

Multipl Miyelomda Glukoz, Glutamin ve Lipit Metabolizmasını Hedef Alan Tedavi Yaklaşımları

Therapeutic Approaches Targeting Glucose, Glutamine and Lipid Metabolism in Multiple Myeloma

Berkcan DOĞAN¹, Cansu ÖZAL COŞKUN², Reyhan DİZ KÜÇÜKKAYA¹, Engin KAPTAN²

¹ İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Kansere neden olan genlerdeki çoklu değişiklikler normal hücre özelliklerini zamanla sürekli proliferatif sinyal iletimi, hücre ölümüne direnç, oksijen ve besin temini için damar büyümesini uyarma (anjyogenez), aktif invazyon ve metastaz ile karakterize edilen kanser fenotipine dönüştürür. Bu fenotipik değişikliklerin bir kısmı da artmış glikoliz ya da glutaminoliz gibi metabolik adaptasyonları kapsar. Klonal plazma hücrelerinin kemik iliğinde malign proliferasyonu olarak tanımlanan multipl miyelom (MM)'da dahil olmak üzere birçok kanserde bu adaptasyonlara rastlamak mümkündür. Son yıllarda kanser hücrelerinin metabolik adaptasyon süreçlerini anlama ve dolayısıyla tümör büyümesini yavaşlatarak sağkalım oranını artırma stratejileri üzerine yapılan çalışmalar oldukça dikkat çekicidir. MM hücrelerinde sağlıklı hücrelere kıyasla artan glikoliz ve glutaminoliz belirgin bir metabolik adaptasyon olarak öne çıkmaktadır. Ancak, MM ile yapılan çalışmaların diğer malignitelere nazaran daha sınırlı olduğu görülmektedir. Bu derlemede özellikle MM hücrelerinde glukoz, glutamin ve lipit metabolizması ile ilgili adaptasyonlara katkı veren hücreyel onkoproteinler, metabolitler ve enzimlerdeki farklılıklar ve bu süreçleri hedefleyen tedavi yaklaşımları ele alınacaktır.

Anahtar Sözcükler: Multipl miyelom; Glukoz; Glutamin; Lipit; Metabolizma

ABSTRACT

Multiple changes in the cancer-causing genes convert the normal cells into cancer phenotypes characterized by prolonged proliferative signalling, resistance to cell death, stimulation of vascular growth for oxygen and nutrient supply (angiogenesis), active invasion, and metastasis. Some of these phenotypic changes are metabolic adaptations such as increased glycolysis or glutaminolysis. It is possible to encounter these adaptations in many cancers including multiple myeloma (MM) which is defined as malignant proliferation of bone marrow by clonal plasma cells. In recent years, it has been remarkable that studies have focused on understanding the metabolic adaptation processes of cancer cells and thus retard the progression of the tumour and develop treatment strategies that result in a positive clinical outcome. Increased glycolysis and glutaminolysis are prominent metabolic adaptations in MM cells compared to healthy cells. However, studies with MM are more limited than other malignancies. In this review, the differences in cellular oncoproteins, metabolites and enzymes that contribute to metabolic adaptations in MM cells and treatment approaches targeting these processes will be discussed.

Key Words: Multiple myeloma; Glucose; Glutamine; Lipid; Metabolism

Makale atfı: Doğan B, Özal Coşkun C, Diz Küçükkaya R, Kaptan E. Multipl miyelomda glukoz, glutamin ve lipit metabolizmasını hedef alan tedavi yaklaşımları. LLM Dergi 2019;3(2):19-27.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. Engin KAPTAN

İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi,
Biyoloji Bölümü, İstanbul-Türkiye

Geliş: 05.05.2019 - **Kabul:** 17.07.2019

E-posta: engkaptan@istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Alman biyokimyacı Otto Warburg, kanser dokusunun oksijen varlığında dahi yüksek miktarda glukoz tüketmeye programlandığını gösterdiğinden bu yana kanser hücrelerinin metabolik etkinlikleri önemli bir araştırma olagelmıştır (1). Bu olgu, aerobik glikoliz ya da "Warburg etkisi" olarak da bilinir ve günümüzde azalan mitokondriyal fonksiyonun bir sonucu olmasından ziyade, glukozdan sentezlenen metabolitlerin diğer biyosentetik yollara yönlendirilmesi sonucu çoğalan kanser hücrelerinin ihtiyacına karşı geliştirilen bir adaptasyon olarak kabul edilir (2). Warburg'un bu keşfi ¹⁸F-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET)'nin kullanılmasıyla teşhis ve tedavi sürecine önemli katkılar yapmıştır (3). Her ne kadar, Warburg'un orijinal hipotezinin temelinde aerobik glikolizin sebebi olarak kusurlu mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun kusurlu olduğu kabul edilir (4). Ancak, oksidatif fosforilasyon aktivitesindeki azalma, mitokondriyal kökenli oksidatif strese karşı kanser hücrelerini koruyan ikincil bir avantaj olarak düşünülebilir. Bu yeniden programlama temelinde büyüme ve sağkalımı kontrol eden PI3K gibi onkogenik sinyal yolları ve p53 gibi tümör baskılayıcıların kaybı ile aktive edilir (5). Sonuç olarak, farklılaşan hücre sinyalleme, aşırı hücre çoğalmasının gereksinimlerini karşılamak için metabolik aktiviteyi değiştirir. Onkogenik transkripsiyon faktörü c-Myc ve hipoksi ile uyarılabilir faktör (HIF) tarafından pek çok glikolitik enzim ekspresyonu ve aktivitesi değiştirilir ve bu durum kanser hücrelerinde glikolitik aktiviteyi etkiler (6). Bu onkogenik faktörler, hipoksi, mikroçevrenin pH'sı ya da besin yoksunluğu gibi anormal mikroekonomik koşullara adaptasyonu sağlar ve böylece kanser hücrelerinin ATP üretimi, biyosentetik kapasite ve dengeli redoks gücü gibi süreçlerde uygun enerji seviyelerini ayarlayarak proliferasyon için tümör hücre metabolizmasını optimize eder (4).

Bu derlemede, multipl miyelom (MM) hücrelerinin glukoz, glutamin ve lipit metabolizması ile ilgili metabolik adaptasyonları ele alınarak, bu konuda yapılan çalışmalar ve tedavi yaklaşımlarına odaklanılacaktır. Ele alınan metabolik adaptasyonlar ve hedef moleküller Tablo 1'de özetlenmiştir. MM'de glukoz, glutamin ve lipit metabolizması ilgili çalışmaların sayısı artmasına karşın, MM'deki metabolik adaptasyonlar tam olarak açıklanamamıştır. MM, hematopoetik kök hücrelerden gelişen klonal plazma hücrelerinin kemik

iliğini infiltre etmesi ile ilerleyen bir hematolojik malignitedir. Hastalığın gelişiminde rol alan farklı genetik ve epigenetik mekanizmalar heterojen bir hastalık seyrine neden olur. Klonal plazma hücrelerinin ürettiği spesifik immünooglobulin zincirlerinin (Paraprotein, M proteini, Monoklonal band) serum seviyesindeki artışı, hastalığın tipik özelliğidir. Tüm hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturan MM, genellikle asemptomatik bir dönem ile başlar. Sadece monoklonal gamopatinin olduğu, uç organ hasarının olmadığı bu döneme MGUS "Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance" adı verilir. İlerleyen süreçte klonal plazma hücrelerinin edindiği yeni moleküler değişimler hastalığın tipik bulgularının gelişmesine (anemi, böbrek yetersizliği, litik kemik lezyonları ve patolojik kırıklar, hiperkalsemi, kemik iliği yetersizliği) yol açar. MM hematolojik kanserlerle ilişkili ölümlerin %20'sinden sorumludur (7,8). Son 10 yılda immünomodülatör ilaçlar, proteozom inhibitörleri ve yakın zamanda hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile hastalıkta önemli sağkalım avantajı elde edildiği halde halen hastaların %15 kadarında hastalık kötü seyirli olmaktadır (9).

