

Мишени метаболической терапии рака

Lorenzo Galluzzi, Oliver Kepp, Matthew G. Vander Heiden and Guido Kroemer



В силу генетических и эпигенетических причин малигнизированные клетки претерпевают ряд изменений метаболизма по сравнению со здоровыми клетками. Многие из этих изменений необходимы для поддержания интенсивной клеточной пролиферации, что предполагает схождение метаболического профиля раковых клеток с активно делящимися здоровыми клетками. Недавние исследования указывают на то, что метаболические изменения у каждого новообразования специфичны и поддерживают все механизмы его развития, а не являются одними из ключевых признаков рака в целом, как считалось

раньше. В течение последнего десятилетия схемы метаболизма раковых клеток были описаны с особой точностью, что способствует активным исследованиям возможности применения в терапии таргетных препаратов. Более того, некоторые традиционные химиотерапевтические препараты действуют как неспецифические ингибиторы метаболизма, что предполагает наличие терапевтического окна для использования подходов, направленных на метаболизм раковых клеток. В ближайшее время ожидаются клинические испытания ряда новых ингибиторов метаболизма. Такая стратегия способна сделать важную особенность биологии злокачественной клетки её ахиллесовой пятой.

Факты об онкометаболизме

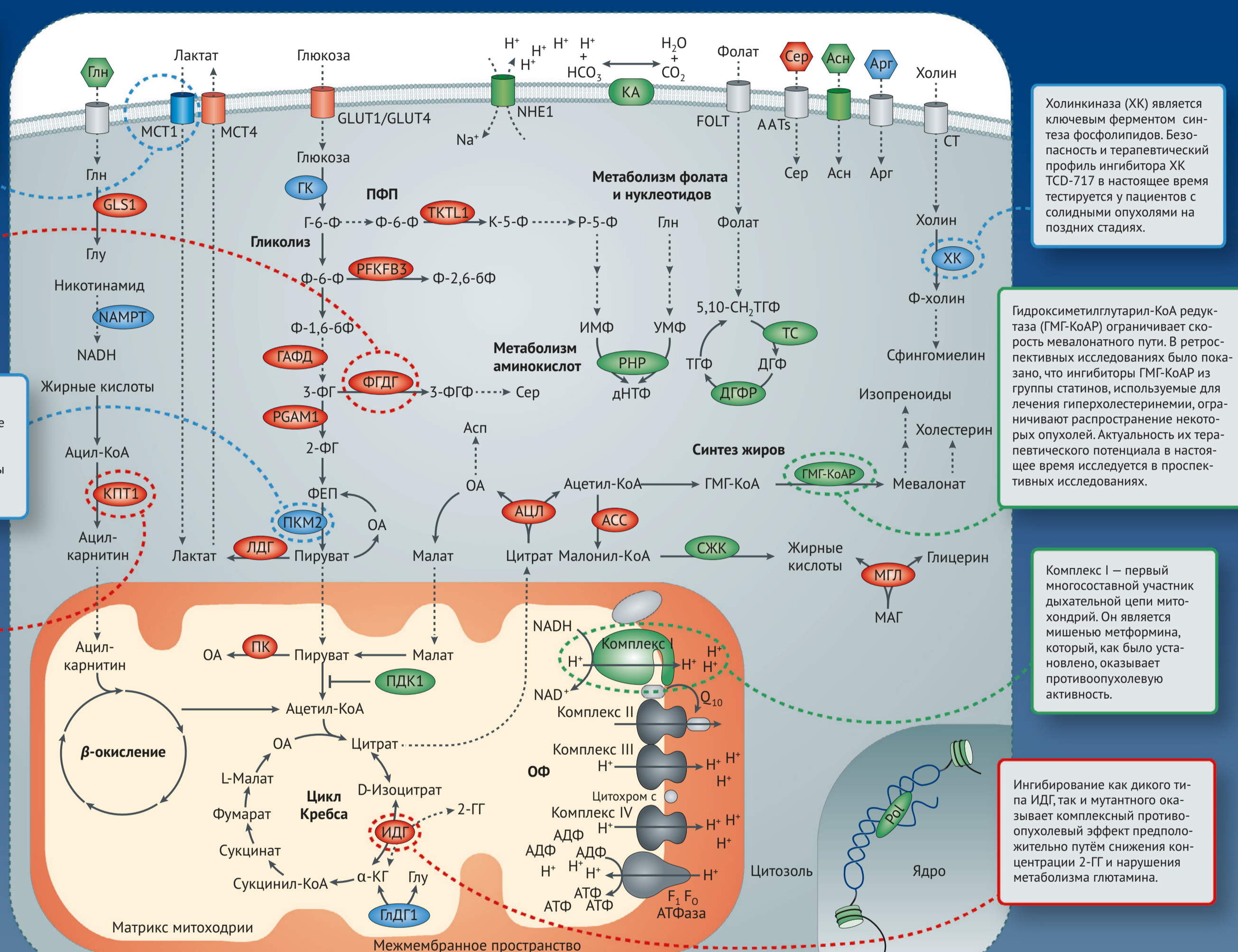
- Для обеспечения малигнизации метаболизм раковых клеток претерпевает изменения. Онкогенез и опухолевая прогрессия сопровождаются перестройкой как биоэнергетических, так и анаболических процессов, что обеспечивает лучшую способность к адаптации в изменяющихся условиях окружающей среды.
- Передача сигналов и клеточный метаболизм тесно связаны. В передаче сигнала могут участвовать как метаболиты и продукты метаболизма, например, АТФ, ацетил-КоА, α-кетоглутарат и активные формы кислорода (АФК), так и ферменты, например, цитохром С и митохондриальный апоптоз-индуцирующий фактор-1 (АIFM1).
- На особенность метаболизма новообразования влияют митохондриальные (степень окисления, рН окружающей среды, васкуляризация) и внутриклеточные (онкогены и тип ткани, из которой развивается опухоль) факторы.
- Опухоли содержат большое количество неизмененных стромальных, эндотелиальных и иммунных клеток. Эти клетки отвечают на сигналы опухолевых клеток образованием альтернативных путей метаболизма, что поддерживает процесс онкогенеза и ведёт к прогрессии заболевания. К примеру, молекулы лактата и кетоны, секретируемые фибробластами при участии переносчиков монокарбоксилатов-4 (MCT4), могут быть использованы раковыми клетками (при участии монокарбоксилатов-1 — MCT1) в реакциях окислительного фосфорилирования.

