

Meme Kanseriinde Glutamin Metabolizması ve Solüt Taşıyıcıların Terapötik Potansiyeli

The Role of Glutamine Metabolism and Solute Carriers as Therapeutic Targets in Breast Cancer

Büşra ERKAN¹, Meryem GÜLTEKİN²

ÖZ

Meme kanseri, moleküler ve metabolik açıdan heterojen bir hastalık olup, tedaviye yanıtı belirleyen biyolojik mekanizmaların anlaşılması, kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesi açısından kritiktir. Bu bağlamda, artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere tümör hücrelerinin solüt taşıyıcı (SLC) proteinler aracılığıyla glutamin gibi besin maddelerini hücre içine alması, son yıllarda ilgi odağı haline gelmiştir. Özellikle SLC1A5, SLC7A5 ve diğer seçili SLC genlerinin ekspresyon profilleri, fonksiyonel roller ve terapötik hedef potansiyelleri üzerine yapılmış güncel çalışmaları içermektedir. Glutamin metabolizması; hücre proliferasyonu, redoks dengesi ve kemoterapi direncinin yanı sıra, tümör invazyonu ve metastaz süreçlerinde de belirleyici rol oynamaktadır. Bu süreçlerde görev alan SLC'lerin hedeflenmesi, hem doğrudan tedavi stratejilerinin geliştirilmesi hem de mevcut tedavilere duyarlılığın artırılması açısından umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Bu derlemede, meme kanseri alt tipleri bağlamında SLC'lerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri, glutamin metabolizmasına katkıları ve terapötik hedef potansiyelleri güncel veriler ışığında kapsamlı şekilde ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Glutamin metabolizması, Kişiselleştirilmiş tedavi, Meme kanseri, Solüt taşıyıcılar

ABSTRACT

Breast cancer is a molecularly and metabolically heterogeneous disease, and understanding the biological mechanisms that determine treatment response is critical for the development of personalized therapeutic approaches. In this context, the uptake of nutrients such as glutamine by tumor cells through solute carrier (SLC) proteins to meet their increasing metabolic demands has recently gained significant attention. The literature survey emphasises recent studies on the expression profiles, functional roles, and therapeutic targeting potential of key SLC genes, particularly SLC1A5, SLC7A5, and selected others. Glutamine metabolism plays a central role not only in cell proliferation, redox homeostasis, and chemoresistance but also in tumor invasion and metastasis. Targeting SLCs involved in these processes represents a promising strategy both for the development of novel therapeutic interventions and for enhancing the efficacy of existing treatments. This review comprehensively examines the structural and functional characteristics of SLCs, their contributions to glutamine metabolism, and their therapeutic potential across different breast cancer subtypes, based on the most recent evidence.

Keywords: Breast cancer, Glutamine metabolism, Personalized treatment, Solute carriers

Önemli Noktalar

- *Glutamin kullanımı tümör büyümesini destekler.
- *Taşıyıcı proteinler tedavi yanıtını etkiler.
- *Metabolik hedefleme yeni tedavi fırsatları sunar.
- *Taşıyıcı proteinlerin normal dokulardaki görevleri yan etki riskini artırır.

¹Dr. Öğretim Görevlisi, Büşra ERKAN, Patoloji, İnönü Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Patoloji Teknikerliği, busra.erkana@inonu.edu.tr, ORCID: 0009-0002-2277-2362

²Meryem GÜLTEKİN, Onkoloji, Nottingham Üniversitesi, meryem.gultekin@nottingham.ac.uk, ORCID: 0009-0005-0637-5369

İletişim / Corresponding Author: Büşra ERKAN
e-posta/e-mail: busra.erkana@inonu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 07.10.2025
Kabul Tarihi/Accepted: 22.12.2025

GİRİŞ

Meme kanseri, küresel ölçekte kadınlarda en sık karşılaşılan kanser türü olup, kanser kaynaklı ölümlerin de başlıca nedenlerinden biridir. Meme kanserinin moleküler alt tiplerine dayalı olarak geliştirilen yeni sınıflandırma yaklaşımı, bu hastalığa dair bilimsel bakış açısında önemli bir değişim yaratmış; aynı zamanda araştırmacıların kanser biyolojisini daha derinlemesine kavramalarına katkı sağlamıştır (1, 2). Günümüzde, meme kanserinin farklı histopatolojik özellikler, biyolojik davranışlar, klinik bulgular ve tedavi yanıtları gösteren heterojen bir hastalık grubu olduğu genel kabul görmüştür. Özellikle son yıllarda, klasik morfolojik sınıflandırma yöntemlerinin yerini daha kesin ve hasta odaklı tedavi stratejilerinin belirlenmesine olanak tanıyan modern moleküler sınıflandırma sistemleri almıştır (2, 4). Bu yeni yaklaşım sayesinde, hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi kolaylaşmış ve bireyselleştirilmiş tedavi protokollerinin oluşturulması mümkün hâle gelmiştir.

Bu bağlamda, meme kanseri temel olarak dört ana moleküler alt gruba ayrılmaktadır. Perou ve arkadaşları tarafından geliştirilen gen ekspresyon profillemeye yöntemleri, meme kanserinin moleküler düzeyde farklı alt tiplerden oluştuğunu ortaya koymuştur (1). Bu alt tipler: Luminal A, Luminal B, HER2-zengin (HER2-enriched), Bazal-benzeri (Basal-like) şeklinde sınıflandırılmıştır. Luminal A, düşük proliferatif aktiviteye sahip olup daha iyi prognoz ile ilişkilendirilirken; Luminal B ve HER2-zengin alt tipler daha yüksek proliferatif aktiviteye ve daha agresif seyirli hastalığa neden olabilmektedir (4,5).

Bu derlemenin amacı, meme kanserinin başlıca moleküler alt tiplerini biyolojik, klinik ve terapötik özellikleriyle özetlemek ve özellikle glutamin metabolizması bağlamında solüt taşıyıcıların (solute carrier, SLC) kanser biyolojisindeki rolünü değerlendirmektir. Derlemenin kapsamı, meme kanserinde glutamin alımı ve amino

asit taşınımı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiş başlıca SLC'lerle sınırlandırılmıştır. Bu doğrultuda, literatürde metabolik yeniden programlama ve agresif tümör davranışı ile ilişkilendirilen SLC1A5, SLC7A5 ve bunların fonksiyonel partnerleri öncelikli olarak ele alınmıştır. Buna karşılık, glutamin metabolizmasıyla dolaylı ya da sınırlı ilişkisi bulunan, veya meme kanserine özgü yeterli kanıt sunmayan diğer SLC aile üyeleri bu derlemenin kapsamı dışında bırakılmıştır. Böylece, mevcut bulguların daha odaklı ve eleştirel bir çerçevede sunulması ve klinik olarak anlamlı çıkarımların ön plana çıkarılması hedeflenmiştir.

