

骨转移微环境中的代谢重编程

杨长游 李兆峰 秦毅*

暨南大学珠海临床医学院

DOI:10.12238/bmtr.v7i5.16508

[摘要] 癌症骨转移是晚期癌症患者的主要并发症。骨转移微环境是一个独特而复杂的龕位,支持骨中癌细胞和正常细胞的生长和进展。代谢串扰在癌症骨转移的发生和进展中起着至关重要的作用。癌细胞通过改变骨细胞的代谢来促进骨转移。因此,了解癌细胞与骨细胞之间的代谢串扰机制对于开发靶向癌症骨转移的新治疗策略至关重要。

[关键词] 骨转移; 代谢重编程; 骨细胞

中图分类号: Q343.1+6 **文献标识码:** A

Metabolic Reprogramming in the Bone Metastasis Microenvironment

Changyou Yang Zhaofeng Li Yi Qin*

Zhuhai Clinical Medical College of Jinan University

[Abstract] Cancer bone metastasis is a major complication in patients with advanced cancer. The bone metastasis microenvironment is a unique and complex niche that supports the growth and progression of both cancer cells and normal cells within bone. Metabolic crosstalk plays a crucial role in the initiation and progression of cancer bone metastasis. Cancer cells promote bone metastasis by altering the metabolism of bone cells. Therefore, understanding the mechanisms of metabolic crosstalk between cancer cells and bone cells is essential for developing novel therapeutic strategies targeting cancer bone metastasis.

[Key words] Metabolic Reprogramming; Bone Metastasis; Osteoblasts

引言

代谢是生物体内为维持生命而发生的一系列复杂的化学反应。在正常细胞中,代谢过程受到严格调控,主要依靠线粒体氧化磷酸化(OXPHOS),通过分解葡萄糖和其他营养物质有效地产生能量单位——三磷酸腺苷(ATP)。然而,癌细胞却展现出截然不同的代谢特性,即使在氧气充足的情况下,它们也会优先利用糖酵解产生能量,这一现象称为Warburg效应^[1]。尽管与OXPHOS相比,糖酵解产生ATP的效率较低,但糖酵解的上调伴随着葡萄糖摄取的增加、乳酸的产生以及代谢中间产物重新利用,共同支持癌细胞生存和繁殖^[2]。

骨转移是一个复杂的过程,涉及多个步骤,包括癌细胞逃离原发肿瘤、在血液中循环、进入骨髓肿瘤微环境(TME)定植休眠以及重新活跃增殖^[3]。Stephen Paget于1889年提出经典的“种子与土壤”理论,强调在转移发生过程中癌细胞(“种子”)与微环境(“土壤”)之间相互作用的重要性^[4]。更重要的是,代谢与转移器官之间存在复杂联系。研究表明同一器官中生长的不同来源的转移性癌细胞在代谢上可能比在不同器官中生长的相同来源癌细胞更相似。为了在转移部位生长和增殖,癌细胞必须调整其新陈代谢,以利用微环境提供的有限能量。因此,本综述我

们总结了骨转移微环境正常细胞与癌细胞之间的代谢串扰。

1 癌细胞与破骨细胞代谢串扰驱动溶骨性改变

破骨细胞从前体细胞分化为成熟破骨细胞的过程涉及复杂的代谢重编程。在静息条件下,破骨细胞前体主要依赖OXPHOS产生ATP。但分化为成熟破骨细胞后,其代谢模式转变为主要依赖糖酵解来产生ATP和代谢中间产物,这种代谢转变是破骨细胞激活和骨吸收所必需的^[5]。值得注意的是,当癌细胞抵达并形成“破骨细胞生态位”后,破骨细胞与癌细胞之间的代谢相互作用会发生显著变化。研究表明,赖氨酰氧化酶(LOX)是一种氨酰氧化酶,能够在体内外驱动癌细胞产生IL-6,并与IL-6协同作用刺激骨细胞中RANKL诱导的破骨细胞分化,从而加速破骨细胞骨吸收和转移性溶骨病形成^[6]。此外,LOX能够通过促进肿瘤代谢来影响其结局。研究表明LOXL2及其L2 Δ 13剪接体能够通过催化醛缩酶Aldolase A的K13位点去乙酰化,直接激活糖酵解通路,促进癌细胞代谢重编程^[7]。

而在TME中,破骨细胞也能诱导癌细胞代谢改变。破骨细胞能通过增加谷氨酰胺的生成以提高基质中氨基酸供应,并使乳腺癌细胞代谢转向为谷胱甘肽代谢,从而获取必要的还原能力以支持DNA损伤治疗期间癌细胞的存活。此外,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂和唑来膦酸盐的联合治疗通过抑制破骨细胞活

