

## ◆ 医学前沿与研究 ◆

## m6A 修饰在骨肉瘤中分子机制的研究进展\*

凌志安<sup>1</sup>,梁玉婷<sup>1</sup>,韦素萍<sup>1</sup>,王禹<sup>2</sup>,赵劲民<sup>2\*\*</sup>

(1. 广西医科大学第二附属医院,广西南宁 530007;2. 广西医科大学,广西南宁 530021)

**摘要:** N6-甲基腺苷(m6A)是真核生物 mRNA 中最丰富的表观遗传修饰之一,在多种疾病尤其是肿瘤中发挥重要作用。m6A 修饰受到甲基转移酶、去甲基化酶和 RNA 结合蛋白的动态调控。骨肉瘤是一种好发于儿童和青少年的恶性骨肿瘤之一,近年来骨肉瘤发生率呈上升趋势,m6A 修饰的调控表达与骨肉瘤的发生发展及预后相关。本文就 m6A 修饰在骨肉瘤发生发展、化疗耐药、靶向治疗、预后转归的分子机制方面的研究进行综述,旨在为骨肉瘤的早期诊断和靶向治疗提供新思路。

**关键词:** m6A RNA 甲基化 骨肉瘤 进展及预后 分子机制

中图分类号:R78.6 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2022)03-0423-07

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20220720.004

骨肉瘤(Osteosarcoma, OS)是骨骼系统中最常见的原发性恶性肿瘤之一,起源于间叶组织,好发于儿童和青少年,具有高侵袭性与转移性且进展迅速,早期易发生肺转移,严重危害患者的生命健康<sup>[1,2]</sup>。N6-甲基腺苷(m6A)是真核生物中编码和非编码 RNA 中最广泛的 RNA 修饰形式之一。现有研究表明,m6A 相关因子在骨肉瘤进程中发生了失调,且与骨肉瘤发生发展密切相关<sup>[3]</sup>。本文强调了 m6A 修饰在骨肉瘤发生发展与预后转归中的关系,阐述了其细胞生物学功能和分子机制,以及未来在骨肉瘤中的研究趋势和潜在的临床应用,为临床提供新的检测指标和治疗靶点。

## 1 m6A 修饰

N6-甲基腺苷(m6A)是发生在腺苷 N6 位点的甲基化修饰,是真核生物 mRNA 中最普遍的内部修饰。m6A 修饰是指在腺嘌呤核苷酸的第 6 位氮原子上添加或删除甲基,是 mRNA 分子中最丰富的表观遗传修饰之一<sup>[4]</sup>。有研究发现,m6A 修饰是一种具有动态和可逆特征的表观遗传学改变<sup>[5]</sup>,可以通过多种调节蛋白来调节 RNA 的剪接、核输出、定位、翻译、降解和稳定性。一些研究报道了 m6A 修饰在人类不同肿瘤发生发展中的作用以及与细胞分化、胚胎发育、疾病发生有关的细胞生物学功能<sup>[6,7]</sup>。Zhang

收稿日期:2022-03-30

\* 广西自然科学基金项目(2019JJA140546)和广西壮族自治区中青年教师基础能力提升项目(2019KY0117)资助。

### 【作者简介】

凌志安(1979-),男,博士,副主任医师,主要从事骨肉瘤基础与临床研究。

### 【\*\*通信作者】

赵劲民(1962-),男,教授,主要从事组织再生工程与骨肉瘤基础研究,E-mail:zhaojinmin@126.com。

### 【引用本文】

凌志安,梁玉婷,韦素萍,等. m6A 修饰在骨肉瘤中分子机制的研究进展[J]. 广西科学,2022,29(3):423-429.

LING Z A, LIANG Y T, WEI S P, et al. Research Progress on the Molecular Mechanism of m6A Modification in Osteosarcoma [J]. Guangxi Sciences, 2022, 29(3): 423-429.

