

网络出版时间:2023-11-29 16:36:12 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20231129.1030.028

m6A 甲基化修饰在肾细胞癌中的研究进展

徐丽秀¹,倪伟建¹,王伟²,侯冰冰² 综述 郝宗耀²,温家根¹ 审校

摘要 m6A 甲基化修饰是近年来新发现的一种表观修饰类型,是由甲基转移酶、去甲基转移酶和阅读蛋白协同完成的 RNA 甲基化修饰的动态过程,在多种疾病中发挥了重要作用,受到广泛关注。肾细胞癌(RCC)是常见的泌尿系统恶性肿瘤,发病率高,预后差。m6A 修饰的各种调控因子在 RCC 的发生、发展及预后中发挥了重要作用。该文综述了 m6A

甲基化修饰在 RCC 中的作用,旨在为 RCC 的治疗和研究提供思路 and 参考。

关键词 m6A;甲基化修饰;肾细胞癌;表观遗传学;肾脏疾病

中图分类号 R 737.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)12-2159-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.12.028

2023-09-05 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82070724);安徽省转化医学研究院科研基金项目(编号:2022zhxy-C08);安徽医科大学药学创新基金科研项目(编号:YXCX202203)

作者单位:¹ 安徽医科大学药学院基础与临床药理学教研室,合肥 230032

² 安徽医科大学第一附属医院泌尿外科,合肥 230022

作者简介:徐丽秀,女,硕士,助理实验师;

郝宗耀,男,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail:haozongyao@163.com;

温家根,男,校聘副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail:jiagen168@163.com

肾癌在我国泌尿生殖系统肿瘤中占第 2 位,仅次于膀胱癌,每年全球新增病例超过 40 万例,发病率仍在逐年上升^[1]。肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是肾癌中最常见的恶性肿瘤,约占 90% 左右。由于肾癌早期无明显临床症状,通过肾脏彩超、CT 和核磁共振才可诊断,因此肾癌发现时往往已出现远端转移^[2]。早期 RCC 以手术治疗为主,约 30%~50% 的患者手术切除原发肿瘤后出现远端转移,晚期和转移性 RCC 则以药物治疗为主,但传统

orders[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53(7):794-809.

[15] 刘春丽. 质子泵抑制剂联合雷尼替丁治疗咽喉反流的临床疗效研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(8):710-2, 718.

[16] Jain S, Gupta S, Ramalingam W V B S. To compare and evaluate laryngeal changes in patients with dysphonia in laryngopharyngeal reflux (LPR) before and after treatment with proton pump inhibitors (PPI) and prokinetic drugs[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 74(Suppl 3):4933-47.

[17] Pizzorni N, Ambrogi F, Eplite A, et al. Magnesium alginate versus proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a non-inferiority randomized controlled trial[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2022, 279(5):2533-42.

[18] 温振雷,谭福宪,修艳艳. 质子泵抑制剂联合铝碳酸镁治疗反流性咽喉炎患者的临床效果及对血清炎症因子水平的影响[J]. 中国实用医药, 2022, 17(1):150-2.

[19] Lee Y C, Jung A R, Kwon O E, et al. The effect of baclofen combined with a proton pump inhibitor in patients with refractory laryngopharyngeal reflux: a prospective, open-label study in thirty-two patients[J]. Clin Otolaryngol, 2019, 44(3):431-4.

[20] 刘锦,刘静. 咽喉反流性疾病的中西医结合诊疗进展[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(6):599-602, 611.

[21] 曾恒光,李志珍,张丽萍. 中西医结合治疗反流性咽喉炎 41 例疗效观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(19):159-61.

[22] 颜微微. 中西医结合治疗反流性咽喉炎的临床疗效分析[J].

中国全科医学, 2019, 22(S1):180-2.

[23] Yadlapati R, Pandolfino J E, Greytak M, et al. Upper esophageal sphincter compression device as an adjunct to proton pump inhibition for laryngopharyngeal reflux[J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(7):3045-54.

[24] Krause A J, Walsh E H, Weissbrod P A, et al. An update on current treatment strategies for laryngopharyngeal reflux symptoms[J]. Ann N Y Acad Sci, 2022, 1510(1):5-17.

