

## TUMORMETABOLIZMUS

### *Tumormetabolism*

Sebestyén Anna<sup>1,2</sup>, Hujber Zoltán<sup>1</sup>, Jeney András<sup>1</sup>, Kopper László<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Onkológia Támogatott Kutatócsoport, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÓ** – Napjaink egyik fontos kérdése, hogy a daganatsejtekben eddig megfigyelt és mára egyre jobban jellemzett onkogén hatások (genetikai és epigenetikai) eredményeként bekövetkező anyagcsere-változások és a primeren jelentkező és ezen keresztül létrejövő metabolikus át- vagy újraprogramozás (metabolic reprogramming) hogyan befolyásolja a tumorok kialakulását, progresszióját és terápiás válasz-készségét. A különböző tumorsejtek metabolikus változásai egyedi variációkat jelentenek, és ezek alapján adott daganatok (akár szövettani típustól független) eltérő metabolikus profillal rendelkezhetnek, típusonként eltérő tápanyagigénnyel és tápanyag-hasznosítási útvonallal (glikolízis, glutaminolízis, zsírsav-oxidáció, autofágia stb.) jellemezhetőek. Előbbi változások biológiai következményei számos ponton befolyásolják a daganatsejtek túlélési, proliferációs, metasztatikus viselkedését és mikroenvironmenti változásait. Abban az esetben, ha adott metabolikus fenotípusok megjelennek, vagy irreverzibilis változásokat eredményeznek az adott tumorsejtekben, akkor olyan kezelések, amelyek ezeket a folyamatokat érintik, várható terápiás sikereket eredményezhetnek.

**Kulcsszavak:** *tumormetabolizmus, onkometabolit, metabolikus profil, metabolikus célpontok*

**SUMMARY** – The interrelations between the well-known characterized oncogenic effects (genetic and epigenetic), the related metabolic alterations and the metabolic reprogramming have high interest in recent studies of tumourgenesis, tumour progression and therapeutic response. Certain tumor cells could possess various metabolic profiles (even independently from their histological type) based on their metabolic changes. These can be characterized by different nutrient demand and utilization pathways (glycolysis, glutaminolysis, fatty acid oxidation, autophagy etc.) besides the alterations can influence the survival, the proliferation rate, the metastatic behaviour and the microenvironmental changes of certain tumour cells, as well. Targeting certain metabolic phenotypes or irreversible metabolic adaptation changes in different tumour cells could be expected to be effective in future therapeutic treatments.

**Key words:** *tumormetabolism, oncometabolite, metabolic profile, metabolic target*

Otto Warburg már a múlt század 20-as éveiben felismerte a daganatsejtek megváltozó anyagcsere-folyamatait (metabolikus folyamatait) és ennek jelentőségét. A „Warburg-effektus” a daganatsejtek többségét jellemző fokozott, oxigénellátottságtól független glikolízis. A daganatsejtek nagyfokú glükózhasznosításának klinikai alkalmazása, felhasználása a 18-fluorodeoxiglükóz (FDG) PET-CT, igen szenzitív és specifikus módszer nagyon sok, de természetesen nem minden daganat és metasztázisainak kimutatására. A daganatok anyagcsere-változásainak vizsgálata az utóbbi években újra

egyre nagyobb figyelmet kap a különböző kutatásokban, különös tekintettel arra, hogy számos, a daganatsejtekben jellemzett jelátviteli zavar és genetikai változás olyan elemeket érint, amelyek kulcsszabályozói az anyagcsere-hálózatnak is. Bár a tumorok kialakulásának háttérében történetileg a sejtek proliferációjának szabályozási zavarait és az ennek háttérében álló genetikai változásokat tartják, egyre több adat alapján vetődik fel, hogy a tumorok metabolikus betegségeknél is tekinthetők (1. ábra). A daganatsejtek metabolikus profiljára legtöbbször jellemző a Warburg-effektusnak (aerob glikolízis) nevezett, fent említett *fokozott glikolízis, emelkedett glükózfelhasználás és tejsavszintézis, valamint fokozott glutaminhasznosítás*. Ma már ismerjük, hogy a daganatok egyes metabolikus folyamatai nagyon hasonlóak, de különféle tumortípusokban más-más anyagcsere-változások következhetnek be. A tumorsej-

**Levelezési cím:**

Dr. Sebestyén Anna,

Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Rákkutató Intézet;

1085 Budapest, Üllői út 26.

Telefon: +36 (1) 459-1500/54447

tek változatos mechanizmusokat aktiválva a normálsejtekhez képest sokszor lényegesen **gyorsabban képesek alkalmazkodni a megváltozó környezethez**, hogy biztosítsák a túlélésükhöz, növekedésükhöz szükséges energiát és alap-építőelemeket. Egyre elfogadottabb, hogy adott tumorsejtek jellegzetes anyagcsere-változásainak megismerése és azok specifikus gátlása jelentősen segítheti a jelenleg elérhető kezelések hatékonyságának javítását, így a metabolikus csomópontok potenciális daganatterápiás célpontok is lehetnek.

