

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.033

View this article at: https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.033

## RNA m<sup>6</sup>A 修饰在膀胱癌中的作用

岳明豪, 孙佳宾, 刘赞 综述 修有成 审核

(哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科, 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 近年来, RNA表观修饰引起了全球学者的重视。在所有已知的RNA修饰中, N<sup>6</sup>-甲基腺苷(N<sup>6</sup>-methyladenosine, m<sup>6</sup>A)修饰是主要的RNA修饰。作为一种动态且可逆的修饰, m<sup>6</sup>A被“作家蛋白”(RNA甲基转移酶)催化, 被“橡皮擦蛋白”(去甲基酶)去除, 并与“阅读蛋白”(m<sup>6</sup>A结合蛋白)相互作用, 从而影响RNA的剪接、易位、稳定性和翻译, 进而调节细胞的多种生理进程, 尤其是在癌症的发展方面具有重要作用。

**[关键词]** N<sup>6</sup>-甲基腺苷修饰; 表观遗传学; 膀胱癌

## Role of RNA m<sup>6</sup>A modification in bladder cancer

YUE Minghao, SUN Jiabin, LIU Zan, XIU Youcheng

(Department of Urinary Surgery, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** In recent years, RNA epigenetic modification has attracted the attention of global scholars. Among all known RNA modifications, N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) modification is the main one. As a dynamic and reversible modification, m<sup>6</sup>A is catalyzed by “writer protein” (RNA methyltransferase), removed by “eraser protein” (demethylase), and interacts with “reading protein” (m<sup>6</sup>A binding protein), thereby affecting RNA splicing, translocation, stability, and translation, and then regulating various physiological processes of cells. In particular, it plays an important role in the development of cancer.

**Keywords** N<sup>6</sup>-methyladenosine modification; epigenetics; bladder cancer

细胞转录组经常被各种化学修饰标志物所修饰, 继而反过来对其功能产生深远影响。在这些修饰中, 近年来引起广泛关注的是m<sup>6</sup>A RNA甲基化。m<sup>6</sup>A RNA甲基化是指在RNA的腺嘌呤残基的第6位含氮碱基位置上添加了1个甲基<sup>[1]</sup>。m<sup>6</sup>A RNA甲基化是细胞RNA中最丰富的可逆内部修饰之一, 类似于DNA的甲基化, m<sup>6</sup>A甲基化可调节转录后表

达, 而不会改变碱基序列<sup>[2-3]</sup>。m<sup>6</sup>A标记的可逆性与其他先前已知的修饰(本质上不可逆)不同, 它调节基因并赋予了基因表达所需的额外灵活性。m<sup>6</sup>A不仅存在信使RNA(mRNA)中, 还存在于所有类型的细胞RNA中, 包括核糖体RNA(rRNA)、转运RNA(tRNA)和各种非编码RNA, 如微小RNA(miRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)、环状

收稿日期 (Date of reception): 2020-10-08

通信作者 (Corresponding author): 修有成, Email: 626918215@qq.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省博士后科研启动基金 (LBH-Q19036)。This work was supported by Heilongjiang Provincial Postdoctoral Research Foundation, China (LBH-Q19036).

RNA(circRNA)<sup>[4-7]</sup>。m<sup>6</sup>A作为最丰富的内部RNA修饰<sup>[8]</sup>, 约1/3的哺乳动物mRNA中均可检测到m<sup>6</sup>A, 平均每个mRNA中有3~5个m<sup>6</sup>A修饰, 相比人与小鼠进化了许多m<sup>6</sup>A位点<sup>[9]</sup>。m<sup>6</sup>A修饰位点具有典型的共有序列DRACH(D=G, A或U; R=G或A; H=A, C或U), 并且富含编码序列和3'-非翻译区, 在终止密码子区域附近具有特别高的富集度<sup>[10]</sup>。

## 1 mRNA的可逆 m<sup>6</sup>A 修饰

m<sup>6</sup>A修饰是一个动态可逆的过程, 有m<sup>6</sup>A甲基转移酶(“作家蛋白”)、m<sup>6</sup>A去甲基化酶(“橡皮擦蛋白”)、m<sup>6</sup>A结合蛋白(“阅读蛋白”)3种蛋白参与<sup>[11]</sup>。

