

m⁶A 修饰在肿瘤细胞自噬中的作用*

白洁^{①②} 苏夏艺^{②③} 魏秀珍^{①②} 董亚玲^{①②} 朱志博^{①②} 综述 张百红^② 审校

摘要 自噬是一种细胞自我降解过程,在维持细胞和生物体代谢功能中起着至关重要的作用。自噬功能失调与包括肿瘤在内的多种疾病有关。m⁶A 修饰作为真核生物体内主要的 RNA 内部修饰,通过影响自噬相关基因 (autophagy associated gene, ATG) 的表达或干扰自噬相关信号通路在调节肿瘤细胞自噬过程中发挥重要作用,异常的 m⁶A 修饰会导致自噬失调并影响肿瘤的进展。然而,其在肿瘤自噬调控中的具体作用仍待探索。因此,本文综述了 m⁶A 修饰在肿瘤细胞自噬中的作用,并探讨了其与肿瘤进展及其耐药的关系,旨在为开发新的治疗策略提供理论基础。

关键词 自噬 m⁶A 甲基转移酶 m⁶A 脱甲基转移酶 m⁶A 结合蛋白 肿瘤 耐药

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240836

The role of m⁶A modification in tumor autophagy

Jie Bai^{1,2}, Xiayi Su^{2,3}, Xiuzhen Wei^{1,2}, Yaling Dong^{1,2}, Zhibo Zhu^{1,2}, Baihong Zhang²

Correspondence to: Baihong Zhang; E-mail: bhzhang1999@126.com

¹The First Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²Department of Oncology, 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China; ³The Faculty of Medicine, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China

This work was supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (No. 22JR5RA007)

Abstract Autophagy is a cellular self-degradation process essential for maintaining metabolic functions in cells and organisms. Dysfunctional autophagy has been linked to various diseases, including cancer. The m⁶A modification, a major RNA modification in eukaryotes, plays a crucial role in regulating autophagy in tumor cells by regulating the expression of autophagy-associated genes (ATGs) or interfering with autophagy-related signaling pathways. Aberrant m⁶A modification can lead to dysregulated autophagy and impact tumor progression. However, the specific role of m⁶A in regulating tumor autophagy remains to be explored. Therefore, in this review, we discuss the role of m⁶A modification in tumor cell autophagy and examine its relationship with tumor progression and drug resistance, aiming to provide a theoretical foundation for developing new therapeutic strategies.

Keywords: autophagy, m⁶A methyltransferases, m⁶A demethylases, m⁶A-reading proteins, tumor, drug resistance

自噬是指细胞内部分蛋白质及结构在自噬相关基因 (autophagy associated genes, ATGs) 调控下受溶酶体降解的过程,使细胞能够通过回收受损的细胞蛋白质、细胞器和其他组织成分来应对压力,在机体内环境稳态和肿瘤进展中发挥着重要作用^[1]。由 ATG 编码的蛋白组装成自噬复合体参与整个自噬过程,其中 ATG1/ULK1 复合物参与自噬的启动,自噬关键蛋白 Beclin-1 与囊泡转运蛋白 34 (vacuolar protein-sorting 34, Vps34) 形成复合物调控自噬的进程,微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 包括 LC3-I 和 LC3-II 两种形式,则贯穿整个自噬过程^[2]。ATG 的差异表达可以导致肿瘤细胞的 DNA 损伤和微环境不稳定,进而增加代谢应激下

的基因组不稳定性,促进原癌基因的激活并促使肿瘤进展^[3]。

m⁶A 修饰是真核生物体内最丰富的转录后表现遗传修饰,广泛影响 RNA 剪接、成熟、稳定性、翻译和定位等多种过程。且这一过程是动态可逆的,依赖于 m⁶A 甲基转移酶 (m⁶A writers)、m⁶A 脱甲基酶 (m⁶A erasers) 和 m⁶A 结合蛋白 (m⁶A readers) 的调控,并通过调节癌基因和癌稳态基因的表达参与癌症的发生和发展^[4]。研究证明, m⁶A 甲基转移酶、m⁶A 脱甲基酶、m⁶A 结合蛋白在肿瘤细胞自噬中发挥着重要作用,这种修饰通过直接或间接影响 ATG 的表达并调节自噬的信号转导机制^[5]。因此,研究 m⁶A 修饰、自噬及其在肿瘤中的作用机制,对开发抗肿瘤药物和制定治

