

前列腺癌“劫持”肿瘤相关成纤维细胞通过外泌体 *MALAT1* 调控糖代谢重编程的机制研究

李 筱^{1,2}, 王祖恒^{2,3}, 韦春梦^{2,3}, 鲁文浩², 周荣斌², 王富博^{1,2,3}

(1. 广西医科大学生命科学研究院, 南宁 530021; 2. 广西医科大学基因组与个体化医学中心 广西基因组与个体化医学重点实验室 广西基因组与个体化医学协同创新中心, 南宁 530021; 3. 广西医科大学第一医院, 南宁 530021)

摘要 目的:阐明外泌体转移性肺腺癌相关转录因子1(*MALAT1*)介导的前列腺癌(PCa)细胞与癌相关成纤维细胞(CAFs)间相互作用,探究 CAFs来源的外泌体 *MALAT1*在PCa糖代谢重编程中的作用及其机制。**方法:**分析肿瘤基因组图谱(TCGA)资料,探讨 *MALAT1*在多种肿瘤中的表达模式,尤其是其与PCa的临床关联性。运用单细胞RNA测序(scRNA-seq)及相关技术,研究 *MALAT1*在介导PCa细胞与CAFs之间相互作用的机制。过表达CAF细胞中的 *MALAT1*,提取上清外泌体,并与PCa细胞共培养,通过RNA纯化的染色质分离—质谱(ChIRP-MS)等方法,研究外泌体 *MALAT1*在PCa进展中的功能及作用机制。**结果:**利用TCGA数据集进行分析,观察到 *MALAT1*与前列腺腺癌、乳腺浸润癌、胆管癌等多种肿瘤恶性程度相关,且与PCa不良预后相关。scRNA-seq分析显示,PCa肿瘤微环境细胞中的CAF不仅存在PCa分子标记物KLK3,而且 *MALAT1*在CAF中的表达显著高于PCa细胞,提示PCa细胞能够“驯化”CAF,并通过CAF中 *MALAT1*促进PCa进展。进一步地,共培养和ChIRP-MS实验发现外泌体 *MALAT1*通过与PCa糖代谢关键酶的直接结合调控PCa的能量代谢。ChIRP-MS和RNA-seq联合分析发现外泌体 *MALAT1*能够与4个糖酵解关键基因(*GPI*、*ALDOC*、*PGK1*、*ALDOA*)直接结合,从而调控PCa细胞的糖代谢重编程。**结论:**PCa细胞能够“驯化”CAF,并通过CAF释放外泌体 *MALAT1*直接作用于PCa糖酵解关键分子,从而调控糖代谢重编程加速PCa发展。

关键词 前列腺癌;肿瘤相关成纤维细胞;转移性肺腺癌相关转录因子1;外泌体;糖代谢重编程

中图分类号:R737.25 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)06-0863-07

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.06.011

Mechanism of prostate cancer “hijacking” cancer-associated fibroblasts to regulate glucose metabolic reprogramming via exosomal *MALAT1*

LI Xiao^{1,2}, WANG Zuheng^{2,3}, WEI Chunmeng^{2,3}, LU Wenhao², ZHOU Rongbin², WANG Fubo^{1,2,3}. (1. Life Sciences Institute, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Center for Genomic and Individualized Medicine, Guangxi Medical University, Guangxi Key Laboratory of Genomic and Individualized Medicine, Guangxi Genomic and Individualized Medicine Collaborative Innovation Center, Nanning 530021, China; 3. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract Objective: To elucidate the interaction between prostate cancer (PCa) cells and cancer-associated fibroblasts (CAF) mediated by exosomal metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (*MALAT1*), and to explore the role and mechanism of CAFs-derived exosomal *MALAT1* in the glucose metabolic reprogramming of PCa. **Methods:** The Cancer Genome Atlas (TCGA) data were analyzed to explore the expression pattern of *MALAT1* in a variety of tumors, especially its clinical association with PCa. Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) and related technologies were used to investigate the mechanism of *MALAT1* in mediating the interaction between PCa cells and CAFs. *MALAT1* was overexpressed in CAFs cells, supernatant exosomes were extracted and co-cultured with PCa cells, and the function and mechanism of action of exosomal *MALAT1* in the

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目资助(No.82372828)

