

◇ 专家笔谈 ◇

乳腺癌的代谢适应与治疗抵抗：挑战与前景

吴正升^{1,2}

(¹ 安徽医科大学基础医学院病理教研室,合肥 230032;

² 安徽医科大学第一附属医院病理科,合肥 230022)

摘要 乳腺癌是全球女性中最常见的恶性肿瘤,其复发、转移和耐药仍然是系统治疗过程中的巨大挑战。代谢改变是肿瘤的核心特征,乳腺癌细胞通过重编程葡萄糖代谢、脂质代谢和氨基酸代谢的方式改变营养获取途径,进而满足快速增殖和适应转移部位新环境的能量需求,与化疗、靶向治疗和免疫治疗的耐药密切相关。本文围绕乳腺癌的代谢重塑特征、代谢适应促进治疗抵抗的机制,以及靶向代谢脆弱性的个体化治疗策略进行综述,重点探讨能量代谢、胆固醇和谷氨酰胺代谢在乳腺癌侵袭转移和耐药中的作用。深入探究乳腺癌的代谢适应机制,精准监测代谢物动态变化,能够为新兴代谢疗法提供理论依据,从而提高治疗效果和改善患者预后。

关键词 乳腺癌;侵袭转移;代谢重编程;治疗抵抗;代谢靶点;精准治疗

中图分类号 R737.9

文献标志码 A



乳腺癌的治疗目标仍然是根除肿瘤、减轻症状、预防复发和延长生命,其治疗策略包括手术、放疗、化疗、靶向治疗、激素治疗和免疫治疗等,而系统治疗方案取决于肿瘤的分子特征和治疗反应^[1]。然而,肿瘤的复发转移和耐药仍然是实现治疗目标所面临的巨大挑战。代谢重编程是肿瘤的重要标志,乳腺癌细胞能够利用代谢灵活性和可塑性来突破肿瘤进展期间的代谢瓶颈,并积极适应转移过程中微环境的变化^[2]。这些代谢适应能够有效提高肿瘤细胞快速增殖、局部侵袭和远处转移的能力,同时降低药物的作用效果以诱导治疗抵抗^[3]。因此,动态监测代谢变化和靶向代谢途径成为乳腺癌治疗的新兴策略,有望逆转耐药性并提高治疗效果。

1 葡萄糖代谢适应

葡萄糖代谢重编程是乳腺癌细胞适应恶劣微环境和快速生长的重要特征,表现为在有氧条件下,肿瘤细胞仍然依赖糖酵解途径提供能量和代谢中间产物,从而获得维持其增殖、转移和耐药性的代谢优势,即 Warburg 效应。乳腺癌细胞增加葡萄糖摄取和乳酸生成,促进肿瘤微环境酸化,通过抑制免疫细胞功能,促进免疫逃逸,以及调控糖代谢关键酶和转向合成代谢途径抵抗化学药物引起的氧化应激和营养损失^[4]。这些代谢适应能够提升乳腺癌细胞在原发和转移部位的生存能力,协助其应对治疗压力。

1.1 有氧糖酵解 有氧糖酵解是乳腺癌细胞主动摄取葡萄糖的过程,其中葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白(glucose transporters, GLUT)进入细胞内,经系列酶促反应转化为丙酮酸。乳酸脱氢酶催化丙酮酸与还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)反应生成乳酸,由单羧酸转运蛋白转运出细胞,完成乳酸分泌^[5]。糖酵解的代谢适应与乳腺癌的治疗抵抗密切相关。在糖酵解过程中,葡萄糖转化为丙酮酸和二氧化碳,同时产生的 NADH 能够有效提高乳腺癌细胞的抗氧化能力,并协助其抵抗化疗药物的作用。多聚嘧啶区结合蛋白

2025-01-18 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82473059)

作者简介:吴正升,男,教授,博士生导师,博士后合作导师,通信作者;安徽省学术和技术带头人后备人选,安徽省高等学校拔尖人才,安徽医科大学学术技术带头人,安徽省临床肿瘤学会肿瘤病理专业委员会常委;先后主持乳腺癌领域国家自然科学基金4项,省部级自然科学基金8项;以通信作者和第一作者在 Cancer Research 等 SCI 收录期刊发表论著30余篇;获得安徽省科技进步奖3项;E-mail: wuzhengsheng@ahmu.edu.cn

