

# 半胱氨酸代谢途径调控与肿瘤治疗新策略

解 放, 刘 楠\*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 211198)

**摘要** 肿瘤细胞通过代谢重编程满足其特殊的物质和能量需求。现有肿瘤代谢重编程研究以糖代谢研究为主, 而氨基酸代谢在肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭方面也发挥了重要作用, 是肿瘤能量代谢研究的新兴热点。半胱氨酸是一种生糖氨基酸, 其代谢途径涉及多种酶和产物, 可调节诸如氧化应激、能量代谢和细胞自噬等生理和病理过程。本文从肿瘤细胞中半胱氨酸的外源转运和内源性转化途径、半胱氨酸代谢途径对肿瘤发生发展的多种调控机制以及基于半胱氨酸代谢途径的潜在治疗靶点等方面进行了综述, 为肿瘤临床用药提供理论依据。

**关键词** 代谢重编程; 半胱氨酸; 胱氨酸转运蛋白; 抗肿瘤; 氧化应激

中图分类号 R730.5 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2021)05-0522-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20210502

引用本文 解放, 刘楠. 半胱氨酸代谢途径调控与肿瘤治疗新策略[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(5): 522–528.

Cite this article as: XIE Fang, LIU Nan. Regulation of cysteine metabolism and new strategies for cancer treatment[J]. *J China Pharm Univ*, 2021, 52(5): 522–528.

## Regulation of cysteine metabolism and new strategies for cancer treatment

XIE Fang, LIU Nan\*

School of Life Science & Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

**Abstract** In order to sustain prodigious anabolic needs, tumor cells need metabolic reprogramming that differs from untransformed somatic cells. Besides glucose metabolism in tumor, amino acid metabolism also plays an important role in tumor cell proliferation, migration, and invasion. It is an emerging trend in tumor energy metabolism research. The metabolic pathway of cysteine, a glucose-producing amino acid, involves a variety of enzymes and products, regulating physiological and pathological processes such as oxidative stress, energy metabolism, and autophagy. This article focuses on the exogenous transport and endogenous conversion pathways of cysteine in tumor cells, the various regulatory mechanisms of cysteine metabolism pathways on the occurrence and development of tumors, and the potential therapeutic targets based on cysteine metabolism pathways, which can provide a theoretical basis for clinical use of drugs against tumors.

**Key words** metabolic reprogramming; cysteine; cystine transporters; antitumor; oxidative stress

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2018YFA0902000)

自 1920 年奥托·瓦伯格发现瓦伯格效应, 肿瘤代谢重编程的研究已经超过了一百年。肿瘤代谢重编程是肿瘤发生、发展过程中关键特征之一<sup>[1-2]</sup>。肿瘤细胞的快速增殖需要相应的能量和物质基础, 进而促进肿瘤生长。大量研究表明, 除了糖代

谢异常外, 氨基酸代谢及脂质代谢异常也是肿瘤代谢重编程的重要研究范畴。本文将结合半胱氨酸在肿瘤细胞中的转运方式和代谢途径, 分析半胱氨酸对肿瘤各个阶段的调控机制, 介绍相应的抗肿瘤靶向疗法的最新进展。

## 1 半胱氨酸代谢途径

近年来的研究表明, 谷氨酰胺是潜在的肿瘤生物标志物<sup>[3-4]</sup>, 精氨酸代谢则与肿瘤产生机制有关<sup>[5]</sup>, 针对溶质载体家族 6 成员 14(SLC6A14)的药物  $\alpha$ -甲基色氨酸可用于肿瘤靶向治疗<sup>[6]</sup>。可见特定氨基酸代谢在肿瘤的发生发展、肿瘤微环境和肿瘤免疫治疗等方面发挥重要作用。靶向肿瘤依赖性的氨基酸代谢, 发展新型药物, 可有效抑制肿瘤的生长。半胱氨酸是一种非必需中性氨基酸, 为三羧酸循环提供碳源, 参与合成谷胱甘肽维持氧化还原平衡, 同时其巯基可生成硫化氢促进 ATP 的生成<sup>[7]</sup>。肿瘤细胞自身转硫途径合成的半胱氨酸无法满足其快速增殖的需求, 要通过增加膜上的转运体从胞外摄入胱氨酸。肿瘤细胞中半胱氨酸则主要来源于胱氨酸转运体的转运和内源性转硫途径的合成两部分。