[通信作者] 王富博, E-mail: wangfubo@gxmu.edu.cn

[收稿日期] 2024-05-11

progression of PCa were investigated by comprehensive identification of RNA-binding proteins by mass spectrometry (ChIRP-MS) and other methods. **Results:** Using the TCGA dataset, it was observed that *MALAT1* was associated with the malignancy degree of various tumors, including prostate adenocarcinoma, breast invasive carcinoma and bile duct carcinoma, as well as with the poor prognosis of PCa. The scRNA-seq analysis showed that not only did *KLK3*, a molecular marker of PCa, exist in the CAFs in the PCa tumor microenvironment, but also the expression of *MALAT1* was significantly higher in CAFs than in PCa cells, suggesting that PCa cells were able to “domesticate” CAFs and promote PCa progression through the *MALAT1* in CAFs. Furthermore, co-culture and ChIRP-MS experiments revealed that exosomal *MALAT1* regulated the energy metabolism of PCa through direct binding to key enzymes of PCa glucose metabolism, and the combined analysis of ChIRP-MS and RNA-seq revealed that exosomal *MALAT1* could directly bind to four key glycolytic genes (*GPI*, *ALDOC*, *PGK1*, *ALDOA*) to regulate the glucose metabolic reprogramming of PCa cells. **Conclusion:** PCa cells are able to “domesticate” CAFs and directly act on key PCa glycolytic molecules through the release of the exosomal *MALAT1* from CAFs, thereby regulating glucose metabolic reprogramming and accelerating PCa development.

Keywords prostate cancer; cancer-associated fibroblasts; *MALAT1*; exosome; glucose metabolic reprogramming

前列腺癌(prostate cancer, PCa)全球癌症患病率排名第二、致死率排在第五^[1]。我国PCa患者初诊多为中晚期,5年生存率仅58%^[2]。因此,我们亟需研究PCa进展的关键分子机制,以提高我国PCa的防治水平。与绝大多数癌症不同,PCa的供能并不是典型的“Warburg效应”,细胞依靠糖酵解来完成能量代谢。而PCa发生初期,糖酵解供能占比反而下降^[3-4],有学者将此种PCa糖代谢模式称为“逆Warburg效应”^[5]。而随着PCa的进展,PCa的“有氧糖酵解潜能”则进一步激发,供能向“Warburg效应”转变。因此,“糖代谢重编程”在PCa进展中起着重要作用。然而,PCa中“糖代谢重编程”是由何种分子机制调控尚未阐明。在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中,癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是乳腺癌、PCa等多种癌症类型的主要成分^[6-8]。外泌体的分泌是CAFs影响癌细胞行为的重要途径^[9-10]。转移性肺腺癌相关转录因子1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, *MALAT1*)可以调节肿瘤发展的多个步骤,其诊断和预后意义已在多种癌症中得到证实^[11]。然而,*MALAT1*参与PCa“糖代谢重编程”的功能机制尚不完全清楚。因此,本研究目的在于探究CAFs来源的外泌体*MALAT1*通过调控PCa的糖代谢重新调整来加速其进展的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入项目组前期完成的13例PCa样本^[12]以及3例正常前列腺组织样本^[13]的单细胞转录组数据,纳入项目组前期完成的31例PCa以及17例良性前列腺增生(BPH)患者血清外泌体RNA测序(RNA-seq)数据。所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 肿瘤基因组图谱(TCGA)数据下载与分析

TCGA资料库获取PCa及其他32种常见恶性肿瘤患者的基因表达数据。数据整理后,利用统计学方法分析信使RNA(messenger RNA, mRNA)的表达水平。利用R软件(版本4.3.1)中的“ggplot2”库来展现分析结果的可视化处理。

1.2.2 单细胞转录组数据分析 利用Seurat(版本4.1.0)的R包进行单细胞RNA序列数据的处理,并对SCTransform、RunPCA、RunUMAP等功能进行规范化、降维聚类等,使用Harmony(版本1.0)R包来消除样本间的批量影响。

1.2.3 原代培养CAFs 在37℃条件下,使用1.5 mg/mL浓度的Ⅰ型胶原酶、Ⅲ型胶原酶和透明质酸酶(供应商为Sigma Aldrich),将组织在含10% FBS的DMEM培养液中消化2~3 h。之后,在室温下孵育5 min,并将含有大量基质细胞的上清液转移到新

的试管中。离心后收集基质部分,获得 CAFs。采用抗成纤维细胞特异性蛋白的磁激活细胞分选来纯化 CAFs。在含有 10% FBS 的 DMEM 中培养 CAFs,通过流式细胞仪分析和免疫荧光染色验证 CAFs 的纯度。

1.2.4 共培养技术 CAFs 细胞的上清外泌体与 PCa 细胞进行混合培养,以研究其对细胞增殖、迁移、侵袭和克隆形成的作用。通过超速离心法提取细胞上清液中的外泌体(4 ℃ 下 500 r/min,离心 15 min; 12 000 r/min,离心 45 min; 110 000 r/min,离心 2 h),离心完成后,沉淀重悬于 4 ℃ 去 RNA 酶水中,0.22 μm 过滤柱过滤,110 000 r/min,离心 1 h 取沉淀。

