

CISD2 的生物学作用及其在肿瘤发生的研究进展

吴雪岩 高玉姣 卢雨 陶然 韩东河*

大连大学医学院 辽宁 大连 116622

摘要: CDGSH 铁硫结构域 2(CISD2) 是一种进化上保守的蛋白, 定位于内质网 (ER)、线粒体外膜 (MOM) 和线粒体相关膜 (MAM), 在调节胞质 Ca^{2+} 稳态, 铁离子代谢, 维持内质网完整性和线粒体功能中起着关键作用。最近报道 CISD2 的异常表达与各种癌细胞的增殖、分化、转移和侵袭密切相关, 但其调节肿瘤发生的分子机制尚不清楚。因此, CISD2 的表达和生物学功能可能是治疗肿瘤相关疾病的潜在靶点。本文从 Pubmed 上收集近年来 CISD2 在各种肿瘤疾病中的作用机制, 为相关研究提供理论参考。

关键词: CISD2; 癌症; 铁死亡; 线粒体; Ca^{2+}

Research Progress of CISD2 on the Biological Role and Its Function in Tumorigenesis

Xueyan Wu Yujiao Gao Yu Lu Ran Tao Donghe Han*

Medical College of Dalian University, Dalian, Liaoning, 116622

Abstract: CDGSH iron-sulfur domain 2(CISD2) is a conserved protein localized to the endoplasmic reticulum (ER), mitochondrial outer membrane (MOM), and mitochondria-associated membrane (MAM), and plays a key role in regulating cytoplasmic Ca^{2+} homeostasis, iron metabolism, ER integrity, and mitochondrial function. Recently, it has been reported that the abnormal expression of CISD2 is closely related to the proliferation, differentiation, metastasis and invasion of various cancer cells, however the regulatory mechanism of tumorigenesis remains unclear. Therefore, the expression and biological function of CISD2 may be a potential target for the treatment of tumor-related diseases. In this paper, the mechanisms of CISD2 in various tumor diseases in recent years were collected from Pubmed to provide theoretical evidence for related studies.

Key words: CISD2; Cancer; Iron death; Mitochondria; Ca^{2+}

1 引言

癌症是多因素引起的天生或获得性细胞基因组突变导致的、以细胞过多分裂增殖为特征。研究显示, 癌细胞的氧化还原状态异常、抗氧化因子的增加促进了癌细胞的发生和发展^[1]。铁死亡是近年来发现的一种新的氧化应激和细胞程序性死亡, 其特征是通过 Fenton 反应增加 ROS 的产生和脂质过氧化产物的积累。

CDGSH 铁硫结构域 (CISD) 蛋白是铁硫 ($2\text{Fe}-2\text{S}$) 结合基序的一部分。CISD2 编码包含 CDGSH 结构域、跨膜结构域和 Fe 结合的保守氨基酸序列的蛋白质, 定位于 ER、MOM 和 MAM, 这种特殊的定位表明它在生理控制中起着重要作用, 如维持线粒体结构功能完整性, 与 Bcl-2 结合调节自噬和 Ca^{2+} 稳态, 维持骨骼肌结构和性能, 调节 Fe 稳态和 ROS 水平。研究证明, CISD2 与人类癌症有关, 如乳腺癌, 宫颈癌和胃癌等。CISD2 在肿瘤中的表达可调控癌细胞生长、增殖、侵袭和转移, 调控细胞凋亡和自噬。研究显示, CISD2 缺乏可导致小鼠寿命缩短和过早衰老。在自然衰老过程中, 其表达

呈年龄依赖性下降, 在多个器官和组织中均下降, 如心肌、骨骼肌、肝脏和大脑^[2]。以上表明, CISD2 是参与各种生理过程和疾病的必要蛋白和癌相关蛋白。本文描述了 CISD2 在癌症发展中的作用机制, 为肿瘤标记物的筛查提供理论参考。

2 CISD2 与癌症

研究显示, CISD2 在多种癌症中起着重要作用, 并通过多种信号途径调控癌细胞的生长、增殖、侵袭和转移。

2.1 胃癌

胃癌是一种常见的恶性肿瘤。一项分析 33 对胃癌组织和癌旁组织的研究发现, CISD2 在癌细胞和组织中显著上调, 且 CISD2 高表达患者的总生存率明显低于 CISD2 低表达患者^[3]。多因素分析显示, CISD2 是胃癌患者生存的独立预后指标。此外, 体外实验表明, CISD2 的表达促进了癌细胞的增殖和肿瘤发生。CISD2 可通过 p-AKT 的 Thr308 和 Ser473 位点, 激活 AKT/FOXO 信号通路, 参与细胞周期 G1-S 过渡。在 CISD2 过表达的细胞中, AKT、FOXO4、FOXO3a 和 FOXO1 磷酸

