نقش میکرو محیط های مختلف تومور در گوناگونی فنوتیپ های متابولیک تومور

سعید پیرمرادی[۱]، حسن داریوش نژاد[۲]، وجیهه قربان زاده[۳]، حامد اسمعیل لشگریان*[۲]

۱- گروه آموزشی بیوشیمی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- گروه آموزشی بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۳- مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

یافته / دوره بیست و یکم / شماره ۴ / زمستان ۹۸ / مسلسل ۸۲

چکیده

دریافت مقاله: ۹۸/۸/۱۲ پذیرش مقاله: ۹۸/۹/۲۷

تومورزایی یک فرآیند پیچیده و پویا است. میکرو محیط تومورها نقش مهمی در شکل گیری، آغاز و پیشرفت تومورها بر عهده دارد. مطالعات انجام شده بر روی تحولات نئوپلاستی که بر رویدادهای میکرومحیطهای تومورها متمرکز شده اند اثرگذاری آن در پیشرفت تومور را نشان می دهند. پیش از متاستاز تومورها، تومورهای اولیه فاکتورهایی را ترشح می کنند که این باعث ایجاد یک محیط مناسب متابولیکی پیش از متاستاز تومورها می شود، این شرایط، میکرومحیط را برای رشد بهتر و مناسب تر تومور مهیا می کند. از طرف دیگر، سلولهای تومور بطور مداوم با ریز محیط اطراف ارتباط برقرار می کنند و هدف قرار دادن ریزمحیط تومور می تواند درمان سنتی را تکمیل کرده و نتایج درمانی را برای این بدخیمی ها بهبود بخشد. در این مقاله سعی ما بر این است تا با معرفی و نگاه کلی بر میکرومحیط تومور به بررسی اهمیت آن در تومورزایی و متابولیسم سرطان بپردازیم.

واژه‌های کلیدی: ریزمحیط تومور، فنوتیپ متابولیک، اکسیداسیون اسید چرب، پروسه متابولیک.

***آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی.**

پست الکترونیک: hamedesmaiili@gmail.com

مقدمه

آغاز قرن بیست و یکم، پیشرفت های جدید در تحقیقات سرطان، از جمله گسترش دانش در مورد میکرومحیطهای تومور (TME) را ارائه داد. از آنجا که میکرومحیط های تومورها حاوی نیچ هایی (Niche) هستند که در آن سلول های سرطانی، فیبروبلاست، لنفوسیت ها و سلول های ایمنی ساکن هستند، بدین خاطر آنها نقشی کلیدی در توسعه، تمایز، بقا و تکثیر سلول های سرطانی ایفا می کنند. در طول پیشرفت سرطان، میکرومحیطهای تومور نیز به طور مداوم در حال تغییر و تکامل هستند که این باعث می شود تا سلول های سرطانی بتوانند خود را با شرایط جدید سازگار کنند. ناهمگنی سرطان، که بیانگر میزان گسترش تکاملی، ساختار سلولی، متابولیسم و بیان ژن است، علی رغم وجود پیشرفت های تحقیقاتی، چالش هایی را برای درمان سرطان ایجاد کرده است. در این مقاله بحث خواهد شد که چگونه محیط های مختلف تومور منجر به سازگاری متابولیک خاصی می شود که باعث پیشرفت سرطان در آن می شود (۱،۲)

۱-میکرومحیط های توموری

میکرومحیط تومور، یا محیط اطراف سلول های سرطانی، مخلوط ناهمگونی از سلول های ایمنی، سلول های اندوتلیال، مواد ترشح شده از سلول ها و اندام های بدن و فیبروبلاست ها است (شکل۱) (۳). در داخل این نیچ کوچک، تومور در شرایط هیپوکسیا، کمبود مواد مغذی و نکروز می تواند با یک برنامه ریزی متفاوت متابولیکی، زنده بماند. اما سوال این است که: چگونه میکرو محیط زیستی تومور، آنها را برای بقای سلول های سرطانی در چنین شرایطی حفظ می کند و چه امکاناتی در اختیار انها قرار میدهد؟

وینبرگ و هاناهان در یک مطالعه نشان دادند که شش ویژگی کلی سلول های سرطانی مهم برای رشد بدخیم مورد نیاز است که عبارتند از: (الف) خودکفایی در سیگنال های رشد، (ب) عدم حساسیت به سیگنال ضد رشد (ج) فرار از آپوپتوز (د) پتانسیل تکثیر بی حد و مرز (ه) آنژیوژنز پایدار و (خ) فرار بافتی و متاستاز (۴). علیرغم تنوع این عوامل در پیشرفت تومورها، این نوع توانایی ها دراکثریت تومورها و نه همه انواع تومورها، مشترک هستند. علاوه بر این، این ویژگی ها مثل بی ثباتی ژنومی در سلول های سرطانی و التهاب ترومبوز در انواع مختلف تومور، از طریق مکانیزم هایی متمایز و ژنهای چندگانه متفاوت تومورها، ایجاد می شوند. نشانه ها و علائم سرطان، بینش بیشتری نسبت به فرصت های بالقوه برای مداخلات اولیه جهت درمان سرطان به محققان ارائه می دهند (۵).

