

IGF2BP家族在人类疾病中的研究进展

朱欣怡, 赵丽*

中国药科大学基础医学与临床药学学院公共实验平台, 江苏 南京

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月20日

摘要

N6-甲基腺苷化(m6A)是真核生物RNA中最普遍的表现遗传修饰, 通过调控RNA的翻译或稳定性来影响基因的表达和表型变化。胰岛素样生长因子-2-mRNA结合蛋白家族(IGF2BPs)主要作为m6A效应蛋白发挥作用, 通过维持目的RNA的稳定性来影响后续基因的表达。IGF2BPs被广泛认为在癌症、代谢类疾病和神经系统疾病的发生和发展中起着举足轻重的作用。因此, IGF2BPs在临床应用方面有着不可估量的潜力。在这篇综述中, 本人讨论了IGF2BPs作为m6A阅读器的功能和机制, 以及IGF2BPs在人类疾病治疗中的研究进展与治疗潜力, 以望为之后的疾病早期筛查、诊断和预后的临床研究提供新的思路。

关键词

IGF2BPs, m6A, 癌症, 神经系统疾病, 代谢类疾病

Research Progress of the IGF2BP Family in Human Diseases

Xinyi Zhu, Li Zhao*

Public Experimental Platform, School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: March 17, 2026; accepted: April 11, 2026; published: April 20, 2026

Abstract

N6-methyladenosine modification (m6A) is the most common epigenetic modification in eukaryotic RNA, which affects gene expression and phenotypic changes by regulating RNA translation or stability. The insulin-like growth factor-2-mRNA binding protein family (IGF2BPs) mainly functions as m6A effector proteins, influencing subsequent gene expression by maintaining the stability of the target RNA. IGF2BPs are widely regarded as playing a crucial role in the occurrence and development of

*通讯作者。

cancer, metabolic diseases, and neurological disorders. Therefore, IGF2BPs have considerable potential for clinical applications. In this review, I discuss the functions and mechanisms of IGF2BPs as m6A readers, as well as the research progress and therapeutic potential of IGF2BPs in the treatment of human diseases, in the hope of providing new ideas for future clinical studies on early screening, diagnosis, and prognosis of diseases.

Keywords

IGF2BPs, m6A, Cancer, Neurological Diseases, Metabolic Diseases

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰岛素样生长因子-2-mRNA 结合蛋白(Insulin-like Growth Factor 2 mRNA-Binding Proteins, IGF2BPs)也称为 IMPs 或 VICKZs, 包括 IGF2BP1、IGF2BP2 和 IGF2BP3 [1] [2]。IGF2BP 蛋白的 C 端的 K 同源性(KH)结构域负责识别和结合 RNA, 而 N 端的 RNA 识别基序(RRM)结构域可能有助于 RNA-蛋白质复合物的稳定性以及与其他 RBPs 的相互作用[3] [4]。这三种 IGF2BPs 基因的同源物通过这些结构域共同靶向数千种 RNA, 在 mRNA 运输、定位、稳定性和翻译等过程中发挥着至关重要的作用[2] [5] [6]。从机制上讲, IGF2BPs 将其靶标转录本招募到细胞质信使核糖核蛋白颗粒(mRNPs)中, 随后这些颗粒凝聚成无膜包被的 RNA 颗粒, 包括加工体(PBs)和应激颗粒(SGs), 从而防止 mRNA 降解并调节与翻译相关的事件[2] [7]。

此外, IGF2BPs 通过控制众多基因的表达在人类一生中的各种生理和病理过程中都发挥着作用。在胚胎发育过程中, IGF2BPs 高度表达, 并与细胞分化和器官发育密切相关[8]。所有 IGF2BPs, 尤其是 IGF2BP2, 在神经系统发育和活动以及细胞能量代谢中都发挥着至关重要的作用[8]。对 RNA m6A 修饰相关基因的蛋白质组分析显示, IGF2BPs 直接结合并稳定 m6A 修饰转录本, 从而促进癌症进展[9]。

除癌症外, IGF2BP2 在代谢类疾病和神经退行性疾病中也发挥了重要的作用。IGF2BP2 作为 2 型糖尿病的遗传相关基因, 其对胰岛 β 细胞功能及胰岛素分泌的影响日益受到关注[10]。同时, 有研究利用阿尔茨海默患者的多个 RNA-seq 数据集进行生物信息分析, 发现了 IGF2BP2 在阿尔茨海默病患者中表达异常高, 提示 IGF2BP2 有望成为阿尔茨海默病患者的新诊断和治疗靶点[11]。

综上所述, 本文主要关注 IGF2BPs 作为 m6A 阅读器的最新进展, 并发掘 IGF2BPs 在人类疾病中的治疗潜力。

2. 概述

IGF2BPs 是一个高度保守的 RNA 结合蛋白(RBP)家族[2], 包括 IGF2BP1、IGF2BP2 和 IGF2BP3 [1]。在哺乳动物中, IGF2BP1、IGF2BP2 和 IGF2BP3 这三种旁系同源物在质量和结构上表现出显著的相似性, 分子量范围为 58 至 66 kDa, 氨基酸序列同一性超过 56% [2], 这使得他们的功能十分相近。

IGF2BPs 蛋白由两个 RRM 结构域(RRM-1 和 RRM-2)和四个异质核糖核蛋白(hnRNP) KH 结构域(KH-1 至 KH-4)组成[1]。KH 结构域使得 IGF2BPs 能优先与 m6A 修饰的 RNA 结合, 而 RRM 有助于稳定 IGF2BP-RNA 复合物[12] [13]。通过这些结构域, 三个 IGF2BPs 共同靶向数千个 RNA, 其中 55%~70%

是共靶标。在机制上, IGF2BP 家族主要通过与 mRNA 结合调控基因表达, 影响细胞增殖、分化和凋亡等过程。

3. m6A 修饰与 IGF2BPs 家族

表观遗传学是研究基因表达或细胞表型的可遗传变化, 这些变化是由生活方式和环境等因素引起的, 而非 DNA 序列的改变[13]。这些可遗传变化在转录后调控中起着关键作用, 包括 DNA 甲基化、RNA 修饰、组蛋白修饰等[14]。其中, m6A, 即腺苷氮-6 位的甲基化, 是自 20 世纪 70 年代以来研究的最为深入的 RNA 修饰[14]。

m6A 在大多数生物体中通过在转录后水平控制基因表达参与多种生物学过程[14]。而 m6A 稳态的破坏会导致多种人类疾病, 如精神疾病、2 型糖尿病、病毒感染和癌症等[15]。

这种稳态状态是由其调节因子维持的, 这些调节因子包括甲基转移酶、去甲基化酶和效应蛋白[16]。甲基转移酶负责识别 RNA 目标并催化 m6A 甲基化[17]。而 RNA 中的 N6-甲基腺苷可以被去甲基化酶逆转[18]。一旦 RNA 上的 m6A 修饰完成, 效应蛋白就会在 m6A 介导的 RNA 代谢过程中发挥重要作用, 包括 RNA 剪接、转运、稳定性、降解和翻译等[18]。总的来说, 甲基化酶和去甲基化酶赋予 m6A 甲基化可逆和动态的特性, 而效应蛋白则在确定 m6A 修饰 RNA 的命运方面起着关键作用(图 1)。

