

# RNA 甲基化修饰在肿瘤中的作用研究进展

陈佩琴<sup>1</sup>, 周泽文<sup>1,2</sup>, 余红平<sup>1,2</sup>

(1. 广西医科大学公共卫生学院, 广西 南宁 530021;

2. 广西医科大学附属肿瘤医院, 广西 南宁 530021)

**摘要:** 目前已有 150 多种 RNA 甲基化修饰被确认为真核生物转录后调控标记。随着研究的不断深入, RNA 甲基化修饰在癌症发生发展过程中的作用引起了越来越多的关注, 但 RNA 甲基化修饰在肿瘤中的发生发展机制仍有待阐明。全文对 RNA 甲基化修饰类型、RNA 甲基化修饰在肿瘤中的作用进行了总结, 并对 RNA 甲基化修饰在肿瘤研究中所面临的挑战和未来发展方向进行展望, 以期为进一步阐明 RNA 甲基化修饰在肿瘤中的作用提供参考。

**关键词:** RNA 甲基化修饰; m6A; m5C; m1A; 肿瘤

**中图分类号:** R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)07-0572-07

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.07.B011

## Progress on the Role of RNA Methylation in Tumors

CHEN Pei-qin<sup>1</sup>, ZHOU Ze-wen<sup>1,2</sup>, YU Hong-ping<sup>1,2</sup>

(1. School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China;

2. Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China)

**Abstract:** More than 150 RNA methylation modifications have been identified as eukaryotic post-transcriptional regulatory markers. With the deepening of research, the role of RNA methylation modification in the occurrence and development of cancer has attracted more and more attention, but the mechanism of RNA methylation modification remains to be clarified. This article reviews the types of RNA methylation modification and the role of RNA methylation modification and the related mechanisms in various tumors, and also discusses the prospect and research directions in the future.

**Subject words:** RNA methylation modification; m6A; m5C; m1A; tumor

癌症是世界范围内的重大公共卫生问题, 在美国死因顺位中位居第二<sup>[1]</sup>。近年来, 癌症中表观遗传学研究成为热点。大量研究显示, 表观修饰在肿瘤的发生发展、治疗和预后中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。RNA 甲基化是指 RNA 分子上不同的位置发生甲基化修饰。目前, 已经有 150 多种 RNA 甲基化修饰被确认为真核生物的转录后调控标记, 这些 RNA 甲基化修饰可以调控 RNA 可变剪接、出核、稳定和翻译等生物代谢过程<sup>[3-6]</sup>。RNA 甲基化与 DNA 甲基化修饰类似,

是一种可逆的调控基因表达的修饰过程。DNA 甲基化目前已有大量的研究, 相应的酶抑制剂已经进入临床研究, 但 RNA 甲基化修饰在癌症领域的研究才刚刚开始。虽然近年来有不少关于 RNA 甲基化修饰的相关研究报道, 但其在肿瘤中的发生发展机制仍尚未完全明确。本文就近年来关于 RNA 甲基化在肿瘤中的研究进展作一综述, 以期对肿瘤发病机制的研究和肿瘤诊治提供新的思路和新靶点。

## 1 RNA 甲基化修饰类型

在真核生物中较常见的 RNA 甲基化修饰主要包括 6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A), 5-甲基胞嘧啶(C5-methylcytosine, m5C)和 1-甲基腺嘌呤

**基金项目:** 广西创新驱动发展专项(桂科 AA18221001); 广西重点研发计划(桂科 AB18050020); 国家自然科学基金(81660567, 81460516); 广西自然科学基金(2015GXNSFCB139007, 2018GXNSFDA050012)

**通信作者:** 余红平, 副院长, 教授, 博士生导师, 博士; 广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部, 广西南宁市河堤路 71 号(530021); E-mail: yuhongping@stu.gxmu.edu.cn

**收稿日期:** 2021-01-28; **修回日期:** 2021-03-12

(N1-methyladenosine, m1A)。

### 1.1 M6A 甲基化修饰

甲基化修饰发生在 RNA 分子腺嘌呤第 6 位氮原子上时称为 m6A 甲基化修饰,它是真核生物 mRNA 中最丰富的修饰之一,其主要发生在 mRNA 的蛋白质编码区(coding sequence region, CDS)和 3' 端非翻译区(3' untranslated region, 3'-UTR)区<sup>[7]</sup>,在长链非编码 RNA (lncRNA)和环状 RNA (circRNA)中也存在少量 m6A 甲基化修饰<sup>[8-9]</sup>。M6A 甲基化修饰由一系列甲基化转移酶、去甲基化酶和相关结合蛋白等共同参与、动态可逆的修饰过程。甲基转移酶主要包括甲基转移酶蛋白 3 (methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶蛋白 14 (methyltransferase-like 14, METTL14)、Wilms 肿瘤 1-相关蛋白 (Wilms tumor 1-associated protein, WTAP) 等,介导 RNA 甲基化的过程。去甲基化酶 (erasers)主要是脂肪肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO) 和烷基化修复同系物 5 (alkylation repair homolog 5, ALKBH5),介导 RNA 的去甲基化过程。m6A 相关结合蛋白 (readers)最常见的是 YTH 结构域家族 1-3 (YTH domain-containing family 1-3, YTHDF1-3) 和 YTH 结构域蛋白 1-2 (YTH domain-containing protein 1-2, YTHDC1-2),可识别 RNA 甲基化修饰的信息,并参与下游 RNA 的翻译、降解、剪接等过程<sup>[10]</sup>。

