

琥珀酸盐促进肿瘤发生的分子机制

刘艺 蔡恒*

(南京工业大学生物与制药工程学院, 南京 211816)

摘要 琥珀酸盐作为线粒体三羧酸循环的中间代谢物, 其代谢作用被广泛研究。近年来, 越来越多的研究集中在琥珀酸盐积累导致相关肿瘤发生的分子机制上, 例如作为炎症信号和诱导表观遗传改变。实际上, 琥珀酸脱氢酶基因突变和异常琥珀酸盐积累已经在一系列遗传性和散发性的恶性肿瘤中被观察到。该文阐述了肿瘤微环境中高浓度的琥珀酸盐在肿瘤发生进程中所发挥的作用, 并深入探讨了琥珀酸盐的作用和机制。以机制研究为重点, 总结了琥珀酸盐作为癌症的诊断标志物和已经应用于临床或正在开发的靶向治疗方法。由此推测, 针对不同分子靶点研发的药物, 有望拓展抗癌治疗领域的研究视野。

关键词 琥珀酸盐; 肿瘤; 诊断标志物; 靶向治疗; 分子机制

Molecular Mechanisms of Succinate-Promoted Tumourigenesis

LIU Yi, CAI Heng*

(College of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China)

Abstract The metabolic role of succinate as an intermediate metabolite in the mitochondrial tricarboxylic acid cycle has been extensively studied. In recent years, an increasing number of studies have focused on the molecular mechanisms by which succinate accumulation leads to associated tumourigenesis, as an inflammatory signal and induction of epigenetic alterations. Indeed, mutations in the succinate dehydrogenase gene and aberrant succinate accumulation have been observed in a range of hereditary and sporadic malignancies. The paper describes the role played by high concentrations of succinate in the tumour microenvironment in the process of tumourigenesis and provide insights into the role and mechanisms of succinate. With a focus on mechanistic studies, the article summarises the use of succinate as a diagnostic marker for cancer and targeted therapies that have been applied in the clinic or are under development. It is surmised that drugs developed for different molecular targets are expected to expand the research horizons in the field of anti-cancer therapy.

Keywords succinate; tumour; diagnostic marker; targeted therapies; molecular mechanism

琥珀酸(即丁二酸)于1546年被德国化学家乔治·乌斯·阿格里科拉(Georgius AGRICOLA)发现, 其发现过程是阿格里科拉采用干馏的方式, 从琥珀中提纯出琥珀酸。随后, 汉斯·克雷布斯(Hans KREBS)爵士进一步完善了琥珀酸盐-富马酸盐-苹果酸盐-

草酰乙酸这一途径, 将柠檬酸盐、异柠檬酸盐以及 α -酮戊二酸盐添加至柠檬酸循环(citric acid cycle, CAC)之中。由此, 琥珀酸盐被纳入到了代谢过程中最为重要的循环途径之一, 成为了众多合成代谢过程的起始点^[1]。琥珀酸盐是琥珀酸脱氢酶(succinate

收稿日期: 2024-10-29

接受日期: 2025-01-02

江苏省研究生科研与实践创新项目(批准号: KYCX18_1116)和国家973计划(批准号: 2013CB733904)资助的课题

*通信作者。Tel: 13815407817, E-mail: cheng@njtech.edu.cn

Received: October 29, 2024

Accepted: January 2, 2025

This work was supported by the Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (Grant No.KYCX18_1116) and the 973 Program of China (Grant No.2013CB733904)

*Corresponding author. Tel: +86-13815407817, E-mail: cheng@njtech.edu.cn

dehydrogenase, SDH)的底物。SDH亚基先天遗传的或后天获得性的随机突变都可能导致细胞质中琥珀酸盐的异常积累。

SDH种系突变已在一些特定的癌症中被发现,包括遗传性和散发性癌症,如家族性副神经节瘤/嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma and paraganglioma/pheochromocytoma, PGL/PCC)、甲状腺癌^[2]、肾癌^[3]、神经母细胞瘤、胃肠道间质瘤^[4]等,并已被证明有助于在肿瘤细胞的细胞质和患者的细胞外液中异常积累琥珀酸盐。这些观察证实了SDH在某些肿瘤发生中的作用,SDH被定义为肿瘤抑制因子,琥珀酸盐被定义为肿瘤代谢物。事实上,肿瘤代谢物代表了一类代谢物,包括琥珀酸盐、富马酸盐和2-羟基戊二酸盐,它们在多种细胞过程中作为致癌信号分子,如代谢和表观遗传改变、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管生成刺激、迁移和侵袭等,从而放大了致癌级联反应^[5]。

