



核酸修饰驱动分子医学: 现状、挑战与机遇

黄艳^{1*}, 朱凌^{1,2}, 翁小成³, 陈鹏^{4*}, 周翔^{3*}, 杨俊林¹

1. 国家自然科学基金委员会化学科学部, 北京 100085

2. 国家纳米科学中心, 北京 100190

3. 武汉大学化学与分子科学学院, 武汉 430072

4. 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871

*通讯作者, E-mail: huangyan@nsfc.gov.cn; pengchen@pku.edu.cn; xzhou@whu.edu.cn

收稿日期: 2025-11-18; 接受日期: 2026-01-06; 网络版发表日期: 2026-01-21

国家自然科学基金(编号: L2324204)和中国科学院学部前沿交叉研判联合项目(编号: XK2023HXC002)资助

摘要 核酸表观修饰的异常与疾病发生发展密切相关, 已成为分子医学研究的重要切入点. 近年来, 在国家自然科学基金委员会“生物大分子动态修饰与化学干预”重大研究计划的支持下, 我国核酸修饰研究迅速发展并持续赋能分子医学. 依托国家自然科学基金委员会-中国科学院学部前沿交叉研判联合项目“基于核酸修饰的分子医学战略研究”, 我们系统梳理该领域发展现状与趋势, 凝练国际前沿方向及亟需突破的关键科学问题, 并提出针对性发展思路与政策建议.

关键词 化学生物学, 核酸修饰, 分子医学

1 引言

医学的持续革新显著提升了人类健康水平和生活质量, 科学探索不断拓展疾病防治边界, 特别是分子层面研究推动医学从以症状为导向的“经验医学”迈向以机制为核心的“精准医学”新阶段^[1]. 《健康中国2030》规划纲要等国家政策规划均将精准医学置于重要地位, 分子医学作为多学科交叉前沿, 以解析疾病的分子基础为核心, 为个体化诊疗提供科学依据与技术路径, 是精准医学的重要支撑.

随着大规模测序技术、功能基因组学等领域发展, 分子医学日趋成熟, 基于肿瘤驱动性DNA序列改变的诊疗已使患者获益, 但与人类基因组计划当时提

出的“十年内大幅改善重大疾病诊治”的愿景仍有差距. 研究表明, 疾病本质并非单一“序列决定论”, 而是包括核酸修饰在内的多种因素耦合作用的结果. 这表明, 推动精准医学突破需以核酸修饰为新的研究着力点, 进而为分子医学提供系统化解解决方案.

核酸修饰在精准医疗里展现出巨大潜力与独特优势. 一是兼具基础研究价值与转化前景, 既能为诊断标志物、治疗靶点的发现打牢基础, 还能支撑小核酸、mRNA药物既高效又安全地发挥作用; 二是包括了DNA、RNA等各类核酸分子, 覆盖遗传信息调控的全过程, 为系统解析疾病机制提供全景视角; 三是核酸修饰异常状态往往具有疾病特异性与个体异质性, 是开展个体化医疗的理想切入点. 因此, 核酸修饰正成为

引用格式: Huang Y, Zhu L, Weng X, Chen P, Zhou X, Yang J. Molecular medicine driven by nucleic acid modifications: state of the field, challenges, and opportunities. *Sci Sin Chim*, 2026, 56: 341–354, doi: [10.1360/SSC-2025-0292](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0292)

驱动分子医学创新的关键杠杆, 应用场景也从早期诊断拓展到药物研发, 其核心价值将随技术的突破进一步凸显出来。

尽管核酸修饰的重要性日益凸显, 但其整体研究仍处于起步阶段。长期以来, 学界对核酸修饰的认知多集中于DNA甲基化, 该修饰疾病特异性较弱、可拓展空间有限, 一定程度上制约了其在疾病诊疗中的广泛应用; 近年来研究证实, 核酸修饰形式丰富, DNA层面有基于5-甲基胞嘧啶(5mC)氧化产生的5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)、5-醛基胞嘧啶(5fC)等类型^[2]; 除了经典的胞嘧啶修饰外, DNA中N⁶-甲基腺苷(6mA)等非经典修饰也在真核细胞中被陆续报道, 其已被证实与胚胎发育、应激响应及肿瘤发生等过程相关, 已显示出潜在的重要生物学价值^[3,4]。RNA修饰则更为多样, 已发现超过150种, 在基因表达调控、细胞命运决定、免疫应答及疾病进程中同样发挥关键作用^[5]。且与DNA修饰类似, RNA修饰具有动态可逆性与环境响应性, 能敏锐反映细胞生理病理状态。以RNA中N⁶-甲基腺苷(m⁶A)为例, 其对mRNA稳定性与翻译效率的调控作用, 已成为解析癌症、神经系统疾病、病毒感染等疾病机制的重要切入点^[6]。

DNA修饰与RNA修饰在核酸层面共同构成了遗传信息调控的多维体系, 二者在时间尺度、作用方式及功能侧重上呈现出显著互补特征。DNA修饰主要承担遗传信息长期稳定调控的功能, 通过与染色质结构、组蛋白修饰及三维基因组构象的协同作用, 塑造细胞类型特异性转录潜能和表观遗传记忆, 其变化往往具有发育阶段依赖性和跨细胞代际的延续性。相比之下, RNA修饰则具备高度动态性和可塑性, 可在转录后层面快速响应内外环境变化, 通过调控RNA的剪接、稳定性、翻译效率和定位, 实现对基因表达的精细调节。二者并非孤立发挥作用, 而是在空间和时间维度上形成层级耦合: DNA修饰为基因表达提供“允许或限制”的染色质背景, RNA修饰则在此基础上进一步调控信息输出的强度、时序和细胞特异性。这种从DNA到RNA的多层级调控模式, 使核酸修饰成为连接基因组信息与表型多样性的关键枢纽, 也为分子医学从静态关联研究迈向动态干预提供了重要理论基础。可以说, 核酸修饰构成了遗传信息调控的“第二层密码”, 在肿瘤等重大疾病的早期筛查、精准诊断及新药研发中潜力显著, 为分子医学创新发展带来前所未

有的机遇^[5-7]。

本质上, 核酸修饰通过在核酸分子上可逆引入或去除特定化学基团, 实现遗传信息功能状态的精细调控。作为化学、生物学与医学深度融合的前沿交叉领域, 化学生物学以化学工具为核心, 既支撑核酸修饰机制解析与临床转化, 又推动疾病研究范式从“静态观测”转向“动态调控”, 构建覆盖早期筛查、精准治疗与疗效评估的一体化诊疗新体系。具体而言, 化学生物学可通过分子探针实现修饰的高灵敏度检测与成像; 借助位点特异性编辑工具明确修饰与疾病表型的因果关联^[8,9], 以修饰相关酶和异常位点为靶标开发表观干预药物, 还能通过修饰优化核酸药物性能。这些技术突破使核酸修饰成为解析疾病机制的重要突破点与推动核酸药物研发的核心环节, 为分子医学实现转化应用奠定基础。随着化学生物学与核酸修饰研究的深度融合, 分子医学有望在“生命机制解析-诊疗技术开发-创新药物探索”的各环节及系统性研究层面实现突破, 开启全新发展格局。

2 核酸修饰的分子医学研究具有深远影响

2.1 核酸修饰作为疾病标志物用于疾病早筛早诊

疾病发生发展过程中, 核酸修饰的位点与丰度会发生特异性改变, 这些异常修饰随细胞凋亡或死亡释放至血液循环中, 通常可稳定存在数分钟到数小时^[10], 使其成为反映癌症、移植排斥、胎儿健康等病理状态的血液表观遗传标志物^[11]。相较于依赖DNA序列变异的检测技术, 这类标志物能便捷揭示分子标志物与生活方式、环境因素的疾病调控作用^[12], 在体液、组织样本中稳定性高, 利于疾病早期精准检测^[13]。

基于新一代测序(NGS)的液体活检技术广泛应用于研究, 通过检测血液中细胞游离DNA (cfDNA)的癌症特异性DNA甲基化特征, 实现泛癌种常规筛查^[14-17](图1)。通过解析DNA甲基化图谱, 可从低丰度cfDNA数据中识别表观遗传多态性, 并结合人类细胞参考图谱进行解卷积分析^[18,19]; 此类方法与单分子测序技术的结合, 为表观遗传修饰成为临床常规检测指标提供了新契机^[18,19]。目前Epi proColon[®]、Guardant360[®]等基于DNA甲基化的液体活检产品, 已在筛查、诊断及预后评估中展现重要价值。

5mC甲基化特征是多种恶性肿瘤早筛早诊的核心

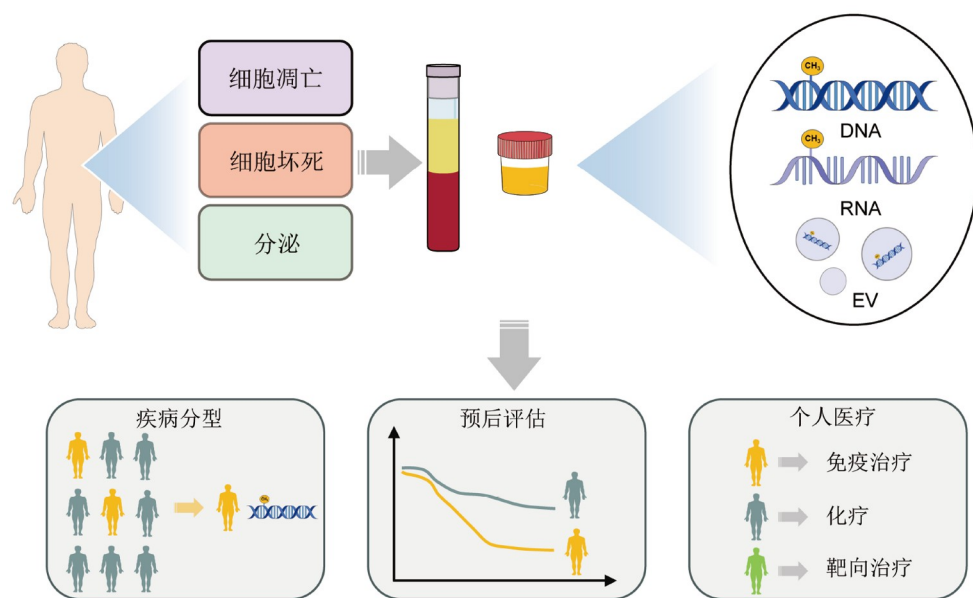


图 1 (网络版彩图)核酸修饰作为疾病标志物用于液体活检

Figure 1 (Color online) Nucleic acid modification as a disease biomarker for liquid biopsy.

