

# 线粒体铜死亡在胰腺癌中的研究进展

傅嵩洲, 魏东, 邹仁超

昆明医科大学第二附属医院, 云南省昆明市 650032

**摘要:** 铜 (Cu) 作为几乎所有生物体都必不可少的微量营养素, 在生物代谢及物质循环等方面发挥着不可替代的作用, 过低或过高的铜浓度都可能导致生理功能异常。铜死亡 (Cuproptosis) 是新近发现的一种死亡方式, 它是一种独特的细胞死亡方式, 最近的研究揭示了铜离子诱导癌细胞死亡的三种不同机制包括氧化应激、抑制泛素-蛋白酶体系统 (Ubiquitin-Proteasome System, UPS)、铜缺乏抑制肿瘤细胞的血管生成。本文将通过总结铜死亡的主要作用机制及其与胰腺癌的潜在联系进行综述。

**关键词:** 胰腺癌, 铜死亡, 线粒体

## Research Progress on Mitochondrial Copper Death in Pancreatic Cancer

Songzhou Fu, Dong Wei, Renchao Zou

The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China

**Abstract:** Copper (Cu), an essential trace nutrient for nearly all living organisms, plays an irreplaceable role in biological metabolism and material cycling. Both low and high concentrations of copper can lead to physiological dysfunction. Cuproptosis, a recently discovered form of cell death, is characterized by unique mechanisms. Recent studies have revealed three different mechanisms by which copper ions induce cancer cell death: oxidative stress, inhibition of the ubiquitin-proteasome system (UPS), and copper deficiency inhibiting tumor cell angiogenesis. This paper will review the main mechanisms of cuproptosis and its potential connections to pancreatic cancer.

**Keywords:** pancreatic cancer, copper death, mitochondrion

### 1. 引言

胰腺腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD) 由于其隐匿的发病机制、快速的进展以及易于转移的特性, 是所有恶性肿瘤中预后最差的之一, 98% 的患者在5年内死于这种疾病<sup>(1)</sup>。由于缺乏有效的诊断方法和非典型症状, 患者通常在局部晚期或转移阶段被诊断出来。超过80% 的患者在确诊时已错过了手术治疗的机会<sup>(2,3)</sup>。铜死亡 (Cuproptosis) 是新近发现的一种死亡方式, 它的概念最早由Peter Tsvetkov在2022年提出<sup>(4)</sup>, 它是一种独特的细胞死亡方式, 与其他细胞死亡 (如坏死、凋亡、焦亡、铁死亡) 等方式有所不同, 其过程涉及铜的依赖、脂酰化蛋白的积累以及Fe-S簇蛋白的减少。近年来, 随着对铜代谢和铜离子在细胞死亡机制中的研究深入, 铜死亡逐渐成为肿瘤研究的新热点。本文将通过总结铜死亡的主要作用机制

及其与胰腺癌的潜在联系进行综述。

### 2. 铜死亡的机制

铜 (Cu) 作为生物体不可缺少的微量营养素, 在线粒体呼吸、酶活性、铁代谢和蛋白质功能维持等方面发挥着不可替代的作用。然而, 过低或过高的铜浓度都可能导致生理功能异常。一方面, Cu水平不足会导致胆固醇代谢、葡萄糖代谢和各种金属酶功能异常, 导致贫血和缺血性心脏病。另一方面, Cu的过量积累可引发氧化应激、细胞毒性或死亡、蛋白质结合转运体缺乏, 导致铜在肝脏和慢核中异常积聚。早在1989年, Dubick等人发现营养性铜缺乏会引起雌性大鼠胰腺的形态变化, 并增加其对氧化损伤的易感性<sup>(5)</sup>。1997年Fields等人报道铜缺乏会导致雄性和雌性大鼠的功能受损和胰腺萎缩<sup>(6)</sup>。

细胞内铜的分布涉及两个主要池: 一个是稳定的与蛋白质结合的池, 另一个则是相对不稳定、可溶且生物可利用的池。通常, 细胞内铜离子的浓度保持在较低水平, 当铜离子逐渐积累超过阈值时, 会产生活性氧物种, 从而诱导细胞死亡。1975年, Schwartz提出各种微量元素, 包括铜, 可以用来诊断或预测癌症<sup>(7)</sup>。在癌症和炎症中,

