

# 重塑代谢脆弱性：氨基酸代谢途径在急性髓系白血病发病机制及靶向治疗中的新进展

王家莉\*, 陆天乐#

大理大学临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2026年5月9日; 录用日期: 2026年6月3日; 发布日期: 2026年6月11日

## 摘要

急性髓系白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)是一种具有高度临床和生物学异质性的造血系统恶性肿瘤。尽管以维奈克拉(Venetoclax)为代表的靶向药物在临床上取得了突破性进展,但白血病干细胞(Leukemia Stem Cells, LSCs)介导的复发和难治(R/R AML)仍是当前面临的巨大挑战。近年来的高通量代谢组学研究揭示:“代谢重编程”不仅是AML细胞增殖的基本特征,更是其逃避化疗、适应低氧骨髓微环境及产生靶向药物耐药性的核心驱动力。其中,氨基酸不仅作为蛋白质合成的结构底物,更在维持三羧酸(TCA)循环、调控氧化还原稳态及重塑表观遗传图谱中发挥着多维作用。本文系统综述了谷氨酰胺、支链氨基酸、半胱氨酸及精氨酸等关键氨基酸代谢通路在AML发病机制中的最新研究进展,深入探讨了其与肿瘤微环境的代谢串扰,并全面总结了靶向氨基酸代谢在克服当前靶向治疗(如BCL-2抑制剂)耐药中的临床转化潜力。

## 关键词

急性髓系白血病, 氨基酸代谢, 代谢重编程

# Remodeling Metabolic Vulnerability: New Progress of Amino Acid Metabolism Pathways in the Pathogenesis and Targeted Therapy of Acute Myeloid Leukemia

Jiali Wang\*, Tianle Lu#

Clinical Medical College, Dali University, Dali Yunnan

Received: May 9, 2026; accepted: June 3, 2026; published: June 11, 2026

\*第一作者。

#通讯作者

文章引用: 王家莉, 陆天乐. 重塑代谢脆弱性: 氨基酸代谢途径在急性髓系白血病发病机制及靶向治疗中的新进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 646-652. DOI: 10.12677/acm.2026.1662262

## Abstract

**Acute Myeloid Leukemia (AML) is a hematological malignancy characterized by high clinical and biological heterogeneity. Although targeted therapies represented by Venetoclax have achieved breakthrough progress in clinical practice, relapsed and refractory AML (R/R AML) mediated by Leukemia Stem Cells (LSCs) remains the greatest challenge today. Recent high-throughput metabolomics studies have revealed that “metabolic reprogramming” is not only a fundamental feature of AML cell proliferation, but also the core driving force for evading chemotherapy, adapting to the hypoxic bone marrow microenvironment, and developing resistance to targeted drugs. Among them, amino acids serve not only as structural substrates for protein synthesis but also play multidimensional roles in maintaining the tricarboxylic acid (TCA) cycle, regulating redox homeostasis, and remodeling epigenetic landscapes. This article systematically reviews the latest research progress on key amino acid metabolic pathways—such as glutamine, branched-chain amino acids, cysteine, and arginine—in the pathogenesis of AML. It further explores their metabolic crosstalk with the tumor microenvironment and comprehensively summarizes the clinical translational potential of targeting amino acid metabolism to overcome resistance to current targeted therapies (e.g., BCL-2 inhibitors).**

## Keywords

**Acute Myeloid Leukemia, Amino Acid Metabolism, Metabolic Reprogramming**

Copyright © 2026 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

急性髓系白血病(AML)的标准诱导化疗(即“7 + 3”方案)在过去四十年中几乎未有本质改变。近年来,去甲基化药物(如阿扎胞苷)联合 BCL-2 抑制剂(Venetoclax, VEN)的组合疗法在老年和不适合高强度化疗的患者中实现了令人瞩目的完全缓解率[1]。然而,原发性或获得性耐药问题依然严峻[2]。研究表明,AML 的耐药往往并非仅仅源于基因突变的二次演化,而更多依赖于处于静息状态的白血病干细胞(LSCs)在药物压力下的表型与代谢适应(Metabolic Adaptation) [3]。

传统的肿瘤代谢研究长期聚焦于糖酵解(即 Warburg 效应)。然而,最新的研究揭示:AML 细胞尤其是 LSCs,并不高度依赖糖酵解,而是极度依赖线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)来维持能量供应[4]。在这一背景下,氨基酸转运与代谢的重塑成为了白血病细胞核心的能量支柱。特别是通过 ASCT2 等转运体摄入的氨基酸,直接驱动了白血病的进展并维持了 LSCs 的干性[5]。

