

## DDX46 在恶性肿瘤发生发展中的作用

霍玉<sup>1)</sup>, 鞠云鹤<sup>1)</sup>, 王宇涛<sup>2)</sup>, 曾雅林<sup>1)</sup>, 梁俊峰<sup>1)</sup>  
(1)昆明医科大学第三附属医院放疗科 云南昆明 650118;  
(2)昆明医科大学动物实验部, 云南昆明 650500)

[摘要] 随着分子生物学的深入发展, 人们对癌症发生机制的理解愈发深刻。近年来, 大量研究发现 DDX46 在结直肠癌、食管鳞状细胞癌、胃癌等多种恶性肿瘤中过表达能促进多种恶性肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移, 抵抗细胞凋亡, 并参与细胞周期, 因此可能成为潜在的抗肿瘤药物靶点和标志物。为了更直观地了解 DDX46 在癌症中的作用, 系统地阐述其在肿瘤发生和发展的各个方面的功能及相关机制, 为 DDX46 靶向药物的研发提供新思路。

[关键词] 分子生物学; DDX46; 癌症; RNA 解旋酶

[中图分类号] R73-3 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)11-0161-05

## The Role of DDX46 in the Occurrence And Development of Malignant Tumors

HUO Yu<sup>1)</sup>, JU Yunhe<sup>1)</sup>, WANG Yutao<sup>2)</sup>, ZENG Yalin<sup>1)</sup>, LIANG Junfeng<sup>1)</sup>

(1) Dept. of Radiotherapy, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Cancer Hospital, Kunming Yunnan 650118; 2) Dept. of Experimental Animals, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] With the deepening development of molecular biology, people's understanding of the mechanisms of cancer occurrence is becoming increasingly profound. In recent years, DDX46 has been found to be overexpressed in various cancers such as colorectal cancer, esophageal squamous cell carcinoma, and gastric cancer. It can promote the proliferation of various malignant tumor cells, activate invasion and migration, resist cell apoptosis, and participate in the cell cycle. Therefore, it may become a potential target and biomarker for anti-tumor drugs. To provide a more intuitive understanding of the role of DDX46 in cancer, we systematically describe its functions and related mechanisms in various aspects of tumorigenesis and development. It provides a new idea for the research and development of DDX46 targeted drugs.

[Key words] Molecular biology; DDX46; Cancer; RNA helicase

近年来, 随着分子生物学的深入发展, 人们对癌症发生机制的理解愈发深刻。DEAD-box 解旋酶 46 (DEAD-Box helicase 46, DDX46) 是 DEAD-box helicase 家族成员, 是酿酒酵母 Prp5 的人类同源物, 具有多种功能, 在拼接细胞周期的各个阶段<sup>[1]</sup>, 在剪接体的形成中发挥重要作用<sup>[2]</sup>, 并

参与病毒免疫应答<sup>[3]</sup>、肿瘤的发生发展<sup>[4]</sup>等生物学过程。许多研究表明, DDX46 在结直肠癌、食管鳞状细胞癌、胃癌等多种癌症中过表达<sup>[5-7]</sup>。本文以 DDX46 的生物学功能为切入点, 系统阐述了 DDX46 在肿瘤发生发展各个方面的功能及相关机制, 以为癌症的治疗和预防提供新的思路 and 策略。

[收稿日期] 2024-08-25

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82160562); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(202001AC070140)

[作者简介] 霍玉(1999~), 女, 云南昆明人, 在读硕士研究生, 主要从事消化肿瘤的临床与研究工作。

[通信作者] 鞠云鹤, E-mail: [yunhe\\_ju@sina.com](mailto:yunhe_ju@sina.com)

## 1 DDX46 的本质及结构

### 1.1 DDX46 的本质

RNA 解旋酶参与了 RNA 的转录、编辑、剪接、输出、加工、降解等生物化学过程。根据 RNA 解旋酶的固定基序, 可将其分为 5 个不同的家族。大多数 RNA 解旋酶属于 SF (Helicases of the superfamily) 2 家族, 解旋酶核心由 7~9 个固定基序构成, 在不同的蛋白质中执行相似的功能<sup>[8]</sup>。