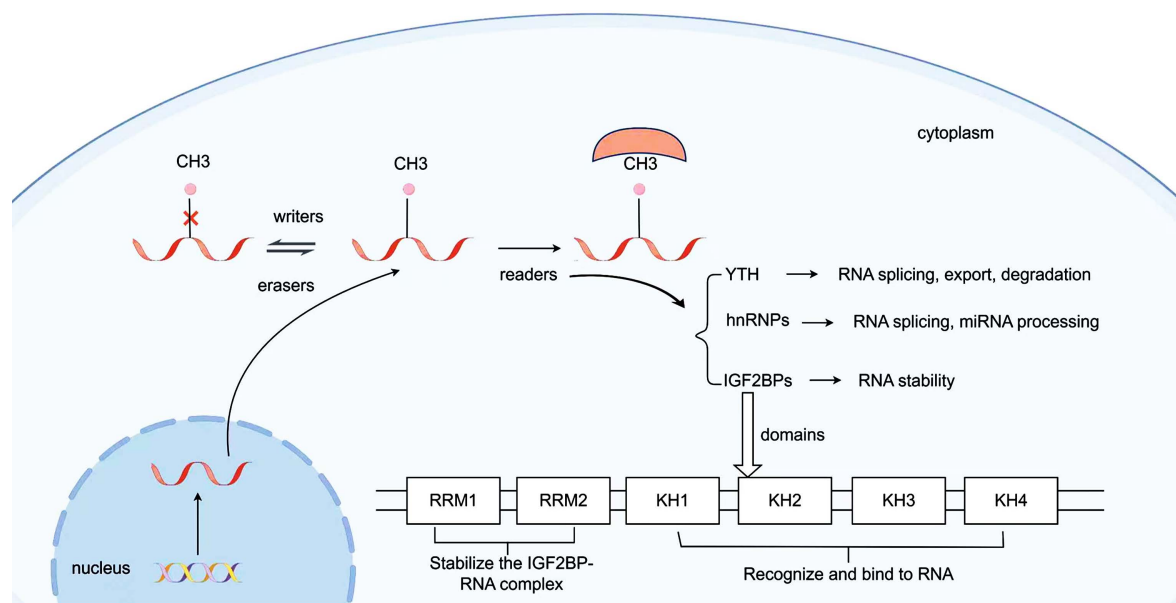


Figure 1. The dynamic process of m6A methylation and the structural domain of IGF2BPs

图 1. m6A 甲基化动态过程及 IGF2BPs 结构域

IGF2BPs 会优先识别并选择性地与 m6A 修饰的 mRNA 结合, 从而以 m6A 依赖的方式促进其稳定性[5]。并且, 数千个 IGF2BPs 的靶标中超过 80% 包含一个以上的 m6A 富集区域, 这些区域在空间上与 m6A 分布重合[5], 这表明 IGF2BPs 在 m6A 甲基化 RNA 的转录后调控中发挥着重要作用。然而, IGF2BPs 在人类疾病中的具体分子机制和功能仍没有被充分了解。

4. IGF2BPs 作为 m6A 阅读器在癌症以及耐药性中的作用

越来越多的证据表明, 功能失调的 IGF2BPs 在多种恶性肿瘤中作为 m6A 效应蛋白发挥着至关重要的作用。

4.1. IGF2BPs 在人类癌症中的作用

梅勒斯等人报告称, IGF2BP1 通过促进经 m6A 修饰的转录因子 SRF 的表达增加从而增强癌细胞的生长和侵袭能力[19]。在子宫内膜癌中, IGF2BP1 可通过 RNA 结合蛋白 PABPC1 来稳定经 m6A 修饰的 PEG10 mRNA 来调节细胞周期, 并促进细胞增殖[20]。

不同于 IGF2BP1 靶向少数肿瘤类型, IGF2BP2 广泛参与了消化系统, 泌尿系统以及血液系统等多种系统肿瘤的生长, 增殖和转移。消化系统肿瘤中, IGF2BP2 以 m6A 依赖性方式稳定 MSX1 和 JARID2 转录本, 调节结直肠癌的细胞迁移和存活[21]。在泌尿系统肿瘤中, 在肾细胞癌中既可以通过 METTL3/IGF2BP2 调节的 m6A 修饰增强 PPAT 的稳定性和表达, 进而调节细胞周期以促进肾细胞癌的增殖[22]。在血液系统相关肿瘤中, IGF2BP2 通过以 m6A 依赖性形式稳定其转录物, 改善 PRMT6 在白血病干细胞(LSC)维持和急性髓性白血病进展方面的表达[23]。

IGF2BP3 也广泛参与了多种肿瘤的发生发展。在胃癌中, IGF2BP3 以 m6A 依赖性方式物理结合来稳定 PKMYT1 的 mRNA, 促进细胞侵袭和迁移[24]。IGF2BP3 也是宫颈癌生长、增殖及迁移过程中的关键调控因子。例如, ACIN1 通过 m6A 修饰被 METTL3/IGF2BP3 稳定来促进宫颈癌细胞的增殖和迁移[25]。在泌尿系统相关的肿瘤中, IGF2BP3 通过结合 lncRNA 或者 circRNA, 选择性地与其 m6A 修饰的共靶点相互作用, 促进细胞增殖和转移[26] [27]。在急性髓系白血病中, IGF2BP3 通过作用于 RCC2 mRNA 中的 m6A 位点来增强 RCC2 的表达, 从而影响白血病细胞的存活。

4.2. IGF2BPs 在代谢重编程中的作用

肿瘤代谢重编程(Tumor Metabolic Reprogramming)是肿瘤细胞为了适应快速增殖和生存压力, 对自身代谢途径进行重塑的一种生物学现象[28]。

主要特征包括有氧糖酵解(Warburg 效应) [29] [30]、氨基酸代谢改变[29] [31]、脂质代谢重编程[32] [33]等。此外, 自噬途径负责降解和回收功能失调的细胞器和蛋白质, 通过调节细胞代谢在促进和抑制癌症方面发挥着双重作用[34]。

HK2 和 GLUT1 是葡萄糖代谢的关键因子, 经 METTL3 提高 m6A 水平, 并在转录后被 IGF2BP2 和 IGF2BP3 稳定, 激活 Warburg 效应促进结直肠癌进展[35]。在急性髓性白血病中, IGF2BP2 分别利用 PABPC1 和真核翻译起始因子(eIF)复合物 eIF4A 来增强含 m6A 修饰位点的靶标 GPT2、SLC1A5 和 MYC 的 mRNA 稳定性, 促进谷氨酰胺的摄取和代谢, 促进肿瘤细胞干性和发育[36]。在透明细胞肾细胞癌中, SIK2 下调通过抑制自噬促进肿瘤进展, 机制为 FTO/IGF2BP2 轴介导 SIK2 mRNA 稳定[37]。此外, IGF2BP3 和 METTL3 通过直接识别和结合 m6A 修饰的 HDGF 来促进转录因子 HDGF 的表达, 从而促使 GLUT4 和 ENO2 的转录表达, 来促进胃癌中的糖酵解, 最终导致癌症生长和肝转移[38]。

4.3. 肿瘤微环境中的 IGF2BPs

肿瘤微环境(TME)包括各种细胞类型(包括成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞)和非细胞成分(包括细胞外基质、细胞因子和代谢物)。两者之间的相互作用创造了一个复杂的生态系统, 涉及恶性发展的多个方面。

在透明细胞肾细胞癌中, IGF2BP3 通过稳定 m6A 甲基化转录本来促进细胞外基质(ECM)沉积, 包括 COL6A1、LAMA5 和 FN1 [27]。胃癌中 IGF2BP3 的敲低降低了富含 m6A 的 HIF1A 的稳定性, 从而抑制了缺氧诱导的细胞迁移和血管生成[39]。除了传统的肿瘤血管生成外, 癌细胞还可以形成类似于血管的通道, 负责供应血液、营养和氧气。这个过程被称为血管生成模拟[40]。在结直肠癌中, IGF2BP2 和 IGF2BP3 分别稳定 EphA2 和 VEGF 转录本来刺激血管生成模拟物的形成, 随后激活下游 PI3K/AKT/mTOR 和

MAPK/ERK1/2 信号通路, 促进细胞增殖、迁移和侵袭[41]。此外, METTL3/IGF2BP3 轴通过增加下游靶标 PD-L1 的 mRNA 稳定性及其跨膜蛋白的表达来增强 TME 中乳腺癌细胞的免疫逃避能力[42]。

4.4. IGF2BPs 与耐药性的关系

在精原细胞瘤细胞中, 顺铂诱导 METTL3 和 m6A 水平显著升高, IGF2BP1 以 m6A 依赖性方式稳定 TFAP2C 基因, 以响应化疗损伤[43]。