作者单位:①甘肃中医药大学第一临床医学院(兰州市730000);②中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肿瘤科;③西北民族大学医学部

*本文课题受甘肃省自然科学基金项目(编号:22JR5RA007)资助

通信作者:张百红 bhzhang1999@126.com

疗策略具有重要意义。

1 m⁶A 甲基转移酶对肿瘤细胞自噬的调控作用

m⁶A 甲基转移酶的主要作用是催化 mRNA 上的腺苷酸发生 m⁶A 修饰,包括甲基转移酶样蛋白 3(METTL3)、METTL4、METTL14、METTL16、肾母细胞瘤 1 相关蛋白(WTAP)、RNA 结合基序蛋白 15/15B(RBM15/15B)等^[4]。其中,METTL3、METTL14 可协同参与 m⁶A 水平的变化,WTAP 与 METTL3 和 METTL14 形成复合物,对于甲基转移酶复合物与 RNA 的有效结合是必需的。RBM15 和 RBM15B 则需要 METTL3/METTL14/WTAP 靶向 mRNA 位置进行 m⁶A 甲基化^[6]。

1.1 METTL3

METTL3 是一种 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)结合蛋白,将甲基从 SAM 转移到 RNA 中的腺嘌呤碱基上,产生 S-腺苷高半胱氨酸(SAH)^[7]。作为最早发现的甲基转移酶和核心甲基转移酶亚基,METTL3 在 m⁶A 合成过程中起着主要的催化作用^[6]。在化疗耐药的小细胞肺癌中,METTL3 的过表达与患者预后不良有关。机制研究表明,METTL3 诱导脱帽蛋白 2(decapping protein 2, DCP2)的 m⁶A 甲基化,导致 DCP2 mRNA 的稳定性被降解,这种降解反过来又通过 Pink1-Par-kin 通路激活线粒体自噬,最终导致化疗耐药^[8]。同样,Liu 等^[9]发现在非小细胞肺癌中,METTL3 的呈高表达,并参与吉非替尼耐药。METTL3 通过增加自噬通路关键基因 ATG5 和 ATG7 的表达促进自噬,促进肿瘤恶性转化。在鼻咽癌中,METTL3 通过调控长链非编码 RNA 锌指反义 1(ZNF1 antisense RNA 1, ZFAS1)的稳定性影响肿瘤细胞的自噬和进展。ZFAS1 与 miR-100-3p 竞争性结合,通过抑制 PIK3/AKT 通路促进 ATG10 的表达,从而促进自噬过程和鼻咽癌细胞的增殖、迁移和肿瘤生长^[10]。叉头框蛋白 O3(fork-head box protein O3, FOXO3)被认为是最早与自噬相关的转录调控因子之一,与自噬相关基因的启动子结合增强其表达,促进自噬。在人索拉非尼耐药的肝癌细胞中,METTL3 耗竭可激活自噬相关通路,促进索拉非尼耐药和血管生成基因的表达。主要涉及的机制为 METTL3 通过 YT521-B 同源结构域家族蛋白 1(YT521-B homology domain family protein 1, YTHDF1)依赖性机制促进 FOXO3 mRNA 的稳定性,从而抑制 ATG3、ATG5、ATG7、ATG12 和 LC3 等基因的表达,抑制肿瘤细胞自噬并促进死亡。另一方面,METTL3 的耗竭通过抑制 FOXO3 的表达来促进自噬和对索拉非尼的耐药性^[11]。此外,有研究表明,

m⁶A 修饰的肿瘤细胞自噬可以通过糖酵解途径参与肿瘤耐药。在饥饿诱导的结直肠癌细胞中,METTL3 以 m⁶A 依赖性方式降解 ATG5 的稳定性,导致长链非编码 RNA01615 表达水平上调,从而增加葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)的表达,激活磷酸戊糖通路,维持细胞适应,使肿瘤对奥沙利铂产生耐药^[12]。基于此,METTL3 主要通过影响自噬相关基因及蛋白的表达来调控细胞自噬,参与肿瘤进展和耐药。

