

综述

肿瘤的乳酸代谢调控及靶向治疗

周 香¹, 邱晓燕², 李雅琦², 杨 阳^{1*}, 张 寅^{1*}(¹滨州医学院药学院, 烟台 264003; ²滨州医学院第一临床学院, 烟台 264003)

摘要: 代谢改变是肿瘤的重要特征, 为满足快速增长的需求, 癌细胞在有氧的条件下仍以糖酵解作为供能方式。过量的糖酵解导致肿瘤内乳酸生成增加, 乳酸经乳酸转运体转运到肿瘤微环境中, 通过多种途径促进肿瘤发展。乳酸一方面通过影响免疫细胞功能促进肿瘤免疫逃逸, 另一方面作为信号分子调控基因表达。本文概括了乳酸对肿瘤及肿瘤微环境的重要作用、乳酸代谢酶的调控方式以及乳酸代谢抑制剂的研究进展, 总结了目前乳酸代谢酶表观遗传修饰和翻译后修饰的研究, 以期为目标乳酸代谢寻找新的靶点提供理论参考。

关键词: 乳酸; 乳酸脱氢酶; 单羧酸转运体; 表观遗传修饰

Regulation of lactate metabolism and targeted therapy in tumors

ZHOU Xiang¹, QIU Xiaoyan², LI Yaqi², YANG Yang^{1*}, ZHANG Yin^{1*}(¹Department of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China;²The First School of Clinical Medicine, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China)

Abstract: Metabolic changes are an important feature of tumors. In order to meet the rapidly growing demand, cancer cells still use glycolysis as a way of energy supply under aerobic conditions. Excess glycolysis leads to increased intratumoral lactate production, lactate is excreted into the tumor microenvironment through lactate transporters, which promotes tumor development through a variety of pathways. On the one hand, lactate promotes tumor immune escape by affecting the function of immune cells, on the other hand, it acts as a signaling molecule to regulate gene expression. In this review, the important role of lactate in tumors and tumor microenvironment, the regulation of lactate metabolism enzymes, the research progress of lactate metabolism inhibitors are summarized. This review summarizes the current research on epigenetic modification and post-translational modification of lactate metabolic enzymes, in order to provide theoretical reference for finding new targets for targeting lactate metabolism.

Key Words: lactic acid; lactate dehydrogenase; monocarboxylate transporters; epigenetic modification

代谢改变是癌细胞特征之一, 在有氧条件下, 正常细胞通过糖酵解消耗葡萄糖生成丙酮酸, 在线粒体中丙酮酸经三羧酸循环生成CO₂和ATP。在无氧条件下, 丙酮酸由乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)催化生成乳酸。然而,

1925年发现, 癌细胞无论处于有氧还是无氧状态, 都以糖酵解作为主要供能方式, 这种现象被称为瓦伯格效应(Warburg effect)^[1]。癌细胞通过改变葡萄糖代谢方式更容易在缺氧以及营养受限的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中

收稿日期: 2023-06-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(82103391); 山东省自然科学基金项目(ZR2021MH292)

第一作者: E-mail: zhouxian0527@126.com

*通信作者: 张寅, E-mail: yinzhang@bzmec.edu.cn; 杨阳, E-mail: yangyang86@bzmec.edu.cn

生存。

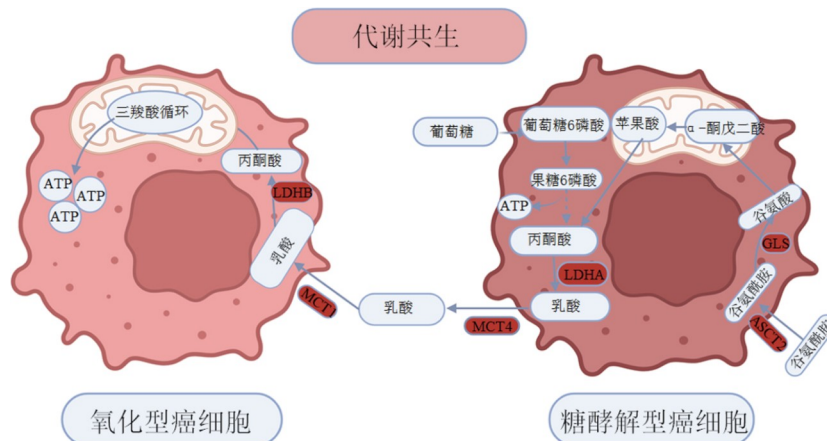
参与乳酸代谢途径的酶在肿瘤的发生发展中发挥关键作用, 主要包括两种, 一种是参与乳酸生成的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH), 另一种是调控乳酸进出细胞内外的单羧酸转运体(monocarboxylate transporters, MCTs)。研究表明, LDHA在肿瘤中表达上调, 在小鼠肺癌肿瘤模型中, 抑制LDHA的表达显著抑制肿瘤的迁移和侵袭^[2]。血清中LDH的水平与骨肉瘤患者的恶性程度和不良预后相关^[3]。乳酸脱氢酶B(lactate dehydrogenase B, LDHB)和MCTs的异常表达对肿瘤的发展同样至关重要。目前已有研究证明, 靶向调控乳酸代谢酶的活性和功能, 进而调控乳酸代谢途径, 会抑制肿瘤发展。这些研究中包括通过表观遗传修饰和翻译后修饰调控乳酸代谢酶的基因表达和蛋白质功能等。本文讨论了乳酸在TME中的作用以及肿瘤中调控乳酸代谢酶的因素, 概括了靶向乳酸代谢酶的小分子抑制剂在临床治疗中的应用及存在问题, 并总结了靶向乳酸代谢酶修饰位点调控乳酸代谢酶活性或蛋白质稳定性的新进展, 可能为抑制肿瘤发展的临床前研究提供新思路。

