

氨基酸代谢重编程在肿瘤发生发展 及免疫治疗中的作用

尤晓昕^{1,2} 张丹¹ 李尔广^{1*}

(¹南京大学医学院, 南京 210093; ²西北农林科技大学化学与药学院, 杨凌 712100)

摘要 代谢重编程是肿瘤细胞的主要特征。除了我们熟知的Warburg效应外, 氨基酸及代谢产物影响肿瘤的发生发展, 改变肿瘤微环境, 在免疫应答及调节免疫细胞功能中的作用愈发明显, 参与获得性及先天性免疫调节, 因此氨基酸代谢受到越来越多的关注。肿瘤免疫治疗通过靶向特定分子及异常代谢过程, 改变肿瘤微环境, 协助自身免疫系统杀伤肿瘤细胞。氨基酸代谢能从信号转导、肿瘤炎性环境、新生血管生成、肿瘤细胞侵袭和转移等方面参与调节肿瘤微环境及抗肿瘤免疫应答, 因此是肿瘤免疫治疗中重要的干预靶点。该文主要综述了近几年氨基酸代谢重编程在肿瘤发生发展及免疫治疗中的进展。

关键词 氨基酸代谢重编程; 肿瘤免疫治疗; 肿瘤发生

Amino Acid Metabolic Reprogramming in Tumorigenesis and Development and Its Role in Immunotherapy

YOU Xiaoxin^{1,2}, ZHANG Dan¹, LI Erguang^{1*}

(¹Medical School of Nanjing University, Nanjing 210093, China;

²College of Chemistry & Pharmacy, Northwest A&F University, Yangling 712100, China)

Abstract Metabolic reprogramming is one of the hallmarks of cancer cells. In addition to the well-known Warburg effect, the importance of metabolic reprogramming of amino acids in tumorigenesis and development has been recognized. Amino acids and their metabolites function as main regulator of innate and acquired immunity, affect tumorigenesis and tumor microenvironment. Tumor immunotherapy acts by targeting specific molecules and abnormal metabolic processes so that it boosts or changes certain aspects of a person's immune system to fight against cancer cells. Thus, abnormality in amino acid metabolism can alter tumor microenvironment and affect anti-tumor immune response from several aspects, including signaling events for cell proliferative, tumor inflammatory environment, tumor invasion and metastasis, angiogenesis, as well as cancer cells escape from immune destruction. Hence metabolic reprogramming of amino acids has been exploited for tumor immunotherapy. This review focuses on recent advances on amino acid metabolic reprogramming and the role in tumorigenesis, development and tumor immunotherapy.

Keywords amino acid metabolic reprogramming; tumor immunotherapy; tumorigenesis

收稿日期: 2021-03-11 接收日期: 2021-05-20

国家自然科学基金(批准号: 81871636)资助的课题

*通讯作者。Tel: 025-83593193, E-mail: erguang@nju.edu.cn

Received: March 11, 2021 Accepted: May 20, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81871636)

*Corresponding author. Tel: +86-25-83593193, E-mail: erguang@nju.edu.cn

奥托·沃伯格(Otto Warburg)认为, 肿瘤细胞与正常细胞的最大区别就是糖代谢从有氧代谢向无氧酵解的转变^[1]。肿瘤细胞的代谢重编程并不局限于细胞的能量途径, 氨基酸和脂质代谢以及其他代谢途径(如多胺)的改变在癌症中也很常见。在肿瘤细胞从癌前病变组织发展成局部浸润至转移的过程中, 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中邻近间质和免疫细胞的代谢表型及代谢依赖性都在发生改变。因此, 代谢重编程是对细胞增殖和生存信号的间接应答, 是一种致癌途径^[2-4]。

由肿瘤微环境恶化驱动的葡萄糖、脂质及氨基酸代谢重编程与肿瘤的发生发展存在密切联系。WARBURG在上世纪20年代就提出肿瘤细胞与正常细胞的最大差异是糖代谢途径的变化。向有氧糖酵解代谢的转变成为肿瘤细胞的增殖提供了充足的能量及必需的大分子前体。肿瘤微环境通过糖酵解途径代谢产生的乳酸除了能作为肿瘤邻近细胞的“燃料”外还能通过“喂养”调节性T细胞(regulatory T cell, Treg), 协助肿瘤细胞逃避免疫抑制^[4-5]。此外, 为了维持自身快速增殖并在代谢应激条件下提供必要的能量来源, 肿瘤细胞经脂质重编程后对从头合成脂肪酸(fatty acid)及外源性脂肪酸摄取的依赖程度逐渐增加。TME中的免疫细胞也可以改变其脂质代谢以响应不同的微环境刺激^[6]。研究发现, 肿瘤细胞和Treg细胞通过促进T细胞的磷脂酶A2-IVA的表达, 诱导T细胞的脂质代谢重编程和衰老, 降低其对肿瘤细胞的杀伤能力, 影响抗肿瘤免疫应答^[7], 因此一些多功能代谢酶的表达变化及肿瘤代谢物的异常积累也促进了肿瘤发生^[8-9]。近几年的研究显示, 除了糖及脂质代谢外, 氨基酸代谢也在肿瘤发生发展中有着举足轻重的作用。氨基酸除了直接作为蛋白质合成的底物外, 还可以在产生能量、驱动核苷合成和维持细胞氧化还原稳态等方面发挥重要作用, 为肿瘤细胞和免疫细胞提供营养物质^[10]。

