



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.015
<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.015>
China Journal of General Surgery, 2024, 33(11):1883-1889.

· 文献综述 ·

m⁶A 甲基化修饰在甲状腺癌发生发展中的作用研究进展

田宏友^{1, 2}, 程璐^{1, 2}, 任艳^{1, 2}, 郭璿祎¹, 马家骧¹, 宋爱琳^{1, 2}

(1. 兰州大学第二医院 普通外科, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030)

摘要

甲状腺癌(TC)是最常见的内分泌恶性肿瘤, 尽管大多数患者经规范化治疗后预后良好, 但部分患者病情进展迅速且预后不良。近年来研究发现, N⁶-甲基腺苷(m⁶A)甲基化是RNA最常见的修饰, 参与调节RNA的转录、成熟、降解和稳定, 贯穿于肿瘤的全过程, 因此在肿瘤的治疗和预防中被广泛研究。m⁶A水平变化可引起TC中相关癌基因或抑癌基因的异常激活或抑制, 从而参与TC的发生发展。笔者就m⁶A甲基化修饰的概念、调控因子的组成成分和功能、在TC发生发展中的作用及治疗和预后作用进行综述。

关键词

甲状腺肿瘤; N⁶-甲基腺嘌呤; 预后; 综述

中图分类号: R736.1

Role of m⁶A methylation modification in the occurrence and development of thyroid cancer: a review of research progress

TIAN Hongyou^{1,2}, CHENG Lu^{1,2}, REN Yan^{1,2}, GUO Jinyi¹, MA Jiexiang¹, SONG Ailin^{1,2}

(1. Department of General Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730030 China; 2. The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou, 730030 China)

Abstract

Thyroid cancer (TC) is the most common endocrine malignancy. Although most patients have a favorable prognosis following standardized treatment, a subset experiences rapid disease progression and poor outcomes. Recent studies have identified N⁶-methyladenosine (m⁶A) methylation as the most prevalent RNA modification, which regulates RNA transcription, maturation, degradation, and stability, playing a role throughout the tumorigenesis process. Consequently, m⁶A methylation has been extensively studied in tumor treatment and prevention. Changes in m⁶A levels can lead to abnormal activation or inhibition of oncogenes or tumor suppressor genes in TC, thereby contributing to its initiation and progression. This review summarizes the concept of m⁶A methylation, the components and functions of its regulatory factors, its role in the development and progression of TC, and its implications for treatment and prognosis.

Key words

Thyroid Neoplasms; N⁶-Methyladenosine; Prognosis; Review

CLC number: R736.1

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目(20JR5RA342, 21JR11RA109); 甘肃省兰州市城关区科技计划基金资助项目(2022SHFZ0010)。

收稿日期: 2023-06-07; 修订日期: 2023-10-18。

作者简介: 田宏友, 兰州大学第二医院硕士研究生, 主要从事甲状腺肿瘤基础和临床方面的研究。

通信作者: 宋爱琳, Email: songail@lzu.edu.cn

甲状腺癌 (thyroid cancer, TC) 是最常见的内分泌恶性肿瘤, 约占美国新发癌症总数的 2.2%^[1], 且发病率以每年 4.5% 的速度持续增长^[2]。根据 TC 的病理特点可分为分化型、髓样型、低分化型和未分化型^[3]。低危分化型 TC 的死亡风险 <1% 且大多数复发可治愈, 但高危患者常发生死亡且肿瘤频繁复发^[4]; 甲状腺髓样癌的侵袭性较分化型 TC 强, 其 IV 期的 5 年生存率仅有 28%^[5]; 晚期低分化型 TC 和甲状腺未分化癌 (anaplastic thyroid cancer, ATC) 的恶性程度极高, 尚缺乏有效的治疗方法, 占 TC 相关死亡总数的 40%~50%^[6-7]。基于目前部分 TC 对常规治疗反应不佳和预后不良, 表观遗传修饰可为该疾病的治疗和预后评估提供新的研究方向。N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m⁶A) 甲基化修饰作为一种动态可逆的表观遗传修饰, 通过修饰信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 和非编码 RNA 进而影响其分子功能来调控靶 RNA 的表达, 在肿瘤的发生、进展和耐药中具有关键作用^[8]。因此, 本文就 m⁶A 甲基化修饰在 TC 的分子机制、治疗和预后进行综述, 旨在加深其在 TC 中表观转录组学的理解, 从而指导基础向临床转化的方向。