### 1.2 M5C 甲基化修饰

甲基化修饰发生在 RNA 分子胞嘧啶第 5 位碳原子上时称为 M5C 甲基化修饰。M5C 甲基化修饰通常发生在 tRNA、rRNA 和 mRNA 上,介导蛋白质的翻译过程,参与体内众多生物学过程,如调节应激反应、干细胞增殖和 RNA 代谢等<sup>[11-12]</sup>。M5C 位点在翻译起始密码子附近和 3'-UTR 中富集,而在编码序列中缺失<sup>[13]</sup>。M5C 甲基化修饰也是由甲基化转移酶、去甲基化酶和相关结合蛋白等共同参与完成<sup>[5,11]</sup>。

### 1.3 M1A 甲基化修饰

甲基化修饰发生在 RNA 分子腺嘌呤第 1 位氮原子上时称为 m1A 甲基化修饰。M1A 修饰可增加 tRNA 的结构稳定性并诱导正确的 tRNA 折叠,已经被证实是 tRNA 和 mRNA 的可逆修饰。研究发现 m1A 甲基化修饰与蛋白质的产生呈正相关<sup>[14]</sup>。M1A 甲基化转移酶复合物 TRMT6/61A、hTrm6p/hTrm61p

可对 mRNA 进行 m1A 修饰,并且可以被去甲基化酶 ALKBH1 或 ALKBH3 清除<sup>[15-17]</sup>。由于 m1A 是新发现的 RNA 甲基化修饰方式,其功能尚有待深入研究。

## 2 RNA 甲基化在肿瘤中的作用

RNA 甲基化修饰广泛存在于生命过程中,并参与肿瘤的发生发展。M6A 甲基化修饰、m5C 甲基化修饰和 m1A 甲基化修饰在肿瘤发生发展中的作用机制及其对肿瘤的发生、转移和预后的影响详见表 1 (Table 1)。

### 2.1 M6A 甲基化修饰在肿瘤中的作用

#### 2.1.1 胶质母细胞瘤

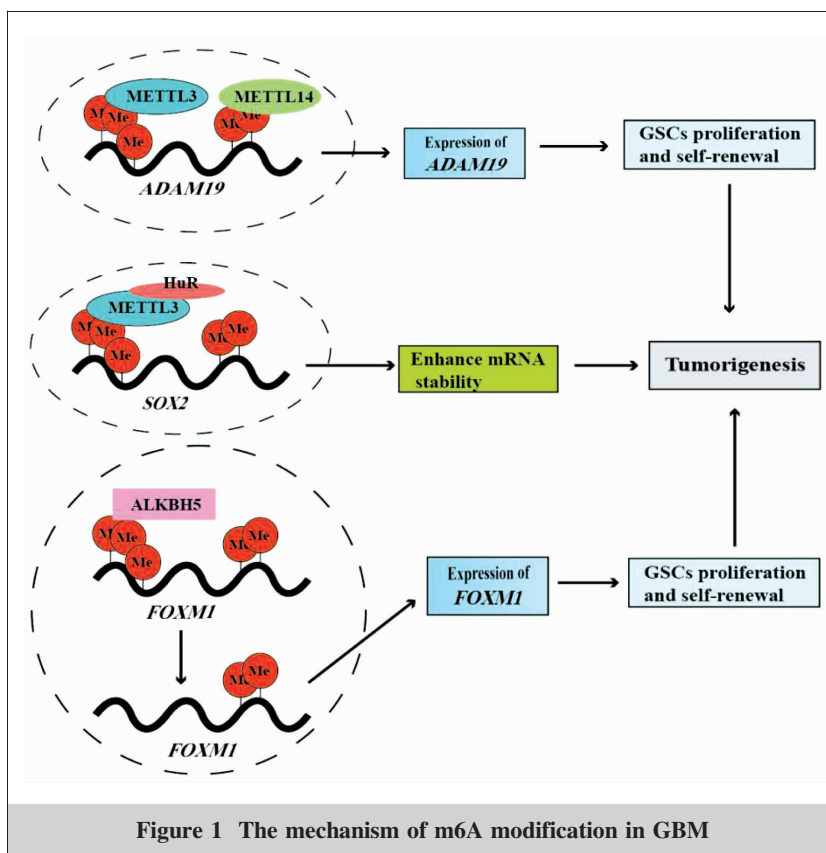
胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是高致死性脑部肿瘤,即使结合手术、放疗和化疗,患者的生存率仍然很低。M6A 甲基化修饰调节胶质母细胞瘤干细胞 (glioblastoma stem cells, GSCs) 的自我更新和肿瘤发生过程<sup>[18]</sup>。实验结果显示, METTL3 或 METTL14 的敲除使 ADAM19 mRNA 的 m6A 水平降低并促进 ADAM19 的表达,促进人类 GSCs 的生长、自我更新和肿瘤发生<sup>[18]</sup>。有研究显示, METTL3 与人抗原 R (HuR) 结合并增强 m6A 修饰的 SOX2 mRNA 稳定性,促进肿瘤发生、GSCs 的细胞维持和耐辐射,预示着 GBM 的不良预后<sup>[19]</sup>。ALKBH5 通过 m6A 修饰增加 FOXM1 表达,促进 GSCs 增殖和 GBM 进展<sup>[29]</sup>。因此,不同的 m6A 甲基化修饰既可以促进 GBM 的发生,也可以抑制其进展 (Figure 1),提示 m6A 修饰在 GBM 发生中可能发挥重要作用,可能成为 GBM 诊治的新靶点。

