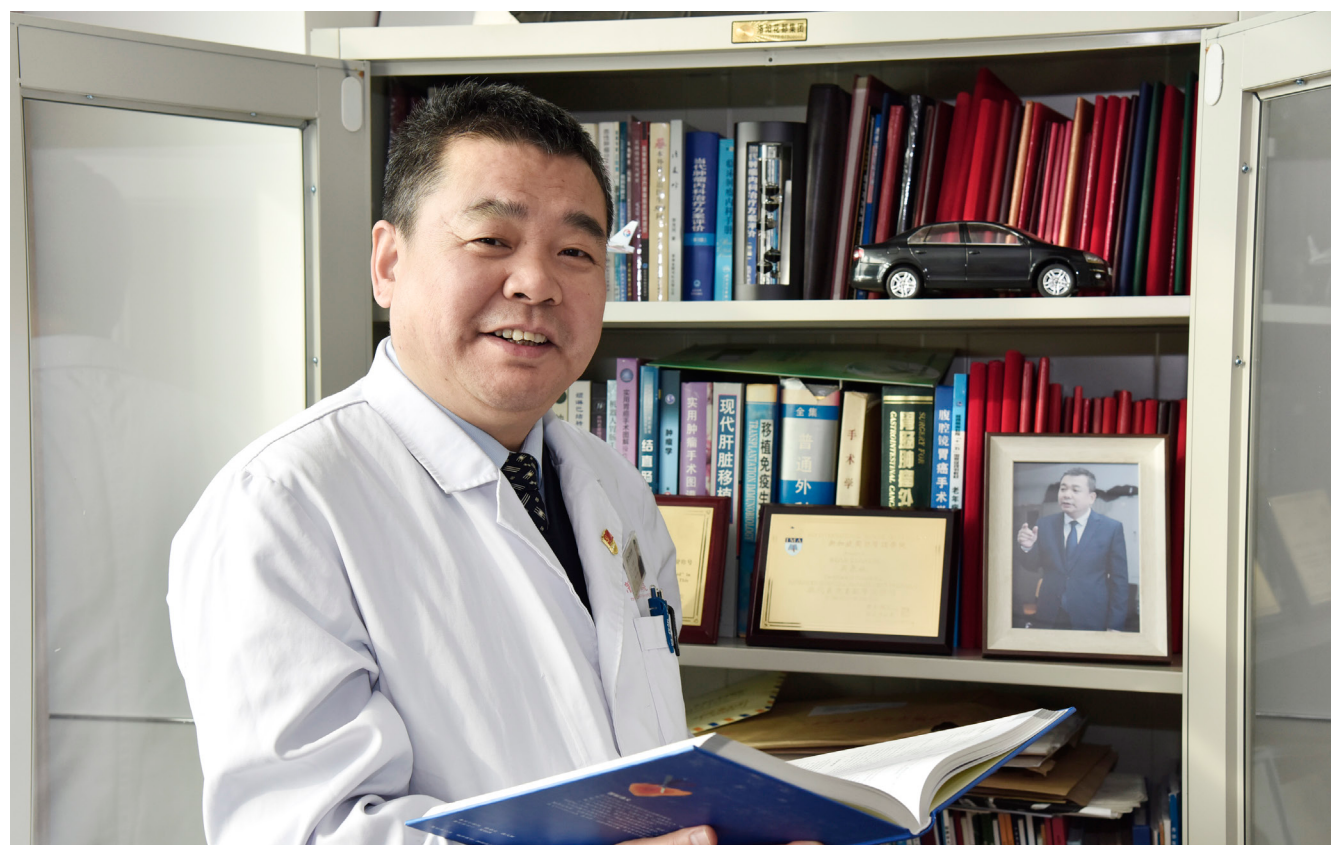


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 12 月 8 日 第 29 卷 第 23 期 (Volume 29 Number 23)



23 / 2021

ISSN 1009-3079



《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

- 1323 糖尿病与结直肠癌相关性的研究进展
余冠华, 姜争

基础研究

- 1334 柚皮素对酒精性肝病模型大鼠的肝保护作用
喻秀峰, 周增丽, 卢旭东, 龙思琴

临床研究

- 1341 胰管支撑管内外引流对胰十二指肠术后胰瘘影响的Meta分析
贺宸宸, 吴明东, 王春晖

文献综述

- 1349 急性胰腺炎局部并发症微创治疗的研究进展
张营, 袁二燕, 彭民, 丁少雪, 王志强
- 1355 肠道菌群与脂肪性肝病研究新进展
李莹, 侯俊杰, 王欣, 苏帅, 王玉明, 张洁
- 1362 Paneth cell与肠道健康
韩怡敏, 高晗, 华嵘暄, 梁宸, 郭玥昕, 尚宏伟, 路欣, 徐敬东
- 1373 m6A修饰在结直肠肿瘤发生发展中的研究进展及潜在治疗价值
刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗

临床实践

- 1382 基于叙事疗法的心理护理在早期胃癌根治术患者中的应用分析
姜小黎, 胡艳艳

消 息

- 1348 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
1354 《世界华人消化杂志》正文要求
1361 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1372 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

关泉林, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 现为兰州大学第一医院肿瘤外科主任. 中华医学会肿瘤分会委员, 甘肃省医学会肿瘤分会主任委员. 《中国肿瘤外科杂志》、《世界华人消化杂志》和《肿瘤营养与代谢电子杂志》编委. 主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究, 主持国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项项目-子课题等项目多项, 获甘肃省科技进步奖二等奖1项, 以第一或通讯作者发表学术论文100余篇, 其中SCI收录30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 李香; 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 2021-12-08

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: wcjd@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.

Contents

Volume 29 Number 23 December 8, 2021

EDITORIAL

- 1323 Progress in understanding relationship between diabetes and colorectal cancer
Yu GH, Jiang Z

BASIC RESEARCH

- 1334 Hepatoprotective effect of naringenin in rats with alcoholic liver disease
Yu XF, Zhou ZL, Lu XD, Long SQ

CLINICAL RESEARCH

- 1341 Impact of internal and external drainage of the pancreatic duct on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy:
A meta-analysis
He CC, Wu MD, Wang CC

REVIEW

- 1349 Progress in research of minimally invasive therapy of local complications of acute pancreatitis
Zhang Y, Yuan EY, Peng M, Ding SX, Wang ZQ
- 1355 New progress in research of intestinal microbiota in fatty liver disease
Li Y, Hou JJ, Wang X, Su S, Wang YM, Zhang J
- 1362 Paneth cells and intestinal health
Han YM, Gao H, Hua RX, Liang C, Guo YX, Shang HW, Lu X, Xu JD
- 1373 Research development and potential therapeutic value of m6A modification in occurrence and progression of colorectal tumors
Liu JY, Li B, Xu EQ, Zhong YS

CLINICAL PRACTICE

- 1382 Application of psychological nursing based on narrative therapy in patients with early gastric cancer undergoing radical operation
Jiang XL, Hu YY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 23 December 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Quan-Lin Guan, Chief Physician, Professor, Department of Oncology Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, No. 1 Donggangxi Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. guanquanlin@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: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 8, 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.

m6A修饰在结直肠肿瘤发生发展中的研究进展及潜在治疗价值

刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗

刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗, 复旦大学附属中山医院内镜中心 上海市 200032

刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗, 上海消化内镜诊疗工程技术研究中心 上海市 200032

刘婧依, 硕士研究生, 主要从事结直肠肿瘤的发生发展方面的研究。

基金项目: 上海市科学技术委员会项目, No.18DZ1930302.

