

从三羧酸循环代谢异常中探寻癌症进展与治疗新思路

周悦思^{1,2} 曲家良³ 韩英伦^{1,2,4*}

(¹辽宁师范大学生命科学学院, 大连 116081; ²辽宁师范大学七鳃鳗研究中心, 大连 116081; ³吉林石化公司乙烯厂生产技术科, 吉林 132000; ⁴大连工业大学海洋食品精深加工关键技术省部共建协同创新中心, 大连 116034)

摘要 三羧酸循环是有氧生物获得生命活动所需能量的主要途径。整个三羧酸循环的过程需要多种酶的协同作用, 产生多种中间代谢产物, 以此来维持细胞稳定的生存环境。在众多参与三羧酸循环的酶中, 当其中某一种或多种酶的活性发生改变时, 就会有新的代谢产物生成, 从而改变细胞的命运。该文以三羧酸循环中异柠檬酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶和延胡索酸酶的突变所引起的一系列致癌代谢物的积累为切入点, 就三羧酸循环中间酶突变引起的表观遗传学改变与肿瘤发生发展的关系进行综述, 以期从三羧酸循环代谢异常中, 探寻癌症进展与治疗的新思路。

关键词 TCA循环; 致癌代谢物; 表观遗传学; 癌症治疗

Development and Treatment of Cancer from Abnormal Tricarboxylic Acid Cycle Metabolism

ZHOU Yuesi^{1,2}, QU Jialiang³, HAN Yinglun^{1,2,4*}

(¹College of Life Science, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China; ²Lamprey Research Center, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China; ³Production Technology Department, Vinyl Plant, Jilin Petrochemical Company, Jilin 132000, China; ⁴Collaborative Innovation Center of Seafood Deep Processing, Dalian Polytechnic University, Dalian 116034, China)

Abstract Tricarboxylic acid cycle is the main way for aerobic organisms to obtain the energy needed for life activities. The synergistic action of multiple enzymes is required throughout the tricarboxylic acid cycle to produce a variety of intermediate metabolites as a way to maintain a stable environment for cell survival. Among the enzymes involved in the tricarboxylic acid cycle, when the activity of one or more of these enzymes changes, new metabolites are formed, thus changing the fate of the cell. This paper is based on the accumulation of a series of carcinogenic metabolites caused by the mutations of isocitrate dehydrogenase, succinate dehydrogenase and fumarase in the tricarboxylic acid cycle. The relationship between epigenetic changes caused by intermediate enzyme mutations in tricarboxylic acid cycle and tumorigenesis was reviewed in order to explore new ideas for cancer progress and treatment from the abnormal metabolism of tricarboxylic acid cycle.

Keywords TCA cycle; oncogenic metabolites; epigenetics; cancer therapy

TCA循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)发生在线粒体中, 在有氧条件下产生大量能量, 是有氧生物中一种常见的代谢途径, 用于产生细胞能量和生物

合成途径的中间产物^[1]。葡萄糖在细胞质中初步氧化成丙酮酸后, 通过线粒体中的TCA循环完成葡萄糖的完全代谢。正常细胞在有氧条件下, 葡萄糖进入三羧

收稿日期: 2022-12-19

接受日期: 2023-02-06

国家自然科学基金(批准号: 32270557)、辽宁省“兴辽英才计划”(批准号: XLYC2007189)和大连市高层次人才创新项目(批准号: 2020RQ071)资助的课题

*通讯作者。Tel: 15040548101, E-mail: hanyinglun@163.com

Received: December 19, 2022

Accepted: February 6, 2023

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32270557), the Liaoning Revitalization Talents Program (Grant No.XLYC2007189), and the High-Level Talent Innovation Support Program of Dalian (Grant No.2020RQ071)

*Corresponding author. Tel: +86-15040548101, E-mail: hanyinglun@163.com

酸循环完成有氧氧化过程。此过程有8种酶参与,生成琥珀酸盐、延胡索酸、 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)等多种中间代谢物。除了在细胞代谢中发挥生物合成和产生能量的作用外,TCA循环代谢物也被认为可以调节癌症进展的不同方面^[2]。事实上,这些代谢物可能会充当效应分子,来调节影响癌症进展的细胞或系统的反应^[3]。例如,异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)、延胡索酸酶(fumarate hydratase, FH)和琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)都是具有肿瘤抑制作用的代谢酶。FH和SDH突变对肿瘤的影响也已被提出:(1) 限制线粒体功能以触发细胞凋亡;(2) 产生有害的活性氧物质 reactive oxygen species, ROS), 导致DNA断裂或损伤以及引起基因组不稳定性增加;(3) 引起HIF1 α 的积累, HIF1 α 是一种转录因子,可在一定程度上促进细胞新陈代谢和血管生成。

