

肿瘤微环境内代谢变化与肿瘤免疫治疗研究

梁巧妍, 于 敏

(复旦大学基础医学院, 上海 200032)

摘要: 肿瘤免疫疗法在肿瘤治疗领域取得重大进展。许多临床试验已经揭示了基于激活肿瘤特异性 T 细胞的免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗方面的显著疗效。然而, 只有部分癌症患者可以从免疫疗法中受益, 越来越多的证据表明, 可能是由于免疫抑制性肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的代谢重编程不足, 使得抗肿瘤免疫力的恢复受到限制, 从而导致肿瘤恶性进展。因此, 为了更好地发挥免疫疗法的作用, 克服 TME 的代谢限制, 深入了解免疫抑制性 TME 代谢的关键机制具有积极意义。全文综述 TME 中各类型细胞代谢调节在肿瘤发生发展中的作用及靶向代谢途径的免疫疗法。

关键词: 肿瘤微环境; 代谢重编程; 免疫疗法; 代谢竞争; 免疫逃逸

中图分类号: R730.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2021)06-0459-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.06.A009

Progress on Metabolic Changes in Tumor Microenvironment and Tumor Immunotherapy

LIANG Qiao-yan, YU Min

(School of Basic Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Immunotherapy has made significant progress in the field of tumor treatment. Many clinical trials have revealed the success of immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors that activate tumor-specific T cells. However, not all cancer patients can benefit from immunotherapy, it may be due to insufficient metabolic reprogramming of the immunosuppressive tumor microenvironment(TME), which limits the restoration of anti-tumor immunity, leading to malignant tumor progression. Therefore, a deeper understanding of the key mechanisms of immunosuppressive tumor microenvironment is of significance. The targeting metabolic reprogramming or signaling pathways that control cell metabolism may be a new strategy for immunotherapy. This article reviews the role of metabolism regulation by various types of cells in TME for the tumor development and the immunotherapy targeting metabolic pathway.

Key words: tumor microenvironment; metabolic reprogramming; immunotherapy; metabolic competition; immune escape

癌症是一种复杂的疾病, 源于多种遗传和表观遗传学变化, 是对人类生命的重大威胁^[1]。而近年来, 癌症治疗的重大转折和突破点就在于肿瘤免疫治疗的出现和成功应用。目前利用针对细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 和程序性细胞死亡蛋白 1 途径(programmed death 1, PD-1/programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抗体的“检查点封锁”成为了最有前

途的免疫疗法之一^[2]。

但是一些实体瘤对免疫治疗的反应较差(例如胰腺癌)。研究表明, 肿瘤免疫治疗的疗效仍受到高度免疫抑制的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)和癌细胞的低免疫原性限制, 严重影响着治疗的疗效^[3]。

代谢改变是肿瘤的重要特征之一, 为了维持持续的增殖, 肿瘤细胞必须调整其代谢和营养获得方式。越来越多的证据表明, 人体内能量代谢的失调会产生抑制性肿瘤微环境, 从而抑制抗肿瘤免疫反应,

收稿日期: 2020-10-13; 修回日期: 2021-03-26

通信作者: 于 敏, E-mail: minyu@shmu.edu.cn

进而在肿瘤的进展和转移中起着关键作用^[4]。在抑制性微环境下,肿瘤细胞阻碍 T 细胞获得其活化所必需的营养物并产生高水平的乳酸,导致的营养缺乏和代谢废物积聚在微环境中会产生肿瘤浸润淋巴细胞的代谢转换,从而损害其适当的增殖功能。本文论述 TME 中各类型细胞代谢调节在免疫逃逸中的作用,以及目前靶向代谢途径免疫疗法的研究进展。

1 TME 中各类型细胞的代谢调节

1.1 肿瘤细胞在 TME 中的代谢重编程

越来越多的研究证明,在有氧的环境中,增殖的肿瘤细胞也将大部分葡萄糖代谢为乳酸,从而保持癌细胞的迅速分裂,并确保肿瘤的恶性转变和进展,糖酵解的这种有氧形式被描述为“Warburg 效应”^[5]。“Warburg 效应”是所有低氧细胞以及高度增殖的细胞的关键特征,并且这样的代谢重编程现象已被认为是癌症的十大标志之一^[6]。在 TME 中,肿瘤细胞的糖酵解比氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)更具有代谢优势,因为在缺氧和营养缺乏的 TME 中肿瘤细胞可以更多更快地消耗环境中的葡萄糖,比周围缓慢分裂的细胞更具有资源竞争优势。同时强烈的糖酵解还会导致大量的乳酸积累,而乳酸盐在 TME 中的积累会导致酸性 pH 值升高,从而促进肿瘤的进展和转移,并促进对癌症治疗的抵抗^[7]。

