

• 口腔肿瘤学专栏 •

基于胱氨酸-谷氨酸反向转运体的抗肿瘤 代谢治疗新策略

王苗 孟婉蓉 李龙江

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院头颈肿瘤外科 成都 610041

[摘要] 代谢重编程是恶性肿瘤的重要特征之一，是促使肿瘤细胞在营养匮乏的情况下存活并促进其恶性进展的重要原因。近些年研究发现，胱氨酸-谷氨酸反向转运体（system Xc⁻）不仅是诱导铁死亡的关键靶点，同时对肿瘤代谢起重要调控作用，该转运体是导致肿瘤细胞对葡萄糖高度依赖的原因之一，这提示对于高表达 system Xc⁻ 的肿瘤，抑制葡萄糖摄取及糖代谢是一种有效的治疗策略。本文从 system Xc⁻ 的表达调控、功能及其对肿瘤代谢的影响等方面进行综述，以期为抗肿瘤代谢治疗提供新思路。

[关键词] 代谢重编程；胱氨酸-谷氨酸反向转运体；谷氨酰胺；还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸

[中图分类号] R782 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024019

开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

The new strategies of antimetabolic therapy of cancers based on antiporter of cystine and glutamate

Wang Miao, Meng Wanrong, Li Longjiang

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Head and Neck Oncology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (81972538, 82141130)

Correspondence: Li Longjiang, Email: muzili63@163.com

[Abstract] Metabolism reprogram is one of the major characteristics of malignant cancer. It promotes survival of tumor cells and launches the malignant progression of cancers under the nutrition-deficient tumor milieu. Several recent studies have revealed that the antiporter of cystine and glutamine, system Xc⁻, is a key target of ferroptosis and also impairs flexibility of tumor metabolism remodeling and promotes dependency on glucose. This finding indicates that interfering glucose uptake and glucose metabolism are potential methods of treating system Xc⁻ overexpression cancers. This review summarizes the expressional regulation and metabolic functions of system Xc⁻, thereby paving a new avenue for the anti-metabolic therapy of cancers.

[Key words] metabolism reprogram; antiporter of cystine and glutamate; glutamine; reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

胱氨酸-谷氨酸反向转运体（antiporter of cystine and glutamate, system Xc⁻）在向细胞外转运

一分子谷氨酸的同时，向细胞内转运一分子胱氨酸，胱氨酸进一步被还原成半胱氨酸进而参与谷胱甘肽（glutathione, GSH）的合成，因此 system Xc⁻ 对细胞内氧化还原稳态的维持至关重要^[1]。2012年，Dixon等^[2]发现 system Xc⁻ 抑制剂爱拉斯汀（erastin）可导致细胞内活性氧（reactive oxygen species, ROS）大量聚集，最终导致细胞死亡，

[收稿日期] 2023-04-08；**[修回日期]** 2023-07-30

[基金项目] 国家自然科学基金（81972538, 82141130）

[作者简介] 王苗，博士，Email: wangm6360@163.com

[通信作者] 李龙江，教授，博士，Email: muzili63@163.com

且能被铁螯合剂挽救,于是将system Xc抑制剂诱发的细胞死亡定义为铁死亡(ferroptosis)。此后,system Xc在肿瘤化疗、缺血再灌注损伤及神经退行性变等领域中备受关注^[3]。近年来,研究^[4]发现system Xc对肿瘤代谢重塑也有重要调控作用,即system Xc会降低肿瘤代谢调节的灵活性。

代谢重塑是恶性肿瘤的特征之一,指肿瘤细胞在内在信号传导网络的调控下以及外在微环境压力的驱动下,其代谢表型发生变化,且在时间及空间上均表现出高度异质性,以适应养分匮乏的肿瘤内环境。部分促癌基因对肿瘤代谢表型有深刻影响,如MYC、KRAS和TP53基因突变已经在多种肿瘤中被证实对其代谢表型起关键调控作用^[5-7]。以上促癌基因与其他多种基因突变共同启动了肿瘤细胞的代谢重塑,并受外界环境压力的调控,形成复杂的信号传导网络。本文不对这些经典信号通路进行赘述,而是对近年来关于system Xc调控肿瘤代谢稳态的相关研究作一介绍。

1 system Xc⁻的结构及表达调控

system Xc⁻由一个多次跨膜的轻链xCT和一个单次跨膜的重链CD98构成,分别由溶质载体家族蛋白成员SLC7A11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和SLC3A2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)编码,其中xCT是system Xc⁻的特异性亚基,而CD98主要起稳定作用,并能辅助xCT向细胞膜表面转移,二者之间通过二硫键结合^[8]。xCT和CD98在多种肿瘤包括头颈鳞状细胞癌中被证实其表达水平显著上调,且与患者生存率呈负相关^[9],CD98同时也是大型中性氨基酸转运蛋白1(large neutral amino acid transporter 1, LAT1)等的亚基^[10],因此本文主要介绍xCT的表达调控和研究进展。

1.1 xCT的表达调控

1.1.1 xCT的转录调控 多种应激会诱导xCT的表达,包括氨基酸剥夺、氧化应激、代谢压力及过度自噬等。激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)和核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, NRF2)是激活xCT转录的两大经典转录因子,因此,任何影响ATF4和NRF2表达的因素都会影响细胞膜表面system Xc⁻的表达水平^[11-12]。已有研究表明ATF4主要感应代谢压力^[13-14],在正常情况下,细胞内

ATF4蛋白很快被泛素化进而被溶酶体降解^[15],因此细胞内ATF4蛋白水平表达极低,而当细胞外环境中缺乏谷氨酰胺、亮氨酸等氨基酸时,一般性调控阻遏蛋白激酶2(general control nonderepressible 2, GCN2)被激活并进一步磷酸化其下游的真核翻译起始因子2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α),活化的eIF2 α 对大多数蛋白翻译起抑制性作用,但能选择性促进内质网应激相关蛋白的翻译,包括ATF4^[16]。近年来,研究发现葡萄糖剥夺也能够通过诱发内质网应激促进ATF4的翻译^[17],且多数研究认为葡萄糖剥夺所导致的ATF4蛋白翻译上调是由eIF2 α 的另一上游激酶PERK启动的^[18-19],有些研究则认为葡萄糖剥夺和氨基酸剥夺类似,都可通过GCN2/eIF2 α 促进ATF4的翻译^[20]。笔者认为,由于葡萄糖剥夺会影响氨基酸代谢等多个代谢途径,且伴随大量ROS释放,因此葡萄糖剥夺可能通过激活多种激酶活化eIF2 α 并促进ATF4的翻译。由于ATF4是xCT的重要转录因子,因此,理论上剥夺氨基酸或葡萄糖时,xCT的表达会随ATF4的表达上调而增强,实际上以上推断已被部分研究^[21-22]证实。通过DNA pull-down和ChIP实验发现,在口腔鳞状细胞癌细胞中,葡萄糖剥夺导致xCT启动子区ATF4的富集明显增强,且xCT的mRNA水平显著上调。反之,当用小干扰RNA抑制ATF4的表达时,葡萄糖剥夺不再能促进xCT的转录。

