

KUPROPTOZ; BAKIR İLİŞKİLİ HÜCRE ÖLÜM YOLAĞI

CUPROPTOSIS; COPPER ASSOCIATED CELL DEATH PATHWAY

Ebru Nur AKSU¹, Esin SAKALLI ÇETİN²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Muğla, TÜRKİYE

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Muğla, TÜRKİYE

Cite this article as: Aksu EN, Sakallı Çetin E. Kuproptoz; Bakır İlişkili Hücre Ölüm Yolağı. Med J SDU 2023; 30(4): 764-770.

Öz

Farklı organlarda ve metabolik süreçlerde yer alan enzimler için bir kofaktör olan bakır (Cu), hücresel ve fizyolojik insan sağlığı için gerekli olan önemli mikro besinlerden biridir. Son yıllarda hücrelerde biriken bakırın mitokondriyal solunum ve lipoik asit (LA) yolu ile ilişkili ve proteotoksik stres ile karakterize, "kuproptoz" olarak adlandırılan yeni bir programlı ölüm şekli tanımlanmıştır. Kuproptoz mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına yönelik çalışmalar devam etmekle birlikte birçok araştırmacı da kuproptoz ve kanserin farklı özellikleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla araştırmalarını sürdürmektedir. Bu derleme hücresel ve fizyolojik Cu metabolizmasına, kuproptoz mekanizmasına ve çeşitli kanser türleri ile olan ilişkisine odaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bakır, Kanser, Kuproptoz, Programlı Hücre Ölümü

Abstract

Copper (Cu) is an essential micronutrient for human cellular and physiological health since it acts as a cofactor for enzymes involved in various metabolic processes throughout different organs in the body. Recently, a new type of programmed cell death, known as "cuproptosis," has been discovered and linked to mitochondrial respiration and the lipoic acid (LA) pathway. Cuproptosis is characterised by proteotoxic stress resulting from the gradual accumulation of copper in cells. Although researchers continue to study the mechanism of cuproptosis, the relationship between cuproptosis and different features of cancer is still being explored. This review examines cellular and physiological copper metabolism, the cuproptosis mechanism, and its associations with various types of cancer.

Keywords: Cancer, Copper, Cuproptosis, Programmed cell death

Giriş

İnsanlarda temel bir mikro besin olan bakır (Cu); hemoglobin sentezi, demir oksidasyonu, nörotransmitter sentezi, hücresel solunum, antioksidan savunma ve bağ dokusu oluşumu gibi farklı organlarda ve metabolik süreçlerde yer alan enzimler için bir kofaktör olarak

görev yapmaktadır (1). Hücre içine Cu alınması, taşınması ve dışarıya atılması, sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Bunun nedeni ise Cu'nun hücre içi konsantrasyonunun düşük bir aralıkta tutulması gerekliliğidir. Hücre içerisinde Cu konsantrasyonunda gerçekleşen küçük artışlar, sitotoksositeye neden olmakta, bazı durumlarda ise hücre ölümüne neden olabilmektedir (2).

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: E.N.A./ ebrunuraksu@outlook.com
Müracaat tarihi/Application Date: 05.10.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 13.11.2023
ORCID IDs of the authors: E.N.A: 0009-0006-8236-8598; E.S.Ç: 0000-0002-9715-1424

Cu^{+2} ile ilişkili "Kuproptoz" olarak isimlendirilen, bilinen diğer ölüm mekanizmalarından farklı, yeni bir hücre ölüm yolu tanımlanmıştır. Kuproptoz, Cu^{+2} tarafından tetiklenen, Cu^{+2} 'nin trikarboksilik asit (TCA) döngüsündeki lipoillenmiş proteinleri hedefleyerek mitokondriyal protein agregasyonuna ve demir-kükürt (Fe-S) kümelerinin bozunmasına neden olarak hücre ölümünü tetikleyen yeni bir ölüm yolu olarak bildirilmiştir (3).

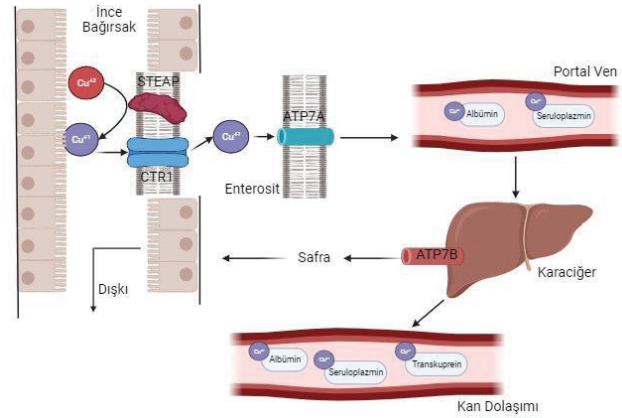
Bu derleme, kuproptozun altında yatan mekanizmalar hakkında mevcut bilgileri ortaya koymaya, kuproptoz ile ilişkili genler ve kanser arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır.

Sistemik ve Hüresel Bakır Metabolizması

Canlı organizmalar için temel elementlerden biri olan Cu^{+2} , birçok fizyolojik süreçte önemli enzimler için bir kofaktör olarak görev alır (4). İnsanlar Cu^{+2} ihtiyacını esas olarak yiyeceklerden karşılamaktadır. Sakatlar ve kabuklu deniz ürünleri Cu içeriği zengin besinlerdir. Yetişkinlerde Cu homeostazının korunması için günlük alınması gereken miktar 0.8-2.4 mg'dır (5).

