

番泻苷B作为潜在FASN抑制剂在MASH治疗中的药物再利用研究

白现祥, 胡雅维, 林锐航, 肖 斌*

内蒙古医科大学鄂尔多斯临床医学院中心实验室, 内蒙古 鄂尔多斯

收稿日期: 2025年6月4日; 录用日期: 2025年7月4日; 发布日期: 2025年7月14日

摘 要

脂肪酸合酶(Fatty Acid Synthase, FASN)在脂质合成中发挥关键作用, 肝脏中的FASN异常激活是代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis, MASH)发病的重要因素之一。本研究基于药物再利用策略, 采用虚拟筛选和体外实验相结合的方法, 从已批准通过I期临床试验的药物中筛选潜在FASN抑制剂进而开发新型MASH药物。经虚拟筛选得到番泻苷B具有较强的FASN抑制潜力, 体外实验表明, 其可显著降低MASH细胞模型中的甘油三酯和谷草转氨酶水平, 并且能够下调FASN和SREBP1等脂质合成相关基因表达, 上调CPT1A和ACOX1等脂肪酸氧化相关基因表达。分子动力学模拟进一步验证了其FASN蛋白结合稳定。因此, 番泻苷B能够通过抑制FASN调控脂质代谢, 具有作为MASH治疗候选药物的开发潜力。

关键词

番泻苷B, 脂肪性肝炎, FASN抑制剂, 药物再利用, 虚拟筛选, 分子动力学模拟

Drug Repurposing Study of Sennoside B as a Potential FASN Inhibitor for the Treatment of MASH

Xianxiang Bai, Yawei Hu, Ruihang Lin, Bin Xiao*

General Clinical Research Center, Ordos School of Clinical Medicine, Inner Mongolia Medical University, Ordos Inner Mongolia

Received: Jun. 4th, 2025; accepted: Jul. 4th, 2025; published: Jul. 14th, 2025

Abstract

Fatty acid synthase (FASN) plays a pivotal role in lipid biosynthesis, and its aberrant activation in

*通讯作者。

文章引用: 白现祥, 胡雅维, 林锐航, 肖斌. 番泻苷B作为潜在FASN抑制剂在MASH治疗中的药物再利用研究[J]. 药物资讯, 2025, 14(4): 251-261. DOI: 10.12677/pi.2025.144029

the liver is one of the key pathogenic factors contributing to metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). In this study, based on a drug repurposing strategy, a combination of virtual screening and *in vitro* experiments was employed to identify potential FASN inhibitors from drugs that have already passed Phase I clinical trials, aiming to develop novel therapeutic agents for MASH. Through virtual screening, Sennoside B was identified as a promising FASN inhibitor. Subsequent *in vitro* assays demonstrated that Sennoside B significantly reduced triglyceride and aspartate aminotransferase levels in a MASH cell model. Moreover, it was shown to downregulate the expression of lipid synthesis-related genes, such as FASN and SREBP1, while upregulating fatty acid oxidation-related genes, including CPT1A and ACOX1. Molecular dynamics simulations further confirmed the stable binding of Sennoside B to the FASN protein. Therefore, Sennoside B may regulate lipid metabolism by inhibiting FASN, demonstrating promising potential as a candidate therapeutic agent for MASH.

Keywords

Sennoside B, Steatohepatitis, FASN Inhibitor, Drug Repurposing, Virtual Screening, Molecular Dynamics Simulation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD), 是一种以肝脏脂肪异常堆积为特征的代谢性疾病。随着肝脏单纯性脂肪病变的发生, 将会进一步产生炎症反应及肝纤维化, 疾病逐渐发展为代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis, MASH), 最终进展为肝硬化和肝癌[1]。MASLD 已经成为全球范围内的重大公共卫生挑战, 影响了全球约三分之一的成年人口[2]。在 MASLD 的早期阶段, 可以通过生活方式的调节(包括饮食结构及体育锻炼)缓解甚至逆转病情。然而, 一旦疾病进展至 MASH 阶段, 药物干预则成为治疗的必须手段。目前, MASH 的治疗药物较为有限, 仅一款药物经美国食品药品监督管理局批准用于 MASH 的治疗, 因此亟需新型 MASH 药物的开发[3]。

脂肪酸合酶(Fatty Acid Synthase, FASN)是脂肪酸合成过程中的关键酶。在 MASH 的发生发展过程中, FASN 的过度激活导致肝细胞内脂肪酸合成显著增强, 从而引起肝内脂质沉积、脂毒性损伤、炎症及纤维化反应[4]。FASN 抑制剂通过直接干预脂肪酸合成关键酶, 显著减少脂肪酸和脂毒性代谢产物的产生, 有助于缓解肝脏的氧化应激及炎症反应。因此, FASN 抑制剂在 MASH 的治疗中展现出广阔的应用前景, 有望开发为 MASH 治疗药物。

