

综述

m⁶A 甲基化修饰在血液系统恶性肿瘤中的作用研究进展

朱屿倩, 吴凌云

上海交通大学附属第六人民医院血液科, 上海 200233

[摘要] N⁶-甲基腺苷 (N⁶-methyladenosine, m⁶A) 甲基化修饰是真核生物 mRNA 最常见的一种表观遗传修饰方式。该方式不仅能够 在相关酶的催化调控下介导 RNA 剪接、翻译、衰变等多种 RNA 代谢过程, 还可以通过调节骨髓造血微环境中的多能干细胞的自我更新、增殖与分化来影响骨髓造血过程。近年来, 诸多研究表明 m⁶A 甲基化修饰在血液系统恶性肿瘤的发生与发展中发挥了重要作用, 靶向抑制 m⁶A 相关因子有助于增加血液系统恶性疾病患者对治疗药物的敏感性。该文就 m⁶A 甲基化修饰的生物学特征、造血调控功能以及其在血液系统恶性肿瘤中的作用进行综述。

[关键词] N⁶-甲基腺苷; 血液肿瘤; 甲基化; 基因表达; 干细胞

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.03.020 **[中图分类号]** R733.3 **[文献标志码]** A

Research advances in role of m⁶A methylation modification in hematological malignancies

ZHU Yu-qian, WU Ling-yun

Department of Hematology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] N⁶-methyladenosine (m⁶A) has been identified as the most common epigenetic modification of eukaryote mRNA. It can not only mediate multiple processes of RNA metabolism such as RNA splicing, translation and decay under the catalytic regulation of m⁶A-related enzymes, but also affect the development of bone marrow hematopoiesis by regulating the self-renewal, proliferation and differentiation of pluripotent stem cells in the hematopoietic microenvironment of bone marrow. In recent years, many studies have reported that m⁶A methylation modification plays an important role in the development and progression of hematological malignancies. Targeting inhibition of m⁶A-related factors contributes to increase the sensitivity of patients with hematological malignancies to therapeutic drugs. This review describes the biological characteristics and hematopoietic regulation mechanisms of m⁶A methylation modification, and its role in the pathogenesis of hematological malignancies.

[Key words] N⁶-methyladenosine (m⁶A); hematologic neoplasm; methylation; gene expression; stem cell

血液系统恶性肿瘤是一种造血细胞的恶性克隆性疾病, 通常表现为造血细胞出现增殖失控和分化障碍, 具有异质性强、预后较差等特点, 迄今为止尚缺乏有效的治愈方法。血液肿瘤的发生是一种复杂的多步骤过程, 多年来的研究^[1-2]显示, 其发病与基因组异常、表观遗传学改变、骨髓造血微环境调节异常和免疫系统紊乱等多种因素有关。

表观遗传修饰是一种影响基因转录及翻译而核苷酸序列不发生改变的基因表达调控方式, 能够在 DNA 和染色质结构修饰、RNA 稳定性以及转录活性水平上进行调控进而影响基因表达, 其内容主要包括 DNA 甲基化

修饰、组蛋白共价修饰、染色质重塑和 RNA 干扰等。目前, 以 N⁶-甲基腺苷 (N⁶-methyladenosine, m⁶A) 修饰为代表的表观转录组学已成为研究热点, 即针对其在转录组水平上的表观遗传学改变进行研究。与 DNA 甲基化相似, m⁶A 甲基化修饰可在不改变碱基序列的条件下介导基因表达的转录后调控。近年来随着高通量 m⁶A 测序技术的发展, 越来越多的研究发现 m⁶A 及其相关因子通过调节骨髓造血微环境中多能干细胞的自我更新、增殖与分化, 参与骨髓的造血发育。新近的研究^[3]表明, m⁶A 修饰异常与血液系统恶性肿瘤的发生与发展密切相关。本文就 m⁶A 甲基化修饰的生物学特征、造血调控功能以及其在血

[基金项目] 国家自然科学基金 (81670121)。

[作者简介] 朱屿倩 (1994—), 女, 硕士生; 电子信箱: zyqisland@126.com。

[通信作者] 吴凌云, 电子信箱: lincy2032@163.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81670121).