1 导致琥珀酸盐积累的因素

SDH突变已在一些遗传性和非遗传性肿瘤中观察到,如PGL/PCC、甲状腺癌和卵巢癌。由于SDH是参与TCA循环的关键酶,它的失活和功能障碍都会导致琥珀酸盐的积累和富马酸盐呈现低水平状况。由SDH突变导致的酶功能障碍进而引起的线粒体呼吸障碍已被证明是癌症发生的直接原因。另一个与琥珀酸盐浓度升高有关的重要蛋白是TRAP1,这是一种在一系列肿瘤细胞中高表达的线粒体伴侣蛋白,与线粒体基质中的热休克蛋白90形成复合物^[6]。TRAP1通过与SDH结合抑制呼吸复合体II、下调SDH活性,从而导致琥珀酸盐浓度增高。其他几个可能的因素也会引起肿瘤组织中琥珀酸盐的积累。最近的研究揭示了琥珀酸盐在炎症级联反应中如何在各种免疫细胞中积累。他们认为,乙醛酸分流在异柠檬酸裂解酶(isocitrate lyase, ICL)将异柠檬酸盐转化为琥珀酸盐的过程中起重要作用^[7]。异柠檬酸盐是C4化合物,经过ICL酶的作用会被分解成乙醛和琥珀酸盐。而乙醛酸分流指的是乙醛的分布和代谢途径选择,可以影响乙醛的后续处理和利用方式,进而调节琥珀酸盐生成的效率和产量。在乙醛酸分流中致使琥珀酸盐积累的另一种可能的机制取决于衣康酸,一种竞争性SDH抑制剂。在巨噬细胞中,衣康酸是由线粒体相关酶免疫应答基因1在脂多糖(lipopolysac-

charide, LPS)处理后产生的,并通过抑制乙醛酸分流(细菌和真菌生存的重要途径)来促进抗菌活性^[8]。而在哺乳动物中,在LPS的刺激下,哺乳动物的顺乌头酸酯脱羧酶(cis-aconitate decarboxylase, CAD)催化TCA循环中间体顺乌头酸酯的脱羧产生衣康酸酯^[9]。这种代谢物通过充当内源性SDH抑制剂来促进细胞中琥珀酸的积累(图1)。

以前,肿瘤的形成和炎症反应被认为是两个独立的病理过程。直到最近几年,促肿瘤炎症一直被认为是癌症的使能特征,肿瘤相关炎症已在癌症中得到证实^[10]。因此,我们假设癌症组织中的炎症细胞可以释放包括琥珀酸盐在内的化学物质,以促进早期肿瘤的发展。同样,肿瘤相关的炎症反应也可以降低SDH的活性。在这种肿瘤条件下,琥珀酸盐可以通过与这些病理过程分离的途径合成。例如,它可以来源于谷氨酰胺、脂肪酸代谢等途径。总之,SDH突变、乙醛酸盐分流和肿瘤相关炎症反应的参与确实会导致癌症中琥珀酸盐的高浓度。

2 与琥珀酸盐积累相关的肿瘤发生的分子机制

2.1 琥珀酸盐的积累影响代谢和表观遗传

SDH发生缺失或突变不仅导致线粒体本身功能的失活,还通过琥珀酸盐积累诱导代谢和表观遗传的改变,导致肿瘤发生。

代谢改变导致从线粒体呼吸到胞质糖酵解的生物能量转换,膜电位中,OXPHOS复合物III和IV的表达量减少,培养基酸度增加,葡萄糖摄取增加,己糖激酶1表达水平增加^[11]。

琥珀酸盐是脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase domain protein, PHD)的抑制剂,脯氨酸羟化酶是另一种 α -酮戊二酸(α -ketoglutaric acid, α -KG)依赖的双加氧酶,它负责缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的羟基化,导致其降解^[12]。因此PHD是HIF-1 α 降解的关键。琥珀酸盐积累导致的假性缺氧反应就是由HIF-1 α 稳定和含有HIF反应元件(hypoxia response elements, HREs)的基因激活引起的,在假性缺氧条件下,HIF-1 α 可以促进促红细胞生成素、葡萄糖转运蛋白、糖酵解酶、血管内皮生长因子以及其他蛋白质产物的生成,从而增加氧气输送或促进代谢以适应缺氧的环境。

