

增强子RNA的机制、表观遗传修饰 以及在癌症中的功能作用

黄春辉¹ 李艳国² 邱美倩¹ 廖奇^{3*}

(¹宁波大学医学部公共卫生学院, 宁波 315211; ²宁波大学新药技术研究院, 宁波 315211;

³宁波大学医学部, 宁波 315211)

摘要 增强子RNA(enhancer RNA, eRNA)是由基因组增强子区域转录产生的功能性非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA), 在基因表达调控和癌症发生发展中发挥着重要作用。该文综述了eRNA的生物发生、作用机制、表观遗传修饰及其在癌症发生发展中的功能。在转录因子、共激活因子与RNA聚合酶II(RNA polymerase II, RNAP II)的协同作用下, 增强子被激活并转录产生eRNA。eRNA可通过促进增强子-启动子环化、募集转录因子与转录复合物、调节染色质可及性等途径参与靶基因的转录调控。RNA修饰作为一种表观遗传调控方式, 可以发生在包括eRNA在内的多种RNA上, 影响其加工、稳定性与功能。多项研究表明, 癌症中eRNA的表达谱常发生异常, 这些改变可通过调控癌症相关基因表达, 影响癌症的发生、进展与转移。深入了解eRNA的功能机制与表观遗传修饰特征, 将有助于揭示新的表观遗传修饰调控网络, 并为癌症的早期诊断与靶向治疗提供新的分子靶点。

关键词 增强子RNA; 非编码RNA; 机制; RNA修饰; 癌症; 肿瘤发生

Enhancer RNAs: Mechanisms, Epigenetic Modifications, and Functional Roles in Cancer

HUANG Chunhui¹, LI Yanguo², QIU Meiqian¹, LIAO Qi^{3*}

(¹School of Public Health, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China; ²Institute of Drug Discovery Technology, Ningbo University, Ningbo 315211, China; ³Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract eRNAs (enhancer RNAs) are functional ncRNAs (non-coding RNAs) transcribed from genomic enhancer regions, playing crucial roles in gene expression regulation and cancer development. This review summarizes eRNA biogenesis, mechanisms of action, epigenetic modifications, and their functions in cancer development. Under the coordinated action of transcription factors, coactivators, and RNAP II (RNA polymerase II), enhancers are activated and transcribed to produce eRNA. eRNA can participate in the transcriptional regulation of target genes by promoting enhancer-promoter looping, recruiting transcription factors and transcriptional complexes, and

收稿日期: 2025-10-04

接受日期: 2025-11-14

国家自然科学基金面上项目(批准号: 32470722)、浙江省尖兵/领雁科技计划(批准号: 2025C01114)、宁波市重点研发计划(批准号: 2023Z226、2023Z171)、宁波市自然科学基金(批准号: 2021J124)和宁波大学王宽诚幸福基金资助的课题

*通信作者。Tel: 15857425243, E-mail: liaoqi@nbu.edu.cn

Received: October 4, 2025

Accepted: November 14, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China General Program (Grant No.32470722), the Zhejiang Province Vanguard Goose-Leading Initiative (Grant No.2025C01114), the Ningbo Key Research and Development Program (Grant No.2023Z226, 2023Z171), the Ningbo Natural Science Foundation (Grant No.2021J124), and the K.C. Wong Magna Fund of Ningbo University

*Corresponding author. Tel: +86-15857425243, E-mail: liaoqi@nbu.edu.cn

modulating chromatin accessibility. As a form of epigenetic regulation, RNA modifications can occur on various RNA species including eRNA, affecting their processing, stability, and function. Multiple studies have shown that eRNA expression profiles are frequently dysregulated in cancer; these alterations can modulate the expression of cancer-related genes, thereby affecting tumor initiation, progression, and metastasis. A deeper understanding of the functional mechanisms and epigenetic modification patterns of eRNAs will facilitate the elucidation of novel epigenetic regulatory networks and identify new molecular targets for early cancer diagnosis and targeted therapy.

Keywords enhancer RNA; non-coding RNA; mechanism; RNA modification; cancer; tumorigenesis

2010年,哈佛医学院的神经生物学家Michael E. GREENBERG^[1]带领研究团队在*Nature*期刊上发表文章揭示了神经元活动调控增强子的广泛转录现象及其机制。研究者以体外培养的小鼠神经元为模型,发现基因组中存在大量神经元去极化激活的增强子转录现象。另外,这些增强子RNA(enhancer RNA, eRNA)的表达水平与邻近基因的信使RNA(messenger RNA, mRNA)合成水平相关^[1]。随着RNA测序(RNA sequencing, RNA-seq)、染色质免疫沉淀测序(chromatin immunoprecipitation followed by sequencing, ChIP-seq)等高通量测序技术的发展以及全局运行测序(global run-on sequencing, GRO-seq)^[2]、精确运行测序(precision run-on sequencing, PRO-seq)^[3]和加帽端分析测序(cap analysis gene expression, CAGE)^[4]等用于捕获新生转录和转录起始位点的方法的应用,研究者在基因组范围内鉴定出了大量具有组蛋白修饰标记并伴随转录活性的增强子位点,为系统研究增强子转录提供了技术基础^[5]。这些结果表明,活跃的增强子不仅具有特定的组蛋白修饰特征,还伴随着RNA聚合酶II(RNA polymerase II, RNAP II)的募集与活跃的转录活动,进一步确立了增强子转录在基因调控层面的重要性。

研究表明,eRNA是从活性增强子核心转录起始区域双向转录产生的较短且不稳定的非编码RNA,其表达水平与靶基因的活性密切相关^[6-10]。随着RNA干扰和成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白9(clustered regularly interspaced short palindromic repeats-CRISPR-associated protein 9, CRISPR-Cas9)等技术的发展,eRNA在染色质环化、转录因子招募及基因表达调控中的潜在作用逐渐被揭示,例如:基因组中的eRNA能够促进增强子与启动子之间的特异性染色质远程互作,并且调控原钙粘蛋

白的基因表达^[11]。近年来,大量研究表明,表观遗传修饰不仅深刻影响RNA的稳定性、剪接与翻译过程^[12-13],在eRNA中同样发挥着关键的调控作用。值得注意的是,eRNA在多种癌症类型中表现出异常表达与调控功能。它们通过调节癌症相关基因的转录过程、重塑染色质结构以及影响关键信号通路,在癌症发生与进展过程中发挥着重要调控作用^[14]。

尽管目前在eRNA研究方面已取得重要进展,但仍存在若干关键问题有待解决。例如:eRNA通常具有低丰度和不稳定性,如何实现其高灵敏度检测并准确区分功能性eRNA与转录噪声仍是挑战;eRNA与基因激活之间的因果关系需要进一步阐明。未来可以结合单细胞测序、基因组编辑以及多组学整合分析等手段,进一步深入揭示eRNA在转录调控和癌症发生中的功能作用,为其作为潜在治疗靶点提供新的思路与方向。

1 eRNA的调节机制

1.1 eRNA可以调节染色质环的形成

早期研究已表明,eRNA并非增强子激活过程中的无功能副产物,而是具备序列特异性的关键调控因子。通过小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)或锁定核酸(locked nucleic acid, LNA)靶向敲低特定eRNA,可显著抑制相邻靶基因的17 β -雌二醇(17 β -oestradiol, E2)诱导转录。进一步研究发现,eRNA不仅介导增强子与启动子间的空间环化,还能够与黏连蛋白相互作用,促进其在增强子上的募集,从而稳定环化结构并维持转录激活效应^[15]。在雄激素信号通路中,eRNA的功能同样得到了验证。研究发现,双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)结合雄激素受体(androgen receptor, AR)后,AR可结合于激肽释放酶相关肽酶3(kallikrein-related peptidase 3,

KLK3)基因上游含有雄激素反应元件III(androgen response element III, ARE III)的增强子区域, 诱导其发生双向转录并生成*KLK3e*(*KLK3* eRNA)。其中, 正义链*KLK3e*能与AR及中介体(mediator 1, MED1)特异性结合, 形成调控复合物。DHT处理进一步促进*KLK3*增强子与远端*KLK2*启动子之间的空间环化, *KLK3e*通过稳定该环化结构并协同招募AR与活化的RNAP II至靶启动子, 从而增强下游基因的转录活性^[16]。

1.2 eRNA可以调节转录进程

eRNA能够在转录延伸环节对RNAP II产生一定程度的干预作用。负延伸因子(negative elongation factor, NELF)复合物是维持RNAP II转录暂停的关键因子, 其NELF-E亚基含有的RNA识别基序可通过结合RNAP II上的新生RNA, 使RNAP II停滞于启动子附近的早期延伸阶段。而eRNA能够通过其NELF-E亚基的RNA识别基序直接结合, 与新生RNA竞争NELF的结合位点, 进而诱导NELF从靶基因启动子上短暂释放^[17]。最新的研究表明, NELF可以与DRB-敏感性诱导因子(DRB-sensitivity inducing factor, DSIF)协同稳定RNAP II的启动子近端暂停状态; 并通过两种不同构象调控转录进程: 暂停态可以维持倾斜的RNA-DNA杂交体、阻碍转录延伸因子IIS(transcription factor IIS, TFIIS)结合, 从而稳定RNAP II的停滞状态; 而就绪态可以容纳TFIIS结合, 介导RNAP II在暂停位点的转录重启^[18]。与此同时, 正转录延伸因子b(positive transcription elongation factor b, P-TEFb)的激活对RNAP II的延伸进程也同样重要。有研究表明, *PSA* eRNA可以通过TAR-样(TAR-like, TAR-L)基序激活P-TEFb, 从而促进RNAP II Ser2磷酸化, 进而实现对靶基因的转录调控^[19]。

1.3 eRNA可以调节染色质可及性

在肌源性基因调控网络中, 肌发生相关转录因子(MyoD与Myogenin)广泛结合基因外增强子区域, 可以调控eRNA的合成。经脱氧核糖核酸酶I(deoxyribonuclease I, DNase I)敏感性测定验证, 这些eRNAs可调控特定位点的染色质可及性, 进而促进RNAP II靶向结合相关基因位点^[20]。作为活性增强子的转录产物, eRNA可通过顺式作用模式, 与CREB结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)催化结构域中特有的RNA结合区直接发生位点特异性结