不同于ATF4,NRF2则主要感应氧化应激^[23],并通过与细胞核内小Maf蛋白形成异源二聚体进一步识别并结合DNA抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE),促进细胞内抗氧化剂如谷胱甘肽转硫酶(glutathione S-transferase, GST)、(还原型)烟酰胺腺嘌呤二核苷酸-醌脱氢酶1等的表达,进而清除氧自由基,保护细胞免受氧化应激损伤。正常情况下,细胞内NRF2的蛋白水平极低,因其翻译后被Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1, KEAP1)结合,使其活性受抑,进而通过泛素连接酶cullin-3,导致NRF2被泛素-蛋白酶体系统降解^[24]。在氧化应激反应中,KEAP1的活性则会被亲电子代谢物抑制,致使NRF2脱离KEAP1并向细胞核转移。由于xCT启动子近转录起始点侧有ARE元件,因此在细胞遭受氧化应激时,xCT启动子区NRF2显著富集,使其转录活性明显上调^[19]。

此外,P53突变^[25]和K-Ras^[26-27]都可能通过上调

ATF4和NRF2的表达促进xCT的表达，如在胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC）中，研究人员发现携带KRAS-STK11突变的PDAC肿瘤细胞会伴随KEAP1突变，KEAP1的突变则会进一步激活NRF2从而上调xCT的表达；而野生型P53^[28]和ATF3（activating transcription factor 3, ATF3）^[29]却能抑制xCT的表达，有趣的是，爱拉斯汀作用于细胞后会导致ATF3的表达上调，ATF3进而作用于xCT的启动子区并抑制其转录活性^[30]（图1）。

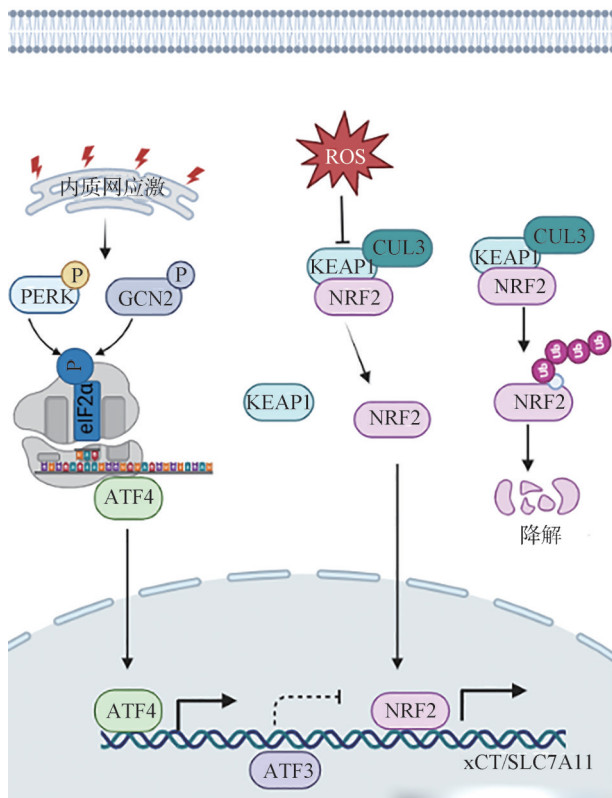


图 1 xCT的转录调控

Fig 1 Transcriptional regulation of xCT

1.1.2 xCT的表观调控 表观遗传学调控包括DNA和mRNA的甲基化修饰，组蛋白的甲基化、乙酰化和泛素化等修饰。其中，DNA启动子区的甲基化和mRNA的甲基化会抑制基因表达；组蛋白的修饰则视具体情况而定。一般情况下，H3K4的甲基化、H3K27的乙酰化是转录激活的标志，H3K9、H3K27的甲基化则会抑制基因转录，而有关组蛋白泛素化的研究发现，大多数情况下H2A的泛素化修饰起转录抑制作用^[31]，H2B的泛素化修饰则能激活转录^[32]。Zhang等^[33]发现，当多梳蛋白抑制复合物1（polycomb repressive complex 1,

PRC1）作用于xCT启动子区时，H2Aub的泛素化水平增高，进而抑制了xCT的表达；当核去泛素化酶作用于xCT组蛋白H2AK119位点时，会导致xCT启动子区H2Aub去泛素化，然而xCT的转录活性同样受到抑制。根据上述研究结果，笔者认为组蛋白H2A泛素化水平的稳态决定了xCT基因的转录活性，而非泛素化修饰本身。xCT启动子区H2B赖氨酸残基的泛素化则会促进xCT的转录，研究表明，system Xc抑制剂爱拉斯汀也可通过抑制组蛋白H2B单泛素化（histone H2B monoubiquitination, H2Bub1）抑制xCT的表达^[34]。此外，研究^[34-37]表明P53介导的xCT的转录抑制也可能与H2Bub1有关，当P53过表达时，xCT启动子区H2Bub1的泛素化水平明显降低，而其他组蛋白修饰则没有明显改变。且P53能通过诱导去泛素化酶——泛素特异性肽酶7（ubiquitin specific peptidase 7, USP7）的核向转移，促使xCT启动子区H2Bub1去泛素化。而组蛋白甲基化修饰及乙酰化修饰对xCT的表达调控则符合一般规律^[38]，例如，组蛋白乙酰化的“阅读器”溴结构域蛋白4（bromodomain-containing protein 4, BRD4）能激活xCT的转录^[39]。在一些肿瘤中，染色体重塑复合体家族成员SWI/SNF可通过改变染色质构象促进xCT的转录，进而上调xCT的表达^[40-41]。

