

N6-甲基腺苷修饰及其在胃癌化疗耐药作用中的研究进展

尉戎戎¹, 付兆媛², 苏海霞³, 高永泽¹, 赫子娇¹

(1. 甘肃中医药大学中西医结合学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州市第二人民医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要:胃癌是我国最常见的消化系统恶性肿瘤,其化疗耐药问题日趋严重,导致治疗有效率下降。N6-甲基腺苷(m6A)修饰作为真核生物中最丰富的RNA内部修饰,影响RNA的加工、调节mRNA翻译效率和稳定性,在胃癌中调控肿瘤基因和蛋白的表达水平,导致肿瘤细胞对化疗产生抵抗。m6A修饰在胃癌化疗耐药中的双重作用可为平衡机体获得耐药过程提供思路。全文对m6A修饰及其在胃癌化疗耐药中的功能和作用机制的研究进展等进行综述,以期临床防治m6A修饰失衡引起的胃癌化疗耐药提供理论参考及依据。

关键词: N6-甲基腺苷修饰; 胃癌; 化疗耐药; 小分子抑制剂

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)10-0828-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.10.B004

Research Progress on N6-Methyladenosine Modification and Its Role in Chemotherapy Resistance of Gastric Cancer

WEI Rongrong¹, FU Zhaoyuan², SU Haixia³, GAO Yongze¹, HE Zijiao¹

(1. School of Traditional Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. The Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 3. The Second People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Gastric cancer is the most common malignant tumor of the digestive system in China. Increased rates of chemoresistant cancer have led to a decrease in the efficacy of treatment. As the most abundant internal RNA modification in eukaryotes, affects RNA processing, regulates mRNA translation efficiency and stability. The m6A modification regulates the expression levels of tumor genes and proteins, leading to tumor cells resistance to chemotherapy in gastric cancer. The dual role of m6A modification in gastric cancer chemoresistance may provide ideas of drug resistance acquisition by the organism. This paper reviews the research progress on m6A modification and its function and mechanism of action in gastric cancer chemotherapy resistance, to provide references for clinical prevention and treatment of gastric cancer chemoresistance caused by imbalance of m6A modification.

Subject words: m6A modification; gastric cancer; chemoresistance; small-molecule inhibitor

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,是癌症相关死亡的第三大原因^[1]。因其早期症状缺乏特异性,大多数患者确诊时已为晚期并伴有肿瘤浸润和转移,因此胃癌的治疗效果欠佳,晚期胃癌患者的5年生生存率仍较低^[2]。化疗是其主要治疗手段之一,然而,长期以来,化疗耐药是限制胃癌治疗效果的主要

障碍之一。分析胃癌化疗耐药的潜在靶点及其意义,阐明其发生及进展的潜在分子机制是非常必要的。胃癌化疗耐药的发生及进展是一个多因素、多阶段、多基因共同作用的复杂的多步骤过程,涉及改变遗传和表观遗传学变异之间复杂的相互作用。研究证实,N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰异常可能是胃癌化疗耐药发生及进展的潜在机制^[3]。本文就基于m6A修饰的动态调节、多功能性及其在胃癌化疗耐药中的潜在生物标志物和相关分子机制的最新进展进行综述,旨在从表观转录组学水平为治

基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSQN2022-03); 甘肃省教育科技创新项目(2022QB-092); 甘肃省中西医结合肿瘤临床医学研究中心(zlzx2021-4)

