

妇科肿瘤专题

· 综述 ·

m6A 甲基化在妇科肿瘤中的作用研究进展*

王博, 马剑, 马晓欣[△]

110022 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院 妇产科

[摘要] N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)甲基化修饰是真核生物 RNA 最常见的表观修饰方式之一, 该方式能够在相关酶共同可逆调节作用下, 调控 mRNA、lncRNA 和 miRNA 等多种 RNA 的代谢过程。越来越多针对宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌等妇科肿瘤的研究取得进展, 发现 m6A 甲基化在妇科肿瘤的发生发展及预后中具有重要价值。本文就 m6A 甲基化修饰的概念、功能、作用机制等在妇科肿瘤最新研究进展作一综述, 以期为妇科肿瘤的诊断、治疗、预后及监测提供新依据。

[关键词] m6A 甲基化; mRNA; lncRNA; miRNA; 妇科肿瘤; 宫颈癌; 卵巢癌; 子宫内膜癌

[中图分类号] R737.31; R737.33; R730.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.05.014

引文格式: Wang B, Ma J, Ma XX. Advances in roles and mechanisms of N6-methyladenosine (m6A) in gynecologic tumors[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(5): 461-468. [王博, 马剑, 马晓欣. m6A 甲基化在妇科肿瘤中的作用研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(5): 461-468.]

Advances in Roles and Mechanisms of N6-methyladenosine (m6A) in Gynecologic Tumors

Wang Bo, Ma Jian, Ma Xiaoxin

Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, Liaoning, China

Corresponding author: Ma Xiaoxin, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81872123), Liaoning Revitalization Talents Program (No. XLYC1902003) and Outstanding Scientific Fund of Shengjing Hospital (No. 201601), and by grants from China Medical University (No. 3110118029).

[Abstract] N6-methyladenosine (m6A) methylation is one of the most common epigenetic modifications of eukaryotic RNA, which can regulate mRNA, lncRNA, miRNA and other RNA metabolic processes under reversible regulation of related enzymes. As increasing progress has been made in studies on gynecologic tumors such as cervical cancer, ovarian cancer and endometrial cancer, it is suggested that m6A methylation plays an important role in the occurrence, development and prognosis of gynecologic tumors. In this review, the concept, function and mechanism of m6A methylation in gynecologic tumors are reviewed, hoping to provide a new basis for the diagnosis, treatment, prognosis and monitoring of gynecologic tumors.

[Key words] m6A methylation; mRNA; lncRNA; miRNA; Gynecologic tumors; Cervical cancer; Ovarian cancer; Endometrial cancer

[收稿日期] 2021-01-12 **[修回日期]** 2021-04-22

[基金项目] *国家自然科学基金(编号:81872123);辽宁省“兴辽英才计划”项目资助(编号:XLYC1902003);中国医科大学2018年学科建设“重大专项建设计划”(编号:3110118029);盛京自由研究者基金(编号:201601)

[通讯作者] [△]马晓欣, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

妇科肿瘤包括子宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等, 严重威胁全球妇女的健康。其中子宫颈癌是女性第四大常见癌症, 每年约有超过 528 000 例以上的新发病例和 266 000 例死亡病例; 卵巢癌病例仅在 2018 年就新增 295 414 例, 死亡 184 799 例^[1]; 而子宫内膜癌在西方国家以及我国部分发达城市中, 发病率更是高居妇科肿瘤的首位。近年来大量研究

表明 m6A 甲基化修饰在妇科肿瘤恶性生物学行为及肿瘤放疗抵抗方面有着重大意义,已成为当下研究热点。

1 m6A 甲基化概述

RNA 表观遗传学修饰是 RNA 调节的重要环节^[2]。而 N6-甲基腺嘌呤 (N6-methyladenosine, m6A) 是高等真核生物中最常见的 mRNA 内部修饰^[3-4], m6A 修饰的腺嘌呤数量占到了腺嘌呤总数的 0.2~0.5%^[5]。m6A 是位于腺嘌呤的第 6 位氮原子的甲基化修饰,主要分布于终止密码子附近和 3'-非翻译区 (3'-untranslated region, 3' UTR)^[6-8], 定位于保守的 RRACH 序列 (R = G 或 A; H = A, C 或 U) 中^[9-11], 并广泛分布于 mRNA 和非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 中, 在 mRNA 剪接、微小 RNA (microRNA, miRNA) 的加工成熟、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 介导的转录抑制等多种 RNA 的代谢过程中发挥重要作用^[12-13]。

2 m6A 相关酶

2.1 m6A 甲基化酶 (Writers)

METTL3、METTL14 以及 WTAP 形成 m6A 甲基转移酶复合物^[14-16], 这种甲基化酶也被称为“Writers”^[17], m6A 甲基转移酶复合物通过 S-腺苷蛋氨酸转移酶上的甲基基团, 在靶 mRNA 上添加 m6A 甲基化^[18]。METTL3 是该复合物的催化核心酶, METTL14 是 METTL3 的结构支持伴侣, METTL3-METTL14 可诱导哺乳动物核 RNA 上的 m6A 沉积^[19-20]。除了这三个经典的甲基化酶以外, 也有实验证明 VIRMA、HAKAI、ZC3H13 等也在 m6A 甲基化的过程中发挥重要的作用^[21-22]。

