

STM2457 经 YTHDF1/EIF3C 抑制 Huh-7 肝癌细胞增殖

庄家敏¹, 赵培培^{1,2}, 杨媛媛^{1,2}, 周雨佳¹, 刘栩³, SREANG Lyly⁴, 涂剑¹

1. 桂林医学院药学院, 桂林 541199; 2. 广西肝脏损伤与修复分子医学重点实验室, 桂林 541199;

3. 桂林医学院基础医学院, 桂林 541199; 4. 桂林医学院临床医学院, 桂林 541199

摘要 目的 探究甲基转移酶 3(METTL3)抑制剂 STM2457 对 Huh-7 人肝癌细胞增殖能力的作用及其机制。方法 经癌症基因组图谱(TCGA)数据库分析 METTL3、YTH N⁶-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1(YTHDF1)、真核起始因子 3(EIF3C)和增殖细胞核抗原(PCNA)在肝癌组织与癌旁组织中的表达差异。体外培养 Huh-7 细胞,先运用 CCK8 检测不同浓度的 STM2457 对于 Huh-7 细胞增殖能力的影响,再通过 RT-qPCR 检测 STM2457 对 Huh-7 细胞中 METTL3、YTHDF1、EIF3C、PCNA mRNA 表达的影响,进一步通过转染 METTL3 siRNA 处理后,RT-qPCR 检测对 Huh-7 中 METTL3、YTHDF1、EIF3C、PCNA mRNA 表达的影响。结果 相较于癌旁组织,肝癌组织中增殖标志物 PCNA 表达显著增强的同时,METTL3、YTHDF1、EIF3C 的表达也显著增强;STM2457 可显著抑制 Huh-7 细胞的增殖能力($P<0.01$),靶向抑制 METTL3 表达的同时,还可下调 YTHDF1、EIF3C、PCNA 的表达;METTL3 siRNA 下调 METTL3 表达的同时,还可同步下调 YTHDF1、EIF3C、PCNA 的表达。结论 STM2457 可靶向抑制 METTL3 的表达,下调 YTHDF1、EIF3C、PCNA,进而抑制 Huh-7 肝癌细胞增殖。

关键词: STM2457; 甲基转移酶 3; YTH N⁶-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1; 真核起始因子 3; 肝癌增殖

中图分类号: R735.7

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2025)01-0022-06

STM2457 inhibits the proliferation of Huh-7 liver cancer cells through YTHDF1/EIF3C

ZHUANG Jiamin¹, ZHAO Peipei^{1,2}, YANG Yuanyuan^{1,2}, ZHOU Yujia¹,
LIU Xu³, SREANG Lyly⁴, TU Jian¹

1. College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Molecular Medicine for Liver Injury and Repair, Guilin 541199, China; 3. College of Basic Medicine, Guilin Medical University, Guilin 541199, China; 4. College of Clinical Medicine, Guilin Medical University, Guilin 541199, China

基金项目: 国家自然科学基金项目(82060662); 广西自然科学基金项目(2022JJA140776, 2022JJA140639); 自治区级大学生创新创业训练计划项目(S202410601137)。

第一作者: 庄家敏, 本科生, 研究方向为肿瘤药理; 赵培培, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤药理。

