

杨慧婷,卢璐,李倩,等. RNA修饰对肾癌发生发展的影响及临床潜力[J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(7): 128-147.
Yang HT, Lu L, Li Q, et al. Impact and clinical potential of RNA modifications in the development and progression of renal cancer [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(7): 128-147.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.07.013

RNA修饰对肾癌发生发展的影响及临床潜力

杨慧婷¹, 卢璐¹, 李倩¹, 刘博洋¹, 高胜兰², 黄必堂¹, 杨春龙^{2*}, 潘庆军^{1,2*}

(1. 广东医科大学附属检验医学中心, 广东 湛江 524001;
2. 广东医科大学附属临床实验中心, 广东 湛江 524001)

【摘要】 肾癌是一种常见且发病率逐渐上升的恶性肿瘤,其发生机制复杂,遗传、吸烟和肥胖等因素与之密切相关。当前主要治疗方法为手术切除肿块,辅以化疗和免疫靶向治疗,但术后复发转移率较高,治疗效果有限,亟需寻找更有效的靶点。越来越多证据表明,表观遗传修饰,尤其是RNA修饰,在肾癌的发生发展中起着重要调控作用。本文综述了肾癌中RNA表观遗传学研究进展,重点讨论了包括N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m⁶A)、N7-甲基鸟苷(N7-methylguanosine, m⁷G)、5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m⁵C)、N1-甲基腺苷(N1-methyladenosine, m¹A)、腺苷到肌苷(adenosine-to-inosine editing, A-to-I)、N6,2'-O-二甲基腺苷(N6,2'-O-dimethyladenosine, m⁶Am)和N4-乙酰胞苷(N4-acetylcytidine, ac⁴C)等RNA修饰及其调控因子在肾癌中的作用和机制,并探讨了靶向RNA修饰及相关蛋白在肾癌临床诊断和治疗中的潜力。

【关键词】 RNA修饰;肾癌;影响和分子机制;临床诊疗

【中图分类号】 R737.11;Q522;R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2025)07-0128-20

Impact and clinical potential of RNA modifications in the development and progression of renal cancer

YANG Huiting¹, LU Lu¹, LI Qian¹, LIU Boyang¹, GAO Shenglan², HUANG Bitang¹,
YANG Chunlong^{2*}, PAN Qingjun^{1,2*}

(1. Laboratory Medicine Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China.
2. Clinical Research and Experimental Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001)

【Abstract】 Renal cancer is a common and increasingly prevalent malignancy with a complex pathogenesis influenced by genetics, smoking, and obesity. Current treatment mainly involves surgery with adjunctive chemotherapy, radiation, and immunotherapy, but high rates of recurrence and metastasis indicate its limited effectiveness, emphasizing the need for better therapeutic targets. Growing evidence indicates that epigenetic modifications, particularly RNA modifications, play a critical role in renal cancer development and progression. This review highlights recent advances in renal cancer epigenetics, focusing on RNA modifications such as N6-methyladenosine (m⁶A), N7-methylguanosine (m⁷G), 5-methylcytosine (m⁵C), N1-methyladenosine (m¹A),

【基金项目】 国家自然科学基金(82070757);广东省企联合基金面上项目(2023A1515220258)。

【作者简介】 杨慧婷(1997—),女,在读硕士研究生,研究方向:临床检验诊断学。E-mail:13308439034@163.com

【通信作者】 杨春龙(1990—),男,博士,副研究员,研究方向:甲基化与肿瘤相关性研究。E-mail:chlyang@gdmu.edu.cn

潘庆军(1978—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:自身免疫性疾病防治研究。E-mail:pqj@gdmu.edu.cn

* 共同通信作者

adenosine-to-inosine (A-to-I), N6,2'-O-dimethyladenosine (m^6Am), and N4-acetylcytidine (ac^4C), along with their regulatory factors. It also explores the diagnostic and therapeutic potential of targeting RNA modifications and associated proteins.

【Keywords】 RNA modifications; renal cancer; impact and molecular mechanism; clinical diagnosis and treatment

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肾癌是由肾小管上皮细胞异常增生引起的恶性肿瘤,全球每年影响超 40 万人,发病率逐年上升^[1]。在我国,肾癌为泌尿生殖系统肿瘤的第二大常见癌症,主要影响 60 岁以上男性。肾细胞癌占 90% 以上^[2],主要包括肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)、乳头状肾细胞癌(papillary renal cell carcinoma, KIRP)和嫌色细胞癌(kidney chromophobe, KICH)。肾癌的病因与遗传、吸烟、肥胖和高血压等因素相关。由于晚期诊断、异质性强和高复发率,预后较差,早期患者可通过手术治疗,但转移及复发率高^[3]。大部分患者对传统治疗不敏感,5 年生存率仅 10%^[4],亟需深入研究其发病机制并寻找新疗法。

RNA 表观遗传学作为中心法则的重要补充,是研究 RNA 修饰在调控生命活动中的功能的一门新兴学科。目前已发现 170 多种化学修饰并鉴定了与特定修饰相关的酶或因子^[5],这些蛋白质根据功能可分为 writer(写入器,修饰酶)、eraser(擦除器,去修饰酶)和 reader(阅读器,修饰识别蛋白)。RNA 修饰是一种转录后调控方式,广泛存在于信使 RNA(messenger RNA, mRNA)、转运 RNA(transfer RNA, tRNA)、核糖体 RNA(ribosomal RNA, rRNA)、微核糖核酸(microRNA, miRNA)、环状 RNA(circular RNA, circRNA)和长非编码 RNA(long noncoding RNAs, lncRNA)等各类 RNA 中。常见的 RNA 修饰包括 m^6A ^[6]、 m^5C ^[7]、 m^1A ^[8]、 m^7G ^[9]、 ac^4C ^[10]、A-to-I^[11]、 m^6Am ^[12]和假尿嘧啶(pseudouridine, Ψ)等,它们调控 RNA 的结构、稳定性和翻译效率,并参与干细胞增殖分化、细胞重编程、精子生成等生物过程。RNA 修饰异常导致靶基因表达异常,与癌症、心血管疾病、糖尿病、肥胖和重度抑郁症等疾病相关。越来越多的研究显示, RNA 修饰在肾癌进展中发挥着重要的作用。本综述概述了不同类型的 RNA 修饰在肾癌进展中的功能和分子机

制(图 1 所示),总结了 RNA 修饰异常在肾癌肿瘤发生、转移、代谢、肿瘤微环境以及药物和放疗耐药性调控方面的最新发现(表 1 所示)。同时,我们还讨论了基于 RNA 修饰和相关通路的肾癌诊断和治疗应用潜力。

1 常见的 RNA 修饰及其对肾癌发生发展的影响和临床前景

1.1 m^6A 修饰及其相关调控因子

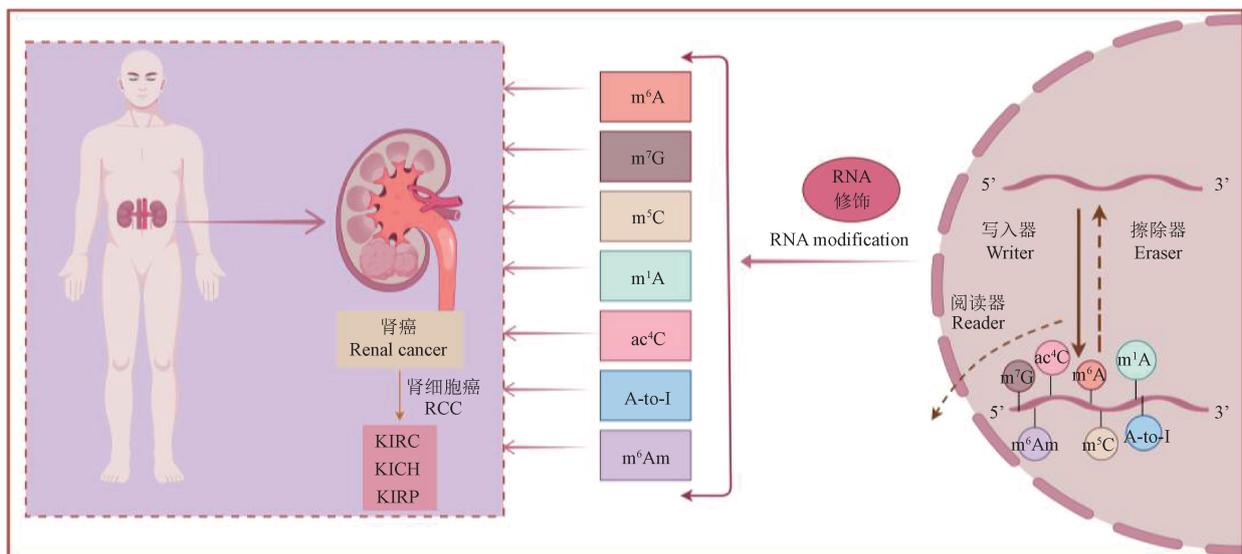
m^6A 修饰是指 mRNA 中 N6 位的甲基化,是真核生物中最广泛的转录后修饰,涉及转录、剪接、稳定性和翻译等过程^[38]。这种修饰是动态可逆的,主要受甲基转移酶(甲基转移酶 3(methyltransferase like 3, METTL3)、甲基转移酶 14(methyltransferase like 14, METTL14)、肾母细胞瘤 1-相关蛋白(wilms tumor 1-associated protein, WTAP)、去甲基化酶(脂肪量和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)、烷化修复同源物 5/AlkB 同源蛋白 5(alkylation repair homolog 5, ALKBH5))及 m^6A 识别蛋白(YT521-B 同源结构域家族蛋白 1/2/3(YT521-B homology domain family protein 1/2/3, YTHDF1/2/3)、YTH 结构域包含蛋白 1/2(YTH domain containing proteins 1/2, YTHDC1/2)、胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1/2/3(insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 1/2/3, IGF2BP1/2/3)、异染色质核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, HNRNP))共同调控^[17]。这些调控因子的变化可显著影响 m^6A 修饰水平及其功能,甲基转移酶异常升高可增强细胞中 m^6A 水平,促进 mRNA 稳定性和翻译效率,从而调控细胞增殖和分化^[39];相反,去甲基化酶则负责去除 RNA 上的甲基化修饰,其表达上调可降低 m^6A 水平,破坏 RNA 代谢平衡;甲基化识别蛋白可特异识别 RNA 上的甲基

化修饰,通常扮演着“双刃剑”的角色,在一些细胞中促进 RNA 的降解,而在另一些细胞或一定环境下则可稳定 RNA 结构,增强其功能。 m^6A 修饰通过改变 RNA 的二级结构及 RNA-蛋白复合物的相互作用,实现基因表达调控。外界刺激如缺氧和应激可通过调节写入器和擦除器的活性动态调整 m^6A 水平,在肿瘤病理过程中具有重要意义^[40],为疾病诊断和治疗提供潜在靶点。具体而言, METTL3、FTO 和 WTAP 表达显著升高且与预后不良相关,可促进肾癌细胞转移和侵袭^[13,41,42]; IGF2BP3 在转移性肾癌中过表达,可作为潜在的诊断标志物^[43];与之相反, METTL14、ALKBH5、YTHDF1-3 和 YTHDC1 在肾癌中低表达,与肿瘤分期和预后呈负相关^[18,44,45]。因此,调节 m^6A 修饰相关因子的表达,可能为肾癌的诊断与治疗提供潜在靶点。

1.1.1 mRNA m^6A 修饰介导自身翻译异常,促进肾癌进展

mRNA 是 m^6A 修饰最丰富的 RNA, m^6A 修饰异常会影响 mRNA 的剪接、结构和稳定性,从而

异常调控细胞增殖与生长。WTAP 作为甲基化酶复合物的的重要组成部分,在肾细胞癌(RCC)中高表达,且与不良预后相关。它通过与环素依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) mRNA 3'-UTR 结合,增强 CDK2 表达,促进肾癌细胞增殖^[13]。此外, YING 等^[16]发现在肾癌中 IGF2BPs 和 WTAP 高表达,进一步研究显示早期生长反应蛋白 2 (early growth response protein 2, EGR2) 促进 IGF2BPs 的表达,而 IGF2BPs 通过识别鞘氨醇-1-磷酸受体 3 (sphingosine-1-phosphate receptor 3, S1PR3) mRNA m^6A 修饰并稳定其转录本进而提高 S1PR3 蛋白水平,最终激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 通路,促进肾细胞癌的发生与转移。同样, FTO 在肾癌组织和细胞系中高表达且与不良预后密切相关,影响选择性激酶 2 (salt-inducible kinase 2, SIK2) mRNA 的 m^6A 修饰,减少 SIK2 蛋白水平,抑制细胞自噬,从而促进肾透明细胞癌的增殖与转移^[14]。类似地, FTO 在低氧诱导因子 2 α (hypoxia-inducible factor 2 α ,



注:图左:肾癌的结构图及肾细胞癌 3 种常见亚型;图右:7 种 RNA 修饰通过写入器、阅读器和擦除器(虚线箭头代表并非 7 种修饰均有阅读器及擦除器)的作用,在 RNA 的不同部位(如 5' 端和 3' 端)进行功能性调控,从而影响肾细胞癌的发生发展。

图 1 肾癌中的 7 种 RNA 修饰(由 Figdraw 绘制)

Note. Left side, Illustrates the structural diagram of kidney renal cell carcinoma (RCC) and the three common subtypes of RCC. Right side, Functional regulation of RNA through seven types of RNA modifications, which are mediated by writers, readers, and erasers (dashed arrows indicate that not all modifications have corresponding readers or erasers). These modifications occur at various regions of the RNA, such as the 5' and 3' ends, influencing the initiation and progression of renal cell carcinoma.