[Corresponding Author] WU Ling-yun, E-mail: lincy2032@163.com.

液系统恶性肿瘤中作用的研究进展进行综述, 为开发基于 m⁶A 修饰异常的相关血液肿瘤新的分子靶向疗法提供科学依据。

1 m⁶A 甲基化修饰的生物学特征

1.1 m⁶A 甲基化修饰的酶系统

m⁶A 是位于腺嘌呤第 6 位氮原子上的甲基化修饰, 为真核生物 mRNA 最常见的一种修饰方式。m⁶A 甲基化修饰广泛分布于 mRNA 和非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 中, 在 mRNA 剪接、微小 RNA (microRNA, miRNA) 的加工成熟、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 介导的转录抑制等多种 RNA 的代谢过程中发挥重要作用^[4-5]。m⁶A 最早于 1974 年在肝癌细胞的 mRNA 中被发现^[6], 此后亦在小鼠、酵母等多种真核生物中被检测, 其生物学功能涉及细胞分化、有丝分裂、免疫稳态等多个方面。m⁶A 甲基化修饰是动态可逆的酶促反应过程, mRNA 在编码器 (writer) 即 m⁶A 甲基转移酶的催化下发生甲基化, 这一过程可在消码器 (eraser) 即 m⁶A 去甲基化酶的催化下被逆转, 且甲基化的 mRNA 能够被读码器 (reader) 即 m⁶A 结合蛋白识别。m⁶A 甲基转移酶为由甲基转移酶样 3 (methyltransferase like 3, METTL3)、METTL14 及 Wilms' 肿瘤蛋白 1 相关蛋白 (Wilms' tumor 1-associated protein, WTAP) 等组成的巨型复合物。在催化 m⁶A 形成的过程中, METTL14 与 METTL3 形成异二聚体发挥催化作用, 并在 WTAP 的招募下结合到 mRNA 上, 调控 m⁶A 修饰水平的动态变化^[7]。m⁶A 去甲基化酶的成分主要包括脂肪量和肥胖相关 (fat mass and obesity associated, FTO) 基因和 α -酮戊二酸依赖的加双氧酶 ALKB 同源蛋白 5 (α -ketoglutarate-dependent dioxygenase alkb homolog 5, ALKBH5)^[8-9]。与 DNA 甲基化相似, m⁶A 甲基转移酶与去甲基化酶通过调控 mRNA 序列 m⁶A 甲基化修饰的动态变化来影响转录后的基因表达水平。m⁶A 结合蛋白的成分包括 YTH 结构域蛋白家族成员和异质性胞核糖核蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HNRNP)^[10-11]; 其中, 前者包括 YTHDF (YTH domain family protein) 和 YTHDC (YTH domain containing) 共 2 个亚型, YTHDF 亚型的结合蛋白分别为 YTHDF1、YTHDF2 和 YTHDF3, 而 YTHDC 亚型的结合蛋白为 YTHDC1 和 YTHDC2。m⁶A 结合蛋白通过识别甲基化的 mRNA 发挥不同的生物学功能, 例如 YTHDF1 主要影响 m⁶A 修饰基因的翻译效率以促进蛋白质合成^[11], 而 YTHDF2 则介导靶基因 mRNA 的降解以调

节 mRNA 的稳定性^[10] 从而调控体细胞基因表达水平。目前, m⁶A 修饰酶的种类和生物学功能尚未被完全阐明, 而 m⁶A 新的修饰酶如 METTL16、KIAA1429 等被相继报道^[12], 可见 m⁶A 甲基化修饰的动态调控机制及其潜在的生物学功能依然具有广阔的探索空间。