琥珀酸盐还可以抑制除PHD外的其他双加氧

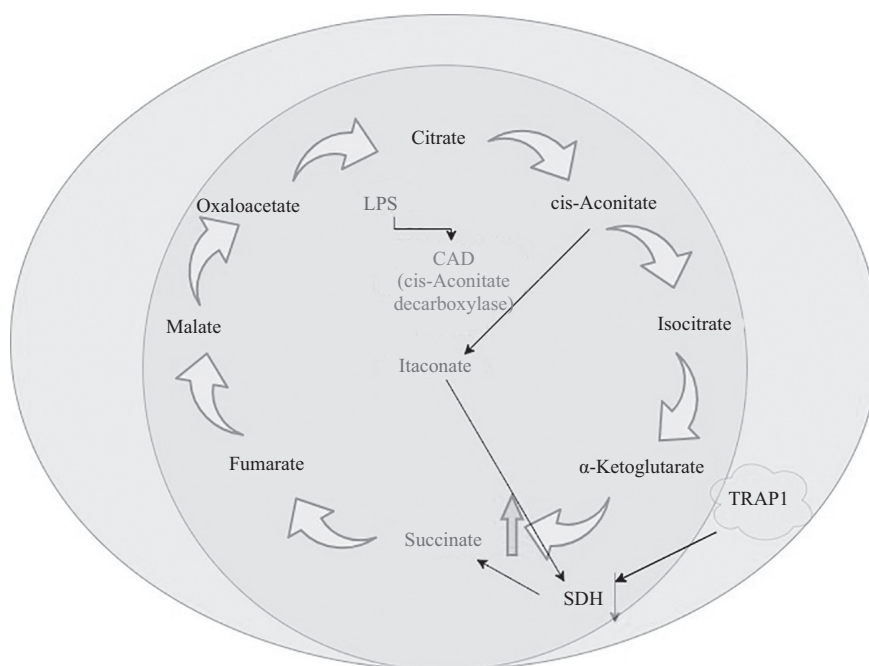


图1 导致琥珀酸盐积累的因素

Fig.1 Factors contributing to succinate accumulation

酶, 其中一些直接参与肿瘤的发生。组蛋白去甲基化酶和5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)的ten11易位(ten-eleven translocation, TET)家族羟化酶就是这种双加氧酶的例子^[13]。DNA甲基化变化是人类癌症的标志, 癌细胞通常显示启动子CpG岛的整体DNA低甲基化和高甲基化, 导致肿瘤抑制基因的转录沉默^[14]。在神经胶质瘤中, CIMP表型(CpG岛甲基化表型)与异柠檬酸脱氢酶1和异柠檬酸脱氢酶2中的功能获得性突变有关, 这些突变赋予这些酶将 α -KG转化为癌代谢物2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG)的能力^[15]。2-HG是2-KG依赖性双加氧酶的竞争性抑制剂, 包括组蛋白去甲基化酶和5-甲基胞嘧啶(5mC)羟化酶的TET家族, 导致全基因组DNA甲基化改变^[15]。而琥珀酸盐也可以在体外抑制这些酶, 这表明与SDH相关的肿瘤发生可能涉及表观遗传改变。人类HeLa细胞的研究表明, 功能失调的富马酸水合酶和SDH促进组蛋白去甲基化和5mC羟基化的抑制; 此外, 在含有SDH突变的神经内分泌肿瘤PGL中, 高甲基化表型与参与神经内分泌分化的关键基因下调有关^[16]。总而言之, 这些发现表明积累的琥珀酸盐的各种代谢物信号转导功能可以影响表观遗传改变, 并最终导致肿瘤形成(图2)。

2.2 琥珀酸盐的积累影响G蛋白偶联受体的信号

琥珀酸盐作为Krebs循环的关键组分, 在新陈代

谢过程中发挥着重要作用, 但其不依赖于Krebs循环的功能加剧癌症的发展进程^[1]。细胞外琥珀酸盐在与其被称为G蛋白偶联受体(g protein-coupled receptor, GPCR)/琥珀酸受体1(succinate receptor 1, SUCNR1)的膜受体结合时也具有类似激素的行为^[17]。琥珀酸盐的积累可能通过这一信号通路引起遗传性副神经节瘤/嗜铬细胞瘤综合征的发病^[13]。GPCR是由单个多肽组成的, 可以折叠成球状并嵌入细胞质膜中, 其多样性主要由编码七个跨膜结构域序列不同造成, GPCR的多样性使这些受体识别和响应各种各样的配体, 如光能、化合物、离子、神经递质、神经调节肽、激素、糖蛋白以及其他蛋白质。GPCR作为琥珀酸受体^[18], 琥珀酸与这些受体之间的相互作用触发信号通路激活, 从而引发下游的生理和病理级联反应。GPCR在人脐血管内皮细胞中, 研究发现琥珀酸盐通过其受体GPCR激活信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、细胞外调节激酶(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2), 从而上调表皮生长因子, 导致内皮细胞增殖^[19]。其中越来越多的证据表明, ERK1/2信号通路与血管生成、增殖、分化、凋亡和肿瘤发生^[20]有关。此外, 最近的研究结果表明, STAT3是包括结肠癌在内的多种癌症的主要致癌因子^[21]。在缺血视网膜中, 琥珀酸通过与GPCR作用,

