

DOI: 10.13376/j.cbls/2024182

文章编号: 1004-0374(2024)12-1543-09

RNA m⁷G甲基化修饰在肿瘤中的研究进展

张静^{1#}, 刘毛婷^{2#}, 李艳平³, 李海滨^{3*}

(1 济宁医学院图书馆, 济宁 272067; 2 济宁医学院临床医学院, 济宁 272067;
3 济宁医学院精准医学研究院山东省慢性非传染性疾病特色实验室, 济宁 272067)

摘要: *N*⁷-甲基鸟苷 (*N*⁷-methylguanosine, m⁷G) 甲基化修饰是一种常见的 RNA 转录后修饰, 广泛存在于 mRNA、tRNA、rRNA 和 miRNA 中, 影响 RNA 分子的加工和代谢, 参与调控人体多种生理和病理功能。越来越多的研究发现, m⁷G 甲基化修饰的异常表达与多种癌症的发生发展有关。m⁷G 修饰通过参与调控多个原癌基因和抑癌基因的表达, 进而影响肿瘤的增殖、凋亡和侵袭等生物学行为, 并与肿瘤微环境和肿瘤耐药性相关。本文通过综述 m⁷G 修饰的生物学功能和相关调节蛋白的作用, 总结 m⁷G 修饰在肿瘤发生发展中的作用机制及其在肿瘤治疗中的最新研究进展, 以期对相关研究与肿瘤治疗提供新的思路。

关键词: *N*⁷-甲基鸟苷 (m⁷G); m⁷G 修饰相关蛋白; 肿瘤; 肿瘤治疗

中图分类号: Q354; Q75 文献标志码: A

Research progress on m⁷G methylation modification of RNA in cancer

ZHANG Jing^{1#}, LIU Mao-Ting^{2#}, LI Yan-Ping³, LI Hai-Bin^{3*}

(1 Library of Jining Medical University, Jining 272067, China; 2 College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China; 3 Shandong Provincial Characteristic Laboratory of Chronic Noncommunicable Diseases, Institute of Precision Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: *N*⁷-methylguanosine (m⁷G) methylation is a common post-transcriptional modification of RNA, usually located in mRNA, tRNA, rRNA, and miRNA, affecting the processing and metabolism of RNA molecules. It is involved in regulating various physiological and pathological functions of the human body. More and more studies have found that abnormal m⁷G methylation modification is related to the occurrence and development of various cancers. m⁷G modification is involved in regulating the expression of multiple proto-oncogenes and tumor suppressor genes, thereby affecting the biological behaviors of tumor proliferation, apoptosis and invasion, and is related to tumor microenvironment and tumor drug resistance. By reviewing the biological function of m⁷G modification and the role of related regulatory proteins, this paper summarizes the molecular mechanisms of m⁷G modification in the occurrence and development of tumors and the latest research progress in tumor therapy, aiming to provide new ideas for the related research and the treatment of tumors.

Key words: *N*⁷-methylguanosine (m⁷G); m⁷G modified related protein; tumor; tumor therapy

RNA 修饰是重要的表观遗传学修饰之一, 在细胞正常生理病理过程中发挥关键作用, 而甲基化修饰是 mRNA 中占主导地位的 RNA 修饰, 包含多

种形式, 如 *N*⁶-腺苷酸甲基化 (*N*⁶-methyladenosine, m⁶A)、*N*¹-甲基腺苷 (*N*¹-methyladenosine, m¹A)、*N*⁷-甲基鸟苷 (*N*⁷-methylguanosine, m⁷G)、5-甲基胞嘧啶

收稿日期: 2024-09-11; 修回日期: 2024-11-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(82002961); 济宁医学院大学生创新训练计划项目(cx2023163)

#共同第一作者

*通信作者: E-mail: ivanhli241@126.com

(5-methylcytosine, m^5C) 和 2'-O-甲基化 (2'-O-methylation, Nm), 广泛存在于所有类型的 RNA 中, 其中 m^7G 是最普遍的 RNA 修饰之一^[1]。 m^7G 修饰存在于多种 RNA 分子中, 包括 mRNA 5' 帽、mRNA 内部、pre-miRNA、tRNA 和 rRNA^[2]。 m^7G 也被认为是大多数哺乳动物 mRNA 5' 末端帽子结构的典型特征^[3]。研究发现, m^7G 修饰与多种疾病相关, 如神经系统疾病^[4]、血管疾病^[5]、肿瘤^[6]等。越来越多的研究表明, m^7G 与肿瘤的发生进展相关, m^7G 甲基转移酶在多种肿瘤中异常表达, 通过调控 mRNA 结构稳定性、转录、翻译和核输出, 以及 tRNA 稳定性、rRNA 加工成熟和 miRNA 生物合成, 最终影响靶基因表达。随着研究的深入, m^7G 甲基化有望成为未来癌症诊断和治疗的潜在靶点。本文通过总结 m^7G 修饰在不同类型肿瘤中的调节机制以及 m^7G 修饰在肿瘤治疗中的最新进展, 以期对癌症的诊断和治疗提供新的方法和思路。

1 m^7G 修饰相关蛋白

在人体中, m^7G 相关修饰蛋白包括甲基转移酶样 1 (methyltransferase-like 1, METTL1)/WD 重复结构域 4 (WD repeat domain 4, WDR4)、威廉姆斯-伯恩综合征 22 号染色体区域 (Williams-Beuren syndrome chromosome region 22, WBSCR22)/tRNA 甲基转移

酶激活亚基 11-2 (tRNA methyltransferase activator subunit 11-2, TRMT112) 和 RNA 鸟嘌呤-7 甲基转移酶 (RNA guanine- N^7 methyltransferase, RNMT)/RNMT-激活迷你蛋白 (RNMT-activating miniprotein, RAM)。RNMT 介导的 m^7G 帽修饰增加 mRNA 稳定性, METTL1/WDR4 通过调控内部 mRNA、miRNA 和 tRNA m^7G 修饰从而调节 mRNA 翻译, 而 WBSCR22/TRMT122 调节 rRNA m^7G 修饰以对核糖体生物发生产生潜在影响^[7]。 m^7G 修饰相关蛋白在 m^7G 修饰过程中起重要作用。 m^7G 修饰相关因子异常会导致 RNA 表达异常, 对人体正常生理过程和肿瘤发生发展产生重要影响。图 1 总结了 m^7G 甲基化修饰作用机制。

