

# SLC7A1在多发性骨髓瘤中的表达特征、预后价值及潜在机制分析

覃诗雨, 张昀源\*, 陈 娴\*

青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

收稿日期: 2026年4月29日; 录用日期: 2026年5月23日; 发布日期: 2026年6月3日

## 摘 要

本研究旨在探讨SLC7A1在多发性骨髓瘤中的表达特征、预后价值及潜在机制。通过TIMER、GEO、Kaplan-Meier plotter等公共数据库分析SLC7A1的泛癌表达、MM中表达水平及其与患者总体生存期的关系,并结合临床样本进行验证,同时分析SLC7A1与患者临床特征的相关性。结果显示,SLC7A1在多种肿瘤中呈高表达趋势,在MM数据库及临床样本中均显著高表达;SLC7A1高表达患者总体生存期缩短,并与Scr、LDH、 $\beta$ 2-微球蛋白水平升高及DS、ISS分期升高相关。功能富集分析显示,SLC7A1相关基因主要富集于氨基酸转运、精氨酸代谢、mTOR、HIF-1和AMPK等代谢相关通路。综上,SLC7A1可能与MM疾病进展和代谢相关通路改变有关,有望成为MM预后评估的潜在分子标志物。

## 关键词

多发性骨髓瘤, SLC7A1, 代谢重编程

# Expression Characteristics, Prognostic Value, and Potential Mechanisms of SLC7A1 in Multiple Myeloma

Shiyu Qin, Yunyuan Zhang\*, Xian Chen\*

Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: April 29, 2026; accepted: May 23, 2026; published: June 3, 2026

## Abstract

This study aimed to investigate the expression profile, prognostic value, and potential mechanisms

\*通讯作者。

文章引用: 覃诗雨, 陈娴, 张昀源. SLC7A1 在多发性骨髓瘤中的表达特征、预后价值及潜在机制分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 122-131. DOI: 10.12677/acm.2026.1662201

of SLC7A1 in multiple myeloma (MM). Public databases, including TIMER, GEO, and Kaplan-Meier plotter, were used to analyze the pan-cancer expression of SLC7A1, its expression level in MM, and its association with overall survival. Clinical samples were further used for validation, and the correlation between SLC7A1 expression and clinicopathological characteristics was analyzed. The results showed that SLC7A1 tended to be highly expressed in multiple tumor types and was significantly upregulated in both MM database samples and clinical MM specimens. High SLC7A1 expression was associated with shorter overall survival, elevated Scr, LDH, and  $\beta$ 2-microglobulin levels, as well as advanced DS and ISS stages. Functional enrichment analysis showed that SLC7A1-related genes were mainly enriched in metabolic pathways, including amino acid transport, arginine metabolism, mTOR, HIF-1, and AMPK signaling pathways. In conclusion, high SLC7A1 expression may be associated with MM progression and metabolic pathway alterations, and SLC7A1 may serve as a potential molecular biomarker for prognostic assessment in MM.

## Keywords

Multiple Myeloma, SLC7A1, Metabolic Reprogramming

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种以浆细胞异常增殖为特征的血液系统恶性肿瘤。近年来,蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和单克隆抗体等治疗手段显著改善了 MM 患者预后,但复发、耐药和预后异质性仍然是临床治疗中的重要问题。因此,寻找新的分子标志物,对于评估疾病进展、判断患者预后及探索潜在治疗靶点具有重要意义[1]-[4]。

代谢重编程是肿瘤发生发展的重要特征之一。肿瘤细胞为了满足快速增殖需求,常表现出增强的营养物质摄取和代谢适应能力。除糖代谢异常外,氨基酸转运和代谢重塑也在肿瘤细胞增殖、信号通路激活和治疗抵抗中发挥重要作用。SLC 家族转运蛋白是细胞营养物质跨膜转运的重要调控分子,其中部分成员已被证实与多种肿瘤的发生发展和不良预后相关[5]-[9]。

SLC7A1 又称阳离子氨基酸转运体 1 (cationic amino acid transporter 1, CAT1), 主要参与精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸等阳离子氨基酸的跨膜转运,可能影响肿瘤细胞的营养摄取和代谢调控[10][11]。然而,目前关于 SLC7A1 在 MM 中的表达特征及临床意义仍缺乏系统研究。因此,本研究拟结合公共数据库和临床样本,分析 SLC7A1 在 MM 中的表达水平、预后价值及潜在作用机制,为 MM 分子标志物筛选和代谢相关机制研究提供新的思路。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 公共数据库中 SLC7A1 表达及预后分析

