

· 述 评 ·

微环境中肿瘤细胞与免疫细胞之间的代谢对话及对免疫治疗的影响

赵 薇¹, 季国忠^{2*}

¹南京医科大学附属南京医院病理科, 江苏 南京 210006; ²南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 江苏 南京 210011

[摘 要] 肿瘤是一种动态的假器官, 包含着多种细胞类型, 它们之间相互作用, 形成一个独特的网络。在这个网络中, 恶性细胞的生存遇到许多挑战, 并相应地对它们的代谢特性进行重新编程。这种改变可以通过与肿瘤内其他细胞, 特别是免疫细胞的相互作用而实现。肿瘤微环境的重建能引起机体病理生理反应并促进代谢重编程, 这种不同细胞之间的相互作用被用来支持肿瘤的代谢和生长。利用这些过程的重要性和普遍性及在肿瘤发生和进展中的作用, 设计新的靶向药物用于癌症治疗。因此, 剖析肿瘤微环境中不同细胞间代谢重编程的特点将有助于设计新的免疫治疗方案和治疗策略, 并为个体化精准医疗奠定基础。

[关键词] 肿瘤微环境; 代谢重编程; 免疫治疗

[中图分类号] R730.231

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)06-779-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20200601

Metabolic crosstalk between tumor cells and immune cells in microenvironment and its effects on immunotherapy

ZHAO Wei¹, Ji Guozhong^{2*}

¹Department of Pathology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006; ²Digestive Medicine Center, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

[Abstract] Tumor is a dynamic pseudoorgan, which contains a variety of cell types, and the interaction between them produces a unique network. In this network, the survival of malignant cells faces many challenges and their metabolic characteristics are reprogrammed accordingly. This change can be experienced and carried out by itself through interaction with other cells in the tumor, especially immune cells. The reconstruction of tumor microenvironment can cause pathophysiological reactions and promote metabolic reprogramming. This metabolic interaction between different cells is used to support tumor metabolism and growth. The importance and universality of these processes and their role in tumor development and progression are being used to design new drug targets and cancer treatments. Therefore, the analysis of the characteristics of different intercellular metabolic reprogramming in tumor microenvironment will help to provide new immunotherapy schemes and strategies, and lay the foundation for individualized precision medical treatment.

[Key words] tumor microenvironment; metabolic reprogramming; immunotherapy

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(06): 779-782]

在过去的十年中, 免疫疗法的发展导致癌症治疗模式的转变, 使部分肿瘤患者受益。但由于治疗范围有限, 使得免疫疗法只能用于少部分患者, 因

[基金项目] 江苏省科学技术厅重点研发专项基金(BE2016799)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jgz@njmu.edu.cn

此还有待理论和治疗技术的深入研究。大量研究表明, 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的重编程限制了抗肿瘤免疫疗效的发挥^[1]。由于肿瘤微环境中不同的新陈代谢机制和营养感受机制都可调控免疫细胞获取营养的能力, 肿瘤细胞代谢活动失调可能导致肿瘤浸润性免疫细胞经历代谢应

激,从而削弱抗肿瘤免疫反应。此外,肿瘤细胞用来逃避免疫监视的免疫检查点在调节T细胞的新陈代谢和功能活动方面也发挥着越来越重要的作用。本文主要围绕TME中肿瘤细胞和免疫细胞的代谢特点与对话,及与免疫治疗的协同作用做一述评。

1 肿瘤细胞与免疫细胞的交互作用及其对肿瘤微环境的调控作用

众所周知,肿瘤的发生和发展不仅取决于基因突变,还取决于TME的异质性^[2]。TME异质性的动态变化与免疫细胞有着密切的关联。TME是一个动态的网络,是影响肿瘤转移的关键因素,它们可能有助于或阻碍抗肿瘤细胞的免疫应答。免疫细胞包括参与机体免疫应答或与免疫应答相关的细胞,主要是淋巴细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞、肥大细胞等。在正常情况下,机体处于稳态时,这些细胞都处于静止状态,但是在机体受到外界因素作用时,机体失去稳态而导致免疫细胞激活/失活状态^[3]。

TME中的肿瘤细胞和免疫细胞之间可以发生双向调节作用,肿瘤细胞通过分泌生长因子和细胞因子,招募和调控免疫细胞的行为;肿瘤细胞和免疫细胞之间的交互作用也可以突破机体内在的平衡状态,调动细胞内外资源,营造适宜自身生长的TME,并影响肿瘤细胞对靶向治疗的反应。在肿瘤的发生发展过程中,肿瘤细胞和免疫细胞必然会对TME中的营养物质进行竞争性抢夺,从而达到利于自身生长和发挥作用的目的。有证据表明,癌细胞能够通过竞争和耗尽必需的营养物质或以其他方式干扰肿瘤浸润免疫细胞的代谢能力来抑制抗肿瘤免疫的疗效,代谢干预有望提高免疫治疗的有效性。因此,针对TME中代谢途径失调特征的治疗策略极具潜力^[1]。