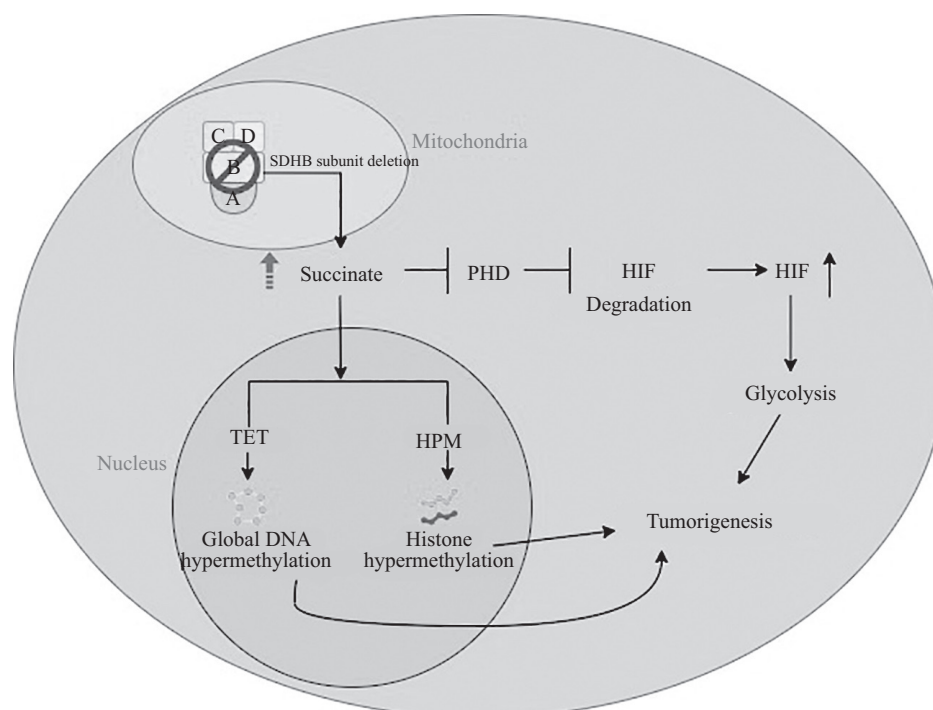


图2 琥珀酸盐的积累影响代谢和表观遗传

Fig.2 Succinate accumulation affects metabolism and epigenetics

刺激视网膜神经节、神经元释放促血管生成因子等来影响血管生长^[22]。因此琥珀酸盐的积累可能会导致G蛋白偶联受体的生理活性失调,可能导致持续的激活或抑制信号通路,并可能导致肿瘤发生。

2.3 琥珀酸盐的积累影响癌症的生长和转移

EMT是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。通过EMT,上皮细胞失去了细胞极性,失去与基底膜的连接等上皮表型,获得了较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力等间质表型^[23]。EMT是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得间充质特征,增强了运动性和侵袭性,从而导致了癌症的扩散和转移^[12]。KO等^[22]在人间充质干细胞(human mesenchymal stem cell, hMSC)中发现,琥珀酸盐显著加速hMSC迁移。琥珀酸盐增加蛋白激酶C(protein kinase c, PKC)的磷酸化,活化的PKC随后磷酸化P38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)。胞质动力蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1)被p38 MAPK磷酸化,导致DRP1易位到线粒体外膜,使得线粒体裂变,最后通过mtROS诱导的F-肌动蛋白形成刺激hMSC迁移^[24]。WANG等^[25]研究表明,在结直肠癌细胞中,SDHB活性降低激活转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通

路,通过上调紧密连接的转录抑制复合物SNAIL1-SMAD3/SMAD4,诱导EMT并促进细胞迁移和侵袭,而SDHB过表达则决定相反的作用。在SDHD或SDHB表达水平降低的透明细胞肾细胞癌中,积累的琥珀酸盐通过增加DNA 5-甲基胞嘧啶(5mC)和通过抑制TET-2抑制5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC)来增强癌细胞侵袭和转移能力,导致整体DNA高甲基化^[26](图3)。

2.4 琥珀酸盐的积累影响血管生成

在SDH缺陷的PGL和PCC肿瘤组织中发现琥珀酸盐水平升高,HIF-1 α 和血管生成基因如血管内皮生长因子和内皮PAS结构域蛋白表达水平增加,微血管密度增高^[27]。琥珀酸盐可以通过两种方式促进血管生成,第一种机制通过脯氨酰羟化酶调节HIF通路活性,HIF是高度保守的转录因子,可控制多种血管生成、代谢和细胞周期基因的表达,因此,HIF通路目前被视为血管生成的主要调节因子。HIF通路活性降低进而导致HREs参与血管生成的靶基因上调,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、VEGFR1/2、血管生成素-1/2、血小板衍生生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和单核细胞趋化蛋白-1^[28]。第二种机制与HIF-1 α 无关,琥珀酸盐通过G蛋白偶联受体(SUCNR1)激活与信号

