

γ -氨基丁酸在肿瘤免疫中的作用

乔璐, 肖敏, 蒋佳纯, 万国辉*

(中山大学药学院, 广东 广州 510006)

摘要: γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 是人体内重要的神经递质之一, 具有抑制神经活动的作用。除了神经系统, GABA 能系统的组成成分也被发现存在于免疫细胞和肿瘤细胞中, 它们能够通过分泌 GABA 影响肿瘤微环境中的其他细胞, 并通过生成琥珀酸参与三羧酸循环为肿瘤细胞提供能量。GABA 受体 (GABA receptors, GABARs) 的激活是 GABA 参与调控抗肿瘤免疫反应的主要途径。GABA A 型受体 (GABA_A receptors, GABA_A Rs) 的激活可抑制 T 细胞的活化和增殖, 促进巨噬细胞向抗炎表型转化, 并能促进肿瘤细胞的生长和迁移; 而 GABA B 型受体 (GABA_B receptors, GABA_B Rs) 的激活则通常被认为能抑制癌细胞的迁移, 诱导癌细胞的凋亡。总体来说, 受体的活化能抑制免疫细胞, 但对肿瘤细胞的作用存在不同。此外, GABA 转运体 (GABA transporters, GATs) 的表达水平下调也与肿瘤的发展进程有关。目前认为, GABA 代谢拮抗剂和 GABA 受体药物可能成为肿瘤的治疗药物, 但临床应用仍有限。

关键词: γ -氨基丁酸; γ -氨基丁酸能系统; 肿瘤; 免疫系统; γ -氨基丁酸受体

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2023)08-2120-10

The role of γ -aminobutyric acid in tumor immunity

QIAO Lu, XIAO Min, JIANG Jia-chun, WAN Guo-hui*

(School of Pharmaceutical Science, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: γ -Aminobutyric acid (GABA) is a crucial inhibitory neurotransmitter found in various cells in the human body. While the GABAergic system is typically associated with the nervous system, recent research has revealed that immune cells and tumor cells also express components of this system. In the tumor microenvironment (TME), GABA is secreted to act extracellularly on other cells. GABA is metabolized *via* the GABA shunt and is involved in the tricarboxylic acid (TCA) cycle by generating succinate, which can provide energy for tumor cells. Activation of GABA receptors (GABARs) is a major pathway through which GABA participates in the regulation of antitumor immune responses. The activation of GABA type A receptors (GABA_A Rs) can inhibit the activation and proliferation of T cells, elicit anti-inflammatory macrophages, and promote tumor cell growth and migration, while activation of GABA type B receptors (GABA_B Rs) is generally considered to inhibit cancer cell migration and induce cancer cell apoptosis. In general, receptor activation inhibits immune cells, but the effect on tumor cells varies. Additionally, the downregulation of the expression levels of GABA transporters (GATs) is involved in tumor progression. Although antagonists of GABA metabolism and drugs that act on GABA receptors are considered therapeutic drugs for tumors, there have been few clinical studies conducted on them.

Key words: γ -aminobutyric acid; GABAergic system; neoplasm; immune system; GABA receptor

收稿日期: 2023-04-14; 修回日期: 2023-05-10.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82122069, 82073869); 广东省基础与应用基础研究基金 (2021B1515020004); 高校基本科研业务费创新团队项目 (23yxqntd001).

*通讯作者 Tel: 86-20-39943495, E-mail: wanguoh@mail.sysu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0461

肿瘤是导致人类死亡率上升、限制人类寿命提高的主要原因。据统计学数据显示,肿瘤有望在本世纪取代心血管疾病成为导致多数国家人民过早死亡的首要原因^[1]。肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 通常包括免疫细胞如 T、B 淋巴细胞、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophages, TAMs)、树突状细胞 (dendritic cells, DCs), 分泌因子如细胞因子、趋化因子, 以及微血管、淋巴管和肿瘤细胞等。肿瘤微环境在调节肿瘤进展及影响肿瘤治疗效果中发挥了重要作用^[2]。肿瘤细胞可以作用于临近的神经纤维, 诱导形成自身的神经网络, 以发挥免疫抑制、促进肿瘤生长的作用, 因此对神经递质的研究非常重要^[3]。

γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 是人体重要的抑制性神经递质, 同时也是人体多种细胞重要的代谢产物。GABA 参与机体广泛的生理活动, 除了作为神经递质参与人体精神活动的调控外, GABA 还与细胞的保护、发育和分化有关, 并且可以由多种细胞分泌, 如肿瘤细胞、T 细胞、巨噬细胞和 B 细胞^[4]。在临床样本中, 肿瘤组织中 GABA 含量的升高与不良预后相关, GABA 受体 (GABA receptors, GABARs) 在多种肿瘤组织中表达上调。多种 GABA 能系统的组成成分可参与对肿瘤增殖和迁移的调控^[5]。

1 GABA 能系统的组成

GABA 能系统是中枢神经系统的重要组成部分, 包括 GABA、GABARs、谷氨酸脱羧酶 (glutamate decarboxylases, GADs)、GABA 转运体 (GABA transporters, GATs) 和 GABA 能神经元等, 它们参与 GABA 的代谢合成和对神经系统的抑制作用。最近的研究表明, 人体内多种非神经组织也能表达 GABA 能系统的成分, 参与 GABA 的合成并被 GABA 调控。GAD67 和 GAD65 是主要的 GABA 代谢酶, 分别由 GAD1 和 GAD2 基因编码。它们主要在神经组织中表达, 催化谷氨酸脱羧生成 GABA, 是合成 GABA 的限速酶^[6]。

人体内存在 3 种 GABARs, 包括氯离子通道受体 GABA A 型受体 (GABA_A receptors, GABA_ARs) 和 C 型受体 (GABA_C receptors, GABA_CRs), 以及 G 蛋白偶联受体 GABA B 型受体 (GABA_B receptors, GABA_BRs)。GABA_ARs 由 5 个亚基组成, 5 个亚基包围形成氯离子通道^[7]。这些亚基至少由 19 个基因编码, 最常见的是由 $\alpha 2\beta 2\gamma$ 亚基组成的亚型^[8]。当两分子 GABA 结合到 β +/ α -界面时, 它们引起受体构象变化, 导致 Cl⁻通道打开^[9], 引起膜的超极化^[10]。关于 GABA_ARs 尤其是 π 亚基 GABRP (gamma-aminobutyric acid type A receptor pi subunit) 和 δ 亚基 GABRD (gamma-aminobutyric acid type A receptor delta subunit) 在肿瘤发生发展中的

作用的研究尤为常见^[11,12]。

GABA_BRs 是由 GABAB1 和 GABAB2 亚基组成的异二聚体, 两种亚基由两种不同的基因编码。GABA_BRs 可以通过两种方式抑制电信号的传导: 抑制突触前膜电压门控钙通道来抑制神经递质的释放, 或者通过开放 GIRK (G-protein-activated inwardly rectifying potassium) 通道引起神经元的超极化^[13]。目前对 GABA_BRs 的研究主要集中在肿瘤方面, 对免疫细胞的影响尚不明确。