合, 并且优先靶向eRNA自身转录位点附近的CBP分子, 被eRNA激活的CBP能高效催化靶标区域组蛋白乙酰化修饰, 如组蛋白H3第27位赖氨酸乙酰化(histone H3 lysine 27 acetylation, H3K27ac), 这种修饰会削弱核小体间的相互作用, 使紧密的染色质结构发生松弛。值得注意的是, eRNA并不影响CBP的招募过程, 仅通过特异性调节其组蛋白乙酰转移酶活性实现顺式调控, 最终仅使自身转录所在的增强子及关联启动子区域的染色质可及性提升^[21]。eRNA可以优先与自身转录位点附近的溴结构域蛋白4(bromodomain-containing protein 4, BRD4)发生作用, 显著增强后者对乙酰化组蛋白及乙酰化组蛋白八聚体的结合能力, 从而稳定BRD4在增强子上的结合。BRD4的稳定结合进一步促进RNAP II的招募, 既加快eRNA的合成, 又激活下游*MMP9*、*CCL2*等靶基因的表达, 而eRNA的持续生成又反向强化BRD4的染色质结合活性, 最终通过维持增强子区域的染色质开放状态, 实现对细胞特异性基因表达程序的精准调控^[22]。

1.4 eRNA可以调节靶基因的表达

eRNA不仅可以调节染色质结构和可及性, 也可以影响靶基因的表达^[23-24](图1)。已有研究表明, eRNA转录水平与靶基因mRNA表达水平呈正相关, 敲低eRNA会显著降低其对应靶基因的表达水平^[25]。最近的研究表明, eRNA可通过与SWI/SNF染色质重塑复合物催化亚基Brg1的AT-hook结构域特异性结合发挥功能, 且该AT-hook结构域对RNA的亲合力显著高于DNA。在小鼠胚胎干细胞(mouse embryonic stem cells, mESCs)的初始与启动等不同发育阶段, eRNA以顺式作用方式将SWI/SNF复合物靶向招募至阶段特异性增强子, 随后SWI/SNF进一步介导转录共激活因子MLL3/4、p300/CBP及介质复合物的招募或激活, 进而调控典型增强子与超级增强子的活性, 这些被调控的增强子最终靶向代谢相关基因及细胞谱系启动关键基因, 驱动其转录以维持细胞身份或介导谱系分化^[26]。综合前文描述以及研究进展, eRNA可以通过以下几种途径对靶基因进行调节: (1) eRNA可以通过与转录因子、转录共激活因子、黏连蛋白、介质以及染色质重塑复合物等相互作用来诱导染色质环形成和调节染色质可及性, 从而调节靶基因的表达^[27-34]; (2) eRNA可以通过影响RNAP II介导的转录进程来调控靶基因的

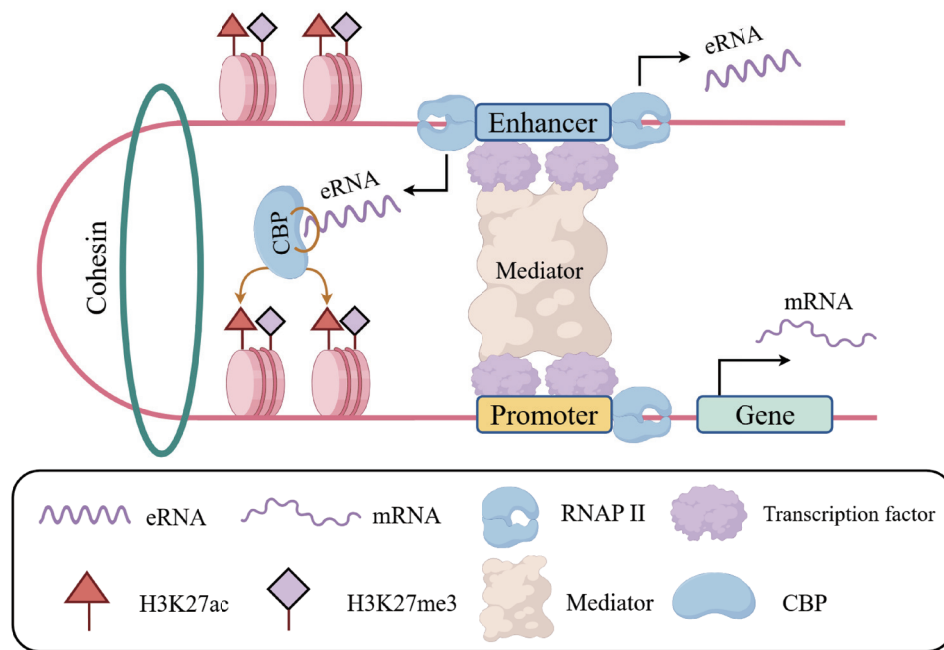


图1 eRNA机制图

Fig.1 eRNA mechanism diagram

转录情况^[19]; (3) 长链eRNA易发生 N^6 -甲基腺苷(N^6 -methyladenosine, m^6A)修饰, 修饰后的 m^6A -eRNA可招募核内 m^6A 阅读器含YTH结构域的蛋白1(YTH domain-containing protein 1, YTHDC1)形成液态样凝聚体, 该凝聚体可促进共激活因子BRD4凝聚体的形成以及BRD4在增强子上的募集, 最终激活增强子并促进下游基因转录^[35]。

2 eRNA的表观遗传修饰类型

2.1 eRNA和 m^6A 修饰

m^6A 作为一种重要的RNA修饰, 广泛存在于真核生物的mRNA和非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)中^[36-37]。 m^6A 修饰主要是由甲基化转移酶、去甲基化酶和甲基化识别蛋白动态和可逆地调节, 它可以通过调控RNA的稳定以及其翻译和降解等过程, 广泛参与真核生物基因表达的调控^[38]。甲基化转移酶复合物的主要功能是将 m^6A 修饰添加到RNA上。这一过程主要由甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase-like 3, METTL3)^[39]、甲基转移酶样蛋白14(methyltransferase-like 14, METTL14)^[40]、Wilms肿瘤1相关蛋白(Wilms tumor 1-associated protein, WTAP)^[41]、甲基转移酶样蛋白5(methyltransferase-

like 5, METTL5)^[42]、含CCCH型锌指结构域的蛋白13(zinc finger CCCH domain-containing protein 13, Zc3h13)^[43]和Vir样 m^6A 甲基转移酶相关蛋白(Vir-like m^6A methyltransferase associated, VIRMA)^[44]等关键酶催化。去甲基化酶主要负责去除 m^6A 修饰, 典型的代表包括脂肪质量与肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated, FTO)^[45]和AlkB同源蛋白5(AlkB homologue 5, ALKBH5)^[46], 这些酶通过去甲基化作用来调节RNA的功能。甲基化识别蛋白是能够识别 m^6A 修饰并与之结合的RNA结合蛋白, 如YTH结构域蛋白家族^[47-51]、胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein, IGF2BP)家族^[52]、真核起始因子3(eukaryotic initiation factor 3, eIF3)^[53]以及异质核糖核蛋白C(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C, HNRNPC)^[54]和异质核糖核蛋白A2/B1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1, HNRNPA2B1)^[55], 它们通过与 m^6A 的结合来调控RNA的翻译和稳定性等多种功能。

近期研究发现eRNA上存在广泛且选择性的 m^6A 修饰, 这类 m^6A -eRNA通常更长、含更多RRACH基序、稳定性更高, 是高活性增强子的

标志。 m^6A -eRNA可特异性招募核内 m^6A 阅读器YTHDC1, YTHDC1依赖其C-端的内在无序区以及精氨酸残基形成液态样凝聚体。这种 m^6A -eRNA/YTHDC1凝聚体能够与共激活因子BRD4的凝聚体共混, 进而促进BRD4凝聚体的形成及其向增强子的招募。反之, YTHDC1缺失会导致BRD4凝聚体减少、增强子招募受阻, 最终抑制增强子激活与下游基因表达^[35](图2A)。此外, 骨特异性eRNA(MLXIPe)通过 m^6A 修饰可以被RNA结合蛋白KHSRP的KH3/4结构域识别, 同时KHSRP以KH1/2结构域结合靶基因*PSMD9* mRNA 5'UTR的 N^6 , 2'-*O*-二甲基腺苷(N^6 , 2'-*O*-dimethyladenosine, m^6Am)位点, 形成MLXIPe-KHSRP-*PSMD9*复合物, 阻断外切核酸酶XRN2对*PSMD9* mRNA的降解以维持其稳定; *PSMD9*进一步促进ATM、DNA-PKcs等DNA修复蛋白表达, 增强肿瘤DNA损伤修复能力, 最终导致骨转移性前列腺癌放疗抵抗^[56](图2B)。

2.2 eRNA和 m^5C 修饰

5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m^5C)是指在RNA分子的胞嘧啶碱基C5位添加甲基基团而形成的修饰。作为重要的表观转录调控方式, m^5C 在RNA稳定性、核输出及蛋白质翻译等多个环节发挥关键作用^[57-58]。与 m^6A 修饰类似, m^5C 也是一种动态可逆的RNA修饰, 其“写入”过程主要由S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体完成, 这种过程主要由NOL1/NOP2/Sun结构域(NOL1/NOP2/SUN domain, NSUN)家族和DNA甲基转移酶2/tRNA天冬氨酸甲基转移酶1(DNA methyltransferase 2/tRNA aspartic acid methyltransferase 1, DNMT2/TRDMT1)完成^[59-61], 这些酶对不同类型RNA分子具有特异性的底物偏好, 从而在转录本稳定性和翻译效率调控中产生多层次的影响^[62]。“擦除”过程主要由甲基胞嘧啶二氧化酶(ten-eleven translocation, TET)家族和ALKBH1介导, 前者能将 m^5C 氧化为5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5-hmC)和5-甲酰胞嘧啶(5-formylcytosine, 5-fC)等中间体并实现可逆调控^[63], 后者可以以Fe(II)和 α -酮戊二酸为辅助因子来完成 m^5C 的去甲基化^[64]。读取蛋白, 如Aly/REF核输出因子(Aly/REF export factor, ALYREF)和Y-box结合蛋白1(Y-box binding protein 1, YBX1)可以特异性识别 m^5C 修饰位点, 从而达到调控生物过程的作用。其中, ALYREF与 m^5C 结合促进这些转录本的

核质输出, 确保RNA运输和翻译^[65]; YBX1可以调节靶RNA的稳定性, 例如: NSUN2可催化结直肠癌细胞中癌基因*SKIL*的mRNA发生 m^5C 修饰, 而YBX1能特异性识别并结合该修饰后的*SKIL* mRNA, 通过维持其转录本稳定性以抑制降解, 随后激活TAZ来驱动癌症进展^[66]。