1.1.3 xCT的翻译后调控 system Xc的另外一个亚基CD98与xCT结合后可抑制后者的泛素化，从而避免xCT被泛素-蛋白酶体系统降解，并且促使xCT向细胞膜表面转移。同样地，CD44v、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）亦可通过抑制xCT蛋白的泛素化增强其稳定性^[42]，但介导xCT泛素化修饰的泛素连接酶目前仍不明确。有趣的是，Yamaguchi等^[43]发现细胞密度会影响xCT蛋白的稳定性，增加细胞密度会促使xCT被溶酶体降解，这一过程依赖于哺乳动物雷帕霉素蛋白复合体1（mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1），但目前仍缺乏细胞密度或mTORC1调控xCT翻译后修饰的机制研究。

1.2 CD98的表达调控

在头颈肿瘤中，CD98与放射治疗抵抗密切相关。CD98可能通过激活mTORC信号通路、上调氨基酸代谢等机制增强肿瘤细胞对代谢压力及氧化应激的抵抗力，且大量研究证实CD98的过表达与头颈肿瘤的预后呈负相关^[44-45]。且CD98的表达同样受ATF4的调控^[46]，因此，任何促使ATF4表达

上调的因素同样会促进CD98的表达。例如, mTORC1可能通过增强mRNA的稳定性或启动蛋白翻译上调ATF4的表达^[47], 进而激活CD98的转录^[46]。由于mTORC1是细胞内多种氨基酸的感受器, 因此当氨基酸供应不足时, mTORC1被激活并进一步促进ATF4及CD98的表达。类似的, 笔者在口腔鳞状细胞癌中发现前述葡萄糖剥夺所致的ATF4表达上调也能促进CD98的转录。此外, 在T淋巴

细胞中, CD98的转录受癌基因c-Myc的调控^[48], 但c-Myc是否也调控肿瘤细胞中CD98的表达仍需进一步实验验证。在一项对肺腺泡癌的研究^[49]中发现癌基因Homeo box A13 (HOXA13) 同时是CD98的转录因子, N6甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 修饰的识别器YTHDC2蛋白 (YT521-B homology containing 2, YTHDC2) 能通过促进HOXA13降解进而抑制CD98的转录 (图2)。

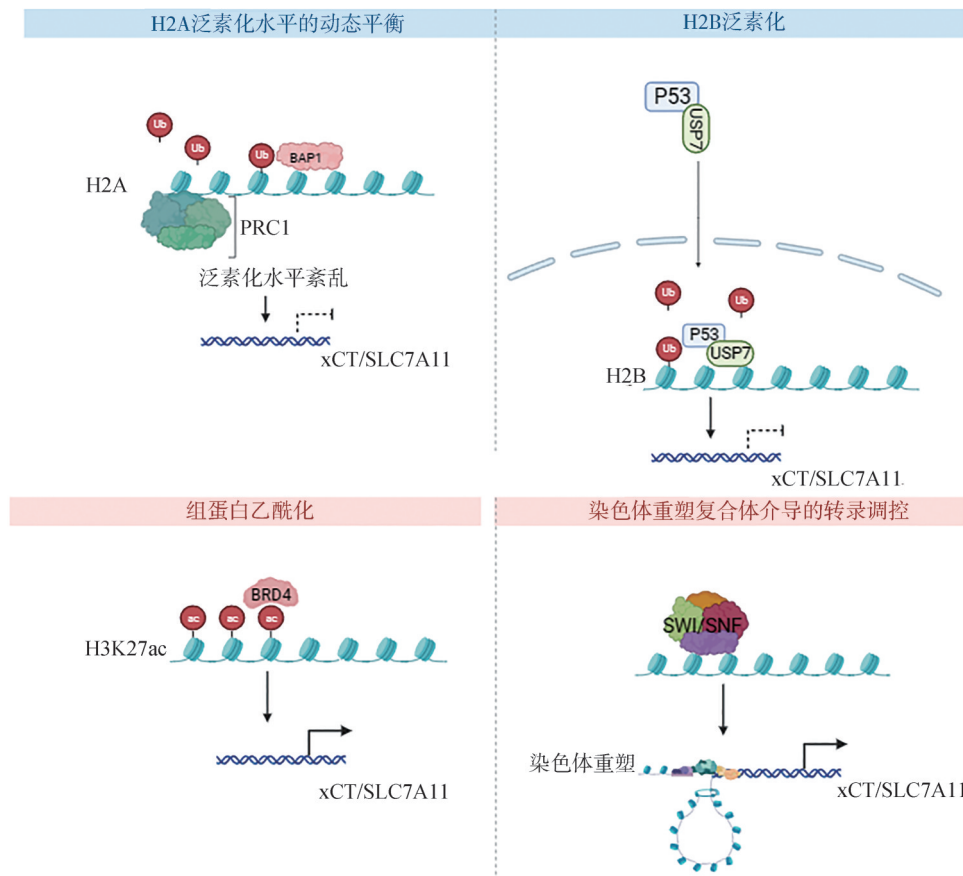


图 2 xCT的表观调控

Fig 2 Epigenetic regulation of xCT

2 system Xc⁻对氧化还原稳态的影响

2.1 system Xc⁻与谷胱甘肽稳态

虽然半胱氨酸可以通过甲硫氨酸转硫途径产生^[50], 但在大多数细胞中, system Xc⁻从细胞外摄取的胱氨酸是半胱氨酸的主要来源。半胱氨酸和谷氨酸在谷胱酰半胱氨酸连接酶的催化下生成γ-谷氨酰半胱氨酸是谷胱甘肽生物合成的限速步骤^[51]。因此, system Xc⁻对细胞内半胱氨酸及谷胱甘肽稳态的维持至关重要。谷胱甘肽是迄今为止发现的最强大的抗氧化剂, 能够清除超氧自由基

及羟自由基, 保护细胞膜免受脂质过氧化物的攻击。抑制system Xc⁻会破坏细胞内氧化还原稳态, 在铁离子的参与下发生芬顿反应, 诱发铁死亡^[52]。爱拉斯汀和柳氮磺吡啶 (sulfasalazine, SAS) 是system Xc⁻的两大经典抑制剂, 前者应用于治疗携带RAS基因突变的恶性肿瘤^[53], 后者是FDA批准用于治疗类风湿性关节炎的药物^[54]。大量研究表明, 爱拉斯汀或SAS会导致细胞内脂质过氧化反应终产物丙二醛的含量显著增高, 同时BODIPY^{581/591} C11脂质荧光探针的光谱显著右移^[9,55], 而还原型GSH和氧化型谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG) 的比值明显减小。

