

## 综述

m<sup>6</sup>A 去甲基化酶在胃癌发生发展中的作用机制研究进展

江 爽, 俞继卫

上海交通大学医学院附属第九人民医院普外科, 上海 200011

**[摘要]** 胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 多数患者发现时已处于晚期, 预后不佳。外科手术及化学治疗(化疗)仍是目前胃癌的主要治疗方式。N<sup>6</sup>-甲基腺嘌呤(N<sup>6</sup>-methyladenosine, m<sup>6</sup>A)是近年来肿瘤研究的热点。m<sup>6</sup>A作为真核生物中最常见的RNA修饰形式, 可以调控RNA循环的各个阶段, 包括RNA剪接、加工、降解和翻译等, 从而调控RNA的表达和功能, 在细胞分化、发育和代谢各个环节中发挥关键作用。m<sup>6</sup>A去甲基化酶可去除RNA上的甲基基团, 确保m<sup>6</sup>A甲基化是一个动态的可逆的过程。作为m<sup>6</sup>A甲基化过程的关键酶, m<sup>6</sup>A去甲基化酶——脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)、AlkB同系物5(AlkB homolog 5, ALKBH5)、ALKBH3的失调能通过多种机制调控胃癌的演进过程, 与胃癌的发生发展密切相关。m<sup>6</sup>A去甲基化酶通过调节信号通路, 改变胃癌细胞的增殖和侵袭能力, 影响胃癌对化疗药物的耐药性, 参与调控胃癌的免疫应答及线粒体代谢, 从而影响胃癌细胞的生长, 有望成为一个全新的治疗靶点。该文综述了m<sup>6</sup>A去甲基化酶参与胃癌发生发展的分子机制, 以及其表达和功能与胃癌生物学特性的关系, 旨在为胃癌的早期诊断和靶向治疗提供新的研究思路。

**[关键词]** N<sup>6</sup>-甲基腺嘌呤; 脂肪和肥胖相关蛋白; ALKBH5; ALKBH3; 胃癌

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.02.014 **[中图分类号]** R735.2 **[文献标志码]** A

Progress of research on m<sup>6</sup>A demethylases in gastric cancer

JIANG Shuang, YU Jiwei

Department of General Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

**[Abstract]** Gastric cancer (GC) is one of the most common malignancies in the digestive system. Many patients are found in advanced stage and have a poor prognosis. Surgery and chemotherapy remain the main treatments for gastric cancer. N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) is a hot topic in tumor research in recent years. As the most common form of RNA modification in eukaryotes, m<sup>6</sup>A can regulate various stages of the RNA cycle, including RNA splicing, processing, degradation, and translation, thereby regulating RNA expression and function, playing a critical role in various pathways such as cell differentiation, development, and metabolism. The m<sup>6</sup>A demethylase can remove methyl groups on RNA, ensuring that m<sup>6</sup>A methylation is a dynamic and reversible process. As a key enzyme in the m<sup>6</sup>A methylation process, the imbalance of m<sup>6</sup>A demethylases fat mass and obesity-associated protein (FTO), AlkB homolog 5 (ALKBH5) and ALKBH3 regulate the progression of gastric cancer through various mechanisms, which is closely related to the occurrence and development of gastric cancer. These m<sup>6</sup>A demethylases regulate the signaling pathway, alter the proliferation and invasion ability of gastric cancer cells, affect its resistance to chemotherapy drugs, participate in regulating the immune response and mitochondrial metabolism of gastric cancer, and affect the growth of gastric cancer cells. They are expected to become a novel therapeutic target. This article comprehensively summarizes the molecular mechanism of m<sup>6</sup>A demethylase involved in the occurrence and development of gastric cancer, and the relationship between its expression and function, and biological characteristics of m<sup>6</sup>A demethylase were reviewed, aiming to provide new research ideas for early diagnosis and targeted treatment of gastric cancer.

**[Key words]** N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A); fat mass and obesity-associated protein (FTO); AlkB homolog 5 (ALKBH5); ALKBH3; gastric cancer

N<sup>6</sup>-甲基腺嘌呤(N<sup>6</sup>-methyladenosine, m<sup>6</sup>A)是真核生物的RNA中广泛存在, 调控着RNA循环的各个阶段。而m<sup>6</sup>A的失调与肿瘤的发生密切相关。m<sup>6</sup>A甲基化修饰是真核生物中最常见的内部化学修饰, 在真

