

能量代谢调控 $\gamma\delta$ T细胞活化的研究进展

白金金, 戴岳*

中国药科大学中药学院中药药理与中医药学系, 江苏 南京

收稿日期: 2024年6月4日; 录用日期: 2024年7月8日; 发布日期: 2024年7月16日

摘要

代谢重编程与T细胞的发育、存活、活化及分化密切相关。T细胞被激活后, 对维持细胞生长、增殖以及发挥作用所需的能量增加, 需要通过重构细胞代谢来满足。 $\gamma\delta$ T细胞作为T细胞的一种亚群, 在自身免疫性疾病和肿瘤中发挥重要作用, 已成为近年来的研究热点。本文简要综述脂质代谢、氧化磷酸化、谷氨酰胺代谢和糖酵解在调控 $\gamma\delta$ T细胞活化中的参与和重要性, 为构建针对其活化相关疾病的治疗策略提供思路。

关键词

$\gamma\delta$ T细胞, 能量代谢, 细胞活化, 免疫应答

Research Progress on Energy Metabolism Regulating the Activation of $\gamma\delta$ T Cells

Jinjin Bai, Yue Dai*

Department of Pharmacology of Chinese Materia Medica, School of Traditional Chinese Pharmacy, China
Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Jun. 4th, 2024; accepted: Jul. 8th, 2024; published: Jul. 16th, 2024

Abstract

Metabolic reprogramming is closely associated with the development, survival, activation, and differentiation of T cells. Upon activation, T cells require increased energy to sustain cell growth, proliferation, and effector functions, all of which need the reprogramming of cellular metabolism. $\gamma\delta$ T cells, as a subset of T cells, have emerged as a research focus in recent years due to their significant roles in autoimmune diseases and cancer. This article briefly reviews the involvement and importance of lipid metabolism, oxidative phosphorylation, glutamine metabolism, and glycolysis

*通讯作者。

文章引用: 白金金, 戴岳. 能量代谢调控 $\gamma\delta$ T 细胞活化的研究进展[J]. 药物资讯, 2024, 13(4): 334-340.

DOI: 10.12677/pi.2024.134038

in regulating the activation of $\gamma\delta$ T cells, providing insights for developing therapeutic strategies targeting diseases associated with $\gamma\delta$ T cell activation.

Keywords

$\gamma\delta$ T Cells, Energy Metabolism, Cell Activation, Immune Response

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

$\gamma\delta$ T 细胞是 CD3 + T 细胞的一个独特亚群, 其表面具有独特 T 细胞受体(TCR)。大多数 T 细胞属于 $\alpha\beta$ T 细胞, 其 TCR 由两条糖蛋白链组成, 称为 α 和 β TCR 链[1]。相反, $\gamma\delta$ T 细胞的 TCR 由一条 γ 链和一条 δ 链组成[2]。这种 T 细胞通常不如 $\alpha\beta$ T 细胞常见, 但在黏膜和上皮部位富集, 例如皮肤、呼吸道、消化道和生殖道等[3]。与 $\alpha\beta$ T 细胞相比, $\gamma\delta$ T 细胞是不受主要组织相容性复合物(MHC)限制的先天样淋巴细胞, 在生理和病理条件下具有不同的功能。 $\gamma\delta$ T 细胞通常可分为两个功能亚群, 即产生 IFN- γ 的 $\gamma\delta$ T1 细胞和产生 IL-17A ($\gamma\delta$ T17)的 $\gamma\delta$ T 细胞[4] [5]。近些年的研究表明, $\gamma\delta$ T 细胞在肿瘤免疫学和自身免疫性疾病中发挥重要作用。

营养物质和新陈代谢是 T 细胞命运的关键调节因素[6]。大多数 T 细胞处于静止状态时, 细胞不进行克隆扩增以及炎症因子的产生, 因此代谢成本较低[7]。但当受到外界环境刺激时, 这种情况就会发生变化, T 细胞需要大量能量, 以支持快速增殖, 产生趋化因子及细胞因子等免疫介质[8]。基于代谢重编程在 T 细胞活化中的重要作用, 本文综述细胞代谢与 $\gamma\delta$ T 细胞活化的研究进展。