[25] Lechien J R, Dapri G, Dequanter D, et al. Surgical treatment for laryngopharyngeal reflux disease a systematic review[J]. JAMA Otolaryngology Head Neck Surg, 2019, 145(7):655-66.

[26] Hessler L K, Xu Y, Shada A L, et al. Antireflux surgery leads to durable improvement in laryngopharyngeal reflux symptoms[J]. Surg Endosc, 2022, 36(1):778-86.

[27] Falk G L, Gooley S C, Church N G, et al. How effective is the control of laryngopharyngeal reflux symptoms by fundoplication? symptom score analysis[J]. Eur Surg, 2020, 52(3):123-6.

[28] Raghu G, Pellegrini C A, Yow E, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(9):707-14.

[29] Klimara M J, Randall D R, Allen J, et al. Proximal reflux: biochemical mediators, markers, therapeutic targets, and clinical correlations[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1481(1):127-38.

化疗和放疗效果不佳,预后较差^[3],因此亟须探索新的治疗方法。

近年来,以 m6A 甲基化修饰为主的表观遗传学研究已成为生物学领域的研究热点,尤其在肿瘤方面。研究显示,m6A 甲基化修饰与 RCC 间存在密切联系^[4]。为探讨 m6A 甲基化修饰在 RCC 中的治疗潜力,该文回顾了 m6A 甲基化修饰相关调控因子与 RCC 疾病进程的关系,并总结了这些调控因子在 RCC 中的作用及机制,旨在为后续的研究提供基础和方向。

1 m6A 甲基化修饰概述

m6A 甲基化(N6-methyladenosine, m6A)修饰是在 mRNA 中腺苷酸的第 6 位氮原子上发生的甲基化^[5],是真核细胞 RNA 中最常见、最丰富且影响较大的修饰类型^[6]。m6A 甲基化修饰过程参与了 RNA 加工、核输出、翻译调控和衰变等过程^[7],并与肿瘤、心脑血管疾病、中枢神经系统疾病、代谢性疾病等多种疾病的发生发展密切相关^[8]。m6A RNA 的甲基化修饰过程与 DNA 甲基化过程类似,是动态、可逆的,由 m6A 甲基转移酶复合物、去甲基转移酶和阅读蛋白协同完成(图 1)。

1.1 甲基转移酶 m6A 甲基化由甲基转移酶复合物催化,使 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)的甲基转移至受体腺嘌呤第 6 位氮原子上^[9]。甲基转移酶复合物的核心成分是甲基转移酶样 3 蛋白(methyltransferase-like 3, METTL3),其结构中的甲基转移酶结构域是与 SAM 结合的必需结构^[10];另一个核心成分是甲基转移酶样 14 蛋白(methyltransferase-like 14, METTL14),其与 METTL3 以 1:1 复合, METTL3 作为催化核心,而 METTL14 作为 RNA 底物结合的结构支撑;作为辅助因子的肾母细胞瘤 1-相关蛋白(wilm tumor 1 associated protein, WTAP),由于缺乏甲基化结构域,本身对 m6A 修饰无催化作用,与 METTL3-METTL14 形成三元复合物能够影响 m6A 甲基转移酶的富集能力^[11]。其他的甲基转移酶还包括:METTL3 同源物 METTL5、METTL16、METTL24、病毒样 m6A 甲基转移酶相关蛋白(KIAA1429)、锌指 CCCH 结构域蛋白 13、RNA 结合基序蛋白 15(RNA-binding motif protein 15, RBM15)及其副产物 RBM15B^[12]。

1.2 去甲基转移酶 m6A 去甲基转移酶可去除

m6A 甲基化,与 m6A 甲基化形成动态可逆过程。目前已被鉴定的去甲基转移酶主要有脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)和 ALKB 同系物 1/3/5(ALKB homolog 1/3/5, ALKBH1/3/5),二者同属于 α -酮戊二酸依赖的双加氧酶家族,但参与的生物学过程有所不同,FTO 主要影响 RNA 的剪切和稳定性,而 ALKBH5 主要影响 RNA 的代谢、组装及核输出^[13]。