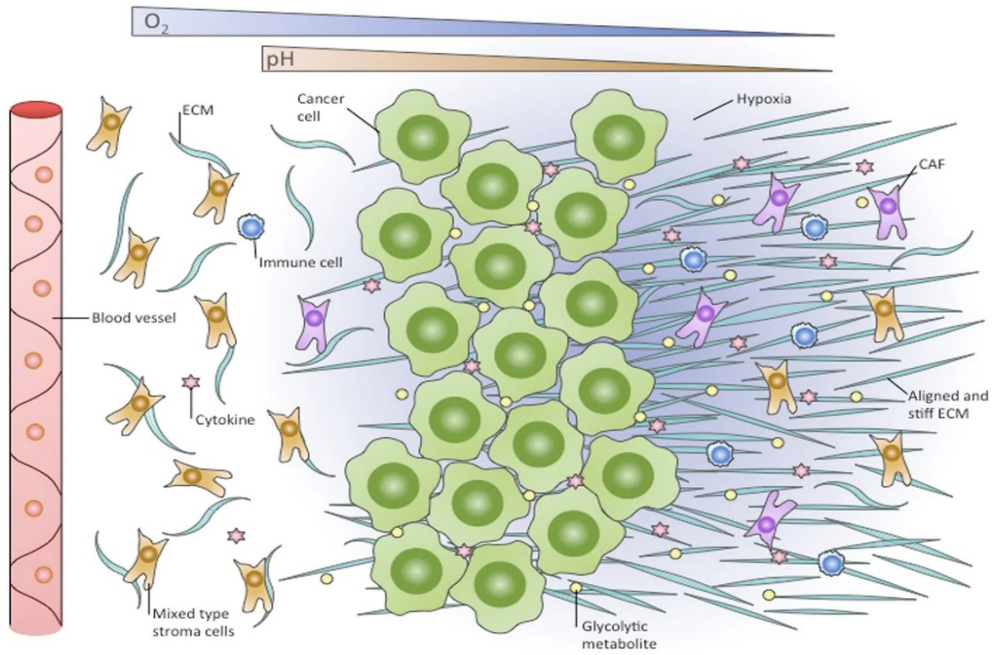
از میان نیازهای اولیه سلول های سرطانی، میتوان به نیاز به تولید سریع ATP، سنتز ماکرومولکول ها و نگهداری و حفظ وضعیت بازسازی سلولی اشاره کرد. ماهیت موذیانه تومورها در تصمیم گیری آنها برای زندگی متوقف نمی شود، بلکه با کمک عواملی خاص و قربانی کردن بافت های مجاورشان، از آنها جهت انتشار و گسترش سلول های سرطانی استفاده می کنند. همچنین تومورها مسیرهای جایگزینی برای تغذیه و مهمتر از همه، زنده ماندن را ایجاد می کنند. تفاوت در منشاء سرطان و مرحله پیشرفت آن در نهایت منجر به شکل گیری ناهمگونی در سرطان و اجزای مرتبط با متابولیسم سرطان می شود (۷).

۲-میکرو محیط های مختلف تومور منجر به فنوتیپ های متابولیک مختلف در آنها می شود

۲-۱. سلول های سرطانی خود را با تغییرات موجود، دسترس بودن مواد مغذی و اکسیژن، بوسیله تغییر مسیرهای متابولیسم سازگار میکنند

میکرومحیط های توموری نامناسب، هیپوکسی، pH پایین وکمبود مواد مغذی، ویژگی هایی کلیدی در تعیین فنوتیپ های متابولیکی هستند. مطالعات مختلف نشان داده اند که سلول های سرطانی با اتخاذ مسیرهای متابولیکی متناوب و تغییر این مسیرها به مواد مغذی و اکسیژن دسترسی پیدا می کنند تا بتوانند انرژی و ماکرومولکول های مورد نیاز برای تکثیر سلولی را فراهم کنند که مهمترین این مسیرها عبارتند از: اکسیداسیون اسید های چرب، پاکسازی چربی، مسیرهای

تنفسی سلول های جایگزین، و مکانیسم هایی که توسط سلول های سرطانی تحت هیپوکسی و نورموکسی انجام می شوند (۱۱-۸). شرایط داخلی مواد مغذی و اکسیژن ضعیف میکرومحیط های توموری که موجب سرطان می شوند با ایجاد تغییرات متابولیک به زنده ماندن سلولهای سرطانی در این محیط های نامناسب کمک میکنند (۱۲). تحت شرایط کمبود اکسیژن، فسفوریلاسیون اکسیداتیو یا سایر واکنشهای هوازی محدود می شود. این حالت، شرایط تعادل redox را مختل می کند و سیگنالینگ سلولها را تحت تاثیر قرار می دهد. افزایش سطح گونه های اکسیژن واکنش پذیر (ROS) که منجر به آسیب به چربی ها، پروتئین ها و DNA می شود را به عنوان استرس اکسیداتیو تعریف می کنند (۱۳). با توجه به کاهش میزان اکسیژن، سلول های هیپوکسیک برای تولید انرژی به گلیکولیز بی هوازی وابسته می شوند، در حالیکه مقدار کمی اکسیژن باعث می شود تا آنها تولید ATP را از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو انجام دهند (۱۴). در میکرومحیط های توموری که سطوح بالای استرس اکسیداتیو را نشان می دهند، مواد مغذی می توانند منجر به تکثیر سلول های سرطانی شوند [۱۱، ۱۲]. به عنوان مثال، رشد سرطان پستان به میکرومحیط های توموری مربوط است، که در آن انجام واکنش در شرایط استرس اکسیداتیو منجر به تولید ROS می شود (۱۵, ۱۶). به همین ترتیب، یک مطالعه توسط Le و همکاران انجام شد که دریافتند افزایش تولید ROS در پاسخ به استرس اکسیداتیو تحت شرایط هیپوکسی بوجود می آید. بنابراین، می توان نتیجه گرفت که سلول های سرطانی به عنوان یک روش برای زنده ماندن در هیپوکسی، به گلوتامین برای فرایندهای بیوانرژتیک و redox homeostasis وابسته می شوند (۱۷).



