

肿瘤代谢相关治疗靶点及药物研究进展

解园,靳语书,辛鑫,张春暖,张悦

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:肿瘤细胞的能量代谢能够有效地调控细胞的增殖、生长、迁移、侵袭等重要的生命活动,从而对肿瘤的发生及进展起到重要作用。基于对特定代谢途径影响肿瘤进展的透彻理解,靶向肿瘤代谢可能有效阻止肿瘤的发生及进展。肿瘤代谢研究始于20世纪中期,但目前靶向肿瘤代谢治疗进展仍十分缓慢。只有少数基于代谢的抗肿瘤药物正在或准备进行临床试验。因此,深入研究肿瘤代谢的机制并研发相应的靶向药物对于肿瘤治疗具有重要意义。全文针对肿瘤代谢及相关药物研究进展进行综述。

主题词:肿瘤;代谢;靶向疗法

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2023)09-0783-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2023.09.B010

Progress on Therapeutic Targets and Drugs Development Related to Tumor Metabolism

XIE Yuan, JIN Yushu, XIN Xin, ZHANG Chunnuan, ZHANG Yue

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: The energy metabolism of tumor cells regulates the cell proliferation, growth, migration and invasion, playing an important role in the tumorigenesis and progression of malignant tumors. Based on understanding of specific metabolic pathways related to tumor progression, targeting tumor metabolism may effectively prevent tumor tumorigenesis and progression. The studies of tumor metabolism began in the middle of last century. However, the progress of targeted tumor metabolic therapy is still very slow, and only a few metabolism-based antineoplastic drugs have been tested in clinical trials. Therefore, further studies on tumor metabolism and progression of corresponding targeted drugs are of great significance for tumor therapy. This paper reviews the research progress of tumor metabolism and the related drug development.

Subject words: tumor; metabolism; targeted therapy

1 肿瘤代谢

1.1 葡萄糖代谢

肿瘤细胞代谢途径与正常细胞基本一致。葡萄糖为生物合成提供能量和碳骨架。为维持细胞稳态,葡萄糖通过糖酵解代谢为丙酮酸,丙酮酸通过线粒体丙酮酸载体进入线粒体^[1]。研究发现线粒体丙酮酸载体具有肿瘤抑制作用^[2-3],但其在正常细胞中也发挥重要作用。在线粒体丙酮酸脱氢酶的作用下,丙酮酸转化为乙酰辅酶A(乙酰CoA),再经过三羧酸

循环的进一步氧化,最后形成草酰乙酸。草酰乙酸与新生的乙酰CoA结合生成柠檬酸,补充代谢循环。由糖酵解和线粒体氧化代谢产生的碳骨架和ATP,为维持细胞的完整性提供能量和原料。

1.2 氨基酸代谢

氨基酸是组成蛋白质的基本物质,也是细胞生命活动的能量来源和代谢底物,其代谢过程与肿瘤的发生及进展和耐药密切相关^[4-5]。支链氨基酸是一种重要的氨基酸,不能在体内合成,需要从外部获得。支链氨基酸参与组织蛋白的形成,也能被支链氨基酸转氨酶(BCAT)代谢,从而产生支链酮酸和谷氨酸,再经过进一步的氧化分解,从而为羧酸循环和核苷酸的合成提供了原材料。一些疾病与支链氨基

基金项目:北京医学奖励基金(YXJL-2020-1225-0323)

通信作者:张悦, E-mail: zhangyue010@hotmail.com

收稿日期:2023-04-02; **修回日期:**2023-05-31

酸代谢和平衡有很强的联系^[6],如在正常胰腺组织中,支链氨基酸代谢非常活跃^[7];但是,在胰腺癌中却恰恰相反,支链氨基酸摄取和利用减少,除了BCAT2以外其他支链氨基酸代谢酶的表达量减少^[8-9]。

