



杨巍维, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员、基金委杰青、上海市优秀学术带头人等获得者, 曾获中国抗癌协会青年科学家奖、中科院上海分院杰出青年科技创新人才奖等。其领导的研究团队在肿瘤代谢研究领域取得了一系列重要成果, 包括阐明了肿瘤发生发展、转移及治疗抵抗中的糖和氨基酸代谢重编程机制; 揭示了肿瘤免疫微环境的代谢调控机制; 鉴定了多个代谢中间产物的信号调节功能等; 研究成果旨在揭示肿瘤恶性进展的代谢基础, 为癌症的诊治、药物的研发提供全新的靶点及生物标志物。工作主要发表在*Nature*、*Molecular Cell*、*Cell Research*、*Journal of Clinical Investigation*等学术期刊上。近年来, 十多次受邀在国际会议和国外研究机构作学术报告; 为*Science*、*Nature Cell Biology*、*Molecular Cell*、*Cell Research*、*Nature Communications*等期刊审稿。

http://cemcs.cas.cn/sourcedb_cemcs_cas/zw/pi/202008/t20200823_5670083.html

肿瘤转移过程中的细胞代谢调控

戚怡君¹ 高鸿² 刘琛² 杨巍维^{1,2*}

¹国科大杭州高等研究院, 生命与健康科学学院, 杭州 310000;

²中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 转移是90%癌症患者死亡的主要原因。相比原位肿瘤, 转移的肿瘤表现出截然不同的代谢特征。这些代谢上的异常在肿瘤细胞迁移、侵袭、抗失巢凋亡及远端定植过程中发挥重要作用。因此, 深入理解肿瘤转移过程中的代谢重编程机制, 有助于利用肿瘤细胞的代谢弱点限制肿瘤转移, 进而为发生转移的癌症患者提供有效治疗手段。

关键词 肿瘤代谢; 肿瘤转移; 代谢重编程

Regulation of Metabolism during Tumor Metastasis

QI Yijun¹, GAO Hong², LIU Chen², YANG Weiwei^{1,2*}

¹School of Life Science, Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310000,

China; ²Center for Excellence in Molecular Cell Science, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology,

Chinese Academy of Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200031, China)

Abstract Metastasis is the primary cause of 90% of cancer-associated death. Compared with primary tumor, metastatic tumor displays distinct metabolic traits. It has been shown that those metabolic dysregulations play a crucial role in migration, invasion, anti-anoikis and metastatic colonization of tumor cells. Thus, better understanding of the mechanism underlying metabolic reprogramming during metastasis helps to identify metabolic vulnerabilities in tumor cells to dampen metastasis, thereby providing the effective therapeutic strategy for metastatic cancer.

Keywords tumor metabolism; tumor metastasis; metabolic reprogramming

收稿日期: 2022-02-14

接受日期: 2022-03-08

国家自然科学基金杰出青年科学基金(批准号: 32025013)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-54921295, E-mail: weiweiyang@sibcb.ac.cn

Received: February 14, 2022 Accepted: March 8, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32025013)

*Corresponding author. Tel: +86-21-54921295, E-mail: weiweiyang@sibcb.ac.cn

肿瘤转移是一个多步骤的级联反应,肿瘤细胞从原发肿瘤中脱离出来,侵入周围组织,进入附近的血管,在血管系统中形成循环肿瘤细胞,其中部分肿瘤细胞会黏附在血管壁上,迁移到组织内部,最终形成转移灶^[1]。在血管中,肿瘤细胞会受到血液的流体剪切力、免疫细胞杀伤和与宿主细胞(如血细胞和血管壁的内皮细胞)的接触,这些刺激都会影响细胞的存活和转移灶的形成。循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)只有克服血液流体剪切力和免疫细胞监控作用,才能在血管内存活,到达并黏附在远端的血管内皮上,迁出血管并成功地进入远端组织器官。在这一过程中,只有小部分CTCs存活并发生转移,大多数CTCs死亡或者休眠。存活下来的肿瘤细胞,在定植过程中,也需要不断适应新的环境,最终才能形成转移灶^[2-3]。因此肿瘤细胞为了适应转移过程中面临的各种微环境,会发生一个动态的代谢改变以支持自身的存活。细胞的代谢异常是肿瘤细胞的十大特征之一^[4],WARBURG首先观察到肿瘤细胞能量代谢的异常特征:即使在氧气存在的情况下,肿瘤细胞也优先通过糖酵解产生能量,这一现象被称为“有氧糖酵解”^[5]。肿瘤代谢重编程是以WARBURG效应为主要代谢特征的一系列代谢改变,主要表现为糖酵解增强、葡萄糖摄取和消耗增加、蛋白质和脂类合成增多,以及谷氨酰胺等氨基酸摄取和分解代谢增加等^[6]。肿瘤细胞通过代谢重编程,为细胞提供物质和能量以及平衡细胞内的氧化还原能力,从而提高细胞的适应性^[7]。肿瘤细胞一个共同的代谢特征是能够从营养缺乏的环境中获得必要的营养物质,并利用这些营养物质来维持生存。肿瘤相关代谢变化归纳为六个特征:(1)葡萄糖和氨基酸摄取失控;(2)营养获取途径的投机性;(3)利用糖酵解/三羧酸循环(tricarboxylic acid, TCA)中间产物合成生物大分子与NADPH;(4)氮源需求增加;(5)代谢物驱动的基因表达失控;(6)代谢物与微环境的相互作用^[8]。那么肿瘤细胞如何改变代谢途径以支持其转移?本文将从肿瘤转移过程中代谢的经典功能和非经典功能(即调控表观遗传和信号转导)两个方面展开讨论。

1 肿瘤转移过程中代谢的经典功能

转移是一个将原发肿瘤细胞扩散到其他部位的低效过程,代谢限制是肿瘤细胞转移潜在的障碍。代谢变化与肿瘤细胞转移的多个过程有关:肿瘤细

胞对基底膜的侵袭、侵入周围的血管系统、在血管循环中的生存、最后在转移灶的定植生长。肿瘤细胞代谢重编程对肿瘤细胞的转移行为至关重要,特别是通过传统代谢途径产生能量、提供合成物质前体和维持氧化还原平衡促进肿瘤细胞的转移。

1.1 代谢重编程促进肿瘤细胞侵袭和运动

肿瘤细胞的转移起始于细胞的侵袭性增强并脱离原位组织,代谢物可以使肿瘤细胞侵袭性增强或通过改变肿瘤微环境来促进这一过程。肿瘤细胞可以利用多种代谢途径增强其侵袭性,例如获得降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的能力;改变相互作用,减少细胞-细胞/基质接触,改变黏附能力;激活上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等^[9]。ECM是肿瘤微环境的重要组成部分,在肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用,它是许多蛋白质如纤维结构蛋白和蛋白多糖的复杂组合,在组织内形成一个复杂的网络^[10]。ECM不仅是一种简单的静态支架,还可以通过重塑为肿瘤转移创造环境^[11]。一些代谢活跃的肿瘤细胞会释放二氧化碳、乳酸和其他有机酸从而导致细胞外空间的酸化,促进ECM降解,促使肿瘤细胞从原位脱离^[12-13]。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤间质的主要组成部分,研究表明,它也可以促进肿瘤细胞的侵袭性^[14]。研究者发现卵巢癌细胞浸润到了网膜后,会刺激脂肪细胞释放脂质,并将其用作 β -氧化的能量来源^[15]。然而,一旦脂肪细胞提供的脂质耗尽,CAFs和肿瘤细胞就会主导微环境,CAFs和肿瘤细胞相互作用后,可以动员糖原作为能量来源,来加速肿瘤的进展和扩散。采用定量磷酸化蛋白质组学技术对人类卵巢癌细胞和腹腔转移相关的CAFs之间的信号通路的研究发现,肿瘤细胞和CAFs之间的双向信号转导触发了肿瘤细胞的代谢开关,关闭糖原合成并促进糖原利用。机制上,肿瘤细胞与CAFs的相互作用诱导磷酸葡萄糖醛酸酶1(phosphoglucosylase 1, PGM1)磷酸化和激活,PGM1是糖原降解途径中的第二酶,负责葡萄糖-1-磷酸转化为葡萄糖-6-磷酸,促进糖原被输送到糖酵解中,导致与CAFs共培养的肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的增加^[16]。

