

脂肪酸代谢在急性髓系白血病中的研究进展

陈瑶, 庄海慧, 陆瑜钰, 陆滢*

(宁波大学附属人民医院血液科, 宁波 315000)

摘要: 脂肪酸代谢增强是肿瘤细胞常见的代谢改变之一。快速增殖的肿瘤细胞通过增加脂肪酸合成及分解代谢获取能量以及合成生物大分子支持自身生长、侵袭、转移、复发和耐药。在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中, AML细胞通过异常高表达脂肪酸代谢酶, 且与骨髓脂肪细胞的相互作用, 增加脂肪酸利用。上调的脂肪酸代谢促进AML细胞的生存增殖、药物耐药以及免疫逃逸。因此, 在AML中靶向脂肪酸代谢有望成为治疗的新思路。本文就脂肪酸代谢在AML中的研究进展作一综述。

关键词: 急性髓系白血病; 脂肪酸代谢; 骨髓脂肪细胞; 耐药; 靶向药

Research progress of fatty acid metabolism in acute myeloid leukemia

CHEN Yao, ZHUANG Haihui, LU Yuyu, LU Ying*

(Department of Hematology, the Affiliated People's Hospital, Ningbo University, Ningbo 315000, China)

Abstract: Enhanced fatty acid metabolism is one of the common metabolic changes in tumor cells. Through increasing fatty acid synthesis and catabolism, rapidly proliferating tumor cells obtain energy, and synthesize biological macromolecules to support their own growth, invasion, metastasis, recurrence, and drug resistance. In acute myeloid leukemia (AML), AML cells increase fatty acid utilization through abnormally high expression of fatty acid metabolizing enzymes and interaction with bone marrow adipocytes. Up-regulated fatty acid metabolism promotes AML cells survival, drug resistance, and immune escape. Therefore, targeting fatty acid metabolism in AML is expected to become a new idea for treatment. This paper reviews the research progress of fatty acid metabolism in AML.

Key Words: acute myeloid leukemia; fatty acid metabolism; bone marrow adipocytes; drug resistance; targeted drugs

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种具有高度异质性的以髓系造血细胞克隆性增殖和分化受阻为特征的血液系统恶性肿瘤。AML发病率为4.3人/10万人/年、死亡率为2.8人/10万人/年, 严重危害人类健康, 患者5年生存率仅24%, 中位总生存期仅为8.5月^[1]。自上世纪80年代起, AML的“3+7”标准治疗方案(3天蒽环

类药物+7天阿糖胞苷)几近未变, 近年来靶向新药^[2]的出现及免疫疗法^[3]的应用给AML治疗带来了新的希望。但由于AML在细胞遗传学和分子水平上具有高度异质性, 不同的AML患者常携带不同的基因突变, 现有的靶向药只能使伴有相应基因突变的患者获益, 因此, 寻找新的靶向药仍是目前的研究热点。

收稿日期: 2022-03-29

基金项目: 宁波市自然科学基金项目(202003N4292)

第一作者: E-mail: 876068757@qq.com

*通信作者: E-mail: rmluying@nbu.edu.cn

脂肪酸代谢增强是肿瘤细胞常见的代谢改变之一。无论细胞外脂肪酸水平如何,大多数肿瘤细胞都能进行活跃的脂肪酸代谢来维持能量供应,同时,通过合成生物膜和关键信号分子等支持自身存活、侵袭、转移和耐药^[4,5]。靶向脂肪酸代谢清除肿瘤细胞的有效性,已在乳腺癌、前列腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌等多种实体肿瘤中得到证实^[6]。近年来的许多文献报道,脂肪酸代谢增强与AML细胞生存增殖、药物耐药及免疫逃逸等恶性行为表型密切相关,一些脂肪酸代谢途径的抑制剂显示出可喜的抗AML活性,本文就AML中脂肪酸代谢的研究进展作一综述,以期为AML的治疗提供新思路。

1 多种脂肪酸代谢相关酶在AML中表达升高

与正常造血细胞相比,AML细胞呼吸链的储备能力弱,充足的能量供应对AML细胞存活至关重要。除了糖酵解,AML还高度依赖线粒体脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)供能^[7,8]。部分脂肪酸代谢酶如ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)、脂肪酸合酶(fatty acid synthetase, FASN)、肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)等在AML中表达升高,导致脂肪酸代谢水平上调(图1),促进AML细胞生长增殖、免疫逃逸。

