

# 杨巍维 肿瘤代谢

药物所 徐 拓整理

## Part 1 肿瘤的基本知识

### 一、 Cancer 的定义

Cancer 是一系列相关疾病的统称。所有类型的癌症都有一个共同的特点，就是身体中有一部分细胞可以进行不停的分裂，并最终突破组织的界限，侵犯到临近的组织；亦或是通过淋巴系统或血液循环系统侵犯到远端的组织器官，并导致一些重要脏器的衰竭和病人的死亡。（即：持续分裂复制&组织浸润和转移）

身体中有两个器官从不发生癌症，日夜跳动的的心脏和男性生殖细胞成熟的器官——附睾。

### 二、 Hallmarks of Cancer (重点)

#### 1、Sustaining Proliferative Signaling 持续激活的增殖信号

正常细胞保持增殖需受生长信号的严格控制，肿瘤细胞要想增殖必须获得持续激活的增殖信号。

获得持续激活的增殖信号的方式：

①肿瘤细胞可以产生并分泌生长因子作用于自身生长因子受体上以激活肿瘤细胞内部的增殖信号（自分泌增殖刺激）；

②肿瘤细胞可以传递信号（生长因子、外泌体等）来调控微环境中的正常细胞以产生并分泌生长因子供给肿瘤细胞持续不断的激活状态（旁分泌增殖刺激）；

③肿瘤细胞可以过表达生长因子受体使肿瘤细胞可以在非常低浓度的生长因子的条件下也能激活肿瘤细胞内部的增殖信号（提高受体的水平）；

④改变受体的构象使生长因子受体对生长因子有更高的亲和力，从而使肿瘤细胞可以在生长因子浓度非常低的条件下维持细胞内部增殖的信号（受体结构变化）。

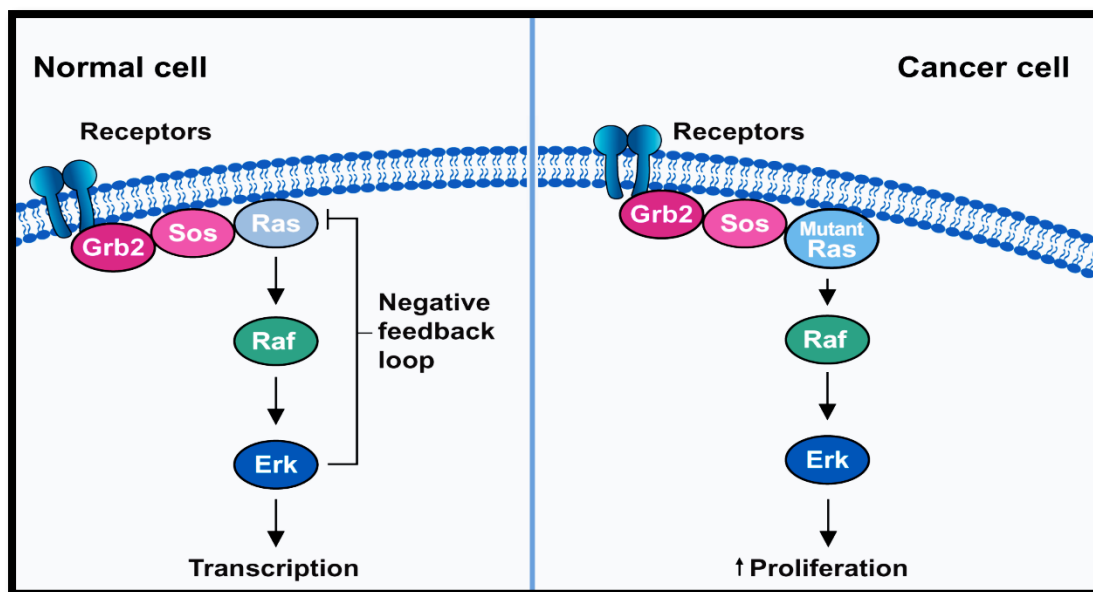
⑤另外，肿瘤细胞往往可以累积很多突变，通过累积这种激活性的突变来达到持续激活的信号，这种激活性的突变往往发生在生长因子受体本身 or 生长因子受体信号通路的关键蛋白激酶上。

