

## 校庆优秀校友专栏:生物

## 乳酸及单羧酸转运蛋白 MCT4 在组织纤维化和肿瘤中的作用及应用

余国营,姬志华,温洪智,孙志恒

(河南师范大学 生命科学学院;河南省与科技部共建细胞分化调控国家重点实验室;  
河南省肺纤维化国际联合实验室,河南 新乡 453007)

**摘要:**乳酸及其转运体单羧酸转运蛋白(MCTs)在多种疾病的发生发展过程中承担着非常重要的作用。肿瘤细胞通过 Warburg effect 产生乳酸不仅可以为其增殖、迁移、侵袭提供能量来源,还可以促进血管生成,帮助肿瘤细胞免疫逃逸。而 MCTs 承担着乳酸转运的职能,在维持肿瘤细胞代谢共生和代谢适应以及恶性表型方面发挥着必不可少的作用。通过综述乳酸和 MCTs 的一个亚型 MCT4 在癌症及癌症相关的疾病中研究进展,以便探讨乳酸和 MCT4 在疾病发生发展中的作用,同时寻求靶向乳酸及 MCT4 在疾病治疗的策略。

**关键词:**乳酸;MCT4;肿瘤;纤维化**中图分类号:**R392.12**文献标志码:**A

乳酸曾一度被视为代谢废物,然而最近的研究发现乳酸在各项生命活动和疾病进展的过程中发挥了至关重要的作用<sup>[1]</sup>。多项研究表明乳酸可以作为一种能量来源,糖异生的前体和信号分子在机体中发挥作用<sup>[2]</sup>。乳酸由糖酵解的终产物丙酮酸还原而来,通过质膜上的单羧酸盐转运体(MCTs)在细胞内与微环境之间穿梭,因此,单羧酸转运蛋白在乳酸调控的代谢活动中起着重要作用。其中 MCT4 主要负责细胞内乳酸流出<sup>[3]</sup>,其有助于稳定细胞内外的 H<sup>+</sup>水平。由于乳酸的异常累积常和疾病的加重与不良预后密切相关,故靶向 MCT4 是一种非常有前景的疾病治疗策略。在此,总结了乳酸及 MCT4 的生理功能和参与调控 MCT4 表达的分子机制,同时也阐述了针对 MCT4 设计的抑制剂在疾病治疗中的进展。

## 1 乳酸的生物学功能

### 1.1 作为一种能量物质,实现细胞间的代谢偶联

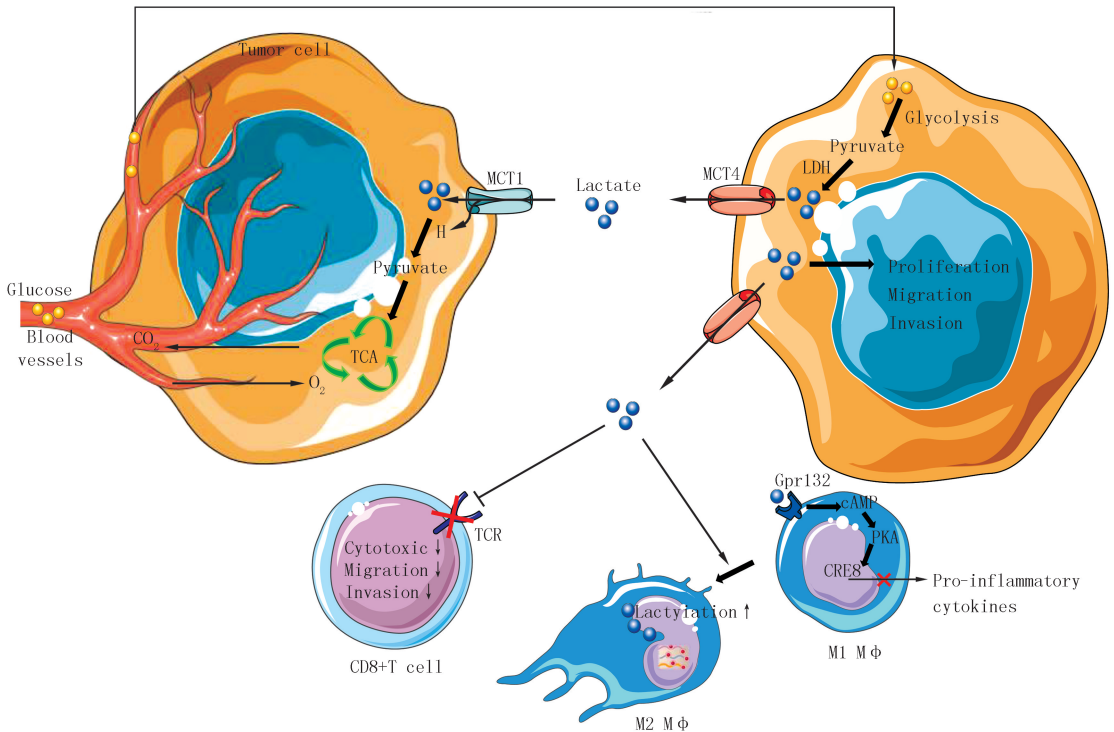
即便是在有氧气存在的情况下,癌细胞仍以糖酵解作为主要的能源获取方式,即“Warburg effect”。不仅仅是癌细胞,快速增殖的细胞几乎都存在着类似的共性。除此之外,也有学者提出了“Reverse Warburg effect”,即在肿瘤中,葡萄糖主要被远离血管(缺氧)区域的癌细胞利用并供给能量,而靠近血管(富氧)区域的癌细胞处于代谢中的有利位置,且可以与缺氧区域癌细胞建立代谢共生关系。缺氧区域癌细胞将通过表达 MCT4 产生的乳酸排出细胞,而含氧区域的癌细胞则可以通过 MCT1 将胞外乳酸摄取进胞内,并且在乳酸脱氢酶的作用下氧化为丙酮酸,进而通过三羧酸循环和呼吸链供能<sup>[4]</sup>。所以如将 MCT1 或 MCT4 的功能抑制

**收稿日期:**2023-01-27;**修回日期:**2023-04-03.**基金项目:**国家重点研发计划“政府间国际科技创新合作”重点专项(2019YFE00119500);国家自然科学基金(32200714).**作者简介:**余国营(1964—),男,河南信阳人,河南师范大学卓越人才特聘教授,博士,博士生导师,研究方向为肺纤维化,

E-mail:2018043@htu.edu.cn.