1 m⁶A 甲基化修饰的组成单位及功能

m⁶A 甲基化是腺嘌呤 N6 位的甲基化, 亦是真核细胞发生基因转录后最常见的 mRNA 内源性修饰, 主要沉积在 3' 非编码区或终止密码子区附近的 DRACH (D=A, G 或 U; R=A 或 G; H=A, C 或 U) 共有序列内^[9]。m⁶A 甲基化修饰发挥生物学作用主要受 m⁶A 三类调控因子介导, 包括 m⁶A 甲基转移酶 (编码器, writers)、m⁶A 去甲基化酶 (擦除器, erasers) 和 m⁶A 结合蛋白 (阅读器, readers), 三者共同构成 m⁶A 甲基化修饰的复杂调控网络, 参与调节 mRNA 的转录、成熟、降解和稳定等代谢过程^[10]。

1.1 m⁶A 甲基转移酶

编码器复合体 (m⁶A methyltransferase complex, MTC) 由甲基转移酶样 3 (methyltransferase like 3, METTL3)、METTL14、Wilms 肿瘤 1 相关蛋白 (Wilms' tumor 1-associating protein, WTAP)、RNA 结合基序蛋白 15 (RNA-binding motif protein 15, RBM15)、锌指 CCCH 结构域蛋白 13 (zinc finger CCCH domain-containing protein 13, ZC3H13) 和病毒样 m⁶A 甲基转移酶相关蛋白 (vir-Like m⁶A

methyltransferase associated, VIRMA, 亦称 KIAA1429) 等组成, 具有特异性识别 mRNA 中 DRACH 序列并启动 m⁶A 甲基化的作用^[11]。METTL3 是 MTC 的唯一催化亚基, 通过与 S-腺苷甲硫氨酸结合后可介导 m⁶A 甲基基团的催化加成反应^[12]。METTL14 作为 MTC 的第二支持酶, 虽然没有催化活性作用, 但在特异性识别 mRNA 中 DRACH 序列和激活 METTL3 并提高其催化能力方面具有关键作用^[13]。WTAP 与细胞核中 METTL3-METTL14 共同构成 MTC 的核心组分并将其定位于核斑点^[14]。MTC 的其他辅助因子生物学功能如下, ZC3H13 可将 WTAP-Virilizier-Hakai 复合物锚定于细胞核以提升 MTC 的催化效率^[15]。RBM15 可结合 MTC 并将其招募到特殊的 RNA 位点进行 m⁶A 修饰^[16]。KIAA1429 作为 MTC 中已知最大的支架蛋白, 可优先招募核心组分 METTL3-METTL14-WTAP 来指导 m⁶A 区域的选择性甲基化^[17]。目前研究主要围绕在 METTL3 增强靶 mRNA 中 m⁶A 甲基化位点的丰富度, 其修饰的促癌基因主要包括 MYC、Bcl2 和 SOX2。MYC 位于人类染色体 8q24 基因位点, 在白血病、肺癌、口腔癌、食管癌、胃癌、结直肠癌、膀胱癌和前列腺癌中发生 m⁶A 甲基化修饰后表达增加, 进而增强肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭性等恶性表型; Bcl2 在白血病、肺癌和乳腺癌以及 SOX2 在结直肠癌、胶质瘤和乳腺癌中亦发生 m⁶A 甲基化修饰而发挥致癌作用, 表明上述促癌基因可作为不同类型癌症的潜在治疗靶点^[10,12,18]。

1.2 m⁶A 去甲基化酶

擦除器需在辅因子 α -酮戊二酸和 Fe²⁺ 的介导下, 可将 m⁶A 甲基化位点从靶 mRNA 中清除, 主要包括脂肪量和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO) 和 ALKB 同系物 5 (ALKB homolog 5, ALKBH5), 两者都属于 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶家族成员, 但两者诱导去甲基化的作用机制存在差异, ALKBH5 可特异性直接清除 m⁶A 修饰, 而 FTO 需将 m⁶A 依次氧化为 N6-羟甲基腺苷和 N6-甲酰基腺苷, 最后水解为腺嘌呤^[19]。互为相反作用的编码器和擦除器都可促进致癌基因的表达, 但两者的作用机制略有不同, 前者通过增强 mRNA m⁶A 的水平来提升其翻译水平, 而后者需增强 mRNA 的稳定性来促进其表达。FOXO1 (forkhead box M1) 是一种关键的增殖相关转录因子, ALKBH5 诱导的 FOXO1 m⁶A 去甲基化可不改变

