



鸟氨酸脱羧酶抗酶1对多胺转运的 调控机制与肿瘤治疗前景*

莫维铭 刘 森**

(湖北工业大学生命科学与健康工程学院, 工业发酵省部共建协同创新中心, 发酵工程教育部重点实验室,
工业微生物湖北省重点实验室, 科技部/教育部细胞调控与分子药物学科“111”引智基地, 武汉 430068)

摘要 多胺稳态失衡是肿瘤细胞增殖、代谢重编程和免疫逃逸的重要代谢基础。鸟氨酸脱羧酶抗酶1 (ornithine decarboxylase antizyme 1, OAZ1) 是多胺负反馈调控的核心因子, 多胺水平升高可促使核糖体在 *OAZ1* mRNA 翻译过程中向下游移动1个核苷酸并转换阅读框, 从而翻译生成全长活性 OAZ1 蛋白, 一方面促进鸟氨酸脱羧酶 (ornithine decarboxylase, ODC) 发生泛素依赖性降解, 抑制内源性多胺合成; 另一方面抑制多胺转运系统 (polyamine transport system, PTS), 限制外源性多胺摄取。近年来, ATP酶13A (ATP13A) 家族、溶质载体家族3成员2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 及亚精胺/精胺 N¹-乙酰转移酶1 (spermidine/spermine N¹-acetyltransferase 1, SAT1) 等关键组分的发现表明, 哺乳动物 PTS 并非单一转运体, 而是由细胞表面富集、内吞转运、内体/溶酶体逃逸、囊泡储存及乙酰化多胺外排等共同构成的多组分网络。然而, OAZ1 参与多胺转运调控的分子基础, 以及不同肿瘤中 OAZ1-PTS 轴异常与治疗反应之间的关系仍未阐明。本文围绕 OAZ1 的多胺感应与 ODC 降解机制、PTS 关键组分及其转运环节、OAZ1 对 PTS 的反馈调控机制进行综述, 并进一步比较不同肿瘤类型中 OAZ1、抗酶抑制因子1 (antizyme inhibitor 1, AZIN1) 及 ATP13A 家族、SLC3A2、SAT1 等靶点异常, 讨论二氟甲基鸟氨酸 (difluoromethylornithine, DFMO)、DFMO 联合多胺转运抑制剂 AMXT1501 的多胺阻断治疗、ATP13A 家族靶向干预及 SAT1-SLC3A2 相关外排轴干预的转化前景, 以期对肿瘤多胺依赖性的机制解析和精准干预提供参考。

关键词 鸟氨酸脱羧酶抗酶1, 多胺转运系统, 鸟氨酸脱羧酶, 程序性核糖体移码, 肿瘤代谢

中图分类号 Q291, R730.5

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0234

CSTR: 32369.14.pibb.20260234

哺乳动物细胞内的内源性多胺主要包括腐胺、亚精胺和精胺, 它们是在生理 pH 条件下带有多价正电荷的脂肪族化合物^[1-3]。这些小分子并非单纯的代谢副产物, 而是维持细胞生命活动所必需的重要分子。多胺可通过强静电相互作用与带负电荷的大分子 (如 DNA、RNA、酸性蛋白质及磷脂膜) 结合, 参与染色质构象调节以及 DNA 复制、修复、转录和翻译起始等关键过程^[1-2, 4]。其中, 亚精胺是真核翻译起始因子 5A (eukaryotic translation initiation factor 5A, eIF5A) 发生羟腐胺赖氨酸修饰所必需的唯一底物, 该修饰对富含脯氨酸序列蛋白质的高效翻译延伸至至关重要^[1, 5-6]。此外, 多胺

还可作为胞质性孔道阻断剂参与内向整流钾通道的电生理调控^[1, 7-8]。

机体多胺浓度需维持在严格的生理范围内, 呈现典型的浓度依赖性双向效应, 多胺水平不足会导致细胞周期阻滞, 而过量积累则可诱发氧化应激、细胞毒性, 甚至促进恶性转化^[1]。对此, 机体通过一个涵盖生物合成、分解代谢及跨膜转运的精细

* 国家自然科学基金 (31971150), 湖北省创新群体项目 (2024AFA014) 和湖北省杰出青年基金 (2019CFA069) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 027-59590100, E-mail: senliu.ctgu@gmail.com

收稿日期: 2026-04-30, 接受日期: 2026-07-31

调控网络来实现对多胺水平的动态调节与稳态维持。鸟氨酸脱羧酶抗酶1 (ornithine decarboxylase antizyme 1, OAZ1) 是这一稳态调控网络中的关键负调控因子, 可在短时间内快速响应胞内多胺水平波动^[1]。

OAZ1 的表达与功能受一套独特的多胺感应和负反馈机制调控, 当胞内游离多胺水平升高时, 可促进核糖体在 *OAZ1* mRNA 上发生+1 程序性核糖体移码 (programmed ribosomal frameshifting, PRF), 从而完成功能性 OAZ1 蛋白的翻译^[9-10]。OAZ1 则通过双重机制抑制多胺积累: OAZ1 通过与多胺合成限速酶鸟氨酸脱羧酶 (ornithine decarboxylase, ODC) 单体结合, 抑制其酶活性, 同时暴露其羧基端降解信号, 促进其经 26S 蛋白酶体进行非泛素依赖性降解 (ubiquitin-independent degradation)^[11]; 此外, OAZ1 还可抑制细胞膜多胺转运系统 (polyamine transport system, PTS) 的活性, 从而限制外源性多胺摄取^[12]。通过同时抑制生物合成并限制摄取, OAZ1 成为防止细胞内多胺过量积累的重要调控因子^[12]。

鉴于 OAZ1 在多胺代谢稳态中的核心地位, 其调控功能的正常发挥对维持机体健康至关重要。现有研究表明, OAZ1 介导的负反馈回路失调——无论源于 ODC 结构突变、抗酶抑制因子 1 (antizyme inhibitor 1, AZIN1) 异常干扰, 还是转运调控失效, 均被认为与神经母细胞瘤等恶性肿瘤的发生发展密切相关^[13-17]。本综述将系统梳理 OAZ1 的分子感应机制, 深入解析其对 ODC 稳定性及 PTS 的双重调控网络, 并讨论其作为潜在治疗靶点的应用价值。

1 OAZ1 的基因与蛋白质结构及翻译调控机制

OAZ1 是细胞多胺稳态负反馈调控中的核心感应与效应分子, 其功能基础主要体现在特殊的基因编码方式和模块化蛋白结构上。哺乳动物 *OAZ1* mRNA 含有两个相邻且阅读框错位的开放阅读框 (open reading frame, ORF)。在胞内多胺水平较低时, 核糖体通常在 ORF1 终止密码子处终止翻译, 仅产生无功能短肽; 当多胺水平升高时, 多胺可促进核糖体在特定位点发生+1 PRF, 使翻译延伸进

入 ORF2, 生成全长且具有活性的 OAZ1 蛋白^[9-10, 18-19]。这种多胺水平升高-移码增强-OAZ1 表达增加的调控方式, 使 OAZ1 能够作为多胺过量积累时被快速激活的负反馈调控因子。

从蛋白质结构看, OAZ1 主要由 N 端低复杂度无序区和 C 端保守结构化核心区组成。N 端区域含有影响 OAZ1 自身稳定性的降解信号, 参与其细胞内丰度调控^[20]; C 端保守核心区主要介导 OAZ1 的效应功能, 可识别并结合 ODC, 抑制其酶活性, 并促进 ODC 活性同源二聚体解离^[11, 21-22]。OAZ1 与 ODC 结合后可暴露 ODC 羧基端降解信号, 使其被 26S 蛋白酶体识别并发生非泛素依赖性降解, 从而抑制鸟氨酸向腐胺转化这一多胺合成限速步骤^[11, 22-24]。因此, 多胺水平升高既是 OAZ1 移码翻译的诱导信号, 也是启动 OAZ1 负反馈功能的上游输入; 而全长 OAZ1 蛋白则通过抑制 ODC 活性及促进 ODC 降解, 降低多胺生物合成通量, 并为其进一步调控 PTS 奠定分子基础^[12, 25]。

值得注意的是, 细胞通过表达 OAZ1 的拮抗因子 AZIN1, 从而动态平衡 OAZ1 对 ODC 的抑制作用。AZIN1 是 ODC 的同源蛋白质, 具有相似的三维结构, 但由于缺失关键催化残基且不能结合辅酶磷酸吡哆醛 (pyridoxal phosphate, PLP), 因此不具备脱羧酶活性^[26]。AZIN1 对 OAZ1 的调控主要依赖于分子拟态及竞争性结合机制。相关研究表明, AZIN1 具有更有利于结合 OAZ1 的界面结构, 该界面与 ODC 的 OAZ1 结合界面高度重叠, 因此二者之间存在直接竞争关系^[27]。当 AZIN1 表达升高时, 其可有效竞争结合 OAZ1, 并将其从 ODC-OAZ1 复合物中解离出来, 形成更稳定的 OAZ1-AZIN1 复合物。