1.2.5 RNA 纯化的染色质分离—质谱分析(comprehensive identification of RNA-binding proteins by mass spectrometry analysis, ChIRP-MS) 采用 C4-2B 细胞,细胞在原位进行甲醛可逆交联,随后用生物素标记的 RNA anti-sense 进行杂交。通过强变性条件洗去非特异结合蛋白后,得到 RNA 结合蛋白,采用液相色谱与串联质谱联用鉴定和定量分析。构建目标 RNA 的相互作用蛋白谱(与目标 RNA 特异性相互作用的蛋白在两组间具有显著差异,非特异相互作用蛋白在两组间比例接近 1:1)。

1.2.6 转录组测序 过表达 C4-2B 细胞中的 *MALAT1*,对过表达的 C4-2B 细胞和对照的 C4-2B 细胞进行质控。构建文库,包括富集 mRNA;打断 mRNA;mRNA 为模板,先后合成两条 cDNA 链,对 cDNA 进行纯化;对双链 cDNA 进行修饰并选择片段大小。PCR 对文库质控,上机测序。

1.3 统计学方法

通过 Seurat R 的 FindAllMarkers 函数分析亚群特异性差异基因,PCa 特异分子 AR、KLK3、FOLH1 在 PCa 和正常前列腺组织以及各种细胞类型的表达模式使用单细胞 RNA 检测的规范数据进行比较,采用 Wilcoxon 秩和检验进行统计学比较,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *MALAT1* 在多种肿瘤中表达上调,且与 PCa 临床进展有关

利用 TCGA 数据集对 33 种典型恶性肿瘤组织中 *MALAT1* 的表达进行分析,在包括乳腺浸润癌(breast invasive carcinoma, BRCA)、胆管癌(cholangio carcinoma, CHOL)、前列腺腺癌(prostate adenocarcinoma, PRAD)在内的多种癌症组织中 *MALAT1* 表达均上调,并且具有统计学差异(均 $P < 0.05$),见图 1A。

同时,非配对样本研究发现 *MALAT1* 表达水平在 PCa 组织较正常组织显著上调($P < 0.001$),见图 1B。*MALAT1* 表达与 PCa 临床相关性分析显示,PCa 临床 T 分期中 *MALAT1* 表达均较正常显著上调(均 $P < 0.05$),见图 1C。*MALAT1* 在 PCa 病理 T 分期中表达量均较正常显著上调(均 $P < 0.05$),见图 1D。在 PCa 患者中,发生淋巴结转移者 *MALAT1* 表达量显著上调($P < 0.001$),见图 1E。而发生远处转移者未见明显上调,这可能与发生远处转移的患者数量较少,仅 3 例带来的偏倚有关(图 1F)。在 Gleason 评分 > 7 分的 PCa 患者中, *MALAT1* 表达显著升高(均 $P < 0.05$),见图 1G。此外, *MALAT1* 高表达者,术后更易发生残余肿瘤($P < 0.01$),见图 1H。无进展间隔期(progression-free interval, PFI)更短($P < 0.001$),见图 1I。上述结果说明, *MALAT1* 在多种肿瘤发生过程中发挥作用,且与 PCa 发生发展相关。

2.2 单细胞转录组测序揭示 PCa 细胞“驯化” CAFs

本文对 13 例 PCa 样本和 3 例正常前列腺组织的单细胞 RNA 测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)发现,PCa 细胞可通过外泌体“驯化”淋巴结转移微环境,进而促进肿瘤发展。基于此,本研究对测序数据进行 scRNA-seq 分析(图 2A~图 2B)发现, CAFs 中显著高表达 PCa 特异分子为 KLK3,但 CAFs 不表达 PCa 特异分子为 AR、FOLH1(图 2C~图 2E)。该结果表明,PCa 细胞具有“驯化” CAFs 的能力。