FOXMI mRNA 的数量,但可增强 FOXMI mRNA 稳定性,进而参与胶质瘤、肺癌和葡萄膜黑色素瘤的发生和进展^[10,20]。MYC 亦是 FTO 在宫颈癌中的关键靶基因,虽然 FTO 可增强 MYC 的 m⁶A 去甲基化来抑制其表达,但 FTO 也可增加 MYC mRNA 的稳定性和 MYC 的异位过表达来促进宫颈癌细胞的恶性表型^[21]。

1.3 m⁶A 结合蛋白

阅读器可识别并结合经 m⁶A 修饰的转录本,进而调节 mRNA 的剪接、输出、降解、翻译和 miRNA 的生物发生等多种代谢过程来调控基因表达,核阅读器包括含 YT521-B homology 结构域的 1 (YTH domain-containing 1, YTHDC1),异质核糖核蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HNRNP) A2B1 (HNRNPA2B1)、HNRNPC 和 HNRNPG;胞质阅读器包括 YTH 结构域家族蛋白 1-3 (YTH N6-methyladenosine RNA-binding protein 1-3, YTHDF1-3)、YTHDC2 和胰岛素样生长因子-2 mRNA 结合蛋白 1-3 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein1-3, IGF2BP1-3),不同的阅读器具有不同的 m⁶A 定位功能和生物学功能^[16]。含 YTH 结构域的蛋白是最重要的阅读器,主要参与 mRNA 的剪接、降解和提高翻译效率^[22]。与 YTH 家族的功能略有差异,IGF2BP 家族可通过招募其辅助因子人类抗原 R 和基质蛋白 3 来增强 mRNA 的稳定性和翻译效率^[23]。HNRNP 家族可充当 m⁶A 开关,其通过 m⁶A 甲基化修饰引起前 mRNA 的结构改变并增强其剪接和加工效能^[24]。CTNNB1 是一种关键的 Wnt 信号调节因子,YTHDF3 能够识别并结合 CTNNB1 mRNA 上的 m⁶A 峰来增强 CTNNB1 的翻译,促进眼黑色素瘤细胞的增殖和迁移^[25]。IGF2BP1 是 IGF2BP 家族中最保守的致癌分子,可通过 m⁶A 修饰增加转录因子 SRF 的表达,从而增强肺癌、肝癌和卵巢癌细胞的生长和侵袭性^[23]。Toll 样受体 4 作为一种模式识别受体且与癌症进展相关,HNRNPA2B1 可介导其 mRNA m⁶A 修饰来促进多发性骨髓瘤的发生和进展^[26]。

2 TC m⁶A 甲基化修饰的调控因子及相关信号通路

2.1 METTL3

Lin 等^[27]研究发现,METTL3 在 TC 细胞和组织

中高表达,可通过介导前 miR-222-3p 的 m⁶A 甲基化修饰来促进其表达,后者靶向负调控丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4,从而加速 TC 细胞的恶性表型。另一项研究^[28]发现,METTL3 诱导 TCF1 mRNA 的 m⁶A 甲基化可正向调控 TCF1 蛋白表达水平,进一步激活 Wnt 信号通路来促进 TC 细胞的恶性进展。然而,与上述两项研究不同的是,He 等^[29]表明,METTL3 在甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 细胞和组织中表达下调,沉默 METTL3 可降低转录因子 c-Rel 和家族亚基 RelA 的 m⁶A 甲基化水平,其与 YTHDF2 结合后可抑制 c-Rel 和 RelA mRNA 的衰变,从而触发 NF-κB 信号通路来促进 PTC 细胞的增殖和迁移;此外,METTL3 激活的 NF-κB 途径还可增加 IL-8 的产生,进而招募肿瘤相关中性粒细胞并促进 PTC 的进展。Zhu 等^[30]发现,前列腺跨膜上皮抗原 2 具有抑癌作用,METTL3 启动的 m⁶A 甲基化以 YTHDF1 依赖性方式可增强其 mRNA 的稳定性和翻译水平,随后导致 Hedgehog 及上皮-间充质转化信号通路失活,从而抑制 PTC 的侵袭性表型。此外,单核苷酸多态性变异可以影响 mRNA m⁶A 修饰,Ruan 等^[31]鉴定了 m⁶A 相关的最优功能性单核苷酸多态性变异基因:酰基辅酶 A 合成酶中链家族成员 5,其在 PTC 中低表达且与预后不良相关,初步机制探讨发现 METTL3 可正向调控该基因的甲基化和表达水平来抑制 PTC 的进展,其详细的信号通路有待深入研究。

2.2 METTL14

Zhang 等^[32]研究发现,敲除 METTL14 可减弱与长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) OIP5-AS1 结合而导致 OIP5-AS1 过表达,后者通过海绵吸附 miR-98 并上调 ADAMTS8 表达,进而激活 EGFR 和 MEK/ERK 信号通路来促进 PTC 细胞的恶性表型。

