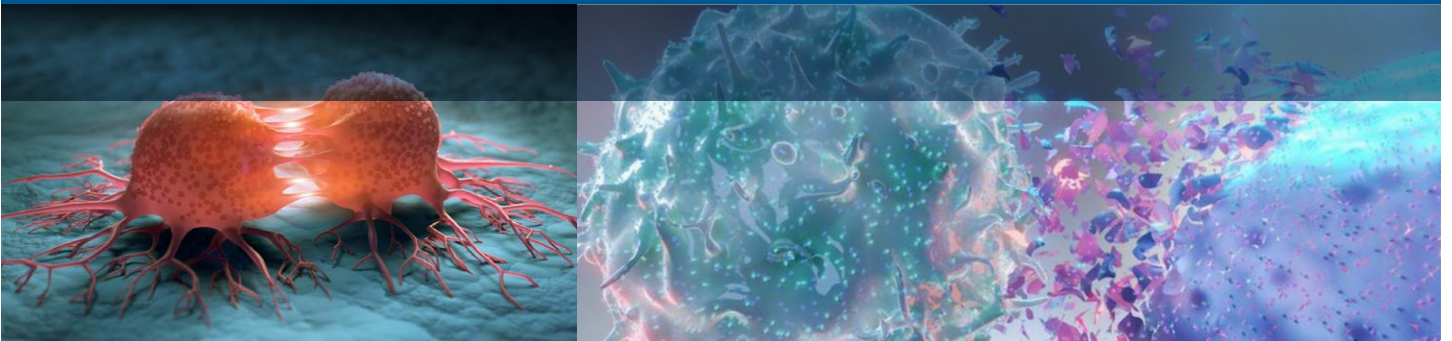


用于癌症研究的实时代谢分析

安捷伦 Seahorse XF 技术



代谢重编程是癌细胞的标志之一， 它是癌细胞所有其他标志的关键驱动因素

利用代谢功能障碍开发癌症靶向治疗

癌症是与影响正常细胞功能的遗传变化有关的多种不同疾病的集合，而代谢重编程正在成为癌症治疗性干预的一个关键靶标。癌细胞高度依赖代谢通路来产生多种致癌过程所需的能量，包括快速增殖、生存、侵袭和转移，并对代谢进行重编程以支持这些过程。

如今，研究人员将代谢分析工具与其他细胞实验相结合，以进一步理解癌症生物学。利用实时细胞功能检测可以研究细胞代谢的动态特征，以及癌细胞如何重新编程其代谢过程来适应环境并存活，从而得以揭示癌细胞的代谢功能障碍。这些代谢功能障碍可以用于开发癌症靶向治疗。

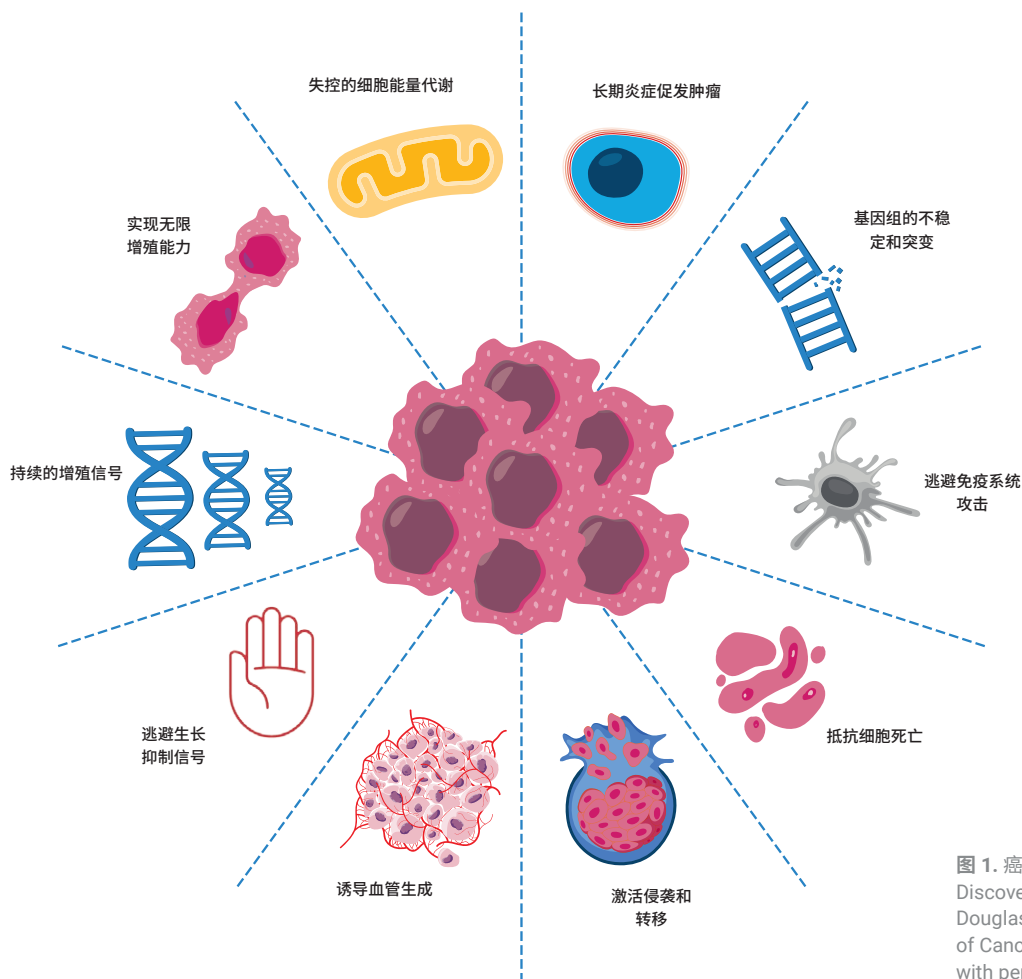


图 1. 癌症标志。摘自 Cancer Discovery, 2022, 12(1), 31-46, Douglas Hanahan, Hallmarks of Cancer: New Dimensions, with permission from AACR