### A glikolitikus aktivitás, megváltozott anyagcserefolyamatok következményei

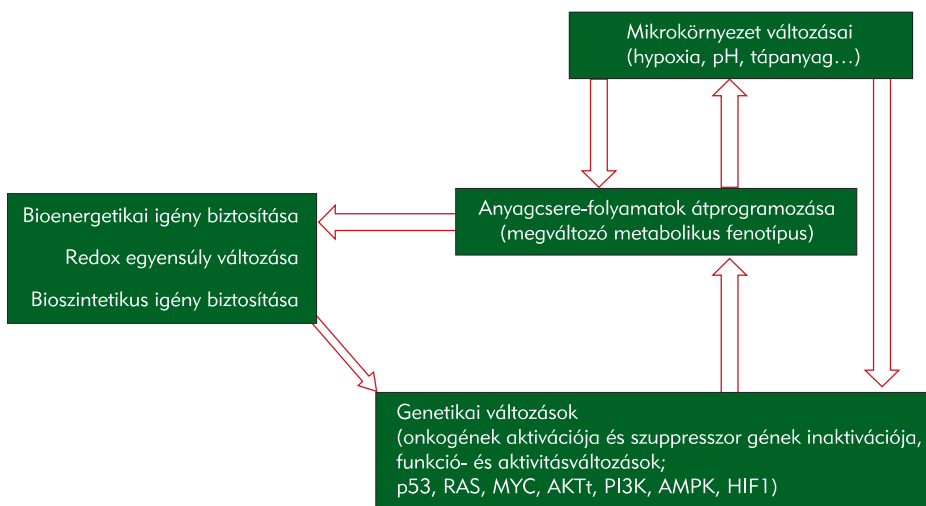
A korai anyagcsere-vizsgálatokban az **oxidatív foszforiláció defektusával** magyarázták a Warburg-effektust, ezt alátámasztják a daganatsejtekben megfigyelhető **mitokondriális változások** is (a mitokondriumok kicsik, szerkezetük, pl. krisztáik, jelentősen eltérhetnek a normálsejtekétől; bizonyos mtDNS-mutációk – NADH dehidrogenáz kettős alegység – aktív daganatprogressziót segítő szerepe is ismert,  $\beta$ -F1 ATP-áz szintjének csökkenése). A Warburg-effektus, a fokozódó glükózfelvétel

és a **glikolitikus anyagcsere-mechanizmusok számos előnyt jelentenek** a tumor növekedésekor. Ilyenek pl. **(a)** változó oxigénellátottság mellett is biztosított a sejtek túlélése; **(b)** a termelődő tejsav (a glikolízis elsődleges terméke) mikrokörnyezeti hatásokon keresztül támogatja a tumornövekedést (savas környezetben az effektor immunsejtek – pl. CTL és NK sejtek – funkcióinak gátlása; strómasejtekkel együttműködve a tejsav újrahasonosítása, pufferelve az anaerob termékeket – metabolikus kooperáció; a metasztázis és invázió segítése, a mátrix elemeinek lebontásában a pH-függő metalloproteázok, katepszin aktivációja stb.) **(2. ábra)**; **(c)** a glikolízisben és a pentózfoszfát útban keletkező NADPH amellel, hogy a zsírsavszintézisen keresztül segíti az új membránok szintézisét, védi a sejteket az oxidatív stresszel vagy akár bizonyos kemoterápiás szerekkel szemben is; **(d)** a glikolízis különböző intermedierjei képesek biztosítani a különböző szintetikus folyamatok építőköveit (pl. glükóz-6-P  $\rightarrow$  glikogénszintézis, ribulóz-5-P  $\rightarrow$  nukleotidszintézis, dihidroxi-aceton-P  $\rightarrow$  triglicerid-, lipidszintézis, piroszőlősav  $\rightarrow$  alanin-, aszpartátszintézis).

A fokozott glikolízissel párhuzamosan a daganatsejteket a piruvátkináz speciális izoenzimjének, az alacsony aktivitású **PKM2**-nek expressziója is jellemezheti, ami a piruvátból **tejsavvá** alakulással párhuzamosan elősegíti, hogy a glikolízis intermedierek felhalmozódjanak és az anabolikus útvonalak felé hasznosuljanak. A fokozott tejsavtermeléssel együtt természetesen az **LDH** (laktát dehidrogenáz) -szint és a **monokarboxilát transzporterek** expressziójának (segíti a tejsav átvittatását a sejtmembránon) emelkedése jellemzi a sejteket. Az alacsony hatékonysággal termelődő piruvát ebben az esetben **egy „csonka” citrátkörbe** léphet be, ahol az acetyl-KoA (citrát formájában) a citoplazmába lép ki, és részt vesz a **membránképződéshez** szükséges alkotók szintézisében. A csonka citrátkör lehetőséget teremt a különböző metabolitok kiáramlására a citrátciklusból (cataplerosis), ami feltétele a kiegyensúlyozott metabolit influxnak (anaplerosis). Számos daganatsejt esetében a **citrátkör feltöltésében** ilyenkor a **glutaminolízis** (glutamin  $\rightarrow$  glutamát  $\rightarrow$   $\alpha$ -keto-glutarát), a glutamin hasznosítása játszik fontos szerepet az előbbi egyensúly fenntartásában. Mindez azt jelenti, hogy bár a glükózhasznosítás eredményezi a 90%-át a termelődő tejsavnak, emellett a glutamin átalakítása biztosíthatja több mint 40%-át a citrátciklus intermediereknek, és ebből akár a megtermelt ATP 30%-a is származhat. Ennek háttéréként számos daganatsejtben mutatták ki a glükóztranszporterek mellett a glutamintranszporterek vagy glutaminázok, illetve a glutamát oxaloacetát transzamináz-expressziójának emelkedését. Természetesen vannak olyan daganatsejtek, ahol a mitokondriális folyamatok károsodása nem vagy kevésbé jellemző, sőt bizonyos esetekben a PET/CT-ben mutatható glikolitikus aktivitást a tumort infiltráló

