

Advances in Renal Cancer as a Metabolic Disease

Lei Zhu¹ Zhizhong Yun² Jiankun Qiao² Ren Mo² Zhiwei Liu² Kewei Ma²

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2. Department of Urology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

As a common tumor of the urinary system, renal cancer often lacks clinical manifestations in early stage. When patients have obvious "triad of renal cancer", it is often suggested that renal cancer has entered advanced stage. Renal cell carcinoma is regarded as a metabolic disease. Through the newly proposed metabonomics method, it is expected to find tumor markers of early renal cell carcinoma, so as to find more effective methods of examination and treatment of renal cell carcinoma. This paper reviews the research progress of renal cell carcinoma as a metabolic disease.

Keywords

renal cell carcinoma; metabonomics; tumor marker; targeted therapy; real time imaging

肾癌作为一种代谢性疾病的研究进展

祝磊¹ 云志中² 乔建坤² 莫仁² 刘治威² 马可为²

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区人民医院泌尿外科, 中国·内蒙古呼和浩特 010017

摘要

肾癌作为泌尿系的常见肿瘤, 早期患者往往缺乏临床表现。当患者出现明显的“肾癌三联征”时, 往往提示肾癌已进入晚期。将肾癌看作一种代谢性疾病, 通过最新提出的代谢组学的方法, 有望找到早期肾癌肿瘤标志物, 以找到肾癌更有效的检查及治疗方法。论文针对肾癌作为一种代谢性疾病的研究进展进行综述。

关键词

肾细胞癌; 代谢组学; 肿瘤标志物; 靶向治疗; 实时成像

1 引言

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC), 起源于肾实质, 是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一, 简称肾癌。根据 2015 年中国国家癌症登记中心 (NCCR) 的数据, 肾癌已成为中国仅次于膀胱癌与前列腺癌的第三位泌尿系统常见肿瘤。Marston Linehan^[1] 对肾癌遗传基础的概述, 指出了目前至少有 12 个已知的引起肾癌的基因, 即 VHL、MET、FLCN、富马酸水合酶、琥珀酸脱氢酶 B、琥珀酸脱氢酶 D、TFE3、TFEB、MITF、TSC1、TSC2 和 PTEN。

而这些基因都与细胞感知氧、铁、营养或能量的代谢途径有关, 任何这些基因的改变都会影响细胞中的能量感应信号通路。由肾癌基因的种系突变引起的每一种遗传性肾癌综合征都代表着氧、铁、营养和 / 或能量感应障碍。

【作者简介】祝磊 (1995-) , 男, 中国内蒙古包头人, 硕士, 医师, 从事泌尿外科肿瘤研究。

2 肾癌作为一种代谢性疾病其早期诊断的研究

代谢组学是 20 世纪 90 年代末期发展起来的, 研究关于生物体系 (细胞、组织或生物个体) 受到外部刺激 (如外部环境因素变化或基因改变) 后, 其内源性代谢产物的种类、数量变化及其规律的科学。

研究发现代谢组学具有以下优势:

① 人体中基因、转录物和蛋白质相比, 代谢产物更少, 研究中所操纵的数据相对较少。

② 代谢组学更具实用性, 代谢产物的变化是体内实际过程信号最准确的预测因子, 在人体正常组织中所研究的代谢物, 是代表了人体内发生的实际生化过程, 而不是如未翻译的 DNA 或翻译前后修饰的蛋白质这些人体发生过程中多余的变化, 当肾癌发生, 人体代谢途径发生改变时, 所测得的代谢产物将相应地发生变化。

③ 代谢组学分析的内容可以是很容易得到的血液和尿液等生物流体。因此, 代谢组学在发现肾癌早期肿瘤标志物方面存在巨大的潜力。

Warburg 效应已经表明, 即使肿瘤的生长环境氧供充

足,由于肿瘤高代谢,且代谢迅速的特点,肿瘤依然以有氧糖酵解/乳酸发酵作为自身的代谢途径,因此当肾癌的发生打破机体原有的代谢习惯之后,机体的相关代谢指标将发生改变^[2]。这一特点为肾癌早期肿瘤标志物的寻找,提供了理论基础。

