRC 作为 m6A 调控因子用于后续分析(图 2(A)、图 2(B))。此外，GEPIA 和 TCGA 数据库的泛癌分析结果表明，LRPPRC 在大部分癌症中表达显著上调(图 2(C)、图 2(D))。



**Figure 2.** Screening for key m6A differentially expressed genes in MM  
**图 2.** 筛选 MM 中的关键 m6A 差异表达基因

### 3.3. LRPPRC 在 MM 中表达上调

为了检测 LRPPRC 在 MM 中的表达，我们分析 GTEx 数据库的结果，并用 qRT-PCR 检测了 MM (n = 40)和对照骨髓标本(n = 36)中 LRPPRC 的表达，结果显示 LRPPRC 在 MM 患者中的表达显著上调(图 3(A)、图 3(B))。与上述结果一致，qRT-PCR 和 western blot 的检测结果显示，与对照细胞系(人 B 淋巴细胞 GM12878)相比，LRPPRC 在三种 MM 细胞系(RPMI-8226、U266 和 MM.1S)中的表达水平明显升高(图 3(C)、图 3(D))。



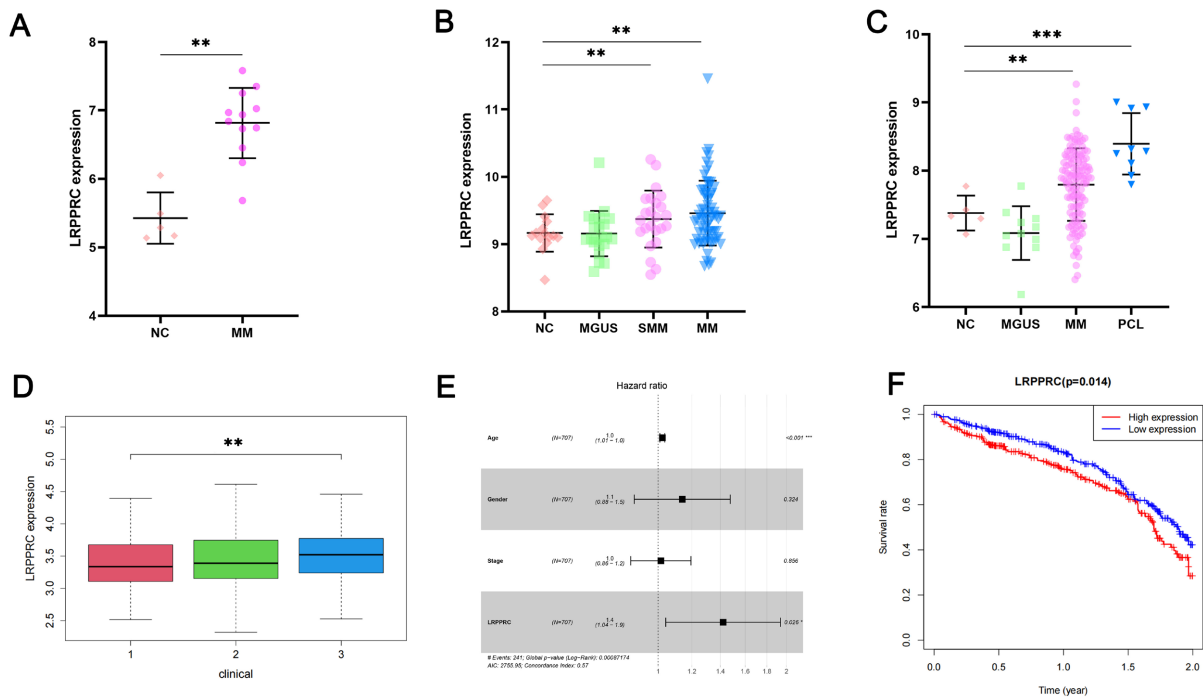
**Figure 3.** LRPPRC shows upregulation in MM  
**图 3.** LRPPRC 在 MM 中表达上调

