

m⁶A 甲基化修饰与肿瘤

崔岩¹(综述),高志云^{2*}(审校)

(1.河北医科大学临床学院,河北石家庄 050017;2.河北医科大学基础医学院病原生物学教研室,河北石家庄 050017)

[摘要] RNA m⁶A 甲基化修饰广泛存在于生物体中并发挥重要的生物学功能,其表达修饰水平共受3种类型的关键酶调控:m⁶A 甲基转移酶复合物“Writers”、去甲基化酶“Erasers”和读取蛋白“Readers”。已有研究表明, RNA m⁶A 甲基化修饰影响肿瘤的发生发展。本文将对 m⁶A 甲基化修饰的概念与其在病理生理过程中所起到的作用,特别是 m⁶A 甲基化修饰与肿瘤的发生发展之间的关系进行综述,旨在为肿瘤的分子病理诊断和靶向治疗以及新的抗肿瘤药物的研发提供新思路。

[关键词] 肿瘤; m⁶A 甲基化修饰; RNA 调控; 基因表达调控 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.06.012

[中图分类号] R739.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)06-0695-06

在真核生物中,化学修饰是调节生物大分子功能特异性和有效性的方法,而 RNA 作为中心法则中的基本元件,兼具信息分子和调控分子双重功能。RNA 修饰种类繁多,至今已显示达 170 余种^[1]。在目前已知的多种 RNA 的化学修饰中,甲基化修饰约占 RNA 修饰的一半以上,其中最常见的是 N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenine, m⁶A) RNA 修饰。研究^[2]显示, m⁶A 甲基化修饰是在甲基转移酶复合物的作用下将腺苷酸第六位的 N 甲基化的一种保守的修饰方式,以利于转录后调控 RNA 的表达稳定性以及后续的剪接、翻译等过程。肿瘤已经成为威胁人类健康的最主要杀手之一,它是由自身基因或外界理化因素和生物因素影响所致。最近,越来越多的证据表明,表观遗传失调也与肿瘤的发展密切相关,而真核生物 m⁶A 甲基化修饰也被证明与多种肿瘤疾病的发生有着极大关联性。本文重点综述了 m⁶A 甲基化修饰在各类肿瘤发生发展中的研究进展,以期为临床的肿瘤治疗提供新的靶点和思路。

1 m⁶A 甲基化修饰概述

m⁶A 甲基化修饰可以在大多数生物中显示,也被认为是真核生物 mRNA 和 lncRNA 中最普遍的

化学修饰^[3]。在哺乳动物中,平均大概有 0.1%~0.4%的腺苷经过了 m⁶A 甲基化修饰,每个转录本有 3~5 个 m⁶A 甲基化修饰位点。

Meter 等^[4]借助高通量测序技术,显示在小鼠的大脑组织中 m⁶A 甲基化修饰主要位于基因内部,其中在蛋白质编码区域(coding sequence, CDS)和非翻译区(untranslated regions, UTRs)中比例最高,在内含子中只有约 2.0%。而对所有 m⁶A 峰值在 mRNA 中排列进行分析后,显示其在 CDS 的末端区域分布明显高于起始区域, m⁶A 甲基化主要富集在 CDS 区域的终止密码子的附近。由此可见,在基因组中, m⁶A 主要富集于 mRNA 的终止密码子和 3'UTR 区。

2 m⁶A 甲基化修饰酶的组成及功能

m⁶A 甲基化修饰是一个可逆的、动态的调节过程,主要由甲基转移酶复合物(Writers)、去甲基化酶(Erasers)和读取蛋白(Readers)调节完成。

2.1 m⁶A 甲基化修饰的写入(Writers) m⁶A 甲基化修饰的过程主要由甲基转移酶复合体负责将通常在 RRACH(R=G 或 A, H=A, C 或 U)的共有序列内的腺嘌呤的 N6 位点添加甲基,故而又被称为“Writers”。METTL3(methyltransferase-like 3, METTL3)、METTL14(methyltransferase-like 14, METTL14)和 WTAP(Wilms tumor 1-associated protein, WTAP)是甲基转移酶复合体的重要组成部分。

METTL3 是最早被鉴定的 m⁶A 甲基转移酶组分,也是甲基转移酶复合物的核心组分。研究^[5-8]