1.2 METTL14

作为甲基转移酶复合物的催化组分,METTL14 与 METTL3 以 1 : 1 的比例结合形成稳定的异二聚体复合物,在底物识别中发挥重要的作用^[4,6]。在宫颈癌中,缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)会诱导长链非编码 RNA 天冬氨酰-tRNA 合成酶(aspartyl-tRNA synthetase antisense RNA 1, DARS-AS1)上调,从而促进保护性自噬和肿瘤细胞存活。机制方面,DARS-AS1 通过募集 METTL3 和 METTL14,以 m⁶A 依赖性方式增强 DARSmRNA 的稳定性和翻译,进而增加 ATG5 和 ATG3 的表达来影响宫颈癌细胞的自噬,有助于肿瘤细胞适应缺氧条件并促进其存活^[13]。在口腔鳞癌细胞中,当自噬被激活时,过表达 METTL14 通过 m⁶A-YTHDF2 依赖性方式抑制真核翻译起始因子 4G1(eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1, eIF4G1)的表达,增强自噬,抑制肿瘤进展^[14]。Liang 等^[15]研究发现 METTL14 以 m⁶A 胰岛素样生长因子 2mRNA 结合蛋白 2(insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2, IGF2BP2)依赖性方式促进自噬相关基因 RB1 诱导型卷曲螺旋 1(RB1-inducible coiled-coil 1, RB1CC1)的表达,提高自噬通量,抑制口腔鳞癌细胞增殖。上述结果表明,METTL14 介导的 m⁶A 修饰可通过多种途径调控细胞自噬水平,影响肿瘤的进展。

1.3 WTAP

WTAP 对 METTL3/METTL14 起募集作用,是 m⁶A 甲基转移酶复合物的关键组成部分,可催化 RNA 上的 m⁶A 甲基化^[6]。肿瘤抑制基因肝激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)的表达在多种肿瘤类型中受到表观遗传调控,是激活 AMPK 所需的关键上游激酶^[16]。在肝癌细胞中,上调 WTAP 表达会增加 LKB1 mRNA 的 m⁶A 修饰,从而降低 LKB1 转录本的稳定性和表达,导致 AMPK 磷酸化减少和自噬抑制,促进肝癌细胞的生长^[17]。而 Li 等^[18]研究发现,在肝细胞癌中,ATG5 mRNA 被 WTAP 介导的 m⁶A 所修饰,然后被 m⁶A 结

合蛋白 YTH 家族蛋白 2(YTH domain containing protein 2, YTHDC2)识别和结合,导致 ATG5 的翻译增强和表达上调,进一步促进了铁蛋白噬菌体的形成,增加了不稳定的铁池,最终导致了肝细胞癌中的铁死亡。在上皮性卵巢癌中,ULK1 表达升高激活了线粒体自噬促进肿瘤进展与 WTAP 的过表达有关,这可能与 WTAP 以 IGF2BP3 依赖性方式介导 ULK1 m⁶A 修饰并增强其 mRNA 稳定性有关^[19]。上述研究表明,在不同肿瘤中 WTAP 介导的 m⁶A 修饰对细胞自噬的调控机制不同,同一肿瘤中,WTAP 可通过不同途径调控细胞自噬参与肿瘤进展。

1.4 METTL16

METTL16 是最近发现的一种 m⁶A 甲基转移酶,不同于 METTL3/METTL14 复合物,可以独立将 m⁶A 沉积到其特定的信使 RNA 靶标中^[6]。前列腺跨膜蛋白雄激素诱导 1(prostate transmembrane protein androgen induced 1, PMEPA1)在促进自噬方面起着重要作用。在膀胱癌中,METTL16 通过与 PMEPA1 在 3'-UTR 中的 m⁶A 位点结合,降低其 mRNA 稳定性,从而抑制了膀胱癌细胞的增殖,并通过 PMEPA1 介导的自噬途径增加了顺铂的敏感性^[20]。自噬葡萄糖抑制因子 1(suppressor of glucose by autophagy 1, SOGA1)能够抑制细胞自噬,据报道,METTL16 与 IGF2BP1 结合通过介导 SOGA1 mRNA 的稳定性和表达来提高丙酮酸脱氢酶激酶 4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)的水平,从而促进糖酵解代谢及结直肠癌的进展^[21]。上述研究表明,METTL16 介导的细胞自噬也参与肿瘤的进展和耐药。

