杨VV-答题向

1. **肿瘤细胞代谢与正常细胞的代谢有何不同？这些差异启发我们如何筛查和治疗肿瘤?**
   1. 对葡萄糖、氨基酸的摄入异常：肿瘤细胞保持无限增殖需要从微环境中不断吸收养分。其通过过表达oncogene 或者失活抑癌基因，以及激活生长因子受体信号通路来调控对营养物质的摄入。如PI3K，c-Myc等。NF-κB信号通路能增强GLUT1的表达进而增强葡萄糖摄入。（应用：PET/CT标记谷氨酰胺精确检测胶质瘤的发生部位，用乳酸示踪非小细胞肺癌）
   2. 营养匮乏时摄取营养的方式：通过举胞饮的方法摄取微环境中的**蛋白质**；通过胞吞直接吞噬整个**活细胞**，摄入**凋亡小体**，获得氨基酸供应；在低氧条件下，肿瘤细胞不可以将饱和脂肪酸转化为不饱和脂肪酸来构成肿瘤细胞细胞膜的组成成分，这时肿瘤细胞摄入微环境中的**溶血磷脂**，通过溶酶体中的脂肪酶来去饱和化，从而合成不饱和脂肪酸以供应细胞膜的组装
   3. 代谢通路重编程
      1. **糖酵解异常：肿瘤细胞高表达丙酮酸激酶（PKM2），提高糖酵解的效率**，合成大量ATP。EGF/EGFR信号激活PKC信号通路，进而激活NF-κB转录因子，调控糖酵解相关基因表达增强
      2. **磷酸戊糖途径异常: 6-磷酸葡萄糖脱氢酶6PGD活性增强**，磷酸戊糖途径增强，为肿瘤细胞提供更多的**5-磷酸核糖**（合成核苷酸），产生大量的**NADPH**提供还原能。维持ROS稳态
      3. 糖原合成代谢异常：FOXJ2拷贝数减少，磷酸葡萄糖异构酶PGM1的表达受到抑制，**糖原合成减少**，糖酵解增加。
      4. **核苷酸合成代谢异常**：从头合成——供应增殖需求；补救合成——帮助DNA损伤修复；IMPDH高表达，促进tRNA组装，产生大量GDP; 促进核功能异常，促进生长
      5. 脂质代谢异常：肿瘤细胞**三磷酸甘油合成增加，帮助形成膜结构**；PDK亚型表达，抑制丙酮酸脱氢酶，抑制TCA循环，糖代谢不能进行下去，积累在上面；异常的生长因子信号，上调脂肪酸代谢酶、胆固醇合成酶表达
   4. **肿瘤细胞对N元素需求增加**
   5. 异常代谢中间产物的积累——通过**表观遗传**发挥作用
      1. TCA循环中的IDH突变，促进肿瘤；HIFI-α是关键的oncogene
      2. 代谢酶直接参与表观调控，PKM2在核内发挥蛋白激酶的作用；
      3. 代谢中间产物调控RNA稳定性：UDPH导致mRNA降解。（UDP作为肿瘤转移的指示剂）
   6. **微环境中代谢小分子**
      1. 肿瘤细胞产生的代谢分子可作为信号分子（如乳酸），影响微环境中其他细胞的功能。
   7. **靶向肿瘤代谢的therapy**
      1. 靶向核酸合成：5-F尿嘧啶——胸腺嘧啶类似物抑制胸苷合酶功能，杀伤肿瘤；甲氨蝶呤——抑制肿瘤细胞叶酸还原酶，影响一碳单位；都抑制了DNA合成
      2. 靶向关键酶，如IDH突变
      3. 饮食干预：
         1. 特异性增加代谢产物的浓度，增强药物对肿瘤的杀伤
         2. 低碳摄入，增强免疫，对肿瘤打击
         3. 肿瘤特异性毒性
         4. 去除丝氨酸；肿瘤细胞无法合成丝氨酸，正常细胞可以
         5. 饮食限制增加传统放化疗的效果：甲硫氨酸饮食限制
2. （选读）肿瘤十大Hallmark及其靶向治疗
   1. 