

TÌM HIỂU CƠ CHẾ CỦA ALL-TRANS RETINOIC ACID LÀM GIẢM MỠ TRONG TẾ BÀO MỠ VÀ TẾ BÀO GAN NHIỄM MỠ

Nguyễn Thế Anh

Viện Dinh dưỡng, Hà Nội

TÓM TẮT

Béo phì hiện là gánh nặng sức khỏe và ước tính đến năm 2030, hơn một tỷ người trưởng thành trên toàn cầu sẽ bị béo phì. Tích tụ triglyceride dưới dạng các giọt mỡ tại mô mỡ (phì đại tế bào mỡ) và tế bào gan (bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu – NAFLD) là biểu hiện đặc trưng của béo phì. Việc phân giải những giọt mỡ đó có sự tham gia của các lipase, gọi là con đường điển hình, bên cạnh con đường tự thực mỡ (lipophagy) mới được phát hiện.

All-trans Retinoic Acid (atRA) là một dẫn xuất của vitamin A được chứng minh có tác dụng làm tăng phân giải mỡ ở tế bào mỡ theo con đường điển hình, tuy nhiên tác dụng của atRA lên lipophagy hiện đang được nghiên cứu. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng atRA đã tăng cường phân giải mỡ thông qua tăng cường quá trình lipophagy dựa trên cơ chế khởi động con đường tín hiệu AMPK-Beclin1 ở tế bào mỡ. Đồng thời, atRA được chứng minh cũng tăng cường lipophagy thông qua điều hòa giảm biểu hiện Rubicon protein – một thành tố điều hòa nghịch của autophagy. atRA hứa hẹn đóng vai trò quan trọng trong chiến lược điều trị béo phì trong tương lai.

Từ khoá: béo phì, phân giải mỡ, atRA, lipophagy, Rubicon.

THE MECHANISM OF ALL-TRANS RETINOIC ACID ON FAT REDUCTION IN ADIPOCYTES AND FATTY HEPATOCYTES

ABSTRACT

Obesity has been a health burden and it is estimated that by 2030, more than one billion adults worldwide will be obese. Accumulation of triglyceride as fat droplets in adipose tissue (hypertrophy) and liver cells (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) is a hallmark of obesity. Lipases are involved in the breakdown of fat droplets, known as the canonical pathway, in addition to a newly discovered pathway, called lipophagy.

All-trans Retinoic Acid (atRA) is a vitamin A derivative that has been shown to increase lipolysis in adipocytes via the canonical pathway, however the effect of atRA on lipophagy is currently under investigation. Research has shown that atRA enhances lipolysis by enhancing lipophagy by activating the AMPK-Beclin1 signaling pathway in adipocytes. At the same time, atRA was shown to also enhance lipophagy through down-regulation of Rubicon protein expression – a negative regulator of autophagy. atRA promises to play an important role in future obesity treatment strategies.

Keywords: obesity, lipolysis, atRA, lipophagy, Rubicon.

✉ Tác giả liên hệ: Nguyễn Thế Anh
Email: anhntyhdp@gmail.com
Doi: 10.56283/1859-0381/960

Nhận bài: 15/9/2025 Chính sửa: 20/9/2025
Chấp nhận đăng: 22/10/2025
Công bố online: 23/10/2025

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2022, có 2,5 tỷ người trưởng thành từ 18 tuổi trở lên bị thừa cân, bao gồm 890 triệu người trưởng thành đang sống chung với béo phì, chiếm 43% trên toàn Thế giới. Kể từ những năm 1990, tỷ lệ béo phì trên toàn Thế giới đã tăng từ 6,6% năm 1990 lên 15,8% năm 2022 [1]. Béo phì hiện đã đạt đến mức độ đại dịch và ước tính đến năm 2030, hơn một tỷ người trưởng thành trên toàn cầu sẽ bị béo phì [2]. Trước đây, béo phì chỉ xuất hiện ở các nước có thu nhập cao, giờ đây nó cũng phổ biến ở các nước có thu nhập thấp và trung bình. Việt Nam là một quốc gia nằm ở vùng Đông Nam Á với tổng dân số năm 2024 là 101,1 triệu người [3]. Trong 30 năm qua, đất nước đã chuyển mình từ một trong những quốc gia thu nhập thấp thành một quốc gia có thu nhập trung bình. Những thay đổi này cũng góp phần tạo nên một môi trường ngày càng dễ béo phì, dễ tiếp cận và tiêu thụ thực phẩm giàu năng lượng, siêu chế biến và hành vi ít vận động [4]. Kết quả là, tình trạng thừa cân và béo phì đã gia tăng với tốc độ nhanh [5]. Vì béo phì là một căn bệnh tự thân, việc kiểm soát nó trở nên khó khăn hơn khi nó đi kèm với các bệnh lý khác bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh tim mạch và các rối loạn tâm lý [6].

