

肿瘤微环境中 T 淋巴细胞代谢重编程的研究进展

湛 亮, 李 倩, 彭 敏, 宋启斌

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要: 先天性免疫系统和适应性免疫系统通过各种机制发挥抗肿瘤作用, 推动了肿瘤免疫疗法的空前发展。研究表明, 肿瘤微环境中的免疫细胞在增殖、分化和执行效应功能的过程中发生代谢重编程, 与抗肿瘤免疫反应密切相关。众所周知, T 淋巴细胞是最主要的抗肿瘤免疫细胞类型。全文主要讨论不同 T 淋巴细胞亚群代谢重编程途径对抗肿瘤免疫反应的影响, 以及靶向效应 T 细胞代谢的抗肿瘤治疗策略。

关键词: 肿瘤免疫; T 淋巴细胞; 代谢重编程

中图分类号: R730.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)11-0896-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.11.B002

Research Progress on Metabolic Reprogramming of T Lymphocytes in Tumor Microenvironment

CHEN Liang, LI Qian, PENG Min, SONG Qi-bin

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Both innate and adaptive immune systems have established roles in antitumor effect through various mechanisms, based on which the tumor immunotherapy has been developed. Studies have shown that immune cells undergo metabolic reprogramming during the process of proliferation, differentiation, and execution of effector functions, which is closely related to their antitumor immune response. T lymphocytes are the most important types of antitumor immune cells. Herein, we will review the research progress on the metabolic reprogramming of different T cell subsets and its effect on antitumor immune response, also explore the antitumor therapeutic approaches targeting the metabolism of effector T cells.

Subject words: tumor immunity; T lymphocytes; metabolism reprogramming

随着免疫检查点抑制剂成功应用于临床, 免疫疗法已成为肿瘤治疗的重要手段^[1]。免疫系统包含多种免疫细胞, 如巨噬细胞、中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞和自然杀伤细胞等^[2]。在众多具有不同功能的免疫细胞中, T 细胞是适应性免疫阶段发挥抗肿瘤效应的主要细胞类型^[3]。初始 T 细胞分为 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞, 主要存在于淋巴结, 具有巡逻、监视功能。一旦被抗原提呈细胞活化后, CD4⁺T 细胞可快速分化为不同亚型, 其中具有抗肿瘤活性的 CD4⁺T 细胞称为 CD4⁺效应 T 细胞 (effector T cell, Teff); 具有免疫抑制和促

肿瘤作用的 CD4⁺T 细胞, 称为调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)^[4-5]。CD8⁺T 细胞被抗原提呈细胞活化后可分化为 CD8⁺Teff 细胞 (又称细胞毒性 T 细胞) 和记忆 T 细胞 (memory T cell, Tmem)。CD4⁺和 CD8⁺Teff 细胞具有协调和执行抗原特异性杀伤肿瘤细胞功能, 其中 CD8⁺Teff 细胞通过诱导细胞凋亡和细胞因子分泌直接杀死肿瘤细胞^[3]; CD4⁺Teff 细胞主要通过细胞因子分泌和协助 CD8⁺Teff 细胞活化发挥抗肿瘤免疫效应^[4]。Tmem 细胞能够识别免疫记忆的抗原, 快速发挥杀伤肿瘤细胞功能, 对维持宿主的长期生存十分重要^[6]。此外, 先天性免疫细胞, 如自然杀伤细胞和炎性巨噬细胞, 也具有杀伤肿瘤细胞的作用^[7]。

通信作者: 宋启斌, E-mail: qibinsong@163.com

收稿日期: 2022-05-17; 修回日期: 2022-07-20

大量研究表明,活化的免疫细胞与肿瘤细胞具有类似的代谢途径,均可发生“代谢重编程”现象^[8]。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中具有不同程度和类型的免疫细胞浸润。肿瘤细胞的高代谢和肿瘤微环境内无序的脉管系统导致营养耗竭和缺氧环境,使肿瘤细胞和浸润的免疫细胞之间建立代谢竞争^[9-10]。免疫细胞的激活过程需要大量的能量和代谢中间体来满足生物合成的需要,从而完成增殖、分化和执行效应功能^[11]。由于肿瘤细胞和免疫细胞竞争相同的能量来源导致营养耗竭,以及 TME 中缺氧、酸性条件会抑制 Teff 细胞功能,并促进 Teff 细胞功能缺陷状态,最终导致免疫逃逸和肿瘤进展^[9]。因此,本文主要讨论 T 细胞的代谢重编程对抗肿瘤免疫反应的影响,为利用代谢干预来增强 T 细胞抗肿瘤免疫反应的策略提供思路。

