

铜死亡在神经母细胞瘤治疗中的研究现状

Current Research Situation of Copper Mediated Cell Death in the Treatment of Neuroblastoma

夏宇 王友军*

Yu Xia Youjun Wang*

郑州大学第五附属医院 中国·河南 郑州 450052

The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450052, China

摘要: 铜 (Cu) 是维持生物功能的必要辅助因子, 也参与癌症的发展。大量的研究表明, 铜对肿瘤既有利又有弊。神经母细胞瘤 (Neuroblastoma, NB) 是最常见的儿童恶性肿瘤之一, 死亡率高, 可用的治疗手段有限, 迫切需要确定 NB 的新疗法。随着研究的进展, 焦点已经转向 Cu 和 NB 之间的关系。近年来, 铜死亡被提出来描述铜介导相关的细胞死亡, 为 NB 治疗提供了新的见解。因此, 论文综述讨论了铜死亡在 NB 的进展和潜在的治疗。

Abstract: Copper (Cu) is a key auxiliary factor for maintaining biological function and is also involved in the occurrence and development of cancer. A lot of studies have shown that Cu is both helpful and harmful to tumors. Neuroblastoma (NB) is one of the most common malignancies, with high mortality and limited available therapy. It urgently needs to identify new therapy. With the development of research, the focus has turned to the relationship between copper and NB. Recently, cuproptosis has been proposed to describe copper-mediated cell death, which provides a new insight into the therapy of NB. Therefore, this paper discussed the progress and potential therapy of cuproptosis in NB.

关键词: 铜; 铜死亡; 神经母细胞瘤; 治疗

Keywords: copper; cuproptosis; neuroblastoma; therapy

DOI: 10.12346/pmr.v5i4.8986

1 引言

儿童肿瘤^[1]尤其是恶性肿瘤是危害儿童生命健康的主要原因, 尽管仅占人类所有肿瘤的 1%, 但其死亡人数仍然高于儿童意外死亡人数。儿童肿瘤有别于成年人, 其肿瘤谱系、临床症状、组织学、免疫学及分子遗传特征与成人肿瘤有显著区别, 其临床应用面临巨大挑战。近几年的研究揭示了铜 (Cu) 在促进和抑制神经母细胞瘤 (NB) 进展中的双重作用。

近年来, 也有越来越多的研究表明铜死亡对皮肤、肝、脑等器官的损伤具有非常重要的影响。因此, 靶向铜依赖的细胞死亡可能成为 NB 治疗的创新方法。NB 预后相对较差, 临床上以手术为首选治疗方法, 手术切除后患儿仍有约 30% 的存活率^[2]。然而, 手术切除后约 60% 的患儿会发生复发或转移, 其中约 80%~90% 的患儿会出现并发症^[3]。根

据大量文献, 发现铜死亡与各种肿瘤有关。因此, 为寻找更有效的治疗靶点, 进一步提高 NB 的预后是很有必要的。本次研究旨在对 NB 患儿中铜死亡相关研究进行综述和分析, 为改进 NB 治疗的安全性和效果提供新的科学依据。

2 铜的概述

2.1 铜稳态

Cu 是一种具有两种氧化还原态的过渡金属, 也是人体中必需的微量元素, 所需的 Cu 主要从食物中获取, 主要以 Cu^{2+} 形式存在, 经过多种金属还原酶还原为 Cu^+ , 然后与铜转运蛋白 1 (CTR1) 结合在小肠上皮细胞吸收^[4]。有报告表明, CTR1 在不同类型的癌症中高度表达, 这些癌症也具有铜水平升高的特点^[5]。铜氧化还原可能会无意中导致活性氧 (ROS) 的产生, 需要在体内对铜进行严格的稳态调节。

【作者简介】夏宇 (1998-), 女, 中国河南南阳人, 在读硕士, 从事儿科疾病研究。

【通讯作者】王友军 (1969-), 男, 中国河南商丘人, 硕士, 主任医师, 从事新生儿、小儿血液肿瘤研究。

机体含有铜转运 ATP 酶 α 和铜转运 ATP 酶 β ^[6], 通过主动的内环境稳态平衡机制来维持细胞内铜离子的浓度保持在一个极低水平, 只有少量的铜储存在肝脏中, 大量的铜通过胆汁(内源性铜消除的主要方式)和未吸收的金属离子从尿液或粪便排出体外。铜稳态反映细胞内铜水平的平衡状态, 其失衡与许多疾病有关, 包括肿瘤。