### 3.4. LRPPRC 可作为 MM 的预后因子

我们分别分析了 LRPPRC 表达与 MM 疾病进展及临床分期的相关性。通过对 GEO 数据库的分析,我们发现 LRPPRC 的表达在患者中明显高于健康供体,并且在 MGUS、SMM、MM 和 PCL 中,LRPPRC 的表达呈逐渐增加的趋势(图 4(A)~4(C))。我们进一步在 GTEx 数据库中评估了不同阶段 MM 的 LRPPRC 表达,结果发现 3 期的 LRPPRC 表达较高(图 4(D))。

随后我们对 40 名首次诊断为 MM 的患者的临床特征进行了统计分析(表 1)。这些 MM 患者骨髓中 LRPPRC 的中位相对表达量为 9.33 (2.11, 17.13)。所有患者根据 LRPPRC 相对表达量是否高于或低于 MM 患者的中位值,分为高表达组和低表达组。随后,我们分析了 LRPPRC 相对表达与 MM 患者临床特征的相关性(表 2)。结果显示,LRPPRC 的表达与  $\beta 2$ -MG 水平( $P < 0.001$ )和 ISS 分期( $P = 0.007$ )呈正相关(表 2),其中  $\beta 2$ -MG 是 MM 的一个不良预后指标。

为了进一步研究 LRPPRC 表达与预后的关系,我们进行了生存相关分析。多因素 Cox 回归分析表明,LRPPRC 是 MM 的独立预后预测因子(图 4(E))。Kaplan-Meier 生存分析显示,LRPPRC 表达与 MM 患者的总生存期(OS)呈显著负相关(图 4(F))。这些结果表明,LRPPRC 与 MM 的不良预后相关,可能作为 MM 的预后标志物。



**Figure 4.** Correlation between LRPPRC and clinical features of MM

**图 4.** LRPPRC 与 MM 临床特征之间的相关性

**Table 1.** Clinical characteristics of MM patients

**表 1.** MM 患者的临床特征

Variable	N = 40
Age (years)	66.50 (56.00, 72.25)
Hb (g/L)	93.63 ± 21.40

续表

Calcium (mg/dL)	8.90 (8.55, 9.64)
Scr ( $\mu\text{mol/L}$ )	92.15 (72.04, 120.48)
LDH (U/L)	165.50 (128.55, 211.50)
ALB (g/L)	32.96 (29.08, 39.40)
$\beta$ 2-MG (mg/L)	4.66 (3.13, 8.76)
Gender (n/%)	
Female	15 (37.50%)
Male	25 (62.50%)
Bone lesion (n/%)	
No	5 (12.50%)
Yes	35 (87.50%)
Renal impairment (n/%)	
No	30 (75.00%)
Yes	10 (25.00%)
Immunoglobulin subtype (n/%)	
IgA	7 (17.50%)
IgG	27 (67.50%)
IgD	1 (2.50%)
Free light chains only 3	5 (12.50%)
DS stage (n/%)	
I	1 (2.50%)
II	9 (22.50%)
III	30 (75.00%)
ISS stage (n/%)	
I	5 (12.50%)
II	8 (20.00%)
III	27 (67.50%)

**Table 2.** Correlation between relative LRPPRC expression and patients' clinical characteristics  
**表 2.** LRPPRC 相对表达与患者临床特征的相关性

Variable	LRPPRC relative expression		P-value
	Low N = 20 (50%)	High N = 20 (50%)	
Agey (n/%)	68.50 (60.00, 74.25)	65.00 (55.00, 72.00)	0.386
Hb (n/%)	100.20 $\pm$ 21.33	87.05 $\pm$ 19.85	0.051
Calcium (n/%)	8.82 (8.30, 9.43)	9.20 (8.60, 9.64)	0.285
Scr (n/%)	81.65 (65.75, 114.53)	100.35 (84.30, 144.75)	0.149

