

## · 专题 · 儿童肝母细胞瘤的诊治 ·

## m6A 修饰在肝母细胞瘤中的研究进展



全文二维码

杨丽媛 顾松 王晶 周吉全

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心普外科, 上海 200127

通信作者: 顾松, Email: gusong@shsmu.edu.cn

**【摘要】** 肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 多见于 2 岁以下婴幼儿, 是儿童罕见的恶性实体肿瘤, 占儿童肝脏肿瘤的 60%~85%, 晚期病例预后差。核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) N6-methyladenosine (m6A) 修饰是真核生物 RNA 内普遍存在的表观遗传学修饰, 广泛参与肿瘤的生物学过程。目前诸多研究发现 m6A 修饰在 HB 的发生、发展过程中起关键作用, 选用合适检测手段深入研究 m6A 修饰的分子机制对于 HB 的诊断、预后评估以及靶向治疗具有重要意义。本文综述 m6A 修饰在 HB 中的研究进展, 旨在阐明 m6A 修饰的分子机制及其作为 HB 生物学标志物和治疗靶点的潜在价值, 探索 HB 的新型诊疗手段。

**【关键词】** 肝母细胞瘤; 表观基因组学; RNA; m6A 修饰

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82072375; 82172357); 2021 年度国家临床重点专科建设项目 [沪卫医 (2021)99 号]

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202209040-007

#### Research advances of m6A modification in hepatoblastoma

Yang Liyuan, Gu Song, Wang Jing, Zhou Jiquan

Department of General Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Gu Song, Email: gusong@shsmu.edu.cn

**【Abstract】** As a rare malignant solid tumor in children, hepatoblastoma (HB) is more common in infants aged 0 to 2 years, accounting for 60% - 85% of pediatric liver tumors. The prognosis of advanced HB is rather poor. RNA m6A (N6-methyladenosine, m6A) is an ubiquitous epigenetic modification in eukaryotic RNA. It is extensively implicated in various biological processes of tumors. Many studies have demonstrated that m6A modification plays some vital roles in the occurrence and development of HB. Therefore selecting appropriate detection methods and elucidating the molecular mechanisms of m6A modification are significant for proper management of HB. Summarizing the latest researches of m6A modification in HB, this review examined its potential value of biological markers or therapeutic targets for HB and provided rationales for new management tools for HB.

**【Key words】** Hepatoblastoma; Epigenomics; RNA; m6A Modification

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82072375 & 82172357); National Key Project of Clinical Specialty Construction (FWY-2021-99)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202209040-007

肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 多见于 2 岁以下婴幼儿, 是儿童罕见的恶性实体肿瘤, 占儿童肝脏肿瘤的 60%~85%, 因确诊较晚、易出现远处转移而恶性程度较高<sup>[1]</sup>。HB 起源于在胚胎发育过程中发生恶性转化的未分化肝母细胞, 其确切病因目前尚未明确, 文献报道早产、低出生体重、先天遗传综合征如家族性腺瘤性息肉病 (familial adenomatous polyposis, FAP)、Beckwith-Wiedemann 综合征 (Beck-

with-Wiedemann syndrome, BWS)、21-三体综合征等为可能的发病原因<sup>[2-5]</sup>。N6-methyladenosine (m6A) 修饰是真核生物核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 内普遍存在的表观遗传学修饰, 在 HB 的发生发展中起关键作用。手术切除、新辅助化疗及肝移植等多学科诊疗模式显著提高了 HB 患儿的存活率, 但晚期患儿预后仍较差。寻找新型有效的 m6A 相关生物学标志物可能对 HB 的早期诊治具有重要意义。

