

[文章编号] 1007-7669(2024)08-0568-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.08.02

谷氨酰胺代谢抑制剂调节肿瘤免疫的研究进展

朱仲玲, 史业辉

(天津医科大学肿瘤医院 药理研究室 / 国家恶性肿瘤临床医学研究中心 / 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 / 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060)

[关键词] 谷氨酰胺; 肿瘤微环境; 免疫; 靶向药物

[摘要] 谷氨酰胺 (Gln) 是机体关键的碳元素和氮元素供体以及能量来源, 不仅对肿瘤的发生发展至关重要, 还参与调节免疫细胞的发育和活化。快速增殖的肿瘤细胞会从肿瘤微环境中大量摄取营养物质, 由此导致的 Gln 匮乏会显著抑制 T 细胞的活性和功能, 诱导 T 细胞耗竭。Gln 抗代谢物、谷氨酰胺酶抑制剂、Gln 摄取抑制剂等 Gln 代谢抑制剂能够显著抑制肿瘤细胞的生长增殖, 同时不会加剧 T 细胞耗竭, 反而可通过调控免疫检查点表达、细胞外基质结构重塑、肿瘤相关巨噬细胞极化等多重机制改善肿瘤微环境, 增强抗肿瘤免疫反应。Gln 代谢抑制剂与免疫检查点抑制剂联合使用还可发挥协同增效的作用。

[中图分类号] R969

[文献标志码] A

Research progress in regulation of tumor immunity by glutamine metabolism inhibitors

ZHU Zhong-ling, SHI Ye-hui

(Department of Pharmacology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital/National Clinical Research Center for Cancer/Tianjin's Clinical Research Center for Cancer/Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, TIANJIN 300060, China)

[KEY WORDS] glutamine; tumor microenvironment; immunity; targeted drugs

[ABSTRACT] Glutamine (Gln) is the key carbon and nitrogen donor and energy source of the body. It is not only a critical player in tumorigenesis but also involved in regulating the development and activation of immune cells. Rapidly proliferating tumor cells will obtain a large amount of nutrients from the tumor microenvironment, leading to depletion of Gln, which significantly inhibits the activity and function of T cells and induces T cell exhaustion. The proliferation of tumor cells was suppressed by Gln metabolism inhibitors, including Gln mimetics, glutaminase inhibitors, and Gln transporter inhibitors. Meanwhile, T cell depletion was not further aggravated. Instead, the tumor microenvironment was improved to enhance the antitumor immune response by regulating multiple mechanisms such as immune checkpoint molecule expression, extracellular matrix structure remodeling, and tumor-associated macrophage polarization. Combining Gln metabolic inhibitors with immune checkpoint inhibitors can also exert synergistic effects.

[收稿日期] 2023-02-23

[接受日期] 2024-05-08

[基金项目] 天津市科技计划项目 (18ZXXYSY00070); 天津市医学重点学科 (专科) 建设项目 (TJYXZDXK-009A)

[作者简介] 朱仲玲, 女, 副主任药师, 博士, 主要从事肿瘤药理学研究, E-mail: zlzhu@tmu.edu.cn。史业辉, 男, 主任医师, 博士, 主要从事乳腺癌基础与应用研究、新药临床评价, E-mail: shiyehui@tjmuch.com

[责任作者] 史业辉

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中, 免疫细胞、成纤维细胞、基质细胞与肿瘤细胞之间存在着广泛的代谢对话和交互作用, 彼此之间相互影响、相互依赖或相互竞争, 形成了异常复杂的代谢生态系统。大量研究显示, 肿瘤细胞代谢重编程有利于其维持自身快速生长增殖所需的物质和能量供应^[1], 而由此形成的缺氧、pH 值降低、营养匮乏、代谢产物堆积的 TME, 可显著弱化 T 细胞的活性和功能, 并诱导 CD8⁺ T 细胞耗竭和免疫逃逸^[2]。因此, 靶向肿瘤代谢通路重塑 TME, 有望成为一种增强抗肿瘤免疫的治疗策略^[3]。谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 是维持肿瘤细胞生物合成和能量供应的重要营养物质, 其代谢通路重编程是肿瘤细胞的特征性代谢表型之一。近年来, 靶向 Gln 代谢途径的抗肿瘤治疗策略备受关注, 一些 Gln 代谢抑制剂已经进入临床试验阶段, 有望成为一类新型肿瘤治疗药物。本文围绕 Gln 代谢抑制剂对 TME 中免疫细胞功能的影响, 系统综述本领域的研究进展, 以期作为靶向 Gln 代谢的新药开发提供参考。