药物再利用(又称药物重定位), 是一种旨在从现有药物发掘新治疗适应症的策略。相较于从头开始的新药研发, 该策略具有开发风险低、安全性高、研发周期短和成本显著降低等多方面优势[5]。本研究旨在对美国食品药品监督管理局已批准通过 I 期临床试验的药物进行虚拟筛选, 以发现潜在靶向 FASN 并产生 MASH 治疗作用的候选药物, 通过体外细胞实验验证其生物活性。同时, 通过分子动力学模拟进一步评估蛋白-配体复合物的结合稳定性。本研究有望通过药物再利用策略, 发现具有 MASH 治疗潜力的新型 FASN 抑制剂, 加速 MASH 治疗药物的开发进程。

2. 方法

2.1. 蛋白与小分子预处理

FASN 蛋白结构(PDB ID: 8ZEV)来源于 RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)。使用 PyMOL 2.6.0 软件将 FASN 受体蛋白进行修饰, 并通过 AutoDockTools-1.5.7 软件进行分子对接前的预处理操作。FDA 批准药物数据来源于 Selleck 化合物数据库, 从中筛选分子量低于 1000 的药物分子构建小分子药物数据库, 并利用 Raccoon VS-1.5.7 工具对小分子药物数据库进行预处理, 最终获得 3473 个适用于分子对接的小分子配体 PDBQT 格式文件。

2.2. 基于分子对接的虚拟筛选

使用 AutoDockTools-1.5.7 软件, 以 FASN 蛋白坐标中心建立边长为 40 nm 的正方体对接盒子。随后, 利用 AutoDock Vina 软件对预处理后的小分子药物与 FASN 蛋白进行分子对接, 共筛选出 37 种具有较强结合亲和力的小分子候选药物。进一步筛选出结合能力最强的 5 个潜在候选药物。利用 PyMOL 2.6.0 和 Discovery Studio 2019 软件对上述候选药物的对接结果进行可视化分析, 以评估其与 FASN 蛋白的结合模式。

2.3. MASH 细胞模型的构建与活性评价

使用游离脂肪酸(油酸:棕榈酸 = 2:1)诱导 HepG2 细胞构建 MASH 体外细胞模型。HepG2 细胞购自上海富衡生物科技有限公司; 实验所用化学试剂购自上海麦克林生化科技有限公司; 细胞培养相关试剂均购自北京兰杰柯生物技术有限公司; 用于检测甘油三酯(Triglyceride, TG)和谷草转氨酶(Aspartate Aminotransferase, AST)的生化检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

MASH 细胞模型建立: 将 HepG2 细胞以 3×10^5 个/mL 的密度接种于 6 孔板中, 置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养 24 小时。随后使用 1.0 mM 浓度的游离脂肪酸溶液进行孵育, 同时向药物处理组中分别加入不同的候选药物分子溶液, 共孵育 12 小时。按照生化检测试剂盒说明书进行样品处理、检测及分析。阳性药物选择 MASH 上市药物 Resmetirom, 所有实验均至少独立重复进行三次, 每组数据的样本量 $n = 6$, 使用 GraphPad Prism 软件进行实验结果统计学分析并绘制柱状图。

2.4. 实时荧光定量 PCR

从各组细胞中提取总 RNA, 经纯化后使用 PrimeScript RT Master Mix (Perfect Real Time) (Takara)逆转录合成 cDNA。逆转录反应条件为: 37℃反应 15 分钟, 85℃酶失活 5 秒, 随后迅速降温至 4℃。使用 Takara TB Green Premix Ex Taq II (Tli RNaseH Plus) (Takara)进行 cDNA 的特异性扩增。引物序列见表 1, PCR 引物由上海生工生物工程有限公司合成。采用全自动医学 PCR 分析系统(天隆科技)进行实时监测。qRT-PCR 反应程序如下: 95℃预变性 30 秒; 随后进行 40 个循环, 包括 95℃变性 5 秒、60℃退火 34 秒。扩增结束后, 使用 PCR 系统的自动温控程序进行熔解曲线分析。所有实验均至少独立重复进行三次, 每组数据的样本量 $n = 6$, 实验数据使用 GraphPad Prism 软件进行统计学分析并绘制柱状图。

Table 1. qRT-PCR primer
表 1. qRT-PCR 引物

GENE		Primer (5'-3')
Human FASN	Forward	CAATTCTGCCATAAGCCCTGTCCTC
	Reverse	ACTTGGTGTTGCTGGTGAGTGTG
Human ACC	Forward	TGTCCTTCTCCTCCAACCTCAACC
	Reverse	CTGCCAGCCTGTTCATCCTCAATATC