EGFR L858R, 肺癌中检测到此激活性突变

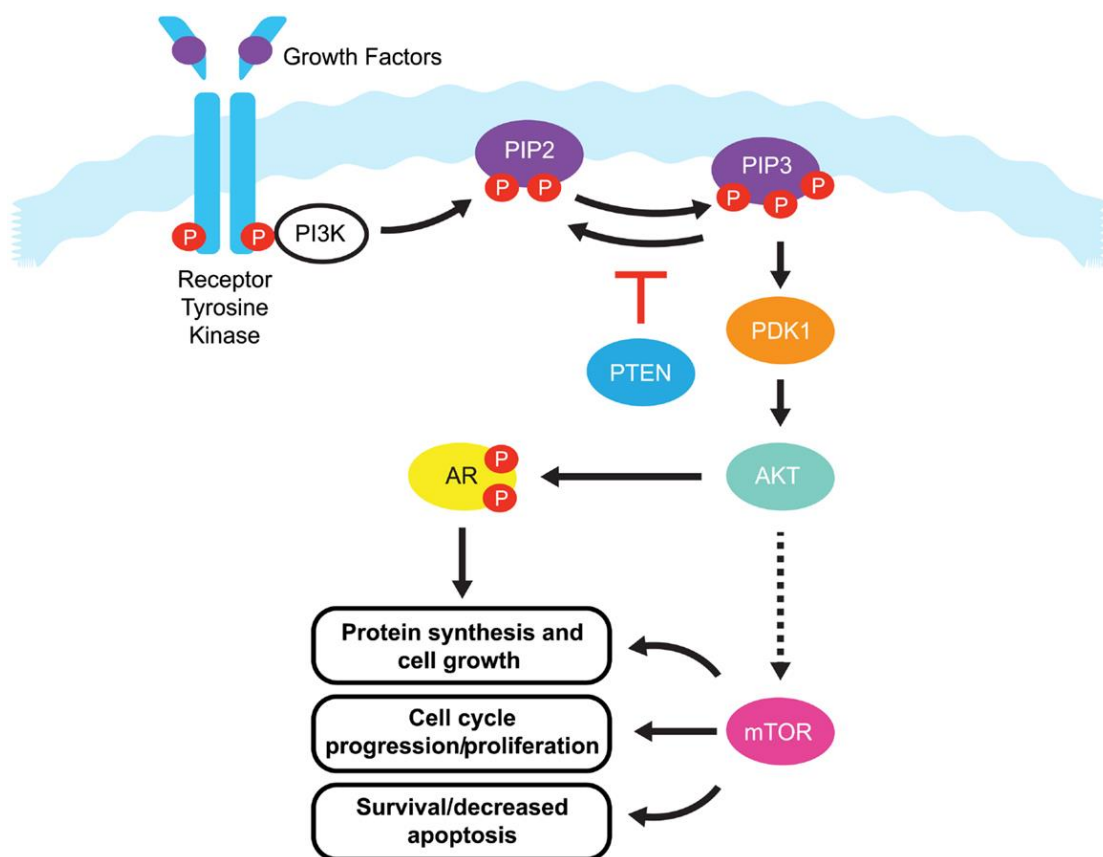
BRAF V600E, 90%黑色素瘤，10%肠癌

PI3KCA PI3K 是调控细胞生长增殖和细胞周期非常重要的酶，经常在催化区发生激活性的突变，帮助了胶质瘤的发生和发展。

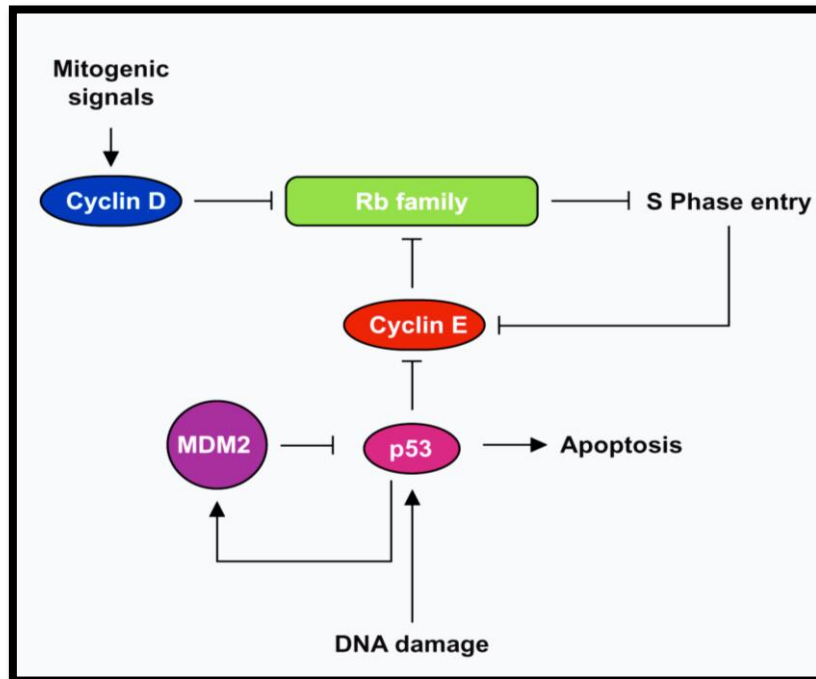
⑥肿瘤细胞除了正向地激活增殖的信号外，还可以去除削弱增殖信号负反馈的机制来达到持续激活的增殖信号。比如 RAS 的致癌活性激活并不是因为 RAS 本身的活性大幅的增强，而是因为肿瘤细胞削弱了 Erk 介导的负反馈的机制从而抑制 Ras，这样肿瘤细胞生长因子受体在接收信号激活 Ras 以后不会被 Erk 反馈性的削弱，从而维持持续激活的增殖信号。



PTEN 是非常经典的 PI3K 信号通路的一个负性调节因子，本身是个磷脂酶，其可以通过去除 PIP3 的磷酸根产生 PIP2 从而削弱了 PI3K 激活的信号通路。但是在肿瘤细胞中经常发生 PTEN 的失活性突变，以及 PTEN 整个的丢失导致 PI3K 信号通路的持续性激活，激活的 PI3K 又可以通过下游的 AKT 和 mTOR 信号通路进而促进了肿瘤细胞蛋白质的合成和细胞生长、细胞周期的进行并进而促进了肿瘤细胞的增殖，促进肿瘤细胞的存活、抑制凋亡等等。



## 2、Evading growth suppressors 生长抑制的逃逸（规避生长抑制）



正常细胞在生理条件下受到抑癌基因的控制维持在不增殖的状态，Rb 和 p53 是最早发现的抑癌基因，但两者的感受机制和作用机制都不一样。Rb 可以感受胞外的生长因子所激活的增殖信号，决定细胞是否从 G1 期进入到 S 期从而进入到有丝分裂状态。肿瘤细胞因为有突变的 Rb（失活性突变或丢失），所以肿瘤细胞不管是否接受到胞外的生长因子信号的刺激都可以持续的增殖下去。p53 一般感受胞内的信号（分为两类：应激—氧化应激、N 应激等各种应激状态，异常状态—DNA 损伤、细胞器损伤等），p53 激活后进一步促进细胞周期抑制因子的表达从而把细胞周期大部分阻滞在 G1 期，从而使损伤的细胞细胞周期停滞。肿瘤细胞因为 p53 经常发生失活性突变使得即使在发生了 DNA 损伤等情况下肿瘤细胞还是可以持续增殖，推动细胞周期的运行，带来的后果就是肿瘤细胞的基因组越来越不稳定，累积了越来越多的突变。

### 3、Enabling replicative immortality 无限复制的能力

正常细胞在每次分裂后端粒都会进行一定程度的缩短，多次分裂之后，端粒缩短到一定程度，就会激活 p53 导致细胞的衰老或者凋亡，也就是说正常细胞具有一定的分裂寿命。

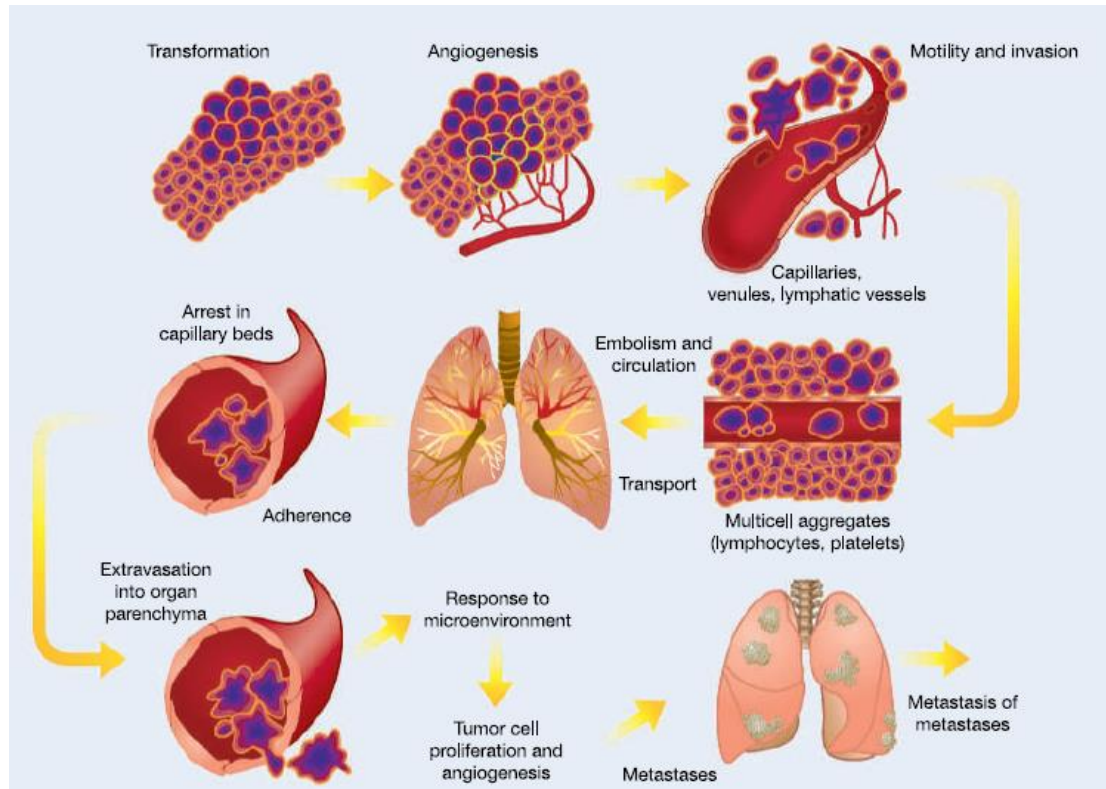
肿瘤细胞经常发生 p53 的失活性突变，从而导致了就算端粒短到一定程度也不会激活 p53 导致细胞的死亡衰老。肿瘤细胞可以继续增殖。其代价就是染色体发生融合，在有丝分裂染色体需要分开的时候就会导致染色体的断裂，导致整个肿瘤基因组处于一个不稳定的状态。另外一种方式是，肿瘤细胞过表达端粒酶，进一步延长端粒的长度，从而使肿瘤细胞获得永生的能力。

