

DOI: 10.13376/j.cbls/2022089

文章编号: 1004-0374(2022)07-0815-06

SLC7A11在胰腺癌中的研究进展

李青芸^{1,2#}, 刘晓雯^{1,2#}, 向凤怡^{1,2}, 王栎清^{1,2*}, 谭潇^{1,2*}

(1 三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 宜昌 433002; 2 三峡大学医学院, 宜昌 433002)

摘要: 胰腺癌是发病隐匿且恶性程度极高的消化系统肿瘤, 尽管目前的治疗策略取得了较大的进展, 但胰腺癌的转移、复发、耐药仍是患者预后不良的主要原因。因此, 寻找特异性分子靶标是当下胰腺癌治疗的关键性任务。溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11/xCT) 为一种氨基酸转运蛋白, 通过介导胱氨酸摄取促进谷胱甘肽的合成, 保护细胞免受氧化应激的损伤, 在抑制氧化反应和维持氧化应激条件下的细胞存活中发挥关键作用。最近研究发现, SLC7A11 在胰腺癌中高表达, 与胰腺癌的生长、转移、侵袭、耐药以及治疗密切相关, 是胰腺癌新的潜在治疗靶点。该文重点介绍了 SLC7A11 在胰腺癌中的功能以及作为治疗靶点的最新研究进展, 为胰腺癌的诊断和靶向治疗提供新的思路。

关键词: SLC7A11; xCT; 胰腺癌; 靶向治疗

中图分类号: R735.9 **文献标志码:** A

Research progress of SLC7A11 in pancreatic cancer

LI Qing-Yun^{1,2#}, LIU Xiao-Wen^{1,2#}, XIANG Feng-Yi^{1,2}, WANG Yue-Qing^{1,2*}, TAN Xiao^{1,2*}

(1 Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, Yichang 443003, China; 2 Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

Abstract: Pancreatic cancer is an insidious and highly malignant tumor of the digestive system. Although the current treatment strategies have made great progress, the metastasis, recurrence, and drug resistance of pancreatic cancer are still the primary reasons for the poor prognosis of patients. Therefore, identifying specific molecular targets is a key task in the treatment of pancreatic cancer. Solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11/xCT) is an amino acid transporter that promotes the synthesis of glutathione by mediating cystine uptake and protects cells from oxidative stress. SLC7A11 plays an important role in inhibiting oxidative reactions and maintaining cell survival under oxidative stress. SLC7A11, recently identified as a potential therapeutic target for pancreatic cancer, is overexpressed in pancreatic cancer. In addition, it is closely associated with the growth, metastasis, invasion, drug resistance. This review focuses on the function of SLC7A11 in pancreatic cancer and the latest research progress as a therapeutic target providing new option for the diagnosis and targeted therapy of pancreatic cancer.

Key words: SLC7A11; xCT; pancreatic cancer; targeted therapy

胰腺癌是一种致命的恶性肿瘤, 最新的统计数据^[1]显示, 其五年生存率不足 10%, 是全球癌症相关死亡的第七大原因^[1]。临床上治疗胰腺癌的主要方式有放疗、化疗以及手术治疗, 但由于胰腺癌的症状表现并不明显以及缺乏早期诊断的准确方法, 许多患者在首诊时已确定为晚期或已出现了转移。因此, 仅有 15%~20% 的胰腺癌患者符合手术切除条件。此外, 晚期的胰腺癌患者对放化疗极不敏

感^[2]。目前, 靶向胰腺癌的治疗方式有靶向相关通路的小分子抑制剂、单克隆抗体以及免疫疗法, 但这些方式大部分都存在脱靶效应、耐药以及免疫逃

收稿日期: 2021-12-13; 修回日期: 2022-01-25

基金项目: 湖北省教育厅科研计划重点项目(D20191203)

*通信作者: E-mail: xiao-tan@ctgu.edu.cn (谭潇);

wangyueqing@ctgu.edu.cn (王栎清)

