

黄蓬, 教授, 博士生导师, 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室研究员, 国家特聘专家, 广东省医学领军人才。黄蓬教授长期从事肿瘤代谢及其调控、线粒体代谢和氧化还原平衡机制以及靶向肿瘤代谢的抗癌新药研究, 揭示肿瘤代谢异常和氧化还原代谢异常对肿瘤微环境和免疫功能的影响, 并致力于针对代谢关键靶点的抗肿瘤药物的研发; 主持和参与国家自然科学基金重点项目、科技部重大研发计划、广东省科技计划、广州市科技计划等科研项目。相关科研成果发表在*Nature、Cell、Nat Rev Drug Discov、Cancer Cell、Nat Cell Biol、JNCI、Blood*等期刊, 共发表SCI论文200余篇。连续7年入选"中国高被引学者", 连续两年入选全球前2%顶尖科学家"终身科学影响力排行榜"。担任广东省抗癌协会理事, 广东省抗癌协会肿瘤代谢专业委员会首任主任委员。

IDH2介导的肿瘤代谢异常及靶向药物研发进展

刘俏 罗冰玲 曾佩婷 乔爽 李江江 黄蓬* (华南恶性肿瘤防治全国重点实验室,广东省恶性肿瘤临床医学研究中心,中山大学肿瘤防治中心,广州 510060)

摘要 异柠檬酸脱氢酶2(IDH2)作为三羧酸(TCA)循环的关键酶催化异柠檬酸和α-酮戊二酸(α-KG)之间的相互转化,在肿瘤代谢重塑过程中具有重要作用。IDHs家族包含三个蛋白IDH1、 IDH2、IDH3,其定位和功能各有不同,其中IDH2的突变和表达异常在多种肿瘤进程中广泛存在。 但代谢的复杂性及代谢物功能的多效性,使得靶向代谢通路的抗肿瘤治疗存在巨大挑战。该文围 绕肿瘤代谢异常尤其是野生型IDH2介导的代谢改变在癌症发生发展中的研究及其靶向药物研发 展开阐述。

关键词 异柠檬酸脱氢酶2; 肿瘤代谢重塑; 靶向IDH2药物研发

IDH2 Mediated Metabolic Reprogramming and Targeted Drug Development

LIU Qiao, LUO Bingling, ZENG Peiting, QIAO Shuang, LI Jiangjiang, HUANG Peng*

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract IDH2 (isocitrate dehydrogenase 2) is a key enzyme that catalyzes the conversion between isocitrate and α -KG (α -ketoglutarate) in the TCA (tricarboxylic acid) cycle, which plays an important role in the tumor metabolic reprogramming. The IDHs family consists of IDH1, IDH2, and IDH3, which differ in their subcellular

收稿日期: 2024-12-25 接受日期: 2025-01-21

国家科技部重点研发计划(批准号: 2020YFA0803302)、国家自然科学基金青年项目(批准号: 82300179)和中山大学肿瘤防治中心高层次人才特殊支持计划(批准号: CIRP-SYSUCC-0003)资助的课题

^{*}通信作者。Tel: 020-87343511, E-mail: huangpeng@sysucc.org.cn

Received: December 25, 2024 Accepted: January 21, 2025

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2020YFA0803302), the Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82300179), and the Cancer Innovative Research Program of Sun Yat-sen University Cancer Center (Grant No.CIRP-SYSUCC-0003)

^{*}Corresponding author. Tel: +86-20-87343511, E-mail: huangpeng@sysucc.org.cn

advancements in the development of IDH2-targeting therapeutics.

localizations and functions. Mutations and aberrant expression of IDH2 are commonly observed in various tumorigenic processes. The complexity of cancer metabolism and the diverse functional roles of metabolites present major challenges in targeting metabolic pathways for cancer therapy. This article focuses on metabolic abnormalities in cancer, especially the metabolic changes mediated by elevated expression of wild-type IDH2, and reviews the latest

Keywords isocitrate dehydrogenase 2; metabolic reprogramming in cancer; IDH2-targeted drug development

肿瘤代谢网络的重塑及其调控机制的相应改 变是恶性肿瘤的重要生化特征,而线粒体作为代谢 活动的中枢,在肿瘤细胞代谢重编程中起着重要作 用。异柠檬酸脱氢酶2(isocitrate dehydrogenase 2, IDH2)作为线粒体TCA循环的关键酶,催化异柠檬酸 和α-酮戊二酸(α-ketoglutarate, α-KG)之间的相互转 化,现有研究证实IDH2在多种类型的肿瘤中存在异 常表达或突变的现象。过往的研究主要聚焦于突变 型IDH2及其产生的致癌代谢物2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutarate, 2-HG), 靶向于突变型IDH2的药物恩 西地平(Enasidenib, AG221), 在治疗 IDH2突变的成 人复发或难治性急性髓细胞白血病方面取得一定疗 效;在此基础上进行结构或效应优化的小分子抑制 剂仍在研发,部分已进入临床试验阶段,其中同时靶 向突变型IDH1/2的沃拉西德尼(Vorasidenib, AG881) 己于2024年8月获得FDA批准上市[1-2]。近年来,野生 型IDH2在癌症发展中的作用及机制逐渐受到关注, 其作为肿瘤代谢异常调控的关键节点,可望为未来 代谢类药物研发提供新的视角和潜在靶点,但目前 尚未有特异性药物进入临床。本文旨在深入探讨肿 瘤内IDH2介导代谢的异常现象,尤其是针对野生型 IDH2介导的肿瘤代谢改变及其靶向药物研发展开 论述,以期为肿瘤治疗策略提供新的思路。