与正常的造血干细胞相比,AML 细胞对特定氨基酸的摄取与降解途径进行了重新调整,这使其暴露出特有的“代谢脆弱性”(Metabolic Vulnerability)。正是基于这一特性,详细剖析 AML 的氨基酸代谢网络,将为探索新型的靶向联合治疗策略找到可靠的切入点。

值得一提的是,除了本文重点探讨的氨基酸外,丝氨酸和甘氨酸驱动的“一碳代谢”在 AML 细胞的核苷酸合成及表观遗传调控中同样发挥着不可忽视的作用。然而,本文在系统梳理时,特意将核心聚焦于谷氨酰胺、支链氨基酸、半胱氨酸及精氨酸这四类关键代谢通路。这主要是因为:第一,这几类氨基酸代谢途径的重塑已被多项权威研究证实与 LSCs 的干性维持及靶向药物(如 Venetoclax)的耐药具有最直

接、最核心的因果关联; 第二, 针对这些通路的代谢抑制剂(如 CB-839、ADI-PEG20 等)已有较成熟的抑制剂并处于临床转化阶段[2] [5], 探讨其机制及局限性更具紧迫的现实意义。

## 2. 关键氨基酸代谢网络的失调与靶向干预策略

基因突变谱(如 FLT3-ITD、IDH1/2 等)往往决定了 AML 的代谢偏好, 这也使得不同亚型的白血病细胞对特定氨基酸产生了差异化的依赖。

### 2.1. 谷氨酰胺(Glutamine): 兼顾能量回补与氧化应激防御的关键枢纽

作为人体血浆内丰度最高的非必需氨基酸, 谷氨酰胺在 AML 细胞的存活机制中扮演着至关重要的“双刃剑”角色——它不仅是驱动细胞运转的核心燃料, 更是维持氧化还原平衡的关键。在代谢重编辑过程中, AML 细胞通过高表达氨基酸转运蛋白(如 ASCT2)大量摄取胞外谷氨酰胺[6]。进入线粒体后, 谷氨酰胺在谷氨酰胺酶(GLS1)的催化下脱氨生成谷氨酸, 并进一步转化为  $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -KG), 这一过程为 TCA 循环提供了碳源回补(Anaplerosis) [7]。与此同时, 滞留在胞质中的谷氨酸可与半胱氨酸、甘氨酸结合, 从头合成谷胱甘肽(GSH), 从而有效清除有基因突变或化疗刺激产生的过量活性氧(ROS) [8]。有趣的是, AML 细胞对谷氨酰胺的依赖性受致癌突变的影响。例如携带 FLT3-ITD 突变的 AML 细胞对谷氨酰胺呈现极度成瘾性, 这是由于 FLT3 激酶信号能直接上调 GLS1 的表达[9]; 另一方面, 携带 IDH1/2 突变的 AML 细胞为了持续合成致癌代谢物 2-羟基戊二酸(2-HG), 必须消耗大量的  $\alpha$ -KG, 因而同样高度依赖外源性谷氨酰胺的输入[10] [11]。基于上述代谢脆弱性, 靶向干预研究取得了显著进展。例如, 小分子 GLS1 抑制剂 CB-839 (Telaglenastat)在临床前模型中表现出强大的抗白血病活性。研究证实, 敲低 GLS1 或使用抑制剂可以特异性引发 AML 细胞的凋亡, 同时还能有效保留正常造血干祖细胞的生理功能[12] [13]。

### 2.2. 支链氨基酸(BCAAs): 白血病干细胞的“护城河”

支链氨基酸(包括亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)是哺乳动物必须从饮食中获取的必需氨基酸。表观遗传重塑机制: 支链氨基酸转氨酶 1 (BCAT1)是催化 BCAA 降解第一步的关键酶。在 IDH 和 TET2 野生型的 AML 中, LSCs 特异性地高表达 BCAT1。BCAT1 在将 BCAA 转化为支链酮酸的过程中, 消耗了大量的内源性  $\alpha$ -KG。细胞内  $\alpha$ -KG 水平的急剧下降, 直接导致了以其为底物的多种双加氧酶(特别是 TET2)活性受阻, 引起 DNA 高度甲基化, 从而在“野生型”AML 中完美模拟了 IDH 突变的致癌表型[14]。治疗潜力: 另一项独立研究也证实, 白血病进程本身即被重编程的 BCAA 代谢所驱动。阻断 BCAT1 不仅能诱导白血病细胞分化, 还能彻底损害 LSCs 在体内的自我更新能力[15]。

