



脂肪酸合酶在肿瘤中的作用及靶向治疗*

姜文静¹⁾ 张若熙¹⁾ 邵雨晴¹⁾ 孙雅文¹⁾ 张曦予¹⁾ 李 笑^{2)**}⁽¹⁾ 山东中医药大学眼科与视光医学院, 济南 250355; ⁽²⁾ 山东中医药大学医学院, 济南 250355

摘要 恶性肿瘤是威胁全球健康的重大疾病, 传统抗肿瘤药物治疗常面临耐药性等问题, 亟须开发新的治疗策略。脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN) 是脂肪酸从头合成的关键酶, 其表达与活性受转录调控、泛素化、磷酸化等多种翻译后修饰及信号通路的精密调节。近年来研究发现, FASN 在多种恶性肿瘤中异常高表达, 并与肿瘤的发生发展及患者不良预后密切相关。FASN 作为代谢重编程的核心执行者, 一方面依托其脂肪酸合成产物可以激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、无翅型 MMTV 整合位点家族成员 (wingless-type MMTV integration site family member, Wnt) /β 联蛋白 (β-catenin)、信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) /基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 等多条关键促癌信号通路; 另一方面, 通过调控免疫细胞的抗肿瘤功能和重塑肿瘤免疫微环境, 促进肿瘤的发生发展。正是由于 FASN 的这种特性, 作为极具潜力的抗肿瘤药物靶点, 以 TVB-2640 为代表的小分子抑制剂已进入临床研究阶段, 展现出良好的抗肿瘤活性。此外, FASN 抑制剂与其他化疗药物等联合应用, 可通过协同增效或恢复肿瘤细胞对传统药物的敏感性, 克服单一疗法的局限性, 实现“1+1>2”的治疗效果。尽管靶向 FASN 的治疗策略前景广阔, 但仍面临肿瘤细胞代谢可塑性、肿瘤背景依赖性及异质性等挑战。本文系统综述了 FASN 的分子结构、生理功能及其在肿瘤中的作用机制与靶向治疗进展, 以期未来能够结合空间转录组学精准筛选获益人群以及采用新型抗肿瘤联合用药模式, 探索中西医协同治疗模式, 进一步推动 FASN 靶向治疗的临床转化, 为改善肿瘤患者生存质量及预后开辟全新路径。

关键词 脂肪酸合酶, 肿瘤, 靶向治疗, 脂肪酸合成, 作用机制

中图分类号 R73, R28

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0548

CSTR: 32369.14.pibb.20250548

恶性肿瘤是威胁全球人类健康的重大疾病, 根据国际癌症研究署的数据, 2022 年有 1 996.5 万新患癌症病例, 预计 2050 年全球将有 3 500 万新增病例^[1]。脂肪酸合成是人体非常重要的细胞生理过程, 其中营养物质被用于能量储存和生物膜合成。在营养匮乏的情况下, 相较于普通细胞, 肿瘤细胞更容易存活甚至增殖, 这主要依赖于肿瘤细胞的代谢重编程^[2], 其中脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN) 发挥了重要作用。FASN 是催化脂肪酸合成过程中的一种关键酶, 在正常细胞中表达水平低, 而在肿瘤细胞中异常高表达, 其能够促进脂肪酸从头合成, 为肿瘤细胞增殖提供必需脂质原料^[3]。研究表明, 抑制 FASN 的活性能够抑制肿瘤细胞增殖, 恢复肿瘤对抗癌药物的敏感性, 与化疗药物联合使用能提升治疗效果, 为解决传统治疗

瓶颈提供了新方案。此外, 中药中越来越多的 FASN 抑制成分逐渐被挖掘, 作用机制也正逐步明确。随着对 FASN 相关调控网络的深入解析, 靶向 FASN 的治疗策略有望成为肿瘤代谢干预的重要突破点, 为改善患者预后、延长生存期开辟全新治疗路径, 具有广阔的临床应用前景。因此, 本文对 FASN 的生理功能和肿瘤发生发展的作用机制进行综述, 以期对靶向 FASN 的药物研究提供理论依据。

* 山东省中医药科技项目 (M-2023005), 山东省医药卫生科技项目 (202313051718) 和山东中医药大学科学研究基金 (KYZK2024Q02) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 18560006925, E-mail: lixiao_1987@163.com

收稿日期: 2025-12-17, 接受日期: 2026-03-18

1 FASN分子概述

FASN由7个结构域构成, 包含3个N端结构域和4个C端结构域。3个N端结构域的化学作用: β 酮酰合酶 (β -ketoacyl synthase, KS) 负责催化缩合反应, 丙二酰/乙酰转移酶 (malonyl/acetyl transferase, MAT) 负责丙二酰基/乙酰基转移和脱水酶 (dehydrase, DH) 催化脱水反应; 4个C端结构域的化学作用: 烯酰还原酶 (enoyl reductase, ER) 负责催化最终还原反应、 β 酮酰基还原酶 (β -ketoacyl reductase, KR) 负责催化还原反应、硫酯酶 (thioesterase, TE) 释放合成的脂肪酸, 以及酰基载体蛋白和1个结构核心^[4]。这些结构域在FASN表面形成特定的结合位点, 使之能与底物和辅因子 (cofactors) 相互作用, 在催化过程中FASN以乙酰辅酶A和丙二酰辅酶A为原料逐步缩合生成以棕榈酸为主的饱和脂肪酸^[5]。

生理状态下, FASN主要在肝脏和脂肪组织中表达。FASN的表达和活性受到调控蛋白和信号通路的影响, 包括转录调控、翻译后修饰如泛素化、磷酸化, 以及与其他蛋白质的相互作用 (图1)。如E3泛素连接酶可促进FASN泛素化降解, 影响

其表达水平^[6]。泛素化是调控FASN稳定性的关键开关: 泛素连接酶如膜相关环指蛋白2 (membrane associated RING-CH 2, MARCH2) 可通过泛素链K48 (K48-linked) 链型泛素化标记FASN, 促使其被蛋白酶体降解; 相反, 泛素特异性蛋白酶20 (ubiquitin-specific peptidase 20, USP20) 则通过修饰FASN, 延长其半衰期, 促进FASN积累, 从而驱动肿瘤进展^[7-8]。此外一种具有强效抑瘤活性的磷酸酶及张力蛋白同系物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN), 在高糖刺激诱导条件下, 其C端可发生神经前体细胞表达发育下调蛋白8 (neural precursor cell-expressed developmentally downregulated 8, Nedd8) 修饰, 形成PTEN-Nedd8融合蛋白, 修饰后的PTEN进入细胞核, 对FASN蛋白进行去磷酸化, 可以抑制FASN在细胞核内的酪氨酸磷酸化, 进而阻碍E3泛素连接酶TRIM21 (tripartite motif containing 21) 与FASN的相互作用及其后续的多泛素化修饰, 其结果是FASN蛋白水平显著升高、半衰期延长、活性增强、稳定性增加, 最终促进总脂肪酸合成和肿瘤细胞增殖^[9]。磷脂酰肌醇3激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B

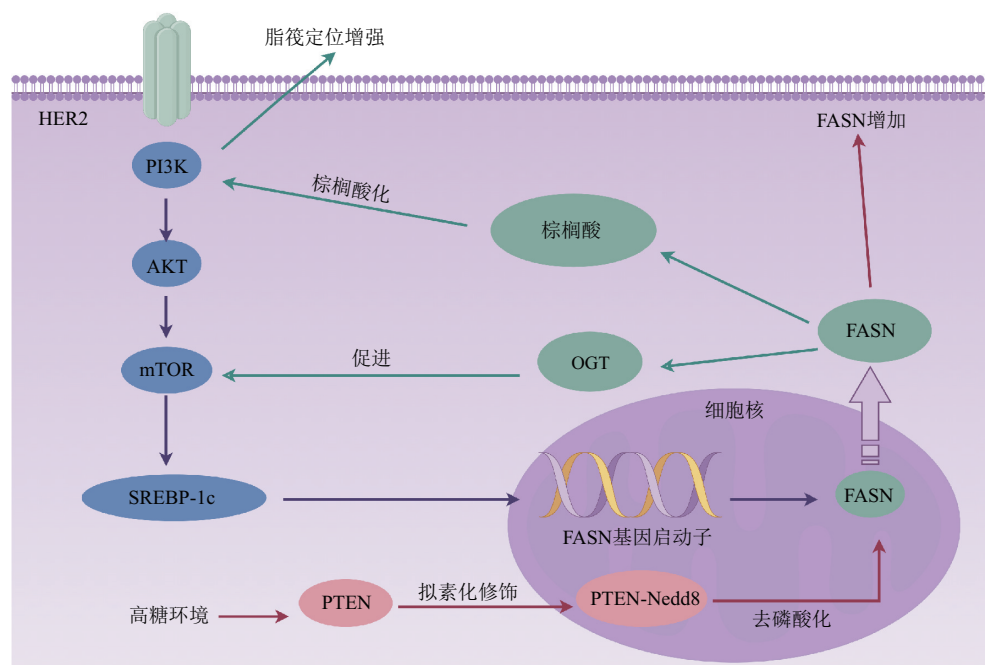


Fig. 1 FASN-associated signaling pathways and signaling molecules

图1 与FASN相关的信号通路及信号分子

Nedd8: 神经前体细胞表达发育下调蛋白8 (neural precursor cell-expressed developmentally downregulated 8); HER2: 人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2); FASN: 脂肪酸合酶 (fatty acid synthase); PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphoinositide 3-kinase); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); SREBP-1c: 固醇调控元件结合蛋白1c (sterol regulatory element-binding protein 1c); PTEN: 磷酸酶及张力蛋白同系物 (phosphatase and tensin homolog); OGT: O-乙酰氨基葡萄糖转移酶 (O-GlcNAc transferase)。

