

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.09.010

去甲基化酶FTO在恶性肿瘤中的研究进展

Progress of demethylase FTO in malignant tumors

蔡雅慧¹综述;魏晓楠²,李艳平²审阅(1.济宁医学院 临床医学院,山东 济宁 272067; 2.济宁医学院 精准医学研究院,山东省慢性非传染性疾病精准医学特色实验室,山东 济宁 272067)

[摘要] 恶性肿瘤严重威胁人类健康,其发病机制复杂多样。脂肪量和肥胖相关蛋白(FTO)作为首个被发现的N⁶-甲基腺苷(m⁶A)去甲基化酶,在多种肿瘤的发生发展中发挥关键作用。由于肿瘤异质性,FTO在肿瘤中呈现促癌与抑癌的双重功效,既能抑制细胞增殖和糖酵解,诱导铁死亡、免疫调节及抑制肿瘤干细胞抗癌;又能通过促进细胞增殖、转移、增强自噬活性、调节能量代谢及增加耐药性来促癌。深入研究FTO的分子调控机制以及FTO调节剂在肿瘤治疗中的作用,可以为肿瘤的研究与诊治提供新的思路。

[关键词] 脂肪量和肥胖相关蛋白;N⁶-甲基腺苷;促癌;抑癌;肿瘤治疗

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 09-0968-07

近年来,恶性肿瘤的发病率持续上升,已成为危及人类生命健康的重大疾病之一^[1]。因此,深入探索肿瘤的发病机制,寻找潜在的治疗靶点,对提高恶性肿瘤的早期诊断和治疗效果具有重要意义。N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyadenosine, m⁶A)是RNA内部常见的修饰,参与RNA加工、转运、翻译和其稳定性调控^[2]。随着RNA表观遗传学研究的不断深入,m⁶A修饰在恶性肿瘤中的功能逐渐受到关注。脂肪量和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)作为首个被发现的m⁶A去甲基化酶,在RNA修饰调控中扮演重要的角色。FTO基因位于染色体16q12.2,具有催化DNA、RNA和组蛋白去甲基化的酶活性中心^[3]。它通过去除m⁶A修饰来调节RNA功能,从而影响基因的表达并影响多种生理过程^[4]。FTO不仅与肥胖和代谢性疾病紧密相关,还通过稳定丘脑神经元中TLR4水平的增加,参与神经调节过程和出血诱导的丘脑疼痛^[5-7]。更重要的是,FTO在多种癌症中以m⁶A依赖的形式在肿瘤增殖、侵袭以及迁移中发挥作用,与肿瘤治疗抵抗情况和预后有着紧密联系,并且还参与到肿瘤代谢以及免疫调控^[8]。本文综述了近年来关于FTO及其治疗剂在恶性肿瘤中的研究进展,重点探讨了FTO在肿瘤发生发展中的双重作用及分子调控机制,为肿瘤研究与治疗策略提供科学依据。

1 FTO的抗癌作用

1.1 通过抑制细胞增殖抗癌

FTO作为m⁶A去甲基化酶,在肿瘤细胞增殖中扮演着关键角色。FTO活性增加会降低m⁶A水平,从而导致癌基因过度表达。抑制FTO的活性可恢复

正常的m⁶A修饰,减少癌基因的表达,从而抑制肿瘤细胞增殖^[9]。增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)在细胞增殖中发挥重要作用,参与DNA复制和细胞周期调控。在缺氧条件下,FTO过表达会导致PCNA蛋白表达水平下降,进而抑制胶质母细胞瘤细胞增殖和肿瘤生长^[10];胶质瘤样本和细胞中,FTO显著下调,特别是在中间和核心区域以及面临低氧挑战的胶质瘤细胞中。这表明,FTO的缺失或下调可能与胶质瘤的恶性进展密切相关。而FTO的过表达则能够在体内外均有效地抑制胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,是治疗胶质瘤的潜在新靶点;此外,WANG等^[11]揭示,FTO和早期生长反应基因2(early growth response 2, EGR2)之间的相互作用关系。EGR2是一种在抑制肿瘤发展中起着至关重要作用的蛋白质,可抑制胃癌、甲状腺癌等进展。敲低EGR2可减弱FTO过表达对前列腺癌Du145细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用,表明FTO通过降低m⁶A水平促进EGR2表达从而抑制前列腺癌进展。

1.2 通过抑制糖酵解抗癌

肿瘤细胞通常具有高糖酵解的代谢特征,以满足其快速增殖的能量需求。FTO可以通过调节糖代谢相关信号通路的表达,影响肿瘤细胞的糖代谢。载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)在人体能量代谢调节中发挥重要作用;IL-6/JAK2/STAT3信号通路的异常激活与各种疾病的糖代谢受损有关。FTO通过

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82002961);济宁医学院大学生创新训练计划(No. cx2023141z)