#共同第一作者

逸等问题^[3]。因此,探索胰腺癌发生发展的分子机制以及寻找新的分子靶标迫在眉睫。

溶质载体家族7成员11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11/xCT) 是溶质载体家族成员之一,其通过介导胱氨酸摄取促进谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的合成,保护细胞免受氧化应激损伤,在抑制氧化反应和维持氧化应激条件下的细胞存活中发挥关键作用。有研究表明,SLC7A11参与了胰腺癌细胞死亡、增殖、转移、侵袭等多重生物学过程^[4],并发挥了重要作用。本文总结了SLC7A11在胰腺癌中的作用,并尝试揭示其在胰腺癌治疗中的潜在应用价值。

1 SLC7A11的概述

SLC7A11 基因位于4号染色体长臂2区8带至3区2带上,是溶质转运第7家族的第11个成员。SLC7A11 基因编码的SLC7A11 蛋白是12次跨膜蛋白,其作为轻链亚基,与重链亚基溶质载体家族3成员2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2, 也称为CD98或4F2hc) 组成胱氨酸/谷氨酸反转运体(Xc⁻系统)。SLC3A2 作为其伴侣蛋白,主要用于维持SLC7A11 蛋白的稳定性并调节SLC7A11 向质膜的运输。Xc⁻转运系统以1:1的比例将细胞内谷氨酸与细胞外胱氨酸交换。胞外的胱氨酸进入胞内后,被还原成半胱氨酸,用于合成内源性抗氧化剂GSH。SLC7A11 对胱氨酸和谷氨酸具有高度特异性,主要功能为维持Xc⁻系统的转运活性,并通过调节胞内GSH的含量来维持细胞的氧化还原平衡和调节细胞铁死亡(图1),对细胞的正常生长至关重要^[5-6]。此外,下调SLC7A11 可通过耗竭细胞内GSH来抑制细胞生长和诱导肿瘤细胞凋亡^[7]。有研究表明,SLC7A11 在多种恶性肿瘤中过表达,与乳腺癌、卵巢癌、肝癌和胰腺癌等多种恶性肿瘤的生长和转移密切相关^[8],是肿瘤预后的重要指标和潜在的治疗靶点。

2 SLC7A11与胰腺癌的关系

2.1 SLC7A11促进胰腺癌细胞增殖

SLC7A11 在27种癌症中的25种中都出现了表达上调(例如肝细胞癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌),并且在胰腺癌的大多数细胞系(例如PANC-1、BxPC-3、AsPC-1以及MIA PaCa-2等)中表达上调($p < 0.05$),与胰腺癌的生长、转移以及预后密切相关,已被证明是治疗胰腺癌的潜在靶点^[9-10]。因此,

探究SLC7A11 在胰腺癌发生发展中的作用及其潜在的机制具有重要的临床价值。

癌细胞具备无限增殖的能力,而细胞恶性增殖会导致NADH:NAD⁺的比例升高,使细胞内氧化还原失衡,从而增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产率,促使细胞出现氧化应激^[11]。研究表明,在胰腺癌中高表达的SLC7A11 可通过维持细胞内高水平的GSH来抵消因细胞恶性增殖导致的氧化应激,在胰腺癌的恶性增殖中发挥了重要的作用^[12]。Zhu等^[13]研究发现,过表达SLC7A11 可显著促进胰腺癌细胞PANC-1和BxPC-3的增殖;miR-139-5p是由miR-139前体产生的一种常见类型的成熟miRNA,已被发现在各种癌症中低表达(例如肝癌、乳腺癌、膀胱癌),过表达miR-139-5p可下调SLC7A11 的表达,从而阻碍PI3K/AKT信号转导以抑制胰腺癌的增殖。

2.2 SLC7A11与胰腺癌细胞的程序性细胞死亡

程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)是由细胞内特定基因调控相关分子程序介导的细胞死亡过程,在多细胞生物的正常发育和维持体内稳态中发挥了至关重要的作用。迄今为止,已经至少有五种主要的PCD被发现和深入研究,如凋亡、自噬、坏死性凋亡、焦亡和铁死亡^[14]。研究表明,抑制细胞程序性死亡,一方面可导致恶性细胞不受控制地增长,从而促进肿瘤的发生;另一方面可增加肿瘤细胞对化学疗法的抵抗力^[15]。这为药物开发提供了新方向,可通过直接激活细胞死亡机制,并与常规化学疗法及靶向药物协同作用来杀死癌细胞,从而显著提高肿瘤治疗效果。因此,探索胰腺癌PCD的分子机制为胰腺癌的靶向治疗提供了新的机遇。

