

Санкт-Петербургский  
клинический научно-  
практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический)  
(Санкт-Петербург, Россия)

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ОПУХОЛЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА

В.А. Чубенко

### THERAPEUTIC TARGETS OF THE TUMOR METABOLISM

**В.А. Чубенко**

Кандидат медицинских наук,  
заведующий отделением химиотерапии солидных опухолей,  
СПбКНПЦСВМП(о),

197758, Санкт-Петербург, п. Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68А, Лит. А.

**V.A. Chubenko**

Candidate of Medicine,  
Head of Chemotherapy Department,  
St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care  
(Oncological),

197758, Saint Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.

Метаболизм опухолевой клетки имеет определенные отличительные черты. К ним относятся аэробный гликолиз, утилизация альтернативных источников энергии, повышенный синтез липидов, изменение функции митохондрий, макропиноцитоз, аутофагия, высокий уровень свободных радикалов в клетке, особенности микроокружения и гипоксия. Гетерогенность подобных признаков определяется как фенотипом злокачественного новообразования, так и условиями окружающей среды. Воздействия на данные специфические метаболические изменения могут являться перспективной терапевтической стратегией с целью увеличения продолжительности жизни больных. В данной работе продемонстрированы некоторые возможности лекарственной терапии с целью перепрограммирования метаболических особенностей опухолевых клеток.

**Ключевые слова:** метаболизм, гетерогенность, перепрограммирование опухоли.

Tumor cell metabolism has certain distinctive features such as aerobic glycolysis, utilization of alternative energy sources, increased lipid synthesis, mitochondrial dysfunction, macropinocytosis, autophagy, high levels of ROS, tumor microenvironment and hypoxia. This heterogeneity is determined by the malignant phenotype and the environmental conditions. Targeting specific metabolic pathways may be a promising treatment to increase the overall survival. This paper demonstrates the metabolic reprogramming as the potential anticancer strategy.

**Key words:** metabolism, heterogeneity, tumor reprogramming.

### Терапевтические мишени опухолевого метаболизма

**В** целом метаболизм – это комплекс биохимических реакций, превращающих питательные вещества в «малые» молекулы (метаболиты). Они необходимы для того, чтобы вырабатывалась энергия, поддерживался окислительно-восстановительный баланс и происходил синтез белков, липидов, нуклеиновых кислот для поддержания жизнедеятельности клетки

и ее функций [1]. Безусловно, особенности энергетического гомеостаза отличают нормальную клетку от опухолевой. Подобное перепрограммирование включает в себя:

1. Метаболизм глюкозы: аэробный гликолиз (эффект Варбурга), повышенный транспорт глюкозы в клетку (активация переносчиков), повышенная активность лактатдегидрогеназы и транспорт лактата в микроокружение;

2. Использование альтернативных источников энергии – глутамин, триптофан, аспарагин, лактат, цитрат, ацетил-кофермент А, кетоновые тела, аспарагин;

3. Повышенный синтез липидов (жирные кислоты, холестерол, простагландин E<sub>2</sub>);

4. Изменение функции митохондрий;

5. Рециркуляция «строительных» материалов – макропиноцитоз и аутофагия;

6. Высокий уровень свободных радикалов в клетке – митофагия, активация с-Мус и синтеза серина;

7. Особенности микроокружения опухоли;

8. Гипоксия.

В зависимости от фенотипа опухолевой клетки (например, KRAS-мутация; Her2/neu гиперэкспрессия; EGFR-мутация; BRCA-мутация), а также постоянно меняющихся условий окружающей среды (клеточный состав микроокружения, pH, число и характер сосудов, коллагеновый матрикс), указанные признаки определяют: 1) какой источник энергии использовать; 2) как его получить; 3) каким образом его метаболизировать для создания конечного продукта (например, АТФ); 4) в каком направлении его использовать (синтез, деление, дифференцировка или защитные реакции); 5) какой наименее затратный синтетический путь выбрать. В тех неблагоприятных условиях, в которых развивается злокачественная опухоль, а именно, гипоксия, дефицит питательных веществ, избыточное число свободных радикалов, подобные механизмы необходимы для обеспечения клеток запасом энергии, устойчивости к стрессовой ситуации, избыточной пролиферации и изменению функции микроокружения [1]. Таким образом, метаболизм опухолевых клеток сложен и изменчив. При этом оптимальный метаболический режим опухолевая ткань выбирает в зависимости от различных состояний окружающей среды [1].

В этой связи воздействия на специфические метаболические изменения, которые характеризуют гетерогенность злокачественных клеток, могут являться перспективной терапевтической стратегией с целью увеличения продолжительности жизни больных [2].

### Терапевтическое влияние на метаболизм глюкозы в опухолевых клетках

Углеводы (в частности, глюкоза) – это основные питательные вещества, которые опухолевые клетки потребляют в максимальном количестве и от кото-

рых больше всего зависят. Их метаболиты являются важными энергетическими субстанциями, необходимыми для активации, дифференцировки и функционирования клеток опухолевой ткани [3, 4]. Интересно, что клетки злокачественного новообразования могут выбирать различные субстраты для производства АТФ и биологических макромолекул в зависимости от их внешней концентрации и различных стрессовых условий [5]. Например, при условии недостатка глюкозы или глутамина активируется онкоген с-Мус для поддержания пролиферации за счет регулирования экспрессии метаболических ферментов, таких как PHGDH, PSAT1, PSPH, а также других сигнальных путей синтеза, как правило, серина de novo [6]. Кроме того, в условиях гипоксии возможна утилизация ацетил кофермента А, что является менее энергозатратным процессом для синтеза липидов [3]. Не менее важным источником энергии являются и кетоновые тела [3].

