

肿瘤代谢与表观遗传重塑的研究进展回顾与展望

曾伊蓉, 王璞*, 叶丹*

复旦大学生物医学研究院分子与细胞生物研究室, 上海 200032

* 联系人, E-mail: wangpu@fudan.edu.cn; yedan@fudan.edu.cn

2024-12-26 收稿, 2025-02-17 修回, 2025-03-27 接受, 2025-03-31 网络版发表

摘要 代谢失调与表观遗传重塑是肿瘤重要特征, 代谢酶和表观修饰酶是备受关注的抗肿瘤治疗靶点. 既往的研究大多关注代谢物提供肿瘤所需能量物质, 而代谢物是否参与真核生物表观遗传和基因转录调控, 不甚明确. 大多数表观修饰酶的催化反应依赖于小分子代谢物作为共底物或辅助因子. 随着营养状态和环境条件的变化, 这些代谢物的浓度会发生动态变化, 从而对细胞的表观遗传修饰产生广泛而深远的影响. 但由于代谢物种类繁多、组织/细胞/亚细胞浓度差异大、响应环境刺激时动态变化等特点, 代谢物调控表观遗传及失调促癌研究尚处于认知的初期阶段. 本文首先阐述了代谢物调控基因表达的基本原理, 概述了代谢物通过调控表观遗传酶活性参与肿瘤发生的机制, 并进一步探讨了以代谢酶/代谢物及表观遗传为靶点的抗癌药物开发现状及其潜在应用前景.

关键词 肿瘤, 代谢, 表观遗传, 致癌代谢物

生物体通过基因调控以适应环境和维持生长. 原核生物基因调控的一个主要机制是代谢物与转录因子结合来对环境因素的改变产生应答. 与原核生物不同, 真核生物进化出染色体层面的基因调控: 由DNA与组蛋白为主的蛋白形成染色质, 以防止DNA损伤、确保DNA复制和完成有丝分裂. 在转录因子与DNA相互作用的基础之上, 表观遗传酶影响DNA和组蛋白等的共价修饰, 改变染色质开放性和可及性, 进而调控基因表达. 在过去50多年里, 真核生物基因调控研究主要集中在转录因子与DNA相互作用, 以及基于DNA和组蛋白共价修饰的表观遗传, 而有关代谢物调控基因表达的研究却很分散, 需要开展更为系统性的研究. 在本文中, 我们首先比较了原核生物与真核生物中代谢物调控基因表达的基本原理, 然后介绍了修饰组蛋白和DNA的表观遗传酶的生化机制, 最后以癌症为生物学背景, 探讨了癌症治疗中以代谢酶/代谢物及表观遗传为治疗靶点的药物开发的可行性和最新进展.

1 代谢物调控基因表达的基本原理

生物体通过调控基因表达水平适应多变的环境. 法国生物学家弗朗索瓦-雅各布(Francois Jacob)和雅克-莫诺(Jacques Monod)在20世纪中叶发现的乳糖操纵子(Lac operon)和色氨酸操纵子(Trp operon)是原核生物中代谢物调控基因表达的经典范例^[1]. 乳糖操纵子是由涉及乳糖代谢的三个基因组成的基因簇. 在没有乳糖的情况下, 乳糖操纵子的启动子会与Lac抑制因子结合, 抑制转录起始; 当提供乳糖时, 乳糖会代谢为异乳糖, 进而与Lac抑制因子结合, 导致其构象变化并与启动子解离, 解除对基因转录的抑制, 最终激活乳糖操纵子中乳糖代谢的三个基因的表达, 使原核细胞可以利用乳糖用作能量来源. 色氨酸操纵子包括五个参与色氨酸代谢的基因. 当色氨酸含量丰富时, 色氨酸会与Trp抑制因子蛋白结合, 导致其构象变化, 使抑制因子与Trp启动子结合, 抑制Trp操纵子的表达, 从而阻止色氨酸的不必要合成. 乳糖是激活转录的信号, 而色氨酸是抑

引用格式: 曾伊蓉, 王璞, 叶丹. 肿瘤代谢与表观遗传重塑的研究进展回顾与展望. 科学通报, 2025, 70: 2221–2234

Zeng Y, Wang P, Ye D. Advances and insights in cancer metabolism and epigenetic reprogramming (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 2221–2234, doi: 10.1360/TB-2024-1379

制转录的信号。虽然两种基因调控模式在机理细节上有所不同,但都说明原核生物基因调控的一个主要机制,即代谢物与转录因子结合来对环境因素的改变产生应答。

真核生物的基因组DNA与组蛋白为主的蛋白形成染色质。染色质可以保护并确保DNA进行高保真、高效率的复制，并在有丝分裂过程中使得同源染色体正确分配于子细胞中^[2]。与原核生物不同，真核生物除了编码转录因子，还编码表观遗传酶，后者催化DNA和组蛋白上的共价修饰，通过改变染色质开放性和可及性，与转录因子共同决定基因开关。除少数特殊情况下，一些疏水性的代谢小分子与核受体直接发生相互作用和调控基因表达^[3]。大部分情况下，真核细胞中的代谢物不会直接与序列特异的转录因子发生相互作用，而是

与表观遗传酶相互作用。已知在人类细胞中,组蛋白/DNA/RNA共价修饰由约130种表观遗传酶完成,其中至少116个表观酶(约占90%)以特定代谢物作为辅因子或共同底物来发挥催化功能(表1),这为衔接细胞内外环境与核内基因调控提供了一个可能机制。

2 代谢物调控表观修饰酶活性

人类细胞中注释的代谢物种类高达22万多种^[4], 但只有少数几种被发现可作为表观遗传酶的辅因子, 包括 S-腺苷蛋氨酸(SAM)、黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)、 α -酮戊二酸(α -KG, 又称2-氧戊二酸或2-OG)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)和酰基-CoAs(包括乙酰-CoA, 即Ac-CoA)(图1)。这五种代谢物连接着不同的合成代谢和分解代谢途径, 包括糖代谢、氨基酸代谢、核酸

表 1 表观修饰酶及代谢物辅因子

Table 1 Epigenetic enzymes and their co-factors

表观遗传修饰		表观遗传酶	数目	代谢物辅因子
DNA修饰	甲基化	DNA甲基转移酶(DNMT)	3	S-腺苷甲硫氨酸(SAM)
	去甲基化	DNA双加氧酶(TET)	3	α -酮戊二酸(a-KG)
组蛋白修饰	甲基化	组蛋白甲基转移酶(HMT)	43	S-腺苷甲硫氨酸(SAM)
	去甲基化	赖氨酸特异去甲基化酶(LSD)	2	黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)
		含Jumonji C结构域去甲基化酶(JmjC)	21	α -酮戊二酸(a-KG)
	乙酰化	组蛋白乙酰转移酶 (HAT)	15	乙酰辅酶A(Ac-CoA)
	去乙酰化	Sirtuin去乙酰化酶(SIRT)	4	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD ⁺)
		组蛋白去乙酰化酶 (HDAC)	11	无
		聚ADP-核糖基化	聚ADP-核糖聚合酶 (PARP)	18

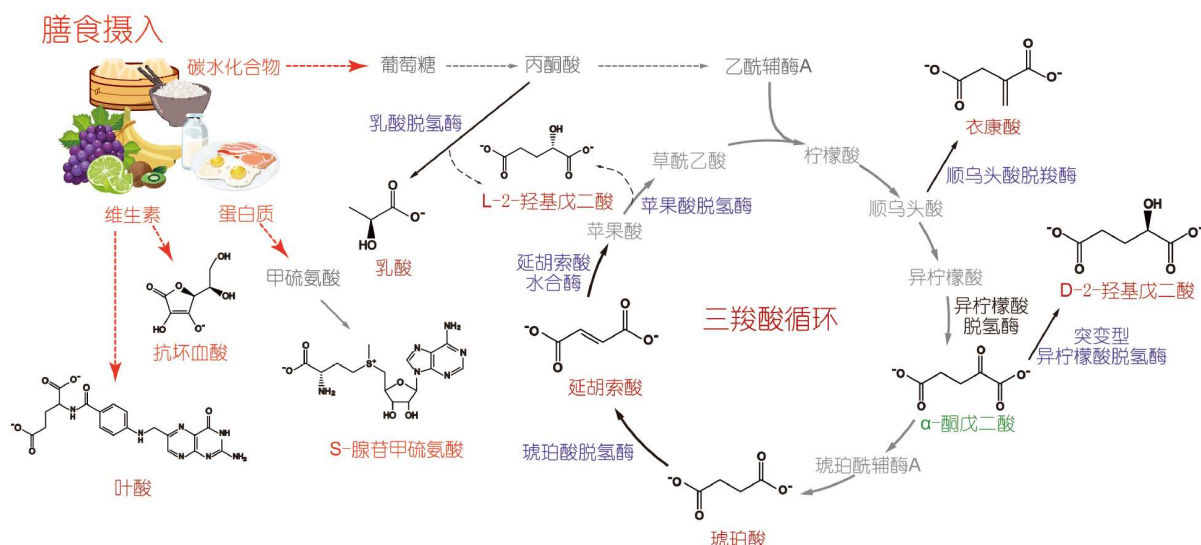


图 1 肿瘤相关的代谢通路. 致癌代谢物标为红色, 抑癌代谢物标为绿色, 与肿瘤相关的代谢酶标为蓝色

Figure 1 Tumor-related metabolic pathways. Oncometabolites are labeled in red; tumor suppressor metabolites are labeled in green; tumor-related metabolic enzymes are labeled in blue

