

·综述·

非编码RNA调控铜死亡相关基因在消化道肿瘤中的研究进展

杜予心, 王小平

(西藏民族大学医学院高原低氧环境与生命健康实验室, 陕西 咸阳 712082)

摘要:铜是人体中的微量元素,与各种信号通路和肿瘤相关生物行为密切相关,但浓度超过稳态机制维持的阈值就会变得有毒,引发细胞死亡。铜死亡是一种全新的细胞死亡方式,不同于所有其他已知的细胞死亡途径,通过铜与三羧酸循环的硫辛酰化组分直接结合而发生,这导致硫辛酰化蛋白质聚集和铁硫簇蛋白丢失,引发蛋白毒性应激最终导致细胞死亡,在消化道肿瘤的发生、发展和预后中发挥作用。长链非编码RNA(lncRNA)、微小RNA(miRNA)和环状RNA(circRNA)等非编码RNA(ncRNAs)基于ceRNA机制直接或间接调控消化道肿瘤铜死亡相关基因(FDX1、LIPT1、LIAS、DLD、DLAT、PDHA1、PDHB、MTF1、GLS、CDKN2A)的表达,进而诱导铜离子积聚,通过驱动氧化应激反应、蛋白质脂酰化、泛素-蛋白酶体系统多种机制,抑制消化道肿瘤细胞的发生发展。ncRNAs通过调控铜死亡相关基因的表达影响肿瘤细胞的发生发展为临床精准靶向治疗消化道肿瘤提供了新的思路。本文通过介绍铜死亡,梳理铜死亡的多种调控机制,ncRNAs和其作用,综述近年来参与调控食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌和胰腺癌等消化道肿瘤铜死亡的ncRNAs及其分子作用机制,并提出临床方面展望,以期为消化道肿瘤的诊治提供理论依据。

关键词:铜死亡;非编码RNA;消化道肿瘤;信号轴;综述

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2025)02-0230-08

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0206

Noncoding RNAs Regulate Cuproptosis-related Genes in Digestive Tract Tumors: Research Progress

DU Yuxin, WANG Xiaoping

(Key Laboratory of High Altitude Hypoxia Environment and Life Health, School of Medicine, Xizang Minzu University, Xianyang 712082, China)

Correspondence to: WANG Xiaoping; E-mail: xpwang@xzmu.edu.cn

Abstract: Copper is a trace element in the human body and is closely related to various signaling pathways and tumor-related biological behaviors. However, when its concentration exceeds the threshold maintained by homeostatic mechanisms, it becomes toxic and triggers cell death. Cuproptosis is a novel form of cell death, distinct from all other known cell death pathways. It occurs through the direct binding of copper to the lipoic acid components of the tricarboxylic acid cycle, leading to the aggregation of lipoic-acylated proteins and the loss of iron-sulfur cluster proteins. This triggers protein toxicity stress, ultimately resulting in cell death. Cuproptosis plays a role in the occurrence, development, and prognosis of digestive tract tumors. Noncoding RNAs (ncRNAs) such as long non-coding RNA (lncRNA), micro RNA (miRNA) and circular RNA (circRNA) directly or indirectly regulate the expression of cuproptosis-related genes (FDX1, LIPT1, LIAS, DLD, DLAT, PDHA1, PDHB, MTF1, GLS and CDKN2A) in digestive tract tumors based on ceRNA

收稿日期:2024-11-03

录用日期:2025-02-24

基金项目:国家自然科学基金(82460515);中央引导地方科技发展资金项目(LSKJ202447);咸阳市科技计划重点研发项目(L2024-ZDYF-SF-0025)

作者简介:杜予心,第一作者,研究方向:肿瘤分子病理学和藏医药抗肿瘤分子机制,E-mail:1272617894@qq.com;王小平,通信作者,硕士生导师,教授,研究方向:肿瘤分子病理学和藏医药抗肿瘤分子机制,E-mail:xpwang@xzmu.edu.cn

mechanism, thereby inducing copper ion accumulation, driving oxidative stress response, protein fatty acylation and ubiquitin-proteasome system, inhibiting the occurrence and development of digestive tract tumor cells. ncRNAs' implication in the genesis of tumor cells via regulating cuproptosis-related genes provides a new insight into precision-targeted therapy for tumors. This article introduces cuproptosis, outlines the various regulatory mechanisms of cuproptosis, and provides an overview of ncRNAs and their roles. It reviews recent research on ncRNAs involved in regulating cuproptosis in digestive tract tumors such as esophageal squamous cell carcinoma, gastric cancer, hepatocellular carcinoma, colorectal carcinoma, pancreatic cancer, along with their molecular mechanisms. The article also presents clinical perspectives, aiming to provide a theoretical basis for the diagnosis and treatment of digestive tract tumors.

