

以多胺代谢为靶点的抗肿瘤研究进展*

王 清 王艳林 曹春雨

摘要 肿瘤细胞的恶性增殖依赖细胞内的高多胺水平,抑制多胺合成或促进多胺分解均能够降低肿瘤细胞内的多胺水平,因此通过耗竭肿瘤细胞中的多胺含量抑制肿瘤细胞增殖成为新的抗肿瘤研究策略。本文简要综述了近年来以多胺代谢为靶点,通过多种方式耗竭肿瘤细胞内多胺的抗肿瘤研究进展。

关键字 肿瘤 多胺合成 多胺分解 多胺类似物 多胺转运

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20140035

Research progress on polyamine metabolism as a target for anti-cancer therapy

Qing WANG, Yanlin WANG, Chunyu CAO

Correspondence to: Chunyu CAO; E-mail: 407788923@qq.com

Three Gorges University Medical School and Institute of Molecular Biology, Yichang 443002, China.

Abstract Rapid tumor cell growth depends on intracellular polyamine levels higher than those of normal cells. Intracellular polyamine depletion inhibits tumor cell proliferation and induces tumor cell apoptosis. Therefore, polyamine metabolism has recently been identified as an important target for anti-tumor therapy. This article briefly summarizes recent polyamine metabolism targeting, polyamine depletion within the tumor cells through a variety of methods, and the antitumor effects of the treatment.

Keywords: tumor, polyamine synthesis, polyamine degradation, polyamine analogs, polyamine transport

多胺包括腐胺、精脒和精胺,是广泛存在于所有哺乳动物细胞中的一类带正电荷的烷基胺类小分子,可通过离子键与DNA、蛋白质、磷脂等带负电荷的生物大分子结合,从而广泛参与细胞基因表达调控、细胞增殖与分化和细胞信号转导等重要生命活动过程^[1-2]。研究表明,肿瘤细胞的恶性增殖依赖其细胞内的高多胺水平,在肿瘤细胞中多胺合成显著增加。肿瘤细胞合成的多胺可进入血液循环并通过肾脏分泌到尿液中,临床上通过检测肿瘤患者尿液和血液中的多胺含量可作为判断肿瘤预后的重要参考^[3]。大量研究发现,通过抑制肿瘤细胞内多胺合成或者促进多胺分解能耗竭细胞内多胺水平,从而抑制肿瘤细胞增殖并诱导肿瘤细胞凋亡。由此多胺代谢成为新的抗肿瘤治疗靶点^[4-5]。本文简要综述近年来以耗竭多胺为策略的抗肿瘤研究新进展。

1 细胞多胺代谢途径

多胺是细胞内精氨酸代谢的产物。精氨酸在精

氨酸酶的作用下转化为鸟氨酸,后者在鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase, ODC)的催化下脱羧形成腐胺,腐胺再在精脒合成酶和精胺合成酶的催化下,依次转化为精脒和精胺。在此过程中,S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶(adenosylmethionine decarboxylase, AdoMetDC)催化甲硫氨酸脱羧产生的脱羧S-腺苷甲硫氨酸分别为精脒和精胺的生成提供氨基基团。多胺的分解代谢途径主要是由精脒/精胺 N1-乙酰基转移酶(spermidine/spermine-N1-acetyltransferase, SSAT)和乙酰多胺氧化酶(acetylpolyamine oxidase, APAO)相继催化完成的。精胺也可在精胺氧化酶(spermine oxidase, SMO)的作用下,不通过乙酰化阶段直接被氧化为精脒,同时产生可诱导细胞凋亡的活性氧H₂O₂^[6]。除了细胞内多胺的合成和降解,细胞内的多胺浓度还可由多胺跨膜转运蛋白所调控。细胞内多胺代谢酶依据环境条件迅速改变活性以维持细胞内多胺含量的动态平衡。

作者单位:三峡大学医学院、三峡大学分子所科级(湖北省宜昌市443002)