Figure 1 Seven types of RNA modifications in renal cancer (by Figdraw)

HIF2 α)^{low/-}的肾透明细胞癌细胞中异常激活进而稳定含溴结构域蛋白 9 (含溴结构域蛋白 9, BRD9) 的 mRNA 并增强其翻译, 最终促进癌细胞的生长。另外, 在 HIF2 α ^{low/-} 的肾癌细胞系异种移植和人源肿瘤异种移植模型 (patient-derived xenograft, PDX) 小鼠模型中, BRD9 抑制剂可显著

抑制肾透明细胞癌细胞的生长和延长小鼠的生存时间, 显示了比舒尼替尼更好的疗效^[15]。

综上这些结果表明 m⁶A 异常修饰可干扰其靶标 mRNA 翻译, 进而调节肾癌进展, 在临床实践中可考虑靶向目标基因 mRNA m⁶A 修饰相关调节因子, 通过干扰癌基因 mRNA m⁶A 并联合传

表 1 RNA 修饰及相关蛋白在肾癌中表达和机制
Table 1 Expression and mechanism of RNA modifications and related proteins in renal cancer

RNA 修饰 RNA modification	RNA 类型 RNA types	写入器 Writer	擦除器 Eraser	阅读器 Reader	在肾癌的表达水平 Expression levels in renal cancer	肾癌类型 Types of renal cancer	机制 Mechanisms
m ⁶ A	mRNA	WTAP ^[13]	FTO ^[14,15]	IGF2BPs ^[16]	过表达 ^[13-16] Up-regulation	RCC ^[13,16] , KIRC ^[14,15]	稳定转录和增强翻译 ^[13-16] Stable transcription and enhanced translation
	lncRNA	METTL14 ^[17,18]	-	IGF2BP2 ^[19] , IGF2BP3 ^[20]	下调 ^[17,18] 过表达 ^[20] Up-regulation	KIRC ^[17-20]	促进降解 ^[17,18] 加强稳定性 ^[19,20] 促进核质易位 ^[21] Promote degradation Enhance stability Promote nucleoplasmic translocation
	circRNA	-	-	HNRNPC ^[21] , YTHDF2 ^[22]	-	RCC ^[21,22]	促进降解 ^[22] Promote degradation
	miRNA	WTAP ^[23]	FTO ^[24]	-	下调 ^[24] 过表达 ^[23] Up-regulation	KIRC ^[24] , RCC ^[23]	增加修饰水平 ^[23,24] Increase modification levels
m ⁷ G	mRNA/ tRNA	WDR4 ^[25] , METTL1 ^[26]	-	Ago2, eIF4E2, eIF4E1B ^[26]	过表达 ^[25,26] Up-regulation	KIRC ^[25]	-
m ⁵ C	mRNA	NUSN4 ^[27] , NSUN5 ^[28]	TET2 ^[27]	ALYREF ^[29] , YBX1 ^[29,30]	下调 ^[27] 过表达 ^[28,29] Up-regulation	KIRC ^[29] , KIRC ^[27,28,30]	增强稳定性 ^[28,30] Enhance stability
	rRNA	NSUN1, NSUN5 ^[27,31]	-	-	过表达 ^[27,31] Up-regulation	KIRC ^[27,31]	-
m ¹ A	mRNA	-	ALKBH3 ^[32]	-	过表达 ^[32] Up-regulation	KIRC ^[32]	-
	tRNA	TRMT6, TRMT61B, TRMT10C ^[32,33]	ALKBH1 ^[34]	YTHDF2, YTHDF3 ^[32,33]	下调 ^[32,33] 过表达 ^[34] Up-regulation	KIRC ^[32,33] , RCC, KIRC ^[34]	调节 tRNA 结构 ^[34] Regulate tRNA structure
ac ⁴ C	mRNA	NAT10 ^[35]	-	-	过表达 ^[35] Up-regulation	KIRC ^[35]	推动淋巴管生成 ^[35] Promote lymphatic vessel formation
A-to-I	mRNA	ADAR1 ^[36]	-	-	下调 ^[36] Down-regulation	KIRC ^[36]	-
m ⁶ Am	mRNA	PCIF1 ^[37]	-	-	过表达 ^[37] Up-regulation	KIRC, KIRC ^[37]	介导免疫调节 ^[37] Mediated immune regulation

统化疗药物达到更好的临床治疗效果。

1.1.2 LncRNA m⁶A 修饰调控靶基因表达参与肾癌进展

除了 mRNA 外, m⁶A 修饰还广泛存在于 lncRNA 中,并在癌症的发生过程中发挥着独特作用。LncRNA 是一类非编码 RNA,通过调节基因表达和与 microRNA 相互作用,参与癌症发展^[46]。研究发现,肾癌组织中 METTL14 表达下调,与 lncNEAT1_1 负相关, YTHDF2 通过识别 METTL14 介导的 m⁶A 修饰促进 lncNEAT1_1 降解,抑制细胞增殖转移^[18]。同样, METTL14 还在肾透明细胞癌细胞中低表达,导致 lnc-LSG1 的 m⁶A 修饰下调,抑制 YTHDC1 识别,而上皮特异性 RNA 结合蛋白 2 (epithelial splicing regulatory protein 2, ESRP2) 却竞争性结合无 m⁶A 修饰的 lnc-LSG1, 促进其泛素化降解,推动肾透明细胞癌进展^[17]。另一项重要研究发现, IGF2BP2 通过识别 m⁶A 修饰的 lncRNA DUXAP9, 增强其稳定性, 激活 PI3K/AKT 通路, 促进肾透明细胞癌细胞增殖与转移^[19]。此外, 研究报道 IGF2BP3 在肾透明细胞癌中高表达, 通过识别 m⁶A 修饰并稳定 lncAGAP2-AS1 (AGAP2-AS1 是从 12q14.1 基因转录的新发现的癌症相关反义 lncRNA) 的表达, 促进其竞争性结合 miRNA miR-9-5p (miR-9-5p 靶向血小板反应蛋白 2 (thrombospondin-2, THBS2) 并抑制其表达), 进而上调 THBS2 的表达, 激活 PI3K/AKT 信号通路, 导致巨噬细胞 M2 极化并促进了肾透明细胞癌的发生和发展^[20]。生物信息学分析发现 12 个 m⁶A 修饰相关的 lncRNA 在肾透明细胞癌中差异表达, 建立的预后模型 (m⁶A-RLPS) 可有效预测患者免疫治疗效果和预后^[47]。

总结而言, lncRNA m⁶A 修饰研究取得一定进展, 但详细的分子机制还有待深入研究, 在临床应用方面也有待进一步验证。

1.1.3 CircRNA m⁶A 修饰通过多种途径参与肾癌进展

CircRNA 是一类通过非经典剪接形成环状构象的非编码 RNA^[48], 其表达在肾癌细胞中存在差异, 并通过 m⁶A 修饰与 miRNA/靶基因轴调控肾癌的发生与进展。研究发现, circZBTB44 在肾癌细胞中高表达, 促进肾癌细胞增殖与转移, 进一步研究显示 HNRNPC 通过识别 circZBTB44 的

m⁶A 修饰, 促进其转移至胞质, 并招募 IGF2BP3 上调己糖激酶 3 (hexokinase 3, HK3) 表达, 推动肾癌进展^[21]。此外, 一个新鉴定的 circPPAP2B 在转移性肾癌细胞中高表达且与不良预后密切相关。其机制是 circPPAP2B 以 m⁶A 依赖的方式与核内 RNA 结合蛋白 C (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C, HNRNPC) 相互作用并招募 Vimentin 保护其免受泛素化降解和再招募 Importin α 7 促进 circPPAP2B-HNRNPC 核易位, 在核中募集剪接因子蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 1, PTPB1) 和核内鸟嘌呤激酶 (heterogeneous nuclear phosphorylated nucleoside kinase, HNPKN) 调控靶基因 pre-mRNA 可变剪接最终促进肿瘤转移; 同时, 它通过与 miR-182-5p 竞争结合, 促进环氧化酶 1B1 (cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1, CYP1B1) 翻译, 进一步推动肾透明细胞癌增殖和转移^[49]。与此相反, circPOLR2A 通过 m⁶A 修饰促进其降解, YTHDF2 识别其修饰并招募泛素结合酶 3C (ubiquitin-protein ligase E3C, UBE3C), 激活细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路, 推动肾癌细胞增殖与转移^[22]。

这些研究显示 circRNA m⁶A 修饰作为一把双刃剑, 在肾癌进展中发挥着重要的调控功能。尽管这些研究一定程度上阐释了其分子机制, 然而还有很多细节有待深入研究, 例如, m⁶A 修饰的 circRNA 是如何调控靶基因出入核的, circRNA m⁶A 是作为出入核信号还是依附靶基因被动出入核抑或仅仅是作为锚连接靶基因和出入核因子?

1.1.4 miRNA m⁶A 修饰在肾癌进展中有重要作用

最新研究指出, m⁶A 修饰对 miRNA 结构和功能有重要作用, 在癌症相关信号通路的调控方面扮演重要角色^[50]。在肾癌中, m⁶A 相关蛋白与 miRNA 相互作用, 导致靶基因异常表达, 影响肿瘤的发生、发展与转移。miRNA 通过与靶基因 mRNA 的互补配对调节基因表达, 包括翻译抑制、mRNA 剪切和脱腺苷化等方式。研究发现 miR-155 在肾透明细胞癌中表达上调且能够直接与 FTO mRNA 的 3'-UTR 结合, 负调控其表达进而

使细胞中 m⁶A 修饰水平增多,促进肾透明细胞癌在体内外的进展^[24]。另一项研究发现,miR-501-3p 在肾细胞癌组织中的表达水平低于正常组织,研究显示 WTAP 作为 miR-501-3p 的靶基因,过表达 miR-501-3p 和敲低 WTAP 均导致肾癌细胞中 m⁶A 水平降低,初步证实肾癌细胞中低表达的 miR-501-3p 增加 WTAP 水平,进而提高 m⁶A 水平,促进 CDK2 mRNA 稳定性,推动肾癌细胞增殖^[23]。

miRNA 在很多癌症中差异表达,一方面广泛分布在血清、血浆和其他体液中且化学稳定性好,是一个极具潜力的肿瘤诊断标记物;另一方面,它在调控肿瘤增殖、转移和肿瘤免疫等方面有重要的作用,结合诸如 m⁶A 修饰等对特定 miRNA 进行化学修饰结合运送在载体可以在肿瘤原位实现对癌细胞的杀伤或调控,将为抗肿瘤药物研发、肿瘤治疗带来新的曙光。

综上所述,m⁶A 修饰在肾癌形成和发展中扮演关键调控角色,其在细胞中的水平受甲基化酶、去甲基化酶和识别蛋白等多种因子共同调控并发生在 mRNA、lncRNA、circRNA 和 miRNA 等多种类型的 RNA 上,干扰靶基因或下游基因的正常表达,从而影响肾癌的进程。随着研究的深入,应用 RNA 修饰抑制或补偿治疗并结合相关调控因子抑制剂或激动剂,在包括肾癌等疾病的诊断和治疗中展现出巨大的潜力。在肾癌诊疗方面也展现出巨大潜力,成为引人注目的研究热点。

