

DOI: 10.13376/j.cbls/20230353

文章编号: 1004-0374(2023)04-0429-08

靶向甲羟戊酸途径抗血液肿瘤的研究进展

姜海妮^{1,2}, 姜凯龙^{2*}, 李 佳^{1,2*}

(1 遵义医科大学药学院, 遵义 563006; 2 中科中山药物创新研究院, 中山 528400)

摘要: 甲羟戊酸 (mevalonate, MVA) 途径是胆固醇合成的核心代谢通路, 该途径异常参与多种肿瘤发生发展。羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR)、羟甲基戊二酰辅酶 A 合酶 1 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1, HMGCS1) 及固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element binding protein 2, SREBP2) 是 MVA 途径关键限速蛋白, 能够在基因转录、蛋白质翻译和降解等过程中被精细调控。本文围绕 MVA 途径调控网络关键代谢酶、其与血液肿瘤的关系以及相关调节剂在血液肿瘤中的应用进行综述。

关键词: 甲羟戊酸途径; 血液肿瘤; 胆固醇代谢; 他汀类药物

中图分类号: R733 文献标志码: A

Research progress of targeting mevalonate pathway in hematologic malignancies

JIANG Hai-Ni^{1,2}, JIANG Kai-Long^{2*}, LI Jia^{1,2*}

(1 School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563006, China; 2 Zhongshan Institute for Drug Discovery, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Zhongshan 528400, China)

Abstract: Mevalonate (MVA) pathway is the core metabolic pathway of cholesterol synthesis. Abnormal MVA pathway is involved in the occurrence and development of various tumors. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR), 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1 (HMGCS1) and sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2) are the key rate-limiting proteins in the MVA pathway, which can be precisely regulated in gene transcription, protein translation and degradation. This article reviews the key metabolic enzymes of the MVA pathway regulatory network, their relationship with hematologic malignancies, and the application of their regulators in hematologic malignancies.

Key words: mevalonate pathway; hematologic malignancies; cholesterol metabolism; statins

1 甲羟戊酸途径与关键代谢酶简介

胆固醇是动物细胞不可缺少的重要物质, 它不仅参与细胞膜的形, 还是合成胆汁酸、维生素 D 以及甾体激素的原料。在胆固醇合成代谢中, 甲羟戊酸 (mevalonate, MVA) 途径是核心代谢通路。MVA 途径以乙酰辅酶 A (acetyl-CoA) 为原料, 经羟甲基戊二酰辅酶 A 合酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase, HMGCS) 催化合成 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A, 由羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR) 进一步催

化转化为 MVA 酯, MVA 酯被 MVA 激酶磷酸化并转化为异戊烯焦磷酸 (isopentenyl pyrophosphate, IPP)。这一过程对于法尼酰基焦磷酸 (farnesyl pyrophosphate, FPP) 和香叶基香叶基二磷酸 (geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP) 的生物合成起决定性作用。随后, FPP 被角

收稿日期: 2022-10-29; 修回日期: 2022-12-18

基金项目: 广东省高水平新型研发机构(2019B090904008);
广东省高水平创新研究院(2021B0909050003)

*通信作者: E-mail: jiangkailong@zidd.ac.cn (姜凯龙);
jli@simm.ac.cn (李佳)

鲨烯合成酶和角鲨烯环氧化酶转化为胆固醇^[1]。HMGCR 和 HMGCS1 是 MVA 途径的关键限速酶，固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol-regulatory element binding protein 2, SREBP2) 在调节胆固醇稳态中也起到关键作用^[2]，绝大多数编码胆固醇合成酶的基因都是 SREBP2 的靶标^[3]。高水平胆固醇会抑制 SREBP2 活性^[4]，导致靶基因 HMGCR 和 HMGCS1/2 转录下调，同时 HMGCR 和 HMGCS1/2 仍能与 E3 泛素连接酶结合并通过泛素化 - 蛋白酶体系统降解^[5-6]，使得 HMGCR 和 HMGCS1/2 水平下降，导致胆固醇合成能力下降 (图 1)。

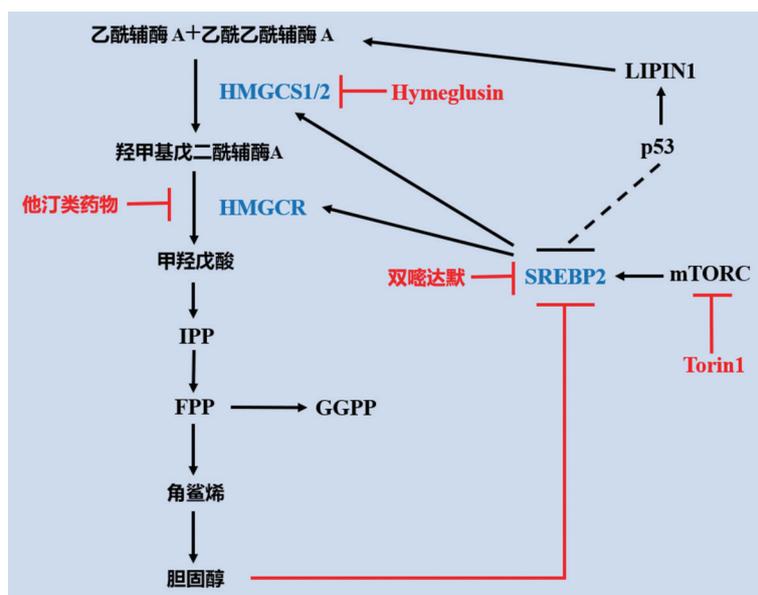
作为 MVA 途径的关键限速酶，HMGCR 在转录和转录后水平受到严格调控^[7]。脂质组学分析结果显示，羊毛甾醇是一种内源性调节剂，能够特异性地诱导 HMGCR 快速降解，但不抑制 SREBP2 裂解。另外，其他 C4- 二甲基化甾醇中间体也可调节 HMGCR 降解和 SREBP2 裂解^[8]。研究表明，HMGCR 通过泛素 - 蛋白酶体途径降解，甾醇和非甾醇 MVA 衍生产物则能增强该过程^[5]。