(protein kinase B, AKT) 通路的激活也是调控表达 FASN 的重要途径之一, 人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 因子激活后, 下游的 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路被活化, 活化的 mTOR 上调转录因子固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c), 后者进入细胞核结合到 FASN 基因启动子区域, 直接促进 FASN 的基因转录。FASN 催化合成的棕榈酸可对 PI3K 等蛋白质进行棕榈酰化修饰, 可增强 PI3K 在脂筏中的定位, 进一步放大 PI3K/AKT/mTOR 通路活性。同时, FASN 与 O-乙酰氨基葡萄糖转移酶 (O-GlcNAc transferase, OGT) 结合, OGT 也能通过棕榈酸依赖的方式增强通路活性, 从而促进 FASN 的表达^[7, 9-11]。FASN 合成的脂肪酸可参与脂筏的形成中, 维持 PI3K/AKT 信号通路的细胞膜结构, 在多种肿瘤细胞中, 其通路激活又可促进 FASN 转录翻译, 从而形成代谢-信号正反馈调节^[10-11]。

2 FASN在肿瘤发生中的作用机制

2.1 FASN与肿瘤发生相关性

FASN 作为肿瘤代谢重编程的核心执行者, 其功能不仅包括以甘油三酯形式储存能量, 还参与信号转导及蛋白质修饰过程。从细胞获取脂肪酸的机制来看, 正常细胞主要依赖外源摄取, 内源合成需求低, 因此 FASN 基础表达量极低^[12], 而肿瘤细胞由于快速增殖, 对脂肪酸需求量激增, 外源供应无法满足需求, 因此迫使脂肪酸内源合成途径活性增强, 从而进一步驱动 FASN 表达升高, 为癌细胞增殖提供充足的脂质原料和能量^[13]。这一特性使其在多种实体瘤中呈现广泛高表达, 但不同肿瘤中其表达模式、功能优先级及临床意义存在显著差异, 反映了 FASN 作用的肿瘤背景依赖性 (表 1)。

在结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 中, FASN 通过介导 SREBP1 信号通路^[14]、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2 通路^[15] 与肿瘤进展、侵袭性增强及患者预后不良密切相关^[16]。前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 中: 黄悦^[17] 研究显示, FASN 作为单一指标用于 PCa 诊断时具有较高特异性 (95.83%) 和中等敏感性 (65.52%), 与前列腺特异性抗原联合检测后诊断灵敏度和特异性分别提升至 84.48%、

90.28%, 这表明 FASN 既是 PCa 的潜在诊断生物标志物, 又能反映肿瘤的侵袭性和进展程度; Cao 等^[18] 通过查阅多平台数据证实, FASN 在汉族 PCa 患者中持续过表达, 其表达强度与肿瘤分期 ($P=0.048$)、Gleason 评分 ($P=0.004$)、精囊浸润 ($P=0.011$) 显著正相关, 这一特性可能与 PCa 依赖雄激素调控脂质代谢的遗传背景相关——雄激素可通过激活 SREBP-1c 上调 FASN 表达, 满足激素依赖性增殖需求; Giorgia 等^[19] 发现 FASN 可通过激活 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 通路、参与克里斯汀-鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, k-RAS)、无翅型 MMTV 整合位点家族成员 1 (wingless-type MMTV integration site family member 1, Wnt-1) 等致癌基因的棕榈酰化, 其表达一方面受骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物 (cellular-myelocytomatosis viral oncogene homolog, c-MYC) 的正向调控, 另一方面还能经由 SREBPs 介导的雄激素受体转录来促进前列腺癌发展。膀胱癌 (bladder cancer, BC) 研究中发现, 患者血清 FASN 水平显著高于健康对照组 ($P=0.03$), 且晚期 (III-IV 期) 患者较早期 (I-II 期) 进一步升高 ($P=0.006$)^[20]。此外, FASN 表达还与骨肉瘤 (osteosarcoma, OS) 肿瘤细胞增殖相关, 刘志礼等^[21] 对 60 例 OS 组织的研究进一步显示, FASN 在 OS 中表达显著升高, 且其高表达 (转移组 85.7% vs 无转移组 52.2%) 与远处转移呈正相关 ($P<0.05$), 独立于病理分型且与 p97 蛋白协同作用, 这可能与 OS 间质细胞主导的脂质代谢重塑相关。Wang 等^[22] 指出 FASN 在肾母细胞瘤 (Wilms tumor, WT) 组织中表达显著增加, 其表达受 miR-27a-3p 靶向抑制, 而 AKT 通路激活可增强 FASN 依赖性脂肪合成, 与肿瘤分期、大小相关, 高表达与患儿较差预后相关, 反映了儿童肿瘤独特的脂质代谢驱动模式。在乳腺癌的进程中, HER2-FASN 磷酸化轴起重要作用, HER2 过表达会提高 FASN 磷酸化和活性^[23], 而 FASN 又通过泛素特异性蛋白酶 5 (ubiquitin-specific protease 5, USP5) 棕榈酰化依赖性调控谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 去泛素化, 抑制乳腺癌中的铁死亡^[24]。

2.2 FASN在肿瘤中的作用机制

2.2.1 激活促癌信号通路

FASN作为信号介质, 并非通过孤立、非特异性方式激活多条致癌信号通路, 而是依托其脂肪酸合成产物棕榈酸参与膜磷脂合成, 改变细胞膜饱和度、流动性及脂筏结构, 招募并激活膜上表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、HER2 等, 或者通过蛋白棕榈酰化修饰 Ras (rat sarcoma)、AKT 等信号分子, 进而激活

PI3K/AKT/mTOR等信号通路 (图2)^[7, 9-11], Wnt/ β 联蛋白 (β -catenin) 信号通路 (图3) 的激活也与棕榈酰化相关^[25]。此外, 信号转导与转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) /基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、Sarcoma (Src) /AKT/黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 等通路以及一些重要调控轴 (图4) 在某些特定肿瘤的发生发展中也发挥了关键作用。

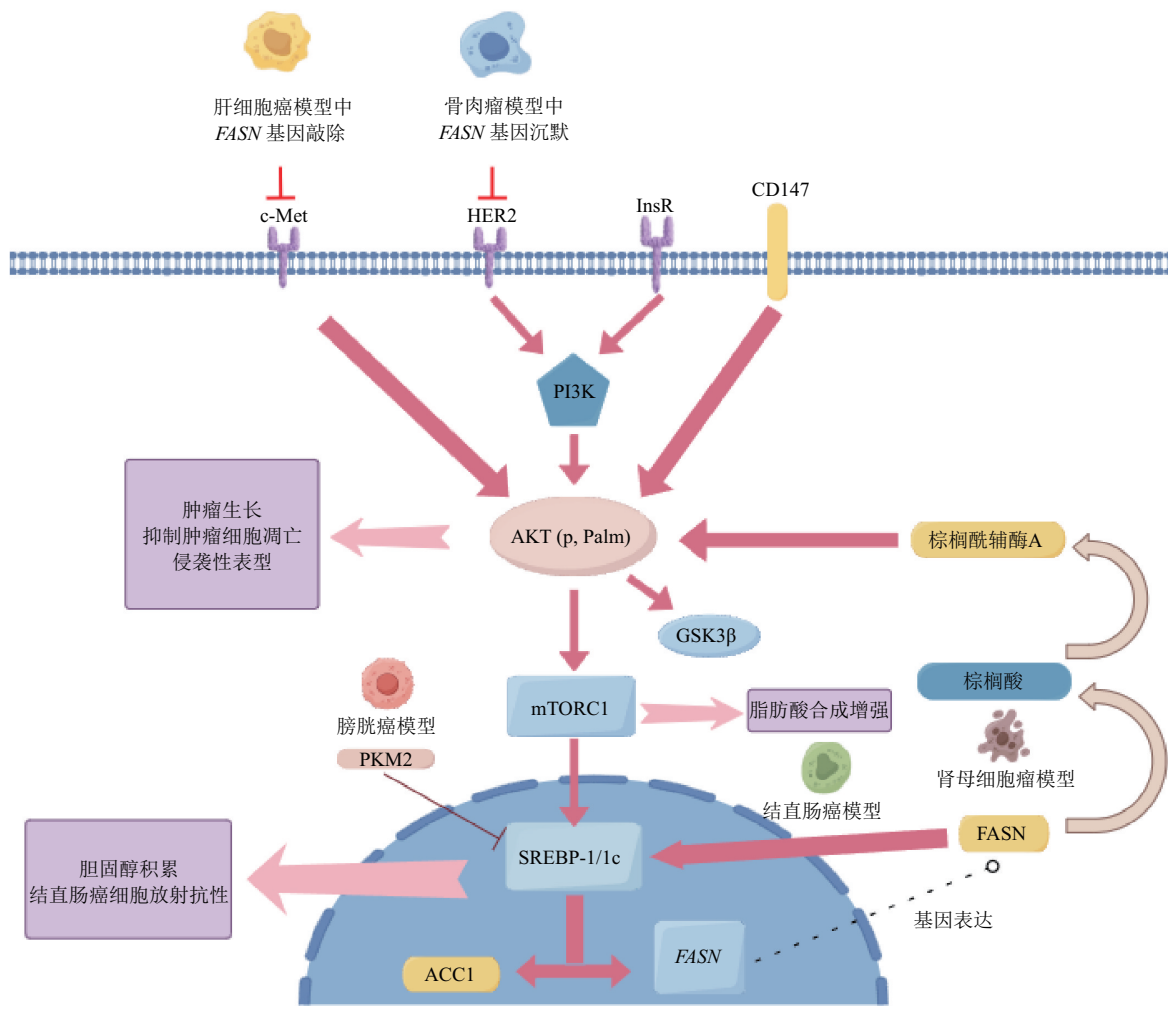


Fig. 2 Schematic diagram of the interaction between FASN and the AKT/mTOR signaling pathway in malignant tumors
图2 在恶性肿瘤中FASN与AKT/mTOR 信号通路作用示意图

c-Met: 间质-上皮转化因子 (mesenchymal-epithelial transition factor receptor); HER2: 人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2); InsR: 胰岛素受体 (insulin receptor); CD147: 分化簇147 (cluster of differentiation 147); PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphoinositide 3-kinase); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B); GSK3 β : 糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 beta); mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1 (mammalian target of rapamycin complex 1); SREBP-1c: 固醇调节元件结合蛋白1c (sterol regulatory element-binding protein 1c); FASN: 脂肪酸合酶 (fatty acid synthase); ACC1: 乙酰辅酶A羧化酶1 (acetyl-CoA carboxylase 1); PKM2: 丙酮酸激酶M2型 (pyruvate kinase M2)。