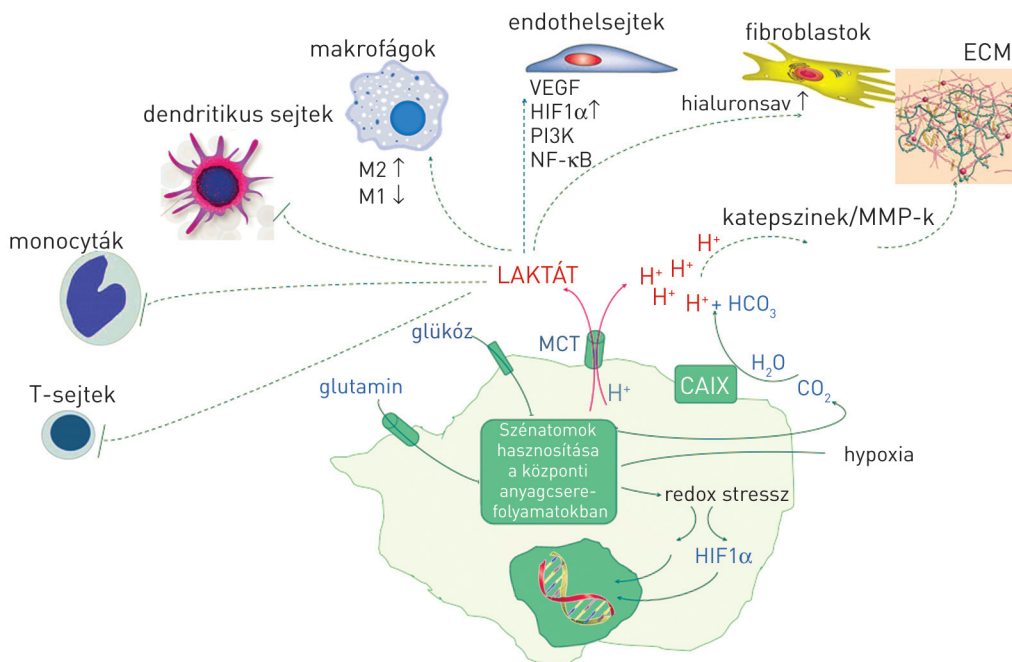
#### Legfontosabb megállapítások

- A tumorsejtek változatos mechanizmusokat aktiválva a normálsejtekhez viszonyítva sokszor lényegesen gyorsabban képesek alkalmazkodni a változó környezethez, hogy biztosítsák a túlélésükhöz, növekedésükhöz szükséges energiát és alap-építőelemeket.
- A tumorok kialakulásának hátterében történetileg a sejtek proliferációjának szabályozási zavarait és az ennek hátterében álló genetikai változásokat tartják, egyre több adat alapján vetődik fel azonban, hogy a tumorok metabolikus betegségeknek is tekinthetők.
- A daganatsejtek, a tumorsejtek metabolikus profiljára legtöbbször jellemző az emelkedett glükózfelhasználás (Warburg-effektus, aerob glikolízis) – fokozott oxigénellátottságtól független glikolízis és tejsavszintézis, valamint fokozott glutaminhasznosítás.
- Az onkometabolitok olyan, az anyagcsere folyamatokban normálisan is megjelenő kis molekulák, amelyeknek kóros mennyiségi vagy szerkezeti változásai az anyagcsere szabályozásának megváltozását segítik elő, és ezen keresztül járulnak hozzá a daganatos sejtek túléléséhez, proliferációjához, a daganatos progresszióhoz.
- Bizonyos daganattípusok esetében már megjelent és várhatóan egyre több esetben merül fel az igény a daganatok metabolikus zavarainak jellemzésére, azok metabolikus profil alapján történő osztályozására és a jelenlegi kezelések ilyen irányú fejlesztésére is.



1. ábra. A daganatok metabolikus fenotípusát meghatározó tényezők

A daganatsejtek anyagcsere-változásait a genetikai mutációk és a daganatok kialakulását jellemző szabályozási zavarok, valamint a tumor mikrokörnyezeti változásai együttesen befolyásolják. Mindezekhez alkalmazkodva a sejt optimalizálja működését, hogy biztosítsa a sejtek túléléséhez, proliferációjához szükséges energiaforrások felhasználását és a szükséges bioszintetikus kapacitást [fehérje, lipid és nukleinsavak felépítéséhez szükséges építőelemeket].



2. ábra. A fokozott glikolízissal és tejsavtermeléssel összefüggő metabolikus kölcsönhatások a tumor mikrokörnyezetében

Az osztódó tumorsejtek megváltoztatják az extracelluláris mátrix szerkezetét. Magas cukor- és glutaminfelhasználás a központi anyagcsere szénatom-hasznosításában (central carbon metabolism) jelenik meg. Párhuzamosan a monokarboxilát transzporter [MCT] fehérjék segítik a termelő laktát extracelluláris felszabadulását, és a mitokondrium  $\text{CO}_2$ -kibocsátásával együtt az elsavasodó mikrokörnyezet kialakulását. A laktát nagyon sok mikrokörnyezeti normál sejt funkcióját befolyásolja – az immunpermisszív mikrokörnyezetben a laktát gátolja a T- és a dendritikus sejtek aktivitását, segíti a nyugvó makrofágok, immunszuppresszív M2 állapotát, stimulálja az endothelsejteket, és a tumorasszociált fibroblastokat, a strömasejtek VEGF termelését, az angiogenezist. A tejsav fokozza a fibroblastok hialuronsav-termelését, emellett savas környezetben az aktiváló katepszinek és mátrix metalloproteázok (MMP-k) is segítik a mátrix átépülését, a tumorinváziót [CAIX: karbonsav-anhidráz].

gyulladásos sejtek aktivitásával magyarázzák, ezekben az esetekben az is felmerülhet, hogy a strómasejtek által termelt tejsavat a tumorsejtek veszik fel, és hasznosítják a jól működő oxidatív foszforilációjuk segítségével (*reverse Warburg effectus*).

A metabolikus változások érinthetik az antiapoptotikus folyamatok aktiválódását, ennek jelentősége van nemcsak a korai daganatos progresszióban, hanem pl. a terápiával szembeni rezisztencia kialakulásában is. Az apoptotikus folyamatok gátlását az oxidatív foszforiláció részleges vagy teljes defektusai segítik. Az *elégtelen oxidatív foszforiláció károsítja az apoptotikus utakat*, számos útvonalon keresztül (pl. csökkenthetik a mitokondriális ROS mennyiségét, így csökkentik a ROS-indukáló kezelések proapoptotikus hatását).

