

中药活性成分通过调节 m6A 甲基化修饰抗肿瘤的研究进展

韩笑¹, 王梦斐¹, 蒲位凌¹, 刘博^{2*}, 于海洋^{1*}

1. 天津中医药大学组分中药国家重点实验室 天津 301617

2. 四川大学生物治疗国家重点实验室 四川 成都 610041

摘要: 作为 mRNA 最常见的内部修饰, m6A 富含于许多哺乳动物、植物中, 影响 RNA 的加工、转运、翻译及降解。目前对 m6A RNA 甲基化研究方法的扩展及对其机制的深入挖掘使其有望成为预防和检测肿瘤发生的生物标志物。越来越多的研究表明, 中药在肿瘤的治疗中具有多靶点、效果显著、不良反应小等优势, 且在该方面取得了一定进展。为总结中药活性成分通过调节 m6A 修饰发挥抗癌作用的机制, 简述了 m6A 修饰相关蛋白的分类及其功能, 回顾了中药活性成分通过调节 m6A 甲基化修饰抗癌的研究进展及其在癌症中的治疗前景。旨在进一步对抗肿瘤的发病机制加深认识, 为中药通过调控 m6A 修饰发挥抗肿瘤作用提供思路。

关键词: 中药; 抗肿瘤; m6A RNA 甲基化; 表观遗传学; 作用机制

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)06-2123-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.034

Advances in anti-cancer research of active ingredients of traditional Chinese medicine through regulation of m6A methylation modification

HAN Xiao¹, WANG Mengfei¹, PU Weiling¹, LIU Bo², YU Haiyang¹

1. State Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Biotherapy, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: As the most common internal modification of mRNA, m6A is enriched in many mammals and plants, which affects RNA processing, translocation, translation, and degradation. The current expansion of research methods on m6A RNA methylation and the in-depth excavation of its mechanism make it promising as a biomarker for the prevention and detection of tumorigenesis. More and more studies have shown that traditional Chinese medicine has the advantages of multi-targeting, significant effect and little adverse reaction in the treatment of tumors, and some progress has been made in this area. In order to summarize the mechanism of anticancer effects of active ingredients of traditional Chinese medicine through regulating m6A modification, this review is divided into two parts, the first part briefly describes the classification of m6A modification-related proteins and their functions, and the second part summarizes the research progress of anticancer of active ingredients of traditional Chinese medicine through regulating m6A methylation modification and its therapeutic prospect in cancer. The aim is to further deepen the understanding of the pathogenesis of antitumor and to provide ideas for TCM to exert antitumor effects by regulating m6A modification.

Key words: traditional Chinese medicine; antitumor; m6A RNA methylation; epigenetic; mechanism

随着医学的进步和对肿瘤认识的加深, 肿瘤治疗可以选用多种不同的方式, 包括放疗、化疗、手术和免疫治疗等。目前癌症治疗中手术仍不失为一线治疗方案, 但癌症手术治疗存在风险性, 尤其是

对于部位敏感的肿瘤, 如脑肿瘤, 手术危险性大, 成功率低。另外, 癌症手术对人体创伤大, 使患者免疫力降低, 对疾病抵抗能力下降, 术后易产生一系列手术并发症。此外, 化疗和放疗治疗后易引起

收稿日期: 2023-10-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274154)

作者简介: 韩笑, 女, 博士研究生, 主要从事小分子药物抗肿瘤作用机制的研究。E-mail: 736037943@qq.com

*通信作者: 刘博, 研究员, 博士生导师, 主要从事细胞自噬创新性靶标的候选药物发现与作用机制研究。E-mail: liubo2400@163.com

于海洋, 教授, 博士生导师, 主要从事中药抗肿瘤作用机制研究。E-mail: hyyu@tjutcm.edu.cn

患者抑郁、食欲不振等副作用的发生。近年来,来自传统中药(traditional Chinese medicine, TCM)中活性成分在肿瘤治疗中的潜力已被西方国家所认可。已有多种天然产物及其衍生物被纳入癌症化疗的标准库,例如长春花生物碱、紫杉醇和喜树碱等^[1]。目前,传统中药对肿瘤的治疗效果得到证实,但其治疗癌症的机制仍有许多尚不明确,限制了其临床使用。因此,作为癌症的新型或替代疗法需对其作用机制进行深入研究^[2]。

表观遗传学是指在不改变 DNA 序列的基础上调节基因发生可遗传变化的一门学科,包括 DNA 甲基化、RNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控等^[3-6]。其中, DNA 和 RNA 的甲基化修饰普遍影响多种疾病进程,在近期研究中被广泛关注^[7]。*N*₆-腺苷酸甲基化(*N*₆-methyladenosine, m6A)是迄今为止最普遍最丰富的 RNA 甲基化修饰,是指 RNA 腺苷酸的第 6 位氮被甲基化,随着特异性抗体的研发及高通量测序的快速发展,几乎所有类型的 RNA 上均发现 m6A 修饰^[8]。1997 年第 1 个 m6A 甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase like 3, METTL3) 的成功克隆^[9]以及 2011 年第 1 个 m6A 去甲基化酶肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO) 的确定,表明 m6A 甲基化修饰是动态可逆的,这为表观遗传学的研究注入了新的生机^[10]。已有研究表明, m6A 修饰相关蛋白及 m6A 修饰的失调在肿瘤发生发展中起着至关重要的作用。本文旨在介绍 m6A 修饰相关蛋白的分类及功能,并总结中药活性成分通过调节 m6A 甲基化修饰发挥抗肿瘤作用的研究进展。