#### 2.1.2 肝细胞癌

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 约占肝癌的 85% 左右<sup>[38]</sup>。Chen 等<sup>[20]</sup>发现 HCC 进展与 m6A 异常修饰相关, METTL3 介导 m6A RNA 甲基化修饰与 HCC 患者的不良预后相关,上调的 METTL3 通过 m6A-YTHDF2 依赖机制抑制 HCC 中 SOCS2 的表达进而促进 HCC 发生发展。另一项研究<sup>[26]</sup>发现 METTL14 通过以 m6A 依赖的方式促进 miR-126 成熟,从而增加 miR-126 水平来抑制 HCC 转移。此外, FTO 过表达可以降低 PKM2 的 m6A 水平并促进 PKM2 表达, PKM2 表达与 HCC 患者预后不良有关<sup>[28]</sup>。另外,乙型肝炎病毒 (HBV) 诱导 PTEN mRNA m6A 甲基化,从而 PTEN 蛋白表达水平下降,激活 PI3K/AKT

Table 1 The role of RNA methylation in tumors

| Type | Regulator      | Cancer                  | Role in cancer | Function in cancer                                           | References |
|------|----------------|-------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------|------------|
| M6A  | METTL3         | GBM                     | Suppressor     | Suppressing GSCs growth and self-renewal                     | [18]       |
|      |                | GBM                     | Oncogene       | Promoting tumorigenesis, GSC maintenance and radioresistance | [19]       |
|      |                | HCC                     | Oncogene       | Promoting tumor growth                                       | [20]       |
|      |                | CRC                     | Oncogene       | Promoting metastasis of CRC                                  | [21]       |
|      |                | Breast cancer           | Oncogene       | Accelerating cell proliferation in breast cancer             | [22]       |
|      |                | Bladder cancer          | Oncogene       | Promoting bladder cancer progression                         | [23]       |
|      |                | Bladder cancer          | Oncogene       | Promoting tumorigenesis                                      | [24]       |
|      |                | Gastric cancer          | Oncogene       | Promoting the EMT program and metastasis of gastric cancer   | [25]       |
|      | METTL14        | HCC                     | Suppressor     | Suppressing tumor metastasis                                 | [26]       |
|      |                | CRC                     | Suppressor     | Inhibiting CRC cell migration, invasion and metastasis       | [27]       |
|      | FTO            | HCC                     | Oncogene       | Promoting tumor growth                                       | [28]       |
|      | ALKBH5         | GBM                     | Oncogene       | Promoting GSCs proliferation and tumor progression           | [29]       |
|      |                | Cervical cancer         | Suppressor     | Suppressing tumor metastasis                                 | [30]       |
|      | YTHDF2         | HCC                     | Oncogene       | Promoting tumor growth                                       | [31]       |
|      |                | Prostate cancer         | Oncogene       | Promoting prostate cancer growth                             | [32]       |
|      | YTHDF3         | CRC                     | Oncogene       | Promoting progression of CRC                                 | [33]       |
|      | YTHDC1         | CRC                     | Oncogene       | Promoteing colorectal liver metastasis                       | [34]       |
| M5C  | NSUN2          | Bladder cancer          | Oncogene       | Promoting tumorigenesis                                      | [35]       |
|      | YBX1           | Bladder cancer          | Oncogene       | Promoting tumorigenesis                                      | [35]       |
| M1A  | hTrm6p/hTrm61p | Bladder cancer          | Oncogene       | Promoting tumorigenesis                                      | [17]       |
|      |                | HCC                     | Oncogene       | Promoting tumorigenesis                                      | [36]       |
|      | ALKBH3         | Gastrointestinal cancer | Oncogene       | Promoting progression of gastrointestinal cancer             | [37]       |



