

m⁶A 去甲基化酶 FTO 在肿瘤中的作用及研究进展

宣自学¹, 王如意², 胡颖¹, 叶晓兰¹, 毛小红¹, 郑小春¹, 方晴霞¹, 张国兵¹(1.浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院, 杭州 310014; 2.浙江工业大学, 杭州 310014)

摘要: 肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)是一种位于染色体 16q12.2 上的 N6-甲基腺苷(m⁶A)去甲基酶, 以往的研究证实 FTO 可通过 3'非翻译区域调节下游的 m⁶A 水平来影响肥胖。随着研究的不断深入, 研究者们发现, m⁶A 甲基化这一表观遗传修饰能通过调控肿瘤基因、抑肿瘤基因的 mRNA 分子的表达水平调控肿瘤的发生发展。FTO 作为 m⁶A 修饰的重要组成部分, 参与调控多种肿瘤的发生、发展及其预后。目前研究表明, FTO 能够通过不同方式(影响肿瘤细胞生长和增殖、抑制细胞分化、干预肿瘤干细胞自我更新、影响肿瘤转移和放化疗敏感性等)参与调控多种肿瘤发生发展。因此, FTO 有望在不久的将来成为诊断和治疗肿瘤的新靶点, 特别是针对某些特定类型的肿瘤, 如急性髓系白血病、胶质母细胞癌和乳腺癌等, 这对于肿瘤的诊疗具有重要的理论意义和应用价值。本文拟通过对目前有关 FTO 的研究进行整理和分析, 对 FTO 在肿瘤中的作用及其研究进展进行了综述。

关键词: 肥胖相关蛋白; m⁶A 修饰; 肿瘤; 化疗耐药

中图分类号: R96 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)06-0760-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.06.026

引用本文: 宣自学, 王如意, 胡颖, 等. m⁶A 去甲基化酶 FTO 在肿瘤中的作用及研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(6): 760-763.

Role of m⁶A Demethylase FTO in Tumors and It's Research Progress

XUAN Zixue¹, WANG Ruyi², HU Ying¹, YE Xiaolan¹, MAO Xiaohong¹, ZHENG Xiaochun¹, FANG Qingxia¹, ZHANG Guobing¹(1.Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China; 2.Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: Fat mass and obesity-associated protein(FTO) on chromosome 16q12.2 is an N6-methyladenosine(m⁶A) demethylase, some studies confirmed FTO regulated the m⁶A levels of downstream targets via their 3'untranslated regions to influence obesity. With the development of research, researchers have found that epigenetic modification of m⁶A methylation can regulate the occurrence and development of tumors by regulating the tumor suppressor genes and mRNA expression level of oncogenes. FTO is a crucial component of m⁶A modification, it regulates the occurrence, development and prognosis of various tumors. Current evidence indicate that FTO plays a critical role in occurrence, progression and treatment of various tumors via different ways, such as via affecting the growth and proliferation of tumor cells, inhibiting cell differentiation, intervening in the self-renewal of tumor stem cells, affecting tumor metastasis and radio-chemotherapy sensitivity. FTO may become a new promising target for the diagnosis and treatment of various tumors in the near future, especially for specific types of tumor, such as acute myeloid leukaemia, glioblastoma and breast cancer, etc. This has important theoretical significance and application value for the diagnosis and treatment of tumors. In this paper, the role of FTO in tumor and its research progress are reviewed through sorting out and analyzing the current researches on it.

KEYWORDS: fat mass and obesity-associated protein(FTO); m⁶A modification; tumor; chemotherapy resistance

Dina 等^[1]发现肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)基因可能与欧洲裔儿童和成人早发性肥胖和重度肥胖有关。近年来, 诸多研究显示, 肥胖与 10 多种肿瘤密切相关, 如结肠癌、绝经后乳腺癌、子宫内膜癌, 胰腺癌和晚期前列腺癌等^[2], 而 FTO 基因被普遍认为是与肥胖密切相关的易感基因, 这表明 FTO 可能是肥胖与肿瘤发生之间的重要联系。此外, 随着 RNA