通信作者: 付兆媛, E-mail: 1464884242@qq.com

收稿日期: 2023-05-13; **修回日期:** 2023-07-19

疗胃癌化疗耐药提供研究思路和科学依据。并对 m6A 修饰在肿瘤治疗中的策略进行总结和讨论。

1 m6A 修饰的动态调节与多功能性

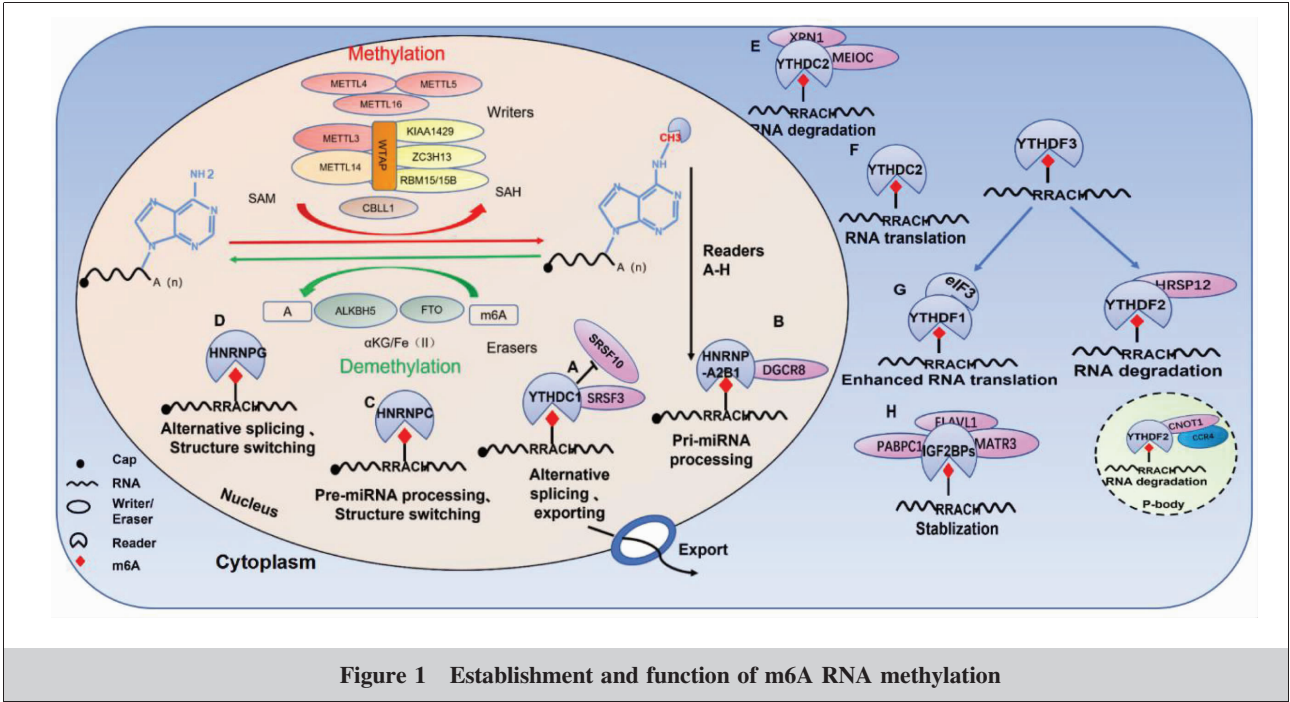
m6A 修饰发生在转录后,并富集于编码序列区 (coding sequence,CDS)、3'非编码区 (3'untranslated region,3'UTR) 和终止密码子附近的共识基序-RRACH 序列(其中 R=A 或 G,H=A、C 或 U)^[4]。其过程是信使 RNA(messenger RNA,mRNA)在甲基转移酶的催化下发生甲基化,在去甲基转移酶的作用下执行去甲基化功能;并由识别蛋白(recognition protein)识别甲基化信息并结合 mRNA。三者之间动态可逆地调控来实现相应的功能(Figure 1)。

m6A 甲基转移酶也称“编码器”(writers),主要由甲基转移酶复合物 (methyltransferase complex,MTC)将甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine,SAM)转移到腺嘌呤上,催化 m6A 修饰。MTC 包括甲基转移酶样 3/14/16/4/5 (methyltransferase like 3/14/16/4/5,METTL3/14/16/4/5)、Wilms 肿瘤蛋白 1 相关蛋白 (Wilms' tumor 1-associating protein,WTAP)、病毒样 m6A 甲基转移酶相关蛋白(virus like m6A methyltransferase associated protein,VIRMA,又称 KIAA1429)、锌指 CCCH 型结构域蛋白 13

