

谷氨酰胺代谢相关靶点在肿瘤治疗中的研究进展

张 婷, 刘 晶, 丁 娅*

(中国药科大学药物质量与安全预警教育部重点实验室, 江苏 南京 210009)

摘要: 代谢重编程是肿瘤细胞代谢的重要特点。谷氨酰胺作为肿瘤细胞代谢过程中的“条件性必需氨基酸”, 为肿瘤细胞提供物质和能量来源, 并维持肿瘤细胞氧化还原稳态。本文综述了谷氨酰胺在肿瘤发生、发展和转移过程中发挥的重要作用, 探讨其与关键生物分子的相互关系, 为肿瘤治疗寻找新靶点提供思路。

关键词: 谷氨酰胺; 代谢重编程; 肿瘤; 靶点; 治疗

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2020)05-0813-08

Research advances of glutamine metabolism-related targets in tumor treatment

ZHANG Ting, LIU Jing, DING Ya*

(Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance, Ministry of Education, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Metabolic reprogramming is an important feature of tumor cell metabolism. Glutamine, as a conditionally essential amino acid, provides material and energy for cell growth and maintains the redox homeostasis of tumor cells. This article reviews the role of glutamine in tumorigenesis, development and metastasis, discusses the relationship between glutamine and key biomacromolecules, and provides ideas for finding new targets in cancer therapy.

Key words: glutamine; metabolic reprogramming; cancer; target; therapy

“代谢重编程”(metabolic reprogramming)是癌症发生的基本特征,指在原癌基因和抑癌基因的介导下,肿瘤细胞能量的供应和代谢方式发生改变,以满足生物大分子合成和肿瘤细胞快速增殖的需要^[1]。越来越多的研究发现,肿瘤细胞对谷氨酰胺(glutamine, Gln)的需求较正常细胞显著提高。作为人体内含量最丰富的非必需氨基酸^[2], Gln可经细胞内谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)催化合成,满足机体需求。在剧烈运动、受伤、感染等应激情况下, Gln需要量大

大增加,机体通过生物催化反应将其他氨基酸转化为Gln^[3]。但对于肿瘤细胞来说,自身合成的Gln无法满足其快速增殖的要求,必须从外界大量摄入。因此, Gln对于肿瘤细胞来说,则是“条件性必需氨基酸”。Mohit等发现肿瘤细胞所消耗的所有氨基酸中, Gln的需求量最大^[4]。Gln可以通过细胞膜上的丙氨酸-丝氨酸-胱氨酸一半胱氨酸转运蛋白2(alanine-serine-cysteine transporter 2, ASCT2)从胞外转移至胞内^[5],或通过胞饮的方式进入细胞^[6]。Gln进入细胞后最先经谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)催化分解为谷氨酸(glutamic acid, Glu)和铵离子^[7],作为能量供应和生物合成的原料。Gln还参与胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成,清除活性氧(reactive oxygen species, ROS),维持胞内氧化还原稳态^[8]。

收稿日期: 2019-12-21; 修回日期: 2020-02-21.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31870946); 中国药科大学双一流学科建设(CPU2018GF07); 江苏高校优势学科建设工程项目.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-25-82171326, E-mail: dingya@cpu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-1048

此外,有研究者构建了3D组织模型,结合代谢组学和蛋白质组学的相关技术,发现Gln代谢产物Glu在增殖期和静止期细胞中的利用存在显著性差异^[9]。相对于静止期的细胞,处于增殖期的细胞通过谷草转氨酶 (glutamic oxalacetic transaminase, GOT) 或者谷丙转氨酶 (glutamic pyruvic transaminase, GPT) 催化更多的Glu生成 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG), 参与三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)。高度增殖的肿瘤细胞大多高表达上述转氨酶,这表明Gln的大量消耗与癌细胞的能量供应和生物合成密切相关,对Gln代谢的调节将影响肿瘤细胞的增殖过程。因此,Gln作为肿瘤细胞中物质、能量和稳态维持的重要物质,其代谢过程与肿瘤发生^[10]、发展^[11]和转移^[12]之间存在密切联系,与Gln代谢相关的途径和分子有可能成为肿瘤治疗的新靶点(图1)。

1 Gln在肿瘤发生中的作用

当正常细胞中的原癌基因突变为致癌基因后,诱导细胞癌变。某些致癌基因将通过增加Gln的代谢维持肿瘤细胞生长和信号传递。反之,Gln代谢的提升也会对致癌基因的表达产生显著的影响。其中缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor-1, *HIF-1*)、哺乳动物雷帕霉素 (mammalian target of rapamycin, *MTOR*)、鼠类肉瘤病毒癌基因 (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, *KRAS*) 和细胞骨髓细胞瘤病原癌基因 (cellular-myelocytomatosis proto-oncogene, *MYC*) 等关键基因所表达的蛋白,通过参与调节Gln代谢诱导肿瘤的发生。

