

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.040

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.040>

## FABP4 在肥胖急性髓系白血病中的研究进展

赵苓杉 综述 张学美 审校

(昆明医科大学第一附属医院血液科, 云南省血液病研究中心, 昆明 650032)

**[摘要]** 急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种高度恶性的血液系统肿瘤, 其病因和复发困扰着我们。当前研究发现肥胖与AML的发生发展密切相关, 肥胖AML患者的存活率较非肥胖患者低。脂肪酸结合蛋白4(fatty acid-binding protein 4, FABP4)作为提示肥胖有利于AML细胞生长的脂肪因子, 可能是肥胖AML患者较非肥胖患者存活率低的原因之一。FABP4可通过MAPK, IL-6/STAT3信号转导通路等影响细胞增殖、存活和分化, 下调或抑制FABP4的表达, 抑制AML细胞。总的来说, FABP4可能作为肥胖AML发病及预后的重要因子, 为临床治疗提供新的靶点。

**[关键词]** 急性髓系白血病; 肥胖; 脂肪因子; 脂肪酸结合蛋白4

## Research progress of FABP4 in obese acute myeloid leukemia

ZHAO Lingshan, ZHANG Xuemei

(Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Blood Disease Research Center, Kunming 650032, China)

**Abstract** Acute myeloid leukemia (AML), as a highly malignant hematological tumor, still plagues us with its etiology and recurrence; current studies have found that obesity is closely related to the development of acute myeloid leukemia, and the survival rate of obese acute myeloid leukemia patients is lower than that of non-obese patients. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4), as a fat factor suggesting that obesity is beneficial to the growth of AML cells, may be one of the reasons for the low survival rate of obese AML patients compared with non-obese patients. FABP4 can pass MAPK, IL-6/STAT3 signaling pathway. Etc. affects cell proliferation, survival and differentiation, and inhibits AML cells by down-regulating or inhibiting the expression of FABP4. In general, FABP4 may be an important factor in the pathogenesis and prognosis of obese acute myeloid leukemia, providing a new target for clinical treatment.

**Keywords** acute myeloid leukemia; obesity; adipokines; fatty acid-binding protein 4

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-16

通信作者 (Corresponding author): 张学美, Email: 1751878618@qq.com

基金项目 (Foundation item): 云南省卫生科技计划项目 (2018NS0130)。This work was supported by Yunnan Health Science and Technology Plan Project, China (2018NS0130).

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种高度侵袭性的恶性血液病,我国AML发病率约为0.62/10万,5年无病生存率不到40%。尽管经过了大量研究,仍然缺少有效的治疗方法,患者整体存活率较低<sup>[1]</sup>。肥胖与AML密切相关,我国超重及肥胖率达42.6%<sup>[2]</sup>,与正常体重人群相比,肥胖人群患AML的风险增加了53%<sup>[3]</sup>,且肥胖AML患者复发率远远高于非肥胖患者,预后较差。随着患者体重增加,骨髓脂肪比例也增加。正常人群脂肪细胞约占骨髓组织体积的70%,肥胖患者骨髓脂肪占比更高,骨髓中的脂肪细胞在急性白血病的初始阶段为肿瘤发生提供了肿瘤前的微环境[脂肪酸(fatty acid, FA)、脂肪因子等]<sup>[4]</sup>,FA代谢途径是骨髓微环境中AML细胞存活的关键能量途径<sup>[5]</sup>。脂肪酸结合蛋白4(fatty acid-binding protein 4, FABP4)是脂质伴侣蛋白,与脂肪含量密切相关,是FA代谢的生物标志物,肥胖人群骨髓中的FABP4水平明显高于血清水平,现已通过FABP4/IL-6/STAT3/DNA甲基转移酶-1(DNA methyltransferases-1, DNMT1)级联反应将肥胖与AML细胞的生长关联起来<sup>[6]</sup>。

## 1 急性白血病与相关因子

迄今许多脂肪因子水平因肥胖在体内发生相应变化且这些变化与血液恶性肿瘤密切相关,但尚未发现其生物学机制。脂肪组织本身是一种内分泌器官,可通过其分泌的脂肪因子在肿瘤生长或分化中发挥作用。这些因子包括瘦素,脂联素,抵抗素,纤溶酶原激活物抑制物1型(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1),血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),TNF- $\alpha$ , IL-6, 自分泌运动因子, FABP4和FABP5等<sup>[7]</sup>。肥胖人群的瘦素水平增加与各种肿瘤类型的发展和进展呈正相关,而脂联素与癌症呈负相关<sup>[8]</sup>。Hino等<sup>[9]</sup>发现:瘦素在急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)中提示预后不良。小型研究<sup>[10]</sup>中,ALL诊断和复发时脂联素水平降低,或可作为ALL复发及预后生物标志物。FABP4与急性白血病相关研究较少, Yan等<sup>[11]</sup>的动物实验中发现肥胖AML小鼠中FABP4的水平较瘦小鼠上升约4倍,用FABP4处理后的AML细胞数量增加,提示FABP4可能与AML侵袭性、预后相关。Shafat等<sup>[4]</sup>研究发现骨髓脂肪细胞支持AML细