### 1.1 胱氨酸转运蛋白家族

半胱氨酸在肿瘤细胞外主要以胱氨酸(Cys-S-S-Cys)形式存在, 经胱氨酸转运体转运至细胞内, 由于细胞内呈高度还原状态, 胱氨酸被还原成半胱氨酸, 参与合成谷胱甘肽(GSH)、硫化氢(H<sub>2</sub>S)、3-巯基丙酮酸、同型半胱氨酸等有机物, 介导肿瘤的增殖、生长、转移和耐药<sup>[8-9]</sup>。胱氨酸/谷氨酸转运体(System xc<sup>-</sup>)是由轻链 SLC7A11(solute carrier family 7, member 1) 和重链 SLC3A2(solute carrier family 3, member 2) 通过二硫键组成的异二聚体,

在胰腺癌、结直肠癌细胞中高表达。轻链 SLC7A11 属跨膜结构蛋白, N 端和 C 端均位于细胞质内, 其余部分穿梭于细胞膜。重链亚基 SLC3A2 负责维持 System xc<sup>-</sup>的稳定性和膜定位。此外, SLC3A2 还可与其他氨基酸转运蛋白构成多聚体, 如与 SLC7A5 共同组成氨基酸-多胺-有机阳离子转运体, 参与催化甲状腺激素、药物和激素前体的跨膜运输<sup>[10]</sup>, 调控 Hippo 和 mTOR 通路<sup>[11]</sup>。半胱氨酸也可藉由 Na<sup>+</sup>依赖性的丙氨酸-丝氨酸半胱氨酸转运蛋白 SLC1A4、SLC1A5、SLC3A1 和兴奋性氨基酸转运蛋白 SLC1A1 等非特异性转运体进入细胞<sup>[12-13]</sup>, 氨基酸转运蛋白信息见表 1。

免疫组织化学实验显示, 乳腺癌组织中 SLC3A1 表达量为癌旁组织的 1.5 倍, Kaplan-Meier 生存分析发现, SLC3A1 高表达的Ⅲ期患者生存率较低表达的患者减少 20%, 表明 SLC3A1 介导的半胱氨酸摄取促进乳腺癌进展<sup>[14]</sup>。SLC1A1 的 445 位精氨酸突变为色氨酸和 395 位异亮氨酸缺失突变则降低 SLC1A1 对谷氨酸和半胱氨酸的转运效率, 导致二羧酸氨基酸尿症。除这些中性氨基酸之外, SLC1A5 高亲和性地运输 L-谷氨酰胺和 L-天冬酰胺, 有助于维持神经元和神经胶质细胞的谷氨酰胺稳态<sup>[15]</sup>。在敲除 SLC1A5 的舌鳞癌 SCC15 和 UM1 细胞中, 发现细胞摄取谷氨酰胺减少, 裸鼠肿瘤生长受抑制, 说明 SLC1A5 具有良好的抗肿瘤潜力, 可作为口腔鳞状细胞癌的新靶点<sup>[16-17]</sup>。

表 1 胱氨酸转运蛋白列表

基因名	表达蛋白	转运氨基酸	组织/细胞表达
SLC1A1	EAAC1, EAAT3	L-谷氨酸, L-天冬氨酸, L-半胱氨酸	脑(神经元)、肾、肝、心
SLC1A4	ASCT1, SATT	L-丙氨酸, L-丝氨酸, L-半胱氨酸, L-苏氨酸	广泛分布
SLC1A5	ASCT2, AAAT	L-丙氨酸, L-丝氨酸, L-半胱氨酸, L-苏氨酸, L-谷氨酰胺, L-天冬酰胺	肺、骨骼肌、大肠、肾、睾丸、脂肪组织
SLC7A11	xc <sup>-</sup>	L-半胱氨酸, L-谷氨酸	巨噬细胞、视网膜色素细胞、肝、肾、胰腺
SLC3A1	rBAT	L-半胱氨酸(作为伴侣亚基与 SLC7A9 形成二聚体)	肾、小肠、肝、胰腺
SLC3A2	4F2hc	L-半胱氨酸(作为伴侣亚基与 SLC7A5-8 和 SLC7A10-11 形成二聚体)	广泛分布

### 1.2 转硫途径

肿瘤细胞内半胱氨酸的水平不仅依赖于胱氨酸转运蛋白的导入也与内源性转化, 即将甲硫氨酸转化为半胱氨酸的转硫途径密切相关。转硫途径中, 甲硫氨酸经 S-腺苷甲硫氨酸、S-腺苷-L-同型半胱氨酸转化成同型半胱氨酸, 在胱硫醚- $\beta$ -合

酶(cystathione  $\beta$ -synthase, CBS)催化下与丝氨酸缩合生成胱硫醚, 再经胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶(cystathione  $\gamma$ -lyase, CSE)生成半胱氨酸, 生成的半胱氨酸除了用于谷胱甘肽合成, 还可用于含硫分子合成, 经半胱氨酸双加氧酶(cysteine dioxygenase, CDO)、半胱氨酸亚磺酸脱羧酶和次牛磺酸脱氢酶生成牛

