

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.02.008

· 综述 ·

铜代谢失衡诱导的铜死亡机制及其在肿瘤治疗中的作用

The mechanisms of cuproptosis induced by imbalance of copper metabolism and its roles in tumor therapy

齐芸琬¹综述;唐玲²,钱程¹审阅(1. 海军军医大学基础医学院免疫学教研室暨免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433;2. 海军军医大学第一附属医院 中医外科,上海 200433)

[摘要] 铜死亡是一种新发现的细胞程序性死亡方式,细胞内的铜代谢失衡尤其是铜离子过载有可能会诱导细胞铜死亡的发生。过量的铜积累会靶向结合硫辛酰化三羧酸循环蛋白,使其异常聚集进而触发细胞死亡,铁氧化还原蛋白1(FDX1)等多个分子能够调控铜死亡活性。肿瘤细胞内铜代谢稳态主要靠四组铜相关蛋白质的相互作用来维持,影响受体酪氨酸激酶(RTK)、自噬、Notch等相关信号通路,与肿瘤的发生发展息息相关。合理利用铜离子载体和铜螯合剂等铜配合物以及铜死亡相关生物标志物将有助于开发肿瘤治疗和预后评估新策略,在未来的肿瘤个性化治疗中有着巨大的潜力。

[关键词] 铜;铜死亡;硫辛酰化;铁硫蛋白;三羧酸循环;肿瘤治疗

[中图分类号] R730.2;R730.54;R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)02-0169-06

铜(copper)离子是生物体多种生命过程中必不可少的微量元素,是多种必需酶的辅助因子。铜的含量受到一系列转运蛋白、分子伴侣和酶的严格调控,可使铜浓度保持在极低水平。如果铜浓度超过稳态机制所维持的阈值,便会产生毒性。铜浓度异常与肿瘤、心血管疾病和神经退行性疾病等相关,铜稳态调节的遗传性变异常会导致许多遗传性疾病,如肝豆状核变性和Menkes病,严重者可能导致多器官病变,危及生命。2022年3月,麻省理工学院和哈佛大学Broad研究所TSVETKOV等^[1]在Science上首次提出一种不同于细胞坏死、细胞凋亡、细胞焦亡、铁死亡等常见细胞死亡机制的铜依赖性细胞死亡新形式—铜死亡(cuproptosis)。铜死亡是铜离子与三羧酸(tricarboxylic acid cycle, TCA)循环中的硫辛酰化(lipoylation)蛋白结合,使硫辛酰化蛋白异常寡聚化,降低铁硫簇蛋白质含量,诱导蛋白毒性应激反应导致细胞死亡的过程。新的细胞死亡机制的发现往往会引起研究者对新的肿瘤治疗靶标的探寻,促进个性化的肿瘤治疗策略。将目光聚焦于铜死亡对肿瘤发生发展的影响及其机制,以及探寻如何利用铜死亡这种独特的死亡机制进行肿瘤的精准治疗,改善肿瘤患者的预后,将为未来的肿瘤治疗带来重要积极的影响。

1 铜死亡的机制

1.1 铜死亡的发生依赖于细胞内铜离子积累

TSVETKOV等^[2]发现,铜离子载体伊利司莫(elesclomol, ES)可与Cu²⁺结合形成配合物进入细胞内,Cu²⁺再经铁氧化还原蛋白1(ferredoxin1, FDX1)

还原成Cu⁺后可诱导细胞死亡。之后,他们检测了1 448种铜离子载体对489种细胞的杀伤作用,发现ES单独作用或者与其他金属离子(铁、钴、锌、镍等)一起作用均不会造成细胞死亡,使用NSC-319726和双硫仑(disulfiram)等其他铜离子载体处理细胞也得到了相同的结果;而使用铜螯合剂硫代钼酸盐(tetrathiomolybdate, TTM)联合ES处理细胞后,ES对细胞的杀伤作用降低^[3]。由此证明,铜离子载体诱导的细胞死亡是一种依赖于细胞内铜离子积累的细胞死亡方式。而自然发生的铜稳态失衡导致的细胞死亡与铜离子载体诱导的细胞死亡机制一致,均依赖于细胞内铜离子积累。

