

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/letvjgb-2024-10-25

Обзор

Роль метилирования m6A мРНК в патогенезе злокачественной опухоли

В.П. Николин¹, Н.А. Попова^{1,2}, Е.Ю. Рыкова^{1,3} 

Аннотация: Обратимое метилирование мРНК – модификация N6-метиладенозина (m6A) – оказывает влияние почти на все стадии ее метаболизма. Динамические и обратимые процессы регулируются «записывающими» m6A-метилтрансферазами, «стирающими» m6A-деметилазами и «считывающими» m6A-связывающими белками. Эти регуляторы распознают, добавляют или удаляют сайты, модифицированные m6A, соответствующим образом изменяя биологические процессы. m6A присутствует во многих мРНК, кодируемых генами, связанными с заболеваниями человека, в том числе онкологическими. Роль модификации m6A мРНК в возникновении опухоли и ее прогрессии связана главным образом с активацией экспрессии онкогенов и подавлением экспрессии генов опухолевой супрессии. В зависимости от уровня метилирования аденозина, экспрессии и активности соответствующих ферментов эта модификация мРНК может приводить как к активации, так и к торможению роста опухоли. Показано участие m6A совместно с другими эпигенетическими модификациями в регуляции возникновения, развития и прогрессии опухоли, в частности в ангиогенезе. Молекулярный механизм действия метилтрансферазы METTL3 является возможной мишенью для диагностики и лечения онкологических заболеваний, что важно для практической медицины. Об этом говорит влияние на рост опухоли ингибиторов METTL3 и ангиогенеза, показавших эффективность при некоторых типах опухолей.

Ключевые слова: m6A модификация мРНК; онкогенез; микроокружение опухоли; ангиогенез; транспозоны; взаимосвязь m6A с хроматином.

Для цитирования: Николин В.П., Попова Н.А., Рыкова Е.Ю. Роль метилирования m6A мРНК в патогенезе злокачественной опухоли. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;10(4):216-223. DOI 10.18699/letvjgb-2024-10-25

Финансирование: Работа выполнена при поддержке федерального бюджетного проекта FWNR-2022-0016.

Review

The role of m6A mRNA methylation in the pathogenesis of a malignant tumor

V.P. Nikolin¹, N.A. Popova^{1,2}, E.Y. Rykova^{1,3} 

Abstract: Reversible methylation of mRNA – modification of N6-methyladenosine (m6A) – affects almost all stages of its metabolism. Dynamic and reversible processes are regulated by “writing” m6A-methyltransferases, “erasing” m6A-demethylases and “reading” m6A-binding proteins. These regulators recognize, add or remove sites modified by m6A, changing biological processes accordingly. m6A is present in many mRNAs encoded by genes associated with human diseases, including cancer. The role of m6A mRNA modification in tumor formation and progression is mainly associated with activation of oncogenes expression and suppression of suppressor gene expression. At the same time, depending on the modulation of m6A levels, expression and activity of m6A enzymes and other factors, this modification of mRNA can lead to both activation and inhibition of tumor growth. Great importance is attached to the participation of m6A in the regulation of tumor angiogenesis, as well as its progression, in the relationship between m6A and other epigenetic modifications, a violation of the regulation of which can cause oncogenesis. The underlying molecular mechanism of METTL3 is a possible target for the treatment and diagnosis of human diseases, which, according to results, could be useful in the diagnostics and treatment of malignancies. This is evidenced by the effect on tumor growth of METTL3 and angiogenesis inhibitors, which have shown efficacy in some types of cancer.

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск, Россия
Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, Russia

 rykova.elena.2014@gmail.com

 © Николин В.П., Попова Н.А., Рыкова Е.Ю., 2024

Key words: m6A mRNA; oncogenesis; tumor microenvironment; angiogenesis; transposons; relationship of m6A with chromatin.

For citation: Nikolin V.P., Popova N.A., Rykova E.Y. The role of m6A mRNA methylation in the pathogenesis of a malignant tumor. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;10(4):216-223. DOI 10.18699/letvjgb-2024-10-25 (in Russian)

Funding: This work was supported by State Budgetary Project FWNR-2022-0016.

Регуляторы модификации m6A РНК

Эпигенетика модулирует экспрессию генов без изменения последовательности ДНК. Вместе с модификациями гистонов, ремоделированием хроматина, ковалентными модификациями ДНК (Baylin, Jones, 2011; Robertson, 2005) обратимое метилирование мРНК является одним из механизмов в сложной сети эпигенетической регуляции экспрессии, который происходит на посттранскрипционном уровне и влияет на многие клеточные и организменные процессы.

Метилирование аденозина по шестому атому азота (N⁶-метиладенозин – m6A) в различных типах РНК считается наиболее распространенной, особенно в эукариотических мРНК, консервативной внутренней транскрипционной модификацией. Модификация m6A в основном концентрируется вблизи стоп-кодона, 3'-нетранслируемых концевых областей (UTR) (Dominissini et al., 2012; Meyer et al., 2012). Установлено, что около 20 % мРНК человека метилировано (Voccaletto et al., 2018). Динамические и обратимые процессы регулируются «записывающими» m6A-метилтрансферазами, «стирающими» m6A-деметилазами и «считывающими» m6A-связывающими белками. Эти регуляторы распознают, добавляют или удаляют сайты, модифицированные m6A, что приводит к изменению ряда биологических процессов. Перекрестная связь между «записывающими», «стирающими» и «считывающими» белками/комплексами белков вовлечена в возникновение и прогрессирование онкологических заболеваний (Deng X. et al., 2018; Panneerdoss et al., 2018).

N⁶-метиладенозин оказывает влияние почти на все стадии метаболизма мРНК, включая трансляцию, деградацию, сплайсинг, экспорт и фолдинг (Liu Q., Gregory, 2019). Метилирование катализируется комплексом метилтрансфераз, в который входят METTL3, METTL14, WTAP и другие вспомогательные компоненты, известные как «записывающие» m6A (Su et al., 2024). Основную каталитическую роль в процессе модификации m6A выполняет субъединица комплекса метилтрансфераза METTL3 (Methyltransferase like 3). Этот фермент приводит к метилированию специфических мРНК-мишеней и участвует в разных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие (Wang Y. et al., 2014), развитие мозга (Hess et al., 2013), перепрограммирование клеток (Aguilo et al., 2015) и гомеостаз Т-клеток (Li H.B. et al., 2017). METTL14 (Methyltransferase like 14) тоже является ключевым ферментом метилтрансферазного комплекса. Он взаимодействует с METTL3 и служит ее структурной поддержкой. Вместе они образуют основной комплекс метилтрансферазы, синергически индуцирующий модификацию m6A (Wang P. et al., 2016). Различные типы «записывающих» ферментов, взаимодействуя друг с другом, могут влиять на прогрессирование некоторых заболеваний, например колоректальный рак (Chen et al., 2021).

