

领域前沿 · 中国



季红斌, 中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所研究员。1995年毕业于吉林大学生物化学系, 2000年获中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所博士学位, 2000~2007年在美国哈佛医学院从事博士后工作, 2007年晋升为讲师。2007年入选中国科学院“百人计划”, 加入生物化学与细胞生物学研究所; 2013年获国家杰出青年基金; 2013年获上海市科技进步二等奖(第二完成人); 2014年获第七届上海青年科技英才称号。长期从事肺癌发病分子机理研究, 在肺癌关键致病基因的鉴定及其功能和机理研究方面取得一系列原创性的科研成果。他的课题组发现, LKB1功能性缺失突变在人非小细胞肺癌中普遍高发, 并揭示其在肺癌转移中的重要作用及分子机制; 利用动物模型证实肺腺癌向肺鳞癌的转分化, 为后续肺腺鳞癌转分化的机制研究奠定了基础; 发现新的肺癌驱动基因RET融合, 为临床肺癌“个体化”分子靶向治疗提供理论指导。近五年来发表研究论文58篇, 其中作为通讯或共同通讯作者在Cancer Cell、Nat Commun、Proc Natl Acad Sci USA、J Clin Oncol、Cell Res等期刊发表研究论文共29篇, 专业综述3篇; 申请发明专利3项, 获授权1项。

LKB1在非小细胞肺癌可塑性及耐药反应中的重要作用及机制

李福明 韩向琨 李 飞 季红斌*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 系统生物学重点实验室, 上海 200031)

摘要 LKB1(liver kinase B1)调控细胞增殖和细胞代谢。在非小细胞肺癌发病过程中, 缺失LKB1的肿瘤细胞如何协调快速增殖和代谢应激这一矛盾目前尚不清楚。在该研究中, 利用*Kras*^{G12D};*Lkb1*^{lox/lox}(KL)小鼠模拟缺失LKB1的非小细胞肺癌的发病过程, 发现KL肺腺癌和鳞癌具有不同的氧化还原水平, 且活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)可以调控肺腺癌向肺鳞癌的转分化过程。进一步的研究发现, 肺腺癌中氧化还原态失衡源于戊糖磷酸途径的失调和受AMPK-ACC信号轴调控的脂肪酸氧化通路的失活。有趣的是, 类似的肿瘤异质性和氧化还原异质性同样存在于LKB1失活的临床肺癌样本中。在KL小鼠中进行临床前药理学研究发现, 一部分肺腺癌可以通过转分化为肺鳞癌逃脱靶向细胞代谢的药物作用并获得耐药性。该研究揭示了氧化还原调控缺失LKB1的非小细胞肺癌可塑性以及药物响应的重要作用。

关键词 LKB1; 腺癌; 鳞癌; 转分化; 活性氧簇

The Essential Role and Related Mechanism of LKB1 in Regulating Non-small Cell Lung Cancer Plasticity and Drug Resistance

Li Fuming, Han Xiangkun, Li Fei, Ji Hongbin*

(Key Laboratory of Systems Biology, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

*通讯作者。Tel: 021-54921108, E-mail: hbji@sibcb.ac.cn

*Corresponding author. Tel: +86-21-54921108, E-mail: hbji@sibcb.ac.cn

网络出版时间: 2015-07-01 17:00

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150701.1700.004.html>

Abstract LKB1 (liver kinase B1) regulates both cell growth and energy metabolism. It remains unclear how LKB1 inactivation coordinates tumor progression with metabolic adaptation in non-small cell lung cancer (NSCLC). Here in *Kras*^{G12D};*Lkb1*^{lox/lox} (KL) mouse model, we reveal differential reactive oxygen species (ROS) levels in lung adenocarcinoma (ADC) and squamous cell carcinoma (SCC). ROS can modulate ADC-to-SCC transdifferentiation (AST). Further, pentose phosphate pathway deregulation and impaired fatty acid oxidation collectively contribute to the redox imbalance and functionally affect AST. Interestingly, similar tumor and redox heterogeneity also exist in human NSCLC with LKB1 inactivation. In preclinical trials towards metabolic stress, certain KL ADC can develop drug resistance through squamous transdifferentiation. This study uncovers critical redox control of tumor plasticity that may affect therapeutic response in NSCLC.

