

- [23] HWANG J ,HONG SS ,KIM HJ ,et al. Reduced field - of - view diffusion - weighted MRI in patients with cervical cancer[J]. Br J Radiol 2018 ,91( 1087) :20170864.
- [24] KIM H ,LEE JM ,YOON JH ,et al. Reduced field - of - view diffusion - weighted magnetic resonance imaging of the pancreas: comparison with conventional single - shot echo - planar imaging[J]. Korean J Radiol 2015 ,16( 6) :1216 - 1225.
- [25] PEETERS KC ,MARIJNEN CA ,NAGTEGAAL ID ,et al. The TME trial after a median follow - up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma[J]. Ann Surg 2007 ,246( 5) :693 - 701.
- [26] LAMBRECHTS DM ,LAHAYE MJ ,HEIJNEN LA ,et al. MRI and diffusion - weighted MRI to diagnose a local tumour regrowth during long - term follow - up of rectal cancer patients treated with organ preservation after chemoradiotherapy [J]. Eur Radiol 2016 ,26( 7) :2118 - 2125.
- [27] HUPKENS B ,MAAS M ,MARTENS MH ,et al. MRI surveillance for the detection of local recurrence in rectal cancer after transanal endoscopic microsurgery[J]. Eur Radiol 2017 ,27( 12) :4960 - 4969.
- [28] DONG H ,LI Y ,LI H ,et al. Study of the reduced field - of - view diffusion - weighted imaging of the breast [J]. Clin Breast Cancer 2014 ,14( 4) :265 - 271.
- [29] PARK JY ,SHIN HJ ,SHIN KC ,et al. Comparison of readout segmented echo planar imaging( EPI ) and EPI with reduced field - of - view diffusion - weighted imaging at 3T in patients with breast cancer[J]. J Magn Reson Imaging 2015 ,42( 6) :1679 - 1688.
- [30] WARND AHL BA ,BORISCH EA ,KAWASHIMA A ,et al. Conventional vs. reduced field of view diffusion weighted imaging of the prostate: Comparison of image quality ,correlation with histology and inter - reader agreement[J]. Magn Reson Imaging 2018 ,47:67 - 76.
- [31] OTA T ,HORI M ,ONISHI H ,et al. Preoperative staging of endometrial cancer using reduced field - of - view diffusion - weighted imaging: a preliminary study[J]. Eur Radiol 2017 ,27( 12) :5225 - 5235.

( 编校: 谈静)

## m<sup>6</sup>A RNA 甲基化修饰因子在肝癌中作用的研究进展

童汪霞<sup>1</sup>, 罗 宁<sup>2</sup>

### Research progress of m<sup>6</sup>A RNA methylation regulatory factors in hepatic carcinoma

TONG Wangxia<sup>1</sup>, LUO Ning<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Medical Department of Hepatology; <sup>2</sup>The Medical Department of Neurology ,Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine ,Guangxi Nanning 530011 ,China.

**【Abstract】**N<sup>6</sup>-methyladenosine( m<sup>6</sup>A ) is an important epigenetic modification. This post - transcriptional RNA modification is a dynamic and reversible process regulated by methyltransferases ,demethylases and RNA binding proteins. N<sup>6</sup>-methyladenosine is involved in various aspects of eukaryotes RNA metabolism including pre - mRNA splicing ,3' - end processing ,nuclear export ,translation regulation ,mRNA decay and noncoding RNA( ncRNA ) processing. There has been a lot of evidence that the abnormal expression or function of m<sup>6</sup>A regulatory factor is related to the occurrence and progression of hepatic carcinoma ,the role of some m<sup>6</sup>A methylation modifiers in hepatic carcinoma is still unknown. In this review ,the role of m<sup>6</sup>A methylation modifier in hepatic carcinoma was systematically reviewed , the mechanism of m<sup>6</sup>A methylation modifier in hepatic carcinoma and its effect on prognosis for hepatic carcinoma were summarized ,and the areas that are not sufficiently studied at present were summarized. This study provides reference for the next stage of the mechanism of m<sup>6</sup>A methylation modification in hepatic carcinoma.

**【Key words】**m<sup>6</sup>A ,RNA methylation ,hepatic carcinoma ,research progress

Modern Oncology 2022 ,30( 14) :2632 - 2638

【收稿日期】 2021 - 11 - 08

【修回日期】 2021 - 12 - 24

【基金项目】 国家自然科学基金( 编号: 82060843) ; 广西壮族自治区科学技术厅青年科学基金项目( 编号: 2018GXNSFBA281189) ; 广西中医药大学校级课题( 编号: 05019018H1)

【作者单位】 <sup>1</sup>广西中医药大学附属瑞康医院肝病科; <sup>2</sup>神经内科, 广西 南宁 530011

【作者简介】 童汪霞( 1979—), 女, 湖南常德人, 硕士生导师, 副主任医师, 博士, 主要从事肝硬化及肝癌的研究工作。E - mail: twx\_01@126.com

【通讯作者】 罗宁( 1976—), 男, 广西桂林人, 硕士生导师, 主任医师, 主要从事神经系统恶性肿瘤的研究工作。E - mail: ln760320@163.com

**【指示性摘要】** $m^6A$  RNA 甲基化是一种重要的表观遗传修饰,这种转录后的 RNA 修饰是受甲基化酶、去甲基化酶和识别  $m^6A$  修饰的蛋白质调控的动态和可逆的过程。 $m^6A$  参与了真核生物 RNA 代谢的各个方面,包括 mRNA 前剪接、3'端加工、核输出、翻译调节、mRNA 衰变和非编码 RNA(ncRNA)加工。已有较多的证据表明  $m^6A$  因子的异常表达或功能异常与肝癌的发生和进展有关,但仍有部分  $m^6A$  甲基化修饰因子在肝癌中的作用机制未明。本文就  $m^6A$  甲基化修饰因子在肝癌中的作用进行了系统回顾,归纳了  $m^6A$  因子在肝癌中的作用机制及其对预后的影响,总结了目前研究尚不充分的领域。该研究为开展下一阶段的  $m^6A$  甲基化修饰在肝癌中的机制研究提供借鉴。

