

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.032

m6A 甲基化修饰在前列腺癌中的研究进展*

张宏明^{1,2}, 廖妍琪^{1,2}, 连继勤¹综述, 杨明珍^{1△}审校

1. 陆军军医大学药学与检验医学系临床生物化学教研室, 重庆 400038;

2. 陆军军医大学基础医学院无军籍大队二十队, 重庆 400038

摘要: N6 甲基腺苷修饰(m6A)甲基化修饰是一种常见的表观遗传学修饰,可改变 RNA 的结构和功能,影响 RNA 的翻译与结构的稳定性,在基因的表达调控、恶性肿瘤的发生及发展中起重要作用,已成为肿瘤领域的研究热点。该文从 m6A 甲基化修饰的分子调节机制及生物效应出发,重点叙述了甲基转移酶复合体、去甲基化酶、甲基化阅读器这 3 类 m6A 调节因子在前列腺癌中的研究进展。越来越多的 m6A 调节因子被发现其异常表达与前列腺癌的发生、发展密切相关,有助于临床从分子层面进一步了解前列腺癌的发生、发展机制。但如何将这 m6A 调节因子应用于前列腺癌的诊疗还有待做进一步的研究和探索。

关键词: 前列腺癌; m6A 甲基化修饰; 甲基转移酶复合体; 去甲基化酶; 甲基化阅读器

中图分类号: R737.25; R446.19

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)18-2775-05

Advances in m6A methylation modification in prostate cancer*

ZHANG Hongming^{1,2}, LIAO Yanqi^{1,2}, LIAN Jiqin¹, YANG Mingzhen^{1△}

1. Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Pharmacy and Laboratory Medicine,

Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. No. 20 Squadron, College of Basic

Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: N6 methyladenosine modification (m6A) methylation modification is a common epigenetic modification, which can change the structure and function of RNA, affect the translation and structural stability of RNA, play an important role in gene expression regulation, the occurrence and development of malignant tumors, and it has become a research focus in the field of cancer. Based on the molecular regulation mechanism and biological effects of m6A methylation modification, this article focuses on the research progress of three types of m6A regulatory factors, including methyltransferase complex, demethylase and methylation reader in prostate cancer. More and more m6A regulatory factors have been found to be closely related to the occurrence and development of prostate cancer, which is helpful to further understand the occurrence and development mechanism of prostate cancer from the molecular level. However, how to apply these m6A regulators to the diagnosis and treatment of prostate cancer needs to be further studied and explored.

Key words: prostate cancer; m6A methylation modification; methyltransferase complex; demethylase; methylation reader

前列腺癌为常见的男性泌尿生殖系统恶性肿瘤,其发病率和病死率分别位列全球男性恶性肿瘤发病谱和死亡谱的第 2 位和第 5 位^[1]。2022 年数据显示,前列腺癌在发达国家中的发病率为 37.5/100 000.0,在发展中国家的发病率为 11.3/100 000.0^[2]。近年来, RNA 化学修饰逐渐成为肿瘤领域研究热点,包含 N1 甲基腺苷修饰(m1A)、甲基胞嘧啶修饰(m5C)、N6 甲基腺苷修饰(m6A)等。现已知的 RNA 化学修饰有 170 多种,在这 170 多种化学修饰中, m6A 作为

最常见的 RNA 甲基化修饰备受关注。已经有越来越多的研究证明, m6A 甲基化修饰在一些肿瘤的发生、发展中扮演重要角色^[3]。本文综述了 m6A 甲基化修饰在前列腺癌中的研究进展。

1 m6A 甲基化修饰概述

1.1 m6A 甲基化修饰的概念 m6A 甲基化修饰指的是 RNA 分子中腺苷酸上第 6 位氮原子的甲基化修饰,与 DNA 甲基化修饰的机制类似, RNA 甲基化是由甲基转移酶催化而成的,甲基转移酶将甲基从甲基

