

# YTHDF2和TET2在非小细胞肺癌中的表达及意义

胡锡麟, 温如然, 徐汉林, 矫文捷, 田凯华

青岛大学附属医院胸外科, 山东 青岛  
Email: [tiankaihua@163.com](mailto:tiankaihua@163.com)

收稿日期: 2021年8月9日; 录用日期: 2021年9月1日; 发布日期: 2021年9月15日

## 摘要

目的: 本研究旨在探讨YTH结构域连接蛋白2 (YTH binding protein 2, YTHDF2)和十一易位酶2 (ten-eleven translocation 2, TET2)在非小细胞肺癌中的表达及意义。方法: 首先, 利用在线生信工具获取TET的RNA甲基化位点, 并分析YTHDF2和TET2的相关性, 以及预后价值。然后, 用免疫组化法检测52例非小细胞肺癌和正常肺组织中YTHDF2和TET2的表达, 并分析非小细胞肺癌组织中两者的表达及与临床病理特征和预后的关系。结果: TET2上存在大量N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)位点。YTHDF2和TET2在非小细胞肺癌组织中的阳性率分别29.3%和24%, 在正常组织中的阳性表达率分别为80.8%和100.0%, 差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。非小细胞肺癌组织中YTHDF2与肿瘤组织分化程度有关( $P = 0.02$ )。非小细胞肺癌组织中TET2与肿瘤大小、病理类型、组织分化程度有关( $P < 0.05$ )。非小细胞肺癌组织中YTHDF2和TET2表达呈正相关( $r = 0.515, P < 0.01$ )。多因素Cox回归分析显示TNM分期, 组织分化程度, YTHDF2表达是非小细胞肺癌预后的独立因素( $P < 0.05$ )。结论: YTHDF2与TET2在非小细胞肺癌的进展中起一定作用, 同时对于预测非小细胞肺癌的预后具有一定的意义。

## 关键词

非小细胞肺癌, YTHDF2, TET2, 预后

## Expression and Significance of YTHDF2 and TET2 in Non-Small Cell Lung Cancer

Xilin Hu, Ruran Wen, Hanlin Xu, Wenjie Jiao, Kaihua Tian

Department of Thoracic Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong  
Email: [tiankaihua@163.com](mailto:tiankaihua@163.com)

Received: Aug. 9<sup>th</sup>, 2021; accepted: Sep. 1<sup>st</sup>, 2021; published: Sep. 15<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

**Objective:** The aim of this study was to investigate the expression and clinical significance of YTH binding protein 2 (YTHDF2) and ten-eleven translocation 2 (TET2) in the NSCLC tissues. **Methods:** Firstly, online bioinformation tools were used to analyze RNA methylation sites of TET2, the correlation of YTHDF2 and TET2 and their prognosis values. Then, expression of YTHDF2 and TET2 were detected by immunohistochemical method in 52 NSCLC samples and normal lung tissues. The relationship between clinicopathological features was analyzed, and the correlation between the expression of YTHDF2 and TET2 was analyzed by spearman correlation. **Results:** There were lots of N6-methyladenosine (m6A) sites in TET2 mRNA. The positive rates of YTHDF2 and TET2 in NSCLC were 29.3% and 80.8%, respectively, and the positive expression rates in normal lung tissues were 24% and 100.0% ( $P < 0.001$ ). The expression of YTHDF2 in NSCLC was significantly correlated with differentiation ( $P = 0.02$ ). The expression of TET2 in NSCLC was significantly correlated with tumor size, differentiation, TNM stage ( $P < 0.05$ ). There was a positive correlation between YTHDF2 and TET2 expression in NSCLC ( $r = 0.515, P < 0.01$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that the TNM stage, differentiation and YTHDF2 expression were independent prognostic factors of NSCLC ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** YTHDF2 and TET2 might be involved in the progression of NSCLC and has a certain significance for predicting the prognosis of lung cancer.

