

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 10 月 28 日 第 29 卷 第 20 期 (Volume 29 Number 20)



20 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 1151 胰腺癌免疫治疗研究现状
孙诚谊

临床研究

- 1158 HGF/Met/JNK信号通路介导的细胞自噬在肝硬化癌变进程中的作用
彭全斌, 朱书渊, 汪望月
- 1167 L3-PMI在乙肝肝硬化相关慢加急性肝衰竭患者预后评估中的作用
叶青, 蔡均均, 闫俊卿, 吕蓉
- 1174 结肠镜下息肉切除日间手术的临床价值分析
金曜, 杨帆, 徐继宗, 张弦

文献综述

- 1179 RNA化学修饰在消化道肿瘤中的作用
付学明, 王文杰, 宋自芳
- 1186 外泌体在胰腺癌诊疗应用中的研究进展
李宗倍, 李华志, 郭春海, 崔宏力
- 1191 非甾体类抗炎药相关小肠损伤的研究进展
罗洋, 朱兰平, 雷月, 赵经文, 王邦茂, 陈鑫
- 1201 基于深度学习的人工智能技术在结直肠息肉性质鉴别中的应用
朱兴旺, 严俊, 何英丽, 刘刚, 李汛

消 息

- 1157 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1166 《世界华人消化杂志》正文要求
1178 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1200 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1206 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

佟立权, 哈尔滨医科大学附属第五医院(大庆市人民医院)外科教研室主任、住院医师规范化培训外科基地主任、普外科主任、主任医师、教授、医学博士、硕士研究生导师。承担省、市级科研项目9项, 包括黑龙江省自然科学基金3项、黑龙江省总工会创新基金项目1项、黑龙江省卫生厅项目1项、黑龙江省教育厅项目1项等。作为第一完成人, 获省市科技进步奖8项, 包括黑龙江省科学技术二等奖1项, 黑龙江省医药卫生科技进步一等奖1项、三等奖1项等。在国内外学术期刊共发表论文42篇, 其中被SCI收录13篇(第一或通讯作者6篇、合作者7篇)。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 马玉洁; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 1151 Current status of immunotherapy for pancreatic cancer
Sun CY

CLINICAL RESEARCH

- 1158 Autophagy mediated by the HGF/Met/JNK signaling pathway is involved in carcinogenesis of liver cirrhosis
Peng QB, Zhu SY, Wang WY
- 1167 Role of L3-PMI in prognostic evaluation of patients with acute-on-chronic liver failure related to hepatitis B cirrhosis
Ye Q, Cai JJ, Yan JQ, Lv R
- 1174 Clinical value of daytime colonoscopic polypectomy
Jin Y, Yang F, Xu JZ, Zhang X

REVIEW

- 1179 Role of RNA modification in gastrointestinal tumors
Fu XM, Wang WJ, Song ZF
- 1186 Role of exosomes in diagnosis and treatment of pancreatic cancer
Li ZB, Li HZ, Guo CH, Cui HL
- 1191 Research progress of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury
Luo Y, Zhu LP, Lei Y, Zhao JW, Wang BM, Chen X
- 1201 Application of deep learning based artificial intelligence technology in identification of colorectal polyps
Zhu XW, Yan J, He YL, Liu G, Li X

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 20 October 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Li-Quan Tong, Chief Physician, Daqing People's Hospital, No. 213, Jianshe Road, Longfeng District, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China. tlq777666@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yu-Jie Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

RNA化学修饰在消化道肿瘤发生发展中的作用

付学明, 王文杰, 宋自芳

付学明, 武汉科技大学附属孝感医院疼痛科 湖北省孝感市 432100

王文杰, 宋自芳, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科, 湖北省武汉市 430022

付学明, 主要从事癌性疼痛、肿瘤相关疾病的临床和基础研究。

作者贡献分布: 本文综述由付学明和王文杰完成; 宋自芳审核。

通讯作者: 宋自芳, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科, zsong@hust.edu.cn

收稿日期: 2021-06-24

修回日期: 2021-08-25

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-10-28

Role of RNA modification in gastrointestinal tumors

Xue-Ming Fu, Wen-Jie Wang, Zi-Fang Song

Xue-Ming Fu, Department of Painology, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432100, Hubei Province, China

Wen-Jie Wang, Zi-Fang Song, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Corresponding author: Zi-Fang Song, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Dadao, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zsong@hust.edu.cn

Received: 2021-06-24

Revised: 2021-08-25

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-10-28

Abstract

Specific chemical modification of macromolecular substances in organisms is an efficient way to regulate molecular structure and function. DNA and protein modifications can

affect the activation of downstream signaling pathways, while RNA chemical modification plays a key role in the regulation of gene selective expression. There are more than 170 different types of RNA modification in nature. They are involved in the modification of coding and non-coding RNA. The dysregulation of RNA modification can affect many diseases. In this review, we focus on various RNA modifications including N6-methyladenosine, 5-methylcytosine, 1-methyladenosine, N7-methylguanosine, and pseudouridine. We also summarize their roles in gastrointestinal tumors.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: RNA modification; Post-transcriptional regulation; Epitranscriptome; Gastrointestinal tumors

Citation: Fu XM, Wang WJ, Song ZF. Role of RNA modification in gastrointestinal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(20): 1179-1185

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1179.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i20.1179>

摘要

生物体内大分子物质的特定化学修饰是调节分子结构与功能的高效性方法, DNA和蛋白质的修饰会影响下游信号通路的激活, RNA化学修饰则在基因选择性表达中发挥关键性调节作用。大自然中存在170多种不同类型的RNA化学修饰, 它们分别参与编码和非编码RNA的修饰过程。RNA修饰的失调会影响多种疾病的发生发展。在这篇综述中, 我们着重介绍了N6-甲基腺苷、5-甲基胞嘧啶、N1-甲基腺苷、7-甲基鸟嘌呤和Pseudouridine在内的多种RNA化学修饰, 并对其在消化道肿瘤中的作用进行了归纳和总结。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: RNA化学修饰; 转录后调节; 表转录组; 消化道肿瘤

