

Advances in Metabolic Reprogramming of NSCLC

Liliang Yang Yuxin Zhou Libin Wei*

China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210000, China

Abstract

Lung cancer has become a malignancy with the highest morbidity worldwide. Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) is the most common subtype of lung cancer, and the prognosis of NSCLC patients in advanced stages remains poor. Given the need for novel therapies, the metabolism of NSCLC has been widely studied in order to identify vulnerabilities that could be translated into novel anti-metabolic therapeutic approaches. The metabolic properties of lung cancer have been characterized in detail *in vivo*, and they include high glucose and lactate use and high heterogeneity regarding the use of nutrients and mitochondrial pathways. The paper summarizes the knowledge about the metabolic features of amino acids, fatty acids and amino acids, and provides novel ideas for conquering NSCLC.

Keywords

NSCLC; metabolic reprogramming; glycolysis; fatty acid metabolism; amino acid metabolism

非小细胞肺癌代谢重编程的研究进展

杨礼亮 周煜新 魏立彬*

中国药科大学, 中国·江苏·南京 210000

摘要

肺癌是全世界癌症死亡的主要原因。非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Carcinoma, NSCLC) 是肺癌中最常见的亚型, 晚期 NSCLC 患者的预后仍然很差。考虑到新疗法的需要, 人们对 NSCLC 的代谢进行了广泛研究, 以确定其代谢特点, 从而将其转化为新的抗代谢治疗方法。肺癌的代谢特性已经在体内得到了详细的描述, 包括高葡萄糖和乳酸代谢以及其他高营养物质使用和线粒体途径的高异质性。论文阐述了近年来有关葡萄糖、脂肪酸和氨基酸代谢在 NSCLC 中的成果, 为攻克 NSCLC 提供了新的思路。

关键词

非小细胞肺癌; 代谢重编程; 糖酵解; 脂肪酸代谢; 氨基酸代谢

1 引言

代谢重编程是癌症的一个标志^[1], 有助于癌细胞生存、生长和增殖。在新的生物化学和分子生物学工具的帮助下, 癌细胞代谢的研究扩大了我们对于肿瘤相关代谢改变机制的理解。癌细胞代谢的一个共同特征是从缺乏营养的环境中获得必要的营养, 并利用这些营养来维持生存。癌症细胞内和细胞外代谢重编程的改变对基因表达、细胞分化和肿瘤微环境有深远影响。代谢重编程除了葡萄糖代谢失调外, 还表现为异常的脂质代谢、氨基酸代谢、线粒体生物合成等异常生

物能量代谢。对这些能量代谢重编程的研究将有助于揭示恶性肿瘤发生机制, 并有助于找到更好的诊断和治疗癌症的方法。在过去的十年中, NSCLC 临床结果有了显著的改善, 主要是因为靶向治疗以及免疫治疗在晚期 NSCLC 中取得的成就^[2]。然而, 只有少数 NSCLC 患者能够达到长期生存。由于肺癌细胞代谢途径的高度异质性, 笔者总结了近年来有关葡萄糖、脂肪酸和氨基酸代谢重编程的调控及其机制研究成果, 这有助于发现新的治疗靶点或方法。

2 NSCLC 代谢特征

2.1 NSCLC 中的葡萄糖代谢特征

癌细胞通过代谢重编程来支持细胞的持续生长和增殖。葡萄糖是增殖细胞中多种代谢途径所必需的营养物质。在包括 NSCLC 在内的许多癌症中, 高血糖和糖尿病的临床诊断

【作者简介】杨礼亮 (1995-), 男, 中国江苏宿迁人, 硕士研究生在读, 从事肿瘤药理学研究。

【通讯作者】魏立彬 (1986-), 女, 中国江苏南京人, 副教授, 从事天然产物的抗肿瘤作用及机制和肿瘤微环境的异常能量代谢机制研究。

都与较高的发病率和死亡率有关。根据 Warburg 的假说,高血糖可以加速癌细胞的增殖,因为它们即使是在有氧条件下也可以从糖酵解中获得必需的代谢产物和能量。来自患者和小鼠模型的数据表明,肺癌确实依赖于葡萄糖代谢,而葡萄糖转运体 GLUT1 或糖酵解酶的表达增加与早期和晚期肺癌患者预后不良相关^[1]。虽然高糖与不良预后的关系是明确的,但在 NSCLC 中葡萄糖是否主要通过无氧糖酵解来使用还不清楚。

