

FABP4 在肿瘤中作用的研究进展

姬艳琦 徐碧宇 杨晶玉 常粒园 宋旭东

(华北理工大学附属医院病理科 河北唐山 063000)

摘要: FABP4 是一种低分子量、高度保守的胞浆蛋白, 主要在脂肪细胞和巨噬细胞中表达, 其水平的异常与多种心血管和代谢性疾病的发生发展有关。此外, FABP4 与肿瘤的发生发展关系密切, 其表达与乳腺癌、卵巢癌、胃癌、前列腺癌等肿瘤的增殖能力、侵袭性及生存预后显著相关。本文对 FABP4 的结构和生物学功能以及它在多种肿瘤中的表达情况及作用进行综述, 旨在为肿瘤提供一种潜在的生物标志物和治疗新靶点。

关键词: FABP4; 脂肪酸结合蛋白; 肿瘤

脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding proteins, FABPs) 是一类与脂肪酸代谢相关的多功能蛋白家族, 按照组织起源, FABPs 可分为 12 个亚型^[1]。其中, 研究最为广泛的是脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein4, FABP4)。FABP4 由 132 个氨基酸组成, 其分子量为 14.6kDa, 主要表达于成熟的脂肪细胞和巨噬细胞^[2]。FABP4 参与细胞内外脂质代谢, 能够通过脂肪酸、类花生酸类及维甲酸相结合, 转运到线粒体发挥氧化功能, 转运到内质网可以合成甘油三酯等, 转送到细胞核可以参与核受体基因介导的调控作用^[3,4]。研究证实, FABP4 与糖脂代谢、哮喘、心血管等疾病的发病存在一定关联^[5]。近年来, FABP4 与肿瘤之间的联系被重视, FABP4 可参与肿瘤细胞内的各种信号通路。

1 FABP4 的结构与生物学功能

FABP4 基因位于第 8 号染色体, 由 3 个内含子和 4 个外显子构成, 其编码的蛋白质含有 132 个氨基酸, 相对分子量约为 14.6kDa。FABP4 由 10 条反向平行的 β 链形成桶状结构, 一侧由蛋白质侧链封闭, 另一侧是螺旋-转角-螺旋结构域作为帽子覆盖顶部, 组成“开口”结构, 控制非酯化脂肪酸 (non-esterified fatty acid, NEFA) 的结合与解离, FABP4 通过碰撞将 NEFA 转移至膜上^[6,7]。

脂肪酸须经过一系列转运过程才能进入细胞, 包括细胞外转运和细胞内转运。细胞外转运是指脂肪酸通过与血浆脂蛋白结合而到达细胞膜表面。细胞内转运则包括脂肪酸穿越细胞膜及其在细胞内的解离。FABP4 的主要作用是调节脂肪酸的细胞内转运。首先, 脂肪酸与 FABP4 蛋白桶状“开口”部位相结合, 脂肪酸分子构象改变而被固定在 FABP4 分子内。FABP4 通过增加脂肪酸在水中的溶解度来提高膜的分离速率, 还可以通过介导水扩散来改善脂肪酸向受体膜的转运^[8]。然后, FABP4 将脂肪酸运输到细胞内各个部分。FABP4 与激素敏感性脂肪酶 (hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL) 的直接作用也有报道, 说明 FABP4 可以通过多种方式影响脂质代谢。总之, FABP4 的生物学功能主要涉及细胞内脂肪酸的转运和定位, 调节脂质代谢, 从而对全身能量代谢活动和炎症反应。

2 FABP4 与乳腺癌

研究表明, 超重和肥胖的绝经后女性患乳腺癌风险明显增加^[9-11]。Hao J 等人^[12]确定了 FABP4 在促肿瘤巨噬细胞和肥胖相关的乳腺癌发展中的关键作用。脂肪细胞通过向肿瘤微环境释放脂肪酸来影响乳腺癌的行为。最近一项研究发现, CD36 与 FABP4 通过直接相互作用, 调节脂肪酸的输入、运输和代谢, 抑制 CD36 和 FABP4 可显著降低乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[13]。另一项研究发现, FABP4 在乳腺癌细胞并不表达大量的 FABP4 蛋白, 而 FABP4 孵育后在细胞内表达水平升高。FABP4 主要通过激活 PI3K-AKT 和 MAPK-ERK 信号通路诱导乳腺癌细胞增殖, 但对细胞迁移无任何影响^[14]。

3 FABP4 与卵巢癌

Gharpure 等人^[15]认为 FABP4 是卵巢癌转移潜能的一个关键性因素。通过 TCGA 数据库分析, 他们发现 miR-409-3p 可靶向 FABP4, 并在 mRNA 和蛋白水平证实了这一结论。莫佳妮等^[16]使用 qRT-PCR