شکل ۱. تومور به سرعت در حال رشد منجر به کاهش میزان اکسیژن رسانی سرطان و سلولهای استرومائی توموری که دور از رگهای خونی هستند می شود. در هیپوکسی، این سلولها به متابولیسم گلیکولیتیک تغییر می کنند، که به اسیدی شدن ریز محیط زیست تومور کمک می کند. متابولیت های گلیکولیتیک تولید شده مانند لاکتات توسط سلول های سرطانی قابل استفاده بوده و رشد تومور را تقویت می کند. ریز محیط هیپوکسیک همچنین در انواع مختلف سلولهای ایمنی غنی شده است و بسیاری از آنها از گردش خون استخدام می شوند. بیان سیتوکین ها توسط سلولهای تومور و استروما توسط هیپوکسی تغییر می یابد. سلولهای سرطانی هیپوکسیک مولکولهای سیگنالینگ تولید می کنند (۶).

ایجاد حالت اسیدیته یکی دیگر از اجزای مهم میکرومحیط های توموری است. هنگامی که سلولهای سرطانی تحت اثر شرایط هیپوکسی و گلیکولیز بی هوازی قرار می گیرند، سطوح اسید لاکتیک در آنها افزایش می

یابد و PH خارج سلولی‌شان کاهش می یابد. که این نوع واکنشها میکرومحیط های توموری اسیدی تولید می کنند (۱۸). این حالت باعث می شود تومورهایی که دارای میکرومحیط های اسیدی باشند فنوتیپ‌شان بیشتر به سمت بدخیمی پیش برود. طی یک مطالعه دیگر، روفستاد و همکاران متوجه شدند که درمان سلول های ملانوم در یک محیط اسیدی منجر به افزایش سلول های ملانوم و متاستاز آنها به ریه ها، در موش ها شد (۱۹). نتایج حاصل از مطالعه مذکور نشان می دهد pH محیطی پایین‌تر سلولهای توموری می‌تواند سبب رشد سلول های بدخیم شود. ناهمگونی عرضه و جذب مواد مغذی و اکسیژن در داخل تومورها، همراه با توانایی سازگاری سلول‌های سرطانی در پاسخ به شرایط مختلف، نشان می‌دهد که توده‌های بافتی سرطانی از سلول‌های مختلف تشکیل شده است که هر یک از این سریهای سلولی قادر به استفاده از مسیرهای متمایزی برای تامین انرژی و سوخت بیوسنتز به عنوان وسیله ای برای حفظ تومورزایی هستند. بنابراین، میکرومحیط های توموری دارای عواملی تعیین کننده هستند که توسط آن، سازگاریهای متابولیک از آنها برای سلولها به دست می اید (۹, ۱۲).

شرایط هیپوکسیک منجر به شکل گیری مسیرهایی گوناگون می شود، زیرا این تغییرات ایجاد شده توسط استرس های متابولیک، برای زنده ماندن سلول‌ها در آن شرایط ضروری است. سلول ها با نیاز به انرژی کمتر برای زنده ماندن و یا استفاده از ترکیبات جایگزین مثل گلوتامین بخاطر محرومیت از گلوکز به نیازهای چرخه تری کربوکسیلیک اسید (TCA) پاسخ می دهند. با این حال، سلول های سرطانی مختلف برای زنده ماندن ابتکارات مختلفی را ارائه می کنند، که اینها همگی بیانگر ناهمگونی متابولیسم در سرطان است (۱۴, ۱۶).

