

巨胞饮在肿瘤微环境中的研究进展

傅 饶¹ 综述 孙倍成^{1, 2} 审校

摘要 巨胞饮是一种细胞获取胞外营养的重要途径, 在肿瘤细胞中, 基因突变以及来自肿瘤微环境中的信号, 增强了细胞的巨胞饮活动, 提高其代谢水平并最终促进肿瘤进展。但是在目前的巨胞饮研究中, 一方面从分子生物学层面解释巨胞饮的调控和发生过程还有待进一步探索, 另一方面在肿瘤微环境中, 不同细胞的巨胞饮活动发挥何种功能也亟需认识。该文主要综述肿瘤微环境中诱导巨胞饮发生的因素, 不同细胞内参与巨胞饮活动的重要分子和信号通路, 以及在此之上开发的相关靶向药物和转化研究, 为读者研究巨胞饮在肿瘤微环境中的作用提供参考。

关键词 巨胞饮; 肿瘤微环境; 肿瘤代谢; 胰腺导管腺癌

中图分类号 R 34

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2024)08 - 1310 - 05

2024 - 05 - 11 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81930086)

作者单位: ¹南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆及肝移植外科, 南京 210008

²安徽医科大学第一附属医院肝胆胰及移植外科, 合肥 230022

作者简介: 傅 饶, 男, 博士研究生;

孙倍成, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: sunbc@ahmu.edu.cn

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.004

巨胞饮(Macropinocytosis)是一种进化上保守的细胞胞吞途径, 其可以非选择性地胞吞并降解细胞外物质, 为细胞提供营养。在肿瘤细胞中, 巨胞饮被认为参与了细胞代谢适应性改变, 通过增强对胞外营养摄取促进肿瘤自身生长。近年来, 研究者们深入认识了肿瘤细胞巨胞饮活动的诱导和发生机制, 另外, 也发现了肿瘤微环境中, 其他细胞以及细胞外基质参与调控巨胞饮活动的信号转导途径, 这些研究成果为转化医学研究提供了有力的证据^[1]。

1 巨胞饮发生的分子生物学机制

在真核细胞中, 胞外大分子以及颗粒性物质的运输主要通过胞吞作用完成, 胞吞作用一般分为吞噬作用和胞饮作用。胞饮作用广泛地存在于各种细胞, 该作用为细胞提供液相和可溶性物质。胞饮作用中的胞吞泡形成机制, 主要分为网格蛋白依赖、胞膜窖依赖、巨胞饮、非网格蛋白/胞膜窖依赖型四种, 其中巨胞饮起始于肌动蛋白及其结合蛋白的动态变化, 随后胞膜皱褶形成, 皱褶之间相互融合或向胞膜

- [20] Pan J, Zhang M, Dong L, et al. Genome-scale CRISPR screen identifies LAPTM5 driving lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Autophagy*, 2023, 19(4): 1184-98.
- [21] Wang J, Yu H, Dong W, et al. N6-methyladenosine-mediated up-regulation of FZD10 regulates liver cancer stem cells' properties and lenvatinib resistance through WNT/ β -catenin and hippo signaling pathways[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(6): 990-1005.
- [22] Ma X L, Hu B, Tang W G, et al. CD73 sustained cancer-stem-cell traits by promoting SOX9 expression and stability in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 11.
- [23] Mok E H K, Leung C O N, Zhou L, et al. Caspase-3-induced activation of SREBP2 drives drug resistance via promotion of cholesterol biosynthesis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(17): 3102-15.
- [24] Miyazaki K, Morine Y, Xu C, et al. Curcumin-mediated resistance to lenvatinib via EGFR signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 612.
- [25] Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial

(LAUNCH)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 117-27.

- [26] Finn R S, Ikeda M, Zhu A X, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2960-70.
- [27] Llovet J M, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12): 1399-410.
- [28] Yu Z, Guo J, Hu M, et al. Icaritin exacerbates mitophagy and synergizes with doxorubicin to induce immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(4): 4816-28.
- [29] Xu Q, Hu H, Mo Z, et al. A multifunctional nanotheranostic agent based on Lenvatinib for multimodal synergistic hepatocellular carcinoma therapy with remarkably enhanced efficacy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2023, 638: 375-91.
- [30] Zhang D, Jiang C, Zheng X, et al. Normalization of tumor vessels by Lenvatinib-based metallo-nanodrugs alleviates hypoxia and enhances calreticulin-mediated immune responses in orthotopic HCC and organoids[J]. *Small*, 2023, 19(29): e2207786.