1 肿瘤代谢重塑

为维持肿瘤的恶性表型, 癌细胞具有不同于正 常细胞的代谢特征。肿瘤基因激活、抑癌基因失活、 肿瘤微环境、代谢酶突变或代谢调控蛋白的活性 变化等多种因素, 共同驱动了肿瘤细胞的代谢重编 程(metabolic reprogramming)或代谢重塑(metabolic remodeling)过程^[3-4], 形成肿瘤细胞独特的代谢模式, 该模式已被广泛认为是肿瘤的特征之一^[5]。肿瘤细 胞代谢异常的发现最早可追溯到1924年由德国著名 的生物化学家Otto Heinrich WARBURG首次描述的 "瓦尔堡效应"(Warburg effect,曾称瓦伯格效应):即 使在氧气充足的情况下,肿瘤细胞中糖酵解速率远 高于正常细胞。WARBURG认为肿瘤细胞主要通 过糖酵解途径获得肿瘤细胞增殖所需的大量 ATP。 在此过程中,糖酵解途径生成的丙酮酸不再进入三 羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA循环,又称 为Krebs循环或柠檬酸循环)进行有氧氧化,而是在 乳酸脱氢酶的催化下生成乳酸。WARBURG因在 细胞能量代谢领域的卓越贡献,特别是在线粒体代 谢酶的发现及其性质的研究方面的突破,于1931年 被授予诺贝尔医学和生理学奖(www.Otto Warburg-Biographical-NobelPrize.org)。

值得注意的是,肿瘤细胞中异常活化的糖酵解 不仅能为肿瘤细胞供给能量,同时还偶联多种代谢 途径,如磷酸戊糖途径、氨基酸代谢、氧化磷酸化 等^[4,6-7],线粒体相关的代谢活动如谷氨酸谷氨酰胺代 谢、脂肪酸合成与氧化等代谢途径均异常活跃。随 着研究的不断深入,越来越多的证据表明肿瘤细胞 具有高度代谢适应性和高效利用有限的营养物质的 特性,肿瘤细胞除了能利用葡萄糖外,还能有效摄取 并代谢谷氨酰胺、脂肪酸、乙酸等小分子代谢物, 以满足其持续生长和快速增殖的需求。

肿瘤细胞的代谢改变与其发生发展的过程密 不可分,其自身分泌生长信号、突破端粒的复制限 制、重编程细胞内基因的表达、抵御细胞凋亡、实 现免疫逃逸、促进细胞迁移和浸润、增强血管新生 作用等生物学过程,都在不同程度地影响肿瘤细胞 代谢状态。换言之,肿瘤的发生促进了细胞代谢的 改变。然而,随着肿瘤生物学研究技术的不断进步, 人们可检测到细胞代谢异常发生于细胞出现明显恶 性行为表型之前。研究发现结直肠癌中缺氧和低糖 的微环境条件导致遗传不稳定性,进而促进KRAS 野生型的细胞获得突变,表明细胞代谢异常可以导 致原癌基因突变。研究细胞代谢重编程的机制及其 与肿瘤发生发展的关系,可从代谢异常调控的角度 阐明肿瘤发生的新机制,再通过干预和修正异常的 细胞代谢模式,实现为肿瘤预防、诊断和治疗提供 新思路的愿景。

2 TCA循环与肿瘤

三羧酸循环(TCA循环),是发生在线粒体中与 氧化磷酸化相偶联的一系列生化反应^[8]。它将乙酰 辅酶 A氧化形成二氧化碳和还原当量(NADH/H⁺和 FADH₂),后者携带电子和H⁺进入电子传递链,将电 子和H⁺传递给氧分子而产生水,同时产生跨膜电位 为ATP合成供能^[9]。在功能上,TCA循环参与了三大 营养物质葡萄糖、氨基酸和脂肪酸的代谢过程。除 了分解代谢途径外,TCA循环的中间产物也是许多 生物合成如脂肪酸和类固醇合成的前体,参与糖异 生、氨基酸合成、卟啉类合成等代谢途径,同时,不 同的代谢途径通过回补反应(anaplerotic reaction)对 失去的中间体予以及时补充,保证了循环的正常运 转。

代谢不仅为肿瘤细胞提供物质和能量基础,而 且其产物可作为信号分子调控基因表达,从而影响 肿瘤的发生发展^[10]。近年来TCA循环与肿瘤领域的 研究发现了AMPK介导的丙酮酸脱氢酶复合体α亚 基(pyruvate dehydrogenase alpha subunit, PDHA)磷酸 化驱动了TCA循环,进而促使了肿瘤细胞适应转移 微环境最终实现了癌症的转移^[11]。经典的TCA循环 发生在线粒体内,其中的许多中间代谢物参与DNA 和组蛋白修饰, LIU等^[12]揭示了细胞核中非经典TCA 循环的存在,证实了代谢途径与表观遗传之间具有 关联性。此外,编码TCA循环中关键酶的基因若发 生突变,与之相关的代谢产物的异常累积有助于恶 性肿瘤的发展,例如,延胡索酸酶(fumarate hydratase, FH)缺失/突变会导致肾细胞癌和遗传性平滑 肌瘤, 琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH) 突变常见于副神经节瘤、嗜铬细胞瘤和胃肠道间 质瘤[13]。