2.3 ZC3H13

Xie 等^[33]研究发现,低表达 ZC3H13 与 YTHDF2 可维持 IQGAP1 mRNA m⁶A 修饰来发挥促癌作用;然而,过表达 ZC3H13 可增强 IQGAP1 mRNA m⁶A 的修饰水平,但 YTHDF2 同时加强与 IQGAP1 的修饰位点结合并加速其 mRNA 衰变,最终抑制 PTC 细胞的恶性表型。

2.4 RBM15 和 KIAA1429

在 PTC 中,敲低 RBM15 和 KIAA1429 可抑制抑癌细胞的增殖,前者具有阻止 PI3K/Akt/mTOR 信号

通路作用,但两者 m⁶A 修饰的具体分子机制仍需探究^[34]。

2.5 FTO

FTO 是真核细胞中首次报道的 RNA 擦除器,在 PTC 组织中表达下调,进一步发现高 FTO 表达与腺体外侵犯和淋巴结转移呈负相关^[35-36]。Ji 等^[35]指出,FTO 过表达可直接介导溶质载体家族 7 成员 11 的 mRNA m⁶A 甲基化水平和表达降低,从而激活 PTC 的铁死亡机制并阻止肿瘤进展。另有研究发现,FTO 通过 IGF2BP2 介导的 m⁶A 修饰可降低载脂蛋白 E mRNA m⁶A 甲基化水平和稳定性,继而遏制 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路来阻碍 PTC 的糖酵解代谢和恶性表型;相反,沉默 FTO 后,载脂蛋白 E 表达上调,促进 PTC 的发生和发展^[36]。

2.6 ALKBH5

ALKBH5 是第二个被鉴定的 RNA 擦除器,在 TC 组织中低表达,与 FTO 介导铁死亡的分子机制不同,过表达 ALKBH5 通过 m⁶A 去甲基化修饰靶向负调控 T 淋巴瘤侵袭转移诱导因子 1 的表达,随后导致核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 轴失活,进而诱导 TC 细胞发生铁死亡^[37]。此外,ALKBH5 还可调控 PTC 的糖酵解途径,如敲低 ALKBH5 可显著增加 circNRIP1 的 m⁶A 甲基化水平并上调其表达,后者通过直接海绵吸附致癌分子 miR-541-5p 和 miR-3064-5p 来上调靶基因丙酮酸激酶 M2 的表达,进而促进 PTC 细胞的增殖和糖酵解^[38]。

2.7 YTHDC2

Zhou 等^[39]研究发现,YTHDC2 在 TC 的组织和细胞中低表达,而 YTHDC2 过表达可正向调控下游靶点圆柱瘤基因的表达,后者可介导 Akt 信号通路失活来阻止 PTC 细胞的增殖并诱导细胞凋亡。

2.8 IGF2BP1

IGF2BP1 可稳定 mRNA,过表达 LINC00641 可与 GLI1 mRNA 竞争性结合 IGF2BP1 来促进 GLI1 mRNA 降解,进而抑制 Akt 通路并阻止 PTC 的恶性进展^[40]。此外,IGF2BP1 作为癌基因且仅在 ATC 中从头表达,主要是由于表观遗传和(或)转录失调引起,具体机制尚待研究^[41]。

2.9 IGF2BP2

IGF2BP2 是阅读器的核心成分且在 TC 组织中高表达,研究^[42]发现,IGF2BP2 可通过 m⁶A 依赖的方式增加与 lncRNA HALGR 结合并增强转录本的稳定性来正向调控 HAGLR 的表达,从而发挥致癌作

用。另有研究^[43]显示,MALAT1 在 TC 中高表达,机制上 lncRNA MALAT1 通过海绵吸附 miR-204 导致 IGF2BP2 表达增加,继而识别 TC 细胞中 MYC 的 m⁶A 修饰并提高其表达水平,最终加剧 TC 细胞的恶性表型。Sa 等^[44]研究发现,IGF2BP2 亦参与 PTC 的分化调节,IGF2BP2 与 RUNT 相关转录因子 2 的 m⁶A 修饰位点结合可增强其 mRNA 的稳定性,后者可结合钠-碘同向转运体(sodium/iodide symporter, NIS)基因的启动子区域来下调 NIS 表达水平,阻止 PTC 的分化。IGF2BP2 还可直接识别 V-Erb-B2 禽红细胞白血病病毒癌基因同源物 2 mRNA CDS 的 m⁶A 甲基化位点来正向调节该分子的蛋白表达,继而加剧 ERK/MAPK、PI3K/Akt 和 JNK/STAT3 信号通路的组成性激活,共同参与 PTC 的去分化^[45]。此外,CircSH2B3 通过海绵吸附 hsa-miR-4640-5p 可上调 IGF2BP2 的表达来提高细胞核芳基羟受体蛋白水平,上调的 IGF2BP2 和芳基羟受体蛋白可协同抑制 NIS 蛋白的表达而诱导 PTC 去分化^[46]。