研究发现,SLC7A11 需要脂质化的LC3协助细胞膜定位,当抑制胰腺癌自噬后,细胞内哺乳动物雷帕霉素靶蛋白2(mammalian target of rapamycin 2, mTORC2)磷酸化SLC7A11,然后促使磷酸化的SLC7A11 易位到溶酶体上而失活,从而破坏半胱氨酸代谢,这为抑制自噬的抗肿瘤疗法提供新思路^[16]。

铁死亡是由脂质过氧化介导的一种非凋亡的程序性细胞死亡方式,是具有Ras突变的癌细胞的铁依赖性细胞死亡的过程。铁死亡可通过外源性或内源性途径诱发:外源性途径是通过抑制细胞膜转运蛋白,如Xc⁻转运系统或激活铁转运蛋白、转铁蛋白和乳转铁蛋白从而诱发铁死亡;内源性途径是通过阻断细胞内抗氧化酶,如谷胱甘肽过氧化物

酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 来激活铁死亡^[17]。越来越多研究表明, 铁死亡可作为胰腺癌治疗的新靶点。SLC7A11 是铁死亡的关键抑制因子, SLC7A11 的下调可通过抑制半胱氨酸代谢通路, 导致细胞内胱氨酸水平降低和 GSH 生物合成耗竭, 间接抑制 GPX4 的活性, 进而导致脂质过氧化物堆积, 最终诱导细胞发生铁死亡^[18]。体内试验表明, 在胰腺癌模型 KPFSR (*Kras*^{FSF;G12D/+}; *Tp53*^{R172H/+}; *Pdx1FipO*^{sg/+}; *Slc7a11*^{Fl/Fl}; *Rosa26*^{CreERT2/+}) 小鼠中, SLC7A11 基因敲除可使肿瘤模型小鼠的半数生存期增加一倍 ($p = 0.0295$, $n = 10$); 大部分 KPFSR 小鼠肿瘤生长得到抑制, 其中一只小鼠的肿瘤完全消退。与此同时, 在 KPFSR 小鼠肿瘤组织中, 出现脂滴样球状上皮细胞和线粒体病变并且铁死亡相关基因上调, 由此可见, SLC7A11 基因敲除可诱导肿瘤细胞发生铁死亡^[19]。有研究表明, 肿瘤抑制因子 (如 *p53* 和 *BAP1*) 的缺失、原癌基因的突变 (如 *Kras*) 或促肿瘤蛋白的过表达 (如 OTUB1) 均可增加 SLC7A11 的表达, 从而抑制铁死亡以促进肿瘤的发展^[20]。因此, 通过抑制 SLC7A11 以激活胰腺癌细胞铁死亡, 为 *Kras* 突变的胰腺癌治疗提供了新的可能 (图 1)。

2.3 SLC7A11促进胰腺癌侵袭及转移

胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 在胰腺癌中最常见。PDAC 起源于导管上皮, 其间质微环境主要由免疫细胞、内皮细胞和肿瘤相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAFs)

组成, 主要病理特征包括间质纤维组织显著增生, 而大量的 CAFs 浸润增强了肿瘤细胞的侵袭转移能力, 与胰腺癌的侵袭转移密切相关^[21]。有研究表明, SLC7A11 在 PDAC 间质中高表达, 是 PDAC 总体生存率低的独立预后因素。PDAC 来源的 CAFs 高度依赖 SLC7A11 完成胱氨酸摄取和 GSH 合成, 然而在胰腺癌细胞中敲除 SLC7A11 对肿瘤的生长无影响, 只有在人胰腺癌细胞以及 CAFs 中稳定敲除 SLC7A11 才能抑制肿瘤的生长、转移和纤维化, 从而进一步抑制胰腺癌细胞的转移和侵袭^[22]。miRNA 对靶基因的调控表现在转录后水平上, 通过对靶基因 mRNA 的切割或对其翻译抑制两种机制来抑制靶基因的表达。许多 miRNAs 在胰腺癌中作为癌基因或抑癌基因, 因此, 通过对特定的 miRNA 过表达和干扰可调节肿瘤的侵袭与转移^[23-24]。Zhang 等^[25]研究发现, 在胰腺肿瘤组织和细胞系中, 环状 RNA circEIF6 的表达升高, 通过沉默 circEIF6 可促进胰腺癌细胞中 miR-557 的表达, 从而降低 SLC7A11 的表达以抑制胰腺癌细胞的侵袭和转移; 与此同时, 观察到 PI3K/AKT 信号转导失活, 可推测沉默 circEIF6 是通过靶向 miR-557/SLC7A11/ PI3K/AKT 信号轴来抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 促进胰腺癌细胞的凋亡。此外, 过表达 miR-139-5p 也可通过下调 SLC7A11 来影响 PI3K/AKT 信号通路的转导, 从而抑制胰腺癌的侵袭转移^[13]。Cheng 等^[26]研究发现, SLC7A11 在正常胰腺组织特异性表达不仅没