GABA_CRs 完全由 ρ 亚基组成。目前的研究主要集中在其在杆状双极细胞、上丘、外侧膝状体、海马核等脑区的功能^[14], 在十二指肠中也能检测到 GABA_CRs^[15]。但 GABA_CRs 的激活尚未被证实与肿瘤相关。此外, 有研究报道 GABA 还可以调节电压门控钾通道发挥作用^[16]。

GATs 参与 GABA 的摄取或释放, 以维持 GABA 含量的相对稳定。它们通常存在于突触前膜, 通过将 GABA 回收至突触来终止信号转导^[6]。

2 GABA 的合成和代谢

GABA 的合成主要发生在神经元中。GABA 的代谢途径源于三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) 循环中的一个分枝, 称作 GABA 支路, 其中涉及多种酶^[17]。GABA 由谷氨酸、谷氨酰胺和葡萄糖经过 GAD65/67 催化生成, 并通过 GABA 转氨酶 (GABA-transaminase, GABA-T) 进行分解代谢。GABA-T 和琥珀酸半醛脱氢酶 (succinate semialdehyde dehydrogenase, SSADH) 将 GABA 的代谢与 TCA 循环联系起来^[18]。此外, 醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 也参与 GABA 的代谢过程^[19]。

具体的代谢过程如图 1 所示, 在细胞质中, 谷氨酸和谷氨酰胺在谷氨酰胺酶 2 (glutaminase 2, GLS2) 和谷氨酰胺合成酶 (glutamine synthetase, GS) 的催化下维持平衡。细胞质中的 GAD 催化谷氨酸脱羧生成 GABA。生成的 GABA 进入线粒体基质, 在 GABA-T 的催化下与 α -酮戊二酸 (α -ketoglutaric acid, α -KG) 发生转氨反应, 生成琥珀酸半醛 (succinic semialdehyde, SSA) 和谷氨酸。SSA 在 SSADH 催化下氧化脱氢生成琥珀酸, 参与 TCA 循环, 并与线粒体氧化磷酸化偶联。葡萄糖可以转化为 α -KG, 进而生成谷氨酸, 参与 GABA 的合成^[20]。

3 GABA 的来源

GABA 是人体中的一种重要的抑制性神经递质, 其主要合成和释放发生在神经系统中的 GABA 能神经元。除此之外, 一些神经胶质细胞也具有合成和释放 GABA 的能力, 并通过激活附近神经元上的 GABARs

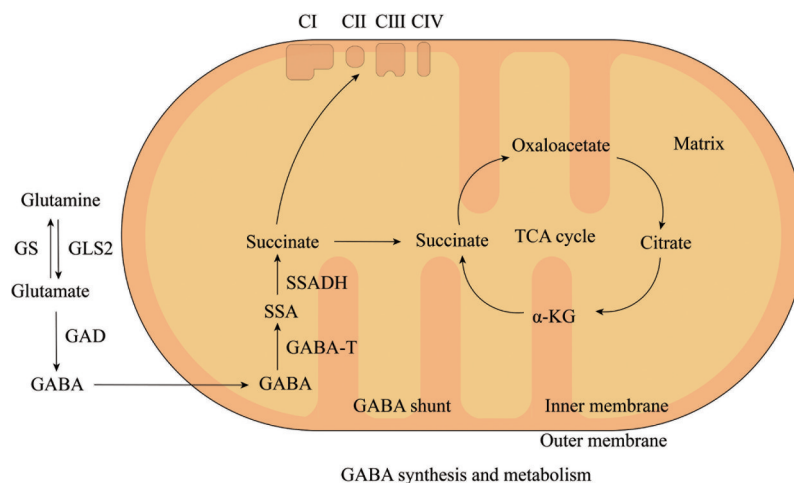


Figure 1 GABA synthesis and metabolism in cells. Glutamate produces GABA under the catalysis of GAD. GABA enters mitochondria and produces succinate through GABA shunt, which participates in TCA cycle and is coupled with oxidative phosphorylation. GABA: γ -Aminobutyric acid; GS: Glutamine synthetase; GLS2: Glutaminase 2; GAD: Glutamate decarboxylase; GABA-T: GABA-transaminase; SSA: Succinic semialdehyde; SSADH: Succinate semialdehyde dehydrogenase; TCA: Tricarboxylic-acid; α -KG: α -Ketoglutaric acid; CI: Complex I; CII: Complex II; CIII: Complex III; CIV: Complex IV

发挥作用^[21]。胰岛 β 细胞也是人体内GABA的一个重要来源^[22]。最近研究发现,免疫细胞也具有合成和分泌GABA的能力^[4]。

3.1 B细胞或浆细胞

小鼠富含B细胞的外周和黏膜淋巴结中含有较高水平的GABA,高于肝脏和胰腺。淋巴组织中富集的B细胞是GABA的重要来源。人类B细胞中,GAD67转录物增多,无论是处于静息状态的B细胞还是分泌IgA的浆细胞,都具有升高的GABA水平。多种刺激B细胞活化的模式,如脂多糖刺激Toll样受体或B细胞抗原受体与IgM的交联,均可活化B细胞并诱导GABA的合成和分泌^[23]。

3.2 肿瘤细胞

肿瘤细胞本身能够产生GABA,将其分泌并作用于自身或免疫细胞。在肺癌和结直肠癌患者的样本中,通过癌症基因组图谱检查发现,GAD67表达特异性升高,而GABA-T的表达下调,这将有利于在肿瘤内积累GABA,最终导致GABA的合成和分泌增多。在相应的肿瘤细胞系中,GAD67同样高水平表达,并能分泌出足够达到GABARs阈值的GABA。因此,GABA能够通过肿瘤细胞的分泌在肿瘤的发生发展中发挥作用^[5]。

3.3 星形胶质细胞

星形胶质细胞是中枢神经系统中的主要神经胶质细胞,能够以GAD依赖和非依赖的方式合成GABA。在GAD非依赖性合成中,多胺腐胺经由单胺氧化酶B催化生成GABA,作为GABA支路的补充。星形胶质

细胞合成的GABA可以通过 Ca^{2+} 调节的Best1 (Bestrophin-1)通道释放,也可在静息状态下释放。此外,星形胶质细胞也表达GAT1和GAT3,当细胞膜去极化时,GATs的转运方向发生改变,可参与GABA的释放。星形胶质细胞GABA合成与释放的失衡与阿尔茨海默病、亨廷顿病等疾病密切相关,可能参与胶质瘤的进展^[24]。

3.4 人体肠道菌群

研究报道,肠道菌群或摄入的益生菌是产生GABA的来源之一。益生菌如乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌等菌种均表达GADs。其中,短乳杆菌(*Lactobacillus brevis*)和齿双歧杆菌(*Bifidobacterium dentatum*)是人体肠道内主要的GABA产生菌种。在双歧杆菌中,青春双歧杆菌(*B. adolescentis*)的GAD表达量最高,可将前体物质谷氨酸钠(monosodium glutamate, GMS)转化为GABA^[25]。来源于肠道菌群的GABA可以通过GABA转运蛋白穿过血脑屏障,进入中枢神经系统。无菌动物血液循环中的GABA水平降低,提示肠道菌群来源的GABA在外周组织中发挥作用^[26-28]。