1.2 m⁶A 甲基化修饰的上游调控因素

m⁶A 的分布在真核生物中非常保守, 近年来利用高通量 m⁶A 测序技术揭示 mRNA 的 m⁶A 甲基化修饰主要分布于终止密码子、3' 非翻译区 (3'-untranslated regions, 3'-UTRs) 以及长外显子区域, 且 m⁶A 的核心序列为 RRACH 保守序列 (R 通常为 A 和 G, H 通常为 A、C 和 U)^[13-15]。另外, 92% ~ 96% 的 m⁶A 修饰区域能够与 miRNA 反向互补, 提示 miRNA 可以通过与 mRNA 序列互补配对参与调节 mRNA 的 m⁶A 修饰的发生^[16]。miRNA 是真核生物中一类长度为 18 ~ 24 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA, 其在基因表达的转录后调控中可发挥关键作用。成熟的 miRNA 可通过与 Argonaute 蛋白 (Argonaute protein, AGO) 形成 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complexes, RISCs), 并引导 RISCs 通过碱基互补与 miRNA 具有同源性的靶 mRNA 结合, 引起靶基因 mRNA 的降解或翻译受阻而抑制肿瘤生长相关基因的表达^[17], 从而实现对机体生长、发育及肿瘤生成等细胞生物学过程的调控。miRNA 的成熟需要 miRNA 前体内切酶 Dicer (属于 RNase III 家族) 的参与^[18]。Chen 等^[16]通过在 HeLa 细胞中敲低 Dicer 以降低 miRNA 的水平后发现, m⁶A 甲基化修饰的水平显著下降, 而过表达 Dicer 上调 miRNA 水平则增加了 m⁶A 甲基化修饰, 且在该过程中 METTL3、FTO、ALKBH5 的表达水平均未受影响, 继而提示 Dicer 可通过影响 miRNA 的生成调节 mRNA 的 m⁶A 修饰水平。

2 m⁶A 甲基化修饰与髓系造血调控

2.1 m⁶A 甲基化修饰调控造血干/祖细胞的分化

造血干/祖细胞 (hematopoietic stem/progenitor cells, HSPCs) 是一类具有长期自我更新能力和分化潜能的多能干细胞。HSPCs 分化出的成熟血细胞包括髓系和淋系两大类, 前者包括粒系细胞、红系细胞、单核系细胞以及巨核系细胞, 后者包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell, NK 细胞)^[19]。机体的造血过程起始于胚胎发育早期, 其间受到严格调控, 一旦在造血过程中出现了基因突变、染色体易位等遗传学改

变使 HSPCs 分化受阻或增生异常, 均会导致血液系统肿瘤的发生^[20]。脊椎动物的 HSPCs 由生血内皮(hemogenic endothelial, HE)细胞经过内皮-造血转化(endothelial-to-hematopoietic transition, EHT)过程产生^[21]。Zhang 等^[22]在斑马鱼的血液及血管组织中发现, m⁶A 可通过 YTHDF2 介导 *notch1a* mRNA 的降解, 影响 EHT 过程中 HE 细胞基因表达的平衡而调控 HSPCs 的分化过程; 该研究还发现, *mettl3* 缺失可通过降低 *notch1a* mRNA 的 m⁶A 甲基化修饰水平来抑制 EHT 过程, 从而阻碍 HSPCs 的生成。此外, 在敲低 *Mettl3* 的小鼠模型中亦出现类似表型^[23]。上述研究均提示, m⁶A 甲基化修饰与 HE 细胞基因表达的平衡调控密切相关。