作者贡献分布: 刘婧依和李冰为共同第一作者; 此综述的撰写由刘婧依和李冰共同完成; 文献检索由刘婧依、李冰和徐恩盼共同完成; 钟芸诗进行课题指导设计和文章审核。

通讯作者: 钟芸诗, 副教授, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院内镜中心. zhongyunshi@yahoo.com

收稿日期: 2021-07-01

修回日期: 2021-09-02

接受日期: 2021-10-14

在线出版日期: 2021-12-08

Research development and potential therapeutic value of m6A modification in occurrence and progression of colorectal tumors

Jing-Yi Liu, Bing Li, En-Pan Xu, Yun-Shi Zhong

Jing-Yi Liu, Bing Li, En-Pan Xu, Yun-Shi Zhong, Endoscopy Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Jing-Yi Liu, Bing Li, En-Pan Xu, Yun-Shi Zhong, Shanghai Center of Engineering Technology, Diagnosis, and Treatment in Endoscopy, Shanghai 200032, China

Supported by: Shanghai Science and Technology Commission Project, No. 18DZ1930302.

Corresponding author: Yun-Shi Zhong, Associate Professor, Chief Physician, Endoscopy Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, No. 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. zhongyunshi@yahoo.com

Received: 2021-07-01

Revised: 2021-09-02

Accepted: 2021-10-14

Published online: 2021-12-08

Abstract

In recent years, significant breakthroughs have been made in the study of genomics and proteomics, as vital components in epigenetic modifications, in the development of malignant tumors. Thereby, researchers have focused on the modification of RNA. N6-methyladenosine (m6A) is the major internal epigenetic modification in eukaryotic mRNA, and it is dynamic, reversible, and regulated by methylation enzymes (writers), demethylases (erasers), and recognition proteins (readers) that preferentially recognize m6A modifications. Thus, m6A regulates RNA transport, localization, translation, and decay, and plays a tumor promoting or anti-cancer role. M6A provides potential therapeutic targets for a variety of malignancies. In this review, we will summarize the biological characteristics and regulatory mechanisms of m6A RNA modification, and discuss the role of m6A modification in colorectal carcinogenesis and development. Moreover, related target therapies are discussed, aiming to provide a basis for novel biomarkers and therapeutic targets in the future.

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

Key Words: m6A methylation; Epigenetic modification; Colorectal carcinoma; Targeted therapy

Citation: Liu JY, Li B, Xu EQ, Zhong YS. Research development and potential therapeutic value of m6A modification in occurrence and progression of colorectal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(23): 1373-1381

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1373.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i23.1373>

摘要

近年来, 作为表观遗传修饰的重要组成部分, DNA组学和蛋白质组学在肿瘤发生发展中的作用机制研究已取得一定突破, 而研究者也将目光聚焦在RNA的修饰上. N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)是真核生物mRNA中主要的内部表观遗传修饰, 具有动态且可逆的特点. m6A分别受到甲基化酶(Writers)、去甲基化酶(Erasers)和优先识别m6A修饰的蛋白质(Readers)调控, 进一步调节RNA运输、定位、翻译及降解等, 在肿瘤的发生发展中发挥促癌或抑癌的作用, 并且具有成为恶性肿瘤治疗靶点的潜力. 本文将对m6A的生物学特征、m6A RNA的修饰调控机制、m6A RNA甲基化修饰在结直肠癌发生发展中的作用和相关靶向治疗进行综述, 旨在为进一步寻找生物标记物和治疗靶点提供依据.

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

关键词: m6A甲基化; 表观遗传修饰; 结直肠癌; 靶向治疗

核心提要: N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)是转录水平上最常见的表观遗传修饰, 具有调节RNA成熟、转录、定位、翻译和稳定的作用, 已被证实参与多种肿瘤进展过程. m6A RNA甲基化影响结直肠癌的疾病进展, 调节其恶性生物学行为, 并且可作为结直肠癌的生物标记物和治疗靶点.

文献来源: 刘婧依, 李冰, 徐恩盼, 钟芸诗. m6A修饰在结直肠癌发生发展中的研究进展及潜在治疗价值. 世界华人消化杂志 2021; 29(23): 1373-1381

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i23/1373.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i23.1373>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国较常见的恶性肿瘤. 据报道^[1], 结直肠癌的发病率居全球第四, 死亡率居全球第二. 我国2018年癌症统计报告显示, 结直肠癌的发病率和死亡率分别居我国恶性肿瘤的第三位与第五位, 其发病率近年来持续升高且多数患者在确诊时已属于中晚期^[2]. 结直肠肿瘤由腺瘤演变为结直肠癌是一个近十年的多步骤肿瘤发生病理过程, 原癌基因和抑癌基因的异常突变及积累在此过程中具有重要作用^[3,4]. 其中包括DNA基本核苷酸发生变化的基因组可遗传改变及核苷酸序列未改变、引起基因表达和功能改变的稳定遗传, 即表观遗传.

表观遗传修饰具有动态可逆性和可遗传的特点, 包括: DNA的甲基化修饰、组蛋白修饰、染色质重塑、

微小RNA(microRNA, miRNA)和非编码RNA(non coding RNA, ncRNA)修饰等, 在结直肠癌的发生发展中扮演重要角色. 近年来, 关于DNA组学和蛋白质组学在肿瘤发生发展中的研究逐步取得重大突破, RNA水平的表观遗传修饰吸引了众多研究者的目光^[5,6].

N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)是指在RNA腺苷酸(A)上的第六位氮(N)上发生甲基化, 为真核生物mRNA水平上最丰富的表观遗传转录组学修饰, 占所有腺苷的0.1%-0.4%左右^[7]. m6A修饰已被证实在多种肿瘤性疾病中出现异常表达, 且参与到肿瘤细胞增殖、转移、侵袭和血管生成等一系列恶性生物学行为中^[7]. 早在1974年, Desrosiers等^[8]在Novikoff肝癌细胞中首次发现了真核生物mRNA中poly(A)存在的m6A甲基化修饰. 但由于分子生物学、定量及测序技术的不成熟, m6A的相关研究在此后数十年中一直未取得突破性进展. 随着实验技术及m6A-seq和MeRIP-seq等m6A修饰相关的高通量测序技术飞速发展, m6A修饰作为全新的真核生物表观遗传转录组学修饰出现, 成为各个疾病RNA修饰领域中的研究热点^[9]. 已有大量研究表明^[10], m6A修饰在结直肠癌的发生发展过程中发挥重要的作用. 本文将对m6A的生物学特征, m6A RNA的修饰调控机制以及m6A RNA甲基化修饰在结直肠癌发生发展中的作用进行综述, 旨在为进一步寻找生物标记物和治疗靶点提供依据.

1 m6A的生物学特征

与DNA甲基化的调控机制相似, m6A修饰具有动态可逆的特点, 能够调控tRNA、rRNA和多种ncRNAs, 例如miRNAs、长链非编码RNA(long coding RNA, lncRNAs)及环状RNAs(circular RNA, circRNAs)的功能, 影响其成熟、转录、定位、翻译、稳定性以及一些非编码RNA的表观遗传效应^[11]. 通过新的基因检测技术配合高通量测序技术, 研究者发现m6A修饰在RNA上并非随机分布, 而是富集于在3'-非编码区(3'untranslated region, 3' UTR)、终止密码子和内部长外显子周围的RRm6ACH序列中([A/G/U][A/G]m6AC[A/C/U])^[12], 并于5'-非编码区(5'- untranslated region, 5' UTR)和长外显子周围进行翻译^[13,14].

越来越多的证据表明, m6A几乎参与到RNA代谢活动的各个方面, 包括pre-mRNA剪接、末端加工、RNA出核、翻译调控活动、mRNA衰变和ncRNA加工等^[15]. 在此基础上, m6A修饰参与哺乳动物体内多种生物学行为, 包括神经系统发育、昼夜节律、DNA损伤反应、热休克反应和肿瘤发生发展, 并且在其中发挥多种生物学作用^[16].