1 m6A 甲基化酶的分类及功能

1.1 m6A 甲基转移酶

甲基化转移酶 (methyltransferase) 也称“Writers”,是指催化 RNA 上的特定碱基序列 (RRACH, 其中 R = G/A, H = A/C/U) 发生 m6A 甲基化修饰的酶。由核心蛋白 METTL3、METTL14、WTAP、RBM15、RBM15B、HAKAI、VIRMA (KIAA1429) 和 ZC3H13 组成的甲基转移酶复合物催化^[11]。METTL3 和 METTL14 在核斑点中共定位形成异二聚体复合物 (MTC)。其中 METTL3 是通过 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM) 作为甲基供体催化甲基化的发生,选择性诱导 RNA 的 GAC 和 AAC 碱基序列发生甲基化。越来越多的研究表明, METTL3 参与肿瘤的生长、侵袭、迁移

等多个方面^[12]。例如, METTL3 可通过 m6A/YTHDF2 依赖的方式抑制肝细胞癌中细胞因子信号传导抑制因子 2 (suppressor of cytokine signaling 2, SOCS2) 的表达,使其在功能上被沉默,从而促进 HCC 细胞的增殖与迁移^[13]; METTL3 还可通过调节靶基因和通路介导结直肠癌的发生发展,从而引发结直肠癌细胞的自我更新、增殖和迁移等^[14]。与 METTL3 相比, METTL14 在大多数的癌种中起到抑癌作用,包括肝癌、膀胱癌、子宫内膜癌、胶质母细胞瘤、肾细胞癌、胃癌、结直肠癌等^[15]。功能上 METTL14 选择性诱导 RNA 的 GAC 碱基序列甲基化^[16]。除此之外,其他蛋白缺乏 RNA 甲基化酶活性。WTAP 作为 m6A 甲基转移酶的调节亚基,与 METTL3 和 METTL14 相互作用并将其募集到核斑点^[17]。最近的研究表明, WTAP 的异常表达与癌症中的多种现象密切相关,包括细胞周期、代谢、自噬、免疫、铁死亡、上皮间充质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 和耐药性等^[18]。RBM15 和 RBM15B 结合 METTL3 和 WTAP,并将其精准定向到 m6A 修饰后的 RNA 位点上^[19],目前已在多项肿瘤研究中检测到 RBM15 的异常突变,包括间质性甲状腺癌^[20]、急性髓系白血病^[21]及肺癌^[22]等。VIRMA 通过募集 MTC 来调节区域选择性甲基化的发生,主要在 3'UTR 和终止密码子附近介导 m6A 修饰^[23], VIRMA 以 m6A 依赖的方式,通过靶向 DNA 结合抑制因子 2 (inhibitor of DNA binding 2, ID2)、GATA 结合蛋白 3 (GATA binding protein 3, GATA3)、细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 等调节不同通路发挥促癌作用^[24]。ZC3H13、WTAP 及 CBLL1 等多种辅助因子的共同作用,可有效地调控核内 m6A 甲基化修饰^[19,23]。此外,最近研究人员提出,存在独立的 RNA 甲基转移酶 METTL16,可调控细胞内 SAM 水平并参与 U6 核内小 RNA (small nuclear RNA, snRNA) 中的 m6A 修饰^[25]。

1.2 m6A 去甲基化酶

去甲基化酶 (demethylases) 也称“Erasers”, m6A 去甲基化酶 FTO^[10]及 ALKBH5 (ALKBH5) 的发现,表明 m6A 修饰过程的可逆性。ALKBH5 与 FTO 均为 Alkb 家族的同源蛋白,以 α -酮戊二酸和二价铁离子依赖的方式催化 m6A 修饰的腺苷去甲基化^[26], FTO 或 ALKBH5 的表达与细胞中的 m6A 整体含量密切相关。其去甲基化的过程大致为氧化

m6A 形成 N_6 -羟甲基腺苷 (N_6 -hydroxymethyladenosine, hm6A), 然后将 hm6A 转化为中间体 N_6 -甲酰腺苷 (N_6 -formyladenosine, f6A), 最后 f6A 水解为腺苷 (A)。FTO 主要表达在大脑, 可以调节脂肪产生和机体能量稳态^[27]。FTO 在癌症中的作用在黑色素瘤中首次得到证实^[28]。除此之外, FTO 在不同癌种中功能及对肿瘤进展的影响也相继被证实。ALKBH5 在睾丸中的表达最高, 在心脏和大脑中的表达相对较低, 主要影响核 RNA 的转运及基因表达^[29]。研究表明 ALKBH5 可通过调节 FOXM1 的表达, 增强了胶质母细胞瘤干细胞的自我更新和增殖, 并促进肿瘤的发生^[30]。此外, ALKBH5 是多种癌症的预后指标, 其可以调节肿瘤生物过程, 如细胞增殖、侵袭、迁移、转移和肿瘤微环境等^[31]。最近的研究确定了另一种 m6A 去甲基化酶 AlkB 同系物 3 (ALKBH3), 且发现其多选择性介导 tRNA 而非 mRNA 或 rRNA 中的 m6A 修饰, 同样可以通过上述机制完成去甲基化过程^[32]。

