

m6A甲基化修饰的lncRNA对消化道肿瘤的作用

马垚森, 王小平*

西藏民族大学医学院, 陕西 咸阳

收稿日期: 2024年12月2日; 录用日期: 2025年1月2日; 发布日期: 2025年1月13日

摘要

m6A甲基化是mRNA和lncRNA等RNA分子中的一种重要表观遗传修饰, 通过调控基因表达, 在消化道肿瘤的发生和发展中发挥重要作用。m6A甲基化修饰的lncRNA对多种消化道肿瘤如肝癌、胃癌、食管癌和胰腺癌的增殖、侵袭及转移有显著影响。在消化道肿瘤的诊断、治疗和预后评估中, m6A修饰的lncRNA作为生物标志物具有广泛应用潜力。未来的研究有望将这一修饰机制转化为临床治疗靶点, 提升患者生存率和治疗效果。

关键词

m6A甲基化修饰, lncRNA, 治疗, 消化道肿瘤, 生物标志物

Role of m6A Methylation-Modified lncRNA in Digestive Tract Tumors

Kaisen Ma, Xiaoping Wang*

Medical School of Xizang Minzu University, Xianyang Shaanxi

Received: Dec. 2nd, 2024; accepted: Jan. 2nd, 2025; published: Jan. 13th, 2025

Abstract

m6A methylation is an important epigenetic modification in RNA molecules such as mRNA and lncRNA, which plays an important role in the occurrence and development of gastrointestinal tumors by regulating gene expression. m6A methylation-modified lncRNA has a significant impact on the proliferation, invasion, and metastasis of a variety of gastrointestinal tract tumors such as hepatocellular carcinomas, gastric carcinomas, esophageal carcinomas, and pancreatic

*通讯作者。

文章引用: 马垚森, 王小平. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 对消化道肿瘤的作用[J]. 生物医学, 2025, 15(1): 117-125.
DOI: 10.12677/hjbm.2025.151013

carcinomas. The m6A-modified lncRNA has a wide potential for use as biomarkers in the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of GI tumors. Future studies are expected to translate this modification mechanism into clinical therapeutic targets to enhance patient survival and treatment effects.

Keywords

m6A Methylation Modification, lncRNA, Therapy, Digestive Tract Tumors, Biomarkers

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

恶性肿瘤是全球范围内导致死亡的主要原因之一,其发病率和死亡率高企不下。肿瘤的发生和发展与多种基因调控机制密切相关,非编码 RNA(ncRNA)的甲基化修饰作为基因表达调控的重要方式,在癌症的表观遗传学研究中引起了广泛关注[1]。甲基化修饰不仅存在于 DNA、mRNA 等分子中,还广泛存在于多种非编码 RNA,如 tRNA、rRNA、以及长链非编码 RNA(lncRNA) [1]。通过甲基化转移酶和去甲基化酶的共同作用,这些修饰对细胞的生物学功能调控发挥了关键作用,尤其是 lncRNA 在肿瘤发生中的独特作用正逐步被揭示。长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长度超过 200 个核苷酸且不编码蛋白质的 RNA 分子[2],在基因表达调控、染色质结构调控、转录和翻译等多种生物学过程中发挥了重要作用[3]。lncRNA 可以作为分子海绵、竞争性内源 RNA 或转录调控因子,影响细胞的增殖、侵袭、转移等多种肿瘤相关行为[4]。lncRNA 的甲基化修饰主要包括 m6A (N6-甲基腺嘌呤)、m5C (5-甲基胞嘧啶)、m7G (N7-甲基鸟嘌呤)等。其中, m6A 修饰是最常见且研究最为广泛的一种。m6A 是腺嘌呤在 N6 位的甲基化修饰,由甲基转移酶复合物(如 METTL3/METTL14)催化形成,并由去甲基化酶(如 FTO、ALKBH5)逆转。这种修饰通过调控 RNA 的稳定性、翻译效率、剪接及定位,对基因表达产生广泛影响, m5C 修饰涉及胞嘧啶在 5 位的甲基化,通常与 RNA 的稳定性和核糖体 RNA 的功能相关, m7G 修饰是鸟嘌呤在 N7 位的甲基化,常见于 mRNA 的 5'端帽结构中,参与 mRNA 的成熟和翻译起始。研究表明 m6A 仍然是目前研究最深入的 RNA 甲基化修饰[5]。在肺癌中, m6A 修饰通过调控 lncRNA MALAT1 的稳定性,显著影响了肿瘤细胞的迁移和侵袭能力[6]。在乳腺癌中, HOTAIR 的 m6A 修饰增强了其与多种致癌蛋白的相互作用,推动了肿瘤细胞的转移[7]。