2 m6A RNA的修饰调控机制

m6A修饰的动态性和可逆性由两种重要的催化蛋白调控所维持, 包括甲基转移蛋白(Writers)和去甲基化蛋白(Eraser)^[17]. 除此之外, 解码蛋白(Readers)能够识别RNA上的m6A修饰位点并且读取相关生物学信息, 进一步招募下游的功能复合物发挥生物学功能^[10].

m6A甲基转移酶能够以S-腺苷甲硫氨酸为供体, 催化RNA上的m6A甲基化修饰形成. m6A甲基转移酶由多种Writer蛋白组成, 包括甲基转移酶样物3(methyltransferase like 3, METTL3)、METTL5和METTL14及共同作用因子Wilms肿瘤1相关蛋白(wilms tumor 1-associating protein, WTAP)、RNA结合基序蛋白15(RNA-binding motif protein, RBM15/15B)、Cbl原癌基因样蛋白-1(Cbl proto-oncogene-like 1, CBLL1)也称为HAKAI、CCCH型锌指蛋白13(zinc finger CCCH-type containing 13, ZC3H13)和Vir同源m6A甲基转移酶样物(vir like m6A methyltransferase associated, VIRMA). METTL16可独立作用, 与snRNA和其他ncRNA相结合, 例如多种lncRNA和pre-mRNA, 催化mRNA上3'UTR和snRNA上U6-m6A 43的甲基化, 并且在pre-mRNA的剪切过程中发挥重要的作用^[18,19]. 除METTL16外的其他Writer蛋白组成了m6A转移酶复合物, 其中METTL3是核心成分起主要催化作用, METTL14则作为其结构支撑, 形成形成同源二聚体^[17,20,21]. 而其他的Writer蛋白, 例如WTAP、RBM15/15B、CBLL1、ZC3H13和KIAA1429等则通过参与组成甲基转移酶及提高其稳定性来调控m6A修饰水平^[22-25].

m6A去甲基化酶, 又称为Eraser蛋白, 能够识别并移除RNA上的m6A甲基化修饰. 不同于甲基化酶复合体由多个Writer蛋白组成, 已发现的能够独立作用的去甲基化酶类较少. 脂肪肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)和AlkB同系物5(AlkB Homolog 5, ALKBH5)为较常见的Eraser蛋白, 降低细胞核内RNA的m6A甲基化修饰水平. 新发现的ALKBH3则更倾向于调控tRNA的m6A甲基化的丰度^[26]. 在2011年, FTO首次被证明可以降低细胞核内的m6A修饰水平, 揭示了m6A修饰的可逆性, 在m6A的相关研究中取得重大突破^[27]. Linder等^[28]发现FTO与ALKBH5不同, 可在细胞质中介导N6, 2-O-二甲基腺苷(N6, 2-O-dimethyladenosine, m6Am)的去甲基化反应, 揭示了FTO作用的空间性.

Reader蛋白可识别RNA上的m6A修饰位点, 以完成下游不同的生物学功能. YTH结构域家族蛋白是最早发现的Reader蛋白, 其中包括YTH m6A RNA结合蛋白(YTH N6-Methyladenosine RNA binding protein, YTHDF)亚型(YTHDF1/2/3)和YTH结构域包含蛋白(YTH domain

containing, YTHDC)亚型(YTHDC1/2)^[14,29,30]. 此后, 研究者们陆续发现了其他的Reader蛋白, 例如: 异核核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C, hnRNPC)和胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(insulin like growth factor 2 mRNA binding protein, IGF2BPs)^[31-33]. 各种Reader蛋白的定位与作用方式各不相同. 例如, YTHDF亚型蛋白主要位于细胞质中, 促进RNA翻译的起始或者加速RNA降解^[15,33]. YTHDC1通过招募pre-mRNA的剪接因子, 促进其与靶基因位点结合, 从而调控mRNA的剪接^[34]. 与YTHDF2促进mRNA降解的功能不同, IGF2BPs通过识别m6A修饰位点来增强mRNA稳定性和促进翻译^[31].

Reader蛋白在多水平上通过特异性识别m6A修饰位点来调节mRNA的表达和蛋白质合成, 发挥生物学作用. 新的Reader蛋白也陆续被发现, 但Reader蛋白选择性结合具有m6A修饰mRNA的机制还不明确, 为探索m6A修饰和其生物学功能提供了更广阔的研究空间.

3 m6A在结直肠癌中的作用机制

近年来, m6A修饰逐渐成为结直肠癌发生、发展及转移领域中的研究焦点. m6A修饰广泛地改变了某些结直肠癌相关基因的表达. 结直肠癌中异常表达的Writer蛋白, Erase蛋白和Reader蛋白, 通过调节不同RNA上的m6A水平, 影响下游通路的功能, 例如与结直肠癌发生和凋亡的经典通路, Wnt通路和Hippo通路, 起到促癌或抑癌的作用(表1)^[35-38].

3.1 m6A“编码器”在结直肠癌中的作用机制 m6A甲基转移酶包含多种Writer蛋白, 参与调节多方面的RNA代谢活动, 包括pre-mRNA剪接、末端加工、RNA出核、翻译调控活动、mRNA衰变和ncRNA加工等^[60]. 与其他调节因子的单一特性不同, METTL3在结直肠癌的发病进展中同时具有促癌和抑癌的双重作用. 有研究表明, METTL3的高表达与结直肠癌患者较差的预后相关. MeRIP-m6A-seq分析提示SOX2是METTL3的下游甲基化RNA. 经过m6A修饰后的SOX2 mRNA由Reader蛋白IGF2BP2所识别后, 半衰期延长, 促进结直肠癌的发展, 即METTL3通过依赖m6A-IGF2BP2的机制促进结直肠癌的进展^[39]. 另一研究表明^[40]结直肠癌中METTL3可通过调节miR-1246/SPRED2/MAPK经典通路加快结直肠癌的侵袭和转移. 同时, 其他研究发现结直肠癌中METTL3的下调会激活p-p38和p-ERK, 并且在METTL3基因敲除的细胞中迁移和侵袭能力增强, 在p38或ERK激酶抑制剂进行干预后增强的迁移和侵袭能力得到逆转. 也就是说METTL3可以通过经典的p38/ERK通路抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 提示了METTL3在结直肠癌中的双重作用^[48].

表 1 m6A调节分子在结直肠癌中的作用

m6A调节性分子	肿瘤中作用	靶向RNA及作用	参考文献
METTL3	促癌作用	SOX2, pri-miR-1246	[39,40]
		TP53(R273H, G>A)	[41]
		GLUT1	[42]
		Sec62	[43]
		TRAF5	[44]
		HK2, SCL2A1	[45]
		CCNE1	[46]
		STAT1, IRF1	[47]
METTL14	抑癌作用	调节p38/ERK通路	[48]
	抑癌作用	SOX4	[35]
		LncRNA XIST	[49]
WTAP	促癌作用	Pri-miR-375	[38]
		STAT1, IRF1	[47]
		调节WTAP/WT1/TBL1轴	[50]
RBM15	促癌作用		[51]
ZC3H13	促癌作用		[51]
KIAA1429	促癌作用		[51]
ZCCHC4	促癌作用		[51]
FTO	促癌作用	受miR-1266调控	[52]
		STAT3, cyclin D1, MMPs	[52,53]
		MYC	[52,53]
		m6Am去甲基化作用	[54]
ALKBH5	抑癌作用		[55]
YTHDF1	促癌作用	Mct4/Slc16a3	[56]
	促癌作用	调节Wnt/ β -catenin通路	[37]
YTHDF3	促癌作用	LncRNA GAS5.	[57]
YTHDC1	促癌作用	circNSUN2	[58]
YTHDC2	促癌作用	HIF-1 α	[59]
IGF2BP2	促癌作用	HMGA2	[58]
		SOX2	[39]

m6A: N6-甲基腺嘌呤.