肿瘤细胞从原发肿瘤脱离过程中需要的能力有许多,其中运动能力是转移的必要条件^[17]。EMT是一个重要的细胞程序,上皮细胞向间充质表型转

化, 细胞运动性增强。肿瘤细胞为了获得转移需要的侵袭性表型, 进行EMT转化来促进其从原发肿瘤分离并扩散至其他部位。有文献报道, 肿瘤代谢产物与EMT转化有关, 在乳腺癌中, 研究者发现原发肿瘤中的天冬酰胺合成酶(asparagine synthetase, ASNS)的升高与肿瘤转移密切相关, 并表明天冬酰胺的生物利用度可能通过调控EMT过程影响转移, ASNS催化天冬氨酸和谷氨酰胺转化为天冬酰胺和谷氨酸, 参与了天冬氨酸代谢^[18]。在乳腺癌患者中, 与没有复发的患者相比, ASNS在淋巴结、脑、肝和肺复发的患者中的表达水平更高, 而且动物实验中限制乳腺癌小鼠模型体内的天冬酰胺, 能够显著降低肿瘤转移到远端部位的能力^[19], 提示我们限制乳腺癌患者摄入的天冬氨酸数量可能会成为阻止乳腺癌扩散的潜在策略。

1.2 代谢重编程增强循环肿瘤细胞的存活

单个浸润性的肿瘤细胞或细胞群会慢慢侵入邻近正常组织的血管系统或肿瘤内部聚集的新生血管系统内, 由此产生侵入血管的肿瘤细胞为CTCs。CTCs实现了肿瘤从原位组织转移到其他器官或组织, 并产生新的转移灶, 血行转移是远端转移灶形成的主要途径^[20]。在此过程中, 肿瘤细胞将面临失巢凋亡, 失巢凋亡由于细胞脱离ECM而诱导细胞凋亡^[21]。在肿瘤细胞向远端转移过程中, 必须抵抗失巢凋亡, 才能促进肿瘤的进展。有研究报道在乳腺上皮细胞中, 细胞外基质附着的丧失会导致氧化应激和细胞死亡。乳腺上皮细胞脱离细胞外基质后, 细胞过表达致癌基因*ERBB2*可以阻止EGFR下调, 维持PI3K通路的激活, 恢复葡萄糖摄取并通过磷酸戊糖途径增强抗氧化能力来修复ATP缺乏, 促进细胞存活^[22]。同样, 氧化应激会抑制人类黑色素瘤细胞的远处转移, 研究人员发现转移性黑色素瘤细胞受到高水平氧化应激刺激, 会导致大部分转移性肿瘤细胞死亡, 而用抗氧化剂会帮助转移性黑色素瘤细胞存活, 促进肿瘤细胞远处转移^[23], 说明了抗氧化剂可能会促进肿瘤的转移。

乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)是一种催化丙酮酸和乳酸互相转化的酶, 参与了糖酵解过程。在肿瘤细胞中, LDHA促进了丙酮酸转化为乳酸, 最大限度地减少了丙酮酸进入TCA循环^[24]。文献报道, LDHA在酪氨酸第10位点(Y10)被上游激酶HER2和Src磷酸化, 磷酸化激活的LDHA通过调控氧

化还原稳态促进肿瘤细胞侵袭和抗氧化能力, 从而导致细胞抵抗失巢凋亡和促进转移^[25]。此外, CTCs表现出增强的线粒体生物合成功能和呼吸作用, 线粒体水平和活性氧(reactive oxygen species, ROS)解毒对肿瘤细胞生存至关重要。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α [peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC)-1 α], PGC-1 α 是一种线粒体生物合成的诱导因子, PGC-1 α 作为细胞信号的主要整合者, 调节线粒体生物合成、氧化磷酸化、适应性产热和脂肪酸生物合成/降解^[26-27]。研究者发现在CTCs中, PGC-1 α 升高刺激线粒体的生物合成和氧化磷酸化, 从而确保了细胞向远端组织转移所需的ATP, 研究揭示了肿瘤细胞代谢过程的动态变化, 从而促进肿瘤的进展和转移^[28]。

1.3 代谢重编程促进肿瘤细胞的远端定植

转移性定植是一个非常低效的过程, 当肿瘤细胞浸润到远处的器官时, 这些细胞大多数都会死亡, 只有小部分细胞能够定植存活下来^[29]。肿瘤细胞成功定植的关键取决于物质能量的支持及细胞与定植组织微环境的相互作用, 代谢在这一过程中起着重要的作用。结直肠癌转移是结直肠癌患者死亡的主要原因, 肝是结肠癌细胞穿过肝动脉所遇到的第一个毛细血管床, 肝转移是常见的转移形式^[30]。miRNAs是一类长度约为22个核苷酸的非编码单链RNA分子, 它们参与转录后基因表达调控过程, 并在不同类型的肿瘤中发挥促进或抑制转移的作用^[31-33]。弥散性结肠癌细胞通过门静脉循环进入肝脏微环境, 在肝脏微环境中, 他们经历缺氧应激和ATP消耗。研究者筛选了661个人类miRNAs, 研究其抑制多种结肠癌细胞株的肝脏定植的能力, 发现miR-551和miR-483是结肠癌转移和肝脏定植的内源性抑制因子, 这些miRNA可以靶向脑肌酸激酶(creatine kinase brain, CKB)并抑制其表达。转移的肠癌细胞在遇到肝内缺氧的环境时, 通过释放CKB到细胞外, 催化细胞外磷酸肌酸的产生, 细胞外磷酸肌酸通过转运体SLC6A8载入, 用于产生ATP从而促进肠癌细胞肝转移及定植^[34]。也有研究者使用大规模的体内RNAi筛选, 确定了丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PKLR)也是肠癌细胞系肝脏定植的重要因素, 肿瘤核心细胞密集, 当肿瘤核心附近的氧浓度降低时, 肿瘤核心容易受到细胞密度和缺氧的联合影响。对小鼠肝脏定植模型的评估显示, 在肿瘤核心细胞密度高和缺氧

的条件下, PKLR通过增加内源性抗氧化剂谷胱甘肽, 促进肿瘤核心细胞的生存, 使其在肝脏中存活。对患者样本中PKLR表达分析显示, PKLR与肿瘤转移有显著的相关性^[35]。抑制谷胱甘肽的合成可以通过促进肿瘤细胞凋亡来抑制肝脏定植, 这表明靶向这一途径有可能诱导转移性结节内的细胞死亡。