Kanserde Metabolik Yeniden Programlama

Meme kanseri, artan hücresel enerji ihtiyacı ve hızlı hücre proliferasyonu gibi özellikleri nedeniyle metabolik olarak yeniden programlanan bir hastalık olarak kabul edilir. Metabolik yeniden programlama, kanser hücrelerinin enerji üretimi ve biyosentetik ihtiyaçlarını karşılamak üzere temel metabolik yolları yeniden düzenlemesi sürecidir. Bu süreçte glikoliz, glutamin metabolizması, lipid biyosentezi ve oksidatif fosforilasyon gibi yollar önemli ölçüde modifiye edilir (6).

Kanser hücreleri, özellikle Warburg etkisi olarak bilinen mekanizma sayesinde, oksijen mevcudiyetine rağmen mitokondriyal oksidatif fosforilasyon yerine aerobik glikolizi tercih eder (7). Bu tercihin nedeni, glikolizin daha hızlı ATP üretmesinden ziyade, çoğalma için gerekli olan nükleotid, amino asit ve lipid gibi makromoleküllerin öncüllerini sağlayabilmesidir. Ayrıca redoks dengesinin sağlanması (örneğin NADPH üretimi yoluyla) ve biyomolekül sentezinde ara ürünlerin sağlanması açısından da kritik bir rol oynar (11, 12). Glutamin, TCA döngüsüne karbon kaynağı sağlamasının yanı sıra antioksidan savunmada görevli glutatyon sentezi gibi yollar için de gereklidir. Meme kanserinde, özellikle

östrojen reseptörü pozitif (ER+) ve üçlü negatif meme kanseri (TNBC) alt tiplerinde glutamin taşıyıcılarının aşırı ekspresyon gösterdiği bildirilmiştir (9–11). Böyle bu taşıyıcılar, kanser hücrelerinin artan amino asit gereksinimini karşılayarak metabolik esnekliğe katkı sağlar ve hücre proliferasyonunu destekler.

Metabolik yeniden programlama tümör mikroçevresinde immün yanıtı baskılayarak tümör bağışıklık kaçışını destekler. Örneğin, laktat birikimi, T hücre aktivitesini baskılayarak antitümör bağışıklığı azaltabilir (12). Enerji metabolizmasındaki bu adaptasyonlar sayesinde, hücreler kemoterapiye ve hormonal/endokrin tedavilere karşı direnç geliştirebilir (10, 17). Bu nedenle, meme kanserinde metabolik yeniden programlamanın anlaşılması, hastalığın moleküler biyolojisini daha derinlemesine kavramak ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanımak açısından kritik öneme sahiptir. Sonuç olarak, metabolik yolların hedeflenmesi, meme kanseri tedavisinde hem etkinliği artırmak hem de direnç mekanizmalarını aşmak adına umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Glutamin Metabolizması ve Meme Kanseri

Glutamin, insan plazmasında en bol bulunan serbest amino asittir ve hücre proliferasyonu için gerekli olan nükleotid ve amino asit sentezinde azot kaynağı olarak kritik bir rol üstlenir. Hücre içinde glutamin, öncelikle glutamata, ardından α -ketoglutarata dönüştürülerek trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne entegre olur (14). Bu dönüşüm sürecinde görev alan glutaminaz (GLS) enzimi, birçok tümör hücresinde artmış düzeyde eksprese edilmekte olup, metabolik yeniden programlanmada önemli bir rol oynar (15). Glutamin, aynı zamanda glutatyon (GSH) biyosentezinde kullanılarak hücre içi redoks dengesinin korunmasına katkıda bulunur ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) kontrol edilmesinde görev alır. Özellikle orta düzeyde ROS birikimi, bazı sinyal yollarını aktive ederek hücre

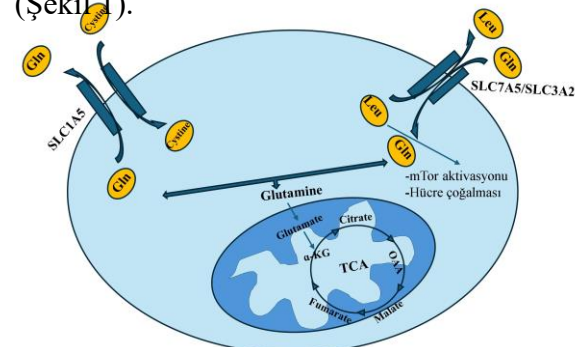
proliferasyonunu ve tümör ilerlemesini destekleyebilir (16). Ancak, ROS'un düzeyi arttıkça hücre stres ve apoptoz gibi zıt etkiler de görülebilir.

Bu nedenle glutamin takviyesi, tümör tipine ve hastanın klinik durumuna göre dikkatle değerlendirilmelidir. Glutamat, glutamat dehidrojenaz (GLUD) veya çeşitli transaminazlar aracılığıyla α -ketoglutarata dönüştürülerek hem enerji üretimine katkıda bulunur hem de NADH ve NADPH üretimini destekler (21, 22).

Bu süreç aynı zamanda amino asit ve lipid biyosentezinde de görev alır. Meme kanseri alt tipleri arasında glutamin metabolizmasına olan bağımlılık düzeyleri farklılık göstermektedir. Örneğin, üçlü negatif meme kanseri (TNBC) hücrelerinin glutamine daha yüksek düzeyde bağımlılık gösterdiği; buna karşın östrojen reseptörü (ER) pozitif meme kanseri hücrelerinin glutamin metabolizmasına daha az bağımlı olduğu literatürde bildirilmektedir (19).

Bu farklılıklar, tedaviye yanıtı etkileyebilecek metabolik zeminler oluşturabilir.

Genel olarak, glutamin metabolizması, tümör hücrelerinin enerji ihtiyacını karşılamada ötesinde, glikoliz, oksidatif fosforilasyon ve redoks homeostazı gibi temel metabolik yollarla etkileşime girerek ilaç direnci gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca, SLC1A5 (ASCT2) ve SLC7A5 (LAT1) gibi glutamin taşıyıcıları üzerinden artan glutamin alımı, bu metabolik yeniden programlamayı destekleyen önemli mekanizmalar arasında yer almaktadır (20) (Şekil 1).