1.1 HIF-1 *HIF-1* 是一种调节细胞内与氧气稳态过

程相关的转录因子^[13]。一方面,经表达的HIF-1蛋白诱导肿瘤细胞将Gln作为脂肪酸合成的主要原料,促进肿瘤生长^[14]。线粒体酶复合物酮戊二酸脱氢酶 (mitochondrial enzyme complex α ketoglutarate dehydrogenase, α KGDH) 是一种Gln氧化分解酶,在细胞内快速消耗Gln。在肿瘤细胞中,HIF-1蛋白抑制 α KGDH的表达量,减少Gln的氧化分解,促进以Gln为原料的脂质合成,从而为肿瘤细胞提供适宜生长的脂质和能量。敲除*HIF-1*基因后, α KGDH表达增多,导致结肠癌细胞HT29脂质代谢紊乱,提升治疗效果^[15]。另一方面,若Gln的氧化分解被抑制,将降低HIF-1蛋白的表达,抑制肿瘤生长。Hulea等^[16]研究发现,当使用与糖酵解过程相关的激酶抑制剂 (kinase inhibitors, KIs) 和双胍类药物协同治疗癌症时,可以通过干扰Gln的代谢,抑制HIF-1蛋白的活性,有效抑制小鼠乳腺癌NMuMG细胞的生长。此外,肝激酶B1 (liver kinase B1, LKB1) 是一种丝氨酸—苏氨酸激酶,可通过使细胞增殖停留在G1期而减缓肿瘤生长,但其体内活性易被HIF-1蛋白抑制。从肺癌细胞A549体外实验发现,通过干扰Gln的代谢过程可削弱HIF-1蛋白对LKB1的抑制作用,从而提高癌症治疗效果^[17]。

1.2 MTOR 由MTOR基因编码的MTOR蛋白是一种激酶,在调节蛋白质翻译、细胞生长和自噬过程中发挥关键作用^[18]。激活后的MTOR蛋白可以刺激真核细胞翻译起始因子4E结合蛋白1 (eIF4E-binding protein 1, 4E-BP1) 等信号分子,促进肿瘤的发生。因此,MTOR是肿瘤治疗的重要靶点^[19]。已有报道指出,MTOR蛋白激活过程必须有氨基酸参与,其中细胞内

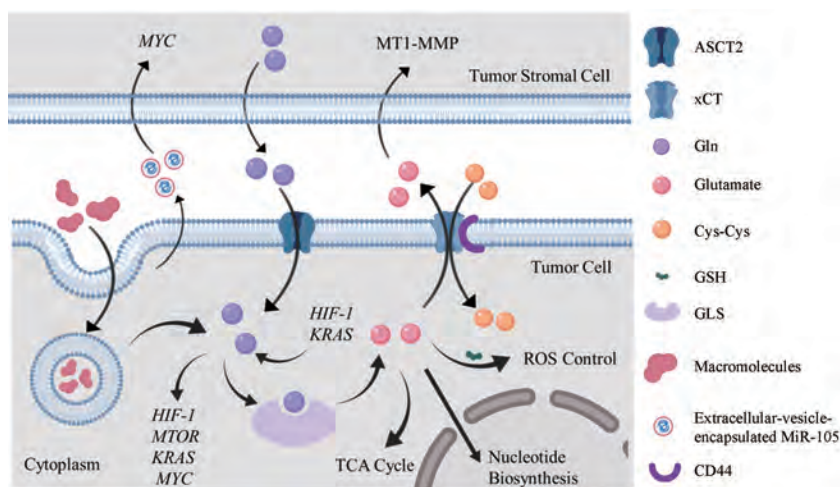


Figure 1 Major target in glutamine metabolism. Gln: Glutamine; ASCT2: Alanine-serine-cysteine transporter 2; GLS: Glutaminase; GSH: Glutathione; xCT: Cystine/glutamate antiporter; *HIF-1*: Hypoxia inducible factor-1; *MTOR*: Mammalian target of rapamycin; *KRAS*: V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; *MYC*: Cellular-myelocytomatosis proto-oncogene; MT1-MMP: Membrane-type 1 matrix metalloproteinases; ROS: Reactive oxygen species; TCA Cycle: Tricarboxylic acid cycle

Gln的含量是MTOR蛋白激活的决定因素。在白血病小鼠模型中,通过抑制细胞膜上Gln转运蛋白ASCT2的活力,减少胞内Gln含量,可阻碍MTOR蛋白的激活,进而降低肿瘤细胞的翻译和自噬,干扰癌细胞的能量供应和增殖,最终达到治疗肿瘤的目的^[20,21]。Blenis课题组发现,MTOR在抑制线粒体中SIRT4蛋白活性的同时激活谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH)。SIRT4蛋白活性的抑制能削弱其对Gln代谢的控制;GDH的激活则促进Glu生成 α -KG,参与三羧酸循环,为肿瘤细胞提供能量来源^[22];两者均促进Gln对肿瘤细胞的能量供给。因此,采用基因技术降低MTOR蛋白在肿瘤细胞中的表达,在体内能有效抑制肿瘤的生长。