代谢和脂质代谢等。它们在细胞内的浓度会随着营养水平、环境条件或病理条件的变化而发生动态改变,这种改变又会影响到以这些代谢物作为辅因子或共底物的表观修饰酶的活性。此外,细胞核在空间上将表观修饰酶与细胞质中产生的代谢物分隔开^[5],为真核生物的基因表达提供了另一层面上的精细调控机制。因此,代谢物小分子在表观遗传修饰中发挥着广泛而重要的作用。以下我们将介绍在表观酶催化中发挥重要作用的代谢物。

2.1 SAM与甲基转移酶

S-腺苷甲硫氨酸(SAM)是广泛存在于生物体内的一种重要代谢中间产物,也是一种常用的膳食补充剂。组蛋白甲基转移酶、DNA甲基转移酶都以SAM作为甲基供体,催化甲基共价修饰组蛋白中的赖氨酸和精氨酸残基,以及DNA中的胞嘧啶(图2)。DNA甲基化修饰主要位于胞嘧啶的C5位置(5mC),在几乎所有生命过程中都发挥着重要作用^[6]。哺乳动物细胞表达四个DNA甲基转移酶(DNMT1, DNMT3A, DNMT3B和DNMT3C),催化5C到5mC的甲基化反应。其中, DNMT1是维持性的甲基转移酶,在DNA复制过程中对新合成的DNA双链中半甲基化的CpG二核苷酸进行甲基化,使甲基化在细胞分裂过程中被子细胞继承; DNMT3则催化从头开始的甲基化反应,给CpG二核苷酸加上甲基修饰。抑癌基因DNMT3A在22%的急性髓系白血病中发生突变^[7]。DNA甲基化通过多种机制调控基因表达,部分是通过改变转录因子与启动子区域的结合来实现的^[8]。BRCA1和p16^{INK4A}等抑癌基因启动子的高甲基化是导致抑癌基因沉默、细胞转化的常见机制^[9,10]。

2.2 α -KG与去甲基化酶

α -酮戊二酸(α -KG)是TCA循环、氨基酸合成和氨同化过程中的代谢物小分子,作为中间产物连接能量代谢、蛋白质合成和固氮作用等重要生化过程。TET家族DNA去甲基化酶和JmJc家族组蛋白去甲基化酶都以 α -KG作为辅因子,分别催化DNA和组蛋白的去甲基化反应。

哺乳动物基因组编码三个DNA去甲基化酶(TET1, TET2和TET3)。该酶属于 α -KG和亚铁离子依赖的双加氧酶家族,催化5mC进行三步氧化反应: 5mC被依次氧化为5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)、5-甲酰基胞嘧啶(5fC)和

5-羧基胞嘧啶(5caC)。氧化的5mC通过DNA复制过程中的稀释作用被动去甲基化,或酶催化的主动去甲基化,转化为未甲基化的胞嘧啶(图2)^[11]。TET2是一个明确的抑癌基因,在约15%的血液肿瘤中发生功能丧失性突变^[12]。5hmC在多种人类实体肿瘤中均显著下调^[13,14],提示TET活性丢失的现象在肿瘤中广泛存在。另外,人类基因组编码了21个包含Jumonji C结构域(JmJc)的组蛋白赖氨酸去甲基化酶,它们也属于 α -KG和亚铁离子依赖的双加氧酶,同样以 α -KG作为辅因子。JmJc催化赖氨酸残基上甲基的羟甲基化反应,羟甲基随后自发地以甲醛的形式离开赖氨酸残基,导致去甲基化。JmJc家族蛋白在肿瘤中经常发生突变,可导致多种细胞的转化^[15]。

能量代谢的变化可动态调节DNA甲基化修饰和组蛋白甲基化修饰。比如,通过腹腔注射葡萄糖或谷氨酰胺来刺激TCA循环,可在30 min内迅速增加小鼠肝脏中的 α -KG浓度,激活肝细胞中TET活性和导致全基因组水平DNA去甲基化^[14]。在小鼠胚胎干细胞中,葡萄糖和谷氨酰胺分解产生的 α -KG可调节组蛋白甲基化和DNA甲基化,维持干细胞的多能性^[16]。

2.3 乙酰辅酶A和组蛋白乙酰转移酶

组蛋白乙酰化修饰由组蛋白赖氨酸乙酰转移酶(KAT)催化,该反应使用乙酰辅酶A作为乙酰基供体(图2)。乙酰辅酶A在脂质代谢、TCA循环等代谢途径中发挥重要作用。已知人体细胞表达17种乙酰转移酶,虽然它们具有不同的结构和组织表达谱,但催化一个共同的生化反应: 将乙酰基从乙酰辅酶A转移到底物蛋白质的赖氨酸残基上。乙酰化可中和组蛋白上的正电荷,降低组蛋白与带负电荷的DNA之间的相互作用,从而使染色质结构更加松弛和促进基因转录^[17]。乙酰辅酶A水平的升高与更活跃的基因表达有关,是细胞生长的标志^[18]。组蛋白乙酰化的活性与肿瘤发生高度相关,乙酰基转移酶p300和CBP在实体瘤和血液肿瘤中发生突变^[19]。

2.4 NAD^+ , 组蛋白去乙酰化酶和PARP

组蛋白去乙酰化酶包括两个具有不同催化机制的家族,即HDAC家族和sirtuin(SIRT)家族。其中,HDAC是锌离子依赖的酰胺水解酶,不需要代谢物为辅助因子,但却受到丁酸盐、乳酸盐和 β -羟基丁酸盐等内源性代谢物的调控^[20~22]。SIRT使用代谢物 NAD^+ 作为