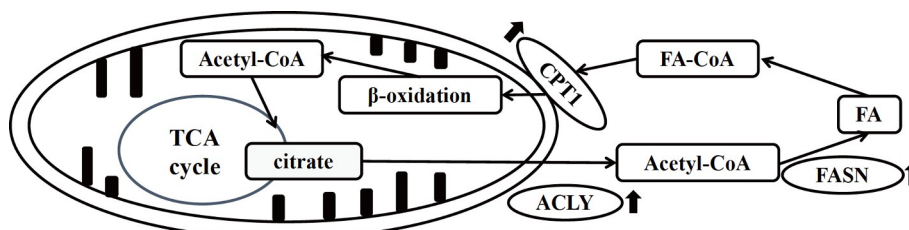
1.1 ACLY与AML

ACLY是脂肪酸从头合成的限速酶,催化柠檬酸分解成乙酰辅酶A及草酰乙酸,促进脂肪酸的合成。研究发现,ACLY在多种肿瘤中异常高表达,是部分实体瘤如胶质母细胞瘤、结直肠癌和乳腺

癌预后的独立预测因子,抑制ACLY活性显著性抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡^[9]。在AML中,Wang等^[10]通过实时定量PCR检测274名AML患者的ACLY表达量,发现低表达患者总生存率高于高表达患者($P<0.001$)。他们进一步利用shRNA敲低ACLY表达或使用SB-204990抑制ACLY活性后,显著抑制了AML细胞系THP-1和MOLM-13的生长增殖。说明ACLY在AML细胞的存活和增殖中发挥了关键作用。Basappa等^[11]还发现,磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol3-kinase, PI3K)和Src家族酪氨酸激酶Lyn,通过一种不依赖蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)的新机制直接激活ACLY,使用PI3K及Lyn抑制剂能显著降低ACLY酶活性,抑制AML细胞系HL-60生长,提示活化的PI3K信号通路和酪氨酸激酶可以直接上调ACLY的酶活性,调节乙酰辅酶A和脂肪酸的合成。综上,ACLY作为脂肪酸合成的关键酶,参与了AML的发生发展。但由于ACLY调控的乙酰辅酶A与众多代谢通路相关,且其介导的组蛋白乙酰化对CD48+造血祖细胞的正常分化至关重要^[12],降低ACLY表达可能在抑制AML细胞生长增殖的同时,对机体正常细胞的代谢产生有害效应,损害骨髓造血再生。因此,ACLY是否可以作为有效的抗肿瘤靶点需要更加充分的研究去证实。

1.2 FASN与AML

FASN催化丙二酰辅酶A和乙酰辅酶A连续缩合反应生成脂肪酸,是脂肪酸合成的关键限速酶。FASN表达升高,促进脂肪酸合成增加,该过程与肿瘤的恶性表型及不良预后的相关性已在乳腺癌、前列腺癌、非小细胞癌等多种实体肿瘤中得到证实^[13]。Humbert等^[14]发现,AML的FASN表达量明显高于正常的粒细胞或CD34+造血祖细



FA: 脂肪酸; FA-CoA: 脂酰辅酶A; CPT1: 肉碱棕榈酰转移酶1; β -oxidation: β -氧化; Acetyl-CoA: 乙酰辅酶A; TCA cycle: 三羧酸循环; citrate: 柠檬酸; ACLY: ATP-柠檬酸裂解酶; FASN: 脂肪酸合酶

图1 AML细胞中部分脂肪酸代谢酶表达上调

胞,且FASN可以通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammals target of rapamycin, mTOR)通路抑制细胞自噬。FASN与自噬存在反馈回路,抑制自噬阻碍细胞的正常分化。敲低FASN表达,可以加速维甲酸及砷剂治疗下AML-M3的细胞分化,并诱导非M3细胞系MOLM-13细胞分化,表明FASN的高表达可能与AML细胞自噬异常、分化受阻相关。Ravi等^[15]发现,FASN通过与6-磷酸葡萄糖脱氢酶相互作用,促进非霍奇金淋巴瘤中磷酸戊糖途径异常激活、RNA及DNA合成增加,促进细胞恶性增殖,提示FASN异常上调核苷酸代谢,促进了肿瘤发展。有研究揭示,FASN还与肿瘤免疫密切相关。Lim等^[16]发现,固醇调节元件结合蛋白在肿瘤调节性T细胞(regulatory T cells, Treg cells)中激活两种脂代谢通路,包括脂肪酸合成和甲羟戊酸途径。FASN介导的脂肪酸合成通路促进瘤内Treg细胞的功能成熟;同时,甲羟戊酸途径介导的蛋白质双香叶酰化可以上调肿瘤Treg细胞的PD-1基因表达,抑制肿瘤免疫,促进肿瘤生长。Cioccoloni等^[17]也报道了T淋巴细胞白血病细胞通过FASN-转化生长因子- β 1-PD-L1轴,上调PD-L1的表达量,借此逃避肿瘤免疫反应。上述研究表明,FASN在血液肿瘤中的作用机制复杂多样,涉及核苷酸代谢和肿瘤免疫逃逸,未来对其机制的深入研究将对AML的防治具有极大的意义。