1 的高表达通过增加丙酮酸激酶 M 型同工酶 (pyruvate kinase M isoform, PKM) 剪接亚型 PKM2/PKM1 比值,促进糖酵解和乳酸生成,进而提高乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐药性^[6]。在三阴性乳腺癌中,线粒体氧化代谢减少,糖酵解显著上调,是三阴性乳腺癌的类器官模型对紫杉醇和表柔比星治疗耐药的重要机制^[7]。糖酵解途径的代谢中间产物在生物合成过程中发挥关键作用,能够协助肿瘤细胞对抗营养匮乏的恶劣生存环境,增强肿瘤侵袭力,并导致耐药性。磷酸果糖激酶 M 型 (phosphofructokinase, muscle type, PFKM)、己糖激酶 2 型 (hexokinase 2, HK2) 和 PKM 等糖酵解关键酶呈高表达的乳腺癌患者对表柔比星和环磷酰胺序贯治疗反应不佳^[8]。组蛋白 H3 第 36 位赖氨酸甲基转移酶的高表达协同上调糖酵解关键酶 HK2 和戊糖磷酸途径关键酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD),将糖酵解途径的中间产物葡萄糖-6-磷酸作为糖原合成的底物,是他莫昔芬耐药性乳腺癌的潜在治疗靶点^[9]。

靶向有氧糖酵解能够抑制乳腺癌进展并逆转其耐药性,参与葡萄糖摄取的转运蛋白和催化糖酵解途径的限速酶是关键分子。GLUT 家族蛋白在葡萄糖摄取过程中发挥重要作用,其中 GLUT1 在三阴性乳腺癌中呈高表达,使用 BAY-876 抑制 GLUT1 能够显著抑制具有高糖酵解和低氧化磷酸化代谢表型的细胞亚群的生长^[10]。具有抗肿瘤活性的灵芝提取物灵芝酸 D 通过下调 GLUT1、HK2 和 PKM2 等糖酵解基因,来抑制吉西他滨耐药的三阴性乳腺癌的细胞增殖和葡萄糖摄取^[11]。己糖激酶是糖酵解途径中的第一个关键酶,负责催化葡萄糖生成葡萄糖-6-磷酸的反应,其同种型 HK2 在原发性乳腺癌中呈高表达,脯氨酸丰富的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 2 (proviral integration site for Moloney murine leukemia virus 2, PIM2) 通过促进 HK2 Thr473 位点的磷酸化上调 HK2 酶活性和葡萄糖饥饿诱导的自噬,而 PIM2 激酶抑制剂 SMI-4a 能够逆转磷酸化 HK2 对紫杉醇的耐药性^[12]。2-脱氧-D 葡萄糖 (2-deoxy-D-Glucose, 2-DG) 是 HK2 的抑制剂,通过与葡萄糖竞争结合己糖激酶抑制糖酵解,2-DG 与化疗药物联用在乳腺癌的治疗中发挥协同作用^[13]。然而,这些非选择性的糖酵解抑制剂在治疗肿瘤的同时也会干扰正常细胞的葡萄糖摄取和利用,导致高能量需求器官的功能障碍和代谢失衡,是其临床应用受限的主要原因^[14]。此外,长期使用 2-DG 和 HK2 抑制剂迫

使肿瘤细胞通过脂肪酸氧化和谷氨酰胺等利用替代途径恢复能量供应,限制药物作用并促进肿瘤复发^[15]。

1.2 三羧酸循环 Warburg 效应将肿瘤细胞额外摄入的葡萄糖作为碳源用于核苷酸、脂质和蛋白质的合成,在这个过程中丙酮酸脱氢酶活性降低,三羧酸循环和氧化磷酸化途径 (oxidative phosphorylation pathway, OXPHOS) 通常受到不同程度的抑制,而乳腺癌细胞能够协调代谢相关基因并维持稳定的混合代谢表型,利用三羧酸循环将糖酵解与 OXPHOS 相耦联,以适应肿瘤进展的代谢需求^[16]。BTB 与 CNC 同源物 1 在三阴性乳腺癌中呈高表达,以减少乙酰辅酶 A 流入三羧酸循环的方式,降低葡萄糖的利用率,并抑制电子传递链基因的转录,导致乳腺癌细胞对包括二甲双胍在内的线粒体代谢抑制剂产生治疗抵抗^[17]。二氢硫辛酰胺琥珀酰转移酶是三羧酸循环的关键酶,负责催化 α -酮戊二酸转化为琥珀酰 CoA 的不可逆反应,其高表达提示三阴性乳腺癌预后不良,三羧酸循环抑制剂 CPI-613 能够提高肿瘤细胞对阿霉素治疗的敏感性^[18]。三羧酸循环在线粒体内进行,其中还原性辅酶 NADH 将电子转移到线粒体电子传递链,通过 OXPHOS 产生大量 ATP,阿贝西利耐药性乳腺癌细胞 OXPHOS 相关基因表达显著上调,OXPHOS 抑制剂 IACS-010759 能够逆转其耐药性^[19]。转移性雌激素受体阳性乳腺癌高度依赖 OXPHOS, IACS-010759 协同帕博西尼可显著抑制患者来源异种移植瘤的生长,提示 OXPHOS 有潜力成为难治性乳腺癌的治疗靶点^[20]。

