

探讨METTL3在Kummell疾病中的生物学作用

阿巴斯·买尼克¹, 阿迪力江·麦麦提伊敏¹, 周 鹏¹, 丁 路^{2*}

¹新疆医学大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第四附属医院骨四科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年5月6日; 录用日期: 2024年5月29日; 发布日期: 2024年6月7日

摘 要

N6-甲基腺苷(m6A)在真核生物中最丰富的mRNA修饰, 其甲基转移酶样3 (METTL3)是最重要的催化亚基。近年研究表明, METTL3在多种疾病中起着关键作用, 其中骨质疏松的发生中成骨细胞及破骨细胞相关的RNA修饰均受到METTL3的调节。成骨细胞及破骨细胞在Kummell发生中有生物学相关性, 而METTL3在Kummell中的表达情况以及临床意义尚未得到强调。故在这里, 我们总结了METTL3的表达与Kummell病及其他骨骼疾病的发生发展中的关联性, 为Kummell疾病的发生进展机制研究提供理论基础和研究思路。

关键词

METTL3, Kummell, 骨质疏松, RNA

Exploring the Biological Role of METTL3 in Kummell's Disease

Abbas·Mainik¹, Adilijan·Maimaitiyimin¹, Peng Zhou¹, Lu Ding^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Orthopedics (IV), The Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: May 6th, 2024; accepted: May 29th, 2024; published: Jun. 7th, 2024

Abstract

N6-methyladenosine (m6A) is the most abundant mRNA modification in eukaryotes, and its methyltransferase-like 3 (METTL3) is the most important catalytic subunit. Recent studies have shown that METTL3 plays a key role in a variety of diseases, among which the RNA modification

*通讯作者。

文章引用: 阿巴斯·买尼克, 阿迪力江·麦麦提伊敏, 周鹏, 丁路. 探讨 METTL3 在 Kummell 疾病中的生物学作用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 82-87. DOI: 10.12677/acm.2024.1461748

associated with osteoporoblasts and osteoclasts is regulated by METTL3 in the occurrence of osteoporosis. Osteoblasts and osteoclasts are biologically related in the occurrence of Kummell, while the expression and clinical significance of METTL3 in Kummell have not been emphasized. Therefore, we summarize the correlation between the expression of METTL3 and the occurrence and development of Kummell's disease and other skeletal diseases, so as to provide a theoretical basis and research ideas for the study of the occurrence and progression mechanism of Kummell's disease.

Keywords

METTL3, Kummell, Osteoporosis, RNA

Copyright © 2024 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. Kummell 病的特点

Kummell 病, 又称陈旧性椎体骨折骨不连, 继发于骨质疏松性椎体骨折, 常发生于绝经后妇女与老年人群, 与其他骨折类似, 其存在骨折不愈合的概率。Kummell 疾病也被称为骨质疏松性椎体压缩骨折(OVCF)后的缺血性坏死[1] [2], 1895年由 Herman Kummell 首次提出的, 其典型特征是无外伤或轻微脊柱外伤后数周至数月无症状, 再往后出现症状并进行性加重, 最终导致持续进展的后凸畸形[3]。该疾病的其他术语包括 OVCF 后的缺血性坏死、创伤后椎体骨坏死、椎体假关节、椎体内真空、裂或气体、迟发性椎体塌陷和 OVCF 骨不连[4]。

骨质疏松一直被认为是椎体缺血坏死的发病机制之一[5]。既往研究报道骨密度与椎体内真空发生率呈负相关[6]。从病理上看, 骨质疏松患者成骨细胞减少也被认为是椎体缺血发生率增加的危险因素之一[7] [8]。而且 Kummell 病的病理表现以骨坏死为主[9]。从解剖上看, 胸椎和腰椎椎体的前 1/3 由终动脉单一供血, 可能增加椎体前 1/3 血管供血不足的风险。Kummell 病临床上常发生在椎体前 1/3 处[10]。

近几年来, 随着计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)等影像学检查方法的发展, 本病的就诊率呈快速增长。据报道, 老年人 OVCF 病例中本病的发生率为 7%~37%, 其中骨不愈合率为 13.5%, 而骨折不愈合, 骨不连导致椎体裂隙发生率为 7%~13%。Kummell 病的危害在于它较高的致残率和死亡率。随着其发病率增加, 极大地降低了患者的生活质量和预期寿命[11]。目前, 保守治疗, 微创手术及开放手术是 Kummell 病的治疗的主要选择。然而, 由于其具有局限性及严重的并发症, Kummell 患者的生活质量收到影响[12]。此外, 由于大多数 Kummell 病例到晚期才被发现, 导致预后较差。总之, 目前先择 Kummell 的治疗手段比较困难, 深入探讨 Kummell 发生发展的分子机制不仅能加深我们对 Kummell 的认识, 还能作为早期发现, 早期治疗 Kummell 病提供新的确诊手段及治疗靶点。