近年来, m^5C 在eRNA中的功能也逐渐受到关注。通过整合ChIP-seq、GRO-seq等多组学数据, 研究者在mESCs中鉴定出RNA m^5C 甲基转移酶NSUN2的胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)特异性内源性增强子, 该增强子转录产生的eRNA可特异性调控*NSUN2*的表达, eRNA敲低会导致*NSUN2*表达及 m^5C 甲基化活性下降。甲基转移酶NSUN2可以通过催化*Sox2*、*Pou5f1*等多能性相关基因mRNA的 m^5C 修饰维持其稳定性, 进而保障ESC多能性; *NSUN2* mRNA或eRNA敲低均会导致分化标志物异常, 并且破坏干细胞特性。该增强子在mESC分化为神经前体细胞后活性消失, eRNA表达近乎枯竭, 表明其调控具有严格的细胞状态特异性^[67](图2C)。此外, 还有研究表明, 转录共激活因子过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha, PGC-1 α)的K779位点可被甲基转移酶SET7/9单甲基化, 并受到赖氨酸特异性脱甲基酶1(lysine specific demethylase 1, LSD1)的反向调控, 这种翻译后修饰是其发挥共激活功能的关键调控节点。甲基化的PGC-1 α (K779me)能特异性结合Spt-Ada-Gcn5-乙酰转移酶(Spt-Ada-Gcn5-acetyltransferase, SAGA)复合物(如CCDC101/SGF29)与介质复合物(MED1/MED17), 并招募NSUN7形成功能复合物, 该复合物富集于*Pfkf*、*Sirt5*等代谢相关靶基因的增强子区域。甲基化转移酶NSUN7可催化这些区域的eRNA发生 m^5C 修饰, 从而提高eRNA稳定性, 而稳定的eRNA进一步通过顺式作用强化复合物在增强子的滞留, 促进RNAP II活性及靶基因转录。SET7/9或NSUN7缺失会导致eRNA水平骤降及靶基因表达下调, 而在禁食等代谢应激条件下, NSUN7及 m^5C -eRNA水平显著升高, 提示其在代谢调控中具有关键作用^[68](图2D)。

综上所述, 这些发现不仅揭示了 m^6A 和 m^5C 修饰在生物过程中的作用机制, 也提示了eRNA与RNA甲基化修饰之间存在精密的互作网络。

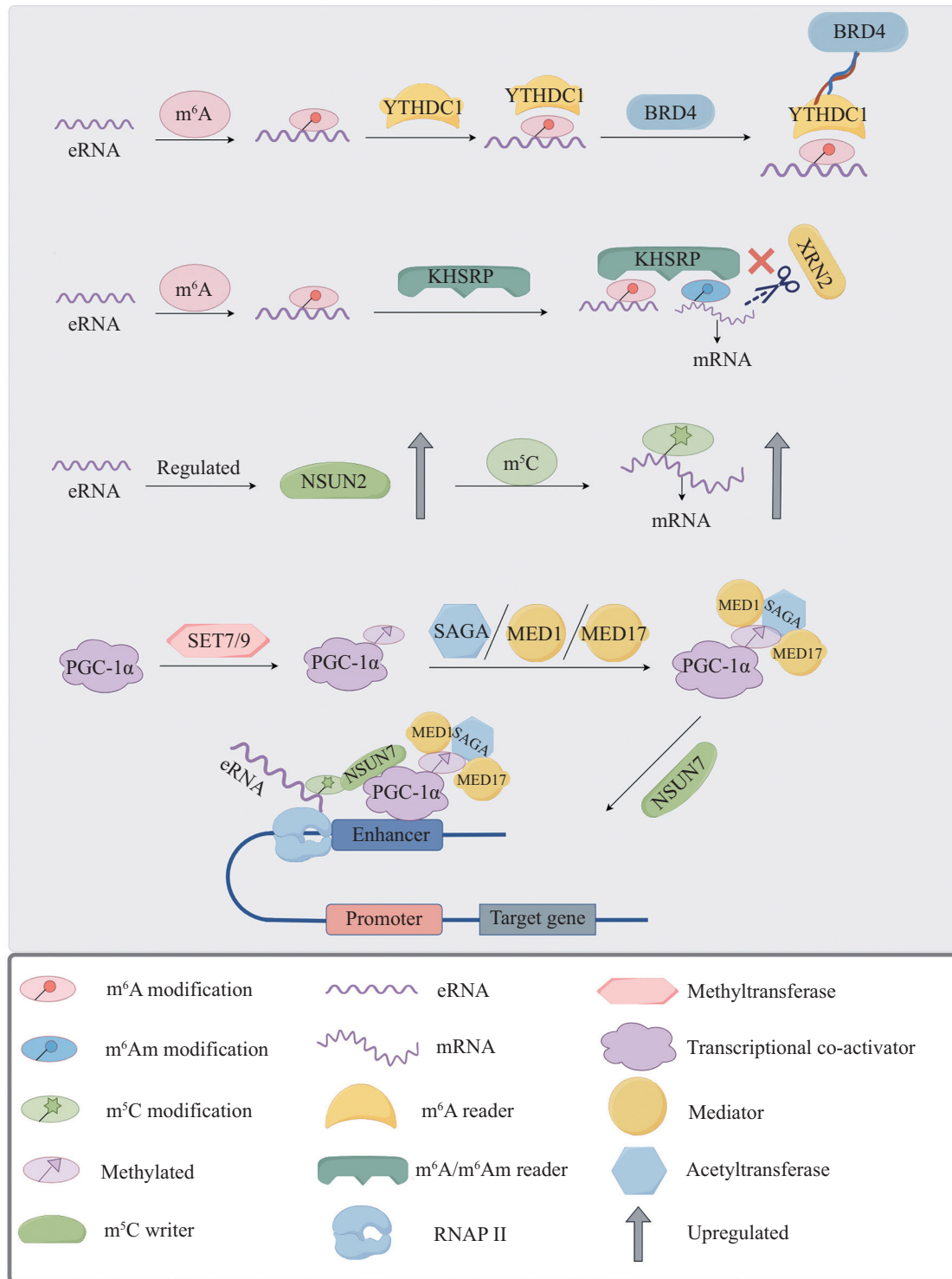


图2 eRNA的RNA修饰机制图

Fig.2 eRNA RNA modification mechanism diagram

3 eRNA在癌症中的功能作用

3.1 eRNA与癌症的联系

eRNA为由增强子区域转录产生的ncRNA, 已被证实基因转录调控中发挥重要作用。随着多组学数据的积累与分析方法的进步, 一系列大规模研

究为揭示eRNA的癌症相关功能和转化应用提供了重要证据。

在癌症表达特征方面, ZHANG等^[69]通过整合癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)^[70]、癌症细胞系百科全书(Cancer Cell Line

Encyclopedia, CCLE)^[71]、DNA元件百科全书(Encyclopedia of DNA Elements, ENCODE)^[72]等多组学数据,并结合癌症药物敏感性基因组学(Genomics of Drug Sensitivity in Cancer, GDSC)^[73]和癌症治疗反应数据库(Cancer Therapeutics Response Portal, CTRP)^[74]的药物基因组学信息,系统描绘了eRNA与癌症之间的紧密关联。研究发现,eRNA在癌症中呈现显著的癌种及谱系特异性表达模式,可划分为普遍型、中间特异型和癌症特异型三类,不同癌种或组织学相似癌种的eRNA表达谱能够形成聚类,具备潜在的分型与诊断价值。其表达主要受组织特异性转录因子调控,在鉴定的845种潜在主调控因子中,82.0%显示出癌症特异性,而部分普遍型调控因子则与基因组不稳定性密切相关。在功能层面,eRNA通过染色质相互作用调控*Myc*、*PI3K*、*p53*等核心癌症通路基因,既可在通路内产生作用,也可跨通路影响药物敏感性。临床相关性分析表明,近80%的临床可操作基因以及多种免疫检查点与eRNA存在潜在调控关系。为推动临床转化研究,研究者还建立了癌症eRNA(eRNA in cancer, eRic)数据门户,整合了eRNA表达谱、临床关联、靶基因及药物反应等信息,为后续研究提供了重要资源支持^[69]。

在遗传机制方面,CHEN等^[75]基于11 606个体、28 033个RNA-seq样本的多组学整合分析,系统揭示了eRNA介导的遗传效应及其在癌症易感性中的作用。研究首次构建了eRNA定量性状位点(eRNA quantitative trait loci, eRNA-QTL)全景图,共鉴定21 073个eRNA-QTL。这些位点高度组织特异,其中大多数仅包含单一独立调控元件。机制上,eRNA-QTL显著富集于增强子和启动子区域,64.1%可通过调控eRNA表达进而影响基因表达,部分位点则通过破坏转录因子结合基序改变eRNA活性。在癌症相关分析中,28.48%的癌症风险变异与eRNA-QTL共定位,其中70.02%的共定位事件仅能通过eRNA-QTL检测。通过基于eRNA表达的全转录组关联研究(transcriptome-wide association studies based on eRNA expression, eRNA-TWAS)分析进一步鉴定出626个癌症易感eRNA及1 011个靶基因,其中超过一半的靶基因为传统研究所忽略,且主要富集于癌细胞增殖通路。研究最终建立了eRNA-QTL atlas在线数据库,为解析非编码变异在癌症中的功能及遗传机制提供了关键支撑^[75]。

在免疫调控方面,eRNA也展现出独特价值。其特异性表达模式与抗肿瘤免疫细胞丰度显著相关,这类eRNA的表达受ARID4A、ARID4B等主调控因子介导,而这些因子在免疫效应细胞中高水平表达。基于相关eRNA构建的免疫治疗特征(eRNA immunotherapy signature, eRIS),能够更精准地反映免疫细胞功能状态,在预测免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)治疗反应方面优于蛋白编码基因特征。在真实世界ICB队列中,获益患者的eRIS显著高于非获益者,提示其作为免疫治疗预测标志物的应用潜力^[76]。

综上所述,eRNA在癌症的发生、发展及治疗应答中发挥着关键作用:一方面,eRNA通过调控邻近基因表达直接参与肿瘤细胞的增殖与转移;另一方面,eRNA-QTL与大量癌症风险遗传变异共定位,凸显其在癌症易感性中的独特功能。最后,eRNA的免疫相关特征不仅能够作为预测免疫治疗反应的生物标志物,还为联合治疗策略的开发提供了潜在靶点。

