

DOI: 10.13376/j.cblls/2022151

文章编号: 1004-0374(2022)11-1378-08

脂肪酸去饱和途径在肿瘤发生发展中的作用

李旭辉¹, 黄信羽², 李嘉懿², 赵健^{2*}, 梁蓓蓓^{2*}

(1 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093; 2 上海健康医学院药学院,
上海健康医学院附属嘉定中心医院上海市分子影像学重点实验室, 上海 201318)

摘要: 肿瘤的发生发展与肿瘤代谢异常密切相关。近几年, 脂肪酸代谢在肿瘤代谢研究中越来越受到关注, 脂肪酸的合成代谢在肿瘤细胞的生长、转移和化疗效果提升中发挥关键性的作用。脂肪酸除了作为细胞膜基质结构成分外, 还是重要的二级信使, 同时可以作为机体能量的来源。不饱和脂肪酸由饱和脂肪酸通过去饱和途径作用转化而来。由硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (SCD) 所催化的单不饱和脂肪酸是生物体细胞膜必需的组分之一。肿瘤细胞脂肪酸代谢中的去饱和途径由于新的替代方式的出现近年来备受关注, 即由脂肪酸去饱和酶 2 (FADS2) 介导生成 sapienate 的去饱和途径。该文综述归纳总结了脂肪酸去饱和途径中关键酶 (SCD 和 FADS2) 及甾醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1) 在肿瘤的发生发展中的作用及最新研究, 旨在对基于肿瘤脂肪酸代谢的治疗及调控靶点进行进一步的挖掘和探索。

关键词: 肿瘤; 脂肪酸去饱和途径; 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶; 脂肪酸去饱和酶 2; 甾醇调节元件结合蛋白 1
中图分类号: R73 **文献标志码:** A

The role of fatty acid desaturation in tumorigenesis and progression

LI Xu-Hui¹, HUANG Xin-Yu², LI Jia-Yi², ZHAO Jian^{2*}, LIANG Bei-Bei^{2*}

(1 School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2 Shanghai Key Laboratory of Molecular Imaging, Jiading Central Hospital, School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China)

Abstract: The tumor abnormal metabolism is closely related to tumorigenesis and progression. Fatty acid metabolism has received increasing attention in tumor metabolism research in recent years. Fatty acid synthesis plays a key role in tumor growth, metastasis and chemotherapy. In addition to being a structural component of the cell membrane, fatty acids are important secondary messengers and can also serve as a source of energy for the body. Unsaturated fatty acids are converted from saturated fatty acids through desaturation. Monounsaturated fatty acids are one of the components necessary for the production of cell membranes. The pathway of fatty acid desaturation in tumor cells has received much attention in recent years due to the emergence of new alternative regulation, some cancer cells desaturate palmitate to sapienate via fatty acid desaturase 2 (FADS2). This review summarizes the research of key enzymes [stearoyl-CoA desaturase (SCD) and FADS2] and sterol-regulatory element binding protein 1 (SREBP1) in the pathway of fatty acid desaturation in tumor development. It aims to further explore the therapeutic and regulatory targets based on tumor fatty acid metabolism.

Key words: tumor; fatty acid desaturation; SCD; FADS2; SREBP1

异常代谢是肿瘤特征性标志之一, 包括异常的葡萄糖代谢和脂质代谢。肿瘤细胞的一个共同特征

是它们能够通过重塑其新陈代谢, 为细胞生长、分裂和生存提供所需的 ATP 和大分子。脂质是一类高

收稿日期: 2022-07-22; 修回日期: 2022-09-05

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81972252); 上海市自然科学基金面上项目(22ZR1428000)

*通信作者: E-mail: liangbb@sumhs.edu.cn (梁蓓蓓); zj_xd@126.com (赵健)

度复杂的分子, 在肿瘤细胞异常增殖过程中, 细胞膜和信号分子的形成需要大量脂肪酸代谢和脂滴代谢的参与^[1]。虽然大多数正常组织的细胞倾向摄取外源性脂肪酸, 但肿瘤组织更倾向于自身合成脂肪酸以支持其快速增殖^[2]。脂肪酸的合成代谢在肿瘤细胞的生长、转移和化疗效果提升中发挥关键性的作用, 脂肪酸的去饱和途径由于新的替代途径的出现近年来备受关注。笔者课题组长期从事肿瘤代谢相关研究, 并已经证实了脂肪酸、胆固醇等代谢与肿瘤的生长、转移及干性维系等特性密切相关^[3-5]。本文主要对脂肪酸去饱和途径在肿瘤发生发展过程中的作用及调控靶点进行归纳总结, 旨在对基于肿瘤脂质代谢的治疗靶点进行进一步的挖掘和探索。