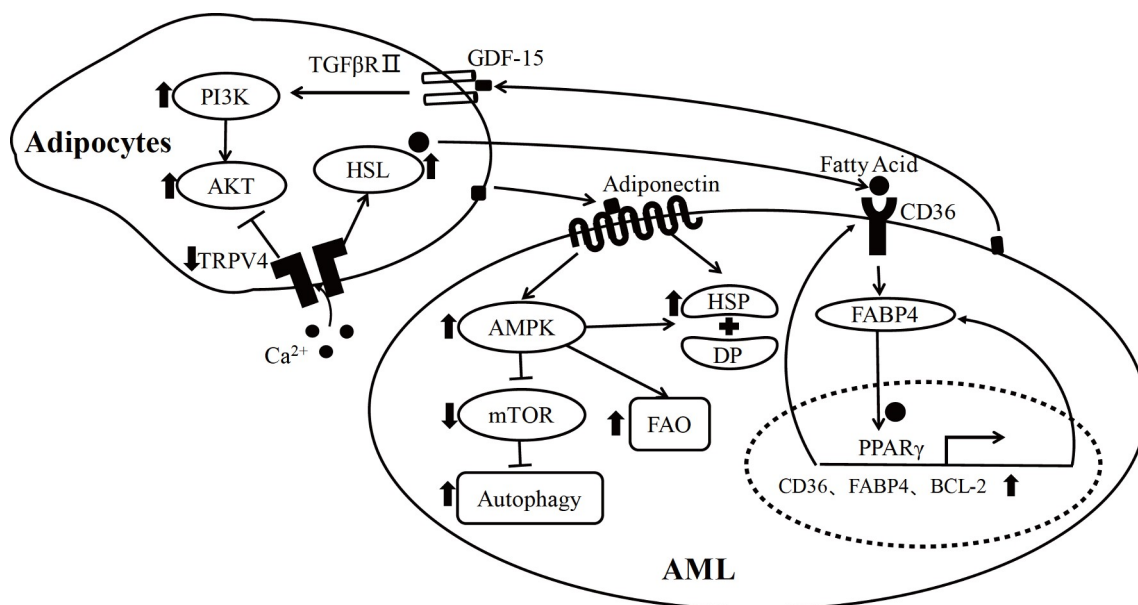
1.3 CPT1与AML

CPT1催化脂酰变为酯酰肉碱,是脂肪酸分解代谢的限速酶。CPT1A是CPT1的一种亚型,在乳腺癌、结直肠癌、胃癌等多种肿瘤中高表达,且与不良预后相关^[18]。目前研究发现,CPT1A在AML中高表达,表达量与患者生存率呈负相关,并且CPT1A高表达患者中FLT3-ITD的突变率更高,FAB M1亚型患者比例更多($P=0.03$)^[19]。刘羿晨等^[20]分析了TCGA数据库151例AML患者和GTEx数据库正常捐献者基因表达数据进行对比,发现差异表达基因显著富集在脂肪酸降解途径。其中,CPT1A在AML中的表达量为正常捐献者的8倍,并且与生存期显著相关。此外,Jiang等^[21]等通过构建基于4个线粒体相关基因(包含CPT1A在内)的AML患者的预后模型,发现高表达线粒体相关基因组中5种常见的免疫检查点(PD1、PDL1/2、

LAG3和CTLA4)表达量显著上调,包括VTCN1、CD160在内的12个免疫抑制基因表达量显著增高,提示CPT1A上调引起的AML代谢重编程介导肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)免疫抑制。但是此实验是基于公共数据库的回顾性研究,仅包含673个样本,具有较大的局限性,仍然需要在体内和体外实验中进一步验证。Shafat等^[22]在AML原代细胞来源的小鼠异种移植模型中敲低CPT1A表达,发现与对照组相比,CPT1A敲低的小鼠具有更高的存活率。综上,CPT1A高表达促进AML发生发展,但其具体作用于AML发生发展的机制尚未完全明确,仍需进一步探索。