**[作者简介]** 江 爽(1999—), 女, 硕士生; 电子信箱: jiangshuang0406@163.com。

**[通信作者]** 俞继卫, 电子信箱: jenniferyu919@126.com。

**[Corresponding Author]** YU Jiwei, E-mail: jenniferyu919@126.com。

**[网络首发]** <https://link.cnki.net/urlid/31.2045.R.20240202.1138.006> (2024-02-04 16:02:46)。

基化修饰主要受三大类酶调控, 包括甲基转移酶 (writer)、去甲基化酶 (eraser, 也称 m<sup>6</sup>A “擦除酶”), 以及 m<sup>6</sup>A 阅读蛋白 (reader)。m<sup>6</sup>A 甲基化修饰可以通过去甲基化酶去除, 因此该甲基化修饰过程是可逆和动态的。脂肪和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO) 作为第一个被发现的 m<sup>6</sup>A 去甲基化酶, 证明了信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 中的表观遗传修饰也是动态和可逆的, 这一发现振兴了 RNA 表观遗传学研究领域。鉴于 m<sup>6</sup>A 去甲基化酶对诸多恶性肿瘤的发病起到关键作用, 目前已有针对去甲基化酶的小分子抑制剂用于恶性肿瘤的治疗。在当前所有恶性肿瘤中, 胃癌发病率位列全球第五位, 死亡率位列第四位<sup>[1]</sup>。随着内镜技术的进步, 越来越多的胃部早期病变得到了妥善的治疗, 胃癌发病率呈现一定的下降趋势, 但晚期患者仍然面临着无法手术的风险, 病死率非常高。虽然胃癌的综合治疗历经了化学治疗 (化疗)、靶向治疗和免疫治疗 3 次革命性突破, 但进展期胃癌仍无有效的治疗手段。目前的研究显示, 通过靶向 m<sup>6</sup>A 去甲基化酶抑制肿瘤生长、增强免疫疗效和减少细胞耐药性均取得了积极的治疗意义。因此本文就 m<sup>6</sup>A 去甲基化酶在胃癌发生和在癌症干细胞的分子机制、微环境调节、免疫和代谢中的作用, 以及靶向去甲基化酶用于胃癌治疗潜力的最新研究进展作一综述。

## 1 m<sup>6</sup>A 甲基化修饰的过程、作用及生物学基础

### 1.1 m<sup>6</sup>A 甲基化修饰的过程

m<sup>6</sup>A 甲基化修饰即在 RNA 分子腺嘌呤碱基的 N<sup>6</sup> 位置上添加一个甲基基团, 主要由甲基转移酶和去甲基化酶共同调控。甲基转移酶参与 m<sup>6</sup>A 甲基基团添加的过程, 它能识别 RNA 分子上的特定序列区域, 将甲基基团添加到相应位置上。甲基转移酶样 3 (methyltransferase-like 3, METTL3) 和 METTL14 是其中的关键成员<sup>[2]</sup>。与甲基化相对应的是去甲基化过程, 其中 FTO 和 AlkB 同系物 5 (AlkB homolog 5, ALKBH5) 能够识别 m<sup>6</sup>A 修饰的位置并去除甲基基团, 将其还原成腺嘌呤<sup>[3]</sup>。除了主要的 m<sup>6</sup>A 甲基转移酶和去甲基化酶外, 还有一些辅助因子和底物

RNA 分子在这一过程中发挥作用, 以确保甲基基团在 RNA 分子中的特定位置被添加或去除<sup>[4]</sup>。

### 1.2 m<sup>6</sup>A 甲基化修饰的作用

经 m<sup>6</sup>A 甲基化修饰的 RNA 更容易受到核糖核酸酶等降解酶的识别和降解, 而去除 m<sup>6</sup>A 修饰可以减少这种识别和降解, 可见 m<sup>6</sup>A 修饰可以调控 RNA 的寿命, 影响 RNA 分子的稳定性<sup>[5]</sup>。已有研究<sup>[6]</sup>表明, m<sup>6</sup>A 修饰可以影响 RNA 翻译的效率和速率, 其修饰位点附近的 RNA 序列和结构特征可以影响 RNA 与翻译因子的相互作用, 从而改变蛋白质的合成速率。m<sup>6</sup>A 修饰也影响 RNA 与蛋白质之间的相互作用: 一些 RNA 结合蛋白能够识别 m<sup>6</sup>A 修饰的 RNA, 并与之特异性结合, 从而影响这些蛋白质对 RNA 的调控作用; 而去甲基化修饰会失去这种结合的特异性。

### 1.3 m<sup>6</sup>A 甲基化修饰的生物学意义

m<sup>6</sup>A 甲基化修饰调控 RNA 循环的各个阶段, 包括 RNA 的剪接、加工、降解和翻译等, 从而调控 RNA 的稳定性、翻译效率和 RNA-蛋白质相互作用, 并在基因表达调控、细胞发育和分化、信号转导和疾病发生等环节中均发挥关键作用。m<sup>6</sup>A 在肿瘤发生发展过程中起到重要作用, 参与调节肿瘤细胞生长、侵袭和转移, 可为肿瘤的早期诊断和治疗提供新的靶标<sup>[7]</sup>。

