

• 综 述 •

RNA 甲基化在甲状腺癌中作用研究进展*

温思妮¹, 刘瀚元¹, 韩 菲^{1,2}, 田 润³, 徐圣奉¹, 朱小年^{1,2}, 谭盛葵^{1,2} 综述, 张慧霞^{1,2△} 审校

(1. 桂林医学院公共卫生学院, 广西 桂林 541000; 2. 广西环境暴露与全生命周期健康科技重点实验室, 广西 桂林 541000; 3. 四川大学华西公共卫生学院, 四川 成都 610000)

[摘要] 甲状腺癌(THCA)是一种常见的头颈部恶性肿瘤,近年来发病率逐年上升。而 THCA 的危险因素不明确,相关研究表明这可能与人口特征因素、环境因素、遗传与表观遗传因素等有关,其中表观遗传因素是近年来 THCA 发病机制方面研究的热点。该文就表观遗传中的 RNA 甲基化因素进行综述,为进一步揭示 THCA 的发病机制、了解其预后及遗传性等,为 THCA 的精准和科学防控提供依据。

[关键词] 甲状腺癌; 表观遗传; RNA 甲基化; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.16.020 中图分类号:R73

文章编号:1009-5519(2023)16-2799-06 文献标识码:A

Research progress of the role of RNA methylation in thyroid cancer*

WEN Sini¹, LIU Hanyuan¹, HAN Fei^{1,2}, TIAN Run³, XU Shengfeng¹, ZHU Xiaonian^{1,2},
TAN Shengkui^{1,2}, ZHANG Huixia^{1,2△}

(1. School of Public Health, Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541000, China;

2. Guangxi Key Laboratory of Environmental Exposure and Full Life Cycle Health

Technology, Guilin, Guangxi 541000, China; 3. West China School of

Public Health, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] Thyroid cancer(THCA) is a common malignant tumor of the head and neck, and the incidence rate has increased year by year in recent years. The risk factors of THCA are not clear, and relevant studies have shown that this may be related to demographic factors, environmental factors, genetic and epigenetic factors, among which epigenetic factors are the research hotspots in the pathogenesis of THCA in recent years. In this paper, RNA methylation factors in epigenetics were reviewed, in order to further reveal the pathogenesis of THCA, understand its prognosis and heritability, and provide a basis for the accurate and scientific prevention and control of THCA.

[Key words] Thyroid cancer; Epigenetic; RNA methylation; Review

近年来,甲状腺癌(THCA)的发病率增加^[1],其发病因素不明,可能与性别^[2]、遗传因素^[3]、射线照射(主要是外放射)^[4]及促甲状腺激素(TSH)刺激等有关^[5],且发病群体呈年轻化^[6]。因此,有必要阐明 THCA 发生和进展的分子机制。事实上,深入了解 THCA 病变的潜在分子机制可能有助于发现更好的治疗策略。

而肿瘤发生原因包括遗传编码变异和表观遗传修饰的改变^[7]。其中染色体非整倍体变化和遗传改变认为是恶性疾病发病的标志^[8],而表观遗传变化也认为是各种肿瘤发生的原因。随着全转录组水平高

通量测序的发展,表观遗传成为 THCA 发病机制的研究热点。其中表观遗传修饰的改变导致染色质结构的改变和基因表达的变化,不改变原有脱氧核糖核酸(DNA)的序列,却能表达出与遗传相关的功能异常。表观遗传学的改变以多种方式激活单个或多个细胞通路及多个基因,从而影响恶性肿瘤的发展^[9]。通过研究表观遗传学,可以进一步明确肿瘤的发病机制,确定有效的诊断指标、预后指标和治疗靶点。而 RNA 甲基化修饰是表观遗传中研究最多的修饰方式。最近的表观遗传学研究表明, RNA 甲基化修饰在 THCA 中起重要作用^[10-11]。

