Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2023, 13(3), 3883-3888
Published Online March 2023 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2023.133556

Hans汉斯

m6A与LncRNA之间在胰腺癌中的应用及展望

朱刚霞，张　莉*

新疆医科大学第一附属医院综合内四科，新疆　乌鲁木齐

收稿日期：2023年2月15日；录用日期：2023年3月11日；发布日期：2023年3月20日

摘　要

胰腺癌是消化道肿瘤中具有侵袭性和致命性的恶性肿瘤，预后差。m6A是最常见转录后修饰，在RNA的输出、翻译、稳定、成熟和衰变起着至关重要的作用。LncRNA是一类转录长度超过200nt的分子，通常情况下不直接参与蛋白质编码过程，而是以RNA的形式参与蛋白质编码基因的调控。对于m6A修饰与lncRNA之间的相关研究也正在进行中。本文围绕m6A与lncRNA在PAAD中的最新研究及进展作一综述。

关键词

n6-甲基腺苷(m6A)，长链非编码RNA，胰腺癌

Application and Prospect between m6A and LncRNA in Pancreatic Cancer

Gangxia Zhu, Li Zhang*

Department of Comprehensive Internal Medicine IV, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 11th, 2023; published: Mar. 20th, 2023

Abstract

Pancreatic cancer is an aggressive and lethal malignancy among GI tract tumors with poor prognosis. m6A is the most common post-transcriptional modification and plays a crucial role in RNA output, translation, stabilization, maturation and decay. lncRNA is a class of molecules with transcriptional length over 200 nt, which normally do not participate in protein coding process directly, but in the form of RNA in protein coding gene regulation. Studies on the correlation be-

*通讯作者。

文章引用: 朱刚霞, 张莉. m6A 与 LncRNA 之间在胰腺癌中的应用及展望[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3883-3888.
DOI: 10.12677/acm.2023.133556

tween m6A modifications and lncRNAs are also underway. This paper presents a review of the latest research progress between m6A and lncRNA in PAAD, aiming to discuss the latest research and progress between m6A and LncRNA in pancreatic cancer.

Keywords

n6-Methyladenosine (m6A), Long-Stranded Non-Coding RNA, Pancreatic Cancer

1. 引言

胰腺癌(Pancreatic Cancer, PC)是一种非常常见消化道肿瘤，也是最有侵袭性和致命性的恶性肿瘤之一。在所有的人类原发癌症中，预后差。根据美国癌症协会的数据，2019 年约有 5.6 万例胰腺癌新发病例，死亡人数估计有 4.5 万人，是全球男性和女性癌症死亡的第七大原因[1]。目前，胰腺癌的具体发病原因仍未完全阐明，但有研究显示与遗传、生活和饮食习惯及慢性损伤等因素均有关[2]，例如吸烟、喝酒、慢性胰腺炎及家族遗传史等。手术是目前唯一可能治愈手段并使 5 年生存率提高到 20%~30%的方法。不幸的是，通常由于缺乏特异性的症状，发现时多已出现扩散及转移，使手术切除困难[3]。虽然目前有不同的治疗方法，如新辅助治疗、化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗，但其临床效果并不理想[3]。对于 PC 患者，如果能够早期诊断并接受治疗可大大提高患者生存率。大多数化疗患者已经有局部晚期或转移性病灶。因此，在胰腺癌的早期诊断、预后判断、治疗策略选择等方面，具有灵敏、准确的分子标志物是十分必要的。越来越多的证据表明，RNA 修饰途径在人类癌症中是存在错误调控，可能是癌症治疗的理想靶点[4]。目前已有超过 100 不同类型的合成后修饰被证明存在于 RNA 上，包括 mRNA、microRNA 和长链非编码 RNA (lncRNA) [4]，在这些修饰中，甲基化修饰最为丰富，包括 n6-甲基腺苷(m6A)、5-甲基胞嘧啶(m5C)、n1-甲基腺苷(m1A) [5] [6]，其中，m6A 是最常见转录后修饰，在 RNA 的输出、翻译、稳定、成熟和衰变起着至关重要的作用[7] [8]。m6A 的调节因子分为 3 种类型：甲基转移酶(Writer)、去甲基化酶(Erasers)和信号转导器(Reader) [9]，可以潜在地诱导 m6A 积极参与膀胱癌[10]、胃癌[11]和胰腺癌[12]等多种肿瘤的发生和发展。m5C 是人类另一种丰富的 RNA 修饰，首次在稳定且高度丰富的 tRNAs 和 rRNAs 中被发现[13]。m5C 甲基化修饰是一个可逆的过程，包括甲基转移酶(Writer)、去甲基化酶(Erasers)和结合蛋白(Reader)等相关酶动态调节[14]。有研究表明在几种癌症中 m5C 异常表达在发挥致癌作用，包括胰腺癌[15]、胃癌[16]、膀胱癌[17]等。长链非编码 RNA (Long non-coding, lncRNA)是一种核糖核苷酸链，长度为 200 个核苷酸[18]。lncRNA 以前被认为缺乏任何生物学功能，因为它们不具有蛋白质编码能力。然而，研究发现 lncRNA 可以通过转录水平的表观遗传调控[19]、转录后水平的表观遗传调控[20]或组蛋白修饰[21]来发挥其生物学功能。有研究揭示了 lncRNA 参与了各种生物过程的调节，包括肿瘤发生和肿瘤免疫[22]。