1 T 细胞代谢重编程与抗肿瘤反应

不同活化状态下的 T 细胞亚群代谢模式存在差异^[12]。例如,初始 T 细胞的代谢基本静止,呈非增殖状态,ATP 主要由氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)产生,只需要维持最基本的营养摄入、最低的糖酵解速率和最低的生物合成水平^[13]。一旦受到外部刺激形成 Teff 细胞,迅速表现为代谢激活状态,增加营养吸收和糖酵解速率,合成蛋白质、脂质和核苷酸^[13]。Tmem 细胞的代谢模式与初始 T 细胞的代谢模式相似,只需维持基本的营养摄入、较低的糖酵解速率并依赖 OXPHOS 提供 ATP^[13-14]。与上述代谢方式不同, Treg 细胞主要依靠脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)产生的 OXPHOS 来提供能量^[15]。同时,肿瘤浸润的 T 细胞需要 TME 中的营养物质来支持增殖和分化^[16-17]。因此, T 细胞对葡萄糖、氨基酸、脂肪酸等营养物质的代谢方式是影响免疫功能的重要因素。

1.1 葡萄糖代谢与抗肿瘤反应

当非增殖性初始 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞在共刺激信号的背景下识别同源抗原时,会迅速增殖分化成完全活化的 Teff 细胞并发生代谢重编程,增加能量和代谢底物的生物合成以支持快速生长^[18-19]。先前研究表明,有氧糖酵解上调是 T 细胞活化的标志^[19]。但是,最近几项研究发现三羧酸(tricarboxylic acid,

TCA) 循环代谢和 OXPHOS 水平上调也是 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞活化的关键因素^[20-21]。Wang 等^[22]和 Finlay 等^[23]研究发现,MYC 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的转录活性随着 T 细胞激活而上调并促进代谢重编程。在上述过程中, Myc 和 HIF-1 α 促进编码糖酵解有关的酶基因表达上调,例如 M1 型丙酮酸激酶(pyruvate kinase muscle isozyme 1, PKM1)、己糖激酶 2(hexokinase 2, HK2)等。活化的 T 细胞代谢速率增加,导致葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT1)表达升高^[24]。GLUT1 缺陷型 CD4⁺T 细胞吸收的葡萄糖明显减少,从而抑制 CD4⁺Teff 细胞的生成和增殖;然而, GLUT1 缺陷型 CD8⁺Teff 细胞的增殖和效应功能不受影响,表明可能存在其他葡萄糖转运蛋白的代偿性表达^[25]。与 CD4⁺Teff 细胞不同, Treg 细胞通过 FAO 产生能量,因此能够在低葡萄糖条件下存活并发挥免疫抑制作用^[26-27]。

糖酵解过程生成近端产物的代谢途径也参与 T 细胞的活化和影响效应功能。Wang 等^[22]研究发现, CD4⁺T 细胞激活后,进入磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)代谢的葡萄糖明显增加。NADPH 的产生主要来源于 PPP 途径, NADPH 是激活的 CD8⁺T 细胞中脂肪酸和质膜合成所必需的物质^[28-29]。己糖胺生物合成途径(hexosamine biosynthetic pathway, HBP)的产物尿苷二磷酸 N-乙酰氨基葡萄糖(uridine diphospho-N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc)是蛋白质形成 O-GlcNAcylation 等翻译后修饰的底物,可以通过翻译后修饰影响 T 细胞分化和功能^[30]。例如, Myc 的 O-GlcNAcylation 可阻止糖原合酶激酶 3 β 介导的蛋白质降解,从而维持 Myc 诱导的 T 细胞代谢过程。此外,未代谢为乳酸或通过糖酵解途径代谢的葡萄糖碳对 Teff 细胞中的 TCA 循环也有重要作用。例如,柠檬酸盐可以输出到细胞质中以再生乙酰辅酶 A 用于脂质和胆固醇合成,这两者对于增殖的 Teff 细胞合成生物膜至关重要^[31]。总之, Teff 细胞上调特定的糖酵解途径,包括有氧糖酵解、PPP、HBP 和 TCA 循环支持,以实现快速增殖和发挥抗肿瘤效应。