мРНК деметируется по m6A ферментами FTO (fat mass and obesity associated) и ALKBH5 (alkB homolog 5), которые называют «стирающими», или «ластиком», и распознается «считывающими» m6A-связывающими белками YTHDF1/2/3, IGF2BP1, HNRNPA2B1. Деметилазы играют роль стирающих агентов для удаления модификаций m6A в мРНК. FTO и ALKBH5 избирательно удаляют метильный код из целевой мРНК, демонстрируя, таким образом, обратимую и динамическую регуляцию m6A (Jia et al., 2011; Zheng et al., 2013). Дефицит, а также избыточная экспрессия ферментов изменяют внутриклеточные уровни m6A, что влияет на многие биологические процессы в опухолевых клетках. Различные «считывающие» m6A белки определяют дальнейшую судьбу m6A-модифицированных мРНК посредством влияния на пути формирования и метаболизма мРНК (Su et al., 2024).

Показано, что мРНК, содержащие N⁶-метиладенозин 5'-нетранслируемой области (5'-UTR), могут транслироваться независимо от кэпирования образом. При этом различные клеточные стрессы индуцируют перераспределение m6A в масштабах транскриптома, что приводит к увеличению числа мРНК, содержащих m6A в 5'-UTR. Повышенные уровни m6A в мРНК Hsp70 после теплового шока регулируют кэп-независимую трансляцию, тогда как ингибирование метилирования аденозина избирательно снижает трансляцию мРНК, содержащих m6A в 5'-UTR. Таким образом, m6A в 5'-UTR является обходным путем, не требующим взаимодействия с 5' кэп-связывающими белками, что способствует интенсивной трансляции при стрессах (Meyer et al., 2015).

Влияние модификации m6A РНК на экспрессию онкогенов и генов-супрессоров опухоли

Онкогены – это потенциальные индукторы онкогенеза. К их структурным аналогам относятся гены, кодирующие белки, которые играют центральную роль в регуляции процессов роста и развития организма, например: факторы роста, их рецепторы, транскрипционные факторы и белки, вовлеченные в трансдукцию сигналов. В злокачественных опухолях наблюдается активация экспрессии онкогенов и подавление экспрессии генов опухолевой супрессии (Garraway, Linder, 2013). m6A присутствует во многих мРНК, кодируемых генами, связанными с онкологическими заболеваниями человека. При этом, как установлено многочисленными исследованиями, аберрантные регуляторы m6A функционируют либо как опухолевые супрессоры, либо как онкогены при различных типах опухолей (He et al., 2019). Таким образом, есть основания предполагать, что аберрантное метилирование аденозина по шестому атому азота в мРНК, влияя на экспрессию генов, может стать причиной возникновения опухоли и ее прогрессии.

В обзоре (He et al., 2019) приведены результаты исследований разных авторов по влиянию модификации m6A РНК

на процессы, индуцирующие возникновение и прогрессирование опухоли. В этих исследованиях практически во всех опухолях (девять опухолей различного гистологического типа) показано повышение уровня метилтрансферазы METTL3, связанное с усилением клеточной пролиферации, прогрессированием опухоли, метастазированием и плохим прогнозом, которое приводило к повышению экспрессии тех или иных онкогенов. Кроме того, при изучении таких опухолей, как гепатоцеллюлярная карцинома, рак поджелудочной железы, светлоклеточный почечно-клеточный рак, показано, что повышенный уровень т6А ингибирует экспрессию генов опухолевой супрессии (He et al., 2019).

В этой связи представляется существенным исследование влияния модификации т6А РНК на экспрессию известного онкогена *c-myc*. Белковый продукт гена *c-myc* является важным фактором, который способствует индукции и развитию опухоли, регулируя экспрессию нижележащих генов-мишеней. По данным (Wang X.S. et al., 2018), METTL3 действует как онкоген в клетках миелоидной лейкемии, повышая экспрессию гена *myc*. При этом, как следует из работы (Yang Z. et al., 2020), повышение модификации т6А мРНК МУС, усиливая трансляцию белка МУС, может приводить к неограниченной пролиферации, миграции и инвазии клеток злокачественной опухоли желудка. Эти исследования говорят о том, что модификация т6А мРНК способствует возникновению и прогрессированию опухоли за счет усиления экспрессии онкогенов и ингибирования экспрессии генов опухолевой супрессии, что хорошо согласуется с представлением о роли данных генов в канцерогенезе.

Однако модификация т6А мРНК может привести не только к прогрессированию опухоли, но и к ее подавлению. Это означает, что, с одной стороны, т6А регулирует экспрессию онкогенов и генов опухолевой супрессии, тем самым влияя на прогрессирование болезни, а с другой стороны, в зависимости от модулирования уровня т6А, экспрессии и активности ферментов т6А, влияние на опухолевый процесс может оказаться противоположным и приводить к подавлению роста опухоли (He et al., 2018; Wang S. et al., 2018). Помимо того, на количество и функцию т6А при разных типах опухолей могут оказывать влияние различные факторы, включая онкопротеин (Cai et al., 2018), фактор транскрипции (Aguilo et al., 2015) и фактор передачи сигнала (Bertero et al., 2018). Избыточная экспрессия или снижение количества этих факторов может изменять уровень метилирования т6А в опухолях и препятствовать прогрессированию болезни.

Влияние модификации т6А РНК на микроокружение опухоли

Микроокружение опухоли играет существенную роль в онкогенезе, обладая двойственным потенциалом для подавления или стимулирования развития опухоли. Считается, что важная роль в формировании разнообразия и сложности микроокружения опухоли принадлежит модификации т6А мРНК (Zhang B. et al., 2020). Микроокружение опухоли представляет собой гетерогенную систему, включающую опухолевые клетки, иммунные клетки, клетки стромы и различные неклеточные компоненты, причем все компоненты

имеют важное значение в контроле иммунных реакций и прогрессирования опухоли (Su et al., 2024).

Общей характеристикой микроокружения опухолей является способность к иммуносупрессии, которая связана с дисбалансом иммунных и стромальных клеток (Li M. et al., 2021). В иммуносупрессии значительную роль играют регуляторные Т-клетки (Treg). Инфильтрируя микроокружение опухоли, Treg ограничивают защитный иммунный надзор, препятствуют эффективному противоопухолевому иммунным реакциям и способствуют формированию иммуносупрессивного микроокружения (Ma Y. et al., 2023). Кроме того, для микроокружения опухоли характерны гипоксия, нарушение регуляции метаболизма и хроническое воспаление (Gu et al., 2021). Воспалительное микроокружение опухоли вызывает перепрограммирование цитотоксических Т-лимфоцитов в клетке с иммунодепрессивным фенотипом, подобным фенотипу Treg. Это способствует прогрессированию опухоли. При этом активация онкогенов и подавление генов опухолевой супрессии способствуют метаболическому перепрограммированию при онкологическом процессе (Boroughs, DeBerardinis, 2015).