2. m6A 概述

m6A 修饰是一个动态和可逆的过程，在调节 RNA 稳定性、剪接和翻译方面具有关键作用。这种修饰由被称为 m6A 甲基转移酶复合物(写入器)、m6A 去甲基酶(擦除器)和 m6A 结合蛋白(读取器) [9]。

2.1. m6A 甲基转移酶

m6A 甲基转移酶被称为“写入器”，包括甲基转移酶样 3/14/16 (METTL3/14/16)、wt1 相关蛋白(WTAP)、RNA 结合图案蛋白 15/15B (RBM15/15B)和病毒样 m6A 甲基转移酶相关蛋白(VIRMA，也称为 KIAA1429) [23]。METTL3/14 可以形成复合物，使 m6A 甲基化写入 mRNA，18 而 WTAP 帮助 METTL3/14 定位核点，并在体内维持 m6A 甲基转移酶的催化活性。同时，METTL3 的表达对 WTAP 蛋白的稳态至关重要[24]。

2.2. m6A 去甲基酶

m6A 甲基化是动态的，可以被 m6A 去甲基化酶(也被称为 m6A “擦除器”)逆转，包括 FTO 和 AlkB 同源物 5 (ALKBH5) [25] [26]。它们都属于 AlkB 亚家族。FTO 和 AlkBH5 使用铁亚铁作为辅因子，α-酮戊二酸作为辅底物催化底物的氧化[26]。这些蛋白可以通过一系列复杂的中间反应选择性地去除针对 mRNA 的 m6A 标记，从而影响肿瘤特定的生物过程。

2.3. m6A 结合蛋白

m6A 结合蛋白子被称为“读取器”，最常见的包括 m6A RNA 结合蛋白 1/2/3 (YTHDF1/2/3)，含 YTH 结构域的 1/2 (YTHDC1/2)，胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1/2/3 (IGF2BP1/2/3)，异质核核糖核蛋白(HNRNPs)和含锌指 CCCH 结构域的蛋白 13 (ZC3H13) [27]。

经典 m6A 调控因子中，METTL3、METTL14、WTAP、FTO、YTHDF2、IGF2BP1-3、hnRNPC、NKAP 在胰腺癌中表达上调，METTL16、ALKBH5 在胰腺癌中表达下调[28]。m6A 修饰已被研究用于胰腺癌治疗。m6A 及其相关因子在胰腺癌细胞和患者中表达异常，在胰腺癌诊断和靶向治疗中具有潜在的新型生物标志物价值。研究表明，m6A 修饰可调节胰腺癌的肿瘤发生和进展。例如，m6A 甲基转移酶 METTL3 促进胰腺癌细胞增殖、侵袭、化疗耐药和放射耐药[29] [30]。m6A 去甲基酶 HNRNPC 的上调与 rs7495G 有关，它通过 miRNA 介导的方式赋予胰腺癌较高的风险[31]。m6A 结合蛋白 ALKBH5 通过 m6A 的取消，通过 PER1 的转录后激活，降低 wwi-1 RNA 甲基化和介导 Wnt 信号，防止胰腺癌进展[32] [33]。