* 基金项目:教育部大学生创新创业训练计划项目(S202110601110);桂林医学院硕士研究生科研项目(GYYK2021005);联合培养基地研究生教育创新计划项目-桂林医学院硕士研究生科研项目(GWXY202002;GWXY202010)。

△ 通信作者, E-mail:54354483@qq.com。

本文综述了 RNA 甲基化在 THCA 中的作用,强调了 N6-腺苷酸甲基化(m^6A)、5-甲基胞嘧啶修饰(m^5C)和 N1-腺苷酸甲基化(m^1A)修饰在 THCA 发生、发展中的作用,并表明 RNA 甲基化相关蛋白的调控可以间接影响 THCA 的发生、发展。从而为开发更简单的干预措施来治疗 THCA 提供了新的策略。

1 m^6A 修饰在 THCA 中的作用

m^6A 修饰发生在腺苷酸第 6 位的氮原子上来参与各种生物过程,包括干细胞分化、DNA 损伤修复等。如今, m^6A 甲基化修饰是真核生物中最丰富的 mRNA 甲基化修饰。 m^6A 甲基化修饰由甲基转移酶[甲基转移酶样(METTL3/14)、Wilms 肿瘤相关抑制因子调节蛋白(WTAP)、RNA 结合基序蛋白 RBM15/15B 和 KIAA1429 蛋白等组成,称为“写入器”]催化 mRNA 上发生甲基化修饰,由 m^6A 去甲基化酶脂肪酰氧化酶(FTO)和 ALKB 同系物 5(ALK-BH5,称为“橡皮擦”)还原并被 m^6A 修饰阅读蛋白所识别[YTH 结合蛋白家族成员 1-3(YTHDF1-3)、YTHDC1-2 和 HNRNPA2B1 蛋白等组成,称为“阅读者”]。相关证据表明, m^6A 甲基化对 RNA 的产生/代谢具有巨大的影响,并参与包括癌症在内的多种疾病的发病机制^[12]。

1.1 m^6A 甲基化转移酶与甲基化阅读蛋白在 THCA 中的作用 其中充当 m^6A 甲基化修饰“写入器”的 METTL3 在癌症中广泛被研究,影响白血病^[13-14]、膀胱癌^[15]、胃癌^[16]和乳腺癌^[17]等。而在 THCA 研究发现,METTL3 既能促进癌症又能抑制癌症的发生、发展。在 METTL3 作为 THCA 的抑癌基因研究中发现,在甲状腺乳头状癌(PTC)小鼠模型中,METTL3 缺乏症导致细胞中白细胞介素-8(IL-8)的产生,进而促进了肿瘤相关嗜中性粒细胞(TANs)的募集,而 TANs 的积累正是加速 THCA 进展的原因之一。同时在核因子 κB (NF- κB)信号通路中,METTL3 与 YTHDF2 协同作用减少 TAN 浸润以抑制肿瘤生长,这也表明 METTL3 及其相关的 IL-8 轴可能是治疗 PTC 的关键靶标^[11]。此外,THCA 中酰辅酶 A 合成酶亚基(ACSM5)低表达与临床病理特征相关,而敲除 METTL3 后 ACSM5 的表达降低,因此 METTL3 高表达时,ACSM5 的甲基化水平相应增高并进一步抑制 THCA 的进展^[18]。另外,六跨膜表皮抗原 2(STEAP2)作为一种潜在的肿瘤抑制因子,可抑制 PTC 的增殖和转移,而 METTL3 可以使 STEAP2 呈高表达。METTL3-STEAP2 轴有望成为对抗侵袭性 PTC 的有效治疗策略^[19]。