Key words: cuproptosis; non-coding RNAs; digestive tract tumors; signal axis; review

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2025, 46(2): 230-237]

食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌及胰腺癌是常见的消化系统肿瘤,根据2022年统计的中国癌症发病和死亡相关数据显示^[1],消化道肿瘤的发病率和病死率未表现出明显下降的态势,寻找并确定有效的诊断和治疗靶点刻不容缓。2022年研究人员发现了一种新的细胞死亡机制,与已知的凋亡、焦亡、坏死性凋亡和铁死亡有显著的不同,并将其命名为铜死亡(cuproptosis)^[2]。铜死亡是一种细胞内铜离子(Cu^{2+})的积累诱导的细胞死亡途径,与线粒体代谢高度相关,在肿瘤细胞增殖、转移和耐药中起关键作用。而非编码RNA(non-coding RNAs, ncRNAs)也与肿瘤息息相关,如微小RNA(micro RNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)均已文献报道可通过调控消化道肿瘤铜死亡相关基因的表达而影响消化道肿瘤的发生发展。本文通过介绍铜死亡及其调控机制,总结非编码RNA及其作用,并综述了近几年来参与消化道肿瘤铜死亡的ncRNA及其作用机制,以便深入理解ncRNA和铜死亡在消化道肿瘤进展中的作用,挖掘消化道肿瘤诊断和治疗的靶点。

1 铜死亡概述及调控机制

1.1 铜死亡

Cu^{2+} 具有较强的氧化还原活性,可与多种蛋白质或酶结合,是生物体许多必需酶的辅助因子^[3]。由于细胞内铜的积累会诱发氧化应激并扰乱细胞功能,因此铜稳态受到严格调控^[4]。2022年3月, Tsvetkov等^[2]确定了铜诱导细胞死亡的机制,将其命名为铜死亡,铜诱导细胞死亡机制的研究达到了一个新的里程碑。铜死亡是一种全新的细胞死亡

方式,不同于所有其他已知的细胞死亡途径^[5],其主要是细胞内 Cu^{2+} 含量异常,细胞内过量的 Cu^{2+} 与线粒体三羧酸循环中的脂酰化组分结合,导致脂酰化蛋白质积累,线粒体呼吸水平改变,铁硫簇蛋白丢失,内质网应激反应发生,最终导致细胞死亡。

1.2 铜离子激活氧化应激反应

铜是人体中最常见且不可或缺的微量元素之一,具有一定的氧化还原活性和蛋白结合能力,是机体中多种生物过程所必需的催化因子和结构辅助因子^[6]。机体中的铜代谢在自身铜稳态机制的调节下维持动态平衡,从而维持机体的正常生命活动,当机体内环境遭到破坏时可引起细胞内铜代谢失调。过量的铜堆积会刺激由铜驱动的芬顿反应产生具有破坏性的活性氧(reactive oxygen species, ROS),从而发生氧化应激反应(oxidative stress, OS)^[7]。氧化应激被定义为ROS的产生与内源性抗氧化防御机制之间的失调,即所谓的“氧化还原状态”。当以低浓度存在时,ROS在细胞稳态中起关键作用。然而,过量的ROS会导致细胞功能障碍、蛋白质和脂质过氧化、DNA损伤,并最终导致不可逆的细胞损伤和死亡^[8]。

1.3 铜离子诱导蛋白质脂酰化

*FDX1*是铜依赖性细胞死亡的关键调节分子^[9]。 Cu^{2+} 载体(如电离子醇)结合并穿梭到线粒体上,其中 $\text{Cu}(\text{II})$ 可被*FDX1*还原为 $\text{Cu}(\text{I})$,从而促进铜的细胞毒性作用^[9-10]。*FDX1*进一步与硫辛酸合成酶(lipoic acid synthetase, LIAS)相互作用,促进二氢硫辛酸乙酰基转移酶(dihydrolipoate acetyltransferase, DLAT)的硫辛酰化^[11]。蛋白硫辛酰化是一种高度保守的赖氨酸翻译后修饰,仅发生在四种酶上,所有这些酶都涉及调节碳进入TCA循环的代谢复合体,包括二氢硫辛酰胺支链转酰酶

E2、甘氨酸裂解系统蛋白H、二氢硫辛酰胺S-琥珀酰转移酶和 *DLAT*, 这是丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)复合物的的重要组成部分, 已知这些蛋白的硫辛酰化是酶功能所必需的^[2]。*DLAT* 是一种脂酰化蛋白, 可通过蛋白质脂酰化参与丙酮酸脱氢酶复合物的形成, *FDX1* 调节 *DLAT* 和铜的结合; Cu(I)与硫辛酰化线粒体蛋白(特别是 *DLAT*)结合, 触发蛋白毒性应激、聚集并最终导致细胞死亡^[12]。

1.4 铜离子干扰泛素-蛋白酶体系统

泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome system, UPS)是控制蛋白质降解的主要蛋白水解系统, 它调节真核细胞中的许多细胞过程, 例如DNA修复、应激反应和细胞增殖。UPS由使用泛素修饰蛋白质底物的特异性酶和负责泛素标记底物蛋白水解的26S蛋白酶体组成^[13]。这种泛素与底物的偶联是通过由E1、E2和E3酶组成的多步级联反应进行的。泛素激活酶(E1s)利用来自ATP水解的能量在泛素的C末端和E1酶活性催化位点的Cys残基之间产生硫酯键, 将活化的泛素转移到结合酶E2s, 再结合连接酶E3s, 转移活化的泛素至靶底物最后, 带电的E2酶与数百种泛素连接酶(如E3)中的一种合作, 将活化的泛素转移到靶底物上^[14]。

