

# 肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

## YTHDF1与肿瘤关系的研究进展

肖世伟, 王海峰, 王剑松, 丁明霞

### 引用本文:

肖世伟, 王海峰, 王剑松, 等. YTHDF1与肿瘤关系的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(9): 712-715.

XIAO Shiwei, WANG Haifeng, WANG Jiansong, et al. Research Progress on Relation Between YTHDF1 and Tumors[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(9): 712-715.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1608>

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 碱基切除修复因子SmuG1与肿瘤的研究进展

Research Advances on Base Excision Repair Factor SmuG1 and Tumor

肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 750-753 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0236>

### 环状RNA:肺癌的潜在生物标志物

Circular RNA: A Potential Biomarker for Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(07): 654-657 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1589>

### Naa10基因与肿瘤相关性的研究进展

Progress of Acetyltransferase Gene Naa10 in Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(01): 76-80 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0685>

### YB1在肿瘤发生发展中的作用研究进展

Research Advances in Functions of YB1 in Tumorigenesis and Tumor Progression

肿瘤防治研究. 2018, 45(04): 253-257 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1049>

### G蛋白耦联受体与肿瘤的研究进展

Research Progress of G Protein-coupled Receptor and Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(12): 850-854 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0262>



杂志官网



微信公众号

# YTHDF1与肿瘤关系的研究进展

肖世伟<sup>1,2</sup>, 王海峰<sup>1</sup>, 王剑松<sup>1</sup>, 丁明霞<sup>1</sup>

Research Progress on Relation Between YTHDF1 and Tumors

XIAO Shiwei<sup>1,2</sup>, WANG Haifeng<sup>1</sup>, WANG Jiansong<sup>1</sup>, DING Mingxia<sup>1</sup>

1. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China; 2. Department of Urology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

Corresponding Author: DING Mingxia, E-mail: dmx7166@126.com

**Abstract:** N6-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) modification is the most common, abundant and conservative posttranscriptional modification. More and more evidence suggest that via various mechanisms, it has a certain impact on tumors, such as liver cancer, gastric cancer, lung cancer, bladder cancer and melanoma. It has been found that YTHDF1, as a kind of m<sup>6</sup>A-modification binding protein, plays an important role in tumor transcription, translation, protein synthesis, immune escape, EMT, chemotherapy resistance and so on. It is expected to find new methods for the diagnosis and treatment of cancer by revealing the mechanism of YTHDF1. This article reviews the research progress in this field.

**Key words:** YTHDF1; m<sup>6</sup>A modification; Tumor; Progress

**Funding:** National Natural Science Foundation of China (No. 81660422); Foundation of Guizhou Provincial Health Commission (No. gzwjkj2019-1-130)

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**摘要:** N6甲基腺嘌呤(m<sup>6</sup>A)修饰是最常见的丰富而保守的转录后修饰,越来越多的证据提示m<sup>6</sup>A修饰通过各种机制对肝癌、胃癌、肺癌、膀胱癌和黑色素瘤等肿瘤产生一定的影响。研究发现YT521-B同源结构域家族蛋白1(YTHDF1)作为m<sup>6</sup>A修饰的结合蛋白,对肿瘤的转录、翻译、蛋白质合成、免疫逃逸、上皮间质转化(EMT)、化疗耐药等方面起重要作用。揭示YTHDF1的作用机制,有望为癌症诊治找到新的方法。本文就此方面的研究进展进行综述。

**关键词:** YTHDF1; N6甲基腺嘌呤修饰; 肿瘤; 进展

中图分类号: R730

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## 0 引言

N6甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m<sup>6</sup>A)修饰是真核细胞转录后细胞内修饰最常见、最丰富、最保守的形式,广泛存在于真核生物的mRNA和lncRNA中,参与细胞发育、干细胞特征维持、肿瘤的进展、受精能力和T细胞的稳态等过程<sup>[1-4]</sup>。m<sup>6</sup>A修饰的功能受甲基转移酶催化、去甲基化酶和结合蛋白的调控。越来越多的证据提示<sup>[5-8]</sup>, m<sup>6</sup>A修饰通过各种机制对肝癌、胃癌、