*本文课题受国家自然科学基金资助项目(编号:81372265)和三峡大学培优基金资助项目(编号:2013PY052)资助

通信作者:曹春雨 407788923@qq.com

2 基于多胺耗竭的抗肿瘤研究

由于肿瘤细胞的快速增殖、迁移和侵袭能力依赖细胞内的高多胺浓度,如何有效降低细胞内多胺浓度从而实现抑制肿瘤细胞增殖的目的成为抗肿瘤研究的热点^[7]。目前主要用于耗竭细胞内多胺水平的方法和途径包括:用多胺合成代谢关键酶抑制剂特异抑制肿瘤细胞内多胺的合成代谢;用多胺结构类似物竞争性抑制多胺合成代谢酶或诱导多胺分解代谢酶的活性,由此耗竭细胞内多胺;抑制多胺跨膜转运蛋白,减少肿瘤细胞对细胞外多胺的摄取和利用^[8]。

2.1 抑制多胺合成代谢

二氟甲基鸟氨酸(difluoromethylornithine, DFMO)是多胺合成代谢途径限速酶ODC的特异性抑制剂,能够抑制细胞内多胺合成,耗竭细胞内多胺进而抑制肿瘤细胞生长、促进细胞凋亡发生^[9]。DFMO曾经作为抗肿瘤治疗药物进入Ⅱ期临床试验研究,但临床试验中发现,DFMO单一疗法对于肿瘤细胞抑制作用并不明显,且由于有效浓度过高(毫摩尔水平),导致受试者心脏产生明显的不良反应^[10-11]。有研究表明,DFMO在体内转运效率较低,多胺抑制速度缓慢导致细胞代偿性摄取细胞外多胺也可能是造成DFMO临床治疗效果不佳的重要原因^[11]。此外,由于DFMO对肿瘤的治疗作用主要是通过耗竭细胞内多胺引起肿瘤细胞凋亡,治疗作用的不明显提示可能有其他抑制凋亡的信号通路被激活。

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3Ks)蛋白家族参与细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节。PI3K活性的增加常与多种癌症相关。PI3K激活的结果是在质膜上产生第二信使PIP3,PIP3与细胞内含有PH结构域的信号蛋白Akt和PDK1结合,促使PDK1磷酸化Akt蛋白的Ser308导致Akt活化。新近研究发现,DFMO耗竭细胞内多胺的同时使PDK1磷酸化水平升高,PDK1随即诱导Akt 308位丝氨酸位点磷酸化水平增加导致Akt信号通路激活^[12]。Akt是重要的细胞增殖信号,其激活可促进细胞增殖,拮抗由多胺耗竭诱导的细胞凋亡。Rajeeve等^[13]联合使用DFMO与Akt的抑制剂LY294002,发现可显著增加DFMO对肿瘤的治疗作用。这表明DFMO激活Akt信号通路是其肿瘤治疗效果不佳的重要原因。

AdoMetDC是多胺合成代谢途径的另一限速酶,抑制AdoMetDC将导致腐胺和精脒无法获得氨丙基生成精脒和精胺,从而导致细胞内多胺耗竭。小分子化合物SAM486A是AdoMetDC特异性的抑制剂,

能够显著降低细胞内多胺浓度,因而促进肿瘤细胞凋亡。值得注意的是,SAM486A能够显著增加重要的抑癌基因p53的磷酸化水平,但不影响Akt磷酸化水平^[14-15]。SAM486A在多种细胞及动物模型中显示出较好的肿瘤治疗作用,目前已进入Ⅱ期临床研究^[16-17]。

2.2 促进多胺分解代谢

通过诱导上调多胺分解代谢酶活性,促进多胺分解代谢同样可以达到耗竭细胞内多胺,抑制肿瘤生长的目的。目前,部分药物虽可上调SSAT或APAO的表达,但均涉及其他抗肿瘤治疗的靶点,如顺铂、紫杉醇、5-氟尿嘧啶等。

研究发现,使用siRNA技术抑制SSAT基因表达可拮抗促凋亡药物的肿瘤抑制作用^[18],而诱导SSAT基因表达则可抑制小鼠结肠癌细胞生长^[19]。而诱导APAO、SMO基因高表达亦可抑制肿瘤细胞生长。重要的是,SMO与APAO在降解多胺的过程中伴有H₂O₂产生,虽有文献报道指出活性氧长期慢性增加可因DNA损伤而诱发肿瘤,但高表达SMO与APAO导致的多胺耗竭和H₂O₂大量产生会直接诱导细胞凋亡发生。有研究发现,APAO也能降解抗癌多胺类似物CPENS,因而APAO高表达可减弱肿瘤细胞对CPENS的敏感性,APAO的抑制剂MDL-72527则可增加肿瘤细胞对多胺结构类似物的敏感性^[20]。这可能与CPENS本身可上调APAO的表达有关,且APAO的特异性抑制剂MDL72527自身具有抑制肿瘤增长的作用。因此,研发促多胺分解代谢酶药物对于肿瘤治疗具有重要前景。