**【关键词】** $m^6A$ ; RNA 甲基化; 肝癌; 研究进展

**【中图分类号】**R735.7

**【文献标识码】**A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.14.033

**【文章编号】**1672-4992-(2022)14-2632-07

肝癌是临床常见的恶性肿瘤和致死性疾病,目前包括手术、放疗以及包括索拉菲尼、仑伐替尼为代表的免疫检查点抑制剂治疗效果并不理想<sup>[1]</sup>。寻找新的治疗靶点及研发新的治疗手段非常重要。新近的证据显示  $m^6A$  修饰在肝癌发生及发展过程中发挥了重要作用。RNA  $m^6A$  的甲基化修饰是指在腺苷的 N6 位置上添加一个甲基基团,是进化上保守的 RNA 修饰,从细菌到哺乳动物的大多数生物中均存在  $m^6A$  修饰<sup>[2-3]</sup>。 $m^6A$  RNA 修饰是一个动态可逆的转录后修饰过程,这种性质使其在快速细胞通信中起关键作用。它对于调节 RNA 代谢、mRNA 稳定性和剪接、翻译效率、核输出以及选择性聚腺苷酸化等方面发挥重要作用<sup>[3-4]</sup>。而异常的  $m^6A$  修饰会导致细胞死亡以及细胞增殖的失控,导致肿瘤的发生及发展。介于  $m^6A$  对靶点基因间调控的重要性, $m^6A$  修饰以及修饰调控的系统研究,将有助于全面揭示  $m^6A$  在肿瘤中的作用机制。本综述回顾了  $m^6A$  修饰在肝癌中已有的研究结果,归纳了  $m^6A$  在肝癌发生发展中的作用机制,并对  $m^6A$  在肝癌中研究尚不充分的领域及尚待解决的问题进行了总结。

## 1 $m^6A$ 修饰因子的分类

$m^6A$  的修饰因子根据其功能可以分为 3 种类型:即“书写者”(writers)、“擦除者”(erasers)以及“阅读者”(readers)。其中“书写者”(writers)即甲基转移酶,负责积极催化这种修饰,“擦除者”(erasers)即去甲基化酶,负责消除  $m^6A$  修饰,“阅读者”(readers)即结合(或识别)蛋白,负责识别  $m^6A$ ,建立高效有序的  $m^6A$  调节网络。

### 1.1 $m^6A$ 甲基转移酶(writers)

$m^6A$  RNA 修饰可以被各种甲基转移酶催化,这些酶统称为  $m^6A$  “writers”,包括 METTL3、METTL14、WTAP、RBM15、KIAA1429、ZC3H13、ZCCHC4、METTL16 和 METTL5<sup>[5-7]</sup>。METTL3 是最早被鉴定的人 RNA  $m^6A$  甲基转移酶。METTL14 是  $m^6A$  甲基转移酶复合物的另一个活性成分。METTL3 和 METTL14 在核斑点中共定位,并以 1:1 的比例形成稳定的杂合物,在底物识别中起关键作用<sup>[6,8]</sup>。METTL3 是主要催化核心, METTL14 则是 RNA 结合的支撑结构。WTAP (Wilms Tumor 1 associated protein) 是  $m^6A$  甲基转移酶复合物的第三个关键成分,由于 WTAP 缺乏保守的催化甲基化的结构域,WTAP 本身对  $m^6A$  的修饰没有催化活性,但它作为一种衔接蛋白,与 METTL3 和 METTL14 相互作用,保证了 METTL3-METTL14 异质二聚体在核斑点上的定位并促进催化活性<sup>[9]</sup>。RBM15 和 RBM15B 没有催化功能,但可以与 METTL3 和 WTAP 结合,引导这两个蛋白到特定的 RNA 位点进行  $m^6A$  修饰<sup>[10]</sup>。KIAA1429 是甲基转移酶复合物中已知

最大的组成部分,它能够募集  $m^6A$  甲基转移酶成分 METTL3/METTL14/WTAP 来引导区域选择性在 3'UTR 和终止密码子附近进行特定的  $m^6A$  甲基化<sup>[11]</sup>。ZC3H13 是一个新发现 RNA  $m^6A$  调控蛋白,它可桥接 WTAP 与 mRNA 结合因子 Nito,并调控该复合物锚定在细胞核中<sup>[12]</sup>。ZCCHC4 是负责人 28S rRNA 中 AAC 的  $m^6A$  甲基化的主要甲基化转移酶,可以通过与 mRNA 的一部分结合而影响翻译,在细胞增殖调节和肿瘤发生中起作用<sup>[13]</sup>。METTL16 是一个独立的 mRNA 甲基转移酶,它可以单独作用并对 U6 snRNA 进行  $m^6A$  催化,并通过靶向 pre-mRNAs 和 ncRNAs 调控肿瘤的发生<sup>[14]</sup>。METTL5 被鉴定为一种新的甲基转移酶,负责 18S rRNA 的  $m^6A$  修饰<sup>[7,15]</sup>。

### 1.2 $m^6A$ 去甲基化酶(erasers)

与  $m^6A$  RNA 甲基化修饰相反,甲基 RNA 中的 N6-甲基腺苷可以被去甲基化酶去除,这类酶被称为  $m^6A$  去甲基化酶,也被称为“erasers”,其作用是确保  $m^6A$  甲基化是一个动态和可逆的过程,成员包括 FTO、ALKBH5 和 ALKBH3<sup>[16-17]</sup>。FTO 又称脂肪量和肥胖相关基因,是第一个被发现的  $m^6A$  去甲基化酶。FTO 对体外 RNA 中丰富的 N6-甲基腺苷残基具有高效的氧化去甲基化活性,并影响体内细胞 RNA 中  $m^6A$  的含量<sup>[18]</sup>。ALKBH5 是第二个被发现的  $m^6A$  去甲基化酶,ALKBH5 具有一个催化结构域,能够使单链 RNA(ssRNA)和单链 DNA(ssDNA)去甲基化,特别是催化 ssRNA 中  $m^6A$  去甲基化,支持  $m^6A$  的甲基化在 RNA 中是可逆的<sup>[19]</sup>。ALKBH3 主要定位于与 tRNA 结合能力强的细胞质中,能使 RNA 中的  $m^1A$  和  $m^3C$  以及 tRNA 中的 N6-meA 脱甲基,且 ALKBH3 修饰的 tRNA 能提高蛋白质的翻译效率<sup>[20]</sup>。

### 1.3 $m^6A$ 结合蛋白(readers)

要产生不同的下游生物学功能, $m^6A$  修饰必须被不同的解读器识别。“reader”是指能够识别和结合  $m^6A$  修饰的蛋白质,能够解码  $m^6A$  标记并产生功能信号,导致靶 RNA 的不同归宿<sup>[21]</sup>。“reader”的成员包括 YT521-B 同源结构域家族蛋白 1、2 和 3(分别为 YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3);含蛋白 1 和 2 的 YT521-B 同源结构域(分别为 YTHDC1 和 YTHDC2);胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白(IGF2BPs,包括 IGF2BP1/2/3);真核翻译起始因子 3(Eif3);异质核糖核蛋白(HNRNPs,包括 HNRNPA2/B1、HNRNPC/G)<sup>[22]</sup>以及富含亮氨酸的五肽重复序列(PPR)基序蛋白(LRPPRC)。YT521-B 同源(YTH)家族蛋白是较早被鉴定出的“reader”蛋白,YTH 家族蛋白可以通过一个特定的 YTH 结构域以甲基化依赖的方式识别  $m^6A$  修饰<sup>[23]</sup>。在 5 种 YTH 家族蛋白