1.3 核苷酸代谢

核苷酸是遗传物质的主要组成部分,由嘌呤和嘧啶组成。核苷酸从头合成途径是大多数分裂细胞合成核苷酸及其相关代谢物的主要途径^[10]。嘧啶的从头合成包括6个步骤,伴随着线粒体二氢乳清酸脱氢酶的参与,需要一个功能性电子传递链用于泛醌介导的二氢乳清酸氧化变成乳清酸。10-甲酰基四氢叶酸(10-CHO-THF)提供一碳单位,并参与嘌呤从头合成的11个步骤。从头合成嘌呤时,来自甘氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸和叶酸载体的甲酰基的碳原子和氮原子将依次添加到葡萄糖衍生的核糖上。嘧啶和嘌呤的从头合成对于生长和增殖的肿瘤细胞的DNA复制和RNA合成至关重要。因此,这些途径包含多个潜在的治疗靶点^[11]。

2 肿瘤细胞代谢脆弱性

虽然肿瘤细胞与正常细胞有许多代谢相似性,但肿瘤细胞代谢也有其特殊性,一些致癌基因的异常激活使肿瘤细胞的代谢途径发生变化。由于这些途径也同样被免疫细胞利用^[12],因此针对上述途径的抑制剂可能会破坏肿瘤免疫微环境(tumor microenvironment, TME)中细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和自然杀伤(natural killer, NK)细胞的抗肿瘤作用^[13]。所以,在研究像含有大量免疫细胞的胰腺癌等实体瘤时,应该充分考虑免疫因素。与此不同的是,像急性白血病的血液肿瘤,很容易被一些酶或小分子抑制剂抑制,例如,白血病细胞的天冬酰胺合成酶(ASNS)表达水平比较低,白血病细胞只能依赖外源性L-天冬酰胺来生存,利用L-天冬酰胺酶可以将L-天冬酰胺转化为天冬氨酸和氨,进而使肿瘤细胞不能生存^[14]。

目前可以通过多种方法发现肿瘤细胞的代谢脆弱性,包括靶向糖酵解、天冬氨酸、谷氨酰胺或脂肪酸代谢,或采用siRNAs、shRNAs、CRISPR-Cas9进行基因编辑筛选。研究发现,ASNS在胃癌和肝癌中存在代谢脆弱性,表明ASNS的治疗用途可以从急

性淋巴细胞白血病扩展到胃癌、肝癌等实体瘤^[15]。特定致癌基因突变也会导致选择性代谢脆弱性。例如肺癌小鼠模型中KEAP1基因突变可以影响谷氨酸/谷氨酰胺代谢,KRAS基因激活导致肺癌细胞对支链氨基酸的代谢依赖性与胰腺癌不同^[9]。此外,MYC驱动的转基因小鼠的肺癌细胞可以表达ASNS,而MYC驱动的小鼠肝癌细胞则不表达该酶^[16]。除此之外,饮食会影响氨基酸等营养物质,对肿瘤代谢治疗敏感性方面的作用在不同的小鼠肿瘤模型中得到证实^[17-18]。

3 基于代谢的药物开发

靶向代谢要考虑的关键因素是药物特异性。具体来说,药物化学与结构生物学相结合,可用于开发高度特异性的药物。有几种高度特异性的代谢抑制剂作用于催化位点和变构位点。靶向催化位点的一个关键挑战是代谢酶中普遍存在的疏水口袋。因此,变构抑制剂可能具有更好的特异性。值得注意的是,已经开发的变构谷氨酰胺酶(GLS)抑制剂CB-839已经与GLS1^[19]共结晶。与GLS1特异性抑制剂相反,谷氨酰胺模拟药物6-重氮-5-氧代-L-去亮氨酸(DON)与使用谷氨酸的多种酶共价结合^[20]。DON的前体药物虽然缺乏单酶的精确度,但由于其能够灭活多个代谢靶点,从而削弱癌细胞重新连接代谢途径的能力,因此具有抗肿瘤作用。由于耐药性的产生,肿瘤细胞会重构代谢途径,也会降低精准靶向治疗的效果。因此,联合疗法或阻断多种途径的疗法可能优于单药治疗^[21]。

