



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.03.04

文章编号: 2095-1264(2022)03-0303-09

PKM2 在肿瘤代谢中的作用和转化研究^{*}

李 朵, 肖 迪, 楚菲依, 杨小平^{*}

(湖南师范大学医学院小分子靶向药物研究与创制湖南省重点实验室, 湖南长沙, 410013)

摘要: 肿瘤细胞的新陈代谢与正常细胞有较大差异, 肿瘤的可塑性强是导致靶向肿瘤代谢治疗研究进展缓慢的重要原因。丙酮酸激酶是细胞糖酵解通路的关键酶, 可催化磷酸烯醇丙酮酸转化为丙酮酸并产生三磷酸腺苷。M2 型丙酮酸激酶(PKM2) 可以通过增强 Warburg 效应来促进肿瘤细胞的增殖和合成代谢, 还能够进入细胞核内作为共转录因子和蛋白激酶调节基因转录, 在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。本文重点介绍了 PKM2 在 Warburg 效应、合成代谢和肿瘤微环境方面的新突破, 并简要介绍了 PKM2 的非代谢功能以及 PKM2 靶向小分子药物临床转化的最新进展, 以期治疗肿瘤提供新的思路。

关键词: M2 型丙酮酸激酶; 肿瘤代谢; Warburg 效应; 临床转化

中图分类号: R966 **文献标识码:** A

The role of PKM2 in cancer metabolism and clinical translation^{*}

LI Duo, XIAO Di, CHU Feiyi, YANG Xiaoping^{*}

(Key Laboratory of Study and Discovery of Small Targeted Molecules of Hunan Province, School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: The metabolism of cancer cells is quite different from that of normal cells, and the strong plasticity of cancer has resulted in slow progress in the field of targeting cancer metabolism therapy. Pyruvate kinase is a key enzyme in the cellular glycolytic pathway, catalyzing the conversion of phosphoenolpyruvate to pyruvate and the production of adenosine triphosphate. pyruvate kinase M2 isozyme (PKM2) not only can promote cancer cell proliferation and anabolism by enhancing the Warburg effect, but also can translocate to nucleus as a co-transcription factor and protein kinase to regulate gene transcription, playing an important role in tumorigenesis and development. This review focuses on the new breakthroughs of PKM2 on the Warburg effect, anabolism and tumor microenvironment, and briefly introduces the non-metabolic function of PKM2 and the latest progress in the clinical translation of PKM2-targeting small molecule drugs, providing new ideas for tumor therapy.

Keywords: PKM2; Cancer metabolism; Warburg effect; Clinical translation

前言

肿瘤细胞的新陈代谢与正常细胞不同。1920 年, Warburg 提出, 不论在有氧还是无氧条件下, 肿瘤细胞的葡萄糖摄取量和乳酸产生量都会升高, 该发现

被称为有氧糖酵解或 Warburg 效应^[1]。糖代谢相关研究是肿瘤代谢领域的开山之作, 随后核苷酸代谢的研究也取得了突破。1948 年, Farber 将叶酸拮抗剂成功用于缓解儿童急性淋巴白血病^[2]。这一系列发现将肿瘤代谢的概念推上历史舞台。20 世纪

^{*}基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82172653、81874212); 湖南省自然科学基金青年项目(2021JJ40369); 湖南师范大学医学院开放课题基金项目(KF2021017、KF2022001)。

作者简介: 李朵, 女, 硕士研究生, 实验师, 研究方向: 肿瘤药理及小分子靶向药物创制。

^{*}通信作者: 杨小平, 男, 教授, 研究方向: 肿瘤药理及小分子靶向药物创制。

80 年代,随着遗传学和分子生物学研究方法的迅速发展,人们认为,致癌基因和抑癌基因是肿瘤治疗的主要方向,癌症被视为一种遗传性疾病,迫使肿瘤代谢退居幕后^[3]。20 世纪 90 年代起,许多研究表明,肿瘤的遗传和基础代谢之间存在联系,肿瘤代谢再次成为癌症研究领域的主流^[4-6]。目前,许多代谢酶被作为靶点用于肿瘤代谢靶向治疗,成功应用的标志是 FDA 批准小分子药物 Enasidenib(2017 年)和 Ivosidenib(2018 年)上市,即突变型异柠檬酸脱氢酶 1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)和 IDH2 的抑制剂,用于治疗儿童急性淋巴白血病^[7-8]。然而,由于肿瘤代谢的可塑性,靶向肿瘤代谢治疗的研究仍进展非常缓慢。

丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)是细胞糖酵解通路的关键酶,催化磷酸烯醇丙酮酸(phospho-

enolpyruvate, PEP)转化为丙酮酸并产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),是糖酵解最后一步的限速酶。哺乳动物细胞具有 4 种 PK 异构体,分别是 PKL、PKR、PKM1 和 PKM2。PKM2 可通过增强 Warburg 效应促进肿瘤细胞的增殖和合成代谢。除作为代谢的调节剂外,PKM2 还能进入细胞核,作为共转录因子和蛋白激酶调节基因转录,在肿瘤发生发展中发挥重要作用^[9-11]。PKM2 和肿瘤代谢的关系引起了学术界的广泛重视,已有相关文献发表^[9-12]。近年来,PKM2 在肿瘤发生发展中的作用及其对肿瘤代谢的影响均取得了新的研究进展,本文重点探讨 PKM2 在 Warburg 效应、合成代谢以及肿瘤微环境方面的新突破,并简要介绍 PKM2 的非代谢功能及靶向 PKM2 的小分子药物临床转化的最新进展(图 1),旨在为肿瘤靶向治疗提供新的思路。

