

吕志民：揭秘肿瘤代谢的复杂机制

● 马丹萌

肿瘤代谢，一个始于百年前的研究领域，但人们至今对其知之甚少。

上世纪20年代，德国生理学家Otto Warburg发现，与健康细胞依靠线粒体氧化糖类分子释放大能量不同，大多数肿瘤细胞是通过糖酵解作用为自身供能，这一现象后来被称作Warburg效应，打开了肿瘤代谢领域的大门。

然而，Warburg效应乍听起来有违常理：糖酵解方式产生能量的效率远低于线粒体氧化磷酸化，健康细胞只有在缺氧的情况下才会选择糖酵解，为什么能够快速增殖的肿瘤细胞会选择效率更低的代谢方式？肿瘤细胞的糖代谢机制是什么？与正常细胞的糖代谢有没有区别？

如今已是浙江大学转化医学院院长的吕志民回忆，正是这些原始的问题和好奇心，驱动着自己在肿瘤代谢领域持续不断地探索。二十余年来，他在找寻答案的过程中，层层穿透肿瘤代谢奥秘，让肿瘤细胞内外部盘根错节的调控机制逐渐明晰。

“旧瓶装新酒”， 代谢酶竟能调控表观遗传

吕志民曾在本科毕业后做过5年医生，但当时始终为肿瘤患者没有太多治疗手段而苦恼，后来毅然决定转型，投身肿瘤基础科研。

1999年，吕志民在美国Salk Institute癌症研究中心读博士后，师从有“激酶之王”之称的Tony Hunter教授。结束博士后生涯后，吕志民开始在肿瘤领域享有盛名的M.D. 安德森癌症中心“大展拳脚”。研究之初，他“瞄准”的是与Warburg效应相关的肿瘤细胞糖酵解过程，但吕志民逐渐发现，肿瘤代谢的过程远比其预想的复杂。

在研究肿瘤转移的过程中，一次偶然的机会，吕志民发现原本应存在于细胞浆中的糖代谢酶出现在了细胞核内。他突然意识到，这些酶可能还有未被发现的功能。

2011年，一篇Nature杂志上发表的论文引发业界高度关注。吕志民团队发现，当细胞受到生长因子EGF信

号刺激时，会诱导M2型丙酮酸激酶(PKM2)易位进入细胞核。PKM2是在Warburg效应中发挥关键性作用的酶，但在细胞核中，其可以通过非代谢机制调控周期蛋白cyclin D1的表达，最终促进细胞增殖和肿瘤形成。

这一研究让细胞代谢与细胞周期进程这两大肿瘤调控机制因一个代谢酶而产生关联。“葡萄糖代谢过程中几个重要的酶，会跑到细胞核里进行基因转录，转录形成的正是葡萄糖代谢酶本身。”吕志民说，通过反馈式调节机制，葡萄糖代谢链条上的许多酶最终实现高表达，进而导致Warburg效应。

此外，今年10月，吕志民团队在Nature Cell Biology杂志上发表的论文揭示，代谢酶不仅可以作为蛋白激酶，还可以作为蛋白磷酸酶，行使非代谢功能。

继PKM2和FBP1之后，吕志民团队陆续发现，包括果糖激酶A(KHK-A)、磷酸葡萄糖酸激酶(PGK1)、磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶1(PCK1)、胆碱激酶(CHK α)、己糖激酶2(HK2)等在内的重要蛋白，都能够调控肿瘤细胞的基因表达、细胞有丝分裂包括胞浆分裂等，促进肿瘤的发生发展。这些非代谢的“兼职”功能，是一片未知的汪洋。

2021年，吕志民曾到西湖大学作报告。在报告题目中，他用“旧瓶装新酒”形容肿瘤代谢领域的发展。“肿瘤代谢的概念已经有近百年的历史了，这就是我们说的‘旧瓶’，但里面的认知内容一直在不断丰富。”

揭示多维立体的代谢机制网络

更意外的是，伴随着对“新酒”的探索，吕志民对“旧瓶”的认识也不断深入。

传统上，科学家已经认识到生长因子和肿瘤的形成密切相关，肿瘤表面的生长因子受体一直以来是抗肿瘤靶向药研发的热门靶点，比如针对ErbB受体酪氨酸激酶家族中的表皮细胞生长因子受体(EGFR)、HER2、HER3等靶点，都已经诞生了一批疗效显著的里程碑式抗癌药，但激活这