Az *autofágia* a normálszövetekben elsődlegesen a sérült sejtstruktúrák és a hibás fehérjék lebontásában játszik fontos szerepet. Az autofágiának mint anyagcsere-folyamatnak a daganatok növekedése szempontjából sokféle jelentősége lehet, ez azonban nagymértékben függ a sejtek típusától. A daganatok képződésének korai szakaszában az autofágiának tumorszuppresszív szerepe jelentősebb, pl. az autofagoszómák kialakulását beindító fehérjék deléciós álléi vesztése (Beclin1, atg5, atg7) elősegíti különböző jóindulatú daganatok képződését modellkísérletekben. Kimutatták azt is, hogy nem megfelelően szabályozott, csökkent autofágiás kapacitás esetén a p62 autofágia szubsztrát fehérje mennyiségének emelkedése hozzájárul a DNS-károsodások, az endoplazmatikus retikulum chaperonok és ROS szintjének emelkedéséhez, és a fokozott mértékű mitokondriális károsodáshoz az NF- $\kappa$ B aktivációjával párhuzamosan. Ezzel ellentétben azonban pont az autofágiás mechanizmusok segíthetik a különböző tumorsejteknek a túlélését különböző metabolikus stresszhatások esetében, pl. növekedési faktor függő tumorok esetében a növekedési faktorok megvonása vagy szignálok gátlásakor az autofágia biztosíthatja a sejtek számára azokat a bioenergetikai szubsztrátokat, amelyek segítik a sejtek túlélését. Ugyanezen mechanizmusok segíthetik a sejtek túlélését rossz oxigén- és tápanyag-ellátottságú tumorterületeken. Kimutatták például vastagbél-daganatok és hasnyálmirigy-daganatok esetében is az LC3, autofágia marker fehérjeexpresszió fokozódásának pozitív korrelációját a rossz prognózissal és rossz terápiás válasszal. Az autofágiás mechanizmusok gátlása vagy indukálása egyaránt felmerülhet a különböző célzott vagy hagyományos (kemo- vagy sugárterápiás) kezelések hatékonyságának növelése érdekében, de ezek jövőbeni alkalmazása előtt az adott daganatsejtek és daganatellenes kezelések esetében az autofágiás mechanizmusok elemeinek alapos vizsgálata lesz szükséges.

Annyi bizonyos, hogy a daganatsejtek anyagcseréje az adott tumorban igen gyorsan teljesen átrendeződhet a mikrokörnyezeti vagy pl. terápiás beavatkozások

következtében is annak érdekében, hogy a tumorsejtek osztódásához szükséges fokozott anabolikus igényt kielégítse vagy biztosítsa a tumorsejtek pillanatnyi vagy hosszabb távú túlélését.

## A metabolikus változás háttere

A daganatok metabolikus változásait számos, a daganatos progressziót támogató változás segíti. Számos onkogén és tumorszuppresszor, amelyek aktivitásváltozása gyakran jellemzi a tumorsejteket, fontos szabályozója a sejtek anyagcsere-folyamatainak is. Például az *AKT, MYC és HIF-1* expressziójának fokozódása hozzájárul a sejtek metabolikus változásaihoz is a karcinogenezis során. A *RAS, p53-mutációnak* is szerepe lehet az előbbi folyamatok szabályozásában. A RAS aktivációja a jelátviteli zavarok eredményeként több ponton támogatja a glikolitikus fenotípust. A vad p53 támogatja a glikolitikus fenotípus minimalizálását (pl. GLUT, hexokináz, foszfofruktokináz gátlása), míg funkcióvesztése egyértelműen hozzájárul a tumoros anyagcsere, az *aerob glikolitikus fenotípus* kialakulásához.

Az egyik legfontosabb, metabolikus szerepét tekintve is legelismertebb mechanizmus a *HIF-1* transzkripciós faktor hypoxiás, gyulladásos és onkogén stresszállapotokban bekövetkező aktiválódása, amelynek igen sokrétű, a daganatnövekedést segítő hatásait itt külön nem részletezzük. A metabolikus folyamatok szempontjából fontos, hogy a HIF-1 számos olyan enzim aktivitását segíti, amelyek az anyagcsere-változásokban fontos szerepet játszanak. Fokozza pl. a glükóz tejsavvá alakítását; a *glükóztranszportot*, a *hexokináz aktivitását*, a *laktát dehidrogenáz és a tejsavat a sejtől eltávolító monokarboxilát transzporter működését*, ezen keresztül a *tejsavképződést*. Párhuzamosan az *oxidatív foszforiláció folyamatait negatívan* befolyásolja, a piruvát dehidrogenáz expressziót csökkenti, így a *citrátkörben kevesebb NADH* képződik.

A *PI3K/AKT/mTOR* útvonal aktivációja nem transzformált sejtekben a növekedési faktorok hatásakor jelentős. Számos tumorsejt esetében leírták már konstitutív aktivációját szabályozó elemeinek mutációja, amplifikációja következtében. Az útvonal aktivációja egyértelműen fokozza a *GLUT1* expresszióját a tumorsejtek felszínén, de emellett számos glikolitikus enzim expressziójának, aktivitásának fokozásán keresztül is támogatja a glikolitikus fenotípust vagy a csonka citrátciklus folyamatait és a zsírsavszintézist (pl. fokozott *hexokináz, foszfofruktokináz, ATP-citrát-liáz*, csökkent *karnitin palmitoiltransferáz*). Az mTOR-komplexek metabolikus folyamatokban játszott szerepe egyre nagyobb figyelmet kap az utóbbi évek vizsgálataiban. Az mTORC1 funkciói közül a legjobban és legkorábban került jellemzésre annak fehérjeszintézist szabályozó funkciója, emellett mára már egyértelmű, hogy az mTORC1 aktivitása egyéb felépítő és lebontó folyamatok egyensúlyának szabályozásában is jelentős ténye-