1.2 铜死亡与线粒体呼吸密切相关

TSVETKOV等^[1]研究发现,线粒体呼吸可调节铜离子载体诱导的铜死亡,依赖线粒体呼吸的细胞对铜离子载体的敏感度比依赖糖酵解的细胞高1 000倍;缺氧可抑制ES诱导的ABC-1细胞(人肺癌腺癌细胞,对ES敏感)死亡;使用电子传递链(electron transport chain, ETC)复合物I和II抑制剂以及线粒体丙酮酸盐摄取抑制剂可减轻ES诱导的ABC-1细胞死亡,而线粒体氧化磷酸化解偶联剂碳酰氰-4-三氟甲氧基苯腙[carbonyl cyanide 4-(trifluoromethoxy) phenylhydrazone, FCCP]对ES诱导的ABC-1细胞死

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(No. 82101854);国家自然科学基金重点项目子任务(No. 81730039)

[作者简介] 齐芸琬(2002—),女,2020级临床医学专业八年制。E-mail: 1262828586@qq.com

[通信作者] 钱程, E-mail: crystalqiancheng@163.com;唐玲, E-mail: tanglingyu@126.com

亡没有影响。这表明铜诱导的细胞死亡需要线粒体呼吸的参与,而糖酵解产生的ATP对其没有影响。经ES处理的细胞的代谢产物谱检测结果进一步显示,在ES敏感的ABC-1细胞中,许多TCA循环相关代谢物的代谢失调随时间而增加,但在ES耐药的A549细胞(肺癌人类肺泡基底上皮细胞,抗ES)中没有改变^[1]。这提示铜离子并不直接靶向ETC,而是在TCA循环中发挥作用。

1.3 铜离子与硫辛酰化蛋白结合诱导其寡聚化

蛋白质硫辛酰化修饰是一类保守的赖氨酸翻译后修饰,只发生于涉及线粒体TCA循环的四种重要蛋白质复合体。丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)、 α -酮戊二酸脱氢酶(alpha-ketoglutarate dehydrogenase, KDH)、支链 α -酮酸脱氢酶(branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase, BCKD)和甘氨酸裂解体系(glycine cleavage system, GCV)均为硫辛酰化蛋白质组成的酶复合体,前两者直接参与TCA循环,而BCKD可催化支链氨基酸分解代谢中的脱羧基过程,GCV则催化甘氨酸的分解代谢^[3-4]。

铜离子与PDH、KDH、BCKD、GCV的蛋白质硫辛酰化部分结合后,诱导硫辛酰化蛋白异常寡聚化,导致线粒体功能紊乱,诱导细胞死亡^[1]。二氢硫辛酰琥珀酰转移酶(dihydrolipoamide succinyltransferase, DLST)组成KDH的核心部分,二氢硫辛酰转乙酰基酶(recombinant dihydrolipoyl transacetylase, DLAT)组成PDH的核心部分。细胞裂解液中的DLAT和DLST可与含铜树脂结合,但不结合含钴或镍树脂;而当硫辛酰化缺失时,DLAT和DLST不再与铜结合^[1]。此外,用不同浓度(10、40、100 nmol/L)ES处理ES敏感的ABC-1细胞2 h,均可增加DLAT低聚物和不溶性DLAT的水平;而对ES不敏感的A549细胞做同样处理,仅在ES高浓度(100 nmol/L)下表现较明显细胞脱靶性DLAT低聚,这表明铜与硫辛酰化蛋白质结合且促进了其寡聚化^[1]。

1.4 铜死亡的调节机制

目前,通过全基因组的CRISPR-Cas9功能缺失筛选,确定了10个调节铜死亡活性的主要基因,其中,参与铜死亡正向调控的有FDX1、硫辛酸合成酶(lipoic acid synthase, LIAS)、脂质转移酶1、二氢硫辛酰胺脱氢酶、二氢硫辛酰胺S-乙酰转移酶、丙酮酸脱氢酶E1亚基 α 1,以及丙酮酸脱氢酶E1亚基 β ;参与铜死亡负向调节的有金属调节转录因子1、谷氨酰胺酶,以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A^[1]。进一步的研究发现,敲除LIAS等硫辛酰化相关酶可以使细胞对铜依赖性细胞死亡产生抗性^[1]。FDX1是蛋白质硫辛酰化修饰的上游调节因子,既可参与调节蛋

