·综 述·

5-甲基胞嘧啶甲基化修饰对肿瘤调控作用及其研究进展

徐高娚[1#]，吴梓芳[2#]，范亚楠[3]，江 明[1*]，胡汉昆[4*]
（1. 武汉市中心医院甲状腺乳腺外科，湖北武汉 430022；2. 武汉大学校医院超声科，湖北武汉 430062；
3. 鄂州市中心医院甲状腺乳腺外科，湖北鄂州 436000；4. 武汉大学中南医院药学部，湖北武汉 430071）

摘要：5- 甲基胞嘧啶（5-methylcytosine，m5C）甲基化修饰是 RNA 转录后修饰的重要表观遗传学调控方式。证据表明，m5C 甲基化修饰可调节 RNA 的稳定性、翻译、转录、核输出以及裂解等细胞功能，以此介导细胞的增殖、分化、凋亡及应激反应等生物功能。m5C 甲基化修饰过程由 m5C 甲基转移酶、m5C 去甲基转移酶和 m5C 甲基结合酶催化调控。多种甲基化修饰酶的异常表达在各种恶性肿瘤中被发现，并被用来预测患者预后。该文就 m5C 甲基化修饰对肿瘤调控作用作综述，并对其相关研究的前景进行讨论。

关键词：5- 甲基胞嘧啶甲基化；肿瘤；甲基化修饰酶
中图分类号：R730 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）08-0814-007
引用：徐高娚, 吴梓芳, 范亚楠, 等. 5-甲基胞嘧啶甲基化修饰对肿瘤调控作用及其研究进展[J]. 2024, 45（8）: 814-820. DOI：10.13683/j.wph.2024.08.003

Research progress of 5-methylcytosine methylation on tumor regulation

XU Gaoran[1#], WU Zifang[2#], FAN Ya'nan[3], JIANG Ming[1*], HU Hankun[4*]
（*1. Department of Thyroid and Breast Surgery, Wuhan Central Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China;*
2. Department of Ultrasound, Wuhan University Hospital, Wuhan 430062, Hubei Province, China;
3. Department of Thyroid and Breast Surgery, Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, Hubei Province, China;
4. Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China）

Abstract: 5-methylcytosine（m5C） methylation is an important epigenetic regulation of RNA post-transcriptional modification. Evidence suggests that m5C methylation can regulate RNA stability, translation, transcription, nuclear output and cleavage, thereby mediating cell proliferation, differentiation, apoptosis, stress response and other biological functions. The m5C methylation modification process is catalyzed by m5C methyltransferase, m5C demethyltransferase and m5C methylbinding enzyme. Abnormal expression of multiple methylation modifying enzymes has been found in various cancers and is used to predict patients' outcomes. This paper reviewed the regulatory effects of m5C methylation modification on tumors, and discussed the prospect of related research.

Key words: 5-methylcytosine methylation; cancer; methyltransferase

收稿日期：2024-04-03
作者简介：徐高娚，住院医师，研究方向：乳腺癌诊疗与机制研究。
吴梓芳，副主任技师，研究方向：超声影像与临床医学应用。
通信作者：胡汉昆，主任药师，研究方向：新药研发与临床药学转化。
江明，主任医师，研究方向：乳腺癌诊疗与机制研究。
基金项目：中国药学会医院药学专业委员会重点科研项目（CPA-Z05-ZC-2022-002）

目前，已检测出的 RNA 转录后修饰调节方式有 170 多种，5- 甲基胞嘧啶（5-methylcytosine，m5C）甲基化修饰是其中之一[1]。20 世纪 70 年代，m5C 甲基化修饰过程首次被明确提出[2]。其是由相关修饰酶共同调控的可逆性修饰过程，作用成分包括 m5C 甲基转移酶、m5C 去甲基转移酶和 m5C 甲基结合酶。至今，m5C 甲基化修饰被发现与多种生物学过程相关[3]，如信使 RNA（messenger RNA，mRNA）稳定性、剪接和核质穿梭以及 DNA 损伤修复等。异常的 m5C 甲基化修饰与多种疾病有关，包括动脉粥样硬化（arteriosclerosis）、自身免疫性疾病和恶性肿瘤[4—6]。本文主要介绍 m5C 甲基化修饰酶对肿瘤调控作用及其机制，其中对乳腺癌（breast cancer）相关 m5C 甲基化修饰调控的研究进展作详细总结。

