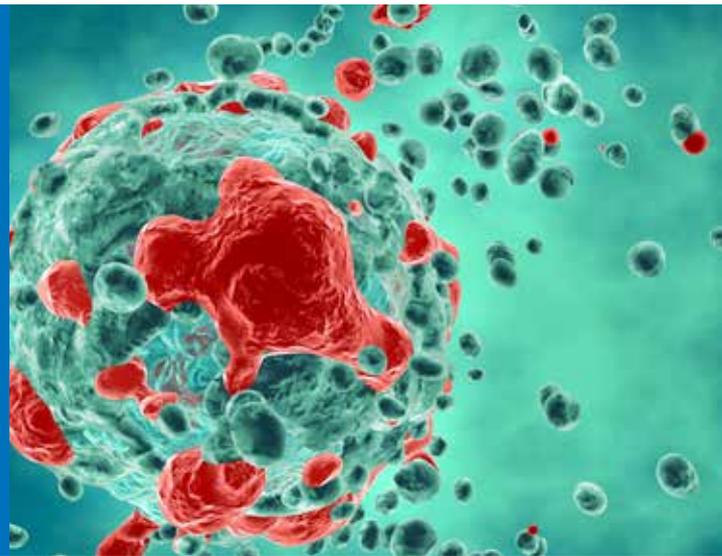


Immunmetabolismus und Krebs

Dr. Lourdes Reig (Mallorca, Spanien)



Einleitung

Traditionell gilt Krebs als eine genetische Erkrankung. Allerdings gibt es heutzutage immer mehr Belege für einen metabolischen Ursprung dieser Krankheit¹.

Krebszellen unterscheiden sich hauptsächlich dadurch von gesunden Zellen, dass sie sich unkontrolliert vermehren können. Dies geht mit einer deutlichen Zunahme ihres Energie- und Nährstoffbedarfs für die Biosynthese von Lipiden, Nukleinsäuren und Proteinen einher. Um diesen Bedarf zu decken und so ein rasches Wachstum aufrechtzuerhalten, stellen Krebszellen ihren Energiestoffwechsel vorwiegend auf einen glykolytischen Stoffwechsel um. Dieser Prozess, der als „metabolische Umprogrammierung“ von Krebszellen bezeichnet wird, ist eng mit ihrem Entartungsprozess verbunden^{2,3}. Der entgleiste Energiestoffwechsel des Tumorgewebes hat Auswirkungen auf die Funktionen der Immunzellen und trägt gleichzeitig signifikant zur Entstehung einer immun-suppressiven und tolerogenen Mikroumgebung bei, die das Fortschreiten des Tumors begünstigt^{4,5}.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche neue Erkenntnisse über das enge Zusammenspiel von immunologischen und metabolischen Prozessen im gesunden Zustand und bei verschiedenen Krankheiten wie Krebs, Diabetes oder Autoimmunerkrankungen gewonnen. All diese Neuentdeckungen haben einem neuen Forschungsfeld, dem Immunmetabolismus, den Weg bereitet. Seine Rolle bei onkologischen Prozessen wird nachfolgend ausführlicher beschrieben.

Metabolische Umprogrammierung der Tumorzellen

In Gegenwart von Sauerstoff nutzt ein Gewebe meist die mitochondriale Atmungskette zur Energiegewinnung, was letztendlich über die oxidative Phosphorylierung zur Produktion von ca. 36 ATP-Molekülen führt. Wenn aber nicht ausreichend Sauerstoff vorhanden ist, stellt das Gewebe seinen Stoffwechsel auf eine anaerobe Glykolyse um, bei der 2 ATP-Moleküle produziert werden und Pyruvat in Laktat durch das Enzym Lactatdehydrogenase (LDH) umgewandelt wird (Abb. 1). Bei den meisten Krebszellen hingegen verliert die Energieproduktion über die oxidative Phosphorylierung an Bedeutung, wobei trotz der Gegenwart von Sauerstoff die Fermentation von Nährstoffen wie Glukose bevorzugt genutzt wird (Abb. 1). Auf diese Weise wird im Zwischenzellraum eine große Menge Laktat freigesetzt, was eine Ansäuerung des Mediums (Azidose) zur Folge hat².

Dieses Phänomen, das als „aerobe Glykolyse/Fermentation“ oder „Warburg-Effekt“ bezeichnet wird, wurde erstmals 1924 vom deutschen Forscher Otto Warburg beobachtet. Er zeigte, dass Tumorzellen viel mehr Glukose verbrauchen und eine stärkere glykolytische Aktivität haben als gesunde Zellen. Daher stellte er die Hypothese auf, dass in Tumorzellen durch irreversible Störungen der Mitochondrien die Zellatmung beeinträchtigt und dies die grundlegende Ätiologie von Krebs sei².