1 脂肪酸代谢中的去饱和途径

脂肪酸代谢在肿瘤中的作用近年来越发引起关注, 因为脂肪酸除了作为膜基质结构成分外, 还是重要的二级信使, 同时可以作为生产能量的燃料来源。生物体内脂肪酸分为两类: 饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸。不饱和脂肪酸由饱和脂肪酸通过去饱和途径作用转化而来。不饱和脂肪酸分为单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acids, MUFA) 和多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs): 单不饱和脂肪酸中脂肪烃链含有一个双键, 如棕榈油酸和油酸等; 多不饱和脂肪酸中脂肪烃链含有两个及以上的双键, 如 α 亚麻酸、二十碳五烯酸、亚油酸、 γ 亚麻酸、二十碳四烯酸等^[6-7]。单不饱和脂肪酸是生物体细胞膜的必需组分之一。研究调查显示, 较正常细胞, 人乳腺肿瘤细胞膜脂质组成中三酰甘油酯含量不变, 但膜磷脂、鞘磷脂和神经酰胺总量有所增加, 且最显著的变化见于最具侵袭性的三阴性乳腺癌, 这表明脂肪酸去饱和产生的单不饱和脂肪酸与肿瘤的发生发展有一定的相关性。脂肪酸代谢中的去饱和途径与肿瘤进展密切相关^[8]。

不饱和脂肪酸的合成过程受多个关键酶和因子的影响, 其中去饱和酶就在脂肪酸合成中发挥着非常重要的作用。多年来, 人们一直认为在肿瘤细胞中, 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (stearoyl-CoA desaturase, SCD) 是单不饱和脂肪酸的唯一来源。人体正常组织主要利用血液循环中的脂肪酸获取能量和结构组分, 而肿瘤细胞生长旺盛所需的脂肪酸主要来源于从头合成路径, 其中 SCD1 是催化饱和脂肪酸向不饱和脂肪酸转化的关键限速酶, 在脂肪酸从头合成中发挥重要作用^[9]。

2019年, Vriens 等^[10]揭示了肿瘤细胞会利用此前未知的一种替代途径来产生单不饱和脂肪酸, 这种新型通路就是脂肪酸去饱和酶 2 (fatty acid desaturase 2, FADS2) 介导生成单不饱和脂肪酸 sapienate 的去饱和途径 (图 1)。FADS2 的主要功能是通过在脂肪酸的烃链中引入双键来调节多不饱和脂肪酸的合成, 是多不饱和脂肪酸合成过程中重要的限速酶。

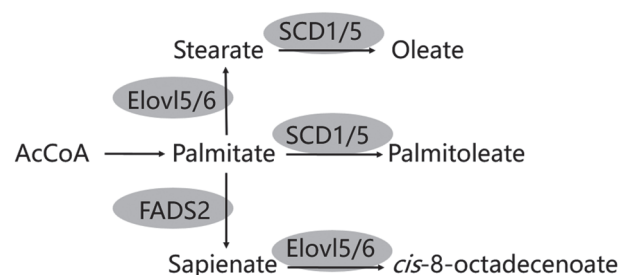


图1 肿瘤细胞中的脂肪酸去饱和途径^[10]

此外, 脂肪酸长度是一个重要的功能指标, 长链脂肪酸的从头合成受长链脂肪酸酶家族 (Elovl5) 的延伸调节。Elov5 参与多不饱和脂肪酸的延伸, 它延长亚油酸和 α 亚麻酸形成花生四烯酸和二十碳五烯酸。敲除 Elov5 会降低肾细胞癌中花生四烯酸、二十碳五烯酸的水平并抑制肾细胞癌的细胞增殖和侵袭^[11]。Elov6 参与具有 12、14 和 16 个碳原子的饱和和单不饱和脂肪酸的延伸, 抑制 Elov6 的表达会导致肝癌细胞中脂质积累并延缓细胞生长^[12]。

2 脂肪酸去饱和和调控靶点与肿瘤

2.1 SCD1

SCD 是一种内质网酶, 主要在脂肪组织中表达, 其产物参与细胞的新陈代谢和前体脂肪细胞的分化。SCD 在不同物种中存在多种亚型, 主要包含 SCD1 (FADS5) 和 SCD5 (FADS4)^[9]。SCD1 是脂肪酸去饱和途径中的一个关键限速酶, 在脂肪酸从头合成中发挥重要作用 (图 2)^[13]。SCD1 的主要底物是硬脂酸和棕榈酸, SCD1 的终产物油酸和棕榈油酸是甘油三酯、胆固醇酯以及膜磷脂等多种结构脂质优先利用的底物。SCD1 在多种人类癌组织中高表达, 如: 肺癌、膀胱癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肾癌、甲状腺癌和淋巴瘤^[14]。SCD5 是人类和其他脊椎动物中表达的第二种 SCD 亚型, 可以将硬脂酸去饱和为油酸, 也可以将棕榈酸去饱和为棕榈油酸, SCD1 在肿瘤细胞中高表达并被广泛研