经典的TCA循环反应方向为氧化性TCA(正向) 循环(oxidative TCA cycle),在某些自养真菌和古细 菌中存在一种二氧化碳固定途径,该反应呈现逆向 运行的TCA循环,该过程称为还原性TCA(逆向)循 环(reductive TCA cycle),以柠檬酸合酶作为关键限 速酶,此循环被认为是糖、脂类、氨基酸、嘧啶等 有机分子的重要生产途径^[14-16]。肿瘤细胞在线粒 体应激或乏氧情况下,摄取谷氨酰胺经线粒体内的 IDH2催化还原性TCA循环,生成柠檬酸,后者被转 运出线粒体,产生乙酰辅酶A(acetyl-CoA),用于维持 肿瘤细胞增殖所需生物大分子的合成,此过程对于 肿瘤细胞的生长至关重要^[17-19]。TCA循环不仅仅是 正常细胞代谢的核心枢纽,同时也是肿瘤细胞在除 糖酵解途径以外,获取合成生长所需生物大分子的 重要途径。进一步了解还原性TCA循环在肿瘤发展 中的作用,确定其代谢关键环节,可为靶向代谢治疗 提供重要生化基础。

3 异柠檬酸脱氢酶与肿瘤

3.1 异柠檬酸脱氢酶的定位及功能

异柠檬酸脱氢酶(IDHs)是催化异柠檬酸(isocitrate, ICT)氧化脱羧生成α-酮戊二酸(α-KG)的重要代 谢酶。人类基因谱中有5个*IDH*基因,编码三种IDH 亚型:IDH1、IDH2、IDH3。IDH1和IDH2均为二聚 体形式,均以NADP⁺作为辅助因子发挥功能。其编 码IDH1和IDH2的基因分别位于2号染色体和15号染 色体上,分别有10个和11个外显子,均存在一种剪切 方式,分别编码414个和452个氨基酸。此外,二者的 细胞定位各异:IDH1位于细胞质和过氧化物酶体中, 而IDH2位于线粒体中^[20]。IDH3则是由αβ和αγ亚基 组成的异二聚体组装成的α2βγ异四聚体,在线粒体 内以NAD⁺作为辅助因子发挥功能^[21]。

IDH不同亚型的催化功能相同,但在细胞内代 谢分工却有所不同。IDH3是正常细胞中TCA循环 的限速酶,其生成α-KG和NADH后,α-KG被进一 步代谢为琥珀酸酯,NADH被电子传输链利用生成 ATP,该过程不可逆。肿瘤细胞则更依赖于IDH1和 IDH2提供物质和能量转化,且IDH1和IDH2酶催化 异柠檬酸向α-KG的转化是可逆的。研究表明,在低 氧条件下主要发生逆向反应,由谷氨酰胺和谷氨酸 来源的α-KG通过还原羧化生成异柠檬酸,后者进一 步转化为柠檬酸,该过程对于低氧条件下细胞内的 脂质和胆固醇的生物合成至关重要^[22-26]。

3.2 IDH2的活性

如前所述, IDH2位于线粒体, 其由3个结构域 组成, 形成同型二聚体, 以NADP⁺/NADPH作为电子 受体或供体, 与二价金属离子(如Mn²⁺或Mg²⁺)结合 发挥全酶活性(图1)。每个IDH2亚基包含1个大结



图1 野生型IDHs和肿瘤相关的IDHs的亚细胞定位和催化的化学反应(根据参考文献[27]修改) Fig.1 Subcellular localization and chemical reactions catalyzed by wild-type IDHs and tumor-derived mutant IDH molecules (modified from reference [27])

构域(氨基酸残基1-103和286-414)、1个小结构 域(氨基酸残基104-136和186-285)和1个扣环结 构域(氨基酸残基137-185)^[28]。在大、小结构域之 间形成的亲水裂隙作为活性位点,包括NADP⁺结合 位点和ICT-金属离子结合位点。第140位和第172位 的精氨酸(Arg140和Arg172),联同第149位的精氨酸 (Arg149)和第256位的赖氨酸(Lys256),共同稳定异 柠檬酸(ICT)结合口袋^[29]。目前尚缺乏野生型IDH2 的蛋白晶体结构解析,对突变型IDH2的晶体结构分 析发现,Lys256静电排斥活性中心的相反位置上富 含赖氨酸簇,从而使底物结合口袋易于接近,并使 ICT结合成为可能。若Lys256发生乙酰化修饰会导 致静电排斥力减小,引起结合口袋变窄,从而降低 IDH2的催化活性^[29]。此外,有研究表明线粒体Sirtuins是IDH2的去乙酰化酶^[30],乙酰化/去乙酰化作用 是调控IDH2活性的关键模式之一。

3.3 α-KG的多效性

除了作为TCA循环中的关键限速酶外, IDHs 还通过NAD(P)H/NAD(P)⁺代谢参与细胞的氧化还 原平衡^[31]、影响α-KG依赖性的DNA修复过程^[32]。 α-KG是TCA循环的关键代谢物,也被认为是参与 细胞内广泛信号通路的多功能活性小分子。α-KG 主要由异柠檬酸经IDHs氧化脱羧生成,也可以通 过谷氨酰胺的回补作用经谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)和谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH)氧化脱氨产生,或通过草酰乙酸的转氨作用 由谷氨酸生成^[33]。其活性取决于两个弱酸性的羧 基以及位于α位的羰基。与大多数TCA循环的中 间产物相似,α-KG可以在线粒体基质和细胞质之 间相互转运,通过电压依赖性阴离子通道1(voltagedependent anion-selective channel protein 1, VDAC1) 穿过线粒体外膜,并通过α-KG/苹果酸逆向转运蛋白 穿过线粒体内膜^[34]。

