

肾透明细胞癌代谢重编程及其临床意义

周文昊, 岳根全*

内蒙古医科大学附属医院泌尿外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年4月15日; 录用日期: 2024年5月11日; 发布日期: 2024年5月14日

摘要

许多癌症的研究发现了控制肿瘤能量学和生物合成存在多种代谢途径。透明细胞肾细胞癌(ccRCC)是其中较为有代表性的肿瘤之一。透明细胞肾细胞癌(ccRCC)是一种代谢性疾病, 其发病与代谢重编程相关。肾透明细胞癌代谢重编程的特点是参与代谢途径的靶基因发生突变, 涵盖了不同的过程, 如有氧糖酵解、脂肪酸代谢以及色氨酸、谷氨酰胺和精氨酸的利用。在多组学方法的时代, 发现用于早期诊断的生物标志物变得越来越重要, 而这些变化为新的治疗策略, 生物标志物和成像方式提供了机会。特别是当肿瘤转移时, 目前长期治疗选择有限, 代谢重编程可以助于识别用于治疗ccRCC的新型药物。本文就当前肾透明细胞癌相关的代谢途径及代谢重编程展开论述, 探究可能存在的以代谢改变为新的治疗干预或监测肿瘤生长和预后的生物标志物。

关键词

肾透明细胞癌, 代谢重编程, 糖酵解, 脂肪酸代谢

Metabolic Reprogramming of Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Its Clinical Significance

Wenhao Zhou, Genquan Yue*

Department of Urology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 15th, 2024; accepted: May 11th, 2024; published: May 14th, 2024

Abstract

Many cancer studies have identified multiple metabolic pathways that control tumor energetics

*通讯作者。

文章引用: 周文昊, 岳根全. 肾透明细胞癌代谢重编程及其临床意义[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 745-752.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451486

and biosynthesis. Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is one of the more representative tumors. Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is a metabolic disease that is associated with metabolic reprogramming. Clear cell carcinoma metabolic reprogramming is characterized by mutations in target genes involved in metabolic pathways, covering different processes such as aerobic glycolysis, fatty acid metabolism, and utilization of tryptophan, glutamine, and arginine. In the era of multi-omics approaches, the discovery of biomarkers for early diagnosis is becoming increasingly important, and these changes provide opportunities for new therapeutic strategies, biomarkers, and imaging modalities. Especially when tumors metastasize, long-term treatment options are currently limited, and metabolic reprogramming can help identify novel drugs for the treatment of ccRCC. This article discusses the current metabolic pathways and metabolic reprogramming related to clear cell renal cell carcinoma, and explores the possible biomarkers that can be used as metabolic alterations for new therapeutic interventions or monitoring tumor growth and prognosis.

Keywords

Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Metabolic Reprogramming, Glycolysis, Fatty Acid Metabolism

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

一些实体肿瘤细胞为满足自身生长需要, 通过改变代谢模式, 重新编程参与营养吸收和代谢途径, 以此来提供癌细胞生物合成的生物能量和氧化还原需求, 这种现象被称为代谢重编程, 这种代谢重编程受到抑癌基因的丢失与癌基因的激活共同促进[1] [2]。早在 1927 年, 奥托·沃伯格就首次观察到, 在癌细胞中, 一个或多个经典的代谢途径根据细胞需求进行重新编程。例如, 在快速生长的癌细胞中, 沃伯格效应使肿瘤能够在营养缺乏的条件下发展。相比之下, 在相同的细胞中, 戊糖磷酸途径被上调以满足对核苷酸增加的需求。肾癌作为泌尿系统最为多发的肿瘤之一, 是代谢重编程的代表性肿瘤。由于多种代谢途径如糖酵解、三羧酸循环, 色氨酸代谢等途径的改变和扰动, 肾细胞癌(RCC)也被称为代谢性疾病[3] [4]。肾癌中的大多数组织病理类型为透明细胞癌(ccRCC), 其代谢重编程是由冯希佩尔-林道(VHL)基因失活和 Ras-PI3K-AKT-mTOR 途径激活引起的[5]。缺氧诱导因子(HIF)和 MYC 家族基因也是 ccRCC 代谢重编程过程中的重要因子。所有类型的 ccRCC 都与葡萄糖和脂肪酸代谢的重编程以及三羧酸(TCA)循环相关。谷氨酰胺、色氨酸和精氨酸的代谢在肾癌中也被重新编程, 共同促进肿瘤发生和肿瘤生长[6]。除了众所周知且不断被证实的沃尔堡效应外, 许多 ccRCC 细胞中也发生还原性羧化作用[7] [8]。