HMGCS1 能催化乙酰辅酶 A 与乙酰乙酰辅酶 A 缩合生成 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A^[7]。此外，HMGCS1 基因扩增或突变涉及多种肿瘤类型^[9]，其表达水平的变化在肿瘤发生发展中发挥重要作用^[10]。

SREBP2 通过促进靶基因的转录来调节胆固醇代谢^[11-12]，当细胞胆固醇含量升高时，SREBP2 无法到达高尔基体被蛋白酶裂解，从而不能被激活，最终抑制靶基因转录，使得胆固醇的合成减少^[13]。

2 甲羟戊酸途径与肿瘤的关系

胆固醇代谢与肿瘤发生发展密切相关。转录分析结果显示，参与胆固醇和脂肪酸代谢的基因在肿瘤细胞中上调，而这些基因在肿瘤发生发展中发挥非常重要的作用^[14]。这表明，对胆固醇的需求升高是肿瘤细胞代谢的标志。在肿瘤患者中，MVA 途径是最常被研究的胆固醇代谢通路之一。根据 Warburg 效应^[15]，癌细胞中有氧糖酵解反应增强，糖酵解产生的乙酰辅酶 A 则可以进入 MVA 生物合成途径为肿瘤细胞提供养分，因此对其生存和快速生长至关重要^[14]。MVA 途径的上下游产物在细胞信号转导、细胞膜完整性、蛋白质合成以及细胞呼吸等生物学过程中发挥重要作用^[1]。研究发现，MVA 途径异常与多种肿瘤相关，例如白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、食道癌和前列腺癌等^[1]。此外，cBioPortal 肿瘤基因组数据集的分析结果也证明，MVA 途径中的关键限速酶与肿瘤发生发展密切相关^[9]。本课题组通过



乙酰辅酶A通过近30种酶反应转化为胆固醇，其中HMGCR、HMGCS1/2是关键限速酶，SREBP2则能够反馈调节胆固醇水平。使用他汀类药物或Hymeglusin等抑制剂能减少胆固醇合成，使胆固醇对SREBP2的抑制作用减弱，刺激SREBP2上调HMGCS1、HMGCR，从而减弱抑制剂的抑制效果，产生耐药。若同时使用SREBP2抑制剂双嘧达莫，或间接使用mTORC和p53调节剂，或可起到更好的效果。

