

• 专家论坛 •

脂代谢途径与肾脏肿瘤治疗

孙恺¹, 杨天民², 夏庆华^{1,2*}

(1. 山东大学, 山东省立医院 泌尿外科, 山东 济南 250021;

2. 山东第一医科大学附属省立医院(山东省立医院) 泌尿外科, 山东 济南 250021)

摘要: 肾脏肿瘤作为泌尿系统常见恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率仍在逐年攀升。尽管靶向药物的出现极大改善了晚期肾癌患者的预后, 但耐药性的发生仍给患者带来巨大的治疗压力。肾透明细胞癌是肾癌中最常见的病理类型, 被广泛报道是一种由代谢重编程参与的代谢性疾病。这种代谢异常不仅支持蛋白质、脂质和核酸等大分子的合成, 而且促进肿瘤进展。脂质代谢的改变, 尤其是参与合成生物膜成分、提供肿瘤进展能源、调控肿瘤发生信号转导的脂肪酸代谢, 在肿瘤发生、发展中至关重要。本文对脂质代谢途径中的关键分子进行系统归纳, 旨在为肾透明细胞癌寻找潜在的治疗靶点, 进一步阐明干扰脂肪酸代谢途径在肾脏肿瘤治疗中的潜在临床应用前景。

关键词: 肾癌; 肾透明细胞癌; 脂肪酸代谢; 代谢重编程; 治疗靶点

中图分类号: R737.11

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2023)01-0012-06

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2023.01.03

Lipid metabolism and renal tumor therapy

Sun Kai¹, Yang Tianmin², Xia Qinghua^{1,2}

1. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China;

2. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250021, China

Corresponding author: Xia Qinghua, E-mail: xiaqh2016@163.com

Abstract: As one of the common malignant tumors of urinary system, the morbidity and mortality of renal cell carcinoma are still increasing. Although the emergence of targeted drugs has greatly improved the prognosis of patients with advanced renal cell cancer, the occurrence of drug resistance still brings great pressure to patients. Renal clear cell carcinoma is the most common pathological type of renal cell carcinoma and has been widely reported as a metabolic disease involving metabolic reprogramming. This metabolic abnormality not only supports the synthesis of macromolecules such as proteins, lipids and nucleic acids, but also promotes tumor progression. Changes in lipid metabolism, especially fatty acid metabolism, which is involved in the synthesis of biofilm components, providing energy for tumor progression, and regulating tumorigenic signal transduction, are crucial in tumorigenesis and development. This paper systematically summarizes key molecules in lipid metabolism pathway, aiming to find potential therapeutic targets for renal clear cell carcinoma and further clarify the potential clinical application prospect of interfering with fatty acid metabolism pathway in the treatment of renal tumors.

Keywords: Renal tumor; Renal clear cell carcinoma; Fatty acid metabolism; Metabolic reprogramming; Therapeutic target

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是常见的泌尿系统恶性肿瘤, 2018年预估全球新发肾肿瘤数为403 262例, 同年在世界范围内预估有

175 098例患者因肾癌死亡^[1]。手术切除是早期肾癌一线治疗方案, 而晚期转移性肾癌患者, 外科治疗效果较差, 尽管靶向治疗的出现给晚期患者带来了治疗曙光, 但是耐药性和药物不良反应的发生使中位生存率不足3年^[2]。研究认为肾癌属于代谢性疾病, 在肾癌的发生发展过程中, 存在很多基因的突

基金项目: 国家自然科学基金(82072816)

※通信作者: 夏庆华, E-mail: xiaqh2016@163.com

变,包括Von Hippel-Lindau (VHL)等^[3]。这些基因的突变直接改变了肾癌细胞的代谢过程,而参与氧、能量以及营养物质代谢通路的改变在肾癌的发生发展过程中具有重要意义^[4]。

肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)是肾细胞癌最常见的病理类型,因其细胞质含丰富的脂质和糖原病理染色呈“透明”状态而得名。研究表明,脂肪酸(fatty acids, FAs)在ccRCC的膜结构、能量代谢及信号转导等方面发挥作用,提示调节脂肪酸水平对于调控肿瘤发生发展具有重要作用,这不仅包括从微环境中调节脂肪酸的合成、修饰和摄取,也包括从其他脂质种类中释放脂肪酸^[5-6]。大量研究证实,脂肪酸代谢在ccRCC的进程中具有重要意义,靶向脂肪酸代谢可能成为逆转耐药并改善ccRCC预后的潜在途径。