3.1 有氧糖酵解

目前抑制葡萄糖摄取是一种治疗方法。Bay-876是一种葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)的小分子抑制剂,可以在三阴性乳腺癌患者中发挥抗肿瘤作用^[22]。己糖激酶(HK2)除了作为糖酵解的第一个关键酶参与糖酵解,还参与调节线粒体功能,在结直肠癌、多形性胶质母细胞瘤等恶性肿瘤中表达均上调^[23]。因此,研究者开发和应用了一系列HK2抑制剂,如3-溴丙酮酸^[24]、葡萄糖胺衍生物。丙酮酸激酶(PK)是糖酵解的另一个关键酶,它具体分为PKL、PKR、PKM1、PKM2。PK亚型在不同组织中的表达表现出不同的特点:PKL主要表达于肝脏、肾脏;PKR在红细胞中

表达;PKM1 表达主要分布于心肌、骨骼肌和脑组织中;PKM2 在胚胎组织、成人大多数正常组织和迅速增殖的细胞中均有表达,是肿瘤细胞的主要表达亚型^[24-25]。目前普遍认为 PKM2 具有致癌作用,而 PKM1 具有抑癌作用^[25]。但是,PKM2 并不是肿瘤发生的必要条件,比如,PKM2 不是 APC 缺陷型结肠癌形成或进展所必需的^[26]。因此,PKM2 抑制因子在肿瘤治疗方面还需进一步研究。

3.2 谷氨酰胺代谢

谷氨酰胺是血浆中最丰富的氨基酸,在核苷酸和蛋白质合成以及线粒体能量代谢中起着重要作用。在谷氨酰胺代谢重塑过程中,细胞膜上的谷氨酰胺转运体(ASCT2)介导了谷氨酰胺的吸收。所以,以谷氨酰胺转运体为靶点的药物治疗是一个很好的研究方向^[27]。L- γ -谷氨酰对硝基苯胺(GPNA)是一种谷氨酰胺类似物,GPNA 能够显著性抑制在多种肿瘤细胞系中的谷氨酰胺转运体,比如 SLC1A5、SLC7A5 等,从而达到抗肿瘤作用^[28]。单克隆抗体 Ab3-8 能够作用于 SLC1A5,阻止谷氨酰胺转运,抑制 AKT 和 ERK 磷酸化,进而抑制 KRAS 突变的人结直肠癌细胞的生长^[29]。

3.3 线粒体

线粒体是一种呼吸和代谢的细胞器,对肿瘤的发生至关重要。因此,线粒体是一个非常具有吸引力的靶点^[30]。二甲双胍是靶向线粒体复合物 I 的双胍类药物,目前在临床上用于治疗糖尿病。二甲双胍有抗肿瘤作用,包括抗乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌等^[31-32]。调查显示,接受二甲双胍治疗的患者肿瘤发生率明显降低^[33]。更强效的双胍类药物 IM156 对 MYC 诱导的小鼠淋巴瘤具有治疗效果^[34]。

3.4 靶向肿瘤微环境相关代谢

在肿瘤组织中除了肿瘤细胞,还包括基质细胞、免疫细胞、脉管系统和细胞外基质等,这些共同组成了一个复杂的肿瘤微环境。基质细胞可以提供营养,如胰腺癌中的丙氨酸以及肿瘤细胞的生长因子^[35],免疫细胞可以参与抗肿瘤免疫。肿瘤微环境中的各种组分也会受到肿瘤细胞的影响,从而改变维持自身生存和进展的条件,进而对肿瘤的生长和转移起到促进作用。在肿瘤微环境中,T 细胞内线粒体自噬活性降低导致线粒体积累,进而导致 T 细胞功能衰竭。烟酰胺核苷可促进线粒体清除,增强 T 细胞活

