

## • 综 述 •

## KIAA1429 在肿瘤治疗中的作用研究进展

李鹏博, 吕佳铭, 胡静

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.06.031

【中图分类号】 R730.5 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)06-0657-04

N6-甲基腺苷 (m6A) 是 RNA 分子中最丰富的表观遗传修饰, m6A 甲基转移酶 KIAA1429 (又称 VIRMA) 是构成 m6A 写入器中调控亚基的核心组分。近年研究表明, KIAA1429 在多种肿瘤中发挥致癌作用, 其功能机制已逐步被阐明。KIAA1429 通过调控 MAP3K2 mRNA、CHST11 mRNA 等 RNA 的 m6A 修饰位点, 参与肿瘤的发生发展进程。同时, 其表达水平也受到上游靶点的精密调控。随着 m6A 修饰机制在肿瘤治疗抵抗领域研究的不断深入, KIAA1429 不仅展现出作为新型治疗靶标的潜力, 还可能成为肿瘤早期诊断和预后评估的重要分子标志物。本文综述了 KIAA1429 在肿瘤中的表达特征、分子调控网络及其在肿瘤治疗中的关键作用, 特别是在调控细胞耐药性和放疗敏感性方面的重要功能。

## 1 m6A 修饰的概念及 KIAA1429 的分子结构

**1.1 m6A 修饰的概念** m6A 主要发生在腺嘌呤核苷酸的第 6 个氮原子上。这种修饰不仅存在于 mRNA 中, 还广泛分布于长链非编码 RNA (lncRNA)、微小 RNA (miRNA) 和环状 RNA (circRNA) 等多种 RNA 类型中<sup>[1]</sup>。m6A RNA 甲基转移酶和去甲基化酶的发现证实了 m6A 修饰是一个动态、可逆的过程, m6A 甲基转移酶复合物 (MTC) 由 3 个核心组分 (METTL3、METTL14、WTAP) 和 4 个调节亚基 (KIAA1429、ZC3H13、HAKAI 和 RBM15) 组成<sup>[2]</sup>。WTAP-KIAA1429 通过与 METTL14 的 RGG 基序相互作用竞争了 METTL3-METTL14 与 dsDNA 的

结合, 进而维持了 METTL3-METTL14 的催化活性<sup>[3]</sup>。KIAA1429 募集催化核心成分 METTL3/METTL14/WTAP 以优先指导 mRNA 的 3'UTR 和近终止密码子附近甲基化<sup>[4]</sup>, 被 m6A 结合蛋白 YTHDF1/2/3、YTHDC1/2、IGF2BP1/2/3 和 HNRNPA2B1 识别<sup>[5]</sup>。

**1.2 KIAA1429 的分子结构** KIAA1429 主要分布于细胞核中<sup>[6]</sup>。KIAA1429 人类同源蛋白 (Virilizer), 是已知甲基转移酶复合物中最大的组分 (202 kDa), 包含 n-末端 (1 130 aa) 作为 N-KIAA1429 和 c-末端 (1 131 ~ 1 812 aa) 作为 C-KIAA1429, 并从 SUN 结构域 (130 aa) 开始<sup>[7]</sup>。其中含有 1 812 个氨基酸是 KIAA1429 的全长亚型, n 端亚型则是仅包含全长亚型的前 1 130 个氨基酸<sup>[8]</sup>, 全长亚型 n 端亚型存在一个 RNA 结合域, 调节下游 mRNA 的 m6A 修饰水平<sup>[9]</sup>。

## 2 KIAA1429 的调控机制

KIAA1429 的表达和功能受到多层次调控, 包括表观遗传、转录因子及细胞因子等调控。

**2.1 表观遗传调控** 部分研究表明, KIAA1429 的表达受泛素化、长链非编码 RNA 或 RNA 甲基化等表观遗传修饰影响, 进而调控其表达活性。如在结直肠癌中, USP29 介导的去泛素化稳定了结直肠癌细胞中的 KIAA1429 蛋白水平<sup>[10]</sup>; 在乳腺癌中 LINC00667 是 m6A 修饰的 lncRNA, LINC00667 通过海绵化 miR-556-5p 正向调节 KIAA1429 的蛋白水平<sup>[11]</sup>; 在肝癌中 circ\_KIAA1429 的表达水平以 m6A 依赖性方式被 METTL3 正向调控<sup>[12]</sup>。