2. ccRCC 中重编程代谢途径

2.1. 葡萄糖转运和糖酵解

糖酵解途径是 ccRCC 中最为关键的代谢重编程之一, 肾脏在人体的葡萄糖代谢稳态中扮演着重要角色, 它参与葡萄糖排泄、糖原异生和葡萄糖重吸收等一系列与葡萄糖相关的生理活动。因此, 肾脏中含有大量的葡萄糖转运蛋白[9]。与其他实体肿瘤相比, ccRCC 细胞表现出较强的糖酵解能力、抑制丙酮酸脱氢酶和减少三羧酸循环周期[10] [11]。此外, ccRCC 中的糖酵解率与邻近的肾脏细胞相比明显更高。葡萄糖被动转运蛋白 GLUT 家族是肾细胞摄取葡萄糖的关键蛋白之一。VHL 突变的 ccRCC 细胞显示葡

葡萄糖摄取增加, GLUT1 表达增强。一些研究同时发现肾细胞中 GLUT1 表达的增加也与浸润 CD8+T 细胞的减少相关, 这说明了 GLUT1 在肾癌细胞的免疫逃逸机制中具有相关性[11]。CD8+T 细胞的这种较低浸润可能是由于 RCC 细胞中乳酸发酵增强导致乳酸形成增加引起的; 乳酸可能是影响 T 细胞活性的原因[12] [13]。众所周知, ccRCC 表现出经典的沃尔堡效应, 它指的是肿瘤细胞生长依靠的能量主要是来自糖酵解和乳酸发酵, 而不是线粒体中的三羧酸(TCA)循环。ccRCC 中与糖酵解有关的所有酶的细胞表达都增加[14]。这其中最为关键的因子就是 HIF-1", 它是 RCC 中 Warburg 效应的直接驱动力。在 VHL 缺陷的 ccRCC 中, HIF-1 α 增加 GLUT-1 的表达, 从而促进细胞葡萄糖摄取。HIF-1 α 还通过转录上调编码糖酵解相关酶的基因, 如己糖激酶 1 和 2 以及甘油醛 3-磷酸脱氢酶。此外, HIF-1 α 上调 LDH 表达, 从而促进丙酮酸转化为乳酸, 并通过调节丙酮酸脱氢酶使细胞代谢远离 TCA 循环。这样的结果表明限制癌细胞中的葡萄糖转运是减少肿瘤生长的潜在方法。用 GLUT1 抑制剂 STF-31 靶向 RCC 细胞, 结果出现了肿瘤得到抑制并促进细胞死亡[15] [16] [17]。

2.2. TCA 循环

在线粒体中通过糖酵解形成的丙酮酸被丙酮酸脱氢酶(PDH)氧化成乙酰辅酶 A。在大多数肿瘤细胞中, PDH 被抗 TCA 循环酶丙酮酸脱氢酶激酶(PDK1)抑制。HIF 通过转录激活 PDK1 抑制 TCA 循环的代谢通量, 从而抑制丙酮酸转化为乙酰辅酶 A [18]。癌细胞中的 TCA 循环经常受到酶突变的干扰。由于 TCA 循环和随后的氧化磷酸化仅发生在线粒体中, 线粒体质量和生物发生在肿瘤发生中起着至关重要的作用, 它因肿瘤类型而异[19]。在肾癌中, 从其他途径向 TCA 循环补充代谢流量的酶通常被下调。这些途径涉及糖酵解、脂质代谢和谷氨酰胺代谢。这些酶催化对最终产物的反应, 最终产物可以直接或通过生化转化进入 TCA 循环。丙酮酸羧化酶(PC)、g-氨基丁酸转氨酶和二氢硫磷酰胺乙酰转移酶是 TCA 循环的中间体。实验研究发现, 与正常肾细胞相比, 这些酶在 RCC 细胞中被下调, 这得到了蛋白质组学、代谢组学和转录组学研究结果的支持[20]。在 ccRCC 组织中, 与正常肾组织相比, 琥珀酸盐和苹果酸盐之间的 TCA 循环下调, 而柠檬酸盐和 α -酮戊二酸盐之间的 TCA 循环上调。ccRCC 组织中柠檬酸盐和顺式乌头酸盐水平升高, 而富马酸盐和苹果酸盐水平降低。柠檬酸盐和顺式乌头酸盐水平的增加可能是脂肪酸合成中还原性羧化作用上调的结果[20] [21]。最近的研究发现, 涉及 TCA 循环中关键酶富马酸酶(FH)在 ccRCC 细胞中具有一定的抗肿瘤作用, 是因为 FH 过表达后癌细胞发生了生长迟缓的现象[22]。