性,减少微环境谷氨酰胺的供应,进而降低癌细胞骨转移的发生。这种代谢串扰在脂质中同样能体现,研究发现三阴性乳腺癌细胞通过调控脂质代谢诱导骨质流失,而破骨细胞反过来增加二十碳五烯酸和促转移性花生烯酸等促炎性不饱和脂肪酸的分泌,同时减少抗转移性溶血磷脂酰胆碱,分泌来促进癌细胞转移^[8]。此外,破骨细胞分泌的脂质因子在促进癌细胞增殖、迁移、存活和促转移基因表达方面的重要作用。破骨细胞和癌细胞之间的这种代谢相互作用对于维持肿瘤生存和增殖至关重要。

2 癌细胞与成骨细胞代谢串扰

在生长分化过程中,成骨细胞从糖酵解和OXPHOS中获取能量,其中有氧糖酵解占到80%左右。研究表明成骨细胞在乳腺癌转移中扮演着支持肿瘤的角色,并且已证实能够缓解癌症进展。成骨细胞通过连接蛋白43通道释放ATP,该ATP与骨转移性乳腺癌细胞中的嘌呤能P2X7受体结合,从而抑制其迁移和生长。相反,乳腺癌细胞通过CD39和CD73外切核苷酸酶将ATP转化为腺苷以摆脱上述抑制作用。与ATP相比,腺苷可促进乳腺癌细胞的迁移和生长,并可能对免疫细胞产生额外的抑制作用。在肿瘤占据的骨髓微环境中,高水平的氧化应激也会增加成骨细胞分泌腺苷的数量,从而改变ATP与腺苷的比例,有利于癌细胞的生长。

Wnt蛋白是一类高度保守的分泌型糖蛋白家族,在细胞增殖、分化及凋亡等方面扮演着关键角色。Wnt信号通路通过诱导成骨细胞中的有氧糖酵解、脂肪酸 β 氧化和谷氨酰胺分解代谢,从而影响细胞代谢。前列腺癌细胞表达Wnt3a、7b、10b和Wnt抑制剂DKK1,在Wnt通路内保持刺激和抑制信号之间的微妙平衡。特别地,Wnt3a-Lrp5信号级联反应能迅速升高糖酵解过程中的转运蛋白以及催化酶,Wnt3a下游的mTOR调控葡萄糖转运蛋白Glut1、己糖激酶HK2、乳酸脱氢酶LDHa以及Pdk1等的mRNA和蛋白水平,提升有氧糖酵解的效率。通过增加Glut1和HK2的表达,同时提高LDHa和Pdk1的活性以促进丙酮酸向乳酸的转化,最终促进成骨细胞的分化。

3 脂肪细胞代谢改变为癌细胞提供“燃料”

骨髓脂肪细胞(BMA)是骨髓中最丰富的细胞。传统观点认为BMA仅充当骨髓腔的填充物,但近期研究却揭示了它们在癌症中的积极作用。BMA主要分为调节型骨髓脂肪细胞(rBMA)和组成型骨髓脂肪细胞(cBMA)两种类型。研究表明癌细胞更倾向于转移到富含rBMA的区域^[9]。此外,BMA通过释放脂肪因子(如脂联素和瘦素)和促炎细胞因子(如TNF α 和IL-6),参与调控癌细胞的迁移、侵袭和存活^[10]。

成熟的脂肪细胞通过改变自身的代谢功能为邻近的癌细胞提供燃料,而癌细胞又通过释放脂质分解因子增强成熟脂肪细胞的脂肪分解。脂肪酸结合蛋白(FABP)家族成员FABP4主要在脂肪细胞和巨噬细胞中表达,介导脂肪细胞和癌细胞之间脂质运输。FABP4与PPAR γ 的依赖性相互作用可能是癌细胞适应骨转移微环境代谢的潜在机制。研究发现在前列腺癌骨转移的小鼠模型及人骨组织样本中,FABP4的表达水平显著升高。此外,BMA提供的脂质环境能诱导转移性癌细胞中FABP4、IL-1 β 以及HMOX-1

的表达上调,从而促进癌细胞的生长与侵袭^[11]。此外,癌细胞暴露于脂肪细胞衍生因子时,PPAR γ 驱动的FABP4表达上调,并可能通过其配体增加来介导JNK/MAPK通路的活化,进而导致PPAR γ 失活,而PPAR γ 的失活进一步导致脂肪酸代谢调控的丧失及恶性转化^[12]。重要的是,这一现象并不局限于前列腺癌,而是广泛涉及乳腺癌、黑色素瘤和卵巢癌等多种癌症^[13]。