消化道肿瘤包括胃癌、肝癌、胰腺癌和结直肠癌等,是全球范围内发病率和死亡率较高的一类恶性肿瘤[8]。m6A 甲基化修饰及其相关的调控机制为探索其治疗提供了新的分子机制,有望成为潜在的治疗靶点[9]。在探讨 RNA 甲基化的同时, DNA 甲基化作为另一种重要的表观遗传修饰方式[10],也在肿瘤的发生和发展中扮演了重要角色。DNA 甲基化主要发生在 CpG 岛[11],通过甲基化转移酶将甲基基团添加到胞嘧啶的 5 位,形成 5-甲基胞嘧啶。这种修饰通常与基因的沉默和转录抑制相关[12]。值得注意的是, DNA 甲基化和 RNA 甲基化之间可能存在一定的相互作用,两者共同参与了基因表达的精细调控。未来的研究可以着眼于探讨 DNA 和 RNA 甲基化修饰之间的相互作用,尤其是在肿瘤发生中的具体机制。例如,是否存在一种交叉调控网络,通过共同调控某些关键基因,影响肿瘤的生物行为。这一假设不仅为肿瘤研究提供了新的视角,也可能为开发新的治疗策略提供理论依据。

2. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 与消化道肿瘤

2.1. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 与食管癌

2.1.1. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 在食管癌中的作用

食管癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在许多国家居高不下。据统计, 食管癌是全球第六大导致癌症相关死亡的肿瘤, 其在许多国家特别是亚洲和非洲的发病率尤为显著[13]。由于其早期症状不明显, 许多患者在诊断时已处于晚期, 治疗难度较大。近年来, 随着表观遗传学研究的深入, m6A 甲基化修饰 lncRNA 在食管癌的发生发展中起到了至关重要的作用。

研究表明, lncRNA PVT1 是一种具有显著致癌潜力的分子, 其在多种癌症中均呈现高表达状态。在食管癌中, PVT1 通过 m6A 修饰增强了其稳定性, 导致其在细胞内的表达水平持续升高[14]。m6A 修饰通过甲基转移酶复合物(如 METTL3/METTL14)将甲基基团添加到 PVT1 的特定位点, 使其稳定性增强, 避免快速降解[15]。PVT1 的过表达进一步加剧了肿瘤的恶性程度。此外, PVT1 的高表达还可能通过调控多个信号通路(如 Wnt/ β -catenin 通路), 促进细胞的增殖、迁移和侵袭, 推动食管癌的恶性进展[16]。LINC00958 在食管癌中的表达同样受到 m6A 修饰的调控。研究发现, LINC00958 的 m6A 修饰能够促进其与 m6A 读取蛋白 YTHDF1 的结合, 从而增强其在细胞中的稳定性和翻译效率。YTHDF1 是一种 m6A 读取蛋白, 通过与 LINC00958 的 lncRNA 结合, 调控下游的翻译和稳定性。在食管癌中, YTHDF1 与 LINC00958 的结合促进了肿瘤细胞中某些致癌蛋白的合成, 这些蛋白进一步推动了食管癌的恶性行为, 包括增殖、侵袭和转移能力的增强[17]。

2.1.2. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 对食管癌诊断、治疗及预后方面的作用

随着对 m6A 甲基化修饰的 lncRNA 深入研究, 其在食管癌的诊断、治疗和预后评估中的潜在应用价值逐渐显现。m6A 修饰不仅影响 lncRNA 的稳定性和功能, 还可能通过调控这些 lncRNA 的表达, 成为食管癌的诊断和预后标志物, 为肿瘤治疗提供了新的策略。

PVT1 的 m6A 修饰水平已被证明与食管癌患者的预后密切相关。研究表明, PVT1 的 m6A 修饰水平越高[18], 患者的生存期越短, 预后越差。因此, PVT1 的 m6A 修饰状态可以作为评估食管癌患者预后的潜在生物标志物。通过检测 PVT1 的 m6A 修饰水平, 临床医生可以更准确地预测患者的疾病进展, 并根据具体情况调整治疗方案。此外, PVT1 的 m6A 修饰还可能为评估食管癌患者对化疗的敏感性提供参考依据[19]。研究还发现特定 lncRNA 的 m6A 修饰状态可以通过干扰 m6A 甲基化酶或去甲基化酶的活性来改变, 进而影响肿瘤的表达和功能。例如, 通过抑制 METTL3 或 METTL14 的活性[20], 可以减少 PVT1 或 LINC00958 的 m6A 修饰, 从而降低其稳定性和促瘤作用。同样地, 增强去甲基化酶(如 FTO 或 ALKBH5)的活性也可能减少这些 lncRNA 的 m6A 修饰, 达到类似的治疗效果。研究发现, m6A 修饰的 lncRNA 不仅影响肿瘤细胞的增殖和转移, 还可能参与调控肿瘤细胞对化疗药物的耐药性。例如, 抑制 m6A 修饰可以降低 PVT1 或 LINC00958 这些 lncRNA 的表达, 从而增强化疗药物(如顺铂或紫杉醇)对肿瘤细胞的杀伤效果。这种策略可以在不显著增加药物毒性的情况下, 提升化疗的疗效, 延长患者的生存期, 有望发现更多与 m6A 修饰相关的 lncRNA 及其作用机制, 为改善食管癌患者的治疗效果, 延长患者生存期提供新的方向和策略。