该反应通过由METTL3-METTL14-WTAP(甲基转移酶样蛋白3-甲基转移酶样蛋白14-肾母细胞瘤1-相关蛋白)核心组件和其他调节性辅助因子组成的大型编写器复合物MTC(作家蛋白)将mRNA中特定位点的腺苷(A)碱基甲基化, 以形成m<sup>6</sup>A。后又有研究<sup>[12]</sup>证明METTL16可单独起甲基转移酶的作用。该酶促反应使用S-腺苷甲硫氨酸(s-adenosyl methionine, SAM)作为甲基供体为修饰位点提供甲基。m<sup>6</sup>A位点可以被m<sup>6</sup>A结合蛋白(阅读蛋白)识别以影响mRNA的命运, 或者被m<sup>6</sup>A橡皮擦蛋白可逆地去除。脱甲基过程需要 $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -KG)和氧分子(O<sub>2</sub>)作为辅助底物, 亚铁离子(Fe<sup>2+</sup>)作为辅助因子, 在m<sup>6</sup>A去甲基化酶(橡皮擦蛋白)的作用下进行去甲基化修饰<sup>[13]</sup>。

m<sup>6</sup>A RNA甲基化修饰剂已成为转录后各种基因调控过程的关键调控因子, 也已成为翻译起始机制中对其起作用以启动蛋白质合成的信号因子, 在其调节下, RNA被剪接、转运、翻译和降解, 继而发挥其应有的生物学效应<sup>[13]</sup>。m<sup>6</sup>A RNA甲基化修饰剂在各种疾病中, 甚至胚胎发育中也起重要作用<sup>[14]</sup>。但更多的研究还是集中在其对癌症的发生发展上。

## 2 RNA m<sup>6</sup>A 在肿瘤中的作用

新兴医疗技术在癌症的检测和诊断方面已取得了更进一步的进展。异常的m<sup>6</sup>A水平与癌的发生以及癌细胞的进展和转移密切相关<sup>[15]</sup>。研究<sup>[15-16]</sup>证明: “作家蛋白”“橡皮擦蛋白”和“阅读蛋白”的失调是通过激活信号通路从而激活癌基因或抑制肿瘤抑制基因的罪魁祸首。

### 2.1 作家蛋白

作家蛋白又叫RNA m<sup>6</sup>A甲基化酶, 由甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶样蛋白14(methyltransferase-like 14, METTL14)及其辅助因子肾母细胞瘤1-相关蛋白(Wilm's tumor 1-associated protein, WTAP)、RNA结合基序蛋白15(RNA binding motif protein 15, RBM15)、RBM15B、Cbl原癌基因E3泛素连接酶蛋白类似物1(Cbl proto-oncogene E3 ubiquitin protein ligase-like1, CBLL1; 又称HAKAI)、病毒样m<sup>6</sup>A甲基转移酶相关蛋白(virlike m<sup>6</sup>A methyltransferase associated protein, VIRMA; 又称KI-AA1429)和锌指CCCH域蛋白13(zinc finger CCCH domain-containing protein, ZC3H13)组成<sup>[17]</sup>, 发挥以下几种功能: METTL3可以与甲基供体SAM结合并催化甲基转移, 其具有甲基转移酶的活性<sup>[18]</sup>; METTL14通过稳定METTL3构象来识别底物RNA从而促进m<sup>6</sup>A的沉积, 其与介导mRNA上沉降的选择性有关<sup>[18]</sup>; WTAP与ZC3H13与其他辅助因子调控小鼠胚胎干细胞核内的m<sup>6</sup>A甲基化<sup>[19]</sup>。在胃癌(gastric carcinoma, GC)中, METTL3表达在GC组织中显著升高, 并与不良预后相关, 且多变量Cox回归分析显示METTL3表达是人胃癌患者的独立预后因素和有效预测指标。在METTL3的启动子中, P300介导的H3K27乙酰化激活诱导METTL3转录, 从而刺激肝癌衍生生长因子(hepatoma-derived growth factor, HDGF) mRNA的m<sup>6</sup>A修饰, 随后胰岛素样生长因子2-mRNA结合蛋白3(insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 3, IGF2BP3)直接识别并与m<sup>6</sup>A位点结合, 增强HDGF mRNA的稳定性。同时, 细胞分泌的HDGF促进肿瘤血管生成, 而核HDGF激活葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter type 4, GLUT4)和烯醇化酶2(ENO2)表达, 随后GC细胞的糖酵解增加, 这与随后的肿瘤生长和肝转移相关<sup>[20]</sup>。