糖酵解不仅被认为是肿瘤代谢的关键特征,脂质代谢变化也对于肿瘤细胞以及 TME 的代谢调节具有重要作用。在微环境中的肿瘤细胞会上调单酰基甘油脂肪酶、乙酰辅酶 A 羧化酶和脂肪酸合酶表达,而以上这些关键酶都参与脂质代谢^[8]。与此同时,肿瘤细胞还可以从附近的脂肪细胞中获取额外的能量来源,例如内脏脂肪细胞通过提供用于肿瘤生长的脂肪酸来促进卵巢癌在腹膜腔内广泛而快速的转移^[9-10]。在某些肿瘤细胞中发现的由胆固醇和其他脂质组成的脂质滴现在被认为是表明癌症侵袭程度的标志^[11]。最近的研究发现,脂肪酸在多形核髓样抑制细胞(polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells, PMN-MDSCs)的免疫抑制程序中发挥关键作用,可以通过靶向脂肪酸的运输来消除对 PMN-MDSCs 免疫抑制能力的诱导,从而为在 TME

中重新编程这些免疫抑制性细胞开辟了有潜力的治疗途径^[12-13]。

因此,TME 中肿瘤细胞的有氧糖酵解和脂质代谢重编程是免疫治疗的研究重点。

1.2 肿瘤浸润 T 细胞在 TME 中的活化与转换功能

肿瘤细胞与 T 细胞之间的代谢竞争是导致肿瘤逃逸的主要因素之一。与体内其他正常细胞一样,T 细胞根据其功能和激活状态也具有特定的能量需求。T 细胞从幼稚细胞到效应细胞,再到记忆性细胞的转变需要特定的代谢程序和重新编程来匹配其增殖状态和功能。幼稚 T 细胞和记忆性 T 细胞主要依赖于利用 OXPHOS 来获得满足其需求的三磷酸腺苷(ATP)。然而,增生的淋巴细胞需要重新编程其代谢程序,并转换为糖酵解反应,以满足细胞分裂和效应功能的能量需求^[14]。所以 TME 内葡萄糖和氨基酸,如谷氨酰胺的存在是必要的,以支持增殖和生物合成过程中利用不同的代谢途径适应不断变化的能量需求^[15]。此外,不同的 T 细胞亚型需要不同的代谢途径来满足其能量需求,因此新陈代谢在确定 T 细胞的分化亚型和功能中起着关键作用。

处于静止状态的 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞均通过三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)产生大部分能量,因此它们对于新陈代谢的需求较低^[16]。然而,当 T 细胞被激活时,它们转变为糖酵解和其他合成代谢途径,并使用 TCA 循环的代谢中间体来合成蛋白质、脂质和核酸^[17]。这种转换具有多种优势,它可使 ATP 快速生成,并且产生生长和增殖所需的代谢中间体^[18]。CD4⁺ T 细胞表现出增强的糖酵解和活化后的 OXPHOS,而 CD8⁺ T 细胞可通过仅增加糖酵解使它们对葡萄糖的可用性更敏感^[18]。

1.3 调节性 T 细胞在 TME 中的积累和免疫抑制功能

调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是 CD4⁺ T 细胞的一种亚型,对自身免疫很重要,并且目前研究发现其自身免疫抑制活性也可以促进肿瘤进展。研究表明,Treg 细胞可以适应 TME 内独特的代谢特性,包括低氧、营养缺乏和乳酸丰富,通过协调信号传导支持组织特定功能^[19]。与主要利用有氧糖酵解和合成代谢来支持生物能需求的辅助性 T 细胞和细胞毒性 T 细胞相反,Treg 细胞被认为主要依赖于脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)和 OXPHOS 来支持其分化和功能^[20]。因此,在微环境中对效应 T

