

DOI: 10.13376/j.cblls/2022061

文章编号: 1004-0374(2022)05-0525-07

肿瘤代谢对免疫细胞的影响

赵敏, 黄承浩*

(厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 厦门 361102)

摘要: Warburg 效应表明肿瘤细胞利用有氧糖酵解获取能量。肿瘤细胞代谢异常改变, 除了满足自身生长的需求, 肿瘤细胞代谢改变也会调节免疫微环境中的各种免疫细胞的功能, 以此促进肿瘤免疫逃逸。近年来越来越多的研究聚焦在肿瘤代谢上, 以期望寻找更好的治疗肿瘤的方法和药物。本文对肿瘤代谢及代谢产物对微环境中的抗肿瘤免疫细胞和免疫抑制性细胞的影响进行综述, 阐述了靶向肿瘤代谢在肿瘤治疗上的重要意义。

关键词: 肿瘤代谢; 免疫逃逸; 肿瘤治疗

中图分类号: R392.1; R730.5 **文献标志码:** A

The influence of tumor metabolism on immune cells

ZHAO Min, HUANG Cheng-Hao*

(National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases,
Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: The Warburg effect indicates that tumor cells use aerobic glycolysis to acquire energy. There are some abnormal changes in metabolic pathways of tumor cells. Except satisfying the need of their own growth, changes in tumor metabolism can also regulate the function of immune cells thus promoting tumor immune escape. Now more and more studies focus on tumor metabolism to find better therapy and medicine. This review summarizes the influences of tumor metabolism on antitumor immune cells and immunosuppressive cells, and points that targeting tumor metabolism has great importance on tumor treatment.

Key words: tumor metabolism; immune escape; tumor treatment

肿瘤的发展需要满足两个条件: 获取快速生长所需的营养物质和逃避免疫系统的抑制作用。肿瘤是一种结构复杂的组织, 由肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞等细胞成分以及非细胞成分组成, 它们之间存在着密切的相互作用。肿瘤细胞快速增殖需要大量营养物质, 而免疫细胞如 T 细胞的激活同样需要葡萄糖、蛋白质、脂质等营养物质的积累。因此, 肿瘤细胞为了满足自身快速增长的需求, 其代谢模式竞争性抑制了免疫细胞对所需物质的摄取。此外, 肿瘤代谢造成的肿瘤微环境的变化, 如酸性、低氧也会影响抗肿瘤免疫细胞和免疫抑制性细胞的功能, 如效应 T 细胞 (effector T cells, Teffs)、树突状细胞 (dendritic cells, DCs)、自然杀伤细胞 (natural kill cells, NKs)、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs)、

骨髓来源的抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 等, 使肿瘤躲避免疫监视 (图 1)。了解这些影响将有助于推进癌症治疗研究。因此, 本文对目前肿瘤代谢影响肿瘤免疫的研究进展进行了综述。

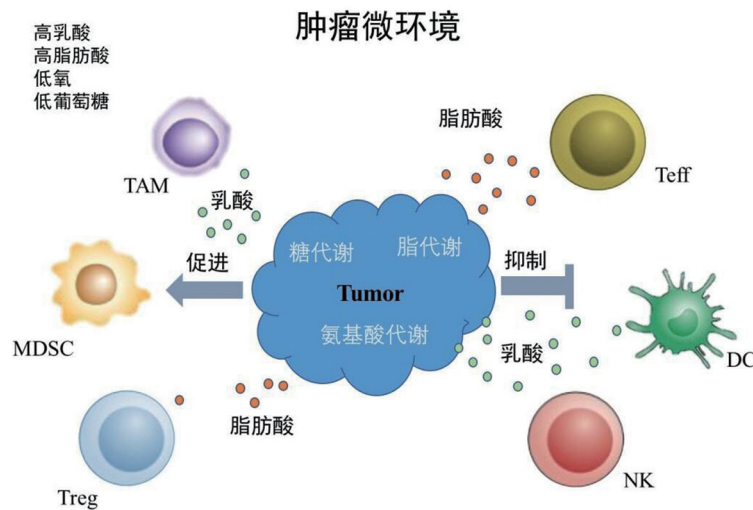
1 肿瘤代谢的改变

在 20 世纪初, Warburg 发现了肿瘤代谢异常现象: 肝癌细胞在氧气充足情况下始终优先通过糖

收稿日期: 2021-11-23; 修回日期: 2022-01-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(81571990)