研究方向, 涵盖乳腺、宫颈、前列腺、肾细胞、结直肠等癌种^[20]. 在宫颈癌领域, 通过WID-qCIN技术靶向二肽基肽酶6 (DPP6)、异质核糖核蛋白家族成员RALY RNA结合蛋白样(RALYL)和GS同源盒蛋白1 (GSX1)基因的cfDNA甲基化, 实现筛查与进展动态监测一体化^[21]. 在乳腺癌研究中, 通过全基因组亚硫酸氢盐测序筛选出15个循环肿瘤DNA (ctDNA)甲基化标志物, 为早期病灶识别提供了高特异性靶点^[20]; 在结直肠癌研究中, 基于ColonSecure技术对约3500名高危个体进行cfDNA甲基化检测, 在103例经结肠镜确诊的结直肠癌(CRC)患者中检出89例, 敏感性达86.4%, 特异性为90.7%^[22], 其早期诊断敏感性显著优于CEA、CA19-9等传统标记物; 针对肝癌、胰腺癌等难治肿瘤, cfTAPS方法实现早期精准识别^[23]. 此外, 细胞外囊泡DNA (EV-DNA)的甲基化也成为研究热点, TEMPT技术通过全基因组分析成功筛选出胃癌差异甲基化区域(DMRs), 证实免疫细胞可能是EV-DNA重要来源, 为其早诊应用提供新路径^[24].

5hmC作为另一关键表观遗传修饰, 是癌症诊断中极具潜力的可靠生物标志物, 在多种癌症cfDNA中其修饰特征显著异常^[25-31]. 借助高灵敏度、高选择性的化学标记技术, 一项研究对260名癌症患者(涵盖结直肠、胃、胰腺等癌种)及90名健康人队列开展分析, 完

成cfDNA与配对组织基因组DNA的全基因组5hmC图谱解析^[25], 结果显示结直肠癌、胃癌的5hmC cfDNA标志物预测效能显著优于传统标志物, 且与组织活检一致性高. 另一项研究通过优化基于化学标记的高灵敏度、低输入量测序技术, 对49名涵盖七种癌种患者的cfDNA 5hmC进行测序, 筛选出癌种特异且与分期相关的修饰特征, 实现癌症类型及临床分期的高精度预测^[26], 充分证实了5hmC修饰特征在液体活检中的临床价值, 为其转化为新型标志物奠定基础.

除DNA修饰外, RNA通过多样化表观遗传修饰实现转录后调控^[32], 其在组织及血液、尿液等生物体液中的全局修饰水平已被证实可作为疾病诊断标志物^[5]. 在胶质瘤研究中, 采用质谱结合多变量统计分析与机器学习, 解析9种RNA修饰的谱系特征, 实现肿瘤分级的准确区分与预测^[33]; 解析癌症患者的RNA修饰特征, 可辅助优化治疗方案、预测应答效率, 为肿瘤个性化治疗提供新路径. 在双相情感障碍(BD)与单相抑郁症鉴别研究中, A-to-I RNA修饰分析结合机器学习筛选编辑位点, 实现患者与健康人的区分及两种疾病的鉴别^[34]. 另有研究证实, rRNA 2'-O-甲基化的动态调控可直接影响急性髓性白血病(AML)干细胞活性^[35], 进一步拓展了RNA修饰功能研究范围.

随着多组学整合技术与高通量检测平台升级, 核

酸表观遗传标志物的应用场景将持续拓展, 有望为癌症早诊与精准治疗提供更全面的分子参考. 人工智能的深度赋能及新型智能化诊断工具的不断涌现, 将进一步提升临床转化效率, 推动分子诊断技术的进步和精准医学的发展, 并持续引领未来医学创新.

2.2 核酸修饰相关酶作为药物新靶点

表观遗传图谱异常调控是多种人类疾病的核心发病机制, 核酸修饰相关酶(过度表达、活性异常减弱等功能失调)会直接扰乱核酸修饰的动态平衡, 进而驱动疾病发生发展. 因此, 这类酶既是疾病治疗的核心潜在靶点, 又在生物技术领域具有广泛应用前景, 为靶向表观遗传修饰酶的药物研发奠定理论基础, 极大推动了靶向治疗药物的发展(图2).

根据功能, 核酸修饰调控酶分为“写入酶(writers)”、“擦除酶(erasers)”及“阅读蛋白(readers)”三类^[36], 通过写入、擦除或读取特定碱基修饰调控基因表达^[37~39]. 基于此机制, 靶向这类酶的小分子抑制剂、激动剂等药物不断涌现, 部分已进入早期临床试验^[40].

在DNA修饰酶靶向药物研发方面, (1) 写入酶DNMT也称甲基转移酶, 其抑制剂已用于血液系统肿瘤、实体瘤的治疗, 部分还适用于炎症性或增生性良性疾病的干预^[40]. 其通过整合至DNA链, 在复制阶段被DNMT识别结合以阻碍甲基化进程, 目前阿扎胞苷(azacytidine)、地西他滨(decitabine)等核苷类抑制剂已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市^[41]. (2) 调控擦除酶TET活性以重塑甲基化图谱是潜在有效策略. 已报道的抑制剂包括艾曲波帕、C35^[42,43]、衣康酸、富马酸、琥珀酸^[44]及Bobcat339^[45]等; 酶激动剂主要通过上调辅助因子表达或活化, 间接调控DNA甲基化水平^[46]. (3) 阅读蛋白MBD家族和UHRF1是抑制剂研究热点. 下调MBD2表达或应用靶向MBD2的小干扰RNA (siRNA)已展现出积极治疗潜力^[47]; 针对UHRF1的调控研究(主要为上调功能)推动了多种候选化合物的研发^[48], 但目前均未进入临床评估.

RNA修饰酶靶向治疗作为新兴肿瘤治疗策略, 其基础研究和临床转化也取得了显著进展. 癌细胞增殖与肿瘤进展高度依赖RNA修饰酶异常调控, 其靶向治疗已成为癌症领域新兴策略. 目前, 多种RNA中m⁶A甲基化转移酶、去甲基化酶以及结合蛋白的结构已被

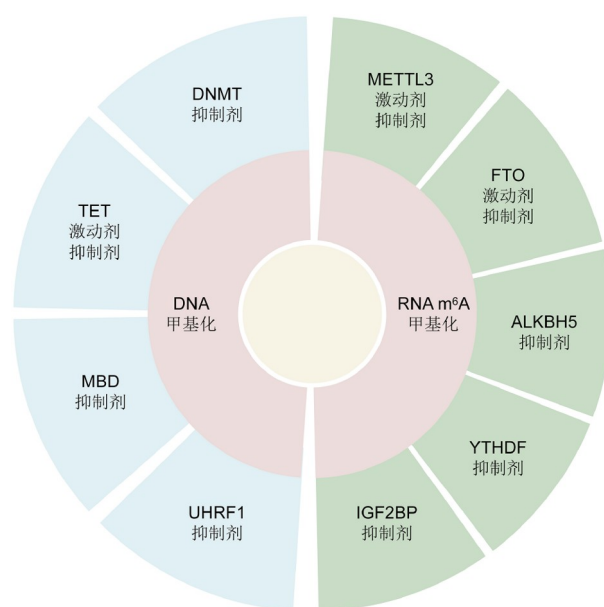


图2 (网络版彩图)核酸修饰相关酶及其靶向药物分类. 基于DNA甲基化的核酸修饰酶靶向药物, 包括DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂、10-11易位蛋白(TET)激动剂与抑制剂、甲基化CpG结合域(MBD)抑制剂以及含泛素样结构域、PHD和RING指结构域蛋白1 (UHRF1)抑制剂; 基于RNA m⁶A甲基化的靶向药物, 包括甲基转移酶样蛋白3 (METTL3)激动剂与抑制剂、脂肪量和肥胖相关蛋白(FTO)激动剂与抑制剂, 以及AlkB同源蛋白5 (ALKBH5)、YTH结构域家族m⁶A RNA结合蛋白(YTHDF)、胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(IGF2BP)的抑制剂

Figure 2 (Color online) Nucleic acid modification-related enzymes and the classification of their targeted drugs. Targeted drugs based on DNA methylation-related nucleic acid modification enzymes include DNA methyltransferase (DNMT) inhibitors, ten-eleven translocation (TET) activators and inhibitors, methyl-CpG-binding domain (MBD) inhibitors, and ubiquitin-like with PHD and RING finger domains 1 (UHRF1) inhibitors. Targeted drugs based on RNA m⁶A methylation include methyltransferase-like 3 (METTL3) activators and inhibitors, fat mass and obesity-associated protein (FTO) activators and inhibitors, as well as inhibitors of alkB homolog 5 (ALKBH5), YTH domain-containing m⁶A RNA-binding proteins (YTHDF), and insulin-like growth factor 2 mRNA-binding proteins (IGF2BP).