用于癌症研究的 Seahorse XF 解决方案

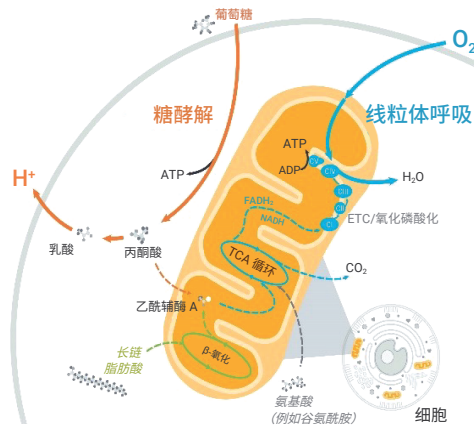
开展实时细胞功能检测

安捷伦 Seahorse XF 平台可针对活细胞的两种主要代谢通路（糖酵解和氧化磷酸化）进行实时功能检测。这项技术可以评估癌细胞对不同代谢底物或抑制剂的反应表型。



了解癌症研究人员为何使用 Seahorse XF 细胞分析技术来探究：

- 疾病模型的代谢表型
- 肿瘤微环境 (TME) 中癌细胞的底物依赖性、代谢可塑性和代谢缺陷
- 信号转导或通路中间体、靶标鉴定和验证、作用机制以及检查点阻断
- 免疫肿瘤学和免疫细胞适应性与耗竭



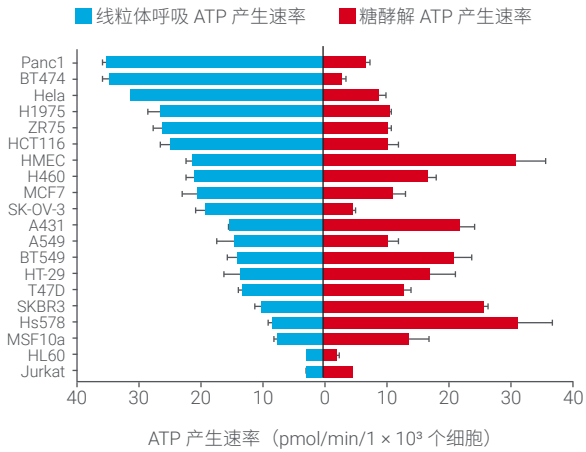
如需了解有关安捷伦 Seahorse XF Pro 分析仪的更多信息，请[单击此处](#)。

超越糖酵解的癌细胞依赖性和适应性策略

确定导致癌细胞代谢缺陷的代谢表型差异

癌症是一种代谢疾病，通常表现为糖酵解上调的 Warburg 效应。然而，代谢表型的变化范围很宽，可以作为预测癌细胞增殖、代谢缺陷和耐药性的一个重要指标。Seahorse XF 细胞分析技术可以直接对活细胞代谢进行功能性检测，揭示驱动癌细胞生长和增殖的癌细胞代谢缺陷。

癌细胞的代谢表型和代谢缺陷高度多样化



癌细胞形成了不同的细胞能量产生策略，这对治疗策略具有重要意义。使用安捷伦 Seahorse XF 实时 ATP 速率测定来测量 20 个癌细胞系的 ATP 产生速率，结果表明，这些细胞系具有不同的能量代谢表型，从氧化占主导（图 2 上）到糖酵解占主导（图 2 下）。

图 2. 摘自 Romero 等人, Bioenergetic profiling of cancer cell lines: quantifying the impact of glycolysis on cell proliferation (癌细胞系的生物能量代谢分析: 定量糖酵解对细胞增殖的影响), 安捷伦科技公司海报, AACR, 2018

