

微环境调控肿瘤代谢的研究*

尹 淼** 李金涛 王义平 雷群英**

(复旦大学肿瘤医院肿瘤研究所和生物医学研究院肿瘤代谢实验室, 上海 200032)

摘要 20 世纪 20 年代, 奥托·瓦博格首次发现肿瘤细胞在正常氧的情况下优先利用糖酵解的现象。近一个世纪以来, 细胞代谢在肿瘤发生发展中的作用引起了广泛的关注。其基本机制是肿瘤细胞在营养匮乏的环境中通过劫持、重塑不同的细胞代谢途径, 包括合成和分解途径, 从而为其生存和增殖提供生物大分子原料; 而这些代谢途径改变和代谢物的变化通过转录、表观、翻译和翻译后修饰等不同机制来调控细胞的生命活动, 从而在肿瘤发生发展中起着至关重要的作用。因此, 代谢异常是肿瘤的十大特征之一。近年来, 随着对癌基因和抑癌基因的突变以及各类生长因子和下游信号通路的深入研究, 特别是近十年对肿瘤细胞所处的微环境在肿瘤发生发展中的关键作用不断阐明, 人们逐步认识到肿瘤细胞和其所处微环境的相互作用对肿瘤代谢的重塑产生重要的影响, 因此揭示微环境对肿瘤细胞代谢的调控机制, 将为肿瘤的诊断和治疗提供新的靶点和合理化治疗方案, 从而提高肿瘤病人的生存率及其生活质量。

关键词 肿瘤代谢, 糖酵解, 癌基因抑癌基因, 肿瘤微环境
学科分类号 R73

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0246

在生命漫长进化过程中, 细胞不断演化发展出复杂的代谢调控网络系统以适应各种生理状态。肿瘤细胞通过细胞代谢的系统重编程提供其异常增殖的原料。这些代谢的变化涉及到细胞分裂所需能量的产生, 细胞内氧化还原状态的调控, 以及营养物质摄取后的分解与合成, 进而改变细胞内外代谢物的流量, 并重新分配到相应的代谢途径中, 从而满足维持细胞恶性转化表型的需求。近年来, 对肿瘤生物学的深入研究也极大地拓展了我们对肿瘤的认识, 肿瘤的发生发展受到癌基因、抑癌基因的突变以及各类生长因子和下游信号通路的调控。此外, 肿瘤并非由均一化的肿瘤细胞组成。恰恰相反, 肿瘤是一种由不同细胞类型和细胞外基质分子以及非均一化的肿瘤细胞共同构成的复杂组织。本文将对肿瘤微环境和细胞内外信号对肿瘤代谢的调控新进展进行综述。

1 肿瘤的代谢重塑

肿瘤细胞生存于一种压力应激环境, 各种重要营养物质如葡萄糖、谷氨酰胺、氧等处于动态变化。因此其主要生物大分子包括多糖、蛋白质、脂

类、核酸合成以及能量和 NADPH 的产生都会发生改变以适应其生存和增殖的需要(图 1)。

1.1 糖酵解与“Warburg 效应”

奥托·瓦博格等^[1]最早在试验中观察到, 在体外培养环境中存在充分的葡萄糖和氧含量时, 肿瘤组织可以大量摄取葡萄糖。但有趣的是, 肿瘤细胞通过糖酵解产生的丙酮酸并没有和线粒体内的三羧酸循环 (TCA cycle) 耦联, 而是转化成乳酸。早期研究认为造成这种肿瘤代谢转化现象的原因是线粒体呼吸功能损伤^[2]。但后续的研究显示由线粒体功能障碍引发的肿瘤并不常见, 而且线粒体的氧化磷酸化功能对细胞的恶性转化是不可或缺的^[3-5]。也有研究认为在肿瘤发生早期血供不足造成缺氧, 进而导致肿瘤细胞通过糖酵解快速产生 ATP 并生成乳酸促进肿瘤发展^[6]。最近十余年的研究提示肿瘤

* 国家重大科学研究计划(2015CB910400)和国家自然科学基金(81430057)资助项目。

** 通讯联系人。

尹 淼. E-mail: miaoyin@fudan.edu.cn

雷群英. E-mail: qlqi@fudan.edu.cn

收稿日期: 2017-06-30, 接受日期: 2017-07-04

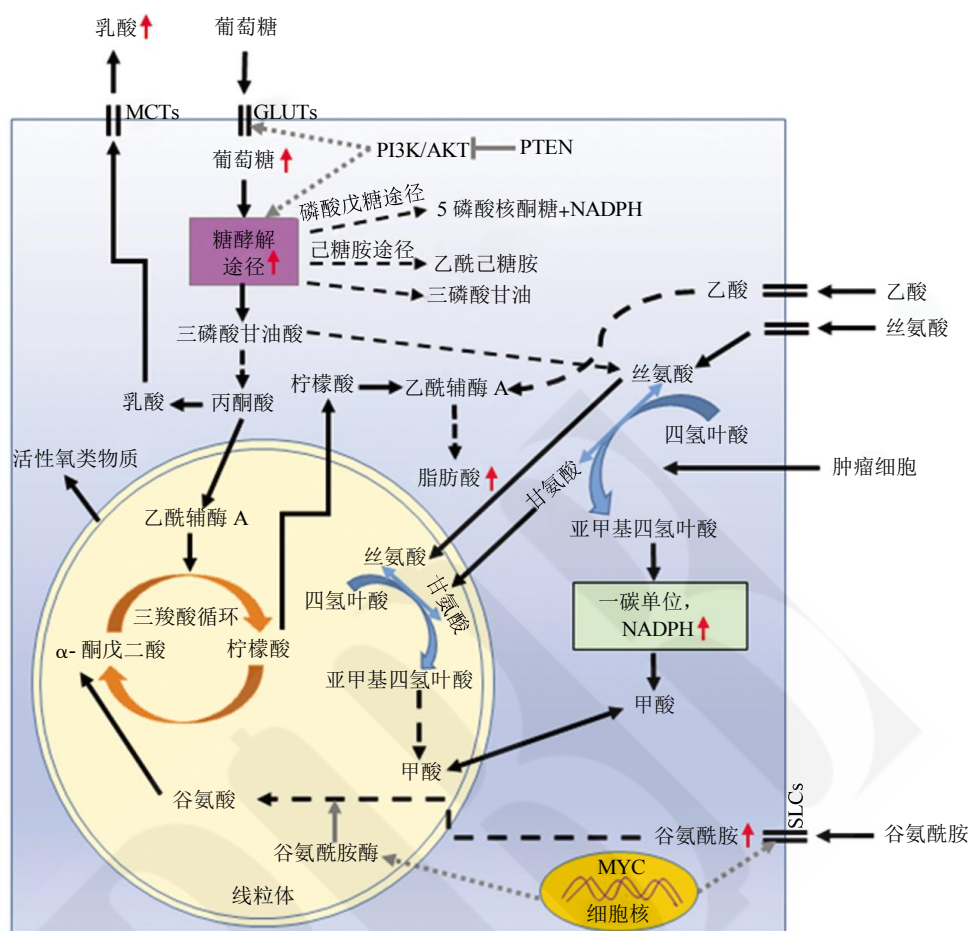


Fig. 1 Metabolic reprogramming of cancer cells

图1 肿瘤细胞代谢通路的重塑

肿瘤细胞内信号通路的异常改变调控葡萄糖、氨基酸、一碳单位、脂类相关代谢通路,维持肿瘤细胞生存和增殖,如提供生物大分子合成所需的前体物等。GLUTs:葡萄糖转运蛋白;MCTs:单羧酸转运蛋白;SLCs:谷氨酰胺转运蛋白。