3.2 eRNA与呼吸系统肿瘤

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,其发生与发展涉及多层次的生物学机制^[77]。从组织学类型来看,肺癌主要分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌,其中非小细胞肺癌约占85%,包括腺癌、鳞癌及大细胞癌等亚型。在肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)的研究中,WANG等^[78]利用PreSTIGE工具筛选组织特异性增强子转录的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA),并结合Kaplan-Meier生存分析鉴定出PCBP1-AS1与TBX5-AS1两个与预后相关的eRNA。二者在LUAD组织中均显著低表达,其中PCBP1-AS1的低表达与疾病晚期及不良预后相关,其共表达基因富集于肿瘤相关通路,并与树突状细胞、静息自然杀伤细胞等免疫细胞浸润水平呈正相关;而TBX5-AS1的高表达则提示更好预后,并与巨噬细胞、CD4记忆T细胞等免疫细胞浸润有关。基于二者构建的风险评分模型显示,高风险评分患者不仅总体生存期更短,且该模型可作为独立预后因素,同时与5-氟尿嘧啶、多柔比星等抗癌药物的敏感性密切相关,提示其在预后预测与治疗决策中的潜在价值^[78]。此外,既往研究表明,TBX5-AS1与其靶基因*TBX5*的表达呈显著正相关,且其下调与患者T分期、N分期及癌症

状态密切相关。功能富集分析提示, *TBX5*-AS1可能通过结合特定蛋白因子来调控染色质环的稳定性, 从而促进其目标基因 *TBX5* 的表达; 随后 *TBX5* 通过调控 PI3K-Akt、Ras 等信号通路抑制 LUAD 的进展^[79]。另一项研究发现, eRNA 在 LUAD 肿瘤组织中的整体水平显著上调, 这种上调主要与基因组拷贝数扩增相关, 而与体细胞突变无明显关联。吸烟亦可诱导正常肺组织中 eRNA 表达水平升高, 使其接近肿瘤组织的表达特征。功能分析显示, eRNA 通过与蛋白编码基因形成共表达网络, 广泛参与细胞周期和免疫应答等通路的调控。进一步分析基于 188 个功能性 eRNA 的共识聚类, 将 LUAD 患者划分为分子亚型, 其中 Cluster 3 亚型表现出基因组变异负荷升高、免疫相关基因下调、免疫细胞浸润减少及免疫检查点相关 eRNA 活性降低等特征, 呈现典型的免疫缺陷表型。从机制层面看, 拷贝数扩增被认为是驱动 eRNA 功能异常激活的主要因素, 如 *TERT* 和 *FOXO6* 区域 eRNA 的表达均受其所在区域扩增调控。其中, *FOXO6* eRNA 在 EGFR 突变样本中激活尤为显著, 可能与肿瘤耐药的形成相关^[80]。此外, 通过生物信息学分析发现 eRNA (ENSR00000188682) 在正常组织中受转录因子 ERG 调控, 并通过增强子-启动子 (enhancer-promoter, E-P) 环激活 *ADRB2* 表达发挥抑癌作用, 而在癌组织中由于 ERG 下调, *ADRB2* 水平同步降低, 从而促进肿瘤进展。功能验证显示, 过表达该 eRNA 可显著抑制肺癌细胞增殖^[81]。

3.3 eRNA 与消化系统肿瘤

胃癌 (gastric cancer, GC) 是全球发病率第五高的恶性肿瘤, 每年近百万新发病例并导致超过 65 万例死亡, 具有起病隐匿、早期诊断率低和侵袭性强等特点^[82]。基于 eRNA 癌症数据库 eRic 的 2 267 个 GC 相关 eRNA 表达谱, 并且结合 TCGA 数据, 研究者通过共识聚类及基质评分分析, 揭示了 GC 的三种免疫亚型: 高免疫评分亚型 (high-immune score subtype, Immune_H)、中免疫评分亚型 (medium-immune score subtype, Immune_M) 与低免疫评分亚型 (low-immune score subtype, Immune_L)。其中, Immune_L 亚型的预后最佳, 具有最高的肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 和微卫星不稳定高 (microsatellite instability-high, MSI-H) 比例; Immune_H 亚型则表现为最高的上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 评分, 预后最差。此外, 拷贝数变异

(copy number variation, CNV) 被认为是驱动 eRNA 表达异质的关键因素, 不同亚型间 CNV 负担差异显著, 其中 Immune_L 最高, 而 Immune_H 最低^[83]。在分子标志物方面, 研究者利用 TCGA 和加利福尼亚大学圣克鲁兹分校基因组浏览器 (University of California, Santa Cruz Genome Browser, UCSC)^[84] 筛选出 4 种在 GC 中差异表达的 eRNA, 并重点关注 RASSF8-AS1。临床样本检测显示, GC 患者血清中 RASSF8-AS1 表达水平显著升高, 术后则明显下降。受试者工作特征分析提示其诊断效能优于传统 GC 标志物。体外功能实验进一步证实, 敲低 RASSF8-AS1 可显著抑制 GC 细胞的增殖和转移^[85]。幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染是 GC 的主要危险因素。最新研究发现, 幽门螺杆菌感染可诱导胃上皮细胞对 Raptinal (一种直接激活 caspase-3 的小分子) 所触发的凋亡产生耐药性, 其机制依赖于细胞凋亡抑制蛋白 2 (cellular inhibitor of apoptosis protein 2, cIAP2) 的诱导表达。耗竭 *BIRC3* eRNA 可显著降低 cIAP2 水平, 逆转幽门螺杆菌对 caspase-3 激活的抑制作用, 从而恢复细胞对凋亡的敏感性^[86]。在预后分析中, 研究者通过整合 eRNA 与靶基因信息, 构建基于年龄、性别、肿瘤分期等协变量的 Cox 回归模型筛选生存相关 eRNA。其中, *CDK6*-AS1 的 Cox 模型 *P* 值最低, 最终被确认为核心研究对象。*CDK6*-AS1 在 GC 组织中呈显著高表达, 并与其靶基因 *CDK6* 表达水平呈正相关。功能分析显示, *CDK6*-AS1 可通过调控 *CDK6* 及其相关共表达基因, 参与细胞周期及 RNA 转录等关键通路, 推动肿瘤增殖。同时, 其高表达与辅助性 T 细胞、调节性 T 细胞、中性粒细胞等的免疫浸润水平呈负相关, 提示其可能通过抑制免疫细胞浸润来重塑肿瘤微环境, 从而削弱机体的抗肿瘤免疫应答^[87]。

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球最致命的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率都很高^[88]。在结肠癌中, *MYC* 表达的核心调控机制依赖于致癌超级增强子 (oncogenic super-enhancer, OSE) 内 *CCAT1* 基因的 CTCF 结合位点 (CTCF binding site, CTCFBS)。该位点仅存在于结肠癌细胞, 而在正常结肠上皮细胞中缺失, 成为驱动肿瘤特异性转录的关键枢纽。首先, CTCF 结合 CTCFBS 后, Wnt 信号通路激活 *CCAT1* eRNA 的表达, 促使 OSE 从核内部迁移至近核周区域; 随后, CTCF 与 β -catenin 协作, 将核孔复

合体关键蛋白 AHCTF1 招募至 CTCFBS, 推动 OSE 完成 $\leq 0.7 \mu\text{m}$ 的核孔锚定。该锚定过程显著加速 *MYC* mRNA 的核输出, 从而提升其胞质水平。由于核内 mRNA 的降解速率远高于胞质, 核输出效率的增强直接导致 *MYC* 的积累, 最终赋予肿瘤细胞持续的增殖优势^[89]。基于大规模转录组学的研究进一步揭示了 eRNA 在 CRC 预后中的重要作用。研究者对 TCGA 队列中 521 个结肠腺癌样本的系统分析, 从 1 580 个 eRNA 中筛选出 39 个与患者预后密切相关的分子。其中, LINC02257 表现最为显著, 其靶基因为 *DUSP10*, 二者在表达水平上呈强正相关。在配对的肿瘤与正常组织样本中, LINC02257 表达差异亦极为显著, 高表达患者常伴随年龄、T 分期、N 分期及临床总分期的进展, 且总体生存期明显缩短。进一步的单因素与多因素 Cox 分析均证实 LINC02257 为结肠腺癌的独立预后因子。KEGG 富集分析提示其通过调控 PI3K-Akt 信号通路参与肿瘤进展^[90]。另一项基于 TCGA 的研究则综合分析了结肠癌与直肠癌的 eRNA 表达谱。研究者采用“70% 训练集-30% 测试集”的策略, 结合与无病生存期相关的多变量 Cox 回归及 LASSO 回归模型, 经 100 次迭代后分别构建出结肠癌的共识分子亚型 4 的 22 个预后相关 eRNA 特征及直肠癌的 19 个预后相关 eRNA 特征。值得注意的是, 这些 eRNA 与其邻近靶基因的表达水平呈显著正相关, 但在预后预测效能上优于靶基因本身, 且主要富集于细胞周期调控、DNA 甲基化等关键致癌通路^[91]。

肝癌是全球范围内常见且致命的恶性肿瘤, 其复杂的病理机制一直是研究的重点。通过整合 ChIP-seq 与 RNA-seq 数据, 研究者在四种肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 细胞系中鉴定出 132 个候选 eRNA。其中, THUMPD3-AS1 与 LINC01572 在肿瘤组织中显著高表达, 且与不良预后密切相关, 其风险比 (hazard ratio, HR) 值分别为 1.7 和 1.8。机制研究显示, 这两种 eRNA 通过 eRNA-mRNA 调控轴分别影响 DNA 修复及 RNAP II 转录相关基因。功能实验进一步证实, 敲低这两类 eRNA 可导致靶基因表达下调, 进而抑制翻译调控、细胞迁移等关键通路, 显著削弱 HCC 细胞的增殖与迁移能力, 从而促进肿瘤进展^[92]。另一项研究同样结合 ChIP-seq 与 GRO-seq 数据, 鉴定出 *MYC* 的 6 个候选增强子, 其中位于 *MYC* 下游约 800 Kb 的 R2 和 R3 表现为