表观遗传学研究的逐步深入, 研究者们证实 m⁶A 参与 RNA 的代谢过程, FTO 可以使 m⁶A 修饰的碱基进行去甲基化修饰, 并且在多种肿瘤调控中发挥重要作用。

1 FTO 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)与肿瘤的相关性

大量流行病学研究表明, FTO SNPs 与多种不同类型的肿瘤有很强的相关性, 如前列腺癌、胰

腺癌、乳腺癌、大肠癌和白血病^[3-4]。其中, rs9939609、rs6499640、rs19079260 和 rs8050136 SNP 与子宫内膜癌相关, rs9939609 也与胰腺癌易感性有关^[5]。FTO 在乳腺癌中高表达, FTO rs1477196、rs9939609、rs7206790 和 rs8047395 在乳腺癌中起着重要作用^[6]。以上研究提示, 某些 FTO SNPs 与肿瘤易感性有关, 然而 FTO 调控肿瘤的机制尚不明确, 仍需要进一步阐明。

2 FTO 是 m⁶A 的 1 种去甲基化酶

众所周知, 化学修饰在 DNA、RNA 和组蛋白代谢中起着至关重要的作用, 并且丰富了 DNA 及 RNA 的功能和遗传多态性。RNA 甲基化修饰 m⁶A 被认为是真核生物 mRNAs 最常见的修饰之一, 约占所有甲基化的 80%。m⁶A 参与 RNA 的代谢过程, 例如 mRNA 的加工、从细胞核到细胞质的 mRNA 输出、mRNA 翻译、mRNA 衰变等。此外, 有研究表明 m⁶A 还可调控非编码 RNA, 如 miRNA (microRNA)、LncRNA(long non-coding RNA) 和 circRNA(circular RNA) 等^[7]。随着 m⁶A-seq、MeRIP-seq(methylated RNA immunoprecipitation sequencing)等技术的快速发展, 研究者们证实 m⁶A 由甲基化转移酶、去甲基化酶和甲基化阅读蛋白等共同参与作用^[8]。其中, 已发现的甲基化转移酶有 METTL3、METTL14、WTAP 等, 主要作用是催化腺苷酸发生 m⁶A 修饰; YTHDF1/2/3、YTHDC1/2 等阅读蛋白的主要功能则是识别发生 m⁶A 修饰的碱基, 参与下游剪接、出核、翻译、降解等。FTO 和 ALKBH5 是 m⁶A 去甲基化酶, 其作用主要是对 m⁶A 修饰的碱基进行去甲基化修饰, 见图 1。

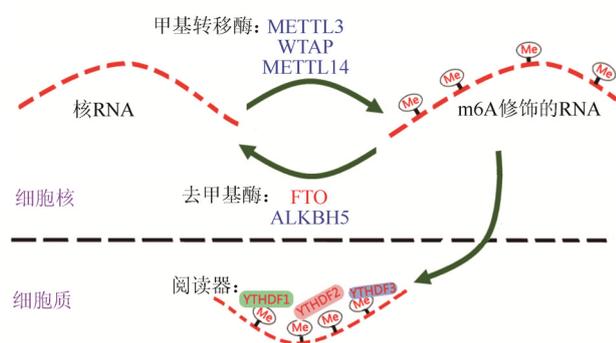


图 1 m⁶A 相关的蛋白酶及调控方式

Fig. 1 m⁶A related protease and its regulation

近年来, 研究发现 FTO 可以通过以 α -酮戊二酸和 Fe²⁺ 依赖性的形式对 m⁶A 去甲基化, 并且这

种修饰是动态可逆的。siRNA 敲除 FTO 基因可增强 mRNA 中的 m⁶A 水平, 而上调了 FTO 基因的表达可以抑制 m⁶A 甲基化, 即 FTO 具有 m⁶A 去甲基化活性, 并且 FTO 的去甲基化参与了 RNA 修饰、转录调控和翻译等多种病理生理过程。