靠拢,最终融合关闭,形成巨胞饮体(直径 0.2 ~ 10 μm),巨胞饮体之后进入细胞最终与溶酶体融合降解底物^[2]。

在分子生物学水平上,目前认为巨胞饮的发生主要由以下一些核心分子发挥作用:① 磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K), PI3K 产生的磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸是调节巨胞饮的重要信号,它们可以富集在巨胞饮形成的皱褶和杯状结构上,并调节杯状结构的关闭等。② 以 Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, RAC1) 为代表的 GTPase,这类蛋白在结合 GTP 时功能激活,它们的下游活动包括促进肌动蛋白聚集、直接或者间接促进膜皱褶关闭等^[3]。

2 肿瘤细胞中巨胞饮发生的诱导因素

2.1 RAS 突变 RAS 基因在哺乳动物细胞中广泛表达,其家族成员包括 KRAS、NRAS、HRAS,在正常情况下 RAS 基因控制细胞生长分化的信号通路,但在肿瘤细胞中 RAS 基因常发生点突变,如 KRAS 突变可见于约 40% 的结直肠癌病例、95% 的胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 病例,以及 35% 的非小细胞肺癌病例^[4]。在 1986 年,研究者首次发现 RAS 突变可以直接激活巨胞饮活动^[5]。随着近年来对肿瘤代谢模式以及肿瘤微环境的认识,人们更进一步认识到 RAS 突变的肿瘤细胞具有依赖巨胞饮获取能量的特点^[6]。RAS 突变可以调控下游多种信号通路,并最终汇集到 RAC1 的激活上,RAC1 激活直接上调巨胞饮活动^[6]。鉴于这些研究成果,巨胞饮也逐渐成为了靶向治疗 RAS 突变肿瘤的一个重要途径^[4]。

2.2 低氧 随着肿瘤的进展,肿瘤微环境呈现一种低氧以及酸化的特点,但是肿瘤细胞在这种环境中通过激活包括低氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF1 α) 在内的多种信号通路改变自身活动,其中就包括巨胞饮。Bermudez et al^[7] 发现在低氧情况下 PDAC 细胞通过谷草转氨酶等代谢酶增强天冬氨酸合成,敲低谷草转氨酶后在低氧情况下抑制细胞生长,但是如果补充外源性的丙酮酸,细胞可以增强摄取丙酮酸来补充天冬氨酸合成继续生长。之后在体内试验中发现单独敲低谷草转氨酶并不能抑制肿瘤生长,作者通过检测肿瘤细胞摄取外源性物质的机制,发现 PDAC 细胞低氧情况下可以通过 HIF1 α -碳酸酐酶 9 的途径,增强碳酸氢盐的内流,从

而激活巨胞饮获取外界的白蛋白等物质,维持自身生长^[7]。Zhang et al^[8] 在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) 研究中发现,体外低氧处理 HCC 细胞可以诱导巨胞饮活动发生,机制上 HIF1 α 可以增强含 EH 结构域蛋白 2(EH domain-containing protein 2, EHD2) 的转录,EHD2 控制肌动蛋白重塑,影响膜皱褶以及巨胞饮的发生,敲低 EHD2 可以抑制 HCC 细胞的巨胞饮活动以及抑制肿瘤生长。以上研究表明在肿瘤微环境中,低氧条件可以刺激肿瘤细胞,通过 HIF α 途径增强巨胞饮活动来改变代谢适应性,获取能量。