2.2 NSCLC 中的脂肪酸代谢特征

脂类由糖酵解和线粒体衍生的代谢物产生,它们可以用来产生 ATP,是合成细胞膜、维生素、激素和其他细胞内信号传导的代谢物所必需的。尽管大多数正常细胞和组织通过从外界循环中摄入脂肪酸来满足其对脂肪酸的需求,但 60 多年前就发现肿瘤具有较高的脂肪酸从头合成速率,癌细胞满足其脂肪需求的方式与正常细胞不同。一些肿瘤需要脂肪酸合成,但 NSCLC 似乎依赖于脂肪酸分解代谢^[4],这也印证了 1992 年关于肺癌病人脂质代谢紊乱的报道。

2.3 NSCLC 中的氨基酸代谢特征

癌细胞需要更多的氨基酸来满足它们的快速增殖^[5]。氨基酸除了被用作蛋白质合成的底物外,也在支持癌细胞生长方面发挥代谢物和代谢调节因子的作用,其中谷氨酰胺、丝氨酸和甘氨酸的研究是重点。谷氨酰胺、丝氨酸和甘氨酸的合成代谢/分解代谢被认为是支持癌细胞生长和转移的代谢调节因子。KRAS 是 NSCLC 营养应激反应的调节因子,而 KRAS 调控 ATF4 以支持氨基酸稳态。在 KRAS 突变的 NSCLC 中,肿瘤将从游离支链氨基酸 (BCAAs) 中提取氮用于体内从头合成氨基酸和核苷酸,这可以解释肺癌是如何满足其对氮的需求的^[6]。

3 NSCLC 中的代谢靶点

3.1 NSCLC 中的葡萄糖代谢靶点

3.1.1 糖酵解途径靶点

葡萄糖代谢的中心途径是糖酵解。有氧糖酵解的增强提供了更多的碳中间体,用于核苷酸、氨基酸和脂类的生物合成,从而促进了肺癌细胞的合成代谢^[7]。癌基因和抑癌基因通过调节代谢酶促使癌细胞进行有氧糖酵解。葡萄糖转运蛋白介导葡萄糖跨质膜转运,这是糖酵解的第一步。GLUT1 (葡萄糖

转运体 1) 被癌基因 c-Myc, K-Ras 和 HIF-1 α 激活,但被肿瘤抑制基因 p53 抑制。KRAS 可以驱动葡萄糖摄取和线粒体氧化,且糖酵解的进行依赖于突变体 KRAS 拷贝数。

3.1.2 PPP 途径靶点

磷酸戊糖途径 (PPP) 是糖酵解的分支,是 NADPH 的主要来源^[8]。NADPH 是脂肪酸合成和清除活性氧 (ROS) 过程中所必需和消耗的物质。因此,PPP 在满足癌细胞合成代谢需求和对抗氧化应激方面发挥了关键作用。PPP 中的酶受到自身催化产物和其他代谢物的变构调节,酶的变构调节使 PPP 能够适应细胞的代谢需求。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PDH) 是催化 PPP 氧化分支的限速酶,其表达和活性受到严格调控。促癌信号通路常在癌细胞中被过度激活,通过正向调节 G6PDH 来加速 PPP。在肺癌细胞中 NRF2 调节 miR-1 和 miR-206,引导碳流向磷酸戊糖途径 (PPP) 和三羧酸 (TCA) 循环,重新编程葡萄糖代谢。癌细胞中持续激活的 NRF2 信号会减弱 miR-1 和 miR-206 的表达,导致 PPP 基因的表达增强^[9]。通过 NRF2 和 HDAC4 的 miRNA 依赖性调控 PPP 代表了 miRNA 调控、葡萄糖代谢和癌细胞内 ROS 稳态之间的新联系。