3 m⁶A 去甲基酶 FTO 通过多种机制发挥调控肿瘤的作用

3.1 影响 m⁶A 甲基化水平

最近, 有研究显示, FTO 在含 PML-RARA, MLL 融合基因以及 FLT3-ITD/NPM1-mut 的急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)中表达升高, 体内和体外试验结果显示, FTO 通过去甲基化酶的功能, 调节 RNA m⁶A 水平, 进而靶向 2 个重要的靶基因 ASB2 和 RARA, 显著促进 AMLs 的癌变^[9]。有研究报道, FTO 在 AML 中作为肿瘤基因发挥作用时, 占 AML 约 20% 的 IDH-mutation 可竞争性抑制 FTO 的活性, 从而在不影响 FTO 表达量的情况下提高 m⁶A 的整体水平^[10]。Zhang 等^[11]发现 FTO 能够调控 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路, 诱导雌激素驱动的子宫内膜癌细胞生长和侵袭。肿瘤组织中的 m⁶A 甲基化酶 METTL 3 和 METTL 14 的表达量明显减少, 而 m⁶A 去甲基化酶 FTO 和 ALKBH 的表达量则明显升高。

3.2 影响细胞分化和肿瘤干细胞的自我更新

此外, FTO 可以抑制肿瘤细胞分化, 例如 FTO 在全反式维甲酸(all trans retinoic acid, ATRA)处理的白血病 NB4 细胞中显著下调, 能够通过去甲基化修饰抑制 ATRA 诱导的白血病细胞分化^[9]。Ma 等^[12]研究证实 FTO 在胶质瘤干细胞自我更新方面发挥重要作用, 抑制 FTO 能够抑制胶质瘤干细胞的生长和自我更新, 且显著抑制胶质瘤干细胞异种移植瘤小鼠的肿瘤进展, 延长移植瘤小鼠的生存期。

3.3 影响肿瘤细胞生长和增殖

最近 1 项关于胃癌的研究表明, FTO 在肿瘤区域也有高表达, 通过促进胃癌细胞的增殖、迁移和淋巴结转移, 促进胃癌的发生^[13]。此外, Li 等^[14]研究发现, 胃癌患者中 m⁶A 去甲基化酶 FTO 蛋白表达降低与总生存期缩短有关, 提示 FTO 在胃癌的进展和转移中发挥调控作用。

在肺鳞状细胞癌中, FTO 基因敲除可有效抑制 L78 和 NCI-H520 细胞的增殖, 并且对 L78 和 NCI-H520 细胞凋亡有促进作用, 而过表达 FTO 则

增加肺鳞癌细胞恶性程度。该研究表明, FTO 可能在肺鳞癌中起着促进肿瘤发生和发展的作用。Li 等^[15]也发现 FTO 在非小细胞肺癌(NSCLC)组织和细胞系中过表达,且 m⁶A 含量降低,当敲低 FTO 后, NSCLC 细胞增殖速度下降,机制分析表明, FTO 降低了泛素特异性蛋白酶(USP7)的 m⁶A 水平,提高了 mRNA 的稳定性,这与 FTO 的去甲基酶活性有关。

3.4 调节化疗耐药

此外, FTO 与肿瘤化疗耐药也有密切关系,可能会导致不良的肿瘤预后。例如,宫颈鳞状细胞癌(cervical squamous cell carcinoma, CSCC)组织中 FTO mRNA 水平较正常组织明显升高。FTO 通过调节 β -catenin 的表达,降低 m⁶A 基因转录本中 m⁶A 的水平,增强对化疗的耐药能力,从而提高切除修复交叉互补组 1(ERCC 1)的活性^[16]。该研究揭示了 FTO 及其底物 m⁶A 在调节化疗耐药中的关键作用,这可能对 CSCC 的治疗有潜在的临床意义。也有研究显示,酪氨酸激酶抑制剂 TKIs 增加 FTO-m⁶A 的功能,增强了抗凋亡/存活基因的表达,可导致耐药表型的建立^[17],抑制 FTO 去甲基化酶活性或许能够消除 TKIs 耐药性。然而,关于 FTO 如何调节化疗耐药的研究还处于起步阶段,需要进一步验证 FTO 在不同肿瘤中的作用,及其调节化疗耐药的相关机制。