**通信作者:**孙志恒, E-mail:sunzhiheng@htu.edu.cn.

进而使乳酸不能在肿瘤微环境中得以循环,缺氧的癌细胞将会因为缺少营养物质发生死亡,可见乳酸及其转运蛋白在其中的关键作用.也有其他文献表明在不同的组织器官中,乳酸及其转运蛋白也发挥着重要作用,如:在骨骼肌中,表达 MCT4 的糖酵解型白色肌纤维向表达 MCT1 的氧化型红色肌纤维提供乳酸<sup>[5]</sup>(图 1).



靠近血管易于摄取氧气的肿瘤细胞可以代谢乳酸作为主要能量物质,而省下的葡萄糖供给远离血管的肿瘤细胞.且肿瘤细胞间通过MCT1和MCT4实现乳酸分子的共享.通过抑制肿瘤中MCT1或MCT4使得靠近血管肿瘤细胞由于乳酸不足进而主要代谢葡萄糖,使得远离血管肿瘤细胞饥饿死亡,是临床抗肿瘤的重要方式.此外,乳酸可以作为信号分子抑制杀伤性T细胞活性,并通过Gpr132受体促进巨噬细胞向M2型极化.

图1 乳酸及MCT4在肿瘤及其微环境中的调节作用

Fig.1 Regulatory effect of lactate and MCT4 in tumor and tumor microenvironment

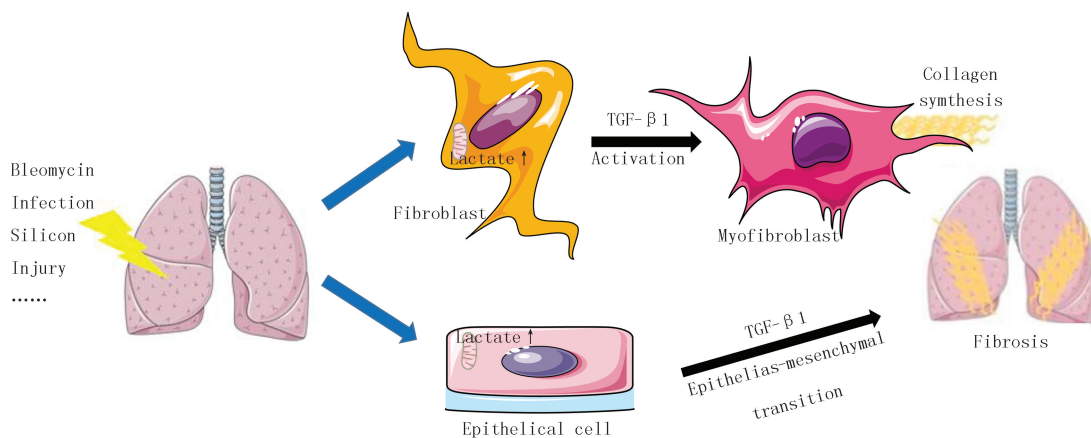
在心肌细胞中,正常情况下脂肪酸氧化是产生 ATP 的主要途径,然而在心力衰竭时,心肌细胞代谢方式发生改变,从脂肪酸的氧化转向糖酵解,乳酸便是最主要的能量来源.在大脑中也有类似的共生关系报道,正常的星形胶质细胞以糖酵解的方式为自身提供能量,同时生成并释放大量的乳酸,神经元能够吸收和利用乳酸,进行充分氧化磷酸化供能,这一过程被称为“神经元-星形胶质细胞乳酸穿梭”<sup>[6]</sup>.

肿瘤微环境中的 TGF- $\beta$  信号可以被肿瘤细胞中的乳酸诱导,进而抑制由乳酸和其他经典配体诱导的巨噬细胞炎症小体的活化.因此,在特发性肺纤维化(Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)中,乳酸可以作为一种新型的促纤维化介质,通过酸化细胞外空间,并以 pH 依赖的方式激活 TGF- $\beta$ ,从而进一步延续纤维化信号.JUDGE 等<sup>[7]</sup>确定乳酸脱氢酶 A(Lactate Dehydrogenase-A, LDHA)是肺纤维化的潜在治疗靶点.LDHA 可催化丙酮酸转化为乳酸.进一步的研究表明,LDHA 抑制剂棉酚(gossypol)的处理不仅可以在体外抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的肌成纤维细胞分化和胶原生成,还可以以剂量依赖性的方式抑制博来霉素诱导的小鼠肺内胶原蓄积和 TGF- $\beta$ 1 活化.该研究表明棉酚抑制 LDHA 在预防和治疗博来霉素诱导的肺纤维化方面都有重要作用.与健康肺组织相比,特发性肺纤维化 IPF 中乳酸浓度显著升高,约为正常肺组织的 3 倍<sup>[8]</sup>.表明代谢失调的 II 型肺泡上皮细胞(Alveolar type II Epithelial Cell, AEC II)是 IPF 的主要驱动因素,而控制乳酸代谢可能是一种干预和逆转这种致命疾病的手段(图 2).

另外,IPF、系统性硬化症(SSc)、哮喘和慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Diseases,

COPD)患者都受到胃食管反流病(Gastro-Esophageal Reflux Disease,GERD)的影响.有假说认为食管上、下括约肌压力的降低可能会导致小液滴的反流物微量吸入,长此以往,便会在分子和细胞水平上引起亚临床肺损伤和纤维增生反应,导致肺纤维化.然而,GERD 和 IPF 之间的因果关系尚未被很好地定义<sup>[9]</sup>.

这些结果都说明乳酸在慢性疾病的发生发展中发挥着不可忽视的关键作用,理解并设法屏蔽上述疾病中的乳酸合成及其对效应细胞的直接作用,是重要的潜在治疗方案之一.



IPF的肺组织及肺泡灌洗液中乳酸水平均显著上调,乳酸一方面可以促进肺泡上皮细胞的上皮间质转化过程,另一方面可以促进成纤维细胞活化为肌成纤维细胞导致胶原沉积.