代谢重编程系统地影响生理变化和免疫应答过程。最新研究发现, TME中存在特定的营养分配机制, 免疫细胞和肿瘤细胞分别优先获取葡萄糖和谷氨酰胺^[11]。快速增殖的肿瘤细胞通过高表达相关转运蛋白与T细胞竞争氨基酸, 以及肿瘤内血管发育不良等因素导致TME中氨基酸和营养物质的耗竭, 进而损害TCR激活信号通路、T细胞的糖酵解代谢及其抗肿瘤效应功能^[6]。MIYAJIMA等^[12]报道, *PDI*敲

除小鼠中T细胞的过度激活还可以导致色氨酸和酪氨酸的系统性减少, 进而造成大脑神经递质血清素和多巴胺的缺乏, 最终引起焦虑和恐惧反应。流感病毒感染引起上皮细胞和免疫细胞代谢重编程, 导致上皮细胞变得依赖葡萄糖和谷氨酰胺, 并诱导免疫细胞的活化和分化, 造成抗病毒免疫抑制^[13]。炎症部位的各种细胞可以释放消耗局部微环境中氨基酸的酶, 包括精氨酸酶和吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO), 它们分别消耗精氨酸(arginine, Arg)和色氨酸^[14]。能量代谢还与天然免疫应答通路互作, 糖酵解和乳酸与抗病毒通路蛋白MAVS结合, 负调节I型干扰素基因表达, 直接影响抗病毒反应^[15-16]。与之对应的是EGFR抗肿瘤药物可以激活干扰素通路, 导致肿瘤细胞耐药^[17]。研究表明, 肿瘤免疫治疗可以重塑TME中的氨基酸代谢, 重新启动并维持肿瘤免疫循环微环境, 恢复机体的抗肿瘤免疫应答, 进而影响治疗效果。因此, 肿瘤细胞不仅将氨基酸用于自身增殖和侵袭, 还通过TME中氨基酸代谢失调逃避免疫监视。本文主要围绕氨基酸代谢异常在肿瘤的发生发展中的作用, 探讨氨基酸代谢重编程在调节抗肿瘤免疫应答及免疫治疗中的作用。

1 氨基酸代谢重编程在肿瘤发生发展中的作用

T细胞和巨噬细胞分别是免疫系统中淋巴系和髓系的主要代表, 一方面氨基酸代谢能够驱动T细胞的活化和增殖, 另一方面谷氨酰胺通过Gln-UDP-GlcNAc途径和谷氨酰胺分解产生的 α -酮戊二酸促进M2巨噬细胞极化^[18]。极化的巨噬细胞有不同的精氨酸代谢模式, 其中在IL-4诱导的M2巨噬细胞中通过上调ARG1介导多胺的合成来支持与肿瘤生长相关的细胞增殖、胶原合成和组织重塑^[6]。肿瘤微环境中充足的氨基酸供应是肿瘤细胞维持自身生长和快速增殖的动力。由于代谢的变化, 肿瘤组织逐渐形成了酸性和缺氧的微环境^[19]。为了支持肿瘤细胞的快速增长繁殖, 肿瘤微环境中来源于癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)的氨基酸、代谢中间产物和其他来自外泌体的代谢物可以对肿瘤细胞进行代谢重编程^[18]。由于肿瘤细胞可以通过谷氨酰胺(glutamine, Gln)代谢产生的谷胱甘肽和NADPH来控制ROS水平, 防止高水平的ROS导

致的染色体不稳定,因此肿瘤细胞除了上调Gln的自身合成外还需要增加胞外摄取量,维持肿瘤细胞存活^[18]。肿瘤细胞能够从CAF中摄取Gln,而肿瘤细胞中增加的Gln回补导致了氨释放增加,引起CAF自噬增加。这种自噬表型又为肿瘤细胞提供了丰富的Gln来源。巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)介导的氨基酸供应调节也是通过旁分泌代谢偶联来控制T细胞活化和增殖。如巨噬细胞能够摄取胱氨酸(Cys-Cys)并将其还原为半胱氨酸(Cys)后被分泌到胞外并被转运至T细胞,从而调节T细胞的氧化还原平衡和增殖^[20]。因此,氨基酸代谢从多个方面调节肿瘤细胞生长和增殖,参与抗肿瘤免疫应答过程^[21]。