### 4、Inducing angiogenesis 诱导血管新生

肿瘤细胞要不断地增殖，肿瘤组织要不断地变大，需要源源不断地从环境或人体中获取营养物质以支撑其不断地生长，获取的营养物质主要是通过血液循环系统来运输的，因此肿瘤组织会生成大量的血管，这种血管新生是多种细胞参与、多种信号复合调控的综合结果，比如肿瘤细胞本身就可以产生分泌一些血管生成因子比如 EGF\FGF 等，来促进血管的新生。肿瘤组织中一些被驯化的细胞或炎性免疫细胞、巨噬细胞、成纤维细胞都可以分泌一些促血

管生成的因子，最终使得整个组织有充足的血液供应，帮助肿瘤细胞持续的复制并持续的变大。但肿瘤组织血管的构架和正常细胞是非常不一样的，肿瘤组织血管易渗漏，且相对比较脆弱，肿瘤组织的血液流动也非常的规整。

## 5、Activating invasion and metastasis 侵袭和转移



肿瘤转移是非常复杂、有多个步骤连接在一起的生物学过程。当正常细胞比如上皮细胞发生癌变的话就生成肿瘤细胞，癌化的组织就进入缓慢的发展时期。当肿瘤组织超过 1mm-2mm 的时候就会激发新生血管的形成以支撑它进一步的变大。肿瘤细胞的血管易渗漏等特点也给肿瘤转移提供了一个进入血液循环系统的前提；另一方面肿瘤细胞还可以通过侵犯血管壁比较薄的毛细血管、静脉、淋巴管进入血液循环系统中。进入循环系统的肿瘤细胞会跟淋巴细胞以及血小板等形成团块来抵抗肿瘤细胞从肿瘤组织脱落带来的失巢的凋亡，另一方面肿瘤细胞在循环系统中运行会面对各种机械性的损伤，形成团块可以更好地抵抗这些机械性的损伤带来的细胞死亡。肿瘤细胞以团块的形式到达比较适宜的远端组织器官的毛细血管中并定植下来，通过改变自身的极性、消化血管内壁侵入到远端组织的软组织中，初期肿瘤细胞会保持休眠的状态以抵抗定居在局部的免疫细胞的攻击和适应新环境，这段时间很长，长时间后复苏并最终发展成转移的病灶。

## 6、Resisting cell death 细胞死亡凋亡的抵抗（抵抗细胞死亡）

肿瘤细胞在发生发展过程中会面对各种压力，比如说肿瘤的快速增殖使其把微环境中的营养物质快速的耗竭掉，最终导致营养物质匮乏的损伤，另外由于本身快速的增殖其线粒体的功能必须得到异常的激活，这就导致了大量的氧化应激压力的存在等，因此应对这么多的压力肿瘤细胞必须发展出一套对抗细胞死亡的方式。

目前主要有两套抵抗细胞死亡的方式：

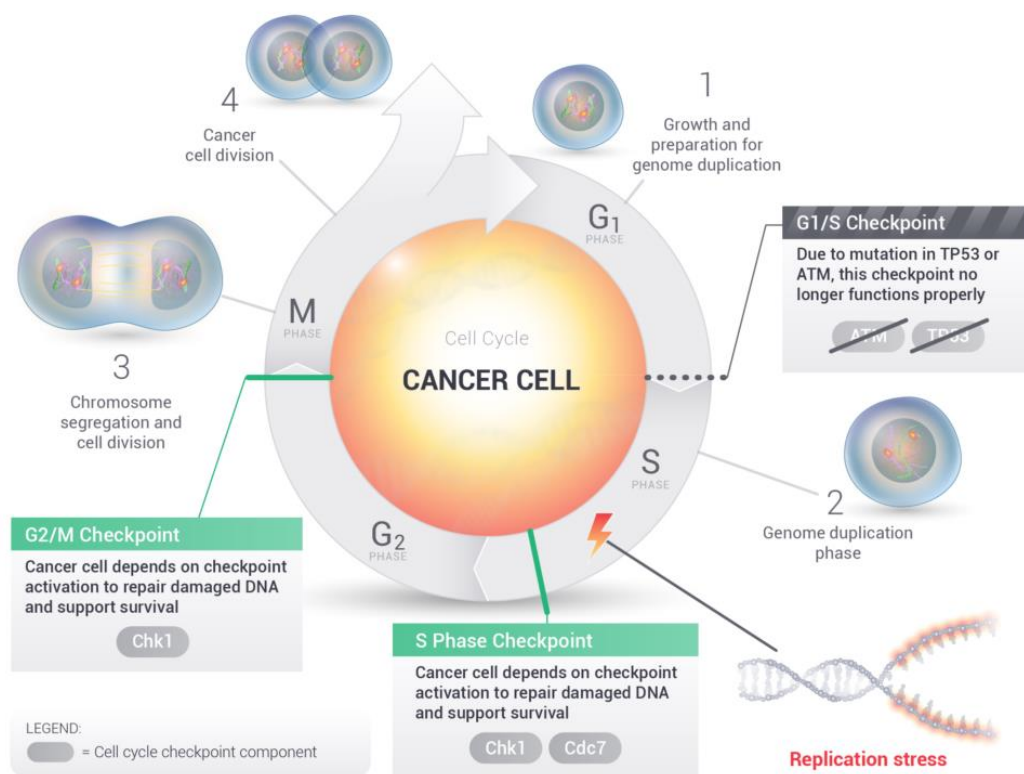
- ①下调凋亡蛋白比如 p53 等；



②上调抗凋亡蛋白的表达如 BCL-2\IAPs;

③另外肿瘤细胞还可以通过激活自噬以及坏死来帮助肿瘤细胞的存活。面对营养物质匮乏的状态,激活细胞自噬,把细胞内不用的蛋白质或者不需要那么多能量支撑的线粒体吞噬进去,从而产生相应的能源物质供给肿瘤细胞存活。肿瘤细胞还可以让一部分细胞发生坏死,并释放出一些营养物质供给其他肿瘤细胞进行存活或进一步的生长。

## 7、Genome Instability and Mutation 基因组不稳定性 and 突变



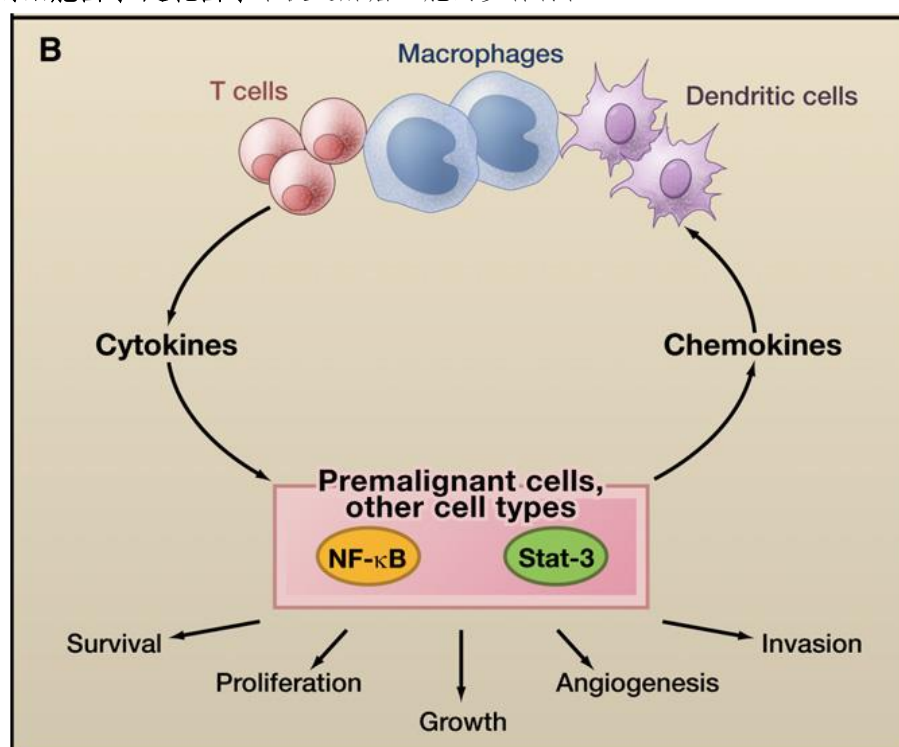
肿瘤细胞会面临非常多的压力,营养物质匮乏也会导致线粒体的异常,不充分的燃烧会导致大量氧化应激压力的释放、胞内大量 ROS 的累积,其可以对包括核酸物质在内的生物大分子进行氧化性损伤,因此肿瘤细胞代谢的状态和肿瘤细胞所处的恶劣的微环境导致肿瘤细胞带有大量损伤的 DNA,以及各种 DNA 突变,同时肿瘤细胞对 DNA 修复蛋白也会发生突变,同时造成突变累积。