Keywords LKB1; adenocarcinoma; squamous cell carcinoma; transdifferentiation; ROS

肺癌是全球范围内具有较高发病率和致死率的原发性恶性肿瘤之一, 患者的5年存活率大约为15%。根据病理学分类, 肺癌大致可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌。非小细胞肺癌约占肺癌的85%, 具有显著的遗传多样性和病理组织异质性, 又包括腺癌(adenocarcinoma, ADC)、鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)、腺鳞癌(adeno-squamous cell carcinoma)和大细胞癌^[1]。不同的非小细胞亚型如肺腺癌和肺鳞癌具有不同的发病过程和病理学特征, 而且对某些药物或治疗手段也有着不同的响应效果^[2-3]。

基于大规模的临床样本分析和基因组学研究, 目前已经发现多个参与非小细胞肺癌发病的驱动基因(driver gene)突变, 包括*KRAS*(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)或*EGFR*(epidermal growth factor receptor)的功能激活型突变, 以及*TP53*(tumor protein 53)或*LKB1*(liver kinase B1)的功能失活型突变等^[4-5]。这些突变有的已经作为药物靶点被成功地用于分子靶向治疗(molecular targeted therapy)。例如, 携带*EGFR*突变的肺癌患者可以使用针对*EGFR*的小分子药物(如Gefitinib或Erlotinib)或单克隆抗体药物(如Cetuximab)进行靶向治疗。然而, 超过20%的非小细胞肺癌患者携带*LKB1*的功能失活型突变, 且目前对这类患者尚无针对性的治疗策略^[3]。

经基因工程改造的肺癌小鼠模型, 如*Kras*^{G12D} (*KRAS*)、*Kras*^{G12D};*Tip53*^{lox/lox} (*KP*)和*Kras*^{G12D};*Lkb1*^{lox/lox} (*KL*)模型等, 不仅能模拟人类肺癌的起始、恶性进展以及转移等阶段, 还可用于临床前试验(preclinical trials)以评估某些药物或治疗策略的有效性和安全性^[6-7]。研究人员在前期工作中比较了*KRAS*、*KP*和*KL*小鼠模型, 发现化疗药物Docetaxel和靶向MEK

的小分子抑制剂Selumetinib(AZD6244)联合用药对*KRAS*和*KP*肺癌有一定的治疗效果, 对*KL*肺癌却无疗效^[8]。目前普遍认为, *LKB1*可作为鉴定和/或影响非小细胞肺癌细胞响应药物作用的分子标志物, 但其作用机制尚不清楚。

*LKB1*是经典的抑癌基因。作为丝氨酸/苏氨酸激酶, *LKB1*通过磷酸化激活包括AMPK(AMP-activated protein kinase)在内的多个底物并抑制mTOR(mechanistic target of rapamycin)等调控细胞增殖或存活的信号通路, 而失活*LKB1*导致mTOR信号通路持续激活并促进细胞增殖或存活^[9]。同时, *LKB1*在细胞的能量感应和代谢稳态的维持方面发挥重要调节作用。例如, 处于静息期的造血干细胞一旦缺失*LKB1*就会快速进入细胞周期并伴随线粒体功能障碍和细胞能量代谢异常^[10-12]。体外研究表明, 当细胞面对代谢应激(metabolic stress), 如营养匮乏或胞外基质减少时, 会激活AMPK并通过调控还原力NADPH的稳态来维持细胞存活; 缺失*LKB1*的细胞由于不能及时激活AMPK, 会对这些应激条件更为敏感并发生凋亡^[13]。由此可见, 失活*LKB1*一方面加速细胞增殖, 另一方面又使细胞缺乏对代谢应激的适应能力。这种“双刃剑”功能带来一个科学问题: 缺失*LKB1*的肺癌细胞如何在体内协调肿瘤进程和代谢应激这一矛盾?