除了介导氧化损伤外, 铜配合物还可作为潜在UPS抑制剂。例如CuET、CuHQ、CuCQ、CuPDTC、CuPT和CuHK被发现能够抑制UPS机制的核心成分: 20S蛋白酶体、19S DUB和NPLOC4/NPL4复合物^[15]。Cu²⁺与配合物发生络合时, 可增强某些UPS抑制剂活性^[16]。细胞内Cu²⁺水平升高, 可抑制分离的20S蛋白酶体肽酶(26S蛋白酶体的催化中心)活性, 抑制蛋白酶体发挥活性。Hinokitol-Cu复合物可抑制19S蛋白酶体组成亚基中相关DUB活性或20S蛋白酶体活性, 进而诱导细胞死亡^[17]。铜会诱导 α -突触核蛋白聚集体和氧化应激, 这与帕金森病中UPS的失调有关^[18]。以上研究表明, Cu²⁺会干扰泛素-蛋白酶体系统。

2 非编码RNA概述

ncRNAs是一类蛋白质编码潜能有限的功能性转录本, 可通过不同的机制在细胞内发挥重要的生物学功能^[19]。ncRNAs在人类恶性肿瘤中起着至关

重要的作用, 它们可以作为癌基因或抑癌基因来调节癌症的发生和进展^[20]。miRNA是长度约为22个核苷酸的短ncRNAs, 通过miRNA的5'端与靶RNA中的互补序列结合来调节其他RNA(特别是mRNA)的表达。已发现miRNA在研究的所有癌症类型中都发生了改变^[21], miRNA可能在人类癌症的发病机制中发挥重要的作用^[22]。Deng等^[23]发现*miRNA-192*和*miRNA-215*在胃癌中显著上调并促进细胞增殖和迁移。lncRNA的特征是长度大于200个碱基对的非编码转录本, 不同的lncRNA被证明能够在表观遗传、转录和转录后等各个层面影响基因表达^[24], 许多lncRNA的异常表达还与癌症进展有关^[25]。例如*MALAT1*过表达是肺腺癌转移的强预测因子^[26], Cao等^[27]发现*lncRNA-RMRP*通过*miR-206*促进膀胱癌的增殖、迁移和侵袭。circRNA是一类单链ncRNAs, 通过非经典剪接或反向剪接事件以环状构象形成。现已在多种癌症中观察到许多circRNA的异常表达, 表明circRNA在肿瘤发生和肿瘤发展中起着关键作用^[28]。例如Yuan等^[29]发现上调*circRNA_102231*促进胃癌进展。目前越来越多的研究表明ncRNAs可通过调控消化道肿瘤铜死亡相关基因的表达而影响消化道肿瘤的发生发展(图1)。

3 ncRNAs与铜死亡相关基因在消化道肿瘤中的作用

3.1 ncRNAs与铜死亡相关基因在食管癌中的作用

Qian等^[30]通过生物信息学分析、RNA pull-down、荧光素酶报告基因和RNA免疫沉淀测定研究*circ_0001093*与*miR-579-3p*或*GLS* mRNA之间的关系。研究发现*circ_0001093*表达在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织和细胞系中上调, *circ_0001093*表达增加预示着预后不良, 与ESCC组织中的淋巴结转移、TNM分期和肿瘤大小有关。*circ_0001093*敲低抑制了ESCC细胞的细胞增殖、侵袭、迁移和谷氨酰胺代谢。从机制上讲, *circ_0001093*通过海绵*miR-579-3p*充当竞争性内源性RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA), 从而增加*GLS*表达。此外, *circ_0001093*敲低对侵袭、迁移和谷氨酰胺代谢的抑制作用部分被ESCC细胞中*miR-579-3p*抑制或*GLS*过表

达所挽救。所以,当ESCC细胞和组织中 *miR-579-3p* 表达下调, *GLS* 表达上调时促进癌细胞的增殖、侵袭、迁移和谷氨酰胺代谢。综上所述, *circ_0001093/miR-579-3p/GLS* 调控网络可以影响谷氨酰胺代谢和ESCC恶性表型,从而进一步影响ESCC进展。

3.2 ncRNAs与铜死亡相关基因在胃癌中的作用

3.2.1 *lncRNA MALAT1/miR-328-3p/FDX1* 轴的建立及在胃癌中的作用 Ding^[31]等确定了胃癌进展的 *lncRNA MALAT1/miR-328-3p/FDX1* 调节轴。在他们的研究中,3个 miRNA (*NEAT1*、*MALAT1* 和 *AL355075.4*) 被鉴定为 *miR-328-3p* 的 lncRNA 靶标,在这3个 lncRNAs 中, *lncRNA NEAT1* 和 *MALAT1* 在胃癌中上调, *MALAT1* 水平高的胃癌患者生存率更高,这表明 *MALAT1* 是 *miR-328-3p* 最有前途的 lncRNA 靶标,具有抑癌作用。分析显示 *miR-328-3p* 表达在胃癌中下调,而 *miR-328-3p* 高表达的胃癌患者的总生存期较差,说明高表达的 *miR-328-3p* 具有促癌作用。对于 miRNA 靶标, *miR-328-3p* 被鉴定为 *FDX1* 的 miRNA 靶标,在他们的研究中,数据表明 *FDX1* 表达在胃癌中上调,并且 *FDX1* 表达高的胃癌患者具有更好的总生存期,这些结果可能表明 *FDX1* 在胃癌中起肿瘤抑制基因的作用。因此, *lncRNA MALAT1/miR-328-3p/FDX1* 调节轴可能在胃癌的进展中起重要作用。