## Keywords

NSCLC, YTHDF2, TET2, Prognosis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌是全球发病率和死亡率较高的癌症之一, 非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌病例的 80% [1], 并且在诊断时大部分 NSCLC 病例已经处于晚期。尽管, PD-L1 抑制剂在 NSCLC 治疗方面取得了重要突破, 但仍有一半以上的 PD-L1 阳性表达的患者出现免疫无应答[2]。NSCLC 发生及进展的分子机制尚不完全明确, 限制了 NSCLC 治疗效果的进一步提高。因此, 深入探究 NSCLC 的致病机制具有重要的临床价值和理论意义。N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)是 RNA 水平的一种甲基化修饰作用, 是哺乳动物 mRNA 中最丰富的转录组修饰, 占有 RNA 碱基甲基化的 80% 以上。YTH 结构域连接蛋白 2 (YTH binding protein 2, YTHDF2)可以通过介导恶性肿瘤组织中 m6A 甲基化识别和 mRNA 翻译, 来调控恶性肿瘤细胞进展、浸润及转移[3], 如肝癌[4]、非小细胞肺癌[5]、膀胱癌[6]等。

十十一易位酶 2 (ten-eleven translocation 2, TET2)是一种表观遗传双加氧酶, 负责将基因组 5-甲基胞嘧啶(5mC)酶促氧化为 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC), 具有 DNA 去甲基化修饰的作用[7] [8]。TET2 是癌症患者复发和生存期预后的重要生物标志物。研究表明, 在手术和化疗后较早复发的前列腺癌中 TET2 mRNA 表达的降低与患者生存率降低密切相关。生殖系 TET2 变体与前列腺癌和子宫内膜以及黑色素瘤的风险增加相关[9]。骨髓增生异常综合症(MDS)和急性髓细胞性白血病中发现了各种功能丧失的 TET2 突变, 以及包括乳腺肿瘤在内的实体瘤中发现, TET2 能够抑制乳腺癌的侵袭性和转移[10]。

在肥胖人群中的表观组测序数据显示, KARS, TERF2IP 和 DEXI 等多个基因的甲基化水平的显著变

化与 RNA m6A 去甲基化酶 FTO 的突变相关[11]。而近年来文献报道, RNA 去甲基化酶 SIALKBH2 发生功能突变后促进 DNA 去甲基化酶 SIDML2 mRNA 的降解, 进而促进基因组 DNA 高甲基化[12]。这些结果提示, RNA m6A 甲基化很可能具有影响 DNA 甲基化水平的作用。YTHDF2 与 TET2 分别作为 RNA m6A 甲基化与 DNA 甲基化过程中重要的蛋白, 两者之间的关系可以进一步揭示出在肺癌中 RNA m6A 甲基化影响 DNA 甲基化水平的具体机制。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 生信分析

通过 m6A-Atlas 在线数据库(<http://180.208.58.66/m6A-Atlas/>)获取 TET2 的 m6A 位点分布情况。通过 Kaplan-Meier Plotter 在线数据库(<http://kmplot.com/analysis/>)获取 TET2 与 YTHDF2 对 OS 的影响。通过 GEPIA 在线数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html/>)获取 TET2 与 YTHDF2 的表达相关性。

### 2.2. 临床资料

选取青岛大学附属医院病理科自 2015 年 1 月~2015 年 10 月存档石蜡包埋的非小细胞肺癌标本 52 例和正常肺组织(距肿瘤边缘 > 5 cm) 52 例。在非小细胞肺癌标本组织 52 例中, 男 35 例, 女 17 例; 年龄 ≥ 60 岁 33 例, <60 岁 19 例; TNM 分期为 I~II 期 32 例, III 期 20 例; 组织分化程度为中低分化 35 例, 高分化 17 例; 组织学分型为鳞状细胞癌(鳞癌) 22 例, 腺癌 30 例; 发生淋巴结转移 23 例; 肿瘤直径 < 3 cm 24 例, ≥ 3 cm 28 例。纳入标准: 均符合 2008 版非小细胞肺癌指南诊断标准, 均经术后病理检查确诊; 均首次诊断为非小细胞肺癌, 既往未接受过抗肿瘤治疗; 临床病理资料完整并接受随访, 且患者及家属签署知情同意书。排除标准: 患有其他呼吸系统疾病, 如肺炎、支气管炎等; 患有其他系统疾病或恶性肿瘤, 如胃癌、乳腺癌、结肠癌等; 伴免疫系统功能缺陷疾病等。随访截止日期为 2020 年 10 月, 生存期是指从手术日期到随访截止日期, 或因复发转移、其他疾病而死亡的日期为止。