图1 胆固醇代谢示意图

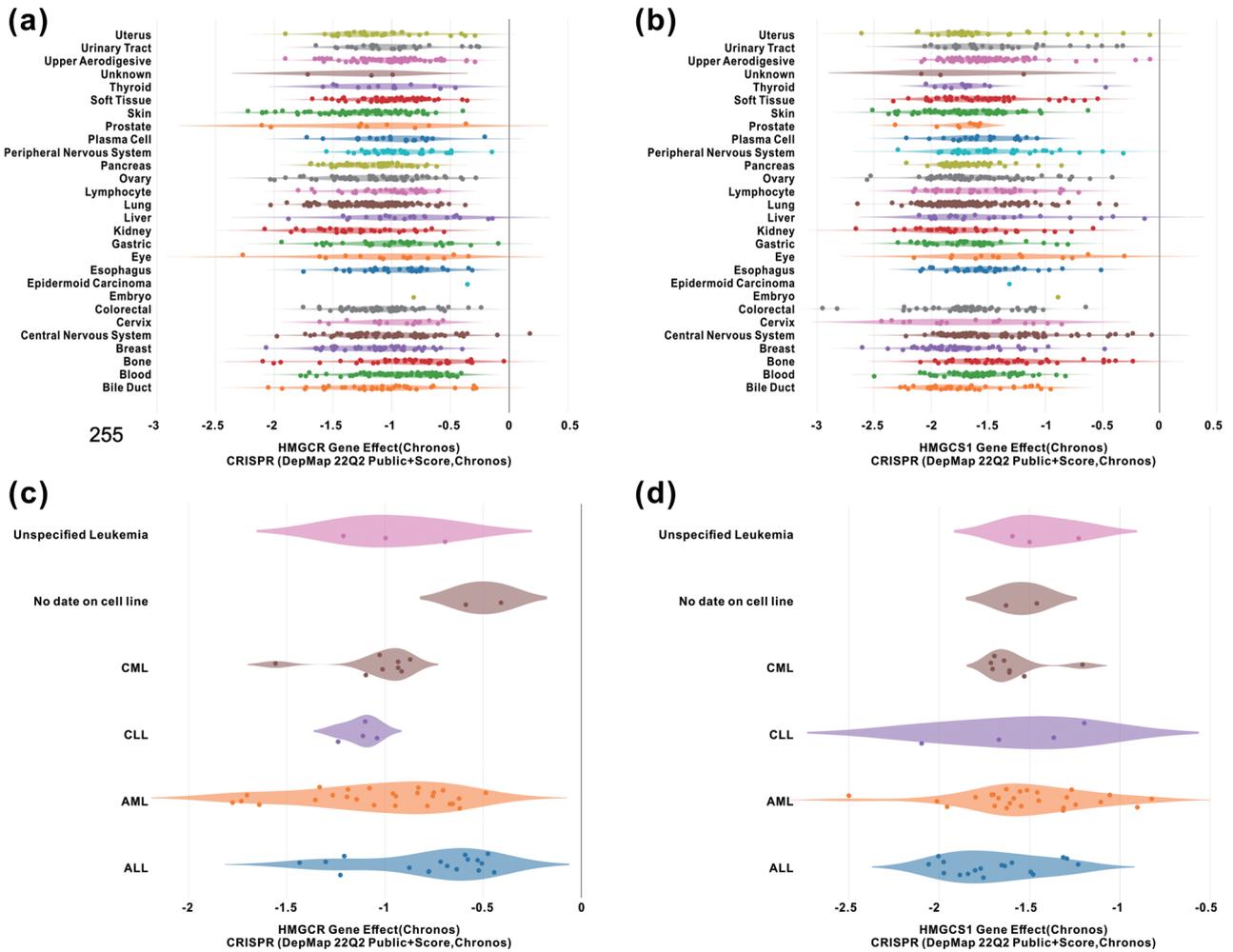
DepMap 数据库分析发现, MVA 途径的关键限速酶 HMGCR 和 HMGCS1 敲除后多种肿瘤细胞系生长受到影响 (图 2a、b)。值得注意的是, 多种血液肿瘤细胞系的生长均依赖于 HMGCR 和 HMGCS1, 尤其是 HMGCS1 (图 2c、d)。

2.1 甲羟戊酸途径与白血病

2003 年, Li 等^[16]的研究表明, 胆固醇对于特定急性髓系白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 细胞存活至关重要, 胆固醇调节剂可杀死 AML 细胞, 并通过阻断适应性胆固醇反应使它们对治疗药物敏感。用美伐他汀或扎拉果酸治疗这些 AML 患者可减少胆固醇的增加并使细胞对放化疗敏感。这些研究表明, 胆固醇合成减少是他汀类药物对某些 AML 细胞毒性作用的主要机制, 胆固醇调节剂可

克服 AML 细胞的耐药性, 从而提高 AML 的治疗效果。

胆固醇合成通路活性增加与 AML 患者生存期较短正相关^[17]。据报道, 当暴露在体外高胆固醇培养基中时, 与正常的非致瘤性细胞相比, AML 细胞胆固醇合成和内流增加。此外, AML 细胞通常不会对胆固醇合成和内流表现出有效的反馈调节, 而这似乎与白血病细胞存活率的增加有关^[18]。目前来看, 越来越多的临床前数据支持 MVA 途径强效抑制剂的使用与血液肿瘤患者死亡率负相关^[19]。但是, MVA 途径抑制剂也有较为严重的副作用, 例如非特异性肌肉痛、关节痛、心脏毒性等, 并且还耐耐药问题^[20-21]。探索新的 MVA 途径调节剂和新的联用疗法成为当前研究解决这些问题的重要



a: 不同组织来源肿瘤细胞系对HMGCR的依赖程度; b: 不同组织来源肿瘤细胞系对HMGCS1的依赖程度; c: 不同类型血液肿瘤细胞系对HMGCR的依赖程度; d: 不同类型血液肿瘤细胞系对HMGCS1的依赖程度。纵坐标表示不同的肿瘤细胞系组织和疾病类型。横坐标表示肿瘤细胞系某基因通过CRISPR/Cas9技术敲除后细胞的依赖程度得分数值, 负值表示有依赖性, 绝对值越大, 依赖性越高。

图2 DepMap数据分析

方向。

HMGCR 及其抑制剂在 AML 耐药性中发挥着重要作用。有研究表明,这种作用与小细胞外囊泡 (sEVs) 密切相关。HMGCR⁺ sEVs 可上调细胞内胆固醇水平,促进 AML 细胞增殖。用 HMGCR 抑制剂、辛伐他汀或靶向 HMGCR 的 siRNAs 治疗可阻断化疗诱导的 AML 细胞 sEVs 分泌增强。因此,利用 HMGCR 抑制剂能够改善 sEVs 诱导的 AML 细胞的耐药性,降低 AML 患者在化疗后的复发率^[22]。

