

УДК 577.29

СУПРЕССОР ОПУХОЛЕЙ p53 И МЕТАБОЛИЗМ МЕДИ: МАЛОИЗВЕСТНАЯ, НО ВАЖНАЯ СВЯЗЬ

© 2022 г. С. А. Цымбал^а, *., #, А. Г. Рефельд^а, #, О. А. Кучур^а^а Химико-биологический кластер, Университет информационных технологий механики и оптики (ИТМО), Санкт-Петербург, 197101 Россия

*e-mail: zimbalscamt-itmo.ru

Поступила в редакцию 01.04.2022 г.

После доработки 03.06.2022 г.

Принята к публикации 28.06.2022 г.

Баланс окислительно-восстановительных реакций и судьба опухолевой клетки тесно связаны с регуляцией внутриклеточного гомеостаза переходных металлов, среди которых исключительно важную роль играют медь и ее соединения. Повышенный внутриклеточный уровень ионов меди может быть причиной или следствием малигнизации, так как метаболизм этого металла влияет на функционирование цепи переноса электронов, регуляцию транскрипции, рост и миграцию клеток. Такие воздействия, как генерация активных форм кислорода (АФК) и апоптоз, опосредованные добавлением препаратов на основе меди, депривация ионов меди хелаторами и таргетное ингибирование конкретных участников цепи метаболизма меди, эффективно снижают выживаемость опухолевых клеток и используются в противоопухолевой терапии. Однако точные механизмы влияния на клеточный цикл и клеточную гибель, стоящие за активностью медь-ассоциированных препаратов, до сих пор практически не изучены. Многочисленные попытки идентифицировать эти механизмы приводят к выявлению индукции окислительного стресса и активации апоптотических каскадов, основным элементом в регуляции которых является опухолевый супрессор p53. При этом влияние этого белка, опосредующего процессы антиоксидантной защиты и выживания, распространяется, по всей видимости, и на активность белков метаболизма меди. Все больше исследований подтверждает, что взаимодействие медьсодержащих соединений и белков метаболизма меди с фактором p53 многогранно и не замыкается исключительно на АФК. В нашем обзоре рассмотрена связь транскрипционного фактора p53 с метаболическими путями, регулирующими распределение меди, и возможность использования этой взаимосвязи для повышения эффективности онкотерапии.

Ключевые слова: метаболизм меди, активные формы кислорода, p53, химиотерапия, медные металлошапероны, Atox1, Ctrl1, терапия опухолей

DOI: 10.31857/S0026898422060222

ВВЕДЕНИЕ

В опухолевых тканях повышена концентрация меди как в виде свободных ионов, так и в связанном с белками состоянии [1, 2]. Этот факт не удивителен, учитывая влияние меди на функционирование митохондрий, процессы клеточного роста, пролиферации, миграции и окислительно-восстановительного баланса [3]. Кроме того, новые исследования выявляют корреляцию между концентрацией ионов меди и активностью таких сигнальных каскадов, ассоциированных с малигнизацией, как B-Raf, Akt, HIF1 и др. [4]. Становится очевидным, что функции меди в клетке не сводятся исключительно к функциям медьсодержащих белков, ее роль в опухолевых процессах гораздо существеннее, чем считалось ранее.

Эти авторы внесли равный вклад в работу.

Принимая это во внимание, можно рассчитывать на высокую противоопухолевую эффективность препаратов, терапевтическая активность которых обусловлена влиянием на внутриклеточный уровень меди. И действительно, существует несколько классов веществ такого рода, все они находятся на разных стадиях испытаний [5]. Общим их свойством является многоплановое воздействие на клетку, которое зачастую реализуется через генерацию АФК и приводит в итоге к индукции апоптоза. Во многих случаях апоптоз происходит через активацию p53, причем, как ни парадоксально, и при депривации меди, и при использовании цитотоксинов на ее основе. Основные функции p53 – регуляция процессов клеточной гибели, контроль клеточного цикла и процессов репарации – изучены достаточно давно и детально [6, 7]. Кроме того, p53 известен индукцией перестроек в энергетическом метаболизме [8, 9]. Подобные

эффекты описаны в последние десятилетия и для медьзависимых внутриклеточных белков (SCO2, Atox1) [10–12]. В конце концов, и медь, и p53 принимают участие в регуляции окислительно-восстановительного баланса [13, 14]. В нашем обзоре обобщены имеющиеся на настоящий момент данные о взаимосвязи между активностью p53 и метаболизмом меди, а также кратко рассмотрено возможное их применение в разработке стратегий лечения опухолей.

МЕТАБОЛИЗМ МЕДИ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Опухолевые клетки претерпевают значительные перестройки метаболизма, направленные на поддержание пластичности (выживаемость, пролиферативный потенциал, способность к метастазированию), и требуют существенного биохимического регулирования [15, 16]. Метаболизм меди не исключение: жизненно важная роль этого металла в ключевых клеточных процессах (деления и дыхания клеток, защите от АФК, ангиогенезе) создает увеличенную потребность опухолевых клеток в меди [17], что закономерно приводит к повышению концентрации меди в опухоли в сравнении со здоровыми тканями [18]. В первую очередь ионы меди способствуют ангиогенезу, стимулируя продукцию факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и фибробластов (FGF) [19–21]. Этот металл может также частично регулировать транскрипционную активность фактора HIF1 [22–24]. В то же время медь не только влияет на ангиогенез, она усиливает активность сигнальных путей B-Raf [25], Akt [26], RTK [27], JNK [28], ULK1 и ULK2 [29], которые связаны с контролем пролиферативной активности и выживаемости опухолевых клеток. Существенно влияние меди и на процессы метастазирования, так как она служит кофактором лизилоксидазы (LOX), которая участвует в процессах перестройки внеклеточного матрикса за счет создания “сшивков” в молекулах коллагена и эластина. Тем самым медь способствует повышенной вероятности возникновения метастазов [30–32] путем формирования ниши для метастазирующих клеток [33].