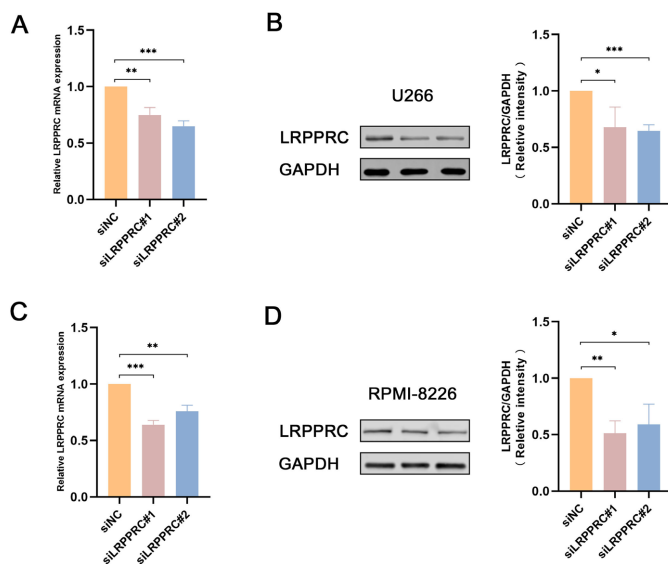
续表

LDH (n/%)	166.50 (138.48, 211.50)	150.50 (125.83, 217.43)	0.433
ALB (n/%)	32.96 (29.18, 39.40)	32.80 (27.68, 39.18)	0.841
$\beta$ 2-MG (n/%)	3.54 (2.79, 4.56)	7.49 (5.74, 11.66)	<0.001
Gender (n/%)			
Female	6 (30.00%)	9 (45.00%)	0.514
Male	14 (70.00%)	11 (55.00%)	
Bone lesion (n/%)			
No	3 (15.00%)	2 (10.00%)	>0.999
Yes	17 (85.00%)	18 (90.00%)	
Renal impairment (n/%)			
No	15 (75.00%)	15 (75.00%)	>0.999
Yes	5 (25.00%)	5 (25.00%)	
Immunoglobulin subtype (n/%)			
IgA	1 (5.00%)	6 (30.00%)	
IgG	16 (80.00%)	11 (55.00%)	0.126
IgD	1 (5.00%)	0 (0.00%)	
Free light chains only	2 (10.00%)	3 (15.00%)	
DS stage (n/%)			
I	1 (5.00%)	0 (0.00%)	
II	7 (35.00%)	2 (10.00%)	0.072
III	12 (60.00%)	18 (90.00%)	
ISS stage (n/%)			
I	5 (25.00%)	0 (0.00%)	
II	6 (30.00%)	2 (10.00%)	0.007
III	9 (45.00%)	18 (90.00%)	