20世纪80年代早期,对B细胞淋巴瘤的研究导致了染色体易位断裂点基因(*c-myc*和*IgH*)的克隆。随之而来的是从所有类型的癌症中识别易位基因的热潮,这导致了我们对癌症遗传学的理解取得了显著的进步。基因突变所引发的染色体易位,与细胞的生长、增殖、分化的调控,原癌基因的激活以及细胞的程序化死亡密切相关。各种类型的基因突变都与人类的恶性肿瘤相关联,B细胞淋巴瘤尤为突出^[4]。本文就三羧酸循环所产生的中间代谢物与染色体易位的关系进行综述,以更深入地探究TCA循环与肿瘤发生的相关性,为癌症的诊断与治疗提供更多的选择。

1 三羧酸循环中致癌代谢物的基本特征

1.1 致癌代谢物的产生和积累

1.1.1 D-2-羟基戊二酸的积累 IDH在TCA循环中将异柠檬酸转化为 α -KG。IDH家族包括3种同工酶IDH1、IDH2和IDH3。*IDH1*和*IDH2*突变会引起其活性位点替换,从而影响IDH活性、细胞代谢和癌症发展^[5]。IDH1/2活性位点突变有一个共同的作用,即降低 α -KG的产量,并催化 α -KG转化为D-2-羟基戊二酸(D-2-hydroxyglutarate, D-2-HG)。在生理条件下,由于内源D-2-HG脱氢酶(D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase, D2HGDH)的作用,细胞内D-2-HG的积累受到限制,D-2-HG脱氢酶催化D-2-HG转化为 α -KG。然而,突变体IDH可导致D-2-HG在细胞内积累到超

生理水平^[6-7]。几乎所有突变的IDH1/2蛋白都具有新构象活性,导致D-2-HG的产生,而D-2-HG被认为是肿瘤发生的主要驱动力。

1.1.2 琥珀酸的积累 SDH在细胞内可催化琥珀酸向延胡索酸的转化,同时参与电子的转运过程。SDH由四个亚型构成,其中包括亲水蛋白黄素酶SDHA(flavoprotein SDHA)和硫酸化铁酶SDHB(iron-sulfur protein SDHB),以及两个疏水蛋白整合膜蛋白SDHC(integral membrane protein SDHC)和整合膜蛋白SDHD(integral membrane protein SDHD),SDHC和SDHD也是辅酶Q的结合位点^[8-9]。*SDH*是一个肿瘤抑制基因,SDH任何一个亚型的改变都会引起细胞中琥珀酸的积累,从而引发细胞的癌变^[10]。在TCA循环中若SDH发生突变则会导致SDH催化琥珀酸生成延胡索酸的过程受到抑制,从而导致琥珀酸大量积累。

1.1.3 延胡索酸的积累 在TCA循环中琥珀酸分解生成延胡索酸,生成的延胡索酸通过延胡索酸酶FH的作用,分解生成苹果酸。细胞中的FH发生突变,会使延胡索酸向苹果酸的转化过程受阻,从而引起延胡索酸的过量积累。所以说在FH缺乏的细胞中过度积累的小分子代谢物延胡索酸,在细胞的转化过程中起着至关重要的作用,这使其成为真正的肿瘤代谢物^[11]。延胡索酸对肿瘤发生发展的作用主要与其介导的甲基化修饰和DNA损伤修复密切相关^[12]。相关研究已经证明了过量积累的延胡索酸抑制 α -KG依赖的双加氧酶活性,这些双加氧酶影响脱氧核糖核酸和组蛋白去甲基化,从而引发表观遗传学的改变,导致细胞癌变^[13-14]。

1.2 致癌代谢物引起表观遗传学改变

致癌代谢物是肿瘤代谢途径受阻而产生的异常积累的代谢物,是癌症生物学中的一个新概念。肿瘤代谢物存在于各种类型的人类恶性肿瘤如胶质瘤、血液病和肾癌等中^[15]。近年来,科研人员的研究不同类型的肿瘤细胞中IDH、FH、SDH突变时发现因这些突变产生的过量D-2-HG,以及过度积累的延胡索酸、琥珀酸等致癌代谢物是引起肿瘤发生和发展的根本原因^[16]。这些致癌代谢物与 α -KG竞争相同的活性位点,从而竞争性抑制 α -KG依赖的KDMs和TET DNA羟化酶家族等重要的双加氧酶的活性,依赖于Fe(II)/ α -KG的双加氧酶的改变会促进肿瘤的发生。因此,当致癌代谢物过度积累时,正常