Выявлена значимость белков метаболизма меди как прогностических маркеров. Обнаружено, что повышенная экспрессия металлошаперона Atox1 (антиоксидант 1) связана с худшим течением рака молочной железы [34]. Этот факт подтвержден также на клетках миелогенного лейкоза и меланомы [35]. В случае меланомы с мутацией BRAF^{V600E} одним из объяснений может быть усиление фосфорилирования ERK1/2 (Ras-зависимой киназы, регулируемой внеклеточным сигналом) за счет способности меди аллостерически потенцировать активность MEK1/2 [36]. Предполагается, что этот механизм может работать и в

опухолях другого типа. Эта гипотеза косвенно подтверждается снижением пролиферации клеток немелкоклеточного рака легкого в ответ на нокдаун Atox1 [37]. Схожие данные получены для металлошаперона супероксид-дисмутазы (CCS) на клеточных культурах рака молочной железы [38]. Нокдаун этого металлошаперона снижает фосфорилирование ERK1/2. В то же время добавление N-ацетилцистеина устраняло эффект нокдауна CCS. Утверждается, что отсутствие CCS приводит к повышению уровня АФК, которые препятствуют эффективному фосфорилированию ERK1/2. Однако снижение экспрессии CCS, наоборот, рассматривается как показатель неблагоприятного прогноза при гепатоцеллюлярной карциноме [39]. Таким образом, повышение уровня экспрессии металлошаперонов меди зачастую способствует малигнизации, влияя на различные сигнальные пути и факторы, участвующие в регуляции клеточного цикла, однако этот показатель пока не может считаться универсальным и однозначным маркером определенного течения заболевания. По всей видимости, конкретные молекулярные механизмы могут по-разному реализовываться в опухолях разного происхождения. На рис. 1 представлена упрощенная схема внутриклеточного транспорта и метаболизма меди с указанием факторов, вовлеченных в процессы малигнизации.

МЕДЬ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Учитывая роль меди в процессах, происходящих в опухолевых клетках, логичным выглядит выбор метаболизма данного металла в качестве мишени для терапии. На данный момент выделяется несколько категорий препаратов: 1) препараты, повышающие внутриклеточное содержание меди или реализующие за счет меди свое токсическое действие; 2) хелаторы, снижающие внутриклеточное содержание меди; 3) ингибиторы факторов, участвующих во внутриклеточном распределении меди.

Пока неясно, химические соединения каких классов окажутся наиболее эффективными против рака. Есть ряд примеров, когда увеличение содержания меди во внутриклеточном пуле может улучшить результат лечения. Так, повышенное содержание солей меди в культуральной среде усиливало экспрессию лиганда программируемой смерти PD-L1 в клетках гепатомы Нер3В и Нер1-6, в то время как хелаторы меди оказывали противоположный эффект [40]. Обнаружена сильная взаимосвязь между уровнями экспрессии переносчика меди CTR1 и PD-L1, что может объяснить описанный эффект. Медь-опосредованная стабилизация PD-L1 может облегчить терапию антителами против PD-L1 [41]. Существует множество органических комплексов меди, ко-

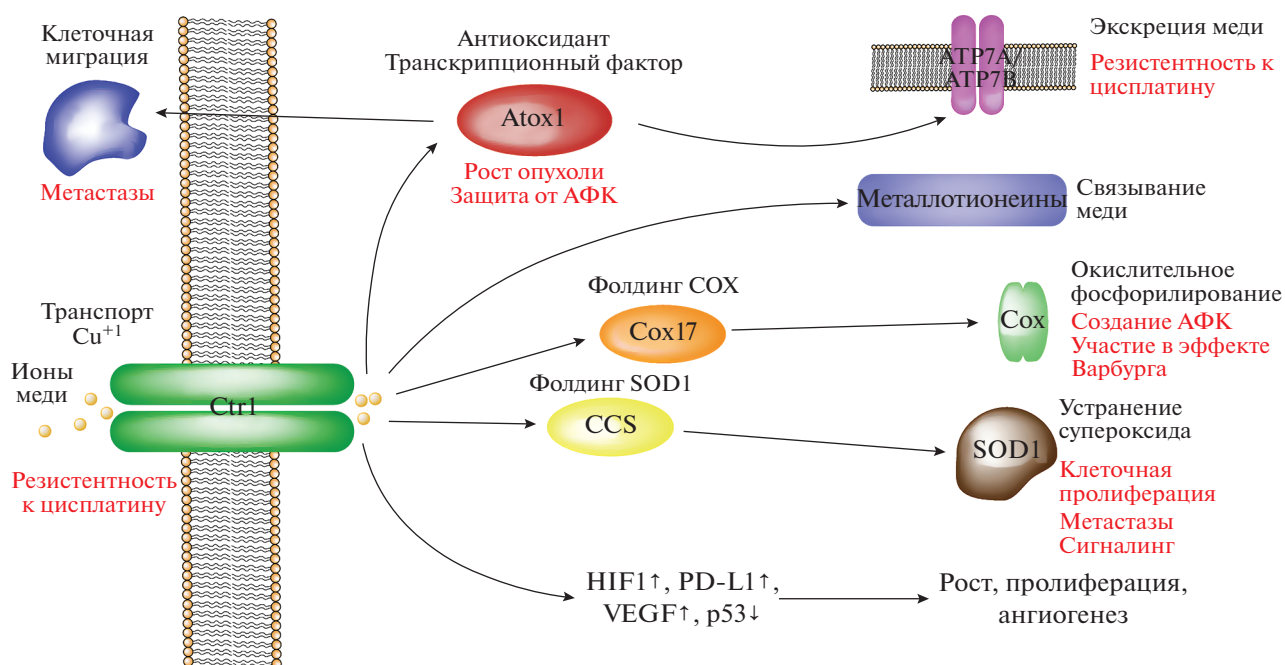


Рис. 1. Связь метаболизма ионов меди с прогрессированием опухоли. Одновалентная медь попадает в клетку с транспортером Ctr1. Во внутриклеточном пространстве она связывается с металлошаперонами, металлотиионеинами, церулоплазмином и глутатионом. Стрелками указаны функциональные связи между белками. Черным шрифтом обозначена функция факторов в здоровых клетках, красным – возможные эффекты при малигнизации. Подробности в тексте.