DEAD-box 蛋白是 SF2 家族中数量最多的解旋酶家族, 存在于所有真核生物和大多数原核生物中。这些蛋白质在 RNA 代谢和癌症进展方面发挥着不同的作用, 例如: (1) 参与复杂 RNA 结构的调节; (2) 前体信使 RNA (precursor messenger RNA, pre-mRNA) 加工<sup>[9]</sup>; (3) 作为分子驱动因素引导肿瘤发生等作用<sup>[4]</sup>。

DDX46 属于 DEAD-box 家族, 是 1 种必需的 RNA 依赖性 ATP 酶 (adenosine triphosphatase), 与其他几种剪接体 DExD/H-box 蛋白相似, 具有多种功能, 拼接细胞周期的各个阶段<sup>[1]</sup>, 使 mRNA 和前剪接体的结合更加稳定。

### 1.2 DDX46 的结构

DDX46 位于染色体 5q31.1 上, 是酿酒酵母 Prp5 的人类同源物<sup>[1]</sup>。DDX46 与其他 RNA 解旋酶的氨基酸保守区大部分相同, 但其氨基端和羧基端都具有独特的序列片段。例如: 前人发现 PRP5 的 A 基序第 6 位有甘氨酸残基; 而其第 470 和 495 位之间代表保守区域之间的间隔区比其他已知解旋酶长 9~17 个残基; 大多数解旋酶的保守序列为 Y×HRIGR。这些结构差异可能与不同解旋酶功能上的差异相关<sup>[10]</sup>。

DDX46 整体结构由 D1 和 D2 亚结构域通过额外的 N 端侧翼序列 (N-terminal flanking sequence, NFS) 和 C 端侧翼序列 (C-terminal flanking sequence, CFS) 的残基组成的哑铃状结构, 具有 11 个保守基序<sup>[11]</sup>。DDX46 结构采用开放状态构象, 相对于其他结构发生扭曲, 将 D1 和 D2 中高度保守的解旋酶基序置于 DDX46 结构的对侧。

## 2 DDX46 的生物学功能

### 2.1 参与前剪接体形成及分支位点校对

Pre-mRNA 的剪接体是 1 种异常动态的 RNA-蛋白质复合物, 由 5 个小核 RNA (small nuclear

RNA, snRNA; U1、U2、U4/U6、U5) 和许多蛋白质因子组成。每个 snRNA 都与许多蛋白质复合形成 1 个小的核糖核蛋白颗粒 (small nuclear ribonucleoprotein particles, snRNP), 以 U1、U2 及 U4/U6 的顺序依次与 pre-mRNA 结合<sup>[12]</sup>。人 U2snRNP 动态变化是一个复杂的过程, 目前机制尚不明确<sup>[2]</sup>。

人 U2snRNP 的功能形式是 17SU2, 直接参与早期剪接体组装<sup>[2]</sup>。DDX46 是 17SU2 的组成部分, 在前剪接体组装和分支位点校对过程中起着重要作用。DDX46 与剪接体结合需要 ATP, 在 U2snRNP 呈现功能形式后, 与其结合从而稳定分支相互作用茎环 (branchpoint-interacting stem loop, BSL), 以加固 U2snRNP 与 pre-mRNA 的结合。Prp5 在 U2 与分支位点碱基配对时释放, 以允许其募集 (triple small nuclear ribonucleoprotein, tri-snRNP), 从而进行分支位点校对。而损害 U2 分支位点碱基配对的突变会延缓 Prp5 的释放并阻碍 tri-snRNP 结合<sup>[13]</sup>。

SF3B1 是 1 种蛋白编码基因, 主要参与 RNA 剪接过程, 对基因表达调控起到至关重要的作用<sup>[14]</sup>。SF3B1 残基通过直接识别 DDX46 的酸性环与其发生相互作用。DDX46 和 DDX42 相互作用的 7 个 SF3B1 残基位于 RNA 通路中, 是癌症突变的靶标, 这些残基在癌症中的突变会损害 DDX46 与 SF3B1 的结合, 导致 RNA 通路过早暴露于 pre-mRNA 和其他蛋白因子, 这可能会损害 U2snRNP 的功能, 导致 RNA 剪接紊乱, 从而影响基因表达<sup>[4, 15]</sup>, 这在治疗某些癌症中具有潜在应用价值<sup>[15]</sup>。

