© КУЛИКОВ В.А., БЕЛЯЕВА Л.Е., 2016

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.6.7

МЕТАБОЛИЗМ РАКОВОЙ КЛЕТКИ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

КУЛИКОВ В.А., БЕЛЯЕВА Л.Е.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №6. – С. 7-20.

CANCER CELL METABOLISM AS A THERAPEUTIC TARGET

KULIKOV V.A., BELYAEVA L.E.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(6):7-20.

Резюме.
Аэробный гликолиз, о котором 90 лет назад впервые сообщил известный биохимик Отто Варбург, представляет собой наиболее яркую метаболическую черту раковых клеток. Другими важными чертами изменения метаболизма в раковых клетках является активное использование глутамина и синтез высших жирных кислот. Хотя эти метаболические различия между нормальными и раковыми клетками и не абсолютны, они могут служить биохимической основой для разработки новых противоопухолевых лекарственных средств. Ингибирование гликолиза, вмешательство в метаболизм глутамина и процесс синтеза жирных кислот – это три возможных подхода в противоопухолевой терапии. Митохондриальная дисфункция, активация онкогенов, инактивация антионкогенов, условия микроокружения опухолевых клеток имеют выраженное влияние на метаболизм раковых клеток и обуславливают гетерогенность метаболических профилей среди различных типов опухолей. Очевидна важность определения специфических метаболических изменений для каждой злокачественной опухоли, чтобы иметь возможность эффективно воздействовать на ее рост. Кроме того, комбинация традиционных химиотерапевтических лекарственных средств и модуляторов метаболизма может повысить эффективность противоопухолевой терапии.
Ключевые слова: метаболизм, рак, эффект Варбурга, глутаминолиз.

Abstract.
Aerobic glycolysis, which was for the first time described 90 years ago by the biochemist Otto Warburg, represents the brightest metabolic feature of cancer cells. Other important features of the metabolism change in cancer cells are active use of glutamine and synthesis of the fatty acids. Despite the fact that these metabolic distinctions between normal and cancer cells are not absolute, they can serve as a biochemical basis for the development of new antineoplastic medicinal agents. The inhibition of glycolysis, intervention in glutamine exchange and fatty acids synthesis process are three possible approaches in antineoplastic therapy. Mitochondrial dysfunction, oncogenes activation, antioncogenes suppression, the conditions of tumour cells microenvironment exert an expressed influence on cancer cells metabolism and cause heterogeneity of metabolic profiles among various types of tumours. The importance of determining specific metabolic changes for each malignant tumour is obvious in order to have the possibility to effectively influence its growth. Besides, the combination of traditional chemotherapeutic drugs and metabolic modulators can enchance the efficacy of antineoplastic therapy.
Key words: metabolism, cancer, Warburg effect, glutaminolysis.

Исследования опухолевого роста в последние сорок лет были в основном сфокусированы на повышении функции онкогенов и/или утрате функции генов-онкосупрессоров в опухолевых клетках. Хотя данная парадигма является ведущей в биологии опухолей,

сегодня становится очевидно, что нельзя игнорировать и другие факторы, участвующие в механизмах канцерогенеза. Так, в 2011 году ведущие специалисты в биологии рака Дуглас Ханахан и Роберт Вайнберг отметили, что перепрограммирование энергетического метаболизма является характерной чертой опухолевого роста [1]. Метаболизм опухолевых клеток вызывает огромный интерес не только из-за большого числа онкогенов и генов-онкосупрессоров, вовлеченных в этот процесс, но также вследствие открытия новых лекарственных средств, ингибирующих опухолевый рост.

Эффект Варбурга и рак

В двадцатых годах прошлого века гениальный немецкий биохимик Отто Варбург установил, что раковые клетки (то есть клетки злокачественных опухолей) образуют большую часть АТФ посредством гликолиза даже в аэробных условиях, что резко контрастировало с эффектом Пастера, при котором скорость гликолиза значительно снижается в присутствии кислорода. «Гликолитическое» образование АТФ в аэробных условиях, получившее название «эффект Варбурга», характерно для многих раковых опухолей и подтверждено в разных лабораториях [2, 3]. Хотя вопрос о том, что же все-таки первично: метаболические изменения, которые запускают канцерогенез, или метаболические изменения, которые являются следствием опухолевой трансформации клетки, пока еще дебатируется, многие исследования показывают, что повышенная зависимость от гликолиза характерна для многих раковых опухолей и что гликолиз обеспечивает раковые клетки молекулами АТФ и метаболическими интермедиатами для их роста и пролиферации [2]. Распад глюкозы до лактата менее эффективный, но более быстрый процесс получения энергии. Кроме того, высокая скорость гликолиза способствует росту опухолевых клеток через повышение образования предшественников для синтеза липидов, нуклеотидов и аминокислот, а метаболические продукты гликолиза (лактат и протоны) вызывают закисление внеклеточного пространства, что способствует не только инвазии и метастазированию раковых клеток, но и их уклонению от атаки клетками иммунной системы [3].

Гетерогенность раковых клеток и метаболическая противоопухолевая терапия

Хотя картина метаболизма опухолевых клеток еще далека от завершения, сегодня предпринимаются попытки повысить эффективность лечения рака в виде стратегии, получившей название «метаболическая терапия». Противоопухолевая метаболическая терапия предполагает использование небольших молекул, способных специфично ингибировать ключевые метаболические реакции, ассоциированные с опухолевым ростом.

Энергетический метаболизм в опухолевых клетках действительно изменяется и может служить мишенью в противоопухолевой терапии. Однако необходимо иметь в виду, что изменения в метаболических путях могут быть различными для разных опухолей. Более того, даже в одной опухоли могут быть клетки с различным метаболическим фенотипом [4]. С учетом сказанного, оптимальным первым шагом в метаболической терапии опухолей является определение «биоэнергетического профиля» раковой опухоли с целью идентификации основного метаболического пути, используемого опухолевыми клетками для образования энергии. Биоэнергетический фенотип опухоли может варьировать от гликолитического до окислительного в зависимости от типа раковой опухоли, микроокружения опухолевых клеток, степени дифференцировки и стадии рака [5]. Типичный «гликолитический» фенотип раковых клеток проявляется усиленным гликолизом наряду с низкой эффективностью митохондриального окисления. В то же время, при «окислительном» фенотипе образование энергии происходит, главным образом, путем митохондриального окисления глюкозы и/или глутамина. Соответственно, для раковых клеток, имеющих «гликолический» фенотип, кажется логичной терапевтическая стратегия ингибирования гликолиза. Влияние на метаболизм глутамина может оказать значительное действие на раковые клетки, выживаемость и пролиферация которых зависят от глутамина. Однако вследствие метаболической адаптации раковых клеток представляется логичным терапевтическое воздействие на разные метаболические пути энергетического обмена с целью достижения более высокой противоопухолевой эффективности.

Терапевтическое модулирование эффекта Варбурга

Сегодня используются две терапевтические стратегии, направленные на эффект Варбурга в раковых клетках. Одна из них предполагает прямое ингибирование гликолиза посредством влияния на активность гликолитических ферментов, а вторая – непрямое ингибирование гликолиза через влияние на сигнальные пути, регулирующие этот процесс.

Прямое ингибирование гликолиза

Наиболее привлекательной мишенью для ингибирования гликолиза является вторая изоформа первого в каскаде реакций гликолиза фермента – гексокиназа-2 (рис. 1). В отличие от нормальных клеток, в раковых клетках активность и количество гексокиназы-2 значительно повышаются. Этот фермент, большая часть которого в раковых клетках связана с внешней митохондриальной мембраной через потенциалозависимый анионный канал (VDAC), играет важную роль в предотвращении апоптоза [6]. Исследователи из университета Иллинойс (Чикаго, США) под руководством профессора биохимии и молекулярной генетики Ниссим Хай вывели породу мышей, у которых можно «выключить» или удалить ген гексокиназы-2 во взрослом состоянии. Показано, что скорость и частота развития генетически индуцированных раковых опухолей легких и молочной железы у таких мышей заметно ниже, а продолжительность их жизни такая же, как у нормальных мышей [7].