2.3 PCa“劫持” CAFs 通过分泌外泌体 *MALAT1* 发挥生物学功能

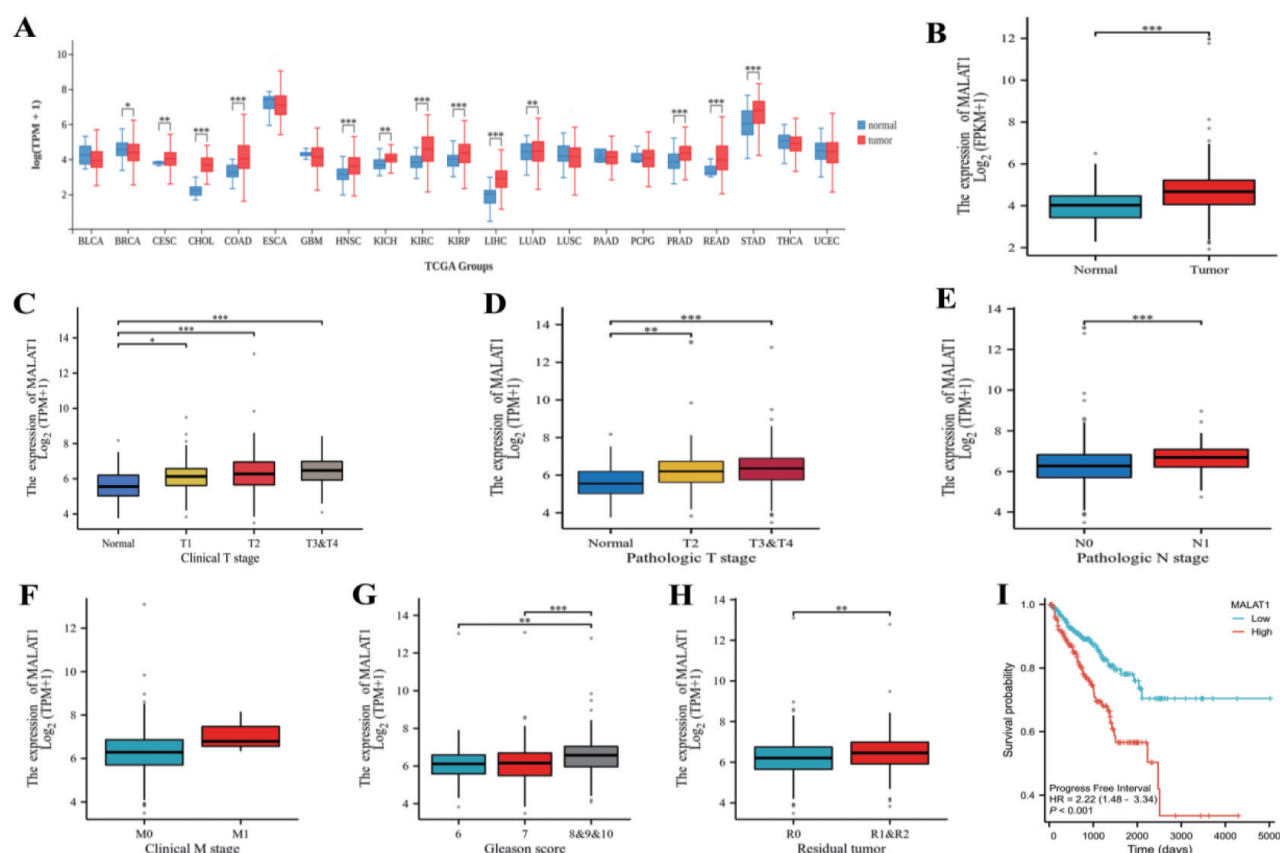
对单细胞转录组数据进行分析,研究结果表明,PCa 肿瘤微环境细胞中的 CAFs 不仅存在 PCa 分子标记物 KLK3,而且 *MALAT1* 在 CAFs 中的表达水平高于 PCa 细胞。进一步分析发现, CAFs 中高表达 *MALAT1*(图 3A~图 3B),并且 CAFs 高表达 KLK3(图 3C)。血清外泌体测序发现,外泌体为圆形或椭

圆形膜状囊泡(图3D),纳米颗粒跟踪分析(NTA)揭示了分离的外泌体的大小分布和浓度(图3E), *MALAT1*在PCa中表达水平显著高于健康对照($P < 0.0001$),图3F。以上研究结果表明PCa,细胞可能“挟持”CAF,并通过CAF分泌的 *MALAT1* 促进PCa的发展。