2 m⁶A 脱甲基酶对肿瘤细胞自噬的调控作用

脱甲基转移酶包括脂肪量和肥胖相关蛋白(FTO)和 ALKB 同源物 5(ALKBH5),m⁶A 去甲基化酶去除 RNA 的 m⁶A 甲基化基团。FTO 主要参与 RNA 的加工以及稳定性和代谢,ALKBH5 可以降低 m⁶A 水平,并参与 mRNA 输出和代谢^[4-6]。

2.1 FTO

FTO 属于 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶 ALKB 家族,该家族参与 DNA 烷基化损伤的修复,优先催化 RNA 中 m⁶A 位点的甲基化^[4]。研究发现,在透明细胞癌中,FTO 的表达水平显著上调,下调 FTO 以依赖 m⁶A-IGF2BP2 途径影响自噬。从机制上讲,FTO 的下调导致盐诱导激酶 2(salt-inducible kinase 2, SIK2)mRNA 的 m⁶A 修饰水平升高,并被 IGF2BP2 特异性识别和结合,进而增加了其转录本的稳定性和表达量,导致自噬通量增加,抑制肿瘤的恶性进展^[22]。在口腔鳞状细

胞癌中,FTO 的表达升高与自噬通量有关。下调 FTO 的表达可增强自噬通量,抑制肿瘤恶性行为。其潜在机制可能与 FTO 沉默后靶基因 eIF4G1 mRNA 的 m⁶A 修饰增加有关^[23]。同样,Chen 等^[24]发现在乳腺癌细胞中,下调 FTO 会增加 eIF4G1 的甲基化水平,促进自噬并抑制肿瘤进展。患有黑色素瘤的患者极易对常规抗癌疗法产生耐药。Yang 等^[25]报道,FTO 在人类黑色素瘤中的表达升高,并且在小鼠模型中增强了黑素瘤的肿瘤形成能力。FTO 以 m⁶A-YTHDF2 介导的方式靶向抑制程序性死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)和 CXCR4 趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)的 m⁶A 甲基化水平,下调 ATG5 和 ATG7 的表达及代谢应激下的 NF- κ B 活性来调控自噬促进黑色素瘤发生。FTO 在胃癌中已被确定为顺铂耐药的潜在靶点。近期研究表明,在顺铂耐药胃癌细胞中,FTO 的表达升高,下调 FTO 以 m⁶A 依赖的方式靶向 ULK1 的表达调控自噬和顺铂耐药,该过程需要 YTHDF2 的识别和降解^[26]。在非小细胞肺癌中,FTO 过表达通过降低生长停滞特异性转录因子 5(growth arrest-specific transcript 5, GAS5)m⁶A 甲基化水平抑制 GAS5 的表达和自噬,抑制 FTO 可促进非小细胞肺癌细胞的自噬性死亡,并通过 GAS5/UPF1/BRD4 途径抑制肿瘤生长^[27]。在核磷蛋白 1(nucleophosmin1, NPM1)突变的急性髓系白血病中,FTO 介导的 m⁶A 修饰上调肿瘤蛋白 P53 诱导型核蛋白 2(tumor protein p53-inducible nuclear protein 2, TP53INP2)的表达,通过促进 LC3 与 ATG7 的相互作用来增强自噬活性,最终促进癌细胞存活^[28]。上述结果表明,FTO 介导的 m⁶A 修饰对细胞自噬的调控在肿瘤的进展中发挥着至关重要的作用。

2.2 ALKBH5

ALKBH5 是另一种 m⁶A 去甲基化酶,通过去甲基化 m⁶A 修饰来调节 mRNA 的输出和代谢^[6]。Deng 等^[29]研究发现,在卵巢癌细胞中 ALKBH5 的表达增加,ALKBH5 以 m⁶A 脱甲基化作用增强 Bcl-2 mRNA 的稳定性,促进 Bcl-2 和 Beclin1 之间的相互作用以及激活 mTOR 信号通路来抑制自噬并加强了卵巢癌的恶性行为。有报道称,上调 ALKBH5 增强促进泛素结合酶 E2C(ubiquitin conjugating enzyme E2C, UBE2C)的稳定性从而降低 ATG3 和 LC3 的表达,导致自噬抑制和非小细胞肺癌进展^[30]。脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)在抗肿瘤活性中具有重要意义,有望成为结直肠癌治疗前景的一种策略。Ye 等^[31]发现,脂肪酸结合蛋白 5(fatty acid-binding protein 5, FABP5)会降解 FASN 的表达,最终会促进脂质积累