2.2 m6A 去甲基转移酶 (Erasers)

FTO (ALKBH9) 和 ALKBH5 被报道具有去甲基化的活性^[23-24], FTO 基因被敲低后, mRNA 中 m6A 水平升高, 而过表达野生型的 FTO 中, mRNA 中 m6A 水平显著降低, 证明了 FTO 具有去甲基化的功能^[23]。ALKBH5 定位于细胞核中, 沉默或者过表达 ALKBH5 均可改变 m6A 水平^[24]。

2.3 m6A 识别蛋白 (Readers)

m6A 识别蛋白通过读取 m6A 甲基化从而调控 mRNA 的相关生物学行为及行使相应功能, 能与 RNA 结合的 YTH 结构域家族是第一个被发现能直接识别 m6A 的“Readers”^[25], YTH 家族蛋白包括 YTHDF1~3 和细胞核成员 YTHDC1~2^[26-28]。也有

实验表明 IGF2BPs 也可以作为 m6A 甲基化的识别蛋白, 发挥相关生物学功能^[29]。此外在哺乳动物细胞中与 m6A 关联的蛋白还有 eIF3 等^[30]。

3 m6A 调控 RNA 的生物学行为及可能机制

m6A 甲基化修饰在调控 RNA 生物学行为中起到了重要作用。近些年来的研究表明, mRNA 生物学行为调控的全过程都受到 m6A 甲基化修饰的调控^[31]。此外, m6A 在 lncRNA 和 miRNA 的生成及功能等方面也发挥了重要调控作用^[32]。

3.1 m6A 调控 mRNA 的生物学行为及可能机制

m6A 可以调控 mRNA 的剪接及成熟。例如, FTO 控制 RUNX1T1 的可变剪接 (RUNX1T1 是一种与脂肪形成相关的转录因子), 影响脂肪形成^[33], 也有实验表明敲除 FTO 可显著调节 pre-mRNA 剪切过程中的外显子跳跃事件, 并且上调 3' 末端外显子的表达^[34]。

mRNA 从细胞核到细胞质的转运是连接转录和翻译的关键过程^[35], 这个过程可选择性地调控基因的表达。METTL3 的缺失可抑制 mRNA 的核输出^[36], 细胞内 ALKBH5 的敲除可加速靶 mRNA 从细胞核向细胞质的转运^[24]。

m6A 可通过多种机制促进翻译, 主要包括: YTHDF1 可以促进核糖体装载, 并招募 43S 复合物促进翻译^[6], YTHDF3 可以通过与 YTHDF1 和 eIF4A3 结合促进翻译起始^[28]。

mRNA 的稳定性与 m6A 依赖的降解过程密切相关。与未甲基化的 mRNA 相比, YTHDF2 与 m6A 标记的 mRNA 的亲合力高约 16 倍, 衰减率明显提高, 半衰期缩短^[37-38] (图 1)。

3.2 m6A 调控 lncRNA 和 miRNA 的生物学行为及可能机制

除了 mRNA 外, lncRNA 和 miRNA 也受到 m6A 的调控。例如, 有研究表明 METTL3 通过上调 lncRNA ABHD11-AS1 上的 m6A 甲基化修饰, 从而增强其稳定性, 进而增加了非小细胞肺癌的增殖和 Warburg 效应^[39]。当然 lncRNA 上有 m6A 修饰位点, 功能受到 m6A 甲基化的调节, 同样 lncRNA 作为一种功能性 RNA 也可以调节 m6A 相关酶的活性, 来调控其他分子水平的 m6A 修饰。有研究表明 DMDRMR 可以结合 m6A 识别蛋白 IGF2BP3 来增强其活性, 通过 m6A 依赖的方式来稳定细胞周期激酶 CDK4 和 3 种细胞外基质成分 (COL6A1, LAMA5 和 FN1), 从而增强了透明细胞肾细胞癌细胞中 G1/S

过度,促进细胞增殖^[40]。另一方面有实验表明 m6A 甲基化酶 METTL14 调控 has-miR-146a-5p 表达,从而影响乳腺癌细胞的迁徙和侵袭^[41]。m6A 甲基化修饰一方面可以调控 mRNA, lncRNA 和 miRNA 的生物学行为,另一方面 mRNA, lncRNA 和 miRNA 之

间本身也存在复杂的调控, m6A 甲基化修饰也参与复杂的调控网络的发生,是其中的重要环节。总之,不能孤立的看待 m6A 甲基化修饰, m6A 甲基化修饰作为复杂 RNA 调节网络中的重要一环,在未来仍需要进一步研究。