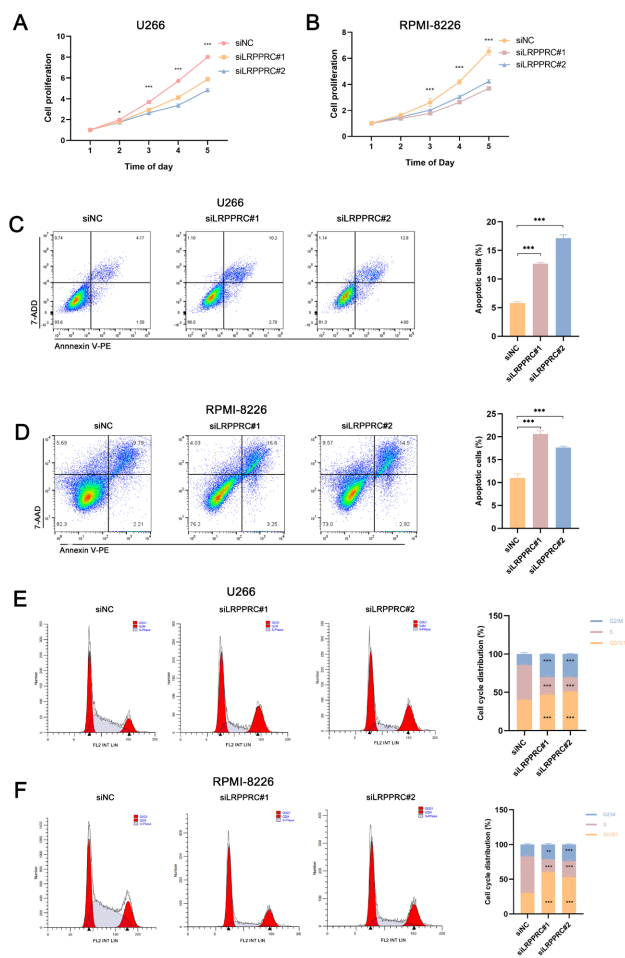
### 3.5. LRPPRC 促进 MM 增殖，降低凋亡

为了探讨 LRPPRC 在 MM 中的生物学功能，我们通过体外实验研究了 LRPPRC 水平敲低后 MM 细胞的表型特征。我们构建两种稳定表达 siRNA (siLRPPRC#1 和 siLRPPRC#2) 的 MM 人类细胞系 U266 (图 5(A)、图 5(B)) 和 RPMI-8226 (图 5(C)、图 5(D))，随后验证 LRPPRC 敲低的效果。CCK-8 实验结果显示，与对照组相比，siLRPPRC 显著抑制了细胞增殖 (图 6(A)、图 6(B))。LRPPRC 的敲低还促进了 MM 细胞的凋亡 (图 6(C)、图 6(D))。此外，细胞周期分析表明，LRPPRC 抑制增加了 G1 期细胞的比例，同时减少了 G2 期细胞的比例 (图 6(E)、图 6(F))。这些结果提示 LRPPRC 在体外促进了 MM 的进展。





**Figure 5.** Construction of LRPPRC knockdown MM cell lines  
**图 5.** 构建 LRPPRC 敲低的 MM 细胞系



**Figure 6.** LRPPRC promotes MM progression *in vitro*  
**图 6.** LRPPRC 在体外促进 MM 的进展

## 4. 讨论

m6A 修饰在生理和病理条件下都起着至关重要的作用,尤其是在各种人类癌症的发生和发展过程中[12]。这种修饰由三类酶进行动态可逆调节:m6A 甲基转移酶、m6A 去甲基化酶和 m6A 结合蛋白[13]。近年来,关于 m6A 结合蛋白的研究逐渐增多。这些“阅读酶”通过识别和结合 m6A 修饰的转录本,从而通过多种途径调控基因表达,包括 mRNA 剪接、稳定性、输出、结构、翻译效率和 miRNA 的生物发生[14]-[16]。

LRPPRC 作为 m6A 阅读器,是含 PPR 基序蛋白家族的成员,该家族包含多种 PPR 蛋白[7]。这些蛋白通过与 RNA 相互作用,参与调控涉及 RNA 的多种生物学过程,包括转录、加工、剪接、稳定性、编辑及翻译等[17]-[20]。近年来,m6A 结合蛋白的功能逐渐成为研究热点,其中 LRPPRC 作为含 PPR 基序的 RNA 结合蛋白,因其在多种癌症中的促癌作用而备受关注[21]-[23]。在肺癌中,LRPPRC 通过与 CDK6 形成反馈循环,影响癌细胞对 CDK4/6 抑制剂的反应,从而促进耐药性[24]。近期研究表明,LRPPRC 参与非编码 RNA 诱导的肿瘤发生。Niinuma 等发现,LINC02154 通过与 LRPPRC 相互作用影响线粒体功能,促进口腔鳞状细胞癌的肿瘤发生[25]。此外,hsa\_circ\_0020093 通过 hsa\_circ\_0020093/LRPPRC 和 hsa\_circ\_0020093/miR-107/LATS2 双轴通路抑制卵巢癌进展,为卵巢癌患者提供了潜在治疗靶点[10]。进一步研究发现,LRPPRC 在 Lys453 位点的多聚泛素化参与 USP44-STUB1 相关的神经母细胞瘤化疗耐药,为神经母细胞瘤的治疗和预后评估提供了潜在靶标[26]。HAPSTR1 通过抑制 LRPPRC 泛素化并招募 PSMD14 与其相互作用,调控卵巢癌的肿瘤进展[27]。此外,LRPPRC 对维持线粒体稳态至关重要,可防止线粒体自噬降解并影响肿瘤发生[28]。这些研究揭示了 LRPPRC 在肿瘤中的多功能性,但其在 MM 中的作用尚未明确。

