

综述

IGF2BP2在癌症中的研究进展

王德新^{1,3}, 王清^{1,2}, 唐嘉欣¹, 张文雪¹, 张昀源^{1,2*}, 陈娴^{1,2*}¹青岛大学医学检验学系, 青岛 266071; ²青岛大学附属医院检验科, 青岛 266000;³淄博市市立医院检验科, 淄博 255400)

摘要: 胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2(insulin growth factor 2 mRNA binding protein 2, IGF2BP2)是一种调节多种生物过程的RNA结合蛋白, 最初作为2型糖尿病的相关基因被发现, 随着深入的研究, 人们发现它在多种肿瘤的发生发展中也起着重要的生物学作用。IGF2BP2可以作为一种m6A阅读器, 通过与不同的非编码RNA(如miRNAs、lncRNAs和circRNAs)相互作用参与癌症的发生发展。本次综述总结了IGF2BP2在多种癌症中的生物学作用、机制以及预后潜力, 以期为癌症的诊断及预后提供新的标志物, 同时为IGF2BP2作为癌症精准化治疗靶点的相关研究提供新的思路。

关键词: IGF2BP2; m6A 甲基化修饰; 癌症

Research progress of IGF2BP2 on tumor

WANG Dexin^{1,3}, WANG Qing^{1,2}, TANG Jiabin¹, ZHANG Wenxue¹,ZHANG Yunyuan^{1,2*}, CHEN Xian^{1,2*}¹Department of Medical Laboratory Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China;²Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China;³Clinical Laboratory, Zibo Municipal Hospital, Zibo 255400, China)

Abstract: Insulin growth factor 2 mRNA binding protein 2 (IGF2BP2) is an RNA-binding protein that regulates a variety of biological processes. Initially, IGF2BP2 was discovered as a gene related to type 2 diabetes, and with further research, it was found that IGF2BP2 also plays an important biological role in the development of a variety of tumors. IGF2BP2 is an m6A reader involved in cancer development by interacting with different noncoding RNAs such as miRNAs, lncRNAs, and circRNAs. This review summarizes the biological function, mechanism and prognostic potential of IGF2BP2 in a variety of cancers, in order to provide new markers for the diagnosis and prognosis of cancer, and to provide new ideas for IGF2BP2 as a target for precision cancer treatment.

Key Words: IGF2BP2; m6A methylation; cancer

近年来, 众多研究表明, 表观遗传修饰在调控基因的表达、影响细胞的生长分化进而促进肿瘤的发生发展中具有重要作用。表观遗传是指在

不改变基因序列的情况下, 基因功能发生可遗传变化导致生物体表型发生变化的遗传方式^[1], 其机制主要包括组蛋白修饰、RNA修饰、DNA甲基

收稿日期: 2022-11-08

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2020MH314); 山东省自然科学基金项目(ZR2021MH311); 齐鲁卫生与健康杰出青年人才基金项目

第一作者: E-mail: wdxqddx@163.com

*通信作者: 陈娴, E-mail: cxxkakicoco2014@163.com; 张昀源, E-mail: hellozyycool@qdu.edu.cn

化、染色质重塑和非编码RNA调控^[2]。其中，RNA修饰是指核糖核酸上的化学成分或结构发生变化，广泛分布于mRNA和非编码RNA中，目前已经鉴定了150多种RNA修饰。N6-甲基腺苷(N6-methyl-adenosine, m6A)修饰是在mRNA的氮-6位置腺苷碱基的甲基化，它是哺乳动物细胞中最普遍的基因内部修饰。m6A的修饰动态可逆，在调节前体mRNA成熟、翻译和降解中发挥关键作用^[3]。胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2(insulin growth factor 2 mRNA binding protein 2, IGF2BP2)是新发现的m6A修饰阅读器，不仅与肿瘤细胞增殖、存活、化疗相关耐药以及侵袭相关，而且与癌症的预后密切相关^[4]。本文系统总结了IGF2BP2在多种肿瘤中的作用，为明确IGF2BP2在癌症中的潜在生物学作用及机制提供理论依据，并希望为癌症诊断和靶向治疗寻找新的标志物提供理论基础。

1 IGF2BP2家族的生物学功能

胰岛素样生长因子2mRNA结合蛋白家族(insulin growth factor 2 mRNA binding protein family, IGF2BP2s)又称IGF-Ⅱ mRNA结合蛋白(IMP2s)，1999年被发现附着于mRNA的5'非翻译区^[5]，参与靶标RNA的定位、稳定性和翻译。IGF2BP2s是一个独特的m6A阅读器家族，包括IGF2BP1(IMP1)、IGF2BP2(IMP2)和IGF2BP3(IMP3)，通过识别成千上万的mRNA转录本来靶向结合m6A序列。在哺乳动物中，IGF2BP2s三个成员的蛋白结构域惊人得相似，它们之间氨基酸序列同源性超过56%，都包含2个N端RNA识别基序和4

个C端hnRNP同源结构域，其中KH结构域与RNA的亲和力很高，可以与目的基因的5'端UTR、编码区域、3'端UTR的任意区域结合，组装成颗粒性核糖核蛋白体协助mRNA定位，参与肿瘤发展的生理和病理过程^[6]，作为在细胞发育过程中表达的癌胚蛋白，通常在恶性肿瘤中过表达，通过调节mRNA翻译、定位和稳定来发挥作用^[7]。

随着对IGF2BP2s的深入研究，人们对其生物学功能有了更清晰的认识。其中，IGF2BP2定位于染色体3q27上^[8]，是相对分子质量为66 000的保守单链IGF2BP2s中的一员，是一种对胚胎发育很重要的胎儿蛋白，在正常成人组织中低表达，可以作为mRNA定位、稳定和翻译的转录后调控因子，通过结合稳定mRNA延长其半衰期来发挥生物学功能^[9]。近年来研究发现，IGF2BP2与多种人类癌症的发生、发展有关，如IGF2BP2的过表达可使急性髓细胞白血病患者^[10]生存期缩短、预后变差；促进胰腺癌^[11]、乳腺癌^[12]、非小细胞癌^[13]、下咽癌^[14]、胶质母细胞瘤^[15]、结直肠癌^[16]等癌症的进展；与此同时，它还是一种胰岛素分泌受损的人类T2D相关基因，在代谢性疾病中发挥重要作用^[17]；它还参与了LPS诱导的Beas2B细胞焦亡^[18]等。此外，IGF2BP2可以靶向作用于多种转录产物，依靠这种靶向多样性，使IGF2BP2除了在癌症的发生发展过程中发挥重要作用外，还在调控胚胎发育、神经元分化、脂质代谢、胰岛素抵抗等^[19]代谢性疾病方面发挥重要作用。

本文总结了IGF2BP2在多种癌症中的生物学作用及涉及的相关信号通路(表1)。

表1 IGF2BP2在癌症中的表达及生物学作用

癌症分类	基因表达	上游基因	生物学功能	信号通路	参考文献
消化系统	上调	<i>MiR-141</i>	增殖	PI3K-Akt信号通路	[20]
		N/A	增殖	DANCR/GLUT1 mRNA	[21]
		N/A	增殖、转移	N/A	[11]
		N/A	增殖、迁移	B3GNT6 mRNA	[22]
		N/A	增殖、迁移、侵袭	KLF12/AKT/c-Myc信号通路	[23]
	上调	<i>LncRNA RHPN1-AS1/miR-596</i>	增殖、转移	N/A	[24]
		<i>MiR-let-7a</i>	N/A	N/A	[25]
		<i>MiR-216b</i>	增殖、迁移、侵袭	HBx-miR-216b-IGF2BP2信号通路	[26]