1.2 m⁷G 修饰及其相关调控因子

m⁷G 修饰广泛存在于 mRNA、tRNA、rRNA 以及 miRNA 中,是能够引入核苷酸碱基正电荷或两性离子的修饰方式之一^[51]。m⁷G 修饰在生物体内扮演着诸多角色,涵盖从 mRNA 转录的调控,到 tRNA 稳定性的保持,以及 rRNA 成熟加工和 miRNA 生物合成等多个方面。m⁷G 修饰主要由 writer 和 reader 进行调控。然而,迄今为止尚未明确鉴定到相应的 eraser。Writer 作为甲基转移酶负责在 RNA 特异的 G 位点装配-CH₃,主要以复合物形式存在于哺乳动物中,常见的有甲基转移酶 1 (methyltransferase like 1, METTL1)/WD 重复结构域 4 (WD repeat domain 4 protein, WDR4)、Williams-Beuren 综合征染色体区域 22 (Williams-Beuren syndrome chromosome region 22,

WBSCR22)/tRNA 甲基转移酶 112 (tRNA methyltransferase112, TRMT112) 和 RNA 鸟嘌呤-7 甲基转移酶 (RNA guanine-7 methyltransferase, RNMT)/轴突形态调控因子 (regulator of Axonal Morphology, RAM) 三组复合物。m⁷G 识别蛋白已确证的主要包括识别结合 mRNA 5'-UTR m⁷G 的真核翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E) 家族 (eIF4E1、EIF4E2 和 eIF4E3)、Argonaute 2 蛋白 (Argonaute 2, Ago2)^[52] 以及新发现的识别 RNA 内部 m⁷G 修饰的震动蛋白 (quaking proteins, QKIs)^[53]。这些因子的功能缺失会导致细胞内各类型 RNA m⁷G 修饰动态平衡被打破,从而影响靶基因翻译等过程,最终促进疾病的发生和进展,因此它们也有望成为肾癌诊疗和预后预测的新标志物。

1.2.1 mRNA m⁷G 修饰图谱在肾癌细胞中是一个有前景的研究方向

m⁷G 修饰是进化保守的 RNA 修饰,最早在 mRNA 的 5' 帽上发现。除了帽区,研究还表明, m⁷G 修饰也广泛存在于 mRNA 的内部区域,这些内部 m⁷G 修饰不仅富集于 AG 区域,还广泛分布于 5'-UTR、编码序列 (CDS) 和 3'-UTR^[54]。mRNA m⁷G 修饰在 mRNA 的代谢过程发挥重要作用,包括其稳定性、翻译效率以及核质运输等,参与调控多种信号通路,因此, mRNA m⁷G 修饰异常与肿瘤发生发展有密切的关系。在肾癌研究中,CHEN 等^[25] 通过生物信息学方法分析 m⁷G 修饰相关调节因子在肾癌分子亚型和免疫微环境中的表达模式,分析表明,与 m⁷G 修饰相关的蛋白在肾癌中扮演着复杂的角色,既可以是保护性因素,也可能成为风险因素,特别是 METTL1、WDR4 和真核翻译起始因子 4A1 (eukaryotic translation initiation factor 4A1, eIF4A1) 等蛋白,它们被广泛识别为促进疾病进展的风险因素。

尽管关于肾癌中 mRNA m⁷G 修饰的研究相对较为匮乏,但这一领域具有巨大的潜力。鉴于此,深入研究 m⁷G 修饰在肾癌中的作用机制显得尤为重要。一个富有前景的方向是通过 m⁷G-seq、m⁷G-MERIP-seq 和 m⁷G-miCLIP-seq 等高通量测序方法揭示各类肾癌细胞中 mRNA m⁷G 修饰图谱,探究这些 m⁷G 修饰的 mRNA 的分子功能和在肾癌细胞中的功能,最终揭示 mRNA m⁷G 修

饰在肾癌发生发展中的分子机制,这将有助于为肾癌的发病机制提供新的见解,也为开发针对 m⁷G 修饰途径的靶向疗法奠定坚实的理论基础。

1.2.2 tRNA m⁷G 修饰异常是肾癌进展的潜在机制之一

与 mRNA m⁷G 修饰相比,tRNA 上的 m⁷G 修饰在生物体内同样发挥着关键作用,特别是在第 46 位 G(m⁷G46)位点,广泛且保守,从细菌到人类均有,表明其在生物进化中发挥着关键角色。该修饰对 tRNA 的成熟、结构稳定和功能有重要调节作用,失调的 tRNA m⁷G 修饰与多种疾病,包括神经系统疾病、代谢疾病和肿瘤的发生相关。在其他肿瘤类型的研究中,METTL1/WDR4 上调介导 tRNA 的 m⁷G 修饰通过调控细胞周期蛋白、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通路、PI3K/Akt/mTORC 信号通路和 WNT/ β -catenin 信号通路等靶基因 mRNA 翻译,在包括肺癌^[55]、肝内胆管癌^[56]、膀胱癌^[57]、头颈部鳞癌^[58]、食管癌^[59]、鼻咽癌^[60]和肝癌细胞仑伐替尼耐药^[61]等多种癌细胞中发挥重要的促癌作用,且与肿瘤细胞耐药关系密切。近年来,tRNA m⁷G 修饰在肾癌中的作用逐渐受到关注。大数据分析显示,肾癌组织中与 m⁷G 修饰相关的蛋白如 Ago2、eIF4E2、真核翻译起始因子 4E1B (eukaryotic translation initiation factor 4E1B, eIF4E1B)和 METTL1 的表达显著上调,尤其是 METTL1,被视为肾透明细胞癌的独立预后不良因素^[26]。此外,WDR4 在肾透明细胞癌中的高表达不仅调控肾癌细胞增殖、迁移和侵袭,还影响肿瘤细胞对舒尼替尼和索拉菲尼等药物的敏感性^[25]。

鉴于 tRNA m⁷G 修饰在其他肿瘤类型中的关键作用以及目前在肾癌中的研究进展,未来的研究应聚焦于以下几个关键方向:一是深入探索 tRNA m⁷G 修饰在肾癌中的功能和具有肾组织特异性的分子机制;二是开发 tRNA m⁷G 修饰及相关调节因子在肾癌诊疗中的临床价值评估 tRNA m⁷G 修饰相关信号通路的基因作为肾癌患者生物标志物的可能性,改进现有治疗手段,开发个体化治疗方案,为肾癌患者带来更长久的生存获益。总之,tRNA m⁷G 修饰在肾癌中的研究正逐步揭开其神秘面纱,其在肿瘤发展和治疗中的潜

在作用令人期待。

1.2.3 miRNA m⁷G 动态修饰与肾癌进展和免疫浸润有密切关系

随着研究深入,m⁷G 修饰的 miRNA 在肿瘤中的作用逐渐明确,尤其通过 METTL1/WDR4 复合体向 miRNA 的 G-四链体结构添加 m⁷G 修饰,调控其生物合成与功能,参与肿瘤的发生和发展^[62]。研究显示,m⁷G 修饰的 miRNA 可作为肿瘤预后标志物,并与免疫细胞浸润、免疫活性及抗癌药物敏感性相关,为肿瘤免疫治疗提供新视角^[63]。尽管目前针对肾癌的 miRNA m⁷G 修饰相关研究较少,但生物信息学分析,如 TCGA 和 GEO 数据库中肾癌数据的生物信息分析已揭示其潜在作用。研究者构建的风险 miRNA 预后模型表明,miR-342-3p、miR-223-3p、miR-1277-3p、miR-221-3p 和 miR-6718-5p 的高表达与肾透明细胞癌恶性表型相关,而 miR-1251-5p 和 miR-486-5p 的低表达可能具有保护作用^[63]。这些 miRNA 与肾癌患者预后及免疫微环境密切相关,影响肿瘤进展与免疫治疗反应。进一步的实验表明,miR-1251-5p 过表达可抑制肾透明细胞癌细胞增殖、迁移及免疫逃逸^[64],miR-486-5p 上调可抑制细胞增殖并促进凋亡^[65]。这些 miRNA 不仅与肾透明细胞癌患者的预后紧密相关,还和 METTL1 一样,与肾细胞癌微环境中的免疫细胞浸润呈正相关,并促进癌症的恶性进展^[66]。

鉴于此,miRNA m⁷G 动态修饰在肾癌免疫细胞浸润中可能扮演重要角色,但还需要未来更多的实验数据支持。诠释 miRNA m⁷G 修饰调控免疫细胞的分子机理,将为肾癌的精准治疗提供新的视角和策略。

1.3 m⁵C 修饰及其相关调控因子

m⁵C 修饰最早在 DNA 中发现,随着技术进步,已在多种 RNA 中被识别,并广泛存在于古细菌、原核生物和真核生物中,参与 mRNA 出核、稳定性和翻译等过程^[67]。m⁵C 修饰由 writer、reader 和 eraser 三类酶调控。Writer 如 DNA 甲基化转移酶 2(DNA methyltransferase 2, DNMT2)、NOP2/Sun RNA 甲基转移酶(NOP2/Sun RNA methyltransferase, NSUN)和 tRNA 天冬氨酸甲基转移酶(tRNA aspartic acid methyltransferase, TRDMT)家族成员,将甲基转移至 RNA 胞嘧啶的

第 5 位碳原子;reader 包括 YTHDF2、RNA 结合蛋白 Aly/REF 输出因子 (Aly/REF export factor, ALYREF) 和 Ybox 结合蛋白 1 (Y-box binding protein 1, YBX1);eraser 主要有十一迁移转位甲基胞嘧啶二氧加氧酶 (ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase, TET) 家族和组蛋白 H2A 双加氧酶 (alkylated DNA repair protein alkB homolog 1, ALKBH1)。研究表明 m⁵C 异常修饰常导致癌基因表达异常激活^[68],与胃癌^[69]、前列腺癌^[70]、肺鳞状细胞癌^[71]等多种癌症的发生发展及预后密切相关,这提示 m⁵C 修饰酶有望成为肿瘤诊断和治疗的新靶点。

1.3.1 mRNA m⁵C 修饰在肾癌中的研究现状和前景

mRNA 中的 m⁵C 修饰常位于 C-G 富集区,特别是 3'-UTR 内 Argonaute 蛋白结合区。NSUN2 和 NSUN6 是主要的 m⁵C 甲基转移酶,分别识别并甲基化 3'-CNGGG 和 3'-CTCCA 基序^[72]。m⁵C 甲基化酶的异常表达或突变可改变 m⁵C 修饰模式,影响 mRNA 稳定性、翻译效率及癌基因调控,推动肿瘤进展。在肾细胞癌中,m⁵C 修饰酶的异常表达与不良预后相关,提示其在肾癌进展中具有重要作用。TCGA—KIRC 生物信息学分析发现,12 个 m⁵C 相关调节蛋白在癌组织中表达异常,其中核糖体生物合成蛋白 2 (nucleolar protein 2, NOP2) 和 NSUN6 上调, TET2 和 NSUN4 下调,基于这些基因构建的预测模型可有效预测肾透明细胞癌预后^[27]。另外一项乳头状肾细胞癌预后预测模型显示, m⁵C 识别蛋白 ALYREF 和 YBX1 在乳头状肾细胞癌中表达上调并与不良预后相关^[29]。此外,研究表明在肾透明细胞癌中, YBX1 识别 m⁵C 修饰的磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 (phosphatidylethanolamine-binding protein 1, PEBP1)mRNA,并募集磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 假基因 2 (phosphatidylethanolamine-binding protein 1 pseudogene 2, PEBP1P2),进而稳定其 mRNA 而增加 PEBP1 在细胞中的水平,最终抑制肾透明细胞癌转移^[30]。据报道, NSUN5 在肾透明细胞癌中高表达并增强烯醇化酶 3 (enolase 3, ENO3) 的 mRNA 稳定性,促进 Warburg 效应,加速肾癌细胞增殖^[28]。综上, mRNA m⁵C 修饰主要作用于肾癌的两大亚型:肾透明细胞癌与乳头状肾细胞癌。