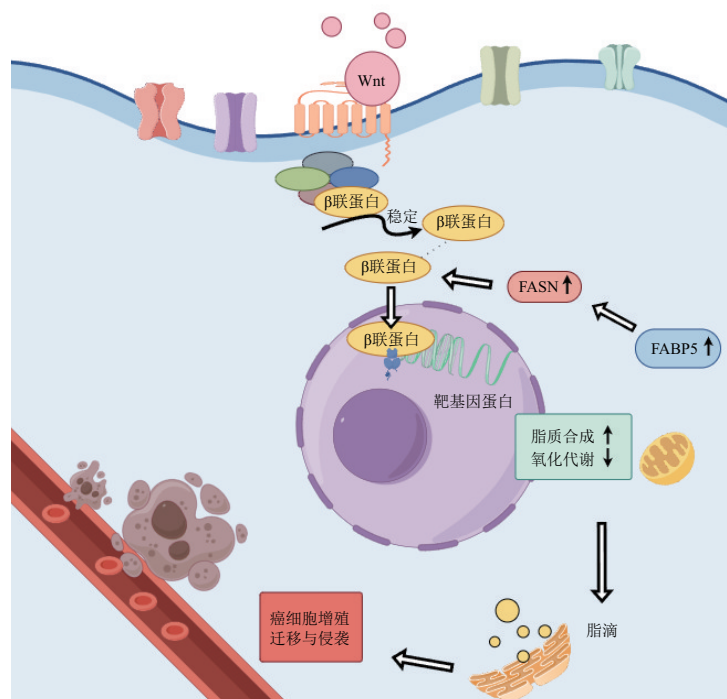


Fig. 3 Schematic diagram of the interaction between FASN and the Wnt/β-catenin pathway in malignant tumors

图3 在恶性肿瘤中FASN与Wnt/β-catenin 通路作用示意图

Wnt: 无翅型MMTV整合位点家族成员 (wingless-type MMTV integration site family); FASN: 脂肪酸合酶 (fatty acid synthase); FABP5: 脂肪酸结合蛋白5 (fatty acid binding protein 5)。

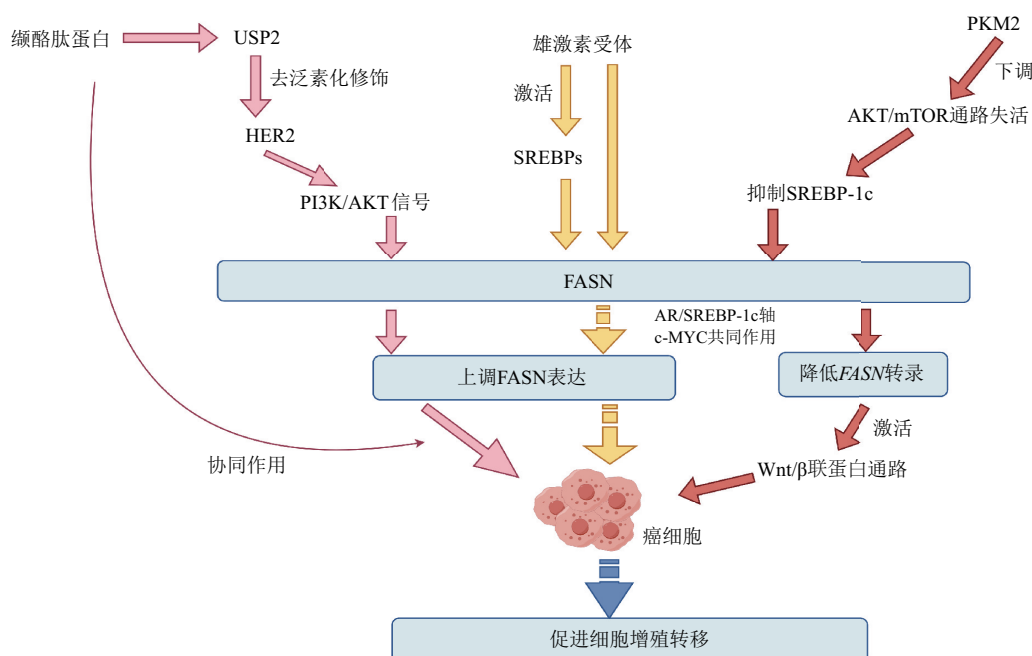


Fig. 4 Schematic diagram of the interaction between FASN and specific signaling pathways in malignant tumors

图4 在恶性肿瘤中FASN与特殊信号通路作用示意图

PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphoinositide 3-kinase); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin); SREBP-1c: 固醇调节元件结合蛋白1c (sterol regulatory element-binding protein 1c); HER2: 人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2); Wnt: 无翅型MMTV整合位点家族成员 (wingless-type MMTV integration site family)。USP2: 泛素特异性蛋白酶2 (ubiquitin-specific protease 2); FASN: 脂肪酸合酶 (fatty acid synthase); PKM2: 丙酮酸激酶M2型 (pyruvate kinase M2)。

PI3K/AKT/mTOR 通路调节细胞增殖、生长、细胞大小、新陈代谢和运动, 与 FASN 之间存在正反馈环。脂肪细胞胰岛素受体激活启动的 PI3K/AKT 信号转导, 可通过调节糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β) 和 mTORC1 促进脂肪酸合成^[26], AKT/mTOR 信号通路也可被跨膜糖蛋白 CD147 (cluster of differentiation 147) 激活, 进而上调转录因子 SREBP1c 的表达, 激活包括 FASN 和乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (acetyl-CoA carboxylase, ACC1) 在内的关键脂肪生成基因转录, 促进脂质合成^[27]。FASN 衍生的棕榈酸, 经转化为棕榈酰辅酶 A 后通过 S-棕榈酰化促进 AKT 的膜定位和磷酸化激活, 进而增强转录因子 SREBP-1 活性上调 FASN mRNA 表达; 而对 PI3K 等蛋白质进行棕榈酰化修饰, 可进一步放大 PI3K/AKT/mTOR 通路活性^[26]。FASN 的表达与 AKT 的激活相互放大, 从而使 FASN 持续维持在高表达水平。Tao 等^[28]报道, BC 中高表达的 FASN, 其转录受肌肉丙酮酸激酶同工酶 2 (pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2) -SREBP-1c 轴调控: PKM2 通过结合 SREBP-1c 并抑制 AKT/mTOR 通路, 下调该转录因子表达, 进而直接抑制 FASN 基因转录以阻断肿瘤发生。并且, FASN 可能通过调节 Wnt/ β -catenin 途径促进 BC 细胞的增殖和转移^[29]。OS 中, 伴随 HER2/PI3K/AKT 信号通路活性下调, FASN 基因沉默可有效抑制 OS 细胞的迁移与侵袭能力^[30], 证实 FASN 通过调控该信号轴驱动肿瘤侵袭性表型。此外, FASN 通过 AKT 通路也可以促进 WT 肿瘤生长并抑制凋亡^[22]。Che 等^[31]利用肝癌小鼠模型, 发现 FASN 缺失可完全抑制 AKT 及 AKT/间质-上皮转化因子受体 (mesenchymal-epithelial transition factor receptor, c-Met) 驱动的小鼠肝癌发生, 但对 β 联蛋白/c-Met 模型无效, 表明肿瘤生长对从头脂肪生成的依赖性取决于特定癌基因类型。Jin 等^[32]研究发现, CRC 中 FASN 通过介导 SREBP1 信号通路促进胆固醇积累, 增强 CRC 细胞的放射抗性。

Wnt 棕榈酰化是产生分泌的、完全活性的 Wnt 蛋白的必要条件, 棕榈油酸是附着在 Wnt 上的主要脂肪酸, 该通路的激活稳定了转录共激活子 β 联蛋白, 该酶移位到细胞核, 在那里它结合 T 细

胞因子家族的转录因子, 并激活 Wnt 靶基因的表达^[25]。Wnt/ β -catenin 通路激活驱动脂质合成增加与氧化代谢降低, 抑制 FASN 可抑制 Wnt/ β -catenin、c-Myc 等促癌信号通路。在脂质代谢与 Wnt 信号的交互调控中, 脂肪酸结合蛋白 5 (fatty acid binding protein 5, FABP5) 发挥了重要的介导作用。FABP5 上调可增强 FASN 表达, 进一步促进 β 联蛋白稳定与核转位, 持续激活 Wnt/ β -catenin 通路并上调其下游靶基因, 最终显著增强肿瘤细胞的增殖、迁移与侵袭能力^[33]。

其他信号通路及特殊机制的研究也不断有新发现, 部分为特定肿瘤的标志性通路。Huang 等^[34]证明, FASN 高表达通过激活 STAT3/MMP 通路及调控上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 增强肝细胞肿瘤迁移能力, 其抑制影响胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP) 1-低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α) 轴, 阻碍血管生成与微环境适应性。Du 等^[35]报道, FASN 作为宫颈癌淋巴结转移的独立预后因子, 一方面通过胆固醇重编程激活脂筏-Src/AKT/FAK 信号轴以增强肿瘤细胞迁移侵袭能力, 另一方面又可以通过分泌血小板源性生长因子 AA (platelet-derived growth factor-AA, PDGF-AA) /IGFBP3 诱导淋巴管生成。Liu 等^[36]在其功能上研究发现, FASN 通过驱动 SP1/PLA2G4B 信号轴促进癌细胞的增殖、迁移、侵袭及关键磷脂代谢物磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC) 的生成。Wu 等^[15]研究表明, FASN 通过激活 ERK1/2 通路驱动失巢凋亡抵抗, 促进 CRC 肝转移。除了直接激活促癌信号通路, 一些复合物和微 RNA (miRNA) 轴也参与 FASN 上游调控机制, 协助高表达 FASN 广泛激活促癌信号通路。Jiang 等^[14]研究发现, FASN 的转录激活由长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) POU 6 家族同源框 2 (POU6 family homeobox 2, POU6 F2) -AS1/Y 盒结合蛋白 1 (Y-box binding protein 1, YBX1) 复合物直接驱动, N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 修饰上调的 POU6F2-AS1 可作为分子支架, 招募转录因子 YBX1 至 FASN 启动子区, 显著增强 FASN 的转录表达, 进而促进肿瘤生长和恶性进展。Wang 等^[37]