2.1 糖代谢

相关研究已经表明,在肾癌组织中,三羧酸循环的重要中间产物,琥珀酸、苹果酸、延胡索酸等都出现明显下降,这一点表明有氧氧化在肾癌组织中受到抑制。相关研究发现,M2型丙酮酸激酶主要表达于肿瘤细胞中,其作用加速了磷酸烯醇式丙酮酸转化为丙酮酸,使丙酮酸的浓度在肾癌患者的血液、尿液中均升高明显,为无氧氧化的发生提供了充足的原料。Leuthold等通过多种质谱学技术发现,肾癌组织的磷酸戊糖途径明显发生上调,肾癌组织中乳糖、山梨醇及磷酸戊糖途径所参酶系等有所升高^[3]。其中,山梨醇在调节肾髓质局部渗透压方面发挥一定作用,作为肾癌潜在肿瘤标志物具有重要的研究价值。

2.2 氨基酸的代谢

研究发现,肾癌患者血清中甘氨酸浓度较高,而尿中甘氨酸水平较低,提示甘氨酸可能参与肾癌的核酸合成,或者与肾癌引起肾功降低有关;瓜氨酸通过限速酶精氨酸琥珀酸合成酶1(ASS1)转化为精氨酸,参与肾脏的尿素循环。在肾癌组织中,ASS1的表达受到抑制甚至下调^[4]。

2.3 脂肪代谢

肾癌患者血清的胆碱和磷脂酰胆碱较正常人有所下降,而癌旁组织正常肾组织却明显升高。进一步研究显示,癌组织内溶血磷脂酰基转移酶表达上调造成了这一现象,以此营造出来的高胆碱环境,为肿瘤的快速增值提供了重要条件,胆碱也成为肾癌潜在肿瘤标志物^[5]。肾透明细胞癌的非靶向代谢组学研究表明,脂肪酸的利用率相对增加。进一步的体外模型研究表明,脂肪酸氧化抑制剂,如:过氧化物酶体增殖激活受体(PPAR)辅助拮抗剂GW6471,在几种肾癌模型测试中显示具有抑制异种移植ccRCC肿瘤的生长作用。

3 肾癌作为代谢性疾病其治疗方法的研究

遗传性肾癌综合征的研究,已经完成了多种肾癌基因的鉴定,相关肾癌基因的鉴定,使人们对肾癌的发生与代谢途径的改变有了更进一步的认识。而针对肾癌的代谢途径为开发有效的治疗方法提供了新的途径。

Von Hippel-Lindau是一种遗传性癌症综合征;受累个体有患肾囊肿和透明细胞肾癌的风险。HIF- α 通过HIF-脯氨酸羟化酶(PHD)羟基化后,与VHL复合物结合,实现自身蛋白酶的降解。而羟基化最重要的辅助因子之一便是

分子氧,在缺氧条件下,即会导致HIF过度积累。HIF- α 和组成性表达的HIF- β 亚基与基因启动子中的缺氧反应元件(HRE)结合,调节参与能量代谢、血管生成、红细胞生成、铁代谢、细胞增殖、凋亡等生物学过程的基因表达。VHL以及下文提到的延胡索酸水合酶(FH)和琥珀酸脱氢酶(SDH)突变的共同终点是通过PDH失活稳定HIF驱动支持肿瘤生长、新生血管形成、侵袭和转移的基因转录激活。

目前,相对成熟的靶向治疗分为两种:一种是抑制HIF1- α 和HIF2- α 介导的上调转录的多种下游基因,包括转化生长因子 α (TGF α)、血小板源性生长因子(PDGF)和血管内皮生长因子(VEGF);另一种是抑制提供HIF1- α 的翻译控制基因mTORC1。贝伐单抗是一种针对VEGFA的抗体。索拉非尼是一种小分子多激酶抑制剂,靶向VEGF和PDGF受体以及Raf途径^[6]。舒尼替尼也抑制VEGF和PDGF受体,是晚期透明细胞肾癌患者最常用的一线药物。拓扑替康是一种抑制HIF1 α 依赖性转录的拓扑异构酶1抑制剂。其机制是一种靶向抑制HIF转录活性或HIF自身翻译的方法。

体外和体内研究表明,即使HIF1- α 和HIF2- α 转录调控的基因有相当大的重叠,但HIF2- α 是透明细胞肾癌发生的关键HIF。故靶向HIF2- α 途径,筛选靶向抑制HIF2- α 转录调控基因的药物,是目前研究的热点。