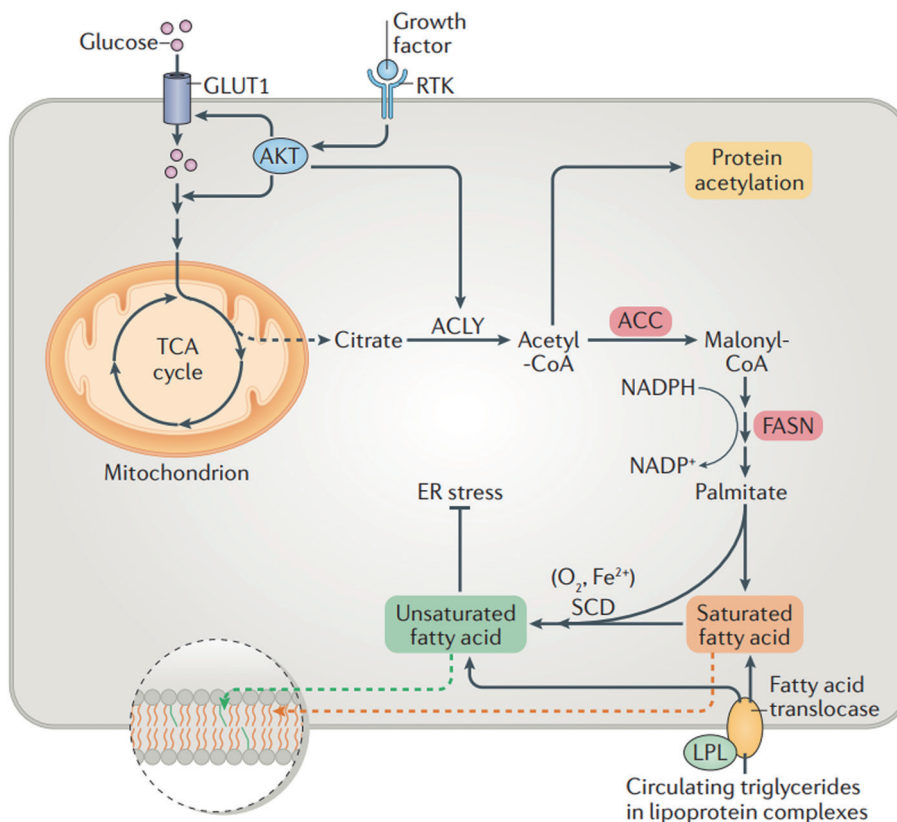


图2 肿瘤细胞脂肪酸合成途径^[13]

究, 但 SCD5 的表达低、活性不显著^[15-16]。

2.1.1 SCD1在肿瘤生长与转移中的研究

研究显示, 肿瘤细胞在 SCD1 活性增加时可以降低内质网的饱和脂肪酸, 增加不饱和脂肪酸, 从而降低了内质网应激反应导致的肿瘤细胞凋亡。抑制 SCD1 活性能增强内质网应激反应, 加速肿瘤细胞凋亡^[17]。敲低 SCD1 基因可抑制肺肿瘤转移并延长荷瘤小鼠的总生存期^[18]。体外细胞生长实验也证实 SCD1 可以增强胃癌细胞的细胞增殖和集落形成能力^[19]。SCD1 不仅影响细胞增殖和存活, 而且在维持基因组稳定性方面也发挥作用^[20]。SCD1 还可通过调节 β -连环蛋白 (catenin)-YAP/TAZ 活性从而影响肺肿瘤细胞的干性^[21]。SCD1 在卵巢癌组织中高表达, 抑制 SCD1 会降低 CoQ₁₀ 从而诱导卵巢癌细胞铁死亡, 同时减少膜磷脂中的不饱和脂肪酰基链和增加长链饱和神经酰胺从而诱导卵巢癌细胞凋亡^[22]。SCD1 催化脂肪酸去饱和, 脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, FABP4) 增强乳腺癌细胞中脂滴的形成, 它们共同保护癌细胞免受氧化应激诱导的铁死亡^[23]。SCD1 的产物油酸可上调脂肪甘油三酯脂酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL)

和激素敏感脂肪酶 (hormone-sensitive lipase, HSL) 的表达, 进而可以促进脂肪细胞的脂肪分解^[24]。油酸也可以通过磷脂酶 D (phospholipase D, PLD)-mTOR/p70S6K 通路刺激三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 细胞迁移、侵袭和增殖来影响 TNBC 进展^[25]。

2.1.2 SCD1在肿瘤耐药中的研究

靶向 SCD1 有助于改善癌细胞的化疗敏感性。伊立替康 (irinotecan, Iri) 是治疗转移性结直肠癌的关键药物。与常规癌细胞相比, 抗 Iri 的癌细胞具有更高水平的不饱和脂质。SCD1 随着 Iri 抗性细胞耐药性的发展而上调, 而抑制 SCD1 的活性有效地改善癌细胞对 Iri 治疗的敏感性。此外, SCD1 直接调节 ALDH1A1 的表达, 有助于维持 Iri 抗性细胞中的癌症干性和 ROS 水平。因此, 靶向 SCD1 可以有效改善结直肠癌对于 Iri 治疗的敏感性^[26]。对化疗药替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 有抗性的胶质瘤细胞中的 SCD1 显著过表达。SCD1 过表达促进癌细胞对 TMZ 的抗性, 而干扰 SCD1 可以使 TMZ 抗性细胞重新敏感。TMZ 和 SCD1 抑制剂的联合治疗显示出对 TMZ 耐药胶质瘤细胞的联合抑

制作用。靶向 SCD1 可有效克服胶质瘤中的 TMZ 耐药性^[27]。在提取索拉非尼耐药患者的肝癌标本进行异种移植的实验中, 发现 SCD1 显著上调, 其过表达可预测肝癌患者对索拉非尼治疗的临床反应。抑制 SCD1 可以调节内质网应激所介导的分化, 抑制肝脏肿瘤起始细胞数量并且提高对索拉非尼的敏感性。靶向 SCD1 联合索拉非尼可能是一种新的肝癌治疗策略^[28]。