4 骨细胞重塑癌细胞代谢

骨祖细胞是骨组织形成和再生的起始细胞,具有分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞的潜力。近年来研究发现,骨系细胞与癌细胞之间存在代谢串扰,对肿瘤进展具有重要影响。一方面,骨祖细胞可通过释放纤连蛋白和I型胶原,激活前列腺癌细胞中的蛋白激酶A信号通路,而上调PPAR- α 、FAO及GPX1等代谢相关基因的表达,增强癌细胞的脂肪酸代谢与活性氧解毒能力^[14]。

另一方面,骨细胞作为高度代谢活跃的细胞,富含线粒体,尤其在骨皮质区表现出较强的糖酵解活性^[15]。研究表明,线粒体功能受损的癌细胞可通过获取来自骨细胞的完整线粒体及其mtDNA,恢复氧化磷酸化功能。这种线粒体转移行为不仅提升受体癌细胞中的mtDNA水平,还会激活cGAS/STING介导的抗肿瘤免疫反应^[16]。实验证实,特异性敲除骨细胞中线粒体转移关键基因(如Rhot1),可抑制线粒体传递,进而促进癌细胞向骨组织转移^[16]。综上,骨细胞与癌细胞之间的代谢交互作用,不仅影响癌细胞的能量代谢与抗氧化防御机制,还参与调控肿瘤免疫微环境。

5 癌症代谢营造骨免疫抑制微环境

骨髓作为人体主要的免疫细胞生成场所,承担多种免疫前体细胞的发育与成熟。然而,骨转移的治疗效果不理想,其关键原因在于TME的免疫抑制。TME通过诱导免疫细胞发生代谢重编程,改变其原有功能状态,进而促进肿瘤的免疫逃逸。

巨噬细胞是源于外周血单核细胞的免疫细胞。在TME中,肿瘤相关巨噬细胞(TAM)主要呈现两种功能表型,即具有抗肿瘤活性的M1型和促肿瘤进展的M2型^[17]。代谢层面上,M1型依赖于糖酵解,而M2型则更多依赖于OXPHOS。为在营养竞争中维持功能,M1型表现出类似癌细胞的Warburg效应;相反,肿瘤微环境中的营养匮乏和高乳酸浓度则会推动大多数TAM向M2型转化^[18]。研究表明PGC-1 β 作为ERR α 和PPAR γ 的共激活因子,可通过促进线粒体生物发生并抑制促炎因子释放,进而调控M2型的活化。此外,TAM还能够通过TFEB/TFE3依赖的途径,与癌细胞竞争营养,并重编程mTORC1信号通路优化其代谢适应能力^[19]。

自然杀伤(NK)细胞是能够不经致敏直接杀伤肿瘤的关键效应细胞。然而,TME中存在的营养与氧气匮乏以及乳酸、腺苷等代谢产物的堆积,严重损害NK细胞的活性和抗肿瘤功能^[20]。研究发现HIF-1 α 通过介导mTOR信号传导途径,诱导NK细胞的关键激活受体(如Nkp46和NKG2D)表达下调^[21],这种下调减弱了其通过NKG2D配体靶向癌细胞上的MICA/B受体发挥的抗肿瘤效应^[22]。此外,癌细胞通过高葡萄糖摄取和乳酸排放抑制NK细胞代谢。具体而言,乳酸经SLC16A1转运入NK细胞后阻碍ATP产生。同时,CD39/CD73外切酶将细胞外ATP转化为腺苷,通过腺苷A_{2A}受

体抑制其OXPHOS和糖酵解能力,削弱IL-12/IL-15引发的抗肿瘤活性^[23]。另一方面,髓源抑制细胞(MDSC)通过高表达Arg1和诱导型iNOS,消耗微环境中的精氨酸并产生NO,从而损害NK细胞的抗体依赖性细胞毒性。此外,乳腺癌小鼠模型发现抑制iNOS可有效逆转NK细胞功能。综上所述,TME通过缺氧和代谢物堆积等多种机制,形成不利于NK细胞存活与功能的代谢微环境,最终削弱其免疫监视作用。

T细胞在TME中的免疫功能同样受到代谢调控的显著影响。TME中葡萄糖的严重耗竭会削弱T细胞的活化。研究表明,磷酸烯醇式丙酮酸,能维持T细胞受体介导的Ca²⁺-NFAT通路活性。通过过表达PEPCK1,实现肿瘤特异的CD4⁺/CD8⁺T细胞的代谢重编程,增强其杀伤能力,并在黑色素瘤小鼠模型中有效抑制肿瘤生长。此外,乳酸在微环境中的积累可抑制T细胞增殖及IFN- γ 产生,降低CD8⁺T细胞的肿瘤杀伤功能。胆固醇则能诱导CD8⁺T细胞表达PD-1,促进其衰竭,而PD-L1可能通过胆碱激酶 α 、COX-2和TGF- β 等分子参与代谢重编程。在脂代谢方面,CD36介导的脂肪酸摄取及其在CD8⁺T细胞中的表达上调,会诱发脂质过氧化与铁死亡。