1.1 谷氨酰胺

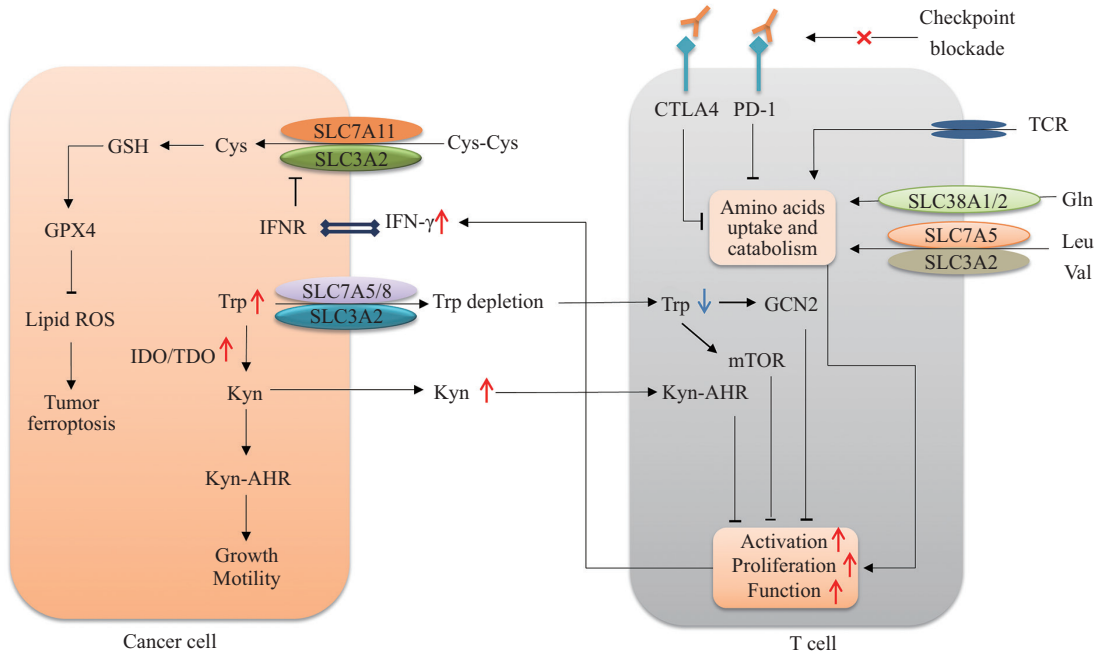
谷氨酰胺是一种非必需氨基酸,是合成氨基酸、脂质和核酸主要的氮源和碳源,对许多肿瘤细胞来讲谷氨酰胺是条件必需氨基酸。肿瘤细胞为了满足细胞不断增殖所需要的能量,将糖酵解中间代谢物大量用于合成代谢,因此需要消耗大量葡萄糖。因此,葡萄糖和谷氨酰胺是肿瘤细胞和正常增殖细胞消耗的两个主要底物,其消耗速率通常超过能量和生物合成的需求。肿瘤细胞的“谷氨酰胺成瘾”提供碳和氮以补充三羧酸(tricarboxylic acid cycle, TCA)循环中间体 α -酮戊二酸供体,促进核苷酸的生物合成^[22],因此在许多肿瘤细胞中谷氨酰胺的摄取及分解代谢显著增强。细胞实验显示,补充谷氨酰胺可促进细胞增殖、增强细胞侵袭和转移能力^[23]。此外谷氨酰胺调控淋巴细胞增殖及其功能,对机体具有重要的免疫调节作用。添加外源性谷氨酰胺可明显增加危重病人的淋巴细胞总数、T淋巴细胞和循环中CD4/CD8的比率,增强机体的免疫^[24]。小鼠实验证明,阻断谷氨酰胺代谢不仅会抑制肿瘤的生长,而且会恢复机体的抗肿瘤免疫力^[25]。在荷瘤小鼠中抑制谷氨酰胺代谢不仅有效地抑制了原发性肿瘤的生长和转移,还引起了免疫抑制性髓样来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的急剧减少,并将MDSC转化为促炎和抗肿瘤M1巨噬细胞。虽然肿瘤相关巨噬细胞的总数保持不变,但是由于TAM重新编程为M1巨噬细胞,因此能够促进肿瘤抗原交叉呈递,导致CD8⁺T细胞的活化、增殖和效应功能增强,因此阻断谷氨酰胺代谢具有作为肿瘤免疫疗法的潜在优势。