*通信作者: E-mail: huangchenghao@xmu.edu.cn



肿瘤异常代谢造成了高乳酸、高脂肪酸、低氧、低葡萄糖的肿瘤微环境，抑制抗肿瘤免疫细胞Teff、DC和NK的功能，促进了免疫抑制细胞TAM、MDSC和Treg的功能。

图1 肿瘤代谢影响免疫细胞

酵解代谢葡萄糖生成ATP，这就是Warburg效应^[1]。与正常细胞相比，肿瘤细胞具有产生自主增殖信号、能对抗生长抑制信号、细胞处于无限增殖状态等特征。为了满足肿瘤细胞快速增殖所需要的能量和物质基础，肿瘤代谢异常活跃，在糖代谢、氨基酸代谢、脂代谢等方面均发生了代谢重编程，这也被认为是癌症的标志之一^[2]。细胞可用的关键营养物质包括葡萄糖、氨基酸和脂肪酸。葡萄糖是肿瘤细胞最重要的能量来源。这些营养物质被摄取并转化用于中枢代谢，中枢代谢包括分解代谢（如糖酵解和三羧酸循环）以及为大分子合成提供前体的合成代谢途径^[3]。糖酵解相较于氧化磷酸化产能效率低，但产生速度快。这种过程对肿瘤细胞生长极为有利，还可以通过增加脂类、氨基酸等的生物合成，以满足对细胞膜、核膜、线粒体膜等生物膜的需求，维持细胞氧化还原水平，促进肿瘤生长。肿瘤代谢的重塑使得受肿瘤影响的不同生理活动之间发生有利于肿瘤的异常相互作用（包括营养共享、营养竞争以及代谢物对信号通路的干扰等），从而抑制不利的环境因素，促进肿瘤的快速发展^[4]。

2 肿瘤代谢对抗肿瘤免疫细胞的影响

2.1 Teffs

葡萄糖不仅是肿瘤细胞依赖的重要能源物质，也是T细胞活化、发挥作用所必需的，有氧糖酵解是T淋巴细胞维持免疫功能的关键。T细胞（尤其是细胞毒性T细胞）的增殖和细胞因子的产生高度

依赖于糖酵解。Chang等^[5]发现肿瘤细胞通过竞争性的葡萄糖摄取，抑制T细胞增殖，即使在有足够肿瘤抗原被T细胞识别的情况下，T细胞的生长也受到抑制。除了抑制增殖，这种竞争造成的葡萄糖缺乏还会影响CD8⁺T细胞的活化。虽然起始T细胞依赖于氧化磷酸化，但活化的T细胞需要有氧糖酵解才能发挥功能，这是由于葡萄糖缺乏会抑制T细胞的钙信号转导，进而抑制NFAT (nuclear factor of activated T cells) 信号，导致T细胞无法活化；低糖也会减弱mTOR信号，减少CD8⁺T细胞的IFN- γ 产生和细胞毒性^[5]。葡萄糖缺乏可直接抑制肿瘤浸润性CD8⁺T细胞产生效应因子IFN- γ 。在糖酵解过程中，乳酸脱氢酶异构体LDHA (lactate dehydrogenase A) 通过增加IFN- γ 的乙酰化和转录来促进T细胞效应功能^[6]。此外，有氧糖酵解产生大量乳酸，导致微环境酸化，因此在葡萄糖水平下降和乳酸浓度升高的条件下，T细胞变得不活跃^[6]；同时，免疫细胞也会因细胞内乳酸浓度过高而死亡。

脂肪酸合成为Teffs提供了生物膜和其他脂质结构，或者合成一些信号分子，影响肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭等过程，而且脂肪酸为细胞生长提供能量。肿瘤细胞具有极强的脂肪酸从头合成能力，能够在肿瘤微环境中积累大量脂肪酸。这些脂肪酸也能够为免疫微环境中的细胞提供能量，甚至部分癌症，如前列腺癌和白血病的肿瘤细胞主要依靠脂肪酸的 β 氧化获取能量。脂肪酸不仅参与肿瘤形成的各个方面，而且对T细胞功能的发挥具有重要影