Поскольку микроокружение играет критическую роль в сохранении жизнеспособности опухолевых клеток и их пролиферации на протяжении всего развития опухоли, перепрограммирование метаболизма клеток микроокружения опухоли может повышать эффективность противоопухолевой терапии. В модели мелкоклеточного рака легкого у мышей резистентность к противоопухолевым химиопрепаратам, обусловленная повышенной экспрессией METTL3, значительно снижалась при применении STM2457 (ингибитора METTL3) (Sun Y. et al., 2023).

METTL3 и выполняемая ею модификация т6А мРНК участвуют в изменении микроокружения, воздействуя как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Макрофаги в микроокружении опухоли представляют наиболее многочисленную популяцию клеток врожденного иммунитета, которая, как правило, неоднородна и может оказывать двойственное влияние на опухоль в зависимости от паттерна активации их генов. «Классически» активированные макрофаги M1 обычно оказывают провоспалительное и противоопухолевое действие, тогда как «альтернативно» активированные макрофаги M2 имеют иммуносупрессивные и проопухолевые функции (Tong et al., 2021).

Результаты исследований показали, что эпигенетические регуляторы влияют на поляризацию макрофагов. Метилтрансфераза METTL3 направляет поляризацию макрофагов по пути M1 метилированием мРНК, которая кодирует STAT1, главный фактор транскрипции, контролирующей поляризацию макрофагов M1. Нокдаун METTL3 посредством трансфекции микроРНК заметно подавлял формирование фенотипа M1 и усиливал поляризацию макрофагов по пути M2. И наоборот, ее сверхэкспрессия посредством трансфекции гена в составе плазмиды значительно облегчала поляризацию макрофагов по пути M1 и снижала количество макрофагов M2 (Liu Y. et al., 2019).

Таким образом, METTL3, метилируя мРНК-мишени в клетках микроокружения опухоли, может влиять на дифференцировку и созревание клеток врожденного и адаптивного

иммунитета, а также на внеклеточное микроокружение, включая метаболиты, цитокины и факторы воспаления. В целом роль m6A является отражением процессов регуляции экспрессии генов, как на уровне опухолевых клеток, так и на уровне микроокружения опухоли. Сложность влияния модификации m6A усугубляется ее зависимостью от конкретного типа клеток или типа опухоли. Кроме того, определенный вклад может вносить взаимосвязь между модификацией m6A и другими эпигенетическими модификациями, нарушение регуляции которых также лежит в основе онкогенеза.

Роль модификации m6A РНК в активации ретроэлементов

Ретротранспозоны LINE-1, L1 (long interspersed nuclear element – длинные диспергированные повторы) являются наиболее распространенными транспонируемыми элементами в геноме человека, составляя приблизительно 17% генома. Перемещаются в геноме по механизму «копирования-вставки», включающему обратную транскрипцию промежуточной РНК и вставку ее кДНК копии в новый участок генома. Они экспрессируются и подвижны в клетках зародышевой линии, в эмбриональных стволовых клетках и в раннем эмбрионе, но подавляются в большинстве соматических тканей (Sciamanna et al., 2013). Как правило, они играют важную роль в индивидуальных вариациях генома посредством инсерционного мутагенеза и изменения последовательности, которые могут приводить к генетическим заболеваниям.

Накопленные данные говорят о том, что изменение L1 вызывается многочисленными и разнообразными факторами внешней среды, например химическими веществами, ионизирующим, неионизирующим излучением. В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяется экспозиционной парадигме, которая предполагает, что воздействие факторов окружающей среды на здоровье следует оценивать с учетом эндогенных процессов, например, активации L1, возникающей в результате биологической реакции на воздействие этих факторов (Del, Giorgi, 2020; Chénaïs, 2022). Воздействие стрессоров, химических и физических канцерогенов может привести к активации транспозонов. Активация ретроэлементов, в свою очередь, может влиять на экспрессию онкогенов и генов опухолевой супрессии, вызывать геномную нестабильность, способствующую комплексным геномным перестройкам, которые часто наблюдаются в злокачественных опухолях (Мустафин, Хуснутдинова, 2017).

Вопрос о роли модификации m6A мРНК в активации ретротранспозиции L1 и во взаимодействии ретроэлементов с геномом хозяина недостаточно изучен. Однако установлено, что мРНК многих классов ретроэлементов, в частности интронных L1, высокометилированы. При этом m6A усиливает экспрессию L1, способствуя их ретротранспозиции (Xiong et al., 2021). Это согласуется с тем, что различные клеточные стрессы индуцируют перераспределение m6A по всему транскриптому, приводя к увеличению числа мРНК, содержащих 5'-UTR m6A. Наличие 5'-UTR m6A делает возможной трансляцию без 5' кэп-связывающих белков, способствуя успешной трансляции при стрессах (Meyer et al.,

2015). Модификация m6A в мРНК L1 влияет на весь цикл репликации L1, его ретротранспозицию, на экспрессию соседних генов с последующим влиянием на стабильность генома, самообновление клеток и потенциал дифференцировки, что играет важную роль в развитии человека в норме и при патологических процессах (Zhang A. et al., 2024). Примечательно, что m6A регулирует стабильность мРНК L1 и/или транскрипцию с помощью множества механизмов. Решающее значение в определении стабильности мРНК принадлежит относящимся к «считывателям» каноническим белкам (YTHDF) и неканоническим белкам (IGF2BP). YTHDF в основном способствуют деградации мРНК различными цитоплазматическими путями, тогда как функция IGF2BP заключается в поддержании стабильности мРНК. Помимо того, YTHDC1 функционирует в ядре, разрушая или защищая определенные m6A-содержащие мРНК (Wei, 2024).

Маркированные m6A интронные L1 (MIL) являются эволюционно молодым классом L1, ориентированы на гены хозяина и ассоциированы с десятком РНК-связывающих белков, включая белок ядерного матрикса SAFB. MIL иногда действуют как транскрипционные «барьеры», препятствующие экспрессии генов хозяина. Функционируя как регуляторные элементы, m6A-маркированные интроны L1 преимущественно подавляют транскрипцию генов человека. С другой стороны, показано, что YTHDF2 распознает m6A-модифицированные ретротранспозоны L1 и разрушает мРНК L1 посредством аутофагии, тем самым блокируя ретротранспозицию L1. Более того, установлено, что m6A модификация в зародышевых клетках плода человека способствует деградации ретротранспозонной мРНК L1, предотвращая встраивание новых ретротранспозонов L1 в геном хозяина (Li Z. et al., 2024). Полученные результаты позволяют предполагать, что управляемое m6A взаимодействие L1 с геномом хозяина играет важную роль в целостности генома, регуляции экспрессии генов, процессах дифференцировки и деления клеток в норме и при патологических состояниях (Xiong et al., 2021).