1 m5C 相关修饰酶在肿瘤中的功能

m5C 甲基化修饰酶在多种恶性肿瘤中异常表达且发挥一定功能。其包括核仁蛋白 1/NOP2/SUN RNA 甲基转移酶家族成员（NOP2/SUN RNA methyltransferase，NSUN）结构域家族和 DNA 甲基转移酶（DNA methyltransferase，DNMT）2，在哺乳动物中表达的 NSUN 家族成员有 NSUN1 ～ 7，对 m5C 甲基化修饰具有促进作用，被称为甲基转移酶“书写者”。m5C 去甲基转移酶包括 TET 家族和 AlkB 同源蛋白（AlkB homolog，ALKBH）1，TET 家族成员有 TET1、TET2，具有去除 m5C 甲基化修饰作用，被称为去甲基化酶“擦除器”。m5C 甲基结合酶包括 Aly/REF 核输出因子（Aly/REF nuclear export factor，ALYREF）和 Y-box 结合蛋白（Y-box binding protein，YBX）1。RNA 通过 m5C 甲基转移酶修饰后与 m5C 甲基结合酶结合发挥生物学作用，故 m5C 甲基结合酶又被称为阅读蛋白“阅读者”。新的证据表明，m5C 甲基化程度与肿瘤的发病机制密切相关，涉及肿瘤的启动、转移、进展、复发及耐药性等过程。本节分别对这三类 m5C 甲基化修饰酶与肿瘤调控相关研究进行阐述。

1.1 m5C 甲基转移酶

研究显示，小鼠乳腺癌细胞中 NSUN1 过表达可促进肿瘤形成，且 NSUN1 可作为乳腺癌的预后标志物[6]。在高级别浆液性卵巢癌（ovarian cancer）中，NSUN1 可促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[7]。另一项研究表明，NSUN1 可通过调节核糖体 RNA（ribosomal RNA，rRNA）前体加工影响机体细胞的体型和增殖能力[8]，虽然该结论是在秀丽隐杆线虫中发现，笔者推测在肿瘤细胞中也有类似功能调控作用。

NSUN2 是被研究最多的甲基转移酶，参与多种肿瘤调控相关生物学过程，包括乳腺癌、结直肠癌（colorectal cancer）及胃癌（gastric cancer）等[9]。*NSUN2* 缺失会导致胃癌细胞周期相关基因的差异表达，使胃癌细胞的生长周期停滞在 G1/G0 期，从而抑制细胞生长及胃癌进展[10]。在葡萄膜黑色素瘤（uveal melanoma）细胞系中，*NSUN2* 缺失导致 G1/S 检查点的停滞，从而抑制肿瘤细胞的增殖[11]。*NSUN2* 缺失还会导致肝癌（liver cancer）细胞停滞在 G2 和 M 期，从而抑制肝癌细胞生长[12]。NSUN2 通过影响长链非编码 RNA H19 中的 m5C 甲基化修饰促进肝癌细胞的血管生成和不良分化[13]。NSUN2 还会影响肿瘤细胞的 DNA 损伤和耐药性。研究表明，敲除神经母细胞瘤（neuroblastoma）中的 *NSUN2* 会促进 DNA 程序性死亡过程，从而破坏基因组的完整性[14]。一项关于宫颈癌（cervical cancer）的研究显示，NSUN2 能上调富含亮氨酸重复 8 家族成员 A（leucine rich repeat containing 8 family member A，LRRC8A）的 m5C 甲基化修饰水平，进而抑制细胞凋亡，促进肿瘤细胞存活，导致肿瘤细胞对顺铂（cisplatin）的耐药[15]；NSUN2 高表达还会导致非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）对吉非替尼（gefitinib）的耐药及肿瘤复发[16]。NSUN2 在代谢和肿瘤微环境中也同样

发挥作用。以骨肉瘤（osteosarcoma）为例，NSUN2参与并增强脂肪酸代谢过程[17]，且肿瘤中NSUN2高表达伴微环境中的$CD4^+$T细胞免疫渗透，影响肿瘤的进展[18]。NSUN2通过m5C甲基化修饰促进内皮细胞中的自分泌运动因子（autotaxin，ATX）蛋白表达和分泌，ATX进一步与T细胞上的整合素α4相互作用，促进黏附斑激酶/Src-RhoA轴，进而增加T细胞，尤其是$CD3^+$T细胞浸润，促进腹主动脉瘤（abdominal aortic aneurysm）的发生[19]。