Şekil 1. Glutamin taşınımı (Şekil 1 Nachev ve ark. 2021 makalesinden uyarlanmıştır. (21)

SLC1A5 glutamin taşıyıcısı glutamini (Gln) hücre içine alırken, SLC7A5/SLC3A2 heterodimeri glutamin ile lösin (Leu) değişimini gerçekleştirir. Hücre içine alınan glutamin, mitokondride glutamata ve ardından α -ketoglutarata (α -KG) dönüştürülerek TCA döngüsüne katılır. Bu süreç, mTOR yolunu aktive ederek hücre çoğalmasını ve metabolik aktiviteyi destekler.

Glutamin Taşıyıcıları ve Meme Kanseri

Glutamin ve diğer amino asitlerin hücre zarından taşınması, çözücü taşıyıcılar (SLC) aracılığıyla gerçekleşir. SLC aileleri içinde SLC1, SLC6, SLC7 ve SLC38, glutamin taşınmasında rol oynar. (Tablo 1). Bu taşıyıcıların aşırı ekspresyonu, tümör hücrelerinin artan metabolik gereksinimlerini karşılayarak büyüme ve hayatta kalmayı destekler (24, 25). Öne çıkan taşıyıcılar: SLC1A5, SLC7A5 ve yardımcı protein SLC3A2 (CD98hc) ile birlikte, dallanmış zincirli amino asitlerin ve glutaminin hücre içine etkin alımında önemli rol oynar. Onkogen c-Myc, SLC1A5 promotörüne bağlanarak bu taşıyıcının aşırı ekspresyonuna ve glutamin girişinin artmasına neden olur; böylece mTORC1 aktivasyonu ile hücre büyümesi, çoğalması

ve hayatta kalması desteklenir. Ayrıca, tümör baskılayıcı gen Rb, SLC1A5 ekspresyonunu baskılayarak glutamin alımını düzenler. SLC1A5 inhibitörleri, glutamin alımını azaltarak mTOR sinyal yolunu engeller, hücre çoğalmasını ve hücre döngüsü ilerlemesini durdurur. Üçlü negatif meme kanserinde SLC1A5 büyüme ve ilerleme için kritik bir taşıyıcıdır (20,22). Ayrıca SLC1A5 ve metabolik enzim TALDO1'in etkileşimi, endokrin tedaviye dirençle ilişkilidir ve bu iki belirteç luminal meme kanseri prognozunu tahmin etmekte kullanılabilir (23). Bazı bileşikler ve interferon- γ gibi faktörler SLC1A5 aracılığıyla glutamin alımını artırarak meme kanseri progresyonuna katkı sağlamaktadır. SLC1A5 mRNA'sı, miR-137 tarafından hedeflenerek ekspresyonu baskılanabilirken (24), RNF5 kaybı ve SLC1A5 artışı kötü prognoz ve kemoterapiye düşük yanıtla ilişkilendirilmiştir. İnsülin de ERK/MAPK yolunu aktive ederek SLC1A5 aracılı glutamin taşınmasını etkiler. SLC1A5 fonksiyon ve ekspresyonunun engellenmesi, glutamin metabolizmasını bloke ederek potansiyel bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir (27, 28). Bu amaçla monoklonal antikolar, nonkompetitif inhibitörler ve çeşitli ilaçlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir

Tablo 1. Glutamin Taşınımına Katkı Sağlayan SLC Genleri

Gene adı	Protein adı	Amino asit substratları	Glutamin akışının yönü
SLC1A5	ASCT2	Nötr	İçeri alımı/dışarı atılımı
SLC6A14	ATB ^{0,+}	Nötr ve kationik	İçeri alımı
SLC6A15	B ⁰ AT2	Kationik	İçeri alımı
SLC6A19	B ⁰ AT1	Nötr	İçeri alımı
SLC7A5	LAT1	Nötr	İçeri alımı/dışarı atılımı
SLC7A6	y ⁺ LAT2	Nötr ve kationik	İçeri alımı
SLC7A7	y ⁺ LAT1	Kationik	İçeri alımı
SLC7A8	LAT2	Nötr ve kationik	Dışarı atılımı
SLC7A9	b ^{0,+} AT	Nötr	Dışarı atılımı
SLC38A1	SNAT1 (SA2)	Nötr ve kationik	İçeri alımı
SLC38A2	SNAT2 (SA1)	Nötr	İçeri alımı

SLC1A5'in normal dokularda da ifade edilmesi, inhibisyonunun beyin, akciğer, bağırsak, böbrek ve iskelet kası gibi sağlıklı dokulara zarar verme riskini beraberinde getirmektedir (20).

SLC7A5: Geniş nötr amino asitleri taşıyan ve solüt taşıyıcı aile 7'nin önemli bir üyesi olan bir proteindir. Meme kanserinde özellikle üçlü negatif meme kanseri (TNBC) ve yüksek histopatolojik gradeye sahip tümörlerde aşırı ekspresyon göstermektedir. SLC7A5 glutaminin hücre dışına lösin ile değiş tokuş edilmesini sağlar. Bu değişim mTORC1 sinyal yolunu aktif tutarak hücre büyümesi, çoğalması ve hayatta kalmasına katkıda bulunur. SLC7A5'in aşırı ifadesi, hücre döngüsünde G1 fazında durmayı azaltarak kanser hücrelerinin hızlı çoğalmasını destekler (24, 29). Ayrıca, SLC7A5 ekspresyonu meme tümörlerinde doku hipoksisiyle ilişkilidir ve HIF-1 α 'nın artışı ile paralellik gösterir (21). SLC7A5 ve SLC3A2'nin birlikte yüksek ekspresyonu, tümör hücrelerinin metabolik adaptasyonunu artırırken, aynı zamanda endokrin tedaviye direnç gelişiminde rol oynar. Endokrin tedaviye dirençli ER+ meme kanseri hastalarında SLC7A5/SLC3A2 inhibisyonu, hücre proliferasyonunu azaltarak tedaviye duyarlılığı artırabilir (27). Bunun yanında, glutamin taşıyıcılarının aşırı ekspresyonu, tümör mikroçevresindeki bağışıklık hücrelerinin amino asit gereksinimleriyle paralellik gösterir. Özellikle PD1 ve PD-L1 proteinleri ile birlikte ifade edilmesi, tümörün hızlı metastaz yapması ve kötü prognozla ilişkilidir. Bu bulgular, SLC7A5'in sadece metabolik değil, aynı zamanda immün sistemle ilişkili bir rol oynadığını göstermektedir (23, 32).

