doi:10.11659/jjssx.10E024101

·综 述·

铜死亡在卵巢癌中的研究进展

蔡苗苗[1,2],范雅丹[1,2],邓青春[1,2] (1.海南医科大学第二附属医院妇科,海南 海口 570100;2.海南医科大学第二临床学院,海南 海口 570100)

[摘 要] 卵巢癌作为妇科三大恶性肿瘤之一,病死率较高,传统辅助化疗由于存在高耐药性,未能显著提高晚期患者生存率,故迫切需要新的治疗手段介入以提高患者生存率。铜死亡是一种被新提出的细胞死亡形式,其是由铜超载诱导硫辛酰化蛋白聚集及Fe-S簇蛋白丢失引起,有望作为新的卵巢癌治疗手段改善患者预后。已有相关研究表明,铜死亡相关基因在卵巢癌中存在差异性表达,可指导个性化免疫治疗,参与化疗耐药。本文将对铜死亡相关机制与卵巢癌的相关性进行综述,探讨其是否能为未来卵巢癌的治疗提供新思路。

[关键词] 卵巢癌;铜死亡;铜代谢;铜离子转运体;免疫治疗;铜离子载体
[中图分类号] R737.31 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-10-25

Research progress of cuproptosis in ovarian cancer

CAI Miao-miao[1,2], FAN Ya-dan[1,2], DENG Qing-chun[1,2] (1.Department of Gynecology, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou Hainan 570100, China; 2.Second Clinical College, Hainan Medical University, Haikou Hainan 570100, China)

Abstract: Ovarian cancer, as one of the three major malignant tumors in gynecology, has a relatively high mortality rate. Traditional adjuvant chemotherapy has failed to significantly improve the survival rate of patients in the advanced stage due to its high drug resistance. Therefore, new treatment methods are urgently needed to improve the survival rate of patients. Cuproposis is a newly proposed form of cell death, which is caused by the accumulation of lipoylated protein and the loss of Fe-S cluster protein by copper overload, and it is expected to be a new treatment method for ovarian cancer to improve the prognosis of patients. Previous studies have shown that cuproptosis related genes are differentially expressed in ovarian cancer, which can guide personalized immunotherapy and participate in chemotherapy resistance. This article will review the correlation between the mechanisms related to cuproptosis and ovarian cancer, and explore whether it can provide new ideas for the treatment of ovarian cancer in the future.

Keywords: ovarian cancer; cuproptosis; copper metabolism; copper transporter; immunotherapy; copper ionophore

卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,由于缺乏早期特异性诊断手段以及有效的治疗方法,其病死率居妇科恶性肿瘤之首[1]。临床上卵巢癌的治疗以手术为主,化疗为辅,以提高患者的生存率,然而由于其耐药性和高复发率,晚期卵巢癌患者的5年生存率仅为30%,所以迫切需要新的治疗方法来改善患者预后及生存率[2]。铜死亡作为一种新提出的细胞死亡方式,被认为是铜离子在细胞内过度积累所致[3]。铜离子转运体可以介导卵巢癌铂类耐药,其表达影响DNA铂含量,为卵巢癌铂耐药治疗提供了新希望。铜死亡相关基因的表达也影响卵巢癌的免疫细胞浸润,参与免疫抗肿瘤及免疫抑制,与卵巢癌患者预后显著相关。铜离子载体可以增加细胞内活性氧水平,对其进行深入研究可为临床难治性/耐药性卵巢癌治疗提供新的方向。本文现就铜死亡与卵巢癌之间的关系进行总结,探讨铜死亡在卵巢癌治疗中的应用前景,以期为卵巢癌的临床治疗提供更多参考。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82360595)
[通信作者] 邓青春,E-mail:qingchun0503@163.com

1 铜死亡概述

作为人体内必需的微量元素,铜离子在一系列生物过程(如线粒体呼吸、抗氧化防御及生物复合物合成等)中发挥着关键的催化辅因子作用[4]。正常情况下,机体内的铜离子通过精密调控维持动态平衡,称为铜稳态。当铜稳态失衡,细胞内铜离子浓度升高时,会引起氧化应激反应,进而导致细胞死亡[5]。因此,维持细胞内铜离子稳态对保障机体正常生理功能至关重要。铜死亡作为一种被新提出的细胞死亡形式,其独特的铜依赖性死亡机制可以为肿瘤的治疗提供新思路。