Установлено, что метаболически неактивный аналог глюкозы, 2-дезоксиглюкоза, ингибирует гексокиназу-2 и тормозит опухолевый рост in vitro. При этом дезоксиглюкоза избирательно убивает раковые клетки с дефектами митохондриального дыхания или находящиеся в условиях гипоксии [8]. Однако из-за низкой противоопухолевой эффективности 2-дезоксиглюкозы in vivo сегодня изучается эффективность ее применения в комбинации с лучевой терапией и традиционными химиопрепаратами [9].

Другой ингибитор гексокиназы-2, 3-бромпируват, запускает апоптоз раковых клеток через нарушение ассоциации этого фермента с митохондриальным потенциалозависимым анионным каналом. Также обнаружено ингибирующее действие бромпирувата и на другие гликолитические ферменты, в частности 3-фосфоглицератдегидрогеназу и лактатдегидрогеназу. Кроме того, в опухолевых тканях бромпируват тормозит окислительное фосфорилирование, подавляет ангиогенез и АТФ-связывающие кассетные транспортеры, которые выводят многие лекарственные средства из клетки, способствуя тем самым развитию химиорезистентности. В 2004 году были опубликованы впечатляющие результаты применения бромпирувата в экспериментах на крысах (19 животных). Введение бромпирувата прямо в опухолевую ткань, а в некоторых случаях и внутрибюшинно, привело к полной регрессии имплантированных опухолей размером 2-3 см у всех животных за короткий период времени, практически без побочных эффектов и последующего рецидива [10]. Один из первых исследователей противоопухолевых свойств бромпирувата, сотрудник университета Дж. Гопкинса (США) Питер Педерсен, образно назвал бромпируват «троянским конем» для раковой клетки, которая принимает бромпируват за полезное для ее питания вещество, а в действительности получает молекулу, вызывающую ее гибель [11]. В присутствии бромпирувата опухолевые клетки быстро гибнут, в то время как нормальные клетки остаются неповрежденными. Это происходит из-за того, что, в отличие от опухолевых клеток, нормальные клетки не имеют на своей поверхности значительного количества переносчиков монокарбоновых кислот (МСТ-1). Противоопухолевая активность бромпирувата подтверждена в опытах на животных и другими научными лабораториями. Кроме того, ингибирование гликолиза бромпируватом не только повышает цитотоксический эффект противоопухолевых антибиотиков, даунорубицина и доксорубицина, in vitro, но также заметно тормозит опухолевый рост при его использовании в комбинации с доксорубицином опытах на животных in vivo [9]. Показано, что бромпируват также эффективен и у людей, но, к сожалению, данные пока единичны [12].

Лонидамид, производное индазол-3-карбоновой кислоты, также замедляет опухолевый рост через ингибирование гексокиназы-2, снижая потребление кислорода и образование лактата. Кроме того, лонида-

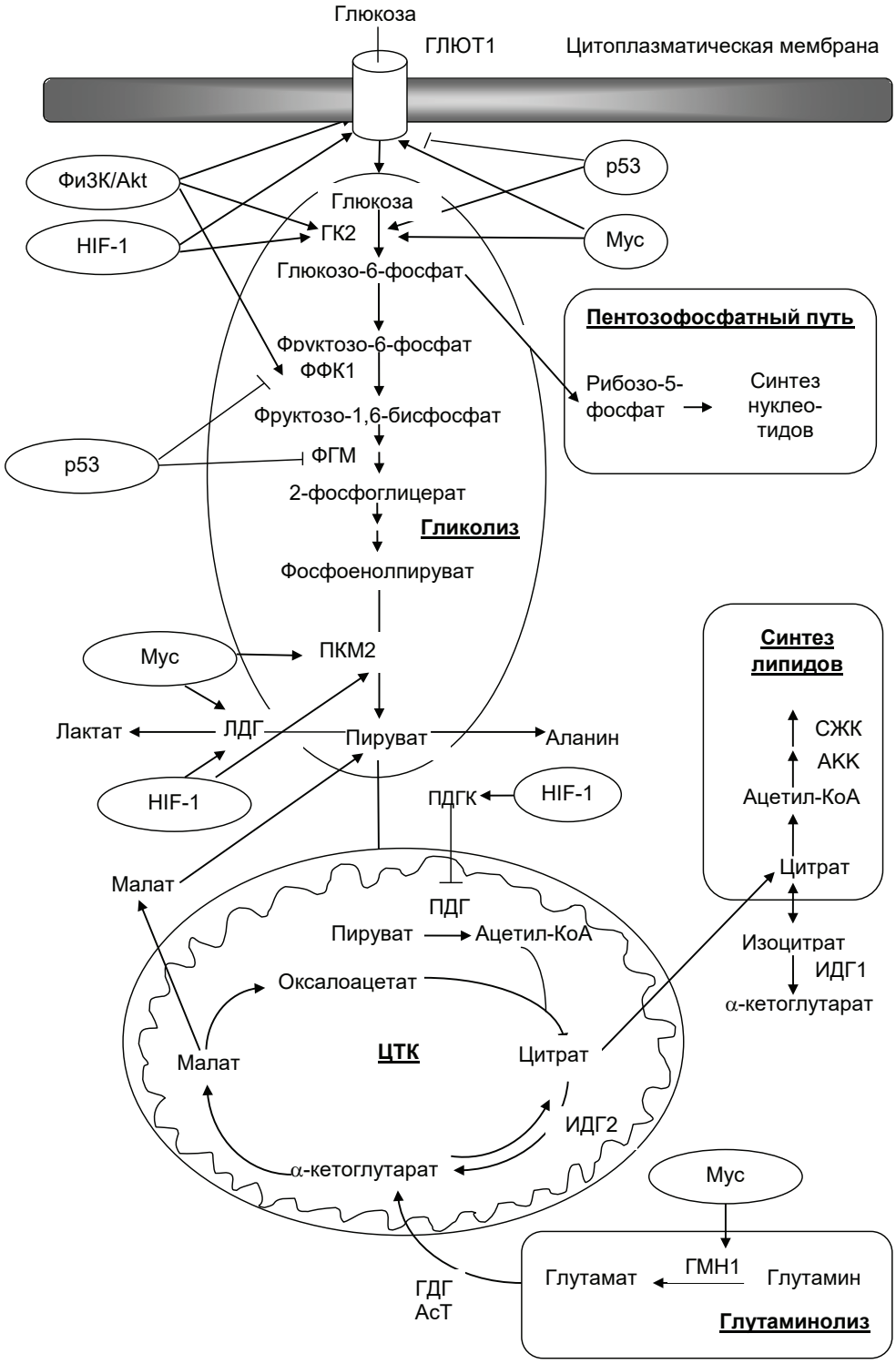


Рисунок 1 – Главные метаболические пути раковой клетки: АКК – ацетил-КоА-карбоксилаза; АСТ – аспартат-аминотрансфераза; ГДГ – глутаматдегидрогеназа; Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа; ГК–гексокиназа-2; ГЛЮТ1 – белок-переносчик глюкозы ГЛЮТ-1; ГМН1 – глутаминаза-1; ИДГ1,2 – изоцитратдегидрогеназа-1,2; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ПДГ – пируватдегидрогеназа; ПДГК – киназа пируватдегидрогеназы; ПКМ2 – пируваткиназа М2; СЖК – синтаза жирных кислот; ФГМ - фосфоглицеромутаза; ФИ3К – фосфатидилинозитол-3-киназа; Akt – протеинкиназаAkt; ФФК1 – фосфофруктокиназа-1; ЦТК – цикл трикарбоновых кислот; HIF-1 – фактор транскрипции, индуцируемый гипоксией; ⟶ – запуск метаболических реакций; ⟞ – подавление метаболических реакций.