磺酸<sup>[18]</sup>,见图1。

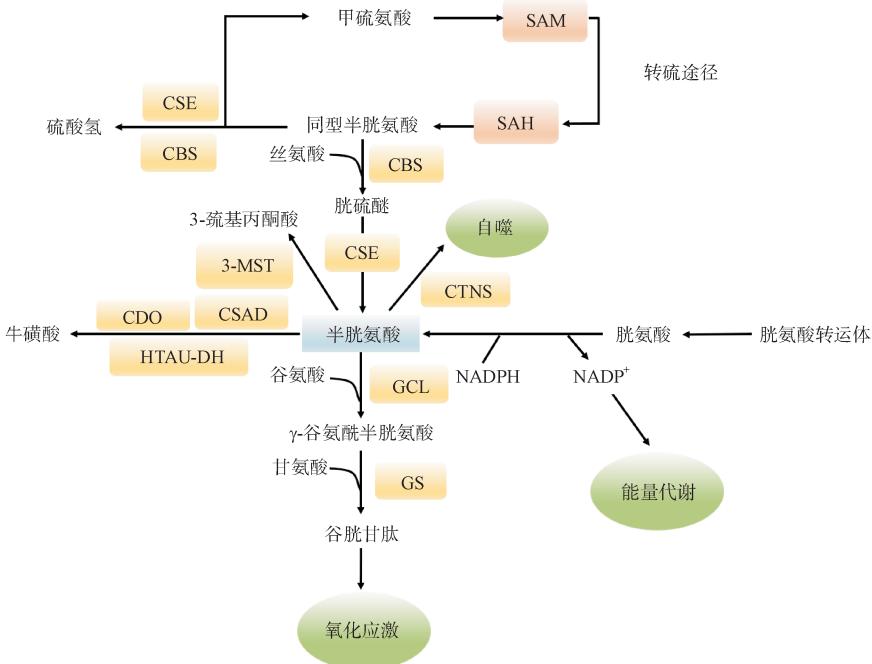


图1 半胱氨酸代谢途径

SAM:S-腺苷甲硫氨酸; SAH:S-腺苷-L-同型半胱氨酸; CBS:胱硫醚-β-合成酶; CSE:胱硫醚-γ-裂解酶; CTNS:溶酶体胱氨酸转运蛋白; 3-MST:3-巯基丙酮酸硫转移酶; CDO:半胱氨酸双加氧酶; CSAD:半胱氨酸亚磺酸脱羧酶; HTAU-DH:次牛磺酸脱氢酶; GCL:谷氨酸-半胱氨酸连接酶; GS:谷胱甘肽合成酶

转硫途径与卵巢癌<sup>[19]</sup>、结肠癌<sup>[20]</sup>的能量代谢、肿瘤血管新生及肿瘤耐药有关。GCN2-ATF4通路可根据细胞内空载的tRNA含量判断氨基酸供应是否充足进而调控下游的转录因子ATF4的转录活性。Zhu等<sup>[21]</sup>通过染色质免疫沉淀发现半胱氨酸饥饿条件下,人恶性黑色素瘤细胞SKMEL30和人胶质母细胞瘤细胞LN229中,ATF4均与CBS和CSE的启动子区域结合;使用CRISPR-Cas9技术敲除ATF4后,半胱氨酸饥饿时SKMEL30细胞中CBS、CSE的表达无明显变化。用半胱氨酸饥饿处理SKMEL30和LN229,CBS、CSE、ATF4表达增加,GCN2磷酸化水平升高,表明在半胱氨酸饥饿下,GCN2-ATF4通路被激活,从而上调CBS、CSE表达,转硫途径占优。

CBS是抑癌因子HNF4α介导的肝癌上皮间质转化抑制的主要效应物。单独敲低半胱氨酸代谢途径酶CBS和CDO1的肝癌细胞HepG2,E-钙黏蛋白CDH1减少但波形蛋白VIM增加,诱导细胞迁移。说明转硫途径显著抑制HepG2的上皮-间质

转化(EMT)和细胞迁移。培养基中回补代谢物牛磺酸、胱硫醚等,细胞迁移受到抑制。推测CBS活性增强后会调节4种主要代谢物(丝氨酸、胱硫醚、同型半胱氨酸和H<sub>2</sub>S)的含量变化,进而影响EMT和相关的耐药性,并最终影响肿瘤的生长和进展<sup>[22]</sup>。然而CBS以及转硫途径调控肿瘤发生发展的作用并没有明确结论,存在两面性。Szabo等<sup>[20]</sup>采用敲低CBS或使用CBS抑制剂氨基羟乙酸AAOA处理人结肠癌细胞HCT116,显著降低HCT116异种移植小鼠体内肿瘤的生长速率和体积,同时,降低肿瘤组织内CD31阳性血管密度血流量,抑制肿瘤血管新生。综上说明与CBS相关的肿瘤发生发展根据肿瘤类型的不同,存在双向性调控。