MM'nin nükslerle seyretmesi ve hastalarda hızlı bir şekilde ilaç direnci gelişmesi, yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi ihtiyacını doğurmaktadır. MM hücreleri, glukoz ve glutamin metabolizması, pentoz fosfat yolu ve son zamanlarda önemine dikkat çekilen lipit metabolizmasını da kapsayan metabolik adaptasyonları barındırmaktadır (10,11). Bunun yanı sıra, bu adaptif değişikliklerin MM hücrelerinin ilaç direnci kazanmalarına önemli katkıları olduğu da ortaya konmuştur (10). Dolayısıyla, MM hücrelerinin metabolik adaptasyonlarının daha iyi anlaşılması ile birlikte geliştirilecek yeni tedavi stratejileri relaps/refrakter hastalarda sağkalımın artırılmasına yardımcı olabilir.

MM'de Glukoz Metabolizması ve Tedavi Yaklaşımları

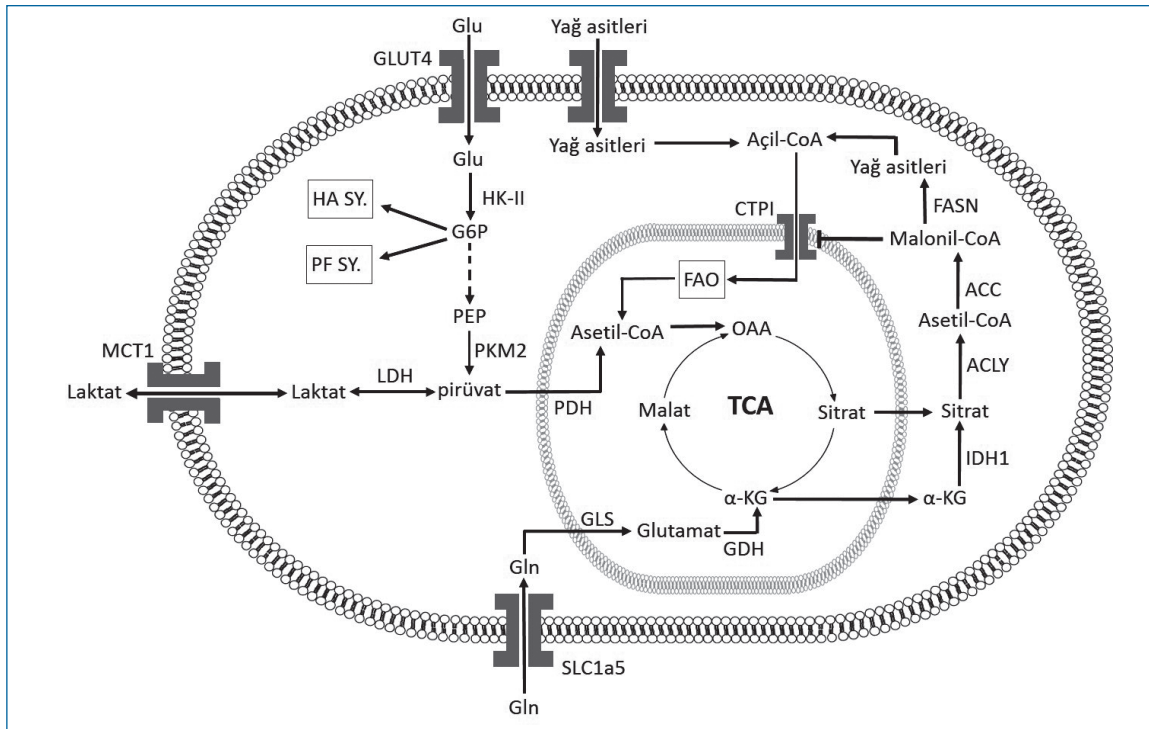
Pek çok solid tümörde olduğu gibi Warburg etkisi MM'de de önemli bir metabolik adaptasyondur. Miyelom hücreleri yüksek derecede glukoz bağımlıdır ve normoksi varlığında dahi aerobik glikolizi tercih eder (12). MM hücre hatlarıyla yapılan "in vitro" çalışmalar, glukoz yoksunluğunun hücre sağkalımını önemli ölçüde azalttığı ve kemoterapiye duyarlılığı arttırdığı, dolayısıyla MM hücrelerinin proliferasyon kapasitesinin ortamdaki glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (13). Hücre içine glukoz alımı, glukoz taşıyıcıları (GLUT ailesi) tarafından sağlanır (14). Solid tümörlerde glukozun hızlı bir biçimde malign hücreye alın-

Tablo 1. Multipl miyelom hücrelerinde metabolik adaptasyonlar ve tedavi hedefleri

Metabolik yol	Adaptasyon	Tedavi için hedef moleküller
Glukoz	Warburg etkisi	GLUT4, HK-II, PKM2, MCT1
Glutamin	Artmış glutaminoliz	SLC1a5, GLS, PKM2
Lipit	Artmış de novo sentez ya da artmış FAO	FASN, CPT1A, ACC

masından genellikle artmış GLUT1 ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (15). "In vitro" çalışmalarda MM hücrelerinde solid tümörlerden farklı olarak GLUT4, GLUT8 ve GLUT11 mRNA transkriptlerinde artış olduğu gösterilmiştir (13). Bu çalışmalar, MM hücrelerinde GLUT4'ün insülininden bağımsız, devamlı bir şekilde üretildiğini ve hücre yüzeyinde GLUT4 aşırı ekspresyonu olduğunu ortaya koymuştur. Artmış GLUT4 ekspresyonu, MM hücrelerinde aşırı glukoz alımından sorumludur (16). GLUT4'ü hedefleyen shRNA "short hairpin RNA" ile MM hücrelerinde GLUT4 ekspresyonu baskılandığında; glukoz tüketimi, laktat üretimi, hücre proliferasyonu ve sağkalımın belirgin bir biçimde azaltması, GLUT4 ekspresyonundaki artışın MM'de hayati role sahip olduğunu kanıtlamaktadır (Şekil 1). MM hücre hatlarında GLUT8 ekspresyonunun baskılanmasının hücre ölümünü arttırdığı ve proliferasyonu azalttığı gösterilmiştir. Ancak, GLUT8 ile ilişkili etkinin glukoz metabolizmasından bağımsız olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, MM hücre hatlarında GLUT11 ekspresyonunun metabolik etkileri tam olarak anlaşılabilmiştir ve glukoz dışında başka substratların taşınmasıyla ilgili olduğu düşünülmüştür (13). "In vitro" çalışmalarda GLUT4 ekspresyonunun durdurulması sonucunda ortaya çıkan sitotoksikite büyük olasılıkla transkripsiyonel düzeyde Bcl-2 anti-apoptotik protein ailesinin bir üyesi olan Mcl-1'in baskılanarak apoptozun uyarılması yolu ile gerçekleşmektedir