2. $\gamma\delta$ T 细胞活化中的能量代谢

2.1. 脂质代谢

脂质代谢包括脂肪酸代谢(脂肪酸合成、氧化、摄取)、胆固醇代谢、磷脂代谢和甘油三酯代谢。近些年的研究表明, 诱导细胞脂肪酸生物合成是 T 细胞活化程序不可或缺的一部分[9], 这些发现挑战了脂质仅仅是膜形成和增殖所需的结构分子的经典学说, 并提出了脂质代谢是调节 T 细胞命运的核心开关的观点[10]。此外, 一些脂质分子还充当信号信使, 传递生理功能效应[11] [12]。因此, 脂质代谢是生理学、化学生物学和生化信号之间的一个关键枢纽。

脂肪酸是维持淋巴细胞活化、增殖和功能的关键能量来源。脂肪酸合成直接将葡萄糖代谢与从头合成脂肪酸联系在一起, 这一过程受到包括乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (ACC1)、脂肪酸合酶(FASN)等在内的关键酶的严格调控[13] [14]。近年来的一系列研究揭示了脂肪酸代谢对 T 细胞分化及活化的重要性。通过检测小鼠脾脏、淋巴结和肺组织中 $\gamma\delta$ T1 和 $\gamma\delta$ T17 细胞内中性脂质的含量, 发现 $\gamma\delta$ T17 细胞内脂质水平高于 $\gamma\delta$ T1, 且给予 IL-1 β 和 IL-23 活化 $\gamma\delta$ T17 后胞内脂质含量进一步上调, 为非活化状态的 2.5 倍[15]。Cheng 等人发现 $\gamma\delta$ T 细胞的胆固醇水平高于 $\alpha\beta$ T 细胞, 且随着 $\gamma\delta$ T17 细胞内胆固醇含量增多, 脂筏形成增加, 后者通过激活 ERK1/2 信号通路增强了 TCR 信号传导, 促进 $\gamma\delta$ T17 细胞活化[16]。

在采用咪喹莫特(IMQ)建立的银屑病小鼠模型中, 高脂饮食组小鼠皮肤中的 $\gamma\delta$ T 细胞的数量是正常饮食组小鼠的 10 倍, 且大多数增加的 $\gamma\delta$ T 细胞亚群是产生 IL-17 的 V γ 4 $\gamma\delta$ T 细胞[17]。外源添加棕榈酸后,

肝脏内 $\gamma\delta$ T17 细胞活化增加[18]。这表明脂质环境的变化对 $\gamma\delta$ T 细胞活化具有明显的影响。

脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein, FABP)是胞内脂质结合蛋白超家族成员,广泛存在于哺乳动物的小肠、肝、心、脑、骨骼肌等多种器官内,其作用是促进脂肪酸增溶、运输和新陈代谢。FABP3 缺失可导致小鼠脾脏、胸腺、淋巴结和皮肤内产生 IL-17 的 V γ 4 $\gamma\delta$ T 细胞过度激活,分泌大量 IL-17,增强接触性超敏反应[19]。

肠上皮内淋巴细胞(IELs),是存在于小肠黏膜上皮的一类独特的细胞群。这些细胞在人体免疫系统中扮演着重要角色,特别是在黏膜免疫系统中[20]。IEL 细胞有两种不同的来源,约 40%的 IEL 为胸腺依赖性,主要为 $\alpha\beta$ T 细胞,约 60%的 IEL 为胸腺非依赖性,主要为 $\gamma\delta$ T 细胞[21]。通过分析小肠记忆 CD8 + T 细胞和 IELs 细胞的转录谱,发现 IEL 细胞中参与脂质代谢和摄取的相关酶的表达明显高于 CD8 + T 细胞,尤其是参与甲羟戊酸、羊毛甾醇和胆固醇合成途径的酶。且脂质染色表明,IELs 活化导致脂质代谢增加[22]。

无独有偶,另一项研究分别对 CD8 + $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ IEL 细胞进行了转录组分析。结果显示 $\gamma\delta$ IEL 细胞中许多与脂质和胆固醇代谢相关的基因表达明显高于 CD8 + $\alpha\beta$ T 细胞,且载脂蛋白 E、磷脂结合蛋白、低密度脂蛋白受体以及一些参与脂肪酸、脂质和胆固醇生物合成的酶的 mRNA 仅在 $\gamma\delta$ IEL 细胞中表达[23]。这一研究结果表明, $\gamma\delta$ IEL 细胞可能在脂蛋白颗粒的产生中发挥作用,包括乳糜微粒、极低密度脂蛋白和高密度脂蛋白。脂蛋白颗粒可以促进胆固醇从垂死细胞膜外流,并为快速分裂的上皮细胞提供胆固醇,从而维持体内平衡。