本文总结脂肪酸代谢的关键因子在ccRCC中的研究进展,阐述其在ccRCC进展中的作用,以寻找ccRCC潜在的治疗靶点,进一步阐明干扰脂肪酸代谢途径在肾脏肿瘤治疗中的潜在临床应用前景。

1 脂质的摄取

诱导脂肪酸的摄取是癌细胞发生进展及治疗抵抗的常见途径,CD36作为一种“清道夫”受体,可以结合并内化长链脂肪酸、低密度脂蛋白等物质,已经成为促进脂质摄取的重要分子。一项联合代谢组学和全基因组转录组学分析显示,缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)可以诱导早期ccRCC中CD36的转录增加并促进了膳食脂肪的摄取和储存。随着ccRCC肿瘤分期的增加,CD36转录水平下降,而脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FASN)转录水平升高。这表明,晚期ccRCC肿瘤及转移性ccRCC可以通过增加脂质生物合成来弥补清除细胞外脂质能力的下降^[7]。

脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP)是一组参与脂肪酸摄取的蛋白质,主要定位于细胞内或细胞膜上,在长链脂肪酸转运中起关键作用。研究表明肿瘤细胞可以通过增强FATPs的表达,来增加细胞内脂质含量以促进癌症进展及治疗抵抗。FATPs由六种异构体组成,它们由特定基因编码并具有组织特异性^[8]。FATP2是一种存在于肾组织中的常见亚型,在调节外源性脂肪酸转移和细胞内维持脂质稳态中具有重要作用^[9]。FATP4是一种由SLC27A4基因编码的蛋白质,研究发现,FATP4在肾肿瘤组织表达较高且与RCC不良预后有关^[10]。

肿瘤细胞可以过表达参与细胞内外脂质转运的脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein, FABP)以促进肿瘤进展。一项研究揭示了相较于癌旁组织,FABP1在ccRCC组织中表达降低,而FABP5、FABP6及FABP7在ccRCC组织中表达升高,且较高的FABP5、FABP6及FABP7的表达量和较低的FABP1的表达量均与ccRCC的不良预后有关^[11]。

2 脂质的生物合成

FASN是一个多酶蛋白复合体,是可以催化从头合成脂肪酸的酶。多个研究报道FASN的过表达与乳腺癌等多个肿瘤的进展密切相关,抑制FASN能抑制肝癌细胞的恶性表型^[12]。在ccRCC中,Choueiri等^[13]发现FASN表达与体质量指数(body mass index, BMI)呈负相关,具有较低FASN表达的ccRCC患者有较好的总体生存率。Ye等^[14]的研究证实FASN表达与ccRCC细胞增殖、迁移、凋亡和脂滴形成呈正相关,并调节ccRCC微环境的代谢紊乱。

柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)是葡萄糖代谢和脂肪酸合成的桥梁,能催化柠檬酸转化为乙酰辅酶A(coenzyme A, CoA),从而将过量的糖酵解产物导向脂质合成,从而促进肿瘤的生长和分化。研究发现ACLY在ccRCC组织中高表达,且ACLY蛋白水平与ccRCC的T分期和肿瘤分级呈正相关^[15]。

乙酰CoA羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)不仅是调控脂肪酸合成的酶,同时也参与脂肪酸的氧化代谢^[16]。ACC以细胞质的形式(ACCA)和线粒体锚定的形式(ACCB)存在,两种酶都催化乙酰CoA羧化反应形成丙二酰CoA。ACCA被认为是介导脂肪酸合成的主要异构体,可以促进脂肪生成以满足癌细胞快速生长和增殖的需要。而ACCB是位于肉碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)附近的同工型,是CPT1活性的主要调节子,在多种癌症中ACCB的表达和活性均被抑制^[17]。

新合成或者过量摄取的饱和脂肪酸需要在硬脂酰CoA去饱和酶1(stearyl CoA desaturase 1, SCD1)的作用下去饱和化,以应对脂毒性和内质网应激诱导的细胞凋亡或铁死亡^[18]。SCD1是促进脂质合成的调节酶,在细胞膜的生成及细胞代谢的信号转导中发挥重要作用。SCD1在ccRCC肿瘤组织中特异性地高表达,其表达水平在疾病进展过程中始