而在 METTL3 作为 THCA 促癌基因的研究中发现,METTL3 在 THCA 中高表达,沉默 METTL3

抑制 THCA 细胞的恶性表型。METTL3 的敲除减少 miR-222-3p,同时 miR-222-3p 在 THCA 中靶向并反向调节 STK4,增加 STK4 表达抑制 THCA 细胞的恶性表型,且抑制 METTL3 通过介导 miR222-3p/STK4 轴抑制裸鼠 THCA 肿瘤形成和肺转移^[19]。另一方面,METTL3 与 T 细胞因子 1C(TCF1)在 THCA 中均为高表达,Kaplan-Meier 方法发现 METTL3 为高表达的 THCA 患者预后不良。METTL3 的沉默抑制了人甲状腺癌细胞(TPC-1)的迁移能力和 Wnt(Wingless/Integrated)活性。而在抗胰岛素样生长因子 2-mRNA 结合蛋白 2(IGF2BP2)时候,METTL3 对 TCF1 的富集丰度进行了积极调节,因此,TCF1 是 METTL3 调节的 THCA 进展的原因^[20]。

METTL14 作为 m^6A 甲基化转移酶修饰的核心成分,已被证实存在失调并参与结直肠癌^[21]、胰腺癌^[22]、胃癌^[23]和子宫内膜癌^[24]等各种恶性肿瘤的发生和发展。而在 THCA 中,有研究发现 PTC 组织和细胞系中 METTL14 减少^[25]。通过 catRAPID 和 RNA pull-down 实验,发现 METTL14 可以与 OIP5 抑制子 1(OIP5-AS1)结合并调控其表达。此外,该研究发现,过表达 METTL14 可以抑制 PTC 细胞的增殖、迁移/侵袭,而过表达 OIP5-AS1 可以缓解 METTL14 介导的 PTC 肿瘤进展。相反,敲低 METTL14 可促进 PTC 细胞的增殖、迁移/侵袭,而敲低 OIP5-AS1 可减弱 METTL14 的作用。这表明 METTL14 通过下调 OIP5-AS1 抑制 PTC 细胞的增殖、迁移/侵袭^[25]。见表 1。

有研究发现,KIAA1429 下调可显著抑制 TPC-1 细胞的生长和细胞周期的进展。同时,KIAA1429 下调可降低 Cyclin D1 和 Cyclin B1 的表达,增加 p16、p21 和 P-CDC2 的表达,因此,KIAA1429 促进甲状腺癌细胞增殖^[26]。

用特异性 siRNA 敲除 TPC-1 细胞中的 RBM15 后,细胞增殖、迁移和侵袭能力明显受到抑制,调控细胞周期中 Cyclin B1、Cyclin D1、N-cadherin 和 vimentin 表达降低,p16 和 P-CDC2 表达增加。此外,敲低 RBM15 可以抑制 THCA 中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路^[26]。

1.2 m^6A 去甲基化酶在 THCA 中的作用 近年来, m^6A 去甲基化酶在 THCA 中的研究集中在 FTO,其中 FTO 因其基因组位点上的 SNPs(单核苷酸多态性)与全基因组关联研究确定的人类超重和肥胖之间的强关联而被人们所知悉^[27]。此外,流行病学研究表明,具有 FTO 单核苷酸多态性(SNPs)或超重/肥胖的人患乳腺癌、肾癌、前列腺癌和胰腺癌等的风险更高。然而,FTO 在 THCA 中的决定性作用仍不明确。有研究收集 422 例 PTC 和 130 例 FTC 患者以及 752

例对照者临床资料进行了基因分型, 确认了 PTC 和 FTO 基因中的关联, 多个变体和宿主因子可能以复杂的方式相互作用, 以增加 PTC 和滤泡性甲状腺癌 (FTC) 的风险^[28]。另外, RBM15、KIAA1429 和 FTO 组成的三基因预后特征还可预测 PTC 患者的总生存期^[29]。研究发现, 经定量逆转录聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 结果显示, THCA 患者血液中 FTO 的 mRNA 表达与免疫组织化学方法发现 THCA 组织中 FTO 表达均低于非肿瘤甲状腺组织^[30], FTO 促进