1.3 KRAS KRAS是一种与细胞生长、分裂以及分化相关的基因,在肿瘤细胞生长和血管生成等过程中起重要调控作用。正常的KRAS基因可抑制肿瘤的发生,一旦发生突变,将持续刺激细胞生长,导致肿瘤的发生^[23,24]。研究人员发现,20%的非小细胞肺癌(non-small cell carcinoma, NSCLC)患者存在KRAS基因突变,经代谢组学的手段分析,KRAS基因突变的细胞分解代谢Gln能力更强^[25];在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)模型和小鼠成纤维细胞模型(mouse fibroblast)中,均存在致癌的KRAS基因^[26,27]。值得关注的是,这些肿瘤模型中高表达的突变型KRAS细胞,都是通过增强Gln的代谢为细胞提供能量,进而促进肿瘤的发生。此外,在GLS和GPT的催化下,由Gln生成的 α -KG有助于KRAS致癌作用的发挥^[28]。Saqcena等^[29]采用无Gln培养基培养乳腺癌MCF-7细胞,使得表达突变型KRAS基因的乳腺癌细胞停留在G2/M期,提升紫杉醇等干扰细胞分裂的化疗药物的作用。可见,KRAS基因和Gln的代谢密切相关,对Gln代谢的抑制有助于通过KRAS控制肿瘤的发生。

1.4 MYC MYC是一种在多种癌症中都高表达的致癌基因^[30]。可通过激活与糖酵解、Gln代谢,以及线粒体生物合成相关的基因,调控肿瘤细胞能量代谢,为DNA复制和细胞分裂做准备,加速肿瘤的发生和恶化^[31]。Yuneva等^[32]发现,在人成纤维细胞IMR90中,中止葡萄糖的供应对MYC活性影响较小,但是减少Gln供应会严重影响MYC的活性并引起细胞凋亡;反之,MYC过表达将会使细胞GLS活性增强,加快Gln代谢,有利于人口腔癌细胞KB增殖^[33]。所以,对MYC过表达的肿瘤细胞采取中止Gln供应的方法,导致肿瘤细胞凋亡,有望成为一种有效的治疗方法。

2 Gln在肿瘤发展中的作用

2.1 Gln代谢相关转运蛋白 当肿瘤细胞发生代谢重

编程后,为了满足细胞快速生长的能量需求,与Gln代谢相关的转运蛋白和代谢酶的表达量也相应升高。在肿瘤细胞表面主要有两种与Gln相关的转运蛋白,一种是钠离子依赖性的ASCT2,主要负责转运包括Gln在内的中性氨基酸^[34]。这类转运蛋白在多种肿瘤细胞,如乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤等细胞中均高表达^[35,36]。因此,可以利用基因工程手段,如shRNA,沉默人乳腺鳞状癌细胞HCC1806中ASCT2基因,还可以采用ASCT2蛋白抑制剂,如苄基丝氨酸(benzylserine)或 γ -谷氨酸对硝基苯胺(γ -Glu-*p*-nitroanilide),降低人前列腺癌细胞PC-3细胞中ASCT2的转运活性^[37]。这两种方式都可以通过抑制ASCT2的转运功能降低Gln的细胞摄取,在细胞水平抑制肿瘤增殖。

除ASCT2外,肿瘤细胞表面高表达的另一种Gln相关转运蛋白是胱氨酸-谷氨酸反向转运蛋白(cystine/glutamate antiporter, xCT)。它将Gln代谢产生的Glu泵到细胞外,将胱氨酸转运至细胞内,进入细胞的胱氨酸很快转变为半胱氨酸^[38]。在三阴乳腺癌细胞MDA-MB-231荷瘤小鼠模型中肿瘤细胞高表达xCT,采用柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SASP)可以下调xCT的转运活性,进而抑制肿瘤生长,体内效果较好,为预后较差的乳腺癌提供了治疗靶点^[39];在肺癌模型中也同样观察到对xCT活性的抑制有利于控制肿瘤的发展^[40]。除此之外,xCT还会抑制抑癌基因TP53(tumor protein p53)的表达。如果对肺癌细胞H1299荷瘤小鼠采用TP53蛋白激动剂和SLC7A11转运蛋白抑制剂联用的治疗方式,既可以抑制GSH的生成,促进癌细胞的氧化损伤;同时还可以激活TP53基因表达P53抑癌蛋白,从而发挥协同抑癌作用^[41]。Martin等^[42]发现xCT的表达量会根据肿瘤微环境变化做出相应调整。例如缺氧、高ROS或者低氨基酸供应等条件会刺激xCT表达量的上调,增加细胞内胱氨酸的转运,进而导致GSH含量上升,有利于维护肿瘤氧化还原稳态。这一发现揭示了肿瘤在外界应激条件下会产生相应的适应性反应。因此,在肿瘤治疗过程中,不仅需要考虑到治疗方法的有效性和安全性,而且需要考虑到肿瘤微环境的变化对治疗效果的影响。

2.2 Gln代谢相关酶 当Gln进入细胞后,首先会在GLS的作用下分解为Glu和一个铵离子。因此,GLS是Gln代谢过程中的第一步催化酶,也是肿瘤治疗的重要靶点。GLS存在两种异构体GLS1和GLS2。GLS2被广泛认为是肿瘤抑制因子,而GLS1则有可能促进肿瘤发展,目前尚未发现两者可能发生相互转化的研究结果。为了有效抑制GLS1,除了采用基因沉默的方法外^[43],还选用GLS1抑制剂直接抑制其活性。