细胞需要合成大量生物大分子如核酸、蛋白质、脂类等满足其生长和增殖的需求。葡萄糖通过糖酵解转化成乳酸的过程中,不同分支途径可以产生丰富的前体物满足肿瘤细胞合成生物大分子的需求^[7-8]。如6-磷酸葡萄糖可以通过磷酸戊糖途径生成5-磷酸核酮糖和NADPH分别维持核糖核酸和脂类的合成,进一步研究发现磷酸戊糖途径在肿瘤发生发展中发挥重要作用^[9-10]。糖酵解途径产生的6-磷酸果糖通过接受谷氨酰胺的氨基生成6-磷酸葡糖胺,进而经己糖胺生物途径合成乙酰己糖胺参与细胞内广泛的糖基化反应,如糖蛋白修饰和细胞外基质分子合成。值得注意的是,肿瘤细胞中O-(连接)-N-乙酰葡糖胺(O-GlcNAc)糖基化修饰增强,提示糖基化修饰是肿瘤细胞感知细胞内营养状态、调控关键信号转导并重塑代谢的重要方式^[11]。此外,肿瘤细胞中1,6二磷酸果糖裂解产生的磷酸二羟丙酮发

生酰基化后转化为三磷酸甘油,为细胞膜结构的合成提供磷脂原料^[12-13]。而糖酵解途径中的磷酸二羟丙酮继续催化生成的3-磷酸甘油酸在磷酸甘油酸脱氢酶作用下进入丝氨酸合成途径。近年来,研究发现磷酸甘油酸脱氢酶促进肿瘤细胞增殖并且在多种肿瘤中发生基因扩增^[14-15]。特别是磷酸甘油酸脱氢酶介导的丝氨酸代谢进一步通过参与一碳代谢在肿瘤发展中发挥重要作用(后文详述)。

肿瘤发生过程中癌基因和抑癌基因的突变导致各类生长因子调控的细胞信号通路异常活化,这些活化的信号通路不仅提供促进肿瘤细胞生存和增殖的信号,而且广泛调控细胞代谢网络,促进肿瘤的发生发展。磷脂酰肌醇3-激酶(PI3Ks)信号通路是调控糖酵解的主要信号通路。在多种肿瘤中抑癌基因PTEN发生突变失活,导致PI3K信号通路活化,进而激活下游蛋白激酶AKT分子磷酸化糖酵解途

径的多种关键酶, 活化的 PI3K-AKT 信号通路还可以促进细胞膜表面葡萄糖转运蛋白的表达, 共同促进糖酵解^[16]。雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 与不同分子组成两类复合体 mTORC1 和 mTORC2, 受到不同信号通路的调节。mTORC1 可促进细胞内蛋白质、脂类和核苷酸的合成, 并且能够促进磷酸戊糖途径和转录因子 HIF1 α 的翻译, 进而上调多个糖酵解关键酶的表达, 是协调细胞内信号通路和代谢的关键分子。PI3-AKT 信号通路能够抑制 mTOR 的抑制分子结节性硬化分子 2(TSC2)激活 mTORC1, 促进糖酵解^[17]。其他的生长因子信号通路, 如 Ras 和 Src 生长信号可促进膜葡萄糖转运蛋白的转录^[18]。

1.2 氨基酸代谢

氨基酸是生物合成过程的碳源和氮源, 广泛参与蛋白质、核酸、脂类等大分子合成, 以及谷胱甘肽、葡萄糖胺、多胺等分子的生成。为满足肿瘤细胞的生存和增殖, 多种氨基酸的代谢也处于失调状态, 并在肿瘤发生发展中发挥重要作用。

谷氨酰胺是除葡萄糖外另一种被肿瘤细胞大量摄取的营养物质。进行体外细胞培养时, 谷氨酰胺的浓度是其他氨基酸浓度的 10 倍以上。因此, 细胞的存活和快速增殖存在“谷氨酰胺依赖”, 以满足其生物合成和能量需求。摄入细胞内的谷氨酰胺转化为谷氨酸后被催化生成 α -酮戊二酸(α -KG)进入三羧酸循环提供碳源, 不仅可用于产生 ATP 以满足能量需求, 还可转变为柠檬酸并转运至细胞质中生成乙酰辅酶 A, 为脂肪酸和胆固醇合成提供前体物质^[19]。抑制谷氨酰胺代谢可降低线粒体呼吸和还原力生成, 进而增强胰腺癌等肿瘤细胞对氧化应激的敏感性并抑制细胞增殖^[20]。谷氨酰胺还可在细胞内多种转氨酶作用下提供氨基, 参与非必需氨基酸包括丙氨酸、天冬氨酸、丝氨酸等的合成。此外, 谷氨酰胺可为嘌呤和嘧啶等核苷的合成提供氮源^[19]。研究还显示谷氨酰胺具有其他重要生物学功能, 如调控细胞内氧化还原状态、细胞自噬、糖胺合成、表观遗传等^[21]。值得注意的是, 研究发现细胞内谷氨酰胺、亮氨酸和精氨酸等氨基酸的浓度可以被特定感受器 mTORC1 感知, 进而产生更广泛的调控作用^[17]。MYC 信号通路可通过调节细胞膜谷氨酰胺转运蛋白和线粒体内谷氨酰胺代谢酶, 包括多种核苷酸合成酶的表达进而调控谷氨酰胺的代谢^[22-23]。

近年来其他氨基酸代谢在不同肿瘤中的作用也

被不断阐明。如必需氨基酸中的支链氨基酸(亮氨酸、缬氨酸和异亮氨酸)和相关代谢酶支链氨基酸转氨酶可促进神经胶质瘤、肺癌、胰腺癌和慢性粒细胞白血病的发生发展^[24-27]。