终维持较高水平^[19]。

固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein 1, SREBP1)是脂肪酸代谢的主要调节因子。它通过调控 ACC、SCD1和FASN的转录,参与癌症及其他疾病的发展。Yang等^[20]发现脂质去饱和可能是ccRCC的代谢标志,并且证明SREBP1在ccRCC细胞系中过表达,是ccRCC中脂质去饱和和细胞生长所必需的。Zhang等^[21]发现LINC01138可通过SREBP1介导的脂质去饱和调节ccRCC的生长,并与患者生存不良相关。

3 脂质的代谢

肉碱穿梭系统是癌症代谢的关键途径,也是代谢产物的关键调节因子,为癌细胞提供能量和生物合成需求^[22]。肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)的过表达与多种肿瘤的进展相关,多个研究表明抑制或沉默CPT1导致肿瘤细胞的凋亡和细胞增殖。据推测CPT1能使细胞存活,不

仅仅是增加了脂肪酸氧化,也刺激了细胞核内组蛋白乙酰化酶的活性^[23]。一项研究表明线粒体脂肪酸转运的限速酶CPT1是HIF的靶基因,可参与ccRCC中脂质沉积。在ccRCC中CPT1的表达和活性相对于正常肾脏降低,这和患者不良预后有关。机制上,CPT1被HIF1和HIF2抑制,减少了脂肪酸向线粒体的运输,并迫使脂肪酸进入脂滴进行储存^[24]。

研究发现,在肝细胞癌中特异性敲除过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)后,参与脂肪酸从头合成的蛋白酶表达量明显减少^[25]。与之不同的是, Sanchez等^[26]通过油红O和BODIPY493/503染色,发现PPAR γ 对cRCC细胞在体内和体外的生存能力、增殖和迁移是不可缺少的,但是敲除PPAR γ 不会影响cRCC细胞系中FASN、SCD1的表达,对甘油三酯的含量也无明显影响,因此,PPAR γ 不会影响cRCC的“透明”表型。