等<sup>[8]</sup>研究发现,与正常组织/成骨细胞相比,在骨肉瘤组织/细胞中 *DLGAP1-AS2* 和 m6A 甲基化水平上调,通过进一步构建风险评分预后模型,预测 *DLGAP1-AS2* 可能成为 OS 的预后靶向基因。

## 2 m6A 甲基化蛋白酶

m6A 修饰主要与 3 种类型的蛋白酶相关,即为多酶复合体,主要包括甲基化转移酶(称为“编码器”)、去甲基化转移酶(称为“消码器”)和甲基识别蛋白(称为“读码器”)<sup>[6]</sup>,三者之间存在复杂的生物学功能<sup>[9]</sup>。

第一类是 m6A 甲基化转移酶,其编码基因称为“Writers”,包括 *METTL3*、*METTL14*、*WTAP*、*RBM15B*、*KIAA1429*、*ZC3H13* 和 *METTL16*。*METTL14* 与 *METTL3* 形成的稳定复合物促使 m6A 甲基化基团编辑入 RNA 中<sup>[10]</sup>,在底物识别中起主要作用<sup>[11-13]</sup>。每种蛋白其生物学功能各不相同,*METTL3* 的结构域具有催化活性,*METTL14* 与 *METTL3* 形成异源二聚体,协同增强甲基转移酶活性<sup>[13]</sup>。*WTAP* 被认为是一种衔接蛋白,主要功能是和 *METTL3-METTL14* 复合物相互结合,起稳定 *METTL3-METTL14* 复合物的作用<sup>[11]</sup>。*RBM15B* 主要功能是与尿嘧啶富集区域结合,促进某些 RNAs 的甲基化<sup>[14]</sup>。*ZC3H13* 主要在锚定 *WTAP* 中起着关键作用,通过将 *WTAP* 连接到 mRNA 结合因子 Nito 来增强 m6A 活性<sup>[15,16]</sup>。*ZC3H13* 参与了不同类型肿瘤的发生发展过程。据报道,*ZC3H13* 在肾透明细胞癌组织中的表达显著下调<sup>[17]</sup>,相反,与邻近黏膜相比,*ZC3H13* 在结肠腺癌肿瘤组织中的表达显著上调<sup>[18]</sup>。此外,*METTL16* 是最近发现的一个甲基化转移酶,能催化 U6-snRNA 中的 m6A 修饰,并参与 rRNA 的剪接<sup>[19]</sup>。*KIAA1429* 是 m6A 甲基化酶复合物中重要的一部分,但其分子功能仍难以捉摸<sup>[20]</sup>。总之,每一个 m6A 甲基化转移酶对于 m6A 修饰是必需的,m6A 甲基化转移酶和 m6A 去甲基化转移酶之间的相互作用决定了 m6A 修饰的动态和可逆调节。

第二类是 m6A 去甲基化转移酶,其编码基因称为“Erasers”,目前报道的有 *FTO* 和 *ALKBH5*<sup>[21]</sup>。这类去甲基化转移酶可去除 RNA 中的 m6A 甲基化基团,从而影响肿瘤生物学过程。越来越多的研究表明,*FTO* 和 *ALKBH5* 的功能障碍可能导致癌症发生<sup>[22-25]</sup>。*FTO* 在乳腺癌中表达上调,可促进乳腺癌

细胞增殖,同时 *FTO* 在肝细胞癌(HCC)组织中的表达也上调,这与患者预后不良有关<sup>[26]</sup>。

第三类是甲基识别蛋白,其与 m6A 甲基化位点结合并读取信息,进而发挥作用,其编码基因称为“Readers”,到目前为止发现的包括 *YTHDF1*、*YTHDF2*、*YTHDF3*、*YTHDC1*、*YTHDC2* 等 *YTH* 家族,还有 *HNRNPC*、*HNRNPG*、*HNRNPA2B1* 和 *IGF2BP*<sup>[27]</sup>,这些基因在维持 m6A 的 mRNA 的稳定性、代谢以及翻译等过程中发挥重要作用<sup>[28]</sup>。随着蛋白质研究的不断深入,甲基识别蛋白逐渐被发现,其功能与分子机制也在进一步完善。

## 3 m6A 修饰在骨肉瘤中的分子作用机制

### 3.1 m6A 修饰在骨肉瘤发生发展中的作用

OS 的发病是一个多因素的复杂过程,涉及广泛的分子异常和肿瘤异质性<sup>[29]</sup>。据报道,m6A 是真核细胞中含量最丰富的 RNA 内部修饰,m6A 修饰主要通过调节相关致癌基因或抑癌基因的 mRNA 水平来促进或抑制肿瘤细胞增殖、侵袭及迁移等,并且异常的 m6A 修饰可通过多个分子机制在肿瘤发生中起重要作用<sup>[30]</sup>。