(13). MM'de Mcl-1 ekspresyonundaki artışın kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (17). Bu nedenle, GLUT4 baskılanmasının MM tedavisinde yeni bir hedef olabileceği düşünülmüştür. Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS)'nin tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörü olan ritonavirin GLUT4'ü seçici olmayan bir şekilde inhibe edici etkisi bilinmektedir (18). Ritonavirin MM hücre soylarında etkisi incelendiğinde, doza bağımlı olarak glukoz transportunu engellediği, proliferasyonu inhibe ettiği ve doksorubisine duyarlılığı arttırdığı gözlemlenmiştir (13). Öte yandan, "in vitro" çalışmalarda ritonavire maruz kalan miyelom hücre hatlarının ortamdaki glutamini kullanarak sağkalım oranını koruyabildiği ve mitokondriyal metabolitlerin oksidatif fosforilasyonun devamlılığını sağlayabildiği gösterilmiştir. Ancak, mitokondriyal kompleks 1 inhibitörü olan metformin, ritonavir ile birlikte kullanıldığında oksidatif fosforilasyon tamamen baskılanmıştır (19). Etki mekanizması tartışmalı olsa da, metformin'in çeşitli kanser hücre hatlarında sitotoksik etkisi rapor edilmektedir (20). Bu durum, glukoz metabolizmasının daha iyi kontrol edilmesine ve insülin düzeyinin azalmasının da kanser hücre proliferasyonunun engellenmesine katkı sağladığı yönünde yorumlanmaktadır. Ayrıca, ritonavir ve metformin kombinasyonuna maruz kalan miyelom hücre hatlarında Mcl-1 aktivitesini düzenleyen Akt ve mTORC1 yollarının da baskılandığı gösterilmiştir.



Şekil 1. Multipl miyelom (MM)'da glukoz, glutamin ve lipid metabolizması. ACC: Asetil-CoA karboksilaz, ACLY: ATP-sitrat liyaz, CTPI: Karnitin palmitoil transferaz 1, FAO: Yağ asidi oksidasyonu, FASN: Yağ asidi sentez, G6P: Glukoz 6 fosfat, GDH: Glutamat dehidrogenaz, Gln: Glutamat, GLS: Glutaminaz, Glu: Glukoz, GLUT 4: Glukoz taşıyıcısı 4, HASY: Heksozamin sentez yolu, HK- II: Heksokinaz 2, IDH1: İzositrat dehidrogenaz 1, LDH: Laktat dehidrogenaz, MCT1: Monokarboksilat taşıyıcısı, OAA: Oksaloasetat, PDH: Piruvat dehidrogenaz, PEP: Fosfoenol pirüvat, PFSY: Pentoz fosfat sentez yolu, PKM2: Privat kinaz M2, SLC1a5: Solute carrier 1a5, TCA: Krebs döngüsü, α-KG: Alfa-ketoglutarat.

Sonuç olarak araştırmacılar, GLUT4 baskılanmasıyla hücre içine glukoz alımının engellenmesinin Mcl-1 inhibisyonundaki ana neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Glukoz taşıyıcısı 4'ün homoloji modelleri kullanılarak daha seçici yeni inhibitör bileşikler tanımlanmıştır. Bu seçici GLUT4 inhibitörlerinin MM'de hücre sağkalımını azalttığı ve kemoterapi duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (16,19). Standart MM tedavisine, seçici GLUT4 inhibitörlerin eklenmesi ile daha etkili yanıtlar elde etmek mümkün görünmektedir.

Kanser hücrelerinin ortamdan hücre içine GLUT'lar ile büyük miktarda glukozu alması tek başına yeterli değildir. Hücreye giren glukozun heksokinaz (HK) enzimi aracılığıyla glukoz-6-fosfat haline getirilmesi ve hücre dışına çıkışının engellenmesi gereklidir. Glikoliz yolundaki ilk enzim olan HK enzimi, glikoliz temelli metabolik adaptasyonun gerçekleşmesinde önemli bir role sahiptir (Şekil 1). Bu enzimin dört izoformundan biri olan HK-II glukozu glukokinaz (HK-IV)'a göre 250 kat daha yüksek afinite ile katabolize eder ve glikoliz yolunun geri dönüşsüz ilk basamağında glukozu katabolik yola iletir (21). HK-II mitokondri dış membranında bulunan voltaj-bağımlı anyon kanalına bağlanarak, mitokondride üretilen ATP'den fosfat alır, bunu glukozu bağlar (21). HK-II'nin bu fonksiyonu PI3K/Akt sinyali tarafından düzenlenir. Kanserde PI3K/Akt yolağının aktif olması, HK-II artışına ve aşırı miktarda glukozun hücre içinde tutulmasına neden olur. Glukoz hücrenin devamlı bir şekilde çoğalabilmesi için gerekli makromoleküllerin sentezinde karbon kaynağı olarak görev yapar (10). HK-II knockout insan kanserinin fare modellerinde tümör gelişimi etkili bir şekilde baskılanmıştır. Aynı zamanda yetişkin farelerde HK-II genin sistemik olarak silinmesi hiçbir zararlı etki oluşturmadığından, bu enzimin inhibisyonu tedavi için geçerli bir strateji olabileceği düşünülmüştür (22). 3-BP "3-Bromopyruvate", sistein ve metiyoninin tiyol ve tiyometil gruplarıyla etkileşen güçlü bir alkilleyici ajandır ve HK-II'yi inhibe eder (23).

3-BP, pirüvatın yapısal bir analogudur, monokarboksilat taşıyıcıları (MCT) ile hücreye girer ve hedef proteini alkildikten sonra bir bromid radikali serbestleşir. Normal hücrelere girişi çok düşük düzeydeyken, kanser hücrelerinde MCT ekspresyonu aşırı arttığı için 3BP kolaylıkla bu hücreler girer. 3BP'nin doza bağımlı olarak miyelom hücrelerinde apoptozu uyardığı ve ATP miktarını azalttığı gösterilmiştir (10,23). HK-II üzerinden etkili bir diğer ajan da 2-deoksiglukoz (2-DG)'dur. Bir glukoz analogu olan 2-DG hücre içine girer girmez, HK-II tarafından 2-DG-6-fosfata dönüştürülür. Bu molekül fosfoglukoz izomeraz ile metabolize olamaz ve hücrede birikir, bunun sonucunda hücrede glikoliz baskılanır. Bunun yanı sıra, 2-DG, endoplazmik retikulumda (ER) proteinlerin N- bağılı glukozilasyon sürecinde rol alan mannozla yarışır ve ER'de sentezlenen glikoproteinlerdeki mannoz bakıyelere bağlanarak glikan zincir sentezini kesintiye uğratar. Bu durum, ER stresine ve apoptozu neden olur

(24). Ancak 2-DG tek başına yeterli sitotoksik etkiye sahip değildir. Hücre içi serbest oksijen radikallerini arttıran "decyl-triphenylphosphonium" ile birlikte 2-DG kullanıldığında, sitotoksik etkinin çok güçlendiği, üstelik bu stratejinin normal hematopoetik dokuda olumsuz etki oluşturmadığı bildirilmiştir (25).