### 2.2 调节剪接体组装的保真度

保真度剪接是指 pre-mRNA 上的内含子和外显子在剪接过程中能够被准确识别并剪接, 以确保产生正确的 mRNA 产物。DDX46 可以通过与剪接体中 U1 小核 RNA (U1 small nuclear RNA, U1snRNA)、U2 辅助因子 (U2 auxiliary factor, U2AF) 等关键组分相互作用从而影响其组装和活性<sup>[12]</sup>。

有研究发现通过突变 Prp5p 中的丙氨酸, 能改变其分支区域的选择性, 使 Prp5p 活性增加, 降低 ATP 酶基序 III 中一系列突变体的体外 ATP 酶活性, 优化剪接过程, 并且这些效应能被代偿性 U2 snRNA 突变或其他增加分支区域-U2 配对的变化所消除, 因此 DDX46 等位基因的保真度效应与分支区域-U2 双链相联系。表明剪接途径的进展需要在 DDX46 促进的构象变化之前进行分支区域 U2snRNA 配对<sup>[16]</sup>。

然而, 关于 DDX46 如何具体调节剪接体组装

的保真度仍有许多未知之处, 需要进一步的研究来揭示其详细的作用机制和生物学功能。

### 2.3 调控抗病毒天然免疫应答

DDX46 作为抗病毒天然免疫反应的负调控因子, 可以结合 RNA 修饰 N 的“橡皮擦”6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)的 RNA 去甲基化酶 AlkB 同源物 5(AlkB homolog 5, ALKBH5), 诱导线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, Mavs)、肿瘤坏死因子受体相关因子(TNF receptor associated factor3, Traf) 3 和 Traf6 转录本在细胞核中滞留, 以阻止它们的翻译并抑制干扰素的产生。因此, DDX46 可能是一个新的靶点, 可用于病毒感染和炎症性疾病治疗药物的研究<sup>[3]</sup>。

### 2.4 其他生物学功能

DDX46 还能与 U2snRNA 的茎环 Iia 和 U2snRNP 的成分(包括 Prp9、Prp11、Prp21、Cus1、Cus2)发生遗传相互作用。其他体外实验表明, Prp5 和 SF3a 蛋白促进 U2 结构的 ATP 依赖性改变。此外, 在没有 ATP 的情况下, Cus2 蛋白的消耗允许 U2-内含子结合, 尽管仍然需要 Prp5, 这表明激活 Prp5 可以去除 Cus2 蛋白<sup>[17]</sup>。

## 3 DDX46 在癌症中的应用

### 3.1 蛋白表达及临床特征

近年来, 多项癌症相关研究调查了 DDX46 的表达水平与肿瘤临床特征的联系。有证据表明, DDX46 在胶质母细胞瘤、食管鳞状细胞癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌、骨肉瘤、卵巢癌、皮肤鳞

癌中过表达<sup>[5-7, 18-23]</sup>。DDX46 高表达水平与慢性淋巴细胞白血病患者生存期缩短显著相关, 高表达患者生存期短<sup>[23]</sup>。从病理学角度说, DDX46 高表达乳腺癌患者中更具有侵袭性的肿瘤表型与高级别组织学分级和淋巴结转移显著相关, 但与年龄、肿瘤大小、淋巴血管侵犯和 ER/PR 状态无显著相关性<sup>[21]</sup>。结直肠癌患者中病理分型为粘液腺癌的患者 DDX46 过表达比例最高(8/11 73%)<sup>[6]</sup>, 见表 1。