2.4 外泌体 *MALAT1* 与糖代谢关键酶的直接结合调控PCa的能量代谢

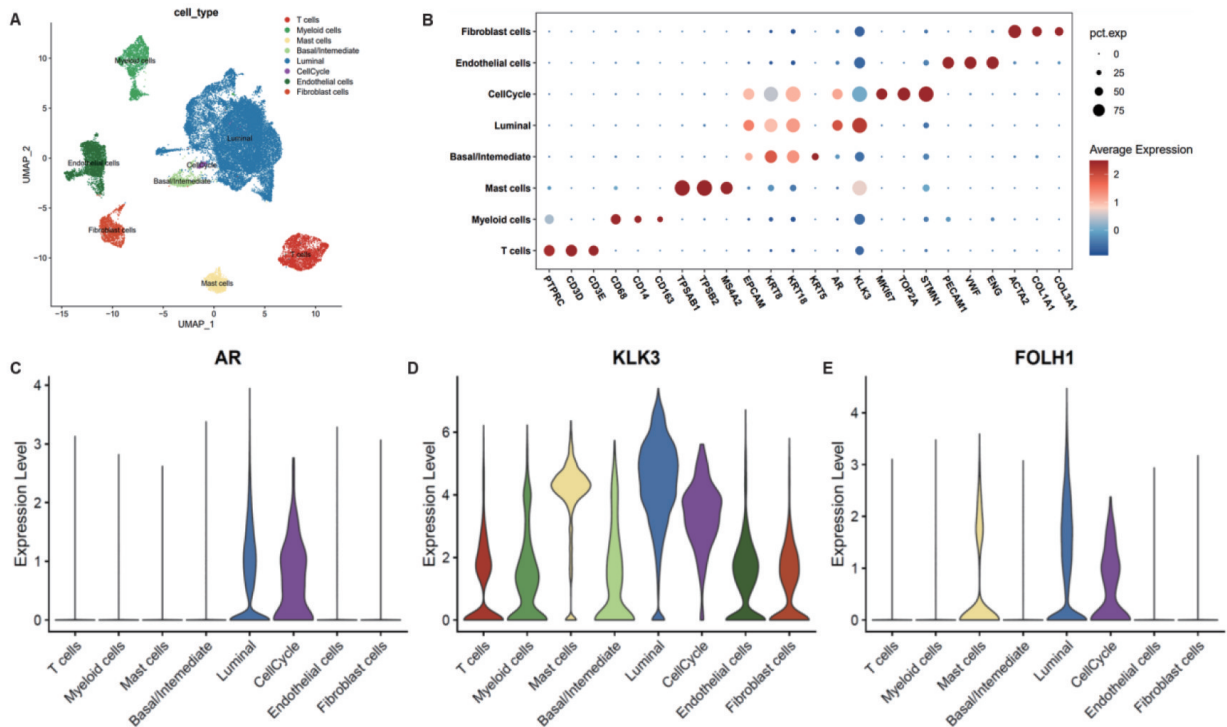
将外泌体 *MALAT1* 与C4-2B细胞共培养,通过ChIRP-MS技术筛选出PCa细胞中的 *MALAT1* 互作蛋白。研究结果表明, *MALAT1* 直接相互作用的蛋白质在PCa组织的碳素代谢、氧化磷酸化作用、柠檬酸循环及丙酮酸代谢过程中显著富集,表明外泌体 *MALAT1* 通过与PCa糖代谢关键酶的结合调节PCa的能量代谢(图4A~图4C)。探索 *MALAT1* 与糖解

酶基因间的关联性发现, *MALAT1* 表达量与 *HK3*、*PFKM*、*GAPDHS*、*GAPDH*、*PKLR*、*LDHAL6B*、*SLC2A3*、*GPI*、*ALDOA*、*ALDOB*、*ENO1*、*ENO2*、*ENO3*存在相关性(图4D)。分析同一基因在不同样本(*MALAT1*从低表达至高表达)中的表达情况以及糖酵解酶基因在同一样本(*MALAT1*表达相同)中的表达情况,本研究发现 *MALAT1* 与 *HK3*、*PFKM*、*GAPDHS*、*PKLR*、*LDHAL6B*、*SLC2A3*、*GPI*、*ALDOA*、*ALDOB*、*ENO2*、*ENO3*等存在共表达关系(图4E)。随后,我们在C4-2B细胞中过表达 *MALAT1* 基因,而后将过表达的C4-2B细胞及未处理的细胞进行转录组测序,与上述CHIRP-MS结果联合分析后发现4个糖酵解相关的基因,即 *ALDOA*、*ALDOC*、*PGK1*及 *GPI*。以上结果为外泌体 *MALAT1* 参与PCa发生进展的分子机制研究奠定基础。