此外, 在 SCD1 抑制剂的研究中发现, 在用 SCD1 抑制剂处理结肠癌的肿瘤干细胞后, 通过对 14 个肿瘤干细胞特异性信号和标记基因进行定量 RT-PCR 分析, 发现 Notch1 和 AXIN2 表达的降低先于所有其他基因的表达变化, 并且大多数 Wnt 和 NOTCH 信号基因下调。这说明抑制 SCD1 可以抑制 Wnt 和 NOTCH 信号, 表明在临床环境中靶向 SCD1 治疗结肠癌的可能性^[29]。目前研究肿瘤去饱和途径所使用的 SCD1 抑制剂如表 1 所示, 其中使用 A939572 作为抑制剂的研究最多。

2.2 FADS2

FADS2 基因也称作 Δ -6 脂肪酸去饱和酶基因, 位于染色体 11q12.2, 是脂肪酸去饱和酶基因家族的成员之一^[30], 其是 PUFA 生物合成的第一个限速酶, 在多种癌组织中高表达, 如: 乳腺癌、肺癌、肝癌、食道癌、黑色素瘤和白血病^[31]。

2.2.1 FADS2在肿瘤生长与转移中的研究

研究发现, 肿瘤细胞还可利用 FADS2 来合成单不饱和脂肪酸 sapienate。研究人员明确 sapienate 和它的下游代谢物 *cis*-8-octadecenoate 可以被纳入到肿瘤细胞的膜脂质中, sapienate 主要在棕榈酸酯含量高的情况下产生, 如 SCD 被抑制或不表达时。研究证实 SCD1 被阻断时, 对 SCD1 抑制不敏感的肿瘤细胞可进行 FADS2 介导的 sapienate。人肝癌和肺癌中的 sapienate 水平和 FADS2 表达较正常组织均明显升高, 且在小鼠肝肿瘤细胞模型中, 同时抑制 FADS2 和 SCD1 才可较为明显地降低肿瘤的生长, 证实某些肿瘤细胞可使用 FADS2 这种替代途径来影响脂肪酸的去饱和^[10]。FADS2 在结直肠癌中表达比正常组织中多, 且在结直肠癌中作为一种潜在的致癌基因发挥作用, 通过增加前列腺素 E2 的代谢, 在体外和体内促进结直肠癌细胞增殖^[32]。FADS2 的活性在黑色素瘤和肺肿瘤生长期被上调, 通过抑制 FADS2 活性可显著降低肿瘤生长^[33]。

研究证实, 在肺癌细胞中敲低 FADS2 和 SCD1,

使铁水平和铁死亡增加; 并且敲低 SCD1 和 FADS2 降低了铁死亡相关因子的 mRNA 水平, 如 SOD2、SLC2A4、SLC2A14、SLC7A11、SLC1A5、SLC3A2、CARS、EMC2、RPL8 和 GLUD1 等, 从而使细胞对铁死亡敏感^[34]。在卵巢癌细胞中, SCD1 和 FADS2 可以正向调节铁死亡关键基因 GPX4 的转录和翻译以及 GSH/GSSG 的比率, 从而预防由脂质过氧化引起的铁死亡; 而抑制 SCD1 和 FADS2 会导致氧化还原活性不稳定铁 (redox-active labile iron) 水平升高, 进而导致 ROS 积累失调和随后由脂质过氧化引起的铁死亡^[35]。

2.2.2 FADS2在肿瘤耐药中的研究

SCD1 和 FADS2 的高表达均可以加速卵巢癌细胞的脂质代谢活性和肿瘤侵袭性, 而通过药物抑制和基因敲除 SCD1 和 FADS2 则均可以延缓卵巢癌肿瘤生长、肿瘤干细胞的形成并降低铂耐药性。抑制 SCD1 和 FADS2 可以直接下调 GPX4 的表达和 GSH/GSSG 比率, 导致线粒体氧化还原平衡的破坏, 随后导致卵巢癌细胞中铁介导的脂质过氧化和线粒体功能障碍^[35]。因此, 通过抑制 SCD1 和 FADS2 可以抑制肿瘤组织的生长, 也可以与化疗药物联合治疗抑制肿瘤的进展 (表 1)^[17, 35-52]。

2.3 甾醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1)

甾醇调节元件结合蛋白 (sterol-regulatory element binding proteins, SREBPs) 是一类重要的核转录因子, 属于 bHLH-Zip 超家族。目前已经确认的 SREBPs 成员有 3 种, 即 SREBP-1a、SREBP-1c、SREBP-2。SREBP-2 主要负责胆固醇的代谢和稳态, SREBP1 系列主要负责脂肪的从头合成, a 和 c 在不同的组织中的表达不同^[53]。SREBP1 是参与脂肪酸合成的关键核转录因子, 是脂肪合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 的主要调节剂。同时, SREBP1 可介导下游多种脂代谢信号的转录, 其中包括 SCD1 和 FADS2 (图 3), 且 SREBP1 过表达也会导致 SCD1 和 FADS2 的过表达^[54-55]。在 U87 胶质母瘤细胞中, 过表达 SREBP1 可以促进 FADS2 的表达, 进而增加 sapienate/棕榈酸比率以及 sapienate 水平; 同时, 也可以增强 SCD1 的表达, 进而增加棕榈油酸/棕榈酸比率和棕榈油酸的水平。此外, SREBP1 抑制剂可以降低 MEF 和 Huh7 细胞中的 FADS2 和 SCD1 的 mRNA 和蛋白质的表达, 进而降低 sapienate/棕榈酸比率、sapienate 水平、棕榈油酸/棕榈酸的比率以及棕榈油酸的水平^[54]。越来越多的研究证实 SREBP1 与肿瘤的发生和发展有着密切的关系。

