



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.018
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.018
China Journal of General Surgery, 2024, 33(10):1714-1723.

· 文献综述 ·

FTO在胃肠道恶性肿瘤发生发展中的作用机制及应用研究进展

陈豪, 李元亮, 张好刚, 乔鹏飞

(哈尔滨医科大学附属第二医院 普通外科, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要

胃肠道恶性肿瘤是世界范围内常见的恶性肿瘤, 尤以胃癌 (GC) 及结直肠癌 (CRC) 多见, 其发生发展分子机制复杂, 至今尚不完全清楚。胃肠道恶性肿瘤治疗多采用手术为主的综合治疗, 虽然已经取得了良好的治疗效果, 但高复发率和低生存率依然严重影响患者的生命健康。N6-甲基腺苷甲基化 (m⁶A) 是 mRNA 中最丰富的内部修饰, 在调控 RNA 转录后修饰和 RNA 的下游功能中起着重要的作用。脂肪肥胖相关蛋白 (FTO) 是首个被发现的 m⁶A 去甲基化酶, 可以去除 m⁶A 动态可逆的修饰。在胃肠道恶性肿瘤发生发展过程中, FTO 通过调节特定基因的表达, 影响肿瘤细胞的增殖和转移能力; 调控肿瘤相关的细胞因子和免疫相关分子的表达, 影响肿瘤微环境的形成和发展; 同时在放疗后的治疗敏感性和耐药性中发挥重要作用。FTO 在绝大部分类型的 GC 中表达上调, 并提示预后不良。高表达 FTO 通过增强 GC 细胞的迁移和侵袭能力、增强对化疗的耐药性、增强肿瘤干细胞增殖分化、抑制凋亡来促进 GC 进展。在 CRC 的发生发展过程中, 多数研究表明 FTO 在 CRC 组织和细胞中表达上调, 高表达 FTO 通过促进 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭能力、增强对化疗药物抗性以促进肿瘤进展; 此外, 低表达 FTO 可提高 CRC 细胞质 mRNA 中的 m⁶A_m 水平, 促进 CRC 肿瘤干细胞增殖分化、瘤体形成, 增加耐药性, 高表达 FTO 则抑制肿瘤干细胞增殖分化。另外, FTO 也在其他消化道肿瘤如胰腺癌、食管癌中表达上调, 高表达 FTO 促进其进展, 且均提示预后不良。FTO 对肝胆恶性肿瘤既有促进作用, 又通过某些机制抑制其进展。随着更多的研究证明 FTO 在胃肠道中广泛致癌作用, FTO 抑制剂及相关药物的研发也为胃肠道恶性肿瘤的治疗增添了新途径。目前已经鉴定的 CS1、奥美拉唑及莫匹罗星 (mupirocin) 通过直接或间接抑制 FTO 以达到抑制 CRC 及 GC 进展方面具有显著的效果。肿瘤还可通过 FTO 介导的免疫机制以逃避免疫监视。因此, 阻断 FTO 介导的免疫逃避、抑制 FTO 介导的免疫通路以增强免疫细胞的抗肿瘤效应也为胃肠道恶性肿瘤的治疗提供了选择。靶向调控 FTO 联合免疫治疗来抑制 GC 和 CRC 生长、转移和减弱耐药性, 具有广阔的治疗前景。

关键词

消化系统肿瘤; 胃肿瘤; 结直肠肿瘤; 甲基化; 脂肪肥胖相关蛋白; 综述
中图分类号: R735

收稿日期: 2024-01-23; 修订日期: 2024-06-05。

作者简介: 陈豪, 哈尔滨医科大学附属第二医院硕士研究生, 主要从事结直肠与肛门病方面的研究。

通信作者: 乔鹏飞, Email: lunwenqpf@126.com

The role and mechanism of FTO in the occurrence and development of gastrointestinal malignancies and research progress in its applications

CHEN Hao, LI Yuanliang, ZHANG Haogang, QIAO Pengfei

(Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract

Gastrointestinal malignant tumors are common worldwide, particularly gastric cancer (GC) and colorectal cancer (CRC), with complex and not fully understood molecular mechanisms behind their occurrence and progression. Treatment typically involves a comprehensive approach centered on surgery, which, despite achieving good outcomes, still faces challenges due to high recurrence rates and low survival rates impacting patient health. N⁶-methyladenosine (m⁶A) is the most abundant internal modification in mRNAs and plays a crucial role in regulating RNA post-transcriptional modifications and downstream functions. Fat mass and obesity-associated protein (FTO) was the first identified m⁶A demethylase capable of removing dynamic, reversible m⁶A modifications. During the development of gastrointestinal malignancies, FTO regulates the expression of specific genes, affecting tumor cell proliferation and metastasis; modulates the expression of tumor-related cytokines and immune-related molecules, influencing the tumor microenvironment; and plays a significant role in sensitivity and resistance to chemotherapy. FTO is upregulated in most types of GC, indicating poor prognosis. High FTO expression enhances GC cell migration and invasion, increases chemoresistance, promotes tumor stem cell proliferation and differentiation, and inhibits apoptosis, thus facilitating GC progression. In CRC, many studies show that FTO is upregulated in tissues and cells, promoting CRC progression by enhancing cell proliferation, migration, invasion, and resistance to chemotherapy. Low FTO expression can also elevate m⁶A_m levels in CRC cell cytoplasmic mRNA, promoting tumor stem cell proliferation, differentiation, tumor formation, and increasing resistance. In contrast, high FTO expression inhibits tumor stem cell proliferation and differentiation. FTO is also upregulated in other gastrointestinal tumors like pancreatic and esophageal cancers, where high expression promotes progression and indicates poor prognosis. FTO has both promoting and inhibitory effects on liver and biliary malignancies. As research confirms FTO's widespread oncogenic role in the gastrointestinal tract, developing FTO inhibitors and related drugs offers new avenues for treating gastrointestinal malignancies. Currently identified agents like CS1, omeprazole, and mupirocin significantly inhibit CRC and GC progression by directly or indirectly suppressing FTO. Tumors can evade immune surveillance through FTO-mediated mechanisms, suggesting that blocking FTO-mediated immune escape and enhancing the antitumor effects of immune cells could provide treatment options for gastrointestinal malignancies. Targeting FTO in combination with immunotherapy to inhibit GC and CRC growth and metastasis and reduce resistance presents broad therapeutic prospects.