在本研究中,我们对 MM 和健康对照中与 m6A 相关的基因表达水平进行了比较,结果发现 MM 中 31 个 m6A 调控因子的表达显著不同,随后对这 31 个基因进行了相关性分析。通过对 GTEx 和 GEO 数据库的联合分析,确定了 LRPPRC 是 MM 中的关键差异表达基因。通过 GEPIA 和 TCGA 数据库的泛癌分析,我们发现 LRPPRC 在大多数肿瘤中显著上调。随后,我们比较了 MM 患者和对照组骨髓中 LRPPRC 的表达,结果显示 LRPPRC 在 MM 患者中上调。qRT-PCR 和 western blot 检测细胞系中 LRPPRC 的表达结果也表明,MM 细胞中 LRPPRC 的水平较人 B 淋巴细胞显著升高。GEO 数据库的分析显示 LRPPRC 与 MM 进展呈正相关且 LRPPRC 与 MM 分期呈正相关。接着,我们分析了 40 名 MM 患者的临床数据,评估了 LRPPRC 与临床特征的相关性,发现 LRPPRC 的高表达与 MM 患者  $\beta$ 2-MG 水平升高和 ISS 分期相关。 $\beta$ 2-MG 与 MM 的预后呈负相关,较高的  $\beta$ 2-MG 水平与高肿瘤负荷和肾功能下降相关[29][30]。ISS 分期主要用于患者预后的评估[31],因此我们推测 LRPPRC 与患者预后相关。此外,多因素回归分析显示 LRPPRC 是 MM 的独立危险因素。我们进一步通过 Kaplan-Meier 生存曲线评估了 LRPPRC 在 MM 中的预后意义,分析结果显示 LRPPRC 的高表达与较差的总生存期(OS)相关。为了进一步探讨 LRPPRC 的作用,我们在 MM 细胞中进行了体外实验,结果表明 LRPPRC 敲低抑制了 MM 细胞增殖,增加了细胞凋亡并导致细胞周期停滞。在本研究中,我们探讨了 m6A 修饰在 MM 中的潜在作用,并重点分析了 LRPPRC 作为一个重要的 m6A 阅读器在该疾病中的表达情况。我们的研究表明 LRPPRC 作为一种致癌基因在 MM 进展中发挥着重要作用,并为进一步探索其在临床应用中的潜力奠定了基础。未来的研究应当集中于阐明 LRPPRC 与 MM 发生发展的详细机制,以推动其作为治疗靶点的临床转化。

## 5. 结论

我们的研究表明,m6A 结合蛋白 LRPPRC 通过调控细胞增殖、细胞周期及细胞凋亡在促进 MM 进展中发挥重要作用,提示 LRPPRC 可能成为 MM 潜在的预后靶点。