### 3.2 促进细胞增殖、激活侵袭和迁移

磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)是 1 种多功能的蛋白激酶, 可与细胞内的不同的受体相互作用, 进而激活蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)。Akt 的活化主要依赖于磷脂酰肌醇-3, 4, 5-二磷酸(phosphatidylinositol-3, 4, 5-bisphosphate, PIP3)<sup>[24]</sup>, 当 PIP3 水平升高时, 会与 Akt 的疏水尾部结合并转移到细胞膜上, 从而完成磷酸化。磷酸化的 Akt 具有更高的活性, 能够进一步磷酸化或抑制其下游靶蛋白从而影响细胞的增殖、分化、侵袭、迁移等多种生物学过程<sup>[25]</sup>。有研究表明, PI3K 特异性抑制剂 LY294002 通过下调 PI3K/Akt 信号通路的活性来显著抑制骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭。敲低骨肉瘤 SaOS2 细胞中 DDX46 可导致 PI3K 和 Akt 的磷酸化水平降低, E-cadherin 的蛋白表达水平升高, N-cadherin 和波形蛋白的蛋白表达水平下调, 从而抑制细胞增殖, 迁移和侵袭<sup>[21]</sup>。DDX46 对胃癌细胞中 Akt 磷酸化和 GSK-3 $\beta$  介导的经典 Wnt 通路具有抑制作用, 使活性  $\beta$ -catenin 的表达显著降低, 从而抑制胃癌细胞增殖和侵袭<sup>[5]</sup>。DDX46 在乳腺癌中也

表 1 DDX46 在多种肿瘤中的表达及临床特征

Tab. 1 Expression and clinical characteristics of DDX46 in various tumors

| 癌症类型      | mRNA/蛋白质         | 高/低表达 百分比(%) | 临床特征                               | 胞质/核              | 参考文献  |
|-----------|------------------|--------------|------------------------------------|-------------------|-------|
| 胶质母细胞瘤    | mRNA and Protein | 高            |                                    |                   | [18]  |
| 食管鳞状细胞癌   | mRNA and Protein | 高            | 32/69(46)                          | 主要在胞核             | [7]   |
|           |                  | 低            | 30/69(43)                          | 主要在胞核             |       |
| 乳腺癌       | Protein          | 高            | 高级别组织学分级和淋巴结转移显著相关, 与更具有侵袭性的肿瘤表型相关 | 主要在胞核             | [20]  |
| 胃癌        | mRNA             | 高            |                                    |                   | [5]   |
| 结直肠癌      | Protein          | 高            | 99/123(81)                         | 主要在胞核             | [6]   |
|           |                  | 低            | 19/123(15)                         | 粘液腺癌比例高(8/11 73%) | 主要在胞核 |
| 骨肉瘤       | mRNA and Protein | 高            |                                    |                   | [21]  |
| 皮肤鳞状细胞癌   | mRNA and Protein | 高            |                                    |                   | [19]  |
| 卵巢癌       | Protein          | 高            |                                    |                   | [22]  |
| 慢性淋巴细胞白血病 |                  |              | 高表达生存期短                            |                   | [23]  |

通过调节此通路促进细胞增殖, 激活乳腺癌细胞侵袭和迁移<sup>[20]</sup>。在胶质母细胞瘤中, DDX46 通过上调 GBM 细胞中有丝分裂原活化蛋白激酶 p38 信号和其下游 cyclinD1 的表达, 从而调控细胞增殖能力, 但侵袭和迁移能力不受影响<sup>[18]</sup>。DDX46 也在卵巢癌、慢性淋巴细胞白血病、食管鳞状细胞癌、结直肠癌、皮肤鳞癌中促进肿瘤细胞增殖, 但具体的机制还有待进一步研究<sup>[6, 7, 19, 22-23]</sup>。

### 3.3 凋亡-抵抗细胞凋亡

细胞凋亡是 1 种程序性细胞死亡过程, 分为线粒体通路(内源性)和死亡受体通路(外源性)进行<sup>[26]</sup>。有实验表明, 敲低食管鳞状细胞癌中 DDX46 的表达, 会通过内源性抑制剂(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)  $\alpha$  抑制核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)的活性, 从而阻断 Akt 磷酸化, 引起细胞凋亡。然而, DDX46 与 NF- $\kappa$ B 信号通路之间的直接联系有待进一步研究<sup>[7]</sup>。DDX46 在皮肤鳞癌可以通过调节 Bcl-2、Survivin、Bax、cleaved 肌钙蛋白酶 I、Beclin1 和 LC3II/I 的表达水平诱导细胞凋亡并激活自噬<sup>[19]</sup>。敲低 DDX46 也会导致乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌细胞凋亡<sup>[6, 20, 22]</sup>。