(续表1) **表1 IGF2BP2在癌症中的表达及生物学作用**

癌症分类	基因表达	上游基因	生物学功能	信号通路	参考文献
肝癌	上调	<i>CircRNA rtcisE2F</i>	自我更新、转移	IGF2BP2/YTHDF2-E2F6/E2F3-Wnt/ β -catenin	[27]
		N/A	转移、耐药性	METTL3/WWP2/AKT/糖酵解	[28]
		N/A	抗辐射	MAPK信号通路	[29]
		N/A	迁移、侵袭、EMT	CDC27mRNA	[30]
		N/A	增殖	METTL3-IGF2BP2-FEN1轴	[31]
结肠癌	上调	<i>METTL3</i>	干细胞性、转移	SOX2泛素化	[32]
		<i>91H</i>	增殖、迁移、侵袭	IGF2	[33]
		<i>LncRNA HOTAIR</i>	增殖、侵袭、迁移、细胞凋亡	N/A	[34]
		<i>LncRNA LINRIS</i>	糖酵解、增殖	LINRIS-IGF2BP2-Myc	[35]
		<i>CircEZH2/miR-133b</i>	增殖、迁移、侵袭	CircEZH2/miR-133b/IGF2BP2/CREB1	[36]
		N/A	增殖、迁移、侵袭、细胞凋亡	YAP/ErbB2轴、IGF2BP2-miR-195-RAF1轴	[16]
		N/A	增殖、生长	LncRNA UCA1	[37]
		N/A	自噬、生长	MiR-195-5p/HDGF/DDX5/ β -catenin	[38]
		N/A	血管生成拟态	PI3K/AKT、ERK1/2	[39]
		N/A	增殖、糖酵解	IGF2BP2-ZFAS1-OLA1	[40]
		N/A	增殖、糖酵解	METTL3/PTTG3P/YAP1	[41]
		N/A	增殖、迁移、细胞凋亡	LINC021/IMP2/MSX1、JARID2	[42]
胃癌	上调	N/A	增殖、迁移、侵袭	IGF1R-RhoA-ROCK轴、SIRT1 mRNA	[43]
食管癌	上调	<i>MiR-216b</i>	增殖	LIPH-4/miR-216b/IGF2BP2	[44]
生殖系统					
乳腺癌	上调	<i>CCN6</i>	肿瘤生长	IGF2BP2/HMGA2信号轴	[9]
		<i>LncRNARPSAP52</i>	增殖、自我更新	HMGA2-IGF2BP2-RAS信号轴	[12]
		<i>MiR-126</i>	募集、转移	IGFBP2/IGF1/IGF1R	[45]
		N/A	自身免疫反应	N/A	[46]
		N/A	扩散、转移	HSPD1/RBM8A/G3BP1 mRNA	[47]
卵巢癌	上调	N/A	增殖、细胞凋亡	c-Myc/TSPEAR-AS2/IGF2BP2/GLUT1	[48]
		<i>Hsa_circ_0001756</i>	增殖、侵袭、EMT	RAB5A	[49]
		N/A	耐药性	ATP7AmRNA/circITGB6/IGF2BP2/FGF9	[50]
		N/A	侵袭、干细胞性	Circ_0000745/miR-3187-3p/ERBB4/PI3K/AKT	[51]
		N/A	迁移、侵袭	CPT1A、NDUFA2 mRNA	[52]
宫颈癌	上调	E6/E7	糖酵解、增殖、侵袭	HMYC	[53]
前列腺癌	上调	<i>CircARHGAP29</i>	糖酵解	IGF2BP2/c-Myc/LDHA信号通路	[54]
呼吸系统					
肺癌	上调	<i>MiR-485-5p</i>	增殖、侵袭	MiR-485-5p/IGF2BP2	[55]
		N/A	增殖	LncRNA MALAT1/ATG12	[13]
		N/A	增殖	FOXP3/LINC01232/IGF2BP2/TGFBR1	[56]
		N/A	生长	IGF2BP2/LATS1	[57]
鼻咽癌	上调	N/A	增殖、转移	LncRNA DIAPH1-AS1	[58]
		N/A	生长	USP3/IKK β	[59]
口腔癌	上调	N/A	增殖、迁移、侵袭	c-Myc mRNA/METTL3-SLC7A11	[44,60,61]

(续表1) **表1 IGF2BP2在癌症中的表达及生物学作用**

癌症分类	基因表达	上游基因	生物学功能	信号通路	参考文献
其他系统肿瘤					
胶质瘤	上调	<i>MiR-138</i>	增殖、迁移	EMT/ β -Catenin	[62]
		N/A	VM	OIP5-AS1/miR-495-3p、LINC00467/miR-4735-3p	[63]
		N/A	耐药	DANCR/FOXO1/PID1zhou2	[15]
		N/A	生长	HOTAIRM1/SHMT2	[64]
		N/A	糖酵解	CASC9/IGF2BP2/HK2	[65]
骨肉瘤	N/A	N/A	增殖	p27Kip1 mRNA	[66]
		N/A	增殖、转移、化疗耐药	METTL14/IGF2BP2/MN1	[67]
横纹肌肉瘤	上调	<i>HMGA2</i>	增殖	HMGA2-IGFBP2-NRAS	[68]
头颈部鳞状癌	上调	N/A	迁移	Slug/EMT	[69]
甲状腺癌	上调	<i>CircSH2B3/miR-4640-5P</i>	去分化	CircSH2B3/miR-4640-5P/IGF2BP2/RUNX2	[70,71]
黑色素瘤	上调	N/A	增殖、铁源性抵抗	SLC7A11 mRNA	[72]
肾细胞癌	下调	N/A	增殖、转移	Circ-TNPO3/IGF2BP2/SERPINH1	[73]

EMT: 上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition); VM: 血管生成拟态(vasculogenic mimicry)

2 IGF2BP2在多个肿瘤系统中的生物学作用及分子机制

2.1 消化系统肿瘤

2.1.1 胰腺癌

胰腺癌是全球癌症相关死亡的第七大原因，预后较差。作为在中国存活率最低的癌症，五年生存率仅为7.2%。其中，胰导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)占胰腺癌的90%以上，通常在诊断时，胰腺癌已经处于肿瘤中晚期并发生转移^[74]。IGF2BP2能够通过与非编码RNA相互调控来促进胰腺癌的发生和进展。Hu等^[21]证实，IGF2BP2不仅可以促进胰腺癌细胞增殖，还可以通过作为lncRNA DANCR的阅读器来调节DANCR的稳定性，此外作为IGF2BP2靶基因的DANCR，能够促进胰腺癌的细胞增殖和维持肿瘤干细胞特性。而lncRNA-PACERR能够通过IGF2BP2相互作用，增强KLF12和c-Myc mRNA的稳定性，促进PDAC的增殖、迁移和侵袭^[23]。另一研究发现，IGF2BP2是miR-141的直接靶点，在PDAC中受miR-141负向调控，IGF2BP2的过表达激活PI3K-Akt信号通路，增加p-AKT的表达，促进了胰腺癌的生长。IGF2BP2与miR-141的表达呈负相关，且过表达的IGF2BP2可降低胰腺癌患者的生存率，因此，IGF2BP2和miR-141联合检测可以评估患者的预后^[20]。另一方面，Cui等^[6]发现，在胰

