

SLC7A11 基因在恶性肿瘤中的研究进展*

赵雨霏 陶圆 综述 颜晓菁 审校

摘要 SLC7A11 为溶质载体家族成员之一,该基因编码胱氨酸/谷氨酸反转运体 x_c^- 系统的轻链亚基 SLC7A11(又称 xCT)。SLC7A11 通过介导胱氨酸摄取和谷氨酸释放促进谷胱甘肽(glutathione, γ -glutamyl cysteinylglycine, GSH)的合成,保护细胞免受氧化应激,维持细胞的氧化还原平衡,阻止脂质过氧化诱导的细胞死亡。SLC7A11 在多种恶性肿瘤中过表达,与胶质瘤、乳腺癌、卵巢癌、肝癌和肺癌等恶性肿瘤的生长、预后、转移和治疗密切相关,为恶性肿瘤新的潜在治疗靶点之一。本文就 SLC7A11 基因在恶性肿瘤中的研究进展进行综述。

关键词 SLC7A11 xCT x_c^- 系统 氧化应激 恶性肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.15.809

Emerging insights into the functional role of the SLC7A11 gene in malignant neoplasms

Yufei Zhao, Yuan Tao, Xiaojing Yan

Correspondence to: Xiaojing Yan; E-mail: yanxiaojing_pp@hotmail.com

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

This work was supported by the National Youth Top-notch Talent of Ten Thousand Talent Program (No. 2014-253)

Abstract SLC7A11, a member of the solute carrier family (Solute Carrier Family 7 Member 11), encodes the light chain subunit SLC7A11 (also known as xCT) of the cystine/glutamate antiporter system x_c^- . SLC7A11 promotes glutathione synthesis through the uptake of cystine and the concomitant release of glutamate. This, in turn, protects cells from oxidative stress, maintains cellular redox balance, and prevents cell death induced by lipid peroxidation. SLC7A11, recently identified as a potential target for cancer therapeutics, is overexpressed in multiple malignant tumors. In addition, it is closely associated with the growth, prognosis, metastasis, and treatment response of multiple types of cancer, including glioblastoma, breast cancer, ovarian cancer, liver cancer, and lung cancer. Emerging insights into the role of SLC7A11 in malignant tumors are summarized in this review.

Keywords: SLC7A11, xCT, system x_c^- , oxidative stress, cancer

近年来,恶性肿瘤的发病率呈持续上升趋势,最新统计数据显示,中国的恶性肿瘤死因占全部死因的 24%,已经成为严重威胁人类健康的重大疾病之一^[1]。尽管目前恶性肿瘤的诊断和治疗水平随着基础和临床研究的深入取得了较大的进展,但仍有相当比例的肿瘤患者疗效欠佳,预后不良,存在复发和耐药且缺乏有效的治疗手段。因此,亟需进一步阐释肿瘤的发病机制,寻找新的分子标志物,为肿瘤的诊断、预后和靶向治疗提供新的思路。代谢异常在恶性肿瘤的发生发展中发挥重要作用,且可以作为治疗的靶点,是目前的研究热点之一。肿瘤细胞通常对营养物质的需求较高,可通过上调特定的营养物质转运蛋白增加营养物质进入细胞,利用小分子或单克隆抗体干扰这些转运蛋白的功能可以自动抑制相应的肿瘤特异性代谢通路,这为设计和开发全

新的抗癌药物提供了合理的研究方向^[2]。

溶质载体家族成员 SLC7A11 为一种氨基酸转运蛋白,目前研究表明其与恶性肿瘤代谢关系密切。本文拟对其研究进展加以概述和总结。

1 SLC7A11 基因与 x_c^- 系统

溶质载体(solute carrier, SLC)系列包括 60 多个基因家族,共 400 多个成员,编码人类大多数的转运蛋白,其中溶质载体家族 7(SLC7)主要参与氨基酸在质膜上的转运。SLC7A11 基因位于人类第 4 号染色体,包含 14 个外显子,广泛表达于脑、肝脏、巨噬细胞和视网膜色素细胞等组织和细胞中^[3]。SLC7A11 基因编码 SLC7A11(又称 xCT)蛋白,作为轻链亚基,其与重链亚基 SLC3A2(又称 4F2hc)组成 x_c^- 系统,也称胱氨酸/谷氨酸反转运体。

x_c^- 系统为细胞以 1:1 的比例摄取胱氨酸并交换

作者单位:中国医科大学附属第一医院血液内科(沈阳市 110001)