结合当前研究现状, RNA 修饰在不同肾癌亚型中的作用具差异性,如在肾透明细胞癌中,它或主要聚焦于调控 RNA 的稳定性;而在乳头状肾细胞癌里,则更可能广泛参与转录后的调控流程。为了深入探究并关联这些不同亚型的 RNA 修饰特性,我们可以借助多组学数据(涵盖 RNA-seq、甲基化数据、表观遗传学数据等)进行全面而细致的分析,同时融合生物信息学的前沿工具和模型,以期阐明 RNA 修饰在不同亚型中的整体效应及独特机制。这一系列分析不仅能够增进我们对肾癌亚型在 RNA 修饰层面异质性的理解,更能为后续的精准确定医疗策略奠定坚实的理论基础。

这些研究表明 mRNA m⁵C 修饰在调控肾癌基因表达方面发挥重要作用,与肿瘤生长增殖、侵袭和转移密不可分。随着我们对 mRNA m⁵C 修饰在肾癌中作用机制的深入理解,针对信号通路中的相关蛋白开发新的药物,将为肾癌的诊断和治疗提供更多的选择,根据患者个体内的 m⁵C 水平或者相关调节因子的表达程度,将为精准和个性化治疗提供更多助力。总之, mRNA m⁵C 修饰在肾癌中的研究开辟了表观遗传学新的视角,为早期诊断、治疗反应监测和个性化医疗提供了新的思路。

1.3.2 rRNA m⁵C 修饰在肾癌中的研究现状和前景

rRNA 中广泛存在 m⁵C 修饰,在肿瘤发生发展中发挥重要作用。NSUN1 是 28S rRNA 的 C4447 位点的 m⁵C 甲基化酶,能通过与端粒酶 RNA 结合,激活细胞周期蛋白 D1 基因,维持细胞增殖。NSUN4 则在 12S rRNA 的 C911 位点起关键作用,并在多种肿瘤中异常表达,与预后有关^[73]。NSUN5 甲基化修饰 28S rRNA 的 C3782 位点,其异常表达可促进肿瘤细胞增殖和存活^[27,71]。NSUN1、NSUN4 和 NSUN5 作为 rRNA m⁵C 修饰的主要催化酶,在肾透明细胞癌中均被发现存在异常表达。NSUN1 和 NSUN5 在肾癌细胞中表达上调,而 NSUN4 则表达下调^[27,31]。NSUN5 的高表达不仅与预后不良相关,还可作为潜在治疗靶点^[74]。研究显示,敲低 NSUN5 可激活 p53 通路,抑制肾透明细胞癌细胞增殖和迁移^[75]。

这些发现表明, rRNA m⁵C 修饰在肾癌的发

生和发展中可能发挥着重要作用。因此,深入研究这些甲基转移酶在肾癌中的具体作用机制,将有助于开发新的诊断标志物和治疗策略。

1.4 m¹A 修饰及其相关调控因子

m¹A 修饰广泛存在于 tRNA、mRNA、rRNA 和 lncRNA 中,是一种可逆修饰,动态调节 RNA 的加工、结构和功能,参与细胞增殖、凋亡和自我更新等生命过程^[76]。m¹A 修饰的 writer 包括 tRNA 甲基转移酶 61A (tRNA methyltransferase 61A, TRMT61A)、tRNA 甲基转移酶 6 非催化亚基 (tRNA methyltransferase 6 non-catalytic subunit, TRMT6)、tRNA 甲基转移酶 61B (tRNA Methyltransferase 61B, TRMT61B)、tRNA 甲基转移酶 10 同源物 C (tRNA methyltransferase 10 homolog C, TRMT10C) 和 N-甲基转移酶样 (N-methyltransferase like, NML), 其中 TRMT61A 与 TRMT6 形成复合物对 tRNA 进行 m¹A 修饰^[77]。ALKBH1、 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶 AlkB 同源物 3 (alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase alkB homolog 3, ALKBH3) 和 FTO 是主要的 m¹A 去甲基化酶,研究发现烷基化 DNA 修复蛋白 AlkB 同源物 7 (alkylated DNA repair protein alkB homolog 7, ALKBH7) 在细胞线粒体中也具有去甲基化活性^[78]。识别蛋白 YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3 和 YTHDC1 参与 m¹A 修饰的转录本稳定性和翻译效率调控。m¹A 的失调影响多种生物学过程,包括细胞增殖和细胞死亡,这些过程主要与肿瘤有关。因此研究 m¹A 修饰及其调控因子在肿瘤中的功能和机理,有望为肿瘤诊疗提供新的靶点,为肿瘤治疗策略提供新思路。

1.4.1 mRNA m¹A 修饰在肾癌中的研究现状和前景

在真核细胞中,mRNA 的 m¹A 修饰是一种重要的表观遗传调控方式,目前已在超过 900 个转录本中鉴定出这种修饰^[79]。m¹A 修饰主要富集在 mRNA 的高度结构化区域,如第一个剪接位点和 5'-UTR,尤其是富含 GC 的区域^[79]。TRMT6 和 TRMT61A 加装 m¹A 修饰,ALKBH3 则负责擦除该修饰。mRNA 的 m¹A 修饰影响稳定性和翻译效率,调控基因表达,参与肿瘤进展。在肾透明细胞癌中,利用 ArrayExpress 和 TCGA 数据库中的 mRNA 数据,通过 LASSO 回归分析建立了肾

透明细胞癌的预后模型,分析发现 ALKBH3 高表达,而 TRMT6 低表达,且 TRMT6 表达与患者预后相关^[32]。

目前尚缺乏直接实验证据表明 mRNA m¹A 修饰与肾癌患者的预后、治疗反应等临床指标之间存在显著关联,在肾癌细胞中的具体功能和分子机制也缺少相关研究。然而,鉴于 mRNA m¹A 修饰重要的生物学功能,其在肾癌中致癌作用的研究必将成为未来的热点之一,深入研究其复杂的调控网络,有助于开发 mRNA m¹A 修饰在肾癌诊断、预后评估和治疗的潜力。

1.4.2 tRNA m¹A 修饰在肾癌中的研究现状和前景

tRNA 上的 m¹A 修饰广泛发生在细胞质和细胞核中,调节 tRNA 结构稳定性和 mRNA 密码子识别效率,从而影响翻译的起始和延伸。m¹A 修饰主要发生在 tRNA 的特定位置,如第 9、14、22、57 和 58 位,尤其第 58 位修饰能增强翻译过程^[80]。TRMT61A 和 TRMT6 催化 tRNA m¹A 修饰,而 ALKBH1、ALKBH3 和 FTO 去甲基化酶抑制翻译效率。生物信息学分析显示,在肾透明细胞癌患者中,TRMT6、TRMT61B、TRMT10C、YTHDF2 和 YTHDF3 表达下调,而 ALKBH3 和 ALKBH1 表达上调,这与患者预后密切相关^[32,33]。YTHDF1 表达虽无显著差异,却可能是肾癌的潜在危险因素,而 TRMT6、TRMT61B、TRMT10C 和 ALKBH1 则认为是有利因素。研究表明,ALKBH1 通过调节 tRNA 结构参与肾癌进程^[34],ALKBH1 和 TRMT6 在嫌色细胞癌中可能具有致癌潜力^[33]。当前研究表明,m¹A 修饰在肾透明细胞癌与嫌色细胞癌中均展现出差异性的表达模式,这一发现为调控肾癌进展提供了新的线索。然而,嫌色细胞癌在 RNA 修饰层面的分子机制错综复杂,相关的研究资料仍显匮乏。尽管如此,鉴于其与 TSC/mTOR 信号通路可能存在相互作用,我们不禁遐想,这些信号通路中的 RNA 修饰或许正是影响肾癌细胞代谢平衡与增殖的关键因素。另一方面,肾透明细胞癌中常见的 VHL 基因突变,作为激活 HIF 信号通路的重要诱因,已为我们所熟知。在此背景下,RNA 修饰可能通过影响 HIF 信号通路相关基因的表达,从而在肿瘤的发生与发展过程中发挥调控作用。基于上述认识,我们有必要针

对不同亚型的差异性,深入探究 tRNA m¹A 修饰在肾癌中的具体作用机制。这一研究不仅有望为表观遗传学领域开辟新的视角,更可能为肿瘤治疗策略的制定提供创新性的思路与方向。

结合已有的研究表明,tRNA m¹A 修饰通常通过调控癌基因的翻译过程,使癌细胞快速大量地合成蛋白。例如,在前列腺癌中,ALKBH3 通过 tRNA 的去甲基化增强了蛋白质合成,从而促进了细胞增殖^[81];而 TRMT6/TRMT61A 介导的 m¹A58 tRNAi(Met)在胶质瘤中促进了细胞的增殖和恶性转化^[82]。然而在肾癌中的研究结果提示 m¹A 修饰相关酶对肾癌进展而言像是一把双刃剑。这些发现激发了对 m¹A 修饰在肾癌中作用机制的深入探索,如 m¹A 修饰是如何调控 tRNA 功能和稳定性并精细调节 tRNA 与 mRNA 密码子的识别效率进而影响癌基因 mRNA 的翻译效率最终推动肾癌发展。

1.5 ac⁴C 修饰及其相关调控因子

ac⁴C 修饰是指胞嘧啶 N4 位置的乙酰基修饰^[83],广泛存在于真核和原核生物的 RNA 中,特别是在 tRNA、rRNA 和 mRNA 中,尤其在 tRNA 的摆动碱基和 D 臂以及 mRNA 的编码序列上。ac⁴C 修饰影响 tRNA 和 rRNA 的功能,调节核糖体成熟和蛋白质翻译效率^[84]。研究表明,mRNA 上的 ac⁴C 修饰与肿瘤发生密切相关^[85]。N-乙酰转移酶 10(N-acetyltransferase 10, NAT10)是第一个被鉴定的 ac⁴C 修饰酶,具有乙酰转移酶活性和 RNA 结合活性,通过改善 mRNA 稳定性和翻译效率调控基因表达。至今尚未明确去除 ac⁴C 修饰的 eraser 或识别其修饰的 reader 蛋白。

在肾透明细胞癌中,NAT10 的表达显著上调,催化 mRNA ac⁴C 修饰,其水平升高与肿瘤进展和淋巴管生成密切相关,在机制上,NAT10 通过促进新型锌指蛋白(ankyrin repeat and zinc finger domain containing 1, ANKZF1)的 ac⁴C 修饰,增强 Yes 相关蛋白 1(Yes-associated protein 1, YAP1)的核内输入,推动肿瘤进展和淋巴管生成^[35]。ANKZF1 与酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶活化蛋白,ε 肽(tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, epsilon polypeptide, YWHAE)相互作用,抑制 YAP1 的胞质滞留,从而激活淋巴生

成因子的转录。此外,NAT10/ANKZF1 轴通过非经典 Hippo 通路调控肾透明细胞癌的进展^[35]。这一发现为肾透明细胞癌开发针对 NAT10/ANKZF1 轴的新型治疗策略提供了科学依据,特别是其通过 ac⁴C 修饰调控肿瘤进展和淋巴管生成的机制。另外,整合多种数据集的生物信息学分析显示,NAT10 高表达与肾上腺皮质癌、肾状细胞癌和嗜铬细胞瘤的不良预后显著相关^[86],这暗示 NAT10 介导的 mRNA ac⁴C 修饰在预测肾癌预后方面有极大潜力。

ac⁴C 修饰同样发生在 tRNA 和 rRNA 上,研究证实 NAT10 介导的 tRNA ac⁴C 修饰可促进 IL-6、IL-8 和 PTEN 信号传导等通路相关基因的翻译过程,在调节头颈部鳞状细胞癌恶性进展中发挥作用并且影响患者的生存和预后^[87]。而 NAT10 介导的 18S rRNA 的 C1842 和 C1773 乙酰化修饰,对 rRNA 的生物合成和蛋白质翻译的准确性至关重要^[84,88]。虽然在肾癌中这两种 rRNA 的 ac⁴C 鲜有报道,但我们仍能推测其必在肾癌发生发展中发挥了重要作用。随着检测技术的不断进步和方兴未艾的研究,这些谜团将终被揭示。