中, YTHDC1 是唯一参与转录、mRNA 剪接和转录的核蛋白, 而 YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3 和 YTHDC2 是细胞质 m<sup>6</sup>A 阅读器, 主要参与 mRNA 的翻译和降解<sup>[24-26]</sup>。IGF2BPs 即胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白, 包括 IGF2BP1-3, 被认为能结合 m<sup>6</sup>A 并通过增强 RNA 稳定性促进 RNA 表达<sup>[27-28]</sup>。真核翻译起始因子 3 (Eif3) 能促进非帽依赖翻译<sup>[22]</sup>。HNRNPs 又称异质核糖核蛋白家族, HNRNPA2/B1 介导靶 RNA 的选择性剪接, 并通过与 mir-RNA 微处理器复合蛋白 DGCR8 相互作用增强初级 miRNA 加工<sup>[29]</sup>。而 HNRNPC/G 识别 m<sup>6</sup>A 后可以调控 mRNA 的丰度和剪接, 这种现象被称为“m<sup>6</sup>A 开关”。LRPPRC 属于 PPR 基序蛋白家族, 由大量 PPR 蛋白组成。PPR 蛋白与 RNA 结合并调节转录、RNA 加工、剪接、稳定性、编辑和翻译<sup>[30]</sup>。

## 2 m<sup>6</sup>A 修饰因子在肝癌中的作用

### 2.1 促肝癌的 m<sup>6</sup>A 修饰因子

通过生物信息分析以及实验验证, 目前有部分 m<sup>6</sup>A 修饰因子被认为是促肝癌基因, 它们包括 METTL3、WTAP、KIAA1429、YTHDF1、YTHDF3、YTHDC1、YTHDC2、IGF2BPs、RBM15/RBM15B、Eif3 以及 ZCCHC4 (表 1)。METTL3 作为 m<sup>6</sup>A 甲基转移酶复合物的关键成分, CHEN 等研究者报道其在人肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中显著上调, 并伴 m<sup>6</sup>A 修饰水平升高, 且与不良预后相关。METTL3 通过促进肿瘤抑制基因 SOCS2 mRNA 3'端 m<sup>6</sup>A 修饰, 导致 SOCS2 mRNA 的降解加速<sup>[31]</sup>, 从而促进肝癌细胞增殖和转移。另据 LIN 等研究者报道, METTL3 在 HCC 发生 EMT 的过程中通过介导转录因子 Snail 的 m<sup>6</sup>A 修饰促进其蛋白的翻译, 最后导致肝癌细胞侵袭和转移<sup>[32]</sup>。此外, 另有研究显示 METTL3 在肝母细胞瘤中明显表达上调, 并通过调控 Wnt/β-catenin 途径增加 CTNNB1 的表达, 从而促进肝母细胞瘤的进展<sup>[33]</sup>。WTAP 是 m<sup>6</sup>A 甲基转移酶复合物的另一关键成分, CHEN 等首次报道 WTAP 在 HCC 中作为癌基因且表达显著上调, 与预后不良有关。其机制是 WTAP 能通过 ETS1 (抑癌基因) 的 m<sup>6</sup>A 修饰减弱其与 RNA 稳定剂 HuR 的结合从而抑制 ETS1 基因的表达。WTAP 还通过 ETS1-p21/p27 信号通路促进 G<sub>2</sub>/M 期转变来调节肝癌的细胞周期, 从而促进肝癌细胞的增殖和生长<sup>[34]</sup>。KIAA1429 亦属于甲基化转移酶之一, 据研究发现 KIAA1429 在 HCC 中显著上调并伴 m<sup>6</sup>A 修饰水平升高, 且其表达水平与 HCC 患者的预后不良呈正相关<sup>[35]</sup>。一方面 KIAA1429 诱导 GATA3 (抑癌基因) pre-mRNA 的 3'UTR 上的 m<sup>6</sup>A 甲基化, 导致 RNA 结合蛋白 HuR 的分离和 GATA3 pre-mRNA 的降解, 从而促进肝癌细胞的增殖和转移<sup>[11]</sup>。另一方面 KIAA1429 还可以通过提高 DNA 结合抑制剂 2 (ID2) m<sup>6</sup>A 水平并抑制其表达, 从而促进肝癌细胞的迁移和侵袭<sup>[35]</sup>。YTHDF1 是和 METTL3 关系最为密切的识别蛋白之一, 据研究 YTHDF1 和 METTL3 共同过表达的 HCC 患者预后较上述任何基因单独过表达差<sup>[36]</sup>。ZHAO 等研究者基于癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据, 发现 YTHDF1 在 HCC 中显著增强, 且与肝癌患者的预后不良相关, 其机制为 YTHDF1 能通过 m<sup>6</sup>A 修饰增加 Snail mRNA 的翻译, 从而促进肝癌的转移<sup>[32, 37]</sup>。另据 LIU 等的研究发现, YTHDF1 还可通过 m<sup>6</sup>A 依赖性方式促进卷曲蛋白 5 (FZD5) mRNA 的翻译促进肝癌的进展<sup>[38]</sup>。YTHDF3 与 YTHDF1 同属 m<sup>6</sup>A 识别蛋白, 通过与 YTHDF1 相

