

文章编号: 1001-6325(2024)07-0931-09

研究论文

KAT8 通过增强 METTL3 表达促进结直肠癌细胞系增殖

张鹏举¹, 李杰², 张梦迪¹, 孙少科³, 许寅喆^{3*}

1. 中国医学科学院基础医学研究所 北京协和医学院基础学院 生理学系, 北京 100005;
2. 北京大学第三医院 妇产科临床研究中心, 北京 100191; 3. 中国人民解放军总医院第一医学中心 肝胆胰外科医学部 全军肝胆外科研究所 全军数字肝胆外科重点实验室, 北京 100853

摘要:目的 探究赖氨酸乙酰转移酶 8 (KAT8) 在结直肠癌细胞增殖过程中所扮演的角色及潜在作用机制。方法 通过 TCGA 数据库的 RNA-seq 数据分析 KAT8 在结直肠癌患者的癌组织及癌旁组织的表达情况; 集落形成实验和 CCK8 法检测 KAT8 敲低细胞的增殖; 利用 GEO 数据库对 KAT8 敲低细胞与对照细胞的差异基因进行分析, 并进一步进行功能通路富集分析; 利用 cBioPortal 网站分析结直肠癌数据库中 KAT8 与调控 N6-甲基腺苷 (m6A) 相关基因的相关性; Western blot 检测 KAT8 和 METTL3 的蛋白表达。结果 与人正常结直肠组织相比, KAT8 在结直肠癌中高表达 ($P < 0.05$); 敲低或选择性抑制 KAT8 抑制结直肠癌细胞系增殖 ($P < 0.05$); 敲低 KAT8 降低结直肠癌细胞总 RNA 的 m6A 修饰水平 ($P < 0.05$); 敲低 KAT8 抑制 METTL3 的表达 ($P < 0.05$); 过表达 METTL3 能够逆转敲低 KAT8 抑制的细胞增殖 ($P < 0.05$)。结论 KAT8 通过增强 METTL3 介导的 m6A 修饰进而促进结直肠癌细胞系的增殖。

关键词: KAT8; METTL3; N6-甲基腺苷; 细胞增殖

中图分类号: R737.11 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.07.0931

KAT8 promotes the proliferation of colorectal cancer cell lines by enhancing METTL3 expression

ZHANG Pengju¹, LI Jie², ZHANG Mengdi¹, SUN Shaoko³, XU Yinze^{3*}

1. Department of Physiology, Institute of Basic Medical Sciences CAMS, School of Basic Medicine PUMC, Beijing 100005;
2. National Clinical Research Center for Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191;
3. Key Laboratory of Digital Hepatobiliary Surgery of Chinese PLA, Institute of Hepatobiliary Surgery of Chinese PLA, Faculty of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract: Objective To investigate the role and mechanism of lysine acetyltransferase 8 (KAT8) on the proliferation of colorectal cancer cells. **Methods** The expression of KAT8 in cancerous tissues and adjacent tissues of colorectal cancer patients was analyzed by RNA-seq data of TCGA database. Cell proliferation was detected by colony-forming unit assays and CCK8. The GEO database was used to analyze the differential genes of KAT8 knockdown cells and control cells and perform functional pathway enrichment analysis. In the colorectal cancer database hosted on cBioPortal, that conducted an analysis examining the correlation between KAT8 and genes in the regulation of N6-methyladenosine (m6A) modification. Western blot technique was employed to assess the protein expression levels of KAT8 and METTL3. **Results** Compared to human normal colorectal tissue, KAT8 was highly expressed in

收稿日期: 2024-01-04 修回日期: 2024-03-21

基金项目: 国家自然科学基金 (81800552); 军队医学科技青年培育计划-孵化项目 (21QNPY108); 中央高校基本科研业务费 (3332023150)

* 通信作者 (corresponding author): james_hbp@163.com

colorectal cancer ($P < 0.05$). Knockdown or selective inactivation of *KAT8* inhibited colorectal cancer cells proliferation ($P < 0.05$). In colorectal cancer cell lines, knocking down *KAT8* reduced m6A modification levels ($P < 0.05$). Knocking down *KAT8* inhibited *METTL3* expression ($P < 0.05$). Over-expression of *METTL3* reversed cell proliferation which was inhibited by knockdown *KAT8* ($P < 0.05$). **Conclusions** *KAT8* facilitates the proliferation of colorectal cancer cell lines through regulation of *METTL3*-mediated m6A modifications.

Key words: *KAT8*; *METTL3*; N6-methyladenosine; cell proliferation

在各类消化系统恶性肿瘤中,结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病频率表现突出,其发生率较高,是全球第四大致命癌,每年约有90万人死于结直肠癌^[1]。随着发展中国家的不断进步,导致人口饮食模式及构成改变,预计到2035年,全球结直肠癌的发病率将增加到250万^[1]。另外,研究揭示结直肠癌在近年来呈现出明显的年轻化发病特征,50岁以下的结直肠癌患者持续增加^[1-2]。因此,更好地了解结直肠癌发生的分子机制有助于结直肠癌的预防、诊断和治疗。赖氨酸乙酰转移酶8(lysine acetyltransferase 8, *KAT8*)是一种组蛋白乙酰转移酶,属于MYST(MOZ/YBF2/SAS2/Tip60)家族。研究发现,在胶质母细胞瘤病例中,*KAT8*蛋白表达水平显著增高,并且其高表达与患者的总体生存期呈现负相关性,即*KAT8*表达量越高,胶质母细胞瘤患者的整体预后越差^[3]。此外,*KAT8*的乙酰化可以调控脂质代谢影响结直肠癌细胞的侵袭和迁移潜能^[4]。但*KAT8*对结直肠癌细胞增殖的影响鲜有报道,因此,本研究旨在探究*KAT8*对结直肠癌细胞增殖的影响以及可能的分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 人体样本及细胞系:人体样本已获得中国人民解放军总医院第一医学中心伦理委员会的审查批准书(S2016-057-02)及受试者签署的知情同意书。人正常结肠上皮细胞系CCD841,人源结直肠癌细胞系HCT116、SW480、LoVo、LS174T和Caco-2,人胚胎肾上皮细胞系HEK293FT(美国典型培养物保藏中心, American Type Culture Collection, ATCC)。