的表观遗传基因会被破坏,从而引起相关的肿瘤发生。

1.2.1 致癌代谢物的积累引起免疫缺陷 TET酶是一种典型的双加氧酶, TET羟化酶家族包括TET1、TET2、TET3 3个成员,这3种TET蛋白(TET1、TET2和TET3)是依赖于Fe(II)和 α -KG的加氧酶,催化5-甲基胞嘧啶(5mC)逐步氧化为5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC)、5-甲酰胞嘧啶(5-fC)和5-羧基胞嘧啶(5-caC),随后由胸腺嘧啶-DNA糖基酶或其他DNA修复酶对5-caC进行脱甲基化,最终TET酶可能导致DNA去甲基化。总而言之,这些氧化的甲基胞嘧啶(methylcytosine)碱基是DNA去甲基化的中间产物,也可作为一种稳定的表观遗传标记^[17-18]。TET蛋白,特别是TET2和TET3,在某些B细胞相关的恶性肿瘤中起着关键的作用。前人研究已经证明,在小鼠B细胞发育的早期阶段, TET2和TET3的缺失会导致轻链重排受损和B细胞发育受阻,进而导致急性前体B细胞性白血病的发生^[19]。TET1的整体缺失可导致潜伏期延长的B细胞淋巴瘤^[20]。

VIPUL等^[21]在近期的研究中发现了TET酶诱发免疫缺陷的关键机制。他们通过绘制全基因组的5-hmC分布图并将数据与先前关于B细胞激活过程中转录和表观遗传变化的研究相结合,发现TET2和TET3通过增强激活诱导的胞苷脱氨酶(activation induced cytidine deaminase, AID)的表达来调节小鼠B细胞的类别转换重组(class switch, CSR), AID编码的激活诱导的胞苷脱氨酶是CSR所必需的。在该研究中证实, TET2和TET3通过沉积5-hmC,来引发AID基因座超级增强子的去甲基化进程,通过增强AID的表达来调节B细胞中抗体的CSR。人体中,在缺乏TET2和TET3的细胞中, AID保持甲基化状态,使免疫球蛋白(IgM)向具有较高活性的免疫球蛋白(IgG)的转化途径受阻, IgM抗体积累(图1)。而IgM在激活其他免疫细胞方面的作用效果并不明显,所以B细胞难以实现将IgM转化为具有较高免疫活性的IgG抗体。因此, AID基因突变的患者会发生高IgM综合征的免疫缺陷,从而更易受到严重的感染损伤和恶性肿瘤的危害^[21-22]。

综上所述, TCA循环中由于IDH、FH、SDH突变造成大量D-2-HG、琥珀酸、延胡索酸等致癌代谢物的积累,过量的致癌代谢物与 α -KG竞争TET酶结合位点,使DNA甲基化进程受阻, AID持续甲基化,