综合而言,当前 mRNA ac⁴C 修饰在肾癌进展中的研究取得了一定进展,现阶段亟需筛选相关抑制剂,以期通过抑制 NAT10 的活性或阻断其下游信号通路有效抑制肾癌细胞的生长和转移,增加肾癌的治疗的选择。另外,由于肾癌的异质性和复杂性,单一治疗往往难以取得理想效果,因此,将 NAT10 抑制剂与其他抗癌药物或治疗手段相结合,可能形成更加有效的联合治疗方案。例如,将 NAT10 抑制剂与抗血管生成药物联合使用,可能通过协同抑制肿瘤血管生成而增强抗肿瘤疗效。随着对 NAT10 及其相关信号通路研究的深入,未来有望通过检测患者肾癌组织中 NAT10 的表达水平和 ac⁴C 修饰水平并评估其对 NAT10 抑制剂的敏感性,实现基于 ac⁴C 修饰水平的个体化治疗方案。

1.6 A-to-I 编辑及其相关调控因子

RNA A-to-I 编辑通过脱氨作用将腺苷转化为肌苷,是高等真核生物中常见的 RNA 修饰方式之一^[89]。它可以在不改变染色体 DNA 序列的前提下,修饰特定的 RNA 核苷酸,该过程由腺苷脱氨酶(adenosine deaminase acting on RNA, ADAR)基

因家族 (ADAR1/2/3) 催化^[89], 影响 RNA 稳定性、蛋白质相互作用和翻译效率实现调控基因表达。目前, 关于 A-to-I 编辑的 reader 和 eraser 机制尚未有深入的研究报道。ADAR 介导的不同位置的编辑会产生不同的效果, 广泛作用于各种 RNA, 涵盖 mRNA、miRNA (初级 miRNA (pri-miRNA)、前体 miRNA (pre-miRNA)) 和 lncRNA 等^[90]。ADAR1 和 ADAR2 对哺乳动物正常发育至关重要, 尤其是 ADAR1, 其在所有组织中广泛表达, 且有两种亚型 (p110 和 p150)^[91]。ADAR1 通过抑制先天免疫反应, 发挥关键作用, 且与癌症中的慢性炎症有关^[92]。迄今为止, 诸多研究报道了 A-to-I RNA 编辑及其催化酶 ADAR 在人类癌症中的关键作用。A-to-I RNA 编辑水平及其修饰酶在肿瘤进展中可能扮演截然相反的角色, 在诸多肿瘤组织表达异常升高, 然而在转移性黑色素瘤、侵袭性乳腺癌和肾癌中观察到编辑水平降低^[93,94], 显示其功能的多样性和组织特异性。

ADAR1 是关键 RNA A-to-I 编辑酶, 其表达与肿瘤中 RNA 编辑模式相关。研究发现, 与正常组织相比, 肾癌中 A-to-I 编辑位点和 RNA 数量显著减少, 提示其在肾癌进展中有重要作用^[95]。同样, 有文章指出, 在嫌色细胞癌中观察到的 RNA 编辑模式与其他癌症类型相比显示出较低的 A-to-I 编辑水平, 特别是与癌旁组织相比, 嫌色细胞癌的 ADAR1 的 mRNA 表达水平以及 A-to-I 编辑水平均显著降低^[36]。然而, GU 等^[96]却发现 ADAR1 在肾透明细胞癌中表达丰度最高, 与正常肾组织中的表达略有降低但统计分析上没有显著差异; ADAR2 次之, 约占 ADAR1 表达水平的十分之一, 与正常组织相比, 肾癌组织中表达显著升高; ADAR3 表达丰度最低, 肾癌组织中表达略有增高, 分析还发现与 ADAR2/3 正相关的基因显著富集在肾癌临床相关的基因^[97]。这些发现与上述研究的结果表面上看起来是相互矛盾的, 原理上这些 A-to-I 修饰酶表达升高必然导致 RNA A-to-I 修饰水平增强, 呈现这种结果的原因可能与肾癌的不同亚型和肿瘤异质性有关, 另外在 GU 等^[96]研究中, ADAR1 在组织中表达丰度最高, 且肾癌组织中的表达水平略有降低, 这提示 ADAR1 可能是肾透明细胞癌中 A-to-I 编辑的主要修饰酶, 其高丰度可能盖过了其他两个蛋白的

作用。除此之外, 很可能还存在其他调控 A-to-I 编辑的蛋白等。

综上所述, 虽然目前关于 A-to-I 编辑在肾透明细胞癌及嫌色细胞癌中的差异性研究尚不充分, 但现有研究成果提示我们 A-to-I 编辑可能在这两种肾癌中发挥着不同的作用。未来, 随着相关研究的不断深入及基因编辑技术 (如 CRISPR-Cas 系统) 的不断发展, 我们有望揭示 A-to-I 编辑在肾癌发病机制和预后中的重要作用, 并探索其作为潜在治疗靶点的可能性。总结而言, 这些发现为更深入地理解 A-to-I RNA 编辑在肾癌发病机制以及开发新的治疗策略方面提供了重要线索, 但仍然有很多谜团有待更深入细致的研究。

1.7 m⁶Am 修饰及其相关调控因子

m⁶Am 修饰是一种独特的 RNA 修饰方式, 即在 m⁶A 修饰的 5' 帽结构端 (m⁷GpppN) 上第一个腺嘌呤 (A) 核糖 2'-OH 上再发生甲基化, 主要发生在 mRNA 的 7-甲基鸟苷 (m⁷G) 帽结构附近的 5' 端^[98]。m⁶Am 也是一种可逆动态的 RNA 修饰, 广泛存在于真核生物中, 特别是在哺乳动物细胞中, 调节 RNA 的结构和功能。m⁶Am 的修饰由催化 m⁶Am 修饰的 writer (主要有磷酸化 RNA 聚合酶 II CTD 相互作用因子 1 (phosphorylated RNA polymerase II CTD interacting factor 1, PCIF1) (PCIF1, 主要负责 mRNA 5' cap 的 m⁶Am 修饰) 和甲基转移酶 4 (methyltransferase like 4, METTL4) (snRNA 内部修饰酶))^[99], FTO 负责去甲基化, 目前尚未发现 m⁶Am 修饰的 reader。m⁶Am 修饰通过影响 mRNA 稳定性、脱帽和翻译发挥重要调控作用, 还参与调节 mRNA 水平和蛋白质间相互作用, 在细胞活动中扮演多种角色, 其修饰异常与多种疾病相关, 尤其与肿瘤发生发展密不可分。研究显示, PCIF1 介导的 mRNA m⁶Am 修饰与多种癌症的发展密切相关, 如头颈部鳞状细胞癌^[100]、胶质瘤^[101]、肠癌^[102]等。

JIN 等^[37]研究发现, m⁶Am 修饰酶 PCIF1 在肾透明细胞癌和嫌色细胞癌中表达上调且磷酸化水平增加, 与肾癌患者总生存率及无病生存期紧密相关, 还揭示了其在肾透明细胞癌中通过 Th1 介导的免疫调节影响肿瘤免疫微环境, 预示其作为肾癌预后生物标志物的潜力, 并为肾癌免疫微环境的研究提供了新的视角。目前 m⁶Am 修

饰在肾癌中的具体作用机制尚未完全阐明,但在肿瘤中的作用以及与患者预后不良相关性的确立为深入研究 m⁶Am 及相关调节因子在肾癌中的分子机制奠定了前期基础。

为更全面地理解 m⁶Am 修饰在肾癌中的功能,为肾癌的诊断和预后提供更多的标志物,为其免疫治疗或靶向治疗等临床应用提供新的选择,未来研究可聚焦于:(1)肾癌中 m⁶Am 修饰相关因子的鉴定;(2)绘制 mRNA、snRNA 等 RNA 的 m⁶Am 修饰图谱;(3)探讨 m⁶Am 修饰 RNA 在肾癌发生发展中的功能和机制;(4)研究 m⁶Am 修饰在肾癌免疫微环境、肿瘤干细胞及侵袭转移中的作用。

2 RNA 修饰在肾癌治疗中的潜力及展望

肾癌作为一种泌尿生殖系统恶性肿瘤,占成人恶性肿瘤的约 4%,其治疗复杂^[103]。目前治疗方法主要包括手术、放化疗、靶向治疗和免疫治疗等(图 2 所示)。手术治疗常作为肾癌的首选

方法,尤其适用于局部病变、小肿块的情况,通常采用保肾手术或消融治疗^[104],预后风险相对较低。对于晚期或转移性肾癌患者,当手术不适用时,放化疗可作为缓解症状、改善生活质量的重要手段。然而,放射剂量的选取可能存在损伤正常组织与肿瘤细胞的平衡,导致肾功能受损、放射性肺炎等并发症^[105]。近年来,靶向治疗和免疫治疗成为肾癌治疗的热点领域,尤其对于晚期患者,这两种方法的联合应用显示出明显疗效。靶向药物种类繁多,包括酪氨酸激酶抑制剂、血管生成抑制剂和免疫检查点抑制剂等,在局部晚期或转移性肾癌治疗中表现出良好效果。特别值得一提的是免疫检查点抑制剂,如舒尼替尼、纳武利尤单抗等药物,为晚期肾细胞癌患者提供了新的治疗选择。除此之外,一些靶向 VEGF 信号通路和 mTOR 通路的药物也获得了批准,这些抑制剂有效降低了肾细胞癌患者的死亡率^[32,104,106,107]。尽管临床治疗方案日趋完善,但这些药物一方面会引发一系列不良反应,如胃肠道反应、皮肤问题和肝损害,部分患者可能产生

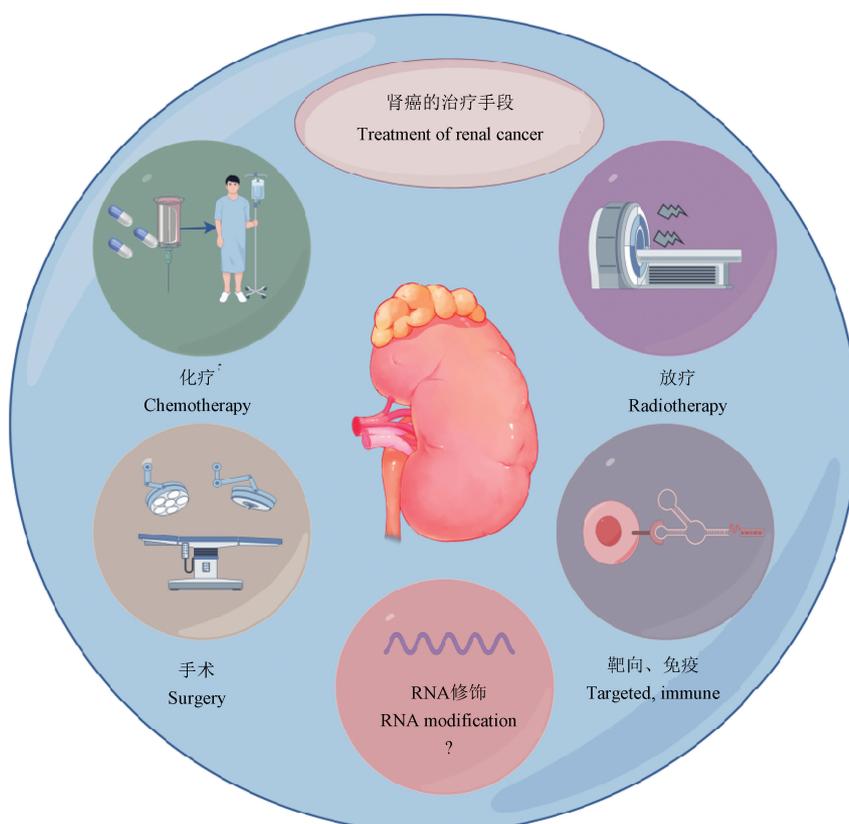


图 2 肾癌的临床治疗(由 Figdraw 绘制)

Figure 2 Clinical treatment of renal cancer(by Figdraw)