2.3 多胺结构类似物

人工合成的多胺类似物能够通过干扰多胺代谢途径,改变天然多胺在细胞内的功能,从而达到抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡的作用^[21-22]。与天然多胺不同,多胺类似物可导致DNA断裂^[23],并抑制核小体形成,改变染色质结构^[24],从而影响基因表达,用于肿瘤细胞时,表现出显著的抗肿瘤效应。

多胺结构类似物对肿瘤产生抑制作用的机制不尽相同。CHENSpm与CPENSpm分别通过改变微管蛋白的聚合和上调多胺代谢酶SSAT的表达而诱导细胞凋亡发生^[25]。BENSpm则能够在不同肿瘤细胞系中通过诱导SSAT或SMO活性使细胞生长阻滞于G₁期。

临床研究发现,多胺结构类似物与化疗药物联用能够达到更好的抗肿瘤治疗效果,亦可增强对化疗耐药肿瘤的治疗效果^[25]。BENSpm与5-氟尿嘧啶,氟脱氧尿苷,顺铂,紫杉醇,多西紫杉醇,长春瑞滨联

合使用具有抗肿瘤治疗的协同效应^[26]。但药物联合使用效果受多重因素影响, BENSpm与化疗药物同时处理肿瘤细胞 120 h 或使用 BENSpm 预处理肿瘤细胞 24 h 后再与化疗药物共同作用 96 h 可对乳腺癌、结肠癌产生杀伤肿瘤细胞的协同效应; 如果先用化疗药物预处理后再与 BENSpm 共同作用于肿瘤细胞则将会产生拮抗作用^[27], 表明二者联合应用的效果受药物作用先后顺序的影响。而与此相反, 化疗药物预处理 24 h 后, 再使用 CHENSpm 或 CPENSpm 共同处理 96 h 可产生对乳腺癌的抗肿瘤协同效应, 如果同时处理肿瘤细胞 120 h 或先使用 CHENSpm 与 CPENSpm 预处理肿瘤细胞 24 h 后再与化疗药物共同作用 96 h 则将会产生拮抗作用^[28-29]。两个相反的结果提示, 联合用药效果与多胺结构类似物种类有关。此外, 在卵巢癌细胞中, 使用化疗药物预处理 24 h 后, 再联合使用 BENSpm、DENSpm 可产生肿瘤抑制的协同作用; 但如果使用 BENSpm、DENSpm 预处理则将会产生肿瘤抑制的拮抗作用, 表明多胺结构类似物与化疗药物的联合用药具有较大肿瘤细胞系差异性^[30]。

上述现象提示, 使用化疗药物预处理, 可能会改变多胺类似物的作用靶点, 也可能会阻止多胺类似物在细胞周期的敏感期发挥作用。联合用药时同时处理与依次处理效果往往不同, 用药顺序不同也会对作用结果产生较大影响。细胞系、多胺类似物、化疗药物种类均是影响药物联用的重要因素。

2.4 干预多胺转运

快速增殖的肿瘤细胞对多胺需求增加, 当自身合成不足时, 肿瘤细胞能够通过多胺转运系统从胞外跨膜摄取。多胺转运蛋白抑制剂 AMXT-1501, ORI1202, HIV-Tat 通过抑制肿瘤细胞多胺的跨膜转运, 减少多胺摄取, 从而产生抗肿瘤治疗作用^[25]。多胺转运蛋白基因缺陷型荷瘤小鼠的生存时间较野生型荷瘤小鼠长^[29-30], 体内证明抑制多胺转运可有效进行抗肿瘤治疗。肿瘤细胞中多胺转运系统处于超活化状态, 对多胺的摄取能力增加, 但转运系统对多胺的选择性降低^[8]。因此可利用多胺骨架作为递药载体, 将含多胺的药物靶向递送到肿瘤细胞内, 增加抗癌药物的敏感性^[31-32]。