我们发现, 在*KL*小鼠模型中敲除*LKB1*不仅显著地加速肺腺癌的发生和进展, 还特异地导致了肿瘤异质性, 即肺腺癌、肺鳞癌和肺腺鳞癌的出现, 而*KRAS*和*KP*小鼠模型只产生肺腺癌^[6]。此外, 过表达激活型*KRAS*并下调*LKB1*的人支气管上皮细胞接种至裸鼠皮下也会导致肺癌异质性^[14]。我们近期的研究表明, *KL*小鼠的这种肺癌异质性源于*LKB1*失活

引起的肿瘤可塑性(tumor plasticity), 即肺腺癌经由腺鳞癌转分化为肺鳞癌^[15-16]。我们把这种转变过程叫做腺鳞癌转分化(adenocarcinoma to squamous cell carcinoma transdifferentiation, AST)。基于上述发现, 我们推测, AST可能是LKB1失活的肺腺癌在恶性进展过程中适应代谢应激(metabolic adaptation)而发生的重要事件。

在本研究中, 我们利用cDNA microarray比较了KL小鼠肺腺癌和肺鳞癌的基因表达谱, 并对该数据进行基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA), 发现KL肺鳞癌显著富集参与谷胱甘肽(glutathione, GSH)代谢的基因集。GSH可以有效地清除细胞内过多的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS), 而细胞缺乏GSH会累积ROS并导致氧化应激(oxidative stress)^[17]。我们通过定量PCR(Q-PCR)和免疫组织化学染色(immunohistochemical staining, IHC)比较了GSH合成(*Gclm*、*Gsta4*、*Gstyal*和*Gsto1*等)或抗氧化相关特征基因(*Nrf2*和*Nqo1*等)在KL肺腺癌和肺鳞癌中的差异, 发现它们在肺鳞癌中具有更高的水平, 而肺腺癌却含有更多的DNA氧化性修饰产物8-oxo-dGuo。采用液相层析串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LCMS)分析, 我们进一步发现, KL肺鳞癌含有更多的GSH和ATP, 而KL肺腺癌具有更高的葡萄糖含量和更低的乳酸含量。这些结果暗示, KL肺腺癌和肺鳞癌具有不同的氧化还原水平和代谢水平。由于*Trp53*缺失会加速KRAS肺腺癌的进展却不会导致其转分化为肺鳞癌, 我们就ROS相关特征基因对KP肺腺癌和KL肺腺癌进行比较, 结果发现, KP肺腺癌富集了GSH代谢的基因集, 且KP肺腺癌不仅具有更低的ROS水平, 还表达更高水平的NRF2(nuclear factor, erythroid derived 2, like 2)和NQO1[NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1]。这表明, ROS相对特异地在KL肺腺癌中出现异常积累。

我们对含有162例人肺腺癌样本的组织芯片(tissue microarray, TMA)进行免疫组化统计分析, 发现LKB1的表达水平跟ROS水平呈显著负相关, 约40%(65/162)的样本不表达LKB1, 同时表现出较高的ROS水平。在这65例肺腺癌样本中, 我们还发现有8例样本表达肺鳞癌的特征基因(*p63*、*K5*和*K14*); 同时, 携带LKB1突变的6例人肺腺癌样本中有2例也表达肺鳞癌特征基因。通过免疫组化, 进一步发现

人肺腺鳞癌样本呈现不同的ROS水平和LKB1表达水平, 且二者在腺鳞癌的腺癌部分具有负相关性, 而在鳞癌部分却无相关性。此外, 19例样本中有6例不表达LKB1, 且5例样本的腺癌部分跟鳞癌部分相比具有更高的ROS水平和更低的NQO1表达水平; 其中2例样本的腺癌细胞同时表达腺癌特征基因*TTF1*和鳞癌特征基因*p63*, 而鳞癌细胞亦同时表达*p63*和*TTF1*。最后, 我们对154例肺鳞癌样本进行免疫组化统计分析, 发现约97.4%的样本只表达*p63*, 37.6%样本不表达LKB1, 其中有4例样本同时表达*p63*和*TTF1*。基于这些临床样本分析的结果并结合KL小鼠模型中的发现, 我们推测LKB1缺失引起的肿瘤可塑性(AST)可能跟ROS积累相关。