2.3 饥饿以及代谢模式改变 肿瘤细胞需要大量营养物质来支持生物大分子合成,维持自身生长,但同时肿瘤组织存在低氧以及血供不足的特点,这种现象导致了肿瘤细胞具有很强的代谢适应性^[1]。在肿瘤细胞中,以溶酶体为中心的代谢调控分子如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、AMP 依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 以及生物活动(如自噬、巨胞饮)对于能量信号的感知及调控肿瘤代谢活动有着非常关键的作用^[9]。糖饥饿和氨基酸饥饿可以上调肿瘤细胞巨胞饮水平,摄取胞外白蛋白、脂肪酸、胆固醇、细胞外基质等,为细胞提供营养和能量^[10-11]。糖饥饿激活巨胞饮的机制一般是通过经典的 AMPK 信号通路^[12],而 Lee et al^[13] 发现谷氨酰胺饥饿可以通过表皮生长因子受体磷酸化 p21 激活激酶 1,从而激活巨胞饮。

除了胞外营养环境改变之外,肿瘤细胞自身代谢功能的障碍,也可以激活巨胞饮活动。在一些靶向 PDAC 自噬活动的临床试验中,单独应用自噬抑制剂的效果并不理想,而 Su et al^[14] 在 PDAC 样本中发现,IKB 激酶 α 低表达的肿瘤细胞自噬体和溶酶体融合障碍,自噬功能受到抑制,但是这些细胞可以通过累积泛素结合衔接子 p62 激活核因子- κ B 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2),NRF2 增强转录巨胞饮相关基因,最终通过巨胞饮摄取胞外物质获取能量,联合使用自噬以及巨胞饮抑制剂可以显著抑制 PDAC 肿瘤生长,这表明自噬和巨胞饮这两种溶酶体相关的生物活动之间,存在转换激活作用,增强了对 PDAC 肿瘤代谢的认识^[14]。

2.4 细胞外基质信号 病理学上 PDAC 具有致密的间质这一特点,而在间质中主要包括细胞外基质、成纤维细胞、免疫细胞等。近年来,随着单细胞测序

技术的发展,研究者发现 PDAC 间质中的成纤维细胞以及细胞外基质与肿瘤发生发展有着紧密的关系。Su et al^[15]首次在 PDAC 中发现切割形式的 I 型胶原,可以通过盘状结构域受体家族成员 1 (dis-coidin domain receptor family, member 1 gene, DDR1)-NF- κ B-NRF2 的信号通路激活肿瘤细胞线粒体发生和巨胞饮活动。在高表达切割型 I 型胶原的 PDAC 样本中,肿瘤细胞上调表达 NRF2 以及巨胞饮相关蛋白,增强了肿瘤代谢水平。而高表达切割型 I 型胶原同时也提示着更差的临床预后,靶向 DDR1-NF- κ B-NRF2 通路可以抑制 PDAC 代谢水平和生长。该研究表明,I 型胶原的存在状态在肿瘤发生中发挥重要作用,细胞外基质可以通过 DDR1-NF- κ B-NRF2 的信号通路影响肿瘤细胞巨胞饮水平^[15]。该研究不仅为研究细胞外基质与肿瘤细胞互作提供新的角度,而且提示了胶原切割形式参与调控肿瘤细胞巨胞饮活动的信号通路。

3 巨胞饮在肿瘤微环境中的信号通路和功能

3.1 肿瘤细胞中调控巨胞饮的分子通路 在肿瘤微环境中,肿瘤细胞与其它细胞竞争营养成分,除了一些增强的代谢通路之外,肿瘤细胞还可以通过上调自噬、巨胞饮等活动来获取额外的营养。在 RAS 突变的肿瘤中,肿瘤细胞尤其明显地表现出旺盛的代谢状态,近年来研究者们不仅发现了 RAS 突变的肿瘤细胞存在特异上调巨胞饮活动来获取营养的现象,还发现了其调控巨胞饮活动的重要分子及信号通路。

3.1.1 多配体蛋白聚糖 1 (syndecan1, SDC1)

Yao et al^[16]在条件性激活 *KRAS G12D* 的小鼠 PDAC 模型中筛选膜蛋白的表达差异,首次发现 SDC1 在 *KRAS G12D* 激活的情况下特异性表达上调,SDC1 属于硫酸肝素蛋白多糖家族,*KRAS* 通过 MAPK-PSD4-ARF6 通路促进 SDC1 定位在细胞膜上,胞膜定位的 SDC1 调控 RAC1 功能,从而增强巨胞饮活动,促进 PDAC 细胞生长^[16]。Zhou et al^[17]研究同样发现乙酰辅酶 A 合成酶短链家族蛋白 2 (ACSS2) 在 PDAC 中可以通过 SDC1 和 DNM2 上调巨胞饮活动。