### 2.2 橡皮擦蛋白

橡皮擦蛋白又叫RNA m<sup>6</sup>A去甲基化酶, 脂肪量和肥胖相关蛋白(fat-mass and obesity associated protein, FTO)是第1个被发现的RNA m<sup>6</sup>A去甲基化酶<sup>[11]</sup>。此后, 第2个m<sup>6</sup>A橡皮擦蛋白AlkB同源性5(AlkB homolog5, ALKBH5)也被发现<sup>[21]</sup>。近年来, 有研究<sup>[22]</sup>发现ALKB亚家族的ALKBH3具有去甲基化酶活性, 不过相比于mRNA, 它对tRNA的亲密度较高, 并在细胞内一同维护着m<sup>6</sup>A含量的平衡。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,

NSCLC)中, ALKBH5在NSCLC组织和细胞中异位上调, 并与不良预后密切相关, 在体外ALKBH5促进NSCLC细胞的增殖并减少其凋亡, RNA免疫沉淀测序(immunoprecipitation-sequencing, RIP-Seq)显示ALKBH5靶向组织金属蛋白酶抑制因子3, 且ALKBH5降低了组织金属蛋白酶抑制因子3mRNA的稳定性, 从而起到促癌的作用<sup>[23]</sup>。

### 2.3 阅读蛋白

阅读蛋白又叫m<sup>6</sup>A结合蛋白, 其包含YTHN6甲基腺苷RNA结合蛋白1-3(YTHN6-methyladenosine RNA binding protein 1-3, YTHDF1-3)和YTH结构域蛋白1-2(YTH domain-containing 1-2, YTHDC1-2)以及胰岛素样生长因子2结合蛋白(IGF2BP)、异核核糖核蛋白、真核起始因子3, 经过m<sup>6</sup>A修饰的RNA通过与之结合起到生物学效应<sup>[9]</sup>。在结肠癌细胞中, circNSUN2由YTHDC1从细胞核中以m<sup>6</sup>A甲基化依赖性方式输出到细胞质, 细胞质circNSUN2的增加通过与IGF2BP2的相互作用而大大提升了细胞迁移率, 并增强了高迁移率族蛋白2mRNA的稳定性, 继而导致结肠癌细胞具有侵略性, 促进结肠癌的肝转移<sup>[24]</sup>。

## 3 膀胱癌中 m<sup>6</sup>A 的相关研究

膀胱癌(bladder cancer, BCa)是指发生在膀胱黏膜上的恶性肿瘤, 是泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 也是全身十大常见肿瘤之一, 占我国泌尿生殖系肿瘤发病率的第1位, 而在西方其发病率仅次于前列腺癌, 居第2位; 在2019年, 美国约80 470名患者被确诊患有BCa, 17 670名患者死于BCa<sup>[25]</sup>。针对BCa发病机制及治疗方法的研究日渐增多。

### 3.1 mRNA与m<sup>6</sup>A

Xie等<sup>[26]</sup>通过比对TCGA数据库发现: METTL3和YTHDF2 mRNA表达水平在BCa细胞中高表达, 并与人正常尿路上皮细胞系(SV-HUC-1)相比, BCa细胞系(T24、UM-UC-3)中METTL3和YTHDF2高度表达; 细胞功能试验和动物实验结果显示METTL3和YTHDF2的敲除抑制了BCa癌细胞的迁移。他们通过救援实验发现: 敲除重组人Set7组蛋白甲基转移酶和转录因子Krüppel样因子4可通过消耗YTHDF2以挽救被抑制的迁移能力, 证实依赖METTL3的m<sup>6</sup>A修饰通过YTHDF2介导的mRNA降解, 抑制了重组人Set7组蛋白甲基转移酶