Về bản chất, thừa cân béo phì (TCBP) thường do sự mất cân bằng giữa năng lượng nạp vào và năng lượng tiêu hao, dẫn tới tăng lượng mỡ thừa tích tụ trong cơ thể, trong đó có mô mỡ và tế bào gan. Nhiều nghiên cứu các mục tiêu điều trị khác nhau, bao gồm tăng cường phân giải mỡ, giảm hình thành mỡ và tăng sinh nhiệt nhằm làm giảm các giọt mỡ tích tụ đó. Ngoài ra, tác dụng ngăn ngừa sự tích tụ mỡ nội tạng của phosphate [7] cũng như tác dụng làm tăng phân giải mỡ ở tế bào mỡ của sulforaphane [8] cũng đã được công bố, hứa hẹn về tính ứng dụng về khả năng chống béo phì của thuốc và chất dinh dưỡng trong tương lai. Trong các công trình nghiên cứu gần đây, all-trans retinoic acid (atRA) – là một dẫn xuất của vitamin A, đã được chứng minh gây ra quá trình phân giải mỡ (lipolysis), góp phần làm giảm mỡ *in vivo* và *in vitro* [9]. Thú vị hơn, gần đây, atRA đã được phát hiện có thể làm giảm các giọt mỡ trong mô mỡ cũng như tế bào gan nhiễm mỡ thông qua một quá trình gọi là tự thực mỡ (lipophagy). Bài báo này nhằm tìm hiểu và cung cấp những thông tin cập nhật nhất về tác dụng cũng như cơ chế làm giảm mỡ của atRA thông qua con đường tự thực mỡ đó.

II. CƠ CHẾ TỰ THỰC MỠ CỦA ATRA Ở TẾ BÀO MỠ

Phân giải mỡ (lipolysis) là một quá trình dị hóa đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa triglyceride (TG) thành glycerol và acid béo tự do, chủ yếu xảy ra trong tế bào mỡ. Trong đó, adipose triglyceride lipase (ATGL), hormone-sensitive lipase (HSL) và monoglyceride lipase (MGL) là những enzyme chính [10]. Sự phân giải mỡ là một quá trình tuần tự: đầu tiên ATGL thủy phân TG thành diacylglycerol (DAG); tiếp theo,

HSL phân hủy DAG thành monoacylglycerol (MAG); và cuối cùng, MGL phân cắt MAG để tạo ra sản phẩm cuối cùng là glycerol và ba acid béo tự do. Các acid béo tự do được giải phóng sẽ liên kết với albumin để vận chuyển trong máu đến các mô cần năng lượng, trong khi glycerol di chuyển đến gan để tân tạo glucose [10]. Không giống như quá trình phân giải mỡ điển hình này, một nghiên cứu gần đây báo cáo một con đường phân

giải mỡ mới, được gọi là lipophagy-tự thực mỡ, trong đó các giọt lipid bị phân giải thông qua quá trình tự thực bào hay còn gọi là autophagy [11]. Nói cách khác, tự thực mỡ (lipophagy) là một dạng tự thực bào (autophagy) có chọn lọc, cụ thể là sự phân hủy các giọt lipid. Autophagy là quá trình duy trì cân bằng nội môi tế bào bằng cách nhắm vào các protein và bào quan bị tổn thương [12].