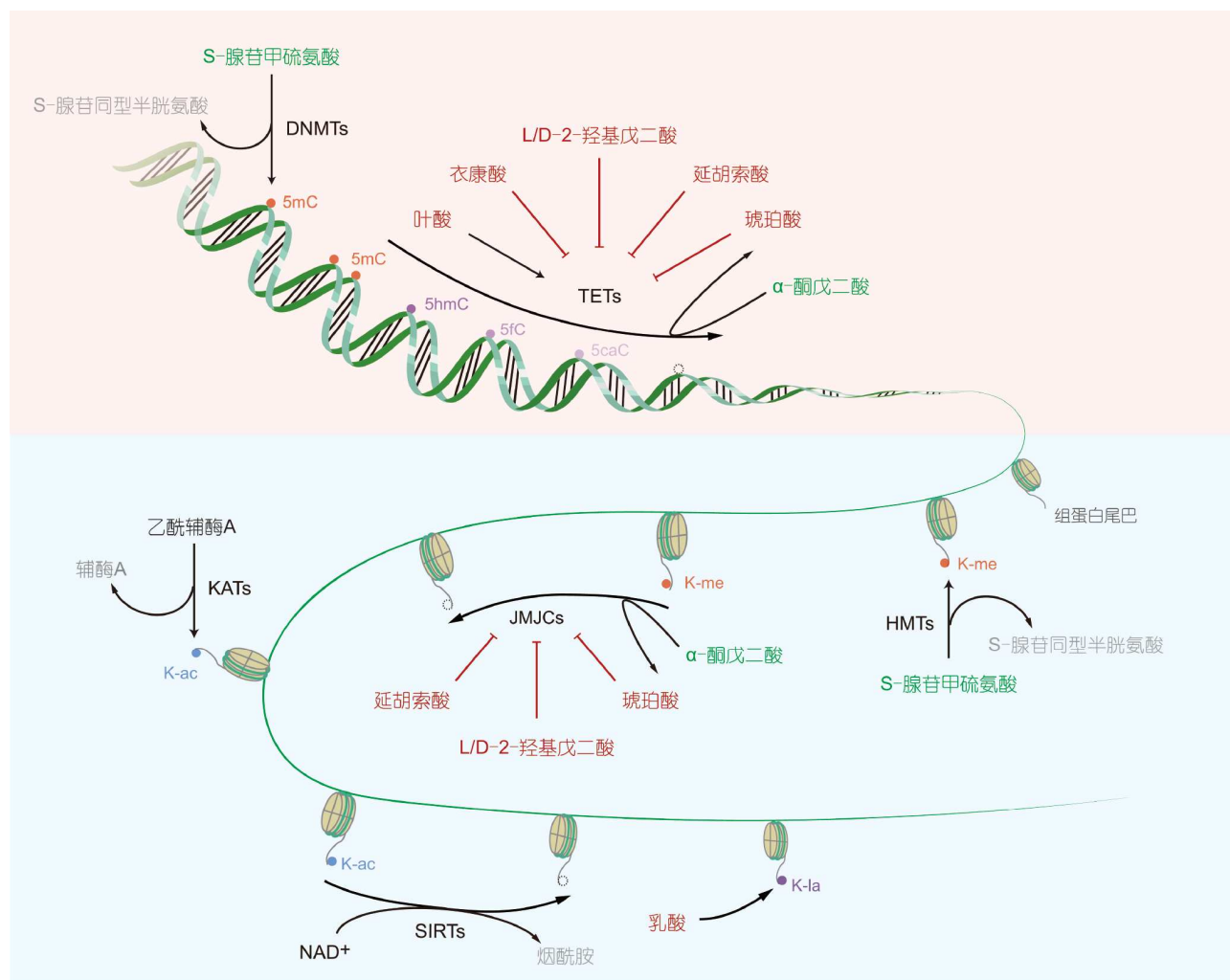


图2 肿瘤代谢物调控表观遗传酶的原理。DNMT, DNA甲基转移酶; HMT, 组蛋白甲基转移酶; KAT, 组蛋白乙酰基转移酶; TET, DNA双加氧酶(即DNA去甲基化酶); JmJC, Jumonji C结构域组蛋白去甲基化酶; SIRT, sirtuin家族组蛋白去乙酰化酶

Figure 2 Mechanisms underlying metabolite-mediated regulation of epigenetic enzymes. DNMT, DNA methyltransferases; HMT, histone methyltransferases; KAT, histone acetyltransferases; TET, DNA dioxygenases (DNA demethylases); JmJC, Jumonji C-containing histone demethylases; SIRT, sirtuin family of histone deacetylases

辅酶, 其催化的去乙酰化反应消耗 NAD^+ , 将其转化为烟酰胺和 $\text{O}^{\prime}$ -acyl-ADP-ribose(图2)。聚ADP-核糖聚合酶(PARP)是另一类使用 NAD^+ 作为辅因子的表观修饰酶。人类基因组编码18个PARP蛋白, 催化聚ADP-核糖(PAR)共价修饰多种蛋白质底物, 这种翻译后修饰称为PARylation。该修饰使染色质变得松散, 从而提高DNA修复、转录和复制过程中蛋白质的染色质可及性^[23]。此外, 细胞内 NAD^+/NADH 的比率随细胞氧化还原状态的改变而发生变化, 进而影响SIRT和PARP酶的活性, 从而将细胞的氧化还原水平与基因转录关联起来^[24]。

3 致癌代谢物

自2008年以来, 大规模肿瘤基因组学研究发现多种肿瘤中存在代谢基因的高频率突变。迄今, 已报道至少8个代谢基因在肿瘤中发生突变, 包括异柠檬酸脱氢酶1和2(isocitrate dehydrogenase, IDH; 由IDH1和IDH2编码)^[1,2]、延胡索酸水合酶(fumarate hydratase, FH)^[3,4]、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH; 由SDHB, SDHC, SDHD和SDHAF2/SDH5编码)^[5,6]等。这些代谢基因突变改变代谢酶活性, 导致一些内源性代谢物高水平积累, 成为致癌代谢物(oncometabolite)。目前, 公认的致癌代谢物有三种, 包括2-羟基戊二酸(2-

hydroxyglutarate, 简称2-HG)、延胡索酸(Fumarate)和琥珀酸(Succinate), 它们在体内高度蓄积并抑制 α -KG依赖型双加氧酶, 其中包括许多重要的表观修饰酶, 例如JmJc组蛋白去甲基化酶、TET家族5-甲基胞嘧啶羟化酶等, 通过影响表观遗传和染色质结构, 调控基因表达和决定细胞命运。

3.1 2-羟基戊二酸(2-HG)

2-HG存在两种对映异构体: D-2-HG和L-2-HG(或分别称为R-2-HG和S-2-HG)。在D-2-HG的发现过程中, 人类首次确定代谢物可作为促进肿瘤发生发展的驱动因素, 为相关基本概念的提出做出了重要贡献。异柠檬酸脱氢酶IDH是TCA循环中的一个关键酶, 催化异柠檬酸氧化脱羧生成 α -KG。2009年, Dang等人^[25]首次发现, 所有肿瘤中的IDH突变除了降低 α -KG生成, 还获得了一个新的酶学活性, 即以NADPH为辅因子还原 α -KG生成D-2-HG(图1)。多项肿瘤遗传学研究发现, IDH1/2在多种类型肿瘤中发生突变, 包括超过80%的低级别胶质瘤和继发性胶质母细胞瘤(GBM), 约20%的急性髓系白血病(AML), 10%~20%的胆管癌, 以及约56%的软骨肉瘤和软骨瘤^[26]。几乎所有IDH突变都是发生于少数几个热点氨基酸上的杂合点突变, 包括IDH1中的Arg132以及IDH2中的Arg140和Arg172, 这些位点的突变直接导致IDH失去氧化异柠檬酸产生 α -KG的活性^[27], 并催化 α -KG还原生成2-HG。虽然突变体IDH1/2的还原活性远低于野生型IDH1/2的氧化活性, 但它超过了细胞清除D-2-HG的能力, 导致D-2-HG在IDH突变的肿瘤细胞中大量积累, 浓度高达10~20 mmol/L^[25]。D-2-HG在化学结构上与 α -KG类似, 这种结构相似性导致D-2-HG能与 α -KG依赖的双加氧酶结合, 包括DNA甲基化酶TET和组蛋白去甲基化酶JmJc(图2)^[28,29]。JmJc家族蛋白与 α -KG或D-2-HG的共晶体结构显示, D-2-HG与 α -KG结合于去甲基化酶的同活性中心, 该活性中心包含一个亚铁离子, 与周围组氨酸H495, H567和天冬氨酸D497等氨基酸残基配位; D-2-HG竞争性地结合该活性中心, 占据了 α -KG的结合位点, 但D-2-HG缺乏 α -KG中由羧基贡献的催化能力, 因此酶的活性被抑制^[29]。以上结构生物学证据为D-2-HG是 α -KG依赖的表观修饰酶的竞争性抑制剂提供了有力的支持。

IDH突变的多种肿瘤(如胶质瘤、AML、胆管癌和骨肉瘤)均伴随有基因组DNA高甲基化表型^[26,30]。在原

代人星形胶质细胞中过表达IDH1突变体可以诱导CpG岛高甲基化表型的产生, 充分证明IDH突变与基因组高甲基化表型存在因果关系^[31]。如前文所述, 在AML中, 约20%的病人发生了IDH突变, 研究发现, 约15%的AML病人中TET2基因也发生了功能丧失型突变^[12], 但是TET2突变和IDH突变在人群中是互斥的^[32], 这为D-2-HG和TET作用于同一细胞通路提供了遗传学证据。与DNA高甲基化表型类似, 组蛋白的高甲基化也发生于多种IDH1/2突变的肿瘤中, 如胶质瘤^[33]、AML^[34]和胆管癌^[35]。

D-2-HG对表观组的调控是全局性的, 即D-2-HG可以抑制多种表观遗传酶, 改变众多基因的表达, 而不是少数特定的基因或通路^[31,32]。在细胞水平上, D-2-HG的致癌效应体现为诱导体细胞的去分化或抑制正常干细胞的分化, 例如在小鼠造血祖细胞和造血干细胞类群中, D-2-HG会阻碍血液细胞谱系的正常分化^[32,36]。在体外细胞分化模型(如3T3/L1和原发性星形胶质细胞)中也观察到类似的作用^[31,33]。以上发现揭示了一种与经典的癌症信号通路不同的独特信号通路: 在IDH突变肿瘤中, 构成信号传递的节点不是传统的信号蛋白, 而是代谢酶(突变的IDH)和小分子代谢物(D-2-HG)。

如上文所述, 肿瘤中突变的IDH催化合成高浓度的D-2-HG, 而生理条件下, 低浓度的D-2-HG和L-2-HG均可在多种组织中被检测到(图1)。L-2-HG的合成来源于乳酸脱氢酶(LDH)和苹果酸脱氢酶(MDH)催化的 α -KG还原性副反应, 一般发生于酸性、缺氧的条件下(图1)^[37,38]。在一些特殊的生理条件下(例如胚胎发育或者免疫细胞激活), L-2-HG可以积累至较高浓度^[39,40]。研究证明, L-2-HG也可以抑制 α -KG依赖的表观修饰酶, 在体外活性中其抑制效果一般要强于D-2-HG(图2)^[28,29]。