1.3 戊糖磷酸途径 戊糖磷酸途径 (pentose phosphate pathway, PPP) 是磷酸戊糖和核糖核苷酸合成必需的葡萄糖氧化途径,也是 NADPH 的主要来源,能够满足糖酵解依赖性肿瘤细胞的生物合成需求并协助其抵抗氧化应激,进而削弱化学药物的治疗作用。GTP 结合蛋白 Rac1 通过激活醛缩酶 A 和 ERK 信号通路,上调非氧化 PPP,促进核苷酸的生物合成,能够有效保护乳腺癌细胞免受化疗引起的 DNA 损伤^[21]。在他莫昔芬耐药性乳腺癌细胞中,四环素诱导的 FoxO3a 过表达通过降低 PPP 活性阻碍 NADPH 合成,促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生、线粒体损伤和细胞凋亡,提示 FoxO3a 的激活剂与他莫昔芬联用可能是难治性乳腺癌新的选择^[22]。PPP 抑制剂与多种化疗药物在乳腺癌的治疗中发挥协同作用。G6PD 是与乳腺癌进展和耐药相关的 PPP 限制酶,抑制 G6PD 能够诱导内质网应

激,同时增加拉帕替尼的细胞毒性^[23]。脱氢表雄酮通过非竞争性结合 G6PD 来抑制 PPP 活性,减少乳腺癌细胞 NADPH 的产生并诱导氧化应激,能够增强他莫昔芬对 MCF-7 细胞的治疗效果^[24]。

2 脂质代谢适应

脂质代谢在乳腺癌的发生与进展过程中发挥重要作用,脂质代谢重塑是肿瘤细胞适应性的重要特征,通过多种途径诱导治疗抵抗。乳腺癌细胞能够从细胞内和细胞外等多种来源获取脂肪酸,维持脂肪酸合成与氧化的动态平衡来满足快速生长的能量需求,同时灵活调节胆固醇代谢改变细胞膜流动性和各类细胞器膜的脂质谱,限制药物摄取并促进侵袭转移。

2.1 脂肪酸合成与氧化 脂肪酸代谢改变是肿瘤发生和转移的标志。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)是脂肪酸代谢的关键酶,在缺乏外源脂质供应的条件下,FASN 是乳腺癌细胞维持脂质合成和棕榈酸酯水平的基础,是乳腺癌脑转移的潜在治疗靶点,抑制 FASN 的表达可以阻断在脑内生长的转移性乳腺癌的能量供应^[25]。脂肪酸 β -氧化(fatty acid β -oxidation, FAO)与乳腺癌化疗耐药密切相关,肉毒碱棕榈酰转移酶 1B(carnitine palmitoyl-transferase 1B, CPT1B)是 FAO 的限速酶,抑制 JAK/STAT 3 信号通路可以降低乳腺癌干细胞的增殖能力和 CPT1B 的表达,进而增加肿瘤细胞对药物的敏感性^[26]。干扰脂质代谢途径,尤其是抑制脂质合成、氧化的关键酶或脂质转运蛋白是前景广阔的治疗策略,使用依托莫司抑制 CPT1 能够恢复乳腺癌细胞对他莫昔芬治疗的敏感性,依托莫司联合内分泌治疗可以协同抑制他莫昔芬耐药性乳腺癌细胞的生长^[27]。FASN 抑制剂 TVB-2640 与拓扑异构酶抑制剂 SN-38 协同抑制脂肪酸合成,降低乳腺癌脑转移细胞系的活力,TVB-2640 治疗转移性乳腺癌的 II 期临床试验仍在进行^[28]。