## 一、m6A 修饰及检测

腺嘌呤 N6 位的甲基化称为 N<sup>6</sup>-甲基腺嘌呤 (N6-methyladenine, m6A)。截至 2021 年底, RNA 修饰通路数据库 [Modomics-A Database of RNA Modifications (genesilico. pl)] 的统计显示, 生物体中已发现约 334 种 RNA 化学修饰, 其中 m6A 修饰最为普遍、保守, 且丰度最高, 被视为最具功能的 RNA 修饰之一<sup>[6]</sup>。m6A 甲基化修饰在多个水平影响 RNA 代谢, 如 RNA 的成熟稳定、剪接输出、翻译衰退等, 并参与调控多条信号通路, 最终影响基因表达与细胞功能<sup>[7]</sup>。1974 年 Desrosiers 等<sup>[8]</sup>自肝癌细胞的多聚腺苷酸 RNA 中鉴定出 m6A。随后病毒、酵母等生物体中相继发现 m6A 甲基化修饰, 有研究人员进行了酵母、果蝇和人类细胞系水平的功能研究, 并于 2011 年首次发现 m6A 去甲基化酶—脂肪和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO)<sup>[9]</sup>。此后, 高通量测序技术发展, 一系列 m6A 修饰蛋白被陆续鉴定出来, 成为肿瘤学研究的热点。

m6A 修饰过程动态、可逆, 由三类 m6A 修饰相关因子调控。①Writer: 甲基转移酶-3 (methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶-14 (methyltransferase-like 14, METTL14) 和 Wilms 肿瘤抑制因子 1 相关蛋白 (Wilms's tumor 1-associated protein, WTAP) 构成甲基转移酶复合体核心, 将 S-腺苷甲硫氨酸中的活性甲基添加到 RNA 特定位点, 催化 m6A 甲基化过程, 其编码基因被称为“Writer”; ②Eraser: 去甲基化酶 FTO 和 AlkB 同源蛋白 5 (demethylases alkB homologue 5, ALKBH5) 可消除 RNA 中的 m6A 修饰, 逆转 m6A 甲基化过程, 其编码基因被称为“Eraser”; ③Reader: m6A 识别蛋白包括 YT521-B 同源 (YTH) 结构域家族蛋白如 YTHDF1、YTHDF2、YTHDC1、YTHDC2, 胰岛素样生长因子 2 结合蛋白 2 (insulin-like growth factor 2 binding protein 2, IGF2BP2) 等, 被称为“Reader”蛋白, 可识别 m6A 修饰后的 RNA, 最终决定 RNA 的修饰功能<sup>[10]</sup>。

常用的 m6A 修饰检测手段分为依赖抗体的检测技术和依赖酶的检测技术。一方面, 依赖抗体的检测技术如比色法、斑点杂交法、甲基化 RNA 免疫共沉淀结合高通量测序 (MeRIP-seq)、m6A 单碱基分辨率紫外交联沉淀结合高通量测序 (miCLIP-seq) 等, 已从整体水平和高通量测序角度实现对 m6A 位点的检测, 但存在抗体造成检测结果假阳性、无法区分 m6A 和 N6,2-O-二甲腺苷 (m6Am) 等不足。另一方面, 依赖酶的检测方法包括依赖消化酶的

SCARLET、MazF、MAZTER-seq 和依赖连接酶的检测方法 (如 SELECT 技术等), 在定量和单碱基 m6A 水平检测方面更具优势, 但酶的特异性决定其仅能检测出特定序列中的 m6A 修饰, 精确度有待提升<sup>[11]</sup>。

近年来涌现的新型 m6A 修饰检测技术对常用 m6A 修饰检测手段进行了优化。①不依赖于抗体的新型检测技术: DART-Seq 技术、scDART-Seq 技术和 m6A-SEAL 技术为突破抗体局限的新型 m6A 修饰检测方法。DART-Seq 可区别 m6A 和 m6Am, 并可从低至  $1 \times 10^{-11}$  kg 的超低总 RNA 输入样本中检测 m6A 修饰, 在提高检测精确度的同时降低对样本的要求<sup>[12]</sup>。scDART-Seq 技术为 DART-Seq 与单细胞分离和文库制备方法结合后得到单细胞 m6A 位点检测方法, 可分析不同细胞状态下的甲基化模式, 使基于 m6A 的聚类识别细胞亚群成为可能, 将 m6A 修饰在环境中定位, 增进对体内生理和病理状态下 m6A 修饰的认识<sup>[13]</sup>。②RNA 直接测序技术: Nanopore 为牛津纳米孔技术公司设计的纳米孔 RNA 直接测序技术, 可将 DNA、蛋白质、小分子等穿过纳米孔时形成的电流转化为碱基序列信息, 越过复杂的文库和倍增步骤, 首次实现对 RNA 转录后修饰的直接检测<sup>[14]</sup>。③机器学习算法模型: 大数据时代下, X-Pore、m6Aboost 等算法模型被引入 m6A 修饰检测的改良之中。X-Pore 突破以往算法只识别 RNA 修饰位点而不量化修饰速率的局限, 可从 Nanopore 测序数据中分析差异 RNA 修饰且无需额外实验<sup>[15]</sup>。m6Aboost 可在单核苷酸分辨率下对单个 m6A 残基进行转录组范围内的测绘, 具有消除背景信号干扰、减少样本输入量的优点, 但因基于 miCLIP 检测而存在依赖抗体的缺点<sup>[16]</sup>。新型 m6A 修饰检测技术的出现虽然弥补了以往检测技术的缺陷, 但仍然存在各自的不足。