MCT1 необходим для поглощения внеклеточного лактата. Это мишень для AZD3965, который в настоящее время проходит первую фазу клинических испытаний у пациентов с солидными опухолями поздних стадий. Препараты, воздействующие на MCT1, могут быть совместимы с препаратами, которые поступают в клетку с помощью MCT1.

Фосфоглицератдегидрогеназа (ФГДГ) играет главную роль в анаэробных реакциях в цикле Кребса. Её ингибирование не влияет на доступность серина, но уменьшает избыток промежуточных звеньев цикла Кребса.

M2-пируваткиназа (PKM2) катализирует последний этап гликолиза. Её ингибирование устраняет эффект Варбурга (по крайней мере в некоторых видах опухолей), но это может способствовать анаболизму. Сообщается, что активаторы PKM2 уменьшают утечку глюкозы в пентозофосфатный путь и, следовательно, опосредуют противоопухолевые эффекты.

Карнитин-пальмитил-трансфераза 1 (КПТ1) участвует в митохондриальном импорте жирных кислот и потому необходима для β-окисления жиров. Ингибирование КПТ1 оказывает противоопухолевые эффекты *in vitro* и *in vivo*, однако остаётся неясным, связано ли это с блокадой β-окисления.



Холинкиназа (ХК) является ключевым ферментом синтеза фосфолипидов. Безопасность и терапевтический профиль ингибитора ХК TCD-717 в настоящее время тестируется у пациентов с солидными опухолями на поздних стадиях.

Гидроксиметилглутарил-КоА редуктаза (ГМГ-КоАР) ограничивает скорость мевалонатного пути. В ретроспективных исследованиях было показано, что ингибиторы ГМГ-КоАР из группы статинов, используемые для лечения гиперхолестеринемии, ограничивают распространение некоторых опухолей. Актуальность их терапевтического потенциала в настоящее время исследуется в проспективных исследованиях.

Комплекс I — первый многоэтапный участник дыхательной цепи митохондрий. Он является мишенью метформина, который, как было установлено, оказывает противоопухолевую активность.

Ингибирование как дикого типа ИДГ, так и мутантного вызывает комплексный противоопухолевый эффект: противоположно путём снижения концентрации 2-ПГ и нарушения метаболизма глутамина.

Модуляторы метаболизма с противоопухолевым эффектом

Некоторые химиотерапевтические препараты действуют как ингибиторы метаболизма. Их объединяют термином "антиметаболиты", который включает в себя ингибиторы (но не ограничиваясь ими): метаболитов фолата, напр. метотрексат и пеметрексед; синтеза тимидина, напр. 5-фторурацил; синтеза диоксинуклеотидов, напр. гидроксимочевина; синтеза нуклеиновых кислот, напр. гемцитабин и флударабин. Многие из этих препаратов применяются при лечении других заболеваний, сопровождающихся клеточной гиперпролиферацией: псориаз, ревматоидный артрит и миелопролиферативные заболевания (например, истинная полицитемия, системный мастоцитоз и эссенциальная тромбоцитемия). Большинство препаратов, изначально созданных для лечения метаболических заболеваний, например, метформин, статины и дихлорацетат, проявляют противоопухолевую активность; возможно, это является результатом корректировки опухолевых специфических изменений метаболизма. Например, регулярный приём аспирина, который недавно был представлен в качестве модулятора метаболизма, снижает частоту возникновения некоторых видов злокачественных новообразований, в частности, колоректального рака. Однако считается, что этот эффект производится за счёт воздействия на циклооксигеназу-2 и не оказывает прямого антиметаболического влияния.

Мишени метаболической терапии рака

Путь метаболизма	Мишени	Препараты и соединения	Фаза исследования препарата
Анаэробный гликолиз	ФГДГ	RNAi	Доклиническая
Метаболизм аргинина	Аргинин	Демминаза аргинина	Фазы I–III
β-окисление	КПТ1	Этомоксир, оксфеницин, перекселин [†] , RNAi	Доклиническая
Метаболизм глутамина	GLS1	968, BPTES, RNAi	Доклиническая
	GLUD1	EGCG, RNAi	EGCG в II-III; RNAi в доклинической
Гликолиз	GLUT1	WZB117, RNAi	Доклиническая
	ГК	2-DG, 3-БП, лондамина, TCD-717, RNAi	Клинические исследования 2-DG, 3-БП и лондамина прекращены; остальные препараты в доклинической фазе
Цикл Кребса	MCT4	CD44 RNAi, CD147 RNAi	Доклиническая
	MCT1	AR-C155858, AR-C117977, AZD3965, CHC, RNAi	AZD3965 в фазе I; остальные препараты в доклинической фазе
Биосинтез жиров	ПДК1	ДХА [‡]	Фазы I–II
	ХК	СК37, TCD-717, RNAi	TCD-717 в фазе I; остальные препараты в доклинической фазе
Мевалонатный путь	ИДГ	AGI-5198, AGI-6780, RNAi	Доклиническая
	МГЛ	JZL184, RNAi	Доклиническая
Митохондриальное дыхание	Комплекс I	Метформин, фенформин [§]	Фазы 0–II
	PGAM1	PGMI-004A, RNAi	Доклиническая
ПФП	PKM2	TEPP-46, SAICAR, серин, TLN-232, RNAi	Клиническое исследование TLN-232 было прекращено; остальные препараты в доклинической фазе

[†] Одобрен к использованию как антиангинальный препарат в Азии, Австралии и Новой Зеландии.
[‡] Одобрен для лечения лактат-ацидоза.
[§] Одобрен для лечения гиперхолестеринемии.
^{||} Одобрен для лечения сахарного диабета 2 типа.