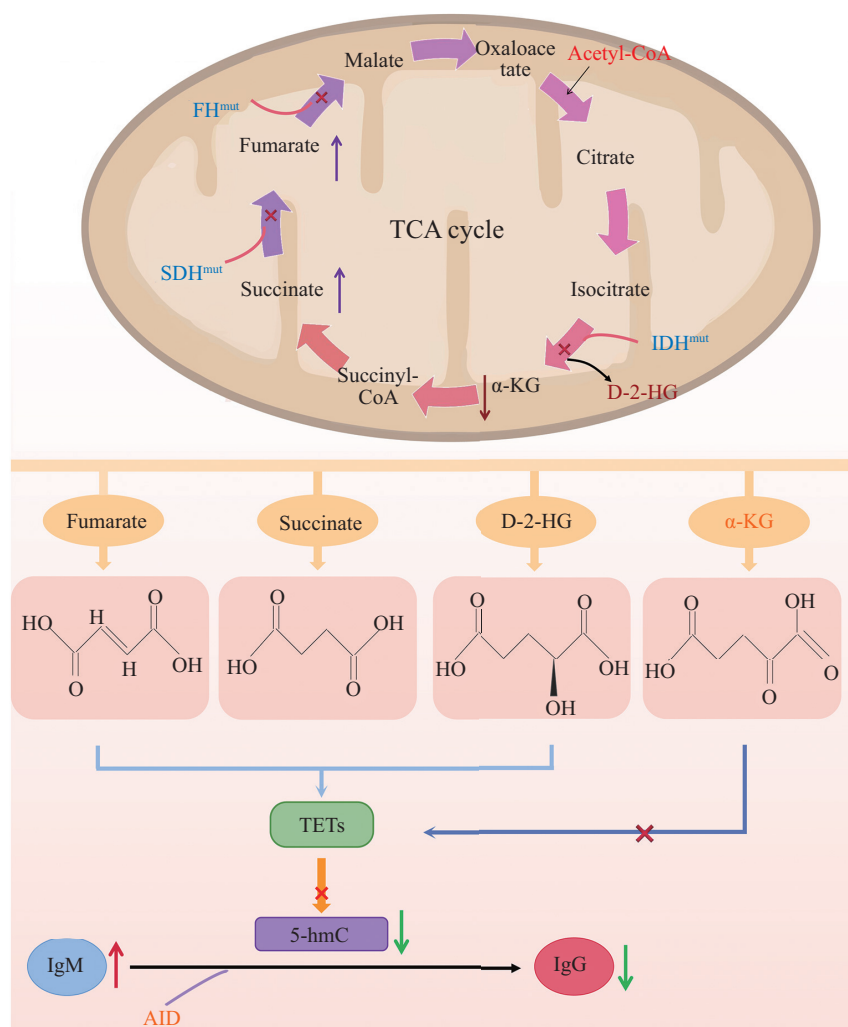
CSR过程受损,造成IgM向IgG转换进程受到影响,引发免疫缺陷。

1.2.2 致癌代谢物的积累抑制染色体断裂修复 真核生物中的DNA甲基化是一种重要的表观遗传修饰,可以调节基因表达。它在胚胎发育过程中至关重要,影响诸如X染色体失活和重复性DNA沉默等过程^[23]。异常的DNA甲基化通常与一系列人类疾病如自身免疫性疾病、代谢紊乱、神经系统疾病和癌症相关^[24]。与正常细胞相比,许多癌细胞的特征在于异常的甲基化模式。例如,启动子区域的超甲基化可能导致某些肿瘤抑制基因的转录沉默,并且还有助于控制许多调节蛋白和酶。相反,在癌症发展的早期阶段,低甲基化与促进基因组不稳定和细胞转化有关^[25]。所以,甲基化程度无论是过高还是过低,都会增加癌症发生的风险。

近期研究人员在致癌代谢物与DNA修复之间建立了一个紧密联系,发现了这些代谢物抑制了同源依赖修复(homology-dependent repair, HDR)的途径^[26-27]。他们确定了KDM4A和KDM4B两种赖氨酸去甲基酶。KDM4A和KDM4B都是组蛋白赖氨酸去甲基酶,它们在DSB修复的协调和将修复因子招募到DNA损伤部位的过程中发挥作用,这两种酶是DNA修复的关键因子。该研究组装了一系列IDH1/2、FH和SDH突变, shRNA敲除和CRISPR修饰的人类癌细胞株,并确认了预期的肿瘤代谢水平和相应的组蛋白3赖氨酸9(H3K9; KDM4A和KDM4B去甲基化的目标)。研究发现, H3K9甲基化是致癌代谢物升高导致HDR途径受阻的主要原因^[28]。

在正常细胞中, HDR的特征是H3K9三甲基化迅速激增,从而招募Tip60和Mre11,促进共济失调毛细血管扩张突变基因(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM)激活,启动末端切除,并导致下游RPA、BRCA1和RAD51的招募。而在高致癌代谢物积累的细胞中,致癌代谢物抑制KDM4B,导致H3K9在DNA断裂周围的甲基化程度异常升高,掩盖了局部H3K9三甲基化信号,影响了HDR程序的正常进行。在DNA断裂时, Tip60和ATM的招募显著受损,末端切除减少,下游修复因子的募集减少, HDR途径受到抑制^[22]。

综上,致癌代谢物过量积累使HDR途径受到抑制, DSBs得不到及时修复。而DSB是DNA损伤中最



在各种癌症中发现了三羧酸循环中关键酶IDH、FH和SDH的突变,它们分别导致D-2-羟基戊二酸、延胡索酸或琥珀酸等致癌代谢物的积累,它们在结构上与 α -酮戊二酸类似,从而竞争性抑制TET酶的活性,导致5-hmC水平下降,IgM转化成IgG的途径受阻,IgM水平升高,而IgG水平下降。

Mutations in the key enzymes of the tricarboxylic acid cycle, IDH, FH and SDH, which lead to the accumulation of carcinogenic metabolites such as D-2-hydroxyglutaric acid, ferredoxin or succinic acid, respectively, have been identified in various cancers. They are structurally similar to α -ketoglutarate and thus competitively inhibit TET enzyme activity, leading to a decrease in 5-hmC levels, a blocked conversion of IgM to IgG, and an increase in IgM levels and a decrease in IgG levels.

图1 致癌代谢物通过调节TETs的活性引发免疫缺陷

Fig.1 Carcinogenic metabolites trigger immunodeficiency by modulating the activity of TETs

危险的一种,如果损伤得不到及时修复则会导致染色体断裂,基因组的不稳定性增加,从而增加肿瘤发生的风险。

2 致癌代谢物在肿瘤治疗中的应用

2.1 致癌代谢物诱导PARP抑制剂敏感性

肿瘤细胞中DNA修复能力的改变会增加基因组的不稳定性,而基因组的这种不稳定性是癌症的一个重要标志。不同类型癌症中DNA损伤修复缺陷颇为常见;这些修复缺陷可以有效抑制肿瘤的发展,对肿瘤的治疗产生一定的效果。

在前面的叙述中我们谈到了致癌代谢物的积累对同源修复重组的抑制导致HDR的缺陷。近来的研究揭示了由致癌代谢物的积累所致的HDR缺陷,使肿瘤细胞对多聚ADP-核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂高度敏感,从而提高肿瘤患者放、化疗治疗效果,延长存活时间^[23]。