通过对 WT 与癌旁组织基因检测筛选差异表达 miRNA (differentially expressed miRNA, DEM), 结合 starBase 数据库预测 FASN 靶向的 miRNA, 经交叉比对锁定 3 个与 FASN 相关的关键 miRNA (miR-107、miR-27a-3p、miR-335-5p), 经过基因本体 (Gene Ontology, GO) 功能富集分析、实时定量逆转录聚合酶链式反应 (quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR) 验证证实, miRNA 可能通过调控 FASN 参与脂质代谢, 进而影响 WT 发生发展, 其中 miR-27a-3p 或成为关联 FASN 与 WT 诊断、预后及治疗的重要突破口。Zhang 等^[38]发现, 宫颈癌 (cervical cancer, CC) 中 FASN 过表达驱动恶性进展, 其表达受抑于 miR-497-5p 的靶向调控, 同时体外功能验证表明靶向 FASN 可抑制 CC 发展。

2.2.2 FASN在免疫调控中的作用机制

FASN 在肿瘤免疫调控中也发挥重要作用, 可能是促进肿瘤增殖的一个重要因素。

在 T 细胞方面, FASN 通过“脂代谢重组-CD155 表达上调-T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白 (T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT) /分化簇 155 (cluster of differentiation 155, CD155) 抑制性信号”轴, 直接抑制 CD8⁺T 细胞的活化与功能^[39]。Huang 等^[40]研究发现, 抑制 FASN 可降低上调肝癌细胞主要组织相容性复合体 I 类 (major histocompatibility complex class I, MHC-I) 棕榈酰化和减少 MHC-I 溶酶体降解, 从而 MHC-I 表达、增强抗原呈递与 CD8⁺T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte) 毒性, 并在原位肝癌模型中显著促进肿瘤浸润 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤杀伤作用。FASN 也可催化生成的棕榈酸作为底物, 介导程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的棕榈酰化修饰, 维持其在肿瘤细胞膜上的稳定性, 从而增强对 T 细胞的免疫检查点抑制^[41]。此外 FASN 还通过 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) -STAT3 信号通路促进辅助性 T 细胞 17 (Th17) 的分化, 并通过 PI3K-AKT 通路调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg cell) 的功能成熟, 从而在自身免疫性疾病和肿瘤微环境中分别发挥促炎或免疫抑制效应^[42]。FASN 还影响树突

状细胞的脂质合成与抗原提呈能力, 抑制中性粒细胞的趋化与存活, 并通过 SREBP-FASN 轴促进生发中心 B 细胞的增殖与抗体应答^[41]。而使用 FASN 抑制剂奥利司他可以通过增加树突状细胞的成熟、刺激 CD8⁺T 淋巴细胞和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 中细胞毒性标志物的表达以及减少 Treg 细胞引发抗肿瘤免疫反应^[43]。巨噬细胞分为 M1 型和 M2 型, M1 型有促进炎症和抗肿瘤作用, M2 型具有抗炎修复组织的作用^[44]。FASN 的高表达促进胆固醇的合成用于产生促炎脂质介质, 并支持其快速分泌细胞因子, 促进 M1 型巨噬细胞的激活。对于 M2 型同样需要 FASN 的脂肪酸合成维持细胞功能, 并且 FASN 可加速泡沫细胞的形成, 增强巨噬细胞的激活^[45]。FASN 可以通过 SREBP-1c/FASN/棕榈酸化轴及 mTOR-SREBP-1c-FASN 轴, 促进巨噬细胞向促炎的 M1 型极化, 增强 AKT-MAPK 信号和促炎因子释放, 并参与核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎性小体的激活^[46]。在食管鳞状细胞癌研究中发现, 乙酰化修饰调控因子 N-乙酰基转移酶 10 可通过与 FASN mRNA 上的乙酰化位点结合, 促进脂质代谢过程, 进而驱动巨噬细胞 M2 极化^[47]。结直肠癌研究中发现, FASN 通过磷脂酰胆碱代谢抑制 NK 细胞的杀伤能力, 而敲除 FASN 可逆转这种抑制, 增强免疫清除效果^[36]。

除了直接作用于免疫细胞, FASN 还通过改变肿瘤微环境中的代谢格局间接削弱免疫应答。例如, 肿瘤细胞和免疫细胞如 M2 巨噬细胞、Treg 细胞竞争利用 FASN 通路, 而环境中的酸性和缺氧条件也会影响免疫细胞的脂代谢^[48-49]。在宫颈癌等恶性肿瘤中, FASN 的高表达与淋巴结转移、人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 感染及肥胖等因素协同, 进一步促进免疫抑制性微环境的形成^[50]。

诸多实验研究证明, FASN 正在成为肿瘤微环境中免疫细胞激活、分化和功能调控的关键驱动因素, FASN 不仅可以作为肿瘤免疫治疗靶点进行探索, 还可以作为免疫治疗的新型预测生物标志物。

Table 1 The role of FASN in the tumorigenesis of various cancers
表1 FASN在各类肿瘤发生中的作用

肿瘤类型	FASN作用	关键影响因子	因子对FASN的调控机制	FASN介导的下游促瘤机制	参考文献
结直肠癌	驱动免疫逃逸; 增强放疗抵抗	POU6F2-AS1/YBX1、 SREBP1	POU6F2-AS1 (m6A 修饰) → 招募 YBX1 至 FASN 启动子 → 增强转录 SREBP1 激活 → 上调 FASN 表达	生成磷脂酰胆碱 (PC) → 抑制 NK 细胞活性; 促进胆固醇积累 → 增强放疗抵抗; 激活 ERK → 介导失巢凋亡抵抗	[14-16, 32, 36]
膀胱癌	核心预后枢纽; 促进侵袭	PKM2-SREBP-1c 轴	PKM2 下调 → AKT/mTOR 通路失活 → 抑制 SREBP-1c → 降低 FASN 转录	激活 Wnt/β-catenin 通路 → BC 细胞的增殖与转移	[28-29]
前列腺癌	影响前列腺癌进展; 诊断标志物	AR、SREBPs、 c-MYC	AR 直接结合 FASN 启动子 → 促进 FASN 高表达 AR 激活 SREBPs → 增强 FASN 转录活性	AR/SREBP-1c 轴和 c-MYC 共同上调 FASN → 促进 CRPC 细胞增殖	[17, 19]
骨肉瘤	促进转移和失巢 凋亡抵抗	VCP/USP2、HER2/ PI3K/AKT	VCP 募集 USP2 → 去泛素化修饰 → 稳定 FASN 蛋白 HER2 激活 → PI3K/AKT 信号 → 上调 FASN 表达	FASN 与 VCP 协同作用 → 增强骨肉瘤细胞迁移和生存能力 → 促进肿瘤远处转移	[7, 21, 30]
肾母细胞瘤	驱动脂质代谢; 预后标志物	miR-27a-3p、 AKT 通路	miR-27a-3p 低表达 → 解除对 FASN 的靶向抑制 AKT 激活 → 促进 FASN 依赖性脂肪合成	激活脂质代谢通路 → 促进肿瘤生长; 抑制凋亡	[22, 37]
肝细胞癌	驱动脂肪生成; 抑制免疫应答	c-MYC、STAT3	c-MYC 扩增 → 激活 mTORC1 信号 → 驱动 FASN 转录表达 STAT3 激活 → 增强 FASN 促迁移功能	棕榈酰化 MHC-I → 溶酶体降解 → 抑制 CD8 ⁺ T 细胞活性; 上调 MMP-2/MMP-9 表达 → 促进肝癌细胞迁移	[31, 34, 40]
宫颈癌	驱动淋巴转移 (LNM)	miR-497-5p、胆固醇 重编程	miR-497-5p 低表达 → 解除对 FASN 转录的抑制 胆固醇重编程 → 激活 FASN 依赖性信号轴	激活脂筏-Src/AKT/FAK → 增强侵袭; 分泌 PDGF-AA/IGFBP3 → 诱导淋巴管生成	[23, 35]
乳腺癌	增强 HER2 恶性表型; 影响癌细胞铁死亡	HER2	HER2 过表达 → FASN 酪氨酸磷酸化 → 显著提升其酶活性	USP5 棕榈酰化 → GPX4 去泛素化 → 抑制乳腺癌铁死亡	[23-24]

FASN: 脂肪酸合酶 (fatty acid synthase); POU6F2-AS1: POU 结构域 6 家族成员 2 反义 RNA1 (POU domain class 6 family member 2 antisense RNA 1); YBX1: Y 盒结合蛋白 1 (Y-box binding protein 1); SREBP1: 固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1); PC: 磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine); NK 细胞: 自然杀伤细胞 (natural killer cell); ERK: 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase); PKM2: 丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2); AKT: 蛋白激酶 B (protein kinase B); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); Wnt: 无翅型 MMTV 整合位点家族成员 (wingless-type MMTV integration site family); β-catenin: β 联蛋白; BC 细胞: 膀胱癌细胞 (bladder cancer cell); AR: 雄激素受体 (androgen receptor); c-MYC: 骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物 (cellular-myelocytomatosis viral oncogene homolog); CRPC: 去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer); VCP: 缬氨酸蛋白 (valosin-containing protein); USP2: 泛素特异性蛋白酶 2 (ubiquitin-specific protease 2); HER2: 人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2); PI3K: 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); STAT3: 信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3); mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1); MHC-I: 主要组织相容性复合体 I 类 (major histocompatibility complex class I); CD8⁺T 细胞: 细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte); MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase); Src: 肉瘤癌基因 (sarcoma oncogene); FAK: 黏着斑激酶 (focal adhesion kinase); PDGF-AA: 血小板衍生生长因子 AA (platelet-derived growth factor AA); IGFBP3: 胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (insulin-like growth factor binding protein 3); LNM: 淋巴转移 (lymph node metastasis); USP5: 泛素特异性蛋白酶 5 (ubiquitin-specific protease 5); GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4)。

