

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524204

· 综述 ·

SLC7A11 与头颈部鳞状细胞癌的关系

于娟¹, 肖清婷¹, 沈世敏¹, 王有虎^{1,2}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 甘肃 兰州 730000)

摘要:溶质载体第7家族第11个成员(SLC7A11)是一种氨基酸转运蛋白,负责细胞外胱氨酸的吸收并交换谷氨酸。胱氨酸被还原为半胱氨酸,半胱氨酸是谷胱甘肽合成中的限速底物,参与保护细胞免受氧化应激的过程,对细胞的生长、繁殖以及代谢更新过程具有重要的作用。SLC7A11在各种人体组织中都有表达,而且在众多类型的癌细胞中,发现其呈现上调趋势。SLC7A11的表达在肿瘤的预后和耐药性机制中起到关键性作用,因此被视为潜在的治疗靶点。在本篇综述中,我们将探讨SLC7A11的结构、功能、SLC7A11表达及活性的调控因素,特别关注其在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)发展中呈现的作用,以及能否作为评估预后的生物标志物。

关键词:头颈部鳞状细胞癌;胱氨酸/谷氨酸交换转运体;Xc-系统;溶质载体第7家族第11个成员(SLC7A11)

中图分类号:R739.91

Association of SLC7A11 with head and neck squamous cell carcinoma

YU Juan¹, XIAO Qingting¹, SHEN Shimin¹, WANG Youhu^{1,2}

(1. the First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) is an amino acid transport protein responsible for extracellular cystine uptake and the cystine/glutamate exchanger. Cystine is reduced to cysteine, a rate-limiting substrate in glutathione synthesis, which is involved in the process of protecting cells from oxidative stress. SLC7A11 plays an important role in cell growth, reproduction, and metabolic renewal. SLC7A11 is expressed in a variety of human tissues and has been found to be upregulated in many types of cancer cells. SLC7A11 expression plays a key role in tumor prognosis and the mechanisms of drug-resistance, which is therefore considered as a potential therapeutic target. In this review, we will explore the structure, function, and regulatory factors of SLC7A11 expression and activity. We will have a particular focus on its role in the development of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and whether it can be used as a biomarker to assess prognosis.

Keywords: Head and neck squamous cell carcinoma; Cystine/glutamate exchange transporter; System-Xc; Solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11)

谷胱甘肽是生物体内最丰富的抗氧化剂,由半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸组成,在细胞中作为自由基清除剂和解毒剂,在细胞增殖、细胞分裂和分化等多种过程中发挥重要作用。就癌症而言,谷胱甘肽在其进展中起双重作用。它在去除和解毒致癌物方面至关重要,然而,肿瘤细胞中升高的谷胱甘肽水平能够在肿瘤的发生、发展和耐药中起着重要作用^[1]。

半胱氨酸作为谷胱甘肽合成的关键和限速底物,可以通过生物从头合成(即硫化途径)或通过蛋白质降解回收。然而,因为癌细胞经常经历高水平的氧化应激^[2-3],通过从头生物合成或蛋白质分解代谢提供半胱氨酸通常不能满足癌细胞对抗氧化防御的高需求。因此,大多数癌细胞主要依赖转运体从肿瘤微环境获取半胱氨酸。由于半胱氨酸在细胞外环

基金项目:甘肃省自然科学基金(21JR7RA363);兰州大学第一医院院内基金(ldyyyn2021-25)。
第一作者简介:于娟,女,在读硕士研究生。
通信作者简介:王有虎,男,主任医师。

