

m⁶A RNA 甲基化修饰在肿瘤中的作用机制与功能研究进展

覃艳¹, 莫林烽², 吴红梅^{2*}, 李威君³, 谭演清²

(¹ 广州华商职业学院 药物技术学院, 广东 广州 511300; ² 广州华商职业学院 医学技术学院, 广东 广州 511300; ³ 广州华商学院 健康医学院, 广东 广州 511300)

摘要: m⁶A RNA 甲基化修饰是真核生物 mRNA 中最普遍的内部修饰, 其动态可逆的“写入-擦除-阅读”调控网络在基因表达中扮演关键角色。近年来研究表明, m⁶A 修饰异常广泛参与多种肿瘤的发生发展, 通过调控癌基因与抑癌基因的表达, 影响肿瘤增殖、转移、代谢重编程、免疫逃逸及耐药等恶性表型。因此, 系统阐明 m⁶A RNA 甲基化修饰机制对理解肿瘤生物学及未来开发靶向策略具有重要临床意义。本文旨在系统梳理 m⁶A 在不同肿瘤类型(血液系统、中枢神经系统、消化系统、呼吸系统、泌尿生殖系统及其他实体瘤)中的特异性调控机制与功能, 以期为该领域的深入研究提供系统性理论依据。

关键词: m⁶A 修饰; 甲基转移酶; 去甲基化酶; 识别蛋白; 肿瘤发生发展

DOI: <https://doi.org/10.71411/smn.2025.v1i1.1163>

The Role and Mechanisms of m⁶A RNA Methylation in Tumorigenesis and Functional Regulation

Qin Yan¹, Mo Linfeng², Wu Hongmei^{2*}, Li Weijun³, Tan Yanqing²

(¹ Guangzhou Huashang Vocational College, School of Pharmaceutical Technology, Guangzhou, Guangdong, 511300, China; ² Guangzhou Huashang Vocational College, Medical Technology College, Guangzhou, Guangdong, 511300, China; ³ Guangzhou Huashang College, School of Health Sciences, Guangzhou, Guangdong, 511300, China)

Abstract: N⁶-methyladenosine (m⁶A) RNA methylation is the most prevalent internal modification in eukaryotic mRNA, and its dynamically reversible "writer-eraser-reader" regulatory network plays a key role in gene expression. Recent studies have shown that aberrant m⁶A modification is widely involved in the development of various tumors by regulating the expression of oncogenes and tumor suppressor genes, thereby influencing malignant phenotypes such as tumor proliferation, metastasis, metabolic reprogramming, immune evasion, and drug resistance. Therefore, systematically elucidating the mechanisms of m⁶A RNA methylation is of signifi-

作者简介: 覃艳 (1998-), 女, 湖南怀化, 硕士, 研究方向: 药理学。

莫林烽 (1996-), 男, 广东罗定, 硕士, 研究方向: 分子流行病学。

吴红梅 (1994-), 女, 广西平南, 硕士, 研究方向: 分子流行病学。

李威君 (1985-), 男, 广东梅州, 硕士, 研究方向: 中医内科。

谭演清 (1989-), 女, 广东江门, 硕士, 研究方向: 食品营养。

通讯作者: 吴红梅, 通讯邮箱: 1579796669@qq.com

nt clinical importance for understanding tumor biology and developing future targeted strategies. This review aims to systematically summarize the specific regulatory mechanisms and functions of m⁶A in different tumor types (including hematopoietic, central nervous, digestive, respiratory, urogenital systems, and other solid tumors), with the goal of providing a systematic theoretical foundation for in-depth research in this field.

Keywords: m⁶A modification; Methyltransferase; Demethylase; Reader protein; Tumorigenesis and development

引言

肿瘤发生与发展是一个涉及多阶段、多因素的复杂生物学过程，传统研究主要在于基因组突变及表观遗传调控层面。随着高通量测序技术的发展，RNA 修饰作为基因表达调控的关键环节，已成为表观转录组学这一新兴领域的核心研究方向^[1]。在目前已鉴定的百余种 RNA 化学修饰中，N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 因其丰度高、分布广泛且具有重要的生物学调控功能，成为最受关注的修饰类型之一^[2]。该修饰于 20 世纪 70 年代首次在真核生物 RNA 中被发现^[3]，是哺乳动物 mRNA 及长链非编码 RNA 中最主要的内部修饰之一^{[4][5]}，约占所有 RNA 甲基化修饰的 50%^{[3][6][7]}。与 DNA 甲基化、组蛋白修饰等经典表观遗传机制相似，m⁶A 修饰在多种重要细胞活动中参与基因表达的精细调控。近年来研究表明，m⁶A 修饰异常与多种人类疾病的发生密切相关，尤其在肿瘤进程中发挥关键作用^[8]。

m⁶A 修饰是一种动态可逆的 RNA 甲基化过程，其调控依赖于三类功能蛋白：甲基转移酶复合物（如 METTL3/METTL14，称为“写入蛋白”）催化甲基化形成^[9]；去甲基化酶（如 FTO，称为“擦除蛋白”）介导去甲基化^[10]；识别蛋白（如 YTHDF 家族，称为“阅读蛋白”）特异性识别 m⁶A 修饰并募集下游效应分子^{[11][12]}。2011 年 FTO 与 METTL3/METTL14 复合物的功能鉴定，标志着 m⁶A 研究从“静态修饰”进入“动态调控”的新阶段^{[9][10]}。随后发展的 MeRIP-seq/m⁶A-seq 等技术实现了全转录组 m⁶A 修饰图谱的绘制，揭示其富集于终止密码子附近、3' 非翻译区及长内部外显子等区域，提示其在 mRNA 剪接、稳定性及翻译等代谢过程中的调控作用^{[13][14]}。这些发现共同构成了 m⁶A “写入-擦除-阅读”的动态调控网络。

在肿瘤生物学中，m⁶A 调控网络通过影响癌基因与抑癌基因表达，广泛参与肿瘤细胞增殖、凋亡抵抗、转移及免疫逃逸等关键过程的调控^{[15][16]}。研究表明，m⁶A 可调节肿瘤干细胞自我更新、驱动上皮-间质转化促进转移、重塑细胞代谢并调控肿瘤免疫微环境^{[17][18]}。值得注意的是，m⁶A 调控因子在不同肿瘤类型或进展阶段中常表现出功能异质性甚至相反作用，例如，在肝细胞癌中 m⁶A 异常调控可影响糖酵解并促进进展^[19]，而在胃癌中靶向 m⁶A 则可增强抗肿瘤疗效^[20]，这体现了其“上下文依赖性”调控特征，也提示靶向干预需精准化^[21]。

因此，系统阐明 m⁶A 调控网络在肿瘤发生发展及治疗抵抗中的作用机制具有重要的科学价值与临床意义。本综述通过整合近年重要研究，系统梳理 m⁶A 在肿瘤中的调控网络与功能机制，以为该领域的进一步研究提供理论参考。