1 乳酸在肿瘤中的来源、去路和作用

1.1 乳酸在肿瘤中的来源、去路

乳酸的产生主要依赖糖酵解, 处于缺氧环境的癌细胞由于不能利用三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)产生ATP, 为了弥补ATP产生不足,

糖酵解途径被过度激活。糖酵解是乳酸的主要来源, 除此之外, 癌细胞中的谷氨酰胺代谢也会产生乳酸。在缺氧的状态下, *MYC*基因被激活, 在*MYC*的调控下, 谷氨酰胺通过氨基酸转运体穿过细胞膜, 在细胞质中生成谷氨酸^[4,5]。谷氨酸进入线粒体, 通过一系列反应生成 α -酮戊二酸(alpha-ketoglutaric acid, α -KG), α -KG参与TCA循环。在TCA循环中, α -KG首先生成苹果酸, 之后代谢成丙酮酸, 而丙酮酸又是乳酸的底物来源, 因此谷氨酰胺是产生乳酸的次要途径^[6]。研究证实, 乳酸在胞内的积累对于癌细胞是有害的。一项肺癌的研究显示, 肿瘤细胞内乳酸可为线粒体中的三羧酸循环提供碳源, 促进肿瘤发展^[7]。因此, 乳酸在癌细胞内生成后, 经MCTs排出细胞, 进入TME。MCTs是一类乳酸跨膜转运体家族, 目前已经鉴定出14种亚型, 其中MCT1-4在肿瘤中研究最多, 同时也是维持不同细胞乳酸稳态的重要因素。在肿瘤组织的空间结构中, 中心是缺氧区域, 而周围是含氧区域。缺氧区域的癌细胞以糖酵解作为主要供能方式, 其产生的乳酸通过MCT4进入TME中。进入TME的乳酸又可通过MCT1被含氧区域的癌细胞摄入, 利用TCA循环为细胞供能(图1)。这种现象在TME中被称为“代谢共生”^[8,9]。乳酸穿梭于不同类型细胞的现象不止发生在肿瘤组织中, 在正常组织中也是如此。MCT4和MCT1参与的乳酸穿梭可以使糖酵解型细胞和氧化型细胞共同生存在TME中, 协同促进肿瘤的发展。另外, 乳酸还可结合并激活肿瘤细胞和非肿瘤细胞表面



GLS: 谷氨酰胺酶(glutaminase)

图1 乳酸的来源和去路

的G蛋白偶联受体81(G protein-coupled receptor 81, GPR81), 以不同方式促进肿瘤生长^[10,11]。

1.2 乳酸在肿瘤免疫中的作用

癌细胞产生的乳酸在TME中发挥重要作用(图2)。正常生理条件下, 机体免疫系统通过监测和清除外源性物质维持免疫稳态^[12]。肿瘤细胞对于机体来说是一种外源性物质, 因此, 肿瘤细胞形成早期人体会激活免疫系统。但是, 肿瘤细胞会逐渐抵抗免疫系统的攻击^[13]。其中, 乳酸在免疫抵抗机制中发挥重要作用。研究表明, 乳酸通过抑制免疫细胞的功能或诱导其凋亡, 导致抗肿瘤免疫发生, 促进肿瘤转移^[9]。一项黑色素瘤的研究发现, 乳酸通过减少自然杀伤(natural killer, NK)细胞和T细胞的数量和活性, 抑制NK细胞和T细胞分泌干扰素, 导致免疫抑制^[14]。垂体腺瘤研究显示, 乳酸诱导TME中M1型巨噬细胞转化为M2型巨噬细胞, 促进M2型巨噬细胞分泌胸腺和激活调节趋化因子17(thymus and activation regulated chemokines 17, CCL17), 并与趋化因子受体4(chemokine receptor 4, CCR4)结合, 通过激活mTOR通路, 促进肿瘤生长和侵袭^[15]。乳酸还可激活TME中非肿瘤细胞的GPR81, 阻止肿瘤特异性