表1 在医学实验研究中脂肪酸去饱和酶抑制剂的应用

去饱和酶	抑制剂	在医学实验研究中的作用
SCD1	MK8245	抑制肝癌细胞增殖 ^[36]
	Sterculic acid	抑制乳腺癌生长 ^[37] ; 调节肺癌细胞的迁移 ^[38]
	T-3764518	减缓结肠癌和间皮瘤的肿瘤生长 ^[39]
	MF-438	与顺铂联合治疗可更好地抑制肺癌的生长 ^[40]
	PluriSIn 1	抑制Nanog阳性的诱导性多功能干细胞的致瘤性 ^[41]
	CVT-11127	抑制肺癌细胞的增殖、存活和侵袭性, 并且可以抑制肿瘤的生成 ^[42]
	CAY10566	诱导胶质母细胞瘤的肿瘤干细胞凋亡 ^[17] ; 影响乳腺癌组织的总体存活和进展 ^[43]
FADS2	A939572	抑制胰腺瘤的生长并激活未折叠蛋白反应(UPR) ^[44] ; 抑制膀胱癌细胞的增殖和侵袭 ^[45] ; 抑制肺肿瘤的生长和上皮间质转化 ^[46] ; 与 temsirolimus联合治疗可以抑制肾细胞癌的生长 ^[47] ; 抑制肾癌细胞的增殖, 提高顺铂治疗的敏感性 ^[48] ; 与amodiaquine联合治疗可显著抑制肺癌细胞增殖和肺肿瘤的生长 ^[49]
	SC-26196	提高胶质母细胞瘤细胞的放射敏感性 ^[50] ; 抑制结肠癌肿瘤的大小 ^[51] ; 增强卡非佐米治疗脂肪肉瘤的效果 ^[52] ; 与顺铂联合治疗可抑制卵巢癌细胞扩散 ^[35]

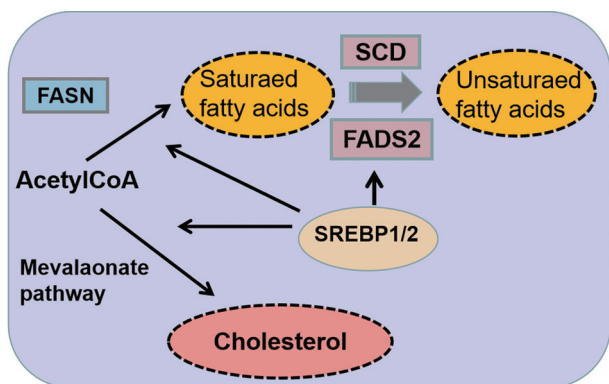


图3 脂肪酸去饱和调控信号通路图

2.3.1 SREBP1在肿瘤生长与转移中的研究

SREBP1 调节脂质代谢中的关键基因, 如: ACLY、ACC、FASN、SCD1 和 ACSs 等。在胃癌细胞中, SREBP-1c 的激活导致 SCD 和 FASN 的上调、Elovl6 的下调, 敲除 SREBP1c 则可以显著抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和转移^[56]。

在黑色素瘤中, SREBP1 可以调节脂肪酸从头合成基因 (FASN、SCD、ACSL1) 的表达, 来调节黑色素瘤细胞的生长^[57]。在肝癌细胞中, 敲低 TIP30 可激活 Akt/mTOR 信号通路来上调 SREBP1 表达, 从而通过激活 FASN 和 SCD 来促进脂肪酸代谢^[5]。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 可通过 c-Myc 上调 SREBP1 及其下游脂肪生成酶, 从而在肝癌细胞积累甘油三酯、胆固醇和脂滴来调节从头脂肪生成^[58]。

研究证实, PI3K-AKT-mTOR 信号的过度活跃

可通过 SREBP1/SCD1 介导的脂肪酸生成保护肿瘤细胞免于氧化应激和铁死亡, 因此抑制 PI3K-AKT-mTOR 信号轴可使肿瘤细胞对铁死亡诱导敏感^[55]。SREBP1 在胰腺癌组织和胰腺癌细胞系中均过表达。高糖微环境通过增强 SREBP1 表达促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡和自噬, 并且高糖微环境可以通过 SREBP1 促进小鼠体内肿瘤的生长。此外, 自噬的激活可以加速 SREBP1 的表达并抑制细胞凋亡。因此, SREBP1-自噬轴在高糖微环境诱导的肿瘤进展中起关键作用^[59]。