SLC6A14: Akciğer, meme bezi ve mide gibi dokularda bulunan, geniş amino asit taşıma kapasitesine sahip bir taşıyıcıdır. Östrojen reseptörü pozitif (ER+) meme kanserinde ekspresyonu artar ve tamoksifen ile azalır. Bu taşıyıcının engellenmesi amino asit açlığına ve hücre ölümüne yol açabilir (29). Endokrin tedaviye dirençli meme kanserlerinde SLC6A14 ifadesi azalırken, miR-23b-3p artar ve bu durum tedavi

direncine katkı sağlar. HSP90 proteini SLC6A14'nin hücre zarına taşınmasını destekler ve HSP90 inhibitörleri SLC6A14'yi bloke ederek tedavi potansiyeli sunar (30).

SLC6A15: Beyin kanserinde yüksek ekspresyonu saptanmış olmakla birlikte glutamin/glutamat düzeyleri üzerindeki etkisi sınırlı kanıtlanmıştır (31). Meme kanserinin üzerindeki etkisi tam olarak araştırılmamıştır.

SLC7A7: TNBC hücre hattında progesteron reseptörü transfeksiyonuyla ekspresyonu artar; HER2+ meme kanserlerinde aşırı eksprese edilir (32).

SLC7A8 (LAT2): ER+ alt tiplerde endokrin tedavi yanıtı için prediktif biyobelirteç olup, düşük proliferasyonlu ER+ tümörlerde tümör baskılayıcı rol oynar (33).

SLC7A11: Sistein-glutamat değişimini sağlar (34) ve SLC1A5'in glutamin sağlamasıyla işlevselliği artar; TNBC hücrelerinin hayatta kalmasında önemlidir (35).

SLC38A1: TNBC hücrelerinde artmış ekspresyona sahiptir ve tümör progresyonuyla ilişkilidir.

Tümör oluşumu sürecinde, hücrelerin artan enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla metabolik yapılarında önemli değişiklikler meydana gelmektedir (20). Karbonhidratlar, proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi temel makromolekül sınıflarının metabolizması bu değişikliklerden etkilenmekte olup, bu moleküllerin hücre içi taşınmasında görev alan çözücü taşıyıcı proteinlerin (SLC) ekspresyonu da hücresel gereksinimlere paralel olarak değişim göstermektedir. Bu bağlamda, SLC'ler kanser tedavisinde önemli potansiyel hedefler arasında yer almaktadır (36). Tümör hücrelerinde besin taşınmasını artırmak amacıyla birçok SLC'nin yukarı regüle edildiği bilinmekte olup, bu taşıyıcıların ekspresyonunun engellenmesi veya azaltılması, tümör hücrelerinin metabolik ihtiyaçlarının karşılanmasını engelleyerek terapötik bir strateji olarak

değerlendirilebilmektedir (24, 40). Ayrıca, bazı çalışmalarda, SLC'lerin aşırı eksprese edildiği tümör hücrelerine özgü ilaçların, bu taşıyıcılar aracılığıyla hücre içine taşınmasının mümkün olup olmadığı üzerinde de durulmaktadır (37). Öte yandan, SLC ekspresyonunun tamamen engellenmesi ya da artırılmasının kemoterapiye yanıt üzerinde modülatör etkiler oluşturabileceği ifade edilmektedir (40, 42). Bu nedenle, SLC'lerin fonksiyonel özelliklerinin daha ayrıntılı incelenmesi, bu proteinlerin kanser tedavisindeki özgül rollerine ilişkin yeni anlayışlar sağlayabilir (36).

SLC'lerin kanserdeki bir diğer önemli işlevi, bazı SLC türlerinin tümör invazyonu ve metastaz mekanizmalarıyla ilişkilendirilmiş olmasıdır. Bu taşıyıcıların metastaz oluşumunun engellenmesine yönelik hedeflenmesi, hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarında önemli bir potansiyel taşımaktadır. SLC12A7 ekspresyonunun azaltılmasının kanser hücrelerinin invazyon kapasitesini anlamlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (39). Ancak SLC12A7, iyon taşıyıcısıdır ve amino asit taşımacılığından farklı bir mekanizmayla görev yapar. Dolayısıyla, SLC12A7'nin hedef odaklı terapilerde kullanımı, metastazın önlenmesine katkı sağlayabilecek önemli bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (38).

Kemoterapi sürecinde tedavi yanıtını etkileyen faktörler arasında ilaç direnci ve SLC ekspresyonunun azalması önemli yer tutmaktadır. Hücre içinde glutatyon sentezi için sistein kaynağı olarak kullanılan sistein, kemoterapi direncine aracılık eden mekanizmalardan biridir ve sistein taşıyıcısı SLC7A11'in bu süreçte rol oynadığı bilinmektedir (40) tümör hücrelerinde aşırı eksprese edilen SLC'lerin hedeflenmesinin kemoterapi duyarlılığını artırabileceğini ortaya koymuştur (44, 45). Bu bağlamda, SLC'lerin meme kanseri tedavisinde doğrudan hedef olarak, kemoterapiye duyarlılığı artıran ajanlar ya da ilaç taşıyıcıları olarak çeşitli şekillerde kullanılabilmesi mümkündür. Ancak SLC'lerin kanser tedavisinde hedef olarak kullanımı teorik açıdan cazip olmakla

birlikte, birçok teknik ve biyolojik zorluk da mevcuttur (37). Çoğu SLC taşıyıcısının kristal yapısının henüz çözülmemiş olması, ilaç keşfi ve hedefleme çalışmalarını sınırlamaktadır. Ayrıca, SLC'lerin normal hücre fizyolojisindeki fonksiyonları ve substratları hakkında yeterli bilgi bulunmaması, bu taşıyıcıların hedeflenmesini güçleştirmektedir. Bunun yanı sıra, bazı SLC'lerin hücre içi kompartmanlarda lokalize olması, onları ilaç hedeflemesi için uygun olmayan yapılar haline getirmektedir. Tüm bu faktörler, SLC'lerin herhangi bir hastalıkla ilişkilendirilmiş olmalarına rağmen, hedef molekül olarak kullanılmalarının zorluklarını artırmaktadır (37).

Bununla birlikte, kanser hücrelerinde glutamin metabolizması ve tümör progresyonunu etkileyen yukarı akış ve aşağı akış sinyal yollarının hedeflenmesi, hem araştırmacılar hem de klinik uygulamalar açısından yenilikçi tedavi stratejilerine yönelik umut vaat etmektedir. Çünkü bu biyolojik açıdan kritik taşıyıcıların yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin detaylıca karakterize edilmesi; etkileşimde bulundukları diğer proteinlerle ilişkilerinin incelenmesi; hücre tiplerine göre verdikleri farklı tepkilerin anlaşılması; ve yapısal-genetik düzeyde tanımlanması çok disiplinli ve çok yönlü bir yaklaşım gerektirmektedir.