3.2.2 *miR-21-5p/PDHA1* 轴的建立及在胃癌中的作用 Liu 等^[32]揭示了 *miR-21-5p/PDHA1* 轴在胃癌治疗中的潜在作用。他们发现了 *PDHA1* 在胃癌中表达显著下调,且与不良预后相关。*PDHA1* 表达下调促进了胃癌的糖酵解和肿瘤的进展。通过比较常见的 miRNAs 发现了29个可能靶向 *PDHA1* 的 miRNAs,比较它们在临床胃癌样本中的表达,发现胃癌样本中 *miR-21-5p* 表达上调最为显著,说明胃癌中 *miR-21-5p* 可能靶向 *PDHA1*。通过将 *miR-21-5p* 模拟物转染 MGC-803 细胞,结果显示 *miR-21-5p* 转染显著降低了胃癌细胞中 *PDHA1* mRNA 和蛋白水平,确定 *miR-21-5p* 靶向胃癌细胞中的 *PDHA1*。胃癌组织中 *miR-21-5p* 表达显著上调,与胃癌样本中 *PDHA1* 表达呈负相关。这些数据表明, *miR-21-5p* 直接靶向 *PDHA1* mRNA 以抑制 *PDHA1* 表达,促进糖酵解以及胃癌细胞增殖。

3.3 ncRNAs与铜死亡相关基因在肝癌中的作用

3.3.1 *snhg3/miR-1306-5p/PDHA1* 轴的建立及在肝癌的作用 Pan 等^[33]构建并验证了与铜死亡相

关的肝细胞癌患者的 ceRNA 调节轴: *snhg3/miR-1306-5p/PDHA1*。通过生存分析显示只有 *DLAT* 和 *PDHA1* 可显著影响肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的总生存期, *DLAT* 和 *PDHA1* 的高表达均显著与 HCC 患者的不良总生存期有关。根据 ceRNA 假说,逆向预测靶向 *DLAT*、*PDHA1* 的 miRNA 预后值,结果表明共有75个 miRNAs 被找到。经过鉴定找出一种 miRNA,即 *miR-1306-5p*,其表达与 HCC 患者的总生存期呈负相关。此外,他们筛选了两种靶向 miRNA 的 lncRNA (*SNHG3*、*MALAT1*),通过使用 lncAtlas 数据库,发现仅 *SNHG3* 位于细胞质中。通过 qRT-PCR 检测到 *SNHG3* 在肝癌细胞系中的表达上调,体外实验发现 *SNHG3* 可以显著促进 HCC 的增殖,迁移和侵袭。研究发现 *miR-1306-5p* 在 HCC 肿瘤和正常组织之间的表达不同,并且 *miR-1306-5p* 过表达与肝细胞癌患者的不良预后有关。基于上述分析,得出 *SNHG3* 通过海绵状 *miR-1306-5p* 上调 *PDHA1*,并最终通过 *PDHA1* 过表达在 HCC 进展中发挥作用。考虑到 *PDHA1* 是丙酮酸脱氢酶复合物不可或缺的组分,并参与 TCA 循环,他们推测 *SNHG3* 上调与 *miR1306-5p* 竞争性结合,从而解除其对 *PDHA1* 表达的抑制, *PDHA1* 过表达可促进 TCA 循环的进程,产生更多的能量用于 HCC 的增殖、迁移和侵袭。*snhg3/miR-1306-5p/PDHA1* 的表达模式符合构建 ceRNA 网络的原理,为深入研究铺平了道路。

3.3.2 *LINC02362/hsa-miR-18a-5p/FDX1* 轴的建立及在肝癌中的作用 Quan 等^[34]基于 ceRNA 机制鉴定了一个 lncRNA-miRNA-FDX1 轴。他们观察到 TCGA 和 GSE14520 数据集中 *FDX1* 表达在 HCC 组织中始终下调, Kaplan-Meier 生存曲线显示表现出 *FDX1* 表达升高的患者通常生存结局改善。为了确定可能调节 *FDX1* 的潜在 lncRNA,查找 TCGA 的基因表达谱,发现与正常组织相比, HCC 样本中有 3 534 个差异表达的 lncRNAs, 69 个 *FDX1* 相关 lncRNAs 和 965 个预后相关 lncRNA。从这些数据集中,对基因进行了交叉,产生了 8 个候选基因: *TMEM220-AS1*、*AC099508.2*、*LINC00261*、*LINC02362*、*AP001065.3*、*LINC01093*、*AC004160.1* 和 *LINC02037*。在使用 Starbase 与可能与 *FDX1* 结合的潜在 miRNA 相交后,确定了 HCC 的 5 个候选 miRNA,只有 *hsa-miR-18a-5p* 在肿瘤组织中上调,并且与 HCC 预后相关。Chen 等^[35]发现 lncRNA