[收稿日期]2023-08-02

[基金项目]河北省重点研发计划项目(20277704D);河北省自然科学基金精准医学联合基金培育项目(H2020206352)

[作者简介]崔岩(1996-),女,河北石家庄人,河北医科大学临床学院教辅,医学硕士,从事病毒 m⁶A 甲基化研究。

* 通信作者。E-mail:17800577@hebmh.edu.cn.com

证实, METTL3 含有 2 个锌指结构域 ZnF1 和 ZnF2, 后者可以维持 METTL3 和 RNA 之间的相互作用, 从而使甲基转移酶具有活性, 进而引起 METTL3 调节小鼠小脑发育、SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARA-CoV-2) 感染后的先天免疫信号通路与炎症基因的表达、调控小鼠胚胎干细胞内异染色质的完整性等重要的生物学过程。

METTL14 也是 m^6A 甲基转移酶复合物的的重要组成部分, 与 METTL3 以 1:1 的比例形成异源二聚体, 从而增强二者催化功能^[9]。有报道称, METTL14 可以促使视觉和视网膜光感受器维持正常功能。Yang 等^[10]在视网膜特异敲除 METTL14 的小鼠模型中, 显示低表达 METTL14 的视杆细胞会存在暗视光反应减弱和退化的现象。在锥体细胞中, METTL14 的缺失导致了其进行性死亡。

WTAP 最初被鉴定为一种剪接调节因子, 研究显示它可以稳定细胞周期蛋白并参与 m^6A 甲基化修饰、以及哺乳动物胚胎细胞的发育等过程^[11]。斑马鱼和人类的 WTAP 蛋白具有高度同源性, 而 WTAP 的缺失会导致斑马鱼的组织分化缺陷。在调控 m^6A 的动态变化方面, WTAP 首先结合在目标 RNA 的 m^6A 共有序列“RRACH”上, 通过招募催化亚基 METTL3 和 METTL14 并与之共同形成复合物, 进而促使目标 mRNA 甲基化^[12]。

除了较为经典的 METTL14、METTL3 和 WTAP 等甲基转移酶之外, 近年来还显示了包括 KIAA1429 (vir-like m^6A methyltransferase associated, KIAA1429)、RBM15B (RNA binding motif protein15, RBM15)、METTL16 (methyltransferase like protein 16, METTL16)、ZCCHC4 (zinc finger CCHC-type containing 4, ZCCHC4) 等众多“Writers”。KIAA1429 在卵泡发生和卵母细胞正常发育中具有重要作用。在卵母细胞中, KIAA1429 缺陷会导致其不能经历生发泡破裂的过程, 从而失去恢复减数分裂的能力, 最终导致女性不育^[13]。Pinto 等^[14]近期报告了 ZCCHC4, 其主要甲基化人类 28S rRNA, 敲除 ZCCHC4 可减低 28S rRNA 中整体翻译, 抑制细胞增殖。对于 RBM15B 和 METTL16 目前在 m^6A 甲基化修饰研究尚处于起步阶段, 其在生命活动中扮演的角色有待进一步探索。

2.2 m^6A 甲基化修饰的擦除(Erasers) m^6A 去甲基化酶又称 erasers, 可消除 RNA 上的甲基化修饰, 包括 FTO(fat mass and obesity-associated protein,

FTO) 和 ALKBH5 (α -ketoglutarate-dependent dioxygenase alkB homolog5, ALKBH5)。

FTO 作为第一个被显示的 m^6A mRNA 去甲基化酶, 进而确立了 m^6A 作为可逆修饰的概念^[15]。FTO 和 ALKBH5 属于 ALKB 双加氧酶家族蛋白, 依赖辅因子 Fe^{2+} 和 α -酮戊二酸来行使具体的催化功能。不同的是 FTO 催化的 m^6A 去甲基化过程分为两步, 其中会产生 hm^6A 和 $f6A$ 2 种中间产物。研究显示, DNA 和 RNA 都是 FTO 介导的去甲基化的底物, 并且参与多种表观遗传修饰过程。与 FTO 相比, ALKBH5 显示较晚, 但也是 m^6A 去甲基化酶的重要组成部分。ALKBH5 属于人的大肠杆菌 ALKB 双加氧酶家族同源蛋白, 定位于细胞核内亚细胞器—核小斑, 且其催化的 m^6A 去甲基化过程只有一步, 截至目前尚未显示中间产物。

m^6A 甲基化修饰广泛分布于多种动物的各个组织中, 故而推测还有其他未知的去甲基化酶等待被研究显示, 以便于可以更加清晰明了的揭示 m^6A 的甲基化修饰对 RNA 的稳定性、翻译、可变剪接等过程的关联性。