3.2 NSCLC 中的脂肪酸代谢靶点

3.2.1 脂肪酸合成途径靶点

脂肪酸合成途径中的脂肪酸合成酶 (FASN) 受到不同水平的调控。FASN 在侵袭性乳腺癌中过表达,也被证实许多其他癌症中上调。许多编码 FASN 的基因是由固醇调控元件结合蛋白 (SREBPs) 转录控制。抑制癌细胞中的 SREBP1 和 SREBP2 导致细胞脂质组成改变,从而触发内质网 (ER) 应激和未折叠蛋白反应 (UPR)^[10],这表明 SREBPs 在维持癌细胞脂质稳态中发挥关键作用。SREBP1 的活性由 AKT 诱导,依赖于 mTORC1 (哺乳动物雷帕霉素复合物靶点 1)。此外,脂肪酸生成酶的活性也受翻译后磷酸化的调节。例如,AKT 直接磷酸化并刺激 ATP 柠檬酸裂解酶 (ACLY),有助于在生长因子刺激下控制组蛋白乙酰化。在低能量水平下,AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 可以磷酸化并失活脂肪酸合成的关键调控因子,包括乙酰辅酶 a 羧化酶 1 和 2 (ACC1 和 ACC2) 以及 SREBP1c 本身。

3.2.2 FAO 途径关键靶点

脂肪酸 β 氧化 (FAO) 是提供 ATP 的线粒体途径,可能

为 KRAS 突变驱动的 NSCLC 提供治疗靶点。酰基辅酶 a 合成酶 (ACS) 是一种线粒体外膜酶, 在线粒体基质中脂肪酸氧化开始前催化胞浆中的第一个反应。该酶通过 KRAS 突变上调, 并在人类 KRAS 突变 NSCLC 组织中高表达, ACSL3 亚型通过促进脂肪酸摄取来介导 KRAS 突变肺癌细胞的生存和肿瘤发生^[11]。此外, Trp53 缺失可通过增加葡萄糖摄取、诱导葡萄糖储存为脂质和抑制 FAO 来加速 NSCLC 进程, 这与自噬基因 ATG7 紧密相关。

3.3 NSCLC 中的氨基酸代谢靶点

3.3.1 谷氨酰胺代谢靶点

在一些癌细胞中, 谷氨酰胺被用作氨基酸和核酸合成的氮源。因此, 一些针对谷氨酰胺代谢的策略已被提出, 包括使用谷氨酰胺摄取和分解代谢抑制剂。ASC 氨基酸转运体 2 (ASCT2) 是一种主要的谷氨酰胺转运体, 是非小细胞肺癌的预后标志物。许多报道指出了谷氨酰胺对体外 NSCLC 细胞系的重要性。KRAS 可以驱动这些细胞中的谷氨酰胺代谢^[12]。研究表明, KRAS 突变的肺癌细胞的谷氨酰胺代谢通过 PI3K/AKT 或 ATF4^[13] 信号通路来增强。有趣的是, 线粒体谷氨酰胺酶 (GLS1) 的基因缺失和药理抑制均不影响 KRASG12D 诱导的肺癌生长。在早期 NSCLC 中, 人类正常组织与肿瘤组织之间 GLS1 表达没有差异, 而丙酮酸羧化酶在肿瘤中的表达远高于非恶性肺样本。事实上, 某些突变比 KRAS 更依赖于谷氨酰胺代谢, 例如发生在 KEAP1/NRF2 通路中的突变。Keap1 的缺失会加速了体内中 KRAS 突变的肺癌进展。携带 KEAP1 功能缺失突变或 NRF2 功能获得突变的 KRAS 肺癌患者对谷氨酰胺酶抑制反应更好。此外, EGFR 基因 (15%) 的突变也参与了谷氨酰胺代谢的重编程。与 KRAS 突变肺癌小鼠模型相反, 在 EGFR 突变肺癌中谷氨酰胺代谢增加, 联合 EGFR 抑制剂厄洛替尼抑制 GLS 可在体内外协同诱导肿瘤消退。

3.3.2 丝氨酸和甘氨酸代谢靶点

丝氨酸虽然部分来源于葡萄糖代谢, 但也可以通过细胞外摄取获得。丝氨酸和甘氨酸在生物合成中连接在一起, 并共同作为合成蛋白质、核酸和脂类的基本前体, 这些都是癌症增殖的关键。外源性的丝氨酸和糖酵解分支产生的丝氨酸可以转化为甘氨酸, 甘氨酸反过来为单碳代谢提供碳单位。在 NSCLC 中, 与 NRF2 活性低的细胞相比, 具有高 NRF2 活