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0318)。

△ 通信作者, E-mail: yangmingzhen0807@126.com。

的主要供体 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)转移到 RNA 的特异性甲基化位点上^[4]。大部分生物中,信使 RNA(mRNA)在 5'帽端处发生甲基化修饰,其作用包括多腺苷酸化,调节 mRNA 前体剪切、运输与翻译起始,以及维持 mRNA 结构的稳定性等。发生在 RNA 3'末端聚腺苷酸尾巴处的甲基化修饰帮助 mRNA 出核转运、翻译起始,并与多聚腺苷酸结合蛋白共同维持 mRNA 结构的稳定性^[5]。

1.2 m6A 甲基化修饰的分子调节机制 m6A 甲基化修饰过程是动态可逆的,其生物学效应主要由甲基转移酶复合体(MTC)、去甲基化酶和甲基化阅读器协同调控^[6]。

MTC 是参与催化靶 RNA 腺苷 m6A 修饰的蛋白复合物。它的作用是将甲基化修饰写入特定的 RNA 分子中,从而介导 RNA 甲基化修饰过程。MTC 蛋白主要包括:甲基转移酶样蛋白(METTL)14、METTL3、锌指 CCCH 型 13 蛋白(ZC3H13)、病毒样 m6A 甲基转移酶相关蛋白(VIRMA)、肾母细胞瘤 1-相关蛋白(WTAP)和 RNA 结合基序蛋白 15(RBM15)等。这些蛋白在 MTC 中发挥重要作用,以确保正确的 m6A 甲基化修饰发生在靶 RNA 分子上,从而调控 RNA 的功能和结构的稳定性。另有研究发现,METTL16、RBM15 的旁系同源蛋白 RBM15B 和 E3 泛素连接酶蛋白类似物 1 等调控因子也参与了 m6A 甲基化修饰过程^[7-8]。

在 m6A 甲基化修饰过程中,WTAP 是甲基化反应的载体,SAM 作为主要的甲基供体提供甲基,再由 MTC 催化 RNA 甲基化。MTC 的核心是由 METTL3 和 METTL14 组成的功能性异源二聚体。在 MTC 中,SAM 被 METTL3 催化,甲基被 METTL3 由 SAM 转移至腺苷酸上。METTL14 是 METTL3 的同源物,它的作用是保持 METTL3 的生物活性和空间构象稳定性并识别出可发生甲基化修饰的 RNA,促进 RNA 分子甲基化修饰的进程^[9]。另外,在甲基化修饰过程中还需要其他甲基化相关的蛋白因子(VIRMA、RBM15)共同作用完成 m6A 甲基化修饰^[5]。

去甲基化酶的作用是将 RNA 甲基化修饰信号消除,即直接介导 RNA 的去甲基化修饰过程。目前已知的 m6A 去甲基化酶主要有烷基化修复同源物 5(ALKBH5)、脂肪和肥胖相关蛋白(FTO)。FTO 是 Fe^{2+} /α-酮戊二酸依赖性双加氧酶烷基化修复同源物亚家族的成员,它具有 Fe^{2+} 和 α-酮戊二酸依赖性,发生去甲基化作用时还需要使用 Fe^{2+} 和 α-酮戊二酸作为共同底物,将 m6A 位点的 N-甲基氧化成羟甲基,完成去甲基化过程^[10]。

甲基化阅读器的作用是读取 RNA 甲基化修饰的信息,参与下游 RNA 的翻译和降解过程。读取方式分为两种。第 1 种是甲基化阅读器直接与 RNA 的 m6A 位点选择性结合后启动翻译。YTH 结构域 N6-甲基腺嘌呤 RNA 结合蛋白 F(YTHDF)1 可与 mRNA 的 3'非翻译区 m6A 修饰位点结合,通过招募真核起始因子 3 家族成员,直接启动翻译^[11]。YTHDF2 通过识别 m6A 甲基化修饰位点招募碳源代谢抑制因子 4 无 TATA 序列的调控复合物来促进 mRNA 脱腺苷化,减弱 mRNA 结构稳定性,促进 mRNA 降解,抑制 mRNA 翻译及表达。第 2 种是 m6A 甲基化修饰通过改变 RNA 的二级结构促进异质核糖核蛋白(hnRNP)结合,催化 mRNA 前体加工和 mRNA 成熟^[12]。