RP5-833A20.1 可以靶向 *miR-18a-5p* 通过 AKT/ERK 通路抑制肝细胞癌的肿瘤发生。Li 等^[36]发现 *LINC02362* 通过 *miR-516b-5p/SOSC2* 轴可以减轻肝细胞癌的进展。Zheng 等^[37]发现 *lncRNA linc00467* 通过调节 *miR-18a-5p/NEDD9* 轴在肝细胞癌中发挥致癌作用。这些研究强调了 *LINC02362* 和 *hsa-miR-18a-5p* 在 HCC 进展中的作用。基于 ceRNA 的机制,确定 *LINC02362/hsa-miR-18a-5p/FDX1* 轴在 HCC 结局中非常重要。Spearman 相关性分析评估 *LINC02362*、*hsa-miR-18a-5p* 和 *FDX1* 之间的相关性,分析显示 *hsa-miR-18a-5p* 与 *LINC02362* 呈负相关,*LINC02362* 与 *FDX1* 呈正相关。研究结果表明,*LINC02362* 的高表达可能会提高存活率,而 *hsa-miR-18a-5p* 的高表达可能会降低 HCC 的生存率。这些结果表明,上调 *LINC02362/hsa-miR-18a-5p/FDX1* 轴可能会抑制 HCC 的发展。

3.4 ncRNAs 与铜死亡相关基因在结直肠癌中的作用

在结直肠癌 (colorectal carcinoma, CC) 中, *MEG3* 已被认为是 CC 的预后生物标志物^[38], Zhang 等^[39]发现 *miR-103a-3p* 是被鉴定为用于 CC 的诊断和预后的生物标志物的 miRNA 之一。Wang 等^[40]发现 *MEG3* 在人 CC 肿瘤组织和细胞 (SW620 和 HCT116) 中表达下调,伴有较高的 *miR-103a-3p* 和较低的 *PDHB*。在 SW620 和 HCT116 细胞中,恢复的 *MEG3* 抑制细胞活力、集落形成能力和侵袭,阻滞细胞周期,诱导凋亡率,以及促进 ER 应激相关蛋白 (GRP 78、ATF 6、CHOP、caspase-3 和 caspase-9) 的表达。此外, *MEG3* 过表达阻碍了肿瘤生长并促进了体内 ER 应激。在分子上, *miR-103a-3p* 是 *MEG3* 的靶点,并进一步靶向 *PDHB*,在功能上,阻断 *miR-103a-3p* 通过影响增殖、侵袭和 ER 应激在体外抑制 CC;此外,恢复的 *miR-103a-3p* 部分抵消了 *MEG3* 在 CC 细胞中的抑制作用。*MEG3* 海绵化 *miR-103a-3p* 通过诱导 ER 应激和通过上调 *PDHB* 抑制细胞增殖和侵袭来抑制 CC 恶性肿瘤。

3.5 ncRNAs 与铜死亡相关基因在胰腺癌中的作用

3.5.1 *LINC00857/has-miR-1179/DLAT* 轴的建立及在胰腺癌中的作用 Zhou 等^[41]通过研究 CRGs 在胰腺腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD) 患者中的预后价值,发现 *DLAT* 是 PAAD 患者总生存

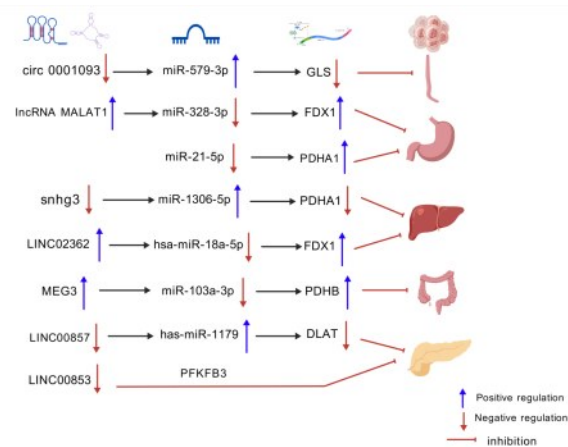


图1 ncRNAs 参与调控消化道肿瘤铜死亡相关基因表达的机制流程图

Fig. 1 Mechanism flow chart of ncRNAs involved in regulating gene expression related to cuproptosis in digestive tract tumors

期的不良预后因素,而其他 CRG 与 PAAD 患者的总生存期无关。根据 PAAD 中 CRGs 对总生存期的预后特征保留了 *DLAT*、*LIAS* 和 *LIPT1* 这 3 个基因,然后用这 3 个基因构建了 lncRNA-miRNA-mRNA 网络,发现 *has-miR-1179* 和 *has-miR-802* 与 PAAD 患者的 *DLAT* 呈负相关,只有 *has-miR-1179* 与 PAAD 患者的预后呈正相关。使用 TCGA 和 GETx 数据库分析与 *has-miR-1179* 和 *hsa-miR-802* 相关 lncRNA,发现 *LINC00857* 和 *NEAT1* 与 *has-miR-1179* 相关,进一步分析得出高表达的 *LINC00857* 与 PAAD 患者的不良预后相关,*LINC00857* 与 *DLAT* 呈正相关,此外还进行了体外实验验证 *DLAT* 的癌症促进作用。总体而言,他们构建的 *LINC00857/has-miR-1179/DLAT* 轴为 PAAD 的预后因素和分子机制提供了有价值的见解。

