

DOI: 10.13376/j.cblls/2022031

文章编号: 1004-0374(2022)03-0261-07

# 溶质转运体在消化系统肿瘤中的研究进展

林佳莉<sup>#</sup>, 李洁<sup>#</sup>, 袁继行<sup>\*</sup>

(海军军医大学基础医学院医学遗传学教研室, 上海 200433)

**摘要:** 溶质转运体 (solute carriers, SLCs) 超家族是生物丰度位列第二的人体膜转运蛋白, 仅次于 G 蛋白偶联受体。它不仅在生理条件下介导分子或离子转运进而调节细胞功能, 在病理条件下, 特别是在消化系统肿瘤中也发挥重要作用, 因而具有作为药物和基因治疗靶标的潜力。该文旨在对 SLCs 超家族在消化系统肿瘤中的研究进展作简要介绍, 内容主要包括 SLCs 超家族分子概述, 在各型消化系统肿瘤中的表达、作用和机制研究, SLCs 超家族分子作为药物和基因治疗靶标的方案和 SLCs 超家族研究工作未来发展方向。对溶质转运体的研究可以为新药开发提供理论指导, 为人类的 SLCs 蛋白缺陷相关疾病的诊断和治疗开辟新路径。

**关键词:** 溶质转运体; 肿瘤; 表达; 生物学功能; 靶向治疗

**中图分类号:** Q51; R735 **文献标志码:** A

## Research progress of solute carriers in digestive tumors

LIN Jia-Li<sup>#</sup>, LI Jie<sup>#</sup>, YUAN Ji-Hang<sup>\*</sup>

(Department of Medical Genetics, College of Basic Medical Sciences,  
Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**Abstract:** Solute carriers (SLCs) superfamily is the second most abundant human membrane transport protein and only second to G-protein coupled receptor. Not only can they mediate molecular or ionic transport and regulate cellular function under the physiological conditions, but also they play a vital role in digestive tumors in pathological conditions. Consequently, they have potential as targets for drug and gene therapies. This paper aims to make a brief introduction to the research progress of SLCs in digestive tumors, including the sketch of SLCs, their expression, roles and mechanisms in digestive tumors, their potential as targets for drug and gene therapies and their prospect in the field of research. All of the content can provide the theoretical instruction for related studies of new drugs and offer plans of diagnosis and treatment against SLCs deficiency associated diseases.

**Key words:** solute carrier family; tumor; expression; biological functions; targeted therapy

### 1 SLCs超家族分子概述

人类溶质转运载体 (solute carriers, SLCs) 超家族包括 400 多种不同的转运蛋白, 根据它们的序列同源性及转运功能差异, 可分为 65 个家族。按照转运底物的不同, 可分为有机阳离子转运蛋白、有机阴离子转运蛋白、有机阳离子/肉碱转运蛋白、有机阳离子转运多肽等; 根据底物转运方向, 又可以分为单向转运蛋白、交换转运蛋白、同向转运蛋白<sup>[1]</sup>。SLCs 命名规则起初是根据序列同源性进行分类<sup>[2]</sup>, 序列同源的转运载体家族对底物的亲和力

相似, 转运驱动力也相似。SLCs 亚细胞分布广泛, 除可分布于细胞膜外, 还可分布在细胞核膜、内质网、线粒体、溶酶体、高尔基体和过氧化物酶体等细胞器<sup>[3]</sup>。SLCs 依靠电化学梯度或离子梯度转运各种各样的底物, 介导各种营养物质和代谢产物的

收稿日期: 2021-11-04; 修回日期: 2021-12-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(92059111、81972738);

上海市青年科技启明星计划(18QA1405100)

\*通信作者: E-mail: jihangyuan@smmu.edu.cn

<sup>#</sup>共同第一作者

跨生物膜转运,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(图1)<sup>[4]</sup>。转基因动物模型研究证明 SLCs 家族成员在维持机体生理活动中发挥重要作用,如营养供给、代谢转化、能量稳态、组织发育、氧化应激、宿主防御和神经调节等<sup>[5]</sup>。此外,人类基因组学研究显示 SLCs 分子与多种疾病的发生发展密切相关,包括肿瘤、代谢性疾病、心血管疾病、免疫系统和神经功能障碍等<sup>[5]</sup>。

## 2 SLCs超家族分子在消化系统肿瘤中的表达情况

SLCs 分子在全身不同器官和组织中广泛表达,但表达丰度不同,主要在重要器官的上皮中表达,如肝、肠、肾和具有屏障功能的器官(大脑、睾丸、胎盘等)<sup>[4]</sup>。SLCs 超家族分子能够促进营养物质的摄取和代谢产物外排,与肿瘤的发生发展密切相关<sup>[6]</sup>,同时在消化系统肿瘤中呈现不同程度的差异表达。