侵袭性雌激素受体阳性乳腺癌细胞的特征是具有更强的氧化代谢表型

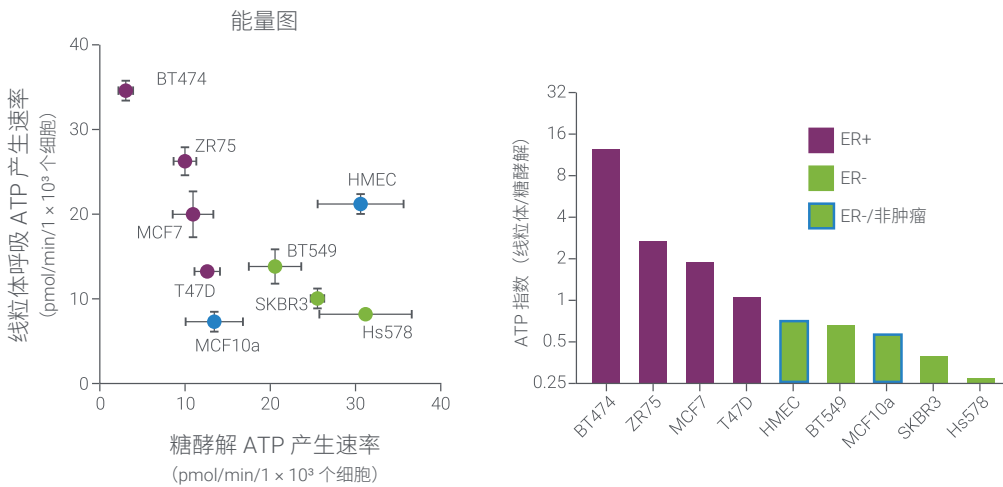


图 3. 摘自 Romero, N. 等, Bioenergetic profiling of cancer cell lines: quantifying the impact of glycolysis on cell proliferation (癌细胞系的生物能量代谢分析: 定量糖酵解对细胞增殖的影响), 安捷伦科技公司海报, AACR, 2018

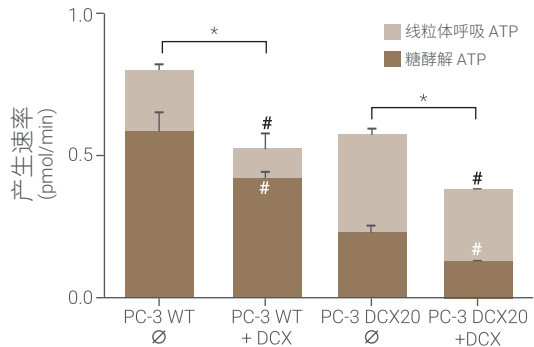
图 3 中的能量图显示了七种癌细胞系和两种来自正常乳腺的细胞系中线粒体呼吸 ATP 产生速率与糖酵解 ATP 产生速率的分布。代谢指数（线粒体呼吸 ATP 产生速率/糖酵解 ATP 产生速率）分析结果显示，雌激素受体阳性 (ER+) 乳腺癌细胞系具有更高的代谢指数。

检测癌细胞代谢的动态变化

代谢的快速变化是产生耐药性的关键策略

癌细胞增殖是一个快速、动态的过程，需要大量的生物化学能量。因此，癌细胞的代谢会发生改变，可能依赖一种或两种主要代谢通路（糖酵解或氧化磷酸化）。在不同通路之间的切换能力是某些癌细胞适应性的关键所在。Seahorse XF 技术能够实时同步检测活细胞中的这两种主要代谢通路。

癌细胞通过代谢可塑性迅速改变代谢过程来适应并存活



前列腺癌细胞 (PC-3) 主要通过糖酵解来产生 ATP。然而, Catapano 等人发现, 长期接受多西他赛 (DCX) 治疗而形成的耐药谱系 PC-3_DCX20 更依赖于氧化磷酸化来产生 ATP (图 4), 这表明了代谢的可塑性。

图 4. 摘自 Catapano, J., et al. (2022) Acquired drug resistance interferes with the susceptibility of prostate cancer cells to metabolic stress. Cell Mol Biol Lett, 27(1), 100, 根据知识共享许可协议 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) 获得许可

Seahorse XF 技术揭示了化疗耐药性癌症的潜在治疗靶标

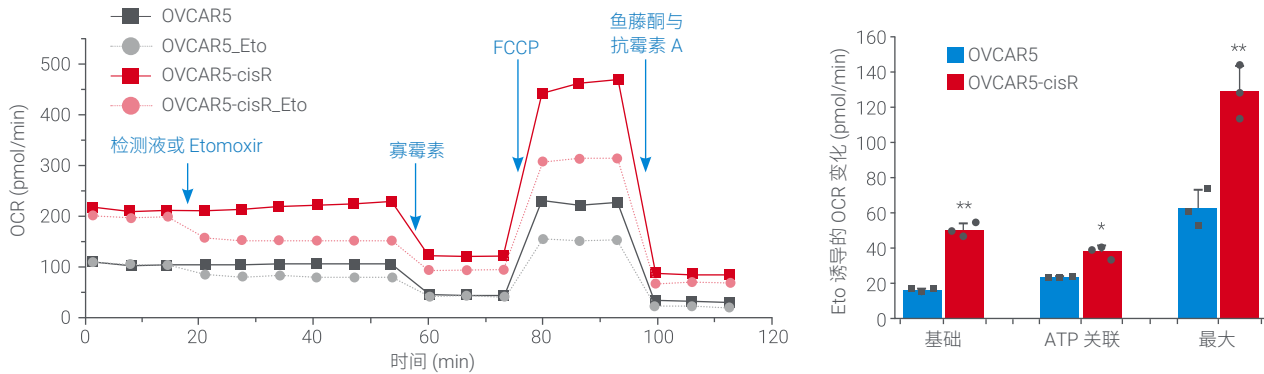


图 5. 摘自 Tan, Y., et al. (2022) Metabolic reprogramming from glycolysis to fatty acid uptake and beta-oxidation in platinum-resistant cancer cells. Nat Commun, 13 (4554), 根据知识共享许可协议 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) 获得许可

