

中图分类号: R979.1; R966

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)07-0127-07

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.07.029



N6-甲基腺苷甲基化在卵巢癌中的作用机制研究进展*

丛建超, 谭爱丽[△], 徐胜男, 吴涵宇

(武汉大学人民医院妇产科, 湖北 武汉 430060)

摘要:目的 探讨 N6-甲基腺苷(m6A)甲基化在卵巢癌中的作用机制。方法 检索相关文献, 总结 m6A 甲基化调节蛋白在卵巢癌发生、发展和化学治疗(简称化疗)耐药中的作用及机制。结果 m6A 甲基化调节蛋白 m6A 甲基转移酶、m6A 去甲基转移酶和 m6A 结合蛋白在卵巢癌的发生、发展中参与调控卵巢癌的增殖、侵袭、凋亡等生物学过程, 并与卵巢癌的化疗耐药及预后密切相关。结论 m6A 甲基化相关研究可为改善卵巢癌化疗耐药性及指导新型靶向药物的研究提供参考。

关键词: 卵巢癌; N6-甲基腺苷甲基化; N6-甲基腺苷甲基转移酶; N6-甲基腺苷去甲基转移酶; N6-甲基腺苷结合蛋白; 化学治疗耐药

Research Progress on the Mechanism of N6-Methyladenosine Methylation in Ovarian Cancer

CONG Jianchao, TAN Aili, XU Shengnan, WU Hanyu

(Department of Obstetrics and Gynecology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China 430060)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of N6-methyladenosine (m6A) methylation in the ovarian cancer. **Methods** The relevant studies were searched to summarize the role and mechanism of m6A methylation regulatory proteins in the occurrence, development and chemotherapy resistance of ovarian cancer. **Results** The m6A methylation regulatory proteins m6A methyltransferase, m6A demethyltransferase and m6A binding protein were involved in regulating the biological processes of ovarian cancer such as proliferation, invasion and apoptosis during the occurrence and development of ovarian cancer, and were closely related to the chemotherapy resistance and prognosis of ovarian cancer. **Conclusion** The relevant studies of m6A methylation can provide a reference for improving the chemotherapy resistance of ovarian cancer and guiding the research of novel targeted drugs.

Key words: ovarian cancer; N6-methyladenosine methylation; N6-methyladenosine methyltransferase; N6-methyladenosine demethyltransferase; N6-methyladenosine binding protein; chemotherapy resistance

卵巢癌是全球妇科肿瘤相关死亡的主要原因之一^[1], 通常在晚期被发现, 患者5年生存率很低^[2]。大多数卵巢癌起源于上皮, 治疗优先考虑完全细胞减灭术, 辅以紫杉醇联合卡铂作为标准化学治疗(简称化疗)方案^[2-3]。尽管这种治疗方案作为一线治疗是有效的, 但

大多数卵巢癌患者标准治疗后易复发, 其耐药性会对化疗产生抵抗力, 癌症治疗的临床获益不佳, 甚至导致死亡^[1,4]。卵巢癌细胞对化疗的耐药机制复杂, 包括多药耐药、DNA损伤修复、细胞代谢、氧化应激、细胞周期调控、肿瘤干细胞、免疫、凋亡通路、自噬和异常信号通

*基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目[81801421]。

第一作者: 丛建超, 女, 大学本科在读, 研究方向为妇科肿瘤的临床及分子生物学, (电子信箱)1024572068@qq.com。

[△]通信作者: 谭爱丽, 女, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为妇科肿瘤的临床及分子生物学, (电子信箱)tanaili@whu.edu.cn。

- mizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections[J]. Curr Opin Infect Dis, 2018, 31(6): 566-577.
- [21] PAUL M, CARRARA E, RETAMAR P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)[J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(4): 521-547.
- [22] NAU R, SÖRGE F, EIFFERT H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(4): 858-883.
- [23] GOFMAN N, TO K, WHITMAN M, et al. Successful treatment of ventriculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with i. v. ceftazidime-avibactam and intrathecal amikacin[J]. Am J Health Syst Pharm, 2018, 75(13): 953-957.
- [24] MASHNI O, NAZER L, LE J. Critical Review of Double-Carbapenem Therapy for the Treatment of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Annals of Pharmacotherapy, 2018, 53(1): 70-81.
- [25] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.