мид ингибирует мембранные переносчики монокарбоновых кислот, что предотвращает экспорт лактата из клетки и приводит к снижению внутриклеточного pH. Также обнаружена способность лонидамида ингибировать второй дыхательный комплекс митохондрий [13]. Эффективность его комбинации с доксорубицином или цисплатином уже была оценена в клинических испытаниях у пациентов с опухолями молочной железы, яичников, легких и головного мозга [14]. В настоящее время разрабатываются новые способы доставки лонидамида в опухолевые клетки с помощью наночастиц [15].

Логичным подходом к прицельному ингибированию гликолиза является ингибирование конечного фермента анаэробного гликолиза, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), активность которой в раковых клетках повышена. Ингибирование ЛДГ как способ противоопухолевой терапии было предложено более пятидесяти лет назад. В настоящее время интерес к ЛДГ возрос благодаря двум научным наблюдениям. Во-первых, в опухолевых клетках с низким уровнем активности ЛДГ, вызванной интерферирующими РНК, обнаруживается снижение образования АТФ и развитие выраженного окислительного стресса с последующей гибелью опухолевых клеток в результате апоптоза. Во-вторых, индивидуумы с врожденным дефицитом ЛДГ характеризуются только развитием мышечной ригидности и миоглобинурии при физической нагрузке [16]. Оксамат, структурный аналог пирувата, один из первых ингибиторов ЛДГ, резко снижает скорость гликолиза и подавляет рост опухолевых клеток. К сожалению, оксамат характеризуется низким уровнем поступления в клетки и, как следствие, ингибирует пролиферацию раковых клеток только в очень высоких концентрациях. Тем не менее, установлено, что комбинация оксамата с широко применяемым химиотерапевтическим средством паклитакселом (таксолом) обладает синергичным ингибирующим эффектом на таксолорезистентные клетки [9]. Применение нового синтезированного ингибитора ЛДГ, галлофлавина, показало, что он обладает выраженной противоопухолевый активностью в культуре опухолевых клеток молочной железы [16]. Производное коричной кислоты, альфа-циано-4-гидроксициннамат, ингибируя трансмембранный транспорт лактата, также тормозит гликолиз и пролиферацию глиобластомных клеток [17].

Интересной и перспективной представляется и попытка нейтрализации низкого pH опухолевого микроокружения посредством применения бикарбоната с целью снижения инвазивности опухолей и минимизации возможности метастазирования [18]. Это направление позволит контролировать пролиферацию клеток злокачественных опухолей посредством изменения pH опухолевого микроокружения путем воздействия на активность и/или число мембранных переносчиков бикарбоната и мембранных карбоангидраз.

Другое направление в ингибировании гликолиза представляет собой воздействие на пируватдегидрогеназный ферментативный комплекс (ПДГ), от активности которого зависит судьба пирувата (либо превращение его в ацетил-КоА, либо восстановление пирувата в лактат). Киназа пируватдегидрогеназного ферментативного комплекса фосфорилирует, и тем самым ингибирует работу этого ферментативного комплекса. Ингибитор киназы ПДГ, дихлороацетат, уже более тридцати лет используется для лечения лактат-ацидоза, повышает образование из пирувата ацетил-КоА, который поступает в цикл Кребса, тем самым переключая энергетический метаболизм от гликолиза к окислительному фосфорилированию. Показано, что дихлороацетат угнетает пролиферацию раковых клеток и повышает их гибель путем апоптоза. В основе механизма действия дихлороацетата лежит: 1) инверсия гликолитического фенотипа клеток в окислительный; 2) повышение образования активных форм кислорода и активация белка p53 с последующим запуском апоптоза; 3) ингибирование траскрипционного фактора HIF-1. Терапевтическая активность дихлорацетата доказана в опытах на животных и отдельных клинических исследованиях [19]. Однако имеются научные публикации и об отсутствии противоопухолевой активности дихлороацетата как in vitro, так и in vivo [20]. Неодинаковая чувствительность к дихлороацетату разных клеточных линий опухолевых клеток может зависеть от способности его проникать в митохондрии клеток. Более того, дихлороацетат может иметь разную чувствительность к различным изоформам киназы пируватде-

гидрогеназного комплекса. Соответственно, разная чувствительность опухолевых клеток к дихлороацетату может быть результатом различной степени экспрессии этих изоформ. Применение дихлороацетата совместно с другими противоопухолевыми лекарственными средствами, включая цисплатин и триоксид мышьяка, повышает эффективность противоопухолевого лечения [20].

Так как гликолиз зависит от трансмембранного транспорта глюкозы в клетки, ингибирование мембранных переносчиков глюкозы (ГЛЮТ) является еще одним альтернативным методом для угнетения гликолиза в раковых клетках. Флоретин, ингибитор ГЛЮТ-1, индуцирует апоптоз опухолевых клеток и, кроме того, способствует преодолению лекарственной резистентности к химиопрепаратам в условиях гипоксии. Предпринимаются попытки использовать для ингибирования ГЛЮТ моноклональные антитела и антисмысловые олигонуклеотиды против SLC2A-генов, кодирующих ГЛЮТ [21].

Фосфофруктокиназа-1 (ФФК-1) является главным скорость-лимитирующим ферментом гликолиза. Активность его строго контролируется, что позволяет модулировать скорость гликолиза в зависимости от энергетического статуса клетки или направлять промежуточные продукты гликолиза в пентозофосфатный цикл. Непрямой ингибитор этого фермента, 3(3-пиридинил)-1-(4-пиридинил)-2-пропен-1-он, уменьшает захват глюкозы и тормозит рост некоторых линий раковых клеток [22]. Новое, более мощное, производное этого ингибитора, 1(4-пиридинил)-3-(2-хинолинил)-2-пропен-1-он, проходит первые фазы клинических испытаний [23].

Фосфоглицератмутаза-1 (ФГМ1) катализирует другой важный этап гликолиза – превращение 3-фосфоглицерата в 2-фосфоглицерат. Этот фермент регулирует потоки промежуточных продуктов гликолиза посредством влияния на концентрацию своего субстрата 3-фосфоглицерата, накопление которого может ингибировать 6-фосфоглюконатдегидрогеназу, фермент окислительной ветви ПФП. Утрата функций белка p53 в опухолевых клетках вследствие мутаций его гена приводит к увеличению содержания фосфоглицератмутазы-1. Быстрый метаболизм 3-фосфоглицерата способствует протеканию реакций ПФП, что создает условия для обеспечения быстро делящихся опухолевых клеток нуклеотидами. Ингибирование в раковых клетках ФГМ1 не только приводит к снижению скорости гликолиза и ПФП, но и тормозит рост опухолевых клеток [24].

Еще один важный гликолитический фермент, пируваткиназа (ПК), катализирует необратимый перенос фосфатной группы от фосфоенолпирувата к АДФ с образованием пирувата и АТФ. Пируваткиназа млекопитающих имеет 4 изоформы (M1, M2, L и R), которые присутствуют в различных типах клеток. В опухолевых клетках преобладает изоформа M2, причем в димерной, малоактивной форме, которую иногда называют опухолевой ПКМ2. Димерная форма ПК, в отличие от ее активной тетрамерной формы, имеет более низкое сродство к фосфоенолпирувату. Это обуславливает накопление в опухолевых клетках промежуточных продуктов гликолиза, что способствует их направлению на биосинтетические пути [3]. Активаторы ПКМ2, такие как TEPP-40, DASA-58 и ML-265, способствуют повышению активности ПКМ2, что сопровождается снижением скорости пролиферации опухолевых клеток при гипоксии и торможением роста опухолей у мышей вследствие замедления клеточных биосинтетических процессов [25].