2. METTL3 特点及其功能

在真核生物中, m6A 修饰是 mRNA 中最常见的一种动态且可逆的转录后修饰过程[13] [14]。m6A 修饰在真核生物基因转录后调控以及在细胞谱系的分化和发育中有重要作用。据近年来的研究, m6A 是一个由甲基化酶和去甲基化酶调节的双向过程[15] [16]。m6A 修饰影响器官建成、肿瘤形成、节律钟调控及 X 染色体沉默等多种生物学进程[17]。

随着科学的进步, RNA 测序的技术的发展, 给人类对复杂的转录组探索提供了前所未有的视角[18]。通过这些技术发现整个基因组中约 80% 都参与被转录的过程[18] [19]。这些基因组主要调控 RNA。近年来多数研究才鉴定出甲基转移酶样 3 (METTL3) 是 M6A 的甲基转移酶的最重要的催化亚基[20]。METTL3 可通过 m6A 调节 RNA, 其中 n6-甲基腺苷(m6A)是信使 RNA (mRNA) 中最常见的内部修饰[21] [22]。它 (METTL3) 可以通过动态调节 m6A, 在发育和疾病中发挥重要作用。并且 METTL3 被证明介导 M6A 调节 RNA 稳定性[23]、翻译效率[24]、RNA 剪接[25]和 RNA 输出[26]。METTL3 的表达在 OP 中通过不同的机制失调。比如: METTL3 敲除可减少成熟破骨细胞数量, 使其体积更大, 细胞核更多; METTL3 在成骨细胞中表达升高, 与成骨细胞生长、存活和生长有关[27]。此外 iAkt 磷酸化, Vegfa 的表达也受 METTL3 的调控[28]。

3. METTL3 在骨骼疾病中的作用

3.1. OP 与 Kummell 的关系

Kummell 病的特点与骨质疏松密切相关。同样存在骨转换增加、骨量减少、骨微结构破坏和骨密度 (BMD) 降低[29]。Kummell 病的发病机制可能在骨质疏松引起的微小骨折。另外, 椎体内的小供血动脉因骨折或牵拉而受损, 从而出现血管阻塞, 影响椎体的血供, 导致微环境的恶性循环, 造成更严重的缺血坏死, 骨不愈合。此外, 破骨细胞活性增加, 成骨细胞活性降低或两者兼而有之也可导致骨重塑过程中骨形成及骨吸收不平衡, 即骨吸收加速和骨形成减弱最终导致骨折不愈合。Kummell 病的危险因素有: 骨质疏松、年龄、长期激素治疗、放疗和酗酒[30]; 伴有代谢性疾病; 伴有动脉粥样硬化; 骨髓小动脉脂肪聚集和栓塞[31]; Schmorl 结节形成; 屈曲过度造成脊柱负荷量增加。Kummell 病的发病机制和诊断标准尚存在争议, 目前主要认为是椎体缺血性坏死造成, 影像学检查中的特征性表现是诊断 Kummell 病的依据之一[32]。

3.2. OP 与 METTL3 的关系

METTL3 蛋白是目前研究较多的 m6A 结合甲基转移酶, 其在人体的组织中普遍表达。METTL3 被鉴定为哺乳动物细胞中甲基转移酶复合物的重要成分[33]。METTL3 可以与剪切因子相互作用, 能够结合多种剪切因子参与 mRNA 的选择性剪切、识别 m6A mRNA 介导其出核等[34] [35]。

在 OP 中, METTL3 通过 RNA 甲基化调节骨基质的动态平衡, 在骨代谢中形成复杂的网络。最近有一系列研究结果显示, OP 的发生可能与甲基化水平有关。例如, METTL3 通过不同的机制调节破骨细胞的分化和功能[32]; METTL3 在成骨细胞的分化过程中表达升高, 与成骨细胞的生长、存活和生长有关[36]; METTL3 敲低通过 YTHDF2 介导的 RNA 降解增强了 Grp78 的表达, 从而促进了成骨细胞凋亡并抑制了细胞增殖和分化; 此外, 在骨骼疾病中, m6A 修饰影响细胞的稳定性以及在成骨及破骨细胞的分化过程[37] [38]中至关重要。