目前,许多研究证实了 m6A 修饰调控因子对 OS 细胞生物学功能的影响。Yuan 等<sup>[31]</sup>的研究发现,与正常成骨细胞/组织相比,骨肉瘤细胞/组织中去甲基化酶 *ALKBH5* 水平的下调与 m6A 甲基化水平升高有关,*ALKBH5* 过表达可显著抑制骨肉瘤细胞的生长、迁移、侵袭和触发细胞凋亡;而沉默 *ALKBH5* 可促进骨肉瘤细胞生长、迁移和侵袭,该研究预示 *ALKBH5* 过表达可能是替代骨肉瘤治疗的一种新方法。Chen 等<sup>[32]</sup>与 Huang 等<sup>[33]</sup>的研究也得出类似的结论,*ALKBH5* 通过介导 *PVT1* 的 m6A 修饰,抑制阅读器蛋白 *YTHDF2* 在 *PVT1* 中的结合;*ALKBH5* 介导的 *PVT1* 上调促进了体外 OS 细胞增殖和体内肿瘤生长;*ALKBH5* 的过表达显著抑制了 OS 细胞的生长、迁移和侵袭等细胞生物学效应。Shi 等<sup>[34]</sup>利用 circRNA 芯片检测骨肉瘤中 circRNA 表达的改变,结果发现骨肉瘤组织中 circNRIPI 的表达水平升高,通过下调 circNRIPI 表达水平可抑制骨肉瘤细胞的增殖和迁移,促进细胞的凋亡。Ling 等<sup>[35]</sup>的研究表明,在 OS 细胞中敲除 *METTL3* 基因,导致 m6A 和 *DRG1* mRNA 水平下降,沉默 *DRG1* 可降低 OS 细胞的活力,抑制细胞的迁移和集落形成能力,导致细胞周期阻滞在 G2/M 期,诱导细胞凋亡。

由上述可知, DRG1 在 OS 中具有致癌作用, 其中 *METTL3* 以 m6A 依赖的方式诱导 DRG1 在 OS 中的表达上调。Wang 等<sup>[36]</sup> 在转移性骨肉瘤的研究中发现, *METTL3* 与 *TRAF6* 呈正相关关系, *METTL3* 下调会导致 OS 细胞中 *TRAF6* 的表达下降; *METTL3* 在 OS 中高表达, 通过 m6A 修饰增强 *TRAF6* 的表达水平, 从而促进 OS 细胞的转移。Zhou 等<sup>[37]</sup> 的研究表明, *METTL3* 通过 m6A 修饰提高了 *DANCR* mRNA 的稳定性, 促进了 OS 的治疗进展, 说明 *METTL3* 可能是 OS 治疗肿瘤的新靶点。Zhou 等<sup>[38]</sup> 通过沉默 *METTL3* 可使 OS 细胞增殖、迁移以及侵袭力下降, 利用细胞学功能实验证实了 *METTL3* 通过调节 *ATAD2* 在骨肉瘤生长和侵袭过程中发挥致癌基因的作用。Miao 等<sup>[39]</sup> 研究表明, m6A 甲基转移酶 *METTL3* 通过调控 *LEF1* 的 m6A 水平和激活 Wnt/b-连环蛋白信号通路, 从而促进骨肉瘤细胞的进展。可见, 通过不同的 RNA m6A 甲基化转移酶激活不同的上游基因、调控不同的下游靶基因, 可影响骨肉瘤的发生发展进程, 预示 m6A 修饰已成为 OS 发生发展过程中的一个不可或缺的因素。