PARP是一种DNA修复酶。PARP可结合断裂的DNA,然后在DNA断裂位置附近的靶蛋白上合成聚腺苷二磷酸核糖(poly ADP-ribose, PAR)链(PAR化)和自身的PAR化(自动PAR化)^[29]。这些PAR链招募额外的DNA修复效应器,从而完成DNA修复过程。

PARP是PARP抑制剂的主要靶点,主要参与单链DNA断裂(single-strand breakage, SSB)的修复;PARP的单独抑制并不致命,因为这些药物引起的DNA损伤可以被其他DNA修复途径修复,特别是HDR^[30]。然而在我们前面提到的致癌代谢物积累引起的HDR缺陷型肿瘤中,肿瘤细胞对PARP抑制剂的敏感性大幅度增加,由PARP抑制剂引起的DNA损伤不会被修复,从而导致肿瘤细胞凋亡。

大多数PARP抑制剂为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)类似物,通过与NAD⁺竞争PARP酶的催化域活性位点抑制PARP酶活性。PARP抑制剂主要有两种作用:(1)抑制PARP酶活性(即防止PAR化);(2)锁定或“捕获”受损的DNA上的PARP^[31]。捕获的PARP会使复制分叉的进度停滞。在正常的非肿瘤细胞中,这些停滞不前的复制叉会被HDR修复。而致癌代谢物高度积累的肿瘤细胞缺乏关键HR蛋白,细胞使用替代的DNA修复机制,试图修复由PARP抑制引起的DNA损伤。使用容易出错的DNA修复途径反而会导致基因组的碎片化,最终杀死细胞,而不是将受损的DNA序列恢复到其原始形式。结果就是导致肿瘤细胞损伤得不到修复,肿瘤细胞凋亡^[32-33]。

同时,PARP抑制剂与以铂为基础的化疗药物具有协同作用,特别是针对HDR缺陷的细胞^[34]。铂盐是DNA损伤剂,会导致DNA交联链的形成,而这种交联链部分可由HDR修复。所以当HDR缺陷时,对患者有效的铂类化疗,再联合PARP抑制剂,利用“合成致死”作用,可加速催化肿瘤细胞的凋亡^[35],这种“合成致死”作用可用于化疗后的“维持”治疗。目前已有PARP抑制剂(如尼拉帕利布、鲁卡帕利等)获得批准用于治疗卵巢癌患者。

综上,在致癌代谢物积累诱发的HDR缺陷型肿瘤中,肿瘤细胞对PARP抑制剂的药物敏感性提高,肿瘤细胞DNA损伤得不到修复,从而促进肿瘤细胞凋亡,提高治疗效果。

2.2 致癌代谢物IDH突变在肿瘤治疗中的潜力

IDH突变积累的过量的D-2-HG,是抑制 α -KG依赖的双加氧酶的关键物。D-2-HG可以改变DNA和组蛋白甲基化程度,并抑制正常的分化过程,可能会促进急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)和某些恶性肿瘤的发生。IDH1和IDH2突变在许多人类恶性肿瘤(以急性髓细胞白血病和胶质瘤为代表)中流行。人们进行了密集的研究工作,以确

定突变的IDH的小分子抑制剂,并将这些分子开发为抗癌治疗的药物^[36]。

2.2.1 急性髓细胞白血病 突变型IDH靶向治疗急性髓细胞白血病的潜在疗效已经在一些临床前研究中得到了证实。2013年,Agios制药公司开发了工具化合物AGI-6780,AGI-6780是突变型IDH2的一种有效和选择性的变构抑制剂。在这项研究中,AGI-6780诱导了TF-1红白血病细胞和原代人类AML细胞的分化^[37]。随后,Agios调查人员对其他IDH2 R140Q抑制剂进行了高通量筛选,并确定了一些对突变的IDH2酶具有抑制活性的三嗪化合物^[38]。经过一系列旨在提高溶解度、清除度和口服生物利用度的药物化学优化步骤,化合物AG-221(Enasidenib)被确定为突变型IDH2的口服生物可用变构抑制剂,可用于临床治疗。

至关重要的是,IDH突变白血病的临床前和临床研究的结果表明,突变IDH1/2的抑制剂是有效的,因为D-2-HG水平降低,消除了髓系分化的障碍,从而促进了IDH突变的原始细胞的分化^[39-40]。事实上,最近有报道称,在少数复发或难治性AML患者中,使用突变IDH1或突变IDH2的抑制剂进行治疗可能会引发临床分化综合征,以白细胞增多和中性粒细胞恢复旺盛为特征^[41-42]。这些发现表明,临床医生必须意识到突变IDH的抑制剂可能会导致AML患者出现分化综合征等并发症。此外,在接受突变IDH的抑制剂治疗的AML患者中,观察到的强劲的成髓细胞分化、中性粒细胞恢复和血小板恢复有力地支持了突变IDH的抑制剂可能的作用机制,突变IDH的抑制剂通过减少D-2-HG刺激原始细胞分化。