解析, 如METTL3、甲基转移酶样蛋白14 (METTL14)、Wilms肿瘤1-相关蛋白(WTAP)、FTO、ALKBH5、YTH结构域家族蛋白2 (YTHDF2), 为基于结构的药物设计提供指导^[49,50]. 具体而言, 小分子抑制剂通过竞争性结合辅助因子或底物以抑制m⁶A甲基化转移酶METTL3的功能, 已在白血病治疗中展现出明确疗效^[51]. 临床转化方面, RNA修饰书写酶相关基因特征预后模型可有效预测膀胱癌患者对顺铂、长春花碱等化疗药物的应答^[52]; Zhou等^[53]基于25种写入酶联合表

达谱, 实现对接受新辅助程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1) 抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者预后的精准预测. 阅读蛋白领域, Paris等^[54]发现, mRNA m⁶A结合蛋白YTHDF2在多种急性髓性白血病(AML)中高表达, 抑制其可选择性清除白血病干细胞、促进正常造血干细胞扩增, 为AML治疗提供全新特异性策略. 资本市场也高度关注该领域, 如Accent Therapeutics公司聚焦RNA修饰相关酶的小分子靶向药物开发, 推动产业化进程. 近年来前沿研究拓展了核酸修饰相关酶调控机制边界. 有研究表明, 染色体相关RNA上存在大量修饰, 可通过调控染色体结构介导基因表达^[55,56]. He等^[56]发现, 染色体相关调控RNA (carRNAs)的m⁶A修饰可在全基因组范围内调控染色质状态与转录^[55]; 另有研究揭示, TET2通过氧化逆转录转座子RNA的m⁵C修饰, 动态调控染色质状态. 这些发现凸显了深入解析表观遗传调控分子机制对靶向药物成功转化的关键作用. 随着对核酸修饰识别及调控机制的深入研究, 以及对新型表观遗传调控蛋白功能的持续发掘, 核酸修饰相关酶作为药物新靶点在创新药物研发领域展现出广阔前景, 为疾病治疗提供新策略.

2.3 核酸修饰助力核酸药物、mRNA疫苗研发

核酸修饰领域的基础研究为核酸药物的创新发展提供了重要支撑. 反义核酸、siRNA等小核酸药物, 以

及mRNA药物、核酸疫苗等疗法, 其研发应用均需通过引入化学修饰以实现临床转化. 尤其在mRNA疫苗的技术突破中, 化学修饰被公认为临床转化成功的关键, 其可助力mRNA逃逸机体免疫防御, 降低免疫原性(毒性), 提升靶蛋白表达效率(图3).

核酸药物与mRNA疫苗的崛起, 标志着现代医学迈入以信息分子为核心的精准医疗时代. 相较于传统药物, 核酸分子具备高度可编程性, 可通过序列设计特异性调控基因表达或抗原生成, 这一特点使核酸药物与mRNA疫苗具有研发周期短、靶点精准、应对病原体变异快等优势. 但未经修饰的核酸分子易被核酸酶降解、诱发先天免疫应答, 限制了其药用价值与疫苗应用潜力. 因此, 化学修饰已成为临床转化的决定性因素, 几乎所有获批的核酸药物与mRNA疫苗, 均依赖特定化学修饰保障其稳定性、安全性与有效性^[57,58]. 可以说, 化学修饰是核酸分子“药物化”及从实验室走向临床、产业化的核心动力.

反义寡核苷酸(ASO), 作为最早临床应用的核酸药物之一, 通过互补结合mRNA阻断翻译或调控剪接^[59]. 早期ASO因其稳定性差、毒性高而难以实现临床转化, 磷酸骨架的硫代修饰(PS)能够显著提升其核酸酶耐受性与血浆蛋白结合能力、延长体内半衰期^[60]; 进一步的2'-甲氧基、2'-O-甲氧基乙基修饰, 降低非特异性免疫反应并优化靶向结合效率, 最终推动

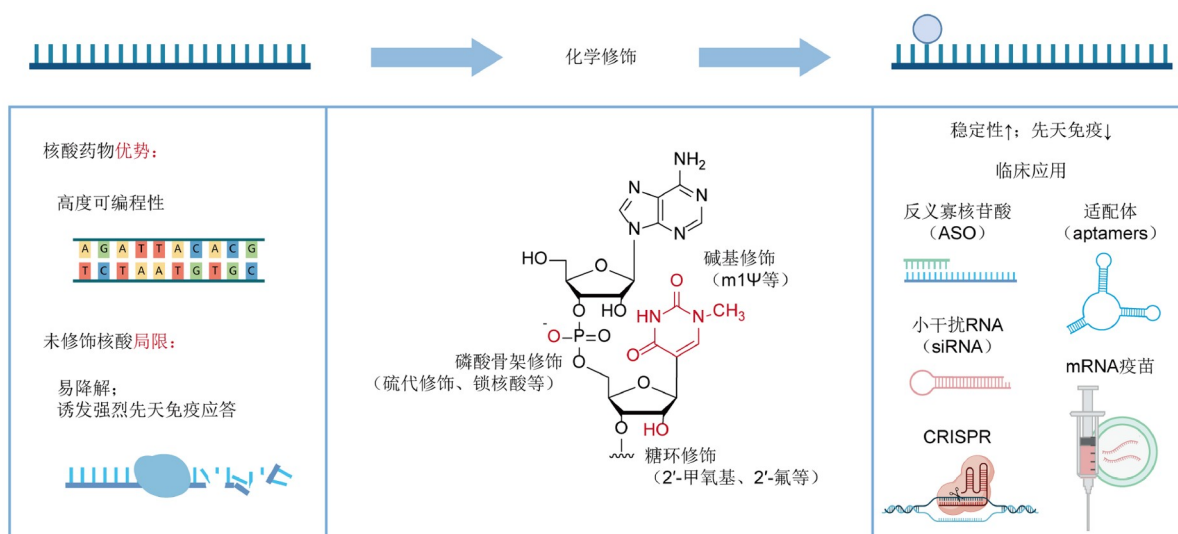


图3 (网络版彩图)核酸修饰在核酸药物中的应用

Figure 3 (Color online) Applications of nucleic acid modifications in nucleic acid therapeutics.

ASO药物nusinersen成功上市, 用于治疗脊髓性肌萎缩症^[61]。siRNA通过与Argonaute蛋白、Dicer酶形成RNA诱导沉默复合物(RISC)降解目标mRNA, 具有高特异性^[62], 但未经修饰的siRNA易降解且会触发Toll样受体介导的免疫应答。在链末端引入2'-甲氧基、2'-氟等修饰, 可显著提升siRNA的稳定性并降低免疫原性, 推动其进入临床试验^[63]。代表性药物patisiran的成功上市, 为RNA干扰疗法奠定了临床基础^[64]。即使在递送体系持续优化的当下, 化学修饰仍是保障siRNA药物可用性的关键。目前已有研究探索将非天然核苷引入siRNA, 以期改善其药代动力学与靶向精准性^[65]。适配体(aptamers)和CRISPR系统相关应用的临床转化也高度依赖修饰。适配体(又称“化学抗体”)因体内半衰期短限制了其应用, 通过在其末端引入PEG修饰或锁核酸(LNA)环化修饰可改善其稳定性和代谢特性^[66]。CRISPR系统中sgRNA的稳定性直接影响基因编辑效率与脱靶效应, sgRNA经2'-甲氧基与硫代磷酸骨架修饰后可维持活性, 提升编辑效率, 降低脱靶风险^[67]。由此可见, 化学修饰是各类核酸药物实现临床可行性的共性核心技术。

1990年, 研究者将未经修饰的mRNA注射到小鼠骨骼肌中, 成功表达报告蛋白, 验证了其作为基因传递工具的可行性^[68]。此后, 研究者围绕mRNA治疗应用展开广泛探索, 覆盖病毒预防性疫苗^[69]、癌症治疗性疫苗^[70]、蛋白替代疗法^[71]等领域。研究表明, mRNA治疗需通过多种技术手段解决翻译活性、生物膜穿透、规避先天免疫应答等瓶颈^[72,73]。脂质纳米颗粒(LNPs)非病毒递送系统的发现成为关键突破, 它不仅大幅降低了治疗所需核酸剂量, 更奠定了组织特异性和器官可调性递送的基础^[74]。而化学修饰则直接推动了mRNA疫苗走向成熟: 在mRNA序列中引入假尿苷(Ψ)或 N^1 -甲基假尿苷($m^1\Psi$)可显著降低免疫原性, 提升翻译效率^[75], 这一发现成为COVID-19 mRNA疫苗成功的技术核心。辉瑞-BioNTech与Moderna疫苗均采用 $m^1\Psi$ 修饰, 并在5'端第一个核苷上引入2'-甲氧基修饰的优化帽结构(Cap1), 结合LNPs递送系统实现安全高效的抗原表达^[76,77]。