1.2 色氨酸

色氨酸(tryptophan, Trp)是必需氨基酸,参与重要生理功能的调节。IDO及色氨酸2,3-二氧合酶(tryptophan-2,3-dioxygenase, TDO)催化其分解代谢,主要产物犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)具有免疫抑制作用,通过抑制DC细胞功能,在受精卵着床、胚胎发育过程中抑制排异^[26]。另外,肿瘤细胞普遍高表达色氨酸分解酶,临床调查表明IDO1、TDO的高表达与肺癌、急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)、胃癌等患者的低存活率相关^[27-28]。IDO1和TDO在恶性肿瘤中的表达上调导致色氨酸耗竭和下游产物的积累,从而通过抑制mTOR通路、激活GCN-2和犬尿氨酸通路(kynurenine pathway, KP),造成免疫抑制微环境^[29]。色氨酸的耗竭抑制mTOR所介导的分子应激反应,诱发效应T细胞(effector T cell, Teff)自噬;并同时引发了GCN-2激酶活化,使其下游靶标eIF-2由于磷酸化而衰减,最终致使Teff在G₁周期增殖停滞^[29]。犬尿氨酸作为色氨酸代谢的产物,是芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)的一种内源性激动剂。AHR激活介导了胚胎发生、转化和炎症等多种细胞过程^[30]。AHR信号对癌基因表达、血管生成、细胞存活以及免疫细胞功能的影响使其与肿瘤发生有着密切联系^[27]。通过TDO-Kyn-AHR途径(图1),肿瘤细胞以旁分泌的方式抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞的增殖来介导肿瘤免疫逃逸,以自分泌的方式促进肿瘤细胞的存活和迁移^[30]。在Kyn下游的3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenine, 3HK)和3-羟基邻氨基苯甲酸(3-hydroxyanthranilic acid, HAA)等代谢物也具有免疫抑制作用。色氨酸除了用于蛋白质的合成以及作为KP的底物外,也被用于神经递质(5-羟色胺)和神经调节剂(色胺)的生产^[31]。KP途径的上调导致5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平的降低,对情绪和行为造成负面影响。由于多种肿瘤细胞和细胞系都表达5-HT受体,很多癌症患者往往患有慢性疼痛、抑郁、行为障碍和疲劳等癌症并发症^[32]。5-HT信号还能影响肿瘤的生长、转移和血管生成,因此靶向Trp分解代谢治疗癌症患者的神经功能障碍可能有助于肿瘤的治疗^[33]。

1.3 天冬酰胺、天冬氨酸

天冬酰胺(asparagine, Asn)是一种非必需氨基酸,是维持肿瘤细胞氨基酸稳态、合成代谢和增殖



CTLA4和PD-1等检查点受体通过限制氨基酸的摄取和分解代谢来负向调节T细胞的激活。免疫检查点阻断治疗通过重新编程T细胞氨基酸代谢提高T细胞效应功能,同时免疫治疗诱导的IFN- γ 减少了肿瘤细胞摄取胱氨酸,导致脂质过氧化及肿瘤铁死亡。Trp-Kyn代谢引起的细胞外Trp耗竭和Kyn积聚能抑制T细胞激活、降低其增殖和效应功能,促进肿瘤细胞生长和迁移。红色上指箭头表示增加或增强,蓝色下行箭头表示降低。

Checkpoint receptors, including CTLA4 and PD-1, negatively regulate T cell activation by limiting the uptake and catabolism of amino acids. Checkpoint blockade may reprogram T cell amino acid metabolism and improve T cell function. Immunotherapy-induced IFN- γ suppresses cystine uptake in cancer cells, resulting in an increase in tumor lipid peroxidation and ferroptosis. Extracellular Trp depletion and Kyn accumulation caused by Trp-Kyn metabolism inhibit the activation, proliferation and effector functions of T cells and promote the growth and motility of tumor cells. The red arrows indicate increases and blue arrow indicates a decrease.

图1 氨基酸代谢重编程与免疫检查点治疗(根据参考文献[21,37]修改)

Fig.1 Amino acid metabolic reprogramming and checkpoint tumor immunotherapy (modified from references [21,37])

的重要调节因子,可通过天冬酰胺合成酶(asparagine synthetase, ASNS)在细胞内合成。细胞内天冬酰胺的主要作用是作为氨基酸交换因子,平衡胞内其他细胞外氨基酸,包括甘氨酸、组氨酸、苏氨酸和丝氨酸^[34]。在营养耗尽期间通过KRAS诱导ATF4途径,上调天冬酰胺合成酶的表达。ATF4靶向ASNS有助于凋亡抑制、蛋白质生物合成和mTORC1激活,从而维持细胞增殖并减轻ATF4介导的细胞凋亡。ASNS依赖于PI3K-AKT的调节,通过AKT抑制KRAS-ATF4-ASNS通路,加之细胞外天冬酰胺的耗竭,能够抑制肿瘤的生长,这为KRAS驱动的非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)患者提供了一种潜在的治疗方法^[35]。此外天冬酰胺具有免疫抑制作用,在CD8⁺ T细胞激活的初始阶段需要胞外天冬酰胺来维持活性、生长和启动激活和代谢重塑^[36]。天冬氨酸(aspartate, Asp)是一种非必需氨基酸,细胞能够通过从头合成来补充细胞内存储,天