Gln 代谢 Gln 是人体内含量最多的非必需氨基酸, 其在血浆中的含量比葡萄糖高 10 倍, 在循环总氨基酸库中的占比超过 20%, 是机体关键的碳元素和氮元素供体以及能量来源^[4]。Gln 经溶质载体家族 1 成员 5 (solute carrier family 1 member 5, SLC1A5) 氨基酸转运体转运至细胞内后, 线粒体谷氨酰胺酶 (glutaminase, GLS) 将其分解为谷氨酸和氨 (NH₃)。之后, 谷氨酸被氧化为 α -酮戊二酸进入三羧酸循环为细胞提供能量, 并参与核酸、脂质、蛋白质等生物大分子的合成; 此外, 谷氨酸作为谷胱甘肽的底物, 还参与维持细胞内氧化还原稳态。

Gln “成瘾”, 即肿瘤细胞对 Gln 依赖性增加, 是肿瘤细胞代谢重编程的特征性表现之一, Gln 代谢通路对于 TME 中诸多免疫细胞的发育和活化也起着至关重要的作用^[5]。肿瘤细胞会竞争性地从 TME 中摄取大量 Gln, 用于满足自身生物合成、生长增殖以及对抗氧化应激的需要; 而效应 T 细胞可能会因为 Gln 匮乏而导致其活性和功能受到抑制, 削弱其抗肿瘤免疫功能^[6,7]。因此, 深入探索 Gln 代谢对 TME 免疫状态和抗肿瘤免疫反应的影响具有重要意义。

Gln 代谢抑制剂对肿瘤免疫的调节作用 靶向 Gln 代谢通路的药物研发一直是肿瘤代谢疗法关注的焦点之一。近年来, 已有多项研究发现阻断 Gln 代谢可对 TME 中肿瘤细胞和免疫细胞产生“双重作用”: 一方面, 阻断 Gln 代谢能够显著抑制肿瘤细胞生长, 使肿瘤细胞“饥饿而死”; 另一方面, 阻断 Gln 代谢可促进免

疫细胞生长增殖、维持其免疫活性, 增强抗肿瘤免疫效应^[8]。除此之外, 阻断 Gln 代谢通路还可上调肿瘤细胞免疫检查点程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的表达水平, 与免疫检查点抑制剂联合可发挥协同增效的作用^[9]。目前, Gln 代谢抑制剂主要分为三大类, 即 Gln 抗代谢物、GLS 抑制剂以及 Gln 摄取抑制剂。

1 Gln 抗代谢物

1.1 6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸 (6-diazo-5-oxo-L-norleucine, DON) DON 是一种 Gln 类似物, 能够不可逆地抑制以 Gln 为底物的 10 余种酶 (如 GLS、谷氨酰胺合成酶等), 进而靶向多条 Gln 代谢通路, 故 DON 极具临床开发前景。DON 的临床研发始于 20 世纪 50 年代, 但令人遗憾的是, 其虽在 I / II 期临床试验中表现出了较好的抗肿瘤作用, 但因其具有不可耐受的毒副作用, 相关临床研究已经终止。有学者对既往的 DON 临床研究结果进行了综述, 发现使用 DON 高剂量间断给药方案的受试者, 其最大血药浓度 (c_{max}) 可达 10~20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 这可能是 DON 发生不可耐受毒副作用的重要原因。而每日使用低剂量 DON 受试者的 c_{max} 虽仅为 400~500 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 但该浓度已足以发挥药效, 且未观察到不可耐受的毒副作用^[10], 故优化 DON 的给药方案可能是解决其耐受性问题的策略之一。