图2 乳酸在肺纤维化中的促进作用

Fig.2 The promotion effect of Lactate in IPF

## 1.2 作为信号分子,介导细胞与外界环境信息交流

越来越多的研究显示乳酸在细胞的生命活动中承担着信号分子的功能.GPR81 又被称为 HCA1 或 HCAR1,是乳酸的特异性受体,被激活后不仅可以通过抑制 Gi 依赖性的腺苷酸环化酶活性进而发挥抗脂解作用和抑制 cAMP 的形成<sup>[10]</sup>.另外,GPR81 在软脑膜成纤维样细胞中高度富集,被激活后可促进脑血管内皮生长因子 A(VEGFA)以及脑血管的生成<sup>[11]</sup>.值得注意的是,GPR81 在免疫逃避和化疗耐药方面也发挥了至关重要的作用<sup>[12]</sup>.GPR132 是乳酸的另一个感受器,目前仅在巨噬细胞中发现.过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR $\gamma$ )通过与 GPR132 的启动子结合抑制其转录活性,进而抑制巨噬细胞向 M2 表型转换,调节乳腺癌细胞-巨噬细胞之间的相互作用,抑制癌细胞黏附、迁移和侵袭.同样在巨噬细胞中,其在摄取乳酸之后可以激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1),导致转录因子 TFEB 及其下游的靶基因表达减少,比如编码液泡质子泵 D2 亚单位的 Atp6v0d2,该蛋白亚单位可酸化溶酶体并促进蛋白质降解,即巨噬细胞可以通过乳酸介导的相关信号通路减少其胞内蛋白的水解<sup>[13]</sup>.此外,乳酸也可以直接与 RLR(视黄酸诱导基因 1 样受体)适配器线粒体抗病毒信号转导蛋白(MAVS)的跨膜结构域结合,抑制 MAVS 的聚集和 RLR 介导的 I 型干扰素的产生,进而干扰病原的清除.MAVS 的跨膜结构域不仅对其线粒体定位至关重要,而且也参与了 RIG-I(视黄酸诱导基因蛋白 D)对 MAVS 的招募.这可能是乳酸扰乱 MAVS 的线粒体定位和与 RIG-I 蛋白结合的分子基础<sup>[14]</sup>.

## 1.3 免疫抑制作用

癌细胞和免疫细胞(主要是 T 细胞,自然杀伤细胞和 NK 细胞)之间的代谢竞争是肿瘤进展的基础,Warburg 代谢为癌细胞的生长和增殖提供了优势,导致细胞外大量的葡萄糖被癌细胞摄取以及细胞外乳酸浓度升高,进而导致肿瘤浸润和 T 细胞功能失调<sup>[15]</sup>.有研究表明细胞外乳酸钠和乳酸分别抑制 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>杀伤性 T 细胞的浸润和迁移.这种对 T 细胞运动的选择性控制是通过特异性转运蛋白(Slc5a12 和 Slc16a1)介导的.乳酸钠介导的 CD4<sup>+</sup>杀伤性 T 细胞运动抑制是由于在趋化因子受体 CXCR3 与趋化因子 CXCL10 结合后对糖酵解的干扰所致.然而乳酸对 CD8<sup>+</sup>杀伤性 T 细胞运动的却不受糖酵解的控制,而是使

其丧失细胞溶解功能,抑制了 T 细胞的肿瘤杀伤作用<sup>[16]</sup>.另外,乳酸介导的酸中毒可以损害 TCR(T 细胞受体)触发的 JNK 和 c-Jun 磷酸化,这两条通路可以介导 IFN- $\gamma$  产生,进而对 T 细胞的功能造成损伤<sup>[17]</sup>.同时,乳酸水平升高不仅直接抑制自然杀伤(NK)细胞的杀伤作用,而且通过增加髓系来源的抑制性细胞(MD-SCs)的数量间接抑制 NK 细胞的功能<sup>[18]</sup>.又如上文中提到乳酸抑制 RLR 对干扰素的诱导作用. I 型干扰素是细胞内关键的抗菌因子,可限制感染因子(如病毒病原体)的传播<sup>[14]</sup>.乳酸介导的酸中毒也可通过降低过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )的表达来抑制肿瘤浸润恒定自然杀伤 T(iNKT)细胞的脂质生物合成和抗肿瘤活性<sup>[19]</sup>.

#### 1.4 组蛋白乳酸化调控基因的表达

组蛋白赖氨酸乳酸化可以视为一种新的表观遗传学修饰,2019 年文献<sup>[20]</sup>首次报道了乳酸可以驱动组蛋白乳酸化并直接调控基因转录,发挥非代谢功能.研究者使用 2-脱氧-D-葡萄糖(2-DG),二氯乙酸钠(DCA)和草酸盐分别抑制葡萄糖激酶,丙酮酸脱氢酶(PDH)和乳酸脱氢酶(LDH)的活性进而抑制乳酸的产生,3 种药物分别刺激均可以降低细胞组蛋白乳酸化水平.相反,鱼藤酮是线粒体呼吸链复合物 I 的抑制剂,它增加了细胞内乳酸含量和组蛋白乳酸化水平<sup>[20]</sup>.在巨噬细胞向 M1 型极化的过程中,组蛋白乳酸化的增加与时间密切相关,而 M2 巨噬细胞中不存在这一特征.在伤口愈合中,赖氨酸乳酸化增强的基因会出现明显的富集现象.与此一致的是,在经外源性乳酸处理的 M1 巨噬细胞中,可以观察到 Arg1 启动子上的赖氨酸乳酸化富集和基因表达增加.在乳酸处理的巨噬细胞中,启动子近端区域的修复基因(如 Arg1、血小板衍生生长因子(Pdgf)、血小板反应蛋白 1 和 Vegf)的组蛋白乳酸化显著增加<sup>[21]</sup>.我们的研究也提示在转化生长因子 TGF- $\beta$ (TGF- $\beta$ 1)诱导的肺肌成纤维细胞的条件培养基中,以及在 TGF- $\beta$ 1 或博来霉素诱导的肺纤维化小鼠的肺泡灌洗液(BALFs)中,乳酸含量显著增加,组蛋白乳糖化水平也显著增加.

还有研究表明<sup>[22]</sup>,使用乳酸和博来霉素诱导的肺纤维化小鼠的支气管肺泡灌洗液处理巨噬细胞,可以增加促纤维化介质的表达,进而使肺泡巨噬细胞表现为促纤维化表型.这表明纤维化肺中因糖酵解增强产生的乳酸在纤维化肺的肺泡巨噬细胞促纤维化活性的调节中起重要作用.同时,作者发现纤维化肺的巨噬细胞中组蛋白乳酸化增加.进一步的研究发现,乳酸诱导组蛋白乳酸化和促纤维化基因表达是由 p300 介导的,这可以从 p300 敲除巨噬细胞中乳酸诱导组蛋白乳酸化和促纤维化基因表达水平的降低得到证明.但是由于 p300 也是最重要的乙酰转移酶之一,它还履行着无数其他的细胞功能<sup>[22]</sup>,因此靶向 p300 可能会产生远远超过组蛋白乳酸化所能引起的剧烈效应,从而带来不必要的副作用.