2.3 m^6A 甲基化修饰的读取(Readers) m^6A 特异性结合蛋白(m^6A -binding proteins), 即“readers”可识别发生甲基化修饰的 RNA 并由此发挥其生物学作用。“Readers”对于多种与 m^6A 相关的表观遗传修饰具有不可或缺的作用, 主要包括 YTH 基因家族, 人胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白家族 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding proteins family, IGF2BPs) 等。

YTH 基因家族以其都具有一段高度保守的 YTH 结构域而得名。YTH 基因家族有 5 种, 大致上可以分为 3 类, YTHDF (YTH m^6A -binding protein)、YTHDC1 (YTH domain-containing 1)、YTHDC2 (YTH domain-containing)。第一个被鉴定出来的 reader 是 YTHDF2 蛋白, 主要存在于细胞质中, 在一定条件下可以转移到细胞核中保护 5' 非翻译区的 m^6A 免受 FTO 的影响, 同时会促进 mRNA 的非依赖性翻译。YTHDF1、YTHDF3 和 YTHDF2 一样, 共同定位于胞质, 且 YTHDF1 与 YTHDF3 可以协同作用, 提高 m^6A 修饰中 mRNA 的翻译效率^[16]。YTHDC1 和 YTHDC2 大多位于细胞核中, YTHDC1 通过招募和调节 pre-mRNA 剪接因子来调控 mRNA 剪接, 使其能够与靶 mRNA 的结合区结合, 而 YTHDC2 则可以加快目标 mRNA 的降解。因此, 这些 YTH 域蛋白在 m^6A 甲基化修饰代谢过程中起着关键作用, 它们可能以

整合和协同的方式影响与 m⁶A 甲基化相关的生物学过程。

IGF2BPs 家族于 1999 年初次被鉴定^[17], 共有 3 个成员 IGF2BP1、IGF2BP2、IGF2BP3, 其主要负责靶向调控 mRNA 的稳定性, 并且已报道有多个靶点与其高度相关, 如 MYC、KRAS 和 MDR1 等^[18]。多项研究表明, 这些蛋白质在细胞功能的多个方面作用显著, 例如细胞迁移、代谢、增殖和分化。此外, IGF2BPs 家族还参与了多种重要生物学过程, 包括肿瘤的发生发展、人体发育、干细胞形成等。同时 IGF2BPs 还具有重要的转录后调节功能, 在多种侵袭性恶性肿瘤中表达上调, 并与多种肿瘤的不良预后和转移相关。IGF2BPs 在近期已经成为研究热点, 基于它们可以广泛的参与众多生理病理过程, 如胚胎发育、胰岛素抵抗、糖尿病、调节脂肪代谢、肿瘤的发生等, 可能是相关疾病的生物标志物, 故而其研究有待进一步深入, 以便为多种疾病的分子靶向治疗寻找新方向。

3 m⁶A 甲基化修饰在肿瘤中的意义

m⁶A 甲基化修饰与多种肿瘤的发生发展密切相关, 其关键酶在不同肿瘤中的作用不尽相同, 其过表达或敲除后所导致的一系列生物功能复杂多样, 揭示 m⁶A 甲基化修饰在肿瘤发生发展过程中的作用及机制, 可为肿瘤的临床靶向治疗提供新的靶点。