细胞有害的葡萄糖剥夺反而可能对肿瘤内 Treg 细胞影响较小。此外,由于乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)催化乳酸的可逆转化产生丙酮酸和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH),因此在微环境中发现的乳酸水平升高可能会为肿瘤内 Treg 提供潜在的营养。研究已证明 Treg 细胞通过单羧酸盐转运蛋白(monocarboxylate transporters, MCT)4 从细胞外空间吸收乳酸,以支持其分化和体外存活^[13]。增加的乳酸摄取会损害有氧糖酵解并迫使 Treg 细胞的 OXPHOS 代谢增加。最近的一项研究已经表明,Treg 细胞的特殊代谢偏好确实支持其在富含乳酸但缺乏葡萄糖条件下的生存^[21]。

综上所述,TME 中的代谢物通过支持 Treg 细胞的代谢重编程,促进了肿瘤内 Treg 细胞的积累并支持肿瘤内 Treg 细胞的免疫抑制功能。此外,TME 中的营养成分和环境提示,Treg 细胞可能参与特定的代谢和信号传导途径,这些途径可调节其存活率以及可能的抑制功能。

1.4 间充质细胞在 TME 中的代谢调节与环境重塑功能

癌症相关的成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)是具有异质性和可塑性的细胞群体,在肿瘤的生长、存活和转移中起着重要的作用,也被认为是微环境中主要的非癌细胞类型。在正常组织中,成纤维细胞在细胞外基质中保持处于相对休眠状态。在 TME 中,正常的成纤维细胞会被破坏,促使其转变为高度合成的、具有代谢活性的可收缩形式的“活化的成纤维细胞”^[22]。

由于实体瘤脉管系统内诸如葡萄糖和氧气的能量前体的供应受到限制,并且很快在实体瘤的核心内产生了营养耗尽和低氧的环境。因此,随着肿瘤细胞不断增殖,其会越来越多在代谢上依赖周围的成纤维细胞,促使其提供对肿瘤细胞的增殖起至关重要的高能代谢中间体,从而生成适合肿瘤增殖的微环境。这过程中 CAF 对葡萄糖的代谢进行巨大的代谢重塑,并且使其变成肿瘤细胞的代谢资源库,从而为后者提供大量的能量前体,甚至以自噬和线粒体自毁为代价^[23]。多项研究已经表明,在常氧条件下糖酵解的 CAF 产生的乳酸可被肿瘤细胞通过呼吸代谢利用,这表明 CAF 中的高糖酵解率是促使肿瘤细胞增殖和肿瘤生长主要因素之一^[24-25]。

综上,CAF 确实在微环境中进行代谢转换,并通过旁分泌信号传导促进肿瘤细胞增殖,表明 CAF 对整体肿瘤生物学具有深远影响。

2 靶向代谢途径的免疫疗法

2.1 靶向葡萄糖代谢

高糖酵解是肿瘤细胞的重要代谢特性,目前已经提出了几种靶向肿瘤葡萄糖代谢的药物用于癌症治疗。抑制参与糖酵解的关键酶是考虑用于癌症治疗的重要策略之一。葡萄糖类似物 2-脱氧-D-葡萄糖(2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-DG)可竞争性地抑制葡萄糖转运酶 1(glucose transporter-1, GLUT1)和己糖激酶(hexokinase, HK)介导的磷酸化,其产生的 6-磷酸-2-脱氧-D-葡萄糖(2-D-Glucose 6-phosphate, 2DG-6P)不同于正常的葡萄糖-6-磷酸(glucose-6-phosphate, G6P),其可聚集在细胞内无法被代谢利用,可竞争性地抑制己糖激酶,从而导致糖酵解减少,ATP 释放减少^[26],抑制肿瘤细胞的增殖,起到控制癌症的作用。二氯乙酸盐(dichloroacetic acid, DCA)是另一种靶向癌细胞代谢的药物。DCA 是一种代谢干扰物,诱导肿瘤细胞从糖酵解向 OXPHOS 的代谢移位,并且抑制肿瘤细胞的生长^[27]。但是 2-DG、DCA 并非特定于肿瘤细胞代谢,它介导 T 细胞中相同的代谢转变,有利于 Treg 细胞的形成^[28]。

在细胞外环境中肿瘤细胞高糖酵解产生的大量乳酸营造了免疫抑制性微环境,为了克服癌细胞中的“Warburg 效应”,一些治疗方法以 LDH 和 MCT 抑制剂或口服碳酸氢盐补充剂为目标,从而改变酸性的微环境^[29]。但是,也有其他的研究表明,LDH 抑制作用在增殖的 T 细胞反应中显示出矛盾的结果。这种抑制导致在 T 细胞中 IFN- γ 产生减少^[30]。因此,在进行肿瘤治疗时,应考虑 LDH 抑制剂对癌症和免疫细胞的不同影响。靶向乳酸生成的另一种方法是使用抑制乳酸转运蛋白。为此,MCT1 和/或 4 抑制剂在阻断乳酸外排方面有效,并导致糖酵解速率降低,同时使癌细胞系细胞死亡增加^[31]。据报道,以上疗法可增强 T 细胞中 IL-2 和 IFN- γ 的分泌,表明 MCT 干扰物可抑制肿瘤细胞增殖,同时支持 T 细胞活化^[30]。