торые, как сообщается, обладают направленным цитотоксическим действием против опухолевых клеток. Механизм их действия преимущественно включает ингибирование протеасомной деградации, образование АФК, повреждение ДНК, индукцию различных форм гибели клеток (апоптоз, аутофагию и параптоз) [42]. Многие распространенные медьсодержащие соединения вызывают окислительный стресс с последующими разрывами ДНК, что приводит к индукции p53. Показана активация p53 при лечении крыс линии Вистар с глиобластомой органическим комплексом ТРТ- CuCl_2 (трифенилоловобензимидазолтиолхлорид меди) *in vivo*, а также при воздействии соединением на клеточные линии человека – H1299 (не мелкоклеточный рак легкого), HeLa (рак шейки матки), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) [43]. Исследование, проведенное на моноцитах U937 (клетки p53-null) и клетках альвеолярной аденокарциномы A549 (содержат p53 дикого типа), показывает, что статус p53 влияет на способ гибели клеток: апоптоз в клетках с нормально функционирующим p53 или аутофагия в линиях с неактивным p53 при добавлении медных комплексов бистиосемикарбазонов [44].

Действие хелаторов, которые способны связывать медь, изолируя его от участия в различных метаболических процессах, противоположно действию лекарственных средств на основе меди. Терапия хелаторами постепенно развивается,

проводятся клинические испытания [45]. Показано, что такие хелаторы меди, как тетрагидромолибдат, могут подавлять рост и пролиферацию клеток меланомы, а также усиливать действие ингибиторов, направленных на каскад MAPK [25, 36]. Медь-депривационная терапия опухолей с различными мутациями в BRAF приводит к снижению пролиферативной активности и замедляет рост опухоли [46–48]. Дитиокарбаматы могут способствовать генерации АФК и активации внутренних путей апоптоза [49]. Показано также, что эти вещества нарушают взаимодействие между p53 и его супрессором Mdm2. Сходные эффекты вызывает и куркумин [50, 51]. Экспрессия циклина D1 – основного фактора прогрессии клеточного цикла и прохождения фазы G1/S – также снижается при добавлении куркумина, что интересно в свете недавнего открытия Atox1 как фактора транскрипции, который может связываться со специфическим промотором в гене циклина D1 [10]. Возможно, что эффект куркумина обусловлен нарушением функционирования Atox1 в результате хелатирования меди. Вдобавок, при изучении распространенных хелаторов меди – тетрагидромолибдата аммония и дисульфирама – в качестве противоопухолевых средств получены положительные результаты, в частности, в клинических испытаниях, где эти хелаторы комбинировали с препаратами на основе платины, а также на клетках рака молочной железы [52–54].

Дисульфирам в сочетании с различными таргетными ингибиторами и цитостатиками, включая оксалиплатин, оказывал более выраженный токсический эффект на клетки колоректального рака с мутированным p53, чем на клетки с p53 дикого типа (p53^{WT}) [55]. Интересно, что противоопухолевую активность дисульфирама можно усилить добавлением солей меди [56]. Этот эффект характерен и для других тиолсодержащих соединений [57, 58], что, по всей видимости, объясняется способностью таких соединений восстанавливать медь, приводя к генерации АФК. В табл. 1 приведены характеристики комплексов и хелаторов меди, связь медь-ассоциированных препаратов со статусом p53 и описание их совместных эффектов.

Хелаторы меди способны нарушать рост и пролиферацию опухолевых клеток, активируя механизмы апоптоза, однако они влияют на все факторы и белки, так или иначе связанные с метаболизмом меди, т.е. их действие не селективно. Появляются препараты, чья активность избирательна и направлена на конкретный элемент в системе контроля гомеостаза меди. Наиболее хорошо изучены ингибиторы SOD1 (супероксид-дисмутаза) 1), CCS (медный шаперон SOD) и Atox1. Ингибируя SOD1, 2-метоксиэстрадиол способен вызывать накопление p53 [63]. Изучение специфического ингибитора SOD1 – препарата ATN-224 – показало, что клеточная гибель индуцируется по-

средством активации каскада p38 MAPK и последующего снижения экспрессии антиапоптотического фактора MCL1. Однако наличие или отсутствие p53 не влияло на активность ATN-224 [65]. Эффективность DC_AC50 – ингибитора Atox1 и CCS – оценивали на культурах клеток рака молочной железы. Отмечено снижение выживаемости опухолевых клеток при минимальном влиянии на здоровые. Препарат оказывал влияние на транспорт ионов меди и ее накопление, вызывал окислительный стресс, дисфункцию некоторых сигнальных и метаболических путей, что в совокупности приводило к апоптозу [64, 66].

Таким образом, противоопухолевые эффекты медьсодержащих комплексов, хелаторов меди или химических ингибиторов факторов метаболизма меди очень похожи. Обычно они включают генерацию АФК либо за счет прямого участия меди в реакциях Фентона, либо за счет ингибирования функционирования антиоксидантных белков (таких, как SOD1), в составе которых есть медь. Помимо этого, депривация меди или ингибирование белков-участников ее метаболизма устраняет активность проонкогенных сигнальных путей, снижает пролиферацию клеток, а также ангиогенез и метастазирование. Комплексы меди вызывают окислительный стресс, повреждение ДНК, протеасомную деградацию и гибель клеток посредством различных механизмов. В большинстве случаев механизмы клеточной гибели