[作者简介] 蔡雅慧(2002—),女,本科生,主要从事肿瘤分子生物学机制的研究

[通信作者] 李艳平,魏晓楠(扫码获取作者联系方式)



IGF2BP2介导的m⁶A修饰抑制APOE表达,从而抑制甲状腺状癌的糖代谢,并调节IL-6/JAK2/STAT3信号通路来影响肿瘤生长^[12]。蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)参与调节细胞生长、存活、蛋白质合成以及葡萄糖代谢;葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)负责将葡萄糖转运,尤其是在肌肉和脂肪细胞中。在三尖杉酯碱诱导的心力衰竭小鼠模型中,FTO可调节AKT-GLUT4轴调节葡萄糖摄取,改善线粒体的结构紊乱,进而控制心肌收缩功能障碍^[13]。磷酸果糖激酶血小板型(platelet-type phosphofructokinase, PFKP)和乳酸脱氢酶B(lactate dehydrogenase B, LDHB)是重要的糖酵解酶,其表达水平的变化影响糖酵解代谢通路。白血病患者中,PFKP和LDHB的下调会抑制糖酵解,导致细胞生长减缓,凋亡增加,并引发细胞周期停滞。YTHDF2是识别mRNA中m⁶A修饰位点的结合蛋白。PFKP和LDHB的mRNA序列中存在m⁶A修饰位点,受到R-2HG/FTO轴的精确调控。当FTO的活性受到抑制时,PFKP和LDHB mRNA上的m⁶A修饰丰度增加,进而被YTHDF2识别并结合,触发mRNA降解,最终导致PFKP和LDHB的表达水平显著下调,进而抑制糖酵解,影响白血病的发生发展^[14]。

1.3 通过诱导铁死亡抗癌

铁死亡作为一种受调节的细胞死亡方式,因其独特的铁依赖性和脂质过氧化特性,已成为抗癌研究的新热点。谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是铁死亡关键分子,具有抗氧化作用,可抑制脂质过氧化。抑制AKT信号通路会导致FTO表达下调,而FTO能调控GPX4的mRNA表达。当FTO下调时,GPX4 mRNA的m⁶A甲基化水平增加,促进YTHDF2的结合和GPX4 mRNA的降解,导致GPX4蛋白表达减少。这损害了细胞的抗氧化能力,导致脂质过氧化增加,诱导铁死亡,从而有效抑制肿瘤细胞增殖,防止结直肠癌的发生^[15]。此外,溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)也是铁死亡关键因子。当SLC7A11表达上调时,细胞胱氨酸摄取增加,谷胱甘肽合成增多,防止脂质过氧化积累,抑制铁死亡;其表达受到抑制时,如使用爱拉斯汀(Erastin)或RAS选择性致死小分子3(RSL3),胱氨酸摄取减少,谷胱甘肽合成不足,导致脂质过氧化积累,诱导铁死亡^[16]。FTO通过降低SLC7A11和GPX4的表达,损害抗氧化防御系统,导致脂质过氧化积累,诱导结直肠癌细胞的铁死亡^[17]。

1.4 通过免疫调节抗癌

免疫调节对维持机体稳态至关重要,免疫检查

点是肿瘤细胞躲避免疫系统攻击的重要机制。程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1, PD-1)是T细胞表面的抑制性受体,程序性死亡蛋白配体-1(programmed death protein ligand-1, PD-L1)是肿瘤细胞表面的配体,两者结合会抑制T细胞活性^[18]。FTO通过影响mRNA的m⁶A修饰,调节PD-1和PD-L1的表达,从而提高胶质母细胞瘤的免疫治疗效果^[19]。此外,最新研究^[20]表明FTO可调节白细胞免疫球蛋白样受体亚家族B(leukocyte immunoglobulin-like receptor B, LILRB)的表达水平。LILRB家族由LILRB1-5组成,属于免疫调节受体,能识别结合特定配体,调节免疫细胞活性。敲低FTO通过抑制免疫检查点基因(特别是LILRB4)的表达,增强白血病患者细胞对T细胞的细胞毒性,从而克服低甲基化剂所诱导的免疫逃避;另一方面,FTO还可能影响T细胞在肿瘤微环境中的浸润和存活^[21]。敲除FTO能抑制Jun、Cebpb和Junb等bZIP家族转录因子表达,降低黑色素瘤细胞的糖酵解活性,同时调节肿瘤微环境,使CD8⁺T细胞的功能,从而抑制黑色素瘤的生长。