1.1 METTL1 与 WDR4

在哺乳动物中, 研究最充分的 m^7G 调节因子是 METTL1, 其与 WDR4 结合, 介导 tRNA、mRNA 和 miRNA 发生 m^7G 修饰^[8]。

研究发现, tRNA m^7G 修饰发生在可变区 46 号位置, 由 METTL1-WDR4 复合物参与调节, 在 tRNA 三维核心中形成 C13-G22- m^7G 46 碱基三重相互作用, 稳定 tRNA 结构^[9]。而 METTL1 N-端位于催化中心的中心, 支持突出的催化环状结构的构象, 稳定 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl methionine, SAM) 结合位点, 加强 WDR4 与 RNA 的相互作用,

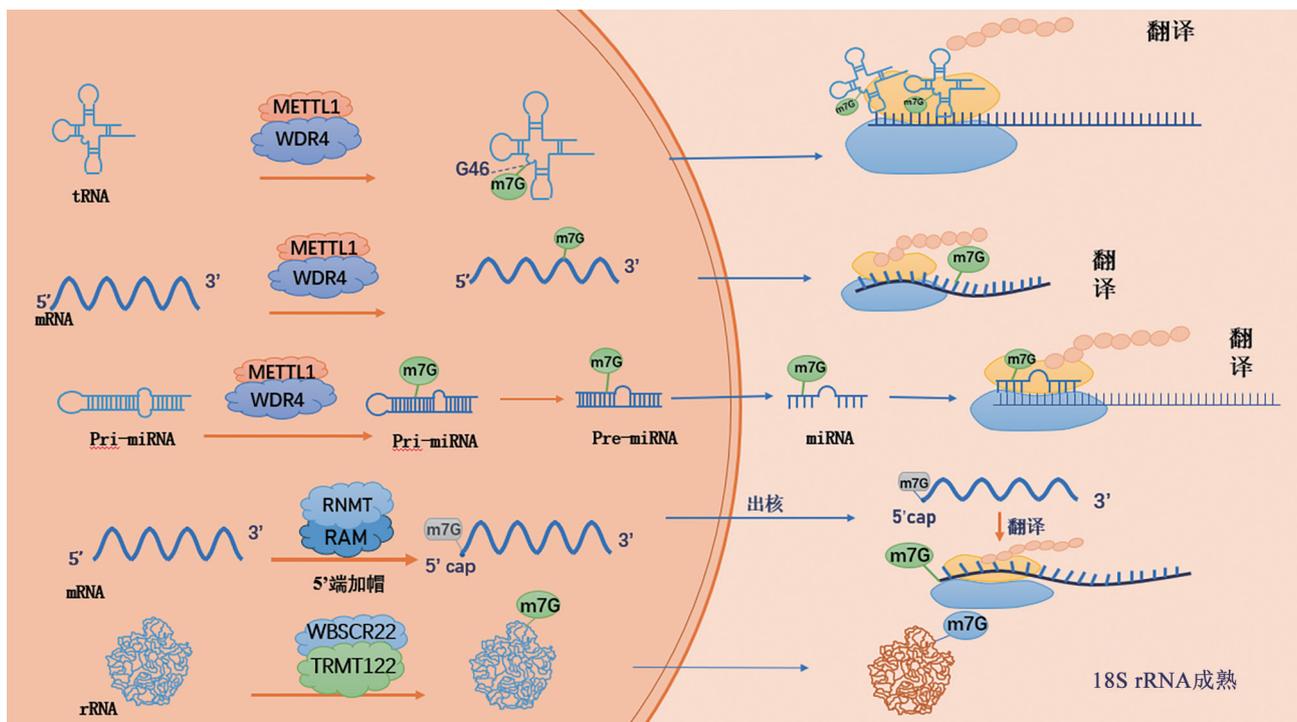


图1 m^7G 甲基化修饰作用机制示意图

并激活 G46 位点碱基的释放, 调节 m⁷G46 位甲基化活性^[10]。METTL1 介导的 m⁷G tRNA 甲基化调节疾病和细胞周期相关基因的翻译^[11]。此外, 人类 mRNA 的内部位点是高度 m⁷G 修饰的, 这主要归因于 METTL1 甲基转移酶对 mRNA 进行选择性的 m⁷G 修饰, 进而影响 mRNA 翻译^[12]。研究证实, 在 miRNA 富含 G 的区域中有 m⁷G 修饰位点, 由 METTL1 和 WDR4 复合物调节^[7]。Pandolfini 等^[13]发现 METTL1 介导的 m⁷G 在富含 G 的区域内沉积会破坏 G-四链体的稳定性, 从而促进 pri-miRNA 转变为 pre-miRNA, 并且这种修饰随后被保留至成熟的 miRNA。此外, METTL1 介导的甲基化修饰可通过破坏 pri-miRNA 中的抑制性二级结构来促进 let-7 miRNA 加工^[13]。

METTL1/WDR4 的异常表达会对 m⁷G 修饰产生一定的影响, METTL1 缺失会引起核糖体在 m⁷G-tRNA 解码的密码子处暂停增加, 导致 m⁷G tRNA 修饰缺失、低修饰 tRNA 稳定性下降以及整体翻译缺陷^[14,15]。而 WDR4 突变可导致 tRNA m⁷G 修饰缺陷和严重的脑畸形^[11]。Jin 等^[16]发现在 m⁷G 修饰的过程中, WDR4 诱导的 METTL1 增强的 SAM 结合亲和力可特异性地促进 METTL1/WDR4 复合物的甲基转移酶活性, 并且 WDR4 的耗竭会抑制 METTL1 的表达, 这表明 WDR4 对于维持 METTL1 蛋白水平至关重要^[17]。METTL1/WDR4 是 m⁷G 修饰的最核心调节因子, 在多种肿瘤发生发展过程中发挥重要作用, 在临床诊断和治疗方面具有巨大的潜力, 有望成为肿瘤治疗靶标或预后评估生物标志物。