3 m⁶A 甲基化调控因子作为 TC 的预后标志物

m⁶A 调控因子的表达与 TC 的发生发展相关,构建其风险预后模型可有效地评估患者的生存期。鉴于各调控因子对 TC 的致癌风险存在差异,应根据 LASSO 回归算法构建风险评分模型,即风险评分 = $\sum e$ 各调控因子的表达水平 $\times$ 相应的回归系数,并且以风险评分的中位数可将患者分为高危组和低危组。与低危组患者相比,高危组患者的生存期或无进展生存期明显缩短。根据目前 m⁶A 风险基因构建的生存预测模型: RBM15、KIAA1429 和 FTO 模型^[34,47-48], IGF2BP2、RBM15、YTHDF1 和 YTHDF3 模型^[49], FTO、YTHDF3、IGF2BP1 模型^[50], HNRNPC、ZC3H13、ALKBH5 和 WTAP 模型^[51], IGF2BP2、YTHDF1 和 YTHDF3 模型^[52],以上研究模型的 AUC 值均大于 0.716。此外,糖代谢和脂质代谢对 TC 的发生和发展具有重要作用,脂质代谢相关基因 PDZK1IP1、TMC3、LRP2 和 KCNJ13 构建预后模型的 AUC 值为 0.7^[53],糖酵解相关基因 HSPA5、KIF20A 和 SDC2 构建预后模型的 AUC 值为 0.681^[54]。因此,相较于糖脂代谢基因预后模型的预测价值, m⁶A 调控因子预后模型的预测效能更优。

4 m⁶A 调控因子抑制剂与 TC 的治疗现状

目前 m⁶A 调控因子抑制剂治疗 TC 的证据仅有少数基础研究,主要通过影响 m⁶A 调节因子的水平来降低致癌基因的甲基化水平。METTL3 低表达可增加免疫检查点阻断的不良反应、免疫抑制调节性 T 细胞和终末耗竭 T 细胞的丰度,继而驱动 TC 患者产生抗 PD-1 治疗的耐药性,库沙珠单抗可阻断该途径抗 PD-1 治疗的耐药性,为晚期 PTC 和 ATC 的疗法提供新思路^[55]。人参皂苷 Rh2 不仅在乳腺癌、结肠癌、肺癌和前列腺癌中具有抑癌作用,还可通过降低 ZC3H13 的核定位来抑制 m⁶A RNA 甲基化,从而抑制 TC 细胞的生长^[56]。IGF2BP2 可诱导 PTC 去分化,而拉帕替尼和吉非替尼可导致 IGF2BP2 表达降低来逆转 PTC 去分化作用^[45]。IGF2BP3 过表达可诱导 TC 细胞的 Akt 激活并促进癌细胞的恶性表型,但 IGF1R 抑制剂(林西替尼)在体外能够阻断 Akt 的激活和抑制 IGF1R,后者可导致 IGF2BP3 以剂量依赖性方式来抑制癌细胞的生长^[57]。虽然上述抑制剂对 m⁶A 调控因子的作用具有抗癌作用,但特异性较差,尚需利用人工智能和化学合成技术进一步探索特异性更强的 m⁶A 抑制剂。此外,FTO 抑制剂是目前 m⁶A 调控的研究热点,甲氯芬酸、羟基戊二酸和 FTO-43 可加强去甲基化修饰发挥抑制白血病细胞增殖和增强化疗药物敏感性;传统医药中的天然产物亦可参与 m⁶A 修饰发挥抗癌作用,如 METTL3 抑制剂(槲皮素和黄芩苷)可介导去甲基化调控^[58],其治疗作用仍有待临床试验论证。