### 2.3. 免疫组化方法

取得标本组织后均制成 4 μm 厚切片, 操作步骤严格按试剂盒说明书进行, 加入兔抗人 YTHDF2 (武汉爱博泰生物科技有限公司)和兔抗人 TET2 抗体(武汉爱博泰生物科技有限公司), 稀释比例均为 1:100。用已知阳性片作对照, 以 PBS 液代替一抗作空白对照。结果判定采用双盲法, 两位资深病理科医师观察每张切片[13], 以染色强度和阳性细胞比例综合评定, 首先将染色强度计分: 0 分为无色, 1 分为淡黄色, 2 分为棕黄色, 3 分为棕褐色; 再将阳性细胞百分比计分, <5% 为 0 分, 5%~25% 为 1 分, 25%~50% 为 2 分, 50%~75% 为 3 分, >75% 为 4 分。用染色强度得分和细胞数乘积作为判断标准, <2 为阴性, ≥2 为阳性。

### 2.4. 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析。率的比较采用  $\chi^2$  检验; 相关性采用 Spearman 等级相关性分析, 生存分析采用 Kaplan-Meier 和 Log-rank 方法分别绘制和比较生存曲线以及多因素 Cox 风险比例模型。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. TET2 的 mRNA 上 m6A 位点情况

m6A-Atlas 在线数据库显示 TET2mRNA 上分布着大量 m6A 位点。见图 1。因此, YTHDF2 可能具有识别 TET2mRNA 上的 m6A 来调控 TET2 表达的作用。

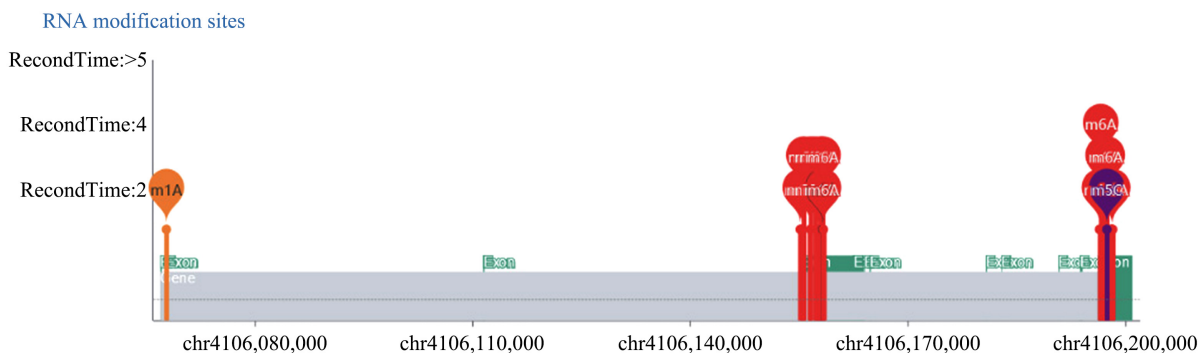


Figure 1. RNA modification sites of TET2

图 1. TET2 的 RNA 修饰位点情况

### 3.2. 非小细胞肺癌和正常宫颈组织中 YTHDF2 与 TET2 表达

YTHDF2 在非小细胞肺癌和正常肺组织表达率分别为 28.8% 和 80.8%，两组差异有统计学意义( $\chi^2 = 16.25, P < 0.001$ )；TET2 在非小细胞肺癌和正常肺组织表达率分别为 25.0% 和 100.0%，两组差异有统计学意义( $\chi^2 = 50.514, P < 0.001$ )。见表 1。

Table 1. Expression of YTHDF2 and TET2 in NSCLC and normal lung tissue

表 1. 非小细胞肺癌和正常肺组织中 YTHDF2 和 TET2 表达的比较

分组	N	YTHDF2			TET2		
		阳性(%)	$\chi^2$	p	Positive (%)	$\chi^2$	p
正常肺组织	52	42 (80.8)	16.25	<0.001	52 (100)	50.514	<0.001
肺癌组织	52	22 (29.3)			18 (24)		