通路,进而促进 HCC 的发生<sup>[39]</sup>。研究发现 miR-145 可靶向 YTHDF2 mRNA 的 3'-UTR,在 mRNA 和蛋白水平上显著性下调 HCC 细胞中 YTHDF2 的表达,从而导致 m6A 水平升高,减缓 mRNA 的降解,抑制 HCC 的恶性进展<sup>[31]</sup>(Figure 2)。

### 2.1.3 结直肠癌

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC) 是常见的消化道恶性肿瘤,在全球癌症发病顺位、死因顺位中位居第三位和第二位<sup>[40]</sup>。一项研究发现上调 METTL3 导致 CRC 中 m6A 甲基化修饰异常<sup>[21]</sup>,这种异常化修饰与肿瘤转移呈正相关。随着 CRC 分期的增加,lncRNA RP11 在患者体内表达增加。研究显示,m6A 甲基化使 RP11 表达上调,增加 RP11 与蛋白 hnRNP2B1 的结合,从而刺激上皮间质转化(epithelial mesenchy-

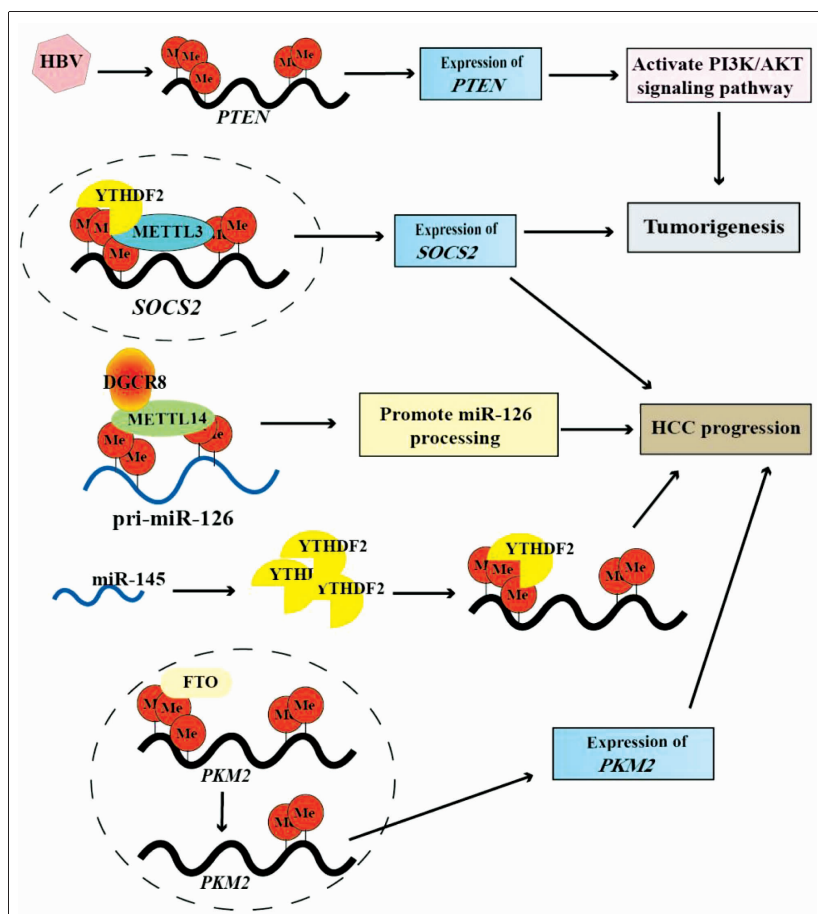


Figure 2 The mechanism of m6A modification in HCC

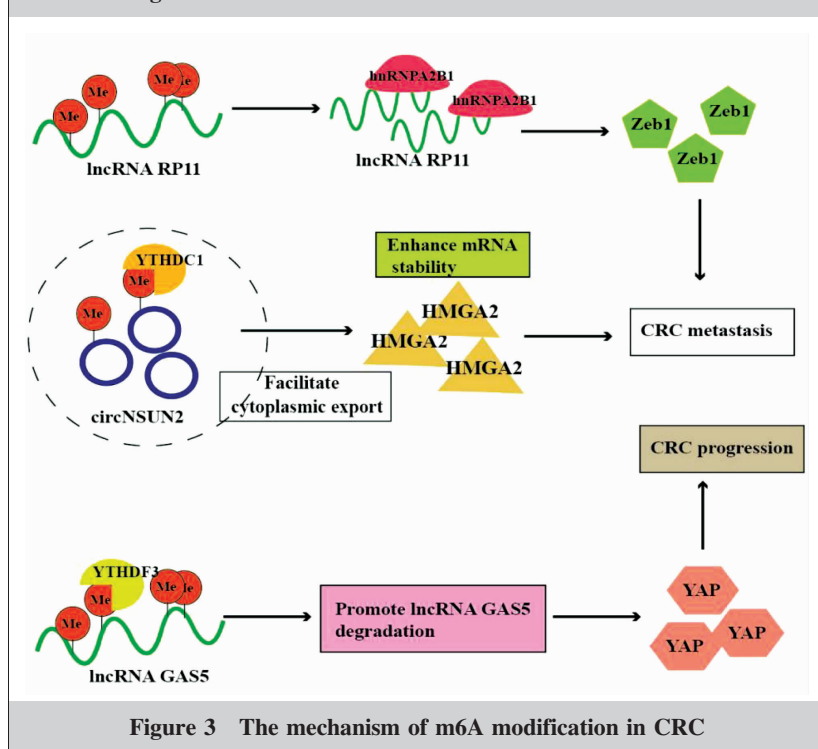


Figure 3 The mechanism of m6A modification in CRC

mal transition, EMT) 相关转录因子 Zeb1 的表达,引起 CRC 细胞的扩散,进而导致癌症细胞远处转移<sup>[41]</sup>。METTL14 介导 SOX4 mRNA 的 m6A 修饰增加,降低 SOX4 mRNA 表达,从而抑制 CRC 细胞迁移、侵袭和转移<sup>[27]</sup>。YTHDF3 与 lncRNA GAS5 在 YAP 信号通路和 CRC 的肿瘤进展中呈负相关关系。YTHDF3 促进 m6A 修饰的 GAS5 降解并导致 YAP 信号通路激活,从而促进 CRC 的进展<sup>[33]</sup>。Chen 等<sup>[34]</sup>发现 circNSUN2 上存在 m6A 修饰位点, circNSUN2 与 YTHDC1 结合后促进出核, circNSUN2/YTHDC1/IGF2BP2 复合体促进 HMGA2 mRNA 稳定,而 m6A 修饰可调控 circNSUN2 出核并稳定 HMGA2 mRNA 以促进 CRC 肝转移 (Figure 3),提示 circNSUN2 可能是 CRC 的重要预后标志物和/或治疗靶点。