Роль m6A в онкогенезе во взаимосвязях между модифицированной РНК и метилированием ДНК

В 2019 г. R. Xiao с коллегами, систематически исследовав геномную активность десятков РНК-связывающих белков в хроматине клеточных линий HepG2 и K562, выдвинули идею о том, что транскрипция и котранскрипционный процессинг РНК – это не просто события, совпадающие в пространстве и времени, а их «более механистическая интеграция» (Li X., Fu, 2019; Xiao et al., 2019). Взаимодействие модификации РНК с эпигенетической регуляцией в контексте хроматина выяснилось в результате ряда исследований. Было обнаружено, что m6A встречается в ассоциированных с хроматином РНК (chromosome-associated RNA, caRNA), включая промотор-ассоциированную РНК (paRNA), энхансерную РНК (eRNA) и РНК, транскрибируемую из повторяющихся элементов (repeat RNA), которые, в свою очередь, влияют на окружение хроматина и транскрипцию (Li Y. et al., 2020; Liu J. et al., 2020; Xu et al., 2021). Снижение метилирования m6A за счет истощения METTL3 или сайт-специфичного деметилирова-

ния т6А определенных саRNA повышает уровень саRNA и способствует открытому состоянию хроматина и последующей транскрипции.

В последние годы накоплены данные о сложном взаимодействии между т6А и другими хорошо изученными эпигенетическими модификациями, включая модификации гистонов и метилирование ДНК. Эти перекрестные связи играют решающую роль в формировании такого состояния хроматина, которое необходимо для точной и специфической настройки экспрессии генов, и, несомненно, оказывают глубокое влияние как на физиологические, так и на патологические процессы (Wang Y. et al., 2024). В работе (Deng S. et al., 2022) охарактеризован механизм регуляции доступности хроматина и транскрипции генов, опосредованный метилированием РНК по аденозину в сочетании с деметилированием ДНК по метилированному цитозину. В пользу наличия перекрестных связей между модификациями т6А РНК и ДНК-5-метилцитозин (ДНК-5mC) говорит также то, что «считыватель» РНК N6-метиладенозина, YTHDC2, рекрутирует и активирует ДНК-5mC-деметилазу (TET1) в районы ретро-транспозонов LTR7 для удаления 5mC из этих районов посредством деметилирования ДНК (Sun T. et al., 2023). Кроме того, «записывание» меток т6А РНК определяется котранскрипционными модификациями гистонов, и, в свою очередь, т6А РНК регулирует формирование локального метилирования ДНК-5mC или гистоновых меток (Huang H. et al., 2019; Li Y. et al., 2020).

Установлено, что саRNA участвуют в регуляции экспрессии генов посредством множества механизмов и играют важную роль в развитии различных типов опухолей (Tang et al., 2023). В зависимости от того, какой белок саRNA присоединяет к хроматину, может происходить стимулирование или ингибирование прогрессирования опухоли. При этом важное значение в развитии опухолей имеет метилирование саRNA. Существенная роль в онкогенезе принадлежит также регуляции транскрипции, связанной с образованием R-петли при удержании зарождающегося РНК-транскрипта в РНК:ДНК гетеродуплексе. Аберрантное накопление гибридов ДНК:РНК, вызывающих повреждение ДНК и нестабильность генома, связано со многими онкогенными мутациями и нарушением регуляции экспрессии (Costantino, Koshland, 2018; Abakir, Ruzov, 2024). Установлено, что аномальное накопление R-петель, вызванное потерей опухолевого супрессора, способствует прогрессированию опухоли (Mosler et al., 2021). Модификация т6А в зарождающихся РНК влияет на образование R-петель (Abakir et al., 2020). Истощение METTL3 резко снижает образование R-петли и нарушает терминацию транскрипции, а модификация т6А, созданная METTL3 на зарождающихся РНК, может увеличить образование R-петель в терминаторных областях гена и способствовать терминации транскрипции (Yang X. et al., 2019).

Таким образом, выявляются сложные взаимосвязи, происходящие между т6А и другими известными эпигенетическими модификациями. Эти взаимосвязи способствуют запуску эпигенетического ремоделирования, оказывая дальнейшее воздействие на различные физиологические и патологические процессы, в частности на возникновение опухоли (Zhao et al., 2021).

Роль модификации т6А РНК в ангиогенезе опухоли

В физиологических условиях в норме ангиогенез регулируется различными цитокинами и участвует в эмбриональном развитии, заживлении ран, репродукции и менструальном цикле (Ma Q. et al., 2020). Патологический ангиогенез представляет собой неконтролируемый процесс, который приводит к различным заболеваниям (Jeong et al., 2021).

Ангиогенез является основным признаком опухолей, который формируется преимущественно в результате генетической мутации или эпигенетических изменений (Hanahan, Weinberg, 2011). Солидные опухоли, как правило, растут вокруг кровеносных сосудов и не могут превышать объем 2 мм³ без васкуляризации (Folkman, 1971; De Heer et al., 2020). Неоваскуляризация опухоли обеспечивает поступление достаточного количества кислорода и питательных веществ, необходимых для устойчивого роста опухоли, ее инвазии и метастазирования. Индукция «ангиогенного переключения» зависит от баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов. Смещение баланса в сторону ангиогенных факторов приводит к переходу от неоваскуляризированной гиперплазии к растущей васкуляризированной опухоли и к прогрессированию опухоли. Этот процесс является фактором, который ограничивает скорость экспоненциального роста опухоли (Bergers, Benjamin, 2003; Baeriswyl, Christofori, 2009; Hanahan, Weinberg, 2011).

Модификация т6А мРНК участвует в регуляции ангиогенеза как при физиологических, так и при патологических состояниях. В патологическом ангиогенезе аномальная экспрессия модифицирующих мРНК регуляторов способствует ангиогенезу опухоли, влияя на статус мРНК ангиогенных факторов и других белков (Chen et al., 2022). Производимое METTL3 образование т6А РНК играет важную роль в ангиогенезе при реакции на гипоксический стресс, регулируя передачу сигналов по Wnt сигнальному пути посредством модификации генов-мишеней (Yao et al., 2020). Как указывалось ранее, гипоксия характерна для микроокружения опухоли. В условиях гипоксии фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) стимулирует деление и пролиферацию эндотелиальных клеток, что приводит к образованию новых капилляров. Клетки гладкой мускулатуры сосудов, фибробласты и иммунные клетки тоже секретируют ангиогенные факторы (Schwartz, Mitchell, 1962; Noonan et al., 2008; Newman et al., 2011). Прямые ангиогенные факторы тесно взаимосвязаны и совместно участвуют в формировании сосудистой сети в опухолях (Viallard, Larrivée, 2017). Недостаток VEGF приводит к гибели эмбриона в ходе беременности, в то время как избыточная экспрессия VEGF способствует ангиогенезу опухоли (Melincovici et al., 2018). При многих типах опухолей избыточная экспрессия METTL3 усиливает ангиогенез за счет активации онкогенов (Wang Q. et al., 2020).