响。而在肿瘤微环境中,脂质过氧化会抑制杀伤性T细胞对癌细胞的杀伤能力,但是需要能量的T细胞会上调细胞脂肪转运蛋白CD36的表达以进行脂肪酸氧化,而CD36又会增强T细胞的脂质过氧化,导致T细胞杀伤能力进一步被削弱^[7]。

作为蛋白质的基本组成部分,氨基酸对机体营养和发育极其重要,因此,氨基酸代谢对免疫细胞发挥功能和肿瘤的发生发展都是不可或缺的,氨基酸的缺乏或者过多积累都会影响T细胞的功能。精氨酸是维持效应CD8⁺T细胞生存和增殖所必需的,精氨酸可诱导糖酵解向氧化磷酸化转化,促进CD8⁺T细胞存活^[8]。大多数肿瘤细胞缺乏精氨酸琥珀酸合成酶1,需要外源性精氨酸来弥补缺陷。由于肿瘤细胞的竞争作用,肿瘤微环境中精氨酸缺乏,影响Teffs的活化过程,导致T细胞功能缺陷,因此肿瘤细胞精氨酸代谢的增强会抑制T细胞的功能^[8]。肿瘤细胞中色氨酸代谢酶IDO1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1)的过表达也会损害T细胞的效应功能,可能是通过驱动癌细胞中的色氨酸降解和限制T细胞的色氨酸供应造成的^[9]。肿瘤细胞与T细胞之间还存在对甲硫氨酸的直接竞争,会导致T细胞单碳代谢中一系列底物的减少。肿瘤细胞会破坏CD8⁺T细胞中的甲硫氨酸代谢,降低细胞内甲硫氨酸和SAM的水平,并导致组蛋白H3的赖氨酸二甲基化缺失,进而导致STAT5的低表达和T细胞免疫功能受损^[10]。除了上述氨基酸缺乏会导致T细胞的效应功能损伤外,肿瘤中特定氨基酸的积累也可以抑制Teffs的效应功能。在这方面,研究较多的是色氨酸代谢产物犬尿氨酸,其在体外促进活化的CD8⁺T细胞表达免疫抑制性分子PD-1^[11]。与对照相比,使用外源性犬尿氨酸处理的实验组小鼠肿瘤浸润性CD8⁺T细胞上的PD-1分子不仅会进一步上调,而且其产生的IFN- γ 和TNF也显著降低^[12]。

2.2 DCs

DCs是已知体内功能最强的、能活化静息T细胞的抗原提呈细胞,能够摄取、加工和处理抗原。浆细胞样DCs(plasmacytoid DCs, pDCs)参与固有免疫和抗病毒免疫等,是一类能够分泌大量I型IFN的DCs^[13]。在肿瘤微环境中DCs的功能、活性被改变,诱导调节性T细胞扩增,且DCs的成熟依赖于糖酵解,肿瘤细胞的葡萄糖竞争会抑制DCs的激活^[14]。异常的脂质积累会损害肿瘤浸润性DCs(tumor-infiltrating DCs, TIDCs)的抗原呈递。在小鼠

模型中,利用乙酰辅酶A羧化酶的抑制剂TOFA可以使DCs中脂质水平正常化,以恢复DCs的活性;在卵巢癌模型中,抑制脂肪酸合酶也可部分挽救TIDC的功能^[15]。癌症相关树突状细胞积累的脂滴能与HSP70相互作用,阻止pMHC向溶酶体的运输,因此DCs细胞不能有效刺激抗原特异性T细胞^[16]。同时,很多研究表明脂质缺乏也会影响DCs的活力。通常,脂代谢在维持DCs的抗原加工、递呈等功能中具有重要意义。脂肪酸的从头合成对于DCs的内质网扩张和高尔基体发挥功能至关重要^[17]。此外,代谢产物对DCs也有一定影响,如糖酵解的产物乳酸可以诱导DCs向耐受性DCs分化,表现为LPS刺激后IL-10分泌显著升高,而IL-12分泌缺失^[18]。