2.3. 脂肪酸代谢

肿瘤从头合成脂质的能力是一些癌症的重要代谢条件, 涉及到脂肪酸的代谢。脂肪酸代谢包括脂肪酸的分解代谢和合成代谢。脂肪酸的分解代谢包括脂肪酸氧化(β -氧化)和随后产生的乙酰辅酶 A 进入 TCA 循环。合成代谢包括通过脂肪酸合成酶(FAS)从乙酰辅酶 A 生成脂肪酸[23]。脂肪酸也是几种重要的生物物理生物分子的组成骨架, 这也是大多数癌细胞过度表达 FAS 的原因[24]。肥胖是肾细胞癌的高危风险因素之一。ccRCC 患者肾脏中胆固醇酯积累水平普遍升高[25]。ccRCC 组织中脂肪酰基肉碱和肉碱水平增加与细胞中 β -氧化途径受损相关。“脂滴”的积累被认为是透明细胞肾细胞癌(ccRCC)的标志, 因为细胞质中的这些脂滴会导致典型的透明细胞表型。这些脂滴在内质网(ER)附近的积累, 这有助于维持 ccRCC 细胞中 ER 的完整性[26]。最近的研究表明, 与正常肾细胞相比, ccRCC 细胞中参与脂肪酸氧化的酶下调。负责脂质储存的酶 SCD1 在 ccRCC 中高度表达, 并在其生长和增殖中发挥重要作用[27]。同时, 脂肪酸合成酶(FAS)表达的增加已被证明与 ccRCC 肿瘤侵袭性和患者存活率低有关[27] [28]。花生四烯酸的循环产物也被报道可以促进肾癌侵袭, COX-2 在缺氧、组织损伤和细胞因子、丝裂原等刺激下被诱导, 参与炎症和分化过程。炎症中 COX-2 表达增加可导致前列腺素生成增加, 将原致癌物转化为致癌物, 抑制细

胞凋亡, 刺激血管生成, 从而增加肿瘤细胞侵袭性。COX-2 的不适当上调可延长恶性和转化细胞的存活时间, 并导致与转移潜能相关的表型改变[29] [30]。

2.4. 色氨酸代谢

色氨酸(TRP)是与三个主要代谢途径相关的必需氨基酸, 包括血清素、吲哚乙酸盐和犬尿氨酸(KN)途径。大多数色氨酸通过犬尿氨酸途径通过吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)的限速酶活性进行分解代谢[31]。在 ccRCC 中, 色氨酸水平降低, KN 途径的下游代谢产物, 如 KN 和喹啉酸盐, 随着 TRP 水平的降低而增加。免疫组织化学研究表明, 与正常肾组织相比, ccRCC 肿瘤组织内皮细胞中的 IDO1 水平升高。已知 KN 和喹诺酯都能对癌细胞产生免疫抑制作用。因此, 这些发现表明通过 KN 途径增加色氨酸消耗, 这有助于肾癌细胞的免疫抑制。这种 KN 介导的免疫抑制促进肾脏肿瘤生长, 并帮助肿瘤逃避自然免疫系统和外部免疫治疗。但在实际临床应用中, 免疫检查点抑制剂对肾癌的应用并不总是产生理想的效果, 并没有作为 ccRCC 的一线辅助治疗, 而是作为 TKI 药物治疗失败的二线治疗。在使用抗 PD-1 抗体治疗后, 晚期黑色素瘤和肾细胞癌患者的 KN/色氨酸比率反而有所增加。这可能是由于癌细胞的适应性耐药机制造成, 导致患者总生存率下降[32]。总的来说, 由于相关的研究有限, 且临床中应用免疫检查点抑制剂的 ccRCC 患者数量较少, ccRCC 中色氨酸代谢的免疫抑制作用机制还有待探究。