肺癌、膀胱癌和黑色素瘤等肿瘤产生一定的影响, YT521-B同源结构域家族蛋白1(YT521-B homology domain family protein 1, YTHDF1)作为m<sup>6</sup>A的结合蛋白在肿瘤中发挥重要作用。弄清YTHDF1的作用机制,有望找到癌症诊治新的方法。本文就YTHDF1与肿瘤关系的研究进展进行综述。

## 1 YTHDF1与m<sup>6</sup>A修饰

m<sup>6</sup>A修饰是一个动态的过程,由甲基转移酶催化RNA发生m<sup>6</sup>A修饰,通过去甲基化酶介导m<sup>6</sup>A去甲基化修饰<sup>[5,9-10]</sup>。读码器即结合蛋白可以识别、结合RNA甲基化修饰的信息,并介导下游RNA的翻译和降解过程<sup>[11]</sup>,包括YT521-B同源(YT521-B homology, YTH)结构域蛋白家族、真核启动因子、胰岛素样生长因子2结合蛋白2家族和异质细胞核糖核蛋白家族<sup>[12]</sup>。YTH结构域蛋白家族作为m<sup>6</sup>A修饰发现最早、最主要的识别蛋白,主要包括YTHDF和YTHDC两个亚型<sup>[13]</sup>。该蛋白家族均

收稿日期: 2019-12-24; 修回日期: 2020-05-22

基金项目: 国家自然科学基金(81660422); 贵州省卫生健康委科学技术基金(gzwjkj2019-1-130)

作者单位: 1. 650101 昆明, 昆明医科大学第二附属医院泌尿外科; 2. 550002 贵阳, 贵州省人民医院泌尿外科

通信作者: 丁明霞(1971-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事泌尿系统肿瘤及前列腺疾病诊治研究, E-mail: dmx7166@126.com

作者简介: 肖世伟(1987-), 男, 博士在读, 主治医师, 主要从事泌尿肿瘤及结石诊治研究

有保守的m<sup>6</sup>A结合结构域, 通过一个保守的芳香族笼和两个蛋白FMR1、LRPPRC识别m<sup>6</sup>A修饰, 并优先与RRm6ACH共有基序处的m<sup>6</sup>A修饰的RNA结合<sup>[14]</sup>。YTHDF主要包括YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3, 主要定位在细胞质。不同的结合蛋白选择性地识别m<sup>6</sup>A修饰的RNA, 在调节靶基因表达中发挥重要作用。YTHDF1通过与终止密码子周围的m<sup>6</sup>A位点结合, 增加mRNA转录复合体的传递, 联合翻译启动机制, 从而促进翻译起始和蛋白质合成<sup>[15]</sup>。YTHDF2是第一个被认识的结合蛋白, 通过m<sup>6</sup>A修饰调节mRNA的稳定性和RNA结构的重塑<sup>[16]</sup>。YTHDF3既可以协同YTHDF1促进甲基化RNA的翻译, 也能够直接与YTHDF2作用加速mRNA的衰减<sup>[17]</sup>。虽然, 多项研究已经解释m<sup>6</sup>A识别蛋白在多个生理病理过程中的重要性, 但仍需要进一步的研究来充分阐明其在mRNA生物学中的作用。