1.3 m6A 甲基化阅读蛋白

甲基化阅读蛋白 (RNA N_6 -methyladenosine reader) 又称 “Readers”。m6A 阅读蛋白可以通过识别并结合甲基转移酶修饰的 RNA 序列来调节该基因的表达, 进而影响其下游生物学功能。不同的阅读蛋白具有不同的 m6A 定位功能, 包括 YTH 结构域蛋白家族 YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3、YTHDC1 和 YTHDC2, 其具有保守的 m6A 结合结构域, 可以与含有 m6A 修饰的 RNA 结合^[33]。其中, YTHDC1 位于细胞核, 主要参与编码 RNA 的剪接和非编码 RNA 介导的基因沉默, 影响 RNA 出核等功能^[34], 其在癌细胞增殖、血管生成、转移等多种细胞功能中至关重要^[35]。其他 4 个蛋白均在细胞质中发挥功能, YTHDC2 结合于甲基化修饰的 mRNA 序列上提高其翻译效率^[36], 在肿瘤发生发展中 YTHDC2 是诱导恶性表型的蛋白质翻译所必需的。YTHDF1 与终止密码子周围的 m6A 位点结合, 提高被修饰 RNA 的翻译效率^[37]; YTHDF2 能够特异性识别经 m6A 修饰的 mRNA, 招募相应的酶破坏靶 RNA 稳定性、促进其降解^[38]; YTHDF3 既可与 YTHDF1 协同作用促进靶 RNA 翻译, 同时还可以通过直接与 YTHDF2 相互作用来加速 mRNA 降解^[39]。YTHDF 蛋白可以作为致癌因子促进癌症的发生发展, 同时也可以作为肿瘤抑制因子来抑制某些癌症发生^[40]。除了 YTH 结构域家族的成员外,

还有其他的 m6A 甲基化阅读蛋白, 包括核内不均一性核糖核蛋白 (HNRNP) 家族成员 HNRNPA2/B1、HNRNPC 和 HNRNPG, 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 (IGF2BP) 家族成员 IGF2BP1/2/3 以及真核起始因子 3 (eukaryotic initiation factor 3, eIF3)。HNRNPA2/B1 可以识别前体 microRNA (pri-miRNA) 上的 m6A 修饰位点, 促进 pri-miRNA 加工^[41]; HNRNPC 和 HNRNPG 在识别 m6A 后可通过调节 mRNA 丰度和剪接进而影响 RNA 的二级结构^[42]。IGF2BP1/2/3 可识别并以 m6A 依赖方式促进 mRNA 稳定性和翻译并参与 mRNA 的剪切^[43]。eIF3 在甲基化修饰过程中可与 YTHDF1 相互作用, 与 RNA 5'UTR 上被修饰的碱基序列结合促进 mRNA 的翻译^[44]。由于不同组织的肿瘤基因表达谱有一定差异, m6A 修饰相关蛋白在不同肿瘤中的作用和机制也大不相同。近年来的研究表明, m6A 修饰在肿瘤发生发展中起着关键作用, m6A 修饰相关蛋白已被验证为多种癌症的潜在生物标志物。以调控肿瘤中 RNA 的 m6A 修饰水平为靶点, 研发天然、低毒及高效的靶向抗肿瘤药物, 可能为肿瘤的预防和治疗提供新的研究方向。

2 中药活性成分通过调节 m6A 甲基化修饰发挥抗肿瘤的作用

2.1 中药活性成分通过调节 m6A 甲基转移酶抗肿瘤

METTL3 作为 m6A 甲基转移酶, 通过与 SAM 结合将甲基基团转移到被修饰的 RNA 上形成甲基化 RNA。已有研究表明 METTL3 在不同类型的癌症中表达水平各异且发挥不同的功能。金雀异黄酮可通过直接抑制 METTL3 的表达影响其催化活性, 进而下调整合素 B1 (integrin beta-1, ITGB1) mRNA 上 m6A 水平, 抑制 ITGB1 表达, 进而在抑制细胞迁移、侵袭等过程中发挥作用, 达到抑制肺腺癌进展的目的^[45]; 槲皮素作为一种多功能抗氧化剂, 可降低心血管疾病、代谢紊乱和各种癌症带来的危害^[46], 现有研究表明槲皮素可通过下调基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP2)、埃兹蛋白 (Ezrin)、P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和 METTL3 表达增强宫颈癌细胞的化学敏感性进而达到加强顺铂抗肿瘤作用的目的, 最终促进宫颈癌细胞凋亡^[47]; 此外, 虚拟筛选研究结果表明槲皮素可以与 METTL3 蛋白结合, 形成稳定的蛋白质-配体复合物, 作为