Что происходит в норме при метаболизме глюкозы? Описано ряд этапов: поглощение в ЖКТ, гликогенолиз в печени, реабсорбция глюкозы в почках, глюконеогенез (в печени и почках) и выделение через почки. Образование энергии (АТФ) в клетке происходит за счет:

1. Гликолиза – кислород-независимый процесс, в результате которого при метаболизме 1 молекулы глюкозы при участии 10 ферментов образуется 2 молекулы аденозин-3-фосфата (АТФ) и 2 молекулы лактата;

2. Цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и окислительного фосфорилирования (5 мультибелковых комплексов) – кислород-зависимый процесс, в результате которого при метаболизме 1 молекулы глюкозы образуется 30-36 молекул АТФ за счет 10 молекул никотинамид адениндинуклеотида (НАДН) и 2 молекул сукцината.

В опухолевых клетках одним из основных механизмов образования энергии является аэробный гликолиз (эффект Варбурга). Его причиной является изменение генетического аппарата клетки на начальных этапах опухолевой трансформации. Интересно отметить, что для клеток микроокружения новообразования характерен обратный эффект Варбурга. Зачем необходим аэробный гликолиз? Во-первых, это связано с тем, что скорость образования АТФ значительно выше при данном процессе по сравнению с окислительным фосфорилированием. Во-вторых, промежуточные продукты аэробного гликолиза используются для синтеза липидов, белков и нуклеиновых кислот [7]. Подобное обстоятельство, как раз, необходимо для быстро пролиферирующей популяции опухолевых клеток. Особенностью является тот факт, что высокий уровень гликолиза может угнетать способность опухоли к окислительному фосфорилированию в митохондриях по принципу обратной регуляции. Как глюкоза попадает в опухолевую клетку? Описано несколько механизмов транспорта:

– Пассивный переносчик глюкозы (семейство белков GLUT – 14 подтипов, чаще GLUT1);

– АТФ- и натрий зависимый переносчик глюкозы (SGLT, наиболее важный SGLT2, отвечает за реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах).

Регуляция транспорта глюкозы осуществляется активацией различных сигнальных путей, в частности [7]:

– PIK3CA/AKT/mTOR – повышает экспрессию и активность GLUT1; способствует ассоциации гексокиназы (HK-II) с митохондриальной и наружной мембраной VDAC, облегчая образование глюкозо-6-фосфата; и, косвенно, стимулирует активность фосфофруктокиназы (PFK-I) для образования повышенного количества фруктозо-1,6-фруктозо-бис-фосфата, лимитирующей реакции гликолиза;

– HIF-1a – повышает экспрессию и активность GLUT1;

– p53 – повышает экспрессию гексокиназы II;

– с-Мус – повышает экспрессию и активность GLUT1; повышает активность лактатдегидрогеназы; стимулирует киназную активность пируватдегидрогеназы.

В чем заключается гликолиз? Глюкоза через 2 канала (их много в опухолевых клетках), GLUT1 и SGLT2, попадает в клетку. В ней за счет фермента *гексокиназы* (HK) превращается в *глюкозо-6-фосфат* (G6P), который за счет фермента *глюкозо-6-фосфат-изомеразы* (GPI) превращается во *фруктозо-6-фосфат* (F6P). Этот метаболит за счет *фосфофруктокиназы* (PFK) превращается в *фруктозо-1,6-бисфосфат* (F1,6BP), который метаболизируется *алдолазой* (ALDO) в *глицеральдегид-3-фосфат* (GADP). Этот метаболит при помощи *глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы* (GAPDH) превращается в *1,3-бисфосфо-D-глицерат* (1,3BPG), который за счет *фосфоглицерат киназы* (PGK) метаболизируется в *3-фосфоглицериновую кислоту* (3PG), которая за счет фермента *фосфоглицерат*

Таблица 1.