Tan 和同事 (图 5) 在对顺铂产生耐药性的卵巢癌细胞中发现了一种稳定的代谢转换, 即转向于依赖脂肪酸氧化 (FAO) 的能量代谢方式。Seahorse XF 实验表明, 与亲本细胞相比, 对顺铂产生耐药性的卵巢癌细胞 FAO 显著增加。他们的研究指出, 靶向 FAO 通路是顺铂耐药性癌症的潜在治疗策略。

利用联合疗法揭示癌细胞的底物依赖性

癌细胞可改变脂类或氨基酸的代谢，或改变合成代谢和分解代谢之间的平衡，以适应肿瘤微环境 (TME) 下的营养状态。可直接通过代谢测量来分析这些过程。

了解安捷伦细胞分析技术和代谢表型分析如何助您深入了解：

- 细胞依赖性，包括底物和微环境
- 用于药物靶标发现的代谢缺陷
- 抗癌药物的开发与疗效

代谢缺陷可揭示用于克服耐药性的治疗靶标

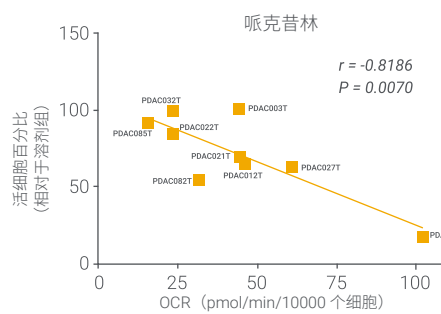
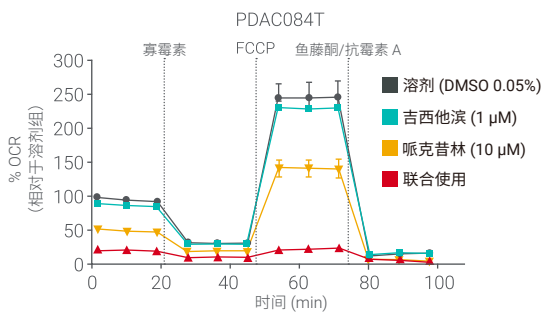


图 6. 摘自 Reyes-Castellanos, G. et al. (2023) Combining the anti-anginal drug perhexiline with chemotherapy induces complete pancreatic cancer regression in vivo. *iScience*, 26, 106899

Reyes-Castellanos 和同事 (图 6) 通过 Seahorse XF 实验发现，胰管腺癌 (PDAC) 细胞中的线粒体呼吸主要依赖于 FAO，揭示了胰腺癌的潜在代谢缺陷。他们发现，基础耗氧率 (OCR) 可作为 PDAC 细胞响应 FAO 抑制剂哌克昔林的生物标志物。联合哌克昔林治疗与吉西他滨化疗增强了治疗效果，导致 PDAC 细胞出现能量危机，并且在一个 PDAC 异种移植模型中诱导胰腺腺癌完全消退。

安捷伦 Seahorse XF 技术可对两种乳酸摄取抑制剂和抗肿瘤药物在整个细胞和分离线粒体中的作用机制进行区分

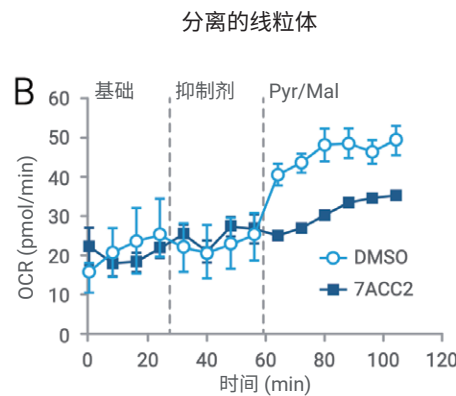
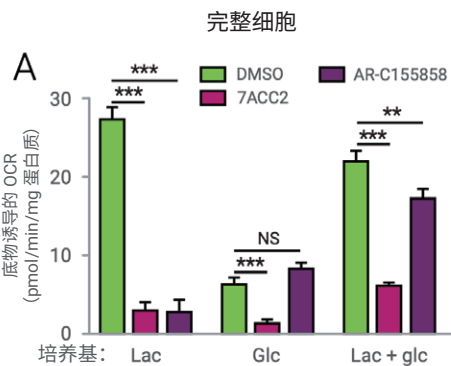


图 7A、7B: 摘自 Corbet, C., et al. (2018) Interruption of lactate uptake by inhibiting mitochondrial pyruvate transport unravels direct antitumor and radiosensitizing effects. *Nat Commun*, 9 (1): 1208, 根据知识共享许可协议 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) 获得许可

Seahorse XF 分析仪首先确定，与乳酸抑制剂 AR-C155858 不同，化合物 7ACC2 在阻止葡萄糖氧化代谢的同时，具有阻碍乳酸利用的作用 (图 7A, 整个宫颈癌细胞)。Seahorse XF 分析仪利用分离的线粒体进一步揭示了 7AAC2 通过抑制线粒体丙酮酸载体来抑制乳酸的摄取，这是一种新的机制 (图 7B, 分离的线粒体)。