1.1.2 主要试剂:DMEM高糖培养基(Gibco公司);胰蛋白酶、胚胎牛血清(Sigma-Aldrich公司);细胞总RNA提取试剂盒(上海奕杉生物科技有限公司);Lipo2000转染试剂盒(Invitrogen公司);

Hifair III 1st Str、cDNA Synthesis 反转录试剂盒、CCK8 检测试剂盒和细胞裂解液(上海翊圣生物科技有限公司);PCR Mix (ABM公司);无内毒素小提试剂盒(天根生化科技有限公司);*METTL3* 抗体、actin 抗体、*KAT8* 抗体、N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A) 抗体(Cell Signaling Technology公司);荧光兔和鼠二抗-800通道(LI-COR公司);蛋白酶磷酸酶抑制剂(Roche公司);MG149 (Selleck公司)。

1.2 方法

1.2.1 访问在线平台:通过访问GEPiA2在线平台(网址:<http://gepia2.cancer-pku.cn/>),对TCGA数据库中结直肠癌患者的癌组织($n = 275$)和对应正常组织($n = 41$)中*KAT8*的表达水平进行对比分析,探究该基因在癌发生发展中的潜在作用。此外,利用UCSC Xena数据可视化与探索工具(网站链接:<https://xena.ucsc.edu/>),可以进一步深度挖掘TCGA数据库资源,分析不同分期结直肠癌患者癌组织内*KAT8*的表达差异,以期揭示*KAT8*在结直肠癌不同进展阶段可能存在的表达模式及其与疾病进程的关系。在进行数据分析时,所有的表达量数据均经历了对数转换处理,即将原始数据转化为对数形式,并以每个数组的中位数为中心,进行标准差归一化。

1.2.2 使用cBioPortal网站(<http://www.cbioportal.org>):分析TCGA数据库中结直肠癌组织*KAT8*与*METTL3*基因表达情况,将分析网站的数据在基因表达数据归一化处理,采用Pearson correlation统计学方法得出。

1.2.3 生信数据的分析:利用R语言下载GEO数据库中GSE124551数据集和GSE17536数据集,clusterProfiler包进行基因集、通路富集分析,生存分析使用Survival包进行分析。

1.2.4 细胞培养:HCT116与SW480细胞均采用DMEM培养液进行培养,该培养液内已添加了10%

的胎牛血清和 1% 的青霉素-链霉素双抗混合物作为营养补充和抑菌剂。这两种细胞均在 37 ℃、5% 二氧化碳浓度的标准培养箱中进行恒温恒湿培养。

1.2.5 平板集落形成实验:选取处于指数生长期、具备高增殖活性的肿瘤细胞群体。接着对这些细胞进行消化处理,利用酶解方法使其从贴壁状态脱离并转化为单细胞悬浮液。随后通过轻柔吹打确保细胞充分分散为单个状态,并进行精确计数;接种于 6 孔板培养板中各实验组接种 700 个细胞/孔,轻轻摇匀;于细胞培养箱中培养 14 d 后,移除上清液,用 PBS 小心浸洗 2 次。加入多聚甲醛对细胞进行固定 30 min;移除多聚甲醛,PBS 洗涤 1 次,加适量结晶紫染色 10 min;用 PBS 洗涤细胞数次,晾干,并拍照。

1.2.6 CCK8 法检测细胞增殖和活力:在 96 孔板中接种细胞,2 000~4 000 个/孔。MG149 加药处理细胞;待细胞全部贴壁后,加入所需浓度的 MG149,同时设置对照组,24 h 后加入 CCK8 孵育 2~4 h 后对各孔在 450 nm 波长的吸光度值进行检测并分析。

1.2.7 ShRNA 载体和过表达载体构建:通过 [https://www. sigmaaldrich. cn/CN/zh/semi-configurators/shrna](https://www.sigmaaldrich.cn/CN/zh/semi-configurators/shrna) 网站设计针对 KAT8 的短发夹干扰序列,KAT8-shRNA1: 5'-CGAAATTGATGCCTGGTATTT-3';KAT8-shRNA2: 5'-GCAAGATCACTCGCAACCAAAA-3'。将干扰序列退火后,将退火片段与 pLKO.1 载体(*Eco*R I, *Age* I 酶切)连接,提取质粒并进行测序验证 shRNA 的准确性。利用 Snapgene 软件设计 METTL3 的特异性引物,以 293FT 细胞的 cDNA 为模板进行 PCR,将 PCR 产物胶回收后,与 pLX304 载体(*Bsr*G I, *Nhe* I 酶切)连接,取质粒并进行测序验证 METTL3 过表达质粒的准确性。

1.2.8 慢病毒及细胞株的构建:按照 1:2:2 的比例将质粒 PMD2G、PSPAX2 以及目标载体混合,并通过转染技术将其高效导入到 293FT 细胞中。在转染后 6 h,进行细胞培养液的更换操作。随后,在转染后的 48 h 和 72 h 两个时间点,分别收集并储备细胞上清液,使用 0.45 μmol/L 滤膜过滤细胞上清后,-80 ℃ 保存。将 3×10⁵ 数量的细胞接种于 6 孔培养板中,待细胞成功贴壁并稳定生长后,以新鲜全营养培养基与病毒液按 1:2 的比例混合,并将其添加至 6 孔板内。为了提升病毒感染效率,同时向其