并抑制 mTOR 信号转导,诱导细胞自噬,而 ALKBH5 对 FABP5 的正向调节则参与整个过程,这表示 m⁶A 修饰调控的肿瘤细胞自噬可以通过影响肿瘤细胞的脂质代谢参与肿瘤进展。上述研究表明,ALKBH5 介导的 m⁶A 修饰可通过调节自噬相关基因的翻译与稳定性来影响自噬水平参与肿瘤进展。

3 m⁶A 结合蛋白对肿瘤细胞自噬的调控作用

m⁶A 结合蛋白能够识别并结合 m⁶A 修饰位点,包括 YTH 结构域家族蛋白(如 YTHDF1、YTHDF2、YTHDC1 等)、IGF2BP 和异质核糖核蛋白(HNRNP)等^[4,6]。含 YTH 结构域的蛋白首先识别目标 RNA 的 m⁶A 修饰,然后指导不同复合物调节 RNA 信号通路,

包括 RNA 折叠、RNA 剪接、蛋白质翻译和 RNA 代谢。YTHDC1 和 YTHDC2 是两个重要的核内蛋白质,它们参与调控 RNA 的剪接和转录后修饰。YTHDF1、YTHDF2 和 YTHDF3 主要参与调控 RNA 的翻译和降解。YTHDF1 促进 m⁶A 修饰的 RNA 的翻译,增强蛋白质的合成,YTHDF2 通过介导靶转录本的寿命来调节 mRNA 降解,而 YTHDF3、YTHDF1 和 YTHDF2 协同作用,影响 m⁶A 修饰 mRNA 的翻译和衰变,并反向调控其功能。IGF2BP2 主要负责靶向 mRNA 稳定性,而 HNRNP 主要调节 RNA 选择性剪接或转录本的加工^[6,32]。m⁶A 修饰的分子机制,见图 1。

