

Tumorsejt-metabolizmus

Kroemer G, Pouyssegur J Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. Cancer Cell. 2008 Jun;13(6):472-82. doi: 10.1016/j.ccr.2008.05.005 közleményének felhasználásával írta Christos Chinopoulos

Tartalom:

1. A Warburg jelenség és előnyei a daganatsejt számára
2. A metabolikus átprogramozás mechanizmusa
3. A metabolikus változások eredményei
4. Antiapoptotikus stratégiák daganatokban
5. A daganatok elrejtése az immunrendszer előtt
6. Konklúzió és terápiás lehetőségek

1. A Warburg jelenség és előnyei a daganatsejt számára

Az első daganatspecifikus biokémiai elváltozás a megváltozott metabolizmust a Nobel-díjas Otto Warburg írta le az 1920-as években. A „Warburg-jelenség” a daganatok fokozott glikolízise oxigén jelenlétében (aerob-glikolízis) és az ennek következtében észlelhető megnövekedett tejsavtermelés. A daganatsejtek fokozott glukózfelhasználásuk során a glukózt felépítő reakciókban is használják. Bár a Warburg-jelenség nem minden daganat esetében egyformán kifejezett, mégis a klinikai daganatdiagnosztikában felhasználható, a fluorodeoxyglucose (FDG) pozitron emissziós tomográfiával történő detektálására. Az FDG-PET komputertomográfiával kombinálva elég szenzitív és specifikus nagyon sok daganatmetasztázis diagnosztizálására. A tumornövekedés szempontjából a fokozott glukózfelvétel és a glikolitikus ATP-termelés számos előnnyel bír:

- 1) Aerob glikolízis esetében a daganatsejtek változó oxigéntenzió mellett – amely különben letális lenne az oxidatív foszforilációt folytató sejtek számára – túl tudnak élni. A fluktuáló oxigénellátás a távoli erek változó hemodinamikai sajátosságai eredményeként jön létre.

2) A daganatsejtek bikarbonátot és laktátot termelnek, a tejsav a glikolízis elsődleges végterméke. A savas pH, és az ehhez való alkalmazkodás elősegíti a daganat terjedését, és gátolja a daganatellenes immuneffektorokat. A daganatsejtek által termelt laktát hasznos lehet a stróma sejtjei számára, melyek piruváttá alakítják, és vagy visszajuttatják a daganatsejteknek, vagy maguk használják fel az aerob energianyerés számára. Ez a metabolikus kooperáció olyan rendszert eredményezhet, melyben az anaerob metabolizmust folytató daganatsejtek és az aerob energianyerést használó nem-transzformált strómasejtek komplementer metabolizmusa pufferelem és reciklizálja az anaerob metabolizmus során keletkező termékeket, valamint elősegíti a daganatsejtek túlélését és növekedését.

3) A daganatok a glukózt a pentózfoszfát út segítségével metabolizálják, így a keletkező NADPH segíti a daganatsejtek túlélését, az oxidatív stresszel és a kemoterápiában használt drogokkal szemben. A képződő NADPH a zsírsavszintézishez is szükséges, melyre szükség van az új sejtek membránjainak felépítésében.

4) A daganatsejtek a glikolízis intermedierjeit felépítő reakciókra is felhasználják:

- A glukóz-6-foszfátot a glikogén szintézisére a ribulóz-5-foszfátot a nukleotidok szintézisére, a dihidroxi-aceton-foszfátot a triglicerid és foszfolipid szintézisére, és a piroszőlősavat az alanin és aspartát szintézisére.
- A daganatsejtek speciális piruvát-kináz izoenzimet expresszálnak (PKM2), mely aktivitását gyorsan tudja változtatni.
- A kisaktivitású PKM2 előnye, hogy a glikolízis foszforilált intermedierei felhalmozódnak, és a szintetikus utak (aminósav, nukleinsav és lipidszintézis) számára elérhetőek lesznek, csökkent tejsavképződés mellett. A piruváttól proximálisan elhelyezkedő foszforilált intermedierek akkumulálódnak, és prekuzorként szolgálhatnak olyan bioszintetikus folyamatokhoz, és ennek következtében a tejsavképződés csökkenhet. Ez az elv, hogy a glikolítikus intermedierek elterelődnek az anabolikus metabolikus utak irányában a piruvátra is érvényes. A proliferáló daganatsejtekben a piruvát egy „csonka” citrátkörbe léphet be. A csonka citrátkörben az acetyl-KoA a mátrixból a citoplazmába lép ki, és részt vesz a zsírsav, a koleszterin és az izoprenoidok szintézisében, melyek mind szükségesek a membránképződéshez. A zsírsav szintáz enzim, mely acetyl-KoA-ból és malonil-KoA-ból szintetizál hosszú szénláncú zsírsavakat, sok daganatsejtben mutat fokozott expressziót és aktivitást.