在结直肠癌中, METTL3 促进 SOX2 m6A 修饰并被 IGF2BP2 识别, 导致 SOX2 上调, 从而增强细胞干性、侵袭特性和对奥沙利铂的耐药性[44]。此外, METTL14 介导的 MN1 甲基化通过 IGF2BP2 依赖性途径提高了 MN1 转录本的稳定性, 促进翻译, 从而促进了骨肉瘤的全反式维甲酸耐药和疾病进展[45]。METTL3/IGF2BP2 调节 PLK1 的 m6A 修饰并增加其稳定性和表达, 从而导致胰腺癌的放射耐药[46]。

在肾透明细胞癌中, IGF2BP3 通过 m6A 依赖性方式稳定 CDK4 的 mRNA 来抑制癌症对 CDK4/6 抑制剂 palbociclib 的敏感性[27]。ABCB 过表达诱导多药耐药(MDR)使结肠癌细胞对具有 ABCB1 底物特异性的化疗药物脱敏, 这是由于 IGF2BP3 读取 ABCB1 的 m6A 区域增强了 ABCB1 转录本的稳定性[47]。

综上所述, IGF2BPs 通过与含有 m6A 修饰位点的 mRNA 结合并增加其稳定性, 作为癌基因促进肿瘤发生、存活、转移、耐药、代谢重编程、基质沉积、血管生成和免疫逃逸等过程。这是这一家族蛋白作为癌基因的共性。而作为每一个单独的个体, 这三个蛋白在不同系统中所发挥的作用不尽相同, IGF2BP1 在胚胎期高表达, 成年后主要活跃于生殖系统与神经系统, 在肿瘤中以驱动干性为主, IGF2BP2 在消化系统中发挥着主要作用, 它可以直接作用于 GLUT1, 帮助肿瘤细胞在缺氧缺糖环境下生存, 而 IGF2BP3 常通过稳定与 EMT 相关蛋白表达, 促使癌细胞获得更强的侵袭迁移的能力。除了它们作为 RBP 的作用外, m6A 阅读器的鉴定还意味着对 IGF2BPs 的更深入探索。需要进一步的系统研究来充分阐明 IGF2BPs 的本质, 包括它们对不同癌症类型标志物的影响、替代机制、靶标选择性、每个领域的作用等。

5. IGF2BPs 在神经系统疾病中的作用

5.1. IGF2BPs 在阿尔茨海默症中的作用

阿尔茨海默症是老年人中最常见的痴呆形式, 是一种神经退行性疾病。IGF2BP 家族成员在 AD 患者脑组织中研究的热点[11]。

IGF2BP1 作为 m6A RNA 修饰的阅读器(reader), 通过稳定关键基因 STUB1 的 mRNA, 间接促进自噬过程并清除磷酸化 Tau (p-Tau) 蛋白, 从而缓解 AD 的病理进展[48]。单细胞 RNA 测序分析也显示, 在 AD 和路易体痴呆(DLB)患者的小胶质细胞中, IGF2BP1 的表达呈现显著上调趋势。这表明 IGF2BP1 可能参与 AD 病理状态下的微胶质细胞活化过程[49]。另一项研究表明, IGF2BP2 在 AD 患者脑组织, 尤其是海马区, 表达显著上调; 经 $A\beta_{1-42}$ 处理的神经元中 IGF2BP2 的 mRNA 和蛋白表达也显著升高[50]。Deng 等也通过生物信息学分析, 发现 IGF2BP2 在阿尔茨海默病患者中异常高表达, 进一步分析发现, IGF2BP2 高表达组主要参与 ECM 受体相互作用、局部粘附、细胞因子 - 细胞因子受体相互作用及 TGF- β 信号通路, 这些通路均参与神经炎症及神经退行性病变过程, 提示 IGF2BP2 可能通过调控这些通路影响 AD 病理[11]。神经元衰老和认知能力下降是 AD 患者的主要特征, 而 IGF2BPs 的表达与 AD 患者神经元衰老及认知功能下降有密切的联系。在 APP/PS1 转基因小鼠(AD 动物模型)中, 上游因子 KDM1A 通过上调 METTL3, 进一步激活 IGF2BP1-STUB1 通路, 最终改善小鼠认知功能(通过水迷宫实验评估)并减少 $A\beta$ 沉积和海马损伤[48]。在神经炎症方面, IGF2BP 家族同样发挥重要作用。在人类小胶质细胞(C20 细胞)中, 敲低 IGF2BP1 后, AD 相关刺激因子诱导的促炎细胞因子(IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α)上调被显著抑制[49]。而抑制 IGF2BP2 的活性也能够逆转 $A\beta_{1-42}$ 引起的细胞活力下降和细胞凋亡增加的现象。进一

步的研究发现 IGF2BP2 通过 m6A 介导 NLRP3 炎症小体机制可能是改善 AD 患者认知的重要途径[50]。

IGF2BP 家族成员在阿尔茨海默病中出现表达异常的情况, 它会调节相关 mRNA 进而影响病理蛋白的堆积和清除, 另外还会调节神经元凋亡、突触功能障碍等有关信号通路, 从而影响神经炎症以及神经元的存活。未来有关 IGF2BP 家族的分子机制研究可能会给 AD 的早期诊断、治疗提供新方法、新靶点。

5.2. IGF2BPs 在帕金森中的关键作用

帕金森病(PD)也是一种常见的神经退行性疾病, 它的主要特征是黑质紧密体(SNpc)中多巴胺能神经元死亡。帕金森病小鼠模型中 ALKBH5、IGF2BP2 等蛋白质在黑质中表达上调, 纹状体中 IGF2BP3 表达下调, 说明 IGF2BP3 可能参与帕金森病发病[51]。

PD 的病理进程不仅仅是多巴胺神经元的退化, 还有慢性神经炎症, 在体外 BV-2 小胶质细胞模型中也发现了 IGF2BP2 通过识别 m6A 修饰来稳定 GLRX mRNA, 并且需要 METTL3 的参与。敲低 IGF2BP2 可以明显减少 GLRX 的 mRNA 表达, 而敲低 IGF2BP1 或 IGF2BP3 没有显著影响[52]。

以上研究均表明 IGF2BP 家族成员在帕金森病中存在表达异常, 并通过调控相关 mRNA 参与疾病的病理过程。

5.3. IGF2BPs 在其他神经系统疾病中的关键作用

除了阿尔茨海默症和帕金森病, 在神经病理性疼痛中, IGF2BP2 也发挥了重要的作用。外周神经损伤使得受伤背根神经节(DRG)中 H3K18la 水平升高, 升高后会激活 IGF2bp2 转录, 使 IGF2BP2 水平升高; 随后稳定 Cct2 mRNA 并上调 CCT2 蛋白表达, 参与神经病理性疼痛的发生发展。而敲低 IGF2bp2, 会使得神经病理性疼痛小鼠 DRG 中 Cct2 mRNA 不稳定, 同时机械与热痛觉过敏症状减轻。反之, 增加 IGF2BP2 水平, 会升高 CCT2 蛋白并诱导神经病理性疼痛样行为[53]。

总之, IGF2BP2 在神经病理性疼痛中通过 H3K18la 介导的上调被激活, 其水平变化通过调控 Cct2 mRNA 稳定性及 CCT2 蛋白表达, 直接影响痛觉过敏, 是参与疼痛信号通路的关键分子。

6. IGF2BPs 在代谢疾病中的关键作用

6.1. IGF2BPs 在糖尿病中的关键作用

多项研究使用基因组关联研究数据(GWAS), 进行遗传学分析发现 IGF2BP2 为 2 型糖尿病(T2DM)易感基因[54] [55]。妊娠糖尿病(GDM)是糖尿病的一种特殊类型, 和 T2DM 有部分相同的遗传背景。在中国孕妇当中, 一项研究显示 IGF2BP2/rs11927381 基因的 C 等位基因同 GDM 的易感性增加存在显著联系, 而且这个基因同 BMI, 空气污染等环境因素表现出复杂的交互作用, 明显加大了中国女性患上 GDM 的风险[56]。IGF2BP3 的表达在 T2DM 患者中显著上调, 这种上调与 miR-25-3p 的下调直接相关; IGF2BP3 的上调进一步通过 m6A 依赖性机制稳定靶基因 mRNA (如胰岛素信号通路相关分子), 促进胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍, 导致高血糖、高胰岛素血症及糖尿病进展的恶性循环, 凸显了 IGF2BP3 在 T2DM 病理中的关键作用及其作为潜在生物标志物的价值[57]。