1.3 一碳代谢

丝氨酸由于在细胞内参与一碳循环(又称叶酸循环), 因此在肿瘤代谢中处于非常重要的地位。细胞可以通过膜转运蛋白摄入丝氨酸, 也可利用前述糖酵解的中间产物 3-磷酸甘油酸和谷氨酸在细胞内从头合成。丝氨酸作为主要的一碳单位供体, 由丝氨酸羟甲基转移酶催化生成亚甲基四氢叶酸和甘氨酸参与叶酸在线粒体和胞质中循环^[28]。此外, 甘氨酸也可通过酶催化提供一碳单位生成亚甲基四氢叶酸。亚甲基四氢叶酸在线粒体中经历一系列氧化反应生成甲叉亚甲基四氢叶酸、甲酸四氢叶酸等。甲酸四氢叶酸可参与线粒体内 tRNA 的甲酰化, 更多的则转化为甲酸转运至细胞质中, 重新催化还原生成携带一碳的四氢叶酸类物质, 参与嘌呤和嘧啶的合成^[29-30]。胞质中的一碳四氢叶酸类物质还能够将甲基转移到同型半胱氨酸, 通过甲硫氨酸循环生成 S-腺苷酰甲硫氨酸, 从而广泛参与细胞内甲基化反应, 如组蛋白甲基化和 DNA 甲基化。因此, 细胞内的物质代谢对表观遗传调控发挥重要作用^[31]。特别值得注意的是, 携带一碳的四氢叶酸类物质在线粒体氧化过程中产生大量的 NADPH 维持细胞内氧化还原状态^[32]。近年来的研究结果显示在肿瘤中丝氨酸和一碳代谢发生显著变化。在肿瘤病人中丝氨酸代谢途径和一碳代谢中的一些关键酶编码基因(如磷酸甘油酸脱氢酶和亚甲基四氢叶酸脱氢酶 2)发生扩增, 并且和病人生存期降低显著相关^[14-15, 33]。此外, 我们的研究也发现与一碳代谢相耦联的甲硫氨酸循环的关键酶, 甲硫氨酸腺苷转移酶 II α (MAT II α)受到乙酰化修饰后发生降解, 而在肝癌组织中其乙酰化水平下降。而且叶酸可以抑制 MAT II α 乙酰化促进肝癌细胞增殖^[29]。进一步研究发现 MYC 和 KRAS 信号通路可分别调控丝氨酸和一碳代谢通路关键酶的表达, 影响肿瘤细胞中的一碳代谢^[34]。

1.4 脂代谢

正常生理条件下脂类合成代谢主要在肝脏、脂肪和哺乳期的乳腺组织中进行, 为机体组织细胞提供能量和参与细胞膜结构合成, 维持细胞完整性和介导信号转导^[35]。肿瘤中脂肪酸和胆固醇合成途径处于活化状态, 包括乙酰-CoA 羧化酶(ACC)、脂

脂肪酸合成酶(FASN)、ATP 柠檬酸裂解酶(ACLY)等代谢酶在多种肿瘤中表达升高^[36-37]。拉曼光谱测定显示肿瘤细胞中的脂肪酸和胆固醇组成的脂滴含量显著高于正常细胞^[38]。深入研究显示蛋白质分子的乙酰化修饰可抑制 ACLY 通过泛素化系统降解,促进肿瘤生长^[39]。有趣的是,在缺氧等应激情况下,葡萄糖来源的乙酰辅酶 A 减少,肿瘤细胞可以利用乙酸作为替代碳源生成乙酰辅酶 A,进而促进脂类合成^[40-41]。最新研究发现,高转移性肿瘤细胞中涉及脂质的摄取和转运,脂质的合成和细胞内分布,以及脂肪酸的氧化等相关的基因高表达,特别是细胞膜上脂肪酸受体 CD36 表达升高,而且抑制 CD36 分子的功能可以显著抑制肿瘤的转移^[42]。转录因子固醇调节元件结合蛋白家族(SREBPs)负责调控的靶基因编码包括胆固醇代谢通路的分子,如低密度脂蛋白受体分子^[43]。PI3K-AKT 信号通路也可以通过活化 mTORC1 促进 SREBP 的靶基因转录,从而调控肿瘤细胞内脂代谢^[35]。

1.5 细胞能量感受与代谢

细胞内存在能量感受分子感知细胞在不同营养环境中的能量需求。研究发现腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)可以与腺嘌呤核苷酸相互作用,对细胞内能量感受和调控起关键作用。当细胞处于缺乏能量状态,即 AMP/ADP 浓度相对与 ATP 浓度升高时,AMP 可以与抑癌基因 *LKB1* 协同作用磷酸化激活

AMPK,活化的 AMPK 促进分解代谢产生 ATP,如增强细胞葡萄糖摄入、糖酵解、脂肪酸氧化及自噬等,并相应地抑制消耗 ATP 的生理过程,如细胞运动以及细胞生长、增殖所需的物质合成代谢。因此,AMPK 是平衡细胞内合成代谢和分解代谢的检查点^[44-45]。在肿瘤中常见有 AMPK 途径的改变,其活化和抑制更多地依赖所在肿瘤细胞中激活的上游信号通路。如在很多肿瘤中发现 *LKB1* 突变与 AMPK 途径受到抑制^[46]。mTOR 是细胞内的另一个重要的能量感受系统。如前所述, mTORC1 受到 PI3K-AKT 信号通路调节感受细胞内多种氨基酸浓度的改变,进而调节自噬等生物学过程。研究还显示 AMPK 也可以通过磷酸化 Raptor 抑制 mTORC1 的活性^[47]。此外,依赖于 NAD⁺ 的去乙酰化酶 sirtuin 是细胞感受氧化还原状态,调控能量代谢重要蛋白^[48-49]。

2 肿瘤微环境

长期以来,对肿瘤的研究集中于肿瘤细胞自身。除肿瘤细胞外,肿瘤组织中还存在大量的基质细胞、细胞外基质分子(ECMs)、各种细胞因子和生长因子等信号分子,以及细胞生长所需营养物和分泌到细胞外的各类代谢产物等。这些肿瘤细胞外的细胞和分子共同构成了维持肿瘤生长的微环境,在肿瘤的发生发展过程中起着重要的作用(图 2)。

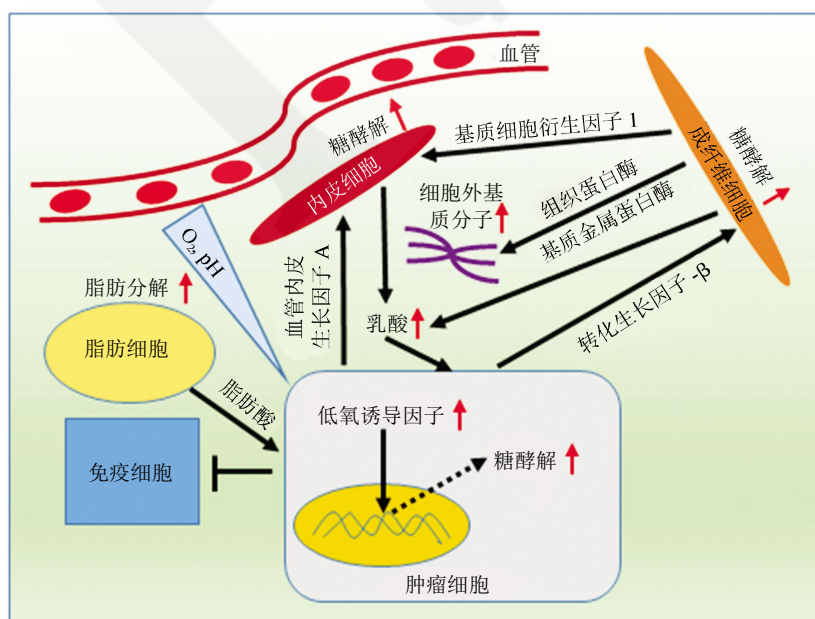


Fig. 2 Metabolic reprogramming of cancer microenvironment and reciprocal interactions between cancer cells and stromal cells

图 2 肿瘤微环境中肿瘤细胞和基质细胞的代谢变化和相互作用

肿瘤微环境中,基质细胞(成纤维细胞、脂肪细胞、内皮细胞和免疫炎症细胞等)和肿瘤细胞相互作用,释放代谢物等调控因子至微环境影响肿瘤细胞的代谢,促进肿瘤的发生发展。

2.1 肿瘤微环境的基质细胞

在实体肿瘤组织中, 存在于肿瘤细胞周围基质中的细胞类型依据其组织来源可分为免疫细胞和间充质细胞. 免疫细胞包括巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤(NK)细胞以及 T 淋巴细胞. 间充质细胞则由成纤维细胞、脂肪细胞、血管内皮细胞和周细胞组成^[50]. 这些基质细胞和肿瘤细胞通过旁分泌或细胞-细胞间的直接作用, 改变各类细胞的代谢, 抑制免疫细胞的免疫识别监视功能和抗肿瘤作用, 促进肿瘤组织内的慢性炎症样反应, 影响肿瘤内血管形成. 进一步, 这些基质细胞特别是成纤维细胞的改变还能重构肿瘤三维基质环境. 以上这些肿瘤微环境的变化都可能促进肿瘤的发生、增殖、侵袭和转移^[50].