----

收稿日期: 2024-11-26; 修回日期: 2024-12-19

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 魏东/Dong Wei, E-mail: mdhiweidong@sina.com

血浆铜和铜蓝蛋白浓度升高, 肝脏合成和分泌铜蓝蛋白的速度增强<sup>(1)</sup>。在这两种情况下, 铜蓝蛋白浓度升高会为正常组织和癌细胞提供额外的铜摄取。此外, 转铜蛋白(另一种铜结合蛋白)似乎在恶性肿瘤中增<sup>(1)</sup>。各种癌症患者的肿瘤组织和/或血液中的铜浓度经常升高, 包括但不限于乳腺癌、肺癌、消化道癌、口腔癌、甲状腺癌、胆囊癌、宫颈癌、卵巢癌、肾癌和前列腺癌<sup>(8)</sup>。据报道, 在线粒体呼吸链中, Cu参与线粒体细胞色素氧化酶复合物(Cytochrome Oxidase, COX)的形成, 也称为线粒体电子传递链复合物IV, 并参与线粒体电化学梯度的能量产生和维持<sup>(9-11)</sup>。也就是说, Cu在肿瘤能量代谢中起着关键作用, 特别是对于依赖线粒体能量代谢的肿瘤(乳腺癌、结肠癌等)<sup>(8)</sup>。铜在癌症中的作用是复杂的, 具有促进肿瘤和抑制肿瘤的作用<sup>(4,12)</sup>。胰腺腺癌与铜之间的关联非常强。PAAD患者的血清铜水平显著高于正常患者, 且较高的铜水平与被诊断为PAAD的风险增加有关<sup>(1)</sup>。PAAD患者的早期诊断、预后预测和潜在的免疫治疗靶点是临床实践中的关键问题。

### 3. 铜诱导肿瘤细胞死亡的机制

最近的研究揭示了铜离子诱导癌细胞死亡的三种不同机制包括氧化应激、抑制泛素-蛋白酶体系统(Ubiquitin-Proteasome System, UPS)、铜缺乏抑制肿瘤细胞的血管生成。

#### 3.1. 氧化应激诱导

过量的铜积累会引发铁硫辅因子的破坏, 并刺激由铜驱动的芬顿反应产生的有害活性氧(ROS)<sup>(13)</sup>, ROS的生成随着硫化铜(CuSO<sub>4</sub>)浓度的增加而显著增加<sup>(14)</sup>, 虽然低或中等水平的ROS作为正常氧代谢的副产物执行许多基本的细胞功能, 但高水平的ROS对正常细胞和肿瘤细胞都是有害的<sup>(15)</sup>, Cu诱导的ROS水平升高导致线粒体膜通透性受损, 从而触发线粒体凋亡通路的激活, 导致细胞凋亡<sup>(16)</sup>。研究表明细胞凋亡率也与生长培养基中的Cu含量成正比<sup>(17)</sup>。在黑色素瘤中, 铜螯合剂伊利司莫(elesclomol)运输铜并降低线粒体相关蛋白的水平, 导致ROS增加, 最终抑制肿瘤细胞的增殖<sup>(18)</sup>。

#### 3.2. 抑制泛素-蛋白酶体系统

不能消除错误折叠的蛋白质可导致毒性聚集体的形成和细胞死亡。在真核细胞中, 泛素-蛋白酶体系统主要通过26S蛋白酶体降解多余或错误折叠的蛋白质<sup>(19)</sup>。26S蛋白酶体是一种多催化酶复合物, 由一个20S催化核和两个19S调节复合物组成。研究证明铜复合物在体内外均能抑制26S蛋白酶体的活性, 包括8-羟基喹啉(8-OHQ)、二硫代氨基甲酸酯和氯喹(CQ)在内的各种螯合剂可与铜盐反应形成复合物, 这些复合物在培养的人类癌细胞中表现出强效的蛋白酶体抑制剂和凋亡诱导剂的作用<sup>(20)</sup>。Chen等<sup>(21)</sup>提出双硫仑一旦进入肿瘤细胞, 就能与内源性Cu发生反应, 抑制蛋白酶体, 诱导富Cu的MDA-MB-231人乳腺癌细胞凋亡。