IGF2BP2 调控糖尿病的机制可能和它是胰腺 β 细胞增殖和功能的关键调节因子有关。一项研究发现, IGF2BP2 可以调节 IGF2-AKT-GSK3 β -PDX1 信号通路来稳定 PDX1 多肽从而促进 β 细胞增殖和胰岛素分泌, 改善糖尿病中 β 细胞的功能[58]。IGF2BP2 参与糖尿病发病机理, 还可能通过调节脂肪细胞的生成以及能量代谢来实现的 lncRAP2-IGF2BP2 复合体会同某些目标 mRNA 结合在一起, 从而避免这些 mRNA 被迅速分解, 持续表达也被加强, 进而推动脂肪生成与能量消耗[59]。

综上所述, IGF2BP2 基因的遗传变异是 2 型糖尿病易感基因, 对糖尿病的遗传风险影响较大, 给糖尿病的个性化治疗提供重要的遗传学依据。

6.2. IGF2BPs 在糖尿病相关并发症中的关键作用

虽然相比较其他家族成员, IGF2BP2 基因对糖尿病的遗传风险影响较大, 但是在糖尿病相关的并发症中, 其他家族成员也发挥了重要的作用。例如, 在糖尿病视网膜病变(DR)中, IGF2BP1 扮演了一个关键的保护性角色, 但其功能在高葡萄糖(HG)环境下被上游表观遗传机制所抑制, 从而加剧了疾病进展[60]。此外, IGF2BP1 在高葡萄糖(HG)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中表达上调, 并通过 m6A 依赖性方式稳定 HMGB1 mRNA, 从而加剧糖尿病血管并发症中的内皮细胞凋亡[61]。

IGF2BP2 基因通过调控其它基因的 mRNA 稳定性来参与糖尿病相关并发症的发生。有研究显示 IGF2BP2 识别 METTL3 介导的 NDUFB5 mRNA 的 m6A 修饰, 进而调控 NDUFB5 的表达, 增强线粒体呼吸和细胞迁移, 促进糖尿病足溃疡伤口愈合[62]。糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的微血管并发症, 也是慢性肾病(CKD)的主要原因[63]。相关研究显示, 糖尿病肾病患者肾脏组织 m6A 修饰明显异常, IGF2BP 家族等 m6A “阅读”蛋白表达异常, 表明其在糖尿病肾病发生发展过程中有重要作用[64]。

6.3. IGF2BP2 在其他代谢性疾病中的作用

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD), 原称非酒精性脂肪肝病(NAFLD), 是和代谢异常有关的一种慢性肝病[65] [66]。Hilnc 直接和 IGF2BP2 发生作用来提高 Ppar γ mRNA 的稳定性, 进而调节肝脏脂质代谢[65]。此外, AK142643 促进 IGF2BP2 与脂质代谢的关键调节因子 CD36 mRNA 的结合, 提高其稳定性, 促进其表达, 进一步促进肝细胞脂质积累, 证明了 IGF2BP2 在 MASLD 发病机制中起的作用[66]。

研究显示胰岛素抵抗为 MASLD 核心病理机制。有研究发现, LncRNA MEG3 可通过上调 IGF2BP2 激活 TLR4/NF- κ B 信号通路, 使脂肪细胞产生炎症并引起胰岛素抵抗。研究在高脂饮食的小鼠模型中, 敲低 MEG3 后发现 IGF2BP2 表达下降, 小鼠体重、血糖和胰岛素水平明显改善, 炎症和脂肪积累减轻, 说明 IGF2BP2 在脂质代谢和胰岛素抵抗中起重要作用[67]。

因此, IGF2BP2 作为一个代谢疾病的重要 m6A 修饰读取蛋白, 在动物模型中表现出了明显的调节代谢疾病的能力。未来以 IGF2BP2 为靶点的治疗不仅可以改善代谢紊乱的状态, 还可以通过调节相关的信号通路, 减缓代谢疾病的发展, 有广阔的临床应用前景。

7. IGF2BPs 的临床应用与展望

上文中大量的证据证明, IGF2BPs 通常在人类恶性肿瘤中起促癌作用, 并参与肿瘤发生发展的许多方面。IGF2BPs 经常异常过表达, 因此可作为各种癌症类型诊断和预后的生物标志物。

IGF2BPs 作为胚胎蛋白, 已被发现对肿瘤的早期筛查和诊断很有价值。在结直肠癌中, IGF2BP1 和 IGF2BP3 可能是筛查高危人群和癌症患者的潜在生物标志物[68]。Yang 等人认为 IGF2BP3 和 IGF2BP2 可以被认为是三阴性乳腺癌的特异性基因, 三阴性乳腺癌是预后最差的分子亚型, 这将有助于对乳腺癌患者进行更精确的诊断和治疗[69]。

此外, IGF2BPs 已被建议用于肿瘤预后评估。IGF2BP1 已被确定为肺腺癌[70]、胃癌[71]、肝细胞癌[8]等肿瘤的不良预后指标。IGF2BP2 上调与预后较弱显著相关, 为胰腺癌[72]、结直肠癌[44] [73] [74]和肺腺癌[75]等提供了有希望的预测指标。IGF2BP3 可能是一种泛癌基因, 因为它的过表达与各种癌症的患者生存率低有关, 包括肾透明细胞癌、肾状细胞癌、脑低级别胶质瘤等[76], 其高表达可导致肿瘤进展和不良预后。

免疫微环境和免疫疗法已成为研究热点, 尤其是在免疫检查点疗法的发现获得诺贝尔奖之后。环状 RNA 通过作用于 IGF2BP2 和 IGF2BP3 维持 PD-L1 稳定性, 保护 PD-L1 免受泛素介导的去泛素降解[77]。IGF2BP3 对膀胱癌中 PD-L1 的表达也有显著影响[78]。因此, IGF2BPs 可能为对免疫治疗有反应的患者提供筛选指标, 并可能成为增强免疫治疗反应的潜在靶点。

除了在癌症中是潜在的治疗靶点, 前文提到, 在神经系统疾病和代谢类疾病中, IGF2BPs 也通过调控炎症反应等机制发挥了重要的作用, 这也提示其在神经系统疾病和代谢类疾病免疫治疗中潜在的应用价值。例如, 有研究通过多组学分析结合机器学习算法, 表明 IGF2BP2 是糖尿病足溃疡的诊断生物标志物[79]。另一项研究也表明 IGF2BP2 是 COPD 的潜在诊断生物标志物[80]。这些发现共同提示, IGF2BPs 有望成为针对此类疾病的治疗靶点。

总之, IGF2BPs 作为一组胚胎来源的 m6A “阅读器”, 在多种恶性肿瘤中呈现异常高表达, 并与肿瘤的增殖、代谢、转移及免疫逃逸等恶性表型密切相关, 已被广泛视为潜在的诊断与预后标志物。有望作为肿瘤诊断和预测的广谱肿瘤标志物。然而, IGF2BPs 仅提供诊断线索, 缺乏组织和器官特异性。将其成功转化为临床可用的、可靠的生物标志物, 其特异性与敏感性问题构成了核心挑战, 并直接影响了其临床应用的潜能。深入探讨这些问题, 并思考与其它标志物的联用策略, 是推动其走向精准医学的关键。