Daganatsejtekben tehát az egész metabolizmus (különösen a glikolízis és a citrát kör) jelentős átrendeződésen megy át, hogy a sejt növekedéshez és proliferációhoz szükséges fokozott anabolikus igényeknek megfeleljen.

2. A metabolikus átprogramozás mechanizmusa

A daganatsejtek metabolikus átprogramozásának mechanizmusa komplex. Kezdetben az oxidatív foszforiláció defektusával magyarázták a Warburg-jelenséget, mert a daganatsejtek mitokondriumi viszonylagosan kicsik és kevés krisztájuk van. A mitokondriális DNS mutációi a daganat progresszió eredményeképpen is képződhetnek, de bizonyos mtDNS mutációk aktívan szerepet játszhatnak a daganat progressziójában is. Így például a mitokondriális NADH dehidrogenáz kettős alegységét a mtDNS kódolja, és ennek a génnek a mutációja stimulálja a glikolízist, a reaktív oxigénszármazék-képződést és a daganatok progresszióját.

Az aerob glikolízis jelenségét elősegítő mechanizmusok közül az egyik legfontosabb a hipoxia indukált faktor (HIF-1) aktivációja. A HIF-1 egy transzkripciós faktor, ami a hipoxiás, gyulladáso, metabolikus, oxidatív és onkogén stresszállapotok hatására aktiválódik. A HIF heterodimer, mely konstitutív stabil béta és instabil alfa alegységből áll, mely alegység folyamatosan szintetizálódik és lebomlik normoxia körülményei között. A HIF-1 a glukóz piruváttá és laktáttá történő lebontását stimulálja, serkenti a glukóztranszportot, indukálja a hexokinázt, serkenti a tejsavképződést a laktát dehidrogenáz és a laktátot a sejtől eltávolító monokarboxilát transzporter 4-et. Ráadásul a HIF-1 hatására a piruvát dehidrogenáz expressziója csökken, ezáltal a citrátkörben kevesebb NADH képződik, az OXFOS intenzitását is csökkentve. Az oxigéntenzió csökkenésén túlmenően a HIF-1-et két citrátköri enzimet (a fumarázt és a szukcinát dehidrogenázt) kódoló gén daganatképződést stimuláló mutációja következtében is indukálódhat.

A funkciókieséssel járó mutációk a fumaráz és a SDH génben citrátköri intermedierek úgymint fumarát és szukcinát – felhalmozódásához vezetnek, mely felhalmozódás eredményeképpen a HIF-1 a-t hidroxiláló prolil hidroxiláz enzim gátlódik, és így a HIF-1 az oxigéndús környezetben sem bomlik le. Ez a példa is illusztrálja a HIF-1 a részvételét a metabolikus és daganatképződéshez vezető folyamatokban, melyeket a mitokondriális funkciókárosodások indítanak el.

3. A metabolikus változások eredményei

A daganatsejtek sok olyan ismert biokémiai jellemzőben különböznek az egészséges sejtektől, mely különbségek egyértelműen vezetnek a metabolizmus átprogramozásához. Az Akt expressziójának növekedése például fokozza a hexokináz mitokondriumhoz való kötődését, így összekapcsolja a glikolízis első, ATP-t igénylő lépését a mitokondriális ATP-szintézissel. A daganatokra jellemző a CAT (karnitin aciltranszferáz) csökkent aktivitása, ezáltal a hosszú szénláncú zsírsavak

mitokondriumba történő bejutása, következményesen a béta oxidáció is csökkenni fog. A zsírsav-oxidáció csökkenése hozzájárul a daganatsejtek glukózéhségéhez.