利用 TIMER 数据库(<https://compbio.cn/timer2/>)分析 SLC7A1 在泛癌中的表达差异,比较不同癌种肿瘤组织与相应正常组织中 SLC7A1 的表达水平。进一步从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)获取多发性骨髓瘤数据集 GSE24080,提取 SLC7A1 表达信息,并结合正常参考数据比较 SLC7A1 在 MM 患者与正常参考样本中的表达差异。利用 Kaplan-Meier plotter 数据库(<https://kmplot.com/analysis/>)分析 SLC7A1 表达水平与 MM 患者总体生存期(overall survival, OS)的关系,根据数据库推荐截断值将患者分

为高表达组和低表达组，采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。

## 2.2. 临床样本收集与实时荧光定量聚合酶链反应(Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction, RT-qPCR)检测

收集 60 例多发性骨髓瘤患者骨髓样本。根据国际骨髓瘤工作组指南确诊为 MM；年龄在 18 岁及以上；既往无化疗、放疗或干细胞移植史；人类免疫缺陷病毒(HIV)血清阴性。同时排除其他血液系统恶性肿瘤或实体瘤患者以及孕妇或哺乳期妇女。此外，收集 13 例非血液系统疾病者骨髓样本。用于验证 SLC7A1 在临床样本中的表达水平。并收集其性别、年龄、骨病变、肾功能损害、血红蛋白、血钙、血清肌酐、乳酸脱氢酶、白蛋白、 $\beta$ 2-微球蛋白、免疫球蛋白亚型、DS 分期和 ISS 分期等临床资料。采用 TRIzol 法提取样本总 RNA，经反转录获得 cDNA 后，使用实时荧光定量 RT-qPCR 检测 SLC7A1 的相对表达水平，以 GAPDH 作为内参基因进行归一化，并采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算相对表达量。

## 2.3. SLC7A1 表达与临床特征的相关性分析

根据 SLC7A1 表达中位数，将具有完整临床资料的 MM 患者分为 SLC7A1 高表达组和低表达组。比较两组患者在性别、年龄、骨病变、肾功能损害、血红蛋白、血钙、血清肌酐、乳酸脱氢酶、白蛋白、 $\beta$ 2-微球蛋白、免疫球蛋白亚型、DS 分期和 ISS 分期等指标中的差异，以评估 SLC7A1 表达水平与 MM 疾病进展相关临床参数之间的关系。

## 2.4. SLC7A1 相关基因功能富集、通路及蛋白结构分析

为探讨 SLC7A1 的潜在生物学功能，基于转录组数据筛选 SLC7A1 相关基因，进行功能富集分析(Gene Ontology, GO)和基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)。GO 分析包括生物学过程、分子功能和细胞组分三个部分；KEGG 通路分析用于评估 SLC7A1 相关基因可能涉及的信号通路。进一步利用 Human Protein Atlas (HPA)数据库(<https://www.proteinatlas.org/>)获取 SLC7A1 蛋白结构预测图及潜在蛋白互作网络，用于分析其蛋白结构特征及潜在分子功能。