z. Az S6K1-en keresztül támogatja például az SREBP fehérjék [sterol regulatory elements binding protein 1-2] aktiválódását, ezek olyan gének átírását segítik, amelyek részt vesznek a zsírsavak és a koleszterin bioszintézisében vagy a NADPH termelésén keresztül a lipidszintézisben, illetve a pentóz foszfát útvonal működésének támogatása révén a nukleotidszintézisben. A lipin [foszfatidsav foszfatáz, az SREBP1/2 represzora] foszforilációján keresztül az mTORC1-aktivitás egy negatív szabályozó kiiktatásával tovább fokozza az SREBP1/2 transzkripciós hatásait. Az S6K1 a CAD [carbamoyl-phosphate synthase2; aspartate transcarbamylase; dihydro-orotase] foszforilációján keresztül a pirimidinszintézis néhány első lépését is segíti. A felépítő folyamatok serkentése mellett azonban az mTORC1-nek fontos szerepe van a lebontó folyamatok gátlásában is. Az mTORC1 tápanyag- és energiabőség esetén gátolja az autofágia folyamatait, foszforilálja és ezen keresztül inaktíválja az ULK1 [autophagy initiating kinase], az ATG13 [az ULK1 pozitív szabályozója], illetve az AMBRA1 [autophagy/beclin-1 regulator 1] funkcióit. Energiamegvonás vagy pl. mTORC1-gátlók alkalmazása csökkenti az ULK1-gátló foszforilációját, sőt az AMPK ilyen esetben egy másik helyen [S317] foszforilálja, aktiválja az ULK1-et, segítve ezzel az autofágia folyamatait. Az mTORC1 funkciói sokkal jobban ismertek a két különböző komplex esetében. Ezzel együtt egyre több eredmény igazolja, hogy a két komplex (mTORC1, -C2) nemcsak az autofágia szabályozásában, de pl. a c-MYC-expresszió és aktivitás változásain keresztül hatásaiban is számos ponton összefügg. A c-MYC mennyiségének szerepe a tumorsejtek metabolikus változásában jól ismert, fontos tényező: segíti a *glikolízis és a glutaminolízis folyamatait* pl. a glükóz- és glutamin-transzporterek, az LDHA, PKM2 és glutamináz expressziójának pozitív szabályozásán keresztül. Az mTORC1-komplex szerepe elsősorban a fehérjék szintézisében fontos tényező, hasonlóan a HIF-1- $\alpha$ -expresszió szabályozásához, míg az mTORC2 elsősorban az AKT Ser473-as foszforilációján keresztül segíti a különböző glükóz-transzporterek [GLUT] expresszióját vagy a hexokináz2 aktivációját a glikolízisben. Az mTOR-komplexek aktivitása tehát számos módon segíti a Warburg-effektushoz és a glutaminolízishez szükséges gének sokaságának expresszió és aktivitás fokozódását, míg FOXO-transzkripciós faktorfüggő módon, elsősorban az mTORC2 gátolhatja a glukoneogenetikus gének expresszióját a tumorsejtekben (3. ábra).

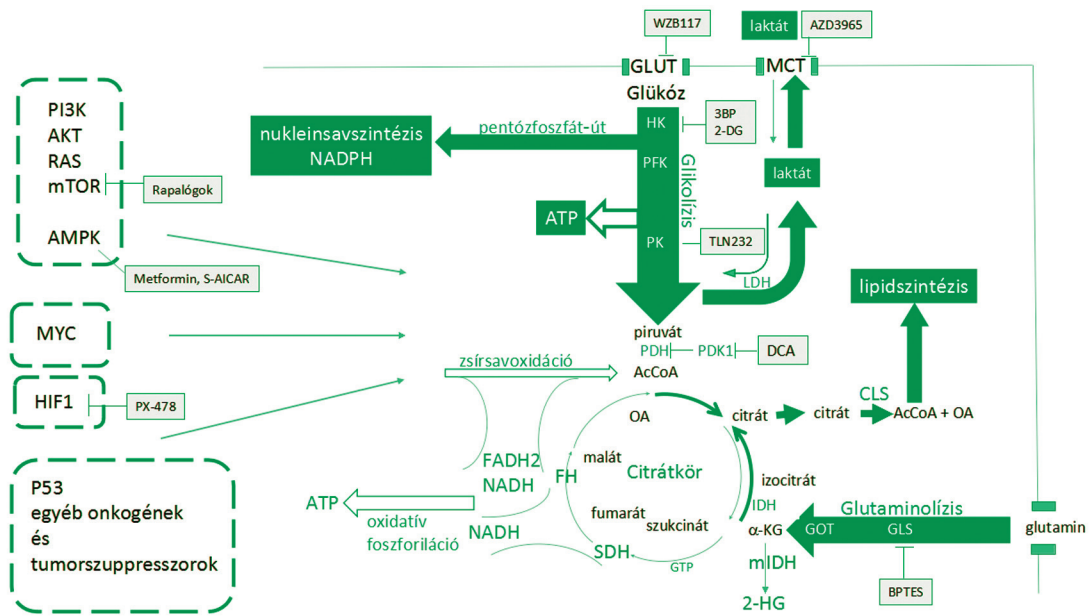
### Onkometabolitok

A bioenergetikai folyamatokat érintő egyes hibákról, melyeknek szerepük van az anyagcsere-változásokban, jó néhányat már régóta ismerünk. A mitokondriális enzimek különböző hibái anyagcsere-betegségeken, ritka kórképeken, de bizonyos daganatok

esetében is ismertek. A daganat metabolizmusával foglalkozó jelenlegi vizsgálatok alapján az irodalomban megkülönböztethetünk a metabolitok között egy új csoportot, az *onkometabolitokat*. Az onkometabolitok olyan, az anyagcsere-folyamatokban (pl. glikolízis, citrátciklus) normálisan is megjelenő kis molekulák, amelyeknek kóros mennyiségi vagy szerkezeti változásai az anyagcsere-folyamatok szabályozásának megváltozását segítik elő, és ezen keresztül járulnak hozzá a daganatos sejtek túléléséhez, proliferációjához, a daganatos progresszióhoz. Ebben a csoportba sorolható a *fumarát, szukcinát, illetve a 2-hidroxi-glutarát*. Az anyagcsere-folyamatokban részt vevő bizonyos enzimek [fumaráz – FH, szukcinát dehidrogenáz – SDH] funkciókieséssel vagy megváltozott funkcióval [izocitrát dehidrogenáz – IDH] járó mutációi a citrát-körben fumarát, szukcinát vagy R-2-hidroxi-glutarát felhalmozódásához vezetnek. Előbbi intermedierek felhalmozódása pedig fontos eleme annak a komplex szabályozási zavarnak, melynek eredményeként pl. a HIF-1- $\alpha$ -t hidroxiláló prolin-hidroxiláz enzim is gátlódik. Így a HIF-1 oxigéndús környezetben sem bomlik le, biztosítva további metabolikus és a daganatképződést segítő folyamatok aktivitását. Ez egyik példája olyan metabolikus és daganatképződéshez vezető változásoknak, amelyeket a mitokondriális funkciókárosodások indíthatnak el.