互作用促进靶 mRNA 的翻译<sup>[26]</sup>。LIU 等通过 TCGA 数据库获得 m<sup>6</sup>A 甲基化相关基因 (包括 15 个基因) 的转录组数据和相应的临床数据后分析, YTHDF3 在 HCC 中高表达<sup>[39]</sup>。WANG 等的报道推测其作用机制为 YTHDF3 以 m<sup>6</sup>A 依赖的方式增强 Zeb1 mRNA 的稳定性, 通过 m<sup>6</sup>A-YTHDF3-Zeb1 轴维持 Zeb1 的表达, 而上调的 Zeb1 表达可导致 KIAA1429 诱导肝癌细胞增殖、侵袭和转移<sup>[40]</sup>。目前关于 YTHDC1 和 YTHDC2 在肝癌中的研究尚较少, 通过 TCGA 数据库中获得 m<sup>6</sup>A 甲基化相关基因 (包括 15 个基因) 的转录组数据和相应的临床数据后分析, 显示 YTHDC1 和 YTHDC2 在肝癌中明显上调且与肝癌患者预后不良呈正相关, 可以作为肝癌的诊断标志物或治疗靶点<sup>[39, 41]</sup>。IGF2BPs (包括 IGF2BP1/2/3) 属于 m<sup>6</sup>A 识别蛋白, 据研究 IGF2BPs 在肝癌的生长中发挥积极的促进作用。HUANG 等发现在 HepG2 细胞中敲除 IGF2BPs 能在转录后水平抑制 MYC (癌基因) 等靶基因的表达<sup>[42]</sup>。据 MULLER 等的研究发现 IGF2BP1 能抑制 miRNA 介导的 SRF 转录本的降解, 这种调控增强了 SRF 靶基因的表达, 从而促进了肝癌细胞的生长和侵袭<sup>[28]</sup>。RBM15/RBM15B 属于甲基化转移酶复合物。目前关于 RBM15/RBM15B 与肝癌中 m<sup>6</sup>A 功能失调相关的报道, 仅限于基于 TCGA 数据库的生物信息学分析报道, 发现 RBM15/RBM15B 在 HCC 中高表达, 因此被认为具有促进肝癌进展的功能, 但仍需体内及体外实验进一步证实<sup>[39]</sup>。Eif3 属于 m<sup>6</sup>A 结合蛋白之一, 据 ZHOU 等对 162 例行根治性切除的 HCC 患者样本进行肝癌 TCGA 和两个基因表达综合数据集 (GSE14520, GSE63898) 中 m<sup>6</sup>A 相关基因的表达谱分析, 发现 Eif3 在 HCC 中的表达上调, 但与总生存期 (OS) 无明显相关性, 尚缺乏关于 Eif3 在肝癌中与 m<sup>6</sup>A 功能调控的具体机制的研究报道<sup>[36]</sup>。ZCCHC4 是新发现的 m<sup>6</sup>A 甲基转移酶, 主要甲基化人类 28S rRNA, 并且还与一部分 mRNA 相互作用。据 MA 等研究发现 ZCCHC4 在 HCC 中过表达, ZCCHC4 能够通过促进 28S rRNA 中 m<sup>6</sup>A 4220 的修饰, 从而促进肝癌细胞增殖和肿瘤生长<sup>[13]</sup>。

### 2.2 抑制肝癌的 m<sup>6</sup>A 修饰因子

目前绝大多数的研究结果提示, 在肝癌的发生发展过程中发挥促进作用的 m<sup>6</sup>A 修饰因素占多数。但也有研究发现一部分 m<sup>6</sup>A 因子在肝癌的发展过程中发挥抑癌作用, 它们包括 METTL16、ALKBH5 及 ZC3H13 (表 1)。METTL16 属于甲基转移酶, 但与绝大多数 m<sup>6</sup>A 甲基转移酶的作用不同, 它在肝癌中的作用类似抑癌基因。WANG 等的研究证实 METTL16 在 HCC 中表达下调, 且较低的 METTL16 表达与 HCC 患者总生存期 (OS) 和无病生存期 (DFS) 较差相关, 故认为 METTL16 缺失是 DFS 的独立危险因素。其机制为异常下调的 METTL16 与 HCC 中过氧化物酶体、药物代谢、PPAR 信号通路的代谢途径的激活有关, 表明 METTL16 可能在代谢重编中发挥作用<sup>[43-44]</sup>。ALKBH5 属于去甲基化酶, 已被鉴定为肝癌的肿瘤抑制因子。其在 HCC 中的表达下调, 研究显示 ALKBH5 介导的 m<sup>6</sup>A 去甲基化可导致 LYPD1 (致癌基因) 转录后抑制, ALKBH5 的失调促进肝癌细胞的增殖和侵袭<sup>[45]</sup>。ZC3H13 属于甲基转移酶, 目前关于 ZC3H13 与肝癌中 m<sup>6</sup>A 功能失调相关的报道并不多, WU 等利用 TCGA 数据库获得肝癌患者 m<sup>6</sup>A RNA 甲基化调控因子的基因表达谱和临床信息后分析, 提示 ZC3H13 在 HCC 中起抑癌作用, 并

推测其机制可能与 RAS – ERK 通路相关 ,但暂未有研究证实<sup>[46]</sup>。LIU 等的报道也提示 ZC3H13 在低危 HCC 患者中有

上调的趋势 ,提示调控 ZC3H13 的表达可能会改善 HCC 的预后<sup>[39]</sup> ,但尚无相关实验予以验证。

表 1 m<sup>6</sup>A RNA 甲基化修饰因子在肝癌中的功能  
Tab. 1 Function of m<sup>6</sup>A RNA methylation regulatory factors in hepatic carcinoma