2 骨髓脂肪细胞参与AML脂肪酸代谢上调

除了AML细胞自身脂肪酸代谢酶的异常表达,骨髓脂肪细胞也参与了AML中脂肪酸代谢的上调(图2)。Shafat等^[22]发现,与骨髓脂肪细胞共培养的原代AML细胞相比,单独培养的AML原代细胞具有更高的FAO代谢水平和存活率。蛋白质免疫印迹实验显示,AML细胞可以诱导骨髓脂肪细胞中激素敏感性脂肪酶(hormone sensitive lipase, HSL)的磷酸化,进而激活脂肪细胞脂解。游离的脂肪酸与脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4, FABP4)结合后被释放到TME中,再被AML细胞吸收。使用shRNA敲低FABP4表达或小分子抑制剂BMS309403降低FABP4活性可抑制脂肪细胞共培养中的AML细胞增殖,并且敲低FABP4表达可提高Hoxa9/Meis1 AML小鼠模型的存活率。然而,BMS309403仅使AML细胞活力降低40%~60%,部分归因于药物抑制靶标的效率有限,也提示脂肪细胞除了提供游离脂肪酸外,还通过其他作用促进AML细胞存活。Lu等^[23]和Yang等^[24]的研究进一步揭示了AML诱导脂肪细胞脂解的内在机制,他们发现,AML细胞分泌的生长分化因子-15与脂肪细胞上的转化生长因子- β 受体II结合后,激活脂肪细胞PI3K/AKT信号通路,继而下调叉头框转录因子C1来降低选择性瞬变感受器电位蛋白V4表达,引起Ca²⁺流入减少导致HSL表达增加,最终促进脂肪细胞脂解。除此之外,Tabe等^[25]的研究证明,脂肪细胞同样对AML细胞起重要作用,脂肪细胞可以激活AML细胞中复杂的转录调控网络,增加过



Adipocytes: 脂肪细胞; TRPV4: 选择性瞬变感受器电位蛋白V4; TGF- β II: 转化生长因子- β 受体II; HSL: 激素敏感性脂肪酶; GDF-15: 生长分化因子-15; Adiponectin: 脂联素; Autophagy: 自噬; FAO: 脂肪酸氧化; HSP: 热休克蛋白; DP: 变性蛋白; FABP4: 脂肪酸结合蛋白4; PPAR γ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; Fatty acid: 游离脂肪酸

图2 骨髓脂肪细胞参与AML细胞上调脂肪酸代谢

氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)-FABP4的相互作用,并激活AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路,具体表现如下。(1)脂肪细胞生成的游离脂肪酸由AML细胞膜上的脂肪酸转运蛋白CD36内吞,激活AML细胞PPAR γ 信号通路,继而诱导下游靶基因CD36、FABP4和抗凋亡基因Bcl-2表达。(2)AML中的脂肪细胞比间充质干细胞分泌更多脂联素(adiponectin, ADPN),同时,脂肪细胞诱导AML细胞增加ADPN受体及其下游AMPK的表达。ADPN通过诱导细胞外Ca²⁺内流激活AMPK,进而提高FAO代谢水平,同时抑制mTOR信号通路来激活自噬,抑制AML细胞凋亡。(3)骨髓脂肪细胞激活AML细胞叉头框转录因子M1,诱导热休克蛋白的上调。在高水平的AMPK作用下,热休克蛋白与变性蛋白结合导致变性蛋白重折叠或降解,从而支持AML细胞的存活。上述的研究表明,脂肪细胞与AML细胞之间存在密切的双向作用:一方面,AML细胞促进脂肪细胞脂解,另一方面,脂肪细胞通过提供游离脂肪酸及脂联素促进AML细胞上调脂肪酸代谢。靶向抑制骨髓脂肪细胞的脂肪酸代谢可能是AML治疗的新策略。