2.2. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 与胃癌

2.2.1. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 在胃癌中的作用

胃癌是全球范围内导致癌症相关死亡的主要原因之一, 是全球第 5 大常见癌症和第 3 大癌症相关死亡原因[21]。尽管传统的治疗手段在改善部分患者的预后方面取得了一定进展, 但胃癌的总体预后仍然较

差。近年来,随着表观遗传学研究的深入,m6A 甲基化修饰的长链非编码 RNA (lncRNA)在胃癌中的作用逐渐受到关注。这些修饰通过调控 lncRNA 的稳定性、定位和功能,影响胃癌的发生和进展。

研究表明,lncRNA GAS5 在胃癌中具有抑癌作用,其 m6A 甲基化修饰降低了其稳定性,削弱了 GAS5 的抑癌效应。GAS5 是一种已知的肿瘤抑制因子,GAS5 的 m6A 修饰能够促进其与 m6A 读取蛋白 YTHDF2 结合,导致其稳定性下降[22]。m6A 修饰在调控 GAS5 的表达及其功能中发挥了负面作用,削弱了其对胃癌细胞增殖和迁移的抑制效果。与 GAS5 不同,lncRNA HOTAIR 在胃癌中表现为促癌因子,其 m6A 修饰显著增强了其致癌效应。HOTAIR 是一种在多种癌症中高度表达的 lncRNA,在促进上皮-间质转化(EMT)方向起重要作用。EMT 是癌细胞获得迁移和侵袭能力的关键过程,也是肿瘤转移的基础。研究发现,HOTAIR 的 m6A 修饰增强了其与相关蛋白的结合能力,促进了 EMT 相关基因的表达,推动了胃癌细胞的侵袭性发展[23]。此外,m6A 去甲基化酶 ALKBH5 在胃癌中的作用也引起了广泛关注。研究发现,在胃癌中,ALKBH5 的表达水平显著低于正常组织。ALKBH5 的低表达通过影响某些调控 E-钙黏蛋白表达的 lncRNA,使得 m6A 修饰的水平升高,进而影响与细胞粘附和迁移相关的基因表达,导致胃癌细胞的侵袭能力增强。因此,ALKBH5 在胃癌中作为抑癌基因,通过调节 m6A 修饰水平,抑制了胃癌的恶性进展。

2.2.2. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 对胃癌诊断、治疗及预后方面的作用

随着 m6A 甲基化修饰在胃癌中作用的深入研究,其在诊断、治疗和预后评估中的潜在应用逐渐得到重视。m6A 修饰不仅影响 lncRNA 的稳定性 and 功能,还可能通过调控这些 lncRNA 的表达,为胃癌的精准治疗提供新的思路。

通过抑制 m6A 甲基化酶 METTL3 或 METTL14 的活性,可以降低 HOTAIR 的 m6A 修饰,从而减弱其促进 EMT 的能力,抑制胃癌细胞的侵袭性和转移能力[24]。此外,m6A 去甲基化酶 ALKBH5 的表达水平同样具有重要的诊断和治疗意义。ALKBH5 的低表达与胃癌的高侵袭性相关,表明其作为抑癌基因的功能在胃癌中尤为重要[25][26]。因此,靶向 ALKBH5 的表达或功能,恢复其对 m6A 修饰的调控能力,有望成为一种新的治疗策略。该策略可能通过提高 E-钙黏蛋白等抑癌基因的稳定性,抑制胃癌细胞的迁移和侵袭,从而减缓肿瘤的进展。另一值得关注的分子是 FTO,这种 m6A 去甲基化酶在胃癌中的高表达与肿瘤的低分化、淋巴结转移和不良预后密切相关。FTO 通过去甲基化某些 lncRNA,如 NEAT1,增强其稳定性,增加了促癌基因的表达,推动了胃癌的恶性进展。因此,FTO 有望成为胃癌的重要分子标志物,并为未来的治疗策略提供靶点。

2.3. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 与肝癌

肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,在全球癌症发病率中排名第六,死亡率更是高居第四。由于其早期症状不明显,大多数患者确诊时已是晚期,导致治疗效果不佳,因此 HCC 的高发病率和高死亡率成为全球公共卫生的重大挑战。

近年来,m6A 甲基化修饰在 HCC 的发生和发展中发挥了关键作用,尤其是通过 m6A 修饰的长链非编码 RNA(lncRNA)调控肝癌细胞,逐渐成为 HCC 研究的热点之一。在 HCC 中,lncRNA HULC (Highly Upregulated in Liver Cancer)的 m6A 修饰显著增强了其 RNA 稳定性,从而促进了肝癌细胞的增殖和生存能力。研究发现,HULC 在 HCC 中通过 m6A 甲基化保持其高水平表达,并通过增加细胞的恶性行为为进一步推动肝癌的进展。METTL3 甲基转移酶在 HCC 中的高表达与患者生存期的缩短密切相关。研究表明,这可能是由于 m6A 甲基化水平的提升使得肿瘤抑制因子 SOCS2 更容易被 YTHDF2 降解,从而加速了肝癌的恶性进展。进一步的生物分析表明,低表达的 METTL3 和 YTHDF1 与较好的预后相关,这提示