1.3 m6A 甲基化修饰的生物学效应 RNA 的 m6A 甲基化修饰调控了许多生理活动,如 DNA 修复、减数分裂、组织重构和昼夜节律等^[13]。在病理过程中,m6A 甲基化修饰异常在肿瘤的发生、发展过程中起重要作用^[14],m6A 甲基化修饰可以通过调节肿瘤相关基因的异常表达,参与肿瘤恶性表型的调控^[15]。

2 m6A 甲基化修饰调节因子在前列腺癌中的作用

LIU 等^[16]研究发现,与正常前列腺组织相比,前列腺癌组织中大多数 m6A 甲基化修饰调节因子表达异常。MTC 中 ZC3H13 和 KIAA1429 锌指蛋白在前列腺癌组织中表达水平明显降低,METTL3、RBM15B 和 RBM15 在前列腺癌组织中表达水平明显升高;去甲基化酶中 FTO、ALKBH5 在前列腺癌组织中表达水平明显降低;甲基化阅读器中 ELAV 样蛋白 1、hnRNP-A2B1、hnRNPC、RNA 结合基元蛋白 X 连锁、YTH 结构域蛋白(YTHDC2)、YTHDF1 和 YTHDF2 在前列腺癌组织中表达水平明显升高,脆性 X 智力迟钝蛋白 1 表达水平降低。

2.1 MTC

2.1.1 METTL3 有研究表明,METTL3 在良性前列腺增生中表达水平降低,而在各种前列腺癌细胞系中 METTL3 RNA 及蛋白表达水平均高于前列腺增生中的 METTL3。METTL3 可以显著增强前列腺癌细胞的增殖能力。有研究证明,METTL3 在前列腺癌细胞中可以提高驱动蛋白超家族亚族 3 中 m6A 水平,加强其 mRNA 结构稳定性,从而促进前列腺癌细胞生长、转移和侵袭^[17]。YUAN 等^[18]研究发现,在前列腺癌组织中,原癌基因 MYC mRNA 的 m6A 表达水平升高与 METTL3 高表达有关。进一步研究发现,METTL3 可升高 MYC mRNA 的 m6A 表达水平,进而增强 MYC 表达,促进前列腺癌的发生、发展。当野生型 METTL3 过表达时,可显著增强 MYC 蛋

白表达,然而突变型 METTL3 过表达并不会影响到 MYC mRNA 的甲基化水平。这说明 METTL3 在前列腺癌中的致癌作用可能与甲基转移酶的催化活性相关。

2.1.2 METTL14 肿瘤的生长依赖于血管提供营养和氧气,抑制血管生成是抑制肿瘤增殖的有效途径。血小板反应蛋白 1(THBS1)是一种糖蛋白,是血管生成的天然抑制剂。有研究表明,在前列腺癌中, METTL14 通过与 THBS1 的 3'非翻译区结合降低其表达水平,以 m6A 依赖的方式下调 THBS1 表达,导致 YTHDF2 招募识别和降解 THBS1 mRNA,进而促进前列腺癌的发展^[19]。

2.1.3 VIRMA VIRMA 对 mRNA3'非翻译区的 m6A 甲基化修饰中起重要作用^[20]。在前列腺癌中, VIRMA 是维持细胞中 m6A 表达水平的关键因素, VIRMA 表达水平在激素不敏感的前列腺癌细胞中升高。VIRMA 下调可通过整体降低 m6A 表达水平,降低致癌长链非编码 RNA(lncRNA)的稳定性和丰度来减弱前列腺癌的侵袭性^[21]。