(收稿日期: 2022-07-17; 修回日期: 2022-12-10)

路^[5]。深入了解卵巢癌的发病机制和化疗耐药机制将有助于诊断和治疗,对卵巢癌患者的临床结果至关重要。N6-甲基腺苷(m6A)甲基化是表观转录修饰的研究热点,多项研究证明m6A甲基化在肿瘤学中的重要作用和分子机制。改变m6A水平会影响RNA的处理、降解和翻译,破坏基因表达和关键的细胞过程,最终导致肿瘤的发生和进展^[6]。研究证实,多种m6A调节因子在卵巢癌中存在异常表达,故m6A甲基化在卵巢癌的发生、发展中起着重要作用。查阅相关文献,总结m6A甲基化在卵巢癌发生、发展及化疗耐药中的作用,旨在从表观遗传学层面了解卵巢癌的发病机制及化疗耐药机制。

1 m6A 甲基化的概述

m6A甲基化是发生在RNA中腺嘌呤(A)碱基的第6位氮原子上的甲基化修饰,主要在终止密码子附近和3'UTR中富集^[7],被确定为最常见、丰富和保守的内部转录修饰,特别是在mRNA中。目前,m6A甲基化的调节蛋白主要分为m6A甲基转移酶、m6A去甲基转移酶和m6A结合蛋白。m6A甲基化修饰由m6A甲基转移酶安装(Writers),由去甲基转移酶逆转(Erasers),并由m6A结合蛋白识别(Readers)^[8]。

m6A甲基转移酶(Writers):包括甲基转移酶样蛋白3(METTL3)、甲基转移酶样蛋白14(METTL14)、RNA结合基序蛋白15/15B(RBM15/15B)、Wilm肿瘤因子1相关蛋白(WTAP)、病毒样m6A甲基转移酶相关蛋白(VIRMA)、锌指CCCH结构域包含蛋白13(ZC3H13)。m6A甲基转移酶主要以METTL3为核心,以METTL14为支撑,形成稳定异源二聚体核心复合物,介导哺乳动物核RNA N6-腺苷甲基化,WTAP与METTL3和METTL14相互作用,作为调节亚基发挥作用^[9-10]。

m6A去甲基转移酶(Erasers):主要由脂肪和肥胖相关蛋白(FTO)和烷基化修复蛋白B同源物5(ALKBH5)组成。FTO是第一个公认的去甲基转移酶,对RNA中的m6A残基具有有效的氧化去甲基化活性^[11]。ALKBH5位于高尔基体、细胞质基质和核斑点中,与RNA代谢过程、mRNA从细胞核输出及对缺氧的反应有关。

m6A结合蛋白(Readers):包括YTH结构域家族1(YTHDF1)、YTH结构域家族2(YTHDF2)、YTH结构域家族3(YTHDF3)、YTH结构域蛋白1(YTHDC1)、YTH结构域蛋白2(YTHDC2)、异质性胞核核糖核蛋白(HNRNP)家族AZB1(HNRNPA2B1)、HNRNP家族C(HNRPC)、HNRNP家族G(HNRNPG)、胰岛素样生长因子2(IGF2)mRNA结合蛋白(IGF2BP)1(IGF2BP1)、IGF2BP2、IGF2BP3等。上述蛋白通过与m6A位点结合,调节mRNA的剪接、翻译、降解、稳定性等。

2 m6A 甲基化与卵巢癌

2.1 Writers 在卵巢癌中的作用

METTL3:是甲基转移酶复合物的核心成分,其表达水平的改变可影响卵巢癌的增殖、转移、侵袭等生物学过程。HUA等^[12]研究发现,METTL3通过加强AXL翻译促进上皮间质转化(EMT),从而促进生长和侵袭。LIANG等^[13]研究发现,敲除METTL3基因导致磷酸化丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)及其下游效应因子p70S6K和Cyclin D1的表达水平下降,即METTL3可能通过减少Akt信号通路的激活,在体外抑制人卵巢癌细胞的成瘤和肿瘤进展。MA等^[14]研究发现,子宫内膜上皮性卵巢癌(EOC)组织中,METTL3和总m6A的表达水平均升高,METTL14和WTAP的表达与癌旁组织相比无显著差异,即METTL3独立于METTL14和WTAP调控EOC的m6A,这被认为是一种新的m6A调控机制,也是EOC潜在的治疗靶点。体外和体内实验证实,沉默METTL3通过破坏miR-126-5p靶向抑制PTEN,阻断胞内磷脂酰肌醇激酶/Akt/哺乳动物雷帕素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)通路来阻止卵巢癌的进展和肿瘤的发生^[15]。BI等^[16]的研究证明,METTL3通过促进pri-microRNA-1246的成熟来抑制人细胞周期素2(CCNG2)的表达,从而促进卵巢癌的发生和转移。METTL3在卵巢癌中的作用较复杂,可能促进也可能抑制卵巢癌的发生、发展,这可能与其作用靶点对卵巢癌的影响有关。

METTL14:主要作为m6A甲基化转移酶复合物的支撑结构发挥作用。LI等^[17]通过对癌症基因组图谱(TCGA)和高通量基因表达数据库(GEO)进行了生物信息学和生存分析,并通过体内和体外实验证实METTL14通过Troap的表达对卵巢癌细胞的增殖起负调控作用。WEI等^[18]研究表明,METTL14影响卵巢癌细胞的m6A修饰,促进细胞增殖、侵袭和迁移,METTL14高表达的卵巢癌患者预后较差。以上2项研究表明,METTL14对卵巢癌的增殖及预后可能起不同作用,具体作用机制仍有待大量研究佐证。

