

METTL16 在多发性骨髓瘤患者中的临床应用价值

汪万杰,许 晗,许婷婷,鲍 静,夏瑞祥

摘要 **目的** 探究甲基转移酶样蛋白 16(METTL16)在多发性骨髓瘤(MM)患者临床诊断及预后预测的应用价值。**方法** 在多发性骨髓瘤研究基金会(MMRF)及基因型-组织表达项目(GTEx)数据库中分析参与 N6-甲基腺苷(m6A)修饰的各基因在 MM 中表达水平及预后潜力。分别收集 26 例初次诊断 MM 患者及 19 例标准方案治疗后 MM 患者骨髓标本和 24 例正常人外周血标本,采用 qRT-PCR 技术测定 m6A 各基因表达量;同时收集 MM 初诊患者各实验室及临床指标:血红蛋白(Hb)、白细胞数(WBC)、血小板数(PLT)、血肌酐(Scr)、血清钙离子(Ca^{2+})、 β -微球蛋白(β -MG)、骨破坏、ISS 分期、分型、生存期(OS),对上述指标进行 METTL16 相关性分析。进一步检测标本中:白细胞介素(IL)-4、IL-6、IL-10、IL-18 及趋化因子(CCL)2、CCL3、CCL4 表达水平,并对其与 METTL16 表达的相关性进行分析。**结果** 数据库分析提示 METTL16 在 MM 患者样本中较正常对照表达显著升高,与不良预后相关。qRT-PCR 结果显示,MM 初诊患者骨髓中 METTL16 表达水平显著高于治疗后患者以及正常对照组。其表达与血红蛋白、白细胞、骨破坏及分期、生存期等均有相关性,且其表达与 CCL4 表达呈正相关。**结论** METTL16 在 MM 患者中高表达,其表达水平与贫血、更严重的骨质破坏及更晚的分期等相关,可能提示不良预后。METTL16 与 CCL4 表达有显著相关性,提示其可能通过相关通路发挥相应致病作用。METTL16 在 MM 的诊疗中将具有重要临床价值。

关键词 多发性骨髓瘤;N6-甲基腺苷;甲基转移酶样蛋白 16;炎症因子;趋化因子;CCL4

中图分类号 R 733.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)04-0690-08
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.04.021

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是目前第二大常见的血液系统恶性肿瘤,近年来发病率逐渐增加。其以骨髓中单克隆性浆细胞异常的恶性增殖为特点,常见的临床症状表现为骨破坏、贫血、高

钙血症及肾功能损害等。近年来,随着治疗方案的更新换代以及干细胞移植等技术的应用,MM 的预后有了很大改善。但由于其发病机制至今仍未完全明确,治疗药物的耐药和副作用、治疗后复发等都提示着需要探索 MM 新的治疗策略。

N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)在真核生物中是一种可逆的、动态的表观遗传修饰,其中甲基转移酶样蛋白 16(methyltransferase like protein 16, METTL16)是人类细胞 RNA 修饰领域的新兴参与者,现在已被证明可以结合 MAT2A 信使 RNA(mRNA)和 U6 小核 RNA(snRNA)并使其甲基化^[1]。目前已发现 METTL16 与肝癌等恶性肿瘤有关^[2],但其与 MM 的相关性还有待发掘。因此,该研究将进一步探寻 m6A 与 MM 的诊断及预后的相关性,探讨 METTL16 在临床诊治中的意义,并初步探索其影响 MM 可能相关的信号通路。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2023 年 4-8 月于安徽医科大学第一附属医院血液内科就诊的 MM 初次就诊患者 26 例以及标准方案治疗后患者 19 例、健康人 23 例,收集患者的骨髓样本及正常人的外周血样本用于分离获得淋巴细胞,所有患者均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订)》诊断标准,采用 ISS 分期。参与本研究者均已签署书面知情同意书。本研究方案遵循赫尔辛基宣言的原则,已获得安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准(No. 20200040)。

1.2 试剂与仪器 人骨髓单个核细胞分离液试剂盒及人全血单个核细胞分离购于北京索莱宝科技有限公司,TRIzol 及 RPMI1640 培养基购自美国 ThermoFisher 公司,引物由上海生工生物工程有限公司设计合成(表 1),去基因组与逆转录一管化三代预混液及高特异化学染料法定量 PCR 预混液(无 ROX)由莫纳生物科技有限公司提供。离心机:美国 BECKMAN COULTER 公司,型号为 Allegra X-15R Centrifuge;qRT-PCR 仪:美国 Bio-Rad 公司,型号为 CFX Connect。

2024-02-26 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:2008085MH296)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院血液内科,合肥 230022

作者简介:汪万杰,女,硕士研究生;

夏瑞祥,男,主任医师,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: xiaruixiang@ahmu.edu.cn