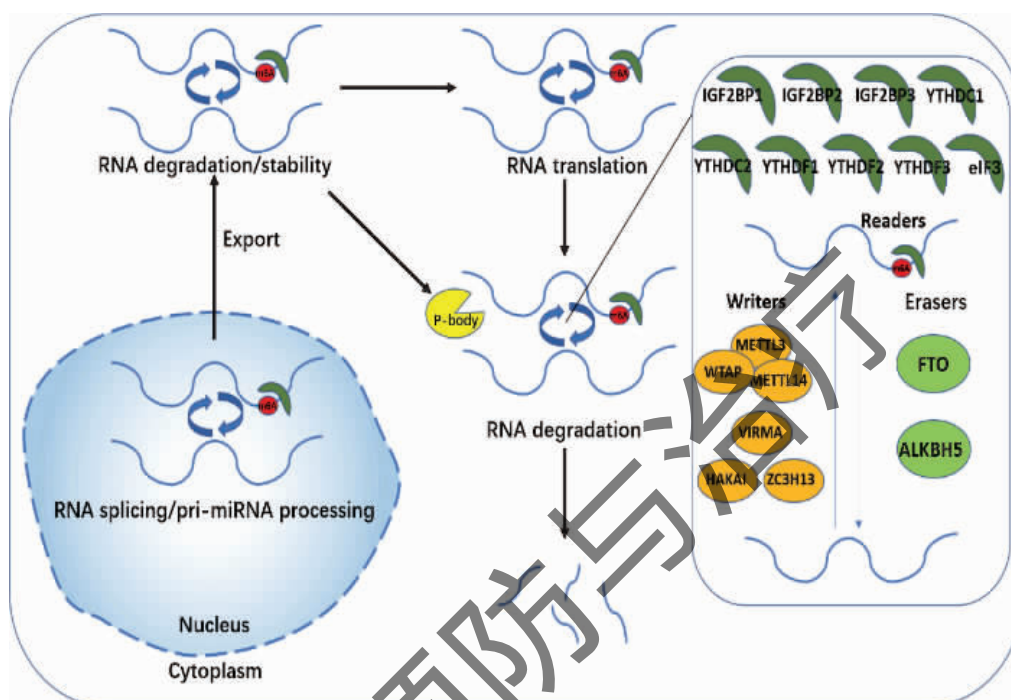


图 1 “Writers”、“Erasers”和“Readers”在 RNA 上 m6A 甲基化修饰中作用的分子机制

Figure 1. Molecular Mechanisms of m6A Methylation Modification on RNA by ‘Writers’, ‘Erasers’ and ‘Readers’ ‘Writers’ (METTL3, WTAP, METTL14, VIRMA, HAKAI and ZC3H13), ‘Erasers’ (FTO and ALKBH5) and ‘Readers’ (IGF2BP1, IGF2BP2, IGF2BP3, YTHDC1, YTHDC2, YTHDF1, YTHDF2, YTHDF3 and eIF3) modulated a variety of RNA metabolisms, including splicing, output, translation and degradation, by regulating m6A levels on RNA.

4 mRNA 上 m6A 甲基化修饰在妇科肿瘤发生发展中的作用

4.1 m6A 甲基化与宫颈癌

近期不少研究发现 m6A 甲基化修饰与宫颈癌的发生发展存在密切联系,有研究就表明 m6A 水平降低与 FIGO 分期、肿瘤大小、分化程度、淋巴结浸润及肿瘤复发显著相关^[42]。Wang 等^[43]研究发现 METTL3 靶向己糖激酶 2 (HK2) mRNA 的 3’-非翻译区(3’ UTR)并招募 m6A 阅读器 YTHDF1 来增强 HK2 的稳定性,从而促进宫颈癌细胞的增殖和好氧糖酵解。另一项研究也表明 METTL3 促进 PDK4 的 5’ UTR 的 m6A 修饰,进而增加其 mRNA 的稳定性促进其表达来促进宫颈癌的发生发展^[44]。也有研究发现 m6A 去甲基化酶 FTO 通过调控 m6A 修饰 E2F1 和 Myc 转录本,在调节宫颈癌细胞的增殖和

迁移中发挥重要的致癌作用^[45](图 2)。在宫颈癌相关研究中, m6A 甲基化修饰是一把双刃剑,过度修饰或者修饰水平过低都可能会导致肿瘤的发生发展。细胞中整体 m6A 甲基化修饰水平和局部 m6A 甲基化修饰水平都是我们进一步研究的重点。

4.2 m6A 甲基化与卵巢癌

复杂且可逆的 m6A 修饰是卵巢癌中一个新发现的调控方式。有研究就发现 METTL3 总体水平升高是子宫内膜样上皮性卵巢癌患者生存期相关的独立因素^[46]。其他研究也揭示了 METTL3 与卵巢癌进展相关, Liang 等^[47]实验发现 METTL3 下调可能通过激活线粒体凋亡途径和 AKT 信号通路使卵巢癌细胞凋亡增加,另一方面 Hua 等^[48]研究发现 METTL3 通过上调受体酪氨酸激酶 AXL 促进卵巢癌上皮-间质转化。生物信息学分析也发现同为甲基化酶的 WTAP 表达升高与卵巢癌预后恶化之间