WTAP:作为甲基转移酶复合物的调节亚基,在调节m6A甲基化修饰过程中起重要作用。YU等^[19]研究发现,WTAP是高级别浆液性卵巢癌(HGSOC)的预后标志物,可促进卵巢癌细胞的进展。WANG等^[20]研究发现,WTAP是一种促进卵巢癌进展的致癌因子,可能与WTAP-HBS1L/FAM76A轴有关。FU等^[21]研究发现,WTAP介导的m6A对EGR3的修饰存在于不同类型的上皮性卵巢癌中(EOC)。HAN等^[22]、ZHANG等^[23]的研究表明,高WTAP表达与较差的卵巢癌愈后存在显著相关性。LYU等^[24]的研究表明,氧诱导因子1 α (HIF-1 α)对WTAP表达的上调干扰了miRNA的处理,加速了

Warburg效应,并促进了卵巢癌的发生、发展。以上研究表明,WTAP在卵巢癌中扮演致癌因子的作用,促进卵巢癌的发生、发展,且可能标志着卵巢癌的不良预后。

RBM15, ZC3H13, VIRMA: RBM15作为Split Ends蛋白家族成员,通过与剪接体相互作用而与RNA结合;ZC3H13位于核斑中,作为m6A甲基转移酶复合物的组分之一参与mRNA甲基化;VIRMA作为支架连接m6A甲基转移酶复合物的核心成分。WANG等^[25]通过整合GEO、R卵巢癌绘图仪、Kaplan-Meier绘图仪、肿瘤免疫评估资源等多个数据库,发现RBM15表达增加与卵巢癌细胞转移有关,免疫细胞浸润水平和各种免疫基因标志物的表达与特异性m6A调节因子RBM15B, ZC3H13, YTHDF1, IGF2BP1的表达密切相关。WANG等^[26]的研究表明, LncRNA UBA6-AS1通过募集RBM15来增加UBA6 mRNA的m6A甲基化, IGF2BP1作为UBA6-AS1-RBM15介导的m6A修饰UBA6 mRNA的m6A阅读器蛋白,增强了UBA6 mRNA的稳定性, UBA6-AS1通过UBA6抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭。FAN等^[27]、LI等^[28]的研究发现, ZC3H13和VIRMA能预测卵巢癌患者的预后, VIRMA低表达组卵巢癌患者的5年生存率显著高于对照组。目前,对RBM15, ZC3H13, VIRMA在卵巢癌中的作用的研究仍较少,未来仍有很大的研究空间。

2.2 Erasers 在卵巢癌中的作用

ALKBH5:作为去甲基转移酶调节m6A甲基化,调节卵巢癌的发生、发展。卵巢浆液性癌(OV)患者中, ALKBH1/3/5/8和FTO的表达水平较低, ALKBH2/4/6/7的表达水平较高。ALKBH4表达水平高的OV患者显示出更长的总生存期(OS), ALKBH5/6和FTO表达水平高的患者显示出较短的OS和无进展生存期(PFS)^[29]。ZHU等^[30]研究发现, ALKBH5依赖于HuR和miR-7通过表皮生长因子受体(EGFR)-PI3K-Akt-mTOR途径调节细胞的增殖、迁移和自噬作用,并通过催化m6A去甲基化增强B细胞淋巴瘤2家族蛋白(Bcl-2) mRNA的稳定性,并促进Bcl-2和Beclin1间的相互作用,从而抑制EOC的自噬作用。JIANG等^[31]研究发现,高表达的Toll样受体4(TLR4)可激活核因子- κ B(NF- κ B)通路,上调ALKBH5的表达,提高m6A和NANOG的表达水平,即ALKBH5通过刺激NF- κ B途径在模拟肿瘤微环境中促进卵巢癌的发生。

FTO:是最早发现的m6A去甲基转移酶,与卵巢癌细胞的增殖、凋亡、自噬等生物学过程有关。HUANG等^[11]研究发现, FTO依赖的m6A修饰通过阻断环磷酸腺苷(cAMP)信号抑制卵巢癌干细胞自我更新。ZHAO等^[32]的研究表明, FTO通过促进细胞增殖,抑制细胞凋亡和激活自噬而加速卵巢癌细胞的生长。

2.3 Readers 在卵巢癌中的作用

IGF2BP1:是一种高度保守的蛋白质,与IGF2, β -肌动蛋白等基因的mRNA结合,并调节其翻译过程。BUSCH等^[33]研究发现,存在拮抗let-7家族的肿瘤抑制作用的高迁移率蛋白A2(HMGA2)、Lin-28同源基因B(LIN28B)和IGF2BP1致癌三角形,并在用let-7靶向诱饵转导的卵巢癌衍生的人卵巢癌透明细胞癌细胞(ES-2)中证实了该三角形的致癌潜力。MÜELLER等^[34]的研究表明, IGF2BP1以m6A和miRNA依赖的方式促进血清应答因子(SRF)依赖的转录,同时在转录后维持各种SRF目标基因的表达水平,如LIM结构域蛋白7(PDLIM7)和FOXK1,促进肿瘤细胞的生长和侵袭。此外,该研究也发现35个SRF/IGF2BP1依赖的基因与SRF和IGF2BP1的表达保守相关,使卵巢癌患者的总体生存率较低^[34]。BLEY等^[35]研究发现, IGF2BP1通过SH3-配体结合机制促进SRC的激活,增强了SRC/促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)驱动的卵巢癌细胞侵袭性生长。WALLIS等^[36]的研究表明, IGF2BP1的小分子抑制剂抑制Kras和癌细胞中的促致癌表型。以上研究表明, IGF2BP1可能作为致癌因子促进卵巢癌细胞的生长和侵袭,且与卵巢癌的不良预后有关。

