

· 综 述 ·

胶质母细胞瘤免疫微环境中氨基酸代谢的研究进展

朱占胜 陈谦学

【摘要】 脑胶质母细胞瘤 (GBM) 是成人中枢神经系统中最常见的恶性程度最高的原发性脑肿瘤, 即使采用以手术切除肿瘤联合术后同步放化疗等综合治疗, 病人预后仍然很差。代谢异常是肿瘤细胞重要标志之一。氨基酸代谢重塑逐渐成为肿瘤研究的热点。氨基酸异常代谢可以为肿瘤细胞提供能量基础、为致癌基因表达提供原料以及为促癌基因活化提供配体, 从而在肿瘤的发生、发展中发挥重要的作用。更好地理解氨基酸代谢重塑可为 GBM 的免疫治疗提供新的靶点。本文针对色氨酸、精氨酸和谷氨酸在 GBM 中的代谢及其对免疫微环境的影响展开综述, 以期为进一步研究指明方向。

【关键词】 胶质母细胞瘤; 免疫微环境; 氨基酸代谢; 色氨酸; 精氨酸; 谷氨酸

【文章编号】 1009-153X(2024)05-0295-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

Progress of amino acid metabolism in the immune microenvironment of glioblastoma

ZHU Zhan-sheng, CHEN Qian-xue. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】 Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and highly malignant primary brain tumor in the adult central nervous system. Even with comprehensive treatments such as surgical tumor resection combined with postoperative concurrent chemoradiotherapy, the prognosis of GBM patients remains very poor. Metabolic abnormality is one of the significant hallmarks of tumor cells. The remodeling of amino acid metabolism has gradually become a research hotspot in oncology. Aberrant amino acid metabolism can provide an energy basis for tumor cells, offer raw materials for oncogene expression, and supply ligands for oncogene activation, thereby playing a crucial role in tumorigenesis and development. A better understanding of amino acid metabolic remodeling can offer new targets for the immunotherapy of GBM. This article reviews the metabolism of tryptophan, arginine, and glutamate in GBM and their influences on the immune microenvironment, with the hope of pointing out the direction for the next step of research.

【Key words】 Glioblastoma; Tumor microenvironment; Amino acids; Metabolism reprogramming

脑胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 是成人中枢神经系统中最常见的恶性程度最高的原发性脑肿瘤, 约占 58.4%。近年来, 采用以肿瘤切除为主, 术后辅助同步放化疗及周期性替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 化疗等治疗手段, 但预后仍然很差^[1]。虽然以 CAR-T 和 PD-1/PD-L1 阻断剂为代表的免疫疗法在多种恶性肿瘤的治疗中效果显著, 但是 GBM 生长过程中逐步形成的多因子、多细胞的复杂抑制性免疫微环境严重限制了其疗效^[2,3]。

代谢异常是肿瘤细胞重要标志之一^[4]。氨基酸代谢重塑逐渐成为肿瘤研究的热点。氨基酸异常代谢可以为肿瘤细胞提供能量基础、为致癌基因表达提供原料以及为促癌基因活化提供配体, 在肿瘤的发生、发展中发挥重要的作用^[5]。研究发现氨基酸及其衍生物不仅可以调控肿瘤细胞本身, 也可以调控

肿瘤细胞周围的肿瘤微环境, 尤其在免疫调节中发挥着至关重要的作用^[6]。因此, 更好地理解氨基酸代谢重塑可为 GBM 的免疫治疗提供新的靶点。本文将针对色氨酸、精氨酸和谷氨酸在 GBM 中的代谢及其对免疫微环境的影响展开综述, 以期为进一步研究指明方向。

1 色氨酸代谢及其与 GBM 微环境的关系

1.1 色氨酸在 GBM 中的代谢 色氨酸是人体必需氨基酸, 其分解代谢主要包括以下三种: ①经芳香氨基酸脱羧酶脱羧后形成色胺; ②经色氨酸羟化酶生成 5-羟色胺; ③超过 95% 的游离色氨酸通过吲哚胺-2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 和色氨酸-2,3-双加氧酶 (tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO2) 进行分解代谢, 而这些酶在多种肿瘤中表达, 它们的高表达往往提示着预后不佳, 其分解色氨酸所产生的代谢产物会对肿瘤细胞的存活和功能产生重要的影响^[7]。PET-CT 显示人脑胶质瘤可以吸收并代谢色氨酸, 大多数色氨酸主要通过 LAT1 转运至细胞内, 且 LAT1 的表达随胶质瘤级别的升高而升高,