TME 中的葡萄糖限制会显著性影响 T 细胞抗肿瘤免疫反应。Qiu 等^[32]研究发现,即使有足够的肿瘤抗原供 Teff 细胞识别,肿瘤细胞也会通过竞争性

摄取葡萄糖来抑制肿瘤浸润性 T_H1 细胞的功能。肿瘤细胞的糖酵解活性可以限制肿瘤浸润性 T_H1 细胞对葡萄糖的消耗,从而诱导 T_H1 细胞衰竭和免疫逃逸^[33]。Blagih 等^[34]研究发现,降低生长培养基中的葡萄糖浓度可抑制细胞外酸化率(extracellular acidification rate, ECAR)、增加耗氧率(oxygen consumption rate, OCR)、减弱 mTOR 信号并抑制 T_H1 细胞的抗肿瘤效应。mTOR 缺陷型 T 细胞在初始刺激后表现出正常的活化和 IL-2 产生,但未能分化成 T_H1 细胞,而是有利于分化为 T_H2 细胞^[35]。Sukumar 等^[36]研究发现,增强糖酵解代谢会严重损害 CD8⁺T 细胞形成长期记忆的能力,而在糖酵解抑制剂 2-脱氧葡萄糖存在下激活 CD8⁺T 细胞可增强 T_H1 细胞的生成和抗肿瘤免疫功能。由此可见,糖酵解代谢对抗肿瘤反应的影响可能与不同 T 细胞亚群有关。

1.2 氨基酸代谢与抗肿瘤反应

活化的 T 细胞大量增殖主要依赖氨基酸代谢来支持蛋白质和核苷酸的合成^[37]。因此,与初始 T 细胞相比,活化的 T 细胞中氨基酸转运蛋白编码基因,包括 *SLC7A5* (又称 *LAT1*)、*SLC38A1* (又称 *SNAT1*)、*SLC38A2* (又称 *SNAT2*) 和 *SLC1A5* (又称 *ASCT2*) 表达上调^[38-41]。必需氨基酸亮氨酸对 T 细胞的分化和功能至关重要。Sinclair 等^[42]研究发现,活化的 T 细胞通过上调亮氨酸转运蛋白编码基因 *SLC7A5* 的表达摄取亮氨酸,并促进 mTORC1 信号激活;如果 *SLC7A5* 表达缺失,CD4⁺T 细胞则不能分化形成 T_H1 细胞,CD8⁺T 细胞形成 T_H1 细胞也存在严重缺陷,但是对 CD4⁺T 细胞分化形成 T_H2 细胞没有影响,这些差异可能与 T 细胞亚群之间不同代谢有关。

半必需氨基酸精氨酸是许多大分子生物合成的前体,包括蛋白质、肌酸和多胺。由于精氨酸剥夺可导致细胞周期停滞,因此精氨酸在 T 细胞增殖中起重要作用^[43]。Geiger 等^[44]研究表明,活化的 T 细胞可以快速代谢精氨酸,补充外源性精氨酸可改善 T 细胞适应性并增加 T_H1 细胞的产生。

色氨酸是生物体进行蛋白质合成和其他生命代谢活动所必需的氨基酸。色氨酸降解主要通过吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)和色氨酸-2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase 2, TDO2)将色氨酸转化为犬尿酸^[45]。肿

瘤中高水平的 IDO1 和 TDO2 会降低 TME 中色氨酸的可用性,从而抑制 T_H1 细胞的抗肿瘤效应。T 细胞的活化对外周环境中色氨酸的浓度极为敏感,当肿瘤微环境中的色氨酸被肿瘤细胞大量代谢利用而导致色氨酸缺乏时,容易引发 T 细胞凋亡^[46]。由于 IDO1 具有介导免疫抑制的作用,IDO1 抑制剂是一种潜在重要且具有临床意义的治疗方法。一项 I/II 期研究结果表明,IDO1 通路调节剂 indoximod(d-1-MT)、IDO1 酶抑制剂 INCB024360 (Epacadostat) 和 IDO1 疫苗对肿瘤患者具有良好的耐受性^[47]。