接下来, 我们通过两个实验探讨了ROS对于AST的影响。首先, 我们采用抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)对KL小鼠进行处理并观察其对AST的影响。结果显示, NAC处理显著地降低了肺鳞癌的发生率(SCC incidence)和数目, 却增加了肺腺癌的数目。其次, 我们利用慢病毒介导的基因表达系统在KL小鼠肺上皮细胞中过表达抗氧化转录因子NRF2。结果发现, 过表达NRF2不仅降低了KL肿瘤中的ROS水平、肺鳞癌的发生率以及数目, 还增加了肺腺癌的数目。上述结果表明, 降低KL小鼠肺腺癌中的ROS水平可以抑制其转分化为鳞癌。

实体肿瘤恶性进展中肿瘤微环境的改变, 包括营养匮乏或细胞外基质减少等会引起代谢应激和ROS积累。戊糖磷酸途径(pentose phosphate pathway, PPP)负责产生细胞内大约60%的NADPH, 后者用于去除ROS来维持氧化还原态的平衡。PPP还负责生成核糖-5-磷酸, 为细胞分裂和合成代谢中的核苷酸合成提供原料^[18]。基于GSEA结果, 我们发现KL肺鳞癌富集与嘌呤代谢和嘧啶代谢相关的基因集。此外, PPP的关键限速酶在KL鳞癌中具有更高的mRNA水平和蛋白水平。其中, 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)作为PPP的第一个限速酶, 在KL肺鳞癌中具有更高的酶活性和蛋白水平。上述结果暗示, PPP下调可能是导致KL肺腺癌异常积累ROS的一个原因。于是, 我们通过改变KL肿瘤中G6PD的表达水平来研究PPP是否影响AST。一方面, 过表达G6P显著地降低肺腺癌的ROS水平、肺鳞癌的发生率和数目, 增加肺腺癌的数目; 另一方面, *G6pd*基因的沉默虽然会增加

肺腺癌的ROS水平并降低其数目, 却增加了肺鳞癌的数目和发生率。综合以上实验结果, 我们认为PPP确实可以影响AST。

细胞内氧化还原态的维持依赖于ROS生成和清除通路之间的动态平衡。上述结果表明, PPP失调促进ROS生成, 但我们不确定清除ROS的通路是否也出现异常从而导致ROS的进一步异常累积。AMPK作为LKB1下游底物, 是已知的并被广泛研究的细胞能量感应器, 在细胞能量稳态维持过程中具有不可或缺的作用^[19]。基于AMPK磷酸化(pAMPK)水平的检测结果, 我们发现KL肿瘤中AMPK处于失活状态, 这就使得AMPK不能发挥能量感应器的功能。由此我们推测, 在KL肿瘤中重新激活AMPK可能会缓解ROS的异常累积并抑制AST。我们利用慢病毒系统在KL肿瘤中表达组成型激活的AMPK突变体caAMPK(constitutively active AMPK), 结果显示, 无论是肺鳞癌的发生率还是平均数目都发生明显的下降, 而肺腺癌的数目则无显著变化。