Holmström 等<sup>[7]</sup>在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 组织中发现, SLC11A2 和 SLC40A1 的 mRNA 水平显著升高; SLC11A2 是铁离子摄入蛋白, SLC40A1 是铁离子输出蛋白,提示与 HCC 中铁离子更快的转运有关。Boult 等<sup>[8]</sup>在食管腺癌中发现, SLC11A2 过表达,并且其高表达和食管癌的转移成正相关。Lauriola 等<sup>[9]</sup>发现在结肠癌患者

血清中, SLC26A3 表达明显升高,提示其具有作为结肠癌生物标记物的潜力。Ueno 等<sup>[10]</sup>研究 SLCs 超家族成员的表达与胃癌的相关性,发现胃癌组织和细胞中 *SLC5A8* 启动子呈现超甲基化,从而沉默 *SLC5A8* 的表达。本课题组的研究发现 SLC38A4 在胎肝中低表达、成体肝脏中高表达、肝癌细胞中表达下调,在小鼠肝转移模型形成的高肝转移能力细胞系中的表达量更低<sup>[11]</sup>。Zhang 等<sup>[12]</sup>发现 SLC34A2 的过表达预示了胃癌患者的不良预后和肿瘤复发。Jung 等<sup>[13]</sup>发现 SLC22A18 的表达在结肠直肠癌中下调,与患者的预后呈负相关。相反, Mohelnikova-Duchonova 等<sup>[14]</sup>发现 SLC22A18 在胰腺癌中表达上调。上述结果表明不同 SLCs 超家族分子在不同肿瘤中呈现复杂的表达情况及临床意义。表 1 总结了溶质转运体在消化系统肿瘤中的表达情况。

## 3 SLCs超家族分子在消化系统肿瘤中的作用和机制

### 3.1 金属离子转运体

金属离子转运体介导金属离子的细胞内流入和流出过程,调节金属离子浓度对于维护细胞功能具有重要的意义,特别是在肿瘤中,负责转运金属营养素的转运蛋白数量缺乏常常导致代谢失衡。例如,  $Mg^{2+}$  作为细胞中丰度第二的阳离子,是机体各式各样酶的辅助因子和生化反应催化剂<sup>[36]</sup>。当  $Mg^{2+}$  稳