针对 BCAA 代谢的靶向干预目前仍面临诸多技术局限与争议。首先, 当前领域内极其缺乏具有高选择性、高体内生物利用度且毒副作用小的 BCAT1 特异性抑制剂[15]。其次, 正常的造血干祖细胞及活化的免疫 T 细胞同样高度依赖 BCAA 维持功能, 全身性阻断极易引发不可控的骨髓抑制。未来的研究亟需突破药物设计瓶颈, 开发针对白血病细胞特异性构象的变构抑制剂, 或探索仅在骨髓微环境低氧条件下被激活的“前体药物”策略。

### 2.3. 半胱氨酸(Cysteine): 氧化还原枢纽与铁死亡抗性

半胱氨酸的获取是近年来 AML 代谢研究的焦点领域之一。摄取机制: 正常造血细胞可通过转硫途径自主合成半胱氨酸, 但 AML 细胞由于该途径普遍受损, 只能完全依赖微环境中的胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(xCT)进行外源性胱氨酸摄取[16]。诱发铁死亡(Ferroptosis): 最新研究表明, 剥夺半胱氨酸不仅会引发 AML 细胞线粒体电子传递链的崩溃, 更会导致脂质过氧化物的灾难性积累, 直接触发 AML 细胞发生

铁死亡[17]。因此,抑制半胱氨酸的摄取与代谢,被认为是选择性清除LSCs的极具前景的途径。

诱发铁死亡是根除白血病的创新策略,但在体内真实的骨髓微环境中却面临重重阻碍。骨髓微环境(BMM)能够通过代谢串扰及引发炎症信号等方式,为白血病细胞提供抵抗铁死亡的病理基础与“保护伞”。此外,xCT转运体在中枢神经系统等重要脏器中亦有表达,系统性抑制可能引发严重毒性。未来需进一步阐明骨髓微环境中铁死亡抵抗的确切细胞间通讯网络,并开发仅在肿瘤局部释放的高靶向性铁死亡诱导纳米制剂[18]。

## 2.4. 甲硫氨酸(Methionine)与精氨酸(Arginine):表观调控与饥饿疗法

**甲硫氨酸与甲基化:**甲硫氨酸代谢通过合成S-腺苷甲硫氨酸(SAM)——细胞内核心的甲基供体,直接调控AML的表观遗传及转录图谱。

**精氨酸营养缺陷型:**在绝大多数人类AML原始细胞中,由于先天性缺乏精氨基琥珀酸合成酶1(ASS1),这使得它们丧失了自主合成精氨酸的能力,必须通过摄取细胞外精氨酸生存[19]。针对这一致命的代谢漏洞,研究人员利用聚乙二醇化精氨酸脱氨酶(ADI-PEG20)能够快速耗竭血浆中的精氨酸,引发AML细胞内质网应激及保护性自噬耗竭,最终走向细胞凋亡,在体内外模型中均展现出良好的抗白血病效果[20]。

## 2.5. 氨基酸代谢通路间的相互代偿与协同串扰

不同氨基酸代谢通路之间并非孤立运行,而是构成了一个高度动态、互为代偿的代谢网络。例如,当使用抑制剂切断谷氨酰胺代谢产生的 $\alpha$ -KG回补时,AML细胞可通过代偿性上调BCAT1以增加支链氨基酸的降解[12][14],从而维持TCA循环的持续运转;同样,精氨酸的剥夺不仅会干扰蛋白质合成,还会引起细胞内多胺代谢和丝氨酸/甘氨酸通路的代偿性重塑[21]。这种庞大且复杂的代谢冗余机制表明,针对单一氨基酸通路的封锁往往是无效或不可持久的,未来的代谢干预必须建立在“网络药理学”思维之上,通过多靶点联合封堵“主通路”与“代偿旁路”。

## 3. 氨基酸代谢与白血病微环境(BMM)的代谢互作

在体内,AML并非孤立存在,其生存在高度复杂的骨髓微环境(Bone Marrow Microenvironment, BMM)中。氨基酸构成了白血病细胞与基质细胞、免疫细胞之间相互通讯的核心介质。

为了建立生存优势,AML原始细胞常高表达特定酶类以重塑局部代谢网络。最典型的例子是它们会分泌高水平的精氨酸酶,大量消耗骨髓微环境中的游离精氨酸。这直接导致了周围肿瘤浸润T细胞的营养极度匮乏,进而引起T细胞增殖停滞和杀伤功能受损,构建起坚固的免疫抑制微环境[22]。如果能靶向纠正这种微环境中的氨基酸剥夺,有望成为重新激活白血病抗肿瘤免疫的辅助策略。