## 2.5. 统计学分析

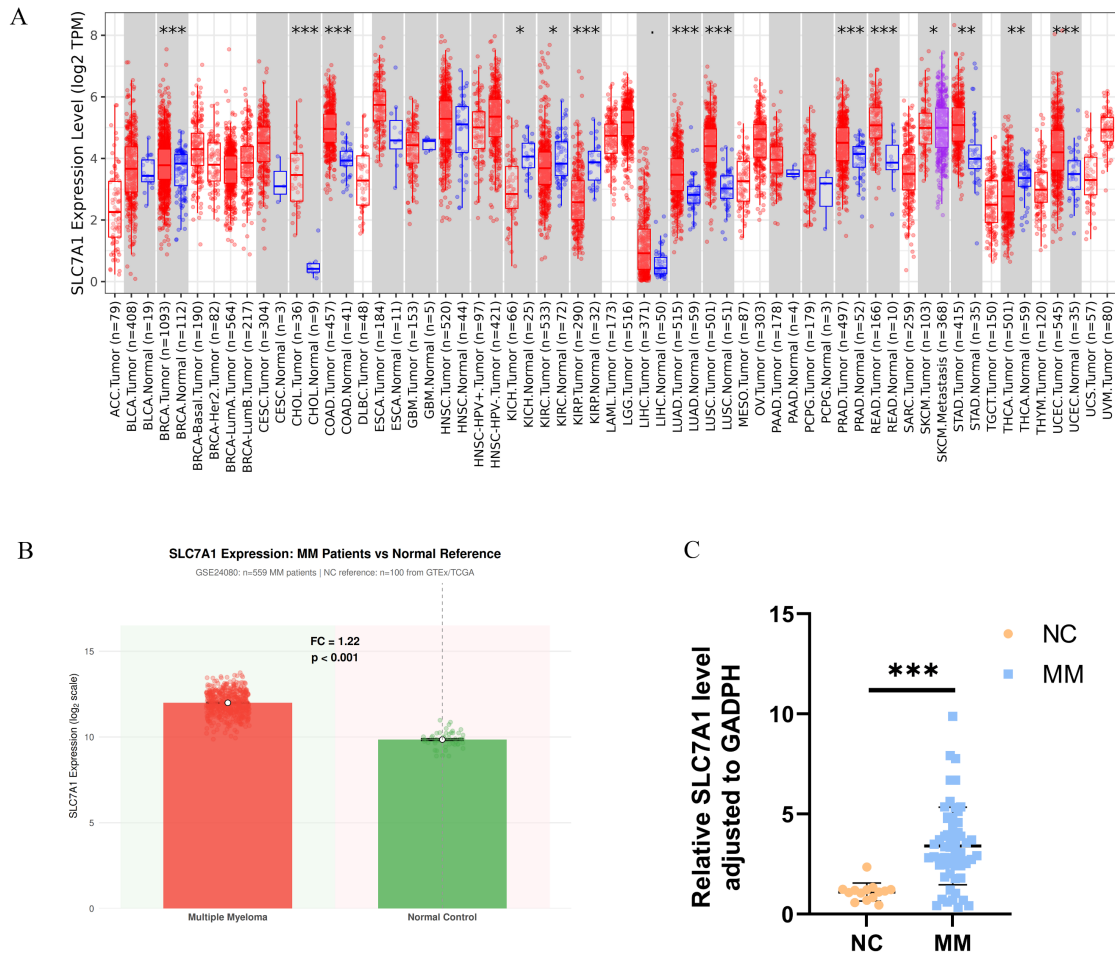
本研究所有统计学分析均使用 SPSS 26.0 软件完成，相关图表由 GraphPad Prism 7.0 软件及 R 软件绘制。计量资料首先采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验，符合正态分布的数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，两组独立样本间比较采用独立样本  $t$  检验；不符合正态分布的数据以中位数(四分位数间距)表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和构成比或率表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。两组间相关性分析根据数据分布情况采用 Pearson 相关分析或 Spearman 秩相关分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，组间生存差异通过 log-rank 检验进行评估，并以风险比(hazard ratio, HR)及其 95%置信区间(confidence interval, CI)表示。本研究以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义，并在图中以星号标示显著性水平： $*P < 0.05$ ， $**P < 0.01$ ， $***P < 0.001$ 。

## 3. 结果

### 3.1. SLC7A1 在泛癌及多发性骨髓瘤中呈高表达

本研究首先基于 TIMER 数据库对 SLC7A1 进行泛癌表达分析。结果显示，SLC7A1 在多种肿瘤组织与相应正常组织之间存在明显表达差异，并在多种癌种中呈现高表达趋势，提示 SLC7A1 的异常表达可能广泛参与肿瘤发生发展过程(图 1(A))。进一步分析 SLC7A1 在多发性骨髓瘤中的表达情况。基于 GEO 数据集，并结合正常参考数据进行比较后发现，MM 患者中 SLC7A1 表达水平明显高于正常参考组(图

1(B))。为验证数据库分析结果,本研究进一步收集临床样本并检测 SLC7A1 的表达水平。结果显示,与正常对照组相比,MM 患者样本中 SLC7A1 相对表达水平显著升高( $P < 0.001$ ),与公共数据库分析结果一致(图 1(C))。上述结果表明,SLC7A1 不仅在多种肿瘤中存在异常表达,而且在 MM 患者中呈显著高表达状态,提示其可能与 MM 的发生发展有关。



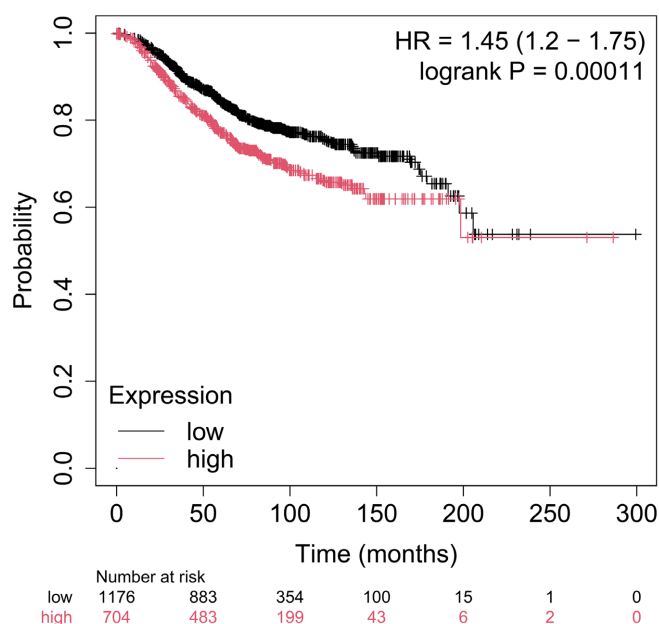
(A) TIMER 数据库分析; (B) GSE24080 数据集及正常参考数据分析 SLC7A1 在 MM 患者中的表达水平; (C) 临床样本中 SLC7A1 表达水平验证(\*\* $P < 0.001$ )。