2.3 NKs

NKs在机体抵抗肿瘤过程中发挥至关重要的作用。NKs不依赖于肿瘤抗原和MHC分子激活,能够直接杀伤肿瘤细胞,并且能够通过分泌细胞因子促进适应性免疫而发挥抗肿瘤作用。在肿瘤起始期,NKs有良好的活力和杀伤功能,可以清除大量肿瘤细胞。肿瘤糖代谢的增强主要通过微环境影响NKs的功能。NKs内果糖-1,6-二磷酸酶(fructose 1,6-bisphosphatase 1, FBP1)表达的上调发生在肿瘤进展过程中,并且可能由肿瘤微环境中的转化生长因子 β 引起。FBP1直接抑制NKs自身糖酵解代谢,最终导致NKs功能紊乱和活性降低。在肿瘤促进期,抑制FBP1可以反转这种耗竭,但在肿瘤进展期不能恢复NKs的功能^[19]。NKs对乳酸的增加很敏感,乳酸会抑制NFAT的上调,从而损害NKs的功能和存活。研究表明,腺苷通过抑制人NKs的氧化磷酸化和糖酵解而损害人NKs的代谢活动^[20]。脂代谢使得微环境中脂肪酸增加,被NKs吸收,并且脂代谢增强导致相关的酶和蛋白质变多,限制颗粒酶的产生,进一步限制NKs的供能^[21]。以上现象说明肿瘤代谢异常造成的能量与营养竞争以及微环境中乳酸、脂肪酸、腺苷等代谢物的增加会抑制NKs活性,造成肿瘤免疫逃逸。

肿瘤代谢对上述3类抗肿瘤免疫细胞都产生了重要影响,主要通过糖代谢和营养竞争抑制这些免疫细胞的增殖与活性来削弱机体的抗肿瘤免疫反应。针对这几种类型的免疫细胞,研究可以更多聚焦在能量代谢与营养供应上,通过开发新型药物或疗法,恢复免疫细胞的能量与营养供应,阻断肿瘤代谢产物介导的免疫抑制性信号,以恢复免疫细胞活性,提升抗肿瘤免疫水平。

3 肿瘤代谢对免疫抑制性细胞的影响

与抗肿瘤免疫细胞不同,促进肿瘤进展的免疫抑制性细胞亚群,如 MDSCs、TAMs、Tregs 等通常利用细胞脂肪酸氧化或脂类氧化等途径获取能量^[22]。因此,肿瘤细胞的代谢改变反而有益于免疫抑制性细胞的促瘤作用。

3.1 MDSCs

MDSCs 是一群异质性细胞,来源于骨髓祖细胞和未成熟的髓细胞,通过多种途径发挥免疫抑制功能,并抑制 T 细胞发挥免疫作用。肿瘤微环境中低 pH 和代谢物的积累可以改变 MDSCs 的调节过程。过多的乳酸同样能够促进 MDSCs 的极化,与周围的 MDSCs 相比,与肿瘤相关的 MDSCs 的有氧糖酵解和氧化磷酸化均增强。由于糖酵解的增强,负责丙酮酸转化为乳酸的乳酸脱氢酶表达量也增加,研究发现降低肿瘤细胞中乳酸脱氢酶 A 的表达导致肿瘤生长减少,脾脏 MDSCs 的比例降低^[23]。肿瘤的失控生长造成微环境缺氧,不仅有利于肿瘤的侵袭和转移,同时使 MDSCs 偏向于免疫抑制型的 TAM 表型,更利于免疫逃逸^[24]。在肿瘤中,精氨酸缺乏不仅会减弱抗肿瘤 T 细胞的反应,而且还会诱导 MDSCs 生成^[25]。