双-2-(5-苯基乙酰基-1,2,4-噻二唑-2-基)乙基硫醚 ([bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl) ethyl sulfide, BPTES]) 是较常用的 GLS1 特异性抑制剂。在携带人 B 淋巴细胞瘤 P493 异种移植小鼠模型中, 对比 BPTES 实验组和空白对照组, 实验组明显抑制了肿瘤的生长, 延长了小鼠的存活期, 且未发现显著的毒性。以上结果表明, 直接抑制 GLS1 活性可以起到一定的抑癌效果^[44]。但是 Biancur 等^[45]发现在 PDAC 模型中, 虽然 BPTES 在体外实验中有一定效果, 但进入体内后胰腺癌细胞可以通过自身代谢网络的调整, 降低 BPTES 在小鼠体内抑癌效果。由此可以看出, 肿瘤组织代谢复杂, 存在着多种代偿机制。在充分了解肿瘤细胞实时、动态的代谢状态的前提下, 采取合适的治疗方式, 才可能提高治疗效果。

相对于直接抑制 GLS1 产生的抑癌效果, 目前研究更多的是抑制 GLS1 后产生的相关下游通路的变化。由于 Gln 的代谢产物 Glu 是合成 GSH 的底物之一, 短期限制 Gln 可诱发细胞产生内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ER stress), 有利于具有抗癌效果的促炎趋化因子白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 的分泌。因此, 使用 GLS1 抑制剂 BPTES 限制骨肉瘤 U2OS 细胞对 Gln 的供应, 刺激 IL-8 分泌, 可以在体外抑制肿瘤细胞增殖^[46]。另外, Rho GTPases 是多种信号通路中的“分子开关”, 调控细胞的形态、骨架重建、迁移、以及细胞周期等, 同时也参与了肿瘤发展过程中的许多重要活动。研究发现, GLS1 与 Rho GTPases 的活性有关。GLS1 抑制剂可阻止成纤维细胞中 Rho GTPases 诱导的致癌转化, 对乳腺癌细胞 SKBR3 和 B 淋巴瘤细胞 P493 的生长都有抑制作用, 而对正常细胞没有影响^[47]。以上结果证明了对 GLS1 的抑制可以有效限制肿瘤细胞对 Gln 的利用, 不仅减少了碳源、氮源的供应, 而且抑制了肿瘤恶化相关分子的激活, 阻止肿瘤进一步发展。

在肿瘤的发展过程中, 相关转运蛋白和代谢酶表达量增多是促进 Gln 代谢的主要原因。因此, 目前开发和使用的药物也多为上述两类靶点的抑制剂

(表 1)。

Table 1 Strategies to pharmacologically target glutamine metabolism in cancer. BPTES: bis-2-(5-Phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl) ethyl sulfide; DON: 6-Diazo-5-oxo-L-norleucine; FDA: US Food and Drug Administration; ASCT2: Alanine-serine-cysteine transporter 2; GLS1: Glutaminase 1; xCT: Cystine/glutamate antiporter

Class	Drug	Status
ASCT2 Inhibitor	Benzylserine	Preclinical tool
	γ -Glu- <i>p</i> -nitroanilide	Preclinical tool
xCT Inhibitor	Sulfasalazine	FDA approved for arthritis
GLS1 Inhibitor	BPTES	Preclinical tool
	CB-839	Phase I clinical trial
	DON	Preclinical tool

2.3 其他治疗靶点 除了以上靶点外, 还有多个和 Gln 代谢相关的靶点与肿瘤发展相关。在三阴乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 模型中, MDA-MB-468 对 Gln 的缺失十分敏感。中断 Gln 的供应会导致表达有肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 的细胞更容易发生凋亡。因此, 限制 Gln 的供给也成为一种潜在的抗肿瘤手段^[48]。在强烈的紫外或红外光照射下, 细胞发生 DNA 的断裂, 刺激细胞产生代偿反应。此时细胞线粒体高表达 SIRT4 蛋白, 抑制线粒体 Gln 的代谢, 在降低能量供应的同时, 限制 Gln 提供修复 DNA 损伤所需的氮源, 导致突变的 DNA 无法进一步复制, 从而维持了基因组的稳定性^[49] (图 2)。因此, 在治疗肺癌 H1299 细胞移植模型小鼠时, 采取诱导 SIRT4 蛋白高表达与调控肿瘤 Gln 代谢联用的方式, 可以有效抑制肿瘤的生长。

值得注意的是, 在肿瘤的发展阶段, 免疫细胞会被大量激活。这些被激活的免疫细胞 (如 T 淋巴细胞^[50]) 与肿瘤细胞类似, 将催化 Gln 转化为 α -KG, 参与 TCA 循环; 同时用于 DNA 和 RNA 的合成^[51]。当血液中 Gln 浓度较低时会影响免疫细胞的功能^[52], 因此, 在临床食管癌放疗期间会采取口服 Gln 的方式保护淋巴细胞^[53]。由此可见, 在通过调整 Gln 代谢治疗肿瘤时, 需