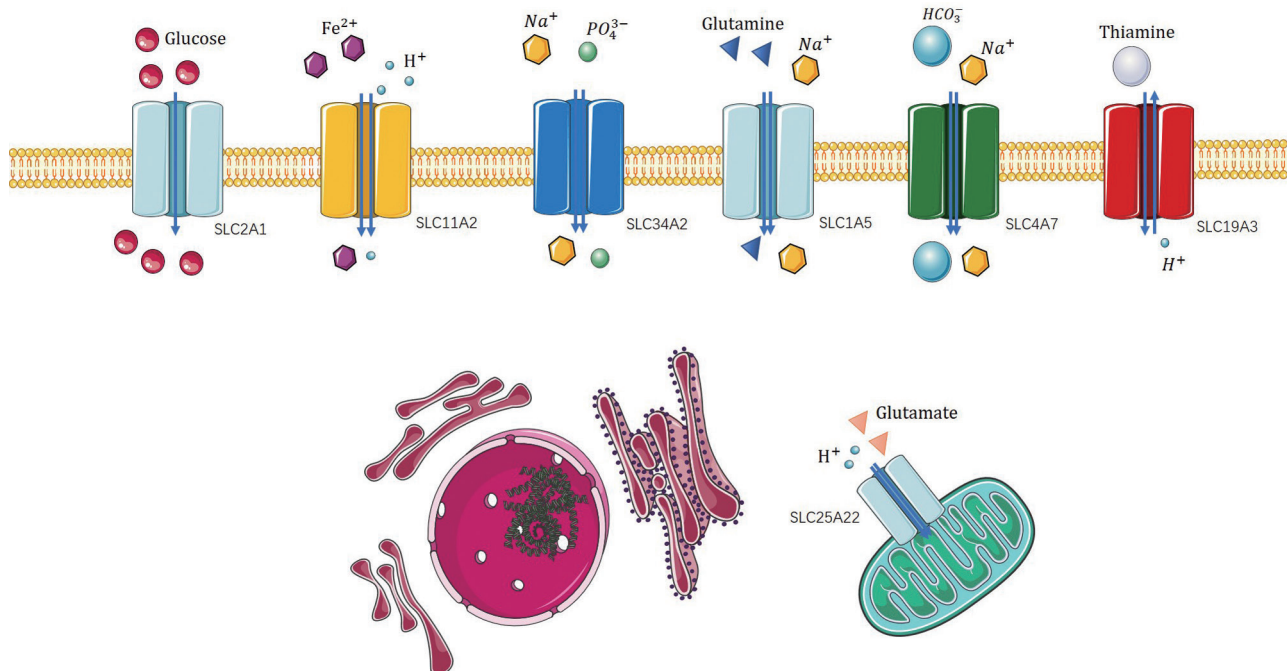


图1 溶质转运体介导的物质转运<sup>[4]</sup>

表1 溶质转运体在消化系统肿瘤中的表达情况

肿瘤类型	溶质转运体亚型	差异表达情况	参考文献
肝癌	SLC2A1	高表达	[15]
	SLC7A5	高表达	[16]
	SLC11A2	高表达	[17]
	SLC29A2	高表达	[18]
	SLC34A2	高表达	[19]
	SLC38A1	高表达	[16]
结直肠癌	SLC39A6	高表达	[20]
	SLC2A1	高表达	[21]
	SLC5A8	低表达	[22]
	SLC11A2	高表达	[23]
	SLC22A18	低表达	[13]
	SLC25A22	高表达	[24]
	SLC26A2	低表达	[23]
	SLC34A2	高表达	[25]
胃癌	SLC2A1	高表达	[26]
	SLC5A8	低表达	[10]
	SLC22A7	高表达	[27]
	SLC19A3	低表达	[28]
	SLC34A2	高表达	[29]
胰腺癌	SLC1A5	高表达	[30]
	SLC4A7	高表达	[31]
	SLC5A8	低表达	[32]
	SLC6A14	高表达	[33]
	SLC7A11	高表达	[34]
	SLC22A18	高表达	[14]
	SLC39A4	高表达	[35]

态失衡时, 消化系统恶性肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭等肿瘤生物学行为会发生相应改变<sup>[37-38]</sup>。

金属离子浓度变化引起的代谢通路改变通常与许多细胞的癌变相关, 包括肝癌、结直肠癌、胰腺癌等。Li等<sup>[17]</sup>在研究肝癌细胞中铁元素代谢时发现, 肝癌组织中转铁蛋白 SLC11A2 的表达情况与肝癌细胞缺氧期间的缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 稳定程度成正相关, 在氧气充足条件下 HIF-1 $\alpha$  沉默, 同时 SLC11A2 未检测到。Brookes等<sup>[23]</sup>发现, 在结直肠癌细胞系 Caco-2 和 SW480 中转铁蛋白 SLC11A2 上调, 引发细胞内铁过量及 E-钙黏蛋白低表达, 最终促进癌细胞增殖和转移。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是肿瘤细胞分泌的一种信号蛋白, 可刺激新血管的产生, 与肿瘤转移和不良预后有关。SLC39A4 是在人类胰腺癌细胞中过表达的锌离子转运蛋白, 研究发现它通过上调胰腺癌细胞系中的 VEGF、神经纤维蛋白 1 (neuropilin-1, NRP-1)、基质金属蛋白

酶 (matrix metalloproteinase, MMP), 促进胰腺癌的生长、血管生长、转移<sup>[35]</sup>。锌离子转运蛋白 SLC39A6 通过上调 SNAIL 的表达和下调 E-钙黏蛋白的表达, 促进 HCC 细胞迁移和侵袭<sup>[20]</sup>。

### 3.2 钠偶联的离子转运体

钠偶联的离子转运体的转运底物包括碳酸盐、磷酸盐、短链脂肪酸等, 在转运底物的同时需要钠离子的共转运。钠偶联的离子转运体对肿瘤细胞的增殖、转移、肿瘤微环境等起着重要的调节作用。

Ramirez等<sup>[31]</sup>发现 SLC4A7 作为碳酸氢盐转运蛋白在 RAS 突变的胰腺癌中会诱导胞饮作用以支持肿瘤生长。Li等<sup>[19]</sup>发现钠偶联的磷酸盐协同转运蛋白 SLC34A2 在 HCC 细胞中表达上调, 敲低 SLC34A2 显著抑制 HCC 细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮-间质转化, 这与敲低 SLC34A2 抑制 PI3K/Akt 通路的激活有关。Zhang等<sup>[12]</sup>报道 SLC34A2 预示了胃癌的不良预后和肿瘤复发, 其在胃癌中的过表达可以激活致癌途径 Ras/Raf/ERK, 诱导胃癌的耐药性和复发。SLC5A8 是单羧酸盐及短链脂肪酸的钠偶联转运蛋白, 在结肠癌细胞中表达下调, 被认为是一种潜在的肿瘤抑制因子<sup>[39]</sup>。短链脂肪酸, 如丁酸盐、丙酸盐和醋酸盐等通过结肠中细菌发酵膳食纤维产生, 除常见的扩散机制以外, 以 SLC5A8 为代表的载体蛋白介导的转运方式是短链脂肪酸进入结肠上皮的重要途径<sup>[40]</sup>。Gupta等<sup>[41]</sup>发现肿瘤抑制因子 SLC5A8 能够介导丁酸酯集中地进入结肠上皮细胞发挥黏膜免疫功能, 从而减少小鼠低纤维摄入引发结肠癌的风险。