Glutamin Metabolizması, Meme Kanseri İlaç Direnci ve Metastaz

Meme kanserinde en yaygın alt tiplerden biri olan ER+ tümörlerde, endokrin tedavi temel bir tedavi seçeneği olmasına rağmen, hastalar bu tedaviye direnç geliştirmektedir (46, 47). Bu direnç, yalnızca kanser hücrelerindeki genetik ve moleküler değişikliklere bağlı olmayıp, aynı zamanda tümör mikroçevresindeki hipoksi gibi faktörlerin etkisiyle de ortaya çıkabilmektedir. Hipoksi-indüklenebilir faktörler (HIF-1 α ve HIF-2 α), glutamin taşıyıcıları (özellikle SLC1A5 ve SLC7A5) gibi önemli proteinlerin ekspresyonunu artırarak kanser hücrelerinin metabolik adaptasyonlarını destekler ve hayatta

kalmalarını kolaylaştırır. Bu süreç, tümör hücrelerinin ilaçlara karşı direnç kazanmasında kritik rol oynar (44).

Tümör mikroçevresindeki bağışıklık hücreleri, özellikle tümörle ilişkili makrofajlar (TAM) ve düzenleyici T hücreleri (Tregs), tümör gelişimini destekler. Glutamin taşıyıcılarının aşırı ekspresyonu ise bu hücrelerin infiltrasyon kompozisyonunu ve fonksiyonunu etkileyebilir. Mekanik sinyallerin hücre iskeleti üzerindeki etkileri ise glutamin metabolizmasında değişikliklere yol açarak mikro tübül stabilitesini artırır ve kanser hücrelerinin invazyon yeteneğini güçlendirebilir (45–47).

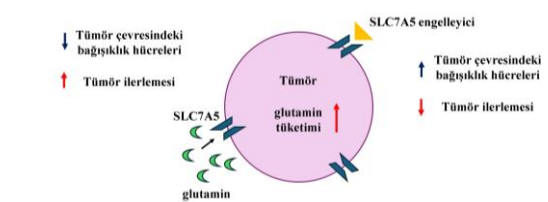
Glutamin enerji ve biyosentez için önemlidir ve mikroçevrede stromal hücrelerle etkileşir. Örneğin, yüksek glutamin seviyeleri fibroblastlarda otofajiyi artırabilirken, tümör hücrelerinde apoptozu engelleyen proteinlerin aktivasyonuna yol açarak hücrelerin invazyon yeteneğini ve tamoksifen direncini artırabilir. Ayrıca, onkogen MYC'nin aşırı ekspresyonu glutamin ve glukoz metabolizmasını düzenler; bu durum aromataz inhibitörlerine karşı gelişen dirençle ilişkilidir (48,49). PI3K/AKT/PTEN sinyal yolu hücre çoğalmasını ve hayatta kalmayı artırırken, bu yol üzerindeki mutasyonlar tedavi direncini tetikleyebilir (50).

Sonuç olarak, glutamin metabolizmasındaki bu dinamik değişiklikler, meme kanserinde hem tedavi direnci hem de metastaz süreçlerinde merkezi bir rol oynar. Bu mekanizmaların daha iyi anlaşılması, özellikle endokrin tedavi direnci ve tümör progresyonu ile ilişkili metabolik yolların hedeflenmesi açısından yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önemli fırsatlar sunmaktadır.

Glutamin Metabolizmasının Bağışıklık Sistemi ile Etkileşimi

Glutamin metabolizması, özellikle üçlü negatif meme kanseri (TNBC) gibi agresif alt tiplerde, tümör ve bağışıklık mikroçevresinin şekillenmesinde merkezi bir rol oynar.

Tümör hücreleri, artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere glutamin taşıyıcıları ile glutaminaz (GLS) enzimini yüksek oranda ifade ederler. SLCler ve glutamin aliminin mikro çevre üzerindeki etkisi özetlenmiştir (Şekil 2). Bu metabolik yeniden programlama, glutaminin tümör mikroçevresine sızan bağışıklık hücreleri (özellikle CD8⁺ T hücreleri) ile rekabet etmesine yol açar. CD8⁺ T hücreleri, proliferasyonları, efektör fonksiyonları ve sitokin üretimleri için glutamine bağımlıdır (51).



Şekil 2. SLC-aracılı glutamin alımının tümör ve mikroçevreye etkisi (Şekil 2 Ren., ve ark. makalesinden uyarlanmıştır (52)).

Tümör hücreleri, artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere SLC1A5 glutamin taşıyıcısını kullanarak glutamin alımını artırır. Bu durum, tümör çevresindeki bağışıklık hücreleriyle glutamin için rekabet yaratarak bağışıklık yanıtını baskılar ve tümör ilerlemesini destekler (solda). SLC7A5 engelleyicisi uygulandığında (sağda), tümör hücresinin glutamin alımı azalır, bu da bağışıklık hücrelerinin glutamin erişimini artırarak tümör çevresindeki bağışıklık hücrelerini yeniden aktive eder ve tümör ilerlemesini sınırlar. (Mavi oklar bağışıklık hücrelerinde artışı, kırmızı oklar tümör ilerlemesindeki değişimi göstermektedir).

SLC1A5 ve SLC7A5/SLC3A2 taşıyıcılarının bağışıklık hücreleri ile ilişkisi tablo 2'de açıklanmıştır. Fare modelleriyle yapılan deneysel çalışmalar, glutamin alımının SLC1A5 inhibitörleri (örneğin V-9302) veya GLS gen ekspresyonunun susturulması yoluyla engellenmesinin, tümör mikroçevresinde glutaminin yeniden kullanılabilir hâle gelmesini sağladığını, böylece CD8⁺ T hücrelerinin fonksiyonlarını yeniden kazanarak antitümör immün yanıtı

güçlendirdiğini göstermiştir (53). Ayrıca, SLC7A5'i hedef alan JPH203 bileşiği ile PD-1 inhibitörünün kombinasyon tedavisi, bağışıklık hücrelerinin tümöre infiltrasyonunu artırmış ve tümör büyümesini baskılamıştır (19). Bu veriler, glutamin metabolizmasının hedeflenmesinin hem tümör hücrelerinin metabolik açlığını artırmak hem de bağışıklık sisteminin fonksiyonlarını yeniden aktive etmek için etkili bir yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır.