Влияние на сигнальные пути, регулирующие гликолиз

а) Ингибирование HIF1-альфа. Этот транскрипционный фактор не только обуславливает активацию почти всех ферментов гликолиза, но и прямо активирует ген, кодирующий киназу-1 ПДГ. Ингибитор HIF1-альфа – РХ-478 – снижает уровень этого транскрипционного фактора через понижение количества мРНК и увеличение его убиквитинирования. Показано, что РХ-478 обладает противоопухолевой активностью при злокачественных опухолях, полученных в результате ксенотрансплантации опухолей толстого кишечника, легких, молочной железы и поджелудочной железы у мышей [26]. Другой ингибитор HIF1-альфа, акрифлавин, прямо связывается с HIF1-альфа и тормозит рост опухолей у мышей с опухолевым поражением предстательной и молочной желез [27].

б) Ингибирование фосфатидилинозитол-3-киназного/Akt/m-TOR – сигнального пути. Этот сигнальный путь играет ключевую роль в энергетическом обмене и регулирует рост и размножение клеток. Испытания на животных первых ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы, вортманина и LY294002, показали их высокую токсичность, и дальнейшие исследования были прекращены [26]. Тем не менее, новый, мощный и селективный ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы, пиктилизиб (GDC-0941), уже проходит первые фазы клинических испытаний [28]. Ингибитор фермента Akt, перифозин, блокирует перемещение Akt к клеточной мембране и, тем самым, тормозит рост целого ряда раковых клеток (легких, молочной и предстательной железы, кишечника и меланомы). В настоящее время перифозин проходит вторую фазу клинических испытаний [29]. Ингибиторы m-TOR являются производными рапамицина – классического ингибитора m-TORC1-комплекса. К ним относятся темсиролин, эверолим и дефоролим. Эти ингибиторы обладают умеренной противоопухолевой активностью против ряда опухолей. Новое поколение ингибиторов m-TOR, такие как BEZ235 и XL765, одновременно ингибируют m-TOR и фосфатидилинозитол-3-киназу и проходят первый этап клинических испытаний [30].

в) Активация аденозинмонофосфаткиназы (АМФК). Метформин – лекарственное средство, традиционно используемое для лечения сахарного диабета второго типа. В ходе эпидемиологических исследований было установлено, что прием метформина ассоциируется с уменьшением риска развития злокачественных опухолей различной локализации. В опухолевых клетках метформин активирует АМФК-сигнальный путь и ингибирует их рост. Показано, что метформин обладает противоопухолевой активностью в отношении клеток рака поджелудочной железы, молочной железы, яичников и предстательной железы [26]. Комбинация метформина и доксорубицина убивает стволовые раковые клетки в клеточной культуре [31]. В настоящее время метформин в качестве противоопухолевого лекарственного средства проходит первую и вторую фазы клинического тестирования [32]. Однако следует сделать одно важное замечание о том, что АМФ-киназа – это обоюдоострый меч, который, в зависимости от количества доступной энергии в клетке, может действовать или как опухолевый супрессор или как фактор, способствующий выживанию опухолевых клеток. Если опухолевые клетки находятся в пролиферативной фазе и получают достаточное количество нутриентов, то АМФ-киназа может проявлять онкосупрессивный эффект. Напротив, если опухолевые клетки находятся в условиях энергетического «голода», АМФ-киназа может способствовать выживанию опухолевых клеток, сдвигая энергетические пути к митохондриальному окислению. Соответственно, лекарственные средства, активирующие АМФ-киназу, следует использовать с осторожностью, принимая во внимание биоэнергетический статус опухолевых клеток [33].

Хотя ингибирование гликолиза представляет собой привлекательную мишень в лечении рака, некоторые исследования показывают, что для определенных опухолей использование только лишь ингибиторов гликолиза может быть недостаточным для полного блокирования энергетического обмена. Так, некоторые злокачественные опухоли легких, молочной железы, шейки матки, яичников, кожи, для образования АТФ, помимо гликолиза, активно используют митохондриальное окислительное фосфорилирование [34]. Это предполагает, что противоопухолевая терапевтическая стратегия ингибирования гликолиза не может считаться универсальной, но может быть вполне пригодной для раковых клеток с дефектами митохондрий или находящихся в условиях гипоксии [35].

Терапевтическое модулирование окислительного фосфорилирования

Митохондрии – важнейшие клеточные органеллы, представляющие собой «энергетические станции» клетки и способные определять судьбу клетки в целом («жить или умереть»). Опираясь на свои наблюдения, Отто Варбург предположил, что в опухолевых клетках митохондриальное дыхание повреждено, вследствие чего и повышается роль гликолитического пути получения энергии. Эта гипотеза Варбурга всегда вызывала жаркие научные споры. Хотя гликолиз и является наиболее известной метаболической чертой злокачественных опухолей, он не является универсальным

признаком всех опухолевых клеток. К тому же, и в опухолевых клетках с гликолитическим фенотипом далеко не всегда находят дефекты митохондриального окисления [34], а рост некоторых видов опухолей, по меньшей мере, в определенных условиях, крайне зависим от митохондриального окислительного фосфорилирования [36]. К тому же, метаболическая картина опухолей усложняется наличием межклеточного лактатного шаттла и обратного эффекта Варбурга. Так, было показано, что лактат, образуемый опухолевыми клетками, находящимися на значительном удалении (более 70-100 микрон) от кровеносных сосудов, то есть в условиях гипоксии, может использоваться в качестве «метаболического топлива» путем его окислительного метаболизма в опухолевых клетках, находящихся вблизи кровеносных сосудов [37]. Также при исследовании метаболического профиля неопластических эпителиальных клеток и ассоциированных с ними фибробластов (клеток стромы опухоли) обнаружено, что эпителиальные раковые клетки секретируют пероксид водорода в концентрации, способной вызвать окислительный стресс в соседних клетках опухолевой стромы. В свою очередь, это индуцирует в этих клетках гликолиз и аутофагию, которая может способствовать выживанию опухолевых клеток в условиях недостатка энергии. Лактат, высвобождаемый из клеток опухолевой стромы, может захватываться эпителиальными клетками опухоли, где он окисляется до CO_2 и H_2O через митохондриальное окисление [38]. Таким образом, терапевтическое воздействие на стромально-эпителиальное метаболическое сопряжение и метаболические пути в митохондриях представляют собой важные направления для разработки новых противоопухолевых лекарственных средств. Например, хлорохин ингибирует аутофагию в клетках опухолевой стромы и предотвращает поставку энергетических субстратов от стромы к эпителиальным опухолевым клеткам [39]. Ингибитор дыхательного комплекса I (ротенон) индуцирует развитие апоптоза в различных линиях раковых клеток [40]. Ингибитор дыхательного комплекса II, альфа-токоферилсукцинат (аналог витамина Е), вызывает «утечку» электронов с последующим образованием цитотоксичных активных форм кислорода [41]. Альфа-токоферилсукцинат конкурирует с убихиноном за связывание со вторым дыхательным комплексом, что «разрывает» поток электронов, способствуя образованию супероксиданиона. Ингибитор дыхательного комплекса III (бензилизотиоцианат) способствует образованию активных форм кислорода и индуцирует развитие апоптоза в клетках рака молочной железы, печени и легких [42]. Ингибитор дыхательного комплекса V (олигомицин) обладает противоопухолевой активностью при лечении карциномы печени [43]. Ресвератрол, натуральный компонент зеленого чая, может специфично действовать на митохондрии опухолевых клеток и обладает противоопухолевой активностью. Ресвератрол ингибирует первый и третий дыхательные комплексы митохондрий. Сегодня ресвератрол, противоопухолевые механизмы которого гораздо шире изложенных, находится на начальных фазах клинических испытаний [44].