1.5 通过抑制肿瘤干细胞抗癌

肿瘤干细胞具有自我更新、分化和肿瘤发生的能力,在肿瘤发生、发展、转移、耐药和复发中发挥着关键作用。传统的癌症治疗方法对已分化细胞作用明显,但对肿瘤干细胞的作用有限。因此,有效抑制肿瘤干细胞的功能对提高癌症的治疗效果、降低复发和转移风险具有重大的意义。细胞质中的FTO通过其N⁶, 2'-O-二甲基腺苷(N⁶, 2'-O-dimethyladenosine, m⁶Am)去甲基酶活性抑制结直肠癌细胞的干性^[22]。正常表达的FTO可维持m⁶Am水平;敲低FTO会导致结直肠癌CRC1和SW620细胞系中m⁶Am/A比值显著增加,而内部的m⁶A/A水平不变。磷酸化C末端结构域相互作用因子1(phosphorylated c-terminal domain-interacting factor 1, PCIF1)是m⁶Am的甲基转移酶,其作用与FTO相反。FTO表达的变化会影响与PCIF1的平衡,敲除FTO会增加m⁶Am水平,而敲除PCIF1会降低m⁶Am/A水平,还能部分挽救FTO敲低诱导的细胞表型变化,这表明FTO和PCIF1协同调控m⁶Am水平并影响肿瘤干细胞特性。此外,研究^[23]还发现,FTO的缺失显著抑制了CD44、ALDH1、SOX2、Nanog和CD133等肿瘤干细胞标志物的表达。这些标志物对维持肿瘤干细胞的特性至关重要,其表达减少意味着肿瘤干细胞特性的降低。肿瘤球体形成实验证实,敲低FTO显著抑制胰腺癌细胞球体形成,反映出肿瘤干细胞自我更新能力受到抑制;同时,FTO也可以通过去甲基化酶作用抑制卵巢癌干细胞的自我更新,抑

制cAMP信号通路,从而抑制卵巢癌的进展^[24]。

2 去甲基化酶FTO的促癌作用

2.1 通过促进细胞增殖促癌

FTO通过调节m⁶A修饰水平影响基因表达,在多种癌症中发挥着致癌作用。在肾透明细胞癌中,FTO通过调节m⁶A修饰水平促进癌细胞增殖^[25]。当FTO被敲除时,细胞中的m⁶A水平会升高,癌细胞增殖受到抑制。聚合酶Q(polymerase theta, POLQ)是FTO的直接靶点,FTO敲低会导致m⁶A修饰水平升高、POLQ的表达降低和mRNA稳定性下降。POLQ是微同源介导的末端连接途径关键基因,在DNA双链断裂修复中发挥着重要作用,其在多种恶性肿瘤组织高表达与不良预后相关。非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶6(non-receptor-type protein tyrosine phosphatase 6, PTPN6)作为酪氨酸磷酸酶,在细胞生长、分化以及致癌转化等过程中起着关键的信号作用^[26]。FTO通过对PTPN6的mRNA进行m⁶A修饰抑制其表达,从而促进膀胱癌细胞增殖^[27]。此外,circFAM192A是在胃癌的发展过程中发挥着重要作用的环状RNA。FTO能与circFAM192A的特定部位结合,去除其m⁶A修饰,从而增强了circFAM192A的稳定性。circFAM192A与溶质载体家族7成员5(Solute carrier family 7 Member 5, SLC7A5)相互作用,影响SLC7A5的表达和稳定性。SLC7A5负责亮氨酸的摄取,其在细胞膜上的增加能够促进亮氨酸的摄取,进而激活mTOR信号通路影响细胞增殖。FTO可以通过circFAM192A/SLC7A5轴以m⁶A依赖的方式促进胃癌细胞的增殖^[28]。

2.2 通过促进转移促癌

肿瘤细胞的转移是大多数癌症治疗失败的主要原因。上皮-间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)在正常胚胎发育和组织再生中发挥着重要作用,更是肿瘤转移的关键环节,此过程伴随上皮标记物的下调以及间充质表型标记物的上调^[29]。波形蛋白(vimentin)在间充质细胞中高表达,其表达上调是EMT发生的重要标志;上皮钙黏蛋白(E-cadherin)是上皮细胞间紧密连接的关键蛋白,其表达降低促使细胞向间充质细胞转化,从而获得更强的迁移和侵袭能力。E盒锌指结合蛋白1(E-box zinc finger binding protein 1, ZEB1)作为EMT的重要诱导因子,能够促进肿瘤的增殖与转移。在乳腺癌中,FTO表达增强,ZEB1表达上调,导致E-cadherin表达降低、vimentin表达增加,肿瘤细胞呈现间充质和纺锤形态,表明FTO能通过上调ZEB1促进乳腺癌的EMT^[30]。Claudin-1和ZO-1是上皮细胞标志物,

而Snail1和Snail2/Slug是间充质细胞标志物。胰岛素受体1(insulin receptor 1, IRS1)沉默可诱导E-cadherin、ZO-1和Claudin-1的表达,抑制Snail1、Snail2和vimentin表达,进而抑制EMT进程。在口腔鳞状细胞癌中,FTO通过介导IRS1的m⁶A修饰,促进肿瘤转移^[31]。