2.2 肿瘤微环境的 ECMs 和理化特征

肿瘤组织中除了细胞成份外, 存在大量 ECM 分子, 包括胶原蛋白、纤连蛋白、层黏连蛋白、肌腱蛋白 C 等. 这些分子相互交联构成了维持肿瘤三维形态的基质^[51]. 它们不仅维持基质机械张力, 还可以通过细胞膜表面受体整合素和细胞进行通讯. 在肿瘤中这些 ECM 分子分泌增加并且被各种蛋白酶作用造成肿瘤三维结构重构, 如细胞外基质硬度增强^[52]. 有趣的是, 细胞与细胞外基质的黏附对细胞代谢也有重要作用. 当细胞失去细胞外基质黏附可以抑制糖代谢和线粒体呼吸功能, 造成细胞合成能量减少, 细胞内活性氧增加^[53]. 细胞包括肿瘤细胞和基质细胞分泌到胞外的蛋白除了上述维持三维结构的分子, 还有大量的生长因子、细胞因子、趋化因子等, 这些因子都可与细胞膜表面受体结合激活细胞内下游信号通路调控包括代谢在内的各种细胞生物学行为, 促进肿瘤进展. 此外, 由于肿瘤内血管的不完整性造成的功能缺陷以及肿瘤细胞的快速增殖和糖酵解反应增强产生大量乳酸和其他代谢产物, 造成肿瘤内部氧分和营养物质供应不足, pH 值下降. 因此机械硬度增强, 低氧和代谢物蓄积是肿瘤微环境重要的理化性质改变^[51].

2.3 肿瘤细胞对肿瘤微环境代谢压力的适应性

生理环境下, 组织器官中的细胞可调节代谢活动以适应细胞内外环境的刺激, 从而维护组织器官的稳态. 肿瘤发生发展的过程中, 由于肿瘤细胞内的驱动基因突变以及微环境的异常变化, 对肿瘤细胞形成持续的代谢压力, 肿瘤细胞可发生代谢重塑利用不同营养物质提供生物合成原料, 以适应肿瘤不同发展阶段面临的微环境压力应激, 维持肿瘤细

胞的生存.

缺氧诱导因子 1, 2(HIF-1, 2)是 β 亚基和不同的 α 亚基组成的转录因子, 也是由细胞应对低氧的主要分子. 在正常生理情况下, HIF 被 VHL 介导通过泛素化途径降解^[54]. 但在低氧时, HIF 分子在细胞内稳定性增强. HIF-1 可以促进葡萄糖转运蛋白和糖酵解通路中多个代谢酶的基因表达, 促进糖酵解, 如通过促进丙酮酸脱氢酶激酶 1(PDK1)表达抑制丙酮酸脱氢酶, 并上调乳酸脱氢酶 A(LDHA)和乳酸转运蛋白 MCT4 基因表达, 从而抑制丙酮酸进入线粒体参加 TCA 循环, 降低细胞耗氧量^[55]. 此外, 肿瘤中高表达的低酶活性的 M2 型丙酮酸激酶可以和 HIF-1 相互作用进而通过 HIF-1 促进自身基因转录上调^[56]. 不同肿瘤中癌基因相关信号通路(如 PI3K-AKT)活化、抑癌基因(LKB、VHL、琥珀酸脱氢酶和延胡索酸水合酶)的突变等都可以激活 HIF-1.

细胞代谢中消耗氧分子的氧化还原反应以及电子传递链会产生活性氧物质(ROS), 如超氧化物、过氧化氢等. 它们可以和蛋白质、脂类、核酸等大分子物质反应, 从而损伤这些大分子的生物学功能. 缺氧或 KRAS 获得突变等因素都可以造成肿瘤细胞内 ROS 水平升高. 细胞内 ROS 水平的适度提高可以活化促癌信号通路, 如 ROS 和磷酸化酶反应活化 MAPK 和 AKT 信号通路^[57]. 然而水平进一步升高时, ROS 可以造成 DNA 损伤, 影响基因组稳定性, 诱导基因突变. 当细胞内 ROS 浓度过高时会产生细胞毒性效应导致细胞死亡. 因此肿瘤细胞会利用抗氧化系统清除过高浓度的 ROS, 适应微环境中的氧化应激压力促进肿瘤的发生发展. 如糖酵解的磷酸戊糖途径产生的 NADPH 是细胞内重要的还原剂, NADPH 通过谷胱甘肽和硫氧还蛋白途径清除细胞内 ROS^[57]. 此外, 氧化应激压力下还可以通过稳定细胞内转录因子 NRF2 分子激活下游靶基因发挥抗氧化作用^[58].

正常代谢反应中, 异柠檬酸脱氢酶 1, 2 (IDH1/2)催化底物生成 α -KG. 有趣的是, 研究发现, IDH1/2 在多种肿瘤中发生突变, 并伴随代谢物 2-羟基戊二酸(2-HG)浓度增高^[59-60], 进一步研究发现, 发生突变的 IDH1/2 获得了新的酶活, 催化异柠檬酸生成 2-HG^[60-61]. 2-HG 是一个重要的表观遗传调控因子, 可以抑制去甲基化酶, 影响 DNA 和组蛋白甲基化在肿瘤发生发展中的重要作用^[62]. 基于此, 2-HG 被认为是一种致癌代谢物.

糖酵解产生的丙酮酸在乳酸脱氢酶(LDH)作用下转化为乳酸,后者可以通过细胞膜受体单羧酸协同转运蛋白(MCT1-4)分泌到细胞外或被细胞摄入。不同肿瘤细胞以及肿瘤细胞与基质细胞之间均可发生乳酸转运,以满足肿瘤细胞能量代谢需求。乳酸甚至作为细胞信号分子调控基质细胞,在肿瘤发生发展中起着重要作用^[63]。LDHA在低氧状态下也可以获得新的活性,催化2-HG的生成^[64]。

肿瘤细胞通过代谢重编程适应微环境的各种压力应激,包括对抗肿瘤药物产生耐药性。糖酵解途径中的代谢酶能促进肿瘤的耐药性。如LDH有两种亚型LDH-A, B。前者具有更高酶活性,在肿瘤中高表达,在肿瘤发生发展中发挥重要作用^[65],在对紫杉醇耐药的乳腺癌细胞中发现LDH-A表达升高,抑制LDH-A可显著增强乳腺癌细胞对紫杉醇的药物敏感性^[66]。此外,脂类代谢的酶FASN能促进聚ADP-核糖聚合酶1(PARP-1)基因表达,增强DNA修复,伴有FASN高表达的乳腺和胰腺导管腺癌病人易对引起DNA损伤的抗肿瘤药阿霉素和米托蒽醌产生耐药^[67]。