1.2 WBSR22/TRMT122

WBSR22 蛋白是一种含有典型 SAM 结合基序的 rRNA 甲基转移酶, 属于典型的七 β 链或罗斯曼折叠甲基转移酶, 参与 rRNA 前体的加工和核糖体 40S 亚基生物发生^[18]。就 WBSR22 而言, m⁷G 修饰是核糖体小亚基生物发生的晚期事件, 而与前核糖体 WBSR22/TRMT112 结合是新生核仁转录本的早期步骤; WBSR22 耗竭将导致 18SE pre-rRNA 前体中间体在核内积累, 从而导致 18S rRNA 成熟受阻, 使其数量显著减少^[19,20]。Öunap 等^[21]发现, WBSR22-TRMT112 复合物位于细胞核中, 该定位由 WBSR22 蛋白决定; 敲除 TRMT112 可降低哺乳动物细胞中 WBSR22 的蛋白表达水平, 表明 WBSR22 通过与 TRMT112 相互作用调节自身稳定性。

1.3 RNMT/RAM

m⁷GPPP 的 5' 端帽结构存在于几乎所有真核细胞和病毒 mRNA 的 5' 末端, 促进 mRNA 翻译, 保护 mRNA 免于降解。RNMT 催化帽状鸟苷 N⁷ 位点甲基化, 形成 m⁷GPPP 的 5' 端帽结构^[22-24]。5' 帽的加工过程如下: 首先, 由 RNA 磷酸酶切断 mRNA 5' 端的最后一个磷酸基团; 然后, 在 mRNA 鸟苷酸转移酶的帮助下, GTP 以 5'-5' 三磷酸键的形式与 mRNA 的 5' 端连接; 随后, RNMT 将 S-腺苷上的甲基转移到 N⁷ 鸟嘌呤的位置以完成 m⁷G 修饰, 相邻核苷酸的 2'-O-核糖甲基化修饰由特定的甲基转移酶催化^[25]。RNMT 具有一个 N 端结构域, 负调控甲基转移酶活性并介导转录起始位点的募集, 也是转录、翻译和细胞增殖所必需的^[26]。当有丝分裂后转录重新开始时, 增强 RNMT 活性可提高生成功能性 mRNA 所必需的加帽速率^[22]。

2 m⁷G 修饰与肿瘤

m⁷G 调节因子与肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)、免疫亚型和肿瘤药物敏感性密切相关。m⁷G 甲基转移酶在肿瘤中表达异常可通过调控肿瘤细胞 RNA 修饰改变肿瘤相关的生物学行为。本节总结 m⁷G 和 m⁷G 相关调节因子在不同肿瘤中的表达水平, 包括其在肿瘤相关信号通路中的具体作用机制。

2.1 m⁷G 修饰与肺癌

研究发现, METTL1 和 WDR4 的表达水平在肺癌中显著升高, METTL1/WDR4 介导的 tRNA m⁷G 修饰通过增强细胞周期调节因子 CCND3 和 CCNE1 的表达, 促进肺癌细胞的生长和侵袭, 加速肺癌进展^[17]。此外, 在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中, WDR4 介导的 23 型蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 23, PTPN23) 泛素化导致其蛋白酶体降解, 从而抑制野生型表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、EGFR 突变体和细胞间质上皮转换因子 (c-mesenchymal-epithelial transition factor, c-MET) 的溶酶体运输和降解; WDR4 通过以上机制维持 EGFR 和 c-MET 信号转导, 以促进 NSCLC 的细胞增殖、迁移、侵袭和干性^[27]。

Wang 等^[28]发现, METTL1 促进 A549 细胞的增殖和集落形成, 并通过蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/雷帕霉素复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 信号通路抑制 A549

细胞自噬。但在另一项研究中, METTL1 介导的甲基化通过破坏 pri-miRNA 内的抑制性二级结构来促进 let-7 miRNA 的加工, 负向调节 A549 细胞中高迁移率族 AT-hook 蛋白 2 (high mobility group AT-hook 2, HMGA2) mRNA 的表达, 降低 A549 细胞的迁移能力, 抑制肺癌的发展^[12]。因此, METTL1 在肺癌中的作用及机制需要更加深入的研究。图 2 总结了 m⁷G 修饰调控肺癌进展的机制 (通过 BioGDP 绘图软件绘制)。

2.2 m⁷G 修饰与头颈癌

头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 由口腔、咽部和喉部的黏膜上皮发展而来, 是最常见的头颈部恶性肿瘤^[29]。研究表明, METTL1/WDR4 复合体可通过密码子依赖方式提高 tRNA 的 m⁷G 修饰水平, 激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素 (PI3K/AKT/mTOR) 信号通路, 调节细胞凋亡, 促进血管形成以及 HNSCC 的发生和淋巴结转移^[30,31]。METTL1 通过调控细胞信号通路转导促进相关癌基因的翻译, 靶向 METTL1 为头颈癌的治疗提供了新视角。

2.3 m⁷G 修饰与膀胱癌

METTL1 在膀胱癌 (bladder cancer, BC) 组织中的表达显著高于正常组织。Ying 等^[32]发现, METTL1 特异性影响 EGFR/含 EGF 的纤蛋白胞外基质蛋白 1 (EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1, EFEMP1) 的翻译。EFEMP1 则结合 EGFR, 导致 EGFR 自磷酸化并激活下游信号通路, 参与促进 BC 的发生发展^[32]。相反, 沉默 METTL1 则抑制 BC 细胞在体外和体内的增殖、迁移和侵

袭^[17]。此外, METTL1 可以直接结合 pri-miR-760 并使其甲基化, 调控 miR-760 的加工过程。METTL1 上调促进了 miR-760 的加工, 导致转录激活因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) mRNA 降解, 解除 ATF3 对 BC 转移的抑制, 最终加速 BC 生长和转移^[33,34]。

研究发现, WDR4 在 BC 组织中高度表达, 在转移性癌症组织中观察到的 WDR4 表达高于患者的非转移性癌症组织^[35]。这是由于 DEAD-box 解旋酶 20 (DEAD-box helicase 20, DDX20) 可促进 BC 细胞增殖和转移, 而 WDR4 可促进 DDX20 的核定位, 并作为接头结合 DDX20 和早期生长反应 1 (early growth response 1, Egr1), 进而抑制 Egr1 促进的 β -抑制蛋白 2 (β -arrestin 2, ARRB2) 的转录, 最终促进 BC 细胞增殖和转移^[35,36]。