**2.2 转录因子调控** 转录因子 (如 p53、SPI1) 可通过结合 KIAA1429 启动子区域激活其转录。如在胃癌中, p53 缺失使 KIAA1429 的表达降低, 进而抑制肿瘤进展<sup>[13]</sup>; 在卵巢癌中 SPI1 是 KIAA1429 的重要转录因子, SPI1 通过 DNA 结合基序 (AAGGAAGT)

基金项目: 宁波市科技计划项目 (2022J263)

作者单位: 315211 宁波, 宁波大学医学部 (李鹏博); 宁波市医疗中心李惠利医院 (李鹏博, 吕佳铭, 胡静)

通信作者: 胡静, Email: jinglehu@163.com

促进 KIAA1429 转录<sup>[14]</sup>;在骨肉瘤和尤文肉瘤中,丁酸盐可能通过降低 NF $\kappa$ B1 的表达下调 KIAA1429 的表达,并通过生物信息学分析提示 NKX2-2 可能是 KIAA1429 介导通路的上游调控因子<sup>[15-16]</sup>。

2.3 其他 肝内胆管癌中肝细胞分泌的细胞因子 CCL3,可调控 KIAA1429 的表达<sup>[17]</sup>;在食管癌中,干扰蛋白质编码基因 TRA2A 可导致 KIAA1429 的 mRNA 和蛋白水平显著降低<sup>[18]</sup>。

2.4 KIAA1429 的下游调控机制 KIAA1429 通过识别特定 RNA 序列(如 RRACH 基序),对 MAP3K2、CHST11 等 mRNA 进行 m6A 甲基化修饰。在肺癌中,KIAA1429 介导的 MAP3K2 mRNA 甲基化可增强其稳定性,激活 JNK/MAPK 信号通路促进肺腺癌细胞对吉非替尼耐药<sup>[19]</sup>。在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中,KIAA1429 通过调节 CHST11 mRNA 的稳定性,进而抑制 MOB1B 表达,导致 Hippo-yap 信号失活,Hippo 靶基因表达重编程<sup>[20]</sup>。在骨肉瘤中,KIAA1429 通过激活 JAK2/STAT3 信号通路促进肿瘤进展<sup>[15-16]</sup>。在肝内胆管癌中, KIAA1429 通过调控 TMED2 和 PARD3B 表达,激活 Akt/GSK/ $\beta$ -catenin 和 MEK/ERK/Slug 信号通路<sup>[21]</sup>。在鼻咽癌中,KIAA1429 可调节 E2F7 的表达,E2F7 可反式激活 ITGA2、ITGA5 和 NTRK1,增强 Akt 通路信号转导<sup>[22]</sup>。

KIAA1429 的调控网络不仅为解析肿瘤异质性提供分子基础,其作为 m6A 修饰的关键调控因子,有望成为肿瘤诊断的标志物(如血液中循环 RNA 的 m6A 谱分析)及治疗靶点。目前针对 KIAA1429 的小分子抑制剂(如靶向其 RNA 结合结构域的化合物)和基因编辑策略(如 CRISPR-Cas9 敲低)正在开发中,未来或可联合放化疗提升肿瘤治疗效果。

### 3 KIAA1429 在肿瘤组织中的表达及其临床相关性

KIAA1429 在结肠腺癌、肾上腺皮质癌、肾乳头状细胞癌、肾嫌色细胞癌、肾透明细胞癌、肝细胞癌、肺腺癌、间皮瘤和葡萄膜黑色素瘤中的表达升高,患者总生存期时间缩短;在结肠癌、肾上腺皮质癌、肾乳头状细胞癌、肾透明细胞癌、肝细胞癌、间皮瘤、直肠癌、甲状腺癌和葡萄膜黑色素瘤患者中,KIAA1429 高表达的患者疾病特异性生存期较短;在皮肤恶性黑色素瘤患者中,KIAA1429 低表达与较长

的疾病特异性生存期呈正相关。进一步研究发现,KIAA1429 在食管癌、肾嫌色细胞癌、肾乳头状细胞癌、肾透明细胞癌、间皮瘤、乳腺癌、结肠腺癌、头颈部鳞状细胞癌、甲状腺癌及葡萄膜黑色素瘤等 11 类肿瘤中与肿瘤 TNM 分期及病理分期进展呈正相关。为了评估 KIAA1429 表达对各肿瘤的诊断价值,采用 ROC 曲线进行效能分析,发现其对 12 肿瘤的  $AUC > 0.80$ ,包括肾上腺皮质癌(0.897)、膀胱尿路上皮癌(0.830)、乳腺癌(0.891)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(0.975)、胶质母细胞瘤(0.854)、肾透明细胞癌(0.891)、急性髓系白血病(0.943)、低级别胶质瘤(0.867)、肝细胞癌(0.959)、胰腺腺癌(0.973)、胸腺瘤(0.992)和子宫癌肉瘤(0.896)<sup>[23]</sup>。