### 3.3. 非小细胞肺癌组织中 YTHDF2 与 TET2 表达的相关性

通过 GEPIA 在线数据库获取 YTHDF2 与 TET2 的表达相关性提示，YTHDF2 与 TET2 在 LUAD 与 LUSC 中的表达分别呈正相关性( $P < 0.01$ )。见图 2。对临床样本进行 Spearman 相关分析结果显示，YTHDF2 与 TET2 表达在非小细胞肺癌组织中呈正相关( $r = 0.515, P < 0.01$ )。见表 2。

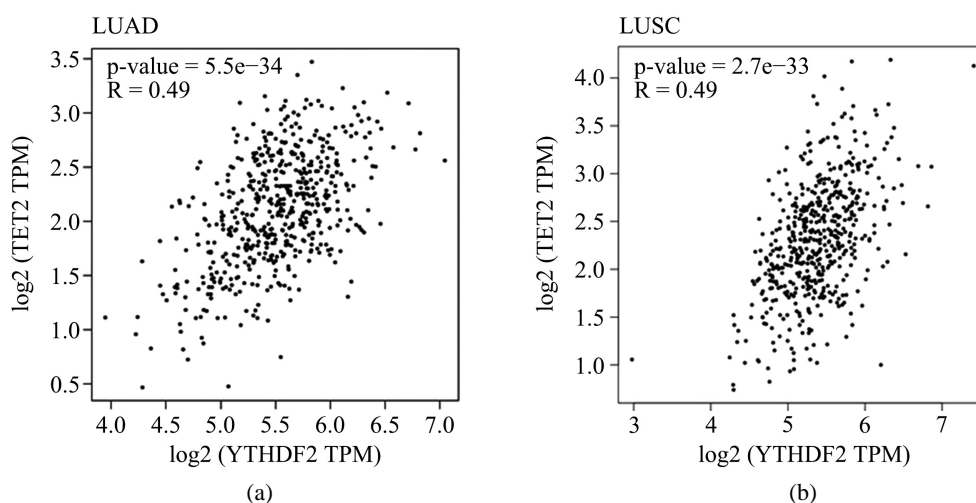
Table 2. Correlation between YTHDF2 and TET2 expression and clinicopathologic features in non-small cell lung cancer

表 2. 非小细胞肺癌组织中 YTHDF2 和 TET2 表达和临床病理特征的相关性

临床病理特征	N	YTHDF2			TET2		
		Positive (%)	$\chi^2$	p	Positive (%)	$\chi^2$	p
性别							
男	35	9 (25.7)	0.512	0.525	7 (20)	1.427	0.309
女	17	6 (35.3)			6 (35.3)		
年龄(岁)							
<=60	19	8 (42.1)	2.564	0.109	5 (26.3)	0.028	1
>60	33	7 (21.2)			8 (24.2)		

## Continued

肿瘤直径(cm)							
<3 cm	24	9 (37.5)	1.626	0.202	10 (41.7)	6.603	0.01
>=3 cm	28	6 (17.1)			3 (10.7)		
病理类型							
鳞癌	30	9 (30)	0.046	0.83	11 (36.7)	5.147	0.023
腺癌	22	6 (27.30)			2 (9.1)		
TNM 分期							
I-II 期	32	10 (31.3)	0.234	0.628	10 (31.3)	1.733	0.324
III 期	20	5 (25)			3 (15)		
组织分化程度							
高分化	17	9 (52.9)	7.144	0.02	10 (58.8)	15.411	<0.001
中低分化	35	6 (17.1)			3 (8.60)		
淋巴结转移							
是	23	5 (21.7)	1.015	0.314	3 (13)	3.144	0.076
否	29	10 (34.5)			10 (34.5)		



**Figure 2.** Analysis of the correlation between YTHDF2 and TET2 expression in NSCLC tissue from GEPIA online database. (a) Correlation between YTHDF2 and TET2 expression in LUAD. (b) Correlation between YTHDF2 and TET2 expression in LUSC

