

Новгородова Е.А.,

студент

2 курс, Медико-биологический факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

МЕТАБОЛОМИКА В ОНКОЛОГИИ

***Аннотация:** Онкогенная трансформация изменяет внутриклеточный метаболизм и способствует росту злокачественных клеток. Метаболомика, или изучение малых молекул, может дать представление о прогрессировании рака, которое не могут дать другие исследования биомаркеров. Число метаболитов, участвующих в этом процессе, оказалось в центре внимания для выявления, мониторинга и терапии рака.*

***Ключевые слова:** биомаркер, рак, метаболическое перепрограммирование, метаболизм, метаболомика.*

***Abstract:** Oncogenic transformation alters intracellular metabolism and promotes the growth of malignant cells. Metabolomics, or the study of small molecules, can provide insights into cancer progression that other biomarker studies cannot. The number of metabolites involved has become a focus for cancer detection, monitoring, and therapy.*

***Keywords:** biomarker, cancer, metabolic reprogramming, metabolism, metabolomics.*

Введение.

Метаболомика включает в себя систематическую идентификацию и количественное определение продуктов метаболизма в организме человека.

Рак является одной из основных причин смертности во всем мире и ключевым фактором, препятствующим увеличению продолжительности жизни в мире [1]. По оценкам ВОЗ на 2019 год, рак является основной причиной смерти взрослых в возрасте до 70 лет в большинстве стран [2]. У раковых клеток нарушен метаболизм, что приводит к неконтролируемой пролиферации. Этот измененный метаболизм создает уникальные метаболические характеристики, которые могут быть использованы для раннего выявления рака, персонализированного лечения и/или оценки терапевтического ответа [3][4].

Метаболические изменения у онкологических больных, вызванные лечением, питанием и физическими нагрузками, могут повлиять на исход рака и качество жизни пациентов [5]. Метаболиты могут быть оценены в нескольких жидкостях организма, таких как кровь, плазма и моча, и поэтому представляют собой потенциальный неинвазивный инструмент для ведения онкологических больных, в конечном итоге обеспечивая новый набор диагностических биомаркеров для состояния и прогрессирования опухоли. Более того, его изучение может помочь в управлении противораковой реакцией на лечение на индивидуальном уровне, а также предсказать неудачу [6].

Биохимические процессы и метаболические пути могут быть детально описаны с помощью метаболомики, а не стандартных клинических лабораторных процедур [7]. В метаболомике измеряются и всесторонне изучаются такие метаболиты, как моносахариды, аминокислоты, малые липиды, кофакторы, комплексы витаминов В, промежуточные продукты энергетического цикла, нуклеотиды, экзогенные ксенобиотики и многое другое [8]. Биомасса, энергия и окислительно-восстановительный баланс играют ключевую роль в клеточном метаболизме, который необходим для жизни. Проведено множество исследований, демонстрирующих важность метаболического перепрограммирования при различных заболеваниях,

включая рак, диабет, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания [9]. Для того чтобы раскрыть глубинные причины заболеваний и разработать новые методы лечения, понимание метаболизма является необходимостью.

Цель данной статьи - дать общий обзор текущих и будущих перспектив метаболизма и ее роли в выявлении, мониторинге и лечении рака.

Перепрограммирование метаболизма раковых клеток

Метаболическое перепрограммирование помогает раковым клеткам выживать и размножаться в процессе развития рака. Усиленный рост и пролиферация злокачественных клеток требуют повышенного количества энергии в виде АТФ и других кофакторов. Этот повышенный спрос на ресурсы удовлетворяется за счет изменения потоков через многочисленные метаболические пути. Гликолиз и метаболизм глюкозы (эффект Варбурга) - наиболее известные и изученные пути метаболизма при раке. Со временем было обнаружено, что в раковых клетках изменяется множество других путей, например, путь метаболизма липидов, путь метаболизма глутамина, метаболизм аминокислот, цикл лимонной кислоты, окисление жирных кислот, метаболизм одноуглеродных соединений и т. д. [10]. Перепрограммирование этих путей является сложным и включает в себя множество факторов. Кроме того, в зависимости от типа рака перепрограммирование происходит в различной степени и в контексте с условиями микроокружения, обеспечивая необходимую пластичность раковой клетки.