Key words

Digestive System Neoplasms; Stomach Neoplasms; Colorectal Neoplasms; Methylation; Fat Mass and Obesity Associated Protein; Review

CLC number: R735

胃肠道癌症是消化系统常见的恶性肿瘤，其发病率逐年上升。在2020年全球1 930万新发病例和93万死亡病例中，结直肠癌（colorectal cancer, CRC）总发病率升至新发癌症的第3位，病死率升至第2位；胃癌（gastric cancer, GC）总发病率占发病谱第5位，病死率排在第4位^[1]。虽然采用化疗联合现代外科技术的综合治疗，但由于疾病快速进展、转移和对化疗耐药，晚期胃肠道癌患者的总体5年生存率仍低于15%^[2]，手术联合化疗后远处转移的CRC患者的总体预后仍然较差，5年生存率低于10%^[3]。因此，深入了解GC及CRC的发生发展机制，寻求针对其预防、早期诊断和新的治疗策略，对于降低病死率以及改善患者预后具有重要意义。

N⁶-甲基腺嘌呤（N⁶-methyladenosine, m⁶A）是RNA腺苷酸第6位N上发生甲基化所形成，即m⁶A修饰，其被认为是最丰富的信使核糖核酸内部修饰，在调控RNA转录后修饰和RNA的下游功能中起着重要的作用，包括选择性剪接、mRNA稳定性、翻译、运输、降解和基因调控^[4-9]。m⁶A修饰已被证实参与多种肿瘤发生发展过程，主要由甲基化转移酶（writers，包括METTL3、METTL14和WTAP）、去甲基化酶（erasers）和甲基化结合蛋白（readers，例如YTH结构域家族蛋白和IGF2BP家族蛋白）动态调控^[10]。m⁶A是一种高度保守的动态和可逆的修饰，甲基化转移酶将其沉积在RNA上，而去甲基化酶将其识别并去除^[11-12]。作为首个被发现的RNA m⁶A去甲基化酶，脂肪肥胖相关蛋白（fat mass and obesity-associated, FTO）不但在调节脂肪量和脂肪生成中发挥作用，也发挥消除mRNA的m⁶A修饰的作用^[12-13]。目前已发现的能够独立作用的去甲基化酶类较少，FTO和AlkB同系物5（AlkB homolog 5, ALKBH5）为其中较常见的两种。FTO作为m⁶A去甲基化酶在各种类型的癌症中发挥关键的致癌作用，并通过m⁶A依赖性机制转录后调节许多功能重要的靶基因的表达^[13]，同时参与细胞增殖、凋亡、细胞周期、迁移、侵袭和耐药^[14]。近期多项研究证实FTO在胃肠道恶性肿瘤的发生发展过程中发挥重要调控作用。本文重点介绍了FTO在GC及CRC发生发展中的功能及相关机制，并讨论了FTO抑制剂的最新进展及靶向FTO联合免疫治疗胃肠道癌症的潜力。

1 FTO的功能及其对RNA的修饰作用

FTO是一种RNA m⁶A甲基转移酶，最初被发现与肥胖相关。FTO定位在人染色体16p12.2上，在人体的许多组织中广泛表达，其中在大脑、胰岛和消化器官中检测到的水平最高^[15]。FTO由502个氨基酸组成，分子量为58 282 Da（Q8BGW1）。它是非血红素双加氧酶[Fe（II）-和2-酮戊二酸依赖性双加氧酶]超家族的成员，其催化结构域位于氨基酸42~324（图1）。FTO的其他结构域包括阻断双链DNA或RNA结合的环、底物结合结构域和2-酮戊二酸结合结构域^[16]。RNA的m⁶A修饰可以通过m⁶A“擦除器”FTO和ALKBH5从甲基化mRNA链上可逆地去除，使其去甲基化（图2）。首先，FTO通过亚铁离子和2-酮戊二酸依赖性双加氧酶的中间修饰将m⁶A氧化为中间体N⁶-羟甲基腺苷（hm⁶A）。其次，FTO蛋白以相同的方式进一步氧化亚稳态hm⁶A，形成N⁶-甲酰基腺苷（f⁶A）。最后，hm⁶A和f⁶A在水溶液中自然分解为腺嘌呤（A）^[17]。通过FTO去除m⁶A修饰发生去甲基化后，m⁶A修饰的原始位点无法被“阅读器”蛋白（例如YTHDFs或非YTH蛋白）识别，并且一些RNA结合蛋白不能与这些位点相互作用，从而影响下游RNA的剪接、成熟、翻译或降解。FTO后来被证实也会使N⁶, 2'-O-二甲基腺苷（m⁶A_m）-二甲基修饰的mRNA去甲基化，并降低其化学稳定性^[11]。最近，大量研究^[18-23]表明，FTO在多种肿瘤发生发展中起着关键作用，并且FTO的失调与疾病生存密切相关，这些结果表明FTO在多种肿瘤中高表达。FTO在肿瘤发生发展中的功能与其m⁶A去甲基化酶活性相关^[8,18]。FTO可以通过去除m⁶A修饰并调节其靶mRNA的稳定性，促进癌细胞生长，促进癌症干细胞自我更新，并重新编程癌症免疫和代谢^[14]。

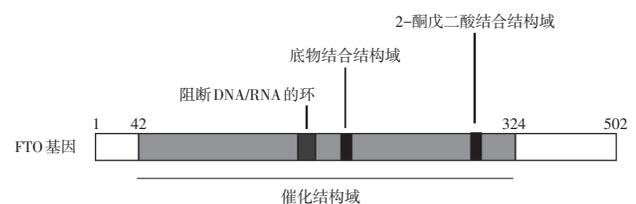


图1 FTO结构

Figure 1 Structure of the FTO

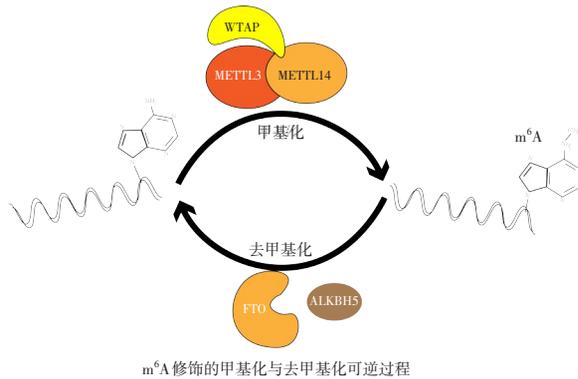


图 2 m⁶A 修饰的甲基化与去甲基化可逆过程 (从 DNA 转录到 RNA 过程中, 腺苷酸在甲基化酶 METTL3、METTL14 和 WTAP 等作用下在第六位 N 发生甲基化修饰, 即 m⁶A 修饰; 而这些已经发生 m⁶A 修饰的碱基在 FTO 和 ALKBH5 这两种酶的作用下发生去甲基化, 使得 RNA 甲基化成为一种可逆的反应)