По результатам анализа геномной онтологии, низкая экспрессия FTO («ластик», снижающий уровень т6А в транскриптом) коррелирует с плотностью микрососудов при холангиокарциноме, что связано с плохим прогнозом (Rong et al., 2019). При гепатоцеллюлярной карциноме модификация т6А мРНК YAP1, влияя на трансляцию мРНК YAP1, играет ключевую роль в образовании васкулогенной мимикрии

(Qiao et al., 2023). При колоректальном раке METTL3 также участвует в формировании васкулогенной мимикрии, что способствует развитию опухоли (Liu X. et al., 2022).

Высокая экспрессия METTL3 при остеогенезе активирует сигнальный путь PI3K/AKT в эндотелиальных клетках-предшественниках, усиливая их рост и, в конечном счете, способствуя ангиогенезу (Jiang et al., 2021). Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга при высокой экспрессии METTL3 секретируют фактор роста эндотелия, способствующий локальному ангиогенезу, а подавление METTL3 приводит к снижению экспрессии этого фактора (Tian et al., 2019), что свидетельствует о влиянии METTL3 на регуляцию его экспрессии. Следует отметить, что существующие сегодня противоангиогенные стратегии борьбы с метастазами рака в первую очередь направлены на сигнальный путь фактора роста эндотелия сосудов VEGF или его рецептора (VEGFR). В связи с этим METTL3 и YAP1, которые снижают образование васкулогенной мимикрии, могут быть потенциальными терапевтическими мишенями (Qiao et al., 2021).

Заключение

Модификация м6А РНК модулирует метаболизм РНК, влияя на многие физиологические процессы, включая онкогенез, самообновление и ангиогенез. Функции модификации м6А РНК в этих процессах в основном определяются регуляторами м6А, которые распознают, добавляют или удаляют сайты, модифицированные м6А. Для регуляции клеточных процессов в развитии опухоли важны как общий уровень, так и распределение м6А в масштабах транскриптома, что в значительной мере определяет двойственный характер влияния модификации м6А мРНК на возникновение и прогрессию злокачественной опухоли. Однако на количество и функции м6А РНК при различных типах опухолей, помимо регуляторов, могут влиять такие факторы, как онкопротеин, фактор транскрипции и фактор передачи сигнала. Кроме того, роль белков-регуляторов в развитии злокачественных опухолей представляется сложной: одна и та же модификация м6А РНК может оказывать совершенно противоположное действие при различных типах опухолей. К тому же основной «записывающий» фермент METTL3 выполняет также независимые от каталитической активности функции, способствуя трансляции генов-мишеней. Все это осложняет выяснение молекулярных механизмов участия производимой METTL3 модификации м6А РНК в онкогенезе и выявление мишеней, которые могут быть использованы в терапии опухолей.

Одной из важных стратегий противоопухолевой терапии является снижение уровня ангиогенеза. Для этого разработаны многие препараты, но, несмотря на достижения, такой подход дает лишь временное преимущество (YuYan, Yuan, 2024). В связи с этим представляется перспективным анализ уровня экспрессии метилтрансферазы METTL3 для разработки методов диагностики и прогноза развития ряда опухолей, а также использование ингибиторов этого фермента для подавления ангиогенеза в качестве терапевтического подхода. Дальнейшие исследования необходимы для определения новых стратегий лечения злокачественных новообразований и разработки противоопухолевых препаратов.

Список литературы / References

- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Эпигенетика канцерогенеза. *Креативная хирургия и онкология*. 2017;7(3):60-64. doi 10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67
- [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Epigenetics of carcinogenesis. *Kreativnaya Hirurgiya i Onkologiya = Creative Surgery and Oncology*. 2017;7(3):60-64. doi 10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67 (in Russian)]
- Abakir A., Giles T.C., Cristini A., Foster J.M., Dai N., Starczak M., Rubio-Roldan A., Li M., Eleftheriou M., Crutchley J., Flatt L., Young L., Gaffney D.J., Denning C., Dalhus B., Emes R.D., Gackowski D., Corrêa I.R., Garcia-Perez J.L., Klungland A., Gromak N., Ruzov A. N⁶-methyladenosine regulates the stability of RNA:DNA hybrids in human cells. *Nat. Genet.* 2020;52(1):48-55. doi 10.1038/s41588-019-0549-x
- Abakir A., Ruzov A. A model for a dual function of N⁶-methyladenosine in R-loop regulation. *Nat. Genet.* 2024;56(10):1995-1998. doi 10.1038/s41588-024-01905-5
- Aguilo F., Zhang F., Sancho A., Fidalgo M., Di Cecilia S., Vashisht A., Lee D.F., Chen C.H., Rengasamy M., Andino B., Jahouh F., Roman A., Krig S.R., Wang R., Zhang W., Wohlschlegel J.A., Wang J., Walsh M.J. Coordination of m⁶A mRNA methylation and gene transcription by ZFP217 regulates pluripotency and reprogramming. *Cell Stem Cell*. 2015;17(6):689-704. doi 10.1016/j.stem.2015.09.005
- Baeriswyl V., Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol.* 2009;19(5):329-337. doi 10.1016/j.semcancer.2009.05.003
- Baylin S.B., Jones P.A. A decade of exploring the cancer epigenome – biological and translational implications. *Nat. Rev. Cancer*. 2011;11(10):726-734. doi 10.1038/nrc3130
- Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat. Rev. Cancer*. 2003;3(6):401-410. doi 10.1038/nrc1093
- Bertero A., Brown S., Madrigal P., Osnato A., Ortmann D., Yiangou L., Kadiwala J., Hubner N.C., de Los Mozos I.R., Sadée C., Lenaerts A.S., Nakanoh S., Grandy R., Farnell E., Ule J., Stunnenberg H.G., Mendjan S., Vallier L. The SMAD2/3 interactome reveals that TGFβ controls m⁶A mRNA methylation in pluripotency. *Nature*. 2018;555(7695):256-259. doi 10.1038/nature25784
- Boccaletto P., Machnicka M.A., Purta E., Piatkowski P., Baginski B., Wirecki T.K., de Crécy-Lagard V., Ross R., Limbach P.A., Kotter A., Helm M., Bujnicki J.M. MODOMICS: a database of RNA modification pathways. 2017 update. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D303-D307. doi 10.1093/nar/gkx1030
- Boroughs L.K., DeBerardinis R.J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nat. Cell Biol.* 2015;17(4):351-359. doi 10.1038/ncb3124
- Cai X., Wang X., Cao C., Gao Y., Zhang S., Yang Z., Liu Y., Zhang X., Zhang W., Ye L. HBXIP-elevated methyltransferase METTL3 promotes the progression of breast cancer via inhibiting tumor suppressor let-7g. *Cancer Lett.* 2018;415:11-19. doi 10.1016/j.canlet.2017.11.018
- Chen H., Yao J., Bao R., Dong Y., Zhang T., Du Y., Wang G., Ni D., Xun Z., Niu X., Ye Y., Li H.B. Cross-talk of four types of RNA modification writers defines tumor microenvironment and pharmacogenomic landscape in colorectal cancer. *Mol. Cancer*. 2021;20(1):29. doi 10.1186/s12943-021-01322-w
- Chen H.M., Li H., Lin M.X., Fan W.J., Zhang Y., Lin Y.T., Wu S.X. Research progress for RNA modifications in physiological and pathological angiogenesis. *Front. Genet.* 2022;13:952667. doi 10.3389/fgene.2022.952667
- Chénais B. Transposable elements and human diseases: mechanisms and implication in the response to environmental pollutants. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2551. doi 10.3390/ijms23052551
- Costantino L., Koshland D. Genome-wide map of R-loop-induced damage reveals how a subset of R-loops contributes to genomic instability. *Mol. Cell*. 2018;71(4):487-497.e3. doi 10.1016/j.molcel.2018.06.037
- de Heer E.C., Jalving M., Harris A.L. HIFs, angiogenesis, and metabolism: elusive enemies in breast cancer. *J. Clin. Invest.* 2020;130(10):5074-5087. doi 10.1172/JCI137552
- Del Re B., Giorgi G. Long INterspersed element-1 mobility as a sensor of environmental stresses. *Environ. Mol. Mutagen.* 2020;61(4):465-493. doi 10.1002/em.22366
- Deng S., Zhang J., Su J., Zuo Z., Zeng L., Liu K., Zheng Y., Huang X., Bai R., Zhuang L., Ye Y., Li M., Pan L., Deng J., Wu G., Li R., Zhang S., Wu C.,