续表

Human SREBP1	Forward	TACCACCAGCGTCTACCATAGCC
	Reverse	CTTGCGATGCCTCCAGAAGTACAC
Human CPT1A	Forward	TCCAGTTGGCTTATCGTGGTG
	Reverse	TCCAGAGTCCGATTGATTTTTC
Human ACOX1	Forward	CCGCCTGGAACCTGGAGATCATTG
	Reverse	GGTCCCGATTTTCACGAATAGGTACG
Human FABP1	Forward	TCGAAATCGTGCAGAATGGGAAG
	Reverse	TGGTGATTATGTCGCCGTTGAGTTC
Human GAPDH	Forward	CGGAGTCAACGGATTTGGTCGTAT
	Reverse	AGCCTTCTCCATGGTGGTGAAGAC

2.5. 分子动力学模拟

使用 GROMACS 2024.1 软件进行分子动力学(Molecular Dynamics, MD)模拟[6]。通过 pdb2gmX 工具生成蛋白质拓扑结构，并选用 CHARMM36 力场构建水模型，蛋白质末端进行“NH₃⁺”和“COO⁻”处理。配体拓扑结构通过 CGenFF 工具(<https://app.cgenff.com/>)生成，构建蛋白 - 配体复合物后，生成系统拓扑文件，并定义边界为 1 nm 的模拟盒，随后加入水分子，并添加 Na⁺或 Cl⁻以中和系统电荷。

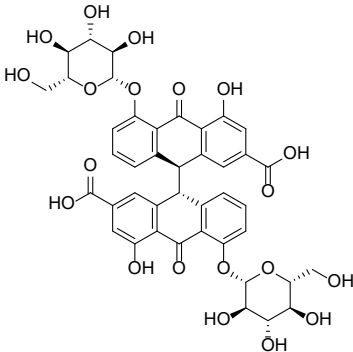
完成系统构建后，首先进行能量最小化以确保体系稳定收敛，随后依次进行 NVT 和 NPT 平衡模拟。分子动力学模拟持续 100 ns，模拟过程中每 2 ps 记录一次轨迹，生成轨迹文件。利用 GROMACS 内置工具对轨迹文件进行分析。最终采用 QtGrace v0.2.6 软件绘图，以全面评估复合物的结构稳定性。

3. 结果与讨论

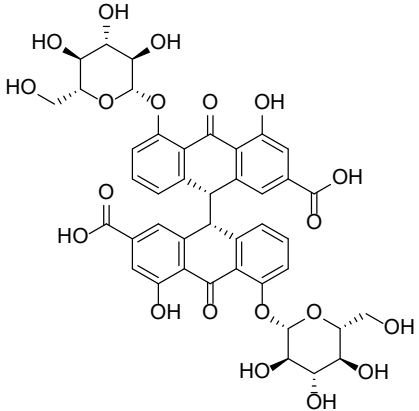
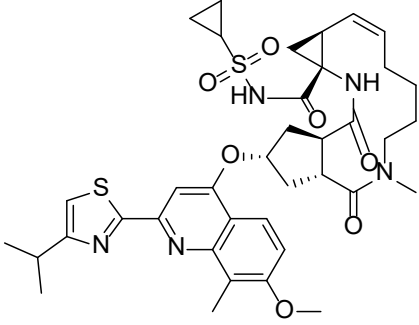
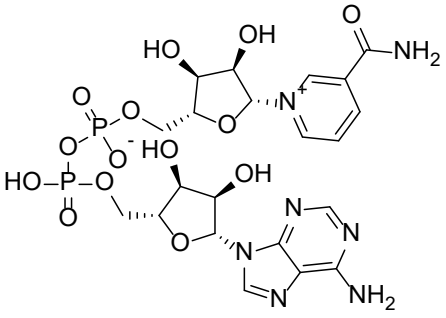
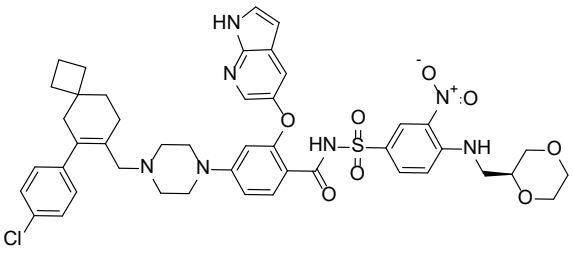
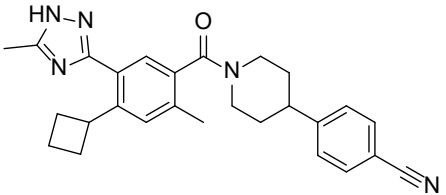
3.1. 潜在 FASN 受体抑制剂的虚拟筛选

采用 AutoDock Vina 软件对小分子药物数据库与 FASN 蛋白进行分子对接，共筛选出 37 种具有较强结合能力的候选化合物(结合能 < -9.0 kcal/mol)，其中有 2 个药物分子的结合能低于-10 kcal/mol。通过 PyMOL 2.6.0 与 Discovery Studio 2019 对结合能力最优的前 5 个候选药物分子及临床试验中的 FASN 抑制剂地尼法司他(Denifanstat)的对接结果进行可视化分析发现，目标药物分子与 FASN 蛋白具有较强的结合亲和力，并且形成较多的氢键(图 1)，具有潜在的 FASN 抑制活性(见表 2)。