2.2.2 胶质瘤 鉴于IDH突变体的新构象活性与肿瘤细胞的恶性转化相关,直接靶向突变酶一直是一个热门的策略。ROHLE等^[43]报道了IDH突变体的第一个合成抑制剂AGI-5198,它可以阻断D-2-HG的产生,并在体内抑制IDH1突变胶质瘤异种移植物的肿瘤生长。第二代IDH突变抑制剂ivosidenib(AG-120)和vorasidenib(AG-881)目前已被美国食品和药物管理局批准用于IDH突变AML的治疗^[44]。目前,大量临床研究已经完成或正在进行中,以评估ivosidenib和vorasidenib治疗IDH突变的髓系恶性肿瘤和实体肿瘤(包括胶质瘤)的安全性和有效性^[45]。这些突变IDH的抑制剂显示出改变了的脑浆比,表明它们可能对IDH1突变的胶质瘤有效^[46]。其他几种突变IDH的

抑制剂, 如BAY1436032, 已经在动物模型中显示出相应的治疗效果^[47]。两项临床研究(NCT03127735和NCT02746081)目前正在进行中, 以分别在IDH1突变的AML患者或晚期实体肿瘤患者中证实这些发现。

此外, 如上所述, IDH突变导致肿瘤细胞甲基化程度升高。重要的是, 高甲基化表型可能与癌基因激活有关。因此, 纠正表观遗传失调被认为是IDH突变型癌症的一种潜在治疗策略。FRAMAHAN等^[48]发现, IDH突变的胶质瘤在CCCTC结合因子(CTCF)结合部位表现出高度的甲基化, 这种高甲基化状态损害了该蛋白质的亲和力。CTCF结合的缺失允许增强子介导血小板衍生生长因子受体A(platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)的结构性表达, PDGFRA是一种已知的与胶质瘤发生有关的有丝分裂原。给予脱甲基剂可部分恢复CTCF结合, 导致PDGFRA表达减少。另有研究表明, DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)抑制剂地西他滨在体外和体内都能抑制IDH突变的胶质瘤细胞的增殖^[49-50]。类似地, 5-氮胞苷, 一种抑制DNA甲基转移酶活性的胞苷类似物, 可导致IDH1突变的胶质瘤异种移植瘤的退化^[51]。然而, 尽管表观遗传调节剂可能充分逆转IDH相关的高甲基化表型, 但它们对IDH突变的肿瘤中的代谢重编程和DNA修复途径等的影响, 仍不清楚。

3 问题与展望

越来越多的研究证实了致癌代谢物的积累对肿瘤发生发展具有重要的影响, 除IDH突变外, SDH突变与肝癌、胆管癌、T细胞急性白血病、肾癌、胃肠道肿瘤等恶性疾病的相关性也被相继报道。此外, 也有研究表明, FH显性突变会导致肿瘤如子宫肌瘤、肌瘤病、肾癌、卵巢囊腺瘤和乳腺癌等的易感性。尽管如此, 无论是IDH、SDH还是FH都有多种突变亚型, 例如目前大部分的病例报道都以SDHB缺失多见, 而SDHA、SDHC和SDHD缺陷型的病例较少, 它们在临床特征上是否存在一定的差别, 以及在治疗及预后上是否会有相应的差异, 还需要更多的研究来分析评估。

人们可能会注意到3个代谢性肿瘤抑制基因IDH、FH和SDH突变的共同机制。IDH突变导致肿瘤代谢物D-2-HG的积聚和 α -KG的减少。代谢酶突变与肿瘤发生发展的关系具体表现: 与代谢相关

的抑癌基因发生突变, 导致代谢中间产物发生改变, 诱发肿瘤的产生。对于抑癌基因IDH、FH和SDH, 共同的靶点是依赖 α -KG的双加氧酶, 包括KDM和DNA去甲基酶。这些结果表明操纵代谢物或代谢酶有可能为癌症提供一种潜在的治疗方法。众所周知, 新陈代谢可以通过转录来调节, 它控制着代谢酶的表达水平。然而, 相关研究也提出了致癌代谢物与肿瘤相互作用的机制: 通过改变代谢中间产物(如延胡索酸和琥珀酸)的水平来调节转录; 通过表观遗传修饰影响基因表达。

此外, IDH1/2的高频突变对肿瘤的诊断和治疗具有不同意义。IDH1/2突变促进了原发性肿瘤的恶性转化, 同时也具有潜在的抗肿瘤优势。作为IDH1/2突变体产生的肿瘤代谢物, D-2-HG竞争性地抑制 α -KG依赖的双加氧酶活性, 促进肿瘤的发生。但是, IDH1/2突变和D-2-HG通过影响代谢发挥抗肿瘤作用, 例如, IDH1/2突变和D-2-HG抑制了多条DNA修复途径, 从而对放射治疗和DNA损伤剂有更好的反应^[52]。