胞的生长与增殖, FABP4对FA从脂肪细胞转向白血病细胞的转移至关重要。FABP4在AML中的作用值得更多探索。

## 2 FABP4 生化结构、生物学特性及在癌症中的表达

自19世纪70年代以来,目前12种FABP在不同组织中被发现,分别为肝型(liver-FABP, L-FABP)、小肠型(I-FABP)、心肌型(heart-FABP, H-FABP)、脂肪细胞型(adipocyte-FABP, A-FABP)、表皮型(epidermal FABP, E-FABP)、回肠型(ileal-FABP, IL-FABP)、脑细胞型(brain-FABP, B-FABP)、髓磷脂型(myelin FABP, M-FABP)、睾丸型(testis-FABP, T-FABP)、细胞外型(Ex-FABP)、肾型(renal-FABP, R-FABP)及细胞视黄酸型(cellular retinoic acid binding protein, CRABP)<sup>[12]</sup>。FABP是细胞内转运FA的小蛋白质,在FA运输、代谢和储存中起重要的作用,脂肪来源的FABP包括FABP4和FABP5。FABP4也称为A-FABP或aP2,在脂质代谢中起重要作用。在缺乏FABP4时,脂肪分解减少,由于可以控制FA的运输,代谢和储存, FABP4被认为是脂质代谢的中枢调节剂<sup>[13]</sup>。人FABP4基因是定位于8号染色体q21的单拷贝基因,其编码的蛋白质由132个氨基酸组成,有4个外显子被3个内含子分隔开来,同时包含3个顺向和1个反向的FSE1元件(fat-specific elements)及1个FSE2元件、1个甘油-3-磷酸脱氢酶基因<sup>[14]</sup>。FABP4主要在脂肪细胞、巨噬细胞和内皮细胞中表达,其水平主要由FA,过氧化物酶体增殖物相关受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )和胰岛素的激动剂控制<sup>[15]</sup>。FABP4的产生可以通过环境因素来调节,包括饮食摄入,血浆FABP4水平与饮食诱导的肥胖呈正相关<sup>[6]</sup>。FABP4促进癌症进展,尤其是脂肪组织相关癌症<sup>[16]</sup>。FABP4参与脂肪细胞和肿瘤细胞之间的脂质转移,向肿瘤细胞提供FA,诱导FA氧化途径,促进肿瘤细胞的生长<sup>[17]</sup>。值得注意的是, FABP4是VEGF/VEGFR2轴的报道靶点,在一些转移报道中, FABP4还可强烈定位于内皮细胞和骨髓细胞中,这可能是骨转移生态位的重要组成部分<sup>[4]</sup>。在探索FABPs在白血病治疗的作用中,没有观察到FABP1, FABP2, FABP3, FABP5和FABP7的上调与患者存活率的显著关联<sup>[11]</sup>。而FABP4/

