

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0045

• 综述 •

甲基转移酶样蛋白3在胃肠道肿瘤中参与有氧糖酵解的研究进展

马得原¹, 王娜², 王会强³, 关泉林⁴**Research Progress on Methyltransferase-like Protein 3 in Progression of Aerobic Glycolysis in Gastrointestinal Tumors**MA Deyuan¹, WANG Na², WANG Huiqiang³, GUAN Quanlin⁴

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. Department of Oncology, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

3. Community Health Service Station of Tai'an Road, People's Hospital of Rizhao, Rizhao 276827, China; 4. Department of Oncology Surgery, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding Author: GUAN Quanlin, E-mail: guanql@lzu.edu.cn

Abstract: Metabolic reprogramming is one of the significant characteristics of malignant tumor development. It provides the tumor with sufficient energy and materials. During the process by which tumor cells acquire metabolic reprogramming, epigenetic changes play a crucial role. N6-methyladenosine (m6A) in mRNA is the most common post-transcriptional modification of mRNA. It regulates the transcription, maturation, translation, and degradation of mRNA. Studies have shown that m6A helps promote the metabolic reprogramming of tumor cells. However, the complete mechanism still requires further research. METTL3 is a key enzyme for m6A methylation that catalyzes m6A progression by forming complexes with other proteins, such as METTL14 and WTAP. Notably, the critical role of METTL3 in the metabolic transition of gastrointestinal tumors has not been given due attention. This article summarizes the specific pathways through which METTL3 affects the reprogramming of cellular glucose metabolism in gastrointestinal tumors. We aimed to clarify the importance of METTL3 in the energy reprogramming of gastrointestinal tumors.

Key words: Gastrointestinal Neoplasms; METTL3; Glycolysis

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 代谢重编程是恶性肿瘤发生发展的重要特征之一, 为肿瘤提供了足够的能量和物质。在肿瘤细胞获得代谢重编程的过程中, 表观遗传学的改变发挥了重要作用。mRNA中的N6-腺苷甲基化(m6A)作为mRNA最常见的翻译后修饰途径, 在mRNA的转录、成熟、翻译、降解等方面均发挥着调节作用。研究表明, m6A有助于推动肿瘤细胞的代谢重编程, 但完整机制仍有待进一步研究。甲基转移酶样蛋白3(METTL3)作为m6A甲基化的关键酶, 通过与其他蛋白质如METTL14、WTAP等形成m6A甲基转移酶复合物催化m6A, 然而METTL3在胃肠道肿瘤糖代谢转变过程中的关键作用仍未得到重视。本文通过对METTL3在胃肠道肿瘤中影响细胞糖代谢重编程的具体途径进行总结, 旨在阐明METTL3在胃肠道肿瘤能量重编程中的重要性。

关键词: 胃肠道肿瘤; METTL3; 糖酵解

中图分类号: R735.3

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

细胞代谢失调是癌症发生和发展的普遍标志^[1]。

收稿日期: 2024-01-17; 修回日期: 2024-05-07

作者单位: 1. 730000 兰州, 兰州大学第一临床医学院; 2. 730000 兰州, 兰州大学第二医院肿瘤内科; 3. 276827 日照, 日照市人民医院泰安路社区卫生服务站; 4. 730000 兰州, 兰州大学第一医院肿瘤外科

通信作者: 关泉林(1968-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事肿瘤基础与临床研究, E-mail: guanql@lzu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-0409-6823

作者简介: 马得原(1997-), 男, 硕士在读, 主要从事胃癌基础与临床研究, ORCID: 0009-0007-7379-6440

在乏氧、营养匮乏、低pH和代谢物积累的微环境中, 肿瘤细胞为了满足自身快速分裂的需求, 通常通过代谢重编程来为自身提供必要的物质和能量^[2]。自1924年Warburg在肿瘤细胞中发现Warburg效应以来, 人们对其理解逐渐加深, Warburg效应作为恶性肿瘤发展过程中不可或缺的步骤, 通过氧化代谢失衡促进有氧糖酵解并抑制氧化磷酸化。新的代谢方式在肿瘤的形成、发展、转移以及耐药等方面均具有重要意义^[3]。