- Lin D., Chen J., Zheng J. RNA m⁶A regulates transcription via DNA demethylation and chromatin accessibility. *Nat. Genet.* 2022;54(9):1427-1437. doi 10.1038/s41588-022-01173-1
- Deng X., Su R., Weng H., Huang H., Li Z., Chen J. RNA N⁶-methyladenosine modification in cancers: current status and perspectives. *Cell Res.* 2018;28(5):507-517. doi 10.1038/s41422-018-0034-6
- Dominissini D., Moshitch-Moshkovitz S., Schwartz S., Salmon-Divon M., Ungar L., Osenberg S., Cesarkas K., Jacob-Hirsch J., Amariglio N., Kupiec M., Sorek R., Rechavi G. Topology of the human and mouse m⁶A RNA methylomes revealed by m⁶A-seq. *Nature.* 2012;485(7397):201-206. doi 10.1038/nature11112
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* 1971;285(21):1182-1186. doi 10.1056/NEJM197111182852108
- Garraway L.A., Lander E.S. Lessons from the cancer genome. *Cell.* 2013;153(1):17-37. doi 10.1016/j.cell.2013.03.002
- Gu Y., Wu X., Zhang J., Fang Y., Pan Y., Shu Y., Ma P. The evolving landscape of N⁶-methyladenosine modification in the tumor microenvironment. *Mol. Ther.* 2021;29(5):1703-1715. doi 10.1016/j.jymthe.2021.04.009
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-674. doi 10.1016/j.cell.2011.02.013
- He L., Li J., Wang X., Ying Y., Xie H., Yan H., Zheng X., Xie L. The dual role of N⁶-methyladenosine modification of RNAs is involved in human cancers. *J. Cell. Mol. Med.* 2018;22(10):4630-4639. doi 10.1111/jcmm.13804
- He L., Li H., Wu A., Peng Y., Shu G., Yin G. Functions of N⁶-methyladenosine and its role in cancer. *Mol. Cancer.* 2019;18(1):176. doi 10.1186/s12943-019-1109-9
- Hess M.E., Hess S., Meyer K.D., Verhagen L.A., Koch L., Brönneke H.S., Dietrich M.O., Jordan S.D., Saletore Y., Elemento O., Belgardt B.F., Franz T., Horvath T.L., Rütger U., Jaffrey S.R., Kloppenburg P., Brüning J.C. The fat mass and obesity associated gene (*Fto*) regulates activity of the dopaminergic midbrain circuitry. *Nat. Neurosci.* 2013;16(8):1042-1048. doi 10.1038/nn.3449
- Huang H., Weng H., Zhou K., Wu T., Zhao B.S., Sun M., Chen Z., Deng X., Xiao G., Auer F., Klemm L., Wu H., Zuo Z., Qin X., Dong Y., Zhou Y., Qin H., Tao S., Du J., Liu J., Lu Z., Yin H., Mesquita A., Yuan C.L., Hu Y.C., Sun W., Su R., Dong L., Shen C., Li C., Qing Y., Jiang X., Wu X., Sun M., Guan J.L., Qu L., Wei M., Müschen M., Huang G., He C., Yang J., Chen J. Histone H3 trimethylation at lysine 36 guides m⁶A RNA modification co-transcriptionally. *Nature.* 2019;567(7748):414-419. doi 10.1038/s41586-019-1016-7
- Jeong J.H., Ojha U., Lee Y.M. Pathological angiogenesis and inflammation in tissues. *Arch. Pharm. Res.* 2021;44(1):1-15. doi 10.1007/s12272-020-01287-2
- Jia G., Fu Y., Zhao X., Dai Q., Zheng G., Yang Y., Yi C., Lindahl T., Pan T., Yang Y.G., He C. N⁶-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat. Chem. Biol.* 2011;7(12):885-887. doi 10.1038/nchembio.687. (Erratum in: *Nat. Chem. Biol.* 2012;8(12):1008)
- Jiang W., Zhu P., Huang F., Zhao Z., Zhang T., An X., Liao F., Guo L., Liu Y., Zhou N., Huang X. The RNA methyltransferase METTL3 promotes endothelial progenitor cell angiogenesis in mandibular distraction osteogenesis via the PI3K/AKT pathway. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021;9:720925. doi 10.3389/fcell.2021.720925
- Li H.B., Tong J., Zhu S., Batista P.J., Duffy E.E., Zhao J., Bailis W., Cao G., Kroehling L., Chen Y., Wang G., Broughton J.P., Chen Y.G., Kluger Y., Simon M.D., Chang H.Y., Yin Z., Flavell R.A. m⁶A mRNA methylation controls T cell homeostasis by targeting the IL-7/STAT5/SOCS pathways. *Nature.* 2017;548(7667):338-342. doi 10.1038/nature23450
- Li M., Zha X., Wang S. The role of N⁶-methyladenosine mRNA in the tumor microenvironment. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* 2021;1875(2):188522. doi 10.1016/j.bbcan.2021.188522
- Li X., Fu X.D. Chromatin-associated RNAs as facilitators of functional genomic interactions. *Nat. Rev. Genet.* 2019;20(9):503-519. doi 10.1038/s41576-019-0135-1
- Li Y., Xia L., Tan K., Ye X., Zuo Z., Li M., Xiao R., Wang Z., Liu X., Deng M., Cui J., Yang M., Luo Q., Liu S., Cao X., Zhu H., Liu T., Hu J., Shi J., Xiao S., Xia L. N⁶-methyladenosine co-transcriptionally directs the demethylation of histone H3K9me2. *Nat. Genet.* 2020;52(9):870-877. doi 10.1038/s41588-020-0677-3