2.3 通过增强自噬活性促癌

细胞自噬是细胞内降解自身成分以维持稳态的过程,具有重要意义。但当癌症晚期时,自噬会帮助肿瘤细胞调节代谢、促进转移和逃避免疫监视等,进而加速肿瘤发展^[32]。微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)是自噬关键蛋白;自噬相关7(autophagy Related7, ATG7)作为泛素样蛋白激活酶,直接参与LC3脂化反应^[33]。肿瘤蛋白p53诱导核蛋白2(tumor protein p53 induces nuclear protein 2, TP53INP2)通过与自噬相关蛋白的相互作用,调节自噬体的形成与降解。在含有NPM1突变的白血病细胞中,FTO通过介导的m⁶A修饰能够上调TP53INP2的表达。当TP53INP2定位在细胞质中时,它能够促进LC3与ATG7之间的相互作用,增强自噬活性,从而间接推动白血病过程^[34]。微管相关蛋白轻链3B(microtubule-associated protein light chain 3B, LC3B)是自噬重要标志物。在5-FU耐药的结直肠癌细胞中,自噬标记物LC3B的表达与FTO的表达呈正相关^[35]。敲低FTO的结直肠癌细胞系经5-FU处理后,LC3脂化水平检测显示,FTO敲低显著减少了LC3-II的积累,证实FTO可增强自噬活性,从而推动结肠癌的发展。

2.4 通过调节能量代谢促癌

能量代谢重编程在癌症的发生发展中起着重要作用^[36]。癌细胞可以增加葡萄糖的摄取和利用,通过糖酵解迅速产生ATP,即使在有氧条件下也容易发生糖酵解,即“有氧糖酵解”或“沃伯格效应”,以满足快速分裂和生长的需求。研究^[37]表明,FTO能够通过糖酵解途径在癌症发生中发挥作用。葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)和丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)是糖酵解关键基因。FTO上调GLUT1和PKM2的表达,增强癌细胞的糖酵解能力,从而促进肝癌的进展^[38]。线粒体在细胞能量代谢中起关键作用,其功能异常与肿瘤发生密切相关。琥珀酸脱氢酶A(succinate dehydrogenase A, SDHA)是线粒体呼吸链复合物II的关键亚基,在线粒体呼吸和能量代谢中起关键作用。磷酸肌醇-3激酶增强子-A(phosphoinositide-3 kinase enhancer-Akt, PIKE-A)是PIKE家族成员,与多种癌症的发生发展相关。PIKE-A能够激活FTO表达,调节线粒体膜电

位并增加SDHA表达,促进胶质母细胞瘤的细胞增殖,在肿瘤能量代谢重编程方面发挥着重要作用^[39]。与此同时,PIKE-A可以调控STAT3表达,而STAT3又能够对FTO和SDHA进行调节。FTO通过与PIKE-A、STAT3相互作用,参与到对肿瘤细胞代谢的调控中,促进胶质母细胞瘤的发生发展。

2.5 通过增加耐药性促癌

肿瘤耐药性是肿瘤化疗和靶向治疗失败的重要原因,其分子机制复杂且涉及多因素。在多种癌症中,FTO的过度表达通过去除RNA上的m⁶A修饰,影响特定基因或长链非编码RNA的稳定性,促进癌细胞的耐药^[40]。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)是戊糖磷酸途径的关键酶,可调节还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸和活性氧(reactive oxygen species, ROS)平衡,影响DNA。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1(poly ADP-ribose polymerase1, PARP1)在DNA损伤修复尤其是DNA双链断裂中起关键作用。在经5-FU或顺铂处理的结直肠癌细胞中,G6PD和PARP1的mRNA和蛋白水平升高,而FTO的抑制或敲低可阻断这种升高。在FTO敲低细胞中,过表达G6PD具有拮抗增加的ROS水平的作用,外源PARP1可挽救同源重组和非同源末端连接的减少,过表达G6PD或PARP1可恢复细胞增殖、DNA损伤和细胞衰老的指数。这表明,FTO调控G6PD和PARP1的mRNA和蛋白水平,损害DNA损伤修复,促进细胞衰老,促进结直肠癌进展并导致化疗耐药^[41]。神经前体细胞表达发育下调蛋白4(neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 4, NEDD4)是E3连接酶,可与磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphodiesterase and tensin homolog, PTEN)相互作用并通过泛素化方式调节其蛋白水平。PTEN是PI3K/AKT通路的重要调节因子,该通路在细胞的增殖、存活以及对化疗药物的敏感性中起关键作用。FTO以m⁶A依赖的方式与NEDD4相互作用,调节其mRNA稳定性和表达水平,并通过NEDD4-PTEN/PI3K/AKT轴影响胰腺癌细胞的耐药性^[42]。