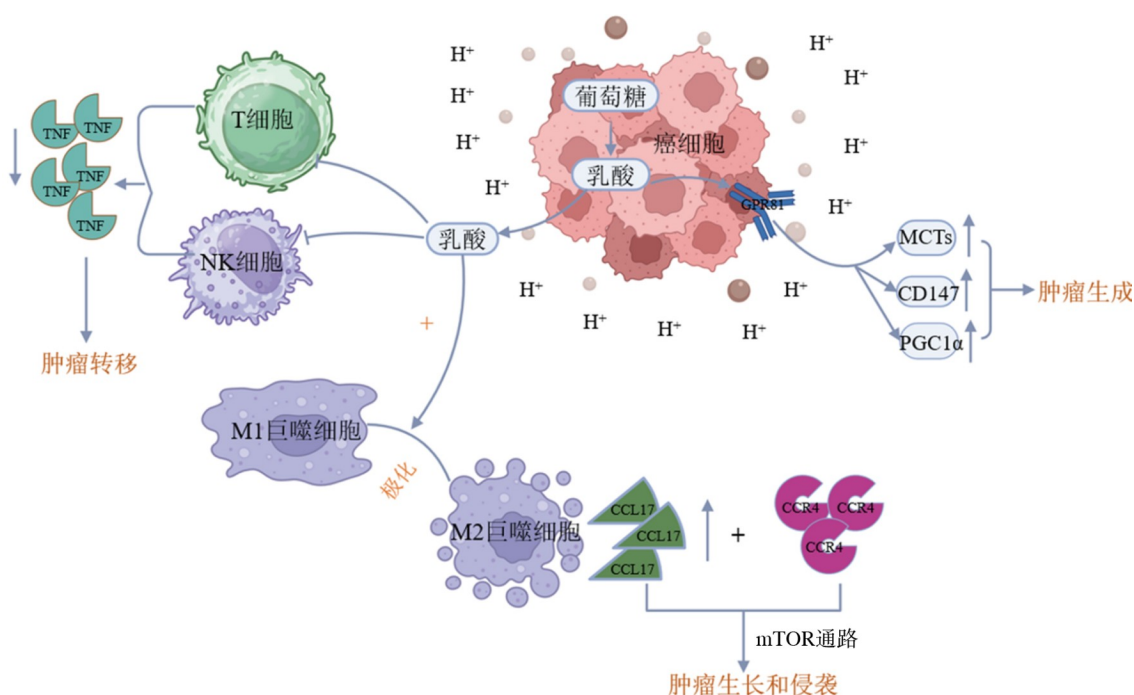
抗原向其他免疫细胞的呈递, 促进免疫抑制表型, 为肿瘤细胞逃避免疫系统提供有效手段^[16]。以上研究表明, 乳酸是调节抗肿瘤免疫的关键分子, 抑制肿瘤细胞乳酸代谢途径可能增强肿瘤免疫, 抑制肿瘤转移和进展。

2 乳酸代谢酶活性及表达的调节

表观遗传修饰指对基因表达的调控, 通过化学修饰改变染色体上的DNA和蛋白质, 从而影响基因的表达。常见的表观遗传修饰包括DNA甲基化、组蛋白乙酰化等。翻译后修饰指在酶的催化作用下, 在氨基酸残基上添加化学基团, 从而改变蛋白质的生化特性。常见的翻译后修饰类型包括赖氨酸残基上的乙酰化以及丝苏氨酸残基上的磷酸化等。这些修饰已被证明在细胞代谢、调控细胞转导、参与肿瘤发展等多方面发挥重要作用。目前已有大量研究报道乳酸代谢酶的表观遗传修饰和翻译后修饰通过影响乳酸代谢酶的酶活性或酶蛋白质稳定性从而影响肿瘤发展及肿瘤免疫微环境(图3)。

2.1 LDHA的调控

研究显示, LDHA的转录调控及翻译后修饰通



TNF: 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor); PGC1 α : 内皮细胞增殖活化受体 γ 共激活因子1 α (endothelial proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α)