Az *IDH-mutációk* gyakorisága magas a különböző gliómák esetében, elsősorban a grade II/III. astrocytomákban, oligodendrogliomákban, oligoastrocytomákban, másodlagos glioblastomákban (70–90%), ritka a primer glioblastomákban és gyermekkori agydaganatokban. Emellett IDH-mutációt mutattak ki a felnőttkori akut myeloid leukémiák 15%-ában és ritkábban a gyermekkori AML-ekben, valamint a myelodysplasticus és myeloproliferatív szindrómákban, amelyek AML-lé transzformálódnak. IDH2-mutáns forma vektorialis transzfekciójával egérembrionális sejtekből nem differenciált sarcomák kialakulását figyelték meg, ami alátámasztja azt a további megfigyelést, amely szerint az IDH mutációja gyakori a Maffucci-szindrómákkal összefüggésben megjelenő chondromák, gliómák és AML, valamint sporadikus chondromák és chondrosarcomák esetében is. A gliómákra jellemző IDH-mutációkhoz hasonlókat figyelték meg még ritka cholangiocellularis carcinomákban.

A legismertebb SDH-D-mutációk mellett az SDH-A/B/C, valamint a szukcinát dehidrogenáz enzim komplex létrejöttét segítő SDHAF2 (SDH assembly factor) mutációi is ismertek paragangliomákban, és phaeochromocytomákban. Ezek a mutációk destabilizálják az SDH-enzimkomplexet, így annak aktivitása jelentősen csökken, ami **szukcinátfelhalmozódáshoz** és ezen keresztül onkogén hatásukhoz vezet. Előbbi SDH-enzim mutációit GIST-eknél hajlamosító mutációnak tartják, míg csírsejtes mutációját agresszív vesesejtes carcinomákban figyelték meg a paragang-



3. ábra. Daganatsejtek metabolikus változásai, metabolikus célpontok

A tumorsejtek metabolikus profiljára legtöbbször jellemző a Warburg-effektus, oxigénellátottságtól független fokozott glikolízis, emelkedett glükóz- és glutaminfelhasználás és tejsavsintézis. Ezek a változások több ponton támogatják a tumor növekedését *in vivo*, éppen ezért a szabályozás kritikus pontjain, adott metabolikus enzimek, folyamatok gátlói vagy akár aktiválói (az 1. táblázatból példák feltüntetve) hozzájárulhatnak a metabolikus egyensúly felborításával a daganatok növekedésének gátlásához, a terápiákkal szembeni érzékenység fokozásához. A biokémiai folyamatok teljességének igénye nélkül ábrázoltuk a fontosabb metabolikus utakat, illetve az azokat szabályozó fő onkogén tényezőket és a jelenleg szélesebb körben vizsgált terápiás hatóanyagokat. [MCT: monokarboxilát-transzporter; 2-DG: 2-deoxyglükóz, 3-BP: 3-brómpiruvát, DCA: diklór-acetát; HK: hexokináz; PK: piruvát-kináz; PFK: foszfo-fruktokináz; PDH: piruvát-dehidrogenáz; PDK1: piruvát-dehidrogenáz-kináz 1; AcCoA: acetil-koenzimA; CLS: ATP-citrát-liáz; IDH: izocitrát-dehidrogenáz; mIDH: mutáns IDH; 2-HG: 2-hidroxi-glutarát; SDH: szukcinát dehidrogenáz; FH: fumarát hidratáz/fumaráz; OA: oxálacetát, GOT: glutamát oxálacetát transzamináz, GLS: glutamináz].

liomák mellett. Természetesen meg kell még említeni, hogy az SDH deléciós funkcióvesztése bizonyos nem malignus újszülöttkori neurológiai kórképek esetében is ismert.

FH csírasejtes mutációt először az öröklődő leiomyomatosisban és vesedaganatok (HLRCC) esetében ismerték fel. Mára más tumorok, így például a korábban említett paragangliomák és pheochromocytomák és a II-es típusú papillaris vesecarcinomák esetében is hajlamosító tényezőnek tartják az előbbi enzim funkcióvesztő mutációit, amelynek homozigóta formája egyértelműen összefügg a HLRCC-vel.

A megfigyelt és leírt esetekben a sejtek fokozott onkometabolit-termelése, felhalmozódása igazolható (IDH mutációknál a 2-HG, SDH mutációk esetében a szukcinát, míg FH-nál a fumarát).

### A metabolikus változás terápiás jelentősége

A tumorsejtek metabolikus változásai kapcsolatban állnak a tumorsejtek és a mikroenvironment biológiai változásaival. Napjaink egyik fontos kérdése, hogy a da-

ganatsejtekben eddig megfigyelt és mára egyre jobban jellemzett onkogén hatások (genetikai és epigenetikai) eredményeként bekövetkező metabolikus változások és a primeren jelentkező (pl. oxidatív foszforilációs deficienciák), és ezen keresztül létrejövő metabolikus átprogramozás (reprogramming) hogyan befolyásolja a tumorok kialakulását, progresszióját és terápiás válasz-készségét. Jelenleg a daganat metabolizmussal kapcsolatos kutatások középpontjában a következő kérdések állnak: Miért és hogyan változik meg adott tumorok daganatsejtjeinek anyagcsereje és ez hogyan jelenik meg a tumorszövet vagy akár az egész szervezet szintjén? Következésképpen vagy előidézője a metabolikus változás a proliferációs változásnak? Nyújt-e előnyt a metabolikus célpontok gátlása a daganatos betegek kezelésében? Annyi bizonyos, hogy a preklinikai és klinika vizsgálatok egyre több példát szolgáltatnak arra, hogy a metabolikus változásokat célzó terápiának szerepe lehet a daganatos betegségek kezelésében.