α-KG参与调节蛋白质的合成^[33],通过控制ε-N-三甲基--赖氨酸的左旋肉碱生物合成参与调节脂质 代谢等^[35]。此外,α-KG的非酶氧化脱羧作用可以 中和体内的活性氧自由基(如H₂O₂),恢复细胞氧化 还原状态,防止氧化应激损伤^[36]。重要的是,α-KG 是许多Fe(II)/2-酮戊二酸依赖性双加氧酶[(Fe(II)/2oxoglutarate dependent dioxygenases, OGDDs]的专性 共底物,如组蛋白去甲基化酶(jumonji C domain containing proteins, JmjCs)家族、DNA去甲基化酶(teneleven translocations, TETs)家族、RNA去甲基化酶 (fat mass and obesity-associated protein, FTO)以及催 化缺氧诱导因子-1/2α(hypoxia-inducible transcription factors 1/2α, HIF-1/2α)的脯氨酸羟基化的羟基化酶 (prolyl 4-hydroxylases, PHDs), 这些酶催化一系列的 生化过程和反应,导致DNA、RNA、蛋白质和脂质 的化学修饰,从表观遗传学、蛋白质翻译后修饰等 方面调控基因表达,并影响细胞应对缺氧的能力[27]。

3.4 突变型IDH2的生理学改变及研究进展

自21世纪初, PARSONS等在神经胶质瘤中检 测到IDH1的R132和IDH2的R172位点突变^[37-38]后, 后续研究相继在急性髓系白血病(10.00%)、胆管癌 (20.00%)、肺癌(0.69%)、肝癌(2.65%)等常见肿瘤

以及较罕见的肿瘤如血管免疫性母细胞性T细胞淋 巴瘤(20.00%~30.00%)、软骨肉瘤(38.00%~86.00%)、 鼻窦未分化癌(49.00%~82.00%)中均检测到IDH1 和IDH2的突变[39-40]。随着研究的进一步深入,人们 发现不同肿瘤类型中IDH1/2基因的突变具有4个特 点。(1) 肿瘤中的 IDH1/2 基因的突变主要是体细胞 突变^[41]。(2)目前发现的所有肿瘤的IDH1/2突变均 为杂合突变^[42]。(3) 几乎所有 IDH1/2突变都会导致 单一的氨基酸替换^[43],如IDH1第132位的精氨酸残 基突变成组氨酸(R132H), IDH2第140位的精氨酸残 基突变为谷氨酰胺(R140Q)以及第172位的精氨酸 残基突变为赖氨酸(R172K), 这三个氨基酸残基均 位于酶催化活性中心的保守区域,提示突变可能对 酶的催化活性有直接影响。图2所示为IDH2蛋白三 维结构模拟示意图,该图根据PDB 5I96的蛋白晶体 结构调整而成,图中标注了常见的IDH2蛋白的突变 位点: R140Q以及R172K。然而,极少存在IDH1和 IDH2同时突变的情况^[44]。(4) IDH1/2的突变并不是 简单的"失活"("loss-of-function")突变, 而是"功能获 得性"("gain-of-function")突变^[45]。

突变后的IDH1/2获得了新的催化活性,可将 其正常产物α-KG进一步还原生成2-羟基戊二酸(2-HG)^[45-46]。由于与α-KG的化学结构极为相似,2-HG 竞争性抑制OGDD,从表观遗传调控的层面引起 DNA高甲基化和基因组的异常表达,导致细胞分化



图2 IDH2蛋白三维结构示意图(修改自PDB 5196) Fig.2 IDH2 3D protein structure diagram (adapted from PDB 5196)

阻滞及恶性增殖,从而发挥促癌作用[47-48]。越来越 多的证据表明, IDHs突变参与多种血液系统肿瘤和 实体肿瘤的发生与发展, 深入研究 IDHs突变或其产 物2-HG的功能及分子机制对肿瘤的早期诊断、治 疗和预后判断具有重要意义,同时也为IDHs突变 的肿瘤治疗提供了新的思路。2016年世界卫生组 织(WHO)首次提出了根据"是否存在IDHs突变和 1p/19q缺失"的标准对弥散性胶质瘤进行分类,用于 指导疾病危险度评分和预后判断,从而建立了中枢 神经系统肿瘤分子诊断的新概念[49]。2017年, 恩西 地平(Enasidenib, AG-221)作为首个靶向IDH2突变体 的口服小分子药物获得FDA批准上市^[50]。次年, 靶 向IDH1突变体的抑制剂艾伏尼布(Ivosidenib, AG-120)亦获批用于临床^[51]。2022年初,艾伏尼布在中 国获批上市,用于治疗携带IDH1突变的复发或难治 性成人急性髓系白血病(AML)^[52]。IDHs突变的发现 以及针对IDHs突变体的靶向药物的应用是肿瘤精 准治疗和药物研发又一成功的例证。

4 肿瘤中野生型IDH2的研究近况

IDHs突变体在肿瘤进展中的研究推进了靶向 肿瘤代谢的精准治疗手段的发展,并成功实现了临 床转化。随着研究深入, 越来越多的证据提示野生 型IDH2在多种肿瘤中出现表达失调的现象,并且这 种表达改变与多种肿瘤的预后密切相关。在食管鳞 状细胞癌[53]、非小细胞肺癌[54]、乳腺癌[55]、头颈部 肿瘤^[56]和多发性骨髓瘤^[57]等中,野生型IDH2呈现高 表达,并与病人的不良预后相关,而在肾癌、肝细胞 癌和胃癌中则表现为IDH2的低表达与患者预后不 良相关[58-60],提示野生型IDH2的表达水平不同时,在 不同类型的肿瘤中可能具有不同作用。基于突变型 IDH2的研究进展,进一步探索野生型IDH2在肿瘤发 生发展中的潜在作用和机制,不仅对于了解不同类 型肿瘤独特的代谢模式、重新认识IDH2与肿瘤的 关系等问题十分重要,也为肿瘤精准治疗发掘新的 潜在靶点。