1.1 铜代谢

机体内铜的吸收主要发生在十二指肠和小肠,铜

转运蛋白1(copper transporter 1,CTR1)作为溶质载体家族31(solute carrier family 31, SLC31)的一员,由细胞表面的SLC31A1编码,可以在肠上皮细胞表达,介导铜的吸收[6]。在胃肠道被吸收入血的铜离子可与铜蓝蛋白、血清白蛋白、组氨酸等结合并被运输至肝。肝细胞同样通过CTR1来介导铜的摄取,细胞内的铜离子可通过与不同的铜离子伴侣蛋白[如金属硫蛋白、超氧化物歧化酶铜伴侣、细胞色素C氧化酶铜伴侣17、抗氧化剂-1铜伴侣(antioxidant 1, ATOX1)等]结合,被输送至相应的蛋白质靶点发挥作用。其中ATOX1可将铜离子传递给铜转运ATP酶(如ATP7A、ATP7B),从而将铜离子泵出肝细胞,至此,铜离子可通过胆汁被排出体外从而维持铜稳态平衡,也可再次入血被转运至相应器官及组织发挥其生物学作用[7-9]。

1.2 铜死亡发生机制

早在20世纪70年代,Chan等[10]发现过量的铜可以诱导细胞死亡的发生,当在正常成纤维细胞的培养基中加入浓度高于30 μg/mL的铜时,细胞内的铜浓度可达基础培养基的19倍,从而导致细胞死亡。2022年,Tsvetkov等[3]首次提出铜死亡的概念,指出铜死亡是依赖于线粒体呼吸的新型细胞死亡途径,细胞内过量的铜可与三羧酸循环中的脂酰化成分直接结合,诱导脂酰化蛋白聚集及Fe-S簇蛋白丢失,从而诱发蛋白毒性应激,最终导致细胞死亡。该研究筛选出了7个铜死亡相关基因,包括铁氧化还原蛋白1(ferredoxin 1, FDX1)、硫辛酸合成酶(lipoic acid synthetase,LIAS)、硫辛酰转移酶1(lipoyltransferase 1, LIPT1)、二氢硫辛酰胺脱氢酶(dihydrolipoamide dehydrogenase,DLD)、二氢硫辛酰胺乙酰转移酶(dihydrolipoamide acetyltransferase,DLAT)、丙酮酸脱氢酶E1亚基α1(pyruvate dehydrogenase E1 subunit α1, PDHA1)、丙酮酸脱氢酶E1亚基β(pyruvate dehydrogenase E1 subunit β,PDHB),通过全基因组CRISPR/Cas9敲除这些基因,可显著减少铜离子载体伊利司莫和双硫仑所诱导的铜死亡。其中FDX1在铜死亡过程中起核心调控作用,FDX1编码还原酶可以将Cu^{2+}还原为更具毒性的Cu^{+},促使DLAT脂酰化,并通过降低Fe-S簇蛋白水平来诱导细胞产生蛋白毒性应激[3]。脂酰化的DLAT发生寡聚化可导致蛋白毒性应激,从而诱发铜死亡[3]。LIPT1和LIAS则通过编码硫辛酸通路相关蛋白,参与线粒体代谢,介导丙酮酸脱氢酶复合体等蛋白的转录后硫酸修饰,从而影响细胞活性和铜死亡[11]。丙酮酸脱氢酶复合体由丙酮酸脱氢酶、DLAT、DLD三种酶组分构成,其中丙酮酸脱氢酶包含PDHA1和PDHB两个亚基[12]。

2 铜死亡与卵巢癌

铜离子的过载或缺乏可导致许多疾病发生,包括威尔逊病、慢性肝肾疾病、肿瘤等[13]。研究表明,铜稳态失衡与肿瘤发生有关,铜离子可作为促癌因子参与多种恶性肿瘤的发生发展[14]。另有研究显示,卵巢癌患者血清和实体肿瘤组织中的铜离子含量显著高于正常水平,这提示铜离子在卵巢癌中可能起促进作用[15-16];然而,肿瘤细胞内的铜离子浓度进一步增加时,又可以引起肿瘤细胞死亡[17]。这提示铜死亡可以作为临床抗肿瘤治疗的新手段,通过靶向调节肿瘤细胞内铜离子的浓度来达到杀伤肿瘤细胞的效果,为卵巢癌的治疗提供了新的可能性。