NSUN3介导的m5C甲基化修饰与线粒体功能相关。*NSUN3*缺失会减少线粒体蛋白的合成和耗氧量，从而影响线粒体氧化磷酸化和呼吸耦合过程，降低线粒体活性。*NSUN3*缺失也会抑制m5C甲基化修饰，同时糖酵解关键蛋白葡萄糖转运蛋白1的表达增加，使得糖酵解现象增加，进而抑制肿瘤细胞转移[20]。NSUN3还会影响线粒体基因修饰、蛋白质合成和翻译过程[21]，并参与肿瘤的免疫调节。在头颈部鳞状细胞癌（head and neck squamous cell carcinoma）中，敲除*NSUN3*会减少M2巨噬细胞数量，增加M1巨噬细胞数量，调节免疫浸润并促进肿瘤生长[22]。研究表明，NSUN3表达增加时会出现免疫细胞丰度降低[23]。

NSUN4以m5C依赖方式修饰性别决定区Y框（recombinant sex determining region Y box protein，Sox）9 mRNA的3'UTR区域，调节Sox9翻译和重编程过程，进而促进软骨形成[24]。研究表明，NSUN4与鳞状细胞肺癌（lung carcinoma）中免疫细胞，尤其是中性粒细胞的浸润密切相关[25]。NSUN4还参与rRNA的调控，其与线粒体转录终止因子4形成复合物促进16S rRNA的稳定性[26]。研究表明，NSUN4通过m5C甲基化修饰线粒体12S rRNA，促进rRNA重排以形成肽基转移酶中心[27]。

NSUN5在不同肿瘤中作用不同。在神经胶质瘤（glioma）中，由于启动子中CpG岛的高甲基化，NSUN5低表达，其低表达会促进体内神经胶质瘤细胞的生长[28]。另一些研究表明，NSUN5在体内、外均可促进肝癌和结直肠癌细胞增殖[29—30]。不过NSUN5在肝细胞癌（hepatocellular carcinoma）和结直肠癌中的调控功能是否依赖于m5C甲基化修饰，还需进一步验证。

有学者认为NSUN6是抑癌基因，其通过促进周期蛋白依赖性激酶10表达抑制胰腺癌（pancreatic cancer）细胞增殖[31—32]。此外，*NSUN6*缺失会影响中胚层发育，通过m5C甲基化修饰的方式调控下游靶基因表达水平，影响胚胎干细胞分化[33]。

研究显示，NSUN7高表达的尤文肉瘤（Ewing's sarcoma）患者预后良好[34]。然而，在肝癌中，NSUN7过表达会使m5C甲基化水平上调，通过免疫浸润相关途径发挥促癌作用[35]。NSUN7还可通过影响增强子RNA上的m5C甲基化修饰来影响其稳定性，进而参与调节机体代谢[36]。

DNMT2与肿瘤的放化疗耐受性调控相关。据报道，DNMT2可增加DNA和RNA复合物中mRNA的m5C甲基化修饰，促进同源重组DNA损伤修复，提升人骨肉瘤（osteosarcoma）细胞的放疗耐受性，并降低乳腺癌细胞对奥拉帕尼（olaparib）的耐药性[37—38]。

1.2 m5C去甲基转移酶

目前被广泛认可的m5C去甲基转移酶是TET家族，包括TET1和TET2，其在多种肿瘤中发挥调控作用。TET1/2可去除磷脂酰乙醇胺结合蛋白（phosphatidyl ethanolamine binding protein，PEBP）1 mRNA上的m5C甲基化修饰，通过缩短PEBP1 mRNA半衰期来降低其稳定性，从而抑制PEBP1表达，进而抑制肾细胞癌（renal cell carcinoma）进展[39]。m5C去甲基转移酶在DNA损伤修复中同样具有重要作用。当存在氧化损伤时，TET1被招募到DNA、RNA复合物的损伤位点，去除mRNA上的m5C甲基化修饰，提高乳腺癌细胞对放疗耐受性[40]。