3 靶向 FASN 的肿瘤治疗策略

随着对 FASN 在肿瘤发展机制的研究不断深

入, FASN 成为了满足经典肿瘤药物标准的靶标: 首先, 它是一种酶, 适用于传统的小分子抑制剂药物发现方法; 其次, 与正常细胞相比, 它在肿瘤细

胞中的表达与正常细胞不同,具有肿瘤选择性靶向治疗的潜力;第三,保持该酶持续活性是肿瘤细胞生长和存活所必需的,因此以FASN为靶点可以产生显著效果。正是FASN在正常组织和癌症之间的这种差异表达,促使FASN是抗癌药物开发靶点的概念产生。

3.1 FASN抑制剂

早期FASN抑制剂包括天然产物如浅蓝菌素(cerulenin)、平板霉素(platensimycin)和C75共价抑制剂^[51]。C75能与FASN的3种不同的酶(包括TE、KS和ER)功能相互作用^[52]。浅蓝菌素是FASN上KS反应的共价灭活剂,可以诱导人乳腺癌细胞程序性细胞死亡^[23]。这些抑制剂在多种临床前模型中对探索FASN的生物学性质很有用,但因其非靶向活性,不适合临床开发^[23]。首个进入临床II期试验的高选择性FASN酶活性抑制剂TVB-2640的问世,以及FASN信号组的令人振奋的进展极大推动了FASN信号调控网络的研究热潮。这类抑制剂通过多样化的作用机制发挥抗肿瘤效应,主要包括直接抑制FASN酶活性、降低FASN表达水平、干预相关信号通路与其他分子靶点协同作用,其中最经典系列包括TVB-2640、TVB-3166和TVB-3664,都作用于FASN的KR结构域^[53]。TVB-2640可以显著增加丙二酰肉碱,降低三棕榈酸甘油酯和皮脂甘油三酯及一种十六碳烯酸(sapienic acid),展现出高效的FASN酶抑制能力,特别是针对KRASWT非小细胞肺癌、乳腺癌和卵巢癌^[54]。TVB-3166被报道可以降低口腔鳞状细胞癌中AKT的激活,有效促进细胞G0/G1细胞周期停滞并诱导细胞凋亡^[55]。TVB-3664能降低棕榈酸酯合成,减少肿瘤细胞增殖^[56]。不同种类肿瘤对TVB类FASN抑制剂的敏感性存在明显差异,这可能与信号通路代偿性激活有关。当PI3K-mTORC1信号通路减弱便会解除MEK-ERK之间的交叉抑制,从而引发ERK通路激活^[57]。K-Ras驱动的癌细胞在RAS/Raf/MEK/ERK和PI3K/AKT通路均具有代偿性,使用FASN抑制剂后仍能激活这些通路,因此针对任一通路的单一药物均无效,必须同时抑制两种通路中的成分,才能有效抑制带有突变K-Ras的癌细胞^[58]。

除此之外,更多种形式的抑制剂正陆续被开发。Tamarindo等^[59]研究发现,二十二碳六烯酸(DHA)导致SREBP转录程序减少,进而导致FASN表达降低,DHA通过解除脂质代谢的调节抑

制PCa的生长。Wang等^[60]设计一种铝基金属有机框架(aluminum based metal organic frameworks, Al-MOF),抑制FASN表达来减少脂肪酸的生物合成,从而抑制膀胱癌细胞的进展。

部分中药单体成分已明确表现出FASN抑制作用,例如黄连素中的主要活性成分小檗碱通过下调ACC/FASN信号轴表达,阻断结肠癌细胞脂质合成,从而抑制其增殖^[61],莪术醇可以通过抑制SREBP-1/FASN/EGFR轴从而延缓非小细胞肺癌进程^[62]。

3.2 FASN抑制剂与其他抗肿瘤药物联合使用

在抗肿瘤治疗选择中,使用FASN抑制剂联合其他药物能够通过抑制多种肿瘤信号通路,与其他药物作用方式形成互补,从而发挥更好的抗肿瘤效果。药物联合疗法的作用机制可以分为3大类。

第一类是药物直接作用于肿瘤,而FASN抑制剂在此类组合中,能够通过切断肿瘤细胞脂肪酸从头合成途径,消耗细胞内脂质储备,与传统化疗药物形成互补。如TVB-2640、TVB-3166和TVB-3664可以作用于与FASN酶,抑制肿瘤的增殖^[53-56]。

第二类是两种联合药具有治疗效果的协同活性。FASN抑制剂与特定药物联合使用时,可产生1+1>2的效果。Heuer等^[63]研究表明,与单独使用任何一种药物治疗相比,FASN抑制联合紫杉烷治疗增强了对体外肿瘤细胞生长的抑制。Giró-Perafita等^[64]发现,使用FASN抑制剂表儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)和C75并且联合西妥昔单抗对敏感和化疗耐药的三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)原位异种移植模型显示出很强的抗肿瘤活性。Li等^[65]的研究结果确定FASN抑制剂奥利司他与索拉非尼在体内外的联合使用对抑制肝细胞癌-索拉非尼耐药(hepatocellular carcinoma-sorafenib resistance, HCC-SR)细胞的增殖具有协同效应。此外,FASN抑制剂与免疫检查点抑制剂联用可以提高肿瘤MHC-I水平,从而克服肿瘤的免疫逃逸来提高免疫疗法的响应率和疗效^[40]。

第三类是恢复肿瘤对其他药物敏感性的药物。Wang等^[66]研究揭示了质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)可以降低FASN在乳腺癌细胞系MCF7和MDA-MB-231等中的表达,使细胞对药物的敏感性显著提升,从而治疗乳腺癌。Cheng等^[67]发现,敲低FASN表达通过PI3K/AKT

信号通路可降低胆囊癌细胞的吉西他滨耐药性。Ma等^[68]研究表明, 卵巢癌治疗中, 抑制FASN能够显著提升肿瘤细胞对紫杉醇药物的敏感性。Xiong等^[69]发现, 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG) 过表达会显著激活 PI3K/AKT/mTOR (PAM) 信号通路, 而敲低FASN表达可以显著降低癌细胞存活率, 表明细胞对HER2靶向治疗药物的敏感性增加。

FASN抑制剂可以与其他抗肿瘤药物联合使用以达到3类抗肿瘤效果, 成为未来肿瘤患者、医疗人员与科研工作者抗肿瘤药物的新兴选择。

4 研究挑战与未来展望

FASN和肿瘤的研究仍然面对很多挑战, 如肿瘤细胞代谢可塑性问题, 癌细胞在利用FASN不能合成自身脂质时会激活替代性摄取脂质途径, 上调如高尔基体SREBF通路调节因子1 (SREBF pathway regulator in Golgi 1, *SPRING1*) 等基因摄取环境中的脂质^[70], 或代偿激活RAS/Raf/MEK/ERK和PI3K/AKT通路^[57], 肿瘤这种代谢可塑性的能力使肿瘤细胞能快速适应FASN抑制剂诱导的应激状态, 从而带来单药治疗结果不理想的问题。肿瘤背景依赖性问题, 不同肿瘤之间FASN激活的信号通路存在差异, 现有靶向FASN抑制剂通过抑制PI3K-AKT通路、SREBP-1/FASN/EGFR轴等在乳腺癌、卵巢癌和非小细胞癌等类型中取得较好的临床效果, 但其他的信号通路抑制效果仍然不明确, 关于癌细胞对FASN抑制剂敏感性的分子决定因素知之甚少, 其作用机制仍有待研究, 这也是其治疗应用的主要障碍^[71]。肿瘤异质性问题, 如胰腺导管腺癌具有与糖酵解、脂肪分解和氧化还原平衡相关的3个亚型, 每种亚型表现出不同的代谢特性和对不同类别代谢物抑制剂的敏感性, 糖酵解细胞对糖酵解抑制剂敏感, 而FASN抑制剂对这些细胞没有影响^[72], 因此如何鉴定不同的肿瘤亚型并且研发具有更高效的靶向肿瘤药物成为未来开发FASN抑制剂的关键。

靶向FASN的治疗策略已取得显著进展, 具有广阔的发展空间。首先, 针对肿瘤细胞背景依赖性问题, 可以使用空间转录组学的方法精准检测

FASN依赖度, 包括原位杂交、显微切割等, 来检测细胞的基因表达水平以及基因在组织内的空间位置信息, 还可以检测肿瘤的异质性、微环境和免疫等^[73]。其次, 针对肿瘤代谢重塑问题, Zaytseva等^[74]发现, 虽然pAKT和pAMPK通路被代偿激活, 但抑制剂降低了尾部相互作用蛋白47 (tail-interacting protein 47, TIP47) 的水平, 这也许是研究靶向药物抗药性的新方向。基于FASN的中西医协同靶向治疗方案也有很大潜力, 该治疗方案可以在西医精准打击治疗的同时实现中药全身多环节调理, 减轻放化疗带来的副作用^[75]; 采用西药的开发方案, 可以解决中药临床转化困难的问题, 如目前正在开发的FASN-蛋白水解靶向嵌合体 (proteolysis targeting chimera, PROTAC) 降解剂, 以中药雷公藤红素为主要成分, 用PROTAC技术解决其水溶性差、生物利用度低、靶点选择性不足等问题^[76]。