3.2 Tregs

Tregs 在抑制抗肿瘤反应中起着至关重要的作用,主要通过直接或间接的方式抑制 T 细胞的功能,从而参与免疫抑制微环境的形成。虽然肿瘤细胞糖代谢增强对 Tregs 进行营养竞争,或者通过代谢产物影响其杀伤功能,但这种现象似乎并没有对 Tregs 造成不利影响,反而有相反的作用。通过¹³C 标记乳酸跟踪观测发现, Tregs 将乳酸转化为丙酮酸,继而转化为苹果酸和柠檬酸并被导入线粒体中参与三羧酸循环,使 Tregs 可以不依赖于葡萄糖代谢,所以肿瘤微环境中的 Tregs 的代谢功能不仅没有受到抑制,反而更加活跃^[26]。肿瘤代谢造成的缺氧和酸性环境会增强趋化因子 CCL-28 在肿瘤内的表达,从而促进表达相应受体的 Tregs 主动募集到肿瘤内部^[27]。HIF-1 α 诱导 Tregs 关键转录因子的表达,并增强 Tregs 的免疫抑制功能^[28]。乳酸可以调节 CD4⁺ T 细胞的极化,诱导产生免疫抑制性的肿瘤微环境^[29]。除了糖代谢对 Tregs 的发育起促进作用,肿瘤组织中的 Tregs 可通过 SREBP 依赖的脂质从头合成通路来维持肿瘤微环境中 Tregs 的功能状态^[30]。谷氨酰胺在 T 细胞代谢过程中起重要作用,

当谷氨酰胺缺乏时, T 淋巴细胞分化为 Tregs 而不分化为辅助性 T 细胞^[31]。

3.3 TAMs

TAMs 是免疫微环境中的一群巨噬细胞,它们通过分泌 VEGF 等因子来促进肿瘤中的血管新生,同时通过分泌 IL-10、TGF- β 、IL-6 等免疫抑制细胞因子来发挥免疫抑制功能。肿瘤细胞中的乳酸可以通过 Akt/mTOR 途径诱导 TAMs 中的有氧糖酵解。乳酸也是 TAMs 中介导 HIF-1 α 稳定,从而上调 VEGF、精氨酸酶 1 表达水平的重要上游物质。被乳酸上调表达的 VEGF 会促使 TAMs 向 M2 型巨噬细胞极化。M2 型巨噬细胞消耗精氨酸,抑制抗肿瘤免疫,也限制 T 细胞对这种氨基酸的利用^[32]。精氨酸同时也是 M1 型巨噬细胞发挥功能的关键营养物质,肿瘤微环境中精氨酸、葡萄糖的缺乏都可以严重限制 M1 型巨噬细胞的功能^[33]。脂质代谢增强虽然为炎症巨噬细胞提供能量,但是脂质代谢产物(如长链脂肪酸、胆固醇等)的异常积累又会使 TAMs 向免疫抑制和抗炎表型分化^[34]。M2 型巨噬细胞在肿瘤缺氧区域被大量募集,通过分泌与肿瘤转移有关的血管生成因子、促有丝分裂因子和细胞因子来协助肿瘤的发展^[35]。在肿瘤微环境中,缺氧还可以使巨噬细胞产生应激反应,导致作为调节稳态的关键分子 AMPK 被激活,抑制炎症信号通路,促进 TAMs 向抗炎表型分化^[36]。

不同于抗肿瘤免疫细胞受到的影响,由于这些免疫抑制性细胞获取能量更依赖于脂类氧化,因此肿瘤细胞糖代谢异常造成的营养竞争对这类细胞影响较小。这类细胞受到的主要影响来自于酸性和缺氧环境以及氨基酸和脂代谢,驱使这些调节性细胞向抗炎细胞类型分化。降低微环境中的这些不利因素,干预氨基酸和脂代谢,可能不仅有益于 T 细胞等细胞的活化,也利于减少抑制性免疫细胞造成的不利影响。

4 针对肿瘤代谢的靶向治疗

深入了解肿瘤代谢的异常变化对肿瘤自身和免疫细胞的影响有助于寻找治疗靶点和药物开发。目前,从调控肿瘤代谢入手,针对代谢各个环节进行靶向治疗具有良好前景,许多以此为靶向的药物正在临床研究中(表 1)。核苷类似物是最早用于肿瘤治疗的化疗药物之一。然而,它们不仅会影响肿瘤细胞,还会影响正常增殖细胞。代谢酶是具有吸引力的潜在治疗靶点。在肿瘤糖酵解过程中,许

表1 靶向肿瘤细胞代谢的药物及研究进展

靶向途径	靶点	药物	临床阶段
糖代谢	GLUT1	WZB117	临床前研究
	HK	2-DG	II/III期
	LDHA	GSK2837808A	临床前研究
	PFKFB3	PFK158	临床前研究
脂代谢	FASN	C75	临床前研究
	ACLY	SB204990	临床前研究
		TVB-2640	I/II期
氨基酸代谢	GLS	CB-839	II期
		JHU083	II期
	ARG1	CB001158	II期