## 2 MCT4 的生物学功能

### 2.1 MCT4 的结构

人类的 SLC16 基因家族一共有 14 个成员,该家族也被称为单羧酸转运蛋白(MCT)家族,因为第一个被确定的成员是负责与质子偶联的单羧酸代谢物(如丙酮酸、L-乳酸和酮体)转运的蛋白质.目前研究显示所有的家族成员都有 12 个跨膜螺旋,胞内的 C 端和 N 端以及 6 和 7 螺旋之间存在一个很大的胞内环.MCTs1-4 锚定到质膜的过程需要伴侣蛋白的协助,Basigin(也称为 CD-147,OX-47,EMMPRIN 或 HT7)是 MCT1、MCT3 和 MCT4 主要的伴侣蛋白,而 Embigin(也称为 gp-70)主要负责 MCT2 的在质膜上的锚定.Basigin 和 Embigin 都有一个单次跨膜结构域,该结构域包含一个保守的谷氨酸残基、一个短的胞内 C 末端和一个较大的糖基化胞外结构域.敲降这两个伴侣蛋白之后,MCTs1-4 会因滞留在高尔基体中而无法行使正常的运输单羧酸盐的功能<sup>[23]</sup>.

### 2.2 MCT4 的功能

MCTs 家族成员不仅可以同向协同转运质子和乳酸,还可以运输丙酮酸,酮体乙酰乙酸,D- $\beta$ -羟基丁酸,短链脂肪酸丙酸和丁酸.虽然 MCTs 家族成员拥有共同的底物,但是它们对于同一底物的相对亲和力是不同的.MCT2 对单羧酸盐的亲和力最高,其次是 MCT1,MCT3 与 MCT1 的亲和力相当,与其他 MCT 家族成员相比,MCT4 对乳酸的亲和力较低,这可能与 MCT4 主要分布在低乳酸水平组织中的生物学特性有关.值得注意的是,MCT4 对丙酮酸的亲和力更低.这可能是为了确保丙酮酸可以滞留在胞质内用于 NAD<sup>+</sup>的再生.

2015 年 BAENKE 等<sup>[24]</sup>在乳腺癌疾病中发现,MCT4 是乳腺癌细胞存活的重要调节因子,它的存在可以维持乳腺癌细胞的 pH 稳定、乳酸分泌和非氧化性葡萄糖代谢(或 Crabtree-effect).此外,MCT4 的缺失增加了癌细胞对线粒体呼吸和谷氨酰胺代谢的依赖性.且描述了高糖和 IL-1 $\beta$  处理降低 MCT4 的表达及其在质膜上的定位,MCT4 表达的下调阻断乳酸外流,导致人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中乳酸积累和 pH 下降,从而触发 HUVECs 细胞凋亡.

SPINA 等<sup>[25]</sup>进行的一项研究表明 MCT4 被敲降之后,胶质瘤干细胞(Glioma Stem Cells,GSC)的存活率和自我更新能力降低,并且抑制了癌细胞的侵袭性和致瘤性.同时,先前已有文献证实 MCT4 在恶性胶质瘤(glioblastoma,GBM)中高度过表达,特别是在缺氧条件下.之后,进一步的研究发现在 MCT4 敲降之后,几种嘧啶核苷酸的水平显著降低,DNA 损伤增加.而核苷的补充在很大程度上阻断了 MCT4 缺失的有害影响.所以,MCT4 的敲降会抑制嘧啶的从头合成,直接导致 DNA 损伤和细胞凋亡.

### 2.3 调控 MCT4 的信号通路

ZBTB7A 基因编码的短转录诱导物连接因子 1(FBI-1)是一个转录相关的胞内蛋白,又可以被称为 ZBTB7A,LRF,POKEMON,是 POK 转录抑制物家族成员之一.FBI-1 可以调控 ARF 肿瘤抑制因子(p14ARF),细胞周期蛋白激酶抑制因子(Rb)和脂肪酸合成酶(FASN)的表达,在细胞周期进程、细胞分化、增殖、脂肪酸合成、免疫应答和肿瘤发生等多种细胞过程中发挥重要作用.先前已有报道表明,SLC16A3 基因的启动子区存在缺氧反应元件(HREs),可以被 HIF1- $\alpha$  识别并结合,刺激 MCT4 的表达<sup>[26]</sup>.RelA 也可以被称为 p65,是构成 NF- $\kappa$ B(Nuclear Factor-kappa B)转录因子家族的 5 种成分之一.其余的家族成员包括 P50,P52,c-Rel 和 RelB. RelA 的翻译后修饰可以精确地调控 NF- $\kappa$ B 的转录激活,并在炎症及炎症相关疾病的发生和发展过程中发挥重要的作用.先前有研究阐明了缺氧可以激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,增强 RelA/p65 与 NF- $\kappa$ B 靶基因启动子的结合<sup>[27]</sup>.在正常条件下,FBI-1 与 SLC16A3 启动子区域 FRE(FBI-1 响应元件)和 HRE 结合,抑制 MCT4 的表达.在缺氧时,RelA/p65 表达增加并与 ZBTB7A 基因启动子区域的 NF- $\kappa$ B 响应元件结合,抑制 ZBTB7A 的转录,FBI-1 的表达降低,以至于其无法与 SLC16A3 启动子区域的 FRE 和 HRE 结合,与此同时,HIF-1 $\alpha$  可以与 SLC6A3 启动子区域的 HRE 结合,进而解除 FBI-1 对 SLC16A3 的转录的抑制,MCT4 蛋白的表达增加,进而造成胞外 PH 降低和乳酸浓度升高,给肿瘤存活创造了条件<sup>[28]</sup>.

MicroRNAs(miRNAs)是一类由内源基因编码的长度约为 20~25 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,通过与 mRNA 的 3'-UTR 结合,介导基因表达的转录后调控,导致 mRNA 的降解或翻译抑制.一项 miRNA 芯片研究表明,在饮食诱导的高血糖和肥胖小鼠中,miR-425-5p 显著上调<sup>[29]</sup>.另一项 miRNA 微阵列分析显示,miR-425-5p 在人的胃腺癌中被 IL-1 $\beta$  诱导后上调,且有研究显示 miR-425-5p 启动子区域有 3 个 NF- $\kappa$ B 的结合位点<sup>[30]</sup>.在 2020 年一项研究<sup>[31]</sup>中,miR-425-5p 被 PicTar,TargetScan 和 miRcode 3 个计算机程序预测在 MCT4 mRNA 的 3'-UTR 中存在潜在的结合位点,并通过荧光素酶报告基因技术进行验证.该研究阐述了在糖尿病中,NF- $\kappa$ B 信号被激活,从而诱导内皮细胞中 miR-425-5p 的表达.miR-425-5p 是 MCT4 表达的负调控因子,通过与 MCT4 mRNA 的 3'-UTR 区域结合,下调 MCT4 的表达,阻断乳酸的外排,导致胞内乳酸的积累和 pH 值下降,从而触发内皮细胞凋亡,最终导致内皮功能障碍<sup>[31]</sup>.