3.3. METTL3 在 Kummell 中的作用

Kummell 作为骨质疏松性椎体压缩骨折(OVCF)后的缺血性坏死, 其发生与发展中不仅存在缺血性骨坏死, 破骨细胞及成骨细胞之间动态平衡的破坏、还可能存在炎症反应, 免疫浸润及自噬等因素。此生物过程中蛋白质及酶的作用很重要, 有趣的是, METTL3 的生物学功能中有蛋白质的结合, 因此 METTL3 很有可能参与此过程中的蛋白结合生物学反应; 另外, METTL3 的生物学功能与免疫调节, 及免疫浸润有关, 而免疫调节在疾病发生及发展中其重要角色, 例如免疫浸润促使 M1 型巨噬细胞分化并发挥炎症的进一步加重[39] [40], 最终改变微环境。微环境的改变可能引起局部组织氧化应激, 进而导致微环境组

织坏死恶性循环, 此过程于 Kummell 的发生发展有关; 此外 METTL3 参与 RNA 的翻译, 稳定性以及细胞核及高尔基体组成。这些器官及生物过程对于细胞发育至关重要。此功能可能在 Kummell 中直接影响骨细胞的稳定性, 破骨细胞, 成骨细胞的发育, 成熟, 分化及存活等。另外, 最近研究结果显示, METTL3 确实与破骨细胞及成骨细胞的生长中起作用。例如, METTL3 的高表达促进破骨细胞的分化和功能[38]; 成骨细胞的分化, 存活及生长过程需要 METTL3 的高表达[41] [42]; METTL3 的敲低不仅抑制成骨细胞的增值及分化, 还可促进成骨细胞凋亡。METTL3 的这些功能意味着 Kummell 疾病中可能存在 METTL3 的参与。近几年来, 骨质疏松症等多种骨骼疾病报道了 METTL3 的表达有差异。目前, Kummell 病作为骨质疏松性胸腰段椎体骨折后骨不愈合, 其潜在机制尚不清楚。因此, METTL3 可能通过其表达水平影响 Kummell 的发生与进展。

3.4. METTL3 与其他骨骼疾病的关系

多项研究表明, METTL3 在骨骼疾病中发挥着关键作用。牙髓炎症中 METTL3 的水平在牙髓细胞 (HDPC) 中上调, 并通过调节 MyD88 的选择性剪接来抑制 LPS 诱导的 HDPC 的炎症反应[29]。最近的一项研究提示, METTL3 在骨肉瘤组织中上调[43], METTL3 在调节 OP-BMSCs 成骨能力中的作用, 其中有通过生信分析对一系列骨骼疾病患者的血液或骨组织进行了 RNA 谱分析。其中鉴定了一些差异表达的 mRNA, 其中包括 METTL3 基因。

探索与 METTL3 相关的共调控蛋白, 其中与 METTL3 相关基因 Mettl4, Mettl14, Mettl16, VIRMA, RBM15, RBM15B, ZC3, WTAP 和 CBLL1。这些基因的功能主要通过 M6A 甲基化修饰参与细胞以及疾病的生物过程, 与先前的研究结果一致。最近不少研究揭示 M6A 参与不同通路的调节功能, 如 PI3K-Akt 通路, Notch 通路等; Kummell 以及其他骨骼疾病中均存在甲基化修饰, 因此我们推测 METTL3 可能参与 Kummell 的发生与进展过程。

4. 观点及结论

METTL3 的表达量的高低可能成为评估或确诊 Kummell 病的手段; 目前 Kummell 病尚未有确诊的金标准, 并且 Kummell 病疾的每个阶段中的治疗选择尚不清楚。我们以生信分析结果与临床标本检测结果相结合得出, METTL3 可能是 Kummell 疾病的发生与发展的预测指标。此外, 最近有一项研究结果显示, METTL3 的小分子抑制剂 STM2457 负调控 METTL3 表达[44], 从而降低癌症发生的风险。小分子调节 METTL3 的功能也可以用在 Kummell 疾病的前期中从而达到预防其病成的进展及提高患者的生活质量的目的。这表明 METTL3 又可能成为 Kummell 的发病机制中新的潜在治疗靶点; 但是此是我们根据本研究结果的推测。具体 METTL3 在 Kummell 中的生物学功能及发生发展中的机制以及能否成为治疗靶点, 需要我们进一步探索及实验研究来验证。

综上所述, METTL3 有可能成为 Kummell 疾病的发生发展相关的重要调控基因, 为 Kummell 患者的治疗提供新的方向。但这推测需要我们进行广泛的实验来证实。未来, 我们计划进行更多的基础研究, 以确定 METTL3 影响 Kummell 疾病中的具体机制。因此, 未来需要进行基础研究来进一步探索。