冬氨酸还可以由天冬酰胺降解而来。维持天冬酰胺和天冬氨酸的稳态对肿瘤细胞的生长至关重要。研究发现,天冬酰胺和天冬氨酸通过与激酶LKB1直接结合而影响LKB1的激酶活性及下游AMPK信号通路的信号传递。其中天冬酰胺与LKB1的结合会抑制LKB1的活性,而天冬氨酸在一定程度上可以增强LKB1的激酶活性。因此,肿瘤细胞通过调控天冬酰胺代谢控制LKB1-AMPK信号通路的活性,影响肿瘤细胞的存活和增殖^[37]。天冬氨酸是我们血液中浓度最低的氨基酸之一,大多数哺乳动物细胞不能从环境中摄取天冬氨酸。天冬氨酸在缺氧条件下通过控制核苷酸和蛋白质的合成来限制肿瘤细胞的生长。因此与天冬氨酸可获得性相关的途径可能成为肿瘤治疗的靶点^[38]。

1.4 精氨酸

精氨酸是一种多功能氨基酸,除了用于蛋白质的合成外,精氨酸还是多胺、一氧化氮、肌酸和

其他氨基酸的前体, 是一种半必需氨基酸或条件必需氨基酸。在大多数细胞类型中, 精氨酸可以通过精氨琥珀酸合成酶1(argininosuccinate synthetase 1, ASS1)和精氨琥珀酸裂解酶(argininosuccinate lyase, ASL)催化合成。瓜氨酸和天冬氨酸经ASS1催化后转化为精氨琥珀酸酯, 然后被ASL裂解为精氨酸和富马酸酯^[39]。精氨酸代谢相对复杂, 其中精氨酸酶、精氨酸脱亚氨酶和精氨酸脱羧酶是精氨酸分解代谢酶。精氨酸在胞质被精氨酸酶1(arginase 1, ARG1)或线粒体精氨酸酶2(arginase 2, ARG2)水解为尿素和鸟氨酸, 导致局部精氨酸浓度降低。尽管精氨酸可以在肝脏中合成, 由于肝脏中极其丰富的内源性精氨酸酶可以立即催化精氨酸生成尿素循环中的尿素和鸟氨酸, 因此实际上肝细胞中的精氨酸水平(0.03~0.10 mmol/L)远低于其他氨基酸浓度(0.5~10.0 mmol/L)^[40]。高浓度精氨酸可以影响细胞代谢, 激活T细胞, 促进具有抗肿瘤活性的T细胞的产生, 并提高T细胞的存活率^[41]。因此在许多恶性肿瘤, 包括一些黑素瘤、前列腺癌、肝细胞癌、间皮瘤和膀胱癌中, ASS1表达极低。在胃癌、乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌和AML等癌症中ARG1和ARG2精氨酸酶表达增加。MDSC和激活的肿瘤相关巨噬细胞表达ARG1, 并通过消耗精氨酸形成不利于T细胞激活的微环境, 从而抑制抗肿瘤免疫^[42]。CZYSTOWSKA-KUZMICZ等^[43]报道肿瘤细胞使用细胞外囊泡向免疫细胞长距离传递ARG1, 通过影响精氨酸代谢抑制机体抗肿瘤免疫反应。而小分子抑制剂CB-1158选择性抑制精氨酸酶ARG1, 促进T细胞增殖, 减轻髓样细胞介导的免疫逃逸, 抑制肿瘤生长^[44]。中药提取物6-姜油醇可以抑制精氨酸酶, 通过重编程导致巨噬细胞M1趋化, 影响癌症进程^[45-46]。

2 肿瘤免疫治疗与代谢重编程

肿瘤免疫治疗是一种通过改变肿瘤组织免疫微环境, 协助人体自身的免疫系统来杀伤肿瘤细胞的抗肿瘤疗法, 已经成为继手术治疗、化疗和放疗后的第四种抗肿瘤治疗手段。传统的免疫疗法主要分为非特异性免疫治疗和特异性免疫治疗^[45]。免疫系统调节剂、细胞免疫治疗均属于非特异性免疫治疗, 临床上香菇多糖、细胞因子等免疫调节剂常作为辅助药物与其他化疗药物联合使用。细胞免疫疗法则是将体内免疫细胞拿到体外进行改造, 使其