腺癌中IGF2BP1-3最常见的基因突变类型是错义突变和沉默突变，其中，IGF2BP2能够促进胰腺癌细胞的增殖和转移，它有望成为胰腺癌的生物标志物。在包括PDAC在内的大多数癌症类型中，IGF2BP2是表达最高的IGF2BPs。研究发现，IGF2BP2的过表达与PDAC的预后和转移呈正相关，同时，因其在PDCA的前体胰腺上皮内瘤变中显著过表达，提示IGF2BP2可作为PDAC诊断的标志物^[11]。此外，IGF2BP2不仅能够通过直接结合并稳定GLUT1 mRNA的方式提高GLUT1表达量，促进PDAC细胞的糖酵解能力^[75]，而且还可以通过调节B3GNT6 mRNA的稳定性来促进胰腺癌的增殖和迁移^[22]。综上所述，IGF2BP2通过促进细胞的糖酵解等途径来促进胰腺癌细胞的增殖，不仅可以作为胰腺癌的诊断因子，也可以预测患者的预后情况。

2.1.2 肝癌

肝癌是最致命的癌症类型之一，五年生存率仅为18%^[76]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌中最常见的组织学亚型。在肝细胞中，IGF2BP2可以结合并稳定肉碱棕榈酰转移酶1A和过氧化物酶体增殖物-活化受体的mRNA，并促进肉碱棕榈酰转移酶1A mRNA的翻译，因此，IGF2BP2缺失会导致肝脂肪酸氧化减少，增加肝脏甘油三酯的积累^[77]。此外，IGF2BP2还与多种非编

码RNA相互作用从而发挥其生物学作用, 如lncRNA RHPN1反义RNA1(lncRNA RHPN1 antisense RNA 1, *RHPN1-AS1*)在HCC中过表达, 通过抑制miR-596的表达使IGF2BP2表达增高, 从而促进HCC的进展, 此外, RHPN1-AS1也与HCC预后不良相关^[24]。LINC01134招募IGF2BP2来稳定MAPK1 mRNA, 激活MAPK信号通路促进HCC细胞的抗辐射能力^[29]; 作为HCC患者预后不良的独立危险因素之一, miR-216b在HCC中低表达, 乙型肝炎病毒x蛋白可以抑制miR-216b转录, 而miR-216b直接靶向IGF2BP2, 低表达的miR-216b上调IGF2BP2表达水平, 通过调控其下游的信号通路促进HCC的增殖和侵袭^[26]。Waly等^[25]发现, 高甲基化可以使miR-let-7a在HCC中表达降低, miR-let-7a既可以通过直接抑制胰岛素生长因子2的表达, 也可以通过靶向IGF2BP2和IGF2BP3来间接抑制其表达从而发挥抑癌作用。Circ_0000775通过IGF2BP2来维持CDC27 mRNA稳定性并促进其表达, 以此促进肝癌细胞迁移、侵袭和EMT^[30]。近年来, 一种被命名为rtcisE2F的circRNA被发现, 它在肝癌中高表达, rtcisE2F能够促进IGF2BP2与E2F6/E2F3 mRNA结合并抑制YTHDF2与其结合, 增加E2F6/E2F3 mRNA的稳定性, 从而增强Wnt/ β -catenin通路, 驱动肝癌起始细胞自我更新, 促进肝癌的发生和转移^[27]。另一方面, 研究表明, METTL3和IGF2BP2在HCC中过表达, 与患者预后不良相关, 而复制数扩大是促进IGF2BP2过表达的主要机制, 机体可通过METTL3-IGF2BP2-FEN1轴促进HCC的发生、发展^[31]。另一研究发现, P62是IGF2BP2的一个缩短的剪接变体, 作为HCC的自身抗原, 它能够诱导肝干细胞标记物DLK1的表达来促进HCC的发生, 同时DLK1高表达与HCC患者的低生存率相关^[78]。此外, 在治疗方面有研究证明含WW结构域的蛋白质2(WW domain-containing protein 2, WWP2)在HCC患者中高表达, METTL3介导的WWP2 m6A修饰可以被IGF2BP2识别和结合, 增强了WWP2 mRNA的稳定性, 通过METTL3/WWP2/AKT/糖酵解轴抑制阿霉素的抗肿瘤作用^[28]。综上所述, IGF2BP2通过与多种非编码RNA相互作用来发挥生物学作用。因此, IGF2BP2可以成为HCC诊断的潜在生物标志物和独立的预

后因子, 同时通过其机制研究, 为HCC的治疗提供新的方向。

2.1.3 结直肠癌

作为全球发病率第三、死亡率第二的癌症类型, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种具有很强侵袭性的原发恶性肿瘤^[35]。IGF2BP2在CRC中过表达, 并通过与非编码RNA相互作用来调控肿瘤的进展, 如lncRNA HOX转录反义RNA不仅能促进CRC细胞的增殖、侵袭和迁移, 还能通过促进IGF2BP2表达和EMT来抑制细胞凋亡^[34]。LncRNA LINRIS通过保护IGF2BP2免受泛素化自噬途径降解而维持其表达, LINRIS和IGF2BP2相互作用促进MYC介导的糖酵解, 以此促进CRC的增殖, 因此, LINRIS-IGF2BP2-MYC轴有望成为一个有效的治疗靶点^[35]。LncRNA 91H通过与IGF2BP2相互作用促进IGF2的表达, 从而促进CRC的增殖、迁移和侵袭^[33]。LncRNA UCA1在CRC中表达上调, IGF2BP2作为m6A修饰UCA1的解读器, 通过识别UCA1第1 038位的腺苷增加其稳定性, 以此促进CRC的细胞增殖和肿瘤生长^[37]。IGF2BP2还可以通过增强lncRNA TUG1的表达来负向调控miR-195-5p, 而miR-195-5p可以激活HDGF/DDX/ β -catenin轴触发自噬, 因此, IGF2BP2能够促进CRC细胞的生长及其对顺铂的抵抗力^[38]。IGF2BP2与甲基化的EphA2结合, IGF2BP3识别甲基化的VEGFA, 增强EphA2/VEGFA mRNA的稳定性, 然后通过PI3K/AKT和ERK1/2信号通路促进CRC细胞VM, VM与肿瘤的增殖、迁移、侵袭等生物学功能密切相关^[39]。LncRNA LINC021与IGF2BP2特异性结合, 增强了MSX1和JARID2 mRNA的稳定性, 促进CRC的进展^[42]。还有研究证明, IGF2BP2能通过KH3-4结构域直接结合CRC细胞中lncRNA ZFAS1的m6A位点来促进ZFAS1的稳定性, ZFAS1通过与OLA1结合来增强其活性并激活CRC的糖酵解^[40]。同时, IGF2BP2还能够识别m6A甲基化修饰的lncRNA PTTG3P并与之结合, 通过METTL3/PTTG3P/YAP1信号轴促进CRC的糖酵解^[41]。IGF2BP2还能够通过miR-195抑制mRNA RAF1的降解来调节RAF1的表达, 从而促进CRC的增殖^[79]。此外, 还有研究指出, circEZH2不仅能够阻止IGF2BP2泛素化降解, 还能够作为miR-133b的海绵上调IGF2BP2, 增强

