



吴乔, 厦门大学生命科学学院二级教授, 博士生导师, 国家杰出青年科学基金获得者, 福建省“闽江学者”特聘教授, 福建省科技创新领军人才。主要从事核受体生理功能及其信号转导机制的研究, 重点研究核受体在机体内糖脂代谢调控、细胞命运决定和炎症应激反应等过程中的作用, 并开展以核受体为靶标的小分子药物筛选和作用机制研究。其研究成果推动了以核受体特别是孤儿核受体为靶点的小分子药物研究, 该团队报道了数个具有潜在临床应用价值的小分子化合物。以通讯作者身份在国际权威刊物 *Cell Res*(2篇)、*Nat Chem Biol*(4篇)、*Mol Cell*(2篇)、*Nat Commun*、*PNAS*、*Cancer Res*、*EMBO J*和*EMBO Mol Med*等上发表论文40余篇。

## 肿瘤糖代谢及靶向治疗策略研究进展

陈旗涛 吴乔\*

(厦门大学生命科学学院, 细胞应激生物学国家重点实验室, 厦门 361102)

**摘要** 代谢异常是肿瘤的重要特征之一。肿瘤细胞通过代谢重编程来满足恶性增殖所需的能量和生物大分子, 并维持氧化还原稳态, 促进癌细胞的存活和转移。肿瘤细胞内的代谢酶重塑和肿瘤微环境共同驱动肿瘤细胞代谢重编程, 进而促进肿瘤的发生发展。该文综述了肿瘤糖代谢重编程的过程和作用, 并结合该实验室的研究工作提出靶向肿瘤代谢的治疗策略。

**关键词** 肿瘤代谢; 代谢重编程; 代谢酶; 肿瘤微环境

## Progress in Cancer Glucose Metabolism and Targeting Therapy

CHEN Qitao, WU Qiao\*

(School of Life Sciences, Xiamen University, State Key Laboratory of Cellular Stress Biology, Xiamen 361102, China)

**Abstract** Abnormal metabolism is a hallmark of cancer. Metabolic reprogramming of cancer cells is required for increased demands of energy and biomacromolecules, as well as mitigate oxidative stress to support cancer cell survival and metastasis. Remodeling of metabolic enzymes within tumor cells and tumor microenvironment reprogram glucose metabolism, which accelerates tumor initiation and development. This article reviews the functions of tumor glucose metabolic reprogramming, and proposes therapeutic strategies based on the tumor metabolic mechanisms and recent works.

**Keywords** tumor metabolism; metabolic reprogramming; metabolic enzymes; tumor microenvironment

肿瘤代谢最显著的特征之一是葡萄糖代谢异常。早在20世纪20年代, 德国科学家Otto WARBURG<sup>[1]</sup>就观察到, 与正常细胞相比, 肿瘤细胞内糖

酵解异常增加, 即使在氧气充足条件下, 肿瘤细胞内有氧糖酵解同样活跃。早期观点认为, 与高度活跃的糖酵解相反, 肿瘤细胞的氧化磷酸化(oxidative

收稿日期: 2022-01-30

接受日期: 2022-02-28

国家自然科学基金(批准号: 81730070、91853203、U1905206)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0592-2187959, E-mail: qiaow@xmu.edu.cn

Received: January 30, 2022

Accepted: February 28, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81730070, 91853203, U1905206)

\*Corresponding author. Tel: +86-592-2187959, E-mail: qiaow@xmu.edu.cn

phosphorylation, OXPHO)过程是受损的<sup>[2-3]</sup>。然而,越来越多的研究表明,多数类型的肿瘤细胞需要通过三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)进行氧化磷酸化来消耗葡萄糖。研究表明, TCA循环代谢物可以用于合成包括核苷酸、脂质和氨基酸等在内的生物大分子,这对肿瘤恶性增殖至关重要<sup>[4]</sup>。对不同类型肿瘤的研究都显示,抑制肿瘤TCA循环可以抑制肿瘤生长和转移<sup>[5-6]</sup>。当然,少数肿瘤中存在线粒体缺陷现象,如嗜酸粒细胞瘤(oncocytomas)由于线粒体基因突变导致细胞内大量线粒体功能缺陷,氧化呼吸受损,并伴随高水平的有氧糖酵解<sup>[7-9]</sup>。简言之,基因缺陷导致的氧化磷酸化途径受损可诱导肿瘤细胞增强有氧糖酵解进行能量回补,但肿瘤增强的糖酵解并不意味着氧化磷酸化途径受损<sup>[10]</sup>。

近年来,随着对肿瘤代谢研究的深入,人们认识到糖代谢对肿瘤发生发展至关重要,肿瘤细胞的整个糖代谢网络都发生重塑以满足肿瘤细胞恶性增殖的需求<sup>[11-13]</sup>。了解肿瘤糖代谢重编程可以帮助我们提出靶向肿瘤代谢的治疗策略,本文重点总结了代谢酶异常驱动的和肿瘤微环境驱动的肿瘤糖代谢重编程机制,并结合我们团队近期的研究工作提出靶向肿瘤糖代谢的治疗策略。