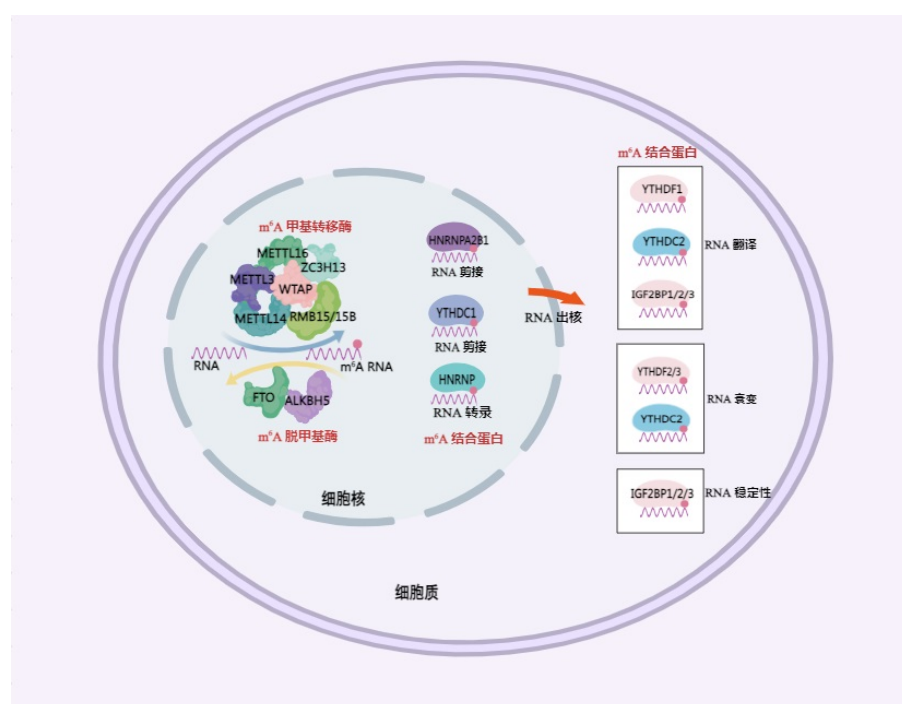


图 1 m⁶A 修饰的分子机制

截至目前,对于 m⁶A 结合蛋白调控肿瘤细胞自噬的相关研究仍较少。Li 等^[33]研究发现,在缺氧条件下,HIF-1 α 直接结合 YTHDF1 基因的启动子区域,促进其表达。YTHDF1 以 m⁶A 依赖的方式促进 ATG2A 和 ATG14 的翻译,从而促进自噬和肝癌细胞的恶性生物学行为。在结直肠癌细胞中,YTHDF2 通过介导转录激活因子 4(activating transcription factor 4, ATF4) mRNA 的 m⁶A 修饰,增强 AFT4 表达,进而提高 DNA 损伤诱导转录因子 4(DNA damage-inducible transcript 4, DDIT4)水平,有效地灭活 mTOR 通路,并在结直肠癌细胞氨基酸降解期间促进自噬^[34]。另外,在胃肠道间质瘤细胞中,IGF2BP2 以 METTL3 介导的 m⁶A 依赖方式促进泛素特异性肽酶 13(ubiquitin specific protease, USP13)mRNA 的稳定性来调节 ATG5

的表达,从而增强细胞自噬并促进肿瘤耐药^[35]。在喉部鳞状细胞癌中,IGF2BP3 和机械翻译相关蛋白同源物 7(translation machinery associated 7 homolog, TMA7)的上调降低了自噬水平,促进肿瘤进展和顺铂耐药。研究表明,IGF2BP3 以 m⁶A 依赖的方式增强 TMA7 的稳定性并上调其表达,通过 PIK3/mTOR 信号通路抑制细胞自噬,促进癌症进展^[36]。在乳腺癌细胞中,HNRNPA2B1 通过识别 ATG4B mRNA 上的 m⁶A 位点,促进 ATG4B 的降解,从而抑制自噬通路和细胞增殖^[37]。结果表明,m⁶A 结合蛋白可能是自噬相关肿瘤进展的关键调节因子,其通过与自噬相关基因的结合并影响其 mRNA 的降解来调控自噬。m⁶A 修饰对自噬调控机制,见图 2。