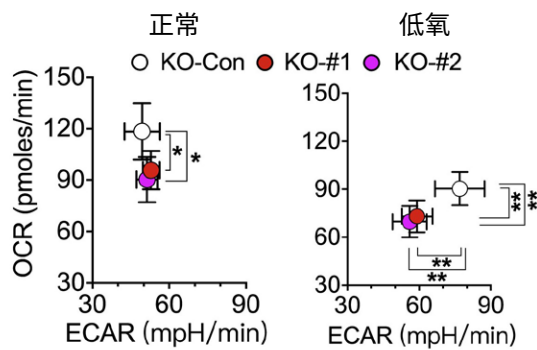
了解研究人员如何模拟肿瘤微环境

肿瘤微环境 (TME) 是一种独特的缺氧、酸性环境，可促使癌症进展。通过尽可能多地考虑肿瘤微环境的各种因素，研究人员更有可能找到有效的治疗方法。

Seahorse XF 技术可用于模拟 TME:

- 安捷伦 Seahorse XFe24 和 XF Pro 分析仪可用于低氧研究
- Seahorse XF Pro 分析仪提供 3D 细胞球体微孔板选项

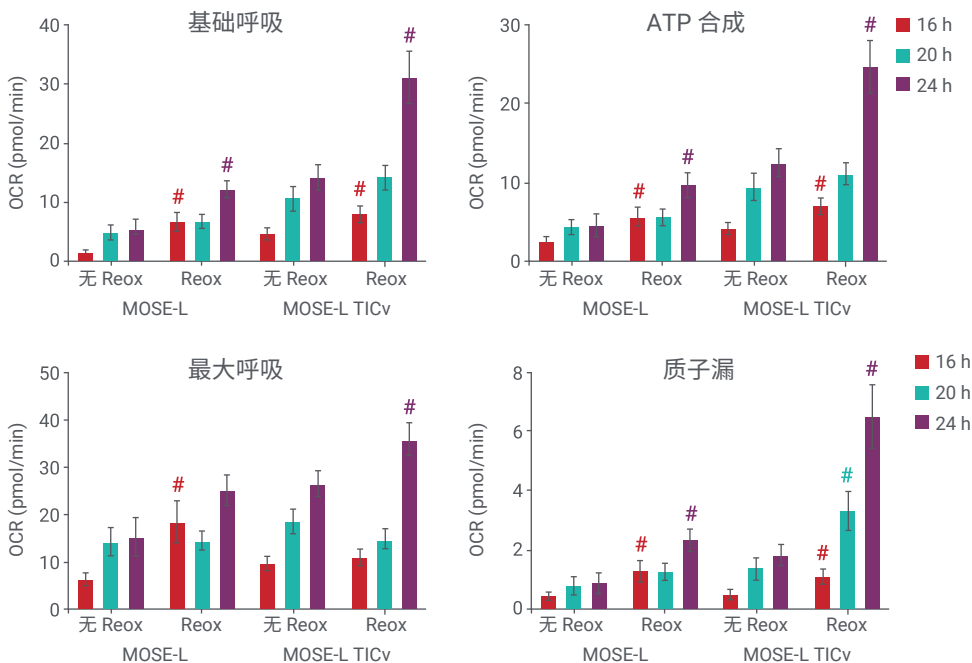
深入了解癌细胞如何调控自身代谢以适应缺氧环境



在 Yang 和同事发表的一篇文章中，他们使用了 Seahorse XF 技术 (图 8) 来深入了解线粒体 UQC3 在肝细胞癌 (HCC) 细胞适应缺氧环境中所起的作用。他们发现，在缺氧的 HCC 细胞中，UQC3 与活性氧形成正反馈回路，这有助于维持线粒体的结构和功能，并稳定 HIF-1 α 的表达，从而增强糖酵解。

图 8. 摘自 Yang, Y., et al. (2020) Mitochondrial UQC3 Modulates Hypoxia Adaptation by Orchestrating OXPHOS and Glycolysis in Hepatocellular Carcinoma. Cell Reports, 33 (5), 108340

分析肿瘤细胞球体对培养条件变化的代谢适应性

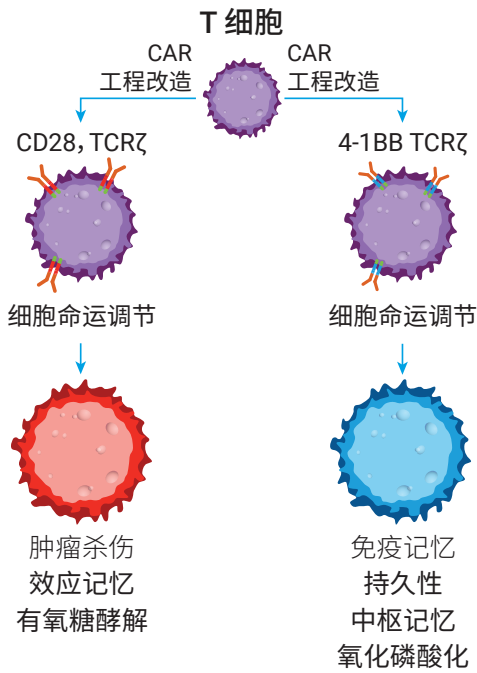


Greico 和同事 (图 9) 在研究卵巢癌细胞球体粘附后的线粒体可塑性时采用了 Seahorse XF 实验。他们发现，在生长缓慢的 MOSE-L 细胞球体和更具侵袭性的 MOSE-LTICv 细胞球体中，粘附都能够逆转线粒体分裂，并显著增加 OCR，尤其是在再氧合之后。

图 9. 摘自 Grieco, J.P., et al. (2023) Mitochondrial plasticity supports proliferative outgrowth and invasion of ovarian cancer spheroids during adhesion. Front.Oncol.,12:1043670, 根据知识共享许可协议 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) 获得许可