۲-۲. اکسیداسیون اسید چرب به عنوان یک پاسخ بقا، برای محرومیت گلوکز استفاده می شود

سلول‌های سرطانی از اکسیداسیون اسیدهای چرب به عنوان وسیله‌ای برای زنده ماندن در پاسخ به محرومیت از گلوکز استفاده می کنند (۱۰, ۱۱). سلولهای توموری با اکسیداسیون اسیدهای چرب به عنوان یک منبع انرژی، در جهت تولید ATP استفاده می کنند (۱۰, ۲۰). از اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری، بیش از دو برابرATP در هر مول نسبت به اکسیداسیون گلوکز بدست می‌آید (۱۰). به دلیل شرایط نامناسب میکرومحیط های توموری مثل عدم وجود تغذیه، سلول های سرطانی فنوتیپ‌های متابولیکی مختلف مانند انتقال از فنوتیپ گلیکولیتیکی به فنوتیپ اکسیداسیون اسیدهای چرب را در خود شکل می دهند (۱۱, ۲۰). فقدان تغذیه همچنین باعث افزایش سنتز اسید چرب و بیوژنز قطرات چربی و سوق دادن آنها به سمت اکسیداسیون لیپید، برای حفظ سطح انرژی سلولهای توموری می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط وانگ و همکاران انجام شده است، آنها نقش پروتئین ویروس هپاتیت B (HBx) در کارسینوم هپاتوسلولار (HCC) در انطباق با استرس متابولیک را مورد بررسی قرار دادند. وانگ و همکاران دریافتند که HBx اکسیداسیون اسید چرب را در هنگامی که از مصرف گلوکز صرف نظر می شود، فعال می کند (۱۱). HBx اکسیداسیون اسید چرب تحت محرومیت گلوکز را با حفظ نیکوتین آمید ادنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) و آدنوزین تری فسفات (ATP) تسهیل میکند. همچنینHBx تعادل دینامیکی اکسیداسیون لیپیدها را، برای پاسخگویی به تقاضای ATP در سلول‌ها حفظ می کند. این نتایج نشان می دهد که HBx نقش مهمی در حفظ سطح سرمی بازسازی انرژی، با فعال شدن اکسیداسیون اسیدهای چرب، جهت بقای HCC در شرایط استرس های متابولیک دارد. بیشتر سلول های سرطانی در طول نورموکسیا و بدون تغذیه، شروع به سنتز اسیدهای چرب می کنند (۱۰, ۲۰).

سنتز اسید چرب یک مرحله حیاتی برای زنده ماندن سلول های تومور است. سلول های سرطانی اسیدهای چرب را به شیوه سنتز از نو، سنتز می کنند تا با تولید انرژی از طریق اکسیداسیون اسید های چرب، به تکثیر و تولید سلول‌های خود ادامه بدهند. استیل CoA کربوکسیلاز (ACC) و اسید چرب سنتاز (FASN) آنزیم های ضروری در سنتز اسید چرب به شیوه سنتز از نو هستند. محیط های اسیدی و هیپوکسیک بیان اسید چرب سنتاز (FASN) را در سلول های سرطانی زیاد می کنند که این یک فنوتیپ غالب در انواع سرطان های انسان است (۲۰).

۲-۳. سوزاندن لیپید برای استفاده سلول های سرطانی جهت عود مجدد

تحت شرایط هیپوکسیا، آنزیم KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) لیزوفسفولیپیدها را تنظیم می کند تا لیپیدها را برای رشد دوباره خود احیاء کنند. مهار stearoyl-CoA desaturase 1) (SCD1), . در سلولهای مقاوم به KRAS که کاتالیز bypassing اسیدهای چرب اشباع دنووو را به لیپیدها انجام میدهند به خاطر هماهنگی با پاکسازی و مصرف لیپیدهاست (۱۰). افزایش سنتز پروتئین و کاهش لیپیدهای غیراشباع در نهایت منجر به مرگ سلول می شود (۲۱, ۲۲). در طول عود مجدد تومور، سلولها با استفاده از اکسیداسیون اسیدهای چرب و دیگر مسیرهای اکسیداتیو میتوکندری، بقاء سلول سرطانی را ایجاد می کنند. همانطور که در سرطان لوزالمعده ناشی از KRAS نشان داده شد، عود تومور ناشی از مهارکننده های کیناز یا KRAS، با مهار تنفس اکسیداتیو در سلول های توموری می‌باشد (۲۳). پاکسازی لیپیدی یک راه جایگزین برای به دست آوردن اسیدهای چرب در سلول های سرطانی در شرایط هیپوکسی مرتبط با RAS است که می تواند احتیاجات سلولها را از اسیدهای چرب monounsaturated برآورده کند (۲۴).

کاهش نیاز به سنتز اسید چرب دنوو با نسبت افزایش انتقال اسید چرب آورده شده به میکرومحیط های تومور هماهنگ است. سلول های سرطانی مرتبط با RAS که به مهار SCD1 ایمن هستند، فنوتیپ متابولیک شرایط هیپوکسی را نشان می دهند (۲۴).

با توجه به کار مطالعاتی اکرمان و سیمون، ترکیبات adipocytes در میکرومحیط های تومور نقش کلیدی را با افزایش لیپولیز و ترشح اسیدهای چرب برای شرکت در تولید انرژی در رشد فنوتیپهای تهاجمی ایفا میکنند. به منظور کمک به رشد تومور، لیپید های تولید شده از آدیپوسیت ها به سلول های سرطانی تخمدان انتقال داده می شوند. این یافته‌ها نشان می دهد که در میکرومحیط های تومورها، آدیپوسیت ها نقش مهمی در رشد تومورها با عرضه اسیدهای چرب دارند (۲۵). علاوه بر این، این مطالعه پروتئین4 fatty acid-binding protein (FABP4) را به عنوان یک هدف بالقوه برای درمان سرطان می توان در نظر گرفت (۲۶).