### 3.2 m6A 修饰在骨肉瘤化疗耐药中的作用

骨肉瘤目前的标准治疗包括术前化疗、术中病灶切除、术后化疗, 化学药物治疗有着不可替代的作用, 但如今化疗耐药是临床上骨肉瘤治疗的一大瓶颈, 因此, 研究骨肉瘤化疗耐药的机制对骨肉瘤的治疗有重要的意义。近期研究发现, 骨肉瘤组织中 *TRIM7* m6A 修饰缺失, *METTL3* 和 *YTHDF2* 是参与 *TRIM7* m6A 异常修饰的主要因素<sup>[40]</sup>, 具有较高 *TRIM7* 水平的 PDX 小鼠和骨肉瘤细胞中易观察到化疗耐药性, 此研究预示 m6A 在化疗耐药中发挥重要作用, 有望成为肿瘤耐药治疗的新靶点。临床上常用的化疗药物阿霉素 (DXR), 主要是通过诱导骨肉瘤干细胞激活 Wnt/B-catenin 信号通路来发挥作用<sup>[41]</sup>。Zhang 等<sup>[42]</sup> 研究发现, lncRNA *FOXC2-AS1* m6A 修饰及其反义转录本 *FOXC2* 在具有阿霉素耐药性的骨肉瘤细胞和组织中均升高, 同时 *FOXC2* 通过诱导耐药相关的 *ABCBI* 基因来促进化疗耐药。以上研究结果表明, m6A 与骨肉瘤的耐药机制相关, 可能通过提高或降低靶基因的 m6A 水平影响基因的表达及激活相关信号通路, 从而影响肿瘤耐药性, 为降低临床骨肉瘤化疗耐药提供理论依据。

### 3.3 m6A 修饰在骨肉瘤靶向治疗中的作用

m6A 去甲基化酶主要包括 FTO 和 *ALKBH5*。

FTO 和 *ALKBH5* 可通过影响底物 m6A 修饰水平激活多种信号通路以促进骨肉瘤进展, 因此 m6A 相关蛋白的特异性抑制剂在骨肉瘤治疗中发挥重要作用。Huang 等<sup>[43]</sup> 的研究团队开发出两种 FTO 抑制剂 (FB23、FB23-2), 该抑制剂能选择性地抑制人急性髓系白血病 (AML) 细胞中 FTO 的去甲基化功能, 上调 AML 关键基因 mRNA 上的 m6A 修饰, 并通过增加抑癌蛋白的丰度、降低促癌蛋白的丰度来抑制细胞增殖, 从而实现抗 AML 肿瘤的治疗效果, 提示通过分子靶向性干预 m6A 修饰影响基因表达可能成为抗肿瘤的研究新方向。Shan 等<sup>[44]</sup> 通过检测 OS 细胞/组织中 *KLF3* 的表达水平, 发现 OS 细胞/组织中 *KLF3* 的 mRNA 水平和蛋白水平均升高, 且与 OS 患者肿瘤 TNM 的分期及预后有关, 同时 FTO 能促进 OS 细胞的增殖和侵袭, 抑制细胞凋亡, FTO 介导的 *KLF3* m6A 修饰促进了 OS 进展, 预示 *KLF3* 可能为 OS 提供治疗靶点。Chen 等<sup>[45]</sup> 的研究表明, m6A 去甲基化酶 *ALKBH5* 介导的 *PVT1* 上调, 可促进体外 OS 细胞增殖和体内肿瘤生长, 可知 *PVT1* 可能为 OS 提供治疗靶点。

### 3.4 m6A 修饰在骨肉瘤预后转归中的作用

目前, 关于 m6A 修饰与 OS 预后的研究相对较少。不同的 m6A 修饰调控因子与 OS 预后的结果有所差别。Li 等<sup>[46]</sup> 通过公共基因组数据集和组织微阵列分析发现, *METTL3*、*METTL14*、*YTHDF2* 的低表达以及 *KIAA1429*、*HNRNPA2B1* 的高表达与不良预后显著相关, 且 *HNRNPA2B1* 可能是 OS 的独立危险因素。Zhang 等<sup>[8]</sup> 利用从有效治疗方法的治疗应用研究 (TRAGET) 中下载的数据集, 通过生物信息学分析获得与 OS 密切相关的 m6A lncRNA, 构建了 m6A 相关的 lncRNA 风险评分预后模型 (*RP11-286E11.1*、*LINC01426*、*AC010127.3*、*DLGAP1-AS2*、*RP4-657D16.3*、*AC002398.11*) 为 OS 预后研究提供了理论依据。Zhang 等<sup>[47]</sup> 通过分析骨肉瘤患者的预后信息发现, *METTL3*、*YTHDC1*、FTO 是与生存率相关的重要标志物, 且与骨肉瘤的转移存在显著相关性。Zheng 等<sup>[48]</sup> 利用生物信息学获得骨肉瘤的保护因子 *AC004812.2*, *AC004812.2* 的低表达预示着总生存率较差, 而 *AC004812.2* 的过表达可抑制 143B 细胞增殖, 提高 *IGF2BP1* 和 *YTHDF1* 的表达水平, 表明 *AC004812.2* 可能是 m6A 修饰的重要调控因子, 也是骨肉瘤中很有前景的治疗靶点。