化学修饰对mRNA疫苗的赋能不仅限于稳定性与翻译效率, 更深刻影响其免疫学特性。例如, Ψ 类修饰结合5'帽结构优化, 可增强细胞毒性T淋巴细胞反应, 这正是肿瘤疫苗研发的核心需求^[78]。当前, 新修饰策

略仍在持续涌现, 如环状mRNA通过核酸链两端连接形成闭合结构, 天然抗降解能力显著增强, 并延长蛋白质表达时长^[79]; 5'端帽结构的多样化设计(如抗逆转录帽类似物ARCA), 可进一步提升翻译效率并降低无功能mRNA比例^[80]; 此外, 研究者们通过合成非天然碱基修饰, 在维持高效翻译的基础上, 探索增强免疫辅助效应的方法^[81]。这些结果表明, 化学修饰既是mRNA疫苗临床应用的必要条件, 更是其向多病原防控、个性化治疗、肿瘤免疫等新场景拓展的重要手段。

总而言之, 核酸修饰的分子医学研究构建了从“读取”疾病信息到“改写”基因调控的分子医学新范式。在诊断层面, 特定的核酸修饰可作为灵敏的“分子指纹”, 为疾病的早期发现与疾病分型提供关键信息; 在治疗层面, 调控这些修饰的酶分子成为干预疾病通路的新靶标, 催生了靶向修饰酶药物的开发; 而在药物设计层面, 对核酸分子本身进行修饰, 则从根本上突破了核酸药物的递送、稳定与免疫原性瓶颈, 直接催生了以核酸药物为代表的新一代治疗手段。从发现生物标志物、识别靶点、再到开发药物本身, 核酸修饰正形成一个从诊到治、环环相扣的创新闭环, 标志着本领域已进入通过解码与编辑核酸化学密码实现精准调控生命健康的新时代(图4)。

3 我国核酸修饰驱动分子医学领域综合发展成效

我国在核酸修饰驱动分子医学领域已构建从基础研究到技术转化的完整创新体系, 以化学生物学技术为牵引, 围绕核酸修饰动态变化, 形成“精准检测-机制解析-靶向干预”的系统化研究框架, 奠定良好发展基础。国家自然科学基金委员会(简称自然科学基金委)于2017年启动“生物大分子动态修饰与化学干预”重大研究计划(实施期为2018~2025年), 聚焦生物大分子动态化学修饰核心科学问题, 将核酸修饰作为核心研究内容, 推动其在转录调控、免疫应答等过程中的功能解析, 以及量化检测、活体成像、位点特异编辑与化学干预等成套技术的形成。在该计划支持下, 我国核酸化学生物学领域实现科学研究、学科建设、人才培养的跨越式发展^[82~84], 整体研究水平与欧美国家并跑, 涌现大量原创性检测技术, 为重大疾病分子标

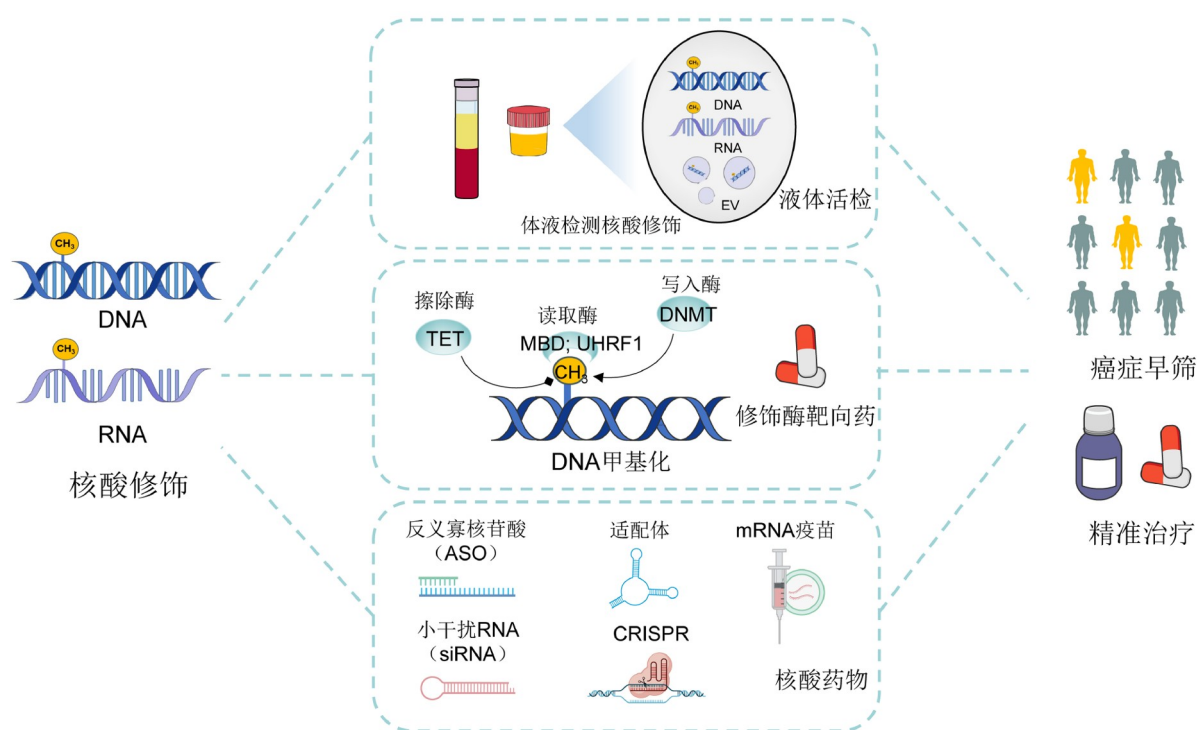


图 4 (网络版彩图)核酸修饰的分子医学研究应用总结

Figure 4 (Color online) Summary of the application of molecular medicine research on nucleic acid modification.

志物发掘、诊疗平台搭建筑牢基础。在组织与学科建设层面,我国组建分子医学研究专业委员会,聚集顶尖科研力量,在核酸修饰检测、调控及赋能核酸药物等方面取得一系列原创性成果并推动临床转化。与此同时,多所高校和研究机构相继设立化学生物学相关学科与培养体系,自然科学基金委亦完善独立申请代码与方向。这些举措以化学生物学学科规划、人才培养和科学研究为抓手,协同推进领域快速发展。

为研判我国核酸修饰驱动分子医学领域的发展现状及趋势,我们面向高校教师、科研机构人员、临床医生、企业研发人员、在读学生及其他相关从业者开展专项问卷调查,共收集有效问卷329份。结果显示,我国该领域研究国际地位显著提升:42.86%的受访者认为我国处于“国际并跑水平”,45.9%认为“差距不大”,仅4.56%认为“远远落后”。其中,核酸修饰检测及相关技术的国际领先地位获73.25%受访者认可,生物学功能解析(49.54%)、小分子药物研发(31.61%)、临床转化应用(14.59%)等方面均展现出强劲实力,彰显我国在该领域国际影响力持续增强。

从如下方面可进一步印证我国核酸修饰分子医学领域发展成效。据Web of Science等数据库统计(图5),论文发表数量稳步增长,顶刊高质量成果与学术影响力同步提升;技术创新活力持续释放,专利申请量逐年攀升;临床转化步伐加快,临床试验数量持续增加;国际话语权不断提升,围绕疾病早期诊断等关键方向开展联合研究,拓展国际合作网络,提升全球核心影响力。该领域已取得诸多突破性进展:在基础研究层面,核酸修饰研究已不再局限于单一修饰位点的定性、定量检测或相关作用蛋白的鉴定,而是逐步将其纳入基因调控网络整体框架中,系统考察特定核酸修饰在不同细胞状态及疾病发生发展过程中的功能作用与调控机制;在技术开发层面,单分子、单细胞、时空分辨、多维度组学联合分析等方法不断涌现,为机制研究和临床转化提供了更加精细和全面的技术手段,使得对核酸修饰的精确解析成为可能;在转化医学方面,多款核酸药物以及mRNA疫苗的上市,充分验证了核酸修饰在精准医疗和临床转化中的重要价值。相关研究不仅推动了既有药物的再开发与应用拓展,也

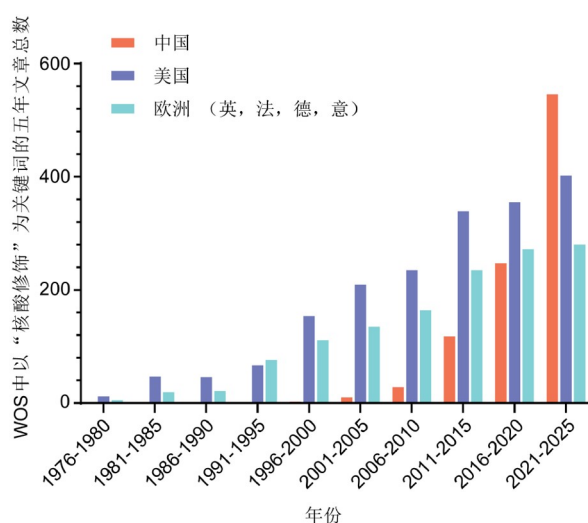


图5 (网络版彩图) Web of Science (WOS)中以“核酸修饰”为关键词的文章总数统计

Figure 5 (Color online) Articles on “nucleic acid modification” in Web of Science (WOS).