首先, 在特异性层面, 尽管 IGF2BPs 的异常高表达是多种癌症的共性特征, 但这一特征恰恰构成了其“器官/组织特异性”的软肋。如前文所述, IGF2BP1 是肺腺癌、胃癌、肝细胞癌的不良预后指标, IGF2BP2 是胰腺癌、结直肠癌的预测指标, 而 IGF2BP3 甚至被提出为一种“泛癌基因”。这种广泛存在的过表达模式意味着, 单一的 IGF2BPs 表达水平升高, 通常难以精准指向具体的癌种或原发灶。例如, 在血液或体液(如胸腔积液)中检测到 IGF2BP3 升高, 可能提示存在恶性肿瘤, 但无法有效区分其来源于肺、胰腺或是膀胱。此外, 它们在部分良性疾病(如糖尿病足溃疡、慢性阻塞性肺疾病)中也可能呈现表达变化, 进一步削弱了其对于恶性肿瘤的绝对特异性。当前研究大多停留在关联性分析, 尚缺乏严格的前瞻性队列研究证实其区分良恶性病变、以及鉴别不同肿瘤类型的精确界值。

其次, 在敏感性层面, IGF2BPs 的表达水平能否稳定、一致地反映肿瘤负荷、恶性程度及治疗反应, 仍需更多证据。肿瘤异质性是主要挑战: 在一个肿瘤内部, 不同区域的细胞其 IGF2BPs 表达可能不同; 在不同患者中, 即使是同一癌种, 其表达水平也可能因驱动基因突变、肿瘤微环境差异而波动。这可能导致单一时间点的检测出现假阴性, 或无法准确反映微小残留病灶或早期复发。此外, 目前检测多依赖肿瘤组织样本, 侵入性强且难以动态监测, 限制了其在疗效评估和复发监控中的敏感性应用。

针对上述局限, 需要将其置于多维度的整体评估体系中。比方说与经典肿瘤标志物联用, 将 IGF2BPs 与现有成熟的、具有器官相对特异性的标志物结合, 可显著提升诊断的精准度; 与分子分型及影像/临床信息深度融合, 确保 IGF2BPs 的诊断价值与肿瘤的分子背景和临床表现结合; 而在免疫治疗时代, 鉴于 IGF2BPs (特别是 IGF2BP2/3) 可通过稳定 PD-L1 等方式调控免疫微环境, 将其表达与肿瘤突变负荷(TMB)、微卫星不稳定性(MSI)状态以及肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)密度等免疫相关标志物结合, 可能构建出比单一 PD-L1 更准确的免疫治疗疗效预测模型, 筛选出最可能获益的患者群体。

而未来需要进一步的研究来确定 IGF2BPs 的表达是否与疾病严重程度和肿瘤分期有关, 以及它们是否可以监测治疗效果、复发和转移。同时未来还需要在非肿瘤疾病领域系统开展临床研究, 明确 IGF2BPs 的表达谱与非肿瘤疾病严重程度、分型、预后转归及治疗反应的关联, 探索其作为疾病诊断生物标志物的普适性与特异性; 同时, 针对这些疾病中 IGF2BPs 的调控网络开发精准干预策略, 为人类复杂疾病的精准医学提供新靶点和新思路(图 2)。

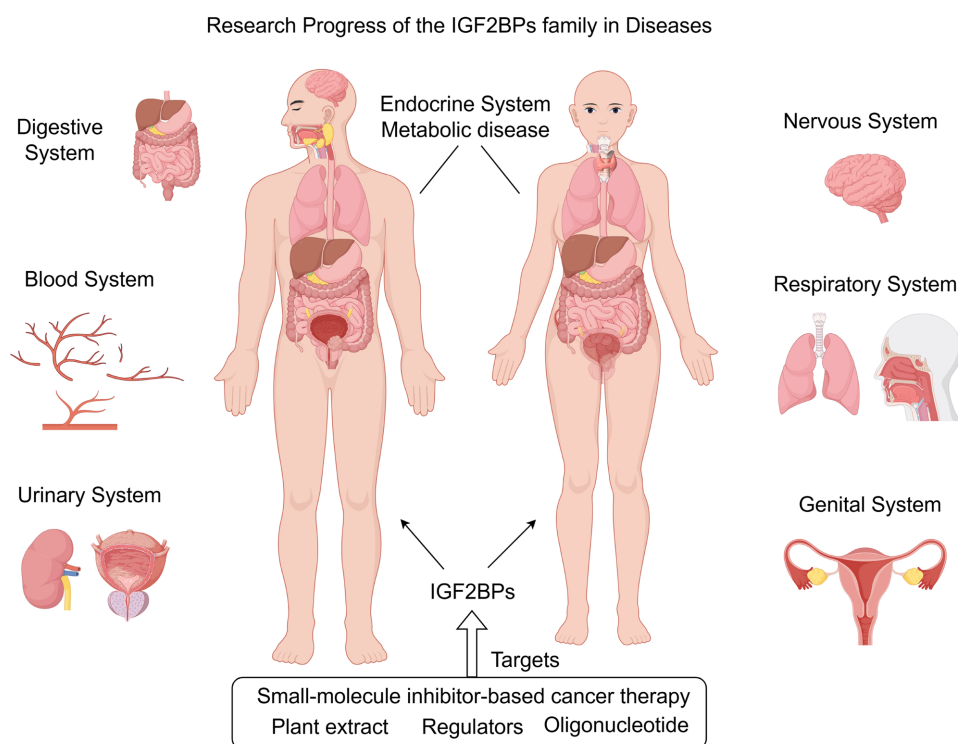


Figure 2. Research progress of the IGF2BP family in human diseases

图 2. IGF2BPs 在人类疾病中的研究进展

总而言之, IGF2BPs 家族作为一类新兴的肿瘤相关分子, 在肿瘤的诊断与预后评估中展现出广阔的、但尚不完美的前景。其核心优势在于与肿瘤恶性生物学行为的深度关联, 但劣势在于器官特异性不足和受肿瘤异质性影响。未来研究的方向, 不应局限于验证其单一指标的效能, 而应致力于构建以 IGF2BPs 为关键节点之一的、整合了传统标志物、分子分型、影像特征及临床信息的多元化预测模型。通过机器学习等算法, 从海量数据中挖掘出最优的“组合配方”和“动态规律”, 才能真正将 IGF2BPs 从“有潜力的生物标志物”转化为能够指导临床决策、实现个体化诊疗的“实用工具”, 最终服务于肿瘤及非肿瘤性复杂疾病的精准医学实践。

8. 结论

作为最广泛和最有影响力的 RNA 内部修饰, m6A 几乎参与 RNA 代谢的各个方面, 以控制基因表达和细胞表型。自从 IGF2BPs 被鉴定为一个读者蛋白家族以来, 已经出现了大量涉及 IGF2BPs 在神经系统疾病、代谢类疾病以及恶性肿瘤中的作用的研究, 为 IGF2BPs 的致病机制提供了新的见解。IGF2BPs 在 m6A 介导的转录后调控中起关键作用。它们优先识别并结合 m6A 修饰的靶 RNA, 以 m6A 依赖性方式促进其稳定和翻译。IGF2BPs 还在 RNA 生命过程中独立于 m6A 修饰发挥作用。然而, IGF2BPs 影响 RNA 代谢的机制尚不完全清楚, 这也指明了进一步的研究方向。

IGF2BPs 可作为早期筛查、诊断和预后评估的广谱疾病标志物。将这些标志物与特定疾病中的其他标志物相结合可能会提高诊断、结果预测和治疗指导的准确性。

了解 IGF2BPs 在致病过程中的潜在机制及其分子结构对于制定治疗策略至关重要。进一步的体内疗效和毒性研究也是非常必要的。此外, 靶向 IGF2BP1 和 IGF2BP3 可能对肿瘤更具特异性, 对患者更安全, 因为它们在正常组织中不存在并且在许多癌症中含量很高。

总之, IGF2BP 通过对 m⁶A 依赖性和 m⁶A 非依赖性形式的基因表达进行转录后调控, 在神经系统疾病、代谢类以及癌症中发挥广泛的作用。它们已显示出作为疾病早期筛查、诊断和预后的新生物标志物的潜力。目前针对 IGF2BPs 的疗法仍处于起步阶段。进一步研究 IGF2BPs 的分子结构及其在疾病中的调节机制对于开发新型有效的疗法是必要的。