3 FTO调节剂在肿瘤治疗中的作用

抗PD-1疗法可以解除肿瘤对免疫系统的抑制,激活机体的抗肿瘤免疫反应,杀死肿瘤细胞;索拉非尼是一种治疗肝细胞癌的多激酶抑制剂。FTO抑制剂CS2可抑制肝癌细胞的致癌功能,提高抗PD-1和索拉非尼治疗的敏感性,并通过抑制FTO增强免疫监视和免疫细胞杀伤肿瘤细胞的能力^[43]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白1(mammalian target of rapamycin 1,

mTOR1)在调节细胞生长和增殖方面发挥着关键作用^[44]。奥美拉唑诱导的FTO抑制可增强mTORC1信号通路的激活,抑制促生存自噬,提高化疗药物对胃癌细胞的疗效^[45];还可提高应激反应蛋白DDIT3的转录水平,激活凋亡信号通路,提高胃癌细胞对化疗的敏感性。

莫匹罗星是一种新型FTO抑制剂,可诱导结肠癌细胞中的铁死亡,抑制肿瘤生长,并增强铁死亡诱导剂的抗癌效果^[17]。经莫匹罗星处理后,结直肠癌细胞的丙二醛水平升高,谷胱甘肽/氧化谷胱甘肽比率降低。FTO敲除阻断了这些变化,并降低了SLC7A11和GPX4蛋白的表达,从而破坏了抗氧化防御系统,促进了脂质过氧化产物的积累,诱导了铁死亡,增加了结直肠癌细胞对铁死亡诱导剂的敏感性。以Dac51为代表的FTO抑制剂,能够抑制FTO的去甲基化活性,提高FTO的下游靶基因bZIP家族转录因子mRNA的甲基化修饰水平,通过这一分子机制影响肿瘤细胞内相关基因的表达,进而有效抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等。在子宫平滑肌肉瘤研究^[46]中,Dac51可改变细胞表型,抑制细胞增殖,调节细胞周期相关基因表达,从而对子宫平滑肌肉瘤的生长起到显著的抑制作用。综上所述,FTO调节剂在多种癌症治疗中展现出潜在的应用价值,可通过不同的机制增强免疫系统的抗肿瘤反应,提高化疗药物的敏感性,或诱导肿瘤细胞铁死亡等,为癌症治疗提供新的策略和方向。

4 结 语

FTO在肿瘤中的功能极为复杂(表1)。从不同肿瘤类型来看,其靶基因和作用机制差异显著,如在胶质母细胞瘤、前列腺癌、乳腺癌中的表现各不相同。肿瘤不同阶段,FTO功能也在变化。肿瘤发生时,它可能激活特定癌基因启动肿瘤进程;发展阶段,或促进细胞增殖、调节代谢;转移阶段,可能增强细胞侵袭和迁移能力。在不同微环境下,缺氧时FTO可能调整肿瘤细胞代谢途径,炎症环境中则可能影响肿瘤免疫微环境。这也解释了FTO在不同的肿瘤类型中可以发挥促癌或者抑癌作用。因此,通过深入研究FTO的功能和调控机制,可以为肿瘤的诊断、治疗和预后提供新的思路和方法。

然而,当前的研究仍存在一些不足和挑战。FTO在各种肿瘤中的具体作用机制尚未完全阐明,作为治疗靶点的有效性和安全性待验证,相关的抑制剂和干预策略也处于早期阶段。FTO未来的研究重点包括以下三点:一是深入探究FTO在恶性肿瘤中的具体作用机制,特别是其与其他信号通路和分子的