*本文课题受国家万人计划青年拔尖人才项目(编号:2014-253)资助

通信作者:颜晓菁 yanxiaojing_pp@hotmail.com

胞内谷氨酸的主要质膜转运体,此功能需要重链亚基和轻链亚基共同作用。轻链亚基 SLC7A11 对胱氨酸和谷氨酸具有高度特异性,负责 x_c^- 系统的基本转运活性,而重链亚基 SLC3A2 主要作为伴侣蛋白发挥作用,调节 SLC7A11 向质膜的运输^[4-5]。胱氨酸进入细胞后迅速还原为半胱氨酸,合成内源性抗氧化剂—谷胱甘肽 (glutathione, γ -glutamyl cysteinyl+glycine, GSH), GSH 通过清除自由基保护细胞免受氧化应激损伤,有助于维持细胞的氧化还原平衡;或可作为解毒剂抵御放化疗所致的细胞毒作用^[6]。目前,对 x_c^- 系统的研究主要集中于轻链亚基 SLC7A11。

2 SLC7A11 在恶性肿瘤中的表达

SLC7A11 在多种恶性肿瘤中高表达。肿瘤细胞可通过上调 x_c^- 系统催化亚基 SLC7A11 的表达,维持高水平的 GSH 以抵消自身代谢速率增加所致的氧化应激。Sharma 等^[7]报道,SLC7A11 在肿瘤细胞系中广泛表达,但其与癌细胞的起源组织无关。随后多项研究表明^[8-13],SLC7A11 在肺癌、肝癌、胰腺癌、大肠癌和乳腺癌等多种癌组织或细胞系中的表达较正常组织或细胞明显升高,且与疾病的不良预后相关,提示 SLC7A11 可作为癌基因参与了肿瘤的发生发展。

3 SLC7A11 与肿瘤生长及转移

SLC7A11 的高表达与肿瘤生长密切相关。Gout 等^[14-15]研究指出,淋巴细胞的生长依赖 x_c^- 系统从微环境中摄取胱氨酸/半胱氨酸,增加胱氨酸摄取能力为 T 细胞恶性肿瘤进展的潜在过程, x_c^- 系统的活性及细胞内 GSH 水平与淋巴瘤细胞生长密切相关。Polewski 等^[16-17]通过构建 SLC7A11 基因敲除及过表达的 U251 胶质瘤细胞发现,SLC7A11 基因敲除可增加基础活性氧 (ROS) 水平,减少 GSH 生成,促进氧化应激和基因毒性应激下的细胞死亡;SLC7A11 过表达可增加胶质瘤细胞对氧化应激的抵抗力,降低对替莫唑胺的敏感性。此外,SLC7A11 为 HHV-8 (人疱疹病毒 8) 融合进入细胞的受体,与最常见的艾滋病相关恶性肿瘤—卡波西肉瘤的发病有关。研究发现^[18],SLC7A11 在卡波西肉瘤中过表达,药物抑制 SLC7A11 后卡波西肉瘤生长受限,因此 SLC7A11 不仅介导 HHV-8 进入细胞,对卡波西肉瘤的生长亦发挥重要作用。

SLC7A11 与肿瘤转移密切相关。研究发现^[19],用特异性药物抑制 SLC7A11 可调节 caveolin-1/ β -catenin 通路,导致同型细胞间的黏附增强,细胞-细胞外基质的黏附减弱,抑制 KYSE150 食管癌细胞在裸鼠体内转移及体外侵袭。SLC7A11 通过调节肿瘤生长和转移来控制肿瘤的发生发展,为 SLC7A11 成为肿瘤治疗的潜在靶点奠定了基础。