۲-۴. پایداری اکسیداسیون گلوتامین تحت شرایط کمبود گلوکز

همانطور که مطالعات مختلف نشان داده اند، چرخه تری کربوکسیلیک اسید (TCA) در تامین تولید انرژی و بیوسنتز بسیار مهم است. با این حال، چگونگی تاثیر میکرومحیط های تومور هیپوکسیا بر چرخه TCA هنوز مورد بررسی قرار دارد (۲۷).

لو و همکاران طی یک مطالعه به بررسی و تعیین اینکه چگونه شرایط هیپوکسیک می تواند متابولیسم گلوتامین را تحت تاثیر قرار دهد پرداختند. مطالعه آنها نشان داد که وقتی سلول‌ها محروم از گلوکز و اکسیژن هستند، سلولهای لنفوم B به گلوتامین به عنوان یک ماده غذایی متمایل میشود که در آن، از تجزیه گلوتامین و با ایجاد ترکیبات واسط چرخه TCA مستقل از گلوکز، سوخت مورد نیاز جهت افزایش تکثیر سلولی را تامین میکند. در این سناریو، چرخه TCA مستقل از گلوکز توسط گلوتامین پشتیبانی می شود. به طور مشابه، سلول

های هیپوکسیک، از گلوتامین برای تولید سیترات از الفا کتوگلوتارات (α-KG) در پاسخ به کاهش عرضه سیترات حاصل از گلوکز در سلول‌ها استفاده می کنند (۱۷).

به طور خلاصه، این یافته‌ها حاوی نکات مهمی است، از آن جمله که باید در استراتژی‌های درمان با هدف متابولیسم سرطان، باید ناهمگونی متابولیکی را در سلول-های سرطانی هیپوکسیک، به ویژه سلول‌های غیر وابسته به اثر Warburg در نظر بگیرند (۲۸).

۳-استفاده از مواد مغذی می‌تواند وابستگی متابولیکی تومور را در In vivo پیش بینی کند

همانطور که توسط سرهانس کورنبرگ توصیف شد، آناپلروزیس، تولید مجدد واسطه های متابولیکی در چرخه TCA، بخش مهمی از تولید انرژی و مسیرهای بیوسنتزی است. گلوتامین و گلوکز هر دو به آناپلروزیس در TCA در non-small cells ریه (NSCLC) کمک می کنند (۲۸). در یک مطالعه که توسط داویدسون و همکاران انجام شد، یافته‌ها نشان می دهد که گلوکز منبع کربنی متابولیت ها در چرخه TCA است که برای تومورزایی نیاز است. برای تکثیر مستمر سلول های سرطانی، بسیاری از این سلول‌ها از مسیرهای بیوسنتز گلوتامین پیش سازهای لازم را تامین می‌کنند. به عنوان مثال، هر دو کارسینوم سلولی کلیوی و باکتریایی با جهش در ژن سرکوب کننده تومور VHL، با کاهش α-KG- مشتق از گلوتامین، به استیل-کوا، باعث می شوند که چرخه TCA مستقل از گلوکز، به عنوان وسیله ای از آن در تولید انرژی استفاده کند. از سوی دیگر، هنگامی که گلوتامیناز مهار می شود، از تجزیه گلوتامین جلوگیری می‌شود و برخی از سلول های سرطانی از پیروات کربوکسیلاز استفاده می‌کنند و از پیروات های مشتق شده از گلوکز به عنوان یک جایگزین برای گلوتامین برای سوخت آناپلورزیس استفاده می کنند. به طور مشابه، طی یک مطالعه توسط cheng وهمکارانش، نشان داده شد که سلولهای "وابسته به گلوتامین" می باشند که آناپلروزیس را با کاتالیزگری پیروات کربوکسیلاز انجام میدهند (۹, ۲۹). مشخص شد که سلولهای معتاد شده به گلوتامین از پیرووات مشتق شده از گلوکز برای فرایندهای آنابولیک، زمانی که گلوتامیناز (GLS) خاموش است استفاده می کنند. داده‌های این مطالعه از مدل نقش پیرووات کربوکسیلاز در مقاومت سلولهای سرطانی در برابر مهار GLS یا محرومیت گلوتامین حمایت می کند. سلول هایی مانند سلول‌های کارسینوم سلول‌های هپاتوسیت (رده سلولی Huh-7) از پیرووات کربوکسیلاز به عنوان مکانیسم اولیه برای مقاومت در برابر درمان از راه متوقف کردن متابولیسم گلوتامین استفاده می کنند (۹).