核心提要: 表转录水平和RNA修饰的动态变化在多种特定肿瘤类型的诊断和治疗中表现出良好的临床应用前景, 本综述介绍了N6-甲基腺苷、5-甲基胞嘧啶、N1-甲基腺苷、7-甲基鸟嘌呤和Pseudouridine在内的多种RNA化学修饰及其调节方式, 并对其在消化道肿瘤中的作用进行了归纳和总结。

文献来源: 付学明, 王文杰, 宋自芳. RNA化学修饰在消化道肿瘤中的作用. 世界华人消化杂志 2021; 29(20): 1179-1185

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i20/1179.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i20.1179>

0 引言

生物体内DNA、RNA、蛋白质、糖和脂质等大分子物质均需经过后期合成和共价修饰方能发挥功能, 化学修饰是调节大分子物质结构与功能的高效性方法. 高通量测序技术表明, RNA修饰在基因选择性表达中发挥关键性调节作用^[1]. 近年来, 已经发现了170多种不同类型的RNA化学修饰, 它们分别参与编码和非编码RNA的修饰过程^[2]. 在这些修饰中, N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)被认为是自19世纪70年代发现以来真核生物mRNA中最丰富最具特征性的内部修饰^[3]. RNA不仅是蛋白质合成的中间体或效应分子, 还可以通过多种其他非编码RNA对基因表达产生直接的功能作用。

RNA的动态修饰使得细胞能够对外部环境的变化做出快速反应, 而适应不断变化微环境(如压力或化疗药物的刺激)的能力对于肿瘤细胞存活至关重要. 近年来研究表明, 通过调控多种RNA代谢过程, RNA修饰成为癌症中重要的新兴调节剂^[4,5]. 越来越多的证据表明, 多种m6A调节蛋白的表达异常在人类肿瘤中发挥促癌或抑癌的作用^[4,6]. RNA修饰异常变化在功能上常常与细胞增殖、分化、应激适应、侵袭和对化疗的耐药等有关. 因此, 在癌细胞中靶向异常的RNA修饰有望成为治疗肿瘤的有效方法^[7].

在这篇综述中, 我们讨论了包括m6A、5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m5C)、N1-甲基腺苷(1-methyladenosine, m1A)、7-甲基鸟嘌呤(N7-methylguanosine, m7G)和Pseudouridine在内的多种RNA化学修饰, 并对其在消化道肿瘤中的作用进行了归纳和总结(表1).

1 m6A修饰

1.1 m6A修饰及其调节 m6A修饰是真核细胞中最丰富的RNA化学修饰, 参与调节转录过程中多种基本生物学过程, 如RNA剪接、核转运、翻译等. 高通量测序技

术的创新和发展揭示了m6A具有以下特征^[4,8]: 仅部分RNA含有m6A修饰, 在哺乳动物分离出的RNA中仅有约0.1%-0.4%的腺苷存在m6A修饰, 约占甲基化核糖核苷酸总量的50%; m6A修饰通常出现在终止密码子和3'UTR区附近; m6A修饰主要发生在[G/A/U] [G/A] m6A C [U/A/C]的共有序列. 此外, m6A修饰也存在于前体mRNA和长链非编码RNA中^[9].

m6A修饰的调节器可分为3种类型: “Writers”, “Erasers”, “Readers”. “Writers”即甲基转移酶, 能将甲基转移至RNA特定位点上. “Erasers”也称为脱甲基酶, 主要作用是去除m6A修饰. “Readers”为RNA结合蛋白, 参与识别m6A, 结合RNA并实现相应的功能.

1.1.1 “Writers”: m6A在RNA上的沉积主要受到甲基转移酶样分子3 (methyltransferase-like 3, METTL3)-METTL14复合物催化^[10], 其中METTL3充当主要的催化亚基, METTL14充当识别底物的RNA结合支架. METTL3通过其甲基转移酶结构域催化腺苷向m6A的转化, 而METTL14负责RNA底物的识别, 因此m6A修饰过程需要METTL3-METTL14复合物的参与. 此外, RNA结合基序蛋白15(RNA binding motif protein 15, RBM15)作为甲基转移酶复合体组成中的重要衔接子, 负责将复合体募集至mRNA中的靶位点上. 调节蛋白Wilms肿瘤1相关蛋白(wilms tumor 1-associating protein, WTAP)和病毒样m6A甲基转移酶(vir like m6A methyltransferase associated, VIRMA)在复合体形成过程中发挥作用^[11]. 含锌指CCCH域的蛋白质13 (Zinc Finger CCCH-Type Containing 13, ZC3H13)充当衔接子RBM15和WTAP之间的桥梁^[12]. 最近, 一项新的研究将METTL16鉴定为人类细胞中的另一种活性m6A甲基转移酶^[13], METTL16可以使特定的mRNA甲基化, 从而调控甲基转移过程中的共底物S-腺苷甲硫氨酸以及mRNA剪接相关的U6小核RNA的合成. 此外, 负责18S和28S rRNA的m6A修饰酶分别是METTL5-tRNA甲基转移酶112 (TRNA Methyltransferase Subunit 11-2, TRMT11-2)复合物^[14]和含锌指CCHC结构域的蛋白4 (Zinc Finger CCHC-Type Containing 4, ZCCHC4)^[15].