CREB1 mRNA的稳定性,促进CRC的增殖、迁移和侵袭^[36]。另一方面,IGF2BP2通过与m6A修饰的*Yes*相关蛋白mRNA结合增强其稳定性,激活受体酪氨酸蛋白激酶ErbB2的表达,不仅促进了CRC的增殖、迁移、侵袭,还抑制了细胞凋亡^[16]。m6A甲基转移酶METTL3在CRC中高表达,使SOX2 (sex determining region Y-box 2)转录本m6A甲基化水平增加,甲基化的SOX2被IGF2BP2识别并增强其mRNA的稳定性和表达,促进CRC的干细胞性和转移。METTL3、SOX2和IGF2BP2联合检测可以更好地预测CRC患者的预后^[32]。因此,在CRC中,IGF2BP2主要与多种非编码RNA相互作用,通过增强VM、糖酵解、EMT和泛素化的方式来促进CRC增殖并抑制细胞凋亡,从而加速CRC的发生发展。

2.1.4 食管癌、胃癌

食管癌是全球第八大最常见的恶性肿瘤和第六大最常见的癌症相关死亡原因,病理类型主要为食管腺癌或鳞状细胞癌^[80]。过表达IGF2BP2不仅能促进barret食管和食管腺癌细胞的增殖和癌变,还与食管癌的高转移和低生存率相关^[80],而在鳞状细胞癌中IGF2BP2在促进细胞增殖、迁移的同时还抑制了细胞凋亡^[81]。此外还有研究证明,IGF2BP2作为miR-216b的靶基因被其负向调控,而lncRNA LIPH-4可以通过抑制miR-216b来促进IGF2BP2的表达,以此促进食管鳞状细胞癌的生长^[44]。研究指出,IGF2BP2基因中的rs1470579A>C变异可以作为食管、胃交界处腺癌的保护因子,能够降低中国东部汉族人群发生食管、胃交界处腺癌的风险^[82]。IGF2BP2通过介导IGF2/p38MAPK通路促进EMT的激活来增强食管癌的增殖、侵袭和转移的能力^[83]。而在胃癌中,IGF2BP2通过激活IGF1R-RhoA-ROCK信号通路和增强*SIRT1* mRNA的稳定性来促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[43,84]。在食管癌、胃癌中过表达的IGF2BP2通过多种通路促进细胞的增殖,抑制细胞的凋亡,可以通过机制研究寻找新的治疗靶点。

2.2 生殖系统肿瘤

2.2.1 乳腺癌

作为全球范围内发病率仅次于肺癌的癌症,乳腺癌发病率占有所有癌症的10%,占女性恶性肿瘤

发病率的25%~30%,占女性肿瘤相关死亡率的15%。我国乳腺癌发病率逐年上升,每年增长约2%~3%,成为对女性健康最大的威胁^[85]。IGF2BP2基因位点rs4402960多态性可增加乳腺癌的发病风险^[86];而在非编码RNA中,Oliveira-Mateos等^[12]证实,lncRNA RPSAP52在乳腺癌中作为致癌基因,与IGF2BP2相互作用,促进其与mRNA靶点结合和翻译,增强了乳腺癌的增殖和自我更新。另一项研究证实,c-Myc调控的lncRNA TSPEAR-AS2能够通过IGF2BP2途径增强GLUT1的稳定性和表达来促进糖酵解,以此促进乳腺癌的增殖^[48]。MiR-126通过靶向IGF2BP2抑制乳腺癌内皮细胞的募集和转移^[45]。化生性乳腺癌是一种罕见的乳腺癌,其中最常见病理类型为梭形细胞癌和鳞状细胞癌,大部分属于三阴性乳腺癌,具有非常强的侵袭性、耐药性和转移性^[9]。McMullen等^[9]研究证明,CCN6是梭形化生性乳腺癌细胞中IGF2BP2/HMGA2信号轴的一种新的调控因子,正常乳腺细胞能分泌CCN6抑制IGF2BP2和高迁移率族蛋白A2(high mobility group protein A2, HMGA2)的表达,从而抑制肿瘤的生长。CCN6、IGF2BP2联合HMGA2可以作为梭形和鳞状化生性乳腺癌新的生物标志物,在诊断和治疗方面有重要的意义。在三阴性乳腺癌中,circEIF3H直接与IGF2BP2/Hu结合,并作为支架诱导circEIF3H-IGF2BP2-Hu复合物的形成,增强*HSPD1*、*RBM8A*和*G3BP1* mRNA的稳定性,从而促进癌症的进展^[47]。另一方面,Liu等^[46]研究证明,IGF2BP2在乳腺癌中高表达,可以诱导机体产生自身免疫反应,产生抗IGF2BP2的自身抗体,并预测这种自身抗体可作为早期乳腺癌筛查和诊断的潜在生物标志物。上述研究表明,IGF2BP2能促进乳腺癌的发生发展,并且可能作为乳腺癌发生的潜在生物诊断标志物。

2.2.2 卵巢癌

卵巢癌是全球最常见和死亡率最高的妇科肿瘤之一,全球总体五年生存率低至30%^[87]。IGF2BP2能够上调circ_0000745的表达,并通过miR-3187-3p/ERBB4/PI3K/AKT轴促进卵巢癌的侵袭^[51]。研究表明,IGF2BP2通过与circPBX3结合、增强*ATP7A* mRNA的稳定性来促进卵巢癌的顺铂

耐药性^[50]；另一方面，circITGB6亦能够与IGF2BP2的KH1-2结构域结合，促进circITGB6/IGF2BP2/FGF9 RNA-蛋白质三元复合物的形成，增强*FGF9* mRNA的稳定性并诱导肿瘤相关巨噬细胞向M2表型极化，从而促进卵巢癌的顺铂耐药^[88]。Hsa_circ_0001756可以调控IGF2BP2介导的RAB5A蛋白表达来促进卵巢癌的增殖、侵袭和EMT^[49]。此外，还有研究指出，癌症型有机阴离子运输多肽1B3能够与IGF2BP2相互作用，增强*CPT1A*和*NDUFA2* mRNA的稳定性，促进了线粒体脂肪酸 β 氧化和氧化磷酸化活性，从而促进浆液卵巢癌的迁移和侵袭^[52]。因此，IGF2BP2的过表达通过增强卵巢癌细胞的耐药性和EMT等方式促进卵巢癌的进展，通过对发生机制的深入研究，解决卵巢癌细胞的耐药情况，有望提高患者的治愈率。

2.3 呼吸系统肿瘤

2.3.1 肺癌

肺癌是目前世界上最常见的恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率都居于前列，其中非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)占LC的85%^[13]。在与非编码RNA的相互作用中，FOXP3能够激活lncRNA LINC01232的转录，LINC01232通过与IGF2BP2结合，增强*TGFBR1* mRNA的稳定性促进NSCLC的进展^[56]；而由METTL14修饰的lncRNA HCG11能通过IGF2BP2/LATS1轴抑制肺腺癌的生长^[57]，在NSCLC中下调的miR-485-5p能通过增加IGF2BP2的表达来促进NSCLC的增殖和转移^[55]；WT1-AS-miR-200a-3p-IGF2BP2是肺腺癌潜在诊断和预后的生物标志物^[89]。此外，IGF2BP2作为肺癌患者预后不良的标志物在NSCLC中高表达，以m6A依赖的机制增强MALAT1的稳定性并促进其下游靶点自噬相关基因12的表达，从而促进NSCLC的增殖^[13]，而*IGF2BP2*基因*rs1470579 A>C*、*rs4402960 G>T*位点的多态性能够降低60岁以下非饮酒女性发生NSCLC的风险^[90]。IGF2BP2作为m6A阅读器，通过增强mRNA的稳定性来促进肺癌的进展，在作为诊断和预后的标志物方面都有巨大的潜力。