## 1 肿瘤糖代谢过程

肿瘤细胞通过葡萄糖转运体(glucose transport-

er, GLUT)大量摄入葡萄糖后,经由糖酵解、TCA循环及糖酵解相关支路进行代谢(图1)。葡萄糖进入细胞后,通过糖酵解生成丙酮酸并产生NADH,丙酮酸可以通过乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)产生乳酸并排放到细胞外,或由丙酮酸进入线粒体通过氧化磷酸化消耗。伴随着肿瘤细胞大量摄入葡萄糖,糖酵解的中间产物也可通过其他支路代谢以维持肿瘤恶性增殖的异常需求,包括戊糖磷酸途径(pentose phosphate pathway, PPP),主要用于核苷酸合成和产生还原力NADPH;己糖胺合成途径(hexosamine biosynthesis pathway, HBP),其代谢产物可以形成聚糖,以用于蛋白糖基化修饰,异常的糖基化也被认为是肿瘤的基本特征之一<sup>[14-15]</sup>;糖酵解中间产物3-磷酸甘油酸(3-phosphoglycerate, 3PG)可以用于丝氨酸、甘氨酸等的合成,并通过一碳代谢途径(one-carbon metabolism)合成嘌呤和维持氧化还原稳态<sup>[16]</sup>。

正常机体为了维持血糖稳定,存在一条糖酵解的“逆反应”——糖异生。糖异生利用部分糖酵解中催化可逆反应的酶和四个关键酶,即丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase, PC)、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)、1,6-二磷酸果糖酶1(fructose-1,6-bisphosphatase 1, FBP1)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase, 亦称G6PC),将非糖前体(包括乳酸、甘油、生糖氨基酸等)逆行转化为葡

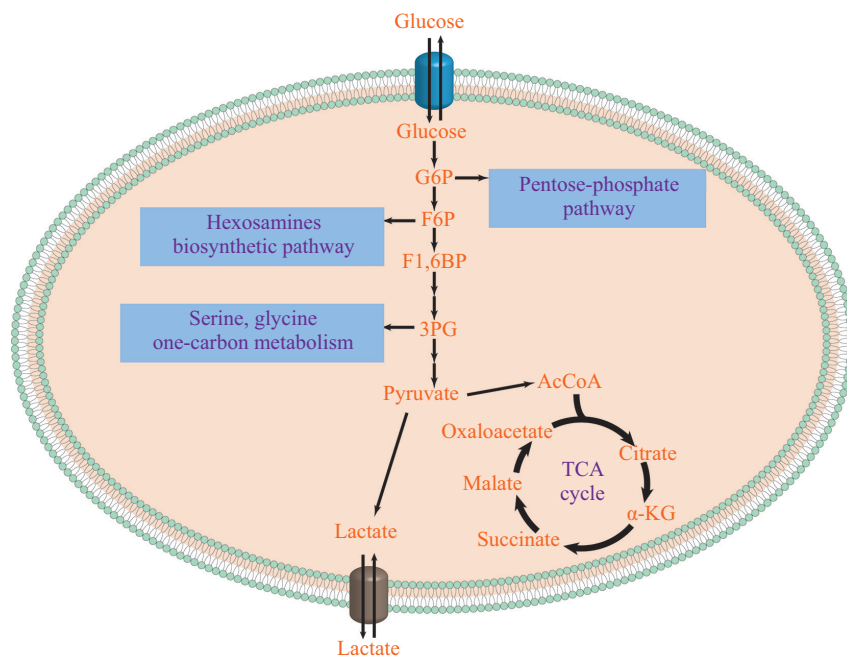


图1 肿瘤细胞内葡萄糖代谢途径

Fig.1 Glucose metabolism in cancer cells

糖或糖原。此反应主要发生在肝脏和肾脏中,且肾脏糖异生能力相对肝脏较弱。而在肿瘤细胞内,糖异生过程通常被抑制以促进糖酵解<sup>[17-18]</sup>。

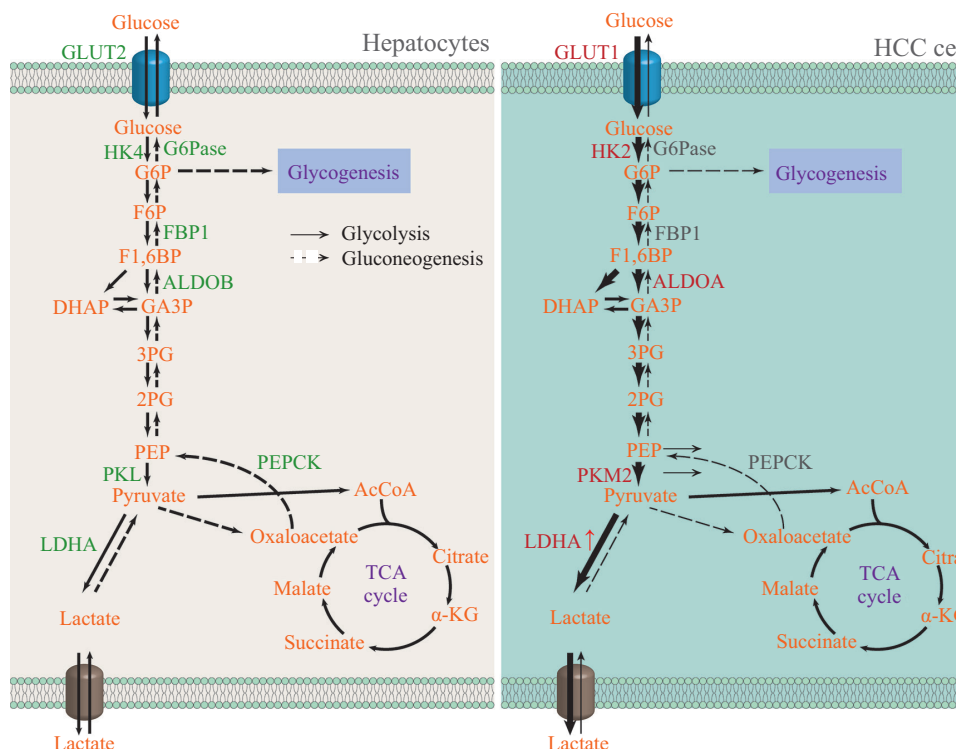
## 2 肿瘤糖代谢重编程

事实上,在各种类型的肿瘤中并没有特定的机制参与所有类型肿瘤细胞代谢重编程。肿瘤细胞发生代谢重编程的方式主要包括代谢酶驱动的代谢重编程和肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)驱动的代谢重编程。