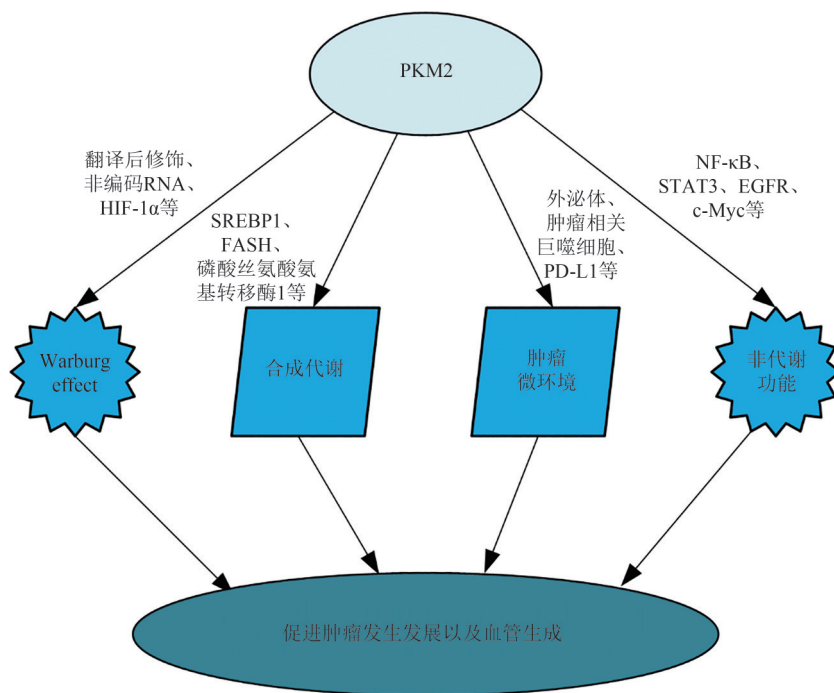


图 1 PKM2 与肿瘤代谢的关系
Fig. 1 The relationship of PKM2 and cancer metabolism

1 PKM2 简介

哺乳动物细胞中的 4 种 PK 异构体由 *PKLR* 和 *PKM* 两种基因编码,其中 *PKLR* 基因编码 PKL 和 PKR 亚型,*PKM* 基因编码 PKM1 和 PKM2 亚型。不同 PK 异构体的表达具有组织特异性:PKL 在肝、肾中表达;PKR 在红细胞中表达;PKM1 在心肌、骨骼肌和脑组织中表达;而 PKM2 表达于胚胎组织、成人大

部分正常组织以及快速增殖细胞中,是肿瘤细胞的主要表达亚型^[12-13]。PKM2 的表达受多种因素调节,其中最重要的是异质性胞核核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNP),包括 hnRNPA1、hnRNPA2 和多聚嘧啶序列结合蛋白(polypyrimidine tract binding protein, PTB),可与 *PKM* 基因结合并对转录本进行交替剪接,从而抑制外显子 9 并同时激活外显子 10^[13-14]。与以稳定四聚体形式存在的其他

PKM 异构体不同,外显子 10 编码的残基允许 PKM2 以非活性单体、低活性二聚体和 高活性四聚体的形式存在。同样由 PKM 基因剪切而来的 PKM1 和 PKM2 在序列上极为相似,PKM1 保留了外显子 9,与 PKM2 仅存在 1 个外显子的区别^[15]。尽管 PKM1 和 PKM2 的序列有较大相似性,但二者具有明显不同的催化和调节特性。目前普遍认为 PKM2 可致癌,而 PKM1 具有抑癌作用。PKM2 可在二聚体和四聚

体两种形式之间进行变构调节。高活性四聚体 PKM2 对 PEP 的亲和力较高,可促进葡萄糖通过氧化磷酸化完全氧化分解为 ATP;而低活性二聚体 PKM2 在多种肿瘤细胞中高表达,对 PEP 的亲和力较低,导致糖酵解速率低,进而引起糖酵解中间体的积累。这些中间体可参与蛋白质、核苷酸以及脂质等生物大分子的合成,有助于肿瘤细胞快速增殖(图 2)。

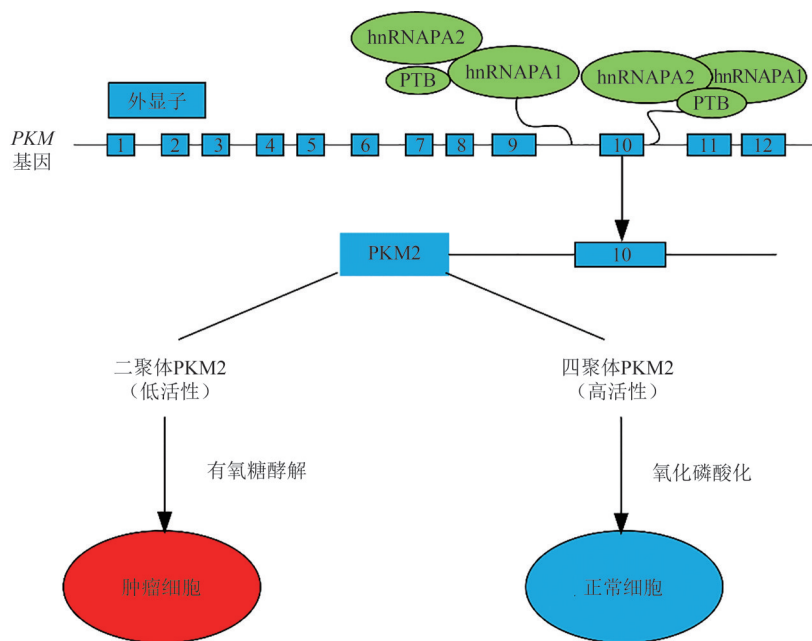


图 2 PKM2 的基因剪辑以及不同形态 PKM2 参与肿瘤细胞和正常细胞的代谢过程

Fig. 2 Gene clipping of PKM2 and different forms of PKM2 involved in the metabolic processes of tumor cells and normal cells

PKM2 在多种肿瘤细胞和组织中高表达。一项关于 PET 成像示踪剂([F]DASA-23)用于监测胶质母细胞中 PKM2 诱导的糖酵解重编程的临床研究将示踪剂[F]DASA-23 分别应用于细胞、胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)小鼠模型、健康人类志愿者和 GBM 患者。与健康志愿者相比,GBM 患者的大脑对[F]DASA-23 的摄取显著增加,该研究首次在人类受试者中实现了异常表达 PKM2 的可视化^[16]。与 PKM2 低表达肿瘤患者相比,高表达患者的总生存期和无病生存期显著缩短^[17-19]。