۳-۱. مهار mTORC1 باعث کاهش مصرف انرژی مورد نیاز برای زنده ماندن سلول های سرطانی می شود

mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) پروتئینی است که از ترجمه در سلولهای میکرومحیط تومورها ایجاد شده و آنها را به یک فنوتیپ تکثیری از طریق کنترل اتوفاژی و اکسیداسیون اسیدهای چرب تبدیل می کند. مهار mTORC1 باعث فعال شدن فعالیت ادنین مونوفسفات کیناز(AMPK) وابسته به TSC1/2 (پروتئین های اسکلروز سل ریوی) می‌شود. هنگامی که مصرف انرژی کاهش می‌یابد، اگزالواستات (OAA) یا متیل پیرووات (MP) می تواند جایگزین گلوتامین شود و همچنان سطح ATP را در سلول حفظ کند و مانع مرگ سلول‌ها شود. مسیر TSC-mTORC1 انرژی و تقاضای انرژی را به گونه ای تنظیم می کند که منجر به کاهش انرژی مصرفی مورد نیاز برای زنده ماندن می شود (۸). چو و همکارانش نشان دادند که در شرایط محرومیت گلوکز، میزان واکنش آنابولیک به منظور جلوگیری از مرگ سلولی کاهش می-یابد. همانطور که نشان داده شد، با کاهش انرژی مصرفی سلول‌ها آنها از طریق وابستگی سلول های TSC1/2 به متابولیسم گلوتامین وابسته به گلوتامات دهیدروژناز به

حفظ تعادل انرژی خود پرداختند و خود را زنده نگه داشتند. نتایج حاصل از این تحقیق حاکی از آن است که سلول‌های تومور تحت استرس، مسیرهای جایگزین را به ضرورت ایجاد می‌کنند. با استفاده از مهار متابولیسم گلوکز یا گلوتامین، احتمال بالقوه درمان تومورهای دارای کمبود TSC ممکن است اتفاق بیافتد (۸).

۳-۲. سلول های سرطانی با عملکرد ناقص میتوکندری، کربوکسیلاسیون کاهش دهنده وابسته به گلوتامین را به عنوان جایگزینی برای متابولیسم اکسیداتیو طبیعی قرار می دهند

در سلول‌های طبیعی، میتوکندری‌ها نقش مهمی در تنظیم مسیرهای متابولیک و حالت‌های فیزیولوژیکی تولید انرژی سلولی ایفا می‌کنند، که با این کارشان مانع عمل سلول‌های سرطانی می‌شوند و آپوپتوز سلولی را آغاز می-کنند. با این حال، از طریق بررسی میتوکندری در سلول-های سرطانی، مشخص شده است که جهش در ژنهای میتوکندری با تومورزایی و سازگاری متابولیکی ارتباط وجود دارد (۳۰). میتوکندری‌ها در سلول‌های سرطانی تحت شرایط هیپوکسیا با انتشار متابولیت‌ها و پروتئین-هایی که مسیرهای متابولیکی را تنظیم می کنند، پاسخ می‌دهند. سلول‌های سرطانی با میتوکندری معیوب از نظر کارکردی، کربوکسیلاسیون وابسته به گلوتامین را به عنوان جایگزینی برای متابولیسم عادی اکسیداتیو استفاده می‌کنند. متابولیسم اکسیداتیو در سلول‌های با میتوکندری عادی، استیل کوا را برای لیپوژنز و متابولیت-های دیگر چرخه TCA فراهم می کند که به عنوان پیش سازهای دیگر مسیرهای بیوسنتز استفاده می‌شوند. حتی در سلول‌هایی که دارای عملکرد متفاوتی از میتوکندری هستند، متابولیسم کاهش دهنده وابستگی به گلوتامین نیز امکان تشکیل این پیش سازهای متابولیک ضروری را فراهم می کند (۳۱). واکنشهای کاهش دهنده وابستگی به گلوتامین در چرخه TCA با تامین واسطه‌های این چرخه و با وجود میتوکندری معیوب منجر به تکثیر سلولهای سرطانی میشوند (۳۲).

۴- فرآیندهای متابولیک متمایز و متداول درون یک تومور

مسیرهای متابولیسم متفاوتی که توسط سلول‌های سرطانی اتخاذ می شوند با تغییرات ژنتیکی خاصی که در سلول‌های سرطانی، که آنزیم‌های خاصی را در این مسیرها ایجاد می کنند، مرتبط هستند. تولید این آنزیم‌ها به سلول‌های سرطانی اجازه می‌دهد که از مواد مغذی موجود در محیط میکروکنترلر استفاده کنند تا بتوانند مواد مورد نیاز بقاء و تکثیر خود را تامین کنند. به عنوان مثال، تغییرات ژنتیکی که منجر به غیرفعال شدن بیان کاورولین ۱ (Cav-1) می شود منجر به اتوفاژی و گلیکولیز هوازی می‌شود (۳۳). در نتیجه، لاکتات، گلوتامین و متابولیت‌های دیگر که سوخت‌های بیوسنتزی را تولید می‌کنند، برای تولید سوخت و ساز اکسیداتیو در سلول‌های سرطانی هم جوار تولید می‌شوند و به آنجا منتقل می‌شوند. مطالعات دیگر نشان داده‌اند که متابولیسم‌های متمایز و مکملی به طور همزمان با این فرایندها در یک تومور رخ می‌دهد. سلول‌های Hypoxic breast cancer cell and stromal cells در میکرومحیط تومورها روابط متقابلی را با استفاده از این فرایندهای متابولیکی مکمل نشان می‌دهند (۳۴). هنگامی که سلول‌های سرطانی پستان تحت هیپوکسی قرار می-گیرند، در این سلول‌ها افزایش ترشح لاکتات اتفاق می-افتد. افزایش غلظت لاکتات در میکرومحیط تومورها منجر به انتقال سلول‌های استرومائی خاص به نام سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان (hMSCs) به سمت سلول‌های تومور هیپوکسیک می‌شود. این hMSCs همراه با فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان استروما (CAFs)، لاکتات تازه تولید شده را مصرف می‌کنند و آن را به پیرووات تبدیل می‌کنند تا در چرخه TCA استفاده شوند. مصرف لاکتات توسط سلول‌های استرومائی دو هدف دارد: تجزیه لاکتات به عنوان منبع انرژی برای