境中不稳定,细胞主要通过胱氨酸/谷氨酸交换转运体 Xc-系统从微环境中吸收其氧化形态胱氨酸,随之胱氨酸在细胞内被还原为半胱氨酸,以合成谷胱甘肽。

1 SLC7A11 的分子结构

胱氨酸/谷氨酸交换转运体 Xc-系统是一种不依赖钠的逆向转运体,以 1:1 的比例将交换谷氨酸和胱氨酸。它由两个亚基通过二硫键连接形成,包括轻链亚基溶质载体第 7 家族第 11 个成员(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11,又通常被称为 xCT)和重链亚基溶质载体第 3 家族第 2 个成员(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2,也称为 CD98 或 4F2hc)。溶质载体作为人类最重要的膜转运蛋白家族之一^[4],目前已鉴定的人源溶质载体转运蛋白超家族系列包含 52 个亚家族,共 400 多个成员,是仅次于 G 蛋白偶联受体的第二大膜蛋白家族。其亚细胞分布广泛,除细胞膜外,还可分布在核膜、内质网、线粒体、溶酶体、高尔基体和过氧化物酶体等细胞器。溶质载体作为典型的跨膜蛋白,介导各种营养物质和代谢产物的跨膜生物膜转运,包括金属离子、无机离子、有机离子、氨基酸、脂质、糖类、神经递质、核酸和药物等。SLC7A11 基因^[5]位于人染色体 4q28-q32,具有 14 个外显子,编码氨基酸转运载体 SLC7A11,其蛋白由 501 个氨基酸组成,包括 12 个跨膜结构域,其 N 端和 C 端均存在于细胞质内。SLC7A11 是一个多通道跨膜蛋白,主要负责转运活性,对胱氨酸和谷氨酸具有高度特异性;而 SLC3A2 是 II 型跨膜糖蛋白,主要作为伴侣蛋白,对调节 SLC7A11 向质膜的转运至关重要^[6],还构成其他几种氨基酸的转运体^[7],其功能不局限于胱氨酸转运体,因此在下文中我们主要讨论 SLC7A11。

2 SLC7A11 的功能

SLC7A11 的功能是导入胱氨酸用于谷胱甘肽的生物合成和保护细胞免受氧化应激诱导的死亡,是细胞赖以生存的重要途径之一。最近的研究发现,SLC7A11 蛋白在调节细胞氧化还原平衡和细胞生存方面是一把双刃剑,一方面 SLC7A11 过表达部分是通过抑制铁死亡而促进肿瘤生长的^[8-10]。然而,新的证据表明,SLC7A11 高表达对于癌细胞而言也要付出高昂的代价——代谢重编程^[11-12]。据

上文所述,癌细胞主要通过胱氨酸/谷氨酸交换转运体 Xc-系统从细胞外环境中摄取胱氨酸,在细胞内通过消耗由葡萄糖-戊糖磷酸途径产生的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)将细胞内的胱氨酸转化为半胱氨酸。因此,SLC7A11 介导的胱氨酸摄取相关的两种“成本”,即谷氨酸排出和 NADPH 消耗用于胱氨酸还原,驱动了 SLC7A11 过表达的癌细胞高度依赖谷氨酰胺和葡萄糖。SLC7A11 在葡萄糖剥夺条件下快速消耗 NADPH,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累和细胞死亡。当 SLC7A11 高表达的细胞暴露于葡萄糖剥夺环境时引发一种新的细胞死亡方式—双硫死亡^[13-14]。这是一种程序化的细胞死亡模式,通过还原-氧化反应和二硫键的形成触发细胞死亡。在二硫化过程中,二硫键起着至关重要的作用,使细胞中的蛋白质发生构象变化,最终导致细胞死亡。

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是头颈部最常见的恶性肿瘤,近年来其发病率在不断上升,在 2020 年约有 90 万新发病例和 50 万人死亡^[15],预计到 2030 年将增长 30%,成为全球的重大负担^[16]。大多数的患者发现时已是癌症晚期,此时药物治疗效果较差,手术治疗则影响患者的言语和吞咽功能,并且大约有 50% 的患者会复发,HNSCC 患者的总体生存率较低^[17]。一个理想的治疗方法是大家目前正在努力探索的方向。有研究报道 SLC7A11 在多种癌症中过表达^[18],如食管鳞状细胞癌、肝细胞癌、胃癌、结直肠癌、胰管腺癌、肺癌、子宫内膜癌、肾透明细胞癌、HNSCC。迄今为止,不断有证据证明 SLC7A11 与肿瘤的发生、增殖、转移、预后、化疗耐药等各个方面密切相关^[19-23],SLC7A11 已经成为抗癌治疗的一个研究重点,这些研究为我们理解癌症的发展开启了新的途径,并且为癌症治疗提供了新的潜在靶点。