**Figure 1.** Expression characteristics of SLC7A1 in pan-cancer and multiple myeloma  
**图 1.** SLC7A1 在泛癌及多发性骨髓瘤中的表达特征

### 3.2. SLC7A1 高表达与不良预后及 MM 疾病进展相关

为进一步评估 SLC7A1 的预后价值,本研究利用 Kaplan-Meier plotter 数据库分析 SLC7A1 表达水平与 MM 患者总体生存期(overall survival, OS)的关系。结果显示,与 SLC7A1 低表达组相比,SLC7A1 高表达组患者的 OS 明显缩短,且高表达组死亡风险升高,提示 SLC7A1 高表达与 MM 患者不良预后相关(图 2)。

为分析 SLC7A1 与 MM 临床特征的关系,本研究将 59 例具有完整临床资料的患者按 SLC7A1 表达中位数分为高、低表达组。结果显示,SLC7A1 高表达组患者 Scr、LDH 和  $\beta 2$ -微球蛋白水平更高,并与 DS、ISS 分期升高显著相关。上述结果提示,SLC7A1 高表达可能与 MM 疾病负荷增加及疾病进展有关。



基于 Kaplan-Meier plotter 数据库分析 SLC7A1 高、低表达组 MM 患者总体生存期差异。

**Figure 2.** Association between SLC7A1 expression and overall survival in MM patients  
**图 2.** SLC7A1 表达水平与 MM 患者总体生存期的关系

**Table 1.** Association between SLC7A1 expression and clinical characteristics of MM patients  
**表 1.** SLC7A1 相对表达与患者临床特征的相关性

| Variable                | Overall<br>N = 59 <sup>1</sup> | High<br>N = 31 (53%) <sup>1</sup> | Low<br>N = 28 (47%) <sup>1</sup> | Statistic | P-value <sup>2</sup> |
|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------|----------------------|
| <b>Gender</b>           |                                |                                   |                                  | 0.11      | 0.74                 |
| Male                    | 34 (57.63%)                    | 19 (61.29%)                       | 15 (53.57%)                      |           |                      |
| Female                  | 25 (42.37%)                    | 12 (38.71%)                       | 13 (46.43%)                      |           |                      |
| <b>Age</b>              | 66.00 [56.00, 72.00]           | 67.00 [56.00, 72.00]              | 66.00 [58.50, 70.50]             | 0.04      | 0.84                 |
| <b>Bone lesion</b>      |                                |                                   |                                  |           | >0.99                |
| YES                     | 54 (91.53%)                    | 28 (90.32%)                       | 26 (92.86%)                      |           |                      |
| NO                      | 5 (8.47%)                      | 3 (9.68%)                         | 2 (7.14%)                        |           |                      |
| <b>Renal impairment</b> |                                |                                   |                                  | 0.47      | 0.49                 |
| YES                     | 27 (45.76%)                    | 16 (51.61%)                       | 11 (39.29%)                      |           |                      |
| NO                      | 32 (54.24%)                    | 15 (48.39%)                       | 17 (60.71%)                      |           |                      |
| <b>Hb (g/L)</b>         | 94.36 (22.12)                  | 90.74 (22.36)                     | 98.36 (21.54)                    | 1.77      | 0.19                 |
| <b>Calcium (mg/dL)</b>  | 7.40 [2.14, 8.96]              | 7.72 [2.22, 9.64]                 | 2.46 [2.11, 8.70]                | 2.28      | 0.13                 |
| <b>Scr (umol/L)</b>     | 89.60 [65.80, 116.00]          | 101.70 [84.00, 167.40]            | 71.95 [57.27, 95.45]             | 10.26     | 0.001                |
| <b>LDH (U/L)</b>        | 89.60 [65.80, 116.00]          | 101.70 [84.00, 167.40]            | 71.95 [57.27, 95.45]             | 10.26     | 0.001                |
| <b>ALB (g/L)</b>        | 45.00 [34.70, 75.00]           | 43.00 [36.60, 91.70]              | 46.80 [34.15, 74.00]             | 0.01      | 0.94                 |