SREBP1 在浸润性甲状腺癌中高表达。SREBP1 的高表达与分化型甲状腺癌患者的甲状腺外扩展、疾病晚期和较短的疾病特异性生存期相关。过表达 SREBP1 可以显著增加甲状腺癌细胞的耗氧率、丝状伪足形成以及迁移和侵袭能力。敲除或抑制 SREBP1 则具有相反的效果。RNA-Seq 分析表明, 上皮间质转化标志物和 CYR61/CTGF 表达会随 SREBP1 表达的变化而变化。YAP 抑制剂、CYR61 或 CTGF 的基因沉默可以消除 SREBP1 促进的细胞侵袭。这说明 SREBP1 高表达可作为甲状腺癌的预后指标, SREBP1 过表达可以通过 Hippo-YAP 途径上调 CYR61/CTGF 参与癌症侵袭性^[60]。

2.3.2 SREBP1在肿瘤耐药中的研究

靶向 SREBP1 可以改善癌症细胞的化疗敏感性。通过基因芯片分析, 证明在子宫内膜癌中 SREBP1 与孕激素抗性有关, SREBP1 的过表达可以促进子宫内膜癌对孕激素的抵抗, 而抑制 SREBP1 则可以恢复对孕激素的敏感性。其机制是 SREBP1 通过激活 NF- κ B 通路促进子宫内膜癌细胞的增殖并抑制其

凋亡, 表明靶向 SREBP1 可能是一种解决子宫内膜癌患者孕激素抵抗的新方法^[61]。SREBP1 在化疗耐药的结直肠癌样本中过表达, SREBP1 的过表达会下调 caspase-7 的表达使患者生存率降低, 并且会降低结直肠癌细胞对吉西他滨的敏感性。这表明靶向 SREBP1 引起的 caspase-7 上调可能是一种新的预后生物标志物, 并且可能是结直肠癌治疗的新靶点^[62]。此外, SREBP1 在吉非替尼治疗显著敏感的细胞中下调, 而在具有获得性耐药的 EGFR 突变非小细胞肺癌细胞 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中并未观察到, 并且吉非替尼会使对其敏感和获得性耐药的细胞中饱和磷脂和不饱和磷脂的比例不同。在细胞和动物实验中, 抑制 SREBP1 可使 EGFR 突变治疗耐药的 NSCLC 对吉非替尼敏感。因此, 靶向 SREBP1 诱导的脂肪生成是克服 EGFR 突变肺癌对吉非替尼获得性耐药的有前景的方法^[63]。

3 展望

肿瘤细胞的增殖是一个高度消耗能量的过程, 而脂肪酸代谢在其中发挥着重要的作用。脂肪酸代谢途径是非常复杂的过程, 具有许多不同的反馈机制和调控点。此外, 大部分脂肪酸代谢酶有多个亚型且有不同的细胞定位和组织分布。肿瘤细胞依赖脂肪酸合成生物膜、储存能量, 并且生产信号分子。单不饱和脂肪酸在增强细胞膜更新、影响细胞内信号转导和基因转录中的作用对肿瘤细胞存活至关重要。随着脂肪酸去饱和途径与肿瘤之间的关系越来越受到关注, 人们对其途径中的代谢酶及关键调控因子有了不断深入的研究, 有助于挖掘脂肪酸调控的新靶点, 并为临床肿瘤靶向性药物的开发提供新的策略。

[参 考 文 献]

- [1] Bian X, Liu R, Meng Y, et al. Lipid metabolism and cancer. *J Exp Med*, 2021, 218: e20201606
- [2] Rohrig F, Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16: 732-49
- [3] Liang B, Chen R, Song S, et al. ASPP2 inhibits tumor growth by repressing the mevalonate pathway in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 830
- [4] Tang M, Chen R, Wang H, et al. Obesity-induced methylation of osteopontin contributes to adipogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 1238153
- [5] Yin F, Sharen G, Yuan F, et al. TIP30 regulates lipid metabolism in hepatocellular carcinoma by regulating SREBP1 through the Akt/mTOR signaling pathway. *Oncogenesis*, 2017, 6: e347
- [6] Cheng C, Geng F, Cheng X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38: 27
- [7] D'Angelo S, Motti ML, Meccariello R. ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids, obesity and cancer. *Nutrients*, 2020, 12: 2751
- [8] Peck B, Schulze A. Lipid desaturation—the next step in targeting lipogenesis in cancer? *FEBS J*, 2016, 283: 2767-78
- [9] Tracz-Gaszewska Z, Dobrzyn P. Stearoyl-CoA desaturase 1 as a therapeutic target for the treatment of cancer. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: 948
- [10] Vriens K, Christen S, Parik S, et al. Evidence for an alternative fatty acid desaturation pathway increasing cancer plasticity. *Nature*, 2019, 566: 403-6
- [11] Nitta S, Kandori S, Tanaka K, et al. ELOVL5-mediated fatty acid elongation promotes cellular proliferation and invasion in renal cell carcinoma. *Cancer Sci*, 2022, 113: 2738-52
- [12] Su YC, Feng YH, Wu HT, et al. Elov16 is a negative clinical predictor for liver cancer and knockdown of Elov16 reduces murine liver cancer progression. *Sci Rep*, 2018, 8: 6586
- [13] Zhu J, Thompson CB. Metabolic regulation of cell growth and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 436-50
- [14] Presler M, Wojtczyk-Miaskowska A, Schlichtholz B, et al. Increased expression of the gene encoding stearoyl-CoA desaturase 1 in human bladder cancer. *Mol Cell Biochem*, 2018, 447: 217-24
- [15] Bellenghi M, Talarico G, Botti L, et al. SCD5-dependent inhibition of SPARC secretion hampers metastatic spreading and favors host immunity in a TNBC murine model. *Oncogene*, 2022, 41: 4055-65
- [16] Igal RA, Sinner DI. Stearoyl-CoA desaturase 5 (SCD5), a Δ -9 fatty acyl desaturase in search of a function. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021, 1866: 158840
- [17] Pinkham K, Park DJ, Hashemiaghdam A, et al. Stearoyl CoA desaturase is essential for regulation of endoplasmic reticulum homeostasis and tumor growth in glioblastoma cancer stem cells. *Stem Cell Reports*, 2019, 12: 712-27
- [18] Liu G, Feng S, Jia L, et al. Lung fibroblasts promote metastatic colonization through upregulation of stearoyl-CoA desaturase 1 in tumor cells. *Oncogene*, 2018, 37: 1519-33
- [19] Wang C, Shi M, Ji J, et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) facilitates the growth and anti-ferroptosis of gastric cancer cells and predicts poor prognosis of gastric cancer. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 15374-91
- [20] de Lima Luna AC, Forti FL. Modulation of SCD1 activity in hepatocyte cell lines: evaluation of genomic stability and proliferation. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476: 3393-405
- [21] Noto A, De Vitis C, Pisanu ME, et al. Stearoyl-CoA-desaturase 1 regulates lung cancer stemness via stabilization and nuclear localization of YAP/TAZ. *Oncogene*, 2017, 36: 4573-84
- [22] Tesfay L, Paul BT, Konstorum A, et al. Stearoyl-CoA