1 m⁶A 修饰的动态调控机制

m⁶A 修饰的动态调控机制依赖于三类功能蛋白构成的精密分子网络：甲基转移酶（写入者）催化修饰形成，去甲基化酶（擦除者）介导修饰移除，而识别蛋白（阅读者）则通过特异性结合将修饰信号转化为功能输出。

在写入机制层面，核心催化复合物由 METTL3-METTL14 异二聚体构成，其中 METTL3 提供 S-腺苷甲硫氨酸结合位点并执行甲基转移反应，METTL14 则通过稳定 RNA 底物结合及复合物构象来确保催化特异性^{[9][22]}。该核心单元与 Wilms 肿瘤 1 相关蛋白 (WTAP)、Vir 样 m⁶A

甲基转移酶关联蛋白 (VIRMA, 亦称 KIAA1429)、RNA 结合基序蛋白 15/15B (RBM15/15B) 等调节亚基进一步组装, 形成具有空间与序列选择性的功能复合体: WTAP 介导复合物向核斑定位^[23]; VIRMA 引导其靶向 3' 非翻译区 (3' UTR) 区域; RBM15/15B 则通过识别特定 RNA 基序 (如 U-rich 序列) 实现底物预选^[24]。最终, 该复合物在 RRACH 基序上催化腺苷第六位氮原子的甲基化, 建立细胞 m⁶A 修饰图谱。

擦除机制方面, FTO 和 ALKBH5 均采用 α -酮戊二酸依赖的氧化去甲基化途径, 但其调控机制存在差异^{[3][25]}。FTO 具有较宽底物谱, 其酶活性受细胞内代谢状态 (如 α -酮戊二酸/琥珀酸比例) 动态调节; ALKBH5 则表现出更高的底物特异性, 其在核斑的富集提示其可能通过空间邻近效应实现对特定 mRNA 池的靶向去甲基化。写入与擦除活性的时空协调共同决定了单个转录本上 m⁶A 修饰的动态波动。

在信号转导机制中, 不同阅读者通过特异结构域识别 m⁶A 修饰并引发下游效应。YTH 结构域家族蛋白是目前特征最为明确的一类: 胞质中的 YTHDF1 通过结合翻译起始因子促进蛋白质合成; YTHDF2 介导修饰 mRNA 向降解场所转运; YTHDF3 则通过同时结合 YTHDF1/2 发挥协同调控作用。核内 YTHDC1 通过改变剪接因子结合模式调控可变剪接, 同时促进修饰 mRNA 的核输出^[26]。另一类重要阅读者胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白家族 (IGF2BP1/2/3) 通过非 YTH 结构域机制识别 m⁶A, 增强靶 mRNA 的稳定性与翻译, 在肿瘤发生中常发挥促癌作用^[27]。此外, 部分核内异质核糖核蛋白 (hnRNP), 如 hnRNPC 和 hnRNPG, 可通过“m⁶A 开关”机制间接响应修饰, 即识别因 m⁶A 引入而引起的 RNA 局部结构变化, 进而调控 pre-mRNA 剪接^[28]。

综上所述, m⁶A 修饰通过写入、擦除与阅读三类蛋白的精密协作, 动态调控 RNA 代谢全过程, 从而在转录后水平实现广泛的基因表达调控。

2 m⁶A 修饰在肿瘤中的作用及机制

2.1 在血液系统恶性肿瘤中的作用

血液恶性肿瘤是一类广泛的造血细胞恶性克隆疾病。重要的是, 它们通常表现为造血细胞的增殖失控和分化障碍, 异质性高且预后不佳, 迄今尚无有效治愈方法^[29]。近年来, m⁶A 修饰作为关键的表观转录组调控机制, 被证实其异常与多种血液系统恶性肿瘤的发生与发展密切相关, 显著影响肿瘤细胞增殖、分化、凋亡与代谢重编程^[30]。以急性髓系白血病 (AML) 为例, m⁶A 相关调控因子常呈现功能协同或拮抗的交互作用。核心甲基转移酶 METTL3 在 AML 中主要作为致癌因子, 通过特异性介导 MYC、BCL2 等关键原癌基因 mRNA 的 m⁶A 修饰, 增强其翻译效率, 从而驱动白血病细胞的异常增殖与存活^[31]; 与之相对, 同一复合物中的 METTL14 则更多表现为抑癌功能。其通过维持 MYB 等促癌转录本的 m⁶A 修饰水平, 促进 YTHDF2 介导的 mRNA 降解, 进而抑制白血病进展; METTL14 的功能缺失或低表达可导致 MYB 蛋白异常累积, 从而促进白血病的发生^[32]。另一方面, 去甲基化酶 FTO 在 AML 中频繁高表达, 通过擦除 ASB2、RARA 等促进分化或诱导凋亡的转录本上的 m⁶A 修饰, 阻遏其降解, 从而维持白血病细胞的未分化状态及生存优势^[33]。这些机制共同揭示, m⁶A 修饰在 AML 中构成了一个多层面、双向调控的动态过程。值得关注的是, m⁶A 修饰的调控作用并不局限于 AML。在 T 细胞急性淋巴细胞白血病 (T-ALL) 及慢性髓系白血病 (CML) 等其他类型白血病中, m⁶A 修饰亦通过精细调控细胞周期、分化程序及凋亡通路相关基因的表达, 深刻影响着疾病的自然进程及对化疗或靶向治疗的反应性^{[34][35]}。综上, m⁶A 修饰在血液系统恶性肿瘤中扮演着不可或缺的调控角色, 深入解析其在不同白血病亚型中的具体作用机制, 将有利于为开发新型表观转录组靶向治疗策略提供重要理论依据。

2.2 在中枢神经系统肿瘤中的作用

在中枢神经系统恶性肿瘤中, m⁶A 修饰通过调控肿瘤细胞耐药性、自我更新、转移及信号通路, 参与其恶性进程^{[36][37]}。以最具侵袭性的胶质母细胞瘤为例, 其恶性表型与 m⁶A 网络失调密切相关。一方面, METTL3 通过上调 ADAM19 等促癌基因转录本的 m⁶A 水平, 增强其稳定性及翻译效率, 从而驱动肿瘤增殖与侵袭^[38]。另一方面, 去甲基化酶 ALKBH5 通过特异性移除胶质瘤干细胞中 FOXM1 转录本上的 m⁶A 修饰, 规避 YTHDF2 介导的降解, 维持 FOXM1 的高表达, 进而支持肿瘤干细胞的自我更新能力^[38]。同时, YTHDF2 通过降解抑癌及分化相关 mRNA, 进一步促进肿瘤的去分化与恶性表型维持。值得注意的是, m⁶A 修饰在胶质母细胞瘤治疗抵抗中也发挥关键作用。近期研究揭示, 靶向去甲基化酶 FTO 可通过双重机制增强放疗敏感性: 其一, 通过增加 VEGFA mRNA 的 m⁶A 修饰抑制其表达; 其二, 通过调控 DNA 损伤应答通路, 维持 γ H2AX 表达并下调 Rad51, 从而协同抑制肿瘤生长^[39]。此外, FTO 还可通过抑制 GSTO1 的 m⁶A 甲基化修饰降低其 mRNA 稳定性, 诱导细胞凋亡, 进而抑制肿瘤进展^[40]。在代谢重编程方面, m⁶A 修饰亦参与调控胶质母细胞瘤的糖酵解过程。研究显示, RBM15B 介导的 FNBP1 mRNA 甲基化可被 IGF2BP2 识别并稳定, 进而通过 FNBP1-LASP1 相互作用激活 Smad3 信号通路, 最终驱动糖酵解并促进肿瘤进展^[41]。除胶质母细胞瘤外, m⁶A 修饰在其他中枢神经系统肿瘤中同样具有重要调控作用。例如, 在 SHH 亚型髓母细胞瘤中, 甲基转移酶 METTL3 通过介导 PTCH1 和 GLI2 等 Sonic hedgehog 通路关键基因转录本的 m⁶A 修饰, 调控其 RNA 稳定性与翻译效率, 从而驱动肿瘤进展^[42]。这些证据不仅确立了 m⁶A 修饰在中枢神经系统肿瘤发生发展中的关键地位, 也为开发基于 m⁶A 调控的靶向治疗策略提供了重要理论依据。