在肿瘤细胞代谢中, 有氧糖酵解起着核心作用^[4]。在有氧糖酵解过程中, 葡萄糖的进入及乳酸的输出分别依靠葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 和单羧酸转运蛋白4 (MCT4), 代谢过程中己糖激酶2 (HK2)、磷酸果糖激酶1 (PFK1)、烯醇化酶1 (ENO1)、低活性丙酮酸激酶 M2 (PKM2)、乳酸脱氢酶 A (LDHA) 以及丙酮酸脱氢酶 (PDH) 发挥着关键作用^[5]。此外, 致癌因子或信号转导通路通过改变糖酵解酶的表达或修饰促进细胞糖代谢转变为有氧糖酵解。缺氧诱导因子-1 (HIF-1)、核因子- κ B (NF- κ B)、核因子E2的过度表达、癌基因激活 (cMyc、Ras)、肿瘤抑制因子功能丧失 (p53突变、PTEN、具有抑制功能的micro RNA和脱乙酰化酶), 激活PI3K-Akt-mTORC1、Ras-Raf-MEK-ERK-cMyc、Jak-Stat3信号通路或失活LKB1-AMPK信号通路, 肿瘤微环境的组分改变均在有氧糖酵解转变过程中发挥着重要作用^[4-6]。肿瘤细胞代谢在转录和转录后水平均受到表观遗传机制的影响。表观遗传作为一种不涉及DNA序列变化的基因表达调节方式, 包含了DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码RNA和RNA编辑等途径^[7]。m6A是RNA中最常见的内部修饰形式, 广泛存在于各类RNA分子中。这一过程由m6A结合蛋白 (催化m6A修饰, 如METTL3、METTL14、WTAP等)、甲基化转移酶 (去除m6A修饰, 如FTO、ALKBH5等) 和脱甲基酶 (识别m6A修饰并发挥功能, 如YTHDF1、YTHDF2等) 三类蛋白共同参与。通过影响mRNA的转录、成熟、翻译和降解, m6A在多种肿瘤的发生发展过程中起着促进或抑制作用^[8]。尤其值得注意的是METTL3作为mRNA甲基化的主要催化酶, 其表达水平直接影响mRNA的甲基化程度^[9]。近年许多研究表明METTL3在胃肠道肿瘤中广泛参与肿瘤代谢重编程并与患者不良预后显著相关, 但仍缺乏文献对其进行汇总分析以明确其作用方式^[10-12]。

1 METTL3和糖代谢相关蛋白

1.1 葡萄糖转运蛋白1

葡萄糖转运蛋白1 (GLUT1) 是GLUT家族中的成员之一, 主要在细胞膜上表达并负责葡萄糖的转运^[13]。在营养匮乏的环境中, GLUT1的过表达可以将更多的葡萄糖转运到细胞内来维持肿瘤细胞在营养匮乏环境下的生存优势^[14]。

在结直肠癌肿瘤模型中, METTL3通过m6A化GLUT1 mRNA的3'UTR区域, 促进IGF2BP2/3与GLUT1 mRNA 3'UTR处的m6A位点结合, 提高了

GLUT1 mRNA的稳定性和GLUT1的表达水平^[10,15]。同时, METTL3通过m6A化SOX2 mRNA的CDS区域, 促进IGF2BP3与SOX2 mRNA CDS处的m6A位点结合, 抑制SOX2 mRNA的降解^[16]。SOX2的高表达通过SOX2-lncRNA AC005392.2-GLUT1轴使GLUT1泛素化并抑制其降解, 提高了GLUT1在CRC细胞中的表达水平^[17]。GLUT1作为结直肠上皮细胞上表达的主要葡萄糖转运蛋白, 在由METTL3介导的高葡萄糖摄取中具有重要作用, 也与结直肠癌的分期、复发正相关^[15]。

1.2 己糖激酶2

己糖激酶2 (HK2) 是糖酵解关键酶之一, 催化糖酵解的起始步骤, 通过将葡萄糖转化为葡萄糖-6-磷酸 (G6P) 提高糖酵解通量以促进有氧糖酵解^[18]。HK2主要存在于胰岛素敏感组织并受到激素、细胞因子和营养状态等多重因素的调控。在肿瘤细胞中HK2普遍高表达, 通过增强糖酵解、结合并保护线粒体以及在葡萄糖缺乏的状态下促进自噬来维持肿瘤细胞生存^[19]。

在结直肠癌肿瘤模型中, METTL3通过m6A化HK2的5'/3'UTR区域, 促进IGF2BP2与HK2 mRNA 5'/3'UTR结合, 增强mRNA的稳定性和表达水平^[10,15]。高表达的HK2通过结合线粒体外膜上的VDAC (电压依赖性阳离子通道), 优先获得线粒体产生的ATP以促进葡萄糖向G6P的转化。该耦合过程还可以起到降低线粒体膜电位的作用, 通过减少活性氧 (ROS) 生成来减轻细胞氧化损伤^[19]。在葡萄糖匮乏的环境下, HK2通过与mTOR复合物1 (mTORC1) 结合并抑制其活性, 进一步诱导细胞自噬^[18]。