1.1.2 “Erasers”: m6A修饰过程是可逆的, 其调节依赖于特定甲基转移酶和脱甲基酶构成的协调动态网络. 当前已有报道的两种m6A去甲基酶分别是脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)和 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶同系物5 (alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase AlkB homolog 5, ALKBH5)^[16,17]. FTO和ALKBH5的缺乏或过表达都会改变细胞中的m6A水平. 此外, Ueda Y等人的研究还发现了该家族的另一个成员ALKBH3^[18], ALKBH3在细胞中更优先作用于tRNA的m6A修饰过程. 由于AlkB亚家族的其他成员功能未知, 因

表 1 几种RNA化学修饰在消化道肿瘤中的作用

RNA修饰类型	肿瘤类型	调节蛋白	生物学功能	靶基因	
m6A	肝细胞癌	METTL3,YTHDF2	促进肝癌细胞增殖、集落形成和迁移能力	SOCS2	
		METTL14	与患者无复发生存率显著相关	miRNA 126	
	胃癌	METTL3	促进肿瘤细胞增殖和迁移能力	lncRNA, NEAT1	
		ALKBH5	促进胃癌的侵袭和转移		
	结肠癌	METTL3	促进肿瘤细胞的生长、存活和侵袭	EGFR, TAZ	
		YTHDC2	促进结肠肿瘤转移	HIF-1 α	
m5C	胰腺癌	YTHDF2	促进癌细胞增殖并抑制其迁移和侵袭	MYC, bHLH	
		FTO	影响癌细胞的增殖过程		
	结直肠癌	NSUN2	上调的circNSUN2能促进肿瘤肝转移进程	MYC, circNSUN2	
m1A	肝细胞癌	ALKBH1	与患者整体生存率成负相关	PTEN/AKT	
	胃癌	ALKBH3	与大多数患者整体生存率下降相关		
	结直肠癌				
	食管癌				
m7G	结直肠癌	METTL1	与患者的不良预后相关, 具有致癌活性	miR-149-3p/S100A4/p53	
	肝癌	METTL1	增加结直肠癌细胞对顺铂的化学敏感性		
	结直肠癌	WBSCR22	敲低WBSCR22可显著提高结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性, 而过表达WBSCR22则使得细胞抗性明显增加		
Ψ	肝癌, 结直肠癌	DKC1	DKC1的异常改变与结直肠癌、肝癌等均有联系		
	肝癌	snoRNA24	影响癌细胞的存活		

m6A: N6-甲基腺苷; m5C: 5-甲基胞嘧啶; m1A: N1-甲基腺苷; m7G: 7-甲基鸟嘌呤; Ψ : 假性尿苷.

此m6A修饰如何选择性地、动态地靶向转录组特定区域仍然有待进一步了解.

1.1.3 “Readers”: “Readers”能特异性识别并结合RNA上的m6A位点, 进而参与目标RNA的修饰与调控^[19]. 部分m6A阅读器包含一个共同的RNA结合结构域, 即YTH结构域, 其中包括含YTH结构域的蛋白1 (YTH Domain Containing 1, YTHDC1)和YTHDC2以及含YTH结构域家族的蛋白1(YTH Domain-Containing Family Protein 1, YTHDF1)、YTHDF2和YTHDF3^[20]. YTHDF1通过作用于基因启动子区域来增强靶基因的翻译和蛋白质合成过程. YTHDF2通过选择性结合m6A修饰的mRNA后将其募集到衰变位点进而诱导其降解. YTHDF3可通过作用于YTHDF1增强翻译过程, 还可通过结合YTHDF2进而促进RNA降解. YTHDC1参与RNA剪接和转运过程^[21]. YTHDC2能够提高RNA翻译效率, 但会降低其丰度^[22]. 胰岛素样生长因子IGF2BPs可以与m6A结合并起到阅读器的作用, IGF2BPs通过增强RNA稳定性来促进基因表达^[23]. 1.2 m6A修饰在消化道肿瘤中的作用 m6A修饰在多种人类肿瘤中发挥重要作用, 由于肿瘤中m6A调控子的异常改变引起癌基因或抑癌基因mRNA的m6A修饰变化, 进而上调癌基因表达或下调抑癌基因表达.

METTL3和METTL14构成的复合体参与绝大多数mRNA上m6A修饰的调控, 该复合体在多种消化道肿瘤中发挥重要作用. 在肝细胞癌中, 高表达的METTL3

通过YTHDF2介导的RNA降解抑制SOCS2的表达, 敲低METTL3会抑制肝癌细胞增殖、集落形成和迁移能力^[24]. 此外, 肝细胞癌中下调的METTL14与患者无复发生存率显著相关, METTL14通过与DGCR8相互作用, 以m6A依赖的方式调节miRNA 126进程, 进而影响肿瘤转移^[25]. 胃癌中高表达的METTL3是一种不良预后因素, 敲低METTL3表达能显著抑制肿瘤细胞增殖和迁移能力^[26]. 在结肠癌中, METTL3通过促进EGFR和TAZ的翻译促进肿瘤细胞的生长、存活和侵袭^[27].

m6A去甲基酶的失调也与消化道肿瘤紧密相关. 在胰腺癌中, FTO通过降低癌基因MYC和转录因子bHLH的m6A水平增强其稳定性, 进而影响癌细胞的增殖过程^[28]. ALKBH5则通过减少lncRNA NEAT1的甲基化修饰水平促进胃癌的侵袭和转移^[29].

m6A修饰调节的“Readers”功能缺陷与肿瘤生长和转移有关. RNA解旋酶YTHDC2可作为结肠癌患者的有效诊断标志物和潜在治疗靶点, YTHDC2通过促进HIF-1 α 的翻译促进结肠肿瘤转移^[30]. 沉默YTHDF1能显著抑制结直肠癌细胞中Wnt/ β -连环蛋白途径的活性, 并抑制肿瘤生长^[31]. YTHDF2在胰腺癌中能够促进癌细胞增殖并抑制其迁移和侵袭^[32].

2 m5C修饰

2.1 m5C修饰及其调节 m5C修饰广泛存在于mRNA, rRNA,

tRNA, ncRNA 中, 其中以真核生物的tRNA和rRNA中最为丰富. 在不同RNA亚型中m5C修饰发挥着不同的功能. 在tRNA中, m5C通过调节RNA的结构和稳定维持翻译的准确性^[33].