4 SLC7A11 与肿瘤化疗耐药

癌细胞可增强自身抗氧化防御以应对高水平的氧化应激,其中 GSH 可作为解毒剂抵御放化疗所致的细胞毒作用,此机制参与了肿瘤的化疗耐药。SLC7A11 为 GSH 介导的化疗耐药的分子标志物,可预测疗效,指导临床治疗方案的选择。Huang 等^[20]报道,在美国国家癌症研究所 (NCI) 60 个细胞系中,SLC7A11 的表达水平与 GSH 介导的耐药呈正相关。Lo 等^[21]研究发现,化疗药物吉西他滨产生的 ROS 可使细胞内 GSH 水平反应性升高,促进胰腺癌细胞的生长和存活,使用 x_c^- 系统特异性抑制剂谷氨酸钠后癌细胞生长停滞,进而推测胰腺癌的化疗耐药可能与 x_c^- 系统过表达有关。柳氮磺吡啶 (sulfasalazine, SSZ) 为一种特异性 SLC7A11 抑制剂。Ma 等^[9]研究发现,SSZ 可有效增强顺铂 (cisplatin, CDDP) 在大肠癌细胞内的药物含量和细胞毒性,使用抗氧化剂 N-乙酰-L-半胱氨酸 (N-acetyl-L-cysteine, NAC) 可逆转 SSZ 和 CDDP 的协同作用。Ogihara 等^[22]通过建立小鼠膀胱癌的肺转移模型发现,SSZ 可明显延长转移癌小鼠的存活时间,与单用 SSZ 或 CDDP 相比,两者联合应用对肺转移癌的形成有更强的抑制作用。在此基础上,Drayton 等^[23]确定了一种新的 CDDP 耐药机制。在膀胱癌 CDDP 耐药发展过程中,一组 microRNAs (miRNA) 持续失调,其中 miRNA-27a 对 SLC7A11 有负调控作用,可通过调节 GSH 合成参与 CDDP 耐药。利用 siRNA 或 SSZ 靶向作用于 SLC7A11,耐药细胞对 CDDP 的敏感性明显增加。因此,SLC7A11 可能为治疗 CDDP 耐药相关肿瘤的治疗靶点。Roh 等^[24]研究发现,在体外培养肿瘤细胞和小鼠移植瘤模型中,联合应用低剂量非甾体抗炎药阿司匹林和多激酶抑制剂索拉非尼可通过抑制 SLC7A11 进而导致 GSH 耗竭和 ROS 积累,增强耐药头颈癌细胞中 CDDP 的细胞毒性。SLC7A11 的基因沉默或药理学抑制可增强上述作用,而 SLC7A11 过表达可使该作用减弱。因此,阿司匹林与索拉非尼联合化疗是较有前景的恶性肿瘤治疗方法之一,还有待于进一步临床研究探索。

5 SLC7A11 与铁死亡

非凋亡形式的细胞死亡可能促进肿瘤细胞被选择性清除,或使肿瘤细胞在特定的病理状态下被激活。Dixon 等^[25]提出了一种由脂质过氧化诱导且依赖于细胞内铁元素的独特细胞死亡形式,称为铁死亡。铁死亡在形态学、生物化学和遗传学上均不同于细胞凋亡、不同形式的细胞坏死和自噬,该过程以脂质过氧化产物及铁代谢产生的致命 ROS 积累为特点,与恶性肿瘤密切相关。既往研究表明,SLC7A11 通过摄取胱氨酸、促进 GSH 的生物合成,防止脂质过

氧化产物的积累,阻止细胞发生铁死亡^[4]。

抑癌基因 p53 不仅对细胞周期、细胞凋亡与自噬有影响,还可通过抑制 SLC7A11 的表达使细胞更易发生铁死亡^[26-27]。然而,大部分恶性肿瘤患者的 p53 基因发生突变导致不良预后^[26-27]。核因子红细胞 2 相关因子 2 (erythroid 2-related factor 2, NRF2) 为介导抗氧化反应的主要转录因子,过表达的 NRF2 可上调 SLC7A11 表达,阻止细胞发生铁死亡^[3,28]。Liu 等^[29]报道,累积的突变型 p53 可通过与 NRF2 的结合抑制 SLC7A11 的表达,使 GSH 生成减少,导致 p53 突变的肿瘤细胞更易发生氧化还原损害。SLC7A11 抑制剂可利用上述特性,优先使用稳定的突变型 p53 杀死肿瘤细胞。因此,SLC7A11 为 p53 突变恶性肿瘤的潜在治疗靶点。