- [9] Liu S, Li Q, Li G, et al. The mechanism of m⁶A methyltransferase METTL3-mediated autophagy in reversing gefitinib resistance in NSCLC cells by β -elemene[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11):969.
- [10] Peng J, Zheng H, Liu F, et al. The m⁶A methyltransferase METTL3 affects autophagy and progression of nasopharyngeal carcinoma by regulating the stability of lncRNA ZFAS1[J]. *Infect Agent Cancer*, 2022, 17(1):1.
- [11] Lin Z, Niu Y, Wan A, et al. RNA m⁶A methylation regulates sorafenib resistance in liver cancer through FOXO3-mediated autophagy[J]. *EMBO J*, 2020, 39(12):e103181.
- [12] Zhang Y, Xu L, Ren Z, et al. LINC01615 maintains cell survival in adaptation to nutrient starvation through the pentose phosphate pathway and modulates chemosensitivity in colorectal cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 80(1):20.
- [13] Shen W, Zhu M, Wang Q, et al. DARS-AS1 recruits METTL3/METTL14 to bind and enhance DARS mRNA m⁶A modification and translation for cytoprotective autophagy in cervical cancer[J]. *RNA Biol*, 2022, 19(1):751-763.
- [14] Wang F, Zhu Y, Cai H, et al. N6-Methyladenosine methyltransferase METTL14-Mediated autophagy in malignant development of oral squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:738406.
- [15] Liang J, Cai H, Hou C, et al. METTL14 inhibits malignant progression of oral squamous cell carcinoma by targeting the autophagy-related gene RB1CC1 in an m⁶A-IGF2BP2-dependent manner[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(17):1373-1389.
- [16] Ciccarese F, Zulato E, Indraccolo S. LKB1/AMPK pathway and drug response in cancer: A therapeutic perspective[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:8730816.
- [17] Li G, Deng L, Huang N, et al. m⁶A mRNA Methylation regulates LKB1 to promote autophagy of hepatoblastoma cells through up-regulated phosphorylation of AMPK[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(11):1747.
- [18] Li Y, Guo M, Qiu Y, et al. Autophagy activation is required for N6-methyladenosine modification to regulate ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Redox Biol*, 2024, 69:102971.
- [19] Wang J, Zheng F, Wang D, et al. Regulation of ULK1 by WTAP/IGF2BP3 axis enhances mitophagy and progression in epithelial ovarian cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1):97.
- [20] Yu H, Zhuang J, Zhou Z, et al. METTL16 suppressed the proliferation and cisplatin-chemoresistance of bladder cancer by degrading PMEPA1 mRNA in a m⁶A manner through autophagy pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(4):1471-1491.
- [21] 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.
- [22] Xu Y, Zhou J, Li L, et al. FTO-mediated autophagy promotes progression of clear cell renal cell carcinoma via regulating SIK2 mRNA stability[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(15):5943-5962.
- [23] Wang F, Liao Y, Zhang M, et al. N6-methyladenosine demethyltransferase FTO-mediated autophagy in malignant development of oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2021, 40(22):3885-3898.
- [24] Chen F, Song C, Meng F, et al. 5'-tRF-GlyGCC promotes breast cancer metastasis by increasing fat mass and obesity-associated protein demethylase activity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 226:397-409.
- [25] Yang S, Wei J, Cui YH, et al. m⁶A mRNA demethylase FTO regulates melanoma tumorigenicity and response to anti-PD-1 blockade[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2782.
- [26] Zhang Y, Gao LX, Wang W, et al. m⁶A demethylase fat mass and obesity-associated protein regulates cisplatin resistance of gastric cancer by modulating autophagy activation through ULK1[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(9):3085-3096.
- [27] Fu Y, Liu L, Wu H, et al. lncRNA GAS5 regulated by FTO-mediated m⁶A demethylation promotes autophagic cell death in NSCLC by targeting UPF1/BRD4 axis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(3):553-566.
- [28] Huang J, Sun M, Tao Y, et al. Cytoplasmic expression of TP53INP2 modulated by demethylase FTO and mutant NPM1 promotes autophagy in leukemia cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1624.
- [29] Deng LJ, Deng WQ, Fan SR, et al. m⁶A modification: recent advances, anticancer targeted drug discovery and beyond[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):52.
- [30] Guo J, Wu Y, Du J, et al. Deregulation of UBE2C-mediated autophagy repression aggravates NSCLC progression[J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(6):49.
- [31] Ye M, Hu C, Chen T, et al. FABP5 suppresses colorectal cancer progression via mTOR-mediated autophagy by decreasing FASN expression[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(10):3115-3127.
- [32] Liu S, Li G, Li Q, et al. The roles and mechanisms of YTH domain-containing proteins in cancer development and progression[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(4):1068-1084.
- [33] Li Q, Ni Y, Zhang L, et al. HIF-1 α -induced expression of m⁶A reader YTHDF1 drives hypoxia-induced autophagy and malignancy of hepatocellular carcinoma by promoting ATG2A and ATG14 translation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):76.
- [34] Han S, Zhu L, Zhu Y, et al. Targeting ATF4-dependent pro-survival autophagy to synergize glutaminolysis inhibition[J]. *Theranostics*, 2021, 11(17):8464-8479.
- [35] Gao Z, Li C, Sun H, et al. N6-methyladenosine-modified USP13 induces pro-survival autophagy and imatinib resistance via regulating the stabilization of autophagy-related protein 5 in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(2):544-559.
- [36] Yang L, Yan B, Qu L, et al. IGF2BP3 regulates TMA7-mediated autophagy and cisplatin resistance in laryngeal cancer via m⁶A RNA methylation[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(5):1382-1400.
- [37] Zheng R, Yu Y, Lv L, et al. m⁶A reader HNRNPA2B1 destabilization of ATG4B regulates autophagic activity, proliferation and olaparib sensitivity in breast cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2023, 424(1):113487.

(编辑:周晓颖 校对:孙喜佳)

作者简介

白洁 专业方向为消化道肿瘤的基础和临床研究。

E-mail: 2998480718@qq.com