2.2 m⁶A 甲基化修饰调控骨髓间充质干细胞的分化

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)是存在于骨髓中不同于 HSPCs 的另一类干细胞, 具有自我更新及多向分化潜能, 可在不同的诱导条件下分化为成骨细胞、成软骨细胞、脂肪细胞等多种骨髓基质细胞^[24]。Yao 等^[25]研究发现, *METTL3* 以 m⁶A 甲基化依赖性方式调节 BMSCs 中 Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1) 的表达, 而 *YTHDF2* 则通过调节 *JAK1* 基因 mRNA 的稳定性影响 JAK1 的表达水平; 同时该研究提出, 降低 BMSCs 中 *JAK1* 基因 mRNA 的 m⁶A 水平可通过调控 Janus 激酶 1/信号转导及转录激活因子 5/CCAAT 启动子/增强子结合蛋白 β (Janus kinase 1/signal transducer and activator of transcription 5/the promoter of CCAAT/enhancer binding protein β , JAK1/STAT5/C/EBP β) 信号途径促进 BMSCs 向脂肪细胞分化。BMSCs 是造血微环境中的多潜能基质细胞, 参与调节骨髓造血微环境稳态, 其可通过合成和分泌多种造血因子促进 HSPCs 的自我更新、增殖及分化, 进而维持造血过程的平衡。成骨细胞具有维持 HSPCs 活性的能力, 亦参与维持机体正常的造血功能。在 Wu 等^[15]构建的 *Mettl3* 基因敲除的小鼠模型中, 小鼠骨骼出现骨质疏松症的相关病理表型, 提示 *Mettl3* 介导的 m⁶A 甲基化修饰在调节 BMSCs 分化过程中发挥了一定作用; 该研究还发现, 甲状旁腺激素/甲状旁腺激素受体-1 (parathyroid hormone/parathyroid hormone receptor-1, PTH/PTH1R) 是 m⁶A 的下游信号通路, 且 *Mettl3* 缺失仅在翻译水平上抑制 PTH1R 的表达, 继而表明 m⁶A 可通过调节 PTH/PTH1R 信号途径影响 BMSCs 的成骨和成脂分化过程。

2.3 m⁶A 甲基化修饰调控细胞重编程

细胞重编程是终末分化的细胞在特定条件下逆转为

原始多能或全能干细胞的过程, 而诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)则是指体细胞在转入八聚体结合转录因子 4 (octamer-binding transcription factor 4, Oct4)、SRY 盒式蛋白 2 (SYR-box 2, Sox2)、v-myc 鸟类骨髓细胞瘤病毒原癌基因同源蛋白 (v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog, c-Myc) 及 Kruppel 样因子 4 (Kruppel-like factor 4, Klf4) 共 4 种转录因子后, 被转化为具有胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)特征的细胞^[26]。Chen 等^[16]研究显示, 在表达 4 种多能性因子 *Oct4*、*Sox2*、*c-Myc* 及 *Klf4* 的小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblast, MEF)中过表达 *Mettl3* 可使 m⁶A 水平升高, 且 *Mettl3* 过表达的 MEF 细胞中 OCT4、SOX2、NANOG 同源框蛋白多能性因子表达增加, 这提示 m⁶A 可调控体细胞内多能性因子的表达水平, 从而促进体细胞重编程为多能干细胞。c-MYC 是正常造血细胞和白血病细胞自我更新与分化的主要调节因子, *METTL3* 亦可通过增加 *c-Myc* 基因 mRNA 的 m⁶A 修饰水平提高白血病细胞中 c-MYC 蛋白的表达量^[27-28], 进而抑制细胞分化并促进白血病细胞的自我更新, 发挥在血液肿瘤中的致癌作用。