为疾病的早期诊断、疗效评估及预后方案的优化提供了新的理论依据和技术支撑。

4 核酸修饰驱动分子医学面临的挑战

尽管核酸修饰研究驱动分子医学发展的潜力逐渐显现,但从基础科学发现到临床应用的转化仍面临诸多挑战,主要体现在方法学技术瓶颈、修饰功能机制深入阐释不足、实验室成果临床落地所需的标准化与体系建设有待完善等方面。

4.1 技术检测与解析方法的瓶颈

核酸修饰的精准检测与系统解析,是阐明其生物学功能、建立疾病关联并推动临床转化的基础。近年来,高通量测序、化学生物学探针及分子成像技术的发展,催生了多种检测核酸修饰的手段。MeRIP-seq、GLORI等 m^6A 研究中常用的富集与定位方法,及bisulfite-seq、TAPS、EM-seq等DNA修饰高分辨检测技术的涌现推动了核酸修饰组学的兴起,初步揭示了核酸修饰在疾病发生发展中的作用,但现有技术仍存在突出瓶颈,限制了其在分子医学中的深度应用。主要体现在以下几个方面。

其一,灵敏度不足,影响检测准确性。现有检测手段多依赖于抗体富集或化学转换,难以在全转录组范

围内实现单碱基分辨率覆盖;对低丰度修饰位点(尤其是循环游离核酸cfRNA、cfDNA等稀少样本)捕获能力弱,易出现信号噪声比低、信息丢失或假阴性等问题。此外,部分修饰(如 m^6A 与 m^6Am)化学性质相近,易导致信号重叠,影响数据的准确性与可解释性,限制其作为临床诊断标志物的可靠性。其二,动态与时空分辨能力有限,限制动态监测。疾病进展常伴随修饰水平快速动态波动,但现有方法多数仅能获取静态样本“终点快照”,无法揭示修饰在不同时间、不同空间微环境中的动态变化规律。尽管单细胞修饰测序、空间组学等新兴技术已展现潜力,但仍存在覆盖度、准确性与通量不足的问题。例如,单细胞 m^6A 测序目前仅能捕捉少量修饰位点,无法全面刻画细胞修饰状态;空间分辨修饰测序虽然可提供组织切片水平信息,但空间精度与检测深度仍无法满足精细解析疾病组织微环境的需求。活体、实时、动态的修饰监测仍是当前面临的技术挑战。其三,临床样本适配性不足,阻碍成果转化。当前研究多集中于模式细胞或动物模型,针对临床样本的探索相对有限;而血液、尿液、脑脊液等临床样本普遍存在量少、降解快、修饰水平低的特点,给检测带来极大挑战。此外,不同实验室的检测平台与分析流程差异显著,导致结果可比性、重复性差,且缺乏统一标准化流程,进一步阻碍研究成果向临床转化。其四,通量与成本的矛盾突出,制约技术普及。纳米孔测序、单分子实时测序等高分辨率方法,理论上可直接解析修饰,但实际应用中面临通量低、误差率高、成本昂贵等问题,难以实现大规模临床推广。在保证检测准确性的前提下降低成本,是修饰检测技术实现临床规模化应用的必破之题。

国际前沿领域中,Oxford Nanopore、PacBio等单分子测序平台正积极探索修饰直接检测技术,部分研究已实现无需化学处理解析 m^6A 、 Ψ 等修饰,展现出巨大发展潜力。但此类技术在灵敏度、数据处理算法优化及大规模应用方面仍有明显短板,需化学、测序工程与计算生物学深度协作以推动技术成熟。

4.2 功能机制解析的系统性不足

核酸修饰作为遗传信息调控的核心层级,其功能远未被完全揭示。过去十年,大量研究证实, m^6A 、 m^5C 、 Ψ 等修饰在基因表达调控、细胞命运决定、免疫应答及疾病发生发展中扮演关键角色。例如, m^6A 调

控造血干细胞分化、神经元可塑性以及病毒复制, m^5C 参与 RNA 稳定性和核输出, Ψ 则与翻译效率及免疫识别密切相关, 这些发现极大拓展了对生命活动复杂调控网络的认知. 但从整体上看, 该领域仍存在显著不足, 难以有效支撑核酸修饰在分子医学中的全面应用.

其一, 跨修饰互作机制不明, 调控网络理解碎片化. 尽管核酸修饰的动态调控通常依赖“写入-擦除-阅读”三类蛋白质共同作用(如 m^6A 由 METTL3/METTL14 添加、FTO/ALKBH5 去除、YTH 家族蛋白识别), 但不同修饰类型之间的功能协同或竞争关系缺乏系统研究. 例如, m^6A 与 m^5C 在转录后调控网络中的互补效应, Ψ 是否通过改变 RNA 二级结构影响 m^6A 的识别结合的机制等仍未阐明. 这类跨修饰互作关系的不明确, 导致对核酸修饰调控网络的理解仍停留在片段化层面, 难以把握其整体调控逻辑. 其二, 跨层级整合机制研究滞后, 多维度调控认知不足. 核酸修饰并非独立发挥作用, 而是可能与 DNA 甲基化、组蛋白修饰及染色质构象等不同层面的表观遗传调控相互耦合, 形成复杂的多层级调控体系. 目前, 对 DNA 甲基化与 RNA 修饰是否在基因转录与转录后调控之间存在协同耦合、RNA 修饰是否通过调节染色质重塑间接影响基因表达等关键科学问题, 仍缺乏深入研究. 这类跨层级整合研究尚处于起步阶段, 缺乏系统性模型支撑, 导致对修饰在基因表达全周期中多维度调控的认识仍十分有限. 其三, 核酸修饰与疾病的关联多停留在相关性层面, 因果性验证缺乏. 近年来, 虽有多项研究报道核酸修饰在癌症、神经疾病、自身免疫疾病及病毒感染中的异常变化模式, 但多数结论仅停留在修饰水平变化与疾病表型相关层面. 例如, m^6A 水平异常常伴随肿瘤进展, 但其是否直接驱动肿瘤发生仍需验证. 虽已初步建立基于 CRISPR 等系统的位点特异性修饰编辑工具, 但存在脱靶率高、编辑效率低、安全性待验证等问题, 限制了功能因果关系的系统验证; 同时缺乏可构建体内因果模型的动物模型及大型临床队列, 进一步导致修饰与疾病的直接关联尚未完全确立. 其四, 多组学整合与网络建模不足, 系统解析能力薄弱. 当前研究多局限于单一修饰类型或单一层面调控, 难以与转录组、蛋白质组、代谢组等多组学数据全面整合. 尽管人工智能与大数据方法在组学分析中展现潜力, 但其在核酸修饰研究中的应用仍处于探索

阶段. 由于缺乏跨层级、跨修饰、跨组学的整合分析工具, 难以建立系统的修饰功能网络, 在一定程度上阻碍了基础发现向临床转化.

核酸修饰功能机制解析的系统性不足, 直接制约了其临床转化潜力. 若无法明确核酸修饰在疾病发生中的因果作用, 将从根本上限制其作为诊断标志物或治疗靶点的可靠性.

4.3 从基础研究到临床转化的障碍

核酸修饰研究要真正造福人类健康, 核心是从实现基础发现到临床应用的顺畅转化. 但“从实验室到病床”仍面临科研体系局限、产业化衔接不足、监管环境缺失等障碍, 打通转化通道已成该领域亟待破解的核心命题.

其一, 标准与评价体系缺失, 制约转化效率. 当前核酸修饰检测方法多样, 不同实验室样本处理、数据采集、分析流程差异显著, 导致同一修饰检测结果偏差大, 跨实验室数据整合与验证难; 且修饰数据库未完善, 缺乏权威国际标准. 较基因组学、蛋白质组学, 修饰组学仍处分散研究阶段, 直接阻碍成果验证、共享与转化. 其二, 干预工具不成熟, 难达临床要求. 基于 CRISPR 等系统的位点特异性修饰编辑工具虽逐步成熟, 但核心性能上仍存在短板, 其特异性、安全性、可控性不足, 脱靶、低效、细胞毒性问题突出, 从而限制了其在体内模型与临床场景中的应用. 此外, 现有编辑技术多依赖于多组分系统, 构建复杂且体内递送困难. 开发小型化、高效化、安全化编辑工具, 是突破临床转化瓶颈的关键. 其三, 转化链条不完整, 科研与产业脱节. 当前研究多集中于基础层面, 进入产品研发与临床试验的成果偏少. 虽部分 DNA 甲基化检测产品用于癌症早筛, 但 RNA 修饰相关诊疗产品仍稀缺. 这既因修饰功能机制未明, 也因产业界认知与投入不足; 加之跨学科协作不足、多学科融合不深, “基础到临床”的“最后一公里”障碍持续存在. 其四, 伦理监管滞后, 风险与审批不畅. 核酸修饰人工干预或存安全风险, 如长期改变修饰水平可能导致基因组稳定性受损或免疫系统异常激活等, 目前国际上尚未建立专门针对核酸修饰干预的伦理指南与监管框架, 这既增加了临床试验审批难度, 也易引发公众对技术安全性的疑虑与争议. 构建科学合理的伦理与监管体系, 直接决定了核酸修饰研究临床落地速度与应用范围.