5 结 论

FASN作为一种多功能同型二聚体酶蛋白, 是膳食碳水化合物合成转化为脂肪酸所需的主要酶, 在肿瘤发生发展中扮演着重要角色, 与肿瘤治疗预后不良密切相关。与正常细胞相比, FASN在肝细胞癌、乳腺癌、结直肠癌等多种肿瘤中高特异表达, 其可以通过参与多条致癌信号通路 (如AKT/mTOR、Wnt/ β -catenin)、促进肿瘤增强脂肪酸内源代谢途径及重塑肿瘤微环境等多重机制 (图5), 促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭及免疫逃逸, 而与正常细胞代谢重塑过程存在明显不同, 因此成为极具潜力的肿瘤诊断标志物和治疗靶点。目前, 多种FASN抑制剂如TVB-2640、TVB-3166、TVB-3664等已被研究证明具有良好的肿瘤治疗效果, 不仅可以直接干扰肿瘤生长增殖的代谢过程, 还可以与其他肿瘤药物联合使用恢复肿瘤对药物的敏感性, 产生1+1>2的治疗效果。然而, FASN靶向治疗的临床转化仍面对许多问题, 其中包括肿瘤细胞可塑性、异质性以及中西医结合不足等。未来, 将多层次多角度多靶点融合研究FASN靶向治疗方案, 以期对肿瘤代谢干预提供新的突破点, 为改善肿瘤患者的生存质量、提高预后效果、延长生存期开辟全新的治疗路径。

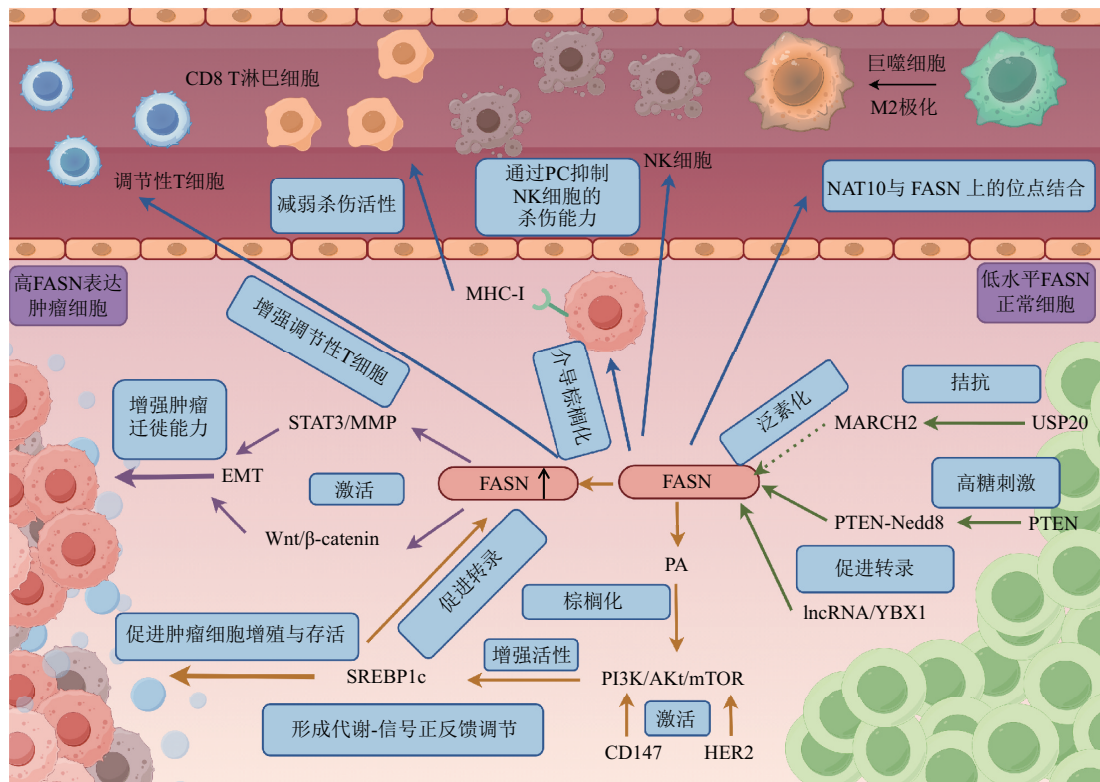


Fig. 5 Schematic diagram of the upstream regulatory mechanisms of FASN and its oncogenic mechanisms

图5 FASN的上游调控机制及肿瘤发生作用机制示意图

STAT3/MMP: 信号转导及转录激活因子3/基质金属蛋白酶 (signal transducer and activator of transcription 3/matrix metalloproteinases); Wnt/ β -catenin: 无翅型MMTV整合位点家族成员/ β 联蛋白信号通路 (wingless-type MMTV integration site family/ β -catenin); EMT: 上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition); FASN: 脂肪酸合酶 (fatty acid synthase); SREBP1c: 固醇调节元件结合蛋白1c (sterol regulatory element-binding protein-1c); PI3K/Akt/mTOR: 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian Target of Rapamycin); lncRNA/YBX1: 长链非编码RNA/Y盒结合蛋白1 (long non-coding RNA/Y-box binding protein 1); PTEN: 磷酸酶及张力蛋白同系物 (phosphatase and tensin homolog); Nedd8: 神经前体细胞表达发育下调蛋白8 (neural precursor cell-expressed developmentally downregulated 8); MARCH2: 膜相关RING-CH蛋白2 (membrane-associated RING-CH 2); USP20: 泛素特异性蛋白酶20 (ubiquitin-specific protease 20); MHC-I: 主要组织相容性复合体I类分子 (major histocompatibility complex class I); CD147: 分化簇147 (cluster of differentiation 147); HER2: 人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2); NAT10: N-乙酰转移酶10 (N-acetyltransferase 10); PC: 磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine); CD8 T细胞: 分化簇8 T淋巴细胞 (cluster of differentiation 8 T lymphocyte); NK细胞: 自然杀伤细胞 (natural killer cell); M2极化: M2型巨噬细胞极化 (macrophage type 2 polarization)。

参 考 文 献

- [1] 曹广文. 我国癌症的流行特点、防控现状及未来应对策略. 海军军医大学学报, 2025, 46(3): 279-290
Cao G W. Acad J Nav Med Univ, 2025, 46(3): 279-290
- [2] Dai W, Wang Z, Wang G, *et al.* FASN deficiency induces a cytosol-to-mitochondria citrate flux to mitigate detachment-induced oxidative stress. Cell Rep, 2023, 42(8): 112971
- [3] Menendez J A, Cuyàs E, Encinar J A, *et al.* Fatty acid synthase (FASN) signalome: a molecular guide for precision oncology. Mol Oncol, 2024, 18(3): 479-516
- [4] Smith S, Witkowski A, Joshi A K. Structural and functional organization of the animal fatty acid synthase. Prog Lipid Res, 2003, 42(4): 289-317
- [5] Fhu C W, Ali A. Fatty acid synthase: an emerging target in cancer. Molecules, 2020, 25(17): 3935
- [6] Sun A, Zhu J, Xia S, *et al.* MEKK5 interacts with and negatively regulates the E3 ubiquitin ligase NEDD4 for mediating lung cancer cell migration. Life (Basel), 2021, 11(11): 1153
- [7] Wang S, Nie J, Jiang H, *et al.* VCP enhances autophagy-related osteosarcoma progression by recruiting USP2 to inhibit ubiquitination and degradation of FASN. Cell Death Dis, 2024, 15(11): 788
- [8] 倪东升. 泛素连接酶MARCH2通过降解脂肪酸合酶缓解小鼠代谢障碍相关脂肪性肝病[D]. 北京: 北京协和医学院, 2024
Ni D S. The E3 Ubiquitin Ligase MARCH2 Protects Against Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease Through