2.1 铜转运体

铜转运蛋白家族包括CTR1、CTR2、ATP7A、ATP7B,其中CTR1和CTR2将铜转运至细胞内,而ATP7A和ATP7B起到外排作用[18]。CTR1是人体细胞中主要的铜转运蛋白,由190个氨基酸组成,含有3个跨膜结构域,与铜离子具有较高的亲和力,能够将铜转运至细胞内高尔基体网络[19]。含铂类抗癌药物是卵巢癌的一线化疗药物,卵巢癌患者往往在最初化疗时对铂类药物敏感,但后续易发展为铂类耐药,导致疾病复发并限制后续的治疗选择。铂类耐药通常与细胞对药物的摄取减少和铂-DNA结合水平降低有关。研究表明,CTR1不仅可以将铜摄入细胞内以维持细胞正常代谢,还能以被动扩散和受体介导的形式参与化疗药物顺铂的摄取,CTR1功能丧失则可以使DNA铂含量降低[20-21]。先前研究表明,铂敏感患者的CTR1 mRNA水平明显高于铂耐药患者,高CTR1表达与较长的总生存期、无病生存期和无进展生存期呈正相关[22-23]。

ATP7A和ATP7B是重金属运输P型ATP酶的成员,在结构和功能上具有高度的相似性,都含有8个跨膜结构域,形成铜离子易位通道。在铜稳态平衡时,ATP7A和ATP7B都位于细胞内的反式高尔基体网络中,通过ATP水解的能量将铜转运至细胞膜上[24];当铜过载时,ATP7A和ATP7B分别定位于胞内囊泡的顶端和基底外膜,介导铜离子转出细胞,以维持细胞内铜稳态[25]。有研究发现,在包括卵巢癌在内的多种癌症中,ATP7A和ATP7B的高表达与预后不良呈正相关,同时,其高表达还增强了细胞对铂类药物的耐药性[26]。顺铂和卡铂是相对极性的分子,不易穿过脂质双分子层,通过膜的主要机制需要转运体参与。铂和铜在配位化学上具有很高的相似性,可以结合ATOX1、

ATP7A和ATP7B的铜结合基序GMxCxxC,这表明铂进出细胞的机制可能与铜一致[27]。Samimi等[28]研究发现,过表达ATP7A的卵巢癌细胞对顺铂、卡铂和奥沙利铂产生耐药性,与铜不同的是,铂类药物并没有触发ATP7A远离核周区域的重新定位及输出,而可能通过ATP7A介导的囊泡隔离,将铂隔离到囊泡中,避免DNA靶标暴露,从而防止铂发挥其细胞毒性作用。Mangala等[29]发现,在下调ATP7B的表达后并未显著改变细胞内顺铂含量,但观察到DNA加合物形成增加了30%,这表明ATP7B介导的铂类耐药主要机制可能与阻断药物进入细胞核相关。在接受顺铂治疗的卵巢癌患者中,ATP7B的表达显著升高,这表明ATP7B可能是卵巢癌患者的独立预后因素[30]。

这些发现表明,CTR1、ATP7A、ATP7B与卵巢癌预后相关,可能是预测卵巢癌患者铂类化疗效果的潜在生物标志物,也可以作为铂类耐药患者治疗的新靶点,从而提高化疗敏感性,改善患者预后。

2.2 铜死亡相关基因与卵巢癌

Nie等[31]研究发现,硫辛酸通路的4个核心因子(FDX1、DLD、DLAT、PDHB)在卵巢癌组织和正常组织中的表达有明显差异,且与卵巢癌患者预后不良有相关性;同时,转录因子YY1与以上4个核心因子的表达水平呈正相关,可以通过抑制YY1的表达和活性来抑制硫辛酸通路核心基因的转录活性,从而诱导细胞毒性分子积累,最终导致卵巢癌细胞潜在的铜死亡。

FDX1是一种含Fe-S簇的氧化还原蛋白,是铁氧化还原蛋白家族中的一员,可以介导多种代谢途径中的电子穿梭,还可以通过向线粒体内的细胞色素P450蛋白提供电子来调控类固醇激素的合成[32]。研究显示,FDX1是铜死亡的关键调节因子,能将转运至细胞内的Cu^{2+}还原成Cu^{+},从而提高铜的细胞毒性作用,是铜离子载体伊利司莫的直接靶标[3]。FDX1还可作为蛋白脂酰化的上游调控因子参与硫辛酸通路发挥作用,从而调节蛋白脂酰化[33]。

DLD是一种线粒体酶,具有心肌黄原酶活性,是铜死亡通路中丙酮酸脱氢酶复合体的重要亚基,可以作为肿瘤相关抗原在肿瘤发生和发展过程中激活免疫系统并产生特异性自身抗体,也可以作为新的肿瘤标志物,产生活性氧诱导肿瘤细胞死亡[34-35]。LIAS也是一种线粒体酶,可在FDX1的调控下将脂酰部分连接到DLAT[36]。Zhang等[37]的研究结果显示,DLD在卵巢癌中的表达显著上调,并与卵巢癌患者预后不良显著相关;LIAS在卵巢癌中的表达明显下调,预后分析提示LIAS是一种保护性基因。另一项研究也表明,LIAS高表达与卵巢癌预后较好相关[38]。以上结果表明,DLD和LIAS是影响卵巢癌患者预后的独立预测因子。