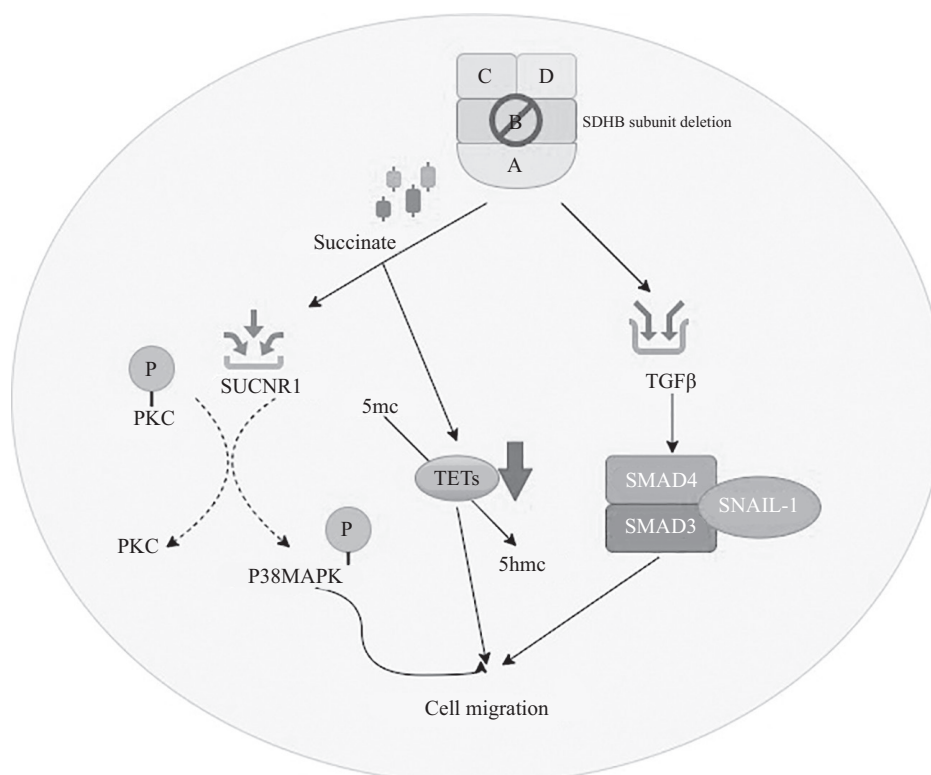


图3 琥珀酸盐的积累影响癌症的生长和转移

Fig.3 Succinate accumulation affects cancer growth and metastasis

转导、转录激活和细胞外调节有关的因子STAT3和ERK1/2,上调VEGF的表达^[29]。VEGF是由内皮细胞以及肿瘤等多种细胞分泌,不仅是内皮生长因子以及血管通透性的调节因子还是肿瘤生长过程中血管生成的关键性调节因子。琥珀酸盐的积累通过多种机制促进肿瘤血管生成,为肿瘤的生长和转移提供了必要的营养和氧气供应,使得肿瘤能够不断增殖和扩散。

2.5 琥珀酸盐作为免疫炎症反应中的代谢信号

琥珀酸盐可以通过一种新的和意想不到的机制起作用,那就是炎症。在缺氧炎症微环境中,免疫细胞(包括巨噬细胞和DC)的激活诱导代谢向糖酵解的转变^[30],活化免疫细胞中这种向糖酵解的代谢转变被认为在低氧条件下具有显著影响,例如缺氧炎症部位。琥珀酸盐通过HIF1- α 诱导白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的产生,已被证明在包括结直肠癌、口腔癌和结肠癌在内的几种恶性肿瘤中IL-1 β 水平显著升高^[31]。除缺氧外,由LPS引起的FAD诱导的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)水平降低也降低了SDH活性^[32]。NAD通过激活sirtuins(一组NAD依赖性脱乙酰酶)表

现出多种抗炎特性。具体而言,sirtuin 1(SIRT1)抑制糖酵解和促炎症转录因子的活性,如核因子- κ B和HIF-1 α ^[33],同时还促进自噬相关基因功能和氧化代谢。因此,琥珀酸盐在肿瘤微环境中的积累会促进炎症,炎症反过来会导致生物活性分子的释放^[34],包括维持营养补充的促血管生成因子;支持增殖信号转导的生长因子;促进血管生成、转移和侵袭的细胞外基质修饰酶等生物活性分子的释放。琥珀酸盐还调控免疫细胞的免疫功能,特别是与细胞因子产生和增强抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)引发适应性免疫反应的能力有关^[35]。已发现琥珀酸盐通过与某些配体的协同相互作用促进细胞因子,包括肿瘤坏死因子- α 的产生^[36]。除了促进细胞因子的产生外,琥珀酸盐还可以增强APC诱导免疫反应的能力,从而导致炎症结果^[37]。

2.6 琥珀酸盐与基质细胞

肿瘤间质,作为肿瘤微环境的重要组成部分,影响肿瘤生物学,促进肿瘤的发生、发展、转移和耐药^[38]。它主要由非细胞成分组成,如细胞外基质和独特的癌症相关血管系统,以及各种细胞成分,包括癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts,

CAFs)、间充质基质细胞、周细胞等。这些丰富的间质成分塑造出了癌症变化的动态环境^[39]。最近,琥珀酸盐在巨噬细胞和CAFs中的作用被研究^[40]。

在巨噬细胞中,经过LPS处理后,琥珀酸盐的积累以两种方式发生。琥珀酸盐可以通过 α -KG的逆转作用和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)分流途径从谷氨酰胺中获得^[41]。

CAFs是活化的成纤维细胞,是肿瘤基质细胞的主要组成部分。在CAF形成过程中,异柠檬酸脱氢酶3- α (isocitrate dehydrogenase 3- α , IDH3- α)下调。IDH3- α 减少后, α -KG与琥珀酸盐和富马酸盐的比例降低,导致HIF-1 α 稳定,进而促进细胞从氧化磷酸化到糖酵解的代谢转换^[42]。此外,已经发现患者来源的CAF外泌体携带许多不同的代谢物,包括TCA循环中间体中的琥珀酸盐和富马酸盐。受体癌细胞利用这些外泌体代谢物在营养剥夺或营养胁迫条件下促进肿瘤生长^[43]。

3 琥珀酸盐作为癌症生物标志物的检测

LUSSEY-LEPOUTRE等^[44]探讨了用GC-MS检测体内琥珀酸盐的可行性。他们发现,在所有小鼠的SDHB衍生肿瘤和携带SDHX基因突变患者的所有副神经节瘤中,气相色谱-质谱联用(GC-MS)都观察到琥珀酸盐峰,但在野生型小鼠肿瘤和没有SDHX突变的患者中都没有,这使得体内检测到琥珀酸盐作为SDHX突变肿瘤的主要生物标志物。