1.3 阅读蛋白 阅读蛋白是能特异性识别并结合至靶 RNA 的一类蛋白,包括含 YTH 结构域蛋白(YTHDC)和 YTH 结构域家族蛋白(YTHDF)亚型,如 YTHDC1、YTHDC2、YTHDF1、YTHDF2 和 YTHDF3。YTHDC1 是 m6A 修饰中唯一定位于细胞核内的 YTH 家族甲基结合蛋白,影响 RNA 的核定位、剪切和核输出^[14];YTHDC2 通过直接与 m6A 修饰位点结合促进翻译^[15];YTHDF1 通过与翻译起始因子结合,提高发生 m6A 修饰的 RNA 翻译效率;YTHDF2 则主要影响 m6A 修饰的 RNA 衰变;而 YTHDF3 作为辅助因子,既可与 YTHDF1 协同促进 RNA 翻译,亦可与 YTHDF2 协同促进衰变^[16]。另一类阅读蛋白是 IGF2BPs 家族,主要参与 RNA 的核定位、输出和翻译,并在生长发育及代谢方面发挥作用^[17]。

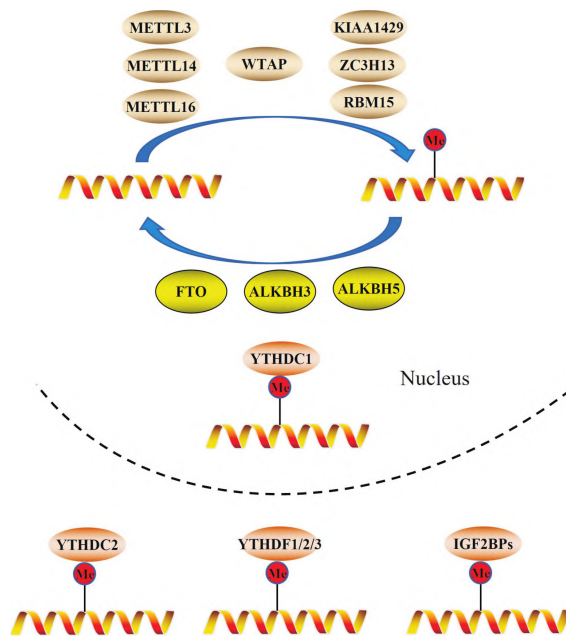


图 1 m6A 甲基化修饰的分子机制

2 m6A 甲基化与 RCC 的关系

基于癌症基因组图谱(the cancer genome atlas,

TCGA)和基因综合表达数据库的分析显示^[18],多个参与 m6A 甲基化修饰的调控因子在 RCC 组织和正常组织中差异表达,并在 RCC 的病理分期和预后预测中具有重要价值,如表 1 所示。

2.1 甲基转移酶与 RCC 的关系 Wang et al^[19] 研究发现包括 WTAP 等在内的 m6A 甲基化调节因子与 ccRCC 进展和预后相关,并发现 METTL3 和 METTL14 是 ccRCC 的独立预后预测因子。研究显示,METTL3^[20]、METTL5^[21]和 WTAP^[22]在肾癌患者的肿瘤组织中表达上调,表达量与肿瘤大小和 TNM 分期呈正相关,晚期患者的 METTL3^[23]、METTL5 和 WTAP^[24]的表达水平更高,生存率更低,提示其在 RCC 中的致癌作用。

经 TCGA 数据库和临床样本分析显示,METTL14 在 RCC 组织^[25]、METTL24 在 ccRCC^[26]组织中的表达下调,表达水平与肿瘤大小、病理分级和转移率呈负相关。Zhang et al^[27]揭示转移性 RCC 组织样本中 METTL14 表达明显低于原发 RCC 组织,提示 METTL14 与 RCC 转移之间的关系。Cai et al^[28]发现 METTL24 表达水平与癌症患者预后相关,可作为肾癌的潜在预后生物标志物。