2.2 去甲基化酶

2.2.1 FTO 有研究表明,FTO 可以作为肿瘤抑制因子抑制细胞增殖、转移和侵袭,在前列腺癌组织中表达下调^[22]。FTO 表达水平降低的前列腺癌患者往往具有高肿瘤分期和高前列腺癌格利森评分的特点。体外试验表明,敲除 FTO 基因促进了前列腺癌细胞的转移和侵袭^[23],其分子机制可能与调节黑素皮质激素 4 受体表达^[24]及细胞内氯通道蛋白 4 mRNA 稳定性^[25]有关。有研究认为,FTO 通过调节 m6A 表达水平可阻碍前列腺癌细胞的侵袭和转移,是治疗前列腺癌潜在的治疗靶点^[23]。

2.2.2 ALKBH5 上游刺激因子 1(USF1)是一种广泛表达的转录因子,上调 USF1 可抑制前列腺癌细胞的糖酵解活性,减少体内、外癌细胞的生长和转移。有研究表明,在前列腺癌中,USF1 可以促进 ALKBH5 启动子的转录激活。ALKBH5 可增强 Flightless II (FL II)基因 mRNA 结构的稳定性,但依赖于 YTHDF2 的表达。而沉默 ALKBH5 或 FL II 又可以阻断 USF1 在前列腺癌细胞中的作用,并恢复糖酵解、细胞增殖和侵袭^[26]。

有研究表明,ALKBH5 表达水平在前列腺癌组织中下降,并与微小 RNA(miR)-141-3p 表达水平呈负相关。ALKBH5 通过调节 miR-141-3p 的 m6A 从而抑制蛋白精氨酸甲基转移酶 6 表达,进而抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭^[27]。

2.3 甲基化阅读器

2.3.1 YTHDF 家族 YTHDF 家族包括 YTH-

DF1、YTHDF2、YTHDF3、YTHDC1 和 YTHDC2^[28]等。其中敲除 YTHDF1 基因可提高阿霉素、顺铂和奥拉帕尼对前列腺癌细胞的化疗灵敏度,对治疗前列腺癌具有潜在意义^[29]。YTHDF2 也被证实在前列腺癌细胞中过度表达,可促进前列腺癌细胞增殖和集落。在临床中,YTHDF2 高表达往往与前列腺癌较差的总生存率有关^[30]。体外试验研究结果表明,YTHDF2 通过 m6A 依赖的方式来介导肿瘤抑制因子 NK3 同源框 1 和磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸盐磷酸酶 mRNA 的降解,进而通过调控前列腺蛋白激酶 B 的磷酸化促进前列腺癌细胞的迁移^[31]。YTHDF3 则可与 GTP 酶活化蛋白结合蛋白 1(G3BP1)协同调节雄激素受体(AR) mRNA 的翻译。受 m6A 甲基化修饰的 AR mRNA 与 YTHDF3 结合后被激活翻译,而 m6A 未修饰的 AR mRNA 与 G3BP1 结合被抑制翻译。AR 调控的前列腺癌细胞系受到 AR 通路抑制(ARPI)胁迫后,m6A 修饰的 AR mRNA 与 YTHDF3 分离,m6A 未修饰的 AR mRNA 与 G3BP1 分离。当 YTHDF3 被沉默阻断时,会提高前列腺癌细胞在 ARPI 胁迫时的凋亡率。ARPI 诱导的 RNA 蛋白应激颗粒抑制了翻译,同时激活了适应性细胞保护途径;通过 G3BP1 或 YTHDF3 阻断这种适应性反应,可使前列腺癌细胞对 ARPI 应激敏感^[32]。