图2 乳酸在肿瘤微环境中的作用

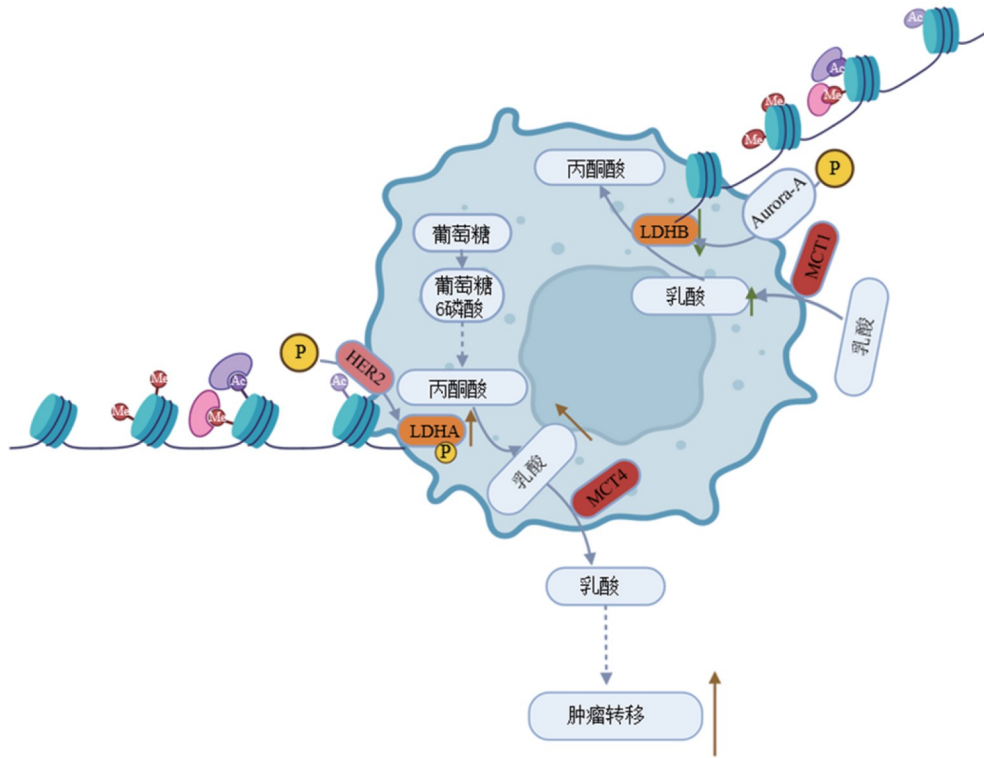


图3 乳酸代谢酶活性及表达的调节

过调控其蛋白质功能和活性,影响LDHA参与的信号通路和癌症进展。其中,在乳腺癌中,人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)和非受体酪氨酸激酶(nonreceptor tyrosine kinases, SRC)这两种激酶诱导LDHA在Y10位点的磷酸化,此位点发生磷酸化修饰后会激活LDHA的酶活性,促进肿瘤转移^[17]。该研究证明了LDHA的产物乳酸可挽救由于LDHA磷酸化位点突变导致的转移能力减弱;表明LDHA的磷酸化修饰会促进LDHA酶活性,增加乳酸含量,进而促进肿瘤转移。但是关于LDHA的磷酸化修饰促进肿瘤转移的具体分子机制,目前没有深入探究。Jiang等^[18]研究发现,由赖氨酸特异性去甲基化酶6B(lysine-specific demethylase 6B, KDM6B)参与的LDHA的组蛋白去甲基化修饰可促进LDHA的基因转录从而促进骨肉瘤肺转移。另一篇胃癌的相关研究显示,LDHA的K222位点的琥珀酰化促进了癌细胞的侵袭和增值能力^[19]。综上所述,LDHA的翻译后修饰通过增加其活性和表达促进肿瘤发展。

在转录后水平,LDHA也会受到影响。6-甲基

腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)甲基化修饰是人类mRNA中最常见的修饰类型,可以调节mRNA的剪接、衰减和翻译。研究表明,在结肠癌中,m6A甲基转移酶通过增加LDHA的转录表达而增强糖酵解水平,从而使结肠癌患者对5-氟尿嘧啶耐药^[20]。综上所述,肿瘤细胞中LDHA的表达或活性受到多种翻译后修饰的调控,进而参与肿瘤的发展。