和转录因子Krüppel样因子4的表达, 继而诱导BCa进展。

膀胱肿瘤起始细胞可驱动膀胱肿瘤的发生和转移, Gu等<sup>[27]</sup>通过斑点蛋白质印迹法和免疫组织化学发现: m<sup>6</sup>A在膀胱肿瘤和膀胱肿瘤起始细胞中减少, METTL14在BCa和膀胱TICs中低表达; 敲除METTL14基因后发现其促进了膀胱肿瘤起始细胞的增殖、自我更新、转移和肿瘤起始能力, 而METTL14的过表达起相反的作用, m<sup>6</sup>A水平和METTL14表达与BCa严重程度和临床结果呈负相关。Gu等<sup>[27]</sup>最后通过生信预测和蛋白质印迹法证实m<sup>6</sup>A修饰和METTL14通过Notch1信号转导抑制膀胱肿瘤的发生和膀胱TIC自我更新, 从而促进肿瘤的发生和转移。

Cheng等<sup>[28]</sup>通过液相色谱-质谱联用仪分析测定BCa样品中的mRNA m<sup>6</sup>A水平, 发现BCa中m<sup>6</sup>A处于高水平, 并从TCGA数据库检索、免疫组织化学验证、功能试验证实BCa中METTL3的过表达, 且显著促进了BCa细胞的生长和侵袭, 后通过高通量RNA测序和m<sup>6</sup>A-Seq鉴定METTL3重要功能靶标为MYC、AF4/FMR2家族成员4(AF4/FMR2 family member 4, AFF4)、RELA和IKBKB, 并且对METTL3介导的BCa细胞增殖、侵袭和存活至关重要。其中AFF4直接调节BCa细胞中MYC基因的表达, 敲低METTL3会降低体内BCa细胞的致瘤性。

Jin等<sup>[29]</sup>研究发现: 在BCa细胞中, METTL3的耗竭或ALKBH5的过度表达会导致细胞黏附性降低, 在人尿道上皮细胞中强制表达METTL3可以大大提高细胞黏附性; ALKBH5的消耗也促进了人尿道上皮细胞中的细胞黏附。蛋白质印迹法结果显示: 强制表达METTL3或耗竭ALKBH5会导致人尿道上皮细胞中整合素 $\alpha 6$ 蛋白水平增加, 但整合素 $\alpha 6$  mRNA水平并没有随之增加; 相反地, 在BCa细胞系中, METTL3的消耗显著降低了整合素 $\alpha 6$ 蛋白的表达, 而没有影响mRNA的表达。这表明METTL3和ALKBH5通过调节BCa细胞中整合素 $\alpha 6$ 蛋白的表达影响细胞黏附, 提示整合素 $\alpha 6$ 的表达上调会导致BCa患者的预后更差。并证实METTL3和ALKBH5可对整合素 $\alpha 6$ 进行m<sup>6</sup>A调控。随后, Jin等<sup>[29]</sup>证实YTHDF1/YTHDF3优先识别整合素 $\alpha 6$  3'-非翻译区中的m<sup>6</sup>A残基, 并促进整合素 $\alpha 6$ 翻译, 提示METTL3和ALKBH5通过基于m<sup>6</sup>A的转录后, 调控整合素 $\alpha 6$ 的表达, YTHDF1/YTHDF3优先识别ITGA6 3' UTR中的m<sup>6</sup>A残基并促进整合素 $\alpha 6$ 翻译。癌症干细胞(cancer stem cell, CSC)是一种相对稀少的癌细胞, 具有自我更新、致瘤和多能性的特

征, 这有助于肿瘤发生和转移。

Gao等<sup>[30]</sup>对比BCa的CSC和非CSC, 发现CSC的METTL3和RNA m<sup>6</sup>A的表达明显更高。随后通过体外实验证实METTL3敲低后, 具有高乙醛脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)活性的细胞(也就是CSC)百分比和球形形成频率均显著降低。高通量RNA-Seq和m6A-Seq鉴定METTL3重要功能靶标为AFF4, 且相对于ALDH1<sup>-</sup>细胞, ALDH1<sup>+</sup>细胞AFF4表达增加。且在敲除AFF4后, ALDH活性和球形形成频率显著降低; 表明METTL3通过调节mRNA m<sup>6</sup>A水平, 并通过调节AFF4的表达来促进膀胱CSC的自我更新能力。最后, 实时荧光定量PCR和蛋白质印迹法的结果也证实MYC与AFF4呈正相关, 说明METTL3通过调节mRNA m<sup>6</sup>A水平, 并通过调节AFF4的表达来促进BCSC的自我更新能力, 而AFF4的表达又与SOX2和MYC的启动子区域结合, 激活其转录以发挥相应的生物信息功能。