### 3.3 氨基酸转运体

氨基酸转运体是膜结合转运蛋白, 通常介导氨基酸进出细胞或者细胞器的转运, 它的生理功能包括神经传导、酸碱平衡、细胞内能量代谢以及合成代谢和分解代谢反应等。氨基酸转运蛋白失调通常会导致细胞的代谢重编程, 被认为是诱发肿瘤的关键机制之一<sup>[42]</sup>。目前, 限制或阻断癌细胞对于氨基酸的摄取已成为肿瘤治疗的研究热点<sup>[43]</sup>。

在消化系统肿瘤中, 已经发现 SLC1A5 是一种 Na<sup>+</sup> 依赖中性氨基酸协同转运蛋白, 主要功能是将谷氨酰胺和其他中性氨基酸转运到细胞内。现有资料表明, SLC1A5 在结直肠癌、肝癌等消化系统肿瘤中大量表达, 可通过特异性地转运谷氨酰胺等癌细胞所需的重要营养物质继而使癌细胞发生代谢重编程, 促进肿瘤恶化, 这种重新编程的途径会促进 ATP 产生、癌细胞迅速生长, 因而已被选为特异性

的抗癌药物靶标<sup>[44-46]</sup>。Park等<sup>[16]</sup>报道了氨基酸转运蛋白 SLC38A1 和 SLC7A5 可能介导 HCC 中 YAP/TAZ 诱导的氨基酸代谢。SLC38A1 和 SLC7A5 的表达与 HCC 患者的生存呈负相关,这与 SLC38A1/SLC7A5 诱导的氨基酸摄取有关,且被摄取的氨基酸通过激活 mTORC1 通路调节癌细胞的蛋白质合成、葡萄糖和脂质代谢以及癌细胞自噬,从而刺激肝癌细胞的增殖<sup>[16,47]</sup>。Kaira等<sup>[30]</sup>研究了 97 例手术切除标本,显示胰腺癌中 SLC1A5 蛋白的表达明显高于良性病变组,敲低 SLC1A5 抑制肿瘤生长,而过表达 SLC1A5 可恢复肿瘤细胞生长,证实 SLC1A5 在胰腺肿瘤生长中发挥关键作用。SLC1A5 过表达会促进谷氨酰胺诱导的 ATP 产生和谷胱甘肽合成,使得胰腺癌细胞对化疗药物吉西他滨产生抗性<sup>[44]</sup>。Coothankandaswamy等<sup>[33]</sup>证明用  $\alpha$ -甲基色氨酸阻断 SLC6A14 可诱导胰腺癌细胞的氨基酸饥饿,抑制 mTORC1 信号通路,使胰腺癌细胞的体内外增殖受限。SLC25A22 编码线粒体谷氨酸转运蛋白,在许多 KRAS 突变的结直肠癌组织中的表达水平高于非肿瘤结肠组织<sup>[24]</sup>; SLC25A22 在人类结直肠癌中的表达量与患者的生存期成反比,体外实验表明该转运体通过促进细胞合成天门冬氨酸活化 MAPK 信号通路,减少氧化应激,增强 KRAS 突变型结肠癌细胞的增殖能力和转移能力。本课题组的研究发现中性氨基酸转运蛋白 SLC38A4 在肝癌组织中低表达,其通过增加 AXIN1 蛋白稳定性抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,下调 MYC 的表达和上调 HMGCS2 的表达,在肝癌中发挥着抑癌作用<sup>[11]</sup>。

### 3.4 糖类转运体

糖类转运体的底物主要包括葡萄糖、果糖等,这类可溶性糖通常在细胞中作为碳骨架、渗透物、信号分子、瞬时能量的储存来源以及运输分子<sup>[48]</sup>。过量糖类物质摄入通常与非酒精性脂肪肝、糖尿病、肥胖症、肿瘤等疾病相关<sup>[49-52]</sup>。其中,大多数实体肿瘤细胞主要依赖有氧糖酵解产生能量来适应其异质微环境,这种现象称为 Warburg 效应,其近年来被认为是肿瘤的重要标志<sup>[53]</sup>。此外,果糖代谢过程与葡萄糖代谢过程有许多相同的酶和中间体<sup>[54]</sup>,可以通过改变细胞代谢、增加活性氧、DNA 损伤和炎症<sup>[55]</sup>等途径促进 Warburg 效应<sup>[56]</sup>。

SLC2A1 是一个经典葡萄糖转运蛋白,被认为与许多人类实体瘤发生发展相关,包括胃癌<sup>[26]</sup>、肝癌<sup>[15]</sup>、胰腺癌<sup>[57]</sup>等。Yan等<sup>[58]</sup>发现在胃癌患者中 SLC2A1 表达上调,SLC2A1 表达量与肿瘤浸润程

度和临床分期显著相关,其过表达可以促进体外胃癌细胞的增殖和转移,并且能够增强体内肿瘤生长,这可能与 SLC2A1 促进胃癌细胞的葡萄糖利用有关,但是目前对于其具体的信号转导机制尚不完全清楚。miR-148b 通过靶向抑制 SLC2A1 抑制糖酵解,从而成为胃癌治疗的潜在药理靶标<sup>[59]</sup>。