2.2 LDHB的调控

越来越多的研究证实,乳酸不再是一种代谢废物,其可以被TME中氧化型的细胞利用,氧化型细胞指利用TCA循环来提供能量的细胞。癌细胞为了满足快速增殖的需求而大量利用葡萄糖,通过糖酵解来提供ATP。而TME中有限的葡萄糖被耗尽后,癌细胞通过其他代偿途径弥补因葡萄糖缺乏引起的能量供应不足。其中,利用乳酸氧化为丙酮酸,丙酮酸进入TCA循环或糖异生途径,为癌细胞提供能量是代偿途径的一种。在乳酸氧化为丙酮酸的过程中,LDHB起关键作用。大量研究表明,乳酸通过不同的机制抑制免疫细胞功能或活性,从而抑制抗肿瘤免疫^[21,22],抑制乳酸的产生

和分泌会增强抗肿瘤免疫。理论上,过表达LDHB,即将乳酸过多地转化为丙酮酸,而不使其在TME中积累,可能会增强抗肿瘤免疫,从而抑制肿瘤转移。在实践工作中,有研究证实了这一猜想。研究显示,在T细胞中过表达LDHB,克服了乳酸对T细胞的抑制,增强了免疫疗效^[23]。另有研究证明了LDHB对肿瘤细胞的负向调控作用:在胰腺癌中,LDHB启动子区的高甲基化修饰抑制LDHB的表达,过表达LDHB可抑制胰腺癌细胞中乳酸含量和细胞的增殖、侵袭等^[24]。以上研究表明,LDHB可能是一个抑癌基因,过表达LDHB会抑制肿瘤发展。然而,也有一些研究证明LDHB是促癌基因^[25]。这种不同结论可能与不同病理类型的肿瘤及LDHB参与的不同信号通路相关。

肿瘤细胞中的LDHB在转录后水平及翻译后水平同样受到调控,并且翻译后修饰会影响LDHB的活性以及乳酸含量。研究显示,LDHB的高乙酰化修饰会降低LDHB的活性,降低乳酸清除率,导致非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者的乳酸积累,乳酸积累促进NAFLD中的炎症反应,从而促进NAFLD的进展^[26]。另一篇研究证实了由SIRT5介导的LDHB的去乙酰化修饰促进乳酸脱氢酶活性,并且发生去乙酰化的LDHB促进癌细胞自噬,从而加速结直肠癌细胞的生长^[27]。另有研究证明了极光激酶A(aurora kinase A, Aurora A)介导的LDHB的磷酸化修饰增加了糖酵解通量和乳酸含量,进而促进肿瘤进展^[28]。综上所述,靶向调控LDHB的转录和翻译水平,从而影响肿瘤进展,可能是抑制癌症发展的新策略。

2.3 MCTs的调控

乳酸是亲水性的大分子,而细胞膜由脂质双分子层组成。细胞质中的乳酸转运至细胞外的过程中需要MCTs的辅助。MCTs家族中发挥重要作用的是MCT1和MCT4,这两者反向运输乳酸,MCTs运输乳酸的方向取决于细胞内外乳酸的浓度^[29]。但乳酸并不是MCTs的唯一底物,MCTs还可以转运其他携带一个羧基的单羧酸分子,如丙酮酸等^[30]。在TME中,MCT1在氧化型癌细胞表面高表达,MCT1将乳酸摄入到细胞内,以乳酸作为癌细胞的燃料。而MCT4在糖酵解型癌细胞中表达上调,MCT4的功能是将乳酸转运至细胞外,确保乳

酸的循环利用,维持“代谢共生”。

目前的研究显示,乳酸会促进癌症发展,抑制乳酸分泌到细胞外同样可以抑制肿瘤生长和转移。研究报道,抑制前列腺癌细胞中MCT4的表达,显著减少了葡萄糖消耗和乳酸分泌^[31]。通过对糖酵解途径的基因分析显示,MCT4的抑制导致多个糖酵解基因变化,包括LDHA的下调和LDHB的上调,MCT4的抑制使乳酸更多地向丙酮酸转化,减少乳酸分泌,抑制肿瘤发展。由于乳酸在TME会导致免疫抑制,而MCT4负责将乳酸转运至细胞外,因此抑制MCT4的表达,即抑制乳酸排出到细胞外会增强抗肿瘤免疫。目前已有研究证实了抑制MCT4会通过增强T细胞的浸润来增强肝癌的免疫治疗效果^[32]。在肿瘤组织中,MCTs多是高表达的^[33]。癌细胞中MCTs的转录水平受到多种方式的调控。研究发现,缺氧条件下,Hif-1 α 与MCT4基因启动子区域的缺氧反应原件发生相互作用,促进MCT4转录^[34]。MCTs基因启动子区所发生的高甲基化修饰会导致MCTs的沉默^[35,36]。这些研究均表明,在基因水平调控MCTs的转录,可能调控MCTs蛋白表达,进而影响肿瘤免疫。