中加入适量的凝聚胺浓缩液(浓度为 1 000×),确保细胞充分感染。在完成病毒感染 48 h 后,对细胞进行嘌呤霉素(终浓度为 2 μg/mL)的选择性筛选处理。经过连续两代的筛选淘汰未感染或未稳定整合目的基因的细胞,最终获得稳定表达目标基因的细胞株。

1.2.9 RT-qPCR 检测 METTL3 及其下游基因的 mRNA 表达水平:将细胞接种于 6 孔板中,待细胞长满后,采用 RNA 提取试剂盒从细胞中提取总 RNA;然后,利用反转录试剂盒对 1 μg 所提取的 RNA 进行反转录反应,生成 cDNA。实验过程中,选择 β-actin 作为内参基因以校正实验误差。接下来,通过实时荧光定量 PCR 技术(real-time PCR),运用 SYBR Green 染料法,在实时 PCR 扩增仪上对目标基因以及内参基因进行扩增检测。最后,依据实时 PCR 结果,对相关基因的相对表达水平进行计算和分析。

1.2.10 Western blot 检测细胞相关基因的蛋白质表达水平:将细胞接种于 6 孔板中,待细胞长满后,针对每孔内的细胞,采用 300 μL 的细胞裂解液来进行有效的细胞裂解处理。提取总蛋白质后进行 BCA 定量。配制 15 孔 10% 的 SDS-PAGE 凝胶并进行电泳分离,蛋白质上样量为 20~40 μg/孔。电泳结束后,利用电转仪,使用 NC 膜,控制电流 300 mA,湿转 1.5 h。5% 脱脂牛奶封闭后孵育一抗 METTL3, KAT8 和 β-actin 过夜。次日,首先将样本用 TBST 缓冲液进行 3 次充分洗涤,随后在室温条件下,对样本进行与一抗对应的二抗孵育操作,孵育时长设定为 2 h,再次用 TBST 清洗 3 遍后显影,并使用 ImageJ 对蛋白质相对表达量进行分析。

1.2.11 Dot blot 检测 RNA 中 m6A 修饰:采用 RNA 提取试剂盒从细胞中提取总 RNA 并进行浓度测定,并将 RNA 用去离子水稀释至 100 ng/μL;将 RNA 溶液逐滴滴加到核酸转移膜上,形成微小圆点,确保点样间距适中;将点好样的膜在室温下晾干;使用 5% 脱脂奶粉封闭膜 1~2 h 后,清洗膜并加入 m6A 抗体在 4 ℃ 环境下孵育过夜;用 TBST 缓冲液充分洗涤膜 3 次,随后在室温条件下,进行二抗孵育,孵育时长设定为 2 h,再次用 TBST 清洗 3 遍后显影,分析各点的信号强度,并评估各个样品中 m6A 修饰的相对含量。

1.3 统计学分析

数据分析阶段,选用 Prism 9.0 软件作为工具进行处理。实验结果以平均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。在评估两组数据间的均值差异时,采用了独立样本 t 检验统计方法进行比较分析,多组的组间比较利用单因素方差分析。