### 3.5 维生素及其辅因子转运体

维生素是机体必需微量营养素,作为机体数百种酶合成和作用时的辅助因子,这些酶具有能量代谢、DNA 和蛋白质合成等关键功能。维生素作为参与维持碳水化合物代谢的关键辅助因子,在细胞质、线粒体和过氧化物酶体内的细胞代谢过程中也发挥重要作用<sup>[60]</sup>。

维生素 C 即抗坏血酸,参与基因表达的表观遗传调控,如 DNA 甲基化、组蛋白去甲基化等,同时也在细胞缺氧过程中发挥作用,因而与肿瘤发生发展密切相关,细胞的维生素 C 摄取主要由 SLC2 (葡萄糖转运体)和 SLC23 (钠依赖性维生素 C 转运体)介导<sup>[61-62]</sup>。维生素 C 及其辅因子转运体能够介导维生素 C 及其辅因子的运输,继而通过调节表观遗传、细胞对缺氧的反应等发挥抗癌作用<sup>[63]</sup>。Ng等<sup>[28]</sup>发现,维生素 B1 转运蛋白 SLC19A3 的编码基因 SLC19A3 可发生 DNA 甲基化,并且泄漏到血浆中去,是胃癌患者血液样本中可检测的生物标志物,其水平可用于区分胃癌和健康受试者。因此,这种潜在的生物标志物可能成为肿瘤筛查和预后的指标。

此外,与消化系统肿瘤相关的溶质转运体的底物还有核苷、核苷酸等。例如,核苷转运蛋白 SLC29A2 在肝癌组织样品中表达上调,其上调与 STAT3 介导的通路激活有关;敲除 SLC29A2 可显著抑制 HCC 细胞的体外增殖能力,抑制小鼠异种移植肿瘤的形成<sup>[18]</sup>。Shimakata等<sup>[27]</sup>发现,表达甲胎蛋白的胃癌患者核苷酸转运蛋白 SLC22A7 的表达增高,促进对化疗药物吉西他滨和氟嘧啶的摄取,这表明 SLC22A7 具有克服表达甲胎蛋白的胃癌的化疗耐药的作用。

## 4 溶质转运体与消化系统肿瘤的靶向治疗

人类基因组学研究已经确定,SLCs 超家族转运蛋白的编码基因在多种疾病(如肿瘤、代谢性疾病、心血管疾病、免疫性疾病和神经功能障碍)中都是易感基因或致病基因<sup>[5]</sup>,超过 100 种 SLCs 超家族转运体结构异常或功能障碍和一系列疾病的发

生发展密切相关。一些肿瘤必须将营养物质转运到细胞中以促进其生长和存活, 因此抑制或激活 SLCs 超家族转运蛋白的功能是一种潜在的治疗策略<sup>[64]</sup>。此外, 某些 SLCs 超家族转运蛋白还具有将药物递送至肿瘤细胞的能力, 这表明它们可作为提高化学疗法敏感性和克服耐药性的新靶标<sup>[65]</sup>。

目前, 对于溶质转运体相关疾病的治疗策略主要包括 SLCs 抑制剂、SLCs 激活剂、基因治疗等<sup>[4]</sup>。尽管目前对于 SLCs 分子相关抑制剂的临床研究火热, 但是却鲜有 SLCs 分子激活剂的研究<sup>[66]</sup>。近年来, 随着 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术的发明和应用, 不仅构建出许多 SLCs 基因敲除动物模型来高效地筛选疾病相关的基因座, 还通过对 SLCs 进行基因编辑寻找治愈疾病的希望<sup>[67]</sup>。

## 5 展望

近几十年, 随着大量溶质转运载体功能研究的深入, SLCs 已成为药物研究靶点的热点, 其主要优势在于无需跨越任何细胞屏障即可轻松获得, 并且能够降低药物脱靶效应<sup>[68-69]</sup>。重视 SLCs 分子的内源性生理作用对于研究疾病发生机制也至关重要。相关的代谢组学分析表明 SLCs 的遗传变异与多种常见疾病有关, 其中包括肥胖、糖尿病、慢性肾病、慢性肝病等<sup>[70]</sup>。此外, 此类转运蛋白还在消除环境自然毒素、人造毒素等方面发挥重要作用, 如重金属<sup>[71-72]</sup>、马兜铃酸<sup>[73]</sup>等。

但是, 溶质转运体研究仍然存在许多挑战亟待解决。科学研究揭示溶质转运体有望成为调节免疫细胞代谢表型的极佳靶点, 但目前对于转运蛋白的内源性底物研究仍然存在大量空白, 因此难以准确表征在免疫中的功能<sup>[74]</sup>。尽管目前超过 90% 的药物靶标的结构已经保存在蛋白质数据库中, 但是大多数 SLCs 转运蛋白缺乏合适的方法得到结晶继而进行结构表征, 这制约了计算机辅助药物开发相关工作的开展<sup>[4]</sup>。因此, 对转运蛋白三维结构的研究与在功能水平上对其进行临床相关试验同等重要。另外, 尚未在基因缺陷动物模型中验证许多未知的人类疾病相关的 SLCs 风险基因座, 它们的功能未知、底物未知, 部分原因是不同的哺乳动物物种中靶基因的表达不同<sup>[5]</sup>。