2.2 胆固醇代谢 细胞膜脂质组成的变化、FAO 活化和脂质的异常积累等代谢适应促进乳腺癌细胞的治疗抵抗,细胞膜的胆固醇含量降低时疏水性细胞毒性药物摄取增加,联合使用细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)和 CDK7 抑制剂靶向细胞内胆固醇的生物合成,能够提高三阴性乳腺癌的治疗效果^[29]。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员 PKMYT1 是三阴性乳腺癌中胆固醇合成的关键驱动因子,通过激活 TNF 受体相

关因子 1/蛋白激酶 B(tumor necrosis factor receptor-associated factor 1/protein kinase B, TRAF1/AKT)通路诱导胆固醇生物合成相关酶的表达,提高肿瘤细胞对阿托伐他汀的耐药性^[30]。某些脂质成分的特定前体可以作为第二信使激活多个信号级联反应,并诱导药物外排转运蛋白基因的表达,硬脂酸、二十二碳四烯酸和二十二碳五烯酸等多种配体通过激活 ERK 和 AKT 通路诱导激素受体阳性乳腺癌对他莫昔芬的治疗抵抗^[31]。靶向胆固醇代谢的小分子药物有潜力成为乳腺癌治疗新的选择,辛伐他汀通过下调甲羟戊酸通路诱导三阴性乳腺癌的细胞凋亡。辛伐他汀与环磷酰胺在治疗局部晚期乳腺癌时发挥协同效应,且患者耐受性较好^[32]。

3 氨基酸代谢适应

氨基酸是蛋白质的基本组分,是合成核苷酸、谷胱甘肽和其他营养物质的基础,氨基酸代谢重编程是乳腺癌进展过程中适应各类应激条件的关键机制,其中谷氨酰胺代谢在能量供给和维持细胞氧化还原稳态过程中发挥核心作用。在葡萄糖剥夺的条件下,苹果酸酶 1 催化谷氨酰胺反应生成 NADPH,是 NADPH 产生的替代途径,通过中和乳腺癌细胞内 ROS 抵抗营养应激,促进肿瘤生长^[33]。谷氨酰胺能够为乳腺癌细胞高度激活的糖酵解和 OXPHOS 途径提供底物,以及流入三羧酸循环为肿瘤细胞提供额外的能量,提高其生存能力并诱导化疗耐药性^[34]。顺铂耐药的三阴性乳腺癌细胞系表现出 ERK 信号通路失活和谷氨酰胺水解降低的合成代谢优势,有利于肿瘤细胞抵抗顺铂的细胞毒性,而亮氨酸等其他支链氨基酸丰度的变化可以调节肿瘤细胞对 mTOR 抑制剂的敏感性^[35]。靶向氨基酸代谢可能成为克服乳腺癌转移并逆转其耐药性的新思路。色氨酸 2,3-双加氧酶阳性基质成纤维细胞通过产生犬尿氨酸促进乳腺癌肺转移,同时诱导 T 细胞功能障碍并促进转移性乳腺癌细胞的免疫逃逸,提示靶向肺特异性基质细胞的氨基酸代谢可能成为乳腺癌肺转移的治疗策略^[36]。内分泌治疗耐药的乳腺癌细胞表现出中性和碱性氨基酸转运体溶质载体家族 6 成员 14 下调,天冬氨酸和谷氨酸等酸性氨基酸摄取增加,靶向代谢脆弱性能够提高雌激素受体阳性乳腺癌的治疗效果^[37]。