3 肿瘤中 SLC7A11 的调控

为了保证 SLC7A11 维持氧化还原稳态的功能,其表达和活性受多种因素的影响,本文将从肿瘤微环境、转录水平调控、翻译后修饰等方面展开叙述。

3.1 肿瘤微环境对 SLC7A11 的影响

肿瘤微环境影响 SLC7A11 的表达,特别是炎症和缺氧。炎症有可能诱导 SLC7A11 的表达使肿瘤细胞更具抗氧化应激能力,例如在一项与肝细胞癌

有关的研究发现白细胞介素 1 β 通过白细胞介素 1 受体 1/细胞外调节激酶蛋白/转录因子特异性蛋白 1 通路上调 SLC7A11 的表达^[19];另一项研究发现在 HNSCC 中 SLC7A11 的表达与白细胞介素 6 水平相关,白细胞介素 6 通过蛋白酪氨酸激酶 2(janus tyrosine kinase 2, JAK2)/信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路转录激活 SLC7A11 表达^[20];在卵巢肿瘤中的研究发现白细胞介素 8 能够以 CXC 趋化因子受体 2 依赖的方式激活内皮细胞核因子 κ B 信号通路,以白细胞介素 8-CXC 趋化因子受体 2/核因子 κ B 轴激活 SLC7A11 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 的表达。但与此同时也有研究发现炎症介质也可抑制 SLC7A11 的表达,例如干扰素 γ 通过增加 JAK-STAT 通路的激活来抑制 SLC7A11 的表达^[24-25]。另一方面,缺氧也是肿瘤微环境的一个重要因素,缺氧可以上调 SLC7A11 的表达,增加胱氨酸的摄入,维持细胞的抗氧化能力,Fan 等^[26]研究发现缺氧通过抑制甲基转移酶 14 引发 SLC7A11 沉默来阻断肝细胞癌的铁死亡;缺氧可诱导缺氧诱导因子 1 α 上调长链非编码 RNA PMAN 表达从而能提高 SLC7A11 mRNA 的稳定性^[27];Ogunrinu 等^[28]发现缺氧导致 ROS 显著增加,但不影响胶质瘤细胞的生长。这可以解释为细胞表面 SLC7A11 的表达增加从而增加谷胱甘肽的利用。

3.2 转录因子对 SLC7A11 的调控

先前的研究表明在氧化应激、氨基酸缺乏等各种应激条件下,SLC7A11 的表达显著上调,有利于细胞恢复氧化还原稳态,在应激条件下继续生存^[12]。激活转录因子(activating transcription factor, ATF)4 和核相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor2, NRF2)是参与 SLC7A11 应激诱导转录的两个主要转录因子。ATF4 是 ATF/环磷腺苷效应元件结合蛋白转录因子家族成员,调节氧化还原稳态、氨基酸代谢和内质网应激,ATF4 在健康细胞中表达较低,但在癌细胞中常较高,在癌细胞中,它通过诱导参与氨基酸代谢和氧化防御的基因,促进细胞存活和肿瘤生长^[29]。应激条件下 ATF4 与基因启动子中的氨基酸反应元件结合,从而促进参与氨基酸代谢和应激反应的基因转录,包括 SLC7A11 的转录。NRF2 是一个主要介导抗氧化反应的转录因子。在正常生理条件下 NRF2 可被 E3 泛素连接酶接头蛋白(kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)泛素化,并通过蛋白酶体途径迅速降解。在

氧化应激情况下 Keap1 介导的 NRF2 降解途径被阻断,NRF2 可以保持稳定,并与抗氧化反应元件结合,诱导多种抗氧化防御基因的转录,包括 SLC7A11。NRF2 通路在各种类型的癌症中经常被激活^[23,30-31],NRF2 的过度激活通过直接结合 SLC7A11 启动子区域,促进食管鳞状细胞癌放射抵抗,降低放射治疗诱导的脂质过氧化水平^[23]。先前的研究发现在癌细胞中 NRF2 和 ATF4 靶点之间存在一些重叠,进一步的研究证实 ATF4 和 NRF2 可以协同控制 SLC7A11 的表达,并在多种代谢应激条件下协同调控 SLC7A11 的转录^[17]。

转录因子也可以负向调控 SLC7A11,主要的转录因子是 p53 和 ATF3。p53 蛋白是一个转录因子,该基因是一个肿瘤抑制因子。p53 通过抑制 SLC7A11 的表达,抑制胱氨酸摄取,并使细胞对铁死亡敏感^[32-33]。p53 缺失可明显导致 SLC7A11 上调,从而增强肿瘤细胞对铁死亡的抗性,抑制铁死亡^[34]。ATF3 是一种常见的应激传感器,是 ATF/环磷腺苷效应元件结合蛋白转录因子家族成员。ATF3 通过与 SLC7A11 启动子结合并以独立于 p53 的方式抑制 SLC7A11 的表达^[35]。丁盐酸对于骨肉瘤的抗肿瘤作用是通过上调 ATF3 表达抑制 SLC7A11 转录,促进了 SLC7A11 的抑制剂 Erastin 诱导铁死亡^[36]。另一项研究进一步揭示 ATF3 可以通过弱化 NRF2 的功能来抑制 SLC7A11^[37]。