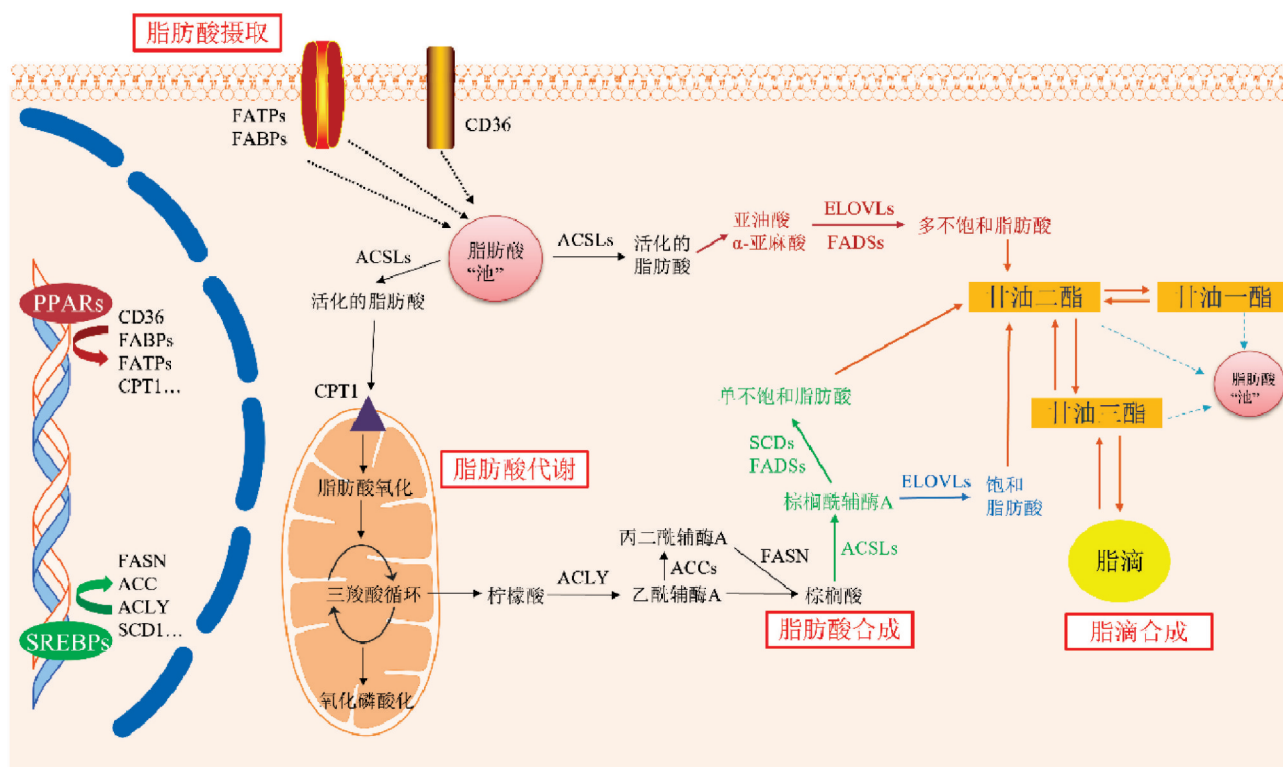


图1 脂质代谢途径机制图

4 靶向脂肪酸代谢途径在肿瘤治疗中的作用

广泛研究表明肾癌是一种代谢相关疾病,脂质代谢改变的发生促进了肿瘤的进展。脂肪酸代谢无论是提供能源物质、细胞成分或是信号分子均可经由复杂的机制网络系统调节来适应ccRCC进展的

代谢需求。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的代谢改变也是ccRCC发生转移的重要特征之一,因此减少肿瘤细胞内及TME中相关细胞的脂质水平可能会通过不同方式影响肿瘤细胞功能,故靶向脂质代谢为治疗肾癌提供了新的思路。

脂肪酸通过被动扩散或通过CD36、FABPs和

FATPs等脂质转运体进入肿瘤细胞,靶向脂肪酸摄取途径的关键分子可能成为肿瘤治疗及逆转耐药的新方向。研究发现通过抗体阻断CD36可以阻止脂质的摄入,从而抑制口腔鳞状细胞癌及结肠癌的转移,CD36介导的脂质代谢重编程也促进了乳腺癌细胞对HER-2靶向治疗的耐药性,而靶向CD36可以逆转原始慢性粒细胞白血病细胞亚群对伊马替尼敏感性的降低^[27-30]。因此,抗癌治疗与CD36抑制剂联合使用或许可以构成一种新的治疗策略来提高一线药物的效率。

脂肪酸进入细胞后首先被酯化成酰基CoA,酰基CoA在CPT1的作用下运输到线粒体发生脂肪酸氧化,不仅为肿瘤存活提供能量,也为肿瘤对抗氧化应激提供还原当量,而脂肪酸的摄取和代谢也受到PPAR转录因子家族的调控。曲妥珠单抗耐药已成为治疗HER-2阳性乳腺癌患者的主要障碍,研究表明间充质干细胞诱导的AGAP2-AS1能够通过上调CPT1的表达和诱导脂肪酸氧化以促进乳腺癌细胞的干性及诱导乳腺癌细胞对曲妥珠单抗产生耐药^[31]。用MAPK抑制剂治疗BRAF突变的黑色素瘤可导致显著的肿瘤抑制作用,但同时也导致获得性耐药的普遍发生,研究发现,PPAR α 介导的CPT1A表达量及脂肪酸氧化水平升高导致黑色素瘤对MAPK抑制剂耐药的发生^[32]。因此,靶向CPT1的抑制剂或者PPAR调节剂是可以作为临床治疗癌症的候选药物。

由三羧酸循环产生的柠檬酸盐经过ACLY、ACCs及FASN的作用合成棕榈酸盐,活化后的棕榈酸盐及其他饱和脂肪酸经过SCDs去饱和后产生单不饱和脂肪酸,而ACLY、ACCs、FASN及SCDs的转录也受到SREBP家族的调控。ACLY和ACC是脂质合成的限速酶,ACLY可将过量的糖酵解产物转向脂质合成,而在乳腺癌细胞中选择ACC1作为治疗靶点时需要注意磷酸化介导的ACC1失活可以通过增加细胞内乙酰CoA及EMT激活蛋白的乙酰化水平,从而使乳腺癌细胞更具有侵袭性,进一步诱导肿瘤的转移及复发^[33-35]。除此之外,一些抗肥胖药物,如奥利司他和其他FASN抑制剂也正在临床试验中,以期可以通过抑制脂肪酸合成来预防肿瘤进展^[36-37]。奥利司他目前已经被证实可以降低黑色素瘤的血管生成和侵袭能力,也可以延缓顺铂耐药的卵巢癌细胞的肿瘤生长^[38-39]。然而,抑制FASN可以代偿性引起CD36上调,因此,FASN和CD36的联合抑制可以更有利地抑制肿瘤的进展。SCD1小分子抑制剂A939572可触发饱和脂肪酸积累,与酪氨酸