3.1 m⁶A 甲基化修饰与肝癌 目前, 原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的发病率在世界范围内有明显上升的态势, 由于缺乏有效的靶向药物治疗, 导致癌细胞的转移率升高和患者 5 年生存率下降, 因此需更深入研究其致病的分子机制, 以便在今后为临床 HCC 的治疗提供更多有效的手段。HCC 的发生涉及了表观遗传学和转录、翻译等各种分子互相协同变化间的复杂相互作用, 本质上来说其实是多步骤过程。已有研究显示 METTL14 表达下调与 HCC 转移密切相关, 是其生存的不良预后因素。Ma 等^[19]证实 METTL14 与 DgCr8 蛋白相互作用, 并以 m⁶A 依赖的方式正向调控 pri-miR126, 而 miR-126 可以抑制 METTL14 对肿瘤作用。敲除 YTHDF1 可显著抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭。缺氧可以特异性诱导 YTHDF2 基因在 HCC 中下调, 而 YTHDF2 基因的过表达抑制了肝癌细胞的增殖。进一步的研究证实, YTHDF2 直接结合 EGFR 3'-UTR 的 m⁶A 修饰位点, 促进肝癌细胞中 EGFR mRNA 的降解^[20]。细胞因子信号传导抑制因子 2 (suppressor of cytokine

signaling 2, SOCS2) 是一种肿瘤抑制因子, 同时 SOCS2 也是 METTL3 的下游靶向因子, METTL3 通过 m⁶A-YTHDF2 依赖途径降低 SOCS2 mRNA 稳定性从而抑制 SOCS2 的表达最终来促进 HCC 的发生与发展^[21]。

在过表达 IGF2BP2_{p62} 蛋白的小鼠中, 其肝脏高表达干细胞标记物 DLK1, 并将 DLK1 分泌到血液中, 而 DLK1 与肝癌的低存活率密切相关^[22]。IGF2BP2 在肝硬化组织和 HCC 结节的细胞中均有表达, 实验证实 IGF2BP2 在肝细胞转化过程中表达上调, 免疫组织化学分析表明, 约 1/3 的肝癌患者的结节同样高表达 IGF2BP2^[23-25]。METTL3 和 IGF2BP2 均是 m⁶A 信号通路中的关键基因, 近期二者被证明在 HCC 组织中高表达且与预后不良密切相关。瓣状核酸内切酶 1 (flap endonuclease-1, FEN1) 作为促癌基因具有维持基因稳定性功能, 且在 HCC 中表达明显增高, 其被证实是 IGF2BP2 的下游调控基因, 而 METTL3 和 IGF2BP2 通过 m⁶A-IGF2BP2 依赖机制在 HCC 中维持 FEN1 的表达, 以此来影响 HCC 的发展^[26]。近年来, 越来越多的研究证实, m⁶A 修饰参与了 HCC 多个重要的发生发展的过程, 而它们具体的机制仍需要更加深入的探讨, 以便为今后临床的靶向治疗提供充足的理论依据。

3.2 m⁶A 甲基化修饰与急性髓系白血病 急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML), 是一种高度异质性的造血系统恶性肿瘤, 其特征是骨髓中未成熟的髓系母细胞过度增殖和聚集, 临床中可分为 M0~M7 共 8 种。此病多见于成年人中, 病死率较高, 目前其致病机制尚未完全阐明。因此, 需要更有效、更有针对性的治疗。对肿瘤基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 数据的分析表明, AML 细胞表达的 METTL3 和 METTL14 的 mRNA 水平高于绝大多数肿瘤; 研究证实, 在 AML 细胞系中敲除 METTL3 或 METTL14 会抑制细胞生长、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡和分化, 从而延长 AML 模型小鼠的存活时间。在 AML 细胞系和 AML 原代细胞中, METTL3 通过调控其下游调控基因 c-MYC (V-Myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog, MYC)、BCL2 (B-cell lymphoma-2, BCL2)、PTEN (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 的表达来促进肿瘤的发生发展^[27-28]。METTL14 是通过 SPI1-METTL14-MYB 轴发挥其作用, 首先 SPI1 [spleen focus forming virus (SFFV) proviral integration

oncogene, SPI1] 下调 METTL14 表达, 而 METTL14 通过 m⁶A 修饰进一步调节下游 MYB 和 MYC2 种转录因子, 发挥致癌作用^[29]。

3.3 m⁶A 甲基化修饰与乳腺癌(breast cancer, BC)

