

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.06.009
文章编号: 1005-8982 (2024) 06-0054-06

综述

m6A 甲基化修饰蛋白在卵巢癌中的研究进展*

杨惠雯, 李安, 蓝婷

(徐州医科大学 医学技术学院, 江苏 徐州 221004)

摘要: N6-甲基腺苷(m6A)是一种广泛存在于肿瘤细胞中的表观遗传学修饰,为动态、可逆性修饰 mRNA。卵巢癌是妇科癌症中病死率最高的恶性肿瘤。m6A 甲基化修饰蛋白的高表达或低表达会促进或抑制卵巢癌,但其具体机制尚未完全明确。因此,探究 m6A 修饰蛋白对卵巢癌进展的影响将为卵巢癌的早期诊断及治疗提供帮助。该文就近年来 m6A 修饰蛋白对卵巢癌的增殖、转移的影响及其机制研究作一综述。

关键词: 卵巢癌; N6-甲基腺苷甲基化; 甲基化修饰蛋白; 分子机制

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Advances in roles of m6A regulators in ovarian cancer*

Yang Hui-wen, Li An, Lan Ting

(School of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China)

Abstract: N6-methyladenosine (m6A) is an epigenetic modification widely existing in tumor cells that dynamically and reversibly modifies mRNA. Ovarian cancer is the malignant tumor with the highest mortality among gynecological cancers. High or low expressions of m6A regulators may lead to the promotion or inhibition of ovarian cancer development and progression, but the specific mechanism has not been fully elucidated. Therefore, to explore the effects of m6A regulators on the progression of ovarian cancer will facilitate the early diagnosis and treatment of ovarian cancer. This review summarizes the advances in the effects of m6A regulators on proliferation and metastasis of ovarian cancer as well as the underlying mechanisms thereof in recent years.

Keywords: ovarian cancer; N6-methyladenosine; methylation regulator; molecular mechanism

表观遗传学修饰包括 DNA、RNA 和蛋白质的化学修饰。其中 RNA 存在 100 余种化学修饰, RNA 修饰是一种转录后水平的调控方式。N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 即 RNA 分子腺嘌呤第 6 位氮原子上发生甲基化修饰,是真核细胞 mRNA 最常见的转录后修饰,20 世纪 70 年代首次在真核生物的 mRNA 中发现,占 RNA 甲基化修饰的 80%。m6A 甲基化修饰涉及甲基转移酶、去甲基化酶和甲基化

阅读器,同时 m6A 甲基化修饰也被证明是一个可逆性过程。卵巢癌是女性生殖系统最常见且病死率最高的恶性肿瘤之一,大多数患者发现时已处于晚期,5 年生存率不足 50%,具有高复发率、高病死率^[1-2]。近年来,越来越多的研究表明 m6A 修饰与癌症之间存在潜在联系。本综述将重点介绍 m6A 甲基化修饰对卵巢癌的增殖、转移的影响及其分子机制。

收稿日期: 2023-03-31

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(No: 81802063); 江苏省科研与实践创新计划项目(No: KYCX22_2977)

[通信作者] 蓝婷, E-mail: tinglan@xzhmu.edu.cn; Tel: 18361208341

1 m6A甲基化修饰蛋白的组成及功能

m6A修饰是mRNA最常见的一种RNA修饰,m6A修饰具有保守基序RRACH(R表示A或G,H表示A、U或C),其分布富集于长外显子、终止密码子以及3'-非翻译区(3'-UTR),m6A甲基化根据其修饰的基因组位置不同调节不同的RNA过程和生物功能,5'-非翻译区(5'-UTR)的m6A甲基化修饰可以绕过5'-帽子结构,直接与真核起始因子3(eukaryotic initiation factor 3, EIF3)结合,促进蛋白质翻译的启动,位于编码序列的m6A修饰有利于RNA的稳定性和细胞增殖,位于终止密码子的m6A甲基化与3'-UTR处的多聚腺苷酸化有关^[3]。m6A是个动态可逆的过程,m6A修饰的调节主要是由m6A甲基转移酶、去甲基化酶和结合蛋白组成(见图1)^[4]。其中