3.5.2 *LINC00853* 通过 *PFKFB3* 增强胰腺癌细胞中的有氧糖酵解和增殖 Chen 等^[42]研究发现 15 个与 cuproptosis 相关的 lncRNAs 与 PAAD 患者的总生存期之间存在显著相关性,对其进行 LASSO 回归分析,经最小部分似然偏差获得 4 个与预后相关的 lncRNA,分别为: *LINC00853*、*AC099850.3*、*AC010719.1*、*AC006504.7*。由于 *LINC00853* 表达的差异是基于回归系数预测不良预后的最重要 lncRNA,因此专注于 *LINC00853*。*LINC00853* 在胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 组织中表达升高,敲低 *LINC00853* 后降低了 PC 细胞的增殖速率,也降低了 BxPC-3 和 PANC-1 细胞中 G6P、葡萄糖消耗、乳

酸产生和ATP的水平。之前的研究证实 *PFKFB3* 显示出高糖酵解酶活性, *PFKFB3* 过表达部分恢复 PC 细胞增殖。转染 HA-*PFKFB3* 后, PC 细胞的 G6P、葡萄糖消耗和乳酸生成部分恢复。综上所述, 这些数据表明, *LINC00853* 通过依赖于 *PFKFB3* 的机制调节 PC 细胞增殖和有氧糖酵解。

4 结 语

本文首先介绍了铜死亡及其调控机制, 主要表现为 Cu^{2+} 堆积后细胞氧化应激, 产生大量的 ROS, 从而导致细胞损伤和死亡; *FDX1* 等铜死亡相关因

子通过结合脂质相关酶基因或蛋白, 如 *LIAS*、*DLAT* 等, 进而诱导蛋白质脂酰化, 加剧细胞死亡; UPS 可以调节细胞应激反应和细胞增殖, 而 Cu^{2+} 作为 UPS 的抑制剂诱导细胞死亡。其次介绍了 ncRNAs 调控消化道肿瘤机制, lncRNA、miRNA、cirRNA 等 ncRNAs 在人类恶性肿瘤中起着至关重要的作用, 它们可以作为癌基因或抑癌基因来调节癌症的发生和进展。最后总结了近年来 ncRNAs 通过调控消化道肿瘤铜死亡相关基因进而影响食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌和胰腺癌等消化道肿瘤发生发展的分子机制(表 1)。铜死亡在消化道肿瘤的发生发展中起到关键作用, 前文表明铜死亡相关基因可通

表 1 ncRNAs 通过调控消化道肿瘤细胞的铜死亡相关基因进而影响肿瘤发生发展的分子机制
Table 1 ncRNAs influences the molecular mechanism of tumorigenesis and development by regulating cuproptosis-related genes in digestive tract tumor cells

ncRNAs regulatory axis	cancer type	mechanism	references
<i>circ_0001093/miR-579-3p/GLS</i>	Esophageal squamous cell carcinoma	<i>circ_0001093</i> acts as a competitive endogenous RNA by sponging <i>miR-579-3p</i> , thereby increasing <i>GLS</i> expression, which in turn affects glutamine metabolism and promotes the malignant phenotype of esophageal squamous cell carcinoma.	[30]
<i>lncRNA MALAT1/miR-328-3p/FDX1</i>	Gastric cancer	Gastric cancer patients with high <i>FDX1</i> expression exhibit better overall survival rates. Upregulation of <i>lncRNA MALAT1</i> leads to the downregulation of <i>miR-328-3p</i> , which in turn upregulates <i>FDX1</i> , thereby inhibiting the progression of gastric cancer.	[31]
<i>miR-21-5p/PDHA1</i>	Gastric cancer	<i>MiR-21-5p</i> directly targets <i>PDHA1</i> mRNA to suppress <i>PDHA1</i> expression, thereby promoting the proliferation of gastric cancer cells.	[32]
<i>SNHG3/miR-1306-5p/PDHA1</i>	Hepatocellular carcinoma	<i>SNHG3</i> upregulates <i>PDHA1</i> by sponging <i>miR-1306-5p</i> , ultimately promoting the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma through <i>PDHA1</i> overexpression.	[33]
<i>LINC02362/hsa-miR-18a-5p/FDX1</i>	Hepatocellular carcinoma	Upregulation of <i>LINC02362</i> leads to the downregulation of <i>hsa-miR-18a-5p</i> , which in turn upregulates <i>FDX1</i> , thereby inhibiting the progression of hepatocellular carcinoma.	[34]
<i>MEG3/miR-103a-3p/PDHB</i>	Colorectal carcinoma	The sponging of <i>miR-103a-3p</i> by <i>MEG3</i> inhibits the malignancy of cervical cancer by inducing endoplasmic reticulum stress and suppressing cell proliferation and invasion through the upregulation of <i>PDHB</i> .	[40]
<i>LINC00857/has-miR-1179/DLAT</i>	Pancreatic adenocarcinoma	<i>DLAT</i> is a poor prognostic factor for overall survival in pancreatic adenocarcinoma patients. Upregulation of <i>LINC00857</i> leads to the downregulation of <i>hsa-miR-1179</i> , which in turn upregulates <i>DLAT</i> , thereby promoting the progression of pancreatic cancer.	[41]
<i>LINC00853/PFKFB3</i>	Pancreatic cancer	<i>LINC00853</i> regulates pancreatic cancer cell proliferation and aerobic glycolysis through a <i>PFKFB3</i> -dependent mechanism.	[42]