2.5. 谷氨酰胺代谢

谷氨酰胺是癌细胞用来维持细胞生物能和生物量的主要营养物质之一。它是蛋白质合成和脂质合成的组成部分。也是关键细胞抗氧化剂谷胱甘肽的前体, ccRCC 细胞中, 谷胱甘肽/氧化谷胱甘肽(GSH/GSSG)平衡受到严格调节。谷氨酰胺通过特定的转运蛋白输入细胞, 被转化为谷氨酸, 并启动谷氨酰胺分解代谢[33] [34]。这种谷氨酸可以输出到细胞质中进行蛋白质合成或通过酶谷氨酸脱氢酶(GDH)等关键酶转化为 TCA 循环中的脂质合成和利用提供乙酰辅酶 A。由谷氨酸转化而来的 α -酮戊二酸有助于 TCA 循环的再发生或补充。癌基因 c-MYC 激活谷氨酰胺酶的表达, 从而积极影响癌细胞中谷氨酰胺的代谢[35]。谷氨酰胺水平的增加与 ccRCC 中上调的游离脂肪酸有关。它的还原羧基化是快速生长的肾癌细胞中代谢的主要模式之一[36]。蛋白质组学和代谢组学研究表明 ccRCC 细胞谷氨酰胺和 GSH/GSSG 途径中的代谢物聚集。在 ccRCC 细胞中, 谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPX1)的表达增加。相比之下, 通过谷胱甘肽/氧化谷胱甘肽途径(glutathione-S-transferase 和 γ -谷氨酰转肽酶)抑制谷氨酰胺消耗的酶的表达减少。因此, 高级别、高阶段和转移性 ccRCC 与谷氨酰胺水平和谷胱甘肽/氧化谷胱甘肽途径的增加有关。

2.6. 精氨酸代谢

精氨酸在几种代谢途径中起着至关重要的作用, 包括蛋白质合成和多胺、一氧化氮、核苷酸、脯氨酸、尿素、肌酸和谷氨酸的合成。瓜氨酸是精氨酸的前体, 精氨酸通过尿素循环通过两步从瓜氨酸合成。精氨酸琥珀酸合成酶-1 (ASS1)是精氨酸合成的限速酶。ASS1 和精氨酸代谢途径的另一种关键酶精氨酸琥珀酸裂解酶(ASL)通常在癌症中表观遗传学受损, 如肝细胞癌、肾细胞癌和黑色素瘤[37] [38] [39]。然而, ASL 和 ASS1 的下调通常与化疗耐药性和癌症预后不佳有关。精氨酸合成的限速酶在 ccRCC 患者的活检样本中不存在或显著下调; 因此这些癌细胞显示精氨酸营养不良或依赖于外部精氨酸供应以促进生长。几乎所有 ccRCC 等级中都观察到类似的发现[39]。由于 ccRCC 细胞快速生长, 它们需要谷氨酰胺或精氨酸等氨基酸的外部来源来满足蛋白质和脂质等基本细胞组成部分增加的需求[40]。精氨酸剥夺似乎是治疗 ccRCC 和其他缺乏 ASS1 表达的肿瘤的有希望的方法。精氨酸脱氨酶通过催化脱氨将精氨酸耗尽为瓜氨酸。精氨酸脱氨酶的一种药理学修饰(聚乙二醇化)变体(ADI PEG20)证明了对 ccRCC 肿瘤的显著疗效[41]。

2.7. 戊糖磷酸途径

戊糖磷酸途径(PPP)是还原当量(NADPH)和 5-碳糖或戊糖磷酸酯的来源,作为核苷酸合成的前身。PPP 的氧化分支调节核糖核苷酸和 NADPH 的生成[42]。与正常细胞不同,癌细胞经历长时间的代谢和氧化应激,重新编程葡萄糖代谢以产生更多的 NADPH 来抵御这种慢性氧化应激[43]。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)是戊糖磷酸途径的限速酶,在癌细胞中经常上调[44]。癌细胞中 PPP 的通量通常会升高,以满足核苷酸生物合成对 5 碳糖的高需求,并维持细胞内氧化还原平衡以促进生长和增殖。肾癌细胞利用 PPP 来抵消高氧化应激[45]。这种途径通常发生在急性肾损伤或糖尿病肾病中。生信研究中发现,TCGA 上调戊糖磷酸途径与侵袭性 ccRCC 和患者预后不良相关。与正常肾细胞相比,无论氧化还原状态如何,PPP 的限速酶葡萄糖-磷酸脱氢酶(G6PD)在 RCC 细胞中的表达显着升高,并且与患者预后不良相关。Lucarelli 等人的代谢组学分析表明 PPP 参与了 RCC 细胞的代谢重编程,G6PD 在 RCC 细胞中的抑制可以引发癌细胞存活的显著下降[46]。