近日, Chen等^[42]通过构建CRISPR/Cas9文库、结直肠癌患者类器官模型及转基因小鼠模型指出METTL3通过激活m6A-GLUT1-mTORC1轴促进结直肠癌进展, 或可作为结直肠癌的治疗靶点.

作为METTL3的结构支撑, METTL14与其形成异源二聚体, 调节m6A修饰水平. 不同于METTL3的双重作用, METTL14在结直肠癌肿瘤中呈现抑癌的表型. METTL14能够减少促癌因子lncRNA XIST表达和加快SOX4 mRNA的降解, 抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和癌灶的转移^[35,49]. 以上METTL14所介导的lncRNA与mRNA的m6A甲基化修饰, 均具有YTHDF2依赖性. 同时METTL14分别通过miR-375/YAP1通路和miR-375/SP1通路抑制癌细胞生长和结直肠癌细胞迁移和侵袭^[38]. 但在急性髓系白血病和乳腺癌中, METTL14作为促癌因子,

加快疾病进展. 可见现仍不可认为METTL14在结直肠癌中仅具有单一抑癌特性.

2014年, 有研究发现^[25]WTAP在哺乳动物中可作为m6A甲基转移酶的调节亚基, 参与m6A的修饰. 作为较新的m6A相关Writer蛋白, WTAP在多种恶性肿瘤相关疾病中体现出促癌的作用, 例如肝癌、胃癌及骨肉瘤等^[61-63]. 在结直肠癌中, 有研究指出^[50]WTAP同样作为促癌基因, 通过经典的Wnt信号通路中的WTAP/WT1/TBL1轴促进结直肠癌的发病进展. 因此对于WTAP在结直肠癌发病中的作用机制仍需进一步的研究探索.

无论是METTL3在结直肠癌肿瘤中的双重作用, 还是METTL14其他肿瘤中表现的促癌作用, 均提示我们, Writer蛋白不同的下游靶基因上的m6A修饰位点有区别, 影响其参与的各种信号通路的激活状态, 从而在肿瘤中

发挥特异的作用.因此如何针对这一特点,保留调节因子的抑癌作用,利用抑制剂或开发新的药物,阻止在特定信号通路中其促癌信号的传递,可以成为下一步探究m6A修饰在结直肠癌疾病进展中的方向.

3.2 m6A“橡皮擦”在结直肠癌中的作用机制与m6A甲基转移酶不同,在结直肠癌领域中,Eraser蛋白和Reader蛋白的相关机制研究则较少.有研究发现^[52,53]FTO在细胞核内收到miR-1266的调控,启动细胞信号分子STAT3, cyclin D1和MMPs等促进结直肠癌的发展.另外,Yue等^[64]近期发现FTO受到miR-96的调控,影响经典的促癌基因MYC的甲基化水平,提高MYC的表达量,从而参与了miR-96在结直肠癌中的促增殖和抗凋亡的作用.而在细胞质中,FTO则能够动态地调节m6Am修饰起到对结直肠癌细胞干性的调控作用且影响肿瘤耐药性^[54].

伴有肝转移的结直肠癌患者预后较差,因此一直是结直肠癌研究领域中的重点.近日来,另一个去甲基化酶ALKBH5介导结直肠癌转移和免疫治疗耐药性的机制研究也取得了初步进展.ALKBH5在结肠癌中表达下调,且与肿瘤转移相关,并且指出该分子可作为患者预后的独立预测指标.该研究进一步应用体内体外实验证实了ALKBH5的抑癌作用^[55].结直肠癌的肿瘤微环境同样十分复杂,与癌症较快进展、发病人群年轻及较早肝转移紧密相关.Li等^[56]发现ALKBH5的m6A去甲基化作用能够影响结直肠癌的肿瘤微环境,从而介导结直肠癌患者对抗PD-1治疗耐药,ALKBH5抑制剂则能够显著地改善免疫治疗疗效,为结直肠癌、黑色素瘤及其他恶性肿瘤的靶向治疗提供了新的可能性.除此之外,林奇综合征相关的结直肠癌中,ALKBH5表现出其DNA水平的高甲基化,提示其可能作为全新的甲基化DNA标记物来判定结直肠癌与林奇综合征的相关性^[65].因此ALKBH5未来不仅可以作为结直肠癌临床治疗的突破靶点,更是具有成为患病人群全新生物标记物的潜力.

研究中提到FTO具有空间性,在细胞质中介导m6Am的去甲基化反应.特别是m6Am修饰在结直肠肿瘤中的作用并无过多研究,为下一步的研究提示了方向.除此之外,对于Alkb亚家族其他成员的在结直肠肿瘤中的功能机制研究仍是空白,寻找家族中新的m6A修饰相关分子及研究其机制仍是突破的方向.

3.3 m6A“解码器”在结直肠肿瘤中的作用机制在结直肠癌患者中,YTHDF1的转录和翻译水平显著地增高.有研究分析了TCGA数据库中418例结肠腺癌患者及41例对照数据,发现在结肠腺癌中YTHDF1的表达增加,而YTHDF3等分子相反,提示这些YTH家族的分子可能与结肠腺癌检出、进展和预后相关,有成为全新结肠腺癌相关生物标记物的可能^[36].

Reader蛋白读取在结直肠肿瘤信号通路关键分子的m6A修饰位点,影响这些基因的表达水平和RNA稳定性等.除此之外,Reader蛋白还与结直肠肿瘤相关的非编码RNA形成复合物,提高其稳定性.在体外及体内实验中,通过干预手段使YTHDF1的表达水平降低能够明显地抑制结直肠癌细胞和小鼠异种移植模型肿瘤发生.另外,YTHDF1通过抑制经典的Wnt/ β -catenin通路,提高肿瘤细胞干性以促进肿瘤发生^[37].由此可见,YTHDF1在结直肠癌的发病过程中起到重要的作用.另一个YTHDF亚型的分子YTHDF3通过调节Hippo通路中的lncRNA GAS5-YAP-YTHDF3负反馈轴而影响结直肠癌的进展^[57].属于YTHDC亚型的分子YTHDC2是一种依赖ATP的RNA解旋酶,YTHDC2基因的下调能够显著地抑制肿瘤转移相关基因的翻译,例如缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1alpha, HIF-1 α),而该分子的高表达与结肠癌的肿瘤分期和转移成正相关^[59].IGF2BP2在细胞质中与含有m6A甲基化修饰的circNSUN2相结合,通过形成circNSUN2/IGF2BP2/HMGA2 RNA-蛋白质复合物提高HMGA2的稳定性,同样介导结直肠癌的肝转移^[58].

4 m6A在结直肠肿瘤中的潜在治疗价值

m6A甲基化修饰在特定RNA转录本上的甲基化及去甲基化之前的平衡影响多种疾病的发生进展.因此对m6A在结直肠癌中所扮演的角色进行深入研究可为肿瘤的临床干预提供更多的潜在治疗靶点,同时m6A相关蛋白的调节因子和抑制剂也为结直肠癌的代谢、免疫等治疗和改善耐药性提供全新可能.例如开发促癌因子YTHDF1及METTL3的抑制剂,或者抑癌因子METTL14的激动剂,均可能成为治疗结直肠癌的全新策略.多种m6A抑制剂已被开发用于m6A相关机制的研究及传统或再生医学中,并且仍有大量的相关干预试剂亟待开发.