多关键酶表达水平上升,如葡萄糖转运体、乳酸脱氢酶、己糖激酶(hexokinase, HK)等。HK在肿瘤细胞中高表达,可催化葡萄糖转化为葡萄糖-6-磷酸。2-脱氧葡萄糖(2-deoxy-D-glucose, 2-DG)是一种葡萄糖类似物,是具有抗病毒活性的糖酵解抑制剂。多项临床试验表明,患者对2-DG与化学疗法或放射疗法的联用治疗表现出较好的疗效和耐受性^[37]。在体外培养实验中,用乳酸脱氢酶抑制剂GSK2837808A治疗黑色素瘤细胞,自体TILs介导的细胞毒性明显增加^[38]。

除了糖代谢外,脂质及氨基酸代谢也是肿瘤治疗的有效靶点。肿瘤细胞倾向于谷氨酰胺回路代谢补充碳源,由于谷氨酰胺代谢对肿瘤细胞内信号传导和增殖起着重要作用,因此,基于此代谢的抑制剂具有良好前景。CB-839是一种强效、高特异性的谷氨酰胺酶抑制剂,能够增强肿瘤浸润型淋巴细胞的抗肿瘤免疫应答^[39]。阻断谷氨酰胺代谢的抑制剂JHU083能有效抑制肿瘤,不仅不会对免疫细胞产生负面作用,反而可以增强免疫细胞的功能^[40]。其他靶点的药物,如精氨酸酶1抑制剂INCB001158治疗可增加肿瘤微环境中CD8⁺T细胞和NKs的浸润,并刺激炎性细胞因子的产生^[41]。胆固醇酯化酶能够催化细胞内游离胆固醇和长链脂肪酸合成胆固醇酯,抑制胆固醇酯化能够增强CD8⁺T细胞的抗肿瘤活性^[42]。C75是人工合成的脂肪酸合成酶抑制剂,可以使乳腺癌的肿瘤生长受到抑制,但不影响正常组织^[43]。这些针对三种代谢途径的药物都在一定程度上显示了对肿瘤治疗的有效性。

5 总结

肿瘤是在与机体免疫系统的斗争中发展壮大的,肿瘤细胞为了满足其快速增长时能量和生物合

成的需求,选择有氧糖酵解的方式快速供能;同时,肿瘤代谢的产物、代谢通路以及造成的肿瘤微环境的变化,都竞争性抑制免疫细胞获取能量。肿瘤细胞的代谢产物也造成Teffs、NKs、DCs的功能损伤,增强MDSCs、TAMs、Tregs的促瘤作用。目前基于肿瘤代谢的治疗在抑制肿瘤生长和促进免疫上显示了良好前景。

不过,虽然目前以代谢通路中的关键酶、代谢产物为靶点,已开发出了一些具有一定疗效的抑制剂,但仍然面临着挑战。目前代谢相关的药物还面临以下几方面的问题。(1)针对肿瘤代谢的药物会同时抑制免疫细胞。部分靶向代谢药物影响免疫应答,如T细胞代谢会消耗血清中的精氨酸,靶向抑制血清中精氨酸代谢,在杀伤癌细胞的同时也会抑制免疫细胞的功能^[8]。由于抗肿瘤免疫细胞依赖于有氧糖酵解,抑制肿瘤糖酵解也可能抑制免疫细胞的功能。(2)肿瘤组织代谢产物互补会降低药物疗效。肿瘤代谢产物的复杂性可能造成互补,一种代谢产物减少可由其他途径补充,使药物效用降低。(3)不同亚型肿瘤细胞代谢存在差异,某一类型肿瘤不同亚型也可能存在代谢差异,增加了药物使用的局限性。如人胶质瘤细胞系U251MG和U87MG对葡萄糖饥饿敏感,而胶质瘤细胞系D-54MG对呼吸链抑制剂敏感,对葡萄糖饥饿耐受能力强^[44]。