3. 治疗方式

VHL 基因的突变被广泛认为是 ccRCC 中最基本和最关键的分子改变,导致主要由血管内皮生长因子(VEGF)信号通路调节的以丰富血管为特征的肿瘤临床表型。近年来,ccRCC 药物的开发主要集中在酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase, TKI),使用激酶抑制剂靶向 VEGF 受体(VEGFR)或使用单克隆抗体靶向 VEGF 配体。出现了一批以舒尼替尼、帕唑帕尼为代表的血管生成抑制剂。这些药物的出现在一定程度上缓解了部分晚期肾癌患者肿瘤的进展,但这些药物在 ccRCC 中仅适度有效,并且通常具有脱靶效应和长期毒性,如疲劳和皮疹[47]。且部分患者长期应用会产生耐药性,肿瘤发生进展。因此针对于通过靶向失调代谢途径的关键蛋白质或酶来利用 ccRCC 代谢重编程的制剂是新的研究方向。包括以下几类药物。

3.1. HIF-2 α 拮抗剂

HIF-2 α 拮抗剂在 ccRCC 小分子抑制剂 PT2399 可以靶向 meta-bolic 重编程,它是通过基于结构的设计方法确定的[48]。在临床前研究中,发现 PT2399 可以解离 ccRCC 细胞中的 HIF-2 异源二聚体(HIF-2 α -HIF-1 β),从而抑制大多数细胞系的肿瘤生长。

3.2. 谷氨酰胺酶抑制剂

在 ccRCC 中,谷氨酰胺酶活性被认为可以在沃尔堡效应的背景下恢复 TCA 循环。这一修复的通路为快速增殖的 ccRCC 细胞提供了细胞构建块。在一项临床试验中,谷氨酰胺酶的小分子抑制剂 CB-839,无论是单独使用还是与 mTOR 抑制剂依维莫司联合使用,走在 RCC 患者中取得了不错的效果[49]。

3.3. 脂肪酸合成酶(FAS)抑制剂

FAS 是另一种代谢酶。在 RCC 中,FAS 过表达与肿瘤侵袭性和预后不良有关。然而在转移性 RCC 患者中,肥胖患者肿瘤中 FAS 表达较低,与非肥胖患者相比,这种减少可能有助于肥胖患者总体预后更好。在肺、卵巢、前列腺和胰腺肿瘤异种移植物中,FAS 抑制联合紫杉醇或多西紫杉醇可促进细胞死亡,破坏细胞膜脂筏,并取消关键信号通路。新型 FAS 抑制剂 TVB-2640 在晚期实体瘤患者中的临床试验正在进行中。

3.4. IDO 抑制剂

IDO 抑制剂在与癌症生物学相关的许多 T 细胞免疫检查点之一中发挥作用。它可以通过犬尿酸途

径在色氨酸分解代谢的限速步骤中起作用。这一途径导致局部肿瘤微环境中的色氨酸耗竭, 从而抑制抗肿瘤 T 细胞。IDO 抑制可阻止这种免疫抑制作用, 并使 T 细胞活化[50]。目前在 RCC 中测试的 IDO 抑制剂之一是选择性 IDO1 靶向抑制剂艾卡唑司他。

4. 讨论与展望

肾癌是一种以异常细胞周期进展为突出表现的代谢性疾病, 涉及对能量和细胞成分的产生以及免疫监视控制等等多种重要的代谢途径的重编程[51]。这些代谢途径调控了整个 ccRCC 的发生进展。因此, ccRCC 的临床管理的所有组成部分, 从影像学到病理学到治疗学, 理论上都可以利用这些重新编程的途径中的关键靶基因。而目前相关领域的研究还十分欠缺, 仅有几项正在进行的研发。针对重新编程的代谢途径的有效抑制剂或药物是众多抗癌靶向疗法的基础, 与传统化疗不同, 这些靶向疗法具有一定的优势, 其中最重要的就是其产生毒副作用较小。耐药性相关数据还有待研究。然而, 靶向代谢途径也存在一些局限性。阻止癌细胞新陈代谢增加的药物也可以影响其他快速增殖的细胞, 如骨髓、肠隐窝和毛囊。这就会产生很多新的问题, 如何发展特异性的靶向代谢途径药物是今后的研究方向。其次, 抗代谢药物的有效性还取决于癌细胞的遗传突变模式, 因为单一代谢途径可能受到多种致癌突变的影响。总的来说, 肾透明细胞癌的代谢重编程增加了 ccRCC 的治疗思路, 也希望在不久的将来能够开发出更多治疗 ccRCC 的新疗法。