法检测卵巢癌组织和转移癌组织中 FABP4 mRNA 的水平, 结果显示 FABP4 mRNA 在转移癌组织中的表达水平较高。为了进一步探讨 FABP4 对卵巢癌上皮间质转化、侵袭和迁移的作用, 他们使用 FABP4 抑制剂处理卵巢癌 Hey A8 细胞, 结果显示抑制 FABP4 后卵巢癌细胞的迁移和侵袭能力下降。

4 FABP4 与胃癌

Ya Guo 等人^[17]研究表明, FABP4 可能是胃癌预后标志物之一。他们发现 FABP4 在胃癌组织中表达显著降低, 并且 FABP4 的低表达与预后不良相关。陈起跃^[18]采用 IHC 法、qRT-PCR 和 Western Blotting 检测 FABP4 在胃癌组织中的表达情况, 结果显示 FABP4 在胃癌组织中的 mRNA 转录水平及蛋白表达水平显著低于其相应的癌旁组织。进一步分析发现, FABP4 表达与肿瘤大小、组织学分型、TNM 分期相关, 并且 FABP4 的低表达与胃癌患者的预后不良显著相关^[17]。

5 FABP4 与结直肠癌

一项生物信息学研究分析发现 FABP4 基因表达水平在多种肿瘤中下调, 其蛋白水平低于相应的正常组织。FABP4 可能在肿瘤进展和转移过程上调, 并影响各种代谢途径, 以促进癌症转移^[19]。研究还发现, 血清中的 FABP4 水平可能作为潜在的结直肠癌生物标志物, 与癌胚抗原 (CEA) 联合检测, 可以提高结直肠癌诊断的敏感性和特异性^[20-22]。FABP4 与结直肠癌总体生存率和无进展生存率相关。FABP4 高表达与更差的生存期和淋巴结转移有关, 因此可能成为评估淋巴结状态和生存率的潜在和有前途的生物标志物。

6 FABP4 与非小细胞肺癌

在非小细胞肺癌 (NSCLC) 的相关研究中, Tang^[23]等人探索了 FABP4 的表达及其预后价值。他们采用 qRT-PCR 方法和免疫组化方法检测 281 例肿瘤组织和 121 例正常组织标本中 FABP4 的 mRNA 水平和蛋白水平, 结果表明, FABP4 在癌组织中的表达水平高于正常组织。进一步分析表明, FABP4 的高表达与 NSCLC 晚期转移密切相关。

7 FABP4 与胰腺癌

在胰腺癌中, 与体质指数 (BMI) 较低的患者相比, BMI 超过 35 kg/m² 的患者生存率明显下降。Luo 等人^[24]发现, 与癌旁组织、良性病变胰腺组织和正常胰腺组织相比, 胰腺导管腺癌组织中 FABP4 蛋白明显过表达, 并且在有淋巴结转移、癌结节、III/IV 期患者中, FABP4 的过表达率明显高于淋巴结转移阴性及 I/II 期患者。此外, FABP4 在异型增生或上皮内瘤变中蛋白表达阳性率也显著高于正常胰腺组织和良性病变胰腺组织^[24]。

8 FABP4 与前列腺癌

大量证据表明, 肥胖和高脂饮食会增加前列腺癌的发病率和死亡率。研究发现, FABP4 在前列腺癌细胞中高表达和分泌。AKT 和 ERK 信号通路在 FABP4 介导的前列腺基质细胞激活和前列腺癌细胞侵袭中起关键作用。此外, FABP4 还可通过促进 IL-8 和 IL-6 的分泌, 增强前列腺癌的转移和侵袭能力^[25]。

9 FABP4 与宫颈癌

宫颈癌是原发于子宫颈的恶性肿瘤，是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一，发病率仅次于乳腺癌。一项宫颈癌与 FABP4 的相关性研究发现，FABP4 是宫颈癌患者淋巴结转移和预后不良的独立危险因素^[20]。免疫组化结果显示，与正常宫颈上皮相比，宫颈癌组织中 FABP4 的表达显著增加，并且与总体生存率相关。在体外实验中，敲低 FABP4 基因后，宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力受到明显抑制，同时 E-cadherin 的表达升高，N-cadherin 和 Vimentin 的表达下调。该项研究提示，FABP4 可能是通过调节上皮间质转化而影响宫颈癌的侵袭能力。

小结与展望

脂肪酸代谢为肿瘤提供一个赖以生存的微环境，具有促进肿瘤的作用。初步研究发现，FABP4 参与肿瘤细胞内的各种信号通路，与肿瘤的发生、发展密切相关。相信随着研究的深入，FABP4 作为多种肿瘤分子标志物的研究也越来越多，其在肿瘤转移中的分子机制以及上下游信号通路将会得到进一步的探索。更深入的研究将有助于为肿瘤提供新的生物标志物和治疗靶点。