参考文献

[1] Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO

- Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(2): 159–82. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
- [2] Fan H, Xu Z, Yao K, et al. Osteoclast cancer cell metabolic cross-talk confers PARP inhibitor resistance in bone metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(3): 449–67. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-1443.
 - [3] Fendt S M, Frezza C, Erez A. Targeting metabolic plasticity and flexibility dynamics for cancer therapy[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(12): 1797–807. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0844.
 - [4] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31–46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
 - [5] Chandel N S. Glycolysis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2021, 13(5): a040535. doi: 10.1101/cshperspect.a040535.
 - [6] Gao S, Wang Y, Xu Y, et al. USP46 enhances tamoxifen resistance in breast cancer cells by stabilizing PTBPI to facilitate glycolysis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(3): 167011. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.167011.
 - [7] Derouane F, Desgres M, Moroni C, et al. Metabolic adaptation towards glycolysis supports resistance to neoadjuvant chemotherapy in early triple negative breast cancers[J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 29. doi: 10.1186/s13058-024-01788-8.
 - [8] Tang S, Wang Q, Sun K, et al. Metabolic heterogeneity and potential immunotherapeutic responses revealed by single-cell transcriptomics of breast cancer[J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9–10): 1466–82. doi: 10.1007/s10495-024-01952-7.
 - [9] Wang J, Duan Z, Nugent Z, et al. Reprogramming metabolism by histone methyltransferase NSD2 drives endocrine resistance *via* coordinated activation of pentose phosphate pathway enzymes[J]. *Cancer Lett*, 2016, 378(2): 69–79. doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.004.
 - [10] Wu Q, Ba-Alawi W, Deblois G, et al. GLUT1 inhibition blocks growth of RB1-positive triple negative breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4205. doi: 10.1038/s41467-020-18020-8.
 - [11] Luo B, Song L, Chen L, et al. Ganoderic acid D attenuates gemcitabine resistance of triple-negative breast cancer cells by inhibiting glycolysis *via* HIF-1 α destabilization [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155675. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155675.
 - [12] Yang T, Ren C, Qiao P, et al. PIM2-mediated phosphorylation of hexokinase 2 is critical for tumor growth and paclitaxel resistance in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2018, 37(45): 5997–6009. doi: 10.1038/s41388-018-0386-x.
 - [13] Li L, Fath M A, Scarbrough P M, et al. Combined inhibition of glycolysis, the pentose cycle, and thioredoxin metabolism selectively increases cytotoxicity and oxidative stress in human breast and prostate cancer[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 127–35. doi: 10.1016/j.redox.2014.12.001.
 - [14] Zhang D, Li J, Wang F, et al. 2-Deoxy-D-glucose targeting of glucose metabolism in cancer cells as a potential therapy[J]. *Cancer Lett*, 2014, 355(2): 176–83. doi: 10.1016/j.canlet.2014.09.003.
 - [15] Defenouillère Q, Verraes A, Laussel C, et al. The induction of HAD-like phosphatases by multiple signaling pathways confers resistance to the metabolic inhibitor 2-deoxyglucose[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(597): eaaw8000. doi: 10.1126/scisignal.aaw8000.
 - [16] 刘行, 樊双琴, 晏小敏, 等. POLG 抑制剂阻碍线粒体生物合成抑制三阴性乳腺癌细胞迁移和侵袭[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(10): 1720–8. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.10.005.
 - [16] Liu X, Fan S Q, Yan X M, et al. POLG inhibitor suppresses migration and invasion of triple-negative breast cancer cells *via* blocking mitochondrial biogenesis[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(10): 1720–8. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.10.005.
 - [17] Lee J, Yesilkanal A E, Wynne J P, et al. Effective breast cancer combination therapy targeting BACH1 and mitochondrial metabolism[J]. *Nature*, 2019, 568(7751): 254–8. doi: 10.1038/s41586-019-1005-x.
 - [18] Shen N, Korm S, Karantanos T, et al. DLST-dependence dictates metabolic heterogeneity in TCA-cycle usage among triple-negative breast cancer[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 1289. doi: 10.1038/s42003-021-02805-8.
 - [19] Navarro-Yepes J, Kettner N M, Rao X, et al. Abemaciclib is effective in palbociclib-resistant hormone receptor-positive metastatic breast cancers[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(19): 3264–83. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-23-0705.
 - [20] El-Botty R, Morriset L, Montaudon E, et al. Oxidative phosphorylation is a metabolic vulnerability of endocrine therapy and palbociclib resistant metastatic breast cancers[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4221. doi: 10.1038/s41467-023-40022-5.
 - [21] Li Q, Qin T, Bi Z, et al. Rac1 activates non-oxidative pentose phosphate pathway to induce chemoresistance of breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1456. doi: 10.1038/s41467-020-15308-7.
 - [22] Fiorillo M, Ricci E, Fava M, et al. FoxO3a drives the metabolic reprogramming in tamoxifen-resistant breast cancer cells restoring tamoxifen sensitivity[J]. *Cells*, 2023, 12(24): 2777. doi: 10.3390/cells12242777.
 - [23] Mele L, la Noce M, Paino F, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase blockade potentiates tyrosine kinase inhibitor effect on breast cancer cells through autophagy perturbation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 160. doi: 10.1186/s13046-019-1164-5.
 - [24] Liu H F, Chou S C, Huang S C, et al. Dehydroepiandrosterone- α -2-deoxyglucoside exhibits enhanced anticancer effects in MCF-7 breast cancer cells and inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase activity[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 104(3): e14624. doi: 10.1111/cbdd.14624.
 - [25] Ferraro G B, Ali A, Luengo A, et al. Fatty acid synthesis is required for breast cancer brain metastasis[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(4): 414–28. doi: 10.1038/s43018-021-00183-y.