PI3K-AKT-mTOR 信号是在癌症和免疫细胞中发挥新陈代谢关键作用的一个重要途径。雷帕霉素

类似物(mimetics),一种抑制 mTOR 信号的药物,已被批准用于治疗乳腺癌、肾癌和胰腺癌^[32]。越来越多的研究已经报道了 mTOR 途径的抑制剂可以抑制糖酵解代谢^[33]。然而,有文献报道雷帕霉素介导可使 Treg 和细胞毒性记忆 T 细胞增殖增强,但同时会降低效应 T 细胞的增殖。最近有证据也表明,雷帕霉素与免疫疗法联合治疗可增强胶质母细胞瘤的细胞毒性和记忆性 T 细胞功能^[34]。因此,雷帕霉素可能是在与免疫疗法联合使用中有吸引力的佐剂。

2.2 靶向氨基酸及其衍生物的代谢

肿瘤细胞需要持续不断的高能量供应,以利用其代谢重编程功能并避免免疫监视。精氨酸、色氨酸和谷氨酰胺对于微环境中肿瘤细胞的代谢过程至关重要^[35]。因此,在癌症治疗中靶向这些氨基酸已经成为一种开发新型治疗剂的有前途的策略。

越来越多的证据表明,色氨酸在支持致癌信号和维持多种癌症的免疫抑制表型中至关重要^[36]。吡啶胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)是亚铁血红素的单体酶,是肝脏以外唯一可催化色氨酸代谢的免疫调产酶,可用 IDO 抑制剂重新激活疲惫且具有抗原耐受性的 T 细胞,从而导致色氨酸水平升高。在癌症治疗中,这可能比靶向糖酵解代谢途径的治疗更为有效,因为糖酵解代谢途径可同时被癌症和 T 细胞用于支持其生长和存活,而 IDO 抑制剂可以激活免疫系统对肿瘤的杀伤。目前研究发现 IDO 抑制剂中的两种 1-甲基-色氨酸(1-methyl-tryptophan, 1-MT)^[36]和 INCB024360^[37]可以通过诱导 T 细胞增殖增加而在小鼠肿瘤模型中显示出抗肿瘤活性。目前,已经对 IDO 抑制剂作为免疫细胞的代谢佐剂以增强其抗肿瘤免疫力进行了研究,在临床试验中正在与多种抗 PD-1 或抗 CTLA-4 联合应用进行免疫治疗^[38]。

目前,直接靶向氨基酸代谢的唯一抗癌药是细菌 L-天冬酰胺酶(L-ASPase)(来自大肠杆菌和菊花欧文氏菌),经 FDA 批准可用于治疗儿科和成人急性淋巴细胞白血病。哺乳动物细胞可以通过天冬酰胺合成酶(recombinant asparagine synthetase,ASNS)从天冬氨酸和谷氨酰胺中产生天冬酰胺。然而,某些肿瘤细胞,包括白血病淋巴瘤母细胞,缺乏 ASNS 的表达,因此依赖血清中天冬酰胺的供应。L-ASPase 催化天冬酰胺的脱酰胺作用,导致血清中该氨基酸

的快速消耗^[39],从而抑制癌细胞增殖,发挥抗肿瘤作用。

2.3 嵌合抗原受体 T 细胞疗法的代谢干预

使用经过基因修饰的自体 T 细胞表达靶向特定肿瘤抗原的嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)的免疫疗法被认为是一种有前途的治疗策略。Zheng 等^[40]研究发现抗 CD19 的 CAR-T 细胞离体扩增期间的 AKT 抑制作用已显示出其改变代谢,增加向记忆性细胞的分化并改善其针对 B-ALL 的治疗活性的功能。在体外用 PI3K 抑制剂处理 CAR-T 细胞会导致分化程度较低的细胞在小鼠的体内持久性和抗肿瘤活性得到改善,同时 PI3K 抑制作用使 T 细胞分化趋向于幼稚和记忆性,而没有抑制 CAR-T 细胞增殖^[40]。此外,研究也表明,抑制 mTOR 或糖酵解途径有利于 T 细胞向成熟和记忆表型分化;不过,这种抑制也导致了细胞增殖的显著降低。