3. 胰腺癌中 lncRNAs 的 m6A 修饰

lncRNA 是长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA 亚群，在癌症中可以被 m6A 甲基化修饰。根据 lncRNA 的功能，可将其分为信号 lncRNA、诱饵 lncRNA、引导 lncRNA 和支架 lncRNA。lncRNA 的异常表达会破坏生物体内的稳态，并可能驱动或抑制各种癌症[34]，同时与肿瘤恶性程度密切相关。m6A 甲基化促进了 lncRNA X-非活性特定转录物(X-Inactive Specific Transcripts, XIST)介导的转录抑制[35] [36] [37]。YTHDC1 优先识别 XIST 和 RBM15/15B 的 m6A 残基，参与 XIST 介导的[37]基因沉默。然而，据报道，RBM15/m6A-MTase 复合物在 XIST 介导的[38]基因沉默中起次要作用。YTHDF2 识别 lnc-Dpf3 的 m6A 甲基化位点，促进其降解，并增强 lnc-Dpf3 与缺氧诱导因子 1-α (HIF-1α)的结合，从而抑制树突状细胞的糖酵解和迁移[39]。研究表明，m6A 修饰通过 m6A 去甲基化酶依赖的方式调控癌细胞增殖，特异的 m6A 读取器 YTHDF1 和 YTHDF2 能够读取 m6A 基序，调控 lncRNA THOR 的稳定性(稳定和衰退) [40]。He Y 等人还发现 m6A 擦除 ALKBH5 在肿瘤组织中表达下调，可以使 KCNK15-AS1 脱甲基，并调节 KCNK15-AS1 的表达。ALKBH5 还参与 KCNK15-AS1 介导的细胞迁移和侵袭[12]。在未来，ALKBH5-KCNK15-AS1 有可能作为胰腺癌患者的治疗靶点。在细胞核中，lncRNA 可能会招募调节蛋白并与 mRNA 相互作用，或作为竞争性的内源性 RNA (ceRNA)，调节 mRNA 的翻译和稳定性[41]。因此，我们推断 m6A 修饰可能会影响细胞质 lncRNA 的类似调节功能。然而，我们对 lncRNA 的 m6A 修饰的理解仍然是

有限的。有研究利用生物信息学筛选 m6a 相关 lncRNA 构建预后相关模型，MEG9、AC092171.5 和 AC002091.1 在低危患者中高表达，这三种 lncrna 可能抑制胰腺腺癌的发生[42]，为进一步探索基于 m6a 相关 lncRNAs 诊断和治疗胰腺癌的生物标志物和免疫机制提供了基础。到目前为止，只有少数研究提出 m6A 调控因子可以通过修饰特定的 lncRNA 来维持胰腺癌的恶性。例如，Hu 等人证明 lncRNA DANCR 通过 m6A 修饰靶向 IGF2BP2，IGF2BP2 和 DANCR 共同促进癌干样特性和胰腺癌发病机制[43]。孟等人发现 m6A 在 LINC00857 中高度富集，并增强了其 RNA 稳定性。同时，LINC00857 通过与 miR-150-5p 结合来调节 E2F3 的表达，最终促进胰腺癌的肿瘤发生[12]。基于以上研究，我们认为 lncRNA 参与了 m6A 修饰，应该更加关注 lncRNA 与 m6A 修饰的相互作用和功能，以确定胰腺癌的预后标志物和治疗靶点。

4. 小结及展望

PC 是一种异质性、高度恶性的肿瘤，其发病率和死亡率高[44]。对于胰腺癌患者所面临的问题是早期诊断、准确预测肿瘤进展和有效干预。目前建立 PC 治疗反应和预后的临床标志物大多基于临床特征，其准确性和特异性有限。越来越多的研究证实了 lncRNA 中几种常见修饰(m6A、m5C 及 m1A)参与肿瘤的进展[7]，包括促进癌细胞增殖或调节侵袭性和转移潜能[4]。m6A 可以参与肿瘤增殖、迁移、耐药或作为肿瘤预后标志物[45]。例如，m6A 去甲基酶 YTHDF2 介导 lncRNA FENDRR 降解子宫内膜样癌(EEC)中促进细胞增殖[46]。相反，m6A 介导 LNCAROD 过表达通过促进 YBX1 HSPA1A 相互作用促进 HNSCC 恶性发展[47]。以上表明，RNA 甲基化修饰语 lncRNAs 在多种肿瘤发生过程中存在相关作用。目前，RNA 甲基化和翻译组学是表观遗传学研究的新方向，将为研究正常生理和异常细胞过程的新机制提供重要的见解。非编码 RNA 与 m6A 修饰的功能相互作用研究尤其值得关注。研究非编码 RNA 与 m6A 修饰的交叉调控，将有助于发现胰腺癌癌症患者诊断和治疗的关键靶点，这是个性化医疗的最终目标。以往的研究已经证实了 m6A 修饰与 lncRNAs 在各种生理病理过程中的重要作用，因此 m6A 修饰与 lncRNAs 越来越受到重视。更多的研究集中在 m6A 修饰与 lncRNAs 的机制上，并确定了越来越多的相关因子。因此，我们需要更多的研究来阐明 m6A 修饰如何选择性地识别和结合特定的 RNA，以及 m6A 修饰是发挥竞争作用还是协同作用。此外，特定的 m6A 相关因子在各种癌症中的作用也各不相同。虽然许多研究证实了 m6A 与 PC 的发展密切相关，但我们对 m6A 在 PC 中的作用的认识还远远不够。进一步的研究需要集中于通过 m6A 修饰和 m6A 相关因子抑制剂的临床应用来确定早期诊断 PC 的策略。