HMGCS1 基因扩增和突变涉及多种肿瘤类型,并以代谢和非代谢方式促进肿瘤进展^[10]。研究表明,HMGCS1 在肿瘤细胞系中明显过表达,尤其是在血液肿瘤和肉瘤中^[23]。HMGCS1 可以通过内质网-未折叠蛋白反应-线粒体轴驱动 AML 的耐药性^[24],预示 HMGCS1 可以作为治疗化疗耐药患者和 AML 复发性/难治性患者的新靶标。另外,还有研究发现,在复发性/难治性 AML 患者中,HMGCS1 的表达显著升高,并且与总生存率负相关。分子机制研究发现,HMGCS1 高表达 AML 细胞激活了内质网应激,从而促进了未折叠蛋白反应下游分子的表达以保护 AML 细胞。该研究还利用 AML 细胞和小鼠模型证实,HMGCS1 过表达可以促进 AML 细胞的生长并提高耐药性^[25]。总之,靶向 HMGCS1 有望成为抗 AML 的新型疗法,为 AML 患者提供更多的治疗方案。

靶向胆固醇合成可增加慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 细胞的化学敏感性。Benakanakere 等^[26]利用在角鲨烯合酶或氧化角鲨烯环化酶上起作用的 BIBB-515、YM-52601 和 TAK-475 三种降胆固醇药处理来自 CLL 患者的 MEC-2 细胞后,三种药物都使耐药的 MEC-2 细胞对化学免疫疗法敏感,并增强了 CLL 细胞的化学免疫敏感性,同时不影响 B 淋巴细胞来源肿瘤高表达的细胞表面跨膜蛋白 CD-20 介导的通路。抑制胆固醇的生物合成为 CLL 患者的治疗带来了新的策略。

2.2 甲羟戊酸途径与多发性骨髓瘤

MVA 途径与多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 也密切相关。2010 年,Clendenning 等^[27]报道甲羟戊酸途径失调是 MM 对他汀类药物诱导的凋亡敏感的关键因素。2014 年,Pandya 等^[28]研究发现,MVA 途径调节剂的使用可诱导 MM 细胞系凋亡,在复发或难治性 MM 患者的治疗过程中使用甲羟戊酸途径调节剂可以提高患者的反应率,延长患者生

存期^[29]。2021 年,Longo 等^[30]报道 t(4;14) 染色体易位的 MM 细胞生存高度依赖 MVA 途径,利用他汀类药物抑制 MVA 途径可优先诱导 t(4;14) 型 MM 细胞的凋亡;他汀类药物能够激活 t(4;14) 型 MM 细胞内的整合应激反应 (integrated stress response, ISR),而且与蛋白酶体抑制剂硼替佐米联合治疗后 ISR 会进一步增强;进一步研究发现,t(4;14) 型 MM 细胞依赖 MVA 途径合成 GGPP,而外源性 GGPP 完全挽救了他汀诱导的 ISR 激活和细胞凋亡。这些研究表明,甲羟戊酸途径的调节在 MM 患者的预后和治疗过程中发挥重要作用,其与疾病发生发展的关系值得进一步研究。

2.3 甲羟戊酸途径与骨髓增生异常综合征

2000 年,Allampallam 等^[31]对 108 名骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 患者的血清脂质谱进行分析后发现,MDS 患者的血清中胆固醇、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白的含量显著降低。2012 年,Ellis 等^[32]从 8 名 MDS 患者的骨髓和外周血中提取 RNA 进行基因表达分析,结果发现,MDS 患者的总胆固醇和低密度脂蛋白含量显著低于对照组,HMGCR 的 mRNA 表达增加。这些研究表明,甲羟戊酸途径与 MDS 密切相关,进一步的研究有望为 MDS 带来新疗法。

2.4 甲羟戊酸途径与淋巴瘤

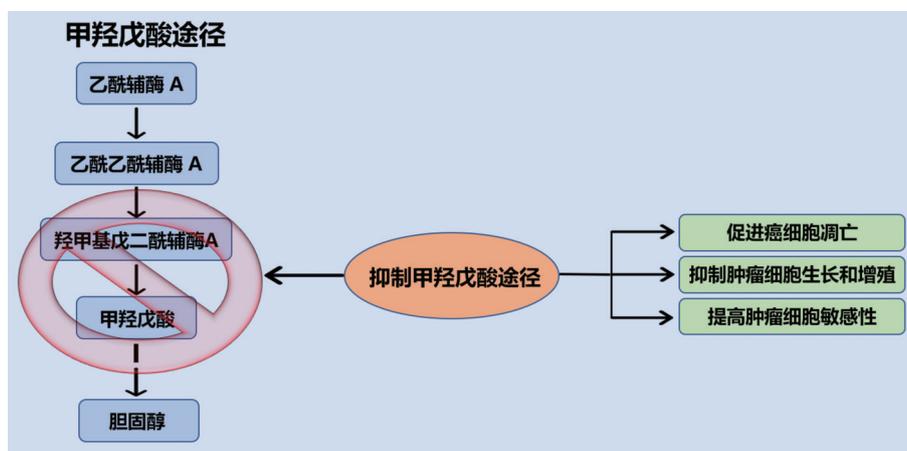
淋巴瘤患者常表现出脂质代谢异常。2004 年,Issat 等^[33]报道了洛伐他汀可以增强抗逆转录病毒药物沙奎那韦对淋巴瘤细胞的增殖抑制作用并减少副作用,同时增强抗肿瘤效果。2007 年,Lim 等^[34]基于 27 074 名志愿者的研究发现,高密度脂蛋白胆固醇可能是非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 的临床前指标。2017 年,Rink 等^[35]证明,细胞内胆固醇含量的降低是诱导弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 细胞凋亡的重要因素。