Figure 2 The reversible process of methylation and demethylation of m⁶A modifications (during the transcription process from DNA to RNA, adenylic acid undergoes methylation at the sixth nitrogen position under the action of methyltransferases METTL3, METTL14, and WTAP, resulting in m⁶A modification; the bases that have undergone m⁶A modification can be demethylated by the enzymes FTO and ALKBH5, making RNA methylation a reversible reaction)

2 FTO 在胃肠道肿瘤中的表达及作用机制

2.1 FTO 在绝大部分胃恶性肿瘤中表达上调并促进其发生发展

研究^[24-27]表明, FTO 在绝大多数类型胃恶性肿瘤中的表达上调, 可作为 GC 的一个独立的预后指标, 高表达的 FTO 提示其预后不良, FTO 表达与 GC 的组织学低分化、淋巴结转移和 TNM 分期呈正相关, 而与患者性别、年龄、肿瘤大小、部位、远处转移、幽门螺杆菌感染等因素均无显著相关性^[25]。但 FTO 作为促进 GC 发生的具体分子机制目前尚不明晰。研究发现, 在 FTO 缺失的人胃腺癌细胞 (AGS) 的基因表达谱中, 存在 4 852 个基因表达显著下调, 3 134 个基因显著上调^[28]。Wang 等^[23]发现, FTO 敲低显著下调整合素 B1 (ITGB1) mRNA 和蛋白质水平的表达, 并增强 ITGB1 的 mRNA m⁶A 修饰水平, 且 ITGB1 的过表达可以部分逆转 FTO 敲低抑制的 GC 细胞的迁移和侵袭。说明 FTO 可以通过降低 m⁶A 水平上调 ITGB1 的表达来促

进 GC 转移。Yang 等^[29]发现, GC 中 MYC 基因的表达升高, 而 FTO 可以去除 MYC 基因 5' 端的 m⁶A 修饰, 促进 GC 中 MYC 的表达。Zhu 等^[30]通过 Western blot 实验检测稳定过表达 FTO 的 GC 细胞系中磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶 (PI3K/Akt) 通路相关蛋白的表达情况并进行定量分析, 结果表明, Akt 和 PI3K 的磷酸化水平上调, 说明 FTO 对 GC 细胞恶性表型的促进作用一定程度上是通过 PI3K/Akt 信号通路实现的。FTO 抑制编码转录因子的同源异型盒 HOXB13 甲基化, 从而使 HOXB13 的表达水平增高, 高表达的 HOXB13 通过其下游靶点胰岛素样生长因子受体 1 (IGF-1R) 介导的磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶标 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路增强 GC 的侵袭^[28]。HOXB13 和相关的信号通路有望成为 GC 治疗的有效靶点。Li 等^[31]表明, FTO 能增强 GC 干细胞的功能, 从而促进 GC 的生长和转移。AMPK 催化亚基 $\alpha 1$ (PRKAA1) 参与多种癌症的发生。Zhang 等^[32]发现, PRKAA1 通过调节氧化还原平衡来调节细胞生长和凋亡。在 GC 患者中 PRKAA1 和 FTO 表达升高, 且呈正相关。而 FTO 通过调节 PRKAA1 的 mRNA m⁶A 修饰和稳定性来增加 PRKAA1 的水平。PRKAA1 具有促进细胞活力、集落形成和糖酵解的功能, 可通过促进氧化还原平衡来抑制 GC 细胞的凋亡。研究^[33]发现, FTO 还可通过对小窝蛋白 1 (caveolin-1) 的 m⁶A 修饰和线粒体动力学的代谢调节促进 GC 的生长和转移。caveolin-1 在线粒体代谢调节中起着关键作用, caveolin-1 耗竭显著提高了 ATP 含量。FTO 靶向 caveolin-1 并促进其降解, 从而促进 GC 细胞的生长和转移。反之, FTO 耗竭通过上调 caveolin-1 抑制了线粒体呼吸, 这可能导致 ATP 供应减少, 从而限制了癌细胞的生长。值得注意的是, Xu 等^[34]发现在一种约占所有 GC 病例 9% 的独特分子亚型—EB 病毒相关胃癌 (EBVaGC) 中, FTO 表达上调, 其通过降低靶基因 AP-1 转录因子亚单位 (FOS) 的表达来抑制 EBVaGC 细胞的转移和侵袭性, 且高表达水平的 FTO 提示预后良好。

2.2 FTO 在 CRC 中的表达及作用机制

CRC 的发生发展机制并不是单一的, FTO 作为参与因子之一, 在 CRC 的发生发展、侵袭转移过程及化疗耐药性方面发挥重要作用。FTO 作为促癌因子在人类 CRC 中的作用尚存争议。研究^[35]表明,