6 结论

癌细胞通过改变自身代谢来促进骨转移的发生,同时与骨微环境中正常细胞进行代谢串扰,进而影响微环境的稳态。因此,深入理解两者代谢串扰将有助于揭示骨转移的机制,为未来的治疗方法提供新的思路 and 方向。

[参考文献]

- [1]Vander Heiden MG,Cantley LC,and Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J].Science.2009;324:1029-1033.
- [2]Finley LWS. What is cancer metabolism?[J].Cell.2023;186:1670-1688.
- [3]Ban J,Fock V,Aryee DNT,et al.Mechanisms,Diagnosis and Treatment of Bone Metastases[J].Cells.2021;10.
- [4]Paget S.The distribution of secondary growths in cancer of the breast.1889[J].Cancer Metastasis Rev.1989;8:98-101.
- [5]Li B,Lee WC,Song C,et al.Both aerobic glycolysis and mitochondrial respiration are required for osteoclast differentiation[J].Faseb j.2020;34:11058-11067.
- [6]Jiao JW,Zhan XH,Wang JJ,et al.LOXL2-dependent deacetylation of aldolase A induces metabolic reprogramming and tumor progression[J].Redox Biol.2022;57:102496.
- [7]Di Mauro P,Croset M,Bouazza L,et al.LOX, but not LOXL2, promotes bone metastasis formation and bone destruction in triple-negative breast cancer[J].J Bone Oncol.2024;44:100522.
- [8]Krzyszinski JY,Schwaib AG,Cheng WY,et al.Lipid Osteoclastokines Regulate Breast Cancer Bone Metastasis[J].Endocrinology.2017;158:477-489.
- [9]Boumelhem BB,Assinder SJ,Bell-Anderson KS,et al.Flow cytometric single cell analysis reveals heterogeneity between

adipose depots[J].Adipocyte.2017;6:112-123.

[10]Luo G,He Y,and Yu X.Bone Marrow Adipocyte: An Intimate Partner With Tumor Cells in Bone Metastasis[J].Front Endocrinol(Lausanne).2018;9:339.

[11]Herroon MK,Rajagurubandara E,Hardaway AL,et al.Bone marrow adipocytes promote tumor growth in bone via FABP4-dependent mechanisms[J].Oncotarget.2013;4:2108-2123.

[12]Chan GK,Deckelbaum RA,Bolivar I,et al.PTHrP inhibits adipocyte differentiation by down-regulating PPAR gamma activity via a MAPK-dependent pathway[J].Endocrinology.2001;142:4900-4909.

[13]Gregoric G,Gaculenko A,Nageil L,et al.Non-Invasive Characterization of Experimental Bone Metastasis in Obesity Using Multiparametric MRI and PET/CT[J].Cancers (Basel).2022;14.

[14]Sanchis P,Anselmino N,Lage-Vickers S,et al.Bone Progenitors Pull the Strings on the Early Metabolic Rewiring Occurring in Prostate Cancer Cells[J].Cancers (Basel).2022;14.

[15]Gao J,Qin A,Liu D,et al.Endoplasmic reticulum mediates mitochondrial transfer within the osteocyte dendritic network[J].Sci Adv.2019;5:eaaw7215.

[16]Zhou H,Zhang W,Li H,et al.Osteocyte mitochondria inhibit tumor development via STING-dependent antitumor immunity[J].Sci Adv.2024;10:eadi4298.

[17]Mehla K,and Singh PK.Metabolic Regulation of Macrophage Polarization in Cancer[J].Trends Cancer.2019;5:822-834.

[18]Franklin RA,Liao W,Sarkar A,et al.The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages[J].Science.2014;344:921-925.

[19]Zhang X,Li S,Malik I,et al.Reprogramming tumour-associated macrophages to outcompete cancer cells[J].Nature.2023;619:616-623.

[20]Renner K,Singer K,Koehl GE,et al. Metabolic Hallmarks of Tumor and Immune Cells in the Tumor Microenvironment[J].Front Immunol.2017;8:248.

[21]Baginska J,Viry E,Paggetti J,et al. The critical role of the tumor microenvironment in shaping natural killer cell-mediated anti-tumor immunity[J].Front Immunol.2013;4:490.

[22]Donnelly RP,Loftus RM,Keating SE,et al.mTORC1-dependent metabolic reprogramming is a prerequisite for NK cell effector function[J].J Immunol.2014;193:4477-4484.

[23]Chambers AM,Wang J,Lupo KB,et al.Adenosinergic Signaling Alters Natural Killer Cell Functional Responses[J].Front Immunol.2018;9:2533.

作者简介:

杨长游(2003--),男,汉族,湖北省孝感人,硕士研究生,研究方向:脊柱骨科。