Besinler aracılığıyla vücuda alınan Cu^{+2} 'nin emilimi esas olarak duodenum ve ince bağırsaklarda gerçekleşir. Bağırsaktaki enterositlerin apikal yüzeyinde bulunan bakır taşıyıcı 1 (CTR1) veya çözünen taşıyıcı aile 31 üye 1 (SLC31A1) Cu^{+2} 'nin hücre içine alınmasına aracılık etmektedir (6). Bu süreç, altı-transmembran epitelyal prostat antijeni (STEAP) adı verilen bir metaloredüktazın Cu^{+2} 'yi Cu^{+1} formuna indirgenmesiyle başlar (7). İndirgenen Cu^{+1} CTR1 tarafından hücre içine alındıktan sonra taşınır ve ATPaz bakır taşıyıcı alfa (ATP7A) tarafından portal vene aktarılır (6,8). Cu iyonları kanda serbest dolaşmaktan ziyade seruloplazmin ve insan serum albüminine bağlanarak vücutta Cu 'nun depolanması, taşınması ve boşaltımı için ana organ olan karaciğere taşınır (9). Cu , hepatositlerde depolanabilir, diğer organlara taşınması için kan dolaşımına verilebilir veya ATPaz bakır taşıyıcı beta (ATP7B) tarafından safraya gönderilerek dışarı atılması sağlanabilir. Farklı organ ve dokulara taşınması için kan dolaşımına verilen Cu , burada albümin ve seruloplazmine ek olarak transkupreine bağlanır (Şekil 1) (7).

CTR1 tarafından hücre içine alınan Cu^{+2} , yüksek afiniteye sahip Cu^{+2} şaperonları tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir ve farklı hücre içi lokalizasyonlara dağıtılır. Cu^{+2} 'nin hücre içi taşınımı sırasında yaşamsal bileşenlere zarar vermemesi ve farklı bölgelere bağlanmanın engellenmesi için süperoksit dismutaz (SOD1) bakır şaperonu (CCS), antioksidan protein 1 (ATOX1) ve sitokrom c oksidaz bakır şaperonu 17

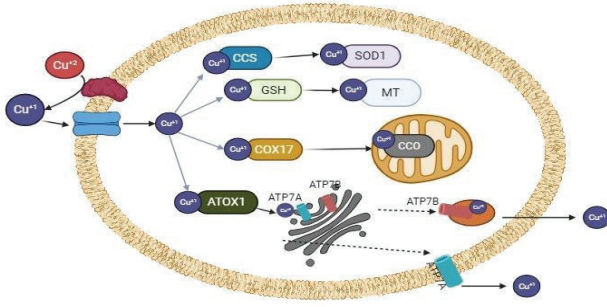


Şekil 1

Cu^{+2} 'nin vücutta emilimi ve kanda taşınması. Altı-transmembran epitelyal prostat antijeni (STEAP), bakır taşıyıcı 1 (CTR1), ATPaz bakır taşıyıcı alfa (ATP7A), ATPaz bakır taşıyıcı beta (ATP7B), Albümin (HSA), Seruloplazmin (CP).

(Cox17) gibi Cu^{+2} şaperonları tarafından bağlanması gereklidir (10). CCS, ifadesi Cu^{+2} konsantrasyonuna göre düzenlenen bir şaperondur. Hüresel Cu azaldığında CCS seviyeleri artarken; Cu^{+2} 'nin artması durumunda CCS degrede olmaktadır (11). CCS şaperonları, Cu^{+2} homeostazını korumak için Cu^{+2} 'nin SOD1'e aktarılmasına aracılık etmektedirler (12). COX17, Cu^{+2} 'nin sitozolden mitokondriye transferinden sorumludur ve burada iki çekirdek alt birime sahip sitokrom oksidazın (COX) montajına yardımcı olur (13,14). ATOX1 bağladığı Cu^{+2} 'yu trans-golgi ağında ATP7A ve ATP7B'ye aktarır. Ek olarak seruloplazmin 32, tirozinaz ve lizil oksidaz gibi kuproenzimlerin sentezini kolaylaştırır (15). Cu^{+2} şaperonlarına ek olarak hücrede oksidatif stresin artmasına neden olabilecek fazla Cu^{+2} 'yu bağlayabilen tiyol açısından zengin metalotiyonin (MT) ve glutatyon (GSH) gibi Cu^{+2} şelatörleri bulunmaktadır (16,17). Cu -ATPaz'lar olan ve farklı ifade modellerine sahip ATP7A ve ATP7B hücredeki Cu^{+2} 'yu dışarı aktarmada görevlidir (18,19). ATP7A karaciğer dışında çoğu dokuda ifade edilirken, ATP7B çoğunlukla karaciğerde üretilmektedir (Şekil 2) (19,20). Hüresel ve fizyolojik Cu dengesinin sağlanmasında önemli rollere sahip olan ATP7A ve ATP7B'yi kodlayan genlerde oluşan mutasyonlar ciddi hüresel hasarlara neden olan Menkes hastalığı (MD) ve Wilson hastalığına (WD) neden olmaktadır (20). MD, ATP7A geninde oluşan mutasyonların neden olduğu X'e bağlı resesif bir hastalıktır (21). Mutasyon sonucunda enterositlerde Cu^{+2} birikimi ve sistemik Cu^{+2} eksikliği oluşmaktadır ve hastalıktan etkilenen bireylerde zeka geriliği, hipotermi, nöronal dejenerasyon, yaygın vasküler anomaliler gibi ciddi semptomlar görülmektedir. Bu kişiler genellikle erken çocukluk döneminde ölür (20,22). WD ise ATP7B geninde farklı mutasyonlar-

la karakterize edilen otozomal resesif bir hastalıktır. Başta beyin ve karaciğer olmak üzere diğer dokularda Cu^{+2} birikimine yol açmaktadır (23). Bu kişilerde akut karaciğer yetmezliği, nörolojik semptomlar, gözlerde Kayser-Fleischer halkalarının oluşumu, osteomalazi, kardiyak aritmi gözlemlenebilir (23–27). Ek olarak Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve aterosklerozda da Cu^{+2} seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (28–30).