表1 引物序列

基因名	序列
METTL3	F:5'-CGGAGCGCGAAGCAGGAC-3' R:5'-CACTACGGAAGGTTGGAGACAATG-3'
METTL14	F:5'-CGGCAGAAAGTTACGGCGACAG-3' R:5'-TGGAGCAGAGGTATCATAGGAAGCC-3'
METTL16	F:5'-ACAGTACCATCACCACCAAGTAAGC-3' R:5'-ACTATGCCTTCCGCGCTCC-3'
FTO	F:5'-TCAACTGGAAGCACTGTGGAAGAAG-3' R:5'-CGAGGCAAGGATGGCAGTCAAG-3'
WTAP	F:5'-GCAACACAACCGAAGATGACTTTCC-3' R:5'-CCTCCTCTGCCAGTCTCTCCTC-3'
RBM15	F:5'-GGCTGCTGAGGAGAGTGGAG-3' R:5'-CGGCTACTGCTCAATCTGGACTG-3'
ALKBH5	F:5'-GCAAGGTGAAGACGGGCATCC-3' R:5'-GTCCACCGTGTGCTCGTTGTAC-3'
YTHDC1	F:5'-GCAAGCAGATCCAGCCAGTCTTC-3' R:5'-TCCACTCCTTCTCTCATTCTCAG-3'
YTHDC2	F:5'-CCAGCATTACACCCACCTCAGAAG-3' R:5'-TGGAGGAGAAGGACTAGCACAAGG-3'
YTHDF1	F:5'-GACGACATCCACCGTCCATTAAG-3' R:5'-CCCACTCCCATTGACGCTGAAG-3'
YTHDF2	F:5'-TTGCTCCACCTCCACCACAG-3' R:5'-AGAACCAGCCTGAGACTGTCTAC-3'
GAPDH	F:5'-GTGGACCTGACCTGCCGTCTAG-3' R:5'-GAGTGGGTGTCGCTGTTGAAGTC-3'
IL-4	F:5'-ACCGAGTTGACCGTAACAGACATC-3' R:5'-GTGCTCTTCTCATGGTGGCTGTAG-3'
IL-6	F:5'-TGGTGTTCGCTGCTGCCTTC-3' R:5'-GCTGAGATGCCGTCGAGGATG-3'
IL-10	F:5'-TTGCTGGAGGACTTTAAGGGTTACC-3' R:5'-TTGATGTCTGGGTCTTGGTTCTCAG-3'
IL-18	F:5'-TGACCAAGGAAATCGGCCTC-3' R:5'-CCATACCTCTAGGCTGGCTATCT-3'
CCL2	F:5'-CGCTCAGCCAGATGCAATCAATG-3' R:5'-GATCAGAGCTTCTTTGGGACACTTG-3'
CCL3	F:5'-GCTGCTCCTCTGCAACCATG-3' R:5'-TGGCTGCTCGTCTCAAAGTAGTC-3'
CCL4	F:5'-CCAAACAAAAGAAGCAAGCAAGTC-3' R:5'-TCAGTTCAGTCCAGGTCATACACG-3'

1.3 相关性分析 下载多发性骨髓瘤研究基金会(The Multiple Myeloma Research Foundation,MMRF)数据库及基因型-组织表达项目(The Genotype-Tissue Expression,GTEx)数据库中多发性骨髓瘤患者及正常人组织中 m6A 相关基因的表达数据集,检验 MM 患者与正常对照各 m6A 相关基因的表达差异,分析其与患者生存预后的相关性。

1.4 标本的采集与检测 采用 Ficoll 分离方法分离骨髓及外周血中的单个核细胞,将细胞于 RPMI1640 培养基中混悬,于含 5% CO₂、37℃ 培养箱中静置 24 h。吸取静置后的细胞悬液于离心机中 4℃、1 000 r/min 离心 5 min,弃上清液,获得骨髓及

外周血淋巴细胞。加入 TRIzol 试剂提取淋巴细胞 RNA,使用去基因组与逆转录一管化三代预混液逆转录合成 cDNA,高特异化学染料法定量 PCR 预混液(无 ROX)进行 qRT-PCR。所有操作严格按照说明书执行。收集初诊及复查患者相关的临床指标(表 2),包括性别、年龄、血红蛋白(hemoglobin,Hb)、白细胞数(white blood cell count,WBC)、血小板数(blood platelet count,PLT)、血肌酐(serum creatinine,Scr)、血清钙离子(serum calcium,Ca²⁺)、β-微球蛋白(β-microglobulin,β-MG)、骨破坏、ISS 分期、分型等。其中 Hb、WBC、PLT 由临检室提供,Scr、Ca²⁺、β-MG 由生化室提供,骨破坏由影像学检查判断。

表2 收集样本的患者相关临床信息[n(%)]

分组	初诊(n=26)	治疗后(n=19)
性别		
女	19(73.1)	13(68.4)
男	7(26.9)	6(31.6)
年龄(岁)		
<60	18(69.2)	7(36.8)
≥60	8(30.8)	12(63.2)
血红蛋白(g/L)		
<100	15(57.7)	9(47.4)
≥100	11(42.3)	10(52.6)
白细胞数(×10 ⁹ /L)		
<3.5	3(11.5)	5(26.3)
≥3.5	23(88.5)	14(73.7)
血小板数(×10 ⁹ /L)		
<150	9(34.6)	9(47.4)
≥150	17(65.4)	10(52.6)
血肌酐(μmol/L)		
<177	20(76.9)	18(94.7)
≥177	6(23.1)	1(5.3)
血清钙离子(mmol/L)		
≤2.65	25(96.2)	19(100)
>2.65	1(0.04)	0(0)
β-微球蛋白(mg/L)		
<2.4	2(7.7)	2(10.5)
≥2.4	24(92.3)	17(89.5)
ISS 分期		
I	3(11.5)	4(21.0)
II	10(38.5)	6(31.6)
III	13(50.0)	9(47.4)
分型		
IgG 型	14(53.8)	9(47.4)
IgA 型	5(19.2)	6(31.6)
轻链型	6(23.1)	4(21.0)
双克隆型	1(3.9)	0(0)
骨破坏		
0	5(19.2)	2(10.5)
1≤n<3	13(50.0)	0(0)
n≥3	8(30.8)	17(89.5)