Molecule	m <sup>6</sup> A type	Role	Function	Mechanism	Year	Reference
METTL3	Writer	Oncogene	Promote the proliferation and metastasis of HCC cells and the growth of hepatoblastoma	Promote the degradation of SOCS2 mRNA and Snail gene methylation	2018 2019	31 32
METTL3	Writer	Oncogene	Promote the proliferation and metastasis of HCC cells and the growth of hepatoblastoma	Promoting CTNBN1 expression and induced Wnt/β – catenin pathway activity	2019	33
WTAP	Writer	Oncogene	Promote the proliferation and metastasis of hepatoma carcinoma cells	Promote ETS1 degradation	2019	34
KIAA1429	Writer	Oncogene	Promote migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells	Promote the decay of GATA3 precursor mRNA	2019	11
KIAA1429	Writer	Oncogene	Promote migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells	Inhibit ID2 expression level	2019	35
ZCCHC4	Writer	Oncogene	Promote the proliferation and tumor growth of hepatocellular carcinoma cells	To promote m <sup>6</sup> A 4220 modification in 28S rRNA	2019	13
METTL4	Writer	Oncogene	Participate in promoting the malignant progression of hepatic carcinoma	Correlates with the CSAD/GOT2/SOCS2 axis	2020	55
METTL4	Writer	Suppressor	Inhibit the migration and metastasis of HCC cells	Interaction with DGCR8 and promotes the maturation of miR – 126	2017	56
RBM15/15B	Writer	Oncogene	Undefined	Undefined	2020	39
METTL6	Writer	Suppressor	Inhibit the growth of hepatic carcinoma	Related to peroxisome drug metabolism PPAR signaling pathway and other metabolic pathways	2020	44
ZC3H13	Writer	Suppressor	Inhibit the progression of hepatic carcinoma	Undefined	2020	46 39
METTL5	Writer	Undefined	Undefined	Undefined		
FTO	Eraser	Suppressor	Inhibit the proliferation of hepatocellular carcinoma cells	FTO – dependent demethylation of Cul4a mRNA	2020	52
FTO	Eraser	Suppressor	Promote the apoptosis and inhibit the invasion of ICC cells	FTO disrupts the stability of TEAD2 mRNA	2019	53
FTO	Eraser	Suppressor	Promote the apoptosis and inhibit the invasion of ICC cells	Mutated IDH1 /2 promotes ICC by inhibiting FTO function	2016	54
FTO	Eraser	Oncogene	Promote the proliferation and tumor growth of HCC cells	Trigger PKM2 mRNA demethylation and accelerate translation	2019	51
ALKBH3	Eraser	Undefined	Undefined	Undefined		
ALKBH5	Eraser	Suppressor	Inhibit the proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells	ALKBH5 – mediated m <sup>6</sup> A demethylation leads to post – transcriptional inhibition of LYPD1	2020	45
YTHDF3	Reader	Oncogene	Promote the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells	Enhance the stability of Zeb1 mRNA	2020	40
YTHDC1	Reader	Oncogene	Promote the progression of hepatic carcinoma	Undefined	2020	39
YTHDC2	Reader	Oncogene	Promote the progression of hepatic carcinoma	Undefined	2021	41
IGF2BPs	Reader	Oncogene	Promote the proliferation and colony formation of HCC cells	Up – regulated the stability and expression of MYC and other target genes	2018	42
YTHDF1	Reader	Oncogene	Promote the metastasis of hepatic carcinoma	Promote Snail mRNA translation and FZD5 mRNA transcription	2019 2020	32 38
YTHDF2	Reader	Oncogene	Promote hepatocellular carcinoma stem cell phenotype and tumor metastasis	Enhanced OCT4 mRNA translation and miR – 145 targeting YTHDF2 mRNA	2020 2017	47 48
Ei3	Reader	Oncogene	Undefined	Undefined	2019	36
YTHDF2	Reader	Suppressor	Inhibit hepatocellular carcinoma cell proliferation inflammation and angiogenesis	Decreased IL11 and SERPINE2 mRNA stability and EGFR mRNA instability	2019	49 50
HNRNPA2/B1	Reader	Undefined	Undefined	Undefined		
IGFBP3	Reader	Undefined	Undefined	Undefined		
LRPPRC	Reader	Undefined	Undefined	Undefined		

2.3 在肝癌中的作用具有争议的 m<sup>6</sup>A 修饰因子

除了明确具有促癌及抑癌作用的修饰因子 ,还有一部分 m<sup>6</sup>A 因子在肝癌中的作用呈现相互矛盾的报道 ,它们包括:

YTHDF2、FTO 以及 METTL4( 表 1) 。YTHDF2 是 m<sup>6</sup>A 的主要结合蛋白之一 ,一方面 ,有研究报道 YTHDF2 与 HCC 的进展呈正相关。如 ZHANG 等人的研究发现 YTHDF2 在 HCC

中表达上调,且与 HCC 患者不良预后相关,其机制为通过 m<sup>6</sup>A 依赖的方式增强 OCT4(促癌基因) mRNA 的翻译,促进肝癌干细胞表型和肿瘤转移<sup>[47]</sup>。又如 YANG 等报道 YTHDF2 在 HCC 中表达上调,并与 HCC 的恶性程度密切相关。因发现 HCC 中异常下调的 miR-145(抑癌基因)可通过靶向 YTHDF2 mRNA 的 3'UTR 下调 YTHDF2 的 mRNA 水平,抑制肝癌细胞的增殖和侵袭<sup>[48]</sup>。另一方面有两项研究提示 YTHDF2 与 HCC 的进展呈负相关,如 HOU 等报道 YTHDF2 在 HCC 肿瘤组织中表达减少,YTHDF2 可通过 m<sup>6</sup>A 修饰降低参与肿瘤血管生成的白细胞介素 11(interleukin 11, IL11)和丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpin family E member 2, SERPINE2) mRNA 的稳定性,从而抑制肝癌侵袭和转移<sup>[49]</sup>。ZHONG 等的研究报道 YTHDF2 在 HCC 的缺氧环境中的表达明显下调,并推测抑制 HCC 的机制为直接与表皮生长因子受体(EGFR) m<sup>6</sup>A 位点的 3'端结合,加速其衰减且阻碍 MEK/ERK 信号通路,从而抑制 HCC 的炎症及血管生成<sup>[50]</sup>。与 YTHDF2 在 HCC 中的研究结果相似,FTO 也呈现相互矛盾的报道。在促肝癌方面,LI 等人报道 FTO 在 HCC 组织和细胞中表达上调,与肝癌患者预后不良正相关。其机制是触发 PKM2(促癌基因)的 mRNA 去甲基化并加速其翻译,从而上调 PKM2 的表达以促进肝癌细胞的增殖及瘤体生长<sup>[51]</sup>。另一方面,有些研究报道则提示 FTO 在 HCC 的发生发展过程中起到抑癌基因的作用。如 MITTENBUHLER 等学者发现 FTO 在 HCC 中的表达水平下降,FTO 介导 Cul4a mRNA 去甲基化可使肝脏能量和葡萄糖代谢调控正常,从而抑制肝癌细胞的增殖和瘤体生长<sup>[52]</sup>。又如 RONG 等关于肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)的报道提示,FTO 在 ICC 的蛋白水平下调,FTO 缺失与 ICC 的侵袭性和预后不良相关。推测其机制与 FTO 调控炎症信号通路、表皮生长因子受体(EGFR)信号通路、血管生成通路以及 FTO 可破坏癌基因 TEAD2 mRNA 的稳定性相关<sup>[53]</sup>。以上关于 FTO m<sup>6</sup>A 修饰在肝癌中的不同结论研究者认为可能是肝细胞癌和肝内胆管癌的异质性所致<sup>[51, 53-54]</sup>。与 YTHDF2 及 FTO 类似的报道还包括 METTL14 基因。有研究报道 METTL14 是一个不良预后的 m<sup>6</sup>A RNA 甲基化调节因子。如 LI 等利用 TCGA 和 GEO 数据库获得肝癌患者 m<sup>6</sup>A RNA 甲基化调控因子的基因表达谱和临床信息后分析,发现 METTL14 在肝癌中高表达,与 HCC 患者不良预后相关。其机制可能是 METTL14 能调控半胱氨酸亚磺酸脱羧酶(CSAD)、谷草酰乙酸转氨酶 2(GOT2)和细胞因子信号抑制因子 2(SOCS2)的 mRNA 的 m<sup>6</sup>A 甲基化,从而参与促进肝癌的恶性进展<sup>[55]</sup>。另有研究则报道 METTL14 所催化的 m<sup>6</sup>A 甲基化在肝癌中起到抑癌作用。如 MA 等的研究提出 METTL14 在肝癌中表达下调,且是肝癌无复发生存不良预后因素,其机制是 HCC 中 METTL14 通过调节微处理器蛋白 DGCR8 负向调控 miR-126(促癌基因)的表达,最终抑制肝癌的迁移和侵袭<sup>[56]</sup>。