THCA 细胞系的增殖并抑制转移, 这是 THCA 患者的独立预后生物标志物, 且体外功能研究表明, FTO 参与该模型的 m⁶A RNA 甲基化调节剂在 THCA 细胞的增殖和迁移中起着重要作用^[26]。FTO 还可通过独立下调 m⁶A 中的溶胞内半胱氨酸-谷胱甘肽转运蛋白 (SLC7A11) 来抑制 PTC 的发生^[31]。另一方面, FTO 作为肿瘤抑制因子, 可能通过调节 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路抑制 PTC 中的糖酵解代谢, 从而抑制肿瘤生长^[10]。

表 1 RNA 甲基化修饰在甲状腺癌中的相关机制

分类	蛋白	相关机制
m ⁶ A 甲基化转移酶	METTL3	调控 IL-8 与 TANs; 参与 NF-κB 信号通路, 与 YTHDF2 协同作用减少 TAN 浸润; 调控 ACSM5 的甲基化水平; 调控下游基因 STEAP; 调控 miR-222-3p/STK4 轴; 调控 TCF1 的富集丰度
m ⁶ A 甲基化转移酶	METTL14	调控下游基因 OIP5-AS1
m ⁶ A 甲基化转移酶	KIAA1429	调节 TPC-1 细胞的生长及周期; 调节 Cyclin D1、Cyclin B1、p16、p21 和 P-CDC2 的表达
m ⁶ A 甲基化转移酶	RBM15/15B	参与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路
m ⁶ A 甲基化阅读蛋白	YTHDF2	参与 NF-κB 信号通路, 与 METTL3 协同作用减少 TAN 浸润
m ⁶ A 去甲基化酶	FTO	调控 SLC7A11; 参与 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路抑制 PTC 中的糖酵解代谢
m ⁵ C 甲基化转移酶	NSUN2	催化 tRNA 的 m ⁵ C 甲基化
m ¹ A 去甲基化酶	ALKBH3	参与维持基因组完整性

2 m⁵C 修饰在 THCA 中的作用

m⁵C 修饰发生在 RNA 的胞嘧啶碱基的碳 5 位置上^[32], 通常存在于 tRNA、rRNA、mRNA、eRNA 和 miRNA 表观转录组中^[33-36]。m⁵C 修饰作为一种可逆的 RNA 转录后修饰普遍存在于自然界中。而 m⁵C 修饰是由甲基转移酶 (RCMTs) [NOL1/NOP2/SUN (NSUN) 蛋白家族 (NSUN1、NSUN2、NSUN3、NSUN4、NSUN5、NSUN6 和 NSUN7) 等] 以腺苷甲硫氨酸作为甲基供体后转移到胞嘧啶形成^[37], 再由去甲基化酶十一转换酶 (TET) 蛋白家族中 TET1、TET2 和 TET3 和依赖性双加氧酶 ABH1 (ALKBH1) 等还原^[38], 并被结合蛋白 (CmRNA、ALYREF 和 YBX1) 识别^[39]。该修饰在 RNA 加工、蛋白质翻译调控、基因表达, 胚胎干细胞的自我更新分化^[40], 性别决定^[41] 及肿瘤进展等生物过程中发挥重要作用^[42-43]。

通过免疫组织化学分析得到, 在大多数正常组织中 m⁵C 甲基转移酶 NSUN 蛋白家族中的 NSUN2

(NOL1/NOP2/Sun domain family) 表达水平极低, 而在食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、子宫颈癌、乳腺癌和 THCA 等多种癌症的 NSUN2 蛋白呈高表达。另外, m⁵C 甲基化转移酶 NOP2 作为存在于酵母中的一种催化 m⁵C 形成的核 RNA, 从癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库中可以得到 NOP2 的表达在直肠腺癌、胃癌、肉瘤、THCA 等组织中上调呈显著正相关 ($P < 0.05$), 因此 NSUN2 可催化 tRNA 的 m⁵C 修饰并可能促进 THCA 中的发生、发展^[44-45]。