综上所述,MVA 途径与血液肿瘤的发生发展密切相关,抑制 MVA 途径对于调控血液肿瘤的发生发展和解决血液肿瘤的耐药性问题意义重大 (图 3)。

3 甲羟戊酸途径抑制剂在血液肿瘤中的研究进展

3.1 甲羟戊酸途径抑制剂的种类

越来越多的临床前和流行病学研究数据表明,在特定肿瘤 (例如乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肝癌、血液系统恶性肿瘤) 中使用有效的 MVA 途径抑制



抑制MVA途径一方面会降低肿瘤细胞内的胆固醇水平, 从而抑制肿瘤细胞的生长和增殖, 促进肿瘤细胞凋亡; 另一方面可以提高肿瘤细胞的敏感性, 改善肿瘤细胞的耐药性。

图3 MVA途径抑制的抗肿瘤作用

剂可以降低死亡率^[18]。然而, MVA途径单一抑制剂在肿瘤治疗中需要长时间使用相对较高的剂量, 带来的不良反应限制了这种单用治疗策略。因此, 需要探讨MVA抑制剂更好的用药剂量和用药方式(如联合疗法), 尽可能地减少不良反应和耐药性来改善临床治疗效果。

目前为止, 他汀类药物是在肿瘤中应用最广泛的MVA途径抑制剂。肿瘤治疗中常用的他汀类药物有洛伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀、美伐他汀、舍伐他汀等等。他汀类药物最初是被美国食品药品监督管理局(FDA)批准的通过降低血液胆固醇水平而治疗心血管疾病的重要药物, 其作用机制是通过抑制HMGCR降低胆固醇的生物合成, 从而调节脂质代谢。随后, 他汀类药物被发现能够抑制肿瘤细胞的生长, 并且具有良好的耐受性, 它们的使用与肿瘤患者死亡率降低正相关^[2, 36]。他汀类药物与其他药物的联用也显示出良好的抑制肿瘤的特性(图1)。

此外, SREBP2调节剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物(mammalian target of rapamycin complex, mTORC)调节剂、p53调节剂等也可以间接调控MVA途径, 发挥抗肿瘤作用。SREBP2调节剂(如双嘧达莫)对MVA途径的调控是通过抑制SREBP2的激活来下调肿瘤细胞中HMGCS1的表达^[10]。mTORC抑制剂(如Torin1)能够抑制SREBP2, 从而降低HMGCS1和MVA途径中其他酶的转录, 进而调控体内胆固醇水平^[37]。此外, mTORC抑制剂

也能通过降低转录和翻译以及加速降解来减少HMGCS1^[37]。特定的致癌突变可导致p53与SREBP2相互作用并增强MVA途径相关基因的转录^[38]。野生型p53可以通过促进磷脂磷酸酶LIPIN1的表达调节乙酰辅酶A的生成, 并且能够抑制SREBP2的转录, 从而调节胆固醇合成^[39-41]。p53和MVA途径之间的相互作用表明, 该途径可能是某些p53功能突变肿瘤的治疗新靶点。

3.2 甲羟戊酸途径抑制剂在血液肿瘤中的应用价值

越来越多的研究表明, MVA途径抑制剂在血液肿瘤中具有重要应用价值。2015年, Pradelli等^[42]研究发现, 在13种肿瘤患者中, 他汀类药物使用者死亡率均降低; 荟萃分析显示, 他汀类药物可以降低血液肿瘤的发病率, 他汀类药物服用者比不服用者患白血病和NHL的风险显著降低, 而他汀类药物长期服用者患所有血液肿瘤的风险总体上显著降低。

2016年, Sanfilippo等^[43]利用Cox比例风险回归模型(Cox proportional-hazards model)评估他汀类药物使用与死亡率的关系, 结果发现他汀类药物使用后MM特异性死亡率和全因死亡率分别降低24%和21%。2020年, Branvall等^[44]基于瑞典4315例患者的人群研究发现, 他汀类药物的使用能改善MM特异性生存率。2020年, Afzal等^[45]基于美国5922例MM患者的研究也显示, 他汀类药物能降低患者的死亡率。总之, 目前的证据表明, 他汀类药物的使用与血液肿瘤患者死亡率降低密切相关。

他汀类药物在血液肿瘤中的应用非常广泛。例

如, 辛伐他汀显著抑制急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 细胞和 AML 细胞的生长, 尤其是在 NRAS^{G12D} 突变 AML 细胞系中可发挥更好的抗肿瘤作用^[46-47]; 同时, 辛伐他汀能够降低 CLL 细胞存活率, 并抑制 CLL 细胞黏附^[48], 从而降低 CLL 已有的靶向疗法的复发率, 有效提高目前可用的 CLL 靶向疗法的疗效。洛伐他汀能够诱导急性粒细胞白血病细胞凋亡。同时, 洛伐他汀在 ALL 细胞中明显抑制细胞增殖活性, 可以治疗 ALL 并预防血管坏死^[49]。总之, 他汀类药物在血液肿瘤患者的治疗中显示出了良好的前景, 但是并非所有的他汀类药物都有效果, 尚需深入探讨更多的他汀类药物在血液肿瘤中的作用, 从而达到更好的临床治疗效果。