Şekil 2

Hücrede Cu^{+2} seviyesinin, Cu^{+2} şaperonları tarafından kontrol edilmesi. Süperoksit dismutaz (SOD1), süperoksit dismutaz bakır şaperonu (CCS), antioksidan protein 1 (ATOX1), sitokrom c oksidaz bakır şaperonu 17 (Cox17), metalloitiyonin (MT), ATPaz bakır taşıyıcı alfa (ATP7A), ATPaz bakır taşıyıcı beta (ATP7B), glutatyon (GSH), sitokrom c oksidaz (Cco).

Kuproptoz Mekanizması

2022 yılında Tsvetkov ve ark. tarafından Science'ta

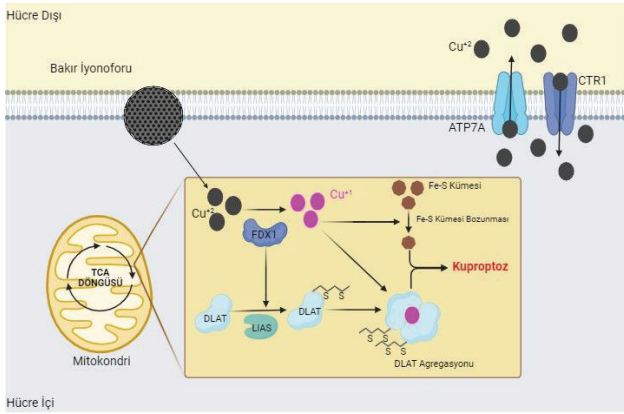
yayınlanan bir çalışmada, bilinen tüm hücre ölüm yollarından farklı, Cu^{+2} bağımlı bir ölüm mekanizması olan ve "kuproptoz" olarak adlandırılan yeni bir hücre ölüm modu tanımlanmıştır. Kuproptoz, hipoksi gibi farklı koşullar altında inhibe edilebilen mitokondriyal solunum, mitokondriyal antioksidanlar, mitokondriyal fonksiyon inhibitörleri ve lipoik asit (LA) yolu ile yüksek oranda ilişkili, bağımsız bir hücre ölüm şekli olarak tanımlanmaktadır. Elesklomol (ES) iyonoforu kullanılarak hücre içi Cu^{+2} konsantrasyonunun artırılması sonucu, Cu^{+2} iyonları mitokondride trikarboksilik asit döngüsünün (TCA) lipoillenmiş proteinlerine bağlanarak onların agregasyonuna ve mitokondriyal Fe-S protein kümelerinin bozunmasına neden olarak hücre ölümünü tetiklemektedir. Ek olarak yazarlar ES-Cu kullanılarak indüklenen hücre ölümünün nekroptoz, apoptoz ve ferroptoz dahil olmak üzere bilinen hücre ölüm inhibitörlerinin kullanılmasıyla kurtarılamayacağını, yalnızca Cu^{+2} şelatlayıcı tedavisinin Cu^{+2} 'nin neden olduğu hücre ölümü üzerinde güçlü bir kurtarma etkisinin olduğunu bildirmiştir. Kuproptozun apoptozdan farklı olduğunu doğrulamak için ES- Cu^{+2} ve bortezomib indüklenen hücrelerde kaspaz-3 (CASP3) ve kaspaz-7 (CASP7) aktivasyonunun değerlendirilmesi sonucu, ES- Cu 'nun neden olduğu hücre ölümünde kaspazların aktivasyonuna rastlanmazken, bortezomib uygulaması doza bağımlı bir şekilde kaspaz-3 ve kaspaz-7'nin aktivasyonunu artırmıştır. Ayrıca ES-Cu ile indüklenen hücrelerde temel apoptoz faktörlerinden Bax ve Bak'ın devre dışı bırakılması ES- Cu 'nun ölüm potansiyeli üzerinde bir etki göstermemiştir (3).

Tablo 1

Kuproptozta rol alan genler ve işlevleri(3)

Gen	Tam İsim	Kuproptozdaki Rolü
<i>FDX1</i>	Ferredoxin 1	Cu^{+2} 'nin Cu^{+1} 'e indirgenmesi, LA yolunun yukarı akış düzenleyicisidir.
<i>LIAS</i>	Lipoik Asit Sentez	Lipoilasyon yolunda yer alır, FDX1 tarafından düzenlenir.
<i>LIPT1</i>	Lipoiltransferaz 1	DLAT'ın lipoilasyonunda yer alır.
<i>DLD</i>	Dihidrolipoamid Dehidrojenaz	Bildirilmemiş
<i>DLAT</i>	Dihidrolipoamid S-asetiltransferaz	Lipoillenmiş DLAT, bakır bağlı durumda oligomerize olarak hücre ölümüne neden olur.
<i>PDHA1</i>	Piruvat Dehidrojenaz E1 Alt Birim Alfa 1	Bildirilmemiş
<i>PDHB</i>	Piruvat Dehidrojenaz E1 Alt Birim Beta	Bildirilmemiş
<i>MTF1</i>	Metal Düzenleyici Transkripsiyon Faktörü 1	Nakavt durumunda kuproptoz duyarlılığına yol açar.
<i>GSL</i>	Glutaminaz	Nakavt durumunda kuproptoz duyarlılığına yol açar.
<i>CDKN2A</i>	Sikline Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A	Nakavt durumunda kuproptoz duyarlılığına yol açar.