2 肿瘤微环境的代谢重编程及其对抗肿瘤免疫的影响

生命体的新陈代谢涉及一系列生化反应,主要是将营养物质转化成小分子物质。此外,代谢谱还反映细胞的状态,并与细胞信号和表观遗传网络紧密交织在一起^[4]。细胞可获得的关键营养素包括葡萄糖、氨基酸和脂肪酸,这些营养素主要被转化和用于中枢代谢,包括分解代谢的糖酵解和三羧酸循环,以及为连接代谢通路的大分子物质的合成提供

前体物质。因此新陈代谢在维持细胞内稳态和对细胞内外刺激的适应中起着核心作用^[5]。

2.1 肿瘤细胞的代谢重编程

代谢改变是大多数癌细胞的普遍特性,癌细胞最早发生的最常见生化改变是葡萄糖代谢异常^[6]。即在有足够氧气支持线粒体呼吸时,葡萄糖也以糖酵解的方式为细胞供能,生成的丙酮酸不进入线粒体,而是在乳酸脱氢酶的作用下产生乳酸及质子。这种代谢现象并被称为有氧糖酵解或“Warburg效应”^[7]。葡萄糖还可以进入戊糖磷酸或糖生成途径储存碳,产生的代谢产物支持多种生物大分子合成、抗氧化剂生成和蛋白质糖基化途径等。因此,肿瘤细胞可以根据自身所处微环境中营养物质的浓度和含量而自主选择最适合自身生长的供能方式,影响脂肪酸、氨基酸和ATP的生物合成能力^[8]。

代谢中间产物被认为是细胞信号和表观基因组的重要调节因子^[9]。肿瘤相关的代谢产物也可以作为信号转导分子,通过直接干预、转录调控、蛋白质结合等多种方式,直接影响肿瘤信号通路的作用,调控肿瘤的发生及发展。

2.2 免疫细胞的代谢重编程

免疫细胞在静止期和活动期对能量的利用也有着明显差异^[9-10]。静止期的T淋巴细胞只需要氧化磷酸化来维持其生命活动,当T淋巴细胞激活时,需要大量增殖并增加代谢量,其产能途径也转变成糖酵解和谷氨酰胺代谢途径。激活状态的中性粒细胞、M1型巨噬细胞也主要依靠糖酵解途径供能;Treg细胞、M2型巨噬细胞则主要依靠脂肪酸 β 氧化来源的氧化磷酸化方式供能。特别值得注意的是,在T细胞治疗过程中,嵌合抗原受体转导的抗原特异性的T细胞或外周血T细胞在体外扩增,然后回输给患者,为改善T细胞药物的免疫治疗提供了一个方法。与直接将T细胞回输至患者体内再增强体内T细胞活性的方法相比,该方法大大降低了患者产生不良反应的风险。为了获得更有效的抗肿瘤T细胞,代谢干预的目的可能是推动T细胞向幼稚或记忆表型分化,或者诱导一种代谢信号,促进T细胞在低氧和营养异常的肿瘤微环境中存活,这有可能是未来过继治疗的一个发展方向^[7,11]。