## 4. 靶向氨基酸代谢与Venetoclax的联合治疗

尽管BCL-2抑制剂Venetoclax(VEN)的问世为AML的治疗带来了革命性突破,但随之而来的耐药问题依然是一大棘手挑战。越来越多的证据表明,在这一抵抗机制的背后,肿瘤细胞对氨基酸与脂质代谢的适应性重塑扮演了至关重要的推手角色。

回顾其耐药演进的路径可以发现,VEN在用药早期确能发挥强劲的杀伤效能。其核心机制正是通过精准阻断BCL-2来摧毁线粒体的氧化磷酸化(OXPHOS)[16],这在彻底根除多种恶性血液病干细胞的实验中已被广泛证实[14]。但在长期的药物生存压力下,AML干细胞会迅速启动代偿性求生机制——它们通过激活脂肪酸氧化(FAO)或是开辟新的氨基酸旁路,成功重建了线粒体的能量供应网络,从而巧妙绕开了VEN的药理学封锁[23]。

既然单药防线容易被突破, 多靶点协同便成为了重新敏化的关键。以 Venetoclax 与阿扎胞苷的经典组合为例, 这种方案之所以疗效显著, 正是因为两者联手深度抑制了电子传递链复合体 II 中的琥珀酸脱氢酶活性。这一双重打击不仅能特异性清除白血病干细胞(LSCs) [24], 并引发耐药细胞发生严重的能量危机和代谢崩塌[25]。在面临复发或耐药时, 联合应用针对谷氨酰胺(如 CB-839)等阻断氨基酸代谢的药物, 能够切断代偿性能量回补, 使耐药 LSCs 重新对 VEN 敏化。此外, 同步阻断其他线粒体代谢及翻译途径亦可作为克服耐药的关键辅助策略[26]。

## 5. 当前挑战与未来展望

尽管靶向氨基酸代谢在临床前模型中展现了巨大潜力, 但迈向广泛临床应用仍面临重重挑战, 需从失败中汲取教训并探索更具象的转化路径:

### 5.1. 临床试验的教训: 代谢可塑性与脱靶效应

早期临床试验表明, 单一靶向代谢通路的疗效往往不及预期。以 GLS1 抑制剂 CB-839 为例, 其在 AML 单药治疗中的失败揭示了肿瘤细胞极强的代谢代偿性: 当谷氨酰胺通路受阻时, AML 细胞能迅速通过上调脂肪酸氧化或激活补偿性转氨酶路径来维持 TCA 循环[27]。未来的关键科学问题在于: 如何利用生物标志物精准筛选出对谷氨酰胺呈现“绝对成瘾”的特定患者亚群, 以及如何设计最优的联合阻断方案(例如 GLS1 抑制剂与 FLT3 抑制剂或 BCL-2 抑制剂的协同应用)以彻底封死其代谢逃逸路线。

### 5.2. 精准医学策略: 基于代谢特征的 AML 患者分层

未来的 AML 临床设计亟需开发代谢型预测生物标志物来筛选“代谢靶向敏感”患者。通过整合代谢组学、转录组学并结合功能代谢检测, 可绘制出 AML 患者个体的白血病干细胞(LSC)代谢景观图。具体而言, 依据 LSC 氨基酸代谢依赖程度识别初治 AML 敏感亚群, 通过检测脂肪酸代谢活化水平界定复发 AML 耐药亚群, 联合脂肪酸摄取抑制剂可逆转复发亚群的代谢耐药。这种基于 LSC 代谢表型的精准分层, 是提高维奈克拉联合阿扎胞苷等代谢抑制剂临床反应率的核心前提[28]。

## 6. 结论

氨基酸不仅是 AML 细胞的营养基石, 更是控制其表观遗传与耐药网络的中枢开关。从谷氨酰胺成瘾、BCAA 异常代谢到半胱氨酸缺失诱发的铁死亡, 针对“氨基酸代谢脆弱性”的精准打击为突破现有分子靶向治疗瓶颈提供了全新视角。合理搭配氨基酸代谢调节剂与当前临床标准药物(如 VEN 或去甲基化药物), 极有希望在未来从根本上瓦解白血病干细胞的生存根基, 最终实现将 AML 转化为可治愈性疾病的目标。