总之,肿瘤代谢影响免疫细胞的具体机制仍需要深入探究,通过分析肿瘤代谢差异性,提高抑制剂的特异性,将有助于发现并开发出更高效的抗肿瘤药物。目前免疫疗法在肿瘤治疗上显示良好应用前景,将肿瘤代谢与免疫疗法,如CAR-T疗法、免疫检查点抑制剂疗法结合,开发特异性针对肿瘤的药物可能会取得更好的疗效;或者基于基因工程领域的技术方法,寻找不同肿瘤代谢的关键基因或蛋白质,开发针对性药物。另外,大部分药物都是针对代谢通路关键酶的作用,而蛋白质发挥其作用还需要进行各种翻译后修饰,从蛋白质修饰水平来寻找新的靶点或许能够取得新的突破。相信随着对肿瘤代谢更深入的了解与研究,会有更多药物被开发利用,靶向肿瘤代谢治疗将取得更大进展。

[参 考 文 献]

- [1] Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956, 123: 309-14
- [2] Cantor JR, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: one hallmark, many faces. *Cancer Discov*, 2012, 2: 881-98
- [3] Li X, Wenes M, Romero P, et al. Navigating metabolic

- pathways to enhance antitumor immunity and immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16: 425-41
- [4] Lyssiotis CA, Kimmelman AC. Metabolic interactions in the tumor microenvironment. *Trends Cell Biol*, 2017, 27: 863-75
- [5] Chang CH, Qiu J, O'sullivan D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. *Cell*, 2015, 162: 1229-41
- [6] Certo M, Tsai CH, Pucino V, et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21: 151-61
- [7] Xu S, Chaudhary O, Rodríguez-Morales P, et al. Uptake of oxidized lipids by the scavenger receptor CD36 promotes lipid peroxidation and dysfunction in CD8⁺ T cells in tumors. *Immunity*, 2021, 54: 1561-77.e7
- [8] Geiger R, Rieckmann JC, Wolf T, et al. L-arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity. *Cell*, 2016, 167: 829-42
- [9] Kelly B, Pearce EL. Amino assets: how amino acids support immunity. *Cell Metab*, 2020, 32: 154-75
- [10] Bian YJ, Li W, Kremer DM, et al. Cancer SLC43A2 alters T cell methionine metabolism and histone methylation. *Nature*, 2020, 585: 277-82
- [11] Labadie BW, Bao R, Luke JJ. Reimagining IDO pathway inhibition in cancer immunotherapy via downstream focus on the tryptophan-kynurenine-aryl hydrocarbon axis. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 1462-71
- [12] Liu Y, Liang X, Dong W, et al. Tumor-repopulating cells induce PD-1 expression in CD8⁺ T cells by transferring kynurenine and AhR activation. *Cancer Cell*, 2018, 33: 480-94.e7
- [13] Villadangos JA, Schnorrer P. Intrinsic and cooperative antigen-presenting functions of dendritic-cell subsets in vivo. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7: 543-55
- [14] Leone RD, Powell JD. Metabolism of immune cells in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20: 516-31
- [15] Bader JE, Voss K, Rathmell JC. Targeting metabolism to improve the tumor microenvironment for cancer immunotherapy. *Mol Cell*, 2020, 78: 1019-33
- [16] Veglia F, Tyurin VA, Mohammadyani D, et al. Lipid bodies containing oxidatively truncated lipids block antigen cross-presentation by dendritic cells in cancer. *Nat Commun*, 2017, 8: 2122
- [17] Everts B, Amiel E, Smith AM, et al. TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1- IKKε supports the anabolic demands of dendritic cell activation. *Nat Immunol*, 2014, 15: 323-32
- [18] Krawczyk CM, Holowka T, Sun J, et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation. *Blood*, 2010, 115: 4742-9
- [19] Cong J, Wang X, Zheng X, et al. Dysfunction of natural killer cells by FBP1-induced inhibition of glycolysis during lung cancer progression. *Cell Metab*, 2018, 28: 243-55.e5
- [20] Chambers AM, Wang J, Lupo KB, et al. Adenosinergic signaling alters natural killer cell functional responses. *Front Immunol*, 2018, 9: 2533
- [21] Michelet X, Dyck L, Hogan A, et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nat Immunol*, 2018, 19: 1330-40
- [22] Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity*, 2013, 38: 633-43
- [23] Li W, Tanikawa T, Kryczek I, et al. Aerobic glycolysis controls myeloid-derived suppressor cells and tumor immunity via a specific CEBPB isoform in triple-negative breast cancer. *Cell Metab*, 2018, 28: 87-103.e6
- [24] Corzo CA, Condamine T, Lu L, et al. HIF-1α regulates function and differentiation of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *J Exp Med*, 2010, 207: 2439-53
- [25] Fletcher M, Ramirez ME, Sierra RA, et al. L-Arginine depletion blunts antitumor T-cell responses by inducing myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res*, 2015, 75: 275-83
- [26] Watson MJ, Vignali PDA, Mullett SJ, et al. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid. *Nature*, 2021, 591: 645-51
- [27] Ren L, Yu Y, Wang L, et al. Hypoxia-induced CCL28 promotes recruitment of regulatory T cells and tumor growth in liver cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 75763-73
- [28] Lee JH, Elly C, Park Y, et al. E3 ubiquitin ligase VHL regulates hypoxia-inducible factor-1α to maintain regulatory T cell stability and suppressive capacity. *Immunity*, 2015, 42: 1062-74
- [29] Comito G, Iscaro A, Bacci M, et al. Lactate modulates CD4⁺ T-cell polarization and induces an immunosuppressive environment, which sustains prostate carcinoma progression via TLR8/miR21 axis. *Oncogene*, 2019, 38: 3681-95
- [30] Lim SA, Wei J, Nguyen TL, et al. Lipid signalling enforces functional specialization of T_{reg} cells in tumours. *Nature*, 2021, 591: 306-11
- [31] Klysz D, Tai X, Robert PA, et al. Glutamine-dependent α-ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci Signal*, 2015, 8: ra97
- [32] Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*, 2014, 513: 559-63
- [33] Zajac E, Schweighofer B, Kupriyanova TA, et al. Angiogenic capacity of M1- and M2-polarized macrophages is determined by the levels of TIMP-1 complexed with their secreted proMMP-9. *Blood*, 2013, 122: 4054-67
- [34] Xia L, Oyang L, Lin J, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response. *Mol Cancer*, 2021, 20: 28
- [35] Henze AT, Mazzone M. The impact of hypoxia on tumor-associated macrophages. *J Clin Invest*, 2016, 126: 3672-9
- [36] Wang S, Lin Y, Xiong X, et al. Low-dose metformin reprograms the tumor immune microenvironment in human esophageal cancer: results of a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 4921-32
- [37] Zhang D, Li J, Wang F, et al. 2-Deoxy-D-glucose targeting of glucose metabolism in cancer cells as a potential