METTL3 抑制剂抑制肿瘤细胞增殖^[48]。龙血竭作为一种传统草药,传统用于治疗心血管、胃肠道、妇科等疾病,近年在癌症研究中取得一定的进展。研究表明龙血竭乙醇提取物能通过下调 METTL3 表达并降低 METTL3 和凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis, IAP)家族的成员生存素(survivin)mRNA 的结合,来降低 survivin mRNA 中的 m6A 修饰以减少其表达,最终通过促进细胞凋亡发挥抗肝癌作用,且龙血竭能有效抑制裸鼠肝癌异种移植的生长,呈现出毒性低,不良反应小的特点^[49]。黄芩苷是一种黄酮类化合物,主要来源于黄芩。研究表明黄芩苷通过作用于 METTL3,下调己糖激酶结构域蛋白 1(hexokinase domain component 1, HKDC1)的甲基化含量使 HKDC1 表达下调,最终通过影响 HKDC1/JAK2/STAT1/caspase-3 通路诱导肝细胞凋亡,抑制 2 型糖尿病诱发的肝癌发生发展,这为黄芩苷用于预防和治疗二型糖尿病诱导的肝癌临床应用提供了理论依据^[50]。

METTL14 作为“Writers”的另一重要成员,是许多癌症的肿瘤抑制因子,包括结直肠癌^[51],膀胱癌^[52]和乳腺癌^[53]等。异丹叶大黄素(isorhapontigenin, ISO)是从少苞买麻藤中提取得来,被证明具有抗癌特性。研究发现 ISO 可通过下调波形蛋白(vimentin, Vim)的表达来抑制膀胱癌细胞的侵袭,作用机制为 ISO 处理后上调转录因子 FOXO3a 的表达并激活 METTL14, METTL14 下调 EMT 家族中的关键成员 Vim 的表达进而抑制膀胱癌细胞的侵袭^[54]。Delicaflavone (DLL)是主要来源于中药石上柏的双黄酮类化合物,研究表明其具有抗肿瘤活性。最新研究表明 DLL 通过抑制肺癌细胞中的 METTL3 和 METTL14 来上调 STAT1 和干扰素调节因子 1(interferon regulatory factor 1, IRF1)的表达以及细胞因子的分泌,激活抗肿瘤免疫来抑制肺癌细胞生长^[55]。

2.2 中药活性成分通过调节 m6A 去甲基化酶抗肿瘤

FTO 作为一种 m6A 去甲基转移酶,最初发现在肥胖相关疾病中发挥作用,近年研究表明 FTO 也以 m6A 依赖的方式影响肿瘤的发展,且在多数癌种中均表达升高^[56-57]。研究发现,温郁金提取物榄香烯对结直肠癌 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)耐药性有一定程度的改善作用,实验结果表明 FTO 通过 p53/GPX4 通路调控铁死亡,并参与 β -榄香烯逆转结直肠癌 5-FU 耐药的过程^[58]。FTO 作为关键

蛋白在白血病的发生以及白血病细胞分化中同样起着重要作用^[59],天然的蒽醌衍生物大黄酸,作为 FTO 的抑制剂可以降低其细胞内 FTO 蛋白的表达水平,诱导 M3 型急性髓系白血病细胞 HL-60、NB4 及急性淋巴细胞 Nalm6 发生凋亡^[60]。槟榔碱是槟榔中的主要活性生物碱,是口腔黏膜下纤维化和口腔癌发展的强效致癌物,研究表明这可能与槟榔碱上调 FTO 的表达促进体内外口腔癌细胞的增殖与迁移能力有关^[61]。从柴胡中提取的一种三萜皂苷化合物柴胡皂苷-D 可通过直接靶向 FTO,参与 FTO 介导的 m6A 甲基化修饰调控其下游靶标 MYC、CEBPA、ASB2、RARA 的表达抑制白血病细胞增殖^[62]。另有研究表明,中药黄连中提取的异喹啉类生物碱小檗碱,可通过降低 FTO 负调节因子 β 连环蛋白的表达而上调 FTO 的蛋白表达水平,降低 m6A 的总 RNA 修饰达到调节肿瘤干细胞干性的目的,该研究结果表明小檗碱可能作为一种新型 m6A 甲基化调节剂在结肠癌的治疗中发挥作用^[63]。赖巍巍等^[64]秉持着“老药新机制”的原则从表观遗传调控方面揭示黄芩苷抗肿瘤效应的表观干预机制,发现黄芩苷能够上调 m6A 甲基转移酶 METTL3 和 METTL14 的表达且下调去甲基转移酶 FTO 和 ALKBH5 的表达,上调 m6A 甲基化修饰进而调控 *Suv39H1* 基因的选择性剪切发挥抗鼻咽癌的作用。