3 结语

肿瘤细胞内的多胺代谢受多种复杂的因素调控, 通过多种途径耗竭细胞内多胺均可产生抑制肿瘤细胞增殖的效果。耗竭多胺会改变其他肿瘤相关信号通路, 从而对肿瘤治疗产生影响, 且这种影响根据作用靶点的不同差异性较大。单一方式耗竭多胺

后, 多胺可通过其他方式代偿性增高, 因此同时使用多胺结构类似物诱导多胺分解代谢, 抑制多胺合成代谢酶活性和阻断摄取细胞外多胺的途径等多种方式耗竭多胺, 能够显著增加抗肿瘤治疗的效果。此外, 多胺结构类似物和化疗药物间的联合使用效果受多重因素影响, 联合使用之前应进行深入的研究, 以最大化发挥抗肿瘤治疗的协同效应。而多胺缀合物则能够借助多胺转运系统对多胺的特异性摄取、靶向携带抗肿瘤药物进入肿瘤细胞发挥治疗作用。

综上所述, 以多胺代谢为靶点的抗肿瘤治疗研究具有良好的前景, 但鉴于多胺代谢调控过程的复杂性, 靶向多胺代谢的抗肿瘤治疗还有待更深入的研究。

参考文献

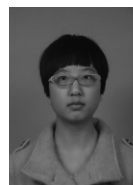
- Casero RA, Marton LJ. Targeting polyamine metabolism and function in cancer and other proliferative diseases[J]. *Nature Rev Drug Discov*, 2007, 6(5):373-390.
- Battaglia V, Shields CD, Murray-Steward T, et al. Polyamine catabolism in carcinogenesis: potential targets for chemotherapy and chemoprevention[J]. *Amino Acids*, 2014, 46(3):511-519.
- Soda K. The mechanisms by which polyamines acceleratetumor spread[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1):95-103.
- Giskeodegard GF, Bertilsson H, Selnaes KM, et al. Spermine and citrate as metabolic biomarkers for assessing prostate cancer aggressiveness[J]. *Plos One*, 2013, 8(4):e62375.
- Casero RA, Woster PM. Recent advances in the development of polyamine analogues as antitumor agents[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(15):4551-4573.
- Chaturvedi R, de Sablet T, Peek RM, et al. Spermine oxidase, a polyamine catabolic enzyme that links *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer risk[J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(1):48-56.
- Xie SQ, Zhang YH, Li Q, et al. COX-2-independent induction of apoptosis by celecoxib and polyamine naphthalimide conjugate mediated by polyamine depression in colorectal cancer cell lines[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(7):861-868.
- Barret JM, Kruczynski A, Vispé S, et al. F14512, a Potent Antitumor Agent Targeting Topoisomerase II Vected into Cancer Cells via the Polyamine Transport System[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(23):9845-9853.
- Luqman S. Ornithine decarboxylase: a promising and exploratory candidate target for natural products in cancer chemoprevention[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5):2425-2427.
- Samal K, Zhao P, Kendzicky A, et al. AMXT-1501, a novel polyamine transport inhibitor, synergizes with DFMO in inhibiting neuroblastoma cell proliferation by targeting both ornithine decarboxylase and polyamine transport[J]. *Int J Cancer*, 2013, 5(2):1-39.
- Zhu Q, Jin L, Casero RA, et al. Role of ornithine decarboxylase in regulation of estrogen receptor alpha expression and growth in human breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(1):57-66.
- Keledjian KM, Marasa BS, Wang JY, et al. Induced PDK1 kinase activity suppresses apoptosis in intestinal epithelial cells by activating