通过代谢分析为免疫肿瘤学带来新的治疗机会

了解干扰通路和控制免疫细胞反应的策略，推进细胞疗法的开发



免疫细胞疗法的目标是通过扩增或修饰免疫细胞来改变相关的信号转导通路，使细胞功能发生变化，从而增强天然免疫细胞的性能。Seahorse XF 技术能够实时提供活细胞的关键检测数据，揭示调控策略的功能结果。了解如何通过信号转导、检查点阻断或通路干扰调控免疫细胞反应，通过代谢编程的改变实现“功能化”。

CAR 结构设计可通过调控代谢来增强免疫细胞适应性

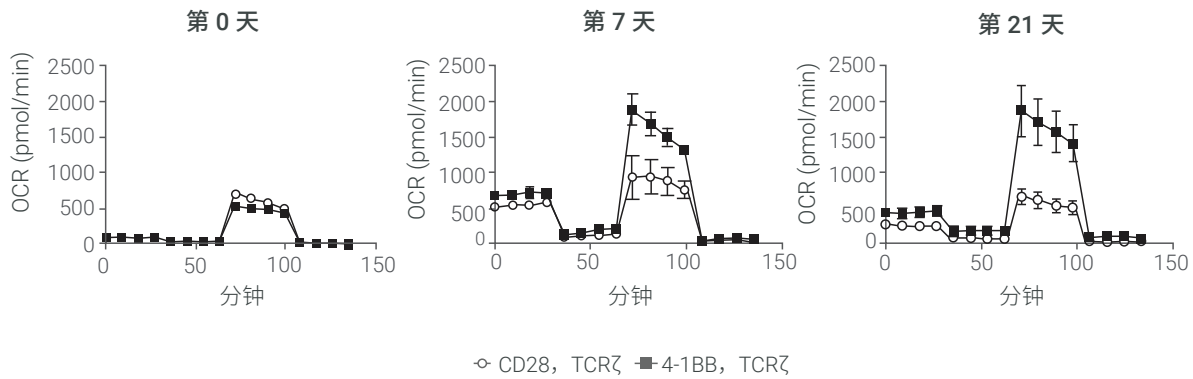


图 10. 摘自 Kawalekar, O., et al. (2016) Distinct Signaling of Coreceptors Regulates Specific Metabolism Pathways and Impacts Memory Development in CAR T Cells. *Immunity*, 44(2), 380–90

Kawalekar 等人通过 Seahorse XF 实验发现，CAR 信号转导结构域的选择决定了抗原刺激后 CD8+ CAR-T 细胞的生物能量代谢表型。在 21 天的时间内，含有 4-1BB 信号转导结构域的 CAR-T 细胞逐渐表现出更高的 SRC，最终使其体外持久性和中央记忆细胞分化相比含有 CD28 信号转导结构域的 CAR-T 细胞有所增强。

监测肿瘤细胞的代谢变化，以更好地表征肿瘤微环境并开发检查点疗法

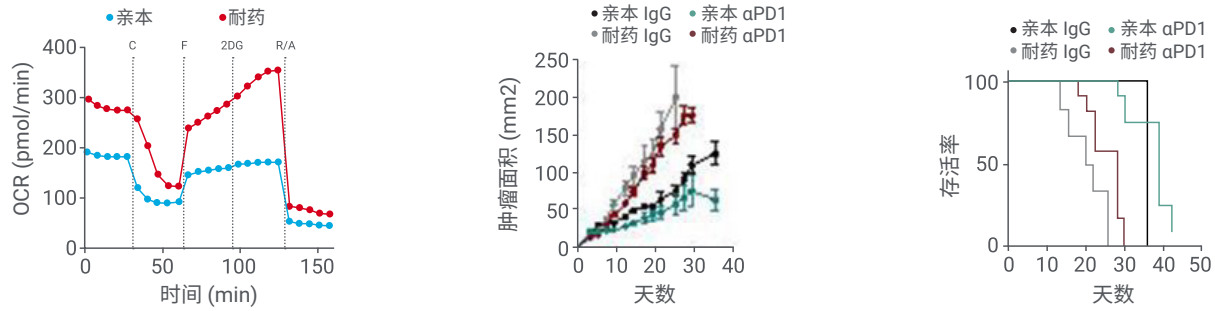


图 11. 摘自 Zandberg, D. et al. Tumor hypoxia is associated with resistance to PD-1 blockade in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Immunother Cancer* 2021, 9(5), e002088

Zandberg 和同事（图 11）在研究中通过 Seahorse XF 实验发现，当肿瘤对抗 PD-1 阻断产生耐药性时，氧化代谢会上调。他们发现，TME 的代谢状态可以预测肿瘤对抗 PD-1 疗法的反应。