### 3.4 参与细胞周期

细胞周期调控是一个复杂的过程, 受细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CDK inhibitor, CKI)等多种因素的调节, 它们通过磷酸化和去磷酸化反应来控制细胞周期各阶段的进展。在肺腺癌中, DDX46 作为 pre-mRNA 剪接组分与 SMC4(structural maintenance of chromosomes 4)相互作用。而 SMC4 参与肺发育和肺癌变相关的细胞周期、细胞粘附和 RNA 加工等过程<sup>[27]</sup>。在乳腺癌、结直肠癌中敲低 DDX46, 会诱导肿瘤细胞发生 G0、G1 期阻滞<sup>[6, 20]</sup>。

## 4 DDX46 在其他疾病中的应用

研究表明 DDX46 在先兆子痫孕妇胎盘中表达明显低于正常妊娠孕妇, 其可能通过 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路调控滋养层细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[28]</sup>。前文已经提出 DDX46 可能参与肺的发育<sup>[27]</sup>, 还有研究<sup>[29]</sup>表明在肺动脉高压患者中, DDX46 表达显著上调, 可能通过糖原合成酶激酶-3(GSK-3 $\beta$ )/ $\beta$ -连环蛋白通路发挥调控

作用。另外, 斑马鱼体内研究表明, DDX46 是造血干细胞多谱系分化以及消化器官和大脑发育所必需的基因<sup>[30]</sup>。

## 5 小结

自 DDX46 被确定为 RNA 解旋酶 DEAD 家族的成员以来, 研究先后发现了其在剪接体形成、免疫应答和肿瘤发生发展等领域的多种功能, 有广泛研究表明, DDX46 作为 17SU2 的组成部分, 在前剪接体组装和分支位点校对过程中起着重要作用<sup>[13]</sup>。DDX46 还可以通过与剪接体关键组分的相互作用来调节剪接体的组装和功能<sup>[16]</sup>。此外, DDX46 通过结合 RNA 修饰 m6A 的 ALKBH5, 抑制干扰素的产生, 从而作为抗病毒天然免疫反应的负调控因子<sup>[3]</sup>。

文章提出了与 DDX46 相关的各种关键研究成果, 特别是在癌症领域。现阶段的研究结果显示, DDX46 在促进肿瘤发生发展方面发挥多种功能, 而且可能成为潜在的抗肿瘤药物靶点和标志物。但遗憾的是大多数研究仍处于初级阶段, 尚停留于体外细胞及体内动物实验层面, 需要进一步的临床验证, 才能将其应用于抗肿瘤治疗中。在未来, 仍需深入地探究 DDX46 在不同类型癌症中所发挥的作用机制, 为 DDX46 作为癌症预后标志物及靶向药物的研发提供新思路。

### [参考文献]

- [1] Zhang Z M, Yang F, Zhang J. Crystal structure of Prp5p reveals interdomain interactions that impact spliceosome assembly[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(5): 1269-1278.
- [2] Will C L, Urlaub H, Achsel T. Characterization of novel SF3b and 17S U2 snRNP proteins, including a human Prp5p homologue and an SF3b DEAD-box protein[J]. *EMBO*, 2002, 21(18): 4978-4988.
- [3] Zheng Q, Hou J, Zhou Y. The RNA helicase DDX46 inhibits innate immunity by entrapping m6A-demethylated antiviral transcripts in the nucleus[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(10): 1094-1103.
- [4] Yang F, Bian T, Zhan X. Mechanisms of the RNA helicases DDX42 and DDX46 in human U2 snRNP assembly[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 897.
- [5] Chen L, Xu M, Zhong W. Knockdown of DDX46 sup-