2 PKM2 在肿瘤代谢重编程中的作用

2.1 PKM2 和 Warburg 效应 Warburg 效应是肿瘤细胞代谢的标志性特征,肿瘤细胞代谢的异常调控将显著影响肿瘤细胞的增殖。越来越多的证据揭示,PKM2 可通过促进 Warburg 效应在肿瘤发生中

起关键作用(表 1),但其分子机制还有待探索^[20-21]。PKM2 的翻译后修饰可促进 Warburg 效应,如糖基化、泛素化、乙酰化等。Zheng 等^[22]在结直肠癌中发现,去泛素化酶 OTUB2 能够与糖酵解通路中的关键酶 PKM2 直接作用,阻碍 PKM2 与 E3 泛素连接酶 Parkin 相互作用,从而抑制 PKM2 的泛素化修饰,还可通过蛋白酶体的降解增强 PKM2 的活性,提高糖酵解效率。睾丸特异性蛋白酶 50(testes-specific protease 50, TSP50)可通过提高 PKM2 K433 乙酰化水平来降低 PKM2 的酶活性,促进 Warburg 效应,诱导 PKM2 乙酰化位点突变(K433R)显著消除 TSP50 诱导的有氧糖酵解、体外细胞增殖和体内肿瘤形成^[18]。O-(连接)-N-乙酰葡萄糖胺糖基化修饰(O-GlcNAcylation)是肿瘤细胞中 PKM2 表达的调节机制,并可充当 PKM2 和典型 Warburg 效应的代谢重编程之间的桥梁^[23]。

表 1 PKM2 对肿瘤代谢的影响
 Tab. 1 The effects of PKM2 on cancer metabolism

细胞、蛋白或非编码 RNA	功能	影响的肿瘤代谢相关类型	参考文献
OTUB2	与 PKM2 直接作用,阻碍 PKM2 与 E3 泛素连接酶 Parkin 的相互作用,抑制 PKM2 的泛素化修饰和降解,进而增强 PKM2 的活性,提高糖酵解效率	Warburg 效应	[22]
TSP50	提高 PKM2 K433 乙酰化水平,诱导 PKM2 乙酰化位点(K433R)突变,促进 Warburg 效应	Warburg 效应	[18]
O-GlcNAcylation	特异性靶向 PKM2 的 Thr405 和 Ser406,促进 Warburg 效应	Warburg 效应	[23]
HIF-1 α	进入细胞核,调控 PKM2 的表达,从而促进葡萄糖的摄取,提高糖酵解活跃程度	Warburg 效应	[25]
β -catenin	抑癌基因 APC 缺失诱导 β -catenin-PKM2 调节轴激活,促进结直肠癌中的 Warburg 效应	Warburg 效应	[26]
lncRNA HULC	增强 LDHA 和 PKM2 与 FGFR1 的结合,导致这两种酶的磷酸化水平升高,从而促进糖酵解	Warburg 效应	[29]
circRNA MAT2B	通过“海绵化”miR-338-3p 上调 PKM2 的表达,促进糖酵解和 HCC 进展	Warburg 效应	[30]
lncRNA NORAD	作为 miR-541-3p 的 ceRNA 上调 PKM2 表达,促进前列腺癌细胞释放胞外囊泡,诱导前列腺癌骨转移	Warburg 效应	[31]
lncRNA XIST	XIST/miR-137 轴可通过提高 PKM2/PKM1 的比值促进结直肠癌细胞的糖酵解,提高化疗耐受性	Warburg 效应	[32]
SREBP-1c	可下调 PKM2 表达,通过 AKT/mTOR/SREBP-1c 信号轴抑制脂质合成关键基因 FASN 表达,从而抑制膀胱癌生长	脂代谢	[36]
TMEM33	PKM2 可通过下游分子内质网跨膜蛋白 TMEM33 和泛素连接酶 RNF5 调节 SREBP 伴侣蛋白 SCAP 的稳定性,进而激活 SREBP _s 通路,促进肿瘤细胞脂质合成	脂代谢	[33]
PSAT1	选择性与 PKM2 作用,促进其进入细胞核,调节丝氨酸代谢,从而促进 EGFR 突变型肺癌细胞迁移	丝氨酸代谢	[39]
肿瘤相关巨噬细胞	M2 巨噬细胞浸润与 PDAC 细胞中的 PKM2 表达相关,同时抑制 M2 巨噬细胞极化和肿瘤细胞中 PKM2 的表达可协同抑制肿瘤生长	肿瘤微环境	[47]
PD-L1	PKM2 可促进肿瘤相关巨噬细胞诱导的 PD-L1 过表达和免疫抑制,为胰腺导管腺癌提供新的治疗靶点	肿瘤微环境	[50]
外泌体 PKM2	作为通讯物质在肿瘤微环境中传递信息,促进肿瘤的发生发展	肿瘤微环境	[52-53]

低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)是机体为适应低氧条件产生的主调节物,可在缺氧条件下被激活。活化的 HIF-1 α 会转移到细胞核内,调节包括糖酵解酶等一系列基因的转录,进而促进葡萄糖的摄取并提高糖酵解的活跃程度。大量数据证明,PKM2 受到 HIF-1 α 的调控,参与促进 Warburg 效应。辛伐他汀可通过抑制 HIF-1 α /PPAR- γ /PKM2 介导的糖酵解逆转肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞对索拉非尼的耐药性^[24]。PKM2-STAT3-HIF1 α /VEGF 信号轴在膀胱癌中发挥关键作用,PKM2 可通过促进血管生成和代谢维持肿瘤生长^[17]。在膀胱癌中,HIF-1 α 还可通过激活 ALYREF 间接上调 PKM2 的表达,从而

促进膀胱癌的糖代谢^[25]。肿瘤的基因突变与 PKM2 引起的糖代谢异常存在必然联系。抑癌基因 APC 缺失诱导的 β -catenin-PKM2 调节轴激活可促进结直肠癌中的 Warburg 效应^[26]。