评估代谢适应性对免疫细胞功能的影响

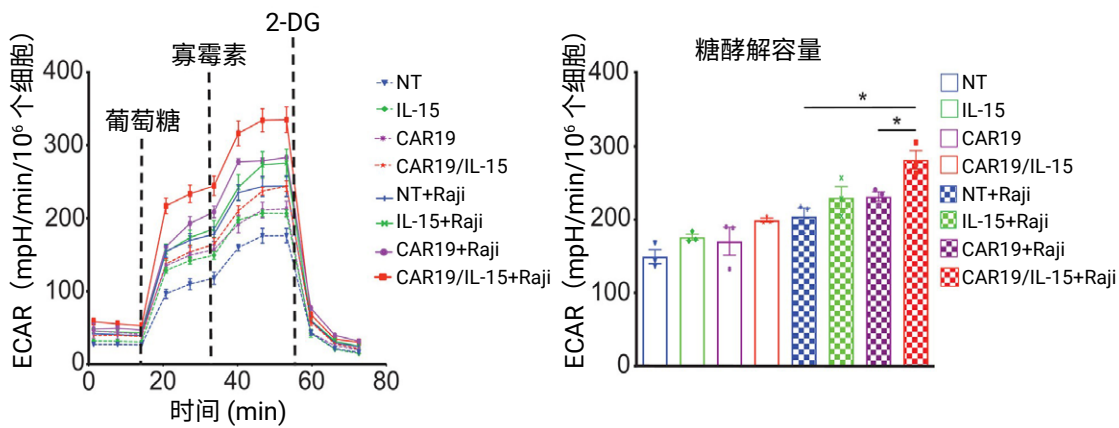


图 12. 摘自 Li, L. et al. Loss of metabolic fitness drives tumor resistance after CAR-NK cell therapy and can be overcome by cytokine engineering. *Science Advances* 2023, 9, eadd6997

Li 和同事（图 12）通过 Seahorse XF 实验发现，与对照组相比，经工程设计的 CAR19 NK 细胞表达白细胞介素 15 (IL-15) 可增强代谢适应性并提高糖酵解活性。他们的研究表明，通过提高 CAR-NK 细胞的代谢适应性可以增强其抗肿瘤作用。

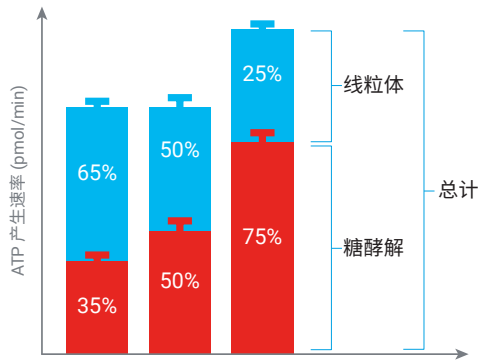


建议使用安捷伦 Seahorse XF T 细胞代谢分析试剂盒来对 T 细胞和 NK 细胞群中的糖酵解和线粒体活性进行可靠、准确的检测。[单击此处](#)了解更多信息。

用于检测癌细胞代谢的 Seahorse XF 实验

安捷伦 Seahorse XF 实时 ATP 速率测定试剂盒

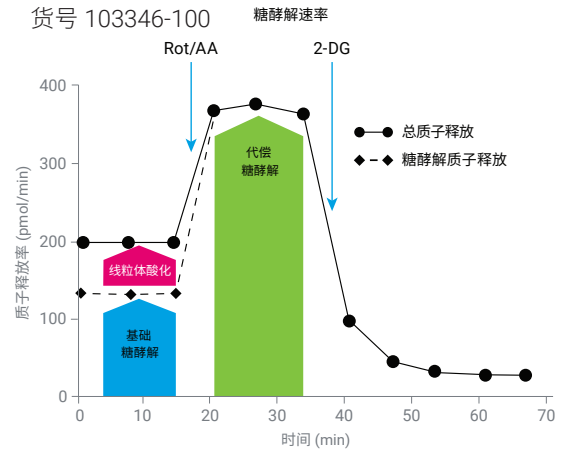
- 安捷伦 Seahorse XF Pro 和 XFe 分析仪：
货号 103592-100
- 安捷伦 Seahorse XF HS Mini 和 XFp 分析仪：
货号 103591-100 生物能量图



通过同时检测氧化磷酸化和糖酵解了解癌细胞的代谢缺陷、可塑性和代谢表型，全面了解细胞功能的驱动因素。现在可以使用 Seahorse XF 糖酵解和实时 ATP 速率测定试剂盒进行定量分析。

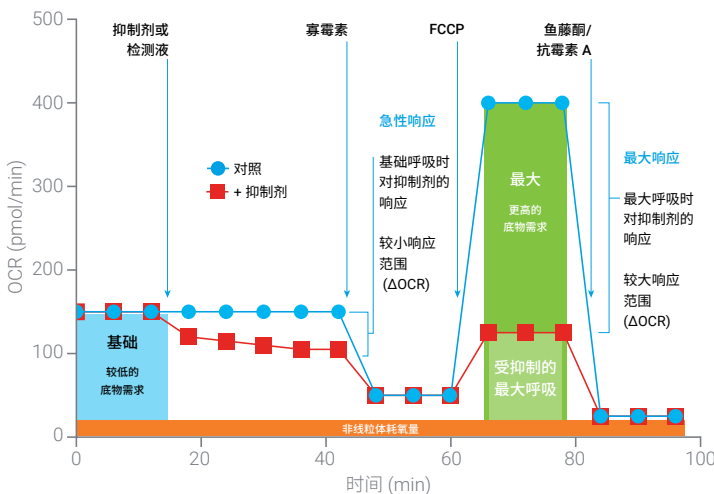
安捷伦 Seahorse XF 糖酵解速率测定试剂盒

- Seahorse XF Pro 和 XFe 分析仪：
货号 103344-100
- Seahorse XF HS Mini/XFp 分析仪：
货号 103346-100 糖酵解速率