## 2 YTHDF1与肿瘤发展的关系

早在1974年, m<sup>6</sup>A就在肝癌细胞的mRNA中被发现, 但是由于当时检测技术不成熟, m<sup>6</sup>A相关研究进展十分缓慢<sup>[18]</sup>。随着高通量测序技术和RNA修饰鉴定方法的不断发展, 人们对m<sup>6</sup>A的认识逐渐加深<sup>[19]</sup>。相关研究显示, YTHDF1在肝癌组织、癌旁组织中呈下降趋势, 与肝癌患者总生存率呈负相关<sup>[20]</sup>; YTHDF2可以引起SOCS2转录后的抑制, 利于肝癌细胞的增殖<sup>[21]</sup>。一项癌症基因组图谱数据库分析发现<sup>[22]</sup>, 与正常结肠组织相比, YTHDF1在结肠癌中表达存在显著差异, 主要集中的功能和通路分别是DNA的催化活性、RNA的催化活性、AMPK信号通路和p53信号通路等。张杰等<sup>[23]</sup>的研究同样发现, 沉默胃癌MGC-803和HGC-27细胞中YTHDF1的表达后, 大量转录组水平基因发生变化, 且与之对应的靶标mRNA数量减少, 翻译水平降低, 可以抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭能力。在结肠直肠癌中c-myc可以启动YTHDF1表达, 其高表达与较差的总体生存率相关<sup>[24]</sup>。Shi等<sup>[25]</sup>研究发现, YTHDF1在高原家养哺乳动物中低表达, 但在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的组织 and 细胞系中均高表达, 抑制其在正常肺上皮细胞中表达, 可以抵抗低氧诱导的细胞凋亡; YTHDF1在常氧状态下可以介导加速CDK2和CDK4的表达, 进而促进癌细胞的增殖; YTHDF1缺陷可以降低CDK2、CDK4和细胞周期蛋白D1的翻译效率, 减少NSCLC细

胞的增殖、异种移植瘤的形成和新发肺腺癌的进展。此外, 相关研究发现, m<sup>6</sup>A在ITGA6转录本中高度富集, 且METTL3通过介导m<sup>6</sup>A修饰促进了YTHDF1/YTHDF3与ITGA6 mRNA 3'UTR端的结合, 提高了ITGA6 mRNA的翻译水平, 进而改变膀胱癌细胞的黏附能力。ITGA6的上调与METTL3在组织中的表达增加相关, 其高表达预示较低的生存率<sup>[26-27]</sup>。由此可见, YTHDF1在大多数肿瘤中发挥促癌作用。

值得注意的是, 最近研究发现YTHDF1可以抑制肿瘤进展。有证据表明, 在小鼠黑色素瘤模型中敲除YTHDF1, 可以提高树突细胞的交叉递呈能力, 联合PD-L1的检查点抑制剂, 几乎可以完全地控制肿瘤<sup>[28]</sup>。除此之外, 另一项研究表明, m<sup>6</sup>A修饰明显抑制了眼黑色素瘤细胞的进展, 其水平降低提示较差的预后, 考虑这是由于YTHDF1识别m<sup>6</sup>A修饰的RNA, 进而促进组氨酸三核苷酸结合蛋白2的翻译, 并认为YTHDF1是眼部黑色素瘤的一种抑癌基因<sup>[29]</sup>。

由此可见, YTHDF1作为m<sup>6</sup>A修饰的识别蛋白, 可以通过作用不同的途径, 导致肿瘤特异性癌基因表达和生物学功能的改变, 调控YTHDF1有望成为癌症治疗的一种新策略。