2.4 m⁷G 修饰与结肠癌

结肠癌 (colon cancer, CC) 是全球最常见的恶性肿瘤之一, 缺乏有效的预后预测生物标志物。研究发现, 过表达的 METTL1 可通过调节 miR-149-3p/S100A4/p53 信号通路增强顺铂耐药 CC (CR-CC) 对顺铂的化学敏感性^[37]。另有研究证实, miR-149-3p 可抑制 CC 细胞增殖和转移, 而 S100A4/p53 轴是其下游靶标; 过表达 METTL1 以 miR-149-3p 依赖性方式使 S100A4/p53 轴失活, 增强了高剂量顺铂对 CR-CC 增殖的抑制作用, 因此靶向 METTL1 可能增加 CC 对顺铂的药物敏感性^[37-39]。此外, m⁷G 评分也可能是药物敏感性的潜在指标, m⁷G 评分高的患者对长春碱、BIBW2992、阿糖胞苷、多西紫杉醇、厄洛替尼、紫杉醇和雷帕霉素更敏感, 而

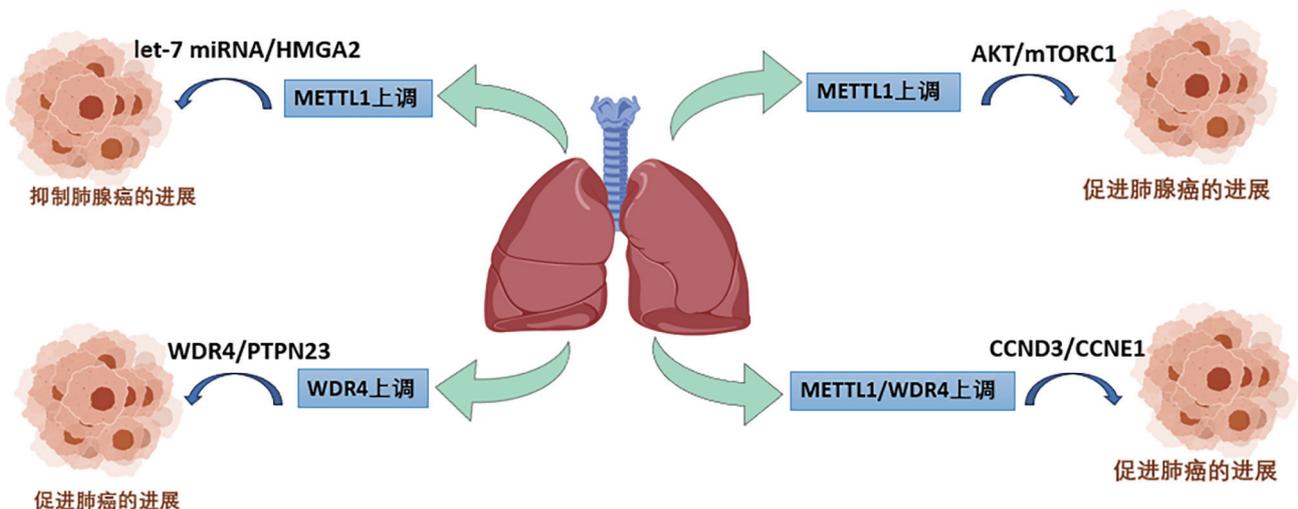


图2 m⁷G 修饰调控肺癌进展的机制

m⁷G 评分低的患者对 AP.24534、博来霉素、顺铂、多柔比星、恩贝林、吉非替尼、甲双胍和帕唑帕尼反应更好^[40]。

2.5 m⁷G修饰与肝癌

Li 等^[41]发现, 与正常肝组织样本相比, 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 样本中 METTL1 和 WDR4 蛋白表达水平显著升高, 主要原因是 METTL1/WDR4 介导的 m⁷G tRNA 修饰可以促进细胞周期蛋白 A2 (cyclin-A2, CCNA2)、EGFR 和血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 的翻译, 并以密码子依赖性方式激活 EGFR 和 VEGFA 信号通路的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 AKT, 促进 HCC 细胞增殖和迁移^[42]。此外, METTL1/WDR4 高表达患者的总生存期 (OS)、疾病特异性生存期 (DSS)、无进展间隔期 (PFI) 显著短于 METTL1/WDR4 低表达患者。由于 METTL1 介导的 m⁷G tRNA 修饰增强了 mRNA 翻译, 并加速 HCC 发生发展, 靶向 METTL1 和失调的 tRNA 修饰可能是治疗 HCC 的一种有前途的策略^[42]。

研究发现, 肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 组织中 METTL1 和 WDR4 表达升高, METTL1 通过选择性地调节致癌转录物如细胞周期和 EGFR 通路相关基因的翻译, 促进 ICC 细胞迁移和侵袭; 相反, METTL1 敲低导致细胞周期蛋白和 EGFR 蛋白表达水平下降, 相应下游靶标 (包括 AKT 和 mTOR) 的磷酸化也显著降低^[43]。因此, 靶向 METTL1 可能是开发治疗 ICC 药物的一种有前途的策略。

2.6 m⁷G修饰与前列腺癌

据统计, 前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是世界上超过一半国家 (185 个国家中的 112 个) 的男性中最常见的癌症^[44]。METTL1 在原发性和晚期 PCa 中高表达, 以酶活性依赖性方式促进 PCa 细胞的生长。抑制 METTL1 可导致细胞毒性免疫细胞浸润增加, 从而将免疫抑制性前列腺肿瘤微环境转化为肿瘤杀伤性表型。研究发现, METTL1 下调能减少细胞分裂, 诱导细胞周期停滞, 促进细胞凋亡, 抑制球状体形成能力, 并大大降低肿瘤异种移植物的生长和增殖^[45]。具体原因是: 抑制 METTL1 可激活干扰素 (interferon, IFN) 信号通路, 进而诱导信号转导和转录激活因子 1 (signal transducers and activators of transcription 1, STAT1) 的表达, 抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡; 而体内高表达的 METTL1 将抑制