胰腺癌具有低免疫原性、高免疫抑制的固有特性, 对免疫检查点抑制剂等免疫疗法不敏感。SHARMA 等^[11]报道, DON 不仅能够下调胰腺癌细胞自我更新的潜能和转移能力, 而且可以降低 TME 中的透明质酸和胶原蛋白水平, 重塑细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 结构, 有助于促进 CD68⁺ 巨噬细胞和 CD8⁺ T 细胞浸润。另外, DON 还可下调 CD8⁺ T 细胞表面 T 淋巴细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域分子 3 (T cell immunoglobulin domain and mucin domain 3, TIM-3) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 等免疫检查点蛋白的表达, 减轻免疫检查点介导的免疫抑制效应, 从而提高胰腺癌细胞对程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 抗体的敏感性, 使“冷”肿瘤变为“热”肿瘤, 提示 DON 有望成为免疫疗法的敏化剂, 或可增强免疫疗法的治疗效果。另外, SHEN 等^[12]研究发现, 在抗 CD3/CD28 抗体刺激下, 向人外周血单核细胞培养基中瞬时添加 DON 可升高初始 T 细胞和中央记忆 T 细胞亚群的比例, 但不影响 CD4/CD8 亚群; 其还可诱导嵌合抗原受体 T 细胞

(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 代谢重编程。DON 不仅保留了 CAR-T 的初始 T 细胞和中央记忆 T 细胞亚群, 而且能增强其体内外抗肿瘤活性。因此, 在 CAR-T 体外制备期间, 使用 DON 作为免疫代谢干预剂, 可能有助于进一步提高 CAR-T 疗法的效果。

1.2 DON 的前体药物 鉴于 DON 的毒副作用, 设计合适的前体药物成为应对该问题的优选方案之一。研究表明, DON 的前体药物 JHU-083 和 DRP-104 在 TME 中可经特异性酶剪切释放出 DON 而发挥作用, 能够显著提高药物作用的特异性, 降低 DON 对正常组织的毒性反应^[10]。

1.2.1 JHU-083 在多种肿瘤动物模型中, DON 的前体药物 JHU-083 均能显著抑制肿瘤生长并延长模型动物的生存期; 与此同时, JHU-083 并不损害 TME 中免疫细胞的活性, 反而可增强其功能。LEONE 等^[13]报道, 单独使用 JHU-083 即可实现荷瘤动物的持久治愈, 并产生长效免疫记忆, 阻止新肿瘤的形成和生长。JHU-083 可以通过提高 TME 中 CD8⁺ T 细胞的增殖能力、降低 PD-1 和淋巴细胞激活基因 3 表达双阳性 T 细胞的数量, 从而增强 PD-1 抑制剂的治疗效果。该研究还发现, 当 Gln 代谢途径被阻断时, 与肿瘤细胞相比, T 细胞更具可塑性和适应性, 可通过上调糖酵解和氧化磷酸化水平以维持能量和氧化还原稳态, 相关机制变化包括启用乙酸盐作为三羧酸循环的碳源、上调丙酮酸羧化酶介导的回补途径为三羧酸循环提供中间产物、上调磷酸戊糖途径等。相反, 肿瘤细胞中糖酵解、氧化磷酸化和 Gln 代谢途径之间相对孤立, 缺乏可塑性转换机制, 无法有效适应代谢环境的巨大变化。基因表达分析也显示, JHU-083 干预后, 肿瘤细胞和 T 细胞的代谢差异巨大——JHU-083 可使 TME 中活化的 T 细胞向长寿、记忆样表型转变, 表现为 T 细胞高度增殖、显著活化及效应功能增强。此外, 针对 4T1 乳腺癌模型小鼠的研究发现, JHU-083 不仅可以抑制移植瘤生长、转移, 还可显著改变 TME, 降低吡嗪胺 2, 3-双加氧酶表达和抑制性代谢产物犬尿氨酸水平, 同时抑制外周血、肿瘤原发灶和转移灶中免疫抑制细胞 [如骨髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSCs)] 的生成和招募, 从而增强抗肿瘤免疫效应^[14]。总之, 在目前的研究中, JHU-083 表现出显著的抑制肿瘤和增强抗肿瘤免疫的“双重作用”, 具有较好的临床开发价值和前景。