## 3 YTHDF1与肿瘤细胞免疫应答

T细胞免疫应答在肿瘤免疫治疗中发挥至关重要的作用, 虽然患者体内存在丰富的新抗原, 但由于未能得到充足和长期的抗肿瘤免疫反应, 因而不能完全消除肿瘤<sup>[30]</sup>。Han等<sup>[28]</sup>研究发现, YTHDF1能够通过识别带有m<sup>6</sup>A修饰的RNA影响靶基因的翻译; YTHDF1的缺失可以增强经典树突状细胞中肿瘤抗原的相互表达和CD8<sup>+</sup>T细胞的交叉启动; 编码溶酶体蛋白酶的转录本被m<sup>6</sup>A标记, 并被YTHDF1识别、结合, 从而促进了树突细胞中溶酶体组织蛋白酶的翻译, 显著抑制野生型树突细胞的交叉递呈的作用。该研究还发现YTHDF1缺陷小鼠的T细胞可以产生更加丰富的γ干扰素, 说明宿主细胞中YTHDF1的敲除在初期就可以促进T细胞的活化。此外, PD-L1检查点抑制剂的治疗作用在YTHDF1<sup>-/-</sup>小鼠中得到加强, 达到几乎完全抑制肿瘤的效果, 这提示YTHDF1可能成为抗肿瘤治疗新的免疫靶点。此外, 该研究还指出, 在结直肠癌患者中YTHDF1表达与CD8<sup>+</sup>T细胞数量呈负相关。以上研究提示, YTHDF1可以抑制机体细胞抗肿瘤的免疫反应, 发挥促癌作用。



#### 4 YTHDF1与肿瘤上皮间充质转化

上皮间充质转化(EMT)是肿瘤细胞转移的一个重要步骤, E-钙黏蛋白的丢失被认为是EMT程序中最基本的事件。一些研究发现, YTHDF1可以通过调节EMT产生促癌效应。EMT诱导转录因子Snail可以降低E-钙黏蛋白的表达, 从而促进肿瘤复发、转移和耐药<sup>[31]</sup>。Lin等<sup>[32]</sup>研究发现, EMT关键的转录因子Snail在3'UTR和CDS区被甲基化, YTHDF1在Snail mRNA中显著富集, 且更易与Snail mRNA的CDS区相互作用; si-YTHDF1减弱了HeLa细胞中转化生长因子- $\beta$ 诱导Snail的表达; 功能损益分析研究表明, Snail转录因子CDS区的m<sup>6</sup>A能够通过YTHDF1与eEF-2的相互作用来启动其翻译延伸; YTHDF1与eIF3相互作用, 可以增加m<sup>6</sup>A修饰的mRNA与多聚体结合, 这是提高m<sup>6</sup>A修饰的mRNA翻译的限速步骤。

#### 5 YTHDF1与耐药肿瘤

相关研究发现, Keap1和Nrf2在YTHDF1蛋白敲除后被反向调节, 表现为Keap1降低, Nrf2及其下游因子AKR1C1蛋白表达上升<sup>[25]</sup>。AKR1C1属于人AKR还原酶家族, 已证明其异常表达可以诱导多种化疗的耐药性发展, 包括NSCLC、乳腺癌和卵巢癌<sup>[33]</sup>。研究表明<sup>[25]</sup>, 在顺铂诱导的氧化应激状态下, YTHDF1的敲除降低了m<sup>6</sup>A修饰的Keap1转录物的翻译效率, 进而激活了抗氧化自由基清除系统(Nrf2-AKR1C1), 导致NSCLC对铂基化疗的耐药和更差的临床预后。该研究提示Keap1-Nrf2-AKR1C1轴是YTHDF1的下游调节靶点, 强调了YTHDF1对低氧适应和NSCLC进展的重要作用。此外, 在化学致癌物质诱导的恶性转化中研究发现<sup>[34]</sup>, METTL3和CDCP1在膀胱癌患者标本中上调, 两者的高表达与膀胱癌的进展相关, 抑制METTL3-m<sup>6</sup>A-CDCP1轴可以延缓化学转化细胞与膀胱尿路上皮癌细胞的生长和进展; 体外和体内研究证明METTL3-m<sup>6</sup>A-CDCP1轴与化学致癌物协同作用, 促进尿路上皮细胞恶性转化和膀胱癌的发生。由此可见, m<sup>6</sup>A修饰可以对肿瘤的化疗药物发挥调控作用, 深入研究YTHDF1有助于解决这一难题。