2.2 铜死亡

当胞内铜水平过高时, 过多的铜离子可与线粒体内的硫辛酰化蛋白结合, 使其在呼吸链复合物中大量聚集, 导致复合体中铁硫结合蛋白的损失, 启动蛋白质氧化应激, 诱发细胞凋亡。以往研究报道发现在细胞内铜浓度是基础培养基 19 倍时, 存在维持和控制正常成纤维细胞内铜的调节机制, 该机制在铜浓度高于 30ug/mL 导致细胞死亡。最终, 在 2022 年由 Tsvetkov 等人正式命名为“铜死亡”^[7]。不同于目前所已知的铁死亡, 这是一种新发现的金属离子依赖性细胞死亡方式, 主要与线粒体呼吸调节有关的程序性细胞死亡。值得注意的是, 许多类型肿瘤的进展已被证明与铜相关, 其中程序性死亡配体 1/ 程序性死亡受体 1 (PD-L1/PD-1) 是肿瘤免疫调节治疗的主要靶点, 抗体介导的阻断疗法可以用于治疗乳腺癌^[8]。因此这种新的靶向疗法具有推进临床的巨大潜力。

2.3 铜死亡相关基因

最近, 研究者通过功能丧失实验筛选到 7 个铜死亡相关基因 (CRG) 有关的正向调节基因, 研究还发现了 3 个铜死亡负调节基因, 2 个铜离子转运体^[9]。研究表明, CRG 也可能与肝癌、黑色素瘤、胃癌、结直肠癌等预后有关。Deng^[10] 等人通过 Meta 分析了丙酮酰脱氢酶在多种癌症中表达异常, 并且其表达水平与肿瘤的病理分期和预后有关, 也可能作为免疫治疗反应的预测生物标志物。除了免疫治疗外, CRG 也与化疗和靶向药物的高敏感性相关。因此 CRGs 可作为肿瘤临床特征和肿瘤微环境的预测因子, 也可以作为诊断或治疗肿瘤的潜在生物靶点。

3 铜死亡与 NB

NB 是儿童肿瘤中的“癌症之王”, 其治疗和预后预测一直当前研究的热点。目前治疗 NB 常采用化疗、放疗、免疫治疗及造血干细胞移植等, 各具优缺点。由于 NB 病因及机制尚未完全阐明, 因此发现新的治疗手段是非常有必要的。NB 具有高度异质性, 其细胞内铜含量较高^[11], 铜过量会造成细胞死亡。铜在 NB 中聚集导致的细胞毒作用可能调控 NB 的生长与增殖, 但其作用机制尚不清楚。研究表明, 铜可作为抗肿瘤细胞的靶点^[12]。铜螯合剂为铜复合物的其中一种^[13]与铜作用机制相反, 因此可用来治疗肿瘤。在铜促进 PD-L1 表达水平的基础上, Voli 等^[14]人延伸到铜螯合剂可降低 PD-L1 表达水平的观点; 利用神经母细胞系 SH-SY5Y 进一步验证了肿瘤浸润性的免疫细胞数量的增多与铜

螯合剂存在必要的联系, 从而减缓模型 NB 的生长, 以此来提高生存率。因此, 铜螯合剂的靶向治疗在理论上可杀死肿瘤细胞。

Han^[15]等构建了 8 个细胞死亡途径相关的 NB 风险评分, 发现其都具有较高的预测准确性, 其中铜死亡较免疫原性死亡低。这项研究结果在后续认识铜死亡在 NB 治疗中的作用具有重要的意义。向彬及其研究团队利用公共数据库首次建立了 CRG 预后风险模型, 在两个“验证集”队列将患有 NB 的患儿分为高、低风险两组, 再通过风险评分计算风险中位值, 得出低风险组患儿的生存时间更久。Tian^[16]等人根据 CRG 对 NB 患者进行分类, 并确定了两种与预后和免疫表型相关的铜死亡相关亚型。为了进一步确定 PDHA1 在 NB 发生发展的作用, 还在功能丧失实验发现 PDHA1 基因被沉默可显著抑制 NB 细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 使细胞周期阻滞于 S 期, 引发 NB 细胞死亡。Yang^[17]等人为了探讨 CRG 与 NB 预后之间的关系, 系统地分析来自 GEO 和 TARGET 集的转录组学数据, 选择了 9 个 CRG 来构建预后特征, 研究了 CRG 评分与免疫检查点相关基因表达的关系。其中, 观察到低风险组中大多数免疫检查点(包括 PD-1 和 PD-L1)的表达水平升高, 这意味着这些 NB 患者可以从免疫检查点抑制剂 (ICI) 中获益。CRG 评分与药物敏感性之间的相关性结果表明, CRG 评分高的 NB 患者可能受益于依托泊苷、吉西他滨和多柔比星化疗, 而 CRG 评分低的患者可能受益于索拉非尼、替吡法尼和吉非替尼。然而, 由于生物学证据和实验验证不足, 这些研究仅间接证明了铜死亡与癌症之间存在联系, 关于 CRGs 是否在铜死亡与肿瘤的关系中起直接作用或间接影响尚不清楚, 还需进一步研究。因此, 更多 CRG 的临床标志物还需要在 NB 患儿样本中进行验证, 其有望用于预测免疫治疗联合靶向治疗的疗效, 并为合理选择化疗药物和靶向药物提供新的思路。