3.5 NK (natural killer) 细胞和单核吞噬细胞

NK细胞和单核吞噬细胞均表达GAD、GABA-T等GABA能系统组成成分,具有合成和分泌GABA的能力。

在弓形虫的攻击下,NK细胞分泌GABA,这一过程与GAD67表达上调和GABA-T表达下调相关。NK细胞分泌的GABA通过自分泌或旁分泌的方式抑制自身的细胞毒性和脱颗粒过程以及DCs的迁移。单核

吞噬细胞系统主要包括DCs、单核细胞、巨噬细胞和脑小胶质细胞。与NK细胞类似,在弓形虫攻击时,人单核细胞、单核细胞来源的DCs和原代髓系DCs的GAD67表达水平上调而GABA-T水平下调,分泌GABA^[29-31]。

4 GABA影响肿瘤进展的机制

在临床研究发现,随着癌症进展,肿瘤组织内GABA含量不断积累,并且与不良预后有关。实验研究表明,使用GABA能促进多种肿瘤细胞的增殖和转移。此外,多种免疫细胞表达GABA能系统组成成分,实验还证明GABA对免疫具有抑制作用^[4,5,32]。总体而言,GABA能够抑制抗肿瘤免疫反应,这与其受体的激活和自身代谢的变化有关。

4.1 GABA受体的激活

GABA_ARs和GABA_BRs是在肿瘤进展中发挥重要作用的受体,这些受体位于肿瘤细胞和免疫细胞上,激活受体可引起下游信号通路的激活,进而对肿瘤免疫进行调控。GABA_ARs是一种离子通道型受体,其作用通过影响细胞膜的极化来调控细胞内钙离子浓度,钙离子浓度的变化与下游信号通路的激活密切相关,从而调控肿瘤相关基因的表达^[33]。需要注意的是,尽管激活这些受体对免疫细胞总体呈现出抑制作用,但在不同的肿瘤细胞中,这些受体的激活会体现出不同的效应,而不是单一的促进或抑制作用。

4.1.1 GABA_ARs的激活

GABA_ARs与免疫系统的发育与功能密切相关。该受体的亚基在所有白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和巨噬细胞中均有表达^[32]。GABA_ARs的激活能够调节T细胞的增殖和迁移,影响肿瘤细胞的生长和转移,并影响抗原递呈细胞的表型,同时也可以调节细胞因子的分泌^[23,32]。

4.1.1.1 影响T细胞的活化和分化 GABA_ARs的激活对T细胞的调控作用如图2所示。NF- κ B (nuclear factor kappa-B)通路在先天性免疫和适应性免疫中起着至关重要的作用。通过激活GABA_ARs,GABA能够抑制外周血单核细胞的NF- κ B通路活化,同时也抑制钙离子内流^[34]。研究发现,肿瘤细胞或B细胞来源的GABA可作用于临近的CD8⁺T细胞的GABA_ARs,导致细胞内氯离子和钙离子水平的下降。由于钙离子内流是T细胞活化的关键步骤,因此GABA抑制T细胞的增殖和活化,使其杀伤肿瘤细胞的能力减弱,从而促进肿瘤细胞的生长^[23]。

在接受肺癌手术的老年患者中,丙泊酚通过激活GABA_ARs可以增加Th17细胞的数量并减少Treg细胞的数量,从而抑制肺癌的侵袭和迁移^[35]。但是,一些研

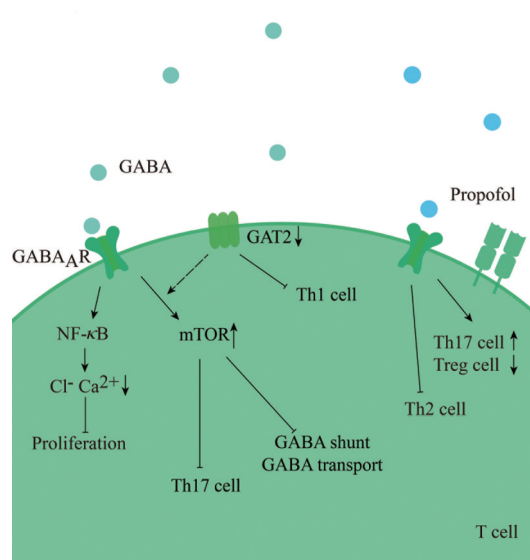


Figure 2 GABA and GABA_A agonist propofol inhibit the proliferation, activation and differentiation of T cells by activating GABA_ARs. The deficiency of GAT-2 also plays a role in inhibiting T cell function. GABA_AR: GABA_A receptor; NF- κ B: Nuclear factor kappa-B; GAT: GABA transporter; mTOR: Mechanistic target of rapamycin

究表明,GABA也可以诱导CD4⁺T细胞的抑制,并促进Treg细胞的增殖,从而抑制抗肿瘤免疫反应,这种差异可能与年龄和具体癌症类型有关^[7]。

丙泊酚通过激活GABA_ARs,可以抑制T细胞向Th2细胞分化^[36],同时GABA也可以抑制CD4⁺T细胞分泌Th1和Th2型细胞因子^[37]。尽管这两个结果尚未在肿瘤研究中得到证实,但考虑到Th细胞在调节肿瘤免疫中的重要作用,未来的研究应关注该结果是否同样适用于TME中的T细胞。

4.1.1.2 调控巨噬细胞的功能 GABA_ARs的激活对巨噬细胞的调控作用如图3所示。GABA通过激活巨噬细胞上的GABA_ARs,上调IL-10和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)相关蛋白的表达,促进巨噬细胞向抗炎表型转化并促进其浸润,从而对肿瘤治疗产生负面影响。这种作用可直接促进巨噬细胞合成与释放IL-10,并增强线粒体呼吸作用,进一步促进肿瘤组织中的单核细胞向抗炎表型转化。IL-10抑制了CD8⁺T细胞的杀伤功能,从而阻碍了抗肿瘤免疫反应^[23]。

除巨噬细胞之外,激活GABA_ARs的作用也能够降低其他抗原递呈细胞如DCs等的促炎特性,抑制其产生炎症细胞因子IL-6/IL-1 β 的作用,进而抑制免疫细胞产生炎症反应的能力^[38]。