白质的硫辛酰化,又可将Cu²⁺还原为更具毒性的Cu⁺形式^[1]。使用硫辛酸特异性抗体检测敲除FDX1对DLAT和DLST硫辛酰化的影响,结果发现敲除FDX1基因可显著抑制蛋白质硫辛酰化和细胞呼吸^[1]。敲除FDX1可避免TCA循环中硫辛酰化蛋白异常寡聚化和铁硫簇蛋白的不稳定,从而赋予细胞更强的对铜诱导的细胞死亡的抵抗力,部分拯救细胞死亡。

2 铜代谢在肿瘤发生发展中的作用

肿瘤的发生与体内铜代谢异常息息相关,有研究发现,乳腺癌^[5]、胃癌^[6]、肺癌^[7]、宫颈癌^[8]和喉鳞状细胞癌^[9]等肿瘤患者血清铜水平升高。铜可以促进肿瘤的生长转移和血管生成^[10-11];也可分别通过结合丝裂原活化蛋白激酶激酶1(mitogen-activated protein kinasekinase 1, MAP2K1)和Erb-B2驱动细胞运动介质1(mediator of ErbB2-driven cell motility 1, MEMO1)调节细胞生长和转移^[12-15];或可通过结合Unc-51类自噬激活激酶1/2(unc-51-like kinase 1/2, ULK1/2)调节细胞自噬^[16]。

2.1 肿瘤细胞的铜代谢特点

肿瘤细胞内铜稳态主要靠四组蛋白质的相互作用来维持^[17]。

第一组是与铜离子跨膜转运有关的蛋白,包括铜离子转运蛋白(copper transporter, CTR),铜离子转运磷酸化ATP酶(Cu-ATPase)和溶质运载蛋白(solute carrier, SLC)。铜在肿瘤细胞外主要以Cu²⁺形式存在,由前列腺六跨膜表皮抗原(six-transmembrane epithelial antigen of prostate protein, STEAP)还原为Cu⁺后,肿瘤细胞再通过铜离子转运蛋白1(copper transporter 1, CTR1)[或称溶质运载蛋白家族31成员1(solute carrier family 31 member 1, SLC31A1)]摄取Cu⁺^[17-20]。在肿瘤细胞内,虽Cu⁺如何通过线粒体外膜进入膜间隙尚未可知,但Cu⁺可通过溶质运载蛋白家族25成员3(solute carrier family 25 member 3, SLC25A3)从线粒体膜间隙穿过内膜转运到线粒体基质中,发挥一系列作用^[17, 21]。Cu-ATPase包括ATP7A、ATP7B,作用是通过将Cu⁺转运至细胞内的小囊泡中,与细胞膜融合之后通过胞吐作用将其排出细胞^[17, 22]。

第二组是与细胞内结合与储存铜有关的蛋白,包括金属硫蛋白(metallothionein, MT),谷胱甘肽(glutathione, GSH)等,它们与细胞内Cu⁺结合,防止其损伤细胞^[17, 23]。

第三组是保证细胞内铜发挥正确功能的铜伴侣蛋白,包括铜伴侣蛋白1(antioxidant 1 copper

chaperone, ATOX1)、超氧化物用铜伴侣(copper chaperone for superoxide, CCS)、细胞色素C氧化酶17(cytochrome c oxidase 17, COX17)等。ATOX1在细胞质内通过两个半胱氨酸残基与Cu⁺结合,将其转运到ATP7B结合位点从而进一步输出到细胞外^[17]。CCS在细胞质和线粒体内直接与Cu⁺结合转运到超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1)中,促进SOD1二硫化合物的形成,保证其酶活性^[17,24]。COX17将铜离子从细胞质携带到线粒体膜间隙中,一部分铜离子通过SLC25A3进入线粒体内膜;一部分铜离子参与膜间隙中SOD1正确空间构象的形成和保证内膜上细胞色素c氧化酶(cytochrome c oxidase, COX)发挥正确功能;还有一部分铜离子被排出到细胞质中^[17]。

第四组是细胞色素c合成氧化酶1/2(synthesis of cytochrome c oxidase 1/2, SCO1/2)。在线粒体内膜上,SCO1和SCO2将COX17带来的铜离子转移到COX上,参与COX组装,保证氧化磷酸化的正常进行^[17,25]。研究^[17,26]发现,SCO1和SCO2也参与了细胞铜离子稳态调节,两者缺失均会导致细胞内铜离子水平的降低。