2 结果

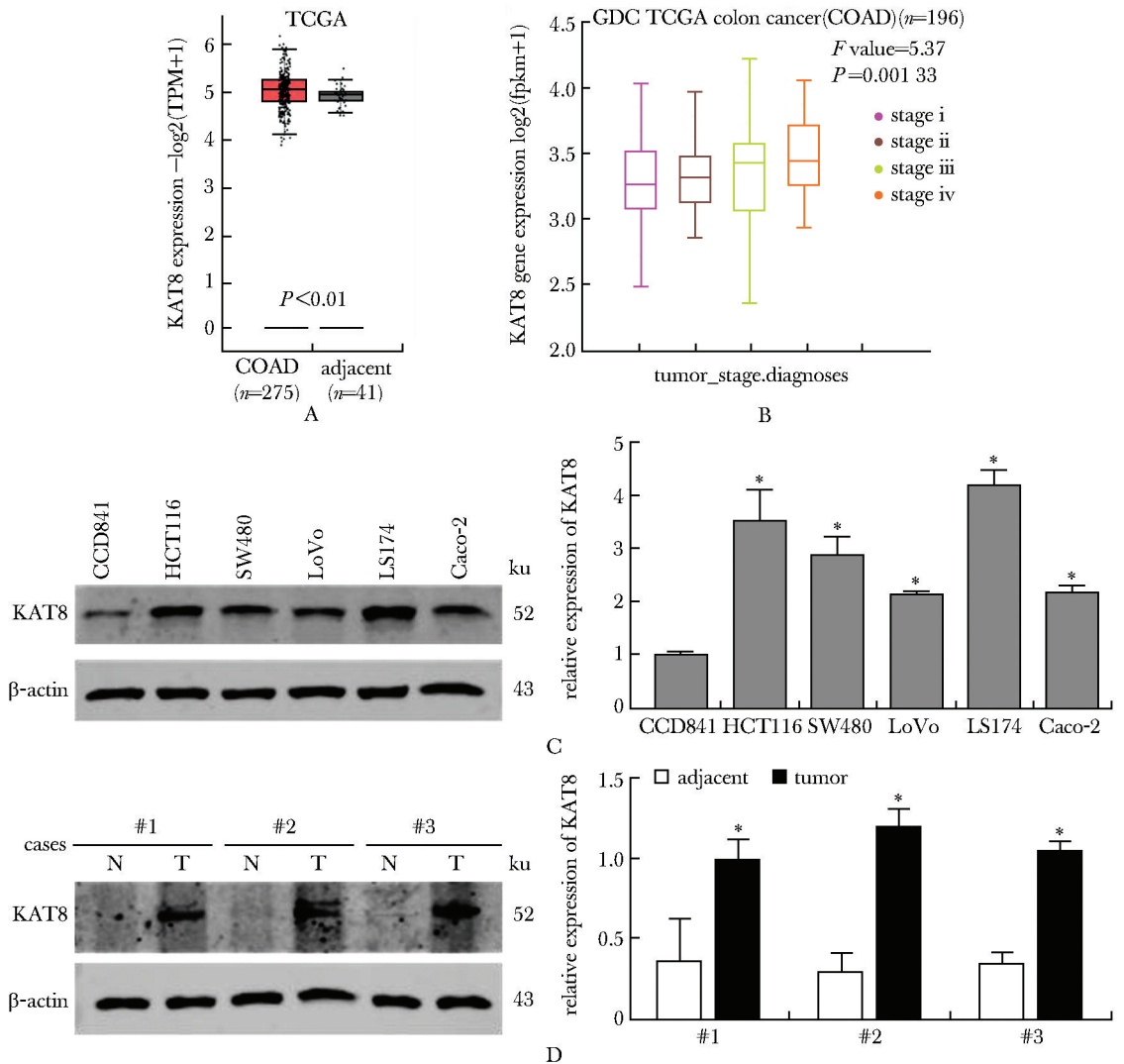
2.1 KAT8 在结直肠癌中高表达

与人结直肠癌癌旁组织相比,人结直肠癌组织

中 KAT8 表达水平增高($P<0.05$) (TCGA, 图 1A); KAT8 的表达水平随着结直肠癌患者的分期更晚而更高($P<0.05$) (TCGA, 图 1B)。与人结肠上皮细胞系 CCD841 相比,人结直肠癌细胞系 HCT116, SW480, LoVo, LS174T, Caco-2 中 KAT8 表达水平显著增高($P<0.05$) (图 1C); 结直肠癌临床病例癌组织的 KAT8 表达水平也显著高于癌旁组织($P<0.05$) (图 1D)。

2.2 敲低或选择性抑制 KAT8 可以抑制结直肠癌细胞增殖

设计两段具有特异性识别位点的 shRNA 用于



A. analysis of TCGA data of KAT8 mRNA expression of COAD and normal tissues in the GEPIA; B. analysis of TCGA data of KAT8 mRNA expression of different grades of COAD; C. expression of KAT8 protein in intestinal cell line colorectal cancer cell lines detected by Western blot; D. expression of KAT8 protein in adjacent (N) and tumor (T) tissues detected by Western blot; COAD. colon adenocarcinoma; * $P<0.05$ compared with control group.

图 1 KAT8 在结直肠癌中的表达情况

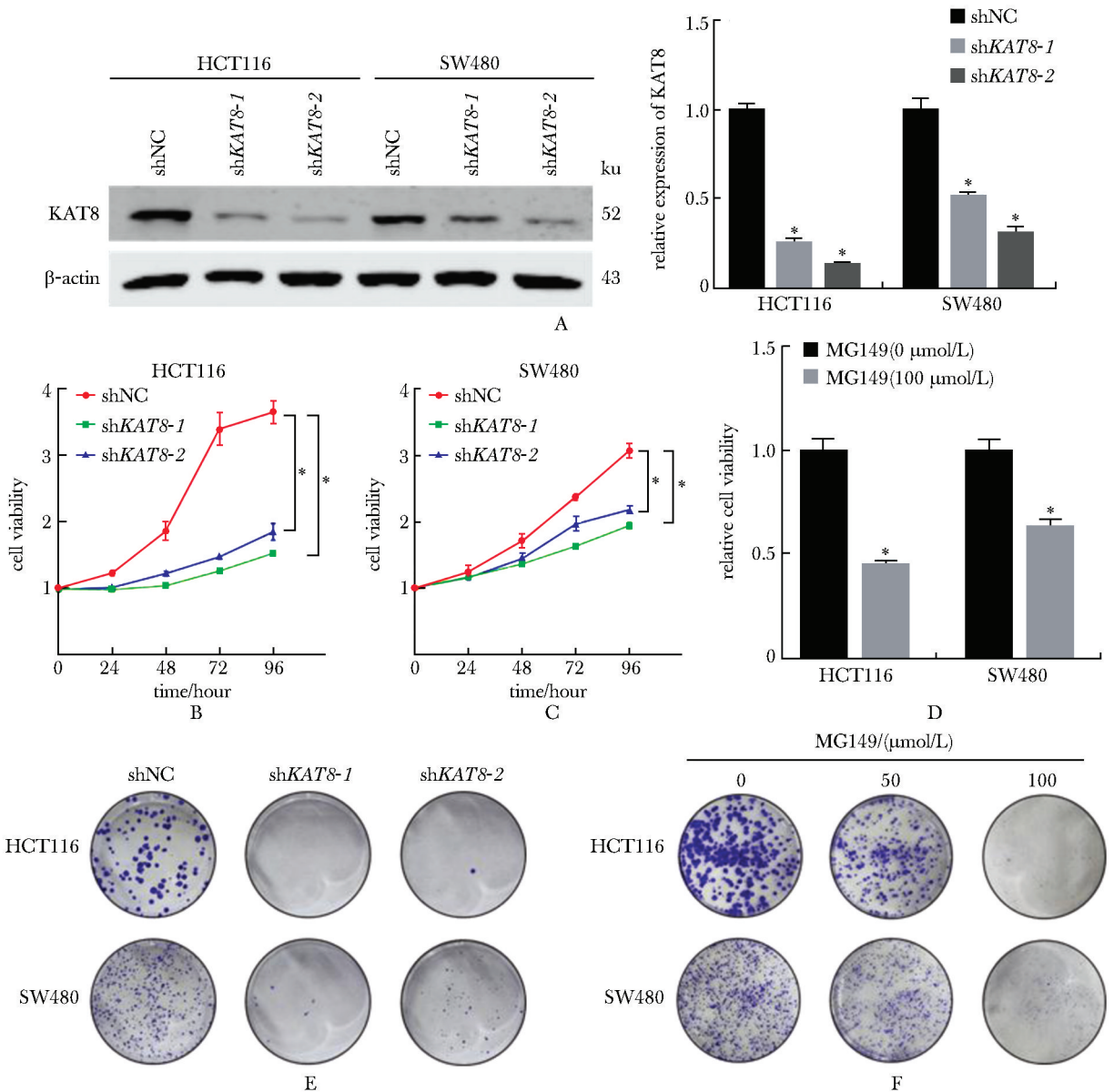
Fig 1 Expression of KAT8 in colorectal cancer ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