除药理干预外,在 CAR 结构中使用的共刺激域也被证明能够决定 CAR-T 细胞产品的代谢适应度和持久性。包含 CD28 域产品会刺激 CAR-T 细胞糖酵解和效应物分化,而使用 4-1BB 共刺激域会诱导记忆 T 细胞分化^[41],从而使 CAR-T 疗法具有更好的体内持久性。

因此,以上发现强烈表明 TME 中的免疫代谢变化对于 CAR-T 细胞疗法和其他过继细胞输注(adoptive cell transfer,ACT)方法的治疗效果具有重要影响。在体外扩增或生产 CAR-T 细胞时调节 T 细胞的代谢程序,是提高过继性免疫疗法疗效的一个有希望的策略。

3 总结与展望

免疫疗法的发展带来了癌症治疗模式的巨大转变,但事实上,目前免疫治疗对于大多数的癌症患者并没有显著成效,特别是在实体瘤的治疗中,其原因可能是免疫抑制性微环境中的代谢重编程不足,从而限制了抗肿瘤免疫力的恢复。

深入了解肿瘤是如何通过代谢途径营造免疫抑制性微环境,从而影响免疫治疗反应并最终产生耐药性,将为增加免疫治疗靶向肿瘤类型和提高免疫治疗反应率提供更加有效的策略。因此,深入了解肿瘤细胞和免疫细胞重要的代谢途径,特别是那些

被肿瘤细胞调节以逃避免疫监视的代谢途径可能有助于发现新的肿瘤免疫治疗方法和免疫疗法反应的代谢生物标志物。尽管目前在理解新陈代谢如何与免疫相互作用方面取得了一定的研究进展,但对于TME中肿瘤细胞和免疫细胞的代谢细节尚不清楚。未来需要深入了解肿瘤免疫逃逸的代谢机制和抗肿瘤免疫细胞的代谢需求,从而可以更有效地强化当前的免疫疗法,改善治疗效果。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87–108.
- [2] Incurvaia L, Fanale D, Badalamenti G, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) as a predictive biomarker for pembrolizumab therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Adv Ther*, 2019, 36(10): 2600–2617.
- [3] Kishton RJ, Sukumar M, Restifo NP. Metabolic regulation of T cell longevity and function in tumor immunotherapy [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 94–109.
- [4] Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pages M, Pestell RG, et al. Cancer metabolism: a therapeutic perspective [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(1): 11–31.
- [5] Ramapriyan R, Caetano MS, Barsoumian HB, et al. Altered cancer metabolism in mechanisms of immunotherapy resistance [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 195: 162–171.
- [6] Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 297–308.
- [7] Li N, Kang Y, Wang L, et al. ALKBH5 regulates anti-PD-1 therapy response by modulating lactate and suppressive immune cell accumulation in tumor microenvironment [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(33): 20159–20170.
- [8] Cheng C, Geng F, Cheng X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer [J]. *Cancer Commun*, 2018, 38(1): 27.
- [9] Ladanyi A, Mukherjee A, Kenny HA, et al. Adipocyte-induced CD36 expression drives ovarian cancer progression and metastasis [J]. *Oncogene*, 2018, 37(17): 2285–2301.
- [10] Mukherjee A, Chiang C, Daifotis HA, et al. Adipocyte-induced FABP4 expression in ovarian cancer cells promotes metastasis and mediates carboplatin resistance [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8): 1748–1761.
- [11] Wang W, Bai L, Li W, et al. The lipid metabolic landscape of cancers and new therapeutic perspectives [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 605154.
- [12] Veglia F, Tyurin VA, Blasi M, et al. Fatty acid transport protein 2 reprograms neutrophils in cancer [J]. *Nature*, 2019, 569(7754): 73–78.
- [13] Angelin A, Gil-de-Gomez L, Dahiya S, et al. Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(6): 1282–1293.
- [14] Xia L, Ouyang L, Lin J, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 28.
- [15] Guerra L, Bonetti L, Brenner D. Metabolic modulation of immunity: a new concept in cancer immunotherapy [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(1): 107848.
- [16] Wei F, Wang D, Wei J, et al. Metabolic crosstalk in the tumor microenvironment regulates antitumor immunosuppression and immunotherapy resistance [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(1): 173–193.
- [17] Jiang Z, Hsu JL, Li Y, et al. Cancer cell metabolism bolsters immunotherapy resistance by promoting an immunosuppressive tumor microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1197.
- [18] Mockler MB, Conroy MJ, Lysaght J. Targeting T cell immunometabolism for cancer immunotherapy: understanding the impact of the tumor microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 107.
- [19] Galgani M, Bruzzaniti S, La Rocca C, et al. Immunometabolism of regulatory T cells in cancer [J]. *Mol Aspects Med*, 2021, 77: 100936.
- [20] Pacella I, S Piconese S. Immunometabolic checkpoints of Treg dynamics: adaptation to microenvironmental opportunities and challenges [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1889.
- [21] Lochner M, Berod L, Sparwasser T. Fatty acid metabolism in the regulation of T cell function [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(2): 81–91.
- [22] Guido C, Whitaker-Menezes D, Capparelli C, et al. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by TGF-beta drives tumor growth: connecting TGF-beta signaling with “Warburg-like” cancer metabolism and L-lactate production [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(16): 3019–3035.
- [23] Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, et al. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(23): 3984–4001.
- [24] Sung JS, Kang CW, Kang S, et al. ITGB4-mediated metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts [J]. *Oncogene*, 2020, 39(3): 664–676.
- [25] Kumar D, New J, Vishwakarma V, et al. Cancer-associated