IGF2BP2:所编码的蛋白质通过结合IGF2 mRNA的5'UTR并调节其翻译,在代谢中发挥重要作用。SEKULOVSKI等^[37]的研究表明,法尼醇X受体1(FXR1)或IGF2BP2是氯硝柳胺的直接靶标,且其高表达与卵巢癌患者生存率降低存在显著相关性,可能具有驱动卵巢癌多种致癌途径的关键活性。WANG等^[38]研究发现, IGF2BP2上调circ_0000745后通过miR-3187-3p/酪氨酸蛋白激酶受体4(ERBB4)/PI3K/Akt轴促进卵巢癌细胞的增殖、内皮细胞转化和干细胞分化。JI等^[39]研究发现, Hsa_circ_0001756通过调节IGF2BP2介导的Ras癌基因家庭成员5A(RAB5A)表达和EGFR/MAPK信号通路促进卵巢癌进展。HUANG等^[40]研究发现, Ct-OATP1B3直接与IGF2BP2相互作用,导致肉毒碱棕榈酰基转移酶1A(CPT1A)和NADH(NDUFA2)的mRNA稳定性和表达增强,导致长链脂肪醇氧化酶(FAO)和氧化磷酸化(OXPHOS)活性增加,进一步促进了三磷酸腺苷(ATP)的产生和细胞层脂膜的形成,促进了HGS卵巢癌转移。

YTHDF1/2: YTH结构域家族蛋白与卵巢癌的发生、发展密切相关,主要集中在YTHDF1和YTHDF2。LIU等^[41]研究发现, YTHDF1通过与m6A修饰的真核起始因子3C(EIF3C)mRNA结合,以m6A依赖性的方式增强EIF3C的翻译,并同时增强总体翻译水平,从而促进卵巢癌的发生和转移。LI等^[42]研究发现, YTHDF2是一种被miR-145抑制的蛋白质,可调节卵巢癌细胞的

增殖、凋亡和迁移。XU等^[43]研究发现,卵巢癌中的FBW7-YTHDF2-BMF轴FBW7与致癌性YTHDF2相互作用,并降解YTHDF2,从而导致m6A修饰的mRNA包括促凋亡基因BMF稳定,抑制卵巢癌细胞的生存和增殖。

HNRNPC:作为m6A结合蛋白,主要影响卵巢癌的预后。Kaplan-Meier分析显示,miR-744高表达的OV患者的中位无病生存期(DFS)延长^[44]。PAN等^[45]的研究表明,HNRNPC增加了S220的磷酸化,而S220在包括卵巢癌在内的各种癌症中都能被检测到,这可能说明HNRNPC在大多数癌症中都有表达,且其表达水平与癌症患者的预后密切相关。

3 m6A甲基化与卵巢癌化疗耐药

3.1 m6A甲基化与卵巢癌铂耐药发生及可能机制

化疗是治疗恶性肿瘤的常用方法之一。化疗后癌症患者的预后并不乐观,这是由于癌细胞通过各种不同的机制和途径逐渐产生对几乎所有化疗药物的耐药性,尤其是卵巢癌化疗耐药,其发生机制主要包括多药耐药性(MDR)、非编码RNA、细胞凋亡的逃避、自噬功能失调、肿瘤微环境等^[5,46]。如MDR与包括卵巢癌在内的多种癌症耐药的发生、发展密切相关,占接受传统化疗药物或新型靶向药物的癌症患者死亡原因的90%以上。MDR的作用机制包括异种生物代谢升高,药物外排增强,生长因子,DNA修复能力增加和遗传因子(基因突变、扩增和表观遗传改变)^[47]。

随着测序技术的普及,大量研究表明m6A机制在癌症化疗耐药中有重要的调节作用。其中,m6A相关调节剂包括去甲基酶FTO和ALKBH5、甲基转移酶METTL3、WTAP等在癌症耐药中发挥重要作用^[48]。m6A基因修饰与顺铂、激酶抑制剂、5-氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他滨等多种药物的耐药性有关^[49]。JIN等^[50]研究发现,METTL3在基因水平增强YAP1m6A甲基化,并稳定其在人类肺癌细胞系中的表达,且YAP1的升高介导了非小细胞肺癌(NSCLC)对顺铂的耐药性。SHI等^[51]研究发现,YTHDF1缺失通过Keap1/NRF2/AKR1C1轴介导NSCLC对顺铂的耐药,YTHDF1高表达提示NSCLC患者的临床预后较好。ZHOU等^[52]研究发现,FTO使宫颈癌鳞癌中的 β -连环蛋白mRNA去甲基化并稳定 β -连环蛋白,从而诱导放疗抵抗。上述研究表明,RNA m6A甲基化不仅可能影响肿瘤细胞的化疗敏感性,还可能成为克服肿瘤细胞对靶向治疗耐药的一种治疗靶点。