Table 2. System resulting data of standard experiment
表 2. 标准试验系统结果数据

Name	Structure	Affinity (kcal/mol)	H-bonds
Sennoside B		-10.5	TYR874 LYS897 HIS1004 LYS1023 ASN1025 SER1028

续表

Sennoside A		-10.1	SER893 LEU908 HIS1004 LYS1023 ASN1025 VAL1027 ARG1063
Simeprevir		-9.9	TYR874 LYS897 VAL1027
β -NAD		-9.7	TYR874 SER893 ASN1025 TRP1026
Lisaftoclax		-9.7	TYR874 SER893 ASN1025
Denifanstat		-8.2	TYR874

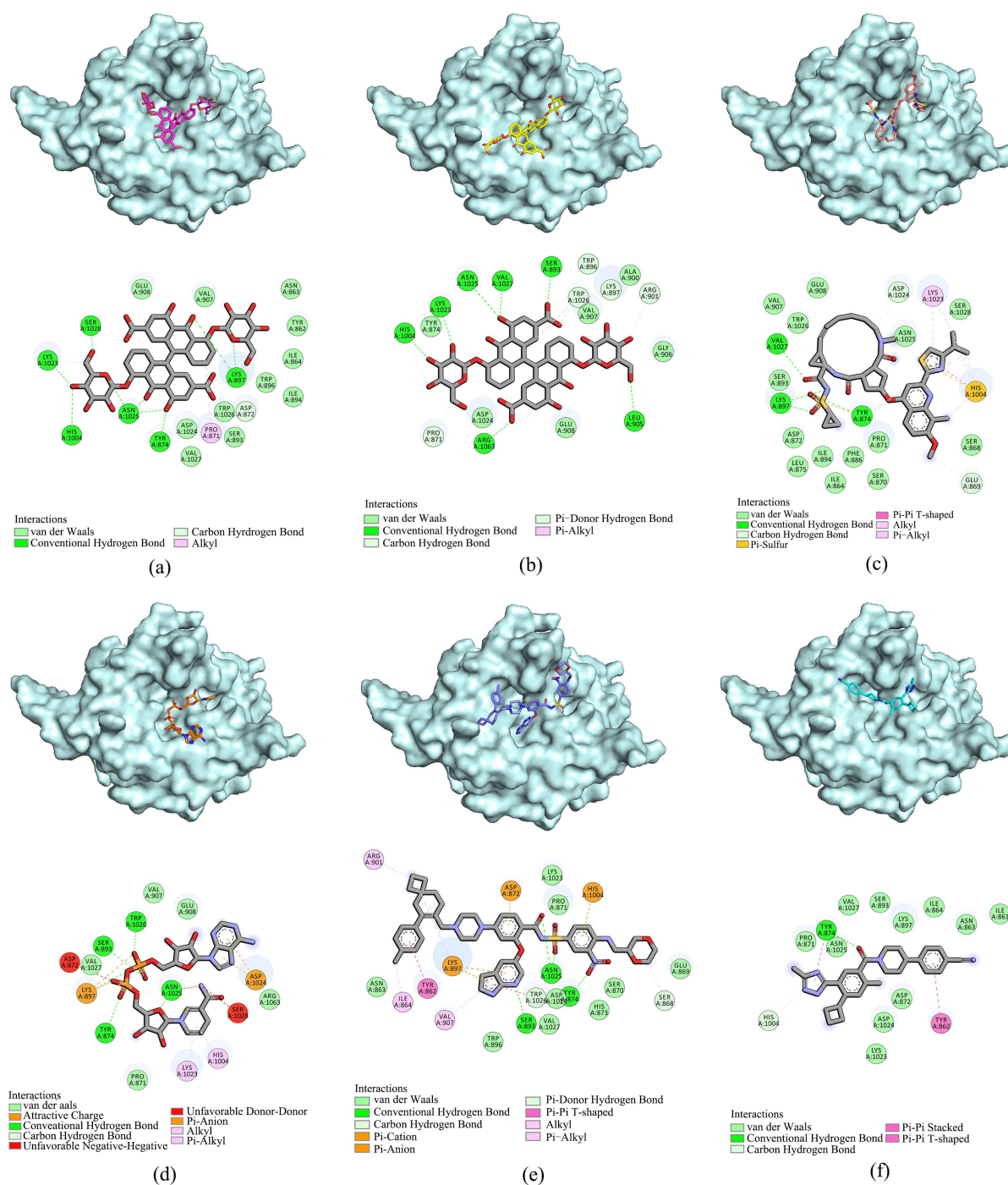


Figure 1. Visualization of molecular docking

图 1. 分子对接可视化图

3.2. 番泻苷 B 显著改善 MASH 细胞模型 TG 与 AST 水平

TG 是肝脏中主要的脂质储存形式，其在肝细胞内的过度积聚是 MASH 的典型特征之一[7]。TG 水平升高不仅反映肝细胞的脂质过载，还与胰岛素抵抗和炎症反应密切相关。因此，TG 含量是评估 MASH 进展的重要生物学指标。在本研究中，通过游离脂肪酸诱导 HepG2 细胞构建 MASH 体外细胞模型，结