总体而言, 致癌代谢物引起肿瘤发生发展的具体生理机制尚不明确, 因此确定在TCA循环中产生的致癌代谢物的明确致癌机制仍然具有挑战性。TCA循环中关键分子通路的深入研究也将对开发高效、选择性的治疗方法具有重要意义。

参考文献 (References)

- [1] BRUNI F. MITOCHONDRI: from physiology to pathology [J]. Life, 2021, 11(9): 991.
- [2] KANG W, SUZUKI M, SAITO T, et al. Emerging role of TCA cycle-related enzymes in human diseases [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 13057.
- [3] MCGUIRK S, AUDET-DELAGE Y, ST-PIERRE J. Metabolic fitness and plasticity in cancer progression [J]. Trends Cancer, 2020, 6: 49-61.
- [4] ROBBIANI D F, NUSSENZWEIG M C. Chromosome translocation, B cell lymphoma, and activation-induced cytidine deaminase [J]. Annu Rev Pathol, 2013, 8: 79-103.
- [5] LIU S, CADOUX-HUDSON T, SCHOFIELD C J. Isocitrate dehydrogenase variants in cancer-cellular consequences and therapeutic opportunities [J]. Curr Opin Chem Biol, 2020, 57: 122-34.
- [6] PETRIDIS P D, HORENSTEIN C I, PEREIRA B, et al. BOLD asynchrony elucidates tumor burden in IDH-mutated gliomas [J]. Neuro Oncol, 2022, 24(1): 78-87.
- [7] 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: 722-31.
- [8] DALLA POZZA E, DANDO I, PACCHIANA R, et al. Regulation of succinate dehydrogenase and role of succinate in cancer

- [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98: 4-14
- [9] GILL A J. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia [J]. *Histopathology*, 2018, 72(1): 106-16.
- [10] VANHARANTA S, BUCHTA M, MCWHINNEY S R, et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma [J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(1): 153-9.
- [11] YANG M, SOGA T, POLLARD P J, et al. The emerging role of fumarate as an oncometabolite [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 85.
- [12] 魏晨, 徐瑞华, 鞠怀强. 三羧酸循环的代谢物与肿瘤发生相关性的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床* (WEI C, XU R H, JU H Q. Advances in relationship between tricarboxylic acid cycle metabolites and tumor development [J]. *Chin J Clin Oncol*), 2021, 48(21): 1088-92.
- [13] LAUKKA T, MARIANI C J, IHANTOLA T, et al. Fumarate and succinate regulate expression of hypoxia-inducible genes via TET enzymes [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(8): 4256-65.
- [14] NAIK P P, PANIGRAHI S, PARIDA R, et al. Metabostemness in cancer: linking metaboloepigenetics and mitophagy in remodeling cancer stem cells [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(1): 198-213.
- [15] CHOU F J, LIU Y, LANG F, et al. D-2-hydroxyglutarate in glioma biology [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2345.
- [16] WEINERT B T, SCHÖLZ C, WAGNER S A, et al. Lysine succinylation is a frequently occurring modification in prokaryotes and eukaryotes and extensively overlaps with acetylation [J]. *Cell Rep*, 2013, 4(4): 842-51.
- [17] WU X, ZHANG Y. TET-mediated active DNA demethylation: mechanism, function and beyond [J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(9): 517-34.
- [18] TSAGARATOU A, LIO C J, YUE X, et al. TET methylcytosine oxidases in T cell and B cell development and function [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 220.
- [19] SCOTT-BROWNE J P, LIO C J, RAO A. TET proteins in natural and induced differentiation [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2017, 46: 202-8.
- [20] JOSHI K, ZHANG L, BRESLIN S J P, et al. Role of TET dioxygenases in the regulation of both normal and pathological hematopoiesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 294.
- [21] LIO C J, SHUKLA V, SAMANIEGO-CASTRUITA D, et al. TET enzymes augment activation-induced deaminase (AID) expression via 5-hydroxymethylcytosine modifications at the Aicda superenhancer [J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(34): eaau7523.
- [22] ADAM S, BRÄCKER J, KLINGEL V, et al. Flanking sequences influence the activity of TET1 and TET2 methylcytosine dioxygenases and affect genomic 5hmC patterns [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 92.
- [23] SCHÜBELER D. Function and information content of DNA methylation [J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 321-6.
- [24] MITTELSTRAß K, WALDENBERGER M. DNA methylation in human lipid metabolism and related diseases [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29(2): 116-24.
- [25] LIU Y, GU Y, ZHANG M, et al. Excavation of molecular subtypes of endometrial cancer based on DNA methylation [J]. *Genes*, 2022, 13(11): 2106.
- [26] SULKOWSKI P L, CORSO C D, ROBINSON N D, et al. 2-hydroxyglutarate produced by neomorphic IDH mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(375): eaal2463.
- [27] SULKOWSKI P L, SUNDARAM R K, OECK S, et al. Krebs-cycle-deficient hereditary cancer syndromes are defined by defects in homologous-recombination DNA repair [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(8): 1086-92.
- [28] SULKOWSKI P L, OECK S, DOW J, et al. Oncometabolites suppress DNA repair by disrupting local chromatin signalling [J]. *Nature*, 2020, 582(7813): 586-91.
- [29] WU S, LI X, GAO F, et al. PARP-mediated PARylation of MGMT is critical to promote repair of temozolomide-induced O6-methylguanine DNA damage in glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(6): 920-31.
- [30] MIN A, IM S A. PARP inhibitors as therapeutics: beyond modulation of PARylation [J]. *Cancers*, 2020, 12(2): 394.
- [31] LI N, LIU Q, TIAN Y, et al. Overview of fuzuloparib in the treatment of ovarian cancer: background and future perspective [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 33(6): e86.
- [32] RYAN K, BOLAÑOS B, SMITH M, et al. Dissecting the molecular determinants of clinical PARP1 inhibitor selectivity for tankyrase1 [J]. *Biol Chem*, 2021, 296: 100251.
- [33] MATEO J, LORD C J, SERRA V, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9): 1437-47.
- [34] BONADIO R C, ESTEVEZ-DIZ M D P. Perspectives on PARP inhibitor combinations for ovarian cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 754524.
- [35] XIE T, DICKSON K A, YEE C, et al. Targeting homologous recombination deficiency in ovarian cancer with parp inhibitors: synthetic lethal strategies that impact overall survival [J]. *Cancers*, 2022, 14(19): 4621.
- [36] 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.
- [37] WANG F, TRAVINS J, DELABARRE B, et al. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation [J]. *Science*, 2013, 340(6132): 622-6.
- [38] 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.
- [39] HU C, ZENG Z, MA D, et al. Discovery of novel IDH1-R132C inhibitors through structure-based virtual screening [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 982375.
- [40] MECKLENBRAUCK R, HEUSER M. Resistance to targeted therapies in acute myeloid leukemia [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2022, 10: 1007.
- [41] BIRENDRA K C, DINARDO C D. Evidence for clinical differentiation and differentiation syndrome in patients with acute myeloid leukemia and idh1 mutations treated with the targeted mutant IDH1 inhibitor, AG-120 [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16(8): 460-5.
- [42] BYUN J M, YOO S J, KIM H J, et al. IDH1/2 mutations in acute myeloid leukemia [J]. *Blood Res*, 2022, 57(1): 13-9.
- [43] RAGON B K, DINARDO C D. Targeting IDH1 and IDH2 mutations in acute myeloid leukemia [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2017, 12(6): 537-46.
- [44] DINARDO C D, STEIN E M, DE BOTTON S, et al. Durable re-