2.2 去甲基转移酶与 RCC 的关系 研究表明 ALKBH1^[29]和 ALKBH5^[30]在 RCC 组织中,FTO 和 ALKBH5 在 ccRCC 组织^[31]中的表达上调。ALKBH1 表达量与 RCC 的恶性特征相关^[29];ALKBH5 高表达组患者的肿瘤更大、TNM 分期更高、预后更差^[30];FTO 和 ALKBH5 的表达水平与 RCC 患者预后相关^[31],敲低 FTO 和 ALKBH5 可抑制 ccRCC 细

胞中的上皮-间质转化和细胞周期进展,促进 RCC 细胞的迁移和增殖。

2.3 阅读蛋白与 RCC 的关系 m6A 阅读蛋白 YTHDC1、YTHDC2、YTHDF1、YTHDF2 和 IGF2BPs 等在 RCC 组织和正常肾组织间存在差异表达^[32]。Ying et al^[33]发现,IGF2BPs 在 RCC 中高表达,且 IGF2BPs 表达量越高患者预后越差。Li et al^[34]发现,YTHDC1 在 ccRCC 中表达下调,表达量越低的 ccRCC 患者预后越差,且 YTHDC1 过表达可抑制 ccRCC 在体内外的增殖、侵袭和转移,表明 YTHDC1 在 ccRCC 中发挥抑癌作用。研究^[25]显示,METTL14 通过募集阅读蛋白 YTHDF2,抑制促癌基因表达从而抑制 RCC 的生长和转移。

3 m6A 甲基化在 RCC 中的作用机制

m6A 甲基化的调控因子可通过调控原癌基因表达、调节细胞代谢、调节肿瘤免疫多种机制在 RCC 中起到促癌或抑癌作用。

3.1 调控原癌基因表达 METTL3 可通过促进原癌基因人 HERV-HLTR 关联蛋白 2 (human HERV-HLTR-associating protein 2, HHLA2) 的 mRNA 稳定性,上调 HHLA2 表达从而促进癌细胞增殖和迁移^[35]。ALKBH1 通过促进原癌基因 G 蛋白偶联受体 137^[29]和极光激酶 B (aurora kinase B, AURKB)^[30]的 mRNA 稳定性并上调其表达,上调的 AURKB 蛋白能够促进 RCC 细胞在体内外的增殖。WTAP 通过直接结合周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinases 1, CDK1) 的转录物,增强其 mRNA

表 1 m6A 修饰在 RCC 中的作用及分子机制

m6A 组分	RCC 类别	在 RCC 中的表达	在 RCC 中的作用	下游靶标/机制	下游靶标表达
METTL3	ccRCC	上调	促癌	HHLA2 ^[35]	上调
METTL5	ccRCC	上调	促癌	肿瘤免疫 ^[21]	-
METTL14	RCC	下调	抑癌	NEAT1 ^[25]	下调
METTL14	-	下调	抑癌	P2RX6 ^[36]	下调
METTL14	ccRCC	下调	抑癌	ITGB4 ^[37]	下调
METTL24	ccRCC	下调	抑癌	肿瘤免疫 ^[26]	-
WTAP	-	上调	促癌	CDK2 ^[24]	
WTAP	-	上调	促癌	S1PR3 ^[33]	
ALKBH1	-	上调	促癌	GPR137 ^[29]	
ALKBH5	-	上调	促癌	AURKB ^[29]	
FTO	VHL 缺陷型 ccRCC	-	促癌	SLC1A5 ^[23]	
YTHDC1	-	下调	抑癌	ANXA1 ^[34]	
YTHDF2	-	-	抑癌	NEAT1 ^[25]	
YTHDF2	ccRCC	-	抑癌	ITGB4 ^[37]	
IGF2BP1	ccRCC	上调	促癌	LDHA ^[33]	
IGF2BPs	-	上调	促癌	S1PR3 ^[33]	

稳定性,上调 CDK2 表达^[24],CDK2 的异常表达可使细胞越过 G₁/S 极限,缩短细胞周期,促进细胞恶性增殖。Ying et al^[33]揭示了 WTAP 通过促进致癌基因鞘氨醇 1 磷酸酯受体 3 (recombinant sphingosine 1 phosphate receptor 3, S1PR3) mRNA 的稳定性,激活 PI3K/AKT 通路从而促进 RCC 细胞的增殖和迁移。