性,抑制肿瘤生长^[36]。值得注意的是,肿瘤细胞可以产生各种免疫抑制代谢物,如腺苷、2-羟基戊二酸、乳酸和甲硫腺苷等,尤其是在甲硫腺苷磷酸化酶缺陷的肿瘤中对肿瘤免疫治疗造成障碍^[37-39]。因此,靶向代谢疗法必须同时针对肿瘤细胞与免疫细胞,以达到协同增效的目的。

迄今为止,许多代谢酶已经被作为肿瘤治疗的靶点,但特定肿瘤类型对特定抑制剂的脆弱性,无论是作为单药还是联合化疗、放疗、靶向疗法或免疫疗法仍需探索。目前,针对特异性代谢酶的研究仍然面临着巨大的挑战。无论将来寻求哪种途径来靶向代谢,靶向治疗必须同时抑制肿瘤细胞的活性和提高机体的免疫反应。

参考文献:

- [1] Yiew NKH,Finck BN. The mitochondrial pyruvate carrier at the crossroads of intermediary metabolism[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2022,323(1):e33-e52.
- [2] Bensard CL,Wisidagama DR,Olson KA,et al. Regulation of tumor initiation by the mitochondrial pyruvate carrier[J]. Cell Metab,2020,31(2):284-300.e7.
- [3] Wenes M,Jaccard A,Wyss T,et al. The mitochondrial pyruvate carrier regulates memory T cell differentiation and antitumor function[J]. Cell Metab,2022,34(5):731-746.e9.
- [4] Lukey MJ,Katt WP,Cerione RA. Targeting amino acid metabolism for cancer therapy[J]. Drug Discov Today,2017,22(5):796-804.
- [5] Yoo HC,Han JM. Amino acid metabolism in cancer drug resistance[J]. Cells,2022,11(1):140.
- [6] Nie C,He T,Zhang W,et al. Branched chain amino acids: beyond nutrition metabolism[J]. Int J Mol Sci,2018,19(4):954.
- [7] Neinast MD,Jang C,Hui S,et al. Quantitative analysis of the whole-body metabolic fate of branched-chain amino acids[J]. Cell Metab,2019,29(2):417-429.e4.
- [8] Li JT,Yin M,Wang D,et al. BCAT2-mediated BCAA catabolism is critical for development of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Nat Cell Biol,2020,22(2):167-174.
- [9] Mayers JR,Torrence ME,Danai LV,et al. Tissue of origin dictates branched-chain amino acid metabolism in mutant KRAS-driven cancers[J]. Science,2016,353(6304):1161-1165.
- [10] Mullen NJ,Singh PK. Nucleotide metabolism: a pan-cancer metabolic dependency[J]. Nat Rev Cancer,2023,23