综上, OAZ1 可被视为一种由多胺水平直接驱动的翻译调控型稳态因子: 其 mRNA 通过+1 PRF 感知多胺水平变化, 其蛋白质结构则支持对 ODC 的识别、抑制和蛋白酶体降解。ODC-OAZ1-AZIN1 所构成的动态调控网络, 是细胞精细控制多胺合成通量的重要基础 (图 1)。然而, 多胺稳态的维持并不能仅依赖生物合成调控, 跨膜转运同样是不可忽视的环节。已有研究表明, OAZ1 的另一项重要功能是调控 PTS, 从而在抑制合成和限制摄取两个层面共同构成负反馈调控网络。

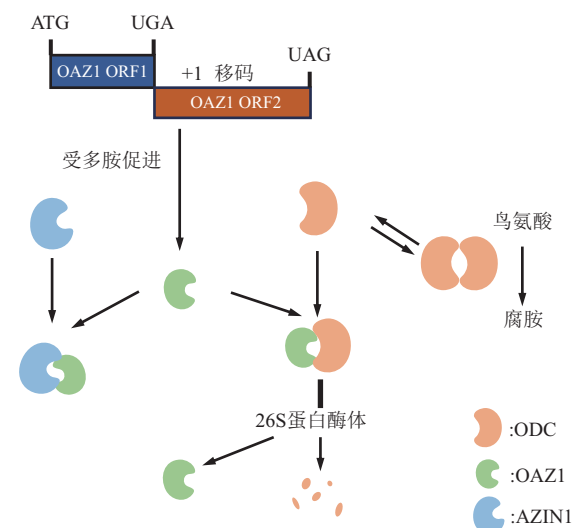


Fig. 1 Schematic diagram of programmed frameshift translation, degradation effect and dynamic regulation mechanism of OAZ1

图1 OAZ1的程序性移码翻译、降解效应及动态调控机制示意图

多胺通过促进OAZ1 mRNA发生+1程序性核糖体移码, 诱导全长活性OAZ1的生成。OAZ1结合ODC后抑制其活性、促进其二聚体解离, 并介导其经26S蛋白酶体发生泛素依赖性降解, 从而抑制多胺生物合成。由于对OAZ1具有更高亲和力, AZIN1可竞争性结合OAZ1, 形成稳定的AZIN1-OAZ1复合物, 进而解除OAZ1对ODC的抑制和降解作用。OAZ1: 鸟氨酸脱羧酶抗酶1 (ornithine decarboxylase antizyme 1); AZIN1: 抗酶抑制因子1 (antizyme inhibitor 1); ODC: 鸟氨酸脱羧酶 (ornithine decarboxylase); ORF: 开放阅读框 (open reading frame); ATG: 起始密码子 (start codon); UGA、UAG: 终止密码子 (stop codon)。

2 PTS的关键组分及多胺转运机制

哺乳动物PTS并非单一转运体, 而是由细胞表面富集、内吞进入、内体/溶酶体逃逸、囊泡储存及外排转运等环节共同构成的多环节转运网络^[17, 28-31]。

2.1 多胺的细胞表面富集与内体逃逸

多胺带有多价正电荷, 可首先与细胞表面带负电荷的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 (heparan sulfate proteoglycans, HSPGs) 发生静电结合, 其中磷脂酰肌醇蛋白聚糖1 (glypican-1, GPC1) 被认为是促进多胺在细胞表面富集和内吞的重要分子^[32]。在部分肿瘤细胞中, 小窝蛋白1 (caveolin-1, CAV1) 相关内吞参与多胺摄取, 并可受到KRAS原癌基因GTP酶 (KRAS proto-oncogene,

GTPase, KRAS) 等致癌信号调控^[33]。此外, 溶质载体家族22成员16 (solute carrier family 22 member 16, SLC22A16)、有机阳离子转运体等溶质载体 (solute carriers, SLCs) 在特定细胞背景下具有多胺转运活性, 但目前尚无一个在不同组织和肿瘤类型中普遍适用的质膜多胺转运体模型^[34-35]。

内吞进入细胞的多胺必须从内体或溶酶体腔释放至胞质, 才能参与核酸稳定、蛋白质翻译和代谢调控。P5B型ATP酶相关研究推动了对内体逃逸机制的认识。其中ATP酶13A3 (ATPase 13A3, ATP13A3) 主要定位于早期内体或相关内吞囊泡, 被认为是外源多胺由囊泡腔进入胞质的关键组分, 其功能缺失可显著降低细胞对多胺及多胺类似物的摄取^[28, 36-37]。ATP酶13A2 (ATPase 13A2, ATP13A2) 则主要定位于晚期内体和溶酶体, 参与亚精胺和精胺由溶酶体腔向胞质转运, 从而避免多胺在溶酶体内异常积累^[29, 38-39]。近期乳腺癌研究显示, ATP13A3与ATP13A2在不同分子亚型中呈现不同的表达、摄取及临床关联: ATP13A3高表达与基底样乳腺癌的增殖信号和较差预后相关, 而ATP13A2与患者生存呈相反方向的关联。这些结果提示, 二者可能具有非冗余、亚型依赖性的功能, 但其因果关系和具体区室转运机制仍需进一步验证^[40]。

2.2 多胺的囊泡储存、乙酰化与外排转运

除了摄取外, 细胞还需要通过储存和外排机制来限制多胺的过量积累。溶质载体家族18成员B1 (solute carrier family 18 member B1, SLC18B1) 定位于囊泡膜, 可依赖质子梯度介导多胺进入分泌囊泡或突触小泡^[30], 提示胞内囊泡系统也是多胺空间分布调节的重要组成部分^[34, 41]。

多胺外排主要与乙酰化代谢相偶联。由溶质载体家族3成员2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 与阳离子氨基酸转运体轻链 (y+L-type amino acid transporter, y+LAT) 形成的双胺外排转运复合体 (diamine exporter, DAX) 可通过与精氨酸交换, 将腐胺及乙酰化多胺排出细胞外^[31]。亚精胺/精胺N¹-乙酰转移酶1 (spermidine/spermine N¹-acetyltransferase 1, SAT1) 催化生成的乙酰化多胺可被邻近的SLC3A2/DAX复合体外排, 从而形成乙酰化—外排功能偶联^[31, 42-43]。Liu等^[44]的研究进一步表明, 在肝细胞癌中, SAT1介导的N¹-乙酰亚精胺生成及其经SLC3A2相关通路外排, 可参与肿瘤细胞与免疫微环境之间的代谢通讯。这一

发现提示,多胺外排并非单纯的代谢废物外排转运,而是参与细胞间代谢通讯的重要输出环节。

综上,哺乳动物PTS可概括为若干相互关联的转运模块,包括HSPG/内吞相关的细胞表面摄取,ATP13A3介导的早期内体多胺转运,ATP13A2介导的晚期内体/溶酶体多胺输出,SLC18B1介导的囊泡摄取与储存,以及SAT1与SLC3A2相关的乙

酰化多胺外排(图2)。2024年口腔黏膜下纤维化(oral submucous fibrosis, OSF)来源的口腔鳞癌空间转录组和代谢组研究提示,多胺代谢异常具有明显空间异质性,并与肿瘤细胞、基质细胞和免疫细胞区域相关^[45]。因此,PTS机制的理解不应局限于单一转运蛋白,而应结合亚细胞区室、肿瘤类型和微环境空间分布进行分析。

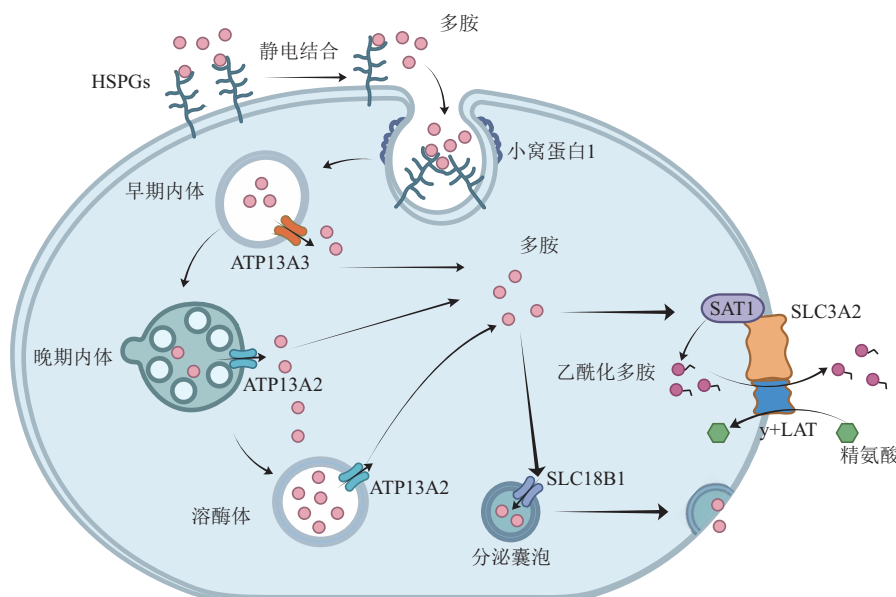


Fig. 2 Schematic of the molecular mechanism of the mammalian polyamine transport system