Heutzutage weiß man jedoch, dass die Mehrzahl der soliden Tumoren, auch wenn sie an den Mitochondrien keine Verän-

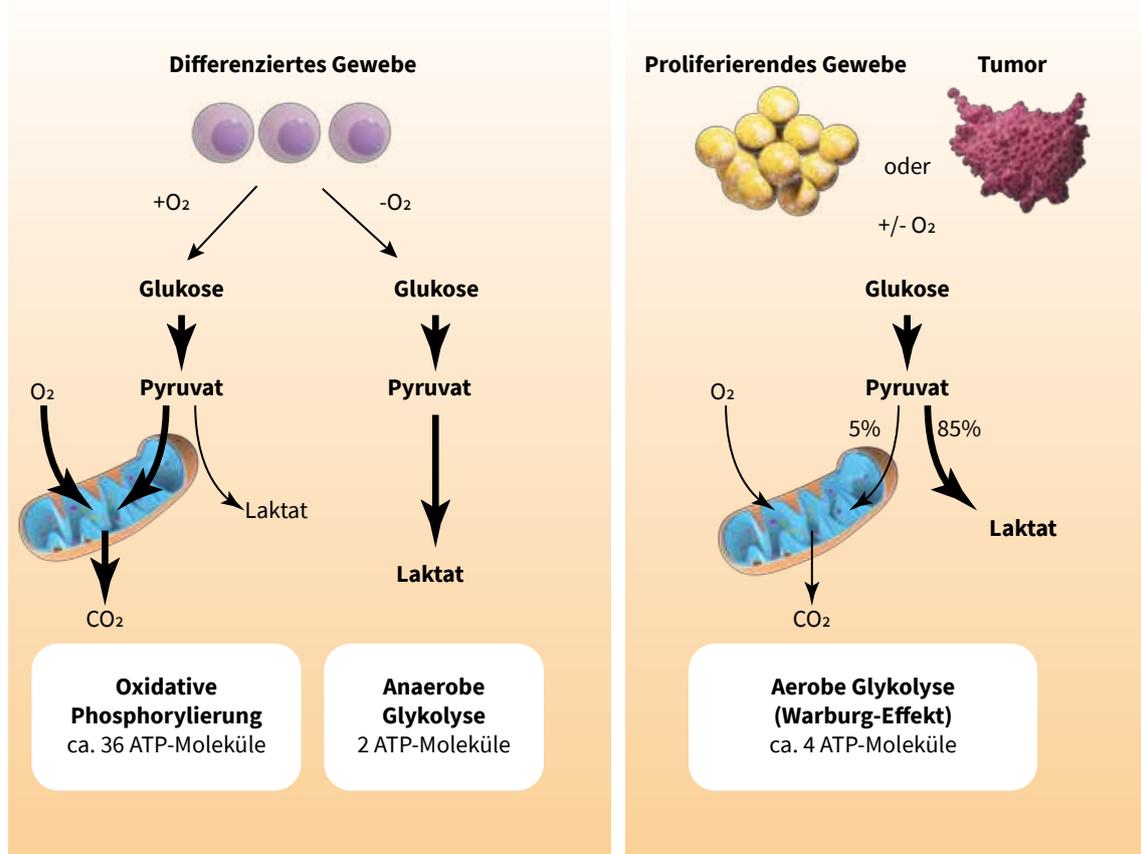


Abb. 1: Glukosestoffwechsel in unterschiedlichen Geweben
(in Anlehnung an Vander Heiden, Cantley & Thompson 2009² erstellt)

derungen aufweisen, bevorzugt die aerobe Glykolyse nutzen. Das hängt damit zusammen, dass dieser Stoffwechselweg diverse Vorteile bei der Proliferation bietet. So liefert dieser Weg trotz seiner geringeren Energieeffizienz nicht nur rasch ATP, sondern es können auch glykolytische Intermediate abgezweigt werden, die für die Biosynthese von Nukleotiden und Proteinen nötig sind, damit die Krebszellen proliferieren können².