Yang等<sup>[31]</sup>使用化学致癌物[镉(Cd)、3-甲基胆红素和镍]处理人尿路上皮细胞, 然后使用m<sup>6</sup>A甲基化RNA免疫沉淀测序(MeRIP-Seq)从正常细胞和转化细胞中分离出总RNA样品进行m<sup>6</sup>A分析, 发现在4个转化模型中, 癌基因CUB结构域蛋白1 mRNA的m<sup>6</sup>A修饰均被上调。m<sup>6</sup>A MeRIP-qRT-PCR确认CUB结构域蛋白1 m<sup>6</sup>A化学转化后修饰显著增加, 而CUB结构域蛋白1 mRNA稳定性保持不变。他们还比较了化学转化细胞和其他BCa细胞中CUB结构域蛋白1 mRNA和蛋白质的水平, 发现mRNA水平差异不大, 蛋白质层面存在差异, 通过对比分析发现METTL3催化CUB结构域蛋白1 mRNA的m<sup>6</sup>A修饰, 并在化学转化时促进其翻译; 且在BCa细胞中, 过表达ALKBH5会导致CUB结构域蛋白1蛋白水平降低, 而其mRNA不改变, ALKBH5的敲除会增加CUB结构域蛋白1蛋白的水平, 但不增加mRNA的水平, 证实了METTL3与ALKBH5都对CUB结构域蛋白1 mRNA的m<sup>6</sup>A修饰起关键的调控作用。

### 3.2 miRNA 与 m<sup>6</sup>A

Han等<sup>[32]</sup>通过实时荧光定量PCR、蛋白质印迹法和免疫组织化学方法检测METTL3, 发现METTL3在BCa中上调, 并与BCa患者的预后相关METTL3的表达与肿瘤组织学分级有关, 且METTL3高表达组的组织学评分较高, 与METTL3低表达的BCa患者相比, METTL3高表达的BCa患者预后更差。他们用慢病毒稳定地转染BCa细胞, 并进行细胞增殖和细胞周期以及裸鼠的肿瘤

发生, 发现METTL3可促进BCa细胞的侵袭、增殖。同时, 他们进行了RNA免疫沉淀、共免疫沉淀和RNA m<sup>6</sup>A点印迹分析, 确认了METTL3与微处理器蛋白DGCR8相互作用, 并以m<sup>6</sup>A依赖性方式调节pri-miR221/222。随后进行的菌落形成测定和CCK8检测结果也显示miR-221/222在METTL3诱导的BCa细胞生长中起促进作用。

### 3.3 BCa RNA m<sup>6</sup>A 修饰相关的生信统计分析

Chen等<sup>[33]</sup>利用生信分析的方法, 从TCGA数据库中下载了mRNA表达数据以及相应的临床和预后信息, 通过Kolmogorov-Smirnov检验评估了BCa患者的m6A RNA甲基化调节剂与临床病理变量之间的关系, 继而根据Cox回归模型确定了3个m<sup>6</sup>A RNA甲基化调节剂, 即YTHDC1、FTO、WTAP; 同时构建风险模型, 对高低风险组进行生存分析, 结果显示: m<sup>6</sup>A RNA甲基化调节剂可以参与BCa的恶性进展, 且使用的3种m<sup>6</sup>A RNA甲基化调节剂可能是指导BCa患者个性化治疗及预后的生物标志物。Liu等<sup>[34]</sup>系统地统计了2 798个RNA结合蛋白hnRNP C中的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与3 997名受试者患BCa的风险之间的关系, 使用逻辑回归模型评估SNP对BCa风险的影响, 结果显示: m<sup>6</sup>A开关中SOD 2的rs 5746136(G>A)与降低BCa的风险显著相关, 且BCa组织中SOD2的mRNA水平明显低于配对的相邻样品。提示SNP rs5746136可能通过影响hnRNP C与SOD2的结合来修饰和调节SOD2的表达, 后者通过促进细胞凋亡、抑制细胞增殖、迁移和侵袭, 在BCa细胞中起至关重要的肿瘤抑制作用, 表明m<sup>6</sup>A-hnRNP C可表达SOD2多态性, 并有望成为国人BCa风险的预测因子。