*Терапевтические мишени метаболизма глюкозы в опухолевой клетке*

Препарат	Эффект
Кетогенная диета	Снижение поступления углеводов из вне – «соревнование» за ресурс
SGLT-ингибиторы: канаглифозин, дапаглифозин, эмпаглифозин	Блокирует обратный захват глюкозы в проксимальных канальцах почек
Ингибиторы MCT1-4: леналидомид AR-C155858, AZD3965	Блокирует транспорт лактата из клетки в микроокружение, подавляет активность Трег, перепрограммирует клетку на окислительное фосфорилирование
Силибинин и цитохалазин В	Ингибируют GLUT1, 3, 4
Анти-EGFR антитела (цетуксимаб)	Снижает транспорт глюкозы в клетку
2-деоксиглюкоза, 3-бромопируват, лонидамин	Ингибируют гексокиназу II типа
Дегидроэпиандростендион, полидатин и 6-аминоникотинамид	Ингибируют глюкозо-6-фосфат дегидрогеназу
Гидрокортизон, оксид азота, дихлорацетат, цисплатин	Ингибируют пируват дегидрогеназу
Ингибиторы пируваткиназы M2: метформин, шиконин, витамин К3 и 5, темозоломид, бенсеразид	Подавляют захват глюкозы и продукцию лактата. Снижают активность HIF-1α/PKM2. Блокирует эпителиально-мезенхимальный переход. Подавляют TGF-β1. Активируют LKB1/AMPK, подавляя продукцию глюкозы в печени. Повышают чувствительность клеток к инсулину
Мелатонин	Подавляет HIF-1α. Это приводит к накоплению α-кетоглутарата из-за снижения экспрессии дигидролипоамида, митохондриальной индукции, подавлению AKT, активации p53, активации AMPK. Кроме того, стимулируется глюконеогенез за счет активации фосфоенолпируваткарбоксикиназы. Увеличивается число свободных радикалов из-за снижения концентрации глутатиона. Подавляется активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, в связи с чем подавляется пентозофосфатный путь
Высокие дозы витамина С	Снижает активность HIF-1α, подавляет гликолиз. Повышает активность пентозофосфатного пути. Подавляет активность цикла трикарбоновых кислот.
Сорафениб	Активирует AMPK, блокирует mTOR, подавляет гликолиз
Бортезомиб	Активирует AMPK через кальций-кальмодулин зависимую киназу β, блокирует mTOR, подавляет гликолиз

мутаза (PGM) превращается в 2-фосфоглицериновую кислоту (2PG). Этот метаболит посредством эналазы (ENO) метаболизируется в фосфоенолпируват (PEP), который, в свою очередь, пируват киназой (PKM) превращается в пируват. Далее процесс, в зависимости от условий, может идти по следующим направлениям:

– Лактатдегидрогеназа (LDH) превращает пируват в лактат, который направляется во внеклеточный матрикс;

– Пируватдегидрогеназа (PDH) превращает пируват в ацетил-кофермент А, который транспортируется в митохондрию в цикл трикарбоновых кислот;

– Алдокеторедуктаза А1 (AKR1A1) метаболизирует пируват в этанол.

Необходимо отметить, что для ускорения процесса получения энергии и перераспределения метаболитов по разным функциональным направлениям, пируват может трансформироваться пируват карбоксилазой (PC) в оксалоацетат, один из компонентов цикла трикарбоновых кислот. Кроме того, во время гликолиза образуются ряд промежуточных продуктов, которые используются в процессе биосинтеза в опухолевой клетке. К ним относятся: 1) синтез гексозаминов (НВР) для продукции уридин дифосфат-N-ацетилглюкозамина вследствие реакции гликозилирования; 2) пентозо-фосфатный путь (PPP) для продукции никотинамидадениндинуклеотид фосфата (НАДФН) и рибозы для синтеза нуклеотидов; глюкозо-6-фосфат идет в пентозофосфатный путь за счет глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (G6PD); интересно отметить, что подавление гликолиза на этапе пируват-киназы приводит к повышению активности PPP, что защищает в норме клетку от оксидативного стресса; при опухолевом процессе активация PPP является признаком плохого прогноза; 3) продукция аминокислот серина и глицина (SBP).

С точки зрения клинициста, подобное описание метаболизма глюкозы важно для понимания потенциальных точек терапевтического воздействия с целью попытки «лишения» основного энергетического субстрата опухолевых клеток или возможного метаболического репрограммирования для торможения роста и метастазирования. Ключевыми из них являются: 1) транспортные молекулы (GLUT1, SGLT, MCT1); 2) гексокиназа – первый фермент гликолитического цикла (HK I–IV); 3) фосфофруктокиназа (PFK1-2); 4) глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа; 5) пируват дегидрогеназа; 6) пируват киназа M2; 7) AMPK; 8) HIF-1α. Потенциальные терапевтические мишени метаболизма глюкозы в опухолевой клетке представлены в таблице 1 [7–13].

### Терапевтическое влияние на альтернативные источники энергии

Глутамин, по сравнению с глюкозой, является не менее важным источником энергии в опухолевой клетке. Он включается в цикл трикарбоновых кислот

путем синтеза α-кетоглутарата [13]. Глутамин необходим для образования нуклеотидов, производства аминокислот, поддержания окислительно-восстановительного баланса, процессов гликозилирования, производства внеклеточного матрикса, синтеза глутатиона (антиоксидантной защиты), аутофагии и эпигенетического регулирования функции клеток. В случае мутации RAS активируется эндоцитоз, что приводит к накоплению значительной концентрации глутамина внутри клетки [14]. Помимо опухоли, данный метаболит активно утилизируется клетками иммунной системы. Его дефицит может подавлять пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов. Однако было показано, что недостаток глутамина во время активации Т-клеток *in vitro* способствует дифференцировке CD8+ Т-клеток памяти [1, 2]. Кроме того, метаболизм глутамина играет важную роль в регуляции трансформации CD4+ Т-клеток в воспалительные субтипы. Он необходим для пролиферации иммунных клеток, презентации антигенов, синтеза и секреции цитокинов, производства оксида азота и пероксидов, фагоцитоза и т.д. Все эти функции косвенно или напрямую зависят от запасов НАДН [1, 15, 16]. С увеличением утилизации глутамина значительно снижается уровень апоптоза иммунных клеток. Например, глутамин подавляет клеточную гибель нейтрофилов путем уменьшения экспрессии проапоптотических белков Bax и Bcl-x<sub>s</sub>. Производство и секреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО) макрофагами также контролируется его метаболизмом [11, 14, 17, 18]. Каким образом происходит реализация функции глутамина [13]? Основным его переносчиком в клетку является белок SLC1A5/ASCT2. Далее возможны 3 направления: 1) ферменты карбамоил-фосфат синтетаза 2, аспартат-транскарбамилаза и дигидрооротаза трансформируют глутамин для синтеза нуклеотидов; 2) экскреция глутамина во внеклеточное пространство в обмен на лейцин, который необходим как активатор глутаматдегидрогеназы; 3) преобразование глутамина за счет глутаминазы в глутамат и аммоний. Далее глутаматдегидрогеназа превращает глутамин в α-кетоглутарат, который является субстратом цикла Кребса. В этой связи ферменты, участвующие в метаболизме глутамина, являются перспективной терапевтической мишенью (табл. 2)[13].