## 2 m<sup>6</sup>A 甲基转移酶和 m<sup>6</sup>A 阅读蛋白在胃癌发生发展中的作用

### 2.1 m<sup>6</sup>A 甲基转移酶

m<sup>6</sup>A 甲基转移酶在胃癌发生发展中起到重要作用。METTL3 通过调控 m<sup>6</sup>A 甲基化来影响胃癌的转移和上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程<sup>[8]</sup>。METTL3 还能通过 m<sup>6</sup>A 甲基化调控肝癌衍生生长因子 (hepatoma-derived growth factor, HDGF) mRNA 的稳定性, 从而促进胃癌的肿瘤生长和肝转移。这些研究表明 METTL3 可作为胃癌预后的潜在的生物标志物和治疗靶点<sup>[9]</sup>。METTL14 与 METTL3 一起形成甲基转移酶复合物, 共同调控 RNA 的 m<sup>6</sup>A 甲基化。METTL14 在胃癌组织中表达上调, 通过磷脂酰肌醇 3-激酶

(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (Akt)/雷帕霉素靶蛋白 (target of rapamycin, mTOR) 通路和 EMT 进程促进胃癌细胞增殖。敲除 *METTL14* 能激活 Wnt 和 PI3K-Akt 信号转导, 促进胃癌细胞增殖和侵袭<sup>[10]</sup>。肾母细胞瘤 1 关联蛋白 (Wilms' tumor 1-associated protein, WTAP) 在 m<sup>6</sup>A 甲基化中充当“桥梁”, 帮助稳定 METTL3-METTL14 复合物的形成。WTAP 通过长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) FAM83H-AS1 的 m<sup>6</sup>A 修饰促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[11]</sup>。此外, WTAP 还可影响胃癌的 EMT 进程及胃癌细胞的耐药性<sup>[12]</sup>。

## 2.2 m<sup>6</sup>A 阅读蛋白

m<sup>6</sup>A 阅读蛋白负责识别与 m<sup>6</sup>A 甲基化相互作用的蛋白质, 它能选择性识别 RNA 上的 m<sup>6</sup>A 位点, 提高 mRNA 的翻译效率, 并可促进 mRNA 的降解。该蛋白也与胃癌密切相关。研究<sup>[13]</sup>证明 YTH 同源结构域家族蛋白 1 (YTH N<sup>6</sup>-methyladenosine RNA binding protein F1, YTHDF1) 在胃癌中过度表达, 并通过影响细胞增殖和肿瘤免疫反应来促进胃癌发展。YTHDF1 的表达也与胃癌患者的高风险亚型显著相关<sup>[14]</sup>。YTHDF1 通过与真核翻译延伸因子 2 (eukaryotic translation elongation factor 2, eEF-2) 相互作用, 诱导胃癌细胞的转移和 EMT 进程<sup>[15]</sup>。YTHDF2 与 *CBSLR* (*CBS* mRNA stabilizing lncRNA) 相互作用, 增强胃癌细胞对铁死亡的抵抗性<sup>[16]</sup>。此外, YTHDF2 通过调控人叉头框蛋白 C2 (forkhead box protein C2, FOXC2) 信号通路, 抑制胃癌细胞的生长, 表明 YTHDF2 可能可以作为判断胃癌预后的生物标志物<sup>[17]</sup>。

## 3 m<sup>6</sup>A 去甲基化酶及其在恶性肿瘤中的作用机制

### 3.1 概述

在正常生理条件下, 细胞内的去甲基化酶可以识别 m<sup>6</sup>A 修饰, 并催化去甲基化过程。但某些调控信号或细胞内信号通路的激活可以影响去甲基化酶的活性, 从而改变 m<sup>6</sup>A 修饰的去甲基化过程<sup>[18]</sup>。RNA 分子的结构和序列特点也会影响 m<sup>6</sup>A 修饰的去甲基化, 某些 RNA 结构或序列特征可能使 m<sup>6</sup>A 修饰更容易被

去除<sup>[19]</sup>。

m<sup>6</sup>A 修饰的 RNA 经过去甲基化后, 其结构和功能可能发生多种变化。去甲基化后, RNA 的稳定性可能会增加<sup>[20]</sup>。去甲基化酶可以影响 RNA 的剪接模式, 从而产生不同的 RNA 亚型<sup>[18]</sup>。m<sup>6</sup>A 去甲基化酶能通过影响 m<sup>6</sup>A 修饰位点附近的翻译因子的结合, 从而改变蛋白质的合成速率<sup>[21]</sup>。此外, m<sup>6</sup>A 修饰的去甲基化还可能影响 RNA 的空间结构<sup>[22]</sup>。

m<sup>6</sup>A 去甲基化酶失调常见于各种类型的恶性肿瘤, 促进其发生和发展。最常见的 m<sup>6</sup>A 去甲基化酶为 FTO 和 ALKBH5<sup>[18,23]</sup>, 两者均属于  $\alpha$ -酮戊二酸依赖的双加氧酶家族, 以 Fe<sup>2+</sup> 和  $\alpha$ -酮戊二酸依赖的方式催化 m<sup>6</sup>A 的去甲基化。此外, 近年的一项研究<sup>[23]</sup>又发现了另一种去甲基化酶——ALKBH3。