续表

|   |                   |                    |                   |       |        |
|---|-------------------|--------------------|-------------------|-------|--------|
| <b><math>\beta</math>2-Microglobulin (mg/L)</b> | 3.96 [2.79, 7.54] | 7.50 [4.71, 10.00] | 2.80 [2.15, 3.60] | 37.80 | <0.001 |
| <b>Immunoglobulin subtype</b>                   |                   |                    |                   |       | 0.67   |
| IgG   | 41 (69.49%)       | 19 (61.29%)        | 22 (78.57%)       |       |        |
| Light   | 8 (13.56%)        | 5 (16.13%)         | 3 (10.71%)        |       |        |
| IgA   | 7 (11.86%)        | 5 (16.13%)         | 2 (7.14%)         |       |        |
| Normal  | 2 (3.39%)         | 1 (3.23%)          | 1 (3.57%)         |       |        |
| IgM   | 1 (1.69%)         | 1 (3.23%)          | 0 (0.00%)         |       |        |
| <b>DS Stage</b>                                 |                   |                    |                   |       | 0.018  |
| IA  | 3 (5.08%)         | 0 (0.00%)          | 3 (10.71%)        |       |        |
| IIA   | 14 (23.73%)       | 4 (12.90%)         | 10 (35.71%)       |       |        |
| IIB   | 2 (3.39%)         | 1 (3.23%)          | 1 (3.57%)         |       |        |
| IIIA  | 29 (49.15%)       | 17 (54.84%)        | 12 (42.86%)       |       |        |
| IIIB  | 11 (18.64%)       | 9 (29.03%)         | 2 (7.14%)         |       |        |
| <b>ISS Stage</b>                                |                   |                    |                   |       | <0.001 |
| I   | 9 (15.25%)        | 0 (0.00%)          | 9 (32.14%)        |       |        |
| II  | 17 (28.81%)       | 4 (12.90%)         | 13 (46.43%)       |       |        |
| III   | 33 (55.93%)       | 27 (87.10%)        | 6 (21.43%)        |       |        |

### 3.3. SLC7A1 相关基因富集于氨基酸转运及代谢调控通路

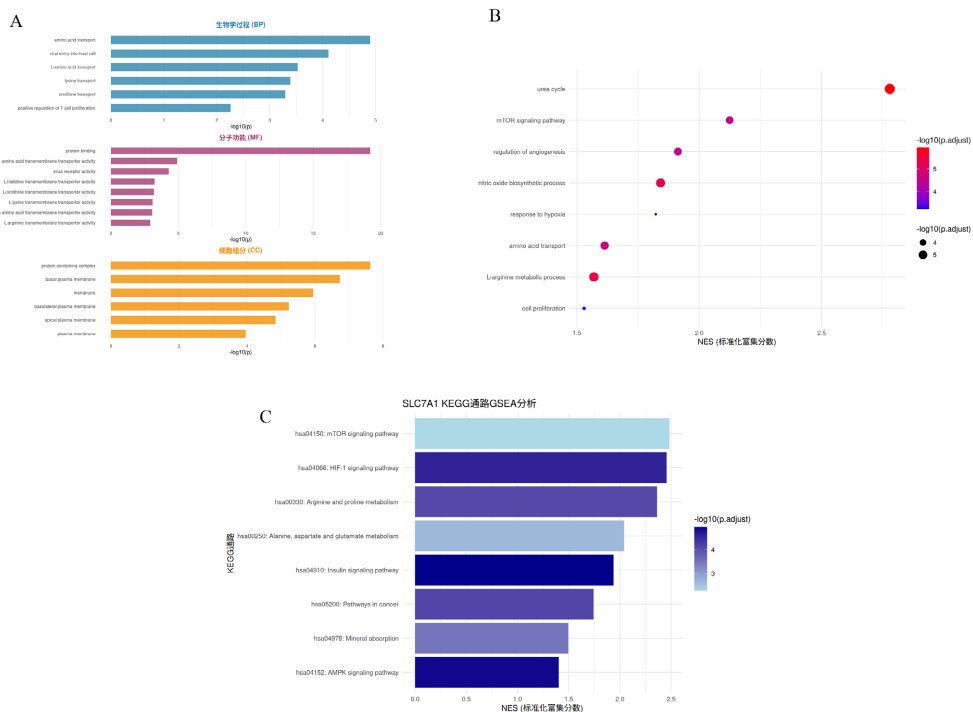
为探讨 SLC7A1 的潜在生物学功能, 本研究对其相关基因进行 GO 富集分析和 GSEA 分析。GO 结果显示, SLC7A1 相关基因主要富集于 amino acid transport、L-amino acid transport、lysine transport、ornithine transport 等氨基酸转运过程; 分子功能主要涉及 amino acid transmembrane transporter activity, 细胞组分则主要定位于 membrane、plasma membrane 等膜结构相关区域, 提示 SLC7A1 与氨基酸跨膜转运密切相关(图 3(A))。