### 2.1 代谢酶与肿瘤代谢重编程

肿瘤细胞内主要的致癌驱动因子通过调控肿瘤代谢酶以满足肿瘤异常增殖所需的能量和大分子物质等<sup>[4]</sup>,如原癌基因*KRAS*、*BRAF*突变通过上调*GLUTs*表达和促进其细胞质膜定位以提高癌细胞对葡萄糖摄取效率<sup>[19]</sup>;原癌基因*c-Myc*和抑癌基因*p53*突变通过上调糖酵解关键酶*HK2*及*PKM2*维持肿瘤细胞的高糖酵解水平<sup>[20-21]</sup>。在各种类型肿瘤中,肝癌的代谢重编程过程被阐明得最清楚<sup>[16]</sup>。本文以肝癌为例,对其代谢酶重塑代谢过程作一简要概述。

肝脏是体内糖代谢最活跃的器官之一,肝细胞主要表达对葡萄糖亲和力较低的*GLUT2*,在餐后等血糖较高情况下摄取葡萄糖,在肝糖原分解或糖异生发生时将葡萄糖从肝细胞输出以维持血糖稳定。类似地,己糖激酶*HK*家族有四种亚型,其中*HK1-3*属于葡萄糖高亲和力亚型,*HK4*(也称*glucokinase*, *GCK*)对葡萄糖亲和力较低,肝细胞主要表达葡萄糖低亲和力的*HK4*。与机体大多数组织细胞不同,肝细胞可以通过糖异生作用将非糖前体转化为葡萄糖和糖原,以维持血糖稳定。在肝癌细胞内,葡萄糖代谢发生重编程(图2)。肝癌细胞上调高亲和力葡萄糖转运受体*GLUT1*以提高葡萄糖摄取能力<sup>[16,22]</sup>;与肝细胞相反,葡萄糖被摄入后,肝癌细胞表达葡萄糖高亲和力的*HK2*亚型,以保证葡萄糖高效进入糖酵解<sup>[23-24]</sup>。在肝癌中也发现,另一个糖酵解关键酶丙酮酸激酶(*pyruvate kinase*, *PK*)重编程现象。正常肝细胞主要表达*PKL*,肝癌细胞则表达更适合肿瘤细胞的*PKM2*<sup>[25]</sup>。*PKM2*除了经典酶活外,还发挥激酶功能,催化多种底物蛋白如组蛋白*H3*、转录激活蛋白*STAT3*以及凋亡调控蛋白*BCL2*等磷酸化,



右侧加粗的实线箭头表示糖酵解作用增强,变细的虚线箭头表示糖异生作用减弱。

The bolded solid arrows indicate an increase in glycolysis, while the thinned dotted arrow indicate a decrease in gluconeogenesis on the right image.

图2 正常肝细胞与肝癌细胞葡萄糖代谢比较

Fig.2 Compared the flux of glucose metabolism between normal hepatocytes and HCC cells

以此调控基因转录及凋亡等过程<sup>[26-28]</sup>。在葡萄糖转化为丙酮酸后,肝癌细胞中乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)表达水平提高,以促进丙酮酸进一步转化成乳酸。此外,糖酵解过程中,醛缩酶(aldolase, 含aldolase A、aldolase B、aldolase C三种同工酶)负责将1,6二磷酸果糖FDP裂解,形成磷酸甘油醛(glyeraldehyde-3-phosphate, G3P)和二羟丙酮(dihydroxyacetone phosphate, DHAP),正常肝细胞内主要表达aldolase B,而肝癌细胞中aldolase B表达受抑制,aldolase A被诱导表达。二者都可介导一分子六碳糖与两分子三碳糖的可逆转换。但相对而言,aldolase A催化FBP裂解的效率更高,aldolase B则更倾向催化G3P和DHAP生成FBP,意味着aldolase A更适合高度依赖糖酵解的肝癌细胞,而aldolase B更适合具有很强糖异生能力的肝细胞<sup>[16,29]</sup>。最新研究表明,下调的aldolase B还会诱导G6PD激活,通过PPP途径促进肝癌进程<sup>[30]</sup>,同时,肝癌中糖异生过程的限速酶G6PC、FBP1及PEPCK均发生显著下调<sup>[31]</sup>,由此进一步保障肝癌细胞高水平的糖酵解而非糖异生。