D-2-HG和L-2-HG的降解分别由D-2-HG脱氢酶(D2HGDH)和L-2-HG脱氢酶(L2HGDH)催化, 这两种酶对哺乳动物的正常发育是必不可少的。D2hgdh敲除小鼠出现D-2-HG的积累, 抑制神经干细胞的正常激活, 从而导致严重的神经系统发育缺陷^[41]。L2hgdh敲除小鼠则出现L-2-HG积累、组蛋白高甲基化和神经退行性症状^[42]。在人群中, D2HGDH和L2HGDH纯合突变分别导致罕见遗传病D-2-HG尿酸症和L-2-HG尿酸症^[43,44]。2HG尿酸症患者中有一些偶发的癌症病例, 但相关病例数目极少。2HG尿酸症和癌症发生是否存在因果联系目前在学术界依然存在争议。

3.2 琥珀酸和延胡索酸

琥珀酸和延胡索酸是三羧酸循环中琥珀酸脱氢酶(SDH)与延胡索酸水合酶(FH)的底物(图1)。SDH是一个定位于线粒体膜上的蛋白复合体,由SDHA, SDHB, SDHC和SDHD四个亚基构成,催化琥珀酸氧化为延胡索酸^[45]。编码SDH的四个基因以及编码SDH装配因子的SDHAF2基因在多种癌症中发生突变,包括30%~40%的遗传性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(HPGL/PCC),75%的KIT和PDGFRA野生型胃肠道间质瘤,以及一些偶发的肾细胞癌和垂体腺瘤^[46]。FH是一个定位于胞浆和线粒体的酶,催化延胡索酸和苹果酸之间的可逆水合反应^[47]。遗传学研究发现, FH功能缺失型突变导致遗传性平滑肌瘤病及肾细胞癌(HLRCC, 亦称Reed综合征), 该病的代表性症状为家族性高发皮肤平滑肌瘤、子宫平滑肌瘤和侵袭性肾细胞癌^[48]。偶发性的FH突变也与嗜铬细胞瘤和副神经节瘤高度相关^[49]。SDH和FH的突变分别造成其对应代谢产物琥珀酸和延胡索酸的积累(图1), 提示琥珀酸和延胡索酸可能均为致癌代谢物。

目前学界针对琥珀酸和延胡索酸的致癌原理提供了多种假说, 包括三羧酸循环的代谢重编程^[50]、激活琥珀酸受体SUCNR1^[51]、延胡索酸亲电共价修饰半胱氨酸^[52]、抑制表观修饰酶导致表观组重编程^[53]等。其中, 琥珀酸和延胡索酸通过抑制 α -KG依赖的表观修饰酶, 导致肿瘤细胞表观组重编程, 是一个较为合理的假说。琥珀酸和延胡索酸与 α -KG结构类似, 在体外可以竞争性抑制 α -KG依赖的表观酶的活性, 包括JmJC家族组蛋白去甲基化酶和TET家族DNA去甲基化酶(图2)^[53]。SDH或FH突变的肿瘤一般会伴随有基因组DNA和组蛋白的高甲基化^[54,55]。与D-2-HG类似, 琥珀酸和延胡索酸也通过干扰正常的细胞分化过程导致细胞转化^[56,57]。在培养的人多能干细胞(PSC)体外分化实验中, α -KG对细胞的正常分化至关重要, 而琥珀酸则导致分化阻滞^[57]。在HLRCC细胞中敲除FH则导致延胡索酸积累, 进而抑制TET活性, 促进细胞的上皮间充质转化^[56]。

3.3 衣康酸

免疫响应基因1(IRG1)编码的线粒体顺乌头酸脱羧酶(ACOD1)以三羧酸循环的中间产物顺乌头酸为底物, 催化合成衣康酸(图1)^[58]。与2-HG、琥珀酸和延胡索酸这些广泛分布的代谢物不同, ACOD1的表达和衣康酸的合成仅限于病原体感染、组织损伤或肿瘤等引发的

炎症条件下的髓系免疫细胞中, 多项使用Irg1敲除小鼠和炎症疾病模型的研究证实衣康酸具有广泛的抗炎功能^[59]。

众所周知, 肿瘤发生发展的各个时期均伴随有炎症, 炎症对肿瘤的作用是双向的, 既可以促进肿瘤也可以抑制肿瘤。肿瘤相关的巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞以及骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC), 均可以产生衣康酸并分泌至肿瘤微环境中^[59]。Irg1敲除小鼠和同源肿瘤移植模型的研究显示, 内源产生的衣康酸具有促进肿瘤生长的功能, Irg1敲除可以有效抑制多种肿瘤的生长, 包括卵巢癌^[59]、黑色素瘤^[59-61]、胰腺癌^[60]、结直肠癌^[60]、乳腺癌^[62]、肝癌^[63]等。此外Irg1敲除带来的抑癌效果与免疫检查点抑制剂疗法存在协同效应, 例如敲除Irg1可上调肿瘤中CD8⁺细胞杀伤性T细胞的数量和活性^[60-63]。

关于衣康酸抑制炎症和抑制免疫的机制, 目前有多种理论被提出: 例如, MDSC分泌的衣康酸被CD8⁺ T细胞摄取, 抑制T细胞的增殖、细胞因子释放和杀伤作用^[61]; 在肿瘤驻留的中性粒细胞中, 衣康酸共价修饰KEAP1蛋白, 导致KEAP1-NRF2通路的激活和免疫抑制性中性粒细胞的增殖^[62]; 衣康酸导致CD8⁺ T细胞中免疫检查点基因的上调, 最终促进CD8⁺ T细胞耗竭^[63]; 衣康酸竞争性抑制DNA去甲基化酶, 进而抑制炎症基因的表达和CD8⁺ T细胞的招募^[60]等。和2-HG、琥珀酸、延胡索酸类似, 衣康酸也是 α -KG的结构类似物。衣康酸与 α -KG均可以和TET2蛋白催化中心的关键氨基酸残基H1416、R1896和S1898形成氢键和离子键, 其中 α -KG通过其C-1羧基和C-2酮基与催化的亚铁离子配位, 而衣康酸尽管拥有C-1位羧基, 但其C-2位上的酮基结构被烯烃所替代导致无法与亚铁离子结合, 从而抑制了酶的活性。^[64]衣康酸可以竞争性地抑制TET家族DNA去甲基化酶以及TET2介导的促炎基因的激活, 但是并不抑制组蛋白去甲基化酶(图2)^[64]。受衣康酸和TET2调控的基因包括CXCL9、CXCL10和CXCL11, 均在T细胞招募过程中发挥重要作用^[65]。虽然具体的机制目前仍存在争议, 但这些研究都证实了衣康酸是一种抗炎的、具有免疫调节活性的代谢物, 可以被肿瘤中的髓系细胞合成, 通过形成免疫抑制性肿瘤微环境, 促进肿瘤生长。

3.4 乳酸

乳酸是一种广泛存在的代谢物。乳酸脱氢酶(LDH)

使用丙酮酸和NADH作为底物催化乳酸合成(图1)。在缺氧条件下(例如肿瘤或剧烈运动),细胞通过合成乳酸再生细胞内的辅酶NAD⁺,从而维持糖酵解的进行,乳酸随后被转运至肝细胞中,通过糖异生作用被重新代谢为葡萄糖^[66]。乳酸是第一个被报道的癌症相关代谢物。早在1927年,著名生化学家Otto Warburg就发现,即使在氧气充足的条件下,肿瘤组织依然合成超过正常组织10倍的乳酸^[67]。该现象后来被称为有氧糖酵解或“Warburg效应”,作为肿瘤的一种根本代谢特征被学界广泛接受^[68]。乳酸在肿瘤中可以积累至平均约10 mmol/L的高浓度并且持续地释放到肿瘤微环境和血液循环中^[69]。在黑色素瘤细胞中,乳酸积累可以抑制免疫系统对肿瘤的杀伤^[70];在胰腺癌中敲低LDHA基因可以抑制肿瘤生长^[71]。以上证据均支持乳酸是一种潜在的致癌代谢物^[72]。