2.2 system Xc⁻与还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 稳态

NADPH是细胞重要的还原剂，参与脂肪合成、GSSG-GSH循环等多个重要代谢途径，而磷酸戊糖途径 (pentose phosphate pathway, PPP) 是细胞内NADPH产生的主要途径。此外，苹果酸脱羧和柠檬酸脱氢等过程中也会产生NADPH^[56]，尤其在葡萄糖供应不足的情况下，这两种代谢对维持细胞NADPH稳态有重大意义^[57]。Liu等^[58]通过同位素标记法发现xCT过表达时葡萄糖向磷酸戊糖代谢途径的流量增加，同时，细胞内NADPH的产量亦增加，并通过挖掘TCGA数据库，发现xCT的编码基因SLC7A11在大多数肿瘤中与PPP途径关键酶的表达成正相关。由此推断，高表达system Xc⁻的肿瘤对NADPH的依赖性增强，研究者^[58]认为其主要原因是胱氨酸被system Xc⁻转运到细胞内后，迅速被还原成半胱氨酸，而这一过程需要消耗NADPH，为了维持细胞内NADPH稳态，高表达

system Xc⁻的肿瘤细胞往往磷酸戊糖途径关键酶及葡萄糖转运体表达相对较高，以促进NADPH的生成。但是目前对催化胱氨酸向半胱氨酸转化的还原酶仍不清楚，且虽然SLC7A11与PPP途径的关键酶表达成正比且此二者都受NRF2的调控，但SLC7A11过表达导致的PPP途径关键酶的表达上调与NRF2无明显相关性^[58] (图3)。一项研究^[59]表明，高表达system Xc⁻的肿瘤细胞对胱氨酸的摄取明显增加，而在剥夺葡萄糖后NADPH产量急剧下降导致胱氨酸不能有效地还原成半胱氨酸，胱氨酸的堆积进而诱发二硫化物应激，导致细胞坏死，这种由二硫化物应激引起的细胞死亡被定义为双硫死亡 (disulfidoptosis)，是高表达xCT或system Xc⁻的肿瘤细胞在遭受葡萄糖饥饿时特有的一种死亡方式。至于system Xc⁻促进细胞内NADPH耗竭的原因，目前仍无定论，除了胱氨酸转变成半胱氨酸过程中消耗NADPH以外，谷氨酸的流失导致细胞经苹果酸脱羧途径产生的NADPH急剧下降，进一步促进了NADPH的耗竭。

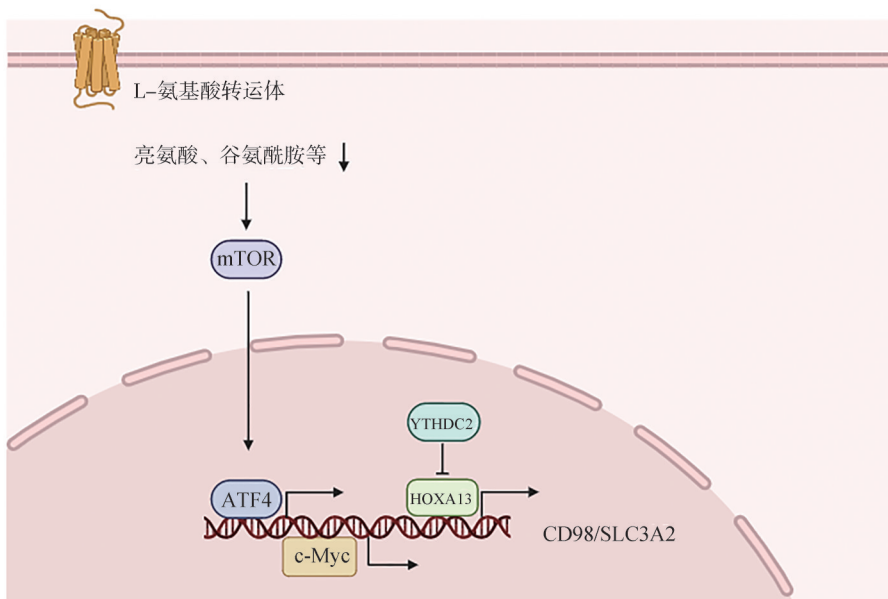


图 3 CD98 的表达调控

Fig 3 Regulation of CD98 expression

3 system Xc⁻对能量代谢稳态的调控

众所周知，实体瘤微环境是一个缺乏营养物质、代谢产物蓄积且缺氧的内环境，当肿瘤发展到一定程度后，瘤体中心区域细胞往往因遭受剧烈的能量应激而发生坏死。利用质谱分析和核磁共振技术，可以检测肿瘤微环境中的代谢物含量，

以往的研究普遍认为肿瘤微环境缺乏葡萄糖、谷氨酰胺等营养物质，而代谢废物乳酸、犬尿氨酸等大量堆积。在这一恶劣的微环境下，多数肿瘤细胞发生坏死，一些肿瘤细胞则在代谢压力下发生代谢重塑，如宫颈癌细胞、肺癌细胞^[57]及头颈鳞状细胞癌细胞^[60]可以利用微环境中的乳酸逆向合成丙酮酸，为三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) 循环提供碳源。

3.1 system Xc增强肿瘤细胞对谷氨酰胺/谷氨酸的依赖性

谷氨酸是肿瘤生长的重要氨基酸,它通过谷氨酰胺裂解而来并进一步脱羧基产生 α -酮戊二酸,后者进入TCA循环以维持线粒体呼吸,这种代谢方式被称作谷氨酰胺回补^[61],在肿瘤中普遍存在。而system Xc在向细胞内转运胱氨酸的同时,需要消耗一分子谷氨酸,导致细胞需要从外界摄取更多的谷氨酰胺以维持细胞内谷氨酸代谢稳态,即高表达system Xc的细胞对谷氨酰胺代谢的依赖性增强。例如非小细胞肺癌中xCT的表达明显上调,使得肿瘤细胞对谷氨酰胺代谢的依赖性增强^[62],且xCT的转录因子NRF2高表达的肺腺癌细胞对谷氨酰胺代谢的依赖性亦增强^[63];在头颈肿瘤如口腔鳞状细胞癌中,细胞分化越差,xCT的表达则越高,导致肿瘤细胞对谷氨酰胺分解代谢的依赖性越强,相应地,细胞膜表面谷氨酰胺转运载体如ASC系统转运蛋白2(ASC type amino-acid transporter 2, ASCT2)的表达则明显上调,而患者的生存预后则越差^[64]。此外,Muir等^[65]发现当细胞培养体系中胱氨酸含量较高时,细胞对谷氨酰胺的需求量增加,同时对谷氨酰胺酶抑制剂CB-839的敏感性亦增强,这一发现从代谢产物层面说明system Xc能上调肿瘤细胞对谷氨酰胺代谢的依赖性。