1.5 统计学处理 采用 R 4.2.1 以及 GraphPad Prism9.0 进行数据整理、分析及图片绘制,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 Mann-Whitney U 检验分析数据库样本中各 m6A 相关基因的表达差异,Cox 分析数据库各相关基因与患者生存预后的相关性;采用单因素方差分析(ANOVA)进行多组间比较分析,使用 Pearson 相关性分析检验表达量与临床指标及炎症因子、趋化因子配体的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MM 患者与正常组织 m6A 各相关酶表达水平及生存分析 通过分析 MMRF 及 GTEx 数据库中 MM 患者及正常组织对照的基因表达量及临床信息发现, METTL3、METTL16、WTAP、RBM15、ALKBH5、YTHDF1、YTHDF2、YTHDC1 及 YTHDC2 在 MM 患者中表达量均显著高于正常组织,而 METTL14 和 FTO 则相反,差异有统计学意义(图 1)。预后分析显示 METTL3、METTL14、METTL16、RBM15、ALKBH5、YTHDF1、YTHDF2 及 YTHDC2 基因均与更短的生存期相关(图 2)。

2.2 m6A 各相关酶在 MM 患者及正常对照中的表达情况 收集初诊 MM 患者、标准方案治疗后 MM 患者的骨髓标本及正常人外周血样本,提取其中的淋巴细胞进行 qRT-PCR,其结果(图 3)提示 METTL16、WTAP、RBM15、ALKBH5、YTHDC1、YTHDC2 及 YTHDF2 在初诊和复查的 MM 患者中表达

均显著高于正常对照,同时初诊 MM 患者中的表达量也高于治疗后复查的患者($P < 0.05$),而 METTL3 与 FTO、YTHDF1 在初诊患者中的表达量也显著高于治疗后患者,METTL14 及 YTHDF2 在初诊患者中的表达量则显著高于正常对照,差异均有统计学意义。计算初诊患者中各基因表达量相对于正常对照中的倍数,观察其中表达升高更加显著的基因(图 4)。

2.3 METTL16 与初诊患者各临床指标的相关性

收集初诊患者各临床指标,与 METTL16 表达量进行临床相关性分析(图 5)。根据分析结果可以发现,Hb、WBC、 β -MG、生存期、分期及骨破坏等均与 METTL16 有显著相关性($P < 0.05$)。其中 Hb 及生存期与 METTL16 的表达呈负相关性,WBC、 β -MG 及分期均与 METTL16 表达呈正相关性,而当患者出现骨破坏后,骨破坏的程度也与其表达量呈正相关。

2.4 METTL16 与炎症因子和趋化因子表达的相关性

在初诊患者样本中使用 qRT-PCR 检测炎症因子 IL-4、IL-6、IL-10、IL-18 以及趋化因子 CCL2、CCL3、CCL4 的表达量。分析 METTL16 与炎症因子及趋化因子表达的相关性(图 6),可以发现 METTL16 与 CCL4 的表达呈正相关($P < 0.05$)。