Quá trình autophagy có rất nhiều các thành phần tham gia, trong đó đặc biệt là nhóm các gen liên quan tới autophagy, gọi chung là ATG (autophagy-related genes) bao gồm: *ATG3*, *ATG4*, *ATG5*...[33]. atRA đã được chứng minh có khả năng làm tăng cường quá trình autophagy ở tế bào bạch cầu (leukemia cells) và được ứng dụng trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (acute promyelocytic leukemia) [13, 14]. Các nghiên cứu trên người gần đây đã chỉ ra mối tương quan nghịch giữa nồng độ retinoic acid trong huyết thanh và chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index - BMI) và chu vi vòng eo [15]. Đồng thời, atRA cũng mới được chứng minh là có khả năng tác dụng làm tăng biểu hiện của protein hormone-sensitive lipase (HSL) – một protein quan trọng tham gia vào quá trình lipolysis, hứa hẹn tính ứng dụng của atRA vào các biện pháp phòng và điều trị béo phì.

Trong tình trạng béo phì, khi cơ thể tích tụ năng lượng dư thừa, mô mỡ sẽ gia tăng kích thước. Sự tăng kích thước này có thể xảy ra thông qua cả tăng sản (tăng số lượng) và phì đại (tăng kích thước) của các tế bào mỡ hiện có. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp béo phì, đặc biệt là ở những người có rối loạn chuyển hóa, sự tăng kích thước của mô mỡ chủ yếu do phì đại [16]. Tế bào mỡ phì đại có thể bị rối loạn chức năng và được chứng minh có liên quan đến tăng nguy cơ mắc tăng huyết áp, đột quỵ và bệnh động mạch

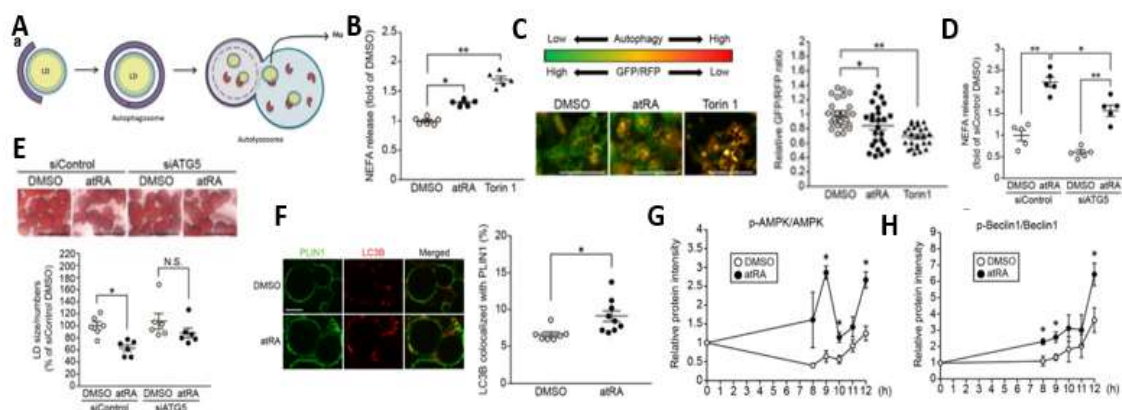
vành cao [17]. Nghiên cứu gần đây của các nhà nghiên cứu Nhật Bản cho thấy, tác dụng của atRA không chỉ tăng cường lipolysis thông qua con đường điển hình bằng các lipase mà còn thông qua con đường tự thực mỡ lipophagy. Hiệu đơn giản, atRA tăng cường quá trình autophagy và quá trình này nhắm tới đối tượng là những giọt mỡ (Hình 1A).