具备更为有效、精准的免疫能力。特异性免疫治疗主要包括肿瘤疫苗治疗和单克隆抗体治疗。肿瘤疫苗治疗是通过给患者体内导入特异性存在于肿瘤细胞表面的抗原来激发机体抗肿瘤免疫反应, 从而加强人体自身防御功能。单克隆抗体治疗则通过标记肿瘤细胞来帮助免疫系统对抗癌症。近几年批准的细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA4)抗体和程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)抗体标志着肿瘤免疫检查点(immune checkpoint)疗法时代的到来^[47]。免疫检查点作为免疫细胞表面的抑制性受体能够防止过度的免疫反应, 肿瘤细胞能够利用这种机制来逃避免疫监视。免疫检查点治疗是通过改变肿瘤细胞激活的免疫抑制通路来激发抗肿瘤免疫应答的特异性免疫疗法。由于免疫检查点抑制剂在多种癌症临床治疗中效果显著, 免疫检查点治疗逐渐成为癌症免疫治疗中具有发展前景的治疗策略。

在癌症发展的不同阶段, 肿瘤细胞依赖的代谢表型在不断改变, 因此可以利用代谢活动的变化来诊断、监测和治疗癌症^[3]。肿瘤免疫治疗通过代谢重编程来重新平衡TME内营养物质的利用, 恢复T细胞抗肿瘤免疫应答。因此肿瘤免疫治疗会影响TME中肿瘤细胞和T细胞之间的代谢交流和竞争。在这里我们以免疫检查点治疗为代表来进行介绍。已知T细胞向有氧糖酵解代谢模式的改变, 对于T细胞的激活、效应T细胞的功能和记忆T细胞的发育至关重要^[48]。而表达于T细胞表面的PD-1、CTLA4等检查点受体在相应配体的刺激下能够抑制T细胞的能量代谢变化, 介导免疫抑制^[49]。细胞快速增殖需要大量游离脂肪酸, 已知肉毒碱棕榈酰基转移酶1A(carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)是线粒体脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)的限速酶, PD-1通过上调T细胞内CPT1A的表达以促进内源性脂质的 β 氧化^[21], 同时增加酯酶ATGL、直接标志物甘油以及脂肪酸的释放来诱导脂质裂解, 最终抑制T细胞的增殖和分化^[49]。因此免疫检查点受体通过对糖及脂质代谢的改变来协助肿瘤细胞逃避免疫监视^[50]。

肿瘤微环境中介导免疫监视的局部免疫效应逐渐转变为免疫耐受, 从而促进了肿瘤生长和血管生成, 同时也抑制了抗肿瘤免疫^[27], 例如PD-1和IDO

通路可协同稳定B16小鼠黑色素瘤模型中的Treg。其中免疫检查点是导致免疫微环境发生变化的原因之一,而氨基酸分解代谢被认为可以增强免疫检查点通路。上面提及的色氨酸代谢途径中的IDO1、TDO等限速酶以及CTLA4、PD1等免疫检查点受体蛋白均可参与到肿瘤的免疫耐受过程中。TME中色氨酸的耗竭以及Trp分解代谢产物的共同作用为T细胞中CTLA4和PD-1/PD-L1途径介导的免疫检查点的抗肿瘤免疫创造了强大的屏障。在一些靶向适应性T细胞激活的免疫检查点疗法中,激活的免疫细胞本身也会分泌IFN- γ 等干扰素,加强IDO的表达^[51]。因此IDO抑制剂可能对诱导炎症反应的免疫疗法有辅助作用。

肿瘤免疫治疗最初是为了增强T细胞激活的信号通路,除了靶向葡萄糖及脂质代谢的肿瘤免疫治疗外,免疫检查点阻断治疗还通过重新编程氨基酸代谢来增强T细胞的肿瘤浸润和效应功能^[52]。例如在T细胞激活过程中对谷氨酰胺的摄取增加,而PD-1信号导致T细胞对相应的转运蛋白SLC38A1和SLC38A2的表达减少,并同时减少了支链氨基酸(包括缬氨酸和亮氨酸)的分解代谢^[21]。因此封闭免疫检查点受体则通过对谷氨酰胺代谢的重编程解除T细胞的分化抑制,免疫检查点阻断治疗(immune checkpoint blocker, ICB)的患者组织中不仅发现T细胞浸润增加,而且干扰素调节基因表达也有所上调^[53]。干扰素IFN- γ 能够下调肿瘤细胞中转运蛋白SLC7A11和SLC3A2的表达,抑制谷胱甘肽合成所需的胱氨酸的输入,引起细胞内谷胱甘肽的耗竭,从而间接导致脂质过氧化物酶-4(glutathione peroxidase-4, GPX4)失活,最终诱导肿瘤细胞铁死亡^[54]。因此,氨基酸代谢与T细胞免疫之间的密切联系使氨基酸代谢重编程逐渐成为癌症免疫治疗的重要靶点。