负责RNA m5C修饰的酶包括NSUN家族的NSUN1至NSUN7和DNA甲基转移酶2 (DNA Methyltransferase-2, DNMT2)^[34]. NSUN1和NSUN5参与调节28S rRNA m5C修饰, 而NSUN3和NSUN4分别调节线粒体tRNA和rRNA m5C修饰. NSUN2和DNMT2则调节细胞质中tRNA m5C修饰, 而NSUN7则靶向eRNAs. 有报道表明, m5C可以被ALKBH1在线粒体tRNA处转变成f5C^[35].

2.2 m5C修饰在消化道肿瘤中的作用 m5C调控子也在多种消化道肿瘤中发挥着重要作用. 研究表明, NSUN2基因在结直肠癌中的拷贝数显著升高, RNA甲基转移酶NSUN2与癌基因MYC相关联, 当Myc蛋白被激活后, NSUN2的表达也随之上调^[36]. 一种来源于NSUN2基因编码序列的环状RNA circNSUN2 (hsa_circ_0007380)在结直肠癌中表达升高, 通过体内PDX实验发现, 上调的circNSUN2能促进肿瘤肝转移进程^[37].

迄今为止, 尚未开发出特异性的m5C甲基转移酶抑制剂. 然而, 有研究显示^[38], 氮杂胞苷作为一种新型抗肿瘤药物, 能够通过抑制Dnmt2介导的m5C修饰降低癌细胞的增殖能力, 这表明减少tRNA的m5C修饰可能是一种有效的癌症治疗策略.

3 m1A修饰

3.1 m1A修饰及其调节 m1A修饰是指将甲基连接到RNA腺苷的N1位置而产生. m1A修饰能够显著改变RNA结构和蛋白质-RNA相互作用的强度, 进而影响蛋白质翻译过程. TRM10和TRM6-TRM61复合体介导了tRNA的m1A修饰过程^[39]. 在28S rRNA中也同样检测到m1A修饰的存在^[40]. 由于m1A抗体缺乏特异性等原因, 研究人员在细胞质mRNA上检测到的 m1A修饰定位存在一定争议, 但更多的结论仍然支持m1A可能以相对较高的化学计量比存在于一小部分胞质mRNA上^[41,42]. YTH蛋白家族可以与m1A呈现低亲和力结合, 故被认为是细胞中潜在的m1A阅读器^[43]. ALKBH1和ALKBH3作为脱甲基酶参与RNA中m1A修饰调节过程.

3.2 m1A修饰在肿瘤中的作用 由于难以在转录组上定位m1A修饰以及对其相关调控子的认知较少等原因, 目前对于m1A修饰在癌症中发挥的作用了解仍然有限. 研究表明^[44], ALKBH3可促进癌细胞的增殖, 迁移和侵袭, 体内研究证实, ALKBH3对肿瘤异种移植物的生长具有调节作用. m1A相关调控基因在消化道肿瘤中的异常表达与患者预后密切相关, 胃癌、结直肠癌以及肝细胞癌

中过表达的ALKBH1与患者整体生存率成负相关, 食管癌、结直肠癌中低表达的ALKBH3与大多数患者整体生存率下降相关^[45].

4 m7G修饰

4.1 m7G修饰及其调节 表观遗传修饰m7G最初被发现存在于真核生物mRNA、tRNA和rRNA内部. 表征m7G甲基化修饰最典型的酶是METTL1, 在tRNA中, METTL1-WDR4复合物介导的m7G修饰可保持其结构完整^[46]. rRNA上的m7G修饰由Williams-Beuren综合征染色体22区蛋白(Williams-Beuren syndrome chromosome region 22, WBSCR22)介导, 但其作用尚不完全清楚, rRNA上的m7G修饰可能参与了核糖体的成熟, 但对翻译影响不大^[47]. mRNA内的m7G修饰在5' UTR处富集, 并伴随应激改变出现动态调节, 其作用是促进翻译过程^[48]. Pandolfini等^[49]人采用化学反应法来检测miRNA中的m7G修饰, 并鉴定出部分具有抑制肿瘤迁移作用的miRNA中存在m7G修饰. METTL1介导的RNA甲基化通过破坏前体miRNA转录本(pri-miRNA)内的抑制性二级结构来增强let-7 miRNA加工过程, 这表明METTL1依赖性的m7G修饰是调节miRNA结构以及生物学功能的重要修饰途径.

4.2 m7G修饰在肿瘤中的作用 作为m7G重要的调控子, METTL1在肝癌中表达显著上调, 且与患者的不良预后相关, 并通过PTEN/AKT信号通路表现出致癌活性^[50]. 在结直肠癌中, METTL1发挥着肿瘤抑制因子的作用^[51], 此外, 过表达的METTL1还通过调控miR-149-3p/S100A4/p53轴来增加结直肠癌细胞对顺铂的化学敏感性^[52]. 这些结果表明维持高水平的功能性tRNA可能是METTL1在癌细胞中发挥作用的关键. 尽管METTL1对tRNA的作用可能是促癌的, 但尚无直接证据证实m7G修饰在癌细胞中发挥作用.

研究表明^[53], 结直肠癌组织中WBSCR22表达显著升高, 上调的WBSCR22预示患者不良预后, 敲低WBSCR22可显著提高结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性, 而过表达WBSCR22则使得细胞抗性明显增加. 敲低WBSCR22表达增加了奥沙利铂诱导的细胞内活性氧产生以及活性氧诱导的8-氧鸟嘌呤氧化损伤积累, 这使得癌细胞对于奥沙利铂治疗变得更为敏感.