## 二、肝母细胞瘤中 m6A 修饰的分子机制研究

目前, 越来越多的研究表明, m6A 及其相关因子参与了 HB 的发生、发展过程, 包括肿瘤细胞的自我更新、增殖、分化, 进而影响 HB 患儿的病程。

### (一) CTNNB1/Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

HB 是一种由 Wnt/ $\beta$ -catenin 驱动的恶性肿瘤, m6A 修饰亦通过该信号通路实现对 HB 的调控, 该通路中的组成因子在恶性实体肿瘤中常发生突变和过表达, 从而促进肿瘤的发生发展<sup>[17]</sup>。编码  $\beta$ -连环蛋白的 CTNNB1 基因为 HB 中突变最多的原癌基因, 突变率达 50%~90%, 其外显子 3 的点突变与框内缺失被认为是引起 HB 的重要原因。突变引起

$\beta$ -连环蛋白在细胞核中积聚,结合下游转录因子 *TCF4/Lef-1* 后驱动 *Cyclin D1*、*JUN* 等靶基因激活,从而促进 HB 进展<sup>[18-20]</sup>。Liu 等<sup>[21]</sup>人发现 METTL3 介导的 m6A 甲基化修饰可通过增强 *CTNNT1* 基因的表达和稳定性,对 HB 的发展起促进作用。除 METTL3 外,WTAP、FTO、YTHDF2 等 m6A 修饰相关因子在 HB 中同样表达上调,表现出增强肿瘤细胞增殖与克隆形成能力、抑制凋亡的特性,但其具体机制尚待进一步研究<sup>[21]</sup>。该项研究首次探索了 m6A 修饰在 HB 中的作用,揭示了 m6A 修饰关键因子 METTL3 靶向调控 HB 的分子机制及其与 HB 临床病理特征之间的关联。

#### (二) METTL3/IGF2BP1/*SLC7A11* 信号通路

铁死亡是一种铁依赖性新型细胞程序性死亡形式,由脂质过氧化产物过度积累引起,起抑制肿瘤的作用。近年来,HB m6A 修饰与 *SLC7A11* (Solute carrier family7 member11, *SLC7A11*) 基因介导的铁死亡之间的关联受到关注。*SLC7A11* 基因为溶质载体家族成员,编码胱氨酸/谷氨酸转运蛋白 xc-系统中的轻链亚基,促进谷胱甘肽的合成,从而保护肿瘤细胞免受氧化应激反应损伤<sup>[22]</sup>。Liu 等<sup>[23]</sup>通过转录组学分析发现,*SLC7A11* 基因在 HB 中过表达,进一步研究显示,METTL3 介导的 m6A 修饰增强了 *SLC7A11* mRNA 的稳定性和表达。相较 YTH 家族,IGF2BP2 被认为是 *SLC7A11* 的 m6A Reader 蛋白,通过抑制 CCR4-NOT 复合体调控去腺苷化过程,促进 *SLC7A11* mRNA 的稳定性和表达,增强 HB 对铁死亡的抵抗<sup>[23]</sup>。METTL3/IGF2BP1/*SLC7A11* 信号轴的发现为 m6A 修饰参与 HB 铁死亡的生物学过程提供了证据,提示选择性抑制 m6A 过程可能成为靶向 *SLC7A11* 过表达的补充手段,从而实现下调 HB 铁死亡、对抗肿瘤抑制效应。