3.1.2 V 型 ATP 酶 (V-ATPase) Ramirez et al^[18]首次鉴定到 V-ATPase 是介导异常的 RAS 信号激活巨胞饮活动的中间分子。V-ATPase 由多个亚基组成,并负责氢离子向细胞器腔内或胞外转运,过往的研究主要关注其转移氢离子的功能,而作者在 *HRAS*

G12V 和 *KRAS G12V* 的肿瘤细胞中发现, *RAS* 上调碳酸氢盐转运体 SLC4A7,引起碳酸氢盐内流增强,随后激活碳酸氢盐依赖的 sAC 和 cAMP 依赖的蛋白激酶 A,蛋白激酶 A 促进 V-ATPase 从胞内转移至细胞膜上,而这种转移帮助胆固醇从内体向胞膜流动,最终 V-ATPase 的聚集促进了 RAC1 的细胞膜锚定,从而引发膜皱褶和巨胞饮活动的发生^[18]。

3.1.3 溶酶体酶转运因子 (lysosomal enzyme trafficking factor, LYSET) 由于巨胞饮是一种最终依赖溶酶体融合巨胞饮体,降解底物的活动,许多参与溶酶体生成和成熟的分子,在巨胞饮活动的调控中也起重要作用。Pechincha et al^[19]通过构建 cas9 library 在胰腺癌细胞 MIA-PACA2 中发现 LYSET 是细胞负责降解胞外物质的一种重要分子,LYSET 是一种跨膜蛋白,其与 GlcNAc-1 磷酸转移酶结合并定位在高尔基体上,介导了甘露糖-6-磷酸修饰,影响了溶酶体中酶的成熟,缺失 LYSET 的肿瘤细胞溶酶体功能异常,无法降解来自自噬和巨胞饮的底物,最终抑制细胞生长^[19]。

3.1.4 AMPK 通路 在前列腺癌中 *PTEN* 是最常见的抑癌基因缺失,同时 *PTEN* 的缺失提示了前列腺癌转移的高风险。Kim et al^[12]首先在小鼠胚胎成纤维细胞 (murine embryonic fibroblasts, MEF) 中发现敲除 *PTEN* 后,饥饿条件下可以增强巨胞饮功能摄取白蛋白,该现象主要依赖于糖饥饿所激活的 AMPK-RAC1 通路,营养充足以及氨基酸饥饿的条件均不能激活 *PTEN* 敲除的 MEF 细胞巨胞饮活动。作者在 *PTEN* 缺失的前列腺癌细胞中同样观察到激活的巨胞饮活动,但是这种情况下的肿瘤细胞并不依赖于巨胞饮摄取胞外白蛋白,而是主要吞噬坏死细胞的残骸获取营养物质,维持自身生长^[12]。

3.1.5 Wnt 通路 经典 Wnt 通路的异常活动被认为可以促进肿瘤发生,尤其是在胃肠消化道肿瘤、白血病以及乳腺癌的研究中。激活的经典 Wnt 通路通过 β -catenin 入核,启动下游靶基因的转录,在近年来有关结肠癌的研究中,研究者通过抑制 Wnt 通路负性调控因子 (APC、AXIN、GSK3),发现肿瘤细胞巨胞饮水平增强,这一现象被认为依赖于 β -catenin 转录 *RAC1*、*TIAMI* 等巨胞饮相关基因^[20-22]。

3.2 肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 中调控巨胞饮的分子通路 PDAC 是一种以间质富含纤维、营养匮乏以及免疫浸润差为特点的肿瘤,那么在这种相对缺少营养的环境中,肿瘤细胞已被证实上调巨胞饮活动获取营养,而