参考文献

[1] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., *et al*. (2015) Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, **136**, E359-E386. https://doi.org/10.1002/ijc.29210

[2] Zhao, Z. and Liu, W. (2020) Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **19**. https://doi.org/10.1177/1533033820962117

[3] Mizrahi, J.D., Surana, R., Valle, J.W. and Shroff, R.T. (2020) Pancreatic Cancer. *The Lancet*, **395**, 2008-2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30974-0

[4] Barbieri, I. and Kouzarides, T. (2020) Role of RNA Modifications in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 303-322. https://doi.org/10.1038/s41568-020-0253-2

[5] Zhao, B.S., Roundtree, I.A. and He, C. (2017) Post-Transcriptional Gene Regulation by mRNA Modifications. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **18**, 31-42. https://doi.org/10.1038/nrm.2016.132

[6] Yi, Y.C., Chen, X.Y., Zhang, J. and Zhu, J.S. (2020) Novel Insights into the Interplay between m6A Modification and Noncoding RNAs in Cancer. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 121. https://doi.org/10.1186/s12943-020-01233-2

[7] Wang, S., Sun, C., Li, J., *et al*. (2017) Roles of RNA Methylation by Means of N^6-Methyladenosine (m6A) in Human Cancers. *Cancer Letters*, **408**, 112-120. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.08.030

[8] Du, K., Zhang, L., Lee, T. and Sun, T. (2019) m6A RNA Methylation Controls Neural Development and Is Involved in

Human Diseases. *Molecular Neurobiology*, **56**, 1596-1606. https://doi.org/10.1007/s12035-018-1138-1

[9] He, L., Li, H., Wu, A., Peng, Y., Shu, G. and Yin, G. (2019) Functions of N6-Methyladenosine and Its Role in Cancer. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 176. https://doi.org/10.1186/s12943-019-1109-9

[10] Han, J., Wang, J.Z., Yang, X., *et al*. (2019) METTL3 Promote Tumor Proliferation of Bladder Cancer by Accelerating pri-miR221/222 Maturation in m6A-Dependent Manner. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 110. https://doi.org/10.1186/s12943-019-1036-9

[11] Wang, Q., Chen, C., Ding, Q., *et al*. (2020) METTL3-Mediated m6A Modification of HDGF mRNA Promotes Gastric Cancer Progression and Has Prognostic Significance. *Gut*, **69**, 1193-1205. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319639

[12] He, Y., Hu, H., Wang, Y., *et al*. (2018) ALKBH5 Inhibits Pancreatic Cancer Motility by Decreasing Long Non-Coding RNA KCNK15-AS1 Methylation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **48**, 838-846. https://doi.org/10.1159/000491915

[13] Yang, X., Yang, Y., Sun, B.F., *et al*. (2017) 5-Methylcytosine Promotes mRNA Export—NSUN2 as the methyltransferase and ALYREF as an m5C Reader. *Cell Research*, **27**, 606-625. https://doi.org/10.1038/cr.2017.55

[14] Cabrita, R., Lauss, M., Sanna, A., *et al*. (2020) Tertiary lymphoid Structures Improve Immunotherapy and Survival in Melanoma. *Nature*, **577**, 561-565. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1914-8

[15] Havel, J.J., Chowell, D. and Chan, T.A. (2019) The Evolving Landscape of Biomarkers for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **19**, 133-150. https://doi.org/10.1038/s41568-019-0116-x

[16] Petitprez, F., de Reyniès, A., Keung, E.Z., *et al*. (2020) B Cells Are Associated with Survival and Immunotherapy Response in Sarcoma. *Nature*, **577**, 556-560. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1906-8