参考文献

- [1] Levine, A.J. and Puzio-Kuter, A.M. (2010) The Control of the Metabolic Switch in Cancers by Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. *Science*, **330**, 1340-1344. <https://doi.org/10.1126/science.1193494>
- [2] Deberardinis, R.J. and Chandel, N.S. (2016) Fundamentals of Cancer Metabolism. *Science Advances*, **2**, e1600200. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600200>
- [3] Wettersten, H.I. (2020) Reprogramming of Metabolism in Kidney Cancer. *Seminars in Nephrology*, **40**, 2-13. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.12.002>
- [4] Pavlova, N.N. and Thompson, C.B. (2016) The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metabolism*, **23**, 27-47. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006>
- [5] Petrella, B.L. and Brinckerhoff, C.E. (2009) PTEN Suppression of YY1 Induces HIF-2 Activity in Von Hippel Lindau Null Renal Cell Carcinoma. *Cancer Biology & Therapy*, **8**, 1389-1401. <https://doi.org/10.4161/cbt.8.14.8880>
- [6] Chakraborty, S., Balan, M., Sabarwal, A., et al. (2021) Metabolic Reprogramming in Renal Cancer: Events of a Metabolic Disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1876**, Article 188559. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188559>
- [7] Metallo, C.M., Gameiro, P.A., Bell, E.L., et al. (2012) Reductive Glutamine Metabolism by IDH1 Mediates Lipogenesis under Hypoxia. *Nature*, **481**, 380-384. <https://doi.org/10.1038/nature10602>
- [8] Mullen, A.R. (2012) Reductive Carboxylation Supports Growth in Tumour Cells with Defective Mitochondria. *Nature*, **481**, 385-388. <https://doi.org/10.1038/nature10642>
- [9] Ozcan, A., Shen, S.S., Zhai, Q.J., et al. (2007) Expression of GLUT1 in Primary Renal Tumors: Morphologic and Biologic Implications. *American Journal of Clinical Pathology*, **128**, 245-254. <https://doi.org/10.1309/HV6NJVROKK4QHM9F>
- [10] Courtney, K.D., Bezwada, D., Mashimo, T., et al. (2018) Isotope Tracing of Human Clear Cell Renal Cell Carcinomas Demonstrates Suppressed Glucose Oxidation *In Vivo*. *Cell Metabolism*, **28**, 793-800. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.07.020>
- [11] Singer, K., Kastenberger, M., Gottfried, E., et al. (2011) Warburg Phenotype in Renal Cell Carcinoma: High Expression of Glucose-Transporter 1 (GLUT-1) Correlates with Low CD8⁺ T-Cell Infiltration in the Tumor. *International Journal of Cancer*, **128**, 2085-2095. <https://doi.org/10.1002/ijc.25543>
- [12] Fischer, K., Hoffmann, P., Voelkl, S., et al. (2007) Inhibitory Effect of Tumor Cell-Derived Lactic Acid on Human T Cells. *Blood*, **109**, 3812-3819. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-035972>
- [13] Chan, D.A., Sutphin, P.D., Nguyen, P., et al. (2011) Targeting GLUT1 and the Warburg Effect in Renal Cell Carcinoma by Chemical Synthetic Lethality. *Science Translational Medicine*, **3**, 94ra70.