Таблицы 2.

### Терапевтические мишени метаболизма глутамина в опухолевой клетке

Препарат	Эффект
BPTES	Ингибиторы глутаминазы
CB-839	
Азасерин	
Ацивизин	
1-DON	
L-аспарагиназа (косвенно)	

## Терапевтическое влияние на аутофагию

Аутофагия – это биологический феномен в регуляции синтеза, деградации и повторного использования клеточного материала. Данный процесс снижает накопление внутриклеточного «мусора», ограничивает появление патологических мутаций. В нормальных клетках аутофагия является одним из механизмов защиты от онкологической трансформации. В опухолевой клетке – это защита от гибели, индуцированной метаболическим стрессом (особенно в опухолях с мутацией в гене RAS) [19]. Регуляция процесса аутофагии осуществляется генами, связанными с аутофагией (ATGs) и регуляторными белками. Основные сигнальные пути включают в себя PI3K-AKT-mTOR, TP53-mTOR и Ca<sup>2+</sup>-AMPK-mTOR. Ключевыми белками являются mTOR и Beclin 1 [19].

Аутофагия подразумевает прохождение в клетке следующих этапов [19]:

1. Индукция – белок mTOR активируется «внутриклеточным стрессом»; далее происходит стимуляция серин/треонин киназ: ULK1 и ULK2; в дальнейшем этот комплекс с ATG101, ATG17 и ATG13 (регуляторные белки) стимулирует начало аутофагии;

2. Зарождение/образование везикул – ULK1 комплекс фосфорилирует и активирует Beclin 1/Vps34, а также ряд генов – ATG14L, Vps15; это приводит к стимуляции белка AMBRA1; кроме того, комплекс Beclin 1/Vps34 продуцирует фосфатидил-инозитол-3 фосфатазу (PIP3), которая необходима для активации double-FYVE-containing protein 1 (DFCP1), находящийся в мембране эндоплазматического ретикулума; это приводит к образованию омегасом; в итоге мембрана аутофагосомы будет состоять из мембраны эндоплазматического ретикулума, мембраны комплекса Гольджи, плазматической мембраны и мембраны митохондрий; интересно отметить, что Beclin1 связан с bcl-2 (два сигнальных пути – аутофагия и апоптоз);

3. Удлинение везикул – вследствие ряда этапов ATG5-A-TG12 комплекс взаимодействует с ATG16L1 и белком, связанным с микротрубочками (MAP1LC3 или LC3), который объединен с липидфосфатидилэтаноламином (PE); далее происходит ковалентное связывание этого комплекса с E1-похожим ферментом ATG7 и E2-похожим ферментом ATG10. В дальнейшем комплекс связывается с ATG16 для удлинения везикул; вторая система подразумевает образование LC3 в свободной форме для того, чтобы, присоединившись к мембране аутофагосомы, выполнять роль «якоря», необходимого для роста;

4. Созревание аутолизосом – происходит в несколько этапов – амфисома, далее эндосома, далее аутолизосома и слияние с лизосомой;

5. Слияние лизосом – в этом процессе принимают участие ряд белков -ГТФазы. RAB5 и RAB7, ген UVRAG (UV radiation resistance-associated gene protein) и SNARE белки (VAMP8 и STX17). UVRAG взаимодействует с Beclin 1;

6. Деградация – осуществляется катепсинами (CTSB, CTSC, CTSD, CTSL, CTSS) – для рециркуляции и метаболизма;

7. Переработка/рециркуляция.

Особенностью является тот факт, что каждый этап регулируется микроРНК (до 2000 молекул) [19]. Необходимо отметить, что мутация в гене RAS ведет к активации процесса аутофагии через стимуляцию RAF/RAS/MEK сигнального пути, который связан с метаболизмом митохондрий [20]. Подавление аутофагии приводит к снижению гликолитической емкости, торможению окислительного фосфорилирования и пролиферации за счет индукции апоптоза. Интересно отметить, что при разных локализациях опухоли, влияние аутофагии происходит в различных направлениях. Так, например, при раке поджелудочной железы аутофагия стимулирует гликолиз. Следовательно, блокада аутофагии должна привести к снижению потребления глюкозы. При раке почки аутофагия стимулирует метаболизм липидов, а при раке желудка – глутаминолиз [20]. Кроме того, аутофагия в опухолевой клетке ведет к значительной экспрессии PD-1 и CTLA-4 в микроокружении, деградации гранзима В, синтезируемого НК-клетками, повышению активности M2-опухоль ассоциированных макрофагов [20]. С терапевтической точки зрения, ингибиторами аутофагии являются: гидроксихлорохин сульфат, 3-метиладенин, иматиниб мезилат, пенициллин, азитромицин, паклитаксел [20–24].