抑癌基因 BRCA 1 相关蛋白 1 (BAP 1) 编码一种去泛素化酶,可减少染色质上组蛋白 2A 泛素化 (histone 2A ubiquitination, H2Aub)。有研究发现,SLC7A11 为 BAP1 的关键靶基因,BAP1 通过减少 SLC7A11 启动子上的 H2Aub 抑制 SLC7A11 的表达,促进铁死亡的发生,进而抑制肿瘤生长。BAP1 突变可导致各种类型的癌症,如肾细胞癌和间皮瘤,当 BAP1 发生突变时会失去对 SLC7A11 的抑制和铁死亡的促进作用^[30-31]。因此,SLC7A11 有望成为 BAP1 突变恶性肿瘤的潜在治疗靶点。

6 SLC7A11 与肿瘤营养依赖

有研究发现,SLC7A11 与肿瘤对葡萄糖的营养依赖性相关^[4]。Koppula 等^[32]报道,SLC7A11 通过释放谷氨酸增强癌细胞对葡萄糖的依赖,使癌细胞对葡萄糖缺乏所致的细胞死亡更加敏感。相反,SLC7A11 的基因敲除或药物抑制可促进葡萄糖缺乏条件下的癌细胞存活,进而推测高表达 SLC7A11 的肿瘤细胞可能对阻断葡萄糖代谢的药物 (如糖酵解抑制剂) 敏感。激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 为一种调节氧化还原稳态、氨基酸代谢和内质网应激的转录因子,当癌细胞出现葡萄糖耗竭时可通过 ATF4 和 NRF2 转录因子诱导 SLC7A11 表达,ATF4 或 NRF2 缺乏可使癌细胞对葡萄糖缺乏,更具抵抗力。该研究结果在肿瘤代谢易损性方面为 SLC7A11 高表达肿瘤的治疗提供了新思路。

7 SLC7A11 与肿瘤靶向治疗

SLC7A11 基因在恶性肿瘤代谢调控中的抗氧化应激、抵抗细胞铁死亡及营养依赖性等方面的最新研究提示,SLC7A11 可作为肿瘤治疗的潜在靶点。

SSZ 为一种改善疾病的抗风湿药物,经美国食品和药物监督管理局 (FDA) 的批准用于治疗慢性炎症

性疾病,如炎症性肠病或类风湿性关节炎。Gout 等^[14-15]在大鼠 Nb2 淋巴瘤细胞中筛选抑制 x_c^- 系统的药物时,偶然发现 SSZ 通过抑制 x_c^- 系统,进而强有力地抑制淋巴瘤细胞生长。Guan 等^[33]报道,SSZ 通过抑制 x_c^- 系统可降低小细胞肺癌细胞内 GSH 水平,抑制癌细胞生长。Ma 等^[9]研究发现,SSZ 可有效耗竭大肠癌细胞内的 GSH,抑制肿瘤细胞生长,而正常的结肠上皮细胞对 SSZ 不敏感。SSZ 为一种强效且特异的 SLC7A11 抑制剂,其通过减少细胞摄取胱氨酸,导致细胞内 GSH 慢性耗竭,进而损害细胞的氧化还原防御,诱导细胞凋亡,抑制肿瘤生长。Yang 等^[34]亦报道,胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 可激活雌激素受体阳性 (estrogen receptor-positive, ER+) 乳腺癌细胞中 SLC7A11 的表达和功能,调节胱氨酸摄取和细胞氧化还原状态,促进 ER+ 乳腺癌细胞增殖,该过程可被 SSZ 抑制。

肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 对 ROS 具有较强的防御作用,CD44 为一种在 CSCs 中表达的黏附分子,SLC7A11 可与其变异体 CD44v 相互作用,控制细胞内的 GSH 水平。既往研究报道^[35-36],在胃癌小鼠模型中,采用 SSZ 抑制 SLC7A11 或对 CD44 行基因切除均可抑制胃癌细胞的生长。Yoshikawa 等^[37]研究发现,CD44v 阳性的头颈部鳞癌细胞依赖 SLC7A11 控制自身氧化还原状态,抑制 SLC7A11 可选择性诱导 CD44v 阳性的未分化细胞凋亡,而不影响同一肿瘤内的 CD44v 阴性分化细胞。因此,针对 CD44v-SLC7A11 的靶向治疗可削弱癌细胞对高水平 ROS 的防御,对于预防或治疗 CD44v 依赖的肿瘤有效。

最新研究发现,针对 SLC7A11 的免疫靶向治疗可能为一种有效的乳腺癌辅助治疗方法。CSCs 具备对放化疗的抗药性和再生肿瘤的能力,是肿瘤局部和远处复发的储备来源^[38]。Lanzardo 等^[39]研究发现,以 DNA 疫苗为基础的免疫方法靶向作用于乳腺癌移植瘤小鼠的 SLC7A11 基因,可产生能够改变 CSCs 自我更新和氧化还原平衡的抗 SLC7A11 抗体,诱导体液免疫反应,延迟肿瘤的生长并强烈抑制肿瘤的肺转移,同时提高 CSCs 对阿霉素的化学敏感性。随后,Bolli 等^[40]开发了一种针对 SLC7A11 的病毒样颗粒 (virus-like-particle, VLP) AX09-0M6,采用 VLP 免疫方法抑制乳腺癌移植瘤小鼠的 SLC7A11 活性后发现 AX09-0M6 对乳腺癌的生长和肺转移有明显抑制作用。Donofrio 等^[41]报道了一种基于牛痘病毒 4 型 (BoHV-4) 载体的抗 SLC7A11 病毒疫苗的研制,这种疫苗能够向体内传递细胞并赋予肿瘤抗原免疫原性,靶向作用于乳腺 CSCs,抑制乳腺癌进展和转移,

为预防乳腺癌复发的潜在选择。

8 结语

SLC7A11基因在多种恶性肿瘤中过表达,其通过促进GSH合成,保护细胞的氧化还原平衡,阻止细胞发生铁死亡。SLC7A11已被证实与胶质瘤、乳腺癌、卵巢癌、肝癌和肺癌等实体恶性肿瘤的生长、预后、转移和治疗密切相关,为恶性肿瘤新的潜在分子标志物和治疗靶点。然而,目前SLC7A11抑制剂的临床应用受限,亟需进一步研究高特异性SLC7A11抑制剂用于恶性肿瘤的治疗。此外,SLC7A11基因在血液系统恶性肿瘤中的临床意义及机制有待于进一步研究,此类研究可能为相关疾病提供潜在的治疗靶点,并为临床相关分子标志物提供理论基础及参考。