تکثیر سلول‌های سرطانی و تبدیل لاکتات به پیروات و در نهایت به الفاکتوگلوتارات در چرخه TCA منجر به جلوگیری از اسیدی شدن میکرومحیط تومورها می‌شود. [۳۰]. مثال دیگری از این پدیده در میکرو محیط‌های سرطانی، جفت کردن فرایندهای متابولیکی در سرطان تخمدان است. ادیپوسیتها در میکرومحیط زیست سرطان پستان با استفاده از لیپولیز برای آزاد کردن اسیدهای چرب که انرژی را برای سوخت سریع سلول‌های سرطانی تخمدان تولید می‌کنند، استفاده می‌شوند (۲۵). درون یک منطقه از میکرومحیط تومورها، دو نوع مختلف سلول تحت فرآیند متابولیسم متفاوتی به منظور فرایند تومورزایی هستند، به این ترتیب اینها نشان دهنده ناهمگونی در متابولیسم سرطان هستند (۲۵).

بحث و نتیجه‌گیری

همانطور که سلول‌های سرطانی به دنبال زنده ماندن هستند، مسیرهای متابولیکی متناوب، آنها را با تنش‌های مختلف میکرومحیط تومورها سازگار کرده است. این سازگاری‌ها، اغلب از طریق تغییرات ژنتیکی یا هماهنگی با سایر فرآیندهای متابولیسمی، نشان می‌دهد که دقیقا چگونه میکرومحیط تومورها می‌تواند ویژگی‌های متابولیکی را تغییر دهد. با پیشرفت تحقیق در مورد میکرومحیط تومورها و تعداد قابل توجهی از مسیرهای متابولیسم جدید، فرصتی فوق العاده برای کشف اهداف درمانی جدید و ایجاد درمان‌هایی است که میکرومحیط تومورها را هدف قرار می دهند. در پایان می توان گفت که از مهمترین علت‌های ناهمگونی متابولیسم سرطان، فرایندهای ناشی از جهش‌های ژنتیکی در انکوژن ها و ژنهای سرکوب کننده تومور، و همچنین تنوع میکرومحیط تومورها می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از کلیه کسانی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند کمال تقدیر و تشکر بعمل می آید.

References

1. Ji K, Mayernik L, Moin K, Sloane BF. Acidosis and proteolysis in the tumor microenvironment. CANCER METAST REV. 2019:1-10.
2. Jain RK, Martin JD, Chauhan VP, Duda DG. Tumor Microenvironment: Vascular and Extravascular Compartment. Abeloff's Clinical Oncology: Elsevier. 2020. p. 108-26. e7.
3. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. Cancer cell. 2012;21(3):297-308.
4. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. cell. 2000;100. 57-70 (1).
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. cell. 2011;144(5):646-74.
6. Petrova V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Melino G, Amelio I. The hypoxic tumour microenvironment. Oncogenesis. 2018;7(1):10.
7. Cairns RA, Harris IS ,Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. Nat. Rev. Cancer. 2011;11(2):85.
8. Choo AY, Kim SG, Vander Heiden MG, Mahoney SJ, Vu H, Yoon S-O, et al. Glucose addiction of TSC null cells is caused by failed mTORC1-dependent balancing of metabolic demand with supply. Mol cell. 2010;38(4):487-99.
9. Cheng T, Sudderth J, Yang C, Mullen AR, Jin ES, Matés JM, et al. Pyruvate carboxylase is required for glutamine-independent growth of tumor cells. Proc Natl Acad Sci. 2011;21:8674-79.
10. Boroughs LK, DeBerardinis RJ. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. NAT CELL BIOL. 2015;17(4):351.
11. Wang M-D, Wu H, Huang S, Zhang H-L, Qin C-J, Zhao L-H, et al. HBx regulates fatty acid oxidation to promote hepatocellular carcinoma survival during metabolic stress. Oncotarget. 2016;7(6):6711.
12. Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. Cell Metab. 2016;23(1):27-47.
13. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. Curr Biol. 2014;24(10):R453-R62.
14. Miyata T, Takizawa S, Van Ypersele de Strihou C. Hypoxia. 1. Intracellular sensors for oxygen and oxidative stress: novel therapeutic targets. AM J PHYSIOL-CELL. 2010;300(2):C226-C31.
15. Stolarek RA, Potargowicz E, Sęklewska E, Jakubik J, Lewandowski M, Jeziorski A, et al. Increased H 2 O 2 level in exhaled breath condensate in primary breast cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2010;136(6):923-30.
16. Jezierska-Drutel A, Rosenzweig SA, Neumann CA. Role of oxidative stress and the microenvironment in breast cancer development and progression. Adv. Cancer Res. 119: Elsevier; 2013. p. 107-25.
17. Le A, Lane AN, Hamaker M, Bose S, Gouw A, Barbi J, et al. Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. Cell Metab. 2012;15(1):110-21.
18. Kato Y, Ozawa S, Miyamoto C, Maehata Y, Suzuki A, Maeda T, et al. Acidic extracellular microenvironment and cancer. Cancer Cell Int. 2013;13(1):89.