5 总结与展望

综上所述,m⁶A 甲基化修饰在 TC 中的研究已取得初步进展,其三大调控因子修饰的癌基因或抑癌基因在 TC 的发生发展、预后和治疗中具有关键作用,并且构建 m⁶A 调控因子预后模型为 TC 提供新的预测生物标志物。然而,一些 m⁶A 修饰分子的上游调控因子和下游靶点以及它们本身的致癌或抑癌机制尚不清楚,今后需要进一步研究,进而为预后不良的 TC 提供新的治疗策略。因此,m⁶A 甲基化修饰的深入研究对 TC 的治疗和预后都具有广阔的研究及临床应用前景。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:田宏友负责论文的选题、文献检索、撰写初稿和修订;程璐、任艳负责论文的文献检索、校对文章;郭继祎、马家骧协助指导论文撰写、要点整理;宋爱琳负责设计指导研究、论文修订与研究经费支持。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
- [2] García-Álvarez A, Hernando J, Carmona-Alonso A, et al. What is the status of immunotherapy in thyroid neoplasms? [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 929091. doi: 10.3389/fendo.2022.929091.
- [3] Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(11):1054-1067. doi: 10.1056/NEJMra1501993.
- [4] Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(3): 176-188. doi: 10.1038/s41574-020-00448-z.
- [5] Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(8): 925-951. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040.
- [6] Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland: current status and future prospects[J]. Thyroid, 2019, 29(3): 311-321. doi: 10.1089/thy.2018.0509.
- [7] Saini S, Tulla K, Maker AV, et al. Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):154. doi: 10.1186/s12943-018-0903-0.
- [8] Huang H, Weng H, Chen J. m6A modification in coding and non-coding RNAs: roles and therapeutic implications in cancer[J]. Cancer Cell, 2020, 37(3): 270-288. doi: 10.1016/j.ccell.2020.02.004.
- [9] Boulias K, Greer EL. Biological roles of adenine methylation in RNA[J]. Nat Rev Genet, 2023, 24(3): 143-160. doi: 10.1038/s41576-022-00534-0.
- [10] An Y, Duan H. The role of m6A RNA methylation in cancer metabolism[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1):14. doi: 10.1186/s12943-022-01500-4.
- [11] Oerum S, Meynier V, Catala M, et al. A comprehensive review of m6A/m6Am RNA methyltransferase structures[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(13):7239-7255. doi: 10.1093/nar/gkab378.
- [12] Xu P, Ge R. Roles and drug development of METTL3 (methyltransferase-like 3) in anti-tumor therapy[J]. Eur J Med Chem, 2022, 230:114118. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114118.