相互作用;二是开发针对FTO的有效抑制剂和干预策略,为恶性肿瘤的治疗提供新的选择;三是结合免疫治疗和其他精准医疗手段,探索FTO在恶性肿瘤

综合治疗中的应用潜力。随着后续的实验研究,FTO有可能成为肿瘤诊断和治疗的有效靶点,为肿瘤诊断和治疗开辟新的前景。

表1 FTO的靶基因及其作用机制

癌症作用	肿瘤类型	作用机制	参考文献
抗癌	胶质母细胞瘤	上调下游靶标BIM、BNIP3、BCL-6和PUMA的表达水平,抑制细胞增殖	[10]
	前列腺癌	降低m ⁶ A水平促进EGR2表达从而抑制前列腺癌细胞增殖	[11]
	甲状腺状癌	调节IL-6/JAK2/STAT3信号通路抑制甲状腺癌细胞糖酵解	[12]
	白血病	靶向FTO/m ⁶ A/PFKP/LDHB轴减弱白血病的糖酵解	[14]
	结直肠癌	抑制AKT通过FTO/YTHDF2/GPX4轴激活铁死亡,抑制结肠癌进展	[15]
	结直肠癌	降低SLC7A11/GPX4表达诱导结直肠癌细胞铁死亡	[17]
	胶质母细胞瘤	上调PD-1/PD-L1的m ⁶ A表达,调节肿瘤免疫微环境	[19]
	白血病	抑制LILRB家族的表达,增强白血病细胞对T细胞的细胞毒性	[20]
	黑色素瘤	调节Jun、Cebpb和Junb等表达,降低黑色素瘤细胞的糖酵解活性,调节肿瘤微环境	[21]
	结直肠癌	协同调控m ⁶ Am水平,进而抑制肿瘤干细胞特性	[22]
	胰腺癌	调节细胞周期、EMT过程和抑制肿瘤干细胞	[23]
	卵巢癌	以m ⁶ A方式阻断cAMP信号传导抑制卵巢癌干细胞自我更新	[24]
促癌	肾透明细胞癌	调节m ⁶ A修饰促进细胞增殖并维持肾透明细胞癌中的基因组稳定性	[25]
	膀胱癌	通过PTPN6 mRNA中的m ⁶ A修饰去甲基化促进膀胱癌的进展	[27]
	胃癌	通过circFAM192A/SLC7A5轴以m ⁶ A依赖的方式促进胃癌细胞的增殖	[28]
	乳腺癌	降低RNA m ⁶ A促进肿瘤细胞ZEB1的表达,进而促进乳腺癌发生EMT	[30]
	口腔鳞状细胞癌	介导IRS1通过p53/Line-1方式促进口腔鳞状细胞癌的转移	[31]
	白血病	促进LC3-ATG7的相互作用来增强白血病细胞的自噬活性	[34]
	结直肠癌	通过FTO-SIVA1轴降低结直肠癌细胞对5-FU的耐受性	[35]
	肝癌	通过FTO-IT1/FTO轴介导的m ⁶ A修饰促进肝癌的糖酵解	[38]
	胶质母细胞瘤	增加STAT3/FTO轴介导的SDHA表达来调节线粒体代谢	[39]
	结直肠癌	调节G6PD和PARP1的mRNA及蛋白表达促进结直肠癌进展和化疗耐药	[41]
	胰腺癌	通过调节NEDD4-PTEN/PI3K/AKT轴影响胰腺癌中的吉西他滨耐药性	[42]

[参 考 文 献]

[1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.

[2] FANG M C, YE L W, ZHU Y, *et al.* M6A demethylase ALKBH5 in human diseases: from structure to mechanisms[J/OL]. Biomolecules, 2025, 15(2): 157[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40001461/>. DOI: 10.3390/biom15020157.

[3] LI Q, ZHU Q S. The role of demethylase AlkB homologs in cancer[J/OL]. Front Oncol, 2023, 13: 1153463[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37007161/>. DOI: 10.3389/fonc.2023.1153463.

[4] WANG D X, BAO S Y, SONG N N, *et al.* FTO-mediated m⁶A mRNA demethylation aggravates renal fibrosis by targeting RUNX1 and further enhancing PI3K/AKT pathway[J/OL]. FASEB J, 2024, 38(5): e23436[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38430461/>. DOI: 10.1096/fj.202302041R.

[5] IRISARRI A, CORRAL A, PEREZ-SALVADOR N, *et al.* FTO inhibition mitigates high-fat diet-induced metabolic disturbances and cognitive decline in SAMP8 mice[J/OL]. Mol Med, 2025, 31(1): 73[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39984825/>. DOI: 10.1186/s10020-025-01126-4.

[6] RAHIMI M R, SYMONDS M E. Effect of FTO genotype on exercise training and diet-induced weight loss in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2025, 65(21): 4080-4096. DOI: 10.1080/10408398.2024.2382346.

[7] FU G L, DU S B, HUANG T F, *et al.* FTO (fat-mass and obesity-associated protein) participates in hemorrhage-induced thalamic pain by stabilizing toll-like receptor 4 expression in thalamic neurons[J]. Stroke, 2021, 52(7): 2393-2403. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034173.

[8] SHEN D, WANG B, GAO Y, *et al.* Detailed resume of RNA m⁶A demethylases[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(5): 2193-2205. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.01.003.

[9] AZZAM S K, ALSAFAR H, SAJINI A A. FTO m⁶A demethylase in obesity and cancer: implications and underlying molecular mechanisms[J/OL]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3800[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35409166/>. DOI: 10.3390/ijms23073800.