## 基金项目

山东省自然科学基金资助项目(ZR2020MH314); 山东省自然科学基金资助项目(ZR2021MH311)。

## 参考文献

- [1] Malard, F., Neri, P., Bahlis, N.J., Terpos, E., Moukalled, N., Hungria, V.T.M., *et al.* (2024) Multiple Myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00529-7>
- [2] Saghchy Khorasani, A.B., Soufizomorrod, M. and Bashash, D. (2024) Unleashing the Impact of Exosomes Derived from Human Placental Mesenchymal Stem Cells (hPMSCs) on U-266 Myeloma Cell Line. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, **18**, 274-284. <https://doi.org/10.18502/ijhoscr.v18i3.16109>
- [3] Rafee, A., van Rhee, F. and Al Hadidi, S. (2023) Perspectives on the Treatment of Multiple Myeloma. *The Oncologist*, **29**, 200-212. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad306>
- [4] Zhuang, H., Yu, B., Tao, D., Xu, X., Xu, Y., Wang, J., *et al.* (2023) The Role of m6A Methylation in Therapy Resistance in Cancer. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01782-2>
- [5] Cui, J., Wang, L., Ren, X., Zhang, Y. and Zhang, H. (2019) LRPPRC: A Multifunctional Protein Involved in Energy Metabolism and Human Disease. *Frontiers in Physiology*, **10**, Article 595. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00595>
- [6] Singh, V., Moran, J.C., Itoh, Y., Soto, I.C., Fontanesi, F., Couvillion, M., *et al.* (2024) Structural Basis of LRPPRC-SLIRP-Dependent Translation by the Mitochondrion. *Nature Structural & Molecular Biology*, **31**, 1838-1847. <https://doi.org/10.1038/s41594-024-01365-9>
- [7] Ge, Y., Janson, V. and Liu, H. (2024) Comprehensive Review on Leucine-Rich Pentatricopeptide Repeat-Containing Protein (LRPPRC, PPR Protein): A Burgeoning Target for Cancer Therapy. *International Journal of Biological Macromolecules*, **282**, Article ID: 136820. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.136820>
- [8] Wu, Z., Liu, X., Xie, F., Ma, C., Lam, E.W., Kang, N., *et al.* (2024) Comprehensive Pan-Cancer Analysis Identifies the RNA-Binding Protein LRPPRC as a Novel Prognostic and Immune Biomarker. *Life Sciences*, **343**, Article ID: 122527. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122527>
- [9] Wang, H., Tang, A., Cui, Y., Gong, H. and Li, H. (2023) LRPPRC Facilitates Tumor Progression and Immune Evasion through Upregulation of m<sup>6</sup>A Modification of PD-L1 mRNA in Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1144774. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144774>
- [10] Sun, Y., Chen, X., Shi, Y., Teng, F., Dai, C., Ge, L., *et al.* (2024) Hsa\_circ\_0020093 Suppresses Ovarian Cancer Progression by Modulating LRPPRC Activity and miR-107/LATS2 Signaling. *Biology Direct*, **19**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s13062-024-00520-y>
- [11] Zhang, X., Yang, Y., Tian, Z., *et al.* (2025) Programmable Loading of a Multivalent LRPPRC Aptamer onto a Rectangular DNA Tile Inhibits the Proliferation of Lung Adenocarcinoma Cells. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **17**, 23722-23730. <https://doi.org/10.1021/acsami.5c02782>
- [12] Deng, L., Deng, W., Fan, S., Chen, M., Qi, M., Lyu, W., *et al.* (2022) m<sup>6</sup>A Modification: Recent Advances, Anticancer Targeted Drug Discovery and Beyond. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01510-2>
- [13] Wei, G. (2024) RNA m<sup>6</sup>A Modification, Signals for Degradation or Stabilisation? *Biochemical Society Transactions*, **52**, 707-717. <https://doi.org/10.1042/bst20230574>
- [14] Qiao, Y., Sun, Q., Chen, X., He, L., Wang, D., Su, R., *et al.* (2023) Nuclear m<sup>6</sup>A Reader YTHDC1 Promotes Muscle Stem Cell Activation/Proliferation by Regulating mRNA Splicing and Nuclear Export. *eLife*, **12**, e82703. <https://doi.org/10.7554/elife.82703>
- [15] Zhang, X., Su, T., Wu, Y., Cai, Y., Wang, L., Liang, C., *et al.* (2024) N<sup>6</sup>-Methyladenosine Reader YTHDF1 Promotes Stemness and Therapeutic Resistance in Hepatocellular Carcinoma by Enhancing NOTCH1 Expression. *Cancer Research*, **84**, 827-840. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-1916>
- [16] Chen, J., Lu, T., Wang, T., Yan, W., Zhong, F., Qu, X., *et al.* (2024) The m<sup>6</sup>A Reader HNRNPC Promotes Glioma Progression by Enhancing the Stability of IRAK1 mRNA through the MAPK Pathway. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 390. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06736-0>
- [17] Zhou, W., Lu, Q., Li, Q., Wang, L., Ding, S., Zhang, A., *et al.* (2017) PPR-SMR Protein SOT1 Has RNA Endonuclease Activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E1554-E1563. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612460114>
- [18] McDowell, R., Small, I. and Bond, C.S. (2022) Synthetic PPR Proteins as Tools for Sequence-Specific Targeting of RNA. *Methods*, **208**, 19-26. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2022.10.003>