结直肠癌细胞(colorectal cancer, CRC)在转移和定植肝脏后会进行代谢重编程, 在肝脏定植过程中, CRC通过上调醛缩酶B(aldolase B, ALDOB)进行代谢重编程, 从而增强果糖代谢, 以促进糖酵解、糖异生和戊糖磷酸途径, 为肿瘤细胞增殖过程中的中心碳代谢主要途径提供了燃料, 促进CRC肝转移后的生长^[36]。因此, 果糖限制和阻断果糖相关酶可能是抑制肿瘤肝转移的可行策略。

原发性乳腺癌细胞表现出广泛的代谢异质性, 且当转移部位不同时其代谢特征也不同。与骨或肺转移细胞相比, 肝转移乳腺癌细胞表现出一种独特的代谢特征, 葡萄糖衍生的丙酮酸转化为乳酸, 同时线粒体代谢减少。转移性乳腺癌存在代谢异质性, 这些代谢重编程可能决定了在不同部位成功定植和转移性生长。研究数据表明特异性肝转移的乳腺癌细胞是通过HIF-1 α 和丙酮酸脱氢酶激酶1(pyruvate dehydrogenase kinase-1, PDK1)进行特异性重编程的, HIF-1 α 活性增加, HIF-1 α 靶蛋白PDK1表达量增加, 以维持其糖酵解表型, PDK1是这些乳腺癌细胞成功转移到肝脏所必需的^[37]。

细胞外基质是肿瘤微环境的重要组成部分, 肿瘤细胞在远端定植后也需要形成胞外基质, 研究者发现丙酮酸在乳腺癌细胞肺转移中起着关键的营养作用, 促进乳腺癌细胞的细胞外基质重塑, 从而支持转移性生长^[38]。雷帕霉素(mTOR complex, mTORC)是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶, 包括两个复合物mTORC1和mTORC2。mTORC1信号通路的激活与多种肿瘤的进展密切相关^[39-40]。RINALDI等^[41]发现在原发性乳腺癌和乳腺癌肺转移细胞中是使用不同的营养和代谢途径来增强增殖信号的, 乳腺癌肺转移细胞通过MCT2摄取丙酮酸, 丙酮酸驱动的丝氨酸生物合成增强了mTORC1信号的激活作用, 最终导致了乳腺癌细胞肺转移细胞的定植和生长。

2 肿瘤转移过程中代谢的非经典功能

在肿瘤发生和转移过程中, 肿瘤细胞会改变其

代谢过程, 表现出严格调控的代谢可塑性^[42]。肿瘤代谢物和代谢过程也可以通过影响细胞信号和表观遗传, 促进恶性肿瘤的进展。代谢的功能调控不仅取决于其在某些代谢通路中的经典作用, 也取决于其非经典或非代谢活动^[43]。

2.1 代谢参与的表现遗传调控

在肿瘤转移阶段, 一些代谢酶通过影响表观遗传学, 进而发挥着非传统的代谢功能。代谢物乙酰辅酶A(Acetyl-CoA)是赖氨酸乙酰化所需的乙酰基供体^[44], 连接代谢与信号转导和表观遗传学。多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是成人最常见的脑肿瘤, 具有高度弥漫性和侵袭性^[45]。研究者发现, Acetyl-CoA通过调节细胞内钙(Ca²⁺)水平影响活化T细胞核因子1(nuclear factor of activated T cells 1, NFAT1)的核定位, 促进细胞黏附基因的表达, 导致GBM细胞迁移和黏附到ECM, 形成转移灶^[46]。LDHA除了提供能量外, 还参与葡萄糖代谢, 维持Acetyl-CoA的生成^[47]。在甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)中, LDHA表达水平的升高与侵袭性临床病理特征和不良预后相关, LDHA的代谢产物Acetyl-CoA, 一些进入TCA循环产生ATP, 另一些则通过增加组蛋白H3K27的乙酰化来诱导上皮-间质转化过程^[48]。还有研究者发现, 酰基辅酶A硫脂酶12(Acyl-CoA thioesterase 12, ACOT12)通过表观遗传调控肝癌细胞转移。在肝癌患者中ACOT12表达降低, 而且与未转移患者相比, 转移的患者中ACOT12表达更低。ACOT12表达与肝癌患者预后相关, 低表达的ACOT12与患者不良预后呈正相关。机制上, ACOT12是调控肝癌细胞Acetyl-CoA代谢的关键酶, ACOT12的下调可引起肝癌细胞Acetyl-CoA水平和组蛋白乙酰化水平的提高, 进而通过激活TWIST2(肿瘤上皮间质转化中的重要转录因子)基因的表达, 促进肝癌细胞EMT过程和肝癌的转移^[49]。以上研究结果表明, ACOT12可能成为一种新的肝癌转移预后标志物, 设计激活ACOT12活性的小分子很可能是一种抑制肝癌转移的方法。

在流行病学研究中, 瘦素信号激活与乳腺癌的侵袭性和预后有关^[50]。乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1)是调控脂肪酸从头合成的第一步限速酶, 主要催化Acetyl-CoA合成丙二酰辅酶A(Malonyl-CoA)的步骤从而调控脂肪酸合成^[51]。在乳腺癌细胞中, 研究者首次发现了ACC1不是依赖脂

肪酸合成途径抑制乳腺癌的侵袭和转移, 而是依赖于Acetyl-CoA。瘦素和TGF- β 激活下游信号TAK1-AMPK信号, 导致ACC1磷酸化失活, Acetyl-CoA累积升高, 转录因子Smad2乙酰化增加, 促进了Smad2的转录, 最终诱导EMT过程和转移。在临床样本中, 与原发肿瘤相比, 转移性组织中的ACC1磷酸化水平也有所增加^[52]。

谷氨酰胺是肿瘤细胞的一种关键营养物质, 参与一系列生物合成和代谢过程, 肿瘤细胞依赖谷氨酰胺来满足代谢需求和维持增殖, 消耗谷氨酰胺会导致肿瘤内营养物质的消耗, 引起代谢应激。研究者发现剥夺谷氨酰胺引起的营养应激会导致胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)细胞发生EMT过程, 谷氨酰胺的缺乏通过上调EMT主调控因子Slug调控EMT过程^[53]。脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)负责脂肪酸的从头合成, 催化Acetyl-CoA和Malonyl-CoA缩合, 生成棕榈酸酯。在卵巢癌中FASN通过E-cadherin和N-cadherin的转录调控EMT过程, 促进卵巢癌细胞的腹膜播散^[54]。

UDP-葡萄糖6-脱氢酶(UDP-glucose 6-dehydrogenase, UGDH)是糖醛酸途径中的关键酶。UGDH催化UDP-葡萄糖转化为UDP-葡萄糖醛酸^[55], UGDH在生物体中起着重要作用, 例如, UGDH是斑马鱼心脏瓣膜形成所必需的^[56], 而且UGDH有作为药物靶点的潜能^[57]。我们发现, 肺癌中EGFR激活后, UGDH在酪氨酸473位点磷酸化, 磷酸化的UGDH与RNA结合蛋白HuR相互作用, 将UDP-葡萄糖转化为UDP-葡萄糖醛酸, 从而减弱UDP-葡萄糖介导的对HuR与*Snail* mRNA关联的抑制, 从而增强*Snail* mRNA的稳定性, *Snail*的增加引发了上皮-间质转化, 从而促进肿瘤细胞从血管的的迁出导致肺癌的转移。此外, 比较肺癌患者原发肿瘤和成对转移肿瘤之间的UDP-葡萄糖水平, 结果显示转移性肿瘤的UDP-葡萄糖水平远低于原发肿瘤, 而且UGDH酪氨酸473位点的磷酸化也与肺癌患者的转移复发和不良预后相关^[58]。研究建立了代谢小分子调控蛋白质功能的新模式, 建立了细胞代谢与RNA稳定性调控的新连接。酮己糖激酶(ketohexokinase, KHK)是果糖代谢第一步限速酶, 可将果糖转化为果糖-1-磷酸^[59]。KHK基因表达两种亚型, KHK-A和KHK-C, 有报道称KHK-A在肝细胞癌中通过直接磷酸化磷酸核糖基焦磷酸合成酶1(phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1, PRPS1)