谷氨酰胺代谢为氨基酸、核酸和脂质的合成提供碳和氮,是合成代谢的组成部分。Nakaya 等^[40]研究发现,谷氨酰胺转运蛋白 SLC1A5 在初始 T 细胞中的表达较低,但在 T 细胞活化时表达明显上调,以维持对谷氨酰胺的大量需求。Carr 等^[48]研究表明,限制培养基中的谷氨酰胺可抑制 CD8⁺T_H1 细胞增殖和效应功能。当谷氨酰胺的可用性受到限制时,活化的 CD8⁺T 细胞倾向于向记忆细胞表型分化^[49]。Klysz 等^[50]研究发现 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α KG)是进入线粒体柠檬酸循环的谷氨酰胺衍生代谢物,可作为 CD4⁺T 细胞分化的代谢调节剂。由于细胞外谷氨酰胺的有限可用性导致细胞内 α KG 量的减少,将 T_H1 和 T_H2 细胞产生之间的平衡向 T_H2 表型转变。

1.3 脂质代谢与抗肿瘤反应

活化的 T 细胞通过甾醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)1 和 SREBP2 介导脂质代谢重编程,增加脂质从头合成和胆固醇摄取,并且有利于膜生物合成^[51]。在无 SREBP 信号传导的情况下,激活后的 CD8⁺T 细胞代谢重编程受到明显抑制。在 CD8⁺T 细胞活化和增殖过程中,细胞膜中的胆固醇含量受胆固醇酯化酶乙酰辅酶 A:乙酰转移酶 1(acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase 1, ACAT1)的调节;抑制关键胆固醇酯化酶 ACAT1 的活性可以上调 CD8⁺T 细胞的质膜胆固醇水平,从而改善 TCR 受体聚集和信号传导,增强抗肿瘤效应和增殖能力^[52]。此外, T 细胞中的脂肪酸合成高度依赖乙酰辅酶 A 羧化酶 1(acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1)来启动长链脂肪酸的产生^[53]。Lee 等^[53]研究表明,ACC1 功能丧失可能会扰乱静息 CD8⁺T 细胞的稳态,并且限制增殖的 CD8⁺T 细胞存活。相比之下, T_H2 细胞依赖外源性脂

肪酸,因此 *ACCI* 缺失不会影响 Treg 细胞的分化和功能^[54]。

Treg 细胞驱动 TME 中的免疫抑制是导致免疫耐受的关键因素^[55]。最近, Lim 等^[56]研究发现,脂质代谢重编程增强肿瘤中 Treg 细胞的功能专一性。此外, FAO 在 Tmem 细胞的生成和功能维持中发挥重要作用。 Saibil 等^[57]研究表明, FAO 是 Tmem 及时响应抗原刺激的能量代谢基础, 有利于 Tmem 线粒体维持正常功能和细胞长期存活。 FAO 还可以调节 Teff 细胞和 Treg 细胞之间的平衡。 FAO 抑制 Teff 细胞活化并抑制 PD-1 和肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A) 的表达, 从而减弱 IFN- γ 的分泌。反之, Treg 细胞中 FAO 相关基因 (包括 *CPT1A*) 表达上调, FAO 水平升高, 促进 Treg 细胞生成^[58]。研究表明 T 细胞脂质代谢重编程在免疫调节方面发挥重要作用。

2 靶向效应 T 细胞代谢

激活后的 T 细胞必须调整其代谢方式以满足快速增殖和效应功能相关的能量需求, 例如细胞因子和细胞毒性有效载荷的产生。由于肿瘤细胞的高代谢活性和功能失调的肿瘤血管系统, 导致 TME 中低氧、酸性的异常代谢环境, 并且缺乏葡萄糖、谷氨酰胺等营养物质以及精氨酸、色氨酸等关键氨基酸^[8]。这种不利的环境因素会抑制 T 细胞效应功能并导致 T 细胞功能缺失。靶向 T 细胞代谢正在成为下一代免疫疗法探索的方向, 主要包括免疫检查点抑制剂、共刺激激动剂和过继性 T 细胞等。