GLUT1诱导细胞外葡萄糖进入细胞维持细胞内高葡萄糖浓度, HK2活化胞内葡萄糖并促使其进入糖代谢过程。METTL3通过升高GLUT1和HK2蛋白水平协同促进肿瘤细胞高糖酵解通量的产生, 为糖酵解的进行提供足够的基质。

1.3 乳酸脱氢酶A

乳酸脱氢酶A (LDHA) 是最常见的乳酸脱氢酶之一, 在促进癌细胞增殖、维持细胞存活、增强癌细胞侵袭和转移、触发血管生成、癌细胞免疫逃逸、耐药等方面均发挥着关键作用^[20-21]。

在结直肠癌肿瘤模型中, METTL3通过对LDHA mRNA的CDS区m6A化, 促进了YTHDF1与LDHA mRNA的结合, 增强了LDHA的翻译^[21]。同时有相关文献报道在胃肠道肿瘤中METTL3可以通过提高NDUFA4水平, 激活PI1K/AKT/HIF-1 α 信号通路并增强HIF-1 α mRNA的稳定性, 进一步促进了LDHA的表达^[21-22]。在结直肠癌肿瘤模型中, 由METTL3介

导的REG1 α 通过Wnt/ β -catenin信号通路激活MYC。MYC通过直接结合LDHA启动子,提高了LDHA的转录和表达水平^[23]。LDHA的高表达可以加速催化丙酮酸转化为乳酸并抑制丙酮酸的有氧氧化,导致肿瘤细胞在有氧环境下以无氧糖酵解代谢为主^[21]。

LDHA的高表达确保了肿瘤细胞无氧糖酵解的持续有效进行,并通过创造一个酸性的肿瘤微环境来抑制免疫细胞和抗体的活性,在触发肿瘤细胞的免疫逃逸方面也发挥着一定作用^[20]。

1.4 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)通过磷酸戊糖途径(PPP)产生核糖和NADPH促进肿瘤细胞生物合成并维持细胞内氧化还原状态^[24]。在人体中,大多数RNA不编码蛋白质,但在调节细胞生理功能方面具有重要意义。lncRNA可以通过结合转录调节蛋白、mRNA或microRNA调节基因表达和细胞功能^[25-26]。

在结直肠癌肿瘤模型缺乏营养时,细胞会通过自噬降解METTL3抑制LINC01615 m6A化,从而提高LINC01615的稳定性。LINC01615通过抑制hnRNP A1与G6PD pre-mRNA的结合,提高了G6PD pre-mRNA的剪切效率,提高了G6PD的表达水平^[27]。这表明在营养缺乏的条件下,肿瘤细胞可能通过METTL3来调整其糖代谢途径以适应环境的改变。通过G6PD的高表达,细胞得以提供充足的核糖和NADPH,进而保护和稳定DNA并避免受到高水平ROS的损害,最终保证了细胞的存活^[28]。

1.5 磷酸甘油酸变位酶1

在糖酵解过程中,磷酸甘油酸变位酶1(PGAM1)催化3-磷酸甘油酸(3-PG)和2-磷酸甘油酸酯(2-PG)之间的相互转化,在肿瘤细胞中通过调节糖酵解促进肿瘤细胞增殖并通过非糖酵解途径促进癌细胞侵袭和转移^[29-30]。环状RNA(circRNA)为单链、共价闭合的RNA分子,通过充当转录调节剂,microRNA(miR)海绵、蛋白质模板以及影响蛋白质的定位与功能来发挥生物学作用^[31]。

在结直肠癌肿瘤模型中,METTL3通过m6A化circQSX1,促进IGF2BP2与circQSX1的结合,并增强其表达。circQSX1通过海绵作用吸附miR-326/miR-330-5p,进而提高了PGAM1水平。这种现象可能跟miR-326和miR-330-5p与PGAM1存在潜在结合关系有关^[32]。

PGAM1的高表达促进3-PG向2-PG转化,有效地提高了G6PD和磷酸甘油酸脱氢酶(PHGDH)的催化活性,进而增加细胞的PPP通量和生物合成能力。此外,在缺乏M2型丙酮酸激酶(PKM2)活性