BC 是所有女性恶性肿瘤发病率最高的疾病, 尽管随着医学的发展早期的治疗效果较好, 患者 5 年生存率也有所提升, 但其高复发率、高转移率和高病死率依然是临床医学上的难题。研究^[30]显示, m⁶A 甲基化修饰是 BC 抗肿瘤免疫中的重要一环。METTL3 通过增强 BC 细胞中 PD-L1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 的 m⁶A 修饰来抑制 T 细胞发挥其抗肿瘤免疫的作用, 而这一过程是通过 m⁶A 的读取蛋白 IGF2BP3 影响 PD-L1 的 mRNA 的稳定性来实现的。Chen 等^[31]显示 YTHDF1 在 BC 组织和细胞中表达上升且与患者肿瘤的大小、转移等呈正相关, FOXM1 (forkhead box M1, FOXM1) 是 YTHDF1 的下游靶点, YTHDF1 通过识别并结合 FOXM1 mRNA 上的 m⁶A 修饰, 促进了癌基因 FOXM1 的翻译, 从而促进了 BC 的发生发展。

3.4 m⁶A 甲基化修饰与肺癌 肺癌在全世界因癌症死亡的相关人数中占有很大的比例, 尽管随着医疗水平的提升, 治疗取得了一定的效果, 但其 5 年生存率仍然处于较低的水平, 而 m⁶A 甲基化修饰与肺癌的关系近年来也逐渐成为了学者们研究的热点。在表观遗传学中, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是一种关键的调控因子, 同样也在肿瘤的发生发展中也起到了重要作用。LncRNA LCAT3 和 m⁶A 甲基转移酶 METTL3 经证实可在肺腺癌中上调, METTL3 则通过 m⁶A 修饰稳定 LCAT3 的表达。LCAT3 通过招募 FUBP1 与 c-MYC 结合, 继而激活 c-MYC 的表达, 从而促进肺腺癌的进程^[32]。也有研究^[33]显示, 在非小细胞肺癌的组织与细胞中, m⁶A 去甲基化酶 FTO 的升高引发了泛素特异性蛋白酶 7 (ubiquitin specific peptidase 7, USP7) 表达上升, 最终促进了非小细胞肺癌细胞的生长。

3.5 m⁶A 甲基化修饰与结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 随着医疗技术的不断发展, CRC 的 5 年生存率虽然有所提高, 但其在成年人中的发病率依然居高不下^[34]。有证据表明, CRC 的发生发展是一个非常复杂的过程, 而 m⁶A 甲基化修饰与其更是密切相关。迄今, CRC 仍然是主要的肿瘤死因之一。研究证实, m⁶A 甲基转移酶 METTL3 在结直肠癌组织过表达, 且高表达 METTL3 的结直肠癌

患者往往预后较差。进一步研究^[35]显示, METTL3 可以调控细胞周期蛋白 E1 和 CCNE1 (cyclin E1, CCNE1) mRNA 的表达, 尤其对于 CCNE1 mRNA 来说, METTL3 通过 m⁶A 依赖的方式增加了其稳定性, 从而影响了 CRC 的细胞增殖。Wang 等^[36]显示, 经典的 RNA 结合蛋白 SRSF9 (serine/arginine-rich splicing factor 9, SRSF9) 可通过与靶 RNA 的相互作用, 来调节基因的表达。而在 CRC 中, SRSF9 和 DSN1 表达上调正相关, 而 SRSF 被显示是一种新的 m⁶A 结合蛋白, 以 m⁶A 相关的方式增强其下游靶基因 DSN1 mRNA 的稳定性促进 CRC 的进展。

3.6 m⁶A 甲基化修饰与前列腺癌 (prostate cancer, PCa) PCa 是男性中常见的恶性肿瘤, 其高危因素包括肥胖、年龄和遗传等因素, 而转移则是 PCa 最主要的死亡原因, 因此迫切需要研究其致病的分子机制。近年来, m⁶A 甲基化修饰已被证实与 Pca 发生发展密切相关。METTL14 已被预测为一个潜在的 PCa 治疗靶点。近期的研究^[37]显示 METTL14 通过 YTHDF2 以 m⁶A 依赖的方式影响其肿瘤抑制因子 THBS1 (Thrombospondin 1, THBS1) mRNA 的稳定性使其加速衰减, 从而促进 PCa 的发生。Du 等^[38]研究证实, PCa 的不良预后与其组织与细胞中 KDM5A (lysine-specific demethylase 5A, KDM5A) 的过表达有关。KDM5A 可通过与 miR-495 的启动子区域结合来抑制其表达, 而 YTHDF2 作为 miR-495 的靶基因, 在 miR-495 被抑制后表达上调, 以通过影响 MOB3B (mps one binder kinase activator 3B, MOB3B) mRNA m⁶A 修饰的方式下调其表达水平。因此, KDM5A 通过 miR-495/YTHDF2/m⁶A-MOB3B 轴促进 PCa 的进展, 并且在临床治疗中可能具有重要意义。