2.3 中药活性成分通过调节 m6A 甲基化阅读蛋白发挥抗肿瘤作用

m6A 甲基化阅读蛋白主要功能为识别并结合甲基转移酶修饰后 RNA 的 m6A 位点,进而决定靶 RNA 的不同去向及生物学功能。最近研究表明,漆黄素可通过下调甲基转移酶 ZC3H13 的表达,降低参与 DNA 损伤的 PHD 指蛋白 10(PHD finger protein 10, PHF10)的 m6A 修饰,使 YTHDF1 识别修饰后的 PHF10 并稳定其表达的功能被抑制,诱导 DNA 损伤进而发挥抗胰腺癌的作用^[65]。白藜芦醇作为一种含芪类结构的多酚类非黄酮天然活性物质,来源广泛且具有多种生物学功能。研究表明白藜芦醇可通过降低 YTHDF2 表达水平和 m6A 整体含量进而调控人肝癌细胞 HepG2 的脂质代谢和能量代谢,抑制肝癌细胞的增殖能力^[66]。中药雷公藤中存在的一种重要的天然生物活性物质雷公藤红素,可通过下调胰腺癌细胞中的 METTL3 而降低细胞中总体 RNA m6A 修饰水平,尤其是下调

扣环基因 (claspin, *CLSPN*) 和 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*) 的 mRNA m6A 的修饰水平; 同时可通过下调细胞中 YTHDF3, 降低 *Claspin* 和 *Bcl-2* 的 mRNA 的稳定性而影响其表达水平, 抑制胰腺癌细胞的增殖和细胞周期进程、促进细胞凋亡^[67]。人参皂苷 Rh₂ 是红参中特有的皂苷成分, 具有广泛的抗肿瘤效果, 研究表明人参皂苷 Rh₂ 可通过下调驱动蛋白家族成员 KIF26B (kinesin family member 26B, KIF26B) 表达进而影响甲基转移酶 ZC3H13/CBLL1 的核定位, 降低其对致癌因子 SRF 的 m6A 修饰, 使 m6A 甲基化阅读蛋白 IGFBP1 与 m6A 修饰后 SRF mRNA 上 3'UTR 结合减少, 最终通过破坏 SRF 的稳定性、减少其表达达到抑制肿瘤细胞生长的目的^[68]; 此外, 黄连中黄连碱被证明可通过促进 IGF2BP1 泛素化抑制肝细胞癌增殖和转移^[69]。钩吻中主要毒性成分胡蔓藤碱乙, 可显著下调 m6A 识别蛋白 IGF2BP3 的表达, 导致其靶向的细胞骨架、紧密连接和粘附连接相关基因的存储、翻译和降解发生紊乱, 揭示了胡蔓藤碱乙诱导人结肠癌细胞 HCT116 细胞毒性的潜在分子机制^[70]。

3 结语与展望

m6A 甲基化作为最普遍的 RNA 修饰在肿瘤发展中具有两面性, 某些基因的 m6A 修饰增多可能调节该基因的表达水平、介导其功能的改变进而影响肿瘤发展, 而一些基因缺乏 m6A 修饰也可能促进或抑制肿瘤的发展。同时 m6A 修饰相关蛋白作为多种生理过程和疾病进展的关键蛋白, 在肿瘤的发展中同样发挥着重要作用。总之, m6A RNA 甲基化研究方法的快速发展及 m6A 与癌症之间机制的深入挖掘有助于揭示癌症发展的潜在机制^[71]。

中药是自然界的馈赠, 与化学药物的临床治疗疗效相比, 这些来自草药的活性成分在具有疗效的基础上拥有相对较低的毒性。有证据表明, 中医药联合化疗或放疗能够在增强其疗效的同时减少由放、化疗引起的不良反应。已有大量研究阐明了中药在癌症治疗中的作用机制^[72]。本文综述了 m6A 修饰相关蛋白的分类和功能, 以及中药有效成分如金雀异黄酮、槲皮素、龙血竭提取物、黄芩苷、白藜芦醇、人参皂苷 Rh₂ 等直接调节 m6A 修饰相关蛋白或以 m6A 依赖的方式调节相关通路发挥抗肿瘤作用的研究进展 (表 1、图 1)。本文旨在更清楚地阐

表 1 抗肿瘤的中药有效成分及其作用的酶

Table 1 Anti-tumor active ingredients of traditional Chinese medicine and their effects on enzymes

中文名称	英文名称	来源	作用的酶	癌种	文献
金雀异黄酮	genistein	广泛分布于豆科植物	METTL3	肺腺癌	45
槲皮素	quercetin	广泛分布于蔬菜、水果及中草药	METTL3	宫颈癌	47-48
龙血竭	resina draconis	剑叶龙血树	METTL3	肝癌	49
黄芩苷	baicalin	黄芩	METTL3	肝细胞凋亡	50
异丹叶大黄素	isorhapontigenin	少苞买麻藤	METTL14	膀胱癌	54
delicaflavone	delicaflavone	石上柏	METTL14	肺癌	55
β-榄香烯	β-clemene	温郁金	FTO	结直肠癌	58
大黄酸	rhein	大黄	FTO	白血病	60
槟榔碱	arecoline	槟榔	FTO	口腔癌	61
柴胡皂苷 D	saikosaponin D	柴胡	FTO	白血病	62
小檗碱	berberine	黄连	FTO	结肠癌	63
黄芩苷	baicalin	黄芩	FTO、ALKBH5	鼻咽癌	64
漆黄素	fisetin	黄栌	YTHDF1	胰腺癌	65
白藜芦醇	resveratrol	葡萄皮	YTHDF2	肝癌	66
雷公藤红素	celastrol	雷公藤	METTL3、YTHDF3	胰腺癌	67
人参皂苷 Rh ₂	ginsenoside Rh ₂	红参	IGFBP1	泛癌	68
黄连碱	coptisine	黄连	IGF2BP1	肝癌	69
胡蔓藤碱乙	humantenirine	钩吻	IGF2BP3	结肠癌	70