Gong et al^[36]研究发现,METTL14 可通过介导 P2RX6 的前体 mRNA 剪切,下调其表达从而抑制 RCC 发展。METTL14 依赖于 YTHDF2 的 RNA 降解作用,加速核富集转录本 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1)^[25] 和整合素 β 4 (integrin beta 4, ITGB4)^[37] 的 mRNA 降解,下调原癌基因表达从而抑制 RCC 细胞增殖和迁移。类似地,Li et al^[34]的研究结果显示,敲低 YTHDC1 可增加原癌基因膜联蛋白 A1 (annexin A1, ANXA1) 的 mRNA 稳定性,而过表达的 YTHDC1 通过下调 ANXA1 表达,抑制 MAPK 信号通路的激活,从而抑制 ccRCC 进展。

3.2 调节细胞代谢 Shim et al^[38]研究发现,癌细胞代谢产物右旋羟戊二酸 (R-2-hydroxyglutarate, R-2HG) 在 ccRCC 细胞中高浓度累积,可与包括 FTO 和 ALKBH5 在内的多种 m6A 修饰酶的活性位点结合^[39],提示 m6A 甲基化修饰与细胞代谢之间存在联系。Shi et al^[23]发现 METTL3 可通过 ATP 结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运蛋白 D1 (ABCD1) 调节细胞代谢促进 RCC 进展,METTL3 选择性靶向 ABCD1,提高 β 氧化和线粒体功能从而促进肾细胞癌肿瘤球体形成和细胞迁移。VHL 基因 (von hippel-Lindau) 缺乏或突变是 ccRCC 的常见特征^[40],VHL 失活导致缺氧诱导因子 (HIFs) 激活,这对 ccRCC 的细胞代谢重编程具有重要价值,而代谢重编程可促进肾癌细胞迅速增殖^[41]。Xiao et al^[42]发现,VHL 缺失或突变的 ccRCC 肿瘤中 FTO 表达增加,FTO 通过促进溶质载体家族 1 成员 5 (solute carrier 1 family member 5, SLC1A5) 表达,促进 VHL 缺陷型 ccRCC 细胞的代谢重编程和存活。Ying et al^[33]揭示 IGF2BP1 通过直接结合乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA),促进 LDHA 的 mRNA 稳定性上调其表达,促进 ccRCC 的有氧糖酵解过程从而促进癌细胞增殖。Zhang et al^[27]研究发现,敲除 METTL14 可上调溴区结构域转录因子 (bromodomain PHD-finger transcription factor, BPTF) 蛋白的表达,BPTF 可通过糖酵解重编程和代谢重

塑,显著提高 RCC 细胞糖酵解活性和迁移能力和 RCC 细胞的迁移速度。

3.3 调节肿瘤免疫 Wei et al^[21]揭示了 METTL5 在肾癌免疫调节中的作用。METTL5 的表达与包括 NKT 细胞、CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞和巨噬细胞在内的多种免疫细胞的浸润率呈负相关,恶性肿瘤中浸润的 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞可抑制肿瘤^[43]。并且,METTL5 对高免疫浸润和低免疫浸润患者的生存期有不同影响,表明 METTL5 可能通过调节多种免疫细胞浸润,在 RCC 中发挥致癌作用。相反,Jiang et al^[26]研究发现,METTL24 与免疫细胞的表达呈正相关,同时,METTL24 的表达对不同免疫浸润水平的 ccRCC 患者的总生存率影响不同,提示 METTL24 可能通过调节免疫微环境发挥抑癌作用。

4 m6A 甲基化修饰相关调控因子抑制剂的临床应用

目前,以手术和放化疗为主的综合方案是治疗 RCC 的主要手段,但患者复发和转移率较高,预后较差。基于 m6A 甲基化修饰与肿瘤的密切联系,从分子层面研究 RCC 的发生发展,有利于寻找有效治疗靶点,探索新的治疗策略。多种 m6A 甲基化修饰调控因子能够促进 RCC 的发生发展,因此靶向抑制这类因子可能为 RCC 的治疗提供新思路。