2.3 在消化系统肿瘤中的作用

在消化系统肿瘤中, m⁶A 修饰通过调控癌基因表达^[43]、代谢重编程^[44]及肿瘤干细胞性^[45], 促进肝癌 (HCC) 的进展。研究表明, m⁶A 修饰在肝癌中构成复杂的调控网络: 甲基转移酶 METTL3 通过介导 RDM1、USP7、FMRP 等多个靶基因的 m⁶A 修饰, 分别抑制 RDM1 表达^[46], 增强 USP7 表达^[47]并激活 AKT/mTORC1 通路^[48], 从而促进 HCC 增殖、侵袭及转移。同时, METTL3 与 STAT3 形成正反馈环路, 协同驱动肿瘤进展^[49]。m⁶A 写入复合体 (如 METTL3/VIRMA/CBLL1 上调、METTL14/ZC3H13 下调) 通过调控细胞凋亡、周期、DNA 损伤应答及 EMT 等通路影响 HCC 发展^[50]。此外, m⁶A 修饰可通过稳定 LEAWBIH 转录本激活 Wnt/ β -catenin 通路^[51], 或通过 METTL5 介导 TPRKB 修饰增强其表达^[52], 促进肿瘤侵袭性。阅读蛋白 YTHDF2 通过降解抑癌基因 mRNA 促进肿瘤, 而 IGF2BP 家族通过稳定 MYC、FASN 等基因驱动 HCC 进程。另一方面, 去甲基化酶 FTO 通过介导 circGPR137B 去甲基化形成抑制性反馈环路^[53], ALKBH5 则通过下调 PAQR4 表达抑制 PI3K/AKT 通路^[54], 二者均发挥抑癌作用。这些发现系统揭示了 m⁶A 修饰在 HCC 中的多维调控机制, 为靶向治疗提供了新方向。

结直肠癌 (CRC) 是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 其发展与多种遗传和表观遗传相关, 患者预后差异显著^[55]。近年来, RNA 甲基化, 尤其是 m⁶A 修饰, 已成为 CRC 进展及耐药的关键调控因素, 受到广泛关注。在 CRC 中, m⁶A 修饰通过调控多种关键信号通路及靶基因, 影响肿瘤干性、代谢重编程、转移潜能及免疫微环境等恶性表型^[56]。其中, METTL3 作为核心甲基转移酶, 通过多种机制促进 CRC 进展。一方面, METTL3 协同 VIRMA 和 YTHDF1, 通过 m⁶A 修饰共同增强下游靶基因的翻译效率, 从而激活 Wnt/ β -catenin 通路, 驱动肿瘤干细胞特性及增殖^[57]。另一方面, 通过其分子伴侣 HSP90 维持自身稳定, 进而增强 MYC mRNA 的 m⁶A 修饰与稳定性, 巩固肿瘤干性^[58]。在转移调控中, METTL3 通过稳定 MMP9 mRNA 促进侵袭转移^[59]; 通过修饰 SNAIL mRNA 激活 CXCL2/NF- κ B 轴, 驱动肺转移^[60]; 并通过 YTHDC1 识别并稳定 NRXN3 mRNA, 促进腹膜转移^[61]。此外, METTL3 还通过 m⁶A 依赖方式促进 JAK1 翻

译, 并与 NF- κ B 协同增强 STAT3 转录, 形成致癌信号正反馈环路^[62, 63]。值得注意的是, METTL3 的功能具有情境双重性, 例如它可通过修饰 PANC754 抑制 LGALS9, 从而增强免疫治疗应答, 揭示了其在肿瘤免疫微环境中的复杂作用^[64]。其他 m⁶A “写入”蛋白同样发挥重要调控作用。METTL14 通过 YTHDF2 依赖性机制降低 ETV4 mRNA 稳定性, 促进细胞死亡^[65], 同时能调控免疫检查点通路影响免疫微环境^[66]。ETTLL16 通过增强 Soga1 表达维持染色体稳定性^[67]。另一甲基转移酶 KIAA1429 可通过上调 PD-L1 表达抑制 CD8⁺ T 细胞浸润, 介导免疫逃逸^[68], 并通过稳定 FAM84B mRNA 激活 Wnt/ β -catenin 通路促进恶性进展^[69]。WTAP 通过促进 SNAI1 表达^[70]和加速 YTHDF2 介导的 SOX1 mRNA 降解驱动肿瘤恶性进展^[71]。RBM15 则通过稳定 ITGBL1^[72]、FGD5-AS1^[73]及 E2F2^[74]等多种转录本, 协同促进肿瘤增殖与免疫调控。与“写入”蛋白相对应, 去甲基化酶作为“擦除”蛋白则反向调控肿瘤进程。FTO 通过去除 NUPR1 mRNA 的 m⁶A 修饰使其稳定, 驱动化疗耐药^[75]; 同时通过上调 SLC7A11/GPX4 抑制铁死亡^[76]。ALKBH5 则通过去除 FAM84A mRNA 的 m⁶A 修饰促进其降解, 从而解除对 β -catenin 的抑制, 增强肿瘤干细胞干性及化疗耐药^[69]。此外, m⁶A 修饰还直接调控细胞死亡途径, 例如 HPD 通过催化 SLC7A11/GPX4 mRNA 甲基化抑制其表达, 从而阻断铁死亡^[77], 而 GTN 则通过抑制 METTL3, 下调 AKT2/HIF1 α /SLC7A11 轴, 进而诱导铁死亡并抑制肿瘤进展^[78]。