参考文献：

- [1] Prentice K J, Saksi J, Hotamisligil G S. Adipokine FABP4 integrates energy stores and counterregulatory metabolic responses[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 734–740.
- [2] Zhou J, Deng Z, Chen Y, et al. Overexpression of FABP7 promotes cell growth and predicts poor prognosis of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(3): 113.e9–17.
- [3] Storeh J, Medermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 Suppl(Suppl): S126–31.
- [4] Hotamisligil G S, Bernlohr D A. Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10): 592–605.
- [5] Furuhashi M. Fatty Acid-Binding Protein 4 in Cardiovascular and Metabolic Diseases[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(3): 216–232.
- [6] Ota H, Furuhashi M, Ishimura S, et al. Elevation of fatty acid-binding protein 4 is predisposed by family history of hypertension and contributes to blood pressure elevation[J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(10): 1124–30.
- [7] Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, et al. Lipid chaperones and metabolic inflammation[J]. *Int J Inflamm*, 2011, 2011: 642612.
- [8] Damon M, Louveau I, Lefaucheur L, et al. Number of intramuscular adipocytes and fatty acid binding protein-4 content are significant indicators of intramuscular fat level in crossbred Large White x Duroc pigs[J]. *J Anim Sci*, 2006, 84(5): 1083–92.
- [9] Neuhauser M L, Aragaki A K, Prentice R L, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(5): 611–21.
- [10] Zeng J, Sauter E R, Li B. FABP4: A New Player in Obesity-Associated Breast Cancer[J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(5): 437–440.
- [11] Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin J J, et al. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(5): 378–397.
- [12] Hao J, Yan F, Zhang Y, et al. Expression of Adipocyte/Macrophage Fatty Acid-Binding Protein in Tumor-Associated Macrophages Promotes Breast Cancer Progression[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2343–2355.
- [13] Gyamfi J, Yeo J H, Kwon D, et al. Interaction between CD36 and FABP4 modulates adipocyte-induced fatty acid import and metabolism in breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 129.
- [14] Guaita-Esteruelas S, Bosquet A, Saavedra P, et al. Exogenous FABP4 increases breast cancer cell proliferation and activates the expression of fatty acid transport proteins[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(1): 208–217.
- [15] Charpure K M, Pradeep S, Sans M, et al. FABP4 as a key determinant of metastatic potential of ovarian cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2923.
- [16] 莫佳妮, 苏引利, 段浩然, et al. 脂肪酸结合蛋白 4 在卵巢癌中的表达及其对卵巢癌细胞上皮间充质转化的影响[J]. *河南医学研究*, 2022, 31(14): 2501–2506.
- [17] Guo Y, Wang Z W, Su W H, et al. Prognostic Value and Immune Infiltrates of ABCA8 and FABP4 in Stomach Adenocarcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4145164.
- [18] 陈起跃. 胃癌侵袭转移中 FABP4 起抑癌基因作用及其分子机制研究[D]. 福建医科大学, 2020.
- [19] Sun N, Zhao X. Therapeutic Implications of FABP4 in Cancer: An Emerging Target to Tackle Cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 948610.
- [20] Liu L, Mo M, Chen X, et al. Targeting inhibition of prognosis-related lipid metabolism genes including CYP19A1 enhances immunotherapeutic response in colon cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 85.
- [21] Li C, Zhang L, Qiu Z, et al. Key Molecules of Fatty Acid Metabolism in Gastric Cancer[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5).
- [22] Lee D, Wada K, Taniguchi Y, et al. Expression of fatty acid binding protein 4 is involved in the cell growth of oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(3): 1116–20.
- [23] Tang Z, Shen Q, Xie H, et al. Elevated expression of FABP3 and FABP4 cooperatively correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 46253–46262.
- [24] Luo Y, Yang Z, Li D, et al. LDHB and FABP4 are Associated With Progression and Poor Prognosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, 25(5): 351–357.
- [25] Huang M, Narita S, Inoue T, et al. Fatty acid binding protein 4 enhances prostate cancer progression by upregulating matrix metalloproteinases and stromal cell cytokine production[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(67): 111780–111794.
- [26] Li G, Wu Q, Gong L, et al. FABP4 is an independent risk factor for lymph node metastasis and poor prognosis in patients with cervical cancer[J]. *Cancer Cell International*, 2021, 21(1): 1–15.

作者简介：姬艳琦，男，汉族，1998 年 1 月，山西晋城，硕士研究生，临床病理学专业。