去甲基化酶FTO的抑制剂种类较多,包括大黄酸、右旋-二羟基戊二酸(R-2-hydroxyglutarate, R-2HG)、HIF脯氨酰羟化酶-2抑制剂[(1-chloro-4-hydroxyisoquinoline-3-carbonyl)glycine, IOX3]、FB23、MO-I-500和甲氧芬那酸(Meclofenamic acid, MA)等.作为一种抗癌药物,FTO抑制剂目前虽在结直肠癌中应用较少,但在多种恶性肿瘤中被证实具有抗肿瘤作用,包括三阴性乳腺癌,急性髓系白血病和神经胶质瘤等^[66-69].另外有研究发现,MA是FTO高选择性的m6A去甲基化酶抑制剂,不抑制ALKBH5的去甲基化作用^[70].在2019年,研究人员开发了一种更加有效的FTO抑制剂FB23-2,能够在急性髓细胞性白血病动物模型中缓解其恶性进展^[71].因此,FTO能否作为结直肠癌的治疗靶点,FTO抑制剂能否在结直肠癌

及其他实体肿瘤中得到应用, 改善患者的预后, 值得研究者对其进一步的深入研究和证实。

癌细胞对包括化疗、放疗和靶向治疗等癌症治疗策略产生耐药性是恶性肿瘤治疗失败或者复发的重要原因。m6A相关因子在各类癌症发挥重要作用, 这些调节因子的失调与肿瘤的耐药性有关。FTO通过减少 β -catenin在mRNA水平的m6A修饰, 介导了宫颈鳞状细胞癌对放化疗的抵抗作用^[72]。基于上述研究, β -catenin作为结直肠癌腺瘤-癌时间序列过程Wnt通路的重要效应分子, 是否以上述FTO介导的机制导致结直肠肿瘤耐药, 也可以在接下来的研究中尝试验证。另一去甲基化酶ALKBH5可作为一个潜在的结直肠癌治疗靶点, 提高免疫治疗的疗效。ALKBH5通过调节Mct4/Slc16a3的表达、肿瘤微环境中乳酸的含量及肿瘤浸润Treg细胞和髓系抑制细胞的组成, 介导了多种恶性肿瘤对于抗PD-1免疫疗法的耐药性^[56]。另外, 研究者构建了RNA修饰的Writer蛋白评分(WM Score), 证实了WM评分在结直肠癌中与MAPK、EGFR、和mTOR等经典致癌通路的靶向药物敏感性成负相关, 而与干扰细胞凋亡和细胞周期药物耐药性成正相关, 同时与靶向PD-1的药物也有关联, 提示了针对Writer蛋白开发相关药物可能提高免疫治疗的临床效益^[73]。

处于关注焦点的甲基转移酶核心蛋白METTL3通过提高Sec62 mRNA上的m6A修饰水平, 使其更倾向于和Wnt通路中的 β -catenin相结合, 介导了结直肠癌对于化疗的抵抗作用, 提示m6A/Sec62/ β -catenin轴可作为改善结直肠癌化疗临床效益的潜在治疗靶点^[43]。同时, 有研究指出结直肠癌中M2极化的肿瘤相关巨噬细胞促进癌细胞中METTL3表达, 进而使m6A甲基化水平提高, 使结直肠癌对奥沙利铂产生耐药性^[44]。

虽然现阶段m6A的靶向治疗相关研究大多聚集在白血病、黑色素瘤及恶性胶质瘤等肿瘤相关疾病中, 但这也为研究人员对结直肠癌的靶向治疗及耐药性研究提供了丰富的思路和研究方向。在结直肠癌的领域中, 针对m6A相关分子靶向药物的研究也具有相当大的价值, 但除了FTO外, 其他分子的抑制剂或者激活剂却鲜少有人研究。最新的研究中, METTL3作为在结直肠肿瘤中已被证明具有双重作用的分子, 其在体内具有活性的小分子抑制剂STM2457首次被鉴定, 并证明了能够有效抑制AML的发展^[74]。由于对于其他的分子具体结构研究并不明确。因此, 对于在结直肠肿瘤疾病进程中已经证明具有作用的m6A相关分子, 深入地研究它们的结构, 开发其干扰药物, 并且考虑其临床转化十分必要。

5 结论

综上所述, 随着近几年来大量研究人员的努力投入到

m6A在癌症领域的相关研究中, 丰富了相关的实验数据和我们对于m6A在多种癌症发生发展中机制的认知。在结直肠癌领域中, 对于m6A甲基化修饰的甲基转移酶复合体, 包括起到主要催化作用的METTL3研究较为全面, 其参与调控了多个肿瘤发生发展和细胞凋亡的经典信号通路。但其他的Writer分子的研究仍较少, WTAP和可独立作用的METTL16在结直肠肿瘤中的作用仍不清晰。同样地, Eraser和Reader蛋白虽已经被证明可以通过调控经典的信号通路, 例如Wnt通路和PI3K/AKT通路, 以及改变非编码RNA的m6A修饰水平, 参与结直肠肿瘤的发生发展、转移及耐药, 但由基础向临床的转化仍有广阔的进步空间。尽管m6A甲基化修饰在mRNA水平上较为丰富, 从以上研究来看, 肿瘤相关非编码RNA(miRNAs、lncRNAs和circRNAs)也同样受到m6A甲基化的调控, 在结直肠癌的疾病进展中发挥促癌或者抑癌的作用。circRNAs最新被发现可以编码多肽发挥作用, m6A修饰在其中是否扮演着关键角色以及具体机制吸引了研究者们的关注。因此, 对于肿瘤相关非编码RNA的关注也必不可少。

另外, 现发现的Eraser蛋白较少, 仅有FTO和ALKBH5两个研究较丰富的分子。ALKBH5被证实具有去甲基化酶作用, 但Alk同系物家族仍还有很多我们未研究的领域, 日后探究更多该家族成员是否可以具有去甲基化酶作用仍是一个研究方向。Reader蛋白种类繁多, Reader蛋白特异性读取不同RNA上的m6A修饰并发挥下游不同功能仍是未知。

m6A作为一种具有可逆转特性的重要表观遗传修饰, 为之后的肿瘤诊治提供了无限可能。大量关于m6A的研究提供了对结直肠肿瘤发生、转移、免疫应答和耐药性分子机制的全新认知, 同时推进了新疗法的开发, 但实现从理论到临床转化的过程仍需探索, 特别是应用于消除结直肠恶性肿瘤对现有疗法的耐药性。

6 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 王宁, 刘硕, 杨雷, 张希, 袁延楠, 李慧超, 季加孚. 2018全球癌症统计报告解读Interpretation on the report of Global Cancer Statistics 2018. *肿瘤综合治疗电子杂志* 2019; 5: 87-97 [DOI: 10.12151/jncm.2019.01-10]
- Sjöblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, Mandelker D, Leary RJ, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Buckhaults P, Farrell C, Meeh P, Markowitz SD, Willis J, Dawson D, Willson JK, Gazdar AF, Hartigan J, Wu L, Liu C, Parmigiani G, Park BH, Bachman KE, Papadopoulos N, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; 314: 268-274 [PMID: 16959974]
- Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer:

- Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460 [PMID: 20018966 DOI: 10.1056/NEJMra0804588]
- 5 Sivanand S, Vander Heiden MG. Emerging Roles for Branched-Chain Amino Acid Metabolism in Cancer. *Cancer Cell* 2020; 37: 147-156 [PMID: 32049045 DOI: 10.1016/j.ccell.2019.12.011]
- 6 Skvortsova K, Stirzaker C, Taberlay P. The DNA methylation landscape in cancer. *Essays Biochem* 2019; 63: 797-811 [PMID: 31845735 DOI: 10.1042/EBC20190037]
- 7 Fu Y, Dominissini D, Rechavi G, He C. Gene expression regulation mediated through reversible m⁶A RNA methylation. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 293-306 [PMID: 24662220 DOI: 10.1038/nrg3724]
- 8 Desrosiers R, Friderici K, Rottman F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 3971-3975 [PMID: 4372599]
- 9 Huang H, Weng H, Chen J. m⁶A Modification in Coding and Non-coding RNAs: Roles and Therapeutic Implications in Cancer. *Cancer Cell* 2020; 37: 270-288 [PMID: 32183948 DOI: 10.1016/j.ccell.2020.02.004]
- 10 Zhou Z, Lv J, Yu H, Han J, Yang X, Feng D, Wu Q, Yuan B, Lu Q, Yang H. Mechanism of RNA modification N6-methyladenosine in human cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 104 [PMID: 32513173 DOI: 10.1186/s12943-020-01216-3]
- 11 Roignant JY, Soller M. m⁶A in mRNA: An Ancient Mechanism for Fine-Tuning Gene Expression. *Trends Genet* 2017; 33: 380-390 [PMID: 28499622 DOI: 10.1016/j.tig.2017.04.003]
- 12 Kane SE, Beemon K. Precise localization of m6A in Rous sarcoma virus RNA reveals clustering of methylation sites: implications for RNA processing. *Mol Cell Biol* 1985; 5: 2298-2306 [PMID: 3016525]
- 13 Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, Salmon-Divon M, Ungar L, Osenberg S, Cesarkas K, Jacob-Hirsch J, Amariglio N, Kupiec M, Sorek R, Rechavi G. Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq. *Nature* 2012; 485: 201-206 [PMID: 22575960 DOI: 10.1038/nature11112]
- 14 Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, Elemento O, Mason CE, Jaffrey SR. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell* 2012; 149: 1635-1646 [PMID: 22608085 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.003]
- 15 Shi H, Wang X, Lu Z, Zhao BS, Ma H, Hsu PJ, Liu C, He C. YTHDF3 facilitates translation and decay of N⁶-methyladenosine-modified RNA. *Cell Res* 2017; 27: 315-328 [PMID: 28106072 DOI: 10.1038/cr.2017.15]
- 16 Pan Y, Ma P, Liu Y, Li W, Shu Y. Multiple functions of m⁶A RNA methylation in cancer. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 48 [PMID: 29587823 DOI: 10.1186/s13045-018-0590-8]
- 17 Yang Y, Hsu PJ, Chen YS, Yang YG. Dynamic transcriptomic m⁶A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism. *Cell Res* 2018; 28: 616-624 [PMID: 29789545 DOI: 10.1038/s41422-018-0040-8]
- 18 Warda AS, Kretschmer J, Hackert P, Lenz C, Urlaub H, Höbartner C, Sloan KE, Bohnsack MT. Human METTL16 is a N⁶-methyladenosine (m⁶A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs. *EMBO Rep* 2017; 18: 2004-2014 [PMID: 29051200 DOI: 10.15252/embr.201744940]
- 19 Shima H, Matsumoto M, Ishigami Y, Ebina M, Muto A, Sato Y, Kumagai S, Ochiai K, Suzuki T, Igarashi K. S-Adenosylmethionine Synthesis Is Regulated by Selective N⁶-Adenosine Methylation and mRNA Degradation Involving METTL16 and YTHDC1. *Cell Rep* 2017; 21: 3354-3363 [PMID: 29262316 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.092]
- 20 Wang X, Feng J, Xue Y, Guan Z, Zhang D, Liu Z, Gong Z, Wang Q, Huang J, Tang C, Zou T, Yin P. Structural basis of N(6)-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex. *Nature* 2016; 534: 575-578 [PMID: 27281194 DOI: 10.1038/nature18298]
- 21 Wang P, Duxtader KA, Nam Y. Structural Basis for Cooperative Function of Mettl3 and Mettl14 Methyltransferases. *Mol Cell* 2016; 63: 306-317 [PMID: 27373337 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.05.041]
- 22 Růžicka K, Zhang M, Campilho A, Bodi Z, Kashif M, Saleh M, Eeckhout D, El-Showk S, Li H, Zhong S, De Jaeger G, Mongan NP, Hejálto J, Helariutta Y, Fray RG. Identification of factors required for m⁶A mRNA methylation in Arabidopsis reveals a role for the conserved E3 ubiquitin ligase HAKAI. *New Phytol* 2017; 215: 157-172 [PMID: 28503769 DOI: 10.1111/nph.14586]
- 23 Lan T, Li H, Zhang D, Xu L, Liu H, Hao X, Yan X, Liao H, Chen X, Xie K, Li J, Liao M, Huang J, Yuan K, Zeng Y, Wu H. KIAA1429 contributes to liver cancer progression through N6-methyladenosine-dependent post-transcriptional modification of GATA3. *Mol Cancer* 2019; 18: 186 [PMID: 31856849 DOI: 10.1186/s12943-019-1106-z]
- 24 Wen J, Lv R, Ma H, Shen H, He C, Wang J, Jiao F, Liu H, Yang P, Tan L, Lan F, Shi YG, He C, Shi Y, Diao J. Zc3h13 Regulates Nuclear RNA m⁶A Methylation and Mouse Embryonic Stem Cell Self-Renewal. *Mol Cell* 2018; 69: 1028-1038.e6 [PMID: 29547716 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.02.015]
- 25 Ping XL, Sun BF, Wang L, Xiao W, Yang X, Wang WJ, Adhikari S, Shi Y, Lv Y, Chen YS, Zhao X, Li A, Yang Y, Dahal U, Lou XM, Liu X, Huang J, Yuan WP, Zhu XF, Cheng T, Zhao YL, Wang X, Rendtlew Danielsen JM, Liu F, Yang YG. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase. *Cell Res* 2014; 24: 177-189 [PMID: 24407421 DOI: 10.1038/cr.2014.3]
- 26 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]
- 27 Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, Yi C, Lindahl T, Pan T, Yang YG, He C. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol* 2011; 7: 885-887 [PMID: 22002720 DOI: 10.1038/nchembio.687]
- 28 Linder B, Grozhik AV, Olarerin-George AO, Meydan C, Mason CE, Jaffrey SR. Single-nucleotide-resolution mapping of m6A and m6Am throughout the transcriptome. *Nat Methods* 2015; 12: 767-772 [PMID: 26121403 DOI: 10.1038/nmeth.3453]
- 29 Wang X, Lu Z, Gomez A, Hon GC, Yue Y, Han D, Fu Y, Parisien M, Dai Q, Jia G, Ren B, Pan T, He C. N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability. *Nature* 2014; 505: 117-120 [PMID: 24284625 DOI: 10.1038/nature12730]
- 30 Patil DP, Chen CK, Pickering BF, Chow A, Jackson C, Guttman M, Jaffrey SR. m(6)A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression. *Nature* 2016; 537: 369-373 [PMID: 27602518 DOI: 10.1038/nature19342]
- 31 Huang H, Weng H, Sun W, Qin X, Shi H, Wu H, Zhao BS, Mesquita A, Liu C, Yuan CL, Hu YC, Hüttelmaier S, Skibbe JR, Su R, Deng X, Dong L, Sun M, Li C, Nachtergaele S, Wang Y, Hu C, Ferchen K, Greis KD, Jiang X, Wei M, Qu L, Guan JL, He C, Yang J, Chen J. Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 285-295 [PMID: 29476152 DOI: 10.1038/s41556-018-0045-z]
- 32 Alarcón CR, Goodarzi H, Lee H, Liu X, Tavazoie S, Tavazoie SF. HNRNPA2B1 Is a Mediator of m(6)A-Dependent Nuclear RNA Processing Events. *Cell* 2015; 162: 1299-1308 [PMID: 26321680 DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.011]
- 33 Meyer KD, Patil DP, Zhou J, Zinoviev A, Skabkin MA, Elemento O, Pestova TV, Qian SB, Jaffrey SR. 5' UTR m(6)A Promotes Cap-Independent Translation. *Cell* 2015; 163: 999-1010 [PMID: 26593424 DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.012]
- 34 Xiao W, Adhikari S, Dahal U, Chen YS, Hao YJ, Sun BF, Sun HY, Li A, Ping XL, Lai WY, Wang X, Ma HL, Huang CM, Yang Y, Huang N, Jiang GB, Wang HL, Zhou Q, Wang XJ, Zhao YL, Yang YG. Nuclear m(6)A Reader YTHDC1 Regulates mRNA