3 总结与展望

氨基酸代谢广泛参与调节肿瘤微环境中的免疫反应。与传统的癌症治疗模式不同,免疫疗法通过恢复免疫细胞的增殖和效应功能,逆转肿瘤微环境中的免疫平衡,最终协助自身免疫系统杀灭肿瘤细胞。临床调查表明,免疫治疗的疗效与肿瘤的异质性、个体差异以及发病机制的复杂性密切相关。因此,进一步研究代谢重编程在TME形成及维持中的作用对于提高肿瘤免疫治疗具有重要意义。代谢表型随着癌症的演变而发展,并在治疗抵抗和转移

的背景下出现了新的依赖性,靶向肿瘤微环境内氨基酸代谢重编程的药物与癌症免疫疗法协同治疗,在临床治疗中具有深远意义^[3]。

参考文献 (References)

- [1] WARBURG O. On the origin of cancer cells [J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-14.
- [2] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-33.
- [3] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473.
- [4] EISENBERG L, EISENBERG-BORD M, EISENBERG-LERNER A, et al. Metabolic alterations in the tumor microenvironment and their role in oncogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2020, 484: 65-71.
- [5] WATSON M J, VIGNALI P D A, MULLETT S J, et al. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid [J]. *Nature*, 2021, 591(7851): 645-51.
- [6] BISWAS S K. Metabolic reprogramming of immune cells in cancer progression [J]. *Immunity*, 2015, 43(3): 435-49.
- [7] LIU X, HARTMAN C L, LI L, et al. Reprogramming lipid metabolism prevents effector T cell senescence and enhances tumor immunotherapy [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(587): eaaz6314.
- [8] HUANGYANG P, SIMON M C. Hidden features: exploring the non-canonical functions of metabolic enzymes [J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(8): dmm033365.
- [9] YONG C, STEWART G D, FREZZA C. Oncometabolites in renal cancer [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(3): 156-72.
- [10] VETTORE L, WESTBROOK R L, TENNANT D A. New aspects of amino acid metabolism in cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(2): 150-6.
- [11] REINFELD B I, MADDEN M Z, WOLF M M, et al. Cell-programmed nutrient partitioning in the tumour microenvironment [J]. *Nature*, 2021, 593(7858): 282-8.
- [12] MIYAJIMA M, ZHANG B, SUGIURA Y, et al. Metabolic shift induced by systemic activation of T cells in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(12): 1342-52.
- [13] MAKOWSKI L, CHAIB M, RATHMELL J C. Immunometabolism: from basic mechanisms to translation [J]. *Immunol Rev*, 2020, 295(1): 5-14.
- [14] BAHADORAN A, BEZAVADA L, SMALLWOOD H S. Fueling influenza and the immune response: implications for metabolic reprogramming during influenza infection and immunometabolism [J]. *Immunol Rev*, 2020, 295(1): 140-66.
- [15] ZHANG W, WANG G, XU Z G, et al. Lactate is a natural suppressor of RLR signaling by targeting MAVS [J]. *Cell*, 2019, 178(1): 176-89, e15.
- [16] CERTO M, TSAI C H, PUCINO V, et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(3): 151-61.
- [17] GONG K, GUO G, PANCHANI N, et al. EGFR inhibition triggers an adaptive response by co-opting antiviral signaling pathways in lung cancer [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(4): 394-409.
- [18] REN W, XIA Y, CHEN S, et al. Glutamine metabolism in macro-