Pirüvat kinaz (PK), kanser hücrelerinde metabolik adaptasyonun sağlanmasında en çok bilinen ve çalışılan glikolitik enzimdir. Fosfoenol pirüvattan, pirüvat ve ATP oluşumunu katalizleyen bu enzimin kas izoformu PKM'nin M1 ve M2 olmak üzere tek bir ekzonda farklılık gösteren iki farklı türevi mevcuttur. M1 izoformu (PKM1) ekson 10'u içerirken, ekson 9, M2 izoformuna (PKM2 embriyonik izoform olarak da bilinir) özgüdür. Kanser hücreleri de dahil olmak üzere çoğalan hücreler ağırlıklı olarak PKM2 eksprese eder (26). Olgunlaşmış hücrelerde devamlı olarak eksprese edilen bir tetramer formundaki PKM1'in aksine PKM2, düşük aktiviteli dimerik bir formdadır ve fosfoenolpirüvata afinitesi düşüktür (27). Bu enzim, kanser hücrelerinin son glikolitik reaksiyonunu yavaşlatarak metabolit akışını değiştirir ve böylece makromolekül sentezi için glikolitik ürünlerin ara biyosentetik yollara akışına izin verir (Şekil 1). Ekson 9 ve 10'un alternatif kırılması, heterojen nükleer ribonükleoproteinler (hnRNPs) tarafından kontrol edilir ve bu durum onkogenik transkripsiyon faktörü c-Myc tarafından düzenlenir (28). Kanserlerde genel olarak PK-M2/PK-M1 oranı artar. Yapılan çalışmalar PKM2'nin hücre proliferasyonunu desteklediği ve çeşitli tümörlerde hücre apoptozunu baskıladığı ve çoğalan MM hücrelerinde de PKM2 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (29,30). Bunun yanı sıra, MM'de cMYC'nin, NEK2 "NIMA-related kinase 2" serin-treonin kinaz üzerinden PKM2'nin alternatif kırılmasının düzenlediği rapor edilmiştir (31). Dolayısıyla, PKM2 inhibisyonu, MM'de proliferasyonu engelleyebilecek stratejiler arasında düşünülmelidir.

Kanser hücrelerinde aerobik glikoliz sonucu aşırı miktarda laktat üretimi söz konusudur. Laktat, çoğu tümör hücresi tarafından hipoksiden bağımsız olarak üretilir ve kanserli hastalarda yüksek laktat seviyeleri metastaz ve kısa sağkalm ile ilişkilidir (2). Başlangıçta bunun bir metabolik atık olduğu düşünülmüştür, ancak çalışmalar tam tersine laktatın kanser hücresinin önemli bir yakıt olduğunu göstermiştir. Üstelik kanserli dokuların etrafındaki normal hücrelerden de laktat akışı sağladığı gösterilmiştir, bu "ters Warburg Etkisi" olarak tanımlanmıştır (32). Laktat normalde MCT4 tarafından hücre dışına atılır, MCT1 laktata yüksek afinitelidir ve hücre içine alımını ve birikimini sağlar. MM hücrelerinde laktat biriktiği ve bunun MCT1 artışıyla sağlandığı; kemik iliği stromal hücrelerinin laktat üreterek malign plazma hücrelerini desteklediği gösterilmiştir (33). MM hücrelerinde MCT1 mRNA'sının arttığı, MCT1 ekspresyonundaki artışın kemoterapi direnci ile ilişkili olduğu, MCT1 ekspresyonunun baskılanmasının ise miyelom hücre sağkalımını azalttığı bil-

dirilmiştir (Şekil 1). Monokarboksilat taşıyıcı 1 ekspresyonunun bazı kanserlerde c-MYC ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Tüm bu bulgular dikkate alındığında MCT1 inhibisyonu MM tedavisinde yeni bir tedavi hedefi olarak düşünülmüştür. Ayrıca, CHC "α-cyano-4-hydroxycinnamic acid" MCT1'in yarışmalı bir inhibitörüdür ve CHC, MM hücrelerinde apoptoza neden olur. Üstelik, bu inhibitör normal kan hücreleri üzerinde etkili değildir. DCA "Dikloroasetat sodium", pirüvat dehidrogenaz kinaz inhibisyonu yoluyla laktat üretimini azaltır. "In vitro" MM hücreleriyle yapılan çalışmalarda DCA ve CHC birlikte kullanıldığında sitotoksik etkinin daha da arttığı gösterilmiştir (32).

MM'de Glutamin Metabolizması ve Tedavi Yaklaşımları

Glutamin (Gln), çeşitli biyolojik yollarda önemli rol oynayan ve esansiyel olmayan bir aminoasittir (34). Gln, heksozamin (glikolizasyonda kullanılan amino şekerler) ve nükleotit biosentezi için zorunlu bir azot kaynağıdır ve enerji üretmek için de TCA döngüsü yoluyla metabolize edilebilir (35). Kanser hücrelerinin en önemli metabolik adaptasyonlarından biri de artmış glutaminolizdir. Bu Gln'yi katabolize ederek ATP ve Laktat açığa çıkaran metabolik bir yolaktır (36). SLC1a5 "Solute carrier 1a5" ve SLC7a5 "Solute carrier 7a5" gibi taşıyıcılar ile hücrelere alınan Gln, glutaminaz (GLS) enzimi ile glutamata dönüştürülür. Glutamat ATP üretimi için Glutamat dehidrogenaz (GDH) ve çeşitli enzimler ile α-ketoglutarat (α-KG) dönüştürülerek TCA döngüsüne katılır (10). Kanser hücrelerinde eksprese olan PKM2 enzimi, pirüvat oluşumunu yavaşlattığı için Gln'nin α-KG'a dönüşümü TCA döngüsünü destekler (37). Başka bir deyişle, kanser hücrelerinde pirüvat yerine Gln anaplerozisi baskındır. Kanser hücrelerinde c-MYC, özellikle glutamin taşıyıcısı SLC1a5 geninin promotör bölgesine bağlanarak, onun transkripsiyonunu uyarır ve glutamin katabolizmasını artırır (36). Dahası, c-MYC'nin aşırı ekspresyonu, miR-23a ve miR-23b'nin transkripsiyonel inhibisyonu aracılığıyla mitokondriyal GLS'nin ekspresyonunu teşvik eder (38). Kanser hücrelerinde gerçekleşen bu adaptasyon makromolekül biosentezi-ne, sinyal yollarının düzenlemesine, kanser hücrelerinin çoğalmasına ve hayatta kalmasına yardım eden redoks homeostazını sürdürmesine önemli katkılar sunar (39). Gln, redoks homeostazında hayati bir role sahip olan ve kanser hücrelerinde bol miktarda bulunan bir antioksidan olan Glutatyon'un sentezi için de önemlidir (2). Gln metabolizmasının baskılanması, "in vivo" ve "in vitro" olarak tümör büyüme ve çoğalmasının engellenmesinde, hücre ölümünün uyarılmasında etkili olduğu kanıtlanmıştır (40). MM hücrelerinde Gln metabolizmasının tedavi amaçlı bir hedef olarak potansiyel rolü ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır (41). İnsan miyelom hücre hatları (HMCL), yüksek miktarda Gln kökenli amonyum (NH₄⁺) üretmesi MM hücrelerinin Gln'ye bağımlı olduğu hipotezini oluşturmaktadır (34). Glutaminolizin inhibisyonu, apoptozun indüklenmesinde etkilidir ve