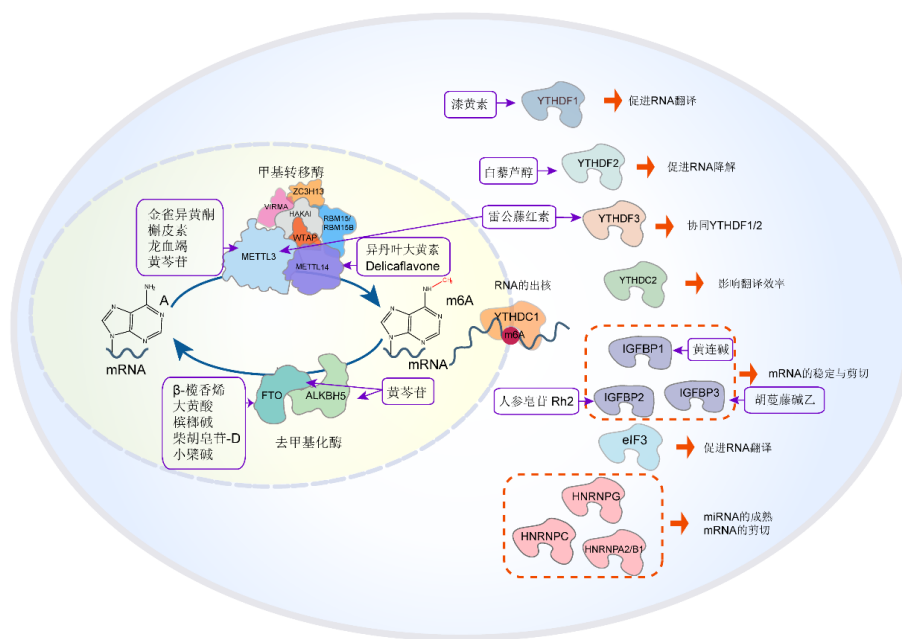


图 1 不同中药活性成分对 m⁶A 甲基化修饰的调节机制

Fig. 1 Regulatory mechanism of m⁶A methylation modification by different active ingredients of traditional Chinese medicine

述中药活性成分用于癌症治疗的分子机制，为拓宽中药应用范围、开发其抗癌潜力，以及为传统中药临床转化提供理论基础。为挖掘更多的中药活性成分及其抗癌的潜在机制提供思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Efferth T, Li P C H, Badireenath Konkimalla V S, *et al.* From traditional Chinese medicine to rational cancer therapy [J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(8): 353-361.
- [2] Xiang Y N, Guo Z M, Zhu P F, *et al.* Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: Modern perspectives of ancient but advanced science [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 1958-1975.
- [3] Crick F. Central dogma of molecular biology [J]. *Nature*, 1970, 227(5258): 561-563.
- [4] Matsui M, Corey D R. Non-coding RNAs as drug targets [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 167-179.
- [5] Hulshoff M S, Del Monte-Nieto G, Kovacic J, *et al.* Non-coding RNA in endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(12): 1716-1731.
- [6] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(12): 861-874.
- [7] Jones P A, Issa J P J, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(10): 630-641.
- [8] Nombela P, Miguel-López B, Blanco S. The role of m⁶A, m⁵C and Ψ RNA modifications in cancer: Novel therapeutic opportunities [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 18.
- [9] Bokar J A, Shambaugh M E, Polayes D, *et al.* Purification and cDNA cloning of the AdoMet-binding subunit of the human mRNA (N⁶-adenosine)-methyltransferase [J]. *RNA*, 1997, 3(11): 1233-1247.
- [10] Jia G F, Fu Y, Zhao X, *et al.* N⁶-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(12): 885-887.
- [11] Rottman F M, Bokar J A, Narayan P, *et al.* N⁶-adenosine methylation in mRNA: Substrate specificity and enzyme complexity [J]. *Biochimie*, 1994, 76(12): 1109-1114.
- [12] Liu S P, Zhuo L J, Wang J J, *et al.* METTL3 plays multiple functions in biological processes [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(6): 1631-1646.
- [13] Chen M N, Wei L, Law C T, *et al.* RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2 [J]. *Hepatology*, 2018, 67(6): 2254-2270.
- [14] Li T, Hu P S, Zuo Z X, *et al.* METTL3 facilitates tumor progression via an m⁶A-IGFBP₂-dependent mechanism in colorectal carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 112.
- [15] Zhou H M, Yin K, Zhang Y, *et al.* The RNA m⁶A writer METTL14 in cancers: Roles, structures, and applications [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188609.