## 2.2 肿瘤微环境与肿瘤代谢重编程

细胞癌变被视为肿瘤发生发展的驱动力,然而,转化的癌细胞并不能单独完成肿瘤恶性转化过程。除癌变细胞自身外,肿瘤相关基质以及基质细胞被招募形成一个特定的促肿瘤的微环境,共同完成肿瘤的恶性转化<sup>[32]</sup>。研究显示几乎所有的癌症特征都依赖于肿瘤微环境而形成和维持<sup>[32]</sup>,肿瘤代谢重编程也离不开肿瘤微环境的作用,一方面,如肿瘤内部通常处于一个相对低氧的肿瘤微环境,低氧微环境会激活肿瘤细胞的缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF),HIF进一步激活下游靶基因,如葡萄糖转运体GLUT1、己糖激酶HK2、乳酸脱氢酶LDH及丙酮酸脱氢酶激酶1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)等,以保证肿瘤活跃的代谢需求<sup>[33]</sup>。另一方面,肿瘤细胞可以通过调控肿瘤微环境中相关基质细胞的代谢来影响肿瘤进程,而基质细胞也可以通过代谢提供肿瘤细胞养分,如PEARCE团队<sup>[34]</sup>和KAECH团队<sup>[35]</sup>同期发现,肿瘤异常消耗葡萄糖会抑制T细胞代谢来诱导免疫抑制。我们团队近期研究发现在乳腺癌微环境中,脂肪细胞产生的脂肪酸对乳腺癌的生长非常重要<sup>[36]</sup>。核受体Nur77可以招募SWI/SNF复合体来抑制脂肪酸吸收相关基因CD36

和FABP4的表达,从而抑制乳腺癌细胞从微环境中摄取脂肪酸。但乳腺癌中的PPAR $\gamma$ 会通过招募泛素连接酶Trim13诱导Nur77降解。通过筛选,我们发现了小分子化合物CsnB可阻断PPAR $\gamma$ 与Nur77之间的结合,该方式通过抑制乳腺癌从微环境中摄取脂肪酸来抑制乳腺癌进程<sup>[36]</sup>。目前,关于肿瘤微环境中基质细胞代谢与肿瘤代谢的调控还知之甚少,越来越多肿瘤代谢相关研究聚焦于特定微环境下肿瘤的代谢情况。随着研究深入,我们相信科学家们能够描绘出肿瘤在不同微环境下的代谢全景图,这对靶向肿瘤代谢治疗意义重大。

## 3 靶向肿瘤糖代谢的治疗策略

葡萄糖代谢对于肿瘤细胞的重要性不言而喻。肿瘤通过异常的糖代谢来维持其恶性增殖。当肿瘤细胞糖代谢受限时,肿瘤细胞出现能量不足,生长停滞,甚至细胞死亡等现象<sup>[37-39]</sup>。在葡萄糖饥饿情况下,肿瘤细胞内糖酵解中间产物进入PPP途径和一碳代谢途径的流量降低,导致肿瘤细胞内还原力NADPH产生不足。通常,肿瘤细胞内活性氧ROS水平较正常细胞高,一旦还原力NADPH生产不足,肿瘤细胞会对氧化压力诱导的细胞死亡更加敏感<sup>[40]</sup>。肿瘤细胞通过其他代谢途径回补由葡萄糖不足引起的能量减少和ROS上升,其中通过脂类代谢进行回补是最常见的方式之一<sup>[41-43]</sup>。肿瘤细胞一方面减少脂肪酸合成来降低NADPH消耗;另一方面增加脂肪酸氧化来供能和产生还原力<sup>[44]</sup>。脂肪酸氧化可以产生乙酰辅酶A,进一步通过TCA代谢产生异柠檬酸(isocitrate)和苹果酸(malate),其中,异柠檬酸可以被NADP<sup>+</sup>依赖异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)转化为 $\alpha$ 酮戊二酸( $\alpha$ -ketoglutaric acid,  $\alpha$ -KG)并产生NADPH<sup>[45]</sup>,而苹果酸则可以被NADP<sup>+</sup>依赖的苹果酸酶(malic enzyme)转化为丙酮酸并产生还原力NADPH<sup>[46]</sup>,通过以上两步反应产生的NADPH可增强肿瘤的抗氧化能力。有趣的是,研究表明在实体瘤由原发灶向远端转移过程中,肿瘤细胞经常面对葡萄糖等营养物质不足的应激条件<sup>[47]</sup>,这为我们靶向杀伤肿瘤提供了可能。