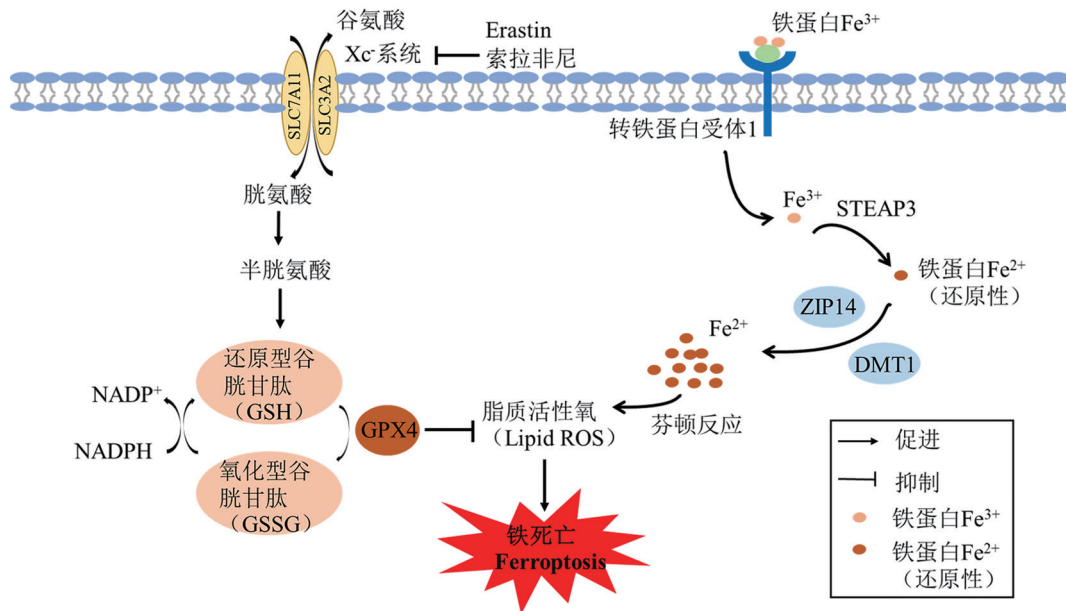


图1 SLC7A11维持细胞化还原平衡和调节铁死亡机制的示意图

有丢失,而且在肿瘤组织恶性转化和转移过程中表达上调,将 SLC7A11 作为胰腺癌转移的监测靶标,采用一种名为 18F-FSPG 的新型正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET) 示踪剂来监测 SLC7A11 的成像,从而鉴定出胰腺癌的转移情况,为胰腺癌的分期诊断以及精准化治疗提供了方向。

2.4 SLC7A11与胰腺癌的化疗耐药

由于胰腺癌存在多药耐药性 (multidrug resistance, MDR), 大部分胰腺癌患者对化疗药物不敏感,导致胰腺癌预后不良。因此,探讨胰腺癌耐药的潜在机制,寻找克服胰腺癌细胞耐药的新分子靶点显得尤为重要。吉西他滨作为胰腺癌的一线化疗药物,广泛用于临床晚期胰腺癌辅助治疗和姑息治疗^[27]。值得注意的是,在吉西他滨耐药的胰腺癌细胞中,SLC7A11 与 SLC3A2 的表达都上调^[28]。研究发现,SLC7A11 抑制剂柳氮磺吡啶 (sulfasalazine, SSZ; 一种免疫抑制剂) 与吉西他滨联合使用可显著抑制人胰腺癌细胞系 MIA PaCa-2 和 PANC-1 免疫缺陷小鼠异种移植瘤的生长,并且增加了肿瘤对吉西他滨的敏感性^[29]。因此,研究靶向 SLC7A11 抑制剂的联合运用有助于逆转胰腺癌细胞的吉西他滨耐药。

酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 是胰腺癌转归类靶向治疗药物,长期使用亦会出现耐药,从而导致肿瘤复发或转移。研究发现,EGFR-TKI 耐药与 SLC7A11 密切相关,其作用机制是醛酮还原酶 1 成员 B1 (aldo-keto reductase family 1 member B1, AKR1B1) 通过激活信号传递和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路,进而上调 SLC7A11,加速胱氨酸内流以促进 GSH 的从头合成,从而清除细胞内 ROS,保护肺癌细胞免于死亡。AKR1B1 抑制剂依帕司他 (一种降糖药) 与 EGFR-TKI 联用可有效抑制 GSH 的合成,逆转 EGFR-TKI 耐药^[30],此研究结果提示了实体瘤靶向药的耐药机制存在代谢重编程驱动因素,所发现的 AKR 关键节点是 EGFR-TKI 多代靶向药耐药的共有机制,这可能为 EGFR-TKI 在胰腺癌治疗中的临床应用提供新思路。

有研究表明,调节细胞内 ROS 水平的化合物可增强癌细胞死亡并增强耐药癌细胞对某些化疗药的敏感性,而 SLC7A11 的过表达则增强了肿瘤细胞对各种化疗药物 (例如顺铂、吉西他滨和 MAPK

通路抑制剂) 的抗性。敲除 SLC7A11 后,可降低 GSH 的水平,增加细胞内 ROS,促进肿瘤细胞的死亡^[31]。因此,SLC7A11 抑制剂 (柳氮磺吡啶、Erastin) 与化疗药联用方案在胰腺癌治疗中具有有良好的应用前景。

2.5 SLC7A11与胰腺癌的靶向治疗

正常细胞通过消耗 NADPH 将胱氨酸还原为半胱氨酸来维持细胞内氧化还原稳态。与正常细胞不同的是,胰腺癌细胞高度依赖 SLC7A11 介导的胱氨酸摄取以获取半胱氨酸来维持细胞内的氧化还原稳态^[32]。因此,靶向 SLC7A11 可选择性杀死肿瘤细胞并抑制肿瘤生长,为胰腺癌治疗提供新的靶向治疗方案。

已有研究表明,*Kras* 突变肿瘤摄取胱氨酸依赖于 SLC7A11,因此 *Kras* 突变的胰腺癌可能对 SLC7A11 抑制剂尤为敏感^[33]。在胰腺癌中突变活化的 *Kras* 可明显促进转录因子 Nrf2 的表达,进而激活下游 SLC7A11。针对 *Kras* 突变的胰腺癌鉴定并优化出的可有效抑制 SLC7A11 活性的小分子抑制剂 HG106 可阻断 SLC7A11/GSH 代谢轴,选择性地抑制 *Kras* 突变的非小细胞肺癌的生长。该研究证实,SLC7A11 是突变 *Kras* 的潜在协同致死基因,并提示抑制 SLC7A11-GSH 轴或可成为 *Kras* 突变胰腺癌的新型治疗方案^[7,34]。柳氮磺吡啶是美国食品和药物监督管理局 (FDA) 批准的 SLC7A11 抑制剂。研究表明,SSZ 在增强肿瘤的放化疗敏感性方面发挥着重要作用,其通过靶向 SLC7A11 降低细胞内 GSH,导致细胞内 ROS 的大量累积,最终抑制肿瘤的生长^[10,35]。SSZ 可用于治疗高表达 SLC7A11 的胰腺癌患者,有利于提高患者的生存率。