3.3 通过表观遗传修饰对 SLC7A11 的转录调控

基因转录的表观遗传调控主要通过基因的相关修饰来实现 DNA 或与 DNA 相关的组蛋白,如 DNA 甲基化,组蛋白乙酰化、甲基化和泛素化^[38]。N6 甲基腺苷修饰作为一种新的表观遗传调控机制,与肿瘤的遗传密切相关^[39-40]。同时,脂肪量和肥胖相关蛋白有可能影响关键癌基因 mRNA 中 N6 甲基腺苷修饰的调控,以及促进肿瘤进展的抑癌基因。一项研究表明,肥胖相关蛋白可以通过独立下调 N6 甲基腺苷的 SLC7A11 来抑制甲状腺癌的发生^[39]。先前的研究表明,肿瘤抑制因子 BRCA1 相关蛋白 1(BRCA1-associated protein 1, BAP1)编码一种核去泛素化酶,以减少染色质上的组蛋白 2A 泛素化(histone 2A ubiquitination, H2Aub)。在最近的一项研究中,全基因组分析发现 SLC7A11 是 BAP1 的一个关键转录靶标。在 SLC7A11 启动子上,BAP1 去泛素化 H2Aub,进而抑制 SLC7A11 的表达^[41]。

研究者们最近发现,黏附分子 CD44v 通过与 SLC7A11 结合形成复合物,从而增加 SLC7A11 的稳

定性,抑制铁细胞凋亡^[42]。CD44v 缺乏会损害 SLC7A11 的稳定性和细胞表面定位,导致细胞内谷胱甘肽的消耗、ROS 的诱导和抑制胃肿瘤发展^[22]。表皮生长因子受体也被证明可以与 SLC7A11 相互作用,因此,表皮生长因子受体可通过调节包括 SLC7A11 促进胶质瘤进展^[21]。总之,这些研究证实了 SLC7A11 可被多种翻译后机制调控,包括蛋白质稳定性、定位和转运蛋白活性的调节。然而,需要更多的研究来进一步探究 SLC7A11 在 HNSCC 中的交互网络,和其他分子之间的相互作用如何影响肿瘤的进展。

4 SLC7A11 在 HNSCC 中的作用研究现状

SLC7A11 是一种肿瘤相关抗原,最近发现其在许多类型癌症包括 HNSCC 中发挥至关重要的角色。这种抗原正常情况下在细胞保护、抗氧化和细胞恒定环境等方面发挥重要作用,帮助细胞抵御氧化应激和免受自由基的损害。但在肿瘤细胞中,SLC7A11 的过量表达可能会导致肿瘤的形成和发展。由于 SLC7A11 可通过参与谷胱甘肽的生物合成而增加抗氧化剂的合成,从而抑制氧化应激引发的凋亡机制,使肿瘤细胞得以生存和增殖。尤其在肿瘤干细胞中频繁过表达的 SLC7A11,帮助肿瘤生长、转移、耐药和逃避细胞凋亡,促进了肿瘤进展。因此,针对 SLC7A11 的抑制剂作为一种可能的治疗方法,通过调整和控制 SLC7A11 的活动,可能有效地抑制 HNSCC 的进展。

4.1 HNSCC 的增殖、迁移、侵袭

近来,研究者们发现 SLC7A11 在 HNSCC 细胞和组织中强烈表达^[43-47],且与 HNSCC 的发展、分化状态具有一定的相关性^[46,48-49]。在一项针对喉鳞状细胞癌 SLC7A11 调控网络的研究中,研究人员发现,环状 RNA0120175 (circular RNA 0120175, circ_0120175) 在喉鳞状细胞癌组织和细胞系中的表达异常增高,且高 circ_0120175 水平与肿瘤的晚期分期、淋巴结转移和较短生存时间有关。circ_0120175 通过影响 miR-330-3p/SLC7A11 信号轴,不仅增强了喉鳞状细胞癌的增殖、迁移和侵袭,还抑制了细胞凋亡^[48]。另一方面,在口腔鳞状细胞癌的研究中,研究者们发现环状 RNA PVT1 通过调控丝裂原活化蛋白激酶信号通路以及 miR-143-3p/SLC7A11 信号轴推进了癌症的发展。同样在口腔鳞状细胞癌组织与细胞中环状 RNA PVT1 对 SLC7A11 表达的上调