的情况下,磷酸化的PGAM1可以直接将磷酸烯醇丙酮酸(PEP)转化为丙酮酸。这一过程通过替代糖酵解途径同样保证了肿瘤细胞快速增殖所需的高糖酵解通量^[30]。

1.6 I型辅酶脱氢酶a亚复合物4

I型辅酶脱氢酶a亚复合物4(NDUFA4)具有调节线粒体氧化呼吸链的功能,但其具体作用机制仍需进一步明确^[33-34]。在胃癌模型中,NDUFA4主要通过调节线粒体功能相关蛋白影响肿瘤细胞的线粒体动力学和生物学行为。具体来说,METTL3通过m6A化NDUFA4 mRNA 3'UTR区域,促进IGF2BP1与NDUFA4 mRNA 3'UTR区域的结合,提升了mRNA的稳定性和表达水平^[22]。

NDUFA4除了调节线粒体氧化呼吸链以外,还可以通过促进糖酵解酶ENO1和LDHA的激活以及氧化磷酸化途径相关蛋白COX6C、COX5B和NDUFA8的表达,最终促进胃癌细胞的有氧糖酵解和氧化代谢^[22,35]。此外,NDUFA4可以通过上调线粒体相关蛋白OPA1、p-Drp1和PGC1 α 的表达,促进线粒体增殖和ATP的产生^[22]。

METTL3对糖酵解相关蛋白的影响途径见表1。

2 METTL3和代谢信号通路

2.1 PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 α

PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 α 信号通路是维持细胞基本功能的重要细胞信号通路之一,通过直接调节转运蛋白和代谢酶的表达或代谢途径中的转录因子的水平,在细胞代谢中起着关键作用^[36]。

同源性磷酸酶-张力蛋白(PTEN)可以逆转PI3K对PIP2的磷酸化,通过降低细胞内PIP3浓度负向调控PI3K/AKT信号通路参与葡萄糖代谢^[12]。METTL3通过对非编码RNA m6A化,在胃癌模型和结直肠癌模型中分别激活pri-miR-17-92/PTEN和LINC01559/miR-106-5p/PTEN轴抑制PTEN的表达,从而激活PI3K/AKT信号通路^[37-38]。在结直肠癌肿瘤模型中,METTL3通过m6A化EphA2和VEGFA的3'UTR区域,促进IGF2BP2/3与mRNA甲基化位点结合,提升了mRNA的稳定性和表达水平。EphA2和VEGFA的表达可以部分逆转METTL3敲低时对PI3K/AKT/mTOR信号通路的抑制效应,进一步证实了METTL3可以通过PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 α 信号通路影响糖代谢^[39]。

PI3K/AKT通路的激活通过对一系列代谢酶(如GLUT蛋白、TXNIP、HK2、PFK1、PFK6、PFKFB)进行翻译后修饰(例如磷酸化、糖基化),直接或间接上调糖酵解水平。此外,PI3K/

表 1 METTL3对糖酵解相关蛋白的影响途径汇总

Table 1 Summary of pathways of METTL3 affecting glycolysis-related proteins

Protein	Tumor model	Modification site	Effect	Result
GLUT1	CRC	3'UTR	Enhance the affinity of IGF2BP2/3 for m6A sites	Enhanced stability and expression levels of mRNA
GLUT1	CRC	SOX2 mRNA CDS	Enhance the affinity of IGF2BP3 for m6A sites and activation of SOX2-lncRNA AC005392.2-GLUT1 axis	Ubiquitinates GLUT1 and inhibits its degradation
HK2	CRC	5'/3'UTR	Enhance the affinity of IGF2BP2 for m6A sites	Enhanced stability and expression levels of mRNA
LDHA	CRC	CDS	Enhance the affinity of YTHDF1 for m6A sites	Enhanced translation of LDHA
G6PD	CRC	LINC01615	Inhibition of the interaction between hnRNPA1 and G6PD pre-mRNA	Improved the splicing efficiency of G6PD pre-mRNA
PGAM1	CRC	circQSOX1	Adsorption of miR-326/miR-330-5p	Elevated levels of PGAM1
NDUFA4	GC	3'UTR	Enhance the affinity of IGF2BP1 for m6A sites	Enhanced stability and expression levels of mRNA

Notes: CRC: colorectal cancer; GC: gastric cancer.