化增加,但在 C1SD2 沉默的细胞中降低。已知 AKT/mTOR 信号通路是参与细胞存活、增殖、运动和分化的重要分子机制。研究发现, C1SD2 高表达可以激活癌细胞中的 AKT/mTOR 信号通路并抑制凋亡,从而促进胃癌发生和细胞增殖与迁移。在癌症中, AKT 是细胞周期的重要中介物,可促进癌细胞增殖和迁移,并抵抗凋亡。这些研究表明 C1SD2 是胃癌发展中的重要基因,它可能是胃癌患者总生存期的新预后指标。

2.2 肝细胞癌

肝细胞癌 (HCC) 是世界上最常见的恶性肿瘤之一,因此,识别 HCC 的有效早期标志物和治疗靶点至关重要。研究人员通过 qPCR 和蛋白印迹检测了 196 个临床石蜡包埋的 HCC 组织、6 个 HCC 细胞系和 8 个匹配的临床新鲜 HCC 组织中 C1SD2 表达^[4]。结果发现,在 HCC 细胞中, C1SD2mRNA 和蛋白水平显著上调,表明 C1SD2 高表达与 HCC 复发和预后不良密切相关。此外,免疫染色分析显示, HCC 患者组织切片中 C1SD2 表达水平与 HCC 患者的肿瘤大小、数量、手术切缘和生存时间缩短显著相关。C1SD2 通过调节线粒体在 HCC 的发展中发挥重要作用。抑制 C1SD2 表达可导致癌细胞线粒体中怠速呼吸能力 (Idle breathing capacity) 降低和糖酵解活性增强,而过表达 C1SD2 可导致怠速呼吸能力增加和糖酵解活性降低。抑制 C1SD2 表达可导致线粒体膜电位降低,铁水平升高, ROS 积累增加,激活自噬。以上研究提示 C1SD2 可能是 HCC 诊断的潜在标志物,也是 HCC 患者生存的独立预后指标。

2.3 乳腺癌

研究显示, Fe-S 代谢与癌症发展有关,而 C1SD2 在调节铁离子稳态和 ROS 产生发挥重要作用。为了确定 C1SD2 水平升高是否在肿瘤发展中起直接作用, Darash-Yahana 等人^[5]在 MDA-MB-231 细胞中过表达 C1SD2,并移植到裸鼠发现, C1SD2 过表达促进了乳腺癌生长和侵袭。体外实验表明,在癌细胞中过表达 C1SD2 可降低代谢应激和防止代谢应激引起的 ROS 积累来促进细胞增殖。Holt 等人^[6]提出抑制 C1SD2 表达可激活细胞凋亡通路。在癌细胞中, C1SD2 缺乏会减少其与 Bcl-2 结合。此外, C1SD2 还可与不同促凋亡蛋白 (如 PUMA、NOXA 和 BAD) 相互作用并触发细胞凋亡,抑制肿瘤的发生发展。因此, C1SD2 在乳腺癌中具有重要的调控作用,为靶向 C1SD2-Bcl2 相互作用的新药开发提供了基础。

2.4 子宫颈癌

宫颈癌是世界上第三大最常见癌症。近年来,诸多证据表明, C1SD2 参与了多种癌症的发生和转移。Kodama 等人^[7]分析了 8 种癌细胞系和 8 种肿瘤中 C1SD2mRNA 和蛋白表达水

平。并用免疫组化分析了 149 例早期宫颈癌患者石蜡包埋组织中 C1SD2 的表达。结果显示,癌细胞中 C1SD2mRNA 和蛋白水平显著上调,与宫颈癌的迁移、侵袭、转移呈显著相关性,以盆腔淋巴结转移最为显著。宫颈癌细胞中 C1SD2 过表达通过调控 Bcl-2 抑制细胞凋亡,促进癌细胞转移和侵袭。此外, C1SD2 高表达患者的总生存率较 C1SD2 低表达患者更低。因此, C1SD2 可能是早期宫颈癌患者生存的独立预后指标和癌症早期进展的新的生物标志物。

2.5 肺癌

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因。Molina 等^[8]采用 qRT-PCR 和 Western blot 对 28 例正常肺样本和 28 例肺腺癌样本进行分析,与正常样本相比,肺腺癌样本中 C1SD2 表达显著上调。AnnexinV/碘化丙啶双染色显示,抑制癌细胞中 C1SD2 表达显著增加了细胞凋亡比例。通过 Transwell 实验检测了 C1SD2 表达是否会影响细胞侵袭。结果发现, C1SD2 沉默使入侵细胞数量明显减少,而过表达 C1SD2 入侵细胞数量明显增加,证明 C1SD2 表达促进了细胞侵袭。此外, Kaplan-Meier 生存分析显示, C1SD2 高表达加速了肿瘤进展,与肿瘤分期、分级和预后有关。因此, C1SD2 高表达不仅调控癌细胞凋亡,而且加速了肺癌发生和侵袭,影响患者的生存率,也是肺癌患者生存的独立预后指标。