3 脂肪酸代谢上调介导AML细胞耐药

脂肪酸代谢上调不仅促进了AML的发生发展,也介导了AML的耐药。耐药会限制许多化疗及靶向药发挥持续抗癌作用,最终导致治疗失败和疾病复发。白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs)被认为是AML化疗复发的根源,研究表明,LSCs通过氨基酸代谢驱动OXPHOS,获取生存增殖所需的能量^[26]。Jones等^[27]发现,维奈克拉(venetoclax, VEN)联合阿扎胞苷(azacitidine, AZA)的疗法特异性靶向LSCs氨基酸代谢,通过抑制能量生成来诱导细胞死亡。而复发难治的AML中的LSCs可以通过增加FAO水平来克服氨基酸代谢的缺失,进而驱动OXPHOS,避免该疗法带来的细胞毒性。进一步研究显示,敲除参与脂肪酸转运的基因,如CD36、CPT1A和CPT1C,能够显著降低AML LSCs的生存能力和集落形成能力^[28]。Raffel等^[29]通过定量蛋白质组学技术也证实与正常造血干祖细胞比,LSCs的PPAR信号传导通路及脂肪酸代谢途径出现异常活化。Stevens等^[30]观察到,在VEN/AZA耐药LSCs中极长链酰基辅酶A脱氢酶(very long chain acyl-CoA dehydrogenase, VLCAD)水平明显升高,利用siRNA直接敲低VLCAD表达或使用MCL-1抑制剂VU661013、

S63845间接抑制VLCAD活性可以抑制脂肪酸代谢,进而恢复LSCs对VEN/AZA的敏感性。这些研究证实,LSCs的脂肪酸代谢上调是AML产生耐药性的重要机制,靶向脂肪酸代谢酶可重新恢复药物的敏感性。

除了LSCs,耐药的AML原始细胞也表现出FAO水平的升高。Farge等^[31]发现,对阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)耐药的AML细胞群表现出CD36-FAO-OXPHOS轴异常激活,显示出高OXPHOS表型。Salunkhe等^[32]比较了AML细胞系HL-60及其米托蒽醌耐药亚系MX2的转录组差异,发现MX2具有更高的线粒体活性和OXPHOS代谢水平,差异基因富集在脂质代谢途径。Peng等^[33]在研究蛋白酶体抑制剂卡非佐米对AML的作用时,发现卡非佐米耐药系往往具有较高的FASN水平。上述研究直接证实了AML耐药与脂肪酸代谢上调密切相关。此外,8-Cl-Ado对治疗难治/复发AML患者具有一定疗效,被认为与8-Cl-Ado下调FAO相关基因表达、抑制FAO代谢、进而阻断AML细胞能量供应相关^[34]。综上,LSCs与AML原始细胞的脂肪酸代谢上调是AML细胞耐药的重要机制之一,克服AML细胞对FAO代谢的依赖性,可能是解决化疗药及靶向药耐药的重要策略。

4 靶向脂肪酸代谢药物在AML中的研究进展

异常上调的脂肪酸代谢可以促进AML细胞的生存增殖、药物耐药以及免疫逃逸。因此,脂肪酸合成及氧化途径中的关键酶都可能成为AML治疗的潜在靶点。目前,多种脂肪酸代谢抑制剂在AML的临床前研究中显示出抗肿瘤活性,且多项研究显示脂肪酸代谢抑制剂联合其他靶向药或免疫治疗存在协同作用,可以发挥更强大的抗肿瘤作用,为AML的治疗带来曙光。

CPT1抑制剂在AML中的研究最为广泛。Etomoxir是CPT1的不可逆抑制剂,可以抑制CPT1活性,进而抑制AML细胞生长增殖,其与ABT-737或Ara-C联合应用延长了异种移植模型小鼠的中位生存期^[35],但是受限于etomoxir在动物实验中出现心肌肥厚的不良反应,至今没有进入临床试验^[36]。Avocatin B是另一种CPT1抑制剂,通过减少

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸生成,引起活性氧介导的AML细胞死亡,但是对与骨髓脂肪细胞共培养的AML细胞的杀伤作用减弱,可能与avocatin B诱导AML细胞促进外源性脂肪酸摄取、增加糖酵解代谢和下调mTOR信号传导有关。而avocatin B与Ara-C的联合可以阻止糖酵解代谢旁路的激活,对AML细胞起协同杀伤作用^[37]。有研究还发现,avocatin B能通过抑制VLCAD活性来降低FAO代谢水平^[38],具有强大的治疗潜力。另外,CPT1抑制剂ST1326也被证明通过内源性凋亡通路与VEN起协同作用^[39],以及perhexiline^[40]也显示出抗AML活

表1 脂肪酸代谢抑制剂在AML中的研究现状

候选化合物	靶点	目前研究阶段	参考文献
SB-204990	ACLY	体外实验	[10]
etomxier	CPT1	体内、体外实验	[35,36]
avocatin B	CPT1、VLCAD	体外实验	[37,38]
ST1326	CPT1	体外实验	[39]
perhexiline	CPT1	体外实验	[40]
TVB-3166	FASN	体外实验	[41]
unnamed	FASN	体外实验	[42]
FT113	FASN	体内、体外实验	[43]