Bu süreçte genom çapında CRISPR taraması kullanılarak birkaç genin kritik rol üstlendiği bildirilmiştir (Tablo 1) (3). Ferredoksin 1 (FDX1) geni, elektron transferi, redoks katalizi ve biyosentez gibi farklı süreçleri yönlendiren bir tür protein kofaktörü kodlar (31,32). Diğer yandan FDX1 kuproptozun ana düzenleyicisi olmakla birlikte lipoilasyonun yukarı akışında da düzenleyici olarak görev yapmaktadır. FDX1 Cu^{+2} 'nin Cu^{+1} 'e indirgenmesini sağlayarak Fe-S protein kümelerinin sentezinin baskılanmasına ve bu kümelerin stabilizasyonunun bozulması aracılığıyla proteotoksik strese neden olur. Hücrelerde FDX1'in baskılanması protein-lipid asilasyonunun, mitokondriyal solunumun, Fe-S küme proteinlerinin azalması ve α -glutarat birikimi ile sonuçlanmaktadır. Dihidrolipoamid S-asetiltransferaz (DLAT) geni, piruvat dehidrojenazın (PDH) bir bileşeni olan dihidrolipoil transasetilaz (DLAT) enzimini kodlar. Cu^{+2} , lipoillenmiş DLAT'a bağlanarak anormal oligomerizasyonuna neden olmaktadır. Bu durum TCA'nın inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır (Şekil 3) (3).



Şekil 3

Kuproptoz mekanizmasının şematik gösterimi. Ferredoxin 1 (FDX1), Dihidrolipoamid S-asetiltransferaz (DLAT), Lipoik Asit Sentez (LIAS), bakır taşıyıcı 1 (CTR1), ATPaz bakır taşıyıcı alfa (ATP7A).

Tsvetkov ve ark. tarafından yapılan çalışma (3), kuproptoz mekanizmasına dair mekanistik bir görüş sağlamakla beraber, bu hücre ölüm şekline dair birçok soruyu yanıtsız bırakmaktadır. Bu sorulardan ilki, hücrelerde kuproptozun indüklenmesi için Cu^{+2} konsantrasyonunun aşması gereken bir eşik değerinin olup olmadığıdır. Diğer yandan kuproptoz geçiren hücrelerde gerçekleşen moleküler ve hücresel değişikliklerin yanı sıra bu hücre ölümüne dair karakteristik sıralı morfolojik değişikliklerin tanımlanmamış olması, gerçekleşen hücre ölümünün kuproptoz olup olmadığı hakkındaki bilginin eksik kalmasına neden olmaktadır. Cevaplanması gereken sorulardan bir diğeri ise kuproptozun hücresel stres durumunda

mı indüklendiği, yoksa stres sinyalleri tarafından mı düzenlendiğidir. Ek olarak kuproptozda merkezi bir rol oynadığı düşünülen FDX1 ve DLAT proteinlerinin işlevleri hakkında yeterince bilgi mevcut değildir. FDX1'in LA yolunun yukarı akış düzenleyicisi olduğu düşünülmeyle beraber, fonksiyonunun sadece LIAS tarafından mı düzenlediği veya diğer proteinlerle etkileşim içinde olup-olmadığı yeterince açık değildir. DLAT oligomerlerinin ise Cu bağımlı sinyal kaskadlarını nasıl indüklediği ve kuproptoz ile arasında doğrudan bir bağlantının bulunup-bulunmadığı belirsizliğini korumaktadır (3). Son olarak normal hücreler üzerine kuproptozun baskılanabildiği bir mekanizma açıklanmamıştır. Tüm bu sorular ele alındığında hücresel ve sistemik düzeylerde kuproptozun altında yatan mekanizmaların belirlenmesi amacıyla daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu açıktır.

Kuproptoz ve Kanser İlişkisi

Bakır ve Kanser Sinyal Yolakları

Kanser hücreleri, normal hücrelerden daha yüksek seviyelerde Cu^{+2} 'ya ihtiyaç duymaktadır. Bu bağlamda yapılan birçok çalışma kanser hastalarından elde edilen serum ve tümörlerde Cu seviyelerinin yüksek olduğunu bildirmiştir (33). Cu^{+2} -bağlayıcı proteinler ve Cu^{+2} tarafından aktive edilmiş farklı sinyal yolakları tümör oluşumu, proliferasyonu ve anjiyogenezinde rol oynamaktadır (15,34,35).