生酮饮食是一种极高脂肪、极低碳水化合物的饮食,其中约 90%的热量来自脂肪,而碳水化合物的热量不足 1%,从而限制了葡萄糖的供应,迫使代谢转向脂肪酸氧化。Emily L 等分别对正常饮食和生酮饮食的小鼠组织中的 CD45 细胞进行了单细胞 RNA 测序(scRNA-seq),发现生酮饮食 1 周的小鼠组织内 $\gamma\delta$ T 细胞数目显著增多,且对 $\gamma\delta$ T 细胞进行表型鉴定后发现,饲以生酮饮食 1 周后小鼠体内优先扩增 CD44CD27 + $\gamma\delta$ T 细胞亚群,而该亚群属于产生 IL-17 的 $\gamma\delta$ T 细胞亚群[24]。

2.2. 氧化磷酸化

氧化磷酸化(OXPHOS)发生在线粒体中,是细胞利用碳和氧气产生 ATP 的一种主要方式[25]。既往认为肿瘤细胞中 OXPHOS 会减少[26],糖酵解是产生 ATP 的关键途径。但近些年的研究表明,在很多类型的肿瘤细胞或免疫细胞中,OXPHOS 在满足细胞的生物能和大分子合成代谢需求方面发挥着关键作用[27]。

分别以 AG1 和 OXA 抑制异柠檬酸脱氢酶和丙酮酸激酶,浓度依赖性减少真皮 $\gamma\delta$ T 细胞 IL-17 的产生,表明 OXPHOS 在 IL-17 产生中发挥重要作用,而使用 2-脱氧-D-葡萄糖(2-DG)抑制糖酵解则对真皮 $\gamma\delta$ T 的 IL-17 产生没有明显的影响[28],表明 $\gamma\delta$ T17 细胞主要利用 OXPHOS 作为能量供应途径。

mTOR 信号传导在细胞代谢中起着关键作用。mTOR 有两种不同的复合物,即 mTORC1 和 mTORC2,它们分别含有支架蛋白 Raptor 或 Rictor。在真皮 $\gamma\delta$ T17 细胞中,用 IL-1 β 和 IL-23 刺激可直接激活 mTOR,从而增加 IL-17 产生。由于线粒体的功能与 OXPHOS 密切相关,在 Rictor 条件敲除小鼠的真皮 $\gamma\delta$ T 细胞中,线粒体呼吸减少,而在 Raptor 条件敲除小鼠的真皮 $\gamma\delta$ T 细胞中则没有。线粒体呼吸减少导致 OXPHOS 降低,从而减少了 Rictor 条件敲除小鼠的真皮 $\gamma\delta$ T 细胞中 IL-17 的产生[28]。线粒体呼吸减少可能是由于细胞内产生了过量亚硝基氧化物(NO),后者可抑制 OXPHOS [29]。

Špela 等人发现,IEL 在激活后 24 h 左右 OXPHOS 能力明显爆发,并在 48 h 后恢复到基础水平。当外源添加葡萄糖时,不仅增强了细胞内的糖酵解能力,同时 OXPHOS 能力也明显增强。并且当抑制活化的 IEL 细胞内的脂肪酸氧化或谷氨酰胺代谢时,其 OXPHOS 能力也会明显增强。总的来说,IEL 的活性

受到环境中代谢物的直接调节, 它可以最佳地利用其它代谢物增强细胞内的 OXPHOS [30]。

2.3. 谷氨酰胺代谢

谷氨酰胺是人体内含量最丰富的氨基酸[31], 其浓度是其他氨基酸的 10 到 100 倍, 可作为许多关键生物合成过程的底物[32]。除了对细胞完整性作出贡献外, 谷氨酰胺也被认为是一种可以调节免疫的营养物质[33] [34]。在快速分裂的免疫细胞(包括淋巴细胞)中, 即使葡萄糖丰富, 谷氨酰胺的消耗量也与葡萄糖相似或更高[35]。谷氨酰胺分解目前已被明确为 T 细胞的能量供应物质。