Glutamin, sadece T hücreleri için değil; doğal öldürücü (NK) hücreleri, makrofajlar ve B hücreleri gibi diğer bağışıklık hücrelerinin fonksiyonları için de kritik

öneme sahiptir. Örneğin, glutamin türevli metabolitler doğal öldürücü hücrelerde IFN- γ üretimini desteklerken, makrofajlarda M1 fenotipini (tümör baskılayıcı) teşvik eder. Öte yandan, glutamin eksikliği bağışıklık bastırıcı M2 makrofajlarına ve düzenleyici T hücrelerine (Treg) yönelimi artırır. B hücrelerinin aktivasyonu ve plazma hücrelerine farklılaşması, glutamin aracılığıyla aktive edilen mTOR sinyal yoluna bağımlıdır. Glutamin metabolizmasının tümör mikroçevresinde engellenmesi, T hücrelerinin tümöre göçünü artırır. Bu durum, anti-PD-L1 gibi immün kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliğini de artırarak T hücrelerinin tümör bölgesindeki aktivitesini güçlendirir (54).

Tablo 2. Glutamin Taşıyıcıları ve Bağışıklık Hücrelerinin Meme Kanseri ile İlişkisi

Glutamin Taşıyıcıları	İlgili Bağışıklık Hücreleri	Meme Kanseri ile İlişkisi ve Etkileri
SLC1A5	CD8 ⁺ T hücreleri, NK hücreleri, makrofajlar, B hücreleri	- TNBC'de yüksek ekspresyon; glutamin rekabeti yoluyla CD8⁺ T hücrelerinin fonksiyonlarını baskılar. - SLC1A5 inhibisyonu (V-9302) ile CD8⁺ T hücre yanıtı yeniden etkinleşir.
SLC7A5/SLC3A2	CD8 ⁺ T hücreleri, B hücreleri	- Yüksek ekspresyon; glutamin ve lösin taşıyıcı. - SLC7A5 inhibitörü (JPH203) ve PD-1 blokajı kombinasyonu, bağışıklık hücre infiltrasyonunu artırır ve tümör büyümesini baskılar.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri, moleküler alt tipleri ve biyolojik heterojenitesi ile karmaşık bir hastalık yapısına sahiptir. Bu heterojenite, kanser hücrelerinin metabolik profillerinde ve tedavi yanıtlarındaki farklılıklarda belirgin şekilde kendini gösterir. Özellikle glutamin metabolizması ve bu metabolik süreci destekleyen solüt taşıyıcı proteinler (SLC'ler), meme kanserinin gelişimi, progresyonu, metastazı ve tedavi direncinde kritik bir rol oynamaktadır. SLC1A5 ve SLC7A5 gibi glutamin taşıyıcılarının artmış ekspresyonu, tümör hücrelerinin artan amino asit ihtiyacını karşılamalarını sağlayarak proliferasyon ve hayatta kalmayı

desteklemektedir. Bununla beraber, bu taşıyıcıların tümör mikroçevresi ve bağışıklık sistemi ile etkileşimleri, kanser hücrelerinin bağışıklıktan kaçışını kolaylaştırmakta ve tedaviye karşı direnç gelişimini tetiklemektedir.

Metabolik yeniden programlama, meme kanseri hücrelerinin sadece enerji ihtiyaçlarını karşılamakla kalmayıp aynı zamanda ilaç direncinin oluşmasında da temel bir mekanizma olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle endokrin tedaviye dirençli alt tiplerde glutamin metabolizması yoluyla sağlanan sinyalizasyonlar, tedavi

başarısızlıklarının önemli nedenlerinden biridir. Ayrıca, glutamin metabolizmasının bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını baskılaması, immün yanıtın zayıflamasına ve tümör progresyonuna zemin hazırlamaktadır. Bu bağlamda, glutamin taşıyıcılarının ve ilgili metabolik enzimlerin hedeflenmesi, sadece tümör hücrelerinin metabolik açlığını artırmakla kalmayıp, aynı zamanda bağışıklık sisteminin yeniden aktive edilmesini sağlayarak antitümör yanıtı güçlendirmede de büyük potansiyel taşımaktadır.

Ancak, SLC taşıyıcılarının normal dokularda da önemli fizyolojik işlevlere sahip olmaları, bu moleküllerin doğrudan hedeflenmesinde birtakım zorlukları beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, terapötik stratejilerde taşıyıcıların yapısal ve genetik özelliklerine yönelik detaylı çalışmalar yapılması, seçici ve yan etkileri minimize eden ilaç geliştirme süreçlerinin desteklenmesi önemlidir. Ayrıca, SLC ekspresyon profillerinin ve işlevlerinin meme kanserinin farklı alt tiplerinde ayrıntılı şekilde incelenmesi, hastaya özel tedavi planlarının oluşturulmasına olanak sağlayabilir.

Gelecekte, glutamin metabolizmasının ve SLC taşıyıcılarının moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, yeni nesil inhibitörlerin geliştirilmesi ve bu yaklaşımların immünoterapi gibi modern