图2 哺乳动物多胺转运系统的分子机制示意图

细胞通过多组分协同网络维持多胺稳态。摄取过程:胞外多胺首先与细胞表面硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPGs,如Glypican-1)发生静电相互作用,随后在小窝蛋白1(Caveolin-1)介导下进入内吞系统;其后,定位于早期内体的ATP13A3以及定位于晚期内体/溶酶体的ATP13A2将多胺由囊泡转运至胞质,完成内体逃逸。储存与释放:胞质内多胺可在SLC18B1介导下被转运至分泌囊泡。外排过程:由SLC3A2与y+LAT组成的双胺外排转运复合体可在质膜上与SAT1形成相互作用,并通过与精氨酸的交换,高效地将腐胺、乙酰化多胺等排出细胞外。HSPGs:硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycan);ATP13A3:P5B型三磷酸腺苷酶13A3;ATP13A2:P5B型三磷酸腺苷酶13A2;SLC18B1:溶质载体家族18成员B1(solute carrier family 18 member B1);SAT1:亚精胺/精胺N¹-乙酰转移酶1(spermidine/spermine N¹-acetyltransferase 1);SLC3A2:溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2);y+LAT:阳离子氨基酸转运体轻链(y+L-type amino acid transporter)。

3 OAZ1对PTS的分子调控机制

哺乳动物PTS由质膜摄取、内吞转运、内体逃逸及外排等多个环节组成,是细胞获取外源性多胺的重要通路。OAZ1除通过促进ODC发生非泛素依赖性降解抑制多胺合成外,还可快速抑制PTS活性,从而在合成和摄取两个层面共同限制胞内多胺积累^[12, 25]。这一作用并非ODC降解的继发结果,而是一种相对独立的负反馈调控。早期研究显示,多胺刺激后,细胞对腐胺和亚精胺的摄取可在短时间内下降;即使在ODC过表达或ODC降解受限的

细胞中,OAZ1仍能抑制外源性多胺摄取,提示其转运抑制功能可与ODC调控功能相分离^[12, 25]。

OAZ1对PTS的抑制具有快速、可逆和区室选择性等特点。去除多胺刺激或AZIN家族蛋白表达增加后,多胺摄取活性可在较短时间内恢复,说明OAZ1更可能通过改变转运复合物的活性状态、膜定位或构象来抑制PTS,而非直接诱导转运蛋白降解^[12, 46]。此外,该效应主要发生于质膜相关的多胺摄取过程,而不影响线粒体膜上的精胺转运,提示OAZ1对不同亚细胞区室中的多胺转运具有选择性^[47]。突变分析和抗酶家族比较研究进一步表明,

OAZ1 介导 ODC 结合/降解与介导转运抑制的结构基础并不完全相同, 可能分别依赖相互关联但功能不同的调控界面^[48-51]。

近年来的研究提示, 多胺诱导的 OAZ1 二聚化可能是其抑制 PTS 的重要构象基础。不同多胺类似物诱导 OAZ1 二聚化的能力与其触发多胺摄取反馈抑制的能力具有相关性, 说明 OAZ1 不仅是多胺诱导翻译的产物, 也可能通过构象变化进一步感知多胺水平并调节 PTS 活性^[52]。因此, OAZ1 可被视为连接细胞内多胺浓度变化与外源性多胺摄取强度的关键反馈因子。

这一机制与肿瘤代谢障碍密切相关。肿瘤细胞为满足快速增殖、核酸合成和蛋白质翻译需求, 常表现出对多胺供应的高度依赖。当 OAZ1 表达降低、二聚化或转运抑制功能减弱, 或其功能被 AZIN1 过表达及 *AZIN1* RNA 编辑等事件拮抗时, 可解除或削弱 OAZ1 对 ODC 分支的负反馈, 并可能间接影响其对 PTS 的限制作用^[13-16, 52-54]。在二氟甲基鸟氨酸 (difluoromethylornithine, DFMO) 等多胺合成抑制剂作用下, 肿瘤细胞还可通过增强 PTS 介导的代偿性摄取来维持多胺水平, 从而削弱单纯抑制合成策略的疗效^[17, 54-55]。因此, OAZ1-PTS 轴失衡并非单一转运异常, 而是肿瘤多胺依赖性、代谢重编程和治疗耐受的重要分子基础。

4 OAZ1-PTS 轴失衡、肿瘤多胺依赖性 & 治疗转化

本文所称 OAZ1-PTS 轴是指以 OAZ1 生理性负反馈功能为基础构建的整合性调控模型: OAZ1 既可抑制 ODC 介导的多胺合成, 又可限制 PTS 介导的外源性多胺摄取。OAZ1-PTS 轴失衡可使肿瘤细胞同时增强内源性多胺合成和外源性多胺摄取, 从而维持其多胺依赖性生长优势, 是肿瘤细胞维持高多胺水平的重要机制之一。然而, 在不同肿瘤中, OAZ1、AZIN1、ODC 以及多胺转运和外排相关节点的异常模式并不完全一致, 相关证据的充分性和直接性也存在差异。

总体而言, MYCN 原癌基因 (MYCN proto-oncogene, *MYCN*) 驱动的肿瘤主要表现为多胺合成和摄取通路的同步增强, AZIN1 过表达或腺苷到肌苷 (adenosine-to-inosine, A-to-I) RNA 编辑相关肿瘤主要通过解除 OAZ1 对 ODC 的负反馈抑制发挥作用, 并可能间接影响 OAZ1 对 PTS 的限制作用, 而部分肿瘤则通过 ATP13A2/ATP13A3/ATP

酶 13A4 (ATPase 13A4, ATP13A4), 以及 SLC3A2 相关的 DAX 样转运系统、SAT1 介导的乙酰化多胺生成及外排等方式, 重塑多胺摄取、外排及免疫代谢相互作用网络。因此, 本节将从肿瘤类型特异性和治疗转化两个层面, 讨论 OAZ1-PTS 轴失衡在肿瘤多胺依赖性形成及多胺阻断治疗中的意义。

4.1 OAZ1 负反馈解除与肿瘤多胺依赖性形成

在生理状态下, 胞内多胺升高可促进 OAZ1 +1 PRF, 增加全长活性 OAZ1 蛋白生成。随后, OAZ1 一方面抑制 ODC 活性并促进其非泛素依赖性蛋白酶体降解, 从而降低内源性多胺合成, 另一方面可快速抑制 PTS 活性, 限制外源性多胺摄取。这一过程构成“多胺水平升高-OAZ1 表达增强-多胺合成和摄取下降”的负反馈闭环。

肿瘤细胞可通过多种机制削弱上述多胺稳态负反馈。AZIN1 可竞争性结合 OAZ1, 阻断 OAZ1 对 ODC 的抑制和降解; 在部分肿瘤中, AZIN1 过表达或 A-to-I RNA 编辑可增强 AZIN1 的促肿瘤功能, 从而削弱 OAZ1-ODC 分支的负反馈抑制^[13-16, 53]。由于 OAZ1 同时参与 PTS 反馈抑制, AZIN1 异常可能通过降低可发挥功能的 OAZ1 水平或活性而间接影响 PTS 调控。

除 AZIN1 竞争性拮抗外, OAZ1 自身的表达水平、稳定性或构象状态变化也会影响多胺摄取反馈。在非小细胞肺癌 NCI-H157 细胞中, OAZ1 敲低导致多胺摄取反馈性抑制减弱或缺失, 并增强多胺类似物 N^1, N^{11} -双乙基去甲精胺 (N^1, N^{11} -bis(ethyl) norspermine, BENSp_m) 的细胞内积累和毒性^[56]。在前列腺癌 DU145 细胞中, 多胺诱导的 OAZ1 二聚化与腐胺和亚精胺摄取抑制程度相关, 提示 OAZ1 的构象状态可能影响其介导 PTS 反馈抑制的能力^[52]。这些研究为 OAZ1 直接参与 PTS 调控提供了重要功能证据, 但这一结论不宜直接外推至所有肿瘤类型。

治疗选择压力也可诱导多胺摄取代偿。DFMO 通过不可逆抑制 ODC 降低多胺合成, 但肿瘤细胞可增强 PTS 介导的外源性多胺摄取以维持胞内多胺水平, 从而削弱单纯抑制合成策略的疗效^[17, 54-55]。因此, 基于 OAZ1 的生理性负反馈功能, 更合理的多胺靶向治疗策略不宜仅局限于 ODC 抑制, 而应考虑同时阻断 ODC 介导的内源性合成和 PTS 介导的外源性摄取, 即尽可能模拟 OAZ1 对多胺合成和摄取的双重负反馈功能。