分别对 $\gamma\delta$ T 细胞及用 IL-23 和 IL-1 β 处理的 $\gamma\delta$ T 使用超高效液相色谱 - 串联质谱(UPLC-MS/MS)进行代谢分析。结果显示, $\gamma\delta$ T 细胞活化后, 有 7 个氨基酸含量增加。其中谷氨酰胺、谷氨酸和天冬氨酸均参与谷氨酰胺代谢, 由此推断谷氨酰胺代谢是 $\gamma\delta$ T17 细胞活化的关键。另外, 谷氨酰胺缺乏或添加谷氨酰胺代谢拮抗剂(DON)均能抑制 $\gamma\delta$ T17 细胞活化, 明显减少 IL-17 分泌[36]。

在肝细胞癌患者体内, V δ 1T 细胞富集在肿瘤组织内, 而 V δ 2T 细胞富集在肿瘤周围组织和健康肝组织。对癌组织和癌旁组织中的 $\gamma\delta$ T 细胞进行单细胞 RNA 测序(scRNA-seq), 分析发现肝癌肿瘤微环境中的 $\gamma\delta$ T 细胞内 SLC1A5、OAT 和 GLS 等基因表达上调, 表明肝细胞癌肿瘤微环境的 $\gamma\delta$ T 细胞内谷氨酰胺代谢增加[37]。

2.4. 糖酵解

在氧气不足的情况下, 葡萄糖在细胞质中转化为丙酮酸, 然后产生乳酸和 ATP, 这一过程称为糖酵解, 是生物体产生 ATP 的一种主要方式[38] [39]。通常, T 细胞可以通过增加糖酵解的方式被激活以维持自身生长和增殖, 促进能量增加和大分子生物合成[40], 糖酵解在 T 细胞的活化、发育和成熟中起着重要作用[41]。

CD27 是区分分泌 IFN- γ 的 $\gamma\delta$ T 细胞(CD27 + $\gamma\delta$ T1)与分泌 IL-17 的 $\gamma\delta$ T 细胞(CD27- $\gamma\delta$ T17)的功能标记物。碳标记的葡萄糖进行稳定同位素分析代谢组学(Stable isotope-resolved metabolomics, SIRM)分析结果显示, CD27 + $\gamma\delta$ T1 中丙酮酸和乳酸等同位素标记物增加, 揭示了其以糖酵解为主要代谢途径, 而在 CD27- $\gamma\delta$ T17 中, 增加的同位素标记物如顺式乌头酸、 α -酮戊二酸、苹果酸和谷氨酸等主要参与三羧酸循环循环, 且使用 2-DG 或草酸盐抑制葡萄糖代谢, CD27- $\gamma\delta$ T17 细胞的 IL-17 分泌水平没有明显改变, 而 CD27 + $\gamma\delta$ T1 细胞分泌的 IFN- γ 显著降低[42]。表明与 CD27- $\gamma\delta$ T17 相比, CD27 + $\gamma\delta$ T1 在活化时更依赖于糖酵解。

同样, 使用一种名为 SCENITH™的新方法分析了分别从成熟的乳腺癌和结肠癌小鼠模型的肿瘤病灶中分离出来的 $\gamma\delta$ T 的代谢谱。发现两种模型中产生 IFN- γ 的 $\gamma\delta$ T1 细胞, 无论在癌症早期还是晚期, 其糖酵解能力都大大提升, 而 $\gamma\delta$ T17 细胞则强烈依赖线粒体活性[15]。

3. 结语

综上所述, 产生 IL-17 的 $\gamma\delta$ T17 细胞在活化过程中, 其脂质代谢、谷氨酰胺代谢和氧化磷酸化会增强, 而产生 IFN- γ 的 $\gamma\delta$ T1 细胞在活化中更依赖于糖酵解为其提供能量。随着研究的深入, $\gamma\delta$ T 细胞在疾病发生发展中所发挥的作用越来越被重视。基于不同能量代谢在不同 $\gamma\delta$ T 细胞和疾病进展中的重要性, 靶向其代谢途径有望成为防治 $\gamma\delta$ T 细胞相关疾病的有效策略。

然而, 目前关于 $\gamma\delta$ T 细胞活化的机制研究尚不够深入, 尤其是关于能量代谢方面。 $\gamma\delta$ T1 细胞活化后为什么更偏向于糖酵解? $\gamma\delta$ T17 细胞活化后脂质代谢、氧化磷酸化和谷氨酰胺代谢均发生了显著变化, 这三者之间是否存在串扰, 其活化的关键代谢途径是是哪一种, 同时调控多个代谢途径是否能更有效地抑制 $\gamma\delta$ T 细胞活化? 这些问题有待深入探究。此外, 虽然已有很多文献报道抑制 $\gamma\delta$ T 细胞活化与增殖可