在胃癌中, 多种 m⁶A 修饰相关蛋白通过调控下游靶基因表达, 影响肿瘤生物学行为。METTL3 作为核心甲基转移酶, 通过多种机制促进胃癌进展: 一方面介导 circCDYL 的 m⁶A 修饰并促使其出核, 从而激活 miR-378a-5p/USP13 轴^[79]; 另一方面, 通过 YTHDF1 识别并促进 FNTA 翻译, 进而激活 KRAS/ERK 信号通路^[80]。此外, METTL3 还能通过 m⁶A/YTHDF2 依赖途径促进 PD-L1 mRNA 降解, 抑制抗肿瘤免疫并重塑肿瘤微环境^[81]。与 METTL3 作用相反, METTL14 介导的 m⁶A 修饰可增强 SIRT5 mRNA 稳定性, 诱导铁死亡, 从而抑制胃癌进展^[82]。类似地, 四君子汤可通过上调 METTL14 介导的 m⁶A 修饰, 抑制上皮-间质转化 (EMT) 过程, 延缓疾病进展^[83]。去甲基化酶 FTO 和 ALKBH5 则主要通过去除 m⁶A 修饰发挥促癌作用。FTO 一方面通过介导 CCL2 的 m⁶A 去甲基化增强其 mRNA 稳定性, 抑制氧化应激与自噬^[84]; 另一方面通过降低 AURKB 等靶基因的 m⁶A 水平, 激活 SP1-AURKB-ATM 信号轴, 驱动胃癌发生^[85]。ALKBH5 则可通过减少 TXNDC5 的 m⁶A 修饰以稳定其表达^[86], 或通过下调 PKMYT1 的表达促进胃癌进展^[87]。阅读蛋白通过识别 m⁶A 修饰位点, 在转录后水平精确调控基因表达。YTHDF3 通过识别 EZR mRNA 的 m⁶A 修饰促进其表达, 增强细胞骨架重组与迁移能力, 并降低细胞对紫杉醇的敏感性^[88]。ZC3H13 通过介导 YTHDF1 依赖的 m⁶A 修饰上调 SNTB1 表达, 进而激活 EMT 过程^[89]。IGF2BP 家族成员也参与其中: IGF2BP1 可与 PHGDH 以 m⁶A 依赖性方式稳定 TCF7L2 mRNA, 激活 Wnt/ β -catenin 通路, 驱动多药耐药^[90]; 而 IGF2BP3 则通过识别 PKMYT1 的 m⁶A 修饰增强其稳定性^[87]。此外, YTHDF2 可通过介导 AC026691.1 降解, 驱动恶性表型及 M2 巨噬细胞极化^[91]。值得注意的是, 幽门螺杆菌感染可通过抑制 YTHDF2, 增强 SRA1 mRNA 的 m⁶A 修饰水平以提升其稳定性, 进而激活 NF- κ B 通路驱动胃癌进展^[92], 提示环境因素与表观转录组调控之间存在密切联系。

综上, m⁶A 修饰通过其复杂的调控网络, 深刻影响消化肿瘤的增殖、转移、代谢、免疫逃逸及耐药等恶性表型。阐明该网络的具体机制, 将为开发靶向 m⁶A 的新型诊疗策略奠定关键理论基础。

2.4 在呼吸系统肿瘤中的作用

肺癌仍是全球癌症相关死亡的主要原因之一, 越来越多的证据表明 RNA 修饰 (包括甲基化) 在其进展中起关键作用。在肺腺癌 (LUAD) 中, m⁶A 阅读器 IGF2BP1 通过识别并稳定 PRMT9 mRNA, 激活 RAS/MAPK 信号通路, 从而促进肿瘤进展^[93]。同时, m⁶A 修饰也深刻影响肿瘤

微环境与免疫应答,例如阅读器 YTHDF1 通过增强 EHD1 mRNA 的稳定性,促进 PD-L1 的膜定位与循环,介导免疫逃逸并降低免疫治疗响应^[94]。此外, m⁶A 甲基转移酶 METTL14 通过修饰 DKK4 mRNA,调控其表达进而影响细胞周期、凋亡和巨噬细胞极化,参与肺癌的化疗耐药及免疫微环境重塑^[95]。在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中, m⁶A 去甲基化酶 FTO 通过降低 MZF1 mRNA 的 m⁶A 水平,增强其表达并激活下游致癌网络,推动肿瘤增殖与转移^[96]。相反,甲基转移酶 METTL3 通过增加 CDC25A 和 AURKB mRNA 的 m⁶A 修饰,提高其稳定性,从而介导对奥希替尼的获得性耐药^[97]。另一方面, FTO 还可通过去甲基化 IGF2BP3 mRNA,阻断 IMP3 介导的 mRNA 向 P 小体隔离,进而激活 AKT 信号通路,促进肺腺癌发展^[98]。近年来,环状 RNA (circRNA) 的 m⁶A 修饰作用也日益受到关注。研究显示, m⁶A 阅读蛋白 IGF2BP2 通过识别 circRAPGEF5 上的 m⁶A 位点,稳定核孔蛋白 NUP160 的转录本,抑制细胞自噬,最终促进肺腺癌的进展与转移^[99]。

综上所述, m⁶A 修饰通过多维度、多层次调控基因表达及信号通路,在肺癌的演进及治疗抵抗中居于核心地位。针对 m⁶A 调控网络中的关键分子,如 METTL3、FTO、IGF2BP1/2 等,开展靶向干预,有望为肺癌的治疗提供新策略。

2.5 在泌尿生殖系统肿瘤中的作用

在生殖与泌尿系统肿瘤中, m⁶A 修饰通过动态可逆的 RNA 甲基化调控网络,以高度组织特异性和情境依赖性的方式影响肿瘤发生发展。在卵巢癌中, m⁶A 修饰呈现双向调控特征:一方面,甲基转移酶 METTL3 通过对肿瘤抑制因子 GATA4 mRNA 进行位点特异性高甲基化修饰,促进 YTHDF2 介导的 mRNA 降解,从而驱动恶性进展与微环境重塑^[100];另一方面,去甲基化酶 ALKBH5 通过消除整合素 ITGB1 mRNA 的 m⁶A 修饰,阻断 YTHDF2 依赖性降解,进而激活 ITGB1/FAK/Src 信号轴,促进淋巴管生成及淋巴结转移^[101]。在子宫内膜癌中, METTL3 则通过稳定 PI3K-AKT 通路负调控因子 PHLPP2 的 mRNA 发挥抑癌功能^[102]。在泌尿系统肿瘤中, m⁶A 修饰同样发挥关键调控作用。在膀胱癌中, WTAP 介导的 PIGT mRNA 甲基化修饰被阅读蛋白 IGF2BP2 识别,通过增强转录本稳定性促进 PIGT 表达,进而驱动 GLUT1 介导的糖代谢重编程与肿瘤进展^[103]。在前列腺癌中, m⁶A 调控呈现更为复杂的网络: METTL3 通过介导 HOXC6 mRNA 的 m⁶A 修饰,经 IGF2BP2 增强其稳定性,促进 HOXC6 与糖酵解酶 PGK1 的相互作用,最终驱动肿瘤增殖侵袭与代谢重编程^[104]。同时,去甲基化酶 ALKBH5 在转录因子 USF1 调控下,以 YTHDF2 依赖方式降低 FLII mRNA 的 m⁶A 水平并增强其稳定性,进而抑制糖酵解过程和肿瘤进展^[105]。这些研究共同表明, m⁶A 修饰网络在生殖与泌尿系统肿瘤中通过精确调控特定靶基因的表达稳定性与功能,在肿瘤代谢、转移、微环境重塑及治疗反应中发挥关键作用,为开发组织特异性靶向治疗策略提供了新的分子基础。