进一步 GSEA 分析显示, SLC7A1 相关基因主要富集于 urea cycle、mTOR signaling pathway、L-arginine metabolic process、cell proliferation 等生物学过程(图 3(B))。KEGG 分析显示, 其相关通路包括 mTOR signaling pathway、HIF-1 signaling pathway、Arginine and proline metabolism、Insulin signaling pathway、AMPK signaling pathway 等(图 3(C))。上述结果提示, SLC7A1 可能通过参与氨基酸代谢及 mTOR/HIF-1/AMPK 等代谢调控通路, 影响 MM 的发生发展。

### 3.4. SLC7A1 蛋白结构及互作网络提示其具有膜转运相关功能特征

为进一步了解 SLC7A1 的蛋白结构特征及潜在分子功能, 本研究基于 HPA 数据库对 SLC7A1 进行结构预测和蛋白互作网络分析。结构预测结果显示, SLC7A1 蛋白整体以  $\alpha$  螺旋结构为主, 具有明显的膜蛋白结构特征, 提示其可能具备跨膜转运相关功能(图 4(A))。

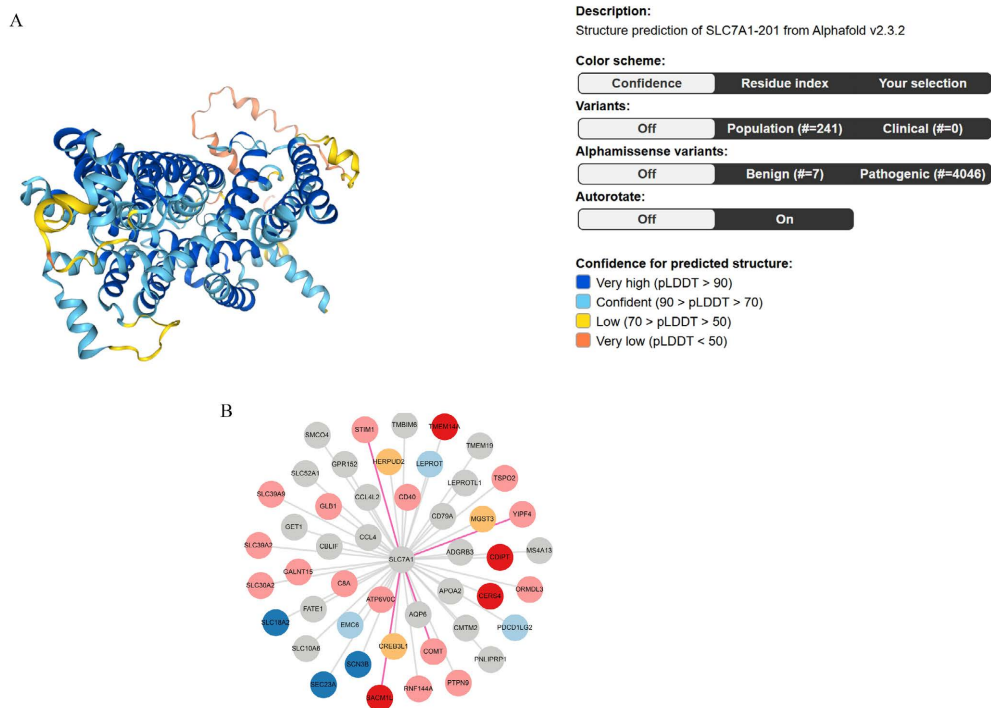
蛋白互作网络分析显示, SLC7A1 位于网络中心, 并与多种膜相关、胞质相关及信号调控相关蛋白存在潜在互作关系(图 4(B))。结合 GO 和 KEGG 富集结果, 提示 SLC7A1 可能通过参与氨基酸跨膜转运、代谢调控及相关信号通路影响 MM 进展。但该互作网络主要来源于数据库预测, 后续仍需进一步实验验证。