METTL3 和 YTHDF1 的联合检测可能作为评估 HCC 恶性进展和预后的潜在生物标志物。lncRNA FAM225A 通过 m6A 甲基化修饰促进了肿瘤细胞的增殖和侵袭能力。这种修饰增强了 FAM225A 的稳定性, 进而通过调控信号通路 PI3K/AKT, 推动了 HCC 的恶性进展。类似地, lncRNA LINC00460 在 HCC 中同样通过 m6A 修饰增加了其表达稳定性, 促进了 EMT 过程, 从而加速了肿瘤的转移和侵袭。与此同时, lncRNA XIST 的 m6A 修饰也被发现与 HCC 的进展密切相关。研究表明, m6A 修饰增强了 XIST 在肿瘤中的功能, 进一步抑制了肿瘤抑制因子 miR-101 的表达, 进而促进了肝癌细胞的增殖和存活。因此, m6A 修饰不仅通过调控蛋白编码基因, 还通过调控非编码 RNA 在肝癌的发生发展中发挥了重要作用。

总而言之, m6A 甲基化修饰的 lncRNA 及其相关蛋白在肝癌中的作用机制复杂多样, 深入研究 m6A 修饰在 HCC 中的作用, 为开发新的治疗靶点提供了重要线索。靶向调控 m6A 修饰途径, 如抑制 HULC 或 MALAT1 的 m6A 修饰, 已显示出抑制肝细胞增殖和转移的潜力, 为肝癌的治疗提供了新的突破。此外, METTL3、YTHDF1 等蛋白的联合检测可能作为评估 HCC 预后的有效工具, 进一步推动肝癌精准治疗的发展。

2.4. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 与胰腺癌

胰腺癌, 作为消化系统的恶性肿瘤之一, 以高度的侵袭性和转移能力著称, 患者的中位生存期往往较短, 治疗难度极大。近年来, 随着分子生物学的发展, 研究者逐渐揭示了 m6A 甲基化修饰及其相关蛋白在胰腺癌中的关键作用[27], 尤其是 m6A 修饰的 lncRNA 如何影响肿瘤的发生、发展及预后[28]。

研究表明, lncRNA LINC00470 是在胰腺癌中被广泛研究的与 m6A 修饰相关的 lncRNA 之一[29]。LINC00470 在胰腺癌细胞中的表达受到 m6A 甲基化修饰的调控, 其高表达与胰腺癌的恶性进展密切相关。通过 m6A 修饰, LINC00470 在胰腺癌细胞中稳定存在, 并通过调控 PI3K/AKT 信号通路, 促进了肿瘤细胞的增殖和抗凋亡能力[30]。这一机制使 LINC00470 成为推动胰腺癌恶性进展的重要因素, 且可能成为未来胰腺癌治疗的潜在靶点[31]。另一项研究发现, lncRNA HOTAIR 的 m6A 修饰在胰腺癌的转移过程中起到了关键作用。m6A 修饰增加了 HOTAIR 的稳定性, 促进其与 EZH2 蛋白的结合, 从而加速了上皮-间质转化(EMT)过程, 进一步增强了肿瘤细胞的侵袭和迁移能力[32]。lncRNA PVT1 也在胰腺癌中通过 m6A 修饰发挥了重要作用[33]。PVT1 的 m6A 甲基化修饰增强了其稳定性, 从而推动了胰腺癌细胞的增殖和存活[34]。PVT1 通过调控 mTOR 信号通路, 直接促进了胰腺癌细胞的恶性转化, 并与胰腺癌的耐药性密切相关。m6A 甲基化修饰的 lncRNA 在胰腺癌中的作用逐渐受到重视[35]。

2.5. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 与结直肠癌

2.5.1. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 在结直肠癌中的作用

结直肠癌是全球范围内发病率较高的消化道恶性肿瘤之一。近年来, m6A 甲基化修饰在结直肠癌中的研究取得了重要进展, 特别是在 lncRNA 的调控方面。研究表明, m6A 修饰的 lncRNA 在结直肠癌的发生和发展中扮演了重要角色。具体而言, lncRNA NEAT1 通过 m6A 修饰影响其稳定性, 进而促进结直肠癌细胞的增殖和侵袭。NEAT1 的 m6A 修饰增强了其在癌细胞中的稳定性, 使其能够更长时间地存在并发挥功能, 从而推动肿瘤的恶性进展。

NEAT1 通过 m6A 甲基化修饰后, 能够通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活, 促进癌细胞增殖和转移。m6A 修饰增加了 NEAT1 的结合能力, 使其更有效地与 β -catenin 结合, 进一步增强了这一信号通路的活性。这种机制表明, NEAT1 的 m6A 修饰对于调控结直肠癌细胞的恶性特性至关重要。

此外, m6A 相关蛋白 YTHDF1 在结直肠癌中也发挥了关键作用。研究发现, YTHDF1 的高表达与肿瘤的恶性程度密切相关, 包括肿瘤组织的浸润深度、淋巴结转移、远处转移和组织学特征等。具体机制