药物耐药性,肾癌患者获得持久的临床益处仍具挑战性^[108]。

肾癌的不同亚型在治疗反应上有显著差异,例如肾透明细胞癌对酪氨酸激酶抑制剂较敏感^[109],而其他两种亚型的敏感性较低,包括对免疫检查点抑制剂和靶向治疗的反应。鉴于此,不同亚型的肾癌对基于 RNA 修饰的治疗策略的反应也存在差异。由于各亚型肾癌的 RNA 修饰模式不同,它们可能对特定的 RNA 修饰酶抑制剂或调节剂表现出不同的敏感性。例如,某些针对特定 RNA 修饰的抑制剂可能在肾透明细胞癌中表现出显著的抗肿瘤活性,而在乳头状肾细胞癌或嫌色细胞癌中则可能效果有限。此外,不同亚型的肾癌在免疫治疗中的反应也可能受到 RNA 修饰的影响。RNA 修饰可以调控免疫细胞的功能和活性,从而影响它们对癌细胞的识别和杀伤能力。因此,针对特定 RNA 修饰的免疫治疗策略可能在某些亚型肾癌中更为有效。综上所述,这些差异为我们提供了潜在的治疗策略,以开发更为精准有效的肾癌治疗方法。通过深入研究不同亚型肾癌的 RNA 修饰模式及其对治疗反应的影响,我们可以为患者提供更加个性化的治疗方案,从而提高治疗效果和患者的生存率。

近年来,随着 RNA 修饰领域的深入研究, m^6A 、 m^7G 、 m^5C 、 m^1A 、 ac^4C 、 A -to- I 和 m^6Am 等修饰在肾癌发生发展中的功能和机制逐渐引起重视。这些 RNA 修饰类型在功能和作用机制上存在差异(表 2 所示),但它们共同参与了 RNA 的多种生物学过程,不仅影响 RNA 的稳定性、剪接和翻译等(图 3 所示),同时也参与了肾癌细胞的增殖、迁移、凋亡和免疫微环境等生物过程,为肾癌诊断和治疗提供了新的潜在靶点。这些发生在 RNA 上的修饰一方面并不改变原始的 DNA 序列^[110],且与直接抑制蛋白相比,在 RNA 水平上干扰基因表达效率更高,在肿瘤治疗方面有特有的优势和巨大的潜力。其中, m^6A 修饰作为最为普遍的 RNA 修饰形式之一,在肾癌中的调控作用已受到广泛研究。研究表明, m^6A 修饰与肾癌细胞的增殖、迁移和侵袭密切相关^[111]。通过调控 m^6A 相关因子的表达或活性,在 RNA 水平上调控基因的表达,从而实现高效控制肾癌细胞的恶性表型。未来,随着对 m^6A 修饰机制的深入理解,

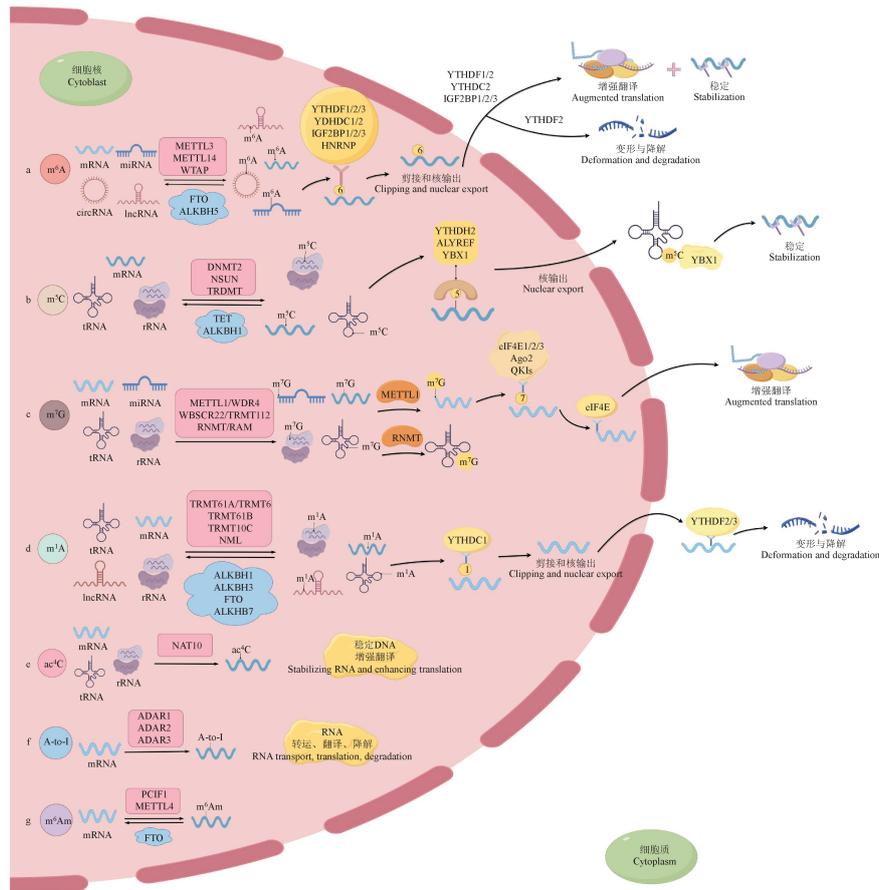
有望开发出更为精准和有效的 m^6A 修饰抑制剂,为肾癌临床治疗提供新的策略。另一方面, m^7G 修饰作为另一种重要的 RNA 修饰方式,在肾癌进展中也发挥着关键作用。已有研究表明, m^7G 修饰酶的异常与肾癌的进展和预后密切相关,有望成为临床诊断和预后不良的有价值标志物^[26]。因此,精准调控 m^7G 修饰是肾癌诊疗的另一个颇具潜力的方向。此外, m^5C 修饰同样影响 RNA 的结构和功能,参与肾癌细胞的多种生物过程,调控肾癌细胞的生长,还能调控肾癌的免疫微环境发挥免疫调节作用。因此,针对 m^5C 修饰的肾癌治疗方法具有潜在的临床应用价值。此外, ac^4C 、 m^1A 、 A -to- I 和 m^6Am 修饰及其相关蛋白在诸多肿瘤中已经取得了令人期待的研究成果,这些成果为它们在肾癌中的功能探索奠定了研究基础,接下来的研究可结合生物信息学分析、高通量测序(单细胞测序、*ribo-seq*、蛋白组测序和代谢组分析)、模式动物和基因编辑等多种研究方法和工具,详细绘制不同亚型肾癌细胞中这些修饰的动态修饰图谱,全面揭示在肾癌中的功能和作用机制,为肾癌的诊断和治疗提供新的思路和方法。

展望未来,在测序技术不断进步和生物信息学的发展下,我们将能更深入地理解 m^6A 、 m^7G 、 m^5C 、 m^1A 、 ac^4C 、 A -to- I 和 m^6Am 等修饰在肾癌进展中的作用。同时,基于这些修饰的肾癌治疗策略也将更为精准和有效。随着免疫治疗、靶向治疗等新型治疗方式的不断涌现,我们有望将 RNA 修饰调控与其他治疗手段相融合,实现个性化肾癌治疗。目前,越来越多的 RNA 修饰能够被精确定位和定量,特别是基于 Nanopore 的直接 RNA 测序技术,凭借其出色的 RNA 修饰敏感性,结合纳米孔测序技术作为目前最尖端的测序手段,极大地扩展了 RNA 修饰研究的范围与深度,为肾癌中的 RNA 修饰研究提供了有力支持^[112,113]。通过深入挖掘这些 RNA 修饰的作用机制,并开发针对其创新治疗方法,我们有望为肾癌治疗开辟全新的途径,为患者带来前所未有的希望。然而,目前对 RNA 修饰在肾癌中的研究仍处于早期阶段,因此,深入了解和把握 RNA 修饰在肾癌发生发展中的机制对指导未来肾癌诊疗至关重要,我们仍需持续加强基础研究,描绘肾癌细胞中精确的 RNA 修饰图谱,以期实现 RNA 表观修饰领域走向临床应用的重大突破。

表 2 7 种 RNA 修饰的功能特性及作用机制的分类

Table 2 Classification of the functional characteristics and mechanisms of action of seven types of RNA modifications

RNA 修饰类型 RNA modification type	类别 Category	相关调控因子 Related regulatory factors	功能 Function	作用机制 Mechanism of action
N6-甲基腺苷 N6-methyladenosine, m ⁶ A	甲基化修饰 Methylation modification	修饰酶、去修饰酶和修饰识别蛋白 Writer, eraser and reader	调节 mRNA 稳定、剪接、翻译和降解,参与细胞增殖、分化等过程 ^[39] Regulate mRNA stability, splicing, translation and degradation, and participate in cell proliferation, differentiation and other processes	由 m ⁶ A 甲基转移酶催化在腺苷的 N6 位点加上甲基 ^[38] ,影响 RNA 的二级结构,增强或抑制结合蛋白的作用 It is catalyzed by m ⁶ A methyltransferase to add methyl groups at the N6 position of adenosine, affecting the secondary structure of RNA and enhancing or inhibiting the binding of proteins
N7-甲基鸟苷 N7-methylguanosine, m ⁷ G	甲基化修饰 Methylation modification	修饰酶和修饰识别蛋白 Writer and reader	影响 mRNA 稳定性、转运和翻译起始,保护 RNA 不被降解 Affect mRNA stability, transport, and translation initiation, protect RNA from degradation	在 mRNA 的 5' 端加上 7-甲基鸟苷帽结构(5' cap) ^[54] ,促进 RNA 从核内到细胞质的转运,参与翻译起始的调控 Add a 7-methylguanosine cap structure 5' cap to the 5' end of mRNA to promote RNA transport from the nucleus to the cytoplasm and participate in the regulation of translation initiation
5-甲基胞嘧啶 5-methylcytosine, m ⁵ C	甲基化修饰 Methylation modification	修饰酶、去修饰酶和修饰识别蛋白 Writer, eraser and reader	调节 RNA 稳定性、剪接及转录后修饰,与基因表达调控密切相关 ^[67] Regulate RNA stability, splicing and post-transcriptional modification, which is closely related to gene expression regulation	由 DNA 甲基转移酶或 RNA 甲基转移酶催化,在胞嘧啶的 5 位添加甲基,影响 RNA 的结构和剪接 Catalyzed by DNA methyltransferase or RNA methyltransferase, adding methyl groups at the 5-position of cytosine, affecting RNA structure and splicing
N1-甲基腺苷 N1-methyladenosine, m ¹ A	甲基化修饰 Methylation modification	修饰酶、去修饰酶和修饰识别蛋白 Writer, eraser and reader	调节翻译效率和 mRNA 稳定性,影响 RNA 二级结构 ^[76] Regulate translation efficiency and mRNA stability, affecting RNA secondary structure	在腺苷的 N1 位置添加甲基,可能改变 RNA 二级结构,调节翻译起始和翻译效率 Add a methyl group at the N1 position of adenosine may change the RNA secondary structure and regulate translation initiation and translation efficiency
N4-乙酰胞嘧啶 N4-acetylcytidine, ac ⁴ C	乙酰化修饰 Acetylation modification	修饰酶 Writer	影响 RNA 稳定性、翻译和加工,提高翻译效率 ^[84] Affect RNA stability, translation, and processing, and increases translation efficiency	胞苷的 N4 位置添加乙酰基,改变 RNA 的二级结构和与翻译相关的蛋白质相互作用 ^[83,84] Addition of an acetyl group at the N4 position of cytosine alters the secondary structure of RNA and its interactions with translation-related proteins
腺苷到肌苷 Adenosine-to-inosine, A-to-I	RNA 编辑 RNA editing	修饰酶 Writer	改变 mRNA 序列,调节蛋白质功能,产生不同的蛋白变体 Change mRNA sequence, regulate protein function, and produce different protein variants	由 ADAR 家族酶催化,腺苷变为次黄嘌呤,影响 RNA 的编码序列,进而改变蛋白质的结构与功能 ^[89] Catalyzed by ADAR family enzymes, adenosine is converted to hypoxanthine, affecting the coding sequence of RNA and thus altering the structure and function of proteins
mN6, 2'-O-二甲基腺苷 N6,2'-O-dimethyladenosine, m ⁶ A	甲基化修饰 Methylation modification	修饰酶和去修饰酶 Writer and eraser	调节 mRNA 稳定性与翻译效率,特别作用于转录后调控 Regulate mRNA stability and translation efficiency, especially in post-transcriptional regulation	在 mRNA 的 m ⁷ G 帽结构附近的 5' 端通过甲基化调节 RNA 的稳定性和翻译效率,影响 RNA 的结构和结合蛋白的作用 ^[98] It regulates RNA stability and translation efficiency through methylation at the 5' end near the m ⁷ G cap structure of mRNA, affecting RNA structure and the role of binding proteins



