

网络出版时间: 2019-5-30 10:51 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20190527.1649.027.html>

◇ 综 述 ◇

脂肪酸合成酶与人上皮性卵巢癌的研究进展

冯星浩 综述 肖 兰 颜士杰 魏兆莲 审校

摘要 正常人体依靠精确的脂肪代谢网络调节细胞内脂肪的生物合成和脂类的分解过程,而卵巢癌(OC)患者体内存在多种异常的新陈代谢活动,其中脂质代谢紊乱为肿瘤细胞膜磷脂质的生物合成提供软脂酸(PA),与OC的发生和发展密切相关。脂肪酸合成酶(FASN)是哺乳动物体内PA生物合成关键酶,其在人上皮性卵巢癌(EOC)原发病灶中过表达,FASN合成的PA参与构成细胞膜的脂质筏,而细胞膜脂质筏上可组装多种受体如谷氨酰胺酶受体等,参与多种细胞信号的传导;并且通过诱导上皮-间质转变,增加OC细胞的侵袭能力促进OC腹腔转移,与OC预后不良及浆液性OC复发相关;此外,FASN还可通过增加二磷酸腺苷核糖多聚酶(PARP-1)表达,促进DNA损伤修复,影响肿瘤细胞对化疗毒性药物反应。目前越来越多的FASN抑制剂已经进入临床前研究,靶向FASN有望成为治疗EOC治疗的一个新方向。该文将从FASN和人EOC关系的研究进展做一综述。

关键词 上皮性卵巢癌;脂肪酸合成酶;脂肪酸合成酶抑制剂;化疗耐药

中图分类号 R 730.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)06-0991-03

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.06.033

卵巢癌(ovarian cancer, OC)包含大量组织学、生物学和遗传学特征,最常见类型为上皮卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC),约占OC的90%。EOC通常发生在绝经后妇女,发病率在女性生殖系统恶性肿瘤中占第三位,死亡率居首位^[1]。因发病和进展隐匿,70%的EOC就诊时已属晚期,且易出现化疗耐药或复发。

在肿瘤的发生过程中,遗传事件(癌基因激活、抑癌基因失活)被认为是细胞恶性转化始动因素,

肿瘤是一种基因疾病,更是代谢性疾病。为合成膜磷脂质所需生物大分子软脂酸,肿瘤细胞存在活跃的从头合成脂质复合物行为。软脂酸(palmitic acid, PA)是所有脂质的前体,而脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)是PA合成关键酶。许多研究^[2-3]结果显示在多种不同类型的恶性肿瘤中存在FASN的高表达,其在乳腺癌、大肠癌及前列腺癌患者中的表达程度与患者的临床预后密切相关。因此,该文将对FASN和人EOC的研究进展做一综述。

1 FASN的基本结构和功能

哺乳动物FASN分子量约260 ku,它是一种同型二聚体蛋白,每种单体是一个大的多肽,六个单独的酶区域协同作用构成^[4]。FASN是一种具有缩合、转酰、还原、脱水等7种酶活性结构域的多肽链二聚体,在PA的代谢过程中主要负责内源性PA的合成,并催化乙酰CoA和丙二酰单酰CoA经过7次重复加成反应,每次加成反应碳链延长2个碳原子,最终聚合成饱和PA。哺乳类动物中,7种酶活性均在一条多肽链上,并由同一个基因编码。FASN存在于肝、肾、脑、乳腺及脂肪等组织中,通常认为它是一种细胞质酶,位于线粒体外胞液中,同样也能定位在细胞内膜上,FASN可以被如哺乳动物雷帕霉素靶点mTOR(mammalian target of rapamycin)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)这样的激酶磷酸化,这个调节过程对于FASN的活动和亚细胞定位至关重要,而关于其亚细胞定位对细胞功能的特定影响仍然需要进一步积极的探索。

2 FASN与EOC发生的关系及相关信号调控通路

Bauerschlag et al^[5]通过免疫组织化学方法证实75%以上的EOC组织中FASN高表达。Jiang et al^[6]通过RNA干扰实验发现脂肪活化和致癌作用之间具有相关性,认为FASN在OC中充当癌基因角色;FASN可促进原发EOC腹腔转移,并提出