存在显著相关性^[49]。

去甲基化酶也在卵巢癌进展中起到重要作用, Huang 等^[50]研究发现 FTO 升高通过降低 3' UTR m6A 水平和两个磷酸二酯酶基因 (PDE1C 和 PDE4B) mRNA 稳定性, 增强第二信使 3', 5' cAMP 信号通路, 抑制了卵巢癌干细胞特性。有趣的是同样作为去甲基化酶的 ALKBH5 则表现出相反的功能, Jiang 等^[51]研究发现高表达 toll 样受体 (TLR4) 激活 NF- κ B 通路, 上调 ALKBH5 的表达, mRNA 去甲基化后 NANOG 表达增加, 从而增强卵巢癌细胞的侵袭性。

作为“Readers”的 YTHDF1 也在卵巢癌进展中也起到重要作用, Hao 等^[52]发现经过 m6A 甲基化修饰的 TRIM29 可以招募 YTHDF1, 来促进顺铂耐药卵巢癌细胞中的 TRIM29 的翻译。另一项研究也显示 YTHDF1 能促进卵巢癌的发生和转移^[53] (图 3)。总之, m6A 甲基化在卵巢癌的发生、发展、侵袭和耐药性中起到重要作用。

4.3 m6A 甲基化与子宫内膜癌

除了卵巢癌, m6A 甲基化在子宫内膜癌进展中也发挥重要作用。Liu 等^[54]研究发现 METTL3/METTL14 表达减少使得 m6A 甲基化修饰水平降低, 进而导致 AKT 负性调控因子 PHLPP2 的表达减少, 而 AKT 正调控因子 mTORC2 表达量增加, 激活 AKT 通路导致子宫内膜细胞的增殖和致肿瘤性增强。去甲基化酶也同样发挥重要作用, 研究发现 FTO 可以催化 HOXB13 mRNA 3' UTR 区域的去甲基化修饰, 从而消除 YTHDF2 蛋白对 m6A 修饰的识别, 减少了 HOXB13 mRNA 的衰变和增加 HOXB13 蛋白的表达进而激活 WNT 信号通路和下游蛋白的表达, 促进子宫内膜癌的发生发展^[55]。另一种去甲基化酶 ALKBH5 也发挥促进子宫内膜癌的作用, Chen 等^[56]研究发现 ALKBH5 通过 mRNA 去甲基化来促进 SOX2 转录, 从而维持子宫内膜癌干细胞状态和肿瘤特性。另一研究发现 ALKBH5 能去除 IGF1R mRNA 上的 m6A 修饰, 从而增加 mRNA 的稳定性, 促进 IGF1R 翻译, 激活 IGF1R 信号通路进而促进子宫内膜癌的发生发展^[57] (图 2)。整体上看, m6A 水平降低是子宫内膜癌发生发展的重要特性。

总之 mRNA 上 m6A 甲基化修饰在妇科肿瘤的进展中发挥重要作用, 未来 m6A 甲基化进一步机制的阐明、相关药物治疗、诊断和预后生物标志物的发

掘在未来仍需要进一步的研究。

5 LncRNA 上 m6A 甲基化修饰在妇科肿瘤发生发展中的作用

除了 mRNA 外, lncRNA 也受 m6A 的调控。有研究发现 ZAFS1 能抑制 miR-647, 促进宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭, 这种 RNA-RNA 相互作用受到 METTL3 介导的 m6A 修饰的调控^[58]。也有研究表明 lncRNA GAS5-AS1 的下调与宫颈癌 FIGO 分期显著相关, GAS5-AS1 与肿瘤抑制因子 GAS5 相互作用, 在体外功能上显著降低宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 在体内显著抑制宫颈癌的致肿瘤性和转移。LncRNA GAS5-AS1 与 RNA 去甲基化酶 ALKBH5 相互作用, 降低了 GAS5 的 m6A 修饰, 提高其稳定性。此外 m6A 介导的 GAS5 RNA 的降解依赖于 m6A 阅读器 YTHDF2 依赖的通路^[59]。此外, lncRNA KC-NMB2-AS1 可作用于下游 miR-130b-5p 和 miR-4294, miR-130b-5p 和 miR-4294 又可以作用于更下游的靶点 IGF2BP3。IGF2BP3 是一种 RNA 结合蛋白, 可作为 m6A 的阅读器, 而 lncRNA KCNMB2-AS1 具有 m6A 位点, IGF2BP3 通过 m6A 修饰阻止 KCNMB2-AS1 的降解。因此 KCNMB2-AS1 与 IGF2BP3 之间形成了一个由 m6A 修饰介导的前馈调控回路。m6A 修饰的 KCNMB2-AS1 在宫颈癌中通过调控 miR-130b-5p/miR-4294/IGF2BP3 信号轴发挥促癌 lncRNA 作用^[60] (图 2)。有研究表明 lncRNA RHPN1-AS1 上的 m6A 修饰可以减少自身的降解, 提高自身稳定性, 能导致卵巢癌细胞中 RHPN1-AS1 上调。RHPN1-AS1 作为海绵 miR-596 的 ceRNA, 能增加 LETM1 的表达并激活 FAK/P13K/Akt 信号通路, 促进卵巢癌细胞的增殖和转移^[61] (图 3)。