4.2 不同肿瘤中OAZ1-PTS轴异常的类型特异性

不同肿瘤对OAZ1-PTS轴及相关多胺稳态网络的依赖程度和异常模式并不相同。MYCN扩增神经母细胞瘤主要表现为MYCN驱动的多胺合成增强及多胺摄取代偿；肺癌和前列腺癌模型为OAZ1介导PTS反馈抑制提供了较直接的功能证据；急性白血病和结直肠癌则主要涉及DFMO处理后的转

运代偿或AZIN1异常相关的多胺稳态改变；肝细胞癌则提示乙酰化多胺外排可参与免疫抑制；乳腺癌、胰腺癌和口腔鳞癌等研究进一步说明，多胺转运和代谢异常具有肿瘤类型、亚细胞区室和微环境空间异质性。不同肿瘤类型中OAZ1-PTS轴及相关多胺转运、代谢靶点的异常特征见表1。

Table 1 Cross-tumor comparison of dysregulated OAZ1-PTS axis and related polyamine transport/metabolic nodes

表1 不同肿瘤类型中OAZ1-PTS轴及相关多胺转运/代谢异常的横向比较

肿瘤类型	OAZ1和AZIN1负反馈状态	多胺转运/代谢相关靶点与研究依据	文献
MYCN扩增/高危神经母细胞瘤	MYCN驱动多胺合成增强；OAZ1和AZIN1异常的直接证据仍有限	ATP13A3和SLC3A2相关摄取通路增强；ATP13A3参与基础及DFMO诱导的多胺摄取	[17, 54]
非小细胞肺癌	OAZ1降低可削弱PTS反馈抑制；AZIN1异常可能减弱OAZ1负反馈	OAZ1状态影响BENSpm等多胺类似物的摄取和蓄积	[16, 56]
前列腺癌	OAZ1构象和二聚化状态与PTS反馈抑制相关	OAZ1二聚化与腐胺、亚精胺摄取抑制相关	[52]
急性白血病	OAZ1相关异常尚缺乏系统研究	DFMO可诱导代偿性多胺摄取，AMXT1501可抑制该过程	[57]
结直肠癌	AZIN1 RNA编辑与肿瘤进展和不良预后相关	多胺转运增强；SAT1-SLC3A2/DAX相关外排可能参与多胺稳态重塑	[15, 58]
肝细胞癌	AZIN1 RNA编辑可削弱OAZ1负反馈	SAT1介导乙酰化多胺生成，SLC3A2相关DAX样通路参与外排及免疫抑制	[14, 44]
乳腺癌	OAZ1和AZIN1的亚型特异性作用尚不明确	ATP13A2、ATP13A3和ATP13A4呈亚型依赖性调控；ATP13A4可增强PTS活性	[40, 59]
胰腺癌	OAZ1直接证据有限	ATP13A3及Caveolin-1参与多胺摄取调控	[36]
口腔鳞癌及OSF来源OSCC	OAZ1直接证据有限	多胺代谢呈空间异质性，并与肿瘤、基质及免疫细胞分布相关	[45]

OAZ1: 鸟氨酸脱羧酶抗酶1 (ornithine decarboxylase antizyme 1); AZIN1: 抗酶抑制因子1 (antizyme inhibitor 1); PTS: 多胺转运系统 (polyamine transport system); MYCN: MYCN原癌基因 (MYCN proto-oncogene); ATP13A2: ATP酶13A2 (ATPase 13A2); ATP13A3: ATP酶13A3 (ATPase 13A3); ATP13A4: ATP酶13A4 (ATPase 13A4); SLC3A2: 溶质载体家族3成员2 (solute carrier family 3 member 2); SAT1: 亚精胺/精胺N¹-乙酰转移酶1 (spermidine/spermine N¹-acetyltransferase 1); DAX: 双胺外排转运复合体 (diamine exporter); BENSpm: N¹,N¹¹-双乙基去甲精胺 (N¹,N¹¹-bis (ethyl) norspermine); DFMO: 二氟甲基鸟氨酸 (difluoromethylornithine); OSF: 口腔黏膜下纤维化 (oral submucous fibrosis); OSCC: 口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma)。

现有证据显示，神经母细胞瘤是多胺依赖性及其治疗转化研究较为集中的肿瘤模型之一。MYCN驱动的肿瘤细胞不仅上调ODC等多胺合成相关基因，还可增强SLC3A2等多胺转运相关通路^[54]。近期研究进一步发现，ATP13A3是神经母细胞瘤多胺摄取的重要功能靶点；ATP13A3敲低可降低基础及DFMO诱导的腐胺/亚精胺摄取，并增强DFMO对细胞生长和克隆形成的抑制作用^[17]。

乳腺癌和胰腺癌相关研究提示，PTS依赖具有明显亚型和组织特异性。乳腺癌中，ATP13A2、ATP13A3和ATP13A4可能在不同的分子亚型中承担不同的多胺稳态调节功能^[40, 59]；胰腺癌中，ATP13A3可促进人胰腺癌细胞多胺转运^[36]。这些结果说明，ATP13家族成员之间并非简单的功能冗

余关系，而可能在不同的亚细胞区室和肿瘤背景中发挥差异化作用。未来接受多胺阻断治疗的患者分层应考虑ATP13A2、ATP13A3、ATP13A4、SLC3A2、OAZ1和AZIN1状态。

此外，多胺稳态异常并不局限于摄取环节。肝细胞癌研究显示，SAT1介导的N¹-乙酰亚精胺生成及其经SLC3A2相关DAX样外排通路释放，可促进巨噬细胞介导的免疫抑制并削弱免疫治疗反应^[44]。OSF来源口腔鳞癌的空间转录组和代谢组研究也提示，多胺代谢异常具有明显空间异质性，并与肿瘤细胞、基质细胞和免疫细胞空间分布相关^[45]。因此，OAZ1-PTS轴的研究不应局限于单一肿瘤细胞摄取过程，而应扩展到肿瘤微环境中的多胺摄取、外排、代谢交换和免疫代谢相互作用

网络。

4.3 靶向OAZ1-PTS轴的治疗策略与转化前景

OAZ1-PTS 轴对治疗策略设计的核心启示在于：单纯抑制多胺合成往往不足以持久降低肿瘤多胺水平，因为肿瘤细胞可通过PTS增强对外源性多胺的摄取。因此，更合理的策略应同时阻断ODC介导的内源性合成和PTS介导的外源性摄取。目前相关治疗策略主要包括：ODC 抑制剂 DFMO；DFMO联合 AMXT1501 等功能性多胺转运抑制剂/多胺摄取抑制剂（其直接分子靶点尚未完全明确）；靶向 ATP13A3 等 PTS 关键功能位点；恢复 OAZ1 功能或阻断 AZIN1-OAZ1 相互作用；以及干预 SAT1-SLC3A2 相关的DAX样乙酰化多胺外排轴和免疫抑制。其中，DFMO联合功能性多胺转运抑制剂/多胺摄取抑制剂的联合策略通常称为多胺阻断治疗（polyamine blockade therapy, PBT）。基于OAZ1-PTS轴及相关多胺稳态网络的代表性治疗策略和转化研究进展见表2。

Table 2 Representative therapeutic strategies targeting the OAZ1-PTS axis and related polyamine homeostasis networks