并与 GBM 的恶性生物学行为如增殖等有着密切的关系^[8]。此外,通过代谢组学检测显示,GBM 犬尿喹啉酸(kynurenine, Kyn)显著升高,但是 GBM 本身并不能通过代谢 Kyn 生成喹啉酸,这可能与 GBM 中所浸润小胶质细胞分解代谢色氨酸有关^[9]。Panitz 等^[10]通过比较 43 例复发 GBM 病人和健康对照人群血清发现 GBM 病人血清的色氨酸及其代谢产物水平较健康人群显著降低,这可能与 GBM 肿瘤组织对色氨酸的需求增加有关。Palanichamy 等^[11]发现在原代 GBM 细胞系中色氨酸代谢产物如犬尿氨酸的浓度显著地高于星形细胞,并且可诱导 GBM 细胞发生免疫逃避。这表明色氨酸代谢在 GBM 中异常活跃。

1.2 色氨酸代谢在 GBM 微环境中的免疫调节作用
色氨酸分解代谢在 GBM 内极其活跃,其分解代谢产物不仅可促进 GBM 细胞的恶性生物学行为,还有助于促进抑制性免疫肿瘤微环境的形成。IDO 在肿瘤细胞内表达分解色氨酸产生的代谢产物不仅可以抑制细胞毒性 T 细胞的功能,还将 naive T 细胞转化为可诱导的免疫抑制调节性 T 细胞(Tregs; CD4⁺/CD25⁺/FoxP3⁺),以减轻免疫反应对 GBM 细胞造成损伤^[12]。也有研究指出 GBM 细胞通常不表达 IDO,但当 GBM 细胞被肿瘤浸润 T 细胞或自然杀伤细胞识别并暴露于 IFN- γ 和 TNF- α 时,IDO1 将在 GBM 细胞中高表达以起到保护作用^[13]。PCC0208009 是一种高效的 IDO1 抑制剂,其与 TMZ 联用,可以增加 GBM 内 CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺ T 细胞的浸润水平,从而抑制肿瘤增殖^[14]。这表明以 IDO1 抑制剂为基础的免疫治疗结合化疗是一种治疗 GBM 的策略。此外,在 TDO2 过表达的小鼠胶质瘤中,Cox2 和 Ep4 表达水平显著升高,同时 EP4 抑制剂可以降低 GBM 细胞 TDO2 的表达及其酶活性^[15]。这说明 TDO2 与 Ep4 在体内存在正反馈的机制,为胶质瘤的免疫治疗提供了新靶点。近年来,研究发现 GBM 细胞分解色氨酸产生的 Kyn,通过改变小胶质细胞和外周浸润的巨噬细胞的比例,进一步激活肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)中的芳烃类受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR),并且通过与 CD73 协同产生腺苷来促进 CD8⁺ T 细胞功能障碍^[16]。也有研究指出 IDO 和 TDO 在其他细胞中均分解色氨酸产生 Kyn,分泌到肿瘤细胞外,参与活化 T 细胞的 AHR,该通路的活化可诱导调节性 T 细胞的分化并促进 CD8⁺ T 细胞内 PD-1 的升高,促进肿瘤内免疫抑制微环境的形成^[17]。这提示针对色氨酸的代谢进行干预,可能有效提高针对免疫检查点 PD1/PDL1 免疫治

疗的效果。此外,IL4I1 是一种分泌型色氨酸分解酶,在 GBM 中发挥的作用显著地高于 IDO 和 TDO2,IL4I1 可将色氨酸分解为 I3P,而且 I3P 可进一步分解产生 I3A,这两种色氨酸的代谢产物具有极强活化 AHR 的能力,从而促进细胞迁移并且抑制 GBM 中 T 细胞的增殖,从而发挥免疫抑制的作用,促进 GBM 免疫抑制微环境的形成^[18]。这提示抑制色氨酸分解代谢可能会有效的提高免疫疗法在 GBM 中的作用。