## Терапевтическое влияние на особенности микроокружения опухоли

Микроокружение опухолевых клеток представляет собой «оркестр», состоящий из огромного числа исполнителей. К ним относятся: различные клетки иммунной системы, опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ), стромальные клетки, клетки сосудистой сети, коллагеновые волокна, цитокиновый коктейль, буферные системы. В итоге каждый элемент потенциально может служить мишенью терапевтического воздействия. В данном обзоре мы остановимся лишь на некоторых из них с точки зрения возможностей изменения метаболизма опухолевой ткани.

*Влияние на опухоль-ассоциированные фибробласты*

ОАФ являются одним из основных компонентов опухолевого микроокружения и вовлечены в регуляцию различных тканевых и клеточных процессов, таких как: дифференцировка и пролиферация, функция стволовых клеток, ремоделирование внеклеточного матрикса, клеточная миграция и апоптоз. Данные особенности влияют на рост опухоли, энергетический метаболизм, иммунологическую зависимость, ангиогенез и метастазирование [25]. Подобная биологическая активность ОАФ связана с активацией определенных сигнальных путей (трансформирующего фактора роста-бета – TGF-β, PIK3CA/AKT/mTOR, MAPK, Wnt,

Janus, EGFR, Herp и др.), которые могут выступать в качестве потенциальной терапевтической мишени (табл. 3)[25]. Особенностью является тот факт, что ОАФ проявляют молекулярную и функциональную гетерогенность как в зависимости от вида опухоли, так и от стадии процесса. Превращение «нормального фибробласта» в ОАФ происходит через ряд этапов [25]:

1) факторы роста и цитокины, такие как, например, TGF- $\beta$ 1, остеопонтин (OPN), ИЛ-1 $\beta$ , взаимодей-

ствуют с их рецепторами на поверхности клетки. Это приводит к активации регуляторных элементов: микроРНК (miR-200s) и CD44, которые стимулируют через систему TGF-/Smads и NF- $\kappa$ B ряд генов (Flt-1, TCF12,  $\alpha$ -SMA), приводя к трансформации в ОАФ;

2) экзосомы опухолевых клеток, в составе которых имеются микроРНК и lncРНК, активируют сигнальные пути в «нормальном» фибробласте (TGF- $\beta$ /Smads, JAK/STAT, NF- $\kappa$ B и MAPK), вызывая его трансформацию;

Таблица 3.

**Сигнальный путь в опухоль-ассоциированных фибробластах как мишень лекарственной терапии**

Препарат	Мишень	Эффект
Ингибитор TGF- $\beta$ (LY2109761) и анти-эндоглин антитело (TRC105)	TGF- $\beta$ сигнальный путь	Подавление роста ОАФ, переключение клетки на окислительное фосфорилирование (снижение активности изоцитратдегидрогеназы – IDH3 $\alpha$ ), торможение активности тканевого фактора роста – CTGF (торможение инвазии и метастазирования)
Ингибитор PIK3CA/AKT (LY294002)	PIK3CA/AKT сигнальный путь	Снижение дифференцировки ОАФ, торможение роста перicyтов опухолевых сосудов, активация иммунной системы, торможение метастазирования (блокада рецептора фарнезоид X), антиангиогенный эффект
Траметиниб	MAPK сигнальный путь	Подавление метаболизма жирных кислот и глюкозы, антипролиферативный эффект
Stattic (Y705)	JAK/STAT3 сигнальный путь	Торможение секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ6, 10,11,22), подавление метастазирования, подавление эпителиально-мезенхимального перехода, антиангиогенный эффект
Net1-антитело	Netrin-1, IL-6/JAK2/STAT3 сигнальный путь	Антипролиферативный эффект, блокада инвазии и метастазирования
AG490	JAK2 ингибитор, анти-ИЛ17	Блокада пролиферации и инвазии
G15, AG, U0126, gefитиниб	EGFR/GPER сигнальный путь	Блокада пролиферации и инвазии, подавление функции стволовых клеток

Таблица 4.

**Опухоль-ассоциированные фибробласты как терапевтическая стратегия**

Мишень	Схема	Эффект
NOX4	GKT137831	Подавление дифференцировки в ОАФ
ОАФ	Бортезомиб+панобиностат	Торможение активности ОАФ
	Лозартан	
	Иматиниб	
	Дисульфирам	
	Тоцилизумаб	Стимуляция обратной трансформации ОАФ в нормальные фибробласты
	Артемизинин	
	Кальципотриол (агонист рецептора витамина D)	
Ретиноевая кислота (ATRA)		

3) Лизофосфатилиловая кислота (LPA), TGF- $\beta$ 1 и PDGF, которые секретируются опухолевыми клетками, активируют HIF-1 $\alpha$  и кавеолин-1 (CAV-1), вызывая метаболическое репрограммирование «нормального» фибробласта в виде активации гликолиза как основного источника энергии (обратный эффект Варбурга), что приводит к его трансформации;

4) за счет активации JAK/STAT, эпирегулина и ИЛ-6 происходит изменение цитоскелета «нормального» фибробласта, трансформируя его в ОАФ.