## 参考文献

- [1] DiNardo, C.D., Pratz, K.W., Letai, A., Jonas, B.A., Wei, A.H., Thirman, M., *et al.* (2018) Safety and Preliminary Efficacy of Venetoclax with Decitabine or Azacitidine in Elderly Patients with Previously Untreated Acute Myeloid Leukaemia: A Non-Randomised, Open-Label, Phase 1b Study. *The Lancet Oncology*, **19**, 216-228. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30010-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30010-x)
- [2] Pei, S.S., Pollyea, D.A., Gustafson, A., *et al.* (2020) Monocytic Subclones Confer Resistance to Venetoclax-Based Therapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Discovery*, **10**, 536-551.
- [3] Farge, T., Saland, E., de Toni, F., Aroua, N., Hosseini, M., Perry, R., *et al.* (2017) Chemotherapy-Resistant Human Acute Myeloid Leukemia Cells Are Not Enriched for Leukemic Stem Cells but Require Oxidative Metabolism. *Cancer Discovery*, **7**, 716-735. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-16-0441>
- [4] Lagadinou, E.D., Sach, A., Callahan, K., Rossi, R.M., Neering, S.J., Minhajuddin, M., *et al.* (2013) BCL-2 Inhibition

- Targets Oxidative Phosphorylation and Selectively Eradicates Quiescent Human Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **12**, 329-341. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.013>
- [5] Ni, F., Yu, W., Li, Z., Graham, D.K., Jin, L., Kang, S., *et al.* (2019) Critical Role of ASCT2-Mediated Amino Acid Metabolism in Promoting Leukaemia Development and Progression. *Nature Metabolism*, **1**, 390-403. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0039-6>
- [6] Willems, L., Jacque, N., Jacquelin, A., Neveux, N., Trovati Maciel, T., Lambert, M., *et al.* (2013) Inhibiting Glutamine Uptake Represents an Attractive New Strategy for Treating Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **122**, 3521-3532. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-493163>
- [7] Emadi, A. (2015) Exploiting AML Vulnerability: Glutamine Dependency. *Blood*, **126**, 1269-1270. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-659508>
- [8] Gregory, M.A., Nemkov, T., Park, H.J., Zaberezhnyy, V., Gehrke, S., Adane, B., *et al.* (2019) Targeting Glutamine Metabolism and Redox State for Leukemia Therapy. *Clinical Cancer Research*, **25**, 4079-4090. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-3223>
- [9] Gallipoli, P., Giotopoulos, G., Tzelepis, K., Costa, A.S.H., Vohra, S., Medina-Perez, P., *et al.* (2018) Glutaminolysis Is a Metabolic Dependency in FLT3ITD Acute Myeloid Leukemia Unmasked by FLT3 Tyrosine Kinase Inhibition. *Blood*, **131**, 1639-1653. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-820035>
- [10] Matre, P., Velez, J., Jacamo, R., Qi, Y., Su, X., Cai, T., *et al.* (2016) Inhibiting Glutaminase in Acute Myeloid Leukemia: Metabolic Dependency of Selected AML Subtypes. *Oncotarget*, **7**, 79722-79735. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12944>
- [11] Reitman, Z.J. and Yan, H. (2010) Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Mutations in Cancer: Alterations at a Crossroads of Cellular Metabolism. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, **102**, 932-941. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq187>
- [12] Jacque, N., Ronchetti, A.M., Larrue, C., Meunier, G., Birsén, R., Willems, L., *et al.* (2015) Targeting Glutaminolysis Has Antileukemic Activity in Acute Myeloid Leukemia and Synergizes with BCL-2 Inhibition. *Blood*, **126**, 1346-1356. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621870>
- [13] Xiang, Y., Stine, Z.E., Xia, J., Lu, Y., O'Connor, R.S., Altman, B.J., *et al.* (2015) Targeted Inhibition of Tumor-Specific Glutaminase Diminishes Cell-Autonomous Tumorigenesis. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 2293-2306. <https://doi.org/10.1172/jci75836>
- [14] Raffel, S., Falcone, M., Kneisel, N., Hansson, J., Wang, W., Lutz, C., *et al.* (2017) BCAT1 Restricts AKG Levels in AML Stem Cells Leading to IDHmut-Like DNA Hypermethylation. *Nature*, **551**, 384-388. <https://doi.org/10.1038/nature24294>
- [15] Hattori, A., Tsunoda, M., Konuma, T., Kobayashi, M., Nagy, T., Glushka, J., *et al.* (2017) Cancer Progression by Reprogrammed BCAA Metabolism in Myeloid Leukaemia. *Nature*, **545**, 500-504. <https://doi.org/10.1038/nature22314>
- [16] Jones, C.L., Stevens, B.M., D'Alessandro, A., Reisz, J.A., Culp-Hill, R., Nemkov, T., *et al.* (2018) Inhibition of Amino Acid Metabolism Selectively Targets Human Leukemia Stem Cells. *Cancer Cell*, **34**, 724-740.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.10.005>
- [17] Cunningham, A., Oudejans, L.L., Geugien, M., Pereira-Martins, D.A., Wierenga, A.T.J., Erdem, A., *et al.* (2024) The Non-essential Amino Acid Cysteine Is Required to Prevent Ferroptosis in Acute Myeloid Leukemia. *Blood Advances*, **8**, 56-69. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010786>
- [18] Zhang, H.Y., Sun, C.J., Sun, Q., Li, Y., Zhou, C. and Sun, C.G. (2023) Susceptibility of Acute Myeloid Leukemia Cells to Ferroptosis and Evasion Strategies. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **10**, Article 1275774. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1275774>
- [19] Miraki-Moud, F., Ghazaly, E., Ariza-McNaughton, L., Hodby, K.A., Clear, A., Anjos-Afonso, F., Liapis, K., Grantham, M., Sohrabi, F., Cavenagh, J., Bomalaski, J.S., Gribben, J.G., Szlosarek, P.W., Bonnet, D. and Taussig, D.C. (2015) Arginine Deprivation Using Pegylated Arginine Deiminase Has Activity against Primary Acute Myeloid Leukemia Cells *In Vivo*. *Blood*, **125**, 4060-4068. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-608133>
- [20] Changou, C.A., Chen, Y.R., Xing, L., Yen, Y., Chuang, F.Y., Cheng, R.H., Bold, R.J., Ann, D.K. and Kung, H.J. (2014) Arginine Starvation-Associated Atypical Cellular Death Involves Mitochondrial Dysfunction, Nuclear DNA Leakage, and Chromatin Autophagy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 14147-14152. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404171111>
- [21] Miraki-Moud, F., Ghazaly, E., Ariza-McNaughton, L., Hodby, K.A., Clear, A., Anjos-Afonso, F., *et al.* (2015) Arginine Deprivation Using Pegylated Arginine Deiminase Has Activity against Primary Acute Myeloid Leukemia Cells *In Vivo*. *Blood*, **125**, 4060-4068. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-608133>
- [22] Mussai, F., De Santo, C., Abu-Dayyeh, I., Booth, S., Quek, L., McEwen-Smith, R.M., *et al.* (2013) Acute Myeloid Leukemia Creates an Arginase-Dependent Immunosuppressive Microenvironment. *Blood*, **122**, 749-758. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-480129>