Để đi sâu tìm hiểu về tác dụng này của atRA, đầu tiên cần xác định rằng atRA có thực sự kích hoạt quá trình autophagy ở tế bào mỡ và mô mỡ hay không. Để tìm hiểu về cơ chế, trên *in vitro*, tác giả Yuki Mori và CS đã dùng dòng tế bào 3T3-L1 đã được biệt hóa nuôi cấy trong môi trường được thêm atRA nồng độ 100nM trong 24h [32]. Đầu tiên, lượng acid béo không este hóa (non-esterified fatty acids – NEFA) được giải phóng ra môi trường nuôi cấy do quá trình phân giải mỡ ở nhóm có atRA tăng đáng kể so với nhóm chứng (Hình 1B), bên cạnh đó, quá trình autophagy được xác nhận tăng cao so với nhóm chứng thông qua sự thay đổi tỷ lệ protein phát quang xanh/protein phát quang đỏ - GFP/RFP của phương pháp dùng GFP-LC3-RFP-ΔG probe (Hình 1C). Đây là một trong những phương pháp hàng đầu được gợi ý sử dụng trong đánh giá sự thay đổi của quá trình autophagy và đã được trình bày đầy đủ trong bài báo của tác giả Saori R Yoshii và Noboru Mizushima [18]. Để củng cố thêm cho giả thuyết này, nhóm tác giả đã dùng siRNA để loại bỏ ATG5 – một thành phần quan trọng của autophagy [19], dẫn tới autophagy gần như bị vô hiệu hóa. Thú vị là, sau khi autophagy bị vô hiệu hóa, tác dụng của atRA gần như biến mất thông qua đánh giá lượng NEFA được giải phóng (Hình 1D) cũng như lượng giọt mỡ của 3T3-L1 giảm đáng kể (Hình 1E). Đồng thời, phương pháp nhuộm co-localization cũng cho thấy sự đồng xuất hiện của protein chuỗi nhẹ 3 (light chain

3) LC3 và perilipin – một protein vỏ của giọt mỡ cao hơn ở nhóm có atRA (Hình 1F). Như vậy, có thể khẳng định về tác dụng của atRA trong việc tăng cường lipolysis thông qua con đường lipophagy.

Về cơ chế, các tác giả kiểm chứng tác dụng atRA lên các protein ULK1, Beclin1 và AMPK α , đây được cho là những protein phổ biến nhất để khởi động quá trình autophagy [20]. Kết quả cho thấy

atRA đã tăng đáng kể sự phosphoryl hóa (phosphorylation) của Beclin1 và AMPK α (Hình 1G và 1H). Điều này được xác nhận một lần nữa bằng các sử dụng siRNA để loại bỏ AMPK α và đúng như dự đoán, atRA đã bị mất tác dụng làm tăng lipolysis. Tóm lại, atRA đã tăng cường phân giải mỡ thông qua tăng cường quá trình lipophagy dựa trên cơ chế khởi động con đường tín hiệu AMPK-Beclin1 ở tế bào mỡ.



Hình 1. *atRA* tăng cường lipophagy thông qua kích hoạt con đường tín hiệu AMPK-Beclin1 ở tế bào mỡ

III. CƠ CHẾ TỰ THỰC MỠ CỦA ATRA Ở TẾ BÀO GAN

Béo phì có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD). Gan là một cơ quan chuyển hóa thực hiện một loạt các chức năng sinh hóa đa dạng cần thiết cho cân bằng chuyển hóa toàn bộ cơ thể. Gan nhiễm mỡ, đặc điểm đặc trưng của NAFLD, xảy ra do sự mất cân bằng của hấp thu axit béo từ huyết tương và tổng hợp axit béo mới ở gan cao hơn tốc độ oxy hóa và đào thải axit béo (dưới dạng triglyceride trong lipoprotein tỷ trọng cực thấp - VLDL) dẫn tới tăng lượng TG tích tụ dưới dạng các giọt mỡ trong tế bào gan [21]. Sự tích tụ quá mức của TG trong các giọt mỡ có liên quan đến những thay đổi trong quá trình chuyển hóa tại gan, làm tăng nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường type 2, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp,

bệnh tim mạch, bệnh thận mãn tính, xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan [22]. Tỷ lệ mắc gan nhiễm mỡ ở người không béo phì khoảng 15%, trong khi tỷ lệ mắc ở người béo phì độ I-II và độ III lần lượt là 65% và 85% [23].