相较于胱氨酸转运体介导的较单一内源性途径,转硫途径涉及的化合物、酶和副产物众多,在半胱氨酸代谢途径调控中占据了主导地位,研究转硫途径中各类前体、代谢产物、副产物的产生和作用机制具有重要意义。

## 2 半胱氨酸代谢途径在肿瘤发生发展中的调控作用

以半胱氨酸为中心的代谢网络, 涉及多种代谢物和酶参与氧化应激、能量代谢、细胞自噬的调控。研究半胱氨酸代谢调控肿瘤发生发展的机制, 为开发和改进肿瘤诊断工具和肿瘤靶向药物提供了可能性。

### 2.1 半胱氨酸代谢与氧化应激

氧化应激是肿瘤细胞重要的生物学特征之一。肿瘤细胞往往具有较高的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平, 从而造成氧化应激。一定阈值的氧化应激可调节 ROS 参与激活细胞增殖、分化、衰老、转录因子调节等其他调节通路<sup>[23]</sup>, 而在活性氧浓度急速升高等过度应激条件下, ROS 打破细胞内氧化还原平衡, 诱导细胞发生凋亡、坏死<sup>[24]</sup>。因此肿瘤细胞在较高 ROS 水平时, 会激活细胞内抗氧化系统提高 GSH 的产生速率, 以维持胞内的氧化还原状态。

在肿瘤细胞中 ATP 依赖性的谷氨酸-半胱氨酸连接酶 (glutamate-cysteine ligase, GCL) 催化半胱氨酸与谷氨酸结合生成  $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸, 谷胱甘肽合成酶 (glutathione synthase, GS) 催化谷胱甘肽与  $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸结合最终生成谷胱甘肽<sup>[25]</sup>。GCLM 是 GCL 的调节亚基, 基因敲除 GCLM 小鼠的定量代谢组学, 发现 GSH 降低, 谷氨酸和胱氨酸水平升高, 抑制 GSH 的合成可导致活性氧积累, 胃癌细胞死亡<sup>[26]</sup>。ATF3 是 ATF/CREB 转录因子家族成员, 可由 DNA 损伤、氧化应激和细胞损伤诱导激活。研究发现, 在铁死亡激活剂 Erastin 处理的人纤维肉瘤细胞 HT1080 中, ATF3 表达增加, C11-BODIPY 检测的脂质过氧化物水平升高 30%; 敲除 ATF3 后, GSH 水平提高<sup>[27]</sup>, 全基因组芯片序列分析显示, ATF3 以 p53 非依赖性的方式与 SLC7A11 启动子结合, 并抑制 SLC7A11 的转录功能。说明氧化还原相关转录因子 ATF3 通过调控 SLC7A11 进而调节 GSH, 阻断脂质过氧化过程以应对氧化压力。通过阐明肿瘤细胞以调控半胱氨酸转运能力来平衡细胞内氧化还原水平的分子机制, 有望发现氧化应激相关的潜在靶点。

### 2.2 半胱氨酸代谢与能量代谢

肿瘤细胞需要一定浓度的 NADPH 以维持细

胞内能量代谢平衡。与正常细胞类似, 肿瘤细胞的 NADPH 来自于磷酸戊糖途径和柠檬酸-丙酮酸循环, 而脂肪酸、GSH 合成等会消耗 NADPH, 并且在胱氨酸转运进入细胞后, 胱氨酸与消耗 NADPH, 生成 NADP<sup>+</sup> 和半胱氨酸。Liu 等<sup>[28]</sup>发现, 葡萄糖转运蛋白 GLUT 的靶向抑制剂 KL-11743 处理肺鳞癌异种移植小鼠, KL-11743 处理组磷酸戊糖中间体 6-磷酸葡萄糖减少 50%, 高表达 SLC7A11 肿瘤中 NADP<sup>+</sup>/NADPH 比率显著提高, 说明高表达 SLC7A11 的肿瘤对 GLUT 抑制更加敏感。同时, 在肾癌 786-O 细胞中葡萄糖饥饿限制磷酸戊糖途径, 显著提高胱氨酸饥饿敏感的胱氨酸水平,  $\gamma$ -谷氨酰胱氨酸 ( $\gamma$ -glutamylcystine) 等二硫化合物积累, NADP<sup>+</sup>/NADPH 比率增加, 可见胱氨酸和其他二硫化合物的积累、NADPH 耗竭、葡萄糖饥饿等多种原因共同引起肿瘤细胞死亡。说明通过耗竭胱氨酸代谢与能量代谢交点的 NADPH 可以促进肿瘤细胞发生能量紊乱, 进而促进肿瘤死亡。