5 假性尿苷修饰

5.1 假性尿苷修饰及其调节 假性尿苷修饰是在mRNA, tRNA, rRNA, snRNA和lncRNA中大量存在的另一种RNA修饰. 当前的分子生物学技术能够非常精准的检测到这种修饰变化. 在人类细胞系中, mRNA和lncRNA中假性尿苷(pseudouridine, ψ)修饰所占比例约为30%-84%^[54]. 大

部分mRNA中的 ψ 在对环境应激的反应中起调节作用。 ψ 的存在能够增加RNA骨架的刚性, 影响其热力学稳定性和空间构象, 从而使RNA结构和功能更加稳定。 ψ 修饰在tRNA中参与维持结构稳定, 在rRNA中参与对核糖体的组装。ncRNA端粒酶RNA组分(telomerase RNA Component, TERC)中 ψ 修饰可能与其端粒酶的活性有关。 ψ 导入真核RNA的过程是由RNA依赖或非依赖性的假尿苷合酶(PUS)介导的。

5.2 ψ 修饰在肿瘤中的作用 与假尿苷修饰缺陷相关研究最多的疾病之一是与假尿苷合酶(dyskerin pseudouridine synthase 1, DKC1)失活突变相关的先天性角化不良症(dyskeratosis congenita, DC), 而X-DC患者的一个特征是具有更高的癌症发病风险。DKC1活性的缺乏会导致端粒酶活性受损和核糖体上mRNA翻译障碍, 进而造成细胞复制潜能的降低和过早衰老。DKC1的异常改变与结直肠癌、肝癌等均有联系。在肝癌细胞中, snoRNA24的异常表达介导了18S rRNA中U609和U863位的假尿苷化, 这种变化通过改变tRNA选择、核糖体延伸和翻译效率影响癌细胞的存活^[55]。结直肠癌中rRNA上减少的 ψ 修饰则通过影响其与核糖体P位点的相互作用改变了癌细胞中的翻译过程^[56]。

6 结论

RNA修饰在基因表达过程中作为关键性的转录后调节因素发挥着重要作用, 研究人员逐渐认识到其相互作用的功能网络涉及代谢、表观遗传学和染色质重塑以及免疫系统等多领域。尽管关于表转录组的研究已有很大进展, 但大多数研究仅集中在mRNA中m6A修饰的生物学功能上, 而表转录组包括170多种修饰编码和非编码RNA的化学修饰, 因此, 其他百余种RNA修饰与编码和非编码RNA的关联研究仍有待探索。

探究各种RNA修饰的具体生物学功能, 首先需要开发用于快速和定量检测RNA修饰的系统性方法和工具。当前已有的大部分测序方法都基于第二代测序技术, 无法很好地识别RNA上的化学修饰。研究人员在检测特定的RNA修饰时, 常需要使用基于特定抗体的免疫沉淀技术或化学标记以及RNA配对的独特碱基修饰特性等间接方法对RNA修饰进行检测。这些方法固然具备良好的可行性, 但受限于技术和不完备的算法等原因, 其再现实率仍然较低。因此, 未来针对各种RNA修饰的检测技术和方法仍然需要进一步研究和探索。

RNA修饰的异常改变通过调控mRNA翻译和蛋白质合成过程参与多种消化道肿瘤的发生发展。表转录组学领域的最新进展已将表转录组学机制的组成部分的重编程与癌症联系起来^[57]。随着最近开发的针对m6A修

饰蛋白的有效抑制剂的出现, 干预并调节RNA修饰过程有望成为一种新的表转录组治疗方式。m6A、m5C或 ψ 等在内的多种RNA修饰参与调控干细胞功能和应激状态下的细胞存活能力, 针对这些RNA修饰的调节可能对于减少肿瘤细胞化疗耐药性和肿瘤复发具有重要价值。在特定的细胞类型或肿瘤微环境中鉴定出准确表转录组生物标志物并确定异常修饰的致癌或抑癌作用, 对于寻找确切的分子靶标和开发高选择性和有效性的治疗方法具有重要意义。

综上所述, 在消化道肿瘤中, 表转录水平和RNA修饰的动态变化作为有临床价值的新型生物标志物具有良好前景。同时, 参与调节RNA修饰的多种酶也可能作为致癌或抑癌因子而发挥作用, 并成为新的治疗靶点。未来, 基于表转录组特征的精准医疗可能会被用于患者特定肿瘤类型的诊断和治疗。

7 参考文献

- Helm M, Motorin Y. Detecting RNA modifications in the epitranscriptome: predict and validate. *Nat Rev Genet* 2017; 18: 275-291 [PMID: 28216634 DOI: 10.1038/nrg.2016.169]
- Boccalletto P, Machnicka MA, Purta E, Piatkowski P, Baginski B, Wirecki TK, de Crécy-Lagard V, Ross R, Limbach PA, Kotter A, Helm M, Bujnicki JM. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2017 update. *Nucleic Acids Res* 2018; 46: D303-D307 [PMID: 29106616 DOI: 10.1093/nar/gkx1030]
- Davalos V, Blanco S, Esteller M. SnapShot: Messenger RNA Modifications. *Cell* 2018; 174: 498-498.e1 [PMID: 30007421 DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.046]
- Barbieri I, Kouzarides T. Role of RNA modifications in cancer. *Nat Rev Cancer* 2020; 20: 303-322 [PMID: 32300195 DOI: 10.1038/s41568-020-0253-2]
- Cui Q, Shi H, Ye P, Li L, Qu Q, Sun G, Sun G, Lu Z, Huang Y, Yang CG, Riggs AD, He C, Shi Y. m⁶A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells. *Cell Rep* 2017; 18: 2622-2634 [PMID: 28297667 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.059]
- Nombela P, Miguel-López B, Blanco S. The role of m⁶A, m⁵C and Ψ RNA modifications in cancer: Novel therapeutic opportunities. *Mol Cancer* 2021; 20: 18 [PMID: 33461542 DOI: 10.1186/s12943-020-01263-w]
- Boriack-Sjodin PA, Ribich S, Copeland RA. RNA-modifying proteins as anticancer drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 435-453 [PMID: 29773918 DOI: 10.1038/nrd.2018.71]
- Zhang H, Shi X, Huang T, Zhao X, Chen W, Gu N, Zhang R. Dynamic landscape and evolution of m6A methylation in human. *Nucleic Acids Res* 2020; 48: 6251-6264 [PMID: 32406913 DOI: 10.1093/nar/gkaa347]
- Lipshitz HD, Claycomb JM, Smibert CA. Post-transcriptional regulation of gene expression. *Methods* 2017; 126: 1-2 [PMID: 28867174 DOI: 10.1016/j.ymeth.2017.08.007]
- Yen YP, Chen JA. The m⁶A epitranscriptome on neural development and degeneration. *J Biomed Sci* 2021; 28: 40 [PMID: 34039354 DOI: 10.1186/s12929-021-00734-6]
- Chen XY, Zhang J, Zhu JS. The role of m⁶A RNA methylation in human cancer. *Mol Cancer* 2019; 18: 103 [PMID: 31142332 DOI: 10.1186/s12943-019-1033-z]
- Knuckles P, Lence T, Haussmann IU, Jacob D, Kreim N, Carl SH, Masiello I, Hares T, Villaseñor R, Hess D, Andrade-Navarro