- desaturase 1 protects ovarian cancer cells from ferroptotic cell death. *Cancer Res*, 2019, 79: 5355-66
- [23] Luis G, Godfroid A, Nishiumi S, et al. Tumor resistance to ferroptosis driven by stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) in cancer cells and fatty acid binding protein-4 (FABP4) in tumor microenvironment promote tumor recurrence. *Redox Biol*, 2021, 43: 102006
- [24] Zou Y, Wang YN, Ma H, et al. SCD1 promotes lipid mobilization in subcutaneous white adipose tissue. *J Lipid Res*, 2020, 61: 1589-604
- [25] Lingrand M, Lalonde S, Jutras-Carignan A, et al. SCD1 activity promotes cell migration via a PLD-mTOR pathway in the MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cell line. *Breast Cancer*, 2020, 27: 594-606
- [26] Sun M, Chen X, Yang Z. Single cell mass spectrometry studies reveal metabolomic features and potential mechanisms of drug-resistant cancer cell lines. *Anal Chim Acta*, 2022, 1206: 339761
- [27] Dai S, Yan Y, Xu Z, et al. SCD1 confers temozolomide resistance to human glioma cells via the Akt/GSK3 β / β -catenin signaling axis. *Front Pharmacol*, 2018, 8: 960
- [28] Ma MKF, Lau EYT, Leung DHW, et al. Stearoyl-CoA desaturase regulates sorafenib resistance via modulation of ER stress-induced differentiation. *J Hepatol*, 2017, 67: 979-90
- [29] Yu Y, Kim H, Choi S, et al. Targeting a lipid desaturation enzyme, SCD1, selectively eliminates colon cancer stem cells through the suppression of Wnt and NOTCH signaling. *Cells*, 2021, 10: 106
- [30] Park WJ, Kothapalli KS, Lawrence P, et al. FADS2 function loss at the cancer hotspot 11q13 locus diverts lipid signaling precursor synthesis to unusual eicosanoid fatty acids. *PLoS One*, 2011, 6: e28186
- [31] Li YL, Tian H, Jiang J, et al. Multifaceted regulation and functions of fatty acid desaturase 2 in human cancers. *Am J Cancer Res*, 2020, 10: 4098-111
- [32] Tian J, Lou J, Cai Y, et al. Risk SNP-mediated enhancer-promoter interaction drives colorectal cancer through both FADS2 and AP002754.2. *Cancer Res*, 2020, 80: 1804-18
- [33] He C, Qu X, Wan J, et al. Inhibiting Δ -6 desaturase activity suppresses tumor growth in mice. *PLoS One*, 2012, 7: e47567
- [34] Jiang YQ, Mao C, Yang R, et al. EGLN1/c-Myc induced lymphoid-specific helicase inhibits ferroptosis through lipid metabolic gene expression changes. *Theranostics*, 2017, 7: 3293-305
- [35] Xuan Y, Wang H, Yung MM, et al. SCD1/FADS2 fatty acid desaturases equipose lipid metabolic activity and redox-driven ferroptosis in ascites-derived ovarian cancer cells. *Theranostics*, 2022, 12: 3534-52
- [36] Yao Y, Sun S, Wang J, et al. Canonical wnt signaling remodels lipid metabolism in zebrafish hepatocytes following Ras oncogenic insult. *Cancer Res*, 2018, 78: 5548-60
- [37] Khoo DE, Fermor B, Miller J, et al. Manipulation of body fat composition with sterculic acid can inhibit mammary carcinomas *in vivo*. *Br J Cancer*, 1991, 63: 97-101
- [38] Pelaez R, Ochoa R, Pariente A, et al. Sterculic acid alters adhesion molecules expression and extracellular matrix compounds to regulate migration of lung cancer cells. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 4370
- [39] Nishizawa S, Sumi H, Satoh Y, et al. *In vitro* and *in vivo* antitumor activities of T-3764518, a novel and orally available small molecule stearoyl-CoA desaturase 1 inhibitor. *Eur J Pharmacol*, 2017, 807: 21-31
- [40] Pisanu ME, Noto A, De Vitis C, et al. Blockade of stearoyl-CoA-desaturase 1 activity reverts resistance to cisplatin in lung cancer stem cells. *Cancer Lett*, 2017, 406: 93-104
- [41] Zhang L, Pan Y, Qin G, et al. Inhibition of stearoyl-CoA desaturase selectively eliminates tumorigenic Nanog-positive cells: improving the safety of iPS cell transplantation to myocardium. *Cell Cycle*, 2014, 13: 762-71
- [42] Hess D, Chisholm JW, Igal RA. Inhibition of stearoylCoA desaturase activity blocks cell cycle progression and induces programmed cell death in lung cancer cells. *PLoS One*, 2010, 5: e11394
- [43] Mohammadzadeh F, Mosayebi G, Montazeri V, et al. Fatty acid composition of tissue cultured breast carcinoma and the effect of stearoyl-CoA desaturase 1 inhibition. *J Breast Cancer*, 2014, 17: 136-42
- [44] Skrypek K, Balog S, Eriguchi Y, et al. Inhibition of stearoyl-CoA desaturase induces the unfolded protein response in pancreatic tumors and suppresses their growth. *Pancreas*, 2021, 50: 219-26
- [45] Piao C, Cui X, Zhan B, et al. Inhibition of stearoyl CoA desaturase-1 activity suppresses tumour progression and improves prognosis in human bladder cancer. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 2064-76
- [46] She K, Fang S, Du W, et al. SCD1 is required for EGFR-targeting cancer therapy of lung cancer via re-activation of EGFR/PI3K/AKT signals. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 103
- [47] von Roemeling CA, Marlow LA, Wei JJ, et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 is a novel molecular therapeutic target for clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 2368-80
- [48] Lucarelli G, Ferro M, Loizzo D, et al. Integration of lipidomics and transcriptomics reveals reprogramming of the lipid metabolism and composition in clear cell renal cell carcinoma. *Metabolites*, 2020, 10: 509
- [49] Hu X, Xiang J, Li Y, et al. Inhibition of stearoyl-CoA desaturase 1 potentiates anti-tumor activity of amodiaquine in non-small cell lung cancer. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45: 438-45
- [50] Wang J, Liang H, Sun M, et al. Δ -6-desaturase inhibitor enhances radiation therapy in glioblastoma *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 6779-90
- [51] Hansen-Petrik MB, McEntee MF, Johnson BT, et al. Selective inhibition of Δ -6 desaturase impedes intestinal tumorigenesis. *Cancer Lett*, 2002, 175: 157-63
- [52] Jeitany M, Prabhu A, Dakle P, et al. Novel carfilzomib-based combinations as potential therapeutic strategies for liposarcomas. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78: 1837-51