过调控糖代谢、细胞凋亡、细胞周期和癌症相关的信号通路抑制消化道肿瘤发生发展,但 ncRNAs 在消化道肿瘤治疗和临床应用上仍然受限。有研究发现化疗辅助剂 Elesclomol 是可以靶向线粒体代谢的 Cu^{2+} 载体,特异性地将细胞外 $\text{Cu}(\text{II})$ 转移到线粒体,使铜死亡相关基因 *FDX1* 还原 $\text{Cu}(\text{II})$ 为毒性更强的 $\text{Cu}(\text{I})$,最终触发铜死亡^[43]。因此,随着 ncRNAs 调控铜死亡相关基因机制的进一步研究,ncRNAs 有望通过结合 Elesclomol 等化疗药物触发铜死亡,用于癌症治疗。有研究开发了一种自组装且靶向肺上皮细胞的纳米载体,以实现 *miR-134-5p* 的靶向递送以及支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 治疗的作用,该纳米载体显示出 *miR-134-5p* 抑制剂的高递送效率,这表明新型 miRNA 纳米复合物作为治疗 BPD

的治疗方法具有进一步发展的潜力^[44]。但其可行性受到不同肿瘤、不同靶点特异性,递送方式及效率和患者耐受性、副作用等相关问题的阻碍,因此基于 RNA 疗法的成功应用需要整合包括分子生物学、免疫学、药理学、化学和纳米技术等多学科技术进行研发^[45]。基于此,我们提出一种新思路:通过合成仿生纳米材料将与铜死亡相关的 ncRNAs 递送至消化道肿瘤细胞作用位点,影响铜死亡相关基因的表达,诱导 Cu^{2+} 积聚触发消化道肿瘤细胞铜死亡,从而达到精准靶向治疗肿瘤的目标。然而对于铜死亡是如何导致消化道肿瘤细胞死亡的确切分子机制仍不清楚,未来仍需进一步研究,以便深入挖掘铜死亡在消化道肿瘤中的潜在靶点,为消化道肿瘤乃至更多肿瘤的诊断、治疗和预后监测提供更多可能。

参考文献

- [1] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] 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.
- [3] Carreira-Barral I, Riopedre-Fernández M, de Blas A, et al. Ditopic binuclear copper(II) complexes for DNA cleavage [J]. *J Inorg Biochem*, 2020, 205: 110995.
- [4] Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 378.
- [5] Cobine PA, Brady DC. Cuproptosis: cellular and molecular mechanisms underlying copper-induced cell death [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(10): 1786-1787.
- [6] Kim BE, Nevitt T, Thiele DJ. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(3): 176-185.
- [7] 余荣凤, 杨永秀. 铜诱导细胞死亡及其在妇科肿瘤中的作用研究进展 [J]. *山东医药*, 2023, 63(4): 100-103.
Yu RF, Yang YX. Research progress on copper-induced cell death and its role in gynecological tumors [J]. *Shandong Med J*, 2023, 63(4): 100-103.
- [8] Van der Pol A, Van Gilst WH, Voors AA, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4): 425-435.
- [9] Tsvetkov P, Detappa A, Cai K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(7): 681-689.
- [10] Zulkifli M, Spelbring AN, Zhang Y, et al. FDX1-dependent and independent mechanisms of elesclomol-mediated intracellular copper delivery [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(10): e2216722120.
- [11] 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.
- [12] Li SR, Bu LL, Cai L. Cuproptosis: lipoylated TCA cycle proteins-mediated novel cell death pathway [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 158.
- [13] McKeon JE, Sha D, Li L, et al. Parkin-mediated K63-polyubiquitination targets ubiquitin C-terminal hydrolase L1 for degradation by the autophagy-lysosome system [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(9): 1811-1824.
- [14] Yuan T, Yan F, Ying M, et al. Inhibition of ubiquitin-specific proteases as a novel anticancer therapeutic strategy [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1080.
- [15] Chen X, Dou QP, Liu J, et al. Targeting ubiquitin-proteasome system with copper complexes for cancer therapy [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 649151.
- [16] Oliveri V, Lanza V, Milardi D, et al. Amino- and chloro-8-hydroxyquinolines and their copper complexes as proteasome inhibitors and antiproliferative agents [J]. *Metallomics*, 2017, 9(10): 1439-1446.
- [17] Chen X, Zhang X, Chen J, et al. Hinokitiol copper complex inhibits proteasomal deubiquitination and induces paraptosis-like cell death in human cancer cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 815: 147-155.
- [18] Chau KY, Ching HL, Schapira AH, et al. Relationship