bu nedenle Gln metabolizması MM'de olası bir tedavi için hedef olarak görülmektedir (42) (Şekil 1).

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan bir molekül olan L-asparajinaz, asparajinin ve Gln'nin hidrolizini kataliz eder (43). Ayrıca, aminoasitlerin azalmasına ve mTOR aktivitesinin baskılanmasına yol açmaktadır. L-asparajinaz, proteazom inhibitörü Bortezomib ile kombine edildiğinde, MM hücrelerinde sitotoksik etkileri artmaktadır (34). İkinci bir proteazom inhibitörü olan ve L-asparajinaz ile sinerjistik etki gösteren carfilzomib, güçlü bir anti-MM aktivitesine neden olur (44). Glutamin taşıyıcı SLC1a5 proteinini GPNA "L-y-glutamyl-p-nitroanilid" ve benzilserin ile baskılanması, Gln'nin hücre içine alınımı azaltır ve proliferasyonun azalmasına neden olur (40). ASCT2 inhibitörlerinin tedaviye yönelik olarak kullanılması; mTORC1 aktivitesinin baskılanması, hücre çoğalması, otofaji ve protein sentezindeki meydana getirdiği değişiklikler nedeniyle oldukça ilgi çekicidir (41). MYC proteininin transkripsiyonel aktivitesi, MM'nin ileri evrelerinde artar ve düşük sağkalım ile bağlantılıdır (42). Ayrıca MYC, Gln taşıyıcılarının ekspresyonunu artırarak ve glutaminoliz inhibitörlerini baskılayarak bu süreçte önemli rol oynamaktadır (45). Glutamin tüketimi c-MYC yoluyla onkometabolit olarak adlandırılan 2-hidroksiglutarat birikimine yol açmaktadır (45). Miyelom hücre hatlarında glutaminoliz inhibisyonu veya Gln açlığı, MYC'nin bozunumu ve apoptoz ile sonuçlanmaktadır. Glutaminazı inhibe eden "Compound 968" ile glutaminolizin inhibisyonu da MYC bozunmasına neden olur (Effenberger ve arkadaşları, 2017). MYC proteininin bozunması, CD47 ve PD-L1 "Programmed death-ligand 1" genlerinin anlatımlarını azaltarak anti-tümör immün cevabı arttırdığı rapor edilmektedir (46). Pre-klinik kanıtlara rağmen, 3BP, DCA, GLUT4 inhibitörü "Compound 20" ve GLS1 inhibitörü "Compound 968" gibi kanser metabolizmasını etkileyen ajanlarla ile MM hastalığı için herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, doxil "PEG-lipozomal doksorubisin" ve deksametazon ile birlikte L-asparajinaz üzerinde yapılan klinik deneyler Faz II aşamasındadır (10). Ayrıca, biosentez ve katabolizma yollarında umut verici ve ilginç hedefler gösteren folat yolu ve prolin metabolizması gibi MM'de araştırılması gereken daha fazla metabolik yollar vardır. MM hücrelerinin metabolik yollarını aydınlatmak ya da mevcut yolların işleyişini daha iyi anlamak yönünde yapılacak çalışmalar, yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine ve tedavide yeni alternatiflerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

MM'de Lipit Metabolizması ve Tedavi Yaklaşımları

Glukoz ve Gln metabolizmasındaki değişikliklerin yanı sıra, kanser hücrelerinin lipit metabolizmasının çeşitli aşamalarında da belirli bazı adaptasyonların olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır. Bu adaptasyonlar, membran-daki yapısal lipitlerin tedarik edilmesi, enerji homeostazına katkıda bulunan lipitlerin sentezi/yıkımı ve sinyal iletimi gibi

süreçler üzerinde etkili olabilir. Yapılan çalışmalarda, kanser hücrelerinin eksojen lipitlerin ve lipoproteinlerin alınımı veya endojen sentezini (de novo sentez) artırarak, aşırı bir lipit ve kolesterol bağımlılığına sahip olabilecekleri gösterilmiştir (47). Kanser hücrelerindeki artmış lipit ve kolesterol molekülleri, lipit damlacıklarında depolanır. Kanser hücrelerinde artmış lipit damlacıkları, bu hücrelerin saldırgan karakterinin bir belirteci olarak kabul edilir (48). Çalışmalar, Asetil-CoA karboksilaz (ACC) ve yağ asidi sentaz (FASN) ve aynı zamanda kolesterol sentezini destekleyen ATP-sitrat liyaz (ACLY) gibi lipojenik enzimlerin artan ifadesi, çoğu tümörde önemli bir fenotipik değişimi temsil eder. FASN aşırı ekspresyonu, kanser hastalarında kötü gidişatin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (49). Bununla birlikte, yağ asidi β -oksidasyonu (FAO); NADH, FADH₂, NADPH ve ATP gibi moleküllerin temel kaynağı olarak önemli bir role sahip olduğunu ve kanser hücrelerine sağkalım avantajı sağladığı da bilinmektedir (50). FAO'nun hız sınırlayıcı enzimi olarak, karnitin palmitoil transferaz 1 (CPT1) doğrudan FAO'yu kontrol eder ve böylece kanserin metabolik adaptasyonunu kolaylaştırır. Bu arada, CPT1 birçok hücrel sinyal yolu ile de bağlantı kurarak kanser patogeneğinde çok işlevli bir aracı olarak ön plana çıkar (51). Yağ asidi β -oksidasyonu, prostat adenokarsinomu ve difüz büyük B hücreli lenfoma gibi glikolitik olmayan tümörlerde baskın biyoenerjistik yol olarak kabul edilir. Kanser hücrelerinin FAO'ya bağımlılığı, glukoz ve oksijen yoksunluğunda daha da artmaktadır (49) (Şekil 1).