3 靶向乳酸代谢的抑制剂

大量研究已经证明乳酸在肿瘤发生发展中的重要作用,靶向抑制乳酸代谢中的酶可能是抑制癌症发展的有效策略。目前已研发出多种靶向乳酸代谢酶的小分子抑制剂。

3.1 靶向乳酸脱氢酶

FX11是一种特异性的、可逆的和竞争性的LDHA抑制剂。在淋巴瘤细胞中发现,FX11能够显著减少乳酸的产生^[37],FX11靶向抑制LDHA,通过减少糖酵解通量,从而使丙酮酸分流到线粒体中。该研究还证实糖酵解型癌细胞对FX11更敏感。另有研究也证实了利用FX11抑制LDHA活性后,可增加宫颈癌细胞中ROS水平,进而诱导宫颈癌细胞死亡^[38]。同样地,在神经母细胞瘤中利用FX11处理细胞,通过测量乳酸水平来表征糖酵解,结果显示,FX11能抑制癌细胞的糖酵解和细胞增殖^[39]。LDHA催化丙酮酸生成乳酸的过程中,也伴随NAD⁺的生成,其中,烟酰胺磷酸核糖基转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase,

NAMPT)是参与NAD⁺合成的关键酶,抑制NAMPT可直接抑制ATP的生成。FK866是一种NAMPT抑制剂,在一项肝癌的研究中,发现利用FK866抑制NAMPT后,显著降低了肝癌细胞中的NAD⁺水平和细胞活力^[40]。该机制可能是FK866可诱导AMPK的激活和mTOR通路的抑制,从而影响细胞能量代谢。在其他癌症中也已证实FK866的抗癌功能,包括结肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌等^[41-43]。PSTMB是硒苯化合物的一种,作为变构抑制剂修饰LDHA与丙酮酸结合的活性位点,抑制丙酮酸和LDHA的结合,通过改变LDHA的构象抑制LDHA酶活性。研究表明,PSTMB同样会抑制癌细胞增殖^[44]。

3.2 靶向MCTs

MCTs家族中的MCT1和MCT4参与乳酸的双向转运,MCTs通过与伴侣蛋白CD147结合发挥转运功能,目前已研发出靶向MCTs的小分子抑制剂。AR-C117977是MCT1的选择性抑制剂。在小鼠的同种异体心脏移植模型中,发现AR-C117977靶向抑制MCT1后,抑制了免疫排斥反应,从而延长了小鼠的存活时间^[45]。TME中的T细胞是高糖酵解型细胞,当T细胞识别抗原且被激活后,为了满足高糖酵解导致的乳酸需要外排的需求,T细胞表面的MCT1表达增加。利用AR-C117977抑制MCT1的活性后,会导致T细胞内的乳酸积累,并引发糖酵解抑制,从而抑制T细胞增殖,抑制免疫反应^[46,47]。在其他类型的肿瘤中,发现AR-C117977可以抑制胶质母细胞瘤的增殖^[48]。AZD3965是一种吡咯嘧啶的衍生物,对MCT1有选择性抑制作用,AZD3965在乳腺癌中可以抑制癌细胞增殖和肿瘤生长^[49]。综上所述,由于乳酸外排导致的TME酸化有助于肿瘤转移和发展,抑制LDH和MCTs,从而抑制乳酸产生和促进肿瘤内乳酸积累,通过不同机制促进细胞死亡。目前靶向乳酸代谢酶的小分子抑制剂在动物实验中显示出良好的疗效,但有些抑制剂是非特异性的,并且由于TME的复杂性,导致其临床应用受限。因此,继续开发更具特异性的、选择性的乳酸代谢酶抑制剂至关重要。

4 总结和展望

乳酸可以作为信号分子调控肿瘤代谢,亦可进入TME中影响多种免疫细胞功能促进免疫逃逸。

在近几十年里,肿瘤的免疫治疗已成为最有前途的治疗方式之一,然而由于当前的免疫治疗只针对单一的免疫细胞类型,只有少数患者适用于免疫治疗。乳酸可以抑制TME中的多种免疫细胞,因此通过靶向乳酸代谢途径增强肿瘤的免疫治疗效果可能是抑制肿瘤发展的关键。乳酸代谢酶在肿瘤免疫中发挥重要作用,目前已有多种靶向乳酸代谢酶的抑制剂,通过改变乳酸代谢酶的结构抑制其活性。然而尚无可应用于临床的乳酸代谢酶抑制剂,乳酸代谢酶抑制剂临床应用受限最关键的问题是TME的复杂性。表观遗传修饰和翻译后修饰在乳酸诱导的肿瘤免疫抑制中发挥重要作用。因此,针对乳酸代谢酶的修饰位点开发新的药物从而将靶向乳酸代谢途径与增强肿瘤免疫联合起来可能是未来研发乳酸代谢酶抑制剂的趋势。