缓解癌症与自身免疫性疾病(如银屑病、结肠炎、EAE 等)的发生发展, 但缺乏进一步的临床研究进行验证。因此, 进一步加强 $\gamma\delta$ T 细胞活化中能量代谢调控机制的认识, 有助于提高对其活化途径及临床重要性的认识。

参考文献

- [1] Rao, A., Agrawal, A., Borthakur, G., Battula, V.L. and Maiti, A. (2024) Gamma Delta T Cells in Acute Myeloid Leukemia: Biology and Emerging Therapeutic Strategies. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **12**, e007981. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007981>
- [2] Guo, J., Chowdhury, R.R., Mallajosyula, V., Xie, J., Dubey, M., Liu, Y., et al. (2024) $\gamma\delta$ T Cell Antigen Receptor Polyspecificity Enables T Cell Responses to a Broad Range of Immune Challenges. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **121**, e2315592121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2315592121>
- [3] Gao, Z., Bai, Y., Lin, A., Jiang, A., Zhou, C., Cheng, Q., et al. (2023) Gamma Delta T-Cell-Based Immune Checkpoint Therapy: Attractive Candidate for Antitumor Treatment. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01722-0>
- [4] Ribot, J.C., Lopes, N. and Silva-Santos, B. (2020) $\gamma\delta$ T Cells in Tissue Physiology and Surveillance. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 221-232. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00452-4>
- [5] Bank, I. (2020) The Role of Gamma Delta T Cells in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Cells*, **9**, Article No. 462. <https://doi.org/10.3390/cells9020462>
- [6] Lim, S.A., Su, W., Chapman, N.M. and Chi, H. (2022) Lipid Metabolism in T Cell Signaling and Function. *Nature Chemical Biology*, **18**, 470-481. <https://doi.org/10.1038/s41589-022-01017-3>
- [7] van der Windt, G.J.W., O'Sullivan, D., Everts, B., Huang, S.C., Buck, M.D., Curtis, J.D., et al. (2013) CD8 Memory T Cells Have a Bioenergetic Advantage That Underlies Their Rapid Recall Ability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 14336-14341. <https://doi.org/10.1073/pnas.1221740110>
- [8] Veldhoen, M., Blankenhaus, B., Konjar, Š. and Ferreira, C. (2018) Metabolic Wiring of Murine T Cell and Intraepithelial Lymphocyte Maintenance and Activation. *European Journal of Immunology*, **48**, 1430-1440. <https://doi.org/10.1002/eji.201646745>
- [9] Webb, L.M., Sengupta, S., Edell, C., Piedra-Quintero, Z.L., Amici, S.A., Miranda, J.N., et al. (2020) Protein Arginine Methyltransferase 5 Promotes Cholesterol Biosynthesis-Mediated Th17 Responses and Autoimmunity. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 1683-1698. <https://doi.org/10.1172/jci131254>
- [10] Ramos, G.P., Bamidele, A.O., Klatt, E.E., Sagstetter, M.R., Kurdi, A.T., Hamdan, F.H., et al. (2023) G9a Modulates Lipid Metabolism in CD4 T Cells to Regulate Intestinal Inflammation. *Gastroenterology*, **164**, 256-271.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.10.011>
- [11] Shin, J., O'Brien, T.F., Grayson, J.M. and Zhong, X. (2012) Differential Regulation of Primary and Memory CD8 T Cell Immune Responses by Diacylglycerol Kinases. *The Journal of Immunology*, **188**, 2111-2117. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102265>
- [12] Wang, F., Beck-García, K., Zorzín, C., Schamel, W.W.A. and Davis, M.M. (2016) Inhibition of T Cell Receptor Signaling by Cholesterol Sulfate, a Naturally Occurring Derivative of Membrane Cholesterol. *Nature Immunology*, **17**, 844-850. <https://doi.org/10.1038/ni.3462>
- [13] Berod, L., Friedrich, C., Nandan, A., Freitag, J., Hagemann, S., Harmrolfs, K., et al. (2014) De Novo Fatty Acid Synthesis Controls the Fate between Regulatory T and T Helper 17 Cells. *Nature Medicine*, **20**, 1327-1333. <https://doi.org/10.1038/nm.3704>
- [14] Kidani, Y., Elsaesser, H., Hock, M.B., Vergnes, L., Williams, K.J., Argus, J.P., et al. (2013) Sterol Regulatory Element-Binding Proteins Are Essential for the Metabolic Programming of Effector T Cells and Adaptive Immunity. *Nature Immunology*, **14**, 489-499. <https://doi.org/10.1038/ni.2570>
- [15] Lopes, N., McIntyre, C., Martin, S., Raverdeau, M., Sumaria, N., Kohlgruber, A.C., et al. (2021) Distinct Metabolic Programs Established in the Thymus Control Effector Functions of $\gamma\delta$ T Cell Subsets in Tumor Microenvironments. *Nature Immunology*, **22**, 179-192. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00848-3>
- [16] Cheng, H., Wu, R., Gebre, A.K., Hanna, R.N., Smith, D.J., Parks, J.S., et al. (2013) Increased Cholesterol Content in Gammadelta ($\gamma\delta$) T Lymphocytes Differentially Regulates Their Activation. *PLOS ONE*, **8**, e63746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063746>
- [17] Nakamizo, S., Honda, T., Adachi, A., Nagatake, T., Kunisawa, J., Kitoh, A., et al. (2017) High Fat Diet Exacerbates Murine Psoriatic Dermatitis by Increasing the Number of Il-17-Producing $\gamma\delta$ T Cells. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 14076. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14292-1>