DNA 甲基化是一种广泛研究的表观遗传学修饰策略,与组蛋白修饰等方式一起,在调控基因表达和染色质构象等方面发挥了重要作用<sup>[32]</sup>.它是由 DNA 甲基转移酶催化 S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体,将 DNA 的 CG 两个核苷酸的胞嘧啶被选择性地添加甲基,主要形成 5-甲基胞嘧啶(5-mC)(常见于基因的 5'-CG-3' 序列)和少量的 N6-甲基嘌呤(N6-mA)及 7-甲基鸟嘌呤(7-mG)<sup>[33]</sup>.有研究表明透明细胞肾细胞癌(clear cell Renal Cell Carcinoma,ccRCC)中 MCT4 的蛋白 mRNA 水平明显升高.之后,研究人员通过 MALDI-TOF 质谱技术评估了 SLC16A3 启动子区域的甲基化水平.结果表明,与癌旁组织相比,肾透明细胞癌中 SLC16A3 启动子特定区域的 DNA 甲基化水平显著降低.为了进一步确定 DNA 甲基化对 SLC16A3 启动子活性的影响,研究者使用含有甲基化或模拟甲基化 SLC16A3 启动子片段的不同启动子/报告基因融合质粒进行报告基因以及启动子的活性检测.通过报告基因检测结果表明,DNA 甲基化对 SLC16A3 启动子的活性存在影响,含有模拟甲基化 SLC16A3 启动子片段的报告基因构建的质粒比含有甲基化 SLC16A3 启动子构建的质粒表现出明显的启动子活性.即 MCT4 受 SLC16A3 启动子甲基化的调控<sup>[34]</sup>.

肿瘤相关抗原 CD147 作为 MCTs 的伴侣分子参与肿瘤代谢转化.在酸性肿瘤微环境中,CD147 和 MCT4 之间的相互作用对乳酸的转运至关重要.同时也为肿瘤细胞的侵袭和增殖提供了优势<sup>[35]</sup>.蛋白质的甲基化是指将甲基通过特定的甲基转移酶连接到蛋白质的某个残基上,通常是赖氨酸或精氨酸、组氨酸、半胱氨酸和天冬酰胺等.赖氨酸甲基化不会明显改变蛋白质的分子量,但会显著改变赖氨酸侧链的氢键结合能力和水合作用,从而影响蛋白质之间的相互作用<sup>[36]</sup>.在 2021 年的一篇报道中,WANG 等<sup>[37]</sup>通过液相色谱-串联质谱法检测 16 个非小细胞肺癌(NSCLC)组织中 CD147 二甲基化,发现 CD147 蛋白在 13 个赖氨酸位点上有新的二甲基化修饰,其中 9 个位于 CD147 胞外结构域(ECD)(赖氨酸残基位点 63、71、75、108、111、127、141、148、191),4 个位于 CD147 胞内结构域(ICD)(赖氨酸残基位点 234、250、259、261).CD147 被赖氨酸甲基转移酶 5A(KMT5A)二甲基化为 CD147-K234me2.研究发现 KMT5A 过表达可以上调 CD147-k234me2 水平,进一步促进 CD147 与 MCT4 相互作用,促进 MCT4 从胞质转位至质膜,从而增强了 NSCLC 细胞的糖酵解和乳酸输出.

MCT4 的降解是依赖于泛素化介导的蛋白酶体降解途径,CHOU 等<sup>[38]</sup>表明 NUMB4 可以与结合 MCT4 和 MCT1 结合,进而促进 MCT4 和 MCT1 的泛素化.NUMB 是一种衔接蛋白,在调节细胞功能方面发挥多方面的作用,包括神经发生、干细胞自我更新过程中的对称细胞分裂、上皮间质转化和肿瘤发生等<sup>[39-40]</sup>.MUMB 通过与泛素连接酶 Itch 结合分解 Notch 或 Gli<sup>[41-42]</sup>.miR-31 可以靶向 NUMB 进而增强结肠癌和头颈部鳞状细胞癌的致瘤性<sup>[43-44]</sup>.该研究表明 miR-31-NUMB-MCT1/MCT4 信号轴在介导肿瘤发生和代谢转换中发挥重要作用,中断这一级联反应的可能会阻断口腔癌的发展.

HU 等<sup>[45]</sup>使用 PhosphoSitePlus 分析显示 MCT4 C 端区域的不同 Lys 残基是潜在的泛素化修饰位点.且已有研究通过质谱分析显示 C-端赖氨酸残基(K448,K415,K428,K431 和 K453)是 MCT4 的泛素化位点.E3 泛素连接酶  $\beta$ -TRCP 和 FBW7 分别在 DSG-box 和 TPETS 序列上与 MCT4 相互作用.然而 MCT4 的 K448 可以被 E2 结合酶 UBC9 进行 SUMO(Small Ubiquitin-like Modifiers)化修饰,抑制了其降解,稳定了 MCT4 蛋白水平.SUMO 化修饰是一个动态、可逆的过程,参与 DNA 修复、膜蛋白定位和信号转导等过程.与泛素化相似,SUMO 化修饰的是赖氨酸残基,SUMO 化和泛素化位点在蛋白质底物中的重叠率为 24%~32%<sup>[46]</sup>.因此 SUMO 化通常与泛素化竞争性结合赖氨酸残基,从而抑制其泛素介导的蛋白酶体降解.

上文中已提及 MCTs 家族成员可以转运短链脂肪酸,丁酸作为短链脂肪酸的一种,是结肠上皮细胞细胞主要能量来源.阿魏酸在结肠中通过微生物水解产生,谷物中富含酚类化合物,其中阿魏酸是最丰富的酚类化合物之一<sup>[47]</sup>.据报道<sup>[48]</sup>,许多酚酸类物质可作为抗炎剂并可以降低 2 型糖尿病的风险.适量浓度的丁酸(1 000 mmol/L)处理 Caco-2 细胞能够增加 MCT1 和 MCT4 蛋白和 mRNA 丰度,从而加快了阿魏酸进入结肠细胞的吸收和基底外侧的运输.MCT 抑制剂根皮素的使用可以逆转丁酸处理 Caco2 细胞导致的阿魏酸在摄取方面转运的增加,证明了 MCT1 参与阿魏酸的转运.然而在没有 MCT1 的情况下,阿魏酸的转运也会增加,表明有其他的 MCT 家族成员参与了阿魏酸的转运.MCT4 在结肠和 Caco-2 细胞中也高表达,可被毛皮素抑制,且 Caco-2 细胞的免疫荧光染色显示 MCT4 仅存在于基底外侧质膜,而 MCT1 在膜上的分布较为均匀.因此 MCT1 可能是阿魏酸摄取的转运蛋白,MCT4 可能是阿魏酸在基底膜外侧的外排蛋白.