3.2 system Xc使肿瘤细胞对葡萄糖代谢的依赖性增强

大多数肿瘤细胞对葡萄糖的摄取明显增加,糖代谢也异常活跃^[66]。一方面相比于脂肪酸,糖酵解能更迅速地产生丙酮酸并进一步在丙酮酸羧化酶的作用下生成草酰乙酸,后者是TCA循环的关键底物^[66];另一方面,糖酵解的旁路途径如磷酸戊糖途径、丝氨酸合成途径对细胞维持正常生理功能至关重要^[67]。因此,肿瘤细胞中糖代谢速率往往较高,这既满足了快速生长增殖的要求,又增强了肿瘤细胞的抗氧化应激能力,但同时也使得糖代谢成为肿瘤代谢薄弱的一环,干扰糖酵解将导致肿瘤细胞因剧烈的氧化应激和能量应激而死亡。近年来,研究发现在葡萄糖饥饿情况下,多种肿瘤细胞内xCT的表达显著上调,起初科学家认为这是细胞的一种反应性自我保护机制,通过促进GSH的生成以抵御氧化应激。然而进一步的研究发现,xCT的上调并没有保护细胞,反而是葡萄糖剥夺导致细胞死亡的主要原因^[21,68-69]:当细胞外基质中缺乏葡萄糖时,一方面细胞需要增

强谷氨酰胺代谢以维持TCA循环和线粒体呼吸,xCT表达增强后反而促进了谷氨酸的消耗,阻碍了肿瘤细胞代谢表型从葡萄糖代谢向谷氨酰胺代谢转变,抑制了肿瘤代谢调节的灵活性^[4];另一方面糖剥夺导致磷酸戊糖途径趋于停滞,此时,细胞需要减少NADPH的消耗以维持一定的NADPH水平,从而维持氧化还原反应的进行。而当system Xc过表达时,细胞对NADPH的消耗增加,致使细胞因NADPH迅速耗竭而坏死^[70],若剥夺葡萄糖的同时限制胱氨酸的摄取或利用2-脱氧-D-葡萄糖(2-deoxy-D-glucose, 2DG)补充细胞内NADPH的含量,则会显著抑制细胞死亡^[58]。综上所述,过表达system Xc的肿瘤细胞之所以对葡萄糖的依赖性增强,是因为system Xc过表达时肿瘤细胞对谷氨酸和NADPH的消耗量增加^[71],在剥夺葡萄糖时,system Xc进一步促使细胞内ATP和NADPH含量下降,细胞内能量代谢稳态和氧化还原稳态严重失衡,剧烈的代谢应激最终导致细胞死亡;相反,研究表明system Xc抑制剂能显著抑制葡萄糖剥夺所致的大脑皮质细胞坏死^[72],此外,在口腔鳞状细胞癌中也发现了类似的现象^[73]。

由于代谢表型的异质性,system Xc促进葡萄糖剥夺下细胞死亡的机制在不同肿瘤中并不完全相同。例如,有些肿瘤中system Xc促进糖剥夺导致的细胞死亡的原因以谷氨酸流失为主,而在另一些肿瘤中葡萄糖剥夺导致细胞死亡的主要原因是NADPH的耗竭,或者二者同时存在。

4 靶向肿瘤代谢的精准治疗

肿瘤代谢因其具有高度可塑性和灵活性而备受关注,自19世纪60年代Warburg教授提出肿瘤的“有氧糖酵解”代谢特点以来,科学家们在肿瘤代谢领域已经进行了大量较为深入的研究,学界对肿瘤代谢的认识也在不断更新。研究^[74]发现肿瘤细胞往往对某些特定的营养物质显著依赖,如Murphy等利用¹³C同位素标记法和质谱分析法发现高表达MYC的B细胞淋巴瘤对糖代谢的依赖性明显增强,因此,以干扰肿瘤代谢为基础的化学疗法有广阔的发展前景。

正如前文所述,高表达xCT或CD98的恶性肿瘤(如头颈肿瘤)预后较差^[44,64],且对放化疗耐受。根据system Xc对肿瘤代谢的调控特点,对此类肿瘤的治疗,与其诱导铁死亡,不如阻断其葡

葡萄糖代谢或谷氨酰胺代谢，例如抑制葡萄糖转运体 GLUT 的活性，抑制谷氨酰胺转运体 LAT1 和 ASCT2 的活性或阻断谷氨酰胺的分解代谢（图4）。

但由于 GLUT、LAT1 等在正常组织中也存在显著表达，因此如何实现精准的肿瘤靶向抗代谢治疗是亟待解决的主要难题。

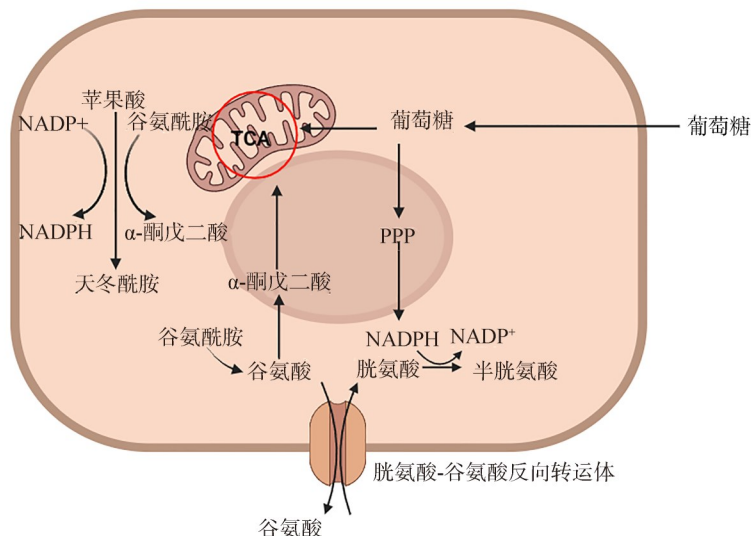


图 4 胱氨酸-谷氨酸反向转运体 system Xc⁻与谷氨酰胺代谢、NADPH 代谢和葡萄糖代谢的关系

Fig 4 The relationship between system Xc⁻ and cell metabolism, including glutamine metabolism, NADPH metabolism and glucose metabolism