- <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002394>
- [14] Hakimi, A.A., Reznik, E., Lee, C.-H., *et al.* (2016) An Integrated Metabolic Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell*, **29**,104-116. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.12.004>
- [15] Mandriota, S.J. (2002) HIF Activation Identifies Early Lesions in VHL Kidneys: Evidence for Site-Specific Tumor Suppressor Function in the Nephron. *Cancer Cell*, **1**, 459-468. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(02\)00071-5](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(02)00071-5)
- [16] Semenza, G.L. (2009) Regulation of Cancer Cell Metabolism by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Seminars in Cancer Biology*, **19**, 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2008.11.009>
- [17] Semenza, G.L. (2010) HIF-1: Upstream and Downstream of Cancer Metabolism. *Current Opinion in Genetics & Development*, **20**, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.10.009>
- [18] Kim, J.W., Tchernyshyov, I., Semenza, G.L., *et al.* (2006) HIF-1-Mediated Expression of Pyruvate Dehydrogenase Kinase: A Metabolic Switch Required for Cellular Adaptation to Hypoxia. *Cell Metabolism*, **3**, 177-185. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.02.002>
- [19] Tan, Z., Luo, X., Xiao, L., *et al.* (2016) The Role of PGC1alpha in Cancer Metabolism and Its Therapeutic Implications. *Molecular Cancer Therapeutics*, **15**, 774-782. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0621>
- [20] Wettersten, H.I., Hakimi, A.A., Morin, D., Bianchi, C., Johnstone, M.E., Donohoe, D.R., Trott, J.F., Aboud, O.A., Stirdivant, S., Neri, B., Wolfert, R., Stewart, B., Perego, R., Hsieh, J.J. and Weiss, R.H. (2015) Grade-Dependent Metabolic Reprogramming in Kidney Cancer Revealed by Combined Proteomics and Metabolomics Analysis. *Cancer Research*, **75**, 2541-2552. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1703>
- [21] Perroud, B., Ishimaru, T., Borowsky, A.D. and Weiss, R.H. (2008) Grade-Dependent Proteomics Characterization of Kidney Cancer. *Molecular & Cellular Proteomics*, **8**, 971-985. <https://doi.org/10.1074/mcp.M800252-MCP200>
- [22] Yang, Y., Valera, V., Sourbier, C., *et al.* (2012) A Novel Fumarate Hydratase-Deficient HLRCC Kidney Cancer Cell Line, UOK268: A Model of the Warburg Effect in Cancer. *Cancer Genetics*, **205**, 377-390. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2012.05.001>
- [23] Rohrig, F. and Schulze, A. (2016) The Multifaceted Roles of Fatty Acid Synthesis in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 732-749. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.89>
- [24] Pandey, P.R., Liu, W., Xing, F., *et al.* (2012) Anti-Cancer Drugs Targeting Fatty Acid Synthase (FAS). *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, **7**, 185-197. <https://doi.org/10.2174/157489212799972891>
- [25] Gebhard, R.L., Clayman, R.V., Prigge, W.F., *et al.* (1987) Abnormal Cholesterol Metabolism in Renal Clear Cell Carcinoma. *Journal of Lipid Research*, **28**, 1177-1184. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)38606-5](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)38606-5)
- [26] Qiu, B., Ackerman, D., Sanchez, D.J., Simon, M.C., *et al.* (2015) HIF2 α -Dependent Lipid Storage Promotes Endoplasmic Reticulum Homeostasis in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Discovery*, **5**, 652-667. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1507>
- [27] Horiguchi, A., Asano, T., Asano, T., Sumitomo, M., Hayakawa, M., *et al.* (2008) Fatty Acid Synthase over Expression Is an Indicator of Tumor Aggressiveness and Poor Prognosis in Renal Cell Carcinoma. *The Journal of Urology*, **180**, 1137-1140. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.04.135>
- [28] Von Roemeling, C.A., Marlow, L.A., Wei, J.J., Copland, J.A., *et al.* (2013) Stearoyl-CoA Desaturase 1 Is a Novel Molecular Therapeutic Target for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **19**, 2368-2380. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3249>
- [29] Mungan, M.U., Gurel, D., Canda, A.E., *et al.* (2006) Expression of COX-2 in Normal and Pyelonephritic Kidney, Renal Intraepithelial Neoplasia, and Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, **50**, 92-97. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.039>
- [30] Tabriz, H.M., Mirzaalizadeh, M., Gooran, S., *et al.* (2016) COX-2 Expression in Renal Cell Carcinoma and Correlations with Tumor Grade, Stage and Patient Prognosis. *Asian Pacific Organization for Cancer Prevention*, **17**, 535-538. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.2.535>
- [31] Wettersten, H.I., Aboud, O.A., Lara, P.N., *et al.* (2017) Metabolic Reprogramming in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 410-419. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.59>
- [32] Li, H., Bullock, K., Gurjao, C., *et al.* (2019) Metabolomic Adaptations and Correlates of Survival to Immune Checkpoint Blockade. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4346. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12361-9>
- [33] Hassanein, M., Hoeksema, M.D., Shiota, M., *et al.* (2013) SLC1A5 Mediates Glutamine Transport Required for Lung Cancer Cell Growth and Survival. *Clinical Cancer Research*, **19**, 560-570. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2334>
- [34] Matés, J.M., Segura, J.A., Martín-Rufián, M., *et al.* (2013) Glutaminase Isoenzymes as Key Regulators in Metabolic and Oxidative Stress against Cancer. *Current Molecular Medicine*, **13**, 514-534. <https://doi.org/10.2174/1566524011313040005>