- (5):275–294.
- [11] Robinson AD, Eich ML, Varambally S. Dysregulation of de novo nucleotide biosynthetic pathway enzymes in cancer and targeting opportunities[J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 134–140.
 - [12] Andrejeva G, Rathmell JC. Similarities and distinctions of cancer and immune metabolism in inflammation and tumors[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1):49–70.
 - [13] Terrén I, Orrantia A, Vitallé J, et al. NK cell metabolism and tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2278.
 - [14] Jiang J, Batra S, Zhang J. Asparagine: a metabolite to be targeted in cancers[J]. *Metabolites*, 2021, 11(6):402.
 - [15] Li H, Ning S, Ghandi M, et al. The landscape of cancer cell line metabolism[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5):850–860.
 - [16] Yuneva MO, Fan TW, Allen TD, et al. The metabolic profile of tumors depends on both the responsible genetic lesion and tissue type[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(2):157–170.
 - [17] Gao X, Sanderson SM, Dai Z, et al. Dietary methionine influences therapy in mouse cancer models and alters human metabolism[J]. *Nature*, 2019, 572(7769):397–401.
 - [18] Goncalves MD, Lu C, Tutnauer J, et al. High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice[J]. *Science*, 2019, 363(6433):1345–1349.
 - [19] Ramachandran S, Pan CQ, Zimmermann SC, et al. Structural basis for exploring the allosteric inhibition of human kidney type glutaminase [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36): 57943–57954.
 - [20] Lemberg KM, Vornov JJ, Rais R, et al. We’re Not “DON” yet: optimal dosing and prodrug delivery of 6-diazo-5-oxo-l-norleucine[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(9):1824–1832.
 - [21] Méndez-Lucas A, Lin W, Driscoll PC, et al. Identifying strategies to target the metabolic flexibility of tumours[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(4):335–350.
 - [22] Wu Q, Ba-Alawi W, Deblois G, et al. GLUT1 inhibition blocks growth of RB1-positive triple negative breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):4205.
 - [23] Ciscato F, Ferrone L, Masgras I, et al. Hexokinase 2 in cancer: a prima donna playing multiple characters[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4716.
 - [24] Zhu S, Guo Y, Zhang X, et al. Pyruvate kinase M2 (PKM2) in cancer and cancer therapeutics[J]. *Cancer Lett*, 2021, 503:240–248.
 - [25] Zahra K, Dey T, Ashish, et al. Pyruvate kinase M2 and cancer: the role of PKM2 in promoting tumorigenesis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:159.
 - [26] Lau AN, Israelsen WJ, Roper J, et al. PKM2 is not required for colon cancer initiated by APC loss [J]. *Cancer Metab*, 2017, 5:10.
 - [27] Lopes C, Pereira C, Medeiros R. ASCT2 and LAT1 contribution to the hallmarks of cancer: from a molecular perspective to clinical translation[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2):203.
 - [28] Chiu M, Sabino C, Taurino G, et al. GPNA inhibits the sodium-independent transport system L for neutral amino acids[J]. *Amino Acids*, 2017, 49(8):1365–1372.
 - [29] Hara Y, Minami Y, Yoshimoto S, et al. Anti-tumor effects of an antagonistic mAb against the ASCT2 amino acid transporter on KRAS-mutated human colorectal cancer cells[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(1):302–312.
 - [30] Vasan K, Werner M, Chandel NS. Mitochondrial metabolism as a target for cancer therapy[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(3): 341–352.
 - [31] 刘佳玲, 童陈琦. 二甲双胍抑制胰腺癌细胞生长的实验研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 22(6):467–472.
 - [31] Liu JL, Tong CQ. Inhibition effect of metformin on the growth of pancreatic cancer stem cells[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2016, 22(6):467–472.
 - [32] Lv Z, Guo Y. Metformin and its benefits for various diseases[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:191.
 - [33] Lu MZ, Li DY, Wang XF. Effect of metformin use on the risk and prognosis of ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Panminerva Med*, 2019, Jul 8. doi:10.25736/S0031-0808.19.03640-1. [Online ahead of print]
 - [34] Izreig S, Garipey A, Kaymak I, et al. Repression of LKB1 by miR-17 ~92 sensitizes MYC-dependent lymphoma to biguanide treatment[J]. *Cell Rep Med*, 2020, 1(2):100014.
 - [35] Parker SJ, Amendola CR, Hollinshead KER, et al. Selective alanine transporter utilization creates a targetable metabolic niche in pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(7):1018–1037.
 - [36] Yu YR, Imrichova H, Wang H, et al. Disturbed mitochondrial dynamics in CD8(+) TILs reinforce T cell exhaustion [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(12):1540–1551.
 - [37] Depeaux K, Delgoffe GM. Metabolic barriers to cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(12):785–797.
 - [38] Jacobs B, Schlögl S, Strobl CD, et al. The oncometabolite 5'-deoxy-5'-methylthioadenosine blocks multiple signaling pathways of NK cell activation [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:2128.
 - [39] Wu MJ, Shi L, Dubrot J, et al. Mutant IDH inhibits IFN γ -TET2 signaling to promote immunoevasion and tumor maintenance in cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(3):812–835.