近几年,通过微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circRNA) 靶向 PKM2 影响肿瘤代谢重编程的研究逐渐兴盛起来^[27-28],在多种肿瘤如肝癌、前列腺癌、结直肠癌中相继开展了非编码 RNA 调控 PKM2 表达与 Warburg 效应的研究,取得了突破性进展。lncRNA HULC 可通过乳酸脱氢酶和 PKM2 促进肝癌有氧糖酵解^[29]。低氧条件下,circRNA MAT2B 可通过 miR-338-3p/PKM2 信号轴促进糖酵解,促进

HCC 的发生发展^[30]。lncRNA NORAD 可通过 miRNA-541-3p 调控 PKM2 表达,促进前列腺癌细胞胞外囊泡释放,诱导前列腺癌骨转移^[31]。lncRNA XIST/miR-137 轴可阻碍 PKM2 向 PKM1 转化,增强结肠癌细胞的化疗耐药性,促进糖酵解^[32]。随着基因组编辑技术的发展,沉默或过表达 miRNA 或 lncRNA 可减轻脱靶效应,具有深远的治疗潜力。

2.2 PKM2 在脂代谢及其他代谢重编程中的作用

PKM2 影响肿瘤脂代谢已在多种肿瘤中被报道,如膀胱癌、骨肉瘤、肝癌和宫颈癌等^[33-36]。已有证据表明,PKM2 可控制甾醇调控元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP),调控脂肪生成和脂质摄取的关键转录因子,并与肝癌的生长有关^[34]。Tao 等^[36]在膀胱癌中发现 PKM2 与 SREBP-1c 存在相互作用,并且下调 PKM2 可导致 AKT/mTOR 信号通路失活,从而降低 SREBP-1c 的表达水平,进而直接抑制脂肪生成关键基因 *FASN* 的转录,抑制肿瘤生长。尽管这些研究表明 PKM2 可影响肿瘤的脂质合成,但其如何调控脂质合成还不清楚,具体分子机制仍有待进一步阐明。2021 年, Liu 等^[33]使用乳腺癌模型发现了 PKM2 的新机制,揭示 PKM2 可以通过下游分子内质网跨膜蛋白 TMEM33 和泛素连接酶 RNF5 调节 SREBP 伴侣蛋白 SCAP 的稳定性,进而激活 SREBPs 通路。研究者分别敲除了 py8119 鼠源乳腺癌细胞系和小鼠的 PKM2,发现全身 PKM2 缺失会提高血液中总胆固醇水平并促进移植瘤生长。虽然 PKM2 在肿瘤细胞中是促癌基因,但是直接抑制 PKM2 有提高血液中胆固醇等脂质水平的风险,可能促进肿瘤的发生发展。Khateb 等^[37]于 2021 年对 PKM2 和肿瘤脂代谢进行了详细综述,且重点评述了上述 Liu 及其团队的研究成果,提出 PKM2 在肿瘤细胞以及整个机体中对脂质代谢的差异影响突出了靶向代谢酶的复杂性,并建议在考虑将 PKM2 作为肿瘤治疗靶点时应谨慎。

丝氨酸是 PKM2 的天然配体和变构激活剂,糖酵解通量高度依赖于丝氨酸和甘氨酸的从头生物合成^[38]。丝氨酸合成途径中的关键酶磷酸丝氨酸氨基转移酶 1(phosphoserine aminotransferase 1, PSAT1) 可选择性与 PKM2 相互作用,促进 PKM2 进入细胞核,从而诱导 *EGFR* 突变型肺癌细胞迁移^[39]。Yu 等^[40]采用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术靶向敲低胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)细胞中的 PKM1/2 后,细胞仍能通过丝氨酸生物合成代谢

产生丙酮酸,且细胞增殖不受影响,这意味着敲低 PKM1/2 后 PDAC 细胞发生了代谢补偿以维持其增殖。PKM2 除了影响氨基酸代谢中的丝氨酸代谢外,还可促进还原性谷氨酰胺代谢。2018 年, Liu 等^[41]在宫颈癌细胞中发现, PKM2 在促进还原性谷氨酰胺代谢和维持质子稳态中起关键作用。有研究报道, PKM2 可使代谢流增加,促进肿瘤细胞 DNA 的合成,而抑制 PKM2 能增强 5-氟尿嘧啶抑制核苷酸合成的作用,从而阻滞细胞增殖^[42]。综上所述,除了促进 Warburg 效应外, PKM2 还可与脂质、氨基酸以及核苷酸代谢途径相互影响,在能量代谢和生物合成中发挥桥梁作用。肿瘤细胞不同代谢途径之间存在补偿机制,阻断其中某一途径后,肿瘤细胞可通过调节代谢补偿来满足自身生长和增殖的需要。因此,探索多种代谢途径抑制剂的联合治疗方案或将成为新的肿瘤代谢治疗研究方向。

2.3 PKM2 介导肿瘤微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)由肿瘤浸润性单核细胞/巨噬细胞、免疫抑制细胞、成纤维细胞、脉管系统及其分泌的炎症因子组成,对肿瘤细胞本身的代谢也有重要影响。最近,免疫疗法的成功引起了研究者对肿瘤免疫微环境的关注^[43]。研究发现, PKM2 和炎症之间存在紧密联系^[44-46]。PKM2 可通过增强氧化磷酸化和 Warburg 效应在免疫代谢中发挥重要作用,在能量代谢和肿瘤免疫之间架起了一座桥梁。M2 巨噬细胞浸润与 PDAC 细胞中 PKM2 的表达相关,双靶点抑制 M2 巨噬细胞极化和肿瘤细胞的 PKM2 表达可能是治疗 PDAC 的新方法^[47]。PKM2 与免疫检查点程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)密切相关,可上调促进 PD-L1 表达,增强 HCC 对 PD-L1 阻断治疗的反应^[48-50]。PKM2 抑制剂紫草素可通过阻滞巨噬细胞中的 PKM2/STAT3/CD163 通路抑制脉络膜新生血管形成和促血管生成因子的产生^[51]。因此,全面了解 PKM2 与免疫细胞之间的相互作用,有助于发现肿瘤治疗的潜在靶点,为免疫治疗联合小分子靶向代谢治疗提供新的方案。