Abgesehen vom veränderten Glukosestoffwechsel weisen Krebszellen auch einen gestörten Aminosäure- und Fettstoffwechsel auf^{6,7}. So zeigen sie unter anderem eine höhere Aufnahme und Abhängigkeit von Glutamin. Diese erhöhte Glutaminaufnahme erfolgt über eine deutliche Verstärkung der Aktivität der Glutaminase (GLS) in den Krebszellen, durch die mittels Glutaminolyse Glutamin in Glutamat umgewandelt wird⁸. Einige Studien weisen außerdem darauf hin, dass, neben Glukose und Glutamin, das in die extrazelluläre Matrix sezernierte Laktat ebenfalls als Brennstoff für die Energiegewinnung von den benachbarten Krebszellen verwendet werden könnte⁹.

Die metabolische Umprogrammierung von Tumorzellen ist eng mit Störungen des Wnt- bzw. mTOR-Signalwegs, der

Aktivierung des Hypoxie-induzierten Faktors 1 α (HIF1 α) und Veränderungen bei der Expression von p53 und C-Myc verbunden.

Der Wnt-Signalweg

Dieser Signalweg ist essenziell für die normalen physiologischen Aktivitäten wie Proliferation und Differenzierung von Zellen. Veränderungen am Wnt-Signalweg werden mit der Entstehung und dem Fortschreiten verschiedener Krebsarten in Verbindung gebracht. Er spielt eine aktive Rolle bei der metabolischen Umprogrammierung von Zellen und der Förderung der Tumorentstehung, wobei die mitochondriale Atmung unterdrückt und die Fermentation von Glukose zu Laktat gefördert wird. Außerdem kann er zur Immun-evasion beitragen^{10,11}.

Der mTOR-Signalweg

Der mTOR-Signalweg ist an der Regulation des Überlebens, des Wachstums und des Stoffwechsels von Zellen sowie an der Proteinsynthese und der Autophagie

beteiligt. Studien zufolge ist der mTOR-Signalweg bei über 70 % der Krebserkrankungen hyperaktiv. Bei einer Vielzahl von Krebserkrankungen beim Menschen kann die entgleiste mTOR-Aktivität Wachstum und Fortschreiten des Tumors über verschiedene Mechanismen fördern. Dazu gehören die Einleitung der Angiogenese, die Erhöhung der Glukoseaufnahme und der Glykolyse-Rate sowie die Suppression der Autophagie^{12,13}.

Hypoxie-induzierter Faktor 1 α (HIF1 α)

Sowohl der Wnt- als auch der mTOR-Signalweg können zur Aktivierung des Hypoxie-induzierten Faktors 1 α (HIF1 α) beitragen. Dieser Transkriptionsfaktor fördert nicht nur die Neoangiogenese im Tumor (Wachstum von versorgenden Blutgefäßen), sondern reguliert auch die Expression der Glukosetransporter (GLUT) sowie verschiedener glykolytischer Enzyme hoch¹⁴.

p53 und C-Myc

Außerdem spielen auch der Tumorsuppressor p53 sowie das Onkoprotein C-Myc eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellstoffwechsels. C-Myc induziert Glykolyse und Glutaminolyse – zwei typische Stoffwechseleränderungen in Krebszellen. Dieses Protoonkogen wird über p53 negativ reguliert. Sowohl der Verlust der p53-Aktivität als auch die Überexpression von C-Myc können zu einer genomischen Instabilität und dem Fortschreiten des Tumors führen^{15,16}.

Verschiedene Faktoren in der Tumormikroumgebung, die mit der metabolischen Umprogrammierung von Krebszellen in Zusammenhang stehen, können den Stoffwechsel und die Funktionen der Immunzellen stören und so die Immunsuppression, die Immuntoleranz und letztendlich das Fortschreiten der Tumorerkrankung begünstigen⁶ (Abb. 2). Diese Aspekte sind nachfolgend beschrieben.

Tumorstoffwechsel und Immunzellen

Wie bereits angemerkt, können die Krebszellen die Glukoseaufnahme und die Glykolyse-Rate aufrechterhalten und gegebenenfalls erhöhen, was zu einer Verringerung der Verfügbarkeit dieses Nährstoffs in der Tumormikroumgebung führt. Dies hat weitreichende Folgen für den Zellstoffwechsel und die Funktionen der Immunzellen, die an der Tumorabwehr beteiligt sind, wie die M1-Makrophagen (klassischerweise aktiviert durch Interferon gamma [IFN- γ] oder Lipopolysaccharid [LPS]), die dendritischen Zellen, die T-Effektor-Zellen und die NK-Zellen⁶. Alle diese Immunkomponenten verstoffwechseln genauso wie die Krebszellen bevorzugt Glukose als Substrat zur Energiegewinnung und sind von der aeroben Glykolyse und dem mTOR-Signalweg abhängig, um zu proliferieren und ihren Effektorfunktionen (z. B. die Zytokinproduktion) adäquat nachkommen zu können. Aus diesem Grund beeinflusst die Konkurrenz um Glukose zwischen den Tumor- und Immunzellen in der Mikroumgebung direkt den weiteren Verlauf der Krebserkrankung⁴.