研究表明, 癌基因 c-Myc 能够与 YTHDF1 的 5' UTR 结合, 促进 YTHDF1 的表达。这一过程增强了 YTHDF1 在结直肠癌细胞中的作用, 进一步推动了肿瘤的发展。当 YTHDF1 被敲除时, 结直肠癌中的 Wnt/ β -catenin 通路受到抑制, 表明 YTHDF1 在这一关键信号通路中的作用, 对于肿瘤细胞的增殖和存活至关重要。

2.5.2. m6A 甲基化修饰的 lncRNA 对结直肠癌诊断、治疗及预后方面的作用

m6A 甲基化修饰的 lncRNA 如 NEAT1, 在结直肠癌的诊断、治疗和预后评估中展现出巨大的潜力。研究表明, NEAT1 的 m6A 修饰水平与结直肠癌患者的预后密切相关, 能够作为评估肿瘤恶性程度的生物标志物。高水平的 NEAT1 m6A 修饰通常与更差的预后相关, 提示肿瘤具有更强的侵袭性和转移能力。

与此同时, YTHDF1 也可能影响结直肠癌对化疗药物的耐药性。研究发现, YTHDF1 的高表达可能导致结直肠癌细胞对常用化疗药物如氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂(L-OHP)的耐药性增加, 这使得 YTHDF1 成为结直肠癌远期不良预后的独立危险因素。因此, 靶向 m6A 修饰的策略, 如抑制 NEAT1 的 m6A 修饰, 已被证明能够增强化疗药物的疗效, 抑制肿瘤的生长和转移。通过针对 YTHDF1 或 NEAT1 的 m6A 修饰, 可能为结直肠癌的治疗提供新的策略, 改善患者的临床预后。这些发现为结直肠癌的诊断、治疗和预后评估提供了新的视角和潜在靶点, 显示出 m6A 甲基化修饰在结直肠癌管理中的重要性。

3. m6A 甲基化在其他肿瘤中的作用机制

除了在消化道肿瘤中发挥重要作用外, m6A 甲基化修饰在其他多种肿瘤类型中的功能也得到了广泛研究。这些研究揭示了 m6A 修饰及其调控蛋白在肿瘤发生、发展和耐药性中的关键作用, 进一步强调了 m6A 修饰作为肿瘤治疗靶点的潜力。

首先, m6A 甲基化修饰在血液系统肿瘤中的作用尤为突出。在急性髓系白血病(AML)中, m6A 甲基转移酶 METTL3 的高表达与癌细胞的增殖和侵袭能力显著相关。研究表明, METTL3 通过促进 mRNA 的 m6A 甲基化修饰, 增强了致癌基因如 MYC、BCL2 等的表达, 从而推动了白血病细胞的快速增殖。此外, METTL3 的高表达还与 AML 对放疗和化疗的耐药性密切相关, 这表明 METTL3 不仅在肿瘤发生中起促进作用, 还可能通过调控耐药基因的表达, 影响治疗效果。与此类似, m6A 去甲基化酶 FTO 也在 AML 中表现出显著的促癌作用。FTO 通过去除关键 mRNA 上的 m6A 修饰, 抑制了这些 mRNA 的降解, 从而增强了相关基因的表达。例如, FTO 通过抵抗全反式维甲酸(ATRA)介导的细胞分化, 导致 AML 细胞的耐药性和疾病进展。

在神经系统肿瘤中, m6A 甲基化修饰同样发挥了关键作用。胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤之一, 其恶性程度高, 预后极差。研究发现, m6A 去甲基化酶 ALKBH5 在胶质瘤中的高表达通过去除 FOXM1 mRNA 上的 m6A 修饰, 增加了 FOXM1 的稳定性和表达, 从而促进了胶质瘤干细胞的增殖和致癌性。FOXM1 是一种与细胞增殖和存活密切相关的转录因子, 其表达上调往往与肿瘤的侵袭性和治疗耐受性相关。因此, ALKBH5 在胶质瘤中的作用与其在其他肿瘤中的抑癌作用形成鲜明对比, 提示了其在不同肿瘤中的功能差异。

IGF2BP 家族蛋白(包括 IGF2BP1、IGF2BP2 和 IGF2BP3)是另一类重要的 m6A 读取蛋白, 在多种肿瘤中表现出促进癌症进展的作用。这些蛋白通过直接结合 mRNA 并维持其稳定性和翻译效率, 推动了肿瘤的生长和扩散。例如, 在宫颈癌和肝细胞癌中, IGF2BP 家族成员通过增加 MYC 等致癌基因的翻译, 促进了肿瘤细胞的增殖和迁移。MYC 是一种强有力的致癌基因, 其表达上调与多种癌症的发生发展密切相关。通过调控 MYC 的翻译, IGF2BP 蛋白在肿瘤进展中扮演了至关重要的角色。此外, IGF2BP 蛋白还可能通过维持其他关键 mRNA 的稳定性, 增强肿瘤细胞的存活和耐药性, 进一步推动癌症的恶性进展。