表2 基于OAZ1-PTS轴及相关多胺稳态网络的代表性治疗策略及转化研究进展

治疗策略/药物或干预方式	主要作用靶点	肿瘤类型及证据来源	研究阶段	与OAZ1-PTS轴的关系	潜在生物标志物及局限性	文献
DFMO单药	不可逆抑制ODC，降低多胺合成	高危神经母细胞瘤；多种实体瘤和血液肿瘤模型	已获批用于降低高危神经母细胞瘤复发风险；其他适应证仍在研究	模拟 OAZ1 对 ODC 的抑制作用	ODC、多胺水平和PTS相关基因；可能诱导摄取代偿	[54-55]
DFMO+AMXT1501	同时抑制ODC和功能性多胺摄取	神经母细胞瘤、急性白血病和实体瘤	成人实体瘤I期研究；儿童肿瘤I/II期研究	最接近OAZ1对合成和摄取的双重抑制	ATP13A3、SLC3A2、OAZ1、AZIN1和多胺水平；AMXT1501直接靶点尚未明确	[54, 57, 60-62]；临床试验注册号：NCT06465199
AMXT1501+DFMO+化疗、靶向治疗、免疫治疗等标准治疗	抑制多胺合成和摄取，并联合标准治疗	既往治疗进展的晚期实体瘤	Ib/II期临床研究	弥补 OAZ1 对 PTS 抑制不足，并可能改善免疫微环境	PTS依赖程度及最佳联合方案尚待明确	临床试验注册号：NCT07287917
DFMO联合饮食干预	抑制ODC并减少多胺合成底物供给	MYCN驱动神经母细胞瘤模型	临床前研究	强化OAZ1-ODC分支的抑制效果	需关注儿童患者的营养安全性和依从性	[63]
ATP13A3靶向干预	抑制ATP13A3相关多胺摄取或内体转运	神经母细胞瘤和胰腺癌	临床前功能验证	可能靶向OAZ1调控PTS的下游位点	缺乏特异性抑制剂；需评估正常组织毒性	[17, 36]
ATP13A2/ATP13A4相关干预	调控内体/溶酶体多胺转运及PTS活性	不同乳腺癌亚型	临床前机制研究	体现 OAZ1-PTS 轴的亚细胞区室和亚型特异性	需明确家族成员的功能分工和可药性	[40, 59]
靶向AZIN1-OAZ1相互作用	解除AZIN1对OAZ1的竞争性抑制	肝细胞癌、结肠癌和肺癌等	临床前机制研究及药物发现	有望恢复OAZ1介导的ODC降解和PTS反馈抑制	AZIN1表达或编辑状态；蛋白相互作用界面可药性有限	[13-16, 53]
多胺类似物，如BENSpm等	经PTS摄取并诱导反馈调控或细胞毒性	非小细胞肺癌 NCI-H157模型	临床前及早期药理研究	OAZ1状态影响多胺类似物的摄取和蓄积	OAZ1功能降低可能增加摄取，但存在非特异性毒性	[56]
SAT1-SLC3A2相关DAX样外排轴干预	抑制乙酰化多胺外排及免疫代谢通讯	肝细胞癌	临床前机制研究	将OAZ1-PTS轴拓展至多胺外排和免疫微环境	SAT1、SLC3A2、N ¹ -乙酰亚精胺及免疫浸润；具体转运机制尚不明确	[44]
精胺代谢干预与免疫治疗联合	干预Serpina9-SMS轴及精胺代谢	胰腺癌	临床前研究	属于多胺代谢-免疫调控的拓展策略	与OAZ1、AZIN1及PTS的直接关系尚待明确	[64]

续表2

治疗策略/药物或干预方式	主要作用靶点	肿瘤类型及证据来源	研究阶段	与OAZ1-PTS轴的关系	潜在生物标志物及局限性	文献
DFMO+AMXT1501在胶质瘤药效学研究中的应用	抑制多胺合成和摄取, 评价肿瘤内代谢响应	高级别胶质瘤	早期临床研究	评价多胺耗竭后的代谢反馈和摄取补偿	可建立肿瘤内药效学指标, 但样本量和疗效证据有限	[65]

OAZ1: 鸟氨酸脱羧酶抗酶1 (ornithine decarboxylase antizyme 1); AZIN1: 抗酶抑制因子1 (antizyme inhibitor 1); ODC: 鸟氨酸脱羧酶 (ornithine decarboxylase); PTS: 多胺转运系统 (polyamine transport system); DFMO: 二氟甲基鸟氨酸 (difluoromethylornithine); AMXT1501: 多胺转运抑制剂AMXT1501 (polyamine transport inhibitor AMXT1501); PBT: 多胺阻断治疗 (polyamine blockade therapy); ATP13A2: ATP酶13A2 (ATPase 13A2); ATP13A3: ATP酶13A3 (ATPase 13A3); ATP13A4: ATP酶13A4 (ATPase 13A4); SLC3A2: 溶质载体家族3成员2 (solute carrier family 3 member 2); SAT1: 亚精胺/精胺N¹-乙酰转移酶1 (spermidine/spermine N¹-acetyltransferase 1); DAX: 双胺外排转运复合体 (diamine exporter); BENSpm: N¹,N¹¹-双乙基去甲精胺 (N¹,N¹¹-bis (ethyl) norspermine); SMS: 精胺合酶 (spermine synthase); Serpinb9: 丝氨酸蛋白酶抑制因子B9 (serine protease inhibitor B9)。

目前临床转化最成熟的策略仍是ODC抑制剂DFMO。DFMO已获批用于降低高危神经母细胞瘤复发风险, 但DFMO主要模拟OAZ1对ODC的抑制分支, 尚不能模拟OAZ1对PTS的抑制分支。因此, 更接近OAZ1“双重负反馈”功能的是DFMO联合多胺转运抑制剂AMXT1501的PBT。该策略通过同时抑制多胺合成和外源性摄取, 更有效地降低肿瘤细胞内多胺水平, 并可能改善免疫微环境^[54, 57, 60-62, 66]。

近期AMXT1501联合DFMO的I期临床研究显示, 该双药策略在实体瘤患者中具有可接受的安全性和初步临床活性^[62]。与此同时, 儿童神经母细胞瘤、中枢神经系统肿瘤、肉瘤以及部分晚期实体瘤中的相关临床研究正在开展或推进中^[62]。需要指出的是, AMXT1501目前通常被描述为功能性多胺转运抑制剂或多胺类似物, 其直接分子靶点仍需进一步明确, 因此不宜简单等同于ATP13A3抑制剂。未来应结合ATP13A3、SLC3A2、OAZ1、AZIN1及肿瘤多胺谱等指标, 建立预测PBT疗效的分层体系。

除PBT外, 恢复OAZ1内源性功能也是具有潜在转化价值的策略。阻断AZIN1-OAZ1相互作用或抑制AZIN1异常表达/编辑, 有望解除AZIN1对OAZ1的竞争性拮抗, 从而增强ODC降解, 并可能部分恢复OAZ1对PTS的反馈抑制。不过, 该策略目前仍处于机制研究和药物发现阶段, 关键瓶颈包括OAZ1-AZIN1相互作用界面的可药性、AZIN1编辑状态的检测体系、OAZ1功能恢复或增强的药效学评价, 以及增强OAZ1功能可能带来的正常组织潜在毒性。

此外, SAT1-SLC3A2相关DAX样乙酰化多胺

外排通路为多胺治疗提供了新的免疫代谢干预思路。传统上, PTS多被理解为肿瘤细胞摄取外源性多胺的主要通路; 而肝细胞癌研究提示, 多胺外排产物也可作为免疫抑制信号, 参与巨噬细胞极化、调节性T细胞募集和对免疫检查点阻断治疗的耐受^[44]。因此, 未来多胺靶向治疗可与免疫治疗联合设计: 一方面通过DFMO和功能性PTS抑制剂降低肿瘤细胞内多胺水平, 另一方面通过靶向SAT1-SLC3A2相关DAX样外排系统或相关免疫趋化轴, 阻断多胺衍生物介导的免疫抑制。

总体而言, OAZ1-PTS轴为理解肿瘤多胺依赖性提供了连接合成、摄取、外排和免疫微环境的整合模型。OAZ1功能失衡可导致ODC抑制不足, 并在部分模型中削弱PTS反馈抑制, 使肿瘤细胞通过内源性合成和外源性摄取共同维持高多胺水平; 而DFMO联合功能性PTS抑制剂、靶向ATP13A3等转运蛋白、恢复OAZ1-AZIN1负反馈以及阻断SAT1-SLC3A2相关DAX样外排轴, 则分别从合成、摄取、内源性反馈和免疫代谢相互作用层面提供了潜在干预路径。未来研究需要进一步明确不同肿瘤类型中OAZ1、AZIN1、ATP13A家族、SLC3A2及SAT1等靶点之间的功能关系, 并结合肿瘤多胺谱、转运基因表达和免疫微环境特征, 建立更精确的患者分层和联合治疗策略。

5 总结与展望

OAZ1可通过多胺诱导的程序性+1核糖体移码实现快速诱导表达, 进而促进ODC发生非泛素依赖性蛋白酶体降解、抑制PTS介导的外源性多胺摄取, 是连接多胺合成与转运负反馈调控的核心节点。然而, 现有研究仍存在3个层面的关键问题,

需要在后续研究中有针对性地突破。

在分子机制层面, OAZ1抑制PTS的直接作用靶点尚未明确。尽管已有研究提示, OAZ1可不依赖于ODC降解而快速抑制多胺摄取, 其多胺诱导的二聚化构象也可能参与转运反馈调控, 但OAZ1是否直接作用于ATP13A3、SLC3A2/DAX、Caveolin-1或其他转运复合物仍缺乏直接证据。未来可结合邻近标记、交联质谱、冷冻电镜/结构预测、转运活性突变筛选等手段, 解析OAZ1与PTS关键靶点之间的物理相互作用、结构界面及功能因果联系。

在肿瘤异质性层面, 不同肿瘤对OAZ1-PTS轴的依赖方式并不相同。MYCN扩增神经母细胞瘤更突出“合成增强-摄取代偿”, 肺癌和前列腺癌模型提示OAZ1状态影响PTS反馈, 肝细胞癌则提示乙酰化多胺外排可参与免疫抑制。因此, 后续研究不宜仅以单一PTS模型解释所有肿瘤, 而应结合OAZ1表达、移码效率、AZIN1表达/编辑、ATP13A2/ATP13A3/SLC3A2/SAT1表达谱及空间转录组和空间代谢特征, 建立肿瘤类型和分子亚型特异性的OAZ1-PTS分层模型。