在细胞周期过程中有三个检查点来使细胞停下来进行 DNA 的修复,其中包括 G<sub>1</sub>-S 期的检查点、S 期中间部分的检查点以及 G<sub>2</sub>-M 期的检查点,负责的蛋白质是 ATM 和 p13,两者经常在肿瘤细胞中发生损伤导致在第一个检查点的功能丧失,从而过分依赖后面两个检查点,可以通过上调 Check1 和 cdc7 蛋白的表达来增强两个检查点的 DNA 修复能力,从而帮助肿瘤细胞修复一些致命性的 DNA 损伤。总的来说,肿瘤细胞有着更多的突变和 DNA 的损伤以及基因组的不稳定。

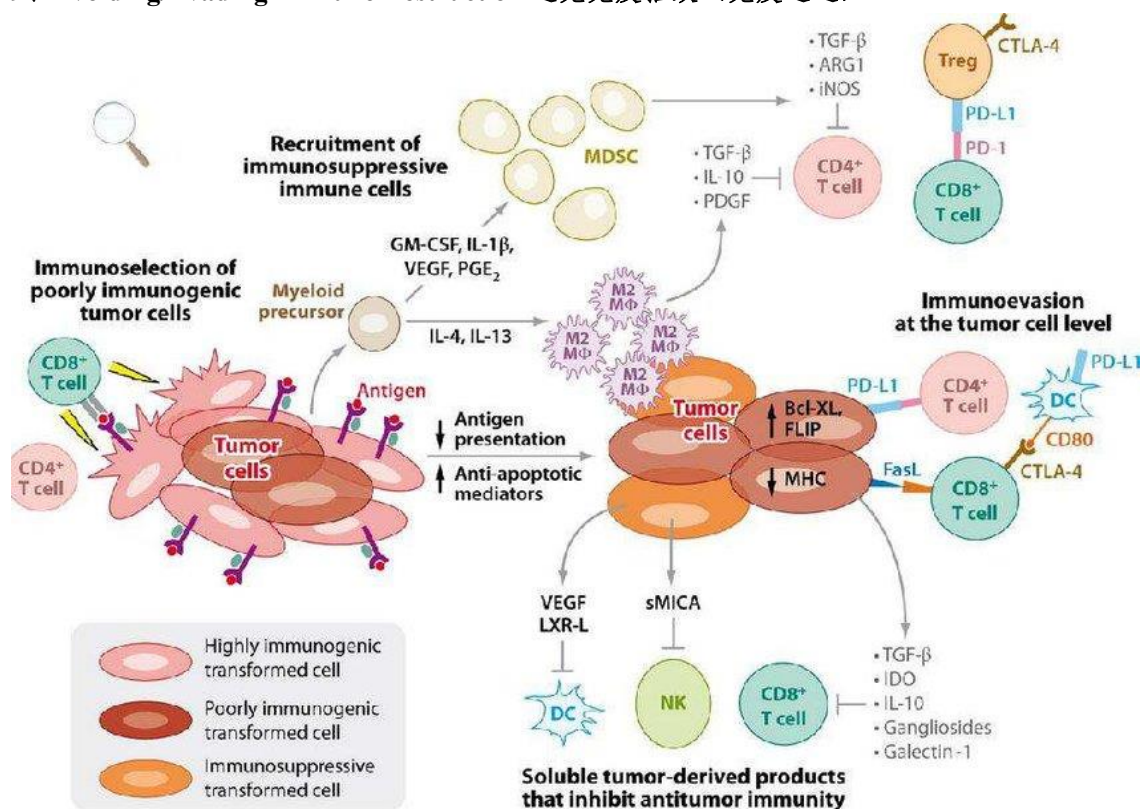
## 8、Tumor-Promoting Inflammation 促进肿瘤炎性微环境

慢性炎症会导致肿瘤的发生,炎性的微环境可以通过产生 ROS 或活性氮这些氧化应激的因素对内皮细胞(正常细胞)产生损伤并造成大量突变的累积,促使肿瘤的发生。另外,

炎症微环境含有大量的细胞因子，通过表观遗传的方式促进肿瘤的发生。炎症细胞可以分泌细胞因子/趋化因子来调控胞内关键的转录因子的活性从而激活下游基因的表达，促进肿瘤细胞的存活、增殖、生长、血管新生和侵袭和转移等。总的来说，炎症微环境主要是通过产生活性的细胞因子/趋化因子来促进肿瘤细胞的多种特征。



## 9、Avoiding/Evading Immune Destruction 避免免疫摧毁（免疫逃逸）



肿瘤细胞受到免疫系统的监察,由于肿瘤细胞时刻面对着各种各样的应激压力会导致胞内各种应激的损伤,累积大量的基因突变以及基因的不稳定性。这些基因突变最终会导致新抗原的产生,新抗原最终会呈递到细胞表面,并被杀伤性 T 细胞识别并杀死,未表达新抗原的肿瘤细胞得以存活进化到逃避免疫系统甚至抑制免疫功能的能力。

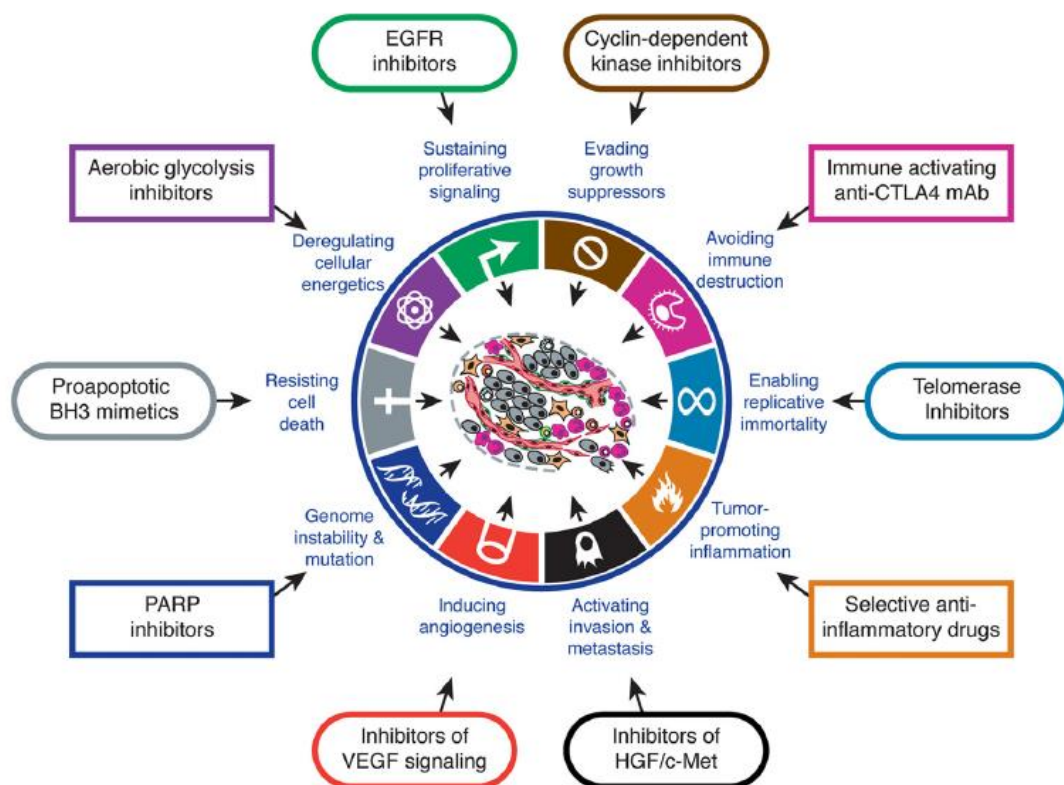
肿瘤细胞可通过多种方式逃避免疫系统的打击:

- ①可以通过下调 MHC 分子从而下调抗原呈递的能力;
- ②上调抗凋亡分子的表达如 Bcl-XL/FLIP 来对抗炎性因子杀死。
- ③除了对免疫进行逃逸,肿瘤细胞还可以直接对免疫细胞进行打击,比如可以利用检查点机制表达一些免疫检查点蛋白比如 PD-L1、CTLA-4 来抑制 T 细胞的激活;
- ④此外肿瘤细胞还可以分泌细胞因子/趋化因子来抑制免疫功能;
- ⑤还可以通过招募骨髓来源的免疫抑制细胞对抗免疫细胞以抑制免疫的杀伤;
- ⑥被驯化的巨噬细胞 M2 不仅可以促进肿瘤生长还可以对杀伤性 T 细胞产生抑制作用。

### 10、Deregulating cellular energetics 代谢异常、重编程

重编程的目的还是为了满足肿瘤细胞快速增殖的需求,比如肿瘤细胞可以高表达一些必需氨基酸的受体来促进氨基酸的摄入,帮助蛋白质的合成,另外还可以促进 TCA 循环柠檬酸的产生及后续脂肪酸的合成并生成脂质;还可以通过激活糖酵解的支路如丝氨酸合成通路经由一碳单位来促进核酸的合成。

## 三、 肿瘤治疗针对肿瘤特点相应的干预方法



## 四、 Cancer etiology 肿瘤病因学 (了解)



- 1、化学致癌因素
- 2、生物致癌因素

幽门螺旋杆菌导致胃炎的机制：①分泌蛋白酶降解黏膜中的黏蛋白导致黏膜损伤；②寄生在粘液之中并靠近胃上皮细胞，其鞭毛的运动会对胃黏膜造成机械性损伤；③分泌尿酸酶产生胺，从而改变胃粘膜的 pH 值，导致胃酸不能排到胃腔中，进而对胃粘膜产生损伤。

- 3、物理致癌因素
- 4、遗传易感性因素

## 五、 Cancer milestone 里程碑（了解）

1910 肌肉病毒的发现

1937 肿瘤干细胞的提出：在肿瘤中有一小群细胞可以自我更新，成瘤能力强于正常肿瘤细胞；可以用干细胞来对化疗抵抗做出解释

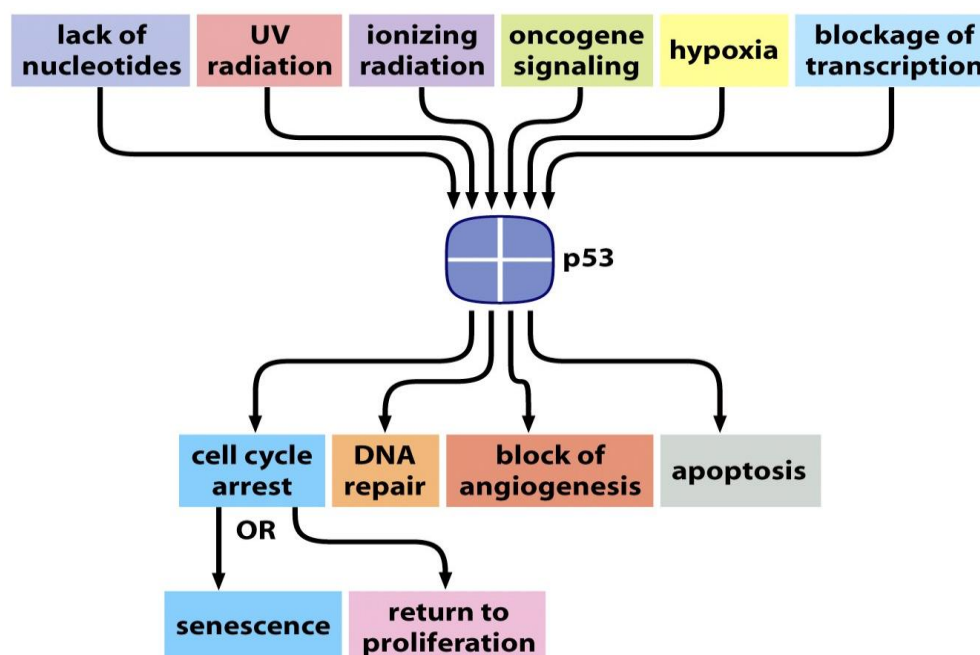
1953 二次打击理论提出，对解释抑癌基因非常重要

1971 发现抑癌基因：RB/p53 服从二次打击理论；一条 p53 发生突变，会抑制另一条染色体的表达，不需要经二次打击，一次即可

P27kip1 要求高，发挥作用需要一定的剂量，两条染色体必须同时存在，当一条突变时不足以抑制肿瘤发生，这叫做半数剂量不足。

抑癌基因往往通过失活性突变来变成 onco 基因来促进癌症的发生。

Rb 通过抑制细胞周期的运行抑制肿瘤的生长。Rb 可以抑制 E2F 的功能（非常强大的促进细胞周期运行的转录因子），E2F 可以通过结合染色体下游基因的启动子并促进细胞周期运行的蛋白的表达。细胞不需要增殖时，Rb 抑制 E2F 的功能；需要增殖时刺激生长因子信号导致 cdk 和 cyclin 功能的激活，磷酸化 Rb 不再具有结合 E2F 功能，释放 E2F，进入核内激活下游细胞周期促进因子的表达。肿瘤细胞 Rb 直接发生突变不会结合 E2F，可以为所欲为。



P53 本质上是转录因子，可以通过激活一系列的细胞周期调控蛋白来发挥作用，往往是细胞周期抑制性蛋白如 p27、21，p21 可以抑制 cdk 的活性从而阻止细胞从 G1 进入 S 期；



p53 还可以感受异常，如 DNA 损伤，当损伤过于严重时激活 p53，从而激活凋亡。正常细胞 p53 表达水平低，细胞周期可正常运转。发生损伤的细胞 p53 上调，促进抑制因子的表达，导致细胞周期阻滞。肿瘤细胞 p53 发生缺失性突变或整个丢失掉，发生损伤的细胞不会凋亡会继续增殖下去导致损伤积累肿瘤变大。