## 2.4 MCT4 抑制剂的进展

针对 MCTs 家族的抑制剂能够阻断乳酸在细胞与细胞间以及细胞与微环境之间的传输,这为癌症和纤维化等疾病的治疗提供了新的思路.然而,过去研究的药物多是非特异性的,或是 MCT1 的靶向抑制剂,例如,40-二异硫氰基-2,20-二苯二磺酸(DIDS)不可逆地与 MCT1 和 MCT2 上的赖氨酸残基结合,从而使转运蛋白失活,但并不抑制 MCT4 的活性<sup>[49]</sup>.对氯苯磺酸(pCMBS)等有机汞化合物会破坏 MCT-CD147 的相互作用,从而对 MCT1,MCT3 和 MCT4 的表达和活性造成干扰.AZD3965 对 MCT1 和 MCT2 均有抑制作用,但 AZD3965 对 MCT1 的抑制作用是对 MCT2 的 6 倍.AR-C155858 直接与 MCT1 的 TM7-10 结合,但不与 MCT2 结合,除非 MCT2 与 CD147 相互作用引起构象变化,由于 MCT2 优先与 gp70 相互作用,因此 ARC155858 可以被合理地认为是特异性 MCT1 抑制剂.

现阶段一些针对 MCT4 的药物也逐渐问世.Syrosingopine(Su 3118)是一种可以抑制 MCT1 和 MCT4 的双重抑制剂.利用 DARTS(Drug Affinity Responsive Target Stability)技术探究研究 Syrosingopine 类药

物与 MCTs 之间是否存在可能的结合。人结直肠癌 HCT116 细胞膜提取物被热溶素限制性蛋白水解酶消化前使用抑制剂处理,结果显示 syrosingopine 及其衍生物 F3-syro 处理 HCT116 细胞能够保护 MCT1 和 MCT4 的部分肽段免受蛋白水解酶的切割。另外,作者也观察到 ARC155858 对 MCT1 的肽段具有与 Syrosingopine 和 F3-syro 类似的作用。为了进一步探索 Syrosingopine 如何通过破坏活性 CD147-MCT 复合物来抑制 MCT1 和 MCT4 的活性,CD147 的免疫沉淀显示,经 Syrosingopine 处理后,MCT1 或 MCT4 与 CD147 的关联没有改变。长时间的 Syrosingopine 处理也未导致 CD147 或 MCT 水平的变化。所以,Syrosingopine 不是通过影响复合物的形成或稳定性间接抑制 MCT1 和 MCT4 功能,而是可以直接抑制 MCT1 和 MCT4 的功能。VB124 是由 CLUNTUN 等<sup>[50]</sup>研发的一种特异性的 MCT4 抑制剂,它对 MCT4 的选择性高于 MCT1,显示出很少的 MCT1 抑制活性。且使用 30 mg/kg 的 VB124,每天 2 次,对小鼠进行为期 180 d 的处理,对鼠的身体、心脏、肝脏或肺的质量无影响,说明没有明显的毒性。研究表明 VB124 的使用可以阻止肥厚心肌细胞的乳酸外排,并将糖酵解碳通量导向线粒体丙酮酸氧化,并可能逆转肥厚表型。同样,表明 MCT4 在肝癌组织中高表达,与患者不良预后相关。利用 VB124 抑制 MCT4 的表达,通过增强 CD8<sup>+</sup> 杀伤性 T 细胞浸润和细胞毒性,抑制了小鼠肝癌肿瘤生长。

### 3 结论与展望

近年来,乳酸及其相关单羧酸转运蛋白的研究取得了许多实质性进展,关于乳酸和 MCT4 在多项疾病发展过程中的作用也得以阐明。乳酸营造的酸性肿瘤微环境一方面有助于肿瘤细胞的侵袭、迁移、血管生成以及免疫逃逸;另一方面,MCT4 作为关键乳酸转运蛋白,为肿瘤细胞的代谢转变和恶性肿瘤的发生提供了条件。然而,现有乳酸及 MCT4 的研究成果并不能完全阐明乳酸与癌症的关系,仍有许多亟待解决的问题需要探索。

由 Warburg effect 产生的乳酸被分泌的细胞外后,能够作为一种能源物质,通过氧化磷酸化供给 ATP;乳酸同时又承担着信号分子的功能,通过特异性的受体实现细胞间信号传递。常见的识别乳酸的受体有 GPR81,GPR132 等。在免疫抑制方面,乳酸也起着至关重要的作用。例如乳酸可以抑制 T 细胞,NK 细胞等多种免疫细胞的功能。乳酰化是近些年新提出的概念和新兴的热点话题,它属于表观遗传学修饰的一种,组蛋白发生乙酰化修饰介导基因的表达调控。而非组蛋白的乙酰化修饰则影响正常蛋白的转位及活性的维持<sup>[51]</sup>。目前,靶向乳酸代谢途径已逐渐成了癌症治疗的一门新的策略。除了单羧酸转运蛋白之外,将丙酮酸还原成乳酸的乳酸脱氢酶 A(LDH-A)也是一个有前途的研究靶点。癌细胞会在上皮-间充质转化(EMT)过程中将其上皮表型转变为间充质表型。既往对肾癌细胞的研究表明,LDH-A 水平升高通过促进 EMT 导致肿瘤转移,而这一过程又被 LDH-A 草氨酸盐抑制剂阻断<sup>[52]</sup>。乳酸通过 TGF- $\beta$ 2 依赖的基质金属蛋白酶-2 促进胶质瘤细胞的迁移,而这一现象被 LDH-A 的小干扰 RNA 抑制。LDH-A 抑制剂除了直接的抗肿瘤作用外,还可以减少炎症诱导的作用。虽然 LDH-A 抑制剂尚未进入临床,但几种抑制剂在动物模型中显示出很有前景的抗癌活性,而抑制 LDH-A 也提高了传统化疗药物的疗效<sup>[53]</sup>。

由基因 SLC16A3 编码的跨膜蛋白 MCT4,在糖酵解代谢活跃的组织中发挥 H<sup>+</sup>/乳酸输出的作用。MCT4/SLC16A3 已被证明在许多恶性肿瘤中心的缺氧区域过度表达<sup>[54]</sup>。本文简要介绍了 MCT4 及其相关蛋白的结构和功能。作为乳酸的转运体,MCT4 在疾病中造成的不良反应多数情况也与乳酸息息相关,通过调控 MCT4 的上游<sup>[31,55]</sup>或者使用 MCT4 的抑制剂<sup>[50]</sup>处理,逆转 MCT4 在疾病中的高表达,进而缓解多种相关疾病的进展。针对 MCT4 的调控,已有多篇文章进行了报道,如,在转录水平上,MCT4 的启动子上存在 HIF-1 $\alpha$  和 FBI-1 的结合位点,而病理条件下,FBI-1 表达减少,而 HIF-1 $\alpha$  被诱导表达,并于与 MCT4 的启动子结合增加;同时启动子区域 DNA 的甲基化也会影响 MCT4 的表达;在 MCT4 的翻译阶段,miR-425-5p 与 MCT4 的 mRNA 结合,进而使 MCT 的翻译收到抑制;在蛋白转运的过程,MCT4 的伴侣蛋白 CD147 在 MCT4 正确转运过程中起着必不可少的作用;MCT4 的降解依赖于蛋白酶体的介导的泛素化途径,这一过程可以被 SUMO 化修饰抑制。对于 MCT4 的特异性抑制剂的研究直到最近几年才有少量文章进行报道。VB124 是 2021 年研制出来的针对 MCT4 的特异性抑制剂,然而该抑制剂的临床效果以及是否存在不良预