4 利用PET技术对肾癌诊断及实时治疗成像的研究

研究发现,透明细胞肾癌中,谷氨酰胺作为必需氨基酸,在还原羧化作用下产生谷胱甘肽和氧化型谷胱甘肽(GSSG)组成的主要抗氧化系统的前体。而谷胱甘肽(GSH)被认为是关键的内源性细胞抗氧化剂,通过对自由基和活性氧(ROS)的中和,对肾癌的氧化应激的防御反应中起着至关重要的作用^[7]。

目前,相关研究发现,通过抑制谷氨酰胺酶(GLS)从而阻止肾癌的抗氧化途径,使局部ROS水平的增加,达到选择性地对癌细胞抑制甚至破坏的作用。Omran等人将肾癌代谢改变与正电子发射断层扫描术(PET)技术结合,提供了一种以肾癌代谢性机制为基础,利用F-FGln-PET成像进行肾癌的诊断、分层、和对治疗实时反馈的方法,通过跟踪相关谷氨酰胺酶抑制剂对肾癌谷氨酰胺的影响,从而监测谷氨酰胺酶抑制对肾癌治疗的进展。为肾癌的诊断与治疗,打开了一扇新的大门。

5 结语

综上所述,将肾癌作为一种代谢性疾病,利用代谢组学寻找肾癌的代谢组差异,从而找到特异性的肿瘤标志物以

及治疗靶点,利用肾癌代谢的改变进行诊断和实时治疗成像,这些都为肾癌的诊断治疗提供了一个新的方向,希望不久的将来,肾癌的诊断与治疗将会迎来新的突破性进展。

参考文献

- [1] Linehan W M, Walther M M, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney[J].Urol, 2003(170):2163-2172.
- [2] Wettersten H I, Hakimi A A, Morin D, et al. Grade-dependent metabolic reprogramming in kidney cancer revealed by combined proteomics and metabolomics analysis[J].Cancer Res,2015,75(12):2541-2552.
- [3] Leuthold P, Schaeffeler E, Winter S, et al. Comprehensive metabolomic and lipidomic profiling of human kidney tissue: a platform comparison[J].Proteome Res,2017,16(2):933-944.
- [4] Yoon C Y, Shim Y J, Kim E H, et al. Renal cell carcinoma does

not express argininosuccinate synthetase and is highly sensitive to arginine deprivation via arginine deiminase[J]. International journal of cancer,2007(120):897-905.

- [5] Abu Aboud O, Wettersten H I, Weiss R H. Inhibition of PPAR-alpha induces cell cycle arrest and apoptosis and synergizes with glycolysis inhibition in kidney cancer cells[J].PLoSOne, 2013(8):71115.
- [6] Wilhelm S M, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J].Cancer Res, 2004(19):7099-7109.
- [7] Ballatori N, Krance S M, Notenboom S, et al. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases[J]. Biol Chem,2009(390):191-214.

(上接第 87 页)

气压弹道碎石术则是通过气体压缩产生能量来驱动碎石机手柄内的子弹体,用机械运动进行碎石,具有损伤小、碎石快、不产热、不损伤内窥镜等优势,但存在颗粒较大,结石易移位等不足^[6]。

5 结论

经输尿管镜钬激光碎石术的治疗效果优于气压弹道碎石术。术后疼痛症状消失时间短,术后血尿症状消失时间短,术后下床活动时间更短,一次性碎石成功率更高,并发症发生率更低,患者舒适度高,更有利于患者术后康复,值得临床推广。

参考文献

- [1] 李刚,邹琪,阮黎,等.经皮肾镜钬激光碎石术治疗输尿管结石的研究[J].国际泌尿系统杂志,2016,36(5):651-654.
- [2] 陶宏平,赵伟平,朱扬进,等.经输尿管硬镜钬激光碎石术与气

压弹道碎石术治疗输尿管多发结石的临床研究[J].中国内镜杂志,2016,22(4):39-42.

- [3] 薛波新.输尿管软镜碎石术治疗输尿管结石[J].临床外科杂志,2017,25(2):100-101.
- [4] 聂曾尧.输尿管钬激光碎石术与气压弹道碎石术治疗老年输尿管结石的有效性和安全性分析[J].临床检验杂志(电子版),2016,5(3):132-134.
- [5] 那彦群.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2014版)[M].北京人民卫生出版社,2014.
- [6] 张师红.经输尿管镜钬激光碎石术与气压弹道碎石术治疗输尿管结石的临床疗效对比研究[J].山西医药杂志,2017,46(12):1455-1456.