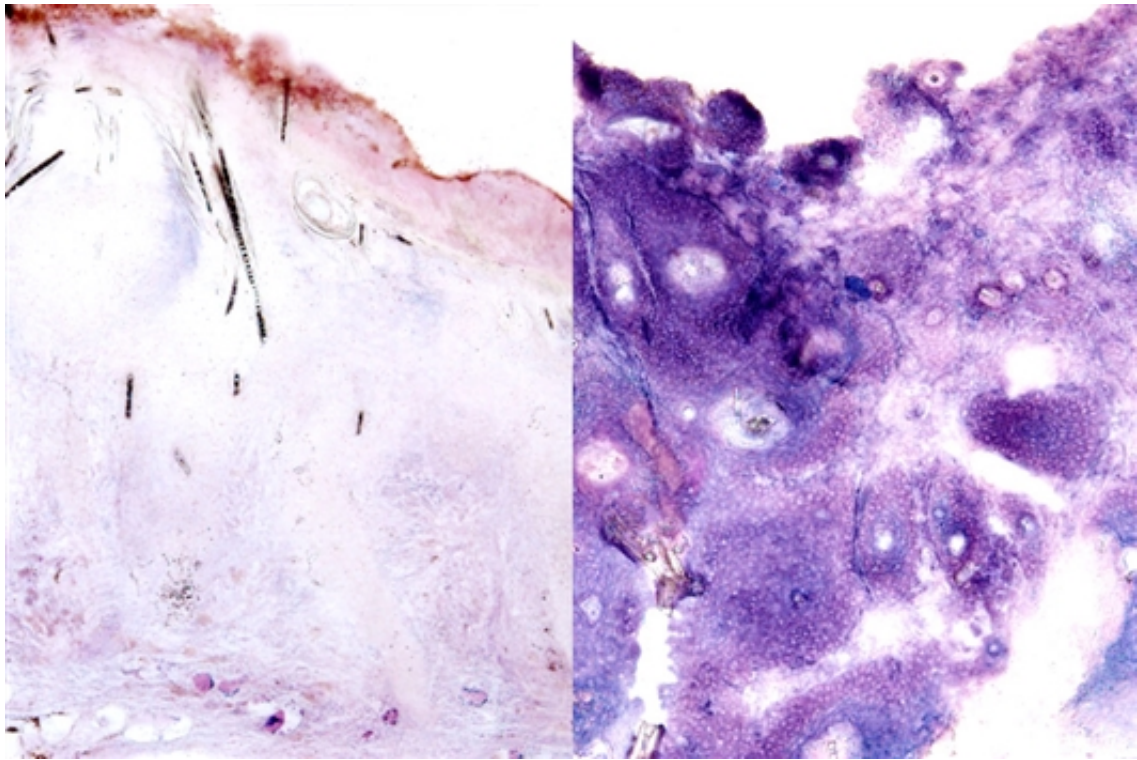

肿瘤细胞不爱糖

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13398.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

肿瘤细胞不爱糖。



肿瘤细胞



Kimryn Rathmell、Bradley Reinfeld、Matthew Madden和Jeffrey Rathmell（从左至右）发现，免疫细胞，而非癌细胞，是肿瘤微环境中葡萄糖的主要消耗者。图片来源：Susan Urmy/VUMC

人们知道肿瘤通常能高速消耗葡萄糖，但谁爱吃糖？或许，并不是癌细胞。相反，肿瘤中的非癌细胞——主要是被称为巨噬细胞的免疫细胞——具有最高的葡萄糖摄取量。

这项研究颠覆了过去100年来主流癌症代谢模型。研究人员表示，肿瘤微环境中不同的细胞根据各自代谢程序摄取不同的营养，这一发现有助于开发新的治疗方法和成像策略。4月7日，相关论文刊登于《自然》。

论文通讯作者之一、美国范德比尔特大学免疫生物学教授Jeffrey Rathmell说，我们现在知道肿瘤包括许多类型的细胞，令人惊讶的是，非癌细胞实际上是肿瘤中葡萄糖的主要消耗者。

100年前的观察

癌症代谢领域在过去的20年里发展迅猛，但它主要基于Otto Warburg在1922年发表的观察结果，即癌细胞会以非常快的速度消耗葡萄糖。Rathmell告诉记者。

实际上，无论癌症以何种形式进入人体，它都始于细胞水平，并通过新陈代谢疯狂生长。

史密斯化学和生物分子工程学院教授Abe Stroock说，癌症具有明显的代谢特征，这是在细胞和亚细胞层面发现的此类疾病最早的特征之一。

近100年前，德国生理学家、诺贝尔奖得主Warburg曾假设，肿瘤的生长是由线粒体消耗不正常的葡萄糖引起的，即使在有氧情况下也是如此。通常，健康的细胞只在缺氧的情况下消耗葡萄糖。这种癌症代谢改变现象也被称为瓦堡效应。