Терапевтическое модулирование метаболизма глутамина

Еще с пятидесятых годов прошлого века стало очевидно, что клетки злокачественных опухолей потребляют значительно больше глутамина, чем неопухолевые клетки. Сегодня доказано, что метаболизм глутамина используется для восполнения уровня промежуточных продуктов ЦТК (анаплероз), что обеспечивает опухолевые клетки субстратами, необходимыми для их деления, и контролирует редокспотенциал в клетках посредством регуляции синтеза в них НАДФН и восстановленного глутатиона [3]. После поступления глутамина в клетку фермент глутаминаза превращает его в глутамат, который либо дезаминируется в альфа-кетоглутарат (интермедиат ЦТК), либо переаминируется в аспартат, используемый для биосинтеза нуклеотидов (рис.1). Глутамин также может превращаться в лактат или в аланин, если митохондриальный малат экспортируется в цитозоль и декарбоксилируется малик-ферментом в пируват. Глутаминаза-1 (ГМН1), одна из двух изоформ глутаминазы, в избыточных количествах обнаруживается в клетках различных видов злокачественных опухолей человека, а ее активность прямо коррелирует со скоростью опухолевого роста. Метаболизм глутамина непосредственно регулируется фактором транскрипции Мус

через повышение экспрессии мембранных переносчиков глутамина и глутаминазы-1. При гипоксии либо при нарушении окислительной функции митохондрий раковые клетки могут генерировать предшественники для биосинтеза липидов преимущественно путем глутаминозависимого восстановительного карбоксилирования альфа-кетоглутарата. Этот метаболический путь использует обращенные вспять некоторые реакции ЦТК. Восстановительное карбоксилирование альфа-кетоглутарата является частью метаболического перепрограммирования опухолевых клеток, ассоциированного с активацией HIF-1 даже в условиях нормоксии. В общем, только 10-25% от всего количества ацетил-КоА, используемого для синтеза жирных кислот, образуется из глутамина в условиях нормоксии, в то время как при гипоксии это количество возрастает до 80% [3].

Ранние исследования показали, что структурные аналоги глутамина, такие как 6-диазо-5-оксо-норлейцин, азасерин, ацивицин обладают значительной противоопухолевой активностью. Однако их применение сопровождалось выраженными побочными эффектами в виде нейротоксичности и гастроэнтерологических осложнений. Второй подход лечебной стратегии основывается на том, что количество мембранных переносчиков глутамина в клетку значительно повышается при развитии злокачественных опухолей. Ингибитор этих переносчиков, глутамилнитроанилид, снижает захват глутамина опухолевыми клетками и уменьшает глутаминозависимую активацию фермента mTOR, что вызывает активацию процесса аутофагии [14].

Как отмечено выше, метаболизм глутамина связан с тремя ферментами: глутаминазой, глутаматдегидрогеназой и аспартатаминотрансферазой. Вещество 968, ингибитор Rho-ГТФазы, участвующей в активации глутаминазы, ингибирует рост, миграцию и инвазию раковых клеток [45]. Полифенольное соединение, выделенное из листьев зеленого чая, эпигаллокатехина галлат, обладает рядом фармакологических эффектов, одним из которых является ингибирование глутаматдегидрогеназы. Это позволило использовать его для супрессии опухолевого роста в опытах на животных [46]. Основным метаболическим маршрутом, по которому глутамат вступает в ЦТК, является реакция переаминирования. Показано, что ингибитор аминотрансфераз, аминооксиацетат, может угнетать пролиферацию некоторых линий опухолевых клеток [46, 47].

Взаимосвязь метаболизма глюкозы и глутамина в раковых клетках

В раковых клетках метаболизм глюкозы и глутамина связаны друг с другом и активно координируются [3]. Уровень глутамина в клетках может влиять на характер захвата глюкозы. Так, повышение в клетке уровня глутамина, в конечном итоге, индуцирует усиление захвата глюкозы. В культуре опухолевых клеток с дефицитом глюкозы в питательной среде резко повышается активность фермента глутаматдегидрогеназы, который катализирует превращение глутамата в альфа-кетоглутарат, используемый в реакциях ЦТК. Это способствует выживанию опухолевых клеток даже при резко замедленном гликолизе. Напротив, торможение метаболизма глутамина в опухолевых клетках после экспериментального «выключения» глутаминазы компенсируется активацией в них пируваткарбоксилазы, которая использует пируват, образующийся в ходе гликолиза, для пополнения ЦТК оксалоацетатом. Недавно установлен еще один механизм выживания, по крайней мере, некоторых линий опухолевых клеток в условиях резкого недостатка глюкозы. Таким механизмом является метаболический путь образования фосфоенолпирувата из глутамина через повышение активности митохондриальной изоформы фосфоенолпируваткарбоксикиназы. Далее фосфоенолпируват используется для метаболических путей биосинтеза, в норме поддерживаемых метаболизмом глюкозы, таких как синтез серина и пуринов [48]. Необходимо отметить, что функция митохондриальной изоформы фосфоенолпируваткарбоксикиназы долгое время была неизвестной. Только в последнее время показано, что этот фермент является элементом программы выживания опухолевых клеток в стрессовых условиях при дефиците глюкозы, недостатке глутамина или стрессе эндоплазматического ретикулума [49].

Таким образом, существование механизмов метаболической адаптации опухолевых клеток к недостатку главных ее нутриентов предполагает, что одно лишь ингибирование

гликолиза или ингибирование только метаболизма глутамина вряд ли могут быть достаточно эффективными стратегиями в противоопухолевой терапии. Очевидно, что полученные в настоящее время научные данные только подтверждают точку зрения Отто Варбурга, высказанную им еще в 1930-м году в предисловии к английскому изданию книги «Биохимия опухолей» о том, что «чтобы убить опухолевую клетку в живом организме путем лишения ее энергии, необходимо, как и в экспериментах in vitro, ингибировать как брожение, так и клеточное дыхание».

Терапевтическое модулирование синтеза жирных кислот

Помимо эффекта Варбурга и глутаминолиза, характерным метаболическим свойством опухолевых клеток является активация синтеза высших жирных кислот [3]. Уже более полувека назад было показано, что опухолевые клетки синтезируют жирные кислоты de novo из глюкозы, а последующие исследования доказали, что ингибирование синтеза жирных кислот в этих клетках может быть использовано в качестве химиотерапевтической стратегии. Для опухолевых клеток характерен высокий уровень экспрессии генов, кодирующих ферменты липогенеза, включая цитратлиазу, ацетил-КоА-карбоксилазу и синтазу высших жирных кислот (СЖК). Ингибирование этих ферментов как in vitro, так и in vivo замедляет пролиферацию злокачественных клеток и тормозит рост опухолей. Современные данные свидетельствуют, что повышенная экспрессия СЖК важна не только для опухолевого роста, но и обуславливает развитие резистентности к химиотерапевтическим препаратам. Некоторые ингибиторы синтазы жирных кислот, такие как церуленин (природное вещество, полученное из Cephalosporium caerulens) и орлистат (додециловый эфир N-формил-L-лейцина) обладают противоопухолевой активностью и повышают эффективность противоопухолевой терапии in vitro в комбинации с антимитотическими лекарственными средствами – доцетакселом и доксорубицином [9].

Заключение

Аэробный гликолиз, о котором 90 лет назад впервые сообщил известный биохимик Отто Варбург, представляет собой наиболее яркую метаболическую черту раковых клеток. Другими важными чертами изменения метаболизма в раковых клетках является использование глутамина и активация синтеза высших жирных кислот. Хотя эти метаболические различия между нормальными и раковыми клетками и не абсолютны, они могут служить биохимической основой для разработки новых противоопухолевых лекарственных средств.

Ингибирование гликолиза, вмешательства в обмен глутамина и в процесс синтеза жирных кислот – это три возможных подхода в противоопухолевой терапии. Митохондриальная дисфункция, активация онкогенов, инактивация антионкогенов, условия микроокружения опухолевых клеток оказывают выраженное влияние на метаболизм раковых клеток и обуславливает гетерогенность метаболических профилей среди различных типов опухолей. Очевидна важность определения специфических метаболических изменений для каждой злокачественной опухоли, чтобы иметь возможность эффективно воздействовать на ее рост. Комбинация традиционных химиотерапевтических лекарственных средств и модуляторов метаболизма может повысить эффективность противоопухолевой терапии.