1.2.2 DRP-104 DON 的另一前体药物 DRP-104 (又名 sirpiglenastat) 对肿瘤细胞和免疫细胞的代谢通路也产

生了差异化作用。肿瘤代谢组学分析显示, 经 DRP-104 干预后, 肿瘤细胞的代谢特征发生了广泛变化, 表现为肿瘤代谢途径受到破坏、免疫抑制性代谢产物水平降低等; 基因表达图谱分析显示, DRP-104 能显著影响多种免疫细胞 (如 CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞、自然杀伤细胞、自然杀伤 T 细胞等) 的浸润数量及功能, 表现为增殖能力增强、耗竭程度减轻、巨噬细胞极化为 M1 型、MDSCs 等免疫抑制细胞减少等^[15]。DRP-104 可以广泛重塑 TME 中的代谢和免疫网络, 在直接抑制肿瘤代谢的同时, 可增加多种免疫细胞的浸润数量并增强其功能, 同时影响先天免疫和适应性免疫两种途径。DRP-104 不仅单药治疗的效果显著, 也可与免疫检查点抑制剂联用发挥协同增效作用。基于其独特的作用机制和疗效, DRP-104 被认为具有较好的临床开发前景和应用价值。目前 DRP-104 首个临床研究 (NCT04471415) 正在进行, 旨在评价 DRP-104 单药或与阿替利珠单抗联合使用在晚期实体瘤患者中的疗效和安全性, 研究结果值得期待。

2 GLS 抑制剂

2.1 BPTES GLS 分为肾型 GLS (GLS1) 和肝型 GLS (GLS2) 两种亚型, 其中 GLS1 在多种肿瘤中高表达。BPTES 是一款强效 GLS1 选择性变构抑制剂, 由 Elan Pharmaceuticals 公司研发。之后, 不少研发机构投入了巨大精力, 以 BPTES 为先导化合物合成了一系列新型 GLS 变构抑制剂^[16]。BPTES 可以明显抑制 *Myc* 基因驱动的肿瘤生长、延缓肿瘤进展、延长人 B 细胞淋巴瘤 P493 细胞异种移植瘤模型小鼠的生存期, 而不影响正常 T 细胞的激活^[17]。然而, 由于 BPTES 代谢稳定性差、溶解度低, 其临床前研究已经终止^[18]。尽管如此, 既往研究显示, Gln 下游代谢产物 α -酮戊二酸除了参与脂肪酸氧化外, 还可参与巨噬细胞的 M2 型极化, 而 BPTES 可以逆转这一过程——其能抑制巨噬细胞向 M2 型极化而促进巨噬细胞向 M1 型极化, 从而增强巨噬细胞抗肿瘤活性^[19]。此外, BPTES 也可上调肿瘤细胞免疫检查点 PD-L1 的表达水平, 促进 T 细胞浸润, 与抗 PD-L1 抗体具有协同作用^[9]。

2.2 CB-839 CB-839 (又名 telaglenastat) 是由 Calithera Biosciences 公司开发的一款 BPTES 衍生物, 对 GLS1 抑制效果更显著, 能够阻断 Gln 代谢物进入三羧酸循环, 从而限制细胞利用 Gln。CB-839 是目前研究最为深入的一款 GLS1 选择性抑制剂^[20]。自 2014 年始, 陆续在肺癌、肾癌、三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 等多个肿瘤领域启动了该药的临床研究。然而, CANTATA 和 KEAPSAKE 两项 II 期研

究接连失利, 未能证明 CB-839 的临床获益, Calithera Biosciences 公司已于 2021 年终止了该药的进一步研发。

在肿瘤免疫调节方面, 既往研究发现, CB-839 可以激活黑色素瘤抗原特异性 T 细胞, 增强其肿瘤杀伤活性。CB-839 与 PD-1 或 CTLA-4 抗体联用也可发挥协同作用, 增加 T 效应细胞浸润^[21]。然而, 一项针对 *STK11/Lkb1* 缺陷型肺腺癌的研究发现, CB-839 会损害 CD8⁺ T 细胞活化功能。CB-839 与 PD-1 抗体联用不仅无增效作用, 反而阻断了 CD8⁺ T 细胞的活化和克隆扩增^[22], 这与 VARGHESE 等^[21]的研究结果不一致。另外, JOHNSON 等^[23]的研究显示, Gln 会对不同的 T 细胞产生差异性影响: Gln 代谢通路能促进辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 细胞分化, 但抑制 Th1 和 CD8⁺ T 细胞活化。而 CB-839 可以通过表观遗传调控促进 Th1 和 CD8⁺ T 细胞的增殖、活化, 并调控其对白细胞介素 2 的敏感性, 同时抑制 Th17 细胞的分化、扩增及作用发挥。