### 3.2 FTO

何川教授团队<sup>[24]</sup>在 2011 年揭示了 FTO 的作用机制: FTO 表达下调可提高 mRNA 的 m<sup>6</sup>A 甲基化水平, 相反, 上调 FTO 表达则会抑制 m<sup>6</sup>A 甲基化; 说明了 m<sup>6</sup>A 甲基化是一个动态可逆的过程。FTO 的作用机制主要是以 m<sup>6</sup>A 修饰的核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA) 为底物, 去除 mRNA 和纤维素中 lncRNA 的 RRACH 基序的 m<sup>6</sup>A 甲基化<sup>[25]</sup>。此外, FTO 还可以使其他类型的 RNA 去甲基化, 例如 mRNA 转录本、小核 RNA (small nuclear RNA, snRNA) 以及转运 RNA (transfer RNA, tRNA) m<sup>1</sup>A 中的 N<sup>6</sup>, 2'-O-二甲基腺苷 (N<sup>6</sup>, 2'-O-dimethyladenosine, m<sup>6</sup>Am) 去甲基化<sup>[26-28]</sup>。研究表明, FTO 作用于 m<sup>6</sup>A 甲基化的可逆过程, 不仅可以调节脂肪生成和能量稳态, 在肥胖相关疾病中发挥关键作用<sup>[29]</sup>, 还参与多种肿瘤 (如急性髓系白血病、胶质母细胞瘤和乳腺癌等) 的发生发展过程<sup>[30]</sup>。

### 3.3 ALKBH5

2013 年, ALKBH5 的发现是去甲基化酶研究的又一重大成果。ALKBH5 主要催化去除 mRNA 的 m<sup>6</sup>A 修饰, 其去甲基化酶活性显著影响 mRNA 输出、代谢和加工因子在亚细胞核结构核内小体 (nuclear speckle) 中的组装。此外, ALKBH5 具有去除单链 RNA (single-stranded RNA, ssRNA) 和 ssDNA 甲基催化结构域的作用, 且对 ssRNA 中 m<sup>6</sup>A 去甲基化作用尤为突出。ALKBH5 在睾丸中表达量最高, 在心



脏和大脑中表达量较低,影响RNA的输出、代谢和基因表达<sup>[31]</sup>。研究<sup>[32-35]</sup>表明ALKBH5还与多种肿瘤(如卵巢癌、胰腺癌、胃癌等)的发生发展密切相关。

### 3.4 ALKBH3

不同于FTO和ALKBH5的去甲基化作用机制,ALKBH3主要对tRNA中的m<sup>6</sup>A位点发挥去甲基化酶的活性,但其对mRNA和rRNA的敏感性较差。UEDA等<sup>[23]</sup>证实了ALKBH3能够对RNA中m<sup>1</sup>A和3-甲基胞嘧啶(3-methylcytosine, m<sup>3</sup>C)进行去甲基化修复,且通过体外实验证实ALKBH3去甲基化作用能提高tRNA的翻译效率。CHEN等<sup>[36]</sup>的研究则进一步证实ALKBH3是tRNA中m<sup>1</sup>A和m<sup>3</sup>C的去甲基化酶,它能促进癌细胞增殖、迁移和侵袭。临床研究发现,ALKBH3在多种人类肿瘤(如前列腺癌、头颈部鳞状细胞癌、胰腺癌等)中均呈现出高表达。

## 4 m<sup>6</sup>A去甲基化酶与胃癌的关系

### 4.1 FTO在胃癌发生发展中的促癌作用

FTO在胃癌组织中的表达量明显低于癌旁组织,且与胃癌的临床分期密切相关。体外实验<sup>[37]</sup>也证明过表达FTO能抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,说明FTO与胃癌发生发展密切相关。

**4.1.1 FTO调控胃癌细胞信号通路** FTO在多种细胞信号通路中发挥作用,参与对胃癌的调控。例如FTO可通过FTO/m<sup>6</sup>A/MYC轴对胃癌进行调控。MYC又名C-MYC,是目前最重要的转录因子和最广泛的核内原癌基因,MYC过表达可加速胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭特性<sup>[38]</sup>。而FTO可以降低胃癌细胞中MYC的甲基化水平,稳定其表达,从而增强胃癌细胞的肿瘤起始活性,促进胃癌的发生<sup>[39]</sup>。研究<sup>[40]</sup>发现FTO通过去除5'非翻译区(5' untranslated region, 5'UTR)内的m<sup>6</sup>A和促进MYC的表达来增强mRNA的稳定性。此外,低水平m<sup>6</sup>A信号预测了胃癌的不良临床病理特征,RNA的m<sup>6</sup>A甲基化降低激活了致癌的Wnt/PI3K/Akt信号,并导致胃癌细胞的恶性表型的发生;体外实验<sup>[10]</sup>证明敲除FTO可以逆转这种表型和分子变化,从而抑制胃癌细胞增殖和侵袭。人同源盒B13(homeobox B13, HOXB13)蛋白和FTO在胃癌组织和细胞系中表达异常高,通过增

强PI3K/Akt/mTOR信号通路活性,促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[41]</sup>。