Таблица 1. Медьсодержащие препараты и p53

Класс препарата	Препарат	Тип действия и индуцируемые эффекты	Ссылка
Медные комплексы	TPT-CuCl ₂	Генерация АФК, индукция p53, экспрессия проапоптотических генов	[43]
	Соединения на основе бистиосемикарбазона	Генерация АФК, перекисное окисление липидов, зависимость от статуса p53 аутофагия	[44]
	Комплекс Исатин–основание Шиффа–медь (II)	p53-зависимый апоптоз	[59]
	S-бензилдитиокарбазат	Снижение экспрессии мутантных форм p53, апоптоз, блок клеточного цикла в G2/M	[60]
	Комплекс меди с ди-2-пиридилгидразондитиокарбамат-s-уксусной кислотой	АФК-индуцируемое ингибирование пролиферации, p53-зависимый апоптоз, аутофагия	[49]
Медные хелаторы	Дитиокарбаматы	Генерация АФК, снижение экспрессии Mdm2, усиление экспрессии p53	[61]
	Куркумин	Снижение экспрессии циклина D1 и p53	[50]
	Куместерол	Фрагментация ДНК, образование АФК, активация p53/p21, остановка клеточного цикла в фазе G1/S, потеря мембранного потенциала митохондрий	[62]
Специфичные	2-Метоксиэстрадиол	Ингибирование SOD1 и активация p53	[63]
	DC_AC50	Ингибирование Atox1 вызывает окислительный стресс и снижает уровень АТФ	[64]

ли при действии таких препаратов реализуются через активацию p53. Кроме того, эффекты данных препаратов и процессы, на которые распространяется их влияние, очень сходны с эффектами, наблюдаемыми при активации опухолевого супрессора p53. В обоих случаях остановка клеточного цикла обусловлена ингибированием циклина D1. Окислительный стресс является важной составляющей индукции этих факторов с последующим осуществлением апоптотических процессов. Возникает вопрос, обусловлено ли это совпадение неспецифическим цитотоксическим действием или существует связь между метаболизмом меди и активностью p53?

МЕТАБОЛИЗМ МЕДИ И p53: ВЗАИМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Самая очевидная связь между гомеостазом меди и активностью p53 проистекает из цитотоксического действия переходного металла, который индуцирует образование АФК, повреждающих ДНК и запускающих стрессовый ответ с вовлечением p53 [7, 65, 66]. При этом Chen S.Y. и соавт. показали, что индукция p53 в ответ на экзогенный сульфат меди может зависеть от транскрипционного фактора DEC1 – белка, рассматриваемого в качестве опухолевого супрессора [23]. К сожалению, остается неясным, зависит ли этот эффект непосредственно от меди или обусловлен медь-опосредованной генерацией АФК.

Противоречивым выглядит следующий момент: в ряде случаев отмечено значительное снижение активности p53 как фактора транскрипции, несмотря на повышение его экспрессии в ответ на медь. Это может быть связано с действием АФК, которые вызывают мутации в гене *Trp53* или ошибки фолдинга белка p53, вследствие чего его функциональность бывает утеряна [69]. Не менее интересно, что добавление сульфата меди не приводит к накоплению АФК в опухолях с инактивированным p53 [70], хотя необходимо отметить, что в этом исследовании использовали относительно малые концентрации действующего вещества (около 25 мкМ, в то время как в других работах большинство внутриклеточных эффектов наблюдали в присутствии 200 мкМ сульфата меди [22, 69]). Это может указывать, что АФК не является единственным медиатором взаимосвязи p53 и меди, и именно непосредственное воздействие меди на p53 приводит к потере его функциональной активности, что, учитывая антионкогенные свойства нормально функционирующего p53, делает процесс малигнизации более вероятным [71]. Еще в 1995 году было показано, что ион Cu^{1+} при физиологических концентрациях способен связываться с p53 и подавлять его специфическое взаимодействие с ДНК посредством механизмов, не зависящих от образования

АФК [72]. Кроме того, одновалентная медь способна вытеснять цинк из комплекса с p53, вызывая его неправильный фолдинг с последующей потерей активности [71]. Также на клетках почки эмбриона человека HEK293 показано, что одновалентные ионы меди могут усиливать полиубиквитинирование и последующую деградацию p53 E2D-конъюгатом, которая имеет консервативный домен для связывания иона Cu^{1+} [73].

Таким образом, высокая внутриклеточная концентрация ионов меди может по-разному влиять на функционирование p53. С одной стороны, повреждение ДНК свободными радикалами может привести к индукции p53, с другой, активность p53 может угнетаться как повреждениями самого гена *TP53*, так и его продукта. Можно предположить, что логика регуляции зависит и от количества меди. Если медь поступает регулярно в относительно небольшой концентрации, то, в перспективе, возможна деградация p53 и возникновение мутаций в нем, снижение экспрессии и функциональной активности, что может приводить к малигнизации. Большие разовые дозы меди индуцируют продукцию АФК и повреждение ДНК, что, наоборот, ведет к активации p53, остановке клеточного цикла и апоптозу. Присутствие активного p53 в опухоли обычно способствует апоптотическим процессам, в то время как его отсутствие приводит к металлорезистентности. Таким образом, открытым остается вопрос о влиянии интенсивности и длительности воздействия на индуцированный мутагенез *TP53*.

На этом загадки регуляции не заканчиваются: парадоксальным образом добавление хелаторов также способно индуцировать повышение внутриклеточного уровня p53 [74]. В этом случае возможен запуск апоптоза как по внутреннему, так и по внешнему пути [75]. Результатом применения хелаторов также является индукция окислительного стресса, угнетение ангиогенеза, клеточная гибель, наблюдаемые и при повышении внутриклеточной концентрации меди. Эти эффекты, как уже упоминалось, реализуются через подавление функции медьсодержащих ферментов, таких как SOD. Это может указывать на строгую зависимость между действием медь-ассоциированных препаратов, индукции окислительного стресса и p53. Данная механистическая концепция не предполагает наличия каких-либо сложных сигнальных каскадов, необходимых для реализации таких эффектов. И она действительно имеет право на существование, однако не стоит забывать, что медь связывается многочисленными факторами и белками, поэтому концентрация свободных ионов меди в клетке остается чрезвычайно малой [76]. Как будут вести себя эти факторы и белки в присутствии различных концентраций меди? Какие сигналы и через какие механизмы они будут запускать? Как они связаны с выживанием и ги-

белю клеток? Возможно ли, что именно они провоцируют возникновение эффектов, описанных выше, и как тогда связаны метаболизм меди и сигнальная сеть p53? Ответы на эти вопросы помогут в поиске новых терапевтических комбинаций, выбор которых может быть основан на статусе p53 в опухлях.