2018-10-12 接收

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(编号: 81603138)

2017年度安徽省中央引导地方科技发展专项项目(编号: 2017070802D149)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院妇产科, 合肥 23001

作者简介: 冯星浩 男 硕士研究生;

魏兆莲 女 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: weizhaolian_1@126.com

FASN 介导的卵巢上皮-间质转化机制模型,而上皮-间质转变对卵巢肿瘤恶性转化至关重要。Veigel et al^[7]发现 EOC 细胞中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、HER-2、丝氨酸/苏氨酸激酶高表达都与 FASN 过表达相关。FASN 有望成为一种特异的癌症生物指标。Davidson et al^[8]认为 FASN 水平可作为一种预测 OC 预后独立的生物标志物, FASN 表达水平跟卵巢肿瘤的侵袭性及不良预后高度相关。

FASN 合成的 PA 参与构成细胞膜的脂质筏,而细胞膜脂质筏上可组装谷氨酸激酶受体,如 EGFR,参与细胞信号传导,因此 FASN 跟癌基因信号通路有着密切关系。EGFR1 和 EGFR2 与肿瘤进展密切相关。35%~55% 卵巢癌为 EGFR 过表达, Grunt et al^[9]发现单一 EGFR 抑制剂或抗体对大部分 OC 治疗均无效,而 FASN 抑制剂可使肿瘤细胞对抗表皮生长因子药物更敏感,可能机制为 EGFR 信号通路调控卵巢癌中的表达。表皮生长因子受体-3, 4, 5 磷脂酰肌醇-三羟甲基氨基甲烷磷酸盐-哺乳动物雷帕霉素蛋白靶点(EGFR-PIP3-mTORc1)信号通路控制多种细胞功能,如细胞增殖、迁移、自噬、血管生成、细胞代谢和能量平衡。Wagner et al^[10]认为卵巢癌 OC 与 EGFR-PIP3-mTORc1 信号通路激活有关; FASN 抑制剂可降低 EGFR/ERBB/HER 的表达,抑制 PIP3-mTORc1 信号通路的活性,并因此引起代偿性丝裂原激活蛋白激酶通路的激活,从而降低 FASN 抑制剂的抗癌作用,提示 FASN 阻断剂和丝裂原活化蛋白激酶-细胞外信号调节激酶通路抑制剂联合治疗可提高 OC 疗效。

3 FASN 抑制药物的相关研究

1994 年 Kuhajda et al^[11]发现乳腺癌肿瘤组织中的一种分子 OA-519 与乳腺癌患者不良预后有关。OA-519 是 PA 从头合成的一种关键限速酶,也就是后来的 FASN。此后的近 30 年, FASN 抑制药物陆续被研发出来,第一代 FASN 抑制剂中最为人们熟悉的是浅蓝菌素和 C75。浅蓝菌素是从头孢菌属浅蓝菌中分离的一种抗生素,它主要通过 FASN- β 酮酯酰合酶区域的一个活性位点半胱氨酸结合形成复合物,从而发挥抑制 FASN 的功能。半合成复合物 C75 是一种不可逆 FASN 抑制剂,可跟 FASN 多位点相互作用,不仅可与 FASN- β 酮酯酰合酶区域相互作用,还可与 FASN 烯酰还原酶和硫酯酶区域相互作用。C75 可诱导多种癌细胞系发生细

胞凋亡,对抗肿瘤发生。然而,浅蓝菌素和 C75 都有影响小鼠食物摄取,导致小鼠体质量下降的副作用,因此限制了临床应用。而 C75 派生物新家族成员 4S, 5SR-4 羟甲基-3 亚甲基-5 辛烷基二氢呋,是一种不影响食欲的新的 FASN 抑制剂,后续有望进入临床应用。