肿瘤来源的细胞外囊泡是肿瘤发生过程中细胞间通讯的重要介质。低氧诱导的顺铂耐药非小细胞肺癌可通过外泌体 PKM2 向敏感细胞传递耐药性^[52]。在 HCC 患者的血浆中检测到了外泌体 PKM2, HCC 衍生的外泌体可重塑 TME,巨噬细胞分泌的细胞因子/趋化因子可以 CCL1-CCR8 轴依赖性方式加

强 PKM2-ARRDC1 的结合,进一步促进 PKM2 从肿瘤细胞中排出,通过外泌体 PKM2 促进 HCC 的发展^[53]。T 淋巴细胞来源的细胞外泌体可通过 PKM2 促进巨噬细胞脂质过氧化和迁移,从而促进腹主动脉瘤的发展^[54]。外泌体 PKM2 可作为肿瘤诊断的潜在标志物,未来需进一步研究外泌体 PKM2 重塑 TME 的机制,阐明并阻断外泌体 PKM2 在 TME 中的通讯机制,对于抑制肿瘤发生发展具有重要价值。

3 PKM2 的非代谢功能

低活性二聚体 PKM2 作为蛋白激酶或共转录因子进入细胞核,促进肿瘤发生发展,表现出独特的非代谢作用^[55]。PKM2 的核移位依赖于其 C 端的核定位信号。PKM2 入核与多种因素有关,如 HIF-1 α ^[25]、EGFR 活化^[39, 56]。EGFR 最常见的突变体 EGFR vIII 可促进 STAT3 磷酸化和 PKM2 核定位^[57]。PKM2 不仅作为转录共激活因子调节细胞核中的基因表达,也可作为蛋白激酶磷酸化主要信号通路的必需蛋白,其中报道较多的蛋白有 STAT3^[58]、HIF-1 α ^[59]、c-Myc^[60]、NF- κ B^[61]、Histone 3^[62]等。近期,PKM2 入核促进肿瘤细胞 DNA 损伤修复的研究受到了广泛关注^[63]。Sizemore 等^[64]报道,PKM2 可与 DNA 损伤反应相互作用,直接促进 DNA 双链断裂修复。Zhou 等^[57]发现,采用 siRNA 和紫草素抑制 PKM2 可增强奥拉帕尼对卵巢癌细胞的敏感性并诱导 DNA 损伤。PKM2 的非代谢功能与代谢功能相互影响,使得细胞非代

谢过程的调节依赖于细胞的代谢状态。

4 PKM2 激活剂和抑制剂的临床转化研究

PKM2 作为肿瘤代谢治疗靶点表现出显著的研究价值,PK 激活剂(Mitapivat^[65]、TEPP-46^[33]、DASA-58^[66])和抑制剂(紫草素^[57]、Benserazide^[67])也被用于 PKM2 的分子机制研究中,但临床研究进展缓慢,且不同的研究得到的结果不一致(表 2)。有研究表明,PKM2 并非肿瘤发生的必要条件,例如,PKM2 不是 APC 缺陷型结肠癌形成或进展所必需的^[68]。2018 年, Morita 及其团队报道,PKM1 表达是小细胞肺癌细胞增殖所必需的,PKM1 可激活葡萄糖分解代谢并刺激自噬,促进肺神经内分泌肿瘤进展^[69]。PKM1 在不同类型的耐药肿瘤细胞中均呈过表达^[70-71]。尽管还有许多未解之谜,但 PK 变构激活剂的临床应用研究近期取得了突破。一项源自 PKM2 激活剂的临床试验将 PK 变构激活剂用于治疗与遗传性红细胞 PKLR 突变相关的溶血性贫血^[65]。基于该项临床试验以及另一项 Mitapivat(一种 PKR 变构激活剂,又名 PYRUKYND)在健康志愿者中的安全性、药代动力学和药效学 I 期单剂量和多剂量递随随机研究^[65, 72],PYRUKYND 于 2022 年 2 月 17 日获得美国 FDA 批准,首次应用于治疗伴有 PK 缺乏症的成人溶血性贫血。PK 激活剂的上市对于推动 PKM2 激活剂和抑制剂用于抗肿瘤治疗的临床转化具有重要意义。

表 2 PKM2 抑制剂和激活剂的作用机制

Tab. 2 The mechanisms of PKM2 inhibitors and activators

药物名称	抑制/激活	作用机制	参考文献
TEPP-46	激活剂	与内源性激活因子 FBP 类似,诱导 PKM2 由二聚体转化为四聚体,提高 PKM2 的酶活性	[33]
Mitapivat	激活剂	小分子变构激活剂,通过变构结合 PK 四聚体并增强 PK 活性发挥作用	[65]
DASA-58	激活剂	与内源性激活因子 FBP 类似,诱导 PKM2 由二聚体转化为四聚体,提高 PKM2 的酶活性	[66]
紫草素	抑制剂	抑制 PKM2 的表达,抑制糖酵解	[57]
Benserazide	抑制剂	直接结合并阻断 PKM2 酶活性,从而抑制有氧糖酵解,同时促进氧化磷酸化	[67]

5 前景

近年来,围绕 PKM2 在肿瘤中的作用展开了大量研究。然而,由于 PKM1 和 PKM2 的结构非常接近,二者的转换机制不明以及高度特异性激活剂或抑制剂开发困难,PKM2 作为肿瘤代谢靶点用于临床治疗还存在不少争议。PKM2 的变构抑制剂或激活剂是否能进一步用于癌症治疗还有待进一步考