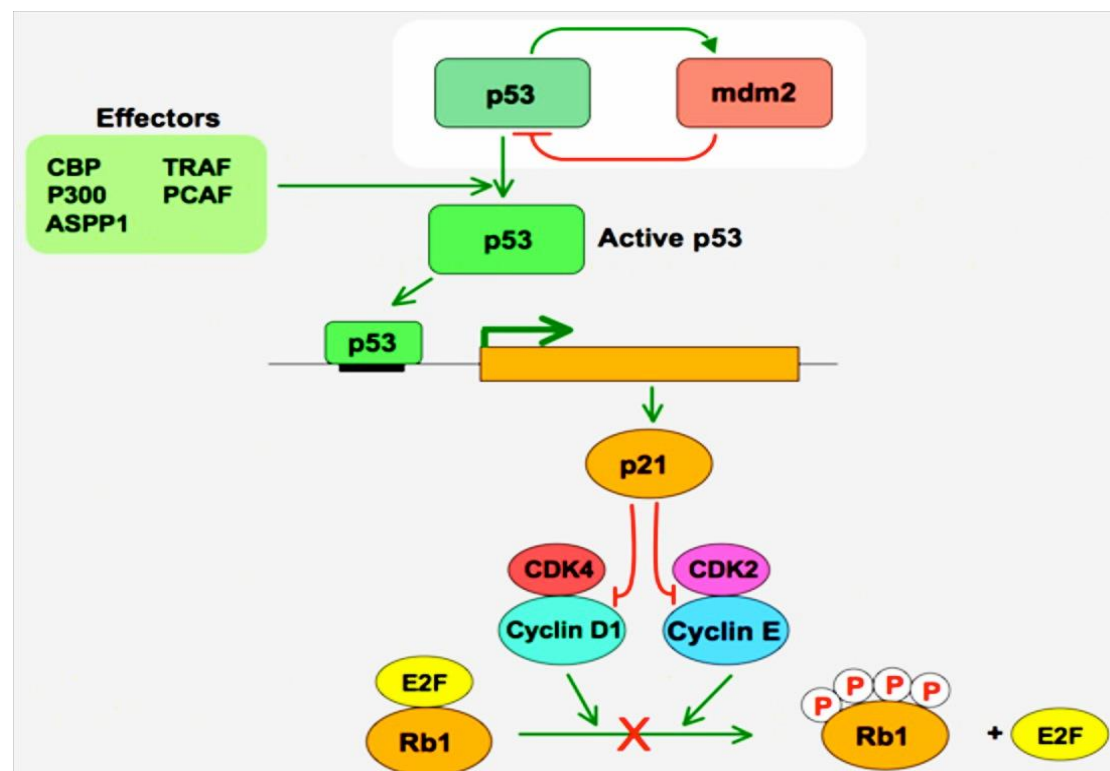
P53 DNA binding site 突变多阻止 p53 结合到下游的靶基因中，不会启动表达。P53 感受异常，细胞周期阻滞。

P53 下游信号通路调控（见下图）

Oncogene 导致衰老

Mdm2 E3-ligand 降解 p53

p21 细胞周期抑制因子



1975 肿瘤微环境 TME：不仅可以促进肿瘤的生长（血管新生等），还可以促进肿瘤的侵袭和迁移（代谢物、生长因子），促进对治疗的抵抗（酸性环境、致密的 ECM、大量的成纤维细胞等使药物进入不了肿瘤组织），帮助肿瘤细胞休眠（转移到远端组织器官）

1979 原癌基因—获得性突变的三种方式：点突变、扩增、易位

1983 协作模式：正常细胞要发生癌变至少有两个过程：建立（细胞永生化过程）、细胞癌化的过程

2013 免疫治疗—激发患者自身的免疫系统对抗癌症

Anti-CD47 别吃我信号；Anti-GD2 抑制 NK 细胞和 T 细胞的功能

CAR-T 过程：获得病人 T 细胞，对其进行改造，带有嵌合抗原受体，大量扩增，回输最大的问题：细胞因子风暴

免疫治疗的新方式 CTLA-4/PD-1

## Part 2 Cancer metabolism

### 一、 what is metabolism?

#### 1、代谢的定义及分类

代谢是指一系列用于维持细胞最基本生命活动的化学反应,根据功能不一样可以分为两部分:合成代谢(能量充足时进行,从血液系统中摄取最基本的营养元素如葡萄糖、氨基酸等合成生物大分子,如果是增殖细胞则会用于增殖,如果不是则会作为能量储存起来,比如在肌肉中作为糖原储存起来)和分解代谢(当细胞需要发挥功能时需要能量的支持,这时细胞会进行分解代谢,将血液中获取的营养物质通过分解代谢途径生成乳酸和一些代谢中间产物,并同时产生大量的 ATP 作为能源以供给细胞行使功能所需要的能量,这些代谢中间产物又可以通过耗能的方式重新合成营养物质,并重新进入到合成代谢通路中)。分解代谢会产生一些代谢上的废物,废物的清除对细胞非常重要。一个细胞想要生存必须平衡这三者之间的关系并最终达到稳态,如果稳态被打破将会导致疾病的发生。

#### 2、代谢性疾病

根据代谢性疾病发病机制的不同可以将代谢性疾病分为两大类:遗传性代谢病(相对罕见,发病后果严重,初期症状不明显,需加大早期临床筛查力度,如 PKU)和代谢综合征(常见,癌症也是代谢性疾病)

苯丙酮尿症:体内的苯丙氨酸代谢发生异常导致从食物中摄入的苯丙氨酸不能被代谢掉从而在体内大量的蓄积,在脑部蓄积的苯丙氨酸会对神经造成永久性损伤,随着年龄的变大会导致严重的后遗症。

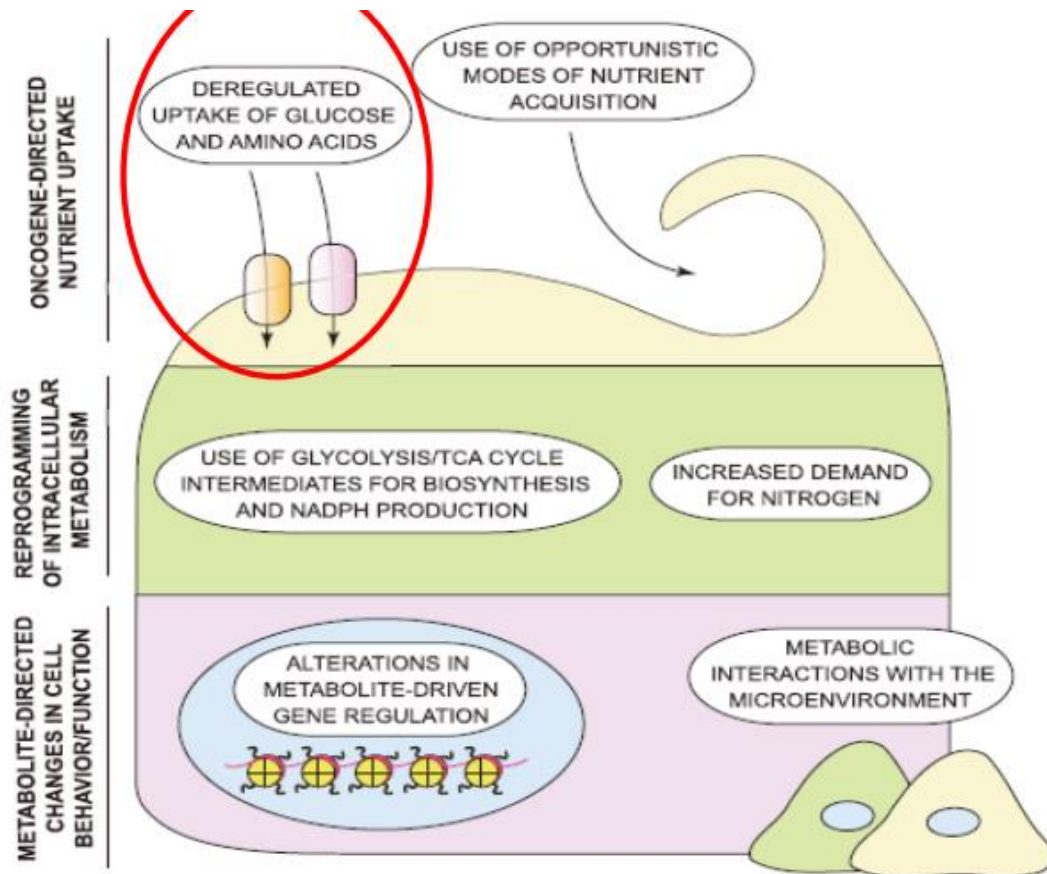
#### 3、肿瘤代谢

相对正常组织,肿瘤组织有截然不同的代谢行为,这种代谢异常普遍存在于肿瘤细胞当中,并在肿瘤的发生发展过程中起着至关重要的作用,比如他可以为肿瘤的持续增殖提供源源不断的生物大分子合成原料(脂质、蛋白质、核酸等),各种应激压力导致肿瘤内部大量 ROS 的累积,通过激活还原性代谢通路来提供还原能帮助肿瘤细胞维持 ROS 稳态(磷酸戊糖途径、谷氨酰胺合成通路);代谢异常促进基因的不稳定性。