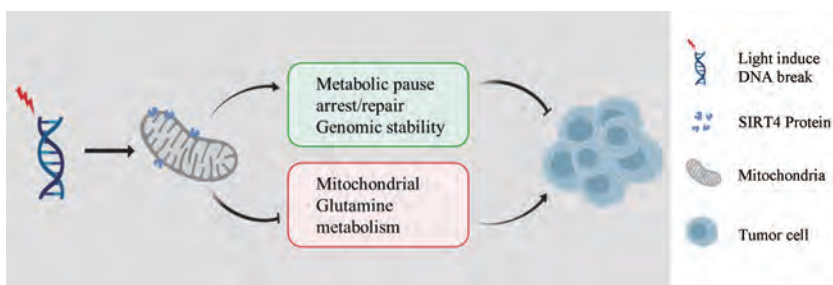


Figure 2 The role of mitochondria protein SIRT4 in glutamine metabolism

要考虑 Gln 缺乏对免疫系统的不良影响。

3 Gln 在肿瘤转移中的作用

高度转移性是恶性肿瘤的主要特点。当肿瘤基质、黏附分子或其他相关基因发生改变时,肿瘤细胞从原发部位,经淋巴道、血管或体腔等途径,到达其他组织和器官继续生长的过程称为肿瘤转移。肿瘤转移导致手术切除预后效果差并且易于复发,是癌症高复发率和死亡率的主要原因,但目前治疗癌症的手段对防止肿瘤转移的效果有限^[54]。研究者利用 VM-C3 细胞转移肿瘤模型小鼠在体模型评估了 Gln 类似物 6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸 (6-diazo-5-oxo-L-norleucine, DON) 对肿瘤转移的治疗效果。结果显示, DON 作为 Gln 的结构类似物竞争性抑制 GLS 的活性,从而降低了 Gln 的代谢,明显抑制了癌细胞肝、肺和肾的转移。可见,针对 Gln 的代谢疗法也可以应用于控制癌症的全身性转移^[55]。

3.1 肿瘤基质细胞中影响肿瘤转移的关键分子 在代谢重编程后,肿瘤基质细胞作为肿瘤微环境的重要组成部分,与肿瘤细胞之间存在着物质和信息的代谢偶联。通过对这一代谢偶联关系的研究,有利于发现抑制肿瘤转移的新靶点。在卵巢癌 SKOV3 植瘤小鼠模型中,采用基因沉默技术同时抑制肿瘤基质细胞中 GS 和癌细胞中 GLS 的表达,可以明显控制肿瘤生长并降低转移^[56]。此外,肿瘤基质细胞表面穴样内陷 (caveolae) 中的主要膜内在蛋白 caveolin-1,可切断肿瘤基质细胞与肿瘤细胞之前的代谢偶联,有效抑制肿瘤发生转移。乳腺癌细胞 MCF-7 体外实验证明,肿瘤基质细胞中的小窝蛋白 (caveolin-1) 基因的缺失,可以促进肿瘤基质细胞自噬。自噬产生的 Gln 可以为肿瘤细胞供能,而癌细胞消耗 Gln 产生的代谢副产物铵离子可以进一步刺激肿瘤基质细胞自噬的发生,促进肿瘤转移^[57]。该蛋白的表达水平调控也成为近年来的研究

热点。而在三阴乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中,肿瘤细胞内的 Glu 通过 xCT 转运到细胞外,会使血液中 Glu 的浓度上升,促进与肿瘤细胞膜上的 GRM3 代谢型谷氨酸受体结合,激活 Rab27 通路,促进基质金属蛋白酶 (membrane-type 1 matrix metalloproteinases, MT1-MMP) 从肿瘤细胞释放至胞外基质。肿瘤细胞外基质中 MT1-MMP 浓度的升高加速肿瘤基质的降解,促进癌细胞通过血液运输、扩散,并发生转移^[58]。

除了存在 Gln、Glu 等的物质交流外,肿瘤基质细胞和肿瘤细胞之间还存在单链小分子 RNA 等信号分子的交流。当三阴乳腺癌细胞 MDA-MB-231 细胞分泌含有 microRNA-105 的外泌体到达肿瘤基质细胞时,激活 MYC 分子,增强了基质细胞的 Gln 代谢,生成的 Glu 通过 xCT 分泌到胞外,为周围的肿瘤细胞生长提供能量。肿瘤基质细胞也可以对癌细胞产生的铵离子进行再利用,生成氨基酸等物质。这样不仅支持癌细胞的生物大分子合成,还起到解毒的作用^[59] (图 3)。由此可见,肿瘤基质细胞和癌细胞两者在肿瘤微环境中是相辅相成的。所以切断两者之间的代谢偶联,使双方的物质和信息交流中断,不仅可以使两者缺少能量供应发生细胞凋亡,还可以阻碍信号通路的传递,抑制肿瘤的转移。

然而,也有文献^[60]报道,当使用培养过脂肪细胞的培养基对结肠癌 MC38 及 CT26 进行培养后,虽然肿瘤细胞的增殖不受影响,但是划痕实验证明癌细胞迁移性受到抑制。通过分析发现只有当脂肪细胞内高表达 GS 时会出现上述现象。这也说明了并非所有的 Gln 代谢都促进肿瘤转移,还有存在抑制肿瘤转移进程的情况。

3.2 其他相关靶点 Gln 不仅影响肿瘤基质细胞和癌细胞的代谢偶联,还可以通过加快自身物质能量代谢和提高细胞黏附分子 (cell adhesion molecule, CAM, 参