此外, 他汀类药物可与多种药物联用增强抗血液肿瘤作用, 是治疗血液肿瘤患者的新策略。现有研究表明, 将他汀类药物和双嘧达莫联用具有协同作用, 可诱导 MM 和 AML 细胞系以及原发性肿瘤细胞凋亡, 而正常外周血单核细胞不受此影响, 这种新颖的组合还抑制了体内肿瘤的生长^[10, 28, 50]。另外, 当普伐他汀联合常规化学疗法治疗 AML 时, 60% 的 AML 患者完全或部分缓解, 并且这种方法被证明是安全可行的^[51]。伊马替尼和辛伐他汀联合使用对耐药的慢性粒细胞白血病细胞起协同杀伤作用, 相关机制为: 辛伐他汀通过抑制酪氨酸磷酸化并激活其信号转导来诱导细胞凋亡和细胞周期停滞^[52]。同样地, 他汀类药物 (阿托伐他汀、氟伐他汀和辛伐他汀) 与常规化疗 (拓扑替康、紫杉醇和阿霉素) 在侵袭性自然杀伤细胞白血病 (aggressive NK cell leukemia, ANKL) 中协同抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡^[53]。另外, 辛伐他汀能显著抑制丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK/MAPKK) 活性, 因此将 MEK 抑制剂 AZD6244 与辛伐他汀联合使用会对白血病细胞产生协同抗增殖作用^[47]。这些联合用药的方式极大地改善了他汀类药物的风险状况及其副作用, 并且能够改善对常规化疗耐药的血液肿瘤患者的治疗效果。因此, 探索他汀类药物与其他药物联合治疗血液肿瘤意义重大。

另外, MVA 途径的其他限速酶抑制剂也在血液肿瘤中展现出较大潜力。例如, HMGCS1 抑制剂 Hymeglusin 对多种 AML 细胞具有杀伤作用。与化疗药物联用时, 一方面能促进阿糖胞苷或阿霉素对 AML 细胞的杀伤作用, 另一方面能减少化疗药物

的使用剂量, 减轻化疗毒副作用, 有望为治疗和治愈 AML 患者提供一种新的手段, 同时还具有毒副作用小、价格便宜等优点^[24]。虽然该化合物没有进入临床研究阶段, 但也为研究 MVA 途径在血液肿瘤中的作用提供了参考价值。

简而言之, MVA 途径在血液肿瘤中具有巨大的研究价值, 但是现有的治疗方法还不足以满足临床需求, 未来相关研究面临各种机遇和挑战。

4 展望

靶向 MVA 途径已被证明是一种有效的对抗血液肿瘤的治疗手段, 但是现有抑制剂他汀类药物效果欠佳, 而且易产生耐药及毒性反应。如他汀类药物可引起 HMGCR 蛋白的补偿性上调, 使横纹肌溶解而造成肌肉毒性, 这是导致他汀类药物停药的最常见原因; 他汀类药物也能使细胞线粒体内辅酶 Q 的合成减少, 并可能会扰动胞浆内钙离子浓度, 从而影响骨骼肌的健康^[20]。为解决这些问题, 将他汀类药物与其他增效药物联用是一种可能的方案, 该方案能减少他汀类药物使用量, 从而降低副作用, 达到更好的治疗效果。

近年来, 研究人员还发现了 MVA 途径及其抑制剂在免疫治疗中的作用。2018 年, Xia 等^[54]首次报道 MVA 途径调控适应性免疫的机制并证实该途径可以作为免疫治疗的药物靶点, 并通过系统的药学研究表明 MVA 途径抑制剂在多种实体瘤模型中表现出良好的抗肿瘤效果, 且和免疫检查点抗体具有很好的协同作用。2021 年, Zhang 等^[55]总结了胆固醇代谢与免疫治疗之间关联的证据, 将胆固醇代谢确定为肿瘤免疫治疗的潜在治疗靶点和预后生物标志物。然而, MVA 途径及其抑制剂在血液肿瘤中的作用与免疫治疗的关系还有待进一步研究。

鉴于 MVA 途径现有抑制剂种类少, 且效果不尽人意, 因此需要在如何提高化合物活性方面深入探索。例如, 可以利用蛋白水解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimeras, PROTAC) 技术降解 MVA 途径关键限速蛋白, 从而解决耐药和副作用问题。2020 年, Li 等^[56]研究发现, 一种被称为 P22A 的 PROTAC 可降低 HMGCR 蛋白水平并有效阻断胆固醇生物合成, 而 HMGCR 的补偿性上调较少。也有研究发现了一种强大的 HMGCR 靶向 PROTAC 21c, 其包含与洛伐他汀酸偶联的希佩尔-林道 (von Hippel-Lindau, VHL) 抑癌基因配体, 可在体内实现强劲的 HMGCR 降解和有效的降血脂活性。进一步

研究发现, 内酯形式的 PROTAC 21b 显示出良好的口服生物利用度, 可在体内促进 HMGCR 降解并降低胆固醇含量, 有望单独或与他汀类药物协同治疗高脂血症^[57]。以上研究为将来开发更多口服、生物可利用的 PROTAC 奠定了基础。