[17] Darvin, P., Toor, S.M., Nair, S.V. and Elkord, E. (2018) Immune Checkpoint Inhibitors: Recent Progress and Potential Biomarkers. *Experimental & Molecular Medicine*, **50**, 1-11. https://doi.org/10.1038/s12276-018-0191-1

[18] Kopp, F. and Mendell, J.T. (2018) Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell*, **172**, 393-407. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011

[19] Wei, J.W., Huang, K., Yang, C. and Kang, C.S. (2017) Non-Coding RNAs as Regulators in Epigenetics (Review) *Oncology Reports*, **37**, 3-9. https://doi.org/10.3892/or.2016.5236

[20] Dykes, I.M. and Emanueli, C. (2017) Transcriptional and Post-Transcriptional Gene Regulation by Long Non-Coding RNA. *Genomics*, *Proteomics & Bioinformatics*, **15**, 177-186. https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.12.005

[21] Tsai, M.C., Manor, O., Wan, Y., Mosammaparast, N., Wang, J.K., Lan, F., Shi, Y., Segal, E. and Chang, H.Y. (2010) Long Noncoding RNA as Modular Scaffold of Histone Modification Complexes. *Science*, **329**, 689-693. https://doi.org/10.1126/science.1192002

[22] Dai, F., Wu, Y., Lu, Y., *et al*. (2020) Crosstalk between RNA m6A Modification and Non-Coding RNA Contributes to Cancer Growth and Progression. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, **22**, 62-71. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.08.004

[23] Ping, X.L., Sun, B.F., Wang, L., *et al*. (2014) Mammalian WTAP Is a Regulatory Subunit of the RNA N6-Methyladenosine Methyltransferase. *Cell Research*, **24**, 177-189. https://doi.org/10.1038/cr.2014.3

[24] Sorci, M., Ianniello, Z., Cruciani, S., *et al*. (2018) METTL3 Regulates WTAP Protein Homeostasis. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 796. https://doi.org/10.1038/s41419-018-0843-z

[25] Zheng, G., Dahl, J.A., Niu, Y., *et al*. (2013) ALKBH5 Is a Mammalian RNA Demethylase that Impacts RNA Metabolism and Mouse Fertility. Mol Cell, 49, 18-29. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.015

[26] Jia, G., Fu, Y., Zhao, X., *et al*. (2011) *N*6-Methyladenosine in Nuclear RNA Is a Major Substrate of the Obesity-Associated FTO. *Nature Chemical Biology*, **7**, 885-887. https://doi.org/10.1038/nchembio.687

[27] Meyer, K.D. and Jaffrey, S.R. (2017) Rethinking m6A Readers, Writers, and Erasers. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **33**, 319-342. https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060758

[28] Chen, S., Ren, H., Zhang, X., *et al*. (2022) Research Advances of N6-Methyladenosine in Diagnosis and Therapy of Pancreatic Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24611. https://doi.org/10.1002/jcla.24611

[29] Xia, T., Wu, X., Cao, M., Zhang, P., Shi, G., Zhang, J., *et al*. (2019) The RNA m6A Methyltransferase METTL3 Promotes Pancreatic Cancer Cell Proliferation and Invasion. *Pathology-Research and Practice*, **215**, Article ID: 152666. https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152666

[30] Taketo, K., Konno, M., Asai, A., Koseki, J., Toratani, M., Satoh, T., *et al*. (2018) The Epitranscriptome m6A Writer METTL3 Promotes Chemo- and Radioresistance in Pancreatic Cancer Cells. *International Journal of Oncology*, **52**, 621-9. https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4219

[31] Ying, P., Li, Y., Yang, N., Wang, X., Wang, H., He, H., *et al*. (2021) Identification of Genetic Variants in m6A Mod-

ification Genes Associated with Pancreatic Cancer Risk in the Chinese Population. *Archives of Toxicology*, **95**, 1117-1128. https://doi.org/10.1007/s00204-021-02978-5

[32] Guo, X., Li, K., Jiang, W., Hu, Y., Xiao, W., Huang, Y., *et al*. (2020) RNA Demethylase ALKBH5 Prevents Pancreatic Cancer Progression by Posttranscriptional Activation of PER1 in an m6A-YTHDF2-Dependent Manner. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 91. https://doi.org/10.1186/s12943-020-01158-w