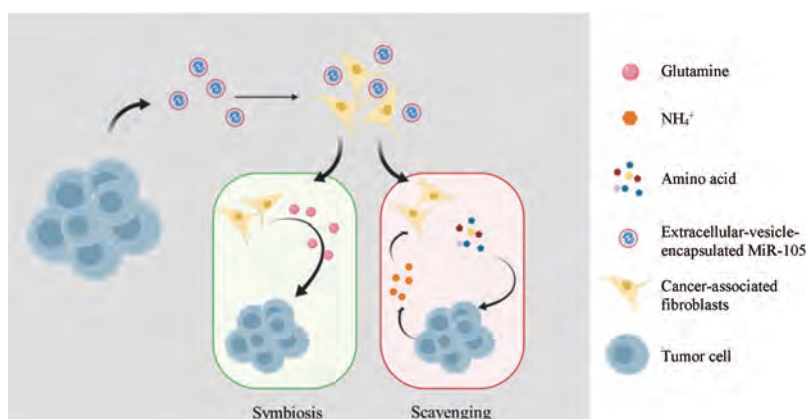


Figure 3 Metabolic reprogramming of CAFs by cancer-secreted EVs through a miR-105-mediated mechanism identified herein. CAF: Cancer-associated fibroblasts; EVs: Extracellular-vesicles

与细胞间,以及细胞与细胞外基质之间相互作用的分子)的表达,促进肿瘤转移。在肿瘤缺氧的微环境下,HIF-1可以促进GLS1高表达,加快Gln代谢,为人结肠癌细胞HT29的淋巴结和肺转移提供能量,有利于肿瘤细胞在转移组织的生长^[61];而在Gln代谢重编程后,人前列腺癌细胞PC-3又将Gln作为脂质合成的主要原料,为转移的肿瘤细胞提供了充足的脂肪供应^[62]。另外,CD44是一种在多种癌细胞中高表达的细胞黏附分子,与肿瘤的侵袭和转移相关^[63]。在人胃肠癌细胞MKN28中,CD44蛋白高表达,并且与xCT相互作用,增强xCT对胱氨酸的转运效率,促进还原型GSH的合成,增强肿瘤细胞的ROS清除能力。因此,沉默CD44分子在抑制肿瘤转移的同时还将抑制GSH的合成,使肿瘤细胞对氧化应激反应更敏感,在小鼠体内实验效果良好,有助于肿瘤的治疗。综上所述,采用干扰Gln代谢的方式,可以切断转移肿瘤的能量供应,有效抑制肿瘤转移的发生。

4 总结与展望

在肿瘤代谢重编程环境下,Gln作为肿瘤生长的“条件性必需氨基酸”,为肿瘤提供碳源、氮源,以及维持氧化还原稳态,是癌细胞重要的物质和能量来源,在肿瘤发生发展的各个阶段都发挥着重要作用。然而,并不是所有肿瘤区域都具有较高水平的Gln,在某些肿瘤模型中心区域,Gln与其他氨基酸相比含量反而较低。低水平Gln会诱导组蛋白的高甲基化,有利于癌细胞去分化,导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达和血管的生成,从而促进肿瘤生长和转移^[64]。由此可以看出,在复杂的肿瘤代谢网络中,要以全局的角度看待问题。目前越来越多的科研人员开始关注肿瘤细胞中Gln异常代谢特征,期望可以寻找该代谢过程中调控肿瘤细胞状态、发展和恶化水平的新靶点,这将为抗肿瘤药物开发提供新思路。