Zhang et al^[23] 发现 CAF 同样也通过上调巨胞饮摄取胞外物质,并运用不同处理条件模拟体内环境,发现低谷氨酰胺的处理可以显著激活 CAF 的巨胞饮活动,而不能激活正常的人胰腺星状细胞,这提示了上调的巨胞饮活动是 CAF 在肿瘤演化过程中产生的一种特点。低谷氨酰胺信号可以通过钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 2 磷酸化 AMPK,激活 RAC1 和巨胞饮。另外作者还发现低谷氨酰胺特异性增强 Rho/Rac 鸟嘌呤核苷酸交换因子 2 表达,并和 RAC1 结合,也可以增强 CAF 巨胞饮活性。CAF 的巨胞饮活动不仅为 CAF 自身提供了能量,产生的游离非必需氨基酸也会供给肿瘤细胞,促进肿瘤生长^[23]。

4 巨胞饮的肿瘤转化治疗研究

随着对肿瘤代谢的深入认识,巨胞饮作为肿瘤细胞获取能量的一种重要途径,其在辅助肿瘤治疗上的重要性正逐步提高,同时由于其在呈递外源性物质上的功能,巨胞饮同样也是药物载送研究领域关注的重点。一些针对于巨胞饮发生过程中重要分子的抑制剂,被证明可以显著抑制巨胞饮功能。如 PI3K 抑制剂 wortmannin 和 LY294002 可以抑制巨胞饮体的关闭成熟,肌动蛋白聚合化抑制剂 Cytochalasin D 可以减少细胞膜皱褶和巨胞饮体生成^[24-26]。

目前抑制巨胞饮活动,最为经典的药物是 5-(N-乙基-N-异丙基)阿米洛利(ethylisopropylamiloride, EIPA),EIPA 主要作用于胞膜上的钠氢交换体(sodium and hydrogen exchanger, NHE) 家族蛋白, NHEs 将氢离子转移至胞外,提高膜内侧 pH 值,从而激活 RAC1 的细胞膜定位,最终激活巨胞饮。然而 EIPA 可以抑制 NHEs 的这种功能,从而抑制巨胞饮^[27]。在研究试验当中,单独使用 EIPA 或者联合使用 EIPA、自噬抑制剂等,可以显著抑制肿瘤生长,提示了干预巨胞饮活动是一种具有价值的辅助治疗方案^[14]。但是由于 NHE1 广泛分布于各种细胞, EIPA 在试验中暴露出特异性低的问题,限制了其进一步转化研究的价值。

近年来,随着对巨胞饮分子生物学机制的不断认识,研究者们^[16,18] 发现了一些在肿瘤细胞中特异性参与并上调巨胞饮活动的关键分子,如 SDC1、V-ATPase 等,这些分子正成为针对巨胞饮的肿瘤转化研究中新的研究目标。

Tolani et al^[28] 的研究发现,在 RAS 突变的肿瘤中,化合物 249C 可以直接结合 V-ATPase 抑制其功

能,从而抑制溶酶体酸化,降低自噬和巨胞饮活动,最终抑制肿瘤生长。249C 对于 KRAS G13D、KRAS G12V 突变的肿瘤细胞系有着显著的抑制作用,小鼠原位荷瘤实验中,249C 显示稳定的药代动力学特点,以及较低的 hERG 抑制作用(30 $\mu\text{mol/L}$, 0% 抑制率),因此相较于 BafA1 (35% 抑制率) 和 HCQ (60% 抑制率) 249C 在抑制自噬和巨胞饮功能的同时,有着更低的副作用。同时,作者^[28] 在筛选脱靶效应时发现 249C 可以结合 DDR1,提示 249C 可能同时抑制 DDR1 和 RAS 通路的活动。在另外一项研究中, Lu et al^[29] 认为质子泵抑制剂可以通过降低胞质 pH 值,促进 ATPase H⁺ 转运 V1 亚基 A 从胞质转移至胞膜上组装,增强胞膜上 V-ATPase 功能,激活巨胞饮,这种激活作用可以清除肿瘤细胞来源的免疫抑制性细胞外囊泡,从而改善肿瘤免疫治疗功能。

而在药物载送领域中,白蛋白作为最常用的载送工具之一,巨胞饮胞吞白蛋白增强了靶细胞中药物的载送和聚集^[30-31]。Li et al^[32] 研究发现,使用胰岛素样生长因子 1 受体激酶抑制剂可以通过模拟糖饥饿,激活 AMPK 通路增强巨胞饮活动,从而增强 KRAS 突变肿瘤对纳米颗粒白蛋白结合紫杉醇的摄取,而纳米颗粒白蛋白结合紫杉醇是目前临床研究中被广泛使用的纳米药物之一,这提示了巨胞饮活动在药物呈递功能上具有广阔的应用前景。