INF/STAT1 通路, 促进 PCa 发展^[45-47]。另一项研究发现, 特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1) 可以直接与 METTL1 启动子区域结合以启动转录, 随后 METTL1 通过 m⁷G 修饰来增强细胞周期蛋白依赖性激酶 14 (cyclin-dependent kinase 14, CDK14) mRNA 的稳定性, 最终促进去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 发展^[48]。因此, METTL1 表达水平的升高与 PCa 的恶性生物学行为、RNA 修饰以及临床预后密切相关, 有望成为 PCa 诊断和治疗的新靶点。

2.7 m⁷G修饰与急性髓系白血病

METTL1/WDR4 在急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者中的表达显著升高, 并且与预后不良相关。近期研究表明, METTL1 上调显著提高 tRNA m⁷G 修饰丰度, 维持 tRNA 稳定性, 并抑制 AML 细胞中 tsRNA 的生物发生, 促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡; 敲低 METTL1 后, AML 细胞增殖减少、凋亡增加^[49]。临床上治疗急性髓系白血病的主要药物是阿糖胞苷 (cytarabine, CYT)。当接受 CYT 治疗时, METTL1 敲低的 AML 细胞表现出显著降低的增殖能力和对 CYT 诱导的细胞死亡的易感性增加^[49]。目前, 复发 AML 缺乏有效的治疗措施, 预后极差。靶向 METTL1 结合 CYT 可能是治疗复发 AML 的新策略。

2.8 m⁷G修饰与乳腺癌

Du 等^[50]发现, 乳腺癌 (breast cancer, BC) 组织中 METTL1 和 WDR4 的蛋白表达水平显著降低。METTL1 以依赖于 m⁷G tRNA 解码密码子的方式增强细胞周期调节蛋白生长停滞和 DNA 损伤 45 A (growth arrest and DNA damage 45 A, GADD45A) 和视网膜母细胞瘤蛋白 1 (retinoblastoma protein 1, RB1) 的翻译效率, 导致 G₂/M 期阻滞, 抑制 BC 进展。相反, METTL1 耗竭可驱动 BC 细胞的增殖和迁移。在另一项研究中, Luo 等^[51]发现 WDR4 与 BC 恶性进展有关。敲低 WDR4 通过降低细胞周期相关调节因子的蛋白表达, 包括细胞周期蛋白 A (cyclin A)、细胞周期蛋白 B (cyclin B)、细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 及信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), 抑制 BC 细胞周期进入 G₂/M 期, 导致细胞增殖停滞。同时, WDR4 敲低通过抑制 mTORC1 下游底物的磷酸化来抑制其活性, 进而抑制肿瘤发展。因此, 开发 METTL1 激动剂和 WDR4 抑制剂可为 BC 治疗提供新的思路。

2.9 m⁷G修饰与其他癌症

另外, m⁷G 修饰在其他癌症发生发展过程中也发挥一定作用。METTL1 表达上调能促进神经胶质瘤^[52]、食管鳞状细胞癌^[53]和胃癌^[54]等的发生和发展。研究发现, METTL1 通过调节 MAPK 信号通路促进神经胶质瘤的增殖^[52]。此外, METTL1 和 WDR4 在食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 组织中显著上调, 并与 ESCC 预后不良相关; 研究发现, METTL1 可调节 RPTOR/ULK1/自噬轴, 促进 ESCC 发展^[53]。Ma 等^[54] 研究发现, METTL1 在胃癌中高表达, 并参与对胃癌细胞增殖、迁移和凋亡的调控。

WBSCR22/TRMT112 复合物在胰腺癌的发展中也发挥一定作用。WBSCR22 在体内和体外均显著抑制胰腺癌细胞增殖、迁移和侵袭, 在胰腺癌中发挥抑癌因子的作用, TRMT112 则促进 WBSCR22 的肿瘤抑制功能^[55]。表 1 总结了 m⁷G 甲基化修饰在不同肿瘤中的作用机制。

3 m⁷G修饰在肿瘤治疗中的作用

m⁷G 修饰通过调控肿瘤细胞 RNA 的表达及相关信号通路转导, 参与调控肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和凋亡, 靶向 m⁷G 修饰在肿瘤治疗中具有巨大潜能。射频消融是 HCC 的理想根治性治疗方式。

然而, 射频消融不足可能导致 HCC 的高复发率。Zhu 等^[56] 发现, METTL1 介导的 m⁷G tRNA 修饰在体内和体外均可促进亚致死热暴露下的 HCC 细胞转移。进一步研究发现, METTL1 和 m⁷G tRNA 修饰在亚致死热应激下以密码子频率依赖性方式增强锌指转录因子 Slug/Snail 的翻译, 过表达 Slug/Snail 可下调 METTL1 敲低的 HCC 细胞在亚致死热暴露后的恶性潜能, 靶向 METTL1 和 m⁷G tRNA 修饰可阻断射频消融不足导致的 HCC 转移。

另外, METTL1 可能会在将来成为增加肿瘤药物敏感性的靶向治疗药物用于肿瘤的治疗。酪氨酸激酶抑制剂仑伐替尼是治疗晚期 HCC 的一线药物, 然而其疗效受到耐药性的严重影响。在使用仑伐替尼治疗时, 敲低 METTL1 可通过降低 HCC 细胞增殖能力和促进细胞凋亡来克服癌细胞耐药性, 研究发现 METTL1 可通过促进 EGFR 通路相关基因的翻译以触发耐药性。上调 tRNA m⁷G 甲基转移酶复合物组分 METTL1 和 WDR4 可增强 HCC 细胞仑伐替尼耐药性, 并导致细胞对 METTL1 靶向治疗敏感, 为克服耐药性提供了一种有前途的策略^[57]。在结肠癌中, METTL1 的高表达通过激活 miR-149-3p/S100A4/p53 轴使结肠癌细胞对顺铂敏感^[37]。5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 是一种嘧啶类似物, 是治疗实体肿瘤最常用的化疗药物。研究发现, 同时