激酶或mTOR抑制剂联用可以提高其效率并降低其细胞毒性。von Roemeling等^[40]研究表明A939572与替西罗莫司联用可协同抑制ccRCC的生长,Wang等^[41]发现敲低SCD1能抑制肿瘤细胞的侵袭,认为这可能是由于脂肪酸的合成减少和AKT-mTOR信号通路的抑制所致,并通过后续研究发现干扰SCD1与mTORC1/mTORC2抑制剂AZD8055联合治疗ccRCC会产生更显著的肿瘤抑制作用。用A939572处理的原发性肾癌细胞比未处理的癌细胞增殖速度慢,而顺铂治疗后,A939572治疗的肿瘤细胞死亡率明显高于未治疗的癌细胞^[42]。以上结果表明SCD1抑制显著降低了癌细胞增殖并增加了顺铂敏感性,表明该途径可能与ccRCC化疗耐药有关。SREBPs是脂肪生成的主要转录调控因子,它的激活不仅促进脂质合成基因的表达,更进而促进肿瘤的进展及化疗耐药,因此,除了作为预后的标志物,它还可以成为治疗癌症的潜在治疗靶点^[43-44]。

5 总结及展望

脂肪酸被视为癌症发展过程中重要的生化成分。它们是细胞膜及细胞器膜的重要组成成分,以“脂质筏”的形式募集信号蛋白,促进信号转导的蛋白-蛋白相互作用。脂肪酸的组成和丰度不仅能调节膜的流动性,也可以改变蛋白质动力学特征。例如,饱和磷脂(Phospholipid, PL)被证明可以调节信号转导,参与癌细胞对氧化损伤的防御,及对化疗药物摄取的抵抗^[45]。除了其结构作用外,脂肪酸还可以协调信号转导级联反应,也可以分解为具有生物活性的分子,调节多种致癌过程^[46]。

代谢重编程是癌症的标志,可以通过改变肿瘤细胞代谢能力,进而在肿瘤进展中发挥重要作用。尽管大多数关于癌症代谢失调的研究都集中在碳水化合物上,但脂质代谢相关改变的重要性已经开始被认识到。大量研究证实肿瘤细胞的脂肪代谢对生物膜的合成、脂质的合成和降解、以及信号传导等多方面产生影响^[47]。RCC中异常的脂肪酸代谢在1987年被首次报道,该报道利用气相色谱方法发现肾肿瘤组织中的胆固醇酯含量明显高于正常肾组织^[6]。RCC脂肪酸代谢重编程,主要表现在四个方面:①从头合成和外源摄取在细胞脂肪酸池中的作用;②分子异质性和致癌信号转导途径调节脂肪酸代谢的机制;③脂肪酸作为癌症进展和转移的重要介质重塑肿瘤微环境;④靶向癌症中脂肪酸代谢的治疗策略^[48]。