### 2.3 半胱氨酸代谢与细胞自噬

自噬是细胞在营养压力、低氧应激条件下维持自身稳态的调节机制, 主要通过泛素蛋白酶体和溶酶体两种途径, 降解非必要组分以获得氨基酸等营养物质和能量, 是细胞对抗外界不利环境的自我保护手段。当半胱氨酸缺乏时, 肿瘤细胞可藉由溶酶体途径降解无用的蛋白质而获得半胱氨酸, 通过溶酶体胱氨酸转运蛋白 (cystinosin, CTNS) 将半胱氨酸转出溶酶体<sup>[29-30]</sup>, 以在半胱氨酸缺乏的条件下获得半胱氨酸。半胱胺是一种氨基硫醇类化合物, 最初用于治疗胱氨酸积聚于溶酶体导致的胱氨酸病, 近年因具有可诱导形成自噬降解活性, 而用于肿瘤治疗<sup>[31]</sup>。Fujisawa 等<sup>[32]</sup>发现, 半胱胺可抑制人胰腺癌细胞 MIA PaCa-2 的迁移和侵袭, 胰腺癌荷瘤小鼠给药 250 mg/kg 半胱胺连续 30 d, 肿瘤转移的总重量减少约 90%。Andrzejewska 等<sup>[33]</sup>通过免疫共沉淀和质谱检测发现, CTNS 与 mTORC1 信号通路的 p18, p14 和 Mp1 蛋白质相互作用。免疫荧光显示在回补半胱氨酸后, 敲除 CTNS 的肾外皮细胞中 mTOR 途径仍处于下调状态, 说明 CTNS 在 mTORC1 信号通路中作用于 Rags 的上游。通过对 CTNS 进行干扰, 实现从自噬通路 mTOR 途径的源头调节。

### 3 靶向半胱氨酸代谢途径的肿瘤治疗

抗肿瘤治疗包括放疗、化疗和免疫疗法等,但由于靶向性欠佳以及耐药等问题,如何延长肿瘤

患者生存期并提高生存质量已成为亟待解决的临床难题。半胱氨酸代谢的多种酶和代谢物是潜在的治疗靶点,研究半胱氨酸代谢途径为肿瘤治疗和新药研发提供重要方向(表2)。

表2 靶向半胱氨酸代谢的肿瘤治疗

治疗手段	靶 点	机 制	肿瘤类型
金精三羧酸	CSE	结合CSE活性位点,耗竭胱氨酸	结直肠癌
RSL3、ML162、ML120	GPX4	与GPX4共价结合	头颈鳞癌
CAR-T疗法	CD8 <sup>+</sup> T细胞	激活CD8 <sup>+</sup> T细胞释放IFN $\gamma$	人纤维肉瘤、黑色素瘤
索拉非尼、柳氮磺吡啶	System xc <sup>-</sup>	抑制胱氨酸摄取,耗竭GSH	前列腺癌、肝癌
兰吡立松	System xc <sup>-</sup>	抑制胱氨酸摄取,耗竭GSH	Ras突变型肿瘤

#### 3.1 靶向CSE的肿瘤治疗

CSE是转硫途径生成半胱氨酸的关键酶,在肿瘤细胞增殖、迁移、远端转移方面发挥重要作用。Youness等<sup>[34]</sup>对80位乳腺癌患者活检组织进行了qPCR分析,显示乳腺癌组织中CSE的mRNA含量是同一患者正常乳腺组织的4倍,且高肿瘤增殖指数(Ki-67)中的CSE水平也相应增加。金精三羧酸选择性结合CSE活性位点的Arg和Tyr残基,抑制其活性。Wang等<sup>[35]</sup>对肿瘤基因组数据库(The Cancer Genome Atlas, TCGA)的469份前列腺癌样本和50份正常组织样本进行生物信息学分析,CSE在前列腺癌组织中呈高表达水平,8年随访的生存曲线表明,高表达CSE的患者生存率低于低表达组,低表达组生存期延长了20个月。胰腺癌和低度神经胶质瘤患者中也发现同样规律。敲低CSE的前列腺癌细胞PC3,IL-1 $\beta$ 减少,说明CSE通过抑制NF- $\kappa$ B-IL-1 $\beta$ 介导的信号通路抑制侵袭。敲低CSE的PC3细胞原位移植到裸鼠上,60 d肿瘤体积约为未敲除组50%,主动脉淋巴结转移发生率为40%,仅是未敲除组一半。虽然在不同肿瘤中都高表达,是一种潜在的肿瘤治疗靶点,但针对CSE的抑制剂及治疗方法尚处于实验室研究阶段。