- The Degradation of Fatty Acid Synthase in Mice[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2024
- [9] Xie P, Peng Z, Chen Y, *et al.* Neddylation of PTEN regulates its nuclear import and promotes tumor development. *Cell Res*, 2021, **31**(3): 291-311
- [10] Lee K H, Lee M S, Cha E Y, *et al.* Inhibitory effect of emodin on fatty acid synthase, colon cancer proliferation and apoptosis. *Mol Med Rep*, 2017, **15**(4): 2163-2173
- [11] 王晓庆. 脂质代谢关键酶FASN与HADHA在肾母细胞瘤中的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2019
- Wang X Q. Function and Mechanism of Two Lipid Metabolism Enzymes, HADHA and FASN, in Wilms' Tumor[D]. Jinan: Shandong University, 2019
- [12] 王悦. MYCT1经NAT10调控FASN影响肝脏脂质代谢[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021
- Wang Y. Effect of MYCT1 in Liver Lipid Metabolism Through Regulating FASN *via* NAT10[D]. Shenyang: China Medical University, 2021
- [13] Amrutha Nisthul A, Archana P R, Anto R J, *et al.* Virtual screening-based identification of novel fatty acid synthase inhibitor and evaluation of its antiproliferative activity in breast cancer cells. *J Mol Graph Model*, 2021, **105**: 107903
- [14] Jiang T, Qi J, Xue Z, *et al.* The m⁶A modification mediated-lncRNA POU6F2-AS1 reprograms fatty acid metabolism and facilitates the growth of colorectal cancer *via* upregulation of FASN. *Mol Cancer*, 2024, **23**(1): 55
- [15] Wu J, Liu F, Guo X, *et al.* FASN promotes anoikis resistance in colorectal liver metastases through the ERK1/2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, **736**: 150494
- [16] Wei W, Qin B, Wen W, *et al.* FBXW7 β loss-of-function enhances FASN-mediated lipogenesis and promotes colorectal cancer growth. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 187
- [17] 黄悦. 血清FASN水平在前列腺癌诊疗中的相关性研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2024
- Huang Y. Correlation Study of Serum FASN Level in The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2024
- [18] Cao Z, Xu Y, Guo F, *et al.* FASN protein overexpression indicates poor biochemical recurrence-free survival in prostate cancer. *Dis Markers*, 2020, **2020**: 3904947
- [19] Zadra G, Ribeiro C F, Chetta P, *et al.* Inhibition of *de novo* lipogenesis targets androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(2): 631-640
- [20] Fattahi M J, Sedaghat F, Haghsheenas M R, *et al.* Two metabolic enzymes, LDH and FASN, serum levels in Bladder cancer patients. *Caspian J Intern Med*, 2024, **15**(4): 636-643
- [21] 刘志礼, 罗庆丰, 黄山虎, 等. FASN和p97在骨肉瘤组织中的表达及其与骨肉瘤远处转移的关系. *实用癌症杂志*, 2010, **25**(6): 591-594
- Liu Z L, Luo Q F, HUANG S F, *et al.* *Pract J Cancer*, 2010, **25**(6): 591-594
- [22] Wang X, Du G, Wu Y, *et al.* Association between different levels of lipid metabolism-related enzymes and fatty acid synthase in Wilms' tumor. *Int J Oncol*, 2020, **56**(2): 568-580
- [23] Jin Q, Yuan L X, Boulbes D, *et al.* Fatty acid synthase phosphorylation: a novel therapeutic target in HER2-overexpressing breast cancer cells. *Breast Cancer Res*, 2010, **12**(6): R96
- [24] Qian Z, Jiang Y, Cai Y, *et al.* FASN inhibits ferroptosis in breast cancer *via* USP5 palmitoylation-dependent regulation of GPX4 deubiquitination. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, **44**(1): 289
- [25] Rios-Esteves J, Resh M D. Stearoyl CoA desaturase is required to produce active, lipid-modified Wnt proteins. *Cell Rep*, 2013, **4**(6): 1072-1081
- [26] Xiong W, Sun K Y, Zhu Y, *et al.* Metformin alleviates inflammation through suppressing FASN-dependent palmitoylation of Akt. *Cell Death Dis*, 2021, **12**(10): 934
- [27] Li J, Huang Q, Long X, *et al.* CD147 reprograms fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma cells through Akt/mTOR/SREBP1c and P38/PPAR α pathways. *J Hepatol*, 2015, **63**(6): 1378-1389
- [28] Tao T, Su Q, Xu S, *et al.* Down-regulation of PKM2 decreases FASN expression in bladder cancer cells through AKT/mTOR/SREBP-1c axis. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(3): 3088-3104
- [29] Peng R, Ma X, Jiang Z, *et al.* Integrative analysis of Anoikis-related genes reveals that FASN is a novel prognostic biomarker and promotes the malignancy of bladder cancer *via* Wnt/ β -catenin pathway. *Heliyon*, 2024, **10**(13): e34029
- [30] Wang T F, Wang H, Peng A F, *et al.* Inhibition of fatty acid synthase suppresses U-2 OS cell invasion and migration *via* downregulating the activity of HER2/PI3K/AKT signaling pathway *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, **440**(2): 229-234
- [31] Che L, Pilo M G, Cigliano A, *et al.* Oncogene dependent requirement of fatty acid synthase in hepatocellular carcinoma. *Cell Cycle*, 2017, **16**(6): 499-507
- [32] Jin Y, Chen Z, Dong J, *et al.* SREBP1/FASN/cholesterol axis facilitates radioresistance in colorectal cancer. *FEBS Open Bio*, 2021, **11**(5): 1343-1352
- [33] Lu F, Ye M, Hu C, *et al.* FABP5 regulates lipid metabolism to facilitate pancreatic neuroendocrine neoplasms progression *via* FASN mediated Wnt/ β -catenin pathway. *Cancer Sci*, 2023, **114**(9): 3553-3567
- [34] Huang J, Zou X Q, She S, *et al.* Fatty acid synthase interacts with signal transducer and activator of transcription 3 to promote migration and invasion in liver cancer cells. *Chin J Hepatol*, 2019, **27**(9): 681-686
- [35] Du Q, Liu P, Zhang C, *et al.* FASN promotes lymph node metastasis in cervical cancer *via* cholesterol reprogramming and lymphangiogenesis. *Cell Death Dis*, 2022, **13**(5): 488
- [36] Liu X, Lu J, Ni X, *et al.* FASN promotes lipid metabolism and progression in colorectal cancer *via* the SP1/PLA2G4B axis. *Cell Death Discov*, 2025, **11**(1): 122
- [37] Wang X, Li X, Tan L, *et al.* Identification and validation of lipid

- metabolism gene *FASN*-associated miRNA in wilms tumor. *Biochem Genet*, 2025, **63**(1): 167-182
- [38] Zhang H, Wang R, Tang X, *et al.* FASN targeted by miR-497-5p regulates cell behaviors in cervical cancer. *Nutr Cancer*, 2022, **74**(8): 3026-3034
- [39] Liang J, Liao L, Xie L, *et al.* PITPNC1 Suppress CD8⁺ T cell immune function and promote radioresistance in rectal cancer by modulating FASN/CD155. *J Transl Med*, 2024, **22**(1): 117
- [40] Huang J, Tsang W Y, Fang X N, *et al.* FASN inhibition decreases MHC-I degradation and synergizes with PD-L1 checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2024, **84**(6): 855-871
- [41] Cuyàs E, Pedarra S, Verdura S, *et al.* Fatty acid synthase (FASN) is a tumor-cell-intrinsic metabolic checkpoint restricting T-cell immunity. *Cell Death Discov*, 2024, **10**(1): 417
- [42] 赵贤贤, 孙茂允, 李丹丹, 等. 脂肪酸合酶在自身免疫性疾病中的作用机制研究进展. *临床输血与检验*, 2025, **27**(4): 557-563
- Zhao X X, Sun M Y, Li D D, *et al.* *J Clin Transfus Lab Med*, 2025, **27**(4): 557-563
- [43] de Almeida L Y, Mariano F S, Bastos D C, *et al.* The antimetastatic activity of orlistat is accompanied by an antitumoral immune response in mouse melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, **85**(2): 321-330
- [44] Chen S, Saeed A F U H, Liu Q, *et al.* Macrophages in immunoregulation and therapeutics. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 207
- [45] Kumar A, Gupta P, Rana M, *et al.* Role of pyruvate kinase M2 in oxidized LDL-induced macrophage foam cell formation and inflammation. *J Lipid Res*, 2020, **61**(3): 351-364
- [46] Xiao Y, Yang Y, Xiong H, *et al.* The implications of FASN in immune cell biology and related diseases. *Cell Death Dis*, 2024, **15**(1): 88
- [47] Jin C, Gao J, Zhu J, *et al.* Exosomal NAT10 from esophageal squamous cell carcinoma cells modulates macrophage lipid metabolism and polarization through ac4C modification of FASN. *Transl Oncol*, 2024, **45**: 101934
- [48] Sun P, Zhang X, Wang R J, *et al.* PI3K α inhibitor CYH33 triggers antitumor immunity in murine breast cancer by activating CD8⁺T cells and promoting fatty acid metabolism. *J Immunother Cancer*, 2021, **9**(8): e003093
- [49] 朱谦君. 基于中性粒细胞相关基因的肺腺癌新型预后模型的构建与验证[D]. 长沙: 中南大学, 2024
- Zhu Q J. Construction and Validation of a Novel Prognostic Model of Neutrophil-related Genesignature of Lung Adenocarcinoma [D]. Changsha: Central South University, 2024
- [50] 徐欣, 张珊, 廖丽鑫, 等. 基于生物信息学方法和免疫组化分析 FASN 在宫颈癌组织的表达及临床意义. *生物医学转化*, 2024, **5**(1): 101-107, 116
- Xu X, Zhang S, Liao L X, *et al.* *Biomed Transform*, 2024, **5**(1): 101-107, 116
- [51] O'Farrell M, Duke G, Crowley R, *et al.* FASN inhibition targets multiple drivers of NASH by reducing steatosis, inflammation and fibrosis in preclinical models. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 15661
- [52] Boelcke W P, Teixeira I F, Aquino I G, *et al.* Pharmacological fatty acid synthase inhibitors differently affect the malignant phenotype of oral cancer cells. *Arch Oral Biol*, 2022, **135**: 105343
- [53] Steen T V, Espinoza I, Duran C, *et al.* Fatty acid synthase (FASN) inhibition cooperates with BH3 mimetic drugs to overcome resistance to mitochondrial apoptosis in pancreatic cancer. *Neoplasia*, 2025, **62**: 101143
- [54] Falchook G, Infante J, Arkenau H T, *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. *EClinicalMedicine*, 2021, **34**: 100797
- [55] Aquino I G, Bastos D C, Cuadra-Zelaya F J M, *et al.* Anticancer properties of the fatty acid synthase inhibitor TVB-3166 on oral squamous cell carcinoma cell lines. *Arch Oral Biol*, 2020, **113**: 104707
- [56] Talebi A, de Laat V, Spotbeen X, *et al.* Pharmacological induction of membrane lipid poly-unsaturation sensitizes melanoma to ROS inducers and overcomes acquired resistance to targeted therapy. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, **42**(1): 92
- [57] 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. *Oncotarget*, 2017, **8**(7): 11600-11613
- [58] Yellen P, Foster D A. Inhibition of fatty acid synthase induces pro-survival Akt and ERK signaling in K-Ras-driven cancer cells. *Cancer Lett*, 2014, **353**(2): 258-263
- [59] Tamarindo G H, Ribeiro C F, Rodrigues S, *et al.* DHA suppresses hormone-sensitive and castration-resistant prostate cancer growth by decreasing *de novo* lipogenesis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2025, **1870**(5): 159634
- [60] Wang N, Song W, Ji J, *et al.* Metal-organic framework nanomaterials alter cellular metabolism in bladder cancer. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, **298**: 118292
- [61] 李芸. 基于 FASN 靶点研究香连丸有效单体黄连素抑制人结肠癌细胞的作用机制[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021
- Li Y. Based on The FASN Target to Study The Mechanism of The Effective Monomer Berberine of Xianglian Pills in Inhibiting Human Colon Cancer Cells[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2021
- [62] 孟令隆, 白丰玺, 赵雨, 等. 莪术醇通过 SREBP-1/FASN/EGFR 轴延缓非小细胞肺癌进程. *南京中医药大学学报*, 2025, **41**(6): 794-803
- Meng L L, Bai F X, Zhao Y, *et al.* *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2025, **41**(6): 794-803
- [63] Heuer T S, Ventura R, Mordec K, *et al.* FASN inhibition and taxane treatment combine to enhance anti-tumor efficacy in diverse xenograft tumor models through disruption of tubulin palmitoylation and microtubule organization and FASN inhibition-mediated effects on oncogenic signaling and gene expression. *EBioMedicine*, 2017, **16**: 51-62
- [64] Giró -Perafita A, Palomeras S, Lum D H, *et al.* Preclinical