Для пролиферации, инвазии и метастазирования раковые клетки должны перейти в другое метаболическое состояние. В целом его можно разделить на 3 стадии. (А) Микросреда опухоли обычно кислая и гипоксическая, с отличным от нормальных тканей составом питательных веществ, что вынуждает раковые клетки адаптироваться к таким условиям, чтобы выжить. (В) Во время инвазии, для выживания в кровеносных сосудах, раковые клетки должны перепрограммировать свой метаболический режим,

что позволяет им расти независимо от места образования. (С) Наконец, когда раковые клетки колонизируют другие органы, они должны адаптироваться к совершенно новой метаболической среде по сравнению с первичными участками, чтобы расти [11]. Понимание механизмов, лежащих в основе этого метаболического перепрограммирования, может помочь в выявлении новых терапевтических мишеней для лечения рака.

Метаболическое перепрограммирование и опухолевое микроокружение

Опухолевая микросреда имеет измененные механизмы метаболизма по сравнению с нормальными тканями. На этот метаболизм влияет множество внутренних и внешних факторов. Классическим примером внутритканевого фактора является измененный гликолиз - быстрый гликолиз, обусловленный необходимостью злокачественной пролиферации. Недостаток кислорода в локальном микроокружении опухоли часто обусловлен высокой пролиферативной способностью опухолевых клеток и их высокой энергетической потребностью. Однако несмотря на то, что гликолиз не дает столько энергии, сколько аэробное дыхание, он в 100 раз быстрее и способствует образованию аминокислот и пентозофосфатов, необходимые быстро пролиферирующим раковым клеткам [12]. Аналогичным образом, другим наиболее часто изменяемым сигнальным путем при раке человека является фосфатидилинозитол-3-киназный (PI3K)/Akt сигнальный путь [13], который вместе с mTOR (mammalian target of rapamycin) контролирует поглощение глюкозы, липидов, нуклеотидов и аминокислот [14]. Аберрантная активация этого пути посредством мутаций является доминирующей во многих опухолевых прогрессиях. Другие внутренние факторы включают измененный глутаминолиз, [15] активированную функцию митохондриальной электронно-транспортной цепи (ЭТЦ) [16] измененный цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) во многих типах рака, в таких ферментах, как изоцитратдегидрогеназы 1 и 2 (IDH1, IDH2), сукцинатдегидрогеназа и фумаратгидратаза [17]. С другой стороны, внешние факторы, такие как

трансформированное питательное микроокружение, из-за гетерогенной плотности кровеносных и лимфатических сосудов заставляют раковые клетки перестраивать обмен веществ, чтобы выжить [18]. Другие внешние факторы, такие как гипоксия и закисление, также играют критическую роль в метаболическом перепрограммировании. Гипоксическая микросреда приводит к повышению и стабилизации индуцибельных факторов гипоксии, которые, как известно, регулируют экспрессию нескольких генов, способствующих прогрессии рака, в том числе многих, участвующих в выживании клеток, ангиогенезе, гликолизе, инвазии и метастазировании рака. Понимание этих метаболических переключателей и их роли в метаболическом перепрограммировании может обеспечить критическое понимание при разработке эффективных схем лечения.

Метаболическое перепрограммирование для независимого от якоря роста

Для метастазирования раковых клеток необходим независимый от якоря рост, при котором раковые клетки должны отделиться от внеклеточного матрикса, попасть в кровеносный/лимфатический сосуд и выжить в независимой от якоря манере. Интересно, что очень небольшая часть циркулирующих раковых клеток способна на это. В первую очередь потому, что независимый от якоря рост требует метаболического перепрограммирования, которое вызывает окислительный стресс у клеток [19]. Классическим примером такого метаболического перепрограммирования является восстановительное карбоксилирование глутамина, которое уменьшает избыток реактивных видов кислорода в митохондриях [20]. Этот процесс преобразует α -кетоглутарат (α КГ), полученный из глутамина, в цитрат с помощью цитозольного фермента IDH1. Другой фермент - синтаза жирных кислот (FASN) - необходим для поддержания активности IDH1 [21], таким образом косвенно регулируя восстановительное карбоксилирование. Bueno et al. недавно показали, что фармакологическое ингибирование FASN

может предотвратить прогрессирование опухоли [22]. Аналогичным образом было установлено, что этот путь восстановительного карбоксилирования также необходим для поддержания пролиферации клеток в условиях гипоксии при почечно-клеточном раке (ПКР) [23]. Кроме того, регуляция пентозо-фосфатного пути наблюдается во многих типах рака и связана с независимым от якоря ростом, инвазией и метастазированием, в основном наблюдаемым в KRAS-индуцированном независимом от якоря росте. Аминокислотный метаболизм также играет важную роль в выживании якорно-независимых клеток, он работает путем изменения разнообразия сфинголипидов через дерегуляцию серина, аланина и пирувата. В заключение следует отметить, что расшифровка метаболической сети, участвующей в якорно-независимом росте, может помочь в разработке терапевтических стратегий для предотвращения метастазирования рака.