WTAP在骨肉瘤组织中高表达,是骨肉瘤总生存期的独立预后因素。有研究表明沉默的HMBOX1明显减弱了shWTAP介导的对骨肉瘤生长和转移的抑制,且WTAP/HMBOX1通过介导PI3K/AKT通路调控骨肉瘤的生长和转移,证实了WTAP介导的m6A修饰在骨肉瘤进展中的关键作用,这可能为骨肉瘤的治疗提供了新的见解<sup>[49]</sup>。另一项研究发现,YTHDF1表达水平低的患者预后较差,总生存率较低,提示YTHDF1可能与OS患者的预后不良有关<sup>[50]</sup>。随着研究的深入,研究人员还发现了有利于OS患者预后的m6A修饰调控因子。FTO是m6A去甲基化酶,可以去除m6A修饰,调节mRNA的稳定性,最终导致各种癌症发病机制的改变<sup>[51]</sup>。此外,也有研究表明,FTO是一种保护基因,FTO的高表达可以提高骨肉瘤患者的生存率,而IGF2BP2是骨肉瘤的风险基因,IGF2BP2的高表达降低了骨肉瘤患者的生存率,FTO和IGF2BP2的异常表达与骨肉瘤的进展显著相关,是能够独立预测骨肉瘤患者预后的关键因素<sup>[52]</sup>。Liu等<sup>[53]</sup>通过检测骨肉瘤组织中METTL14的表达量发现,METTL14与骨肉瘤患者的预后呈正相关,METTL14表达下调可能是骨肉瘤发生的一个潜在机制,可作为肿瘤抑制基因。

综上所述,上述m6A修饰调控因子为OS的诊断、治疗及预后转归的评估提供了新的思路,为进一步深入研究m6A修饰调控OS的发生和发展机制提供了研究方向,为OS的辅助治疗提供了新的生物标志物。

#### 4 展望

目前,m6A在OS中的机制研究正处于发展阶段,尽管在m6A生物学领域取得了显著的进展,但仍存在许多未知数和挑战。m6A修饰就像一把“双刃剑”,可以通过不同的方式加速或抑制骨肉瘤的进展<sup>[54]</sup>。本文总结了m6A修饰在骨肉瘤发生发展、化疗耐药、靶向治疗、预后转归的分子机制方面的研究,以期为人类骨肉瘤的治疗寻找有希望的靶点。虽然m6A的相关调节因子被证实可作为OS的诊断或治疗靶点,但关于m6A的上游调控因子和下游靶点及其致癌或肿瘤抑制机制尚不清楚,仍有待进一步深入研究。因此,未来还需从以下3个方面进行突破:第一,立足OS构建m6A及其相关修饰因子的复杂调控网络模型;第二,增大临床入选样本量和筛选因子,