在卵巢癌尤其是晚期EOC治疗过程中,化疗仍然发挥着重要作用,但却常因为化疗耐药导致卵巢癌复发和不良预后。目前,卵巢癌化疗主要以铂类药物为主,联合紫杉醇、环磷酰胺、5-FU、博来霉素等。作为常见的表观遗传修饰,m6A在癌症包括卵巢癌化疗耐药中发挥重要作用。

尽管已引入了靶向和免疫疗法,但以铂为基础的卡铂或顺铂化疗仍是治疗卵巢癌的主要方法。虽然大多数患者对一线铂类药物敏感,但随着时间的推移,会出现复发,并获得渐进性耐药性,使患者预期生存时间缩短^[53]。功能富集分析表明,m6A富集基因与铂耐药性相关^[54]。

现有研究表明,m6A去甲基转移酶ALKBH5和FTO在卵巢癌铂耐药中发挥重要作用。NIE等^[55]研究发现,ALKBH5与其上游转录因子HOXA10形成环(ALKBH5-HOXA10环通过介导Janus激酶2(JAK2)m6A去甲基化共同激活JAK2/信号转导及转录激活因子3(STAT3)信号通路,促进EOC对顺铂的耐药。此外,癌症干细胞(CSC)是具有高度致瘤能力的自我更新细胞,能很容易地适应附近环境的变化,比肿瘤内的其他细胞对传统疗法更有抵抗力^[56]。卵巢癌化疗耐药性与预后不良有关,并被认为是与CSC库有关^[57]。FTO依赖的m6A修饰能通过阻断cAMP信号抑制卵巢癌干细胞自我更新^[11],推测FTO可能通过抑制CSCs来抑制卵巢癌的化疗耐药。

除m6A去甲基转移酶外,m6A结合蛋白也在卵巢癌铂耐药中起作用。QIN等^[58]研究发现,miR-708通过靶向IGF2BP1和抑制Akt信号传导来增加卵巢癌细胞对顺铂的易感性。LI等^[59]研究发现,CircITGB6直接与IGF2BP2和重组人成纤维细胞生长因子9(FGF9)mRNA相互作用,在细胞质中形成CircITGB6/IGF2BP2/FGF9 RNA-蛋白三元复合物,从而稳定FGF9 mRNA,诱导肿瘤相关巨噬细胞(TAM)向M2表型极化,促进了体内和体外M2巨噬细胞依赖性顺铂耐药性,揭示了卵巢癌中铂类耐药的新机制。HAO等^[60]研究发现,TRIM29可能作为癌基因,以m6A-YTHDF1依赖性方式促进顺铂耐药性卵巢癌的CSC样特征。WANG等^[25]通过整合多个数据库同时发现,HNRNPC是紫杉醇耐药性的预测因子。KLEEMANN等^[44]研究发现,miR-744-5p的过表达与卡铂治疗一起导致了相加的促凋亡作用,其表达上调直接下调核因子 κ B(NF- κ B)和HNRNPC的mRNA和蛋白表达。HNRNPC导致miR-21表达减少和Akt磷酸化,而NF- κ B降低Bcl-2水平,导致可检出的促凋亡作用。Kaplan-Meier分析显示,miR-744高表达的OV患者的DFS延长。

除m6A去甲基转移酶、m6A结合蛋白外,已有相关研究证明,FZD10也与卵巢癌铂耐药具有相关性。TOMAR等^[61]通过对极端化疗敏感患者的甲基组分析确定了FZD10是HGS卵巢癌铂类药物敏感性的新标志物之一,在生存实验和细胞凋亡实验中,FZD10沉默引起对顺铂治疗的显著增敏。以上研究表明,m6A甲基化