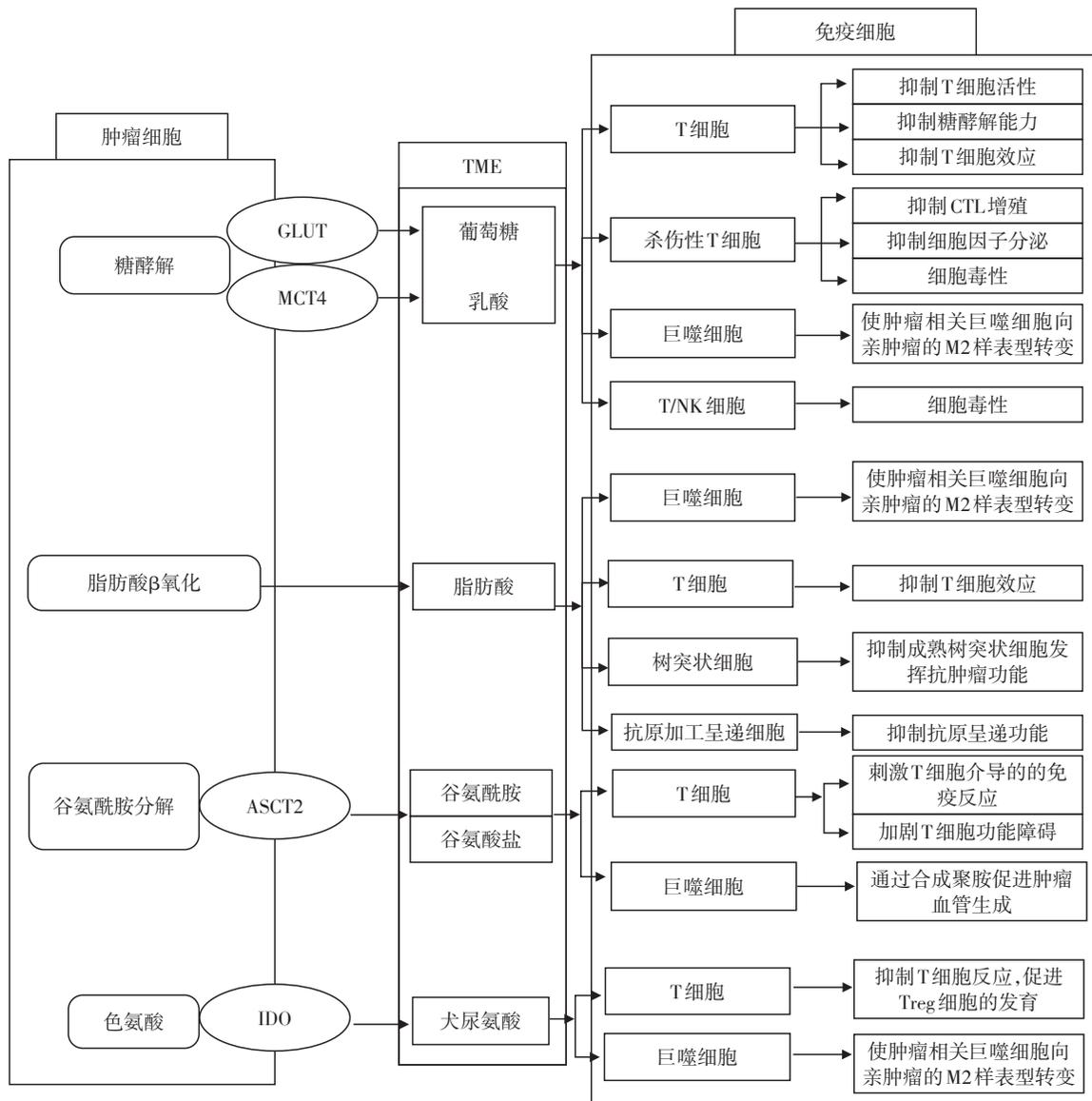
2.3 肿瘤细胞和免疫细胞之间的代谢对话及对免疫治疗的影响

肿瘤细胞与各种肿瘤浸润性免疫细胞之间存在代谢竞争和代谢物介导的通讯(图1)。肿瘤细胞优先通过Warburg效应,降低了葡萄糖的利用率,增

加了TME中乳酸的丰度。缺乏葡萄糖、富含乳酸的TME会损害T细胞功能,从而损害抗肿瘤免疫反应,并使肿瘤相关巨噬细胞偏向亲肿瘤的M2样表型。T细胞、肿瘤细胞和/或TME中的其他细胞对氨基酸的竞争也可能抑制抗肿瘤免疫,进一步抑制T细胞活化,促进Treg细胞的发育。TME内T细胞脂肪酸的可获得性和用途也受到与肿瘤细胞竞争的影响。值得注意的是,肿瘤中胆固醇酯化的高速率会损害T细胞的反应。因此,通过增加CD8⁺T细胞质膜中胆固醇的浓度而破坏胆固醇酯化反应,可能会促进CD8⁺T细胞的增殖,改善其效应功能^[1]。

3 免疫检查点的代谢效应及对免疫治疗的影响

免疫检查点是指免疫系统中发挥异质性作用的信号通路,参与介导对自身抗原的耐受性作用,并有助于避免在生理性免疫应答期间的附带损伤。在肿瘤发展过程中,免疫检查点的激活是肿瘤免疫逃逸发生的重要原因。免疫检查点影响TME中肿瘤细胞和免疫细胞之间的代谢协同和竞争。例如,程序性死亡受体(programmed cell death protein, PD)-1与PD-L1或PD-L2的相互作用通过抑制PI3K-AKT-mTOR通路,抑制T细胞的代谢重编程,包括促进有氧糖酵解和谷氨酰胺的分解^[12]。PD-1