### 4 KIAA1429 在肿瘤治疗过程中的作用

KIAA1429 在多种癌症中通过不同的分子机制调节肿瘤细胞对药物和放射治疗的敏感性,进而影响治疗效果。

4.1 调节肺腺癌中吉非替尼的药物敏感性 在肺腺癌中,干扰 KIAA1429 表达后,耐药株细胞对吉非替尼的药物敏感性得到显著提高。在吉非替尼  $IC_{50}$  浓度下,敲除 KIAA1429 后,sh-KIAA1429 组细胞增殖速度较慢,提示干扰 KIAA1429 可逆转癌细胞对吉非替尼的耐药。KIAA1429 敲除联合吉非替尼治疗后,MEK1、ERK1 或 p38 活性没有变化或降低,但 JNK 的磷酸化和蛋白水平下降,这些数据表明 KIAA1429 可通过激活 JNK/MAPK 信号通路来促进肺腺癌细胞对吉非替尼耐药<sup>[19]</sup>。另有研究证明<sup>[24-25]</sup>,KIAA1429 通过靶向 HOXA1、WTAP 的 3'-非翻译区(3'-UTR)增强了 HOXA1 mRNA、WTAP mRNA 的稳定性,促进了肺癌细胞对吉非替尼耐药性。

4.2 调节胃癌中顺铂、奥沙利铂的药物敏感性 在胃癌中,KIAA1429 过表达可降低胃癌细胞对奥沙利铂及顺铂的药物敏感性,进一步研究证明,顺铂耐药的癌细胞中转录因子 p65 结合 KIAA1429 的启动子促进了 KIAA1429 的表达,KIAA1429 以 m6A 修饰的方式调节 FOXM1 的表达,促进细胞对顺铂的耐药。此外在胃癌细胞中 KIAA1429 同样以 m6A 修饰的方式调节 FOXM1 的表达,促进了肿瘤细胞对奥沙利铂的抗性<sup>[13,26]</sup>。

### 4.3 调节慢性粒细胞白血病中伊马替尼的敏感性

在慢性粒细胞白血病中,酪氨酸激酶 Bcr-Abl 的融合基因激活是慢性粒细胞白血病发生和发展的主要原因<sup>[27]</sup>。研究发现, KIAA1429 可通过 m6A/YTHDF1 轴调节 RAB27B 的表达,促进慢性粒细胞白血病细胞的增殖和药物外排,增强癌细胞对伊马替尼的抗性,干扰 KIAA1429 则增加肿瘤细胞对伊马替尼的敏感性。而新型抗癌药卢卡帕尼与 KIAA1429 蛋白具有较强的相互作用,可抑制 KIAA1429 的表达,进而抑制肿瘤细胞的增殖和耐药<sup>[28]</sup>。

4.4 调节肝癌细胞中索拉非尼的药物敏感性 在肝癌中, KIAA1429 以 m6A-HuR 介导的方式增强 HK1 mRNA 的稳定性,促进 Warburg 效应,抑制癌细胞对索拉非尼的敏感性<sup>[29]</sup>。此外,在索拉非尼耐药肝癌细胞系(HepG2/Sora)中,总 RNA 的 m6A 修饰水平上调, KIAA1429 mRNA 的表达量显著升高,干扰 KIAA1429 可抑制索拉非尼耐药株肝癌细胞的侵袭、迁移及上皮间质转化能力<sup>[30]</sup>。

4.5 调节结直肠癌放射治疗的敏感性 放射治疗是肿瘤治疗的重要途径,癌细胞的放射低敏感性极大限制了放疗效果。在结直肠癌中,选择 KIAA1429 表达水平相对较低的细胞系中,建立抗辐射细胞 HCT116R 和 SW620R,与亲本细胞相比, KIAA1429 在耐辐射细胞中呈高表达;4 Gy 处理的亲本细胞,发现低表达 KIAA1429 的细胞增殖速度减慢,克隆细胞数量减少, $\gamma$ -H2AX 的阳性表达明显升高,证实了 KIAA1429 增加结直肠癌细胞的放射抵抗作用, KIAA1429 介导 lncRNA EBLN3P 的 m6A 修饰,上调其表达,而 lncRNA EBLN3P 通过 ceRNA 网络与 miR-153-3p 竞争性结合,提高了 KIAA1429 的表达,进而降低了结直肠癌细胞的铁凋亡水平,增强了肿瘤细胞的耐辐射能力<sup>[31]</sup>。