A legkülönbözőbb anyagcsere-folyamatok, ezekben szabályozó funkciót betöltő enzimek lehetnek a daganatok metabolikus változásán alapuló terápiás

beavatkozások célpontjai. Természetesen ide sorolhatók a már nemcsak klinikai vizsgálatokban szereplő mTOR és HIF-1 aktivitást gátló kezelések is (ezeket itt nem részletezzük). Mindezek mellett azonban nem szabad megfeledkezni a glikolízis bizonyos enzimeinek és az anyagcsere egyéb folyamatainak, mint az autofágiának, glutaminolízisnek vagy sejt ATP-szint szenzorainak szerepéről mint lehetséges metabolikus célpontokról.

A *hexokináz* a glikolízis egyik kulcsenziméként nemcsak a glikolízis, hanem az apoptotikus mechanizmusok egyik fontos eleme. A 2-deoxyglucose (2DG), glükózanalóg a glikolízis kompetitív gátlója, bizonyos daganatok esetében klinikai vizsgálatokban is szerepel. Ehhez hasonlóan hatékony hexokináz enzim gátló, a 2-brómpiruvát, amely a piruvát alloszterikus szabályozó hatásán keresztül gátolja a glikolízist.

A fokozott glikolitikus aktivitás következményeként megjelenő tejsav legkülönbözőbb hatásai miatt a laktát sejtmembránon keresztüli transzportja is potenciális metabolikus target. A termelődő tejsav ugyanis sok esetben, vagy mint jelátviteli folyamatokat szabályozó molekula, vagy mint antioxidáns a daganatsejtekben, illetve a mikro környezet egyéb sejtjeiben is változásokat indít el (pl. a tejsav extracelluláris jelenléte egyértelműen immunszuppresszív hatású). Párhuzamosan pedig a tejsav mint energiaforrás reverz módon is hasznosulhat (metabolikus szimbiózis: nem hipoxiás tumorsejtek és strómasejtek is képesek a laktát hasznosítására jól működő oxidatív foszforiláció segítségével). A különböző klinikai adatok a laktát és LDH-szint emelkedését a daganatprogresszió független prognosztikai jelének mutatják számos daganat esetében. A laktát transzportját elsődlegesen ellátó monokarboxilát-transzporterek (MCTs), az *MCT1* és *MCT4* izoformák expressziója jellemzi a legkülönbözőbb tumorsejteket. Az *MCT1*-et tekintik a legjelentősebb laktát transzportfehérjének a tumorsejtek laktáthasznosításában és mikro környezeti hatásaiban egyaránt. A nem specifikus *MCT1*-gátló  $\alpha$ -cyano-4-hydroxycinnamate (CHC) esetében egyre több in vivo vizsgálat igazolja, a kezelés nekrotikus hatásait a tumorszövetben, és párhuzamosan a tumor méretének csökkenését is. A legújabb eredmények pedig alátámasztják az AZD3965 hatóanyagának specifikus *MCT1*-gátló hatásait előrehaladott szolid tumorok fázisvizsgálataiban.

A *PKM2* izoforma alacsony aktivitása, a Warburg-effektus egyik fontos eleme szintén fontos célpontja a daganatsejteket vagy akár gyulladási folyamatokat is jellemző anabolikus folyamatoknak. A *PKM2* dimer formában a glikolitikus folyamatokat, alacsony aktivitásának következtében pedig a tejsav termelését segíti, és párhuzamosan a sejtmagba kerülve a HIF-1 válasz-gének expresszióját fokozza. Olyan kezelések, amelyek a tetramer forma (magas aktivitás) kialakulását támogatják (fructose-1,6-bisphosphonate vagy TEPP-46), a *PKM*-aktivitás fokozódása és a tejsavképződés gátlása

**1. táblázat.** Tumormetabolizmusra (bioenergetika és anabolizmusra) ható néhány kémiai ágens

<b>Bioenergetika és anabolikus folyamatok</b>		
<b>Célpont</b>	<b>Hatóanyag</b>	<b>Biokémiai folyamat</b>
GLUT1	WZB117	glikolízis
Hexokináz	2-deoxyglükóz, 3-brómpiruvát	glikolízis
PKM2	TLN-232 (Thallion)	glikolízis
GLS1	BPTES	glutamin metabolizmus
MCT1	AZD3965 (AstraZeneca)	laktát-transzport/citrátciklus
PDK1	diklór-acetát	citrátciklus
Mutáns IDH1	AGI-5198 (Xcessbio)	citrátciklus és 2-HG
Mutáns IDH2	AGI-6780 (Xcessbio)	citrátciklus és 2-HG
Légzési lánc komplex I.	metformin, phenformin	mitokondriális légzés
AMPK	metformin, S-AICAR	energiaszenzor, ATP szintézis
CPT1	etomoxir, oxfenecine	zsírsavoxidáció
Kolinkináz	TCD-717 (TCD Pharma)	lipidszintézis
HMGCR	statinok	koleszterinszintézis
PGAM1	PGMI-004A	pentóz-foszfát-út
PKM2	S-AICAR	pentóz-foszfát-út
<b>Egyéb metabolizmust befolyásoló hatóanyagok</b>		
<b>Célpont</b>	<b>Hatóanyag</b>	<b>Biokémiai folyamat</b>
HIF1a	acriflavine, PX-478	hipoxiás válasz
mTOR	rapalógok	sejtnövekedés, autofágia
PTGS2	acetilszalicilsav	sejtnövekedés
AMPK	metformin	mTOR/autofágia
Lysosoma	chloroquine-ek, monensin, pepstatin A,	autofágia
Vakuoláris H <sup>+</sup> -ATP-ase	Bafilomycin A1	autofágia
AMPK	AMPK	AMPK

mellett az enzim sejtmagi transzlokációját is gátolják, és ezzel a HIF-1 függő transzaktivációs hatások gátlását is eredményezhetik.