(zinc finger CCCH domain-containing protein 13,ZC3H13)、含锌指 CCHC 结构域蛋白 4 (zinc finger CCHC domain-containing protein 4,ZCCHC4)、RNA 结合模体蛋白 15 (RNA binding motif protein 15,RBM15)及其同源物 RBM15B、Casitas B 系淋巴瘤原癌基因转化序列样蛋白 1 (Casitas B-lineage lymphoma-transforming sequence-like protein 1,CBLL1,又称 HAKAI)。在这个复合体中,主要由 METTL3/14/WTAP 复合物发挥催化作用,其中 METTL3 是唯一的催化亚基,METTL14 具有关键的结构支架功能,WTAP 通过稳 METTL3/14 的相互作用发挥调节亚基的作用。

m6A 去甲基酶也称“消码器”(erasers),以依赖 Fe(II)和 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)的方式,m6A 甲基化可被脂肪质量与肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity associated protein,FTO) 和烷基化修复同源物 5(alkylation repair homolog 5,ALKBH5)去除。

m6A 识别蛋白也称“读码器”(readers),主要有真核细胞起始因子 3 (eukaryotic initiation factor 3,eIF3)、异质核核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleo proteins,hnRNPs)[异质核核糖核蛋白 C(hnRNPC)、异质核核糖核蛋白 G(hnRNPG)、RNA 结合蛋白异质核蛋白 A2B1(hnRNP A2B1)]、胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1/2/3 (insulin-like



growth factor 2 mRNA binding protein,IGF2BP1/2/3)、YTH 结构域家族蛋白 (YTH domain family 1/2/3,YTHDF1/2/3)和(YTH domain containing 1/2,YTHDC1/2)及富含脯氨酸的盘状线圈 2A(Proline rich coiled-coil 2A,Prcc2a)等。识别蛋白通过调控 RNA 代谢,如选择性剪接^[5-6]、出核、加工成熟、翻译^[7-8]、降解来影响 RNA 命运。

2 m6A 与胃癌化疗耐药

化疗是目前除手术切除外治疗胃癌最主要的手段。化疗药物能有效地根除快速分裂的细胞,但对慢速分裂的细胞消除效果不佳,特别是当提供较低剂量的药物以平衡其对正常或非转化细胞的细胞毒性作用时。这种对化疗药物有部分反应的细胞群,有助于化疗耐药的进展。最终,患者会出现胃癌复发,导致胃癌继续生长和转移性扩散^[9],是胃癌治疗失败的主要原因。m6A 修饰蛋白参与胃癌化疗耐药发生及进展等过程,其表达异常与胃癌化疗耐药相关^[10-23](Table 1)。

2.1 m6A 甲基转移酶与胃癌化疗耐药

m6A 甲基转移酶高表达可增强癌细胞的耐药性和敏感性。METTL3 高表达引起 m6A 水平升高,通过促进下游基因的稳定性,进而促进胃癌获得或产生化疗耐药。研究表明,METTL3 可通过促进下游癌基因聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 1(poly ADP-ribose