References

- [1] Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21: 297-308.
- [2] Mayers JR, Vander Heiden MG. Famine versus feast: understanding the metabolism of tumors in vivo [J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40: 130-140.
- [3] Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? [J]. *Nutr Rev*, 1990, 48: 297-309.
- [4] Mohit J, Roland N, Sonia S, et al. Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation [J]. *Science*, 2012, 336: 1040-1044.
- [5] Marshall AD, van Geldermalsen M, Otte NJ, et al. ASCT2 regulates glutamine uptake and cell growth in endometrial carcinoma [J]. *Oncogenesis*, 2017, 6: e367.
- [6] Kamphorst JJ, Nofal M, Commisso C, et al. Human pancreatic cancer tumors are nutrient poor and tumor cells actively scavenge extracellular protein [J]. *Cancer Res*, 2015, 75: 544-553.
- [7] Qie S, Yoshida A, Parnham S, et al. Targeting glutamine-addiction and overcoming CDK4/6 inhibitor resistance in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 1296.
- [8] Yang Y, Ishak Gabra MB, Hanse EA, et al. MiR-135 suppresses glycolysis and promotes pancreatic cancer cell adaptation to metabolic stress by targeting phosphofructokinase-1 [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 809.
- [9] Coloff JL, Murphy JP, Braun CR, et al. Differential glutamate metabolism in proliferating and quiescent mammary epithelial cells [J]. *Cell Metab*, 2016, 23: 867-880.
- [10] Issaq SH, Mendoza A, Fox SD, et al. Glutamine synthetase is necessary for sarcoma adaptation to glutamine deprivation and tumor growth [J]. *Oncogenesis*, 2019, 8: 20.
- [11] Yan W, Wu X, Zhou W, et al. Cancer-cell-secreted exosomal miR-105 promotes tumour growth through the MYC-dependent metabolic reprogramming of stromal cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 597-609.
- [12] Xiang L, Mou J, Shao B, et al. Glutaminase 1 expression in colorectal cancer cells is induced by hypoxia and required for tumor growth, invasion, and metastatic colonization [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 40.
- [13] Xiong G, Stewart RL, Chen J, et al. Collagen prolyl 4-hydroxylase 1 is essential for HIF-1alpha stabilization and TNBC chemoresistance [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 4456.
- [14] Sun RC, Denko NC. Hypoxic regulation of glutamine metabolism through HIF1 and SIAH2 supports lipid synthesis that is necessary for tumor growth [J]. *Cell Metab*, 2014, 19: 285-292.
- [15] Mylonis I, Simos G, Paraskeva E. Hypoxia-inducible factors and the regulation of lipid metabolism [J]. *Cells*, 2019, 8: 1-16.
- [16] Hulea L, Gravel SP, Morita M, et al. Translational and HIF-1alpha-dependent metabolic reprogramming underpin metabolic plasticity and responses to kinase inhibitors and biguanides [J]. *Cell Metab*, 2018, 28: 817-832.
- [17] Faubert B, Vincent EE, Griss T, et al. Loss of the tumor suppressor LKB1 promotes metabolic reprogramming of cancer cells via HIF-1alpha [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 2554-2559.
- [18] Csibi A, Lee G, Yoon SO, et al. The mTORC1/S6K1 pathway regulates glutamine metabolism through the eIF4B-dependent control of c-Myc translation [J]. *Curr Biol*, 2014, 24: 2274-2280.
- [19] Li C, Chen H, Lan Z, et al. mTOR-dependent upregulation of xCT blocks melanin synthesis and promotes tumorigenesis [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26: 2015-2028.
- [20] Nicklin P, Bergman P, Zhang B, et al. Bidirectional transport of

- amino acids regulates mTOR and autophagy [J]. *Cell*, 2009, 136: 521-534.
- [21] Ni F, Yu WM, Li Z, et al. Critical role of ASCT2-mediated amino acid metabolism in promoting leukaemia development and progression [J]. *Nat Metab*, 2019, 1: 390-403.
- [22] Csibi A, Fendt SM, Li C, et al. The mTORC1 pathway stimulates glutamine metabolism and cell proliferation by repressing SIRT4 [J]. *Cell*, 2013, 153: 840-854.
- [23] Bryant KL, Mancias JD, Kimmelman AC, et al. KRAS: feeding pancreatic cancer proliferation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39: 91-100.
- [24] Huang L, Carney J, Cardona DM, et al. Decreased tumorigenesis in mice with a Kras point mutation at C118 [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5410.
- [25] Brunelli L, Caiola E, Marabese M, et al. Capturing the metabolic diversity of KRAS mutants in non-small-cell lung cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 4722-4731.
- [26] Son J, Lyssiotis CA, Ying H, et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway [J]. *Nature*, 2013, 496: 101-105.
- [27] Gaglio D, Metallo CM, Gameiro PA, et al. Oncogenic K-Ras decouples glucose and glutamine metabolism to support cancer cell growth [J]. *Mol Syst Biol*, 2011, 7: 523.
- [28] Weinberg F, Hamanaka R, Wheaton WW, et al. Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 8788-8793.
- [29] Saqcena M, Mukhopadhyay S, Hosny C, et al. Blocking anaplerotic entry of glutamine into the TCA cycle sensitizes K-Ras mutant cancer cells to cytotoxic drugs [J]. *Oncogene*, 2015, 34: 2672-2680.
- [30] Dang CV. MYC on the path to cancer [J]. *Cell*, 2012, 149: 22-35.
- [31] Lancho O, Herranz D. The MYC enhancer-ome: long-range transcriptional regulation of MYC in cancer [J]. *Trends Cancer*, 2018, 4: 810-822.
- [32] Yuneva M, Zamboni N, Oefner P, et al. Deficiency in glutamine but not glucose induces MYC-dependent apoptosis in human cells [J]. *J Cell Biol*, 2007, 178: 93-105.
- [33] Wang T, Cai B, Ding M, et al. c-Myc overexpression promotes oral cancer cell proliferation and migration by enhancing glutaminase and glutamine synthetase activity [J]. 2019, 358: 235-242.
- [34] Geldermalsen MV, Wang Q, Nagarajah R, et al. ASCT2/SLC1A5 controls glutamine uptake and tumour growth in triple-negative basal-like breast cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35: 3201-3208.
- [35] Wang Q, Hardie RA, Hoy AJ, et al. Targeting ASCT2-mediated glutamine uptake blocks prostate cancer growth and tumour development [J]. *J Pathol*, 2015, 236: 278-289.
- [36] Wang Q, Beaumont KA, Otte NJ, et al. Targeting glutamine transport to suppress melanoma cell growth [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135: 1060-1071.
- [37] Bhutia YD, Babu E, Ramachandran S, et al. Amino acid transporters in cancer and their relevance to "glutamine addiction": novel targets for the design of a new class of anticancer drugs [J]. *Cancer Res*, 2015, 75: 1782-1788.
- [38] Goji T, Takahara K, Negishi M, et al. Cystine uptake through the cystine/glutamate antiporter xCT triggers glioblastoma cell death under glucose deprivation [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292: 19721-19732.
- [39] Timmerman LA, Holton T, Yuneva M, et al. Glutamine sensitivity analysis identifies the xCT antiporter as a common triple-negative breast tumor therapeutic target [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24: 450-465.
- [40] Ji X, Qian J, Rahman SMJ, et al. xCT (SLC7A11)-mediated metabolic reprogramming promotes non-small cell lung cancer progression [J]. *Oncogene*, 2018, 37: 5007-5019.
- [41] Liu DS, Duong CP, Haupt S, et al. Inhibiting the system xC(-)/glutathione axis selectively targets cancers with mutant-p53 accumulation [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14844.
- [42] Martin L, Gardner LB. Stress-induced inhibition of nonsense-mediated RNA decay regulates intracellular cystine transport and intracellular glutathione through regulation of the cystine/Glutamate exchanger SLC7A11 [J]. *Oncogene*, 2015, 34: 4211-4218.
- [43] Szeliga M, Bogacinska-Karas M, Rozycka A, et al. Silencing of GLS and overexpression of GLS2 genes cooperate in decreasing the proliferation and viability of glioblastoma cells [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35: 1855-1862.
- [44] Xiang Y, Stine ZE, Xia J, et al. Targeted inhibition of tumor-specific glutaminase diminishes cell-autonomous tumorigenesis [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125: 2293-2306.
- [45] Biancur DE, Paulo JA, Malachowska B, et al. Compensatory metabolic networks in pancreatic cancers upon perturbation of glutamine metabolism [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15965.
- [46] Shanware NP, Bray K, Eng CH, et al. Glutamine deprivation stimulates mTOR-JNK-dependent chemokine secretion [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4900.
- [47] Wang JB, Erickson JW, Fuji R, et al. Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18: 207-219.
- [48] Mauro-Lizcano M, Lopez-Rivas A. Glutamine metabolism regulates FLIP expression and sensitivity to TRAIL in triple-negative breast cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 205.
- [49] Jeong SM, Xiao C, Finley LW, et al. SIRT4 has tumor-suppressive activity and regulates the cellular metabolic response to DNA damage by inhibiting mitochondrial glutamine metabolism [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23: 450-463.
- [50] Swamy M, Pathak S, Grzes KM, et al. Glucose and glutamine fuel protein O-GlcNAcylation to control T cell self-renewal and malignancy [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17: 712-720.
- [51] Wasinski F, Gregnani MF, Ornellas FH, et al. Lymphocyte glucose