#### 3.3. 抑制血管生成

铜离子在血管生成的关键步骤内皮细胞迁移、增殖和纤维连接蛋白合成中发挥重要作用<sup>(22,23)</sup>。铜可以通过激活多种血管生成因子(如HIF-1和IL-8)来促进血管生成, 从而导致肿瘤的发生、增长和转移<sup>(24)</sup>。然而, 铜的消耗可以作为一个抗血管生成开关, 阻断内皮细胞的生长并阻止其增殖。通过抑制铜转运蛋白或伴侣如抗氧化蛋白1和巩固肿瘤比值-1, 除直接捕获细胞内铜外, 还可诱导铜失衡, 从而产生抗血管生成作用<sup>(25,26)</sup>。

### 4. 线粒体铜死亡相关基因

铜死亡是一种独特的细胞死亡形式, 由线粒体铜引起, 不同于传统观点认为的仅由活性氧(ROS)引起。铜离子载体elesclomol能与Cu<sup>2+</sup>结合并运输至线粒体, 经铁氧还蛋白1(FDX1)还原为Cu<sup>+</sup>后, 增强铜的细胞毒性作用<sup>(4)</sup>。研究发现, 依赖线粒体代谢的细胞对铜离子载体的敏感性高于以糖酵解为主要能量来源的细胞<sup>(4)</sup>。脂酰化是一种高度保守的翻译后修饰过程, 线粒体铜化时, 除了产生Cu<sup>+</sup>外, FDX1还通过直接结合硫辛酸合成酶(LIAS)并增强其与硫辛酸载体蛋白甘氨酸裂解系统H蛋白(GCSH)的相互作用来促进蛋白质脂化, 但不参与细胞Fe-S簇的生物合成, 而FDX2主要参与Fe-S簇的生物合成<sup>(27,28)</sup>。Tsvetkov等人<sup>(4)</sup>还鉴定出了铜死亡的十个关键基因。这十个与铜死亡相关的基因可以分为四类: FDX1、乳酸途径相关基因(LIAS和LIPT1)、线粒体呼吸关键基因(DLAT、DLD、PDHA1和PDHB)以及通过敲低增加对铜死亡敏感性的基因(MTF1、GLS和CDKN2A)。

FDX1是一种主要存在于线粒体中的FDX蛋白, 具有多种生理功能, 包括在类固醇激素合成和维生素D代谢过程中细胞色素的转化<sup>(29)</sup>。Shi等人<sup>(30)</sup>证明FDX1对Fe-S簇的生物发生至关重要。近年来的研究发现FDX1基因是调控铜死亡的关键基因<sup>(31)</sup>。在子宫内膜癌异种移植模型中, FDX1的过表达抑制肿瘤生长<sup>(32)</sup>。Sun等人<sup>(33)</sup>发现胃癌组织中铜的含量明显高于正常胃组织; FDX1负责将Cu<sup>2+</sup>还原为毒性更强的Cu<sup>1+</sup>形式, 在高铜水平下, FDX1急剧增加。进一步研究发现, 高铜含量促进METTL16-k229的乳酸化, 乳酸化的METTL16通过FDX1 mRNA上的m6a修饰上调FDX1 mRNA和蛋白水平, 最终诱导GC中DLAT脂化和铜化。一项基于TCGA和GEO数据库中发现FDX1在胰腺癌样本中相比正常癌旁样本呈高表达<sup>(34)</sup>, qRT-PCR实验验证FDX1在胰腺癌细胞系中呈高表达, 免疫组织化学也显示FDX1在正常胰腺组织中不表达, 而在PAAD组织中呈明显表达。

铜离子主要由跨膜铜转运蛋白SLC31A1(也称为CTR1)吸收, 然后由超氧化物歧化酶(CCS)的铜伴侣蛋白传递到SOD1, 发挥抗氧化作用<sup>(35,36)</sup>。癌细胞通过不同蛋白质之间的相互作用来维持铜稳态的平衡。作为影响细胞内铜离子浓度的关键基因, SLC31A1将一价铜离子转运到肿瘤细胞中<sup>(37,38)</sup>。一项研究表明胰腺癌组织中铜的含量和SLC31A1的表达水平高于邻近的非癌组织, 癌组织铜含量越高的患者预后越差, 并且它们的水平与肿瘤的恶性程度有关, 同时进一步使用 OncoLnc癌症数据

库进一步验证发现癌症患者生存时间和SLC31A1水平呈负相关。此外,干扰SLC31A1的表达可导致细胞中铜水平显著降低,沉默SLC31A1诱导的铜抑制可导致胰腺癌细胞自噬显著增加<sup>(38)</sup>。