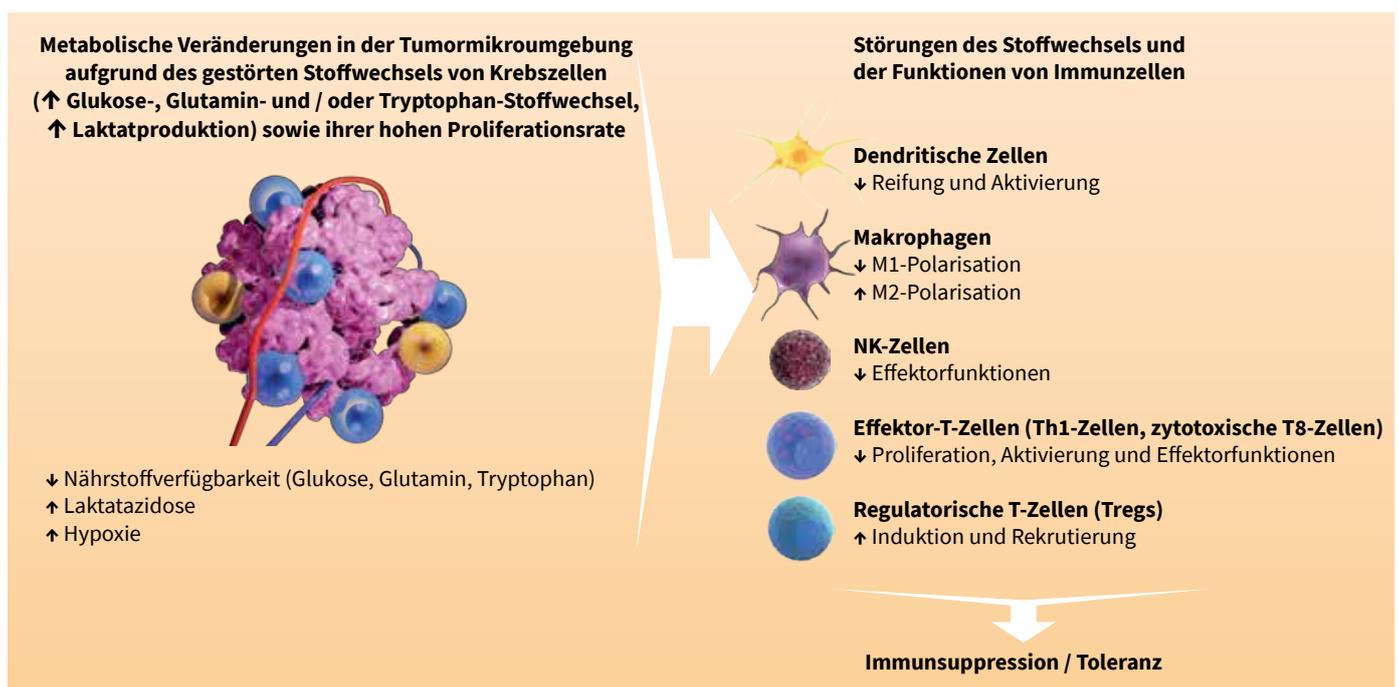


Abb. 2: Einfluss der metabolischen Bedingungen in der Tumormikroumgebung auf unterschiedliche Typen von Immunzellen



Das Fehlen anderer essenzieller Nährstoffe wie Glutamin kann ebenfalls die Funktion der Immunzellen beeinträchtigen. Die erhöhte Glutaminaufnahme seitens der Tumorzellen stört die Differenzierung und Effektorfunktion der TH1-Zellen, die eine wesentliche Rolle bei der Tumorabwehr spielen. Darüber hinaus wird die Entstehung regulatorischer T-Zellen (Tregs) gefördert^{7,18}.

Außerdem können die Tumorzellen das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) exprimieren, das den Abbau von Tryptophan fördert. Diese Aminosäure ist essenziell für die Aktivierung der T-Zellen. Die niedrigen Tryptophankonzentrationen im extrazellulären Raum führen zu einer Anergie und Apoptose dieser Immunzellen¹⁹.