AKT途径可以通过提高PPP中限速酶（如G6PD和RPIA）表达水平或直接磷酸化激活转酮醇酶激活PPP途径^[40]。

2.2 MAPK

MAPK主要由四个亚家族组成：细胞外信号调节激酶（ERK）、p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 MAPK）、c-Jun N末端激酶（JNK）和细胞外信号调节激酶5（ERK5）。其中ERK、p38 MAPK、JNK在调节肿瘤细胞Warburg效应中发挥着重要作用^[12,41]。

在胃癌模型中，METTL3可以被LINC02253招募并通过m6A化修饰KRT18 mRNA，提高了mRNA稳定性。KRT18的高表达通过激活MAPK/ERK信号通路促进糖酵解^[42]。此外在结直肠癌肿瘤模型中，METTL3可以通过m6A化修饰pri-miR-1246，促进其成熟。miR-1246可以直接结合SPRED2，通过逆转SPRED2对MAPK途径的抑制效应促进肿瘤细胞有氧糖酵解^[43]。

2.3 Wnt/β-catenin

Wnt/β-catenin途径在多个生物过程中扮演着重要角色，特别是在肿瘤发生、癌症干细胞活性、代谢重编程、免疫逃逸中起着重要作用^[44]。

在结直肠癌肿瘤模型中，METTL3通过m6A化修饰Sec62 mRNA，促进IGF2BP1与mRNA结合，提高了mRNA的稳定性并和Sec62的表达水平。上调的Sec62通过结合β-catenin并抑制β-catenin的多泛素化和降解，激活了Wnt/β-catenin信号通路^[45]。与此同时，由METTL3介导的REG1α对Wnt/β-catenin信号通路也具有激活作用^[23]。

Wnt/β-catenin途径通过增加葡萄糖摄取、抑制线粒体呼吸、诱导糖酵解关键酶（如LDHA、丙酮酸羧化酶、丙酮酸脱氢酶激酶（PDK1）、乳酸转运蛋白MCT-1（SLC16A1））的表达、影响下游c-MYC癌基因水平等途径促进了肿瘤细胞有氧糖酵解^[44,46]。METTL3对糖酵解相关信号通路的影响途

径，见表2。

表 2 METTL3对糖酵解相关信号通路的影响途径

Table 2 Pathways of METTL3 affecting glycolysis-related signaling pathways

Tumor model	Modified regulatory sites	Signaling pathway
GC	pri-miR-17-92	PTEN/PI3K/AKT
CRC	LINC01559	miR-106-5p/PTEN/PI3K/AKT
CRC	EphA2 and VEGFA	PI3K/AKT/mTOR
GC	KRT18	MAPK/ERK
CRC	pri-miR-1 246	SPRED2/MAPK
CRC	Sec62	Wnt/β-catenin
CRC	REG1α	Wnt/β-catenin

3 METTL3和转录因子

3.1 肝癌源性生长因子

肝癌源性生长因子（HDGF）在人体组织中普遍表达，并在细胞增殖、血管生成、抗细胞凋亡、糖代谢等方面发挥调节作用^[11,47]。

在胃癌模型中，METTL3通过m6A方式修饰HDGF mRNA，促进IGF2BP3与mRNA的结合，提高了mRNA的稳定性和HDGF的表达水平。细胞核内的HDGF与葡萄糖转运蛋白4（GLUT4）和烯醇化酶（ENO2）mRNA的启动子相结合，促进GLUT4和ENO2的表达^[11]。

GLUT4主要存在于肝脏和脂肪细胞表面，受胰岛素刺激时可以增加对葡萄糖的摄取。在胃癌模型中，GLUT4通过增加葡萄糖消耗并促进乳酸和ATP的生成，推动能量代谢由有氧氧化向有氧糖酵解转变^[48-49]。这可能与GLUT4介导的葡萄糖高摄取有关，但具体机制仍需进一步研究与验证。ENO2（烯醇酸酐胺酶2）是一种神经特异性烯醇酸酐胺酶，通过催化2-磷酸甘油酸（2-PGA）向磷酸烯醇酸（PEP）的转化促进糖酵解^[50]。

3.2 低氧诱导因子-1α

低氧诱导因子-1α（HIF-1α），作为HIF-1的α

亚单位，通过诱导一系列基因的表达促进血管生成、细胞增殖与存活和葡萄糖代谢等生理过程，从而帮助肿瘤细胞适应低氧环境^[51]。

在胃肠道肿瘤模型中，METTL3通过m6A化修饰HIF-1α mRNA的CDS区域，促进YTHDF1与IGF3-BP3识别并结合HIF-1α mRNA，这一过程提高了HIF-1α mRNA的稳定性和翻译效率^[10,21,52]。