在治疗转化层面, 单纯抑制ODC往往难以完全阻断肿瘤多胺供应, PTS代偿性摄取是限制疗效的重要原因。因此, 未来多胺阻断治疗应从“单一靶点抑制”转向“合成-摄取-外排-免疫微环境”联合干预: 一方面通过DFMO及新型ODC抑制剂降低内源性合成, 另一方面联合PTS抑制剂、ATP13A3相关干预、AZIN1-OAZ1相互作用阻断剂或SAT1-SLC3A2/DAX外排轴干预, 以更充分地模拟或恢复OAZ1的双重负反馈功能。与此同时, 应建立以ODC、OAZ1、AZIN1、ATP13A3、SLC3A2、SAT1、多胺谱及免疫细胞浸润状态为核心的多维药效学指标和患者分层标志物体系, 推动PBT从经验性联合用药走向机制驱动的精准确治。

本团队围绕PRF、多胺合成酶抑制剂和肿瘤多胺免疫代谢开展了系统研究, 在移码调控、关键酶抑制剂发现、多胺免疫抑制机制, 以及空间位阻冲突缓解受体 (steric-clashes alleviating receptor, SCAR) 策略与SCARdock计算药物设计平台构建等方面积累了扎实的前期基础^[67-76]。未来将上述研究基础与PTS关键靶点解析、OAZ1-AZIN1轴干预、空间组学和代谢组学分析相结合, 有望进一步阐明OAZ1-PTS轴失衡驱动肿瘤多胺依赖性的机制, 并为多胺代谢靶向治疗与免疫治疗联合提供更

具可操作性的实验依据和转化策略。

参 考 文 献

- [1] Nakanishi S, Cleveland J L. Polyamine homeostasis in development and disease. *Med Sci (Basel)*, 2021, **9**(2): 28
- [2] Zahedi K, Barone S, Soleimani M. Polyamines and their metabolism: from the maintenance of physiological homeostasis to the mediation of disease. *Med Sci*, 2022, **10**(3): 38
- [3] Xuan M, Gu X, Li J, *et al.* Polyamines: their significance for maintaining health and contributing to diseases. *Cell Commun Signal*, 2023, **21**(1): 348
- [4] Arruabarrena-Aristorena A, Zabala-Letona A, Carracedo A. Oil for the cancer engine: the cross-talk between oncogenic signaling and polyamine metabolism. *Sci Adv*, 2018, **4**(1): eaar2606
- [5] Dever T E, Ivanov I P. Roles of polyamines in translation. *J Biol Chem*, 2018, **293**(48): 18719-18729
- [6] Liao R, Chen X, Cao Q, *et al.* AMD1 promotes breast cancer aggressiveness via a spermidine-eIF5A hypusination-TCF₄ axis. *Breast Cancer Res*, 2024, **26**(1): 70
- [7] Schibalski R S, Shulha A S, Tsao B P, *et al.* The role of polyamine metabolism in cellular function and physiology. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, **327**(2): C341-C356
- [8] Lopatin A N, Makhina E N, Nichols C G. Potassium channel block by cytoplasmic polyamines as the mechanism of intrinsic rectification. *Nature*, 1994, **372**(6504): 366-369
- [9] Matsufuji S, Matsufuji T, Miyazaki Y, *et al.* Autoregulatory frameshifting in decoding mammalian ornithine decarboxylase antizyme. *Cell*, 1995, **80**(1): 51-60
- [10] Sharma P, Kim C Y, Keys H R, *et al.* Genetically encoded fluorescent reporter for polyamines. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 4921
- [11] Wu H Y, Chen S F, Hsieh J Y, *et al.* Structural basis of antizyme-mediated regulation of polyamine homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(36): 11229-11234
- [12] Suzuki T, He Y, Kashiwagi K, *et al.* Antizyme protects against abnormal accumulation and toxicity of polyamines in ornithine decarboxylase-overproducing cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**(19): 8930-8934
- [13] Sesen J, Martinez T, Busatto S, *et al.* AZIN1 level is increased in medulloblastoma and correlates with c-Myc activity and tumor phenotype. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, **44**(1): 56
- [14] Chen L, Li Y, Lin C H, *et al.* Recoding RNA editing of AZIN1 predisposes to hepatocellular carcinoma. *Nat Med*, 2013, **19**(2): 209-216
- [15] Shigeyasu K, Okugawa Y, Toden S, *et al.* AZIN1 RNA editing confers cancer stemness and enhances oncogenic potential in colorectal cancer. *JCI Insight*, 2018, **3**(12): e99976
- [16] Hu X, Chen J, Shi X, *et al.* RNA editing of AZIN1 induces the malignant progression of non-small-cell lung cancers. *Tumour Biol*, 2017, **39**(8): 1010428317700001
- [17] Azfar M, Gao W, Van Den Haute C, *et al.* The polyamine transporter ATP13A3 mediates difluoromethylornithine-induced

- polyamine uptake in neuroblastoma. *Mol Oncol*, 2025, **19**(3): 913-936
- [18] Howard M T, Shirts B H, Zhou J, *et al.* Cell culture analysis of the regulatory frameshift event required for the expression of mammalian antizymes. *Genes Cells*, 2001, **6**(11): 931-941
- [19] Oguro A, Shigeta T, Machida K, *et al.* Translation efficiency affects the sequence-independent +1 ribosomal frameshifting by polyamines. *J Biochem*, 2020, **168**(2): 139-149
- [20] Hsieh J Y, Leong P Y, Yang Y F, *et al.* Protein degradation of antizyme depends on the N-terminal degrons. *Protein Sci*, 2024, **33**(11): e5199
- [21] Hoffman D W, Carroll D, Martinez N, *et al.* Solution structure of a conserved domain of antizyme: a protein regulator of polyamines. *Biochemistry*, 2005, **44**(35): 11777-11785
- [22] Hsieh J Y, Liu Y C, Cheng I T, *et al.* Critical factors in human antizymes that determine the differential binding, inhibition, and degradation of human ornithine decarboxylase. *Biomolecules*, 2019, **9**(12): 864
- [23] Zhang M, Pickart C M, Coffino P. Determinants of proteasome recognition of ornithine decarboxylase, a ubiquitin-independent substrate. *EMBO J*, 2003, **22**(7): 1488-1496
- [24] Hoyt M A, Zhang M, Coffino P. Ubiquitin-independent mechanisms of mouse ornithine decarboxylase degradation are conserved between mammalian and fungal cells. *J Biol Chem*, 2003, **278**(14): 12135-12143
- [25] Mitchell J L, Judd G G, Bareyal-Leyser A, *et al.* Feedback repression of polyamine transport is mediated by antizyme in mammalian tissue-culture cells. *Biochem J*, 1994, **299**(Pt 1): 19-22
- [26] Ramos-Molina B, Lambertos A, Peñafiel R. Antizyme inhibitors in polyamine metabolism and beyond: physiopathological implications. *Med Sci (Basel)*, 2018, **6**(4): 89
- [27] Liu Y C, Lee C Y, Lin C L, *et al.* Multifaceted interactions and regulation between antizyme and its interacting proteins cyclin D1, ornithine decarboxylase and antizyme inhibitor. *Oncotarget*, 2015, **6**(27): 23917-23929
- [28] Hamouda N N, van den Haute C, Vanhoutte R, *et al.* ATP13A3 is a major component of the enigmatic mammalian polyamine transport system. *J Biol Chem*, 2021, **296**: 100182
- [29] van Veen S, Martin S, van den Haute C, *et al.* ATP13A2 deficiency disrupts lysosomal polyamine export. *Nature*, 2020, **578**(7795): 419-424
- [30] Guo Y, Yang G, Liu H, *et al.* Structure and mechanism of human vesicular polyamine transporter. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 4142
- [31] Uemura T, Yerushalmi H F, Tsapralis G, *et al.* Identification and characterization of a diamine exporter in colon epithelial cells. *J Biol Chem*, 2008, **283**(39): 26428-26435
- [32] Belting M, Mani K, Jönsson M, *et al.* Glypican-1 is a vehicle for polyamine uptake in mammalian cells: a pivotal role for nitrosothiol-derived nitric oxide. *J Biol Chem*, 2003, **278**(47): 47181-47189
- [33] Roy U K, Rial N S, Kachel K L, *et al.* Activated K-RAS increases polyamine uptake in human colon cancer cells through modulation of caveolar endocytosis. *Mol Carcinog*, 2008, **47**(7): 538-553
- [34] Pochini L. Involvement of mammalian SoLute Carriers (SLC) in the traffic of polyamines. *Front Mol Biosci*, 2024, **11**: 1452184
- [35] Abdulhussein A A, Wallace H M. Polyamines and membrane transporters. *Amino Acids*, 2014, **46**(3): 655-660
- [36] Sekhar V, Andl T, Phanstiel O 4th. ATP13A3 facilitates polyamine transport in human pancreatic cancer cells. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 4045
- [37] Liu B, Azfar M, Legchenko E, *et al.* ATP13A3 variants promote pulmonary arterial hypertension by disrupting polyamine transport. *Cardiovasc Res*, 2024, **120**(7): 756-768
- [38] Vrijen S, Besora-Casals L, van Veen S, *et al.* ATP13A2-mediated endo-lysosomal polyamine export counters mitochondrial oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(49): 31198-31207
- [39] Houdou M, Jacobs N, Coene J, *et al.* Novel green fluorescent polyamines to analyze ATP13A2 and ATP13A3 activity in the mammalian polyamine transport system. *Biomolecules*, 2023, **13**(2): 337
- [40] Meeus E, Eggermont J, van Veen S, *et al.* Opposing roles for ATP13A2 and ATP13A3 in breast cancer subtype-specific polyamine homeostasis. *Biomolecules*, 2026, **16**(2): 255
- [41] Hiasa M, Miyaji T, Haruna Y, *et al.* Identification of a mammalian vesicular polyamine transporter. *Sci Rep*, 2014, **4**: 6836
- [42] Xie X, Gillies R J, Gerner E W. Characterization of a diamine exporter in Chinese hamster ovary cells and identification of specific polyamine substrates. *J Biol Chem*, 1997, **272**(33): 20484-20489
- [43] Pegg A E, Casero R A Jr. Current status of the polyamine research field//R A Jr. Polyamines: Methods and Protocols. Totowa, NJ: Humana Press, 2011, **720**: 3-35
- [44] Liu Z Y, Wu C Y, Wu R Q, *et al.* Efflux of N1-acetylspermidine from hepatoma fosters macrophage-mediated immune suppression to dampen immunotherapeutic efficacy. *Immunity*, 2025, **58**(6): 1572-1585.e10
- [45] Zhi Y, Wang Q, Zi M, *et al.* Spatial transcriptomic and metabolomic landscapes of oral submucous fibrosis-derived oral squamous cell carcinoma and its tumor microenvironment. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(12): e2306515
- [46] López-Contreras A J, Ramos-Molina B, Cremades A, *et al.* Antizyme inhibitor 2 (AZIN2/ODCp) stimulates polyamine uptake in mammalian cells. *J Biol Chem*, 2008, **283**(30): 20761-20769
- [47] Hoshino K, Momiyama E, Yoshida K, *et al.* Polyamine transport by mammalian cells and mitochondria. *J Biol Chem*, 2005, **280**(52): 42801-42808
- [48] Sakata K, Kashiwagi K, Igarashi K. Properties of a polyamine transporter regulated by antizyme. *Biochem J*, 2000, **347**(Pt 1): 297-303
- [49] Sakata K, Fukuchi-Shimogori T, Kashiwagi K, *et al.* Identification of regulatory region of antizyme necessary for the negative regulation of polyamine transport. *Biochem Biophys Res*