m6A甲基转移酶即“写入器”,催化m6A修饰的发生。m6A甲基转移酶包括甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶样蛋白14(methyltransferase-like 3, METTL14)和Wilms肿瘤1相关蛋白(Wilms'tumor 1-associated protein, WTAP),m6A去甲基化酶即“擦除器”,如肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)和ALKB同系物5(AlkB homolog 5, ALKBH5)等蛋白质可以使细胞中mRNA的m6A水平降低,即发生了去甲基化。同时m6A结合蛋白即“阅读器”,包括YTH结构域蛋白家族成员YTHDC2、YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3和异质性胞核核糖核蛋白、IGF2BP1等,负责读取识别m6A甲基化修饰。m6A修饰发生在转录和mRNA加工过程中的pre-mRNA阶段^[5],该过程主要由m6A甲基转移酶复合体催化。

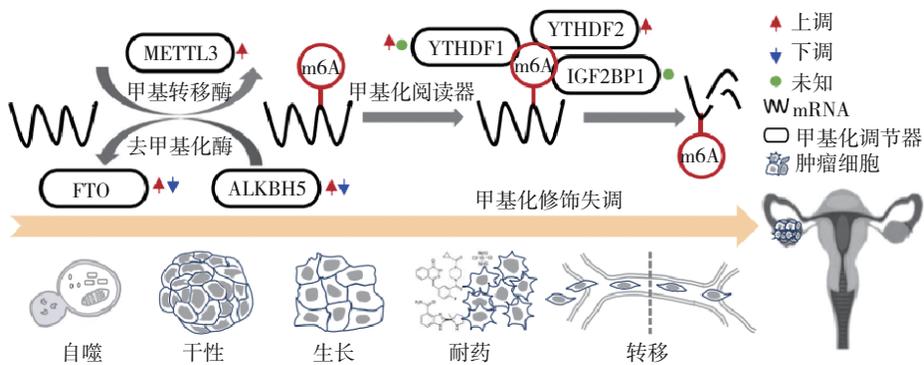


图1 m6A修饰相关蛋白的示意图

2 m6A甲基转移酶在卵巢癌中的研究进展

METTL3作为m6A修饰的写入器参与RNA生命周期的所有阶段,并通过调节关键癌基因或抑癌基因的m6A修饰来影响肿瘤进展,METTL3调节RNA的半衰期,并调控mRNA前体的剪切、miRNA处理、核转运、翻译和RNA降解^[6]。m6A修饰通过影响剪接因子与其结合位点的结合来调控mRNA前体的剪切,敲低细胞中的METTL3后,导致选择性剪接变化,并且与具有选择性、剪接特性的外显子和内含子相比,组成性的外显子和内含子具有更多的m6A修饰。METTL3还能够对pri-miRNA上GGAC motif的腺苷酸(A)进行m6A修饰。m6A修饰能够促进pri-miRNA被DiGeorge综合征危象区基因8特异性识别,并影响后续成熟体miRNA的加工。因此,

METTL3也可以调控miRNA前体并加速其成熟^[7]。METTL3可以通过多种机制参与m6A修饰介导的mRNA翻译过程,包括依赖YTHDF1-EIF3调控翻译、与EIF3直接作用调控翻译、结合mRNA的蛋白质编码区(coding sequence, CDS)调控翻译^[8-9]。此外,在METTL3催化的m6A中,m6A识别酶YTHDF2的羧基末端结构域能够选择性地与含m6A的mRNA结合,而氨基末端结构域则负责将YTHDF2-mRNA复合物定位到细胞质处理小体等RNA降解的场所,从而调节mRNA的降解^[10]。METTL3在不同癌症中会发生表达上调或下调,所以其在肿瘤发生、发展中的具体作用仍存在争议。有研究表明,在胃癌、结直肠癌、膀胱癌及肝细胞癌等恶性肿瘤中,METTL3的表达水平上调^[11],同时也存在METTL3在子宫内膜癌中表达降低^[12]。在卵巢癌中,METTL3过表达后,

m6A 修饰水平明显上升并对肿瘤细胞的增殖和转移有促进作用。BI 等^[13]在分析对比 75 例卵巢癌患者和健康人的卵巢组织 METTL3 mRNA 水平后,得出 METTL3 在卵巢癌患者中的表达明显高于健康人。因此 METTL3 作为卵巢癌中的肿瘤促进因子,其表达水平与卵巢癌的进展密切相关。