### 3.1 靶向代谢酶抑制肿瘤进程

糖代谢过程有各种同工酶的参与,很多情况下肿瘤细胞利用同工酶间的不同特性来完成代谢重塑。解析肿瘤细胞与正常细胞同工酶的差异和作用

机制,可以帮助我们提出合理的靶向治疗策略。靶向代谢酶抑制肿瘤进程是指针对肿瘤内特异性的代谢方式,设计专门针对肿瘤内代谢酶的靶向药物,可以有效抑制肿瘤进程并尽可能减少对正常组织的副作用。以糖酵解关键酶HK为例,研究发现成年组织中广泛表达HK1亚型,而许多类型肿瘤细胞高表达HK2<sup>[48]</sup>,且HK2对肿瘤发生发展至关重要<sup>[23,49-50]</sup>,在成年小鼠内系统性敲除HK2可以显著降低肿瘤组织葡萄糖代谢,且不会对小鼠产生明显毒副作用<sup>[49]</sup>,提示可通过特异靶向HK2抑制肿瘤进程,尤其对HK2高表达且HK1低表达(HK2<sup>+</sup>/HK1<sup>-</sup>)的肿瘤来说, HK2则是一个非常理想的靶点<sup>[51]</sup>。意大利Angelini公司开发的一款靶向HK2的抑制剂氯尼达明目前已用于肺癌、前列腺癌、乳腺癌和宫颈癌的治疗。近年来,我们团队和其他团队相继报道,靶向肿瘤糖异生过程可以削弱肿瘤糖酵解水平,进而抑制肝癌或肾癌进程<sup>[18,30,52]</sup>。我们的研究发现,在肝癌进程中,糖异生关键酶PEPCK1在第124位赖氨酸发生SUMO化修饰,诱导其蛋白稳定性下降,进一步经泛素-蛋白酶体途径降解;而乙酰转移酶p300在肝癌中高水平表达, p300通过乙酰化Ubc9,加强其与PEPCK1结合来提高PEPCK1的SUMO化修饰水平,造成肝癌细胞内PEPCK1蛋白水平较低等现象。肝癌细胞内PEPCK1蛋白减少将抑制糖异生过程和增强糖酵解过程,通过这种代谢重编程,肝癌细胞大量获取生长所需的能量和大分子物质。核受体Nur77可以从两方面稳定PEPCK1蛋白水平:一方面Nur77通过抑制p300乙酰化酶活性来抑制其乙酰化Ubc9;另一方面Nur77可以通过阻断Ubc9与PEPCK1的结合来抑制PEPCK1发生SUMO化修饰。遗憾的是,在肝癌发生发展过程中, Nur77基因的启动子发生高度甲基化,导致其基因和蛋白表达下调,无法稳定PEPCK1蛋白水平和发挥抑癌功能<sup>[18]</sup>。我们的研究为肝癌治疗提供了新的思路:通过靶向抑制PEPCK1的SUMO化修饰和提高Nur77的蛋白水平可以促进肝癌细胞内糖异生并抑制糖酵解,最终抑制肝癌进程。

### 3.2 靶向肿瘤微环境抑制肿瘤进程

肿瘤及其相关基质细胞共存于肿瘤微环境中,肿瘤细胞通过适应或驯化肿瘤微环境,得以快速增殖或转移<sup>[53-54]</sup>。近年来对肿瘤微环境的研究表明,阻断微环境与肿瘤之间的代谢通讯可以抑制肿瘤进

程,为肿瘤的靶向治疗提供新思路<sup>[55]</sup>。传统的肿瘤治疗聚焦于肿瘤细胞自身,而靶向肿瘤微环境的抑制策略关注点则从肿瘤自身转移到肿瘤和周围组织的互作关系上,在传统肿瘤治疗方法基础上联合靶向抑制促癌肿瘤微环境的形成,这将会大大改善肿瘤治疗效果。伴随肿瘤恶性增殖消耗大量的营养物质,肿瘤微环境经常会出现氧气和营养物质受限,代谢废物清除不及时,此时浸润在肿瘤内部的免疫细胞经常由于代谢受限而产生免疫抑制的表型,大大削弱了免疫细胞对肿瘤的杀伤作用<sup>[56-57]</sup>,提示可以通过重塑肿瘤微环境代谢来增强机体的抗肿瘤免疫。除了代谢胁迫免疫细胞外,肿瘤还通过代谢产物作用于基质细胞。乳酸曾经被认为是代谢废物,但近年研究发现,肿瘤通过糖酵解产生大量的乳酸对肿瘤恶化十分关键,肿瘤微环境中的乳酸对各种类型细胞具有多种效应。例如,在葡萄糖大量消耗的肿瘤组织内部,乳酸能够作为肿瘤细胞的直接营养物质<sup>[58]</sup>;高浓度乳酸形成的酸性环境与肿瘤转移、血管生成及治疗抵抗等过程息息相关<sup>[59-61]</sup>;在巨噬细胞内,乳酸介导的组蛋白乳酸化修饰,可以激活巨噬细胞向促肿瘤的M2型分化;肿瘤细胞还会通过大量分泌乳酸来“策反”Treg细胞以形成免疫抑制的微环境<sup>[62]</sup>。除了通过代谢物驯化肿瘤微环境外,肿瘤细胞也可以通过代谢酶重塑微环境。我们团队研究发现,肝癌细胞内的糖酵解关键酶PKM2通过发生SUMO化修饰定位到质膜上,进一步在质膜上被分选入微囊泡(ectosome)并外泌,进而被微环境中的单核细胞摄入。肿瘤细胞将含大量PKM2的微囊泡传递给单核细胞,可以重塑单核细胞代谢,促进单核细胞向促肿瘤的M2型巨噬细胞分化,最终分化的M2型巨噬细胞分泌细胞因子,以此正反馈地促进肝癌恶化<sup>[63]</sup>。通过抑制微囊泡PKM2外泌或清除肿瘤相关巨噬细胞都可以抑制肝癌进程,这些都很好地提示靶向肿瘤与微环境之间的代谢通讯有望抑制肿瘤进程。

### 3.3 靶向肿瘤代谢杀伤肿瘤细胞

肿瘤通过重塑代谢使其在营养物质竞争中处于优势,根据肿瘤细胞与正常细胞代谢特点的不同,我们可以靶向肿瘤代谢杀伤肿瘤细胞。肿瘤转移是癌症致死的重要原因<sup>[64-65]</sup>,前面已经提到,在肿瘤转移过程中,由于葡萄糖等营养物质受限及肿瘤自身代谢特点,肿瘤细胞内ROS处于较高水平,肿瘤细胞