#### 2.1.4 其他肿瘤

近年来 m6A 修饰在乳腺癌、膀胱癌、胃癌、前列腺癌和宫颈癌等恶性肿瘤中的作用及机制研究也有报道。研究证明乙型肝炎病毒 X 蛋白结合蛋白(HBXIP)通过抑制 miRNA let-7g 上调 METTL3,而 METTL3 可以增加 m6A 水平促进 HBXIP 表达,形成 HBXIP/let-7g/METTL3/HBXIP 正反馈回路,从而促进乳腺癌细胞增殖<sup>[22]</sup>。Cheng 等<sup>[23]</sup>研究证明在体外敲除 METTL3 可显著性减少膀胱癌细胞的增殖、侵袭和存活;在体内敲除 METTL3 则可抑制膀胱癌细胞的致瘤性。进一步研究证明 METTL3 通过 AFF4/NF- $\kappa$ B/YC 信号网络以依赖 m6A 修饰的方式促进膀胱癌恶化。Han 等<sup>[24]</sup>研究发现 METTL3 可能通过与微处理器蛋白 DGCR8 相互作用,并以依赖 m6A 修饰的方式调控 pri-miR-221/222 成熟加工过程,从而

参与膀胱癌发生发展过程。另一项研究发现 METTL3 通过 m6A 修饰与 HuR 蛋白结合, 导致 ZMYM1 表达量增加, 进而促进胃癌细胞的 EMT 过程<sup>[25]</sup>。Li 等<sup>[32]</sup>发现 YTHDF2 在前列腺癌组织和细胞中表达上调, 而 miR-493-3p 表现为下调, 两者呈负相关。过表达 miR-493-3p 和敲除 YTHDF2 可持续升高 m6A 水平, 并抑制前列腺癌细胞增殖和迁移。因此, YTHDF2 和 miR-493-3p 可能为前列腺癌新的潜在治疗靶点。Wang 等<sup>[30]</sup>发现 lncRNA GAS5-AS1 与 ALKBH5 相互作用, 降低肿瘤抑制因子 lncRNA GAS5 的 m6A 水平, 增加其稳定性。YTHDF2 可介导 GAS5 RNA 降解, 敲除 YTHDF2 同样可增加 GAS5 RNA 稳定性。因此, lncRNA GAS5-AS 以依赖 ALKBH5-m6A-YTHDF2 的方式增加 GAS5 RNA 稳定性, 从而抑制宫颈癌的成熟和转移 (Figure 4)。