Гетерогенность ОАФ, возможно, зависит от его предшественника. В основном, ОАФ образуются либо из фибробластов, которые уже находятся в зоне происхождения опухоли, либо из фиброцитов, которые мигрировали из костного мозга под влиянием цитокинов, либо мезенхимальных стволовых клеток, либо звездчатых клеток. Кроме того, они могут иметь в качестве источника эпителиальные клетки вследствие эпителиально-мезенхимального перехода или перициты, а также гладко-мышечные клетки или адипоциты [25]. Интересно отметить, что и разные

цитокины трансформируют фибробласт по-разному. Например, ИЛ-1 индуцирует воспалительный ОАФ, а TGF- $\beta$  – миофибробластический фенотип. В этой связи любая лекарственная стратегия должна учитывать подобное разнообразие [25] (табл. 4).

### Терапевтическое влияние на гипоксию

Гипоксия как особенность опухолевого микроокружения является интегральным показателем и характеризуется снижением парциального давления кислорода в тканях менее 10 мм рт. ст. Ее метаболический профиль характеризуется динамическими градиентами давления кислорода, гликолизом, внеклеточным ацидозом, накоплением лактата и аденозина, а также истощением основных питательных веществ в связи с нарушенной сосудистой архитектурой [26]. Подобное состояние способствует развитию гетерогенности опухолевых клеток, снижению степени их дифференцировки, увеличению инвазивного потенциала и склонности к метастазированию. Кроме того, это основной аспект в формировании феноти-

Таблица 5.

#### Антигипоксические стратегии терапии

Препарат	Мишень	Эффект
Эвофосфамид (TH-302)	Препарат, активируемый гипоксией	Алкилирующий агент
Празиквантел (E09)	Препарат, активируемый гипоксией	Цитотоксичность
SN3000	Препарат, активируемый гипоксией	Цитотоксичность
Доксорубин	Подавление активности HIF	Снижение связывания HIF-1 и HRE
Даунорубин	Подавление активности HIF	Снижение связывания HIF-1 и HRE
Генная терапия (микроРНК)	Анти-HIF-1 $\alpha$	Генная плаزمиды анти- HIF-1 $\alpha$
PX-478	HIF-1 $\alpha$ – ингибитор	Снижение экспрессии Foxp3 и VEGF
CRLX101	HIF-1 $\alpha$ – ингибитор	Подавление HIF-1 $\alpha$ и топоизомеразы 1
РОМ-1	ENTPD2 – ингибитор	Снижение миелоидных клеток-предшественников (MDSCs)
Анти-CAIX-антитело	Мишень карбоангидраза	Иммуноопосредованный механизм гибели опухоли при экспрессии карбоангидразы IX
SLC-0111	Ингибитор карбоангидразы IX	Подавление гликолиза в опухолевой клетке и повышение pH в микроокружении
SCH58261	A2AR – антагонист	Ингибитор аденозина
Кислородотерапия	Кислородный коктейль	Накопление кислорода и снижение HIF-1 $\alpha$ -CD39/CD73 опосредованного внеклеточного накопления аденозина
Метформин	Ингибирует потребление кислорода клеткой	Снижение потребления кислорода
Бевацизумаб	Блокада сосудисто-эндотелиального фактора роста	Антиангиогенный
Ленватиниб	Мультикиназный ТКИ (VEGFR)	Антиангиогенный
Кабозантиниб	ТКИ	Антиангиогенный

па, резистентного к лекарственной терапии [26]. Это происходит вследствие остановки клеточного цикла (переход клеток в G0 фазу), увеличения числа нуклеофильных веществ, повышения активности ферментов репарации ДНК, снижению числа свободных радикалов (форм кислорода), а также потери индукции p53-опосредованного апоптоза опухолевых клеток. Кроме того, гипоксическое состояние способствует дифференцировке иммуносупрессивных стромальных клеток и увеличению числа цитокинов, подавляющих активность иммунной системы [26]. Адаптация опухоли к снижению давления кислорода происходит за счет семейства транскрипционных факторов (HIF – гипоксия-индуцированный фактор). Это гетеродимерные спиралевидные белки, включающие в себя кислород-зависимую регуляторную субъединицу-альфа (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$ ) и постоянную субъединицу-бета (HIF-1 $\beta$ ). Активирующей функцией обладают HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ , а негативной – HIF-3 $\alpha$ . В условиях достаточного давления кислорода пролиновые фрагменты HIF-1 $\alpha$  после гидроксирования пролил-гидроксилазами (PHDs), связываются в опухолевой клетке с белком-супрессором фон Хиппель Линдау (pVHL), что приводит к его деградации. В случае недостатка кислорода подавление PHDs позволяет HIF-1 $\alpha$  накапливаться и транспортироваться в ядро клетки, где происходит гетеродимеризация с HIF-1 $\beta$ . Затем гетеродимер HIF-1 $\alpha$ /HIF-1 $\beta$  связывается с транскрипционным коактиватором p300/CBP и элементом HRE, что активирует транскрипцию генов-мишеней HIF. Гипоксия-зависимые HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  активируют многочисленные гены-мишени, которые регулируют различные биологические процессы в опухолевой ткани, включая ангиогенез, эпителиально-мезенхимальную трансформацию (ЭМТ), стволовые клетки, метаболические изменения, пролиферацию, инвазию, метастазирование, а также иммунную регуляцию [26].