乳酸是一个活性较弱的HDAC抑制剂,可以通过上调组蛋白乙酰化水平改变基因的表达^[22]。近年来,蛋白质翻译后修饰领域的进展提示乳酸可能作为一种蛋白质修饰在表观遗传调控过程中发挥关键作用。2019年,Zhang等人^[73]发现,乳酸可以共价修饰人和小鼠组蛋白中的大多数赖氨酸,该修饰被称为乳酸化,是一种新型的表观遗传修饰(图2),通过对同位素标记的葡萄糖进行示踪发现,组蛋白乳酸化修饰中的碳元素直接来自葡萄糖的糖酵解,提示组蛋白乳酸化修饰可能受到葡萄糖代谢的动态调控。随后乳酸化修饰在多种肿瘤中被发现,如肝癌细胞癌和子宫内膜癌^[74,75]。乳酸化修饰可以中和组蛋白上的正电荷,提高染色质的可及性,与此相对应的,大多数研究发现乳酸化修饰与基因表达的激活相关^[73]。组蛋白以外的许多其他重要的核蛋白亦被乳酸化修饰^[76],可能间接影响基因表达。但乳酸化究竟如何与乙酰化等其他表观遗传修饰相互作用,以及这些修饰如何影响肿瘤细胞转化和肿瘤微环境,目前仍待学界进一步研究。

3.5 叶酸

叶酸(亦称维生素B9),是一种人体无法合成的维生素,一般通过饮食摄取。在生物化学中,叶酸循环和甲硫氨酸循环合称为一碳代谢,在多种代谢通路中提供甲基等一碳供体,维持核苷酸合成、氨基酸合成、甲基化反应、抗氧化反应等多种重要的生化过程(图1)^[77]。叶酸对于细胞的增殖至关重要。早在20世纪50年代,Sidney Farber 等人就开创了通过叶酸类似物阻断叶酸

代谢从而治疗肿瘤的方法^[78]。直至今日,抗叶酸类药物(例如甲氨蝶呤)依然是多种癌症化疗的一线药物。

叶酸缺乏与多种人类疾病相关,如心血管疾病、神经管发育缺陷、肿瘤等^[77,79]。叶酸缺乏在肿瘤发生发展中的作用目前仍有争议,但大多数研究认为其作用机制与DNA损伤和DNA甲基化有关。研究证明,持续性的叶酸缺乏可导致细胞内缺少足够的胸腺嘧啶,在DNA合成或DNA修复过程中,胸腺嘧啶的缺乏继而导致尿嘧啶替代胸腺嘧啶被错误地掺入DNA中,最终引发大量的DNA损伤^[80]。此外,细胞内最常见的一碳供体SAM的合成也依赖叶酸,叶酸缺乏可通过降低SAM引发基因组DNA的低甲基化^[81]。例如,在大鼠肝癌模型中,抑癌基因启动子区的甲基化水平可随饮食中叶酸的含量产生变化^[82]。关于叶酸如何调控全局或者基因特异性的DNA甲基化,进而影响基因表达和肿瘤发生发展,仍待进一步探索。

4 抑癌代谢物

4.1 抗坏血酸(维生素C)

抗坏血酸是一种从食物中摄取的、人类自身无法合成的维生素(图1)。抗坏血酸是多种酶的辅酶,也是细胞应对氧化压力和氧化损伤的重要还原剂。抗坏血酸的抗肿瘤作用有很长的研究历史。早在20世纪70年代,Ewan Cameron和Linus Pauling就发现,高剂量的抗坏血酸可以延长晚期肿瘤病人的生存^[83,84]。实验研究显示,抗坏血酸能选择性杀伤KRAS和BRAF突变的结直肠癌细胞^[85],节食联合高剂量抗坏血酸对KRAS突变的结直肠癌小鼠模型具有显著抑癌效果^[86];此外,细胞和小鼠实验均表明抗坏血酸对白血病的进程也有显著抑制作用^[87,88]。但目前抗坏血酸抑制肿瘤的机制和靶点尚不明确。抗坏血酸是一种还原剂,可以将铁离子还原为亚铁离子,从而促进 α -KG和亚铁离子依赖的表观修饰酶的活性,包括组蛋白去甲基化酶和DNA去甲基化酶^[89]。值得注意的是,很多比抗坏血酸更强的还原剂并不能有效激活TET,表明抗坏血酸激活TET依赖于其独特的化学结构,而非单纯的还原性^[89,90]。有研究表明抗坏血酸与TET2蛋白直接结合,而该结合对于激活TET2的酶活是必需的^[90]。最近,一项使用STD-NMR技术的研究也发现抗坏血酸和TET2直接结合,并且发现抗坏血酸和 α -KG结合于同一位点^[91]。以上研究提示,抗坏血酸可能结合在TET酶的催化位点处,通过原位

还原铁离子激活TET. 对于抗坏血酸是否也结合在其他 α -KG和亚铁离子依赖的表观修饰酶的催化中心, 目前尚未见文献报道.

4.2 α -酮戊二酸(α -KG)

α -KG是三羧酸循环中的一种中间代谢物(图1), 也是许多代谢酶的产物和底物, 连接众多的代谢通路. 在表观修饰酶中, 组蛋白去甲基化酶和DNA去甲基化酶都使用 α -KG作为底物(图2). 通过多种体内体外手段提高肝脏细胞中 α -KG的浓度可以导致DNA和组蛋白的低甲基化^[14,92], 这表明 α -KG是DNA和组蛋白去甲基化反应中的限速因子. TET家族DNA去甲基化酶在实体瘤中不发生突变, 但是其活性大幅降低^[93], 目前该现象尚缺乏合理的解释, α -KG缺失导致TET活性下降是一种可能的原因. 在肿瘤发生过程中, 增加 α -KG浓度可能通过部分回补TET活性的缺失, 引起肿瘤细胞的表观遗传重编程, 最终抑制肿瘤. 例如, 在p53缺失的胰腺导管癌中, 通过回补p53或抑制 α -KG降解可增加基因组5hmC水平, 促进细胞分化并抑制肿瘤^[94]; 在小鼠乳腺癌模型中, 通过抑制 α -KG脱氢酶增加 α -KG浓度, 可以增加5hmC水平并抑制肿瘤转移^[95]; α -KG还可通过激活TET2, 增强anti-PD1等免疫疗法的抗肿瘤效果^[96]. 但 α -KG是否在体内具抗肿瘤效应仍待进一步研究.

4.3 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)

SAM是甲基化相关生化反应中最常见的甲基供体, 也是组蛋白甲基化酶和DNA甲基化酶的底物. 甲硫氨酸腺苷转移酶(MAT)以ATP和甲硫氨酸为底物, 催化腺苷由ATP转移至甲硫氨酸的硫原子上, 合成SAM(图1). 人的基因组编码两个MAT酶, MAT1A和MAT2A, 前者主要表达于肝脏中, 后者则在全身广泛表达^[97]. MAT2A在多种肿瘤中表达量上调, 例如肝癌和结肠癌^[98,99]. 目前有少量研究正在尝试靶向MAT2A治疗肿瘤^[100].

多项研究表明SAM具有抗肿瘤效应. 由甲硫氨酸或其他相关代谢通路改变导致的SAM浓度变化, 可以调控组蛋白和DNA的甲基化水平, 进而影响基因表达和肿瘤发生, 在细胞和小鼠水平上, 限制甲硫氨酸的摄取可导致全基因组水平的组蛋白甲基化和DNA甲基化的变化^[101]. 早期研究证明, 在大鼠肝癌模型中通过注射SAM可增加肝细胞DNA甲基化, 抑制肝细胞的增殖和肿瘤起始^[102]. 肿瘤中的CD8⁺ T细胞介导免疫系统对

肿瘤细胞的检测和杀伤, 但其在肿瘤微环境中经常受到抑制, 研究发现耗竭的T细胞中甲硫氨酸和SAM的浓度降低, 导致其H3K79表观修饰的下降和T细胞功能的丧失, 因此SAM对于维持CD8⁺ T细胞的肿瘤杀伤功能十分重要^[103]. 关于SAM如何通过表观遗传调控肿瘤发生发展仍待进一步研究.