**4.1.2 FTO与胃癌患者总生存时间相关** FTO蛋白表达与胃癌患者总生存时间(overall survival, OS)相关。GUAN等<sup>[42]</sup>的研究发现FTO表达上调与胃癌患者预后不良有显著相关性。FTO高表达的胃癌患者OS明显较短,来自这些患者基因检测的累积风险评分也与较差的OS显著相关;同时FTO在胃癌细胞系中表达经常上调,具有EMT特征<sup>[37]</sup>。

**4.1.3 FTO对胃癌免疫应答的作用** FTO可能在胃癌的免疫应答中也发挥作用。在ALKBH5、FTO低表达的患者中,肿瘤突变负担(tumor mutational burden, TMB)/微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)比值显著升高,提示m<sup>6</sup>A修饰与TMB/MSI比值呈正相关,可能参与胃癌的免疫应答<sup>[10]</sup>。

**4.1.4 FTO可作为胃癌生物标志物** FTO为胃癌患者的诊断和随访提供了全新的生物标志物。GE等<sup>[43]</sup>研究发现,胃癌患者外周血m<sup>6</sup>A水平升高的同时伴有去甲基化酶ALKBH5和FTO的下调;且与健康对照组相比,胃癌组m<sup>6</sup>A去甲基酶ALKBH5和FTO表达明显下调。与胃癌细胞共培养可增加早幼粒细胞白血病细胞(HL-60)、单核细胞白血病细胞(THP-1)和非致瘤性人外周血B淋巴细胞(PENG-EBV)中的m<sup>6</sup>A RNA的表达。GE等<sup>[43]</sup>研究还发现,胃癌异种移植瘤小鼠模型外周血RNA中的m<sup>6</sup>A上调,由此创新性地提出检测外周血RNA中m<sup>6</sup>A水平可作为胃癌诊断和随访的潜在生物标志物。此外,FTO的表达量与胃癌TNM分期呈正相关,因此它可能是独立的不良预后的生物标志物。故若能将FTO用于胃癌的临床诊断,将使胃癌高危患者获益。

**4.1.5 FTO影响胃癌耐药** FTO还能影响胃癌细胞对化疗药物的耐药性。如奥美拉唑预处理可增强5-氟尿嘧啶、顺铂、紫杉醇等化疗药物对胃癌细胞的抑制作用。其机制是奥美拉唑诱导的FTO抑制可增加m<sup>6</sup>A的甲基化水平,激活mTOR复合物1(mTOR complex 1, mTORC1)信号通路,抑制凋亡相关基因DNA损伤诱导转录因子3(DNA damage-inducible transcript 3, DIT3)的转录和自噬,从而提高化疗药物对胃癌细胞的疗效<sup>[44]</sup>。FTO/UNC-51样激酶1(UNC-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)轴在胃癌顺铂耐药中发挥关键作用:上调的FTO通过调节YTHDF2相关的ULK1在顺铂耐药胃癌细胞中

的表达,促进由胃癌细胞自噬诱导的顺铂耐药;这使 FTO 可能成为一个潜在的治疗靶点<sup>[45]</sup>。

**4.1.6 FTO 对胃癌细胞代谢的影响** FTO 在胃癌细胞代谢中也发挥促癌作用。YU 等<sup>[46]</sup>发现 WTAP 通过调节己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2) 3'UTR 位点的 m<sup>6</sup>A 修饰,增强其 mRNA 的稳定性,介导胃癌细胞的 Warburg 效应,从而促进胃癌细胞的糖酵解。FTO 可作为胃癌细胞增殖转移的启动子,在胃癌尤其是在胃癌肝转移组织中表达上调。FTO 参与调控胃癌细胞的线粒体代谢,其去甲基化作用能增强微囊蛋白-1 (caveolin-1) 的 mRNA 降解,因此 FTO 表达下降能通过升高微囊蛋白-1 的表达抑制线粒体呼吸,导致腺苷三磷酸 (ATP) 的补充减少,从而抑制胃癌细胞的生长<sup>[47]</sup>。

鉴于 FTO 在细胞信号通路中通过调控关键分子从而影响胃癌的发展,FTO 在胃癌中的高表达具有 EMT 特征,使之与患者的 OS 缩短相关,且 FTO 还影响胃癌的免疫应答以及对化疗药物的耐药性。