最近的一系列研究发现,野生型IDH2在非小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、 三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)及急性髓系白血病(AML)中均表达上调,并与病人的不良预后相关^[61-66]。值得特别注意的是,在TNBC和AML 细胞中,由IDH2介导的还原性(逆向)TCA(逆向)循 环活跃,促进α-KG向异柠檬酸/柠檬酸的转化,利于 肿瘤细胞高效利用谷氨酰胺进入TCA循环产生柠檬 酸。后者能产生乙酰辅酶A,用于脂质合成,利于肿 瘤细胞的快速增殖^[63,65]。

在肺癌的研究中发现,野生型IDH2高表达通过 增强肿瘤细胞的Warburg效应,进而促进肺癌细胞增 殖和肿瘤生长^[62]。进一步临床数据分析发现,野生 型IDH2的高表达与化疗耐药相关。在顺铂耐药的 肺癌细胞中,野生型IDH2的表达水平升高,而敲低 或抑制野生型IDH2可显著增强顺铂的抗癌活性,并 能增加放射治疗对肺癌细胞的杀伤效果。进一步机 制研究发现, 敲低或抑制野生型IDH2导致胞内ROS 水平显著升高,而使用ROS清除剂N-乙酰半胱氨酸 (N-acetyl-cysteine, NAC)预处理肺癌细胞降低其胞内 ROS水平,则显著减弱或抑制野生型IDH2带来的增 敏效应。这提示ROS的大量产生可能是靶向野生型 IDH2增强肺癌放化疗敏感性的重要机制^[61]。与该 发现相似,在结直肠癌的研究中,敲低野生型IDH2 可降低肿瘤胞内 a-KG、NADPH以及 GSH水平,引 起过量ROS在细胞内累积。ROS的大量累积进一步 引起胞内氧化损伤标记物8-oxo-dG、DNA损伤标记 物yH2AX的升高, 激活细胞内ATM和免疫检查点介 导的DNA损伤修复过程,并迫使肿瘤细胞进入G₂/M 期的周期阻滞,明显抑制肿瘤细胞的增殖,并同时使 更多的肿瘤细胞趋向衰老和死亡。而IDH2抑制方 案联合结直肠一线化疗的铂类药物会进一步提高胞 内DNA损伤压力,联合发挥显著的抗肿瘤效果。这 提示野生型IDH2在维护胞内氧化还原稳态和保护 DNA免受氧化损伤中可能发挥着重要作用,并为通 过抑制代谢靶点提高铂类药物抗肿瘤疗效的治疗策 略提供新的生化基础[64]。

肿瘤代谢具有较强的异质性。在三阴性乳腺 癌(TNBC)及急性髓系白血病(AML)的研究中,野生 型IDH2同样存在异常高表达的现象,并在体外和体 内促进TNBC及AML细胞存活和增殖。代谢组学 分析揭示了异常高表达的野生型IDH2通过主导活 跃的还原性TCA循环,促进谷氨酰胺来源的α-KG转 化为异柠檬酸/柠檬酸,从而提高谷氨酰胺在脂肪酸 合成中的利用率,促进脂肪酸合成。在TNBC中,抑 制和敲低野生型IDH2则导致细胞内α-KG异常累积 并抑制线粒体ATP合成,同时促进HIF-1α降解导致 其下游蛋白乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A,



Fig.3 IDH2 regulates epigenetics via mediating metabolic changes

LDHA)和醛缩酶A(aldolase A, ALDOA)下调, 从而抑 制糖酵解。这种抑制双重代谢通路的作用导致了细 胞内 ATP水平明显降低, 抑制瘤体生长。值得注意 的是, 抑制 IDH2导致 ATP下降, 从而使 ATP-依赖性 的药物转运体外泵功能下降, 致使 TNBC细胞内阿 霉素积累, 提高药物的抗肿瘤作用。在AML中发现, 高表达野生型 IDH2可通过降低α-KG的水平而促进 c-Myc表达, 提示c-Myc的高表达有助于IDH2发挥其 促 AML作用, 而抑制野生型 IDH2引起α-KG异常积 累并下调 c-Myc的表达水平, 从而抑制 AML细胞在 体内外的生长增殖^[63,65]。

以上研究揭示野生型IDH2在不同肿瘤类型中 表现出来的生物学差异现象,体现肿瘤代谢的异质 性,同时也提示野生型IDH2在肿瘤发生发展中可能 也扮演着重要角色(图3),为靶向野生型IDH2、开发 特异性抑制剂提供了理论基础。

5 靶向IDH2的药物研发

迄今为止, 靶向 IDH2的药物基本都针对突变 型 IDH2进行研发, 且已有特异性药物如恩西地平 (Enasidenib, AG-221)、沃拉西德尼(Vorasidenib, AG881)进入临床应用中。但目前尚未有针对野生 型 IDH2的抑制剂用于临床。目前多数实验研究中 对 IDH2的抑制是通过基因沉默或使用相关通路蛋 白的其他抑制剂等方式间接降低 IDH2的活性的。 如在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中, 使用 NAMPT或 SIRT3抑制剂可通过降低 IDH2活性提高 蛋白酶体抑制剂对 MM细胞的杀伤能力^[67]。因此, 野生型 IDH2抑制剂的开发不仅有助于扩展我们对 野生型IDH2高表达促进肿瘤活性的机制的理解,还 有助于直接验证野生型IDH2抑制剂单用或与其他 疗法联合使用的抗肿瘤疗效^[67-68]。