Andere Merkmale der Tumormikroumgebung, wie die übermäßige Produktion von Laktat und die extrazelluläre Azidose, haben ebenfalls einen immunsuppressiven Effekt. Es wurde beschrieben, dass die Ansäuerung des Mediums die Proliferation und Zytokinproduktion der zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen um 95 % supprimiert. Des Weiteren hemmt die extrazelluläre Azidose die zytotoxische Funktion der NK-Zellen^{20,21}.

Auch die Hypoxie spielt eine entscheidende Rolle bei der Förderung einer immunsuppressiven und tolerogenen Mikroumgebung, indem sie die Rekrutierung der regulatorischen T-Zellen (Tregs) begünstigt, die die körpereigene antitumorale Abwehr unterdrücken²².

Immunmetabolismus und therapeutische Synergie

Wie zuvor dargestellt sind Entstehung und Fortschreiten von Tumoren von vielen Faktoren abhängig, darunter die metabolische Umprogrammierung von Krebszellen und die Immunevasion. Daher ist es von grundlegender Bedeutung, einen auf mehreren Ebenen strukturierten Behandlungsplan in Gang zu setzen: Zusätzlich zu den Standard-Therapien wie Chemo- oder Strahlentherapie sollten auch Ansätze in Betracht gezogen werden, bei denen auf den veränderten Stoffwechsel des Tumors und/oder der Immunzellen eingewirkt und gleichzeitig der Immunsuppression entgegengewirkt bzw. die Tumorabwehr gefördert wird.

Behandlungen auf Basis sekundärer Pflanzenstoffe und/oder organischer Verbindungen

Es gibt verschiedene Signalwege und Stoffwechselprozesse, bei denen man therapeutisch ansetzen könnte, um dem Fortschreiten und Wachstum des Tumors entgegenzuwirken.

In der folgenden Tabelle sind verschiedene Substanzen und organische Verbindungen aufgeführt, die bei der Modulation von Signalwegen, die an onkologischen Prozessen beteiligt sind, von Interesse sind.

Tabelle 1: Wirkstoffe mit modulierenden Eigenschaften auf den Tumorstoffwechsel

Target	Mögliche Substanzen zum Einwirken auf den abnormen Stoffwechsel der Krebszellen
Hemmung der aeroben Glykolyse und Wiederherstellung der Zellatmung zur Reduzierung der Laktatbildung	<ul style="list-style-type: none"> Verschiedene Flavone, Polyphenole und Alkaloide (z. B. Fisetin, Myricetin, Quercetin, Catechin)^{23,24} 2-Desoxyglucose²⁵ Methyljasmonat²⁶ Oleanolsäure²⁷ Shikonin²⁸ Epigallocatechingallat²⁹
Hemmung der HIF-1-Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> Kaempferol³⁰
Herunterregulation der Expression des Protoonkogens C-Myc	<ul style="list-style-type: none"> Kurzkettige Fettsäuren wie Butyrat³¹
Wiederherstellung der normalen Aktivität von p53	<ul style="list-style-type: none"> Flavonoide^{32,33} Isoflavonoide^{32,33} Ginsenoside^{32,33} Curcumin^{32,33}
Modifikation oder Hemmung des mTOR-Signalwegs	<ul style="list-style-type: none"> Resveratrol³⁴
Modulation des Wnt-Signalwegs	<ul style="list-style-type: none"> Genistein³⁵

Zytokinbasierte Therapien wie die Mikroimmuntherapie

Aufgrund ihrer Funktion bei der Kommunikation und Regulation des Immunsystems sind Zytokine von besonderem therapeutischem Interesse, um auf die Immunantwort und den Verlauf von Krankheiten wie Krebs Einfluss zu nehmen. Verschiedene Studien beschreiben, dass man mithilfe von zytokinbasierten Therapien eine metabolische Umprogrammierung in Immun- und/oder Tumorzellen induzieren kann, wobei bestimmte Stoffwechselwege gehemmt oder aktiviert werden. In der folgenden Tabelle sind die Wirkungen einiger Zytokine auf Ebene des Zellstoffwechsels beschrieben.