ALKBH1是m5C甲基化修饰的另一个“擦除

器”，主要位于线粒体中，参与 m5C 甲基化修饰过程。在头颈部鳞状细胞癌中，ALKBH1 通过调控线粒体 RNA 的 m5C 甲基化修饰，影响线粒体基因的翻译，发挥抗肿瘤作用 [41]。

1.3 m5C 甲基结合酶

Y-box 结合蛋白（Y-box binding protein，YBX）1 在 m5C 甲基化修饰中不可或缺。研究表明，YBX1 与肿瘤生长、侵袭和转移有关。在多种肿瘤模型中敲除 *YBX1* 后，裸鼠皮下肿瘤生长、体内外侵袭和转移被显著抑制，体内肺转移结节形成减少 [42—43]。YBX1 还参与肿瘤细胞的耐药机制，YBX1 结合 NSUN2 对 NSCLC 的吉非尼替（gefitinib）耐药性具有重要作用 [16]。

ALYREF 是另一个 m5C 甲基结合酶，在肿瘤调控中发挥重要作用。在膀胱癌（carcinoma of bladder）细胞中，敲除 *ALYREF* 会减少丙酮酸激酶（pyruvate kinase，PK）M2 m5C 结合位点，进而抑制肿瘤细胞增殖 [44]。ALYREF 与 NSUN2 同时过表达还会降低胱天蛋白酶 -3/7 活性，促进肺腺癌细胞增殖，且会提高肿瘤细胞对化疗药物的耐药性；同时，ALYREF 和 NSUN2 协同作用，通过 m5C 甲基化修饰调控 Yes 相关蛋白（Yes-associated protein，YAP），调节外泌体分泌能力 [45]。此外，ALYREF 参与肿瘤的代谢过程。在膀胱癌中，敲低 *ALYREF* 会影响细胞对葡萄糖的吸收，改变细胞内腺苷三磷酸水平和乳酸量，进而影响细胞糖酵解过程 [44]。

2 m5C 甲基化修饰在乳腺癌中的作用机制

除上述已阐述的关于 m5C 甲基化修饰与乳腺癌进展密切相关性。有研究表明，NSUN2 的 DNA 低甲基化会导致 NSUN2 mRNA 及其蛋白的过度表达，而敲除 *NSUN2* 可抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭 [46]。NSUN2 和 NSUN6 是三阴性乳腺癌发生、发展和肿瘤免疫微环境的重要影响因素 [47]。此外，NSUN2 和 NSUN1 mRNA 的上调与乳腺癌患者较短的无病生存期明显相关，且去甲基化酶 TET2 在乳腺癌中低表达，可能也有参与调控 [48]。有研究表明，NSUN6 可促进乳腺癌的骨转移 [49]。

3 基于 m5C 甲基修饰酶的药物开发现状

目前已发现多种化合物可与 m5C 甲基转移酶相互作用，具有抑制肿瘤进展和调控耐药性的潜力。氮杂环丁通过抑制 DNMT2 表达，对转运 RNA（transfer RNA，tRNA）天冬氨酸 C-38 的 m5C 甲基化修饰，从而降低肿瘤细胞的代谢活性 [50]。此外，从植物中提取的萝卜硫素、熊果酸和白桦脂酸等化合物，能通过干扰核糖体的形成降低 NSUN1 翻译效率，抑制 NSUN1 表达，并同时抑制细胞增殖和乳腺癌的进展 [51]。在脑胶质瘤（glioma）中，Aurora-B 通过抑制 NSUN2 磷酸化降低其酶活性，这与其靶基因核呼吸因子 1 的高表达和替莫唑胺（temozolomide）的耐药性相关 [52]。

由于目前针对 m5C 甲基化修饰酶特异性抑制剂的研究相对较少，仅有一项研究表明，氮杂环丁丙酰胺能特异性抑制 NSUN2 中的 C-271 位点，且影响 NSUN2 与 tRNA 的相互作用，抑制其 m5C 甲基化修饰作用 [53]。虽相关研究较少，但有研究报道一种新型药物开发途径，即通过理化性质过滤、分子对接和聚类分析对超大型商用化学空间进行虚拟筛选 [54]。提示研发者可通过识别新的关于 m5C 甲基化修饰酶的配体，并根据所识别的配体开发成相关酶的活性探针。这为识别新的 m5C 甲基化修饰酶配体并开发成特异性抑制剂开辟新方向。