6 miRNA 上 m6A 甲基化修饰在妇科肿瘤发生发展中的作用

不仅 lncRNA 受到 m6A 甲基化修饰的调控, miRNA 也受到 m6A 甲基化修饰的调控, 有研究发现 METTL3 能促进 miR-126-5p 的成熟, 进而靶向作用于 PTEN, 激活 P13K/Akt/mTOR 通路, 促进卵巢癌的进展和肿瘤发生^[62]。同样, Li 等^[63]研究发现细胞中 YTHDF2 升高能显著促进上皮性卵巢癌细胞系的增殖和迁移, 而 YTHDF2 还可以和 miR-145 形成双负反馈回路, 通过间接调控 m6A 水平参与上皮性卵巢癌的进展 (图 3)。

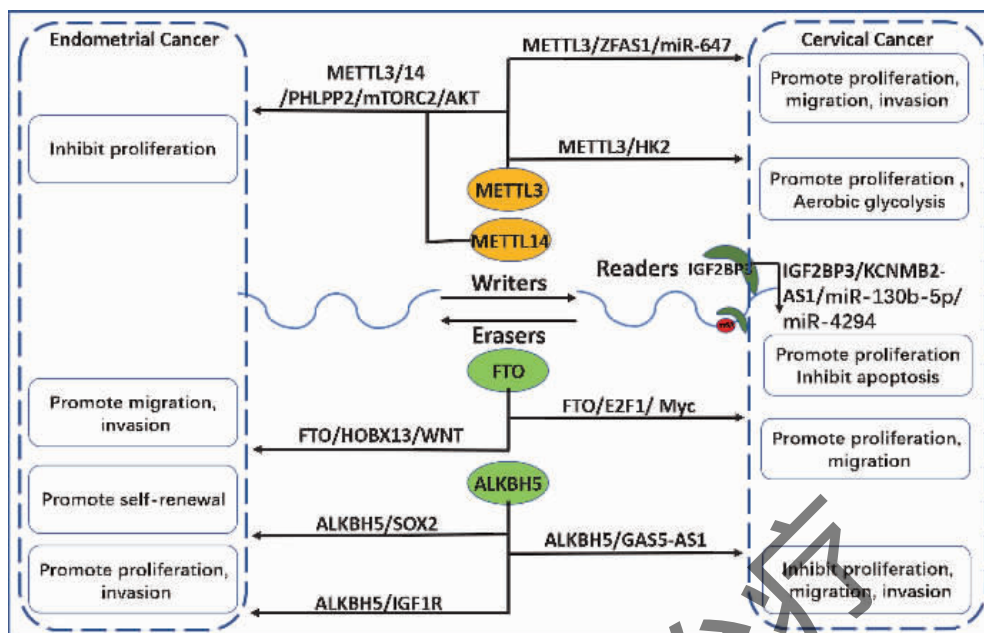


图 2 m6A 调控蛋白在子宫内膜癌和宫颈癌中的作用

Figure 2. Roles of m6A Regulatory Proteins in Endometrial Cancer and Cervical Cancer

The ‘Writers’ (METTL3 and METTL14) and ‘Erasers’ (FTO and ALKBH5) regulate the proliferation, migration, invasion and self-renewal of endometrial cancer by regulating the m6A-related pathway. The ‘Writers’ (METTL3), ‘Erasers’ (FTO and ALKBH5) and ‘Readers’ (IGF2BP3) regulate the proliferation, migration, invasion, aerobic glycolysis and apoptosis of cervical cancer by regulating the m6A-related pathway.

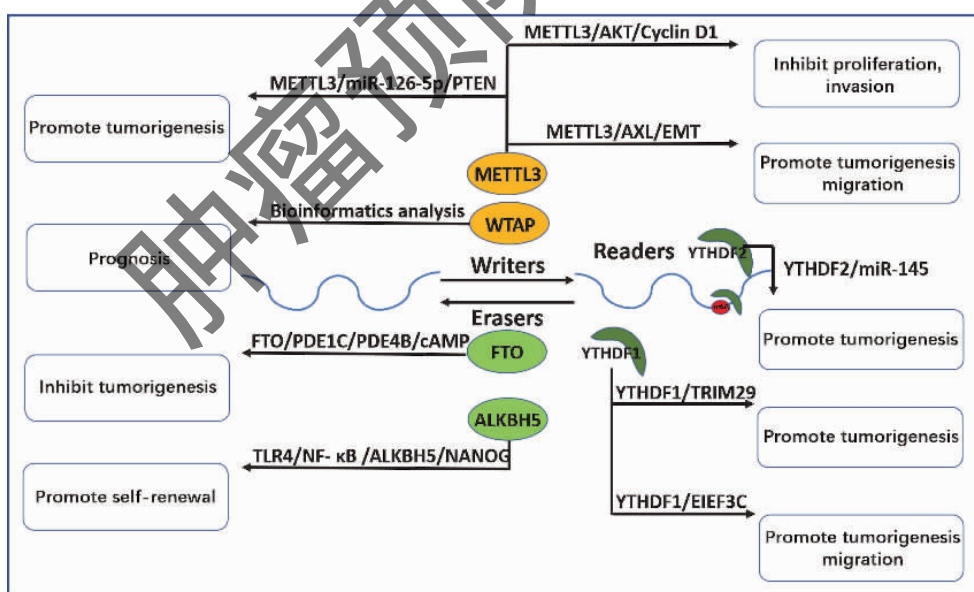


图 3 m6A 调控蛋白在卵巢癌中的作用

Figure 3. Roles of m6A Regulatory Proteins in Ovarian Cancer

The ‘Writers’ (METTL3 and WTAP), ‘Erasers’ (FTO and ALKBH5) and ‘Readers’ (YTHDF1 and YTHDF2) regulate the tumorigenesis, proliferation, migration, invasion and apoptosis of ovarian cancer by regulating the m6A related pathway.