HIF-1α通过与启动子中的缺氧反应元件（HRE）结合，调节METTL3、GLUT1、GLUT3等蛋白在缺氧状态下的表达，影响肿瘤细胞糖代谢过程^[10,13]。此外，在结直肠癌肿瘤模型中，HIF-1α通过提高LDHA mRNA的水平和启动子活性诱导LDHA的表达，进一步推动了有氧糖酵解的进行^[21]。总的来说，METTL3可以通过诱导HIF-1α的表达提高肿瘤细胞中糖代谢相关蛋白的表达水平，进而推动肿瘤细胞能量代谢向有氧糖酵解转变。

3.3 P53

P53是一种由抑癌基因P53编码的蛋白质，在细胞衰老、细胞周期阻滞和细胞凋亡方面发挥着重要作用。P53基因突变在胃癌和结直肠癌中较为常见，会导致细胞周期失控、抑制细胞凋亡、降低DNA修复能力等一系列不良后果，从而加速肿瘤的发生与发展^[53-54]。

在胃癌模型中，METTL3通过m6A化BATF2 mRNA的3'UTR区，降低了BATF2 mRNA的稳定性。BATF2的低表达解除了对P53蛋白泛素化降解的抑制，导致细胞中P53蛋白含量下降^[55]。

P53蛋白的下降将导致GLUT1、GLUT3和GLUT4在细胞膜上的表达增加，直接或间接导致参与葡萄糖代谢相关的关键酶（如HK2、PGAM1、PAR-K2、G6PD、PFKFB3、PFKFB4、MCT1）的表达

量增加并抑制HIF-1α的泛素化。这一系列改变最终导致肿瘤细胞能量代谢转向无氧糖酵解^[56]。METTL3通过影响转录因子调控糖酵解相关蛋白的表达，见表3。

在肿瘤的发生和发展过程中，代谢重编程的分子机制极为复杂，而不同类型的肿瘤之间也存在着显著差异。有氧糖酵解是肿瘤细胞代谢重编程的典型现象之一，为肿瘤细胞提供了快速增殖所需的能量和物质。METTL3作为m6A的主要甲基化酶，在肿瘤细胞代谢转向有氧糖酵解过程中发挥着关键作用。

在胃肠道肿瘤中，METTL3的高表达通常与不良预后有关。考虑到胃肠道在起源、结构、功能、细胞类型和调控机制上的相似性，METTL3在胃肠道肿瘤中的作用机制可能存在一定的通用性，这仍有待进一步的研究证实。METTL3的异常表达会直接或间接影响胃肠道肿瘤与代谢重组相关的信号通路、转录因子和代谢酶，从而影响肿瘤细胞的葡萄糖代谢过程，但精确的调控机制仍不明确，在不同肿瘤的同过程中是否具有协同或拮抗的作用，仍需进行一步研究。

综上，METTL3对代谢的影响仍是一个相对较新的领域，针对METTL3的研究将为理解胃肠肿瘤机制提供新的见解。此外通过对METTL3作用机制的完善将有助于确定治疗胃肠道肿瘤的潜在靶点，从而开发出有临床应用价值的METTL3抑制剂。目前针对METTL3的药物正在进行研发，如sTC-15、STM2457等已进入临床研究阶段，槲皮素等天然药物成分也证实通过抑制METTL3的功能拮抗结肠癌的化疗耐药性。这些研究均提示METTL3可能会成为一个新的前瞻性治疗靶点。

表 3 METTL3通过影响转录因子调控糖酵解相关蛋白的表达
Table 3 Regulation of glycolytic protein expression by METTL3 through transcription-factor modulation

Transcription factor	Tumor model	Effector pathway	Downstream effector protein
HDGF	GC	Nuclear HDGF binds to the promoters of GLUT4 and ENO2.	GLUT4, ENO2
HIF-1α	GC,CRC	HIF-1α binds to the hypoxia response element (HRE) in the promoter region.	METTL3, GLUT1, GLUT3, etc.
HIF-1α	CRC	HIF-1α elevates mRNA levels and activates the promoter.	LDHA
P53	GC	-	GLUT1, GLUT3, GLUT4

Note: -: no data.

利益冲突声明：
所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：
[1] Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46.
[2] Bader JE, Voss K, Rathmell JC. Targeting Metabolism to Improve the Tumor Microenvironment for Cancer Immunotherapy[J]. *Mol Cell*, 2020, 78(6): 1019-1033.

[3] Pascale RM, Calvisi DF, Simile MM, *et al.* The Warburg Effect 97 Years after Its Discovery[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(10): 2819.
[4] Paul S, Ghosh S, Kumar S. Tumor glycolysis, an essential sweet tooth of tumor cells[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 1216-1230.
[5] Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding[J]. *J Physiol*, 2021, 599(6): 1745-1757.
[6] Wang ZH, Peng WB, Zhang P, *et al.* Lactate in the tumour microenvironment: From immune modulation to therapy[J]. *EBioMedicine*, 2021, 73: 103627.