#### 6 小结与展望

m<sup>6</sup>A修饰作为关键的、广泛存在的转录后修饰, 通过多种机制在肿瘤中发挥重要作用。YTHDF1可以识别并结合m<sup>6</sup>A修饰, 增加mRNA

转录复合体的传递, 促进翻译、蛋白质合成和EMT, 利于肿瘤细胞免疫逃逸, 因而在大多数肿瘤中扮演促进肿瘤增殖、侵袭和转移的角色。然而, YTHDF1在少数肿瘤中也可以发挥抑制肿瘤进展的作用, 尤其在铂类为基础的化疗方案中, 高水平的YTHDF1可以减少患者对化疗的耐药概率, 提高临床预后。此外, YTHDF1在不同的细胞和不同的靶点发挥的作用也不尽相同。目前为止, 我们对YTHDF1的了解还不足, 仍需要大量的基础实验和临床试验来更加深入地认识YTHDF1, 从而为癌症诊治提供新的希望。

#### 参考文献:

- [1] Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, *et al.* Topology of the human and mouse m<sup>6</sup>A RNA methylomes revealed by m<sup>6</sup>A-seq[J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 201-206.
- [2] Maity A, Das B. N<sup>6</sup>-methyladenosine modification in mRNA: machinery, function and implications for health and diseases[J]. *FEBS J*, 2016, 283(9): 1607-1630.
- [3] Ianniello Z, Fatica A. N<sup>6</sup>-Methyladenosine Role in Acute Myeloid Leukaemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2345.
- [4] Cui Q, Shi H, Ye P, *et al.* M(6)A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells [J]. *Cell Rep*, 2017, 18(11): 2622-2634.
- [5] Chen XY, Zhang J, Zhu JS. The role of m(6)A RNA methylation in human cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 103.
- [6] Dai D, Wang H, Zhu L, *et al.* N<sup>6</sup>-methyladenosine links RNA metabolism to cancer progression[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 124.
- [7] Li J, Han Y, Zhang H, *et al.* The m<sup>6</sup>A demethylase FTO promotes the growth of lung cancer cells by regulating the m<sup>6</sup>A level of USP7 mRNA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(3): 479-485.
- [8] Burbage M, Gros M, Amigorena S. Translate less, prime better, to improve anti-tumor responses[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(5): 518-520.
- [9] Meyer KD, Jaffrey SR. Rethinking m(6)A Readers, Writers, and Erasers[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2017, 33: 319-342.
- [10] Deng X, Su R, Weng H, *et al.* RNA N(6)-methyladenosine modification in cancers: current status and perspectives[J]. *Cell Res*, 2018, 28(5): 507-517.
- [11] Wu X, Sang L, Gong Y. N<sup>6</sup>-methyladenine RNA modification and cancers[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(10): 1957-1966.
- [12] Gilbert WV, Bell TA, Schaenig C. Messenger RNA modifications: Form, distribution, and function[J]. *Science*, 2016, 352(6292): 1408-1412.
- [13] Shi H, Wang X, Lu Z, *et al.* YTHDF3 facilitates translation and decay of N<sup>6</sup>-methyladenosine-modified RNA [J]. *Cell Res*, 2017, 27(3): 315-328.
- [14] Edupuganti RR, Geiger S, Lindeboom RGH, *et al.* N-6-methyladenosine (M6A) recruits and repels proteins to regulate