polymerase 1,PARP1) mRNA 的稳定性,增加碱基切除修复通路的活性,进而促进 CD133⁺ 胃癌干细胞的奥沙利铂耐药,为奥沙利铂治疗 m6A/METTL3 水平较高的胃癌提供了理论依据^[10]。另外,METTL3 也可依赖其本身催化活性,维持下游基因的稳定性,抑制胃癌细胞凋亡,增强癌细胞的耐药性。Wang 等^[11]研究表明,在胃癌中,高表达的 lncRNA ABL 通过其 KH1/2 结构域直接与 RNA 结合蛋白 IGF2BP1 结合,然后 IGF2BP1 进一步识别 METTL3 介导的 ABL 上的 m6A 修饰,从而维持 ABL 的稳定性。ABL 与凋亡蛋白酶激活因子 1 (apoptotic protease activating factor-1,APAF1)的 WD1/WD2 结构域相结合,竞争性地阻止 Cyt c 与 APAF1 相互作用,阻止凋亡细胞的组装和 caspase-9/3 的激活,导致胃癌细胞对细胞死亡的抵抗,这很大程度上依赖于 METTL3 的甲基转移酶活性。此外,METTL3 还可通过影响非编码 RNA 的表达参与肿瘤耐药及发生与进展。Zhu 等^[12]发现,METTL3 表达水平升高,lncRNA ARHGAP5-AS1 通过招募 METTL3,激活 ARHGAP5 在细胞核中的转录,刺激 ARHGAP5 mRNA 的 m6A 修饰水平升高,稳定细胞质中的 ARHGAP5 mRNA,导致 ARHGAP5-AS1 自噬降解受损,ARHGAP5-AS1 表达的增加和丰度的升高能够使胃癌获得耐药。值得注意的是,METTL3 高表达还可增强胃癌细胞对化疗药物的敏感性。一项 II 期研究中,证实了选择性免疫抑制剂依维莫司对以前治疗过的晚期胃癌患者显示

Table 1 Expression and function of m6A regulatory protein in gastric cancer resistance

Regulator	Related gene	Type	Regulation	Role in gastric cancer chemotherapy resistance	Reference
METTL3	PARP1	Writer	↑	Promote Oxaliplatin resistance	[10]
	ABL	Writer	↑	Promote multidrug resistance	[11]
	ARHGAP5-AS1/ARHGAP5	Writer	↑	Promote chemotherapy resistance	[12]
	miR-17-92/TMEM127 or PTEN/mTOR	Writer	↑	Increase everolimus sensitivity	[13]
WTAP	EMT, TGF-β	Writer	↑	Promote Cisplatin resistance and radiotherapy resistance	[14]
KIAA1429	FOXM1	Writer	↑	Promote Oxaliplatin resistance	[15]
	FOXM1	Writer	↑	Regulate the sensitivity of Cisplatin	[16]
FTO	CDKAL1	Eraser	↑	Promote resistance to 5-FU	[17]
	ULK1	Eraser	↓	Reverse Cisplatin resistance	[18]
	mTORC1/DDIT3	Eraser	↓	Improve the sensitivity of PPI to omeprazole-mediated chemotherapy	[19]
YTHDF2	CBS	Reader	↑	Promote Cisplatin resistance	[20]
hnRNPA1	TROY	Reader	↑	Promote chemotherapy resistance	[21]
hnRNPA2B1	BIRC5	Reader	↑	Promote Cisplatin resistance	[22]
MSI2	C-Myc	Reader	↑	Promote chemotherapy resistance	[23]

出了良好的疗效。近期研究发现依维莫司可靶向干预胃癌中 METTL3/miR-17-92/TMEM127 或 PTEN/mTOR 信号通路而提高化疗敏感性;进一步研究发现 METTL3 高表达的胃癌对 mTOR 抑制剂依维莫司表现出更高的敏感性,并且依维莫司可以剂量依赖的方式逆转 METTL3 诱导的肿瘤增殖。该研究结果揭示了 METTL3 水平可能是依维莫司治疗胃癌疗效的潜在预测因子^[13]。METTL3 的表达在胃癌化疗耐药和化疗敏感过程中发挥双重作用。