FTO在人类原发及5-氟尿嘧啶(5-FU)耐药CRC组织中表达上调,高表达提示预后较差。FTO在CRC中对5-FU治疗的敏感性中起着切换作用,其通过激活自噬信号通路增强了5-FU耐药性CRC细胞的耐受性,并通过随后的凋亡信号通路降低了原发性CRC细胞的耐受性。FTO通过阻断AMP活化蛋白激酶 $\alpha 2$ (AMPK $\alpha 2$)的m⁶A甲基化和上调MYC表达,促进CRC细胞的增殖和抗凋亡作用^[20]。此外,FTO基因上调可能通过PI3K/Akt/mTOR通路在CRC细胞中发挥作用^[36]。关于CRC与肥胖和FTO基因之间的关联尚不清楚,脂肪因子的不平衡,特别是由内脏脂肪组织产生的脂肪因子,可能会引发肿瘤前细胞增殖和存活的炎症刺激^[37]。肥胖相关疾病(如胰岛素抵抗和高胰岛素血症)与肿瘤发生所需的生长因子产生增加有关,从而导致癌变。炎症过程^[38]和氧化应激^[39]是导致癌症的其他肥胖相关并发症。一些研究^[37,40]报道FTO基因第一内含子区域内的多态性可能通过调节FTO基因的表达水平以及随后调节瘦素和脂联素信号转导对CRC风险产生影响。此外,FTO基因过表达可能会提高血清瘦素水平,从而导致促炎基因(如IL-6、IL-1 β)上调,并增强VEGF诱导的血管生成以促进CRC的发生发展^[33]。FTO/m⁶A/MYC信号通路已在癌症细胞中被提出。正如Yang等^[29]所指出的,癌症细胞中FTO的增加和m⁶A甲基化的减少可以促进MYC mRNA的稳定性,增强癌症细胞的转移和侵袭。MYC是CRC等癌症的潜在途径^[20]。由此看出,FTO可通过多种分子机制促进CRC的发生、侵袭和转移。另外,Lin等^[35]发现,肿瘤转移标志基因(SIVA1)作为FTO在CRC细胞中介导凋亡的主要下游靶点,FTO介导SIVA1的m⁶A修饰影响细胞凋亡进程从而增强CRC细胞对5-FU的耐药性。Wang等^[41]还发现FTO通过G6PD/PARP1去甲基化促进CRC发展并增加化疗耐药性。与之相反的是,Ruan等^[42]发现FTO在体外和体内均抑制CRC转移,FTO通过以m⁶A依赖性方式抑制转移相关蛋白1(MTA1)的表达来发挥肿瘤抑制作用。FTO在CRC组织中表达较低,FTO蛋白水平较高的患者预后较好,这与Lin等^[35]的研究结果恰好相反。低FTO表达提高了CRC细胞mRNA中的m⁶A_m水平,从而导致体内致瘤性和化学抗性增强^[43]。Ye等^[44]研究发现,FTO和ALKBH5表达的减少共同激活了FOXO信号通路,从而导致CRC细胞的增殖能力增强。

此外,FTO/ALKBH5的下调会增加METTL3水平并降低METTL14水平,进一步促进CRC进展。

FTO与多种不同信号通路关联,控制着多种细胞过程,这可能进一步解释FTO在癌症中复杂的双重性质,因为某些途径可能在某些组织中更占主导地位,因此FTO的失调可能导致不同的表型。各种m⁶A酶和阅读器的动态及其相互影响,以及通过翻译后修饰、与其他蛋白质的相互作用或辅因子的存在与否对FTO活性的组织特异性调节,构成了复杂的调节过程。FTO的促癌和抑癌功能之间的平衡可能受到其他调节水平的影响,例如关键转录因子的突变,这些水平高度依赖于组织类型甚至癌症亚型^[45]。这可能解释FTO敲低或过表达对CRC的影响结果表现出一致性的原因。此外,有限的样本量、不同的检测方法和其他潜在的偏差也可能导致FTO在特定癌症类型中所报道的矛盾作用。总之,多种分子机制可以影响FTO去甲基酶的活性和分布,并解释其在各种癌症中观察到的功能差异。FTO在CRC的发生发展过程中的作用及其通过介导m⁶A修饰在各种生理条件下的调节作用仍然争议颇多,需要进行更多的实验验证明确FTO在CRC中的调控作用及各种生理条件下的作用机制。

2.3 FTO在其他消化道肿瘤中的表达及作用机制

多篇文献^[46-49]表明,FTO在胰腺癌中表达上调,高表达的FTO促进了胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。Tan等^[46]研究表明,高表达FTO表达与胰腺导管癌患者预后不良有关,抑制FTO表达会抑制细胞增殖。从机制上,FTO直接靶向血小板衍生生长因子C(PDGFC),并以m⁶A-YTHDF2依赖的方式稳定其mRNA表达。而PDGFC上调导致Akt信号通路重新激活,促进细胞生长。此外,Garg等^[48]认为FTO过表达增强了生长、运动和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),从而赋予了胰腺导管上皮细胞的致瘤特性。Wang等^[47]也证实,FTO通过降低胰腺癌细胞中TFPI-2的表达促进癌症进展。而敲低FTO增加胰腺癌细胞中TFPI-2 mRNA的m⁶A甲基化,从而通过m⁶A读码器YTHDF1增加mRNA稳定性,导致TFPI-2表达上调,并抑制胰腺癌增殖、集落形成、球体形成、体外迁移和侵袭以及体内肿瘤生长。

FTO在肝癌的进展过程中发挥的作用尚无确切定论。研究^[50]发现,在肝细胞质中,circGPR137

B上调其靶FTO,介导circGPR137B的m⁶A去甲基化并促进其表达,通过circGPR137B/miR-4739/FTO反馈环抑制肝细胞癌的发生和转移;Liu等^[51]发现肝细胞癌中的脱乙酰酶沉默信息调节因子1(SIRT1)下调FTO的表达破坏mRNA稳定性以促进肿瘤的转移;过表达FTO还可通过破坏癌基因TEAD2转录增强因子的mRNA稳定性来抑制肝内胆管癌的进展^[52]。Bian等^[53]发现,S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶酶原(AMD1)通过FTO介导的mRNA去甲基化促进肝细胞癌干细胞增殖,且FTO高表达提示预后不良。LncRNA FTO-IT1是FTO基因的内含子区转录物,在肝细胞癌中高表达,促进肝癌细胞的增殖,并通过促进细胞糖酵解而导致肝细胞癌的恶性进展^[54]。

FTO在食管癌中高表达^[55-58]。FTO通过增加其下游靶基因Akt3 mRNA的稳定性,从而导致更高水平的Akt3蛋白表达,进而促进食管癌细胞的增殖和转移^[55]。FTO对长非编码RNA(lncRNA LINC00022)的m⁶A去甲基化抑制其衰变在体内促进了食管鳞状细胞癌的生长,且FTO上调提示其预后不良^[56]。Duan等^[57]表明,FTO可能依赖阅读蛋白YTHDF1降低其靶基因HSD17B11的翻译效率来增加食管癌细胞中脂滴的形成,从而促进食管癌的发展。