2 精氨酸代谢及其与 GBM 微环境的关系

2.1 精氨酸在 GBM 中的代谢
精氨酸是一种半必需氨基酸,由谷氨酰胺或脯氨酸合成。一氧化氮合酶(nitric oxide synthases, NOSs)、精氨酸合成酶(arginase synthetases, ARGs)、甘氨酸氨基转移酶和 L-精氨酸脱羧酶均可以分解精氨酸,其中 NOSs 可分解精氨酸生成一氧化氮,可促进肿瘤细胞 DNA 的修复及肿瘤的血管生成,促进肿瘤的发展^[19]。GBM 细胞高度依赖细胞外摄取精氨酸,不仅与其对精氨酸的高度需求有关,还与精氨酸的转运体和分解酶表达量升高而精氨酸合成酶表达量下降有关^[20],如氨基酸琥珀酸合成酶 1(argininosuccinate synthetase 1, ASS1)和精氨酸琥珀酸裂解酶(argininosuccinate lyase, ASL)的在 GBM 细胞中的表达量显著下降,这也为 GBM 行精氨酸剥夺疗法提供了重要依据^[21]。

2.2 精氨酸代谢在 GBM 微环境中的免疫调节作用
由于 GBM 细胞从细胞外摄取更多的精氨酸,此外肿瘤细胞内的精氨酸合成减少,从而造成了肿瘤微环境中的精氨酸水平较低^[20]。由于 T 细胞内几乎不表达 ARG,因此当精氨酸缺乏时,T 细胞的活化减少、IFN- γ 释放减少、PD-1 表达增加,同时嵌合抗原受体 T 细胞的增殖也会受到抑制,从而降低免疫治疗的效果^[22]。近年来,研究人员通过合成生物学的方法构建了生物工程菌可将肿瘤代谢产生的氨转化为精氨酸,通过增加肿瘤内的精氨酸浓度,增加肿瘤浸润 T 细胞的数量,并与 PD-L1 阻断抗体在清除肿瘤时产生显著的协同效应^[23]。这也表明了尽管精氨酸水平的降低可能会抑制肿瘤细胞的部分恶性生物学行为,但同时也抑制了肿瘤免疫微环境,减弱免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤。Nabil 等^[24]研究发现抑制精氨酸脱氨酶活性的药物 ADI-PEG20 在不缺乏精氨酸时可以增强 GBM 放疗的效果,这可能是由于 ADI-PEG20 通过增加一氧化氮产生,从而产生细胞毒性过氧硝酸盐,提高 GBM 对电离辐射的细胞敏感性,同时也改变了 GBM 中外周源性巨噬细胞和小胶质

细胞的浸润比例关系,并促进其由 M2 型向 M1 型的转化。此外,Feng 等^[25]基于精氨酸代谢相关基因构建的评分系统可以很好地预测 GBM 的免疫微环境特征、免疫治疗的抵抗性并对指导免疫治疗起到一定的指导作用。这些研究为提高 GBM 免疫治疗疗效提供了新的靶点与思路,也为近年来火热的精氨酸剥夺疗法提供了新思路新的策略。因此,对精氨酸浓度及调控途径的干预应进一步精准才能进一步提高治疗效果。

3 谷氨酰胺代谢及其与 GBM 微环境的关系

3.1 谷氨酰胺在 GBM 中的代谢 谷氨酰胺是一种必需氨基酸,可经谷氨酰胺酶分解代谢为谷氨酸,并为肿瘤细胞代谢提供能量。GBM 细胞自身合成的谷氨酰胺不能满足其维持正常的生命活动,需要在肿瘤微环境中摄取谷氨酰胺,存在“谷氨酰胺成瘾”现象^[26]。研究发现谷氨酰胺转运体系统转运体 3 在 GBM 中的表达显著高于正常脑组织和低级别胶质瘤,提示谷氨酰胺的摄取升高^[27]。谷氨酰胺以 2-酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)的形式通过谷氨酰胺酶和谷丙转氨酶两步过程进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle,TCA),从而生成还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH),促进 GBM 的生长;此外,谷氨酰胺生成的谷氨酸可促进 GBM 的生长,并通过外流诱导神经细胞死亡,有助于 GBM 向正常组织中侵袭^[28]。由于谷氨酰胺在 GBM 中发挥着重要的作用,针对其进行干预对于 GBM 治疗具有重要的意义。