促进核酸合成, 从而促进细胞增殖^[60]。在乳腺癌中, 研究者发现果糖通过KHK-A信号通路触发乳腺癌转移。在果糖刺激下, LRRC59与KPNB1协同将KHK-A转运到细胞核, 其中KHK-A使YWHAH的Ser25位点磷酸化。磷酸化的YWHAH通过招募Slug到*CDH1*的启动子上抑制*CDH1*基因表达, 从而导致乳腺癌细胞侵袭^[61]。

肿瘤细胞通过改变信号和代谢途径产生高水平的ROS。几十年来, 人们相信ROS会刺激肿瘤的发生和发展, 这促使健康人和癌症患者在饮食中补充抗氧化剂^[62-63]。但是近几年发现抗氧化剂可以促进肿瘤的转移, 研究者发现抗氧化剂维生素E和N-乙酰半胱氨酸能够促进KRAS突变肺癌转移, 抗氧化剂通过降低游离血红素水平和稳定转录因子BACH1来刺激转移, BACH1激活己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)和3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)的转录, 增加葡萄糖摄取、糖酵解和乳酸分泌, 从而刺激小鼠和人肺癌细胞的糖酵解依赖性转移^[64]。共激活因子相关精氨酸甲基转移酶1(coactivator-associated arginine methyltransferase 1, CARM1)也被称为PRMT4, 是一种I型蛋白精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase, PRMT), 它可以不对称地将包括组蛋白、转录因子和共调控因子、剪子因子和RNA聚合酶II在内的蛋白底物进行二甲基化^[65-67]。乳腺癌中, 研究者发现CARM1-PKM2相互作用是肿瘤代谢重编程的重要贡献者, CARM1使PKM2二聚体在R445/447/455位点甲基化, 甲基化的PKM2可逆地改变了新陈代谢的平衡, 从氧化磷酸化到有氧糖酵解, 促进肿瘤细胞增殖、迁移和肺转移^[68]。

磷酸甘油酸脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)是催化丝氨酸从头合成第一步的关键酶。它通过氧化3-磷酸甘油酸(3-phosphoglycerate, 3-PG)来释放丝氨酸和甘氨酸, 从而从糖酵解过程中转移通量, 允许快速合成代谢所需的代谢物^[69]。近年来, 人们逐渐认识到PHGDH在癌症中的重要性^[70], 研究发现了CRC细胞通过诱导单泛素化修饰增强了丝氨酸合成关键酶PHGDH的活性, 从而促进了丝氨酸合成及一碳单位代谢, 增加了胞内S-腺苷甲硫氨酸(SAM)的含量, 进而加速了CRC肝转移。其中, 泛素连接酶复合体Cul4A-DDB1介导的PHGDH K146位点的单泛素化修饰促进了PHGDH和分

子伴侣DNAJA1的相互作用,从而促进了PHGDH四聚体的形成,上调了PHGDH的酶活;PHGDH活性的升高增加了细胞中其下游代谢物SAM的含量;高水平的SAM选择性激活了甲基转移酶SETD1A,促进了细胞黏附基因LAMC2和CYR61启动子的组蛋白H3K4的三甲基化(H3K4me3)修饰,从而促进了LAMC2和CYR61的表达及CRC的肝转移。而且通过对大量CRC病人样本分析,发现相较于CRC原位端肿瘤组织,肝转移端肿瘤组织中的SAM含量更高;相较于无转移复发的CRC病人,有转移复发的CRC病人血清中SAM的含量更高。这些研究结果揭示了单泛素化修饰调控PHGDH活性及SAM生成促进CRC转移的新机制,提示了阻断丝氨酸合成通路可以抑制CRC肝转移,以及肿瘤组织和血清中SAM的含量可以预测CRC转移及预后^[71]。

2.2 代谢参与的信号转导调控

M2-型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, PKM2)是催化糖酵解最后一步的酶,催化磷酸烯醇式丙酮酸和ADP生成丙酮酸和ATP,生成的丙酮酸可以转化为乳酸,也可以被纳入三羧酸循环以驱动氧化磷酸化^[72]。研究者发现肺癌分泌型的PKM2可以促进肿瘤转移,分泌型PKM2可以与整合素受体结合激活FAK/SRC/ERK信号通路进而提高MMP9的表达,促进肿瘤的转移^[73]。在胰腺导管腺癌(PDAC)中,PKM2是PDAC细胞侵袭和转移的关键调控因子。PKM2通过磷酸化PAK2,促进PAK2-HSP90的相互作用从而稳定PAK2,增加PDAC细胞的侵袭能力,促进肿瘤的转移,研究结果提示靶向PKM2/HSP90/PAK2复合物在这种致命疾病中具有潜在的治疗价值^[74]。

肌酸是一种自然存在于哺乳动物体内的含氮有机酸,其经典功能是通过肌酸激酶(creatine kinase, CK)催化生成磷酸肌酸,参与ATP代谢,为肌肉、大脑等高耗能组织供能^[75]。肌酸作为营养补充剂之一,在运动员和健身爱好者中被广泛使用,但是最新的研究表明肌酸能促进结直肠癌和乳腺癌的转移。甘氨酸脒基转移酶(glycine amidinotransferase, GATM)是肌酸合成的限速酶,GATM将精氨酸中的氨基转移到甘氨酸中生成胍基乙酸(guanidinoacetic acid, GAA),然后GAA被GAMT甲基化生成肌酸^[76]。在原位小鼠CRC和乳腺癌模型中,肌酸补充或高水平的内源性合成肌酸促进肿瘤转移。作用机制上,GATM

介导的肌酸合成可以通过单极纺锤体激酶1(monopolar spindle 1, MPS1)激活的Smad2和Smad3磷酸化上调Snail和Slug的表达,促进肿瘤转移,并缩短小鼠生存期^[77]。研究结果表明额外的肌酸补充可能不利于肿瘤的康复,反而会促进肿瘤转移。因此,GATM是一种潜在的肿瘤转移治疗靶点。

3 基于代谢的癌症诊疗策略

目前肿瘤代谢相关的诊疗策略主要有以下几个方面。

氟代脱氧葡萄糖是2-脱氧葡萄糖的氟代衍生物,简称18F-FDG,目前18F-FDG最常用于正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)类的医学成像设备,用于肿瘤检测^[78]。18F-FDG的分布能很好地反映体内细胞对葡萄糖的摄取情况。由于代谢旺盛,恶性肿瘤细胞对葡萄糖的需求增加,静脉注射18F-FDG后,大多数肿瘤病灶会表现为对18F-FDG的高摄取,因此18F-FDG-PET可用于肿瘤的诊断、分期和治疗监测,尤其对结直肠癌、乳腺癌、肺癌等癌症类型有较好的诊断作用^[79-81]。淋巴结转移是结直肠癌最重要的预后因素,治疗策略的选择取决于准确的分期,18F-FDG PET可用于增强影像学检测到可疑转移淋巴结的可能性,提高淋巴结分期评估的检出率,从而为患者选择最佳的治疗方案^[81]。