高度活性增强子, 并具有明显的 HCC 特异性。其活性与转录产生的 eRNA 密切相关。研究发现, BET 抑制剂 (如 JQ1、OTX015) 及 RNAP II 抑制剂 (如 DRB) 均可显著抑制 R2/R3 的 eRNA 表达, 从而下调 *MYC* 水平。功能学验证显示, CRISPR-Cas9 敲除 R3 可明显降低 *MYC* 表达水平, 并削弱 HCC 细胞的增殖、集落形成及球体形成能力; 同时, 反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASO) 靶向 R2/R3 的 eRNA 可模拟增强子敲除效应, 同样抑制 *MYC* 表达及恶性表型。这一系列证据表明, R2/R3 增强子通过转录 eRNA 维系 *MYC* 驱动的肿瘤活性, 提示其作为潜在治疗靶点具有重要意义^[93]。值得注意的是, miRNA 也可通过与 eRNA 发生互作参与肝癌调控。近期研究发现, 源自人胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, *IGF2*) 基因第二内含子的 miR-483-5p 在 HCC 组织和细胞中高表达, 其通过直接结合 *IGF2/H19* 增强子, 正向调控 *IGF2* 和 *H19* 的转录。具体机制为, miR-483-5p 促进 Ago1/Ago2 蛋白在增强子区域募集, 并与 RNAP II、转录共激活因子 p300 形成复合物, 导致活性组蛋白修饰 H3K27ac 富集增加, 抑制性组蛋白修饰组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化 (histone H3 lysine 27 trimethylation, H3K27me3) 减少, 从而激活增强子并驱动 *IGF2/H19* eRNA 转录。进一步的研究显示, *IGF2/H19* eRNA 可与 MED1 结合, 形成稳定复合物并介导染色质环的形成, 使远端增强子与 *IGF2* 及 *H19* 启动子空间接近。MED1 随后通过与 RNAP II、p300 的相互作用促进启动子区域活性组蛋白修饰的积累, 最终激活 *IGF2* 及 *H19* 的转录, 上调其表达并推动 HCC 恶性进展^[94]。

胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 是最常见的胰腺恶性肿瘤类型, 具有高度侵袭性和极差的预后^[88]。在 PDAC 中, 研究者鉴定出一类具有独特调控功能的增强子枢纽 (interactive hubs, iHUBs)。与传统依赖 H3K27ac 富集的增强子激活模式不同, iHUBs 主要通过提升增强子-启动子相互作用 (enhancer-promoter interaction, EPI) 频率、促进 eRNA 表达以及富集 BRD4 介导耐药相关转录重编程。iHUBs 的功能核心依赖激活蛋白 1 (activator protein 1, AP1) 转录因子 JunD: JunD 在耐药 PDAC 细胞中结合 iHUB 区域并显著上调其结合水平, 通过招募 MED1 增强 EPI 频率, 进而激活 *LIF*、*GPX4* 等靶基因; 同时, 上游 MEK-MAPK

信号通路通过磷酸化激活 JunD, 构成 iHUBs 功能的关键调控轴, 而 iHUBs 产生的 eRNA 则进一步稳定 EPI, 维系耐药相关基因表达^[95]。值得注意的是, *MYC*-490-Kb eRNA 作为 *MYC* 超级增强子区域的关键转录产物, 在慢性胰腺炎及 PDAC 患者组织中显著上调, 且在 PDAC 细胞中特异性激活, 而在正常胰腺上皮细胞中未见类似现象。在炎症微环境(如 TNF- α 刺激)下, ATAC-HAT 复合物组分 YEATS2 的 YEATS 结构域发生酪氨酸去磷酸化, 该修饰通过减少蛋白-RNA 间的电荷排斥, 显著增强其与 *MYC*-490-Kb eRNA 的结合。该相互作用促进含有 YEATS2 的 ATAC 复合物高效募集至 *MYC* 启动子及增强子区域, 从而激活 *MYC* 转录。功能实验进一步证实, *MYC*-490-Kb eRNA 的敲低可导致 *MYC* mRNA 表达水平下降约 30%, 而过表达则以剂量依赖方式提升 *MYC* 表达水平, 并促进 PDAC 细胞的增殖与迁移。该发现不仅揭示了 eRNA 在驱动肿瘤进展中的关键作用, 也提示了靶向 eRNA-YEATS2 相互作用可能为干预 PDAC 进展提供新的分子策略^[96]。

3.4 eRNA 与生殖系统肿瘤

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是全球男性中最常见的恶性肿瘤之一。转移是 PCa 死亡的主要原因。在骨转移性前列腺癌中, 骨特异性 eRNA(MLXIPe)的 m⁶A 修饰显著升高, 并与放疗抵抗和不良预后密切相关。RNA 结合蛋白 KHSRP 作为 m⁶A/m⁶Am 双阅读器, 可同时结合 MLXIPe 的 m⁶A 位点与靶基因 *PSMD9* mRNA 的 m⁶Am 位点, 形成复合物阻止 XRN2 介导的降解, 从而维持 *PSMD9* 蛋白水平。*PSMD9* 进一步激活 DNA 损伤修复通路, 增强 DNA 修复能力并诱导放疗抵抗^[56]。在去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)中, AR 调控的 eRNA 在肿瘤进展中同样发挥关键作用。以 *PSA* eRNA 为例, 其在癌症中显著上调。*PSA* eRNA 含有与 HIV-1 TAR RNA 及 7SK snRNA 二级结构相似的 TAR-L 基序, 可特异性结合 P-TEFb 复合物的 CYCLIN T1 亚基, 以竞争性取代抑制性 7SK-HEXIM1/2 复合物的方式激活 P-TEFb, 从而促进 RNAP II 在 Ser2 位点的磷酸化, 实现对 *PSA* 等顺式靶基因及 *VEGFA*、*SLC45A3* 等反式靶基因的转录调控, 维持 CRPC 细胞的活力^[19]。与 *PSA* eRNA 相比, 乳转铁蛋白 eRNA(lactotransferrin-eRNA, LTFe)则表现出典型抑癌功能, 其在 PCa 组织中显著下调。

LTFe 通过与异质核糖核蛋白 C(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F, HNRNPF)结合, 促进自身所在增强子与乳铁蛋白(lactotransferrin, *LTF*)启动子间的染色质环形成, 从而上调 *LTF* 的转录。*LTF* 作为铁结合蛋白, 可调控细胞内铁转运, 增加铁离子水平和脂质活性氧的积累, 最终促进铁死亡并抑制肿瘤增殖^[97]。反义 eRNA 在 PCa 中同样受到 AR 调控并发挥独特功能。该反义 eRNA 含有富含胞嘧啶的茎环二级结构, 可特异性结合 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)的 RNA 识别基序, 并将其招募至 *PSA*、*FKBP5* 等 AR 靶基因的基因末端区域。该区域富含增强子标记组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸单甲基化(histone H3 lysine 4 monomethylation, H3K4me1)及 AR 结合位点。在此背景下, 反义 eRNA 促进 DNMT1 介导的 DNA 甲基化, 从而抑制该位点反义 ncRNA 的转录活性, 避免其对靶基因 mRNA 的负调控。与此同时, 染色质在空间上呈现“双环”构象: 一方面, E-P 环的形成有利于正义 eRNA 介导的转录激活; 另一方面, 启动子-基因末端环则为空间定位反义 eRNA 提供了结构基础, 使其能够精确作用于基因末端区域。通过上述机制, 反义 eRNA 可以维持靶基因 mRNA 的稳定表达, 增强癌细胞的增殖与侵袭能力^[98]。此外, *KLK3* 基因的增强子可转录产生双向 eRNA, 其中 *KLK3e* 的正义链为优势转录本, 其表达受 DHT 诱导, 并与 *KLK3*、*KLK2* 等 AR 靶基因转录水平呈显著正相关。*KLK3e* 携带的 ARE III 核心元件可与 AR 及中介体 MED1 特异性结合, 形成核糖核蛋白复合物, 介导 *KLK3* 增强子与 *KLK2* 启动子之间的染色质环化, 促进 RNAP II 的招募与活化, 从而实现 *KLK2* 的远程顺式调控和 *KLK3* 的自身反馈调控。同时, *KLK3e* 还可选择性促进 *NKX3.1*、*FKBP5* 等反式靶基因的表达。敲低 *KLK3e* 会抑制 AR 与 MED1 在靶启动子的结合并降低染色质环化效率, 从而抑制靶基因转录并降低癌细胞的增殖能力^[16]。

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是一种常见的妇科恶性肿瘤, 也是全球女性疾病相关死亡的主要原因。eRNA(ADCY10P1)是调控 OC 进展的关键分子, 其在 OC 癌细胞系中的表达水平显著低于正常卵巢细胞系, 且其低表达与 OC 患者晚期国际妇产科学联盟(International Federation of Obstetrics and Gynaecology, FIGO)分期及不良总体生存率密切相关。其可

以通过下调糖酵解关键酶与脂肪酸代谢关键酶的表达,抑制OC细胞的糖酵解过程与脂肪酸代谢,从而阻断癌细胞高代谢需求驱动的恶性进展^[99]。此外,与OC预后相关的eRNA(*FOXP4-AS1*)可能通过结合DNMT1来调控靶基因*FOXP4*的转录激活,且其共表达基因显著富集于Wnt信号通路、剪接体及癌症转录失调等与OC进展密切相关的通路,提示其可能通过调控这些通路介导抑癌相关效应。值得注意的是,*FOXP4-AS1*的预后作用具有显著癌种特异性:其在肾上腺皮质癌、食管癌等癌症中高表达与不良预后相关,而在OC中则呈现保护性作用,这与其作为癌症类型特异性eRNA的特性一致,进一步凸显其在OC预后评估与潜在靶向干预中的独特价值^[100]。

3.5 eRNA与血液系统肿瘤

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种具有挑战性的血液系统恶性肿瘤,它的5年相对生存率仅为32%,低于多数实体瘤,反映其治疗难度较高^[88]。在*MYC*依赖型AML中,*MYC*的AML特异性超级增强子通过招募BRD4、MED1、p300等共激活因子以及H3K27ac修饰,维持*MYC*高表达以驱动癌症进展。核受体NR4A1作为抑癌因子,可直接结合*MYC*超级增强子,抑制共激活因子的募集、降低H3K27ac水平与RNAP II活性,并减少eRNA的生成,从而阻断*MYC*转录,达到抑癌作用^[101]。