在此基础上, 研究还发现一些特定的转录因子如 ZEP217 和 HBXIP 能够抑制 METTL3 的活性, 参与

肿瘤的发生与发展。例如, ZEP217 通过与 METTL3 结合, 抑制其甲基转移酶活性, 减少了 mRNA 的 m6A 修饰, 导致某些促癌基因的表达上调, 从而促进了肿瘤的发生与进展。同样, HBXIP 也通过抑制 METTL3 的活性, 增加了细胞内未修饰 mRNA 的数量, 影响了细胞增殖和分化过程。这些发现进一步拓展了我们对 m6A 修饰在肿瘤中的复杂调控机制的理解, 表明 m6A 修饰不仅受到甲基化酶和去甲基化酶的直接调控, 还可能通过多种间接途径影响肿瘤的生物行为。

总之, m6A 甲基化修饰在多种肿瘤类型中扮演了关键角色, 不仅参与了肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移, 还影响了肿瘤的耐药性和对治疗的响应。不同肿瘤类型中的 m6A 调控机制存在显著差异, 这可能与各肿瘤的组织来源、基因背景和微环境有关。未来, 通过深入研究 m6A 修饰及其相关蛋白在不同肿瘤中的特异性作用, 有望开发出更加精准的治疗策略, 针对不同肿瘤类型的 m6A 调控机制进行个性化干预, 从而提高癌症治疗的效果和患者的生存质量。

4. 总结与展望

综上所述, m6A 甲基化修饰在消化道肿瘤中的研究已经揭示了该修饰在 lncRNA 表达调控中的关键作用。具体而言, m6A 修饰通过调控 lncRNA 的稳定性、定位及与蛋白质的相互作用, 对肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和转移产生了显著影响。在肝细胞癌(HCC)、胃癌、结直肠癌等消化道肿瘤中, 许多促癌性 lncRNA 通过 m6A 修饰获得稳定性, 进而推动肿瘤的发展。例如, PVT1 和 HULC 在 HCC 中的 m6A 修饰使其稳定性显著增强, 进而促进肿瘤细胞的增殖和转移能力。这类促癌 lncRNA 的 m6A 修饰上调常与恶性肿瘤的高侵袭性和不良预后相关。m6A 修饰的作用并非总是简单的促癌效应。研究表明, 在某些情况下, m6A 修饰可以削弱促癌 lncRNA 的功能, 甚至转换其为抑癌作用。例如, GAS5 在胃癌中的 m6A 修饰降低了其稳定性, 从而减少了其抑癌效应, 导致胃癌细胞的增殖和迁移增强。这一现象提示, m6A 修饰对同一 lncRNA 的作用可能在不同的肿瘤或不同的背景下产生相反的效应。这种双重调控能力揭示了 m6A 修饰在肿瘤中的复杂功能, 提示我们需要在特定的细胞背景和病理环境下, 仔细评估 m6A 修饰的具体作用机制。此外, m6A 甲基化修饰在肿瘤耐药性中的作用也备受关注。以结直肠癌为例, YTHDF1 通过 m6A 修饰增强了 NEAT1 的稳定性, 从而增加了癌基因 c-Myc 的表达, 激活了 Wnt/ β -catenin 通路, 导致肿瘤细胞对化疗药物的耐受性增加。这表明 m6A 修饰可以通过调控与药物代谢和作用相关的基因, 显著影响肿瘤对化疗药物的敏感性。因此, 靶向 m6A 修饰或其相关 lncRNA, 可能成为克服肿瘤耐药性的潜在策略, 提升化疗的有效性, 改善患者的临床预后。除了在消化道肿瘤中的作用外, m6A 修饰的 lncRNA 在其他类型的癌症中也展示了重要的调控功能。例如, MALAT1 在多种癌症中通过 m6A 修饰调控其稳定性和功能, 显著影响肿瘤细胞的迁移和侵袭。此外, 去甲基化酶 FTO 在急性髓细胞白血病中的高表达与抗药性和恶性进展密切相关。这些发现表明, m6A 修饰的 lncRNA 在各种肿瘤类型中普遍存在并发挥重要作用, 通过对其调控可以在更广泛的肿瘤类型中找到治疗靶点。

当前对 m6A 修饰的研究仍处于初步阶段, 存在诸多挑战和未知领域。未来的研究需要更深入地探讨 m6A 修饰在不同细胞背景下的功能差异, 尤其是在肿瘤异质性和肿瘤微环境中的作用。同时, 技术手段的进步, 如高通量测序和单细胞分析技术, 将为研究提供更精确的数据支持。此外, 动物模型和临床试验的结合, 将有助于验证 m6A 修饰 lncRNA 在肿瘤治疗中的实际应用效果。m6A 甲基化修饰的 lncRNA 在肿瘤学中具有广阔的前景。随着对其作用机制理解的加深, 未来有望在肿瘤的诊断、治疗和预后评估中取得重要突破, 推动肿瘤学领域向更加精准和个性化的方向发展。

基金项目

国家自然科学基金资助(82460515); 中央引导地方科技发展资金项目(LSKJ202447); 咸阳市科技计划重点研发项目(L2024-

ZDYF-SF-0025); 西藏自治区自然科学基金项目(XZ202101ZR0074G); 陕西省自然科学基金(2020JM-590, 2022JM-465); 教育部春晖计划科研项目(202070310); 2024 年大学生创新创业训练计划项目, 国家级、自治区级(202410695028、s202410695086)。