2.3.2 口腔癌

口腔癌是全球第六大最常见的恶性肿瘤，口

腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)占有癌症病例的90%，五年的总体存活率小于50%^[60]。IGF2BP2的多态性可能与晚期口腔癌的生长和转移相关^[91]。lncRNA HOXB-AS3及其编码蛋白通过直接与IGF2BP2结合来增强*c-Myc* mRNA的稳定性，促进OSCC的增殖和生存能力^[60]。研究指出，IGF2BP2通过结合3'-UTR m6A位点与*HK2* mRNA直接相互作用，增强*HK2* mRNA的稳定性，从而促进了OSCC的增殖、迁移和Warburg效应^[84]。此外还有研究指出，METTL3通过m6A-IGF2BP2依赖的方式增强了*SLC7A11* mRNA的稳定性，促进OSCC增殖、迁移和侵袭，并且IGF2BP2还是OSCC的一个独立预后因素^[61]。因此，IGF2BP2有望成为OSCC进展、免疫治疗反应和预后的潜在生物标志物^[92]。

2.4 其他系统肿瘤

2.4.1 胶质瘤

胶质瘤是最常见的中枢神经系统恶性肿瘤，约占人类原发性脑肿瘤的80%，具有高复发率、高死亡率特征^[63]。IGF2BP2在胶质瘤中过表达使细胞的有丝分裂阻滞于G₀/G₁期，降低了神经胶质瘤细胞的增殖和浸润性^[93]。研究发现，K497R、K505R和K509R是IGF2BP2的主要小分子泛素样修饰(small ubiquitin-like modifier, SUMO)化位点，通过Ubc9加强和以SENP1去除该修饰作用来调节SUMO化修饰过程。IGF2BP2在胶质瘤中主要被SUMO1修饰，SUMO化修饰不仅能够保护IGF2BP2不被泛素-蛋白酶体途径降解进而增强其稳定性，而且可以通过促进OIP5-AS1/miR-495-3p及LINC00467/miR-4735-3p轴的表达来促进胶质瘤VM的形成^[63]。近年来研究发现，IGF2BP2不仅能通过识别lncRNA CASC9的m6A修饰位点来增强其稳定性，还能通过与lncRNA CASC9相互作用增强己糖激酶2 mRNA的稳定性，从而促进胶质母细胞瘤的有氧糖酵解^[65]。此外，IGF2BP2也通过增加lncRNA HOTAIRM1的半衰期来保持其mRNA的稳定性，同时也增强其靶基因*SHMT2* mRNA的稳定性，以此促进胶质母细胞瘤的生长^[64]。同时，IGF2BP2还能够提高lncRNA DANCER的表达并增强其稳定性，通过抑制FOXO1/PID1轴增加胶质瘤的耐药性^[15]，在低级别胶质瘤中低表达的miR-138能

能够通过增强IGF2BP2的表达来促进EMT,进而增强胶质瘤的增殖和迁移^[62]。因此,泛素化、EMT、VM、糖酵解是IGF2BP2发挥作用的重要途径,通过深入研究从机制方面寻找治疗靶点,能够为胶质瘤的攻克提供新的思路。

2.4.2 其他肿瘤

Oliveira-Mateos等^[12]证实,RPSAP52通过调节IGF2BP2/LIN28B/let-7轴来促进肉瘤的发生发展。在头颈部鳞状癌中过表达的IGF2BP2通过增强转录因子*Slug* mRNA的稳定性来促进EMT,进而促进颈部鳞状癌的迁移,因此,IGF2BP2有望成为治疗颈部鳞状癌靶点和预后的生物标志物^[69,94,95]。研究表明,LINC01605招募IGF2BP2来稳定*USP3* mRNA的稳定性,抑制IKK β 蛋白的泛素化并增强其稳定性^[59],IGF2BP2还能够通过增强lncRNA DIAPH1-AS1的稳定性来促进鼻咽癌的生长和转移^[58]。DNA结合蛋白HMGA2在横纹肌肉瘤中促进IGF2BP2的表达,IGF2BP2能够与*NRAS* mRNA结合并增强其稳定性,促进横纹肌肉瘤细胞的增殖^[68]。程序性死亡受体1在免疫细胞的分化和凋亡中起着重要的作用,能够通过与其配体结合来诱导T细胞凋亡,IGF2BP2能够通过增强其配体的表达来促进下咽癌细胞的增殖并抑制其凋亡^[14]。在乳头状甲状腺癌中,circSH2B3通过调控其下游直接靶点hsa-miR-4640-5p,促进IGF2BP2的表达,通过稳定*RUNX2* mRNA来诱导乳头状甲状腺癌的去分化^[70,71]。还有研究发现,HPV E6/E7通过调控IGF2BP2增强*MYC*的表达促进宫颈癌的糖酵解^[53],circARHGAP29通过加强乳酸脱氢酶A mRNA与IGF2BP2的相互作用,增强mRNA的稳定性,从而增强多西他赛耐药前列腺癌的糖酵解^[54]。lncRNA HCG11在骨肉瘤中低表达,一方面,通过抑制miR-942-5p来提高p27 Kip1蛋白表达,另一方面,通过招募IGF2BP2增强p27 Kip1 mRNA的稳定性,以此抑制骨肉瘤的增殖^[66],而METTL14能够甲基化修饰其下游基因*MNI*,并以m6A依赖的方式通过IGF2BP2调节*MNI* mRNA的稳定性 and 转化,促进骨肉瘤的进展和化疗耐药^[67]。lncRNA AGAP2-AS1促进IGF2BP2与*SLC7A11* mRNA的相互作用,增强*SLC7A11* mRNA的稳定性,从而促进黑色素瘤的发生和铁死亡抵抗^[72]。此外,还有研究证

明,下调METTL3-LYN m6A-IGF2BP2通路能抑制内皮细胞迁移,从而抑制血管生成以及肿瘤的生长和转移^[96]。而在透明细胞肾细胞癌中,IGF2BP2表达下调,circ-TNPO3通过与IGF2BP2相互作用并降低*SERPINH1* mRNA的稳定性来下调*SERPINH1*的表达,抑制了肿瘤的发生和转移^[73]。综上所述,IGF2BP2能够通过促进糖酵解、铁源性抵抗、EMT、泛素化等多种途径促进癌症的进展,因此,对IGF2BP2的深入探究有重要的指导意义,不仅为癌症的诊断和治疗提供新的潜在生物标志物,也可以通过其作用机制研究,为癌症的治疗提供新的方向。