## 4.2 ALKBH5 可能是重要的抑癌因子

多项研究表明 ALKBH5 可调控胃癌细胞的侵袭和转移,此作用与 ALKBH5 的去甲基化酶活性密切相关。已有学者<sup>[35]</sup>检测到胃癌组织标本中 ALKBH5 表达降低,且与肿瘤远处转移和淋巴结转移相关。研究<sup>[48]</sup>发现,在弥漫性胃腺癌中 *ALKBH5* 的 mRNA 水平明显低于正常胃组织和其他类型的胃癌组织,且其基因拷贝数也明显低于正常胃组织。ALKBH5 可通过降低 lncRNA 核富集转录本 1 (nuclear-enriched abundant transcript 1, NEAT1) 的甲基化,促进胃癌的侵袭转移。有研究<sup>[49]</sup>发现 ALKBH5 表达缺失时,Wnt 下游分子 MYC、CD44 和肝细胞生长因子受体 c (c-Met) 表达增加且 mRNA 稳定性增强,胃癌细胞的侵袭和转移能力增强。因缺氧而激活的低氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 和 HIF-2 $\alpha$  通过上调 ALKBH5,从而减少肿瘤细胞的转移。此外,ALKBH5 以 m<sup>6</sup>A 依赖的方式调节下游靶点膜相关酪氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (protein kinase, membrane associated tyrosine/threonine 1, PKMYT1) 的表达,进而影响胃癌细胞的侵袭和转移<sup>[35]</sup>。这些研究提示我们, *ALKBH5* 在胃癌组织中可能是一个抑癌基因,与胃癌细胞的迁移和侵袭能力负相关。

与 FTO 一样, ALKBH5 可能在胃癌的免疫应答

中也发挥作用,并且也可以为胃癌患者的诊断和预后提供全新的可靠生物标志物<sup>[10]</sup>。

## 4.3 ALKBH3 与胃癌的关系有待进一步探索

已有多项研究揭示 ALKBH3 与多种肿瘤的发生发展相关,且可影响肿瘤细胞的增殖、侵袭与迁移。ALKBH3 高表达于前列腺癌<sup>[50]</sup>、胰腺癌<sup>[51]</sup>、头颈部鳞状细胞癌<sup>[52]</sup>、肺癌<sup>[53]</sup>和乳腺癌<sup>[54]</sup>等肿瘤中。在前列腺癌中,ALKBH3 可能与血管内皮生长因子 C (vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C) 协同作用,促进前列腺癌的发生发展。在膀胱癌中,ALKBH3 可能通过下调 VEGF-A 的表达,从而抑制膀胱癌细胞的生长、迁移、侵袭和肿瘤血管生成。ALKBH3 通过支持凋亡抵抗和血管生成而促进胰腺癌的发生<sup>[51]</sup>,其表达水平也与头颈部鳞状细胞癌的大小有直接关系<sup>[52]</sup>。沉默 ALKBH3 可以抑制肺腺癌细胞的生长<sup>[53]</sup>。

目前还尚未明确 ALKBH3 在胃癌中究竟扮演何种角色。但是与在胃癌中发挥着重要促癌作用的 FTO 与 ALKBH5 相同,ALKBH3 的去甲基化作用影响着肿瘤的发生发展过程,其有望作为临床上全新的多种肿瘤的生物标志物。

## 5 总结与展望

近年来 m<sup>6</sup>A 逐渐成为各领域的研究热点。越来越多的研究证明 m<sup>6</sup>A 去甲基化酶作为 m<sup>6</sup>A 甲基化过程的关键酶,在胃癌的发生发展中起到重要作用。FTO、ALKBH5 通过多种信号分子调控胃癌的演进,在胃癌的免疫应答中也发挥作用。此外,FTO 的表达也影响胃癌细胞对化疗药物的耐药性,并与胃癌患者的 OS 有关。目前关于 ALKBH3 与胃癌关系的研究较少,虽然多项研究证明了 ALKBH3 在肿瘤中发挥促癌作用,但 ALKBH3 究竟通过何种机制对胃癌进行调控值得进一步探究。从 FTO、ALKBH5、ALKBH3 这 3 种去甲基化酶在胃癌中已有的研究成果可以看出,m<sup>6</sup>A 去甲基化酶作为胃癌的潜在治疗靶点具有极大的临床潜力,有望成为今后胃癌治疗的新方向。尽管目前 m<sup>6</sup>A 去甲基化修饰的研究已经取得了很大进步,但相关调节蛋白的确切功能尚不清楚。未来需要更多的研究进行探索,从而为胃癌的临床诊疗提供新的方法和策略。

## 利益冲突声明/Conflict of Interests

2位作者声明不存在利益冲突。

Both authors disclose no relevant conflict of interests.

## 作者贡献/Authors' Contributions

江爽提出文章撰写思路、搜集文献并完成写作, 俞继卫负责文章内容设计和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

JIANG Shuang proposed the idea, collected the literature and completed the writing. YU Jiwei was in charge of the content design and revision of the article. Both authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2023-08-21