表1 m⁷G修饰在多种肿瘤中的作用机制

癌症类型	m ⁷ G调节因子	表达	分子机制	功能	作用	参考文献
肺癌	METTL1/WDR4	上调	METTL1/WDR4/CCND3/CCNE1	促进细胞增殖、迁移和侵袭	致癌	[17]
	METTL1	上调	METTL1/AKT/mTORC1信号通路	促进细胞增殖和自噬	致癌	[28]
		上调	METTL1/let-7 miRNA/HMGA2	抑制细胞迁移	抑癌	[12]
	WDR4	上调	WDR4/PTPN23轴	促进细胞增殖和迁移	致癌	[27]
膀胱癌	METTL1	上调	METTL1-m ⁷ G-EGFR/EFEMP1轴	促进细胞增殖、迁移和侵袭	致癌	[32]
	METTL1	上调	METTL1/m ⁷ G/miR-760/ATF3	促进细胞增殖、迁移和侵袭	致癌	[34]
	WDR4	上调	WDR4/ARRB2	促进细胞迁移和侵袭		[35]
结肠癌	METTL1	下调	miR-149-3p/S100A4/p53轴	增加结肠癌对顺铂的敏感性	抑癌	[37]
肝细胞癌	METTL1	上调	CyclinA2/EGFR/VEGFA	促进细胞增殖、迁移和侵袭	致癌	[42]
肝内胆管癌	METTL1/WDR4	上调	METTL1/mRNA	促进细胞增殖、迁移和侵袭	致癌	[43]
神经胶质瘤	METTL1	上调	METTL1/MAPK信号通路	促进细胞增殖	致癌	[50]
头颈癌	METTL1/WDR4	上调	PI3K/Akt/mTOR信号通路	促进细胞增殖、迁移和侵袭	致癌	[31]
食管鳞状细胞癌	METTL1/WDR4	上调	METTL1/WDR/RPTOR/ULK1/自噬轴	促进肿瘤发生	致癌	[53]
前列腺癌	METTL1	上调	METTL1/IFN-STAT信号通路	促进肿瘤发生和细胞增殖	致癌	[45]
		上调	SP1/METTL1/CDK14	促进细胞增殖和侵袭	致癌	[48]
乳腺癌	METTL1/WDR4	下调	METTL1/GADD45A/RB1	抑制细胞增殖、迁移和侵袭	抑癌	[50]
	WDR4	上调	细胞周期蛋白和MTORC1	促进细胞增殖、迁移和侵袭	致癌	[51]
胰腺癌	WBSCR22	下调	TRMT112/WBSCR22/ISG15轴	抑制细胞增殖、迁移和侵袭	抑癌	[55]

敲低 NOL1/NOP2/ 太阳域家族成员 2 (NOL1/NOP2/ Sun domain family member 2, NSUN2) 和 METTL1 可使 HeLa 细胞对 5-FU 的敏感性显著增强^[58]。Liu 等^[59]还发现, METTL1 介导的 m⁷G tRNA 修饰选择性地促进人体内白细胞介素 -8 (interleukin-8, IL-8) 的翻译, 进一步诱导多形核髓源性抑制细胞 (polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell, PMN-MDSC) 积累和 T 细胞衰竭; METTL1 缺失则显著抑制 PMN-MDSC 迁移, 恢复 T 细胞功能并促进其增殖, 进而提高程序性细胞死亡蛋白 -1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂的疗效, 为晚期 ICC 患者特别是抗 PD-1 治疗耐药患者开发有效的联合治疗策略提供了新的见解。最新研究发现, METTL1 有可能增强 BC 细胞对双重细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (CDK4/6) 抑制剂 Abemaciclib 的敏感性, 从而抑制 BC 生长, 因此开发 METTL1 激动剂可能会提高 Abemaciclib 对 BC 的治疗效果^[50]。

在放疗方面, METTL1 介导的 m⁷G tRNA 修饰选择性地调节 DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基或 DNA 连接酶 IV 的翻译, 使 m⁷G 相关密码子的频率更高, 从而增强非同源末端连接介导的 DNA 双链断裂修复, 并赋予 HCC 细胞对放疗的抵抗力^[60]。靶向 METTL1 介导的 tRNA m⁷G 修饰可能是增强 HCC 放疗疗效的潜在方法。

Han 等^[61]发现在食管鳞状细胞癌中, METTL1 和 WDR4 还可能成为癌细胞的自噬调节剂。靶向抑制 METTL1 或 WDR4 可降低 m⁷G tRNA 修饰水平, 并以 m⁷G 相关密码子依赖的方式抑制癌基因翻译, 包括 mTOR 信号通路相关基因和自噬负调节因子, 通过 UNC-51 样激酶 1 (UNC-51 like kinase 1, ULK1) 去磷酸化导致 mTORC1 介导的自噬过度激活, 最终诱导 ESCC 细胞死亡。

4 结语

综上, m⁷G 修饰相关因子选择性调节致癌基因和抑癌基因的表达, 促进或抑制某些癌症的进展。在头颈癌^[31]、食管鳞状细胞癌^[53]、前列腺癌^[45]、肝细胞癌^[41]中, m⁷G 甲基转移酶 METTL1 上调促进癌症发生与发展; 而在结肠癌^[38]中, METTL1 则发挥抑癌作用。在胰腺癌^[55]中, WBSR22 抑制肿瘤发展与转移。因此, m⁷G 修饰相关因子在机体中的异常表达可以作为癌症诊断标志物。在肝细胞癌^[57]、结肠癌^[38]中, 靶向抑制 METTL1 可能会增加肿瘤对抗癌药物的敏感性, 有助于肿瘤的治疗。