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是全球最常见的儿童恶性肿瘤之一。在ALL中,E/R(ETV6-RUNX1)发挥抑制性融合转录因子功能,其需要依赖RUNX1蛋白的DNA结合域来特异性结合含RUNX1基序的增强子,在E/R调控的增强子中,67%包含RUNX1基序或RUNX1结合位点,且96%的E/R靶基因附近存在受E/R调控的增强子,这些增强子的eRNA抑制可顺式下调下游靶基因转录。同时E/R显著抑制CD19⁺/CD20⁺B细胞谱系特异性超级增强子的eRNA转录,直接阻碍B细胞分化。综上,E/R通过与依赖RUNX1蛋白结构域的增强子结合,特异性抑制eRNA转录,进而破坏增强子对靶基因的正向调控及B细胞谱系超级增强子功能,最终介导ALL的转录紊乱与分化阻滞^[102]。此外,有研究通过转座酶可及性染色质测序(assay for transposase-accessible chromatin using sequencing, ATAC-seq)对疾病发病、缓解、复发三阶段的

染色质可及性分析发现,发病与复发阶段存在显著的顺式调控元件(*cis-regulatory element*, CRE)激活。eRNA不仅是增强子活性的直接标志,还可通过介导增强子与靶基因启动子的染色质环化实现精准转录调控。从机制层面来说,这些产生eRNA的增强子富集RUNX2、ERG等造血关键转录因子的结合基序,二者通过靶向结合调控增强子活性;其中,*MYB-HBSIL*基因间区新发现的51 Kb和67 Kb增强子可通过染色质环化参与调控*HBSIL*和*MYB*基因的表达,*DCTD*基因上游108 Kb的远端增强子则特异性驱动*DCTD*转录^[103]。

弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤中最常见的亚型,属于血液系统恶性肿瘤,具有高度的生物学异质性和临床侵袭性。GECPAR(germinal center proliferative adapter RNA)是源于*POU2AF1*超级增强子的eRNA,具有严格的生发中心B细胞谱系特异性,其在正常生发中心B细胞及弥漫性大B细胞淋巴瘤的生发中心B细胞亚型(germinal center B cell-like, GCB-DLBCL)中高表达,且高表达与GCB-DLBCL患者使用利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松联合治疗后的良好预后相关,而在弥漫性大B细胞淋巴瘤的活化B细胞亚型(activated B cell-like, ABC-DLBCL)及DLBCL肿瘤组织中其表达显著下调。该eRNA主要定位于染色质,通过反式调控发挥抑癌功能,其可以直接结合*TLE4*、*MYC*、*PRDM1*等关键基因调控区域:一方面诱导Wnt通路负调控因子*TLE4*,抑制LEF1介导的Wnt及下游NF- κ B通路激活;另一方面抑制增殖驱动基因*MYC*与浆细胞分化关键基因*PRDM1*的表达,进而维持生发中心B细胞稳态。功能实验进一步证实,GECPAR敲低会促进DLBCL增殖,而过表达则显著抑制增殖,并可推动ABC-DLBCL向GCB-DLBCL转录表型转化。此外,高GECPAR表达的ABC-DLBCL对Wnt抑制剂AZ6102更为敏感,提示其有望成为DLBCL治疗的新型分子靶点^[104]。

综上所述,eRNA在肿瘤发生与进展过程中发挥了重要的调控作用。在不同类型的肿瘤中,eRNA呈现出特异性的表达模式和功能机制,表明其在肿瘤的发生发展过程中具有潜在的生物学价值和临床意义。下表对各主要系统肿瘤中关于eRNA的研究进行了系统总结与归纳(表1)。

表1 癌症相关eRNAs的表达变化以及调控机制

Table 1 Expression changes and regulatory mechanisms of cancer-associated eRNAs

癌症种类 Cancer type	关键eRNA Key eRNA	表达变化 Expression change	功能 Function	作用机制 Regulatory mechanism	参考文献 References
LUAD	PCBP1-AS1	Downregulated	Tumor-suppressive	Regulates multiple oncogenic pathways and immune infiltration, with low expression linked to poor prognosis	[78]
	TBX5-AS1	Downregulated	Tumor-suppressive	Modulates PI3K/AKT and Ras signaling via <i>TBX5</i> , contributing to inhibition of tumor progression	[79]
	<i>FOXO6</i> eRNA	Upregulated	Oncogenic	Positively regulates <i>FOXO6</i> transcription to maintain LUAD's malignant phenotype	[80]
	ENSR00000188682	Downregulated	Tumor-suppressive	Controlled by ERG, enhances <i>ADRB2</i> transcription through E-P looping	[81]
GC	RASSF8-AS1	Upregulated	Oncogenic	Functions as an oncogenic driver and potential biomarker for early diagnosis	[85]
	<i>BIRC3</i> eRNA	Upregulated	Oncogenic	Induced by BRD4 and activates cIAP2 to inhibit apoptosis	[86]
	CDK6-AS1	Upregulated	Oncogenic	Cooperates with <i>CDK6</i> to promote cell cycle progression and proliferation	[87]
CRC	<i>CCAT1</i> eRNA	Upregulated	Oncogenic	Arises from a super-enhancer and drives <i>MYC</i> transcriptional activation	[89]
	LINC02257	Upregulated	Oncogenic	Promotes <i>DUSP10</i> expression, enhances PI3K-AKT signaling, and correlates with advanced disease stage and poor prognosis	[90]
HCC	THUMP3-AS1	Upregulated	Oncogenic	Stimulates DNA repair genes, facilitating tumor growth	[92]
	LINC01572	Upregulated	Oncogenic	Enhances RNAP II-related transcription, supporting malignant progression	[92]
	eRNAs from R2/R3 enhancers downstream of <i>MYC</i>	Upregulated	Oncogenic	Maintains high <i>MYC</i> expression to promote HCC malignant phenotypes	[93]
	<i>IGF2/H19</i> eRNA	Upregulated	Oncogenic	Forms complex with MED1, promotes E-P looping to activate <i>IGF2/H19</i>	[94]
PDAC	iHUBs-derived eRNAs	Upregulated	Oncogenic	Stabilizes EPI to drive chemoresistance	[95]
	<i>MYC</i> -490-Kb eRNA	Upregulated	Oncogenic	Recruits YEATS2-ATAC complex to the <i>MYC</i> locus, promoting transcriptional activation	[96]
PCa	MLXIPe	Upregulated	Oncogenic	Stabilizes <i>PSMD9</i> mRNA via m ⁶ A/KHSRP interaction, activating DNA repair pathways	[56]
	<i>PSA</i> eRNA	Upregulated	Oncogenic	Engages P-TEFb to enhance AR target gene transcription and sustain proliferation	[19]
	LTFe	Downregulated	Tumor-suppressive	Promotes <i>LTF</i> -mediated ferroptosis, while AR signaling confers resistance	[97]
	Antisense eRNA	Upregulated	Oncogenic	Binds DNMT1 via cytosine-rich region, recruits it to gene-ending regions to enhance DNA methylation and inhibit antisense ncRNA	[98]
	KLK3e	Upregulated	Oncogenic	Forms a complex with AR and MED1, mediates chromatin looping, activates oncogenes, and promotes cancer cell proliferation	[16]
OC	ADCY10P1	Downregulated	Tumor-suppressive	Suppresses glycolysis and fatty acid metabolism, limiting tumor growth	[99]
	FOXP4-AS1	Downregulated	Tumor-suppressive	Regulates <i>FOXP4</i> and Wnt pathway genes, exerting protective effects	[100]
AML	<i>MYC</i> eRNA	Upregulated	Oncogenic	Sustains <i>MYC</i> overexpression through super-enhancer activation	[101]

续表1

癌症种类 Cancer type	关键eRNA Key eRNA	表达变化 Expression change	功能 Function	作用机制 Regulatory mechanism	参考文献 References
ALL	eRNAs from RUNX1 motif-containing enhancers	Downregulated	Tumor-suppressive	Regulates the expression of downstream genes to promote the normal differentiation of B cells	[102]
	MYB eRNA and DCTD eRNA	Upregulated	Oncogenic	Maintains high MYB/DCTD expression via E-P looping	[103]
DLBCL	GECPAR	Downregulated	Tumor-suppressive	Exerts a tumor-suppressive effect by inhibiting the proliferation of DLBCL through regulating the Wnt signaling pathway and key genes such as MYC and PRDM1	[104]

4 结语与展望

越来越多的研究表明,eRNA是调控染色质结构与转录执行的重要中介分子:它们通过促进增强子与启动子之间的空间互作、调控RNAP II的转录延伸、招募并稳固共激活因子以及通过序列结构匹配的方式与RNA结合蛋白互作,从而在癌症的发生发展中发挥多重作用。

尽管多组学分析与功能验证揭示了eRNA在癌症中的特异性表达模式、临床预后预测和药物敏感性中的潜在价值,但未来仍面临着许多挑战:第一,eRNA通常稳定性较低、表达能力较弱。因此需要依赖针对新生转录的测序技术来进一步量化eRNA,但这些技术往往在样本通量和成本有一定程度的限制^[105];第二,eRNA与其靶基因之间的相互作用往往需要用定点突变、原位补救和可控的体内干预(如可递送的ASO和小分子调节剂)来建立较为准确的因果关系^[106-107],但是目前这些工具仍存在造成邻近调控元件扰动和研究可重复性较差等问题;第三,当前对eRNA表观修饰的认识主要来源于m⁶A和m⁵C研究,这些研究结果提示,RNA修饰可能通过调控稳定性和蛋白互作等方面影响eRNA功能;然而,其他修饰类型在eRNA中的分布特征和动态调控尚未进行系统研究^[108];第四,肿瘤异质性的存在导致eRNA在肿瘤中的功能机制更加复杂,因此需要用单细胞测序技术与空间组学数据联合分析,构建eRNA在肿瘤中的空间调控网络^[109];第五,需建立统一的注释标准与开放数据库^[110],以提高不同研究之间数据的可比性和可重复性。

面对这些问题与挑战,未来我们可以在以下三个方面深入研究:首先,可以在单细胞RNA-seq与空间转录组中获取相应的数据,从而在对应的细胞类

型与背景下识别功能性eRNA^[111];其次,可以将单细胞扰动数据与定点编辑技术结合起来构建因果性更好的细胞特异性调控网络,从而更加准确地获得增强子-eRNA-靶基因的调控路径^[112];最后,可以引入人工智能与机器学习来整合基序特征、二级结构、染色质标志与转录信号等方面的信息^[113],以提高功能性eRNA与靶基因的预测精度。

——致谢

图片由Figdraw绘制,感谢Figdraw平台提供的绘图素材。

参考文献 (References)

[1] KIM T K, HEMBERG M, GRAY J M, et al. Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers [J]. Nature, 2010, 465(7295): 182-7.