Wang等[39]通过TCGA-OV数据集分析发现了6个铜死亡相关lncRNAs,其中lncRNA CTC-246B18.8是对卵巢癌患者预后影响最显著的致癌基因,以此建立预后模型发现,其高表达与预后不良高度相关,在CTC-246B18.8高表达组和低表达组之间ATP7B、MTF、SLC31A1、DLD、ATP7A、DLAT等6个铜死亡相关基因存在差异表达。

以上结果表明,铜死亡相关基因与卵巢癌预后显著相关,然而其在卵巢癌中的具体作用机制尚未明确,其是否能作为卵巢癌治疗的靶点还需要进一步研究。

2.3 铜死亡在卵巢癌中的免疫作用

免疫调节在肿瘤的发生发展中发挥着关键作用,机体免疫系统发挥着抗肿瘤作用,然而肿瘤长期存在又会诱导形成免疫抑制微环境,以帮助肿瘤细胞躲避免疫细胞的识别和攻击[40]。免疫抑制微环境由浸润性免疫细胞和基质细胞组成,不仅影响肿瘤的发生、生长、侵袭和转移,还可显著影响临床治疗的应答效果[41]。

肿瘤浸润性免疫细胞的数量和比例在癌症的发展和免疫治疗中起着重要作用。Zhang等[37]基于铜死亡相关基因在卵巢癌中的差异表达水平,将卵巢癌样本分为3个不同的分子亚型,A类和B类样本主要富集于免疫激活途径,其免疫细胞(包括活化B细胞、活化$CD4^{+}$ T细胞、活化$CD8^{+}$ T细胞、树突状细胞、NK细胞等)浸润水平明显高于C类样本,患者预后更好;进一步以铜死亡相关基因构建风险模型发现,风险评分与免疫细胞浸润水平呈负相关,低风险组具有更多的活化T细胞。而密集的T细胞浸润与良好的预后显著相关[42]。这提示铜死亡相关基因可能通过招募促炎免疫细胞增强抗肿瘤免疫。Liu等[43]基于铜死亡相关lncRNAs构建的风险模型显示,高危组B细胞、$CD8^{+}$ T细胞、树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、Treg细胞和T辅助细胞的浸润比例明显增加,并且在高危患者免疫微环境中发现了丰富的Treg细胞。已有研究表明,Treg细胞在抑制抗肿瘤免疫反应中发挥关键作用[44]。根据ESTIMATE算法,高危组的免疫和基质评分高于低危组,可以认为在卵巢癌中铜死亡可能与肿瘤微环境受影响有关[43]。免疫抑制微环境中较高水平的免疫抑制有助于肿瘤进展,不利于患者预后。Wang等[39]进一步研究发现,致癌基因CTC-246B18.8的高表达与免疫细胞浸润呈正相关,其中调节性T细胞、M1

和M2型巨噬细胞以及成纤维细胞可以诱导免疫抑制,促进免疫抑制微环境形成,使肿瘤细胞逃避机体免疫系统的监视。

肿瘤免疫治疗还包括免疫检查点抑制剂(如CTLA-4、PD-1、PDL-1)治疗,临床研究已初步证明了其安全性和有效性[45]。免疫检查点不仅可以介导肿瘤免疫逃逸,还可维持肿瘤的恶性生物学行为,包括上皮间质转化、细胞凋亡抑制、代谢增强、耐药等[46]。Zhang等[37]发现,高危组中大部分免疫检查点的表达下调,同时PARP和PDGFR的表达上调,意味着奥拉帕尼和帕唑帕尼等PARP抑制剂在高危组中具有潜在的治疗价值。相反,Liu等[43]报道高危组的PD-1、CTLA-4、PD-L1和HAVCR2表达水平升高,提示此类患者或更适合接受免疫检查点抑制剂治疗。Wang等[39]研究发现,CTC-246B18.8高表达组中YTHDF1、TNFRSF4/8/9/15、NRP1、JAK2、LDHA等免疫检查点的表达上调,这表明可以根据CTC-246B18.8表达情况来预测卵巢癌患者免疫治疗的可行性。以上发现提示,可以通过铜死亡相关基因风险模型筛选出免疫检查点敏感亚群,或是通过风险评分预测靶向药物敏感性,以提供有针对性的免疫治疗方案,进而改善患者预后。