4 结语

综上，m5C 甲基化修饰可调节 mRNA 的稳定性，影响基因出核和翻译。其调控作用的下游效应进一步介导各种细胞功能的调节，包括细胞增殖、分化、迁移以及炎症等。m5C 甲基化修饰被认为是转录后调控的重要方式，表明其在临床应用中具有潜在价值和实际可行性。

尽管 m5C 甲基化修饰在肿瘤调控中的作用已成为许多研究焦点，但关于 m5C 甲基修饰酶之间

相互作用的研究尚未见报道，这或是肿瘤中一个被忽视的关键调节途径。此外，研究 m5C 甲基化修饰碱基位点的具体功能同样重要。值得注意的是，当前研究主要聚焦于 mRNA，对 rRNA 和非编码 RNA 等其他类型 RNA 的 m5C 甲基化修饰也应给予关注。另外，对 m5C 去甲基化转移酶及 m5C 甲基结合酶也需进一步探索，并加强开发更敏感、可靠的检测方法。最后，针对 m5C 甲基修饰酶的特异性抑制剂开发尚处于初始阶段，未能实现临床转化，这一领域的研究仍具有巨大的发展潜力。未来研发者应针对 m5C 甲基修饰酶的靶向治疗策略进行开发，为肿瘤治疗提供新的可能。该方向不仅将推动 m5C 甲基化修饰研究的深入，也为抗肿瘤治疗带来新的思路和方法。

参考文献：

[1] Frye M, Harada BT, Behm M, *et al*. RNA modifications modulate gene expression during development[J]. Science, 2018, 361(6409): 1346-1349.

[2] Karikó K, Buckstein M, Ni H, *et al*. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA[J]. Immunity, 2005, 23(2): 165-175.

[3] Chen H, Yang H, Zhu X, *et al*. M(5)C modification of mRNA serves a DNA damage code to promote homologous recombination[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2834.

[4] Luo Y, Feng J, Xu Q, *et al*. Nsun2 deficiency protects endothelium from inflammation via mRNA methylation of ICAM-1[J]. Circ Res, 2016, 118(6): 944-956.

[5] Guo G, Wang H, Shi X, *et al*. Disease activity-associated alteration of mRNA m(5)C methylation in $CD4^+$ T cells of systemic lupus erythematosus[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 430.

[6] Fang Z, Li P, Li F. Combining Bulk RNA-seq and scRNA-seq data to identify RNA m5C methyltransferases NSUN1: a rising star as a biomarker for cancer diagnosis, prognosis and therapy[J]. Transl Cancer Res, 2023, 12(9): 2336-2350.

[7] Yang S, Zhou D, Zhang C, *et al*. Function of m(5)C RNA methyltransferase NOP2 in high-grade serous ovarian cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2023, 24(1): 2263921.

[8] Heissenberger C, Rollins JA, Krammer TL, *et al*. The ribosomal RNA m(5)C methyltransferase NSUN-1 modulates healthspan and oogenesis in Caenorhabditis elegans[J]. Elife, 2020, 9: e56205.

[9] Chellamuthu A, Gray SG. The RNA methyltransferase NSUN2 and its potential roles in cancer[J]. Cells, 2020, 9(8): 1758.

[10] Wang L, Zhang Q, Wang J, *et al*. Vitamin D_3 regulates NSUN2 expression and inhibits melanoma cell proliferation and migration[J]. Mol Divers, 2023, doi: 10.1007/S11030-023-10720-9.

[11] Luo G, Xu W, Chen X, *et al*. NSUN2-mediated RNA m(5)C modification modulates uveal melanoma cell proliferation and migration[J]. Epigenetics, 2022, 17(8): 922-933.

[12] Song D, An K, Zhai W, *et al*. NSUN2-mediated mRNA m(5)C modification regulates the progression of hepatocellular carcinoma[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2023, 21(4): 823-833.

[13] Sun Z, Xue S, Zhang M, *et al*. Aberrant NSUN2-mediated m(5)C modification of H19 lncRNA is associated with poor differentiation of hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene, 2020, 39(45): 6906-6919.

[14] Shao D, Liu C, Wang Y, *et al*. DNMT1 determines osteosarcoma cell resistance to apoptosis by associatively modulating DNA and mRNA cytosine-5 methylation[J]. FASEB J, 2023, 37(12): e23284.