Литература

1. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R. A. Weinberg // Cell. – 2011 Mar. – Vol. 144, N 5. – P. 646–674.
2. Куликов, В. А. О биоэнергетике опухолевой клетки / В. А. Куликов, Л. Е. Беляева // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 5–14.
3. Куликов, В. А. Метаболическое перепрограммирование раковых клеток / В. А. Куликов, Л. Е. Беляева // Вестн. ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 5–18.
4. Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells / K. Smolkova [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2011 Jul. – Vol. 43, N 7. – P. 950–968.
5. Jose, C. Rationale for mitochondria-targeting strategies in cancer bioenergetic therapies / C. Jose, R. Rossignol // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2013 Jan. – Vol. 45, N 1. – P. 123–129.
6. Role of mitochondria-associated hexokinase II in cancer cell death induced by 3-bromopyruvate / Z. Chen [et al.] // J. Biochim. Biophys. Acta. – 2013 May. – Vol. 1787, N 5. – P. 553–560.
7. Hexokinase 2 is required for tumor initiation and maintenance and its systemic deletion is therapeutic in mouse models of cancer / K. C. Patra [et al.] // Cancer.

Cell. – 2013 Aug. – Vol. 24, N 2. – P. 213–228.
8. Maher, J. C. Greater cell cycle inhibition and cytotoxicity induced by 2-deoxy-D-glucose in tumor cells treated under hypoxic vs aerobic conditions / J. C. Maher, A. Krishan, T. J. Lampidis // J. Cancer Chemother. Pharmacol. – 2004 Feb. – Vol. 53, N 2. – P. 116–122.
9. Zhao, Y. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics / Y. Zhao, E. B. Butler, M. Tan // Cell. Death. Dis. – 2013 Mar. – Vol. 4. – P. e532.
10. Advanced cancers: eradication in all cases using 3-bromopyruvate therapy to deplete ATP / Y. H. Ko. [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004 Nov. – Vol. 324, N 1. – P. 269–275.
11. Pedersen, P. L. Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotypes, the "Warburg Effect", i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen / P. L. Pedersen // J. Bioenerg. Biomembr. – 2007 Jun. – Vol. 39, N 3. – P. 211–222.
12. A translational study «case report» on the small molecule «energy blocker» 3-bromopyruvate (3BP) as a potent anticancer agent: from bench side to bedside / Y. H. Ko [et al.] // J. Bioenerg. Biomembr. – 2012 Feb. – Vol. 44, N 1. – P. 163–170.
13. Inhibition of Mitochondrial Complex II by the Anticancer Agent Lonidamine / L. Guo [et al.] // J. Biol. Chem. – 2016 Jan. – Vol. 291, N 1. – P. 42–57.
14. Metabolic alterations in cancer cells and therapeutic implications / N. Hammoudi [et al.] // Chin. J. Cancer. – 2011 Aug. – Vol. 30. N 8. – P. 508–525.
15. Milane, L. Therapeutic efficacy and safety of paclitaxel/ lonidamine loaded EGFR-targeted nanoparticles for the treatment of multi-drug resistant cancer / L. Milane, Z. Duan, M. Amiji // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, N 9. – P. e24075.
16. Galloflavin, a new lactate dehydrogenase inhibitor, induces the death of human breast cancer cells with different glycolytic attitude by affecting distinct signalling pathways / F. Farabegoli [et al.] // Eur. J. Pharm. Sci. – 2012 Nov. – Vol. 47, N 4. – P. 729–738.
17. Metabolic targeting of lactate efflux by malignant glioma inhibits invasiveness and induces necrosis: an in vivo study // C. B. Colen [et al.] // Neoplasia. – 2011 Jul. – Vol. 13, N 7. – P. 620–632.
18. Mathupala, S. P. The pivotal roles of mitochondria in cancer: Warburg and beyond and encouraging prospects for effective therapies / S. P. Mathupala, Y. H. Ko, P. L. Pedersen // Biochim. Biophys. Acta. – 2010 Jun-Jul. – Vol. 1797, N 6/7. – P. 1225–1230.
19. Sutendra, G. P. Pyruvate dehydrogenase kinase a novel therapeutic target in oncology / G. P. Sutendra, E. D. Michelakis // Front. Oncol. – 2013 Mar. – Vol. 3. – P. 38.
20. Dual-targeting of aberrant glucose metabolism in glioblastoma / H. Shen [et al.] // J. Exp. Clin. Cancer. Res. – 2015 Feb. – Vol. 34. – P. 14.
21. Szablewski, L. Expression of glucose transporters in cancers / L. Szablewski // Biochim. Biophys. Acta. – 2013 Apr. – Vol. 1835, N 2. – P. 164–169.
22. Small molecule inhibition of 6-phosphofructo-2- kinase activity suppresses glycolytic flux and tumor growth / B. Clem [et al.] // J. Mol. Cancer Ther. – 2008 Jan. – Vol. 7, N 1. – P. 110–120.
23. Targeting 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) as a therapeutic strategy against cancer / B. F. Clem [et al.] // Mol. Cancer. Ther. – 2013 Aug. – Vol. 12, N 8. – P. 1461–1470.
24. Phosphoglycerate mutase 1 coordinates glycolysis and biosynthesis to promote tumor growth / T. Hitosugi [et al.] // Cancer. Cell. – 2012 Nov. – Vol. 22, N 5. – P. 585–600.
25. 25. Shannon, E. Targeting glucosae metabolism in patients with cancer / E. Shannon, J. Chen // Cancer. – 2014 Mar. – Vol. 120, N 6. – P. 774–780.
26. Emerging Metabolic Targets in Cancer Therapy / Y. Zhao [et al.] // Front. Biosci. (Landmark. Ed.). – 2012 Jan. – Vol. 16. – P. 1844–1860.
27. Inhibition of hypoxia inducible factor 1 and topoisomerase with acriflavine sensitizes perihilar cholangiocarcinomas to photodynamic therapy / R. Weijer [et al.] // Oncotarget. – 2016 Jan. – Vol. 7, N 3. – P. 3341–3356.
28. Phase II randomized preoperative window-of-opportunity study of the pi3k inhibitor pictilisib plus anastrozole compared with anastrozole alone in patients with estrogen receptor-positive breast cancer / P. Schmid [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2016 Jun. – Vol. 34, N 17. – P. 1987–1994.
29. Phase II study of perifosine and sorafenib dual-targeted therapy in patients with relapsed or refractory lymphoproliferative diseases / A. Guidetti [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2014. – Vol. 20, N 22. – P. 5641–5651.
30. Identification and characterization of NVP-BEZ235, a new orally available dual phosphatidylinositol 3-kinase/ mammalian target of rapamycin inhibitor with potent in vivo antitumor activity / S. M. Maira [et al.] // Mol. Cancer. Ther. – 2008 Jul. – Vol. 7, N 7. – P. 1851–1863.
31. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission / H. A. Hirsch [et al.] // Cancer. Res. – 2009 Oct. – Vol. 69, N 19. – P. 7507–7511.
32. Energy disruptors: rising stars in anticancer therapy? / F. Bost [et al.] // Oncogenesis. – 2016 Jan. – Vol. 5. – P. e188.
33. Kee, H. J. Tumor bioenergetics: an emerging avenue for cancer metabolism targeted therapy / H. J. Kee, J. H. Cheong // BMB Rep. – 2014 Mar. – Vol. 47, N 3. – P. 158–166.
34. Energy metabolism in tumor cells / R. Moreno-Sanchez [et al.] // FEBS J. – 2007 Mar. – Vol. 274, N 6. – P. 1393–1418.
35. Mitochondrial respiration defects in cancer cells cause activation of Akt survival pathway through a redox-mediated mechanism / H. Pelicano [et al.] // J. Cell. Biol. – 2006 Dec. – Vol. 175, N 6. – P. 913–923.
36. Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis / J. Y. Guo [et al.] // Genes. Dev. – 2011 Mar. – Vol. 25, N 5. – P. 460–470.
37. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice / P. Sonveaux [et al.] // J. Clin. Invest. – 2008 Dec. – Vol. 118, N 12. – P. 3930–3942.
38. Stromal-epithelial metabolic coupling in cancer: integrating autophagy and metabolism in the tumor microenvironment / U. E. Martinez-Outschoorn [et al.]

// Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2011 Jul. – Vol. 43, N 7. – P. 1045–1051.
39. The autophagic tumor stroma model of cancer or «battery-operated tumor growth»: A simple solution to the autophagy paradox / U. E. Martinez-Outschoorn [et al.] // Cell. Cycle. – 2010 Nov. – Vol. 9, N 21. – P. 4297–4306.
40. Deng, Y. T. Rotenone induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell-mediated ROS through JNK and p38 signaling / Y. T. Deng, H. C. Huang, J. K. Lin // Mol. Carcinog. – 2010 Feb. – Vol. 49, N 2. – P. 141–151.
41. Alpha-tocopheryl succinate induces apoptosis by targeting ubiquinone-binding sites in mitochondrial respiratory complex II / L. F. Dong [et al.] // Oncogene. – 2008 Jul. – Vol. 27, N 31. – P. 4324–4335.
42. Xiao, D. Benzyl isothiocyanate targets mitochondrial respiratory chain to trigger reactive oxygen species-dependent apoptosis in human breast cancer cells / D. Xiao, A. A. Powolny, S. V. Singh // J. Biol. Chem. – 2008 Oct. – Vol. 283, N 44. – P. 30151–30163.
43. Mitochondria-targeting drug oligomycin blocked P-glycoprotein activity and triggered apoptosis in doxorubicin-resistant HepG2 cell / Y. C. Li [et al.] // Chemotherapy. – 2004 Jun. – Vol. 50, N 2. – P. 55–62.
44. Clinical trials of resveratrol / K. R. Patel [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2011 Jan. – Vol. 1215. – P. 161–169.
45. Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation / J. B. Wang [et al.] // Cancer. Cell. – 2010 Sep. – Vol. 18, N 3. – P. 207–219.
46. Glutamine and cancer: cell biology, and clinical opportunities / C. T. Hensly [et al.] // J. Clin. Invest. – 2013 Sep. – Vol. 123, N 9. – P. 3678–3684.
47. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer / J. M. Thornburg [et al.] // Breast. Cancer. Res. – 2008. – Vol. 10, N 5. – P. R84.
48. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase regmulates metabolic adaptation and enables glucose-independent tumor growth / E. E. Vincent [et al.] // Mol. Cell. – 2015 Oct. – Vol. 60, N 2. – P. 195–207.
49. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) is a pro-survival, endoplasmic reticulum (ER) stress response gene involved in tumor Cell adaptation to nutrient availability / A. Mendez-Lucas [et al.] // J. Biol. Chem. – 2014 Aug. – Vol. 289, N 32. – P. 22090–22102.

Поступила 31.10.2016 г.
Принята в печать 09.12.2016 г.

References

1. Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
2. Kulikov VA, Belyaeva LE. About Bioenergy tumor cells. Vestn VGMU. 2015;14(6):5-14. (In Russ.)
3. Kulikov VA, Belyaeva LE. Metabolic reprogramming of cancer cells. Vestn VGMU. 2013;12(2):5-18. (In Russ.)
4. Smolková K, Plecitá-Hlavatá L, Bellance N, Benard G, Rossignol R, Ježek P. Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells. Int J Biochem Cell Biol. 2011 Jul;43(7):950-68. doi: 10.1016/j.biocel.2010.05.003.
5. Jose C, Rossignol R. Rationale for mitochondria-targeting strategies in cancer bioenergetic therapies. Int J Biochem Cell Biol. 2013 Jan;45(1):123-9. doi: 10.1016/j.biocel.2012.07.005
6. Chen Z, Zhang H, Lu W, Huang P. Role of mitochondria-associated hexokinase II in cancer cell death induced by 3-bromopyruvate. Biochim Biophys Acta. 2009 May;1787(5):553-60. doi: 10.1016/j.bbabio.2009.03.003
7. Patra KC, Wang Q, Bhaskar PT, Miller L, Wang Z, Wheaton W, et al. Hexokinase 2 is required for tumor initiation and maintenance and its systemic deletion is therapeutic in mouse models of cancer. Cancer Cell. 2013 Aug;24(2):213-28. doi: 10.1016/j.ccr.2013.06.014
8. Maher JC, Krishan A, Lampidis TJ. Greater cell cycle inhibition and cytotoxicity induced by 2-deoxy-D-glucose in tumor cells treated under hypoxic vs aerobic conditions. Cancer Chemother Pharmacol. 2004 Feb;53(2):116-22. doi: 10.1007/s00280-003-0724-7
9. Zhao Y, Butler EB, Tan M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics. Cell Death Dis. 2013 Mar;4:e532. doi: 10.1038/cddis.2013.60
10. Ko YH, Smith BL, Wang Y, Pomper MG, Rini DA, Torbenson MS, et al. Advanced cancers: eradication in all cases using 3-bromopyruvate therapy to deplete ATP. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Nov;324(1):269-75. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.09.047
11. Pedersen PL. Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotypes, the "Warburg Effect", i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen. J Bioenerg Biomembr. 2007 Jun;39(3):211-22. doi: 10.1007/s10863-007-9094-x
12. Ko YH, Verhoeven HA, Lee MJ, Corbin DJ, Vogl TJ, Pedersen PL. A translational study «case report» on the small molecule «energy blocker» 3-bromopyruvate (3BP) as a potent anticancer agent: from bench side to bedside. J Bioenerg Biomembr. 2012 Feb;44(1):163-70. doi: 10.1007/s10863-012-9417-4
13. Guo L, Shestov AA, Worth AJ, Nath K, Nelson DS, Leeper DB, et al. Inhibition of Mitochondrial Complex II by the Anticancer Agent Lonidamine. J Biol Chem. 2016 Jan;291(1):42-57. doi: 10.1074/jbc.M115.697516
14. Hammoudi N, Ahmed KB, Garcia-Prieto C, Huang P. Metabolic alterations in cancer cells and therapeutic implications. Chin J Cancer. 2011 Aug;30(8):508-25. doi: 10.5732/cjc.011.10267
15. Milane L, Duan Z, Amiji M. Therapeutic efficacy and safety of paclitaxel/lonidamine loaded EGFR-targeted nanoparticles for the treatment of multi-drug resistant cancer. PLoS One. 2011;6(9):e24075. doi: 10.1371/journal.pone.0024075
16. Farabegoli F, Vettraino M, Manerba M, Fiume L, Roberti M, Di Stefano G. Galloflavin, a new lactate dehydrogenase inhibitor, induces the death of human breast cancer cells with different glycolytic attitude by