3 m⁶A 甲基化修饰与血液系统恶性肿瘤

3.1 m⁶A 甲基化修饰在急性髓系白血病中的作用

急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种具有高度异质性的 HSPCs 恶性克隆性增生的髓系肿瘤, 是最为常见的成人急性白血病类型。白血病细胞以自我更新增强、增殖失控、分化受阻和凋亡受抑为特征, 在骨髓中增殖累积导致正常造血细胞减少。在分子水平上, AML 的发生遵循“多次打击”的模式^[1]。m⁶A 相关组分失调可诱导癌基因表达, 促进恶性肿瘤的发生^[28-29], 并通过加强 AML 细胞的自我更新能力在 AML 进展中发挥重要作用。Vu 等^[27]研究发现, *METTL3* 在 AML 细胞中呈高表达, 并可介导 m⁶A 甲基化修饰促进 AML 细胞增殖、抑制细胞分化, 在 AML 中发挥致癌作用; 下调 *METTL3* 基因则可通过升高蛋白激酶 B (phosphate protein kinase B, PKB/AKT) 的磷酸化水平诱导 AML 细胞分化及凋亡, 而对于正常造血细胞的凋亡无诱导作用; 同时该研究还发现, m⁶A 修饰可通过提高 AML 细胞中 *c-MYC*、B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2, *BCL2*) 基因和第 10 号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, *PTEN*) 基因 mRNA 的翻译水平发挥致癌作用, 从而进一步说明

METTL3 可作为髓系恶性肿瘤的致癌因子, 对临床治疗具有重要的参考价值。*METTL14* 为 m⁶A 甲基转移酶复合物的另一重要组分, Weng 等^[30] 研究表明, *METTL14* 在 AML 细胞中亦呈高表达, 可通过介导 m⁶A 甲基化修饰阻断正常髓系细胞的分化、促进恶性造血, 在正常骨髓生成与 AML 的发病机制中均发挥关键作用。以 *METTL3* 与 *METTL14* 为代表的 m⁶A 相关因子异常可能是血液系统肿瘤发生的潜在因素, 这为其临床诊疗提供了新的方向。

3.2 m⁶A 甲基化修饰在骨髓增生异常综合征中的作用

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一组以骨髓造血细胞发育异常、病态造血以及外周血细胞计数减少为特征的恶性克隆性疾病, 且具有较高的向白血病转化的风险^[2]。细胞的发育过程包括细胞增殖与分化, 而由 MDS 引起的骨髓造血细胞发育异常表现为在 MDS 早期即呈现出细胞分化障碍和过度凋亡, 且在疾病进展时异常细胞表现出凋亡抵抗^[31]。目前的研究普遍认为, MDS 的发生与发展是多个基因事件的累积损伤, 且基因组异常与表观遗传修饰改变的共同作用可引起 MDS 的表型异质性^[2], 其中相关基因的表达水平改变可能影响 MDS 骨髓造血细胞中的关键癌基因或抑癌基因, 使得异常造血细胞获得克隆性增殖优势。既往研究^[32] 表明, RNA 剪接体编码基因可能作为早期驱动基因参与 MDS 的发生与发展过程。剪接体的微小改变可影响剪接的特异性, 引起转录蛋白多肽序列的改变, 进而影响造血细胞的正常生理功能, 但迄今为止由异常 RNA 剪接所诱发 MDS 的确切机制尚不清楚。*YTHDC1* 定位于细胞核, 可通过募集前体 mRNA 剪接因子介导 mRNA 的剪接过程^[33], 这有助于阐明剪接异常在 MDS 异常造血功能中的作用。另外, 下调 *METTL3* 基因所引起的 m⁶A 修饰水平降低可改变前体 mRNA 选择性剪接 (alternative splicing, AS) 模式, 而该过程主要富集于 p53 信号通路和细胞凋亡通路中^[13-14]。因此, 上述结果进一步说明 m⁶A 甲基化修饰对于 MDS 异常剪接机制的探索具有重要意义。

基于 m⁶A 的骨髓造血调控功能, 对于维持骨髓正常的造血过程具有重要作用。骨髓是机体造血的主要场所, 骨髓造血功能的调控异常可导致一系列疾病的发生。遗传性骨髓衰竭综合征 (inherited bone marrow failure syndromes, IBMFS) 是一组异质性遗传性疾病, 以骨髓造血功能衰竭、先天性畸形以及向恶性肿瘤进展的风险高为共同临床特征^[34], 主要包括范可尼贫血 (Fanconi anemia, FA)、先天性角化不良 (dyskeratosis congenita, DC)、戴-布二氏贫血 (Diamond-Blackfan anemia, DBA)