关于 METTL3 是如何调控卵巢癌的进展, BI 等^[13]研究发现, METTL3 通过介导 pri-miR-126-5p 的 m6A 修饰来调控 miR-126-5p 的表达,进而激活抑癌基因人张力蛋白同源物基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, PTEN) 介导的 PI3K/Akt/mTOR 通路,促进卵巢癌的进展^[13-16]。除此之外,有研究表明, miR-1246 在卵巢癌患者样本中高表达, METTL3 可以通过调控 miR-1246 的 m6A 甲基化修饰来促进 miR-1246 的表达,进而促进卵巢癌细胞的增殖、侵袭和迁移,同时抑制其凋亡。METTL3 可以识别 pri-miR-1246 的 m6A 修饰,并进一步促进 pri-miR-1246 的成熟, miR-1246 通过与细胞周期蛋白 G2 (CCNG2) 的 3'-UTR 区结合抑制 CCNG2 的表达从而促进卵巢癌的发生和转移^[17]。在结直肠癌中, METTL3 也通过上调 pri-miR-1246 的 m6A 修饰,催化 miR-1246 成熟,并促进结直肠癌的转移^[18]。此外, HUA 等^[19]研究发现, METTL3 通过调节受体酪氨酸激酶翻译和上皮-间充质转化,促进卵巢癌的生长和侵袭。SHEN 等^[20]发现存在磷脂酶 A2 激活蛋白 (phospholipase A2 activating protein, PLAA) -METTL3- 瞬时受体电位通道经典 3 (transient receptor potential channel canonical 3, TRPC3) 轴调控卵巢癌的转移, METTL3 介导的 m6A 修饰促进了 TRPC3 的表达,进一步促进卵巢癌的转移,而 PLAA 作为 METTL3 的上游分子通过靶向泛素化 METTL3, 使其降解,进而抑制由 METTL3 介导的对 TRPC3 mRNA 的修饰,抑制卵巢癌细胞转移。

METTL14 是 m6A 甲基转移酶复合物的关键部分,负责与 RNA 结合^[21]。METTL14 表达增加已被证明抑制某些癌症的进展,但其会导致急性髓细胞增殖^[22]。肌钙蛋白相关蛋白 (troponin associated protein, TROAP) 被发现参与许多癌症的增殖、侵袭和迁移^[23]。当 METTL14 过表达时, TROAP mRNA 的 3'-UTR 区 m6A 修饰水平增加,进而降低 TROAP mRNA 的稳定性,抑制卵巢癌细胞的增殖^[24]。

3 m6A 结合蛋白在卵巢癌中的研究进展

目前,对卵巢癌中 m6A 甲基化修饰“读写器”的研究主要集中于 YTHDF1 和 YTHDF2。YTH 结构域能直接与 RNA 的 m6A 位点相结合。YTHDF1 是 m6A 修饰结合蛋白,其可以结合到 m6A 修饰的转录本的终止密码子附近,整体分布与 m6A 修饰非常相似。而 YTHDF2 可以介导 m6A 修饰的 mRNA 降解,正常情况下, YTHDF2 可与脱腺苷酸酶复合物及脱帽复合物蛋白共定位,并将其靶基因的转录本带入降解小体^[10]来介导 m6A 修饰的 mRNA 降解。