果显示模型组细胞内 TG 含量显著高于阴性对照组。在相同浓度处理下, 经五种筛选化合物孵育后, 模型细胞内 TG 水平显著下降, 表明这些候选化合物可有效降低肝细胞内脂质积聚(图 2(a))。

AST 主要分布于肝细胞的胞质和线粒体中。在肝脏发生炎症时, 线粒体损伤导致 AST 释放, 其酶活水平升高。在 MASH 的病理过程中, 由于脂质过氧化和炎症反应造成肝细胞损伤, AST 水平显著升高, 因此 AST 是广泛用于反映肝脏炎症损伤的生化标志物[8]。实验结果显示, 五种候选化合物均可显著降低 MASH 模型中 AST 水平, 其中番泻苷 B 的效果优于临床药物 Resmetirom (图 2(b))。番泻苷 B 是一种口服活性血小板衍生生长因子(PDGF)抑制剂。有研究报道, 番泻苷能够通过靶向 VDAC1 保护线粒体结构和功能, 以改善高脂肪饮食诱导的脂肪肝变性。在体外实验中, 番泻苷 B 显著改善 MASH 细胞模型中 TG 和 AST 水平, 值得进一步探究其作用机制。

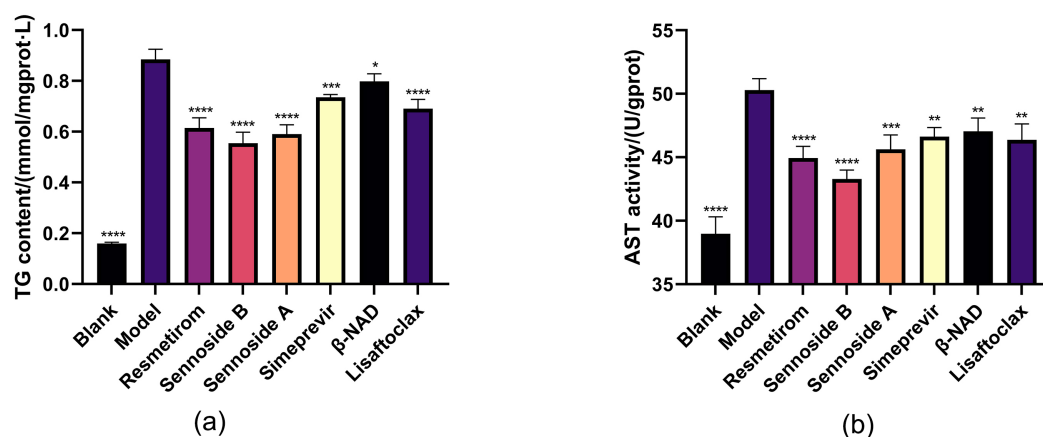


Figure 2. Effects of the virtual screening compounds on TG and AST levels in the FFAs-Induced MASH HepG2 cell model. ($n = 6$; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$)

图 2. 虚拟筛选化合物对 FFAs 诱导的 MASH HepG2 细胞模型中 TG 和 AST 水平的影响。($n = 6$; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$)

3.3. 番泻苷 B 通过调控 SREBP1 和 FASN 抑制脂质生成

脂肪酸合成是 MASH 发病过程中的关键环节。固醇调节元件结合蛋白 1 (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1, SREBP1) 作为调控脂质代谢的重要转录因子, 直接调控脂肪酸合成的关键酶: FASN 及乙酰辅酶 A 羧化酶 (Acetyl CoA Carboxylase, ACC) 的表达[9]。肝脏中 SREBP1 的过度激活是 MASH 的重要病理特征, 导致肝脏脂肪酸合成及脂质沉积的增加。qRT-PCR 结果显示, 番泻苷 B 显著下调 SREBP1 的 mRNA 表达水平, 进而抑制 FASN 和 ACC 的表达(图 3(a)), 表现出对 FASN 受体的抑制作用。上述结果提示, 番泻苷 B 可能通过直接及间接调控机制发挥 FASN 抑制效应, 从而降低脂质的合成。