Cu^{+2} , ligand bağlanması olmadan reseptör tirozin kinazı (RTK) aktive edebilmektedir. RTK'in aktivasyonu hücre dışı düzenlenmiş protein kinazların (ERK) ve agamaglobulinemi tirozin kinazın (ATK) fosforilasyonuna neden olarak hücre göçüne ve proliferasyonuna yol açmaktadır [34]. Ek olarak kanser hücrelerinin proliferasyonu fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) ve piruvat dehidrojenaz kinaz 1'in (PDK1) de Cu^{+2} tarafından aktifleştirilmesi ile tetiklenmektedir. PI3K ve PDK1'in etkinleşmesi protein kinaz B'nin (AKT) aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (36,37). AKT aşağı akışında bulunan proteinlerin aktivasyonu ile tümör büyümesi teşvik edilmektedir (38). Tümör büyümesinin regülasyonu Cu^{+2} 'nin direkt olarak mitojenle aktive olan protein kinaz 1'e (MEK1) bağlanması ile de düzenlenmektedir. Cu bağlanması ile MEK1 doza bağımlı bir şekilde hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1/2'nin (ERK1/2) fosforilasyonuna neden olmaktadır ve aşağı akışta c-Jun N-terminal kinaz (JNK)'nin aktivasyonunu sağlamaktadır (39,40). PI3K/AKT sinyalinin aktivasyonunun tümör büyümesi üzerine etkilerinin yanı sıra memeli rapamisin hedefinin (mTOR) aşağı akış kinazları olan Unc-51 benzeri kinaz 1 ve 2'nin (ULK1 ve ULK2) etkinleşmesi ile otofajiyi desteklediği bilinmektedir (41). Yakın tarihli bir çalışma,

Cu⁺²'nin ULK1 ve ULK2 ile etkileşiminin otofajiyi artırdığını göstermiştir (42). Tümörler hipoksi ve besin yokluğu gibi farklı streslere maruz kaldığı durumlarda otofaji stres toleransını artırarak ve besin sağlayarak hücrenin hayatta kalmasına yardımcı olur (43).

Son olarak malign tümörlerin gelişiminde tümör basılcı bir sinyal yolu olarak kabul edilen Notch yolu, Cu⁺² tarafından düzenlenmektedir. Ligand Jagged1'e Cu⁺² iyonlarının doğrudan bağlanması tümör hücre göçünü desteklemektedir (44).

Kanser hücresi proliferasyonu, göçü ve otofajik etkilerinin yanı sıra Cu⁺² iyonları çeşitli yollarla pro-anjiyogenik yanıtı da indükleyebilmektedir. Cu⁺²'nin bu özelliği ilk olarak Cu tuzları ve tümörlerden elde edilen Cu⁺²'nin endotel hücre göçünü indüklediğini belirleyen McAuslan ve Reilley (1980) tarafından bildirilmiştir (45). Cu⁺² iyonları hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'in (HIF-1) stabilizasyonu yoluyla pro-anjiyogenik genlerin ifadesini artırır (35). Ek olarak Cu⁺², vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve anjiyogenin gibi temel anjiyogenik faktörleri aktive etmektedir (46–48). ATOX1, Cu⁺²'ya bağımlı bir transkripsiyon faktörü olmakla birlikte trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) sinyalinin düzenlenmesi aracılığı ile malign anjiyogenezi ve vasküler yeniden şekillenmeyi düzenleyebilmektedir (15,49).

Sonuç olarak Cu⁺², kanser hücrelerinde farklı sinyal yollarını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyerek tümör gelişimi, proliferasyonu ve anjiyogenezi üzerine kritik öneme sahip bir elementtir (39,40,45).

Kuproptoz ile İlişkili Genler ve Kanser

Cu⁺²'nin kanser sinyal yolları üzerine etkileri göz önüne alındığında, kuproptoz mekanizmasının kanserde önemli bir rolü olduğu düşünülebilir. Tsvetkov ve ark. tarafından kuproptozla ilişkili genleri tanımlamasının ardından birçok araştırma grubu bu genlerin farklı kanser türlerindeki görevlerine odaklanmıştır.

Çeşitli araştırma grupları tarafından yürütülen çalışmalar, kuproptoz mekanizmasının önemli bir yukarı akış düzenleyicisi olan FDX1'in rolünün tümör çeşidine göre farklılık gösterdiğini bildirmiştir. FDX1 ifade seviyeleri, akciğer adenokarsinomu ve hepatoselüler karsinomada aşağı regüle edilirken; kadın genital tümörleri ve glioblastomada yukarı regüle edilmektedir (50). Ek olarak meme kanseri, adrenokortikal karsinom, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu dahil olmak üzere farklı kanserlerde FDX1, farklı prognoz değerleri ile ilişkilendirilmektedir (50,51).

FDX1'e benzer şekilde, lipoilasyonda kritik öneme sahip LIAS'a ait ifade seviyeleri de kanser türüne göre farklılık göstermektedir. Kolanjiokarsinom, karaciğer hepatoselüler ve akciğer skuamöz hücreli karsinomunda LIAS ifadesi yukarı doğru düzenlenmektedir. Meme invaziv karsinom, prostat, rektum ve kolon adenokarsinomu, böbrek renal papiller hücreli karsinom gibi birçok tümör de ise LIAS ifadesi aşağı yönde düzenlenmektedir. Değişen LIAS ifade seviyeleri, farklı prognozla korelasyon göstermektedir. Akciğer kanserinde artan LIAS seviyesi kötü prognozla ilişkilidir fakat yumurtalık kanserinde daha iyi bir prognozla ilişkilendirilmiştir (52). Piruvat dehidrojenaz enziminin (PDH) alt ünitelerinden biri olan PDHA1'in ifade seviyeleri LIAS'a benzer şekilde akciğer, mide adenokarsinomu, kolanjiokarsinom, ve uterin korpus endometriyal karsinomu tümör dokularında yukarı yönde regüle edilirken meme invaziv karsinomu, glioblastoma multiforme, berrak renal hücreli karsinoma, böbrek renal papiller hücreli karsinom, ve tiroid karsinomunda ise düşük ifadeye sahiptir (53,54). Diğer bir PDH alt birimi olan PDHB'nin düşük ifadesi ise göz içi bir malignite olan uveal melanomda tespit edilmiş ve kısa progresyonsuz sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (55).