通信作者: 涂剑, tujian0734@aliyun.com。

Abstract Objective To investigate the effect of the methyltransferase 3 (METTL3) inhibitor STM2457 on the proliferation ability of Huh-7 human liver cancer cells and its mechanism. **Methods** The expression differences of METTL3, YTH N⁶-methyladenosine RNA-binding protein 1 (YTHDF1), eukaryotic initiation factor 3 (EIF3C), and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in liver cancer tissues and adjacent non-cancerous tissues were analyzed through The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. Huh-7 cells were cultured in vitro. Firstly, the CCK8 assay was used to detect the impact of different concentrations of STM2457 on the proliferation ability of Huh-7 cells. Then, RT-qPCR was employed to examine the effects of STM2457 on the mRNA expressions of METTL3, YTHDF1, EIF3C, and PCNA in Huh-7 cells. After further transfection with METTL3 siRNA, RT-qPCR was used to detect the impacts on the mRNA expressions of METTL3, YTHDF1, EIF3C, and PCNA in Huh-7 cells. **Results** Compared with the adjacent non-cancerous tissues, while the expression of the proliferation marker PCNA was significantly enhanced in liver cancer tissues, the expressions of METTL3, YTHDF1, and EIF3C were also significantly increased. STM2457 could significantly inhibit the proliferation ability of Huh-7 cells ($P < 0.01$). While targeting and inhibiting the expression of METTL3, it could also downregulate the expressions of YTHDF1, EIF3C, and PCNA. When METTL3 siRNA downregulated the expression of METTL3, it could also synchronously downregulate the expressions of YTHDF1, EIF3C, and PCNA. **Conclusion** STM2457 can target and inhibit METTL3, further downregulate the expression of YTHDF1, EIF3C, and PCNA, and thus inhibit the proliferation of Huh-7 liver cancer cells.

Keywords: STM2457; methyltransferase 3; YTH N⁶-methyladenosine RNA-binding protein 1; eukaryotic initiation factor 3; proliferation of liver cancer

根据国际癌症研究机构^[1]的最新统计结果,肝癌高居全球癌症发病率第 6 位,死亡率第 3 位。目前主要的临床治疗手段有手术切除、放射治疗、化学治疗、介入治疗、中医治疗和肝移植等,尽管短期疗效有所提高,但仍存在易复发、转移,以及患者的远期存活率较低等问题^[2-3],其具体发病机制仍未完全阐明,因此,亟需寻找新的靶点,探究相关分子机制,为肝癌的防治提供新的思路 and 方向。

近年研究^[4-5]表明,N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A) 修饰参与肿瘤增殖、血管生成和侵袭转移等过程,根据功能可分为甲基转移酶、去甲基化酶和 m⁶A 结合蛋白,其中甲基转移酶包括甲基转移酶 3 (methyltransferase 3, METTL3)、甲基转移酶 14 等, METTL3 为 m⁶A 甲基转移酶的核心成分,能诱导 RNA 甲基化;去甲基化酶包括 AlkB 同源蛋白 3、AlkB 同源蛋白 5 等,介导 RNA 去甲基化修饰过程; m⁶A 结合蛋白包括 YTH N⁶-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1 (YTH N⁶-methyladenosine RNA-binding protein 1, YTHDF1)、YTH N⁶-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 2

等,能识别 RNA 甲基化修饰信息,促进 mRNA 翻译。有文献^[6-7]显示, METTL3 在肿瘤的发生、生长、转移、代谢重编程、免疫细胞浸润和耐药中发挥关键作用。METTL3 以依赖 YTHDF1 的方式,促进上皮间质转化关键转录因子的 mRNA 翻译,加速癌细胞侵袭迁移,上调细胞周期相关蛋白,促进癌细胞增殖^[8-10]。并且在卵巢癌的研究中,有文献^[11]提示,真核起始因子 3 (eukaryotic initiation factor 3, EIF3C) 可作为 YTHDF1 的直接靶标,促进卵巢癌的发生和转移,但在肝癌中的相关研究尚未见报道。

STM2457 是 METTL3 的特异性抑制剂,可用于急性髓系白血病的研究^[12],还可通过调节线粒体功能改善代谢相关脂肪性肝病^[13],但未见 STM2457 应用于肝癌的研究报道。因此,本文主要探讨 STM2457 针对肝癌细胞增殖的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 材料