和舒-戴二氏综合征 (Shwachman-Diamond syndrome, SDS) 等, 其中 FA 是由于 DNA 修复机制缺陷所致, 而 DC 则是由端粒酶缺陷引起, 二者均具有获得基因改变并发展为 MDS 的倾向。IBMFS 的血液系统病变表现为骨髓造血功能受损、全血细胞或单系细胞减少, 这提示 IBMFS 病变是来源于髓系多能干细胞水平。m⁶A 及其相关因子可通过显著影响骨髓造血发育参与 IBMFS 的发生与发展过程, 但其确切作用机制尚待进一步研究阐明。

3.3 m⁶A 甲基化修饰与血液系统恶性肿瘤的治疗

血液系统恶性肿瘤的发生与发展是多步骤的病态过程, 由于肿瘤存在缓解率较低、复发率较高以及复发后难治等问题, 患者通常预后不良。传统化学治疗 (化疗) 方案耐药发生率较高, 是血液肿瘤患者难治复发的根源之一, 而采用多种疗法的联合使用则可提高临床疗效。程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 作为免疫检查点广泛表达于 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞和多种肿瘤细胞表面, 与细胞凋亡密切相关。程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 是 PD-1 的主要配体, 二者结合后可从多个层面抑制机体的抗肿瘤免疫应答。针对 PD-1/PD-L1 位点的免疫治疗已应用于多种恶性肿瘤, 通过阻断 PD-1/PD-L1 信号途径可改善机体的免疫抑制状态, 增强抗肿瘤免疫应答^[35]。去甲基化药物, 如 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 抑制剂地西他滨与阿扎胞苷, 目前已广泛应用于临床, 研究^[36] 结果显示该 2 种药物通过上调 AML 与 MDS 患者 *PD-1*、*PD-L1* 的表达水平介导 AML 与 MDS 耐药, 从而提示 PD-1/PD-L1 抑制剂可提高髓系恶性肿瘤患者对去甲基化药物的敏感性。Han 等^[37] 的报道指出 *Ythdf1* 缺陷型 (*Ythdf1*^{-/-}) 小鼠相较于野生型小鼠表现出更强的抗肿瘤免疫应答, 而阻断 *PD-L1* 亦可促进 *Ythdf1*^{-/-} 小鼠的抗肿瘤免疫应答反应, 从而揭示了 m⁶A 相关蛋白抑制剂与免疫疗法的联合使用在血液系统恶性疾病的治疗中具有广阔的应用前景。

Li 等^[38] 研究表明, FTO 在 AML 中起着致癌作用, 其作为去甲基化酶可通过降低 m⁶A 修饰水平促使 AML 的发生, 并抑制全反式维甲酸 (all-trans-retinoic acid, ATRA) 诱导下的异常克隆向正常造血细胞分化。Huang 等^[39] 研究显示, FTO 抑制剂在体外可显著抑制 AML 细胞增殖并促进 AML 细胞分化和凋亡, 因而靶向抑制 FTO 有望成为治疗 AML 的新策略。另外, 针对 m⁶A 甲基转移酶关键组分 *METTL3* 与 *METTL14* 的靶向治疗, 有

助于提高血液系统恶性疾病化疗药物的敏感性。阻断 METTL3 活性的小分子抑制剂联合 FMS-样酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3) 和异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 2 种化学抑制剂可能是治疗髓系恶性肿瘤的一种新方法^[27]; 靶向 METTL14 的小分子抑制剂联合标准分化诱导剂, 可增强白血病患者的化疗敏感性^[30]。目前, 异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是多种血液系统恶性肿瘤的有效治疗方式^[40], 但 allo-HSCT 往往伴随一系列的治疗并发症, 其中移植抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 是 allo-HSCT 患者的主要并发症, 亦是引起患者非复发死亡的主要原因。近年来的研究^[41]显示, BMSCs 是防治 GVHD 的有效方法, 且 BMSCs 联合造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSCs) 的移植可促进移植后患者的造血恢复。因此, 基于 m⁶A 修饰相