3.2 谷氨酰胺代谢在 GBM 微环境中的免疫调节作用 谷氨酰胺及其分解代谢产物不仅在肿瘤细胞中发挥重要作用,也会对肿瘤微环境中的免疫细胞产生重要的影响。 α -KG 是谷氨酰胺的重要代谢产物,作为 TCA 的中间产物,在 M2 型巨噬细胞活化中起关键作用。研究发现,低 α -KG/琥珀酸盐比值 M1 型巨噬细胞活化增强,而高 α -KG/琥珀酸盐比值则促进巨噬细胞向 M2 型转化^[29]。Palmieri 等^[30]研究发现抑制谷氨酰胺合成酶活性可促使 M2 型巨噬细胞向 M1 型进行转化,这可能与细胞内谷氨酰胺合成减少而糖酵解增加有关。在静息状态下,T 细胞对谷氨酰胺的需求较低,而在活化状态下,T 细胞快速增殖及分化,谷氨酰胺的摄入显著增加,而肿瘤细胞需要大量的谷氨酰胺,因此肿瘤微环境中的谷氨酰胺浓度相对较低,在这种情况下,效应 T 细胞的 c-MYC 蛋白表达降低,导致 T 细胞增殖减少^[31]。然而 AMPK-

mTORC1 信号通路促进 Treg 细胞的分化^[32]。研究转录组数据分析发现,基于谷氨酰胺代谢相关的基因可以预测 GBM 的免疫微环境的状态^[33]。目前,针对谷氨酰胺代谢如何调控 GBM 免疫微环境的机制尚不明确,而谷氨酰胺代谢重塑作为 GBM 的重要特征,其代谢产物均在肿瘤相关巨噬细胞和 T 细胞分化中发挥着重要的作用,是改善 GBM 免疫治疗未来研究的重要方向之一。

4 展望

GBM 是成人中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,肿瘤微环境中免疫调节异常促进其发展。尽管采用手术结合放疗和化疗的标准治疗,病人的生存期仍未有显著的改善,而免疫治疗是近年来发展极快的疗法,但是在 GBM 中的治疗效果欠佳。氨基酸代谢在 GBM 中的重编程对抑制性的免疫微环境形成起到极其重要的作用,因此在未来的研究中,针对氨基酸代谢寻找新的治疗靶点或提高现有免疫治疗的效率具有极其重要的价值,也能为 GBM 病人提供新的个体化治疗方案。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。
【作者贡献声明】:朱占胜负责拟定写作思路和撰写论文;陈谦学负责修改及最后定稿。

【参考文献】

[1] OSTROM T, CIOFFI G, WAITE K, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018 [J]. *Neuro-Oncol*, 2021, 23(12): 1–105.

[2] LIN YJ, MASHOUF LA, LIM M, *et al.* CAR T cell therapy in primary brain tumors: current investigations and the future [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 817296.

[3] Mahmoud AB, AJINA R, AREF S, *et al.* Advances in immunotherapy for glioblastoma multiforme [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 944452.

[4] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31–46.

[5] VETTORE L, WESTBROOK RL, TENNANT DA. New aspects of amino acid metabolism in cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(2): 150–156.

[6] SIVANAND S, VANDER HEIDEN MG. Emerging roles for branched-chain amino acid metabolism in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(2): 147–156.

[7] PLATTEN M, NOLLEN EAA, ROHRIG UF, *et al.* Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(5): 379–401.

[8] HAINING Z, KAWAI N, MIYAKE K, *et al.* Relation of LAT1/4F2hc expression with pathological grade, proliferation and angiogenesis in human gliomas [J]. *BMC Clin Pathol*, 2012, 12: 4.

[9] AHMED KA, CHINNAIYAN P. Applying metabolomics to understand the aggressive phenotype and identify novel therapeutic targets in glioblastoma [J]. *Metabolites*, 2014, 4(3): 740–750.

[10] PANITZ V, KONOAREVI S, SADI KA, *et al.* Tryptophan metabolism is inversely regulated in the tumor and blood of patients with glioblastoma [J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9217–9233.

[11] PALANICHAMY K, THIRUMOORTHY K, KANJI S, *et al.* Methionine and kynurenine activate oncogenic kinases in glioblastoma, and methionine deprivation compromises proliferation [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(14): 3513–3523.