构建 *KAT8* 敲低的细胞株。这两段 shRNA 均能有效地降低 *KAT8* 的表达水平(图 2A)。基于此结果,这两条 shRNA 可用于后续关于 *KAT8* 功能机制的系列实验探究中。与对照组 shNC 相比,sh*KAT8* 组的 HCT116 和 SW480 细胞增殖速度明显减慢 ($P < 0.05$) (图 2B, C), 集落形成能力也明显减弱(图 2E)。 *KAT8* 特异性抑制剂 MG149 处理后, HCT116 和 SW480 细胞活力明显降低 ($P < 0.05$) (图

2D), 集落形成能力也明显减弱(图 2F)。

2.3 敲低 *KAT8* 降低 RNA 的 N6-甲基腺苷 (m6A) 修饰水平

利用生物信息学分析探究 *KAT8* 敲低细胞及其对照细胞的差异表达基因, 并对差异基因进行 GO 富集分析, 发现多个差异基因参与 RNA 的合成和加工等过程(图 3A); 在 HCT116 细胞中, 与对照组 shNC 相比, sh*KAT8* 组总 RNA 的 m6A 修饰水平降低



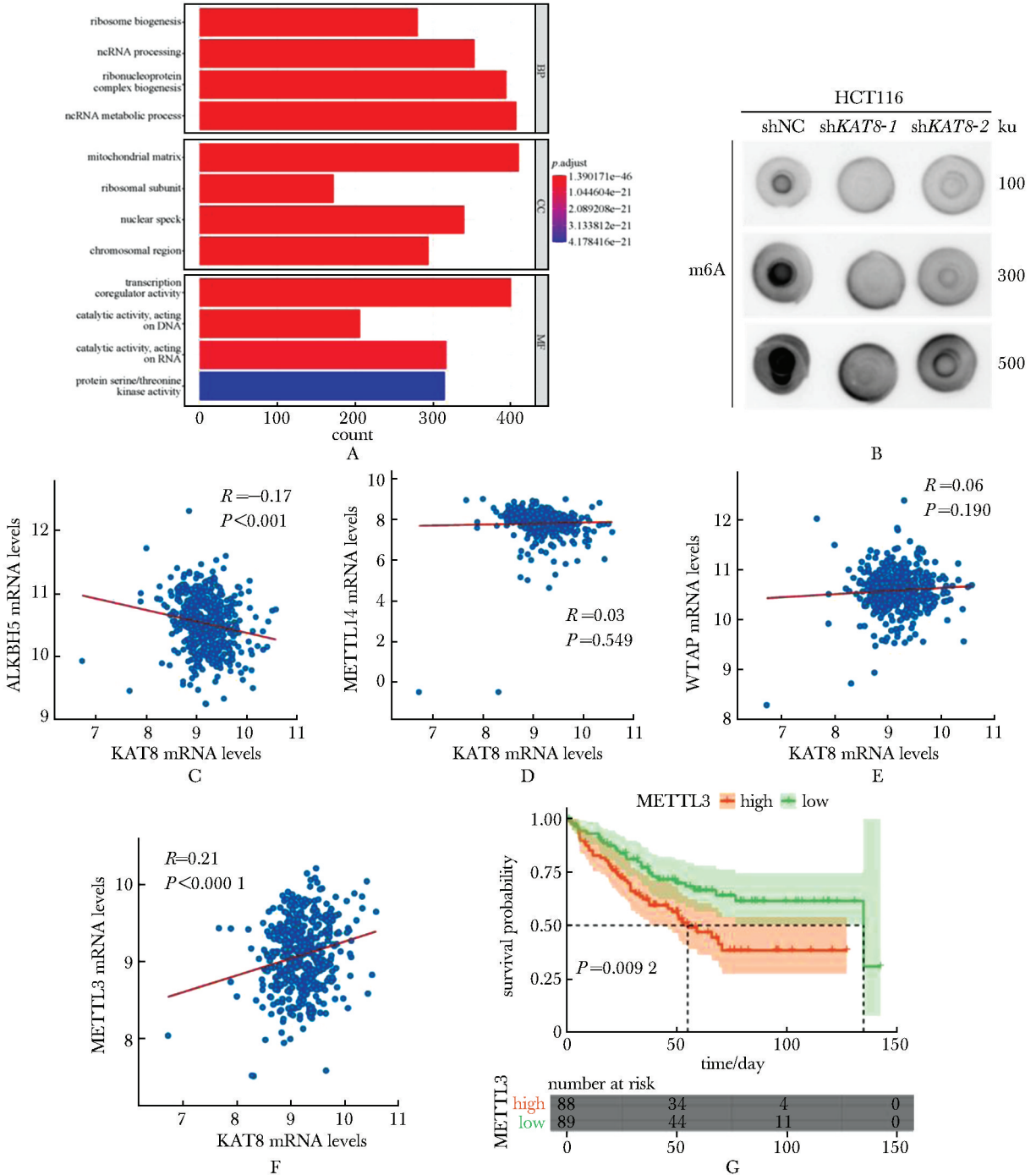
A. expression of *KAT8* protein detected by Western blot; B-D. proliferation and viability of HCT116 and SW480 detected by CCK8 method; E, F. proliferation of HCT116 and SW480 detected by colony-forming unit assays; * $P < 0.05$ compared with control group.