关的多能干细胞分子调控机制的进一步研究, 或将为血液系统恶性疾病患者提供更多的可移植干细胞带来福音。

4 总结与展望

m⁶A 修饰是真核生物 RNA 中广泛存在的一种甲基化修饰方式, m⁶A 及其相关因子对恶性肿瘤影响的相关研究 RNA 表观遗传学研究的热点, 但目前 m⁶A 相关蛋白种类和功能的研究仍处于探索阶段。基于上述的研究发现, m⁶A 甲基化修饰能够影响血液系统恶性肿瘤多能干细胞的自我更新、增殖以及分化过程, 但其在正常造血及恶性血液病中确切的生物学功能尚不明确。同时, 关于 m⁶A 甲基化修饰调控造血系统以及诱发血液肿瘤的分子机制尚需进一步阐明, 这对于深入认识血液系统恶性肿瘤的致病机制、探索新的靶向干预具有重要意义。

参·考·文·献

- [1] Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2002, 3: 179-198.
- [2] Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes[J]. *Lancet*, 2014, 383(9936): 2239-2252.
- [3] Weng H, Huang H, Chen J. RNA N⁶-methyladenosine modification in normal and malignant hematopoiesis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1143: 75-93.
- [4] Dai D, Wang H, Zhu L, et al. N⁶-methyladenosine links RNA metabolism to cancer progression[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 124.
- [5] Huang J, Yin P. Structural insights into N⁶-methyladenosine (m⁶A) modification in the transcriptome[J]. *Genom Proteom Bioinform*, 2018, 16(2): 85-98.
- [6] Desrosiers R, Friderici K, Rottman F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1974, 71(10): 3971-3975.
- [7] Wang Y, Li Y, Toth JI, et al. N⁶-methyladenosine modification destabilizes developmental regulators in embryonic stem cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(2): 191-198.
- [8] Jia G, Fu Y, Zhao X, et al. N⁶-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(12): 885-887.
- [9] Zheng G, Dahl JA, Niu Y, et al. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(1): 18-29.
- [10] Wang X, Lu Z, Gomez A, et al. N⁶-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability[J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 117-120.
- [11] Wang X, Zhao BS, Roundtree IA, et al. N⁶-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency[J]. *Cell*, 2015, 161(6): 1388-1399.
- [12] Pendleton KE, Chen B, Liu K, et al. The U6 snRNA m⁶A methyltransferase METTL16 regulates SAM synthetase intron retention[J]. *Cell*, 2017, 169(5): 824-835.E14.
- [13] Meyer KD, Saletore 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.
- [14] Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, et al. Topology of the human and mouse m⁶A RNA methylomes revealed by m⁶A-seq[J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 201-206.
- [15] Wu Y, Xie L, Wang M, et al. Mettl3-mediated m⁶A RNA methylation regulates the fate of bone marrow mesenchymal stem cells and osteoporosis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4772.
- [16] Chen T, Hao YJ, Zhang Y, et al. m⁶A RNA methylation is regulated by microRNAs and promotes reprogramming to pluripotency[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(3): 289-301.
- [17] Tang G. siRNA and miRNA: an insight into RISCs[J]. *Trends Biochem Sci*, 2005, 30(2): 106-114.
- [18] Cullen BR. Transcription and processing of human microRNA precursors[J]. *Mol Cell*, 2004, 16(6): 861-865.
- [19] 张春霞, 刘峰. m⁶A 甲基化修饰调控造血干细胞命运决定[J]. *遗传*, 2017, 39(9): 863-864.
- [20] Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer[J]. *Nature*, 2006, 441(7097): 1068-1074.
- [21] Kissa K, Herbolme P. Blood stem cells emerge from aortic endothelium by a novel type of cell transition[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 112-115.
- [22] Zhang C, Chen Y, Sun B, et al. m⁶A modulates haematopoietic stem and progenitor cell specification[J]. *Nature*, 2017, 549(7671): 273-276.
- [23] Lv J, Zhang Y, Gao S, et al. Endothelial-specific m⁶A modulates mouse hematopoietic stem and progenitor cell development via Notch signaling[J]. *Cell Res*, 2018, 28(2): 249-252.
- [24] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317.
- [25] Yao Y, Bi Z, Wu R, et al. METTL3 inhibits BMSC adipogenic differentiation by targeting the JAK1/STAT5/C/EBP β pathway via an m⁶A-YTHDF2-dependent manner[J]. *FASEB J*, 2019, 33(6): 7529-7544.
- [26] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663-676.
- [27] Vu LP, Pickering BF, Cheng Y, et al. The N⁶-methyladenosine (m⁶A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells[J]. *Nat Med*, 2017, 23(11): 1369-1376.
- [28] 王小爽, 何金蓉, 于珊, 等. 甲基转移酶 3 通过调控 MYC 的 N⁶-甲基腺苷水平促进急性髓系白血病细胞的增殖[J]. *中国医学科学院学报*, 2018, 40(3): 308-314.
- [29] Liu J, Eckert MA, Harada BT, et al. m⁶A mRNA methylation regulates AKT activity to promote the proliferation and tumorigenicity of endometrial cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(9): 1074-1083.
- [30] Weng H, Huang H, Wu H, et al. METTL14 inhibits hematopoietic stem/progenitor differentiation and promotes leukemogenesis via mRNA m⁶A modification[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(2): 191-205.E9.
- [31] Parker JE, Mufti GJ, Rasool F, et al. The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to MDS[J]. *Blood*, 2000, 96(12): 3932-3938.
- [32] Fei DL, Zhen T, Durham B, et al. Impaired hematopoiesis and leukemia