剑桥大学 Tony Kouzarides^[44]的研究团队使用 METTL3 特异性小分子抑制剂抑制其活性,在体外抑制急性髓系白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 癌细胞的生长和增殖,抑制小鼠体内癌细胞的增殖并延长了小鼠寿命。同样,过表达的 METTL3 也会促进 RCC 进展^[20],因此,靶向抑制 METTL3 的药物或许能够提高 RCC 患者的生存率。目前,多种 FTO 抑制剂的抑癌作用已被证明,FTO 抑制剂 MA2 能有效抑制胶质母细胞瘤的发生^[45],FTO 选择性抑制剂 MO-I-500 能显著抑制三阴性乳腺癌细胞的增殖和存活^[46],FTO 抑制剂或能为 RCC 的治疗带来新方法。前期研究显示^[47],用 METTL3 抑制剂 Cpd-564 可预防肾损伤和炎症。因此,m6A 相关调控因子可成为 RCC 靶向治疗研究中的重要方向。虽然这些抑制剂在人体中的安全性和有效性仍缺乏有效证据,但为提高 RCC 患者生活质量、延长寿命提供了希望。由于 METTL5^[21]、WTAP 和 IGF2BP1^[33]在 RCC 中发挥致癌作用,特异性抑制其

活性或许是 RCC 治疗的新思路。

5 总结与展望

现有研究结果表明,多种 m6A 甲基化修饰相关的调控因子在 RCC 中扮演重要角色。比如,m6A 甲基转移酶 METTL3、METTL5 和 WTAP 在 RCC 中发挥原癌基因的作用,METTL14 抑制肾癌细胞在体内外的增殖和迁移;去甲基转移酶 ALKBH1、ALKBH5 和 FTO 促进 RCC 进展;YTHDF2 及 IGF2BPs 在内的多种阅读蛋白与 RCC 的发生发展及不良预后相关。本文综述了 m6A 修饰相关酶在 RCC 发生发展中的作用和机制,目前研究显示,m6A 甲基化修饰通过调控下游靶标基因的表达发挥作用,或进一步调控相关信号通路影响肿瘤细胞的增殖和迁移,或调控肿瘤能量代谢影响肿瘤细胞的恶性增殖,或通过免疫调节在 RCC 中发挥作用。然而,m6A 甲基化修饰在 RCC 中的作用机制仍存在其他可能,未来需要通过更多的机制性研究来证明。