3 肿瘤干细胞代谢

肿瘤组织中的肿瘤细胞具有非均一性,不同细胞克隆的功能和生物学行为都有差异。其中的一类肿瘤细胞亚群,具有正常组织干细胞的干性,保持自我更新和多向分化的潜能,这类肿瘤细胞被称为肿瘤干细胞。这些细胞生长缓慢易转移,并且容易产生耐药,引起肿瘤复发^[68]。正常干细胞和相对应的分化细胞的代谢不同,代谢重编程甚至是造成细胞干性的关键因素^[69]。肿瘤干细胞代谢也具有自身特点。目前不同肿瘤组织中的干细胞可以被不同的干细胞标记物鉴定,如乳腺肿瘤干细胞具有CD44⁺CD24^{low};胰腺癌干细胞有CD133⁺;而肺癌干细胞和肝癌干细胞分别表达SP或CD133和CD49f^[68]。值得注意的是,肿瘤干细胞代谢改变也存在差异。如在乳腺癌中,果糖-1,6-二磷酸酶(FBP1)的基因表达受到启动子甲基化抑制,引起肿瘤细胞葡萄糖摄入和糖酵解增强,并抑制氧化磷酸化,降低细胞耗氧量。这种代谢变化造成肿瘤细胞获得干性^[70]。相反的,CD133⁺胰腺导管腺癌干细胞中氧化磷酸化增强,糖酵解被抑制。细胞对线粒体抑制剂敏感^[71]。更有研究发现,干细胞标记物NANOG可以激活脂肪酸氧化(FAO),抑制线粒体氧化磷酸化,维持肝肿瘤干细胞的干性和耐药

性^[72]。肿瘤微环境在肿瘤发生发展中具有关键作用,这些干细胞代谢的差异性很可能是由不同肿瘤组织的肿瘤微环境生长因子或代谢物的差异造成的。

4 肿瘤微环境中间充质细胞的代谢

4.1 肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)代谢

成纤维细胞存在于正常组织的结缔组织中,分泌ECMs,如胶原蛋白、层连蛋白、纤连蛋白等。这些ECM分子交联形成组织三维架构。肿瘤组织中的成纤维细胞被肿瘤细胞通过旁分泌或直接相互作用而激活为CAF,在肿瘤的发生和发展中起重要作用^[73]。肿瘤微环境中的肿瘤细胞和CAF之间存在“反向Warburg效应”。肿瘤细胞通过释放活性氧类物质,造成CAF的氧化应激发生代谢重编程,细胞内代谢转向糖酵解,细胞膜乳酸转运受体MCT4表达升高,将代谢物乳酸等释放入肿瘤微环境中,被MCT1表达升高的肿瘤细胞摄取供给线粒体产能,促进非依赖于血管生成的肿瘤形成^[74-76]。此外,TGF- β 或PDGF激活CAF时可下调IDH3 α ,通过抑制PHD2稳定HIF-1 α 的蛋白水平,促进CAF的糖酵解^[77]。CAF还可以调控氨基酸的代谢影响肿瘤微环境中的肿瘤细胞和其他基质细胞。如利用CAF和MCF-7乳腺癌细胞株的共培养,显示MCF-7细胞可以利用CAF来源的谷氨酰胺促进线粒体氧化过程,并产生耐药性^[78]。更有研究提示CAF利用色氨酸和精氨酸的代谢产物还可以影响肿瘤微环境中的免疫细胞活化和免疫监控^[79]。另有报道,雌激素可通过G蛋白耦联的雌激素受体,上调CAF中FASN表达^[80]。以上这些研究显示CAF可以和肿瘤微环境中的其他基质细胞和肿瘤细胞相互作用,通过代谢重塑对肿瘤发展发挥关键作用。

4.2 内皮细胞代谢和血管形成

生理条件下,血管通过运输营养物质和氧气运走代谢产物和二氧化碳维持正常组织器官稳态。在机体创伤、炎症等病理条件修复时具有快速形成新生血管的能力,特别是肿瘤内的新生血管在肿瘤细胞存活和生长中起关键作用。新生血管形成过程中血管内皮生长因子(VEGF)与血管内皮细胞膜受体结合转导信号,诱导静止的血管内皮细胞分化成特定有迁移能力的顶端细胞和增殖能力的干细胞,促进新生血管出芽。同时血管内皮细胞释放血小板源生长因子(PDGF)和其他生长因子募集周细胞环绕

新生血管形成稳定成熟的新生血管^[81]。相比正常组织中的新生血管, 肿瘤内新生血管形态和功能显著异常, 血管管径增大、血管内皮细胞间连接缺失、环绕新生血管的周细胞排列紊乱、基底膜变薄、血管通透性增大, 这些形态异常造成肿瘤血管物质运输功能损害, 形成肿瘤微环境内缺乏氧和营养物而代谢物堆积^[82]。与肿瘤细胞代谢相似, 血管内皮细胞自身代谢也是以糖酵解为主, 特别是糖酵解途径产生的 ATP 是血管内皮细胞主要的能量供应方式。6-磷酸果糖-2-激酶糖/果糖-2, 6-2 磷酸化酶 3(PFKFB3)是血管内皮细胞糖酵解途径的关键酶, VEGF 可以促进 PFKFB3 蛋白的表达和糖酵解, 体外和体内实验还发现血管内皮细胞的迁移和新生血管出芽也依赖于 PFKFB3。有趣的是, 抑制 PFKFB3 并未造成血管内皮细胞能量应激, 而是使血管内皮细胞处于静止状态, 降低蛋白质合成和细胞增殖, 减少耗能^[83]。糖酵解的磷酸戊糖途径也对血管内皮细胞的生物学功能有重要作用。磷酸戊糖途径产生的 NADPH 可以协同内皮细胞内一氧化氮(NO)合成酶促进血管生成的效应分子一氧化氮的生成^[84]。抑制 6-磷酸葡萄糖脱氢酶也抑制了血管内皮细胞的增生和迁移^[85]。也有报道表明, 抑制谷氨酰胺代谢可诱导人脐静脉内皮细胞衰老, 提示谷氨酰胺在血管内皮细胞能量代谢中起一定作用^[86]。

4.3 脂肪细胞的代谢

肿瘤微环境中脂肪细胞在肿瘤发生发展中的作用直到近年才在卵巢癌、乳腺癌等肿瘤中被阐明。如脂肪细胞和乳腺癌或卵巢癌细胞共培养可以刺激脂肪细胞释放白介素 6 或 8, 以及基质金属蛋白酶(MMPs)促进肿瘤细胞侵袭转移。肿瘤微环境中被肿瘤细胞活化的脂肪细胞又称为肿瘤相关脂肪细胞(CAAs)^[87-88]。CAAs 和卵巢癌细胞共培养还能导致这两种细胞代谢的变化, CAAs 脂解作用增强, 提供脂类原料给卵巢癌细胞, 而卵巢癌细胞脂肪酸 β 氧化和脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)表达均增强。进一步的研究揭示 FABP4 是调控共培养的脂肪细胞和卵巢癌细胞代谢重编程的关键分子^[88]。此外, 在乳腺癌中也发现类似的改变, 被乳腺癌细胞活化的 CAAs 内脂类内容物减少, 而脂肪细胞以旁分泌方式释放脂肪细胞因子或直接提供代谢物如脂肪酸和甘油促进乳腺癌细胞内的脂肪酸 β 氧化^[89]。