实际上，当时Warburg首先推测癌症是一种代谢疾病，但随后的研究提出了基因突变是癌症根源的观点。Warburg曾认为代谢缺陷是癌症的起源，但今天已经被推翻了。Stroock说。

另一方面，当癌细胞消耗葡萄糖时，它们是通过一种名为糖酵解的过程完成的，在这个过程中，大量的葡萄糖被转化为乳酸。这是一种非常低效的葡萄糖使用方式——与疲劳的肌肉在无氧时消耗糖相同，如果不加以控制，会导致乳酸中毒。

Stroock小组之前使用通量平衡分析，确定了单个细胞在整个代谢过程中对营养物质的利用，证实了瓦堡效应为肿瘤提供了生长优势，但过多谷氨酰胺并不利于肿瘤细胞生长。2018年，相关论文刊登于《公共科学图书馆—计算生物学》。

Stroock说：学界需要寻找其他途径证明谷氨酰胺的重要性。

这次，似乎有了答案。

点亮癌细胞

实际上，Warburg的观察结果还有另一个重要应用——它是正电子发射断层扫描（PET）肿瘤成像的基础。PET使用一种放射性葡萄糖示踪剂（FDG），能基于葡萄糖代谢点亮癌细胞。但是FDG-PET并不总能得到临床医生期望的结果。

多年来，我一直好奇为什么PET扫描并不稳定？因为我研究的是肾癌，从我们对生物学的了解来看，PET应该会引起轰动，但结果并没有。范德比尔特大学医学系主任W. Kimryn Rathmell说，而且，Jeffrey 和我就哪些细胞在使用葡萄糖进行了多次探讨，是癌细胞还是免疫细胞？它们是如何组合在一起的？

于是，两位博士研究生——Kimryn小组的Bradley Reinfeld和Jeffrey 小组的Matthew Madden——决定回答这些问题。

方法听上去很简单：将PET示踪剂用于肿瘤小鼠，分离肿瘤，使用细胞表面标记蛋白和流式细胞术将肿瘤分成不同类型的细胞，并测量细胞中的放射性。

《中国科学报》从范德比尔特大学获悉，研究小组使用了两种不同的PET示踪剂，一种跟踪葡萄糖，一种跟踪谷氨酰胺；以及6种不同的肿瘤模型，例如结直肠癌、肾癌和乳腺癌模型。

结果显示，在不同情况下，髓系免疫细胞（主要是巨噬细胞）摄取的葡萄糖量最高，其次是T细胞和癌细胞。相比之下，癌细胞的谷氨酰胺摄取率最高。

我们认为这是一种普遍现象，适用于各种癌症类型。Madden说。

没有细胞输了

此外，研究证明，某些细胞信号通路，而不是有限的营养物质，驱动了葡萄糖和谷氨酰胺摄取的差异。

这一发现与有关肿瘤微环境中代谢竞争的主流观点形成了对比。后者认为在这种竞争中，癌细胞

赢了，能消耗营养物质并抑制免疫细胞。

而现实可能是，没有输赢。

传统观点认为癌细胞吞噬了所有的葡萄糖，因此免疫细胞无法获得足够的葡萄糖，导致无法发挥作用。Madden告诉《中国科学报》，但我们的数据表明，营养摄取并没有受到限制。相反，细胞按程序消耗某些营养物质，而且它们自行分配了营养物质：癌细胞摄取谷氨酰胺和脂肪酸，免疫细胞吸收葡萄糖。

研究人员表示，知道细胞在肿瘤微环境中使用不同的营养物质，有助于人们针对特定类型的细胞，研究新疗法或肿瘤成像方法。

我们现在有了更先进的PET放射性示踪剂，是时候考虑在病人身上测试含氟谷氨酰胺或其他营养探针了。Kimryn Rathmell补充说，这些发现对解释FDG-PET成像结果也很重要。我们一直在使用FDG-PET扫描，用它判断肿瘤反应，但它告诉我们的可能是炎症反应而不是肿瘤反应。

此外，该研究还是一次充满活力和乐趣的合作。Rathmell说，Reinfeld和Madden 参与了每一个实验，他们还联系了自己在医学科学家培训项目中的同学，以探索其他肿瘤模型。（来源：中国科学报唐凤）

相关论文信息：<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03442-1>

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006584>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：Madden 来源：《公共科学图书馆—计算生物学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发