后结果仍未阐明。虽然现阶段已经在多种疾病模型中对 MCT4 进行了深入探究,但是与临床相关的研究却鲜有报道。因此,迫切需要系统性地研究 MCT4 相关的信号通路以及抑制剂的临床数据,以便为揭示 MCT4 在人类疾病的重要作用提供理论基础。

### 参 考 文 献

- [1] IPPOLITO L, MORANDI A, GIANNONI E, et al. Lactate: a metabolic driver in the tumour landscape[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2019, 44(2): 153-166.
- [2] BROOKS G A. The science and translation of lactate shuttle theory[J]. *Cell Metabolism*, 2018, 27(4): 757-785.
- [3] BENJAMIN D, ROBAY D, HINDUPUR S K, et al. Dual inhibition of the lactate transporters MCT1 and MCT4 is synthetic lethal with metformin due to NAD<sup>+</sup> depletion in cancer cells[J]. *Cell Reports*, 2018, 25(11): 3047-3058.
- [4] PÉREZ-ESCUREDO J, VAN HÉE V F, SBOARINA M, et al. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer[J]. *Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Molecular Cell Research*, 2016, 1863(10): 2481-2497.
- [5] BROOKS GA. Cell-cell and intracellular lactate shuttles[J]. *The Journal of Physiology*, 2009, 587(23): 5591-5600.
- [6] MÄCHLER P, WYSS M, ELSAYED M, et al. In Vivo evidence for a lactate gradient from astrocytes to neurons[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(1): 94-102.
- [7] JUDGE J, NAGEL D, OWENS K, et al. Prevention and treatment of bleomycin-induced pulmonary fibrosis with the lactate dehydrogenase inhibitor gossypol[J]. *PLoS One*, 2018; 13(5): e0197936.
- [8] KOTTMANN R M, KULKARNI A A, SMOLNYCKI K A, et al. Lactic acid is elevated in idiopathic pulmonary fibrosis and induces myofibroblast differentiation via pH-dependent activation of transforming growth factor- $\beta$ [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, 186(8): 740-751.
- [9] RUARO B, POZZAN R, CONFALONIERI P, et al. Gastroesophageal reflux disease in idiopathic pulmonary fibrosis: viewer or actor? to treat or not to treat? [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(8): 1033.
- [10] AHMED K, TUNARU S, TANG C, et al. An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81[J]. *Cell Metabolism*. 2010, 11(4): 311-319.
- [11] BRODIN L. Faculty Opinions recommendation of Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15557.
- [12] BROWN T P, GANAPATHY V. Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107451.
- [13] LIU N, LUO J, KUANG D, et al. Lactate inhibits ATP6V0d2 expression in tumor-associated macrophages to promote HIF-2 $\alpha$ -mediated tumor progression[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2): 631-46.
- [14] ZHANG W, WANG G, XU Z G, et al. Lactate Is a Natural Suppressor of RLR Signaling by Targeting MAVS[J]. *Cell*, 2019, 178(1): 176-189.
- [15] CHANG C H, QIU J, OSULLIVAN D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1229-1241.
- [16] HAAS R, SMITH J, ROCHER-ROS V, et al. Lactate regulates metabolic and pro-inflammatory circuits in control of T cell migration and effector functions[J]. *PLoS Biology*, 2015, 13(7): e1002202.
- [17] MENDLER A N, HU B, PRINZ P U, et al. Tumor lactic acidosis suppresses CTL function by inhibition of p38 and JNK/c-Jun activation [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(3): 633-640.
- [18] WANG Z H, PENG W, ZHANG P, et al. Lactate in the tumour microenvironment: from immune modulation to therapy[J]. *EBioMedicine*, 2021, 73: 103627.
- [19] FU S C, HE K X, TIAN C X, et al. Impaired lipid biosynthesis hinders anti-tumor efficacy of intratumoral iNKT cells[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 438.
- [20] ZHANG D, TANG Z Y, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 575-580.
- [21] CUI H C, XIE N, BANERJEE S, et al. Lung myofibroblasts promote macrophage profibrotic activity through lactate-induced histone lactylation[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2021, 64(1): 115-125.
- [22] ATTAR N, KURDISTANI S. Exploitation of EP300 and CREBBP lysine acetyltransferases by cancer[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2017, 7(3): a026534.
- [23] HALESTRAP A P. The SLC16 gene family-Structure, role and regulation in health and disease[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2013, 34(2/3): 337-349.
- [24] BAENKE F, DUBUIS S, BRAULT C, et al. Functional screening identifies MCT4 as a key regulator of breast cancer cell metabolism and