Huh-7 人肝癌细胞购自中国科学院上海细胞库

(由实验室保存);STM2457、细胞增殖-毒性检测试剂盒购自上海陶术生化科技有限公司;胎牛血清购自内蒙古草原绿野生物工程材料有限公司;细胞培养基、METTL3 siRNA、Trizol、RT-qPCR 上下游引物、BeyoFast™ SYBR Green qPCR Mix (2×) 购自上海生工生物工程股份有限公司;二甲基亚砷购自上海默克化工技术有限公司;氯仿、异丙醇购自宏进化工公司;青链霉素混合液、胰酶消化液, Lipo 6000™ 转染试剂、逆转录试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 TCGA 数据库分析 采用 TCGA (<https://ualcan.path.uab.edu/analysis.html>) 在线筛选肝癌数据库,分析 METTL3、YTHDF1、EIF3C、PCNA 在肝癌与癌旁组织中的表达差异。

1.2.2 细胞培养及转染 体外培养 Huh-7 人肝癌细胞,取对数生长期的细胞,用胰酶消化离心后,计数、接种到 6 孔板中。当接种的细胞密度达 30%~50% 时,严格按照转染试剂盒说明书的步骤,依次加入转染试剂和 siRNA。处理后的各组细胞培养 4~6 h 后更换新鲜的完全培养基,继续培养 24~48 h 后可收集细胞进行后续实验。序列 METTL3 siRNA (人)

Sense: 5'-CCAGUCAUAAACCAG AUGAAATT-3'; Antisense: 5'-UUUCAUCUGGUUUAU GACUGGTT-3'。

1.2.3 CCK8 检测细胞增殖能力 取对数生长期的细胞,用胰酶消化离心后,计数,将 Huh-7 细胞按 5×10^3 接种于 96 孔板,每组设 4~6 个复孔,将仅有相同体积培养基而无细胞的孔作为空白对照组,分别加入不同浓度的 STM2457 培养 24 h。避光,每孔加入 CCK8 检测试剂孵育,置酶标仪上测吸光度,计算 IC_{50} 。

1.2.4 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 收集各组细胞,先通过 Trizol 法提取总 RNA,随后用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录成 cDNA,加入对应引物配制成 qPCR 反应体系,置荧光定量 PCR 仪中反应。

引物序列 METTL3 (人) F: 5'-CTTTGCCAGTTCGTTAGTCTC-3', R: 5'-CTGACCTTCTTGCTCTGTTGTT-3'; YTHDF1 (人) F: 5'-ATACCTCACCACCTACGACA-3', R: 5'-GTGCTGATAGATGTTGTTCCCC-3'; EIF3C (人) F: 5'-AGATGAGGATGAGGATGAGGAC-

3', R: 5'-GGAATCGGAAGATGTGGAACC-3'; PCNA (人) F: 5'-CCTGCTGGGATATTAGCTCCA-3', R: 5'-CAGCGGTAGGTGTGGAAGC-3'; GAPDH (人) F: 5'-TGCACCACCACTGCTTAGC-3', R: 5'-GGCATGGACTGTGTCATGAG-3'。

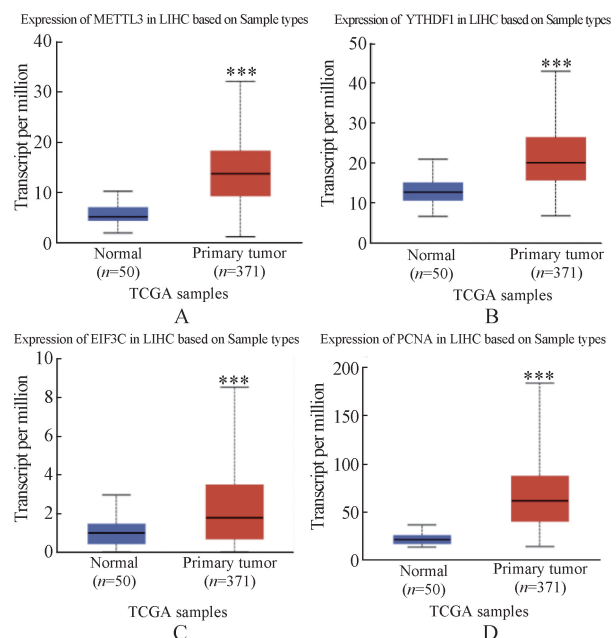
1.3 统计学方法

使用 GraphPad Prism 9.0 和 SPSS 26.0 软件进行图表分析,数据处理采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,使用独立样本 t 检验进行两组间比较,单因素方差进行多组间比较。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TCGA 肝癌数据库中 METTL3、YTHDF1、EIF3C 和 PCNA 的表达差异