Wang等[39]的研究显示,CTC-246B18.8的高表达与MHC Ⅱ类蛋白复合物、抗原加工和抗原呈递相关信号通路下调有关,这表明铜死亡相关lncRNAs可能通过抑制肿瘤抗原呈递、削弱T细胞识别能力来介导免疫逃逸。

3 铜死亡在卵巢癌治疗中的前景

随着铜死亡概念的引入,越来越多的研究者开始关注其与肿瘤的联系,并试图将其抗肿瘤机制应用到肿瘤的临床治疗中。研究者们普遍认为,由于过量的细胞内铜离子具有细胞毒性,可以通过调节细胞内铜离子浓度、靶向金属代谢调节铜稳态,诱导细胞死亡,从而达到临床抗肿瘤作用[47]。例如,已有研究证实基于铜死亡的纳米材料可以靶向铜代谢从而诱导肿瘤细胞铜死亡,且该材料已被应用于膀胱癌的治疗[48]。还有研究表明,可以通过生物信息学分析等方式对铜死亡相关基因构建预后风险模型,从而预测肿瘤患者的预后,实现个体化抗肿瘤治疗,提高患者对免疫治疗和相关化疗的敏感性[49-52]。

过去的研究已经发现了铜离子载体等许多可以调节铜离子浓度的药物。铜离子载体是一种可逆性结合铜离子的脂溶性分子,通过细胞质膜或线粒体膜结构运输铜离子,可将铜离子输送至细胞内,使细胞内活性氧水平升高,诱发氧化应激反应,触发铜死亡。已有相关研究证实,铜离子载体通过诱导铜死亡来发挥其生物学作用,在肿瘤治疗中有一定的应用前景[53-54]。

二硫仑作为一种用于治疗酒精依赖的药物,也具有铜离子载体功能,可与铜离子形成二乙基二硫代氨基甲酸铜配合物,通过靶向p97-NPL4-UFDI通路使内质网蛋白错误折叠,最终导致细胞死亡[55]。在不同浓度二硫仑处理的卵巢癌细胞中可以观察到活性氧增加,这提示二硫仑可诱导活性氧生成来增强细胞毒性[56]。

伊利司莫是一种活性氧诱导剂,细胞中过多的活性氧可导致细胞凋亡[57]。已有研究指出,伊利司莫可作为铜死亡诱导剂,通过与铜离子形成稳定的1∶1络合物介导细胞毒性[58]。一项对二硫仑和伊利司莫的研究发现,铜离子载体导致细胞死亡的机制是由铜引起的,而不是铜离子载体本身所引起的[59]。在一项关于卵巢癌干细胞样细胞的研究中,经过高通量药物筛选发现,伊利司莫和二硫仑为有效抗癌化合物,提示伊利司莫和二硫仑有可能成为预防无同源重组修复缺陷卵巢癌患者复发的药物[60]。然而,一项2期临床试验表明,对于铂类耐药复发性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌患者的治疗,伊利司莫未表现出明显抗肿瘤活性,这可能与伊利司莫的半衰期较短、在血浆中的清除速度较快,以及细胞中活性氧水平的严格调节相关[61]。伊利司莫在卵巢癌治疗上具有一定的局限性,而新兴纳米材料等多种负载药物的出现或许能弥补伊利司莫的缺陷。

4 展望

尽管铜死亡相关基因与卵巢癌的相关性已被广泛报道,但其作用机制尚未完全阐明。值得注意的是,铜死亡在多种肿瘤中具有抗瘤潜力,其核心策略是通过铜离子载体构建及铜死亡相关基因表达调控来杀伤肿瘤细胞,这为难治性铂类耐药卵巢癌的治疗提供了新思路。

铜离子载体通过诱导铜超载与活性氧爆发展现出广谱抗瘤活性,其作用机制不仅涉及铜死亡,还可能触发凋亡、铁死亡、细胞自噬等多重死亡通路,但这也导致了疗效评估的复杂性。此外,铜离子载体的临床转化还面临瓶颈,如铜离子载体除了将铜离子转运至肿瘤细胞外,还会将铜离子转运至正常细胞,从而诱导非靶向组织铜死亡,而近些年新型纳米载体靶向递送系统的开发或许能解决其靶向性不足的问题。

铜死亡相关基因表达可预测免疫细胞浸润水平及免疫检查点分子活性,基于铜死亡相关基因的分子

分型可筛选免疫治疗获益人群。在未来对卵巢癌的铜死亡疗法中,可以通过铜死亡相关基因预先评估受益患者群体,以此制定个体化治疗方案,甚至可以考虑通过具体实验进一步研究铜死亡相关基因与卵巢癌的相关性,为卵巢癌靶向治疗、免疫治疗提供新思路。综上所述,铜死亡是一种独立的细胞死亡形式,但其具体机制以及与卵巢癌的关系仍有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Terp SK, Stoico MP, Dybkaer K, et al. Early diagnosis of ovarian cancer based on methylation profiles in peripheral blood cell-free DNA: a systematic review[J]. Clin Epigenetics, 2023, 15(1): 24. doi: 10.1186/s13148-023-01440-w.