GABA调控巨噬细胞的作用也与受体上的特定亚

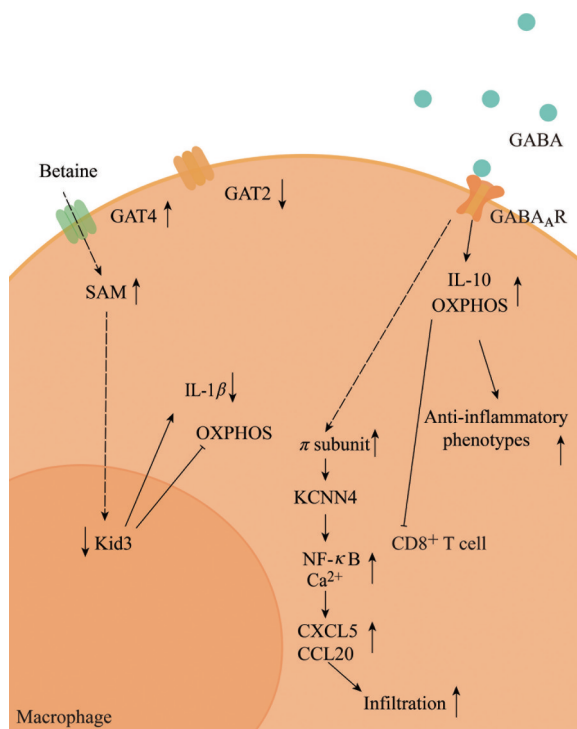


Figure 3 GABA activates GABA_ARs to promote the infiltration and transformation into anti-inflammatory phenotypes of macrophages. The deficiency of GAT-2 causes the upregulation of GAT-4, which regulates the transcription of macrophages. All will inhibit immune function. SAM: S-Adenosylmethionine; IL: Interleukin; OXPHOS: Oxidative phosphorylation; KCNN4: Potassium calcium-activated channel subfamily N member 4

基相关。作为一种伴侣蛋白, GABRP可以调控钾离子通道 KCNN4 (potassium calcium-activated channel subfamily N member 4), 从而促进细胞膜超极化、钙离子内流和 NF-κB 通路的激活。最终, 它诱导 CXCL5 和 CCL20 的表达, 促进巨噬细胞浸润, 使 TAMs 增多。TAMs 能抑制抗肿瘤免疫反应, 从而促进某些癌症如胰腺导管腺癌的发展^[39]。异丙酚作为 GABA_ARs 激动剂, 可以与其 β₂ 亚基结合并激活受体, 在细胞外压力的条件下抑制巨噬细胞的吞噬作用^[40]。

4.1.1.3 调控肿瘤细胞转移和增殖 GABA_ARs 的激活对肿瘤细胞的调控作用如图 4 所示。异丙酚是一种 GABA_ARs 的激动剂。通过激活该受体, 它可以降低 TRIM21 (tripartite motif-containing protein 21) 的表达, 增加 Src 蛋白的表达。Src 蛋白与细胞黏附有关, 其表达增加会增强肿瘤细胞的黏附, 并在小鼠体内促进肺癌的转移^[41]。此外, 受体的激活能通过 EGFR (epidermal growth factor receptor) 信号通路促进前列腺癌细胞的生长^[42], 也能提高人肝癌细胞 HepG2 的增殖活性^[43]。

GABA_ARs 的不同亚基表达上调在促进肿瘤增殖

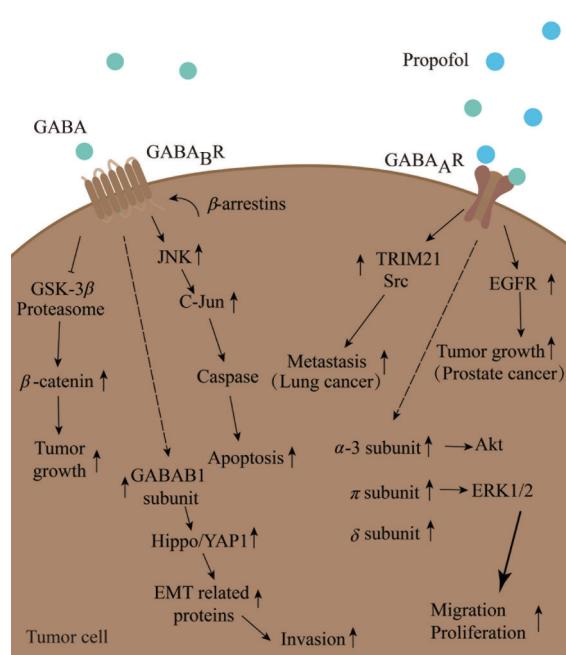


Figure 4 GABA and GABA_AR agonist propofol regulate the proliferation, migration and apoptosis of tumor cells by activating GABA_ARs and GABA_BRs on them. GABA_BR: GABA_B receptor; GSK-3β: Glycogen synthase kinase 3 beta; YAP1: Yes-associated protein 1; EMT: Epithelial-mesenchymal transition; JNK: C-Jun N-terminal kinase; TRIM21: Tripartite motif-containing protein 21; EGFR: Epidermal growth factor receptor; ERK1/2: Extracellular regulated protein kinase 1/2

和转移中发挥不同的作用。表达上调的亚基可作为肿瘤标志物用于研究肿瘤的发展情况, 也为肿瘤治疗提供了新方法。

当 *GABA_A3* 基因编码的 GABA_ARs 的 α-3 亚基表达上调时, 将有利于激活丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白 Akt。该蛋白在调节癌细胞的增殖和迁移中具有突出作用^[32]。

近年来, 含有 GABRP 的 GABA_ARs 与肿瘤的关系研究进展较多。GABRP 参与调节肿瘤的免疫微环境, 广泛参与多种炎症反应。ERK1/2 (extracellular regulated protein kinase 1/2) 是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族的成员, 在 GABRP 参与的促进肿瘤转移中发挥作用^[44]。在乳腺癌细胞中, GABRP 借由 ERK1/2 信号通路, 参与调控细胞增殖分化, 并促进癌细胞的迁移^[45]; 在卵巢癌细胞中, GABRP 启动子 CpG 位点的低甲基化上调了 GABRP 的表达, GABRP 调节了 MAPK/ERK 通路, 增强卵巢癌的侵袭性^[12]。在胃癌细胞中, GABRP 的上调激活 ERK1/2 通路, 促进细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, Ccnd1) 的表达^[46], Ccnd1 通过 Ccnd1 CDK4 (cyclin-dependent

kinase 4)-paxillin-Rac1 (ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) 轴调节细胞的黏附能力, 从而促进细胞迁移和增殖^[47]。

GABRD 在结直肠癌中表达上调, 可能参与早期肿瘤发生。在体外实验中, 过表达的 GABRD 可促进结直肠癌细胞的增殖和迁移。该亚基参与了肿瘤进展的过程, 可能与 EMT (epithelial-mesenchymal transition)、血管生成、Hedgehog 信号通路、KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue) 信号通路以及 Wnt- β -连环蛋白信号通路有关^[48]。在胃癌中, 高表达的 GABRD 与肿瘤细胞增殖、迁移增强及不良预后相关^[49]。RNA 结合蛋白 Noval (neuro-oncological ventral antigen 1) 也被发现可能通过促进 GABA_AR γ 2 亚基的表达, 发挥致癌作用^[50]。

4.1.1.4 调控 NK 细胞和单核吞噬细胞的功能 GABA 在体外能够抑制感染寄生虫的 NK 细胞的细胞毒性和脱颗粒, 具有下调炎症反应、促进 DCs 迁移的作用。GABA 也通过激动单核吞噬细胞上的 GABA_ARs 提高其运动性, 从而促进寄生虫的传播。