参考文献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [2] Bhutia YD, Babu E, Ramachandran S, et al. Amino acid transporters in cancer and their relevance to "glutamine addiction": novel targets for the design of a new class of anticancer drugs[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(9):1782-1788.
- [3] Fotiadis D, Kanai Y, Palacin M. The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3):139-158.
- [4] Koppula P, Zhang Y, Zhuang L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer[J]. *Cancer Communications*, 2018, (38):12.
- [5] Shin CS, Mishra P, Watrous JD, et al. The glutamate/cystine xCT antiporter antagonizes glutamine metabolism and reduces nutrient flexibility[J]. *Nat Communications*, 2017, (8):15074.
- [6] Lo M, Wang YZ, Gout PW. The xc cystine/glutamate antiporter: a potential target for therapy of cancer and other diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(3):593-602.
- [7] Sharma MK, Seidlitz EP, Singh G. Cancer cells release glutamate via the cystine/glutamate antiporter[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1):91-95.
- [8] Moreno JA, Lambros MP. The expression of SLC7A11 transporter in lung and pancreatic cancer tissues at different stages of development [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15):3209.
- [9] Ma MZ, Chen G, Wang P, et al. Xc inhibitor sulfasalazine sensitizes colorectal cancer to cisplatin by a GSH-dependent mechanism[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368(1):88-96.
- [10] Liu XX, Li XJ, Zhang B, et al. MicroRNA-26b is underexpressed in human breast cancer and induces cell apoptosis by targeting SLC7A11[J]. *Febs Lett*, 2011, 585(9):1363-1367.
- [11] Guo W, Zhao Y, Zhang Z, et al. Disruption of xCT inhibits cell growth via the ROS/autophagy pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2011, 312(1):55-61.
- [12] Zhang L, Huang Y, Ling J, et al. Overexpression of SLC7A11: a novel oncogene and an indicator of unfavorable prognosis for liver carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(10):927-936.
- [13] Ji X, Qian J, Rahman SMJ, et al. xCT (SLC7A11)-mediated metabolic reprogramming promotes non-small cell lung cancer progression[J]. *Oncogene*, 2018, 37(36):5007-5019.
- [14] Gout PW, Kang YJ, Buckley DJ, et al. Increased cystine uptake capability associated with malignant progression of Nb2 lymphoma cells[J]. *Leukemia*, 1997, 11(8):1329-1337.
- [15] Gout PW, Buckley AR, Simms CR, et al. Sulfasalazine, a potent suppressor of lymphoma growth by inhibition of the xc⁻ cystine transporter: a new action for an old drug[J]. *Leukemia*, 2001, 15(10):1633-1640.
- [16] Polewski MD, Reveron-Thornton RF, Cherryholmes GA, et al. Increased expression of system x(c)⁻ in glioblastoma confers an altered metabolic state and temozolomide resistance[J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(12):1229-1242.
- [17] Polewski MD, Reveron-Thornton RF, Cherryholmes GA, et al. SLC7A11 overexpression in glioblastoma is associated with increased cancer stem cell-like properties[J]. *Stem Cells and Development*, 2017, 26(17):1236-1246.
- [18] Zeng Y, Li Y, Chen RS, et al. Overexpression of xCT induces up-regulation of 14-3-3 beta in Kaposi's sarcoma[J]. *Bioscience Reports*, 2010, 30(4):277-283.
- [19] Chen RS, Song YM, Zhou ZY, et al. Disruption of xCT inhibits cancer cell metastasis via the caveolin-1/beta-catenin pathway[J]. *Oncogene*, 2009, 28(4):599-609.
- [20] Huang Y, Dai ZY, Barbacioru C, et al. Cystine-glutamate transporter SLC7A11 in cancer chemosensitivity and chemoresistance[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16):7446-7454.
- [21] Lo M, Ling V, Wang YZ, et al. The xc⁻ cystine/glutamate antiporter: a mediator of pancreatic cancer growth with a role in drug resistance[J]. *Bri J Cancer*, 2008, 99(3):464-472.
- [22] Ogihara K, Kikuchi E, Okazaki S, et al. Sulfasalazine could modulate the CD44v9-xCT system and enhance CDDP-induced cytotoxic effects in metastatic bladder cancer[J]. *Cancer Science*, 2019, 110(4):1431-1441.
- [23] Drayton RM, Dudziec E, Peter S, et al. Reduced expression of miRNA-27a modulates cisplatin resistance in bladder cancer by targeting the cystine/glutamate exchanger SLC7A11[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7):1990-2000.
- [24] Roh JL, Kim EH, Jang H, et al. Aspirin plus sorafenib potentiates cisplatin cytotoxicity in resistant head and neck cancer cells through xCT inhibition[J]. *Free Radical Biol Med*, 2017, (104):1-9.
- [25] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [26] Kang R, Kroemer G, Tang D. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network[J]. *Free Radiol Biol Med*, 2019, (133):162-168.
- [27] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. *Nature*, 2015, 520(7545):57.
- [28] Fan Z, Wirth AK, Chen D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis[J]. *Oncogenesis*, 2017, (6):e371.
- [29] Liu DS, Duong CP, Haupt S, et al. Inhibiting the system x_c⁻/glutathione axis selectively targets cancers with mutant-p53 accumulation[J]. *Nat Communications*, 2017, (8):14844.
- [30] Murphy MP. Metabolic control of ferroptosis in cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10):1104-1105.
- [31] Zhang Y, Shi J, Liu X, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10):1181-1192.