m⁷G 参与对肿瘤基因表达的调控, 在维持 RNA 稳定性及其翻译和出核等过程中发挥重要作用。m⁷G 修饰相关因子通过参与调控肿瘤相关信号通路改变肿瘤微环境, 影响肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭。鉴于 m⁷G 修饰在肿瘤发生发展中具有关键的调控作用, 靶向 m⁷G 修饰或修饰相关因子可能成为癌症治疗的新策略^[62]。此外, m⁷G 修饰可作为早期癌症筛查和预后生物标志物, 开发针对 m⁷G 修饰相关因子的检测方法具有广阔的应用前景。尽管相关研究已揭示 m⁷G 修饰在肿瘤细胞增殖、侵袭和转移等过程中发挥重要作用, 但潜在的分子机制和信号通路研究仍不够深入和全面, 而且目前的研究主要针对 METTL1 和 WDR4 复合物, 对 WBSR22/TRMT122 和 RNMT/RAM 在肿瘤中的作用研究较少, 因此进一步研究 m⁷G 修饰作用机制将有助于发现癌症治疗新靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Haruehanroengra P, Zheng YY, Zhou Y, et al. RNA modifications and cancer. *RNA Biol*, 2020, 17: 1560-75
- [2] Yang Z, Zhang S, Xia T, et al. RNA modifications meet tumors. *Cancer Manag Res*, 2022, 14: 3223-43
- [3] Furuichi Y. Discovery of m⁷G-cap in eukaryotic mRNAs. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2015, 91: 394-409
- [4] Xia X, Wang Y, Zheng JC. Internal m⁷G methylation: a novel epitranscriptomic contributor in brain development and diseases. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 31: 295-308
- [5] Deng Y, Zhou Z, Ji W, et al. METTL1-mediated m⁷G methylation maintains pluripotency in human stem cells and limits mesoderm differentiation and vascular development. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 306
- [6] Luo Y, Yao Y, Wu P, et al. The potential role of N⁷-methylguanosine (m⁷G) in cancer. *J Hematol Oncol*, 2022, 15: 63
- [7] Cheng W, Gao A, Lin H, et al. Novel roles of METTL1/WDR4 in tumor via m⁷G methylation. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 26: 27-34
- [8] Alexandrov A, Martzen MR, Phizicky EM. Two proteins that form a complex are required for 7-methylguanosine modification of yeast tRNA. *RNA*, 2002, 8: 1253-66
- [9] Tomikawa C. 7-Methylguanosine modifications in transfer RNA (tRNA). *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 4080
- [10] Ruiz-Arroyo VM, Raj R, Babu K, et al. Structures and mechanisms of tRNA methylation by METTL1-WDR4. *Nature*, 2023, 613: 383-90
- [11] Lin S, Liu Q, Lelyveld VS, et al. Mettl1/Wdr4-mediated m⁷G tRNA methylome is required for normal mRNA translation and embryonic stem cell self-renewal and differentiation. *Mol Cell*, 2018, 71: 244-55
- [12] Zhang LS, Liu C, Ma H, et al. Transcriptome-wide mapping of internal N⁷-methylguanosine methylome in mammalian mRNA. *Mol Cell*, 2019, 74: 1304-16

- [13] Pandolfini L, Barbieri I, Bannister AJ, et al. METTL1 promotes let-7 microRNA processing via m⁷G methylation. *Mol Cell*, 2019, 74: 1278-90
- [14] Orellana EA, Liu Q, Yankova E, et al. METTL1-mediated m⁷G modification of Arg-TCT tRNA drives oncogenic transformation. *Mol Cell*, 2021, 81: 3323-38
- [15] Katsara O, Schneider RJ. m⁷G tRNA modification reveals new secrets in the translational regulation of cancer development. *Mol Cell*, 2021, 81: 3243-5
- [16] Jin X, Guan Z, Hu N, et al. Structural insight into how WDR4 promotes the tRNA N⁷-methylguanosine methyltransferase activity of METTL1. *Cell Discov*, 2023, 9: 65
- [17] Ma J, Han H, Huang Y, et al. METTL1/WDR4-mediated m⁷G tRNA modifications and m⁷G codon usage promote mRNA translation and lung cancer progression. *Mol Ther*, 2021, 29: 3422-35
- [18] Öunap K, Käsper L, Kurg A, et al. The human WBSR22 protein is involved in the biogenesis of the 40S ribosomal subunits in mammalian cells. *PLoS One*, 2013, 8: e75686
- [19] Haag S, Kretschmer J, Bohnsack MT. WBSR22/Merm1 is required for late nuclear pre-ribosomal RNA processing and mediates N⁷-methylation of G1639 in human 18S rRNA. *RNA*, 2015, 21: 180-7
- [20] Zorbas C, Nicolas E, Wacheul L, et al. The human 18S rRNA base methyltransferases DIMT1L and WBSR22-TRMT112 but not rRNA modification are required for ribosome biogenesis. *Mol Biol Cell*, 2015, 26: 2080-95
- [21] Öunap K, Leetsi L, Matsoo M, et al. The stability of ribosome biogenesis factor WBSR22 is regulated by interaction with TRMT112 via ubiquitin-proteasome pathway. *PLoS One*, 2015, 10: e0133841
- [22] Aregger M, Kaskar A, Varshney D, et al. CDK1-Cyclin B1 activates RNMT, coordinating mRNA cap methylation with G1 phase transcription. *Mol Cell*, 2016, 61: 734-46
- [23] Galloway A, Cowling VH. mRNA cap regulation in mammalian cell function and fate. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862: 270-9
- [24] Pelletier J, Schmeing TM, Sonenberg N. The multifaceted eukaryotic cap structure. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2021, 12: e1636
- [25] Shatkin AJ. Capping of eucaryotic mRNAs. *Cell*, 1976, 9: 645-53
- [26] Michael Aregger, Victoria H. Human cap methyltransferase (RNMT) N-terminal non-catalytic domain mediates recruitment to transcription initiation sites. *Biochem J*, 2013, 455: 67-73
- [27] Singh S, Yeat NY, Wang YT, et al. PTPN23 ubiquitination by WDR4 suppresses EGFR and c-MET degradation to define a lung cancer therapeutic target. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 671
- [28] Wang C, Wang W, Han X, et al. Methyltransferase-like 1 regulates lung adenocarcinoma A549 cell proliferation and autophagy via the AKT/mTORC1 signaling pathway. *Oncol Lett*, 2021, 21: 330
- [29] Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6: 92
- [30] 孙胜, 高钰琪, 高文祥, 等. 缺氧诱导因子1与PI3K/Akt/mTOR信号转导通路. *生命科学*, 2005, 17: 311-4
- [31] Chen J, Li K, Chen J, et al. Aberrant translation regulated by METTL1/WDR4-mediated tRNA N⁷-methylguanosine modification drives head and neck squamous cell carcinoma progression. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42: 223-44
- [32] Ying X, Liu B, Yuan Z, et al. METTL1-m⁷G-EGFR/EFEMP1 axis promotes the bladder cancer development. *Clin Transl Med*, 2021, 11: e675
- [33] Yuan X, Yu L, Li J, et al. ATF3 suppresses metastasis of bladder cancer by regulating gelsolin-mediated remodeling of the actin cytoskeleton. *Cancer Res*, 2013, 73: 3625-37
- [34] Xie H, Wang M, Yu H, et al. METTL1 drives tumor progression of bladder cancer via degrading ATF3 mRNA in an m⁷G-modified miR-760-dependent manner. *Cell Death Discov*, 2022, 8: 458
- [35] Wang G, He X, Dai H, et al. WDR4 promotes the progression and lymphatic metastasis of bladder cancer via transcriptional down-regulation of ARRB2. *Oncogenesis*, 2023, 12: 47
- [36] Kallifatidis G, Smith DK, Morera DS, et al. β -arrestins regulate stem cell-like phenotype and response to chemotherapy in bladder cancer. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18: 801-11
- [37] Liu Y, Yang C, Zhao Y, et al. Overexpressed methyltransferase-like 1 (METTL1) increased chemosensitivity of colon cancer cells to cisplatin by regulating miR-149-3p/S100A4/p53 axis. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11: 12328-44
- [38] Yang D, Du G, Xu A, et al. Expression of miR-149-3p inhibits proliferation, migration, and invasion of bladder cancer by targeting S100A4. *Am J Cancer Res*, 2017, 7: 2209-19
- [39] Bellazzo A, Di Minin G, Valentino E, et al. Cell-autonomous and cell non-autonomous downregulation of tumor suppressor DAB2IP by microRNA-149-3p promotes aggressiveness of cancer cells. *Cell Death Differ*, 2018, 25: 1224-38
- [40] Chen J, Song YW, Liang GZ, et al. A novel m⁷G-related gene signature predicts the prognosis of colon cancer. *Cancers (Basel)*, 2022, 14: 5527
- [41] Li R, Liu X, Deng K, et al. m⁷G methylated core genes (METTL1 and WDR4) and associated RNA risk signatures are associated with prognosis and immune escape in HCC. *BMC Med Genomics*, 2023, 16: 179
- [42] Chen Z, Zhu W, Zhu S, et al. METTL1 promotes hepatocarcinogenesis via m⁷G tRNA modification-dependent translation control. *Clin Transl Med*, 2021, 11: e661
- [43] Dai Z, Liu H, Liao J, et al. N⁷-Methylguanosine tRNA modification enhances oncogenic mRNA translation and promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression. *Mol Cell*, 2021, 81: 3339-55.e8
- [44] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics

- 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-49
- [45] García-Vilchez R, Añazco-Guenkova AM, Dietmann S, et al. METTL1 promotes tumorigenesis through tRNA-derived fragment biogenesis in prostate cancer. *Mol Cancer*, 2023, 22: 119
- [46] Bromberg JF, Horvath CM, Wen Z, et al. Transcriptionally active Stat1 is required for the antiproliferative effects of both interferon α and interferon γ . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93: 7673-8
- [47] Chin YE, Kitagawa M, Su WC, et al. Cell growth arrest and induction of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 WAF1/CIP1 mediated by STAT1. *Science*, 1996, 272: 719-22
- [48] Zhang M, Kan D, Zhang B, et al. P300/SP1 complex mediating elevated METTL1 regulates CDK14 mRNA stability via internal m⁷G modification in CRPC. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42: 215
- [49] Zhao P, Xia L, Chen D, et al. METTL1 mediated tRNA m⁷G modification promotes leukaemogenesis of AML via tRNA regulated translational control. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13: 8
- [50] Du D, Zhou M, Ju C, et al. METTL1-mediated tRNA m⁷G methylation and translational dysfunction restricts breast cancer tumorigenesis by fueling cell cycle blockade. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43: 154
- [51] Luo Y, Tian W, Kang D, et al. RNA modification gene WDR4 facilitates tumor progression and immunotherapy resistance in breast cancer. *J Adv Res*, 2024, doi: 10.1016/j.jare.2024.06.029
- [52] Li L, Yang Y, Wang Z, et al. Prognostic role of METTL1 in glioma. *Cancer Cell Int*, 2021, 21: 633
- [53] Han H, Yang C, Ma J, et al. N⁷-methylguanosine tRNA modification promotes esophageal squamous cell carcinoma tumorigenesis via the RPTOR/ULK1/autophagy axis. *Nat Commun*, 2022, 13: 1478
- [54] Ma X, Qiu S, Tang X, et al. TSPAN31 regulates the proliferation, migration, and apoptosis of gastric cancer cells through the METTL1/CCT2 pathway. *Transl Oncol*, 2022, 20: 101423
- [55] Khan AA, Huang H, Zhao Y, et al. WBSCR22 and TRMT112 synergistically suppress cell proliferation, invasion and tumorigenesis in pancreatic cancer via transcriptional regulation of ISG15. *Int J Oncol*, 2022, 60: 24
- [56] Zhu S, Wu Y, Zhang X, et al. Targeting N⁷-methylguanosine tRNA modification blocks hepatocellular carcinoma metastasis after insufficient radiofrequency ablation. *Mol Ther*, 2023, 31: 1596-614
- [57] Huang ML, Long JT, Yao ZJ, et al. METTL1-mediated m⁷G tRNA modification promotes lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2023, 83: 89-102
- [58] Okamoto M, Fujiwara M, Hori M, et al. tRNA modifying enzymes, NSUN2 and METTL1, determine sensitivity to 5-fluorouracil in HeLa cells. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004639
- [59] Liu H, Zeng X, Ren X, et al. Targeting tumour-intrinsic N⁷-methylguanosine tRNA modification inhibits MDSC recruitment and improves anti-PD-1 efficacy. *Gut*, 2023, 72: 1555-67
- [60] Liao J, Yi Y, Yue X, et al. Methyltransferase 1 is required for nonhomologous end-joining repair and renders hepatocellular carcinoma resistant to radiotherapy. *Hepatology*, 2023, 77: 1896-910
- [61] Han H, Zheng S, Lin S. N⁷-methylguanosine (m⁷G) tRNA modification: a novel autophagy modulator in cancer. *Autophagy*, 2023, 19: 360-2
- [62] Li T, Chen Z, Wang Z, et al. Combined signature of N⁷-methylguanosine regulators with their related genes and the tumor microenvironment: a prognostic and therapeutic biomarker for breast cancer. *Front Immunol*, 2023, 14: 1260195