对于上述修饰因子在肝癌中相互矛盾的研究结果,研究者的解释是:①对于同一种肿瘤,由于所使用的研究样本不同或者样本量不足,不同研究者对 m<sup>6</sup>A 表达水平的评估结果不一致;②对于相同的肿瘤及相同的分子,不同的研究人员对其锁定研究的下游靶基因并不相同,所以提出了不同的机制<sup>[47, 51]</sup>。此外,还有研究发现一些作用本应相互拮抗的 m<sup>6</sup>A 修饰因子在肝癌中却发挥着相同的作用。作为一个突

出的例子, m<sup>6</sup>A 甲基化蛋白 METTL14 和 m<sup>6</sup>A 去甲基化蛋白 FTO 被发现 HCC 中均有高表达,均能促进肝癌的发生和进展,这种现象在急性髓细胞白血病(acute myelocytic leukemia, AML)中也有类似报道<sup>[57-58]</sup>。这表明 m<sup>6</sup>A 去甲基化酶(如 FTO)的功能不一定与 m<sup>6</sup>A 甲基转移酶(如 WTAP、METTL3 或 METTL14)的功能相反。研究者对上述矛盾现象的解释是,这些蛋白质结构的差异决定了其底物的特异性,通过识别和靶向不同的 mRNA 靶点,包括致瘤基因和肿瘤抑制基因, m<sup>6</sup>A 甲基化酶和去甲基化酶可以在同一癌症类型的发展中发挥类似的功能。加上不同的识别蛋白识别不同的 mRNA 靶蛋白,最终赋予不同甚至相反的最终状态<sup>[8]</sup>。

#### 2.4 肝癌中作用机制尚不明确 m<sup>6</sup>A 修饰因子

仍有一部分 m<sup>6</sup>A 修饰因子在肝癌中的作用机制目前未明,但其在其他肿瘤中的促癌作用已被证实(表 1)<sup>[59]</sup>,例如 HNRNPA2/B1 属于 m<sup>6</sup>A 结合蛋白,尚未证实其与肝癌中的 m<sup>6</sup>A 功能失调有关。ALKBH3 属于去甲基化酶,其在肝癌中的致瘤作用已被证实,但尚未证实其致瘤作用与肝癌中的 m<sup>6</sup>A 功能失调有关<sup>[60]</sup>。IGFBP3 属于胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)。已有报道称低水平的 IGFBP3 表达与进展的 HCC 临床病理分型相关<sup>[61]</sup>,也同样未证实其致瘤作用与肝癌中的 m<sup>6</sup>A 功能失调有关。LRPPRC 属于 m<sup>6</sup>A 结合蛋白,为 PPR 基序蛋白家族成员,多项研究表明 LRPPRC 在前列腺癌<sup>[62]</sup>、胃癌<sup>[63]</sup>、肺癌<sup>[64]</sup>、结肠癌<sup>[65]</sup>等多种癌组织和细胞系中表达增加,但亦尚未有 LRPPRC 与肝癌中 m<sup>6</sup>A 功能失调相关的报道。METTL5 属于甲基转移酶,已有报道证实其在肺癌及乳腺癌中有明确的致瘤作用,但目前尚未有关于 METTL5 与肝癌中的 m<sup>6</sup>A 功能失调有关的报道<sup>[66-67]</sup>。对于未开展上述因子相关研究的原因,笔者推测可能由于肿瘤的异质性,虽然上述因子在其他类型肿瘤中的促肿瘤作用较肯定,但在肝癌中这些因子有可能并不能形成有意义的差异表达所致。

### 3 小结

综上所述, m<sup>6</sup>A RNA 甲基化修饰作为一种新的基因表达转录后调控机制,在 HCC 的发生发展中发挥着重要作用。m<sup>6</sup>A 相关分子有可能成为潜在的肝癌早期诊断生物标志物及临床前瞻性治疗靶点。探索肝癌中 RNA m<sup>6</sup>A 修饰变化的分子及其调控机制,将在很大程度上有助于研究肝癌的早期诊断,预测肝癌预后且提供新的治疗方法。

#### 【参考文献】

- TERASHIMA T, YAMASHITA T, TAKATA N, et al. Comparative analysis of liver functional reserve during lenvatinib and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(7): 871-884.
- DENG X, CHEN K, LUO GZ, et al. Widespread occurrence of N6-methyladenosine in bacterial mRNA[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(13): 6557-6567.
- MA S, CHEN C, JI X, et al. The interplay between m<sup>6</sup>A RNA methylation and noncoding RNA in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 121.
- YU J, CHEN M, HUANG H, et al. Dynamic m<sup>6</sup>A modification regulates local translation of mRNA in axons[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(3): 1412-1423.
- ROUNDTREE IA, EVANS ME, PAN T, et al. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation[J]. *Cell*, 2017, 169(7):