Метаболическое перепрограммирование для формирования метастатической опухоли

Одной из основных причин смерти онкологических больных является метастазирование. После экстравазации, чтобы выжить, раковые клетки должны перепрограммировать свой метаболический статус в соответствии с новым местом, которое отличается от первичного. Таким образом, для адаптации к новому микроокружению происходит дерегуляция множества ферментов и путей. Например, при метастатическом раке молочной железы наблюдается повышенный катаболизм пролина через регуляцию пролиндегидрогеназы по сравнению с первичными случаями рака молочной железы [24]. Аналогично аспарагин, как известно, увеличивает метастатические и инвазивные возможности клеток рака молочной железы. Это происходит за счет повышения уровня аспарагинсинтетазы - фермента, отвечающего за синтез аспарагина из аспартата. Известно, что во многих типах рака, способствующих метастазированию, дерегулируется множество

других белков, например, дерегуляция фосфоглицератдегидрогеназы, α -кетоглутарата, монокарбоксилатного транспортера 1, пентозофосфатного пути, ацетил-КоА карбоксилазы (АСС) и др. [25].

Препараты, направленные на метаболизм рака

Расширение представлений о метаболизме рака привело к разработке новых лекарств, направленных на метаболизм опухоли. Эти метаболические препараты предназначены для воздействия на определенные метаболические пути, которые участвуют в росте и прогрессировании опухоли. Такие препараты действуют либо путем блокирования целевого фермента, участвующего в этом пути, либо путем выработки метаболического продукта, который изменяет метаболизм опухоли. Например, препарат Орлистат блокирует синтазу жирных кислот, Астралагин воздействует на гексокиназу.

Будущее метаболомики в онкологии

На сегодняшний день внедрение метаболомики в клинику все еще не получило широкого распространения. Остаются нерешенными такие проблемы, как масштабируемость интерпретации данных и стандартизация практики обработки образцов. Успешный переход от исследовательского инструмента к клиническому применению требует сотрудничества между несколькими дисциплинами. На сегодняшний день основные проблемы, требующие решения, связаны с разработкой оборудования, экспериментальной валидацией, стандартизацией методов и воспроизводимостью интерпретации данных. Строгие протоколы необходимы для устранения любых потенциальных погрешностей, которые могут возникнуть при использовании метаболомики на различных биологических жидкостях, включая спинномозговую жидкость, мочу, плазму, пот и т.д. Метаболомический профиль может быть очень изменчивым, если временной интервал между сбором и обработкой образцов строго не регламентирован.

Кроме того, качество полученных данных ухудшается при неправильном хранении и многократных циклах замораживания-размораживания. Преодоление этих препятствий может значительно улучшить клиническое применение метаболомики в долгосрочной перспективе.

Метаболомика может сделать точную медицину рака более осуществимой. Прежде чем перейти к испытаниям *in vivo*, можно использовать *in-silico* модели, чтобы понять влияние лекарств на метаболические характеристики. Метаболомика открыла новые возможности для исследований рака и уже оказывает влияние на диагностику и лечение рака различными способами [26].

Заключение

Несмотря на то, что метаболомика находится в зачаточном состоянии, она может оказать существенное влияние на персонализированную онкологическую медицину. С помощью метаболомики многие фенотипы рака могут быть точно описаны с помощью индивидуализированных метаболических маркеров. Это может быть использовано для определения вариантов лечения и/или прогнозирования реакции на лечение. Кроме того, крайне важно объединить результаты метаболомных оценок с другими омическими методами, чтобы охарактеризовать весь спектр злокачественных фенотипов. Технические проблемы, такие как управление базами данных, стоимость и методические ноу-хау, все еще сохраняются. Преодоление этих проблем в ближайшем будущем может помочь в разработке новых режимов лечения с повышенной чувствительностью и специфичностью.