Wang ve arkadaşları, MM hastalarından alınan insan kemik iliği örneklerinde, sağlıklı donörlerden alınan periferik kan mononükleer hücrelere göre, yüksek FASN seviyeleri saptamışlardır. Yağ asidi β -oksidasyonu ve "de novo" yağ asidi sentez metabolizmasının inhibitörleri ile yapılan çalışmalar bu konuda öncü bilgiler sunmaktadır. Yağ asidi sentez enziminin seçici bir inhibitörü olan orlistat ve uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye transferini sağlayan CPT1A'nın inhibitörü etomoxir, MM hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (52,53). Ancak, sadece orlistatın uygulanması bu inhibisyonda daha başarılı olmuştur (54). Bu durum, MM hücrelerinde baskın olarak artmış "de novo" yağ asit sentezinin varlığına işaret etmektedir. Ancak araştırmacılar, bu iki inhibitörün kombine olarak uygulanmasının hücre çoğalmasını baskılanmasında tek başlarına uygulanmasından daha iyi anti-proliferatif etki sergilemişlerdir. Bu inhibitörlerin proliferasyon üzerindeki baskılayıcı etkisi, azalmış p21 protein seviyeleri ve fosforile edilmiş retinoblastoma protein seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, miyelom hücrelerinde bu inhibitörlerin glukoz kullanımını değiştirmediği tespit edilmiştir. Ayrıca, hücre canlılığını ve proliferasyonu önemli ölçüde azaltan orlistat, miyelom hücrelerinde bortezomib hassasiyetini önemli ölçüde arttırmaktadır (54). Ancak, bulgular FAO metabolizmasının inhibisyonunun, lösemi hücrelerinde apoptotik yolağı aktive etmek için farmakolojik bir hedef olabileceğine işaret et-

mektedir. Çünkü FAO inhibisyonu, lösemi hücrelerini bcl-2 inhibitörü olan ABT-737 tarafından uyarılan hücre ölümüne karşı hassaslaştırır (55). Yağ asidi sentez enziminin spesifik bir inhibitörü olan cerulenin kullanılarak MM hücrelerinde FASN'nin hedeflenmesi kuvvetli bir sitotoksiste yaratmaktadır. Araştırmacılar, bu inhibisyonun MM hücrelerinde JNK'ye bağımlı, apoptotik olmayan hücre ölümü ile bağlantılı olan Grp78/IRE1a/JNK yolunun uyarılmasıyla ER stresine neden olduğunu göstermişlerdir (56). Ayrıca, Miyelom hücre hatlarına ACC inhibitörü olan TOFA "5-tetradecyloxy-2-furoic acid" nın proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (57).

MM patofizyolojisinin, kemik iliği mikroçevresi ile güçlü bir şekilde etkileşimde olduğu bilinmektedir (58). MM hücreleri ve kemik iliği mikroçevresi arasındaki etkileşimler, hücrelerdeki metabolik reaksiyonlar üzerinde etkili olur. Kemik iliği adipositleri, MM hücrelerinin etkileşim içinde oldukları stromal hücre tiplerinden biridir ve trigliserit depolarından yağ asitlerini üreterek tümör hücrelerinin yağ asidi tedarikine katkıda bulunur. Ayrıca, kemik iliği adipoz dokusunun MM hücrelerinin metastazını ve ilaç direnci geliştirmelerini desteklediği bilinmektedir (59). Son yıllarda araştırmacılar kemik iliği adipoz dokusu ile MM arasındaki mekanik ilişkiyi keşfetmeye başlamıştır. Henüz yeni olan bu araştırmaların pre-klinik verileri kemik iliği adipoz dokusunun hedeflenmesinin etkili bir kanser tedavisi olabileceğini göstermektedir. Metastatik yumurtalık (over) hücrelerinin omentumu kolonize etmesinin ardından bu hücreler tümör çoğalması için enerji olarak kullanılan lipitleri sağlamak için adipositleri uyarır. "Omental caking" olarak adlandırılan bu süreç yumuşak ve esnek omentumu az miktarda adiposit içeren daha katılaşmış bir yapıya dönüştürür (60). Aynı süreç, yağ bakımından zengin kemik iliğinde de meydana gelir ve MM hücrelerinde yakıt değişimini sağlayarak enerji için yağ asitlerinin kullanımı uyarır (59). Kemik iliği yağ dokusu pek çok farklı yönden MM'nin büyüme ve ilerleyişini etkileyebilir. Kemik iliği adipositleri MM hücreleri için hem enerji hem de sinyal kaynağıdır. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-15 gibi pek çok sitokin yoluyla MM hücrelerinde proliferasyonun yanında, immün sistemden kaçışı, hücre göçünü ve ilaç direncini destekler. Buna karşılık, adipoz doku kaynaklı adiponektinin PKA/AMP sinyal yolağı üzerinden hücre ölümüne neden olabilir. Adipoz dokunun MM üzerindeki bu farklı etkilerinden dolayı lipit metabolizmasının MM'ye kesin etkileri tam olarak şekillenememiştir. Örneğin; obezite artmış MM riski ile uyumlu olmasına rağmen, bir çalışmada obez hastaların, obez olmayan hastalara kıyasla yüksek doz Melphalan ve hematopoetik kök hücre nakli sonrası daha fazla sağkalım gösterdiği tespit edilmiştir (61). Miyelomun başlaması, ilerlemesi, nüksetmesi ve ilaç direnci ile mücadelede kemik iliği adipoz dokusunun ve kemik iliği adipoz doku kaynaklı faktörlerin hedeflenmesinin tedavi potansiyeli oldukça yüksektir. Bunlardan biri adipojenik farklılaşmayı baskılayan Wnt sinyal yolağının inhibisyonudur. Bir Wnt inhibitörü olan Sklerostin'in,

MM hastalarında kemik iliği adipoz dokusunu azaltarak MM hücrelerinin kolonileşmesi için gereken mikroçevreye zarar verdiği saptanmıştır (62). Kemik iliğinde lipit seviyelerini, oranlarını ve içeriğini değiştirmek MM tedavisi için bir yaklaşım olarak görülebilir. Abdi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Omega-3 yağ asitlerinin normal periferik mononükleer hücrelerin canlılığını etkilemeden pre-klinik olarak MM hücrelerinde apoptozu arttırdığını göstermişlerdir. Bu yağ asitleri, NFκB, Notch ve Wnt dahil olmak üzere pek çok sinyal yolağını düzenlemiş ve ayrıca mitokondriyal bozulma ve kaspaz-3 aktivasyonu ile apoptozu tetiklemiştir (63). MM hücrelerinde “de novo” lipit sentezi, lipit metabolizmasına yönelik önemli bir adaptasyon olarak öne çıkmasına rağmen, kemik iliği adipoz dokusunun tedarik ettiği yağ asitleriyle MM hücrelerinde β-oksidasyonu desteklediğine ilişkin çalışmalar da mevcuttur. Dolayısıyla bu durum, MM hücrelerinin metabolik ihtiyaçlarına bağlı olarak, hücrelerin lipit metabolizması adaptasyonları arasında geçiş yapabileceği yönünde ipuçları vermektedir.