虽然溶质转运体研究存在重重障碍需要克服, 但是此类转运蛋白抑制剂和激活剂的开发有着巨大的应用价值。靶向腺苷三磷酸盒转运蛋白 (ATP-binding cassette transport protein, ABC) 的相关数据表

明靶向 SLCs 超家族转运蛋白指日可待<sup>[75]</sup>, 借助高通量筛选技术和计算方法可以发现新型抑制剂和激活剂, 以达到治疗疾病的目的。目前在人类基因组已知的与肿瘤相关的溶质转运蛋白中, 仍然有许多未知性质需要进一步深入研究, 如它们在器官和组织中的表达和定位、亚细胞定位、内源性底物等。相信随着对溶质转运载体了解的不断深入, 与之相关的许多重大疾病的不良预后最终会得到一定程度的改善, 甚至消除。

## [参 考 文 献]

- [1] Fairweather SJ, Shah N, Brer S. Heteromeric solute carriers: function, structure, pathology and pharmacology. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 21: 13-127
- [2] Schweikhard ES, Ziegler CM. Amino acid secondary transporters: toward a common transport mechanism. *Curr Top Membr*, 2012, 70: 1-28
- [3] Li Q, Zhou T, Wu F, et al. Subcellular drug distribution: mechanisms and roles in drug efficacy, toxicity, resistance, and targeted delivery. *Drug Metab Rev*, 2018, 50: 430-47
- [4] Lin L, Yee SW, Kim RB, et al. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14: 543-60
- [5] Zhang Y, Zhang Y, Sun K, et al. The SLC transporter in nutrient and metabolic sensing, regulation, and drug development. *J M Cell Biol*, 2019, 11: 1-13
- [6] Xie J, Zhu XY, Liu LM, et al. Solute carrier transporters: potential targets for digestive system neoplasms. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 153-66
- [7] Holmström P, Gåfväls M, Eriksson LC, et al. Expression of iron regulatory genes in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Liver Int*, 2006, 26: 976-85
- [8] Boulton J, Roberts K, Brookes MJ, et al. Overexpression of cellular iron import proteins is associated with malignant progression of esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 379-87
- [9] Lauriola M, Ugolini G, Rosati G, et al. Identification by a Digital Gene Expression Displayer (DGED) and test by RT-PCR analysis of new mRNA candidate markers for colorectal cancer in peripheral blood. *Int J Oncol*, 2010, 37: 519-25
- [10] Ueno M, Toyota M, Akino K, et al. Aberrant methylation and histone deacetylation associated with silencing of SLC5A8 in gastric cancer. *Tumour Biol*, 2004, 25: 134-40
- [11] Li J, Li MH, Wang TT, et al. SLC38A4 functions as a tumour suppressor in hepatocellular carcinoma through modulating Wnt/ $\beta$ -catenin/MYC/HMGCS2 axis. *Br J Cancer*, 2021, 125: 865-76
- [12] Zhang JX, Xu Y, Gao Y, et al. Decreased expression of miR-939 contributes to chemoresistance and metastasis of gastric cancer via dysregulation of SLC34A2 and Raf/MEK/ERK pathway. *Mol Cancer*, 2017, 16: 18
- [13] Jung Y, Jun Y, Lee HY, et al. Characterization of SLC22A18 as a tumor suppressor and novel biomarker in colorectal