2.6 在其他实体瘤中的作用

在多种实体肿瘤(包括乳腺癌、黑色素瘤、头颈鳞癌、食管癌及胰腺癌)中, m⁶A RNA 甲基化修饰及其调控因子通过复杂且高度协调的分子网络,深度参与并驱动肿瘤的发生、发展与恶性进程^[106]。在乳腺癌中, m⁶A 修饰通过调控细胞增殖、转移、干细胞特性维持以及耐药性等关键生物学过程发挥重要作用。其中,甲基转移酶 METTL3 和阅读蛋白 YTHDF2 等普遍被证实发挥促癌功能,而 IGF2BP 家族作为强效的 mRNA 稳定因子,通过保护 MYC、EGFR 等关键癌基因的转录本,显著促进肿瘤进展^[27, 107]。在黑色素瘤中, m⁶A 修饰同样扮演关键角色。研究表明, METTL3 通过介导上皮-间质转化 (EMT) 相关基因及肿瘤干细胞标志物的 m⁶A 修饰,增强其 mRNA 稳定性,从而驱动黑色素瘤细胞的侵袭、迁移并抑制凋亡^[108]。此外,在其他实体瘤如头颈鳞癌、食管癌和胰腺癌中,以 METTL3、FTO 及 IGF2BP 等为代表的核心 m⁶A 调控因子,亦

被广泛证实通过失调关键信号通路、促进上皮-间质转化或驱动代谢重编程等多种机制，共同促进肿瘤的恶性进展^[109-111]。m⁶A 修饰在不同类型的实体肿瘤中展现出广泛而关键的调控作用，其在肿瘤生物学中的核心地位为其作为潜在治疗靶点提供了坚实的理论依据。

综上，尽管 m⁶A 修饰在各类肿瘤中均扮演关键调控者的角色，但在不同类型肿瘤中，其功能呈现出显著的共性与特性，深刻体现了其“情境依赖性”的调控特征。从共性角度看，m⁶A 修饰网络的核心组分（包括甲基转移酶、去甲基化酶以及识别蛋白）普遍参与到所有类型肿瘤的核心恶性生物学行为中。这些行为主要包括：维持肿瘤干细胞特性与自我更新；驱动增殖与抑制凋亡；促进侵袭、转移与上皮-间质转化（EMT）；调控代谢重编程；介导治疗抵抗等。从特性或情境依赖性角度来看，同一 m⁶A 调控因子在不同肿瘤甚至同一肿瘤的不同背景下可能发挥截然相反的功能，这构成了 m⁶A 调控网络的复杂性：一是功能的双重性：最典型的例子是 METTL3 和 METTL14 在急性髓系白血病（AML）中的作用。METTL3 通常作为癌基因促进白血病发生，而 METTL14 却表现出抑癌功能。同样，METTL3 在大多数实体瘤（如肝癌、结直肠癌、胃癌）中发挥促癌作用，但在子宫内膜癌中却通过稳定抑癌基因 PHLPP2 的 mRNA 而抑制肿瘤进展。二是组织与病理类型特异性：去甲基化酶 ALKBH5 在胶质母细胞瘤中通过维持 FOXM1 表达促进肿瘤干细胞特性，而在卵巢癌中则通过稳定 ITGB1 促进淋巴转移，在前列腺癌中却又通过稳定 FLII 抑制肿瘤进展。这表明其功能高度依赖于特定的细胞背景和下游靶标。三是调控网络的特异性互作：即使在同一类肿瘤中，m⁶A 可能通过调控不同的下游信号通路发挥作用。例如，在消化系统肿瘤中，m⁶A 在肝癌中频繁调控 AKT/mTOR、Wnt/ β -catenin 通路，在结直肠癌中则深度介入 Wnt/ β -catenin、JAK/STAT 通路以及对铁死亡的调控，而在胃癌中则更多影响 KRAS/ERK、PI3K/AKT 等通路。

总而言之，m⁶A 修饰作为一个精密而动态的表观转录组调控层，其功能并非一成不变。其最终生物学效应取决于特定的肿瘤类型、细胞微环境、其所调控的具体靶基因集合以及与其他信号通路的交叉对话。这种深刻的情境依赖性提示，未来基于 m⁶A 的肿瘤诊断与治疗策略必须建立在精准的分子分型之上，针对特定肿瘤环境下的关键 m⁶A 调控节点进行干预，方能实现有效的精准医疗。

3 小结与展望

本综述系统梳理了 m⁶A RNA 甲基化修饰通过其动态可逆的“写入-擦除-阅读”调控网络，在肿瘤增殖、转移、代谢重编程及治疗抵抗等核心恶性生物学行为中的关键作用。跨肿瘤类型的比较揭示，m⁶A 调控因子既存在驱动肿瘤干细胞特性、促进转移等共性功能，又表现出深刻的情境依赖性：同一分子（如 METTL3、ALKBH5）在不同肿瘤甚至同一肿瘤的不同背景下可能发挥截然相反的作用，这凸显了其调控网络的复杂性，并提示未来的靶向干预必须建立在精准的分子分型基础之上。未来，该领域的研究应着力于开发单细胞 m⁶A 测序技术以解析肿瘤异质性，深入探索 m⁶A 与非编码 RNA 的多维互作网络，阐明其特异性识别的“修饰密码”，并探究其在肿瘤免疫与代谢调控中的新机制。这些基础研究的突破，将为全面理解 m⁶A 在肿瘤生物学中的核心地位及开发精准治疗策略奠定坚实的理论基础。

参考文献：

- [1] Boccaletto P, Stefaniak F, Ray A, et al. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2021 update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1): D231-d235.
- [2] Xiang S, Liu K, Yan Z, et al. RNAMethPre: A Web Server for the Prediction and Query of mRNA m⁶A Sites[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0162707.
- [3] Desrosiers R, Friderici K, Rottman F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA

- from Novikoff hepatoma cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1974, 71(10): 3971-3975.
- [4] Dubin DT, Taylor RH. The methylation state of poly A-containing messenger RNA from cultured hamster cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 1975, 2(10): 1653-1668.
- [5] Sordyl D, Boileau E, Bernat A, et al. MODOMICS: a database of RNA modifications and related information. 2025 update and 20th anniversary[J]. *Nucleic Acids Res*, 2026, 54(D1): D219-D225.
- [6] Wei CM, Gershowitz A, Moss B. Methylated nucleotides block 5' terminus of HeLa cell messenger RNA[J]. *Cell*, 1975, 4(4): 379-386.
- [7] Jiang X, Liu B, Nie Z, et al. The role of m6A modification in the biological functions and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 74.
- [8] Zhong X, Yu J, Frazier K, et al. Circadian Clock Regulation of Hepatic Lipid Metabolism by Modulation of m(6)A mRNA Methylation[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(7): 1816-1828.
- [9] Liu J, Yue Y, Han D, et al. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6-adenosine methylation[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(2): 93-95.
- [10] 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.
- [11] Jia G, Fu Y, He C. Reversible RNA adenosine methylation in biological regulation[J]. *Trends Genet*, 2013, 29(2): 108-115.
- [12] Shi H, Wei J, He C. Where, When, and How: Context-Dependent Functions of RNA Methylation Writers, Readers, and Erasers[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(4): 640-650.
- [13] Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, et al. Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq[J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 201-206.
- [14] Meyer KD, 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.
- [15] He L, Li H, Wu A, et al. Functions of N6-methyladenosine and its role in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 176.
- [16] Ran Y, Yan Z, Jiang B, et al. N6-methyladenosine functions and its role in skin cancer[J]. *Exp Dermatol*, 2023, 32(1): 4-12.
- [17] Lan Q, Liu PY, Bell JL, et al. The emerging roles of RNA m6A methylation and demethylation as critical regulators of tumorigenesis, drug sensitivity, and resistance[J]. *Cancer research*, 2021, 81(13): 3431-3440.
- [18] An Y, Duan H. The role of m6A RNA methylation in cancer metabolism[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 14.
- [19] Li R, Li S, Shen L, et al. M6A-modified BFSP1 induces aerobic glycolysis to promote liver cancer growth and metastasis through upregulating tropomodulin 4[J]. *Mol Biomed*, 2025, 6(1): 17.
- [20] Li Z, Zhang X, Liu C, et al. Engineering a nano-drug delivery system to regulate m6A modification and enhance immunotherapy in gastric cancer[J]. *Acta Biomater*, 2025, 191: 412-427.
- [21] Barbieri I, Kouzarides T. Role of RNA modifications in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(6): 303-322.
- [22] Wang X, Feng J, Xue Y, et al. Structural basis of N 6-adenosine methylation by the METTL3 - METTL14 complex[J]. *Nature*, 2016, 534(7608): 575-578.
- [23] Ping XL, Sun BF, Wang L, et al. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA

- N6-methyladenosine methyltransferase[J]. *Cell Res*, 2014, 24(2): 177-189.
- [24] Patil DP, Chen CK, Pickering BF, et al. m(6)A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression[J]. *Nature*, 2016, 537(7620): 369-373.
- [25] Zheng G, Dahl JA, Niu Y, et al. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(1): 18-29.
- [26] Roundtree IA, Luo GZ, Zhang Z, et al. YTHDC1 mediates nuclear export of N(6)-methyladenosine methylated mRNAs[J]. *Elife*, 2017, 6: 1-28.
- [27] Huang H, Weng H, Sun W, et al. Recognition of RNA N(6)-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 285-295.
- [28] Liu N, Dai Q, Zheng G, et al. N(6)-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions[J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 560-564.
- [29] Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies[J]. *Annals of oncology*, 2007, 18: i3-i8.
- [30] Zhao Y, Peng H. The role of N6-methyladenosine (m6A) methylation modifications in hematological malignancies[J]. *Cancers*, 2022, 14(2): 332.
- [31] Vu LP, Pickering BF, Cheng Y, et al. The N(6)-methyladenosine (m(6)A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells[J]. *Nat Med*, 2017, 23(11): 1369-1376.
- [32] Weng H, Huang H, Wu H, et al. METTL14 Inhibits Hematopoietic Stem/Progenitor Differentiation and Promotes Leukemogenesis via mRNA m(6)A Modification[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(2): 191-205.e199.
- [33] Li Z, Weng H, Su R, et al. FTO Plays an Oncogenic Role in Acute Myeloid Leukemia as a N(6)-Methyladenosine RNA Demethylase[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 127-141.
- [34] Liu J, Zhang X, Liao Y, et al. ALKBH5 promotes T-cell acute lymphoblastic leukemia growth via m(6)A-guided epigenetic inhibition of miR-20a-5p[J]. *Exp Cell Res*, 2025, 444(2): 114293.
- [35] Zhang J, Liao ZH, Xu YM, et al. The role of METTL14 in the progression of chronic myeloid leukemia[J]. *Hematology*, 2025, 30(1): 2535819.
- [36] Qin S, Mao Y, Wang H, et al. The interplay between m6A modification and non-coding RNA in cancer stemness modulation: mechanisms, signaling pathways, and clinical implications[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(11): 2718-2736.
- [37] Li C, Li B, Wang H, et al. Role of N6-methyladenosine methylation in glioma: recent insights and future directions[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 103.
- [38] Zhang S, Zhao BS, Zhou A, et al. m(6)A Demethylase ALKBH5 Maintains Tumorigenicity of Glioblastoma Stem-like Cells by Sustaining FOXM1 Expression and Cell Proliferation Program[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(4): 591-606.
- [39] Zhang J, Li G, Wu R, et al. The m6A RNA demethylase FTO promotes radioresistance and stemness maintenance of glioma stem cells[J]. *Cell Signal*, 2025, 132: 111782.
- [40] Dong J, Mao J, Wu W, et al. FTO Suppresses Proliferation and Induces Apoptosis of T98G Glioblastoma Cells via N6-methyladenosine Modification of GSTO1[J]. *Neurochem Res*, 2025, 50(2): 83.
- [41] Zhang L, Li F, Zhang L, et al. RBM15B/IGF2BP2-m6A Mediated Upregulation of FNBPI Promotes

the Progression of Glioblastoma by Promoting Smad3-Mediated Glycolysis[J]. *Drug Dev Res*, 2025, 86(7): e70175.

[42] Zhang ZW, Teng X, Zhao F, et al. METTL3 regulates m(6)A methylation of PTCH1 and GLI2 in Sonic hedgehog signaling to promote tumor progression in SHH-medulloblastoma[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(4): 111530.

[43] Verghese M, Wilkinson E, He YY. Role of RNA modifications in carcinogenesis and carcinogen damage response[J]. *Mol Carcinog*, 2023, 62(1): 24-37.

[44] Liu J, Gao M, He J, et al. The RNA m(6)A reader YTHDC1 silences retrotransposons and guards ES cell identity[J]. *Nature*, 2021, 591(7849): 322-326.

[45] Mobet Y, Liu X, Liu T, et al. Interplay between m6A RNA methylation and regulation of metabolism in cancer[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 813581.

[46] Chen SL, Liu LL, Wang CH, et al. Loss of RDM1 enhances hepatocellular carcinoma progression via p53 and Ras/Raf/ERK pathways[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(2): 373-386.