3 讨论

近年来,对于 m6A 各基因在多种肿瘤中发挥的调控作用研究非常多,其中包括肝癌、肺癌以及急性髓系白血病^[3]等,其主要通过参与 mRNA 的翻译、

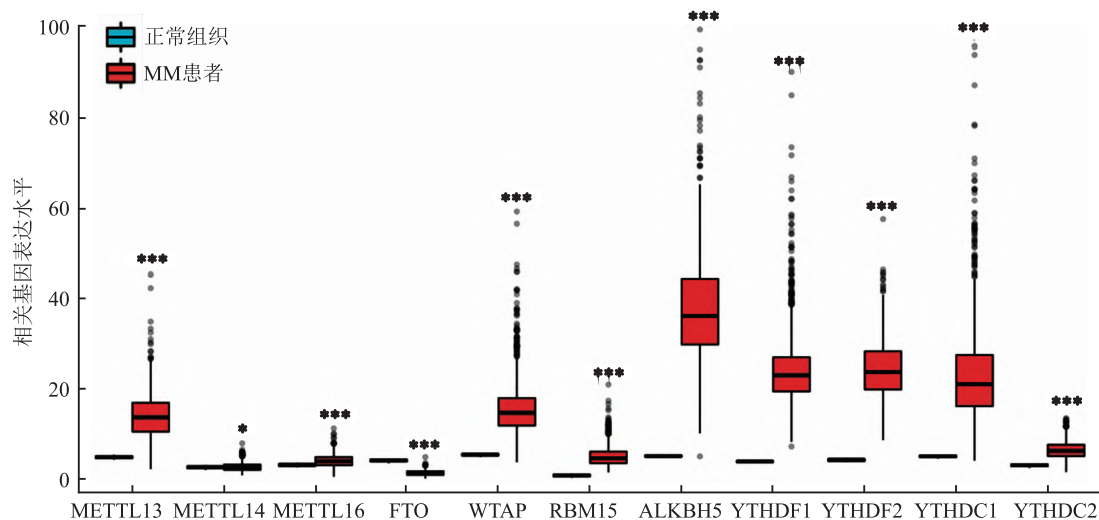


图1 MMRF 及 GTEx 数据库中 m6A 相关基因的表达水平

与正常组织比较: * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$

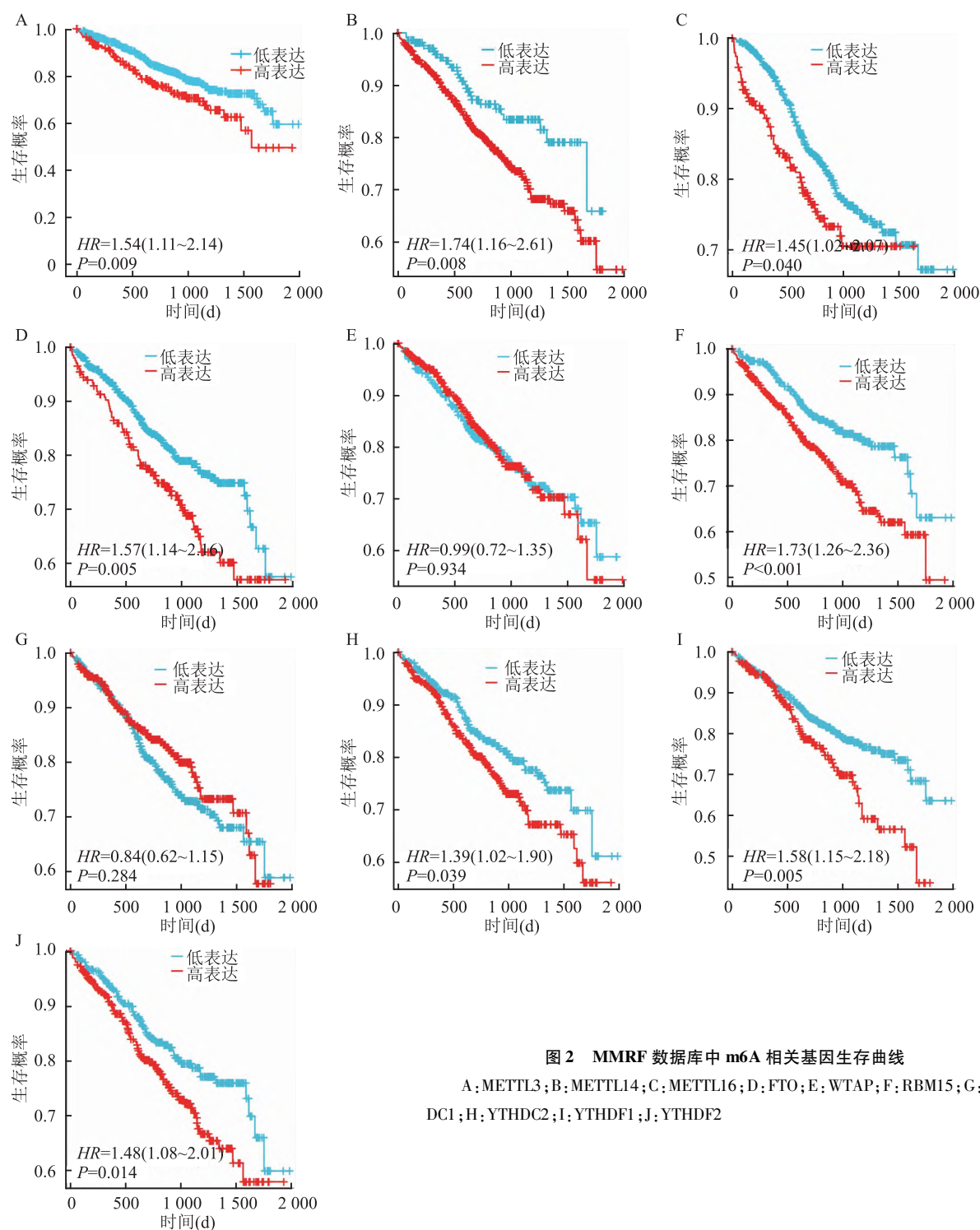


图2 MMRF 数据库中 m6A 相关基因生存曲线

A: METTL3; B: METTL14; C: METTL16; D: FTO; E: WTAP; F: RBM15; G: YTHDC1; H: YTHDF1; I: YTHDF2; J: YTHDF2

降解和剪切等来改变靶基因的表达。而在 MM 中, METTL3 目前已被发现可以影响 MM 细胞的干性, 抑制其凋亡^[4], 同时, FTO 和 ALKBH5 均可以在 YTHDF2 依赖的情况下促进 MM 细胞的增殖和侵袭, 抑制其凋亡^[5-6]。HNRNPA2B1 则可以通过介导多条通路, 包括 AKT3、TLR4 等基因的表达与修饰, 促进 MM 细胞的增殖和侵袭^[7-8]。

本研究选取 m6A 中较为常见的 11 个相关基因, 包括 METTL3、METTL14、METTL16、WTAP、RBM15、FTO、ALKBH5、YTHDF1、YTHDF2、YTHDC1 和 YTHDC2, 在 MMRF 及 GTEX 数据库中对其表达量与 MM 的发病及预后进行相关分析, 其结果显示除 METTL14 和 FTO 外, 其余基因在 MM 患者中表达量均显著高于正常组织, 其中 METTL3、METTL1、