5 靶向代谢和表观遗传的抗肿瘤治疗

5.1 IDH突变体抑制剂

IDH突变具有在临床上容易诊断、突变体催化活性只存在于肿瘤中、和野生型IDH相比突变体结构上具有独特性等特点, 因此突变的IDH是优秀的药物靶点. 自IDH突变和D-2-HG发现以来, 先后有几十种靶向突变体IDH的药物小分子被开发, 用于治疗IDH1/2突变的肿瘤^[26]. AGI-5198是第一个被报道的IDH突变体抑制剂, 通过选择性地抑制IDH1 R132H和R132C蛋白, 抑制含有以上突变的胶质瘤细胞的生长^[104]. 随后, 多种具有更好药物化学性质的IDH1/2抑制剂被开发出来^[26]. 2017年, Enasidenib成为首个被美国FDA批准的IDH突变体抑制剂类药物, 用于治疗IDH2突变的复发难治AML^[105], 该药也是有史以来从开发到批准用时最短的靶向药. 随后, 多种IDH突变体抑制剂类药物被批准用于临床. 例如Ivosidenib用于治疗IDH1突变的局部晚期或转移性胆管癌(2021年)、复发难治AML(2022年)和MDS(2023年); Olutasidenib用于治疗IDH1突变的复发难治AML(2022年)和MDS(2023年)^[26]. 临床研究显示, Enasidenib对复发难治AML患者的总缓解率(ORR)为40.3%, 中位总生存期(OS)为9.3个月, 其中完全缓解率(CR)为19.3%, 中位OS可达19.7个月, 且34%的输血依赖患者在治疗后不再依赖输血^[106]. 此外, IDH突变体抑制剂类药物与化疗药联合治疗显示出良好的疗效, 例如AML患者中, Ivosidenib与Azacitidine联合的CR从单药治疗的11%增加至34%^[107]. 截至2024年4月, 在美国申报的使用IDH突变体抑制剂类药物的临床试验超过50个, 其中包括5个三期临床试验(NCT05907057, NCT03839771, NCT03173248, NCT04164901, NCT02577406). 由于和其他癌种相比, 胶质瘤目前非常缺乏有效的药物干预手段, 因此突变体IDH1/2的双效抑制剂Vorasidenib治疗低级别胶质瘤的临床试验受到了广泛的关注. 三期临床结果显示, 服用Vorasidenib的IDH突变的胶质瘤病人无进展生存从

11.1个月增加至27.7个月^[108],提示Vorasicidenib未来有望成为治疗神经胶质瘤的突破性新药。

5.2 抗坏血酸

抗坏血酸作为一种潜在的抗肿瘤药物,其研究历史悠久但充满争议。20世纪70年代, Ewan Cameron和 Linus Pauling发现高剂量注射抗坏血酸可以使晚期癌症病人生存时间显著延长、生活质量明显改善^[83,84],随后美国梅奥诊所开展了更大规模的随机双盲对照实验,但是最终结果显示口服抗坏血酸与口服安慰剂并没有显著差别^[109,110]。此外,由于抗坏血酸作为药物具有无法进行专利保护、作用靶点不明等劣势,对抗坏血酸的抗肿瘤研究从20世纪90年代开始沉寂了十多年。

2004年,一项人体药代动力学研究比较了抗坏血酸在不同给药途径下的血浆峰值浓度,结果显示静脉注射后血浆的峰值浓度比口服高25倍^[111]。因此20世纪临床试验中,静脉注射和口服抗坏血酸产生的不同结果,可能是由于口服无法达到足够产生抗肿瘤效应的抗坏血酸浓度导致的。机制研究显示,高浓度的抗坏血酸可以在肿瘤细胞中产生过氧化氢,引起肿瘤细胞的氧化应激,从而抑制肿瘤生长^[112]。随后,多项使用抗坏血酸辅助治疗肿瘤的临床试验陆续开展^[113],但大多为单臂的一期临床试验,用来验证抗坏血酸的安全性而非有效性。

DNA去甲基化酶TET是明确的抑癌基因,其活性可以被抗坏血酸激活。那么抗坏血酸是否可能通过激活TET活性,行使其抑制肿瘤功能?在肿瘤移植的小鼠模型中,抗坏血酸可以增加TET活性,引起肿瘤的表观遗传重编程,抑制TET2或IDH1突变的急性髓性白血病^[88]。在乳腺癌、结直肠癌、黑色素瘤和胰腺癌同源

肿瘤移植小鼠模型中,抗坏血酸可以有效增加PD-L1的表达,促进肿瘤中免疫细胞的浸润,提高抗PD-L1免疫治疗的效果^[65,114]。以上结果提示,抗坏血酸的抑癌效应,可能既作用于肿瘤细胞又作用于肿瘤微环境中的免疫细胞,其具体的抗癌机制仍待进一步研究。

6 总结与展望

一个世纪前, Otto Warburg首次揭示了肿瘤细胞代谢异常的特征,这一发现为肿瘤代谢研究奠定了基础。然而,代谢失调如何驱动肿瘤的发生与发展,其具体机制至今仍未完全阐明。“致癌代谢物”这一概念直到约15年前才被科学界接受,标志着代谢异常在肿瘤发生中的关键作用开始受到重视。近年来的研究表明,异常代谢产物的积累能够通过多种途径调控表观遗传和基因表达,进而影响癌症相关信号传导,促进细胞癌变和重塑肿瘤微环境。在靶向异常代谢治疗肿瘤的策略中,以代谢酶IDH为靶点的干预被视为一个典型的成功案例。尽管肿瘤代谢领域取得了显著进展,但许多针对肿瘤代谢的治疗策略仍处于初步探索阶段。关于肿瘤代谢如何调控表观遗传,仍有诸多关键科学问题亟待解决。例如,是否存在尚未发现的、能够调控表观遗传的代谢物?这些代谢物对表观修饰酶的作用是否具有选择性?代谢物如何在调控表观修饰的同时,与细胞信号通路发生复杂的互作?此外,开发以TET蛋白为靶点的激动剂治疗肿瘤的策略是否具有可行性?随着学界对代谢与表观遗传交叉领域的持续关注,以及新技术的快速发展,如小分子与蛋白质互作的高效检测技术和核酸—蛋白质共价修饰的精准检测技术,该领域有望实现“从量变到质变”的突破,将为创新肿瘤治疗策略提供强有力的理论基础和实践指导。

参考文献

- Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol*, 1961, 3: 318–356
- Klemm S L, Shipony Z, Greenleaf W J. Chromatin accessibility and the regulatory epigenome. *Nat Rev Genet*, 2019, 20: 207–220
- De Bosscher K, Desmet S J, Clarisse D, et al. Nuclear receptor crosstalk — defining the mechanisms for therapeutic innovation. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16: 363–377
- Wishart D S, Guo A C, Oler E, et al. HMDB 5.0: the human metabolome database for 2022. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50: D622–D631
- Boon R, Silveira G G, Mostoslavsky R. Nuclear metabolism and the regulation of the epigenome. *Nat Metab*, 2020, 2: 1190–1203
- Mattei A L, Bailly N, Meissner A. DNA methylation: a historical perspective. *Trends Genet*, 2022, 38: 676–707
- Ley T J, Ding L, Walter M J, et al. *DNMT3A* mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2424–2433
- Yin Y, Morgunova E, Jolma A, et al. Impact of cytosine methylation on DNA binding specificities of human transcription factors. *Science*, 2017, 356: eaaj2239
- Irizarry R A, Ladd-Acosta C, Wen B, et al. The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hypermethylation at conserved tissue-

- specific CpG island shores. *Nat Genet*, 2009, 41: 178–186
- 10 Shen H, Laird P W. Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell*, 2013, 153: 38–55
- 11 Wu H, Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell*, 2014, 156: 45–68
- 12 Delhommeau F, Dupont S, Valle V D, et al. Mutation in *TET2* in myeloid cancers. *N Engl J Med*, 2009, 360: 2289–2301
- 13 Li W, Zhang X, Lu X, et al. 5-Hydroxymethylcytosine signatures in circulating cell-free DNA as diagnostic biomarkers for human cancers. *Cell Res*, 2017, 27: 1243–1257
- 14 Yang H, Lin H, Xu H, et al. TET-catalyzed 5-methylcytosine hydroxylation is dynamically regulated by metabolites. *Cell Res*, 2014, 24: 1017–1020
- 15 Manni W, Jianxin X, Weiqi H, et al. JMJD family proteins in cancer and inflammation. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 304
- 16 Carey B W, Finley L W S, Cross J R, et al. Intracellular α -ketoglutarate maintains the pluripotency of embryonic stem cells. *Nature*, 2015, 518: 413–416
- 17 Shvedunova M, Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23: 329–349
- 18 Guertin D A, Wellen K E. Acetyl-CoA metabolism in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23: 156–172
- 19 Attar N, Kurdistani S K. Exploitation of EP300 and CREBBP lysine acetyltransferases by cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2017, 7: a026534
- 20 Shimazu T, Hirschey M D, Newman J, et al. Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*, 2013, 339: 211–214
- 21 Candido E. Sodium butyrate inhibits histone deacetylation in cultured cells. *Cell*, 1978, 14: 105–113
- 22 Latham T, Mackay L, Sproul D, et al. Lactate, a product of glycolytic metabolism, inhibits histone deacetylase activity and promotes changes in gene expression. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 4794–4803
- 23 Ray Chaudhuri A, Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 610–621
- 24 Cantó C, Menzies K J, Auwerx J. NAD^+ metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell Metab*, 2015, 22: 31–53
- 25 Dang L, White D W, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*, 2009, 462: 739–744
- 26 Pirozzi C J, Yan H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18: 645–661
- 27 Zhao S, Lin Y, Xu W, et al. Glioma-derived mutations in *IDH1* dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1 α . *Science*, 2009, 324: 261–265
- 28 Chowdhury R, Yeoh K K, Tian Y, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases. *EMBO Rep*, 2011, 12: 463–469
- 29 Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell*, 2011, 19: 17–30
- 30 Ye D, Guan K L, Xiong Y. Metabolism, activity, and targeting of D- and L-2-hydroxyglutarates. *Trends Cancer*, 2018, 4: 151–165
- 31 Turcan S, Rohle D, Goenka A, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature*, 2012, 483: 479–483
- 32 Figueroa M E, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell*, 2010, 18: 553–567
- 33 Lu C, Ward P S, Kapoor G S, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature*, 2012, 483: 474–478
- 34 Kernytzsky A, Wang F, Hansen E, et al. IDH2 mutation-induced histone and DNA hypermethylation is progressively reversed by small-molecule inhibition. *Blood*, 2015, 125: 296–303
- 35 Farshidfar F, Zheng S, Gingras M C, et al. Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH-mutant molecular profiles. *Cell Rep*, 2017, 19: 2878–2880
- 36 Sasaki M, Knobbe C B, Munger J C, et al. IDH1(R132H) mutation increases murine haematopoietic progenitors and alters epigenetics. *Nature*, 2012, 488: 656–659
- 37 Intlekofer A M, Wang B, Liu H, et al. L-2-Hydroxyglutarate production arises from noncanonical enzyme function at acidic pH. *Nat Chem Biol*, 2017, 13: 494–500
- 38 Nadtochiy S M, Schafer X, Fu D, et al. Acidic pH is a metabolic switch for 2-hydroxyglutarate generation and signaling. *J Biol Chem*, 2016, 291: 20188–20197
- 39 Tyrakis P A, Palazon A, Macias D, et al. S-2-hydroxyglutarate regulates CD8⁺ T-lymphocyte fate. *Nature*, 2016, 540: 236–241
- 40 Zhao J, Yao K, Yu H, et al. Metabolic remodelling during early mouse embryo development. *Nat Metab*, 2021, 3: 1372–1384