## 2.2 M5C 甲基化修饰在肿瘤中的作用

M5C 甲基化修饰在肿瘤中的研究主要集中在膀胱癌中。Yang 等<sup>[5]</sup>研究发现 NSUN2 调控 mRNA 输出适配器 ALYREF 的核质穿梭、RNA 结合亲和力和相关 mRNA 输出。Chen 等<sup>[35]</sup>发现膀胱癌患者的致癌基因 mRNA 上存在丰富的 m5C 高甲基化位点。YBX1 通过 W65 吡啶环识别 m5C 修饰的 mRNA, 并且 YBX1 以 m5C 依赖的方式调控 mRNA 稳定蛋白 ELAVL1 的 RNA 结合能力, 维持其稳定性。另外, 该研究证实 NSUN2 和 YBX1 靶向 HDGF 3'-UTR 的 m5C 甲基化位点, 增加 HDGF mRNA 的稳定性并导致膀胱癌发生。该研究揭示 mRNA m5C 调控的癌基因激活机制, 为膀胱癌治疗新靶点的研发提供新思路。

## 2.3 M1A 甲基化修饰在肿瘤中的作用

M1A 甲基化修饰在肿瘤中的研究主要集中在 HCC、胃肠道肿瘤和膀胱癌。Wang 等<sup>[36]</sup>发现 m1A 去甲基化酶 ALKBH3 可降低 HCC 细胞中 m1A 水平,

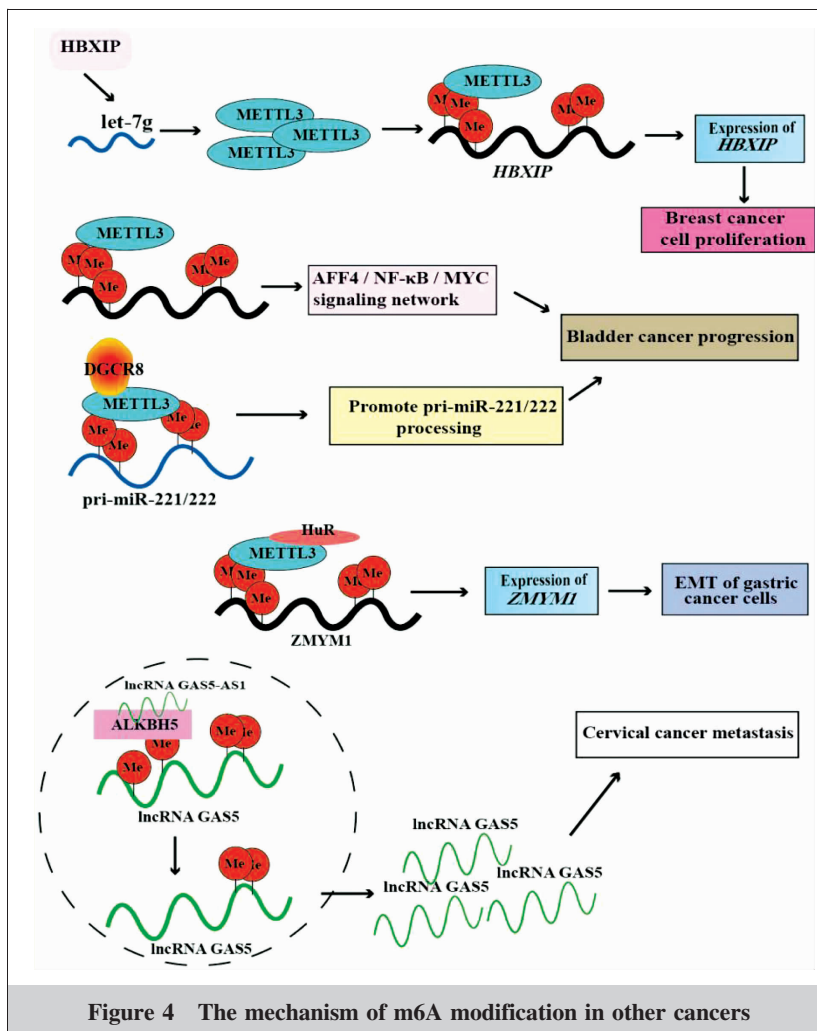


Figure 4 The mechanism of m6A modification in other cancers

从而促进 HCC 发生发展, ALKBH3 有可能成为 HCC 未来新的治疗靶点。Zhao 等<sup>[37]</sup>研究发现在胃肠道肿瘤中 m1A 相关酶的失调和多种遗传改变相关。ALKBH3 可能调控胃肠道肿瘤中的 PI3K/AKT/mTOR 和 ErbB 信号通路的表达, 从而调控胃肠道肿瘤的进展。另一项研究<sup>[17]</sup>报道 m1A 甲基化酶 hTrm6p/hTrm61p 导致膀胱癌患者尿液中 m1A 水平明显高于正常人, 癌组织中 hTrm6p/hTrm61p 表达水平明显高于癌旁组织, 与尿液中 m1A 水平呈线性相关。所以, hTrm6p/hTrm61p 高表达是 m1A 水平在尿液中高表达的重要原因, hTrm6/hTrm61 可促进膀胱癌的发生。