- Akt signaling following polyamine depletion[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2012, 5(3):221–228.
- 13 Rajeev V, Pearce W, Cascante M, et al. Polyamine production is downstream and upstream of oncogenic PI3K signalling and contributes to tumour cell growth[J]. *Biochem J*, 2013, 450(3):619–628.
 - 14 Koomoa DL, Borsics T, Feith DJ, et al. Inhibition of S-adenosylmethionine decarboxylase by inhibitor SAM486A connects polyamine metabolism with p53-Mdm2-Akt/protein kinase B regulation and apoptosis in neuroblastoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(7):2067–2075.
 - 15 Wei G, DeFeo K, Hayes CS, et al. Elevated Ornithine Decarboxylase Levels Activate Ataxia Telangiectasia Mutated-DNA Damage Signaling in Normal Keratinocytes[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(7):2214–2222.
 - 16 Seiler N. Thirty years of polyamine-related approaches to cancer therapy. Retrospect and prospect. Part 1. Selective enzyme inhibitors[J]. *Curr Drug Targets*, 2003, 4(7):537–564.
 - 17 Svensson F, Mett H, Persson L. CGP 48664, a potent and specific S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitor: effects on regulation and stability of the enzyme[J]. *Biochem J*, 1997, 15(322):297–302.
 - 18 Çoker A, Arisan ED, Palavan-Ünsal N. Silencing of the polyamine catabolic key enzyme SSAT prevents CDK inhibitor-induced apoptosis in Caco-2 colon cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(4):1037–1042.
 - 19 Wang X, Feith DJ, Welsh P, et al. Studies of the mechanism by which increased spermidine/spermine N1-acetyltransferase activity increases susceptibility to skin carcinogenesis[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(11):2404–2411.
 - 20 Han Y, Ren YS, Cao CY, et al. Highly expressed N1-acetyl polyamine oxidase detoxifies polyamine analogue N1-cyclopropylmethyl-N11-ethyl norspermine in human lung cancer cell line A549[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(12):1394–1399.
 - 21 Pledge-Tracy A, Billam M, Hacker A, et al. The role of the polyamine catabolic enzymes SSAT and SMO in the synergistic effects of standard chemotherapeutic agents with a polyamine analogue in human breast cancer cell lines[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(6):1067–1081.
 - 22 Holst CM, Johansson VM, Alm K, et al. Novel anti-apoptotic effect of Bcl-2: prevention of polyamine depletion-induced cell death[J]. *Cell Biol Int*, 2008, 329(1):66–74.
 - 23 Johansson VM, Oredsson SM, Alm K. Polyamine depletion with two different polyamine analogues causes DNA damage in human breast cancer cell lines[J]. *DNA Cell Biol*, 2008, 27(9):511–516.
 - 24 Snyder RD. Polyamine depletion is associated with altered chromatin structure in HeLa cells[J]. *Biochem J*, 1989, 260(3):697–704.
 - 25 Marverti G, Ligabue A, Paglietti G, et al. Collateral sensitivity to novel thymidylate synthase inhibitors correlates with folate cycle enzymes impairment in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 615(3):17–26.
 - 26 Kruczynski A, Vandenberghe I, Pillon A, et al. Preclinical activity of F14512, designed to target tumors expressing an active polyamine transport system[J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(1):9–21.
 - 27 Hahm HA, Dunn VR, Butash KA, et al. Combination of standard cytotoxic agents with polyamine analogues in the treatment of breast cancer cell lines[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(2):391–399.
 - 28 Marverti G, Ligabue A, Guerrieri D. Spermidine/spermine N1-acetyltransferase modulation by novel folate cycle inhibitors in cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian cancer cell lines[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(2):202–210.
 - 29 Persson L, Holm I, Ask A, et al. Curative Effect of dl-2-Difluoromethylornithine on Mice Bearing Mutant L1210 Leukemia Cells Deficient in Polyamine Uptake[J]. *Cancer Res*, 1988, 48(17):4807–4811.
 - 30 Mani K, Sandgren S, Lilja J, et al. HIV-Tat protein transduction domain specifically attenuates growth of polyamine deprived tumor cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(2):782–788.
 - 31 Corcé V, Morin E, Guihéneuf S, et al. Polyaminoquinoline Iron Chelators for Vectorization of Antiproliferative Agents: Design, Synthesis, and Validation[J]. *Bioconjug Chem*, 2012, 23(9):1952–1968.
 - 32 Li M, Li Q, Zhang YH, et al. Antitumor effects and preliminary systemic toxicity of ANISpm in vivo and in vitro[J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24(1):32–42.

(2014-01-03 收稿)

(2014-02-28 修回)

(本文编辑:贾树明)



作者简介

王清 硕士研究生。研究方向为肿瘤与分子药理。

E-mail: clguwangqing@163.com