- [53] Goldstein JL, DeBose-Boyd RA, Brown MS. Protein sensors for membrane sterols. *Cell*, 2006, 124: 35-46
- [54] Triki M, Rinaldi G, Planque M, et al. mTOR signaling and SREBP activity increase FADS2 expression and can activate sapienate biosynthesis. *Cell Rep*, 2020, 31: 107806
- [55] Yi J, Zhu J, Wu J, et al. Oncogenic activation of PI3K-AKT-mTOR signaling suppresses ferroptosis via SREBP-mediated lipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 31189-97
- [56] Li C, Zhang L, Qiu Z, et al. Key molecules of fatty acid metabolism in gastric cancer. *Biomolecules*, 2022, 12: 706
- [57] Wu S, Naar AM. SREBP1-dependent *de novo* fatty acid synthesis gene expression is elevated in malignant melanoma and represents a cellular survival trait. *Sci Rep*, 2019, 9: 10369
- [58] Chen J, Ding C, Chen Y, et al. ACSL4 reprograms fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma via c-Myc/SREBP1 pathway. *Cancer Lett*, 2021, 502: 154-65
- [59] Zhou C, Qian W, Li J, et al. High glucose microenvironment accelerates tumor growth via SREBP1-autophagy axis in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 302
- [60] Kuo CY, Chang YC, Chien MN, et al. SREBP1 promotes invasive phenotypes by upregulating CYR61/CTGF via the Hippo-YAP pathway. *Endocr Relat Cancer*, 2021, 29: 47-58
- [61] Ma X, Zhao T, Yan H, et al. Fatostatin reverses progesterone resistance by inhibiting the SREBP1-NF- κ B pathway in endometrial carcinoma. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 544
- [62] Shen W, Xu T, Chen D, et al. Targeting SREBP1 chemosensitizes colorectal cancer cells to gemcitabine by caspase-7 upregulation. *Bioengineered*, 2019, 10: 459-68
- [63] Xu CC, Zhang L, Wang DF, et al. Lipidomics reveals that sustained SREBP-1-dependent lipogenesis is a key mediator of gefitinib-acquired resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Cell Death Discov*, 2021, 7: 353