SONUÇ

Günümüzde, spesifik onkogen ve tümör baskılayıcı genlerin doğrudan Warburg etkisi ve diğer pek çok metabolik adaptasyonu düzenlediği yapılan çalışmalardan anlaşılmaktadır. Bu adaptif metabolik değişikliklerin tümörün başlatılması ve ilerlemesinde gerekli olup olmadığını ve farklı kanser türlerinde hangi gereksinimlere cevaben metabolik adaptasyonlar arasında geçişler sağlandığını anlamak, kanser metabolizması ile ilgili çalışmaların önemli bir hedefi olmaktadır. Kanser hücrelerinin özellikle glukoz ve glutamin metabolizmasındaki özgün adaptasyonlar tedavi için iyi bir hedefdir. MM’de bu metabolik adaptasyonları hedef alan çalışmaların başarılı sonuçları umut vaat eden niteliktedir. Bu çalışmalarda kullanılan pek çok inhibitörün normal hücrelerde toksik etkiler oluşturmaması, bu ajanların gelecekte ilaç tedavisi için büyük bir potansiyel taşıdıklarına işaret etmektedir. MM’de, “de novo” lipit sentezinde artış görülmesine rağmen, hücrelerin bu adaptasyona da glutamin gibi evrensel olarak bağlı olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. MM’de, proliferasyon ve metastaz için gerekli olan yağ asitleri hastalığın ilk evrelerinde “de novo” sentez ile sağlansa da ilerleyen evrelerde kemik iliği mikroçevresindeki adipoz dokudan eksojen olarak tedarik edildiği anlaşılmaktadır. Ancak, MM’de yağ asidi metabolizmasının ve bu metabolik yolların inhibe edilmesinin terapötik faydaları hakkında bilgi birikimi oldukça sınırlıdır. Bu konuda yeni çalışmalar yapılarak elde edilecek bilgiler, MM’de lipit metabolizması hedef alınarak tasarlanacak yeni çalışmalar oldukça önem taşımaktadır. Diğer pek çok kanser türünde olduğu gibi MM’de de glukoz, glutamin ve lipit metabolizmasını hedef alan çalışmalar, çok daha başarılı ve güvenli yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin hazırlayacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

KAYNAKLAR

1. Brand RA. Biographical Sketch: Otto Heinrich Warburg, PhD, MD. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2831-2.
2. Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pagés M, Pestell RG, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:11-31.
3. Shaw RJ. Glucose metabolism and cancer. *Curr Opin Cell Biol*. 2006;18:598-608.
4. Hay N. Reprogramming glucose metabolism in cancer: can it be exploited for cancer therapy? *Nat Rev Cancer*. 2016;16:635-49.
5. Dang CV. A metabolic perspective of Peto’s paradox and cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370.
6. Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:85-95.
7. Rasche L, Kortüm KM, Raab MS, Weinhold N. The impact of tumor heterogeneity on diagnostics and novel therapeutic strategies in multiple myeloma. *Int J Mol Sci*. 2019;20.
8. Szalat R, Munshi NC. Novel agents in multiple myeloma. *Cancer J* 2019;25:45-53.
9. Zamagni E, Tacchetti P, Cavo M. Imaging in multiple myeloma: How? When? *Blood*. 2019;133:644-651.
10. El Arfani C, De Veirman K, Maes K, De Bruyne E, Menu E. Metabolic features of multiple myeloma. *Int J Mol Sci*. 2018;19. pii: E1200.
11. Masarwi M, DeSchiffart A, Ham J, Reagan MR. Multiple myeloma and fatty acid metabolism. *JBMR Plus*. 2019;3:e10173.
12. Matsumoto T, Jimi S, Migita K, Takamatsu Y, Hara S. Inhibition of glucose transporter 1 induces apoptosis and sensitizes multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents. *Leuk Res*. 2016;41:103-10.
13. McBrayer SK, Cheng JC, Singhal S, Krett NL, Rosen ST, Shanmugam M. Multiple myeloma exhibits novel dependence on GLUT4, GLUT8, and GLUT11: implications for glucose transporter-directed therapy. *Blood*. 2012;119:4686-97.
14. Joost HG, Thorens B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members (review). *Mol Membr Biol*. 2001;18:247-56.
15. Wang J, Ye C, Chen C, Xiong H, Xie B, Zhou J, et al. Glucose transporter GLUT1 expression and clinical outcome in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:16875-16886.
16. Wei C, Bajpai R, Sharma H, Heitmeier M, Jain AD, Matulis SM, et al. Development of GLUT4-selective antagonists for multiple myeloma therapy. *Eur J Med Chem*. 2017;139:573-586.
17. Wuillème-Toumi S, Robillard N, Gomez P, Moreau P, Le Gouill S, Avet-Loiseau H, et al. Mcl-1 is overexpressed in multiple myeloma and associated with relapse and shorter survival. *Leukemia*. 2005;19:1248-52.