**图 2.** GEPIA 在线数据库分析非小细胞肺癌组织中 YTHDF2 和 TET2 表达的相关性。(a) LUAD 中 YTHDF2 和 TET2 表达的相关性。(b) LUSC 中 YTHDF2 和 TET2 表达的相关性

### 3.4. YTHDF2、TET2 表达与非小细胞肺癌临床病理特征间的关系

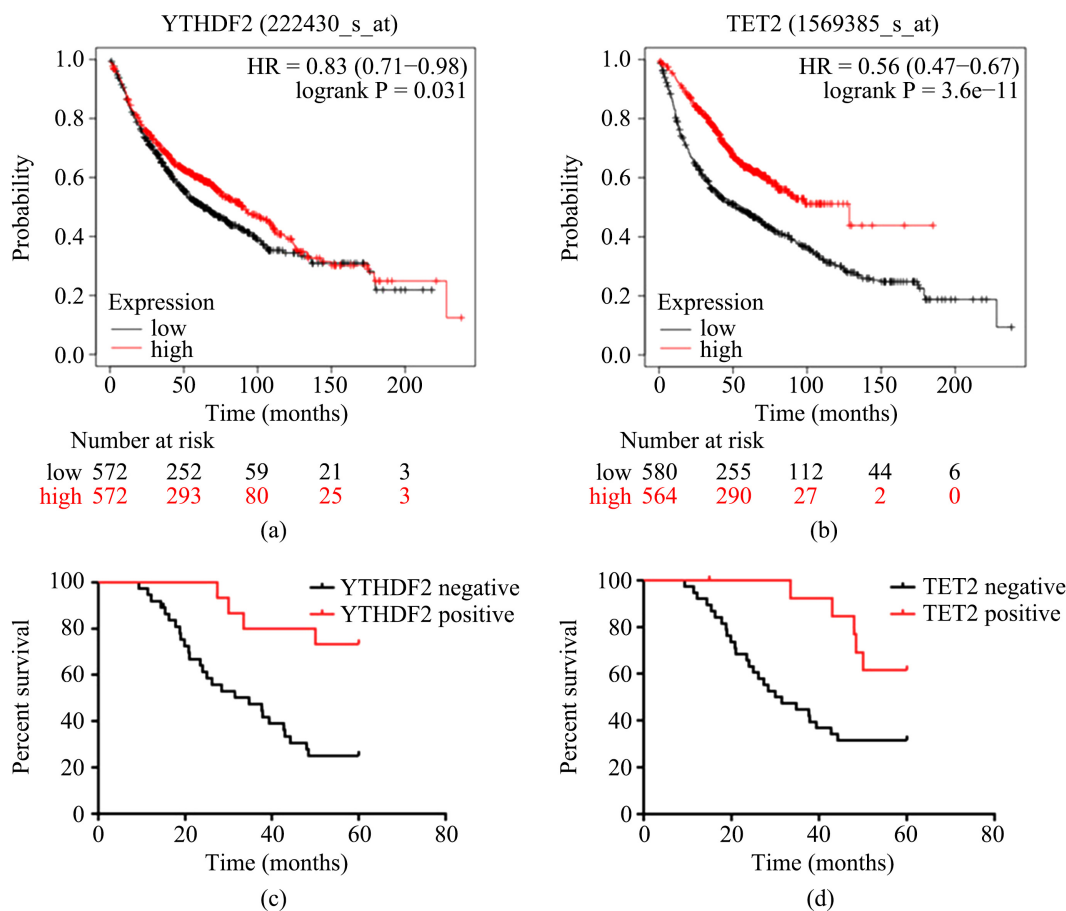
非小细胞肺癌组织中 YTHDF2 与肿瘤组织分化程度有关( $P = 0.02$ ), 与患者性别、年龄及肿瘤直径、病理类型、TNM 分期、淋巴结转移无关( $P > 0.05$ )。非小细胞肺癌组织中 TET2 与肿瘤大小、病理类型、组织分化程度有关( $P < 0.01$ ), 与患者性别、年龄及 TNM 分期、淋巴结转移无关( $P > 0.05$ )。见表 3。