为避免高水平ROS对细胞带来伤害,会通过改变脂肪酸代谢回补能量和还原力,如果能靶向阻断这些肿瘤回补途径,将会大大减少肿瘤转移及癌症致死率。我们团队的研究发现,在葡萄糖饥饿条件下,黑色素瘤细胞内高表达的核受体Nur77会被上游激酶ERK磷酸化,以促进其转运至线粒体,与线粒体内负责脂肪酸氧化的限速酶TP $\beta$ 结合,从而避免TP $\beta$ 发生氧化修饰而丧失酶活<sup>[66]</sup>。TP $\beta$ 介导的脂肪酸氧化可以产生还原力NADPH并维持细胞内ATP水平,这对黑色素瘤转移过程中的细胞存活至关重要。一旦敲低黑色素瘤细胞内Nur77,肿瘤细胞内的TP $\beta$ 在转移时容易发生氧化修饰,致使其酶活丧失和脂肪酸氧化途径受阻,黑色素瘤的转移能力大大减弱。由此可见,阻断Nur77对TP $\beta$ 氧化的保护作用可杀伤循环系统内转移的黑色素瘤细胞。

近年来研究表明,细胞代谢与细胞死亡密切相关,如细胞铁死亡。从目前研究看,许多代谢途径,包括线粒体呼吸、脂肪酸氧化、铁代谢、甲戊酸途径及硫醇代谢等均可直接影响细胞对脂质的过氧化,进而影响细胞铁死亡<sup>[67]</sup>。通过靶向代谢通路或代谢物,诱导肿瘤细胞死亡也可作为肿瘤治疗的靶向策略。细胞焦亡(pyroptosis)是近年发现并被证实由Gasdermin家族蛋白介导的一种程序性细胞死亡方式<sup>[68-69]</sup>,我们团队前期研究表明,诱导癌细胞焦亡可成为肿瘤治疗的手段。当肿瘤细胞内铁代谢紊乱引起胞内游离铁增加时,ROS诱导剂处理可促进Tom20形成多聚体来诱发细胞色素C释放,致使caspase-3被激活并切割GSDME来诱发黑色素瘤细胞焦亡<sup>[70]</sup>。联合使用临床缺铁患者每日服用的铁剂量和ROS诱导药物可在小鼠体内引起黑色素瘤细胞焦亡,从而抑制黑色素瘤的生长和转移<sup>[70]</sup>。近期,我们又发现,TCA循环的中间代谢物 $\alpha$ -KG在酸性条件下可有效地诱导肿瘤细胞焦亡。在酸性环境中,肿瘤细胞内代谢酶MDH1可以将 $\alpha$ -KG还原为另一种代谢物L-2HG,进而触发肿瘤细胞中ROS水平升高,诱导细胞膜上的死亡受体DR6氧化多聚并内吞形成受体小体(receptosomes);内吞的DR6通过衔接蛋白FADD介导招募pro-caspase-8到受体小体并将其激活,与此同时Gasdermin家族蛋白GSDMC也被招募到受体小体并被激活的caspase-8切割,最终切割后的N-端GSDMC靶向细胞膜打孔,诱导肿瘤细胞焦亡<sup>[71]</sup>。系列研究阐明了一个依赖于铁或者代谢物诱

导肿瘤细胞死亡的全新机制,对临床药物开发及靶向肿瘤代谢治疗非常有意义。

#### 4 总结与展望

从Warburg效应的发现至今已经近一个世纪,我们对肿瘤代谢的认识也从简单的单线条延伸到错综复杂的代谢网络。随着研究深入和技术发展,新的肿瘤代谢通路和关键蛋白将被更明确地阐明,深入了解肿瘤代谢有助于我们提出更多有潜力的靶向肿瘤代谢的治疗方案,为癌症治疗带来新方向。尽管如此,目前靶向肿瘤代谢的治疗策略通常还面临以下几个难题。(1) 药物靶向特异性问题。当药物通过靶向肿瘤代谢酶抑制肿瘤时,优化出高特异性的靶向药物是关键,避免药物作用于正常细胞中的同工酶引起副作用。(2) 代谢补偿效应。肿瘤细胞中的某一个代谢酶被抑制,可能会诱导该酶的其他亚型表达进行补偿,而当肿瘤细胞中的某条代谢通路受阻时,细胞经常会通过其他代谢通路进行补偿,因此如何避免代谢酶、营养物质间的补偿效应也是一个难题。(3) 肿瘤异质性。肿瘤具有异质性,同一类型肿瘤在其代谢方式、转移能力和药物敏感性等方面可能表现不同,这也给靶向治疗带来困难。总之,对肿瘤糖代谢重编程的研究将帮助我们开创新方案,以用于癌症治疗,而在这些方案真正用于临床治疗前,还需要克服药物特异性、代谢补偿性和肿瘤异质性问题。

综合来看,肿瘤代谢受肿瘤自身与肿瘤微环境的协同作用,二者成分相互贯通且相互调节,是一个密不可分的整体。未来,联合靶向肿瘤自身和肿瘤微环境的综合疗法势在必行。

#### 参考文献 (References)

- [1] LIBERTI M V, LOCASALE J W. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells [J]? Trends Biochem Sci, 2016, 41(3): 211-8.
- [2] WARBURG O. On the origin of cancer cells [J]. Science, 1956, 123(3191): 309-14.
- [3] WARBURG O, WIND F, NEGELEIN E. The metabolism of tumors in the body [J]. J Gen Physiol, 1927, 8(6): 519-30.
- [4] VASAN K, WERNER M, CHANDEL N S. Mitochondrial metabolism as a target for cancer therapy [J]. Cell Metab, 2020, 32(3): 341-52.
- [5] CARDACI S, ZHENG L, MACKAY G, et al. Pyruvate carboxylation enables growth of SDH-deficient cells by supporting aspartate biosynthesis [J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(10): 1317-26.