(A) GO 富集分析; (B) GSEA 分析; (C) KEGG 分析。

**Figure 3.** Functional enrichment and GSEA analysis of SLC7A1-related genes

**图 3.** SLC7A1 相关基因功能富集及 GSEA 分析



(A) HPA 数据库中 SLC7A1 蛋白结构预测图; (B) HPA 数据库中 SLC7A1 潜在蛋白互作网络图。

**Figure 4.** Protein structure and potential interaction network analysis of SLC7A1

**图 4.** SLC7A1 蛋白结构及潜在互作网络分析

## 4. 讨论

多发性骨髓瘤具有明显异质性, 尽管近年来治疗方案不断优化, 但复发、耐药及预后差异仍是影响患者长期生存的重要问题, 因此寻找新的分子标志物仍具有临床意义[12]-[16]。本研究发现, SLC7A1 在多种肿瘤中异常表达, 并在 MM 数据库及临床样本中均显著高表达, 提示其与 MM 的发生发展相关。

SLC7A1 是阳离子氨基酸转运相关分子, 主要参与精氨酸等底物的跨膜转运。肿瘤细胞常通过增强氨基酸摄取和代谢重编程满足快速增殖需求[17]-[19]。本研究 GO 分析显示, SLC7A1 相关基因主要富集于氨基酸转运、跨膜转运活性及膜结构相关条目, HPA 结构预测也显示其具有膜蛋白结构特征, 提示 SLC7A1 可能参与 MM 细胞营养摄取和代谢适应。临床分析显示, SLC7A1 高表达患者 OS 缩短, 且其高表达与 Scr、LDH、 $\beta$ 2-微球蛋白水平升高及 DS、ISS 分期升高相关。近年研究和指南仍认为  $\beta$ 2-微球蛋白、LDH、ISS 等指标与 MM 肿瘤负荷和预后评估密切相关[20][21]。因此, SLC7A1 高表达可能提示更高疾病负荷和更差预后。机制预测结果显示, SLC7A1 相关基因富集于尿素循环、精氨酸代谢、mTOR、HIF-1、AMPK 及胰岛素信号通路等。已有研究表明, 氨基酸信号可调控 mTOR 活性, 而 mTOR、HIF-1 和 AMPK 通路均与肿瘤代谢、增殖及应激适应密切相关[22]-[26]。因此, SLC7A1 可能通过影响氨基酸代谢及相关信号通路参与 MM 进展。

综上, 本研究提示 SLC7A1 在 MM 中高表达, 并与不良预后、疾病分期及肿瘤负荷相关, 可能是 MM 潜在的预后评估分子。但需要指出的是本研究仍存在一定的局限性。本研究临床验证中使用的对照组不能完全等同于健康志愿者骨髓样本, 因此可能存在来源差异带来的偏倚。后续若条件允许, 应进一步补充健康志愿者骨髓样本或分选正常浆细胞作为对照, 以提高表达验证结果的可靠性。其次, 本研究主要基于公共数据库分析、临床样本表达验证及功能富集预测, 尚缺乏体内内外功能实验支持。后续仍需通过 SLC7A1 敲低或过表达、氨基酸摄取检测及 mTOR/HIF-1/AMPK 通路验证, 进一步明确 SLC7A1 与 MM 进展及代谢相关通路之间的关系。

## 5. 结论

本研究发现, SLC7A1 在多种肿瘤中存在异常表达, 并在多发性骨髓瘤数据库及临床样本中均呈显著高表达。SLC7A1 高表达与 MM 患者总体生存期缩短、DS 分期和 ISS 分期升高以及 Scr、LDH、 $\beta$ 2-微球蛋白水平升高相关, 提示其可能与 MM 疾病进展及不良预后有关。功能富集和 GSEA 分析显示, SLC7A1 相关基因主要富集于氨基酸转运、精氨酸代谢、mTOR、HIF-1 和 AMPK 等代谢调控通路。综上, SLC7A1 高表达可能与 MM 预后不良及代谢相关通路改变有关, 可作为 MM 预后评估的候选分子标志物, 但其具体生物学作用仍需进一步实验验证。

## 声明

本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准(QYFYWZLL29371)。

## 基金项目

山东省自然科学基金资助项目(ZR2020MH314); 山东省自然科学基金资助项目(ZR2021MH311)。

## 参考文献

- [1] Kumar, S.K., Rajkumar, V., Kyle, R.A., van Duin, M., Sonneveld, P., Mateos, M., *et al.* (2017) Multiple Myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17046. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46>
- [2] Rajkumar, S.V. (2022) Multiple Myeloma: 2022 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *American Journal of Hematology*, **97**, 1086-1107. <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>