[15] Chen Y, Zuo X, Wei Q, *et al*. Upregulation of LRRC8A by m(5)C modification-mediated mRNA stability suppresses apoptosis and facilitates tumorigenesis in cervical cancer[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(2): 691-704.

[16] Wang Y, Wei J, Feng L, *et al*. Aberrant m5C hypermethylation mediates intrinsic resistance to gefitinib through NSUN2/YBX1/QSOX1 axis in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 81.

[17] Yang M, Wei R, Zhang S, *et al*. NSUN2 promotes osteosarcoma progression by enhancing the stability of FABP5 mRNA via m(5)C methylation[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(2): 125.

[18] Yang WL, Qiu W, Zhang T, *et al*. Nsun2 coupling with RoRgammat shapes the fate of Th17 cells and promotes colitis[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 863.

[19] Miao Y, Zhao Y, Han L, *et al*. Nsun2 regulates aneurysm formation by promoting autotaxin expression and T cell recruitment[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(4): 1709-1727.

[20] Van Haute L, Powell CA, Minczuk M. Dealing with an unconventional genetic code in mitochondria: the biogenesis and pathogenic defects of the 5-formylcytosine modification in mitochondrial tRNA(Met)[J]. Biomolecules, 2017, 7(1): 24.

[21] Delaunay S, Pascual G, Feng B, *et al*. Mitochondrial RNA modifications shape metabolic plasticity in metastasis[J]. Nature, 2022, 607(7919): 593-603.

[22] Jin S, Li J, Shen Y, *et al*. RNA 5-methylcytosine regulator NSUN3 promotes tumor progression through regulating immune infiltration in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oral Dis, 2024, 30(2): 313-328.

[23] Tian L, Wang Y, Tian J, *et al*. Prognostic value and genome signature of m6A/m5C regulated genes in early-stage lung adenocarcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6520.

[24] Yang L, Ren Z, Yan S, *et al*. Nsun4 and Mettl3 mediated translational reprogramming of Sox9 promotes BMSC chondrogenic differentiation[J]. Commun Biol, 2022, 5(1): 495.

[25] Pan J, Huang Z, Xu Y. m5C RNA methylation regulators predict prognosis and regulate the immune microenvironment in lung squamous cell carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 657466.

[26] Lenarčič T, Jaskolowski M, Leibundgut M, *et al*. Stepwise maturation of the peptidyl transferase region of human mitoribosomes[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3671.

[27] Metodiev MD, Spåhr H, Loguercio Polosa P, *et al*. NSUN4 is a dual function mitochondrial protein required for both methylation of 12S rRNA and coordination of mitoribosomal assembly[J]. PLoS Genet, 2014, 10(2): e1004110.

[28] Janin M, Ortiz-Barahona V, de Moura MC, *et al*. Epigenetic loss of RNA-methyltransferase NSUN5 in glioma targets ribosomes to drive a stress adaptive translational program[J]. Acta Neuropathol, 2019, 138(6): 1053-1074.

[29] Gu X, Li P, Gao X, *et al*. RNA 5-methylcytosine writer NSUN5 promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation via a ZBED3-dependent mechanism[J]. Oncogene, 2024, 43(9): 624-635.

[30] Jiang Z, Li S, Han MJ, *et al*. High expression of NSUN5 promotes cell proliferation via cell cycle regulation in colorectal cancer[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(7): 3858-3870.

[31] Selmi T, Hussain S, Dietmann S, *et al*. Sequence and structure-specific cytosine-5 mRNA methylation by NSUN6[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(2): 1006-1022.

[32] Yang R, Liang X, Wang H, *et al*. The RNA methyltransferase NSUN6 suppresses pancreatic cancer development by regulating cell proliferation[J]. EBioMedicine, 2021, 63: 103195.

[33] Mattioli F, Worpenberg L, Li CT, *et al*. Biallelic variants in NSUN6 cause an autosomal recessive neurodevelopmental disorder[J]. Genet Med, 2023, 25(9): 100900.

[34] Chen Y, Su H, Su Y, *et al*. Identification of an RNA-binding-protein-based prognostic model for ewing sarcoma[J]. Cancers(Basel), 2021, 13(15): 3736.

[35] Chen B, Qiu M, Gong R, *et al*. Genetic variants in m5C modification genes are associated with survival of patients with HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. Arch Toxicol, 2024, 98(4): 1125-1134.