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是一种广泛使用的抗癌药物,在结肠癌的治疗中发挥了重要作用,此外,也用于乳腺癌和其他癌症患者^[82]。5-FU是一种杂环芳香族有机化合物,是尿嘧啶的类似物。5-FU转化为氟尿嘧啶脱氧核苷酸(flurordeoxyuridine monophosphate, FdUMP),与胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)形成稳定的复合物,从而抑制脱氧胸苷单磷酸(deoxythymidine monophosphate, dTMP)的产生,dTMP对DNA复制和修复至关重要,dTMP的缺失具有细胞毒性^[83]。临床实验中,在治疗转移性结直肠癌时,将5-FU与亚叶酸钙(leucovorin, LV)及奥沙利铂(oxaliplatin, l-OHP)三者联合使用,能更好地提升治疗效果^[84]。其他临床实验结果表明,转移性结直肠癌患者治疗中,伊立替康(Irinotecan)、5-FU与LV联合应用也显著提高了患者的药物应答率和生存率^[85]。因此,5-FU与其他药物的联合使用是转移性结直肠癌重要治疗方法。

甲氨蝶呤(methotrexate, MTX),为抗叶酸类抗

肿瘤药, MTX的作用机理是抑制二氢叶酸还原酶从而使二氢叶酸不能还原成有生理活性的四氢叶酸, 抑制四氢叶酸的合成。四氢叶酸是核苷酸合成中的一种重要辅助因子, 对细胞增殖具有重要作用, 因此抑制四氢叶酸能够抑制细胞的增殖^[86]。MTX目前广泛用于治疗急性白血病、胶质瘤、骨肉瘤、乳腺癌等的化疗过程^[87]。研究者发现, 给乳腺癌脑转移患者大剂量静脉注射MTX, 可有效缓解患者的病情^[88]。虽然MTX被广泛用作抗肿瘤药物, 但其高毒性限制了使用时长, 从而降低其潜在疗效。此外, 有研究者发现小鼠食物中添加少量组氨酸极大地提高了MTX的疗效^[89]。

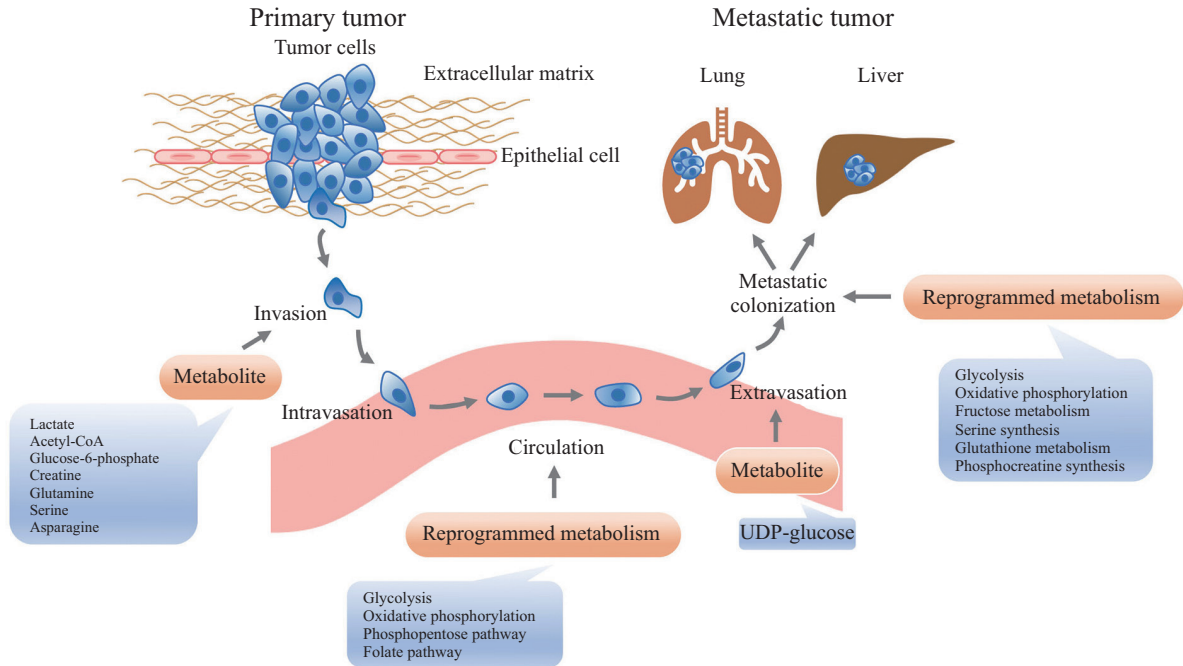
异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是三羧酸循环中重要的代谢酶, 按照其催化特性可分为两大类: 一类为NAD⁺依赖型的异柠檬酸脱氢酶3(IDH3); 另一类为NADP⁺依赖型的异柠檬酸脱氢酶1(IDH1)和异柠檬酸脱氢酶2(IDH2)。IDH1和IDH2的突变发生在多种髓系恶性血液病和实体肿瘤中, 研究证明IDH1和IDH2突变与肿瘤的发生和发展有密切的关系^[90]。突变的IDH蛋白获得一种新形态的酶活性, 该酶可以将 α -酮戊二酸(α -ketoglutaric acid, α -KG)转化为2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutarate, 2-HG)^[91]。突变体IDH的新形态酶活性导致2-HG在细胞内累积过高, 在IDH突变的急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者和IDH突变的胶质瘤的血清中可以检测到2-HG浓度升高^[92-95], 因此2-HG可以作为很好的临床检测的生物标志物。高水平的2-HG竞争性抑制 α -KG依赖性赖氨酸脱甲基酶, 改变DNA和组蛋白甲基化, 阻止细胞正常分化^[96]。恩西地平(Enasidenib, AG-221)是一种变构抑制剂, 可与IDH2二聚体相结合, 阻断IDH2突变体产生2HG^[97]。2017年美国FDA批准了Enasidenib上市, 成为第一个针对肿瘤代谢的抗癌药物, 另一药物艾伏尼布(Ivosidenib, AG-120)为IDH1突变体抑制剂, Ivosidenib是中国首个获批的IDH1抑制剂。由于胶质瘤和其他几种实体瘤中IDH突变的频率也很高, 用于治疗实体瘤IDH突变体抑制剂正在被深入研究。AGI-5198也是IDH1突变体抑制剂的一种, 在临床前实验中结果显示, AGI-5198可以抑制来自胶质瘤患者(WHO III级)细胞的增殖^[98]。IDH305作为IDH1突变体抑制剂一种^[99], 用于治疗IDH1突变的II级或III级胶质瘤患者, 药物开发目前处于临床II期阶段

(NCT02977689), 提示我们IDH抑制剂在治疗转移性实体瘤中有很大的潜力。

目前针对肿瘤代谢的治疗药物也越来越多的进入临床研究中。谷氨酰胺是肿瘤细胞重要的物质和能量来源, 高水平的谷氨酰胺提供了碳源和氮源, 以支持生物合成, 维持能量稳定和细胞内稳态。谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)的变构抑制剂CB-839, 在临床前研究中显示对三阴性乳腺癌和血液恶性肿瘤有效^[100-101], 目前CB-839治疗三阴性乳腺癌处于临床II期阶段, 治疗非小细胞肺癌处于临床招募患者阶段。