Kuproptoz mekanizmasında DLAT lipoilasyonunda rol alan LIPT1 ifadesi üzerine yapılan bir çalışma deri kutanöz melanomda yukarı regüle edildiğini ve olumlu prognozla ilişkilendirilebileceğini bildirmiştir (53). Diğer bir çalışma ise LIPT1 ifadesinin uterin korpus endometriyal karsinomda, normal dokulara kıyasla aşağı yönde düzenlendiğini ve kötü prognozla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (54). Kuproptozla ilişkili olduğu bildirilen DLD ve oligomerizasyonu kuproptoz hücre ölümünün nedenlerinden biri olduğu bilinen DLAT'ın akciğer adenokarsinomunda yüksek ifadesi zayıf sağ kalımla ilişkilendirilmekle birlikte yüksek riskli hastalarda daha fazla tümör mutasyon yükü ve daha az immün hücre infiltrasyonu bildirilmiştir (55). WHO2/3 gliomalar üzerine yapılan bir çalışmada ise artan DLD ifadesi yüksek riskle ilişkilendirilmiş ve akciğer adenokarsinomundan elde edilen sonuçların aksine hem WHO2/3 glioma hem de kolorektal kanserde DLAT'ın koruyucu faktör olduğu tespit edilmiştir (56,57).

GSL, MTF1 ve CDKN2 kuproptozla ilişkili olduğu gösterilen diğer genlerdir (3). Akciğer adenokarsinomu örnekleri üzerinden yapılan bir çalışmada CDKN2'nin yüksek ifadesi zayıf sağ kalımla ilişkilendirilmiş ve en fazla mutasyon saptanan gen oldu bildirilmiştir. Aynı çalışmada MTF1'in de yüksek ifadesi saptanmış ve daha uzun sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (58). Hepatoselüler karsinomada ise GSL, CDKN2A ve MTF1'in

artan ifadesi, kötü sağ kalımla koreledir ve immün hücre filtrasyonunun azalması ile immünoşüpresif mikro çevre ile ilişkilidir (61).

Kuproptoz ile ilişkili genler ve kanser üzerine yapılan araştırmalar yaygın kanser türlerini kapsamakta, kanser ve kuproptoz arasındaki ilişkiyi dolaylı olarak göstermektedir. Bu genlerin, kuproptoz ve tümörler arasında doğrudan bir rolü olup olmadığının anlaşılabilmesi için ileri biyolojik kanıt ve deneysel doğrulamalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Hücre içinde bakır iyonoforları aracılığıyla Cu konsantrasyonunun artması, mitokondriyal trikarboksilik asit (TCA) döngüsünde lipoillenmiş DLAT proteinlerinin agregasyonuna neden olmakla birlikte mitokondride bulunan Fe-S kümelerinin bozunması yoluyla bilinen diğer hücre ölüm yollarından farklı ve kuproptoz olarak adlandırılan bir hücre ölüm yolunu tetiklemektedir (3). Mitokondriyal solunum ve LA yolu ile ilişkili olduğu tanımlanmış olmakla birlikte kuproptoz mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Cu bağımlı hücre ölüm şekli olan kuproptozun tanımlanması ve ilişkili genlerin belirlenmesinin ardından çok sayıda araştırmacı bu genler ve kanser arasındaki bağlantıyı açığa çıkarmayı amaçlamıştır. Yapılan birçok çalışma tümörlerin çeşitli özellikleri üzerinden kuproptoz ile ilişkili genlerin rollerini analiz etmiş olsa da deneysel doğrulamaya ihtiyaç duyulduğu açıktır. Özetle, kuproptozun meydana geldiği özgül mekanizma ve kuproptoz-kanser arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede mevcuttur.