奥利司他(orlistat, ORL) 是一类美国食品和药物管理局(FDA)批准的胰酶抑制剂,最初是用来对抗肥胖的药物,它可和 FASN 硫酯酶区域活跃的丝氨酸形成共价复合物,是一种潜在不可逆的 FASN 抑制剂。ORL 对鼠黑色素瘤和前列腺癌移植瘤模型均有良好的抑瘤作用;此外, ORL 可有效抑制过表达 HER2 乳腺癌细胞增殖,促进细胞凋亡。但是 ORL 较低的生物利用度、体内代谢不稳定性和缺乏选择特异性,都限制了其临床应用。ORL 的新剂型——Nano-ORL,可明显提高其生物利用度和对肿瘤细胞的细胞毒性。

TVB-3166 是一种高潜能、可逆、以咪唑吡啶为基础的 FASN 抑制剂。其可抑制 PA 从头合成,破坏细胞膜脂筏结构,促进膜相关分子、信号通路蛋白如 Ras、AKT-mTOR、Wnt- β 连环蛋白的错误定位,最终引起肿瘤细胞死亡。TVB-2640 通过稳定抑制 FASN 而实现抗癌效应^[12]。TVB-2640 也是目前临床上唯一应用的 FASN 抑制剂,其口服试剂实验组正在招募高级别恶性实体肿瘤患者进行新药的 I 期临床试验。

Fasnall 是一种具有广泛抗肿瘤作用的 FASN 抑制剂,体内实验表明其具有良好的药物耐受性,在动物实验中亦发挥明显的抗肿瘤作用,而且不会引起鼠进食行为和体质量上的任何变化,已将成为相关研究中的热点方向^[13]。

4 FASN 和 EOC 化疗耐药的关系

Gao et al^[14]使用 11 个基因表达序列数据库进行筛选,通过对比高级别浆液性卵巢癌和正常卵巢上皮组织以及良性卵巢瘤的基因组,发现了几个和耐药可能相关的基因和通路,其中一个基因为伏核相关蛋白基因 1(nucleus accumbens associated1, NAC1) 编码伏核相关蛋白 1(nucleus accumbens associated1, NAC1)。NAC1 是一种胚胎干细胞分子标志物,能够控制胚胎干细胞的增殖。其在复发性浆液性卵巢癌患者组织中 FASN 表达明显高于原发性肿瘤患者;它在复发性浆液性卵巢癌化疗耐药患者病灶中亦高表达;且 FASN 可与 NAC1 特异性配体

结合,依赖 NAC1 的 FASN 表达和复发性浆液性卵巢癌有关。

人乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA1/BRCA2)是参与 DNA 同源重组和损伤修复的一种重要基因,在 20% ~ 30% 的高级别浆液性卵巢癌中均存在 BRCA1/BRCA2 种系突变。研究^[15]表明,由于生殖细胞或体细胞 BRCA 基因突变和影响同源重组能力的其他突变,高达 50% 的散发性高级别浆液性腺癌还可能同源重组缺陷。二磷酸腺苷核糖多聚酶[poly(ADP-ribose) polymerase 1, PARP]是一种可被 DNA 损伤激活的细胞核酶,活化的 PARP-1 可修饰翻译后核蛋白,如 γ 组蛋白 2AX 和 DNA 修复蛋白,它们均在不同 DNA 修复路径中扮演重要角色。目前 PARP 抑制剂已进入临床,它对存在 BRCA1/BRCA2 缺陷引致的 DNA 损伤修复失调的肿瘤细胞具有选择性杀伤作用。2014 年美国 FDA 批准 PARP 抑制剂(奥拉帕尼)用于治疗晚期 EOC,从而宣告卵巢癌的精准治疗时代的到来。FASN 可使 PARP-1 表达增高,促进碱基切除修复和核苷酸修复,从而引起肿瘤细胞对铂类药物耐药。另一个 PARP 抑制剂尼拉帕尼 III 期临床试验则发现,存在 BRCA 突变与无 BRCA 突变但有同源重组缺陷者的比较,两组对尼拉帕尼治疗的效率相当。说明 PARP 抑制剂不仅对 EOC BRCA 突变者有效,对 EOC 同源重组缺陷患者亦有效^[16]。