3.4. 番泻苷 B 通过调控 CPT1A、ACOX1 和 FABP1 影响脂肪酸代谢

脂肪酸代谢同样是调控 MASH 进展的关键环节, 代谢失调可导致脂质在肝细胞中的异常积累[10]。脂肪酸代谢的关键调控因子包括肉碱棕榈酰转移酶 1A (Carnitine Palmitoyltransferase 1A, CPT1A)、乙酰辅酶 A 氧化酶 1 (Acyl-CoA Oxidase, ACOX1) 和脂肪酸结合蛋白 1 (Fatty Acid-Binding Protein 1, FABP1), 其表达及活性受多种因素调控, FASN 在其中亦发挥重要作用。qRT-PCR 分析结果显示, 番泻苷 B 处理后显著上调 MASH 细胞模型中与脂肪酸氧化相关基因 CPT1A、ACOX1 及 FABP1 的 mRNA 表达水平(图 3(b))。上述结果表明, 番泻苷 B 通过调节 CPT1A、ACOX1 和 FABP1 等脂肪酸代谢关键调控因子的表达, 促进脂肪酸的氧化代谢, 进而减少肝细胞内脂质积累。

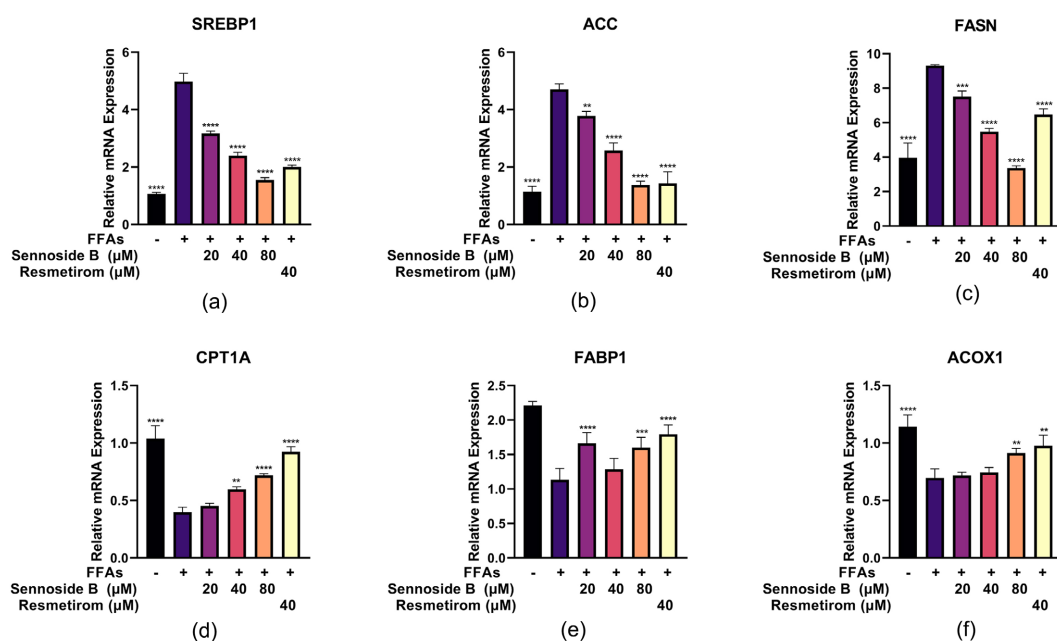


Figure 3. Regulatory effects of sennoside b on lipid metabolism-related gene expression in the cell model of MASH. ($n = 6$; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$)

图 3. 番泻苷 B 对 MASH 细胞模型中脂质代谢相关基因表达的调控作用。($n = 6$; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$)

3.5. 分子动力学模拟

3.5.1. 均方根偏差(Root Mean Square Deviation, RMSD)分析

RMSD 用于量化原子位置的平均位移，能够反映蛋白质结构的稳定性。在为期 100 ns 的分子动力学模拟过程中，番泻苷 B 与 FASN 蛋白复合物表现出较高的稳定性(图 4)。复合物的 RMSD 波动保持稳定，明显优于单独 FASN 蛋白的波动水平，表明番泻苷 B 结合 FASN 蛋白后，在模拟过程中未发生显著构象变化，从而维持了稳定的结合构象。

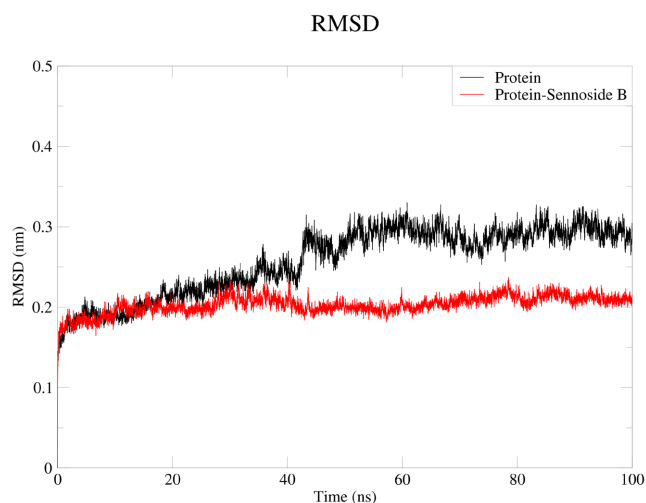


Figure 4. RMSD analysis of the protein-ligand complex during 100 ns molecular dynamics simulations