- [19] Weißenberger, S., Soll, J. and Carrie, C. (2016) The PPR Protein SLOW GROWTH 4 Is Involved in Editing of NAD4 and Affects the Splicing of NAD2 Intron 1. *Plant Molecular Biology*, **93**, 355-368. <https://doi.org/10.1007/s11103-016-0566-4>
- [20] Rovira, A.G. and Smith, A.G. (2019) PPR Proteins—Orchestrators of Organelle RNA Metabolism. *Physiologia Plantarum*, **166**, 451-459. <https://doi.org/10.1111/ppl.12950>
- [21] Yu, Y., Deng, H., Wang, W., Xiao, S., Zheng, R., Lv, L., *et al.* (2024) LRPPRC Promotes Glycolysis by Stabilising LDHA mRNA and Its Knockdown Plus Glutamine Inhibitor Induces Synthetic Lethality via m<sup>6</sup>A Modification in Triple-negative Breast Cancer. *Clinical and Translational Medicine*, **14**, e1583. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1583>
- [22] Hu, Y., Cui, J., Jin, L., Su, Y. and Zhang, X. (2021) LRPPRC Contributes to the Cisplatin Resistance of Lung Cancer Cells by Regulating MDR1 Expression. *Oncology Reports*, **45**, Article No. 4. <https://doi.org/10.3892/or.2021.7955>
- [23] Zhao, Z., Xu, H., Wei, Y., Sun, L. and Song, Y. (2023) Deubiquitylase PSMD14 Inhibits Autophagy to Promote Ovarian Cancer Progression via Stabilization of Lrpprc. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1869**, Article ID: 166594. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166594>
- [24] Zhou, W., Wang, W., Liang, Y., Jiang, R., Qiu, F., Shao, X., *et al.* (2023) The RNA-Binding Protein LRPPRC Promotes Resistance to CDK4/6 Inhibition in Lung Cancer. *Nature Communications*, **14**, Article No. 4212. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39854-y>
- [25] Niinuma, T., Kitajima, H., Sato, T., Ogawa, T., Ishiguro, K., Kai, M., *et al.* (2024) LINC02154 Promotes Cell Cycle and Mitochondrial Function in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Science*, **116**, 393-405. <https://doi.org/10.1111/cas.16379>
- [26] Zeng, L., Li, Y., He, S., Xu, H., Zhang, R., Chen, K., *et al.* (2024) The Deubiquitinase USP44 Enhances Cisplatin Chemosensitivity through Stabilizing STUB1 to Promote LRPPRC Degradation in Neuroblastoma. *Neuro-Oncology*, **27**, 492-507. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae175>
- [27] Li, D. and Wang, M. (2024) An LRPPRC-HAPSTR1-PSMD14 Interaction Regulates Tumor Progression in Ovarian Cancer. *Aging*, **16**, 6773-6795. <https://doi.org/10.18632/aging.205713>
- [28] Zou, J., Yue, F., Li, W., *et al.* (2014) Autophagy Inhibitor LRPPRC Suppresses Mitophagy through Interaction with Mitophagy Initiator Parkin. *PLOS ONE*, **9**, e94903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094903>
- [29] Yan, G., Li, H., Zhang, Y., Xia, C., Wang, M., Jia, Y., *et al.* (2022) Renal Insufficiency Predicts Worse Prognosis in Newly Diagnosed IgD Multiple Myeloma Patients. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 1012889. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1012889>
- [30] Han, F., Sheng, N., Sheng, C. and Meng, J. (2023) The Diagnostic and Prognostic Value of Haematologic Parameters in Multiple Myeloma Patients. *Hematology*, **28**, Article ID: 2240145. <https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2240145>
- [31] Li, J., Arsang-Jang, S., Cheng, Y., Sun, F., D'Souza, A., Dhakal, B., *et al.* (2024) Enhancing Prognostic Power in Multiple Myeloma Using a Plasma Cell Signature Derived from Single-Cell RNA Sequencing. *Blood Cancer Journal*, **14**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01024-8>