• Accepted: 2023-12-11

• Published online: 2024-02-04

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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] TUCK M T. Partial purification of a 6-methyladenine mRNA methyltransferase which modifies internal adenine residues[J]. *Biochem J*, 1992, 288(Pt 1): 233-240.
- [3] WANG X, HE C. Dynamic RNA modifications in posttranscriptional regulation[J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 5-12.
- [4] OERUM S, MEYNIER V, CATALA M, et al. A comprehensive review of m<sup>6</sup>A/m<sup>6</sup>Am RNA methyltransferase structures[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(13): 7239-7255.
- [5] LEE Y, CHOE J, PARK O H, et al. Molecular mechanisms driving mRNA degradation by m<sup>6</sup>A modification[J]. *Trends Genet*, 2020, 36(3): 177-188.
- [6] FRYE M, HARADA B T, BEHM M, et al. RNA modifications modulate gene expression during development[J]. *Science*, 2018, 361(6409): 1346-1349.
- [7] CHEN X Y, ZHANG J, ZHU J S. The role of m<sup>6</sup>A RNA methylation in human cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 103.
- [8] YUE B, SONG C L, YANG L X, et al. METTL3-mediated N<sup>6</sup>-methyladenosine modification is critical for epithelial-mesenchymal transition and metastasis of gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 142.
- [9] WANG Q, CHEN C, DING Q Q, et al. METTL3-mediated m<sup>6</sup>A modification of *HDGF* mRNA promotes gastric cancer progression and has prognostic significance[J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1193-1205.
- [10] ZHANG C, ZHANG M Q, GE S, et al. Reduced m<sup>6</sup>A modification predicts malignant phenotypes and augmented Wnt/PI3K-Akt signaling in gastric cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4766-4781.
- [11] LIU N, ZHANG C, ZHANG L. WTAP-involved the m<sup>6</sup>A modification of lncRNA FAM83H-AS1 accelerates the development of gastric cancer[J]. *Mol Biotechnol*, 2023. DOI: 10.1007/s12033-023-00810-2.
- [12] LIU Y, DA M. Wilms tumor 1 associated protein promotes epithelial mesenchymal transition of gastric cancer cells by accelerating TGF- $\beta$  and enhances chemoradiotherapy resistance[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(7): 3977-3988.
- [13] BAI X W, WONG C C, PAN Y S, et al. Loss of YTHDF1 in gastric tumors restores sensitivity to antitumor immunity by recruiting mature dendritic cells[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e003663.
- [14] LIU T, YANG S, CHENG Y P, et al. The N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) methylation gene *YTHDF1* reveals a potential diagnostic role for gastric cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 11953-11964.
- [15] CHEN W, HE Q J, LIU J J, et al. PLAGL2 promotes snail expression and gastric cancer progression via UCA1/miR-145-5p/YTHDF1 axis[J]. *Carcinogenesis*, 2023, 44(4): 328-340.
- [16] YANG H, HU Y R, WENG M Z, et al. Hypoxia inducible lncRNA-CBSLR modulates ferroptosis through m<sup>6</sup>A-YTHDF2-dependent modulation of CBS in gastric cancer[J]. *J Adv Res*, 2022, 37: 91-106.
- [17] SHEN X D, ZHAO K, XU L M, et al. YTHDF2 inhibits gastric cancer cell growth by regulating FOXC2 signaling pathway[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 592042.
- [18] HUANG Y, YAN J L, LI Q, et al. Meclofenamic acid selectively inhibits FTO demethylation of m<sup>6</sup>A over ALKBH5[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(1): 373-384.
- [19] ZHOU J, WAN J, GAO X W, et al. Dynamic m<sup>6</sup>A mRNA methylation directs translational control of heat shock response[J]. *Nature*, 2015, 526(7574): 591-594.
- [20] WANG X, LU Z K, GOMEZ A, et al. N<sup>6</sup>-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability[J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 117-120.
- [21] WANG X, ZHAO B S, ROUNDTREE I A, et al. N<sup>6</sup>-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency[J]. *Cell*, 2015, 161(6): 1388-1399.
- [22] LIU N, DAI Q, ZHENG G, et al. N<sup>6</sup>-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions[J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 560-564.
- [23] UEDA Y, OOSHIO I, FUSAMAE Y, et al. AlkB homolog 3-mediated tRNA demethylation promotes protein synthesis in cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42271.
- [24] JIA G F, FU Y, ZHAO X, et al. N<sup>6</sup>-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(12): 885-887.
- [25] LI Y, WU K, QUAN W, et al. The dynamics of FTO binding and demethylation from the m<sup>6</sup>A motifs[J]. *RNA Biol*, 2019, 16(9): 1179-1189.
- [26] MAUER J, LUO X B, BLANJOIE A, et al. Reversible methylation of m<sup>6</sup>Am in the 5' cap controls mRNA stability[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 371-375.
- [27] WEI J B, LIU F G, LU Z K, et al. Differential m<sup>6</sup>A, m<sup>6</sup>Am, and m<sup>1</sup>A demethylation mediated by FTO in the cell nucleus and cytoplasm[J]. *Mol Cell*, 2018, 71(6): 973-985. e5.
- [28] DINA C, MEYRE D, GALLINA S, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(6): 724-726.
- [29] SCUTERI A, SANNA S, CHEN W M, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits[J]. *PLoS Genet*, 2007, 3(7): e115.
- [30] LI Y, SU R, DENG X, et al. FTO in cancer: functions, molecular mechanisms, and therapeutic implications[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(7): 598-614.
- [31] ZHENG G Q, DAHL J A, NIU Y M, et al. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(1): 18-29.
- [32] TANG B, YANG Y H, KANG M, et al. m<sup>6</sup>A demethylase ALKBH5 inhibits pancreatic cancer tumorigenesis by decreasing *WIF-1* RNA methylation and mediating Wnt signaling[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 3.
- [33] QU J W, YAN H M, HOU Y F, et al. RNA demethylase ALKBH5 in cancer: from mechanisms to therapeutic potential[J]. *J Hematol*