#### (三) 非编码 RNA

1. 微小 RNA 微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 是一种短链非编码 RNA (small non-coding RNA, sncRNA), 可与 mRNA 互补配对后抑制 mRNA 翻译。miRNAs 种类繁多,文献报道 miR-17、miR-19b、miR-34 和 miR-371-3 等在 HB 中具有潜在调控作用<sup>[24-26]</sup>。METTL3 是 HB m6A 修饰的核心调控因子,主要通过 METTL3/*CTNNT1*/Wnt/ $\beta$ -catenin 轴调控 HB 进展。此外, METTL3 还受微小 RNA-186 (microRNA-186, *miR-186*) 的调节<sup>[27]</sup>。*miR-186* 在肝母细胞瘤、神经母细胞瘤、肝细胞瘤等多种肿瘤细胞中低表达,被视为具有潜在肿瘤抑制作用的基

因表达调控因子<sup>[28-29]</sup>。生物信息学分析和实验证据表明,*miR-186* 对 METTL3 的抑制作用最佳。过表达的 *miR-186* 可显著抑制 HB 的侵袭效应,而表达上调的 METTL3 可拮抗该效应,即 *miR-186* 的异位过表达通过负性调节 METTL3 在 HB 中发挥潜在肿瘤抑制作用。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白与 *miR-186* 和 METTL3 表达水平分别呈负相关和正相关,提示 *miR-186*/METTL3 轴可能通过下游 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路发挥对 HB 的调节作用<sup>[27]</sup>。

2. 长链非编码 RNA 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 与 miRNA 同属于非编码 RNA, lncRNA 可与 miRNA 相互作用后靶向减少 mRNA 表达而发挥致癌作用,是当前肿瘤研究领域备受关注的调控因子。肝细胞癌、胃癌、胶质瘤中均已发现 m6A 相关的 lncRNA 显著影响肿瘤进展,可作为肿瘤预后预测的潜在生物学标志物<sup>[30-32]</sup>。截至目前,部分 lncRNA 在 HB 中的功能已被证实,如 lncRNA *MIR 05HG* 可激活 MAPK 和 PI3K/AKT 信号通路, lncRNA *ZFAS1* 与 miR-193a-3p 相互作用后调节 HGF/cMET 信号通路,均参与 HB 进展<sup>[33-34]</sup>。但 m6A 相关 lncRNA 在 HB 中的表达状况与具体作用尚不明确,值得深入探索。

#### (四) 单核苷酸多样性

近年来一项大规模多中心病例对照研究从单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 的角度阐述了 METTL3、METTL14、WTAP、YTHDC1 等 m6A 调控因子与 HB 患者易感性及风险预后之间的关联<sup>[35-38]</sup>。流行病学研究结果显示, *WTAP-rs7766006G > T*、*YTHDC1-rs2293596T > C* 可能对 HB 产生影响。此外,整体分析虽然显示 m6A 调控基因的单个 SNP 对 HB 患者影响甚微,但分层分析结果表明多个危险基因型对患儿风险预后具有累积效应,提示 SNP 在 HB m6A 修饰中的潜在效应。

#### 三、m6A 修饰在肝母细胞瘤中的临床意义

##### (一) HB 的现行诊疗方案

HB 的诊断依据包括典型临床表现、影像学检查、病理检查以及血清甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 水平等。多数患者 AFP 于发病时显著升高,经治疗后下降,部分患者起病初期血清 AFP 并不增高,甚至降低,给早期诊断增加了困难<sup>[39]</sup>。寻找新的生物学标志物对于 HB 至关重要,手术切除、化疗、肝移植等多学科诊疗模式是当前主要治疗手段。

##### (二) m6A 修饰的潜在临床价值

m6A 修饰过程中的 m6A 调控因子、miRNA 等,



有望联合 AFP 成为早期诊断 HB 的生物学标志物。Liu 等<sup>[21]</sup> 研究显示, METTL3 表达升高患儿复发频繁, 生存状况较差。Cui 等<sup>[27]</sup> 证实了 METTL3 可作为 HB 的独立预后预测因素, 血管侵犯、远处转移、复发等与不良预后相关的临床事件在 METTL3 高表达患儿中明显增多。作为肿瘤抑制因子, *miR-186* 靶向 METTL3 调控 HB 生物过程, 其表达下调可促进肿瘤恶性进展, 故 *miR-186*/METTL3 轴可成为 HB 的潜在治疗靶点和预后预测生物学标志物<sup>[27]</sup>。除 METTL3 外, YTHDF2、FTO 的高表达也提示预后不良<sup>[21]</sup>。目前, 外周血 m6A 修饰检测技术的临床应用价值已在胃癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等其他恶性肿瘤中得到肯定, 为寻找新型肿瘤生物学标志物提供了思路<sup>[40-42]</sup>。选用何种检测手段和诊断模型将 m6A 修饰因子对 HB 的作用量化并应用于临床, 可能成为今后寻找新型生物学标志物的探索方向。