有氧糖酵解:正常细胞氧化磷酸化代谢葡萄糖,36ATP 高效产能,无氧糖酵解产能低;肿瘤细胞有氧糖酵解,why 选择这种低效的方式?增殖过程中对能源的需求不迫切,除了增殖其他的行为活动比较少,主要是为了增殖分裂需大量合成代谢的中间产物,糖酵解有许多支路,这些支路提供生物合成所需的原料,所以对肿瘤细胞的增殖来说有重要的意义。

具体的表现是肿瘤细胞葡萄糖摄入的增加以及乳酸产生的增加,临床上根据这个特点(葡萄糖摄入增加)设计了影像学的一个诊断手段。用 18F(半衰期短杀伤性弱)标记脱氧葡萄糖,注射,肿瘤组织大量异常摄入, PET/CT 显示出肿瘤组织。

### 二、 Hallmarks of cancer metabolism



异常的营养物质摄取、内部代谢通路重塑、活性代谢小分子的累积（这些小分子不仅可以参与肿瘤细胞代谢的过程，还可以参与调控基因表达的过程，还可以作为信号分子来介导肿瘤微环境中的正常细胞和肿瘤细胞间信息的交流和相互作用等）

## 1、对葡萄糖、氨基酸摄入异常的调控

肿瘤细胞要保持无限的增殖和分裂必然需要从微环境中源源不断地摄入养分（最主要的是葡萄糖和氨基酸），通过过表达 **oncogene** 或者是失活抑癌基因甚至是激活生长因子受体信号通路来调控肿瘤细胞对常规营养物质的摄入。如 **PI3K** 受体信号、**c-Myc**。

营养物质匮乏时可以激活 **NF-κB** 信号通路从而增强 **GLUT1** 的表达进而反馈性增强肿瘤细胞对葡萄糖的摄入，维持增殖状态促进细胞存活。

应用（了解）：

摄取谷氨酰胺设计 **PET/CT**，标记谷氨酰胺，检测两种胶质瘤的模型，比较与葡萄糖的方法，结果显示，正常脑组织谷氨酰胺法背景更低，谷氨酰胺法特异性检测组织块，灵敏度高，特异性强，葡萄糖法有很强的干扰且灵敏度低于前者。颅内肿瘤谷氨酰胺优于葡萄糖。

非小细胞肺癌更倾向于利用乳酸作为能量来源，用乳酸设计示踪剂的想法。

精准诊断肿瘤的发生部位，避免葡萄糖带来的假阴性，基于代谢的肿瘤诊断的发展方向。

## 2、营养匮乏发展的新摄取营养的方式

①在缺乏葡萄糖和氨基酸时，激活肿瘤细胞**聚胞饮**的方式把微环境中的蛋白质作为养分摄入供给肿瘤细胞氨基酸的缺乏；

②还可以通过胞吞直接吞噬整个活细胞氨基酸供应，凋亡小体也可以摄入；

③低氧条件下,肿瘤细胞不可以将饱和性脂肪酸变成不饱和脂肪酸来构成肿瘤细胞细胞膜的组成成分,这时肿瘤细胞摄入微环境中的溶血磷脂并通过溶酶体中的脂肪酶来去饱和化并合成不饱和脂肪酸从而供应细胞膜的组装。

### 3、代谢通路重编程

重编程的目的为了支持肿瘤细胞持续分裂增殖的合成代谢,也是为了给肿瘤细胞提供大量的还原能 NADPH, 维持胞内氧化应激的稳态。

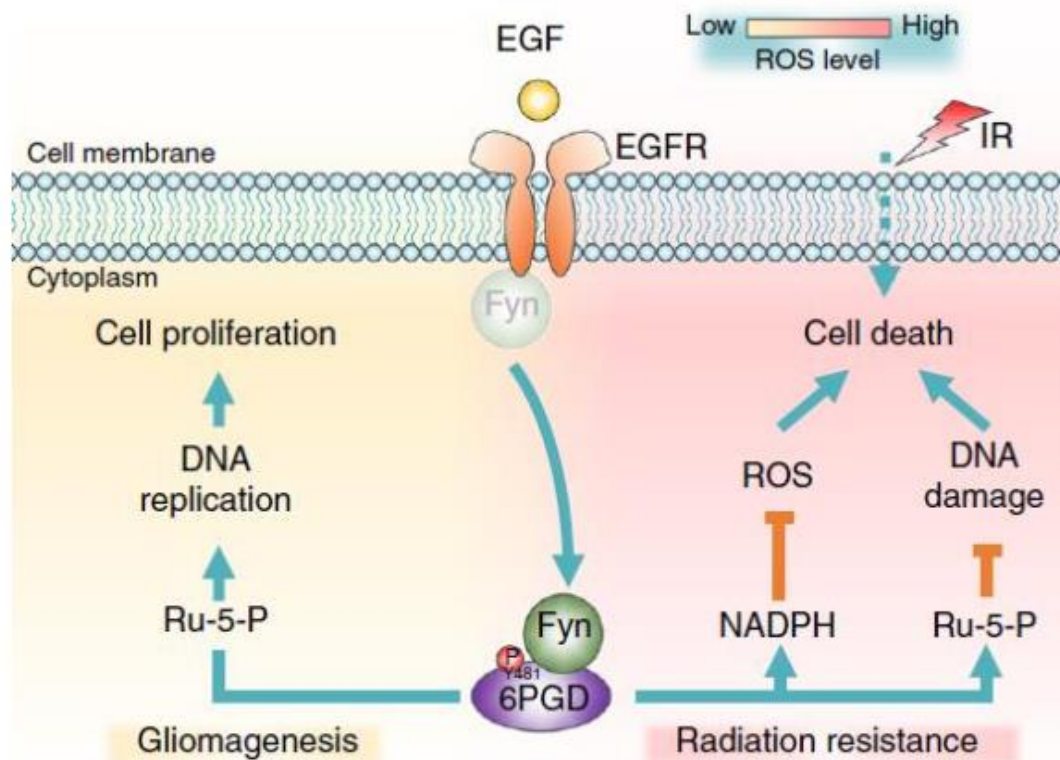
静息状态: 大多经氧化磷酸化进行代谢, 目的是为了提供能量以供细胞功能的行使; 当细胞需要增殖时, 大量摄入葡萄糖增强糖酵解通路以及糖酵解支链通路的代谢来促进合成代谢。比如肿瘤细胞可以通过激活磷酸戊糖途径为肿瘤细胞提供大量的 5-磷酸核糖(构成核酸的糖骨架), 促进核苷酸的合成; 同时可以提供还原能, 产生大量的 NADPH; 激活支链通路如丝氨酸合成通路对接一碳单位代谢, 提供一碳; 三磷酸甘油醛, 脂质的合成, 构成细胞膜等。

不同代谢通路异常调控的方式

(1) 糖酵解异常的调控—丙酮酸激酶, 是最后一个限速步骤, 有三个亚型 R、L、M, 根据剪切方式不同可分为 PKM1、2, 1 表达特异, 一般在高耗能的肌肉组织中骨骼肌、心脏, 2 在胚胎中, 出生后会剧烈下降, 肿瘤发生又重新表达, 在很多肿瘤组织高表达。

EGFR 激活后, 磷脂酶 PLC $\gamma$  激活, 作用于磷脂产生二磷酸甘油酯, 作为第二信使激活 PKC 向细胞膜转运, 之后进行泛素化, 招募结合单泛素化的 NEMO、IKK complex, PKC 磷酸化 IKK $\beta$  被激活, 降解, 释放 NF- $\kappa$ B 的激活转录因子, 入核调控基因表达糖酵解功能等合成反应增强。