加剧了口腔鳞状细胞癌的增殖、迁移和侵袭。相反,当沉默了环状 RNA PVT1 或 SLC7A11 时,上述癌症进展的表现被抑制,同时促进了癌细胞的凋亡^[43]。

4.2 耐药性

在应对肿瘤治疗中的复发和耐药性问题时,研究人员已对其机制展开了大量研究,揭示了 SLC7A11 可能通过抑制肿瘤细胞的铁死亡进而增进耐药性。以舌鳞状细胞癌为例,这是头颈部癌症的一种常见类型,却因为高复发率和抗化疗性质使得患者的生存率持续偏低。目前,顺铂仍为一线治疗方式,然而,大部分患者对其产生了耐药性。最新研究发现,顺铂能显著提升 SLC7A11 的表达,进而提高顺铂的化疗耐药性。但是,一旦抑制了 SLC7A11,舌鳞状细胞癌细胞对顺铂的敏感性则得到提高。这项发现为进一步探讨舌鳞状细胞癌耐药性的分子机制提供了新的思路^[50]。来自于鼻咽癌的研究发现 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染可以激活 p62-Keap1-NRF2 信号通路并上调 SLC7A11 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 的表达,降低鼻咽癌细胞对铁死亡的敏感性,进一步增强化疗耐药性并对肿瘤生长产生推动作用^[45]。

4.3 生物标志物和治疗靶点

面对 HNSCC 患者治疗反应不佳的情况,癌症研究人员正积极寻找新的治疗策略。被誉为“铁死亡”的新型治疗机制因巨大潜力吸引了人们的关注,其中 SLC7A11 被认为是核心药物靶点。SLC7A11 在众多癌症类型中表达异常,可能成为预后评估和新药靶点的重要生物标志物,在 HNSCC 治疗中的研究也正加速开展。研究发现,人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 阳性 HNSCC 患者相比 HPV 阴性患者,SLC7A11 表达较弱,提示 SLC7A11 是 HPV 相关的生物标志物,可能在 HNSCC 治疗中具备潜在关联性。利用胱氨酸诱导铁死亡成为有潜力的新疗法,其中 SLC7A11 是 HPV 阳性 HNSCC 的生物标志物和治疗靶点^[51]。其他研究发现,SLC7A11 在 HNSCC 肿瘤组织中表达强烈,比正常黏膜组织要强。通过研究 SLC7A11 抑制剂 Erastin 与 SLC7A11 过表达细胞的作用关系,研究人员寻求尝试新策略治疗 HNSCC^[44]。Du 等^[52]发现虾青素与电离辐射可联合干预口腔鳞状细胞癌细胞的铁死亡,可能是通过进一步抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 和 SLC7A11 配合抗肿瘤治疗。Okazaki 等^[46]发现 SLC7A11 和谷氨酰胺转运体 (alanine-serine-cysteine transporter 2, ASCT2) 的高表达与 HNSCC 的

未分化状态相关,并随着细胞分化而降低。SLC7A11 抑制剂磺胺吡啶,可以抑制其表达并导致谷胱甘肽合成受损,线粒体代谢增强,导致 ROS 产生,从而引发氧化损伤。此发现为使用谷氨酰胺代谢相关基因作为生物标志物来预测靶向 SLC7A11 治疗对异质性 HNSCC 的疗效建立了理论基础^[46]。另一项研究发现低浓度的紫杉醇和谷胱甘肽过氧化物酶 4 抑制剂都不会导致显著的细胞死亡,然而联合治疗时可诱导显著的细胞死亡。这项研究发现,低浓度的紫杉醇通过上调突变型 p53 的表达,突变型 p53 介导的 SLC7A11 的转录调控可能是关键的决定因素^[53]。一项有关口腔鳞状细胞癌顺铂耐药的研究结果表明鼠尾草酸可能通过诱导铁死亡作用使顺铂耐药细胞对顺铂重新敏感,这涉及到 Nrf2/血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1)/SLC7A11 通路的失活。因此,此研究可能为克服口腔鳞状细胞癌的化疗耐药性提供一种有前途的治疗方法^[54]。先前有关舌癌的研究发现 SLC7A11 的表达与肿瘤晚期和原发肿瘤因子有明显的相关性。然而未发现 SLC7A11 表达与肿瘤细胞增殖、血管生成或存活之间的显著关系^[55]。进一步的研究发现,SLC7A11 过表达与晚期 T 分型、神经浸润和淋巴血管浸润相关,与淋巴结转移及浸润深度相关,可预测口腔鳞状细胞癌患者治疗后的复发和生存期^[49]。在提示 SLC7A11 参与了喉鳞状细胞癌的进展研究中发现,其可为评价喉鳞状细胞癌的总生存期和术后复发提供临床信息,提示 SLC7A11 可能是人类喉鳞状细胞癌诊断和预后的重要生物标志物,靶向 SLC7A11 可能是治疗喉鳞状细胞癌的一种有潜在意义的方法^[56]。在舌鳞状细胞癌的研究中发现 SLC7A11 表达上调,这可能是铁死亡介导的舌鳞状细胞癌治疗的潜在靶点^[47]。