- [26] Mattioli F, Penengo L. Histone ubiquitination: an integrative signaling platform in genome stability [J]. *Trends Genet*, 2021, 37 (6): 566–81. doi: 10.1016/j.tig.2020.12.005.
- [27] Yan C, Gao R, Gao C, et al. FDXR drives primary and endocrine-resistant tumor cell growth in ER+ breast cancer *via* CPT1A-mediated fatty acid oxidation [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1105117. doi: 10.3389/fonc.2023.1105117.
- [28] Serhan H A, Bao L, Cheng X, et al. Targeting fatty acid synthase in preclinical models of TNBC brain metastases synergizes with SN-38 and impairs invasion [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2024, 10: 43. doi: 10.1038/s41523-024-00656-0.
- [29] Yang Y, Liao J, Pan Z, et al. Dual inhibition of CDK4/6 and CDK7 suppresses triple-negative breast cancer progression *via* epigenetic modulation of SREBP1-regulated cholesterol metabolism [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(5): e2413103. doi: 10.1002/adv.202413103.
- [30] Gao W, Guo X, Sun L, et al. PKMYT1 knockdown inhibits cholesterol biosynthesis and promotes the drug sensitivity of triple-negative breast cancer cells to atorvastatin [J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17749. doi: 10.7717/peerj.17749.
- [31] Guo W, Zhang Z, Li G, et al. Pyruvate kinase M2 promotes prostate cancer metastasis through regulating ERK1/2-COX-2 signaling [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 544288. doi: 10.3389/fonc.2020.544288.
- [32] Yulian E D, Siregar N C, Bajuadji. Combination of simvastatin and FAC improves response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53 (4): 1072–83. doi: 10.4143/crt.2020.1024.
- [33] Ying M, You D, Zhu X, et al. Lactate and glutamine support NADPH generation in cancer cells under glucose deprived conditions [J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102065. doi: 10.1016/j.redox.2021.102065.
- [34] House R R J, Tovar E A, Redlon L N, et al. NF1 deficiency drives metabolic reprogramming in ER+ breast cancer [J]. *Mol Metab*, 2024, 80: 101876. doi: 10.1016/j.molmet.2024.101876.
- [35] Carneiro T J, Carvalho A L M B, Vojtek M, et al. Disclosing a metabolic signature of cisplatin resistance in MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells by NMR metabolomics [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 310. doi: 10.1186/s12935-023-03124-0.
- [36] Liu Y, Chen S, Wan X, et al. Tryptophan 2, 3-dioxygenase-positive matrix fibroblasts fuel breast cancer lung metastasis *via* kynurenine-mediated ferroptosis resistance of metastatic cells and T cell dysfunction [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(11): 1261–86. doi: 10.1002/cac2.12608.
- [37] Bacci M, Lorito N, Ippolito L, et al. Reprogramming of amino acid transporters to support aspartate and glutamate dependency sustains endocrine resistance in breast cancer [J]. *Cell Rep*, 2019, 28 (1): 104–18. e8. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.010.

Metabolic adaptation and therapeutic resistance in breast cancer: challenges and future directions

Wu Zhengsheng^{1, 2}

(¹Dept of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230032;

²Dept of Pathology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Breast cancer is the most common malignancy among women worldwide, and its recurrence, metastasis, and drug resistance remain significant challenges in systemic treatment. Metabolic alterations are a hallmark of cancer, with breast cancer cells reprogramming glucose metabolism, lipid metabolism, and amino acid metabolism to adapt their nutrient acquisition pathways. This metabolic reprogramming enables cancer cells to meet the energy demands for rapid proliferation and adaption to the microenvironment of metastatic sites, which is closely associated with resistance to chemotherapy, targeted therapies, and immunotherapies. This review summarizes the features of metabolic remodeling in breast cancer, the mechanisms by which metabolic adaptation contributes to treatment resistance, and emerging individualized strategies targeting metabolic vulnerabilities. Particular focus is placed on energy metabolism, cholesterol homeostasis, and glutamine utilization in relation to tumor invasion, metastasis, and drug resistance. A better understanding of metabolic adaptation and accurate monitoring of metabolic dynamics may offer new insights into metabolic therapies and improve clinical outcomes.

Key words breast cancer; invasion and metastasis; metabolic reprogramming; therapeutic resistance; metabolic targets; precision therapy

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. 82473059)

Corresponding author Wu Zhengsheng, E-mail: wuzhengsheng@ahmu.edu.cn