2.1 免疫检查点阻断疗法

免疫抑制性受体通过干扰新陈代谢来改变 Teff 细胞的抗肿瘤效应。 Patsoukis 等^[59]研究发现, PD-1 通过抑制糖酵解和促进脂肪分解和脂肪酸氧化抑制 Teff 细胞功能。相反, 肿瘤细胞表达 PD-L1 增强葡萄糖摄取, 进一步剥夺 Teff 细胞对这种关键能量底物的利用, 导致 Teff 细胞的 mTOR 活性、糖酵解能力和 IFN- γ 产生减弱, 而阻断 PD-1/PD-L1 可以促进 Teff 细胞糖酵解, 并增强其抗肿瘤活性^[60]。相比之下, CTLA-4 抑制谷氨酰胺转运蛋白编码基因 *SNAT1* 和 *SNAT2* 以及葡萄糖转运蛋白编码基因 *GLUT1* 的表达, 并抑制糖酵解而不增加 CPT1A 表达和 FAO, 表明 CTLA-4 通过抑制 Teff 细胞活化来

维持免疫沉默的状态^[59]。免疫检查点阻断可以促进 Teff 细胞发生代谢重编程, 从而增强 Teff 细胞抗肿瘤效应能力。

2.2 过继性 T 细胞疗法

过继性细胞疗法, 例如自体 TILs 或工程嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptors, CAR) T 细胞方法已证明在介导针对肿瘤的长期反应方面具有巨大潜力^[61]。通过基因编辑对 T 细胞进行代谢重编程可以帮助 T 细胞抵抗 TME 中不利的环境因素。研究发现, Teff 细胞中线粒体功能的丧失是由于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC-1 α) 的缺陷^[62]。通过增强 PGC-1 α 的表达可以挽救线粒体功能, 并导致 Teff 细胞中细胞因子产生增加, 从而增强 T 细胞抗肿瘤效应。 Yang 等^[52]研究表明, 通过敲除 *ACAT1* 改变胆固醇代谢, 可以增强 CD8⁺ Teff 细胞的抗肿瘤效应。总之, 在体外对 T 细胞进行基因编辑重塑新陈代谢是增强 Teff 细胞抗肿瘤特性的一种途径。

2.3 线粒体激动剂

线粒体是 T 细胞代谢的重要组成部分^[62]。 Chamoto 等^[63]研究表明 Teff 细胞线粒体功能是免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 治疗患者反应性的标志物。 AMPK、mTOR 和 PPAR- γ 的小分子激动剂与 ICB 疗法相结合可以促进 Teff 细胞的线粒体功能, 从而增强 CD8⁺ Teff 细胞的抗肿瘤免疫反应。 Chowdhury 等^[64]研究发现, PPAR- γ 的激动剂和 PGC-1 α 的共激活剂通过激活 CD8⁺ Teff 细胞线粒体功能并上调氧化磷酸化和糖酵解水平, 导致更多初始 T 细胞增殖并改善 CD8⁺ Teff 细胞的效应功能。因此, 线粒体功能调节或许是增强 Teff 细胞抗肿瘤效应的有效策略。

3 结论与展望

目前, 对于 T 细胞代谢重编程的认识及其对抗肿瘤免疫效应的影响还处于不断探索之中。利用抗肿瘤免疫细胞的代谢优势, 靶向效应 T 细胞代谢可能在对传统疗法有抵抗的肿瘤中引发持久免疫反应方面发挥重要作用。因此, 在抗肿瘤免疫治疗背景下, 靶向 T 细胞代谢途径的治疗方法值得进一步探索。

参考文献:

- [1] Marin-Acevedo JA, Kimbrough EO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):45.
- [2] Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer[J]. *Immunity*, 2013, 39(4): 782–795.
- [3] Reina-Campos M, Scharping NE, Goldrath AW. CD8⁺T cell metabolism in infection and cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(11):718–738.
- [4] Caza T, Landas S. Functional and phenotypic plasticity of CD4⁺T cell subsets[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:521957.
- [5] Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1):109–118.
- [6] Reading JL, Gálvez-Cancino F, Swanton C, et al. The function and dysfunction of memory CD8⁺ T cells in tumor immunity[J]. *Immunol Rev*, 2018, 283(1):194–212.
- [7] Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(10):1014–1022.
- [8] Andrejeva G, Rathmell JC. Similarities and distinctions of cancer and immune metabolism in inflammation and tumors[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1):49–70.
- [9] Lyssiotis CA, Kimmelman AC. Metabolic Interactions in the tumor microenvironment[J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(11):863–875.
- [10] Ho PC, Bihuniak JD, Macintyre AN, et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses[J]. *Cell*, 2015, 162(6):1217–1228.
- [11] Ghesquière B, Wong BW, Kuchnio A, et al. Metabolism of stromal and immune cells in health and disease[J]. *Nature*, 2014, 511(7508):167–176.
- [12] Ricciardi S, Manfrini N, Alfieri R, et al. The translational machinery of human CD4⁺ T cells is poised for activation and controls the switch from quiescence to metabolic remodeling[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(6):895–906.e5.
- [13] Pearce EL, Poffenberger MC, Chang CH, et al. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function[J]. *Science*, 2013, 342(6155):1242454.
- [14] Tan S, Li S, Min Y, et al. Platelet factor 4 enhances CD4⁺T effector memory cell responses via Akt-PGC1 α -TFAM signaling-mediated mitochondrial biogenesis [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(10):2685–2700.
- [15] Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence[J]. *Immunity*, 2013, 38(4):633–643.
- [16] Togo M, Yokobori T, Shimizu K, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET to predict the tumour immune status defined by tumoural PD-L1 and CD8⁺ tumour-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(11):1686–1694.
- [17] Palmer CS, Ostrowski M, Balderson B, et al. Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions[J]. *Front Immunol*, 2015, 6:1.
- [18] Teixeira A, Garasa S, Etcheberria I, et al. Metabolic consequences of T-cell costimulation in anticancer immunity[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(10):1564–1569.
- [19] Menk AV, Scharping NE, Moreci RS, et al. Early TCR signaling induces rapid aerobic glycolysis enabling distinct acute T cell effector functions[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(6): 1509–1521.
- [20] Chang CH, Curtis JD, Maggi LB Jr, et al. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis[J]. *Cell*, 2013, 153(6):1239–1251.
- [21] Sena LA, Li S, Jairaman A, et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling[J]. *Immunity*, 2013, 38(2): 225–236.
- [22] Wang R, Dillon CP, Shi LZ, et al. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation[J]. *Immunity*, 2011, 35(6):871–882.
- [23] Finlay DK, Rosenzweig E, Sinclair LV, et al. PDK1 regulation of mTOR and hypoxia-inducible factor 1 integrate metabolism and migration of CD8⁺ T cells[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(13):2441–2453.
- [24] MacIver NJ, Michalek RD, Rathmell JC. Metabolic regulation of T lymphocytes [J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 259–283.
- [25] Macintyre AN, Gerriets VA, Nichols AG, et al. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(1): 61–72.
- [26] Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets[J]. *J Immunol*, 2011, 186(6):3299–3303.
- [27] Angelin A, Gil-de-Gómez L, Dahiya S, et al. Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(6):1282–1293.e7.
- [28] Patra KC, Hay N. The pentose phosphate pathway and cancer[J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(8):347–354.
- [29] Jiang P, Du W, Wu M. Regulation of the pentose phosphate pathway in cancer[J]. *Protein Cell*, 2014, 5(8):592–602.
- [30] Swamy M, Pathak S, Grzes KM, et al. Glucose and glutamine fuel protein O-GlcNAcylation to control T cell self-renewal and malignancy[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(6): 712–720.
- [31] Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):102.
- [32] Qiu J, Villa M, Sanin DE, et al. Acetate promotes T cell effector function during glucose restriction[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(7):2063–2074.e5.
- [33] Sukumar M, Roychoudhuri R, Restifo NP. Nutrient competition: a new axis of tumor immunosuppression[J]. *Cell*,