DLAT是丙酮酸脱氢酶复合体(pyruvate dehydrogenase complex, PDC)在葡萄糖分解代谢途径中的E2亚基。Zhang等基于生物信息学发现DLAT高表达的患者比DLAT低表达的患者表现出更短的生存时间,DLAT表达升高被认为是生存的独立危险因素。RT-qPCR进一步证实与正常细胞系相比,肿瘤细胞系中的DLAT mRNA显著增加,免疫组化实验表明,胰腺癌组织中DLAT相比癌旁正常组织高表达<sup>(39)</sup>。Volli等人<sup>(40)</sup>报道,铜可以在体外增强PD-L1的表达并促进癌症的免疫逃逸,而铜螯合剂可以在体内增加CD8+ T细胞的浸润并延长生存时间。同样地PD-L1表达增加的DLAT高表达患者的生存状况比DLAT低表达患者更差。此外,DLAT高表达患者对抗CTLA-4/PD-L1治疗的反应比DLAT低表达患者更敏感,这意味着DLAT可能作为预测免疫治疗反应的生物标志物。关于其在肿瘤发展中的作用,Shan等人<sup>(41)</sup>报告称,DLAT是6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶K76位点的上游乙酰转移酶,通过激活氧化戊糖磷酸途径,最终促进了癌细胞的生长。一项研究发现胃癌组织中DLAT升高,使用siRNA敲低DLAT使细胞增殖减少约20-45%,这与细胞内丙酮酸的增加有关,推测是由于丙酮酸向乙酰辅酶A转化受阻导致能量生产减少<sup>(42)</sup>。

CDKN2A基因位于染色体9p21上,编码p16蛋白,p16蛋白是一种重要的细胞周期调节因子,可抑制细胞周期蛋白,从而防止细胞从G1期过早过渡到S期,是一种重要的肿瘤抑制因子<sup>(43)</sup>。既往研究报道,CDKN2A是一种不稳定的基因,在胰腺癌、食管癌、头颈癌、黑色素瘤、膀胱癌、胶质瘤、肺癌等多种类型的癌症中均出现突变<sup>(44)</sup>。CDKN2A的表观遗传(DNA甲基化)或遗传(突变)变化导致卵巢癌和黑色素瘤的发生<sup>(45,46)</sup>。一项Meta分析显示,CDKN2A高甲基化与肠癌患者的不良预后显著相关<sup>(47)</sup>。Alhejaily和他的同事发现CDKN2A的缺失或甲基化沉默与滤泡性淋巴瘤较差的临床预后相关<sup>(48)</sup>。目前研究通过全基因组CRISPR/Cas9敲除筛选方法认为CDKN2A作为肿瘤抑制因子而导致不良预后的机制可能是CDKN2A可能作为抗铜死亡基因参与肿瘤的发生和进展<sup>(4,49)</sup>。Li等人通过生物信息学方法发现CDKN2A在胰腺癌样本中高表达,免疫组织化学结果显示CDKN2A在正常胰腺组织中不表达,而在PAAD组织中观察到这种蛋白呈高表达。但是作为抗铜死亡基因,CDKN2A在肿瘤中的作用或特征及其调控机制尚未被深入探讨。

## 5. 总结

铜死亡是一种由线粒体铜引起的一种独特细胞死亡方式,铜死亡通过氧化应激、抑制泛素-蛋白酶体系统、铜缺乏抑制肿瘤细胞的血管生成三大机制来抑制肿瘤细胞的生成,这为我们研究如何控制胰腺癌的进展提供了方向,同时FDX1、乳酸途径相关基因(LIAS和LIPT1)、线粒体呼吸关键基因(DLAT、DLD、PDHA1和PDHB)以及通过敲低增加对铜死亡敏感性的基因(MTF1、GLS和CDKN2A)四大类与铜死亡相关的关键基因为胰腺癌的发生发展机制和胰腺癌的治疗靶点提供了理论基础和新的思路。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:无。