2.3 IPN60090 IPN60090 是另一款以 BPTES 为先导化合物设计的全新 GLS1 选择性抑制剂。临床前研究显示, IPN60090 具有体内暴露量和靶点占有率高的特点, 理化性质优于其他 GLS 抑制剂^[24]。IPN60090 也可以通过影响 TME 调节 T 细胞代谢重编程而增强抗肿瘤免疫反应。体外研究表明, IPN-60090 可以增强 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的糖酵解活性, 使 T 细胞维持在对能量供应有利的表型状态。在动物模型中, IPN60090 和抗 PD-1 抗体同样具有协同作用, 这可能与 TME 中调节性 T 细胞减少、CD8⁺ T 细胞 / 调节性 T 细胞比例增加有关^[25]。

3 Gln 摄取抑制剂 V-9302 是一款 Gln 摄取抑制剂, 可特异性地抑制 SLC1A5、溶质载体家族 38 成员 2、溶质载体家族 7 成员 5 等多种氨基酸转运体而阻断肿瘤细胞摄取 Gln^[26]。V-9302 具有显著的体内外抗肿瘤活性, 其抗肿瘤作用比 CB-839 更强^[27]。与其他乳腺癌亚型相比, TNBC 更具 Gln “成瘾”性^[28]。TNBC 细胞常常高表达 Gln 转运体以及 GLS, 以适应高 Gln 的代谢需求。TNBC 细胞会剥夺 TME 中 CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞所需的 Gln, 减少其数量, 抑制其功能, 继而进一步削弱其抗肿瘤免疫效应, 这可能是 TNBC 对免疫疗法反应较差的原因之一。EDWARDS 等^[29]探索了 V-9302 对 TNBC 的治疗作用, 结果发现, V-9302 能够选择性阻断 TNBC 细胞对 Gln 的摄取, 且能使 TME 中的 CD8⁺ T 细胞通过上调其他替代转运体的表达来维持 Gln 的摄取, 同时还可增强 CD8⁺ T 细胞的杀伤效应。该研究结果表明, V-9302 可优先抑制

肿瘤细胞的 Gln 代谢, 遏制其营养剥夺效应, 有利于免疫细胞恢复营养摄取以维持正常的活性和功能, 有望成为一种极具潜力的抗肿瘤治疗手段。另外, 基于 EO771 乳腺癌模型小鼠的研究发现, V-9302 在发挥肿瘤抑制作用的同时, 肿瘤间质中的 Gln 浓度也明显增加, 这有助于提高 T 细胞对 Gln 的利用率, 进而显著上调抗肿瘤免疫效应, 增加肿瘤部位 CD8⁺ T 细胞活化数量, 从而提高乳腺癌细胞对 PD-1 抗体的敏感性^[8]。另外, V-9302 也可上调免疫检查点 PD-L1 的表达水平, 促进 T 细胞浸润, 与抗 PD-L1 抗体具有协同作用^[9]。以上研究结果提示, V-9302 不仅能显著抑制肿瘤生长, 而且能明显增强抗肿瘤免疫效应。

综上, Gln 代谢抑制剂调节抗肿瘤免疫反应的机制复杂多样, 主要包括: (1) 优先抑制肿瘤细胞 Gln 代谢通路, 消除 TME 中肿瘤细胞参与的 Gln 竞争, 释放 Gln 供免疫细胞使用, 增加间质 Gln 浓度, 提高 T 细胞对 Gln 的利用率; (2) 下调 CD8⁺ T 细胞 TIM-3 和 CTLA-4 免疫检查点蛋白表达, 减轻免疫检查点介导的免疫抑制效应; (3) 上调肿瘤细胞免疫检查点 PD-L1 的表达水平, 与免疫检查点抑制剂联合发挥协同增效作用; (4) 重塑 ECM 结构, 促进免疫细胞浸润; (5) 促进 CD8⁺ T 细胞上调替代的 Gln 转运体; (6) T 细胞相比肿瘤细胞更具可塑性和适应性, 可通过启动其他代谢途径有效应对 Gln 通路阻断导致的代谢应激; (7) 促进巨噬细胞向 M1 型极化, 增强巨噬细胞抗肿瘤活性。机制示意图见图 1。

展望 随着肿瘤代谢领域研究的日渐“升温”, Gln 代谢通路也日益成为肿瘤研究关注的焦点和热点。最近几年, Gln 代谢抑制剂调控肿瘤免疫的相关研究成果密集发表, 证实了 Gln 代谢抑制剂具有抑制肿瘤生长增殖和增强抗肿瘤免疫效应的“双重作用”, 且与免疫检查点抑制剂具有协同作用, 展示了良好的临床开发价值和前景。