tedavilerle kombinasyonunun araştırılması meme kanseri tedavisinde paradigmanın değişmesine öncülük edecektir. Klinik çalışmaların artması, bu hedeflerin güvenli ve etkili biçimde hasta bakımına entegre edilmesini mümkün kılacaktır. Bu süreçte, moleküler biyoloji, farmakoloji ve immünoloji disiplinlerinin entegre edildiği çok disiplinli yaklaşımlar büyük önem taşımaktadır. Sonuç olarak, bu derleme, SLC1A5 ve SLC7A5 gibi glutamin taşıyıcılarının sadece tümör hücrelerinin metabolik esnekliğini artırmakla kalmayıp, tümör mikroçevresindeki bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını da etkileyerek tedavi direncine katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde bu etkileşimin sistematik şekilde derlendiği çalışmalar sınırlıdır; bu nedenle mevcut çalışma, metabolik ve immün etkileşimlerin birleşik rolünü vurgulayarak literatüre özgün katkı sağlamaktadır. Klinik açıdan, SLC1A5 inhibitörü V-9302 ve SLC7A5 inhibitörü JPH203, ön klinik ve erken faz çalışmalarda kısa vadede umut vadeden hedefler olarak öne çıkmaktadır. Bu inhibitörlerin PD-1/PD-L1 immünoterapilerle kombinasyonu, tümör progresyonunu sınırlayarak bağışıklık yanıtını güçlendirebilir. Ayrıca, meme kanserinin farklı moleküler alt tiplerine yönelik SLC ekspresyon profillerinin değerlendirilmesi, hasta-spesifik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747–52. doi:10.1038/35021093.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30. doi:10.3322/caac.21590
3. Dawson SJ, Rueda OM, Aparicio S, Caldas C. A new genome-driven integrated classification of breast cancer and its implications. *EMBO Journal*. 2013;32(5):617–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/emboj.2013.19>
4. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2011 Feb 24;5(1):5–23. doi:10.1016/j.molonc.2010.11.003
5. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869–74. doi:10.1073/pnas.191367098
6. Liu S, Zhang X, Wang W, Li X, Sun X, Zhao Y, et al. Metabolic reprogramming and therapeutic resistance in primary and metastatic breast cancer. *Mol Cancer [Internet]*. 2024;23(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02165-x>
7. Liberti M V., Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci [Internet]*. 2016;41(3):211–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>
8. Shirlaw JT. The metabolism of tumours. *Br Med J*. 1931;1(3653):74. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3653.74-a>
9. El-Ansari R, Craze ML, Alfarsi L, Soria D, Diez-Rodriguez M, Nolan CC, et al. The combined expression of solute carriers is associated with a poor prognosis in highly proliferative ER+ breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 May;175(1):27–38. doi:10.1007/s10549-018-05111-w
10. El Ansari R, Craze ML, Miligy I, Diez-Rodriguez M, Nolan CC, Ellis IO, et al. The amino acid transporter SLC7A5 confers a poor prognosis in the highly proliferative breast cancer subtypes and is a key therapeutic target in luminal B tumours. *Breast*

Cancer Res. 2018 Mar 22;20(1):21. doi: 10.1186/s13058-018-0946-6

11. Alfarsi LH, Ansari R El, Erkan B, Fakroun A, Craze ML, Aleskandarany MA, et al. SLC1A5 is a key regulator of glutamine metabolism and a prognostic marker for aggressive luminal breast cancer. *Sci Rep*. 2025 Jan 22;15(1):2805. doi: 10.1038/s41598-025-87292-1

12. Mao Y, Xia Z, Xia W, Jiang P. Metabolic reprogramming, sensing, and cancer therapy. *Cell Rep*. 2024 Dec 24;43(12):115064. doi: 10.1016/j.celrep.2024.115064

13. Imani S, Farghadani R, Roozitalab G, Maghsoudloo M, Emadi M, Moradi A, et al. Reprogramming the breast tumor immune microenvironment: cold-to-hot transition for enhanced immunotherapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2025;44(1):1–51. doi: 10.1186/s13046-025-03394-8

14. Li S, Zeng H, Fan J, Wang F, Xu C, Li Y, et al. Glutamine metabolism in breast cancer and possible therapeutic targets. *Biochem Pharmacol*. 2023 Apr;210:115464. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115464

15. Cluntun AA, Lukey MJ, Cerione RA, Locasale JW. Glutamine Metabolism in Cancer: Understanding the Heterogeneity. *Trends Cancer*. 2017 Mar;3(3):169–80. doi: 10.1016/j.trecan.2017.01.005

16. Yoo HC, Yu YC, Sung Y, Han JM. Glutamine reliance in cell metabolism. *Exp Mol Med*. 2020 Sep;52(9):1496–516. doi: 10.1038/s12276-020-00504-8

17. Liu Y, Zong X, Altea-Manzano P, Fu J. Amino acid metabolism in breast cancer: pathogenic drivers and therapeutic opportunities. *Protein Cell*. 2025;(November 2024):506–31. doi: 10.1093/procel/pwaf011

18. Gong T, Zheng C, Ou X, Zheng J, Yu J, Chen S, et al. Glutamine metabolism in cancers: Targeting the oxidative homeostasis. *Front Oncol*. 2022;12(October):1–10. doi: 10.3389/fonc.2022.994672

19. Huang R, Wang H, Hong J, Wu J, Huang O, He J, et al. Targeting glutamine metabolic reprogramming of SLC7A5 enhances the efficacy of anti-PD-1 in triple-negative breast cancer. *Front Immunol*. 2023;14:1251643. doi: 10.3389/fimmu.2023.1251643

20. Bhutia YD, Ganapathy V. Glutamine transporters in mammalian cells and their functions in physiology and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Oct;1863(10):2531–9. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.12.017

21. Nachev M, Ali AK, Almutairi SM, Lee SH. Targeting SLC1A5 and SLC3A2/SLC7A5 as a Potential Strategy to Strengthen Anti-Tumor Immunity in the Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 2021;12(April):1–11. doi: 10.3389/fimmu.2021.624324

22. Pochini L, Scalise M, Galluccio M, Indiveri C. Membrane transporters for the special amino acid glutamine: structure/function relationships and relevance to human health. *Front Chem*. 2014 Aug 11;2. doi: 10.3389/fchem.2014.00061

23. Alfarsi LH, El Ansari R, Craze ML, Mohammed OJ, Masisi BK, Ellis IO, et al. SLC1A5 co-expression with TALDO1 associates with endocrine therapy failure in estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2021;189(2):317–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06298-1>

24. Luo M, Wu L, Zhang K, Wang H, Zhang T, Gutierrez L, et al. miR-137 regulates ferroptosis by targeting glutamine transporter SLC1A5 in melanoma. *Cell Death Differ*. 2018;25(8):1457–72. doi: 10.1038/s41418-017-0053-8

25. Jeon YJ, Khelifa S, Ratnikov B, Scott DA, Feng Y, Parisi F, et al. Regulation of Glutamine Carrier Proteins by RNF5 Determines Breast Cancer Response to ER Stress-Inducing

Chemotherapies. *Cancer Cell*. 2015 Mar;27(3):354–69. doi: 10.1016/j.ccell.2015.02.006

26. Boado RJ, Li JY, Nagaya M, Zhang C, Pardridge WM. Selective expression of the large neutral amino acid transporter at the blood-brain barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(21):12079–84. doi: 10.1073/pnas.96.21.12079

27. Alfarsi LH, El-Ansari R, Craze ML, Masisi BK, Mohammed OJ, Ellis IO, et al. Co-Expression Effect of SLC7A5/SLC3A2 to Predict Response to Endocrine Therapy in Oestrogen-Receptor-Positive Breast Cancer ; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms. doi: 10.3390/ijms21041407

28. Jiang R, Jin B, Sun Y, Chen Z, Wan D, Feng J, et al. SLC7A5 regulates tryptophan uptake and PD-L1 expression levels via the kynurenine pathway in ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2025;29(1):1–15. doi: 10.3892/ol.2024.14772