[2] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48. doi: 10.3322/caac.21763.

[3] 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.

[4] Wang Y, Zhang L, Zhou F. Cuproptosis: a new form of programmed cell death[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(8): 867-868. doi: 10.1038/s41423-022-00866-1.

[5] Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 378. doi: 10.1038/s41392-022-01229-y.

[6] Galler T, Lebrun V, Raibaut L, et al. How trimerization of CTR1 N-terminal model peptides tunes Cu-binding and redox-chemistry[J]. Chem Commun (Camb), 2020, 56(81): 12194-12197. doi: 10.1039/d0cc04693k.

[7] Ramos D, Mar D, Ishida M, et al. Mechanism of copper uptake from blood plasma ceruloplasmin by mammalian cells[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0149516. doi: 10.1371/journal.pone.0149516.

[8] Bhattacharjee A, Chakraborty K, Shukla A. Cellular copper homeostasis: current concepts on its interplay with glutathione homeostasis and its implication in physiology and human diseases[J]. Metallomics, 2017, 9(10): 1376-1388. doi: 10.1039/c7mt00066a.

[9] Spiers JG, Tan LS, Anderson ST, et al. Hepatic homeostasis of metal ions following acute repeated stress exposure in rats[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 11(1): 85. doi: 10.3390/antiox11010085.

[10] Chan WY, Garnica AD, Rennert OM. Cell culture studies of Menkes kinky hair disease[J]. Clin Chim Acta, 1978, 88(3): 495-507. doi: 10.1016/0009-8981(78)90284-x.

[11] Solmonson A, DeBerardinis RJ. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation[J]. J Biol Chem, 2018, 293(20): 7522-7530. doi: 10.1074/jbc.TM117.000259.

[12] Patel MS, Nemeria NS, Furey W, et al. The pyruvate dehydrogenase complexes: structure-based function and regulation[J]. J Biol Chem, 2014, 289(24): 16615-16623. doi: 10.1074/jbc.R114.563148.

[13] Cobine PA, Brady DC. Cuproptosis: cellular and molecular mechanisms underlying copper-induced cell death[J]. Mol Cell, 2022, 82(10): 1786-1787. doi: 10.1016/j.molcel.2022.05.001.

[14] Ishida S, Andreux P, Poitry-Yamate C, et al. Bioavailable copper modulates oxidative phosphorylation and growth of tumors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(48): 19507-19512. doi: 10.1073/pnas.1318431110.

[15] Yaman M, Kaya G, Simsek M. Comparison of trace element concentrations in cancerous and noncancerous human endometrial and ovary tissues[J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17(1): 220-228. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00742.x.

[16] Zowczak M, Iskra M, Torlinski L, et al. Analysis of serum copper and zinc concentrations in cancer patients[J]. Biol Trace Elem Res, 2001, 82(1/3): 1-8. doi: 10.1385/BTER:82:1-3:001.

[17] Anderson NM, Mucka P, Kern JG, et al. The emerging role and targetability of the TCA cycle in cancer metabolism[J]. Protein Cell, 2018, 9(2): 216-237. doi: 10.1007/s13238-017-0451-1.

[18] Blockhuys S, Celauro E, Hildesjo C, et al. Defining the human copper proteome and analysis of its expression variation in cancers[J]. Metallomics, 2017, 9(2): 112-123. doi: 10.1039/c6mt00202a.

[19] Lelievre P, Sancey L, Coll JL, et al. The multifaceted roles of copper in cancer: a trace metal element with dysregulated metabolism, but also a target or a bullet for therapy[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12): 3594. doi: 10.3390/cancers12123594.

[20] Lin X, Okuda T, Holzer A, et al. The copper transporter CTR1 regulates cisplatin uptake in Saccharomyces cerevisiae[J]. Mol Pharmacol, 2002, 62(5): 1154-1159. doi: 10.1124/mol.62.5.1154.