- [6] ASHTON T M, MCKENNA W G, KUNZ-SCHUGHART L A, et al. Oxidative phosphorylation as an emerging target in cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(11): 2482-90.
- [7] ZONG W X, RABINOWITZ J D, WHITE E. Mitochondria and Cancer [J]. *Mol Cell*, 2016, 61(5): 667-76.
- [8] GASPARRE G, ROMEO G, RUGOLO M, et al. Learning from oncocytic tumors: why choose inefficient mitochondria [J]? *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1807(6): 633-42.
- [9] JOSHI S, TOLKUNOV D, AVIV H, et al. The genomic landscape of renal oncocytoma identifies a metabolic barrier to tumorigenesis [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(9): 1895-908.
- [10] DEBERARDINIS R J, CHANDEL N S. We need to talk about the Warburg effect [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(2): 127-9.
- [11] VAUPEL P, SCHMIDBERGER H, MAYER A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression [J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95(7): 912-9.
- [12] PANT K, RICHARD S, PEIXOTO E, et al. Role of glucose metabolism reprogramming in the pathogenesis of cholangiocarcinoma [J]. *Front Med*, 2020, 7: 113.
- [13] SCHWÖRER S, VARDHANA S A, THOMPSON C B. Cancer metabolism drives a stromal regenerative response [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(3): 576-91.
- [14] RODRÍGUEZ E, SCHEPERS S T T, VAN KOOYK Y. The tumour glyco-code as a novel immune checkpoint for immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 204-11.
- [15] PINHO S S, REIS C A. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(9): 540-55.
- [16] HAY N. Reprogramming glucose metabolism in cancer: can it be exploited for cancer therapy [J]? *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(10): 635-49.
- [17] WANG Z, DONG C. Gluconeogenesis in cancer: function and regulation of PEPCK, FBPase, and G6Pase [J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(1): 30-45.
- [18] BIAN X L, CHEN H Z, YANG P B, et al. Nur77 suppresses hepatocellular carcinoma via switching glucose metabolism toward gluconeogenesis through attenuating phosphoenolpyruvate carboxykinase sumoylation [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14420.
- [19] YUN J, RAGO C, CHEONG I, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells [J]. *Science*, 2009, 325(5947): 1555-9.
- [20] KIM J W, GAO P, LIU Y C, et al. Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-Myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(21): 7381-93.
- [21] LIU Y, GU W. The complexity of p53-mediated metabolic regulation in tumor suppression [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.010.
- [22] AMANN T, HELLERBRAND C. GLUT1 as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(12): 1411-27.
- [23] DEWAAL D, NOGUEIRA V, TERRY A R, et al. Hexokinase-2 depletion inhibits glycolysis and induces oxidative phosphorylation in hepatocellular carcinoma and sensitizes to metformin [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 446.
- [24] PEDERSEN P L, MATHUPALA S, REMPEL A, et al. Mitochondrial bound type II hexokinase: a key player in the growth and survival of many cancers and an ideal prospect for therapeutic intervention [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1555(1/2/3): 14-20.
- [25] WONG C C, AU S L, TSE A P, et al. Switching of pyruvate kinase isoform L to M2 promotes metabolic reprogramming in hepatocarcinogenesis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115036.
- [26] YANG W, XIA Y, HAWKE D, et al. PKM2 phosphorylates histone H3 and promotes gene transcription and tumorigenesis [J]. *Cell*, 2012, 150(4): 685-96.
- [27] GAO X, WANG H, YANG J J, et al. Pyruvate kinase M2 regulates gene transcription by acting as a protein kinase [J]. *Mol Cell*, 2012, 45(5): 598-609.
- [28] LIANG J, CAO R, WANG X, et al. Mitochondrial PKM2 regulates oxidative stress-induced apoptosis by stabilizing Bcl2 [J]. *Cell Res*, 2017, 27(3): 329-51.
- [29] PENHOET E E, RUTTER W J. Catalytic and immunochemical properties of homomeric and heteromeric combinations of aldolase subunits [J]. *J Biol Chem*, 1971, 246(2): 318-23.
- [30] LI M, HE X, GUO W, et al. Aldolase B suppresses hepatocellular carcinoma by inhibiting G6PD and pentose phosphate pathways [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(7): 735-47.
- [31] WANG B, HSU S H, FRANKEL W, et al. Stat3-mediated activation of microRNA-23a suppresses gluconeogenesis in hepatocellular carcinoma by down-regulating glucose-6-phosphatase and peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha [J]. *Hepatology*, 2012, 56(1): 186-97.
- [32] HANAHAHAN D, COUSSENS L M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 309-22.
- [33] ZHENG F, CHEN J, ZHANG X, et al. The HIF-1 $\alpha$  antisense long non-coding RNA drives a positive feedback loop of HIF-1 $\alpha$  mediated transactivation and glycolysis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1341.
- [34] CHANG C H, QIU J, O'SULLIVAN D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression [J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1229-41.
- [35] HO P C, BIHUNIAK J D, MACINTYRE A N, et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses [J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1217-28.
- [36] YANG P B, HOU P P, LIU F Y, et al. Blocking PPARgamma interaction facilitates Nur77 interdiction of fatty acid uptake and suppresses breast cancer progression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(44): 27412-22.
- [37] CARRACEDO A, CANTLEY L C, PANDOLFI P P. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4): 227-32.
- [38] FAN J, YE J, KAMPHORST J J, et al. Quantitative flux analysis reveals folate-dependent NADPH production [J]. *Nature*, 2014, 510(7504): 298-302.
- [39] CHEN X, CUBILLOS-RUIZ J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(2): 71-88.
- [40] NOGUEIRA V, HAY N. Molecular pathways: reactive oxygen species homeostasis in cancer cells and implications for cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16): 4309-14.