[10] DU P, MENG L, LIAO X B, *et al.* The miR-27a-3p/FTO axis

- modifies hypoxia-induced malignant behaviors of glioma cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55(1): 103-116. DOI: 10.3724/abbs.2023002.
- [11] WANG Z Y, SUN H M, ZHU H, *et al.* Demethylase FTO inhibits the development of prostate cancer by upregulating EGR2 expression in an m⁶A manner[J]. *Turk J Biol*, 2022, 46(6): 426-438. DOI: 10.55730/1300-0152.2629.
- [12] HUANG J P, SUN W, WANG Z H, *et al.* FTO suppresses glycolysis and growth of papillary thyroid cancer *via* decreasing stability of APOE mRNA in an N⁶-methyladenosine-dependent manner[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 42[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35090515/>. DOI: 10.1186/s13046-022-02254-z.
- [13] ZHANG B J, JIANG H, WU J, *et al.* m⁶A demethylase FTO attenuates cardiac dysfunction by regulating glucose uptake and glycolysis in mice with pressure overload-induced heart failure[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 377[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34728610/>. DOI: 10.1038/s41392-021-00699-w.
- [14] QING Y, DONG L, GAO L, *et al.* R-2-hydroxyglutarate attenuates aerobic glycolysis in leukemia by targeting the FTO/m⁶A/PFKP/LDHB axis[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(5): 922-939. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.12.026.
- [15] ZHANG G, MI W N, WANG C Y, *et al.* Targeting AKT induced Ferroptosis through FTO/YTHDF2-dependent GPX4 m⁶A methylation up-regulating and degradating in colorectal cancer[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 457[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38102129/>. DOI: 10.1038/s41420-023-01746-x.
- [16] ZHANG H, PAN J N, HUANG S Y, *et al.* Hydrogen sulfide protects cardiomyocytes from doxorubicin-induced ferroptosis through the SLC7A11/GSH/GPX4 pathway by Keap1 S-sulphydration and Nrf2 activation[J/OL]. *Redox Biol*, 2024, 70: 103066[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38359744/>. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103066.
- [17] QIAO Y Y, SU M, ZHAO H F, *et al.* Targeting FTO induces colorectal cancer ferroptotic cell death by decreasing SLC7A11/GPX4 expression[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 108[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38600610/>. DOI: 10.1186/s13046-024-03032-9.
- [18] HUANG C S, REN S X, CHEN Y Q, *et al.* PD-L1 methylation restricts PD-L1/PD-1 interactions to control cancer immune surveillance[J/OL]. *Sci Adv*, 2023, 9(21): eade4186[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37235656/>. DOI: 10.1126/sciadv.ade4186.
- [19] DENG X P, SUN X K, HU Z L, *et al.* Exploring the role of m⁶A methylation regulators in glioblastoma multiforme and their impact on the tumor immune microenvironment[J/OL]. *FASEB J*, 2023, 37(9): e23155[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37606566/>. DOI: 10.1096/fj.202301343.
- [20] SU R, DONG L, LI Y C, *et al.* Targeting FTO suppresses cancer stem cell maintenance and immune evasion[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(1): 79-96. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.04.017.
- [21] LIU Y, LIANG G H, XU H J, *et al.* Tumors exploit FTO-mediated regulation of glycolytic metabolism to evade immune surveillance [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(6): 1221-1233. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.04.001.
- [22] RELIER S, RIPOLL J, GUILLORIT H, *et al.* FTO-mediated cytoplasmic m⁶A_m demethylation adjusts stem-like properties in colorectal cancer cell[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1716[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741917/>. DOI: 10.1038/s41467-021-21758-4.
- [23] GARG R, MELSTROM L, CHEN J J, *et al.* Targeting FTO suppresses pancreatic carcinogenesis *via* regulating stem cell maintenance and EMT pathway[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23): 5919[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36497402/>. DOI: 10.3390/cancers14235919.
- [24] HUANG H, WANG Y N, KANDPAL M, *et al.* FTO-dependent N⁶-methyladenosine modifications inhibit ovarian cancer stem cell self-renewal by blocking cAMP signaling[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(16): 3200-3214. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-4044.
- [25] HE Y C, CHEN Y M, LI Z S, *et al.* The m⁶A demethylase FTO targets POLQ to promote ccRCC cell proliferation and genome stability maintenance[J/OL]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(2): 30[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38270643/>. DOI: 10.1007/s00432-023-05541-0.
- [26] SHEN C Q, LIU J, WANG J R, *et al.* The analysis of PTPN6 for bladder cancer: an exploratory study based on TCGA[J/OL]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 4312629[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32454905/>. DOI: 10.1155/2020/4312629.
- [27] WU N P, SUN Y Y, XUE D, *et al.* FTO promotes the progression of bladder cancer *via* demethylating m⁶A modifications in PTPN6 mRNA[J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(14): e34031[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39100467/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34031.
- [28] WU X, FANG Y, GU Y R, *et al.* Fat mass and obesity-associated protein (FTO) mediated m⁶A modification of circFAM192A promoted gastric cancer proliferation by suppressing SLC7A5 decay [J/OL]. *Mol Biomed*, 2024, 5(1): 11[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38556586/>. DOI: 10.1186/s43556-024-00172-4.
- [29] LIAGHAT M, FERDOUSMAKAN S, MORTAZAVI S H, *et al.* The impact of epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced by metabolic processes and intracellular signaling pathways on chemoresistance, metastasis, and recurrence in solid tumors[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 575[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39623377/>. DOI: 10.1186/s12964-024-01957-4.
- [30] OU B C, LIU Y, GAO Z X, *et al.* Senescent neutrophils-derived exosomal piRNA-17560 promotes chemoresistance and EMT of breast cancer *via* FTO-mediated m⁶A demethylation[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 905[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36302751/>. DOI: 10.1038/s41419-022-05317-3.
- [31] XIAO Y B, ZHU X, LI Q, *et al.* m⁶A-mediated IRS1 regulates the development of oral squamous cell carcinoma through p53/line-1 signaling[J/OL]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(7): 257[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39082352/>. DOI: 10.31083/j.fbl2907257.
- [32] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8): 560-575. DOI: 10.1038/s41580-023-00585-z.
- [33] XU Y F, QIAN C Y, WANG Q, *et al.* Deacetylation of ATG7 drives the