研究发现, m⁵C 去甲基化酶 TET 蛋白家族中 TET2 在直肠腺癌、胃癌、肉瘤、THCA 等 33 种癌症中表现出更高的突变频率, 这提示 TET2 可能影响肿瘤的发生、发展^[45]。

3 m¹A 修饰在 THCA 中的作用

m¹A 修饰是 RNA 分子腺嘌呤第 1 位氮原子上的甲基化修饰。该修饰存在于 tRNA、rRNA、mRNA 和 lncRNA 中, 尤其在真核生物 tRNA 和 rRNA 中 m¹A 转录后修饰丰度最高^[46]。其中 m¹A 修饰由甲

基转移酶(TRMT10C、Trmt61B 和 TRMT6/61A)介导甲基化修饰过程^[47-49],再由去甲基化酶(ALKBH1 和 ALKBH3)去除甲基化修饰信号^[39,50],最后由阅读蛋白包(YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3 和 YTHDC1)读取并识别^[51]。有研究表明,当 m¹A 修饰存在异常时会影响转录和翻译过程,导致细胞增殖改变、生物发育异常和肿瘤发生^[52-55]等现象。m¹A 修饰作为一类新型 RNA 甲基化,其功能和机制都亟待挖掘。

其中作为 m¹A 修饰中的去甲基化酶 ALKBH3 作为 m¹A 和 m³C 的去甲基化酶,被认为参与单链 RNA 的去甲基化。据报道,与正常组织相比,ALKBH3 在胰腺、肺和尿路上皮癌组织中表达升高^[50]。此外,ALKBH3 被认为有利于结直肠和肺癌细胞的生长和发展。近期有研究者在 344 例 PTC 病例和 452 例匹配对照的病例对照研究中发现,将 ALKBH3 与单个 SNP 与 PTC 风险关联的比值比后发现,ALKBH3 参与维持基因组完整性并可能影响 PTC 的发生、发展^[56]。

4 小 结

在高通量测序技术的迅猛发展下,揭示了表观遗传中的 RNA 甲基化修饰与 THCA 的发生、发展中密不可分的联系。其中,THCA 中 RNA 甲基化修饰的研究集中于 m⁶A 甲基化修饰。m⁶A 甲基化转移酶 METTL3、FTO、KIAA1429 和 RBM15/15B, m⁶A 甲基化阅读蛋白 YTHDF2, m⁶A 去甲基化酶 FTO 通过调空上下游基因与参与信号通路来影响 THCA 的发生、发展。m⁵C 修饰中转移酶 NSUN2、NOP2 通过催化 tRNA 来影响 THCA。而 m¹A 修饰通过去甲基化酶 ALKBH3 来调控基因完整性来影响 THCA 的进程。且相关研究表明 RNA 甲基化修饰的基因及通路有潜力作为治疗 THCA 的靶点。

回顾近几年的研究发现, m⁶A 去甲基化酶与 m⁵C、m¹A 修饰的研究相对较少,而这几种 RNA 甲基化修饰与肿瘤的发生、发展有紧密联系。因此,期待今后在 THCA 的发生、发展机制的研究更多集中在 RNA 甲基化上,以此为预防 THCA 及其精准治疗提供理论与实践依据。

参考文献

[1] KITAHARA C M, SOSA J A. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(11): 617-618.

[2] MIRANDA-FILHO A, LORTET-TIEULENT J, BRAY F, et al. Thyroid cancer incidence

trends by histology in 25 countries: A population-based study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4): 225-234.