需要注意的是, 以上两项研究中产生 GABA 并受 GABA 调控的细胞均为被寄生虫感染的 NK 细胞和单核吞噬细胞, GABA 调控 NK 细胞和单核吞噬细胞与肿瘤免疫的关系仍未有研究^[29-31]。

4.1.1.5 GABA_AR 相关蛋白 (GABA_AR-associated protein, GABARAP) GABARAP 和 GABARAPL2 在中枢神经系统中参与 GABA_ARs 的亚基向细胞膜的转运, 并能够稳定受体^[51,52]。在所有乳腺癌亚型中, GABARAP 表达降低, 这可能会激活 Akt/mTOR (mechanistic target of rapamycin) 通路并促进 EMT, 从而促进细胞转移和侵袭^[53]。

目前, 尚无足量研究证明 GABARAP 是否也在外周细胞中起到稳定和转运受体的作用。如果这种作用确实存在, 它可能会为肿瘤组织中 GABA_ARs 的上调以及受体激活导致的促肿瘤作用提供新的治疗靶点。

4.1.2 GABA_BRs 的激活

GABA_BRs 在多种人类癌细胞系中表达上调, 其中 GABA_BR1 在恶性肿瘤组织中的表达显著高于其他组织。不同于 GABA_ARs 的激活对免疫细胞和肿瘤细胞均有影响, 目前针对 GABA_BRs 的研究主要集中于肿瘤细胞。已有研究证明, GABA_BRs 激动剂巴氯芬能够在小鼠炎症中抑制 Th17 细胞的产生^[54], 但目前尚无研究证明 GABA_BRs 的激动能否调节人体免疫细胞以发挥抗肿瘤功能。GABA_BRs 的激活能够通过调控肿瘤细胞的增殖、分化等来发挥作用, 但这一作用并不单一表现为促进或抑制肿瘤发展, 其对肿瘤细胞的主要作用

如图 4 所示^[55,56]。

4.1.2.1 上调 β -连环蛋白以促进肿瘤生长 β -连环蛋白是一种重要的致癌蛋白, 是 Wnt 信号通路的一个组成成分, 可以作为一种转录因子来调节基因的表达^[57]。GABA 通过作用于癌细胞上的 GABA_BRs 来抑制 GSK-3 β (glycogen synthase kinase 3 beta) 介导的磷酸化和蛋白酶体降解 β -连环蛋白的作用, 从而使肿瘤细胞中 β -连环蛋白的数量增加, 进而促进靶基因的表达并推动肿瘤的生长。此外, β -连环蛋白也能够抑制 CCL4 和 CCL5 的表达, 从而抑制它们募集 T 细胞和 DC 细胞进入 TME 的功能, 这破坏了免疫监视, 并促进肿瘤的生长^[5]。

4.1.2.2 诱导肿瘤细胞凋亡 GABA_BRs 被认为对诱导肿瘤细胞凋亡有利。GABA_BRs 是一种 G 蛋白偶联受体, β -逮捕素 (β -arrestins) 是 GPCR (G protein-coupled receptors) 的一种调节蛋白。在细胞周期和细胞凋亡等过程中, JNK (c-Jun N-terminal kinase) 通路是 MAPK 信号通路的重要分支。GABA 能够将 β -逮捕素募集到 GABA_BRs 处, 引起 JNKs 的激活, 从而进一步激活 c-Jun。这会提高促凋亡蛋白 Bax (Bcl-2-associated X protein) 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的比值, 并切割半胱天冬酶 (caspase) 前体, 使其激活, 引起凋亡蛋白酶级联反应, 从而引起肿瘤细胞的死亡^[55]。

4.1.2.3 抑制癌细胞的转移和增殖 GABA_BRs 表达的上调有利于抑制肿瘤细胞的转移。GPCR-Hippo 通路是癌症分子靶向治疗的重要靶标, 而 EMT 则是癌细胞转移的关键过程。在结直肠癌患者的组织中, GABA_BR1 表达下降, 导致 Hippo/YAP1 (Yes-associated protein) 信号通路被激活, 进而促进了 EMT 相关蛋白的表达, 提高了癌细胞的侵袭力^[58]。另有研究发现, GABA_BRs 激活可通过 Raf/MEK (MAP kinase kinase)/ERK 途径失活和 CREB (cAMP-response element binding protein) 依赖性基因转录的机制, 对肿瘤细胞增殖发挥抑制作用^[56]。

4.2 GAT 缺乏

GAT-2 是一种 GABA 转运蛋白, 广泛表达于先天免疫细胞、Th 细胞和 B 细胞中^[59,60], 在肿瘤免疫中起着重要作用。当巨噬细胞中 GAT-2 的表达下调时, GAT-4 的表达将上调, GAT-4 介导甜菜碱的转运, 并通过甜菜碱/S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM)/次黄嘌呤代谢途径, 提供 SAM 作为甲基供体, 从而增强了启动子区域的甲基化, 降低了转录因子 Kid3 的表达。最终降低促炎巨噬细胞分泌的 IL-1 β , 增强巨噬细胞 OXPHOS 相关基因的表达, 抑制巨噬细胞向 M1 型极化^[61]。因此, GAT-2 的缺乏将抑制抗肿瘤免疫反应, 其

作用过程如图3所示。

T细胞同样表达GAT-2, 缺乏GAT-2可以通过调控代谢过程促进CD4⁺ T细胞的分化^[62,63], 也可通过激活GABA-mTOR信号传导促进Th17细胞分化, 抑制GABA转运和GABA支路^[59]。然而, 这一过程尚未在人体细胞中得到证实。抗原可以激活T细胞使其表达GAT-1, 而GAT-1则能抑制T细胞的活化及其介导的免疫反应^[64]。早期研究发现, GAT-3的mRNA仅存在于人的大脑和视网膜中^[65], 小鼠的肾脏中有GAT-3的表达^[66], 这提示人类的外周组织可能同样表达GAT-3。目前, GAT-1和GAT-3在肿瘤发展中的作用仍未明确, 需要进一步研究。

4.3 GABA参与肿瘤细胞的能量代谢

癌细胞能够储存重要的代谢产物, 形成“代谢储存库”, 以备后续增殖所需的能量。GABA是肿瘤细胞琥珀酸的储存库, 该代谢储存库仅存在于癌症组织或癌细胞中^[67]。在神经胶质瘤中, GABA可以通过GABA-T和SSADH的催化生成琥珀酸, 为肿瘤细胞的TCA循环提供能量, 被认为能促进神经胶质瘤的增殖。当使用GABA-T抑制剂氨己烯酸时, GABA促增殖效应消失^[68]。乳腺癌脑转移的癌细胞高度表达GABA-T, 从大脑微环境中吸收GABA并将其分解为琥珀酸, 通过GABA途径生成NADH, 从而获得增殖优势。转移性髓母细胞瘤中, GABA-T表达同样增加^[69]。因此, GABA-T可能是治疗多种肿瘤的潜在靶点。