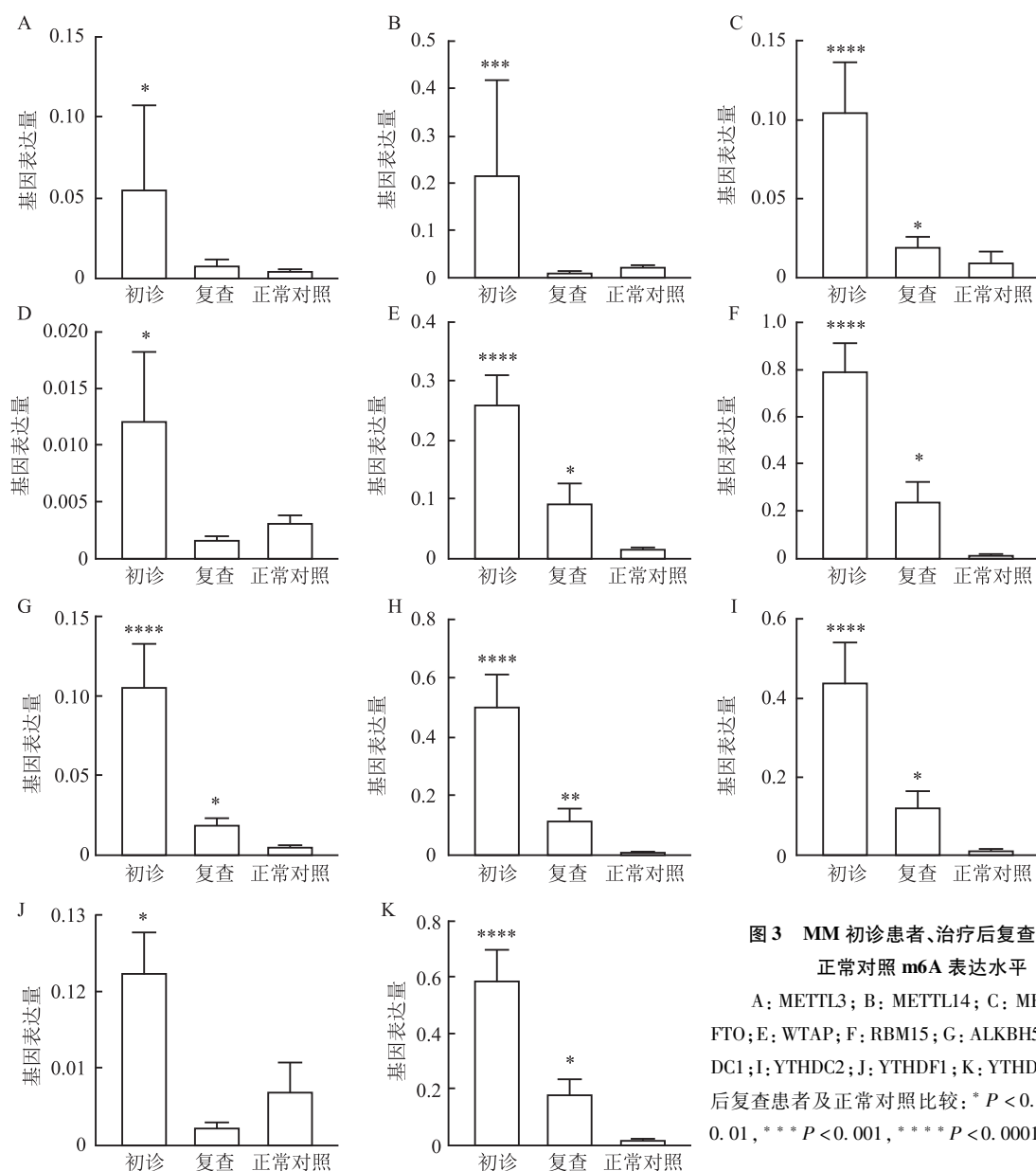


图3 MM初诊患者、治疗后复查患者及正常对照 m6A 表达水平

A: METTL3; B: METTL14; C: METTL16; D: FTO; E: WTAP; F: RBM15; G: ALKBH5; H: YTHDC1; I: YTHDC2; J: YTHDF1; K: YTHDF2; 与治疗
后复查患者及正常对照比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$

RBM1、ALKBH、YTHDF1、YTHDF2 及 YTHDC2 基因的表达与生存时间呈负相关,均提示更差的预后。在临床样本中进一步验证此结果,可以发现在 MM 患者中 METTL16、WTAP、RBM15、ALKBH5、YTHDC1、YTHDC2 及 YTHDF2 的表达均显著高于正常对照,同时经标准方案治疗后上述基因的表达量也同样均低于初诊患者。而初诊患者与正常对照相比的表达倍数显示, METTL16、WTAP、ALKBH5、YTHDF2、YTHDC1 及 YTHDC2 的表达倍数显著较高。在上述基因中, METTL16 与 MM 的相关性是显著的,但目前对于 METTL16 调控 MM 疾病发生与进展的影响与机制尚不明确,因此本研究选取 METTL16 进一步探究其在 MM 疾病中的临床应用价值。

对 METTL16 的基因表达量与初诊 MM 患者的

临床指标进行相关性分析,显示其与多个指标具有相关性,其中包括与 Hb、生存期的负相关以及与 WBC、 β -MG、分期及骨破坏等的正相关。MM 的主要症状包括贫血、骨破坏、高钙血症及肾功能损害,而 METTL16 与 Hb 的负相关以及骨破坏的正相关提示其表达量越高,患者的贫血程度越重,而当患者出现骨质破坏后, METTL16 的表达越高则预示着更严重的骨破坏。这些都提示 METTL16 与 MM 疾病的进展相关。而既往的研究显示, β -MG 与 MM 的更差分期及预后相关^[9],因此 METTL16 与 β -MG 以及分期的正相关提示其表达越高,预示着疾病的更差分期及预后。根据以上结果可以发现, METTL16 的表达往往提示临床 MM 患者的疾病进展,预示着更差的分期和预后,对于临床的诊治具有指导意义。