图 4. 蛋白 - 配体复合物在 100 ns 分子动力学模拟过程中的 RMSD 分析

3.5.2. 氢键分析

氢键在蛋白 - 配体相互作用中起着关键作用。100 ns 分子动力学模拟过程中, 番泻苷 B-FASN 蛋白复合物表现出较为稳定的氢键状态。整个模拟过程中, 氢键数量主要波动在 1 至 3 个之间, 表明番泻苷 B 的整体构象保持相对稳定。氢键数量的相对稳定性意味着番泻苷 B 能够在模拟条件下与 FASN 蛋白维持较为稳定的三维构型, 有利于番泻苷 B 与 FASN 蛋白之间形成稳定的相互作用, 从而促进其生物功能的发挥(图 5)。

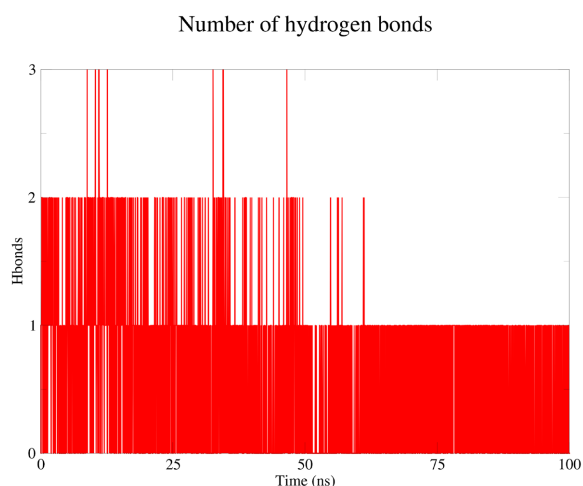


Figure 5. H-bonds analysis of the protein-ligand complex during 100 ns molecular dynamics simulations

图 5. 蛋白 - 配体复合物在 100 ns 分子动力学模拟过程中的氢键分析

3.5.3. 回转半径(Radius of Gyration, Rg)分析

Rg 是描述蛋白整体紧密度及结构完整性的关键指标。对番泻苷 B-FASN 蛋白复合物在分子动力学模拟过程中 Rg 变化的分析, 为复合物的稳定性提供了重要信息。结果显示, 番泻苷 B-FASN 复合物的 Rg 值在整个 100 ns 模拟期间保持相对稳定(图 6), 且随着模拟的进行始终保持稳定的波动。该结果表明, 番泻苷 B 能够与 FASN 蛋白形成稳定且高亲和力的相互作用, 这是复合物在生物学功能中有效发挥作用的重要前提。

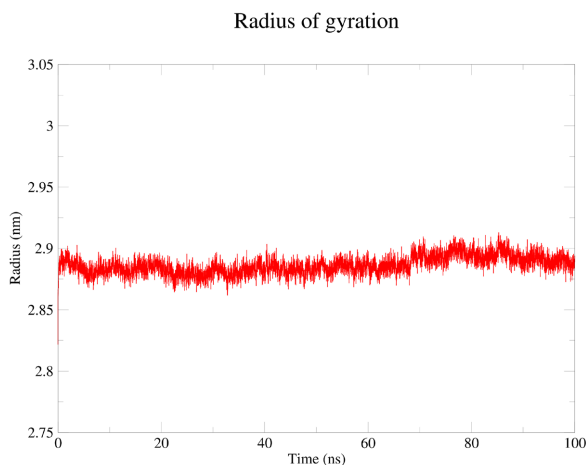


Figure 6. Rg analysis of the protein-ligand complex during 100 ns molecular dynamics simulations

图 6. 蛋白 - 配体复合物在 100 ns 分子动力学模拟过程中的 Rg 分析

3.5.4. 溶剂可及表面积(Solvent Accessible Surface Area, SASA)分析

SASA 反映蛋白分子与周围溶剂的相互作用。对番泻苷 B-FASN 复合物 SASA 随时间变化的分析表明,在整个模拟过程中, SASA 值始终保持在较窄范围内的稳定波动(图 7)。SASA 值的稳定表明复合物与周围溶剂环境的相互作用保持一致,未发生显著的结构重排,因而暴露表面积基本保持不变。该结果进一步验证了番泻苷 B-FASN 复合物在模拟条件下的整体稳定性和结构完整性。