5 核酸修饰驱动分子医学的发展建议

核酸修饰作为遗传信息调控的“第二层密码”, 已成为分子医学创新的重要方面。它不仅扩展了人类对生命本质的认知边界, 更为疾病的精准诊断、靶向治疗与前瞻预防提供了全新路径。推动该领域在基础研究与临床应用中充分发挥核心价值, 需要从技术、机制、学科和体系等多个层面形成合力。

其一, 以技术迭代筑牢工具支撑。方法学突破是核酸修饰临床转化的关键, 当前检测技术虽推动了修饰组学的兴起, 但在单分子分辨率、时空动态捕获、临床样本适配性上仍然存在短板。且现有编辑平台在靶向精度、递送效率、安全性等关键性能上仍有待提升, 限制了其功能研究与临床应用。未来需在三个方向形成突破: 一是推进方法学创新, 在检测精度上, 开发单细胞/空间分辨修饰测序技术, 提升低丰度位点捕获灵敏度, 实现cfDNA/cfRNA等微量样本精准检测; 在动态监测上, 结合高效化学探针、成像技术与测序升级, 实现活体动态修饰的可视化追踪和分析; 二是推动技术跨界融合, 将检测与AI、大数据结合, 构建动态可解释的修饰图谱分析体系, 实现从“静态快照”到“动态追踪”的跨越; 同时建立统一数据库与标准化分析流程, 为技术规范应用奠定基础; 三是优化干预工具, 迭代位点特异性编辑平台, 降低脱靶效应、提升体内递送效率与安全性, 打造小型化可控工具箱。技术工具箱的完善, 是其服务分子医学的核心基础。

其二, 以系统解析深化机制认知。现有修饰功能研究多局限于单一类型或局部过程, 缺乏跨修饰、跨层级的整体视角, 未来需推动机制研究从“点状突破”迈向“系统整合”。重点推进以下工作: 一是发掘调控机制, 探索核酸修饰识别调控机制, 发掘新型表观遗传调控蛋白, 系统揭示修饰在遗传信息传递中的作用; 二是强化跨学科协同, 通过化学、生物学、医学、信息学融合优势与大规模临床队列、多组学数据, 解析修饰在基因调控、细胞命运中的因果作用, 厘清跨修饰协同/竞争及与DNA甲基化、组蛋白修饰的层级耦合机制; 三是构建网络模型, 借助AI与网络建模, 构建DNA-RNA-表观遗传多层级调控网络, 揭示修饰在疾病发生发展中的核心通路。这种全景式认知既能夯实其生命科学地位, 也为诊断标志物与药物靶点的发现

提供理论支撑。现有研究对核酸修饰的关注主要集中在酶促调控体系, 而对非酶促RNA化学修饰的系统认知相对不足。事实上, RNA分子可在氧化应激、代谢异常或小分子药物作用下发生非酶促化学修饰, 这类修饰往往直接反映细胞微环境和病理状态变化, 具有重要的疾病指示意义^[85]。未来有必要结合化学生物学手段, 系统解析非酶促RNA修饰的来源、稳定性及其对RNA功能的影响, 评估其作为分子医学标志物和干预靶点的潜在价值, 从而进一步拓展核酸修饰驱动分子医学的发展边界。

其三, 以体系建设打通转化链条。基础研究到临床转化障碍, 除了技术瓶颈外, 更关键的是基础科研与临床医学在问题表述、证据标准与评价体系上的认知差异, 二者存在“语言不互通”。当前部分研究聚焦核酸修饰与表型的相关性分析, 局限于体外、细胞或模式动物层面, 缺乏清晰的临床问题牵引与真实需求约束, 难以形成可转化的诊疗方案与验证路径。因此, 需通过顶层机制设计, 搭建基础研究、临床实践与产业转化的稳定衔接平台, 促进各方交流、协同凝练关键问题。一方面, 从临床实践中提炼科学问题与应用场景, 依托真实环境数据与临床终点反向校准研究方向; 另一方面, 以技术突破与机制解析驱动诊疗范式革新, 构建“明确临床需求、凝练科学问题、形成技术方案、开展转化验证”的系统化研究体系, 推动领域由“纸面繁荣”迈向“造福生命健康”的实质跨越。在此基础上, 需构建“标准化建设、平台化支撑、产业链培育、伦理化保障”的完整生态, 健全全流程支撑机制。一是建立标准化体系, 制定统一的标准化检测流程、数据分析规范与权威共享数据库, 提升成果可比性、可重复性与共享效率; 二是深化产学研协同, 推动技术向分子诊断、靶向药物研发、核酸疫苗设计等领域延伸, 破解基础研究与行业/产业应用脱节的痛点; 三是完善伦理监管, 针对修饰干预的长期安全性, 建立风险评估机制与专项规范; 四是进行关键部署, 将核酸修饰纳入国家生物医药核心发展计划, 设立专项计划、培养跨学科人才, 为领域可持续发展提供保障。唯有如此, 才能跨越科学发现与临床应用的鸿沟, 让核酸修饰成为推动分子医学发展的关键支撑。

核酸修饰正重塑疾病的认知与干预范式, 为精准医疗提供理论与实践路径。随着技术的迭代升级、机制研究的系统深入以及转化体系的日益完善, 其必将

在重大疾病早筛、个体化诊疗、核酸药物创新中释放更大价值。作为生命科学前沿与全球科技竞争核心赛道, 持续推进该领域发展, 有助于我国抢占疾病防治

与生物医药创新主动权, 为健康中国与科技强国建设提供支撑, 核酸修饰有望成为引领分子医学范式转型的核心力量。

参考文献

- 1 Duan XP, Qin BD, Jiao XD, Liu K, Wang Z, Zang YS. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 57
- 2 Smith ZD, Hetzel S, Meissner A. *Nat Rev Genet*, 2025, 26: 7–30
- 3 Li Z, Zhao S, Nelakanti RV, Lin K, Wu TP, Alderman III MH, Guo C, Wang P, Zhang M, Min W, Jiang Z, Wang Y, Li H, Xiao AZ. *Nature*, 2020, 583: 625–630
- 4 Feng X, Cui X, Zhang LS, Ye C, Wang P, Zhong Y, Wu T, Zheng Z, He C. *Mol Cell*, 2024, 84: 596–610.e6
- 5 Delaunay S, Helm M, Frye M. *Nat Rev Genet*, 2024, 25: 104–122
- 6 Moshitch-Moshkovitz S, Sevilla-Sharon M, Ashwal-Fluss R, Glick-Saar E, Rechavi G, Dominissini D. *Nat Rev Methods Primers*, 2024, 4: 87
- 7 Mo J, Weng X, Zhou X. *Acc Chem Res*, 2023, 56: 2788–2800
- 8 *Nat Chem Biol*, 2020, 17: 1–4, doi: 10.1038/s41589-020-00714-1
- 9 *Nat Chem Biol*, 2015, 11: 378–379, doi: 10.1038/nchembio.1820
- 10 Kustanovich A, Schwartz R, Peretz T, Grinshpun A. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20: 1057–1067
- 11 Lo YMD, Han DSC, Jiang P, Chiu RWK. *Science*, 2021, 372: eaaw3616
- 12 Garcia-Giménez JL, Seco-Cervera M, Tollefsbol TO, Romá-Mateo C, Peiró-Chova L, Lapunzina P, Pallardó FV. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017, 54: 529–550
- 13 Berdasco M, Esteller M. *Nat Rev Genet*, 2019, 20: 109–127
- 14 Shen SY, Singhania R, Fehringer G, Chakravarthy A, Roehrl MHA, Chadwick D, Zuzarte PC, Borgida A, Wang TT, Li T, Kis O, Zhao Z, Spreafico A, Medina TS, Wang Y, Roulois D, Ettayebi I, Chen Z, Chow S, Murphy T, Arruda A, O’Kane GM, Liu J, Mansour M, McPherson JD, O’Brien C, Leighl N, Bedard PL, Fleshner N, Liu G, Minden MD, Gallinger S, Goldenberg A, Pugh TJ, Hoffman MM, Bratman SV, Hung RJ, De Carvalho DD. *Nature*, 2018, 563: 579–583
- 15 Fang Z, Wang Y, Zhou X. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 949–961 (in Chinese) [方振天, 王雅芬, 周翔. 中国科学: 化学, 2025, 55: 949–961]
- 16 Galardi F, De Luca F, Romagnoli D, Biagioni C, Moretti E, Biganzoli L, Di Leo A, Migliaccio I, Malorni L, Benelli M. *Biomolecules*, 2020, 10: 1677
- 17 Liu MC, Oxnard GR, Klein EA, Swanton C, Seiden MV, Liu MC, Oxnard GR, Klein EA, Smith D, Richards D, Yeatman TJ, Cohn AL, Lapham R, Clement J, Parker AS, Tummala MK, McIntyre K, Sekeres MA, Bryce AH, Siegel R, Wang X, Cosgrove DP, Abu-Rustum NR, Trent J, Thiel DD, Becerra C, Agrawal M, Garbo LE, Giguere JK, Michels RM, Harris RP, Richey SL, McCarthy TA, Waterhouse DM, Couch FJ, Wilks ST, Krie AK, Balaraman R, Restrepo A, Meshad MW, Rieger-Christ K, Sullivan T, Lee CM, Greenwald DR, Oh W, Tsao CK, Fleshner N, Kennecke HF, Khalil MF, Spigel DR, Manhas AP, Ulrich BK, Kover PA, Stokoe C, Courtright JG, Yimer HA, Larson TG, Swanton C, Seiden MV, Cummings SR, Absalan F, Alexander G, Allen B, Amini H, Aravanis AM, Bagaria S, Bazargan L, Beausang JF, Berman J, Betts C, Blocker A, Bredno J, Calef R, Cann G, Carter J, Chang C, Chawla H, Chen X, Chien TC, Civello D, Davydov K, Demas V, Desai M, Dong Z, Fayzullina S, Fields AP, Filippova D, Freese P, Fung ET, Gnerre S, Gross S, Halks-Miller M, Hall MP, Hartman AR, Hou C, Hubbell E, Hunkapiller N, Jagadeesh K, Jamshidi A, Jiang R, Jung B, Kim TH, Klausner RD, Kurtzman KN, Lee M, Lin W, Lipson J, Liu H, Liu Q, Lopatin M, Maddala T, Maher MC, Melton C, Mich A, Nautiyal S, Newman J, Newman J, Nicula V, Nicolaou C, Nikolic O, Pan W, Patel S, Prins SA, Rava R, Ronaghi N, Sakarya O, Satya RV, Schellenberger J, Scott E, Sehnert AJ, Shklovich R, Shanmugam A, Shashidhar KC, Shen L, Shenoy A, Shojae S, Singh P, Steffen KK, Tang S, Toung JM, Valouev A, Venn O, Williams RT, Wu T, Xu HH, Yakym C, Yang X, Yecies J, Yip AS, Youngren J, Yue J, Zhang J, Zhang L, Zhang LQ, Zhang N, Curtis C, Berry DA. *Ann Oncol*, 2020, 31: 745–759
- 18 Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, Speicher MR. *Nat Rev Genet*, 2019, 20: 71–88
- 19 Vermeulen C, Pagès-Gallego M, Kester L, Kranendonk MEG, Wesseling P, Verburg N, de Witt Hamer P, Kooi EJ, Dankmeijer L, van der Lugt J, van Baarsen K, Hoving EW, Tops BBJ, de Ridder J. *Nature*, 2023, 622: 842–849
- 20 Gao Y, Zhao H, An K, Liu Z, Hai L, Li R, Zhou Y, Zhao W, Jia Y, Wu N, Li L, Ying J, Wang J, Xu B, Wu Z, Tong Z, He J, Sun Y. *Clin Transl*