IDH2的催化活性由一系列蛋白构象变化驱动。IDH2蛋白由两条序列完全相同的单体组成,两个亚基的结合,使α10螺旋结构发生扭转,进而导致催化口袋的结构发生变化,异柠檬酸或α-KG得以与NADP⁺/NADPH靠近并实现原子交换,从而推动催化反应的进行。而IDH2的R140或R172位突变,使α-KG持续保留在催化口袋中进一步反应生成2-HG。目前大部分的突变型抑制剂并没有直接作用于该突变位点,而是通过氢键结合在IDHs蛋白两个亚基中间的变构口袋(即扣环结构域),使催化所需的构象变化无法形成,将IDHs蛋白固定在打开(失效)状态^[69-72]。而该催化位点附近的IDH2特殊存在的α10螺旋结构也被证明是抑制剂能够区分不同IDHs蛋白家族成员的关键依据^[71]。

化合物AGI-6780是目前常用于实验研究的IDH2 的抑制剂。根据其专利公布的数据显示,其构效关 系并不能明显区分野生型和突变型IDH2,因此也就 导致AGI-6780并未有较高的选择性。最近一系列研 究表明,野生型IDH2同样具有成为抗肿瘤靶点的价 值^[61,63-66]。虽然目前市场上没有特异性针对野生型 IDH1/2的抑制剂,但是有研究表明,突变型IDH1抑制 剂在低Mg²⁺环境下可以有效抑制野生型IDH1活性,在 正常细胞培养条件,AG120的IC₅₀大于1 000 nmol/L,而 在低Mg²⁺条件下,其IC₅₀等于17.6 nmol/L。这是由 于Mg²⁺与不同亚型变构区域的结合*K*m值不同导致 的^[73]。同时,瑞士日内瓦大学、洛桑大学、日内瓦 大学医院和沃州大学医院的研究人员在关于抑制野 生型IDH2促进T细胞分化进而增强CAR-T的治疗效 果的研究中,使用突变型IDH2抑制剂恩西地平(Enasidenib, AG-221)抑制野生型的IDH2活性^[74]。这些 数据表明IDH2野生型的抑制剂可以基于突变型抑 制剂进行改造。不同抑制剂在变构区域的具体结合 方式的差异可造成酶催化时不同程度的构象抑制效 果,提示该区域对功能影响的可变性。因此,以AGI-6780化学结构和AGI-6780与IDH2蛋白结合的晶体 结构为设计依据,有望通过优化改造得到高效结合 野生型IDH2的抑制剂,用于后续研究。但是,IDH2 抑制剂对突变与野生型IDH2功能抑制效果的差异, 仍需根据实际检测数据进一步优化和筛选,以期获 得高效和高特异性的IDH2抑制剂。

6 总结与展望

IDH2是线粒体TCA循环中的重要氧化还原代 谢酶,催化异柠檬酸和α-KG之间的相互转化。IDH2 的突变使其酶功能发生变化,产生具有促癌功能的 异常代谢产物2-HG。因此,突变型IDH2是一个抗肿 瘤靶点,目前已有针对突变型IDH2的小分子药物进 入临床应用并显示一定的疗效。野生型IDH2在多 种肿瘤中高表达,并且与患者的不良预后相关,提示 野生型IDH2本身可能具有促癌功能。近期研究发 现IDH2在多种肿瘤细胞中催化还原性TCA循环,促 进肿瘤细胞利用谷氨酰胺合成柠檬酸,用于产生乙 酰辅酶A进入脂质合成,利于肿瘤细胞的增殖。抑 制IDH2能破坏细胞的氧化还原平衡,导致生物大分 子氧化损伤, ATP产生的水平明显下降, 脂质合成障 碍。这些作用的综合结果导致肿瘤细胞的死亡,因 此,抑制野生型IDH2具有明显的抗肿瘤作用,是具 有良好潜能的代谢干预新靶点。目前尚未有针对 野生型IDH2的抑制剂可用于临床肿瘤治疗,研发能 高效抑制野生型IDH2的药物是未来的一个重要研 究方向。该领域未来需要解决的重要问题还包括: (1) 揭示野生型 IDH2在肿瘤中高表达的原因和调控 机制; (2) 阐明野生型 IDH2在何条件下催化还原性 TCA逆向循环; (3) 探索 IDH2异常高表达或突变对 肿瘤代谢微环境和免疫功能的影响; (4) 研发靶向野 生型IDH2的高效抑制剂,并探索其作为临床抗肿瘤 药物的可能性及如何利用联合其他药物提高抗肿瘤 疗效。通过实验研究和临床试验回答这些问题将大

幅度加深我们对IDH2在肿瘤代谢调控及其机制方面的认识,针对野生型IDH2研发抗癌新药,检验其用于肿瘤临床治疗的有效性和开发联合治疗策略,将具有重要科学意义和应用价值。

参考文献 (References)