SLC7A11 作为潜在的癌症治疗靶点,具有显著的优势和潜力。它在多种类型的癌症(包括 HNSCC)中都显示出活动异常,暗示着针对 SLC7A11 的治疗策略可能具有广泛的适用性,可覆盖多个癌症类型。通过抑制 SLC7A11,可从多个侧面打击肿瘤,包括生长、迁移、侵袭和耐药性,从而提升治疗的有效性。因此,已经上市、显示有抑制 SLC7A11 活性或具有相似结构部分的药物值得深入研究。这种药物重定位或重标定策略可能节省大量的药物研发时间和成本。然而,SLC7A11 治疗策略同时也面临一些挑战。例如,针对 SLC7A11 的药物可能会影响正常细胞,或导致治疗上的副作用,而

且,研发和测试新的针对 SLC7A11 的药物需要大量的时间和资源投入,且肿瘤可能对新药产生耐药性。此外,即便已上市药物在体外或小鼠模型中显示出良好疗效,其在人体中的疗效和安全性仍需通过临床试验进行验证。虽然 SLC7A11 是一个有前景的治疗靶点,但其可行性和成功性还需要进行更多的研究和实证。

整体来说,这些研究为我们揭秘 HNSCC 的发展过程提供了全新的视角,并且展现出新的可能治疗靶点。基于对 SLC7A11 的初步研究,该领域已经逐渐成为 HNSCC 相关研究中的热门话题。未来的新研究有望揭示更多关于 SLC7A11 在 HNSCC 中的具体作用和机制,并且这些获得的新知识将对我们如何挖掘并应用这些信息以研发更有效性的治疗方法,产生引导和推动作用。

5 总结和展望

在 HNSCC 中,SLC7A11 的过度表达被认为可能增强肿瘤细胞抵抗氧化剂的能力。这显然帮助细胞避免凋亡,使它们能更成功地加速肿瘤的发展。此外,SLC7A11 在 HNSCC 中的过度表达及活性可能关系到 HNSCC 的预后情况,这是因为 SLC7A11 的过度表达可能会增强肿瘤细胞对放疗和化疗的抵抗力,从而对治疗效果产生潜在影响。当然,SLC7A11 与 HNSCC 的精确关系以及其发挥作用的机制,仍需要进一步的研究和明确。理论上,SLC7A11 的表达水平有可能被作为 HNSCC 预后的一个独立指标,这将有助于医生对病情和治疗效果的判断。同时,如果将 SLC7A11 作为一个治疗靶点,那么就有可能开发出针对 HNSCC 的新型治疗策略。这些都显示出深入研究和理解 SLC7A11 对于优化和提升 HNSCC 治疗效果的重要性。

参考文献:

- [1] Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(7): 2291–2298.
- [2] Chio IIC, Tuveson DA. ROS in Cancer: The burning question [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(5): 411–429.
- [3] Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(7): 579–591.
- [4] Pizzagalli MD, Bensimon A, Superti-Furga G. A guide to plasma membrane solute carrier proteins [J]. *FEBS J*, 2020, 288(9):