- [3] LIYANARACHCHI S, GUDMUNDSSON J, FERKINGSTAD E, et al. Assessing thyroid cancer risk using polygenic risk scores[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(11): 5997-6002.
- [4] CLERO E, OSTROUMOVA E, DEMOURY C, et al. Lessons learned from Chernobyl and Fukushima on thyroid cancer screening and recommendations in case of a future nuclear accident[J]. *Environ Int*, 2021, 146: 106230.
- [5] PAPALEONTIOU M, CHEN D W, BANERJEE M, et al. Thyrotropin suppression for papillary thyroid cancer: A physician survey study[J]. *Thyroid*, 2021, 31(9): 1383-1390.
- [6] VACCARELLA S, LORTET-TIEULENT J, COLOMBET M, et al. Global patterns and trends in incidence and mortality of thyroid cancer in children and adolescents: A population-based study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(3): 144-152.
- [7] CHORNOKUR G, LIN H Y, TYRER J P, et al. Common genetic variation in cellular transport genes and epithelial ovarian cancer (EOC) risk[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): 1-17.
- [8] COSTA-GUDA J, ARNOLD A. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: Parathyroid tumors[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 386(1/2): 46-54.
- [9] MURATA S, MOCHIZUKI K, NAKAZAWA T, et al. Detection of underlying characteristics of nuclear chromatin patterns of thyroid tumor cells using texture and factor analyses[J]. *Cytometry*, 2002, 49(3): 91-95.
- [10] HUANG J, SUN W, WANG Z, et al. FTO suppresses glycolysis and growth of papillary thyroid cancer via decreasing stability of APOE mRNA in an N6-methyladenosine-dependent manner[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 42.
- [11] HE J, ZHOU M, YIN J, et al. METTL3 restrains papillary thyroid cancer progression via m(6)A/c-Rel/IL-8-mediated neutrophil infiltration[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(5): 1821-1837.

- [12] CHEN X Y, ZHANG J, ZHU J S. The role of m(6)A RNA methylation in human cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):103.
- [13] BARBIERI I, TZELEPIS K, PANDOLFINI L, et al. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m(6)A-dependent translation control[J]. *Nature*, 2017, 552(7683):126-131.
- [14] VU L P, PICKERING B F, CHENG Y, et al. The N(6)-methyladenosine (m(6)A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells [J]. *Nat Med*, 2017, 23(11):1369-1376.
- [15] HAN J, WANG J Z, 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.
- [16] YUE B, SONG C, YANG L, et al. METTL3-mediated N6-methyladenosine modification is critical for epithelial-mesenchymal transition and metastasis of gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):142.
- [17] WAN W, AO X, CHEN Q, et al. METTL3/IGF2BP3 axis inhibits tumor immune surveillance by upregulating N(6)-methyladenosine modification of PD-L1 mRNA in breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):60.
- [18] RUAN X H, TIAN M, KANG N. Genome-wide identification of m6A-associated functional SNPs as potential functional variants for thyroid cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(11):5402-5414.
- [19] ZHU Y, PENG X, ZHOU Q, et al. METTL3-mediated m6A modification of STEAP2 mRNA inhibits papillary thyroid cancer progress by blocking the Hedgehog signaling pathway and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4):358.
- [20] WANG K, JIANG L, ZHANG Y, et al. Progression of thyroid carcinoma is promoted by the m6A methyltransferase METTL3 through regulating m(6)A methylation on TCF1[J]. *Oncol Targets Ther*, 2020, 13:1605-1612.
- [21] YANG X, ZHANG S, HE C, et al. METTL14 suppresses proliferation and metastasis of colorectal cancer by down-regulating oncogenic long non-coding RNA XIST[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):46.
- [22] WANG M, LIU J, ZHAO Y, et al. Upregulation of METTL14 mediates the elevation of PERP mRNA N(6) adenosine methylation promoting the growth and metastasis of pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):130.
- [23] FAN H N, CHEN Z Y, CHEN X Y, et al. METTL14-mediated m(6)A modification of circORC5 suppresses gastric cancer progression by regulating miR-30c-2-3p/AKT1S1 axis [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):51.
- [24] 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.
- [25] ZHANG X, LI D, JIA C, et al. METTL14 promotes tumorigenesis by regulating lncRNA OIP5-AS1/miR-98/ADAMTS8 signaling in papillary thyroid cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):617.
- [26] YU Z H, FENG S T, ZHANG D, et al. The functions and prognostic values of m6A RNA methylation regulators in thyroid carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):385.
- [27] LOOS R J, YEO G S. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(1):51-61.
- [28] SIGURDSON A J, BRENNER A V, ROACH J A, et al. Selected single-nucleotide polymorphisms in FOXE1, SERPINA5, FTO, EVPL, TICAM1 and SCARB1 are associated with papillary and follicular thyroid cancer risk: Replication study in a German population[J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(7):677-684.
- [29] HOU J, SHAN H, ZHANG Y, et al. m(6)A RNA methylation regulators have prognostic value in papillary thyroid carcinoma[J]. *Am J Otolaryngol*, 2020, 41(4):102547.
- [30] TIAN R, ZHANG S, SUN D, et al. M6A Demethylase FTO Plays a Tumor Suppressor Role in Thyroid Cancer[J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(12):2184-2193.