Начнем с того, что выясним, с какими белками метаболизма меди непосредственно взаимодействует p53. Опубликована лишь информация о возможности взаимодействия между p53 и металлшапероном Atox1. Показана зависимость внутриядерного транспорта ионов меди шапероном Atox1 от активности p53 [77, 78]. С использованием двухгибридного анализа установлено, что в ядре Atox1 связывается со многими металлсодержащими ДНК-связывающими белками [79]. Взаимодействие Atox1 с p53 в этой работе не изучали, однако, учитывая общие каскады, оно не исключено.

Что касается взаимодействия на уровне генов, то известно, что экспрессия SCO2 – медного шаперона, ассоциированного со сборкой цитохром-с-оксидазы, находится под строгим контролем p53 [80–82]. Поскольку цитохром с – это один из ключевых белков электрон-транспортной цепи, осуществляющий перенос восстановленных эквивалентов на молекулярный кислород [83], не будет преувеличением сказать, что окислительно-восстановительные функции меди по крайней мере частично зависят от активности p53. Это особенно интересно в контексте участия p53 в эффекте Варбурга [84–86], важными составляющими в котором являются COX17 и SCO2. Стоит упомянуть, что в процессы малигнизации вовлечен также медный шаперон цитохром-с-оксидазы 17 (COX17) [87].

Существуют две медьсодержащие изоформы SOD: SOD1 (внутриклеточная) и SOD3 (внеклеточная) [88, 89]. Учеными Центра экспериментальной эндокринологии и онкологии (Италия) обнаружено, что сверхэкспрессия SOD3 в фибробластах мышцы приводит к увеличению экспрессии p53 и, что необычно, к снижению p21. Полученные результаты объясняются так называемым начальным пролиферативным всплеском – созданием множества репликативных вилок, которые при дальнейшей репликации не могут поддерживаться молекулярной машинерией, что ведет к повреждению ДНК и последующему апоптозу [90]. Что касается SOD1, то нокаут гена этой изоформы в фибробластах приводит к накоплению АФК, активации p53 и клеточной смерти [88]. Обнаружено также, что двойной нокаут *TP53/SOD1* в клетках значительно снижал частоту АФК-индуцированного апоптоза по сравнению с нокаутом только *TP53* [91]. На клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека

(HepG2) показано, что снижение экспрессии SOD1 вызвано повышением концентрации p53, который, возможно, регулирует SOD1, связываясь с белками инициации транскрипции [92]. Мутации гена *SOD1*, как показано на клетках нейробластомы, приводят к увеличению количества АФК, что активирует p53 и запускает апоптоз [93].

Также на клеточных линиях гепатомы обнаружена индукция экспрессии транспортера CTR1 в клетках с часто встречающейся мутацией Y220C в центральном домене p53 [94]. Обработка клеток HEK293 цисплатином приводила к значительному снижению индукции p53 в клетках с нокаутом CTR1, но это свидетельствует лишь о том, что CTR1 участвует в захвате цисплатина клеткой [95]. Одной из мишеней транскрипционного фактора p73, входящего в семейство p53, является экспрессия гена *ATP7A*, кодирующего трансмембранный белок-экспортер меди [96]. В работе Masaldan S. и соавт. показано, что индуцированное радиацией старение эмбриональных фибробластов MEF мышцы и сопутствующее накопление внутриклеточной меди, обусловленное повышением экспрессии Ctr1 и ослаблением экспрессии *ATP7A*, происходит только в присутствии p53 дикого типа [97]. Цитостатический препарат оксалиплатин способен к транслокации в клетку с помощью Ctr1. На резистентных к оксалиплатину клетках рака шейки матки человека установлено, что d-пеницилламин вызывает увеличение экспрессии фактора транскрипции Sp1, что, в свою очередь, обеспечивает транслокацию p53 из ядра в цитоплазму с дальнейшим его полиубиквитинированием и протеасомной деградацией, что ингибирует экспрессию *ATP7A* [98].

Iida T. и соавт. показали, что рибозим типа головки молотка (мотив РНК, который катализирует обратимые реакции ауторасщепления и аутолигирования в определенном участке молекулы), направленный против γ -глутамилцистеин-синтетазы, ключевого фермента биосинтеза глутатиона, увеличивает экспрессию p53 в клетках линии HCT8DDP резистентного к цисплатину рака толстой кишки [99]. Однако это влияние достаточно противоречиво, поскольку в другой работе, выполненной на линиях клеток колоректального рака, не обнаружили значимой связи экспрессии γ -глутамилцистеин-синтетазы и p53 [100]. Lin-Lee Y.-C. и соавт. также подтверждают, что вклад p53 в стимуляцию экспрессии γ -глутамилцистеин-синтетазы в значительной мере зависит от окружающих условий и конкретных мутаций p53 в различных клеточных линиях колоректального рака [101]. Необходимый элемент синтеза глутатиона – Na-независимый/C1-зависимый цистин-глутаминовый антипортер SLC7A11, который в обмен на глутамат транспортирует в клетку окисленную форму цистеина – цистин, находится под контролем p53. p53 репрессирует экспрессию