- 2015, 162(6): 1206–1208.
- [34] Blagih J, Coulombe F, Vincent EE, et al. The energy sensor AMPK regulates T cell metabolic adaptation and effector responses in vivo[J]. *Immunity*, 2015, 42(1): 41–54.
- [35] Delgoffe GM, Kole TP, Zheng Y, et al. The mTOR kinase differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment[J]. *Immunity*, 2009, 30(6): 832–844.
- [36] Sukumar M, Liu J, Ji Y, et al. Inhibiting glycolytic metabolism enhances CD8⁺ T cell memory and antitumor function[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10): 4479–4488.
- [37] Hosios AM, Hecht VC, Danai LV, et al. Amino acids rather than glucose account for the majority of cell mass in proliferating mammalian cells[J]. *Dev Cell*, 2016, 36(5): 540–549.
- [38] Hayashi K, Jutabha P, Endou H, et al. LAT1 is a critical transporter of essential amino acids for immune reactions in activated human T cells[J]. *J Immunol*, 2013, 191(8): 4080–4085.
- [39] Carr EL, Kelman A, Wu GS, et al. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1037–1044.
- [40] Nakaya M, Xiao Y, Zhou X, et al. Inflammatory T cell responses rely on amino acid transporter ASCT2 facilitation of glutamine uptake and mTORC1 kinase activation[J]. *Immunity*, 2014, 40(5): 692–705.
- [41] Ren W, Liu G, Yin J, et al. Amino-acid transporters in T-cell activation and differentiation[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2655.
- [42] Sinclair LV, Rolf J, Emslie E, et al. Control of amino-acid transport by antigen receptors coordinates the metabolic reprogramming essential for T cell differentiation[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 500–508.
- [43] Martí I Líndez AA, Reith W. Arginine-dependent immune responses[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(13): 5303–5324.
- [44] Geiger R, Rieckmann JC, Wolf T, et al. L-Arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and antitumor activity[J]. *Cell*, 2016, 167(3): 829–842, e13.
- [45] Grohmann U, Mondanelli G, Belladonna ML, et al. Amino-acid sensing and degrading pathways in immune regulation[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 35: 37–45.
- [46] Cronin SJF, Seehus C, Weidinger A, et al. The metabolite BH4 controls T cell proliferation in autoimmunity and cancer[J]. *Nature*, 2018, 563(7732): 564–568.
- [47] Zhai L, Ladomersky E, Lenzen A, et al. IDO1 in cancer: a Gemini of immune checkpoints[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(5): 447–457.
- [48] Carr EL, Kelman A, Wu GS, et al. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1037–1044.
- [49] Nabe S, Yamada T, Suzuki J, et al. Reinforce the antitumor activity of CD8⁺ T cells via glutamine restriction[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(12): 3737–3750.
- [50] 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[J]. *Sci Signal*, 2015, 8(396): ra97.
- [51] Kidani Y, Elsaesser H, Hock MB, et al. Sterol regulatory element-binding proteins are essential for the metabolic programming of effector T cells and adaptive immunity[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 489–499.
- [52] Yang W, Bai Y, Xiong Y, et al. Potentiating the antitumor response of CD8⁺ T cells by modulating cholesterol metabolism[J]. *Nature*, 2016, 531(7596): 651–655.
- [53] Lee J, Walsh MC, Hoehn KL, et al. Regulator of fatty acid metabolism, acetyl coenzyme A carboxylase 1, controls T cell immunity[J]. *J Immunol*, 2014, 192(7): 3190–3199.
- [54] Berod L, Friedrich C, Nandan A, et al. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells[J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1327–1333.
- [55] Savage PA, Klawon DEJ, Miller CH. Regulatory T cell development[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 421–453.
- [56] Lim SA, Wei J, Nguyen TM, et al. Lipid signalling enforces functional specialization of Treg cells in tumours[J]. *Nature*, 2021, 591(7849): 306–311.
- [57] Saibil SD, St Paul M, Laister RC, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors α and δ synergizes with inflammatory signals to enhance adoptive cell therapy[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(3): 445–451.
- [58] Zhang C, Yue C, Herrmann A, et al. STAT3 activation-induced fatty acid oxidation in CD8⁺ T effector cells is critical for obesity-promoted breast tumor growth[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(1): 148–161, e5.
- [59] 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.
- [60] Chang CH, Qiu J, O’Sullivan D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1229–1241.
- [61] Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4550–4557.
- [62] van der Windt GJ, Everts B, Chang CH, et al. Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8⁺ T cell memory development[J]. *Immunity*, 2012, 36(1): 68–78.
- [63] Chamoto K, Chowdhury PS, Kumar A, et al. Mitochondrial activation chemicals synergize with surface receptor PD-1 blockade for T cell-dependent antitumor activity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(5): E761–E770.
- [64] Chowdhury PS, Chamoto K, Kumar A, et al. PPAR-induced fatty acid oxidation in T cells increases the number of tumor-reactive CD8⁺ T cells and facilitates anti-PD-1 therapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(11): 1375–1387.