Мишени в метаболизме опухолевых клеток

Рисунок | Опухолевые клетки склонны катаболизировать глюкозу путём гликолиза, а не через митохондриальное дыхание, несмотря на нормальную концентрацию кислорода (аэробный гликолиз), что приводит к избытку лактата. Это так называемый эффект Варбурга. Также они активно используют пентозофосфатный путь (ПФП), отличаются интенсивным биосинтезом липидов и аномально большим потреблением глутамина, строгим контролем кислотно-основного равновесия и (по крайней мере на начальных стадиях онкогенеза) ограниченной склонностью к активации макроаутофагии. Кроме того, в некоторых случаях онкогенез может быть спровоцирован накоплением специфических промежуточных продуктов метаболизма (известных как «онкометаболиты»), например, фумарат, сукцинат и 2-гидроксиглутарат, который продуцируется мутантной (не дикого типа) изоцитратдегидрогеназой. На этом рисунке красным цветом показаны мишени препаратов, находящихся на доклинической стадии исследования, синим — мишени препаратов, проходящих клинические исследования, зелёным — мишени препаратов, которые используются в настоящее время. Для наглядности изображены только главные метаболические преобразования.

Этапы развития

1920	1930	1940	1950	1960	1970	1980	1990	2000	2010							
(1920-е) Отто Варбург предположил, что метаболический фенотип малигнизированных и здоровых тканей имеет различия. Он продемонстрировал, что раковые клетки приоритетно используют процессы брожения независимо от количества кислорода, используя при этом больше молекул глюкозы (эффект Варбурга)	(1929) Герберт Гейс Крэбтри обнаружил вариативность отношения брожения и клеточного дыхания в разных малигнизированных тканях, подвергнув сомнению сходство метаболического профиля всех злокачественных новообразований	(1929) Карл Ломан, Сайрус Фиск и Йеллапрагада Суббаро выделили АТФ	(1940-е) Продемонстрирована противоопухолевая активность антиметаболитов фолиевой кислоты	(1941) Фриц Липманн доказал, что АТФ является основным переносчиком энергии в клетке	(1950-е) Впервые проведены клинические испытания 2-дезоксид-Д-глюкозы у онкобольных	(1955) Гарри Игл впервые определяет условия питательной среды, необходимой для выращивания культуры раковых клеток	(1956) Отто Варбург в обзоре, опубликованном в журнале Science, формулирует гипотезу о том, что развитие раковых клеток связано с нарушением митохондриального дыхания	(1950-е—1960-е) Завершилось описание схемы основного пути метаболизма углеводов. Она продемонстрировала, что многие раковые клетки сохраняют функционирующие митохондрии, что ставит под сомнение гипотезу Варбурга 1956 года	(1961) Питер Д. Митчелл предложил хемиосмотическую теорию митохондриального дыхания	(1960-е—1980-е) Антифолаты и 5-фторурацил продемонстрировали эффективность в клинической практике как качества противоопухолевых препаратов	(1970-е) Открытие 18-фтордезоксиглюкозы привело к широкому применению ПЭТ в качестве инструмента диагностики	(1990-е) Продемонстрированы нарушения процессов саморегуляции апоптоза митохондрий в раковых клетках	(2000-е) Впервые показано, что специфические метаболические ферменты (фумарат-гидратаза и сукцинатдегидрогеназа) могут подавлять развитие опухоли	(2008–2009) Установлена связь между мутациями, увеличивающими активность изоцитратдегидрогеназы последующим накоплением 2-гидроксиглутарата и онкогенезом.	(1990-е—2000-е) Выявлены прямые связи между основными моментами онкогенеза (такими как активация онкогенов, например RAS, и потеря генов-онкосупрессоров, например VHL) и специфическими изменениями метаболизма (например, увеличение поглощения глутамина, эффект Варбурга и псевдогипоксическое состояние, вызванное активацией фактора, индуцируемого гипоксией-1 — HIF-1)	(2010-е) Разработка и доклиническое исследование новых антиметаболических препаратов для терапии рака. Первые клинические испытания современных препаратов у онкобольных