- 41 Liu Y, Wang M, Guo Y, et al. D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase governs adult neural stem cell activation and promotes histone acetylation via ATP-citrate lyase. *Cell Rep*, 2023, 42: 112067
- 42 Ma S, Sun R, Jiang B, et al. *L2hgdh* deficiency accumulates l-2-hydroxyglutarate with progressive leukoencephalopathy and neurodegeneration. *Mol Cell Biol*, 2017, 37: e00492-16
- 43 Struys E A, Salomons G S, Achouri Y, et al. Mutations in the D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase gene cause d-2-hydroxyglutaric aciduria. *Am J Hum Genet*, 2005, 76: 358–360
- 44 Topçu M, Jobard F, Halliez S, et al. l-2-Hydroxyglutaric aciduria: identification of a mutant gene C14orf160, localized on chromosome 14q22.1. *Hum Mol Genet*, 2004, 13: 2803–2811
- 45 Rutter J, Winge D R, Schiffman J D. Succinate dehydrogenase – assembly, regulation and role in human disease. *Mitochondrion*, 2010, 10: 393–401
- 46 Aldera A P, Govender D. Gene of the month: SDH. *J Clin Pathol*, 2018, 71: 95–97
- 47 Picaud S, Kavanagh K L, Yue W W, et al. Structural basis of fumarate hydratase deficiency. *J Inher Metab Dis*, 2011, 34: 671–676
- 48 Grubb R L, Franks M E, Toro J, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urology*, 2007, 177: 2074–2080
- 49 Castro-Vega L J, Buffet A, De Cubas A A, et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet*, 2014, 23: 2440–2446
- 50 Eniafe J, Jiang S. The functional roles of TCA cycle metabolites in cancer. *Oncogene*, 2021, 40: 3351–3363
- 51 Wu J Y, Huang T W, Hsieh Y T, et al. Cancer-derived succinate promotes macrophage polarization and cancer metastasis via succinate receptor. *Mol Cell*, 2020, 77: 213–227.e5
- 52 Bardella C, El-Bahrawy M, Frizzell N, et al. Aberrant succination of proteins in fumarate hydratase-deficient mice and HLRCC patients is a robust biomarker of mutation status. *J Pathol*, 2011, 225: 4–11
- 53 Xiao M, Yang H, Xu W, et al. Inhibition of α -KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors. *Genes Dev*, 2012, 26: 1326–1338
- 54 Letouze E, Martinelli C, Lorient C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer Cell*, 2013, 23: 739–752
- 55 Sun G, Zhang X, Liang J, et al. Integrated molecular characterization of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 1734–1743
- 56 Sciacovelli M, Gonçalves E, Johnson T I, et al. Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition. *Nature*, 2016, 537: 544–547
- 57 TeSlaa T, Chaikovsky A C, Lipchina I, et al. α -Ketoglutarate accelerates the initial differentiation of primed human pluripotent stem cells. *Cell Metab*, 2016, 24: 485–493
- 58 Michelucci A, Cordes T, Ghelfi J, et al. Immune-responsive gene 1 protein links metabolism to immunity by catalyzing itaconic acid production. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 7820–7825
- 59 Ye D, Wang P, Chen L L, et al. Itaconate in host inflammation and defense. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35: 586–606
- 60 Chen Y J, Li G N, Li X J, et al. Targeting IRG1 reverses the immunosuppressive function of tumor-associated macrophages and enhances cancer immunotherapy. *Sci Adv*, 2023, 9: eadg0654
- 61 Zhao H, Teng D, Yang L, et al. Myeloid-derived itaconate suppresses cytotoxic CD8⁺ T cells and promotes tumour growth. *Nat Metab*, 2022, 4: 1660–1673
- 62 Zhao Y, Liu Z, Liu G, et al. Neutrophils resist ferroptosis and promote breast cancer metastasis through aconitate decarboxylase 1. *Cell Metab*, 2023, 35: 1688–1703.e10
- 63 Gu X, Wei H, Suo C, et al. Itaconate promotes hepatocellular carcinoma progression by epigenetic induction of CD8⁺ T-cell exhaustion. *Nat Commun*, 2023, 14: 8154
- 64 Chen L L, Morcelle C, Cheng Z L, et al. Itaconate inhibits TET DNA dioxygenases to dampen inflammatory responses. *Nat Cell Biol*, 2022, 24: 353–363
- 65 Xu Y, Lv L, Liu Y, et al. Tumor suppressor TET2 promotes cancer immunity and immunotherapy efficacy. *J Clin Invest*, 2019, 129: 4316–4331
- 66 Brooks G A. The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metab*, 2018, 27: 757–785
- 67 Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol*, 1927, 8: 519–530
- 68 Koppenol W H, Bounds P L, Dang C V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11: 325–337
- 69 Walenta S, Wetterling M, Lehrke M, et al. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. *Cancer Res*, 2000, 60: 916–921
- 70 Brand A, Singer K, Koehl G E, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells. *Cell Metab*,