3 FTO在胃肠道肿瘤治疗中作为治疗靶点的潜力及相关药物研发进展

3.1 FTO抑制剂在GC及CRC中的治疗

随着FTO致癌作用逐渐被揭示以来,FTO参与的信号通路作用药物及相关的抑制剂也陆续被发现。已经发现,FTO抑制剂CS1能抑制人CRC细胞系和5-FU耐药性细胞系(HCT116-5FUR)中的CRC细胞增殖,其机制是CS1抑制了FTO蛋白的去甲基酶活性,进而可以显著抑制体外癌细胞的增殖、迁移和侵袭以及体内肿瘤的进展。另外,CS1还可通过下调CDC25C诱导细胞周期停滞在G₂/M期,并促进细胞凋亡。CS1可以作为单一替代药物或联合使用,以克服基于5-FU的CRC疗法的耐药性,可作为CRC治疗的潜在治疗剂^[59]。大黄酸是被发现的FTO的第一个竞争性抑制剂,它可逆地结合FTO并竞争性地阻止m⁶A底物的识别,其机制是通过与ssRNA底物竞争性结合FTO上的催化结构域来抑制

FTO。此外,大黄酸还表现出较低的细胞毒性,并且能够提高细胞内m⁶A mRNA的修饰水平^[60]。这或许对于GC及CRC的治疗有一定作用,但对其治疗产生的其他副作用诸如FTO抑制导致其他器官或细胞反应有待进一步研究。另外,大黄酸对于AlkB亚家族的选择性很小,这限制了它作为细胞内FTO的特异性功能探针的实用性^[61]。因此,更多的研究转向了高选择性的FTO抑制剂上。甲氧芬那酸(MA)是非甾体类抗炎药中的一种,主要以其对前列腺素合成的抑制以及对环氧合酶和脂氧合酶更特异性地抑制而闻名。MA在体外是FTO去甲基化的高选择性抑制剂。MA可能通过与FTO蛋白的直接相互作用于含有m⁶A的ssDNA竞争FTO结合。相反,MA不能与ALKBH5蛋白结合;它也不竞争ALKBH5与ssDNA的结合^[61]。已经发现的两种MA衍生物FB23和FB23-2,它们在抑制人类AML细胞的FTO活性和活力方面表现出很好的功效^[62]。至于MA在GC及CRC细胞中是否具有FTO抑制效应尚未有报道证实,需待进一步研究证实MA在胃肠道癌症细胞中对FTO的影响。Feng等^[22]发现,质子泵抑制剂奥美拉唑能够诱导FTO抑制并增强抑制自噬的mTORC1信号通路的激活,从而提高了化疗药物对GC细胞的抗肿瘤效果。与此同时,奥美拉唑诱导的FTO沉默通过m⁶A依赖的机制上调DDIT3的表达水平,而DDIT3作为mTORC1下游的一个与凋亡相关的肿瘤抑制基因,对GC有一定的抑制效应。由于FTO在其活性位点含有非血红素铁^[17]。O₂与该铁原子的结合是去甲基化反应中的关键催化步骤,由于NO的结构和键合与O₂相似,鉴于此,Kuschman等^[15]证实NO可通过与单核非血红素铁原子结合抑制FTO的催化活性。这表明NO有望成为抑制或减缓GC和CRC发生发展的分子,未来尚需深入研究NO抑制FTO对GC及CRC的影响。越来越多的证据表明,诱导或抑制铁死亡在治疗癌症方面具有巨大潜力,靶向溶质载体家族7成员11(SLC7A11)或GPX4可以特异性诱导铁死亡并抑制CRC的进展。Qiao等^[63]开发了一种天然产物莫匹罗星(Mupirocin)作为FTO的抑制剂,不仅诱导CRC的铁死亡,还通过与铁死亡诱导剂Erastin或RSL3联合使用显示出协同效应,抑制CRC的发生。FTO抑制剂的发现可能是靶向FTO治疗癌症的巨大前景,未来人们可能不仅只考虑FTO抑制剂的单药治疗,而是考虑将FTO抑制

与其关联的信号通路如Wnt阻断等相结合作为一种潜在的协同治疗^[45]。然而，在抑制剂针对各癌症组织细胞治疗的同时，是否会诱发其他部位或器官的不良反应甚至病变是一个值得考虑的问题。

3.2 FTO在免疫治疗中的作用

越来越多的证据表明肿瘤细胞利用“免疫检查点”作为免疫逃避的主要机制。研究^[64]表明，肿瘤细胞的免疫逃避是表观基因组重编程的结果，表观基因组重编程减少了T细胞浸润的程度。FTO作为一种重要的转录调控因子，Liu等^[65]发现，肿瘤利用FTO通过调节糖酵解代谢来逃避免疫监视。肿瘤细胞中FTO介导的m⁶A去甲基化提高了转录因子c-Jun、JunB和C/EBP β ，敲低FTO的表达可以抑制肿瘤细胞中这些转录因子的积累和糖酵解相关基因的转录，从而消除T细胞激活的代谢障碍。FTO耗竭可促进肿瘤浸润T细胞的抗肿瘤功能并抑制体内肿瘤生长。为此，Liu等^[65]开发了一种小分子化合物Dac51，它可以抑制FTO的活性，阻断FTO介导的免疫逃避，并与免疫检查点阻断协同作用，以达到很好地抗肿瘤效应。Dac51与T细胞功能增强剂（例如检查点阻断剂和其他免疫原性常规疗法）的协同作用可能是GC、CRC等胃肠道癌免疫治疗方面的有效策略之一。研究^[66]表明，FTO水平与NK细胞的水平呈负相关，FTO水平低表达导致NK细胞活性更强，进而分泌数量更多的细胞因子。这些增加的细胞因子水平可能支持增强的NK细胞介导的癌细胞杀伤活性。巨噬细胞极化在各种炎症疾病及肿瘤进展中起着促进作用，巨噬细胞具有促进肿瘤进展的许多重要特征，包括血管生成、肿瘤细胞侵袭、运动和内渗以及在转移部位刺激肿瘤细胞外渗和持续生长^[67]。FTO通过增加PPAR- γ 和STAT1的mRNA稳定性来激活NF- κ B信号通路并促进巨噬细胞极化，反之，FTO敲低抑制NF- κ B信号通路并通过FTO的阅读蛋白YTHDF2参与降低STAT1和PPAR- γ 的mRNA稳定性，从而阻碍巨噬细胞活化，以降低炎症反应^[68]。笔者推测，敲低FTO抑制了巨噬细胞极化，一定程度上同样也抑制了肿瘤的进展。Xiao等^[69]构建了表面用甘露糖作为靶向配体修饰的抗原捕获纳米平台，用于将肿瘤相关抗原（TAAs）和FTO抑制剂共递送至肿瘤浸润性树突细胞（TIDCs），促进TIDCs更加成熟，并产生免疫记忆，与免疫检查点阻断治疗协同抑制远处肿瘤生长和转移。Yuan等^[70]研究