- missions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): 2386-98.
- [45] MELLINGHOFF I K, PENAS-PRADO M, PETERS K B, et al. Vorasidenib, a dual inhibitor of mutant IDH1/2, in recurrent or progressive glioma; results of a first-in-human phase I trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(16): 4491-9.
- [46] POPOVICI-MULLER J, LEMIEUX R M, ARTIN E, et al. Discovery of AG-120 (Ivosidenib): a first-in-class mutant IDH1 inhibitor for the treatment of IDH1 mutant cancers [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(4): 300-5.
- [47] PUSCH S, KRAUSERT S, FISCHER V, et al. Pan-mutant IDH1 inhibitor BAY 1436032 for effective treatment of IDH1 mutant astrocytoma *in vivo* [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133: 629-44.
- [48] FLAVAHAN W A, DRIER Y, LIAU B B, et al. Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas [J]. *Nature*, 2016, 529(7584): 110-4.
- [49] TURCAN S, FABIUS A W, BORODOVSKY A, et al. Efficient induction of differentiation and growth inhibition in IDH1 mutant glioma cells by the DNMT inhibitor Decitabine [J]. *Oncotarget*, 2013, 4(10): 1729-36.
- [50] CHEN C, WANG Z, QIN Y. Connections between metabolism and epigenetics: mechanisms and novel anti-cancer strategy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 935536.
- [51] BORODOVSKY A, SALMASI V, TURCAN S, et al. 5-azacytidine reduces methylation, promotes differentiation and induces tumor regression in a patient-derived IDH1 mutant glioma xenograft [J]. *Oncotarget*, 2013, 4(10): 1737-47.
- [52] HE Q, CHEN J, XIE Z, et al. Wild-type isocitrate dehydrogenase-dependent oxidative decarboxylation and reductive carboxylation in cancer and their clinical significance [J]. *Cancers*, 2022, 14(23): 5779.