GLUT: glucose transporter, 葡萄糖转运体; MCT4: monocarboxylate transporter 4, 单羧酸转运体4; ASCT2: alanine-serine-cysteine transporter 2, 丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运载体2; IDO: indoleamine 2,3-dioxygenase, 吲哚胺2,3-加双氧酶。

图1 肿瘤微环境中的代谢途径及对抗肿瘤免疫细胞功能的影响

Figure 1 Metabolic pathway in tumor microenvironment and its effects on tumor immune cell function

信号通过刺激 AMPK 活性和诱导肉碱棕榈酰转移酶 1A 的表达来促进 T 细胞中的脂肪酸 β 氧化^[13]。免疫检查点还可以直接影响肿瘤细胞的代谢,如肿瘤细胞中 PD-L1 和 B7-H3(又称 CD276)的表达已被证明可通过激活 PI3K-AKT-mTOR 通路来刺激有氧糖酵解^[14]。因此,抑制 PD-1-PD-L1 轴可能具有协同抗癌作用,促进肿瘤浸润性免疫细胞的活化和代谢适应,同时抑制肿瘤细胞的有氧糖酵解。针对这些免疫检查点的阻断策略已成为近年来免疫治疗的一个重要方向,以期达到消除免疫抑制,恢复和促进免疫系统功能的目的^[15]。

综上所述,靶向肿瘤和/或免疫细胞代谢的方法可以与免疫治疗协同作用,利用 TME 中的代谢通路可能增加当前免疫疗法较低的应答率。虽然代谢制剂和免疫疗法各种组合已经在临床试验中应用,然而许多与代谢相关的药物在研发过程中依旧存在较大困难。我们推测,未来的靶向代谢与免疫的联合治疗的关键点主要是以下两个:第一,细胞代谢途径较复杂,存在较多旁路,这些旁路的代偿机制使得代谢抑制效果不佳,需要对肿瘤的代谢和信号通路进行更深入的研究;其次,TME 中除了存在目前研究较多的葡萄糖、氨基酸和脂类等大分子物质外,还存在着多种微生物和微量金属等,这些微量元素在多种代谢酶的功能组成和激活等活动中起重要作用,也可能参与代谢循环,发挥信号转导等功能,未来需对这些微量元素在肿瘤细胞以及免疫细胞中的功能进行深入的研究探讨。

[参考文献]

- [1] LI X Y, 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
- [2] SONG M J, YU P, KAI Z, et al. Low-dose IFN γ induces tumor cell stemness in tumor microenvironment of non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(14):3737-3748
- [3] JACOB B G, OAKLEY J V, REYES-ROBLES T, et al. Microenvironment mapping via dexter energy transfer on immune cells[J]. *Science*, 2020, 367(6482):1091-1097
- [4] DORIANE L, STEFAN C, RINALDI G, et al. Metabolic control of signalling pathways and metabolic auto-regulation[J]. *Biology of the Cell*, 2015, 107(8):251-272
- [5] GARCÍA-CAÑAVÉRAS J C, LI C, RABINOWITZ J D. The tumor metabolic microenvironment: lessons from lactate[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13):3155-3162
- [6] BIRSOY K, POSSEMATO R, FRANZISKA K L, et al. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides [J]. *Nature*, 2014, 508(7494):108-112
- [7] AIRD K, GAO Z, HUA L, et al. Suppression of nucleotide metabolism underlies the establishment and maintenance of oncogene-induced senescence[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(4):1252-1265
- [8] PAVLOVA N N, THOMPSON C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1):27-47
- [9] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. *Science*, 2020, 368(6487):eaaw5473
- [10] PEARCE E L, POFFENBERGER M C, CHANG C H. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function[J]. *Science*, 2013, 342:1242454
- [11] ROBERT D L, LIANG Z, ENGLERT J M, et al. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion [J]. *Science*, 2019, 366(6468):1013-1021
- [12] FREEMERMAN A J, JOHNSON A R, SACKS G N, et al. Metabolic reprogramming of macrophages: glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289:7884-7896
- [13] PATSOUKIS N, BARDHAN K, CHATTERJEE P, et al. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6692
- [14] LIM S, LIU H, MADEIRA DA SILVA L, et al. Immunoregulatory protein B7-H3 reprograms glucose metabolism in cancer cells by ROS-mediated stabilization of HIF1 α [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8):2231-2242
- [15] PEREZ-RUIZ E, MINUTE L, OTANO I, et al. Prophylactic TNF blockade uncouples efficacy and toxicity in dual CTLA-4 and PD-1 immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, 569(7756):428-432

[收稿日期] 2020-04-19