[33] Tang, B., Yang, Y., Kang, M., Wang, Y.S., Wang, Y., Bi, Y., *et al*. (2020) m6A Demethylase ALKBH5 Inhibits Pancreatic Cancer Tumorigenesis by Decreasing WIF-1 RNA Methylation and Mediating Wnt Signaling. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 3. https://doi.org/10.1186/s12943-019-1128-6

[34] Bhan, A., Soleimani, M. and Mandal, S.S. (2017) Long Noncoding Rna and Cancer: A New Paradigm. *Cancer Research*, **77**, 3965-3981. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2634

[35] Chu, C., Zhang, Q.C., da Rocha, S.T., Flynn, R.A., Bharadwaj, M., Calabrese, J.M., *et al*. (2015) Systematic Discovery of Xist RNA Binding Proteins. *Cell*, **161**, 404-416. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.025

[36] Monfort, A., Minin, D.G., Postlmayr, A., Freimann, R., Arieti, F., Thore, S., *et al*. (2015) Identification of *Spen* as a Crucial Factor for *Xist* Function through Forward Genetic Screening in Haploid Embryonic Stem Cells. *Cell Reports*, **12**, 554-561. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.06.067

[37] Patil, D.P., Chen, C.-K., Pickering, B.F., Chow, A., Jackson, C., Guttman, M., *et al*. (2016) m6A RNA Methylation Promotes *XIST*-Mediated Transcriptional Repression. *Nature*, **537**, 369-373. https://doi.org/10.1038/nature19342

[38] Nesterova, T.B., Wei, G., Coker, H., Pintacuda, G., Bowness, J.S., Zhang, T., *et al*. (2019) Systematic Allelic Analysis Defines the Interplay of Key Pathways in X Chromosome Inactivation. *Nature Communications*, **10**, Article No. 3129. https://doi.org/10.1038/s41467-019-11171-3

[39] Liu, J., Zhang, X., Chen, K., Cheng, Y., Liu, S., Xia, M., *et al*. (2019) CCR7 Chemokine Receptor-Inducible lnc-Dpf3 Restrains Dendritic Cell Migration by Inhibiting HIF-1α-Mediated Glycolysis. *Immunity*, **50**, 600-615. e15. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.01.021

[40] Liu, H., Xu, Y., Yao, B., Sui, T., Lai, L. and Li, Z. (2020) A Novel N6-Methyladenosine (m6A)-Dependent Fate Decision for the lncRNA *THOR*. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 613. https://doi.org/10.1038/s41419-020-02833-y

[41] Fatica, A. and Bozzoni, I. (2014) Long Non-Coding RNAs: New Players in Cell Differentiation and Development. *Nature Reviews Genetics*, **15**, 7-21. https://doi.org/10.1038/nrg3606

[42] Cao, P.W., Liu, L., Li, Z.H., Cao, F. and Liu, F.B. (2022) Prognostic Value of Drug Targets Predicted Using Deep Bioinformatic Analysis of m6A-Associated lncRNA-Based Pancreatic Cancer Model Characteristics and Its Tumour Microenvironment. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 853471. https://doi.org/10.3389/fgene.2022.853471

[43] Hu, X., Peng, W., Zhou, H., Jiang, J., Zhou, X., Huang, D., *et al*. (2020) IGF2BP2 Regulates DANCR by Serving as an N6-Methyladenosine Reader. *Cell Death & Differentiation*, **27**, 1782-1794. https://doi.org/10.1038/s41418-019-0461-z

[44] Chen, H., Zhuo, Q., Ye, Z., Xu, X. and Ji, S. (2021) Organoid Model: A New Hope for Pancreatic Cancer Treatment? *Biochimica et Biophysica Acta* (*BBA*)*—Reviews on Cancer*, **1875**, Article ID: 188466. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188466

[45] Wang, H., Zhao, X. and Lu, Z. (2021) m6A RNA Methylation Regulators Act as Potential Prognostic Biomarkers in Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article 622233. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.622233

[46] Shen, J., Feng, X.P., Hu, R.B., *et al*. (2021) N-Methyladenosine Reader YTHDF2-Mediated Long Noncoding RNA FENDRR Degradation Promotes Cell Proliferation in Endometrioid Endometrial Carcinoma. *Laboratory Investigation*, **101**, 775-784. https://doi.org/10.1038/s41374-021-00543-3

[47] Ban, Y., Tan, P., Cai, J., *et al*. (2020) LNCAROD Is Stabilized by m6A Methylation and Promotes Cancer Progression via Forming a Ternary Complex with HSPA1A and YBX1 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Molecular Oncology*, **14**, 1282-1296. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12676