2.3.2 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白(IGF2BP) m6A 甲基化修饰的 RNA 除 mRNA 外也包括其他 lncRNA。有研究表明,lncRNA 前列腺癌相关转录物 6(PCAT6)表达在骨转移性前列腺癌中显著上调,并与前列腺癌患者的不良预后相关。IGF2BP2 的 KH3-4 双域可以与 PCAT6 相互作用,促进 m6A 修饰的 PCAT6 的表达上调,从而加强胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R)mRNA 结构的稳定性,进一步促进前列腺癌的生长和骨转移^[33]。

2.3.3 hnRNP hnRNP 作为 RNA 结合蛋白的大家族,主要存在于细胞核中,少数同时存在于细胞核和细胞质中,在核酸代谢的多个方面都有重要作用,其作用主要包括 mRNA 稳定、可变剪接、转录和翻译调控等^[34]。在 hnRNP 家族中,主要有 hnRNPA2B1、hnRNPC、hnRNPF、hnRNPG 和 hnRNPC,具备识别 mRNA 的 m6A 修饰的潜力。有研究表明,hnRNPH、hnRNPF 或二者同时敲除会导致前列腺癌 PC3 细胞中 MYC 表达减少,cPARP 增多,促进细胞凋亡。hnRNP H/F 缺失后 G1 期细胞数量减少,G2 期细胞数量增加,有丝分裂阻滞,细胞分裂增殖受到抑制^[35]。

3 总结与展望

3.1 m6A 甲基化修饰与前列腺癌发生发展密切相关

m6A 甲基化修饰通过改变 RNA 表达,调控细胞表型与行为,调节生物学过程。在前列腺癌中,m6A 甲基化修饰的 MTC、去甲基化酶和甲基化阅读器存在异常表达。这些 m6A 甲基化修饰相关的调控因子的异常表达与前列腺癌的发生、发展密切相关。随着 m6A 甲基化修饰相关研究的不断深入,将有助于从分子层面进一步了解前列腺癌的发生、发展机制。

3.2 m6A 甲基化修饰可能成为前列腺癌诊疗的新方向 针对 m6A 甲基化修饰进行调控或以其相关蛋白为靶点的诊断与治疗方法有可能成为前列腺癌诊疗的新方向。一种或多种 m6A 调节因子异常表达可作为诊断前列腺癌的新生物标志物,靶向 m6A 调节因子与已批准的抗癌药物联合应用已成为表观遗传学肿瘤治疗的新前沿。

3.3 困难与挑战 目前 m6A 甲基化修饰在前列腺癌中的研究仍不够深入,m6A 甲基化修饰在前列腺癌中的临床应用仍存在诸多困难和挑战:(1)尽管已有多 m6A 调节因子在前列腺癌中异常表达,但相关研究多仅限于细胞水平或实验室研究层面,缺乏临床研究数据;(2)已开发的 m6A 甲基化修饰相关的抑制剂和激活剂在靶点特异性、疗效、安全性和药代动力学等方面仍有许多不足;(3)目前为止还没有一种 m6A 调节蛋白或类似物被批准用于临床治疗;(4)要真正将相关研究进展应用于临床癌症治疗,还需要进行更深入的研究来确保治疗的安全性和有效性。