- Commun, 1997, **238**(2): 415-419
- [50] Snapir Z, Keren-Paz A, Bercovich Z, *et al.* Antizyme 3 inhibits polyamine uptake and ornithine decarboxylase (ODC) activity, but does not stimulate ODC degradation. *Biochem J*, 2009, **419**(1): 99-103, 1p following 103
- [51] Zhu C, Lang D W, Coffino P. Antizyme2 is a negative regulator of ornithine decarboxylase and polyamine transport. *J Biol Chem*, 1999, **274**(37): 26425-26430
- [52] Hyvönen M T, Smirnova O A, Mitkevich V A, *et al.* Role of polyamine-induced dimerization of antizyme in its cellular functions. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(9): 4614
- [53] Ghalali A, Wang L, Stopsack K H, *et al.* AZIN1 RNA editing alters protein interactions, leading to nuclear translocation and worse outcomes in prostate cancer. *Exp Mol Med*, 2022, **54**(10): 1713-1726
- [54] Gamble L D, Purgato S, Murray J, *et al.* Inhibition of polyamine synthesis and uptake reduces tumor progression and prolongs survival in mouse models of neuroblastoma. *Sci Transl Med*, 2019, **11**(477): eaau1099
- [55] Samal K, Zhao P, Kendzicky A, *et al.* AMXT-1501, a novel polyamine transport inhibitor, synergizes with DFMO in inhibiting neuroblastoma cell proliferation by targeting both ornithine decarboxylase and polyamine transport. *Int J Cancer*, 2013, **133**(6): 1323-1333
- [56] Fraser A V, Goodwin A C, Hacker-Prietz A, *et al.* Knockdown of ornithine decarboxylase antizyme 1 causes loss of uptake regulation leading to increased N1, N11-bis(ethyl)nospermine (BENSpm) accumulation and toxicity in NCI H157 lung cancer cells. *Amino Acids*, 2012, **42**(2/3): 529-538
- [57] Gao W, Karsa M, Xiao L, *et al.* Polyamine depletion limits progression of acute leukaemia. *Int J Cancer*, 2025, **156**(12): 2360-2376
- [58] Corral M, Wallace H M. Upregulation of polyamine transport in human colorectal cancer cells. *Biomolecules*, 2020, **10**(4): 499
- [59] van Veen S, Kourti A, Ausloos E, *et al.* ATP13A4 upregulation drives the elevated polyamine transport system in the breast cancer cell line MCF7. *Biomolecules*, 2023, **13**(6): 918
- [60] Hayes C S, Burns M R, Gilmour S K. Polyamine blockade promotes antitumor immunity. *Oncoimmunology*, 2014, **3**(1): e27360
- [61] Murray J, Pandher R, Xiao L, *et al.* Abstract B132: Addition of AMXT1501 (polyamine uptake inhibitor) plus DFMO (polyamine synthesis inhibitor) to standard-of-care chemotherapy/anti-GD2 antibody in the TH-MYCN mouse neuroblastoma model, enhances efficacy compared to addition of DFMO alone. *Mol Cancer Ther*, 2023, **22**(12_Supplement): B132
- [62] Piha-Paul S A, Tolcher A W, Vandross A L, *et al.* Phase I dose-escalation trial of AMXT 1501 dicaprate plus difluoromethylornithine: a dual-agent approach targeting immunosuppressive polyamine metabolism. *ESMO Open*, 2025, **10**(9): 105576
- [63] Cherkaoui S, Turn C S, Yuan Y, *et al.* Reprogramming neuroblastoma by diet-enhanced polyamine depletion. *Nature*, 2025, **646**(8085): 707-715
- [64] Yang H, Zhang X, Zhang S, *et al.* Targeting spermine metabolism to overcome immunotherapy resistance in pancreatic cancer. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 7827
- [65] Riviere-Cazaux C, Neth B J, Hoplin M D, *et al.* Glioma metabolic feedback *in situ*: a first-in-human pharmacodynamic trial of difluoromethylornithine + AMXT-1501 through high-molecular weight microdialysis. *Neurosurgery*, 2023, **93**(4): 932-938
- [66] Alexander E T, Mariner K, Donnelly J, *et al.* Polyamine blocking therapy decreases survival of tumor-infiltrating immunosuppressive myeloid cells and enhances the antitumor efficacy of PD-1 blockade. *Mol Cancer Ther*, 2020, **19**(10): 2012-2022
- [67] 艾元宝, 黄雪梅, 刘森. 肿瘤微环境多胺抑制 T 细胞抗肿瘤活性. *生物化学与生物物理进展*, 2025, **52**(8): 1986-1997
- Ai Y B, Huang X M, Liu S. *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(8): 1986-1997
- [68] Ma H, Li Q, Wang J, *et al.* Dual inhibition of ornithine decarboxylase and A₁ adenosine receptor efficiently suppresses breast tumor cells. *Front Oncol*, 2021, **11**: 636373
- [69] Chai X, Zhan J, Pan J, *et al.* The rational discovery of multipurpose inhibitors of the ornithine decarboxylase. *FASEB J*, 2020, **34**(9): 10907-12921
- [70] Ai Y, Xu S, Zhang Y, *et al.* High-efficiency discovery and structure-activity-relationship analysis of nonsubstrate-based covalent inhibitors of S-adenosylmethionine decarboxylase. *J Med Chem*, 2025, **68**(15): 15483-15494
- [71] Liao C, Wang Y, Tan X, *et al.* Discovery of novel inhibitors of human S-adenosylmethionine decarboxylase based on *in silico* high-throughput screening and a non-radioactive enzymatic assay. *Sci Rep*, 2015, **5**: 10754
- [72] Zhang Y, Zheng Q, Zhou Y, *et al.* Repurposing clinical drugs as AdoMetDC inhibitors using the SCAR strategy. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 248
- [73] Song Q, Wang Y, Liu S. Subtype-specific transcription factors affect polyamine metabolism and the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Innov*, 2025, **4**(1): e138
- [74] Song Q, Zeng L, Zheng Q, *et al.* SCARDock: a web server and manually curated resource for discovering covalent ligands. *ACS Omega*, 2023, **8**(11): 10397-10402
- [75] Ai Y, Yu L, Tan X, *et al.* Discovery of covalent ligands *via* noncovalent docking by dissecting covalent docking based on a “steric-clashes alleviating receptor (SCAR)” strategy. *J Chem Inf Model*, 2016, **56**(8): 1563-1575
- [76] Wang J, Shi X, Wang J, *et al.* Discovery of new covalent inhibitors of monoacylglycerol lipase with the nitrile warhead *via* SCARDock. *Bioorg Chem*, 2025, **159**: 108378