血浆有机酸分析可以提供一种有效且低廉的筛选方法,以确定何时需要更昂贵的基因测序。HOBERT等^[45]观察到,与对照组相比,携带种系PTEN、SDHB或SDHD突变的个体会降低琥珀酸脱氢酶的催化活性,导致血浆琥珀酸盐升高,这表明在这两种患者群体(PTEN和SDHx突变阳性个体)中,琥珀酸盐积累是一种常见的生化改变。ZHU等^[46]提供的实验数据表明,在同基因小鼠模型中,肿瘤生长与血清琥珀酸水平升高有关。他们进一步报道说,肺癌患者的血清琥珀酸水平升高,血清琥珀酸有可能成为肺癌的生物标志物。这些发现表明癌细胞将琥珀酸盐分泌到循环血液中以提高血液中的琥珀酸盐水平,血液琥珀酸可以作为癌症生物标志物的检测指标。除了癌组织或血清样本中琥珀酸盐水平升高外,食管癌、胃癌和结直肠癌等不同肿瘤类型的癌症患者的尿液中也检测到琥珀酸盐水平升高^[47]。

GEBHARDT等^[9]通过研究有和没有SDHx PVs患者的血浆、尿液、外周血单核细胞和红细胞中的中心碳代谢物,发现血浆琥珀酸与富马酸盐的比值有效地区分了有和没有SDHx PVs的肿瘤和无症状患者,而尿液和外周血单核细胞提取物中的代谢物在各组之间基本相似。由此表明与其他代谢物相比血浆有机酸分析是一种较为准确的诊断方式。

4 靶向治疗策略

基于机制的靶向治疗扩大了我们治疗人类肿瘤的视野。在这项研究中,我们引用了几种已经应用于临床或目前正在开发的治疗方法。琥珀酸受体是控制肿瘤转移的潜在靶点^[19],SUCNR-1在癌细胞上高水平表达,shRNA(短发夹RNA)沉默可减少癌细胞的迁移和侵袭^[12],此外,在人胃癌或胰腺癌细胞中,敲除SUCNR-1可恢复线粒体功能^[23]。这些结果表明琥珀酸SUCNR-1信号选择性地促进癌细胞迁移和癌症转移。SUCNR-1的表达在人类SDH突变肿瘤和几种常见癌症中显著升高,这可能与高转移风险和术后高复发风险相关^[48]。因此,SUCNR-1被认为是治疗SDH突变副神经节瘤的靶点,而SUCNR1及其下游信号通路在肿瘤中的作用知之甚少,还需要进一步探索^[49]。小分子SUCNR-1拮抗剂已经被化学合成^[50],但由于担心其副作用,药物开发一直缓慢。还需要更多的研究来阐明SUCNR-1在癌细胞中上调的机制,并评估抑制SUCNR-1上调对癌症转移的影响。

血管生成在为肿瘤提供足够的能量和营养方面起着关键作用,肿瘤细胞为了满足自身快速生长和增殖对氧气和营养物质的需求,会诱导血管生成。VEGF是肿瘤血管生成的关键因子,而琥珀酸盐可以通过促进VEGF表达以及血管生成相关信号通路的激活,为肿瘤的生长和转移创造了有利条件^[51]。其中VEGF具有高敏感性且不会因为瘤体的生物学性状改变而呈阴性。无论是原发肿瘤还是复发、转移肿瘤,只要肿瘤有生长趋势,就会在VEGF上体现出来^[52]。这对于肿瘤手术及放化疗后进行疗效评估具有重大意义。抗血管生成疗法,如VEGF信号抑制已被引入病房,但临床反应最近被证明是短暂的^[53]。雷莫昔单抗是一种抗VEGFR2抗体,已在胃癌中显示出疗效,但益处有限。其他具有VEGF酪氨酸激酶抑制剂的VEGF靶向药物,如雷戈非尼和卡博替

尼, 具有广泛的多激酶抑制谱, 在早期试验中也显示出中等的单药活性^[54]。

TRAP1是体内早期癌症的驱动因子, 在某些肿瘤细胞中, TRAP1表达上调, 可能会抑制琥珀酸-泛醌还原酶的活性, 导致琥珀酸盐在细胞内积累。下调TRAP1有望成为“可行”的治疗靶点^[55]。ERK1/2和STAT3在信号通路中被激活, 破译转录活性的机制可能提供新的治疗靶点。此外, 我们认为应该开发针对HIF-1 α 分解代谢、ROS抑制、GPR91刺激、PHD活性和肿瘤炎症的药物, 以改善临床治疗^[10]。