些受体为什么能够促进肿瘤，更深层次的机制始终不清晰。

吕志民针对那些会“跑进”细胞核的代谢酶的偶然发现，揭开了生长因子受体激活如何导致Warburg效应进而导致肿瘤发生机制的一角——在关于PKM2的研究中，糖代谢酶会因受到生长因子受体激活而异构化，从细胞浆易位到细胞核，宏观调控基因表达，这就提示了Warburg效应能够通过细胞核的反馈性调节转录完成。

伴随着他的研究，肿瘤细胞在体内代谢的机制图景愈发广阔和清晰。在糖代谢之外，吕志民目前正探究肿瘤细胞特殊的脂质代谢机制，以及糖脂代谢之间的关联。“更广一点说，代谢不只是细胞本身的代谢，肿瘤的代谢也会影响到它周边的细胞，也就是肿瘤微环境的代谢，包括免疫系统的代谢。”吕志民说。

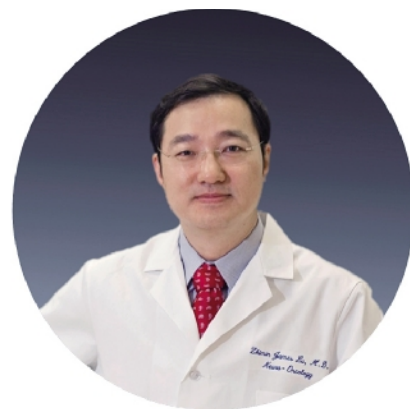
今年8月，吕志民团队在Cell Metabolism上发表论文，报道了Warburg效应会影响肿瘤免疫细胞的逃逸，影响细胞程序性死亡-配体1(PD-L1)的高表达，进而导致肿瘤细胞不再受到免疫细胞攻击。肿瘤代谢自此也与免疫逃逸建立了联系，并为目前研发火热的PD-1/PD-L1疗法带去了更多联合用药的启示。

从糖代谢，到脂代谢，再到微环境代谢，乃至与其他肿瘤特性产生关联，吕志民的研究已经逐步形成了一个立体、多维的肿瘤代谢活动交织的网络。“我们一步步做出了肿瘤代谢从点、到线、到面、到网络的研究。”

调节肿瘤代谢， 找到精准治疗的突破口

肿瘤基础研究，绝不只是停留在实验室里的工作。吕志民希望，理论上的突破能带给人们更多临床诊疗启示。

他的研究为肿瘤精准治疗提供了一系列具有潜力的分子靶点和抑制肿瘤增殖转移的新思路。比如，通过了解糖代谢酶能够直接调控基因表达，研究者可以尝试阻断代谢酶核转位的信号通路，可以设计能够特异性靶向细胞核代谢酶的抑制剂，可以考虑阻断



吕志民

细胞核内代谢酶与转录复合物的结合，抑或是尝试“精准”抑制代谢酶的蛋白激酶活性，而不影响其本身催化代谢反应的活性。

“我们期待可以调节肿瘤代谢，而不影响正常代谢，找到精准治疗肿瘤的突破口。”吕志民说。

有一定特殊性的肿瘤代谢酶听起来是颇具吸引力的“精准”靶点，但实际研究发现，肿瘤细胞的代谢途径常与正常细胞交织，微环境往往“牵一发而动全身”，如何在消灭肿瘤细胞的情况下不抑制自身免疫功能，不伤害正常细胞，成为巨大的难题。

“IDH1/2靶点之所以能够快速成药，是因为它存在变异，有特异性，因此可以精准地针对变异做药，但是肿瘤代谢酶的变异相对来说是比较少的，这就向大家提出挑战。”吕志民说，对于不存在特异性基因突变的肿瘤患者，想要基于代谢机制对其进行治疗，需要复杂的动态分析。

他解释道，比如同样是胰腺癌患者，其变异的基因和发病机制可能完全不同。即使是同一个病人，在疾病的早期、中期和晚期，在肿瘤增殖、侵袭和转移过程中，其代谢表现都有可能不一样。研究者必须从患者的动态变化中找到特异性结构或特异性状态，针对患者的“命门”设计出特定药物或复合式治疗方案，既能抑制肿瘤代谢，也不影响正常细胞的运转。

吕志民始终相信，“没有理论突破，临床转化研究就是无源之水。”肿瘤代谢，这个百年前就被开启的研究领域，如今依然隐藏着众多未解之谜。他期待，针对这些谜团的不懈探索，能够孕育出更多患者生命的希望。