- cancer. *Oncotarget*, 2015, 6: 25368-80
- [14] Mohelnikova-Duchonova B, Brynychova V, Hlavac V, et al. The association between the expression of solute carrier transporters and the prognosis of pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72: 669-82
- [15] Amann T, Maegdefrau U, Hartmann A, et al. GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis. *Am J Pathol*, 2009, 174: 1544-52
- [16] Park YY, Sohn BH, Johnson RL, et al. Yes-associated protein 1 and transcriptional coactivator with PDZ-binding motif activate the mammalian target of rapamycin complex 1 pathway by regulating amino acid transporters in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2016, 63: 159-72
- [17] Li Z, Lai Z, Ya K, et al. Correlation between the expression of divalent metal transporter 1 and the content of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxic HepG2 cells. *J Cell Mol Med*, 2008, 12: 569-79
- [18] Chen CF, Hsu EC, Lin KT, et al. Overlapping high-resolution copy number alterations in cancer genomes identified putative cancer genes in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010, 52: 1690-701
- [19] Li Y, Chen X, Lu H. Knockdown of SLC34A2 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion. *Oncol Res*, 2016, 24: 511-9
- [20] Lian J, Jing Y, Dong Q, et al. miR-192, a prognostic indicator, targets the SLC39A6/SNAIL pathway to reduce tumor metastasis in human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2016, 7: 2672-83
- [21] de Wit M, Jimenez CR, Carvalho B, et al. Cell surface proteomics identifies glucose transporter type 1 and prion protein as candidate biomarkers for colorectal adenoma-to-carcinoma progression. *Gut*, 2012, 61: 855-64
- [22] Li H, Myeroff L, Smiraglia D, et al. SLC5A8, a sodium transporter, is a tumor suppressor gene silenced by methylation in human colon aberrant crypt foci and cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 8412-7
- [23] Brookes MJ, Hughes S, Turner FE, et al. Modulation of iron transport proteins in human colorectal carcinogenesis. *Gut*, 2006, 55: 1449-60
- [24] Wong CC, Qian Y, Li X, et al. SLC25A22 promotes proliferation and survival of colorectal cancer cells with KRAS mutations and xenograft tumor progression in mice via intracellular synthesis of aspartate. *Gastroenterology*, 2016, 151: 945-60.e6
- [25] Yang Y, Wu J, Yu X, et al. SLC34A2 promotes cancer proliferation and cell cycle progression by targeting TMPRSS3 in colorectal cancer. *Pathol Res Pract*, 2022, 229: 153706
- [26] Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, et al. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer*, 2001, 92: 634-41
- [27] Shimakata T, Kamoshida S, Kawamura J, et al. Immunohistochemical expression profiles of solute carrier transporters in alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Histopathology*, 2016, 69: 812-21
- [28] Ng EK, Leung CP, Shin VY, et al. Quantitative analysis and diagnostic significance of methylated SLC19A3 DNA in the plasma of breast and gastric cancer patients. *PLoS One*, 2011, 6: e22233
- [29] Zhang L, Guo X, Zhang L, et al. SLC34A2 regulates miR-25-Gsk3 $\beta$  signaling pathway to affect tumor progression in gastric cancer stem cell-like cells. *Mol Carcinog*, 2018, 57: 440-50
- [30] Kaira K, Sunose Y, Arakawa K, et al. Clinicopathological significance of ASC amino acid transporter-2 expression in pancreatic ductal carcinoma. *Histopathology*, 2015, 66: 234-43
- [31] Ramirez C, Hauser AD, Vucic EA, et al. Plasma membrane V-ATPase controls oncogenic RAS-induced macropinocytosis. *Nature*, 2019, 576: 477-81
- [32] Park JY, Helm JF, Zheng W, et al. Silencing of the candidate tumor suppressor gene solute carrier family 5 member 8 (SLC5A8) in human pancreatic cancer. *Pancreas*, 2008, 36: e32-9
- [33] Coothankandaswamy V, Cao S, Xu Y, et al. Amino acid transporter SLC6A14 is a novel and effective drug target for pancreatic cancer. *Br J Pharmacol*, 2016, 173: 3292-306
- [34] Chang EY, Chang YC, Shun CT, et al. Inhibition of prostaglandin reductase 2, a putative oncogene overexpressed in human pancreatic adenocarcinoma, induces oxidative stress-mediated cell death involving xCT and CTH gene expressions through 15-Keto-PGE2. *PLoS One*, 2016, 11: e0147390
- [35] Zhang Y, Chen C, Yao Q, et al. ZIP4 upregulates the expression of neuropilin-1, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteases in pancreatic cancer cell lines and xenografts. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9: 236-42
- [36] de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*, 2015, 95: 1-46
- [37] Auwerx J, Rybarczyk P, Kischel P, et al. Mg<sup>2+</sup> transporters in digestive cancers. *Nutrients*, 2021, 13: 210
- [38] Trapani V, Wolf FI. Dysregulation of Mg<sup>2+</sup> homeostasis contributes to acquisition of cancer hallmarks. *Cell Calcium*, 2019, 83: 102078
- [39] Zhang Y, Bao YL, Yang MT, et al. Activin A induces SLC5A8 expression through the Smad3 signaling pathway in human colon cancer RKO cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42: 1964-72
- [40] Sivaprakasam S, Bhutia YD, Yang S, et al. Short-chain fatty acid transporters: role in colonic homeostasis. *Compr Physiol*, 2017, 8: 299-314
- [41] Gupta N, Martin PM, Prasad PD, et al. SLC5A8 (SMCT1)-mediated transport of butyrate forms the basis for the tumor suppressive function of the transporter. *Life Sci*, 2006, 78: 2419-25
- [42] Kandasamy P, Gyimesi G, Kanai Y, et al. Amino acid transporters revisited: new views in health and disease. *Trends Biochem Sci*, 2018, 43: 752-89
- [43] Broer S. Amino acid transporters as targets for cancer