7 总结与展望

在 m6A 甲基化酶、m6A 去甲基转移酶和 m6A

识别蛋白的共同可逆调节下, m6A 甲基化修饰涵盖了 mRNA、lncRNA 和 miRNA 等各种 RNA 生命历程的各个阶段。通过这种表观遗传学 m6A 甲基化修

饰,来调节 mRNA、lncRNA 和 miRNA 等各种 RNA 发挥相应的功能,进而改变肿瘤细胞相关基因表达,从而促进妇科肿瘤的发生发展。有趣的是在宫颈癌的不同研究中,甲基化酶 METTL3 和去甲基转移酶 FTO 表达增高均能促进宫颈癌的发生发展^[43,45]。在卵巢癌的不同研究中 METTL3 增高有时可以作为促进癌症进展的因素,有时可以作为抑制的癌症因素^[46-47]。已有的研究提示:1)m6A 甲基化修饰是一把双刃剑,过度修饰或者修饰水平过低都可能会导致肿瘤的发生发展;2)同一 m6A 甲基化相关酶,在不同作用通路上可能具有不同功能;3)m6A 甲基化修饰不仅局限于 mRNA 上,也存在于 lncRNA、miRNA 和其他 RNA 上,这为我们研究提供了广泛的研究空间;4)m6A 甲基化相关酶也可以作为 lncRNA、miRNA 调控靶点,影响其他 RNA 的 m6A 甲基化水平;5)m6A 甲基化酶除了调控 m6A 水平外,还可能具有其他独立功能,例如 METTL3 除了具有甲基转移酶活性,还能增强癌症基因的翻译,独立于其催化亚基影响癌症进展^[64]。这也为我们拓展了 m6A 的研究思路。

m6A 甲基化在妇科肿瘤中的作用研究已经取得不少进展,然而也存在许多机遇与挑战:1)m6A 在妇科肿瘤中的作用仍有争议,这些功能特点是 m6A 在 mRNA 和亚细胞阅读器的不同区域波动分布造成的,考虑到代谢网络之间广泛相互影响,维持代谢过程之间的内环境平衡尤为重要,这也是我们未来要考虑的因素之一;2)m6A 及其调控因子是否可以作为妇科肿瘤诊断和预后的潜在生物标志物,这些生物标志物的特异性和敏感性有待探索;3)有研究表明 m6A 调控因子及相关通路可作为治疗靶点,但缺乏在大样本的临床实践中的具体应用,其副作用在很大程度上尚不清楚;4)m6A 甲基化修饰和其他表观遗传学修饰之间存在联合效应还是相减效应有待进一步探索;5)已有的妇科肿瘤研究大多针对甲基化酶与去甲基转移酶,而对于阅读器的研究较少,这也是我们未来探索的方向之一。相信随着对 m6A 修饰 RNA 后功能变化研究的不断深入,一定可以为我们早期诊断妇科恶性肿瘤和寻找治疗靶点提供参考依据。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6): 394-424.
- [2] Boccaletto P, Machnicka MA, Purta E, *et al.* MODOMICS: A database of RNA modification pathways. 2017 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D303-D307
- [3] Wei CM, Gershowitz A, Moss B. Methylated nucleotides block 5' terminus of HeLa cell messenger RNA [J]. *Cell*, 1975, 4(4): 379.
- [4] Desrosiers R, Friderici K, Rottman F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1974, 71(10): 3971-3975
- [5] Geula S, Moshitch-Moshkovitz S, Dominissini D, *et al.* Stem cells. m6A mRNA methylation facilitates resolution of naïve pluripotency toward differentiation. [J]. *Science*, 2015, 347(6225): 1002-1006.
- [6] Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, *et al.* Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons [J]. *Cell*, 2012, 149(7): 1635-1646.
- [7] Bodi Z, Bottley A, Archer N, *et al.* Yeast m6A methylated mRNAs are enriched on translating ribosomes during meiosis, and under rapamycin treatment [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132090.
- [8] Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, *et al.* Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq [J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 201-206.
- [9] Narayan P, Ludwiczak RL, Goodwin EC, *et al.* Context effects on N6-adenosine methylation sites in prolactin mRNA [J]. *Nucleic Acids Res*, 1994, 22(3): 419-426.
- [10] Csepány T, Lin A, Baldick CJ Jr, *et al.* Sequence specificity of mRNA N6-adenosine methyltransferase [J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(33): 20117-20122.
- [11] Narayan P, Rottman FM. An in vitro system for accurate methylation of internal adenosine residues in messenger RNA [J]. *Science*, 1988, 242(4882): 1159-1162.
- [12] Huang J, Yin P. Structural insights into N6-methyladenosine (m6A) modification in the transcriptome [J]. *Genom Proteom Bioinf*, 2018, 16(2): 85-98
- [13] Dai D, Wang H, Zhu L, *et al.* N6-methyladenosine links RNA metabolism to cancer progression [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9