近年来，大量研究致力于设计肿瘤特异性的纳米载药系统以实现特异性阻断肿瘤葡萄糖或谷氨酰胺代谢、促进肿瘤微环境内葡萄糖等的耗竭，从而在干扰肿瘤代谢的同时减轻对正常组织的杀伤力。例如，包裹葡萄糖或谷氨酰胺转运蛋白抑制剂的纳米粒子^[75]，或包裹磷酸戊糖途径及谷氨酰胺分解代谢中关键酶抑制剂^[76-79]的纳米载药系统。以上纳米载药粒子能显著地富集在肿瘤组织中，与游离态相比，其抗肿瘤效果明显增强，而对正常组织的不良作用明显减轻。有学者^[80]则通过制备葡萄糖纳米颗粒，使其靶向肿瘤细胞膜表面葡萄糖转运体，受纳米粒大小、亲和力的影响，该葡萄糖纳米颗粒不能被转运到细胞内，反而与癌细胞表面葡萄糖转运体紧密结合，阻碍了游离葡萄糖的摄取，最终导致肿瘤细胞坏死，这一研究为设计靶向葡萄糖转运体的纳米颗粒提供了新思路；此外，研究发现葡萄糖氧化酶（glucose oxidase, GOx）能将葡萄糖转化为葡萄糖酸从而达到耗竭细胞外葡萄糖的目的，同时生成的过氧化氢具有强氧化性和杀细胞毒性^[81]，因此GOx被视作一种“明星酶”负载到掺锰或掺铜等金属纳米颗粒上，该纳米颗粒在耗竭葡萄糖的同时可以通过锰（铜）离子等介导的脂质过氧化反应（类似于芬顿反应）诱导肿瘤细胞坏死^[82]，是一项有广阔发展前景的纳米医疗技术；有趣的是，以上

纳米粒子介导的葡萄糖饥饿疗法能通过激活腺苷酸依赖性蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK）促进细胞的巨吞噬作用，从而增强了肿瘤细胞摄取纳米颗粒的能力^[83]，因此，通过构建负载靶向化疗药物的GOx纳米颗粒，能一定程度上增强化疗药物对耐药细胞的毒性，且根据高表达system Xc⁻的肿瘤同时伴随谷氨酰胺转运体或葡萄糖转运体的表达上调这一特点^[64]，可以设计靶向GLUTs或者LAT-1、ASCT2等的GOx纳米载药颗粒^[84]。

5 总结

肿瘤代谢因其高度可塑性而十分复杂，目前仍有很多科学问题亟待解决。肿瘤灵活的代谢调节能力使得癌细胞能够适应营养匮乏的微环境，也是恶性肿瘤发生远处转移并在宿主器官中得以生存的主要原因。近年来研究发现，虽然system Xc⁻可以增强细胞的抗氧化能力，抑制铁死亡的发生，但system Xc⁻却显著降低了肿瘤代谢调节的灵活性，使肿瘤细胞对葡萄糖及谷氨酰胺/谷氨酸高度依赖，成为抗肿瘤代谢治疗的靶点。根据现有研究可以总结出高表达system Xc⁻的恶性肿瘤是葡萄糖及谷氨酰胺饥饿疗法的纳入指标，其理论基础是system Xc⁻的过表达显著加速了肿瘤细胞对谷

氨酸和NADPH的消耗,使得肿瘤细胞对葡萄糖和谷氨酰胺高度依赖;当肿瘤发展到晚期阶段,肿瘤微环境往往缺乏葡萄糖、谷氨酰胺等的供应从而导致细胞坏死,此时不宜选择system Xc抑制剂诱导肿瘤细胞铁死亡或使用爱拉斯汀抑制携带KRAS突变的肿瘤,否则会增强肿瘤细胞对代谢压力的抵抗力,促使肿瘤细胞在恶劣的内环境下存活、突变,进而发生远处转移。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

6 参考文献

- [1] Parker JL, Deme JC, Kolokouris D, et al. Molecular basis for redox control by the human cystine/glutamate antiporter system xc[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7147.
- [2] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [3] Jiang XJ, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [4] Shin CS, Mishra P, Watrous JD, et al. The glutamate/cystine xCT antiporter antagonizes glutamine metabolism and reduces nutrient flexibility[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15074.
- [5] Stine ZE, Walton ZE, Altman BJ, et al. MYC, metabolism, and cancer[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(10): 1024-1039.
- [6] Dey P, Kimmelman AC, DePinho RA. Metabolic codependencies in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(5): 1067-1081.
- [7] Liu Y, Gu W. The complexity of p53-mediated metabolic regulation in tumor suppression[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 4-32.
- [8] Liu J, Xia X, Huang P. xCT: a critical molecule that links cancer metabolism to redox signaling[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(11): 2358-2366.
- [9] Abdullah M, Lee SJ. Extracellular concentration of L-cystine determines the sensitivity to system xc⁻ inhibitors[J]. *Biomol Ther*, 2022, 30(2): 184-190.
- [10] Yan RH, Zhao X, Lei JL, et al. Structure of the human LAT1-4F2hc heteromeric amino acid transporter complex[J]. *Nature*, 2019, 568(7750): 127-130.
- [11] Lewerenz J, Sato H, Albrecht P, et al. Mutation of ATF4 mediates resistance of neuronal cell lines against oxidative stress by inducing xCT expression[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(5): 847-858.
- [12] Fan Z, Wirth AK, Chen D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis[J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(8): e371.
- [13] Byles V, Cormerais Y, Kalafut K, et al. Hepatic mTORC1 signaling activates ATF4 as part of its metabolic response to feeding and insulin[J]. *Mol Metab*, 2021, 53: 101309.
- [14] Quirós PM, Prado MA, Zamboni N, et al. Multiomics analysis identifies ATF4 as a key regulator of the mitochondrial stress response in mammals[J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(7): 2027-2045.
- [15] Feng L, Li M, Hu X, et al. CK1δ stimulates ubiquitination-dependent proteasomal degradation of ATF4 to promote chemoresistance in gastric cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(10): e587.
- [16] Longchamp A, Mirabella T, Arduini A, et al. Amino acid restriction triggers angiogenesis via GCN2/ATF4 regulation of VEGF and H₂S production[J]. *Cell*, 2018, 173(1): 117-129.e14.
- [17] Chang H, Cai F, Zhang Y, et al. Early-stage autophagy protects nucleus pulposus cells from glucose deprivation-induced degeneration via the p-eIF2α/ATF4 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 529-535.
- [18] Loong JH, Wong TL, Tong M, et al. Glucose deprivation-induced aberrant FUT1-mediated fucosylation drives cancer stemness in hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(11): e143377.
- [19] Balsa E, Soustek MS, Thomas A, et al. ER and nutrient stress promote assembly of respiratory chain super complexes through the PERK-eIF2α axis[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(5): 877-890.e6.
- [20] Ye JB, Kumanova M, Hart LS, et al. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation[J]. *EMBO J*, 2010, 29(12): 2082-2096.
- [21] Koppula P, Zhang YL, Shi JJ, 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.