作为早期诊断和预后的靶标因子;第三,在OS动物模型中开展与m6A相关的靶向治疗,为OS靶向治疗提供新的思路。

#### 参考文献

- [1] MÜLLER D A, SILVAN U. On the biomechanical properties of osteosarcoma cells and their environment [J]. *The International Journal of Developmental Biology*, 2019, 63(1/2): 1-8.
- [2] SHENG G H, GAO Y, YANG Y, et al. Osteosarcoma and metastasis [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 780264. DOI:10.3389/fonc.2021.780264.
- [3] NEBBIOSO A, TAMBARO F P, DELL' AVERSANA C, et al. Cancer epigenetics: Moving forward [J]. *PLoS Genetics*, 2018, 14(6): e1007362. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007362.
- [4] ZHANG C Y, FU J R, ZHOU Y F. A review in research progress concerning m6A methylation and immunoregulation [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 922. DOI:10.3389/fimmu.2019.00922.
- [5] ZHANG H, SHI X R, HUANG T, et al. Dynamic landscape and evolution of m<sup>6</sup>A methylation in human [J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(11): 6251-6264.
- [6] CHEN X Y, ZHANG J, ZHU J S. The role of m<sup>6</sup>A RNA methylation in cancer [J]. *Molecular Cancer*, 2019, 18: 103. DOI:10.1186/s12943-019-1033-z.
- [7] LIAO J Y, WEI Y, LIANG J N, et al. Insight into the structure, physiological function, and role in cancer of m6A readers — YTH domain-containing proteins [J]. *Cell Death Discovery*, 2022, 8(1): 137. DOI: 10.1038/s41420-022-00947-0.
- [8] ZHANG P, XU K T, WANG J C, et al. Identification of N6-methyladenosine related LncRNAs biomarkers associated with the overall survival of osteosarcoma [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1285. DOI:10.1186/s12885-021-09011-z.
- [9] WANG T Y, KONG S, TAO M, et al. The potential role of RNA N6-methyladenosine in cancer progression [J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1): 88. DOI: 10.1186/s12943-020-01204-7.
- [10] CUI Q, SHI H L, YE P, et al. m<sup>6</sup>A RNA methylation regulates the self-renewal and tumorigenesis of glioblastoma stem cells [J]. *Cell Reports*, 2017, 18(11): 2622-2634.
- [11] LIU J Z, YUE Y N, HAN D L, et al. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N<sup>6</sup>-adenosine methylation [J]. *Nature Chemical Biology*, 2014, 10(2): 93-95.
- [12] WANG P, DOXTADER K A, NAM Y. Structural basis

- for cooperative function of Mettl3 and Mettl14 methyltransferases [J]. *Molecular Cell*,2016,63(2):306-317.
- [13] WOODCOCK C B, YU D, HAJIAN T, et al. Human Mettl3-MettL14 complex is a sequence-specific DNA adenine methyltransferase active on single-strand and unpaired DNA *in vitro* [J]. *Cell Discovery*, 2019, 5: 63. DOI:10.1038/s41421-019-0136-4.
- [14] SCHÖLLER E, WEICHMANN F, TREIBER T, et al. Interactions, localization, and phosphorylation of the m<sup>6</sup>A generating METTL3-METTL14-WTAP complex [J]. *RNA*,2018,24(4):499-512.
- [15] GILBERT W V, BELL T A, SCHAENING C. Messenger RNA modifications- Form, distribution, and function [J]. *Science*,2016,352(6292):1408-1412.
- [16] PATIL D P, CHEN C K, PICKERING B F, et al. m<sup>6</sup>A RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression [J]. *Nature*, 2016, 537 (7620): 369-373.
- [17] CHEN J, YU K, ZHONG G S, et al. Identification of a m<sup>6</sup>A RNA methylation regulators-based signature for predicting the prognosis of clear cell renal carcinoma [J]. *Cancer Cell International*, 2020, 20: 157. DOI: 10.1186/s12935-020-01238-3.
- [18] LIU T, LI C Y, JIN L P, et al. The Prognostic value of m6A RNA methylation regulators in colon adenocarcinoma [J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2019, 25: 9435-9445.
- [19] PENDLETON K E, CHEN B, LIU K Q, et al. The U6 snRNA m<sup>6</sup>A methyltransferase METTL16 regulates SAM synthetase intron retention [J]. *Cell*, 2017, 169(5):824-835.
- [20] SCHWARTZ S, MUMBACH M R, JOVANOVIĆ M, et al. Perturbation of m6A writers reveals two distinct classes of mRNA methylation at internal and 5' sites [J]. *Cell Reports*, 2014, 8(1):284-296.
- [21] HUANG Y, YAN J L, LI Q, et al. Meclofenamic acid selectively inhibits FTO demethylation of m<sup>6</sup>A over ALKBH5 [J]. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43(1): 373-384.
- [22] RELIER S, RIPOLL J, GUILLORIT H, et al. FTO-mediated cytoplasmic m<sup>6</sup>A<sub>m</sub> demethylation adjusts stem-like properties in colorectal cancer cell [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 1716. DOI: 10.1038/s41467-021-21758-4.
- [23] RUAN D Y, LI T, WANG Y N, et al. FTO downregulation mediated by hypoxia facilitates colorectal cancer metastasis [J]. *Oncogene*, 2021, 40(33): 5168-5181.
- [24] XU Y Y, YE S, ZHANG N, et al. The FTO/miR-181b-3p/ARL5B signaling pathway regulates cell migration and invasion in breast cancer [J]. *Cancer Communications*, 2020, 40(10): 484-500.
- [25] YU H, YANG X, TANG J Y, et al. ALKBH5 inhibited cell proliferation and sensitized bladder cancer cells to cisplatin by m6A-CK2 $\alpha$ -mediated glycolysis [J]. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2021, 23: 27-41.
- [26] NIU Y, LIN Z Y, WAN A, et al. RNA N6-methyladenosine demethylase FTO promotes breast tumor progression through inhibiting BNIP3 [J]. *Molecular Cancer*, 2019, 18(1): 46. DOI: 10.1186/s12943-019-1004-4.
- [27] MEYER K D, JAFFREY S R. Rethinking m<sup>6</sup>A readers, writers, and erasers [J]. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2017, 33: 319-342.
- [28] YUE Y N, LIU J Z, HE C. RNA N<sup>6</sup>-methyladenosine methylation in post-transcriptional gene expression regulation [J]. *Genes & Development*, 2015, 29(13): 1343-1355.
- [29] RICKEL K, FANG F, TAO J N. Molecular genetics of osteosarcoma [J]. *Bone*, 2017, 102: 69-79.
- [30] ZHAO W, QI X Q, LIU L N, et al. Epigenetic regulation of m<sup>6</sup>A modifications in human cancer [J]. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2020, 19: 405-412.
- [31] YUAN Y, YAN G G, HE M Y, et al. ALKBH5 suppresses tumor progression via an m<sup>6</sup>A-dependent epigenetic silencing of pre-miR-181b-1/YAP signaling axis in osteosarcoma [J]. *Cell Death and Disease*, 2021, 12(1): 60. DOI: 10.1038/s41419-020-03315-x.
- [32] CHEN S, ZHOU L W, WANG Y. ALKBH5-mediated m<sup>6</sup>A demethylation of lncRNA PVT1 plays an oncogenic role in osteosarcoma [J]. *Cancer Cell International*, 2020, 20: 34. DOI: 10.1186/s12935-020-1105-6.
- [33] HUANG H J, CUI X F, QIN X, et al. Analysis and identification of m<sup>6</sup>A RNA methylation regulators in metastatic osteosarcoma [J]. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2022, 27: 577-592.
- [34] SHI Z W, WANG K F, XING Y F, et al. CircNRIPI encapsulated by bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles aggravates osteosarcoma by modulating the miR-532-3p/AKT3/PI3K/AKT Axis [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 658139. DOI: 10.3389/fonc.2021.658139.
- [35] LING Z, CHEN L J, ZHAO J M. m6A-dependent upregulation of DRG1 by METTL3 and ELAVL1 promotes growth, migration, and colony formation in osteosarcoma [J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(4): 1-12. DOI: 10.1042/BSR20200282.
- [36] WANG J, WANG W T, HUANG X, et al. m6A-dependent upregulation of TRAF6 by METTL3 is associated with metastatic osteosarcoma [J]. *Journal of*