- survival[J].*The Journal of Pathology*,2015,237(2):152-165.
- [25] SPINA R, VOSS D M, YANG X H, et al. MCT4 regulates de novo pyrimidine biosynthesis in GBM in a lactate-independent manner[J]. *Neurooncol Adv*,2020,2(1):vdz062.
- [26] ULLAH M S, DAVIES A J, HALESTRAP A P. The plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through a HIF-1 $\alpha$ -dependent mechanism[J]. *Journal of Biological Chemistry*,2006,281(14):9030-9037.
- [27] TAYLOR C T, CUMMINS E P. The role of NF- $\kappa$ B in hypoxia-induced gene expression[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*,2009,1177(1):178-184.
- [28] PEPPER J, KOWNATZKI-DANGER D, WENINGER G, et al. Caveolin3 Stabilizes MCT1-Mediated Lactate/Proton Transport in Cardiomyocytes[J]. *Circ Res*,2021,128(6):102-120.
- [29] OLIVO-MARSTON S E, HURSTING S D, PERKINS S N, et al. Effects of calorie restriction and diet-induced obesity on murine colon carcinogenesis, growth and inflammatory factors, and microRNA expression[J]. *PLoS One*,2014,9(4):e94765.
- [30] MA J, LIU J, WANG Z M, et al. NF- $\kappa$ B-dependent microRNA-425 upregulation promotes gastric cancer cell growth by targeting PTEN upon IL-1 $\beta$  induction[J]. *Molecular Cancer*,2014,13(1):1-11.
- [31] LUO E F, WANG D, YAN G L, et al. The NF- $\kappa$ B/miR-425-5p/MCT4 axis: a novel insight into diabetes-induced endothelial dysfunction[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*,2020,500:110641.
- [32] MARTISOVA A, HOLCAKOVA J, IZADI N, et al. DNA methylation in solid tumors: functions and methods of detection[J]. *International Journal of Molecular Sciences*,2021,22(8):4247.
- [33] MOORE L D, LE T, FAN G P. DNA methylation and its basic function[J]. *Neuropsychopharmacology*,2013,38(1):23-38.
- [34] FISEL P, KRUCK S, WINTER S, et al. DNA methylation of the SLC16A3 promoter regulates expression of the human lactate transporter MCT4 in renal cancer with consequences for clinical outcome[J]. *Clin Cancer Res*,2013,19(18):5170-5181.
- [35] LI J H, HUANG W, LIN P, et al. N-linked glycosylation at Asn152 on CD147 affects protein folding and stability: promoting tumour metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Scientific Reports*,2016,6:35210.
- [36] HAMAMOTO R, SALOURA V, NAKAMURA Y. Critical roles of non-histone protein lysine methylation in human tumorigenesis[J]. *Nature Reviews Cancer*,2015,15(2):110-124.
- [37] WANG K, HUANG W, CHEN R, et al. Di-methylation of CD147-K234 promotes the progression of NSCLC by enhancing lactate export[J]. *Cell Metabolism*,2021,33(1):160-173.
- [38] CHOU C H, CHIANG C Y F, YANG C C, et al. miR-31-NUMB cascade modulates monocarboxylate transporters to increase oncogenicity and lactate production of oral carcinoma cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*,2021,22(21):11731.
- [39] LI J Y, HUANG W X, ZHOU X, et al. Numb inhibits epithelial-mesenchymal transition via RBP-J $\kappa$ -dependent Notch1/PTEN/FAK signaling pathway in tongue cancer[J]. *BMC Cancer*,2019,19(1):1-10.
- [40] CHOI H Y, SEOK J, KANG G H, et al. The role of NUMB/NUMB isoforms in cancer stem cells[J]. *BMB Reports*,2021,54(7):335-343.
- [41] BELLE V A, MCDERMOTT N, MEUNIER A, et al. NUMB inhibition of NOTCH signalling as a therapeutic target in prostate cancer[J]. *Nature Reviews Urology*,2014,11(9):499-507.
- [42] MARCOTULLIO L, FERRETTI E, GRECO A, et al. Numb is a suppressor of Hedgehog signalling and targets Gli1 for Itch-dependent ubiquitination[J]. *Nat Cell Biol*,2006,8(12):1415-423.
- [43] PENG H, WANG L F, SU Q, et al. MiR-31-5p promotes the cell growth, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting NUMB[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*,2019,109:208-216.
- [44] CHOU C H, TU H, KAO S, et al. Targeting of miR-31/96/182 to the Numb gene during head and neck oncogenesis[J]. *Head Neck*,2018,40(4):808-817.
- [45] HU X, LIU Z Z, DUAN X X, et al. Blocking MCT4 SUMOylation inhibits the growth of breast cancer cells[J]. *Molecular Carcinogenesis*,2021,60(10):702-714.
- [46] HENDRIKS I, VERTEGAAL A. A comprehensive compilation of SUMO proteomics[J]. *Mol Cell Biol*,2016,17(9):581-595.
- [47] EL-SEEDI H R, EL-SAID A M A, KHALIFA S A M, et al. Biosynthesis, natural sources, dietary intake, pharmacokinetic properties, and biological activities of hydroxycinnamic acids[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*,2012,60(44):10877-10895.
- [48] ZIEGLER K, KERIMI A, POQUET L, et al. Butyric acid increases transepithelial transport of ferulic acid through upregulation of the monocarboxylate transporters SLC16A1(MCT1) and SLC16A3(MCT4)[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*,2016,599:3-12.
- [49] WILSON M C, MEREDITH D, BUNNUN C, et al. Studies on the DIDS-binding site of monocarboxylate transporter 1 suggest a homology model of the open conformation and a plausible translocation cycle[J]. *Journal of Biological Chemistry*,2009,284(30):20011-20021.
- [50] CLUNTUN A A, BADOLIA R, LETTLOVA S, et al. The pyruvate-lactate axis modulates cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Cell Metabolism*,2021,33(3):629-648.
- [51] XIONG J, HE J, ZHU J, et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m(6A) modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells[J]. *Mol Cell*,2022,82(9):1660-1677.

- [52] ZHAO J P, HUANG X, XU Z P, et al. LDHA promotes tumor metastasis by facilitating epithelial mesenchymal transition in renal cell carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8335-8344.
- [53] COMANDATORE A, FRAN CZAK M, SMOLENSKI R T, et al. Lactate Dehydrogenase and its clinical significance in pancreatic and thoracic cancers[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 86: 93-100.
- [54] REUSS A, GROOS D, GHOOCHANI A, et al. MCT4 promotes tumor malignancy in F98 glioma cells[J]. *Oncol*, 2021, 2021: 6655529.
- [55] CHOI S H, KIM M Y, YOON Y S, et al. Hypoxia-induced RelA/p65 derepresses SLC16A3(MCT4) by downregulating ZBTB7A[J]. *Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 2019, 1862(8): 771-785.

## Function and application of lactate and monocarboxylate transporter protein MCT4 in tissue fibrosis and tumor

Yu Guoying, Ji Zhihua, Wen Hongzhi, Sun Zhiheng

(College of Life Sciences; State Key Laboratory of Cell Differentiation and Regulation; Henan International Joint Laboratory of Pulmonary Fibrosis, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

**Abstract:** Lactate and its transporter monocarboxylate transporters(MCTs) play a significant role in the occurrence and development of a variety of diseases. The production of lactate by tumor cells through the Warburg effect can not only provide an energy source for their proliferation, migration and invasion, but also promote angiogenesis and immune escape of tumor cells. MCTs, with the function of lactate transport, play an essential role in maintaining metabolic symbiosis and metabolic adaptation as well as malignant phenotype of tumor cells. Therefore, this article reviews the research progress of lactate and MCT4, a subtype of MCTs, in cancer and cancer-related diseases, in order to explore the role of lactate and MCT4 in the occurrence and development of diseases, and seek disease treatment strategies targeting lactate and MCT4.

**Keywords:** lactate; MCT4; tumor; fibrosis

[责任编辑 刘洋 杨浦]