[21] Martinho N, Marques JMT, Todoriko I, et al. Effect of cisplatin and its cationic analogues in the phase behavior and permeability of model lipid bilayers[J]. Mol Pharm, 2023, 20(2): 918-928. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00321.

[22] 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.

[23] Ohrvik H, Logeman B, Turk B, et al. Cathepsin protease controls copper and cisplatin accumulation via cleavage of the Ctr1 metal-binding ectodomain[J]. J Biol Chem, 2016, 291(27): 13905-13916. doi: 10.1074/jbc.M116.731281.

[24] Yi L, Kaler S. ATP7A trafficking and mechanisms underlying the distal motor neuropathy induced by mutations in ATP7A[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1314(1): 49-54. doi: 10.1111/nyas.12427.

[25] Tadini-Buoninsegni F, Smeazzetto S. Mechanisms of charge transfer in human copper ATPases ATP7A and ATP7B[J]. IUBMB Life, 2017, 69(4): 218-225. doi: 10.1002/iub.1603.

[26] Li YQ, Yin JY, Liu ZQ, et al. Copper efflux transporters ATP7A and ATP7B: novel biomarkers for platinum drug resistance and targets for therapy[J]. IUBMB Life, 2018, 70(3): 183-191. doi: 10.1002/iub.1722.

[27] Dolgova NV, Olson D, Lutsenko S, et al. The soluble metal-binding domain of the copper transporter ATP7B binds and detoxifies cisplatin[J]. Biochem J, 2009, 419(1): 51-56. doi: 10.1042/BJ20081359.

[28] Samimi G, Safaei R, Katano K, et al. Increased expression of the copper efflux transporter ATP7A mediates resistance to cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin in ovarian cancer cells[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(14): 4661-4669. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0137.

[29] Mangala LS, Zuzel V, Schmandt R, et al. Therapeutic targeting of ATP7B in ovarian carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(11): 3770-3780. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2306.

[30] Nakayama K, Kanzaki A, Terada K, et al. Prognostic value of the Cu-transporting ATPase in ovarian carcinoma patients receiving cisplatin-based chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(8): 2804-2811. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0454.

[31] Nie X, Chen H, Xiong Y, et al. Anisomycin has a potential toxicity of promoting cuproptosis in human ovarian cancer stem cells by attenuating YY1/lipoic acid pathway activation[J]. J Cancer, 2022,