尽管针对 Gln 代谢抑制剂的研究已经取得了初步进展, 但目前仍然面临诸多挑战。例如: (1) TME 中各类细胞代谢模式复杂易变, 具有极大的异质性和可塑性。当前研究仅聚焦 TME 中的一部分细胞, 要想全面掌握用药后各类细胞的变化还面临着巨大的困难。(2) 目前仅在临床前研究中观察到 Gln 代谢抑制剂能呈现“双重作用”, 但尚未经临床研究验证。(3) 多项 CB-839 临床研究结果不尽如人意, 未显示出临床获益, 为该类药物的研发蒙上了一层阴影。(4) 尚缺乏有效的生物标志物用于精准识别获益优势人群, Gln 代谢抑制剂的总体疗效有可能被无效人群稀

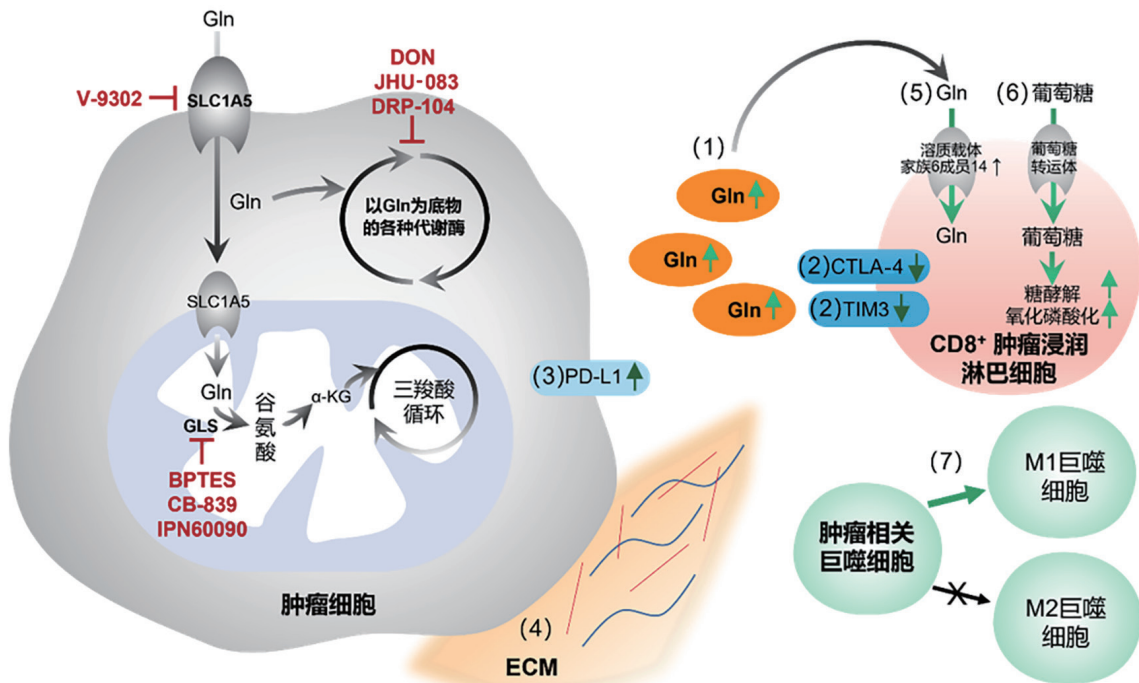


图 1 谷氨酰胺 (Gln) 代谢抑制剂调节肿瘤免疫的机制示意图 SLC1A5: 溶质载体家族 1 成员 5, GLS: 谷氨酰胺酶, α -KG: α -酮戊二酸; PD-L1: 程序性死亡受体配体 1, ECM: 细胞外基质, CTLA-4: 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4, TIM-3: T 淋巴细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域分子 3. \uparrow : 升高; \downarrow : 降低

释。(5) 长期使用 Gln 代谢抑制剂可能导致旁路重编程途径激活, 绕过被抑制的靶通路产生耐药问题。(6) 使用 Gln 代谢抑制剂导致的免疫检查点 PD-L1 表达上调可能会增加免疫逃逸的风险。(7) 个别研究报道了不一致的结果, 部分学者发现阻断 Gln 代谢会损害 CD8⁺ T 细胞的活化功能, 这可能与肿瘤类型、驱动基因、Gln 利用率或 TME 代谢状态的异质性有关, 尚需开展进一步研究。