- [22] Sato H, Nomura S, Maebara K, et al. Transcriptional control of cystine/glutamate transporter gene by amino acid deprivation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325(1): 109-116.
- [23] Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53: 401-426.
- [24] Niture SK, Khatri R, Jaiswal AK. Regulation of Nrf2—an update[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 66: 36-44.
- [25] Habib E, Linher-Melville K, Lin HX, et al. Expression of xCT and activity of system xc(-) are regulated by NRF2 in human breast cancer cells in response to oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2015, 5: 33-42.
- [26] Lim JKM, Leprivier G. The impact of oncogenic RAS on redox balance and implications for cancer development[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 955.
- [27] Lim JKM, Delaidelli A, Minaker SW, et al. Cystine/glutamate antiporter xCT (SLC7A11) facilitates oncogenic RAS transformation by preserving intracellular redox balance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(19): 9433-9442.
- [28] Wu C, Shen Z, Lu Y, et al. p53 promotes ferroptosis in macrophages treated with Fe₃O₄ nanoparticles[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(38): 42791-42803.
- [29] Fu DZ, Wang CX, Yu L, et al. Induction of ferroptosis by ATF3 elevation alleviates cisplatin resistance in gastric cancer by restraining Nrf2/Keap1/xCT signaling[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 26.
- [30] Wang LY, Liu YC, Du TT, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 662-675.
- [31] Liu SJ, Trejo-Arellano MS, Qiu YC, et al. H2A ubiquitination is essential for polycomb repressive complex 1-mediated gene regulation in marchantia polymorpha[J]. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 253.
- [32] Fierz B, Chatterjee C, McGinty RK, et al. Histone H2B ubiquitylation disrupts local and higher-order chromatin compaction[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(2): 113-119.
- [33] Zhang YL, Koppula P, Gan BY. Regulation of H2A ubiquitination and SLC7A11 expression by BAP1 and PRC1[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(8): 773-783.
- [34] Wang YF, Yang L, Zhang XJ, et al. Epigenetic regulation of ferroptosis by H2B monoubiquitination and p53[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(7): e47563.
- [35] Wu C, Cui YQ, Liu XH, et al. The RNF20/40 complex regulates p53-dependent gene transcription and mRNA splicing[J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(2): 113-124.
- [36] Minsky N, Oren M. The RING domain of Mdm2 mediates histone ubiquitylation and transcriptional repression[J]. *Mol Cell*, 2004, 16(4): 631-639.
- [37] Cole AJ, Dickson KA, Liddle C, et al. Ubiquitin chromatin remodelling after DNA damage is associated with the expression of key cancer genes and pathways[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(3): 1011-1027.
- [38] Lee SY, Kim HS, Kim MJ, et al. Glutamine metabolite α -ketoglutarate acts as an epigenetic co-factor to interfere with osteoclast differentiation[J]. *Bone*, 2021, 145: 115836.
- [39] Sui SY, Zhang J, Xu SP, et al. Ferritinophagy is required for the induction of ferroptosis by the bromodomain protein BRD4 inhibitor (+)-JQ1 in cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 331.
- [40] Ogiwara H, Takahashi K, Sasaki M, et al. Targeting the vulnerability of glutathione metabolism in ARID1A-deficient cancers[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 177-190.e8.
- [41] Sasaki M, Chiwaki F, Kuroda T, et al. Efficacy of glutathione inhibitors for the treatment of ARID1A-deficient diffuse-type gastric cancers[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(2): 342-347.
- [42] Ishimoto T, Nagano O, Yae T, et al. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc(-) and thereby promotes tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(3): 387-400.
- [43] Yamaguchi I, Yoshimura SH, Katoh H. High cell density increases glioblastoma cell viability under glucose deprivation via degradation of the cystine/glutamate transporter xCT (SLC7A11)[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(20): 6936-6945.
- [44] Digomann D, Linge A, Dubrovskaya A. SLC3A2/CD98hc, autophagy and tumor radioresistance: a