参考文献

- [1] Warburg O. Iron, the oxygen-carrier of respiration-ferment. *Science*, 1925, 61(1588): 575-582
- [2] Hou X, Yuan S, Zhao D, et al. LDH-A promotes malignant behavior via activation of epithelial-to-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20181476
- [3] Fu Y, Lan T, Cai H, et al. Meta-analysis of serum lactate dehydrogenase and prognosis for osteosarcoma. *Medicine*, 2018, 97(19): e0741
- [4] Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, et al. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(48): 18782-18787
- [5] Stine ZE, Walton ZE, Altman BJ, et al. MYC, metabolism, and cancer. *Cancer Discov*, 2015, 5(10): 1024-1039
- [6] Doherty JR, Cleveland JL. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 3685-3692
- [7] Faubert B, Li KY, Cai L, et al. Lactate metabolism in human lung tumors. *Cell*, 2017, 171(2): 358-371.e9
- [8] Sonveaux P, Végran F, Schroeder T, et al. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest*, 2008, 118(12): 3930-3942
- [9] de la Cruz-López KG, Castro-Muñoz LJ, Reyes-Hernández DO, et al. Lactate in the regulation of tumor microenvironment and therapeutic approaches. *Front Oncol*, 2019, 9: 1143-1163

- [10] Roland CL, Arumugam T, Deng D, et al. Cell surface lactate receptor GPR81 is crucial for cancer cell survival. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 5301-5310
- [11] Brown TP, Ganapathy V. Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107451-107467
- [12] Davies M. New modalities of cancer treatment for NSCLC: focus on immunotherapy. *Cancer Manag Res*, 2014, 6: 63-75
- [13] Liu Y, Cao X. Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(5): 509-522
- [14] Brand A, Singer K, Koehl GE, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657-671
- [15] Zhang A, Xu Y, Xu H, et al. Lactate-induced M2 polarization of tumor-associated macrophages promotes the invasion of pituitary adenoma by secreting CCL17. *Theranostics*, 2021, 11(8): 3839-3852
- [16] Brown TP, Bhattacharjee P, Ramachandran S, et al. The lactate receptor GPR81 promotes breast cancer growth via a paracrine mechanism involving antigen-presenting cells in the tumor microenvironment. *Oncogene*, 2020, 39(16): 3292-3304
- [17] Jin L, Chun J, Pan C, et al. Phosphorylation-mediated activation of LDHA promotes cancer cell invasion and tumour metastasis. *Oncogene*, 2017, 36(27): 3797-3806
- [18] Jiang Y, Li F, Gao B, et al. KDM6B-mediated histone demethylation of LDHA promotes lung metastasis of osteosarcoma. *Theranostics*, 2021, 11(8): 3868-3881
- [19] Li X, Zhang C, Zhao T, et al. Lysine-222 succinylation reduces lysosomal degradation of lactate dehydrogenase a and is increased in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 172-188
- [20] Zhang K, Zhang T, Yang Y, et al. N⁶-methyladenosine-mediated LDHA induction potentiates chemoresistance of colorectal cancer cells through metabolic reprogramming. *Theranostics*, 2022, 12(10): 4802-4817
- [21] Pilon-Thomas S, Kodumudi KN, El-Kenawi AE, et al. Neutralization of tumor acidity improves antitumor responses to immunotherapy. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1381-1390
- [22] Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*, 2014, 513(7519): 559-563
- [23] Decking SM, Bruss C, Babl N, et al. LDHB overexpression can partially overcome T cell inhibition by lactic acid. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 5970-5989
- [24] Cui J, Quan M, Jiang W, et al. Suppressed expression of LDHB promotes pancreatic cancer progression via inducing glycolytic phenotype. *Med Oncol*, 2015, 32(5): 143-152
- [25] Guyon J, Fernandez - Moncada I, Larrieu CM, et al. Lactate dehydrogenases promote glioblastoma growth and invasion via a metabolic symbiosis. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(12): e15343
- [26] Wang T, Chen K, Yao W, et al. Acetylation of lactate dehydrogenase B drives NAFLD progression by impairing lactate clearance. *J Hepatol*, 2021, 74(5): 1038-1052
- [27] Shi L, Yan H, An S, et al. SIRT5-mediated deacetylation of LDHB promotes autophagy and tumorigenesis in colorectal cancer. *Mol Oncol*, 2019, 13(2): 358-375
- [28] Cheng A, Zhang P, Wang B, et al. Aurora-A mediated phosphorylation of LDHB promotes glycolysis and tumor progression by relieving the substrate-inhibition effect. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5566-5581
- [29] Brooks GA. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol*, 2009, 587(23): 5591-5600
- [30] Spencer TL, Lehninger AL. L-lactate transport in Ehrlich ascites-tumour cells. *Biochem J*, 1976, 154(2): 405-414
- [31] Choi SYC, Ettinger SL, Lin D, et al. Targeting MCT4 to reduce lactic acid secretion and glycolysis for treatment of neuroendocrine prostate cancer. *Cancer Med*, 2018, 7(7): 3385-3392
- [32] Fang Y, Liu W, Tang Z, et al. Monocarboxylate transporter 4 inhibition potentiates hepatocellular carcinoma immunotherapy through enhancing T cell infiltration and immune attack. *Hepatology*, 2023, 77(1): 109-123
- [33] Payen VL, Mina E, Van Hée VF, et al. Monocarboxylate transporters in cancer. *Mol Metab*, 2020, 33: 48-66
- [34] Ullah MS, Davies AJ, Halestrap AP. The plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through a HIF-1 α -dependent mechanism. *J Biol Chem*, 2006, 281(14): 9030-9037
- [35] Asada K, Miyamoto K, Fukutomi T, et al. Reduced expression of GNA11 and silencing of MCT1 in human breast cancers. *Oncology*, 2003, 64(4): 380-388
- [36] Viswanath P, Najac C, Izquierdo-Garcia JL, et al. Mutant IDH1 expression is associated with down-regulation of monocarboxylate transporters. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 34942-34955
- [37] Le A, Cooper CR, Gouw AM, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(5): 2037-2042
- [38] Wu H, Wang Y, Ying M, et al. Lactate dehydrogenases amplify reactive oxygen species in cancer cells in