- therapy: why, where, when, and how. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 6156
- [44] Yoo HC, Park SJ, Nam M, et al. A variant of SLC1A5 is a mitochondrial glutamine transporter for metabolic reprogramming in cancer cells. *Cell Metab*, 2020, 31: 267-83.e12
- [45] Liu Y, Zhao T, Li Z, et al. The role of ASCT2 in cancer: a review. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837: 81-7
- [46] Scalise M, Pochini L, Galluccio M, et al. Glutamine transporters as pharmacological targets: from function to drug design. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15: 207-19
- [47] Lu X, Paliogiannis P, Calvisi DF, et al. Role of the mammalian target of rapamycin pathway in liver cancer: from molecular genetics to targeted therapies. *Hepatology*, 2021, 73 Suppl 1: 49-61
- [48] Chen LQ, Cheung LS, Feng L, et al. Transport of sugars. *Annu Rev Biochem*, 2015, 84: 865-94
- [49] Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, et al. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest*, 2018, 128: 545-55
- [50] Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2018, 68: 1063-75
- [51] Liao WC, Tu YK, Wu MS, et al. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ*, 2015, 350: g7371
- [52] Han H, Zhang T, Jin Z, et al. Blood glucose concentration and risk of liver cancer: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget*, 2017, 8: 50164-73
- [53] Abdel-Wahab AF, Mahmoud W, Al-Harizy RM. Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: prospective of anti-glycolytic cancer therapy. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104511
- [54] Krause N, Wegner A. Fructose metabolism in cancer. *Cells*, 2020, 9: 2635
- [55] Liu H, Heaney AP. Refined fructose and cancer. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15: 1049-59
- [56] Nakagawa T, Lanaspa MA, Millan IS, et al. Fructose contributes to the Warburg effect for cancer growth. *Cancer Metab*, 2020, 8: 16
- [57] Cheng Y, Wang K, Geng L, et al. Identification of candidate diagnostic and prognostic biomarkers for pancreatic carcinoma. *EBioMedicine*, 2019, 40: 382-93
- [58] Yan S, Wang Y, Chen M, et al. Deregulated SLC2A1 promotes tumor cell proliferation and metastasis in gastric cancer. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 16144-57
- [59] Ding X, Liu J, Liu T, et al. miR-148b inhibits glycolysis in gastric cancer through targeting SLC2A1. *Cancer Med*, 2017, 6: 1301-10
- [60] Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Baide-Mairena H, et al. Genetic defects of thiamine transport and metabolism: a review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42: 581-97
- [61] Linowiecka K, Foksinski M, Brozyna AA. Vitamin C transporters and their implications in carcinogenesis. *Nutrients*, 2020, 12: 3869
- [62] Wohlrab C, Phillips E, Dachs GU. Vitamin C transporters in cancer: current understanding and gaps in knowledge. *Front Oncol*, 2017, 7: 74
- [63] Reang J, Sharma PC, Thakur VK, et al. Understanding the therapeutic potential of ascorbic acid in the battle to overcome cancer. *Biomolecules*, 2021, 11: 1130
- [64] El-Gebali S, Bentz S, Hediger MA, et al. Solute carriers (SLCs) in cancer. *Mol Aspects Med*, 2013, 34: 719-34
- [65] Andreucci E, Ruzzolini J, Peppicelli S, et al. The carbonic anhydrase IX inhibitor SLC-0111 sensitises cancer cells to conventional chemotherapy. *J Enzyme Inhib Chem*, 2019, 34: 117-23
- [66] Rives ML, Javitch JA, Wickenden AD. Potentiating SLC transporter activity: emerging drug discovery opportunities. *Biochem Pharmacol*, 2017, 135: 1-11
- [67] Ma X, Shang X, Qin X, et al. Characterization of organic anion transporting polypeptide 1b2 knockout rats generated by CRISPR/Cas9: a novel model for drug transport and hyperbilirubinemia disease. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10: 850-60
- [68] Wu Z, Xu J, Liang C, et al. Emerging roles of the solute carrier family in pancreatic cancer. *Clin Transl Med*, 2021, 11: e356
- [69] Nyquist MD, Prasad B, Mostaghel EA. Harnessing solute carrier transporters for precision oncology. *Molecules*, 2017, 22: 539
- [70] Nigam SK. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14: 29-44
- [71] Torres AM, Dnyanmote AV, Bush KT, et al. Deletion of multispecific organic anion transporter Oat1/Slc22a6 protects against mercury-induced kidney injury. *J Biol Chem*, 2011, 286: 26391-5
- [72] Engström K, Ameer S, Bernaudat L, et al. Polymorphisms in genes encoding potential mercury transporters and urine mercury concentrations in populations exposed to mercury vapor from gold mining. *Environ Health Perspect*, 2013, 121: 85-91
- [73] Bakhya N, Arlt VM, Bahn A, et al. Molecular evidence for an involvement of organic anion transporters (OATs) in aristolochic acid nephropathy. *Toxicology*, 2009, 264: 74-9
- [74] Song W, Li D, Tao L, et al. Solute carrier transporters: the metabolic gatekeepers of immune cells. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10: 61-78
- [75] Stefan SM. Multi-target ABC transporter modulators: what next and where to go. *Future Med Chem*, 2019, 11: 2353-58