谷氨酰胺对癌细胞的生长十分重要, 它能够通过生成 α -KG参与TCA循环。谷氨酸死亡是在增殖细胞营养失衡期间, 谷氨酸分解和mTORC1信号传导异常激活引起的。GABA除了参与TCA循环外, 还可以在谷氨酰胺代谢不活跃的情况下, 通过GABA支路产生ATP, 抑制AMPK (AMP-activated protein kinase), 从而在溶酶体表面完全激活mTORC1, 引起谷氨酸死亡, 调控肿瘤细胞的异常增殖^[70]。

4.4 肿瘤相关症状

GABA不仅参与肿瘤的发展和转移, 还在其他由肿瘤引起的疾病中发挥作用, 比如副肿瘤性神经系统综合征 (paraneoplastic neurologic syndrome, PNS)。一些神经系统疾病的发生并不是因为肿瘤细胞直接侵袭或转移, 而是由于肿瘤细胞上调GABA_BRs的表达, 该受体将成为肿瘤标志物, 引起相应抗体的产生和T细胞的激活。神经组织中表达GABA_BRs, 与抗体结合会引起PNSs, 这一症状通常被称为自身免疫性脑炎。GAD65抗体的产生也与僵人综合征等疾病有关。在由GABA_BR抗体引起的脑炎中, 50%的患者有潜在肿

瘤, 并在非小细胞性肺癌中最为常见^[71,72]。

5 GABA相关治疗药物

5.1 GABA代谢拮抗剂

作为肿瘤细胞的琥珀酸储存库, GABA可为肿瘤细胞提供能量。因此, 靶向GABA代谢可能为肿瘤饥饿疗法提供新的思路。GABA合成和GABA支路中的酶, 如GAD、GABA-T, 都可以作为靶向GABA代谢的靶点。已有研究发现, GAD抑制剂3-MPA (3-mercaptopicolinic acid) 和2-OH-saclofen可以通过抑制GABA的合成抑制其对肿瘤和免疫细胞的功能。与PD-1 (programed cell death protein-1) 治疗药物合用, 这些抑制剂可以显著提高治疗效果, 尤其适用于GAD1阳性和ICB (immune checkpoint blockade) 抗性的肿瘤治疗^[5]。槲皮素、石胆酸、阿魏酸等化合物被发现是GABA-T的抑制剂^[73], 其在肿瘤治疗中的作用有待进一步研究。

5.2 作用于GABARs的药物

尽管GABARs的激活对免疫细胞总体表现出抑制作用, 但在不同肿瘤中它的作用却有所不同。因此, 针对GABARs的药物使用和开发不能一概而论, 需要针对特定肿瘤类型或表型, 同时综合考虑对免疫系统的影响。目前, GABARs的激动剂和拮抗剂均被认为具有潜在的肿瘤治疗应用。

5.2.1 GABA_ARs拮抗剂

作为人体内重要的神经递质, GABA与多种精神疾病的发生发展有关。目前已有多种成熟的针对GABA_ARs的药物。其中, 荷包牡丹碱 (bicuculline) 是一种异喹啉类生物碱, 能够拮抗GABA与受体的结合, 从而减少离子通道的打开时间和频率。该药对人肺癌细胞、人子宫癌细胞、肝癌细胞等具有抑制作用^[74]。尽管其机制尚不明确, 但其GABA_ARs的拮抗作用可能是其中之一。

印防己毒素 (picrotoxin) 在20世纪60年代被发现为GABA受体的拮抗剂。该药能够通过拮抗GABA_ARs抑制前列腺癌细胞的生长^[42]。Gabazine、水杨酰亚基酰肼 (salicylidene salicylhydrazide, SCS)、RU5135等均作为GABA_ARs的拮抗剂, 也具有潜在的抗肿瘤活性^[75]。

苯二氮卓类药物可通过拮抗受体抑制黑色素瘤的生长, 从而增强放射疗法和PD-1治疗的效果。这为将传统的精神类药物开发为抗肿瘤药物提供了参考^[76]。

5.2.2 GABA_BRs激动剂和拮抗剂

巴氯芬 (baclofen) 是一种GABA_BRs的激动剂。有研究表明, 巴氯芬可以抑制促炎细胞因子TNF- α 和IL-1 β 的释放^[77]。巴氯芬的使用可降低大鼠胃癌的发

病率和结直肠癌的恶性程度,并且能抑制胰腺导管腺癌、人肺腺癌细胞系的增殖,以及使用肾上腺素后诱导的癌细胞的转移,具有抗肿瘤活性^[78]。

另外, GABA_BRs 的拮抗剂也可在肿瘤治疗中发挥作用。GABA_BRs 拮抗剂 GCP 能够抑制软骨肉瘤细胞的增殖,并通过增加 p53 的水平引起细胞周期阻滞,起到抑癌作用^[79]。

5.2.3 GABAR 亚基抗体

多种 GABARs 亚基的高表达在肿瘤细胞中显示出明显的促进肿瘤发展的作用,且在不同的肿瘤细胞中具有一定的亚基特异性。这种高表达在肿瘤周围组织中并未发生,因此开发特定亚基的抗体可能具有很好的靶向性。

在人的胃癌细胞中, GABRD 高表达,靶向 GABRD 的特异性抗体已被证实具有一定的抑癌效果。该抗体可以与小分子靶向药物联合使用,以改善胃癌患者的治疗效果^[49]。

6 总结与展望

GABA 是人体主要的抑制性神经递质和重要的代谢产物,其对肿瘤发展的影响引起了研究者的广泛关注。总体而言, GABA 对肿瘤表现为促进作用。其中,介导 GABA 促进肿瘤发展的主要受体是 GABA_ARs。GABA_ARs 的激活能直接促进肿瘤的生长和转移,并能抑制抗肿瘤免疫反应,是肿瘤治疗中的不利因素。而 GABA_BRs 的作用较为复杂,现有研究并未得出统一的结论。

GABARs 作为 GABA 参与肿瘤发展的重要一环,已经开发出一系列针对 GABARs 的成熟药物,但目前仅在细胞和动物实验层面应用,主要用于激动或拮抗受体以证明其在肿瘤进展中的作用。药物靶向肿瘤组织的 GABARs 可能并不理想,因为 GABARs 在神经组织中广泛分布,并且其激活或抑制并不单一表现为对肿瘤的促进或抑制。开发脂溶性较差、难以通过血脑屏障的药物或许可以避免对中枢神经系统的不良反应。

GABA 能系统组成成分在肿瘤组织中表达水平的改变为开发靶向药物提供了新的可能。靶向肿瘤中高表达的 GABARs 特定亚基的抗体的开发为肿瘤治疗提供了新途径,而特定肿瘤中表达下调的 GATs 可能能够通过 mRNA 药物的开发得到补充以拮抗其促进癌症发展的作用。

GABA 对多种免疫细胞都发挥了抑制作用,这主要是通过 GABARs 的激活产生的。虽然开发拮抗 GABARs 的抗肿瘤药物仍困难重重,但或许从根本上减少 GABA 的产生将有利于恢复或增强抗肿瘤免疫。特别是在肿瘤组织中, GAD 表达的特异性升高,靶向