调节在卵巢癌患者铂类耐药中发挥重要作用,并由此影响卵巢癌患者的预后。

3.2 m6A 甲基化与卵巢癌其他化疗药物耐药发生及可能机制

吉西他滨、5-FU、依托泊苷等药物常作为卵巢癌铂类耐药患者的化疗药物。吉西他滨与其他抗癌药物的共同包封和同时递送可增强药物在肿瘤细胞的作用,并减少副作用,对治疗卵巢癌有效^[62]。近年来的多项研究发现,m6A 甲基化与吉西他滨耐药性有关。TANG 等^[63]研究发现,m6A 去甲基化酶 ALKBH5 通过减少 Wnt 抑制因子 1(WIF-1)RNA 9 甲基化和介导 Wnt 信号传导来抑制胰腺癌肿瘤发生。ZHANG 等^[64]研究发现,m6A 甲基转移酶 METTL14 介导的胞苷脱氨酶上调促进胰腺癌中吉西他滨的耐药性。METTL3 基因敲除增加了胰腺癌对吉西他滨的敏感性^[65]。m6A 甲基化调节剂 METTL3, METTL14, ALKBH5 均与吉西他滨的耐药性相关。虽然目前有关 m6A 甲基化在吉西他滨耐药性中的研究大多局限在胰腺癌中,但吉西他滨在卵巢癌治疗中同样也发挥着重要作用,故推测 m6A 可能也在卵巢癌对吉西他滨的耐药中发挥作用。目前,m6A 在依托泊苷、5-FU 耐药性中的作用研究仍较有限,仅少数报道表明 m6A RNA 修饰可增强 5-FU 的化学敏感性。TAKETO 等^[65]研究发现,METTL3 基因敲除增加了胰腺导管腺癌对 5-FU 的敏感性。NISHIZAWA 等^[66]研究发现,阅读器蛋白 YTHDF1 敲除导致结直肠癌 5-FU 敏感性增强。BANSAL 等^[67]研究发现,WTAP 基因的高表达与急性髓细胞性白血病(AML)细胞的异常增殖和分化呈正相关,WTAP 作为人热休克蛋白 90(Hsp90)的客户蛋白可能抑制依托泊苷的抗癌活性。目前,5-FU 在癌症耐药中的作用研究仍较有限,且集中在胰腺癌和结直肠癌方面,但 5-FU 在铂类耐药患者中具有活性,且同样可作为铂类耐药卵巢癌的治疗手段之一。一项二期单臂前瞻性研究表明,阿帕替尼联合口服依托泊苷在铂类耐药卵巢癌患者中有较好的疗效和可控的毒性^[68]。即依托泊苷可能作为治疗铂类耐药卵巢癌的化疗药物之一,故推测 m6A 甲基化调节可能在卵巢癌患者对 5-FU 和依托泊苷的耐药中发挥作用。

4 结语与展望

目前的研究已证实,m6A 甲基化在卵巢癌的发生、发展中发挥着重要作用,其中包括参与调控卵巢癌的增殖、侵袭、凋亡等生物学过程,并与卵巢癌的化疗耐药及预后密切相关。但有关 m6A 甲基化在卵巢癌化疗耐药中的作用研究仍较有限,且主要与 m6A 去甲基转移酶和 m6A 结合蛋白有关,并未更多地涉及 m6A 甲基转移酶,故 m6A 调节剂在卵巢癌化疗耐药机制中的作用,特别是 m6A 甲基转移酶在卵巢癌化疗耐药中的作

用仍值得研究。未来将进一步深入研究 m6A 甲基化及其作用相关的上下游分子、通路和 m6A 甲基化在卵巢癌化疗耐药的机制,以改善卵巢癌尤其是 EOC 的预后,提高卵巢癌患者的生存率。