有研究^[17-18]显示 C75 和铂类药物联合应用可明显增加 EOC 细胞的凋亡;而在免疫缺陷鼠 OC 模型体内,联合用药能明显抑制免疫缺陷鼠体内卵巢肿瘤的进展。二代 FASN 抑制剂 C93 能有效抑制 EOC 卡铂耐药细胞株及紫杉醇耐药细胞株生长。

随着人们对 FASN 生物学功能及其与 EOC 关系的更深入认识,通过抑制 FASN 改善 EOC 预后有着非常光明的治疗前景。但是由于它的脱靶效应带来的副作用,限制了其临床应用。随着人类通过对 FASN 结构域及其调控信号通路等的探索,从代谢组学、肿瘤生物学、基因调控等方面对 FASN 进一步研究,靶向 FASN 有望成为治疗 EOC 治疗的一个新方向。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin* 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Long Q Q, Yi Y X, Qiu J, et al. Fatty acid synthase (FASN) levels in serum of colorectal cancer patients: correlation with clinical outcomes [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(4): 3855-9.
- [3] Leisser A, Pruscha K, Uhl P, et al. Evaluation of fatty acid synthase in prostate cancer recurrence: SUV of [¹¹C]acetate PET as a prognostic marker [J]. *Prostate*, 2015, 75(15): 1760-7.
- [4] Jensen-Urstad A P, Song H, Lodhi I J, et al. Nutrient-dependent phosphorylation channels lipid synthesis to regulate PPAR α [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(7): 1848-59.
- [5] Bauerschlag D O, Maass N, Leonhardt P, et al. Fatty acid synthase overexpression: target for therapy and reversal of chemoresistance in ovarian cancer [J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1): 146.
- [6] Jiang L, Wang H, Li J, et al. Up-regulated FASN expression promotes transcoelomic metastasis of ovarian cancer cell through epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7): 11539-54.
- [7] Veigel D, Wagner R, Stübiger G, et al. Fatty acid synthase is a metabolic marker of cell proliferation rather than malignancy in ovarian cancer and its precursor cells [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(9): 2078-90.
- [8] Davidson B, Smith Y, Nesland J M, et al. Defining a prognostic marker panel for patients with ovarian serous carcinoma effusion [J]. *Hum Pathol* 2013, 44(11): 2449-60.
- [9] Grunt T W, Wagner R, Grusch M, et al. Interaction between fatty acid synthase and ErbB-systems in ovarian cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 385(3): 454-9.
- [10] Wagner R, Stübiger G, Veigel D, et al. Multi-level suppression of receptor-PI3K-mTORC1 by fatty acid synthase inhibitors is crucial for their efficacy against ovarian cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 67(6): 1715-29.
- [11] Kuhajda F P, Jenner K, Wood F D, et al. Fatty acid synthesis: a potential selective target for antineoplastic therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(14): 6379-83.
- [12] Bueno M J, Colomer R. A fatty acid synthase inhibitor shows new anticancer mechanisms [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(8): 778-9.
- [13] Alwarawrah Y, Hughes P, Loisele D, et al. Fasnall, a selective FASN inhibitor, shows potent anti-tumor activity in the MMTV-Neu model of HER2+ breast cancer [J]. *Cell Chem Biol*, 2016, 23(6): 678-88.
- [14] Gao M, Wu R C, Herlinger A L, et al. Identification of the NAC1-regulated genes in ovarian cancer [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(1): 133-40.
- [15] Jayson G C, Kohn E C, Kitchener H C. Ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2014, 384(9951): 1376-88.
- [16] Wu X, Qin L, Fako V, et al. Molecular mechanisms of fatty acid synthase (FASN)-mediated resistance to anti-cancer treatments [J]. *Ad Biol Regul*, 2014, 54: 214-21.
- [17] Papaevangelou E, Almeida G S, 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.
- [18] Angeles T S, Hudkins R L. Recent advances in targeting the fatty acid biosynthetic pathway using fatty acid synthase inhibitors [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2016, 11(12): 1187-99.