- [35] Mannava, S., Grachtchouk, V., Wheeler, L.J., Im, M., Zhuang, D., *et al.* (2008) Direct Role of Nucleotide Metabolism in C-MYC-Dependent Proliferation of Melanoma Cells. *Cell Cycle*, **7**, 2392-2400. <https://doi.org/10.4161/cc.6390>
- [36] Shroff, E.H., Eberlin, L.S., Dang, V.M., *et al.* (2015) MYC Oncogene Overexpression Drives Renal Cell Carcinoma in a Mouse Model through Glutamine Metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, 6539-6544. <https://doi.org/10.1073/pnas.1507228112>
- [37] Bowles, T.L., Kim, R., Galante, J., *et al.* (2008) Pancreatic Cancer Cell Lines Deficient in Argininosuccinate Synthetase Are Sensitive to Arginine Deprivation by Arginine Deiminase. *International Journal of Cancer*, **123**, 1950-1955. <https://doi.org/10.1002/ijc.23723>
- [38] Ensor, C.M., Holsberg, F.W., Bomalaski, J.S., *et al.* (2002) Pegylated Arginine Deiminase (ADI-SS PEG20,000 mw) Inhibits Human Melanomas and Hepatocellular Carcinomas *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Research*, **62**, 5443-5450.
- [39] Yoon, C.-Y., Shim, Y.-J., Kim, E.-H., *et al.* (2007) Renal Cell Carcinoma Does Not Express Argininosuccinate Synthetase and Is Highly Sensitive to Arginine Deprivation via Arginine Deiminase. *International Journal of Cancer*, **120**, 897-905. <https://doi.org/10.1002/ijc.22322>
- [40] Rabinovich, S., Adler, L., Yizhak, K., *et al.* (2015) Diversion of Aspartate in ASS1-Deficient Tumours Fosters *de novo* Pyrimidine Synthesis. *Nature*, **527**, 379-383. <https://doi.org/10.1038/nature15529>
- [41] Yoon, J.K., Frankel, A.E., Feun, L.G., *et al.* (2013) Arginine Deprivation Therapy for Malignant Melanoma. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, **5**, 11-19. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S37350>
- [42] Jiang, P., Du, W. and Wu, M. (2014) Regulation of the Pentose Phosphate Pathway in Cancer. *Protein & Cell*, **5**, 592-602. <https://doi.org/10.1007/s13238-014-0082-8>
- [43] Aykin-Burns, N., Ahmad, I.M., Zhu, Y., *et al.* (2009) Increased Levels of Superoxide and H₂O₂ Mediate the Differential Susceptibility of Cancer Cells versus Normal Cells to Glucose Deprivation. *Biochemical Journal*, **418**, 29-37. <https://doi.org/10.1042/BJ20081258>
- [44] Nogueira, V. and Hay, N. (2013) Molecular Pathways: Reactive Oxygen Species Homeostasis in Cancer Cells and Implications for Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research*, **19**, 4309-4314. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1424>
- [45] Langbein, S., Frederiks, W.M., Hausen, A.Z., *et al.* (2008) Metastasis Is Promoted by a Bioenergetic Switch: New Targets for Progressive Renal Cell Cancer. *International Journal of Cancer*, **122**, 2422-2428. <https://doi.org/10.1002/ijc.23403>
- [46] Lucarelli, G., Galleggiante, V., Rutigliano, M., *et al.* (2015) Metabolomic Profile of Glycolysis and the Pentose Phosphate Pathway Identifies the Central Role of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in Clear Cell-Renal Cell Carcinoma. *Oncotarget*, **6**, 13371-13386. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3823>
- [47] Schmidinger, M. (2013) Understanding and Managing Toxicities of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors. *European Journal of Cancer Supplements*, **11**, 172-191. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.016>
- [48] Chen, W., Hill, H., Christie, A., *et al.* (2016) Targeting Renal Cell Carcinoma with a HIF-2 Antagonist. *Nature*, **539**, 112-117. <https://doi.org/10.1038/nature19796>
- [49] Gross, M.I., Demo, S.D., *et al.* (2014) Antitumor Activity of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Triple-Negative Breast Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, **13**, 890-901. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0870>
- [50] Trott, J.F., Kim, J., *et al.* (2016) Inhibiting Tryptophan Metabolism Enhances Interferon Therapy in Kidney Cancer. *Oncotarget*, **7**, 66540-66557. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11658>
- [51] Benita, Y., Kikuchi, H., Smith, A.D., *et al.* (2009) An Integrative Genomics Approach Identifies Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1)-Target Genes that form the Core Response to Hypoxia. *Nucleic Acids Research*, **37**, 4587-4602. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp425>