[47] Li Y, Cheng X, Chen Y, et al. METTL3 facilitates the progression of hepatocellular carcinoma by modulating the m6A level of USP7[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(12): 13423-13437.

[48] Fu S, Sun D, Wang Z, et al. METTL3-Mediated m(6)A Modification of FMRP Drives Hepatocellular Carcinoma Progression and Indicates Poor Prognosis[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2024, 39(10): 745-754.

[49] Liu B, Cao J, Wu B, et al. METTL3 and STAT3 form a positive feedback loop to promote cell metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 121.

[50] Gu Z, Du Y, Zhao X, et al. Diagnostic, Therapeutic, and Prognostic Value of the m(6)A Writer Complex in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 822011.

[51] Wei H, Huang L, Lu Q, et al. N(6)-Methyladenosine-Modified LEAWBIH Drives Hepatocellular Carcinoma Progression through Epigenetically Activating Wnt/ β -Catenin Signaling[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 1991-2007.

[52] Luo M, Luo X, Sun J, et al. METTL5 enhances the mRNA stability of TPRKB through m(6)A modification to facilitate the aggressive phenotypes of hepatocellular carcinoma cell[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 442(1): 114219.

[53] Liu L, Gu M, Ma J, et al. CircGPR137B/miR-4739/FTO feedback loop suppresses tumorigenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 149.

[54] Wang W, Huang Q, Liao Z, et al. ALKBH5 prevents hepatocellular carcinoma progression by post-transcriptional inhibition of PAQR4 in an m6A dependent manner[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 1.

[55] Wei W, Zhang ZY, Shi B, et al. METTL16 promotes glycolytic metabolism reprogramming and colorectal cancer progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 151.

[56] Zhou K, Cai H, Zhou Z, et al. m6A methylation modification of RNA plays a significant role in the occurrence and development of colorectal cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 315(Pt 2): 144666.

[57] Li T, Hu PS, Zuo Z, et al. METTL3 facilitates tumor progression via an m(6)A-IGF2BP2-dependent mechanism in colorectal carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 112.

[58] Meng H, Jalal M, Wang H, et al. 17-AAG promotes the degradation of HSP90 client METTL3 to suppress MYC RNA m(6)A modification and expression in colorectal cancer[J]. *Int J Biol Macromol*,

2025, 337(Pt 1): 149421.

[59] Chen J, Wu H, Zuo T, et al. METTL3- mediated N6- methyladenosine modification of MMP9 mRNA promotes colorectal cancer proliferation and migration[J]. *Oncol Rep*, 2025, 53(1).

[60] Ouyang P, Li K, Xu W, et al. METTL3 recruiting M2-type immunosuppressed macrophages by targeting m6A-SNAIL-CXCL2 axis to promote colorectal cancer pulmonary metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 111.

[61] Lan TH, Li W, Wang X, et al. METTL3 promotes peritoneal metastasis of colorectal cancer through regulating m6A modification of NRXN3 mRNA[J]. *iScience*, 2025,28(8): 113165.

[62] Sun Y, Gong W, Zhang S. METTL3 promotes colorectal cancer progression through activating JAK1/STAT3 signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 765.

[63] Yi J, Peng F, Zhao J, et al. METTL3/IGF2BP2 axis affects the progression of colorectal cancer by regulating m6A modification of STAG3[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 17292.

[64] Zhang J, Cao G, Li F, et al. M(6)A-METTL3-dependent nuclear PANC754/PSPC1/H3K4me1 repression complex regulate immune evasive LGALS7 signal to enhance immunotherapy against colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 506.

[65] Liao X, Hu T. METTL14-mediated m6A modification of ETV4 inhibits tumor development in colorectal cancer[J]. *Mutat Res*, 2025, 831: 111910.

[66] Li C, Jiang X, Yuan Y, et al. METTL14 in tumor immunity: epitranscriptomic regulation and therapeutic potential[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1709742.

[67] Li J, Yang F, Wang Z, et al. METTL16-mediated N6-methyladenosine modification of Soga1 enables proper chromosome segregation and chromosomal stability in colorectal cancer[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(5): e13590.

[68] Du Y, Liu Y, Wang M, et al. KIAA1429 impairs anti-tumor immunity via regulation of PD-L1 and CD8(+) T cells in colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 43619.

[69] Zhou H, Chen H, Liu W, et al. Targeting of the m(6)A eraser ALKBH5 suppresses stemness and chemoresistance of colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2025: 1-20.

[70] Han J, Zhang J, Shi H, et al. WTAP knockdown inhibits cell migration through regulating SNAIL1 expression in colorectal cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(12): 8023-8031.

[71] Tang W, Kong X, He S, et al. WTAP Regulates SOX1 Expression to Affect the Tumorigenicity of Colorectal Cancer via an m(6)A-YTHDF2-Dependent Manner[J]. *Dig Dis Sci*, 2025, 70(2): 598-611.

[72] Zhu J, Liu D, Zou Y. m6A Methylation Regulator RBM15-Mediated Upregulation of ITGBL1 mRNA Stability Aggravates Colon Adenocarcinoma Progression by Remodeling the Tumor Microenvironment[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2025, 36(6): 343-356.

[73] Ma L, Liu W, Wang X, et al. Mechanism of RBM15 in the malignant proliferation of colorectal cancer cells through regulating the stability of LncRNA FGD5-AS1 via m6A modification[J]. *Exp Cell Res*, 2025, 444(2): 114384.

[74] Zhang H, Li Y, Zhou Y, et al. RNA methylase RBM15 facilitates malignant progression of colorectal cancer through regulating E2F2 in an m6A modification-dependent manner[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(11): e70014.

[75] Xu C, Shen T, Feng L, et al. FTO facilitates colorectal cancer chemoresistance via regulation of NUPR1-dependent iron homeostasis[J]. *Redox Biol*, 2025, 83: 103647.