GABA 代谢的药物或许将发挥抑癌作用。

目前,关于 GABA 在肿瘤发展中的作用仍存在多个问题未解。如 GAT-1、GAT-3 和 GABARAP 是否对肿瘤有影响, GABA_BRs 的激活对免疫细胞有何作用。对于 GABA 的研究大多仅集中在特定细胞系,如免疫细胞系、肿瘤细胞系或肿瘤整体,对于 GABA 在 TME 中的具体作用仍不清楚。因此,这些问题需要进一步的探究。

作者贡献: 乔璐负责完成综述资料的整理及文章撰写;肖敏、蒋佳纯参与资料的整理与文章的修改;万国辉是本篇综述的负责人,指导和修改论文写作。

利益冲突: 所有作者均声明无相关利益冲突。

References

- [1] Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide [J]. *Cancer*, 2021, 127: 3029-3030.
- [2] Bejarano L, Jordão M, Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11: 933-959.
- [3] Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, et al. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15: 563-572.
- [4] Gilardi M, Ramos M, Hollern D. B cells secrete GABA, which provokes a pro-tumor immune microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40: 17-19.
- [5] Huang D, Wang Y, Thompson JW, et al. Cancer-cell-derived GABA promotes β -catenin-mediated tumour growth and immunosuppression [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24: 230-241.
- [6] Kilb W. Development of the GABAergic system from birth to adolescence [J]. *Neuroscientist*, 2012, 18: 613-630.
- [7] Sparrow EL, James S, Hussain K, et al. Activation of GABA_A receptors inhibits T cell proliferation [J]. *PLoS One*, 2021, 16: e251632.
- [8] Hedblom E, Kirkness EF. A novel class of GABA_A receptor subunit in tissues of the reproductive system [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272: 15346-15350.
- [9] Sieghart W. Allosteric modulation of GABA_A receptors via multiple drug-binding sites [J]. *Adv Pharmacol*, 2015, 72: 53-96.
- [10] Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA_A receptors [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287: 40224-40231.
- [11] Jiang SH, Zhu LL, Zhang M, et al. GABRP regulates chemokine signalling, macrophage recruitment and tumour progression in pancreatic cancer through tuning KCNN4-mediated Ca²⁺ signalling in a GABA-independent manner [J]. *Gut*, 2019, 68: 1994-2006.
- [12] Sung HY, Yang SD, Ju W, et al. Aberrant epigenetic regulation of GABRP associates with aggressive phenotype of ovarian cancer [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49: e335.

- [13] Shaye H, Stauch B, Gati C, et al. Molecular mechanisms of metabotropic GABA_B receptor function [J]. *Sci Adv*, 2021, 7: eabg3362.
- [14] Schmidt M. GABA_C receptors in retina and brain [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2008, 44: 49-67.
- [15] Johnston GA, Chebib M, Hanrahan JR, et al. GABA_C receptors as drug targets [J]. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2003, 2: 260-268.
- [16] Manville RW, Papanikolaou M, Abbott GW. Direct neurotransmitter activation of voltage-gated potassium channels [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 1847.
- [17] Balázs R, Machiyama Y, Hammond BJ, et al. The operation of the gamma-aminobutyrate bypath of the tricarboxylic acid cycle in brain tissue *in vitro* [J]. *Biochem J*, 1970, 116: 445-461.
- [18] Rowley NM, Madsen KK, Schousboe A, et al. Glutamate and GABA synthesis, release, transport and metabolism as targets for seizure control [J]. *Neurochem Int*, 2012, 61: 546-558.
- [19] Dahn ML, Walsh HR, Dean CA, et al. Metabolite profiling reveals a connection between aldehyde dehydrogenase 1A3 and GABA metabolism in breast cancer metastasis [J]. *Metabolomics*, 2022, 18: 9.
- [20] Salminen A, Jouhten P, Sarajärvi T, et al. Hypoxia and GABA shunt activation in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Int*, 2016, 92: 13-24.
- [21] Yoon BE, Lee CJ. GABA as a rising gliotransmitter [J]. *Front Neural Circuits*, 2014, 8: 141.
- [22] Hagan DW, Ferreira SM, Santos GJ, et al. The role of GABA in islet function [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 972115.
- [23] Zhang B, Vogelzang A, Miyajima M, et al. B cell-derived GABA elicits IL-10⁺ macrophages to limit anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2021, 599: 471-476.
- [24] Kilb W, Kirischuk S. GABA release from astrocytes in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 15859.
- [25] Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, et al. Bifidobacterium adolescentis as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 14112.
- [26] Dicks L. Gut bacteria and neurotransmitters [J]. *Microorganisms*, 2022, 10: 1838.
- [27] Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine [J]. *J Appl Microbiol*, 2012, 113: 411-417.
- [28] Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota [J]. *Brain Res*, 2018, 1693: 128-133.
- [29] Bhandage AK, Friedrich LM, Kanatani S, et al. GABAergic signaling in human and murine NK cells upon challenge with *Toxoplasma gondii* [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110: 617-628.
- [30] Bhandage AK, Olivera GC, Kanatani S, et al. A motogenic GABAergic system of mononuclear phagocytes facilitates dissemination of coccidian parasites [J]. *Elife*, 2020, 9: e60528.
- [31] Bhandage AK, Barragan A. GABAergic signaling by cells of the immune system: more the rule than the exception [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78: 5667-5679.
- [32] Bhattacharya D, Gawali VS, Kallay L, et al. Therapeutically leveraging GABA_A receptors in cancer [J]. *Exp Biol Med*, 2021, 246: 2128-2135.
- [33] Ouadid-Ahidouch H, Ahidouch A. K⁺ channel expression in human breast cancer cells: involvement in cell cycle regulation and carcinogenesis [J]. *J Membr Biol*, 2008, 221: 1-6.
- [34] Alam S, Laughton DL, Walding A, et al. Human peripheral blood mononuclear cells express GABA_A receptor subunits [J]. *Mol Immunol*, 2006, 43: 1432-1442.
- [35] Cui C, Zhang D, Sun K, et al. Propofol maintains Th17/Treg cell balance in elderly patients undergoing lung cancer surgery through GABA_A receptor [J]. *BMC Immunol*, 2022, 23: 58.
- [36] Meng J, Xin X, Liu Z, et al. Propofol inhibits T-helper cell type-2 differentiation by inducing apoptosis *via* activating gamma-aminobutyric acid receptor [J]. *J Surg Res*, 2016, 206: 442-450.
- [37] Bhandage AK, Jin Z, Korol SV, et al. GABA regulates release of inflammatory cytokines from peripheral blood mononuclear cells and CD4⁺ T cells and is immunosuppressive in type 1 diabetes [J]. *EBioMedicine*, 2018, 30: 283-294.
- [38] Bhat R, Axtell R, Mitra A, et al. Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 2580-2585.
- [39] Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy [J]. *Immunity*, 2014, 41: 49-61.
- [40] Shiratsuchi H, Kouatli Y, Yu GX, et al. Propofol inhibits pressure-stimulated macrophage phagocytosis *via* the GABA_A receptor and dysregulation of p130cas phosphorylation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296: C1400-C1410.
- [41] Liu Q, Sheng Z, Cheng C, et al. Anesthetic propofol promotes tumor metastasis in lungs *via* GABA_A R-dependent TRIM21 modulation of Src expression [J]. *Adv Sci*, 2021, 8: e2102079.
- [42] Wu W, Yang Q, Fung KM, et al. Linking γ -aminobutyric acid A receptor to epidermal growth factor receptor pathways activation in human prostate cancer [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 383: 69-79.
- [43] Li YH, Liu Y, Li YD, et al. GABA stimulates human hepatocellular carcinoma growth through overexpressed GABA_A receptor theta subunit [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18: 2704-2711.
- [44] Sizemore GM, Sizemore ST, Seachrist DD, et al. GABA_A receptor pi (GABRP) stimulates basal-like breast cancer cell migration through activation of extracellular-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289: 24102-24113.
- [45] Ivanova E, Ward A, Wiegman AP, et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: from genome instability to metastasis [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 134.
- [46] Juvalé I, Hassan Z, Has A. The emerging roles of π subunit-containing GABA_A receptors in different cancers [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18: 3851-3860.