- Oncol, 2022, 15(1): 8.
- [34] JIANG Y, WAN Y C, GONG M, et al. RNA demethylase ALKBH5 promotes ovarian carcinogenesis in a simulated tumour microenvironment through stimulating NF- $\kappa$ B pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(11): 6137-6148.
- [35] HU Y Y, GONG C L, LI Z B, et al. Demethylase ALKBH5 suppresses invasion of gastric cancer *via* PKMYT1 m<sup>6</sup>A modification[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 34.
- [36] CHEN Z J, QI M J, SHEN B, et al. Transfer RNA demethylase ALKBH3 promotes cancer progression *via* induction of tRNA-derived small RNAs[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(5): 2533-2545.
- [37] SHIMURA T, KANDIMALLA R, OKUGAWA Y, et al. Novel evidence for m<sup>6</sup>A methylation regulators as prognostic biomarkers and FTO as a potential therapeutic target in gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2022, 126(2): 228-237.
- [38] ZHANG L, HOU Y H, ASHKTORAB H, et al. The impact of C-MYC gene expression on gastric cancer cell[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 344(1-2): 125-135.
- [39] YANG Z, JIANG X D, ZHANG Z H, et al. HDAC3-dependent transcriptional repression of FOXA2 regulates FTO/m<sup>6</sup>A/MYC signaling to contribute to the development of gastric cancer[J]. Cancer Gene Ther, 2021, 28(1-2): 141-155.
- [40] SU R, DONG L, LI C Y, et al. R-2HG exhibits anti-tumor activity by targeting FTO/m<sup>6</sup>A/MYC/CEBPA signaling[J]. Cell, 2018, 172(1-2): 90-105. e23.
- [41] GUO C M, CHU H J, GONG Z H, et al. HOXB13 promotes gastric cancer cell migration and invasion *via* IGF-1R upregulation and subsequent activation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Life Sci, 2021, 278: 119522.
- [42] GUAN K L, LIU X, LI J H, et al. Expression status and prognostic value of m<sup>6</sup>A-associated genes in gastric cancer[J]. J Cancer, 2020, 11(10): 3027-3040.
- [43] GE L C, ZHANG N, CHEN Z J, et al. Level of N<sup>6</sup>-methyladenosine in peripheral blood RNA: a novel predictive biomarker for gastric cancer[J]. Clin Chem, 2020, 66(2): 342-351.
- [44] FENG S T, QIU G Q, YANG L H, et al. Omeprazole improves chemosensitivity of gastric cancer cells by m<sup>6</sup>A demethylase FTO-mediated activation of mTORC1 and DDIT3 up-regulation[J]. Biosci Rep, 2021, 41(1): BSR20200842.
- [45] ZHANG Y, GAO L X, WANG W, et al. m<sup>6</sup>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.
- [46] YU H, ZHAO K, ZENG H, et al. N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) methyltransferase WTAP accelerates the Warburg effect of gastric cancer through regulating HK2 stability[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 111075.
- [47] ZHOU Y, WANG Q, DENG H F, et al. N<sup>6</sup>-methyladenosine demethylase FTO promotes growth and metastasis of gastric cancer *via* m<sup>6</sup>A modification of caveolin-1 and metabolic regulation of mitochondrial dynamics[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(1): 72.
- [48] ZHANG J, GUO S, PIAO H Y, et al. ALKBH5 promotes invasion and metastasis of gastric cancer by decreasing methylation of the lncRNA NEAT1[J]. J Physiol Biochem, 2019, 75(3): 379-389.
- [49] ZHANG C Z, ZHI W I, LU H Q, et al. Hypoxia-inducible factors regulate pluripotency factor expression by ZNF217- and ALKBH5-mediated modulation of RNA methylation in breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(40): 64527-64542.
- [50] KONISHI N, NAKAMURA M, ISHIDA E, et al. High expression of a new marker PCA-1 in human prostate carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(14): 5090-5097.
- [51] YAMATO I, SHO M, SHIMADA K, et al. PCA-1/ALKBH3 contributes to pancreatic cancer by supporting apoptotic resistance and angiogenesis[J]. Cancer Res, 2012, 72(18): 4829-4839.
- [52] PILŽYS T, MARCINKOWSKI M, KUKWA W, et al. ALKBH overexpression in head and neck cancer: potential target for novel anticancer therapy[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13249.
- [53] TASAKI M, SHIMADA K, KIMURA H, et al. ALKBH3, a human AlkB homologue, contributes to cell survival in human non-small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2011, 104(4): 700-706.
- [54] WOO H H, CHAMBERS S K. Human ALKBH3-induced m<sup>1</sup>A demethylation increases the CSF-1 mRNA stability in breast and ovarian cancer cells[J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2019, 1862(1): 35-46.

[本文编辑] 包 玲