- Bone Oncology, 2022, 32:100411. DOI: 10. 1016/j. jbo. 2022. 100411.
- [37] ZHOU X Y, YANG Y, LI Y J, et al. METTL3 contributes to osteosarcoma progression by increasing DANCR mRNA stability *via* m6A modification [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 9: 784719. DOI:10. 3389/fcell. 2021. 784719.
- [38] ZHOU L, YANG C S, ZHANG N, et al. Silencing METTL3 inhibits the proliferation and invasion of osteosarcoma by regulating ATAD2 [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 125: 109964. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2020. 109964.
- [39] MIAO W J, CHEN J J, JIA L S, et al. The m6A methyltransferase METTL3 promotes osteosarcoma progression by regulating the m6A level of LEF1 [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 516(3): 719-725.
- [40] ZHOU C L, ZHANG Z C, ZHU X S, et al. N6-Methyladenosine modification of the TRIM7 positively regulates tumorigenesis and chemoresistance in osteosarcoma through ubiquitination of BRMS1 [J]. *EBioMedicine*, 2020, 59: 102955. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2020. 102955.
- [41] DONG C Q, WANG Z G, SHEN P, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses the growth of human osteosarcoma by inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8490-8502.
- [42] ZHANG C L, ZHU K P, MA X L. Antisense lncRNA FOXC2-AS1 promotes doxorubicin resistance in osteosarcoma by increasing the expression of FOXC2 [J]. *Cancer Letters*, 2017, 396: 66-75.
- [43] HUANG Y, SU R, SHENG Y, et al. Small-molecule targeting of oncogenic FTO demethylase in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(4): 677-691.
- [44] SHAN H J, GU W X, DUAN G, et al. Fat mass and obesity associated (FTO)-mediated N6-methyladenosine modification of Krüppel-like factor 3 (KLF3) promotes osteosarcoma progression [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8038-8050.
- [45] CHEN S, ZHOU L W, WANG Y. ALKBH5-mediated m<sup>6</sup>A demethylation of lncRNA PVT1 plays an oncogenic role in osteosarcoma [J]. *Cancer Cell International*, 2020, 20: 34. DOI: 10. 1186/s12935-020-1105-6.
- [46] LI J H, RAO B C, YANG J, et al. Dysregulated m6A-related regulators are associated with tumor metastasis and poor prognosis in osteosarcoma [J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10: 769. DOI: 10. 3389/fonc. 2020. 00769.
- [47] ZHANG W P, WANG L N, ZHANG P, et al. m6A regulators are associated with osteosarcoma metastasis and have prognostic significance: A study based on public databases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(20): e25952. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000025952.
- [48] ZHENG D, YU L, WEI Z, et al. N6-methyladenosine-related lncRNAs are potential prognostic biomarkers and correlated with tumor immune microenvironment in osteosarcoma [J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12: 805607. DOI: 10. 3389/fgene. 2021. 805607.
- [49] CHEN S J, LI Y Z, ZHI S, et al. WTAP promotes osteosarcoma tumorigenesis by repressing HMBOX1 expression in an m<sup>6</sup>A - dependent manner [J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(8): 659. DOI: 10. 1038/s41419-020-02847-6.
- [50] WEI K, GAO Y, WANG B, et al. Methylation recognition protein YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 1 (YTHDF1) regulates the proliferation, migration and invasion of osteosarcoma by regulating m6A level of CCR4-NOT transcription complex subunit 7 (CNOT7) [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 5236-5250.
- [51] JIA G F, FU Y, ZHAO X, et al. N<sup>6</sup>-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO [J]. *Nature Chemical Biology*, 2011, 7(12): 885-887.
- [52] LIU H, QIN G Z, JI Y N, et al. Potential role of m6A RNA methylation regulators in osteosarcoma and its clinical prognostic value [J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2021, 16(1): 294. DOI: 10. 1186/s13018-021-02422-5.
- [53] LIU Z W, LIU N, HUANG Z P, et al. METTL14 overexpression promotes osteosarcoma cell apoptosis and slows tumor progression via *Caspase 3* activation [J]. *Cancer Management and Research*, 2020, 12: 12759-12767.
- [54] ZHANG Y J, WANG Y Y, YING L W, et al. Regulatory role of N6-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) modification in osteosarcoma [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 683768. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 683768.