当PPP被抑制时, 细胞可以动用受AMPK-ACC信号激活的脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)通路来产生包括NADH在内的还原力以维持氧化还原态^[13]。我们发现, KL肿瘤中的AMPK-ACC信号通路处于失活状态, 而表达caAMPK可以激活AMPK-ACC通路; 与肺鳞癌相比, KL肺腺癌具有更低的FAO限速酶活性, 包括Cpt1(carnitine palmitoyltransferase 1)和ACS(acyl-coenzyme A synthase)等。此外, KL肺腺癌中FAO特征基因的mRNA水平和蛋白水平比KL肺鳞癌低, 而且KL肺腺癌含有更多的脂滴。这些证据表明, KL肺腺癌和肺鳞癌的FAO通路具有不同的活性水平, 并暗示AMPK-ACC信号失活可能导致FAO受影响后不能清除ROS, 从而导致ROS的进一步累积并最终促进AST的发生。由于过表达CPTA可以增强FAO活性并降低ROS水平, 我们在KL小鼠模型中表达CPT1A(carnitine palmitoyltransferase 1a), 发现其与caAMPK一样可以降低肺鳞癌的数目和发生率, 并增加肺腺癌的数目。结合PPP失调的数据, 上述实验结果揭示了KL肺腺癌异常累积ROS的原因: 一方面, 肿瘤的恶性进展会伴随PPP的失调, 从而导致ROS的过度生成; 另一方面, LKB1失活会导致下游AMPK-ACC信号轴失活无法发挥功能, 从而使得FAO通路不能被激活, 故而不能有效清除ROS, 这两方面的失

调最终导致ROS的进一步累积最终促成了氧化还原态的失衡(redox imbalance)。

利用临床样本, 我们比较性地分析了肺腺癌中LKB1表达水平、AMPK磷酸化水平和ACC磷酸化水平。统计结果显示, 三者中两两相比均具有显著的正相关性。其次, 无论是在8例不表达LKB1的肺腺癌样本中, 还是在2例携带LKB1突变的腺癌样本中, 我们都没有检测到pAMPK和pACC水平。这些结果支持LKB1失活引起AMPK-ACC信号轴失活的结论。有趣的是, 在这2例携带LKB1突变的样本中, p63阳性的细胞与邻近TTF1阳性的细胞相比, 具有更高的G6PD和CPT1A蛋白水平。同样, 在4例不表达LKB1的肺腺癌样本中, 尽管腺癌部分和鳞癌部分都不表达pAMPK和pACC, 鳞癌部分的细胞却表达更高的G6PD和CPT1A蛋白水平。这些现象跟KL小鼠的结果一致, 表明PPP和FAO的差异很可能与氧化还原态的异质性相关。

由于ROS诱导剂可用于抗肿瘤治疗^[20], 且KL肿瘤呈现异常的氧化还原态, 我们利用ROS诱导剂茛菪酰胺(Piperlonguine)在KL小鼠模型上进行临床前试验以评价其疗效。组织学统计分析结果表明, Piperlonguine可以有效地降低肺腺癌的数目, 但肺鳞癌的数目和发生率都明显上升。进一步分析发现, Piperlonguine会抑制腺癌细胞增殖, 并促进其凋亡, 而鳞癌细胞却并无明显的变化。有趣的是, 我们在Piperlonguine处理组中发现一些腺癌会同时表达鳞癌的标记物p63和腺癌的标记物TTF1, 提示这些肿瘤可能代表了转分化的中间态肿瘤。

近期研究发现, 抗糖尿病药物Phenformin对KL肺腺癌具有一定的疗效, Phenformin单一用药虽可导致KL肺腺癌消退, 却使其最终获得了耐药性^[21]。我们推测, Phenformin处理可能导致AST, 于是用Phenformin对KL小鼠进行处理以验证此假说。研究结果显示, 与KL肺鳞癌相比, KL肺腺癌对Phenformin更加敏感; Phenformin处理虽然加剧肺腺癌细胞的凋亡并导致肺腺癌数目的下降, 却显著地增加了肺鳞癌的数目和发生率。

因此, 靶向肿瘤代谢的临床前药物包括Piperlonguine和Phenformin虽然能够有效地抑制KL肺腺癌的恶性进展, 却会促使一部分KL肺腺癌转分化为肺鳞癌, 而后者对该Piperlonguine或Phenformin并不敏感, 因此肿瘤呈现出耐药性。