察,但变构抑制剂的研发为此开辟了新的道路。PKM2 在肿瘤代谢中独特的表达和调控方式决定了它将是肿瘤治疗领域的热点。随着生物学技术的进步,代谢组学、蛋白质组学、基因组学、合成生物学以及 CRISPR/Cas9 基因组编辑技术逐步应用于 PKM2 敲除细胞模型和动物模型,有助于加快 PKM2 的分子作用机制研究,并推动肿瘤代谢领域的发展。免疫治疗时代的到来也带来了很多利好,随着

对肿瘤微环境尤其是免疫微环境的深入研究,免疫治疗和靶向代谢酶的联合治疗方案或将成为未来研究的重要思路。

参考文献

- [1] WARBURG O, WIND F, NEGELEIN E. The metabolism of tumors in the body [J]. *J Gen Physiol*, 1927, 8(6): 519–530. DOI: 10.1085/jgp.8.6.519.
- [2] FARBER S, DIAMOND L K. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid [J]. *N Engl J Med*, 1948, 238(23): 787–793. DOI: 10.1056/NEJM194806032382301.
- [3] STINE Z E, SCHUG Z T, SALVINO J M, et al. Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(2): 141–162. DOI: 10.1038/s41573-021-00339-6.
- [4] DANG C V, SEMENZA G L. Oncogenic alterations of metabolism [J]. *Trends Biochem Sci*, 1999, 24(2): 68–72. DOI: 10.1016/s0968-0004(98)01344-9.
- [5] KIM J W, GARDNER L B, DANG C V. Oncogenic alterations of metabolism and the Warburg effect [J]. *Drug Discov Today Dis Mech*, 2005, 2(2): 233–238. DOI: 10.1016/j.ddmec.2005.04.001.
- [6] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029–1033. DOI: 10.1126/science.1160809.
- [7] STEIN E M, DINARDO C D, POLLYEA D A, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2017, 130(6): 722–731. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779405.
- [8] DINARDO C D, STEIN E M, DE BOTTON S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): 2386–2398. DOI: 10.1056/NEJMoa1716984.
- [9] DAYTON T L, JACKS T, VANDER HEIDEN M G. PKM2, cancer metabolism, and the road ahead [J]. *EMBO Rep*, 2016, 17(12): 1721–1730. DOI: 10.15252/embr.201643300.
- [10] WONG N, OJO D, YAN J, et al. PKM2 contributes to cancer metabolism [J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt A): 184–191. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.01.031.
- [11] SU Q L, LUO S P, TAN Q H, et al. The role of pyruvate kinase M2 in anticancer therapeutic treatments [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6): 5663–5672. DOI: 10.3892/ol.2019.10948.
- [12] ZHU S S, GUO Y Y, ZHANG X, et al. Pyruvate kinase M2 (PKM2) in cancer and cancer therapeutics [J]. *Cancer Lett*, 2021, 503: 240–248. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.11.018.
- [13] ZAHRA K, DEY T, ASHISH, et al. Pyruvate kinase M2 and cancer: the role of PKM2 in promoting tumorigenesis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 159. DOI: 10.3389/fonc.2020.00159.
- [14] CLOWER C V, CHATTERJEE D, WANG Z X, et al. The alternative splicing repressors hnRNP A1/A2 and PTB influence pyruvate kinase isoform expression and cell metabolism [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(5): 1894–1899. DOI: 10.1073/pnas.0914845107.
- [15] LI Y H, LI X F, LIU J T, et al. PKM2, a potential target for regulating cancer [J]. *Gene*, 2018, 668: 48–53. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.038.
- [16] BEINAT C, PATEL C B, HAYWOOD T, et al. A clinical PET imaging tracer ([18 F]DASA-23) to monitor pyruvate kinase M2-induced glycolytic reprogramming in glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(23): 6467–6478. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0544.
- [17] XIA Y, WANG X, LIU Y, et al. PKM2 is essential for bladder cancer growth and maintenance [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(4): 571–585. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-0403.
- [18] GAO F, ZHANG X J, WANG S Y, et al. TSP50 promotes the Warburg effect and hepatocyte proliferation via regulating PKM2 acetylation [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 517. DOI: 10.1038/s41419-021-03782-w.
- [19] LIU Y, WU H, MEI Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of PKM2 protein expression in cirrhotic hepatocellular carcinoma and non-cirrhotic hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15294. DOI: 10.1038/s41598-017-14813-y.
- [20] HSU M C, HUNG W C. Pyruvate kinase M2 fuels multiple aspects of cancer cells: from cellular metabolism, transcriptional regulation to extracellular signaling [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 35. DOI: 10.1186/s12943-018-0791-3.
- [21] CHHIPA A S, PATEL S. Targeting pyruvate kinase muscle isoform 2 (PKM2) in cancer: what do we know so far? [J]. *Life Sci*, 2021, 280: 119694. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119694.
- [22] YU S Y, ZANG W C, QIU Y C, et al. Deubiquitinase OTUB2 exacerbates the progression of colorectal cancer by promoting PKM2 activity and glycolysis [J]. *Oncogene*, 2022, 41(1): 46–56. DOI: 10.1038/s41388-021-02071-2.
- [23] WANG Y, LIU J, JIN X, et al. O-GlcNAcylation destabilizes the active tetrameric PKM2 to promote the Warburg effect [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(52): 13732–13737. DOI: 10.1073/pnas.1704145115.
- [24] FENG J, DAI W Q, MAO Y Q, et al. Simvastatin re-sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib by inhibiting HIF-1 α /PPAR- γ /PKM2-mediated glycolysis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 24. DOI: 10.1186/s13046-020-1528-x.
- [25] WANG J Z, ZHU W, HAN J, et al. The role of the HIF-1 α /ALYREF/PKM2 axis in glycolysis and tumorigenesis of bladder cancer [J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(7): 560–575. DOI: 10.1002/cac2.12158.
- [26] CHA P H, HWANG J H, KWAK D K, et al. APC loss induces Warburg effect via increased PKM2 transcription in colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(3): 634–644. DOI: 10.1038/s41416-020-01118-7.
- [27] PUCKETT D L, ALQURAISHI M, CHOWANADISAI W, et al. The role of PKM2 in metabolic reprogramming: insights into the regulatory roles of non-coding RNAs [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1171. DOI: 10.3390/ijms22031171.
- [28] TAO T, WU S Y, SUN Z, et al. The molecular mechanisms of lncRNA-correlated PKM2 in cancer metabolism [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(11): BSR20192453. DOI: 10.1042/BSR20192453.
- [29] WANG C Q, LI Y M, YAN S, et al. Interactome analysis reveals that lncRNA HULC promotes aerobic glycolysis through LDHA and PKM2 [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3162. DOI: 10.1038/s41467-020-16966-3.
- [30] LI Q, PAN X X, ZHU D M, et al. Circular RNA MAT2B promotes glycolysis and malignancy of hepatocellular carcinoma through the miR-338-3p/PKM2 axis under hypoxic stress [J]. *Hepatology*, 2019, 70(4): 1298–1316. DOI: 10.1002/hep.30671.