## 5 总结和展望

m6A 写入器包括催化亚基 m6A-METTL 复合物(MAC)、调控亚基 m6A-METTL 关联复合物(MACOM), WTAP 和 KIAA1429 构成了 MACOM 的核心结构, MACOM 更具有 m6A 催化活性, KIAA1429 在 RNA m6A 修饰中发挥着重要作用<sup>[32]</sup>。 KIAA1429 作为 MACOM 的核心成员,在肿瘤的发

生、发展及治疗抵抗中发挥着重要作用。研究表明, KIAA1429 通过调控 m6A 修饰影响多种肿瘤(包括胃癌、肺癌、结直肠癌等)相关基因的表达,进而参与肿瘤细胞耐药性和放疗抵抗的形成。进一步研究发现, KIAA1429 和 HNRNPC 可激活乳腺癌中 TFAP2A/DDR1 轴,促进胶原纤维排列,减少 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润,促进癌细胞免疫逃逸<sup>[33]</sup>。这些研究成果不仅揭示了 KIAA1429 在肿瘤治疗抵抗中和癌症免疫反应中的关键作用,更为开发靶向 m6A 修饰的新型抗肿瘤策略提供了理论依据。未来尚需进一步揭示其分子机制,并推动其在临床诊断和治疗中的应用,为肿瘤患者提供更精准、有效的治疗策略。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] ROUNDTREE I A, EVANS M E, PAN T, et al. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation[J]. Cell, 2017, 169(7): 1187-1200.
- [2] LU X, PENG L C, DING J C, et al. A deregulated m6A writer complex axis driven by BRD4 confers an epitranscriptomic vulnerability in combined DNA repair-targeted therapy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(41): e2304534120.
- [3] 闫旭辉. m6A 甲基转移酶 METTL3-METTL14-WTAP-VIRMA 复合体的结构与功能研究[D]. 武汉:华中农业大学, 2023.
- [4] YUE Y N, LIU J, CUI X L, et al. VIRMA mediates preferential m<sup>6</sup>A mRNA methylation in 3' UTR and near stop Codon and associates with alternative polyadenylation[J]. Cell Discov, 2018, 4: 10.
- [5] 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.
- [6] 陈曦, 杨倩倩, 马琰迪, 等. 食管鳞癌组织中 VIRMA 的表达及其启动子区甲基化改变[J]. 农垦医学, 2024, 46(2): 106-111, 115.
- [7] 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.
- [8] GUO J, TANG H W, LI J, et al. Xio is a component of the Drosophila sex determination pathway and RNA N6-methyladenosine methyltransferase complex[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(14): 3674-3679.
- [9] LEE Q, SONG R, PHAN D A V, et al. Correction: Overexpression of VIRMA confers vulnerability to breast cancers via the m<sup>6</sup>A-dependent regulation of unfolded protein response[J]. Cell Mol Life Sci, 2023, 80(8): 204.
- [10] LI J C, YANG J G, CHEN Z Z, et al. Promotive role of USP29-mediated deubiquitination in malignant proliferation of colorectal cancer cells via the KIAA1429/SOX8 axis[J]. Biomol Biomed, 2023, 23(3): 483-495.
- [11] REN S Y, ZHANG Y X, YANG X D, et al. N6-methyladenine-