A mitokondriális *PDK* (piruvát-dehidrogenáz kináz, mint a *PDH* (piruvát dehidrogenáz) gátlója akadályozza a tejsav citrátciklusba jutását (tejsav  $\rightarrow$  acetyl Ko-A), ennek gátlása, például dikloroacetát (DCA) segítségével

vel, nemcsak a glikolízist gátolja, de a mitokondriális légzési lánc működését is támogatja, párhuzamosan pedig az LDH és PKM aktivitását is fokozva gátolja a HIF-1 $\alpha$ -t és a mitokondriális ROS-képződést. Klinikai vizsgálatok egyértelműen igazolták a tejsavacidózis csökkentésében is a hatását.

A mutáns *IDH-1*- és *IDH-2*-funkció gátlásának is lehet célzott terápiás jelentősége. Különböző klinikai vizsgálatok egyértelműen igazolják az *IDH1/2* gátló vegyületek 2-HG-szintcsökkentő és ezen keresztül a tumorprogressziót kedvezően befolyásoló hatását AML-es betegek klinikai vizsgálatában. Más, a citrátciklus, energiametabolizmusának működését szabályozó enzimek funkciójának gátlása is hatékony terápiás eszköz lehet a jövőben. Példa erre a 2-es típusú diabetesben alkalmazott metformin számos esetben vizsgált off label alkalmazása daganatos betegekben. A metformin több metabolikus szabályozó pontot befolyásolva (pl. légzési lánc, AMPK aktivitás) komplex módon zavarhatja meg a tumorsejtek anyagcseréjét, segítve ezzel a jelenlegi terápiás kezelések sikerét.

Természetesen a különböző tumorsejtek metabolikus változásai egyedi variációkat jelentenek, és ezek alapján adott daganatok (akár szövettani típustól függetlenül) eltérő metabolikus profillal rendelkezhetnek, típusonként eltérő tápanyagigénnyel és tápanyag-hasznosítási útvonallal (glikolízis, glutaminolízis, zsírsav-oxidáció, autofágia stb.) jellemezhetőek (pl. lipidszintézis, zsírsav-oxidáció, nukleinsav-szintézis). Abban az esetben, ha adott metabolikus fenotípusok megjelentek vagy akár már irreverzibilis metabolikus változásokat eredményeztek az adott tumorsejtekben, akkor olyan kezelések, amelyek ezeket a folyamatokat érintik várható terápiás hatást eredményezhetnek.

Nem véletlen, hogy bizonyos daganattípusok esetében már megjelent, és a közeljövőben várhatóan egyre több esetben jelenik meg az igény a daganatok metabolikus zavarainak jellemzésére, metabolikus profil alapján történő osztályozására és a jelenlegi kezelések ilyen irányú fejlesztésére is.

*A szerzők munkáját az OTKA (K84262), valamint Sebestyén Anna kutató munkáját az MTA Medinprot Szinergia pályázat és Bolyai-ösztöndíj támogatja.*

## Ajánlott irodalom

- Pavlova NN, Thompson CB.* The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab* 2016;23(1):27–47.
- Coller HA.* Is cancer a metabolic disease. *Am J Pathol* 2014;184:4–17.
- Kroemer G, Pouyssegur J.* Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 2008;13(6):472–82.
- Cairns R, Harris IS, Mak TW.* Regulation of cancer metabolism. *Nature Rev* 2011;11:85–95.
- Hsieh AL, Walton ZE, Altman BJ, Stine ZE, Dang CV.* Myc and metabolism on the path to cancer. *Semin Cell Dev Biol* 2015;pii:S1084-9521(15)00147-0. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.08.003
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB.* Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324:1029–33.
- Seyfried TN, Flore RE, Poff AM, D'Agostino DP.* Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis* 2014;35:515–27.
- DeBerardinis RJ, Thompson CB.* Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us? *Cell* 2012;148:1132–44.
- Waterfall JJ, Killian JK, Meltzer PS.* The role of mutation of metabolism-related genes in genomic hypermethylation. *BBRC* 2014;16–23.
- Courtney R, Ngo DC, Malik N, et al.* Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF1 and PI3K. *Mol Biol Rep* 2015;42:841–51.
- Clark O, Yen K, Mellinghoff IK.* Molecular Pathways: Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Cancer. *Clin Cancer Res* 2016 Jan 27.
- Jiang X, Overholtzer M, Thompson CB.* Autophagy in cellular metabolism and cancer. *J Clin Invest* 2015;125(1):47–54.
- Huang K, Fingar DC.* Growing knowledge of the mTOR signaling network. *Seminars in Cell and Dev Biol* 2014;36:79–90.
- Menendez JA, Corominas-Faja B, Cuyàs E, García MG, Fernández-Arroyo S, Fernández AF, Joven J, Fraga MF, Alarcón T.* Oncometabolic Nuclear Reprogramming of Cancer Stemness. *Stem Cell Reports*. 2016;6(3):273–83.
- Akhenblit PJ, Pagel MD.* Recent Advances in Targeting Tumor Energy Metabolism with Tumor Acidosis as a Biomarker of Drug Efficacy. *J Cancer Sci Ther*. 2016;8(1):20–9.
- Shimobayashi M, Hall MN.* Making new contacts: the mTOR network in metabolism and signalling crosstalk. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:155–62.
- Nowicki S, Gottlieb E.* Oncometabolites: tailoring our genes. *FEBS J* 2015;282(15):2796–805.
- Sonveaux P, Végran F, Schroeder T, Wergin MC, Verrax J, Rabhani ZN, et al.* Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest* 2008;118(12):3930–42.
- Cheong H, Lu C, Lindsten T, Thompson CB.* Therapeutic targets in cancer cell metabolism and autophagy. *Nat Biotechnol* 2012;30(7):671–8.