- mRNA homeostasis[J]. Nat Struct Mol Biol, 2017, 24(10): 870-878.
- [15] Wang X, Zhao BS, Roundtree IA, *et al.* N(6)-methyladenosine Modulates Messenger RNA Translation Efficiency[J]. Cell, 2015, 161(6): 1388-1399.
- [16] Ivanova I, Much C, Di Giacomo M, *et al.* The RNA m6A Reader YTHDF2 Is Essential for the Post-transcriptional Regulation of the Maternal Transcriptome and Oocyte Competence[J]. Mol Cell, 2017, 67(6): 1059-1067.
- [17] Li A, Chen YS, Ping XL, *et al.* Cytoplasmic m6A reader YTHDF3 promotes mRNA translation[J]. Cell Res, 2017, 27(3): 444-447.
- [18] Desrosiers R, Friderici K, Rottman F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1974, 71(10): 3971-3975.
- [19] Wang S, Chai P, Jia R, *et al.* Novel insights on m6A RNA methylation in tumorigenesis: a double-edged sword[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 101.
- [20] 马金召. RNA m6A修饰及其催化基因METTL14在肝癌发生发展中的作用及机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2017. [Ma JZ. Study on the roles of RNA N6-methyladenosine modification and its catalytic gene METTL14 in hepatocellular carcinoma[D]. Shanaghai: The Second Military Medical University, 2017.]
- [21] 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.
- [22] 康争春, 鄂继福, 于恩达, 等. 基于癌症基因组图谱数据库探索结肠癌拷贝数变异基因及其功能通路[J]. 西部医学, 2019, 31(7): 994-1001. [Kang ZC, Er JF, Yu ED, *et al.* Exploring copy number variant genes and their functional pathways in colon cancer based on the Cancer Genome Atlas[J]. Xi Bu Yi Xue, 2019, 31(7): 994-1001.]
- [23] 张杰. m6A甲基化识别蛋白YTHDF1、YTHDF2对胃癌细胞的功能探究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018. [Zhang J. Study on the function of N6-methyladenosine RNA binding protein 1(YTHDF1) and N6-methyladenosine RNA binding protein(YTHDF2) on gastric cancer cells[D]. Chongqing: Chong Qing Medical University, 2018.]
- [24] Nishizawa Y, Konno M, Asai A, *et al.* Oncogene c-Myc promotes epitranscriptome m6A reader YTHDF1 expression in colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2017, 9(7): 7476-7486.
- [25] Shi Y, Fan S, Wu M, *et al.* YTHDF1 links hypoxia adaptation and non-small cell lung cancer progression[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4892.
- [26] 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.
- [27] Laudato S, Patil N, Abba ML, *et al.* P53-induced miR-30e-5p inhibits colorectal cancer invasion and metastasis by targeting ITGA6 and ITGB1[J]. Int J Cancer, 2017, 141 (9): 1879-1890.
- [28] Han D, Liu J, Chen C, *et al.* Anti-tumour immunity controlled through mRNA m6A methylation and YTHDF1 in dendritic cells[J]. Nature, 2019, 566(7743): 270-274.
- [29] Jia R, Chai P, Wang S, *et al.* m6A modification suppresses ocular melanoma through modulating HINT2 mRNA translation[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 161.
- [30] Yarchoan M, Lutz ER, Laheru DA, *et al.* Targeting neoantigens to augment antitumour immunity[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(9): 569.
- [31] Jang D, Kwon H, Choi M, *et al.* Sumoylation of Flotillin-1 promotes EMT in metastatic prostate cancer by suppressing Snail degradation[J]. Oncogene, 2019, 38 (17): 3248-3260.
- [32] Lin X, Chai G, Wu Y, *et al.* RNA m6A methylation regulates the epithelial mesenchymal transition of cancer cells and translation of Snail[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2065.
- [33] Chen J, Solomides C, Simpkins F, *et al.* The role of Nrf2 and ATF2 in resistance to platinum-based chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(2): 369-380.
- [34] Yang F, Jin H, Que B, *et al.* Dynamic m<sup>6</sup>A mRNA methylation reveals the role of METTL3-m6A-CDCP1 signaling axis in chemical carcinogenesis[J]. Oncogene, 2019, 38(24): 4755-4772.

[编辑: 安凤; 校对: 刘红武]

#### 作者贡献:

肖世伟: 检索文献和撰写论文

王海峰: 查阅文献, 提出修改建议

王剑松、丁明霞: 提出建议并对文章进行最终修订