目前多项研究发现 m6A 甲基化修饰相关调控因子抑制剂能够抑制 AML、胶质母细胞瘤、三阴性乳腺癌细胞等多种癌细胞的增殖。然而,迄今为止,尚无针对 m6A 调控因子的靶向小分子抑制剂和抗体药物成功应用于临床。基于 m6A 甲基化修饰在 RCC 发生发展过程中的重要作用,其相关的调控因子可成为 RCC 疾病治疗的潜在重要靶点。目前,急需开发有效的治疗药物,为 RCC 的治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] Lindenberg L, Mena E, Choyke P L, et al. PET imaging in renal cancer[J]. *Curr Opin Oncol*,2019, 31(3):216–21.
- [2] Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, et al. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment [J]. *G Ital Nefrol*,2022,39(3):2022–vol3.
- [3] Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*,2019, 75(1):74–84.
- [4] Ye J, Li P, Zhang H, et al. Identifying prognostic biomarkers related to m6A modification and immune infiltration in renal cell carcinoma[J]. *Genes (Basel)*,2022,13(11):2059.
- [5] Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in health and disease[J]. *Adv Exp Med Biol*,2020,1253:3–55.
- [6] Zhang H, Shi X, Huang T, et al. Dynamic landscape and evolution of m6A methylation in human[J]. *Nucleic Acids Res*,2020, 48(11):6251–64.
- [7] Ni W J, Lu H, Ma N N, et al. RNA N(6)-methyladenosine modifications and potential targeted therapeutic strategies in kidney disease[J]. *Br J Pharmacol*,2023,180(1):5–24.
- [8] Garbo S, Zwergel C, Battistelli C. m6A RNA methylation and beyond-the epigenetic machinery and potential treatment options[J]. *Drug Discov Today*,2021,26(11):2559–74.
- [9] Oerum S, Meynier V, Catala M, et al. A comprehensive review of m6A/m6Am RNA methyltransferase structures[J]. *Nucleic Acids Res*,2021,49(13):7239–55.
- [10] Zeng C, Huang W, Li Y, et al. Roles of METTL3 in cancer: mechanisms and therapeutic targeting [J]. *J Hematol Oncol*, 2020,13(1):117.
- [11] Huang Q, Mo J, Liao Z, et al. The RNA m6A writer WTAP in diseases: structure, roles, and mechanisms[J]. *Cell Death Dis*, 2022,13(10):852.
- [12] Wang T, Kong S, Tao M, et al. The potential role of RNA N6-methyladenosine in cancer progression[J]. *Mol Cancer*,2020,19(1):88.
- [13] Zheng G, Dahl J A, 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.
- [14] Xiao W, Adhikari S, Dahal U, et al. Nuclear m(6)A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing[J]. *Mol Cell*,2016,61(4):507–19.
- [15] Hsu P J, Zhu Y, Ma H, et al. Ythdc2 is an N(6)-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis [J]. *Cell Res*,2017,27(9):1115–27.
- [16] Du H, Zhao Y, He J, et al. YTHDF2 destabilizes m(6)A-containing RNA through direct recruitment of the CCR4-NOT deadenylase complex[J]. *Nat Commun*,2016,7:12626.
- [17] Du Q Y, Zhu Z M, Pei D S. The biological function of IGF2BPs and their role in tumorigenesis [J]. *Invest New Drugs*,2021,39(6):1682–93.
- [18] Wei J, Qian Y, Tang Y, et al. Establishment of a risk signature based on m6A RNA methylation regulators that predicts poor prognosis in renal cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*,2021,14:413–26.
- [19] Wang J, Zhang C, He W, et al. Effect of m(6)A RNA methylation regulators on malignant progression and prognosis in renal clear cell carcinoma[J]. *Front Oncol*,2020,10:3.
- [20] Chen L, Zhu D, Feng J, et al. Overexpression of HHLA2 in human clear cell renal cell carcinoma is significantly associated with poor survival of the patients[J]. *Cancer Cell Int*,2019,19:101.
- [21] Wei Z, Chen Y, Zeng Z, et al. The novel m6A writer METTL5 as prognostic biomarker probably associating with the regulation of immune microenvironment in kidney cancer [J]. *Heliyon*,2022,8(12):e12078.
- [22] He L, Chen S, Ying Y, et al. MicroRNA-501-3p inhibits the proliferation of kidney cancer cells by targeting WTAP[J]. *Cancer Med*,2021,10(20):7222–32.
- [23] Shi Y, Dou Y, Zhang J, et al. The RNA N6-methyladenosine