- (2) : 124
- [14] Bokar JA, Shambaugh ME, Polayes D, *et al.* Purification and cDNA cloning of the AdoMet-binding subunit of the human mRNA (N6-adenosine)-methyltransferase [J]. *RNA*, 1997, 3 (11) : 1233-1247.
- [15] Liu J, Yue Y, Han D, *et al.* A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6-adenosine methylation [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(2) : 93-95.
- [16] Ping XL, Sun BF, Wang L, *et al.* Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase [J]. *Cell Res*, 2014, 24(2) : 177-189.
- [17] Fu Y, Dominissini D, Rechavi G, *et al.* Gene expression regulation mediated through reversible m⁶A RNA methylation. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(5) : 293-306.
- [18] Bedi RK, Huang D, Eberle SA, *et al.* Small-molecule inhibitors of METTL3, the major human epitranscriptomic writer [J]. *Chem Med Chem*, 2020, 15(9) : 744-748.
- [19] Huang J, Dong X, Gong Z, *et al.* Solution structure of the RNA recognition domain of METTL3-METTL14 N(6)-methyladenosine methyltransferase [J]. *Protein Cell*, 2019, 10(4) : 272-284.
- [20] Wang P, Doxtader KA, Nam Y. Structural basis for cooperative function of Mettl3 and Mettl14 methyltransferases [J]. *Mol Cell*, 2016, 63(2) : 306-317.
- [21] Schwartz S, Mumbach MR, Jovanovic M, *et al.* Perturbation of m6A writers reveals two distinct classes of mRNA methylation at internal and 5' sites [J]. *Cell Rep*, 2014, 8(1) : 284-296.
- [22] Yue Y, Liu J, Cui X, *et al.* VIRMA mediates preferential m⁶A mRNA methylation in 3'UTR and near stop codon and associates with alternative polyadenylation [J]. *Cell Discov*, 2018, 4 : 10.
- [23] Jia G, Fu Y, Zhao X, *et al.* N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(12) : 885-887.
- [24] Zheng G, Dahl JA, Niu Y, *et al.* ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility [J]. *Mol Cell*, 2013, 49(1) : 18-29.
- [25] Wang X, Lu Z, Gomez A, *et al.* N6-Methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability [J]. *Nature*, 2014, 505 (7481) : 117-120.
- [26] Xu C, Wang X, Liu K, *et al.* Structural basis for selective binding of m6A RNA by the YTHDC1 YTH domain [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(11) : 927-929.
- [27] Xiao W, Adhikari S, Dahal U, *et al.* Nuclear m(6)A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2016, 61(4) : 507-519.
- [28] Shi H, Wang X, Lu Z, *et al.* YTHDF3 facilitates translation and decay of N⁶-methyladenosine-modified RNA [J]. *Cell Res*, 2017, 27(3) : 315-328.
- [29] Huang H, Weng H, Sun W, *et al.* Recognition of RNA N6-methyl adenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3) : 285-295.
- [30] Meyer KD, Patil DP, Zhou J, *et al.* 5 UTR m6A promotes cap-independent translation [J]. *Cell*, 2015, 163(4) : 999-1010.
- [31] Roundtree IA, Luo GZ, Zhang Z, *et al.* YTHDC1 mediates nuclear export of N⁶-methyladenosine methylated mRNAs [J]. *Elife*, 2017, 6 : e31311.
- [32] Coker H, Wei G, Brockdorff N. m6A modification of non-coding RNA and the control of mammalian gene expression [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(3) : 310-318.
- [33] Zhao X, Yang Y, Sun BF, *et al.* FTO-dependent demethylation of N6-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis [J]. *Cell Res*, 2014, 24(12) : 1403-1419.
- [34] Bartosovic M, Molares HC, Gregorova P, *et al.* N6-Methyl adenosine demethylase FTO targets pre-mRNAs and regulates alternative splicing and 3'-end processing [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45 (19) : 11356-11370.
- [35] Wickramasinghe VO, Laskey RA. Control of mammalian gene expression by selective mRNA export [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(7) : 431-442.
- [36] Fustin JM, Doi M, Yamaguchi Y, *et al.* RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock [J]. *Cell*, 2013, 155(4) : 793-806.
- [37] Batista PJ, Molnár B, Wang J, *et al.* m(6)A RNA modification controls cell fate transition in mammalian embryonic stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(6) : 707-719.
- [38] Fu Y, Dominissini D, Rechavi G, He C. Gene expression regulation mediated through reversible m⁶A RNA methylation [J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(5) : 293-306.
- [39] Xue L, Li J, Lin Y, *et al.* m⁶A transferase METTL3-induced lncRNA ABHD11-AS1 promotes the Warburg effect of non-small-cell lung cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4) : 2649-2658.
- [40] Gao S, Gu Y, Niu S, *et al.* DMDRMR-mediated regulation of m6A-modified CDK4 by m6A reader IGF2BP3 drives ccRCC progression [J]. *Cancer Res*, 2020, 81(4) : 923-925.
- [41] Yi D, Wang R, Shi X, *et al.* METTL14 promotes the migration and invasion of breast cancer cells by modulating N6-methyladenosine and hsa-miR146a5p expression [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(5) : 1375-1386.
- [42] Wang X, Li Z, Kong B, *et al.* Reduced m6A mRNA methylation is correlated with the progression of human cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58) : 98918-98930.
- [43] Wang Q, Guo X, Li L, *et al.* N⁶-methyladenosine METTL3 promotes cervical cancer tumorigenesis and Warburg effect through YTHDF1/HK2 modification [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10) : 911.
- [44] Li Z, Peng Y, Li J, *et al.* N⁶-methyladenosine regulates glycolysis of cancer cells through PDK4 [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1) : 2578.
- [45] Zou D, Dong L, Li C, *et al.* The m⁶A eraser FTO facilitates proliferation and migration of human cervical cancer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19 : 321.
- [46] Ma Z, Li Q, Liu P, *et al.* METTL3 regulates m6A in endometrioid epithelial ovarian cancer independently of METTL14 and WTAP [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(12) : 2524-2531.
- [47] Liang S, Guan H, Lin X, *et al.* METTL3 serves an oncogenic role in human ovarian cancer cells partially via the AKT signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4) : 3197-3204.