5 总结

琥珀酸盐作为柠檬酸循环的中间体, 它不仅在能量代谢中起着至关重要的作用, 而且在基因表达和细胞间通讯中也起着至关重要的作用。当SDH发生障碍或细胞处于应激状态时, TCA循环被打破, 导致线粒体基质琥珀酸积累。过量的琥珀酸渗漏到细胞质或被分泌到细胞外间隙, 胞内的琥珀酸可以作为某些酶的竞争性抑制剂来催化各种反应, 进而导致肿瘤发生。而胞外琥珀酸通过激活G蛋白偶联受体来促进癌细胞迁移。琥珀酸积累在癌变进程中的重要性已经得到了充分的证明, 这导致将琥珀酸定义为肿瘤代谢物。在这篇综述中, 我们描述了琥珀酸积累的遗传和分子机制及其在肿瘤发展过程中的作用。在这种情况下, 琥珀酸盐可以作为几种肿瘤的诊断标志物。引用了几种已经应用于临床或目前正在开发的治疗方法, 未来的研究应该探索琥珀酸盐有前景的诊断和治疗价值。

参考文献 (References)

- MARTÍNEZ-REYES I, CHANDEL N S. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 102.
- XEKOUKI P, PACAK K, ALMEIDA M, et al. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH [J]? *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(3): E357-E66.
- AGGARWAL R K, LUCHTEL R A, MACHHA V, et al. Functional succinate dehydrogenase deficiency is a common adverse feature of clear cell renal cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(39): e2106947118.
- MACFARLANE J, SEONG K C, BISAMBAR C, et al. A review of the tumour spectrum of germline succinate dehydrogenase gene mutations: beyond pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Clin Endocrinol*, 2020, 93(5): 528-38.
- SCIACOVELLI M, FREZZA C. Oncometabolites: unconventional triggers of oncogenic signalling cascades [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 100: 175-81.
- RASOLA A, NECKERS L, PICARD D. Mitochondrial oxidative phosphorylation TRAP(1)ped in tumor cells [J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(8): 455-63.
- GUO Y Q, CHO S W, SAXENA D, et al. Multifaceted actions of succinate as a signaling transmitter vary with its cellular locations [J]. *Endocrinol Metab*, 2020, 35(1): 36-43.
- LAMPROPOULOU V, SERGUSHICHEV A, BAMBOUSKOVA M, et al. Itaconate links inhibition of succinate dehydrogenase with macrophage metabolic remodeling and regulation of inflammation [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 158-66.
- GEBHARDT M, KUNATH C, FRÖBEL D, et al. Identification of succinate dehydrogenase gene variant carriers by blood biomarkers [J]. *J Endocr Soc*, 2024, 8(9): bvae142.
- ZHAO T, MU X M, YOU Q. Succinate: an initiator in tumorigenesis and progression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53819-28.
- TSENG P L, WU W H, HU T H, et al. Decreased succinate dehydrogenase B in human hepatocellular carcinoma accelerates tumor malignancy by inducing the Warburg effect [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3081.
- WU J Y, HUANG T W, HSIEH Y T, et al. Cancer-derived succinate promotes macrophage polarization and cancer metastasis via succinate receptor [J]. *Mol Cell*, 2020, 77(2): 213-27, e5.
- ROTTNER K, VICENTE-MANZANARES M. European journal of cell biology-editorial [J]. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100(4): 151163.
- WU K K. Extracellular succinate: a physiological messenger and a pathological trigger [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10.3390/ijms241311165.
- LOSMAN J A, KOIVUNEN P, KÄELIN W G. 2-oxoglutarate-dependent dioxygenases in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(12): 710-26.
- LETOUZÉ E, MARTINELLI C, LORIOT C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(6): 739-52.
- CASAS-BENITO A, MARTÍNEZ-HERRERO S, MARTÍNEZ A. Succinate-directed approaches for warburg effect-targeted cancer management, an alternative to current treatments [J]? *Cancers*, 2023, 15(10): 2862.
- TRAUELSSEN M, HIRON T K, LIN D, et al. Extracellular succinate hyperpolarizes M2 macrophages through SUCNR1/GPR91-mediated Gq signaling [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(11): 109246.
- KUO C C, WU J Y, WU K K. Cancer-derived extracellular succinate: a driver of cancer metastasis [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 93.
- HE W H, MIAO F J P, LIN D C H, et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors [J]. *Nat*, 2004, 429(6988): 188-93.
- SARKAR M, KHARE V, GHOSH M K. The DEAD box protein p68: a novel coactivator of Stat3 in mediating oncogenesis [J]. *Oncogene*, 2017, 36(22): 3080-93.
- KO S H, CHOI G E, OH J Y, et al. Succinate promotes stem cell migration through the GPR91-dependent regulation of DRP1-mediated mitochondrial fission [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12582.
- RABE P, LIEBING A D, KRUMBHOLZ P, et al. Succinate receptor 1 inhibits mitochondrial respiration in cancer cells ad-