3 结语

IGF2BP2作为m6A修饰的阅读蛋白在调节细胞mRNA的定位、稳定性及翻译等方面发挥重要作用。IGF2BP2在癌症发展中的生物学作用在不同肿瘤中是不同的,在同种癌症中也通过多种途径调节癌症的进展。本文总结了miRNAs、lncRNAs和circRNA等与IGF2BP2之间互相调控以及与癌症发展之间的关系,发现IGF2BP2在多种肿瘤中表达上调,其生物学功能主要是调节有氧糖酵解、促进内皮细胞生成、EMT、VM等,因此,IGF2BP2有望成为肿瘤诊断及预后的生物标志物。m6A修饰的研究为癌症发生、免疫应答和耐药性的潜在分子机制提供了新颖的见解。一些前沿研究已经表明,针对m6A甲基化酶的靶向小分子抑制剂具有治疗癌症的巨大潜力。然而,IGF2BP2作为新发现的m6A阅读蛋白,对其研究还处在初始阶段,在多种肿瘤中的研究还未开始或生物学机制还未完全揭示,IGF2BP2在癌症分类和风险分级中的作用有待进一步研究。

参考文献

- [1] 王雪力. 表观遗传DNA的超快激发态动力学研究[D]. 上海: 华东师范大学, 2021
- [2] Toh TB, Lim JJ, Chow EKH. Epigenetics in cancer stem cells. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 29
- [3] 黄媚, 陈熙, 邹军. M6A甲基化调控骨肉瘤的研究进展. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(11): 2045-2051
- [4] Du QY, Zhu ZM, Pei DS. The biological function of IGF2BPs and their role in tumorigenesis. *Invest New*

- [Drugs](#), 2021, 39(6): 1682-1693
- [5] Nielsen J, Christiansen J, Lykke-Andersen J, et al. A family of insulin-like growth factor II mRNA-binding proteins represses translation in late development. [Mol Cell Biol](#), 1999, 19(2): 1262-1270
- [6] Cui XH, Hu SY, Zhu CF, et al. Expression and prognostic analyses of the insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein family in human pancreatic cancer. [BMC Cancer](#), 2020, 20(1): 1160
- [7] Dai N, Rapley J, Angel M, et al. mTOR phosphorylates IMP2 to promote IGF2 mRNA translation by internal ribosomal entry. [Genes Dev](#), 2011, 25(11): 1159-1172
- [8] Rao P, Wang H, Fang H, et al. Association between IGF2BP2 polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a case-control study and meta-analysis. [Int J Environ Res Public Health](#), 2016, 13(6): 574
- [9] McMullen ER, Gonzalez ME, Skala SL, et al. CCN6 regulates IGF2BP2 and HMGA2 signaling in metaplastic carcinomas of the breast. [Breast Cancer Res Treat](#), 2018, 172(3): 577-586
- [10] He X, Li W, Liang X, et al. IGF2BP2 overexpression indicates poor survival in patients with acute myelocytic leukemia. [Cell Physiol Biochem](#), 2018, 51(4): 1945-1956
- [11] Dahlem C, Barghash A, Puchas P, et al. The insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein IMP2/IGF2BP2 is overexpressed and correlates with poor survival in pancreatic cancer. [Int J Mol Sci](#), 2019, 20(13): 3204
- [12] Oliveira-Mateos C, Sánchez-Castillo A, Soler M, et al. The transcribed pseudogene RPSAP52 enhances the oncofetal HMGA2-IGF2BP2-RAS axis through LIN28B-dependent and independent let-7 inhibition. [Nat Commun](#), 2019, 10(1): 3979
- [13] Han L, Lei G, Chen Z, et al. IGF2BP2 regulates MALAT1 by serving as an N6-methyladenosine reader to promote NSCLC proliferation. [Front Mol Biosci](#), 2021, 8: 780089
- [14] Yang X, Liu J. Targeting PD-L1 (programmed death-ligand 1) and inhibiting the expression of IGF2BP2 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2) affect the proliferation and apoptosis of hypopharyngeal carcinoma cells. [Bioengineered](#), 2021, 12(1): 7755-7764
- [15] Han J, Yu X, Wang S, et al. IGF2BP2 induces U251 glioblastoma cell chemoresistance by inhibiting FOXO1-mediated PID1 expression through stabilizing lncRNA DANCER. [Front Cell Dev Biol](#), 2021, 9: 659228
- [16] Cui J, Tian J, Wang W, et al. IGF2BP2 promotes the progression of colorectal cancer through a YAP-dependent mechanism. [Cancer Sci](#), 2021, 112(10): 4087-4099
- [17] Dai N. The Diverse functions of IMP2/IGF2BP2 in metabolism. [Trends Endocrinol Metab](#), 2020, 31(9): 670-679
- [18] Wang J, Yuan X, Ding N. IGF2BP2 knockdown inhibits LPS-induced pyroptosis in BEAS-2B cells by targeting caspase 4, a crucial molecule of the non-canonical pyroptosis pathway. [Exp Ther Med](#), 2021, 21(6): 593
- [19] Dai N, Zhao L, Wrighting D, et al. IGF2BP2/IMP2-deficient mice resist obesity through enhanced translation of Ucp1 mRNA and other mRNAs encoding mitochondrial proteins. [Cell Metab](#), 2015, 21(4): 609-621
- [20] Xu X, Yu Y, Zong K, et al. Up-regulation of IGF2BP2 by multiple mechanisms in pancreatic cancer promotes cancer proliferation by activating the PI3K/Akt signaling pathway. [J Exp Clin Cancer Res](#), 2019, 38(1): 497
- [21] Hu X, Peng WX, Zhou H, et al. IGF2BP2 regulates DANCER by serving as an N6-methyladenosine reader. [Cell Death Differ](#), 2020, 27(6): 1782-1794
- [22] Cao P, Wu Y, Sun D, et al. IGF2BP2 promotes pancreatic carcinoma progression by enhancing the stability of B3GNT6 mRNA via m6A methylation. [Cancer Med](#), 2023, 12(4): 4405-4420
- [23] Liu Y, Shi M, He X, et al. LncRNA-PACERR induces pro-tumour macrophages via interacting with miR-671-3p and m6A-reader IGF2BP2 in pancreatic ductal adenocarcinoma. [J Hematol Oncol](#), 2022, 15(1): 52
- [24] Fen H, Hongmin Z, Wei W, et al. RHPN1-AS1 drives the progression of hepatocellular carcinoma via regulating miR-596/IGF2BP2 axis. [Curr Pharm Des](#), 2020, 25(43): 4630-4640
- [25] Waly AA, El-Ekiaby N, Assal RA, et al. Methylation in MIRLET7A3 gene induces the expression of IGF-II and its mRNA binding proteins IGF2BP-2 and 3 in hepatocellular carcinoma. [Front Physiol](#), 2018, 9: 1918
- [26] Liu F, Zhou S, Deng Y, et al. MiR-216b is involved in pathogenesis and progression of hepatocellular carcinoma through HBx-miR-216b-IGF2BP2 signaling pathway. [Cell Death Dis](#), 2015, 6(3): e1670
- [27] Chen Z, Huang L, Wang K, et al. rctisE2F promotes the self-renewal and metastasis of liver tumor-initiating cells via N6-methyladenosine-dependent E2F3/E2F6 mRNA stability. [Sci China Life Sci](#), 2022, 65(9): 1840-1854
- [28] Qin Y, Wang CJ, Ye HL, et al. WWP2 overexpression inhibits the antitumor effects of doxorubicin in hepatocellular carcinoma. [Cell Biol Int](#), 2022, 46(10): 1682-1692
- [29] Wang Z, Wang X, Rong Z, et al. LncRNA LINC01134 contributes to radioresistance in hepatocellular carcinoma by regulating DNA damage response via MAPK signaling pathway. [Front Pharmacol](#), 2021, 12: 791889
- [30] Zhao C, Sun J, Dang Z, et al. Circ_0000775 promotes the migration, invasion and EMT of hepatic carcinoma cells by recruiting IGF2BP2 to stabilize CDC27. [Pathol Res](#)