13(14):3503-3514. doi:10.7150/jca.77445.
[32] Ewen KM, Ringle M, Bernhardt R. Adrenodoxin: a versatile ferredoxin [J]. IUBMB Life, 2012, 64(6): 506-512. doi: 10.1002/iub.1029.
[33] Dreishpoon MB, Bick NR, Petrova B, et al. FDX1 regulates cellular protein lipoylation through direct binding to LIAS[J]. J Biol Chem, 2023, 299(9): 105046. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105046.
[34] Yoneyama K, Kojima S, Kodani Y, et al. Proteomic identification of autoantibodies in sera from patients with ovarian cancer as possible diagnostic biomarkers[J]. Anticancer Res, 2015, 35(2): 881-889.
[35] Dayan A, Fleminger G, Ashur-Fabian O. Targeting the Achilles' heel of cancer cells via integrin-mediated delivery of ROS-generating dihydrolipoamide dehydrogenase[J]. Oncogene, 2019, 38(25): 5050-5061. doi: 10.1038/s41388-019-0775-9.
[36] Xie J, Yang Y, Gao Y, et al. Cuproptosis: mechanisms and links with cancers[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 46. doi: 10.1186/s12943-023-01732-y.
[37] Zhang J, Lu M, Xu H, et al. Molecular subtypes based on cuproptosis-related genes and tumor microenvironment infiltration characterization in ovarian cancer[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 328. doi: 10.1186/s12935-022-02756-y.
[38] Cai Y, He Q, Liu W, et al. Comprehensive analysis of the potential cuproptosis-related biomarker LIAS that regulates prognosis and immunotherapy of pan-cancers[J]. Front Oncol, 2022, 12: 952129. doi: 10.3389/fonc.2022.952129.
[39] Wang Y, Liang Q, Xu L, et al. Cuproptosis-related lncRNAs ovarian cancer: multi-omics analysis of molecular mechanisms and potential therapeutic targets[J]. Environ Toxicol, 2024, 39(3): 1650-1665. doi: 10.1002/tox.24067.
[40] Jimenez-Sanchez A, Cybulska P, Mager KL, et al. Unraveling tumor-immune heterogeneity in advanced ovarian cancer uncovers immunogenic effect of chemotherapy[J]. Nat Genet, 2020, 52(6): 582-593. doi: 10.1038/s41588-020-0630-5.
[41] Arneth B. Tumor microenvironment[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 56(1): 15. doi: 10.3390/medicina56010015.
[42] Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(11): 662-680. doi: 10.1038/s41568-020-0285-7.
[43] Liu L, Wang Q, Zhou JY, et al. Developing four cuproptosis-related lncRNAs signature to predict prognosis and immune activity in ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1): 88. doi: 10.1186/s13048-023-01165-7.
[44] Goschl L, Scheinecker C, Bonelli M. Treg cells in autoimmunity: from identification to Treg-based therapies[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(3): 301-314. doi: 10.1007/s00281-019-00741-8.
[45] Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase Ⅱ KEYNOTE-100 study[J]. Ann Oncol, 2019, 30(7): 1080-1087. doi: 10.1093/annonc/mdz135.
[46] Zhang Y, Zheng J. Functions of immune checkpoint molecules beyond immune evasion[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1248: 201-226. doi: 10.1007/978-981-15-3266-5_9.
[47] O'Day SJ, Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, et al. Final results of phase Ⅲ SYMMETRY study: randomized, double-blind trial of elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone as treatment for chemotherapy-naive patients with advanced melanoma[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9): 1211-1218. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5585.
[48] Xu Y, Liu SY, Zeng L, et al. An enzyme-engineered nonporous copper (Ⅰ) coordination polymer nanoplatform for cuproptosis-based synergistic cancer therapy[J]. Adv Mater, 2022, 34(43): e2204733. doi: 10.1002/adma.202204733.
[49] Wang X, Chen D, Shi Y, et al. Copper and cuproptosis-related genes in hepatocellular carcinoma: therapeutic biomarkers targeting tumor immune microenvironment and immune checkpoints[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1123231. doi: 10.3389/fimmu.2023.1123231.
[50] Bao JH, Lu WC, Duan H, et al. Identification of a novel cuproptosis-related gene signature and integrative analyses in patients with lower-grade gliomas[J]. Front Immunol, 2022, 13: 933973. doi: 10.3389/fimmu.2022.933973.
[51] Zhou Z, Deng J, Pan T, et al. Prognostic significance of cuproptosis-related gene signatures in breast cancer based on transcriptomic data analysis[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(23): 5771. doi: 10.3390/cancers14235771.
[52] Chen Y, Tang L, Huang W, et al. Identification of a prognostic cuproptosis-related signature in hepatocellular carcinoma[J]. Biol Direct, 2023, 18(1): 4. doi: 10.1186/s13062-023-00358-w.
[53] Goel S, Chen F, Cai W. Synthesis and biomedical applications of copper sulfide nanoparticles: from sensors to theranostics[J]. Small, 2014, 10(4): 631-645. doi: 10.1002/smll.201301174.
[54] Oliveri V. Selective targeting of cancer cells by copper ionophores: an overview[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 841814. doi: 10.3389/fmolb.2022.841814.
[55] McMahon A, Chen W, Li F. Old wine in new bottles: advanced drug delivery systems for disulfiram-based cancer therapy[J]. J Control Release, 2020, 319: 352-359. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.01.001.
[56] Guo F, Yang Z, Kulbe H, et al. Inhibitory effect on ovarian cancer ALDH+ stem-like cells by disulfiram and Copper treatment through ALDH and ROS modulation[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109371. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109371.
[57] Bair JS, Palchaudhuri R, Hergenrother PJ. Chemistry and biology of deoxynyboquinone, a potent inducer of cancer cell death[J]. J Am Chem Soc, 2010, 132(15): 5469-5478. doi: 10.1021/ja100610m.
[58] Kirshner JR, He S, Balasubramanyam V, et al. Elesclomol induces cancer cell apoptosis through oxidative stress[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(8): 2319-2327. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0298.
[59] Nagai M, Vo NH, Shin Ogawa L, et al. The oncology drug elesclomol selectively transports copper to the mitochondria to induce oxidative stress in cancer cells[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(10): 2142-2150. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.017.
[60] Harrington BS, Ozaki MK, Caminear MW, et al. Drugs targeting tumor-initiating cells prolong survival in a post-surgery, post-chemotherapy ovarian cancer relapse model[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(6): 1645. doi: 10.3390/cancers12061645.
[61] Monk BJ, Kauderer JT, Moxley KM, et al. A phase Ⅱ evaluation of elesclomol sodium and weekly paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: an NRG oncology/gynecologic oncology group study [J]. Gynecol Oncol, 2018, 151(3): 422-427. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.10.001.

(编辑:魏 源)