4 结语与展望

随着甲基化 RNA 免疫共沉淀结合高通量测序 (methylated RNA immunoprecipitation next generation sequencing, MeRIP-seq)、m⁶A 单碱基分辨率紫外交联沉淀 (m⁶A individual-nucleotide-resolution cross-linking and immunoprecipitation, miCLIP-seq) 和生物信息学的发展, 对于 m⁶A 甲基化修饰酶体系的构成, 其关键酶对 RNA 的调控、参与多种生物学过程以至于影响疾病的调控作用研究的越发深入。m⁶A 甲基转移酶复合体和去甲基化酶调控着细胞内 m⁶A 甲基化修饰水平, 而 m⁶A 读取蛋白则调节 mRNA 的表达量。值得注意的是,

m⁶A 读取蛋白具有双面调控作用,在某些疾病中它可以降低 mRNA 的稳定性,但在其他的疾病中又会促进 mRNA 的翻译,所以它不同疾病中的具体作用机制还需要进一步研究。

肿瘤是威胁人类生命的五大疾病之一,m⁶A 甲基化修饰对于肿瘤的发生发展有着不可或缺的作用,m⁶A 甲基化修饰酶及其相关途径将成为靶向治疗人类肿瘤的重要依据。虽然 m⁶A 甲基化修饰目前已经研究的较为透彻,其下游分子机制也在不断深入,但在临床上 m⁶A 相关的基因和蛋白表达水平相关靶点的应用还是较少。近年来高通量测序技术的更新换代,新的 m⁶A 修饰酶也被不断的显示。今后的研究应基于更加广泛的临床数据,将基础研究成果与临床诊疗充分结合起来,进一步增强人们对恶性肿瘤的发生与发展的认识,研发新的抗肿瘤药物。

[参考文献]

- [1] Nombela P, Miguel-lópez B, Blanco S. The role of m⁶A, m³C and Ψ RNA modifications in cancer: Novel therapeutic opportunities[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):18.
- [2] Fu Y, Domissini D, Rechavi G, et al. Gene expression regulation mediated through reversible m(6) A RNA methylation[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(5):293–306.
- [3] Zaccara S, Ries R, Jaffrey S. Reading, writing and erasing mRNA methylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10):608–624.
- [4] Meter K, Saletore Y, Zumbo P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons[J]. *Cell*, 2012, 149(7):1635–1646.
- [5] Huang J, Dong X, Gong Z, et al. Solution structure of the RNA recognition domain of METTL3-METTL14 N-methyladenosine methyltransferase[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(4):272–284.
- [6] Wang C, Cui G, Lui X, et al. METTL3-mediated m⁶A modification is required for cerebellar development[J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(6):e2004880.
- [7] Li N, Hui H, Bray B, et al. METTL3 regulates viral m⁶A RNA modification and host cell innate immune responses during SARS-CoV-2 infection[J]. *Cell Rep*, 2021, 35(6):109091.
- [8] Xu W, Li J, He C, et al. METTL3 regulates heterochromatin in mouse embryonic stem cells[J]. *Nature*, 2021, 591(7849):317–321.
- [9] Wang X, Huang J, Zou T, et al. Human m(6)A writers: Two subunits, 2 roles[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(3):300–304.
- [10] Yang Y, Shuai P, Li X, et al. Mettl14-mediated m⁶A modification is essential for visual function and retinal photoreceptor survival[J]. *BMC Biol*, 2022, 20(1):140.
- [11] Horiuchi K, Kawamura T, Iwanari H, et al. Identification of Wilms' tumor 1-associating protein complex and its role in alternative splicing and the cell cycle[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(46):33292–33302.
- [12] Ping X, Sun B, Wang L, et al. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase[J]. *Cell Res*, 2014, 24(2):177–189.
- [13] Hu Y, Ouyang Z, Sui X, et al. Oocyte competence is maintained by m(6)A methyltransferase KIAA1429-mediated RNA metabolism during mouse follicular development[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(8):2468–2483.
- [14] Pinto R, Vagbo CB, Jakobsson ME, et al. The human methyltransferase ZCCHC4 catalyses N6-methyladenosine modification of 28S ribosomal RNA[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(2):830–846.
- [15] 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):885–887.
- [16] Shi H, Wang X, Lu Z, et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N-methyladenosine-modified RNA[J]. *Cell Res*, 2017, 27(3):315–328.
- [17] 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[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(2):1262–1270.
- [18] Bell J, Wächter K, Mühleck B, et al. Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding proteins (IGF2BPs): post-transcriptional drivers of cancer progression? [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(15):2657–2675.
- [19] Ma J, Yang F, Zhou C, et al. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing[J]. *Hepatology*, 2017, 65(2):529–543.
- [20] Zhong L, Liao D, Zhang M, et al. YTHDF2 suppresses cell proliferation and growth via destabilizing the EGFR mRNA in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2019, 442:252–261.
- [21] Chen M, Wei L, Law C, et al. RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2[J]. *Hepatology*, 2018, 67(6):2254–2270.
- [22] Kessler S M, Laggai S, Barghash A, et al. IMP2/p62 induces genomic instability and an aggressive hepatocellular carcinoma phenotype[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6:e1894.
- [23] Simon Y, Kessler S, Bohle R, et al. The insulin-like growth factor 2 (IGF2) mRNA-binding protein p62/IGF2BP2-2 as a promoter of NAFLD and HCC? [J]. *Gut*, 2014, 63(5):861–863.
- [24] Lu M, Nakamura R, Dent E, et al. Aberrant expression of fetal RNA-binding protein p62 in liver cancer and liver cirrhosis[J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(3):945–953.
- [25] Covini G, Von Mühlen C, Pacchetti S, et al. Diversity of antinuclear antibody responses in hepatocellular carcinoma