其他几种 m6A 甲基转移酶高表达也可增强细胞的耐药性。Liu 等^[14]通过生物信息学分析显示,WTAP 在胃癌组织中的表达明显升高,其高表达与胃癌患者的预后不良密切相关。通过 CCK-8 实验发现,WTAP 的过表达使胃癌细胞对顺铂化疗产生耐药。机制上,WTAP 通过促进胃癌细胞的迁移和上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),促进 TGF- β 的表达和 mRNA 的稳定性,增强对放疗抵抗性。最近两项研究发现, KIAA1429 在胃癌组织样本和细胞中表达上调,可通过促进 FOXM1 的稳定性,进而促进胃癌细胞对奥沙利铂^[15]和顺铂^[16]的耐药性。m6A 甲基转移酶高表达既可促进肿瘤细胞化疗耐药,也可促进肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,具体作用机制有待进一步研究。

2.2 m6A 去甲基转移酶与胃癌化疗耐药

m6A 去甲基转移酶高表达可促进癌细胞的耐药性。最新一项关于 FTO 对胃癌细胞 5-FU 耐药性的研究发现,FTO 和 CDKAL1 在胃癌细胞和组织中表达上调。CDKAL1 是 FTO 介导的 m6A 修饰的下游靶点,FTO 高表达引起 CDKAL1 mRNA 的 m6A 修饰水平下调,造成 CDKAL1 表达升高,导致胃癌细胞增殖能力增强,诱导线粒体融合,改变线粒体动力学,进而促进胃癌细胞对 5-FU 的耐药性^[17]。值得注意的是,敲低 FTO 可逆转胃癌细胞对化疗药物抵抗性。Zhang 等^[18]研究报道,在顺铂耐药(SGC-7901/DDP)胃癌细胞中,当 m6A 去甲基化酶 FTO 的表达明显升高时,m6A 甲基化的 RNA 水平显著降低。FTO 的下调逆转了 SGC-7901/DDP 细胞在体外和体内对顺铂的耐药,这可能与抑制 Unc-51 样激酶 1 (Unc-51 like kinase 1, ULK1) 介导的自噬激活有关,这很大程度上依赖于 FTO-m6A 和 YTHDF2 介导的方式调控。此外,m6A 去甲基转移酶低表达可增强

胃癌细胞对化疗药物敏感性。研究发现,质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)可以进一步提高胃癌细胞对抗肿瘤药物的敏感性。奥美拉唑预处理可增强 5-FU、顺铂、紫杉醇对胃癌细胞的抑制作用。Feng 等^[19]研究发现,奥美拉唑预处理可通过降低 FTO 而提高细胞总 m6A 水平。进一步机制研究发现奥美拉唑抑制 FTO 可增强 mTORC1 信号通路的激活,并抑制促生存自噬,从而提高化疗药物对胃癌细胞的抗肿瘤效率。同时,经奥美拉唑诱导的 FTO 沉默通过依赖 m6A 依赖机制提高 mTORC1 下游凋亡相关的肿瘤抑制基因 DDIT3 的转录水平。该研究提示 m6A 修饰去甲基转移酶 FTO 可能在胃癌中提高 PPI 奥美拉唑介导的化疗敏感性。胃癌中 m6A 去甲基转移酶在肿瘤耐药中的作用有待深入研究。

2.3 m6A 识别蛋白与胃癌化疗耐药

m6A 识别蛋白高表达可增强癌细胞的耐药性。研究表明,高表达的 YTHDF2 与 CBSLR 与相互作用,通过 CBSLR/YTHDF2/CBS 轴降低 CBS mRNA 的稳定性下调 CBS,进一步减少铁死亡相关调节因子 ACSL4 的甲基化,保护胃癌细胞在体内和体外免受铁死亡的影响,从而导致对化疗的反应更差^[20]。Zhu 等^[21]和 Peng 等^[22]发现,hnRNP 家族 hnRNPA1、hnRNPA2B1 高表达均可增强胃癌耐药性。Zhu 等^[23]研究报道,MSI2 作为一种潜在的 m6A 识别蛋白,可通过 LNC942-MSI2-c-Myc 轴以 m6A 修饰依赖的方式增强 c-Myc mRNA 稳定性,抑制胃癌细胞凋亡和诱导干性而使胃癌细胞具有化疗耐药性。截止目前,关于 m6A 识别蛋白在胃癌化疗耐药方面的研究非常有限,未来仍有很大的发展空间。