- 2784 – 2835.
- [5] Sato H, Tamba M, Kuriyama-Matsumura K, et al. Molecular cloning and expression of human xCT, the light chain of amino acid transport system xc- [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2000, 2(4): 665 – 671.
 - [6] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599 – 620.
 - [7] Xia P, Dubrovskaya A. CD98 heavy chain as a prognostic biomarker and target for cancer treatment [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1251100.
 - [8] Guo S, Zhao W, Zhang W, et al. Vitamin D promotes ferroptosis in colorectal cancer stem cells via SLC7A11 downregulation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 1 – 16.
 - [9] Zhang W, Sun Y, Bai L, et al. RBMS1 regulates lung cancer ferroptosis through translational control of SLC7A11 [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(22): e152067.
 - [10] Shen L, Zhang J, Zheng Z, et al. PHGDH inhibits ferroptosis and promotes malignant progression by upregulating SLC7A11 in bladder cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(14): 5459 – 5474.
 - [11] 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.
 - [12] 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.
 - [13] Liu X, Nie L, Zhang Y, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3): 404 – 414.
 - [14] Liu X, Zhuang L, Gan B. Disulfidptosis: disulfide stress-induced cell death [J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 34(4): 327 – 337.
 - [15] 汪李琴, 陈海兵, 龚霄阳, 等. 新辅助抗 PD-1/PD-L1 在可手术切除的头颈部鳞状细胞癌中的疗效及安全性分析与评价 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(3): 23 – 33.
 - [16] Johnson DE, Burtneiss B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 92.
 - [17] Hashim D, Genden E, Posner M, et al. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 744 – 756.
 - [18] Shi ZZ, Tao H, Fan ZW, et al. Prognostic and immunological role of key genes of ferroptosis in pan-cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 748925.
 - [19] He Q, Liu M, Huang W, et al. IL-1 β -induced elevation of solute carrier family 7 member 11 promotes hepatocellular carcinoma metastasis through up-regulating programmed death ligand 1 and colony-stimulating factor [J]. *Hepatology*, 2021, 74(6): 3174 – 3193.
 - [20] Li M, Jin S, Zhang Z, et al. Interleukin-6 facilitates tumor progression by inducing ferroptosis resistance in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2022, 527: 28 – 40.
 - [21] Suina K, Tsuchihashi K, Yamasaki J, et al. Epidermal growth factor receptor promotes glioma progression by regulating xCT and GluN2B-containing N-methyl-D-aspartate-sensitive glutamate receptor signaling [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(12): 3874 – 3882.
 - [22] 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.
 - [23] Feng L, Zhao K, Sun L, et al. SLC7A11 regulated by NRF2 modulates esophageal squamous cell carcinoma radiosensitivity by inhibiting ferroptosis [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 367.
 - [24] Yu X, Zhu D, Luo B, et al. IFN γ enhances ferroptosis by increasing JAK-STAT pathway activation to suppress SLCA711 expression in adrenocortical carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2022, 47(5): 97.
 - [25] Kong R, Wang N, Han W, et al. IFN γ -mediated repression of system xc- drives vulnerability to induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(2): 301 – 314.
 - [26] Fan Z, Yang G, Zhang W, et al. Hypoxia blocks ferroptosis of hepatocellular carcinoma via suppression of METTL14 triggered YTHDF2-dependent silencing of SLC7A11 [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(21): 10197 – 10212.
 - [27] Lin Z, Song J, Gao Y, et al. Hypoxia-induced HIF-1 α /lncRNA-PMAN inhibits ferroptosis by promoting the cytoplasmic translocation of ELAVL1 in peritoneal dissemination from gastric cancer [J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102312.
 - [28] Ogunrinu TA, Sontheimer H. Hypoxia increases the dependence of glioma cells on glutathione [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(48): 37716 – 37724.
 - [29] He F, Zhang P, Liu J, et al. ATF4 suppresses hepatocarcinogenesis by inducing SLC7A11 (xCT) to block stress-related ferroptosis [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 362 – 377.
 - [30] Härkönen J, Pölönen P, Deen AJ, et al. A pan-cancer analysis shows immunoevasive characteristics in NRF2 hyperactive squamous malignancies [J]. *Redox Biol*, 2023, 61: 102644.
 - [31] Chang K, Chen Y, Zhang X. DPP9 stabilizes NRF2 to suppress ferroptosis and induce sorafenib resistance in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(23): 3940 – 3955.
 - [32] Li X, Xiong W, Wang Y, et al. p53 activates the lipoxygenase activity of ALOX15B via inhibiting SLC7A11 to induce ferroptosis in bladder cancer cells [J]. *Lab Invest*, 2023, 103(5): 100058.
 - [33] Zeng C, Lin J, Zhang K, et al. SHARPIN promotes cell proliferation of cholangiocarcinoma and inhibits ferroptosis via p53/SLC7A11/GPX4 signaling [J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(11): 3766 – 3775.
 - [34] Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 57 – 62.
 - [35] Wang L, Liu Y, Du T, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc- [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 27(2): 662 – 675.