表明，在FTO敲低的GC细胞系中，激活的EMT标志物（ZEB2、TWIST1、SNAI2、MMP2和CDH2）显著下调；同样地，在FTO敲低的结肠癌细胞系中也观察到EMT和TGF- β 抑制。因此，靶向抑制FTO可能有助于改善由激活的EMT和TGF- β 通路引起的免疫抑制的肿瘤微环境。所以，FTO可作为抑制GC及CRC EMT通路的一个有希望的靶点。

4 小结与展望

FTO在胃肠道癌症发生发展过程中扮演着重要的角色，其作用机制涉及多个方面。随着FTO作为m⁶A去甲基化酶活性的发现，FTO作为癌基因或抑癌基因的作用不断得到研究。其通过调控相关信号通路，促进不同肿瘤细胞的增殖、转化、活性增强和干细胞自我更新，同时也对某些肿瘤的发生发展、增殖和转移等起到抑制作用。现有的研究中，FTO促进GC的发展，而在CRC组织中表现出双重效应。FTO抑制剂的研发在体外和体内试验中显示出广阔的抗肿瘤前景。抑制FTO介导的m⁶A去甲基化的各种抑制剂具有治疗FTO过表达癌症的潜力。然而，临床上将FTO抑制剂与其他疗法（如免疫疗法、其他类型的靶向疗法、放疗）相结合来开发最有效的联合疗法仍需未来进行更多的研究。进一步明确FTO在胃肠道癌症中的调控网络，探索其作为治疗靶点及预后评估指标具有一定潜力，针对GC及CRC的各部分生理调节及信号通路研发出精准的FTO抑制剂或调控剂，与肿瘤的免疫治疗联合治疗，有望为胃肠道癌症的精准联合治疗和预后管理提供新的思路和策略。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：陈豪负责选题、写作和文章修改；李元亮负责搜集文献；张好刚、乔鹏飞负责审阅及指导。

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. doi:10.3322/caac.21660.
- [2] Wang DK, Zuo Q, He QY, et al. Targeted Immunotherapies in Gastrointestinal Cancer: From Molecular Mechanisms to

- Implications[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 705999. doi: 10.3389/fimmu.2021.705999.
- [3] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(3):587–594. doi:10.1038/s41416-020-01140-9.
- [4] 王寅格, 李丹秀, 张文尧, 等. 环状RNA与m6A修饰调控恶性肿瘤作用研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(2):273–283. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.014.
- Wang YG, Li DX, Zhang WY, et al. Research progress of circular RNAs and N6-methyladenosine modifications in the regulation of malignant tumors[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(2):273–283. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.014.
- [5] Patil DP, Chen CK, Pickering BF, et al. M(6)a RNA methylation promotes XIST-mediated transcriptional repression[J]. *Nature*, 2016, 537(7620):369–373. doi:10.1038/nature19342.
- [6] Mauer J, Luo XB, Blanjoie A, et al. Reversible methylation of m6Am in the 5' cap controls mRNA stability[J]. *Nature*, 2017, 541(7637):371–375. doi:10.1038/nature21022.
- [7] Wang X, Zhao BS, Roundtree IA, et al. N6-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency[J]. *Cell*, 2015, 161(6):1388–1399. doi:10.1016/j.cell.2015.05.014.
- [8] Bartosovic M, Molares HC, Gregorova P, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO targets pre-mRNAs and regulates alternative splicing and 3'-end processing[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(19):11356–11370. doi:10.1093/nar/gkx778.
- [9] Zhao X, Yang Y, Sun BF, et al. FTO-dependent demethylation of N6-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis[J]. *Cell Res*, 2014, 24(12):1403–1419. doi: 10.1038/cr.2014.151.
- [10] Yang Y, Hsu PJ, Chen YS, et al. Dynamic transcriptomic m6A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism[J]. *Cell Res*, 2018, 28(6): 616–624. doi: 10.1038/s41422-018-0040-8.
- [11] Anreiter I, Mir Q, Simpson JT, et al. New twists in detecting mRNA modification dynamics[J]. *Trends Biotechnol*, 2021, 39(1): 72–89. doi:10.1016/j.tibtech.2020.06.002.
- [12] Yang S, Wei J, Cui YH, et al. m6A mRNA demethylase FTO regulates melanoma tumorigenicity and response to anti-PD-1 blockade[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2782. doi:10.1038/s41467-019-10669-0.
- [13] Deng X, Su R, Stanford S, et al. Critical enzymatic functions of FTO in obesity and cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:396. doi:10.3389/fendo.2018.00396.
- [14] 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. doi:10.1016/j.trecan.2022.02.010.
- [15] Kuschman HP, Palczewski MB, Hoffman B, et al. Nitric oxide inhibits FTO demethylase activity to regulate N6-methyladenosine mRNA methylation[J]. *Redox Biol*, 2023, 67:102928. doi:10.1016/j.redox.2023.102928.
- [16] Chang JY, Park JH, Park SE, et al. The fat mass- and obesity-associated (FTO) gene to obesity: lessons from mouse models[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2018, 26(11): 1674–1686. doi: 10.1002/oby.22301.
- [17] Fu Y, Jia G, Pang X, et al. FTO-mediated formation of N6-hydroxymethyladenosine and N6-formyladenosine in mammalian RNA[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1798. doi:10.1038/ncomms2822.
- [18] 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. doi:10.1016/j.ccell.2016.11.017.
- [19] 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. doi:10.1016/j.bbrc.2019.03.093.
- [20] Yue C, Chen J, Li Z, et al. MicroRNA-96 promotes occurrence and progression of colorectal cancer via regulation of the AMPK α 2-FTO-m6A/MYC axis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):240. doi:10.1186/s13046-020-01731-7.
- [21] Yang X, Shao F, Guo D, et al. WNT/ β -catenin-suppressed FTO expression increases m6A of c-Myc mRNA to promote tumor cell glycolysis and tumorigenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5):462. doi:10.1038/s41419-021-03739-z.
- [22] 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. doi: 10.1042/BSR20200842.
- [23] Wang D, Qu X, Lu W, et al. N6-Methyladenosine RNA Demethylase FTO Promotes Gastric Cancer Metastasis by Down-Regulating the m6A Methylation of ITGB1[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:681280. doi:10.3389/fonc.2021.681280.
- [24] Xu Z, Chen Q, Shu L, et al. Expression profiles of m6A RNA methylation regulators, PD-L1 and immune infiltrates in gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 970367. doi: 10.3389/fonc.2022.970367.
- [25] Xu D, Shao W, Jiang Y, et al. FTO expression is associated with the occurrence of gastric cancer and prognosis[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4):2285–2292. doi:10.3892/or.2017.5904.
- [26] Shimura T, Kandimalla R, Okugawa Y, et al. Novel evidence for m6A methylation regulators as prognostic biomarkers and FTO as a potential therapeutic target in gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(2):228–237. doi:10.1038/s41416-021-01581-w.