- [13] Liu X, Du Y, Huang Z, et al. Insights into roles of METTL14 in tumors[J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(1):e13168. doi: 10.1111/cpr.13168.
- [14] Fan Y, Li X, Sun H, et al. Role of WTAP in cancer: from mechanisms to the therapeutic potential[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(9):1224. doi: 10.3390/biom12091224.
- [15] Wen J, Lv R, Ma H, et al. Zc3h13 regulates nuclear RNA m6A methylation and mouse embryonic stem cell self-renewal[J]. *Mol Cell*, 2018, 69(6): 1028–1038. e6. doi: 10.1016/j.molcel.2018.02.015.
- [16] Jiang X, Liu B, Nie Z, et al. The role of m6A modification in the biological functions and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):74. doi: 10.1038/s41392-020-00450-x.
- [17] Zhang X, Li MJ, Xia L, et al. The biological function of m6A methyltransferase KIAA1429 and its role in human disease[J]. *PeerJ*, 2022, 10:e14334. doi: 10.7717/peerj.14334.
- [18] Niu X, Yang Y, Ren Y, et al. Crosstalk between m6A regulators and mRNA during cancer progression[J]. *Oncogene*, 2022, 41(39): 4407–4419. doi: 10.1038/s41388-022-02441-4.
- [19] Toh JDW, Crossley SWM, Bruemmer KJ, et al. Distinct RNA N-demethylation pathways catalyzed by nonheme iron ALKBH5 and FTO enzymes enable regulation of formaldehyde release rates[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(41): 25284–25292. doi: 10.1073/pnas.2007349117.
- [20] You Y, Fu Y, Huang M, et al. Recent advances of m6A demethylases inhibitors and their biological functions in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5815. doi: 10.3390/ijms23105815.
- [21] Wang A, Jin C, Wang Y, et al. FTO promotes the progression of cervical cancer by regulating the N6-methyladenosine modification of ZEB1 and Myc[J]. *Mol Carcinog*, 2023, 62(8):1228–1237. doi: 10.1002/mc.23559.
- [22] Liao J, Wei Y, Liang J, et al. Insight into the structure, physiological function, and role in cancer of m6A readers—YTH domain-containing proteins[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8: 137. doi: 10.1038/s41420-022-00947-0.
- [23] Zhu TY, Hong LL, Ling ZQ. Oncofetal protein IGF2BPs in human cancer: functions, mechanisms and therapeutic potential[J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1):62. doi: 10.1186/s40364-023-00499-0.
- [24] Zhao Y, Shi Y, Shen H, et al. m6A-binding proteins: the emerging crucial performers in epigenetics[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 35. doi: 10.1186/s13045-020-00872-8.
- [25] Xu Y, He X, Wang S, et al. The m6A reading protein YTHDF3 potentiates tumorigenicity of cancer stem-like cells in ocular melanoma through facilitating CTNNB1 translation[J]. *Oncogene*, 2022, 41(9):1281–1297. doi: 10.1038/s41388-021-02146-0.
- [26] Jia C, Guo Y, Chen Y, et al. HNRNPA2B1-mediated m6A modification of TLR4 mRNA promotes progression of multiple myeloma[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):537. doi: 10.1186/s12967-022-03750-8.
- [27] Lin S, Zhu Y, Ji C, et al. METTL3-induced miR-222-3p upregulation inhibits STK4 and promotes the malignant behaviors of thyroid carcinoma cells[J]. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2022, 107(2):474–490. doi: 10.1210/clinem/dgab480.
- [28] Wang K, Jiang L, Zhang Y, et al. Progression of thyroid carcinoma is promoted by the m6A methyltransferase METTL3 through regulating m6A methylation on TCF1[J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13:1605–1612. doi: 10.2147/ott.s234751.
- [29] He J, Zhou M, Yin J, et al. METTL3 restrains papillary thyroid cancer progression via m6A/c-Rel/IL-8-mediated neutrophil infiltration[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(5): 1821–1837. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.01.019.
- [30] 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. doi: 10.1038/s41419-022-04817-6.
- [31] Ruan X, Tian M, Kang N, et al. 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.
- [32] 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: 617. doi: 10.1038/s41419-021-03891-6.
- [33] Xie R, Chen W, Lv Y, et al. Overexpressed ZC3H13 suppresses papillary thyroid carcinoma growth through m6A modification-mediated IQGAP1 degradation[J]. *J Formos Med Assoc*, 2023, 122(8):738–746. doi: 10.1016/j.jfma.2022.12.019.
- [34] Yu ZH, Feng ST, 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. doi: 10.1186/s12935-021-02090-9.
- [35] Ji FH, Fu XH, Li GQ, et al. FTO prevents thyroid cancer progression by SLC7A11 m⁶A methylation in a ferroptosis-dependent manner[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 857765. doi: 10.3389/fendo.2022.857765.
- [36] Huang JP, Sun W, Wang ZH, 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. doi: 10.1186/s13046-022-02254-z.
- [37] Li W, Huang G, Wei J, et al. ALKBH5 inhibits thyroid cancer progression by promoting ferroptosis through TIAM1-Nrf2/HO-1 axis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(4): 729–741. doi: 10.1007/s11010-022-04541-x.
- [38] Ji X, Lv C, Huang J, et al. ALKBH5-induced circular RNA NRIP1 promotes glycolysis in thyroid cancer cells by targeting PKM2[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(6):2318–2334. doi: 10.1111/cas.15772.
- [39] Zhou G, Wang S. YTHDC2 retards cell proliferation and triggers apoptosis in papillary thyroid cancer by regulating CYLD-mediated