В этой связи гипоксия является привлекательной мишенью с целью терапевтического воздей-

ствия для потенцирования эффекта химио- или иммунотерапии, чтобы повысить эффективность лекарственного лечения. Каким образом возможно изменить гипоксическое состояние в опухоли? Предлагается применение следующих стратегий: 1) применение препаратов (так называемых, «pro-drug»), активируемых гипоксией; 2) подавление активности HIF; 3) таргетная терапия на регуляторные сигнальные пути (mTOR, UPR – unfolded protein response); 4) метаболическая терапия; 5) генная терапия; 6) применение анаэробных бактерий [26]. Примеры лекарственного воздействия представлены в таблице 5 [26].

## Заключение

На сегодняшний день любой метод лекарственного воздействия, которым обладает практический онколог, а именно, химиотерапия, таргетная терапия или иммунотерапия приводит, в ряде случаев, к торможению роста опухоли и, возможно, даже длительному регрессу посредством не просто механического разрушения клеток, а за счет регуляции метаболических процессов, которые могут быть триггером апоптоза или другого механизма гибели. Очевидно, перспективным и универсальным направлением является воздействие, как раз, на «узловые» точки метаболизма в опухолевой клетке, что в современных рекомендациях практически не учитывается. Подобное репрограммирование может привести к нормализации функционального фенотипа патологической клетки, контролю пролиферации и ее дифференцировки. Учитывая высокую пластичность и гетерогенность опухолевого метаболизма, для улучшения результатов лечения необходимо использовать комбинированные стратегии. Несомненно, подобные изменения могут повлиять и на продолжительность жизни больного. В итоге, для доказательства эффективности применения подобного подхода необходимы дополнительные исследования.

## Список литературы

1. Xia L., et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response // Mol Cancer. – 2021. – Vol. 20, № 28.
2. Li X., et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer // Nat Rev Cancer. – 2021.
3. Coleman P.S. & Parlo R.A. Warburg's Ghost-Cancer's Self-Sustaining Phenotype: The Aberrant Carbon Flux in Cholesterol-Enriched Tumor Mitochondria via Deregulated Cholesterologenesis // Front Cell Dev Biol. – 2021. – Vol. 9. – P. 626316.
4. Vaupel P. & Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding // J Physiol. – 2021. – Vol. 599. – P. 1745–1757.
5. Reinfeld B.I., et al. Cell-programmed nutrient partitioning in the tumour microenvironment // Nature. – 2021. – Vol. 593. – P. 282–288.
6. Niu Y., Mayr T. & Muders M.H. Competition for nutrients or cell intrinsic programming? – Metabolic mechanisms behind the tumor promoting immune microenvironment in cancer // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2021. – Vol. 6. – P. 1–2.

7. *Rodriguez C., et al.* Regulation of cancer cell glucose metabolism is determinant for cancer cell fate after melatonin administration // *J Cell Physiol.* – 2021. – Vol. 236. – P. 27–40.
8. *Su Q., et al.* The role of pyruvate kinase M2 in anticancer therapeutic treatments // *Oncol Lett.* – 2019. – Vol. 18. – P. 5663–5672.
9. *Lee Y.B., et al.* Multiple functions of pyruvate kinase M2 in various cell types // *J Cell Physiol.* – 2021.
10. *Zhu S., et al.* Pyruvate kinase M2 (PKM2) in cancer and cancer therapeutics // *Cancer Lett.* – 2021. – Vol. 503. – P. 240–248.
11. *Watson M.J., et al.* Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid // *Nature.* – 2021. – Vol. 591. – P. 645–651.
12. *Ponnusamy L., Natarajan S.R., Thangaraj K. & Manoharan R.* Therapeutic aspects of AMPK in breast cancer: Progress, challenges, and future directions // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* – 2020. – Vol. 1874. – e188379.
13. *Farbadi P., Yarani R., Dokanebeifard S. & Mansouri K.* The emerging role of targeting cancer metabolism for cancer therapy // *Tumour Biol.* – 2020. – Vol. 42. – e1010428320965284.
14. *Suzuki T., et al.* Mutant KRAS drives metabolic reprogramming and autophagic flux in premalignant pancreatic cells // *Cancer Gene Ther.* – 2021.
15. *Hiam-Galvez K.J., Allen B.M. & Spitzer M.H.* Systemic immunity in cancer // *Nat Rev Cancer.* – 2021.
16. *Kennel K.B. & Greten F.R.* Immune cell – produced ROS and their impact on tumor growth and metastasis // *Redox Biol.* – 2021. – e101891.
17. *Rusz M., et al.* Morpho-metabotyping the oxidative stress response // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – e15471.
18. *Kerk S.A., Papagiannakopoulos T., Shab Y.M. & Lyssiotis C.A.* Metabolic networks in mutant KRAS-driven tumours: tissue specificities and the microenvironment // *Nat Rev Cancer.* – 2021.
19. *Shan C., et al.* The Emerging Roles of Autophagy-Related MicroRNAs in Cancer // *Int J Biol Sci.* – 2021. – Vol. 17. – P. 134–150.
20. *de Souza A.S.C., Goncalves L.B., Lepique A.P. & de Araujo-Souza P.S.* The Role of Autophagy in Tumor Immunology-Complex Mechanisms That May Be Explored Therapeutically // *Front Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – e603661.
21. *Kousta E., Sarantis P., Karamouzis M.V., Vielh P. & Theocharis S.* The Controversial Role of Autophagy in Ewing Sarcoma Pathogenesis-Current Treatment Options // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11, № 355.
22. *Hu F., et al.* Penicillin disrupts mitochondrial function and induces autophagy in colorectal cancer cell lines // *Oncol Lett.* – 2021. – Vol. 22, № 691.
23. *Xiao M.C., et al.* Imatinib inhibits the malignancy of hepatocellular carcinoma by suppressing autophagy // *Eur J Pharmacol.* – 2021. – Vol. 906. – e174217.
24. *Nam H.J.* Autophagy Modulators in Cancer: Focus on Cancer Treatment // *Life (Basel).* – 2021. – Vol. 11, № 839.
25. *Wu F., et al.* Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6, № 218.
26. *Wang B., et al.* Targeting hypoxia in the tumor microenvironment: a potential strategy to improve cancer immunotherapy // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2021. – Vol. 40, №24.