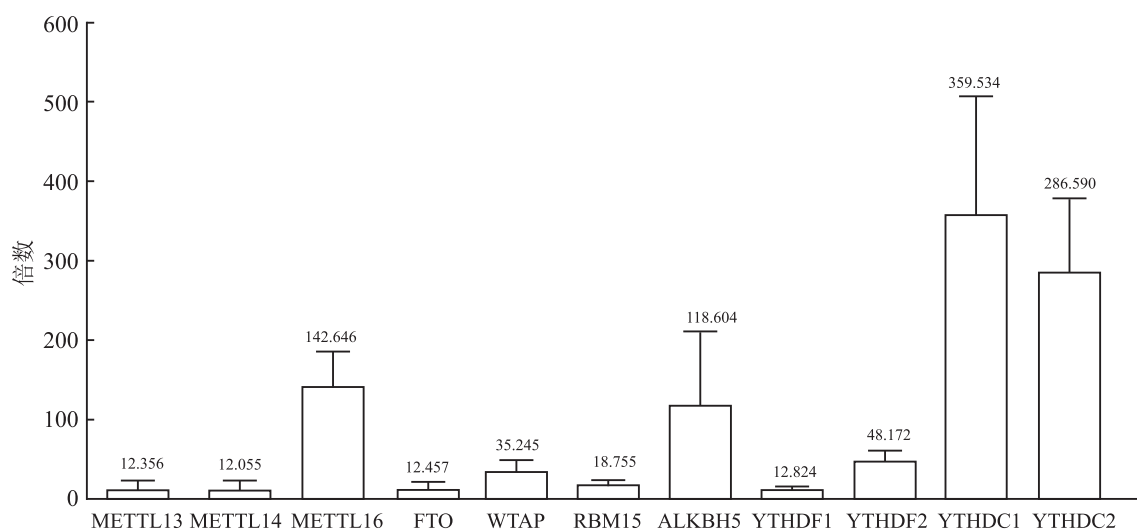


图4 初诊患者中 m6A 各基因相对于正常对照表达量升高倍数

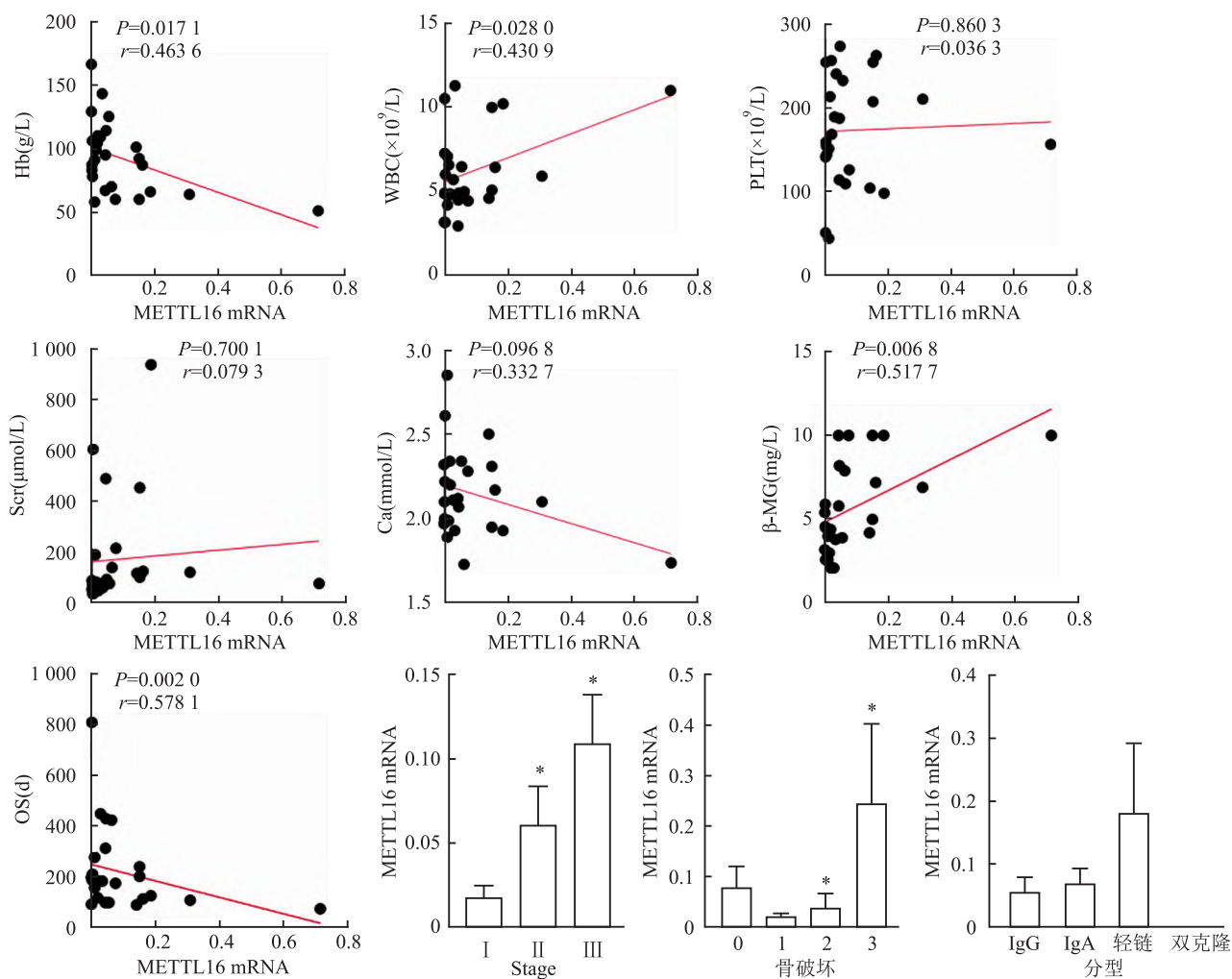


图5 初诊 MM 患者 METTL16 表达与临床各指标相关性分析

分期以及在出现骨破坏后骨破坏程度与 METTL16 表达量的相关性: * $P < 0.05$

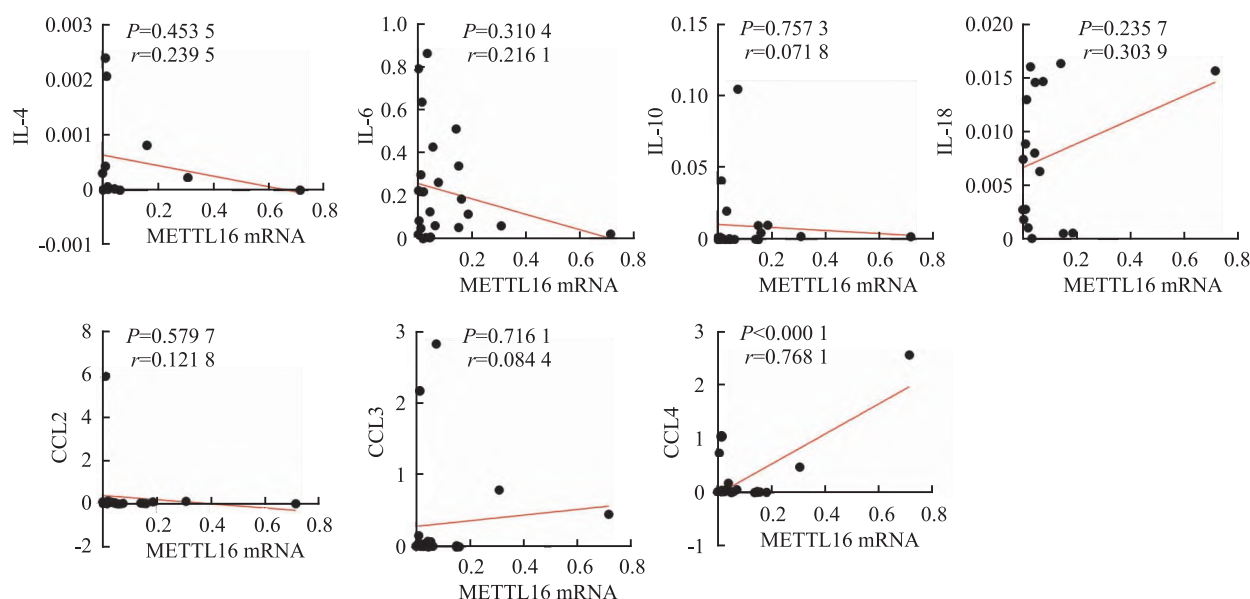


图6 初诊MM患者METTL16表达量与CCL4表达量相关性分析

炎症因子是指参与各种炎症反应的细胞因子。在既往多年对于肿瘤相关的研究中已经发现,促进肿瘤的炎症也是癌症的特征之一。肿瘤微环境中的炎症失调直接通过细胞因子诱导的恶性细胞刺激和(或)间接通过诱导生长因子、血管生成和组织重塑促进肿瘤生长。同样的,IL-1 β 、IL-6、IL-18等多种炎症因子也均已被证实与MM的发展与预后相关^[10-12],参与到MM细胞的增殖、侵袭以及耐药等过程。趋化因子则是炎症反应中使免疫细胞定向趋化的细胞因子蛋白。其主要作用是诱导细胞的定向迁移,在炎症及体内各平衡过程中管理白细胞向各位置的定向归巢,其分泌通常由炎症因子刺激,并与炎症因子协同作用。