- [36] Nie J, Ling Y, Jin M, et al. Butyrate enhances erastin-induced ferroptosis of osteosarcoma cells via regulating ATF3/SLC7A11 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 957: 176009.
- [37] Fu D, Wang C, 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.
- [38] Wang Y, Hu J, Wu S, et al. Targeting epigenetic and posttranslational modifications regulating ferroptosis for the treatment of diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 449.
- [39] Ji FH, Fu XH, Li GQ, et al. FTO prevents thyroid cancer progression by SLC7A11 m6A methylation in a ferroptosis-dependent manner [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 857765.
- [40] Liu L, He J, Sun G, et al. The N6-methyladenosine modification enhances ferroptosis resistance through inhibiting SLC7A11 mRNA deadenylation in hepatoblastoma [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(5): e778.
- [41] 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.
- [42] Liu T, Jiang L, Tavana O, et al. The deubiquitylase OTUB1 mediates ferroptosis via stabilization of SLC7A11 [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(8): 1913–1924.
- [43] Wang S, Li W, Yang L, et al. CircPVT1 facilitates the progression of oral squamous cell carcinoma by regulating miR-143-3p/SLC7A11 axis through MAPK signaling pathway [J]. *Funct Integr Genomics*, 2022, 22(5): 891–903.
- [44] Savic D, Steinbichler TB, Ingruber J, et al. Erk1/2-dependent HNSCC cell susceptibility to erastin-induced ferroptosis [J]. *Cells*, 2023, 12(2): 336.
- [45] Yuan L, Li S, Chen Q, et al. EBV infection-induced GPX4 promotes chemoresistance and tumor progression in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(8): 1513–1527.
- [46] 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.
- [47] Zhu T, Shi L, Yu C, et al. Ferroptosis promotes photodynamic therapy: Supramolecular photosensitizer-inducer nanodrug for enhanced cancer treatment [J]. *Theranostics*, 2019, 9(11): 3293–3307.
- [48] Fan D, Zhu Y. Circ_0120175 promotes laryngeal squamous cell carcinoma development through up-regulating SLC7A11 by sponging miR-330-3p [J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(2): 159–171.
- [49] Lee JR, Roh JL, Lee SM, et al. Overexpression of cysteine-glutamate transporter and CD44 for prediction of recurrence and survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck*, 2018, 40(11): 2340–2346.
- [50] Zhang P, Wang W, Wei Z, et al. xCT expression modulates cisplatin resistance in Tca8113 tongue carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(1): 307–314.
- [51] Hémon A, Louandre C, Lailler C, et al. SLC7A11 as a biomarker and therapeutic target in HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4): 1083–1087.
- [52] Du Y, Shuai Y, Liu Z, et al. Astaxanthin synergizes with ionizing radiation (IR) in oral squamous cell carcinoma (OSCC) [J]. *Mol Biotechnol*, 2023, 66(5): 1220–1228.
- [53] Ye J, Jiang X, Dong Z, et al. Low-concentration PTX And RSL3 inhibits tumor cell growth synergistically by inducing ferroptosis in mutant p53 hypopharyngeal squamous carcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9783–9792.
- [54] Han L, Li L, Wu G. Induction of ferroptosis by carnosic acid-mediated inactivation of Nrf2/HO-1 potentiates cisplatin responsiveness in OSCC cells [J]. *Mol Cell Probes*, 2022, 64: 101821.
- [55] Toyoda M, Kaira K, Ohshima Y, et al. Prognostic significance of amino-acid transporter expression (LAT1, ASCT2, and xCT) in surgically resected tongue cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(10): 2506–2513.
- [56] Ma Z, Zhang H, Lian M, et al. SLC7A11, a component of cysteine/glutamate transporter, is a novel biomarker for the diagnosis and prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 3019–3029.

(收稿日期:2024-06-03)

本文引用格式:于娟,肖清婷,沈世敏,等. SLC7A11 与头颈部鳞状细胞癌的关系[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025, 31(3): 96–102. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524204

Cite this article as: YU Juan, XIAO Qingting, SHEN Shimin, et al. Association of SLC7A11 with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2025, 31(3): 96–102. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524204