Gần đây, atRA được chứng minh tác dụng làm tăng cường autophagy ở 2 dòng tế bào ung thư biểu mô tế bào gan [24]. Hơn nữa, tác giả Seong Chul Kim và CS đã báo cáo là atRA làm giảm sự tích tụ lipid ở gan ở động vật bị gan nhiễm mỡ bằng cách ức chế thụ thể gamma hoạt hóa peroxisome proliferator (PPAR γ) [25]. Điều này gợi ý về một khả năng atRA có thể tăng cường lipolysis ở tế bào gan nhiễm mỡ thông qua con đường autophagy. Nếu có, thì cơ chế của tác dụng này là gì? Đây cũng là đề tài nghiên

cứu của chúng tôi tại Nhật Bản. Tương tự như trên mô mỡ, cần xác định rằng atRA thực sự có tác dụng làm tăng lipophagy hay không?. Dòng tế bào Hepalclc7 được lựa chọn sử dụng cho *in vitro* vì đã được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu về chuyển hóa mỡ ở tế bào gan trong các nghiên cứu khác [26, 27]. Các tế bào Hepalclc7 được nuôi cấy trong môi trường có chứa hỗn hợp acid béo tự do (free-fatty acid: FFA), chia thành 2 nhóm có hoặc không có atRA trong 2 tuần. Kết quả nhuộm giọt lipid bằng Oil-red O cho thấy atRA đã làm giảm đáng kể vùng nhiễm mỡ (Hình 2A). Để khẳng định tác dụng này là do atRA tăng cường lipophagy, chúng tôi sử dụng tế bào Hepalclc7 biểu hiện GFP-LC3-mCherry - phương pháp này là một trong những phương pháp đánh giá sự thay đổi của autophagy chính xác và được khuyến nghị sử dụng rộng rãi, nguyên lý của phương pháp được ghi chi tiết trong bài báo của tác giả Saori R Yoshii và Noboru Mizushima [18]. Khi so với nhóm chứng, tỷ lệ GFP/mCherry giảm xuống đáng kể ở nhóm tế bào được nuôi cùng atRA, chứng tỏ rằng mức độ hoạt động autophagy đang được kích hoạt đáng kể dưới tác dụng của atRA (Hình 2B).

Tương tự như nghiên cứu trên mô mỡ, khi Atg5 bị loại bỏ bởi siRNA và autophagy bị vô hiệu hóa, lượng NEFA giải phóng ra do quá trình lipolysis đã giảm đi đáng kể ở nhóm có atRA so với nhóm chứng (Hình 2C). Như vậy, atRA thực sự đã gây ra lipophagy trong tế bào gan nhiễm mỡ.

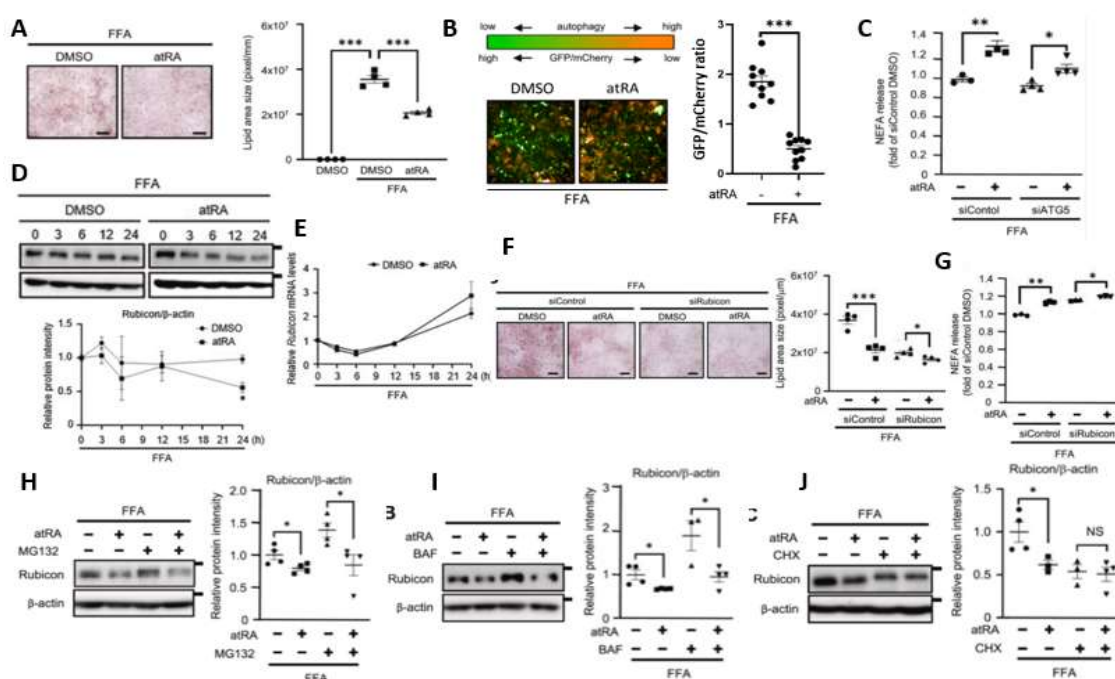
Bước tiếp theo, chúng ta muốn biết, cơ chế nào để atRA có thể tăng cường quá trình lipophagy như vậy. Tác giả Yuki Mori và CS cũng gợi ý về tác dụng của atRA làm giảm biểu hiện protein Rubicon trong tế bào mỡ, tuy nhiên, nghiên cứu chưa xác định được liệu Rubicon có liên