FORMA THERAPEUTICS. Every second someone dies from a disease that cannot be treated. Every day, the scientists of FORMA Therapeutics proceed with a sense of urgency to discover drugs that can help these individuals. Since its founding in late 2008, FORMA has created a unique and continually evolving Drug Discovery Engine that has provided the opportunity to select and evaluate >100 disparate targets with high disease relevance in the areas of tumour metabolism, epigenetics, protein homeostasis and in disrupting protein/protein interactions. By selecting groups of related targets while applying synergies in biology, mechanism and selectivity can be gained, allowing synthesized molecules to be more effectively utilized. At our Watertown, MA site, FORMA's HTS group screens more than 30 million wells annually, against an estimated 50 discrete targets. Our Crystal-Solvent Map in silico platform was used to evaluate and organize the X-ray/NMR structures of nearly 17,000 proteins into families of related features that serve as starting points for shape-based small molecule libraries and to direct the efforts of FORMA's medicinal chemists. In conjunction, parallel synthesis at our Branford, CT site annually provides 75–100,000 highly purified unique and diverse singlepoint molecules. These molecules support SAR studies along with focused and general screening activities, thereby adding to our extensive compound collection. Our broad collaborations and partners provide both funding and, more importantly, additional insights into our shared targets, impacting the process of identifying and optimizing potential lifesaving drugs. The pace of discovery at FORMA is accelerating! Come learn more about us at www.formatherapeutics.com.

Сокращения
 ФГДГ — 48-фтордезоксиглюкоза; 2-ДГ — 2-дезоксид-Д-глюкоза; 2-ПГ — 2-гидроксиглутарат; 2-ФГ — 2-фосфоглицерат; 3-БП — 3-бромпируват; 3-ФГ — 3-фосфоглицерат; ФПФ — 3-фосфоглицеролин; 5,10-ТФФ — 5,10-метилтетрагидрофолат; 5-ФУ — 5-фторурацил; 968 — 5-[3-форм-4-диметиламинофенил]-2,2-диметил-2,3,5-тетрагидрофуран; α-КГ — α-кетоглутарат; ААТ — переносчик аминокислот; АСС — ацетил-КоА карбоксилаза; АЦЛ — АТФ-зависимая цитратлиаза; АИФM1 — митохондриальный апоптоз-индуцирующий фактор-1; BPTES — бис-2-(5-фенилацетиламино)-1,2,4-тиадиазол-2-ил)этилендиамин; КА — карбоангидраза; СНС — α-циано-4-гидроксинафталин; ХК — холинкиназа; ФК37 — N-(5,5-диметилфенил)-2-[[5-(4-этилфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил]сульфонил]ацетамид; КПТ1 — карнитин-пальмитил-трансфераза 1; СТ — переносчик холина; ДХА — дихлорацетат; ДГФ — дигидрофолат; ДГФР — дигидрофолатредуктаза; дНТФ — дезоксирибонуклеотидтрифосфат; Ф-1,6-ФФ — фруктозо-1,6-бисфосфат; Ф-2,6-ФФ — фруктозо-2,6-бисфосфат; Ф-6-Ф — фруктозо-6-фосфат; СЖК — синтез жирных кислот; ФГ — фумарат гидратаза; FOLY — переносчик фолата; Г-6-Ф — глюкозо-6-фосфат; ГАФД — гликоциклическая фосфатдегидрогеназа; GLS1 — глутаминилаза-1; ГЛДТ1 — глутамат декарбоксилаза-1; GLUT1 — переносчик глюкозы-1; HIF1 — фактор, индуцируемый гипоксией-1; ГК — гекоксилаза; ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА; ГМГ-КоАР — 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктаза; ИДГ — изоцитратдегидрогеназа; ИМФ — инозинимидофосфат; JZL184 — 4-нитрофенил-4-(бензил-3-феноксиэтоксипропан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат; ЛДГА — лактатдегидрогеназа; А; МГЛ — моноглицерид лиаза; МСТ — переносчик монокарбоксилатов; МГЛ — моноглицерид лиаза; NAMPT — никотинамид-фосфорибозилтрансфераза; NHE1 — Na⁺/H⁺ обменник-1; ОА — оксалоацетат; ОФ — окислительное фосфорилирование;