2.2 铜离子对肿瘤相关重要信号通路的影响

铜离子与肿瘤细胞多种信号通路直接相关,主要包括:受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)介导的相关信号通路、自噬信号通路、Notch通路、缺氧诱导因子1 α 亚基(hypoxia inducible factor 1 subunit alpha, HIF-1 α)相关信号通路、NF- κ B通路、Wnt信号通路、脂代谢和糖代谢相关的信号通路等^[17]。

RTK相关信号通路可以通过磷酸化RTK使其激活,激活的RTK导致下游细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)和AKT(aggammaglobulinaemia tyrosine kinase)的磷酸化,最终导致细胞的迁移和增殖^[17,27]。铜离子可直接结合或激活胞内磷脂酰肌醇-3-羟基激酶(PI3K)、表皮生长因子受体(EGFR)或3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(PDK1),导致下游AKT的激活,从而促进肿瘤细胞的增殖;也可通过结合丝裂原活化蛋白激酶激酶1(mitogen-activated protein kinasekinase 1, MEK1),促进ERK1/2磷酸化,调节肿瘤生长^[17]。

自噬信号通路可以促进肿瘤细胞的代谢产物形成自噬复合物,满足肿瘤细胞能量需求避免其凋亡,进一步促进肿瘤细胞增殖^[17]。铜离子可与Unc-51样自噬激活激酶(Unc-51 Like autophagy activating kinase, ULK)结合,导致自噬复合物的形成,促进肿瘤生长^[17]。

Notch通路可以抑制肿瘤生长,铜离子通过促进Notch配体蛋白Jagged1从肿瘤细胞表面脱落,阻断Notch通路,从而促进肿瘤细胞迁移;铜离子可以通过增强HIF-1 α 的稳定性,促进血管内皮生长因子(VEGF)的表达,促进肿瘤血管生成;铜离子可促进Wnt信号通路,促进肿瘤生成;炎症因子可促进细胞内铜水平升高,促进NF- κ B激活和肿瘤发生;铜离子还可通过调节脂代谢与糖代谢中相关分子相互作用来调节肿瘤细胞代谢^[17]。

3 铜死亡在肿瘤治疗中的作用

铜离子载体和铜螯合剂等铜配合物与传统肿瘤治疗和新型肿瘤治疗方法的联合应用,有助于开发肿瘤治疗新策略。

3.1 铜离子载体可诱导肿瘤细胞铜死亡

ES等铜离子载体可用于治疗线粒体代谢高的肿瘤^[28]。线粒体代谢增强仅发生在部分肿瘤亚型中,如黑色素瘤、乳腺癌、霍奇金淋巴瘤和肝癌等可能由于某些基因突变,表现出明显的线粒体代谢增加,而高级别浆液性卵巢癌和弥漫性大B细胞淋巴瘤却表现出代谢的异质性^[28]。最初,铜离子载体ES作为一种潜在的肿瘤药物进入临床试验时,其作用机制未知,除了在IV期黑色素瘤患者的小型II期试验中发现ES能够有效延长无进展生存时间(progression-free survival, PFS)外,并未在患者身上显示出预期疗效^[2,28]。但随后铜死亡的发现完善了ES的特定肿瘤抑制机制。ES可通过使细胞内铜离子累积诱导铜死亡,也可通过与铜结合时抑制蛋白酶体,产生活性氧,诱导细胞氧化应激和凋亡。肿瘤干细胞和各种耐药性肿瘤细胞对ES均有较强的敏感性,如铂类药物是目前临床治疗肿瘤的一线用药,但肿瘤细胞对铂的耐药性极大限制了其临床应用,未来可通过ES与铂类药物联合应用来提高肿瘤治疗效率。此外,ES也可与PI、分子靶向药物或糖酵解抑制剂等联合应用,以增强ES在肿瘤治疗中的作用^[28]。

3.2 铜离子配合物可协同化疗或化学动力学疗法抗肿瘤

除铜离子载体外,其他铜配合物也可与化疗药物联合使用,增强肿瘤对化疗药物的敏感性,协同进行肿瘤治疗。BORTOLOZZI^[29]等研究发现,与单独使用化疗药物组相比,铜离子配合物六氟磷酸三羟基甲基膦铜与常见化疗药物地塞米松、柔红霉素、阿糖胞苷和长春新碱分别协同联合治疗组对急性淋巴细胞病细胞增殖的抑制作用更强,尤其与阿糖胞苷的协同作用最强。

化学动力学疗法(chemodynamic therapy, CDT)