- fibroblasts drive glycolysis in a targetable signaling loop implicated in head and neck squamous cell carcinoma progression[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(14):3769–3782.
- [26] Vella S, Conti M, Tasso R, et al. Dichloroacetate inhibits neuroblastoma growth by specifically acting against malignant undifferentiated cells [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(7): 1484–1493.
- [27] McCarty MF, Whitaker J. Manipulating tumor acidification as a cancer treatment strategy[J]. *Altern Med Rev*, 2010, 15(3):264–272.
- [28] Peppicelli S, Bianchini F, Calorini L. Extracellular acidity, a “reappreciated” trait of tumor environment driving malignancy: perspectives in diagnosis and therapy [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(2):823–832.
- [29] Yeung C, Gibson AE, Issaq SH, et al. Targeting glycolysis through inhibition of lactate dehydrogenase impairs tumor growth in preclinical models of ewing sarcoma [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(19): 5060–5073.
- [30] Kouidhi S, Ben AF, Benammar EA. Targeting tumor metabolism; a new challenge to improve immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:353.
- [31] de la Cruz-López KG, Castro-Muñoz LJ, Reyes-Hernández DO, et al. Lactate in the regulation of tumor microenvironment and therapeutic approaches[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1143.
- [32] Balyan R, Gautam N, Gascoigne NRJ. The ups and downs of metabolism during the lifespan of a T Cell[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):7972.
- [33] Chi H. Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions[J]. *Nature Rev Immunol*, 2012, 12(5): 325–338.
- [34] Lukey MJ, Katt WP, Cerione RA. Targeting amino acid metabolism for cancer therapy[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(5):796–804.
- [35] Liu X, Shin N, Koblisch HK, et al. Selective inhibition of IDO1 effectively regulates mediators of antitumor immunity [J]. *Blood*, 2010, 115(17): 3520–3530.
- [36] Frauwirth KA, Riley JL, Harris MH, et al. The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism [J]. *Immunity*, 2002, 16(6):769–777.
- [37] Kawalekar OU, O’Connor RS, Fraietta JA, et al. Distinct signaling of coreceptors regulates specific metabolism pathways and impacts memory development in CAR T cells[J]. *Immunity*, 2016, 44(2):380–390.
- [38] Cerezo M, Rocchi S. Cancer cell metabolic reprogramming; a keystone for the response to immunotherapy [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11):964–964.
- [39] Chiu M, Taurino G, Bianchi MG, et al. Asparagine synthetase in cancer; beyond acute lymphoblastic leukemia[J]. *Front Oncol*, 2020, 9:1480.
- [40] Zheng W, Hear CEO, Alli R, et al. PI3K orchestration of the in vivo persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells[J]. *Leukemia*, 2018, 32(5):1157–1167.
- [41] Sun C, Shou P, Du H, et al. THEMIS-SHP1 recruitment by 4-1BB tunes LCK-mediated priming of chimeric antigen receptor-redirectioned T cells[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(2): 216–225.