## 3 小结与展望

RNA 甲基化修饰存在于多种癌症并调控癌症

的发生和发展。RNA 甲基化在癌症发生发展中的研究可为癌症的早期诊断和治疗提供新的可能性,如 HCC 中 m6A 水平上调可能有助于监测和预防肿瘤转移,而 m5C 水平在膀胱癌中上调和 m1A 水平在 HCC 中下调提示 m5C 和 m1A 甲基化修饰可能成为肿瘤未来新的治疗靶点。与此同时, RNA 甲基化的在肿瘤中的研究仍面临许多挑战。第一, m6A 在癌症中的作用具有两面性, m6A 修饰某些基因可能导致 mRNA 表达的改变,导致肿瘤恶化,但是也可能抑制肿瘤恶化。因此,还需要进一步研究来评估 m6A 在人类肿瘤中的临床价值。第二,对于 RNA 甲基化的相关基因在不同组织中的表达和调控机制知之甚少,这些基因在其他癌症组织中是否受到调控尚未清楚,选择这些基因作为治疗靶点还需要综合考虑。第三,有些 RNA 甲基化的相关基因并未明确证实其依赖 RNA 甲基化修饰的方式影响癌症的发生发展。因此, RNA 甲基化修饰在肿瘤中的作用机制还需要进一步深入研究阐明其机制,从而在不远的将来真正使其成为新的临床标志物和药物治疗靶标。

## 参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7–30.
- [2] Fu Y, He C. Nucleic acid modifications with epigenetic significance[J]. Curr Opin Chem Biol, 2012, 16(5–6): 516–524.
- [3] Roundtree IA, Evans ME, Pan T, et al. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation[J]. Cell, 2017, 169(7): 1187–1200.
- [4] Liu N, Zhou KI, Parisien M, et al. N6-methyladenosine alters RNA structure to regulate binding of a low-complexity protein[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(10): 6051–6063.
- [5] Yang X, Yang Y, Sun BF, et al. 5-methylcytosine promotes mRNA export-NSUN2 as the methyltransferase and ALYREF as an m(5)C reader[J]. Cell Res, 2017, 27(5): 606–625.
- [6] Mishima Y, Tomari Y. Codon usage and 3' UTR length determine maternal mRNA stability in zebrafish [J]. Mol Cell, 2016, 61(6): 874–885.
- [7] Yang Y, Hsu PJ, Chen YS, et al. Dynamic transcriptomic m(6)A decoration; writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism[J]. Cell Res, 2018, 28(6): 616–624.
- [8] Han Y, Feng J, Xia L, et al. CVm6A: a visualization and exploration database for m(6)As in cell lines[J]. Cells, 2019, 8(2): 168.
- [9] Yang Y, Fan X, Mao M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N(6)-methyladenosine[J]. Cell Res, 2017, 27(5): 626–641.
- [10] Meyer KD, Jaffrey SR. Rethinking m (6)A readers, writers, and erasers[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2017, 33: 319–342.
- [11] Bohnsack KE, Hobartner C, Bohnsack MT. Eukaryotic 5-methylcytosine (m (5)C) RNA methyltransferases: mechanisms, cellular functions, and links to disease [J]. Genes (Basel), 2019, 10(2): 102.
- [12] Van Haute L, Lee SY, McCann BJ, et al. NSUN2 introduces 5-methylcytosines in mammalian mitochondrial tRNAs[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(16): 8720–8733.
- [13] Amort T, Rieder D, Wille A, et al. Distinct 5-methylcytosine profiles in poly (A) RNA from mouse embryonic stem cells and brain[J]. Genome Biol, 2017, 18(1): 1.
- [14] Dominissini D, Nachtergaele S, Moshitch-Moshkovitz S, et al. The dynamic N(1)-methyladenosine methylome in eukaryotic messenger RNA[J]. Nature, 2016, 530(7591): 441–446.
- [15] Oerum S, Degut C, Barraud P, et al. M1A post-transcriptional modification in tRNAs[J]. Biomolecules, 2017, 7(1): 20.
- [16] Zhang C, Jia G. Reversible RNA modification N(1)-methyladenosine(m(1)A) in mRNA and tRNA[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2018, 16(3): 155–161.
- [17] Shi L, Yang XM, Tang DD, et al. Expression and significance of m1A transmethylase, hTrm6p/hTrm61p and its related gene hTrm6/hTrm61 in bladder urothelial carcinoma[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(7): 2169–2179.
- [18] Cui Q, Shi H, Ye P, et al. M(6)A RNA methylation regulates the self-renewal and tumorigenesis of glioblastoma stem cells[J]. Cell Rep, 2017, 18(11): 2622–2634.
- [19] Visvanathan A, Patil V, Arora A, et al. Essential role of METTL3-mediated m(6)A modification in glioma stem-like cells maintenance and radioresistance[J]. Oncogene, 2018, 37(4): 522–533.
- [20] Chen M, Wei L, Law CT, et al. RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2[J]. Hepatology, 2018, 67(6): 2254–2270.
- [21] Peng W, Li J, Chen R, et al. Upregulated METTL3 promotes metastasis of colorectal cancer via miR-1246/SPRED2/MAPK signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 393.
- [22] Cai X, Wang X, Cao C, et al. HBXIP-elevated methyltransferase METTL3 promotes the progression of breast cancer via inhibiting tumor suppressor let-7g [J]. Cancer Lett, 2018, 415: 11–19.