通过生物信息学分析,本研究筛选出 TCGA 中 421 例肝癌组织和癌旁组织中的基因组图谱。与癌旁组织相比,发现肝癌组织中增殖标志物 PCNA 的表达显著增强的同时 ($P < 0.001$), METTL3、YTHDF1、EIF3C 的表达也显著增强 ($P < 0.001$),结果如图 1 所示。提示 METTL3、YTHDF1、EIF3C、PCNA 可能是肝癌中新的潜在治疗靶点。

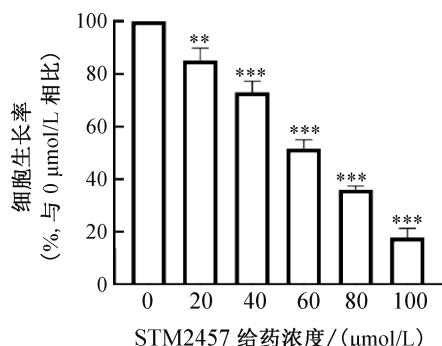


注:与癌旁组织相比,*** $P < 0.001$ 。

图1 TCGA 肝癌数据库中 METTL3 (A)、YTHDF1 (B)、EIF3C (C) 和 PCNA (D) 的表达差异 (TCGA 数据库)

2.2 STM2457 抑制 Huh-7 细胞增殖能力

体外培养 Huh-7 人肝癌细胞,使用 METTL3 抑制剂 STM2457 处理 Huh-7 细胞,分 0、20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$ 共 6 组,24 h 后观察细胞增殖能力。CCK8 结果显示,与对照组(图中 0 $\mu\text{mol/L}$ STM2457)相比,给予不同浓度的 STM2457 可显著抑制 Huh-7 细胞的增殖能力($P<0.01$),计算 IC_{50} 为 67 $\mu\text{mol/L}$,故后续实验采用 70 $\mu\text{mol/L}$ 作为 STM2457 的给药浓度,结果如图 2 所示。

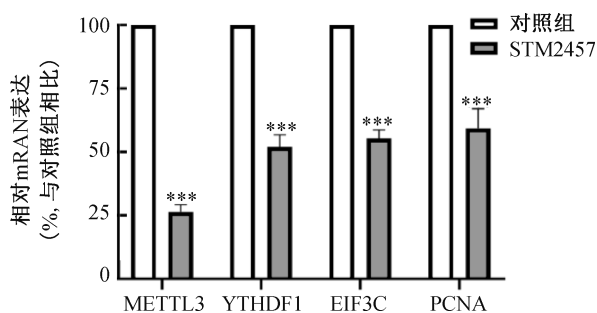


注:与 0 $\mu\text{mol/L}$ STM2457 相比, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

图 2 STM2457 抑制 Huh-7 细胞增殖 (CCK8 检测)

2.3 STM2457 对 Huh-7 细胞中 METTL3、YTHDF1 等 mRNA 表达的影响

进一步通过 RT-qPCR 检测发现,与对照组相比,给予 STM2457 后,靶向抑制 METTL3 mRNA 表达的同时($P<0.001$),还可下调 YTHDF1、EIF3C 的 mRNA 表达($P<0.001$),下调增殖标志物 PCNA mRNA 表达($P<0.001$),抑制癌细胞增殖,结果如图 3 所示。