近年来包括蛋白组学、代谢组学、脂质组学在内的多种组学技术使对ccRCC这一典型的代谢性疾病的研究进入高速发展期。其中,ccRCC中脂质代谢相关机制的深入研究尤为引人注目。ccRCC作为具有经典的分子改变(VHL失活),以脂质沉积为显著特征的代谢性疾病,是研究肿瘤脂质代谢极好的范例。进一步研究在致癌信号通路和脂肪酸代谢失调之间复杂的相互作用,将为揭示新的代谢通路和提高靶向治疗提供广阔的前景。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424.
- [2] GREEF B, EISEN T. Medical treatment of renal cancer: new horizons [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(5): 505–516.
- [3] MOTZER RJ, BANCHEREAU R, HAMIDI H, et al. Molecular Subsets in Renal Cancer Determine Outcome to Checkpoint and Angiogenesis Blockade [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(6):803–817.e4.
- [4] CHOI KM, KIM JJ, YOO J, et al. The interferon-inducible protein viperin controls cancer metabolic reprogramming to enhance cancer progression [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(24): e157302.
- [5] TAN SK, HOUGEN HY, MERCHAN JR, et al. Fatty acid metabolism reprogramming in ccRCC: mechanisms and potential targets [J]. *Nat Rev Urol*, 2023, 20(1): 48–60.
- [6] TAN SK, WELFORD SM. Lipid in Renal Carcinoma: Queen Bee to Target [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(6): 448–450.
- [7] VAN DER MIJN JC, FU L, KHANI F, et al. Combined Metabolomics and Genome-Wide Transcriptomics Analyses Show Multiple HIF1alpha-Induced Changes in Lipid Metabolism in Early Stage Clear Cell Renal Cell Carcinoma [J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(2): 177–185.
- [8] ACHARYA R, SHETTY SS, KUMARI NS. Fatty acid transport proteins (FATPs) in cancer [J]. *Chem Phys Lipids*, 2023, 250: 105269.
- [9] BLACK PN, AHOWESSO C, MONTEFUSCO D, et al. Fatty Acid Transport Proteins: Targeting FATP2 as a Gatekeeper Involved in the Transport of Exogenous Fatty Acids [J]. *Medchemcomm*, 2016, 7(4): 612–622.
- [10] KIM YS, JUNG J, JEONG H, et al. High Membranous Expression of Fatty Acid Transport Protein 4 Is Associated with Tumorigenesis and Tumor Progression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019:5702026.
- [11] WU G, ZHANG Z, TANG Q, et al. Study of FABP's interactome and detecting new molecular targets in clear cell renal cell carcinoma [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3776–3789.
- [12] MAAN M, PETERS JM, DUTTA M, et al. Lipid metabolism and lipophagy in cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(3): 582–589.
- [13] ALBIGES L, HAKIMI AA, XIE W, et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(30): 3655–3663.
- [14] XU W, HU X, ANWAIER A, et al. Fatty Acid Synthase Correlates With Prognosis-Related Abdominal Adipose Distribution and Metabolic Disorders of Clear Cell Renal Cell Carcinoma [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 610229.
- [15] TENG L, CHEN Y, CAO Y, et al. Overexpression of ATP citrate lyase in renal cell carcinoma tissues and its effect on the human renal carcinoma cells in vitro [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6967–6974.
- [16] WU X, HUANG T. Recent development in acetyl-CoA carboxylase inhibitors and their potential as novel drugs [J]. *Future Med Chem*, 2020, 12(6): 533–561.
- [17] CHEN L, DUAN Y, WEI H, et al. Acetyl-CoA carboxylase (ACC) as a therapeutic target for metabolic syndrome and recent developments in ACC1/2 inhibitors [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(10): 917–930.
- [18] TESFAY L, PAUL BT, KONSTORUM A, et al. Stearoyl-CoA Desaturase 1 Protects Ovarian Cancer Cells from Ferroptotic Cell Death [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(20): 5355–5366.
- [19] WANG J, XU Y, ZHU L, et al. High Expression of Stearoyl-CoA Desaturase 1 Predicts Poor Prognosis in Patients with Clear-Cell Renal Cell Carcinoma [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166231.
- [20] YANG H, ZHANG X, LIU F, et al. SREBP1-driven lipid desaturation supports clear cell renal cell carcinoma growth through regulation of NF-kappaB signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1383–1388.
- [21] ZHANG X, WU J, WU C, et al. The LINC01138 interacts with PRMT5 to promote SREBP1-mediated lipid desaturation and cell growth in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507(1–4): 337–342.
- [22] LONGO N, AMAT DI SAN FILIPPO C, PASQUALI M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2006, 142C(2): 77–85.
- [23] MELONE MAB, VALENTINO A, MARGARUCCI S, et al. The carnitine system and cancer metabolic plasticity [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 228.
- [24] DU W, ZHANG L, BRETT-MORRIS A, et al. HIF drives lipid deposition and cancer in ccRCC via repression of fatty acid metabolism [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1769.