#### 3.2 靶向GPX4的肿瘤治疗

谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是含硒的磷脂过氧化酶,通过将脂质氢过氧化物还原为脂质醇,维持胞内的还原状态,保护细胞免受脂质过氧化引起的铁死亡。最新研究发现,疱疹病毒HSV-1感染的小鼠GPX4通过抑制细胞膜脂质过氧化激活cGAS-STING通路,GPX4失活则导致脂质过氧化产生,使得STING第88位

半胱氨酸发生羰基化,抑制STING棕榈酰化和由内质网向高尔基体的转位<sup>[36]</sup>。双敲除GPX4和KRAS的胰腺癌小鼠肿瘤转移至肝和肺,转移率为50%,而对照组转移率为20%。敲除GPX4小鼠血清中DNA氧化损伤产物8-OHG增加,免疫荧光显示胰腺癌小鼠组织中cGAS与DNA结合启动STING依赖性反应,从而促进巨噬细胞浸润和活化<sup>[37-38]</sup>。

烷化剂RSL3和ML162都是GPX4抑制剂,通过活化的烷基氯与催化中心的硒代半胱氨酸残基共价结合。RSL3可以诱导顺铂耐药头颈癌HN3细胞发生内质网应激,通过PERK-ATF4-SESN2途径表达p62,细胞对化疗药物敏感性增加,敲低GPX4显著提高了RSL3耐药的HN3细胞对RSL3的敏感性<sup>[39]</sup>。ML162则使乳腺癌细胞GPX4活力降低50%。肿瘤内给药每周50 mg/kg处理MDA-MB-231原位乳腺癌小鼠2周,肿瘤重量较对照组减半<sup>[40]</sup>。但是这些烷化剂的药代动力学性质不佳,稳定性差,ML210则是一种新型抑制剂,需在细胞内转化为 $\alpha$ -硝基酮肟JKE-1674,JKE-1674发生脱水反应生成不稳定的呋喃杂环,开环异构化生成选择性结合GPX4硒代半胱氨酸残基的腈氧亲电体。与其他选择性和稳定性较差的GPX4抑制剂不同的是,LC-MS监测小鼠经口给予ML210后24 h内血浆稳定性高达99%,全基因组CRISPR文库筛选证明ML210具有更高的选择性<sup>[41]</sup>。可见针对GPX4及其药物筛选的研究将是未来新药研发的重点之一。

#### 3.3 靶向System xc<sup>-</sup>的肿瘤治疗

System xc<sup>-</sup>属于异二聚氨基酸转运蛋白家族,

由轻链 SLC7A11 和重链 SLC3A2 组成, 负责将外源的胱氨酸转运进入细胞, 将细胞内等比例的谷氨酸转运至细胞外。近年研究发现 System xc<sup>-</sup> 在非小细胞肺癌、口腔癌、前列腺癌、恶性神经胶质瘤等肿瘤中高表达, 与肿瘤的增殖、侵袭、转移和耐药密切相关<sup>[42]</sup>。

免疫疗法包括免疫检查点的抑制剂与过继细胞疗法(CAR-T), 在肿瘤免疫中得到广泛应用, 已成为肿瘤治疗的支柱之一<sup>[43-44]</sup>。抗 CTLA4 的免疫治疗激活 CD8<sup>+</sup> T 释放 IFN $\gamma$ , 放疗和 IFN $\gamma$  联合治疗通过 ATM 和 STAT1 信号协同抑制从而下调 System xc<sup>-</sup> 的表达, 大大减少人纤维肉瘤细胞中胱氨酸的摄取<sup>[45]</sup>。Wang 等<sup>[46]</sup>发现, 使用 PD-L1 抗体治疗黑色素瘤小鼠, 激活的 CD8<sup>+</sup> T 细胞通过 IFN $\gamma$  驱动脂质过氧化, 从而造成脂质过氧化物在肿瘤细胞中积累, 抑制 System xc<sup>-</sup> 的表达使肿瘤细胞发生铁死亡。除免疫疗法外, 临床使用索拉非尼、柳氮磺吡啶、兰吡立松靶向 System xc<sup>-</sup> 治疗前列腺癌、肝癌等疾病已见成效<sup>[47]</sup>。这提示靶向 System xc<sup>-</sup> 的肿瘤治疗可以与免疫治疗联用, 多类型药物之间互为补充, 增强靶向肿瘤细胞的精准程度。目前针对以 System xc<sup>-</sup> 为靶点的肿瘤免疫治疗研究相对较少, 针对 System xc<sup>-</sup> 的免疫应答进行深入的理论研究, 有望为未来肿瘤研究提供新的方向。