- link confirmed[J]. *Autophagy*, 2019, 15(10): 1850-1851.
- [45] Digomann D, Kurth I, Tyutyunnykova A, et al. The CD98 heavy chain is a marker and regulator of head and neck squamous cell carcinoma radiosensitivity [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(10): 3152-3163.
- [46] Nachef M, Ali AK, Almutairi SM, et al. Targeting SLC1A5 and SLC3A2/SLC7A5 as a potential strategy to strengthen anti-tumor immunity in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 624324.
- [47] Park Y, Reyna-Neyra A, Philippe L, et al. mTORC1 balances cellular amino acid supply with demand for protein synthesis through post-transcriptional control of ATF4[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(6): 1083-1090.
- [48] Verbist KC, Guy CS, Milasta S, et al. Metabolic maintenance of cell asymmetry following division in activated T lymphocytes[J]. *Nature*, 2016, 532(7599): 389-393.
- [49] Ma L, Zhang X, Yu K, et al. Targeting SLC3A2 subunit of system X_c⁻ is essential for m⁶A reader YTH-DC2 to be an endogenous ferroptosis inducer in lung adenocarcinoma[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 168: 25-43.
- [50] Zhu JJ, Berisa M, Schwörer S, et al. Transsulfuration activity can support cell growth upon extracellular cysteine limitation[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 865-876.e5.
- [51] Deneke SM, Fanburg BL. Regulation of cellular glutathione[J]. *Am J Physiol*, 1989, 257(4 Pt 1): L163-L173.
- [52] Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: death by lipid peroxidation[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 165-176.
- [53] Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels[J]. *Nature*, 2007, 447(7146): 864-868.
- [54] Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, et al. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 1998(2): CD000958.
- [55] Yuk H, Abdullah M, Kim DH, et al. Necrostatin-1 prevents ferroptosis in a RIPK1- and IDO-independent manner in hepatocellular carcinoma[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9): 1347.
- [56] Ju HQ, Lin JF, Tian T, et al. NADPH homeostasis in cancer: functions, mechanisms and therapeutic implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 231.
- [57] Ying MF, You D, Zhu XB, et al. Lactate and glutamine support NADPH generation in cancer cells under glucose deprived conditions[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102065.
- [58] Liu XG, Olszewski K, Zhang YL, et al. Cystine transporter regulation of pentose phosphate pathway dependency and disulfide stress exposes a targetable metabolic vulnerability in cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(4): 476-486.
- [59] Liu XG, Nie LT, Zhang YL, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3): 404-414.
- [60] Richtsmeier WJ, Dauchy R, Sauer LA. *In vivo* nutrient uptake by head and neck cancers[J]. *Cancer Res*, 1987, 47(19): 5230-5233.
- [61] Kodama M, Oshikawa K, Shimizu H, et al. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1320.
- [62] Ji XM, 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.
- [63] Romero R, Sayin VI, Davidson SM, et al. Keap1 loss promotes Kras-driven lung cancer and results in dependence on glutaminolysis[J]. *Nat Med*, 2017, 23(11): 1362-1368.
- [64] Okazaki S, Umene K, Yamasaki J, et al. Glutaminolysis-related genes determine sensitivity to xCT-targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(11): 3453-3463.
- [65] Muir A, Danai LV, Gui DY, et al. Environmental cystine drives glutamine anaplerosis and sensitizes cancer cells to glutaminase inhibition[J]. *Elife*, 2017, 6: e27713.
- [66] Ganapathy-Kanniappan S, Geschwind JF. Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: progress and prospects[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 152.

- [67] Wang HZ, Nicolay BN, Chick JM, et al. The metabolic function of cyclin D3-CDK6 kinase in cancer cell survival[J]. *Nature*, 2017, 546(7658): 426-430.
- [68] Koppula P, Zhang YL, Zhuang L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 12.
- [69] Koppula P, Zhuang L, Gan BY. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620.
- [70] Lee Y, Itahana Y, Ong CC, et al. Redox-dependent AMPK inactivation disrupts metabolic adaptation to glucose starvation in xCT-overexpressing cancer cells[J]. *J Cell Sci*, 2022, 135(15): jcs259090.
- [71] Goji T, Takahara K, Negishi M, et al. Cystine uptake through the cystine/glutamate antiporter xCT triggers glioblastoma cell death under glucose deprivation[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(48): 19721-19732.
- [72] Hsieh CH, Lin YJ, Chen WL, et al. HIF-1 α triggers long-lasting glutamate excitotoxicity via system x_c⁻ in cerebral ischaemia-reperfusion[J]. *J Pathol*, 2017, 241(3): 337-349.
- [73] Wang M, Li B, Meng W, et al. System X_c⁻ exacerbates metabolic stress under glucose depletion in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Dis*, 2023. doi: 10.1111/odi.14774.
- [74] Murphy TA, Dang CV, Young JD. Isotopically non-stationary ¹³C flux analysis of Myc-induced metabolic reprogramming in B-cells[J]. *Metab Eng*, 2013, 15: 206-217.
- [75] Jiang QK, Lu SR, Xu XL, et al. Inhibition of alanine-serine-cysteine transporter 2-mediated auto-enhanced photodynamic cancer therapy of co-nanoassembly between V-9302 and photosensitizer[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2023, 629(Pt B): 773-784.
- [76] Elgogary A, Xu QG, Poore B, et al. Combination therapy with BPTES nanoparticles and metformin targets the metabolic heterogeneity of pancreatic cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(36): E5328-E5336.
- [77] Xu YY, Yu ZG, Fu H, et al. Dual inhibitions on glucose/glutamine metabolisms for nontoxic pancreatic cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(19): 21836-21847.
- [78] Zhang M, Liu QY, Zhang MX, et al. Enhanced anti-tumor effects of follicle-stimulating hormone receptor-mediated hexokinase-2 depletion on ovarian cancer mediated by a shift in glucose metabolism[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 161.
- [79] Xu CJ, Yang HL, Xiao ZH, et al. Reduction-responsive dehydroepiandrosterone prodrug nanoparticles loaded with camptothecin for cancer therapy by enhancing oxidation therapy and cell replication inhibition[J]. *Int J Pharm*, 2021, 603: 120671.
- [80] Abolhasani A, Biria D, Abolhasani H, et al. Investigation of the role of glucose decorated chitosan and PLGA nanoparticles as blocking agents to glucose transporters of tumor cells[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 9535-9546.
- [81] Fu LH, Qi C, Lin J, et al. Catalytic chemistry of glucose oxidase in cancer diagnosis and treatment[J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(17): 6454-6472.
- [82] Fu LH, Hu YR, Qi C, et al. Biodegradable manganese-doped calcium phosphate nanotheranostics for traceable cascade reaction-enhanced anti-tumor therapy[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(12): 13985-13994.
- [83] Li R, Ng TSC, Wang SJ, et al. Therapeutically reprogrammed nutrient signalling enhances nanoparticulate albumin bound drug uptake and efficacy in KRAS-mutant cancer[J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(7): 830-839.
- [84] Wu ZR, Lim HK, Tan SJ, et al. Potent-by-design: amino acids mimicking porous nanotherapeutics with intrinsic anticancer targeting properties[J]. *Small*, 2020, 16(34): e2003757.

(本文编辑 吴爱华)