4.4 微环境中潜在的肿瘤代谢诊疗标记物和靶点

肿瘤发生发展过程中的代谢重塑的特点, 可以为临床肿瘤诊断、治疗和预后判断提供更多的有效

生物标记物和治疗靶点。基于肿瘤细胞摄取葡萄糖增加和糖酵解增强, 目前正电子发射型计算机断层显像(PET)在临床肿瘤诊断中得到了广泛的应用。将 ^{18}F 标记葡萄糖(^{18}F -FDG)注射入病人体内后, 追踪 ^{18}F -FDG 的代谢聚集, 可以发现肿瘤原发和转移灶, 以及判断抗肿瘤治疗效果^[90]。此外, 利用肿瘤细胞摄取谷氨酰胺增强, 目前用 ^{18}F 标记谷氨酰胺追踪肿瘤的发生也正处于临床实验阶段^[91]。其他的利用代谢变化的影像技术也在发展中, 如使用 ^{13}C 超极化磁共振(MRI)成像追踪肿瘤病人体内丙酮酸向乳酸的转变和磁共振检测 2-HG^[92-93]。鉴于肿瘤微环境中肿瘤细胞与基质细胞的相互作用和代谢异同, 增加了筛选代谢靶点的复杂性。如雷帕霉素特异性抑制 mTORC1 信号通路, 可以抑制肿瘤细胞增殖和诱导凋亡, 但抑制免疫细胞 mTORC1 信号可造成免疫抑制^[94], 而已糖激酶抑制剂 2-脱氧-D-葡萄糖可以有效抑制糖酵解, 同时还可以激活抗肿瘤免疫反应, 目前在神经胶质瘤临床试验中取得较好的结果^[95]。此外, 一些针对缺氧和酸性肿瘤微环境的治疗方案也在发展中, 如干扰 HIF-1 的转录、合成和聚合的抑制剂和提高微环境 pH 值的碱性药物, 以及乳酸转运蛋白和质子泵抑制剂等, 均处在临床前或临床试验中^[95]。

5 结论与展望

细胞内癌基因和抑癌基因突变产生的内部信号以及肿瘤微环境的外部信号网络, 共同作用引发的代谢改变在肿瘤发生发展过程中起关键作用。因此, 阐明肿瘤细胞感受和应对细胞内突变和肿瘤微环境的各种应激压力而引发代谢重塑的机制, 可以辅助设计以代谢为靶点的、更有效的精准诊疗方案, 甚至在肿瘤发生前通过对肿瘤相关的代谢高危人群进行营养物摄入和代谢的合理干预精准预防肿瘤的发生。

参 考 文 献

- [1] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol*, 1927, **8**(6): 519-530
- [2] Warburg O. [Origin of cancer cells]. *Oncologia*, 1956, **9**(2): 75-83
- [3] Frezza C, Gottlieb E. Mitochondria in cancer: not just innocent bystanders. *Semin Cancer Biol*, 2009, **19**(1): 4-11
- [4] Funes J M, Quintero M, Henderson S, *et al.* Transformation of human mesenchymal stem cells increases their dependency on oxidative phosphorylation for energy production. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(15): 6223-6228
- [5] Tan A S, Baty J W, Dong L F, *et al.* Mitochondrial genome

- acquisition restores respiratory function and tumorigenic potential of cancer cells without mitochondrial DNA. *Cell Metab*, 2015, **21**(1): 81–94
- [6] Gatenby R A, Gillies R J. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*, 2004, **4**(11): 891–899
- [7] Vander Heiden M G, Cantley L C, Thompson C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, **324**(5930): 1029–1033
- [8] Pavlova N N, Thompson C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*, 2016, **23**(1): 27–47
- [9] Lin R, Elf S, Shan C, *et al.* 6-Phosphogluconate dehydrogenase links oxidative PPP, lipogenesis and tumour growth by inhibiting LKB1-AMPK signalling. *Nat Cell Biol*, 2015, **17**(11): 1484–1496
- [10] Kowalik M A, Columbano A, Perra A. Emerging role of the pentose phosphate pathway in hepatocellular carcinoma. *Front Oncol*, 2017, **7**: 87
- [11] Ferrer C M, Sodi V L, Reginato M J. O-GlcNAcylation in cancer biology: linking metabolism and signaling. *J Mol Biol*, 2016, **428**(16): 3282–3294
- [12] Agranoff B W, Hajra A K. The acyl dihydroxyacetone phosphate pathway for glycerolipid biosynthesis in mouse liver and Ehrlich ascites tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1971, **68**(2): 411–415
- [13] Pollock R J, Hajra A K, Agranoff B W. The relative utilization of the acyl dihydroxyacetone phosphate and glycerol phosphate pathways for synthesis of glycerolipids in various tumors and normal tissues. *Biochim Biophys Acta*, 1975, **380**(3): 421–435
- [14] Locasale J W, Grassian A R, Melman T, *et al.* Phosphoglycerate dehydrogenase diverts glycolytic flux and contributes to oncogenesis. *Nat Genet*, 2011, **43**(9): 869–874
- [15] Samanta D, Semenza G L. Serine synthesis helps hypoxic cancer stem cells regulate redox. *Cancer Res*, 2016, **76**(22): 6458–6462
- [16] Cairns R A, Harris I S, Mak T W. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer*, 2011, **11**(2): 85–95
- [17] Saxton R A, Sabatini D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*, 2017, **169**(2): 361–371
- [18] Murakami T, Nishiyama T, Shirotani T, *et al.* Identification of two enhancer elements in the gene encoding the type 1 glucose transporter from the mouse which are responsive to serum, growth factor, and oncogenes. *J Biol Chem*, 1992, **267**(13): 9300–9306
- [19] Zhang J, Pavlova N N, Thompson C B. Cancer cell metabolism: the essential role of the nonessential amino acid, glutamine. *EMBO J*, 2017, **36**(10): 1302–1315
- [20] Wang Y P, Zhou W, Wang J, *et al.* Arginine methylation of MDH1 by CARM1 inhibits glutamine metabolism and suppresses pancreatic cancer. *Mol Cell*, 2016, **64**(4): 673–687
- [21] Still E R, Yuneva M O. Hopefully devoted to Q: targeting glutamine addiction in cancer. *Br J Cancer*, 2017, **116**(11): 1375–1381
- [22] Wise D R, Deberardinis R J, Mancuso A, *et al.* Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(48): 18782–18787
- [23] Gao P, Tchernyshyov I, Chang T C, *et al.* c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature*, 2009, **458**(7239): 762–765
- [24] Tonjes M, Barbus S, Park Y J, *et al.* BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-type IDH1. *Nat Med*, 2013, **19**(7): 901–908
- [25] Mayers J R, Torrence M E, Danai L V, *et al.* Tissue of origin dictates branched-chain amino acid metabolism in mutant Kras-driven cancers. *Science*, 2016, **353**(6304): 1161–1165
- [26] Dey P, Baddour J, Muller F, *et al.* Genomic deletion of malic enzyme 2 confers collateral lethality in pancreatic cancer. *Nature*, 2017, **542**(7639): 119–123
- [27] Hattori A, Tsunoda M, Konuma T, *et al.* Cancer progression by reprogrammed BCAA metabolism in myeloid leukaemia. *Nature*, 2017, **545**(7655): 500–504
- [28] Locasale J W. Serine, glycine and one-carbon units: cancer metabolism in full circle. *Nat Rev Cancer*, 2013, **13**(8): 572–583
- [29] Tucker E J, Hershman S G, Kohrer C, *et al.* Mutations in MTFMT underlie a human disorder of formylation causing impaired mitochondrial translation. *Cell Metab*, 2011, **14**(3): 428–434
- [30] Mentch S J, Locasale J W. One-carbon metabolism and epigenetics: understanding the specificity. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, **1363**(1): 91–98
- [31] Fan J, Ye J, Kamphorst J J, *et al.* Quantitative flux analysis reveals folate-dependent NADPH production. *Nature*, 2014, **510** (7504): 298–302
- [32] Nilsson R, Jain M, Madhusudhan N, *et al.* Metabolic enzyme expression highlights a key role for MTHFD2 and the mitochondrial folate pathway in cancer. *Nat Commun*, 2014, **5**: 3128
- [33] Yang H B, Xu Y Y, Zhao X N, *et al.* Acetylation of MAT1alpha represses tumour cell growth and is decreased in human hepatocellular cancer. *Nat Commun*, 2015, **6**(6973)
- [34] Yang M, Vousden K H. Serine and one-carbon metabolism in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2016, **16**(10): 650–662
- [35] Rohrig F, Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2016, **16**(11): 732–749
- [36] Currie E, Schulze A, Zechner R, *et al.* Cellular fatty acid metabolism and cancer. *Cell Metab*, 2013, **18**(2): 153–161
- [37] Zaidi N, Swinnen J V, Smans K. ATP-citrate lyase: a key player in cancer metabolism. *Cancer Res*, 2012, **72**(15): 3709–3714
- [38] Tirinato L, Liberale C, Di Franco S, *et al.* Lipid droplets: a new player in colorectal cancer stem cells unveiled by spectroscopic imaging. *Stem Cells*, 2015, **33**(1): 35–44
- [39] Lin R, Tao R, Gao X, *et al.* Acetylation stabilizes ATP-citrate lyase to promote lipid biosynthesis and tumor growth. *Mol Cell*, 2013, **51**(4): 506–518
- [40] Gao X, Lin S H, Ren F, *et al.* Acetate functions as an epigenetic metabolite to promote lipid synthesis under hypoxia. *Nat Commun*, 2016, **7**: 11960
- [41] Comerford S A, Huang Z, Du X, *et al.* Acetate dependence of tumors. *Cell*, 2014, **159**(7): 1591–1602