- Li Z., Fang F., Zafar M.I., Wu X., Liu X., Tan X., Luo J., Ye Z., Xiong C., Li H. RNA m⁶A modification regulates L1 retrotransposons in human spermatogenic stem cell differentiation in vitro and in vivo. *Cell. Mol. Life Sci.* 2024;81(1):92. doi 10.1007/s00018-024-05119-0
- Liu J., Dou X., Chen C., Chen C., Liu C., Xu M.M., Zhao S., Shen B., Gao Y., Han D., He C. N⁶-methyladenosine of chromosome-associated regulatory RNA regulates chromatin state and transcription. *Science.* 2020;367(6477):580-586. doi 10.1126/science.aay6018
- Liu Q., Gregory R.I. RNAmoD: an integrated system for the annotation of mRNA modifications. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(W1):W548-W555. doi 10.1093/nar/gkz479
- Liu X., He H., Zhang F., Hu X., Bi F., Li K., Yu H., Zhao Y., Teng X., Li J., Wang L., Zhang Y., Wu Q. m⁶A methylated EphA2 and VEGFA through IGF2BP2/3 regulation promotes vasculogenic mimicry in colorectal cancer via PI3K/AKT and ERK1/2 signaling. *Cell Death Dis.* 2022;13(5):483. doi 10.1038/s41419-022-04950-2
- Liu Y., Liu Z., Tang H., Shen Y., Gong Z., Xie N., Zhang X., Wang W., Kong W., Zhou Y., Fu Y. The N⁶-methyladenosine (m⁶A)-forming enzyme METTL3 facilitates M1 macrophage polarization through the methylation of *STAT1* mRNA. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2019;317(4):C762-C775. doi 10.1152/ajpcell.00212.2019
- Ma Q., Reiter R.J., Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis.* 2020;23(2):91-104. doi 10.1007/s10456-019-09689-7
- Ma Y., Xu X., Wang H., Liu Y., Piao H. Non-coding RNA in tumor-infiltrating regulatory T cells formation and associated immunotherapy. *Front. Immunol.* 2023;14:1228331. doi 10.3389/fimmu.2023.1228331
- Melinovicic C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Märginean M., Mihai C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Miha C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018;59(2):455-467
- Meyer K.D., Saletore Y., Zumbo P., Elemento O., Mason C.E., Jaffrey S.R. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell.* 2012;149(7):1635-1646. doi 10.1016/j.cell.2012.05.003
- Meyer K.D., Patil D.P., Zhou J., Zinoviev A., Skabkin M.A., Elemento O., Pestova T.V., Qian S.B., Jaffrey S.R. 5' UTR m⁶A promotes cap-independent translation. *Cell.* 2015;163(4):999-1010. doi 10.1016/j.cell.2015.10.012
- Mosler T., Conte F., Longo G.M.C., Mikicic I., Kreim N., Möckel M.M., Petrosino G., Flach J., Barau J., Luke B., Roukos V., Beli P. R-loop proximity proteomics identifies a role of DDX41 in transcription-associated genomic instability. *Nat. Commun.* 2021;12(1):7314. doi 10.1038/s41467-021-27530-y
- Newman A.C., Nakatsu M.N., Chou W., Gershon P.D., Hughes C.C. The requirement for fibroblasts in angiogenesis: fibroblast-derived matrix proteins are essential for endothelial cell lumen formation. *Mol. Biol. Cell.* 2011;22(20):3791-3800. doi 10.1091/mbc.E11-05-0393
- Noonan D.M., De Lerna Barbaro A., Vannini N., Mortara L., Albin A. Inflammation, inflammatory cells and angiogenesis: decisions and indecisions. *Cancer Metastasis Rev.* 2008;27(1):31-40. doi 10.1007/s10555-007-9108-5
- Panneerdoss S., Eedunuri V.K., Yadav P., Timilsina S., Rajamanickam S., Viswanadhappalli S., Abdelfattah N., Onyeagucha B.C., Cui X., Lai Z., Mohammad T.A., Gupta Y.K., Huang T.H., Huang Y., Chen Y., Rao M.K. Cross-talk among writers, readers, and erasers of m⁶A regulates cancer growth and progression. *Sci. Adv.* 2018;4(10):eaar8263. doi 10.1126/sciadv.aar8263
- Qiao K., Liu Y., Xu Z., Zhang H., Zhang H., Zhang C., Chang Z., Lu X., Li Z., Luo C., Liu Y., Yang C., Sun T. RNA m⁶A methylation promotes the formation of vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma via Hippo pathway. *Angiogenesis.* 2021;24(1):83-96. doi 10.1007/s10456-020-09744-8. (Erratum in: *Angiogenesis.* 2023;26(1):197-199. doi 10.1007/s10456-022-09857-2)
- Robertson K.D. DNA methylation and human disease. *Nat. Rev. Genet.* 2005;6(8):597-610. doi 10.1038/nrg1655
- Rong Z.X., Li Z., He J.J., Liu L.Y., Ren X.X., Gao J., Mu Y., Guan Y.D., Duan Y.M., Zhang X.P., Zhang D.X., Li N., Deng Y.Z., Sun L.Q. Downregulation of fat mass and obesity associated (FTO) promotes the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Front. Oncol.* 2019;9:369. doi 10.3389/fonc.2019.00369