性。相关抑制剂的研发情况总结如下(表1)。

除CPT1外,其他脂质代谢酶也被作为抗肿瘤靶点进行开发研制。FASN抑制剂TVB-3166比传统的C75、奥利司他等药物显示出更强的抗肿瘤活性和更小的体内毒性,体外实验显示TVB-3166通过破坏AML细胞的脂筏结构、阻断AML细胞内信号转导通路等多种机制抑制AML细胞株的生长增殖^[41]。此外,一种尚未命名的新FASN小分子抑制剂^[42]以及小分子化合物FT113也被证实具有抗AML活性^[43],有望成为AML治疗的新靶向药。

脂肪酸代谢抑制剂与其他靶向药的联合是新趋势。除上述提及的VEN、ABT-737及Ara-C外,Stuani等^[44]报道,在IDH突变的AML中OXPHOS抑制剂和IDH抑制剂起协同作用,由于CEBPα转录增加,携带IDH突变的AML细胞中FAO代谢增加。单用IDH1突变抑制剂因其只减少了组蛋白甲基化,下调CEBPα转录,但未能逆转上调的FAO和OXPHOS代谢,致使疗效有限,而加入OXPHOS

抑制剂可以补偿这一部分作用, 增强抗肿瘤作用。脂肪酸代谢抑制剂与免疫治疗结合也具有广阔前景, 脂代谢异常是导致肿瘤免疫逃逸的关键因素之一^[45]。研究证实, 在多种实体肿瘤如卵巢癌、肺癌、膀胱癌中, TME中的脂肪酸会影响免疫细胞如树突状细胞、Treg细胞等的功能和表型, 抑制肿瘤免疫^[46-48]。在AML中, omega-3以及omega-6等多不饱和脂肪酸衍生的炎症介质前列腺素E2通过直接作用, 或增加TME中免疫抑制细胞类型比例的间接作用, 促使AML细胞逃避肿瘤免疫^[49]。Hossain等^[50]报道了etomoxir联合环磷酰胺可以解除肺癌以及结肠癌中骨髓源性抑制细胞的免疫抑制作用, 以及通过减少粒细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和白细胞介素-6的生成来增强抗肿瘤作用。这些研究进一步证实了脂肪酸代谢抑制剂可能是未来增强AML免疫疗法疗效的“佐剂”。

5 总结

综上所述, AML细胞在代谢应激条件下通过增加脂肪酸利用来支持自身的生存增殖, 逃避机体免疫, 并获得对传统药物如AZA、Ara-C、VEN的耐药性。靶向脂肪酸代谢有利于切断AML细胞生长优势的来源, 特别是复发难治的AML。

目前研发出的多种脂肪酸代谢抑制剂已在临床前试验中取得了较好的疗效, 然而由于人们对脂肪酸代谢改变在AML中的具体调控及作用机制认识还不够深入, 尚有许多问题需要进一步研究。如AML对FAO供能的依赖是否具有普遍性; 另外, 仅阻断代谢途径的一个分支能否在机体代谢适应之前产生抗AML作用? 相信随着这些问题的解决, 将推动脂肪酸代谢相关抑制剂在AML治疗中的具体应用。