- MA, Biggiogera M, Helm M, Soller M, Bühler M, Roignant JY. Zc3h13/Flacc is required for adenosine methylation by bridging the mRNA-binding factor Rbm15/Spenito to the m⁶A machinery component Wtap/Fl(2)d. *Genes Dev* 2018; 32: 415-429 [PMID: 29535189 DOI: 10.1101/gad.309146.117]
- 13 Pendleton KE, Chen B, Liu K, Hunter OV, Xie Y, Tu BP, Conrad NK. The U6 snRNA m⁶A Methyltransferase METTL16 Regulates SAM Synthetase Intron Retention. *Cell* 2017; 169: 824-835.e14 [PMID: 28525753 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.003]
 - 14 van Tran N, Ernst FGM, Hawley BR, Zorbas C, Ulryck N, Hackert P, Bohnsack KE, Bohnsack MT, Jaffrey SR, Graille M, Lafontaine DLJ. The human 18S rRNA m⁶A methyltransferase METTL5 is stabilized by TRMT112. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 7719-7733 [PMID: 31328227 DOI: 10.1093/nar/gkz619]
 - 15 Ma H, Wang X, Cai J, Dai Q, Natchiar SK, Lv R, Chen K, Lu Z, Chen H, Shi YG, Lan F, Fan J, Klaholz BP, Pan T, Shi Y, He C. N⁶-Methyladenosine methyltransferase ZCCHC4 mediates ribosomal RNA methylation. *Nat Chem Biol* 2019; 15: 88-94 [PMID: 30531910 DOI: 10.1038/s41589-018-0184-3]
 - 16 Wang JY, Chen LJ, Qiang P. The Potential Role of N⁶-Methyladenosine (m⁶A) Demethylase Fat Mass and Obesity-Associated Gene (FTO) in Human Cancers. *Oncotargets Ther* 2020; 13: 12845-12856 [PMID: 33364780 DOI: 10.2147/OTT.S283417]
 - 17 Wang J, Wang J, Gu Q, Ma Y, Yang Y, Zhu J, Zhang Q. The biological function of m⁶A demethylase ALKBH5 and its role in human disease. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 347 [PMID: 32742194 DOI: 10.1186/s12935-020-01450-1]
 - 18 Ueda Y, Ooshio I, Fusamae Y, Kitae K, Kawaguchi M, Jingushi K, Hase H, Harada K, Hirata K, Tsujikawa K. AlkB homolog 3-mediated tRNA demethylation promotes protein synthesis in cancer cells. *Sci Rep* 2017; 7: 42271 [PMID: 28205560 DOI: 10.1038/srep42271]
 - 19 Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 487-500 [PMID: 27346641 DOI: 10.1038/nrg.2016.59]
 - 20 Lasman L, Krupalnik V, Viukov S, Mor N, Aguilera-Castrejon A, Schneir D, Bayerl J, Mizrahi O, Peles S, Tawil S, Sathe S, Nachshon A, Shani T, Zerbib M, Kilimnik I, Aigner S, Shankar A, Mueller JR, Schwartz S, Stern-Ginossar N, Yeo GW, Geula S, Novershtern N, Hanna JH. Context-dependent functional compensation between Ythdf m⁶A reader proteins. *Genes Dev* 2020; 34: 1373-1391 [PMID: 32943573 DOI: 10.1101/gad.340695.120]
 - 21 Roundtree IA, Luo GZ, Zhang Z, Wang X, Zhou T, Cui Y, Sha J, Huang X, Guerrero L, Xie P, He E, Shen B, He C. YTHDC1 mediates nuclear export of N⁶-methyladenosine methylated mRNAs. *Elife* 2017; 6 [PMID: 28984244 DOI: 10.7554/eLife.31311]
 - 22 Hsu PJ, Zhu Y, Ma H, Guo Y, Shi X, Liu Y, Qi M, Lu Z, Shi H, Wang J, Cheng Y, Luo G, Dai Q, Liu M, Guo X, Sha J, Shen B, He C. Ythdc2 is an N⁶-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis. *Cell Res* 2017; 27: 1115-1127 [PMID: 28809393 DOI: 10.1038/cr.2017.99]
 - 23 Müller S, Glaß M, Singh AK, Haase J, Bley N, Fuchs T, Lederer M, Dahl A, Huang H, Chen J, Posern G, Hüttelmaier S. IGF2BP1 promotes SRF-dependent transcription in cancer in a m⁶A- and miRNA-dependent manner. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 375-390 [PMID: 30371874 DOI: 10.1093/nar/gky1012]
 - 24 Chen M, Wei L, Law CT, Tsang FH, Shen J, Cheng CL, Tsang LH, Ho DW, Chiu DK, Lee JM, Wong CC, Ng IO, Wong CM. RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2. *Hepatology* 2018; 67: 2254-2270 [PMID: 29171881 DOI: 10.1002/hep.29683]
 - 25 Ma JZ, Yang F, Zhou CC, Liu F, Yuan JH, Wang F, Wang TT, Xu QG, Zhou WP, Sun SH. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N⁶-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing. *Hepatology* 2017; 65: 529-543 [PMID: 27774652 DOI: 10.1002/hep.28885]