#### 4 总结与展望

半胱氨酸是一种生物体内常见的氨基酸, 在氧化应激、能量代谢、细胞铁死亡、细胞自噬方面发挥着重要作用。包含多种代谢产物和副产物的半胱氨酸代谢途径促进或抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭, 为肿瘤研究提供了新的方向。通过调控半胱氨酸代谢网络中的代谢物和酶, 从而实现对肿瘤病理活动的调节, 以此进行基础理论研究发现潜在的药物靶点, 具有广阔前景和临床意义。

#### References

- [1] Oresta B, Pozzi C, Braga D, et al. Mitochondrial metabolic reprogramming controls the induction of immunogenic cell death and efficacy of chemotherapy in bladder cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2021, **13**(575): eaba6110.
- [2] Xia L, Oyang L, Lin J, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response [J]. *Mol Cancer*, 2021, **20**(1): 28.
- [3] Ekici S, Risk BB, Neill SG, et al. Characterization of dysregulated glutamine metabolism in human glioma tissue with <sup>1</sup>H NMR [J]. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 20435.
- [4] Salamanca-Cardona L, Shah H, Poot AJ, et al. *In vivo* imaging of glutamine metabolism to the oncometabolite 2-hydroxyglutarate in IDH1/2 mutant tumors [J]. *Cell Metab*, 2017, **26**(6): 830-841.e3.
- [5] Fultang L, Gamble LD, Gneo L, et al. Macrophage-derived IL1 $\beta$  and TNF $\alpha$  regulate arginine metabolism in neuroblastoma [J]. *Cancer Res*, 2019, **79**(3): 611-624.
- [6] Coothankandaswamy V, Cao S, Xu Y, et al. Amino acid transporter SLC6A14 is a novel and effective drug target for pancreatic cancer [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, **173**(23): 3292-3306.
- [7] Murphy B, Bhattacharya R, Mukherjee P. Hydrogen sulfide signaling in mitochondria and disease [J]. *FASEB J*, 2019, **33**(12): 13098-13125.
- [8] Bonifácio VDB, Pereira SA, Serpa J, et al. Cysteine metabolic circuitries: druggable targets in cancer [J]. *Br J Cancer*, 2021, **124**(5): 862-879.
- [9] Okuno S, Sato H, Kuriyama-Matsumura K, et al. Role of cystine transport in intracellular glutathione level and cisplatin resistance in human ovarian cancer cell lines [J]. *Br J Cancer*, 2003, **88**(6): 951-956.
- [10] Yan R, Zhao X, Lei J, et al. Structure of the human LAT1-4F2hc heteromeric amino acid transporter complex [J]. *Nature*, 2019, **568**(7750): 127-130.
- [11] Hansen CG, Ng YLD, Lam WLM, et al. The Hippo pathway effectors YAP and TAZ promote cell growth by modulating amino acid signaling to mTORC1 [J]. *Cell Res*, 2015, **25**(12): 1299-1313.
- [12] Bailey CG, Ryan RM, Thoeng AD, et al. Loss-of-function mutations in the glutamate transporter SLC1A1 cause human dicarboxylic aminoaciduria [J]. *J Clin Invest*, 2011, **121**(1): 446-453.
- [13] Kaplan E, Zubedat S, Radzishevsky I, et al. ASCT1 (Slc1a4) transporter is a physiologic regulator of brain d-serine and neurodevelopment [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, **115**(38): 9628-9633.
- [14] Jiang Y, Cao Y, Wang Y, et al. Cysteine transporter SLC3A1 promotes breast cancer tumorigenesis [J]. *Theranostics*, 2017, **7**(4): 1036-1046.
- [15] Gliddon CM, Shao Z, LeMaistre JL, et al. Cellular distribution of the neutral amino acid transporter subtype ASCT2 in mouse brain [J]. *J Neurochem*, 2009, **108**(2): 372-383.
- [16] Luo Y, Li W, Ling Z, et al. ASCT2 overexpression is associated with poor survival of OSCC patients and ASCT2 knockdown inhibited growth of glutamine-addicted OSCC cells [J]. *Cancer Med*, 2020, **9**(10): 3489-3499.
- [17] Yoo HC, Park SJ, Nam M, et al. A variant of SLC1A5 is a mitochondrial glutamine transporter for metabolic reprogramming in