19. Rofstad EK, Mathiesen B, Kindem K, Galappathi K. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. Cancer res. 2006;66(13):6699-707.
20. Mashima T, Seimiya H, Tsuruo T. De novo fatty-acid synthesis and related pathways as molecular targets for cancer therapy. British j cancer. 2009;100(9):1369.
21. DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, Nissim I, Yudkoff M, Wehrli S, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. Proc Natl Acad Sci. 2007;104(49):19345-50.
22. Young RM ,Ackerman D, Quinn ZL, Mancuso A, Gruber M, Liu L, et al. Dysregulated mTORC1 renders cells critically dependent on desaturated lipids for survival under tumor-like stress. Genes Dev. 2013;27(10):1115-31.
23. Viale A, Pettazzoni P, Lyssiotis CA ,Ying H, Sánchez N, Marchesini M, et al. Oncogene ablation-resistant pancreatic cancer cells depend on mitochondrial function. Nature. 2014;514(7524):628.
24. Kamphorst JJ, Cross JR, Fan J, De Stanchina E, Mathew R, White EP, et al. Hypoxic and Ras-transformed cells support growth by scavenging unsaturated fatty acids from lysophospholipids. Proc Natl Acad Sci. 2013;110(22):8882-7.
25. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. Nature medicine. Nature med. 2011;17(11):1498.
26. Ackerman D, Simon MC. Hypoxia, lipids, and cancer: surviving the harsh tumor microenvironment. CELL BIOL. 2014;24(8):472-8.
27. Yang C, Ko B, Hensley CT, Jiang L, Wasti AT, Kim J, et al. Glutamine oxidation maintains the TCA cycle and cell survival during impaired mitochondrial pyruvate transport. Mol cell. 2014;56(3):414-24.
28. Davidson SM, Papagiannakopoulos T, Olenchock BA, Heyman JE, Keibler MA, Luengo A, et al. Environment impacts the metabolic dependencies of Ras-driven non-small cell lung cancer. Cell met. 2016;23(3):517-28.
29. Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, Sayed N, Zhang X-Y, Pfeiffer HK, et al. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. Proc Natl Acad Sci. 2008;105(48):18782-7.
30. Antonio MJ, Le A. Different Tumor Microenvironments Lead to Different Metabolic Phenotypes. Heter Cancer Metabol; 2018. p. 119-29.
31. Mullen AR, Wheaton WW, Jin ES, Chen P-H, Sullivan LB, Cheng T, et al. Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria .Nature. 2012;481(7381):385.
32. Solaini G, Baracca A, Lenaz G, Sgarbi G. Hypoxia and mitochondrial oxidative metabolism. Biochim Biophys Acta. 2010;1797(6-7):1171-7.
33. Sotgia F, Martinez-Outschoorn UE, Howell A, Pestell RG ,Pavlides S, Lisanti MP. Caveolin-1 and cancer metabolism in the tumor microenvironment: markers, models,

associated fibroblasts and glycolytic tumor cells in the tumor microenvironment. Exp Cell Res. 2012;318(4):326-35.

and mechanisms. ANNU REV PATHOL-MECH. 2012;7:423-67.

34. Rattigan YI, Patel BB, Ackerstaff E, Sukenick G, Koutcher JA, Glod JW, et al. Lactate is a mediator of metabolic cooperation between stromal carcinoma

The Role of Distinct Tumor Micro-Environments in the Heterogeneity of Metabolic Tumor Phenotypes

Pirmoradi S [1] , Dariushnejad H [2], Ghorbanzadeh V [3] , Esmaeil Lashgarian H[2*]

1. Department of Biochemistery, Faculty of Vterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran
2.Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran, hamedesmaiili@gmail.com
3. Razi Herbal Medicines Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

Received: Nov. 25, 2019 Accepted: *Dec. 18, 2019*

Abstract

Tumorigenesis is a complex and dynamic process. The microenvironment of tumors plays a pivotal role in the formation, initiation and progression of tumors. Studies on neoplastic developments focusing on tumor microenvironment events demonstrate its significance in promoting tumor progression. Prior to tumor metastasis, primary tumors secrete factors that create a proper metabolic environment for tumor metastasis. These conditions prepare the microenvironment for better and more efficient tumor growth. On the other hand, tumor cells continuously interact with the surrounding microenvironment, and targeting the tumor microenvironment can complement traditional treatment and improve the therapeutic outcomes for these malignancies. In the present article, the researchers attempt to highlight the importance of tumor microenvironment in tumorigenesis and tumor metabolism.

Keywords: tumor microenvironments, metabolic phenotypes, fatty acid oxidation, metabolic process

Citation: Pirmoradi S, Dariushnejad H, Ghorbanzadeh V, Esmaeil Lashgarian H. The role of tumor micro-environments in heterogeneity of metabolic tumor phenotypes. Yafte. 2020; 21(4):74-85.