**Table 3.** Correlation between YTHDF2 and TET2 expression in non-small cell lung cancer tissue  
**表 3.** 非小细胞肺癌组织中 YTHDF2 和 TET2 表达的相关性

YTHDF2	TET2		r	p
	阳性	阴性		
阳性	9	6	0.515	<0.001
阴性	5	32		

### 3.5. YTHDF2 与 TET2 表达与生存期关系

通过 Kaplan-Meier Plotter 在线数据库[14]获取 TET2 与 YTHDF2 对 OS 的影响显示, YTHDF2 与 TET2 高表达组患者的生存时间均显著长于低表达组患者( $P < 0.001$ )。见图 3(a), 图 3(b)。同时, 对 52 例患者进行随访。YTHDF2 阳性表达组患者的生存时间显著长于阴性表达组( $\chi^2 = 4.303, P < 0.001$ ); TET2 阳性表达组患者的生存时间明显长于阴性表达组( $P < 0.001$ )。见图 3(c), 图 3(d)。



**Figure 3.** Survival curve of YTHDF2 and TET2 expression in NSCLC. (a) Survival curves of YTHDF2 high and low expression groups (KM Plotter online database). (b) Survival curves of groups with high and low TET2 expression (KM Plotter online database). (c) Survival curves of YTHDF2 positive and negative expression groups (clinical cohort). (d) Survival curves of TET2 positive and negative expression groups (clinical cohort)

**图 3.** YTHDF2 和 TET2 在 NSCLC 中表达的生存曲线。(a) YTHDF2 高表达组和低表达组的生存曲线(KM Plotter 在线数据库)。(b) TET2 高表达组和低表达组的生存曲线(KM Plotter 在线数据库)。(c) YTHDF2 阳性表达组和阴性表达组的生存曲线(临床队列)。(d) TET2 阳性表达组和阴性表达组的生存曲线(临床队列)



### 3.6. Cox 模型分析影响非小细胞肺癌患者预后的因素

Cox 模型分析结果显示独立的预后因素分别为 TNM 分期, 组织分化程度, YTHDF2 阳性表达为影响患者预后的独立因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

**Table 4.** Results of multi-factor Cox hazard Analysis

**表 4.** 多因素 Cox 比例危险模型分析结果

临床病理特征	B	SE	Wald $\chi^2$	p
TNM 分期	2.721	0.591	21.210	0.000
组织分化程度	-2.036	0.866	5.532	0.019
YTHDF2 expression	-2.571	0.794	10.474	0.001

## 4. 讨论

m6A mRNA 甲基化由 METTL3 启动, 然后被包含 YTH 结构域(YTHDFs)的蛋白质识别。YTHDFs 为五个包含 YTH 结构域的蛋白质, YTHDFs 能特异性结合 m6A 修饰的 mRNA, 具有调节 mRNA 的剪接、输出、稳定性和翻译的作用[3]。我们研究发现, YTHDF2 在非小细胞肺癌组织的表达显著低于正常肺组织( $P < 0.01$ ), 且 YTHDF2 的高表达与较好的预后相关。这与 Zhang 等人发现在肺腺癌中 METTL3、YTHDF1 和 YTHDF2 上调的患者具有较好的 OS 和 RFS 的结论相一致[15]。尽管目前的研究多指向 YTHDF2 的致癌机制, 如 METTL3/YTHDF2/m6A 信号轴通过降解肿瘤抑制因子 SETD7 和 KLF4 的 mRNA, 促进了膀胱癌的进程[6]。YTHDF2 处理降解包含 m6A 的白介素 11 和丝氨酸蛋白酶抑制剂 E 家族成员的 mRNA, 促进肝癌进展等[4]。但也有报道指出 YTHDF2 在调节癌细胞增殖和迁移中具有双向作用[16]。而 YTHDF2 在肺癌细胞代谢中的作用仍有待探索。同时, 我们还发现 YTHDF2 表达与肿瘤的分化程度相关。多因素 Cox 分析结果显示 YTHDF2 可作为非小细胞肺癌预后的独立危险因素。