注:a: m^6A 修饰由催化酶 METTL3、METTL14 及 WTAP 催化,在 mRNA、miRNA、circRNA 等转录产物上添加 m^6A 修饰,去修饰酶 FTO 和 ALKBH5 逆转该过程,通过识别蛋白介导 mRNA 剪接和核输出,调节 RNA 的翻译、降解和稳定性;b: m^5C 修饰由 DNMT2、NSUN 和 TRDMT 等酶催化,在 mRNA、tRNA 及 rRNA 上形成 m^5C 修饰,这是动态可逆过程,由 YTHDF2 和 ALYREF、YBX1 等识别蛋白进行核输出,从而增强 RNA 的稳定性;c: m^7G 修饰通过甲基转移酶复合物(如 METTL1/WDR4 等)将 7-甲基鸟嘌呤添加到 RNA 上,并由 eIF4E1/2/3 等翻译因子识别 m^7G ,并与其结合形成翻译起始复合物,增强 RNA 的翻译;d: m^1A 修饰通过 TRMT61A、TRMT61B 等酶添加修饰,通过 ALKBH1、ALKBH3 等去修饰酶的作用进行去除,随后 YTHDC1 与带有 m^1A 修饰的 RNA 结合,进行剪切和核输出,参与 RNA 的变形和降解过程;e: ac^4C 修饰通过 NAT10 酶的催化,添加到 RNA 上,从而稳定 RNA 分子并增强翻译过程的效率;f:A-to-I 修饰通过 ADAR 家族蛋白的催化,影响 mRNA 的翻译效率和降解等;g: m^6Am 修饰通过 PCIF1 和 METTL4 这两种酶添加在 mRNA 上形成修饰,去甲基化酶 FTO 可逆转这一修饰过程。

图 3 RNA 修饰的机制(由 Figdraw 绘制)

Note. a, m^6A modification is catalyzed by the enzymes METTL3, METTL14, and WTAP, adding the m^6A modification to transcriptional products such as mRNA, miRNA, and circRNA. The demethylases FTO and ALKBH5 reverse this process. By recognizing proteins that mediate mRNA splicing and nuclear export, it regulates RNA translation, degradation, and stability. b, m^5C modification is catalyzed by enzymes like DNMT2, NSUN, and TRDMT, forming m^5C modifications on mRNA, tRNA, and rRNA. This is a dynamic and reversible process, with recognition proteins such as YTHDF2, ALYREF, and YBX1 mediating nuclear export, thereby enhancing RNA stability. c, m^7G modification is added to RNA through a methyltransferase complex (such as METTL1/WDR4), incorporating 7-methylguanosine. Translation factors like eIF4E1/2/3 recognize m^7G and bind to it, forming the translation initiation complex, thereby enhancing RNA translation. d, m^1A modification is added by enzymes like TRMT61A and TRMT61B. This modification is removed through the action of demethylases such as ALKBH1 and ALKBH3. Subsequently, YTHDC1 binds to m^1A -modified RNA for splicing and nuclear export, participating in RNA reshaping and degradation processes. e, ac^4C modification is catalyzed by the enzyme NAT10, adding ac^4C to RNA. This modification stabilizes RNA molecules and enhances the efficiency of the translation process. f, A-to-I modification is catalyzed by the ADAR family of proteins, affecting mRNA translation efficiency and degradation. g, m^6Am modification is added to mRNA by the enzymes PCIF1 and METTL4, forming the m^6Am modification. The demethylase FTO can reverse this modification process.

Figure 3 Mechanisms of RNA modifications (by Figdraw)

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] HE X, TIAN F, GUO F, et al. Circulating exosomal mRNA signatures for the early diagnosis of clear cell renal cell carcinoma [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 270.
- [3] YANG L, FAN Y, ZHANG Q. Targeting ferroptosis in renal cell carcinoma: Potential mechanisms and novel therapeutics [J]. *Heliyon*, 2023, 9(8): e18504.
- [4] JONASCH E, WALKER C L, RATHMELL W K. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 17(4): 245–261.
- [5] BOCCALETTO P, STEFANIAK F, RAY A, et al. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2021 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50 (D1): D231–D235.
- [6] DESROSIERS R, FRIDERICI K, ROTTMAN F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1974, 71(10): 3971–3975.
- [7] WILDENAUER D, GROSS H J, RIESNER D. Enzymatic methylations: III. Cadaverine-induced conformational changes of *E. coli* tRNA fMet as evidenced by the availability of a specific adenosine and a specific cytidine residue for methylation [J]. *Nucleic Acids Res*, 1974, 1 (9): 1165–1182.
- [8] DUNN D B. The occurrence of 1-methyladenine in ribonucleic acid [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1961, 46: 198–200.
- [9] WEI C M, GERSHOWITZ A, MOSS B. Methylated nucleotides block 5' terminus of HeLa cell messenger RNA [J]. *Cell*, 1975, 4(4): 379–386.
- [10] THOMAS G, GORDON J, ROGG H. N4-Acetylcytidine. A previously unidentified labile component of the small subunit of eukaryotic ribosomes [J]. *J Biol Chem*, 1978, 253(4): 1101–1105.
- [11] WAGNER R W, SMITH J E, COOPERMAN B S, et al. A double-stranded RNA unwinding activity introduces structural alterations by means of adenosine to inosine conversions in mammalian cells and *Xenopus* eggs [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(8): 2647–2651.
- [12] MOSS B, GERSHOWITZ A, WEBER L A, et al. Histone mRNAs contain blocked and methylated 5' terminal sequences but lack methylated nucleosides at internal positions [J]. *Cell*, 1977, 10(1): 113–120.
- [13] TANG J, WANG F, CHENG G, et al. Wilms' tumor 1-associating protein promotes renal cell carcinoma proliferation by regulating CDK2 mRNA stability [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 40.
- [14] XU Y, ZHOU J, LI L, et al. FTO-mediated autophagy promotes progression of clear cell renal cell carcinoma *via* regulating SIK2 mRNA stability [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(15): 5943–5962.
- [15] ZHANG C, CHEN L, LOU W, et al. Aberrant activation of m6A demethylase FTO renders HIF2 α ^{low/-} clear cell renal cell carcinoma sensitive to BRD9 inhibitors [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(613): eabf6045.
- [16] YING Y, MA X, FANG J, et al. EGR2-mediated regulation of m⁶A reader IGF2BP proteins drive RCC tumorigenesis and metastasis *via* enhancing S1PR3 mRNA stabilization [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8): 750.
- [17] SHEN D, DING L, LU Z, et al. METTL14-mediated Lnc-LSG1 m6A modification inhibits clear cell renal cell carcinoma metastasis *via* regulating ESRP2 ubiquitination [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 547–561.
- [18] LIU T, WANG H, FU Z, et al. Methyltransferase-like 14 suppresses growth and metastasis of renal cell carcinoma by decreasing long noncoding RNA NEAT1 [J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(2): 446–458.
- [19] TAN L, TANG Y, LI H, et al. N6-methyladenosine modification of LncRNA DUXAP9 promotes renal cancer cells proliferation and motility by activating the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 641833.
- [20] XU P, FENG D X, WANG J, et al. LncRNA AGAP2 antisense RNA 1 stabilized by insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3 promotes macrophage M2 polarization in clear cell renal cell carcinoma through regulation of the microRNA-9-5p/THBS2/PI3K-Akt pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 330.
- [21] LI T, GU Y, XU B, et al. CircZBTB44 promotes renal carcinoma progression by stabilizing HK3 mRNA structure [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 77.
- [22] XU Z, CHEN S, LIU R, et al. Circular RNA circPOLR2A promotes clear cell renal cell carcinoma progression by facilitating the UBE3C-induced ubiquitination of PEBP1 and, thereby, activating the ERK signaling pathway [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 146.
- [23] HE L, CHEN S, YING Y, et al. microRNA-501-3p inhibits the proliferation of kidney cancer cells by targeting WTAP [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(20): 7222–7232.
- [24] YANG W, XIE L, WANG P, et al. miR-155 regulates m⁶A level and cell progression by targeting FTO in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cell Signal*, 2022, 91: 110217.
- [25] CHEN M, NIE Z, GAO Y, et al. m7G regulator-mediated molecular subtypes and tumor microenvironment in kidney

- renal clear cell carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 900006.
- [26] XIAO Y, YANG J, YANG M, et al. Comprehensive analysis of 7-methylguanosine and immune microenvironment characteristics in clear cell renal cell carcinomas [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 866819.
- [27] LI H, JIANG H, HUANG Z, et al. Prognostic value of an m⁵C RNA methylation regulator-related signature for clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 6673–6687.
- [28] WANG J, JU H J, ZHANG F, et al. A novel NSUN5/ENO3 pathway promotes the Warburg effect and cell growth in clear cell renal cell carcinoma by 5-methylcytosine-stabilized ENO3 mRNA [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(2): 878–895.
- [29] ZHANG Z, CAO C, ZHOU C L, et al. Identification of a novel 5-methylcytosine-related signature for prognostic prediction of kidney renal papillary cell carcinoma and a Putative target for drug repurposing [J]. *Transl Oncol*, 2023, 36: 101741.
- [30] YANG L, YIN H, CHEN Y, et al. Low expression of PEBP1P2 promotes metastasis of clear cell renal cell carcinoma by post-transcriptional regulation of PEBP1 and KLF13 mRNA [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 87.
- [31] WU J, HOU C, WANG Y, et al. Comprehensive analysis of m⁵C RNA methylation regulator genes in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Int J Genomics*, 2021, 2021: 3803724.
- [32] LI L, TAN H, ZHOU J, et al. Predicting response of immunotherapy and targeted therapy and prognosis characteristics for renal clear cell carcinoma based on m1A methylation regulators [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 12645.
- [33] LI J, ZHANG C, YUAN X, et al. Molecular characteristics of N1-methyladenosine regulators and their correlation with overall cancer survival [J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(3): 513–522.
- [34] LI Y, ZHENG D, WANG F, et al. Expression of demethylase genes, *FTO* and *ALKBH1* is associated with prognosis of gastric cancer [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(6): 1503–1513.
- [35] MIAO D, SHI J, LV Q, et al. NAT10-mediated ac⁴C-modified ANKZF1 promotes tumor progression and lymphangiogenesis in clear-cell renal cell carcinoma by attenuating YWHAE-driven cytoplasmic retention of YAP1 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(3): 361–383.
- [36] HAN L, DIAO L, YU S, et al. The genomic landscape and clinical relevance of A-to-I RNA editing in human cancers [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(4): 515–528.
- [37] JIN M Z, ZHANG Y G, JIN W L, et al. A pan-cancer analysis of the oncogenic and immunogenic role of m6Am methyltransferase PCIF1 [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 753393.
- [38] AN Y, DUAN H. The role of m6A RNA methylation in cancer metabolism [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 14.
- [39] QI Y N, LIU Z, HONG L L, et al. Methyltransferase-like proteins in cancer biology and potential therapeutic targeting [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 89.
- [40] ZHANG F, LIU H, DUAN M, et al. Crosstalk among m⁶A RNA methylation, hypoxia and metabolic reprogramming in TME: from immunosuppressive microenvironment to clinical application [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 84.
- [41] CHEN Y, HE Y, LI Z, et al. METTL3 facilitates renal cell carcinoma progression by PLOD2 m⁶A-methylation under prolonged hypoxia [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1): 62.
- [42] HE Y, CHEN Y, LI Z, et al. The m⁶A demethylase FTO targets POLQ to promote ccRCC cell proliferation and genome stability maintenance [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(2): 30.
- [43] JIANG Z, CHU P G, WODA B A, et al. Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(7): 556–564.
- [44] STRICK A, VON HAGEN F, GUNDERT L, et al. The N⁶-methyladenosine (m⁶A) erasers alkylation repair homologue 5 (*ALKBH5*) and fat mass and obesity-associated protein (*FTO*) are prognostic biomarkers in patients with clear cell renal carcinoma [J]. *BJU Int*, 2020, 125(4): 617–624.
- [45] VON HAGEN F, GUNDERT L, STRICK A, et al. N⁶-Methyladenosine (m⁶A) readers are dysregulated in renal cell carcinoma [J]. *Mol Carcinog*, 2021, 60(5): 354–362.
- [46] MCCABE E M, RASMUSSEN T P. lncRNA involvement in cancer stem cell function and epithelial-mesenchymal transitions [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75: 38–48.
- [47] MA T, WANG X, WANG J, et al. N6-methyladenosine-related long non-coding RNA signature associated with prognosis and immunotherapeutic efficacy of clear-cell renal cell carcinoma [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 726369.
- [48] WANG Q, SUN Y, ZHAO Q, et al. Circular RNAs in pulmonary hypertension: emerging biological concepts and potential mechanism [J]. *Anim Model Exp Med*, 2022, 5(1): 38–47.
- [49] ZHENG Z, ZENG X, ZHU Y, et al. CircPPAP2B controls metastasis of clear cell renal cell carcinoma *via* HNRNPC-dependent alternative splicing and targeting the miR-182-5p/CYP11B1 axis [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 4.
- [50] ZOHUD O, LONE I M, NASHEF A, et al. Towards system genetics analysis of head and neck squamous cell carcinoma