图 2 敲低或选择性抑制 *KAT8* 对结直肠癌细胞增殖的影响

Fig 2 Effect of knockdown or selective inhibition of *KAT8* on the proliferation of colorectal cancer cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

(图 3B)。在结直肠癌组织中, KAT8 与 mRNA 去甲基化酶基因 ALKBH5 表达负相关 ($P < 0.05$) (TCGA, 图 3C); KAT8 与 mRNA 甲基化转移酶 METTL14 和 WTAP 的表达不相关 (TCGA, 图 3D,

E), 但是与另一种 mRNA 甲基化转移酶 METTL3 的表达正相关 ($P < 0.05$) (TCGA, 图 3F), 且 METTL3 高表达的结直肠癌患者生存期低于低表达结直肠癌患者 ($P < 0.05$) (GSE17536, 图 3G)。



A. GO and KEGG analysis of differential genes; B. m6A level of total RNA detected by m6A dot blot; C-F. the correlation between KAT8 and genes related to the regulation of m6A modification was analyzed in the online website colorectal cancer database; G. survival of COAD patients with high and low METTL3 expression from GEO datasets (GSE17536); BP. biological process; CC. cellular component; MF. molecular function

图 3 下调 KAT8 对总 RNA m6A 修饰的影响

Fig 3 Effects of down-regulated KAT8 on total RNA m6A modification ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

2.4 敲低 KAT8 抑制 METTL3 的表达

在 HCT116 和 SW480 这两种细胞中,与对照组 shNC 相比,shKAT8 组的 METTL3 的蛋白表达水平降低($P<0.05$)(图 4A);在 HCT116 细胞中,与对照组 shNC 相比,shKAT8 组的 METTL3 的 mRNA 表达水平降低,同时 METTL3 调控的一些下游基因(*SOX2*, *HK2*, *SLC2A1*, *CCNE1*)mRNA 的表达水平也降低($P<0.05$)(图 4B)。

2.5 过表达 METTL3 能够逆转敲低 KAT8 抑制的细胞增殖

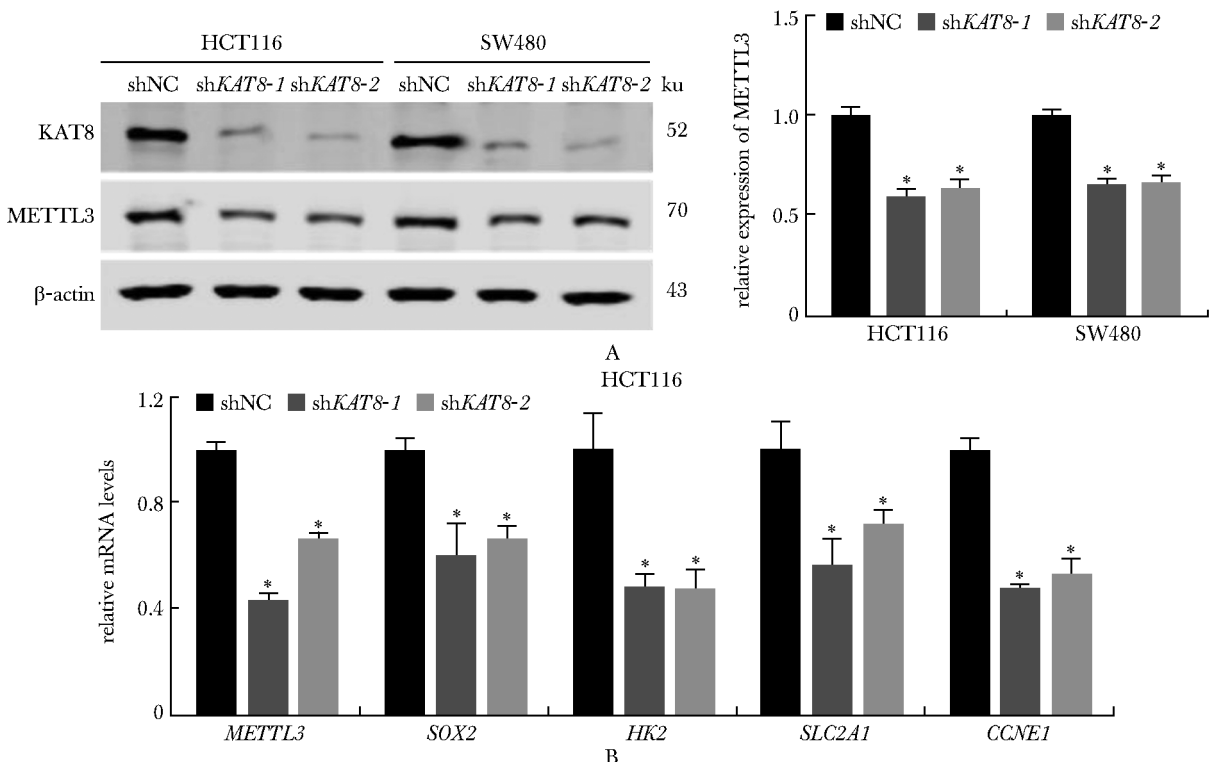
在 HCT116 和 SW480 这两种细胞中,与对照组 shKAT8 相比,shKAT8-oe METTL3 中 METTL3 表达量增高(图 5A),且细胞增殖速度加快($P<0.05$)(图 5B, C)。此外,与对照组相比,MG149 对 METTL3 过表达细胞增殖的抑制作用有所减弱($P<0.05$)(图 5D, E)。