IL-6/STAT3/DNMT1已被证明可将肥胖与AML细胞的生长联系起来<sup>[6]</sup>。

### 3 FABP4 与 AML

#### 3.1 FABP4 在 AML 中可能的作用途径

AML的原因与风险因素并不明确,表观遗传变化是导致血液恶性肿瘤的重要因素,DNA甲基化是目前研究最充分的表观遗传修饰形式,它的改变可能是血液系统肿瘤的标志,而这种改变部分是由于DNMT编码基因的失调而引发<sup>[18]</sup>。FABP4的改变可导致AML细胞中的表观遗传异常,从而加速AML疾病进展,这些发现进一步强调了FABP4在AML进展和表观遗传异常中的作用<sup>[11]</sup>。FABP4在增加FA摄取和表观遗传调节因子的信号转导方面具有双重作用,它们共同为AML增殖创造了有利环境<sup>[19]</sup>。IL-6/STAT3信号通路的持续激活被证实与白血病细胞的增殖异常、凋亡受阻及分化障碍密切相关<sup>[20]</sup>。Yan等<sup>[11]</sup>发现FABP4是迄今未知的控制DNA甲基化机制细胞非自主因子,部分通过IL-6/STAT3通路起作用。FABP4通过激活核转录因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号转导上调IL-6的水平,IL-6/STAT3信号转导通路的激活主要依靠IL-6识别靶细胞表面sIL-6R并与之结合,形成sIL-6R/IL-6复合物,进一步活化细胞膜表面的gp130, gp130受到刺激形成同源二聚体,激活与gp130相关联的JAK,使受体酪氨酸激酶活化并与STAT3蛋白结合,这种激酶级联反应使STAT3磷酸化<sup>[20]</sup>,STAT3磷酸化反式激活DNMT1启动子,DNA甲基化显著增加,诱导p15<sup>INK4B</sup>[p15<sup>INK4B</sup>基因的高甲基化非常常见(>50%),并且与AML患者的预后不良独立相关]进一步沉默,AML细胞增殖增强。FABP4的上调增加IL-6的表达和STAT3磷酸化,导致DNMT1过表达,DNA甲基化显著增加促进AML侵袭性。另外,肥胖和AML细胞中DNMT1和FABP4同时上调增加了DNMT1,可能与FABP4相互调节的可能性,因为在强制DNMT1表达增加时,FABP4水平也增加。在FABP4启动子上鉴定出的少量CpG,推断DNMT1可能以不依赖甲基化的方式调节FABP4。先前有报道FABP4可以被内皮细胞VEGF(一种重要的肥胖白血病相关因子)诱导,通过标记VEGF,观察到DNMT1敲低可降低VEGF水平,而DNMT1过表达则可提高VEGF水平,支持DNMT1在VEGF表达中的积极调节作用。实验

用VEGF蛋白处理细胞后改善了由DNMT1耗尽驱动的FABP4下调,且当DNMT1和VEGF的同时衰减时FABP4的产生明显受到抑制,确定了AML患者中VEGF和FABP4表达之间的显著正相关性,并表明VEGF至少部分地介导了AML细胞中的DNMT1-FABP4反馈环。FABP4和DNMT1在AML细胞中形成正调节回路,其中FABP4通过IL-6/STAT3轴调节DNMT1表达,而DNMT1通过VEGF信号调节FABP4。FABP4-DNMT1调节环在AML发病机制中起重要作用,使FABP4失活可以作为治疗肥胖AML和其他类型癌症的独特治疗方法<sup>[11]</sup>。另外一个可能的途径是丝裂原活化蛋白激酶途径(mitogen-activated protein kinase, MAPK),它影响细胞增殖、存活和分化,异常MAPK级联反应导致癌症和其他疾病。在Lee等<sup>[21]</sup>的研究中,用siRNA干扰处理FABP4后,检测到MAPK表达和磷酸化水平下降,同时发现肿瘤细胞生长被抑制。FABP4的敲低可能影响MAPK的转录从而抑制其表达,这意味着FABP4在肿瘤生长中起重要作用,MAPK途径可能是FABP4介导肿瘤生长的机制之一。

#### 3.2 FABP4 抑制剂在白血病中的应用

目前,已有多种针对该恶性FABP4-DNMT1环的药物出现。临床中常见的经典的DNMT1抑制剂是地西他滨,其可明显下调白血病细胞中FABP4的表达,通过减少肿瘤细胞和脂肪组织之间的相互作用,抑制肿瘤的增殖,延缓和/或改善,甚至逆转病情的进展。另外,在迄今为止开发的合成FABP4抑制剂中,BMS309403是一种联苯唑抑制剂,其可与FABP4(Ki值<2 nmol/L)高效率结合,竞争FA<sup>[22]</sup>。在Yan等<sup>[11]</sup>的实验中,BMS309403可逆转异常DNA甲基化并能重新激活表观遗传学沉默的p15<sup>INK4B</sup>,通过诱导细胞分化而不是促进细胞凋亡来降低白血病细胞的增殖率。

#### 3.3 FABP4 配体治疗

除新合成的小分子FABP4抑制剂,美国食品药品监督管理局新批准的药物中出现了几个FABP4配体<sup>[23]</sup>。左氧氟沙星及苯溴马隆被确定为FABP4的配体<sup>[24]</sup>,这同样具有进一步研究的价值。

#### 3.4 FABP4 与白血病的预后

肥胖影响成年人AML患者的生存<sup>[3]</sup>。过度肥胖可能通过FABP4向白血病细胞提供FA,作为肿瘤

生长的燃料<sup>[17]</sup>。另外, 由于FABP4的上调, 骨髓中脂肪细胞和癌细胞之间的脂质运输相对增加, 这也有利于促进肿瘤生长和侵袭性。这提示高水平的FABP4可能预示着不良的预后。