- between alpha synuclein phosphorylation, proteasomal inhibition and cell death: relevance to Parkinson's disease pathogenesis[J]. *J Neurochem*, 2009, 110(3): 1005–1013.
- [19] Balihodzic A, Prinz F, Dengler MA, et al. Non-coding RNAs and ferroptosis: potential implications for cancer therapy[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(6): 1094–1106.
- [20] Yan H, Bu P. Non-coding RNA in cancer [J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(4): 625–639.
- [21] Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(7): 2257–2261.
- [22] Manikandan J, Aarthi JJ, Kumar SD, et al. Oncomirs: the potential role of non-coding microRNAs in understanding cancer[J]. *Bioinformatics*, 2008, 2(8): 330–334.
- [23] Deng S, Zhang X, Qin Y, et al. miRNA-192 and -215 activate Wnt/ β -catenin signaling pathway in gastric cancer via APC[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(9): 6218–6229.
- [24] Slack FJ, Chinnaiyan AM. The role of non-coding RNAs in oncology[J]. *Cell*, 2019, 179(5): 1033–1055.
- [25] Olivero CE, Dimitrova N. Identification and characterization of functional long noncoding RNAs in cancer[J]. *FASEB J*, 2020, 34(12): 15630–15646.
- [26] Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S. MALAT1—a paradigm for long noncoding RNA function in cancer [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(7): 791–801.
- [27] Cao HL, Liu ZJ, Huang PL, et al. lncRNA-RMRP promotes proliferation, migration and invasion of bladder cancer via miR-206 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(3): 1012–1021.
- [28] Chen L, Shan G. CircRNA in cancer: fundamental mechanism and clinical potential[J]. *Cancer Lett*, 2021, 505: 49–57.
- [29] Yuan G, Ding W, Sun B, et al. Upregulated circRNA_102231 promotes gastric cancer progression and its clinical significance[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4936–4945.
- [30] Qian CJ, Tong YY, Wang YC, et al. Circ_0001093 promotes glutamine metabolism and cancer progression of esophageal squamous cell carcinoma by targeting miR-579-3p/glutaminase axis [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2022, 54(2): 119–134.
- [31] Ding D, Wang D, Qin Y. A cuproptosis-related gene signature and associated regulatory axis in stomach adenocarcinoma based on bioinformatics analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(30): e34230.
- [32] Liu Z, Yu M, Fei B, et al. miR-21-5p targets PDHA1 to regulate glycolysis and cancer progression in gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 2955–2963.
- [33] Pan Y, Zhang Y, Hu X, et al. Construction of a novel cuproptosis-related ceRNA network-SNHG3/miR-1306-5p/PDHA1 and identification of SNHG3 as a prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(41): 38690–38703.
- [34] Quan B, Liu W, Yao F, et al. LINC02362/hsa-miR-18a-5p/FDX1 axis suppresses proliferation and drives cuproptosis and oxaliplatin sensitivity of hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(11): 5590–5609.
- [35] Chen Z, Ma Y, Pan Y, et al. Long noncoding RNA RP5-833A20.1 suppresses tumorigenesis in hepatocellular carcinoma through Akt/ERK pathway by targeting miR-18a-5p [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10717–10726.
- [36] Li D, Zhou T, Li Y, et al. LINC02362 attenuates hepatocellular carcinoma progression through the miR-516b-5p/SOSC2 axis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(1): 368–388.
- [37] Zheng Y, Nie P, Xu S. Long noncoding RNA linc00467 plays an oncogenic role in hepatocellular carcinoma by regulating the miR-18a-5p/NEDD9 axis [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(5–6): 3135–3144.
- [38] Liu H, Ye D, Chen A, et al. A pilot study of new promising non-coding RNA diagnostic biomarkers for early-stage colorectal cancers [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(7): 1073–1083.
- [39] Zhang H, Zhu M, Shan X, et al. A panel of seven-miRNA signature in plasma as potential biomarker for colorectal cancer diagnosis [J]. *Gene*, 2019, 687: 246–254.
- [40] Wang G, Ye Q, Ning S, et al. LncRNA MEG3 promotes endoplasmic reticulum stress and suppresses proliferation and invasion of colorectal carcinoma cells through the MEG3/miR-103a-3p/PDHB ceRNA pathway [J]. *Neoplasma*, 2021, 68(2): 362–374.
- [41] Zhou C, Jin L, Yu J, et al. Integrated analysis identifies cuproptosis-related gene DLAT and its competing endogenous RNAs network to predict the prognosis of pancreatic adenocarcinoma patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(9): e37322.
- [42] Chen L, Zhang L, He H, et al. Systemic analyses of cuproptosis-related lncRNAs in pancreatic adenocarcinoma, with a focus on the molecular mechanism of LINC00853 [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7923.
- [43] Zheng P, Zhou C, Lu L, et al. Elesclomol: a copper ionophore targeting mitochondrial metabolism for cancer therapy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 271.
- [44] Lan J, Chen X, Xu F, et al. Self-assembled miR-134-5p inhibitor nanoparticles ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia (BPD) via suppressing ferroptosis [J]. *Mikrochim Acta*, 2023, 190(12): 491.
- [45] Winkle M, El-Daly SM, Fabbri M, et al. Noncoding RNA therapeutics—challenges and potential solutions [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8): 629–651.