参考文献

- [1] Zheng, W., Fu, Z., Tan, X., Liang, X. and Cao, L. (2024) Bioinformatic Analysis of m6A Regulator-Mediated RNA Methylation Modification Patterns and Immune Microenvironment Characterization in Endometriosis. *Biochemical Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s10528-024-10725-5>
- [2] Harrold, E.C. and Stadler, Z.K. (2024) Upper Gastrointestinal Cancers and the Role of Genetic Testing. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **38**, 677-691. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2024.01.006>
- [3] Lier, S., Sellmer, A., Orben, F., Heinzlmeir, S., Krauß, L., Schneeweis, C., et al. (2024) Corrigendum to “a Novel Cereblon E3 Ligase Modulator with Antitumor Activity in Gastrointestinal Cancer” [Bioorgan. Chem. 119 (2022) 105505]. *Bioorganic Chemistry*, **146**, Article ID: 107248. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107248>
- [4] Lu, J., Li, H., Yu, Z., Cao, C., Xu, Z., Peng, L., et al. (2024) Cathepsin B as a Key Regulator of Ferroptosis in Microglia Following Intracerebral Hemorrhage. *Neurobiology of Disease*, **194**, Article ID: 106468. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106468>
- [5] Xu, C., Xu, M.K., Hu, Y.X., et al. (2024) Ingestible Artificial Urinary Biomarker Probes for Urine Test of Gastrointestinal Cancer. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.)*, **36**, e2314084.
- [6] Yoo, J.W., Laszkowska, M. and Mendelsohn, R.B. (2024) The Role of Screening and Early Detection in Upper Gastrointestinal Cancers. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **38**, 693-710.
- [7] Jahani, M., Esmaeili, R., Abbasi, M., Nikbakht, H., Azarbakht, H., Roshandel, G., et al. (2024) Burden of Upper Gastrointestinal Cancers in the East of Golestan Province (Golestan Cohort Study). *Cancer Reports*, **7**, e2001. <https://doi.org/10.1002/cnr2.2001>
- [8] Freeman, H.D., Saunders, A.C. and Lum, S.S. (2024) COVID-19 Pandemic-Related Outcomes in High-Risk Gastrointestinal Cancers—Beyond the Numbers. *JAMA Network Open*, **7**, e240143. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.0143>
- [9] Arshad, J., Rao, A., Repp, M.L., Rao, R., Wu, C. and Merchant, J.L. (2024) Myeloid-Derived Suppressor Cells: Therapeutic Target for Gastrointestinal Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 2985. <https://doi.org/10.3390/ijms25052985>
- [10] Wang, C. and Niu, Y. (2024) Knowledge and Awareness of Early Gastrointestinal Cancer Screening in Sunan Yugur Autonomous County in Gansu, China. *Journal of International Medical Research*, **52**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/03000605241233935>
- [11] Zhang, M., Yang, C.B., Dong, W., Zhao, Y.T., Chen, N. and Gao, C.G. (2024) Expression Patterns and Prognostic Role of M6a RNA Methylation Regulators in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cellular and Molecular Biology*, **70**, 67-72. <https://doi.org/10.14715/cmb/2024.70.2.11>
- [12] Zhu, C., Yang, J., Zhang, C., Wang, Y. and Wang, J. (2024) Knowledge Mapping and Current Trends of m6A Methylation in the Field of Cancer. *Heliyon*, **10**, e26262. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26262>
- [13] Hong, L., Zhuo, T. and Jing, S. (2024) Silencing of METTL3 Inhibits M6a Methylation of NEK7 to Suppress Pyrolysis in an HT-22 Cell-Based Model of Intracerebral Hemorrhage. *Brain Research*, **1831**, Article ID: 148828. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148828>
- [14] Zhang, C., Huang, Y., Liang, M., Wu, J. and Wang, G. (2024) Characterization of m6a RNA Methylation Mediated Immune Heterogeneity and Functional Validation in Hepatocellular carcinoma. *Environmental Toxicology*. <https://doi.org/10.1002/tox.24167>
- [15] Bao, T.P., Zhu, H.Y., Ma, M.M., et al. (2024) Implication of m6A Methylation Regulators in the Immune Microenvironment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Biochemical Genetics*.
- [16] Leonetti, A.M., Galluzzo, I.R., McLean, T.A.D., Stefanelli, G., Ramnaraigh, F., Holm, S., et al. (2024) The Role of the m6A/m Demethylase FTO in Memory Is both Task and Sex-Dependent in Mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, **210**, Article ID: 107903. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2024.107903>
- [17] Baba, Y., Yasuda, N., Bundo, M., Nakachi, Y., Ueda, J., Ishimoto, T., et al. (2023) Line-1 Hypomethylation, Increased Retrotransposition and Tumor-Specific Insertion in Upper Gastrointestinal Cancer. *Cancer Science*, **115**, 247-256. <https://doi.org/10.1111/cas.16007>
- [18] 凌晨. 食管癌的 m6A 调节因子介导的甲基化调控模式和肿瘤微环境浸润特征[D]: [硕士学位论文]. 十堰: 湖北医药学院, 2023.