除此之外,通过敲除 SLC7A11 诱导胰腺癌细胞发生铁死亡也可抑制 PDAC 的生长。由于富含铁的肿瘤 (如胰腺癌、肝癌、乳腺癌和非小细胞肺癌等) 可能对促铁死亡的药物特别敏感,因此,诱导胰腺癌细胞铁死亡已成为未来胰腺癌治疗的重要研究方向^[36]。另外,研究发现,免疫治疗激活的 CD8⁺T 细胞分泌的干扰素 γ 和放射治疗激活的毛细血管扩张性失调突变蛋白 (ataxia telangiectasia mutated protein, ATM) 可协同抑制 SLC7A11,减少胰腺癌细胞对胱氨酸的摄取,增强肿瘤的脂质氧化并诱导铁死亡,从而减缓肿瘤的生长^[37]。放疗与靶向 SLC7A11 的铁死亡诱导剂 (例如柳氮磺吡啶、IKE、索拉非尼等) 的联合应用显示出了强协同性和良好的安全性。此外,MEK 抑制剂 (AZD6244) 和他汀

类药物(辛伐他汀)联合运用可通过降低 SLC7A11 的转录水平协同诱导胰腺癌细胞的凋亡^[38]。与此同时,抑制肿瘤细胞的 SLC7A11 可以进一步增强免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 和放疗的协同作用^[39-40],为胰腺癌临床治疗提供新的联合治疗策略。

3 总结与展望

SLC7A11 在胰腺癌中过表达,其可通过促进 GSH 的合成来维持细胞的氧化还原平衡和调节细胞铁死亡。过表达的 SLC7A11 可促进胰腺癌的增殖、侵袭和转移,与胰腺癌细胞的程序性死亡以及化疗耐药密切相关,SLC7A11 抑制剂与免疫治疗、放射性治疗联合运用可提高治疗胰腺癌的疗效。然而,目前的 SLC7A11 抑制剂运用到临床还存在局限性,需进一步研究具有特异性的 SLC7A11 抑制剂。此外,SLC7A11 与铁死亡关系密切,诱导铁死亡可有效抑制胰腺癌细胞的生长增殖,并增加其对化疗药物及免疫药物的敏感性。因此,进一步阐明铁死亡的生物学基础、其与胰腺癌细胞其他死亡方式的动态关系以及铁死亡损伤反应的生物标志物,可为靶向胰腺癌提供新的治疗方法。

[参 考 文 献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70: 7-30
- [2] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer. *Lancet*, 2020, 395: 2008-20
- [3] Idoroenyi A, Vincent C. Targeted therapies for pancreatic cancer. *Cancers*, 2018, 10: 36
- [4] Lin W, Wang C, Liu G, et al. SLC7A11/xCT in cancer: biological functions and therapeutic implications. *Am J Cancer Res*, 2020, 10: 3106-26
- [5] Koppula P, Zhang Y, Zhuang L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38: 12
- [6] Wang W, Cai Y, Deng G, et al. Allelic-specific regulation of xCT expression increases susceptibility to tuberculosis by modulating microRNA-mRNA interactions. *mSphere*, 2020, 5: e00263-20
- [7] Liu J, Xia X, Huang P. xCT: a critical molecule that links cancer metabolism to redox signaling. *Mol Ther*, 2020, 28: 2358-66
- [8] Liu M, Zhu W, Pei D. System Xc: a key regulatory target of ferroptosis in cancer. *Invest New Drugs*, 2021, 39: 1123-31
- [9] He J, Ding H, Li H, et al. Intra-tumoral expression of SLC7A11 is associated with immune microenvironment, drug resistance, and prognosis in cancers: a pan-cancer analysis. *Front Genet*, 2021, 12: 770857
- [10] Vucetic M, Daher B, Cassim S, et al. Overcoming therapeutic challenges for pancreatic ductal adenocarcinoma with xCT inhibitors. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1301: 7-24
- [11] Zhu J, Thompson C. Metabolic regulation of cell growth and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 436-50
- [12] Chen X, Yu C, Kang R, et al. Cellular degradation systems in ferroptosis. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 1135-48
- [13] Zhu JH, Demello RA, Yan QL, et al. MiR-139-5p/SLC7A11 inhibits the proliferation, invasion and metastasis of pancreatic carcinoma via PI3K/Akt signaling pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866: 165747
- [14] Ren W, Zhao W, Cao L, et al. Involvement of the actin machinery in programmed cell death. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 634849
- [15] Mukhopadhyay S, Kimmelman AC. Autophagy is critical for cysteine metabolism in pancreatic cancer through regulation of SLC7A11. *Autophagy*, 2021, 17: 1561-2
- [16] Mukhopadhyay S, Biancur D, Parker S, et al. Autophagy is required for proper cysteine homeostasis in pancreatic cancer through regulation of SLC7A11. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118: e2021475118
- [17] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18: 280-96
- [18] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Targeting ferroptosis in pancreatic cancer: a double-edged sword. *Trends Cancer*, 2021, 7: 891-901
- [19] Badgley M, Kremer D, Maurer H, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice. *Science*, 2020, 368: 85-9
- [20] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. *Protein Cell*, 2021, 12: 599-620
- [21] Vennin C, Méléneć P, Rouet R, et al. CAF hierarchy driven by pancreatic cancer cell p53-status creates a prometastatic and chemoresistant environment via perlecan. *Nat Commun*, 2019, 10: 3637
- [22] Sharbeen G, Mccarroll JA, Akerman A, et al. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma determine response to SLC7A11 inhibition. *Cancer Res*, 2021, 81: 3461-79
- [23] Rani V, Sengar R. Biogenesis and mechanisms of miRNA-mediated gene regulation. *Biotechnol Bioeng*, 2022, 119: 685-92
- [24] Smolarz B, Durczynski A, Romanowicz H, et al. The role of microRNA in pancreatic cancer. *Biomedicines*, 2021, 9: 1322
- [25] Zhang T, Li M, Lu H, et al. Up-regulation of circEIF6 contributes to pancreatic cancer development through targeting miR-557/PI3K/AKT signaling. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 247-58
- [26] Cheng M, Huang Y, Ho B, et al. Prospective comparison of (4S)-4-(3-F-fluoropropyl)-L-glutamate versus F-fluorodeoxyglucose PET/CT for detecting metastases from pancreatic ductal adenocarcinoma: a proof-of-