3 讨论

KAT8,又名 MYST1,是一种高度保守的组蛋

白乙酰化转移酶,其与乳腺癌、卵巢癌、胃癌和非小细胞肺癌等多种肿瘤的发生和发展相关。最近研究发现,KAT8 的乙酰化可以通过调控脂质代谢进而影响结直肠癌细胞的侵袭和迁移潜能^[4]。然而,KAT8 对结直肠癌细胞增殖的影响以及其在结直肠癌发生发展中的机制有待进一步研究。本研究结果显示,KAT8 蛋白在结直肠肿瘤组织内的表达量相较于邻近的癌旁组织有明显的增高,并且结直肠癌细胞系的 KAT8 表达水平也显著高于结肠上皮细胞系,暗示在该类癌的发生和发展过程中可能扮演着关键角色。为探究 KAT8 对结直肠癌细胞增殖的影响,本研究在结直肠癌细胞中敲低 KAT8 后发现,敲低 KAT8 的细胞增殖速度与对照组细胞相比显著减缓,提示 KAT8 对结直肠细胞的增殖具有重要的作用。

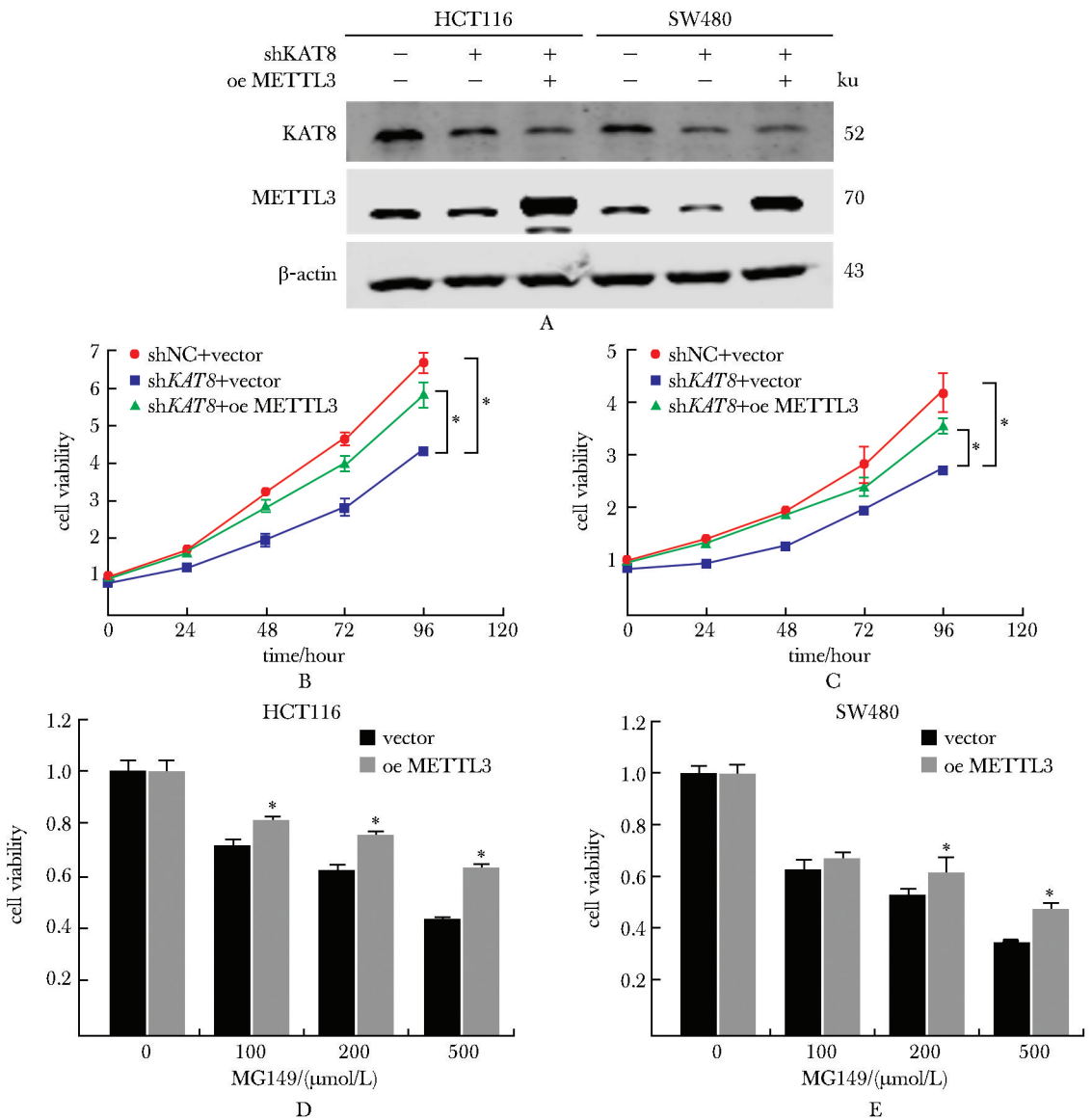
大量研究表明,KAT8 与转录调控、凋亡、自噬和 DNA 损伤修复等多种细胞功能有密切的关系^[5]。为进一步探究 KAT8 在结直肠癌细胞增殖过程中的潜在的作用机制,本研究通过对 WT(wild type)和



A. expression of METTL3 protein detected by Western blot; B. expression of METTL3 and downstream genes regulated by METTL3 mRNA detected by fluorescence quantitative PCR; * $P<0.05$ compared with control group.