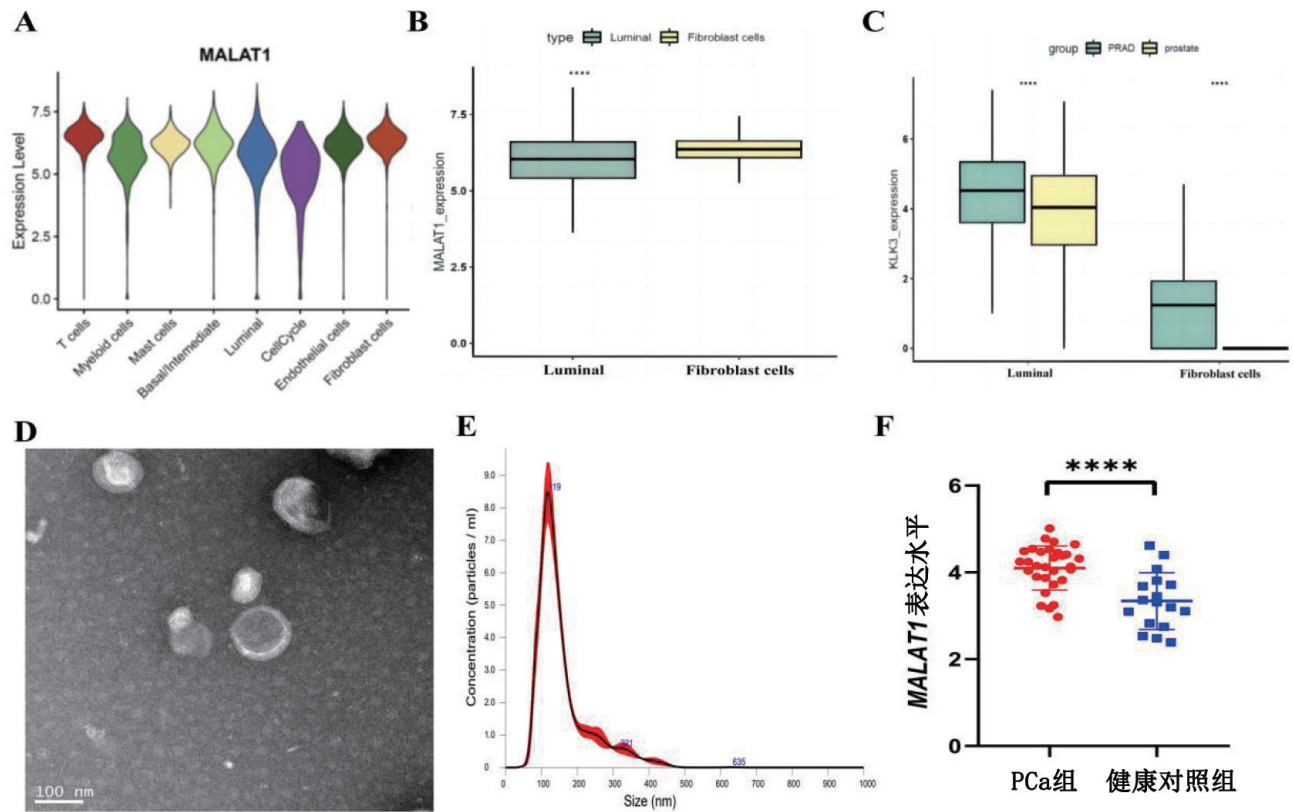
A: *MALAT1*在33种肿瘤正常组织和肿瘤中的表达差异;B:非配对样本中,PCa组织与正常组织 *MALAT1*的表达水平;C~H: *MALAT1*在PCa不同临床T分期(C)、病理T分期(D)、病理N分期(E)、临床M分期(F)、Gleason评分(G)、不同残余肿瘤(H)的表达水平;I: *MALAT1*高低表达组生存曲线;组间比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

图1 TCGA数据集内, *MALAT1*在33类癌症中的表现及其与PCa的临床联系



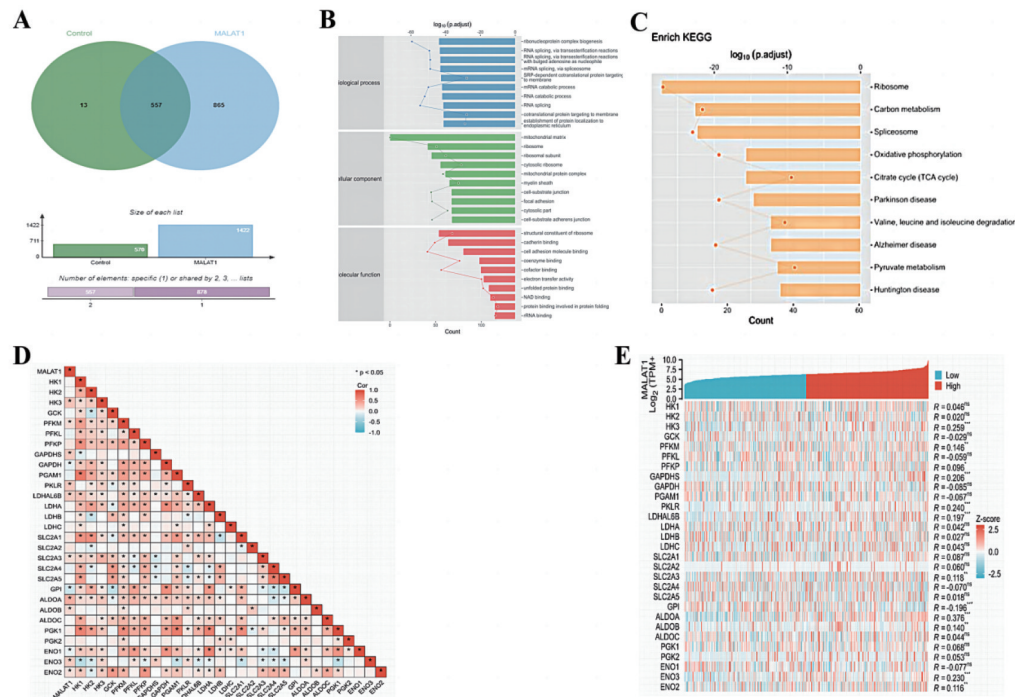
A~B:PCa单细胞亚群分析;C~E:各细胞亚群中PCa特异性分子AR、KLK3、FOLH1的表达情况。