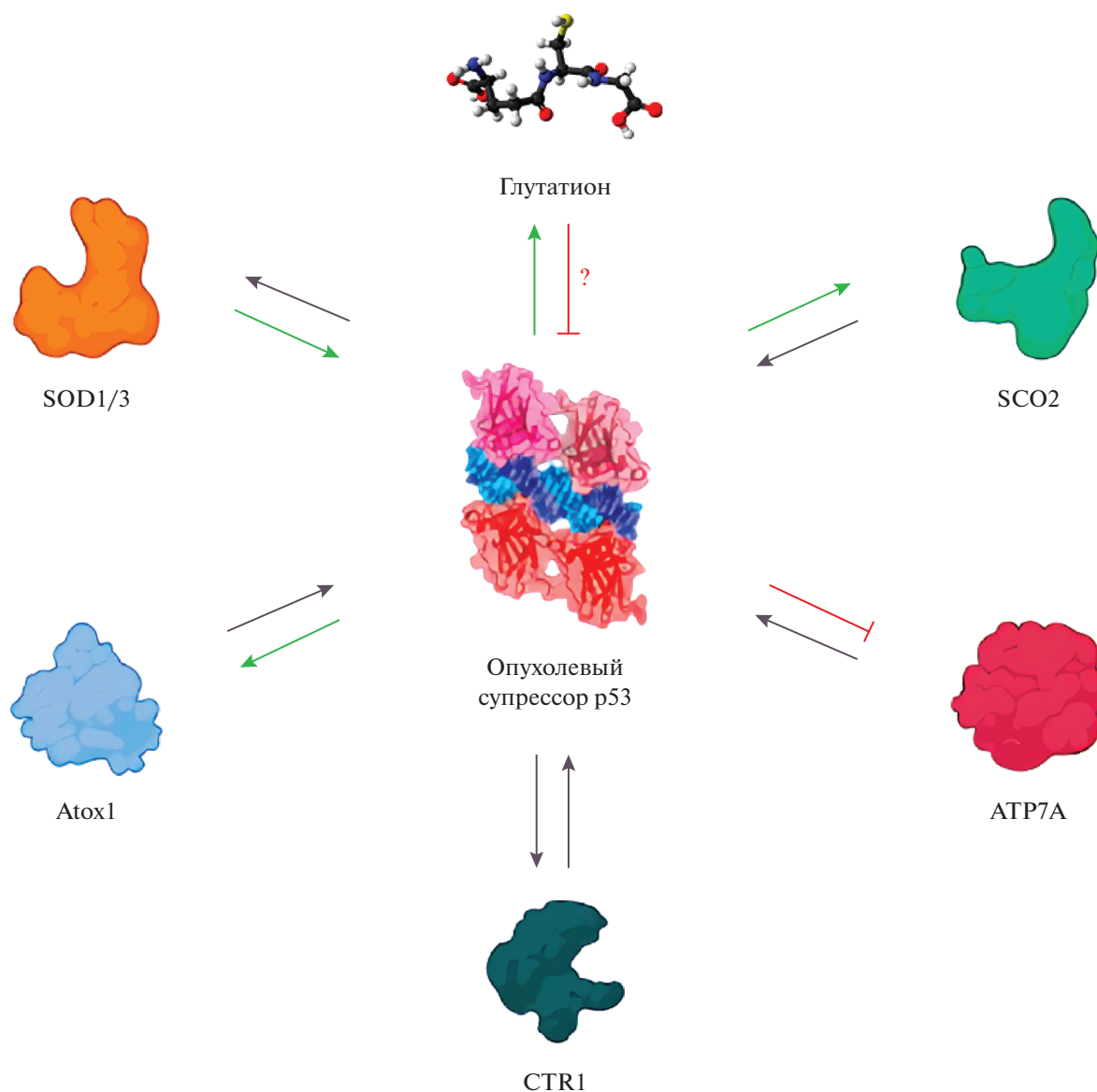


Рис. 2. Взаимная регуляция ассоциированных с медью молекул и p53. Зеленые стрелки указывают на усиление экспрессии; красные – на уменьшение; серые – отражают слабую связь или отсутствие связи; вопросительный знак – противоречивые данные. SOD – супероксид-дисмутаза; SCO2 – белок, связанный со сборкой цитохром-*c*-оксидазы; CTR1 – белок захвата меди 1; ATP7A – АТРазный транспортер меди альфа; Atox1 – медный шаперон антиоксидант 1. Создано с помощью Biorender.com.

SLC7A11, сенсibiliзируя таким образом опухолевые клетки к ферроптозу – типу клеточной смерти, в котором участвуют переходные металлы, в том числе медь [102]. Это еще раз доказывает важность изучения свойств p53 в зависимости от локализации и типа опухоли, мутаций и изоформ опухолевого супрессора.

Конечно, сложная структура регуляторной сети метаболизма меди только начинает проясняться, особенно в контексте развития опухолей. Несмотря на это, получены некоторые многообещающие данные о взаимной регуляции между связанными с медью молекулами и p53 (рис. 2).

Далее мы постараемся понять, каким образом можно использовать полученные знания в терапии опухолей и можно ли подобрать такую комбинацию препаратов и мишеней, которые в сумме дают синергический эффект в контексте метаболизма меди и статуса p53.

СВЯЗЬ p53 И МЕТАБОЛИЗМА МЕДИ – НОВЫЙ МАНЕВР ДЛЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Упомянутые работы указывают на прямую и опосредованную роль p53 в метаболизме меди и,