- 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.
- [2] KONTEATIS Z, ARTIN E, NICOLAY B, et al. Vorasidenib (AG-881): a first-in-class, brain-penetrant dual inhibitor of mutant IDH1 and 2 for treatment of glioma [J]. ACS Med Chem Lett, 2020, 11(2): 101-7.
- [3] BOROUGHS L K, DEBERARDINIS R J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth [J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(4): 351-9.
- [4] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-74.
- [5] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. Cancer Discov, 2022, 12(1): 31-46.
- [6] WARBURG O. On respiratory impairment in cancer cells [J]. Science, 1956, 124(3215): 269-70.
- [7] WARBURG O. On the origin of cancer cells [J]. Science, 1956, 123(3191): 309-14.
- [8] ENIAFE J, JIANG S. The functional roles of TCA cycle metabolites in cancer [J]. Oncogene, 2021, 40(19): 3351-63.
- [9] 王镜岩,朱圣庚,徐长法. 生物化学教程[M]. 北京: 高等教育出版社, 2008.
- [10] MOLINA J R, SUN Y, PROTOPOPOVA M, et al. An inhibitor of oxidative phosphorylation exploits cancer vulnerability [J]. Nat Med, 2018, 24(7): 1036-46.
- [11] CAI Z, LI C F, HAN F, et al. Phosphorylation of PDHA by AMPK drives TCA cycle to promote cancer metastasis [J]. Mol Cell, 2020, 80(2): 263-78,e7.
- [12] LIU X, SI W, HE L, et al. The existence of a nonclassical TCA cycle in the nucleus that wires the metabolic-epigenetic circuitry [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 375.
- [13] MARTÍNEZ-REYES I, CHANDEL N S. Cancer metabolism: looking forward [J]. Nat Rev Cancer 2021, 21(10): 669-80.
- [14] BUCHANAN B B, ARNON D I. A reverse KREBS cycle in photosynthesis: consensus at last [J]. Photosynth Res, 1990, 24: 47-53.
- [15] CHEN C, GIBBS M. Some enzymes and properties of the reductive carboxylic acid cycle are present in the green alga chlamydomonas reinhardtii F-60 [J]. Plant Physiol, 1992, 98(2): 535-9.
- [16] STEFFENS L, PETTINATO E, STEINER T M, et al. High CO₂ levels drive the TCA cycle backwards towards autotrophy [J]. Nature, 2021, 592(7856): 784-8.
- [17] KIM J, DEBERARDINIS R J. Mechanisms and implications of metabolic heterogeneity in cancer [J]. Cell Metab, 2019, 30(3): 434-46.
- [18] YOSHIDA G J. Metabolic reprogramming: the emerging concept and associated therapeutic strategies [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34: 111.

- [19] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. Science, 2020, 368(6487): eaaw5473.
- [20] GEISBRECHT B V, GOULD S J. The human PICD gene encodes a cytoplasmic and peroxisomal NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase [J]. J Biol Chem, 1999, 274(43): 30527-33.
- [21] MA T, PENG Y, HUANG W, et al. The β and γ subunits play distinct functional roles in the $\alpha_2\beta\gamma$ heterotetramer of human NADdependent isocitrate dehydrogenase [J]. Sci Rep, 2017, 7: 41882.
- [22] WISE D R, WARD P S, SHAY J E, et al. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of α-ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(49): 19611-6.
- [23] METALLO C M, GAMEIRO P A, BELL E L, et al. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia [J]. Nature, 2011, 481(7381): 380-4.
- [24] MULLEN A R, WHEATON W W, JIN E S, et al. Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria [J]. Nature, 2011, 481(7381): 385-8.
- [25] SCOTT D A, RICHARDSON A D, FILIPP F V, et al. Comparative metabolic flux profiling of melanoma cell lines: beyond the Warburg effect [J]. J Biol Chem, 2011, 286(49): 42626-34.
- [26] FENDT S M, BELL E L, KEIBLER M A, et al. Reductive glutamine metabolism is a function of the α-ketoglutarate to citrate ratio in cells [J]. Nat Commun, 2013, 4: 2236.
- [27] TOMMASINI-GHELFI S, MURNAN K, KOURI F M, et al. Cancer-associated mutation and beyond: the emerging biology of isocitrate dehydrogenases in human disease [J]. Sci Adv, 2019, 5(5): eaaw4543.
- [28] XU X, ZHAO J, XU Z, et al. Structures of human cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase reveal a novel self-regulatory mechanism of activity [J]. J Biol Chem, 2004, 279(32): 33946-57.
- [29] XU Y, LIU L, NAKAMURA A, et al. Studies on the regulatory mechanism of isocitrate dehydrogenase 2 using acetylation mimics [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9785.
- [30] SOMEYA S, YU W, HALLOWS W C, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction [J]. Cell, 2010, 143(5): 802-12.
- [31] 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⁺-dependent isocitrate dehydrogenase [J]. J Biol Chem, 2001, 276(19): 16168-76.
- [32] 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.
- [33] ABLA H, SOLLAZZO M, GASPARRE G, et al. The multifaceted contribution of α-ketoglutarate to tumor progression: an opportunity to exploit [J]? Semin Cell Dev Biol, 2020, 98: 26-33.
- [34] MONNÉ M, MINIERO D V, IACOBAZZI V, et al. The mitochondrial oxoglutarate carrier: from identification to mechanism [J]. J Bioenerg Biomembr, 2013, 45(1/2): 1-13.
- [35] VAZ F M, WANDERS R J. Carnitine biosynthesis in mammals [J]. Biochem J, 2002, 361(Pt 3): 417-29.
- [36] LONG L H, HALLIWELL B. Artefacts in cell culture: α -ketoglutarate can scavenge hydrogen peroxide generated by

ascorbate and epigallocatechin gallate in cell culture media [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 406(1): 20-4.