- development in mice with a conditional knock-in allele of a mutant splicing factor gene *U2af1l*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(44): E10437-E10446.
- [33] Xiao W, Adhikari S, Dahal U, et al. Nuclear m⁶A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2016, 61(4): 507-519.
- [34] Sakaguchi H, Nakanishi K, Kojima S. Inherited bone marrow failure syndromes in 2012[J]. *Int J Hematol*, 2013, 97(1): 20-29.
- [35] Boddu P, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. The emerging role of immune checkpoint based approaches in AML and MDS[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(4): 790-802.
- [36] Yang H, Bueso-Ramos C, DiNardo C, et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents[J]. *Leukemia*, 2014, 28(6): 1280-1288.
- [37] 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.
- [38] Li Z, Weng H, Su R, et al. FTO plays an oncogenic role in acute myeloid leukemia as a N⁶-methyladenosine RNA demethylase[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 127-141.
- [39] 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. E10.
- [40] Schuler E, Boughoufala S, Rautenberg C, et al. Relapse patterns and treatment strategies in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancies[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(5): 1225-1235.
- [41] Wang L, Zhu CY, Ma DX, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stromal cells for the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(10): 1941-1950.

[收稿日期] 2019-06-10

[本文编辑] 邢宇洋

抗疫小知识

新型冠状病毒肺炎鉴别诊断

新型冠状病毒感染轻型表现需与其他病毒引起的上呼吸道感染相鉴别。主要与流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒等其他已知病毒性肺炎及肺炎支原体感染鉴别,尤其是对疑似病例要尽可能采取包括快速抗原检测和多重 PCR 核酸检测等方法,对常见呼吸道病原体进行检测。此外,还要与非感染性疾病,如血管炎、皮炎和机化性肺炎等鉴别。

——摘自《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》