- [76] Qiao Y, Su M, Zhao H, et al. Correction: Targeting FTO induces colorectal cancer ferroptotic cell death by decreasing SLC7A11/ GPX4 expression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 131.
- [77] Wang J, Dai X, Liu H, et al. HPD is an m(6)A Methyltransferase that Protects Colorectal Cancer Cells from Ferroptotic Cell Death by m(6)A Methylating SLC7A11/GPX4[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025: e08541.
- [78] Han L, Li S, Wang D. Gentianine inhibits colorectal cancer growth via HIF1 α /SLC7A11-modulated ferroptosis through suppression of METTL3-mediated AKT2 m6A methylation[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025: 1-16.
- [79] Ma C, Wang D, Gao W, et al. METTL3-mediated m6A modification of circCDYL promotes gastric cancer progression by acting as miR-378a-5p sponge to regulate USP13 expression[J]. *Cell Signal*, 2026, 138: 112244.
- [80] Hu F, Zhang S, Chai J. METTL3 Promotes Gastric Cancer Progression via Modulation of FNTA-Mediated KRAS/ERK Signaling Activation[J]. *Mol Cancer Res*, 2025, 23(8): 724-738.
- [81] Fang M, Li Y, Wang P, et al. METTL3 Inhibition Restores PD-L1 Expression and CD8+ T-cell Cytotoxic Function in Immunotherapy-Treated Gastric Cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2025, 13(7): 1037-1052.
- [82] Zhang H, Jia Y, Guo K, et al. Mechanism of methyltransferase METTL14 mediating m6A modification and regulating SIRT5 expression to promote ferroptosis and repress gastric cancer progression[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 1115.
- [83] Li X, Zhao L, Wang J, et al. The Mechanism of Sijunzi Decoction Suppresses Gastric Cancer Metastasis via the m6A Methyltransferase METTL14 Based on Untargeted Metabolomics Studies and Network Pharmacology Analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 2369-2392.
- [84] Wang J, Lv C, Lu L. FTO-Mediated m6A Demethylation of CCL2 Promotes Gastric Cancer Progression via Autophagy and Oxidative Stress Regulation[J]. *Dig Dis Sci*, 2025, 70(10): 3340-3355.
- [85] Zeng X, Lu Y, Zeng T, et al. RNA demethylase FTO participates in malignant progression of gastric cancer by regulating SP1-AURKB-ATM pathway[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 800.
- [86] Peng W, Wei X, Zhou F, et al. ALKBH5-mediated m6A demethylation of TXNDC5 drives malignant progression in gastric cancer[J]. *Epigenomics*, 2025: 1-12.
- [87] Hu Y, Gong C, Li Z, et al. Demethylase ALKBH5 suppresses invasion of gastric cancer via PKMYT1 m6A modification[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 34.
- [88] Mesquita P, Coelho A, Ribeiro AS, et al. The RNA-binding protein YTHDF3 affects gastric cancer cell migration and response to paclitaxel by regulating EZRIN[J]. *Gastric Cancer*, 2025,28(5):760-775.
- [89] Xie X, Zhao Y, Liu J, et al. ZC3H13 mediates N6-methyladenosine modification of SNTB1 to promote epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 596.
- [90] Chen S, Li T, Liu D, et al. Interaction of PHGDH with IGF2BP1 facilitates m6A-dependent stabilization of TCF7L2 mRNA to confer multidrug resistance in gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2025, 44(25): 2064-2077.
- [91] Ji CF, Ji JF, Yu XB, et al. N- methyladenosine reader YTHDF2- mediated AC026691.1 degradation promotes gastric cancer cell proliferation, migration and M2 macrophage polarization[J]. *Mol Med Rep*, 2025, 31(5): 120.
- [92] Wang D, An TY, Hu QM, et al. Helicobacter pylori promotes YTHDF2-mediated SRA1 m 6 A

modification and promotes the occurrence and development of gastric cancer[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2025, 37(6): 717-727.

[93] Chen J, Yang J, Chen Z, et al. m6A-Mediated Stabilization of PRMT9 mRNA by IGF2BP1 Drives Proliferation and Metastasis in Lung Adenocarcinoma[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2025, 2025: 6050688.

[94] Tian F, Huang J, Fan W, et al. m(6)A-modified EHD1 controls PD-L1 endosomal trafficking to modulate immune evasion and immunotherapy responses in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2025, 45(10): 1285-1308.

[95] Yang X, Song Y, Sun Q, et al. METTL14 Mediates Malignant Progression and Docetaxel Resistance of Lung Cancer by Regulating DKK4 Expression Through m6A Methylation Modification[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2025, 39(11): e70587.

[96] Cui Y, Li X, Zhang H, et al. MicroRNA - 199a - 3p suppresses non - small cell lung cancer progression by targeting FTO to enhance m6A - mediated downregulation of MZF1 and its transcriptional activation of CLDN1[J]. *Mol Med Rep*, 2026, 33(1): 26.

[97] Suzuki R, Terashima M, Ishimura A, et al. METTL3 contributes to osimertinib resistance in non-small cell lung cancer cell lines by regulating CDC25A and AURKB mRNA stability[J]. *Cell Signal*, 2025, 136: 112156.

[98] Wang H, Peng H, Zhang Z, et al. FTO-mediated m(6)A demethylation regulates IGF3BP3 expression and AKT activation through IMP3-dependent P-body re-localisation in lung cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(7): e70392.

[99] Ling L, Hu T, Zhou C, et al. M6A-Methylated circRAPGEF5 drives lung adenocarcinoma progression and metastasis via IGF2BP2/NUP160-mediated autophagy suppression[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 192.

[100] Di Z, Li M, Li P. METTL3 promotes ovarian cancer progression through YTHDF2-dependent degradation of GATA4[J]. *Pathol Res Pract*, 2025, 275: 156224.

[101] Sun R, Yuan L, Jiang Y, et al. ALKBH5 activates FAK signaling through m6A demethylation in ITGB1 mRNA and enhances tumor-associated lymphangiogenesis and lymph node metastasis in ovarian cancer[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 833-848.

[102] Liu J, Eckert MA, Harada BT, et al. m(6)A mRNA methylation regulates AKT activity to promote the proliferation and tumorigenicity of endometrial cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(9): 1074-1083.

[103] Tan M, Pan Q, Yu C, et al. PIGT promotes cell growth, glycolysis, and metastasis in bladder cancer by modulating GLUT1 glycosylation and membrane trafficking[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 5.

[104] He P, Liu X, Yu G, et al. METTL3 facilitates prostate cancer progression via inducing HOXC6 m6A modification and stabilizing its expression through IGF2BP2-dependent mechanisms[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(7): 1707-1720.

[105] Fu D, Si Q, Yu C, et al. USF1-mediated ALKBH5 stabilizes FLII mRNA in an m6A-YTHDF2-dependent manner to repress glycolytic activity in prostate adenocarcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2023, 62(11): 1700-1716.

[106] Pan J, Huang T, Deng Z, et al. Roles and therapeutic implications of m6A modification in cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1132601.

[107] Harris AE, Lothion-Roy J, Thompson RL, et al. Functional and clinical significance of the RNA

- m(6)A methyltransferase complex in breast cancer[J]. NPJ Breast Cancer, 2025, 11(1): 147.
- [108] Bazargani A, Taha MF, Soltani BM, et al. Multimodal tumor suppression by METTL3 gene knockdown in melanoma and colon cancer cells[J]. Histochem Cell Biol, 2024, 163(1): 21.
- [109] Janakiraman P, Jayaprakash JP, Muralidharan SV, et al. N6-methyladenosine RNA modification in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): current status and future insights[J]. Medical Oncology, 2024, 42(1): 12.
- [110] Liao L, Xu X, Cao Y, et al. Role of m6A RNA methylation regulators in pancreatic cancer: interactions and potential implications[J]. Cancer Cell International, 2025, 25(1): 292.
- [111] Wen L, Fu J, Wang Z, et al. Regulatory mechanisms of m6A RNA methylation in esophageal cancer: a comprehensive review[J]. Frontiers in Genetics, 2025, 16: 1561799.