是一种新型的肿瘤治疗技术,利用肿瘤微环境(TME)中过表达的 H_2O_2 通过金属催化的芬顿反应产生具有毒性的 $\cdot OH$,较低氧化应激阈值的肿瘤细胞更容易受 $\cdot OH$ 诱导引发细胞凋亡,而正常组织几乎不受影响^[30]。铜配合物或可用于CDT靶向抑制肿瘤生长:LUO^[31]等制备了一种简单可行的生物素化的含 Cu^+ 配合物——生物素氯化亚铜复合物(Bio- $CuCl$),氯化亚铜复合物部分可催化 H_2O_2 通过芬顿反应在肿瘤微环境中过度表达产生 $\cdot OH$,而生物素部分可以靶向生物素受体阳性的肿瘤细胞,因此仅特异性地杀伤肿瘤细胞而不损伤正常细胞,未来或可制备该种类型铜配合物应用于肿瘤的靶向CDT。SHEN等^[32]利用喹啉类含 Cu^{2+} 配合物, Cu^{2+} 能将GSH转化为氧化型谷胱甘肽(GSSG),生成的 Cu^+ 能进一步催化 H_2O_2 产生 $\cdot OH$,靶向诱导人卵巢腺癌(SK-OV-3)细胞内质网应激及线粒体介导的凋亡,且对全身的毒副作用很低。肿瘤内源性 H_2O_2 虽过表达,但表达量仍较少,往往不能达到较好的抗癌效果,LIN等^[33]在氢氧根离子辅助下,通过 H_2O_2 与 Cu^{2+} 的配位制备了一种过氧化铜(copper peroxide, CP)纳米材料,作为一种活化剂,这种CP纳米材料能够在溶酶体酸性环境中提供 H_2O_2 和 Cu^{2+} ,通过芬顿反应产生 $\cdot OH$;小粒径的该CP纳米材料静脉注射给药后表现出肿瘤高度聚集性,从而在体内以最小的副作用抑制肿瘤生长。可见,将铜配合物通过化学动力学疗法应用于临床肿瘤治疗,可能提供更加高选择性、低毒性的治疗方法。

3.3 铜螯合剂可协同铂类药物或肿瘤免疫治疗抗肿瘤

尽管铂类药物广泛应用于各种肿瘤的化疗,但因其毒副作用严重,缺乏选择性和容易产生耐药性,其抗肿瘤作用受到限制^[32]。肿瘤细胞可通过铜转运蛋白如ATP7B等将顺铂释放到细胞外,从而对铂类药物产生耐药性^[34]。RYUMON等^[34]研究发现,铜螯合剂TTM可抑制体外培养的头颈部鳞状细胞癌细胞株中ATP7B的表达,从而增强顺铂在肿瘤细胞中的蓄积和促进细胞凋亡作用。细胞对顺铂的摄取可由铜离子转运蛋白1(copper transporter, CTR1)介导,ISHIDA等^[35]研究发现,在卵巢癌细胞中,低水平CTR1的mRNA表达与铂类药物耐药性有关,TM联合顺铂可增加肿瘤细胞中顺铂-DNA加合物的水平,但不影响正常组织中顺铂-DNA加合物的水平,从而提高顺铂的治疗效果。这证明铜与铂类药物可能共享同一转运系统,铜螯合剂可降低铜离子含量,改变铜转运体活性,增强细胞对铂类药物的摄取,从而增强其抗肿瘤作用^[36]。

PD-1/PD-L1免疫治疗是当前备受瞩目的新一代抗肿瘤免疫疗法,PD-L1/PD-1的治疗性单克隆抗体

能够特异性地和肿瘤细胞上的PD-L1或T细胞上的PD-1结合来阻止PD-1和PD-L1的识别过程,使功能受抑制的T细胞能够恢复对肿瘤细胞的识别功能,从而利用自身免疫系统发挥抗肿瘤作用,这种新型免疫疗法具有治疗多种类型肿瘤的潜力^[37]。目前,FDA已经批准了多种针对PD-L1/PD-1的治疗性单克隆抗体用于治疗成人黑色素瘤和肺癌,但许多患者出现了肿瘤耐药性和其他与免疫相关的不良反应,故对PD-L1/PD-1这一途径的机制研究仍需进一步深入^[38]。VOLI等^[38]发现,肿瘤内铜离子水平可影响肿瘤细胞PD-L1的表达:CTR1和PD-L1的表达在许多肿瘤中体现出很强的相关性,在相应的正常细胞中则没有体现;铜的补充增强了肿瘤细胞中PD-L1在mRNA和蛋白质水平上的表达,RNA测序分析结果表明铜离子参与调节PD-L1介导的肿瘤免疫逃避的关键信号通路;相反,铜螯合剂抑制信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和EGFR的磷酸化,促进泛素介导的PD-L1降解,铜螯合药物也可显著增加肿瘤浸润 $CD8^+$ T细胞和NK细胞的数量,减缓肿瘤生长。