Yazar Katkıları

ENA: Çalışmanın planlanması, Araştırma, Makalenin Yazımı, Görselleştirme

ESÇ: Çalışmanın planlanması, Makalenin yazımı, Makalenin düzenlenmesi, Denetim

Kaynaklar

- Balamurugan K, Schaffner W. Copper homeostasis in eukaryotes: Teetering on a tightrope. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 2006;1763(7):737-46.
- Walshe JM. Wilson's disease. *The Lancet* 2007;369(9565):902.
- Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, Dreishpoon M, Verma A, Abdusamad M, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science* 2022;375(6586):1254.
- Maung MT, Carlson A, Olea-Flores M, Elkhadragy L, Schachtschneider KM, Navarro-Tito N, et al. The molecular and cellular basis of copper dysregulation and its relationship with human pathologies. *The FASEB Journal* 2021;35(9):e21810.
- Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau JF, Margaritis I. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2016;35:107-15.
- Lönnerdal B. Intestinal regulation of copper homeostasis: a developmental perspective. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008;88(3):846S-850S.
- Kidane TZ, Farhad R, Lee KJ, Santos A, Russo E, Linder MC. Uptake of copper from plasma proteins in cells where expression of CTR1 has been modulated. *Biometals* 2012;25(4):697-709.
- Migocka M. Copper-transporting ATPases: The evolutionarily conserved machineries for balancing copper in living systems. *IUBMB Life* 2015;67(10):737-45.
- Cabrera A, Alonzo E, Sauble E, Chu YL, Linder MC, Sato DS, et al. Copper binding components of blood plasma and organs, and their responses to influx of large doses of ⁶⁵Cu, in the mouse. *Biometals* 2008;21(5):525-43.
- Robinson NJ, Winge DR. Copper Metallochaperones. *Annual Review of Biochemistry* 2010;79(1):537-62.
- Bertinato J, L'Abbé MR. Copper modulates the degradation of copper chaperone for Cu,Zn superoxide dismutase by the 26 S proteasome. *J Biol Chem*. 2003;278(37):35071-8.
- Wong PC, Waggoner D, Subramaniam JR, Tessarollo L, Bartnikas TB, Culotta VC, et al. Copper chaperone for superoxide dismutase is essential to activate mammalian Cu/Zn superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(6):2886-91.
- Nývtová E, Dietz JV, Seravalli J, Khalimonchuk O, Barrientos A. Coordination of metal center biogenesis in human cytochrome c oxidase. *Nat Commun*. 2022;13:3615.
- Prohaska JR. Role of copper transporters in copper homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):826S-829S.
- Itoh S, Kim HW, Nakagawa O, Ozumi K, Lessner SM, Aoki H, et al. Novel Role of Antioxidant-1 (Atox1) as a Copper-dependent Transcription Factor Involved in Cell Proliferation. *J Biol Chem*. 2008;283(14):9157-67.
- Chen J, Jiang Y, Shi H, Peng Y, Fan X, Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2020;472(10):1415-29.
- Hernandez S, Tsuchiya Y, García-Ruiz JP, Lalioti V, Nielsen S, Cassio D, et al. ATP7B Copper-Regulated Traffic and Association With the Tight Junctions: Copper Excretion Into the Bile. *Gastroenterology*. 2008;134(4):1215-23.
- Palmgren MG, Nissen P. P-type ATPases. *Annu Rev Biophys*. 2011;40:243-66.
- Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and Regulation of Human Copper-Transporting ATPases. *Physiological Reviews* 2007;87(3):1011-46.
- Shim H, Harris ZL. Genetic Defects in Copper Metabolism. *The Journal of Nutrition*. 2003;133(5):1527S-1531S.
- Møller LB, Mogensen M, Horn N. Molecular diagnosis of Menkes disease: Genotype-phenotype correlation. *Biochimie* 2009;91(10):1273-7.
- Tümer Z, Møller LB. Menkes disease. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(5):511-8.

23. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21.
24. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease 1: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International* 2003;23(3):139-42.
25. Przybyłkowski A, Gromadzka G, Chabik G, Wierzchowska A, Litwin T, Czlonkowska A. Liver cirrhosis in patients newly diagnosed with neurological phenotype of Wilson's disease. *Funct Neurol*. 2014;29(1):23-9.
26. Factor SM, Cho S, Sternlieb I, Scheinberg IH, Goldfischer S. The cardiomyopathy of Wilson's disease. *Virchows Arch A Path Anat and Histol*. 1982;397(3):301-11.
27. Misra A, Biswas A, Ganguly G, Ghosh A, Das S, Roy T. Arthropathic presentation of Wilson's disease. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2004;52:246-8.
28. Squitti R, Lupoi D, Pasqualetti P, Dal Forno G, Vernieri F, Chiovenda P, et al. Elevation of serum copper levels in Alzheimer's disease. *Neurology* 2002;59(8):1153.
29. Fox JH, Kama JA, Lieberman G, Chopra R, Dorsey K, Chopra V, et al. Mechanisms of Copper Ion Mediated Huntington's Disease Progression. *PLoS One* 2007;2(3):e334.
30. Ford ES. Serum Copper Concentration and Coronary Heart Disease among US Adults. *American Journal of Epidemiology*. 2000;151(12):1182-8.
31. Sheftel AD, Stehling O, Pierik AJ, Elsässer HP, Mühlenhoff U, Webert H, et al. Humans possess two mitochondrial ferredoxins, Fdx1 and Fdx2, with distinct roles in steroidogenesis, heme, and Fe/S cluster biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(26):11775-80.
32. Py B, Barras F. Building Fe–S proteins: bacterial strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(6):436-46.
33. Shanbhag VC, Gudekar N, Jasmer K, Papageorgiou C, Singh K, Petris MJ. Copper metabolism as a unique vulnerability in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 2021;1868(2):118893.
34. He F, Chang C, Liu B, Li Z, Li H, Cai N, et al. Copper (II) Ions Activate Ligand-Independent Receptor Tyrosine Kinase (RTK) Signaling Pathway. *BioMed Research International* 2019;2019:e4158415.
35. Qiu L, Ding X, Zhang Z, Kang YJ. Copper Is Required for Cobalt-Induced Transcriptional Activity of Hypoxia-Inducible Factor-1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(2):561-7.
36. Ostrakhovitch EA, Lordnejad MR, Schliess F, Sies H, Klotz LO. Copper ions strongly activate the phosphoinositide-3-kinase/Akt pathway independent of the generation of reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys*. 2002;397(2):232-9.
37. Guo J, Cheng J, Zheng N, Zhang X, Dai X, Zhang L, et al. Copper Promotes Tumorigenesis by Activating the PDK1-AKT Oncogenic Pathway in a Copper Transporter 1 Dependent Manner. *Advanced Science* 2021;8(18):2004303.
38. Walter PL, Kampkötter A, Eckers A, Barthel A, Schmoll D, Sies H, et al. Modulation of FoxO signaling in human hepatoma cells by exposure to copper or zinc ions. *Arch Biochem Biophys*. 2006;454(2):107-13.
39. Baldari S, Di Rocco G, Heffern MC, Su TA, Chang CJ, Toietta G. Effects of Copper Chelation on BRAFV600E Positive Colon Carcinoma Cells. *Cancers* 2019;11(5):659.
40. Turski ML, Brady DC, Kim HJ, Kim BE, Nose Y, Counter CM, et al. A Novel Role for Copper in Ras/Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling. *Molecular and Cellular Biology* 2012;32(7):1284-95.
41. Ge EJ, Bush AI, Casini A, Cobine PA, Cross JR, DeNicola GM, et al. Connecting copper and cancer: from transition metal signalling to metalloplasia. *Nat Rev Cancer* 2022;22(2):102-13.
42. Tsang T, Posimo JM, Gudiel AA, Cicchini M, Feldser DM, Brady DC. Copper is an essential regulator of the autophagic kinases ULK1/2 to drive lung adenocarcinoma. *Nat Cell Biol*. 2020;22(4):412-24.
43. Yun CW, Lee SH. The Roles of Autophagy in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3466.
44. Parr-Sturgess CA, Tinker CL, Hart CA, Brown MD, Clarke NW, Parkin ET. Copper Modulates Zinc Metalloproteinase-Dependent Ectodomain Shedding of Key Signaling and Adhesion Proteins and Promotes the Invasion of Prostate Cancer Epithelial Cells. *Molecular Cancer Research* 2012;10(10):1282-93.
45. McAuslan BR, Reilly W. Endothelial cell phagocytosis in response to specific metal ions. *Experimental Cell Research* 1980;130(1):147-57.
46. Li Y. Copper homeostasis: Emerging target for cancer treatment. *IUBMB Life* 2020;72(9):1900-8.
47. Suska F, Esposito M, Gretzer C, Källtorp M, Tengvall P, Thomson P. IL-1 α , IL-1 β and TNF- α secretion during in vivo/ex vivo cellular interactions with titanium and copper. *Biomaterials* 2003;24(3):461-8.
48. Soncin F, Guitton JD, Cartwright T, Badet J. Interaction of Human Angiogenin with Copper Modulates Angiogenin Binding to Endothelial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1997;236(3):604-10.
49. Kohno T, Urao N, Ashino T, Sudhahar V, McKinney RD, Hamakubo T, et al. Novel Role of Copper Transport Protein Antioxidant-1 in Neointimal Formation After Vascular Injury. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2013;33(4):805-13.
50. Zhang C, Zeng Y, Guo X, Shen H, Zhang J, Wang K, et al. Pan-cancer analyses confirmed the cuproptosis-related gene FDX1 as an immunotherapy predictor and prognostic biomarker. *Frontiers in Genetics* 2022;13:947372.
51. Xiao C, Yang L, Jin L, Lin W, Zhang F, Huang S, et al. Prognostic and immunological role of cuproptosis-related protein FDX1 in pan-cancer. *Frontiers in Genetics* 2022;13:962028.
52. Cai Y, He Q, Liu W, Liang Q, Peng B, Li J, et al. Comprehensive analysis of the potential cuproptosis-related biomarker LIAS that regulates prognosis and immunotherapy of pan-cancers. *Frontiers in Oncology* 2022;12:952129.
53. Zhang H, Shi Y, Yi Q, Wang C, Xia Q, Zhang Y, et al. A novel defined cuproptosis-related gene signature for predicting the prognosis of lung adenocarcinoma. *Front Genet*. 2022;13:975185.
54. Deng L, Jiang A, Zeng H, Peng X, Song L. Comprehensive analyses of PDHA1 that serves as a predictive biomarker for immunotherapy response in cancer. *Frontiers in Pharmacology* 2022;13:947372.
55. Chen Y, Chen X, Wang X. Identification of a prognostic model using cuproptosis-related genes in uveal melanoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2022;10:973073.
56. Lv H, Liu X, Zeng X, Liu Y, Zhang C, Zhang Q, et al. Comprehensive Analysis of Cuproptosis-Related Genes in Immune Infiltration and Prognosis in Melanoma. *Front Pharmacol*. 2022;13:930041.
57. Chen Y. Identification and Validation of Cuproptosis-Related Prognostic Signature and Associated Regulatory Axis in Uterine Corpus Endometrial Carcinoma. *Front Genet*. 2022;13:912037.
58. Hu Q, Wang R, Ma H, Zhang Z, Xue Q. Cuproptosis predicts the risk and clinical outcomes of lung adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology* 2022;12:922332.
59. Ye Z, Zhang S, Cai J, Ye L, Gao L, Wang Y, et al. Development and validation of cuproptosis-associated prognostic signatures in WHO 2/3 glioma. *Front Oncol*. 2022;12:967159.
60. Du Y, Lin Y, Wang B, Li Y, Xu D, Gan L, et al. Cuproptosis patterns and tumor immune infiltration characterization in colorectal cancer. *Front Genet*. 2022;13:976007.
61. Fu J, Wang S, Li Z, Qin W, Tong Q, Liu C, et al. Comprehensive multiomics analysis of cuproptosis-related gene characteristics in hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Genetics* 2022;12:942387.