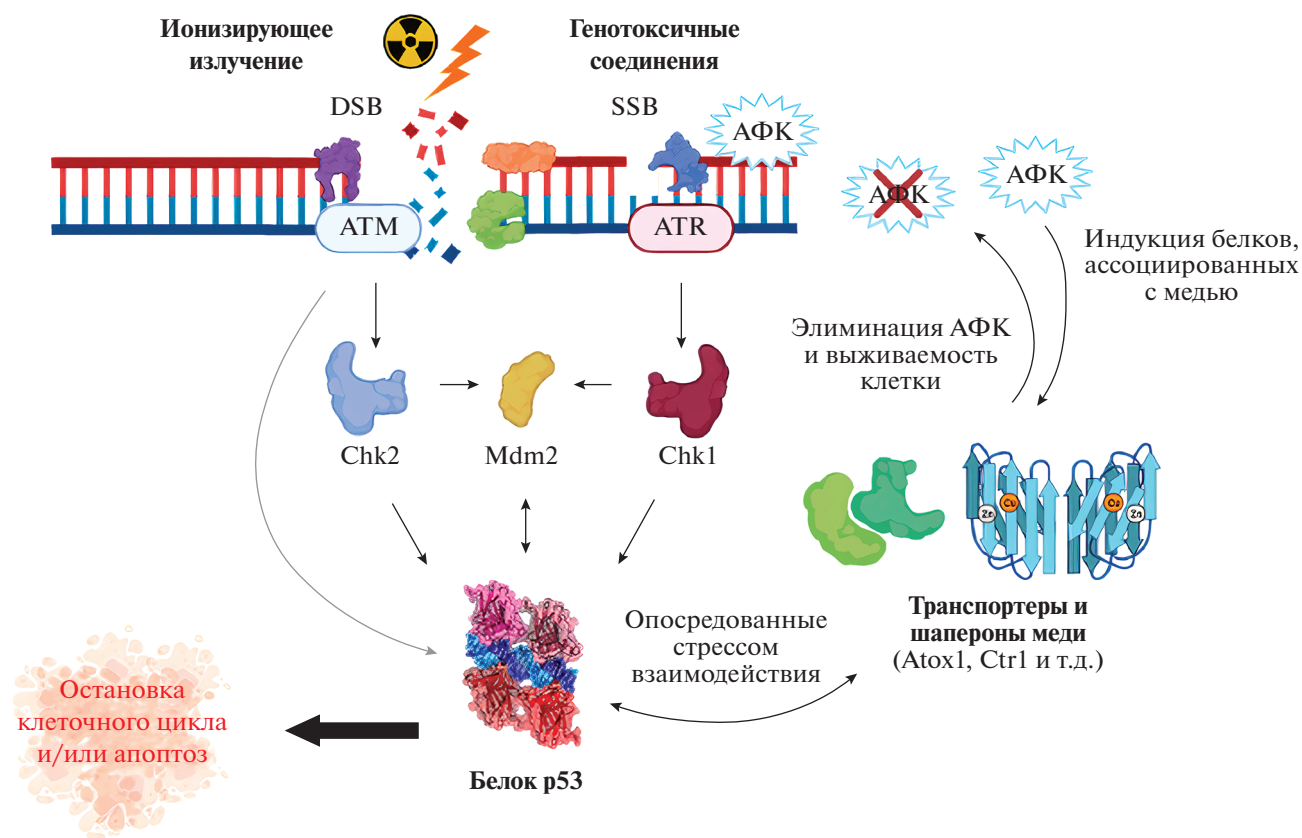


Рис. 3. Взаимодействие p53 и белков, ассоциированных с медью. Генотоксические агенты и ионизирующее излучение вызывают одноцепочечные (SSB) или двухцепочечные (DSB) разрывы ДНК, которые мгновенно воспринимаются p53. Этот белок связан с ответами на появление свободных радикалов и АФК, которые, в свою очередь, влияют на индукцию транспортеров и шаперонов меди. Этот каскад может опосредовать и обратный ответ — активировать или супрессировать p53. Такие функциональные петли вносят вклад в баланс выживаемости и гибели опухолевых клеток. Создано с помощью Biorender.com.

соответственно, в эффективности медь-ассоциированной терапии. Учитывая достижения в анализе функционирования регуляторной сети p53 и применении этих знаний в терапии опухолей, стоит направить наше внимание на использование соответствующего подхода к изучению регуляции метаболизма меди. Применяя препараты, активирующие или стабилизирующие p53, совместно с медь-ассоциированной терапией мы можем ожидать значительного снижения выживаемости опухолевых клеток. Взаимодействия между указанными факторами стали предметом пристального внимания исследователей, не в последнюю очередь потому, что их взаимосвязь оказалась намного сложнее, чем АФК-опосредованное повреждение ДНК (рис. 3).

Несмотря на слабую изученность участия p53 в регуляции гомеостаза меди, уже сейчас существует возможность применения наших знаний к разработке новых терапевтических подходов. Например, достаточно активно начинают проявляться взаимосвязи Atox1 с p53. В присутствии p53 белок Atox1 намного эффективнее транспо-

цируется в ядро и выполняет свои функции, в том числе контролирует экспрессию циклина D1 [10, 77]. Малая молекула DC_AC50, специфично связывающаяся с Atox1, успешно снижает пролиферативную активность линий клеток немелкоклеточного рака легкого человека (H1299), миелогенного лейкоза человека (K562), рака молочной железы человека (MDA-MB-231) и плоскоклеточного рака головы и шеи (Tu-212LN) [62]. Отмечена также генерация АФК и снижение синтеза АТР в результате добавления препарата DC_AC50. Если транскрипция или часть функций Atox1 находится под контролем p53, а он, в свою очередь, мутирован у конкретного пациента, то стоит ожидать низкой эффективности этого препарата у этого пациента. Таким образом, мы можем получить новый терапевтический маркер, способный повлиять на стратегию лечения. Как сказано выше, мы можем либо применять препараты, восстанавливающие активность p53, в сочетании с терапией, направленной на Atox1, либо выбирать другой курс лечения, что будет зависеть от конкретной мутации в p53. Отдельная задача состоит в

определении вклада каждой конкретной мутации p53 в опухолях разной локализации в эффективность действия ингибиторов Atox1.

Как уже отмечено, ингибирование SOD1 провоцирует аккумуляцию АФК и p53-зависимый апоптоз. Это отличает SOD1 от SOD3, которая функционирует преимущественно во внеклеточном пространстве. В опухолях с неактивным p53 ослаблен ответ на АФК [103]. Добавление индукторов или стабилизаторов p53, например, стиктиновой кислоты или производных карбазола [104] с одновременным ингибированием функции SOD1 при помощи диэтилдитиокарбамата (DDC) и тетрапиомолибдата (ТМ) [105] должно давать синергический эффект за счет повышения уровня окислительного стресса при одновременной сенсибилизации опухолевой клетки к нему.

Ингибирование ангиогенеза при применении хелаторов меди может провоцировать гибель опухолевых клеток через индукцию гипоксии, к которой наиболее чувствительны опухоли с мутантным или неактивным p53 [106]. Опухолевый супрессор дикого типа способствует экспрессии белка SCO2, который, в свою очередь, позволяет опухолевым клеткам пережить период гипоксии с помощью индукции окислительного фосфорилирования [84]. Таким образом, статус p53 может учитываться при выборе стратегии лечения медными хелаторами. Добавление ингибиторов p53 будет, вероятно, способствовать лучшей выживаемости пациентов.