quan đến việc gây ra hiện tượng lipophagy bởi atRA trong tế bào mỡ hay không. Thú vị là, tác giả Satoshi Tanaka và CS đã báo cáo về vai trò của protein Rubicon khi có thể ức chế quá trình autophagy và đẩy nhanh quá trình apoptosis của tế bào gan và tích tụ lipid ở bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu ở chuột [28]. Rubicon ức chế autophagy ở bước hợp nhất autophagosome-lysosome, đóng vai trò như một protein ức chế quá trình autophagy [29, 30]. Đây có thể là một mục tiêu tiềm năng để nghiên cứu. Chúng tôi đã nghiên cứu tác động phụ thuộc thời gian của atRA lên biểu hiện protein Rubicon ở tế bào Hepalclc7 được nuôi trong FFA. Kết quả cho thấy, biểu hiện protein Rubicon giảm đáng kể sau 24 giờ bởi atRA (Hình 2D) mà không thay đổi biểu hiện của Rubicon mRNA (hình 2E). Điều này được khẳng định bằng phương pháp nhuộm phát quang cho thấy biểu hiện của Rubicon protein giảm mạnh bởi atRA (Hình 2F). Như vậy, atRA thực sự có tác dụng điều hòa làm giảm biểu hiện của Rubicon protein trong tế bào gan nhiễm mỡ, nhưng sự giảm này có liên quan tới lipophagy hay không? Bằng cách sử dụng siRNA nhắm tới Rubicon, tác dụng của atRA lên lipophagy sẽ được đánh giá thông qua so sánh diện tích nhiễm mỡ của tế bào và lượng NEFA giải phóng ra môi trường nuôi cấy. Đúng như dự đoán, sau khi Rubicon bị loại bỏ, diện tích vùng nhiễm mỡ bị giảm bởi atRA thấp hơn đáng kể so với diện tích vùng nhiễm mỡ ở nhóm chứng (Hình 2F), đồng thời lượng NEFA giải phóng ra môi trường nuôi cấy cũng thấp hơn đáng kể ở nhóm nuôi với atRA (Hình 2G). Như vậy, Rubicon đóng một vai trò quan trọng trong tác dụng tăng cường lipophagy của atRA ở dòng tế bào Hepalclc7.

Tìm hiểu sâu hơn về cơ chế điều hòa giảm biểu hiện protein Rubicon, thông tin đầu tiên chúng tôi biết, đó là atRA không

làm giảm biểu hiện của Rubicon mRNA. Chúng tôi đưa ra giả thuyết rằng atRA làm tăng sự phân hủy protein Rubicon thông qua con đường proteasome hoặc lysosome dựa trên nghiên cứu gần đây [28, 31]. Bất ngờ thay, phương pháp Western blotting cho thấy atRA làm giảm nồng độ protein Rubicon khi có chất ức chế proteasome MG132 hoặc chất ức chế lysosome Bafilomycin A1 trong tế bào Hepal1c7 nuôi trong môi trường có FFA (Hình 2H-2I). Do đó, tiếp theo chúng tôi