参考文献

- [1] Nielsen, J., Christiansen, J., Lykke-Andersen, J., Johnsen, A.H., Wewer, U.M. and Nielsen, F.C. (1999) A Family of Insulin-Like Growth Factor II mRNA-Binding Proteins Represses Translation in Late Development. *Molecular and Cellular Biology*, **19**, 1262-1270. <https://doi.org/10.1128/mcb.19.2.1262>
- [2] Bell, J.L., Wächter, K., Mühleck, B., Pazaitis, N., Köhn, M., Lederer, M., *et al.* (2013) Insulin-Like Growth Factor 2 mRNA-Binding Proteins (IGF2BPs): Post-Transcriptional Drivers of Cancer Progression? *Cellular and Molecular Life Sciences*, **70**, 2657-2675. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1186-z>
- [3] Wächter, K., Köhn, M., Stöhr, N. and Hüttelmaier, S. (2013) Subcellular Localization and RNP Formation of IGF2BPs (IGF2 mRNA-Binding Proteins) Is Modulated by Distinct RNA-Binding Domains. *Biological Chemistry*, **394**, 1077-1090. <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0111>
- [4] Nielsen, J. (2004) Sequential Dimerization of Human Zipcode-Binding Protein IMP1 on RNA: A Cooperative Mechanism Providing RNP Stability. *Nucleic Acids Research*, **32**, 4368-4376. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh754>
- [5] Huang, H., Weng, H., Sun, W., Qin, X., Shi, H., Wu, H., *et al.* (2018) Recognition of RNA N⁶-Methyladenosine by IGF2BP Proteins Enhances mRNA Stability and Translation. *Nature Cell Biology*, **20**, 285-295. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0045-z>
- [6] Lederer, M., Bley, N., Schleifer, C. and Hüttelmaier, S. (2014) The Role of the Oncofetal IGF2 mRNA-Binding Protein 3 (IGF2BP3) in Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **29**, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.07.006>
- [7] Ren, Z., Zhao, S. and Zou, P. (2025) Deciphering the RNA Landscape of RNA Granules. *Biochemistry*, **64**, 3156-3164. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5c00265>
- [8] Du, Q., Zhu, Z. and Pei, D. (2021) The Biological Function of IGF2BPs and Their Role in Tumorigenesis. *Investigational New Drugs*, **39**, 1682-1693. <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01148-9>
- [9] Ryu, Y., Chang, E., Park, H., Cho, S. and An, J. (2025) Proteogenomic Analysis on RNA m⁶A Modification-Associated Genes Identifies a Distinct Subgroup with High IGF2BPs Expression across Cancer Types. *International Journal of Medical Sciences*, **22**, 3815-3827. <https://doi.org/10.7150/ijms.115609>
- [10] Dai, N. (2020) The Diverse Functions of IMP2/IGF2BP2 in Metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **31**, 670-679. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.05.007>
- [11] Deng, Y., Zhu, H., Xiao, L., Liu, C., Liu, Y. and Gao, W. (2021) Identification of the Function and Mechanism of m⁶A Reader IGF2BP2 in Alzheimer's Disease. *Aging*, **13**, 24086-24100. <https://doi.org/10.18632/aging.203652>
- [12] Li, X., Guo, W., Wen, Y., Meng, C., Zhang, Q., Chen, H., *et al.* (2025) Structural Basis for the RNA Binding Properties of Mouse IGF2BP3. *Structure*, **33**, 771-785.e3. <https://doi.org/10.1016/j.str.2025.01.022>
- [13] Korn, S.M., Ulshöfer, C.J., Schneider, T. and Schlundt, A. (2021) Structures and Target RNA Preferences of the RNA-Binding Protein Family of IGF2BPs: An Overview. *Structure*, **29**, 787-803. <https://doi.org/10.1016/j.str.2021.05.001>
- [14] Peixoto, P., Cartron, P., Serandour, A.A. and Hervouet, E. (2020) From 1957 to Nowadays: A Brief History of Epigenetics. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7571. <https://doi.org/10.3390/ijms21207571>
- [15] Yang, C., Hu, Y., Zhou, B., Bao, Y., Li, Z., Gong, C., *et al.* (2020) The Role of m⁶A Modification in Physiology and Disease. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 960. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03143-z>
- [16] Vasilopoulou, A., Kalafati, E., Drakopoulou, E. and Anagnou, N.P. (2025) m⁶A mRNA Methylation in Hematopoiesis: The Importance of Writing, Erasing, and Reading. *Cells*, **14**, Article 1388. <https://doi.org/10.3390/cells14171388>
- [17] Liu, J., Yue, Y., Han, D., Wang, X., Fu, Y., Zhang, L., *et al.* (2014) A METTL3-METTL14 Complex Mediates Mammalian Nuclear RNA N⁶-Adenosine Methylation. *Nature Chemical Biology*, **10**, 93-95. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1432>
- [18] Yang, Y., Hsu, P.J., Chen, Y. and Yang, Y. (2018) Dynamic Transcriptomic m⁶A Decoration: Writers, Erasers, Readers and Functions in RNA Metabolism. *Cell Research*, **28**, 616-624. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0040-8>
- [19] Müller, S., Glaß, M., Singh, A.K., Haase, J., Bley, N., Fuchs, T., *et al.* (2019) IGF2BP1 Promotes SRF-Dependent Transcription in Cancer in a m⁶A- and miRNA-Dependent Manner. *Nucleic Acids Research*, **47**, 375-390. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1012>