- [16] Liu J Z, Yue Y N, Han D L, *et al.* A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA *N*⁶-adenosine methylation [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(2): 93-95.
- [17] Ping X L, Sun B F, Wang L, *et al.* Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA *N*⁶-methyladenosine methyltransferase [J]. *Cell Res*, 2014, 24(2): 177-189.
- [18] Ju G M, Lei J C, Cai S Q, *et al.* The emerging, multifaceted role of WTAP in cancer and cancer therapeutics [J]. *Cancers*, 2023, 15(11): 3053.
- [19] 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.
- [20] Zhang L Y, Ren Z X, Su Z Z, *et al.* Novel recurrent altered genes in Chinese patients with anaplastic thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(4): 988-998.
- [21] Zhang X S, Zhong L Y, Zou Z L, *et al.* Clinical and prognostic pan-cancer analysis of *N*⁶-methyladenosine regulators in two types of hematological malignancies: A retrospective study based on TCGA and GTEx databases [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 623170.
- [22] Feng J, Li Y L, He F, *et al.* RBM15 silencing promotes ferroptosis by regulating the TGF- β /Smad2 pathway in lung cancer [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(4): 950-961.
- [23] 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: 10.
- [24] Zhu W, Wang J Z, Wei J F, *et al.* Role of m⁶A methyltransferase component VIRMA in multiple human cancers (Review) [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 172.
- [25] Warda A S, Kretschmer J, Hackert P, *et al.* Human METTL16 is a *N*⁶-methyladenosine (m⁶A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs [J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(11): 2004-2014.
- [26] Zheng G Q, Dahl J A, Niu Y M, *et al.* ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility [J]. *Mol Cell*, 2013, 49(1): 18-29.
- [27] Zhao X, Yang Y, Sun B F, *et al.* FTO-dependent demethylation of *N*⁶-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis [J]. *Cell Res*, 2014, 24(12): 1403-1419.
- [28] Iles M M, Law M H, Stacey S N, *et al.* A variant in FTO shows association with melanoma risk not due to BMI [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(4): 428-432.
- [29] Shi H L, Wei J B, He C. Where, when, and how: Context-dependent functions of RNA methylation writers, readers, and erasers [J]. *Mol Cell*, 2019, 74(4): 640-650.
- [30] Zhang S C, Zhao B S, Zhou A D, *et al.* m⁶A demethylase ALKBH5 maintains tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells by sustaining FOXM1 expression and cell proliferation program [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(4): 591-606.e6.
- [31] Li N, Kang Y Q, Wang L L, *et al.* ALKBH5 regulates anti-PD-1 therapy response by modulating lactate and suppressive immune cell accumulation in tumor microenvironment [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(33): 20159-20170.
- [32] 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.
- [33] Wang X, Lu Z K, Gomez A, *et al.* *N*⁶-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability [J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 117-120.
- [34] Xiao W, Adhikari S, Dahal U, *et al.* Nuclear m(6)a reader YTHDC1 regulates mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2016, 61(4): 507-519.
- [35] Yan H Q, Zhang L Q, Cui X B, *et al.* Roles and mechanisms of the m⁶A reader YTHDC1 in biological processes and diseases [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 237.
- [36] Liao S H, Sun H B, Xu C. YTH domain: A family of *N*⁶-methyladenosine (m⁶A) readers [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2018, 16(2): 99-107.
- [37] Wang X, Zhao B S, Roundtree I A, *et al.* N(6)-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency [J]. *Cell*, 2015, 161(6): 1388-1399.
- [38] Du H, Zhao Y, He J Q, *et al.* YTHDF2 destabilizes m(6)A-containing RNA through direct recruitment of the CCR4-NOT deadenylase complex [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12626.
- [39] Shi H L, Wang X, Lu Z K, *et al.* YTHDF3 facilitates translation and decay of *N*⁶-methyladenosine-modified RNA [J]. *Cell Res*, 2017, 27(3): 315-328.
- [40] Zhang W K, Wu T T, Zhang Y J, *et al.* Targeting m⁶A binding protein YTHDFs for cancer therapy [J]. *Bioorg Med Chem*, 2023, 90: 117373.
- [41] Alarcón C R, Goodarzi H, Lee H, *et al.* HNRNPA2B1 is a mediator of m(6)A-dependent nuclear RNA processing events [J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1299-1308.
- [42] Liu N, Dai Q, Zheng G Q, *et al.* N(6)-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions [J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 560-564.
- [43] Huang H L, Weng H Y, Sun W J, *et al.* Recognition of RNA *N*⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 285-295.
- [44] Meyer K D, Patil D P, Zhou J, *et al.* 5' UTR m(6)a promotes