đưa ra giả thuyết rằng atRA có thể làm giảm biểu hiện protein Rubicon thông qua ức chế tổng hợp protein Rubicon. Chất ức chế dịch mã cycloheximide đã ngăn chặn sự giảm protein Rubicon bởi atRA trong tế bào Hepal1c7 béo (Hình 2J). Những kết quả này cho thấy atRA có thể điều hòa giảm biểu hiện protein Rubicon thông qua việc giảm tổng hợp protein Rubicon trong tế bào gan. Như vậy, atRA gây ra hiện tượng lipophagy bằng cách giảm tổng hợp protein Rubicon trong tế bào gan.



Hình 2. atRA tăng cường lipophagy thông qua giảm biểu hiện protein Rubicon tại tế bào gan.

IV. KẾT LUẬN

Tựu chung lại, các nhà khoa học đã báo cáo rằng, bằng cách kích hoạt con đường AMPK và giảm biểu hiện của protein ức chế autophagy là Rubicon, atRA thúc đẩy quá trình phân giải lipid ở cả tế bào mỡ và tế bào gan, cho thấy tiềm năng điều trị các bệnh lý như gan nhiễm mỡ và các bệnh chuyển hóa đặc trưng bởi tình trạng tích trữ lipid quá mức. Mặc dù các tác giả chưa đưa ra kết luận về vai trò

cũng như cơ chế mà atRA điều hòa giảm biểu hiện protein Rubicon ở tế bào gan, Rubicon được chứng minh có vai trò quan trọng trong tác dụng tăng lipophagy của atRA. Bên cạnh đó, atRA được báo cáo rằng điều hòa giảm biểu hiện protein Rubicon thông qua giảm hiệu quả tổng hợp protein ở dòng tế bào Hepal1c7. Từ những nghiên cứu gần đây cho thấy, atRA đang được nghiên cứu và hứa hẹn tính

ứng dụng có tiềm năng lớn trong chiến lược điều trị TAG tích tụ quá nhiều dưới dạng những giọt lipid, vì nó có thể kích thích quá trình lipophagy, tức quá trình phân hủy các giọt lipid thông qua cơ chế tự thực (autophagy), để giảm tích tụ mỡ.

Lời cảm ơn: xin gửi lời cảm ơn chân thành tới nhóm nghiên cứu của GS. Yutaka Taketani – Đại học Tokushima, Nhật Bản, đã giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

1. WHO. 2024. Fact Sheet: Obesity and Overweight. In: WHO. [Cited 10 July 2024]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. WHO. 2023. WHO acceleration plan to stop obesity. WHO. Geneva, Switzerland. [Cited 10 July 2024]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240075634>.
3. UNICEF. Children in viet nam. 2020. Accessed September 5, 2025. <https://www.unicef.org/media/101246/file/Vietnam-2020-COAR.pdf>.
4. Khan NC, Khoi HH. Double burden of malnutrition: the Vietnamese perspective. *PubMed*. 2008;(17 (S1)):116-118.
5. Van Minh H, Khuong DQL, Tran TA, Do HP, Watson F, Lobstein T. Childhood Overweight and Obesity in Vietnam: A Landscape Analysis of the Extent and Risk Factors. *INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing*. 2023;60:004695802311546.
6. Zhang X, Ha S, Lau HCH, Yu J. Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. *Seminars in Cancer Biology*. 2023;92:16-27.
7. Maerjangan Abuduli, Hirokazu Ohminami, Otani T, et al. Effects of dietary phosphate on glucose and lipid metabolism. *AJP Endocrinology and Metabolism*. 2016;310(7):E526-E538.
8. Masuda M, Yoshida-Shimizu R, Mori Y, et al. Sulforaphane induces lipophagy through the activation of AMPK-mTOR-ULK1 pathway signaling in adipocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2022;106:109017-109017.
9. Berry DC, Noy N. All- trans -Retinoic Acid Represses Obesity and Insulin Resistance by Activating both Peroxisome Proliferation-Activated Receptor β/δ and Retinoic Acid Receptor. *Molecular and Cellular Biology*. 2009;29(12):3286-3296.
10. Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G, Zimmermann R, Lass A. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *Journal of Lipid Research*. 2008;50(1):3-21.
11. Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature*. 2009;458(7242):1131-1135.
12. Shibutani ST, Yoshimori T. A current perspective of autophagosome biogenesis. *Cell Research*. 2013;24(1):58-68.
13. Orfali N, O'Donovan TR, Nyhan MJ, et al. Induction of autophagy is a key component of all-trans-retinoic acid-induced differentiation in leukemia cells and a potential target for pharmacologic modulation. *Experimental Hematology*. 2015;43(9):781-793.e2.
14. Zhou GB, Zhang J, Wang ZY, Chen SJ, Chen Z. Treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a paradigm of synergistic molecular targeting therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007;362(1482):959-971.
15. Liu Y, Chen H, Mu D, et al. Circulating Retinoic Acid Levels and the Development of Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(4):1686-1692.
16. Horwitz A, Birk R. Adipose Tissue Hyperplasia and Hypertrophy in Common and Syndromic Obesity-The Case of BBS Obesity. *Nutrients*. 2023;15(15):3445. Doi: 10.3390/nu15153445.
17. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635-643.