- phages: a novel target for obesity/type 2 diabetes [J]. *Adv Nutr*, 2019, 10(2): 321-30.
- [19] KATO Y, OZAWA S, MIYAMOTO C, et al. Acidic extracellular microenvironment and cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1): 89.
- [20] JUNG J, ZENG H, HORNG T. Metabolism as a guiding force for immunity [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 85-93.
- [21] WANG W, ZOU W. Amino acids and their transporters in T cell immunity and cancer therapy [J]. *Mol Cell*, 2020, 80(3): 384-95.
- [22] FERNANDEZ-DE-COSSIO-DIAZ J, VAZQUEZ A. Limits of aerobic metabolism in cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13488.
- [23] ZHANG J, PAVLOVA N N, THOMPSON C B. Cancer cell metabolism: the essential role of the nonessential amino acid, glutamine [J]. *EMBO J*, 2017, 36(10): 1302-15.
- [24] NEWSHOLME P, LIMA M M, PROCOPIO J, et al. Glutamine and glutamate as vital metabolites [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2003, 36(2): 153-63.
- [25] LEONE R D, ZHAO L, ENGLERT J M, et al. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion [J]. *Science*, 2019, 366(6468): 1013-21.
- [26] MUNN D H, ZHOU M, ATTWOOD J T, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism [J]. *Science*, 1998, 281(5380): 1191-3.
- [27] LEMOS H, HUANG L, PRENDERGAST G C, et al. Immune control by amino acid catabolism during tumorigenesis and therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(3): 162-75.
- [28] VAN BAREN N, VAN DEN EYNDE B J. Tryptophan-degrading enzymes in tumoral immune resistance [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 34.
- [29] QIAN S, ZHANG M, CHEN Q, et al. IDO as a drug target for cancer immunotherapy: recent developments in IDO inhibitors discovery [J]. *RSC Advances*, 2016, 6(9): 7575-81.
- [30] OPITZ C A, LITZENBURGER U M, SAHM F, et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor [J]. *Nature*, 2011, 478(7368): 197-203.
- [31] CERVENKA I, AGUDELO L Z, RUAS J L. Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health [J]. *Science*, 2017, 357(6349): eaaf9794.
- [32] SCULIER J P, BOTTA I, BUCALAU A M, et al. Medical anti-cancer treatment of lung cancer associated with comorbidities: a review [J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(3): 241-8.
- [33] SUI H, XU H, JI Q, et al. 5-hydroxytryptamine receptor (5-HT1DR) promotes colorectal cancer metastasis by regulating Axin1/beta-catenin/MMP-7 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25975-87.
- [34] FAHRMANN J F, VYKOUKAL J V, OSTRIN E J. Amino acid oncometabolism and immunomodulation of the tumor microenvironment in lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 276.
- [35] KRALL A S, XU S, GRAEBER T G, et al. Asparagine promotes cancer cell proliferation through use as an amino acid exchange factor [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11457.
- [36] HOPE H C, BROWNLIE R J, FIFE C M, et al. Coordination of asparagine uptake and asparagine synthetase expression modulates CD8⁺ T cell activation [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(9): e137761.
- [37] DENG L, YAO P, LI L, et al. p53-mediated control of aspartate-asparagine homeostasis dictates LKB1 activity and modulates cell survival [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1755.
- [38] GARCIA-BERMUDEZ J, BAUDRIER L, LA K, et al. Aspartate is a limiting metabolite for cancer cell proliferation under hypoxia and in tumours [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(7): 775-81.
- [39] WEI Z, LIU X, CHENG C, et al. Metabolism of amino acids in cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 603837.
- [40] ZOU S, WANG X, LIU P, et al. Arginine metabolism and deprivation in cancer therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109210.
- [41] KISHTON R J, SUKUMAR M, RESTIFO N P. Arginine arms T cells to thrive and survive [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 647-8.
- [42] RODRIGUEZ P C, OCHOA A C. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Immunol Rev*, 2008, 222(1): 180-91.
- [43] CZYSTOWSKA-KUZMICZ M, SOSNOWSKA A, NOWIS D, et al. Small extracellular vesicles containing arginase-1 suppress T-cell responses and promote tumor growth in ovarian carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3000.
- [44] STEGGERDA S M, BENNETT M K, CHEN J, et al. Inhibition of arginase by CB-1158 blocks myeloid cell-mediated immune suppression in the tumor microenvironment [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 101.
- [45] 王俞, 崔书中. 恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床(WANG Y, CUI S Z. Research progress in immune function of patients with malignant tumors and in cancer immunotherapy [J]. *Chin J Clin Oncol*), 2014, 41(13): 876-9.
- [46] YAO J, DU Z, LI Z, et al. 6-Gingerol as an arginase inhibitor prevents urethane-induced lung carcinogenesis by reprogramming tumor supporting M2 macrophages to M1 phenotype [J]. *Food Funct*, 2018, 9(9): 4611-20.
- [47] 江汇源, 姜斌, 刘峰, 等. 肿瘤免疫检查点疗法的研究进展[J]. 现代肿瘤医学(JIANG H Y, JIANG B, LIU F, et al. Research progress of tumor immune checkpoint therapy [J]. *Modern Oncology*), 2017, 25(6): 990-3.
- [48] BOUSSIOTIS V A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1767-78.
- [49] PATSOUKIS N, BARDHAN K, CHATTERJEE P, et al. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 6692.
- [50] LIM S, PHILLIPS J B, MADEIRA DA SILVA L, et al. Interplay between immune checkpoint proteins and cellular metabolism [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6): 1245-9.
- [51] ISSARANGGUN NA AYUTHAYA B, PAVASANT P. Influence of exogenous IL-12 on human periodontal ligament cells [M]. Berlin: Springer, 2017, 217-28.
- [52] WEICHSELBAUM R R, LIANG H, DENG L, et al. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison [J]? *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(6): 365-79.
- [53] SISKI P J, RATHMELL J C. T cell metabolic fitness in antitumor immunity [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(4): 257-64.
- [54] WANG W, GREEN M, CHOI J E, et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 270-4.