## Research Progress on the Molecular Mechanism of m6A Modification in Osteosarcoma

LING Zhi'an<sup>1</sup>, LIANG Yuting<sup>1</sup>, WEI Suping<sup>1</sup>, WANG Yu<sup>2</sup>, ZHAO Jinmin<sup>2</sup>

(1. The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530007, China; 2. Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China)

**Abstract:** N6-methyladenosine (m6A) is one of the most abundant epigenetic modifications in eukaryotic mRNA and plays an important role in many diseases, especially tumors. Modification of m6A is dynamically regulated by methyltransferases, demethylases, and RNA-binding proteins. Osteosarcoma is one of the malignant bone tumors that are prone to occur in children and adolescents. In recent years, the incidence of osteosarcoma has increased. The regulated expression of m6A is related to the occurrence, development and prognosis of osteosarcoma. The research progress of the molecular mechanism of m6A modification in the occurrence and development of osteosarcoma, chemo-resistance, targeted therapy and prognosis are reviewed in this article to provide new ideas for the early diagnosis and targeted therapy of osteosarcoma.

**Key words:** m6A; RNA methylation; osteosarcoma; progression and prognosis; molecular mechanism

责任编辑:唐淑芬



微信公众号投稿更便捷

联系电话:0771-2503923

邮箱:gxxk@gxas.cn

投稿系统网址:<http://gxxk.ijournal.cn/gxxk/ch>