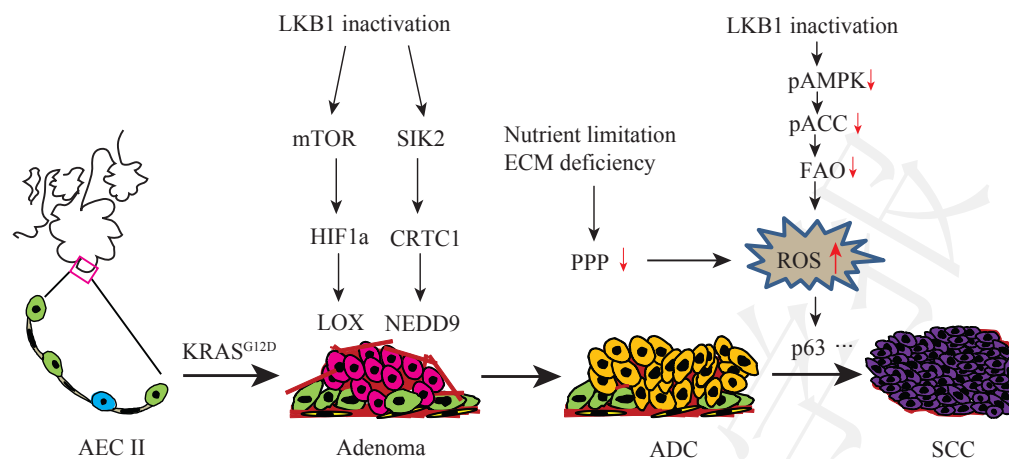


图1 LKB1在非小细胞肺癌恶性进展中的“双刃剑”功能(根据参考文献[22-24]修改)

Fig.1 “Double-edged sword” function of LKB1 in non-small cell lung cancer progression (modified from references [22-24])

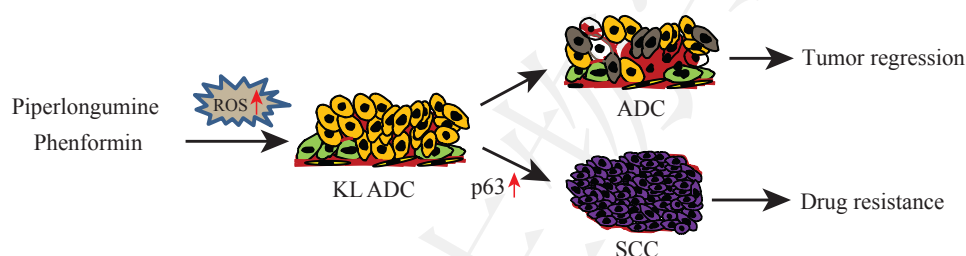


图2 KL肺腺癌通过转分化为肺鳞癌从而产生对Piperlongumine和Phenformin的耐药性

Fig.2 KL lung adenocarcinoma acquires drug resistance to Piperlongumine and Phenformin treatments through squamous transdifferentiation

综合以上研究结果和我们前期的工作^[22-24], 我们提出LKB1在非小细胞肺癌恶性进展过程中的“双刃剑”功能模型。在肺腺癌发生发展的早期阶段, LKB1作为抑癌基因, 其缺失会激活mTOR-HIF1a-LOX以及SIK2-CRTC1-NEDD9信号轴, 从而促进肺腺癌的恶性进展; 而在肺腺癌恶性进展的后期阶段, LKB1作为氧化还原/代谢稳态的调控因子, 其缺失会使AMPK-ACC信号轴以及下游FAO通路无法激活, 从而导致细胞无法有效地清除因PPP通路失调引起的ROS累积并最终导致氧化还原态的失衡。在这种应激条件下, KL肺腺癌最终发生肺腺鳞癌转分化(图1)。此外, 值得关注的是, 尽管一些靶向细胞代谢的临床前药物如Piperlongumine和Phenformin能通过ROS的异常积累来促进细胞凋亡和KL肺腺癌的消退, 却会带来一个不好的结果, 即促使一部分KL肺腺癌通过转分化为肺鳞癌从而获得耐药性(图2)。这提示, 临床上LKB1失活的肺腺癌有可能通过转分化为肺鳞癌来逃脱某些靶向肿瘤代谢的药物治

疗。当然, 这只是一个假说, 还需要大量后续临床数据的证明。综上所述, 该研究不仅为认识人类肺癌的发病机理提供了新的视角和思路, 而且有可能对肺癌的临床治疗提供一定的指导。