- Splicing. *Mol Cell* 2016; 61: 507-519 [PMID: 26876937 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.01.012]
- 35 Chen X, Xu M, Xu X, Zeng K, Liu X, Pan B, Li C, Sun L, Qin J, Xu T, He B, Pan Y, Sun H, Wang S. METTL14-mediated N6-methyladenosine modification of SOX4 mRNA inhibits tumor metastasis in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2020; 19: 106 [PMID: 32552762 DOI: 10.1186/s12943-020-01220-7]
- 36 Xu D, Shao J, Song H, Wang J. The YTH Domain Family of N6-Methyladenosine "Readers" in the Diagnosis and Prognosis of Colonic Adenocarcinoma. *BioMed Research International* 2020; 2020: 9502560 [DOI: 10.1155/2020/9502560]
- 37 Bai Y, Yang C, Wu R, Huang L, Song S, Li W, Yan P, Lin C, Li D, Zhang Y. YTHDF1 Regulates Tumorigenicity and Cancer Stem Cell-Like Activity in Human Colorectal Carcinoma. *Front Oncol* 2019; 9: 332 [PMID: 31131257 DOI: 10.3389/fonc.2019.00332]
- 38 Chen X, Xu M, Xu X, Zeng K, Liu X, Sun L, Pan B, He B, Pan Y, Sun H, Xia X, Wang S. METTL14 Suppresses CRC Progression via Regulating N6-Methyladenosine-Dependent Primary miR-375 Processing. *Mol Ther* 2020; 28: 599-612 [PMID: 31839484 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.11.016]
- 39 Li T, Hu PS, Zuo Z, Lin JF, Li X, Wu QN, Chen ZH, Zeng ZL, Wang F, Zheng J, Chen D, Li B, Kang TB, Xie D, Lin D, Ju HQ, Xu RH. METTL3 facilitates tumor progression via an m⁶A-IGF2BP2-dependent mechanism in colorectal carcinoma. *Mol Cancer* 2019; 18: 112 [PMID: 31230592 DOI: 10.1186/s12943-019-1038-7]
- 40 Peng W, Li J, Chen R, Gu Q, Yang P, Qian W, Ji D, Wang Q, Zhang Z, Tang J, Sun Y. Upregulated METTL3 promotes metastasis of colorectal Cancer via miR-1246/SPRED2/MAPK signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 393 [PMID: 31492150 DOI: 10.1186/s13046-019-1408-4]
- 41 Uddin MB, Roy KR, Hosain SB, Khiste SK, Hill RA, Jois SD, Zhao Y, Tackett AJ, Liu YY. An N⁶-methyladenosine at the transited codon 273 of p53 pre-mRNA promotes the expression of R273H mutant protein and drug resistance of cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2019; 160: 134-145 [PMID: 30578766 DOI: 10.1016/j.bcp.2018.12.014]
- 42 Chen H, Gao S, Liu W, Wong CC, Wu J, Wu J, Liu D, Gou H, Kang W, Zhai J, Li C, Su H, Wang S, Soares F, Han J, He HH, Yu J. RNA N⁶-Methyladenosine Methyltransferase METTL3 Facilitates Colorectal Cancer by Activating the m⁶A-GLUT1-mTORC1 Axis and Is a Therapeutic Target. *Gastroenterology* 2021; 160: 1284-1300. e16 [PMID: 33217448 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.013]
- 43 Liu X, Su K, Sun X, Jiang Y, Wang L, Hu C, Zhang C, Lu M, Du X, Xing B. Sec62 promotes stemness and chemoresistance of human colorectal cancer through activating Wnt/ β -catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 132 [PMID: 33858476 DOI: 10.1186/s13046-021-01934-6]
- 44 Lan H, Liu Y, Liu J, Wang X, Guan Z, Du J, Jin K. Tumor-Associated Macrophages Promote Oxaliplatin Resistance via METTL3-Mediated m⁶A of TRAF5 and Necroptosis in Colorectal Cancer. *Mol Pharm* 2021; 18: 1026-1037 [PMID: 3355197 DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00961]
- 45 Shen C, Xuan B, Yan T, Ma Y, Xu P, Tian X, Zhang X, Cao Y, Ma D, Zhu X, Zhang Y, Fang JY, Chen H, Hong J. m⁶A-dependent glycolysis enhances colorectal cancer progression. *Mol Cancer* 2020; 19: 72 [PMID: 32245489 DOI: 10.1186/s12943-020-01190-w]
- 46 Zhu W, Si Y, Xu J, Lin Y, Wang JZ, Cao M, Sun S, Ding Q, Zhu L, Wei JF. Methyltransferase like 3 promotes colorectal cancer proliferation by stabilizing CCNE1 mRNA in an m⁶A-dependent manner. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 3521-3533 [PMID: 32039568 DOI: 10.1111/jcmm.15042]
- 47 Wang L, Hui H, Agrawal K, Kang Y, Li N, Tang R, Yuan J, Rana TM. m⁶A RNA methyltransferases METTL3/14 regulate immune responses to anti-PD-1 therapy. *EMBO J* 2020; 39: e104514 [PMID: 32964498 DOI: 10.15252/embj.2020104514]
- 48 Deng R, Cheng Y, Ye S, Zhang J, Huang R, Li P, Liu H, Deng Q, Wu X, Lan P, Deng Y. m⁶A methyltransferase METTL3 suppresses colorectal cancer proliferation and migration through p38/ERK pathways. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 4391-4402 [PMID: 31239708 DOI: 10.2147/OTT.S201052]
- 49 Yang X, Zhang S, He C, Xue P, Zhang L, He Z, Zang L, Feng B, Sun J, Zheng M. METTL14 suppresses proliferation and metastasis of colorectal cancer by down-regulating oncogenic long non-coding RNA XIST. *Mol Cancer* 2020; 19: 46 [PMID: 32111213 DOI: 10.1186/s12943-020-1146-4]
- 50 Zhang J, Tsoi H, Li X, Wang H, Gao J, Wang K, Go MY, Ng SC, Chan FK, Sung JJ, Yu J. Carbonic anhydrase IV inhibits colon cancer development by inhibiting the Wnt signalling pathway through targeting the WTAP-WT1-TBL1 axis. *Gut* 2016; 65: 1482-1493 [PMID: 26071132 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308614]
- 51 Liu T, Li C, Jin L, Li C, Wang L. The Prognostic Value of m6A RNA Methylation Regulators in Colon Adenocarcinoma. *Med Sci Monit* 2019; 25: 9435-9445 [PMID: 31823961 DOI: 10.12659/MSM.920381]
- 52 Shen XP, Ling X, Lu H, Zhou CX, Zhang JK, Yu Q. Low expression of microRNA-1266 promotes colorectal cancer progression via targeting FTO. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 8220-8226 [PMID: 30556861 DOI: 10.26355/eurrev_201812_16516]
- 53 Roslan NH, Makpol S, Mohd Yusof YA. A Review on Dietary Intervention in Obesity Associated Colon Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 1309-1319 [PMID: 31127882]
- 54 Relier S, Ripoll J, Guillerit H, Amalric A, Achour C, Boissière F, Vialaret J, Attina A, Debart F, Choquet A, Macari F, Marchand V, Motorin Y, Samalin E, Vasseur JJ, Pannequin J, Aguilo F, Lopez-Crapez E, Hirtz C, Rivals E, Bastide A, David A. FTO-mediated cytoplasmic m⁶A_m demethylation adjusts stem-like properties in colorectal cancer cell. *Nat Commun* 2021; 12: 1716 [PMID: 33741917 DOI: 10.1038/s41467-021-21758-4]
- 55 Yang P, Wang Q, Liu A, Zhu J, Feng J. ALKBH5 Holds Prognostic Values and Inhibits the Metastasis of Colon Cancer. *Pathology & Oncology Research* 2020; 26: 1615-1623 [DOI: 10.1007/s12253-019-00737-7]
- 56 Li N, Kang Y, Wang L, Huff S, Tang R, Hui H, Agrawal K, Gonzalez GM, Wang Y, Patel SP, Rana TM. ALKBH5 regulates anti-PD-1 therapy response by modulating lactate and suppressive immune cell accumulation in tumor microenvironment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020; 117: 20159 [DOI: 10.1073/pnas.1918986117]
- 57 Ni W, Yao S, Zhou Y, Liu Y, Huang P, Zhou A, Liu J, Che L, Li J. Long noncoding RNA GAS5 inhibits progression of colorectal cancer by interacting with and triggering YAP phosphorylation and degradation and is negatively regulated by the m⁶A reader YTHDF3. *Mol Cancer* 2019; 18: 143 [PMID: 31619268 DOI: 10.1186/s12943-019-1079-y]
- 58 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]
- 59 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-1 α mRNA is translated. *Cancer Letters* 2016; 376: 34-42 [DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.022]
- 60 Zhang C, Zhang M, Ge S, Huang W, Lin X, Gao J, Gong J, Shen L. Reduced m6A modification predicts malignant phenotypes and augmented Wnt/PI3K-Akt signaling in gastric cancer. *Cancer Med* 2019; 8: 4766-4781 [PMID: 31243897 DOI: 10.1002/cam4.2360]
- 61 Chen Y, Peng C, Chen J, Chen D, Yang B, He B, Hu W, Zhang Y, Liu H, Dai L, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S. WTAP facilitates progression of hepatocellular carcinoma via m6A-HuR-dependent epigenetic silencing of ETS1. *Mol Cancer* 2019; 18: 127 [PMID: 31239708 DOI: 10.2147/OTT.S201052]