目前 HB 的新型治疗手段尚处于起步阶段。Bedi 等<sup>[43]</sup> 筛选并在体外实验中验证了一种腺苷类似物对 METTL3 的抑制效力, 尽管该项研究尚缺乏抑制剂对细胞活力影响及抑制剂潜在用途的实验依据, 却具有指导 METTL3 靶向治疗的意义。另外, 近几十年来已发现各种靶向肿瘤 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的治疗策略, 其中典型的通路抑制剂包括生物抑制剂如抗 Wnt 抗体、 $\beta$ -catenin siRNA 和小分子化合物如伊马替尼、塞来昔布等<sup>[44]</sup>。上述抑制剂因在干扰肿瘤代谢的同时也抑制了正常组织中 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径, 在一定程度上限制了其临床应用。此外, 细胞实验提示, 抑制 METTL3 介导的 m6A 修饰可下调 SLC7A11 的表达, 从而增强 HB 细胞对铁死亡诱导剂 Erastin 的敏感性, 故利用 Erastin 阻断 m6A-SLC7A11 轴也可能成为潜在的治疗方法<sup>[23]</sup>。

综上, RNA m6A 修饰广泛参与肿瘤的生物学过程, 在 HB 的发生、发展过程中发挥了关键作用。RNA 直接测序、机器学习算法等众多新技术的引入优化了依赖抗体与酶的 m6A 修饰检测方法, 为 HB m6A 修饰分子机制的探索和临床数据分析提供了更多选择。典型 m6A 修饰调控因子与信号通路的研究已被证实具有早期诊断、风险分层、预后评估的临床价值。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Allan BJ, Parikh PP, Diaz S, et al. Predictors of survival and incidence of hepatoblastoma in the paediatric population [J]. Hpb (Oxford), 2013, 15(10): 741-746. DOI: 10.1111/hpb.12112.
- [2] Nagae G, Yamamoto S, Fujita M, et al. Genetic and epigenetic basis of hepatoblastoma diversity [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5423. DOI: 10.1038/s41467-021-25430-9.
- [3] Aguiar T, Teixeira A, Scliar MO, et al. Unraveling the genetic architecture of hepatoblastoma risk: birth defects and increased burden of germline damaging variants in gastrointestinal/renal cancer predisposition and DNA repair genes [J]. Front Genet, 2022, 13: 858396. DOI: 10.3389/fgene.2022.858396.
- [4] Cohen MM Jr. Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives [J]. Pediatr Dev Pathol, 2005, 8(3): 287-304. DOI: 10.1007/s10024-005-1154-9.
- [5] Thomas D, Pritchard J, Davidson R, et al. Familial hepatoblastoma and APC gene mutations: renewed call for molecular research [J]. Eur J Cancer, 2003, 39(15): 2200-2204. DOI: 10.1016/s0959-8049(03)00618-x.
- [6] Boccaletto P, Stefaniak F, Ray A, et al. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2021 update [J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(D1): D231-D235. DOI: 10.1093/nar/gkab1083.
- [7] Zhao BS, Roundtree IA, He C. Post-transcriptional gene regulation by mRNA modifications [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(1): 31-42. DOI: 10.1038/nrm.2016.132.
- [8] 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. DOI: 10.1073/pnas.71.10.3971.
- [9] Jia GF, 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. DOI: 10.1038/nchembio.687.
- [10] Sun T, Wu RY, Ming L. The role of m6A RNA methylation in cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108613. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108613.
- [11] Zaccara S, Ries RJ, Jaffrey SR. Reading, writing and erasing mRNA methylation [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(10): 608-624. DOI: 10.1038/s41580-019-0168-5.
- [12] Meyer KD. DART-seq: an antibody-free method for global m6A detection [J]. Nat Methods, 2019, 16(12): 1275-1280. DOI: 10.1038/s41592-019-0570-0.
- [13] Tegowski M, Flamand MN, Meyer KD. scDART-seq reveals distinct m6A signatures and mRNA methylation heterogeneity in single cells [J]. Mol Cell, 2022, 82(4): 868-878. e10. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.12.038.
- [14] Garalde DR, Snell EA, Jachimowicz D, et al. Highly parallel direct RNA sequencing on an array of nanopores [J]. Nat Methods, 2018, 15(3): 201-206. DOI: 10.1038/nmeth.4577.
- [15] Pratanwanich PN, Yao F, Chen Y, et al. Identification of differential RNA modifications from nanopore direct RNA sequencing with xPore [J]. Nat Biotechnol, 2021, 39(11): 1394-1402. DOI: 10.1038/s41587-021-00949-w.
- [16] Körtel N, Rücklé C, Zhou Y, et al. Deep and accurate detection of m6A RNA modifications using miCLIP2 and m6Aboost machine learning [J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(16): e92. DOI: 10.1093/nar/gkab485.
- [17] Perugorria MJ, Olaizola P, Labiano I, et al. Wnt- $\beta$ -catenin signaling in liver development, health and disease [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(2): 121-136. DOI: 10.1038/s41575-018-0075-9.
- [18] Crippa S, Ancey PB, Vazquez J, et al. Mutant CTNNB1 and histo-