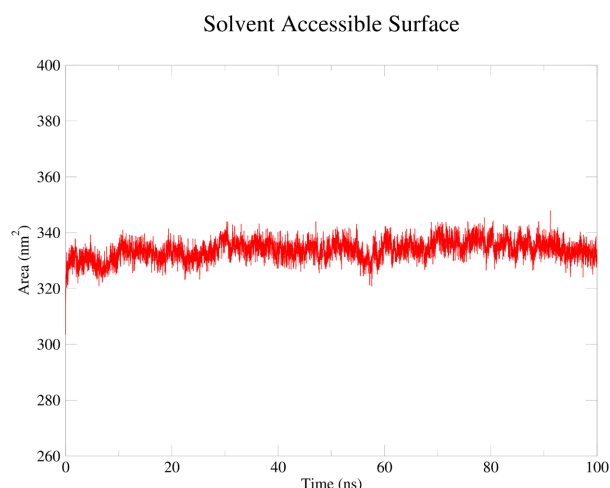


Figure 7. SASA analysis of the protein-ligand complex during 100 ns molecular dynamics simulations

图 7. 蛋白 - 配体复合物在 100 ns 分子动力学模拟过程中的 SASA 分析

4. 结论

本研究通过虚拟筛选与分子动力学模拟,成功筛选出潜在的 FASN 受体抑制剂。进一步利用游离脂肪酸诱导的体外 MASH 细胞模型,对所选化合物的抗 MASH 活性进行了验证,测定细胞内甘油三酯及谷草转氨酶水平,最终筛选出具有较好抗 MASH 活性的候选化合物番泻苷 B。qRT-PCR 实验结果表明,番泻苷 B 显著下调脂肪酸合成相关基因 SREBP1、FASN 及 ACC 的表达,同时上调脂肪酸氧化相关基因 CPT1A、ACOX1 及 FABP1 的表达。因此,番泻苷 B 可能通过抑制 FASN 受体,抑制脂肪酸合成并促进脂肪酸氧化,从而减少肝细胞内脂质积累。综上所述,所有结果均表明番泻苷 B 具有作为 FASN 抑制剂调节脂质合成与代谢的潜力,从而发挥 MASH 治疗作用,有待进一步开发为新型 MASH 药物。

参考文献

- [1] Rinella, M.E., Lazarus, J.V., Ratziu, V., Francque, S.M., Sanyal, A.J., Kanwal, F., Romero, D., Abdelmalek, M.F., Anstee, Q.M. and Arab, J.P. (2023) A Multisociety Delphi Consensus Statement on New Fatty Liver Disease Nomenclature. *Hepatology*, **78**, 1966-1986.
- [2] Younossi, Z.M., Golabi, P., Paik, J.M., Henry, A., Van Dongen, C. and Henry, L. (2023) The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): A Systematic Review. *Hepatology*, **77**, 1335-1347. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000004>
- [3] Keam, S.J. (2024) Resmetirom: First Approval. *Drugs*, **84**, 729-735. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02045-0>
- [4] Günenc, A.N., Graf, B., Stark, H. and Chari, A. (2022) Fatty Acid Synthase: Structure, Function, and Regulation. In: Harris, J.R. and Marles-Wright, J., Eds., *Subcellular Biochemistry*, Springer International Publishing, 1-33. https://doi.org/10.1007/978-3-031-00793-4_1
- [5] Ashburn, T.T. and Thor, K.B. (2004) Drug Repositioning: Identifying and Developing New Uses for Existing Drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, **3**, 673-683. <https://doi.org/10.1038/nrd1468>
- [6] Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A.E. and Berendsen, H.J.C. (2005) GROMACS: Fast,

-
- Flexible, and Free. *Journal of Computational Chemistry*, **26**, 1701-1718. <https://doi.org/10.1002/jcc.20291>
- [7] Cheng, D., Zinker, B.A., Luo, Y., Shipkova, P., De Oliveira, C.H., Krishna, G., *et al.* (2022) MGAT2 Inhibitor Decreases Liver Fibrosis and Inflammation in Murine NASH Models and Reduces Body Weight in Human Adults with Obesity. *Cell Metabolism*, **34**, 1732-1748.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.10.007>
- [8] Martín-Fernández, M., Arroyo, V., Carnicero, C., Sigüenza, R., Busta, R., Mora, N., *et al.* (2022) Role of Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in the Pathophysiology of NAFLD. *Antioxidants*, **11**, Article 2217. <https://doi.org/10.3390/antiox11112217>
- [9] Chen, Z., Yu, D., Owonikoko, T.K., Ramalingam, S.S. and Sun, S. (2021) Induction of SREBP1 Degradation Coupled with Suppression of SREBP1-Mediated Lipogenesis Impacts the Response of EGFR Mutant NSCLC Cells to Osimertinib. *Oncogene*, **40**, 6653-6665. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02057-0>
- [10] Ribas, V. (2024) Role of Cholesterol Homeostasis in Mash-Driven Hepatocellular Carcinoma: Not Just a Neutral Fat. *Exploration of Digestive Diseases*, **3**, 203-225. <https://doi.org/10.37349/edd.2024.00048>