- dicted to glutamine [J]. *Cancer Lett*, 2022, 526: 91-102.
- [24] YANG A D, WANG J M, YANG Z Y, et al. Hypoxic dental pulp stem cells-released succinate promotes osteoclastogenesis and root resorption [J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(6): 1155-64.
- [25] BARDELLA C, POLLARD P J, TOMLINSON I. SDH mutations in cancer [J]. *BBA - Bioenerg*, 2011, 1807(11): 1432-43.
- [26] KRZAK G, WILLIS C M, SMITH J A, et al. Succinate receptor 1: an emerging regulator of myeloid cell function in inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(1): 45-58.
- [27] GIMENEZ-ROQUEPLO A P, FAVIER J, RUSTIN P, et al. Functional consequences of a SDHB gene mutation in an apparently sporadic pheochromocytoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(10): 4771-4.
- [28] KROCK B L, SKULI N, SIMON M C. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil [J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(12): 1117-33.
- [29] SHEN T, LIN R, HU C, et al. Succinate-induced macrophage polarization and RBP4 secretion promote vascular sprouting in ocular neovascularization [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 308.
- [30] MILLS E, O'NEILL L A. Succinate: a metabolic signal in inflammation [J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(5): 313-20.
- [31] TANNAHILL G M, CURTIS A M, ADAMIK J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238-42.
- [32] WANG C, WANG Y, SHEN L. Mitochondrial proteins in heart failure: the role of deacetylation by SIRT3 [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105802.
- [33] SCHUG T T, XU Q, GAO H, et al. Myeloid deletion of SIRT1 induces inflammatory signaling in response to environmental stress [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(19): 4712-21.
- [34] INAMDAR S, SURESH A P, MANGAL J L, et al. Succinate in the tumor microenvironment affects tumor growth and modulates tumor associated macrophages [J]. *Biomaterials*, 2023, 301: 122292.
- [35] PEACE C G, O'NEILL L A. The role of itaconate in host defense and inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(2): e148548.
- [36] HARBER K J, DE GOEDE K E, VERBERK S G S, et al. Succinate is an inflammation-induced immunoregulatory metabolite in macrophages [J]. *Metabolites*, 2020, 10(9): 372.
- [37] FREMDER M, KIM S W, KHAMAYSI A, et al. A transepithelial pathway delivers succinate to macrophages, thus perpetuating their pro-inflammatory metabolic state [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(6): 109521.
- [38] BATCHU S, HAKIM A, HENRY O S, et al. Transcriptome-guided resolution of tumor microenvironment interactions in pheochromocytoma and paraganglioma subtypes [J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(5): 989-98.
- [39] RIBEIRO FRANCO P I, RODRIGUES A P, DE MENEZES L B, et al. Tumor microenvironment components: allies of cancer progression [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(1): 152729.
- [40] MARTINELLI S, AMORE F, CANU L, et al. Tumour microenvironment in pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Front Endocrinol*, 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.1137456.
- [41] TRETTER L, PATOCS A, CHINOPOULOS C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857(8): 1086-101.
- [42] ZHANG D X, WANG Y B, SHI Z M, et al. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by IDH3 α downregulation [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(8): 1335-48.
- [43] ZHAO H Y, YANG L F, BADDOUR J, et al. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism [J]. *eLife*, 2016, doi: 10.7554/eLife.10250.
- [44] LUSSEY-LEPOUTRE C, HOLLINSHEAD K E R, LUDWIG C, et al. Loss of succinate dehydrogenase activity results in dependency on pyruvate carboxylation for cellular anabolism [J]. *Nat Commun*, 2015, doi: 10.1038/ncomms9784.
- [45] HOBERT J A, MESTER J L, MOLINE J, et al. Elevated plasma succinate in PTEN, SDHB, and SDHD mutation-positive individuals [J]. *Genet Med*, 2012, 14(6): 616-9.
- [46] ZHU J J, DJUKOVIC D, DENG L L, et al. Targeted serum metabolite profiling and sequential metabolite ratio analysis for colorectal cancer progression monitoring [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(26): 7857-63.
- [47] GETSINA M, CHERNEVSKAYA E, BELOBORODOVA N, et al. Features of metabolites and biomarkers in inflammatory and infectious complications of childhood cancers [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(9): 2101.
- [48] PU M, ZHANG J, ZENG Y, et al. Succinate-SUCNR1 induces renal tubular cell apoptosis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(2): C467-C76.
- [49] WU J, LIU N, CHEN J, et al. The tricarboxylic acid cycle metabolites for cancer: friend or enemy [J]. *Research*, 2024, doi: 10.34133/research.0351.
- [50] BHUNIYA D, UMRANI D, DAVE B, et al. Discovery of a potent and selective small molecule hGPR91 antagonist [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(12): 3596-602.
- [51] SHEN T Y, LIN R Y, HU C Y, et al. Succinate-induced macrophage polarization and RBP4 secretion promote vascular sprouting in ocular neovascularization [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 308.
- [52] GERMANOVA E, KHMIL N, PAVLIK L, et al. The role of mitochondrial enzymes, succinate-coupled signaling pathways and mitochondrial ultrastructure in the formation of urgent adaptation to acute hypoxia in the myocardium [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14248.
- [53] AZAM F, MEHTA S, HARRIS A L U D O M O. Mechanisms of resistance to antiangiogenesis therapy [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(8): 1323-32.
- [54] SAEED A, PARK R, SUN W. The integration of immune checkpoint inhibitors with VEGF targeted agents in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinoma: a review on the rationale and results of early phase trials [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 13.
- [55] LISANTI S, GARLICK D S, BRYANT K G, et al. Transgenic expression of the mitochondrial chaperone TNFR-associated protein 1 (TRAP1) accelerates prostate cancer development [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(48): 25247-54.