参考文献

- [1] 王勇, 汤国庆, 吴敏杰, 等. 骨水泥分布模式对 I、II 期 Kummell 病经皮椎体后凸成形术疗效的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(11): 1589-1594+1622.
- [2] Swartz, K. and Fee, D. (2008) Kummell's Disease: A Case Report and Literature Review. *Spine*, **33**, E152-E155. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181657f31>
- [3] 李淳, 黄卫民. Kummell 病发病危险因素的研究进展[J]. 新疆医学, 2018, 48(2): 212-215. <https://doi.org/CNKI:SUN:XJYI.0.2018-02-026>

- [4] 常刚, 高文博, 王自力, 等. 椎体骨折骨不连者的短节段固定与骨水泥螺钉椎体成形术治疗效果[J]. 医药论坛杂志, 2023, 44(3): 83-86.
- [5] 颜超, 杜小涛, 刘衍, 等. 老年女性骨质疏松性椎体压缩性骨折术后地舒单抗治疗的疗效[J]. 实用老年医学, 2024, 38(3): 296-298.
- [6] 周天诚, 任延军, 肖星, 等. 影响 PKP 手术效果及并发症的要素分析[J]. 实用骨科杂志, 2022, 28(5): 394-400.
- [7] 姚鹏程, 关永林, 马斌祥, 等. DNA 甲基化探讨中药干预骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(8): 1220-1224.
- [8] Ito, Y., Hasegawa, Y. and Toda, K. (2002) Pathogenesis and Diagnosis of Delayed Vertebral Collapse Resulting from Osteoporotic Spinal Fracture. *The Spine Journal*, 2, 101-106. [https://doi.org/10.1016/S1529-9430\(01\)00165-6](https://doi.org/10.1016/S1529-9430(01)00165-6)
- [9] 李尚仲, 李艳, 田克佳, 等. Kummell 病的分期、分型及诊治进展[J]. 中国伤残医学, 2023(7): 97-100.
- [10] 吴陈, 文琦潘, 有磊张, 等. 681 例胸腰椎骨质疏松性椎体压缩骨折流行病学和临床特征分析[J]. 中国修复重建外科杂志, 2022, 36(7): 873-880.
- [11] 赵胜军, 赵丽, 金宝城, 等. 靶向穿刺结合分阶段注射 PKP 治疗老年胸腰段 Kummell's 病临床疗效分析[J]. 河北医学, 2020, 26(3): 478-481.
- [12] 马良, 何传宇, 刘云涛, 等. 椎弓根螺钉强化技术联合 PVP 治疗 Kummell 病的疗效及对患者脊柱稳定性和肢体功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(12): 2363-2366.
- [13] Huang, H., Weng, H. and Deng, X. (2020) RNA Modifications in Cancer: Functions, Mechanisms, and Therapeutic Implications. *Annual Review of Cancer Biology*, 4, 221-240. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030419-033357>
- [14] Deng, X., Su, R., Weng, H., et al. (2018) RNA N⁶-Methyladenosine Modification in Cancers: Current Status and Perspectives. *Cell Research*, 28, 507-517. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0034-6>
- [15] Xiong, B., Zeng, P., Liu, J., et al. (2023) Roles of N6-Methyladenosine Methyltransferase-Like 3 in Regulating Bone Metabolism and Related Diseases. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 27, 4566-4570.
- [16] 张旭, 秦文, 刘佳, 等. m6A RNA 甲基化修饰参与干细胞多向分化调控的研究进展[J]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2020, 14(4): 201-206.
- [17] 王晓乐, 马荣荣, 鲁镇飞, 等. m6A 阅读器 YTH 蛋白的研究进展[J]. 浙江农业科学, 2021, 62(2): 401-411, 414.
- [18] The ENCODE Project Consortium (2012) An Integrated Encyclopedia of DNA Elements in the Human Genome. *Nature*, 489, 57-74. <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3439153/> <https://doi.org/10.1038/nature11247>
- [19] Hangauer, M.J., Vaughn, I.W. and McManus, M.T. (2013) Pervasive Transcription of the Human Genome Produces Thousands of Previously Unidentified Long Intergenic Noncoding RNAs. *PLOS Genetics*, 9, e1003569. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003569>
- [20] 张薪泞, 李昕, 倪菊华. 甲基转移酶 METTL3 与疾病关系[J]. 生理科学进展, 2022, 53(2): 137-141.
- [21] 西蒙娜·梅斯特里, 马蒂亚·弗兰, 洛根·莫罗尼, 等. 基于纳米孔直接 RNA 测序的 m6A 谱分析计算方法的基准测试[J]. 生物信息学简报, 2024, 25(2): 1-13 <https://doi.org/10.1093/bib/bbae001>
- [22] 袁长深, 廖书宁, 李哲, 等. N6-甲基腺苷相关调节因子与骨关节炎: 生物信息学和实验验证分析[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(11): 1724-1729.
- [23] 陈慧芳, 杨天浩, 蔡健锋, 李超, 白银山. 环状 RNA 及其在生殖发育中的研究进展[J]. 畜牧兽医学报, 2020, 51(9): 2039-2047.
- [24] Xu, Q., Ren, N., Ren, L., et al. (2024) RNA m6A Methylation Regulators in Liver Cancer. *Cancer Cell International*, 24, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03197-x>
- [25] He, X., Zhang, J., Guo, Y., et al. (2023) METTL3-Mediated N6-Methyladenosine Modification of lncRNA D26496 Suppresses the Proliferation and Migration of Schwann Cells after Sciatic Nerve Injury. *Molecular Neurobiology*, 60, 2413-2425. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03222-0>
- [26] 尹功华, 徐若瑶, 张丽娟, 等. m6A 甲基化修饰非编码 RNA 调控病理性心脏重塑的作用[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(20): 3252-3258.
- [27] 夏涵. 间断 1-34PTH 给药提高 Kummell 病患者循环中间充质干细胞的数量[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2020. <https://doi.org/10.27366/D.Cnki.Gtyku.2019.000555>
- [28] 袁国栋, 孙中洋, 王宇翔, 鱼鑫, 赵建宁, 许斌. m6A 对 BMSCs 的分化及骨质疏松症的调节作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(10): 1534-1539.