总之, 关于 MVA 途径与血液肿瘤的研究还存在诸多局限, 亟需更深入的研究。研究 MVA 途径的创新型调节剂并探讨更多的药物联用方式, 将为血液肿瘤治疗带来新希望。

[参 考 文 献]

- [1] Bathaie SZ, Ashrafi M, Azizian M, et al. Mevalonate pathway and human cancers. *Curr Mol Pharmacol*, 2017, 10: 77-85
- [2] Sharpe LJ, Brown AJ. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR). *J Biol Chem*, 2013, 288: 18707-15
- [3] Horton JD, Shah NA, Warrington JA, et al. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 12027-32
- [4] Brown MS, Radhakrishnan A, Goldstein JL. Retrospective on cholesterol homeostasis: the central role of Scap. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87: 783-807
- [5] Sever N, Song BL, Yabe D, et al. Insig-dependent ubiquitination and degradation of mammalian 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase stimulated by sterols and geranylgeraniol. *J Biol Chem*, 2003, 278: 52479-90
- [6] Jo Y, Lee PC, Sguigna PV, et al. Sterol-induced degradation of HMG CoA reductase depends on interplay of two Insigs and two ubiquitin ligases, gp78 and Trc8. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 20503-8
- [7] Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*, 1990, 343: 425-30
- [8] Chen L, Ma MY, Sun M, et al. Endogenous sterol intermediates of the mevalonate pathway regulate HMGCR degradation and SREBP-2 processing. *J Lipid Res*, 2019, 60: 1765-75
- [9] Pandyra AA, Mullen PJ, Goard CA, et al. Genome-wide RNAi analysis reveals that simultaneous inhibition of specific mevalonate pathway genes potentiates tumor cell death. *Oncotarget*, 2015, 6: 26909-21
- [10] Wang IH, Huang TT, Chen JL, et al. Mevalonate pathway enzyme HMGCS1 contributes to gastric cancer progression. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 1088
- [11] Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell*, 1997, 89: 331-40
- [12] Madison BB. Srebp2: a master regulator of sterol and fatty acid synthesis. *J Lipid Res*, 2016, 57: 333-5
- [13] Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*, 2002, 109: 1125-31
- [14] Hirsch HA, Iliopoulos D, Joshi A, et al. A transcriptional signature and common gene networks link cancer with lipid metabolism and diverse human diseases. *Cancer Cell*, 2010, 17: 348-61
- [15] Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science*, 1956, 124: 267-9
- [16] Li HY, Appelbaum FR, Willman CL, et al. Cholesterol-modulating agents kill acute myeloid leukemia cells and sensitize them to therapeutics by blocking adaptive cholesterol responses. *Blood*, 2003, 101: 3628-34
- [17] Kuzu OF, Noory MA, Robertson GP. The role of cholesterol in cancer. *Cancer Res*, 2016, 76: 2063-70
- [18] Guerra B, Recio C, Aranda-Tavio H, et al. The mevalonate pathway, a metabolic target in cancer therapy. *Front Oncol*, 2021, 11: 626971
- [19] Feltrin S, Ravera F, Traversone N, et al. Sterol synthesis pathway inhibition as a target for cancer treatment. *Cancer Lett*, 2020, 493: 19-30
- [20] Thompson PD, Panza G, Zaleski A, et al. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 2395-410
- [21] Chaulin AM. Review of recent laboratory and experimental data on cardiotoxicity of statins. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9: 403
- [22] Hong CS, Jeong E, Boyiadzis M, et al. Increased small extracellular vesicle secretion after chemotherapy via upregulation of cholesterol metabolism in acute myeloid leukaemia. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9: 1800979
- [23] Zhou C, Wang Z, Cao Y, et al. Pan-cancer analysis reveals the oncogenic role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1. *Cancer Rep*, 2022, 5: e1562
- [24] Zhou C, Li J, Du J, et al. HMGCS1 drives drug-resistance in acute myeloid leukemia through endoplasmic reticulum-UPR-mitochondria axis. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111378
- [25] Li C, Wei W, Xie K, et al. HMGCR is up-regulated in gastric cancer and promotes the growth and migration of the cancer cells. *Gene*, 2016, 587: 42-7
- [26] Benakanakere I, Johnson T, Sleightholm R, et al. Targeting cholesterol synthesis increases chemoimmuno-sensitivity in chronic lymphocytic leukemia cells. *Exp Hematol Oncol*, 2014, 3: 24
- [27] Clendening JW, Pandyra A, Li Z, et al. Exploiting the mevalonate pathway to distinguish statin-sensitive multiple myeloma. *Blood*, 2010, 115: 4787-97
- [28] Pandyra A, Mullen PJ, Kalkat M, et al. Immediate utility of two approved agents to target both the metabolic mevalonate pathway and its restorative feedback loop. *Cancer Res*, 2014, 74: 4772-82
- [29] Hus M, Grzasko N, Szostek M, et al. Thalidomide, dexamethasone and lovastatin with autologous stem cell transplantation as a salvage immunomodulatory therapy in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Ann Hematol*, 2011, 90: 1161-6
- [30] Longo J, Smirnov P, Li Z, et al. The mevalonate pathway is an actionable vulnerability of t(4;14)-positive multiple myeloma. *Leukemia*, 2021, 35: 796-808
- [31] Allampallam K, Dutt D, Nair C, et al. The clinical and biologic significance of abnormal lipid profiles in patients