[12] HOSSEINALIZADEH H, MAHMOODPOUR M, SAMADANI AA, *et al.* The immunosuppressive role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in glioblastoma: mechanism of action and immunotherapeutic strategies [J]. *Med Oncol*, 2022, 39(9): 130.

[13] ZHAI L, LADOMERSKY E, LAUING KL, *et al.* Infiltrating T cells increase IDO1 expression in glioblastoma and contribute to decreased patient survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(21): 6650–6660.

[14] SUN S, DU G, XUE J, *et al.* PCC0208009 enhances the anti-tumor effects of temozolomide through direct inhibition and transcriptional regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase in glioma models [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2018, 32: 2058738418787991.

[15] OCHS K, OTT M, RAUSCHENBACH KJ, *et al.* Tryptophan-2,3-dioxygenase is regulated by prostaglandin E2 in malignant glioma via a positive signaling loop involving prostaglandin E receptor-4 [J]. *J Neurochem*, 2016, 136(6): 1142–1154.

[16] TAKENAKA MC, GABRIELY G, ROTHHAMMER V, *et al.* Control of tumor-associated macrophages and T cells in glioblastoma via AHR and CD39 [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(5): 729–740.

[17] 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 [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 480–494.

[18] SADIK A, SOMARRIBAS PATTERSON LF, AZTORK S, *et al.* IL4I1 is a metabolic immune checkpoint that activates the ahr and promotes tumor progression [J]. *Cell*, 2020, 182(5): 1252–1270.

[19] CHEN CL, HSU SC, ANN DK, *et al.* Arginine signaling and cancer metabolism [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14): 3541.

[20] HOU X, CHEN S, ZHANG P, *et al.* Targeted arginine metabolism therapy: a dilemma in glioma treatment [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 938847.

[21] PANOSYAN EH, LIN HJ, KOSTER J, *et al.* In search of druggable targets for GBM amino acid metabolism [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 162.

[22] MART IL, NDEZ AA, REITH W. Arginine-dependent immune responses [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(13): 5303–5324.

[23] CANALE FP, BASSO C, ANTONINI G, *et al.* Metabolic modulation of tumours with engineered bacteria for immunotherapy [J]. *Nature*, 2021, 598(7882): 662–666.

[24] HAJJI N, GARCIA-REVILLA J, SOTO MS, *et al.* Arginine deprivation alters microglial polarity and synergizes with radiation to eradicate non-arginine-auxotrophic glioblastoma tumors [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(6): e142137.

[25] FENG W, ZUO M, LI W, *et al.* A novel score system based on arginine metabolism-related genes to predict prognosis, characterize immune microenvironment, and forecast response to immunotherapy in IDH-wildtype glioblastoma [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1145828.

[26] OBARA-MICHELLEWSKA M, SZELIGA M. Targeting glutamine addiction in gliomas [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 310.

[27] SIDORYK M, MATYJA E, DYBEL A, *et al.* Increased expression of a glutamine transporter SNAT3 is a marker of malignant gliomas [J]. *Neuroreport*, 2004, 15: 575–578.

[28] CANIGLIA JL, JALASUTRAM A, ASUTHKAR S, *et al.* Beyond glucose: alternative sources of energy in glioblastoma [J]. *Theranostics*, 2021, 11(5): 2048–2057.

[29] LIU PS, WANG H, LI X, *et al.* α -ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(9): 985–994.

[30] PALMIERI EM, MENGA A, MARTN-PREZ R, *et al.* Pharmacologic or genetic targeting of glutamine synthetase skews macrophages toward an M1-like phenotype and inhibits tumor metastasis [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1654–1666.

[31] LOFTUS RM, ASSMANN N, KEDIA-MEHTA N, *et al.* Amino acid-dependent cMyc expression is essential for NK cell metabolic and functional responses in mice [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 2341.

[32] LIN SC, HARDIE DG. AMPK: sensing glucose as well as cellular energy status [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 299–313.

[33] FAN H, ZHANG S, YUAN Y, *et al.* Glutamine metabolism-related genes predict prognosis and reshape tumor microenvironment immune characteristics in diffuse gliomas [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1104738.