图2 PCa细胞能够“驯化”CAFs等间质细胞



A: *MALAT1*在各细胞亚群中的表达情况;B: *MALAT1*在管腔上皮细胞(Luminal)和成纤维细胞(Fibroblast cell)中的表达差异;C:PCa细胞特异性分子KLK3在CAFs细胞中的表达显著上调;D:细胞上清电镜图;E:NTA图;F:血清外泌体 *MALAT1*在PCa和健康对照中的表达水平差异;组间比较,**** $P<0.0001$ 。

图3 CAFs高表达 *MALAT1*



A: ChIRP-MS 鉴定与 *MALAT1* 直接结合蛋白; B: GO 分析 *MALAT1* 直接结合蛋白富集的信号通路; C: KEGG 分析 *MALAT1* 直接结合蛋白富集的信号通路; D: *MALAT1* 与糖酵解酶基因相关性; E: *MALAT1* 与糖酵解酶基因共表达; 组间比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图4 外泌体 *MALAT1* 与糖代谢关键酶的直接结合调控PCa的能量代谢

3 讨论

本研究重点探索了 CAFs 来源的外泌体 *MALAT1* 在 PCa 糖代谢重编程中的作用及其机制。通过分析公开数据,我们发现 *MALAT1* 在多种肿瘤特别是 PCa 组织中异常高表达,且与 PCa 不良预后相关。我们前期通过 scRNA-seq 发现,PCa 肿瘤微环境中免疫细胞表达肿瘤特异分子,PCa 细胞可通过外泌体“驯化”淋巴结转移微环境,进而促进肿瘤发展。在此基础上,进一步对测序数据进行 scRNA-seq 分析,我们发现 PCa 细胞具有“驯化” CAFs 的能力。同时, *MALAT1* 在 CAFs 细胞中明显高表达,以上研究结果表明 PCa 细胞可能“挟持” CAFs,并通过其分泌的 *MALAT1* 促进 PCa 的发展。将外泌体 *MALAT1* 与 C4-2B 共培养,研究结果提示外泌体 *MALAT1* 通过与 PCa 糖代谢关键酶的直接结合调控 PCa 的能量代谢,以上研究结果为 PCa 发展进展的分子机制研究奠定基础。

肿瘤发生过程中 TME 的持续重塑正在成为促进癌症生长、进展和耐药的关键事件,越来越多的证据表明,TME 在支持肿瘤生长和扩散中起着核心作用。更为重要的是,外泌体引导的代谢重新配置不限于肿瘤细胞,亦影响 TME 中的细胞,表现为

TME 内的细胞代谢改造由肿瘤细胞调控,并作为一个反馈回路促进肿瘤细胞的生长,TME 细胞可以驱动肿瘤细胞的代谢变化,提供肿瘤进展所需的代谢资源^[14]。 CAFs 是 TME 的主要组成部分,在 CRPC 中表现出独特的表达谱和细胞间通讯特征。研究表明, CAFs 具有调节 TME 组成并影响恶性和免疫细胞行为的能力,通过重塑细胞外基质、诱导血管生成和分泌多种信号分子来调节 PCa 的生长和侵袭性进展,因此 CAFs 正成为具有吸引力的治疗靶点^[6, 15-17]。除了 CAFs 与癌细胞之间的相互作用外, CAF 分泌的乳酸还可以促进 PCa 细胞中参与脂质代谢的基因的表达,从而可能促进 PCa 的进展^[18]。据此,本项研究探讨了 PCa 细胞与 CAFs 之间的相互作用,发现 CAFs 通过分泌 *MALAT1* 加速 PCa 的进展。

葡萄糖代谢是癌细胞在癌变和肿瘤进展过程中的内在特征,被证明有利于肿瘤增殖^[19]。长链非编码 RNA *MALAT1* 与各种癌症的肿瘤发生和进展有关。据报道, *MALAT1* 通过肝细胞癌中的 mTOR 通路调节癌症代谢和“Warburg 效应”^[20]。有研究指出, *MALAT1* 为 PCa 中的核心代谢调节因子,且在 PCa 细胞的代谢重塑过程中起到了关键角色。研究 *MALAT1* 在 PCa 代谢中发挥的调节功能,可能会开发治疗癌症的新策略^[21]。相关研究对 PCa 进行糖代

谢和高通量研究,揭示了潜在的生物标志物和治疗靶点,证实了糖代谢在PCa中的重要作用,并为未来探索PCa代谢提供了必要的资源^[22]。“糖代谢重编程”在PCa进展中起着重要作用,但是仍需进一步探明外泌体 *MALAT1* 在PCa“糖代谢重编程”中的作用及分子机制。