- concept study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46: 810-20
- [27] Park W, Chawla A, O'reilly E. Pancreatic cancer: a review. *JAMA*, 2021, 326: 851-62
- [28] Tang R, Hua J, Xu J, et al. The role of ferroptosis regulators in the prognosis, immune activity and gemcitabine resistance of pancreatic cancer. *Ann Transl Med*, 2020, 8: 1347
- [29] Lo M, Ling V, Low C, et al. Potential use of the anti-inflammatory drug, sulfasalazine, for targeted therapy of pancreatic cancer. *Curr Oncol*, 2010, 17: 9-16
- [30] Zhang K, Zhang Y, Lei H, et al. Targeting AKR1B1 inhibits glutathione *de novo* synthesis to overcome acquired resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Sci Transl Med*, 2021, 13: eabg6428
- [31] Cui Q, Wang J, Assaraf Y, et al. Modulating ROS to overcome multidrug resistance in cancer. *Drug Resist Updat*, 2018, 41: 1-25
- [32] 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. *Nat Cell Biol*, 2020, 22: 476-86
- [33] Lim J, Delaidelli A, Minaker S, et al. Cystine/glutamate antiporter xCT (SLC7A11) facilitates oncogenic RAS transformation by preserving intracellular redox balance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 9433-42
- [34] Hu K, Li K, Lv J, et al. Suppression of the SLC7A11/glutathione axis causes synthetic lethality in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *J Clin Invest*, 2020, 130: 1752-66
- [35] Liu L, Liu R, Liu Y, et al. Cystine-glutamate antiporter xCT as a therapeutic target for cancer. *Cell Biochem Funct*, 2021, 39: 174-9
- [36] Xia X, Fan X, Zhao M, et al. The relationship between ferroptosis and tumors: a novel landscape for therapeutic approach. *Curr Gene Ther*, 2019, 19: 117-24
- [37] Lei G, Mao C, Yan Y, et al. Ferroptosis, radiotherapy, and combination therapeutic strategies. *Protein Cell*, 2021, 12: 83657
- [38] Mcgregor G, Campbell A, Fey S, et al. Targeting the metabolic response to statin-mediated oxidative stress produces a synergistic antitumor response. *Cancer Res*, 2020, 80: 175-88
- [39] Lei G, Zhang Y, Koppula P, et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression. *Cancer Res*, 2020, 30: 146-62
- [40] Lang X, Green M, Wang W, et al. Radiotherapy and immunotherapy promote tumoral lipid oxidation and ferroptosis via synergistic repression of SLC7A11. *Cancer Discov*, 2019, 9: 1673-85