#### 4 结语

肿瘤细胞的高能量代谢让参与代谢途径中的因子作为治疗的靶点成为可能。FABP4作为脂质代谢中的重要组成部分, 涉及了多种肿瘤的发生与发展, 与肥胖AML的发生、进展及预后密切相关。关于FABP4是否可以作为治疗肥胖AML的生物学靶点, 还需要更多的研究佐证, 但也使FABP4可能成为肥胖AML前期监测和预后因子。FABP4的产生可以通过环境因素来调节, 有氧运动和健康饮食可以作为先导预防。

#### 参考文献

- Stuani L, Riols F, Millard P, et al. Stable isotope labeling highlights enhanced fatty acid and lipid metabolism in human acute myeloid leukemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): E3325.
- 李晓燕, 姜勇, 胡楠, 等. 2010年我国成年人超重及肥胖流行特征[J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(8): 683-686.  
LI Xiaoyan, JIANG Yong, HU Nan, et al. Epidemic characteristics of overweight and obesity among Chinese adults in 2010[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2012, 46(8): 683-686.
- Castillo JJ, Reagan JL, Ingham RR, et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: A meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Leukemia Research*, 2012, 36(7): 868-875.
- Shafat MS, Oellerich T, Mohr S, et al. Leukemic blasts program bone marrow adipocytes to generate a protumoral microenvironment[J]. *Blood*, 2017, 129(10): 1320-1332.
- 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[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16837.
- Yan F, Shen N, Pang JX, et al. Fatty acid binding protein FABP4 mechanistically links obesity with aggressive AML by enhancing aberrant DNA methylation in AML cells[J]. *Leukemia*, 2017, 31(6): 1434-1442.
- Housa D, Housová J, Vernerová Z, et al. Adipocytokines and cancer[J]. *2006*, 55(3): 233.
- VanSaun MN. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 1926-1932.
- Hino M, Nakao T, Yamane T, et al. Leptin receptor and leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 36(5/6): 457-461.
- Aref S, Ibrahim L, Azmy E, et al. Impact of serum adiponectin and leptin levels in acute leukemia[J]. *Hematology*, 2013, 18(4): 198-203.
- Yan F, Shen N, Pang JX, et al. A vicious loop of fatty acid-binding protein 4 and DNA methyltransferase 1 promotes acute myeloid leukemia and acts as a therapeutic target[J]. *Leukemia*, 2018, 32(4): 865-873.
- Owada Y. Fatty acid binding protein: localization and functional significance in the brain[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2008, 214(3): 213-220.
- Hertzel AV, Xu H, Downey M, et al. Fatty acid binding protein 4/aP2-dependent BLT1R expression and signaling[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(7): 1354-1361.
- Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism[J]. *J Appl Genet*, 2006, 47(1): 39-48.
- Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty acid binding proteins—the evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses[J]. *J Nutr*, 2004, 134(9): 2464S-2468S.
- Guaita-Esteruelas S, Gumà J, Masana L, et al. The peritumoral adipose tissue microenvironment and cancer. The roles of fatty acid binding protein 4 and fatty acid binding protein 5[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 462(Pt B): 107-118.
- Cabia B, Andrade S, Carreira MC, et al. A role for novel adipose tissue-secreted factors in obesity-related carcinogenesis[J]. *Obes Rev*, 2016, 17(4): 361-376.
- Wu Z, Puigserver P, Andersson U, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1[J]. *Cell*, 1999, 98(1): 115-124.
- Yan F, Shen N, Pang JX, et al. Fatty acid-binding protein FABP4 mechanistically links obesity with aggressive AML by enhancing aberrant DNA methylation in AML cells[J]. *Leukemia*, 2017, 31(6): 1434-1442.
- 陈亮, 盛修贵. IL-6/STAT3信号通路与卵巢癌关系研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(15): 1253-1256.  
CHEN Liang, SHENG Xiugui. Research advances in the relationship between IL-6/STAT3 signaling pathway and ovarian cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2015, 22(15): 1253-1256.
- 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): 1116-1120.
- Bagheri R, Qasim AN, Mehta NN, et al. Relation of plasma fatty acid binding proteins 4 and 5 with the metabolic syndrome, inflammation

- and coronary calcium in patients with type-2 diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(8): 1118-1123.
23. Cai HY, Wang T, Zhao JC, et al. Benzbromarone, an old uricosuric drug, inhibits human fatty acid binding protein 4 in vitro and lowers the blood glucose level in db/db mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(11): 1397-1402.
24. Aouadi M, Tencerova M, Vangala P, et al. Gene silencing in adipose tissue macrophages regulates whole-body metabolism in obese mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(20): 8278-8283.

**本文引用:** 赵苓杉, 张学美. FABP4在肥胖急性髓系白血病中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(10): 2741-2745. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.040

**Cite this article as:** ZHAO Lingshan, ZHANG Xuemei. Research progress of FABP4 in obese acute myeloid leukemia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(10): 2741-2745. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.040