## 4 结语

m<sup>6</sup>A修饰剂和调节剂在各种类型的癌症中具有功能重要性, 靶向失调的m<sup>6</sup>A调节剂有望成为一种有吸引力的癌症治疗策略。类似于METTL3在肝癌细胞中过表达, 其过表达与肝癌患者预后不良有关<sup>[35]</sup>。或许在未来的研究中, METTL3也可以作为新的靶向治疗的靶点被加以发现与应用, 尤其是那些对目前治疗方法产生抗药性的BCa患者。生物技术公司(Biotech Corp.)已开始开发针对m<sup>6</sup>A调节剂(例如METTL3、METTL14和FTO)的高效选择性小分子抑制剂。除直接靶向m<sup>6</sup>A调节剂的小分子化合物外, 还可以开发基于靶向嵌合体的蛋白水解

的抑制剂, 以选择性降解失调的m<sup>6</sup>A调节蛋白用于癌症治疗。此外, 由于m<sup>6</sup>A修饰在介导癌症对化学疗法、放射疗法和免疫疗法的反应中也起重要作用, 因此针对m<sup>6</sup>A调节剂的靶向治疗也可以与化学疗法、放射疗法或免疫疗法以在不久的将来改善癌症治疗效果<sup>[8]</sup>。同时一些m<sup>6</sup>A修饰剂也可以作为评估患者预后的指标, 例如SOD2可成为BCa风险的预测因子<sup>[34]</sup>。m<sup>6</sup>A修饰剂、“作家蛋白”、“橡皮擦蛋白”和“阅读蛋白”调节BCa症进展的每个关键步骤, 例如关键癌症驱动基因的转录、剪接以及mRNA的加工、翻译和衰减。从METTL3、METTL14、YTHDF1和ALKBH5等作为肿瘤促进或抑制因子与mRNA和miRNA存在一定的联系可以看出, m<sup>6</sup>A的研究是个艰难而又复杂的过程。目前对BCa的研究大部分仍然停留在mRNA与“作家蛋白”上, 在circRNA和lncRNA中的作用及其机制仍是未知。因此, 未来仍需进行更多深层次的研究, 以期对BCa的治疗甚至是早期诊断上提供更加精确和个性化的新思路。