- [31] HUA Q, MI B M, XU F, et al. Hypoxia-induced lncRNA-AC020978 promotes proliferation and glycolytic metabolism of non-small cell lung cancer by regulating PKM2/HIF-1 α axis [J]. *Theranostics*, 2020, 10(11): 4762-4778. DOI: 10.7150/thno.43839.
- [32] ZHENG H L, ZHANG M, KE X Q, et al. LncRNA XIST/miR-137 axis strengthens chemo-resistance and glycolysis of colorectal cancer cells by hindering transformation from PKM2 to PKM1 [J]. *Cancer Biomark*, 2021, 30(4): 395-406. DOI: 10.3233/CBM-201740.
- [33] LIU F B, MA M, GAO A, et al. PKM2-TMEM33 axis regulates lipid homeostasis in cancer cells by controlling SCAP stability [J]. *EMBO J*, 2021, 40(22): e108065. DOI: 10.15252/embj.2021108065.
- [34] ZHAO X P, ZHAO L, YANG H, et al. Pyruvate kinase M2 interacts with nuclear sterol regulatory element-binding protein 1a and thereby activates lipogenesis and cell proliferation in hepatocellular carcinoma [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(17): 6623-6634. DOI: 10.1074/jbc.RA117.000100.
- [35] PU F F, LIU J X, JING D D, et al. LncCCAT1 interaction protein PKM2 upregulates SREBP2 phosphorylation to promote osteosarcoma tumorigenesis by enhancing the Warburg effect and lipogenesis [J]. *Int J Oncol*, 2022, 60(4): 44. DOI: 10.3892/ijo.2022.5334.
- [36] TAO T, SU Q L, XU S M, et al. Down-regulation of PKM2 decreases FASN expression in bladder cancer cells through AKT/mTOR/SREBP-1c axis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 3088-3104. DOI: 10.1002/jcp.27129.
- [37] KHATEB A, RONAI Z A. Lipid metabolism: new twists to the Yin and Yang of PKM2 in cancer [J]. *EMBO J*, 2021, 40(22): e109683. DOI: 10.15252/embj.2021109683.
- [38] YE J B, MANCUSO A, TONG X M, et al. Pyruvate kinase M2 promotes de novo serine synthesis to sustain mTORC1 activity and cell proliferation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(18): 6904-6909. DOI: 10.1073/pnas.1204176109.
- [39] BIYIK-SIT R, KRUEER T, DOUGHERTY S, et al. Nuclear pyruvate kinase M2 (PKM2) contributes to phosphoserine aminotransferase 1 (PSAT1)-mediated cell migration in EGFR-activated lung cancer cells [J]. *Cancers*, 2021, 13(16): 3938. DOI: 10.3390/cancers13163938.
- [40] YU L, TEOH S T, ENSINK E, et al. Cysteine catabolism and the serine biosynthesis pathway support pyruvate production during pyruvate kinase knockdown in pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Metab*, 2019, 7: 13. DOI: 10.1186/s40170-019-0205-z.
- [41] LIU M, WANG Y Y, RUAN Y X, et al. PKM2 promotes reductive glutamine metabolism [J]. *Cancer Biol Med*, 2018, 15(4): 389-399. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0122.
- [42] CAO Y, LIN Y, WANG D X, et al. Enhancing 5-fluorouracil efficacy through suppression of PKM2 in colorectal cancer cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(6): 1081-1086. DOI: 10.1007/s00280-018-3676-7.
- [43] CHEN M X, LIU H, LI Z, et al. Mechanism of PKM2 affecting cancer immunity and metabolism in Tumor Microenvironment [J]. *J Cancer*, 2021, 12(12): 3566-3574. DOI: 10.7150/jca.54430.
- [44] SUN X L, YAO L, LIANG H W, et al. Intestinal epithelial PKM2 serves as a safeguard against experimental colitis via activating β -catenin signaling [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(6): 1280-1290. DOI: 10.1038/s41385-019-0197-6.
- [45] OUYANG X X, HAN Y H, QU G J, et al. Metabolic regulation of T cell development by Sin1-mTORC2 is mediated by pyruvate kinase M2 [J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(2): 93-106. DOI: 10.1093/jmcb/mjy065.
- [46] ANGIARI S, RUNTSCH M C, SUTTON C E, et al. Pharmacological activation of pyruvate kinase M2 inhibits CD4+ T cell pathogenicity and suppresses autoimmunity [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 391-405.e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.10.015.
- [47] HU H, TU W Z, CHEN Y G, et al. The combination of PKM2 overexpression and M2 macrophages infiltration confers a poor prognosis for PDAC patients [J]. *J Cancer*, 2020, 11(8): 2022-2031. DOI: 10.7150/jca.38981.
- [48] PALSSON-MCDERMOTT E M, DYCK L, ZASŁONA Z, et al. Pyruvate kinase M2 is required for the expression of the immune checkpoint PD-L1 in immune cells and tumors [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1300. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01300.
- [49] LI T E, WANG S, SHEN X T, et al. PKM2 drives hepatocellular carcinoma progression by inducing immunosuppressive microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 589997. DOI: 10.3389/fimmu.2020.589997.
- [50] XIA Q, JIA J, HU C P, et al. Tumor-associated macrophages promote PD-L1 expression in tumor cells by regulating PKM2 nuclear translocation in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Oncogene*, 2022, 41(6): 865-877. DOI: 10.1038/s41388-021-02133-5.
- [51] WANG Y, XIE L Q, ZHU M H, et al. Shikonin alleviates chorioidal neovascularization by inhibiting proangiogenic factor production from infiltrating macrophages [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 213: 108823. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108823.
- [52] WANG D L, ZHAO C S, XU F, et al. Cisplatin-resistant NSCLC cells induced by hypoxia transmit resistance to sensitive cells through exosomal PKM2 [J]. *Theranostics*, 2021, 11(6): 2860-2875. DOI: 10.7150/thno.51797.
- [53] HOU P P, LUO L J, CHEN H Z, et al. Ectosomal PKM2 promotes HCC by inducing macrophage differentiation and remodeling the tumor microenvironment [J]. *Mol Cell*, 2020, 78(6): 1192-1206.e10. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.05.004.
- [54] DANG G H, LI T R, YANG D M, et al. T lymphocyte-derived extracellular vesicles aggravate abdominal aortic aneurysm by promoting macrophage lipid peroxidation and migration via pyruvate kinase muscle isozyme 2 [J]. *Redox Biol*, 2022, 50: 102257. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102257.
- [55] ALQURAIISHI M, PUCKETT D L, ALANI D S, et al. Pyruvate kinase M2: a simple molecule with complex functions [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143: 176-192. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.007.
- [56] YANG W W, XIA Y, JI H T, et al. Nuclear PKM2 regulates β -catenin transactivation upon EGFR activation [J]. *Nature*, 2011, 480(7375): 118-122. DOI: 10.1038/nature10598.
- [57] ZHOU S C, LI D, XIAO D, et al. Inhibition of PKM2 enhances sensitivity of olaparib to ovarian cancer cells and induces DNA damage [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1555-1568. DOI: 10.7150/ijbs.62947.
- [58] GAO S, CHEN M, WEI W, et al. Crosstalk of mTOR/PKM2 and STAT3/c-Myc signaling pathways regulate the energy metabolism and acidic microenvironment of gastric cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2018: 2018Nov11. DOI: 10.1002/jcb.26915.
- [59] WANG H J, HSIEH Y J, CHENG W C, et al. JMJD5 regulates