- inactivation of Akt signaling[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2024, 196: 588–603. doi: 10.1007/s12010-023-04540-8.
- [40] Meng D, Zhao S, Wu L, et al. LINC00641 impeded the malignant biological behaviors of papillary thyroid carcinoma cells via interacting with IGF2BP1 to reduce GLI1 mRNA stability[J]. Hum Exp Toxicol, 2023, 42: 096032712311808. doi: 10.1177/09603271231180856.
- [41] Haase J, Misiak D, Bauer M, et al. IGF2BP1 is the first positive marker for anaplastic thyroid carcinoma diagnosis[J]. Mod Pathol, 2021, 34(1):32–41. doi: 10.1038/s41379-020-0630-0.
- [42] Dong L, Geng Z, Liu Z, et al. IGF2BP2 knockdown suppresses thyroid cancer progression by reducing the expression of long non-coding RNA HAGLR[J]. Pathol Res Pract, 2021, 225:153550. doi: 10.1016/j.prp.2021.153550.
- [43] Ye M, Dong S, Hou H, et al. Oncogenic role of long noncoding RNAMALAT1 in thyroid cancer progression through regulation of the miR-204/IGF2BP2/m6A-MYC signaling[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 23:1–12. doi: 10.1016/j.omtn.2020.09.023.
- [44] Sa R, Liang R, Qiu X, et al. Targeting IGF2BP2 promotes differentiation of radioiodine refractory papillary thyroid cancer via destabilizing RUNX2 mRNA[J]. Cancers, 2022, 14(5): 1268. doi: 10.3390/cancers14051268.
- [45] Sa R, Liang R, Qiu X, et al. IGF2BP2-dependent activation of ERBB2 signaling contributes to acquired resistance to tyrosine kinase inhibitor in differentiation therapy of radioiodine-refractory papillary thyroid cancer[J]. Cancer Lett, 2022, 527: 10–23. doi: 10.1016/j.canlet.2021.12.005.
- [46] Sa R, Guo M, Liu D, et al. AhR antagonist promotes differentiation of papillary thyroid cancer via regulating circSH2B3/miR-4640-5P/IGF2BP2 axis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:795386. doi: 10.3389/fphar.2021.795386.
- [47] Xia MQ, Wang S, Ye YC, et al. Effect of the m6ARNA gene on the prognosis of thyroid cancer, immune infiltration, and promising immunotherapy[J]. Front Immunol, 2022, 13:995645. doi: 10.3389/fimmu.2022.995645.
- [48] Hou J, Shan H, Zhang Y, et al. m6A RNA methylation regulators have prognostic value in papillary thyroid carcinoma[J]. Am J Otolaryngol, 2020, 41(4): 102547. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102547.
- [49] 王文龙, 沈聪, 孙博韬, 等. 甲状腺癌中m6A甲基化调控因子的表达及其预后价值[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(8):934–941. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.08.008.
- Wang WL, Shen C, Sun BT, et al. Expressions of m6A methylation regulators and their prognostic value in thyroid cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2021, 30(8): 934–941. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.08.008.
- [50] 李祖飞, 赵晓畅, 何帅. 20种m⁶A甲基化调节基因与甲状腺乳头状癌的相关性分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(2): 57–64. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202322439.
- Li ZF, Zhao XC, He S. Bio-informatic analysis of the roles of 20 m⁶A methylation regulators in papillary thyroid cancer[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-skull Base Surgery, 2023, 29(2): 57–64. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202322439.
- [51] Xu N, Chen J, He G, et al. Prognostic values of m6A RNA methylation regulators in differentiated Thyroid Carcinoma[J]. J Cancer, 2020, 11(17):5187–5197. doi: 10.7150/jca.41193.
- [52] Zhang Y, Chen Y, Chen R, et al. YTHDF3 as a prognostic predictive biomarker of thyroid cancer and its correlation with immune infiltration[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1):882. doi: 10.1186/s12885-023-11361-9.
- [53] Wen S, Luo Y, Wu W, et al. Identification of lipid metabolism-related genes as prognostic indicators in papillary thyroid cancer[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2021, 53(12): 1579–1589. doi: 10.1093/abbs/gmab145.
- [54] Wang B, Zhu Y, Zhang X, et al. Identification and validation of a glycolysis-related gene signature for predicting metastasis and survival rate in patients with thyroid cancer[J]. Transl Cancer Res, 2023, 12(5):1100–1111. doi: 10.21037/tcr-22-2548.
- [55] Ning J, Hou X, Hao J, et al. METTL3 inhibition induced by M2 macrophage-derived extracellular vesicles drives anti-PD-1 therapy resistance via M6A-CD70-mediated immune suppression in thyroid cancer[J]. Cell Death Differ, 2023, 30(10): 2265–2279. doi: 10.1038/s41418-023-01217-x.
- [56] Hu C, Yang L, Wang Y, et al. Ginsenoside Rh2 reduces m6A RNA methylation in cancer via the KIF26B-SRF positive feedback loop[J]. J Ginseng Res, 2021, 45(6): 734–743. doi: 10.1016/j.jgr.2021.05.004.
- [57] Panebianco F, Kelly LM, Liu P, et al. THADA fusion is a mechanism of IGF2BP3 activation and IGF1R signaling in thyroid cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(9):2307–2312. doi: 10.1073/pnas.1614265114.
- [58] Wang D, Zhang Y, Li Q, et al. N6-methyladenosine (m⁶A) in cancer therapeutic resistance: potential mechanisms and clinical implications[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167: 115477. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115477.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:田宏友,程璐,任艳,等.m⁶A 甲基化修饰在甲状腺癌发生发展中的作用研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(11): 1883–1889. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.015

Cite this article as: Tian HY, Cheng L, Ren Y, et al. Role of m⁶A methylation modification in the occurrence and development of thyroid cancer: a review of research progress[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(11):1883–1889. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.015