Tabelle 2: Beispiele für die Rolle verschiedener Zytokine im Immunmetabolismus

Zytokin	Beispiele für die Wirkung auf den Zellstoffwechsel und Implikationen bei Krebs
Typ-I-Interferone (z. B. IFN- α)	<ul style="list-style-type: none"> Förderung des glykolytischen Stoffwechsels und damit einhergehend der Reifung der dendritischen Zellen, die an der Antigenpräsentation und der Einleitung einer effektorischen Immunreaktion beteiligt sind³⁶
Typ-II-Interferone (z. B. IFN- γ)	<ul style="list-style-type: none"> Förderung des glykolytischen Stoffwechsels in M1-Makrophagen und damit einhergehend ihrer proinflammatorischen Aktivität und ihrer Fähigkeit zur Bildung von Stickstoffmonoxid (NO), was zur Tumorabwehr beiträgt³⁷
Interleukin-2 (IL-2)	<ul style="list-style-type: none"> Förderung des Glukosestoffwechsels über den mTOR-Signalweg, wodurch die Differenzierung und die Effektorfunktionen von TH1-Lymphozyten³⁸, zytotoxischen CD8+-T-Lymphozyten³⁹ und NK-Zellen⁴⁰ eingeleitet wird, die die antitumorale Immunantwort steuern

Interleukin-10 (IL-10)	<ul style="list-style-type: none"> Hemmung der Glukoseaufnahme und der Glykolyse in den Makrophagen über die Suppression des mTOR-Signalwegs, wodurch ihre Polarisierung zum M1-Phänotyp negativ beeinflusst wird⁴¹
Transforming Growth Factor beta (TGF- β)	<ul style="list-style-type: none"> Hemmung des glykolytischen Wegs in den tumorbekämpfenden Zellen wie den NK-Zellen⁴² Förderung verschiedener metabolischer Veränderungen in den Krebszellen während der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT)⁴³

Unter den zytokinbasierten Therapien ist insbesondere die Mikroimmuntherapie hervorzuheben, da sie eine gute Verträglichkeit aufgrund der Anwendung der Wirkstoffe in niedrigen Dosierungen aufweist.

Im Bereich der Onkologie stehen verschiedene Mikroimmuntherapie-Formeln zur Verfügung, die sich aus einer spezifischen Kombination aus Zytokinen und anderen immunmodulierenden Substanzen, darunter die in Tabelle 2 genannten, in niedrigen und sehr niedrigen Dosierungen (low doses = LD und ultra-low doses = ULD) zusammensetzen. So zum Beispiel kommen bei soliden Tumoren die Formeln C1 bzw. C1-N zum Einsatz, die eine Wirkung mit multiplen Zielsetzungen verfolgen (Abb. 3).