- [31] JI F H, FU X H, LI G Q, et al. FTO Prevents thyroid cancer progression by SLC7A11 m6A methylation in a ferroptosis-dependent manner [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 857765.
- [32] SONG H, ZHANG J, LIU B, et al. Biological roles of RNA m(5)C modification and its implications in Cancer immunotherapy [J]. *Biomark Res*, 2022, 10(1):15.
- [33] DAVID R, BURGESS A, PARKER B, et al. Transcriptome-Wide Mapping of RNA 5-Methylcytosine in Arabidopsis mRNAs and Noncoding RNAs [J]. *The Plant Cell*, 2017, 29(3):445-460.
- [34] GARCIA-VILCHEZ R, SEVILLA A, BLANCO S. Post-transcriptional regulation by cytosine-5 methylation of RNA [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(3):240-252.
- [35] SHARMA S, YANG J, WATZINGER P, et al. Yeast Nop2 and Rcm1 methylate C2870 and C2278 of the 25S rRNA, respectively [J]. *Nucleic Acids Research*, 2013, 41(19):9062-9076.
- [36] WINANS S, BEEMON K. m5C Goes Viral [J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 26(2):154-155.
- [37] LIU Y, SIEJKA-ZIELINSKA P, VELIKOVA G, et al. Bisulfite-free direct detection of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine at base resolution [J]. *Nature Biotechnology*, 2019, 37(4):424-429.
- [38] DAVALOS V, BLANCO S, ESTELLER M. Snap shot: Messenger RNA modifications [J]. *Cell*, 2018, 174(2):498-498. e1.
- [39] CHEN Y S, YANG W L, ZHAO Y L, et al. Dynamic transcriptomic m(5) C and its regulatory role in RNA processing [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2021, 12(4):e1639.
- [40] FRYE M, BLANCO S. Post-transcriptional modifications in development and stem cells [J]. *Development*, 2016, 143(21):3871-3881.
- [41] OKASHITA N, KUROKI S, MAEDA R, et al. TET2 catalyzes active DNA demethylation of the Sry promoter and enhances its expression [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):13462.
- [42] NOMBELA P, MIGUEL-LOPEZ B, BLANCO S. The role of m(6) A, m(5) C and Psi RNA modifications in cancer: Novel therapeutic opportunities [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):18.
- [43] BOHNSACK K E, HOBARTNER C, BOHNSACK M T. Eukaryotic 5-methylcytosine (m⁵C) RNA methyltransferases: Mechanisms, cellular functions, and links to disease [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(2):102.
- [44] OKAMOTO M, HIRATA S, SATO S, et al. Frequent increased gene copy number and high protein expression of tRNA (cytosine-5)-methyltransferase (NSUN2) in human cancers [J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31(5):660-671.
- [45] LIU T, ZHANG J, LIN C, et al. Molecular characterization clinical and immunotherapeutic characteristics of m5C regulator NOP2 across 33 cancer types [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:839136.
- [46] ZHOU H, RAUCH S, DAI Q, et al. Evolution of a reverse transcriptase to map N(1)-methyladenosine in human messenger RNA [J]. *Nat Methods*, 2019, 16(12):1281-1288.
- [47] CHUJO T, SUZUKI T. Trmt61B is a methyltransferase responsible for 1-methyladenosine at position 58 of human mitochondrial tRNAs [J]. *RNA*, 2012, 18(12):2269-2276.
- [48] SAFRA M, SAS-CHEN A, NIR R, et al. The m1A landscape on cytosolic and mitochondrial mRNA at single-base resolution [J]. *Nature*, 2017, 551(7679):251-255.
- [49] VILARDO E, ROSSMANITH W. Molecular insights into HSD10 disease: Impact of SDR5C1 mutations on the human mitochondrial RNase P complex [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(10):5112-5119.
- [50] CHEN Z, QI M, SHEN B, et al. Transfer RNA demethylase ALKBH3 promotes cancer progression via induction of tRNA-derived small RNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(5):2533-2545.
- [51] DAI X, WANG T, GONZALEZ G, et al. Identification of YTH domain-containing proteins as the readers for N1-Methyladenosine in RNA [J]. *Anal Chem*, 2018, 90(11):6380-6384.
- [52] SHI Q, XUE C, YUAN X, et al. Gene signatures and prognostic values of m1A-related regulatory genes in hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):15083.