- presses the proliferation and invasion of gastric cancer through inactivating Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 399(1): 112448.
- [6] Li M, Ma Y, Huang P. Lentiviral DDX46 knockdown inhibits growth and induces apoptosis in human colorectal cancer cells[J]. *Gene*, 2015, 560(2): 237–244.
- [7] Li B, Li Y M, He W T. Knockdown of DDX46 inhibits proliferation and induces apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(1): 223–230.
- [8] Bleichert F, Baserga S J. The long unwinding road of RNA helicases[J]. *Mol Cell*, 2007, 27(3): 339–352.
- [9] Tanner N K, Linder P. DExD/H box RNA helicases: From generic motors to specific dissociation functions[J]. *Mol Cell*, 2001, 8(2): 251–262.
- [10] Xu Y Z, Newnham C M, Kameoka S. Prp5 bridges U1 and U2 snRNPs and enables stable U2 snRNP association with intron RNA[J]. *Embo J*, 2004, 23(2): 376–385.
- [11] Shao W. A U1–U2 snRNP interaction network during intron definition[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(2): 470–478.
- [12] Will C L, Lührmann R. Spliceosome structure and function[J]. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 2011, 3(7): a003707.
- [13] Liang W W, Cheng S C. A novel mechanism for Prp5 function in prespliceosome formation and proofreading the branch site sequence[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(1): 81–93.
- [14] Gama-Brambila R A, Chen J, Zhou J. A PROTAC targets splicing factor 3B1[J]. *Cell Chem Biol*, 2021, 28(11): 1616–1627.
- [15] Yoshida K, Ogawa S. Splicing factor mutations and cancer[J]. *Wires Rna*, 2014, 5(4): 445–459.
- [16] Xu Y Z, Query C C. Competition between the ATPase Prp5 and branch region–U2 snRNA pairing modulates the fidelity of spliceosome assembly[J]. *Mol Cell*, 2007, 28(5): 838–849.
- [17] Abu Dayyeh B K, Quan T K, Castro M. Probing interactions between the U2 small nuclear ribonucleoprotein and the DEAD-box protein, Prp5[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(23): 20221–20233.
- [18] Ma J, Gao Z, Liu X. DDX46 accelerates the proliferation of glioblastoma by activating the MAPK–p38 signaling[J]. *J Buon*, 2021, 26(5): 2084–2089.
- [19] Lin Q, Jin H J. DDX46 silencing inhibits cell proliferation by activating apoptosis and autophagy in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(5): 4236–4242.
- [20] Ma Z, Song J. The role of DDX46 in breast cancer proliferation and invasiveness: A potential therapeutic target[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 47(1): 283–291.
- [21] Jiang, F, Zhang. Knockdown of DDX46 Inhibits the invasion and tumorigenesis in osteosarcoma cells[J]. *Oncol Res*, 2016, 25(3): 417–425.
- [22] Asher V, Warren A, Shaw R. The role of Eag and HERG channels in cell proliferation and apoptotic cell death in SK–OV–3 ovarian cancer cell line[J]. *Cancer Cell International*, 2011, 11(1): 1–7.
- [23] Admoni–Elisha L, Nakdimon I, Shteinfefer A. Novel biomarker proteins in chronic lymphocytic leukemia: Impact on diagnosis, prognosis and treatment[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0148500.
- [24] Yang J, Nie J, Ma X. Targeting PI3K in cancer: Mechanisms and advances in clinical trials[J]. *Mol Cancer*, 18(1): 26.
- [25] Faes S, Dormond O. PI3K and AKT: Unfaithful partners in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 21138–21152.
- [26] Peter M E. Programmed cell death: Apoptosis meets necrosis[J]. *Nature*, 2011, 471(7338): 310–312.
- [27] Tanaka K, Kumano K, Ueno H. Intracellular signals of lung cancer cells as possible therapeutic targets[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(5): 489–496.
- [28] You X, Cui H, Yu N. Knockdown of DDX46 inhibits trophoblast cell proliferation and migration through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in preeclampsia[J]. *Open Life Sci*, 2020, 15(1): 400–408.
- [29] Li A, He J, Zhang Z. Integrated bioinformatics analysis reveals marker genes and potential therapeutic targets for pulmonary arterial hypertension[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(9): 1339.
- [30] Hirabayashi, R, Hozumi. Ddx46 is required for multi-lineage differentiation of hematopoietic stem cells in zebrafish[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(18): 2532–2542.