参考文献

- [1] JIANG YT, WANG CD, ZHOU ST. Targeting tumor microenvironment in ovarian cancer: Premise and promise[J]. BBA - Reviews on Cancer, 2020, 1873(2): 188361.
- [2] MOUFARRIJ S, DANDAPANI M, ARTHOFER E, et al. Epigenetic therapy for ovarian cancer: promise and progress[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1): 7.
- [3] TSIBULAK I, ZEIMET AG, MARTH C. Hopes and failures in front-line ovarian cancer therapy[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 143: 14-19.
- [4] CHRISTIE EL, BOWTELL DDL. Acquired chemotherapy resistance in ovarian cancer[J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl_8): viii13-viii15.
- [5] YANG L, XIE HJ, LI YY, et al. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer[J]. Oncol Rep, 2022, 47(4): 82.
- [6] ZHOU ZJ, LV JC, YU H, et al. Mechanism of RNA modification N6-methyladenosine in human cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 104.
- [7] MEYER KD, SALETORRE Y, ZUMBO P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons[J]. Cell, 2012, 149(7): 1635-1646.
- [8] CHEN XY, ZHANG J, ZHU JS. The role of m⁶A RNA methylation in human cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 103.
- [9] PING XL, SUN BF, WANG L, et al. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase[J]. Cell Res, 2014, 24(2): 177-189.
- [10] 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.
- [11] HUANG H, WANG YN, 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.
- [12] HUA WF, ZHAO Y, JIN XH, 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.
- [13] LIANG SM, GUAN HW, LIN XY, et al. METTL3 serves an oncogenic role in human ovarian cancer cells partially via the AKT signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2020, 19(4): 3197-3204.
- [14] 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.
- [15] BI XH, LV X, LIU DJ, 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.
- [16] BI XH, LV X, LIU DJ, 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.
- [17] LI Y, PENG HY, JIANG P, et al. Downregulation of Methyltransferase - Like 14 Promotes Ovarian Cancer Cell Proliferation Through Stabilizing TROAP mRNA [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 824258.
- [18] WEI YS, YAO DS, LI L, et al. Expression of METTL14 in epithelial ovarian cancer and the effect on cell proliferation, invasion and migration of A2780 and SKOV3 cells [J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2022, 57(1): 46 - 56.
- [19] YU HL, MA XD, TONG JF, et al. WTAP is a prognostic marker of high - grade serous ovarian cancer and regulates the progression of ovarian cancer cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 6191 - 6201.
- [20] WANG J, XU J, LI K, et al. Identification of WTAP - related genes by weighted gene co - expression network analysis in ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 119.
- [21] FU Y, JIA XC. WTAP - mediated N6 - methyladenosine modification on EGR3 in different types of epithelial ovarian cancer [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(4): 1505 - 1512.
- [22] HAN X, LIU J, CHENG GM, et al. Gene Signatures and Prognostic Values of m6A RNA Methylation Regulators in Ovarian Cancer [J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 1 - 11.
- [23] ZHANG C, LIU JH, GUO HY, et al. m6A RNA methylation regulators were associated with the malignancy and prognosis of ovarian cancer [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 3159 - 3176.
- [24] LYU YY, ZHANG YL, WANG YH, et al. HIF - 1 alpha Regulated WTAP Overexpression Promoting the Warburg Effect of Ovarian Cancer by m6A - Dependent Manner [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 6130806.
- [25] WANG QY, ZHANG QY, LI QX. Clinicopathological and immunological characterization of RNA m⁶A methylation regulators in ovarian cancer [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9(1): e1547.
- [26] WANG YG, CHEN ZG. Long noncoding RNA UBA6 - AS1 inhibits the malignancy of ovarian cancer cells via suppressing the decay of UBA6 mRNA [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 178 - 189.
- [27] FAN LL, LIN Y, LEI H, et al. A newly defined risk signature, consisting of three m(6)A RNA methylation regulators, predicts the prognosis of ovarian cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(18): 18453 - 18475.
- [28] LI Q, REN CC, CHEN YN, et al. A Risk Score Model Incorporating Three m6A RNA Methylation Regulators and a Related Network of miRNAs - m6A Regulators - m6A Target Genes to Predict the Prognosis of Patients With Ovarian Cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 703969.
- [29] CAI Y, WU GT, PENG B, et al. Expression and molecular profiles of the AlkB family in ovarian serous carcinoma [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(7): 9679 - 9692.
- [30] ZHU HT, GAN XL, JIANG XW, 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.
- [31] JIANG Y, WAN YC, GONG M, et al. RNA demethylase ALKBH5 promotes ovarian carcinogenesis in a simulated tumour microenvironment through stimulating NF - κ B pathway [J]. *J Cellular Molecular Medi*, 2020, 24(11): 6137 - 6148.
- [32] ZHAO L, KONG XC, 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.
- [33] BUSCH B, BLEY N, MÜELLER S, et al. The oncogenic triangle of HMGA2, LIN28B and IGF2BP1 antagonizes tumor - suppressive actions of the let - 7 family [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(8): 3845 - 3864.
- [34] MÜELLER S, GLAB M, SINGH AK, et al. IGF2BP1 promotes SRF - dependent transcription in cancer in a m⁶A - and miRNA - dependent manner [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(1): 375 - 390.
- [35] BLEY N, SCHOTT A, MÜELLER S, et al. IGF2BP1 is a targetable SRC / MAPK - dependent driver of invasive growth in ovarian cancer [J]. *RNA Biol*, 2021, 18(3): 391 - 403.
- [36] WALLIS N, OBERMAN F, SHURRUSH K, et al. Small molecule inhibitor of Igf2bp1 represses Kras and a pro - oncogenic phenotype in cancer cells [J]. *RNA Biol*, 2022, 19(1): 26 - 43.
- [37] SEKULOVSKI N, MACLEAN JA, BHEEMIREDDY SR, et al. Niclosamide's potential direct targets in ovarian cancer [J]. *Biol Reprod*, 2021, 105(2): 403 - 412.
- [38] WANG ST, LI ZH, ZHU GH, et al. RNA - binding protein IGF2BP2 enhances circ_0000745 abundance and promotes aggressiveness and stemness of ovarian cancer cells via the microRNA - 3187 - 3p / ERBB4 / PI3K / AKT axis [J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 154.
- [39] JI J, LI C, WANG JF, et al. Hsa_circ_0001756 promotes ovarian cancer progression through regulating IGF2BP2 - mediated RAB5A expression and the EGFR / MAPK signaling pathway [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(7): 685 - 696.
- [40] HUANG YT, DU Y, ZHENG YJ, et al. Ct - OATP1B3 promotes high - grade serous ovarian cancer metastasis by regulation of fatty acid beta - oxidation and oxidative phosphorylation [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6): 556.
- [41] LIU T, WEI QL, JIN J, et al. The m6A reader YTHDF1 promotes ovarian cancer progression via augmenting EIF3C trans-