- [41] CARRACEDO A, WEISS D, LELIAERT A K, et al. A metabolic prosurvival role for PML in breast cancer [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(9): 3088-100.
- [42] SCHAFFER Z T, GRASSIAN A R, SONG L, et al. Antioxidant and oncogene rescue of metabolic defects caused by loss of matrix attachment [J]. *Nature*, 2009, 461(7260): 109-13.
- [43] ZAUGG K, YAO Y, REILLY P T, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1C promotes cell survival and tumor growth under conditions of metabolic stress [J]. *Genes Dev*, 2011, 25(10): 1041-51.
- [44] JEON S M, CHANDEL N S, HAY N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress [J]. *Nature*, 2012, 485(7400): 661-5.
- [45] JO S H, SON M K, KOH H J, et al. Control of mitochondrial redox balance and cellular defense against oxidative damage by mitochondrial NADP<sup>+</sup>-dependent isocitrate dehydrogenase [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(19): 16168-76.
- [46] PONGRATZ R L, KIBBEY R G, SHULMAN G I, et al. Cytosolic and mitochondrial malic enzyme isoforms differentially control insulin secretion [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(1): 200-7.
- [47] PISKOUNOVA E, AGATHOCLEOUS M, MURPHY M M, et al. Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells [J]. *Nature*, 2015, 527(7577): 186-91.
- [48] MATHUPALA S P, REMPEL A, PEDERSEN P L. Glucose catabolism in cancer cells: identification and characterization of a marked activation response of the type II hexokinase gene to hypoxic conditions [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(46): 43407-12.
- [49] PATRA K C, WANG Q, BHASKAR P T, et al. Hexokinase 2 is required for tumor initiation and maintenance and its systemic deletion is therapeutic in mouse models of cancer [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(2): 213-28.
- [50] WOLF A, AGNIHOTRI S, MICALLEF J, et al. Hexokinase 2 is a key mediator of aerobic glycolysis and promotes tumor growth in human glioblastoma multiforme [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(2): 313-26.
- [51] XU S, ZHOU T, DOH H M, et al. An HK2 antisense oligonucleotide induces synthetic lethality in HK1<sup>-</sup>HK2<sup>+</sup> multiple myeloma [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(10): 2748-60.
- [52] LI B, QIU B, LEE D S, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression [J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 251-5.
- [53] WHITESIDE T L. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth [J]. *Oncogene*, 2008, 27(45): 5904-12.
- [54] JOYCE J A, FEARON D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 74-80.
- [55] LI F, SIMON M C. Cancer cells don't live alone: metabolic communication within tumor microenvironments [J]. *Dev Cell*, 2020, 54(2): 183-95.
- [56] DEBERARDINIS R J, CHANDEL N S. Fundamentals of cancer metabolism [J]. *Sci Adv*, 2016, 2(5): e1600200.
- [57] PAVLOVA N N, THOMPSON C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47.
- [58] HUI S, GHERGUROVICH J M, MORSCHER R J, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate [J]. *Nature*, 2017, 551(7678): 115-8.
- [59] TASDOGAN A, FAUBERT B, RAMESH V, et al. Metabolic heterogeneity confers differences in melanoma metastatic potential [J]. *Nature*, 2020, 577(7788): 115-20.
- [60] COLGAN S M, MUKHERJEE S, MAJOR P. Hypoxia-induced lactate dehydrogenase expression and tumor angiogenesis [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2007, 6(6): 442-6.
- [61] DOHERTY J R, CLEVELAND J L. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 3685-92.
- [62] WATSON M J, VIGNALI P D A, MULLETT S J, et al. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid [J]. *Nature*, 2021, 591(7851): 645-51.
- [63] HOU P P, LUO L J, CHEN H Z, et al. Ectosomal PKM2 promotes HCC by inducing macrophage differentiation and remodeling the tumor microenvironment [J]. *Mol Cell*, 2020, 78(6): 1192-206.e10.
- [64] GANESH K, MASSAGUÉ J. Targeting metastatic cancer [J]. *Nat Med*, 2021, 27(1): 34-44.
- [65] WAN L, PANTEL K, KANG Y. Tumor metastasis: moving new biological insights into the clinic [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1450-64.
- [66] LI X X, WANG Z J, ZHENG Y, et al. Nuclear receptor Nur77 facilitates melanoma cell survival under metabolic stress by protecting fatty acid oxidation [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(3): 480-92.e7.
- [67] ZHENG J, CONRAD M. The metabolic underpinnings of ferroptosis [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 920-37.
- [68] KOVACS S B, MIAO E A. Gasdermins: effectors of pyroptosis [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(9): 673-84.
- [69] BROZ P, PELEGRÍN P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3): 143-57.
- [70] ZHOU B, ZHANG J Y, LIU X S, et al. Tom20 senses iron-activated ROS signaling to promote melanoma cell pyroptosis [J]. *Cell Res*, 2018, 28(12): 1171-85.
- [71] ZHANG J Y, ZHOU B, SUN R Y, et al. The metabolite  $\alpha$ -KG induces GSDMC-dependent pyroptosis through death receptor 6-activated caspase-8 [J]. *Cell Res*, 2021, 31(9): 980-97.