## Reference

1. *Xia L., et al.* The cancer metabolic reprogramming and immune response. *Mol Cancer.* 2021; 20(28).
2. *Li X., et al.* The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer. *Nat Rev Cancer.* 2021.
3. *Coleman P.S. & Parlo R.A.* Warburg's Ghost-Cancer's Self-Sustaining Phenotype: The Aberrant Carbon Flux in Cholesterol-Enriched Tumor Mitochondria via Deregulated Cholesterologenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 626316.
4. *Vaupel P. & Multhoff G.* Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *J Physiol.* 2021; 599: 1745-1757.
5. *Reinfeld B.L., et al.* Cell-programmed nutrient partitioning in the tumour microenvironment. *Nature.* 2021; 593: 282-288.
6. *Niu Y., Mayr T. & Muders M.H.* Competition for nutrients or cell intrinsic programming? – Metabolic mechanisms behind the tumor promoting immune microenvironment in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2021; 6: 1-2.
7. *Rodriguez C., et al.* Regulation of cancer cell glucose metabolism is determinant for cancer cell fate after melatonin administration. *J Cell Physiol.* 2021; 236: 27-40.
8. *Su Q., et al.* The role of pyruvate kinase M2 in anticancer therapeutic treatments. *Oncol Lett.* 2019; 18: 5663-5672.
9. *Lee Y.B., et al.* Multiple functions of pyruvate kinase M2 in various cell types. *J Cell Physiol.* 2021.
10. *Zhu S., et al.* Pyruvate kinase M2 (PKM2) in cancer and cancer therapeutics. *Cancer Lett.* 2021; 503: 240-248.
11. *Watson M.J., et al.* Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid. *Nature.* 2021; 591: 645-651.
12. *Ponnusamy L., Natarajan S.R., Thangaraj K. & Manoharan R.* Therapeutic aspects of AMPK in breast cancer: Progress, challenges, and future directions. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020; 1874: e188379.
13. *Farbadi P., Yarani R., Dokanebeifard S. & Mansouri K.* The emerging role of targeting cancer metabolism for cancer therapy. *Tumour Biol.* 2020; 42: e1010428320965284.

14. *Suzuki T., et al.* Mutant KRAS drives metabolic reprogramming and autophagic flux in premalignant pancreatic cells. *Cancer Gene Ther.* 2021.
15. *Hiam-Galvez K.J., Allen B.M. & Spitzer M.H.* Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2021.
16. *Kennel K.B. & Greten F.R.* Immune cell – produced ROS and their impact on tumor growth and metastasis. *Redox Biol.* 2021; e101891.
17. *Rusz M., et al.* Morpho-metabotyping the oxidative stress response. *Sci Rep.* 2021; 11: e15471.
18. *Kerk S.A., Papagiannakopoulos T., Shab Y.M. & Lyssiotis C.A.* Metabolic networks in mutant KRAS-driven tumours: tissue specificities and the microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2021.
19. *Sban C., et al.* The Emerging Roles of Autophagy-Related MicroRNAs in Cancer. *Int J Biol Sci.* 2021; 17: 134-150.
20. *de Souza A.S.C., Gonçalves L.B., Lepique A.P. & de Araujo-Souza P.S.* The Role of Autophagy in Tumor Immunology-Complex Mechanisms That May Be Explored Therapeutically. *Front Oncol.* 2020; 10: e603661.
21. *Kousta E., Sarantis P., Karamouzis M.V., Vielh P. & Theocharis S.* The Controversial Role of Autophagy in Ewing Sarcoma Pathogenesis-Current Treatment Options. *Biomolecules.* 2021; 11(355).
22. *Hu F., et al.* Penicillin disrupts mitochondrial function and induces autophagy in colorectal cancer cell lines. *Oncol Lett.* 2021; 22(691).
23. *Xiao M.C., et al.* Imatinib inhibits the malignancy of hepatocellular carcinoma by suppressing autophagy. *Eur J Pharmacol.* 2021; 906: e174217.
24. *Nam H.J.* Autophagy Modulators in Cancer: Focus on Cancer Treatment. *Life (Basel).* 2021; 11(839).
25. *Wu F., et al.* Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(218).
26. *Wang B., et al.* Targeting hypoxia in the tumor microenvironment: a potential strategy to improve cancer immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40(24).