趋化因子在MM的发展过程中也发挥着重要作用,包括趋化因子配体(chemokine ligand,CCL)3、趋化因子受体(chemokine receptor,CCR)1等多种趋化因子均被证明调控MM的进展和耐药^[13-14]等多种生物学过程。因此,本研究选取4种炎症因子和3种趋化因子,探究METTL16的表达与其是否具有相关性,能否进一步研究METTL16调控MM可能的相关通路。

METTL16与炎症因子及趋化因子的相关性分析表明其与CCL4的表达具有显著的正相关性,METTL16表达越高,CCL4的表达也越高。该结果提示METTL16可能通过CCL4相关的信号通路调控MM的进展及预后。CCL4,一种CC趋化因子,也被称为巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein,MIP)-1 β ,可以对各种类型的免疫和非免疫细胞具有多种作用。目前已知CCL4可以通过募集

调节性T细胞和致瘤性巨噬细胞,并作用于肿瘤微环境中的其他驻留细胞,如成纤维细胞和内皮细胞,促进其致瘤能力,从而促进肿瘤的发生和进展^[15]。但对于CCL4与MM的作用目前尚不清楚。因此,在进一步的研究中可以探究CCL4与MM的相关性,并明确METTL16是否通过CCL4相关的信号通路调控MM的疾病发生和发展。