性的细胞显示出较高的丝氨酸消耗水平。NRF2 通过 ATF4 诱导 SHMT2 的表达来调控丝氨酸 / 甘氨酸代谢, 从而支持谷胱甘肽和核苷酸的生成。类似研究表明, 甘氨酸脱羧酶的表达与肺癌患者的低生存率相关, 通过调节葡萄糖代谢和嘧啶合成来驱动细胞转化和 NSCLC 肿瘤发生。此外, 在其他丝氨酸 / 甘氨酸代谢酶中, 肺肿瘤起始细胞中的甘氨酸脱羧酶升高, 常伴有高水平的致癌干细胞因子 LIN28B。

4 展望

几十年来, 抗代谢物药物一直用于治疗 NSCLC; 其中, 抗叶酸类药物培美曲塞与顺铂或卡铂联合治疗非鳞状非小细胞肺癌, 目前已纳入标准化疗方案。在过去的 20 年里, 新兴技术的发展对于揭示靶向核苷酸合成以外的其他代谢途径 (如糖酵解、谷氨酰胺酵解或乳酸转运和乳酸脱氢酶) 至关重要。但这类研究的局限性在于 NSCLC 是一种高度异质性疾病, 需要进行更大规模的代谢通量研究来给病人按照不同代谢特点分级治疗。

由于大多数代谢抑制剂作为单一药物不太可能有效地治疗癌症, 联合治疗可能是最好的方法。一些研究发现, 使用免疫治疗药物和代谢抑制剂联合治疗会产生较好的结果, 如抗 CTLA-4 抑制剂和 PD-1 免疫检查点抑制剂派姆单抗联合 IDO1 抑制剂。通过充分了解癌细胞中代谢灵活性和多样性, 我们才有可能进一步了解其代谢依赖和代谢障碍, 从而在治疗中加以利用。

参考文献

- [1] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression[J]. *Science*, 2020, 368:6487.
- [2] Camidge DR, Doebele RC, Kerr KM: Comparing and contrasting predictive biomarkers for immunotherapy and targeted therapy of NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol* 2019, 16(6):341-355.
- [3] Gu NJ, Wu MZ, He L et al: HPV 16 E6/E7 up-regulate the expression of both HIF-1 α and GLUT1 by inhibition of RRAD and activation of NF- κ B in lung cancer cells. *J Cancer* 2019, 10(27):6903-6909.
- [4] Hall Z, Ament Z, Wilson CH. Myc Expression Drives Aberrant Lipid Metabolism in Lung Cancer[J]. *Cancer Res*. 2016, 76(16):4608-4618.
- [5] Mayers JR, Torrence ME, Danai LV. Tissue of origin dictates branched-chain amino acid metabolism in mutant Kras-driven

- cancers[J]. *Science*, 2016, 353(6304):1161–1165.
- [6] Liu G, Summer R: Cellular Metabolism in Lung Health and Disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81:403–428.
- [7] Giacomini I, Ragazzi E, Pasut G. The Pentose Phosphate Pathway and Its Involvement in Cisplatin Resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):188–190.
- [8] Singh A, Happel C, Manna SK et al: Transcription factor NRF2 regulates miR-1 and miR-206 to drive tumorigenesis. *J Clin Invest* 2013, 123(7):2921–2934.
- [9] Lebeau P, Byun JH, Yousof T. Pharmacologic inhibition of S1P attenuates ATF6 expression, causes ER stress and contributes to apoptotic cell death. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 349:1–7.
- [10] Saliakoura M, Reynoso-Moreno I, Pozzato C. The ACSL3–LPIAT1 signaling drives prostaglandin synthesis in non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2020, 39(14):2948–2960.
- [11] Galan-Cobo A, Sitthideatphaiboon P, Qu X. LKB1 and KEAP1/NRF2 Pathways Cooperatively Promote Metabolic Reprogramming with Enhanced Glutamine Dependence in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13):3251–3267.
- [12] Gwinn DM, Lee AG, Briones-Martin-Del-Campo M. Oncogenic KRAS Regulates Amino Acid Homeostasis and Asparagine Biosynthesis via ATF4 and Alters Sensitivity to L-Asparaginase[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(1):91–107+106.
- [13] Lin J, Lee JHJ, Paramasivam K. Induced-Decay of Glycine Decarboxylase Transcripts as an Anticancer Therapeutic Strategy for Non-Small-Cell Lung Carcinoma[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 9:263–273.