- Pract*, 2022, 235: 153908
- [31] Pu J, Wang J, Qin Z, et al. IGF2BP2 promotes liver cancer growth through an m6A-FEN1-dependent mechanism. *Front Oncol*, 2020, 10: 578816
- [32] Li T, Hu PS, Zuo Z, et al. METTL3 facilitates tumor progression via an m6A-IGF2BP2-dependent mechanism in colorectal carcinoma. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 112
- [33] Gao T, Liu X, He B, et al. RETRACTED ARTICLE: Long non-coding RNA 91H regulates IGF2 expression by interacting with IGF2BP2 and promotes tumorigenesis in colorectal cancer. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 664-671
- [34] Wu XL, Lu RY, Wang LK, et al. Long noncoding RNA HOTAIR silencing inhibits invasion and proliferation of human colon cancer LoVo cells via regulating IGF2BP2. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 1221-1231
- [35] Wang Y, Lu JH, Wu QN, et al. LncRNA LINRIS stabilizes IGF2BP2 and promotes the aerobic glycolysis in colorectal cancer. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 174
- [36] Yao B, Zhang Q, Yang Z, et al. CircEZH2/miR-133b/IGF2BP2 aggravates colorectal cancer progression via enhancing the stability of m6A-modified CREB1 mRNA. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 140
- [37] He RZ, Jiang J, Hu X, et al. Stabilization of UCA1 by N6-methyladenosine RNA methylation modification promotes colorectal cancer progression. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 616
- [38] Xia C, Li Q, Cheng X, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2-stabilized long non-coding RNA Taurine up-regulated gene 1 (TUG1) promotes cisplatin-resistance of colorectal cancer via modulating autophagy. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 2450-2469
- [39] Liu X, He H, Zhang F, et al. m6A methylated EphA2 and VEGFA through IGF2BP2/3 regulation promotes vasculogenic mimicry in colorectal cancer via PI3K/AKT and ERK1/2 signaling. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 483
- [40] Lu S, Han L, Hu X, et al. N6-methyladenosine reader IMP2 stabilizes the ZFAS1/OLA1 axis and activates the Warburg effect: implication in colorectal cancer. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 188
- [41] Zheng Y, Wang Y, Liu Y, et al. N6-methyladenosine modification of PTTG3P contributes to colorectal cancer proliferation via YAP1. *Front Oncol*, 2021, 11: 669731
- [42] Wu H, Ding X, Hu X, et al. LINC01021 maintains tumorigenicity by enhancing N6-methyladenosine reader IMP2 dependent stabilization of MSX1 and JARID2: implication in colorectal cancer. *Oncogene*, 2022, 41(13): 1959-1973
- [43] Liu D, Xia AD, Wu LP, et al. IGF2BP2 promotes gastric cancer progression by regulating the IGF1R-RhoA-ROCK signaling pathway. *Cell Signal*, 2022, 94: 110313
- [44] Xiao Y, Tang J, Yang D, et al. Long noncoding RNA LIPH-4 promotes esophageal squamous cell carcinoma progression by regulating the miR-216b/IGF2BP2 axis. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 60
- [45] Png KJ, Halberg N, Yoshida M, et al. A microRNA regulon that mediates endothelial recruitment and metastasis by cancer cells. *Nature*, 2011, 481(7380): 190-194
- [46] Liu W, Li Y, Wang B, et al. Autoimmune response to IGF2 mRNA-Binding protein 2 (IMP2/p62) in breast cancer. *Scand J Immunol*, 2015, 81(6): 502-507
- [47] Song X, Chen B, Liang Y, et al. CircEIF3H-IGF2BP2-HuR scaffold complex promotes TNBC progression via stabilizing HSPD1/RBM8A/G3BP1 mRNA. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 261
- [48] Xu J, Li T, Zhang Y, et al. C-myc/TSPER-AS2 axis facilitates breast cancer growth and metastasis in a GLUT1-dependent glycolysis manner. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 4239500
- [49] Ji J, Li C, Wang J, et al. Hsa_circ_0001756 promotes ovarian cancer progression through regulating IGF2BP2-mediated RAB5A expression and the EGFR/MAPK signaling pathway. *Cell Cycle*, 2022, 21(7): 685-696
- [50] Fu L, Zhang D, Yi N, et al. Circular RNA circPBX3 promotes cisplatin resistance of ovarian cancer cells via interacting with IGF2BP2 to stabilize ATP7A mRNA expression. *Hum Cell*, 2022, 35(5): 1560-1576
- [51] Wang S, Li Z, Zhu G, et al. RNA-binding protein IGF2BP2 enhances circ_0000745 abundance and promotes aggressiveness and stemness of ovarian cancer cells via the microRNA-3187-3p/ERBB4/PI3K/AKT axis. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 154
- [52] Huang Y, Du Y, Zheng Y, et al. Ct-OATP1B3 promotes high-grade serous ovarian cancer metastasis by regulation of fatty acid beta-oxidation and oxidative phosphorylation. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6): 556
- [53] Hu C, Liu T, Han C, et al. HPV E6/E7 promotes aerobic glycolysis in cervical cancer by regulating IGF2BP2 to stabilize m⁶A-MYC expression. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 507-521
- [54] Jiang X, Guo S, Wang S, et al. EIF4A3-induced circARHGAP29 promotes aerobic glycolysis in docetaxel-resistant prostate cancer through IGF2BP2/c-Myc/LDHA signaling. *Cancer Res*, 2022, 82(5): 831-845
- [55] Huang R, Zheng Y, Li C, et al. MicroRNA-485-5p suppresses growth and metastasis in non-small cell lung cancer cells by targeting IGF2BP2. *Life Sci*, 2018, 199: 104-111
- [56] Zhu L, Liu Y, Tang H, et al. FOXP3 activated-LINC01232 accelerates the stemness of non-small cell lung carcinoma