- [7] Ge T, Gu X, Jia R, *et al.* Crosstalk between metabolic reprogramming and epigenetics in cancer: updates on mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Cancer Communications (Lond)*, 2022, 42(11): 1049-1082.
- [8] He L, Li H, Wu A, *et al.* Functions of N6-methyladenosine and its role in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 176.
- [9] Wang P, Doxtader KA, Nam Y. Structural Basis for Cooperative Function of Mettl3 and Mettl14 Methyltransferases[J]. *Mol Cell*, 2016, 63(2): 306-317.
- [10] Yang Z, Quan Y, Chen Y, *et al.* Knockdown of RNA N6-methyladenosine methyltransferase METTL3 represses Warburg effect in colorectal cancer via regulating HIF-1 α [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 89.
- [11] Wang Q, Chen C, Ding Q, *et al.* METTL3-mediated m(6)A modification of HDGF mRNA promotes gastric cancer progression and has prognostic significance[J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1193-1205.
- [12] An Y, Duan H. The role of m6A RNA methylation in cancer metabolism[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 14.
- [13] Barron CC, Bilan PJ, Tsakiridis T, *et al.* Facilitative glucose transporters: Implications for cancer detection, prognosis and treatment[J]. *Metabolism*, 2016, 65(2): 124-139.
- [14] Ancey PB, Contat C, Meylan E. Glucose transporters in cancer-from tumor cells to the tumor microenvironment[J]. *FEBS J*, 2018, 285(16): 2926-2943.
- [15] Shen C, Xuan B, Yan, T, *et al.* m⁶A-dependent glycolysis enhances colorectal cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 72.
- [16] 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.
- [17] Huang S, Wang X, Zhu Y, *et al.* SOX2 promotes vasculogenic mimicry by accelerating glycolysis via the lncRNA AC005392.2-GLUT1 axis in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12): 791.
- [18] Haydinger CD, Kittipassorn T, Peet DJ. Power to see-Drivers of aerobic glycolysis in the mammalian retina: A review[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 48(8): 1057-1071.
- [19] Roberts DJ, Miyamoto S. Hexokinase II integrates energy metabolism and cellular protection: Acting on mitochondria and TORCing to autophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(2): 248-257.
- [20] Feng Y, Xiong Y, Qiao T, *et al.* Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12): 6124-6136.
- [21] Zhang K, Zhang T, Yang Y, *et al.* N(6)-methyladenosine-mediated LDHA induction potentiates chemoresistance of colorectal cancer cells through metabolic reprogramming[J]. *Theranostics*, 2022, 12(10): 4802-4817.
- [22] Xu W, Lai Y, Pan Y, *et al.* m6A RNA methylation-mediated NDUF4A promotes cell proliferation and metabolism in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 715.
- [23] Zhou M, He J, Li Y, *et al.* N(6)-methyladenosine modification of REG1 α facilitates colorectal cancer progression via β -catenin/MYC/LDHA axis mediated glycolytic reprogramming[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 557.
- [24] Yang HC, Wu YH, Yen WC, *et al.* The Redox Role of G6PD in Cell Growth, Cell Death, and Cancer[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1055.
- [25] Yan H, Bu P. Non-coding RNA in cancer[J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(4): 625-639.
- [26] Panni S, Lovering RC, Porras P, *et al.* Non-coding RNA regulatory networks[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(6): 194417.
- [27] 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.
- [28] Li R, Wang W, Yang Y, *et al.* Exploring the role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in cancer (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(6): 2325-2336.
- [29] Li N, Liu X. Phosphoglycerate Mutase 1: Its Glycolytic and Non-Glycolytic Roles in Tumor Malignant Behaviors and Potential Therapeutic Significance[J]. *Oncol Targets Ther*, 2020, 13: 1787-1795.
- [30] Jiang X, Sun Q, Li H, *et al.* The role of phosphoglycerate mutase 1 in tumor aerobic glycolysis and its potential therapeutic implications[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(9): 1991-1996.
- [31] Zhou WY, Cai ZR, Liu J, *et al.* Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 172.
- [32] Liu Z, Zheng N, Li J, *et al.* N6-methyladenosine-modified circular RNA QSOX1 promotes colorectal cancer resistance to anti-CTLA-4 therapy through induction of intratumoral regulatory T cells[J]. *Drug Resist Updat*, 2022, 65: 100886.