参考文献 (References)

- 1 Seena A, Philip AA, Hisao A, Marie CA, Banks PM, Marttia B *et al.* World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. International Agency for Cancer Research (IARC) Press 2004.
- 2 Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013; 501(7467): 328-37.
- 3 Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: A heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(8): 535-46.
- 4 Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, *et al.* Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell* 2012; 150(6): 1121-34.
- 5 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*

- 2012; 489(7417): 519-25.
- 6 Ji H, Ramsey MR, Hayes DN, Fan C, McNamara K, Kozlowski P, *et al.* LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis. *Nature* 2007; 448(7155): 807-10.
- 7 Farago AF, Snyder EL, Jacks T. SnapShot: Lung cancer models. *Cell* 2012; 149(1): 246-246.e1.
- 8 Chen Z, Cheng K, Walton Z, Wang Y, Ebi H, Shimamura T, *et al.* A murine lung cancer co-clinical trial identifies genetic modifiers of therapeutic response. *Nature* 2012; 483(7391): 613-7.
- 9 Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: Metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(8): 563-75.
- 10 Gan B, Hu J, Jiang S, Liu Y, Sahin E, Zhuang L, *et al.* Lkb1 regulates quiescence and metabolic homeostasis of haematopoietic stem cells. *Nature* 2010; 468(7324): 701-4.
- 11 Gurumurthy S, Xie SZ, Alagesan B, Kim J, Yusuf RZ, Saez B, *et al.* The Lkb1 metabolic sensor maintains haematopoietic stem cell survival. *Nature* 2010; 468(7324): 659-63.
- 12 Nakada D, Saunders TL, Morrison SJ. Lkb1 regulates cell cycle and energy metabolism in haematopoietic stem cells. *Nature* 2010; 468(7324): 653-8.
- 13 Jeon SM, Chandel NS, Hay N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress. *Nature* 2012; 485(7400): 661-5.
- 14 Kim HS, Mendiratta S, Kim J, Pecot CV, Larsen JE, Zubovych I, *et al.* Systematic identification of molecular subtype-selective vulnerabilities in non-small-cell lung cancer. *Cell* 2013; 155(3): 552-66.
- 15 Gao Y, Zhang W, Han X, Li F, Wang X, Wang R, *et al.* YAP inhibits squamous transdifferentiation of Lkb1-deficient lung adenocarcinoma through ZEB2-dependent DNp63 repression. *Nat Commun* 2014; 5: 4629.
- 16 Han X, Li F, Fang Z, Gao Y, Fang R, Yao S, *et al.* Trans-differentiation of lung adenocarcinoma in mice with Lkb1 deficiency to squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2014; 5: 3261.
- 17 Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004; 134(3): 489-92.
- 18 Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: A cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer Cell* 2012; 21(3): 297-308.
- 19 Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: A nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(4): 251-62.
- 20 Tennant DA, Duran RV, Gottlieb E. Targeting metabolic transformation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2010; 10(4): 267-77.
- 21 Shackelford DB, Abt E, Gerken L, Vasquez DS, Seki A, Leblanc M, *et al.* LKB1 inactivation dictates therapeutic response of non-small cell lung cancer to the metabolism drug phenformin. *Cancer Cell* 2013; 23(2): 143-58.
- 22 Gao Y, Xiao Q, Ma H, Li L, Liu J, Feng Y, *et al.* LKB1 inhibits lung cancer progression through lysyl oxidase and extracellular matrix remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(44): 18892-7.
- 23 Feng Y, Wang Y, Wang Z, Fang Z, Li F, Gao Y, *et al.* The CRTC1-NEDD9 signaling axis mediates lung cancer progression caused by LKB1 loss. *Cancer Res* 2012; 72(24): 6502-11.
- 24 Li F, Han X, Wang R, Wang H, Gao Y, Wang X, *et al.* LKB1 inactivation elicits a redox imbalance to modulate non-small cell lung cancer plasticity and therapeutic response. *Cancer Cell* 2015; 27(5): 698-711.