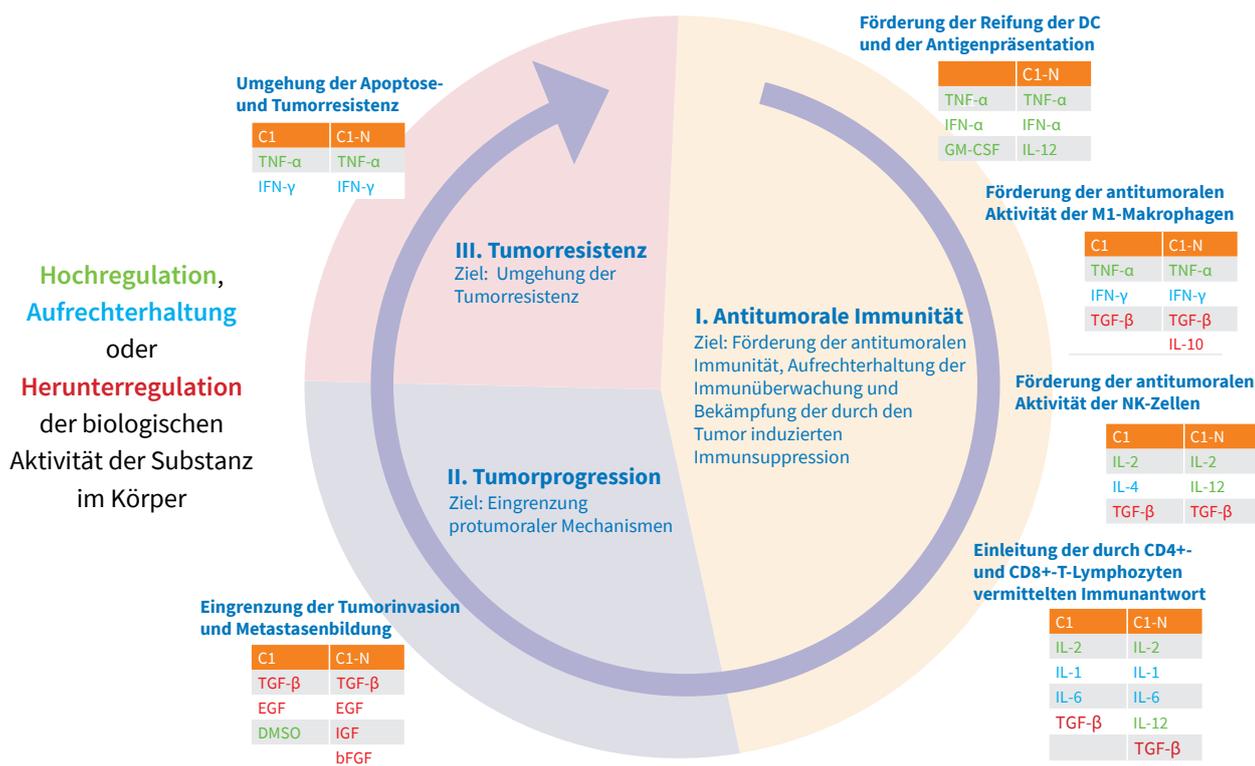


Abb. 3: Mikroimmuntherapie bei soliden Tumoren: Sequenzielle immunregulatorische Ziele

Diese Formeln haben zum Ziel, die antitumorale Immunität zu fördern, die vorwiegend durch TH1-Lymphozyten und M1-Makrophagen gesteuert wird. Gleichzeitig soll den an der Immunsuppression beteiligten Faktoren entgegen gewirkt werden.

Dieser therapeutische Ansatz nimmt im Praxisalltag vieler Ärzte und Therapeuten einen wichtigen Stellenwert ein und wird zur Immununterstützung zu Beginn der Krebserkrankung, während der Chemotherapie und/oder Strahlenbehandlung sowie im Rahmen der Krebsnachsorge eingesetzt. Ein großer Vorteil der Mikroimmuntherapie liegt in ihrer guten Verträglichkeit und Kompatibilität mit anderen Behandlungsansätzen.

Schlussfolgerung

Die Erkenntnisse über das Zusammenspiel von metabolischen und immunologischen Prozessen im Rahmen des Immunmetabolismus eröffnen neue Perspektiven bei der Prävention und Behandlung verschiedener Erkrankungen, darunter Krebs. Außerdem wird immer offensichtlicher, dass die synergistische Kombination von Behandlungen, die auf den zellulären/systemischen Stoffwechsel gerichtet sind, und Ansätzen zur Regulation des Immunsystems, wie die Mikroimmuntherapie, eine präzisere und effektivere Vorgehensweise bei onkologischen Patienten im Praxisalltag erlaubt.

Bibliografie

1. Seyfried TN, et al. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis*. 2014;35(3):515-527.
2. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009;324(5930):1029-33.
3. Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab*. 2016;23(1):27-47.
4. Chang CH, et al. Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. *Cell*. 2015; 162(6):1229-41.
5. Dhup S, et al. Multiple biological activities of lactic acid in cancer: influences on tumor growth, angiogenesis and metastasis. *Curr Pharm Des*. 2012;18(10):1319-30.
6. Singer K, et al. Immunometabolism in cancer at a glance. *Dis Model Mech*. 2018;11(8):dmm034272.
7. Nakagawa H, et al. Lipid Metabolic Reprogramming in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2018;10(11):447.
8. Erickson JW, Cerione RA. Glutaminase: a hot spot for regulation of cancer cell metabolism? *Oncotarget*. 2010;1(8):734-740.
9. Faubert B, et al. Lactate Metabolism in Human Lung Tumors. *Cell*. 2017;171(2):358-371.e9.
10. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene*. 2017;36(11):1461-1473.
11. Sherwood V. WNT signaling: an emerging mediator of cancer cell metabolism? *Mol Cell Biol*. 2015;35(1):2-10.
12. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*. 2017;168:960-76.
13. Tian T, Li X, Zhang J. mTOR Signaling in Cancer and mTOR Inhibitors in Solid Tumor Targeting Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):755.
14. Sutendra G, et al. Mitochondrial activation by inhibition of PDKII suppresses HIF1a signaling and angiogenesis in cancer. *Oncogene*. 2013;32(13):1638-50.
15. Miller DM, et al. c-Myc and cancer metabolism. *Clin Cancer Res*. 2012;18(20):5546-5553.
16. Kuzyk A, Mai S. c-MYC-induced genomic instability. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(4):a014373.