YTHDF1 可直接与翻译起始复合物作用,促进 m6A 修饰的 RNA 底物的翻译效率^[25]。在乳腺癌、肝癌、前列腺癌等恶性肿瘤中存在 YTHDF1 的明显上调^[26-27]。在 LIU 等^[25]研究中,通过癌症基因组图谱数据库发现, YTHDF1 在高级别浆液性卵巢癌中上调,表明 YTHDF1 是一种原癌基因。通过分析卵巢癌数据库发现 YTHDF1 表达与肿瘤分级、FIGO 分期和总生存率相关。YTHDF1 通过募集 EIF3 来调节 mRNA 的翻译,从而调控卵巢癌的进展。此外,有报道称 YTHDF1 通过结合蜗牛蛋白 miRNA 的 CDS 的 m6A 位点,并通过招募真核延伸因子来增强其翻译,表明 YTHDF1 可以通过调节翻译延长和翻译启动来发挥作用^[28]。除此之外,有学者认为 YTHDF1 通过调控三元基序蛋白 (tripartite motif-29, TRIM29) 的表达来促进卵巢癌的顺铂耐药。TRIM29 是一种致癌基因,在各种癌症中异常表达, TRIM29 通过不同的信号通路促进或抑制不同的癌症进展^[29-35]。有研究发现, TRIM29 在顺铂耐药卵巢癌细胞中的表达上调,而在敲除 TRIM29 之后显著抑制了卵巢癌细胞的干细胞样特征,并且抑制了顺铂耐药卵巢癌细胞皮下植瘤的裸鼠肿瘤的体积^[35]。顺铂耐药卵巢癌细胞中 YTHDF1 对 TRIM29 mRNA 的招募增加, YTHDF1 通过识别卵巢癌细胞中 TRIM29 的 3'-UTR 区,促进 TRIM29 的翻译^[35]。

YTHDF2 可以介导 m6A 修饰的 mRNA 降解,有研究表明,在卵巢癌细胞中敲除 YTHDF2 后,其 mRNA 的 m6A 修饰水平上调,并且卵巢癌细胞的增殖明显减少,凋亡增加,敲除 YTHDF2 还抑制了卵巢癌细胞的迁移和侵袭;而当 YTHDF2 过表达时,则得到相反的结果。在 LI 等^[36]研究中发现,卵巢癌中 miR-145 的表达与 YTHDF2 呈负相关,当 YTHDF2 过

表达后 miR-145 的表达水平降低,而当 miR-145 过表达后 YTHDF2 的表达水平又受到了抑制,表明在 YTHDF2 与 miR-145 之间存在着一种双向负反馈调节机制:miR-145 以 YTHDF2 为靶点,靶向结合 YTHDF2 的 3'-UTR,从而抑制 YTHDF2 的表达,YTHDF2 介导 m6A 修饰的 mRNA 的降解,使 miR-145 降解,从而促进了卵巢癌的发生、发展。

4 m6A 去甲基化酶在卵巢癌中的研究进展

FTO 最初被称为肥胖相关蛋白,是第一个发现的 m6A 去甲基化酶^[37],可以使单链 RNA 上的 m6A 修饰位点去甲基化。目前研究表明 FTO 在恶性肿瘤中的表达情况并不一致,在胶质母细胞瘤、白血病和乳腺癌中均有着促进肿瘤发生的功能^[38-39],而在高级别浆液性卵巢癌中 FTO 的表达明显低于正常输卵管上皮。据 HUANG 等^[40]研究发现,FTO 对卵巢癌细胞的转录有显著影响,包括与干细胞信号传导、RNA 转录、mRNA 剪接和 DNA 修复相关的通路。FTO 过表达时,可以使磷酸二酯酶 4B (phosphodiesterase 4B, PDE4B) 和磷酸二酯酶 1C (phosphodiesterase 1C, PDE1C) m6A 甲基化修饰水平降低并处于低表达状态,抑制由 PDE4B 和 PDE1C 介导的第二信使环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 及下游通路的激活,从而保持高水平的 cAMP,抑制卵巢癌的发生、发展。因此 PDE4B 和 PDE1C 可以作为 FTO 调控 m6A 修饰的潜在靶点^[40]。然而,也有研究表明,FTO 在卵巢癌中起着关键的致癌作用,过表达时显著促进卵巢癌细胞增殖,但对 FTO 是如何作为 m6A 修饰的去甲基化酶促进卵巢癌的发展还不明确^[41]。

除 FTO 之外,同样具有 m6A 去甲基化作用的 ALKBH5 也调控着恶性肿瘤的发生、发展。ALKBH5 在上皮性卵巢癌组织中过度表达,并通过抑制上皮性卵巢癌细胞的自噬促进癌症进展^[42]。研究发现,