TET2 是一种重要的表观遗传调控者, 具有 DNA 去甲基化修饰的作用[8]。目前的报道证明 TET2 在多种癌症中具有抑癌作用[7] [9] [10]。我们的研究也发现 TET2 在非小细胞肺癌组织的表达显著低于正常肺组织( $P < 0.05$ ), 且 TET2 的高表达与较好的预后相关。同时, 我们还发现 TET2 表达与肿瘤的分化程度, 病理类型和肿瘤大小相关。

利用 m6A-Atlas 在线数据库查询 TET2mRNA 的序列, 我们发现 mRNA 上存在着大量 m6A 位点。因此 YTHDF2 可能可以通过 m6A 调控 TET2 的表达。通过两者的相关性分析, 我们发现两者的表达呈正相关。文献报道, YTHDF2 可以通过募集 mRNA 降解系统来降低 mRNA 的稳定性[17]。YTHDF2 与 mRNA 3'-UTR 的 m6A 修饰位点结合后[18], 通过与 CNOT1 的超家族同源性(SH)结构域直接相互作用来募集 CCR4-NOT 腺苷酸酶复合物, 从而引发腺苷酸化和降解包含 m6A 的 mRNA [19]。然而, Zhou 等人的研究表明, YTHDF2 在肝癌中抑制了 FTO 介导的 m6A 在 5'-UTR 的去甲基化, 提示 YTHDF2 在 m6A 保护中的积极作用[20]。Zhang 等人研究表明 YTHDF2 可以通过不同的机制影响 m6A 甲基化。YTHDF2 在肝癌中的过表达可以增加 OCT4 mRNA 5'-UTR 的 m6A 甲基化, 导致 oct 4 蛋白水平的增加。荧光素酶分析和多聚体分析所证明 YTHDF2 通过影响 m6A 甲基化的 5'-UTR 的基因促进蛋白质翻译[21]。因此, YTHDF2 很可能作用于 TET2mRNA 的 5'-UTR m6A 来促进翻译。但具体作用机制仍需进一步探索。

综上所述, YTHDF2 与 TET2 能够抑制非小细胞肺癌浸润、转移, 两者之间的调控关系揭示出在肺癌中可能存在 RNA m6A 甲基化与 DNA 甲基化相互作用的潜在机制。这种潜在的甲基化调控方式可以为非小细胞肺癌临床治疗提供新的思路和靶点。本研究纳入的样本较少, 但通过结合部分的生信分析提高

了结论的可信度。后期仍需进行大样本的研究对以上问题进行探讨。此外, YTHDF2 与 TET2 的具体作用机制仍缺乏更深入的研究。后续因从 YTHDF2 能否作用与 TET2mRNA 的 5'-UTR m6A 入手更进一步的探究在肺癌中 RNA m6A 甲基化与 DNA 甲基化相互作用的潜在机制。