 - 26 Liu T, Yang S, Sui J, Xu SY, Cheng YP, Shen B, Zhang Y, Zhang XM, Yin LH, Pu YP, Liang GY. Dysregulated N⁶-methyladenosine methylation writer METTL3 contributes to the proliferation and migration of gastric cancer. *J Cell Physiol* 2020; 235: 548-562 [PMID: 31232471 DOI: 10.1002/jcp.28994]
 - 27 Lin S, Choe J, Du P, Triboulet R, Gregory RI. The m⁶A Methyltransferase METTL3 Promotes Translation in Human Cancer Cells. *Mol Cell* 2016; 62: 335-345 [PMID: 27117702 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.03.021]
 - 28 Tang X, Liu S, Chen D, Zhao Z, Zhou J. The role of the fat mass and obesity-associated protein in the proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncol Lett* 2019; 17: 2473-2478 [PMID: 30719115 DOI: 10.3892/ol.2018.9873]
 - 29 Zhang J, Guo S, Piao HY, Wang Y, Wu Y, Meng XY, Yang D, Zheng ZC, Zhao Y. ALKBH5 promotes invasion and metastasis of gastric cancer by decreasing methylation of the lncRNA NEAT1. *J Physiol Biochem* 2019; 75: 379-389 [PMID: 31290116 DOI: 10.1007/s13105-019-00690-8]
 - 30 Tanabe A, Tanikawa K, Tsunetomi M, Takai K, Ikeda H, Konno J, Torigoe T, Maeda H, Kutomi G, Okita K, Mori M, Sahara H. RNA helicase YTHDC2 promotes cancer metastasis via the enhancement of the efficiency by which HIF-1α mRNA is translated. *Cancer Lett* 2016; 376: 34-42 [PMID: 26996300 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.022]
 - 31 Ma L, Chen T, Zhang X, Miao Y, Tian X, Yu K, Xu X, Niu Y, Guo S, Zhang C, Qiu S, Qiao Y, Fang W, Du L, Yu Y, Wang J. The m⁶A reader YTHDC2 inhibits lung adenocarcinoma tumorigenesis by suppressing SLC7A11-dependent antioxidant function. *Redox Biol* 2021; 38: 101801 [PMID: 33232910 DOI: 10.1016/j.redox.2020.101801]
 - 32 Chen J, Sun Y, Xu X, Wang D, He J, Zhou H, Lu Y, Zeng J, Du F, Gong A, Xu M. YTH domain family 2 orchestrates epithelial-mesenchymal transition/proliferation dichotomy in pancreatic cancer cells. *Cell Cycle* 2017; 16: 2259-2271 [PMID: 29135329 DOI: 10.1080/15384101.2017.1380125]
 - 33 Trixl L, Lusser A. The dynamic RNA modification 5-methylcytosine and its emerging role as an epitranscriptomic mark. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2019; 10: e1510 [PMID: 30311405 DOI: 10.1002/wrna.1510]
 - 34 Bohnsack KE, Höbartner C, Bohnsack MT. Eukaryotic 5-methylcytosine (m⁵C) RNA Methyltransferases: Mechanisms, Cellular Functions, and Links to Disease. *Genes (Basel)* 2019; 10 [PMID: 30704115 DOI: 10.3390/genes10020102]
 - 35 Van Haute L, Dietmann S, Kremer L, Hussain S, Pearce SF, Powell CA, Rorbach J, Lantaff R, Blanco S, Sauer S, Kotzaeridou U, Hoffmann GF, Memari Y, Kolb-Kokocinski A, Durbin R, Mayr JA, Frye M, Prokisch H, Minczuk M. Deficient methylation and formylation of mt-tRNA(Met) wobble cytosine in a patient carrying mutations in NSUN3. *Nat Commun* 2016; 7: 12039 [PMID: 27356879 DOI: 10.1038/ncomms12039]
 - 36 Alboushi L, Hackett AP, Naeli P, Bakhti M, Jafarnejad SM. Multifaceted control of mRNA translation machinery in cancer. *Cell Signal* 2021; 84: 110037 [PMID: 33975011 DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110037]
 - 37 Chen RX, Chen X, Xia LP, Zhang JX, Pan ZZ, Ma XD, Han K, Chen JW, Judde JG, Deas O, Wang F, Ma NF, Guan X, Yun JP, Wang FW, Xu RH, Dan Xie. N⁶-methyladenosine modification of circNSUN2 facilitates cytoplasmic export and stabilizes HMGA2 to promote colorectal liver metastasis. *Nat Commun* 2019; 10: 4695 [PMID: 31619685 DOI: 10.1038/s41467-019-12651-2]
 - 38 Esteller M, Pandolfi PP. The Epitranscriptome of Noncoding RNAs in Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: 359-368 [PMID: 28320778 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1292]
 - 39 Zhang C, Jia G. Reversible RNA Modification N¹-methyladenosine (m¹A) in mRNA and tRNA. *Genomics Proteomics Bioinformatics*