2.6 其他

胰腺癌是晚期出现临床症状的恶性肿瘤,但目前尚无很有效地早期诊断方法。研究发现,在胰腺癌组织中 C1SD2 表达显著增加^[9],且其表达与临床分期,分级,浸润程度,远处转移,以及肿瘤大小和患者总生存时间密切相关,是一个独立的预后因素。由此推测 C1SD2 有望成为早期诊断指标。在前列腺癌 (PCa) 研究发现, C1SD2 高表达患者的总生存率明显低于 C1SD2 低表达患者,同时 C1SD2 表达与 PCa 患者的 TNM 分期、淋巴浸润、前列腺特异性抗原 (PSA) 水平、远处转移呈正相关,且转染 C1SD2siRNA 的细胞显著降低了 DU145 和 PC3 前列腺细胞的迁移能力^[10]。喉部鳞状细胞癌 (LSCC) 是常见的头颈部鳞状细胞癌。Yang 等^[11]采用 qRT-PCR 和 Western-blot 等检测了 8 个新鲜匹配的 LSCC 样本和癌旁组织中 C1SD2 的表达。与癌旁组织相比, LSCC 组织中 C1SD2mRNA 和蛋白水平均上调。免疫组化检测 490 例石蜡包埋的 LSCC 标本中 C1SD2 的表达,发现 C1SD2 过表达与 TNM 分期、淋巴结转移、疾病进展等不良临床特征显著相关。其机制可能与 C1SD2 高表达激活 Wnt/ β -catenin 信号通路有关,加速了淋巴结转移和疾病进展,从而影响癌症预后。以上结果显示, C1SD2 的表达与癌症的发生发展密切相关。

因此, Cisd2 有望成为诊断和治疗癌症的新靶点。

3 结论

诸多证据表明, Cisd2 在肿瘤的发展中至关重要。Cisd2 可介导 ER 和线粒体之间的相互交流, 调节胞内 Ca^{2+} 稳态, 维持线粒体的正常功能。Cisd2 在多种癌组织中高表达, 可通过 AKT 信号通路促进癌细胞的增殖、侵袭和转移, 并提高癌细胞中 ROS 水平, 促进肿瘤发生, 导致预后不良^[8]。因此, Cisd2 有望成为癌细胞的分子标记物, 对诊断肿瘤进展提供参考价值。

参考文献:

[1] Jelic, M., et al., Oxidative stress and its role in cancer. *Journal of cancer research and therapeutics*, 2021. 17(1): p. 22-28.

[2] Chen, Y., et al., Upregulation of Cisd2 attenuates Alzheimer's-related neuronal loss in mice. *The Journal of pathology*, 2020. 250(3): p. 299-311.

[3] Wang, L., et al., Overexpressed Cisd2 has prognostic value in human gastric cancer and promotes gastric cancer cell proliferation and tumorigenesis via AKT signaling pathway. *Oncotarget*, 2016. 7(4): p. 3791-805.

[4] Chen, B., et al., Cisd2 associated with proliferation indicates negative prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015. 8(10): p. 13725-38.

[5] Darash-Yahana, M., et al., Breast cancer tumorigenicity is dependent on high expression levels of NAF-1 and the lability of its Fe-S clusters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016. 113(39): p. 10890-5.

[6] Holt, S., et al., Activation of apoptosis in NAF-1-deficient human epithelial breast cancer cells. *Journal of cell science*, 2016. 129(1): p. 155-65.

[7] Liu, L., et al., Cisd2 expression is a novel marker correlating with pelvic lymph node metastasis and prognosis in patients with early-stage cervical cancer. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 2014. 31(9): p. 183.

[8] Li, S., et al., Upregulation of Cisd2 augments ROS homeostasis and contributes to tumorigenesis and poor prognosis of lung adenocarcinoma. *Scientific reports*, 2017. 7(1): p. 11893.

[9] Yang, Y., Y. Bai, and Q. Wang, CDGSH Iron Sulfur Domain 2 Activates Proliferation and EMT of Pancreatic Cancer Cells via Wnt/ β -Catenin Pathway and Has Prognostic Value in Human Pancreatic Cancer. *Oncology research*, 2017. 25(4): p. 605-615.

[10] Liao, H., B. Liao, and H. Zhang, Cisd2 plays a role in age-related diseases and cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2021. 138: p. 111472.

[11] Yang, L., et al., A novel prognostic score model incorporating CDGSH iron sulfur domain2 (Cisd2) predicts risk of disease progression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2016. 7(16): p. 22720-32.

项目: 辽宁省教育厅高等学校基本科研项目 (LJKMZ 20221842)。

作者简介:

* 通讯作者: 韩东河, 副教授。