- [48] Hua W, Zhao Y, Jin X, *et al.* METTL3 promotes ovarian carcinoma growth and invasion through the regulation of AXL translation and epithelial to mesenchymal transition [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(2) : 356-365.
- [49] Han X, Liu J, Cheng G, *et al.* Gene signatures and prognostic values of m6A RNA methylation regulators in ovarian cancer [J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1) : 1-11.
- [50] Huang H, Wang Y, Kandpal M, *et al.* FTO-dependent N⁶-methyladenosine modifications inhibit ovarian cancer stem cell self-renewal by blocking cAMP signaling [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(16) : 3200-3214.
- [51] Jiang Y, Wan Y, Gong M, *et al.* RNA demethylase ALKBH5 promotes ovarian carcinogenesis in a simulated tumour microenvironment through stimulating NF- κ B pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11) : 6137-6148.
- [52] Hao L, Wang JM, Liu BQ, *et al.* m6A-YTHDF1-mediated TRIM29 upregulation facilitates the stem cell-like phenotype of cisplatin-resistant ovarian cancer cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(1) : 118878.
- [53] Liu T, Wei Q, Jin J, *et al.* The m6A reader YTHDF1 promotes ovarian cancer progression via augmenting EIF3C translation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(7) : 3816-3831.
- [54] Liu J, Eckert MA, Harada BT, *et al.* m6A mRNA methylation regulates AKT activity to promote the proliferation and tumorigenicity of endometrial cancer [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(9) : 1074-1083.
- [55] Zhang L, Wan Y, Zhang Z, *et al.* FTO demethylates m6A modifications in HOXB13 mRNA and promotes endometrial cancer metastasis by activating the WNT signalling pathway [J]. *RNA Biol*, 2020, 1-14.
- [56] Chen G, Liu B, Yin S, *et al.* Hypoxia induces an endometrial cancer stem-like cell phenotype via HIF-dependent demethylation of SOX2 mRNA [J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(9) : 81.
- [57] Pu X, Gu Z, Gu Z. ALKBH5 regulates IGF1R expression to promote the proliferation and tumorigenicity of endometrial cancer [J]. *J Cancer*, 2020, 11(19) : 5612-5622.
- [58] Yang Z, Ma J, Han S, *et al.* ZFAS1 Exerts an oncogenic role via suppressing miR-647 in an m6a-dependent manner in cervical cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13 : 11795-11806.
- [59] Wang X, Zhang J, Wang Y. Long noncoding RNA GAS5-AS1 suppresses growth and metastasis of cervical cancer by increasing GAS5 stability [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8) : 4909-4921.
- [60] Zhang Y, Wang D, Wu D, *et al.* Long Noncoding RNA KC-NMB2-AS1 Stabilized by N⁶-methyladenosine modification promotes cervical cancer growth through acting as a competing endogenous rna [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29 : 1-11.
- [61] Wang J, Ding W, Xu Y, *et al.* Long non-coding RNA RHPN1-AS1 promotes tumorigenesis and metastasis of ovarian cancer by acting as a ceRNA against miR-596 and upregulating LETM1 [J]. *Aging (Albany NY)*. 2020, 12(5) : 4558-4572.
- [62] Bi X, Lv X, Liu D, *et al.* METTL3-mediated maturation of miR-126-5p promotes ovarian cancer progression via PTEN-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Cancer Gene Ther*, 2020, 28(3-4) : 335-349.
- [63] Li J, Wu L, Pei M, Zhang Y. YTHDF2, a protein repressed by miR-145, regulates proliferation, apoptosis, and migration in ovarian cancer cells [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1) : 111.
- [64] Lin S, Choe J, Du P, *et al.* The m(6)A methyltransferase METTL3 promotes translation in human cancer cells [J]. *Mol Cell*, 2016, 62(3) : 335-345.