3.4 铜死亡相关基因在肿瘤预后评估中的作用

铜死亡作为一种新发现的非凋亡的细胞死亡方式,与肿瘤发生相关,然而各类肿瘤中铜死亡相关基因(cuproptosis-related gene, CRG)的预后意义和功能尚不清楚。通过为肿瘤患者预后评估开发铜死亡介导的模式相关基因(cuproptosis-mediated patterns-related gene, CMPRG)预测模型,可进一步探索CRG对TME的影响。BIAN等^[39]通过从肿瘤基因组图谱(TCGA)数据库中获取透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)患者的基因表达谱和临床数据,分析ccRCC与癌旁非肿瘤细胞FDX1表达的差异,发现FDX1在非肿瘤细胞中的表达显著高于ccRCC,且FDX1的高表达与总生存率显著相关,从而提示FDX1可能作为肿瘤抑制基因参与ccRCC的发生发展,可作为潜在预后指标进行ccRCC患者的预后评估。还有研究人员^[40]利用肝癌中三种铜死亡介导的模式进行肝癌的预后评估,发现CMPRG是肝癌早期检测的候选生物标志物,在预测肝癌预后中有较大的应用价值。LI等^[41]从TCGA数据库中获得了53个急性髓细胞性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)样本中19个与CRG相关的长链非编码RNA(lncRNA),根据AML患者的2年总生存期(overall survival, OS)结果鉴定了21个差异表达的lncRNA,进一步确定了CRG在白血病中的预后意义。与铜死亡相关的lncRNA生物标志物可预测AML患者的预后并为其潜在的治疗策略提供信息。

4 展 望

近年来,随着研究的进展,铜在肿瘤演进中的重要作用逐渐凸显。铜死亡作为一种新发现的细胞程序性死亡方式,虽然其基本机制已被初步阐明,但其与氧化应激和各类细胞死亡的复杂关系尚未完全确定。铜配合物治疗肿瘤虽然在各种动物实验阶段均取得了初步成功,但临床试验阶段未能广泛开展,即使有少量铜配合物应用于临床试验,结果也不尽人意。未来,希望通过测序、蛋白质组学、代谢组学等多组学的进一步深度分析及功能筛选,全面探讨铜死亡在肿瘤的发生、发展和转移等不同阶段,特别是在干细胞微环境和炎症反应中的潜在作用以及相关机制,这将为肿瘤新型治疗靶点及药物开发等提供崭新的视角。

[参 考 文 献]