- [29] Wen, X., Wang, J., Wang, Q., Liu, P. and Zhao, H. (2022) Interaction between N6-Methyladenosine and Autophagy in the Regulation of Bone and Tissue Degeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article 978283. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.978283>
- [30] 张万里. 后路短节段内固定加椎体成形术对于 Kummell 病 III 型的疗效分析[J]. 中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生, 2023(4): 3.
- [31] 王志攀, 王萍. Kummell 病的研究进展[J]. 中国科技期刊数据库 医药, 2022(4): 3.
- [32] 郝辉, 佟佳音, 田倩, 等. 经椎体成形术治疗 Kummell 病骨水泥渗漏的术前影像学特征分析[J]. 实用放射学杂志, 2023, 39(9): 1491-1494.
- [33] 薛翔澜, 丁洋洋, 刘悦, 等. 哺乳动物 m6A 与生长发育相关生物学功能研究进展[J]. 生物技术通报, 2021, 37(4): 251-259.
- [34] Zaccara, S., Ries, R.J. and Jaffrey, S.R. (2019) Reading, Writing and Erasing mRNA Methylation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **20**, 608-624. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0168-5>
- [35] Yang, Y., Hsu, P.J., Chen, Y.-S. and Chen, Y.-G. (2018) Dynamic Transcriptomic m6A Decoration: Writers, Erasers, Readers and Functions in RNA Metabolism. *Cell Research*, **28**, 616-624. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0040-8>
- [36] Li, D., Cai, L., Meng, R., Feng, Z. and Xu, Q. (2020) METTL3 Modulates Osteoclast Differentiation and Function by Controlling RNA Stability and Nuclear Export. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1660. <https://doi.org/10.3390/ijms21051660>
- [37] 陈相汕, 刘桦, 孙伟康, 等. m6A 甲基化调控骨代谢防治骨质疏松症的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(28): 4572-4577.
- [38] 熊波, 曾平, 刘金富, 等. N6-甲基腺苷甲基转移酶样 3 调控骨代谢及其相关疾病的作用[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(28): 4566-4570.
- [39] 彭佳欣, 张自辉, 洪莉. m6A 修饰在卵巢癌中的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(12): 1577-1583.
- [40] 张听怡, 郭敏, 高慧, 等. METTL3 介导的 m6A 修饰对 ox-LDL 诱导的巨噬细胞焦亡的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(8): 38-46.
- [41] 邓洋洋, 刘明欣, 王重一, 等. 填精益气中药对 BMSCs 成骨分化及甲基化转移酶 METTL3 的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(7): 937-941.
- [42] 陈伟坚, 张罡瑜, 林天焯, 等. RNA m6A 甲基化修饰参与调控骨科相关疾病[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(26): 4236-4242.
- [43] 路亚岚, 石桂英, 王克维, 等. 骨髓间充质干细胞治疗阿尔兹海默病模型小鼠研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6): 122-127.
- [44] 唐韵, 陈思, 叶巍. METTL3 介导的 m6A 甲基化修饰经 Notch 通路调控血管内皮细胞生物学活性[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(5): 723-730.