- 1187 – 1200.
- [6] WANG P ,DOXTADER KA ,NAM Y. Structural basis for cooperative function of Mettl3 and Mettl14 methyltransferases [J]. *Mol Cell* 2016 ,63( 2) : 306 – 317.
- [7] VAN TRAN N ,ERNST F ,HAWLEY BR ,et al. The human 18S rRNA m<sup>6</sup>A methyltransferase METTL5 is stabilized by TRMT112 [J]. *Nucleic Acids Res* 2019 ,47( 15) : 7719 – 7733.
- [8] WANG X ,FENG J ,XUE Y ,et al. Corrigendum: Structural basis of N( 6) – adenosine methylation by the METTL3 – METTL14 complex [J]. *Nature* 2017 ,542( 7640) : 260.
- [9] 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.
- [10] KNUCKLES P ,LENCE T ,HAUSSMANN IU ,et al. Zc3h13/Flacc is required for adenosine methylation by bridging the mRNA – binding factor Rbm15/Spenito to the m( 6) A machinery component Wtap/Fl( 2) d [J]. *Genes Dev* ,2018 ,32( 5 – 6) : 415 – 429.
- [11] LAN T ,LI H ,ZHANG D ,et al. KIAA1429 contributes to liver cancer progression through N6 – methyladenosine – dependent post – transcriptional modification of GATA3 [J]. *Mol Cancer* , 2019 ,18( 1) : 186.
- [12] WEN J ,LV R ,MA H ,et al. Zc3h13 regulates nuclear RNA m( 6) A methylation and mouse embryonic stem cell self – renewal [J]. *Mol Cell* 2018 ,69( 6) : 1028 – 1038.
- [13] MA H ,WANG X ,CAI J ,et al. N( 6 – ) Methyladenosine methyltransferase ZCCHC4 mediates ribosomal RNA methylation [J]. *Nat Chem Biol* 2019 ,15( 1) : 88 – 94.
- [14] PENDLETON KE ,CHEN B ,LIU K ,et al. The U6 snRNA m( 6) A methyltransferase METTL16 regulates SAM synthetase intron retention [J]. *Cell* 2017 ,169( 5) : 824 – 835.
- [15] RICHARD EM ,POLLA DL ,ASSIR MZ ,et al. Bi – allelic variants in METTL5 cause autosomal – recessive intellectual disability and microcephaly [J]. *Am J Hum Genet* 2019 ,105( 4) : 869 – 878.
- [16] 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.
- [17] FEDELES BI ,SINGH V ,DELANEY JC ,et al. The AlkB family of Fe( II) /alpha – ketoglutarate – dependent dioxygenases: repairing nucleic acid alkylation damage and beyond [J]. *J Biol Chem* , 2015 ,290( 34) : 20734 – 20742.
- [18] 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.
- [19] AIK W ,SCOTTI JS ,CHOI H ,et al. Structure of human RNA N( 6) – methyladenine demethylase ALKBH5 provides insights into its mechanisms of nucleic acid recognition and demethylation [J]. *Nucleic Acids Res* 2014 ,42( 7) : 4741 – 4754.
- [20] UEDA Y ,OOSHIO I ,FUSAMAE Y ,et al. AlkB homolog 3 – mediated tRNA demethylation promotes protein synthesis in cancer cells [J]. *Sci Rep* 2017( 7) : 42271.
- [21] ZHAO Y ,SHI Y ,SHEN H ,et al. m( 6) A – binding proteins: the emerging crucial performers in epigenetics [J]. *J Hematol Oncol* , 2020 ,13( 1) : 35.
- [22] MEYER KD ,PATIL DP ,ZHOU J ,et al. 5'UTR m( 6) A promotes cap – independent translation [J]. *Cell* ,2015 ,163( 4) : 999 – 1010.
- [23] XU C ,WANG X ,LIU K ,et al. Structural basis for selective binding of m<sup>6</sup>A RNA by the YTHDC1 YTH domain [J]. *Nat Chem Biol* 2014 ,10( 11) : 927 – 929.
- [24] LIU J ,DOU X ,CHEN C ,et al. N( 6) – methyladenosine of chromosome – associated regulatory RNA regulates chromatin state and transcription [J]. *Science* 2020 ,367( 6477) : 580 – 586.
- [25] KASOWITZ SD ,MA J ,ANDERSON SJ ,et al. Nuclear m<sup>6</sup>A reader YTHDC1 regulates alternative polyadenylation and splicing during mouse oocyte development [J]. *PLoS Genet* ,2018 ,14( 5) : e1007412.
- [26] SHI H ,WANG X ,LU Z ,et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N( 6) – methyladenosine – modified RNA [J]. *Cell Res* 2017 ,27( 3) : 315 – 328.
- [27] LI T ,HU PS ,ZUO Z ,et al. METTL3 facilitates tumor progression via an m( 6) A – IGF2BP2 – dependent mechanism in colorectal carcinoma [J]. *Mol Cancer* 2019 ,18( 1) : 112.
- [28] MULLER S ,GLASS M ,SINGH AK ,et al. IGF2BP1 promotes SRF – dependent transcription in cancer in a m<sup>6</sup>A – and miRNA – dependent manner [J]. *Nucleic Acids Res* ,2019 ,47( 1) : 375 – 390.
- [29] ALARCON CR ,GOODARZI H ,LEE H ,et al. HNRNPA2B1 is a mediator of m( 6) A – dependent nuclear RNA processing events [J]. *Cell* 2015 ,162( 6) : 1299 – 1308.
- [30] MANNA S. An overview of pentatricopeptide repeat proteins and their applications [J]. *Biochimie* 2015 ,113: 93 – 99.
- [31] CHEN M ,WEI L ,LAW CT ,et al. RNA N6 – methyladenosine methyltransferase – like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2 – dependent posttranscriptional silencing of SOCS2 [J]. *Hepatology* 2018 ,67( 6) : 2254 – 2270.
- [32] LIN X ,CHAI G ,WU Y ,et al. RNA m( 6) A methylation regulates the epithelial mesenchymal transition of cancer cells and translation of Snail [J]. *Nat Commun* 2019 ,10( 1) : 2065.
- [33] LIU L ,WANG J ,SUN G ,et al. m( 6) A mRNA methylation regulates CTNNB1 to promote the proliferation of hepatoblastoma [J]. *Mol Cancer* 2019 ,18( 1) : 188.
- [34] CHEN Y ,PENG C ,CHEN J ,et al. WTAP facilitates progression of hepatocellular carcinoma via m<sup>6</sup>A – HuR – dependent epigenetic silencing of ETS1 [J]. *Mol Cancer* 2019 ,18( 1) : 127.
- [35] CHENG X ,LI M ,RAO X ,et al. KIAA1429 regulates the migration and invasion of hepatocellular carcinoma by altering m<sup>6</sup>A modification of ID2 mRNA [J]. *Onco Targets Ther* ,2019 ,12: 3421 – 3428.
- [36] ZHOU Y ,YIN Z ,HOU B ,et al. Expression profiles and prognostic significance of RNA N6 – methyladenosine – related genes in patients with hepatocellular carcinoma: evidence from independent datasets [J]. *Cancer Manag Res* 2019 ,11: 3921 – 3931.
- [37] ZHAO X ,CHEN Y ,MAO Q ,et al. Overexpression of YTHDF1 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Biomark* 2018 ,21( 4) : 859 – 868.
- [38] LIU X ,QIN J ,GAO T ,et al. YTHDF1 facilitates the progression of hepatocellular carcinoma by promoting FZD5 mRNA translation in an m<sup>6</sup>A – dependent manner [J]. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020 ,22: 750 – 765.
- [39] LIU J ,SUN G ,PAN S ,et al. The Cancer Genome Atlas( TCGA) based m( 6) A methylation – related genes predict prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Bioengineered* ,2020 ,11( 1) : 759