[2] CORE L J, WATERFALL J J, LIS J T. Nascent RNA sequencing reveals widespread pausing and divergent initiation at human promoters [J]. Science, 2008, 322(5909): 1845-8.

[3] KWAK H, FUDA N J, CORE L J, et al. Precise maps of RNA polymerase reveal how promoters direct initiation and pausing [J]. Science, 2013, 339(6122): 950-3.

[4] GUERRINI M M, OGUCHI A, SUZUKI A, et al. Cap analysis of gene expression (CAGE) and noncoding regulatory elements [J]. Semin Immunopathol, 2022, 44(1): 127-36.

[5] ANDERSSON R, GEBHARD C, MIGUEL-ESCALADA I, et al. An atlas of active enhancers across human cell types and tissues [J]. Nature, 2014, 507(7493): 455-61.

[6] CORE L J, MARTINS A L, DANKO C G, et al. Analysis of nascent RNA identifies a unified architecture of initiation regions at mammalian promoters and enhancers [J]. Nat Genet, 2014, 46(12): 1311-20.

[7] LAM M T, LI W, ROSENFELD M G, et al. Enhancer RNAs and regulated transcriptional programs [J]. Trends Biochem Sci, 2014, 39(4): 170-82.

[8] WAN L, LI W, MENG Y, et al. Inflammatory immune-associated ena: mechanisms, functions and therapeutic prospects

- [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 849451.
- [9] PLANK J L, DEAN A. Enhancer function: mechanistic and genome-wide insights come together [J]. *Mol Cell*, 2014, 55(1): 5-14.
- [10] KRISTJÁNSDÓTTIR K, DZIUBEK A, KANG H M, et al. Population-scale study of eRNA transcription reveals bipartite functional enhancer architecture [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5963.
- [11] ZHOU Y, XU S, ZHANG M, et al. Systematic functional characterization of antisense eRNA of protocadherin α composite enhancer [J]. *Genes Dev*, 2021, 35(19/20): 1383-94.
- [12] FRYE M, HARADA B T, BEHM M, et al. RNA modifications modulate gene expression during development [J]. *Science*, 2018, 361(6409): 1346-9.
- [13] DENG X, QING Y, HORNE D, et al. The roles and implications of RNA m⁶A modification in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(8): 507-26.
- [14] ADHIKARY S, ROY S, CHACON J, et al. Implications of enhancer transcription and eRNAs in cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(16): 4174-82.
- [15] LI W, NOTANI D, MA Q, et al. Functional roles of enhancer RNAs for oestrogen-dependent transcriptional activation [J]. *Nature*, 2013, 498(7455): 516-20.
- [16] HSIEH C L, FEI T, CHEN Y, et al. Enhancer RNAs participate in androgen receptor-driven looping that selectively enhances gene activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(20): 7319-24.
- [17] SCHAUKOWITCH K, JOO J Y, LIU X, et al. Enhancer RNA facilitates NELF release from immediate early genes [J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 29-42.
- [18] SU B G, VOS S M. Distinct negative elongation factor conformations regulate RNA polymerase II promoter-proximal pausing [J]. *Mol Cell*, 2024, 84(7): 1243-56, e5.
- [19] ZHAO Y, WANG L, REN S, et al. Activation of P-TEFb by androgen receptor-regulated enhancer RNAs in castration-resistant prostate cancer [J]. *Cell Rep*, 2016, 15(3): 599-610.
- [20] MOUSAVI K, ZARE H, DELL'ORSO S, et al. eRNAs promote transcription by establishing chromatin accessibility at defined genomic loci [J]. *Mol Cell*, 2013, 51(5): 606-17.
- [21] BOSE D A, DONAHUE G, REINBERG D, et al. RNA binding to CBP stimulates histone acetylation and transcription [J]. *Cell*, 2017, 168(1/2): 135-49, e22.
- [22] RAHNAMOUN H, LEE J, SUN Z, et al. RNAs interact with BRD4 to promote enhanced chromatin engagement and transcription activation [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25(8): 687-97.
- [23] GURUMURTHY A, YU D T, STEES J R, et al. Super-enhancer mediated regulation of adult β -globin gene expression: the role of eRNA and integrator [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(3): 1383-96.
- [24] DORIGHI K M, SWIGUT T, HENRIQUES T, et al. Mll3 and Mll4 facilitate enhancer RNA synthesis and transcription from promoters independently of H3K4 monomethylation [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(4): 568-76, e4.
- [25] LAM M T, CHO H, LESCH H P, et al. Rev-Erbs repress macrophage gene expression by inhibiting enhancer-directed transcription [J]. *Nature*, 2013, 498(7455): 511-5.
- [26] SAHA D, ANIMIREDDY S, LEE J, et al. Enhancer switching in cell lineage priming is linked to eRNA, Brg1's AT-hook, and SWI/SNF recruitment [J]. *Mol Cell*, 2024, 84(10): 1855-69, e5.
- [27] RAISNER R, KHARBANDA S, JIN L, et al. Enhancer activity requires CBP/P300 bromodomain-dependent histone H3K27 acetylation [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(7): 1722-9.
- [28] BRESSIN A, JASNOVIDOVA O, ARNOLD M, et al. High-sensitive nascent transcript sequencing reveals BRD4-specific control of widespread enhancer and target gene transcription [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4971.
- [29] YU H, ZHAO J, SHEN Y, et al. The dynamic landscape of enhancer-derived RNA during mouse early embryo development [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(4): 114077.
- [30] XIE B, DEAN A. A super enhancer-derived enhancer RNA acts together with CTCF/Cohesin in trans to regulate erythropoiesis [J]. *Genes*, 2025, 16(4): 389.
- [31] JIAO W, CHEN Y, SONG H, et al. HPSE enhancer RNA promotes cancer progression through driving chromatin looping and regulating hnRNPu/p300/EGR1/HPSE axis [J]. *Oncogene*, 2018, 37(20): 2728-45.
- [32] ALVAREZ-DOMINGUEZ J R, KNOLL M, GROMATZKY A A, et al. The super-enhancer-derived lncRNA-EC7/bloodline potentiates red blood cell development in trans [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(12): 2503-14.
- [33] CUOMO M, COSTABILE D, DELLA MONICA R, et al. A specific pluripotency-associated eRNA controls Nanog locus by shaping the epigenetic landscape and stabilizing enhancer-promoter interaction [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(7): gkaf274.
- [34] CHEN Q, ZENG Y, KANG J, et al. Enhancer RNAs in transcriptional regulation: recent insights [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1205540.
- [35] LEE J H, WANG R, XIONG F, et al. Enhancer RNA m⁶A methylation facilitates transcriptional condensate formation and gene activation [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(16): 3368-85, e9.
- [36] ZHAO B S, ROUNDTREE I A, HE C. Post-transcriptional gene regulation by mRNA modifications [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(1): 31-42.
- [37] ROUNDTREE I A, EVANS M E, PAN T, et al. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation [J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1187-200.
- [38] SENDINC E, SHI Y. RNA m⁶A methylation across the transcriptome [J]. *Mol Cell*, 2023, 83(3): 428-41.
- [39] 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): 1233-47.
- [40] LIU J, YUE Y, HAN D, et al. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N⁶-adenosine methylation [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(2): 93-5.
- [41] PING X L, SUN B F, WANG L, et al. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase [J]. *Cell Res*, 2014, 24(2): 177-89.
- [42] VAN TRAN N, ERNST F G M, HAWLEY B R, et al. The human 18S rRNA m⁶A methyltransferase METTL5 is sta-