17. Nakaya M, et al. Inflammatory T cell responses rely on amino acid transporter ASCT2 facilitation of glutamine uptake and mTORC1 kinase activation. *Immunity*. 2014;40(5):692-705.
18. Klysz D, et al. Glutamine-dependent α -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci Signal*. 2015;8(396):ra97.
19. Platten M, Wick W, Van den Eynde BJ. Tryptophan catabolism in cancer: beyond IDO and tryptophan depletion. *Cancer Res*. 2012;72(21):5435-40.
20. Husain Z, Huang Y, Seth P, Sukhatme VP. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. *J Immunol*. 2013;191(3):1486-95.
21. Fischer K, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 2007;109(9):3812-9.
22. Facciabene A, et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature*. 2011;475(7355):226-30.
23. Pérez A, et al. Hexose transporter GLUT1 harbors several distinct regulatory binding sites for flavones and tyrphostins. *Biochemistry*. 2011;50(41):8834-45.
24. Park JB. Flavonoids are potential inhibitors of glucose uptake in U937 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;260(2):568-74.
25. Pathania D, Millard M, Neamati N. Opportunities in discovery and delivery of anti-cancer drugs targeting mitochondria and cancer cell metabolism. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(14):1250-75.
26. Cohen S, Flescher E. Methyl jasmonate: a plant stress hormone as an anti-cancer drug. *Phytochemistry*. 2009;70(13-14):1600-9.
27. Liu J, et al. Oleonic acid suppresses aerobic glycolysis in cancer cells by switching pyruvate kinase type M isoforms. *PLoS One*. 2014;9(3):e91606.
28. J. Chen, et al. Shikonin and its analogs inhibit cancer cell glycolysis by targeting tumor pyruvate kinase-M2. *Oncogene*. 2011;30(42):4297-4306.
29. Lu QY, et al. Metabolic Consequences of LDHA Inhibition by Epigallocatechin Gallate and Oxamate in MIA PaCa-2 Pancreatic Cancer Cells. *Metabolomics*. 2015;11(1):71-80.
30. Nagle DG, Zhou YD. Marine Natural Products as Inhibitors of Hypoxic Signaling in Tumors. *Phytochem Rev*. 2009;8(2):415-429.
31. Souleimani A, Asselin C. Regulation of c-myc expression by sodium butyrate in the colon carcinoma cell line Caco-2. *FEBS Lett*. 1993;326(1-3):45-50.
32. Qin JJ, et al. Natural product MDM2 inhibitors: anticancer activity and mechanisms of action. *Curr Med Chem*. 2012;19(33):5705-5725.
33. Qin JJ, et al. Natural products targeting the p53-MDM2 pathway and mutant p53: Recent advances and implications in cancer medicine. *Genes Dis*. 2018;5(3):204-219.
34. Tian Y, et al. Resveratrol As A Natural Regulator Of Autophagy For Prevention And Treatment Of Cancer. *Onco Targets Ther*. 2019;12:8601-8609.
35. Zhang Y, et al. Genistein, a soya isoflavone, prevents azoxymethane-induced up-regulation of WNT/ β -catenin signalling and reduces colon pre-neoplasia in rats. *Br J Nutr*. 2013;109(1):33-42.
36. Pantel A, et al. Direct type I IFN but not MDA5/TLR3 activation of dendritic cells is required for maturation and metabolic shift to glycolysis after poly IC stimulation. *PLoS Biol*. 2014;12(1):e1001759.
37. Wang F, et al. Interferon Gamma Induces Reversible Metabolic Reprogramming of M1 Macrophages to Sustain Cell Viability and Pro-Inflammatory Activity. *EBioMedicine*. 2018;30:303-316.
38. Ray JP, et al. The Interleukin-2-mTORc1 Kinase Axis Defines the Signaling, Differentiation, and Metabolism of T Helper 1 and Follicular B Helper T Cells. *Immunity*. 2015;43(4):690-702.
39. Salmond RJ. mTOR Regulation of Glycolytic Metabolism in T Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:122.
40. Kedia-Mehta N, et al. Natural Killer Cells Integrate Signals Received from Tumor Interactions and IL2 to Induce Robust and Prolonged Anti-Tumour and Metabolic Responses. *Immunometabolism*. 2019;1:e190014.
41. Ip WKE, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017;356(6337):513-519.
42. Viel S, et al. TGF- β inhibits the activation and functions of NK cells by repressing the mTOR pathway. *Sci Signal*. 2016;9(415):ra19.
43. Hua W, et al. TGF β -induced metabolic reprogramming during epithelial-to-mesenchymal transition in cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(11):2103-2123.