29. Ruffin M, Mercier J, Calmel C, Mésinè J, Bigot J, Sutanto EN, et al. Update on SLC6A14 in lung and gastrointestinal physiology and physiopathology: focus on cystic fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences [Internet]*. 2020;77(17):3311–23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03487-x>

30. Karunakaran S, Ramachandran S, Coothankandaswamy V, Elangovan S, Babu E, Periyasamy-Thandavan S, et al. SLC6A14 (ATB0,+) protein, a highly concentrative and broad specific amino acid transporter, is a novel and effective drug target for treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *J Biol Chem*. 2011 Sep 9;286(36):31830–8. doi: 10.1074/jbc.M111.229518

31. Santarelli S, Namendorf C, Anderzhanova E, Gerlach T, Bedenk B, Kaltwasser S, et al. The amino acid transporter SLC6A15 is a regulator of hippocampal neurochemistry and behavior. *J Psychiatr Res [Internet]*. 2015;68:261–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.012>

32. Dyachenko EI, Bel'skaya L V. Transmembrane Amino Acid Transporters in Shaping the Metabolic Profile of Breast Cancer Cell Lines: The Focus on Molecular Biological Subtype. *Curr Issues Mol Biol*. 2025;47(1). doi: 10.3390/cimb47010004

33. El Ansari R, Alfarsi L, Craze ML, Masisi BK, Ellis IO, Rakha EA, et al. The solute carrier SLC7A8 is a marker of favourable prognosis in ER-positive low proliferative invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2020;181(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05586-6>

34. Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, Lambros M, Gout PW, Kalivas PW, et al. The cystine/glutamate antiporter system xc- in health and disease: From molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(5):522–55. doi: 10.1089/ars.2011.4391

35. Nath P, Alfarsi LH, El-Ansari R, Masisi BK, Erkan B, Fakroun A, et al. The amino acid transporter SLC7A11 expression in breast cancer. *Cancer Biol Ther*. 2024 Dec 31;25(1):2291855. doi: 10.1080/15384047.2023.2291855

36. El-Gebali S, Bentz S, Hediger MA, Anderle P. Solute carriers (SLCs) in cancer. *Mol Aspects Med [Internet]*. 2013;34(2–3):719–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2012.12.007>

37. Garib Singh RAA, Schlessinger A. Advances and Challenges in Rational Drug Design for SLCs. *Trends Pharmacol Sci [Internet]*. 2019;40(10):790–800. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.08.006>

38. Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM. SLC transporters as therapeutic targets: Emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(8):543–60. doi: 10.1038/nrd4626

39. Chen Y, Li H, Liang W, Guo Y, Peng M, Ke W, et al. SLC6A15 acts as a tumor suppressor to inhibit migration and invasion in human papillary thyroid cancer. *J Cell Biochem*. 2021;122(8):814–26. doi: 10.1002/jcb.29914

40. Huang Y, Dai Z, Barbacioru C, Sadée W. Cystine-glutamate transporter SLC7A11 in cancer chemosensitivity and chemoresistance. *Cancer Res.* 2005;65(16):7446–54. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4267
41. Liang Z, Cho HT, Williams L, Zhu A, Liang K, Huang K, et al. Potential Biomarker of L-type Amino Acid Transporter 1 in Breast Cancer Progression. *Nucl Med Mol Imaging.* 2011;45(2):93–102. doi: 10.1007/s13139-010-0068-2
42. Lei JT, Anurag M, Haricharan S, Gou X, Ellis MJ. Endocrine therapy resistance: new insights. *Breast.* 2019 Nov;48 Suppl 1(Suppl 1):S26–30. doi: 10.1016/S0960-9776(19)31118-X
43. Hartkopf AD, Grischke EM, Brucker SY. Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. *Breast Care.* 2020;15(4):347–54. doi: 10.1159/000508675
44. Yoo HC, Park SJ, Nam M, Kang J, Kim K, Yeo JH, et al. A Variant of SLC1A5 Is a Mitochondrial Glutamine Transporter for Metabolic Reprogramming in Cancer Cells. *Cell Metab [Internet].* 2020;31(2):267-283.e12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.020>
45. Jin J, Byun JK, Choi YK, Park KG. Targeting glutamine metabolism as a therapeutic strategy for cancer. *Exp Mol Med.* 2023 Apr;55(4):706–15. doi: 10.1038/s12276-023-00971-9
46. Choi YK, Park KG. Targeting Glutamine Metabolism for Cancer Treatment. *Biomol Ther (Seoul).* 2018 Jan 1;26(1):19–28. doi: 10.4062/biomolther.2017.178
47. He Y, Sun MM, Zhang GG, Yang J, Chen KS, Xu WW, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1). doi: 10.1038/s41392-021-00828-5
48. Claiborne MD, Leone R. Differential glutamine metabolism in the tumor microenvironment – studies in diversity and heterogeneity: A mini-review. *Front Oncol.* 2022;12(September):1–8. doi: 10.3389/fonc.2022.1011191
49. Albanese C, Machado FS, Tanowitz HB. Glutamine and the tumor microenvironment: Understanding the mechanisms that fuel cancer progression. *Cancer Biol Ther.* 2011;12(12):1098–100. doi: 10.4161/cbt.12.12.18856
50. Nan D, Yao W, Huang L, Liu R, Chen X, Xia W, et al. Glutamine and cancer: metabolism, immune microenvironment, and therapeutic targets. *Cell Communication and Signaling [Internet].* 2025;23(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-02018-6>
51. Edwards DN, Ngwa VM, Raybuck AL, Wang S, Hwang Y, Kim LC, et al. Selective glutamine metabolism inhibition in tumor cells improves antitumor T lymphocyte activity in triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Investigation.* 2021;131(4):1–16. doi: 10.1172/JCI140100.
52. Ren W, Liu G, Yin J, Tan B, Wu G, Bazer FW, et al. Amino-acid transporters in T-cell activation and differentiation. *Cell Death Dis.* 2017;8(3):1–9. doi: 10.1038/cddis.2016.222.
53. Tang Y, Wang S, Li Y, Yuan C, Zhang J, Xu Z, et al. Simultaneous glutamine metabolism and PD-L1 inhibition to enhance suppression of triple-negative breast cancer. *J Nanobiotechnology [Internet].* 2022;20(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01424-7>
54. Ma G, Zhang Z, Li P, Zhang Z, Zeng M, Liang Z, et al. Reprogramming of glutamine metabolism and its impact on immune response in the tumor microenvironment. *Cell Communication and Signaling [Internet].* 2022;20(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00909-0>