- Med*, 2022, 12: e1014
- 21 Zhou X, Cheng Z, Dong M, Liu Q, Yang W, Liu M, Tian J, Cheng W. *Nat Commun*, 2022, 13: 7694
- 22 Zhao F, Bai P, Xu J, Li Z, Muhammad S, Li D, Zhang Z, Gao Y, Liu Q. *Mol Cancer*, 2023, 22: 157
- 23 Siejka-Zielińska P, Cheng J, Jackson F, Liu Y, Soonawalla Z, Reddy S, Silva M, Puta L, McCain MV, Culver EL, Bekkali N, Schuster-Böckler B, Palamara PF, Mann D, Reeves H, Barnes E, Sivakumar S, Song CX. *Sci Adv*, 2021, 7: eabh0534
- 24 Lin B, Jiao Z, Dong S, Yan W, Jiang J, Du Y, Weng X, Wang H, Hu Z, Liu Y, Zhou X. *Nat Commun*, 2025, 16: 8084
- 25 Li W, Zhang X, Lu X, You L, Song Y, Luo Z, Zhang J, Nie J, Zheng W, Xu D, Wang Y, Dong Y, Yu S, Hong J, Shi J, Hao H, Luo F, Hua L, Wang P, Qian X, Yuan F, Wei L, Cui M, Zhang T, Liao Q, Dai M, Liu Z, Chen G, Meckel K, Adhikari S, Jia G, Bissonnette MB, Zhang X, Zhao Y, Zhang W, He C, Liu J. *Cell Res*, 2017, 27: 1243–1257
- 26 Song CX, Yin S, Ma L, Wheeler A, Chen Y, Zhang Y, Liu B, Xiong J, Zhang W, Hu J, Zhou Z, Dong B, Tian Z, Jeffrey SS, Chua MS, So S, Li W, Wei Y, Diao J, Xie D, Quake SR. *Cell Res*, 2017, 27: 1231–1242
- 27 Guler GD, Ning Y, Ku CJ, Phillips T, McCarthy E, Ellison CK, Bergamaschi A, Collin F, Lloyd P, Scott A, Antoine M, Wang W, Chau K, Ashworth A, Quake SR, Levy S. *Nat Commun*, 2020, 11: 5270
- 28 Hu X, Luo K, Shi H, Yan X, Huang R, Zhao B, Zhang J, Xie D, Zhang W. *Clin Epigenet*, 2022, 14: 15
- 29 Li Q, Huang CC, Huang S, Tian Y, Huang J, Bitaraf A, Dong X, Nevalainen MT, Patel M, Wong J, Zhang J, Manley BJ, Park JY, Kohli M, Gore EM, Kilari D, Wang L. *Commun Med*, 2025, 5: 61
- 30 Lu D, Wu X, Wu W, Wu S, Li H, Zhang Y, Yan X, Zhai J, Dong X, Feng S, Zhang X, Sun F, Wang S, Cai K. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 843
- 31 Tian X, Sun B, Chen C, Gao C, Zhang J, Lu X, Wang L, Li X, Xing Y, Liu R, Han X, Qi Z, Zhang X, He C, Han D, Yang YG, Kan Q. *Cell Res*, 2018, 28: 597–600
- 32 Tian T, Zhou X. *Sci Sin Chim*, 2016, 46: 419–428 (in Chinese) [田泐, 周翔. 中国科学: 化学, 2016, 46: 419–428]
- 33 Relier S, Amalric A, Attina A, Koumare IB, Rigau V, Burel Vandenbos F, Fontaine D, Baroncini M, Hugnot JP, Duffau H, Bauchet L, Hirtz C, Rivals E, David A. *Anal Chem*, 2022, 94: 11967–11972
- 34 Salvétat N, Checa-Robles FJ, Patel V, Cayzac C, Dubuc B, Chimienti F, Abraham JD, Dupré P, Vetter D, Méreuze S, Lang JP, Kupfer DJ, Courtet P, Weissmann D. *Transl Psychiat*, 2022, 12: 182
- 35 Zhou F, Aroua N, Liu Y, Rohde C, Cheng J, Wirth AK, Fijalkowska D, Göllner S, Lotze M, Yun H, Yu X, Pabst C, Sauer T, Oellerich T, Serve H, Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C, Baldus C, Frye M, Raffel S, Krijgsveld J, Jeremias I, Beckmann R, Trumpp A, Müller-Tidow C. *Cancer Discov*, 2023, 13: 332–347
- 36 Liu R, Zhao E, Yu H, Yuan C, Abbas MN, Cui H. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 310
- 37 Lyko F. *Nat Rev Genet*, 2018, 19: 81–92
- 38 Zhang X, Zhang Y, Wang C, Wang X. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 297
- 39 Du Q, Luu PL, Stirzaker C, Clark SJ. *Epigenomics*, 2015, 7: 1051–1073
- 40 Dai W, Qiao X, Fang Y, Guo R, Bai P, Liu S, Li T, Jiang Y, Wei S, Na Z, Xiao X, Li D. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 332
- 41 Mahfouz RZ, Jankowska A, Ebrahim Q, Gu X, Visconte V, Tabarroki A, Terse P, Covey J, Chan K, Ling Y, Engelke KJ, Sekeres MA, Tiu R, Maciejewski J, Radivoyevitch T, Sauntharajah Y. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 938–948
- 42 Guan Y, Hasipek M, Jiang D, Tiwari AD, Grabowski DR, Pagliuca S, Kongkiatkamon S, Patel B, Singh S, Parker Y, LaFramboise T, Lindner D, Sekeres MA, Mian OY, Sauntharajah Y, Maciejewski JP, Jha BK. *J Clin Invest*, 2022, 132: e149856
- 43 Singh AK, Zhao B, Liu X, Wang X, Li H, Qin H, Wu X, Ma Y, Horne D, Yu X. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 3621–3626
- 44 Chen LL, Morcelle C, Cheng ZL, Chen X, Xu Y, Gao Y, Song J, Li Z, Smith MD, Shi M, Zhu Y, Zhou N, Cheng M, He C, Liu K, Lu G, Zhang L, Zhang C, Zhang J, Sun Y, Qi T, Lyu Y, Ren ZZ, Tan XM, Yin J, Lan F, Liu Y, Yang H, Qian M, Duan C, Chang X, Zhou Y, Shen L, Baldwin AS, Guan KL, Xiong Y, Ye D. *Nat Cell Biol*, 2022, 24: 353–363
- 45 Weirath NA, Hurben AK, Chao C, Pujari SS, Cheng T, Liu S, Tretyakova NY. *ACS Med Chem Lett*, 2022, 13: 792–798
- 46 Zhao H, Lu J, Yan T, Han F, Sun J, Yin X, Cheng L, Shen C, Wunderlich M, Yun W, Yang L, Chen L, Su D, Bohlander SK, Wang F, Mulloy JC, Li C, Chen J, Huang H, Jiang X. *Cell Rep*, 2022, 38: 110253
- 47 Çalışkaner ZO. *J Mol Model*, 2022, 28: 296
- 48 Liu WH, Miner Iii RE, Albaugh BN, Ananiev GE, Wildman SA, Denu JM. *Biochemistry*, 2022, 61: 354–366
- 49 Barbieri I, Kouzarides T. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20: 303–322