总之, 深入剖析肿瘤细胞和免疫细胞中 Gln 代谢的作用和差异性, 将有助于相关学者开发新的靶向 Gln 代谢的治疗策略。提高 Gln 代谢抑制剂治疗效果的重要途径之一就是促使其发挥“双重作用”。今后学者在研究中可重点关注如下几个方面内容: (1) 兼顾考察研究药物对肿瘤细胞和免疫细胞的作用, 重视在免疫系统背景下确证研究药物的“双重作用”, 提高药物研发的成功率。可尝试应用单细胞测序、代谢组学等技术探索研究药物更详细的作用机制, 全方位了解药物对 TME 中各类细胞的影响; 还可尝试应用 3D 肿瘤球体或患者来源的肿瘤类器官与免疫细胞共培养技术进行不同 TME 特征的个性化代谢建模, 模拟 TME 中各类细胞之间的代谢扰动, 识别研究药物的差异性作用^[30, 31]。(2) 在推进临床研究的同时重视药效学生物标志物的开发, 识别获益优势人群, 实现基于生物标志物的患者分层。(3) 开发 Gln 代谢抑

制剂与免疫治疗、化疗、肿瘤疫苗等疗法的联合治疗策略, 以应对单药治疗的局限性, 提高疗效并降低耐药性。

[参考文献]

[1] XIA LZ, OYANG L, LIN JG, *et al.* The cancer metabolic reprogramming and immune response [J] . Mol Cancer, 2021, 20 (1) : 28.

[2] LIM AR, RATHMELL WK, RATHMELL JC. The tumor microenvironment as a metabolic barrier to effector T cells and immunotherapy [J] . eLife, 2020, 9: e51815.

[3] BADER JE, VOSS K, RATHMELL JC. Targeting metabolism to improve the tumor microenvironment for cancer immunotherapy [J] . Mol Cell, 2020, 78 (6) : 1019-1033.

[4] STINE ZE, SCHUG ZT, SALVINO JM, *et al.* Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology [J] . Nat Rev Drug Discov, 2022, 21 (2) : 141-162.

[5] MA GF, ZHANG ZL, LI P, *et al.* Reprogramming of glutamine metabolism and its impact on immune response in the tumor microenvironment [J] . Cell Commun Signal, 2022, 20 (1) : 114.

[6] LI XY, WENES M, ROMERO P, *et al.* Navigating metabolic pathways to enhance antitumour immunity and immunotherapy [J] . Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16 (7) : 425-441.

[7] O'SULLIVAN D, SANIN DE, PEARCE EJ, *et al.* Metabolic interventions in the immune response to cancer [J] . Nat Rev