Использованные источники:

1. Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29

cancer groups from 2010 to 2019. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):420. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6987

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660

3. Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab.* 2016;23(1):27-47. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.006

4. Hirshey MD, DeBerardinis RJ, Diehl AME, et al. Dysregulated metabolism contributes to oncogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2015;35:S129-S150. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.10.002

5. Tonorezoes ES, Jones LW. Energy balance and metabolism after cancer treatment. *Semin Oncol.* 2013;40(6):745-756. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.011

6. Belhaj MR, Lawler NG, Hoffman NJ. Metabolomics and Lipidomics: expanding the molecular landscape of exercise biology. *Metabolites.* 2021;11(3):151. doi: 10.3390/metabo11030151

7. Meiliana A, Dewi NM, Wijaya A. Metabolomics: an emerging tool for precision medicine. *Indone Biomed J.* 2021;13(1):1-18. doi: 10.18585/inabj.v13i1.1309

8. Playdon MC, Moore SC, Derkach A, et al. Identifying biomarkers of dietary patterns by using metabolomics. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(2):450-465. doi: 10.3945/ajcn.116.144501

9. Allen CNS, Arjona SP, Santerre M, Sawaya BE. Hallmarks of metabolic reprogramming and their role in viral pathogenesis. *Viruses.* 2022;14(3):602. doi: 10.3390/v14030602

10. Schiliro C, Firestein BL. Mechanisms of metabolic reprogramming in cancer cells supporting enhanced growth and proliferation. *Cell.* 2021;10(5):1056. doi: 10.3390/cells10051056

11. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer Hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell*. 2012;21(3):297-308. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.014
12. Cacciatore S, Loda M. Innovation in metabolomics to improve personalized healthcare. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1346(1):57-62. doi: 10.1111/nyas.12775
13. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature*. 2014;505(7484):495-501. doi: 10.1038/nature12912
14. Hoxhaj G, Manning BD. The PI3K–AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(2):74-88. doi: 10.1038/s41568-019-0216-7
15. Matés JM, di Paola FJ, Campos-Sandoval JA, Mazurek S, Márquez J. Therapeutic targeting of glutaminolysis as an essential strategy to combat cancer. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;98:34-43. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.05.012
16. Ju YS, Alexandrov LB, Gerstung M, et al. Origins and functional consequences of somatic mitochondrial DNA mutations in human cancer. *Elife*. 2014;3. doi: 10.7554/eLife.02935
17. Hensley CT, Faubert B, Yuan Q, et al. Metabolic heterogeneity in human lung tumors. *Cell*. 2016;164(4):681-694. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.034
18. Molenaar RJ, Maciejewski JP, Wilmink JW, van Noorden CJF. Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses. *Oncogene*. 2018;37(15):1949-1960. doi: 10.1038/s41388-017-0077-z
19. Schmidt C, Sciacovelli M, Frezza C. Fumarate hydratase in cancer: a multifaceted tumour suppressor. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;98:15-25. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.05.002
20. Farnsworth RH, Lackmann M, Achen MG, Stacker SA. Vascular remodeling in cancer. *Oncogene*. 2014;33(27):3496-3505. doi: 10.1038/onc.2013.304

21. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative stress in cancer. *Cancer Cell*. 2020;38(2):167-197. doi: 10.1016/j.ccell.2020.06.001
22. Jiang L, Shestov AA, Swain P, et al. Reductive carboxylation supports redox homeostasis during anchorage-independent growth. *Nature*. 2016;532(7598):255-258. doi: 10.1038/nature17393
23. Bueno MJ, Jimenez-Renard V, Samino S, et al. Essentiality of fatty acid synthase in the 2D to anchorage-independent growth transition in transforming cells. *Nat Commun*. 2019;10(1):5011. doi: 10.1038/s41467-019-13028-1
24. Wise DR, Ward PS, Shay JES, et al. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of α -ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(49):19611-19616. doi: 10.1073/pnas.1117773108
25. Elia I, Broekaert D, Christen S, et al. Proline metabolism supports metastasis formation and could be inhibited to selectively target metastasizing cancer cells. *Nat Commun*. 2017;8(1):15267. doi: 10.1038/ncomms15267
26. Su YW, Lin YH, Pai MH, et al. Association between phosphorylated AMP-activated protein kinase and acetyl-CoA carboxylase expression and outcome in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *PLoS One*. 2014;9(4):e96183. doi: 10.1371/journal.pone.0096183
27. Schmidt DR, Patel R, Kirsch DG, Lewis CA, van der Heiden MG, Locasale JW. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(4):333-358. doi: 10.3322/caac.21670