综上所述,MM患者的骨髓中m6A多种基因均呈高表达,其中METTL16的高表达对于评估疾病的进展以及预测预后具有重要的临床价值。同时,METTL16与趋化因子CCL4的表达呈正相关,在未来的研究中可以进一步明确其与MM相关的信号通路,寻找能够抑制METTL16表达的治疗方式,为MM寻找新的治疗策略。

参考文献

- [1] He L, Li H, Wu A, et al. Functions of N6-methyladenosine and its role in cancer[J]. Mol Cancer, 2019,18(1):1-15.
- [2] Su R, Dong L, Li Y, et al. METTL16 exerts an m6A-independent function to facilitate translation and tumorigenesis[J]. Nat Cell Biol, 2022,24(2):205-16.
- [3] Chen X Y, Zhang J, Zhu J S. The role of m6A RNA methylation in human cancer[J]. Mol Cancer, 2019,18(1):1-9.
- [4] Che F, Ye X, Wang Y, et al. METTL3 facilitates multiple myeloma tumorigenesis by enhancing YY1 stability and pri-microRNA-27 maturation in m6A-dependent manner[J]. Cell Biol Toxicol, 2022,39(5):2033-50.
- [5] Song S, Fan G, Li Q, et al. IDH2 contributes to tumorigenesis and poor prognosis by regulating m6A RNA methylation in multiple myeloma[J]. Oncogene, 2021,40(35):5393-402.
- [6] Qu J, Hou Y, Chen Q, et al. RNA demethylase ALKBH5 pro-

- motes tumorigenesis in multiple myeloma *via* TRAF1-mediated activation of NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. *Oncogene*, 2022,41(3):400–13.
- [7] Jiang F, Tang X, Tang C, et al. HNRNPA2B1 promotes multiple myeloma progression by increasing AKT3 expression *via* m6A-dependent stabilization of ILF3 mRNA[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):1–5.
- [8] Jia C, Guo Y, Chen Y, et al. HNRNPA2B1-mediated m6A modification of TLR4 mRNA promotes progression of multiple myeloma [J]. *J Transl Med*, 2022,20(1):537.
- [9] 王思英, 邱东飏, 范翠花. 血清白介素-33、 β 2-微球蛋白水平与多发性骨髓瘤患者 DS 分期的相关性[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023,31(3):788–93.
- [10] Harner D, Falank C, Reagan M R. Interleukin-6 interweaves the bone marrow microenvironment, bone loss, and multiple myeloma [J]. *Front Endocrinol*, 2019,9:1–15.
- [11] Teimuri Nobari S, Rasmi Y, Khadem Ansari M H. Serum levels of interleukin-1 β and disease progression in multiple myeloma patients: a case and control study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022,23(9):2937–42.
- [12] Nakamura K, Kassem S, Cleynen A, et al. Dysregulated IL-18 is a key driver of immunosuppression and a possible therapeutic target in the multiple myeloma microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2018,33(4):634–48. e635.
- [13] Zeissig M N, Hewett D R, Panagopoulos V, et al. Expression of the chemokine receptor CCR1 promotes the dissemination of multiple myeloma plasma cells *in vivo* [J]. *Haematologica*, 2020,106(12):3176–87.
- [14] Liu L, Yu Z, Cheng H, et al. Multiple myeloma hinders erythropoiesis and causes anaemia owing to high levels of CCL3 in the bone marrow microenvironment[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):1–14.
- [15] Mukaida N, Sasaki S-I, Baba T. CCL4 signaling in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020,1231:23–32.

The clinical application value of METTL16 in patients with multiple myeloma

Wang Wanjie, Xu Han, Xu Tingting, Bao Jing, Xia Ruixiang

(Dept of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract **Objective** To investigate the value of methyltransferase-like protein 16 (METTL16) in the clinical diagnosis and prognostic prediction of multiple myeloma (MM) patients. **Methods** The expression level and prognostic potential of each gene involved in N6-methyladenosine (m6A) modification in MM were respectively analyzed in the databases of the Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) and the Genotype-Tissue Expression Project (GTEx). Bone marrow specimens from 26 patients with initial diagnosis of MM and 19 patients with MM after treatment with standard regimens and peripheral blood specimens from 24 normal subjects were collected respectively, and the expression levels of m6A genes were determined by qRT-PCR. The correlation between METTL16 expression and various laboratory and clinical indexes was analyzed: hemoglobin (Hb), white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), blood creatinine (Scr), serum calcium (Ca^{2+}), β -microglobulin (β -MG), bone destruction, ISS stage, type, and overall survival (OS) in the patients with primary diagnosis. The expression levels of interleukin (IL)-4, IL-6, IL-10, IL-18 and chemokine ligand 2 (CCL2), CCL3, CCL4 in the specimens were further examined and their correlation with the expression of METTL16 was investigated. **Results** Database analysis suggested that METTL16 expression was significantly higher in MM patient samples compared with normal controls, which was associated with poor prognosis and had certain diagnostic value. qRT-PCR results showed that the expression level of METTL16 in the bone marrow of patients with initial diagnosis of MM was significantly higher than that of treated patients and normal controls. Its expression was positively correlated with hemoglobin, leukocytes and stage, and its expression was positively correlated with CCL4 expression. **Conclusion** METTL16 expression was significantly elevated in patients with MM, and its expression level was correlated with anemia, more bone destruction and worse stage, which might indicate a poor prognosis. The significant correlation between the expression of METTL16 and CCL4 suggests that METTL16 may play a corresponding pathogenic role through the relevant pathway. METTL16 will have significant clinical value in the management of MM.

Key words multiple myeloma; m6A; METTL16; inflammatory factor; chemokines; CCL4