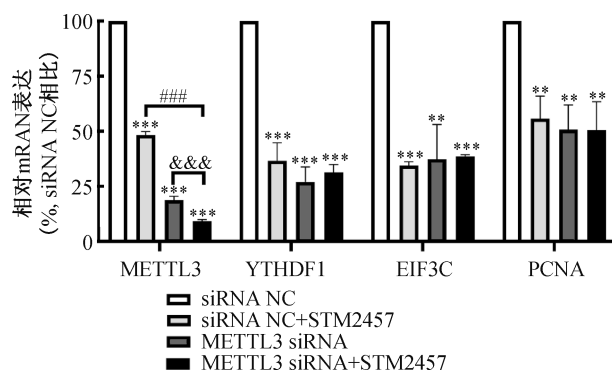


注:与对照组相比, *** $P<0.001$ 。

图 3 STM2457 对 Huh-7 细胞 METTL3、YTHDF1 和 EIF3C 等 mRNA 表达的影响 (RT-qPCR 检测)

2.4 STM2457 和 METTL3 siRNA 对 Huh-7 细胞 METTL3、YTHDF1 等表达的影响

RT-qPCR 实验结果显示,与 siRNA 阴性对照组相比,转染 METTL3 siRNA 后,显著下调 METTL3 mRNA 表达的同时($P<0.001$),还可同步下调 YTHDF1、EIF3C mRNA 表达($P<0.01$),下调增殖标志物 PCNA mRNA 表达($P<0.01$),抑制癌细胞增殖。与 METTL3 siRNA 相比, METTL3 siRNA + STM2457 组中 METTL3 的表达进一步降低,表明 STM2457 极有可能经 METTL3 调控下游基因如 YTHDF1、EIF3C、PCNA,抑制 Huh-7 细胞增殖能力,结果如图 4 所示。



注:与 siRNA NC 相比, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$; 与 siRNA NC+STM2457 相比, ### $P<0.001$; 与 METTL3 siRNA 相比, &&& $P<0.001$ 。

图 4 STM2457 与 METTL3 siRNA 对 Huh-7 细胞 METTL3、YTHDF1 和 EIF3C 等表达的影响

3 讨论

截至目前,肝癌仍是人类尚未攻克的难题之一,手术治疗、局部放疗或药物治疗均存在一定局限性,且容易出现耐药、复发、转移,生存预后差等问题^[14-15]。因此,目前迫切需要深入探究相关的分子机制,寻找新靶点,从而为其防治提供新的思路。

作为真核生物 RNA 中最丰富和最主要的 mRNA 修饰, m^6A 受甲基转移酶、去甲基化酶和 m^6A 结合蛋白三组动态可逆调控。研究^[16-18]表明, m^6A 修饰与癌症的发生、进展、耐药、侵袭和转移, m^6A 修饰中相关调节因子 METTL3、YTHDF1 可成为多种癌症患者总生存率不良预后的重要因素之一。据近年

的相关研究^[19]报道, METTL3 可通过招募 YTHDF1 靶向己糖激酶 2 mRNA 的 3'-非翻译区,以增强己糖激酶 2 的稳定性,从而促进宫颈癌有氧糖酵解,为宫颈癌治疗提供新的见解。METTL3 介导的 Ran GTP 酶激活蛋白 1 通过募集 YTHDF1,通过丝裂原活化蛋白激酶通路促进结直肠癌进展^[20],提示 METTL3/YTHDF1 也可成为结直肠癌的潜在生物标志物和治疗靶点。还可通过调节 METTL3-m⁶A-YTHDF1 轴改善线粒体功能,缓解代谢功能障碍相关脂肪性肝病症状,降低疾病进展^[21]。最值得一提的是, METTL3 还能以依赖 YTHDF1 的方式促进 RNA 结合蛋白 14 的 m⁶A 高甲基化,导致肝细胞癌的进展^[22]。以上研究均表明 METTL3、YTHDF1 可成为肝癌及其他癌症治疗的重要靶标,但具体机制迄今仍未阐明。