- [23] Cheng M, Sheng L, Gao Q, et al. The m(6)A methyltransferase METTL3 promotes bladder cancer progression via AFF4/NF-kappaB/MYC signaling network [J]. *Oncogene*, 2019, 38(19):3667–3680.
- [24] Han J, Wang JZ, Yang X, et al. METTL3 promote tumor proliferation of bladder cancer by accelerating pri-miR221/222 maturation in m6A-dependent manner[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):110.
- [25] Yue B, Song C, Yang L, et al. METTL3-mediated N6-methyladenosine modification is critical for epithelial-mesenchymal transition and metastasis of gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):142.
- [26] Ma JZ, Yang F, Zhou CC, et al. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N(6)-methyladenosine-dependent primary microRNA processing[J]. *Hepatology*, 2017, 65(2):529–543.
- [27] Chen X, Xu M, Xu X, et al. METTL14-mediated N6-methyladenosine modification of SOX4 mRNA inhibits tumor metastasis in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):106.
- [28] Li J, Zhu L, Shi Y, et al. M6A demethylase FTO promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis via mediating PKM2 demethylation [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9):6084–6092.
- [29] 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, e6.
- [30] Wang X, Zhang J, Wang Y. Long noncoding RNA GAS5-AS1 suppresses growth and metastasis of cervical cancer by increasing GAS5 stability[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8):4909–4921.
- [31] Yang Z, Li J, Feng G, et al. MicroRNA-145 modulates N(6)-methyladenosine levels by targeting the 3'-untranslated mRNA region of the N(6)-methyladenosine binding YTH domain family 2 protein [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(9):3614–3623.
- [32] Li J, Meng S, Xu M, et al. Downregulation of N(6)-methyladenosine binding YTHDF2 protein mediated by miR-493-3p suppresses prostate cancer by elevating N(6)-methyladenosine levels[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(3):3752–3764.
- [33] Ni W, Yao S, Zhou Y, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits progression of colorectal cancer by interacting with and triggering YAP phosphorylation and degradation and is negatively regulated by the m(6)A reader YTHDF3 [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):143.
- [34] Chen RX, Chen X, Xia LP, et al. N(6)-methyladenosine modification of circNSUN2 facilitates cytoplasmic export and stabilizes HMGA2 to promote colorectal liver metastasis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4695.
- [35] Chen X, Li A, Sun BF, et al. 5-methylcytosine promotes pathogenesis of bladder cancer through stabilizing mRNAs [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(8):978–990.
- [36] Wang Q, Wang G, Wang Y, et al. Association of AlkB homolog 3 expression with tumor recurrence and unfavorable prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(9):1617–1625.
- [37] Zhao Y, Zhao Q, Kaboli PJ, et al. M1A regulated genes modulate PI3K/AKT/mTOR and ErbB pathways in gastrointestinal cancer[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(10):1323–1333.
- [38] McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability[J]. *Clin Liver Dis*, 2015, 19(2):223–238.
- [39] Kim GW, Imam H, Khan M, et al. HBV-induced increased N6 methyladenosine modification of PTEN RNA affects innate immunity and contributes to HCC[J]. *Hepatology*, 2021, 73(2):533–547.
- [40] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394–424.
- [41] Wu Y, Yang X, Chen Z, et al. M(6)A-induced lncRNA RP11 triggers the dissemination of colorectal cancer cells via upregulation of Zeb1[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):87.