参考文献

- [1] LIU J Z,DONG L,ZHU Y J,et al. Prostate cancer treatment:China's perspective[J]. Cancer Lett, 2022, 550: 215927.
- [2] HE Y D,XU W D,XIAO Y T,et al. Targeting signaling pathways in prostate cancer:mechanisms and clinical trials[J]. Signal Transduct Target Ther,2022,7(1):198.
- [3] BAI Y,YANG C X,WU R L,et al. YTHDF1 regulates tumorigenicity and cancer stem cell-like activity in human colorectal carcinoma[J]. Front Oncol,2019,9:332.
- [4] SENDINC E,SHI Y. RNA m6A methylation across the transcriptome[J]. Mol Cell,2023,83(3):428-441.
- [5] SCHÖLLER E,WEICHMANN F,TREIBER T,et al. Interactions, localization, and phosphorylation of the m6A generating METTL3-METTL14-WTAP complex[J]. RNA,2018,24(4):499-512.
- [6] KNUCKLES P,LENCE T,HAUSSMANN I U,et al. Zc3h13/flacc is required for adenosine methylation by bridging the mRNA-binding factor Rbm15/spenito to the m6A machinery component Wtap/FI(2)d[J]. Genes Dev,2018,32(5/6):415-429.
- [7] PENDLETON K E,CHEN B B,LIU K Q,et al. The U6 snRNA m6A methyltransferase METTL16 regulates SAM synthetase intron retention[J]. Cell,2017,169(5): 824-835.
- [8] PATIL D P,CHEN C K,PICKERING B F,et al. m6A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression[J]. Nature,2016,537(7620):369-373.
- [9] ŠLEDŽ P,JINEK M. Structural insights into the molecular mechanism of the m(6)A writer complex[J]. Elife, 2016,5:e18434.
- [10] FEDELES B I,SINGH V,DELANEY J C,et al. The AlkB family of Fe(II)/ α -ketoglutarate-dependent dioxygenases:repairing nucleic acid alkylation damage and beyond[J]. J Biol Chem,2015,290(34):20734-20742.
- [11] LIU T,WEI Q L,JIN J,et al. The m6A reader YTHDF1 promotes ovarian cancer progression via augmenting EIF3C translation[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(7): 3816-3831.
- [12] LIU Z X,LI L M,SUN H L,et al. Link between m6A modification and cancers[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2018,6:89.
- [13] JIANG X L,LIU B Y,NIE Z,et al. The role of m6A modification in the biological functions and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther,2021,6(1):74.
- [14] LUO J Y,LIU H,LUAN S Y,et al. Aberrant regulation of mRNA m6A modification in cancer development[J]. Int J Mol Sci,2018,19(9):2515.
- [15] PINELLO N,SUN S,WONG J J L. Aberrant expression of enzymes regulating m6A mRNA methylation:implication in cancer[J]. Cancer Biol Med,2018,15(4):323-334.
- [16] LIU Z Z,ZHONG J H,ZENG J,et al. Characterization of the m6A-associated tumor immune microenvironment in prostate cancer to aid immunotherapy[J]. Front Immunol,2021,12:735170.
- [17] MA H G,ZHANG F C,ZHONG Q L,et al. METTL3-mediated m6A modification of KIF3C-mRNA promotes prostate cancer progression and is negatively regulated by miR-320d[J]. Aging,2021,13(18):22332-22344.
- [18] YUAN Y,DU Y,WANG L,et al. The m6A methyltransferase METTL3 promotes the development and progression of prostate carcinoma via mediating MYC methylation[J]. J Cancer,2020,11(12):3588-3595.
- [19] WANG Y J,CHEN J F,GAO W Q,et al. METTL14 promotes prostate tumorigenesis by inhibiting THBS1 via an m6A-YTHDF2-dependent mechanism[J]. Cell Death Discov,2022,8(1):143.
- [20] YUE Y N,LIU J,CUI X L,et al. VIRMA mediates preferential m6A mRNA methylation in 3'UTR and near stop codon and associates with alternative polyadenylation[J]. Cell Discov,2018,4(1):10.
- [21] BARROS-SILVA D,LOBO J,GUIMARÃES-TEIXEIRA

C, et al. VIRMA-dependent N6-methyladenosine modifications regulate the expression of long non-coding RNAs CCAT1 and CCAT2 in prostate cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4):771.

[22] ZHU K, LI Y, XU Y K. The FTO m6A demethylase inhibits the invasion and migration of prostate cancer cells by regulating total m6A levels[J]. *Life Sci*, 2021, 271: 119180.

[23] SU H, WANG Y T, LI H J. RNA m6A methylation regulators multi-qmics analysis in prostate cancer[J]. *Front Genet*, 2021, 12:768041.