- Schwartz C.J., Mitchell J.R. Cellular infiltration of the human arterial adventitia associated with atheromatous plaques. *Circulation*. 1962;26:73-78. doi 10.1161/01.cir.26.1.73
- Sciamanna I., Gualtieri A., Cossetti C., Osimo E.F., Ferracin M., Macchia G., Aricò E., Prosseda G., Vitullo P., Misteli T., Spadafora C. A tumor-promoting mechanism mediated by retrotransposon-encoded reverse transcriptase is active in human transformed cell lines. *Oncotarget*. 2013;4(12):2271-2287. doi 10.18632/oncotarget.1403
- Su W., Che L., Liao W., Huang H. The RNA m⁶A writer METTL3 in tumor microenvironment: emerging roles and therapeutic implications. *Front. Immunol.* 2024;15:1335774. doi 10.3389/fimmu.2024.1335774
- Sun T., Xu Y., Xiang Y., Ou J., Soderblom E.J., Diao Y. Crosstalk between RNA m⁶A and DNA methylation regulates transposable element chromatin activation and cell fate in human pluripotent stem cells. *Nat. Genet.* 2023;55(8):1324-1335. doi 10.1038/s41588-023-01452-5
- Sun Y., Shen W., Hu S., Lyu Q., Wang Q., Wei T., Zhu W., Zhang J. METTL3 promotes chemoresistance in small cell lung cancer by inducing mitophagy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2023;42(1):65. doi 10.1186/s13046-023-02638-9
- Tang J., Wang X., Xiao D., Liu S., Tao Y. The chromatin-associated RNAs in gene regulation and cancer. *Mol. Cancer*. 2023;22(1):27. doi 10.1186/s12943-023-01724-y
- Tian C., Huang Y., Li Q., Feng Z., Xu Q. Mettl3 regulates osteogenic differentiation and alternative splicing of Vegfa in bone marrow mesenchymal stem cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(3):551. doi 10.3390/ijms20030551
- Tong J., Wang X., Liu Y., Ren X., Wang A., Chen Z., Yao J., Mao K., Liu T., Meng F.L., Pan W., Zou Q., Liu J., Zhou Y., Xia Q., Flavell R.A., Zhu S., Li H.B. Pooled CRISPR screening identifies m⁶A as a positive regulator of macrophage activation. *Sci. Adv.* 2021;7(18):eabd4742. doi 10.1126/sciadv.abd4742
- Viallard C., Larrivé B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis*. 2017;20(4):409-426. doi 10.1007/s10456-017-9562-9
- Wang P., Doxtader K.A., Nam Y. Structural basis for cooperative function of Mettl3 and Mettl14 methyltransferases. *Mol. Cell*. 2016;63(2):306-317. doi 10.1016/j.molcel.2016.05.041
- Wang Q., Chen C., Ding Q., Zhao Y., Wang Z., Chen J., Jiang Z., Zhang Y., Xu G., Zhang J., Zhou J., Sun B., Zou X., Wang S. METTL3-mediated m⁶A modification of HDGF mRNA promotes gastric cancer progression and has prognostic significance. *Gut*. 2020;69(7):1193-1205. doi 10.1136/gutjnl-2019-319639
- Wang S., Chai P., Jia R., Jia R. Novel insights on m⁶A RNA methylation in tumorigenesis: a double-edged sword. *Mol. Cancer*. 2018;17(1):101. doi 10.1186/s12943-018-0847-4
- Wang X.S., He J.R., Yu S., Yu J. [Methyltransferase-like 3 promotes the proliferation of acute myeloid leukemia cells by regulating N⁶-methyladenosine levels of MYC]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2018;40(3):308-314. doi 10.3881/j.issn.1000-503X.2018.03.002 (in Chinese)
- Wang Y., Li Y., Toth J.I., Petroski M.D., Zhang Z., Zhao J.C. N⁶-methyladenosine modification destabilizes developmental regulators in embryonic stem cells. *Nat. Cell Biol.* 2014;16(2):191-198. doi 10.1038/ncb2902
- Wang Y., Huang H., Chen J., Weng H. Crosstalk between histone/DNA modifications and RNA N⁶-methyladenosine modification. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2024;86:102205. doi 10.1016/j.gde.2024.102205
- Wei G. RNA m⁶A modification, signals for degradation or stabilisation? *Biochem. Soc. Trans.* 2024;52(2):707-717. doi 10.1042/BST20230574
- Xiao R., Chen J.Y., Liang Z., Luo D., Chen G., Lu Z.J., Chen Y., Zhou B., Li H., Du X., Yang Y., San M., Wei X., Liu W., Lécuyer E., Graveley B.R., Yeo G.W., Burge C.B., Zhang M.Q., Zhou Y., Fu X.D. Pervasive chromatin-RNA binding protein interactions enable RNA-based regulation of transcription. *Cell*. 2019;178(1):107-121.e18. doi 10.1016/j.cell.2019.06.001
- Xiong F., Wang R., Lee J.H., Li S., Chen S.F., Liao Z., Hasani L.A., Nguyen P.T., Zhu X., Krakowiak J., Lee D.F., Han L., Tsai K.L., Liu Y., Li W. RNA m⁶A modification orchestrates a LINE-1-host interaction that facilitates retrotransposition and contributes to long gene vulnerability. *Cell Res*. 2021;31(8):861-885. doi 10.1038/s41422-021-00515-8
- Xu W., Li J., He C., Wen J., Ma H., Rong B., Diao J., Wang L., Wang J., Wu F., Tan L., Shi Y.G., Shi Y., Shen H. METTL3 regulates heterochromatin in mouse embryonic stem cells. *Nature*. 2021;591(7849):317-321. doi 10.1038/s41586-021-03210-1
- Yang X., Liu Q.L., Xu W., Zhang Y.C., Yang Y., Ju L.F., Chen J., Chen Y.S., Li K., Ren J., Sun Q., Yang Y.G. m⁶A promotes R-loop formation to facilitate transcription termination. *Cell Res*. 2019;29(12):1035-1038. doi 10.1038/s41422-019-0235-7
- Yang Z., Jiang X., Li D., Jiang X. HBXIP promotes gastric cancer via METTL3-mediated MYC mRNA m⁶A modification. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(24):24967-24982. doi 10.18632/aging.103767
- Yao M.D., Jiang Q., Ma Y., Liu C., Zhu C.Y., Sun Y.N., Shan K., Ge H.M., Zhang Q.Y., Zhang H.Y., Yao J., Li X.M., Yan B. Role of METTL3-dependent N⁶-methyladenosine mRNA modification in the promotion of angiogenesis. *Mol. Ther.* 2020;28(10):2191-2202. doi 10.1016/j.jymthe.2020.07.022
- Yu Yan, Yuan E. Regulatory effect of N⁶-methyladenosine on tumor angiogenesis. *Front. Immunol.* 2024;15:1453774. doi 10.3389/fimmu.2024.1453774
- Zhang A., Cen S., Li X.Y. N⁶-adenosine methylation and the regulatory mechanism on LINE-1. *Yi Chuan*. 2024;46(3):209-218. doi 10.16288/j.ycz.23-248
- Zhang B., Wu Q., Li B., Wang D., Wang L., Zhou Y.L. m⁶A regulator-mediated methylation modification patterns and tumor microenvironment infiltration characterization in gastric cancer. *Mol. Cancer*. 2020;19(1):53. doi 10.1186/s12943-020-01170-0
- Zhao Y., Chen Y., Jin M., Wang J. The crosstalk between m⁶A RNA methylation and other epigenetic regulators: a novel perspective in epigenetic remodeling. *Theranostics*. 2021;11(9):4549-4566. doi 10.7150/thno.54967
- Zheng G., Dahl J.A., Niu Y., Fedorcsak P., Huang C.M., Li C.J., Vågbo C.B., Shi Y., Wang W.L., Song S.H., Lu Z., Bosmans R.P., Dai Q., Hao Y.J., Yang X., Zhao W.M., Tong W.M., Wang X.J., Bogdan F., Furu K., Fu Y., Jia G., Zhao X., Liu J., Krokan H.E., Klungland A., Yang Y.G., He C. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility. *Mol. Cell*. 2013;49(1):18-29. doi 10.1016/j.molcel.2012.10.015

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 09.10.2024. После доработки 05.12.2024. Принята к публикации 09.12.2024.