- Immunol, 2019, 19 (5) : 324–335.
- [8] LI Q, ZHONG XF, YAO WC, *et al.* Inhibitor of glutamine metabolism V9302 promotes ROS-induced autophagic degradation of B7H3 to enhance antitumor immunity [J] . J Biol Chem, 2022, 298 (4) : 101753.
- [9] BYUN JK, PARK M, LEE S, *et al.* Inhibition of glutamine utilization synergizes with immune checkpoint inhibitor to promote antitumor immunity [J] . Mol Cell, 2020, 80 (4) : 592–606.
- [10] LEMBERG KM, VORNOV JJ, RAIS R, *et al.* We're not "DON" yet: optimal dosing and prodrug delivery of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine [J] . Mol Cancer Ther, 2018, 17 (9) : 1824–1832.
- [11] SHARMA NS, GUPTA VK, GARRIDO VT, *et al.* Targeting tumor-intrinsic hexosamine biosynthesis sensitizes pancreatic cancer to anti-PD1 therapy [J] . J Clin Invest, 2020, 130 (1) : 451–465.
- [12] SHEN L, XIAO Y, ZHANG C, *et al.* Metabolic reprogramming by *ex vivo* glutamine inhibition endows CAR-T cells with less-differentiated phenotype and persistent antitumor activity [J] . Cancer Lett, 2022, 538 : 215710.
- [13] LEONE RD, ZHAO L, ENGLERT JM, *et al.* Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion [J] . Science, 2019, 366 (6468) : 1013–1021.
- [14] OH M, SUN I, ZHAO L, *et al.* Targeting glutamine metabolism enhances tumor-specific immunity by modulating suppressive myeloid cells [J] . J Clin Invest, 2020, 130 (7) : 3865–3884.
- [15] YOKOYAMA Y, ESTOK TM, WILD R. Sirpigenastat (DRP-104) induces antitumor efficacy through direct, broad antagonism of glutamine metabolism and stimulation of the innate and adaptive immune systems [J] . Mol Cancer Ther, 2022, 21 (10) : 1561–1572.
- [16] ZIMMERMANN SC, DUVALL B, TSUKAMOTO T. Recent progress in the discovery of allosteric inhibitors of kidney-type glutaminase [J] . J Med Chem, 2019, 62 (1) : 46–59.
- [17] XIANG Y, STINE ZE, XIA JS, *et al.* Targeted inhibition of tumor-specific glutaminase diminishes cell-autonomous tumorigenesis [J] . J Clin Invest, 2015, 125 (6) : 2293–2306.
- [18] XU X, MENG Y, LI L, *et al.* Overview of the development of glutaminase inhibitors: achievements and future directions [J] . J Med Chem, 2019, 62 (3) : 1096–1115.
- [19] LIU PS, WANG HP, LI XY, *et al.* α -ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming [J] . Nat Immunol, 2017, 18 (9) : 985–994.
- [20] SONG M, KIM S, IM CY, *et al.* Recent development of small molecule glutaminase inhibitors [J] . Curr Top Med Chem, 2018, 18 (6) : 432–443.
- [21] VARGHESE S, PRAMANIK S, WILLIAMS LJ, *et al.* The glutaminase inhibitor CB-839 (telaglenastat) enhances the antimelanoma activity of T-cell-mediated immunotherapies [J] . Mol Cancer Ther, 2021, 20 (3) : 500–511.
- [22] BEST SA, GUBSER PM, SETHUMADHAVAN S, *et al.* Glutaminase inhibition impairs CD8 T cell activation in STK11-*lkb1*-deficient lung cancer [J] . Cell Metab, 2022, 34 (6) : 874–887.
- [23] JOHNSON MO, WOLF MM, MADDEN MZ, *et al.* Distinct regulation of Th17 and Th1 cell differentiation by glutaminase-dependent metabolism [J] . Cell, 2018, 175 (7) : 1780–1795.
- [24] SOTH MJ, LE K, di FRANCESCO ME, *et al.* Discovery of IPN60090, a clinical stage selective glutaminase-1 (GLS-1) inhibitor with excellent pharmacokinetic and physicochemical properties [J] . J Med Chem, 2020, 63 (21) : 12957–12977.
- [25] SUZUKI E, MOLINA J, SPENCER ND, *et al.* The GLS1 inhibitor IPN60090 enhances antitumor immune response through metabolic reprogramming of T cells and impacts on the tumor microenvironment [J] . Cancer Res, 2021, 81 (Suppl 13) : 2338.
- [26] BROER A, FAIRWEATHER S, BROER S. Disruption of amino acid homeostasis by novel ASCT2 inhibitors involves multiple targets [J] . Front Pharmacol, 2018, 9 : 785.
- [27] SCHULTE ML, FU A, ZHAO P, *et al.* Pharmacological blockade of ASCT2-dependent glutamine transport leads to antitumor efficacy in preclinical models [J] . Nat Med, 2018, 24 (2) : 194–202.
- [28] ALTMAN BJ, STINE ZE, DANG CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy [J] . Nat Rev Cancer, 2016, 16 (10) : 619–634.
- [29] EDWARDS DN, NGWA VM, RAYBUCK AL, *et al.* Selective glutamine metabolism inhibition in tumor cells improves antitumor T lymphocyte activity in triple-negative breast cancer [J] . J Clin Invest, 2021, 131 (4) : e140100.
- [30] ELIA I, HAIGIS MC. Metabolites and the tumour microenvironment: from cellular mechanisms to systemic metabolism [J] . Nat Metab, 2021, 3 (1) : 21–32.
- [31] KAYMAK I, WILLIAMS KS, CANTOR JR, *et al.* Immunometabolic interplay in the tumor microenvironment [J] . Cancer Cell, 2021, 39 (1) : 28–37.