[24] LI S, CAO L. Demethyltransferase FTO alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase (FTO) regulates the proliferation, migration, invasion and tumor growth of prostate cancer by modulating the expression of melanocortin 4 receptor (MC4R) [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 5598-5612.

[25] ZOU L B, CHEN W B, ZHOU X M, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO suppressed prostate cancer progression by maintaining CLIC4 mRNA stability[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):184.

[26] FU D W, SI Q Y, YU C X, et al. USF1-mediated ALK-BH5 stabilizes FL II mRNA in an m6A-YTHDF2-dependent manner to repress glycolytic activity in prostate adenocarcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2023, 62(11): 1700-1716.

[27] LI X, LIU B D, WANG S H, et al. MiR-141-3p promotes malignant progression in prostate cancer through alkb homolog 5-mediated m6A modification of protein arginine methyltransferase 6 [J]. *Chin J Physiol*, 2023, 66(1): 43-51.

[28] XIAO W, ADHIKARI S, DAHAL U, et al. Nuclear m6A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2016, 61(6):925.

[29] YU S, DAN D, YUHONG X, et al. YTHDF1 promotes breast cancer cell growth, DNA damage repair and chemoresistance[J]. *Cell Death Dis*, 2022; 13(3):230.

[30] LI J F, MENG S, XU M J, et al. Downregulation of N6-methyladenosine binding YTHDF2 protein mediated by miR-493-3p suppresses prostate cancer by elevating N6-methyladenosine levels[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(3):3752-3764.

[31] LI J F, XIE H Y, YING Y F, et al. YTHDF2 mediates the mRNA degradation of the tumor suppressors to induce AKT phosphorylation in N6-methyladenosine-dependent way in prostate cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):152.

[32] SOMASEKHARAN S P, SAXENA N, ZHANG F, et al. Regulation of AR mRNA translation in response to acute AR pathway inhibition[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(2):1069-1091.

[33] LANG C D, YIN C, LIN K Y, et al. M6A modification of lncRNA PCAT6 promotes bone metastasis in prostate cancer through IGF2BP2-mediated IGF1R mRNA stabilization[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(6):e426.

[34] GEUENS T, BOUHY D, TIMMERMAN V. The hnRNP family: insights into their role in health and disease[J]. *Hum Genet*, 2016, 135(8):851-867.

[35] CHEN X Y, YANG H T, ZHANG B, et al. The RNA-binding proteins hnRNP H and F regulate splicing of a MYC-dependent HRAS exon in prostate cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(28):e2220190120.

(收稿日期:2024-01-19 修回日期:2024-04-28)

(上接第 2760 页)

[15] ZHANG N, ZHANG H W, LIU Y, et al. SREBP1, targeted by miR-18a-5p, modulates epithelial-mesenchymal transition in breast cancer via forming a co-repressor complex with snail and HDAC1/2[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(5):843-859.

[16] QI J Y, FAN W. MiR-18a-5p and ATM expression in esophageal squamous cell carcinoma and their correlations with clinicopathological features[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:5260608.

[17] LI J, ZHONG Y S, CAI S L, et al. MicroRNA expression profiling in the colorectal normal-adenoma-carcinoma transition[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2):2013-2018.

[18] ZHANG H, ZHU M X, SHAN X, et al. A panel of seven-miRNA signature in plasma as potential biomarker for colorectal cancer diagnosis[J]. *Gene*, 2019, 687:246-254.

[19] KANG L M, SUN J, LIU J, et al. Long Non-coding RNA CASC2 functions as a tumor suppressor in colorectal cancer via modulating the miR-18a-5p/BTG3 pathway [J]. *Cell J*, 2022, 24(11):665-672.

[20] YIN S L, XIAO F, LIU Y F, et al. Long non-coding RNA FENDRR restrains the aggressiveness of CRC via regulating miR-18a-5p/ING4 axis[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(8/9):3973-3985.

(收稿日期:2024-01-12 修回日期:2024-04-30)