3 m6A 调节因子在肿瘤治疗中的应用

目前,已经有报道靶向 m6A 修饰相关调控因子针对肿瘤耐药的很多研究。一些小型制药或生物技术公司着手开发高效且具有选择性地针对 m6A 调节因子的小分子抑制剂,这些靶点包括 METTL3、METTL14 和 FTO,其中以 FTO 抑制剂为典型代表,并已应用于临床。与 FTO 相比,METTL3 及 m6A 甲基转移酶复合体 METTL3-METTL14 的小分子药物研发则进展缓慢,尚未在临床中应用。

3.1 FTO 抑制剂

FTO 在胃癌组织和细胞中高表达,发挥着致癌作用,促进癌细胞耐药。目前已经报道的 FTO 抑制剂包括大黄酸、消炎药甲氯芬那酸(MA)、FB23/FB23-2、Dac51、右旋羟戊二酸(R-2HG)、CS1/CS2、IOX3 和老药恩他卡朋等。

大黄酸是首个被报道的 FTO 抑制剂,可以全局增加 mRNA 上的 m6A^[24]。此外,大黄酸与 AlkB 结合的结构复合物表明,该分子还可通过不同的机制抑制 AlkB 酶^[25]。而非甾体类抗炎药 MA 通过选择性抑制 FTO 而不是 ALKBH5 来增加细胞中的 m6A^[26]。FB23/FB23-2 是一种特异性的 FTO 小分子抑制剂,干预 FTO 的去甲基化功能,调控基因表达。Liu 等^[27]研究发现,Dac51 可以抑制 FTO 的活性,阻断 FTO 介导的免疫逃逸,与 PD-L1 免疫检查点阻断联用可更好地控制肿瘤。FB23/FB23-2 和 Dac51 是含有羟肟酸的 MA 衍生物,对 FTO 介导的去甲基化的抑制作用比 MA 强得多。Su 等^[28]研究表明,FTO 在癌症干细胞的自我更新和免疫逃逸中发挥着至关重要的作用,并报告了两种强效的 FTO 小分子抑制剂 CS1/CS2,阻止 FTO 与目标 mRNA 结合,包括免疫检查点基因 *LILRB4*。R-2HG 主要通过靶向 FTO,对癌细胞的抗增殖具有活性^[29]。另外,有研究报道 IOX3 和老药恩他卡朋也可作为潜在的 FTO 抑制剂。

使用 FTO 抑制剂抑制癌细胞的生长、自我更新、转移和免疫逃逸,能够改善患者的预后。然而大部分 FTO 抑制剂缺乏特异性。因此,开发选择性和更有效的 FTO 抑制剂需要更多的科学研究验证。

3.2 METTL3 及 METTL3-METTL14 抑制剂

STM2457 是 METTL3 的特异性抑制剂,可直接与 SAM 结合位点结合,从而抑制 METTL3 的甲基转移酶活性,并且不影响其他甲基转移酶的功能。STM2457 与 METTL3-METTL14 配合物的晶体结构显示,STM2457 也是 METTL3-METTL14 催化活性抑制剂。STM2457 首先被发现可以抑制髓性白血病进程^[30]。此外,Xu 等^[31]研究报道 STM2457 在肝内胆管癌中也有抗肿瘤作用。S-腺苷-同型半胱氨酸是 METTL3-METTL14 抑制剂,可以在体外抑制 m6A 甲基转移酶活性^[32]。另外,已经报道的 METTL3 抑制剂还包括 STC-15、Cpd-564 等。