- [25] GALICIA-MORENO M, SILVA-GOMEZ JA, Lucano-Landeros S, et al. Liver Cancer: Therapeutic Challenges and the Importance of Experimental Models [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 8837811.
- [26] SANCHEZ DJ, STEGER DJ, SKULI N, et al. PPARgamma is dispensable for clear cell renal cell carcinoma progression [J]. *Mol Metab*, 2018, 14: 139–149.
- [27] PASCUAL G, AVGUSTINOVA A, MEJETTA S, et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36 [J]. *Nature*, 2017, 541(7635): 41–45.
- [28] GONG J, LIN Y, ZHANG H, et al. Reprogramming of lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts potentiates migration of colorectal cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 267.
- [29] LANDBERG N, VON PALFFY S, ASKMYR M, et al. CD36 defines primitive chronic myeloid leukemia cells less responsive to imatinib but vulnerable to antibody-based therapeutic targeting [J]. *Haematologica*, 2018, 103(3): 447–455.
- [30] FENG WW, WILKINS O, BANG S, et al. CD36-Mediated Metabolic Rewiring of Breast Cancer Cells Promotes Resistance to HER2-Targeted Therapies [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(11): 3405–3420.e5.
- [31] HAN J, QU H, HAN M, et al. MSC-induced lncRNA AGAP2-AS1 promotes stemness and trastuzumab resistance through regulating CPT1 expression and fatty acid oxidation in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2021, 40(4): 833–847.
- [32] ALOIA A, MULLHAUPT D, CHABBERT CD, et al. A Fatty Acid Oxidation-dependent Metabolic Shift Regulates the Adaptation of BRAF-mutated Melanoma to MAPK Inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(22): 6852–6867.
- [33] ADORNO-CRUZ V, HOFFMANN AD, LIU X, et al. ITGA2 promotes expression of ACLY and CCND1 in enhancing breast cancer stemness and metastasis [J]. *Genes Dis*, 2021, 8(4): 493–508.
- [34] RYSMAN E, BRUSSELMANS K, SCHEYS K, et al. De novo lipogenesis protects cancer cells from free radicals and chemotherapeutics by promoting membrane lipid saturation [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20): 8117–8126.
- [35] RIOS GARCIA M, STEINBAUER B, SRIVASTAVA K, et al. Acetyl-CoA Carboxylase 1-Dependent Protein Acetylation Controls Breast Cancer Metastasis and Recurrence [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(6): 842–855.e5.
- [36] FALCHOOK G, INFANTE J, ARKENAU HT, et al. First-in-human study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of first-in-class fatty acid synthase inhibitor TVB-2640 alone and with a taxane in advanced tumors [J]. *EClinical Medicine*, 2021, 34: 100797.
- [37] FHU CW, ALI A. Fatty Acid Synthase: An Emerging Target in Cancer [J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3935.
- [38] SEGUIN F, CARVALHO MA, BASTOS DC, et al. The fatty acid synthase inhibitor orlistat reduces experimental metastases and angiogenesis in B16-F10 melanomas [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(6): 977–987.
- [39] PAPAEEVANGELOU E, ALMEIDA GS, BOX C, et al. The effect of FASN inhibition on the growth and metabolism of a cisplatin-resistant ovarian carcinoma model [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(4): 992–1002.
- [40] 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 [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(9): 2368–2380.
- [41] WANG H, ZHANG Y, LU Y, et al. The role of stearyl-coenzyme A desaturase 1 in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 479–489.
- [42] 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 [J]. *Metabolites*, 2020, 10(12): 509.
- [43] HEO MJ, KANG SH, KIM YS, et al. UBC12-mediated SREBP-1 neddylation worsens metastatic tumor prognosis [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(9): 2550–2563.
- [44] SUN Q, YU X, PENG C, et al. Activation of SREBP-1c alters lipogenesis and promotes tumor growth and metastasis in gastric cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110274.
- [45] BELORIBI-DJEFAFLIAS, VASSEURS, GUILLAUMONDF. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells [J]. *Oncogenesis*, 2016, 5: e189.
- [46] GEBHARD RL, CLAYMAN RV, PRIGGE WF, et al. Abnormal cholesterol metabolism in renal clear cell carcinoma [J]. *J Lipid Res*, 1987, 28(10): 1177–1184.
- [47] ZHENG M, WANG W, LIU J, et al. Lipid Metabolism in Cancer Cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1316: 49–69.
- [48] ZHANG X, ZHANG H, DAI J, et al. The influence of dynamic changes in lipid metabolism on survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(12): 1454–1463.