- cap-independent translation [J]. *Cell*, 2015, 163(4): 999-1010.
- [45] 王梦川. 金雀异黄酮通过调控肺腺癌 m⁶A 修饰抑制肿瘤生长的机制研究 [D]. 杭州: 浙江省医学科学院, 2021.
- [46] Anand David A V, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid [J]. *Pharmacogn Rev*, 2016, 10(20): 84-89.
- [47] Xu W B, Xie S D, Chen X, *et al*. Effects of quercetin on the efficacy of various chemotherapeutic drugs in cervical cancer cells [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 577-588.
- [48] Du Y, Yuan Y L, Xu L, *et al*. Discovery of METTL3 small molecule inhibitors by virtual screening of natural products [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 878135.
- [49] Zhang L L, Ke W W, Zhao X X, *et al*. Resina Draconis extract exerts anti-HCC effects through METTL3-m⁶A-Survivin axis [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(6): 2542-2557.
- [50] Jiang H P, Yao Q Q, An Y B, *et al*. Baicalin suppresses the progression of Type 2 diabetes-induced liver tumor through regulating METTL3/m⁶A/HKDC1 axis and downstream p-JAK2/STAT1/cleaved Capase3 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153823.
- [51] Chen X X, Xu M, Xu X N, *et al*. METTL14-mediated N₆-methyladenosine modification of SOX4 mRNA inhibits tumor metastasis in colorectal cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 106.
- [52] Gu C H, Wang Z Y, Zhou N C, *et al*. Mettl14 inhibits bladder TIC self-renewal and bladder tumorigenesis through N₆-methyladenosine of Notch1 [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 168.
- [53] Gong P J, Shao Y C, Yang Y, *et al*. Analysis of N₆-methyladenosine methyltransferase reveals METTL14 and ZC3H13 as tumor suppressor genes in breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 578963.
- [54] Zhang N, Hua X H, Tu H L, *et al*. Isorhapontigenin (ISO) inhibits EMT through FOXO3A/METTL14/VIMENTIN pathway in bladder cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2021, 520: 400-408.
- [55] Wang X W, Xu D F, Chen B, *et al*. Delicaflavone represses lung cancer growth by activating antitumor immune response through N₆-methyladenosine transferases and oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8619275.
- [56] Loos R J F, Yeo G S H. The bigger picture of FTO: The first GWAS-identified obesity gene [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(1): 51-61.
- [57] Li Z J, Weng H Y, Su R, *et al*. FTO plays an oncogenic role in acute myeloid leukemia as a N₆-methyladenosine RNA demethylase [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 127-141.
- [58] 张芹. 温郁金提取物榄香烯对结直肠癌 5-FU 耐药的药理作用研究 [D]. 杭州: 杭州师范大学, 2021.
- [59] Wiener D, Schwartz S. The epitranscriptome beyond m⁶A [J]. *Nat Rev Genet*, 2021, 22(2): 119-131.
- [60] 张媛, 王莉华, 郭燕, 等. 大黄酸对白血病细胞脂肪量和肥胖相关蛋白表达及细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(3): 220-225.
- [61] Li X, Xie X L, Gu Y C, *et al*. Fat mass and obesity-associated protein regulates tumorigenesis of arecoline-promoted human oral carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(18): 6402-6415.
- [62] Sun K J, Du Y Y, Hou Y Z, *et al*. Saikosaponin D exhibits anti-leukemic activity by targeting FTO/m⁶A signaling [J]. *Theranostics*, 2021, 11(12): 5831-5846.
- [63] Zhao Z Y, Zeng J H, Guo Q, *et al*. Berberine suppresses stemness and tumorigenicity of colorectal cancer stem-like cells by inhibiting m⁶A methylation [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 775418.
- [64] 赖巍巍, 毛超, 陶永光. 黄芩苷在表观遗传干预鼻咽癌中的应用及其作用机制 [A] // 全国肿瘤流行病学和肿瘤病因学学术会议论文集 [C]. 成都: 中国抗癌协会, 2015.
- [65] Huang C J, Zhou S H, Zhang C L, *et al*. ZC3H13-mediated N₆-methyladenosine modification of PHF10 is impaired by fisetin which inhibits the DNA damage response in pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2022, 530: 16-28.
- [66] 李毅. 白藜芦醇对肝脏脂代谢和能量代谢及 RNA 甲基化修饰影响的研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2019.
- [67] 周扬. LncRNA PCAT1 通过调控 RNA m⁶A 修饰促进胰腺癌进程及雷公藤红素干预的研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2023.
- [68] Hu C M, Yang L H, Wang Y, *et al*. Ginsenoside Rh₂ reduces m⁶A RNA methylation in cancer via the KIF26B-SRF positive feedback loop [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(6): 734-743.
- [69] 范金花. 黄连碱通过促进 IGF2BP₁ 泛素化抑制肝细胞癌增殖和转移的机制研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2022.
- [70] 吴亚娇, 鲍文强, 李楚涛, 等. 胡蔓藤碱乙对 HCT116 细胞 mRNA 表达及 m⁶A 甲基化修饰的影响 [A] // 中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集 [C]. 珠海: 心理学会, 2023: 181.
- [71] Liu Z X, Li L M, Sun H L, *et al*. Link between m⁶A modification and cancers [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 89.
- [72] Qi F, Zhao L, Zhou A, *et al*. The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer [J]. *Biosci Trends*, 2015, 9(1): 16-34.

[责任编辑 时圣明]