- induced LINC00667 promoted breast cancer progression through m<sup>6</sup>A/KIAA1429 positive feedback loop[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 13462-13473.
- [12] ZHANG C P, HUANG X Y. Circular RNA circ\_KIAA1429 accelerates hepatocellular carcinoma progression via the miR-133a-3p/high mobility group AT-hook 2 (HMGA2) axis in an m<sup>6</sup>A-dependent manner[J]. *Hum Cell*, 2023, 36(5): 1741-1754.
- [13] ZHU Z C, ZHOU Y, CHEN Y H, et al. m6A methyltransferase KIAA1429 regulates the cisplatin sensitivity of gastric cancer cells via stabilizing FOXM1 mRNA[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(20): 5025.
- [14] GAN L J, ZHAO S C, GAO Y, et al. N6-methyladenosine methyltransferase KIAA1429 promoted ovarian cancer aerobic glycolysis and progression through enhancing ENO1 expression[J]. *Biol Direct*, 2023, 18(1): 64.
- [15] TAN K Z, LU W J, CHEN F, et al. CRISPR-Cas9 knockout screening identifies KIAA1429 as an essential gene in Ewing sarcoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 250.
- [16] LUO J Q, WANG X H, CHEN Z Y, et al. The role and mechanism of JAK2/STAT3 signaling pathway regulated by m<sup>6</sup>A methyltransferase KIAA1429 in osteosarcoma[J]. *J Bone Oncol*, 2023, 39: 100471.
- [17] ZHOU S R, YANG K G, CHEN S J, et al. CCL3 secreted by hepatocytes promotes the metastasis of intrahepatic cholangiocarcinoma by VIRMA-mediated N6-methyladenosine (m6A) modification[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 43.
- [18] BEI M R, HAO S J, LIN K, et al. Splicing factor TRA2A contributes to esophageal cancer progression via a noncanonical role in lncRNA m<sup>6</sup>A methylation[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(8): 3216-3229.
- [19] LIN X, YE R Y, LI Z M, et al. KIAA1429 promotes tumorigenesis and gefitinib resistance in lung adenocarcinoma by activating the JNK/MAPK pathway in an m<sup>6</sup>A-dependent manner[J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 66: 100908.
- [20] CHEN X M, LU T G, CAI Y Q, et al. KIAA1429-mediated m<sup>6</sup>A modification of CHST11 promotes progression of diffuse large B-cell lymphoma by regulating Hippo-YAP pathway[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 32.
- [21] XU H F, LIN X W, LI Z L, et al. VIRMA facilitates intrahepatic cholangiocarcinoma progression through epigenetic augmentation of TMED2 and PARD3B mRNA stabilization[J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(9): 925-944.
- [22] ZHENG Z Q, HUANG Z H, LIANG Y L, et al. VIRMA promotes nasopharyngeal carcinoma, tumorigenesis, and metastasis by upregulation of E2F7 in an m6A-dependent manner[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(5): 104677.
- [23] MA C, ZHENG Q M, WANG Y P, et al. Pan-cancer analysis and experimental validation revealed the m6A methyltransferase KIAA1429 as a potential biomarker for diagnosis, prognosis, and immunotherapy[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(17): 8664-8691.
- [24] TANG J, HAN T C, TONG W, et al. N6-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) methyltransferase KIAA1429 accelerates the gefitinib resistance of non-small-cell lung cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 108.
- [25] MA B, XIU L, DING L L. The m6 RNA methylation regulator KIAA1429 is associated with autophagy-mediated drug resistance in lung cancer[J]. *FASEB Bioadv*, 2024, 6(4): 105-117.
- [26] TANG B X, LI M D, XU Y B, et al. N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) writer KIAA1429 accelerates gastric cancer oxaliplatin chemoresistance by targeting FOXM1[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(8): 5037-5045.
- [27] REN R B. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(3): 172-183.
- [28] YAO F Y, ZHONG F M, JIANG J Y, et al. The m<sup>6</sup>A regulator KIAA1429 stabilizes RAB27B mRNA and promotes the progression of chronic myeloid leukemia and resistance to targeted therapy[J]. *Genes Dis*, 2023, 11(2): 993-1008.
- [29] LIU D, SHAN M H, ZENG R, et al. Inhibition of KIAA1429/HK1 axis enhances the sensitivity of liver cancer cells to sorafenib by regulating the Warburg effect[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 227: 116419.
- [30] KUANG Y, CHENG Y, WANG J, et al. KIAA1429 mediates epithelial mesenchymal transition in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma through m6A methylation modification[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(6): 7222-7233.
- [31] CHEN H, ZHU P P, ZHU D, et al. Role and mechanism of KIAA1429 in regulating cellular ferroptosis and radioresistance in colorectal cancer[J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(6): 1669-1681.
- [32] SU S C, LI S S, DENG T, et al. Cryo-EM structures of human m<sup>6</sup>A writer complexes[J]. *Cell Res*, 2022, 32(11): 982-994.
- [33] LIAN B, YAN S X, LI J Y, et al. HNRNPC promotes collagen fiber alignment and immune evasion in breast cancer via activation of the VIRMA-mediated TFAP2A/DDR1 axis[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 103.

收稿日期:2025-01-07

(本文编辑:方能)