[1] Allan BJ, Parikh PP, Diaz S, et al. Predictors of survival and incidence of hepatoblastoma in the paediatric population [J]. Hpb

- logical heterogeneity define metabolic subtypes of hepatoblastoma [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9 (11): 1589–1604. DOI: 10.15252/emmm.201707814.
- [19] López-Terrada D, Gunaratne PH, Adesina AM, et al. Histologic subtypes of hepatoblastoma are characterized by differential canonical Wnt and Notch pathway activation in DLK+ precursors [J]. *Hum Pathol*, 2009, 40 (6): 783–794. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.07.022.
- [20] Ashihara E, Takada T, Maekawa T. Targeting the canonical Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in hematological malignancies [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106 (6): 665–671. DOI: 10.1111/cas.12655.
- [21] Liu L, Wang J, Sun GF, et al. m6A mRNA methylation regulates CTNBN1 to promote the proliferation of hepatoblastoma [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1): 188. DOI: 10.1186/s12943-019-1119-7.
- [22] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014, 156 (1/2): 317–331. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010.
- [23] Liu L, He JT, Sun GF, et al. The N6-methyladenosine modification enhances ferroptosis resistance through inhibiting SLC7A11 mRNA deadenylation in hepatoblastoma [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12 (5): e778. DOI: 10.1002/ctm2.778.
- [24] Ruan TY, He XT, Yu J, et al. MicroRNA-186 targets Yes-associated protein 1 to inhibit Hippo signaling and tumorigenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11 (4): 2941–2945. DOI: 10.3892/ol.2016.4312.
- [25] von Frowein J, Pagel P, Kappler R, et al. MicroRNA-492 is processed from the keratin 19 gene and up-regulated in metastatic hepatoblastoma [J]. *Hepatology*, 2011, 53 (3): 833–842. DOI: 10.1002/hep.24125.
- [26] 成英杰, 单慈, 石寒蕊, 等. MicroRNAs 在肝母细胞瘤诊断、鉴别诊断及预后评估中的研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2019, 18 (8): 660–663. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.009.
- Cheng YJ, Shan C, Shi HH, et al. Research advances of microRNAs in the diagnosis, differential diagnosis and prognostic evaluation of hepatoblastoma [J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18 (8): 660–663. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.009.
- [27] Cui XC, Wang ZF, Li JH, et al. Cross talk between RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 and miR-186 regulates hepatoblastoma progression through Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53 (3): e12768. DOI: 10.1111/cpr.12768.
- [28] Neviani P, Wise PM, Murtadha M, et al. Natural killer-derived exosomal miR-186 inhibits neuroblastoma growth and immune escape mechanisms [J]. *Cancer Res*, 2019, 79 (6): 1151–1164. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0779.
- [29] Gou YL, Zhai FB, Zhang L, et al. RUNX3 regulates hepatocellular carcinoma cell metastasis via targeting miR-186/E-cadherin/EMT pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (37): 61475–61486. DOI: 10.18632/oncotarget.18424.
- [30] Li LL, Xie RR, Lu GR. Identification of m6A methyltransferase-related lncRNA signature for predicting immunotherapy and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41 (6): BSR20210760. DOI: 10.1042/BSR20210760.
- [31] Wang HX, Meng QK, Ma B. Characterization of the prognostic m6A-related lncRNA signature in gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 630260. DOI: 10.3389/fonc.2021.630260.