- with myelodysplastic syndromes. *J Hematother Stem Cell Res*, 2000, 9: 247-55
- [32] Ellis MH, Baraf L, Shaish A, et al. Alteration of lipids and the transcription of lipid-related genes in myelodysplastic syndromes via a TP53-related pathway. *Exp Hematol*, 2012, 40: 540-7.e1
- [33] Issat T, Nowis D, Jakobisiak M, et al. Lovastatin potentiates antitumor effects of saquinavir against human lymphoma cells. *Oncol Rep*, 2004, 12: 1371-5
- [34] Lim U, Gayles T, Katki HA, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Res*, 2007, 67: 5569-74
- [35] Rink JS, Yang S, Cen O, et al. Rational targeting of cellular cholesterol in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enabled by functional lipoprotein nanoparticles: a therapeutic strategy dependent on cell of origin. *Mol Pharm*, 2017, 14: 4042-51
- [36] Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*, 2001, 5: 378-87
- [37] Zhao J, Zhai B, Gygi SP, et al. mTOR inhibition activates overall protein degradation by the ubiquitin proteasome system as well as by autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 15790-7
- [38] Freed-Pastor WA, Mizuno H, Zhao X, et al. Mutant p53 disrupts mammary tissue architecture via the mevalonate pathway. *Cell*, 2012, 148: 244-58
- [39] Xu H, Zhou S, Tang Q, et al. Cholesterol metabolism: new functions and therapeutic approaches in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874: 188394
- [40] Assaily W, Rubinger DA, Wheaton K, et al. ROS-mediated p53 induction of Lpin1 regulates fatty acid oxidation in response to nutritional stress. *Mol Cell*, 2011, 44: 491-501
- [41] Pitolli C, Wang Y, Candi E, et al. p53-mediated tumor suppression: DNA-damage response and alternative mechanisms. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: 1983
- [42] Pradelli D, Soranna D, Zamboni A, et al. Statins use and the risk of all and subtype hematological malignancies: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Med*, 2015, 4: 770-80
- [43] Sanfilippo KM, Keller J, Gage BF, et al. Statins are associated with reduced mortality in multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 4008-14
- [44] Branvall E, Ekberg S, Eloranta S, et al. Statin use is associated with improved survival in multiple myeloma: a Swedish population-based study of 4315 patients. *Am J Hematol*, 2020, 95: 652-61
- [45] Afzal A, Fiala MA, Gage BF, et al. Statins reduce mortality in multiple myeloma: a population-based US study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20: e937-43
- [46] Sheen C, Vincent T, Barrett D, et al. Statins are active in acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a therapy that may treat ALL and prevent avascular necrosis. *Br J Haematol*, 2011, 155: 403-7
- [47] Jang J, Lee J, Jang JH, et al. Anti-leukemic effects of simvastatin on NRAS(G12D) mutant acute myeloid leukemia cells. *Mol Biol Rep*, 2019, 46: 5859-66
- [48] Gimenez N, Tripathi R, Giro A, et al. Systems biology drug screening identifies statins as enhancers of current therapies in chronic lymphocytic leukemia. *Sci Rep*, 2020, 10: 22153
- [49] Burke LP, Kukoly CA. Statins induce lethal effects in acute myeloblastic leukemia cells within 72 hours. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49: 322-30
- [50] Longo J, Pandya AA, Stachura P, et al. Cyclic AMP-hydrolyzing phosphodiesterase inhibitors potentiate statin-induced cancer cell death. *Mol Oncol*, 2020, 14: 2533-45
- [51] Kornblau SM, Banker DE, Stirewalt D, et al. Blockade of adaptive defensive changes in cholesterol uptake and synthesis in AML by the addition of pravastatin to idarubicin + high-dose Ara-C: a phase 1 study. *Blood*, 2007, 109: 2999-3006
- [52] Oh B, Kim TY, Min HJ, et al. Synergistic killing effect of imatinib and simvastatin on imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia cells. *Anticancer Drugs*, 2013, 24: 20-31
- [53] Henslee AB, Steele TA. Combination statin and chemotherapy inhibits proliferation and cytotoxicity of an aggressive natural killer cell leukemia. *Biomark Res*, 2018, 6: 26
- [54] Xia Y, Xie Y, Yu Z, et al. The mevalonate pathway is a druggable target for vaccine adjuvant discovery. *Cell*, 2018, 175: 1059-73
- [55] Zhang H, Zhao W, Li X, et al. Cholesterol metabolism as a potential therapeutic target and a prognostic biomarker for cancer immunotherapy. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 3803-12
- [56] Li MX, Yang Y, Zhao Q, et al. Degradation versus inhibition: development of proteolysis-targeting chimeras for overcoming statin-induced compensatory upregulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *J Med Chem*, 2020, 63: 4908-28
- [57] Luo G, Li Z, Lin X, et al. Discovery of an orally active VHL-recruiting PROTAC that achieves robust HMGCR degradation and potent hypolipidemic activity *in vivo*. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 1300-14