4 结语与展望

近年来, 对铜在多种疾病中的研究取得了巨大的进展。随着对 NB 研究的不断深入, 其治疗已经进入到新的分子生物学时代, 基于肿瘤生物学和遗传特征的治疗策略相较于既往的诊断与治疗经验均有优化。随着铜死亡概念的引入, 最近的研究集中在 CRG 与 NB 之间的关系上, 为攻克 NB 这一挑战提供了新的方向。但到目前为止, 有关铜死亡的研究仍处于起步阶段, 其作为一种新兴的抗肿瘤治疗靶点, 需要实验验证进一步探究基于铜死亡构建的预后模型, 这对未来改善 NB 远期生存率具有重要意义, 用于个性化治疗策略和评估临床研究。

参考文献

- [1] 汤静燕. 儿童常见肿瘤诊断治疗的进步[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020(6):313-315.
- [2] 普佳睿, 童强松. 神经母细胞瘤研究前沿及思考[J]. 中国肿瘤临

- 床,2023(9):448-452.
- [3] 杜家曦,管雯斌,马娟,等.儿童神经母细胞瘤继发急性髓系白血病[J].中华转移性肿瘤杂志,2023(1):60-63.
- [4] Chen X, Cai Q, Liang R, et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies [J]. *Cell Death Dis*, 2023,14(2):105.
- [5] Denoyer D, Masaldan S, LA Fontaine S, et al. Targeting copper in cancer therapy: ‘Copper That Cancer’[J]. *Metallomics*, 2015, 7(11): 1459-1476.
- [6] Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 378.
- [7] 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.
- [8] 杨秋怡,易嘉宁,郭妙兰,等.铜死亡相关基因PDHA1与乳腺癌的预后关系及列线图的构建[J].中国普通外科杂志,2022(11): 1471-1482.
- [9] 唐钰涵,高源,王露,等.铜死亡相关基因在肿瘤中的研究进展[J].肿瘤学杂志,2023(9):787-791.
- [10] Deng L, Jiang A, Zeng H, et al. Comprehensive analyses of PDHA1 that serves as a predictive biomarker for immunotherapy response in cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022(13):947372.
- [11] Parmar A, Pascali G, Voli F, et al. In vivo [(64)Cu]CuCl(2) PET imaging reveals activity of Dextran-Catechin on tumor copper homeostasis [J]. *Theranostics*, 2018, 8(20):5645-5659.
- [12] 文世超,王静萱.铜依赖性细胞死亡及铜在乳腺癌治疗中的研究现状[J].实用肿瘤学杂志,2023(2):185-189.
- [13] 刘炜,张杨秋蓉,李莉,等.铜死亡与铜复合物抗肿瘤治疗研究进展[J].现代肿瘤医学,2023(18):3502-3507.
- [14] 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.
- [15] Han Y, LI B, Yan D, et al. Combining multiple cell death pathway-related risk scores to develop neuroblastoma cell death signature [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(9):6513-6526.
- [16] Tian X M, Xiang B, Yu Y H, et al. A novel cuproptosis-related subtypes and gene signature associates with immunophenotype and predicts prognosis accurately in neuroblastoma [J]. *Front Immunol*, 2022(13):999849.
- [17] Yang H, Yang J, Bian H, et al. A novel cuproptosis-related gene signature predicting overall survival in pediatric neuroblastoma patients [J]. *Front Pediatr*, 2022(10):1049858.