## 参考文献

- Li Y, Wu K, Quan W, et al. The dynamics of FTO binding and demethylation from the m(6)A motifs[J]. *RNA Biol*, 2019, 16(9): 1179-1189.
- Meyer KD, Patil DP, Zhou J, et al. 5' UTR m(6)A promotes cap-independent translation[J]. *Cell*, 2015, 163(4): 999-1010.
- Zhao W, Qi X, Liu L, et al. Epigenetic regulation of m(6)A modifications in human cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 405-412.
- Chen T, Hao YJ, Zhang Y, et al. m(6)A RNA methylation is regulated by microRNAs and promotes reprogramming to pluripotency[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(3): 289-301.
- Linder B, Grozhik AV, Olarerin-George AO, et al. Single-nucleotide-resolution mapping of m6A and m6Am throughout the transcriptome[J]. *Nat Methods*, 2015, 12(8): 767-772.
- Yang Y, Fan X, Mao M, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N(6)-methyladenosine[J]. *Cell Res*, 2017, 27(5): 626-641.
- Zhou C, Molinie B, Daneshvar K, et al. Genome-wide maps of m6A circRNAs identify widespread and cell-type-specific methylation patterns that are distinct from mRNAs[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(9): 2262-2276.
- Huang H, Weng H, Chen J. m(6)A modification in coding and non-coding RNAs: roles and therapeutic implications in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(3): 270-288.
- Karthiya R, Khandelia P. m6A RNA methylation: ramifications for gene expression and human health[J]. *Mol Biotechnol*, 2020, 62(10): 467-484.
- Ke S, Alemu EA, Mertens C, et al. A majority of m6A residues are in the last exons, allowing the potential for 3' UTR regulation[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(19): 2037-2053.
- 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.
- Warda AS, Kretschmer J, Hackert P, et al. Human METTL16 is a N(6)-methyladenosine (m(6)A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs[J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(11): 2004-2014.
- Lan Q, Liu PY, Haase J, et al. The critical role of RNA m(6)A methylation in cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(7): 1285-1292.
- Zhang M, Zhai Y, Zhang S, et al. Roles of N6-methyladenosine (m(6)A) in stem cell fate decisions and early embryonic development in mammals[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 782.
- Chen B, Li Y, Song R, et al. Functions of RNA N6-methyladenosine modification in cancer progression[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(1): 1383-1391.
- Tuncel G, Kalkan R. Importance of m N(6)-methyladenosine (m(6)A) RNA modification in cancer[J]. *Med Oncol*, 2019, 36(4): 36.
- Muthusamy S. m(6)A mRNA methylation: a pleiotropic regulator of cancer[J]. *Gene*, 2020, 736: 144415.
- Wang X, Feng J, Xue Y, et al. Structural basis of N(6)-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex[J]. *Nature*, 2016, 534(7608): 575-578.
- 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.e1026.
- Wang Q, Chen C, Ding Q, et al. METTL3-mediated m(6)A modification of HDGF mRNA promotes gastric cancer progression and has prognostic significance[J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1193-1205.
- 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.
- Ueda Y, Ooshio I, Fusamaye Y, et al. AlkB homolog 3-mediated tRNA demethylation promotes protein synthesis in cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42271.
- Zhu Z, Qian Q, Zhao X, et al. N(6)-methyladenosine ALKBH5 promotes non-small cell lung cancer progress by regulating TIMP3 stability[J]. *Gene*, 2020, 731: 144348.
- Chen RX, Chen X, Xia LP, et al. N(6)-methyladenosine modification of circNSUN2 facilitates cytoplasmic export and stabilizes HMGA2 to promote colorectal liver metastasis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4695.

25. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
26. Xie H, Li J, Ying Y, et al. METTL3/YTHDF2 m(6) A axis promotes tumorigenesis by degrading SETD7 and KLF4 mRNAs in bladder cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(7): 4092-4104.
27. Gu C, Wang Z, Zhou N, et al. Mettl14 inhibits bladder TIC self-renewal and bladder tumorigenesis through N(6)-methyladenosine of Notch1[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 168.
28. Cheng M, Sheng L, Gao Q, et al. The m(6)A methyltransferase METTL3 promotes bladder cancer progression via AFF4/NF-κB/MYC signaling network[J]. *Oncogene*, 2019, 38(19): 3667-3680.
29. Jin H, Ying X, Que B, et al. N(6)-methyladenosine modification of ITGA6 mRNA promotes the development and progression of bladder cancer[J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 195-207.
30. Gao Q, Zheng J, Ni Z, et al. The m(6)A methylation-regulated AFF4 promotes self-renewal of bladder cancer stem cells[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 8849218.
31. Yang F, Jin H, Que B, et al. Dynamic m(6)A mRNA methylation reveals the role of METTL3-m(6)A-CDCP1 signaling axis in chemical carcinogenesis[J]. *Oncogene*, 2019, 38(24): 4755-4772.
32. Han J, Wang JZ, Yang X, et al. METTL3 promote tumor proliferation of bladder cancer by accelerating pri-miR221/222 maturation in m6A-dependent manner[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 110.
33. Chen M, Nie ZY, Wen XH, et al. m6A RNA methylation regulators can contribute to malignant progression and impact the prognosis of bladder cancer[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(12): BSR20192892.
34. Liu H, Gu J, Jin Y, et al. Genetic variants in N6-methyladenosine are associated with bladder cancer risk in the Chinese population[J]. *Arch Toxicol*, 2020, 95(1): 299-309.
35. 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.

本文引用: 岳明豪, 孙佳宾, 刘赞, 修有成. RNA m<sup>6</sup>A修饰在膀胱癌中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(2): 480-485. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.033

**Cite this article as:** YUE Minghao, SUN Jiabin, LIU Zan, XIU Youcheng. Role of RNA m<sup>6</sup>A modification in bladder cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(2): 480-485. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.033