- therapy. *Cancer Lett*, 2014, 355: 176-83
- [38] Cascone T, McKenzie JA, Mbofung RM, et al. Increased tumor glycolysis characterizes immune resistance to adoptive T cell therapy. *Cell Metab*, 2018, 27: 977-87.e4
- [39] Johnson MO, Wolf MM, Madden MZ, et al. Distinct regulation of Th17 and Th1 cell differentiation by glutaminase-dependent metabolism. *Cell*, 2018, 175: 1780-95.e19
- [40] Leone RD, Zhao L, Englert JM, et al. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion. *Science*, 2019, 366: 1013-21
- [41] Steggerda SM, Bennett MK, Chen J, et al. Inhibition of arginase by CB-1158 blocks myeloid cell-mediated immune suppression in the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer*, 2017, 5: 101
- [42] Yang W, Bai Y, Xiong Y, et al. Potentiating the antitumour response of CD8⁺ T cells by modulating cholesterol metabolism. *Nature*, 2016, 531: 651-5
- [43] Pizer ES, Chrest FJ, DiGiuseppe JA, et al. Pharmacological inhibitors of mammalian fatty acid synthase suppress DNA replication and induce apoptosis in tumor cell lines. *Cancer Res*, 1998, 58: 4611-5
- [44] Griguer CE, Oliva CR, Gillespie GY. Glucose metabolism heterogeneity in human and mouse malignant glioma cell lines. *J Neurooncol*, 2005, 74: 123-33