- 31438961 DOI: 10.1186/s12943-019-1053-8]
- 62 Chen S, Li Y, Zhi S, Ding Z, Wang W, Peng Y, Huang Y, Zheng R, Yu H, Wang J, Hu M, Miao J, Li J. WTAP promotes osteosarcoma tumorigenesis by repressing HMBOX1 expression in an m⁶A-dependent manner. *Cell Death Dis* 2020; 11: 659 [PMID: 32814762 DOI: 10.1038/s41419-020-02847-6]
- 63 Li H, Su Q, Li B, Lan L, Wang C, Li W, Wang G, Chen W, He Y, Zhang C. High expression of WTAP leads to poor prognosis of gastric cancer by influencing tumour-associated T lymphocyte infiltration. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 4452-4465 [PMID: 32176425 DOI: 10.1111/jcmm.15104]
- 64 Yue C, Chen J, Li Z, Li L, Chen J, Guo Y. microRNA-96 promotes occurrence and progression of colorectal cancer via regulation of the AMPK α 2-FTO-m⁶A/MYC axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 240 [PMID: 33183350 DOI: 10.1186/s13046-020-01731-7]
- 65 Ballester V, Taylor WR, Slettedahl SW, Mahoney DW, Yab TC, Sinicrope FA, Boland CR, Lidgard GP, Cruz-Correa MR, Smyrk TC, Boardman LA, Ahlquist DA, Kisiel JB. Novel methylated DNA markers accurately discriminate Lynch syndrome associated colorectal neoplasia. *Epigenomics* 2020; 12: 2173-2187 [PMID: 33350853 DOI: 10.2217/epi-2020-0132]
- 66 Su R, Dong L, Li C, Nachtergaele S, Wunderlich M, Qing Y, Deng X, Wang Y, Weng X, Hu C, Yu M, Skibbe J, Dai Q, Zou D, Wu T, Yu K, Weng H, Huang H, Ferchen K, Qin X, Zhang B, Qi J, Sasaki AT, Plas DR, Bradner JE, Wei M, Marcucci G, Jiang X, Mulloy JC, Jin J, He C, Chen J. R-2HG Exhibits Anti-tumor Activity by Targeting FTO/m⁶A/MYC/CEBPA Signaling. *Cell* 2018; 172: 90-105.e23 [PMID: 29249359 DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.031]
- 67 Losman JA, Looper RE, Koivunen P, Lee S, Schneider RK, McMahon C, Cowley GS, Root DE, Ebert BL, Kaelin WG Jr. (R)-2-hydroxyglutarate is sufficient to promote leukemogenesis and its effects are reversible. *Science* 2013; 339: 1621-1625 [PMID: 23393090 DOI: 10.1126/science.1231677]
- 68 R-2HG Targets FTO to Increase m⁶A Levels and Suppress Tumor Growth. *Cancer Discov* 2018; 8: 137 [PMID: 29269348 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-RW2017-240]
- 69 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]
- 70 Huang Y, Yan J, Li Q, Li J, Gong S, Zhou H, Gan J, Jiang H, Jia GF, Luo C, Yang CG. Medlofenamic acid selectively inhibits FTO demethylation of m⁶A over ALKBH5. *Nucleic Acids Res* 2015; 43: 373-384 [PMID: 25452335 DOI: 10.1093/nar/gku1276]
- 71 Huang Y, Su R, Sheng Y, Dong L, Dong Z, Xu H, Ni T, Zhang ZS, Zhang T, Li C, Han L, Zhu Z, Lian F, Wei J, Deng Q, Wang Y, Wunderlich M, Gao Z, Pan G, Zhong D, Zhou H, Zhang N, Gan J, Jiang H, Mulloy JC, Qian Z, Chen J, Yang CG. Small-Molecule Targeting of Oncogenic FTO Demethylase in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell* 2019; 35: 677-691.e10 [PMID: 30991027 DOI: 10.1016/j.ccell.2019.03.006]
- 72 Zhou S, Bai ZL, Xia D, Zhao ZJ, Zhao R, Wang YY, Zhe H. FTO regulates the chemo-radiotherapy resistance of cervical squamous cell carcinoma (CSCC) by targeting β -catenin through mRNA demethylation. *Mol Carcinog* 2018; 57: 590-597 [PMID: 29315835 DOI: 10.1002/mc.22782]
- 73 Chen H, Yao J, Bao R, Dong Y, Zhang T, Du Y, Wang G, Ni D, Xun Z, Niu X, Ye Y, Li HB. Cross-talk of four types of RNA modification writers defines tumor microenvironment and pharmacogenomic landscape in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2021; 20: 29 [PMID: 33557837 DOI: 10.1186/s12943-021-01322-w]
- 74 Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, Shi J, Millán-Zambrano G, Robson SC, Aspris D, Migliori V, Bannister AJ, Han N, De Braekeleer E, Ponstingl H, Hendrick A, Vakoc CR, Vassiliou GS, Kouzarides T. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m⁶A-dependent translation control. *Nature* 2017; 552: 126-131 [PMID: 29186125 DOI: 10.1038/nature24678]

科学编辑: 张砚梁 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