- [19] Peng, C., Zhao, G., Pei, B., Wang, K., Li, H., Fei, S., *et al.* (2022) A Novel Plasma-Based Methylation Panel for Upper Gastrointestinal Cancer Early Detection. *Cancers*, **14**, Article No. 5282. <https://doi.org/10.3390/cancers14215282>
- [20] Camuzi, D., Buexm, L.A., Lourenço, S.d.Q.C., Grazziotin, R., Guaraldi, S., Valverde, P., *et al.* (2022) FBXL7 Body Hypomethylation Is Frequent in Tumors from the Digestive and Respiratory Tracts and Is Associated with Risk-Factor Exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 7801. <https://doi.org/10.3390/ijms23147801>
- [21] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [22] Liu, Z., Li, S., Huang, S., Wang, T. and Liu, Z. (2021) N6-Methyladenosine Regulators and Related LncRNAs Are Potential to Be Prognostic Markers for Uveal Melanoma and Indicators of Tumor Microenvironment Remodeling. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 704543. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.704543>.
- [23] Jarroux, J., Foretek, D., Bertrand, C., Gabriel, M., Szachnowski, U., Saci, Z., *et al.* (2021) HOTAIR LncRNA Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition by Redistributing LSD1 at Regulatory Chromatin Regions. *EMBO Reports*, **22**, e50193. <https://doi.org/10.15252/embr.202050193>
- [24] Soares-Lima, S.C., Mehanna, H., Camuzi, D., de Souza-Santos, P.T., Simão, T.d.A., Nicolau-Neto, P., *et al.* (2021) Upper Aerodigestive Tract Squamous Cell Carcinomas Show Distinct Overall DNA Methylation Profiles and Different Molecular Mechanisms behind WNT Signaling Disruption. *Cancers*, **13**, Article No. 3014. <https://doi.org/10.3390/cancers13123014>
- [25] 张璐瑶, 汪丽钰, 陈乾, 时建明. m6A 甲基化修饰与消化道恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(9): 1753-1758.
- [26] 宋海飞, 余诗俊, 高勇. m6A 甲基化在多种消化道肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(20): 3613-3616.
- [27] Hasan, M., Nishat, Z.S., Hasan, M.S., Hossain, T. and Ghosh, A. (2024) Identification of m6A RNA Methylation Genes in *Oryza sativa* and Expression Profiling in Response to Different Developmental and Environmental Stimuli. *Biochemistry and Biophysics Reports*, **38**, Article ID: 101677. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101677>
- [28] Zhang, Z., Zhang, L., Li, J., Feng, R., Li, C., Liu, Y., *et al.* (2024) Comprehensive Analysis of m6A Methylome Alterations after Azacytidine plus Venetoclax Treatment for Acute Myeloid Leukemia by Nanopore Sequencing. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **23**, 1144-1153. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.02.029>
- [29] Qiu, M., Chen, Y. and Zeng, C. (2024) Biological Functions of circRNA in Regulating the Hallmarks of Gastrointestinal Cancer (Review). *International Journal of Oncology*, **64**, Article No. 49. <https://doi.org/10.3892/ijo.2024.5637>
- [30] Colloca, G.A. and Venturino, A. (2024) The Prognosis of Metastatic Gastrointestinal Cancer. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781032703350>
- [31] Wang, D., Bao, S., Song, N., Chen, W., Ding, X., Walker, R.J., *et al.* (2024) FTO-Mediated m6A mRNA Demethylation Aggravates Renal Fibrosis by Targeting RUNX1 and Further Enhancing PI3K/AKT Pathway. *The FASEB Journal*, **38**, e23436. <https://doi.org/10.1096/fj.202302041r>
- [32] Wei, R., Zhao, F., Kong, L., Pu, Y., Li, Y. and Zang, C. (2024) The Antagonistic Effect of FTO on METTL14 Promotes AKT3 m6A Demethylation and the Progression of Esophageal Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05660-2>
- [33] Fang, W., Peng, P., Lin, K., Xiao, F., He, W., He, M., *et al.* (2024) M6A Methylation Modification and Immune Infiltration Analysis in Osteonecrosis of the Femoral Head. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **19**, Article No. 183. <https://doi.org/10.1186/s13018-024-04590-6>
- [34] Li, X., Zhang, Y., Guo, S., Wu, Z., Wang, H., Huang, Y., *et al.* (2024) Global Analysis of T-Cell Groups Reveals Immunological Features and Common Antigen Targets of Digestive Tract Tumors. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05645-1>
- [35] Qin, R.F., Huang, M.H., Jiang, Y., Jiang, D., Chang, D.D., Xie, Y.F., *et al.* (2024) N6-Methyladenosine (m6A) Sequencing Reveals *Heterodera glycines*-Induced Dynamic Methylation Promoting Soybean Defense. *Phytopathology*, **114**, 1612-1625.