乳酸是有氧糖酵解的最终产物, 通过MCT-1转运体被分泌到肿瘤微环境中, 肿瘤细胞中高水平的乳酸转运蛋白(MCT蛋白)也是重要的治疗靶点^[102]。AZD3965是一种MCT1和MCT2抑制剂, 目前正处于I期临床研究中, 涉及晚期转移性实体瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤或Burkitt淋巴瘤(NCT01791595)患者。免疫治疗也是治疗肿瘤的重要方法, 肿瘤细胞能够通过竞争和消耗必要营养物质或降低肿瘤浸润免疫细胞的代谢适应性来抑制肿瘤免疫^[103]。有研究者发现破坏肿瘤微环境可以增强小鼠免疫细胞的功能, 提高肿瘤细胞对免疫疗法的敏感性, 延长小鼠生存期。研究发现肿瘤细胞吞噬了其附近重要的营养物, 而这些营养物是杀伤性T细胞进行攻击所需要的。同时, Treg细胞是肿瘤免疫的主要屏障, 肿瘤细胞产生乳酸, 为调节性T(regulatory T, Treg)细胞提供营养。Treg细胞可以利用MCT1, 将乳酸转化为能量。将MCT1抑制与免疫疗法相结合时, 治疗效果优于单独使用, 因此干预代谢有望提高免疫疗法的有效性^[104]。

吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)是色氨酸分解代谢酶, 催化色氨酸转化为犬尿氨酸。色氨酸的减少和犬尿氨酸的增加, 会激活Treg细胞、抑制效应T细胞和自然杀伤细胞的功能, 以及促进实体瘤的新生血管, 发挥免疫抑制功能^[105]。Indoximod是研究最多的IDO1抑制剂, 研究表明Indoximod作为单一药物几乎没有抗肿瘤效果, 但与其他治疗方法, 如PD-1检查点抑制剂和化疗相结合时, 疗效显著增强^[106]。临床I期实验结果显示, 在转移性乳腺癌患者中, Indoximod和多西紫杉醇联合使用, 增加患者的临床受益率^[107]。IDO1在肿瘤进展中具有多种生物学作用, 成为肿瘤治疗发



我们总结了代谢在转移不同过程中的作用, 代谢的改变与多个转移步骤有关, 包括: ① 肿瘤细胞突破基底膜; ② 肿瘤细胞迁移进入周围的血管系统; ③ 肿瘤细胞在血液循环中生存; ④ 肿瘤细胞从血管外渗; ⑤ 肿瘤细胞在其他组织器官的定植。

We summary of the role of metabolites in different stages of the tumor metastasis cascade, metabolic changes are linked to multistep processes involved in metastasis: invasion of the basement membrane, migration into the surrounding vasculature (that is intravasation), survival in the circulation, extravasation from the vasculature and colonization of secondary tumor sites.

图1 肿瘤代谢调控转移的多个步骤

Fig.1 Metabolism regulates multistep of tumor metastasis

展中重要的靶点。

4 结语与展望

我们将代谢参与肿瘤转移不同步骤进行了总结(图1)。肿瘤细胞产生的代谢物和代谢重编程过程影响转移的级联反应, 包括促进肿瘤的侵袭性和运动能力, 肿瘤细胞在循环中的存活, 以及肿瘤细胞在远处转移灶的定植。肿瘤产生的代谢物及代谢重编程过程通过不同的分子机制发挥作用, 如表观遗传调控、分子信号转导及传统的物质能量支持。我们只有详尽地了解肿瘤进展过程中代谢对于肿瘤细胞的转移和定植的调控作用, 才能从靶向代谢的角度找到肿瘤细胞的弱点, 进而减缓甚至进一步阻断肿瘤的进展, 提高患者对于治疗的反应, 产生积极的临床效果。

在过去的十年中, 探究代谢重编程与肿瘤发生和转移的关系的工作已经取得了实质性的进展。肿瘤的发生和发展依赖于肿瘤细胞的代谢重新编程, 细胞代谢是一种生化反应网络, 代谢酶通过参与各种代谢通路, 调控代谢过程, 包括糖代谢、脂代

谢、氨基酸代谢、核苷酸代谢等, 以满足增加的能量需求和物质合成需求, 并减轻细胞受到的氧化应激。其中一些代谢酶将营养物质转化为各种小分子代谢物, 参与了不同的代谢过程, 这些代谢物及代谢过程主要发挥下面的几个功能, 第一: 维持细胞内稳态; 第二: 代谢物转换产生更多的生物能量; 第三: 可以将细胞代谢与信号转导和表观遗传学联系起来^[9]。我们通过总结代谢对肿瘤转移过程中的调控作用并了解代谢和转移之间复杂的相互作用, 可以发现用于抑制肿瘤转移的潜在的代谢靶点。未来肿瘤代谢研究将面临更多挑战: 一方面肿瘤细胞在转移和定植过程中的免疫逃逸机制尚不完全清晰, 了解代谢如何影响肿瘤细胞和免疫细胞之间的作用对于靶向代谢疗法和免疫疗法的联合使用至关重要; 另一方面, 关于肿瘤细胞在转移过程的休眠和复苏机制需要进一步的阐释。肿瘤细胞在转移过程中会出现转移性休眠, 即转移性肿瘤细胞停止增殖, 以静止状态存活。当这些细胞被重新激活时, 可以引起转移灶生长, 导致疾病复发, 目前尚不清楚代谢在这一复苏过程中的作用。我们需要进一步深入探索休眠肿瘤

细胞重新激活的机制, 为预防肿瘤的复发提供有效手段。

参考文献 (References)