5 总结与展望

近年来,针对巨胞饮在肿瘤微环境中的作用研究主要集中在调控不同细胞巨胞饮活动的信号通路和重要分子,研究者们由此发现了 SDC1、V-ATPase 等调控巨胞饮活动的重要分子,这些分子正成为临床转化治疗新的研究重点。总体来说在现阶段的研究进展基础上,未来肿瘤微环境中巨胞饮研究将主要关注于以下几个方面:① 分子生物学层面上,更详细地描绘巨胞饮的发生和调控机制。其中包括通过基于 cas9 文库和蛋白质谱技术的高通量筛选,获取巨胞饮相关基因,以及通过寻找新的模式生物来获得巨胞饮的遗传学筛选工具,进行相关基因筛选。② 功能上,探寻巨胞饮除了帮助肿瘤细胞获取营养之外其它调控细胞适应性的作用如参与调控肿瘤免疫等。③ 转化治疗上,评估靶向药物以及遗传学工具干预巨胞饮活动的可行性,以及开展巨胞饮抑制剂联合其它代谢抑制剂、免疫检查点抑制剂辅助治疗肿瘤的临床试验等。

参考文献

- [1] Lambies G, Commisso C. Macropinocytosis and cancer: from tumor stress to signaling pathways [J]. *Subcell Biochem*, 2022, 98: 15–40.
- [2] Swanson J A. Shaping cups into phagosomes and macropinosomes [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008 9(8): 639–49.
- [3] Salloum G, Bresnick A R, Backer J M. Macropinocytosis: mechanisms and regulation [J]. *Biochem J* 2023 480(5): 335–62.
- [4] Mukhopadhyay S, Vander Heiden M G, McCormick F. The metabolic landscape of ras-driven cancers from biology to therapy [J]. *Nat Cancer* 2021 2(3): 271–83.
- [5] Bar-Sagi D, Feramisco J R. Induction of membrane ruffling and fluid-phase pinocytosis in quiescent fibroblasts by ras proteins [J]. *Science* 1986 233(4768): 1061–8.
- [6] Puccini J, Badgley M A, Bar-Sagi D. Exploiting cancer's drinking problem: regulation and therapeutic potential of macropinocytosis [J]. *Trends Cancer* 2022 8(1): 54–64.
- [7] Garcia-Bermudez J, Badgley M A, Prasad S, et al. Adaptive stimulation of macropinocytosis overcomes aspartate limitation in cancer cells under hypoxia [J]. *Nat Metab* 2022 4(6): 724–38.
- [8] Zhang M S, Cui J D, Lee D, et al. Hypoxia-induced macropinocytosis represents a metabolic route for liver cancer [J]. *Nat Commun* 2022 13(1): 954.
- [9] González A, Hall M N, Lin S C, et al. Ampk and tor: the yin and yang of cellular nutrient sensing and growth control [J]. *Cell Metab* 2020 31(3): 472–92.
- [10] Davidson S M, Jonas O, Keibler M A, et al. Direct evidence for cancer-cell-autonomous extracellular protein catabolism in pancreatic tumors [J]. *Nat Med* 2017 23(2): 235–41.
- [11] Wang T, Zhang Y, Liu Y, et al. Amino acid-starved cancer cells utilize macropinocytosis and ubiquitin-proteasome system for nutrient acquisition [J]. *Adv Sci (Weinh)* 2024 11(1): e2304791.
- [12] Kim S M, Nguyen T T, Ravi A, et al. Pten deficiency and ampk activation promote nutrient scavenging and anabolism in prostate cancer cells [J]. *Cancer Discov* 2018 8(7): 866–83.
- [13] Lee S W, Zhang Y, Jung M, et al. Egfr-pak signaling selectively regulates glutamine deprivation-induced macropinocytosis [J]. *Dev Cell* 2019 50(3): 381–92. e5.
- [14] Su H, Yang F, Fu R, et al. Cancer cells escape autophagy inhibition *via* nrf2-induced macropinocytosis [J]. *Cancer Cell* 2021 39(5): 678–93. e11.
- [15] Su H, Yang F, Fu R, et al. Collagenolysis-dependent ddr1 signalling dictates pancreatic cancer outcome [J]. *Nature* 2022 610(7931): 366–72.
- [16] Yao W, Rose J L, Wang W, et al. Syndecan 1 is a critical mediator of macropinocytosis in pancreatic cancer [J]. *Nature* 2019, 568(7752): 410–4.