- methyltransferase METTL3 promotes the progression of kidney cancer *via* N6-methyladenosine-dependent translational enhancement of ABCD1[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9;737498.
- [24] Tang J, Wang F, Cheng G, et al. Wilms' tumor 1-associating protein promotes renal cell carcinoma proliferation by regulating CDK2 mRNA stability[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):40.
- [25] Liu T, Wang H, Fu Z, et al. Methyltransferase-like 14 suppresses growth and metastasis of renal cell carcinoma by decreasing long noncoding RNA NEAT1[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(2):446 – 58.
- [26] Jiang Z, Zhang W, Zeng Z, et al. A comprehensive investigation discovered the novel methyltransferase METTL24 as one presumably prognostic gene for kidney renal clear cell carcinoma potentially modulating tumor immune microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:926461.
- [27] Zhang C, Chen L, Liu Y, et al. Downregulated METTL14 accumulates BPTF that reinforces super-enhancers and distal lung metastasis *via* glycolytic reprogramming in renal cell carcinoma[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8):3676 – 93.
- [28] Cai G, Sun M, Li X, et al. Construction and characterization of rectal cancer-related lncRNA-mRNA ceRNA network reveals prognostic biomarkers in rectal cancer[J]. *IET Syst Biol*, 2021, 15(6):192 – 204.
- [29] Li L, Zhu C, Xu Q, et al. ALKBH1 contributes to renal cell carcinoma progression by reducing N6-methyladenine of GPR137[J]. *Eur J Clin Invest*, 2023, 53(7):e13986.
- [30] Zhang X L, Wang F, Wang Z J, et al. ALKBH5 promotes the proliferation of renal cell carcinoma by regulating AURKB expression in an m(6)A-dependent manner[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(10):646.
- [31] Strick A, von Hagen F, Gundert L, et al. The N⁶-methyladenosine m⁶A erasers alkylation repair homologue 5 (ALKBH5) and fat mass and obesity-associated protein (FTO) are prognostic biomarkers in patients with clear cell renal carcinoma[J]. *BJU Int*, 2020, 125(4):617 – 24.
- [32] Guan B, Ren F, Shan W, et al. Molecular subtypes of m(6)A RNA methylation modification patterns and their clinical significance in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(3):508 – 18.
- [33] Ying Y, Ma X, Fang J, et al. EGR2-mediated regulation of m(6)A reader IGF2BP proteins drive RCC tumorigenesis and metastasis *via* enhancing S1PR3 mRNA stabilization[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8):750.
- [34] Li W, Ye K, Li X, et al. YTHDC1 is downregulated by the YY1/HDAC2 complex and controls the sensitivity of ccRCC to sunitinib by targeting the ANXA1-MAPK pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):250.
- [35] Zhu D, Liu Y, Chen J, et al. The methyltransferase METTL3 promotes tumorigenesis *via* mediating HHLA2 mRNA m6A modification in human renal cell carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):298.
- [36] Gong D K, Zhang J, Chen Y H, et al. The m⁶A-suppressed P2RX6 activation promotes renal cancer cells migration and invasion through ATP-induced Ca²⁺ influx modulating ERK1/2 phosphorylation and MMP9 signaling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):233.
- [37] Liu Z, Sun T, Piao C, et al. METTL14-mediated N(6)-methyladenosine modification of ITGB4 mRNA inhibits metastasis of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1):36.
- [38] Shim E H, Livi C B, Rakheja D, et al. L-2-Hydroxyglutarate: an epigenetic modifier and putative oncometabolite in renal cancer[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(11):1290 – 8.
- [39] Su R, Dong L, Li C, et al. R-2HG exhibits anti-tumor activity by targeting FTO/m6A/MYC/CEBPA signaling[J]. *Cell*, 2018, 172(1–2):90 – 105. e23.
- [40] Kim H, Shim B Y, Lee S J, et al. Loss of von Hippel – Lindau (VHL) tumor suppressor gene function: VHL-HIF pathway and advances in treatments for metastatic renal cell carcinoma (RCC)[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9795.
- [41] Simonnet H, Alazard N, Pfeiffer K, et al. Low mitochondrial respiratory chain content correlates with tumor aggressiveness in renal cell carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23(5):759 – 68.
- [42] Xiao Y R, Thakkar K N, Zhao H J, et al. The m6A RNA demethylase FTO is a HIF-independent synthetic lethal partner with the VHL tumor suppressor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(35):21441 – 9.
- [43] Binnewies M, Muij A M, Pollack J L, et al. Unleashing type-2 dendritic cells to drive protective antitumor CD4(+) T cell immunity[J]. *Cell*, 2019, 177(3):556 – 71. e16.
- [44] Yankova E, Blackaby W, Albertella M, et al. Small-molecule inhibition of METTL3 as a strategy against myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2021, 593(7860):597 – 601.
- [45] Cui Q, Shi H, Ye P, et al. m6A RNA methylation regulates the self-renewal and tumorigenesis of glioblastoma stem cells[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(11):2622 – 34.
- [46] Singh B, Kinne H E, Milligan R D, et al. Important role of FTO in the survival of rare panresistant triple-negative inflammatory breast cancer cells facing a severe metabolic challenge[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0159072.
- [47] Wang J N, Wang F, Ke J, et al. Inhibition of METTL3 attenuates renal injury and inflammation by alleviating TAB3 m6A modifications *via* IGF2BP2-dependent mechanisms[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(640):eabk2709.