- [47] Fusté NP, Fernández-Hernández R, Cemeli T, et al. Cytoplasmic cyclin D1 regulates cell invasion and metastasis through the phosphorylation of paxillin [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11581.
- [48] Niu G, Deng L, Zhang X, et al. GABRD promotes progression and predicts poor prognosis in colorectal cancer [J]. *Open Med*, 2020, 15: 1172-1183.
- [49] Sawaki K, Kanda M, Baba H, et al. Gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit delta as a potential therapeutic target in gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30: 628-636.
- [50] Zhang YA, Liu HN, Zhu JM, et al. RNA binding protein Nova1 promotes tumor growth *in vivo* and its potential mechanism as an oncogene may due to its interaction with GABA_A receptor- γ 2 [J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23: 71.
- [51] Ye J, Zou G, Zhu R, et al. Structural basis of GABARAP-mediated GABA_A receptor trafficking and functions on GABAergic synaptic transmission [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 297.
- [52] Chan J, Gorski SM. Unlocking the gate to GABARAPL2 [J]. *Biol Futur*, 2022, 73: 157-169.
- [53] Liu Y, Wang D, Lei M, et al. GABARAP suppresses EMT and breast cancer progression *via* the Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Aging*, 2021, 13: 5858-5874.
- [54] Huang S, Mao J, Wei B, et al. The anti-spasticity drug baclofen alleviates collagen-induced arthritis and regulates dendritic cells [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230: 1438-1447.
- [55] Tian H, Wu JX, Shan FX, et al. Gamma-aminobutyric acid induces tumor cells apoptosis *via* GABABR1- β -arrestins-JNKs signaling module [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71: 679-688.
- [56] Jiang X, Su L, Zhang Q, et al. GABAB receptor complex as a potential target for tumor therapy [J]. *J Histochem Cytochem*, 2012, 60: 269-279.
- [57] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. *Cell*, 2017, 169: 985-999.
- [58] Wang H, Zhang H, Sun Z, et al. GABAB receptor inhibits tumor progression and epithelial-mesenchymal transition *via* the regulation of Hippo/YAP1 pathway in colorectal cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17: 1953-1962.
- [59] Ren W, Liao Y, Ding X, et al. Slc6a13 deficiency promotes Th17 responses during intestinal bacterial infection [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12: 531-544.
- [60] Liao Y, Fan L, Bin P, et al. GABA signaling enforces intestinal germinal center B cell differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119: e2079046177.
- [61] Xia Y, He F, Wu X, et al. GABA transporter sustains IL-1 β production in macrophages [J]. *Sci Adv*, 2021, 7: eabe9274.
- [62] Ding X, Yan D, Zhang X, et al. Metabolomics analysis of the effect of GAT-2 deficiency on Th1 cells in mice [J]. *J Proteome Res*, 2021, 20: 5054-5063.
- [63] Ding X, Chang Y, Wang S, et al. Transcriptomic analysis of the effect of GAT-2 deficiency on differentiation of mice naïve T cells into Th1 cells *in vitro* [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 667136.
- [64] Wang Y, Feng D, Liu G, et al. Gamma-aminobutyric acid transporter 1 negatively regulates T cell-mediated immune responses and ameliorates autoimmune inflammation in the CNS [J]. *J Immunol*, 2008, 181: 8226-8236.
- [65] Borden LA. GABA transporter heterogeneity: pharmacology and cellular localization [J]. *Neurochem Int*, 1996, 29: 335-356.
- [66] Jursky F, Nelson N. Developmental expression of the neurotransmitter transporter GAT3 [J]. *J Neurosci Res*, 1999, 55: 394-399.
- [67] Zhang C, Quinones A, Le A. Metabolic reservoir cycles in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86: 180-188.
- [68] Hujber Z, Horváth G, Petóvári G, et al. GABA, glutamine, glutamate oxidation and succinic semialdehyde dehydrogenase expression in human gliomas [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37: 271.
- [69] Neman J, Termini J, Wilczynski S, et al. Human breast cancer metastases to the brain display GABAergic properties in the neural niche [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 984-989.
- [70] Bodineau C, Tomé M, Courtois S, et al. Two parallel pathways connect glutamine metabolism and mTORC1 activity to regulate glutamoptosis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 4814.
- [71] Chao CH, Chu CC, Wei YC, et al. Anti-GABAB receptor encephalitis associated with combined small cell lung carcinoma [J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 360: 577705.
- [72] Mckay JH, Dimberg EL, Lopez CA. A systematic review of gamma-aminobutyric acid receptor type B autoimmunity [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2019, 53: 1-7.
- [73] Liu MQ, Wang T, Wang QL, et al. Structure-guided discovery of food-derived GABA-T inhibitors as hunters for anti-anxiety compounds [J]. *Food Funct*, 2022, 13: 12674-12685.
- [74] Johnston GA. Advantages of an antagonist: bicuculline and other GABA antagonists [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169: 328-336.
- [75] Olsen RW. GABA_A receptor: positive and negative allosteric modulators [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136: 10-22.
- [76] Pomeranz KD, Nasti TH, Kaluzova M, et al. Melanoma cell intrinsic GABA_A receptor enhancement potentiates radiation and immune checkpoint inhibitor response by promoting direct and T cell-mediated antitumor activity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109: 1040-1053.
- [77] Jin S, Merchant ML, Ritzenthaler JD, et al. Baclofen, a GABABR agonist, ameliorates immune-complex mediated acute lung injury by modulating pro-inflammatory mediators [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e121637.
- [78] Evenseth L, Gabrielsen M, Sylte I. The GABA_B receptor-structure, ligand binding and drug development [J]. *Molecules*, 2020, 25: 3093.
- [79] Kanbara K, Otsuki Y, Watanabe M, et al. GABA_B receptor regulates proliferation in the high-grade chondrosarcoma cell line OUMS-27 *via* apoptotic pathways [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18: 263.