PK — пируваткарбоксилаза; ПДК1 — пируватдегидрогеназа киназа-1; ФФП — фосфоренилпируват; РРКFB3 — 6-фосфобрукто-2-киназа/фруктоза-2,6-бисфосфатаза-3; PGAM1 — фосфоглицератмутаза-1; PGMI004A — ингибитор фосфоглицератмутаза-1 004A; ФГДГ — фосфоглицератдегидрогеназа; PKM2 — пируваткиназа-M2; Pof — ДНК-полимераза; ПФП — пентозофосфатный путь; Q₁₀ — коэнзим Q₁₀; P-5-Ф — рибозо-5-фосфат; RNAi — РНК-интерференция; РНР — рибонуклеотид-редуктаза; SAICAR — фосфорибозиламиноимидозульфониокарбоксилат; СДГ — сукцинатдегидрогеназа; TEPP-46 — 6-[[3-(5-аминофенил)метил]-4,6-дигидро-4-метил-2-(метилсульфинил)-5Н-тиено[2,3'-4,5] пирроло[2,3-ф]пиримидин-5-он; ТПО — тетрагидрофолат; ТКЛ1 — транскетоловоподобный белок 1; TLN-232 — d-Фен-Цис-d-Тре-Лиз-Цис-Тре-NH2; ТС — тимидилат-синтаза; УМФ — уридин-монофосфат; VHL — белок фон Гиппеля-Линдау; K-5-ФФ — ксилулозо-5-фосфат.

Affiliations
 • Lorenzo Galluzzi, Oliver Kepp and Guido Kroemer are at the Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, F-75006 Paris, France; and at the Equipe 11, Laboratoire de la Ligue Nationale contre le Cancer, Centre de Recherche des Cordeliers; F-75006 Paris, France.
 • Matthew Vander Heiden is at the Koch Institute for Integrative Cancer Research, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02139, USA; and at the Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA.
 • Lorenzo Galluzzi is also at Gustave Roussy, F-94805 Villejuif, France.
 • Oliver Kepp and Guido Kroemer are also at INSERM, U848, F-94805 Villejuif, France; Guido Kroemer is also at Metabolomics and Cell Biology Platforms, Gustave Roussy, F-94805 Villejuif, France; and at Pôle de Biologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, F-75015 Paris, France.
 Correspondence to L.G. or G.K.
 e-mails: deadcoc@vodafone.fr; kroemer@orange.fr
 Competing interests statement
 The authors declare no competing interests.
 Acknowledgements
 The authors would like to thank the Vander Heiden laboratory for input on the timeline and W. Israelson for proofreading the poster. The poster content is peer reviewed, editorially independent and the sole responsibility of Nature Publishing Group.
 Edited by Alexandra Flemming; copyedited by Mariam Faruqi; designed by Susanne Harris. © 2014 Nature Publishing Group. <http://www.nature.com/nrd/posters/cancermetab/index.html>