- using the mouse model, cellular platform, and clinical human data [J]. *Anim Model Exp Med*, 2023, 6(6): 537–558.
- [51] FENG Q, WANG D, XUE T, et al. The role of RNA modification in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 984453.
- [52] KIRIAKIDOU M, TAN G S, LAMPRINAKI S, et al. An mRNA m⁷G cap binding-like motif within human Ago2 represses translation [J]. *Cell*, 2007, 129(6): 1141–1151.
- [53] ZHAO Z, QING Y, DONG L, et al. QKI shuttles internal m⁷G-modified transcripts into stress granules and modulates mRNA metabolism [J]. *Cell*, 2023, 186(15): 3208–3226. e27.
- [54] MALBEC L, ZHANG T, CHEN Y S, et al. Dynamic methylome of internal mRNA N⁷-methylguanosine and its regulatory role in translation [J]. *Cell Res*, 2019, 29(11): 927–941.
- [55] 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 [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(12): 3422–3435.
- [56] DAI Z, LIU H, LIAO J, et al. N⁷-Methylguanosine tRNA modification enhances oncogenic mRNA translation and promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(16): 3339–3355.
- [57] YING X, LIU B, YUAN Z, et al. METTL1-m⁷G-EGFR/EFEMP1 axis promotes the bladder cancer development [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(12): e675.
- [58] 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 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(3): 223–244.
- [59] HAN H, YANG C, MA J, et al. N⁷-methylguanosine tRNA modification promotes esophageal squamous cell carcinoma tumorigenesis *via* the RPTOR/ULK1/autophagy axis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1478.
- [60] CHEN B, JIANG W, HUANG Y, et al. N⁷-methylguanosine tRNA modification promotes tumorigenesis and chemoresistance through WNT/ β -catenin pathway in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncogene*, 2022, 41(15): 2239–2253.
- [61] HUANG M, LONG J, YAO Z, et al. METTL1-Mediated m⁷G tRNA modification promotes lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(1): 89–102.
- [62] PANDOLFINI L, BARBIERI I, BANNISTER A J, et al. METTL1 promotes let-7 microRNA processing *via* m⁷G methylation [J]. *Mol Cell*, 2019, 74(6): 1278–1290.
- [63] HONG P, DU H, TONG M, et al. A novel M7G-related microRNAs risk signature predicts the prognosis and tumor microenvironment of kidney renal clear cell carcinoma [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 922358.
- [64] YUE L, LIN H, YUAN S, et al. miR-1251-5p overexpression inhibits proliferation, migration, and immune escape in clear cell renal cell carcinoma by targeting NPTX2 [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 3058588.
- [65] HE Y, LIU J, WANG Y, et al. Role of miR-486-5p in regulating renal cell carcinoma cell proliferation and apoptosis *via* TGF- β -activated kinase 1 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2954–2963.
- [66] GAO Z, XU J, ZHANG Z, et al. A comprehensive analysis of METTL1 to immunity and stemness in pan-cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 795240.
- [67] CHEN Y S, YANG W L, ZHAO Y L, et al. Dynamic transcriptomic m⁵C and its regulatory role in RNA processing [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2021, 12(4): e1639.
- [68] BOHNSACK K E, HÖBARTNER C, BOHNSACK M T. Eukaryotic 5-methylcytosine (m⁵C) RNA methyltransferases: mechanisms, cellular functions, and links to disease [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(2): 102.
- [69] HU Y, CHEN C, TONG X, et al. NSUN2 modified by SUMO-2/3 promotes gastric cancer progression and regulates mRNA m⁵C methylation [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 842.
- [70] YU G, BAO J, ZHAN M, et al. Comprehensive analysis of m⁵C methylation regulatory genes and tumor microenvironment in prostate cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 914577.
- [71] PAN J, HUANG Z, XU Y. m⁵C RNA methylation regulators predict prognosis and regulate the immune microenvironment in lung squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 657466.
- [72] HUANG T, CHEN W, LIU J, et al. Genome-wide identification of mRNA 5-methylcytosine in mammals [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26(5): 380–388.
- [73] METODIEV M D, SPÄHR H, LOGUERCIO POLOSA P, et al. NSUN4 is a dual function mitochondrial protein required for both methylation of 12S rRNA and coordination of mitoribosomal assembly [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(2): e1004110.
- [74] XU W, ZHU W, TIAN X, et al. Integrative 5-methylcytosine modification immunologically reprograms tumor microenvironment characterizations and phenotypes of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 772436.

- [75] CAO Z, LI P, LI Y, et al. Encapsulation of nano-bortezomib in apoptotic stem cell-derived vesicles for the treatment of multiple myeloma [J]. *Small*, 2023, 19(40): e2301748.
- [76] JIN H, HUO C, ZHOU T, et al. m¹A RNA modification in gene expression regulation [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(5): 910.
- [77] LI J, ZHANG H, WANG H. N¹-methyladenosine modification in cancer biology: Current status and future perspectives [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 6578–6585.
- [78] ZHANG L S, XIONG Q P, PEÑA PEREZ S, et al. ALKBH7-mediated demethylation regulates mitochondrial polycistronic RNA processing [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(7): 684–691.
- [79] LI X, XIONG X, WANG K, et al. Transcriptome-wide mapping reveals reversible and dynamic N(1)-methyladenosine methylome [J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(5): 311–316.
- [80] HOPPER A K. Transfer RNA post-transcriptional processing, turnover, and subcellular dynamics in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Genetics*, 2013, 194(1): 43–67.
- [81] UEDA Y, OOSHIO I, FUSAMAE Y, et al. AlkB homolog 3-mediated tRNA demethylation promotes protein synthesis in cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42271.
- [82] MACARI F, EL-HOUFI Y, BOLDINA G, et al. TRM6/61 connects PKC α with translational control through tRNAi(Met) stabilization; impact on tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2016, 35(14): 1785–1796.
- [83] CAPPANNINI A, RAY A, PURTA E, et al. MODOMICS; a database of RNA modifications and related information. 2023 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(D1): D239–D244.
- [84] ITO S, AKAMATSU Y, NOMA A, et al. A single acetylation of 18S rRNA is essential for biogenesis of the small ribosomal subunit in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(38): 26201–26212.
- [85] FENG Z, LI K, QIN K, et al. The LINC00623/NAT10 signaling axis promotes pancreatic cancer progression by remodeling ac4C modification of mRNA [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 112.
- [86] YANG C, WU T, ZHANG J, et al. Prognostic and immunological role of mRNA ac4C regulator NAT10 in pancreatic cancer: new territory for cancer research [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 630417.
- [87] WANG X, LING R, PENG Y, et al. RNPS1 stabilizes NAT10 protein to facilitate translation in cancer *via* tRNA ac⁴C modification [J]. *Int J Oral Sci*, 2024, 16(1): 6.
- [88] ITO S, HORIKAWA S, SUZUKI T, et al. Human NAT10 is an ATP-dependent RNA acetyltransferase responsible for N⁴-acetylcytidine formation in 18 S ribosomal RNA (rRNA) [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(52): 35724–35730.
- [89] EISENBERG E, LEVANON E Y. A-to-I RNA editing—immune protector and transcriptome diversifier [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(8): 473–490.
- [90] LIAO Y, JUNG S H, KIM T. A-to-I RNA editing as a tuner of noncoding RNAs in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2020, 494: 88–93.
- [91] GEORGE C X, SAMUEL C E. Human RNA-specific adenosine deaminase ADAR1 transcripts possess alternative exon 1 structures that initiate from different promoters, one constitutively active and the other interferon inducible [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(8): 4621–4626.
- [92] FUMAGALLI D, GACQUER D, ROTHÉ F, et al. Principles governing A-to-I RNA editing in the breast cancer transcriptome [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(2): 277–289.
- [93] GUMIREDDY K, LI A, KOSENKOV A V, et al. The mRNA-edited form of GABRA3 suppresses GABRA3-mediated Akt activation and breast cancer metastasis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10715.
- [94] HU X, WAN S, OU Y, et al. RNA over-editing of BLCAP contributes to hepatocarcinogenesis identified by whole-genome and transcriptome sequencing [J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(2): 510–519.
- [95] CAYIR A. RNA A-to-I editing, environmental exposure, and human diseases [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2021, 51(5): 456–466.
- [96] GU T, FU A Q, BOLT M J, et al. Systematic identification of A-to-I editing associated regulators from multiple human cancers [J]. *Comput Biol Med*, 2020, 119: 103690.
- [97] PAZ N, LEVANON E Y, AMARIGLIO N, et al. Altered adenosine-to-inosine RNA editing in human cancer [J]. *Genome Res*, 2007, 17(11): 1586–1595.
- [98] ZHANG Q, KANG Y, WANG S, et al. HIV reprograms host m6Am RNA methylome by viral Vpr protein-mediated degradation of PCIF1 [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 5543.
- [99] CESARO B, TARULLO M, FATICA A. Regulation of gene expression by m6Am RNA modification [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2277.
- [100] LI K, CHEN J, ZHANG C, et al. The CTBP2-PCIF1 complex regulates m6Am modification of mRNA in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(20): e170173.
- [101] GAO S, ZHOU J, HU Z, et al. Effects of the m6Am methyltransferase PCIF1 on cell proliferation and survival in gliomas [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(11): 166498.

- [102] WANG L, WU L, ZHU Z, et al. Role of PCIF1-mediated 5'-cap N6-methyladenosine mRNA methylation in colorectal cancer and anti-PD-1 immunotherapy [J]. *EMBO J*, 2023, 42(2): e111673.
- [103] FANG P, ZHOU L, LIM L Y, et al. Targeting strategies for renal cancer stem cell therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(17): 1964–1978.
- [104] MURALI R, GOPALAKRISHNAN A V. Molecular insight into renal cancer and latest therapeutic approaches to tackle it: an updated review [J]. *Med Oncol*, 2023, 40(12): 355.
- [105] ESCUDIER B, PORTA C, SCHMIDINGER M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 706–720.
- [106] CANALES R R. Update on immunotherapy for renal cancer [J]. *Medwave*, 2021, 21(5): e8202.
- [107] UNVERZAGT S, MOLDENHAUER I, NOTHACKER M, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 5(5): CD011673.
- [108] BRAUN D A, BAKOUNY Z, HIRSCH L, et al. Beyond conventional immune-checkpoint inhibition—novel immunotherapies for renal cell carcinoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(4): 199–214.
- [109] KRYZA D, VINCENEUX A, BIDAUX A S, et al. A multicentric, single arm, open-label, phase I/II study evaluating PSMA targeted radionuclide therapy in adult patients with metastatic clear cell renal cancer (PRadR) [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 163.
- [110] 孟博, 杨盛, 彭晴, 等. 间充质干细胞衰老的表观遗传学研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(7): 922–927.
- MENG B, YANG S, PENG Q, et al. Research progress in epigenetics of senescence of mesenchymal stem cells [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2023, 31(7): 922–927.
- [111] MA T, WANG J, LIU X, et al. m6A methylation patterns and tumor microenvironment infiltration characterization in clear-cell renal cell carcinoma [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 864549.
- [112] LEGER A, AMARAL P P, PANDOLFINI L, et al. RNA modifications detection by comparative Nanopore direct RNA sequencing [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7198.
- [113] WANG Y, ZHAO Y, BOLLAS A, et al. Nanopore sequencing technology, bioinformatics and applications [J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(11): 1348–1365.

〔收稿日期〕2024-11-23