在卵巢癌细胞中存在着 ALKBH5-同源框 A10 (homeobox A10, HOXA10) 双向调节环路,ALKBH5 通过维持 HOXA10 mRNA 的稳定性介导 HOXA10 上调,HOXA10 作为转录因子与 ALKBH5 的启动子区域相结合,从而上调 ALKBH5 在卵巢癌细胞中的表达^[43]。JAK2/STAT3 信号通路已被广泛证明与各种恶性肿瘤的肿瘤生长和化疗耐药性有关。ALKBH5 过表达降低了卵巢癌细胞中 JAK2 mRNA 3'UTR 区的 m6A 修饰水平,并通过降低 YTHDF2 介导的 mRNA 降解来维持 JAK2 mRNA 的表达。ALKBH5-HOXA10 过表达后激活 JAK2/STAT 通路,进而导致上皮性卵巢癌的化疗耐药性^[43]。SUN 等^[44]研究发现,ALKBH5 过表达促进卵巢癌淋巴结转移。进一步研究发现,ALKBH5 通过转录后机制下调了整合素 β_1 (Integrin β_1 , ITGB1) mRNA 的 m6A 修饰水平,抑制了 YTHDF2 蛋白介导的 m6A 依赖的 ITGB1 mRNA 降解,导致 ITGB1 表达增加,并磷酸化了局部黏着斑激酶和酪氨酸受体激酶原癌基因蛋白,增加了卵巢癌淋巴结转移。

5 总结

综上所述,m6A 修饰作为真核细胞最常见的转录后修饰,近年来在恶性肿瘤发生、发展中的作用引起了极大关注,在卵巢癌中,m6A 修饰蛋白通过调节关键癌基因或抑癌基因促进或抑制卵巢癌的发生或转移。目前的研究发现,METTL3、YTHDF1、YTHDF2 和 ALKBH5 通过不同机制促进卵巢癌的进展,METTL14 则抑制卵巢癌的发展,FTO 在卵巢癌的作用尚不明确,促进及抑制均有报道(见表 1)。虽然 m6A 在卵巢癌中的作用正逐渐被揭示,但其分子机制并未完全明确,需要在以后的研究中进一步探索,其可能通过其涉及的上游刺激因子、下游信号级联、癌细胞和肿瘤微环境等不同的甲基化修饰蛋白作用的靶点,明确其在卵巢癌中具体的作用。

表 1 卵巢癌 m6A 修饰相关蛋白

m6A 修饰相关蛋白	编码基因	功能	作用机制
	METTL3	促进卵巢癌进展	METTL3 促进 pri-miR-12-5p 成熟为 miR-126-5p 进而调控 PTEN 的表达并促进卵巢癌进展 ^[13] 。
甲基转移酶		促进卵巢癌的发生和转移	METTL3 通过促进 miR-1246 对 CCNG2 的抑制促进卵巢癌的发生及转移 ^[17] 。
	METTL14	抑制卵巢癌增殖	METTL14 通过增加 TROAP mRNA 的甲基化水平以下调 TROAP 的表达水平并抑制卵巢癌的发展 ^[24] 。

续表 1

m6A 修饰相关蛋白	编码基因	功能	作用机制
甲基化阅读器	YTHDF1	促进卵巢癌的顺铂耐药	YTHDF1 通过识别卵巢癌细胞中 TRIM29 的 3'-UTR 区促进 TRIM29 的翻译, 从而促进卵巢癌的顺铂耐药 ^[35] 。
	YTHDF2	促进卵巢癌进展	YTHDF2 介导 miR-145 的 m6A 修饰水平使 miR-145 降解, 从而促进卵巢癌的发展 ^[36] 。
去甲基化酶	FTO	抑制卵巢癌的增殖	FTO 通过降低 PDE4B、PDE1C 的 m6A 修饰水平, 抑制卵巢癌的发展 ^[40] 。
	ALKBH5	促进卵巢癌的化疗耐药性	ALKBH5 通过维持 HOXA10 mRNA 的稳定性使其上调, HOXA10 作为一种转录因子, 与 ALKBH5 的启动子区域结合并增加卵巢癌细胞中 ALKBH5 的表达水平进而导致卵巢癌的化疗耐药 ^[43] 。