affecting distinct signalling pathways. Eur J Pharm Sci. 2012 Nov;47(4):729-38. doi: 10.1016/j.ejps.2012.08.012
17. Colen CB, Shen Y, Ghoddoussi F, Yu P, Francis TB, Koch BJ, et al. Metabolic targeting of lactate efflux by malignant glioma inhibits invasiveness and induces necrosis: an in vivo study. Neoplasia. 2011 Jul;13(7):620-32.
18. Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. The pivotal roles of mitochondria in cancer: Warburg and beyond and encouraging prospects for effective therapies. Biochim Biophys Acta. 2010 Jun-Jul;1797(6-7):1225-30. doi: 10.1016/j.bbabio.2010.03.025
19. Sutendra G, Michelakis ED. Pyruvate dehydrogenase kinase a novel therapeutic target in oncology. Front Oncol. 2013 Mar;3:38. doi: 10.3389/fonc.2013.00038
20. Shen H, Decollogne S, Dilda PJ, Hau E, Chung SA, Luk PP, et al. Dual-targeting of aberrant glucose metabolism in glioblastoma. J Exp Clin Cancer Res. 2015 Feb;34:14. doi: 10.1186/s13046-015-0130-0
21. Szablewski L. Expression of glucose transporters in cancers. Biochim Biophys Acta. 2013 Apr;1835(2):164-9. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.12.004
22. Clem B, Telang S, Clem A, Yalcin A, Meier J, Simmons A, et al. Small molecule inhibition of 6-phosphofructo-2-kinase activity suppresses glycolytic flux and tumor growth. Mol Cancer Ther. 2008 Jan;7(1):110-20. doi: 10.1158/1535-7163
23. Clem BF, O'Neal J, Tapolsky G, Clem AL, Imbert-Fernandez Y, Kerr DA, et al. Targeting 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) as a therapeutic strategy against cancer. Mol Cancer Ther. 2013 Aug;12(8):1461-70. doi: 10.1158/1535-7163
24. Hitosugi T, Zhou L, Elf S, Fan J, Kang HB, Seo JH, et al. Phosphoglycerate mutase 1 coordinates glycolysis and biosynthesis to promote tumor growth. Cancer Cell. 2012 Nov;22(5):585-600. doi: 10.1016/j.ccr.2012.09.020
25. Shannon E, Chen J. Targeting glucosae metabolism in patients with cancer. Cancer. 2014 Mar;120(6):774-80. doi: 10.1002/cncr.28501
26. Zhao Y, Liu H, Riker AI, Fodstad O, Ledoux SP, Wilson GL, et al. Emerging Metabolic Targets in Cancer Therapy. Front Biosci (Landmark Ed). 2011 Jan;16:1844-60.
27. Weijer R, Broekgaarden M, Krekorian M, Alles LK, van Wijk AC, Mackaaij C, et al. Inhibition of hypoxia inducible factor 1 and topoisomerase with acriflavine sensitizes perihilar cholangiocarcinomas to photodynamic therapy. Oncotarget. 2016 Jan;7(3):3341-56. doi: 10.18632/oncotarget.6490
28. Schmid P, Pinder SE, Wheatley D, Macaskill J, Zammit C, Hu J, et al. Phase II randomized preoperative window-of-opportunity study of the pi3k inhibitor pictilisib plus anastrozole compared with anastrozole alone in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2016 Jun;34(17):1987-94. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9179
29. Guidetti A, Carlo-Stella C, Locatelli SL, Malorni W, Mortarini R, Viviani1 S, et al. Phase II study of perifosine and sorafenib dual-targeted therapy in patients with relapsed or refractory lymphoproliferative diseases. Clin Cancer Res. 2014;20(22):5641-51.
30. Maira SM, Stauffer F, Brueggen J, Furet P, Schnell C, Fritsch C, et al. Identification and characterization of NVP-BEZ235, a new orally available dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor with potent in vivo antitumor activity. Mol Cancer Ther. 2008 Jul;7(7):1851-63. doi: 10.1158/1535-7163
31. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsichlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. Cancer Res. 2009 Oct;69(19):7507-11. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2994
32. Bost F, Decoux-Poullot AG, Tanti JF, Clavel S. Energy disruptors: rising stars in anticancer therapy? Oncogenesis. 2016 Jan;5:e188.
33. Kee HJ, Cheong JH. Tumor bioenergetics: an emerging avenue for cancer metabolism targeted therapy. BMB Rep. 2014 Mar;47(3):158-66.
34. Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, Saavedra E. Energy metabolism in tumor cells. FEBS J. 2007 Mar;274(6):1393-418. doi: 10.1111/j.1742-4658.2007.05686.x
35. Pelicano H, Xu RH, Du M, Feng L, Sasaki R, Carew JS, et al. Mitochondrial respiration defects in cancer cells cause activation of Akt survival pathway through a redox-mediated mechanism. J Cell Biol. 2006 Dec;175(6):913-23. doi: 10.1083/jcb.200512100
36. Guo JY, Chen HY, Mathew R, Fan J, Strohecker AM, Karsli-Uzunbas G, et al. Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis. Genes Dev. 2011 Mar;25(5):460-70. doi: 10.1101/gad.2016311
37. Sonveaux P, Végran F, Schroeder T, Wergin MC, Verrax J, Rabbani ZN, et al. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. J Clin Invest. 2008 Dec;118(12):3930-42.
38. Martinez-Outschoorn UE, Pavlides S, Howell A, Pestell RG, Tanowitz HB, Sotgia F, et al. Stromal-epithelial metabolic coupling in cancer: integrating autophagy and metabolism in the tumor microenvironment. Int J Biochem Cell Biol. 2011 Jul;43(7):1045-51. doi: 10.1016/j.biocel.2011.01.023
39. Martinez-Outschoorn UE, Whitaker-Menezes D, Pavlides S, Chiavarina B, Bonuccelli G, Casey T, et al. The autophagic tumor stroma model of cancer or «battery-operated tumor growth»: A simple solution to the autophagy paradox. Cell Cycle. 2010 Nov;9(21):4297-306. doi: 10.4161/cc.9.21.13817
40. Deng YT, Huang HC, Lin JK. Rotenone induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell-mediated ROS through JNK and p38 signaling. Mol Carcinog. 2010 Feb;49(2):141-51. doi: 10.1002/mc.20583
41. Dong LF, Low P, Dyason JC, Wang XF, Prochazka L, Witting PK, et al. Alpha-tocopheryl succinate induces apoptosis by targeting ubiquinone-binding sites in mitochondrial respiratory complex II. Oncogene. 2008 Jul;27(31):4324-35. doi: 10.1038/onc.2008.69
42. Xiao D, Powolny AA, Singh SV. Benzyl isothiocyanate targets mitochondrial respiratory chain to trigger reactive oxygen species-dependent apoptosis in human breast cancer cells. J Biol Chem. 2008 Oct;283(44):30151-63. doi: 10.1074/jbc.M802529200
43. Li YC, Fung KP, Kwok TT, Lee CY, Suen YK, Kong

SK. Mitochondria-targeting drug oligomycin blocked P-glycoprotein activity and triggered apoptosis in doxorubicin-resistant HepG2 cell. Chemotherapy. 2004 Jun;50(2):55-62. doi: 10.1159/000077803
44. Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, Brown K. Clinical trials of resveratrol. Ann N Y Acad Sci. 2011 Jan;1215:161-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05853.x
45. Wang JB, Erickson JW, Fuji R, Ramachandran S, Gao P, Dinavahi R, et al. Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation. Cancer Cell. 2010 Sep;18(3):207-19. doi: 10.1016/j.ccr.2010.08.009
46. Hensley CT, Wasti AT, DeBerardinis RJ. Glutamine and cancer: cell biology, and clinical opportunities. J Clin Invest. 2013 Sep;123(9):3678-84. doi: 10.1172/JCI69600
47. Thornburg JM, Nelson KK, Clem BF, Lane AN, Arumugam S, Simmons A, et al. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer. Breast Cancer Res. 2008;10(5):R84. doi: 10.1186/bcr2154
48. Vincent EE, Sergushichev A, Griss T, Gingras MC, Samborska B, Ntimbane T. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase regmulates metabolic adaptation and enables glucose-independent tumor growth. Mol Cell. 2015 Oct;60(2):195-207. doi: 10.1016/j.molcel.2015.08.013
49. Méndez-Lucas A, Hyroššová P, Novellasdemunt L, Viñals F, Perales JC. Mitochondrial phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK-M) is a pro-survival, endoplasmic reticulum (ER) stress response gene involved in tumor Cell adaptation to nutrient availability. J Biol Chem. 2014 Aug;289(32):22090-102. doi: 10.1074/jbc.M114.566927

Submitted 31.10.2016
Accepted 09.12.2016

Сведения об авторах:
Куликов В.А. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:
Kulikov V.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of General and Clinical Biochemistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Belyaeva L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК. E-mail: slakulikov@yandex.ru – Куликов Вячеслав Анатольевич.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General and Clinical Biochemistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: slakulikov@yandex.ru –Kulikov Vyacheslav A.*