图 4 下调 KAT8 对 METTL3 表达的影响

Fig 4 Effect of down-regulated KAT8 on METTL3 expression ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)



A. expression of KAT8 and METTL3 protein detected by Western blot; B-F. proliferation and viability of HCT116 and SW480 detected by CCK8 method; * $P < 0.05$ compared with control group.

图5 过表达 METTL3 对敲低 KAT8 细胞增殖的影响

Fig 5 Effect of over-expression of METTL3 on proliferation of knockdown KAT8 cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

KAT8 敲低的细胞的差异基因进行 GO 富集分析发现多个差异基因参与 RNA 的合成和加工等过程。M6A (N6-methyladenosine) 是真核生物 RNA (rRNAs, tRNAs, mRNAs 和 lncRNAs 等) 中最普遍、最丰富和最保守的转录后修饰^[6]。RNA m6A 修饰参与调节 RNA 的剪接、翻译、稳定性和易位等, 在包括肿瘤在内的多种疾病的发生发展中扮演着重要的角色^[7-8]。本研究表明, 敲低 KAT8 可以降低结直肠癌细胞的总 RNA m6A 修饰水平, 提示 KAT8 可能通过调控 RNA m6A 修饰进而影响结直肠癌细胞增殖。

M6A 修饰由 m6A 甲基转移酶 (如 METTL3/14 和 WTAP 等) 修饰, 并由去甲基化酶 (包括 ALKBH5 和 FTO) 去除^[9]。本研究通过探究 KAT8 与调控 m6A 修饰关键基因在人结直肠癌组织中表达的相关性, 发现 KAT8 与 ALKBH5 和 METTL3 均存在相关关系且与 METTL3 的相关性更强, 遂选择 METTL3 进一步研究。

本研究通过敲低 KAT8 后发现, METTL3 及其调控的一些下游基因 (SOX2, HK2, SLC2A1, CCNE1) 的表达水平显著降低^[10-11], 提示 KAT8 可

以通过调控 *METTL3* 及其下游基因的表达。此外, 本研究发过表达 *METTL3* 可以逆转由于 *KAT8* 敲低导致的细胞增殖速度降低, 并且过表达 *METTL3* 也可以逆转 MG149 对细胞增殖的抑制作用, 提示 *KAT8* 可以通过调控 *METTL3* 进而影响结直肠癌细胞的增殖。

综上所述, 本研究揭示了 *KAT8* 在结直肠癌细胞增殖进程中具有显著功能影响, 并指出 *KAT8* 通过调节 *METTL3* 所介导的 m6A 修饰过程, 在促进结直肠癌细胞增殖中起着关键作用。这一发现为结直肠癌治疗策略的创新与拓展提供了新的理论依据和可能的方向。

参考文献:

- [1] Dekker E, Tanis JP, Vleugels J, *et al.* Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394: 1467-1480.
- [2] 张梦迪, 王亚南, 李杰, 等. 雷帕霉素下调 mTOR-GP73 通路抑制结直肠癌进程[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40: 934-939.
- [3] Dong Z, Zou J, Li J, *et al.* MYST1/KAT8 contributes to tumor progression by activating EGFR signaling in glioblastoma cells[J]. *Cancer Med*, 2019, 8: 7793-7808.
- [4] Qiu B, Li S, Li M, *et al.* KAT8 acetylation-controlled lipolysis affects the invasive and migratory potential of colorectal cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 164. doi: 10.1038/s41419-023-05582-w.
- [5] Yang Y, Han X, Guan J, *et al.* Regulation and function of histone acetyltransferase MOF [J]. *Front Med*, 2014, 8: 79-83.
- [6] Deng JL, Deng QW, Fan RS, *et al.* M6A modification: recent advances, anticancer targeted drug discovery and beyond[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21: 52. doi: 10.1186/s12943-022-01510-2.
- [7] Sendinc E, Shi Y. RNA m6A methylation across the transcriptome[J]. *Mol Cell*, 2023, 83: 428-441.
- [8] 廖镇城, 杨思懿, 吴平安. 提高 m6A 去甲基化酶 FTO 表达抑制鼻咽癌细胞增殖 [J]. *基础医学与临床*, 2024, 44: 57-62.
- [9] Fang Z, Mei W, Qu C, *et al.* Role of m6A writers, erasers and readers in cancer [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11: 45. doi: 10.1186/s40164-022-00298-7.
- [10] Zhu W, Si Y, Xu J, *et al.* Methyltransferase like 3 promotes colorectal cancer proliferation by stabilizing CCNE1 mRNA in an m6A-dependent manner [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 3521-3533.
- [11] Li T, Hu S P, Zuo Z, *et al.* METTL3 facilitates tumor progression via an m(6)A-IGF2BP2-dependent mechanism in colorectal carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18: 112. doi: 10.1186/s12943-019-1038-7.