- [37] PARSONS D W, JONES S, ZHANG X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme [J]. Science, 2008, 321(5897): 1807-12.
- [38] YAN H, PARSONS D W, JIN G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas [J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 765-73.
- [39] SHEN D, ZHANG J, YUAN K, et al. Landscape of IDH1/2 mutations in Chinese patients with solid tumors: a pan-cancer analysis [J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(8): e1697.
- [40] PIROZZI C J, YAN H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(10): 645-61.
- [41] KRANENDIJK M, STRUYS E A, VAN SCHAFTINGEN E, et al. IDH2 mutations in patients with D-2-hydroxyglutaric aciduria [J]. Science, 2010, 330(6002): 336.
- [42] 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.
- [43] DANG L, JIN S, SU S M. IDH mutations in glioma and acute myeloid leukemia [J]. Trends Mol Med, 2010, 16(9): 387-97.
- [44] HARTMANN C, MEYER J, BALSS J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1 010 diffuse gliomas [J]. Acta Neuropathol, 2009, 118(4): 469-74.
- [45] GROSS S, CAIRNS R A, MINDEN M D, et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations [J]. J Exp Med, 2010, 207(2): 339-44.
- [46] DANG L, WHITE D W, GROSS S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate [J]. Nature, 2009, 462(7274): 739-44.
- [47] XU W, YANG H, LIU Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases [J]. Cancer Cell, 2011, 19(1): 17-30.
- [48] MONTALBAN-BRAVO G, DINARDO C D. The role of IDH mutations in acute myeloid leukemia [J]. Future Oncol, 2018, 14(10): 979-93.
- [49] LOUIS D N, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-20.
- [50] KIM E S. Enasidenib: first global approval [J]. Drugs, 2017, 77(15): 1705-11.
- [51] DINARDO C D. Ivosidenib in IDH1-mutated acute myeloid leukemia [J]. N Engl J Med, 2018, 379(12): 1186.
- [52] 国家药品监督管理局. 药品批准证明文件待领取信息发布[Z].
 [2022-02-09]. https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yp-pjfb/20220209100101132.html.
- [53] CHEN X, XU W, WANG C, et al. The clinical significance of isocitrate dehydrogenase 2 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(3): 700-14.
- [54] LI J, HE Y, TAN Z, et al. Wild-type IDH2 promotes the Warburg effect and tumor growth through HIF1alpha in lung cancer [J]. Theranostics, 2018, 8(15): 4050-61.
- [55] ALJOHANI A I, TOSS M S, KUROZUMI S, et al. The prognostic significance of wild-type isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2)

in breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 179(1): 79-90.

- [56] SHI F, HE Y, LI J, et al. Wild-type IDH2 contributes to Epstein-Barr virus-dependent metabolic alterations and tumorigenesis [J]. Mol Metab, 2020, 36: 100966.
- [57] SONG S, FAN G, LI Q, et al. IDH2 contributes to tumorigenesis and poor prognosis by regulating m⁶A RNA methylation in multiple myeloma [J]. Oncogene, 2021, 40(35): 5393-402.
- [58] LIU W R, TIAN M X, JIN L, et al. High expression of 5-hydroxymethylcytosine and isocitrate dehydrogenase 2 is associated with favorable prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2014, 33(1): 32.
- [59] WU D. Isocitrate dehydrogenase 2 inhibits gastric cancer cell invasion via matrix metalloproteinase 7 [J]. Tumour Biol, 2016, 37(4): 5225-30.
- [60] BERGAGGIO E, PIVA R. Wild-type IDH enzymes as actionable targets for cancer therapy [J]. Cancers, 2019, 11(4): 563.
- [61] LI H, LI J J, LU W, et al. Targeting mitochondrial IDH2 enhances antitumor activity of cisplatin in lung cancer via ROS-mediated mechanism [J]. Biomedicines, 2023, 11(2): 475.
- [62] LI J, HE Y, TAN Z, et al. Wild-type IDH2 promotes the Warburg effect and tumor growth through HIF1α in lung cancer [J]. Theranostics, 2018, 8(15): 4050-61.
- [63] LI J J, YU T, ZENG P, et al. Wild-type IDH2 is a therapeutic target for triple-negative breast cancer [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 3445.
- [64] QIAO S, LU W, GLORIEUX C, et al. Wild-type IDH2 protects nuclear DNA from oxidative damage and is a potential therapeutic target in colorectal cancer [J]. Oncogene, 2021, 40(39): 5880-92.
- [65] ZENG P, LU W, TIAN J, et al. Reductive TCA cycle catalyzed by wild-type IDH2 promotes acute myeloid leukemia and is a metabolic vulnerability for potential targeted therapy [J]. J He-

matol Oncol, 2022, 15(1): 30.

- [66] LIU R, LIU P, BI H, et al. Malignant transformation by oncogenic K-ras requires IDH2-mediated reductive carboxylation to promote glutamine utilization [J]. Cancer Commun, 2023, 43(2): 285-9.
- [67] BERGAGGIO E, RIGANTI C, GARAFFO G, et al. IDH2 inhibition enhances proteasome inhibitor responsiveness in hematological malignancies [J]. Blood, 2019, 133(2): 156-67.
- [68] CALVERT A E, CHALASTANIS A, WU Y, et al. Cancer-associated IDH1 promotes growth and resistance to targeted therapies in the absence of mutation [J]. Cell Rep, 2017, 19(9): 1858-73.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] XIE X, BAIRD D, BOWEN K, et al. Allosteric mutant IDH1 inhibitors reveal mechanisms for IDH1 mutant and isoform selectivity [J]. Structure, 2017, 25(3): 506-13.
- [72] MA R, YUN C H. Crystal structures of pan-IDH inhibitor AG-881 in complex with mutant human IDH1 and IDH2 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(4): 2912-7.
- [73] VAZIRI-GOHAR A, CASSEL J, MOHAMMED F S, et al. Limited nutrient availability in the tumor microenvironment renders pancreatic tumors sensitive to allosteric IDH1 inhibitors [J]. Nat Cancer, 2022, 3(7): 852-65.
- [74] SI X, SHAO M, TENG X, et al. Mitochondrial isocitrate dehydrogenase impedes CAR T cell function by restraining antioxidant metabolism and histone acetylation [J]. Cell Metab, 2024, 36(1): 176-92,e10.