18. Yoshii SR, Mizushima N. Monitoring and Measuring Autophagy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(9):1865. doi: 10.3390/ijms18091865.
19. Ye X, Zhou XJ, Zhang H. Exploring the Role of Autophagy-Related Gene 5 (ATG5) Yields Important Insights Into Autophagy in Autoimmune/Autoinflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2334. doi: 10.3389/fimmu.2018.02334.
20. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biology*. 2011;13(2):132-141.
21. Mashek DG. Hepatic lipid droplets: A balancing act between energy storage and metabolic dysfunction in NAFLD. *Mol Metab*. 2021;50:101115. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101115.
22. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013;10(6):330-344.
23. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679-689.
24. Wang S, Feng R, Shi Y, et al. Intracellular alpha-fetoprotein interferes with all-trans retinoic acid induced ATG7 expression and autophagy in hepatocellular carcinoma cells. *Scientific Reports*. 2021;11(1). doi: 10.1038/s41598-021-81678-7.
25. Seong Chul Kim, Chun Ki Kim, Axe D, et al. All-trans-retinoic acid ameliorates hepatic steatosis in mice by a novel transcriptional cascade. *Hepatology*. 2014;59(5):1750-1760.
26. Asare N, Tekpli X, Rissel M, et al. Signalling pathways involved in 1-nitropyrene (1-NP)-induced and 3-nitrofluoranthene (3-NF)-induced cell death in Hepalclc7 cells. *Mutagenesis*. 2009;24(6):481-493.
27. N. Podechard, X. Tekpli, D. Catheline, et al. Mechanisms involved in lipid accumulation and apoptosis induced by 1-nitropyrene in Hepalclc7 cells. *Toxicology Letters*. 2011;206(3):289-299.
28. Tanaka S, Hikita H, Tatsumi T, et al. Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology*. 2016;64(6):1994-2014.
29. Matsunaga K, Saitoh T, Tabata K, et al. Two Beclin 1-binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages. *Nature Cell Biology*. 2009;11(4):385-396.
30. Bhargava HK, Tabata K, Byck JM, et al. Structural basis for autophagy inhibition by the human Rubicon–Rab7 complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(29):17003-17010.
31. Tadashi Yamamuro, Nakamura S, Yanagawa K, et al. Loss of RUBCN/rubicon in adipocytes mediates the upregulation of autophagy to promote the fasting response. *Autophagy*. 2022;18(11):2686-2696.
32. Mori Y, Masuda M, Yoshida-Shimizu R, et al. All-trans retinoic acid induces lipophagy through the activation of the AMPK-Beclin1 signaling pathway and reduces Rubicon expression in adipocytes. *J Nutr Biochem*. 2024;126:109589. doi: 10.1016/j.jnutbio.2024.109589.
33. Yamamoto H, Zhang S, Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. *Nat Rev Genet*. 2023;24(6):382-400.