- PKM2 nuclear translocation and reprograms HIF-1 α -mediated glucose metabolism [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(1): 279–284. DOI: 10.1073/pnas.1311249111.
- [60] GAO M J, YANG J, GONG H L, et al. Trametinib inhibits the growth and aerobic glycolysis of glioma cells by targeting the PKM2/c-myc axis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 760055. DOI: 10.3389/fphar.2021.760055.
- [61] GU J J, LI X C, ZHAO L, et al. The role of PKM2 nuclear translocation in the constant activation of the NF- κ B signaling pathway in cancer-associated fibroblasts [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 291. DOI: 10.1038/s41419-021-03579-x.
- [62] WANG X, LIANG C, YAO X, et al. PKM2-induced the phosphorylation of histone H3 contributes to EGF-mediated PD-L1 transcription in HCC [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 577108. DOI: 10.3389/fphar.2020.577108.
- [63] WU S Y, CAO R X, TAO B B, et al. Pyruvate facilitates FACT-mediated γ H2AX loading to chromatin and promotes the radiation resistance of glioblastoma [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(8): e2104055. DOI: 10.1002/advs.202104055.
- [64] SIZEMORE S T, ZHANG M C, CHO J H, et al. Pyruvate kinase M2 regulates homologous recombination-mediated DNA double-strand break repair [J]. *Cell Res*, 2018, 28(11): 1090–1102. DOI: 10.1038/s41422-018-0086-7.
- [65] GRACE R F, ROSE C, LAYTON D M, et al. Safety and efficacy of mitapivat in pyruvate kinase deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(10): 933–944. DOI: 10.1056/NEJMoa1902678.
- [66] ALMOUHANNA F, BLAGOJEVIC B, CAN S Z, et al. Pharmacological activation of pyruvate kinase M2 reprograms glycolysis leading to TXNIP depletion and AMPK activation in breast cancer cells [J]. *Cancer Metab*, 2021, 9(1): 5. DOI: 10.1186/s40170-021-00239-8.
- [67] ZHOU Y Y, HUANG Z N, SU J, et al. Benserazide is a novel inhibitor targeting PKM2 for melanoma treatment [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(1): 139–151. DOI: 10.1002/ijc.32756.
- [68] LAU A N, ISRAELSEN W J, ROPER J, et al. PKM2 is not required for colon cancer initiated by APC loss [J]. *Cancer Metab*, 2017, 5: 10. DOI: 10.1186/s40170-017-0172-1.
- [69] MORITA M, SATO T, NOMURA M, et al. PKM1 confers metabolic advantages and promotes cell-autonomous tumor cell growth [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 355–367. e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.02.004.
- [70] OKAZAKI M, FUSHIDA S, TSUKADA T, et al. The effect of HIF-1 α and PKM1 expression on acquisition of chemoresistance [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1865–1874. DOI: 10.2147/CMAR.S166136.
- [71] TANIGUCHI K, SAKAI M K, SUGITO N, et al. PKM1 is involved in resistance to anti-cancer drugs [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(1): 174–180. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.074.
- [72] YANG H, MERICA E, CHEN Y, et al. Phase 1 single- and multiple-ascending-dose randomized studies of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of AG-348, a first-in-class allosteric activator of pyruvate kinase R, in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2019, 8(2): 246–259. DOI: 10.1002/cpdd.604.

收稿日期: 2022-04-19 校稿: 李征 于静

本文引用格式: 李朵, 肖迪, 楚菲依, 等. PKM2在肿瘤代谢中的作用和转化研究[J]. *肿瘤药 学*, 2022, 12(3): 303–311. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.03.04.

Cite this article as: LI Duo, XIAO Di, CHU Feiyi, et al. The role of PKM2 in cancer metabolism and clinical translation[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(3): 303–311. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.03.04.