- induction of macroautophagy and LC3-associated microautophagy[J]. *Autophagy*, 2024, 20(5): 1134-1146. DOI: 10.1080/15548627.2023.2287932.
- [34] HUANG J P, SUN M H, TAO Y H, *et al.* Cytoplasmic expression of TP53INP2 modulated by demethylase FTO and mutant NPM1 promotes autophagy in leukemia cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1624[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36675134/>. DOI: 10.3390/ijms24021624.
- [35] LIN Z Y, WAN A H, SUN L, *et al.* N⁶-methyladenosine demethylase FTO enhances chemo-resistance in colorectal cancer through SIVA1-mediated apoptosis[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(2): 517-534. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.10.012.
- [36] CHEN Y, YAN H F, YAN L R, *et al.* Hypoxia-induced ALDH3A1 promotes the proliferation of non-small-cell lung cancer by regulating energy metabolism reprogramming[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(9): 617[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37730658/>. DOI: 10.1038/s41419-023-06142-y.
- [37] ZHANG Y M, ZHOU X C, CHENG X, *et al.* PRKAA1, stabilized by FTO in an m⁶A-YTHDF2-dependent manner, promotes cell proliferation and glycolysis of gastric cancer by regulating the redox balance[J]. *Neoplasma*, 2022, 69(6): 1338-1348. DOI: 10.4149/neo_2022_220714N714.
- [38] WANG F, HU Y H, WANG H D, *et al.* LncRNA FTO-IT1 promotes glycolysis and progression of hepatocellular carcinoma through modulating FTO-mediated N⁶-methyladenosine modification on GLUT1 and PKM2[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 267 [2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37840133/>. DOI: 10.1186/s13046-023-02847-2.
- [39] SUN M M, YAN Q, QIAO Y Y, *et al.* PIKE-a modulates mitochondrial metabolism through increasing SDHA expression mediated by STAT3/FTO axis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11304[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36232604/>. DOI: 10.3390/ijms231911304.
- [40] LI Y C, SU R, DENG X L, *et al.* FTO in cancer: functions, molecular mechanisms, and therapeutic implications[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(7): 598-614. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.02.010.
- [41] WANG J Y, QIAO Y Y, SUN M M, *et al.* FTO promotes colorectal cancer progression and chemotherapy resistance *via* demethylating G6PD/PARP1[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(3): e772[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35297218/>. DOI: 10.1002/ctm2.772.
- [42] LIN K, ZHOU E D, SHI T, *et al.* m⁶A eraser FTO impairs gemcitabine resistance in pancreatic cancer through influencing NEDD4 mRNA stability by regulating the PTEN/PI3K/AKT pathway[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 217[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37605223/>. DOI: 10.1186/s13046-023-02792-0.
- [43] CHEN A, ZHANG V X, ZHANG Q Y, *et al.* Targeting the oncogenic m⁶A demethylase FTO suppresses tumorigenesis and potentiates immune response in hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2024, 74(1): 90-102. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-331903.
- [44] SZWED A, KIM E, JACINTO E. Regulation and metabolic functions of mTORC1 and mTORC2[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 1371-1426. DOI: 10.1152/physrev.00026.2020.
- [45] FENG S T, QIU G Q, YANG L H, *et al.* Omeprazole improves chemosensitivity of gastric cancer cells by m⁶A demethylase FTO-mediated activation of mTORC1 and DDIT3 up-regulation[J/OL]. *Biosci Rep*, 2021, 41(1): BSR20200842[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393595/>. DOI: 10.1042/BSR20200842.
- [46] YANG Q W, AL-HENDY A. The functional role and regulatory mechanism of FTO m⁶A RNA demethylase in human uterine leiomyosarcoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7957[2025-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37175660/>. DOI: 10.3390/ijms24097957.

[收稿日期] 2025-05-08

[修回日期] 2025-07-04

[本文编辑] 向正华