- [17] Zhou Z, Ren Y, Yang J, et al. Acetyl-coenzyme a synthetase 2 potentiates macropinocytosis and muscle wasting through metabolic reprogramming in pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology* 2022, 163(5): 1281–93. e1.
- [18] Ramirez C, Hauser A D, Vucic E A, et al. Plasma membrane v-ATPase controls oncogenic ras-induced macropinocytosis [J]. *Nature* 2019, 576(7787): 477–81.
- [19] Pechincha C, Groessl S, Kalis R, et al. Lysosomal enzyme trafficking factor lyset enables nutritional usage of extracellular proteins [J]. *Science* 2022 378(6615): eabn5637.
- [20] Redelman-Sidi G, Binyamin A, Gaeta I, et al. The canonical wnt pathway drives macropinocytosis in cancer [J]. *Cancer Res* 2018, 78(16): 4658–70.
- [21] Tejada-Muñoz N, Albrecht L V, Bui M H, et al. Wnt canonical pathway activates macropinocytosis and lysosomal degradation of extracellular proteins [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019, 116(21): 10402–11.
- [22] Albrecht L V, Tejada-Muñoz N, Bui M H, et al. Gsk3 inhibits macropinocytosis and lysosomal activity through the wnt destruction complex machinery [J]. *Cell Rep* 2020 32(4): 107973.
- [23] Zhang Y, Recouvreur M V, Jung M, et al. Macropinocytosis in cancer-associated fibroblasts is dependent on camk2/arhgef2 signaling and functions to support tumor and stromal cell fitness [J]. *Cancer Discov* 2021 11(7): 1808–25.
- [24] Williams T D, Peak-Chew S Y, Paschke P, et al. Akt and sgk protein kinases are required for efficient feeding by macropinocytosis [J]. *J Cell Sci* 2019 132(2): jes224998.
- [25] Meng H, Yang S, Li Z, et al. Aspect ratio determines the quantity of mesoporous silica nanoparticle uptake by a small GTPase-dependent macropinocytosis mechanism [J]. *ACS Nano* 2011, 5(6): 4434–47.
- [26] Chellan B, Reardon C A, Getz G S, et al. Enzymatically modified low-density lipoprotein promotes foam cell formation in smooth muscle cells *via* macropinocytosis and enhances receptor-mediated uptake of oxidized low-density lipoprotein [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016 36(6): 1101–13.
- [27] Koivusalo M, Welch C, Hayashi H, et al. Amiloride inhibits macropinocytosis by lowering submembranous pH and preventing rac1 and cdc42 signaling [J]. *J Cell Biol* 2010 188(4): 547–63.
- [28] Tolani B, Celli A, Yao Y, et al. Ras-mutant cancers are sensitive to small molecule inhibition of v-type ATPases in mice [J]. *Nat Biotechnol* 2022 40(12): 1834–44.
- [29] Lu X, Song Z, Hao J, et al. Proton pump inhibitors enhance macropinocytosis-mediated extracellular vesicle endocytosis by inducing membrane v-ATPase assembly [J]. *J Extracell Vesicles* 2024 13(4): e12426.
- [30] Kratz F. Albumin as a drug carrier: design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles [J]. *J Control Release* 2008 132(3): 171–83.
- [31] Liu X, Ghosh D. Intracellular nanoparticle delivery by oncogenic KRAS-mediated macropinocytosis [J]. *Int J Nanomedicine* 2019, 14: 6589–600.
- [32] Li R, Ng T S C, Wang S J, et al. Therapeutically reprogrammed nutrient signalling enhances nanoparticulate albumin bound drug uptake and efficacy in KRAS-mutant cancer [J]. *Nat Nanotechnol* 2021 16(7): 830–9.