除了可直接靶向 m6A 调节蛋白的小分子化合物外,基于 PROTAC(蛋白水解靶向嵌合体)的抑制剂

也可被开发出来选择性地降解已发生失调的 m6A 调节蛋白来用于癌症治疗。挖掘出更多高效的 m6A 抑制剂,尤其是更具特异性的抑制剂,将为指导肿瘤基因靶向治疗带来新的曙光。

4 结语与展望

综上所述,目前在揭示 m6A 修饰对胃癌耐药的影响方面已取得明显进展,但由于 m6A 修饰调控的复杂性,仍存在许多不明确和有争议的机制,仍有一些问题需要进一步探讨。m6A 修饰物作为一个整体,各成员之间应该具有协同作用,但许多研究结果表明它们在胃癌耐药中的表达和功能相反,同时,它们的作用靶点和调控机制也有所不同。因此,m6A 修饰的结构基础和调控作用以及各自的作用机制需要进一步的实验验证。既往研究认为 m6A 修饰相关调控因子是胃癌耐药的潜在治疗靶点,但在临床实践中缺乏具体应用,并且这些药物的有效性和可行性值得进一步研究。亟需更多大规模的临床研究进一步阐明 m6A 修饰调控胃癌耐药的分子机制,探索可能作为治疗胃癌耐药敏感性更高的 m6A 修饰标志因子,将有助于为临床胃癌患者克服肿瘤耐药创造更多的机遇。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Liu CT, Wu FC, Zhuang YX, et al. The diagnostic value of serum insulin-like growth factor binding protein 7 in gastric cancer[J]. Peer J, 2023, 11: e15419.
- [3] Shriwas O, Mohapatra P, Mohanty S, et al. The impact of m6A RNA modification in therapy resistance of cancer: implication in chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy [J]. Front Oncol, 2020, 10: 612337.
- [4] Pinello N, Sun S, Wong JJ. Aberrant expression of enzymes regulating m(6)A mRNA methylation: implication in cancer[J]. Cancer Biol Med, 2018, 15(4): 323-334.
- [5] Poh HX, Mirza AH, Pickering BF, et al. Alternative splicing of METTL3 explains apparently METTL3-independent m6A modifications in mRNA [J]. PLoS Biol, 2022, 20(7): e3001683.
- [6] Watabe E, Togo-Ohno M, Ishigami Y, et al. m(6)A-mediated

