

吴安华教授团队研究论文在《Nature》子刊发表

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-52888-0>

Hexosaminidase B-driven cancer cell-macrophage co-dependency promotes glycolysis addiction and tumorigenesis in glioblastoma

Received: 21 August 2023

Chen Zhu^{1,2,3,4}, Xin Chen^{1,3,4}, Tian-Qi Liu^{1,3,4}, Lin Cheng^{1,3}, Peng Cheng^{2,3} & An-Hua Wu^{1,3}

Accepted: 24 September 2024

Published online: 01 October 2024

Check for updates

10月1日，医院院长吴安华教授团队在 Nature Communications 上发表了题为《Hexosaminidase B-driven cancer cell-macrophage co-dependency promotes glycolysis addiction and tumorigenesis in glioblastoma》的文章。

作为肿瘤的标志，细胞代谢失调是导致恶性肿瘤发生和发展的原因之一。越来越多的证据表明，肿瘤代谢重编程是由内在变异和肿瘤微环境共同协调的。在代谢重编程过程中肿瘤细胞与非肿瘤微环境成分之间的相互作用尚未得到充分的研究。

胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤。根据分子特征，胶质瘤基本上可分为 IDH1 野生型和突变型。作为 IDH1 野生型胶质瘤中最常见的一

种，胶质母细胞瘤（GBM）因其侵袭性生长的特性而臭名昭著，即使经过积极的治疗干预，包括广泛的手术切除、化疗和放疗，GBM 的复发率与致死率仍处于较高水平。越来越多的证据表明，与 IDH1 突变的 IV 级肿瘤相比，GBM 具有更强的糖酵解代谢水平。此前，我们发现 GBM 具有复杂的免疫微环境，其中肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）为最为富集的非肿瘤细胞类型。一些研究发现，TAMs，尤其是 M2 型 TAMs，参与促进肿瘤细胞的糖酵解过程。TAMs 与糖酵解过程增强的肿瘤细胞之间的相互作用是 GBM 对目前疗法产生耐药的重要原因。GBM 中可能存在具有多功能的关键分子，其同时具有通过细胞内机制加速肿瘤细胞糖酵解过程的能力，也具有通过调控 TAMs 表型转化而促进肿瘤细胞

糖酵解过程的功能，二者构成正反馈调节环路。然而，人们对具有内在和 TAMs 相关糖酵解促进双重作用的关键分子的了解仍然有限。

团队通过对 GBM 组织样本 RNA 测序以及单细胞 RNA 测序数据在内的 7 个 GBM 队列进行了综合分析，发现己糖胺酶 B（HEXB）是通过细胞内和 TAMs 介导的细胞间调控机制共同促进肿瘤细胞糖酵解水平的关键分子。在细胞内，HEXB 稳定 ITGB1/ILK 复合物促进了 YAP1/HIF1 α 的活性，HIF1 α 可进一步加强 HEXB 和多个糖酵解关键基因的转录。在细胞间，HEXB 会招募 M2 极化的 TAMs，而 M2 极化的 TAMs 可分泌更多的 HEXB 从而进一步加强肿瘤细胞中的糖酵解活性。治疗上，应用 HEXB 抑制剂 Gal-PUGNAc（Gal-P）可有效改善 GBM 模型荷瘤鼠的存活率以及对免疫检查点靶向治疗的反应性，而这种治疗效果仅存在于 IDH1 野生型 GBM 中。此项研究提出了一个肿瘤细胞-微环境共靶点的分子 HEXB，并阐明了其在糖酵解水平以及免疫抑制微环境中的作用，并为开发有效的联合疗法带来了新的靶点。

朱晨副教授、陈新讲师、刘天奇讲师为本文的共同第一作者，吴安华教授、程鹏教授、程文副教授为本文的共同通讯作者。