参 考 文 献 :

- [1] 王雪, 张广美, 何征秦. 复发性卵巢癌的药物化疗及进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(1): 38-44.
- [2] 董海燕, 庞晓燕, 窦磊, 等. 细胞周期蛋白 E1 基因在卵巢癌诊治中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(1): 33-37.
- [3] 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.
- [4] CHANG L L, XU X Q, LIU X L, et al. Emerging role of m6A methylation modification in ovarian cancer[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 663.
- [5] HUANG H L, WENG H Y, ZHOU K R, et al. Histone H3 trimethylation at lysine 36 guides m6A RNA modification co-transcriptionally[J]. Nature, 2019, 567(7748): 414-419.
- [6] LI Y, WANG N X, YIN C, et al. RNA editing enzyme ADAR1 regulates METTL3 in an editing dependent manner to promote breast cancer progression via METTL3/ARHGAP5/YTHDF1 axis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9656.
- [7] ALARCÓN C R, LEE H, GOODARZI H, et al. N6-methyladenosine marks primary microRNAs for processing[J]. Nature, 2015, 519(7544): 482-485.
- [8] KAHVEJIAN A, ROY G, SONENBERG N. The mRNA closed-loop model: the function of PABP and PABP-interacting proteins in mRNA translation[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2001, 66: 293-300.
- [9] BARBIERI I, TZELEPIS K, PANDOLFINI L, et al. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m6A-dependent translation control[J]. Nature, 2017, 552(7683): 126-131.
- [10] WANG X, LU Z K, GOMEZ A, et al. N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability[J]. Nature, 2014, 505(7481): 117-120.
- [11] ZHANG Y X, LIU S Y, ZHAO T S, et al. METTL3-mediated m6A modification of Bcl-2 mRNA promotes non-small cell lung cancer progression[J]. Oncol Rep, 2021, 46(2): 163.
- [12] LIU J, ECKERT M A, HARADA B T, 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.
- [13] BI X H, LV X, LIU D J, et al. METTL3-mediated maturation of miR-126-5p promotes ovarian cancer progression via PTEN-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Cancer Gene Ther, 2021, 28(3/4): 335-349.
- [14] ZHAO W M, HAN T, LI B, et al. miR-552 promotes ovarian cancer progression by regulating PTEN pathway[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 121.
- [15] WANG J L, XU W Q, HE Y K, et al. LncRNA MEG3 impacts proliferation, invasion, and migration of ovarian cancer cells through regulating PTEN[J]. Inflamm Res, 2018, 67(11/12): 927-936.
- [16] JIANG J H, LV Q Y, YI Y X, et al. MicroRNA-200a promotes proliferation and invasion of ovarian cancer cells by targeting PTEN[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(19): 6260-6267.
- [17] BI X H, LV X, LIU D J, et al. METTL3 promotes the initiation and metastasis of ovarian cancer by inhibiting CCNG2 expression via promoting the maturation of pri-microRNA-1246[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 237.
- [18] PENG W, LI J, CHEN R R, et al. Upregulated METTL3 promotes metastasis of colorectal cancer via miR-1246/SPRED2/MAPK signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 393.
- [19] HUA W F, ZHAO Y, JIN X H, 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.
- [20] SHEN Z J, GU L K, LIU Y W, et al. PLAA suppresses ovarian cancer metastasis via METTL3-mediated m6A modification of TRPC3 mRNA[J]. Oncogene, 2022, 41(35): 4145-4158.
- [21] WENG H Y, HUANG H L, WU H Z, et al. METTL14 inhibits hematopoietic stem/progenitor differentiation and promotes leukemogenesis via mRNA m6A modification[J]. Cell Stem Cell, 2018, 22(2): 191-205.e9.
- [22] SANG L N, WU X, YAN T Y, et al. The m6A RNA methyltransferase METTL3/METTL14 promotes leukemogenesis through the mdm2/p53 pathway in acute myeloid leukemia[J]. J Cancer, 2022, 13(3): 1019-1030.
- [23] LI K, ZHANG R, WEI M J, et al. TROAP promotes breast cancer proliferation and metastasis[J]. Biomed Res Int, 2019,