- [20] Zhang, L., Wan, Y., Zhang, Z., Jiang, Y., Gu, Z., Ma, X., *et al.* (2021) IGF2BP1 Overexpression Stabilizes PEG10 mRNA in an m⁶A-Dependent Manner and Promotes Endometrial Cancer Progression. *Theranostics*, **11**, 1100-1114. <https://doi.org/10.7150/thno.49345>
- [21] Wu, H., Ding, X., Hu, X., Zhao, Q., Chen, Q., Sun, T., *et al.* (2022) LINC01021 Maintains Tumorigenicity by Enhancing N⁶-Methyladenosine Reader IMP2 Dependent Stabilization of MSX1 and JARID2: Implication in Colorectal Cancer. *Oncogene*, **41**, 1959-1973. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02189-x>
- [22] Huo, F., Xie, M., Zhu, Z., Zheng, J. and Pei, D. (2022) SHMT2 Promotes the Tumorigenesis of Renal Cell Carcinoma by Regulating the m⁶A Modification of PPAT. *Genomics*, **114**, Article ID: 110424. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2022.110424>
- [23] Cheng, Y., Gao, Z., Zhang, T., Wang, Y., Xie, X., Han, G., *et al.* (2023) Decoding m⁶A RNA Methylome Identifies PRMT6-Regulated Lipid Transport Promoting AML Stem Cell Maintenance. *Cell Stem Cell*, **30**, 69-85.e7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.12.003>
- [24] Hu, Y., Gong, C., Li, Z., Liu, J., Chen, Y., Huang, Y., *et al.* (2022) Demethylase ALKBH5 Suppresses Invasion of Gastric Cancer via PKMYT1 m⁶A Modification. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01522-y>
- [25] Su, C., Zhang, Y., Chen, P., Yang, W., Du, J. and Zhang, D. (2022) Methyltransferase-like 3 Induces the Development of Cervical Cancer by Enhancing Insulin-Like Growth Factor 2 mRNA-Binding Proteins 3-Mediated Apoptotic Chromatin Condensation Inducer 1 mRNA Stability. *Bioengineered*, **13**, 7034-7048. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2044261>
- [26] Yu, Y., Lv, D., Wang, C., Song, X., Xie, T., Wang, T., *et al.* (2022) Hsa_circ_0003258 Promotes Prostate Cancer Metastasis by Complexing with IGF2BP3 and Sponging miR-653-5p. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01480-x>
- [27] Gu, Y., Niu, S., Wang, Y., Duan, L., Pan, Y., Tong, Z., *et al.* (2021) DMDRMR-Mediated Regulation of m⁶A-Modified CDK4 by m⁶A Reader IGF2BP3 Drives ccRCC Progression. *Cancer Research*, **81**, 923-934. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-1619>
- [28] Cai, M., Liu, H., Shao, C., Li, T., Jin, J., Liang, Y., *et al.* (2025) Metabolomics and Metabolites in Cancer Diagnosis and Treatment. *Molecular Biomedicine*, **6**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00362-8>
- [29] Yang, J., Shay, C., Saba, N.F. and Teng, Y. (2024) Cancer Metabolism and Carcinogenesis. *Experimental Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00482-x>
- [30] Byun, J. (2023) Tumor Lactic Acid: A Potential Target for Cancer Therapy. *Archives of Pharmacal Research*, **46**, 90-110. <https://doi.org/10.1007/s12272-023-01431-8>
- [31] Ananieva, E.A., Powell, J.D. and Hutson, S.M. (2016) Leucine Metabolism in T Cell Activation: mTOR Signaling and Beyond. *Advances in Nutrition*, **7**, 798S-805S. <https://doi.org/10.3945/an.115.011221>
- [32] Xiao, Y., Yang, Y., Xiong, H. and Dong, G. (2024) The Implications of FASN in Immune Cell Biology and Related Diseases. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06463-6>
- [33] Demicco, M., Liu, X., Leithner, K. and Fendt, S. (2024) Metabolic Heterogeneity in Cancer. *Nature Metabolism*, **6**, 18-38. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00963-z>
- [34] Colhado Rodrigues, B.L., Lallo, M.A. and Perez, E.C. (2020) The Controversial Role of Autophagy in Tumor Development: A Systematic Review. *Immunological Investigations*, **49**, 386-396. <https://doi.org/10.1080/08820139.2019.1682600>
- [35] Shen, C., Xuan, B., Yan, T., Ma, Y., Xu, P., Tian, X., *et al.* (2020) m⁶A-Dependent Glycolysis Enhances Colorectal Cancer Progression. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01190-w>
- [36] Weng, H., Huang, F., Yu, Z., Chen, Z., Prince, E., Kang, Y., *et al.* (2022) The m⁶A Reader IGF2BP2 Regulates Glutamine Metabolism and Represents a Therapeutic Target in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell*, **40**, 1566-1582.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.10.004>
- [37] Xu, Y., Zhou, J., Li, L., Yang, W., Zhang, Z., Zhang, K., *et al.* (2022) FTO-Mediated Autophagy Promotes Progression of Clear Cell Renal Cell Carcinoma via Regulating SIK2 mRNA Stability. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 5943-5962. <https://doi.org/10.7150/ijbs.77774>
- [38] Wang, Q., Chen, C., Ding, Q., Zhao, Y., Wang, Z., Chen, J., *et al.* (2020) METTL3-Mediated m⁶A Modification of HDGF mRNA Promotes Gastric Cancer Progression and Has Prognostic Significance. *Gut*, **69**, 1193-1205. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319639>
- [39] Jiang, L., Li, Y., He, Y., Wei, D., Yan, L. and Wen, H. (2021) Knockdown of m⁶A Reader IGF2BP3 Inhibited Hypoxia-Induced Cell Migration and Angiogenesis by Regulating Hypoxia Inducible Factor-1 α in Stomach Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 711207. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.711207>

- [40] Hendrix, M.J.C., Seftor, E.A., Seftor, R.E.B., Chao, J., Chien, D. and Chu, Y. (2016) Tumor Cell Vascular Mimicry: Novel Targeting Opportunity in Melanoma. *Pharmacology & Therapeutics*, **159**, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.01.006>
- [41] Liu, X., He, H., Zhang, F., Hu, X., Bi, F., Li, K., et al. (2022) m⁶A Methylated EphA2 and VEGFA through IGF2BP2/3 Regulation Promotes Vasculogenic Mimicry in Colorectal Cancer via PI3K/AKT and ERK1/2 Signaling. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 483. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04950-2>
- [42] Wan, W., Ao, X., Chen, Q., Yu, Y., Ao, L., Xing, W., et al. (2022) METTL3/IGF2BP3 Axis Inhibits Tumor Immune Surveillance by Upregulating N⁶-Methyladenosine Modification of PD-L1 mRNA in Breast Cancer. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01447-y>
- [43] Wei, J., Yin, Y., Zhou, J., Chen, H., Peng, J., Yang, J., et al. (2020) METTL3 Potentiates Resistance to Cisplatin through m⁶A Modification of TFAP2C in Seminoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 11366-11380. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15738>
- [44] Li, T., Hu, P., Zuo, Z., Lin, J., Li, X., Wu, Q., et al. (2019) METTL3 Facilitates Tumor Progression via an m⁶A-IGF2BP2-Dependent Mechanism in Colorectal Carcinoma. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1038-7>
- [45] Li, H., Huang, G., Tu, J., Lv, D., Jin, Q., Chen, J., et al. (2022) METTL14-Mediated Epitranscriptome Modification of MN1 mRNA Promote Tumorigenicity and All-Trans-Retinoic Acid Resistance in Osteosarcoma. *eBioMedicine*, **82**, Article ID: 104142. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104142>
- [46] Tatekawa, S., Tamari, K., Chijimatsu, R., Konno, M., Motooka, D., Mitsufuji, S., et al. (2022) N⁶-Methyladenosine Methylation-Regulated Polo-Like Kinase 1 Cell Cycle Homeostasis as a Potential Target of Radiotherapy in Pancreatic Adenocarcinoma. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 11074. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15196-5>
- [47] Yang, Z.M., Zhao, F.Q., Gu, X.F., Feng, L.X., Xu, M.S., Li, T., et al. (2021) Binding of RNA m⁶A by IGF2BP3 Triggers Chemo-Resistance of HCT8 Cells Via Upregulation of ABCB1. *American Journal of Cancer Research*, **11**, 1428-1445.
- [48] Tang, Z., Cao, J., Yao, J., Fan, X., Zhao, J., Zhao, M., et al. (2023) KDM1A-Mediated Upregulation of METTL3 Ameliorates Alzheimer's Disease via Enhancing Autophagic Clearance of P-Tau through m⁶A-Dependent Regulation of STUB1. *Free Radical Biology and Medicine*, **195**, 343-358. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.12.099>
- [49] Miller, C., Ealy, A., Gregory, A., Janarthanam, C., Albers, W., Richardson, G., et al. (2025) Pathological α -Synuclein Dysregulates Epitranscriptomic Writer METTL3 to Drive Neuroinflammation in Microglia. *Cell Reports*, **44**, Article ID: 115618. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115618>
- [50] Jingrui, W., Haihui, Y., Jinjin, Y. and Le, F. (2025) IGF2BP2 Regulates the Progression of Alzheimer's Disease through m⁶A-Mediated NLRP3 Inflammasome. *Immunity, Inflammation and Disease*, **13**, e70121. <https://doi.org/10.1002/iid3.70121>
- [51] Yu, Z., Huang, L., Xia, Y., Cheng, S., Yang, C., Chen, C., et al. (2022) Analysis of m⁶A Modification Regulators in the Substantia Nigra and Striatum of MPTP-Induced Parkinson's Disease Mice. *Neuroscience Letters*, **791**, Article ID: 136907. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136907>
- [52] Gong, X., Huang, M. and Chen, L. (2024) nrf1 Mitigates Motor Dysfunction and Dopamine Neuron Degeneration in Mice with Parkinson's Disease by Promoting GLRX m⁶A Methylation through Upregulation of METTL3 Transcription. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14441. <https://doi.org/10.1111/cns.14441>
- [53] Wang, Q., Xie, S., Yang, K., Guo, Y., Huang, H., Li, S., et al. (2026) Histone Lactylation Contributes to Neuropathic Pain by Facilitating m⁶A Reader Protein IGF2BP2 Expression in DRG Sensory Neurons. *The Journal of Neuroscience*, **46**, e0365252025. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0365-25.2025>
- [54] Elssaig, E.H., Ahmed-Abakur, E.H., Alnour, T.M.S., Alsubai, M.A., Ali, A.E., Ullah, M.F., et al. (2025) Significant Association between Genetic Polymorphism of Insulin-like Growth Factor-2 mRNA Binding Protein-2 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Case-Control Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **39**, e25147. <https://doi.org/10.1002/jcla.25147>
- [55] Elssaig, E.H., Ahmed-Abakur, E.H., Alnour, T.M.S., Alsubai, M.A. and Yousif, A. (2024) Significant Association between Insulin-Like Growth Factor 2 mRNA-Binding Protein 2, Interleukin-6 Polymorphisms, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Research in Medical Sciences*, **29**, 71. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_717_23
- [56] Yang, R., Wang, X., Zhang, Y., Jin, L., Zhao, K., Chen, J., et al. (2025) Genetic Variations in IGF2BP2 and CAPN10 and Their Interaction with Environmental Factors Increase Gestational Diabetes Mellitus Risk in Chinese Women. *Gene*, **941**, Article ID: 149226. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2025.149226>
- [57] Rattanapan, Y., Nongwa, K., Supanpong, C., Satsadeedat, C., Sai-ong, T., Kooltheat, N., et al. (2024) Downregulation of miR-25-3p and Its Impact on PTAFR and IGF2BP3 Expression in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Biomarker Discovery and Disease Pathogenesis. *Journal of Clinical Medicine Research*, **16**, 536-546. <https://doi.org/10.14740/jocmr6099>