- 50 Zhang L, Wei J, Zou Z, He C. *Nat Rev Drug Discov*, 2026, 25: 59–78
- 51 Yankova E, Blackaby W, Albertella M, Rak J, De Braekeleer E, Tsagkogeorga G, Pilka ES, Aspris D, Leggate D, Hendrick AG, Webster NA, Andrews B, Fosbeary R, Guest P, Irigoyen N, Eleftheriou M, Gozdecka M, Dias JML, Bannister AJ, Vick B, Jeremias I, Vassiliou GS, Rausch O, Tzelepis K, Kouzarides T. *Nature*, 2021, 593: 597–601
- 52 Zhang P, Liu Z, Wang D, Li Y, Xing Y, Xiao Y. *Front Immunol*, 2021, 12: 724541
- 53 Zhou B, Bie F, Zang R, Zhang M, Song P, Liu L, Peng Y, Bai G, Zhao J, Gao S. *eBioMedicine*, 2022, 84: 104268
- 54 Paris J, Morgan M, Campos J, Spencer GJ, Shmakova A, Ivanova I, Mapperley C, Lawson H, Wotherspoon DA, Sepulveda C, Vukovic M, Allen L, Sarapuu A, Tavasani A, Guitart AV, Villacreces A, Much C, Choe J, Azar A, van de Lagemaat LN, Vernimmen D, Nehme A, Mazurier F, Somervaille TCP, Gregory RI, O'Carroll D, Kranc KR. *Cell Stem Cell*, 2019, 25: 137–148.e6
- 55 Liu J, Dou X, Chen C, Chen C, Liu C, Xu MM, Zhao S, Shen B, Gao Y, Han D, He C. *Science*, 2020, 367: 580–586
- 56 Zou Z, Dou X, Li Y, Zhang Z, Wang J, Gao B, Xiao Y, Wang Y, Zhao L, Sun C, Liu Q, Yu X, Wang H, Hong J, Dai Q, Yang FC, Xu M, He C. *Nature*, 2024, 634: 986–994
- 57 Sun X, Setrerrahmane S, Li C, Hu J, Xu H. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 316
- 58 Yao H, Xiao ZP, Guo J, Qiu Y, Wang SM, Tong Q, He YX, Guo DS, Yang LP, Wang LL. *Sci China Chem*, 2025, 68: 4264–4275
- 59 Yan Y, Liu S, Wen J, He Y, Duan C, Nabavi N, Ashrafzadeh M, Sethi G, Liu L, Ma R. *Mol Cancer*, 2025, 24: 251–251
- 60 Warminski M, Mamot A, Depaix A, Kowalska J, Jemielity J. *Acc Chem Res*, 2023, 56: 2814–2826
- 61 Crawford TO, Servais L, Mercuri E, Kölbel H, Kuntz N, Finkel RS, Krueger J, Batley K, Young SD, Marantz JL, Song G, Yao B, Zhao G, Rossello J, Tiruchera GS, Mazzone ES, Butterfield RJ, de la Banda MGG, Seferian AM, Sansone VA, De Waele L, van der Pol WL, Cances C, Pechmann A, Darras BT, Nazario AN, Connolly AM, Tesi-Rocha C, Rady CL, Zaidman C, Proud C, Phan H, Statland JM, Kwon J, Nance J, Parsons J, Mathews K, Ramos-Platt LM, Cartwright M, Richardson R, Fryer R, Yum S, Bernes S, Perlman SJ, Bruno C, Masson R, Messina S, Blaschek A, Holzwarth D, Steinborn B, Kotulska-Jozwiak K, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Daron A, Deconinck N, Davion JBB, Childs AM, Baranello G, Nascimento Osorio A, Castellano IP. *Lancet Neurol*, 2025, 24: 727–739
- 62 Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, Bertini E, Hwu WL, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Nazario AN, Parsons JA, Pechmann A, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong YJ, Shu F, Zhu C, Raynaud S, Lago TR, Paradis AD, Foster R, Chin R, Berger Z, NURTURE Study Group. *Muscle Nerve*, 2023, 68: 157–170
- 63 Setten RL, Rossi JJ, Han S. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18: 421–446
- 64 Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, Hung RR, Gottlieb RL, Dany T, González-Duarte A, Sarswat N, Sekijima Y, Tahara N, Taylor MS, Kubanek M, Donal E, Palecek T, Tsujita K, Tang WHW, Yu WC, Obici L, Simões M, Fernandes F, Poulsen SH, Diemberger I, Perfetto F, Solomon SD, Di Carli M, Badri P, White MT, Chen J, Yureneva E, Sweetser MT, Jay PY, Garg PP, Vest J, Gillmore JD. *N Engl J Med*, 2023, 389: 1553–1565
- 65 Morihiro K, Kasahara Y, Obika S. *Mol BioSyst*, 2017, 13: 235–245
- 66 Zhou J, Rossi J. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16: 181–202
- 67 Rozners E. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 12584–12594
- 68 Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL. *Science*, 1990, 247: 1465–1468
- 69 Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 817–838
- 70 DeFranciscis V, Amabile G, Kortylewski M. *Mol Ther*, 2025, 33: 2705–2718
- 71 Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13: 759–780
- 72 Qin S, Tang X, Chen Y, Chen K, Fan N, Xiao W, Zheng Q, Li G, Teng Y, Wu M, Song X. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 166
- 73 Rohner E, Yang R, Foo KS, Goedel A, Chien KR. *Nat Biotechnol*, 2022, 40: 1586–1600
- 74 Wu S, Lin L, Shi L, Liu S. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2024, 16: e1978
- 75 Mulrone TE, Pöyry T, Yam-Puc JC, Rust M, Harvey RF, Kalmar L, Horner E, Booth L, Ferreira AP, Stoneley M, Sawarkar R, Mentzer AJ, Lilley KS, Smales CM, von der Haar T, Turtle L, Dunachie S, Klenerman P, Thaventhiran JED, Willis AE. *Nature*, 2024, 625: 189–194
- 76 Hogan MJ, Pardi N. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 17–39
- 77 Henderson JM, Ujita A, Hill E, Yousif-Rosales S, Smith C, Ko N, McReynolds T, Cabral CR, Escamilla-Powers JR, Houston ME. *Curr Protoc*, 2021, 1: e39
- 78 Huayamares SG, Loughrey D, Kim H, Dahlman JE, Sorscher EJ. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21: 407–427

- 79 Niu D, Wu Y, Lian J. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 341
- 80 Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, Baum A, Pascal K, Quandt J, Maurus D, Brachtendorf S, Lörks V, Sikorski J, Hilker R, Becker D, Eller AK, Grützner J, Boesler C, Rosenbaum C, Kühnle MC, Luxemburger U, Kemmer-Brück A, Langer D, Bexon M, Bolte S, Karikó K, Palanche T, Fischer B, Schultz A, Shi PY, Fontes-Garfias C, Perez JL, Swanson KA, Loschko J, Scully IL, Cutler M, Kalina W, Kyratsous CA, Cooper D, Dormitzer PR, Jansen KU, Türeci Ö. *Nature*, 2020, 586: 594–599
- 81 Chen WH, Chen QW, Chen Q, Cui C, Duan S, Kang Y, Liu Y, Liu Y, Muhammad W, Shao S, Tang C, Wang J, Wang L, Xiong MH, Yin L, Zhang K, Zhang Z, Zhen X, Feng J, Gao C, Gu Z, He C, Ji J, Jiang X, Liu W, Liu Z, Peng H, Shen Y, Shi L, Sun X, Wang H, Wang J, Xiao H, Xu FJ, Zhong Z, Zhang XZ, Chen X. *Sci China Chem*, 2022, 65: 1010–1075
- 82 Wu J, Chen P, Huang Y. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 735–736 (in Chinese) [吴家睿, 陈鹏, 黄艳. 中国科学: 化学, 2025, 55: 735–736]
- 83 Yu Z, Chen PR, Yang J, Chen Y, Zhang Y. *Nat Chem Biol*, 2023, 19: 1167–1171
- 84 Xing X, Yang CG, Yang J, Zhang Y. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 580–592 (in Chinese) [邢曦雯, 杨财广, 杨俊林, 张艳. 中国科学: 化学, 2022, 52: 580–592]
- 85 Cordes J, Zhao S, Engel CM, Stingle J. *Cell*, 2025, 188: 885–900

Molecular medicine driven by nucleic acid modifications: state of the field, challenges, and opportunities

Yan Huang^{1*}, Ling Zhu^{1,2}, Xiaocheng Weng³, Peng Chen^{4*}, Xiang Zhou^{3*}, Junlin Yang¹

¹ Department of Chemical Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

² National Center for Nanoscience and Technology, Beijing 100190, China

³ College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China

⁴ College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

*Corresponding authors (email: huangyan@nsfc.gov.cn; pengchen@pku.edu.cn; xzhou@whu.edu.cn)

Abstract: Aberrant nucleic acid epigenetic modifications are closely linked to the initiation and progression of human diseases, positioning this field as a key strategic entry point for advances in molecular medicine. In recent years, under the support of the National Natural Science Foundation of China (NSFC) Major Research Plan “Dynamic Modifications of Biological Macromolecules and Chemical Interventions”, research on nucleic acid modifications in China has undergone rapid development and has increasingly contributed to the advancement of molecular medicine. Leveraging the NSFC-Chinese Academy of Sciences Joint Foresight and Interdisciplinary Assessment Project “Molecular medicine strategy research based on nucleic acid modification”, this report systematically assesses the current landscape and developmental trajectories of the field, identifies major international frontier directions and critical scientific challenges requiring prioritized breakthroughs, and puts forward targeted strategic pathways and policy recommendations to support sustained innovation and translational progress.

Keywords: chemical biology, nucleic acid modifications, molecular medicine

doi: [10.1360/SSC-2025-0292](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0292)