- [42] Pascual G, Avgustinova A, Mejetta S, *et al.* Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36. *Nature*, 2017, **541**(7635): 41–45
- [43] Guo D, Bell E H, Mischel P, *et al.* Targeting SREBP-1-driven lipid metabolism to treat cancer. *Curr Pharm Des*, 2014, **20** (15): 2619–2626
- [44] Carling D. AMPK signalling in health and disease. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, **45**: 31–37
- [45] Iommarini L, Ghelli A, Gasparre G, *et al.* Mitochondrial metabolism and energy sensing in tumor progression. *Biochim Biophys Acta*, 2017, **1858**(8): 582–590
- [46] Momcilovic M, Shackelford D B. Targeting LKB1 in cancer-exposing and exploiting vulnerabilities. *Br J Cancer*, 2015, **113**(4): 574–584
- [47] Gwinn D M, Shackelford D B, Egan D F, *et al.* AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell*, 2008, **30**(2): 214–226
- [48] Simmons G E, Jr, Pruitt W M, Pruitt K. Diverse roles of SIRT1 in cancer biology and lipid metabolism. *Int J Mol Sci*, 2015, **16**(1): 950–965
- [49] Kimmelman A C, White E. Autophagy and tumor metabolism. *Cell Metab*, 2017, **25**(5): 1037–1043
- [50] Spaw M, Anant S, Thomas S M. Stromal contributions to the carcinogenic process. *Mol Carcinog*, 2017, **56**(4): 1199–1213
- [51] Oudin M J, Weaver V M. Physical and chemical gradients in the tumor microenvironment regulate tumor cell invasion, migration, and metastasis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2016, **81**: 189–205
- [52] Nagelkerke A, Bussink J, Rowan A E, *et al.* The mechanical microenvironment in cancer: How physics affects tumours. *Semin Cancer Biol*, 2015, **35**: 62–70
- [53] Grassian A R, Coloff J L, Brugge J S. Extracellular matrix regulation of metabolism and implications for tumorigenesis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2011, **76**: 313–324
- [54] Pugh C W, Ratcliffe P J. The von Hippel-Lindau tumor suppressor, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) degradation, and cancer pathogenesis. *Semin Cancer Biol*, 2003, **13**(1): 83–89
- [55] Nakazawa M S, Keith B, Simon M C. Oxygen availability and metabolic adaptations. *Nat Rev Cancer*, 2016, **16**(10): 663–673
- [56] Luo W, Hu H, Chang R, *et al.* Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. *Cell*, 2011, **145**(5): 732–744
- [57] Sabharwal S S, Schumacker P T. Mitochondrial ROS in cancer: initiators, amplifiers or an Achilles' heel? *Nat Rev Cancer*, 2014, **14**(11): 709–721
- [58] Cairns R A, Mak T W. Fire and water: Tumor cell adaptation to metabolic conditions. *Exp Cell Res*, 2017, **356**(2): 204–208
- [59] Yan H, Parsons D W, Jin G, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*, 2009, **360**(8): 765–773
- [60] Gross S, Cairns R A, Minden M D, *et al.* Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations. *J Exp Med*, 2010, **207**(2): 339–344
- [61] Ward P S, Patel J, Wise D R, *et al.* The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell*, 2010, **17**(3): 225–234
- [62] Lu C, Ward P S, Kapoor G S, *et al.* IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature*, 2012, **483**(7390): 474–478
- [63] Doherty J R, Cleveland J L. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *J Clin Invest*, 2013, **123**(9): 3685–3692
- [64] Intlekofer A M, Dematteo R G, Venneti S, *et al.* Hypoxia induces production of L-2-hydroxyglutarate. *Cell Metab*, 2015, **22** (2): 304–311
- [65] Zhao D, Zou S W, Liu Y, *et al.* Lysine-5 acetylation negatively regulates lactate dehydrogenase A and is decreased in pancreatic cancer. *Cancer Cell*, 2013, **23**(4): 464–476
- [66] Zhou M, Zhao Y, Ding Y, *et al.* Warburg effect in chemosensitivity: targeting lactate dehydrogenase-A re-sensitizes taxol-resistant cancer cells to taxol. *Mol Cancer*, 2010, **9**: 33
- [67] Wu X, Dong Z, Wang C J, *et al.* FASN regulates cellular response to genotoxic treatments by increasing PARP-1 expression and DNA repair activity *via* NF-kappaB and SP1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(45): E6965–6973
- [68] Deshmukh A, Deshpande K, Arfuso F, *et al.* Cancer stem cell metabolism: a potential target for cancer therapy. *Mol Cancer*, 2016, **15**(1): 69
- [69] Shyh-Chang N, Ng H H. The metabolic programming of stem cells. *Genes Dev*, 2017, **31**(4): 336–346
- [70] Dong C, Yuan T, Wu Y, *et al.* Loss of FBP1 by Snail-mediated repression provides metabolic advantages in basal-like breast cancer. *Cancer Cell*, 2013, **23**(3): 316–331
- [71] Sancho P, Burgos-Ramos E, Tavera A, *et al.* MYC/PGC-1alpha balance determines the metabolic phenotype and plasticity of pancreatic cancer stem cells. *Cell Metab*, 2015, **22**(4): 590–605
- [72] Chen C L, Uthaya Kumar D B, Punj V, *et al.* NANOG metabolically reprograms tumor-initiating stem-like cells through tumorigenic changes in oxidative phosphorylation and fatty acid metabolism. *Cell Metab*, 2016, **23**(1): 206–219
- [73] Yin M, Soikkeli J, Jahkola T, *et al.* TGF-beta signaling, activated stromal fibroblasts, and cysteine cathepsins B and L drive the invasive growth of human melanoma cells. *Am J Pathol*, 2012, **181**(6): 2202–2216
- [74] Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, *et al.* The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle*, 2009, **8**(23): 3984–4001
- [75] Migneco G, Whitaker-Menezes D, Chiavarina B, *et al.* Glycolytic cancer associated fibroblasts promote breast cancer tumor growth, without a measurable increase in angiogenesis: evidence for stromal-epithelial metabolic coupling. *Cell Cycle*, 2010, **9** (12): 2412–2422
- [76] Whitaker-Menezes D, Martinez-Outschoorn U E, Lin Z, *et al.*