- 768.
- [40] WANG M ,YANG Y ,YANG J ,et al. circ\_KIAA1429 accelerates hepatocellular carcinoma advancement through the mechanism of m(6) A - YTHDF3 - Zeb1 [J]. *Life Sci* 2020 257: 118082.
- [41] LIU J ,WANG D ,ZHOU J ,et al. N6 - methyladenosine reader YTHDC2 and eraser FTO may determine hepatocellular carcinoma prognoses after transarterial chemoembolization [J]. *Arch Toxicol* 2021 95(5) : 1621 - 1629.
- [42] HUANG H ,WENG H ,SUN W ,et al. Recognition of RNA N(6) - methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation [J]. *Nat Cell Biol* 2018 20(3) : 285 - 295.
- [43] LI K ,LUO H ,ZHU X ,et al. Clinical and prognostic pan - cancer analysis of m<sup>6</sup>A RNA methylation regulators in four types of endocrine system tumors [J]. *Aging( Albany NY)* 2020 12(23) : 23931 - 23944.
- [44] WANG P ,WANG X ,ZHENG L ,et al. Gene signatures and prognostic values of m<sup>6</sup>A regulators in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Genet* 2020 11: 540186.
- [45] CHEN Y ,ZHAO Y ,CHEN J ,et al. ALKBH5 suppresses malignancy of hepatocellular carcinoma via m(6) A - guided epigenetic inhibition of LYPDI [J]. *Mol Cancer* 2020 19(1) : 123.
- [46] WU X ,ZHANG X ,TAO L ,et al. Prognostic value of an m<sup>6</sup>A RNA methylation regulator - based signature in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Res Int* 2020 2020(8) : 1 - 11.
- [47] ZHANG C ,HUANG S ,ZHUANG H ,et al. YTHDF2 promotes the liver cancer stem cell phenotype and cancer metastasis by regulating OCT4 expression via m<sup>6</sup>A RNA methylation [J]. *Oncogene* , 2020 39(23) : 4507 - 4518.
- [48] YANG Z ,LI J ,FENG G ,et al. MicroRNA - 145 modulates N(6) - methyladenosine levels by targeting the 3' - untranslated mRNA region of the N(6) - methyladenosine binding YTH domain family 2 protein [J]. *J Biol Chem* 2017 292(9) : 3614 - 3623.
- [49] HOU J ,ZHANG H ,LIU J ,et al. YTHDF2 reduction fuels inflammation and vascular abnormalization in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer* 2019 18(1) : 163.
- [50] ZHONG L ,LIAO D ,ZHANG M ,et al. YTHDF2 suppresses cell proliferation and growth via destabilizing the EGFR mRNA in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett* 2019 442(1) : 252 - 261.
- [51] LI J ,ZHU L ,SHI Y ,et al. m<sup>6</sup>A demethylase FTO promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis via mediating PKM2 demethylation [J]. *Am J Transl Res* 2019 11(9) : 6084 - 6092.
- [52] MITTENBUHLER MJ ,SAEDLER K ,NOLTE H ,et al. Hepatic FTO is dispensable for the regulation of metabolism but counteracts HCC development in vivo [J]. *Mol Metab* 2020 42: 101085.
- [53] RONG ZX ,LI Z ,HE JJ ,et al. Downregulation of fat mass and obesity associated( FTO) promotes the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Front Oncol* 2019 9: 369.
- [54] SAHA SK ,GORDAN JD ,KLEINSTIVER BP ,et al. Isocitrate dehydrogenase mutations confer dasatinib hypersensitivity and SRC dependence in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Discov* 2016 6(7) : 727 - 739.
- [55] LI Z ,LI F ,PENG Y ,et al. Identification of three m<sup>6</sup>A - related mRNAs signature and risk score for the prognostication of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med* 2020 9(5) : 1877 - 1889.
- [56] MA JZ ,YANG F ,ZHOU CC ,et al. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N(6) - methyladenosine - dependent primary microRNA processing [J]. *Hepatology* 2017 65(2) : 529 - 543.
- [57] WENG H ,HUANG H ,WU H ,et al. METTL14 inhibits hematopoietic stem/progenitor differentiation and promotes leukemogenesis via mRNA m(6) A modification [J]. *Cell Stem Cell* 2018 , 22(2) : 191 - 205.
- [58] LI Z ,WENG H ,SU R ,et al. FTO plays an oncogenic role in acute myeloid leukemia as a N(6) - methyladenosine RNA demethylase [J]. *Cancer Cell* 2017 31(1) : 127 - 141.
- [59] WANG H ,LIANG L ,DONG Q ,et al. Long noncoding RNA miR503HG ,a prognostic indicator ,inhibits tumor metastasis by regulating the HNRNPA2B1 /NF - kappaB pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Theranostics* ,2018 8(10) : 2814 - 2829.
- [60] WANG Q ,WANG G ,WANG Y ,et al. Association of AlkB homolog 3 expression with tumor recurrence and unfavorable prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol* ,2018 , 33(9) : 1617 - 1625.
- [61] YAN J ,YANG X ,LI L ,et al. Low expression levels of insulin - like growth factor binding protein - 3 are correlated with poor prognosis for patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Lett* 2017 13(5) : 3395 - 3402.
- [62] ZHANG HY ,MA YD ,ZHANG Y ,et al. Elevated levels of autophagy - related marker ULK1 and mitochondrion - associated autophagy inhibitor LRPPRC are associated with biochemical progression and overall survival after androgen deprivation therapy in patients with metastatic prostate cancer [J]. *J Clin Pathol* 2017 , 70(5) : 383 - 389.
- [63] GAO W ,XUA J ,WANG F ,et al. Mitochondrial proteomics approach reveals voltage - dependent anion channel 1( VDAC1) as a potential biomarker of gastric cancer [J]. *Cell Physiol Biochem* 2015 37(6) : 2339 - 2354.
- [64] FAHRMANN JF ,GRAPOV D ,PHINNEY BS ,et al. Proteomic profiling of lung adenocarcinoma indicates heightened DNA repair antioxidant mechanisms and identifies LASP1 as a potential negative predictor of survival [J]. *Clin Proteomics* 2016 13: 31.
- [65] NISHIO T ,KURABE N ,GOTO - INOUE N ,et al. Immunohistochemical expression analysis of leucine - rich PPR - motif - containing protein( LRPPRC) a candidate colorectal cancer biomarker identified by shotgun proteomics using iTRAQ [J]. *Clin Chim Acta* 2017 471(2) : 276 - 282.
- [66] SUN S ,FEI K ,ZHANG G ,et al. Construction and comprehensive analyses of a METTL5 - associated prognostic signature with immune implication in lung adenocarcinomas [J]. *Front Genet* , 2020 11: 617174.
- [67] RONG B ,ZHANG Q ,WAN J ,et al. Ribosome 18S m(6) A methyltransferase METTL5 promotes translation initiation and breast cancer cell growth [J]. *Cell Rep* 2020 33(12) : 108544.

( 编校: 谈静)