- [J]. *J Hepatol*, 1997, 26(6):1255–1265.
- [26] Pu J, Wang J, Qin Z, et al. IGF2BP2 promotes liver cancer growth through an m⁶A-FEN1-dependent mechanism [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:578816.
- [27] Vu L, Pickering B, Cheng Y, et al. The N-methyladenosine (m⁶A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells[J]. *Nat Med*, 2017, 23(11):1369–1376.
- [28] Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, et al. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m⁶A-dependent translation control[J]. *Nature*, 2017, 552(7683):126–131.
- [29] Weng H, Huang H, Wu H, et al. METTL14 Inhibits Hematopoietic Stem/Progenitor Differentiation and Promotes Leukemogenesis via mRNA m⁶A Modification[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(2):191–205, e9.
- [30] Wan W, Ao X, Chen Q, et al. METTL3/IGF2BP3 axis inhibits tumor immune surveillance by upregulating N-methyladenosine modification of PD-L1 mRNA in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):60.
- [31] Chen H, Yu Y, Yang M, et al. YTHDF1 promotes breast cancer progression by facilitating FOXM1 translation in an m⁶A-dependent manner[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):19.
- [32] Qian X, Yang J, Qiu Q, et al. LCAT3, a novel m⁶A-regulated long non-coding RNA, plays an oncogenic role in lung cancer via binding with FUBP1 to activate c-MYC[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):112.
- [33] Li J, Han Y, Zhang H, et al. The m⁶A demethylase FTO promotes the growth of lung cancer cells by regulating the m⁶A level of USP7 mRNA [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(3):479–485.
- [34] Siegel R, Torre L, Soerjomataram I, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults[J]. *Gut*, 2019, 68(12):2179–2185.
- [35] Zhu W, Si Y, Xu J, et al. Methyltransferase like 3 promotes colorectal cancer proliferation by stabilizing CCNE1 mRNA in an m⁶A-dependent manner[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6):3521–3533.
- [36] Wang X, Lu X, Wang P, et al. SRSF9 promotes colorectal cancer progression via stabilizing DSN1 mRNA in an m⁶A-related manner[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):198.
- [37] Wang Y, Chen J, Gao W, et al. METTL14 promotes prostate tumorigenesis by inhibiting THBS1 via an m⁶A-YTHDF2-dependent mechanism[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):143.
- [38] Du C, Lv C, Feng Y, et al. Activation of the KDM5A/miRNA-495/YTHDF2/m⁶A-MOB3B axis facilitates prostate cancer progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):223.

(本文编辑:何祯)