The Regulatory Mechanism of Ornithine Decarboxylase Antizyme 1 on Polyamine Transport and The Prospect of Tumor Treatment*

MO Wei-Ming, LIU Sen **

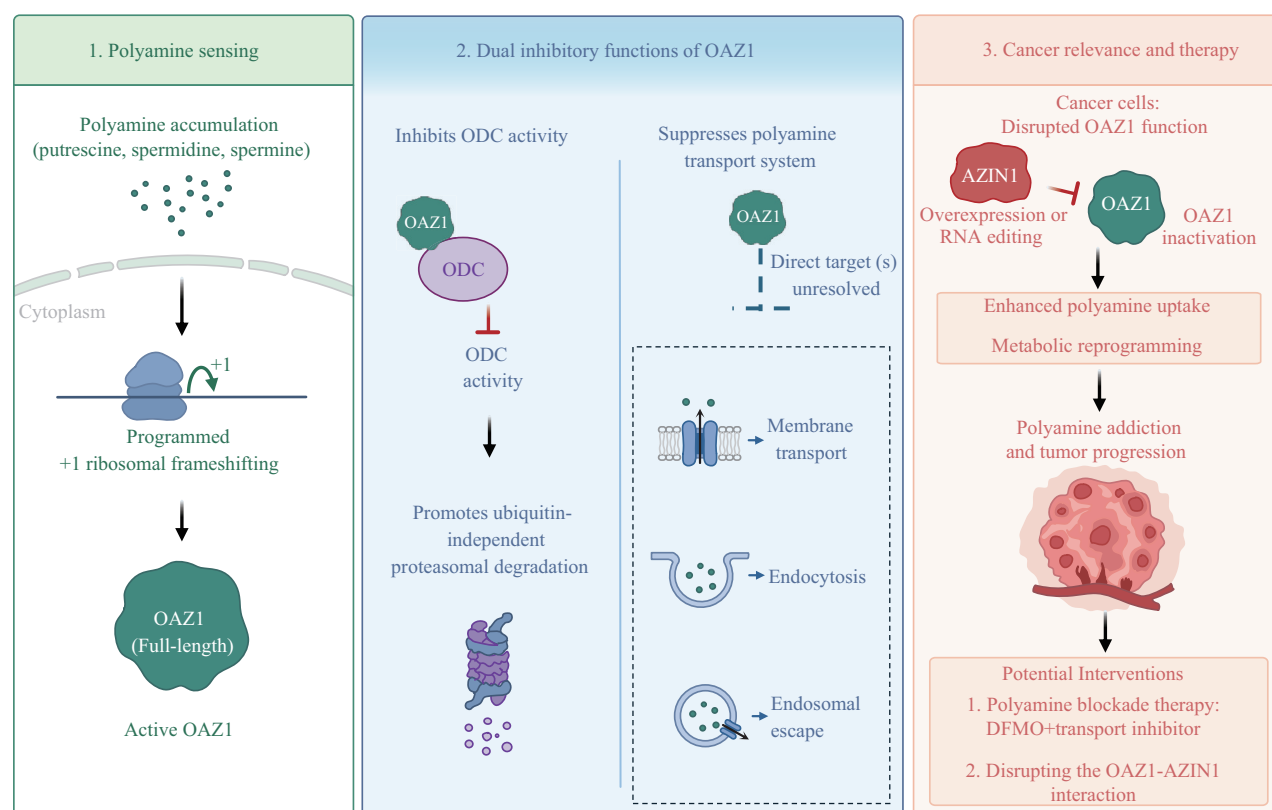
(Cooperative Innovation Center of Industrial Fermentation (Ministry of Education & Hubei Province),

Key Laboratory of Fermentation Engineering (Ministry of Education), Hubei Provincial Key Laboratory of Industrial Microbiology,

National “111” Center for Cellular Regulation and Molecular Pharmaceutics, School of Life and Health Sciences, Hubei University of Technology,

Wuhan 430068, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31971150), Creative Research Groups Grant of Hubei Province (2024AFA014), and the Project of Hubei Province Fund for Distinguished Young Scholars (2019CFA069).

** Corresponding author.

Tel: 86-27-59590100, E-mail: senliu.ctgu@gmail.com

Received: April 30, 2026 Accepted: July 31, 2026

Abstract Polyamine homeostasis is tightly coupled to tumor-cell proliferation, metabolic reprogramming, stress adaptation, and immune escape. Ornithine decarboxylase antizyme 1 (OAZ1) is a central negative regulator of this network. When intracellular polyamine levels increase, the ribosome shifts one nucleotide downstream and switches to a new reading frame during translation of *OAZ1* mRNA, thereby enabling the production of the full-length active OAZ1 protein. OAZ1 then restrains polyamine accumulation through two complementary mechanisms. It binds ornithine decarboxylase (ODC), inhibits enzyme activity, promotes dissociation of the active ODC homodimer, and facilitates ubiquitin-independent proteasomal degradation of ODC, thereby reducing endogenous putrescine synthesis. In parallel, OAZ1 suppresses the polyamine transport system (PTS), limiting the uptake of extracellular polyamines that may compensate for reduced biosynthesis. Recent studies have reshaped the concept of the mammalian PTS. Rather than a single plasma-membrane transporter, it is now viewed as a multicomponent and compartmentalized network involving cell-surface enrichment by heparan sulfate proteoglycans, caveolin-associated endocytosis in selected cellular contexts, endosomal or lysosomal escape mediated by P5B-type ATPases such as ATP13A3 and ATP13A2, vesicular storage mediated by SLC18B1, and acetylation-coupled export mediated by spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1 (SAT1) and the SLC3A2-associated diamine exporter pathway. These findings provide a broader framework for understanding how tumor cells maintain high polyamine availability even when synthesis is pharmacologically inhibited. However, several fundamental questions remain unresolved. The direct PTS targets recognized by OAZ1 have not been identified, the structural basis by which polyamine-induced OAZ1 dimerization contributes to transport inhibition is still unclear, and the relationship between dysregulation of the OAZ1-PTS axis and therapeutic responses varies among tumor types. In this review, we summarize the molecular mechanisms of OAZ1 polyamine sensing, programmed frameshift translation, ODC inhibition and degradation, and feedback control of polyamine uptake. We also integrate recent advances on ATP13A2, ATP13A3, ATP13A4, SLC3A2, SLC18B1, SAT1, and related transport or export modules, and compare their alterations in neuroblastoma, lung cancer, prostate cancer, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, breast cancer, pancreatic cancer, leukemia, glioma, and oral squamous cell carcinoma. Particular attention is given to tumor-type specificity. MYCN-driven neuroblastoma appears to depend on both enhanced biosynthesis and compensatory uptake, lung and prostate cancer models provide functional evidence for OAZ1-dependent feedback repression of uptake, hepatocellular carcinoma highlights the immunological role of acetylated-polyamine efflux, and breast and pancreatic cancer studies suggest nonredundant contributions of ATP13 family members. Finally, we discuss translational strategies that aim to mimic or restore the dual negative-feedback function of OAZ1, including difluoromethylornithine (DFMO), AMXT1501-based polyamine blockade therapy, ATP13A3-directed intervention, targeting of AZIN1-OAZ1 antagonism, and modulation of SAT1-SLC3A2-associated acetylated-polyamine export. Future work should combine transport assays, interaction mapping, spatial omics, metabolomics, and immune profiling to define actionable biomarkers, such as OAZ1, AZIN1, ODC, ATP13A3, SLC3A2, SAT1, and tumor polyamine signatures. Such biomarkers will be important for selecting patients, monitoring target engagement, and designing combinations with chemotherapy, targeted therapy, or immune checkpoint blockade. A better understanding of the OAZ1-PTS axis may support biomarker-guided patient stratification and rational combination therapies targeting polyamine dependence and the immunometabolic tumor microenvironment.

Key words ornithine decarboxylase antizyme 1, polyamine transport system, ornithine decarboxylase, programmed ribosomal frameshifting, tumor metabolism

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0234

CSTR: 32369.14.pibb.20260234