- 2019: 6140951.
- [24] LI Y Z, PENG H Y, JIANG P, et al. Downregulation of methyltransferase-like 14 promotes ovarian cancer cell proliferation through stabilizing TROAP mRNA[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 824258.
- [25] LIU T, WEI Q L, 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.
- [26] HUANG X, ZHU L F, WANG L N, et al. YTHDF1 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression via regulating EGFR mRNA translation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(6): 1156-1168.
- [27] LI W J, CHEN G H, FENG Z Y, et al. YTHDF1 promotes the proliferation, migration, and invasion of prostate cancer cells by regulating TRIM44[J]. *Genes Genomics*, 2021, 43(12): 1413-1421.
- [28] LIN X Y, CHAI G S, WU Y M, et al. RNA m6A methylation regulates the epithelial mesenchymal transition of cancer cells and translation of Snail[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2065.
- [29] HAN J, ZHAO Z T, ZHANG N, et al. Transcriptional dysregulation of TRIM29 promotes colorectal cancer carcinogenesis via pyruvate kinase-mediated glucose metabolism[J]. *Aging*, 2021, 13(4): 5034-5054.
- [30] SUN J T, ZHANG T Y, CHENG M M, et al. Retraction note: TRIM29 facilitates the epithelial-to-mesenchymal transition and the progression of colorectal cancer via the activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 177.
- [31] CAO Y D, SHI L N, WANG M D, et al. ATDC contributes to sustaining the growth and invasion of glioma cells through regulating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 305: 148-155.
- [32] DENG X Q, FU X W, TENG H, et al. E3 ubiquitin ligase TRIM29 promotes pancreatic cancer growth and progression via stabilizing yes-associated protein 1[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 332.
- [33] HUANG J X, YUAN W W, CHEN B B, et al. lncRNA ELFN1-AS1 upregulates TRIM29 by suppressing miR-211-3p to promote gastric cancer progression[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55(3): 484-497.
- [34] XU M X, HU J X, ZHOU B X, et al. TRIM29 prevents hepatocellular carcinoma progression by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(1): 68-77.
- [35] HAO L, WANG J M, LIU B Q, 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.
- [36] LI J, WU L, PEI M L, et al. YTHDF2, a protein repressed by miR-145, regulates proliferation, apoptosis, and migration in ovarian cancer cells[J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 111.
- [37] SUN M G, ZHANG X C, BI F F, et al. FTO inhibits epithelial ovarian cancer progression by destabilising SNAIL mRNA through IGF2BP2[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21): 5218.
- [38] XU Y Y, YE S, ZHANG N, et al. The FTO/miR-181b-3p/ARL5B signaling pathway regulates cell migration and invasion in breast cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(10): 484-500.
- [39] CUI Q, SHI H L, YE P, et al. m6A RNA methylation regulates the self-renewal and tumorigenesis of glioblastoma stem cells[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(11): 2622-2634.
- [40] HUANG H, WANG Y N, 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.
- [41] ZHAO L, KONG X C, ZHONG W, et al. FTO accelerates ovarian cancer cell growth by promoting proliferation, inhibiting apoptosis, and activating autophagy[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(9): 153042.
- [42] ZHU H T, GAN X L, JIANG X W, et al. ALKBH5 inhibited autophagy of epithelial ovarian cancer through miR-7 and BCL-2[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 163.
- [43] NIE S P, ZHANG L, LIU J H, et al. ALKBH5-HOXA10 loop-mediated JAK2 m6A demethylation and cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 284.
- [44] SUN R, YUAN L, JIANG Y, et al. ALKBH5 activates FAK signaling through m6A demethylation in ITGB1 mRNA and enhances tumor-associated lymphangiogenesis and lymph node metastasis in ovarian cancer[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 833-848.

(李科 编辑)

本文引用格式: 杨惠雯, 李安, 蓝婷. m6A 甲基化修饰蛋白在卵巢癌中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(6): 54-59.

Cite this article as: YANG H W, LI A, LAN T. Advances in roles of m6A regulators in ovarian cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(6): 54-59.