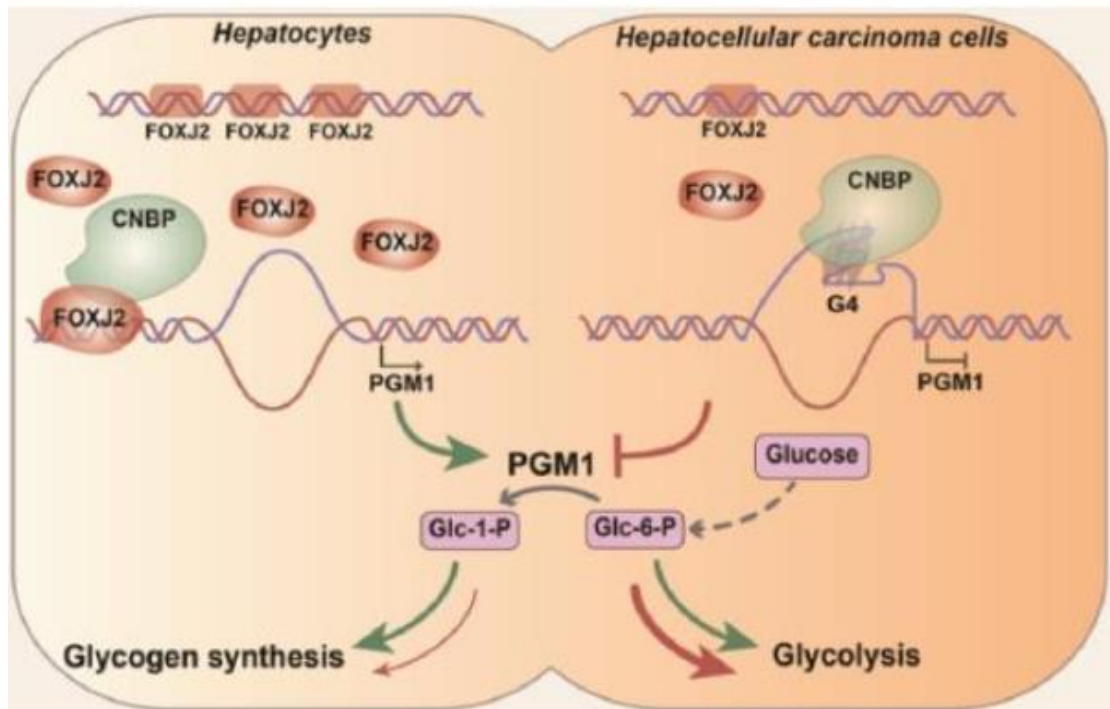
(2) 磷酸戊糖途径异常的调控  
对细胞膜合成的增加





6-磷酸葡萄糖脱氢酶 6PGD, 催化氧化段。EGFR 激活导致 Fyn 激活。Fyn 磷酸化 6PGD, 不改变多聚化活性更高, 通过对底物的亲和力增强通量, 增强代谢。

### (3) 糖原合成代谢的异常——核心是磷酸葡萄糖异构酶 PGM1



多余的葡萄糖作为糖原储存, 拷贝数下降, 不能阻断 CNBP, 抑制蛋白表达, 掐断糖原合成, 利于糖酵解, 导致进一步发展。

### (4) 核苷酸合成代谢异常

从头合成——供应增殖需求

补救合成——帮助细胞进行 DNA 损伤修复

次黄嘌呤脱氢酶 IMPDH 高表达, 肿瘤优势, tRNA 组装, 产生大量 GDP, 促进核功能异常, 促进生长。

### (5) 脂质代谢异常

过表达或稳定 oncogene 如 HiF1 $\alpha$ , 导致 PDK 亚型的表达, 磷酸化丙酮酸脱氢酶, 抑制进入 TCA 循环, 糖酵解不能进行下去, 累积在上面, 三磷酸甘油合成增加, 合成脂质, 帮助形成膜结构; 可以通过异常生长因子信号激活, 抑制突变 SREBP 表达, 上调脂肪酸合成代谢酶表达, 胆固醇合成酶表达上调, 内部通路调整, 持续增殖。

## 4、对 N 元素的需求

N 元素是嘌呤、嘧啶组成元素, 多胺高需求 N; 调控细胞增殖, 也可稳定质膜。

## 5、异常代谢中间产物的累积

通过表观遗传发挥作用

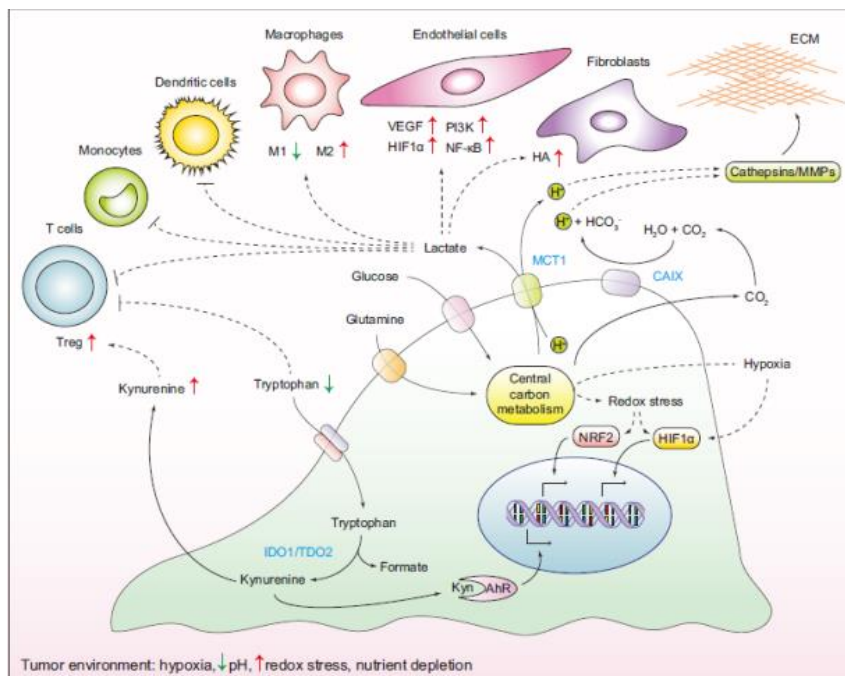
IDH 突变促进肿瘤, TCA 循环关键酶; HIF1- $\alpha$  是关键 oncogene。

代谢酶可直接参与表观调控, PKM2 转移到核内, 直接发挥蛋白激酶的作用。

代谢中间产物可以调控 RNA 的稳定性来发挥调控基因表达的功能

UDPH 竞争性抑制，导致 mRNA 降解。远端转移组织 UDP 更低，血液中转移的更低——肿瘤转移的指示剂。

## 6、微环境中代谢小分子两者的相互作用



IL6→ PDOK1 表达增强 PGK1 磷酸化，亲和力变化，促进糖酵解抑制糖异生功能。

## 三、 targeting cancer metabolism

### 1、靶向核酸合成

5-F 尿嘧啶——胸腺嘧啶类似物的方法抑制胸苷合酶功能，杀伤肿瘤

甲氨蝶呤——抑制干预肿瘤细胞叶酸还原酶，影响一碳单位

都抑制 DNA 合成

### 2、靶向关键酶

### 3、靶向 IDH 突变

### 4、饮食干预

①特异性增加代谢产物的浓度，增强药物对肿瘤的杀伤

②低碳摄入增强机体免疫，对肿瘤打击

③肿瘤特异性毒性

④饿死肿瘤，去除丝氨酸，肿瘤无法合成，正常细胞可以

饮食限制增加传统放化疗的效果——eg. 甲硫氨酸饮食限制