- cancer cells[J]. *Cell Metab*, 2020, **31**(2):267-283.
- [18] Sbodio JI, Snyder SH, Paul BD. Regulators of the transsulfuration pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, **176**(4):583-593.
- [19] Bhattacharyya S, Saha S, Giri K, et al. Cystathionine beta-synthase (CBS) contributes to advanced ovarian cancer progression and drug resistance[J]. *PLoS One*, 2013, **8**(11):e79167.
- [20] Szabo C, Coletta C, Chao C, et al. Tumor-derived hydrogen sulfide, produced by cystathionine-β-synthase, stimulates bioenergetics, cell proliferation, and angiogenesis in colon cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, **110**(30):12474-12479.
- [21] Zhu J, Berisa M, Schwörer S, et al. Transsulfuration activity can support cell growth upon extracellular cysteine limitation [J]. *Cell Metab*, 2019, **30**(5):865-876.
- [22] Xu Q, Li YY, Gao X, et al. HNF4α regulates sulfur amino acid metabolism and confers sensitivity to methionine restriction in liver cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, **11**(1):3978.
- [23] Angelova PR, Abramov AY. Functional role of mitochondrial reactive oxygen species in physiology[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, **100**:81-85.
- [24] Hong H, Wu H, Chen J, et al. Cytotoxicity induced by iodinated haloacetamides via ROS accumulation and apoptosis in HepG-2 cells[J]. *Environ Pollut*, 2018, **242**(Pt A):191-197.
- [25] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death *Nexus* linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, **171**(2):273-285.
- [26] Harris IS, Treloar AE, Inoue S, et al. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression[J]. *Cancer Cell*, 2015, **27**(2):211-222.
- [27] Wang L, Liu Y, Du T, et al. ATF<sub>3</sub> promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc[J]. *Cell Death Differ*, 2020, **27**(2):662-675.
- [28] Liu X, Olszewski K, Zhang Y, 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.
- [29] Machuca-Gayet I, Quinaux T, Bertholet-Thomas A, et al. Bone disease in nephropathic cystinosis: beyond renal osteodystrophy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(9):3109.
- [30] Paul BD, Sbodio JI, Snyder SH. Cysteine metabolism in neuronal redox homeostasis[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, **39**(5):513-524.
- [31] Wan XM, Zheng F, Zhang L, et al. Autophagy-mediated chemosensitization by cysteamine in cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2011, **129**(5):1087-1095.
- [32] Fujisawa T, Rubin B, Suzuki A, et al. Cysteamine suppresses invasion, metastasis and prolongs survival by inhibiting matrix metalloproteinases in a mouse model of human pancreatic cancer[J]. *PLoS One*, 2012, **7**(4):e34437.
- [33] Andrzejewska Z, Nevo N, Thomas L, et al. Cystinosin is a component of the vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase-ragulator-rag complex controlling mammalian target of rapamycin complex 1 signaling [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, **27**(6):1678-1688.
- [34] Youness RA, Gad AZ, Samber K, et al. Targeting hydrogen sulfide signaling in breast cancer [J]. *J Adv Res*, 2021, **27**:177-190.
- [35] Wang YH, Huang JT, Chen WL, et al. Dysregulation of cystathione γ-lyase promotes prostate cancer progression and metastasis[J]. *EMBO Rep*, 2019, **20**(10):e45986.
- [36] Jia M, Qin D, Zhao C, et al. Redox homeostasis maintained by GPX4 facilitates STING activation[J]. *Nat Immunol*, 2020, **21**(7):727-735.
- [37] Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald KA. DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, **20**(11):657-674.
- [38] Dai E, Han L, Liu J, et al. Ferroptotic damage promotes pancreatic tumorigenesis through a TMEM173/STING-dependent DNA sensor pathway[J]. *Nat Commun*, 2020, **11**(1):6339.
- [39] Shin D, Kim EH, Lee J, et al. Nrf2 inhibition reverses resistance to GPX4 inhibitor-induced ferroptosis in head and neck cancer[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, **129**:454-462.
- [40] Bi J, Yang S, Li L, et al. Metadherin enhances vulnerability of cancer cells to ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, **10**(10):682.
- [41] Eaton JK, Furst L, Ruberto RA, et al. Selective covalent targeting of GPX4 using masked nitrile-oxide electrophiles[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, **16**(5):497-506.
- [42] Robert SM, Buckingham SC, Campbell SL, et al. SLC7A11 expression is associated with seizures and predicts poor survival in patients with malignant glioma[J]. *Sci Transl Med*, 2015, **7**(289):289ra86.
- [43] Chen WT, Liu J. Advances in research on immune checkpoint and its inhibitors in glioma[J]. *J China Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2021, **52**(1):104-112.
- [44] Tian JP, Zhang J, Zhou JP, et al. Advances in small molecule inhibitors of PD-1/PD-L1 immune checkpoint pathway [J]. *J China Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2019, **50**(1):1-10.
- [45] Lang X, Green MD, Wang W, et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis via synergistic repression of SLC7A11 [J]. *Cancer Discov*, 2019, **9**(12):1673-1685.
- [46] Wang W, Green M, Choi JE, et al. CD8<sup>+</sup> T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2019, **569**(7755):270-274.
- [47] Su Y, Zhao B, Zhou L, et al. Ferroptosis, a novel pharmacological mechanism of anti-cancer drugs [J]. *Cancer Lett*, 2020, **483**:127-136.