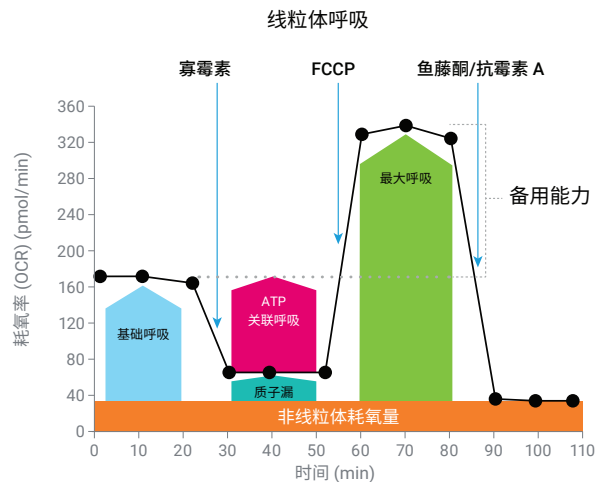
安捷伦 Seahorse XF 底物氧化压力测试试剂盒

- Seahorse XF 长链脂肪酸氧化压力测试试剂盒：
货号 103672-100
- Seahorse XF 葡萄糖/丙酮酸氧化压力测试试剂盒：
货号 103673-100
- Seahorse XF 谷氨酰胺氧化压力测试试剂盒：
货号 103674-1



安捷伦 Seahorse XF 线粒体压力测试试剂盒

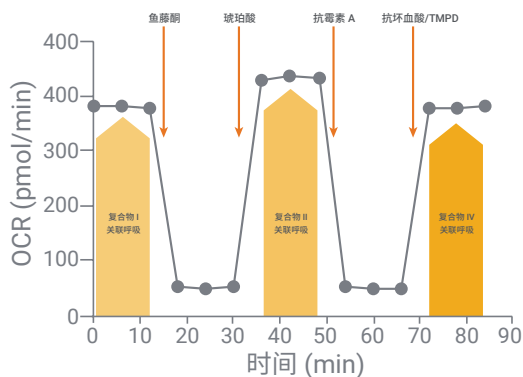
- Seahorse XF Pro 和 XFe 分析仪：
货号 103015-100
- Seahorse XF HS Mini 和 XFp 分析仪：
货号 103010-100



研究癌细胞如何改变或转变线粒体底物的氧化，以促进癌细胞增殖、确保癌细胞在 TME 中存活或对遗传干预或药物干预做出响应。

安捷伦 Seahorse XF 细胞膜通透剂

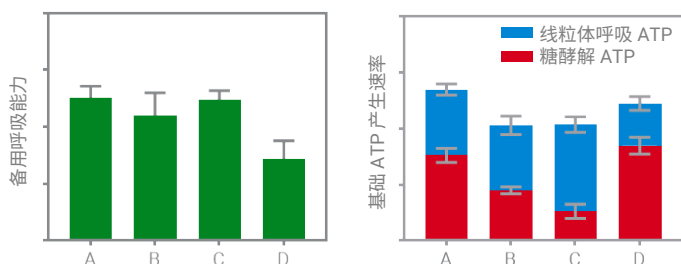
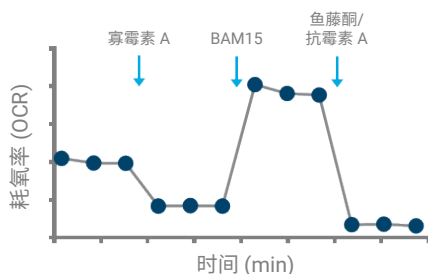
- 货号: 102504-100



在不分离线粒体的情况下, 开展与分离后的线粒体相同的实验。这种独特的试剂能特异性地增强细胞膜通透性而不损伤线粒体膜。通过对线粒体底物的控制, 实现对包括转运体、酶和电子传递复合物在内的线粒体功能关键组分的详细鉴定。

安捷伦 Seahorse XF T 细胞代谢分析试剂盒: 专用于细胞疗法开发的定制检测

这些检测借助针对不同 T 细胞和 NK 细胞群优化的试剂, 提供了与抗肿瘤功能关键属性相关的可靠生物能量代谢参数: 细胞持久性和代谢适应性。



- 适用于评估细胞结构设计、基因改造策略、起始材料选择或体外细胞扩增过程中的代谢调节
- 适用于评估 T 细胞和 NK 细胞在 TMEs 中维持代谢适应性的能力
- 包括 BAM15 (一种改进的解偶联剂), 能够更可靠、准确地检测 T 细胞和 NK 细胞线粒体功能
- 了解 T 细胞和 NK 细胞代谢的全面概况, 包括同时定量分析糖酵解和线粒体效应、活性以及生物能量代谢能力
- 经过 T 细胞和 NK 细胞代谢分析验证

[单击此处](#)了解安捷伦 Seahorse XF 检测试剂盒。

了解更多信息：

www.agilent.com/lifesciences/store

联系当地的安捷伦销售和支持中心：

www.agilent.com/lifesciences/contactus-cn

安捷伦客户服务中心：

免费专线：800-820-3278

400-820-3278（手机用户）

联系我们：

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-cn

仅供科研使用。不用于临床诊断用途。

RA45355.4045486111

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2024
2024年3月27日，中国出版
5994-7275ZH-CN