4 FTO 抑制剂的抗肿瘤作用

越来越多的研究证明, FTO 在肿瘤细胞生长、增殖和转移中起着重要作用,见图 2。因此,迫切需要对 FTO 分子机制进行研究,或许可能找到改善肿瘤治疗及预后的方法。例如,有研究报道 R-2HG 可以抑制 FTO 活性,并且发挥抗肿瘤作用。Li 等^[10]发现 R-2HG 可以抑制多种未携带常见的 IDH1/2 突变的人白血病细胞生存/增殖、促进肿瘤细胞凋亡;异种移植白血病模型实验结果表明,外源性 R-2HG 和内源性 R-2HG 均能显著抑制 NOMO-1 或 MA9.3ITD70 异种移植小鼠白血病的进展。从机制上,他们证实 FTO 是 R-2HG 的直接靶点,也是 R-2HG 抗肿瘤作用的主要调控分子;R-2HG 能够直接与 FTO 蛋白结合,抑制 2-HG 敏感 AML 细胞 m⁶A 去甲基化酶活性,导致其 m⁶A 丰度显著增加;R-2HG 的作用依赖于 FTO,主要通过 FTO/m⁶A/MYC/CEBPA 信号通路下调 CEBPA 和 FTO 的表达发挥抗肿瘤作用^[18]。R-2HG 还可增

加全反式维甲酸、阿扎胞苷、地西他滨、道诺霉素等化疗药物的抗肿瘤作用^[19]。此外, Huang 等^[20]发现甲氯芬那酸(meclofenamic acid, MA)类抗炎药物可以在 RNA 中的 m⁶A 位点与 FTO 蛋白竞争性结合,从而抑制 FTO 的去甲基化。与此同时,他们发现 MA2(MA 的乙酯化异构体)能显著地提高细胞内的 m⁶A 甲基化水平。Cui 等^[9]发现,使用 MA2 治疗胶质母细胞瘤,可有效抑制 FTO 的表达并抑制肿瘤的发生发展。最近, Huang 等^[21]开发了新的 FTO 抑制剂 FB23 和 FB23-2,它们能直接与 FTO 结合,选择性抑制 FTO 的 m⁶A 去甲基酶活性。FB23-2 在体外可以显著抑制 AML 细胞增殖,促进细胞分化/凋亡;FB23-2 在体内 AML 异种移植小鼠中也具有明显的肿瘤抑制作用。

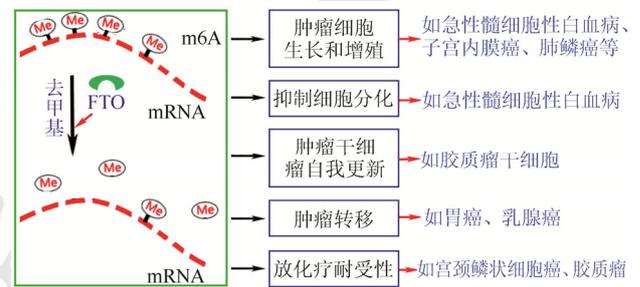


图 2 FTO 通过多种途径发挥调控肿瘤的作用

Fig. 2 FTO plays a critical role in tumors via different ways

5 结论

综上所述,研究表明 FTO 是一种调节 mRNA 中 m⁶A 水平的去甲基酶,在白血病、乳腺癌、肺癌、胃癌、胶质母细胞瘤等多种肿瘤的发生、发展和耐药过程中起着关键作用。并且 FTO 的多种抑制剂(如 R-2HG、MA、MA2、FB23 和 FB23-2)在肿瘤细胞和动物体内均表现出较好的抗肿瘤作用。这些研究提示 FTO 基因有望成为诊断和治疗多种类型肿瘤的新靶点,然而 FTO 在不同类型肿瘤中作用不同,即 FTO 可能具有抑肿瘤作用,也可能发挥促肿瘤作用。因此,进一步阐明 FTO 调控肿瘤的机制,分析和理解各种肿瘤之间的异同,这对于肿瘤的诊疗具有重要的理论意义和应用价值。

REFERENCES

- [1] 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.
- [2] CHEN J, DU B. Novel positioning from obesity to cancer: FTO, an m⁶A RNA demethylase, regulates tumour progression [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(1): 19-29.