- [23] Stevens, B.M., Jones, C.L., Pollyea, D.A., Culp-Hill, R., D'Alessandro, A., Winters, A., *et al.* (2020) Fatty Acid Metabolism Underlies Venetoclax Resistance in Acute Myeloid Leukemia Stem Cells. *Nature Cancer*, **1**, 1176-1187. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00126-z>
- [24] Pollyea, D.A., Stevens, B.M., Jones, C.L., Winters, A., Pei, S., Minhajuddin, M., *et al.* (2018) Venetoclax with Azacitidine Disrupts Energy Metabolism and Targets Leukemia Stem Cells in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Nature Medicine*, **24**, 1859-1866. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0233-1>
- [25] van Gastel, N., Spinelli, J.B., Sharda, A., Schajnovitz, A., Baryawno, N., Rhee, C., *et al.* (2020) Induction of a Timed Metabolic Collapse to Overcome Cancer Chemoresistance. *SSRN Electronic Journal*, **32**, 391-403.e6. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3537802>
- [26] Škrtić, M., Sriskanthadevan, S., Jhas, B., Gebbia, M., Wang, X., Wang, Z., *et al.* (2011) Inhibition of Mitochondrial Translation as a Therapeutic Strategy for Human Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell*, **20**, 674-688. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.10.015>
- [27] Tabe, Y., Lorenzi, P.L. and Konopleva, M. (2019) Amino Acid Metabolism in Hematologic Malignancies and the Era of Targeted Therapy. *Blood*, **134**, 1014-1023. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001034>
- [28] Jkreitz, J., Schönfeld, C., Seubert, M., *et al.* (2019) Metabolic Plasticities and Dependencies in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Discovery*, **9**, 1598-1615.