- Evidence for a stromal-epithelial "lactate shuttle" in human tumors: MCT4 is a marker of oxidative stress in cancer-associated fibroblasts. *Cell Cycle*, 2011, **10**(11): 1772–1783
- [77] Zhang D, Wang Y, Shi Z, *et al.* Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by IDH3alpha downregulation. *Cell Rep*, 2015, **10**(8): 1335–1348
- [78] Ko Y H, Lin Z, Flomenberg N, *et al.* Glutamine fuels a vicious cycle of autophagy in the tumor stroma and oxidative mitochondrial metabolism in epithelial cancer cells: implications for preventing chemotherapy resistance. *Cancer Biol Ther*, 2011, **12**(12): 1085–1097
- [79] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2016, **16**(9): 582–598
- [80] Santolla M F, Lappano R, De Marco P, *et al.* G protein-coupled estrogen receptor mediates the up-regulation of fatty acid synthase induced by 17beta-estradiol in cancer cells and cancer-associated fibroblasts. *J Biol Chem*, 2012, **287**(52): 43234–43245
- [81] Carmeliet P, Jain R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011, **473**(7347): 298–307
- [82] Azzi S, Hebda J K, Gavard J. Vascular permeability and drug delivery in cancers. *Front Oncol*, 2013, **3**: 211
- [83] De Bock K, Georgiadou M, Schoors S, *et al.* Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting. *Cell*, 2013, **154**(3): 651–663
- [84] Leopold J A, Zhang Y Y, Scribner A W, *et al.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase overexpression decreases endothelial cell oxidant stress and increases bioavailable nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**(3): 411–417
- [85] Leopold J A, Walker J, Scribner A W, *et al.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase modulates vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *J Biol Chem*, 2003, **278**(34): 32100–32106
- [86] Unterluggauer H, Mazurek S, Lener B, *et al.* Premature senescence of human endothelial cells induced by inhibition of glutaminase. *Biogerontology*, 2008, **9**(4): 247–259
- [87] Dirat B, Bochet L, Dabek M, *et al.* Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res*, 2011, **71**(7): 2455–2465
- [88] Nieman K M, Kenny H A, Penicka C V, *et al.* Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med*, 2011, **17**(11): 1498–1503
- [89] Hoy A J, Balaban S, Saunders D N. Adipocyte-tumor cell metabolic crosstalk in breast cancer. *Trends Mol Med*, 2017, **23**(5): 381–392
- [90] Messa C, Bettinardi V, Picchio M, *et al.* PET/CT in diagnostic oncology. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, **48**(2): 66–75
- [91] Lieberman B P, Ploessl K, Wang L, *et al.* PET imaging of glutaminolysis in tumors by 18F-(2S,4R)4-fluoroglutamine. *J Nucl Med*, 2011, **52**(12): 1947–1955
- [92] Gutte H, Hansen A E, Johannesen H H, *et al.* The use of dynamic nuclear polarization (13)C-pyruvate MRS in cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, **5**(5): 548–560
- [93] Andronesi O C, Kim G S, Gerstner E, *et al.* Detection of 2-hydroxyglutarate in IDH-mutated glioma patients by *in vivo* spectral-editing and 2D correlation magnetic resonance spectroscopy. *Sci Transl Med*, 2012, **4**(116): 116ra114
- [94] Law B K. Rapamycin: an anti-cancer immunosuppressant? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, **56**(1): 47–60
- [95] Gupta S, Roy A, Dwarakanath B S. Metabolic cooperation and competition in the tumor microenvironment: implications for therapy. *Front Oncol*, 2017, **7**: 68

Regulatory Role of Cancer Microenvironment in Cancer Metabolism*

YIN Miao**, LI Jin-Tao, WANG Yi-Ping, LEI Qun-Ying**

(Cancer Institute, Fudan University Cancer Hospital and Cancer Metabolism Laboratory,
Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract Cell metabolism has been widely studied in cancer development since Otto Warburg's description of overwhelmed glycolysis in cancer cells in the 1920s. Accumulated evidence demonstrates that cancer cells upon hypoxia and nutrient stress could hijack and reprogram variously metabolic pathways, including anabolism and catabolism, to produce essential precursors for biomass synthesis to sustain cell survival and proliferation. In addition, metabolic alterations control cellular events at multiple levels such as transcription, epigenetics, translation and posttranslational modification, eventually play an essential role during cancer initiation and progression. Therefore, dysregulation of cancer metabolism has been generally recognized as one of the ten hallmarks of cancer. During last three decades, especially in the recent decade, studies on oncogenes, tumor suppressors, growth factor-associated signaling pathways, and cancer microenvironment, which sequentially take center stage of cancer biology research, reveal that the cancer metabolism is regulated by reciprocal interaction between cancer cells and surrounding microenvironment. Elucidating the function and mechanism of cancer microenvironment-mediated metabolism reprogramming will provide potential biomarkers and therapeutic targets and fundamentally improve diagnosis and prognosis of cancer patients.

Key words cancer metabolism, glycolysis, oncogene, tumor suppressor gene, cancer microenvironment

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0246

* This work was supported by grants from Ministry of Science and Technology of China (2015CB910400) and The National Natural Science Foundation of China (81430057).

**Corresponding author.

YIN Miao. E-mail: miaoyin@fudan.edu.cn

LEI Qun-Ying. E-mail: qlei@fudan.edu.cn

Received: June 30, 2017 Accepted: July 4, 2017