- bilized by TRMT112 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(15): 7719-33.
- [43] WEN J, LÜ R, MA H, et al. Zc3h13 regulates nuclear RNA m⁶A methylation and mouse embryonic stem cell self-renewal [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(6): 1028-38.e6.
- [44] YUE Y, LIU J, CUI X, 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.
- [45] JIA G, 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): 885-7.
- [46] ZHENG G, DAHL J A, NIU Y, et al. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility [J]. *Mol Cell*, 2013, 49(1): 18-29.
- [47] XIAO W, ADHIKARI S, DAHAL U, et al. Nuclear m⁶A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2016, 61(4): 507-19.
- [48] ROUNDTREE I A, LUO G Z, ZHANG Z, et al. YTHDC1 mediates nuclear export of N⁶-methyladenosine methylated mRNAs [J]. *eLife*, 2017, 6: 235.
- [49] HSU P J, ZHU Y, MA H, et al. Ythdc2 is an N⁶-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis [J]. *Cell Res*, 2017, 27(9): 1115-27.
- [50] WANG X, ZHAO B S, ROUNDTREE I A, et al. N⁶-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency [J]. *Cell*, 2015, 161(6): 1388-99.
- [51] DU H, ZHAO Y, HE J, et al. YTHDF2 destabilizes m⁶A-containing RNA through direct recruitment of the CCR4-NOT deadenylase complex [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12626.
- [52] HUANG H, WENG H, SUN W, et al. Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 285-95.
- [53] MEYER K D, PATIL D P, ZHOU J, et al. 5' UTR m⁶A promotes cap-independent translation [J]. *Cell*, 2015, 163(4): 999-1010.
- [54] LIU N, DAI Q, ZHENG G, et al. N⁶-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions [J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 560-4.
- [55] ALARCÓN C R, GOODARZI H, LEE H, et al. HNRNPA2B1 is a mediator of m⁶A-dependent nuclear RNA processing events [J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1299-308.
- [56] ZHAO Y, WEN S, LI H, et al. Enhancer RNA promotes resistance to radiotherapy in bone-metastatic prostate cancer by m⁶A modification [J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 596-610.
- [57] ZHENG L, DUAN Y, LI M, et al. Deciphering the vital roles and mechanism of m⁵C modification on RNA in cancers [J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(12): 6125-46.
- [58] XUE C, ZHAO Y, LI L. Advances in RNA cytosine-5 methylation: detection, regulatory mechanisms, biological functions and links to cancer [J]. *Biomark Res*, 2020, 8: 43.
- [59] ZHANG T, ZHAO F, LI J, et al. Programmable RNA 5-methylcytosine (m⁵C) modification of cellular RNAs by dCasRx conjugated methyltransferase and demethylase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(6): 2776-91.
- [60] JIANG J, LIU F, CUI D, et al. Novel molecular mechanisms of immune evasion in hepatocellular carcinoma: NSUN2-mediated increase of SOAT2 RNA methylation [J]. *Cancer Commun*, 2025, 45(7): 846-79.
- [61] TUORTO F, LIEBERS R, MUSCH T, et al. RNA cytosine methylation by Dnmt2 and NSun2 promotes tRNA stability and protein synthesis [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19(9): 900-5.
- [62] YU L, XU H, XIONG H, et al. The role of m⁵C RNA modification in cancer development and therapy [J]. *Heliyon*, 2024, 10(19): e38660.
- [63] ZOU Z, DOU X, LI Y, et al. RNA m⁵C oxidation by TET2 regulates chromatin state and leukaemogenesis [J]. *Nature*, 2024, 634(8035): 986-94.
- [64] ARGUELLO A E, LI A, SUN X, et al. Reactivity-dependent profiling of RNA 5-methylcytidine dioxygenases [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4176.
- [65] ZHONG L, WU J, ZHOU B, et al. ALYREF recruits ELAVL1 to promote colorectal tumorigenesis via facilitating RNA m⁵C recognition and nuclear export [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1): 243.
- [66] ZOU S, HUANG Y, YANG Z, et al. NSUN2 promotes colorectal cancer progression by enhancing SKIL mRNA stabilization [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(3): e1621.
- [67] MOON J, LEE H, OH M, et al. Embryonic stem cell-specific intragenic enhancer RNA essential for NSUN2-mediated stem cell fate regulation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 319(Pt 3): 145470.
- [68] AGUILO F, LI S, BALASUBRAMANIYAN N, et al. Deposition of 5-methylcytosine on enhancer RNAs enables the coactivator function of PGC-1 α [J]. *Cell Rep*, 2016, 14(3): 479-92.
- [69] ZHANG Z, LEE J H, RUAN H, et al. Transcriptional landscape and clinical utility of enhancer RNAs for eRNA-targeted therapy in cancer [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4562.
- [70] WEINSTEIN J N, COLLISON E A, MILLS G B, et al. The cancer genome atlas pan-cancer analysis project [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1113-20.
- [71] GHANDI M, HUANG F W, JANÉ-VALBUENA J, et al. Next-generation characterization of the cancer cell line encyclopedia [J]. *Nature*, 2019, 569(7757): 503-8.
- [72] An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome [J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 57-74.
- [73] YANG W, SOARES J, GRENINGER P, et al. Genomics of drug sensitivity in cancer (GDSC): a resource for therapeutic biomarker discovery in cancer cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue): D955-61.
- [74] REES M G, SEASHORE-LUDLOW B, CHEAH J H, et al. Correlating chemical sensitivity and basal gene expression reveals mechanism of action [J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(2): 109-16.
- [75] CHEN W, WANG Z, WANG Y, et al. Enhancer RNA transcriptome-wide association study reveals a distinctive class of pan-cancer susceptibility eRNAs [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(13): e2411974.
- [76] ZHANG C, CHEN Y Y, CHEN S, et al. Characterization of an enhancer RNA signature reveals treatment strategies for improving immunotherapy efficacy in cancer [J]. *Cancer*

- Res, 2025, 85(8): 1530-43.
- [77] SMOLARZ B, ŁUKASIEWICZ H, SAMULAK D, et al. Lung cancer-epidemiology, pathogenesis, treatment and molecular aspect (review of literature) [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2049.
- [78] WANG L, ZHOU S Q, ZHOU Y, et al. A two-eRNA-based signature can impact the immune status and predict the prognosis and drug sensitivity of lung adenocarcinoma [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 8069858.
- [79] CHENG L, HAN T, CHEN B, et al. TBX5-AS1, an enhancer RNA, is a potential novel prognostic biomarker for lung adenocarcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 794.
- [80] QIN N, MA Z, WANG C, et al. Comprehensive characterization of functional eRNAs in lung adenocarcinoma reveals novel regulators and a prognosis-related molecular subtype [J]. *Theranostics*, 2020, 10(24): 11264-77.
- [81] LI A, ZHANG L, DU X, et al. Deciphering functional landscape and clinical implications of enhancer RNAs in lung adenocarcinoma [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 29574.
- [82] SUNDAR R, NAKAYAMA I, MARKAR S R, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2025, 405(10494): 2087-102.
- [83] HU X, WU L, YAO Y, et al. The integrated landscape of eRNA in gastric cancer reveals distinct immune subtypes with prognostic and therapeutic relevance [J]. *iScience*, 2022, 25(10): 105075.
- [84] PEREZ G, BARBER G P, BENET-PAGES A, et al. The UCSC Genome Browser database: 2025 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1243-D9.
- [85] LI X, CHEN X, CHEN B, et al. A novel serum biomarker enhancer RNA RASSF8-AS1 promotes the progression of gastric cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2025, 46(3): bgaf050.
- [86] CHEN Y, SHEPPARD D, DONG X, et al. *H. pylori* infection confers resistance to apoptosis via Brd4-dependent BIRC3 eRNA synthesis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 667.
- [87] YANG S, ZOU X, YANG H, et al. Identification of enhancer RNA CDK6-AS1 as a potential novel prognostic biomarker in gastric cancer [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 854211.
- [88] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, et al. Cancer statistics, 2025 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2025, 75(1): 10-45.
- [89] CHACHOUA I, TZELEPIS I, DAI H, et al. Canonical WNT signaling-dependent gating of MYC requires a noncanonical CTCF function at a distal binding site [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 204.
- [90] XIAO J, LIU Y, YI J, et al. LINC02257, an enhancer RNA of prognostic value in colon adenocarcinoma, correlates with multi-omics immunotherapy-related analysis in 33 cancers [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 646786.
- [91] SAHU D, LIN C C, GOEI A. Transcriptomic profiling reveals an enhancer RNA signature for recurrence prediction in colorectal cancer [J]. *Genes*, 2023, 14(1): 137.
- [92] LEE Y E, LEE J, LEE Y S, et al. Identification and functional characterization of two noncoding RNAs transcribed from putative active enhancers in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cells*, 2021, 44(9): 658-69.
- [93] CHOI H I, AN G Y, YOO E, et al. Targeting of noncoding RNAs encoded by a novel MYC enhancers inhibits the proliferation of human hepatic carcinoma cells *in vitro* [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 855.
- [94] CHEN W, WU C, LI Y, et al. Mir-483-5p-mediated activating of IGF2/H19 enhancer up-regulates IGF2/H19 expression via chromatin loops to promote the malignant progression of hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 10.
- [95] HAMDAN F H, ABDELRAHMAN A M, KUTSCHAT A P, et al. Interactive enhancer hubs (iHUBs) mediate transcriptional reprogramming and adaptive resistance in pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2023, 72(6): 1174-85.
- [96] ROY J, KUMAR A, CHAKRAVARTY S, et al. Dynamic interaction of MYC enhancer RNA with YEATS2 protein regulates MYC gene transcription in pancreatic cancer [J]. *EMBO Rep*, 2025, 26(10): 2519-44.
- [97] MA S, WANG Z, XIONG Z, et al. Enhancer transcription profiling reveals an enhancer RNA-driven ferroptosis and new therapeutic opportunities in prostate cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 87.
- [98] PAN C W, WEN S, CHEN L, et al. Functional roles of antisense enhancer RNA for promoting prostate cancer progression [J]. *Theranostics*, 2021, 11(4): 1780-94.
- [99] MO J, ZHANG L, LI H, et al. The enhancer RNA ADC-Y10P1 is associated with the progression of ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 61.
- [100] HUA T, TIAN Y J, WANG R M, et al. FOXP4-AS1 is a favorable prognostic-related enhancer RNA in ovarian cancer [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(4): BSR20204008.
- [101] CALL S G, DUREN R P, PANIGRAHI A K, et al. Targeting oncogenic super enhancers in MYC-dependent AML using a small molecule activator of NR4A nuclear receptors [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2851.
- [102] TEPPLO S, LAUKKANEN S, LIUKSIALA T, et al. Genome-wide repression of eRNA and target gene loci by the ETV6-RUNX1 fusion in acute leukemia [J]. *Genome Res*, 2016, 26(11): 1468-77.
- [103] CORLEONE G, SORINO C, CAFORIO M, et al. Enhancer engagement sustains oncogenic transformation and progression of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 179.
- [104] NAPOLI S, CASCIONE L, RINALDI A, et al. Characterization of GECPAR, a noncoding RNA that regulates the transcriptional program of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2022, 107(5): 1131-43.
- [105] YAO L, LIANG J, OZER A, et al. A comparison of experimental assays and analytical methods for genome-wide identification of active enhancers [J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(7): 1056-65.
- [106] LIU S J, HORLBECK M A, CHO S W, et al. CRISPRi-based genome-scale identification of functional long noncoding RNA loci in human cells [J]. *Science*, 2017, 355(6320): aah7111.
- [107] LI K, LIU Y, CAO H, et al. Interrogation of enhancer function by enhancer-targeting CRISPR epigenetic editing [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 485.
- [108] LIU W W, ZHENG S Q, LI T, et al. RNA modifications in cellular metabolism: implications for metabolism-targeted therapy and immunotherapy [J]. *Signal Transduct Target*

- Ther, 2024, 9(1): 70.
- [109] MAHAT D B, TIPPENS N D, MARTIN-RUFINO J D, et al. Single-cell nascent RNA sequencing unveils coordinated global transcription [J]. *Nature*, 2024, 631(8019): 216-23.
- [110] SONG C, ZHANG G, MU X, et al. eRNAbase: a comprehensive database for decoding the regulatory eRNAs in human and mouse [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(D1): D81-D91.
- [111] LONGO S K, GUO M G, JI A L, et al. Integrating single-cell and spatial transcriptomics to elucidate intercellular tissue dynamics [J]. *Nat Rev Genet*, 2021, 22(10): 627-44.
- [112] ZHAO K, ZHOU Y, WANG X, et al. Endogenous fine-mapping and prioritization of functional regulatory elements in complex genetic loci [J]. *Cell Genom*, 2025, 5(11): 100982.
- [113] SHEN T, HU Z, SUN S, et al. Accurate RNA 3D structure prediction using a language model-based deep learning approach [J]. *Nat Methods*, 2024, 21(12): 2287-98.