- [3] JAFARI N J, KARGAR S, NEAMATZADEH H, et al. Lack of association of the fat mass and obesity associated(FTO) gene rs9939609 polymorphism with breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis based on case-control studies [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(4): 1031-1037.
- [4] NOCK N L, PLUMMER S J, THOMPSON C L, et al. FTO polymorphisms are associated with adult body mass index (BMI) and colorectal adenomas in African-Americans [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(5): 748-756.
- [5] HUANG X Y, ZHAO J, YANG M Y, et al. Association between FTO gene polymorphism (rs9939609 T/A) and cancer risk: a meta-analysis [J]. *Eur J Cancer Care(Engl)*, 2017, 26(5). Doi: 10.1111/ecc.12464.
- [6] KAKLAMANI V, YI N, SADIM M, et al. The role of the fat mass and obesity associated gene (FTO) in breast cancer risk [J]. *BMC Med Genet*, 2011(12): 52.
- [7] VU L P, CHENG Y, KHARAS M G. The biology of m⁶A RNA methylation in normal and malignant hematopoiesis [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(1): 25-33.
- [8] PAN Y, MA P, LIU Y, et al. Multiple functions of m⁶A RNA methylation in cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 48.
- [9] CUI Q, SHI H, YE P, et al. m⁶A RNA methylation regulates the self-renewal and tumorigenesis of glioblastoma stem cells [J]. *Cell Rep*, 2017, 18(11): 2622-2634.
- [10] LI Z, WENG H, SU R, et al. FTO plays an oncogenic role in acute myeloid leukemia as a N⁶-methyladenosine RNA demethylase [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 127-141.
- [11] ZHANG Z, ZHOU D, LAI Y, et al. Estrogen induces endometrial cancer cell proliferation and invasion by regulating the fat mass and obesity-associated gene via PI3K/AKT and MAPK signaling pathways [J]. *Cancer Lett*, 2012, 319(1): 89-97.
- [12] MA J Z, YANG F, ZHOU C C, et al. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N⁶-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing [J]. *Hepatology*, 2017, 65(2): 529-543.
- [13] XU D, SHAO W W, JIANG Y S, et al. FTO expression is associated with the occurrence of gastric cancer and prognosis [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2285-2292.
- [14] LI Y, ZHENG D, WANG F, et al. Expression of demethylase genes, fto and alkbh1, is associated with prognosis of gastric cancer [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(6): 1503-1513.
- [15] LI J, HAN Y, ZHANG H, et al. The m⁶A demethylase FTO promotes the growth of lung cancer cells by regulating the m⁶A level of USP7 mRNA [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(3): 479-485.
- [16] ZHOU S, BAI Z L, XIA D, et al. FTO regulates the chemo-radiotherapy resistance of cervical squamous cell carcinoma (CSCC) by targeting β -catenin through mRNA demethylation [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(5): 590-597.
- [17] YAN F, AL-KALI A, ZHANG Z, et al. A dynamic N⁶-methyladenosine methylome regulates intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors [J]. *Cell Res*, 2018, 28(11): 1062-1076.
- [18] WANG P, WU J, MA S, et al. Oncometabolite D-2-hydroxyglutarate inhibits ALKBH DNA repair enzymes and sensitizes idh mutant cells to alkylating agents [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(11): 2353-2361.
- [19] FU X, CHIN R M, VERGNES L, et al. 2-Hydroxyglutarate inhibits ATP synthase and mTOR signaling [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(3): 508-515.
- [20] 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.
- [21] HUANG Y, SU R, SHENG Y, et al. Small-molecule targeting of oncogenic FTO demethylase in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(4): 677-691.

收稿日期: 2019-03-27
 (本文责编: 李艳芳)