- by activating TGF- β signaling pathway and recruiting IGF2BP2 to stabilize TGFBR1. *Exp Cell Res*, 2022, 413 (2): 113024
- [57] Mao J, Qiu H, Guo L. LncRNA HCG11 mediated by METTL14 inhibits the growth of lung adenocarcinoma via IGF2BP2/LATS1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 580: 74-80
- [58] Li ZX, Zheng ZQ, Yang PY, et al. WTAP-mediated m⁶A modification of lncRNA DIAPH1-AS1 enhances its stability to facilitate nasopharyngeal carcinoma growth and metastasis. *Cell Death Differ*, 2022, 29(6): 1137-1151
- [59] Zhao W, Xin L, Tang L, et al. A positive feedback loop between LINC01605 and NF- κ B pathway promotes tumor growth in nasopharyngeal carcinoma. *RNA Biol*, 2022, 19 (1): 482-495
- [60] Leng F, Miu YY, Zhang Y, et al. A micro-peptide encoded by HOXB-AS3 promotes the proliferation and viability of oral squamous cell carcinoma cell lines by directly binding with IGF2BP2 to stabilize c-Myc. *Oncol Lett*, 2021, 22(4): 697
- [61] Xu L, Li Q, Wang Y, et al. M⁶A methyltransferase METTL3 promotes oral squamous cell carcinoma progression through enhancement of IGF2BP2-mediated SLC7A11 mRNA stability. *Am J Cancer Res*, 2021, 11 (11): 5282-5298
- [62] Yang Y, Liu X, Cheng L, et al. Tumor suppressor microRNA-138 suppresses low-grade glioma development and metastasis via regulating IGF2BP2. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 2247-2260
- [63] 李昊. IGF2BP2的SUMO化修饰通过调控OIP5-AS1/miR-495-3p及LINC00467/miR-4735-3p轴影响胶质瘤血管生成拟态的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021
- [64] Han W, Wang S, Qi Y, et al. Targeting HOTAIRM1 ameliorates glioblastoma by disrupting mitochondrial oxidative phosphorylation and serine metabolism. *iScience*, 2022, 25(8): 104823
- [65] Liu H, Qin S, Liu C, et al. m⁶A reader IGF2BP2-stabilized CASC9 accelerates glioblastoma aerobic glycolysis by enhancing HK2 mRNA stability. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 292
- [66] Gu J, Dai B, Shi X, et al. lncRNA HCG11 suppresses human osteosarcoma growth through upregulating p27 Kip1. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(17): 21743-21757
- [67] Li HB, Huang G, Tu J, et al. METTL14-mediated epitranscriptome modification of MN1 mRNA promote tumorigenicity and all-trans-retinoic acid resistance in osteosarcoma. *EBioMedicine*, 2022, 82: 104142
- [68] Li Z, Zhang Y, Ramanujan K, et al. Oncogenic NRAS, required for pathogenesis of embryonic rhabdomyosarcoma, relies upon the HMGA2-IGF2BP2 pathway. *Cancer Res*, 2013, 73(10): 3041-3050
- [69] Yu D, Pan M, Li Y, et al. RNA N6-methyladenosine reader IGF2BP2 promotes lymphatic metastasis and epithelial-mesenchymal transition of head and neck squamous carcinoma cells via stabilizing slug mRNA in an m6A-dependent manner. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 6
- [70] Sa R, Guo M, Liu D, et al. AhR antagonist promotes differentiation of papillary thyroid cancer via regulating circSH2B3/miR-4640-5P/IGF2BP2 axis. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 795386
- [71] Sa R, Liang R, Qiu X, et al. Targeting IGF2BP2 promotes differentiation of radioiodine refractory papillary thyroid cancer via destabilizing RUNX2 mRNA. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5): 1268
- [72] An L, Huang J, Ge S, et al. lncRNA AGAP2-AS1 facilitates tumorigenesis and ferroptosis resistance through SLC7A11 by IGF2BP2 pathway in melanoma. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 1972516
- [73] Pan X, Huang B, Ma Q, et al. Circular RNA circ-TNPO3 inhibits clear cell renal cell carcinoma metastasis by binding to IGF2BP2 and destabilizing SERPINH1 mRNA. *Clin Transl Med*, 2022, 12(7): e994
- [74] Hu JX, Zhao CF, Chen WB, et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(27): 4298-4321
- [75] 黄杉. IGF2BP2通过稳定GLUT1 mRNA促进胰腺导管腺癌有氧糖酵解和细胞增殖[D]. 长春: 吉林大学, 2019
- [76] Guo Y, Wang J, Benedict B, et al. Targeting CDC7 potentiates ATR-CHK1 signaling inhibition through induction of DNA replication stress in liver cancer. *Genome Med*, 2021, 13(1): 166
- [77] Regué L, Minichiello L, Avruch J, et al. Liver-specific deletion of IGF2 mRNA binding protein-2/IMP2 reduces hepatic fatty acid oxidation and increases hepatic triglyceride accumulation. *J Biol Chem*, 2019, 294(31): 11944-11951
- [78] Kessler SM, Laggai S, Barghash A, et al. IMP2/p62 induces genomic instability and an aggressive hepatocellular carcinoma phenotype. *Cell Death Dis*, 2015, 6(10): e1894
- [79] Ye S, Song W, Xu X, et al. IGF2BP2 promotes colorectal cancer cell proliferation and survival through interfering with RAF-1 degradation by miR-195. *FEBS Lett*, 2016, 590(11): 1641-1650
- [80] Barghash A, Golob-Schwarzl N, Helms V, et al. Elevated expression of the IGF2 mRNA binding protein 2 (IGF2BP2/IMP2) is linked to short survival and metastasis

- in esophageal adenocarcinoma. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49743-49750
- [81] Lu F, Chen W, Jiang T, et al. Expression profile, clinical significance and biological functions of IGF2BP2 in esophageal squamous cell carcinoma. *Exp Ther Med*, 2022, 23(4): 252
- [82] Tang W, Chen S, Liu J, et al. Investigation of IGF1, IGF2BP2, and IGFBP3 variants with lymph node status and esophagogastric junction adenocarcinoma risk. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5510-5518
- [83] 胡旋宇. IGF2BP2在食管癌转移中的作用及其相关机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2021
- [84] Zhang Z, Xing Y, Gao W, et al. N⁶-methyladenosine (m⁶A) reader IGF2BP2 promotes gastric cancer progression via targeting SIRT1. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 11541-11550
- [85] 蒋瑜. 茯苓的抗乳腺癌活性及作用机制的研究[D]. 无锡: 江南大学, 2020
- [86] 刘桂红. 2型糖尿病易感基因TCF7L2、IGF2BP2多态性与汉族女性乳腺癌发病风险的关联研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014
- [87] Coughlan AY, Testa G. Exploiting epigenetic dependencies in ovarian cancer therapy. *Int J Cancer*, 2021, 149(10): 1732-1743
- [88] Li H, Luo F, Jiang X, et al. CircITGB6 promotes ovarian cancer cisplatin resistance by resetting tumor-associated macrophage polarization toward the M2 phenotype. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e004029
- [89] Jia M, Shi Y, Xie Y, et al. WT1-AS/IGF2BP2 axis is a potential diagnostic and prognostic biomarker for lung adenocarcinoma according to ceRNA network comprehensive analysis combined with experiments. *Cells*, 2021, 11(1): 25
- [90] Chen S, Qiu H, Liu C, et al. Relationship between IGF2BP2 and IGFBP3 polymorphisms and susceptibility to non-small-cell lung cancer: a case-control study in Eastern Chinese Han population. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 2965-2975
- [91] Chou CH, Chang CY, Lu HJ, et al. IGF2BP2 polymorphisms are associated with clinical characteristics and development of oral cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5662
- [92] Zhou L, Li H, Cai H, et al. Upregulation of IGF2BP2 promotes oral squamous cell carcinoma progression that is related to cell proliferation, metastasis and tumor-infiltrating immune cells. *Front Oncol*, 2022, 12: 809589
- [93] 张海峰. IGF2BP2过表达与胶质瘤细胞周期及侵袭性的相关性研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2016
- [94] 郑添予. RNA结合蛋白IGF2BP2在头颈部鳞状细胞癌中的诊断意义及预后价值[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021
- [95] Deng X, Jiang Q, Liu Z, et al. Clinical significance of an m⁶A reader gene, IGF2BP2, in head and neck squamous cell carcinoma. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 68
- [96] 白秦, 陈燕华, 卢尧, 等. 下调METTL3-LYN m⁶A-IGF2BP2通路抑制内皮细胞迁移. 第三军医大学学报, 2021, 43(9): 845-851