- MET amplification in non-small-cell lung cancer (NSCLC)- a consecutive evaluation using next-generation sequencing (NGS) in a real-world setting[J]. *Cancers*, 2021, 13(19):5023.
- [29] MALIK R, MAMBETSARIEV I, FRICKE J, et al. MET receptor in oncology: From biomarker to therapeutic target [J]. *Adv Cancer Res*, 2020, 147:259-301.
- [30] GUO R, LUO J, CHANG J, et al. MET-dependent solid tumours - molecular diagnosis and targeted therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(9):569-587.
- [31] PAIK P K, PFEIFFER B M, VIOIX H, et al. Matching-adjusted indirect comparison (MA-IC) of tepotinib with other MET inhibitors for the treatment of advanced NSCLC with MET exon 14 skipping mutations [J]. *Adv Ther*, 2022, 39(7):3159-3179.
- [32] DRILON A, CLARK J W, WEISS J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration[J]. *Nat Med*, 2020, 26(1):47-51.
- [33] CAMIDGE D R, OTTERSON G A, CLARK J W, et al. Crizotinib in patients with MET-amplified NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(6):1017-1029.
- [34] LE X, SAKAI H, FELIP E, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Outcomes in patient subgroups from the VISION study with relevance for clinical practice[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6):1117-1126.
- [35] WOLF J, SETO T, HAN J Y, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10):944-957.
- [36] LU S, FANG J, LI X, et al. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring MET exon 14 skipping alterations: A multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(10):1154-1164.
- [37] OXNARD G R, YANG J C, YU H, et al. TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4):507-516.
- [38] CHIBA M, TOGASHI Y, TOMIDA S, et al. MEK inhibitors against met-amplified non-small cell lung cancer[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(6):2236-2244.
- (收稿日期:2022-10-29 修回日期:2023-07-05)
- (上接第 2804 页)
- [53] WOO H H, CHAMBERS S K. Human ALKBH3-induced m(1)A demethylation increases the CSF-1 mRNA stability in breast and ovarian cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(1):35-46.
- [54] WAKU T N Y, YOKOYAMA W, NOMURA N, et al. NML-mediated rRNA base methylation links ribosomal subunit formation to cell proliferation in a p53-dependent manner [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(12):2382-2393.
- [55] ENGEL M, CHEN A. The emerging role of mRNA methylation in normal and pathological behavior[J]. *Genes Brain Behav*, 2018, 17(3):e12428.
- [56] NETA G, BRENNER A V, STURGIS E M, et al. Common genetic variants related to genomic integrity and risk of papillary thyroid cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(8):1231-1237.
- (收稿日期:2022-10-30 修回日期:2023-07-05)