18. Hresko RC, Hruz PW. HIV protease inhibitors act as competitive inhibitors of the cytoplasmic glucose binding site of GLUTs with different affinities for GLUT1 and GLUT4. *PLoS One*. 2011;6:e25237.
19. Dalva-Aydemir S, Bajpai R, Martinez M, Adekola KU, Kandela I, Wei C, et al. Targeting the metabolic plasticity of multiple myeloma with FDA-approved ritonavir and metformin. *Clin Cancer Res*. 2015;21:1161-71.
20. Fontaine E. Metformin-induced mitochondrial complex I inhibition: facts, uncertainties, and consequences. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:753.
21. Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. Hexokinase II: cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria. *Oncogene*. 2006;25:4777-86.
22. Patra KC, Wang Q, Bhaskar PT, Miller L, Wang Z, Wheaton W, et al. Hexokinase 2 is required for tumor initiation and maintenance and its systemic deletion is therapeutic in mouse models of cancer. *Cancer Cell*. 2013;24:213-28.
23. Majkowska-Skrobek G, Augustyniak D, Lis P, Bartkowiak A, Gonchar M, Ko YH, et al. Killing multiple myeloma cells with the small molecule 3-bromopyruvate: implications for therapy. *Anticancer Drugs*. 2014;25:673-82.
24. Berthe A, Zaffino M, Muller C, Foulquier F, Houdou M, Schulz C, et al. Protein N-glycosylation alteration and glycolysis inhibition both contribute to the antiproliferative action of 2-deoxyglucose in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;171:581-91.
25. Schibler J, Tomanek-Chalkley AM, Reedy JL, Zhan F, Spitz DR, Schultz MK, et al. Mitochondrial-targeted decyl-triphenylphosphonium enhances 2-deoxy-d-glucose mediated oxidative stress and clonogenic killing of multiple myeloma cells. *PLoS One* 2016;11:e0167323.
26. Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, Ramanathan A, Gerszten RE, Wei R, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature*. 2008;452:230-3.
27. Mazurek S, Boschek CB, Hugo F, Eigenbrodt E. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin Cancer Biol*. 2005;15:300-8.
28. David CJ, Manley JL. Alternative pre-mRNA splicing regulation in cancer: pathways and programs unhinged. *Genes Dev*. 2010;24:2343-64.
29. Olson KA, Schell JC, Rutter J. Pyruvate and metabolic flexibility: illuminating a path toward selective cancer therapies. *Trends Biochem Sci*. 2016;41:219-30.
30. He Y, Wang Y, Liu H, Xu X, He S, Tang J, et al. Pyruvate kinase isoform M2 (PKM2) participates in multiple myeloma cell proliferation, adhesion and chemoresistance. *Leuk Res*. 2015;39:1428-36.
31. Gu Z, Xia J, Xu H, Frech I, Tricot G, Zhan F, et al. NEK2 promotes aerobic glycolysis in multiple myeloma through regulating splicing of pyruvate kinase. *J Hematol Oncol*. 2017;10:17.
32. Fujiwara S, Wada N, Kawano Y, Okuno Y, Kikukawa Y, Endo S, et al. Lactate, a putative survival factor for myeloma cells, is incorporated by myeloma cells through monocarboxylate transporters 1. *Exp Hematol Oncol*. 2015;4:12.
33. Walters DK, Arendt BK, Jelinek DF. CD147 regulates the expression of MCT1 and lactate export in multiple myeloma cells. *Cell Cycle*. 2013;12:3175-83.
34. Bolzoni M, Chiu M, Accardi F, Vescovini R, Airoldi I, Storti P, et al. Dependence on glutamine uptake and glutamine addiction characterize myeloma cells: a new attractive target. *Blood*. 2016;128:667-79.
35. Le A, Lane AN, Hamaker M, Bose S, Gouw A, Barbi J, et al. Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. *Cell Metab*. 2012;15:110-21.
36. Yang L, Veneti S, Nagrath D. Glutaminolysis: a hallmark of cancer metabolism. *Annu Rev Biomed Eng*. 2017;19:163-94.
37. Dong W, Keibler MA, Stephanopoulos G. Review of metabolic pathways activated in cancer cells as determined through isotopic labeling and network analysis. *Metab Eng*. 2017;43:113-24.
38. Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, Lee YS, Kita K, Ochi T, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature*. 2009;458:762-5.
39. Jin L, Alesi GN, Kang S. Glutaminolysis as a target for cancer therapy. *Oncogene*. 2016;35:3619-25.
40. Chen L, Cui H. Targeting glutamine induces apoptosis: a cancer therapy approach. *Int J Mol Sci*. 2015;16:22830-55.
41. Giuliani N, Chiu M, Bolzoni M, Accardi F, Bianchi MG, Toscani D, et al. The potential of inhibiting glutamine uptake as a therapeutic target for multiple myeloma. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21:231-34.
42. Effenberger M, Bommert KS, Kunz V, Kruk J, Leich E, Rudelius M, et al. Glutaminase inhibition in multiple myeloma induces apoptosis via MYC degradation. *Oncotarget*. 2017;8:85858-67.
43. Muller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1998;28:97-113.
44. Minetto P, Soncini D, Cagnetta A, Guolo F, Retali V, Rivoli G, et al. Glutamine-dependence targeting by asparaginase significantly increases anti-myeloma activity of proteasome inhibitors. *Blood*. 2017;130 (Suppl 1).
45. Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, Sayed N, Zhang XY, Pfeiffer HK, et al. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:18782-7.
46. Casey S, Tong L, Li Y, Do R, Walz S, Fitzgerald KN, et al. MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1. *Science*. 2016;352:227-31.
47. Ray U, Roy SS. Aberrant lipid metabolism in cancer cells-the role of oncolipid-activated signaling. *FEBS J*. 2018;285:432-43.
48. Qiu B, Ackerman D, Sanchez DJ, Li B, Ochocki JD, Grazioli A, et al. HIF2alpha-dependent lipid storage promotes endoplasmic reticulum homeostasis in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Discov*. 2015;5:652-67.
49. Beloribi-Djefafliia S, Vasseur S, Guillaumond F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells. *Oncogenesis*. 2016;5:e189.
50. Carracedo A, Cantley LC, Pandolfi PP. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight. *Nat Rev Cancer*. 2013;13:227-32.
51. Qu Q, Zeng F, Liu X, Wang QJ, Deng F. Fatty acid oxidation and carnitine palmitoyltransferase I: emerging therapeutic targets in cancer. *Cell Death Dis*. 2016;7:e2226.
52. Kridel SJ, Axelrod F, Rozenkrantz N, Smith J. Orlistat is a novel inhibitor of fatty acid synthase with antitumor activity. *Cancer Res*. 2004;64:2070-5.
53. Abozguia K, Clarke K, Lee L, Frenneaux M. Modification of myocardial substrate use as a therapy for heart failure. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:490-8.
54. Tirado-Vélez JM, Joumady I, Sáez-Benito A, Cózar-Castellano I, Perdomo G. Inhibition of fatty acid metabolism reduces human myeloma cells proliferation. *PLoS One*. 2012;7:e46484.

55. Velez J, Pan R, Lee JT, Enciso L, Suarez M, Duque JE, et al. Biguanides sensitize leukemia cells to ABT-737-induced apoptosis by inhibiting mitochondrial electron transport. *Oncotarget*. 2016;7:51435-49.
56. Okawa Y, Hideshima T, Ikeda H, Raje N, Vallet S, Kiziltepe T, et al. Fatty acid synthase is a novel therapeutic target in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2008;141:659-71.
57. Medina EA, Oberheuer K, Polusani SR, Ortega V, Velagaleti GV, Oyajobi BO, et al. PKA/AMPK signaling in relation to adiponectin's antiproliferative effect on multiple myeloma cells. *Leukemia*. 2014;28:2080-9.
58. Counihan JL, Grossman EA, Nomura DK. Cancer metabolism: current understanding and therapies. *Chem Rev*. 2018;118:6893-923.
59. Falank C, Fairfield H, Reagan MR. Signaling interplay between bone marrow adipose tissue and multiple myeloma cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:67.
60. Clark R, Krishnan V, Schoof M, Rodriguez I, Theriault B, Chekmareva M, et al. Milky spots promote ovarian cancer metastatic colonization of peritoneal adipose in experimental models. *Am J Pathol*. 2013;183:576-91.
61. Nagata Y, Ishizaki I, Waki M, Ide Y, Hossen MA, Ohnishi K, et al. Palmitic acid, verified by lipid profiling using secondary ion mass spectrometry, demonstrates anti-multiple myeloma activity. *Leuk Res*. 2015;39:638-45.
62. Eda H, Santo L, Wein MN, Hu DZ, Cirstea DD, Nemani N, et al. Regulation of sclerostin expression in multiple myeloma by Dkk-1: A potential therapeutic strategy for myeloma bone disease. *J Bone Miner Res*. 2016;31:1225-34.
63. Abdi J, Garssen J, Faber J, Redegeld FA. Omega-3 fatty acids, EPA and DHA induce apoptosis and enhance drug sensitivity in multiple myeloma cells but not in normal peripheral mononuclear cells. *J Nutr Biochem*. 2014;25:1254-62.