- [1] VALASTYAN S, WEINBERG R A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms [J]. *Cell*, 2011, 147(2): 275-92.
- [2] WIRTZ D, KONSTANTOPOULOS K, SEARSON P C. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(7): 512-22.
- [3] LAMBERT A W, PATTABIRAMAN D R, WEINBERG R A. Emerging biological principles of metastasis [J]. *Cell*, 2017, 168(4): 670-91.
- [4] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-74.
- [5] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-33.
- [6] WARD P S, THOMPSON C B. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 297-308.
- [7] DEBERARDINIS R J, CHANDEL N S. Fundamentals of cancer metabolism [J]. *Sci Adv*, 2016, 2(5): e1600200.
- [8] PAVLOVA N N, THOMPSON C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47.
- [9] ELIA I, DOGLIONI G, FENDT S M. Metabolic hallmarks of metastasis formation [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(8): 673-84.
- [10] JEAN C, GRAVELLE P, FOURNIE J J, et al. Influence of stress on extracellular matrix and integrin biology [J]. *Oncogene*, 2011, 30(24): 2697-706.
- [11] LARSEN M, ARTYIM V V, GREEN J A, et al. The matrix reorganized: extracellular matrix remodeling and integrin signaling [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2006, 18(5): 463-71.
- [12] HELMLINGER G, SCKELL A, DELLIAN M, et al. Acid production in glycolysis-impaired tumors provides new insights into tumor metabolism [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(4): 1284-91.
- [13] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. *Science*, 2020, 368(6487).
- [14] BHOWMICK N A, NEILSON E G, MOSES H L. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression [J]. *Nature*, 2004, 432(7015): 332-7.
- [15] NIEMAN K M, ROMERO I L, VAN HOUTEN B, et al. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(10): 1533-41.
- [16] CURTIS M, KENNY H A, ASHCROFT B, et al. Fibroblasts mobilize tumor cell glycogen to promote proliferation and metastasis [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 141-55 e9.
- [17] WELCH D R, HURST D R. Defining the hallmarks of metastasis [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(12): 3011-27.
- [18] LOMELINO C L, ANDRING J T, MCKENNA R, et al. Asparagine synthetase: function, structure, and role in disease [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(49): 19952-8.
- [19] KNOTT S R V, WAGENBLAST E, KHAN S, et al. Asparagine bioavailability governs metastasis in a model of breast cancer [J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 378-81.
- [20] KANG Y, PANTEL K. Tumor cell dissemination: emerging biological insights from animal models and cancer patients [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(5): 573-81.
- [21] FRISCH S M, FRANCIS H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis [J]. *J Cell Biol*, 1994, 124(4): 619-26.
- [22] SCHAFER 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.
- [23] 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.
- [24] MISHRA D, BANERJEE D. Lactate dehydrogenases as metabolic links between tumor and stroma in the tumor microenvironment [J]. *Cancers*, 2019, 11(6): 750.
- [25] JIN L, CHUN J, PAN C, et al. Phosphorylation-mediated activation of LDHA promotes cancer cell invasion and tumour metastasis [J]. *Oncogene*, 2017, 36(27): 3797-806.
- [26] 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): 115-24.
- [27] PUIGSERVER P, WU Z, PARK C W, et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis [J]. *Cell*, 1998, 92(6): 829-39.
- [28] LEBLEU V S, O'CONNELL J T, GONZALEZ HERRERA K N, et al. PGC-1 α mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote metastasis [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(10): 992-1003,1-15.
- [29] MASSAGUE J, OBENAUF A C. Metastatic colonization by circulating tumour cells [J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 298-306.
- [30] SALTZ L. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(5 Suppl): 649-52.
- [31] LUJAMBIO A, LOWE S W. The microcosmos of cancer [J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 347-55.
- [32] MA L, TERUYA-FELDSTEIN J, WEINBERG R A. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer [J]. *Nature*, 2007, 449(7163): 682-8.
- [33] KOTA J, CHIVUKULA R R, O'DONNELL K A, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model [J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1005-17.
- [34] LOO J M, SCHERL A, NGUYEN A, et al. Extracellular metabolic energetics can promote cancer progression [J]. *Cell*, 2015, 160(3): 393-406.
- [35] NGUYEN A, LOO J M, MITAL R, et al. PKLR promotes colorectal cancer liver colonization through induction of glutathione synthesis [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2): 681-94.
- [36] BU P, CHEN K Y, XIANG K, et al. Aldolase B-mediated fructose metabolism drives metabolic reprogramming of colon cancer liver metastasis [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6): 1249-62, e4.
- [37] DUPUY F, TABARIES S, ANDRZEJEWSKI S, et al. PDK1-dependent metabolic reprogramming dictates metastatic potential in breast cancer [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 577-89.
- [38] ELIA I, ROSSI M, STEGEN S, et al. Breast cancer cells rely on environmental pyruvate to shape the metastatic niche [J]. *Nature*, 2019, 568(7750): 117-21.
- [39] YE J, MANCUSO A, TONG X, et al. Pyruvate kinase M2 promotes de novo serine synthesis to sustain mTORC1 activity and cell proliferation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(18):

- 6904-9.
- [40] ZHANG Y, KWOK-SHING NG P, KUCHERLAPATI M, et al. A pan-cancer proteogenomic atlas of PI3K/AKT/mTOR pathway alterations [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6): 820-32, e3.
- [41] RINALDI G, PRANZINI E, VAN ELSEN J, et al. *In vivo* evidence for serine biosynthesis-defined sensitivity of lung metastasis, but not of primary breast tumors, to mTORC1 inhibition [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(2): 386-97, e7.
- [42] CAIRNS R A, HARRIS I S, MAK T W. Regulation of cancer cell metabolism [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2): 85-95.
- [43] XU D, SHAO F, BIAN X, et al. The evolving landscape of non-canonical functions of metabolic enzymes in cancer and other pathologies [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(1): 33-50.
- [44] MEWS P, DONAHUE G, DRAKE A M, et al. Acetyl-CoA synthetase regulates histone acetylation and hippocampal memory [J]. *Nature*, 2017, 546(7658): 381-6.
- [45] FURNARI F B, FENTON T, BACHOO R M, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment [J]. *Genes Dev*, 2007, 21(21): 2683-710.
- [46] LEE J V, BERRY C T, KIM K, et al. Acetyl-CoA promotes glioblastoma cell adhesion and migration through Ca²⁺-NFAT signaling [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(7-8): 497-511.
- [47] PENG M, YIN N, CHHANGAWALA S, et al. Aerobic glycolysis promotes T helper 1 cell differentiation through an epigenetic mechanism [J]. *Science*, 2016, 354(6311): 481-4.
- [48] HOU X, SHI X, ZHANG W, et al. LDHA induces EMT gene transcription and regulates autophagy to promote the metastasis and tumorigenesis of papillary thyroid carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 347.
- [49] LU M, ZHU W W, WANG X, et al. ACOT12-dependent alteration of acetyl-coa drives hepatocellular carcinoma metastasis by epigenetic induction of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(4): 886-900 e5.
- [50] RAJALA M W, SCHERER P E. Minireview: the adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(9): 3765-73.
- [51] BROWNSEY R W, BOONE A N, ELLIOTT J E, et al. Regulation of acetyl-CoA carboxylase [J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(Pt 2): 223-7.
- [52] RIOS GARCIA M, STEINBAUER B, SRIVASTAVA K, et al. Acetyl-CoA carboxylase 1-dependent protein acetylation controls breast cancer metastasis and recurrence [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(6): 842-55, e5.
- [53] RECOUVREUX M V, MOLDENHAUER M R, GALENKAMP K M O, et al. Glutamine depletion regulates Slug to promote EMT and metastasis in pancreatic cancer [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(9).
- [54] JIANG L, WANG H, LI J, et al. Up-regulated FASN expression promotes transcoelomic metastasis of ovarian cancer cell through epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7): 11539-54.
- [55] TSUI S, FERNANDO R, CHEN B, et al. Divergent Sp1 protein levels may underlie differential expression of UDP-glucose dehydrogenase by fibroblasts: role in susceptibility to orbital Graves disease [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(27): 24487-99.
- [56] WALSH E C, STAINIER D Y. UDP-glucose dehydrogenase required for cardiac valve formation in zebrafish [J]. *Science*, 2001, 293(5535): 1670-3.
- [57] EGGER S, CHAIKUAD A, KAVANAGH K L, et al. UDP-glucose dehydrogenase: structure and function of a potential drug target [J]. *Biochem Soc Trans*, 2010, 38(5): 1378-85.
- [58] WANG X, LIU R, ZHU W, et al. UDP-glucose accelerates SNAI1 mRNA decay and impairs lung cancer metastasis [J]. *Nature*, 2019, 571(7763): 127-31.
- [59] HAYWARD B E, BONTHRON D T. Structure and alternative splicing of the ketohexokinase gene [J]. *Eur J Biochem*, 1998, 257(1): 85-91.
- [60] LI X, QIAN X, PENG L X, et al. A splicing switch from ketohexokinase-C to ketohexokinase-A drives hepatocellular carcinoma formation [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(5): 561-71.
- [61] KIM J, KANG J, KANG Y L, et al. Ketohexokinase-A acts as a nuclear protein kinase that mediates fructose-induced metastasis in breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5436.
- [62] KLEIN E A, THOMPSON I M, Jr., TANGEN C M, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) [J]. *JAMA*, 2011, 306(14): 1549-56.
- [63] VAN ZANDWIJK N, DALESIO O, PASTORINO U, et al. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(12): 977-86.
- [64] WIEL C, LE GAL K, IBRAHIM M X, et al. BACH1 stabilization by antioxidants stimulates lung cancer metastasis [J]. *Cell*, 2019, 178(2): 330-45, e22.
- [65] YANG Y, BEDFORD M T. Protein arginine methyltransferases and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1): 37-50.
- [66] KAWABE Y, WANG Y X, MCKINNELL I W, et al. Carm1 regulates Pax7 transcriptional activity through MLL1/2 recruitment during asymmetric satellite stem cell divisions [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(3): 333-45.
- [67] SHISHKOVA E, ZENG H, LIU F, et al. Global mapping of CARM1 substrates defines enzyme specificity and substrate recognition [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15571.
- [68] LIU F, MA F, WANG Y, et al. PKM2 methylation by CARM1 activates aerobic glycolysis to promote tumorigenesis [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(11): 1358-70.
- [69] AMELIO I, CUTRUZZOLA F, ANTONOV A, et al. Serine and glycine metabolism in cancer [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(4): 191-8.
- [70] POSSEMATO R, MARKS K M, SHAUL Y D, et al. Functional genomics reveal that the serine synthesis pathway is essential in breast cancer [J]. *Nature*, 2011, 476(7360): 346-50.
- [71] ZHANG Y, YU H, ZHANG J, et al. CuI4A-DDB1-mediated monoubiquitination of phosphoglycerate dehydrogenase promotes colorectal cancer metastasis via increased S-adenosylmethionine [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(21).
- [72] CLOWER C V, CHATTERJEE D, WANG Z, et al. The alternative splicing repressors hnRNP A1/A2 and PTB influence pyruvate kinase isoform expression and cell metabolism [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(5): 1894-9.
- [73] WANG C, ZHANG S, LIU J, et al. Secreted pyruvate kinase M2 promotes lung cancer metastasis through activating the integrin Beta1/FAK signaling pathway [J]. *Cell Rep*, 2020, 30(6): 1780-97 e6.
- [74] CHENG T Y, YANG Y C, WANG H P, et al. Pyruvate kinase M2