STM2457 是 METTL3 的特异性抑制剂。STM2457 可靶向 METTL3 通过以 m⁶A-YTHDF1 依赖性方式降低 ATP 结合盒亚家族 C 成员 2 表达来增强非小细胞肺癌细胞的化疗敏感性^[23]。近年来研究^[24-25]表明, STM2457 能够抑制 METTL3 活性,下调核因子活化 T 细胞 5 的 m⁶A 修饰,与吉西他滨发挥协同作用,抑制肝内胆管癌的有氧糖酵解、增殖以及转移。METTL3 的高表达与肝癌患者的不良预后和奥沙利铂耐药显著相关,使用 STM2457 后可显著提高奥沙利铂治疗肝癌的效果。STM2457 还可改善多种(包括皮下、原位和流体动力学)小鼠肝癌模型中肿瘤对乐伐替尼的反应。以上研究进一步证明, STM2457 靶向抑制 METTL3 可成为肝癌治疗的一项新策略,但 STM2457 抑制肝癌的具体机制有待进一步证实。

本研究首先在 TCGA 中筛选肝癌数据库,发现与癌旁正常肝组织相比,肝癌组织中增殖标志物 PCNA 表达显著增强的同时($P<0.001$), METTL3、YTHDF1、EIF3C 的表达也显著增强($P<0.001$)。其次,体外培养 Huh-7 人肝癌细胞,使用 METTL3 抑制剂 STM2457 处理 Huh-7 细胞后,发现可显著抑制 Huh-7 细胞的增殖能力。进一步运用 RT-qPCR 检测发现,与对照组相比,给予 STM2457 后,靶向抑制 METTL3 mRNA 表达的同时,还可下调 YTHDF1、EIF3C 的 mRNA 表达,下调增殖标志物 PCNA 的 mRNA 表达,抑制癌细胞增殖。

上述结果表明 STM2457 显著抑制肝癌细胞增殖能力的同时,还能靶向抑制 METTL3 的表达、下调 YTHDF1、EIF3C、PCNA 的表达,但 STM2457 抑制肝癌细胞增殖能力的具体机制是否与 METTL3/YTHDF1/EIF3C 通路相关还需进一步验证。因此,本研究将 METTL3 siRNA 和 STM2457 同时给予到 Huh-7 细胞中,RT-qPCR 实验结果显示,与 siRNA 阴性对照组相比, METTL3 siRNA 显著下调 METTL3 mRNA 表达的同时,还可同步下调 YTHDF1、EIF3C 的 mRNA 表达,下调增殖标志物 PCNA 的 mRNA 表达,抑制癌细胞增殖;与 METTL3 siRNA 相比, METTL3 siRNA+STM2457 组中 METTL3 的 mRNA 表达进一步降低,表明 STM2457 极有可能通过靶向 METTL3 调控下游基因如 YTHDF1、EIF3C、PCNA,从而抑制 Huh-7 细胞增殖能力。本文的研究结果揭示了 METTL3/YTHDF1 通路在肝癌增殖中的作用,有望为肝癌的防治提供新的思路 and 方向。

4 结论

STM2457 靶向抑制 METTL3 的表达,下调 YTHDF1、EIF3C、PCNA,进而抑制 Huh-7 肝癌细胞增殖。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 刘叶琴,周志刚,杨明辉,等.FOX 家族促进肝纤维化的研究进展[J].华夏医学, 2023, 36(6): 170-174.
- [3] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(1): 188314.
- [4] ZHANG N, ZUO Y X, PENG Y, et al. Function of N⁶-Methyladenosine Modification in Tumors [J]. J Oncol, 2021, 2021: 6461552.
- [5] ZHAO J D, LI G Y, LU X Y, et al. Landscape of m⁶A RNA methylation regulators in liver cancer and its therapeutic implications [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1376005.
- [6] JIN Q, QU H N, QUAN C S. New insights into the regulation of METTL3 and its role in tumors [J]. Cell commun