- 2016, 24: 657–671
- 71 Husain Z, Huang Y, Seth P, et al. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. *J Immunol*, 2013, 191: 1486–1495
- 72 Li L, Sun S, Wu Y, et al. Lactate and protein lactylation: the ugly duckling of energy as the sculpture artist of proteins. *Sci Bull*, 2023, 68: 2510–2514
- 73 Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, 574: 575–580
- 74 Yang Z, Yan C, Ma J, et al. Lactylome analysis suggests lactylation-dependent mechanisms of metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma. *Nat Metab*, 2023, 5: 61–79
- 75 Wei S, Zhang J, Zhao R, et al. Histone lactylation promotes malignant progression by facilitating USP39 expression to target PI3K/AKT/HIF-1 α signal pathway in endometrial carcinoma. *Cell Death Discov*, 2024, 10: 121
- 76 Liu Z, Huang Y, Liu X. Lactylation regulated DNA damage repair and cancer cell chemosensitivity. *Sci Bull*, 2024, 69: 1185–1187
- 77 Ducker G S, Rabinowitz J D. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab*, 2017, 25: 27–42
- 78 Farber S, Diamond L K, Mercer R D, et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin). *N Engl J Med*, 1948, 238: 787–793
- 79 Lee Y, Vousden K H, Hennequart M. Cycling back to folate metabolism in cancer. *Nat Cancer*, 2024, 5: 701–715
- 80 Blount B C, Mack M M, Wehr C M, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 3290–3295
- 81 Wainfan E, Dizik M, Stender M, et al. Rapid appearance of hypomethylated DNA in livers of rats fed cancer-promoting, methyl-deficient diets. *Cancer Res*, 1989, 49: 4094–4097
- 82 Sharma R, Ali T, Kaur J. Tumor suppressor genes are differentially regulated with dietary folate modulations in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476: 385–399
- 83 Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, 75: 4538–4542
- 84 Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73: 3685–3689
- 85 Yun J, Mullarky E, Lu C, et al. Vitamin C selectively kills *KRAS* and *BRAF* mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science*, 2015, 350: 1391–1396
- 86 Di Tano M, Raucci F, Vernieri C, et al. Synergistic effect of fasting-mimicking diet and vitamin C against *KRAS* mutated cancers. *Nat Commun*, 2020, 11: 2332
- 87 DiTroia S P, Percharde M, Guerquin M J, et al. Maternal vitamin C regulates reprogramming of DNA methylation and germline development. *Nature*, 2019, 573: 271–275
- 88 Cimmino L, Dolgalev I, Wang Y, et al. Restoration of TET2 function blocks aberrant self-renewal and leukemia progression. *Cell*, 2017, 170: 1079–1095.e20
- 89 Blaschke K, Ebata K T, Karimi M M, et al. Vitamin C induces Tet-dependent DNA demethylation and a blastocyst-like state in ES cells. *Nature*, 2013, 500: 222–226
- 90 Yin R, Mao S Q, Zhao B, et al. Ascorbic acid enhances tet-mediated 5-methylcytosine oxidation and promotes DNA demethylation in mammals. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 10396–10403
- 91 Treadway C J, Boyer J A, Yang S, et al. Using NMR to monitor TET-dependent methylcytosine dioxygenase activity and regulation. *ACS Chem Biol*, 2024, 19: 15–21
- 92 Tran T Q, Hanse E A, Habowski A N, et al. α -Ketoglutarate attenuates Wnt signaling and drives differentiation in colorectal cancer. *Nat Cancer*, 2020, 1: 345–358
- 93 Rasmussen K D, Helin K. Role of TET enzymes in DNA methylation, development, and cancer. *Genes Dev*, 2016, 30: 733–750
- 94 Morris Iv J P, Yashinskij J J, Koche R, et al. α -Ketoglutarate links p53 to cell fate during tumour suppression. *Nature*, 2019, 573: 595–599
- 95 Atlante S, Visintin A, Marini E, et al. α -ketoglutarate dehydrogenase inhibition counteracts breast cancer-associated lung metastasis. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 756
- 96 Liu N, Zhang J, Yan M, et al. Supplementation with α -ketoglutarate improved the efficacy of anti-PD1 melanoma treatment through epigenetic modulation of PD-L1. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 170
- 97 Kotb M, Mudd S H, Mato J M, et al. Consensus nomenclature for the mammalian methionine adenosyltransferase genes and gene products. *Trends Genet*, 1997, 13: 51–52
- 98 Chen H, Xia M, Lin M, et al. Role of methionine adenosyltransferase 2A and S-adenosylmethionine in mitogen-induced growth of human colon cancer cells. *Gastroenterology*, 2007, 133: 207–218

- 99 Frau M, Tomasi M L, Simile M M, et al. Role of transcriptional and posttranscriptional regulation of methionine adenosyltransferases in liver cancer progression. [Hepatology](#), 2012, 56: 165–175
- 100 Li C, Gui G, Zhang L, et al. Overview of methionine adenosyltransferase 2A (MAT2A) as an anticancer target: structure, function, and inhibitors. [J Med Chem](#), 2022, 65: 9531–9547
- 101 Mentch S J, Mehrmohamadi M, Huang L, et al. Histone methylation dynamics and gene regulation occur through the sensing of one-carbon metabolism. [Cell Metab](#), 2015, 22: 861–873
- 102 Pascale R M, Simile M M, Satta G, et al. Comparative effects of L-methionine, S-adenosyl-L-methionine and 5'-methylthioadenosine on the growth of preneoplastic lesions and DNA methylation in rat liver during the early stages of hepatocarcinogenesis. [Anticancer Res](#), 1991, 11: 1617–1624
- 103 Bian Y, Li W, Kremer D M, et al. Cancer SLC43A2 alters T cell methionine metabolism and histone methylation. [Nature](#), 2020, 585: 277–282
- 104 Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. [Science](#), 2013, 340: 626–630
- 105 Kim E S. Enasidenib: first global approval. [Drugs](#), 2017, 77: 1705–1711
- 106 Stein E M, DiNardo C D, Pollyea D A, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. [Blood](#), 2017, 130: 722–731
- 107 Woods A, Norsworthy K J, Wang X, et al. FDA approval summary: ivosidenib in combination with azacitidine for treatment of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with an *IDH1* mutation. [Clin Cancer Res](#), 2024, 30: 1226–1231
- 108 Mellinghoff I K, van den Bent M J, Blumenthal D T, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma. [N Engl J Med](#), 2023, 389: 589–601
- 109 Moertel C G, Fleming T R, Creagan E T, et al. High-dose vitamin C versus Placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. [N Engl J Med](#), 1985, 312: 137–141
- 110 Creagan E T, Moertel C G, O'Fallon J R, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. [N Engl J Med](#), 1979, 301: 687–690
- 111 Padayatty S J, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. [Ann Intern Med](#), 2004, 140: 533–537
- 112 Schoenfeld J D, Sibenaller Z A, Mapuskar K A, et al. O₂^{•−} and H₂O₂-mediated disruption of Fe metabolism causes the differential susceptibility of NSCLC and GBM cancer cells to pharmacological ascorbate. [Cancer Cell](#), 2017, 31: 487–500.e8
- 113 Alexander M S, Wilkes J G, Schroeder S R, et al. Pharmacologic ascorbate reduces radiation-induced normal tissue toxicity and enhances tumor radiosensitization in pancreatic cancer. [Cancer Res](#), 2018, 78: 6838–6851
- 114 Magri A, Germano G, Lorenzato A, et al. High-dose vitamin C enhances cancer immunotherapy. [Sci Transl Med](#), 2020, 12: eaay8707

Summary for “肿瘤代谢与表观遗传重塑的研究进展回顾与展望”

Advances and insights in cancer metabolism and epigenetic reprogramming

Yirong Zeng, Pu Wang* & Dan Ye*

Molecular and Cell Biology Lab, Institutes of Biomedical Sciences, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032, China

* Corresponding authors, E-mail: wangpu@fudan.edu.cn; [yeddan@fudan.edu.cn](mailto:yedan@fudan.edu.cn)

The catalytic activity of most epigenetic enzymes requires a metabolite produced by central carbon metabolism as a cofactor or (co-)substrate. The concentrations of these metabolites undergo dynamic changes in response to nutrient levels and environmental conditions, reprogramming metabolic processes and epigenetic landscapes. While previous studies have mainly focused on the canonical roles of metabolites in fueling tumor growth via energy production and biomass synthesis, their potential regulatory roles in eukaryotic epigenetic dynamics and transcriptional reprogramming remain poorly understood. In this review, we first present the concept that metabolite regulation of gene expression represents an evolutionarily conserved mechanism from prokaryotes to eukaryotes. In prokaryotes, exemplified by the lac and trp operon systems, metabolites directly bind transcription factors to mediate rapid, binary responses to nutrient availability. Eukaryotes have built upon this fundamental principle while developing more sophisticated regulatory mechanisms. The evolution of chromatin architecture necessitated the development of covalent DNA and histone modifications to regulate gene accessibility. Remarkably, these epigenetic systems retained their dependence on metabolic cofactors, creating a direct link between cellular metabolic state and chromatin regulation. This adaptation allows eukaryotic cells to maintain the benefits of metabolic sensing while achieving more stable and complex patterns of gene expression control. We then review how individual metabolites affect epigenetic enzymes and cancer development. As one representative example, the tricarboxylic acid (TCA) cycle metabolite α -ketoglutarate (α -KG) binds to the active site of and activate the TET family DNA demethylase and the JmjC domain histone demethylases KDM to impact gene expression. Pathologically, the accumulation of α -KG antagonistic oncometabolites 2-hydroxyglutarate (2-HG), succinate and fumarate in tumor cells, bind to the same active site of TET and KDM enzymes to competitively inhibit their catalytic activity. The resulting DNA and histone hypermethylation lead to silencing of tumor suppressor genes, demonstrating how metabolic dysregulation can drive malignant transformation through epigenetic mechanisms. Lastly, we discuss the advancement of and opportunity for therapeutic targeting of metabolite-epigenetic regulation in cancer therapy. Metabolite-epigenetic research still faces challenges from metabolite diversity, spatiotemporal heterogeneity across biological compartments, and rapid environmental responsiveness. Furthermore, the pleiotropic effects of metabolites—acting simultaneously as epigenetic modifiers and signaling molecules—complicate mechanistic dissection. Current therapeutic strategies targeting metabolic-epigenetic pathways demonstrate clinical promise but still face limitations in specificity, adaptive resistance, and off-target effects. Beyond cell-intrinsic effects, some metabolites exert complex immunomodulatory effects in the tumor microenvironment, presenting both challenges and opportunities for therapeutic development. By integrating these perspectives, this review aims to provide a framework for understanding cancer biology through the lens of metabolic-epigenetic regulation and highlights promising avenues for therapeutic intervention.

cancer, metabolism, epigenetics, oncometabolite

doi: [10.1360/TB-2024-1379](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1379)