- [33] Kadenbach B. Complex IV-The regulatory center of mitochondrial oxidative phosphorylation[J]. *Mitochondrion*, 2021, 58: 296-302.
- [34] Zong S, Wu, M, Gu J, *et al.* Structure of the intact 14-subunit human cytochrome c oxidase[J]. *Cell Res*, 2018, 28(10): 1026-1034.
- [35] Li L, Li Y, Huang Y, *et al.* Long non-coding RNA MIF-AS1 promotes gastric cancer cell proliferation and reduces apoptosis to upregulate NDUF4A[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(12): 3714-3725.
- [36] Alzahrani AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 125-132.
- [37] Sun Y, Li S, Yu W, *et al.* N(6)-methyladenosine-dependent pri-miR-17-92 maturation suppresses PTEN/TMEM127 and promotes sensitivity to everolimus in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 836.
- [38] Shi K, Yang S, Chen C, *et al.* RNA methylation-mediated LINC01559 suppresses colorectal cancer progression by regulating the miR-106b-5p/PTEN axis[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(7): 3048-3065.
- [39] Liu X, He H, Zhang F, *et al.* m6A methylated EphA2 and VEGFA through IGF2BP2/3 regulation promotes vasculogenic mimicry in colorectal cancer via PI3K/AKT and ERK1/2 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 483.
- [40] Park JH, Pyun WY, Park WH. Cancer Metabolism: Phenotype, Signaling and Therapeutic Targets[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2308.
- [41] Papa S, Choy PM, Bubici C. The ERK and JNK pathways in the regulation of metabolic reprogramming[J]. *Oncogene*, 2019, 38(13): 2223-2240.
- [42] Gao Z, Long Y, Wu Y, *et al.* LncRNA LINC02253 activates KRT18/MAPK/ERK pathway by mediating N6-methyladenosine modification of KRT18 mRNA in gastric cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(5): 419-429.
- [43] 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.
- [44] El-Sahli S, Xie Y, Wang L, *et al.* Wnt Signaling in Cancer Metabolism and Immunity[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(7): 904.
- [45] Liu X, Su K, Sun X, *et al.* Sec62 promotes stemness and chemoresistance of human colorectal cancer through activating Wnt/ β -catenin pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 132.
- [46] Pate KT, Stringari C, Sprowl-Tanio S, *et al.* Wnt signaling directs a metabolic program of glycolysis and angiogenesis in colon cancer[J]. *EMBO J*, 2014, 33(13): 1454-1473.
- [47] Enomoto H, Nakamura H, Nishikawa H, *et al.* Hepatoma-Derived Growth Factor: An Overview and Its Role as a Potential Therapeutic Target Molecule for Digestive Malignancies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4216.
- [48] Guo T, Bai YH, Cheng XJ, *et al.* Insulin gene enhancer protein 1 mediates glycolysis and tumorigenesis of gastric cancer through regulating glucose transporter 4[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(3): 258-272.
- [49] Mao A, Zhou X, Liu Y, *et al.* KLF8 is associated with poor prognosis and regulates glycolysis by targeting GLUT4 in gastric cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5087-5097.
- [50] Reed GH, Poyner RR, Larsen TM, *et al.* Structural and mechanistic studies of enolase[J]. *Curre Opin Struct Biol*, 1996, 6(6): 736-743.
- [51] Lee JW, Bae SH, Jeong JW, *et al.* Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : its protein stability and biological functions[J]. *Exp Mol Med*, 2004, 36(1): 1-12.
- [52] Jiang L, Li Y, He Y, *et al.* Knockdown of m6A Reader IGF2BP3 Inhibited Hypoxia-Induced Cell Migration and Angiogenesis by Regulating Hypoxia Inducible Factor-1 α in Stomach Cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 711207.
- [53] Blanchet A, Bourgmyer A, Kurtz JE, *et al.* Isoforms of the p53 Family and Gastric Cancer: A Ménage à Trois for an Unfinished Affair[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(4): 916.
- [54] Nakayama M, Oshima M. Mutant p53 in colon cancer[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(4): 267-276.
- [55] Xie JW, Huang XB, Chen QY, *et al.* m(6)A modification-mediated BATF2 acts as a tumor suppressor in gastric cancer through inhibition of ERK signaling[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 114.
- [56] Liu J, Zhang C, Hu W, *et al.* Tumor suppressor p53 and metabolism[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(4): 284-292.

[编辑: 黄园玲; 校对: 安凤]

作者贡献:

马得原: 文献查阅、论文撰写

王 娜: 思路设计、归类总结

王会强: 资料整理、数据分析

关泉林: 论文修改及审阅