参考文献

- [1] Shallis RM, Wang R, Davidoff A, et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*, 2019, 36: 70-87
- [2] Bewersdorf JP, Abdel-Wahab O. Translating recent advances in the pathogenesis of acute myeloid leukemia to the clinic. *Genes Dev*, 2022, 36(5-6): 259-277
- [3] Greiner J, Götz M, Wais V. Increasing role of targeted immunotherapies in the treatment of AML. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3304
- [4] Koundouros N, Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. *Br J Cancer*, 2020, 122(1): 4-22
- [5] Bian X, Liu R, Meng Y, et al. Lipid metabolism and cancer. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20201606
- [6] Montesdeoca N, López M, Ariza X, et al. Inhibitors of lipogenic enzymes as a potential therapy against cancer. *FASEB J*, 2020, 34(9): 11355-11381
- [7] Tabe Y, Konopleva M. Break the lifeline of AML cells. *Blood*, 2021, 137(25): 3465-3467
- [8] Mesbahi Y, Trahair TN, Lock RB, et al. Exploring the metabolic landscape of AML: from haematopoietic stem cells to myeloblasts and leukaemic stem cells. *Front Oncol*, 2022, 12: 807266
- [9] Icard P, Wu Z, Fournel L, et al. ATP citrate lyase: a central metabolic enzyme in cancer. *Cancer Lett*, 2020, 471: 125-134
- [10] Wang J, Ye W, Yan X, et al. Low expression of ACLY associates with favorable prognosis in acute myeloid leukemia. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 149
- [11] Basappa J, Citir M, Zhang Q, et al. ACLY is the novel signaling target of PIP₂/PIP₃ and Lyn in acute myeloid leukemia. *Heliyon*, 2020, 6(5): e03910
- [12] Umemoto T, Johansson A, Ahmad SAI, et al. ATP citrate lyase controls hematopoietic stem cell fate and supports bone marrow regeneration. *EMBO J*, 2022, 41(8): e109463
- [13] Batchuluun B, Pinkosky SL, Steinberg GR. Lipogenesis inhibitors: therapeutic opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(4): 283-305
- [14] Humbert M, Seiler K, Mosimann S, et al. Reducing FASN expression sensitizes acute myeloid leukemia cells to differentiation therapy. *Cell Death Differ*, 2021, 28(8): 2465-2481
- [15] Ravi D, Beheshti A, Abermil N, et al. Oncogenic integration of nucleotide metabolism via fatty acid synthase in non-hodgkin lymphoma. *Front Oncol*, 2021, 11: 725137
- [16] Lim SA, Wei J, Nguyen TLM, et al. Lipid signalling enforces functional specialization of T_{reg} cells in tumours. *Nature*, 2021, 591(7849): 306-311
- [17] Cioccoloni G, Aquino A, Notarnicola M, et al. Fatty acid synthase inhibitor orlistat impairs cell growth and down-regulates PD-L1 expression of a human T-cell leukemia line. *J Chemother*, 2020, 32(1): 30-40
- [18] Schlaepfer IR, Joshi M. CPT1A-mediated fat oxidation, mechanisms, and therapeutic potential. *Endocrinology*, 2020, 161(2): bqz046