综上所述,本研究发现PCa“劫持”CAFs,后者通过外泌体 *MALAT1* 调控PCa“糖代谢重编程”促进PCa进展。同时为进一步探明外泌体 *MALAT1* 在PCa“糖代谢重编程”中的作用及分子机制奠定基础。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SUN D Q, CAO M M, LI H, et al. Cancer burden and trends in China: a review and comparison with Japan and South Korea[J]. Chung-Kuo yen Cheng yen chiu, 2020, 32(2): 129-139.
- [3] GILLIS J L, HINNEH J A, RYAN N K, et al. A feedback loop between the androgen receptor and 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGD) drives prostate cancer growth[J]. eLife, 2021, 10: e62592.
- [4] FONG L Y, JING R Y, SMALLEY K J, et al. Human-like hyperplastic prostate with low ZIP1 induced solely by Zn deficiency in rats[J]. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America, 2018, 115(47): E11091-E11100.
- [5] ELIA I, SCHMIEDER R, CHRISTEN S, et al. Organ-specific cancer metabolism and its potential for therapy[J]. Handbook of experimental pharmacology, 2016, 233: 321-353.
- [6] LEBLEU V S, KALLURI R. A peek into cancer-associated fibroblasts: origins, functions and translational impact[J]. Disease models & mechanisms, 2018, 11(4): dmm029447.
- [7] ZIANI L, CHOUAIB S, THIERY J. Alteration of the anti-tumor immune response by cancer-associated fibroblasts[J]. Frontiers in immunology, 2018, 9: 414.
- [8] ÖHLUND D, ELYADA E, TUVESON D. Fibroblast heterogeneity in the cancer wound[J]. The journal of experimental medicine, 2014, 211(8): 1503-1523.
- [9] YANG X, LI Y D, ZOU L Q, et al. Role of exosomes in crosstalk between cancer-associated fibroblasts and cancer cells[J]. Frontiers in oncology, 2019, 9: 356.
- [10] VON AHRENS D, BHAGAT T D, NAGRATH D, et al. The role of stromal cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer[J]. Journal of hematology & oncology, 2017, 10(1): 76.
- [11] GOYAL B, YADAV S R M, AWASTHEE N, et al. Diagnostic, prognostic, and therapeutic significance of long non-coding RNA *MALAT1* in cancer[J]. Biochimica et biophysica acta Reviews on cancer, 2021, 1875(2): 188502.
- [12] CHEN S J, ZHU G H, YANG Y, et al. Single-cell analysis reveals transcriptomic remodellings in distinct cell types that contribute to human prostate cancer progression[J]. Nature cell biology, 2021, 23(1): 87-98.
- [13] HENRY G H, MALEWSKA A, JOSEPH D B, et al. A cellular anatomy of the normal adult human prostate and prostatic urethra[J]. Cell reports, 2018, 25(12): 3530-3542.
- [14] TAN S M, XIA L Z, YI P, et al. Exosomal miRNAs in tumor microenvironment[J]. Journal of experimental & clinical cancer research: CR, 2020, 39(1): 67.
- [15] BONOLLO F, THALMANN G N, KRUTHOF-DE JULIO M, et al. The role of cancer-associated fibroblasts in prostate cancer tumorigenesis[J]. Cancers, 2020, 12(7): 1887.
- [16] HARPER J, SAINSON R C A. Regulation of the anti-tumour immune response by cancer-associated fibroblasts[J]. Seminars in cancer biology, 2014, 25: 69-77.
- [17] KALLURI R. The biology and function of fibroblasts in cancer[J]. Nature reviews cancer, 2016, 16(9): 582-598.
- [18] IPPOLITO L, COMITO G, PARRI M, et al. Lactate rewires lipid metabolism and sustains a metabolic-epigenetic axis in prostate cancer[J]. Cancer research, 2022, 82(7): 1267-1282.
- [19] KIMMELMAN A C. Metabolic dependencies in RAS-driven cancers[J]. Clinical cancer research: an official journal of the American association for cancer research, 2015, 21(8): 1828-1834.
- [20] MALAKAR P, STEIN I, SARAGOV I A, et al. Long non-coding RNA *MALAT1* regulates cancer glucose metabolism by enhancing mTOR-mediated translation of TCF7L2[J]. Cancer research, 2019, 79(10): 2480-2493.
- [21] NANNI S, AIELLO A, SALIS C, et al. Metabolic reprogramming by *Malat1* depletion in prostate cancer[J]. Cancers, 2020, 13(1): 15.
- [22] ZHANG Y, MOU Y H, LIANG C, et al. Promoting cell proliferation, cell cycle progression, and glycolysis: Glycometabolism-related genes act as prognostic signatures for prostate cancer[J]. The prostate, 2021, 81(3): 157-169.

本文引用格式:

李 筱,王祖恒,韦春梦,等.前列腺癌“劫持”肿瘤相关成纤维细胞通过外泌体 *MALAT1* 调控糖代谢重编程的机制研究[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(6): 863-869. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.06.011
LI X, WANG Z H, WEI C M, et al. Mechanism of prostate cancer “hijacking” cancer-associated fibroblasts to regulate glucose metabolic reprogramming via exosomal *MALAT1*[J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(6): 863-869. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.06.011