- [27] 杨曦, 高鹏, 孙洋. FTO通过m6A调节c-MYC/CD47/PD-L1通路调控胃癌免疫微环境及预后预测[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(14):1728-1733. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2022.14.012.
Yang X, Gao P, Sun Y. FTO promotes gastric cancer tumor immune microenvironment by regulating c-MYC/CD47/PD-L1 pathway via m6A and prognostic prediction[J]. Chinese Journal of Immunology, 2022, 38(14): 1728-1733. doi: 10.3969/j. issn. 1000-484X. 2022.14.012.
- [28] Guo C, Chu H, Gong Z, 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. doi:10.1016/j.lfs.2021.119522.
- [29] Yang Z, Jiang X, Zhang Z, et al. HDAC3-dependent transcriptional repression of FOXA2 regulates FTO/m6A/MYC signaling to contribute to the development of gastric cancer[J]. Cancer Gene Ther, 2021, 28(1/2):141-155. doi:10.1038/s41417-020-0193-8.
- [30] Zhu Y, Yang J, Li Y, et al. Demethylase FTO enhances the PI3K/Akt signaling to promote gastric cancer malignancy[J]. Med Oncol, 2023, 40(5):130. doi:10.1007/s12032-023-01990-2.
- [31] Li M, Wu X, Li G, et al. FTO promotes the stemness of gastric cancer cells[J]. DNA Cell Biol, 2023, 42(7):411-420. doi:10.1089/dna.2023.0074.
- [32] Zhang Y, Zhou X, 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]. Neoplasia, 2022, 69(6): 1338-1348. doi: 10.4149/neo_2022_220714N714.
- [33] Zhou Y, Wang Q, Deng H, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO promotes growth and metastasis of gastric cancer via m6A modification of caveolin-1 and metabolic regulation of mitochondrial dynamics[J]. Cell Death Dis, 2022, 13: 72. doi: 10.1038/s41419-022-04503-7.
- [34] Xu YY, Li T, Shen A, et al. FTO up-regulation induced by MYC suppresses tumour progression in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(12): e1505. doi: 10.1002/ctm2.1505.
- [35] Lin Z, Wan AH, 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] Fathi S, Ahmadzadeh M, Vahdat M, et al. The effect of FTO rs9939609 polymorphism on the association between colorectal cancer and dietary fiber[J]. Front Nutr, 2022, 9: 891819. doi: 10.3389/fnut.2022.891819.
- [37] Fenton JI, Birmingham JM, Hursting SD, et al. Adiponectin blocks multiple signaling cascades associated with leptin-induced cell proliferation in Apc Min/+ colon epithelial cells[J]. Int J Cancer, 2008, 122(11):2437-2445. doi:10.1002/ijc.23436.
- [38] Janakiram NB, Rao CV. The role of inflammation in colon cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 816:25-52. doi:10.1007/978-3-0348-0837-8_2.
- [39] Perše M. Oxidative stress in the pathogenesis of colorectal cancer: cause or consequence?[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013:725710. doi: 10.1155/2013/725710.
- [40] Stratigopoulos G, Burnett LC, Rausch R, et al. Hypomorphism of Fto and Rpgrip11 causes obesity in mice[J]. J Clin Invest, 2016, 126(5):1897-1910. doi:10.1172/JCI85526.
- [41] Wang J, Qiao Y, Sun M, et al. FTO promotes colorectal cancer progression and chemotherapy resistance via demethylating G6PD/PARP1[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(3): e772. doi: 10.1002/ctm2.772.
- [42] Ruan DY, Li T, Wang YN, et al. FTO downregulation mediated by hypoxia facilitates colorectal cancer metastasis[J]. Oncogene, 2021, 40(33):5168-5181. doi:10.1038/s41388-021-01916-0.
- [43] Relier S, Ripoll J, Guillorit H, et al. FTO-mediated cytoplasmic m6Am demethylation adjusts stem-like properties in colorectal cancer cell[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1716. doi: 10.1038/s41467-021-21758-4.
- [44] Ye M, Chen J, Lu F, et al. Down-regulated FTO and ALKBH5 cooperatively activates FOXO signaling through m6A methylation modification in HK2 mRNA mediated by IGF2BP2 to enhance glycolysis in colorectal cancer[J]. Cell Biosci, 2023, 13(1):148. doi: 10.1186/s13578-023-01100-9.
- [45] Jeschke J, Collignon E, Al Wardi C, et al. Downregulation of the FTO m6A RNA demethylase promotes EMT-mediated progression of epithelial tumors and sensitivity to Wnt inhibitors[J]. Nat Cancer, 2021, 2(6):611-628. doi:10.1038/s43018-021-00223-7.
- [46] Tan Z, Shi S, Xu J, et al. RNA N6-methyladenosine demethylase FTO promotes pancreatic cancer progression by inducing the autocrine activity of PDGFC in an m6A-YTHDF2-dependent manner[J]. Oncogene, 2022, 41(20): 2860-2872. doi: 10.1038/s41388-022-02306-w.
- [47] Wang W, He Y, Zhai LL, et al. m6A RNA demethylase FTO promotes the growth, migration and invasion of pancreatic cancer cells through inhibiting TFPI-2[J]. Epigenetics, 2022, 17(12):1738-1752. doi:10.1080/15592294.2022.2061117.
- [48] Garg R, Melstrom L, Chen J, et al. Targeting FTO Suppresses Pancreatic Carcinogenesis via Regulating Stem Cell Maintenance and EMT Pathway[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(23): 5919. doi: 10.3390/cancers14235919.
- [49] Wang W, He Y, Wu L, et al. N6-methyladenosine RNA demethylase FTO regulates extracellular matrix-related genes and promotes pancreatic cancer cell migration and invasion[J]. Cancer Med, 2023, 12(3):3731-3743. doi:10.1002/cam4.5054.