- and glutamine metabolism as targets of the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of exercise [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 1-10.
- [52] Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, et al. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation [J]. *Nutrients*, 2018, 10. DOI: 10.3390/nu10111564.
- [53] Yoshida S, Matsui M, Shirouzu Y, et al. Effects, of glutamine supplements and radiochemotherapy on systemic immune and gut barrier, function in patients with advanced esophageal cancer [J]. *Ann Surg*, 1998, 227: 485-491.
- [54] Leslie PL, Chao YL, Tsai YH, et al. Histone deacetylase 11 inhibition promotes breast cancer metastasis from lymph nodes [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 4192.
- [55] Shelton LM, Huysentruyt LC, Seyfried TN. Glutamine targeting inhibits systemic metastasis in the VM-M3 murine tumor model [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127: 2478-2485.
- [56] Yang L, Achreja A, Yeung TL, et al. Targeting stromal glutamine synthetase in tumors disrupts tumor microenvironment-regulated cancer cell growth [J]. *Cell Metab*, 2016, 24: 685-700.
- [57] Sotgia F, Martinez-Outschoorn UE, Pavlides S, et al. Understanding the Warburg effect and the prognostic value of stromal caveolin-1 as a marker of a lethal tumor microenvironment [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13: 213.
- [58] Dornier E, Rabas N, Mitchell L, et al. Glutaminolysis drives membrane trafficking to promote invasiveness of breast cancer cells [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 2255.
- [59] Yan W, Wu X, Zhou W, et al. Cancer-cell-secreted exosomal miR-105 promotes tumour growth through the MYC-dependent metabolic reprogramming of stromal cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 597-609.
- [60] Li YF, Chen XZ, Zhang X, et al. Glutamine synthetase from adipocytes inhibits hepatic and pulmonary metastasis of colon cancer cells . [J]. *J Third Mil Med Univ (第三军医大学学报)*, 2017, 39: 2255-2261.
- [61] Xiang L, Mou J, Shao B, et al. Glutaminase 1 expression in colorectal cancer cells is induced by hypoxia and required for tumor growth, invasion, and metastatic colonization [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 40.
- [62] Dasgupta S, Putluri N, Long W, et al. Coactivator SRC-2-dependent metabolic reprogramming mediates prostate cancer survival and metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125: 1174-1188.
- [63] Ishimoto T, Nagano O, Yae T, et al. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc(-) and thereby promotes tumor growth [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19: 387-400.
- [64] Pan M, Reid MA, Lowman XH, et al. Regional glutamine deficiency in tumors promotes dedifferentiation through inhibition of histone demethylation [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18: 1090-1101.