- lation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(7):3816 – 3831.
- [42] LI J, WU L, PEI ML, 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.
- [43] XU F, LI JJ, NI MD, et al. FBW7 suppresses ovarian cancer development by targeting the N⁶ – methyladenosine binding protein YTHDF2[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):45.
- [44] KLEEMANN M, SCHNEIDER H, UNGER K, et al. MiR – 744 – 5p inducing cell death by directly targeting HNRNPC and NFIX in ovarian cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9020.
- [45] PAN CX, WU Q, FENG NJ. A systematic pan – cancer study demonstrates the oncogenic function of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(6):2880 – 2901.
- [46] SI WG, SHEN JY, ZHENG HL, et al. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance[J]. *Clin Epigenet*, 2019, 11(1):25.
- [47] BUKOWSKI K, KCIUK M, KONTEK R. Mechanisms of Multi-drug Resistance in Cancer Chemotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3233.
- [48] XIANG MU, LIU WS, TIAN W, et al. RNA N – 6 – methyladenosine enzymes and resistance of cancer cells to chemotherapy and radiotherapy[J]. *Epigenomics*, 2020, 12(9):801 – 809.
- [49] SHRIWAS O, MOHAPATRA P, MOHANTY S, et al. The Impact of m⁶A RNA Modification in Therapy Resistance of Cancer: Implication in Chemotherapy, Radiotherapy, and Immunotherapy[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:612337.
- [50] JIN D, GUO JW, WU Y, et al. m⁶A mRNA methylation initiated by METTL3 directly promotes YAP translation and increases YAP activity by regulating the MALAT1 – miR – 1914 – 3p – YAP axis to induce NSCLC drug resistance and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):135.
- [51] SHI YL, FAN SQ, WU MG, et al. YTHDF1 links hypoxia adaptation and non – small cell lung cancer progression[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4892.
- [52] ZHOU S, BAI ZL, XIA D, et al. FTO regulates the chemo – radiotherapy resistance of cervical squamous cell carcinoma (CSCC) by targeting β – catenin through mRNA demethylation[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(5):590 – 597.
- [53] BLAGDEN SP, NICUM S. A source of hope for platinum – resistant ovarian cancer? [J]. *Lancet*, 2021, 397(10271):254 – 256.
- [54] SHEN SP, ZHANG RY, JIANG Y, et al. Comprehensive analyses of m⁶A regulators and interactive coding and non – coding RNAs across 32 cancer types [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):67.
- [55] NIE SP, ZHANG L, LIU JH, 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.
- [56] NAJAFI M, MORTEZAEI K, MAJIDPOOR J. Cancer stem cell (CSC) resistance drivers[J]. *Life Sci*, 2019, 234:116781.
- [57] MUÑOZ – GALVÁN S, FELIPE – ABRIO B, VERDUGO – SIVIANES EM, et al. Downregulation of MYPT1 increases tumor resistance in ovarian cancer by targeting the Hippo pathway and increasing the stemness [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):7.
- [58] QIN XY, SUN LL, WANG J. Restoration of microRNA – 708 sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin via IGF2BP1 / Akt pathway: miR – 708 on ovarian cancer cells[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(10):1110 – 1118.
- [59] LI H, LUO F, JIANG XY, et al. CircITGB6 promotes ovarian cancer cisplatin resistance by resetting tumor – associated macrophage polarization toward the M2 phenotype[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3):e004029.
- [60] HAO L, WANG JM, LIU BQ, et al. m⁶A – YTHDF1 – mediated TRIM29 upregulation facilitates the stem cell – like phenotype of cisplatin – resistant ovarian cancer cells[J]. *BBA – Molecular Cell Research*, 2021, 1868(1):118878.
- [61] TOMAR T, ALKEMA NG, SCHREUDER L, et al. Methylome analysis of extreme chemoresponsive patients identifies novel markers of platinum sensitivity in high – grade serous ovarian cancer[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1):116.
- [62] PAROHA S, VERMA J, DUBEY RD, et al. Recent advances and prospects in gemcitabine drug delivery systems [J]. *Int J Pharm*, 2021, 592:120043.
- [63] TANG B, YANG YH, KANG M, et al. m⁶A demethylase ALKBH5 inhibits pancreatic cancer tumorigenesis by decreasing WIF – 1 RNA methylation and mediating Wnt signaling[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):3.
- [64] ZHANG CJ, OU SG, ZHOU Y, et al. m⁶A Methyltransferase METTL14 – Mediated Upregulation of Cytidine Deaminase Promoting Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:696371.
- [65] TAKETO K, KONNO M, ASAI A, et al. The epitranscriptome m⁶A writer METTL3 promotes chemo – and radioresistance in pancreatic cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(2):621 – 629.
- [66] NISHIZAWA Y, KONNO M, ASAI A, et al. Oncogene c – Myc promotes epitranscriptome m⁶A reader YTHDF1 expression in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(7):7476 – 7486.
- [67] BANSAL H, YIHUA Q, IYER SP, et al. WTAP is a novel oncogenic protein in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2014, 28(5):1171 – 1174.
- [68] LAN CY, WANG Y, XIONG Y, et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum – resistant or platinum – refractory ovarian cancer (AEROC): a phase 2, single – arm, prospective study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9):1239 – 1246.

(收稿日期:2022 – 08 – 12;修回日期:2022 – 11 – 02)