- [50] Liu L, Gu M, Ma J, et al. CircGPR137B/miR-4739/FTO feedback loop suppresses tumorigenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 149. doi: [10.1186/s12943-022-01619-4](https://doi.org/10.1186/s12943-022-01619-4).
- [51] Liu X, Liu J, Xiao W, et al. SIRT1 regulates N6-methyladenosine RNA modification in hepatocarcinogenesis by inducing RANBP2-dependent FTO SUMOylation[J]. *Hepatology*, 2020, 72(6): 2029–2050. doi: [10.1002/hep.31222](https://doi.org/10.1002/hep.31222).
- [52] Rong ZX, Li Z, He JJ, et al. Downregulation of fat mass and obesity associated (FTO) promotes the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 369. doi: [10.3389/fonc.2019.00369](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00369).
- [53] Bian X, Shi D, Xing K, et al. AMD1 upregulates hepatocellular carcinoma cells stemness by FTO mediated mRNA demethylation[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(3): e352. doi: [10.1002/ctm2.352](https://doi.org/10.1002/ctm2.352).
- [54] Wang F, Hu Y, Wang H, et al. LncRNA FTO-IT1 promotes glycolysis and progression of hepatocellular carcinoma through modulating FTO-mediated N6-methyladenosine modification on GLUT1 and PKM2[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 267. doi: [10.1186/s13046-023-02847-2](https://doi.org/10.1186/s13046-023-02847-2).
- [55] Wei R, Zhao F, Kong L, et al. The antagonistic effect of FTO on METTL14 promotes AKT3 m⁶A demethylation and the progression of esophageal cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(3): 131. doi: [10.1007/s00432-024-05660-2](https://doi.org/10.1007/s00432-024-05660-2).
- [56] Cui Y, Zhang C, Ma S, et al. RNA m⁶A demethylase FTO-mediated epigenetic up-regulation of LINC00022 promotes tumorigenesis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 294. doi: [10.1186/s13046-021-02096-1](https://doi.org/10.1186/s13046-021-02096-1).
- [57] Duan X, Yang L, Wang L, et al. m⁶A demethylase FTO promotes tumor progression via regulation of lipid metabolism in esophageal cancer[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 60. doi: [10.1186/s13578-022-00798-3](https://doi.org/10.1186/s13578-022-00798-3).
- [58] Qin B, Bai Q, Yan D, et al. Discovery of novel mRNA demethylase FTO inhibitors against esophageal cancer[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, 37(1): 1995–2003. doi: [10.1080/14756366.2022.2098954](https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2098954).
- [59] Phan T, Nguyen VH, Su R, et al. Targeting fat mass and obesity-associated protein mitigates human colorectal cancer growth in vitro and in a murine model[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1087644. doi: [10.3389/fonc.2023.1087644](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1087644).
- [60] 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. doi: [10.1021/ja3064149](https://doi.org/10.1021/ja3064149).
- [61] 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. doi: [10.1093/nar/gku1276](https://doi.org/10.1093/nar/gku1276).
- [62] 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. doi: [10.1016/j.ccell.2020.04.017](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.04.017).
- [63] Qiao Y, Su M, Zhao H, et al. Targeting FTO induces colorectal cancer ferroptotic cell death by decreasing SLC7A11/GPX4 expression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 108. doi: [10.1186/s13046-024-03032-9](https://doi.org/10.1186/s13046-024-03032-9).
- [64] Loo Yau H, Ettayebi I, De Carvalho DD. The cancer epigenome: exploiting its vulnerabilities for immunotherapy[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(1): 31–43. doi: [10.1016/j.tcb.2018.07.006](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.07.006).
- [65] 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. e11. doi: [10.1016/j.cmet.2021.04.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.04.001).
- [66] Kim SM, Oh SC, Lee SY, et al. FTO negatively regulates the cytotoxic activity of natural killer cells[J]. *EMBO Rep*, 2023, 24(4): e55681. doi: [10.15252/embr.202255681](https://doi.org/10.15252/embr.202255681).
- [67] Noy R, Pollard J. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy[J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 866. doi: [10.1016/j.immuni.2014.06.010](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.010). [LinkOut]
- [68] Gu X, Zhang Y, Li D, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO promotes M1 and M2 macrophage activation[J]. *Cell Signal*, 2020, 69: 109553. doi: [10.1016/j.cellsig.2020.109553](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109553).
- [69] Xiao Z, Li T, Zheng X, et al. Nanodrug enhances post-ablation immunotherapy of hepatocellular carcinoma via promoting dendritic cell maturation and antigen presentation[J]. *Bioact Mater*, 2023, 21: 57–68. doi: [10.1016/j.bioactmat.2022.07.027](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.07.027).
- [70] Yuan C, Zhang J, Deng C, et al. Crosstalk of Histone and RNA Modifications Identified a Stromal-Activated Subtype with Poor Survival and Resistance to Immunotherapy in Gastric Cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 868830. doi: [10.3389/fphar.2022.868830](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.868830).

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:陈豪,李元亮,张好刚,等. FTO在胃肠道恶性肿瘤发生发展中的作用机制及应用研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(10): 1714–1723. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.018](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.018)
Cite this article as: Chen H, Li YL, Zhang HG, et al. The role and mechanism of FTO in the occurrence and development of gastrointestinal malignancies and research progress in its applications[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(10): 1714–1723. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.018](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.018)