- 2018; 16: 155-161 [PMID: 29908293 DOI: 10.1016/j.gpb.2018.03.003]
- 40 Sloan KE, Warda AS, Sharma S, Entian KD, Lafontaine DJ, Bohnsack MT. Tuning the ribosome: The influence of rRNA modification on eukaryotic ribosome biogenesis and function. *RNA Biol* 2017; 14: 1138-1152 [PMID: 27911188 DOI: 10.1080/15476286.2016.1259781]
- 41 Safra M, Sas-Chen A, Nir R, Winkler R, Nachshon A, Bar-Yaacov D, Erlacher M, Rossmannith W, Stern-Ginossar N, Schwartz S. The m1A landscape on cytosolic and mitochondrial mRNA at single-base resolution. *Nature* 2017; 551: 251-255 [PMID: 29072297 DOI: 10.1038/nature24456]
- 42 Zhou H, Rauch S, Dai Q, Cui X, Zhang Z, Nachtergaele S, Sepich C, He C, Dickinson BC. Evolution of a reverse transcriptase to map N¹-methyladenosine in human messenger RNA. *Nat Methods* 2019; 16: 1281-1288 [PMID: 31548705 DOI: 10.1038/s41592-019-0550-4]
- 43 Dai X, Wang T, Gonzalez G, Wang Y. Identification of YTH Domain-Containing Proteins as the Readers for N1-Methyladenosine in RNA. *Anal Chem* 2018; 90: 6380-6384 [PMID: 29791134 DOI: 10.1021/acs.analchem.8b01703]
- 44 Chen Z, Qi M, Shen B, Luo G, Wu Y, Li J, Lu Z, Zheng Z, Dai Q, Wang H. Transfer RNA demethylase ALKBH3 promotes cancer progression via induction of tRNA-derived small RNAs. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: 2533-2545 [PMID: 30541109 DOI: 10.1093/nar/gky1250]
- 45 Zhao Y, Zhao Q, Kaboli PJ, Shen J, Li M, Wu X, Yin J, Zhang H, Wu Y, Lin L, Zhang L, Wan L, Wen Q, Li X, Cho CH, Yi T, Li J, Xiao Z. m1A Regulated Genes Modulate PI3K/AKT/mTOR and ErbB Pathways in Gastrointestinal Cancer. *Transl Oncol* 2019; 12: 1323-1333 [PMID: 31352195 DOI: 10.1016/j.tranon.2019.06.007]
- 46 Lin S, Liu Q, Lelyveld VS, Choe J, Szostak JW, Gregory RI. Mettl1/Wdr4-Mediated m⁷G tRNA Methylome Is Required for Normal mRNA Translation and Embryonic Stem Cell Self-Renewal and Differentiation. *Mol Cell* 2018; 71: 244-255.e5 [PMID: 29983320 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.06.001]
- 47 Haag S, Kretschmer J, Bohnsack MT. WBSR22/Merm1 is required for late nuclear pre-ribosomal RNA processing and mediates N7-methylation of G1639 in human 18S rRNA. *RNA* 2015; 21: 180-187 [PMID: 25525153 DOI: 10.1261/rna.047910.114]
- 48 Malbec L, Zhang T, Chen YS, Zhang Y, Sun BF, Shi BY, Zhao YL, Yang Y, Yang YG. Dynamic methylome of internal mRNA N⁷-methylguanosine and its regulatory role in translation. *Cell Res* 2019; 29: 927-941 [PMID: 31520064 DOI: 10.1038/s41422-019-0230-z]
- 49 Pandolfini L, Barbieri I, Bannister AJ, Hendrick A, Andrews B, Webster N, Murat P, Mach P, Brandi R, Robson SC, Migliori V, Alendar A, d'Onofrio M, Balasubramanian S, Kouzarides T. METTL1 Promotes let-7 MicroRNA Processing via m⁷G Methylation. *Mol Cell* 2019; 74: 1278-1290.e9 [PMID: 31031083 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.03.040]
- 50 Tian QH, Zhang MF, Zeng JS, Luo RG, Wen Y, Chen J, Gan LG, Xiong JP. METTL1 overexpression is correlated with poor prognosis and promotes hepatocellular carcinoma via PTEN. *J Mol Med (Berl)* 2019; 97: 1535-1545 [PMID: 31463732 DOI: 10.1007/s00109-019-01830-9]
- 51 Liu Y, Zhang Y, Chi Q, Wang Z, Sun B. Methyltransferase-like 1 (METTL1) served as a tumor suppressor in colon cancer by activating 7-methylguanosine (m⁷G) regulated let-7e miRNA/HMG2 axis. *Life Sci* 2020; 249: 117480 [PMID: 32135185 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117480]
- 52 Liu Y, Yang C, Zhao Y, Chi Q, Wang Z, Sun B. Overexpressed methyltransferase-like 1 (METTL1) increased chemosensitivity of colon cancer cells to cisplatin by regulating miR-149-3p/S100A4/p53 axis. *Aging (Albany NY)* 2019; 11: 12328-12344 [PMID: 31866582 DOI: 10.18632/aging.102575]
- 53 Yan D, Tu L, Yuan H, Fang J, Cheng L, Zheng X, Wang X. WBSR22 confers oxaliplatin resistance in human colorectal cancer. *Sci Rep* 2017; 7: 15443 [PMID: 29133897 DOI: 10.1038/s41598-017-15749-z]
- 54 Zhang W, Eckwahl MJ, Zhou KI, Pan T. Sensitive and quantitative probing of pseudouridine modification in mRNA and long noncoding RNA. *RNA* 2019; 25: 1218-1225 [PMID: 31227565 DOI: 10.1261/rna.072124.119]
- 55 McMahon M, Contreras A, Holm M, Uechi T, Forester CM, Pang X, Jackson C, Calvert ME, Chen B, Quigley DA, Luk JM, Kelley RK, Gordan JD, Gill RM, Blanchard SC, Ruggero D. A single H/ACA small nucleolar RNA mediates tumor suppression downstream of oncogenic RAS. *Elife* 2019; 8 [PMID: 31478838 DOI: 10.7554/eLife.48847]
- 56 Babaian A, Rothe K, Girodat D, Minia I, Djondovic S, Milek M, Spencer Miko SE, Wieden HJ, Landthaler M, Morin GB, Mager DL. Loss of m¹acp³Ψ Ribosomal RNA Modification Is a Major Feature of Cancer. *Cell Rep* 2020; 31: 107611 [PMID: 32375039 DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107611]
- 57 Yang N, Wang T, Li Q, Han F, Wang Z, Zhu R, Zhou J. HBXIP drives metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma cells via METTL3-mediated m6A modification of HIF-1α. *J Cell Physiol* 2021; 236: 3863-3880 [PMID: 33305825 DOI: 10.1002/jcp.30128]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