- [18] Torres-Hernandez, A., Wang, W., Nikiforov, Y., Tejada, K., Torres, L., Kalabin, A., *et al.* (2019) $\gamma\delta$ T Cells Promote Steatohepatitis by Orchestrating Innate and Adaptive Immune Programming. *Hepatology*, **71**, 477-494. <https://doi.org/10.1002/hep.30952>
- [19] Kobayashi, S., Phung, H.T., Kagawa, Y., Miyazaki, H., Takahashi, Y., Asao, A., *et al.* (2020) Fatty Acid-Binding Protein 3 Controls Contact Hypersensitivity through Regulating Skin Dermal $V\gamma 4^+$ $\gamma\delta$ T Cell in a Murine Model. *Allergy*, **76**, 1776-1788. <https://doi.org/10.1111/all.14630>
- [20] Konjar, Š., Frising, U.C., Ferreira, C., Hinterleitner, R., Mayassi, T., Zhang, Q., *et al.* (2018) Mitochondria Maintain Controlled Activation State of Epithelial-Resident T Lymphocytes. *Science Immunology*, **3**, eaan2543. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aan2543>
- [21] Jaeger, N., Gamini, R., Cella, M., Schettini, J.L., Bugatti, M., Zhao, S., *et al.* (2021) Single-Cell Analyses of Crohn's Disease Tissues Reveal Intestinal Intraepithelial T Cells Heterogeneity and Altered Subset Distributions. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1921. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22164-6>
- [22] Lockhart, A., Mucida, D. and Bilate, A.M. (2024) Intraepithelial Lymphocytes of the Intestine. *Annual Review of Immunology*, **42**, 289-316. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-090222-100246>
- [23] Fahrner, A.M., Konigshofer, Y., Kerr, E.M., Ghandour, G., Mack, D.H., Davis, M.M., *et al.* (2001) Attributes of $\gamma\delta$ Intraepithelial Lymphocytes as Suggested by Their Transcriptional Profile. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 10261-10266. <https://doi.org/10.1073/pnas.171320798>
- [24] Goldberg, E.L., Shchukina, I., Asher, J.L., Sidorov, S., Artyomov, M.N. and Dixit, V.D. (2020) Ketogenesis Activates Metabolically Protective $\gamma\delta$ T Cells in Visceral Adipose Tissue. *Nature Metabolism*, **2**, 50-61. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0160-6>
- [25] Jiang, Z., He, J., Zhang, B., Wang, L., Long, C., Zhao, B., *et al.* (2024) A Potential "Anti-Warburg Effect" in Circulating Tumor Cell-Mediated Metastatic Progression? *Aging and Disease*. <https://doi.org/10.14336/ad.2023.1227>
- [26] Warburg, O. (1956) On the Origin of Cancer Cells. *Science*, **123**, 309-314. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>
- [27] Ward, P.S. and Thompson, C.B. (2012) Metabolic Reprogramming: A Cancer Hallmark Even Warburg Did Not Anticipate. *Cancer Cell*, **21**, 297-308. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.014>
- [28] Cai, Y., Xue, F., Qin, H., Chen, X., Liu, N., Fleming, C., *et al.* (2019) Differential Roles of the Mtor-Stat3 Signaling in Dermal $\gamma\delta$ T Cell Effector Function in Skin Inflammation. *Cell Reports*, **27**, 3034-3048.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.019>
- [29] Yamasaki, H., Shimoji, H., Ohshiro, Y. and Sakihama, Y. (2001) Inhibitory Effects of Nitric Oxide on Oxidative Phosphorylation in Plant Mitochondria. *Nitric Oxide*, **5**, 261-270. <https://doi.org/10.1006/niox.2001.0353>