4. Az apoptózisra való képesség csökkenése (Csökkent érzékenység apoptotikus stimulusokra)

Az apoptotikus mechanizmusok sérülése nemcsak kulcsszereplő a karcinogenezis korai stádiumában, de szerepet játszik a kemoterápiával szembeni rezisztenciában is. A daganatsejtek gyakran mutatnak fokozott rezisztenciát a mitokondriális PTP-vel szemben. Egy lehetséges kapcsolat az apoptózis és az átprogramozott metabolizmus között a hexokináz és a VDAC közötti kapcsolódás. A HK-VDAC közötti kapcsolat erősségét valószínűleg az Akt konstitutív expressziója fokozza. Az Akt hatására a hexokináz a mitokondrium külső membránjára transzlokálódva kötődik a VDAC-hoz. Az oxidatív foszforiláció részleges, vagy teljes defektusai az apoptózissal szembeni rezisztenciát eredményezhetnek.

A teljes oxidatív foszforiláció deficiencia is apoptózissal szembeni rezisztenciát eredményezhet. A légzési lánc teljes gátlása elnyomhatja a proapoptotikus Bcl-2 fehérjét, a Bax-ot és a Bak-ot, mindkettő az MTP obligát mediátorának tekinthető. Így a súlyos OXPHOS deficiencia, mely több daganat esetében is tapasztalható, kapcsolódhat az mPTP blokádhhoz, így az apoptózis hiányát eredményezheti. Az OXPHOS defektusai csökkenthetik a xenobiotikumok által generált mitokondriális ROS mennyiségét, így csökkentik a xenobiotikumok proapoptotikus aktivitását. Ez az utóbbi mechanizmus magyarázhatja azt a megfigyelést, hogy a „p0”-sejtek (sejtek, melyekből hiányzik a mtDNS, így az oxidatív foszforiláció is) rezisztensek az olyan vegyületekkel szemben, melyek a mitokondriumokon belüli eredménytelen redox-ciklusokat generálnak. Így a deficiens oxidatív foszforiláció automatikusan károsítja az apoptotikus utakat, különböző utak sokaságán keresztül.

5. Az immunválasz elkerülése

A tumorok metabolikus mikrokozonyezete gátolhatja az antitumor immunválaszban szerepet játszó sejteket, mint pl. a citotoxikus T-limfocitákat (CTL) és a natural killer (NK) sejteket, és gyulladásoos sejteket toborozhat, melyek részt vesznek a tumor terjedésében. A tumorsejtek környezetében (a sejtágyban) történő acidifikáció gátolni képes az NK-sejteket. A jelentős daganattömeget hordozó betegek laktátszintje magasabb, és a laktát immunszupresszív hatása jól ismert előrehaladott daganatos állapotokban. A tejsav gátolja a proliferációt, a citokintermelést és a citotoxikus limfociták citolítikus aktivitását. A limfocita funkciógátlásnak feltehetően az a magyarázata, hogy a magas extracelluláris laktát-koncentráció gátolja a sejtekből a laktát kifelé való transzportját, így a limfociták magas intracelluláris laktátszintje interferálhat a specifikus funkciókkal.

6. Konklúzió és terápiás lehetőségek

Amint a korábbiakból kiderült, a daganatsejtek metabolizmusa szorosan köthető a tumorok fontos biológiai sajátosságaihoz. Ezek a kapcsolatok több különböző képet eredményezhetnek. Először is a sejtek metabolikus átprogramozása olyan onkogénhatásokra is bekövetkezhet, melyek nem közvetlenül metabolikusak. Így olyan onkogénhatások, mint a növekedési faktor utak konstitutív aktiválása, vagy a HIF-1 konstitutív aktiválása olyan jól ismert daganatjellemzők és metabolikus profilok háttérében állhat, mint a növekedési faktor független növekedés, az apoptózissal szembeni rezisztencia, végtelen replikációs kapacitás és angiogenezis. Másodszor: a daganat klasszikus tulajdonságai lehet, hogy metabolikus reprogramingból eredeztethetőek. Például az OXPHOS primer metabolikus deficienciái hozzájárulhatnak a csökkent apoptotikus érzékenységhez, és a helyi, az extracelluláris teret érintő változások hozzájárulhatnak az invazivitáshoz, metasztázisképződéshez, immunszuppresszióhoz. A metabolikus változásokat célzó kemoterápiának/génterápiának szerepe lehet a jövő daganatos betegségeinek kezelésében.