- Signal, 2023,21(1):334.
- [7] WU X J, ZENG M, WEI Y Y, et al. METTL3 and METTL4-mediated N⁶-methyladenosine modification of SREBF2-AS1 facilitates hepatocellular carcinoma progression and sorafenib resistance through DNA demethylation of SREBF2 [J]. Sci Rep, 2024,14(1):6155.
- [8] YANG Z, WANG T F, WU D J, et al. RNA N⁶-methyladenosine reader IGF2BP3 regulates cell cycle and angiogenesis in colon cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020,39(1):203.
- [9] CHEN H F, YAO J M, BAO R J, et al. Cross-talk of four types of RNA modification writers defines tumor microenvironment and pharmacogenomic landscape in colorectal cancer [J]. Mol Cancer, 2021,20(1):29.
- [10] HUANG L T, ZHU J, KONG W K X, et al. Expression and prognostic characteristics of m⁶A RNA methylation regulators in colon cancer [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(4):2134.
- [11] LIU T, WEI Q L, 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.
- [12] 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.
- [13] 高毅男,王培君,逯素梅,等.甲基转移酶样 3 抑制剂 STM2457 通过调节线粒体功能改善代谢相关脂肪性肝病[J].南方医科大学学报,2023,43(10):1689–1696.
- [14] HUNG J H, TENG C F, HUNG H C, et al. Genomic instabilities in hepatocellular carcinoma: biomarkers and application in immunotherapies [J]. Ann Hepatol, 2024,29(6):101546.
- [15] YIN Y, FENG W B, CHEN J, et al. Immunosuppressive tumor microenvironment in the progression, metastasis, and therapy of hepatocellular carcinoma: from bench to bedside [J]. Exp Hematol Oncol, 2024,13(1):72.
- [16] QU Y, GAO N N, ZHANG S W, et al. Role of N⁶-methyladenosine RNA modification in cancer [J]. Med comm(2020), 2024,5(9):e715.
- [17] MA E S, LI J H, SHEN C H, et al. The m⁶A-related gene signature stratifies poor prognosis patients and characterizes immunosuppressive microenvironment in hepatocellular carcinoma [J]. Front Immunol, 2023,14:1227593.
- [18] 夏坤,陈向恒,欧阳辉,等.YTHDF1 在肿瘤中的研究进展[J].华夏医学,2023,36(3):177–182.
- [19] WANG Q Q, GUO X C, LI L, et al. N⁶-methyladenosine METTL3 promotes cervical cancer tumorigenesis and Warburg effect through YTHDF1/HK2 modification [J]. Cell Death Dis, 2020,11(10):911.
- [20] YANG R, YANG C, SU D J, et al. METTL3-mediated RanGAP1 promotes colorectal cancer progression through the MAPK pathway by recruiting YTHDF1 [J]. Cancer Gene Ther, 2024,31(4):562–573.
- [21] WANG S W, ZHANG W Y, WANG Z J, et al. METTL3-m⁶A-YTHDF1 axis promotion of mitochondrial dysfunction in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. Cell Signal, 2024,121:111303.
- [22] HU J Y, YANG L, PENG X Q, et al. METTL3 promotes m⁶A hypermethylation of RBM14 via YTHDF1 leading to the progression of hepatocellular carcinoma [J]. Hum Cell, 2022,35(6):1838–1855.
- [23] ZHANG R, CHEN P, WANG Y B, et al. Targeting METTL3 enhances the chemosensitivity of non-small cell lung cancer cells by decreasing ABCC2 expression in an m⁶A-YTHDF1-dependent manner [J]. Int J Biol Sci, 2024,20(12):4750–4766.
- [24] GAO J, FANG Y, CHEN J F, et al. Methyltransferase like 3 inhibition limits intrahepatic cholangiocarcinoma metabolic reprogramming and potentiates the efficacy of chemotherapy [J]. Oncogene, 2023,42(33):2507–2520.
- [25] WANG L N, YANG Q X, ZHOU Q Y, et al. METTL3-m⁶A-EGFR-axis drives lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Lett, 2023,559:216122.

[收稿日期:2024-11-04]

[责任编辑:王慧瑾,李佳睿 英文编辑:李佳睿]