- [32] Koppula P, Zhang Y, Shi J, et al. The glutamate/cystine antiporter SLC7A11/xCT enhances cancer cell dependency on glucose by exporting glutamate[J]. J Biol Chem, 2017, 292(34):14240-14249.
- [33] Guan J, Lo M, Dockery P, et al. The x_c⁻ cystine/glutamate antiporter as a potential therapeutic target for small-cell lung cancer: use of sul-fasalazine[J]. Cancer Chemo Pharmacol, 2009, 64(3):463-472.
- [34] Yang Y, Yee D. IGF-I regulates redox status in breast cancer cells by activating the amino acid transport molecule x_c⁻[J]. Cancer Res, 2014, 74(8):2295-2305.
- [35] Ishimoto T, Nagano O, Yae T, et al. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system x_c⁻ and thereby promotes tumor growth[J]. Cancer Cell, 2011, 19(3):387-400.
- [36] Wada T, Ishimoto T, Seishima R, et al. Functional role of CD44v-xCT system in the development of spasmodic polypeptide-expressing metaplasia[J]. Cancer Sci, 2013, 104(10):1323-1329.
- [37] Yoshikawa M, Tsuchihashi K, Ishimoto T, et al. xCT inhibition depletes CD44v-expressing tumor cells that are resistant to EGFR-targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2013, 73(6):1855-1866.
- [38] Rui R, Rolih V, Bolli E, et al. Fighting breast cancer stem cells through the immune-targeting of the xCT cystine-glutamate antiporter[J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(1):131-141.
- [39] Lanzardo S, Conti L, Rooke R, et al. Immunotargeting of antigen xCT attenuates stem-like cell behavior and metastatic progression in breast cancer[J]. Cancer Res, 2016, 76(1):62-72.
- [40] Bolli E, O'Rourke JP, Conti L, et al. A virus-like-particle immunotherapy targeting epitope-specific anti-xCT expressed on cancer stem cell inhibits the progression of metastatic cancer in vivo[J]. Oncoimmunol, 2018, 7(3):e1408746.
- [41] Donofrio G, Tebaldi G, Lanzardo S, et al. Bovine herpesvirus 4-based vector delivering the full length xCT DNA efficiently protects mice from mammary cancer metastases by targeting cancer stem cells[J]. Oncoimmunol, 2018, 7(12):e1494108.

(2019-07-09 收稿)

(编辑:孙喜佳 校对:武斌)

作者简介

赵雨霏 专业方向为血液系统肿瘤的临床与基础研究。

E-mail:reginafeifei@outlook.com



• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国肿瘤临床》文章荐读:基于生命/影像组学和人工智能的精确放射治疗:思考与展望

基于影像和生命组学、区块链、数字分身、从智能云到智能边缘计算、大数据及人工智能的新理论、新技术,正在给肿瘤放疗带来颠覆性变革,治疗精准度和疗效将获得突破性进展,智能组学放疗有望解决多年来放疗面临的困局。在放疗决策上,通过组学技术可以获得肿瘤和个体的全部遗传信息及生物学特征;在放疗靶区的确定上,通过影像组学技术可以获得病变部位的全部遗传学及微环境信息;在放疗反应评价和随访方面,通过实时动态观察整个放疗过程中各种组学信息的变化可以及时优化放疗计划和监控肿瘤。2018年12期《中国肿瘤临床》“专家论坛”栏目,特邀四川省肿瘤医院郎锦义教授,从科学背景、基本概念、现状分析及未来展望等方面探讨人工智能与精准放射治疗这一热点问题。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公告号(扫描文章下方二维码)查看。



——本刊编辑部