- promotes pancreatic ductal adenocarcinoma invasion and metastasis through phosphorylation and stabilization of PAK2 protein [J]. *Oncogene*, 2018, 37(13): 1730-42.
- [75] PERSKY A M, BRAZEAU G A. Clinical pharmacology of the dietary supplement creatine monohydrate [J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53(2): 161-76.
- [76] WYSS M, KADDURAH-DAOUK R. Creatine and creatinine metabolism [J]. *Physiol Rev*, 2000, 80(3): 1107-213.
- [77] ZHANG L, ZHU Z, YAN H, et al. Creatine promotes cancer metastasis through activation of Smad2/3 [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(6): 1111-23 e4.
- [78] GUPTA K, JADHAV R, PRASAD R, et al. Cardiac uptake patterns in routine 18F-FDG PET-CT scans: a pictorial review [J]. *J Nucl Cardiol*, 2020, 27(4): 1296-305.
- [79] CARESIA AROZTEGUI A P, GARCIA VICENTE A M, ALVAREZ RUIZ S, et al. 18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(10): 1010428317728285.
- [80] YOON H J, PAK K. Impact of follow-up 18F-FDG PET on the management in patients with lung cancer: a meta-analysis [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(12): 983-8.
- [81] LU Y Y, CHEN J H, DING H J, et al. A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by 18F-FDG PET or PET/CT [J]. *Nucl Med Commun*, 2012, 33(11): 1127-33.
- [82] GREM J L. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development [J]. *Invest New Drugs*, 2000, 18(4): 299-313.
- [83] PARKER W B, CHENG Y C. Metabolism and mechanism of action of 5-fluorouracil [J]. *Pharmacol Ther*, 1990, 48(3): 381-95.
- [84] GIACCHETTI S, PERPOINT B, ZIDANI R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 136-47.
- [85] DOUILLARD J Y, CUNNINGHAM D, ROTH A D, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial [J]. *Lancet*, 2000, 355(9209): 1041-7.
- [86] BLEYER W A. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug [J]. *Cancer*, 1978, 41(1): 36-51.
- [87] ABOLMAALI S S, TAMADDON A M, DINARVAND R. A review of therapeutic challenges and achievements of methotrexate delivery systems for treatment of cancer and rheumatoid arthritis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(5): 1115-30.
- [88] BAZAN F, DOBI E, ROYER B, et al. Systemic high-dose intravenous methotrexate in patients with central nervous system metastatic breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1029.
- [89] KANAREK N, KEYS H R, CANTOR J R, et al. Histidine catabolism is a major determinant of methotrexate sensitivity [J]. *Nature*, 2018, 559(7715): 632-6.
- [90] YANG H, YE D, GUAN K L, et al. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20): 5562-71.
- [91] WARD P S, PATEL J, WISE D R, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate [J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(3): 225-34.
- [92] DANG L, WHITE D W, GROSS S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate [J]. *Nature*, 2009, 462(7274): 739-44.
- [93] DINARDO C D, PROPERT K J, LOREN A W, et al. Serum 2-hydroxyglutarate levels predict isocitrate dehydrogenase mutations and clinical outcome in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(24): 4917-24.
- [94] ELKHALED A, JALBERT L E, PHILLIPS J J, et al. Magnetic resonance of 2-hydroxyglutarate in IDH1-mutated low-grade gliomas [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(116): 116ra5.
- [95] STEIN E M, DINARDO C D, POLLYEA D A, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2017, 130(6): 722-31.
- [96] WAITKUS M S, DIPLAS B H, YAN H. Biological role and therapeutic potential of IDH mutations in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(2): 186-95.
- [97] YEN K, TRAVINS J, WANG F, et al. AG-221, a first-in-class therapy targeting acute myeloid leukemia harboring oncogenic IDH2 mutations [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(5): 478-93.
- [98] ROHLE D, POPOVICI-MULLER J, PALASKAS N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells [J]. *Science*, 2013, 340(6132): 626-30.
- [99] CHO Y S, LEVELL J R, LIU G, et al. Discovery and evaluation of clinical candidate IDH305, a brain penetrant mutant IDH1 inhibitor [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8(10): 1116-21.
- [100] GROSS M I, DEMO S D, DENNISON J B, et al. Antitumor activity of the glutaminase inhibitor CB-839 in triple-negative breast cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(4): 890-901.
- [101] JACQUE N, RONCHETTI A M, LARRUE C, et al. Targeting glutaminolysis has antileukemic activity in acute myeloid leukemia and synergizes with BCL-2 inhibition [J]. *Blood*, 2015, 126(11): 1346-56.
- [102] PEREZ-ESCUREDO J, VAN HEE V F, SBOARINA M, et al. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(10): 2481-97.
- [103] LI X, WENES M, ROMERO P, et al. Navigating metabolic pathways to enhance antitumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(7): 425-41.
- [104] 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.
- [105] LIU M, WANG X, WANG L, et al. Targeting the IDO1 pathway in cancer: from bench to bedside [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 100.
- [106] CHEN S, TAN J, ZHANG A. The ups, downs and new trends of IDO1 inhibitors [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 110: 104815.
- [107] SOLIMAN H H, JACKSON E, NEUGER T, et al. A first in man phase I trial of the oral immunomodulator, indoximod, combined with docetaxel in patients with metastatic solid tumors [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(18): 8136-46.