- [58] Regué, L., Zhao, L., Ji, F., Wang, H., Avruch, J. and Dai, N. (2021) RNA m⁶A Reader IMP2/IGF2BP2 Promotes Pancreatic β -Cell Proliferation and Insulin Secretion by Enhancing PDX1 Expression. *Molecular Metabolism*, **48**, Article ID: 101209. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101209>
- [59] Alvarez-Dominguez, J.R., Winther, S., Hansen, J.B., Lodish, H.F. and Knoll, M. (2022) An Adipose LncRAP2-Igf2bp2 Complex Enhances Adipogenesis and Energy Expenditure by Stabilizing Target mRNAs. *iScience*, **25**, Article ID: 103680. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103680>
- [60] Luo, S., Sun, Y., Hu, Y. and Xu, Y. (2025) Lactylation-Induced ALKBH5 Targets RNF123 to Worsen Retinal Müller Cell Activation through PKM2-Regulated Glycolysis in Diabetic Retinopathy. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-07129-3>
- [61] Liang, A., Liu, J., Wei, Y., Liao, Y., Wu, F., Ruan, J., et al. (2023) m⁶A Reader IGF2BP1 Accelerates Apoptosis of High Glucose-Induced Vascular Endothelial Cells in a m⁶A-HMGB1 Dependent Manner. *PeerJ*, **11**, e14954. <https://doi.org/10.7717/peerj.14954>
- [62] Wang, T., Li, X., Tao, Y., Wang, X., Li, L. and Liu, J. (2024) METTL3-Mediated NDUFB5 m⁶A Modification Promotes Cell Migration and Mitochondrial Respiration to Promote the Wound Healing of Diabetic Foot Ulcer. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 643. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05463-6>
- [63] Jiang, L., Liu, X., Hu, X., Gao, L., Zeng, H., Wang, X., et al. (2022) METTL3-Mediated m⁶A Modification of TIMP2 mRNA Promotes Podocyte Injury in Diabetic Nephropathy. *Molecular Therapy*, **30**, 1721-1740. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.01.002>
- [64] Yao, Q., Chen, Y., Zhang, X., Wang, L., Li, J., Lv, J., et al. (2025) Decoding m⁶A RNA Methylation in Kidney Disorders: From Molecular Insights to Therapeutic Strategies. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 771. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06817-4>
- [65] Jiang, Y., Peng, J., Song, J., He, J., Jiang, M., Wang, J., et al. (2021) Loss of Hilnc Prevents Diet-Induced Hepatic Steatosis through Binding of IGF2BP2. *Nature Metabolism*, **3**, 1569-1584. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00488-3>
- [66] Wang, P., Wang, X., He, D. and Zhuang, C. (2023) LncRNA AK142643 Promotes Hepatic Lipid Accumulation by Upregulating CD36 via Interacting with IGF2BP2. *Gene*, **887**, Article ID: 147747. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147747>
- [67] Lu, Y., Qie, D., Yang, F. and Wu, J. (2023) LncRNA MEG3 Aggravates Adipocyte Inflammation and Insulin Resistance by Targeting IGF2BP2 to Activate TLR4/NF- κ B Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **121**, Article ID: 110467. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110467>
- [68] Kuai, D., Zhu, S., Shi, H., Yang, R., Liu, T., Liu, H., et al. (2021) Aberrant Expression of m⁶A mRNA Methylation Regulators in Colorectal Adenoma and Adenocarcinoma. *Life Sciences*, **273**, Article ID: 119258. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119258>
- [69] Du, J., Ji, H., Ma, S., Jin, J., Mi, S., Hou, K., et al. (2021) m⁶A Regulator-Mediated Methylation Modification Patterns and Characteristics of Immunity and Stemness in Low-Grade Glioma. *Briefings in Bioinformatics*, **22**, bbab013. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab013>
- [70] Liu, J., Li, Z., Cheang, I., Li, J. and Zhou, C. (2022) RNA-Binding Protein IGF2BP1 Associated with Prognosis and Immunotherapy Response in Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 777399. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.777399>
- [71] Wang, X., Guan, D., Wang, D., Liu, H., Wu, Y., Gong, W., et al. (2021) Genetic Variants in m⁶A Regulators Are Associated with Gastric Cancer Risk. *Archives of Toxicology*, **95**, 1081-1088. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02958-1>
- [72] Hu, X., Peng, W., Zhou, H., Jiang, J., Zhou, X., Huang, D., et al. (2020) IGF2BP2 Regulates DANCR by Serving as an N6-Methyladenosine Reader. *Cell Death & Differentiation*, **27**, 1782-1794. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0461-z>
- [73] Lu, S., Han, L., Hu, X., Sun, T., Xu, D., Li, Y., et al. (2021) N6-Methyladenosine Reader IMP2 Stabilizes the ZFAS1/OLA1 Axis and Activates the Warburg Effect: Implication in Colorectal Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01204-0>
- [74] Wang, Y., Lu, J., Wu, Q., Jin, Y., Wang, D., Chen, Y., et al. (2025) Correction: LncRNA LINRIS Stabilizes IGF2BP2 and Promotes the Aerobic Glycolysis in Colorectal Cancer. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02229-6>
- [75] Li, Y., Gu, J., Xu, F., Zhu, Q., Chen, Y., Ge, D., et al. (2021) Molecular Characterization, Biological Function, Tumor Microenvironment Association and Clinical Significance of m⁶A Regulators in Lung Adenocarcinoma. *Briefings in Bioinformatics*, **22**, bbba225. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa225>
- [76] Li, Y., Xiao, J., Bai, J., Tian, Y., Qu, Y., Chen, X., et al. (2019) Molecular Characterization and Clinical Relevance of m⁶A Regulators across 33 Cancer Types. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1066-3>
- [77] Lv, B., Li, L., Liu, M. and Zou, S. (2026) Circular RNAs in Cancer Immunology: Immune Escape, Therapeutic

-
- Resistance, and Nanomedicine Synergies. *Translational Oncology*, **63**, Article ID: 102631. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2025.102631>
- [78] Cui, J., Zhu, Y., Liu, X., Wang, W., Jiang, X., Xia, Y., *et al.* (2022) Comprehensive Analysis of N⁶-Methyladenosine Regulators with the Tumor Immune Landscape and Correlation between the Insulin-Like Growth Factor 2 mRNA-Binding Protein 3 and Programmed Death Ligand 1 in Bladder Cancer. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02456-7>
- [79] Tong, Y., Li, S., Shen, L., Yan, L., Zhu, Z. and Hua, Q. (2025) Multi-Omics and Experimental Validation Identify Methylation-Related Genes and *METTL16* as Key Regulators in Diabetic Foot Ulcer Pathogenesis. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 42334. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-26306-4>
- [80] Liao, S., Zhang, L., Shi, L., Hu, H., Gu, Y., Wang, T., *et al.* (2025) Integrating Bulk and Single-Cell RNA Sequencing Data: Unveiling RNA Methylation and Autophagy-Related Signatures in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 4005. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-87437-2>