- [1] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, *et al.* Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261. DOI: 10.1126/science.abf0529.
- [2] TSVETKOV P, DETAPPE A, CAI K, *et al.* Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(7): 681-689. DOI: 10.1038/s41589-019-0291-9.
- [3] ROWLAND E A, SNOWDEN C K, CRISTEA I M. Protein lipoylation: an evolutionarily conserved metabolic regulator of health and disease[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2018, 42: 76-85. DOI: 10.1016/j.cbpa.2017.11.003.
- [4] TANG Q, GUO Y L, MENG L Y, *et al.* Chemical tagging of protein lipoylation[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(8): 4028-4033. DOI: 10.1002/anie.202010981.
- [5] FENG Y, ZENG J W, MA Q, *et al.* Serum copper and zinc levels in breast cancer: a meta-analysis[J/OL]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 62: 126629 [2023-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745979/>. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126629.
- [6] 李玉民, 薛群基, 陈立仁, 等. 微量元素、HP及COX-2与胃癌的相关性研究[J]. *生物医学工程学杂志*, 2004, 21(1): 107-110.
- [7] HUHTI E, POUKKULA A, UKSILA E. Serum copper levels in patients with lung cancer[J]. *Respiration*, 1980, 40(2): 112-116. DOI: 10.1159/000194259.
- [8] HAN C Z, JING J X, ZHAO X W, *et al.* Serum and tissue levels of six trace elements and copper/zinc ratio in patients with cervical cancer and uterine myoma[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2003, 94(2): 113-122. DOI: 10.1385/BTER: 94: 2: 113.
- [9] ROSTKOWSKA-NADOLSKA B, POŚPIECH L, BOCHNIA M. Content of trace elements in serum of patients with carcinoma of the larynx[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 1999, 47(5): 321-325.
- [10] DENOYER D, MASALDAN S, LA FONTAINE S, *et al.* Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer' [J]. *Metallomics*, 2015, 7(11): 1459-1476. DOI: 10.1039/c5mt00149h.
- [11] MCAUSLAN B R, REILLY W. Endothelial cell phagocytosis in response to specific metal ions[J]. *Exp Cell Res*, 1980, 130(1): 147-157. DOI: 10.1016/0014-4827(80)90051-8.
- [12] BRADY D C, CROWE M S, TURSKI M L, *et al.* Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis[J]. *Nature*, 2014, 509(7501): 492-496. DOI: 10.1038/nature13180.
- [13] LEMIEUX E, BERGERON S, DURAND V, *et al.* Constitutively active MEK1 is sufficient to induce epithelial-to-mesenchymal transition in intestinal epithelial cells and to promote tumor invasion and metastasis[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(7): 1575-1586. DOI: 10.1002/ijc.24485.
- [14] TURSKI M L, BRADY D C, KIM H J, *et al.* A novel role for copper in Ras/mitogen-activated protein kinase signaling[J/OL]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(7): 1284-1295 [2023-06-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3302449/>. DOI: 10.1128/MCB.05722-11.
- [15] MEIRA M, MASSON R, STAGLJAR I, *et al.* Memo is a cofilin-interacting protein that influences PLCgamma1 and cofilin activities, and is essential for maintaining directionality during ErbB2-induced tumor-cell migration[J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 6): 787-797. DOI: 10.1242/jcs.032094.
- [16] GE E J, BUSH A I, CASINI A, *et al.* Connecting copper and cancer: from transition metal signalling to metalloplasia[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(2): 102-113. DOI: 10.1038/s41568-021-00417-2.
- [17] XIE J M, YANG Y N, GAO Y B, *et al.* Cuproptosis: mechanisms and links with cancers[J/OL]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 46[2023-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36882769/>. DOI: 10.1186/s12943-023-01732-y.
- [18] NOSE Y, WOOD L K, KIM B E, *et al.* Ctr1 is an apical copper transporter in mammalian intestinal epithelial cells in vivo that is controlled at the level of protein stability[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(42): 32385-32392. DOI: 10.1074/jbc.M110.143826.
- [19] YU Z, ZHOU R T, ZHAO Y C, *et al.* Blockage of SLC31A1-dependent copper absorption increases pancreatic cancer cell autophagy to resist cell death[J/OL]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2): e12568[2023-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30706544/>. DOI: 10.1111/cpr.12568.
- [20] OHGAMI R S, CAMPAGNA D R, MCDONALD A, *et al.* The Steap proteins are metallo-reductases[J]. *Blood*, 2006, 108(4): 1388-1394. DOI: 10.1182/blood-2006-02-003681.
- [21] ZHU X Y, BOULET A, BUCKLEY K M, *et al.* Mitochondrial copper and phosphate transporter specificity was defined early in the evolution of eukaryotes[J/OL]. *eLife*, 2021, 10: e64690[2023-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33591272/>. DOI: 10.7554/eLife.64690.
- [22] NYASAE L, BUSTOS R, BRAITERMAN L, *et al.* Dynamics of endogenous ATP7A (Menkes protein) in intestinal epithelial cells: copper-dependent redistribution between two intracellular sites[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(4): G1181-G1194. DOI: 10.1152/ajpgi.00472.2006.
- [23] VAN RENSBURG M J, VAN ROOY M, BESTER M J, *et al.* Oxidative and haemostatic effects of copper, manganese and mercury, alone and in combination at physiologically relevant levels: an *ex vivo* study[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(4): 419-433. DOI: 10.1177/0960327118818236.
- [24] CASARENO R L, WAGGONER D, GITLIN J D. The copper chaperone CCS directly interacts with copper/zinc superoxide dismutase[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(37): 23625-23628. DOI:

- 10.1074/jbc.273.37.23625.
- [25] HORNG Y C, LEARY S C, COBINE P A, *et al.* Human Sco1 and Sco2 function as copper-binding proteins[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(40): 34113-34122. DOI: 10.1074/jbc.M506801200.
- [26] LEARY S C, COBINE P A, KAUFMAN B A, *et al.* The human cytochrome c oxidase assembly factors SCO1 and SCO2 have regulatory roles in the maintenance of cellular copper homeostasis [J/OL]. *Cell Metab*, 2007, 5(5): 403[2023-06-28]. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.04.002>. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.04.002.
- [27] HE F, CHANG C, LIU B W, *et al.* Copper (II) ions activate ligand-independent receptor tyrosine kinase (RTK) signaling pathway [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4158415[2023-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31218225/>. DOI: 10.1155/2019/4158415.
- [28] ZHENG P J, ZHOU C T, LU L Y, *et al.* Elesclomol: a copper ionophore targeting mitochondrial metabolism for cancer therapy[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 271 [2023-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36089608/>. DOI: 10.1186/s13046-022-02485-0.
- [29] BORTOLOZZI R, VIOLA G, PORCÙ E, *et al.* A novel copper(I) complex induces ER-stress-mediated apoptosis and sensitizes B-acute lymphoblastic leukemia cells to chemotherapeutic agents[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(15): 5978-5991. DOI: 10.18632/oncotarget.2027.
- [30] 孙奇奇, 李永生, 牛德超. 负载铜纳米簇的氧化硅基杂化胶束制备及其化学动力学治疗[J]. *华东理工大学学报(自然科学版)*, 2022, 48(4): 475-484. DOI: 10.14135/j.cnki.1006-3080.20210425004.
- [31] LUO B, CHEN L G, HONG Z G, *et al.* A simple and feasible atom-precise biotinylated Cu(i) complex for tumor-targeted chemodynamic therapy[J]. *Chem Commun*, 2021, 57(49): 6046-6049. DOI: 10.1039/D1CC00515D.
- [32] SHEN W Y, JIA C P, MO A N, *et al.* Chemodynamic therapy agents Cu(II) complexes of quinoline derivatives induced ER stress and mitochondria-mediated apoptosis in SK-OV-3 cells[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2021, 223: 113636[2023-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175540/>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113636.
- [33] LIN L S, HUANG T, SONG J B, *et al.* Synthesis of copper peroxide nanodots for H₂O₂ self-supplying chemodynamic therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(25): 9937-9945. DOI: 10.1021/jacs.9b03457.
- [34] RYUMON S, OKUI T, KUNISADA Y, *et al.* Ammonium tetrathiomolybdate enhances the antitumor effect of cisplatin *via* the suppression of ATPase copper transporting beta in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6): 2611-2621. DOI: 10.3892/or.2019.7367.
- [35] ISHIDA S, MCCORMICK F, SMITH-MCCUNE K, *et al.* Enhancing tumor-specific uptake of the anticancer drug cisplatin with a copper chelator[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(6): 574-583. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.04.011.
- [36] LI Y Q. Copper homeostasis: emerging target for cancer treatment [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(9): 1900-1908. DOI: 10.1002/iub.2341.
- [37] LEI Q Y, WANG D, SUN K, *et al.* Resistance mechanisms of anti-PD1/PDL1 therapy in solid tumors[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 672[2023-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793604/>. DOI: 10.3389/fcell.2020.00672.
- [38] VOLI F, VALLI E, LERRA L, *et al.* Intratumoral copper modulates PD-L1 expression and influences tumor immune evasion[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(19): 4129-4144. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0471.
- [39] BIAN Z L, FAN R, XIE L M. A novel cuproptosis-related prognostic gene signature and validation of differential expression in clear cell renal cell carcinoma[J/OL]. *Genes*, 2022, 13(5): 851. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35627236/>. DOI: 10.3390/genes13050851.
- [40] XIAO J J, LIU Z H, WANG J L, *et al.* Identification of cuproptosis-mediated subtypes, the development of a prognosis model, and influence immune microenvironment in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 941211[2023-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36110946/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.941211.
- [41] LI P, LI J J, WEN F, *et al.* A novel cuproptosis-related LncRNA signature: prognostic and therapeutic value for acute myeloid leukemia[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 966920[2023-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36276132/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.966920.

[收稿日期] 2023-06-28

[修回日期] 2024-01-23

[本文编辑] 黄静怡