- response to oxidative stimuli. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 242-254
- [39] Rellinger EJ, Craig BT, Alvarez AL, et al. FX11 inhibits aerobic glycolysis and growth of neuroblastoma cells. *Surgery*, 2017, 161(3): 747-752
- [40] Schuster S, Penke M, Gorski T, et al. FK866-induced NAMPT inhibition activates AMPK and downregulates mTOR signaling in hepatocarcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(2): 334-340
- [41] Gerner RR, Klepsch V, Macheiner S, et al. NAD metabolism fuels human and mouse intestinal inflammation. *Gut*, 2018, 67(10): 1813-1823
- [42] Alaei M, Khaghani S, Behroozfar K, et al. Inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase induces apoptosis in estrogen receptor-positive MCF-7 breast cancer cells. *J Breast Cancer*, 2017, 20(1): 20-26
- [43] Liu HY, Li QR, Cheng XF, et al. NAMPT inhibition synergizes with NQO1-targeting agents in inducing apoptotic cell death in non-small cell lung cancer cells. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(8): 582-589
- [44] Kim EY, Chung TW, Han CW, et al. A novel lactate dehydrogenase inhibitor, 1-(phenylseleno)-4-(trifluoromethyl) benzene, suppresses tumor growth through apoptotic cell death. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3969-3980
- [45] Bueno V, Binet I, Steger U, et al. The specific monocarboxylate transporter (MCT1) inhibitor, AR-C117977, a novel immunosuppressant, prolongs allograft survival in the mouse. *Transplantation*, 2007, 84(9): 1204-1207
- [46] Murray CM, Hutchinson R, Bantick JR, et al. Monocarboxylate transporter MCT1 is a target for immunosuppression. *Nat Chem Biol*, 2005, 1(7): 371-376
- [47] Pålman C, Qi Z, Murray CM, et al. Immunosuppressive properties of a series of novel inhibitors of the monocarboxylate transporter MCT-1. *Transpl Int*, 2013, 26(1): 22-29
- [48] Takada T, Takata K, Ashihara E. Inhibition of monocarboxylate transporter 1 suppresses the proliferation of glioblastoma stem cells. *J Physiol Sci*, 2016, 66(5): 387-396
- [49] Hong CS, Graham NA, Gu W, et al. MCT1 modulates cancer cell pyruvate export and growth of tumors that co-express MCT1 and MCT4. *Cell Rep*, 2016, 14(7): 1590-1601