[36] Aguilo F, Li S, Balasubramaniyan N, *et al*. Deposition of 5-methylcytosine on enhancer RNAs enables the coactivator function of PGC-1α[J]. Cell Rep, 2016, 14(3): 479-492.

[37] Ehrenhofer-Murray AE. Cross-talk between Dnmt2-dependent tRNA methylation and queuosine modification[J]. Biomolecules, 2017, 7(1): 14.

[38] Jeltsch A, Ehrenhofer-Murray A, Jurkowski TP, *et al*. Mechanism and biological role of Dnmt2 in nucleic acid methylation[J]. RNA Biol, 2017, 14(9): 1108-1123.

[39] Yang L, Yin H, Chen Y, *et al*. Low expression of PEBP1P2 promotes metastasis of clear cell renal cell carcinoma by post-transcriptional regulation of PEBP1 and KLF13 mRNA[J]. Exp Hematol Oncol, 2022, 11(1): 87.

[40] Li Z, Lyu C, Ren Y, *et al*. Role of TET dioxygenases and DNA hydroxymethylation in bisphenols-stimulated proliferation of breast cancer cells[J]. Environ Health Perspect, 2020, 128(2): 27008.

[41] Guo C, Liu Z, Zhang H. DNA 6mA demethylase ALKBH1 regulates DDX18 expression to promote proliferation of human head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cell Oncol(Dordr), 2023, 46(4): 1097-1111.

[42] Chen S, Li K, Guo J, *et al*. circNEIL3 inhibits tumor

metastasis through recruiting the E3 ubiquitin ligase Nedd4L to degrade YBX1[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(13): e2215132120.

[43] Shi Q, He Y, He S, *et al*. RP11-296E3.2 acts as an important molecular chaperone for YBX1 and promotes colorectal cancer proliferation and metastasis by activating STAT3[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 418.

[44] Wang JZ, Zhu W, Han J, *et al*. The role of the HIF-1α/ALYREF/PKM2 axis in glycolysis and tumorigenesis of bladder cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(7): 560-575.

[45] Yu W, Zhang C, Wang Y, *et al*. YAP 5-methylcytosine modification increases its mRNA stability and promotes the transcription of exosome secretion-related genes in lung adenocarcinoma[J]. Cancer Gene Ther, 2023, 30(1): 149-162.

[46] Wang X, Liu D, Hua K, *et al*. LncRNA HOST2 promotes NSUN2-mediated breast cancer progression via interaction with ELAVL1[J]. Cell Signal, 2024, 117: 111112.

[47] Huang Z, Pan J, Wang H, *et al*. Prognostic significance and tumor immune microenvironment heterogenicity of m5C RNA methylation regulators in triple-negative breast cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 657547.

[48] Xu G, Li C, Di Z, *et al*. Development of the expression and prognostic significance of m(5)C-related lncRNAs in breast cancer[J]. Cancer Med, 2023, 12(6): 7667-7681.

[49] Li C, Wang S, Xing Z, *et al*. A ROR1-HER3-lncRNA signalling axis modulates the Hippo-YAP pathway to regulate bone metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(2): 106-119.

[50] Cheng JX, Chen L, Li Y, *et al*. RNA cytosine methylation and methyltransferases mediate chromatin organization and 5-azacytidine response and resistance in leukaemia[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1163.

[51] Lewinska A, Bednarz D, Adamczyk-Grochala J, *et al*. Phytochemical-induced nucleolar stress results in the inhibition of breast cancer cell proliferation[J]. Redox Biol, 2017, 12: 469-482.

[52] Bhawe K, Felty Q, Yoo C, *et al*. Nuclear respiratory factor 1 (*NRF1*) transcriptional activity-driven gene signature association with severity of astrocytoma and poor prognosis of glioblastoma[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(9): 3827-3845.

[53] Tao Y, Felber JG, Zou Z, *et al*. Chemical proteomic discovery of isotype-selective covalent inhibitors of the RNA methyltransferase NSUN2[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2023, 62(51): e202311924.

[54] Zimmermann RA, Fischer TR, Schwickert M, *et al*. Chemical space virtual screening against hard-to-drug RNA methyltransferases DNMT2 and NSUN6[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6109.

（编辑：沈佳婕）