- [30] Konjar, Š., Ferreira, C., Carvalho, F.S., Figueiredo-Campos, P., Fanczal, J., Ribeiro, S., *et al.* (2022) Intestinal Tissue-Resident T Cell Activation Depends on Metabolite Availability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **119**, e2202144119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2202144119>
- [31] Xu, Y., Li, M., Lin, M., Cui, D. and Xie, J. (2024) Glutaminolysis of CD4+ T Cells: A Potential Therapeutic Target in Viral Diseases. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 603-616. <https://doi.org/10.2147/jir.s443482>
- [32] Zhu, L., Zhu, X. and Wu, Y. (2022) Effects of Glucose Metabolism, Lipid Metabolism, and Glutamine Metabolism on Tumor Microenvironment and Clinical Implications. *Biomolecules*, **12**, Article No. 580. <https://doi.org/10.3390/biom12040580>
- [33] Wang, A., Luan, H.H. and Medzhitov, R. (2019) An Evolutionary Perspective on Immunometabolism. *Science*, **363**, eaar3932. <https://doi.org/10.1126/science.aar3932>
- [34] Kim, H. (2011) Glutamine as an Immunonutrient. *Yonsei Medical Journal*, **52**, 892-897. <https://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.6.892>
- [35] Cruzat, V.F., Krause, M. and Newsholme, P. (2014) Amino Acid Supplementation and Impact on Immune Function in the Context of Exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, **11**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s12970-014-0061-8>
- [36] Li, G., Liu, L., Yin, Z., Ye, Z. and Shen, N. (2021) Glutamine Metabolism Is Essential for the Production of IL-17A in $\gamma\delta$ T Cells and Skin Inflammation. *Tissue and Cell*, **71**, Article ID: 101569. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101569>
- [37] He, W., Hu, Y., Chen, D., Li, Y., Ye, D., Zhao, Q., *et al.* (2022) Hepatocellular Carcinoma-Infiltrating $\gamma\delta$ T Cells Are Functionally Defected and Allogenic $V\delta 2^+$ $\gamma\delta$ T Cell Can Be a Promising Complement. *Clinical and Translational Medicine*, **12**, e800. <https://doi.org/10.1002/ctm2.800>
- [38] Upadhyay, S., Khan, S. and Hassan, M.I. (2024) Exploring the Diverse Role of Pyruvate Kinase M2 in Cancer: Navigating Beyond Glycolysis and the Warburg Effect. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1879**, Article ID: 189089. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189089>

- [39] Ganapathy-Kanniappan, S. and Geschwind, J.H. (2013) Tumor Glycolysis as a Target for Cancer Therapy: Progress and Prospects. *Molecular Cancer*, **12**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-152>
- [40] Alegre, M., Frauwirth, K.A. and Thompson, C.B. (2001) T-Cell Regulation by CD28 and CTLA-4. *Nature Reviews Immunology*, **1**, 220-228. <https://doi.org/10.1038/35105024>
- [41] Previte, D.M., O'Connor, E.C., Novak, E.A., Martins, C.P., Mollen, K.P. and Piganelli, J.D. (2017) Reactive Oxygen Species Are Required for Driving Efficient and Sustained Aerobic Glycolysis during CD4+ T Cell Activation. *PLOS ONE*, **12**, e0175549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175549>
- [42] Chen, X., Cai, Y., Hu, X., Ding, C., He, L., Zhang, X., *et al.* (2022) Differential Metabolic Requirement Governed by Transcription Factor C-Maf Dictates Innate $\gamma\delta$ T17 Effector Functionality in Mice and Humans. *Science Advances*, **8**, eabm9120. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm9120>