
上海药物所等在FTO抑制剂研究中取得新进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4767.html>

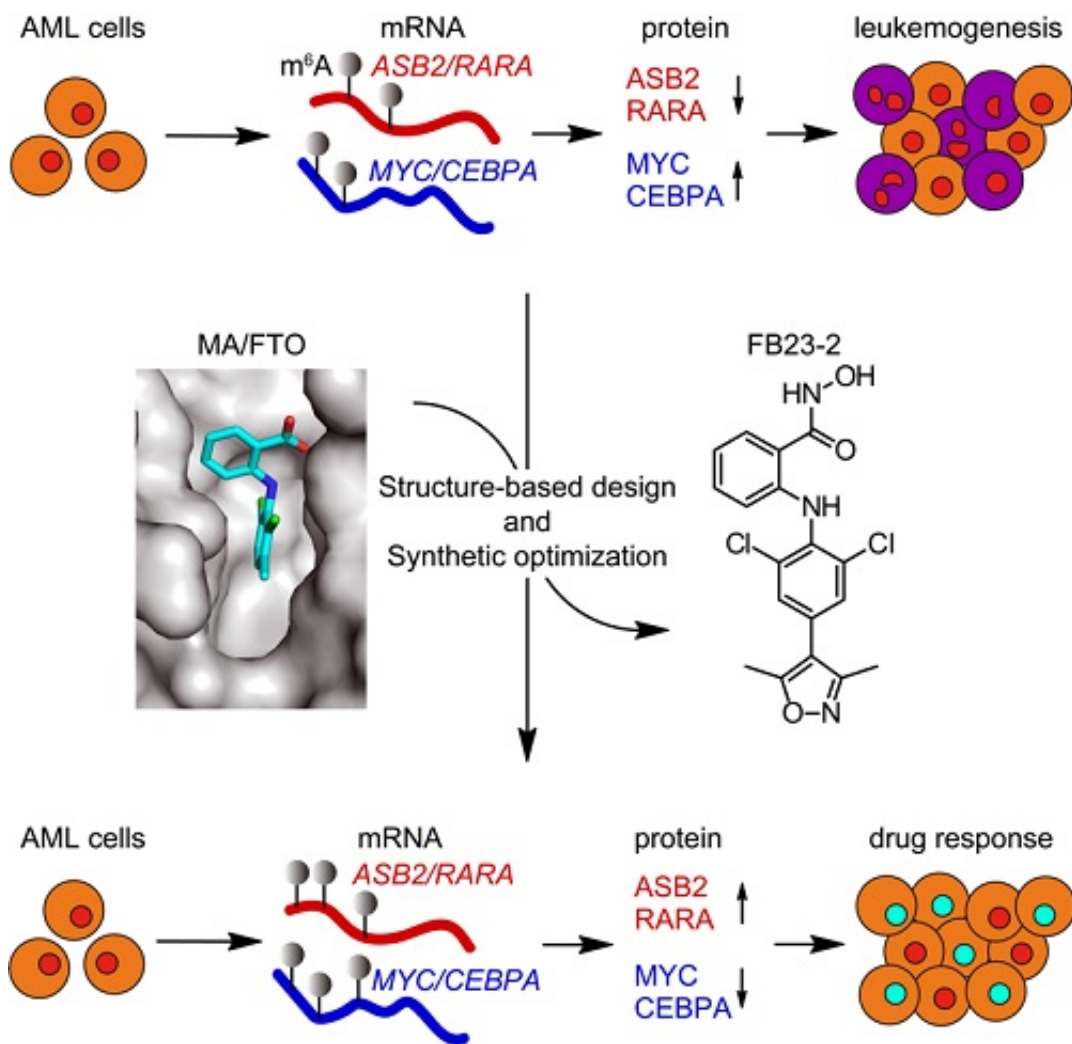
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

上海药物所等在FTO抑制剂研究中取得新进展。4月15日，中国科学院上海药物研究所杨财广课题组与美国陈建军课题组和钱志坚课题组合作研究，在化学干预RNA甲基化(m6A)修饰方向上取得新进展。研究成果“ Small-molecule Targeting of Oncogenic RNA Demethylase FTO in Acute Myeloid Leukemia ” 在线发表于Cancer Cell。

靶向DNA甲基化酶或者组蛋白修饰酶的数个新药获批用于治疗癌症，表观遗传学影响基因表达的化学干预研究已经成为国际上药物新靶标研究的活跃领域。以m6A修饰为核心内容的表观转录学研究尚处于早期阶段。发现高质量化学探针，靶向性干预m6A修饰，不但可以加速表观转录学基础研究，同时将推动m6A调控蛋白质的靶标成药性确证，在生命科学和新药发现领域同时展现重要科学意义。

2011年，FTO(脂肪组织与肥胖相关蛋白质)被确证为调控RNA甲基化修饰的去甲基化酶。这一发现揭示了细胞内m6A修饰是动态可逆的过程，掀起了m6A修饰及其调控蛋白质生物学研究热潮，逐步形成了以m6A修饰为核心内容的表观转录学研究新方向。最近发现，FTO基因是白血病、乳腺癌、成胶质细胞脑瘤等癌症发生的重要致癌基因之一。国际上，高质量的FTO抑制剂及其干预m6A修饰在抗肿瘤靶标成药性的研究尚处于早期探索阶段。该研究以急性髓细胞白血病(AML)亚型中高表达的FTO为靶标，根据FTO识别m6A修饰底物的分子机制等特点，应用基于晶体结构的化合物设计、合成优化等手段，获得FTO小分子抑制剂。该化合物选择性抑制AML细胞中FTO的去甲基化功能，上调AML关键基因mRNA上m6A修饰，增加抑癌蛋白质例如ASB2和RARA的丰度，降低促癌蛋白质例如MYC和CEBPA的丰度，从而抑制AML细胞增殖，并且在PDX小鼠模型上展现抗白血病的治疗效果。此项研究从分子以及细胞层面上较充分表征了FTO抑制剂的选择性和靶向性，但其细胞内的作用机制尚需深入探索。由于FTO以及m6A修饰在实体瘤中也发挥关键的调控作用，该项研究针对RNA去甲基化酶FTO能否作为抗肿瘤药物靶标实现了药理功能确证，指明了分子靶向性干预m6A修饰从而影响基因表达来实现抗肿瘤的研究新方向。

该研究主要由上海药物所、希望之城贝克曼研究所、佛罗里达大学等合作完成，同时得到了辛辛那提大学、复旦大学、伊利诺伊大学芝加哥分校、芝加哥大学等合作支持。研究得到国家自然科学基金委、科技部、中科院、上海市科委以及美国NIH等的资助。



FTO是抗AML药物作用的潜在靶点

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发