- [3] Malard, F., Neri, P., Bahlis, N.J., Terpos, E., Moukalled, N., Hungria, V.T.M., *et al.* (2024) Multiple Myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00529-7>
- [4] Pawlyn, C. and Morgan, G.J. (2017) Evolutionary Biology of High-Risk Multiple Myeloma. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 543-556. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.63>
- [5] Hanahan, D. (2022) Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, **12**, 31-46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1059>
- [6] Endicott, M., Jones, M. and Hull, J. (2021) Amino Acid Metabolism as a Therapeutic Target in Cancer: A Review. *Amino Acids*, **53**, 1169-1179. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03052-1>
- [7] Bröer, S. (2020) Amino Acid Transporters as Targets for Cancer Therapy: Why, Where, When, and How. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 6156. <https://doi.org/10.3390/ijms21176156>
- [8] Wu, S., Kuang, H., Ke, J., Pi, M. and Yang, D. (2021) Metabolic Reprogramming Induces Immune Cell Dysfunction in the Tumor Microenvironment of Multiple Myeloma. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 591342. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.591342>
- [9] Cormerais, Y., Vučetić, M., Parks, S.K. and Pouyssegur, J. (2020) Amino Acid Transporters Are a Vital Focal Point in the Control of mTORC1 Signaling and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 23. <https://doi.org/10.3390/ijms22010023>
- [10] Verrey, F., Closs, E.I., Wagner, C.A., Palacin, M., Endou, H. and Kanai, Y. (2004) Cats and Hats: The SLC7 Family of Amino Acid Transporters. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, **447**, 532-542. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1086-z>
- [11] Okita, K., Hara, Y., Okura, H., Hayashi, H., Sasaki, Y., Masuko, S., *et al.* (2021) Antitumor Effects of Novel Mabs against Cationic Amino Acid Transporter 1 (CAT1) on Human CRC with Amplified CAT1 Gene. *Cancer Science*, **112**, 563-574. <https://doi.org/10.1111/cas.14741>
- [12] Cowan, A.J., Green, D.J., Kwok, M., Lee, S., Coffey, D.G., Holmberg, L.A., *et al.* (2022) Diagnosis and Management of Multiple Myeloma. *JAMA*, **327**, 464-477. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
- [13] Dimopoulos, M.A., Moreau, P., Terpos, E., Mateos, M.V., Zweegman, S., Cook, G., *et al.* (2021) Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **32**, 309-322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
- [14] D'Agostino, M., Cairns, D.A., Lahuerta, J.J., Wester, R., Bertsch, U., Waage, A., *et al.* (2022) Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report within the HARMONY Project. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3406-3418. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02614>
- [15] Mateos, M., Kumar, S., Dimopoulos, M.A., González-Calle, V., Kastritis, E., Hajek, R., *et al.* (2020) International Myeloma Working Group Risk Stratification Model for Smoldering Multiple Myeloma (SMM). *Blood Cancer Journal*, **10**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00366-3>
- [16] van de Donk, N.W.C.J., Pawlyn, C. and Yong, K.L. (2021) Multiple Myeloma. *The Lancet*, **397**, 410-427. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00135-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00135-5)
- [17] Faubert, B., Solmonson, A. and DeBerardinis, R.J. (2020) Metabolic Reprogramming and Cancer Progression. *Science*, **368**, eaaw5473. <https://doi.org/10.1126/science.aaw5473>
- [18] Lieu, E.L., Nguyen, T., Rhyne, S. and Kim, J. (2020) Amino Acids in Cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, **52**, 15-30. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0375-3>
- [19] Saito, Y. and Soga, T. (2021) Amino Acid Transporters as Emerging Therapeutic Targets in Cancer. *Cancer Science*, **112**, 2958-2965. <https://doi.org/10.1111/cas.15006>
- [20] Costa, L.J., Chhabra, S., Medvedova, E., Dholaria, B.R., Schmidt, T.M., Godby, K.N., *et al.* (2022) Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone with Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 2901-2912. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01935>
- [21] Moreau, P., Kumar, S.K., San Miguel, J., *et al.* (2021) Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Recommendations from the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology*, **22**, e105-e118.
- [22] Liu, G.Y. and Sabatini, D.M. (2020) mTOR at the Nexus of Nutrition, Growth, Ageing and Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 183-203. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y>
- [23] Szwed, A., Kim, E. and Jacinto, E. (2021) Regulation and Metabolic Functions of mTORC1 and mTORC2. *Physiological Reviews*, **101**, 1371-1426. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2020>
- [24] Lee, P., Chandel, N.S. and Simon, M.C. (2020) Cellular Adaptation to Hypoxia through Hypoxia Inducible Factors and Beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 268-283. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0227-y>

- [25] Carling, D. (2017) AMPK Signalling in Health and Disease. *Current Opinion in Cell Biology*, **45**, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.01.005>
- [26] Elia, I. and Haigis, M.C. (2021) Metabolites and the Tumour Microenvironment: From Cellular Mechanisms to Systemic Metabolism. *Nature Metabolism*, **3**, 21-32. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00317-z>