作者贡献声明:无。

## 参考文献

1. Lener MR, Scott RJ, Wiechowska-Kozłowska A, et al. Serum concentrations of selenium and copper in patients diagnosed with pancreatic cancer. *Cancer Res Treat.* 2016;48:1056-1064.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. *Cancer statistics, 2022.* *CA Cancer J Clin.* 2022;72:7-33.
3. Ter Veer E, van Rijssen LB, Besselink MG, et al. Consensus statement on mandatory measurements in pancreatic cancer trials (COMM-PACT) for systemic treatment of unresectable disease. *Lancet Oncol.* 2018;19:e151-e160.
4. Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science.* 2022;375:1254-1261.
5. Dubick MA, Yu GS, Majumdar AP. Morphological and biochemical changes in the pancreas of the copper-deficient female rat. *J Nutr.* 1989;119:1165-1172.
6. Fields M, Lewis CG. Impaired endocrine and exocrine pancreatic functions in copper-deficient rats: the effect of gender. *J Am Coll Nutr.* 1997;16:346-351.
7. Chan M, Elgar M, Trotter JM. Role of trace elements in cancer. *Aust Nurses J.* 1984;13:5-6.
8. Shanbhag VC, Gudekar N, Jasmer K, et al. Copper metabolism as a unique vulnerability in cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2021;1868:118893.
9. Hargreaves IP, Duncan AJ, Wu L, et al. Inhibition of mitochondrial complex IV leads to secondary loss complex II-III activity: Implications for the pathogenesis and treatment of mitochondrial encephalomyopathies. *Mitochondrion.* 2007;7:284-287.
10. Li Y, D'Aurelio M, Deng JH, et al. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria. *J Biol Chem.* 2007;15;282:17557-17562.
11. Cui L, Gouw AM, LaGory EL, et al. Mitochondrial copper depletion suppresses triple-negative breast cancer in mice. *Nat Biotechnol.* 2021;39:357-367.
12. Ishida S, Andreux P, Poitry-Yamate C, et al. Bioavailable copper modulates oxidative phosphorylation and growth of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:19507-19512.
13. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149:1060-1072.
14. Patwa J, Flora SJS. MiADMSA abrogates chronic copper-induced hepatic and immunological changes in Sprague Dawley rats. *Food Chem Toxicol.* 2020;145:111692.
15. Tian Z, Jiang S, Zhou J, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in mitochondria. *Life Sci.* 2023;334:122223.
16. Siddiqui MA, Alhadlaq HA, Ahmad J, et al. Copper oxide nanoparticles induced mitochondria mediated apoptosis in human hepatocarcinoma cells. *PLoS One.* 2013;8:e69534.
17. Kang Z, Qiao N, Liu G, et al. Copper-induced apoptosis and autophagy through oxidative stress-mediated mitochondrial dysfunction in male germ cells. *Toxicol In Vitro.* 2019 Dec;61:104639.
18. 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. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:2142-2150.



19. Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:425-479.
20. Daniel KG, Gupta P, Harbach RH, *et al.* Organic copper complexes as a new class of proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 2004;67:1139-1151.
21. Chen D, Cui QC, Yang H, *et al.* Disulfiram, a clinically used anti-alcoholism drug and copper-binding agent, induces apoptotic cell death in breast cancer cultures and xenografts via inhibition of the proteasome activity. *Cancer Res.* 2006;66:10425-10433.
22. Park KC, Fouani L, Jansson PJ, *et al.* Copper and conquer: Copper complexes of di-2-pyridylketone thiosemicarbazones as novel anti-cancer therapeutics. *Metallomics.* 2016;8:874-886.
23. Baldari S, Di Rocco G, Toietta G. Current biomedical use of copper chelation therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1069.
24. Li Q, Wang T, Zhou Y, *et al.* Cuproptosis in lung cancer: mechanisms and therapeutic potential. *Mol Cell Biochem.* 2024;479:1487-1499.
25. Yee EMH, Brandl MB, Pasquier E, *et al.* Dextran-catechin inhibits angiogenesis by disrupting copper homeostasis in endothelial cells. *Sci Rep.* 2017;7:7638.
26. Karginova O, Weekley CM, Raoul A, *et al.* Inhibition of copper transport induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells and suppresses tumor angiogenesis. *Mol Cancer Ther.* 2019;18:873-885.
27. Dreishpoon MB, Bick NR, Petrova B, *et al.* FDX1 regulates cellular protein lipoylation through direct binding to LIAS. *J Biol Chem.* 2023;299:105046.
28. Schulz V, Basu S, Freibert SA, *et al.* Functional spectrum and specificity of mitochondrial ferredoxins FDX1 and FDX2. *Nat Chem Biol.* 2023;19:206-217.
29. Ewen KM, Ringle M, Bernhardt R. Adrenodoxin--A versatile ferredoxin. *IUBMB Life.* 2012;64:506-512.
30. Shi Y, Ghosh M, Kovtunovych G, *et al.* Both human ferredoxins 1 and 2 and ferredoxin reductase are important for iron-sulfur cluster biogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823:484-492.
31. Kahlson MA, Dixon SJ. Copper-induced cell death. *Science.* 2022;375:1231-1232.
32. Ran XM, Xiao H, Tang YX, *et al.* The effect of cuproptosis-relevant genes on the immune infiltration and metabolism of gynecological oncology by multiply analysis and experiments validation. *Sci Rep.* 2023;13:19474.
33. Sun L, Zhang Y, Yang B, *et al.* Lactylation of METTL16 promotes cuproptosis via m6A-modification on FDX1 mRNA in gastric cancer. *Nat Commun.* 2023;14:6523.
34. Li J, Yin J, Li W, *et al.* Molecular subtypes based on cuproptosis-related genes and tumor microenvironment infiltration characteristics in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Cell Int.* 2023;23:7.
35. Zhou B, Gitschier J. hCTR1: A human gene for copper uptake identified by complementation in yeast. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:7481-7486.
36. Culotta VC, Klomp LW, Strain J, *et al.* The copper chaperone for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1997;272:23469-23472.
37. Su Y, Zhang X, Li S, *et al.* Emerging roles of the copper-CTR1 axis in tumorigenesis. *Mol Cancer Res.* 2022;20:1339-1353.
38. Yu Z, Zhou R, Zhao Y, *et al.* Blockage of SLC31A1-dependent copper absorption increases pancreatic cancer cell autophagy to resist cell death. *Cell Prolif.* 2019;52:e12568.
39. Zhang X, Zhou Y, Hu J, *et al.* Comprehensive analysis identifies cuproptosis-related gene DLAT as a potential prognostic and immunological biomarker in pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2023;23:560.
40. Voli F, Valli E, Lerra L, *et al.* Intratumoral copper modulates PD-L1 expression and influences tumor immune evasion. *Cancer Res.* 2020;80:4129-4144.
41. Shan C, Elf S, Ji Q, *et al.* Lysine acetylation activates 6-phosphogluconate dehydrogenase to promote tumor growth. *Mol Cell.* 2014;55:552-565.
42. Goh WQ, Ow GS, Kuznetsov VA, *et al.* DLAT subunit of the pyruvate dehydrogenase complex is upregulated in gastric cancer-implications in cancer therapy. *Am J Transl Res.* 2015;7:1140-1151.
43. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, *et al.* BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: A PACGENE study. *Genet Med.* 2015;17:569-577.
44. Adib E, Nassar AH, Akl EW, *et al.* CDKN2A alterations and response to immunotherapy in solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2021;27:4025-4035.
45. Todd MC, Scalfani RA, Langan TA. Ovarian cancer cells that coexpress endogenous Rb and p16 are insensitive to overexpression of functional p16 protein. *Oncogene.* 2000;19:258-264.
46. Zeng H, Jorapur A, Shain AH, *et al.* Bi-allelic loss of CDKN2A initiates melanomainvasion via BRN2 activation. *Cancer Cell.* 2018;34:56-68.e9.
47. Xing X, Cai W, Shi H, *et al.* The prognostic value of CDKN2A hypermethylation in colorectal cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer.* 2013;108:2542-2548.
48. Alhejaily A, Day AG, Feilotter HE, *et al.* Inactivation of the CDKN2A tumor-suppressor gene by deletion or methylation is common at diagnosis in follicular lymphoma and associated with poor clinical outcome. *Clin Cancer Res.* 2014;20:1676-1686.
49. Bian Z, Fan R, Xie L. A novel cuproptosis-related prognostic gene signature and validation of differential expression in clear cell renal cell carcinoma. *Genes (Basel).* 2022;13:851.4.

----  
引用本文 / Article Citation:

傅嵩洲, 魏东, 邹仁超. 线粒体铜死亡在胰腺癌中的研究进展. *医学新视角.* 2024;1(6):275-278. doi:10.5582/npjm.2024.01048

Songzhou Fu, Dong Wei, Renchao Zou. Research Progress on Mitochondrial Copper Death in Pancreatic Cancer. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(6):275-278. doi:10.5582/npjm.2024.01048