- [32] Tu ZW, Wu L, Wang P, et al. N6-methyladenosine-related lncRNAs are potential biomarkers for predicting the overall survival of lower-grade glioma patients [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 642. DOI: 10.3389/fcell.2020.00642.
- [33] Zhang W, Liang F, Li QF, et al. lncRNA MIR205HG accelerates cell proliferation, migration and invasion in hepatoblastoma through the activation of MAPK signaling pathway and PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Biol Direct*, 2022, 17 (1): 2. DOI: 10.1186/s13062-021-00309-3.
- [34] Cui XC, Wang ZF, Liu LW, et al. The long non-coding RNA ZFAS1 sponges miR-193a-3p to modulate hepatoblastoma growth by targeting RALY via HGF/c-Met pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 271. DOI: 10.3389/fcell.2019.00271.
- [35] Chen HT, Duan F, Wang M, et al. Polymorphisms in METTL3 gene and hepatoblastoma risk in Chinese children: a seven-center case-control study [J]. *Gene*, 2021, 800: 145834. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145834.
- [36] Chen HT, Chen Z, Wang M, et al. METTL14 gene polymorphisms influence hepatoblastoma predisposition in Chinese children: evidences from a seven-center case-control study [J]. *Gene*, 2022, 809: 146050. DOI: 10.1016/j.gene.2021.146050.
- [37] Zhuo ZJ, Hua RX, Chen Z, et al. WTAP gene variants confer hepatoblastoma susceptibility: a seven-center case-control study [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 18: 118–125. DOI: 10.1016/j.omto.2020.06.007.
- [38] Chen HT, Li Y, Li L, et al. YTHDC1 gene polymorphisms and hepatoblastoma susceptibility in Chinese children: a seven-center case-control study [J]. *J Gene Med*, 2020, 22 (11): e3249. DOI: 10.1002/jgm.3249.
- [39] De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44 (4): 545–550. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.11.022.
- [40] Ge LC, Zhang N, Chen ZJ, et al. Level of N6-methyladenosine in peripheral blood RNA: a novel predictive biomarker for gastric cancer [J]. *Clin Chem*, 2020, 66 (2): 342–351. DOI: 10.1093/clinchem/hvz004.
- [41] Pei YQ, Lou XY, Li KX, et al. Peripheral blood leukocyte N6-methyladenosine is a noninvasive biomarker for non-small-cell lung carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 11913–11921. DOI: 10.2147/OTT.S267344.
- [42] Xiao H, Fan XB, Zhang R, et al. Upregulated N6-methyladenosine RNA in peripheral blood: potential diagnostic biomarker for breast cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53 (2): 399–408. DOI: 10.4143/crt.2020.870.
- [43] Bedi RK, Huang DZ, Eberle SA, et al. Small-molecule inhibitors of METTL3, the major human epitranscriptomic writer [J]. *Chem Med Chem*, 2020, 15 (9): 744–748. DOI: 10.1002/cmde.20200011.
- [44] 俞星雨, 顾松, 李云洁, 等. 肝母细胞瘤 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2022, 21 (7): 688–691. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202107049-018.
- Yu XY, Gu S, Li YJ, et al. Recent advance of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in hepatoblastoma [J]. *J Clin Ped Sur*, 2022, 21 (7): 688–691. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202107049-018.

(收稿日期: 2022-09-24)

**本文引用格式:** 杨丽媛, 顾松, 王晶, 等. m6A 修饰在肝母细胞瘤中的研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2023, 22 (12): 1130–1134. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202209040-007.

**Citing this article as:** Yang LY, Gu S, Wang J, et al. Research advances of m6A modification in hepatoblastoma [J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22 (12): 1130–1134. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202209040-007.