## 参考文献

- [1] Herbst, R.S., Morgensztern, D. and Boshoff, C. (2018) The Biology and Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature*, **553**, 446-454. <https://doi.org/10.1038/nature25183>
- [2] Sun, X., Li, C.W., Wang, W.J., et al. (2020) Inhibition of c-MET Upregulates PD-L1 Expression in Lung Adenocarcinoma. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 564-571. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2020-1027>
- [3] Xu, C., Wang, X., Liu, K., et al. (2014) Structural Basis for Selective Binding of m6A RNA by the YTHDC1 YTH Domain. *Nature Chemical Biology*, **10**, 927-929. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1654>
- [4] Hou, J., Zhang, H., Liu, J., et al. (2019) YTHDF2 Reduction Fuels Inflammation and Vascular Abnormalization in Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Cancer*, **18**, 163. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1082-3>
- [5] Li, J., Han, Y., Zhang, H., et al. (2019) The m6A Demethylase FTO Promotes the Growth of Lung Cancer Cells by Regulating the m6A Level of USP7 mRNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **512**, 479-485. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.093>
- [6] Xie, H., Li, J., Ying, Y., et al. (2020) METTL3/YTHDF2 m(6) A Axis Promotes Tumorigenesis by Degrading SETD7 and KLF4 mRNAs in Bladder Cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 4092-4104. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15063>
- [7] Puig, I., Tenbaum, S.P., Chicote, I., et al. (2018) TET2 Controls Chemoresistant Slow-Cycling Cancer Cell Survival and Tumor Recurrence. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 3887-3905. <https://doi.org/10.1172/JCI96393>
- [8] Lan, Y., Pan, H., Li, C., et al. (2019) TETs Regulate Proepicardial Cell Migration through Extracellular Matrix Organization during Zebrafish Cardiogenesis. *Cell Reports*, **26**, 720-732e724. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.12.076>
- [9] Nickerson, M.L., Das, S., Im, K.M., et al. (2017) TET2 Binds the Androgen Receptor and Loss Is Associated with Prostate Cancer. *Oncogene*, **36**, 2172-2183. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.376>
- [10] Zhu, X. and Li, S. (2018) TET2 Inhibits Tumorigenesis of Breast Cancer Cells by Regulating Caspase-4. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 16167. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34462-z>
- [11] Almen, M.S., Jacobsson, J.A., Moschonis, G., et al. (2012) Genome Wide Analysis Reveals Association of a FTO Gene Variant with Epigenetic Changes. *Genomics*, **99**, 132-137. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2011.12.007>
- [12] Zhou, L., Tian, S. and Qin, G. (2019) RNA Methylomes Reveal the m(6)A-Mediated Regulation of DNA Demethylase Gene SIDML2 in Tomato Fruit Ripening. *Genome Biology*, **20**, 156. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1771-7>
- [13] Pandey, R.K., Shukla, S., Hadi, R., et al. (2020) Kirsten Rat Sarcoma Virus Protein Overexpression in Adenocarcinoma Lung: Association with Clinicopathological and Histomorphological Features. *Journal of Carcinogenesis*, **19**, 9. [https://doi.org/10.4103/jcar.JCar\\_11\\_20](https://doi.org/10.4103/jcar.JCar_11_20)
- [14] Gyorffy, B., Surowiak, P., Budczies, J., et al. (2013) Online Survival Analysis Software to Assess the Prognostic Value of Biomarkers Using Transcriptomic Data in Non-Small-Cell Lung Cancer. *PLoS ONE*, **8**, e82241. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082241>
- [15] Zhang, Y., Liu, X., Liu, L., et al. (2020) Expression and Prognostic Significance of m6A-Related Genes in Lung Adenocarcinoma. *Medical Science Monitor*, **26**, e919644. <https://doi.org/10.12659/MSM.919644>
- [16] Chen, J., Sun, Y., Xu, X., et al. (2017) YTH Domain Family 2 Orchestrates Epithelial-Mesenchymal Transition/Proliferation Dichotomy in Pancreatic Cancer Cells. *Cell Cycle*, **16**, 2259-2271. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1380125>
- [17] Zhuang, M., Li, X., Zhu, J., et al. (2019) The m6A Reader YTHDF1 Regulates Axon Guidance through Translational Control of Robo3.1 Expression. *Nucleic Acids Research*, **47**, 4765-4777. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz157>
- [18] Sheng, H., Li, Z., Su, S., et al. (2020) YTH Domain Family 2 Promotes Lung Cancer Cell Growth by Facilitating 6-Phosphogluconate Dehydrogenase mRNA Translation. *Carcinogenesis*, **41**, 541-550. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgz152>
- [19] Du, H., Zhao, Y., He, J., et al. (2016) YTHDF2 Destabilizes m(6)A-Containing RNA through Direct Recruitment of the CCR4-NOT Deadenylation Complex. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12626. <https://doi.org/10.1038/ncomms12626>
- [20] Zhou, J., Wan, J., Gao, X., et al. (2015) Dynamic m(6)A mRNA Methylation Directs Translational Control of Heat Shock Response. *Nature*, **526**, 591-594. <https://doi.org/10.1038/nature15377>



- 
- [21] Zhang, C., Huang, S., Zhuang, H., *et al.* (2020) YTHDF2 Promotes the Liver Cancer Stem Cell Phenotype and Cancer Metastasis by Regulating OCT4 Expression via m6A RNA Methylation. *Oncogene*, **39**, 4507-4518.  
<https://doi.org/10.1038/s41388-020-1303-7>