- evaluation of fatty acid synthase and EGFR inhibition in triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2016, **22**(18): 4687-4697
- [65] Li Y, Yang W, Zheng Y, *et al*. Targeting fatty acid synthase modulates sensitivity of hepatocellular carcinoma to sorafenib *via* ferroptosis. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, **42**(1): 6
- [66] Wang C J, Li D, Danielson J A, *et al*. Proton pump inhibitors suppress DNA damage repair and sensitize treatment resistance in breast cancer by targeting fatty acid synthase. *Cancer Lett*, 2021, **509**: 1-12
- [67] Cheng H, Sun Y, Yu X, *et al*. FASN promotes gallbladder cancer progression and reduces cancer cell sensitivity to gemcitabine through PI3K/AKT signaling. *Drug Discov Ther*, 2023, **17**(5): 328-339
- [68] Ma Q, Liu Z A, Wang T, *et al*. Resensitizing paclitaxel-resistant ovarian cancer *via* targeting lipid metabolism key enzymes CPT1A, SCD and FASN. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(22): 16503
- [69] Xiong M, Liu D, Wang X, *et al*. PPARG activation of fatty acid metabolism drives resistance to anti-HER2 therapies in HER2-positive breast cancer. *Int J Biol Sci*, 2025, **21**(6): 2396-2414
- [70] Aregger M, Lawson K A, Billmann M, *et al*. Systematic mapping of genetic interactions for *de novo* fatty acid synthesis identifies C12orf49 as a regulator of lipid metabolism. *Nat Metab*, 2020, **2**(6): 499-513
- [71] Schroeder B, Vander Steen T, Espinoza I, *et al*. Fatty acid synthase (FASN) regulates the mitochondrial priming of cancer cells. *Cell Death Dis*, 2021, **12**(11): 977
- [72] Daemen A, Peterson D, Sahu N, *et al*. Metabolite profiling stratifies pancreatic ductal adenocarcinomas into subtypes with distinct sensitivities to metabolic inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(32): E4410-E4417
- [73] 乔凯琳, 袁双虎. 空间转录组学及其在肿瘤研究中的应用. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, **29**(17): 1243-1248, 1263
- Qiao K L, Yuan S H. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2022, **29**(17): 1243-1248, 1263
- [74] Zaytseva Y Y, Rychahou P G, Le A T, *et al*. Preclinical evaluation of novel fatty acid synthase inhibitors in primary colorectal cancer cells and a patient-derived xenograft model of colorectal cancer. *Oncotarget*, 2018, **9**(37): 24787-24800
- [75] 刘学伟, 娄彦妮, 冯哲, 等. 从国家自然科学基金资助项目浅谈中医药在恶性肿瘤治疗中的增效减毒作用研究现状. *中国中药杂志*, 2022, **47**(1): 253-258
- Liu X W, Lou Y N, Feng Z, *et al*. *China J Chin Mater Med*, 2022, **47**(1): 253-258
- [76] 刘婧. 基于雷公藤红素的新型 FASN 降解剂的设计、合成及活性研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2024
- Liu J. Design, Synthesis, and Activity Study of a Novel FASN Degradation Agent Based on Celastrol[D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2024

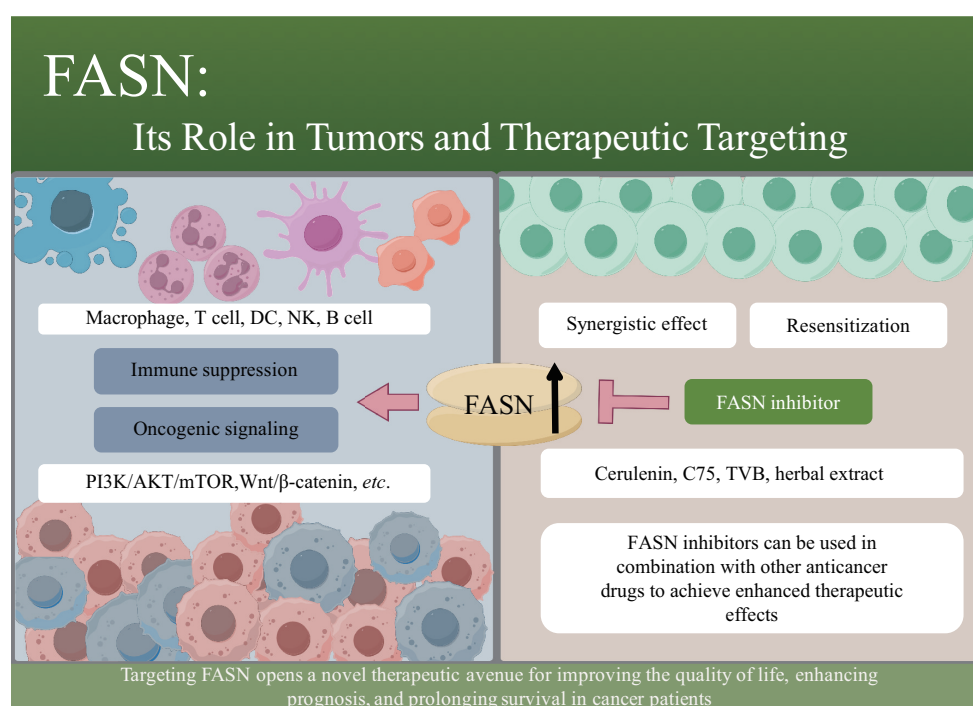
The Role of FASN in Tumors and Its Targeted Therapy*

JIANG Wen-Jing¹⁾, ZHANG Ruo-Xi¹⁾, TAI Yu-Qing¹⁾, SUN Ya-Wen¹⁾, ZHANG Xi-Yu¹⁾, LI Xiao^{2)**}

⁽¹⁾International College of Ophthalmology and Optometry, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;

⁽²⁾School of Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Graphical abstract



Abstract Malignant tumors represent a major threat to global health. Conventional anti-tumor pharmacotherapy often encounters challenges such as drug resistance, highlighting an urgent need for the development of novel therapeutic strategies. Fatty acid synthase (FASN), the key enzyme catalyzing *de novo* fatty acid synthesis, is subject to precise regulation at multiple levels, including transcriptional control, various post-translational modifications such as ubiquitination and phosphorylation, as well as modulation by diverse signaling pathways. Recent studies have revealed that FASN is aberrantly overexpressed in various malignant tumors and is closely associated with tumor progression and poor patient prognosis. FASN is a homodimer composed of seven

* This work was supported by grants from the Shandong Provincial Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project (M-2023005), Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Project (202313051718), and Shandong University of Traditional Chinese Medicine Scientific Research Fund (KYZK2024Q02).

** Corresponding author.

Tel: 86-18560006925, E-mail: lixiao_1987@163.com

Received: December 17, 2025 Accepted: March 18, 2026

functional domains that catalyzes the NADPH-dependent condensation of acetyl-CoA and malonyl-CoA to generate saturated fatty acids, primarily palmitic acid. Its stability is regulated by multiple ubiquitin ligases and deubiquitinating enzymes. Additionally, FASN is subject to upstream regulation *via* neural precursor cell-expressed developmentally downregulated 8 (Nedd8) modification and the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, thereby establishing a metabolic-signaling positive feedback loop. As a core executor of metabolic reprogramming, FASN promotes tumorigenesis through dual mechanisms. First, its fatty acid synthesis product, palmitate, participates in membrane phospholipid synthesis, lipid raft formation, and protein palmitoylation, thereby activating several key oncogenic signaling pathways, including PI3K/AKT/mTOR, wingless-type MMTV integration site family member (Wnt)/ β -catenin, and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)/matrix metalloproteinase (MMP), leading to tumor development and progression. Second, FASN plays a pivotal role in modulating the anti-tumor functions of immune cells and remodeling the tumor immune microenvironment. Specifically, FASN enhances immune checkpoint inhibition by inducing programmed death-ligand 1 (PD-L1) palmitoylation, suppresses the activation of cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells, and promotes the polarization of M2-type macrophages, consequently facilitating tumor immune evasion and malignant progression. Precisely due to its significant overexpression in tumor cells, its critical functional role, and its differential expression compared to normal cells, FASN has emerged as a highly promising target for anti-tumor drug development. Highly selective small-molecule inhibitors, notably represented by TVB-2640, have advanced to clinical trial stages and demonstrated favorable anti-tumor activity. Furthermore, the combination of FASN inhibitors with other chemotherapeutic agents or targeted drugs can overcome the limitations of monotherapy through synergistic effects or by resensitizing tumor cells to conventional drugs, achieving a “1+1>2” therapeutic outcome. With the advancement of modern traditional Chinese medicine (TCM), numerous active ingredients derived from TCM have been confirmed to exert anti-tumor effects by modulating FASN-related pathways. This integrated approach leverages the precision of Western medicine while simultaneously harnessing the holistic regulatory benefits of TCM to alleviate the side effects of radiotherapy and chemotherapy. Despite the promising prospects of FASN-targeted therapies, challenges remain, including tumor cell metabolic plasticity, tumor context-dependent responses, and heterogeneity. This review systematically summarizes the molecular structure, physiological functions, and mechanisms of FASN in tumorigenesis, as well as recent advances in targeted therapies. Future directions—including the precise identification of responsive patient populations using spatial transcriptomics, the development of novel combination regimens, and the active exploration of integrative strategies combining traditional Chinese and Western medicine—will facilitate the clinical translation of FASN-targeted therapies and open new avenues for improving the quality of life and prognosis of cancer patients.

Key words FASN, tumor, targeted therapy, fatty acid synthesis, action mechanism

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0548

CSTR: 32369.14.pibb.20250548