- [19] Shi J, Fu H, Jia Z, et al. High expression of CPT1A predicts adverse outcomes: a potential therapeutic target for acute myeloid leukemia. *EBioMedicine*, 2016, 14: 55-64
- [20] 刘羿晨, 杜婷婷, 王庆华, 等. 脂质代谢与血液肿瘤. *药学报*, 2021, 56(9): 2456-2463
- [21] Jiang N, Zhang X, Chen Q, et al. Identification of a mitochondria-related gene signature to predict the prognosis in AML. *Front Oncol*, 2022, 12: 823831
- [22] Shafat MS, Oellerich T, Mohr S, et al. Leukemic blasts program bone marrow adipocytes to generate a protumoral microenvironment. *Blood*, 2017, 129(10): 1320-1332
- [23] Lu W, Wan Y, Li Z, et al. Growth differentiation factor 15 contributes to marrow adipocyte remodeling in response to the growth of leukemic cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 66
- [24] Yang S, Lu W, Zhao C, et al. Leukemia cells remodel marrow adipocytes via TRPV4-dependent lipolysis. *Haematologica*, 2020, 105(11): 2572-2583
- [25] Tabe Y, Yamamoto S, Saitoh K, et al. Bone marrow adipocytes facilitate fatty acid oxidation activating AMPK and a transcriptional network supporting survival of acute monocytic leukemia cells. *Cancer Res*, 2017, 77(6): 1453-1464
- [26] Culp-Hill R, D'Alessandro A, Pietras EM. Extinguishing the embers: targeting aml metabolism. *Trends Mol Med*, 2021, 27(4): 332-344
- [27] Jones CL, Stevens BM, D'Alessandro A, et al. Inhibition of amino acid metabolism selectively targets human leukemia stem cells. *Cancer Cell*, 2018, 34(5): 724-740.e4
- [28] Jones CL, Stevens BM, Culp-Hill R, et al. Inhibition of fatty acid metabolism re-sensitizes resistant leukemia stem cells to venetoclax with azacitidine. *Blood*, 2019, 134 (Supplement_1): 1272
- [29] Raffel S, Klimmeck D, Falcone M, et al. Quantitative proteomics reveals specific metabolic features of acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*, 2020, 136(13): 1507-1519
- [30] Stevens BM, Jones CL, Pollyea DA, et al. Fatty acid metabolism underlies venetoclax resistance in acute myeloid leukemia stem cells. *Nat Cancer*, 2020, 1(12): 1176-1187
- [31] Farge T, Saland E, de Toni F, et al. Chemotherapy-resistant human acute myeloid leukemia cells are not enriched for leukemic stem cells but require oxidative metabolism. *Cancer Discovery*, 2017, 7(7): 716-735
- [32] Salunkhe S, Mishra SV, Ghorai A, et al. Metabolic rewiring in drug resistant cells exhibit higher OXPHOS and fatty acids as preferred major source to cellular energetics. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2020, 1861 (12): 148300
- [33] Peng MY, Abaza Y, Mcdermott M, et al. Activity of carfilzomib (CFZ) in acute myeloid leukemia (AML) as a single agent and in novel combinations. *Blood*, 2020, 136 (S1): 6-7
- [34] Buettner R, Nguyen LXT, Morales C, et al. Targeting the metabolic vulnerability of acute myeloid leukemia blasts with a combination of venetoclax and 8-chloro-adenosine. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 70
- [35] Samudio I, Harmancey R, Fiegl M, et al. Pharmacologic inhibition of fatty acid oxidation sensitizes human leukemia cells to apoptosis induction. *J Clin Invest*, 2010, 120(1): 142-156
- [36] Merrill CL, Ni H, Yoon LW, et al. Etomoxir-induced oxidative stress in HepG2 cells detected by differential gene expression is confirmed biochemically. *Toxicol Sci*, 2002, 68(1): 93-101
- [37] Tabe Y, Saitoh K, Yang H, et al. Inhibition of FAO in AML co-cultured with BM adipocytes: mechanisms of survival and chemosensitization to cytarabine. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16837
- [38] Tchong M, Roma A, Ahmed N, et al. Very long chain fatty acid metabolism is required in acute myeloid leukemia. *Blood*, 2021, 137(25): 3518-3532
- [39] Mao S, Ling Q, Pan J, et al. Inhibition of CPT1A as a prognostic marker can synergistically enhance the antileukemic activity of ABT199. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 181
- [40] Stäubert C, Bhuiyan H, Lindahl A, et al. Rewired metabolism in drug-resistant leukemia cells. *J Biol Chem*, 2015, 290(13): 8348-8359
- [41] Ventura R, Mordec K, Waszczuk J, et al. Inhibition of de novo palmitate synthesis by fatty acid synthase induces apoptosis in tumor cells by remodeling cell membranes, inhibiting signaling pathways, and reprogramming gene expression. *EBioMedicine*, 2015, 2(8): 808-824
- [42] Lu T, Schubert C, Cummings MD, et al. Design and synthesis of a series of bioavailable fatty acid synthase (FASN) KR domain inhibitors for cancer therapy. *BioOrg Medicinal Chem Lett*, 2018, 28(12): 2159-2164
- [43] Martin MW, Lancia Jr. DR, Li H, et al. Discovery and optimization of novel piperazines as potent inhibitors of fatty acid synthase (FASN). *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(8): 1001-1006
- [44] Stuaní L, Sabatier M, Saland E, et al. Mitochondrial metabolism supports resistance to IDH mutant inhibitors in acute myeloid leukemia. *J Exp Med*, 2021, 218(5): e20200924
- [45] Mabrouk N, Lecoeur B, Bettaieb A, et al. Impact of lipid metabolism on antitumor immune response. *Cancers*

- (Basel), 2022, 14(7): 1850
- [46] Shen M, Tsai Y, Zhu R, et al. RETRACTED: FASN-TGF- β 1-PD-L1 axis contributes to the development of resistance to NK cell cytotoxicity of cisplatin-resistant lung cancer cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(3): 313-322
- [47] Jiang L, Fang X, Wang H, et al. Ovarian cancer-intrinsic fatty acid synthase prevents anti-tumor immunity by disrupting tumor-infiltrating dendritic cells. *Front Immunol*, 2018, 9: 2927
- [48] Xiong Q, Feng D, Wang Z, et al. Fatty acid synthase is the key regulator of fatty acid metabolism and is related to immunotherapy in bladder cancer. *Front Immunol*, 2022, 13: 836939
- [49] Loew A, Köhnke T, Rehbeil E, et al. A role for lipid mediators in acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2425
- [50] Hossain F, Al-Khami AA, Wyczechowska D, et al. Inhibition of fatty acid oxidation modulates immunosuppressive functions of myeloid-derived suppressor cells and enhances cancer therapies. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(11): 1236-1247