- ated alternative splicing coupled with nonsense-mediated mRNA decay regulates SAM synthetase homeostasis [J]. *Embo J*, 2021, 40(14):e106434.
- [7] Liu T, Wei Q, Jin J, et al. The m6A reader YTHDF1 promotes ovarian cancer progression via augmenting EIF3C translation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(7):3816–3831.
 - [8] Sun R, Tian X, Li Y, et al. The m6A reader YTHDF3-mediated PRDX3 translation alleviates liver fibrosis [J]. *Redox Biol*, 2022, 54:102378.
 - [9] D’Alterio C, Scala S, Sozzi G, et al. Paradoxical effects of chemotherapy on tumor relapse and metastasis promotion [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 351–361.
 - [10] Li H, Wang C, Lan L, et al. METTL3 promotes oxaliplatin resistance of gastric cancer CD133⁺ stem cells by promoting PARP1 mRNA stability[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(3):135.
 - [11] Wang Q, Chen C, Xu X, et al. APAF1-binding long non-coding RNA promotes tumor growth and multidrug resistance in gastric cancer by blocking apoptosome assembly [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(28):e2201889.
 - [12] Zhu L, Zhu Y, Han S, et al. Impaired autophagic degradation of lncRNA ARHGAP5-AS1 promotes chemoresistance in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6):383.
 - [13] Sun Y, Li S, Yu W, et al. N(6)-methyladenosine-dependent pri-miR-17-92 maturation suppresses PTEN/TMEM127 and promotes sensitivity to everolimus in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10):836.
 - [14] Liu Y, Da M. Wilms tumor 1 associated protein promotes epithelial mesenchymal transition of gastric cancer cells by accelerating TGF- β and enhances chemoradiotherapy resistance[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(7):3977–3988.
 - [15] Tang B, Li M, Xu Y, et al. N(6)-methyladenosine (m(6)A) writer KIAA1429 accelerates gastric cancer oxaliplatin chemoresistance by targeting FOXM1[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(8):5037–5045.
 - [16] Zhu Z, Zhou Y, Chen Y, et al. m(6)A methyltransferase KIAA1429 regulates the cisplatin sensitivity of gastric cancer cells via stabilizing FOXM1 mRNA[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(20):5025.
 - [17] Liu N, Liu C, Wang Z, et al. FTO demethylates m6A modifications in CDKAL1 mRNA and promotes gastric cancer chemoresistance by altering mitochondrial dynamics [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2023, 50(4):307–315.
 - [18] Zhang Y, Gao LX, Wang W, et al. M(6)A demethylase fat mass and obesity-associated protein regulates cisplatin resistance of gastric cancer by modulating autophagy activation through ULK1[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(9):3085–3096.
 - [19] Feng S, Qiu G, Yang L, et al. Omeprazole improves chemosensitivity of gastric cancer cells by m6A demethylase FTO-mediated activation of mTORC1 and DDIT3 up-regulation[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(1):BSR20200842.
 - [20] Yang H, Hu Y, Weng M, et al. Hypoxia inducible lncRNA-CBSLR modulates ferroptosis through m6A-YTHDF2-dependent modulation of CBS in gastric cancer[J]. *J Adv Res*, 2022, 37:91–106.
 - [21] Zhu W, Tan L, Ma T, et al. Long noncoding RNA SNHG8 promotes chemoresistance in gastric cancer via binding with hnRNPA1 and stabilizing TROY expression[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(11):1573–1582.
 - [22] Peng WZ, Zhao J, Liu X, et al. hnRNPA2B1 regulates the alternative splicing of BIRC5 to promote gastric cancer progression[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):281.
 - [23] Zhu Y, Zhou B, Hu X, et al. LncRNA LINC00942 promotes chemoresistance in gastric cancer by suppressing MSI2 degradation to enhance c-Myc mRNA stability [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(1):e703.
 - [24] Chen B, Ye F, Yu L, et al. Development of cell-active N6-methyladenosine RNA demethylase FTO inhibitor[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(43):17963–17971.
 - [25] Li Q, Huang Y, Liu X, et al. Rhein inhibits AlkB repair enzymes and sensitizes cells to methylated DNA damage [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(21):11083–11093.
 - [26] Huang Y, Yan J, Li Q, et al. Meclofenamic acid selectively inhibits FTO demethylation of m6A over ALKBH5[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(1):373–384.
 - [27] Liu Y, Liang G, Xu H, et al. Tumors exploit FTO-mediated regulation of glycolytic metabolism to evade immune surveillance[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(6):1221–1233.e1211.
 - [28] Su R, Dong L, Li Y, et al. Targeting FTO suppresses cancer stem cell maintenance and immune evasion[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(1):79–96.e11.
 - [29] Su R, Dong L, Li C, et al. R-2HG exhibits anti-tumor activity by targeting FTO/m(6)A/MYC/CEBPA signaling[J]. *Cell*, 2018, 172(1–2):90–105.e123.
 - [30] Yankova E, Blackaby W, Albertella M, et al. Small-molecule inhibition of METTL3 as a strategy against myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2021, 593(7860):597–601.
 - [31] Xu QC, Tien YC, Shi YH, et al. METTL3 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression by regulating I-FIT2 expression in an m(6)A-YTHDF2-dependent manner [J]. *Oncogene*, 2022, 41(11):1622–1633.
 - [32] Li F, Kennedy S, Hajian T, et al. A radioactivity-based assay for screening human m6A-RNA methyltransferase, METTL3-METTL14 complex, and demethylase ALKBH5 [J]. *J Biomol Screen*, 2016, 21(3):290–297.