Металлотионеины (МТ) — это белки с низкой молекулярной массой и высоким содержанием цистеина, способные связываться с ионами металлов (цинк, медь, селен и др.) и транспортировать их. Оригинальные исследования указывают на существование прямой связи между связыванием цинка МТ и стабильностью дикой формы p53, что приводит к более выраженной клеточной гибели при генотоксических воздействиях [107, 108]. В работах последних лет показано, что медь может замещать цинк, связанный МТ, и приводить к аномальному фолдингу белка p53, подавляя его основные функции — репарацию повреждений и/или активацию апоптоза, значительно увеличивая вероятность развития опухолей (например, рака легкого, молочной железы) [71]. Кроме того, индукция p53 влияет на экспрессию цинксвязывающих МТ-1 (экспрессируется в клетках рака прямой кишки) и МТ-2А (в клетках рака желудка) зависимым от дозы меди образом, что, исходя из условий, ведет либо к стабилизации p53 — при связывании с Zn, либо к его мутациям и аномальному фолдингу — при накоплении Cu [109]. Это наводит на мысль о необходимости поиска ингибиторов связывания МТ с ионами меди во избежание появления аномальных форм p53 и развития неоплазии/резистент-

ности опухолей к терапевтическому вмешательству. Вероятно, такой группой могут быть высоко-селективные хелаторы меди, не захватывающие внутриклеточный цинк, такие как тетрапиомолибдат. Второй вариант — разработка стабилизаторов связи МТ-Zn, которые, конкурируя за связь с Cu, не позволяли бы вытеснить металл из обозначенного комплекса.

Другой интересный участник — небелковый тиол глутатион. Ген глутатионпероксидазы, входящей в еще одну связанную с медью антиоксидантную систему, также находится под контролем p53 [110]. Более того, цистин-глутаминовый антипортёр SLC7A11, важнейший элемент синтеза глутатиона, не способен работать в клетках с точечными мутациями p53, которые найдены практически в половине всех злокачественных опухолей человека [111]. Эти факты свидетельствуют о большей уязвимости опухолей с мутациями p53 к воздействию АФК. Логично предположить, что использование медных комплексов, способных индуцировать апоптоз при помощи усиленного окислительного стресса, будет более оправданным в опухолях с мутациями в p53, чем в опухолях без мутации p53.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медь, будучи биологически необходимым переходным металлом, способна влиять на многие жизненно важные процессы в клетке, способствуя росту, пролиферации, миграции и ангиогенезу. По этим же причинам медь вовлечена в процессы малигнизации и развития опухоли. Начинает проясняться роль этого металла в функционировании внутриклеточных сигнальных путей. Показано участие меди в фосфорилировании Erk киназой Mek1; ожидается, что новые исследования выявят и другие факторы, активность которых так или иначе регулируется медью, а также факторы, способные влиять на метаболизм меди путем обратной связи.

В данном обзоре мы указываем на потенциальную возможность таких взаимосвязей между различными формами меди и белком-супрессором опухолей p53. Анализ опубликованных данных позволил выявить прямое влияние ионов этого металла как на возникновение мутаций в гене TP53, так и на нарушение функций самого белка. Активация p53 в ответ на повышенные концентрации меди может происходить как при участии АФК, так и без них. Прямое влияние могут оказывать не только ионы меди, но и различные медьсодержащие белки.

Проанализирована регуляторная сеть, объединяющая факторы метаболизма меди с активностью p53, и установлены некоторые корреляции. Основными точками соприкосновения во взаим-

ном влиянии оказываются энергетический обмен (контроль окислительного фосфорилирования, метаболизм глюкозы), прохождение клеточного цикла, регуляция окислительно-восстановительного баланса и процессов клеточной гибели. Существует множество регуляторов и медиаторов, которые позволяют координировать транспорт и связывание меди в клетке, влияя на активацию p53. Почти каждый из этих регуляторов принимает то или иное участие в процессах развития опухоли и может использоваться в качестве мишени для разработки подходов к диагностике и противоопухолевой терапии, рассмотренных ранее. К наиболее перспективным для дальнейшего изучения относится взаимосвязь между p53 и металлошапероном Atox1, так как установлено не только участие Atox1 в метаболизме меди, но и его функционирование как транскрипционного фактора и участника регуляции экспрессии циклина D1. Нарушение статуса p53 может негативно сказываться на активности Atox1, его транскрипционной функции и усиливать процессы малигнизации. Подавление Atox1 специфическими ингибиторами при одновременной реактивации p53 может иметь заметный противоопухолевый эффект. Это также означает, что статус обоих белков должен учитываться при подборе схемы терапии. Кроме того, перспективными мишенями могут быть представляющие немалый интерес металлошапероны CCS и Cox17, так как уже описано их прогностическое значение, а конкретизация взаимодействия с p53 поможет глубже понять фундаментальную организацию этой сигнально-метаболической сети. Это можно сказать и о медьсодержащем белке SCO2, который, среди прочего, опосредует участие p53 в эффекте Варбурга.

В настоящее время уже создан задел для построения единой и четкой схемы взаимосвязи между белками метаболизма меди и активностью p53. Дальнейшие исследования должны быть направлены на конкретизацию механизмов межбелковых взаимодействий. Значение взаимосвязи всех перечисленных факторов с p53 для диагностических и терапевтических целей потенциально очень велико. Глубокое и детальное изучение этих взаимодействий в опухолях различной локализации при воздействии противоопухолевых препаратов, ионизирующего излучения, иммунотерапевтических агентов позволит разработать оптимальные комплексные схемы лечения опухолей.

Авторы благодарят А.А. Штиля за помощь и ценные советы в написании данного обзора.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-24-00588).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Karginova O., Weekley C.M., Raoul A., Alsayed A., Wu T., Lee S.S., He C., Olopade O.I. (2019) Inhibition of copper transport induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells and suppresses tumor angiogenesis. *Mol. Cancer Ther.* **18**, 873–885. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-18-0667>
2. Li Y. (2020) Copper homeostasis: emerging target for cancer treatment. *IUBMB Life.* **72**, 1900–1908. <https://doi.org/10.1002/iub.2341>
3. Turski M.L., Thiele D.J. (2009) New roles for copper metabolism in cell proliferation, signaling, and disease. *J. Biol. Chem.* **284**, 717–721. <https://doi.org/10.1074/jbc.R800055200>
4. Grubman A., White A.R. (2014) Copper as a key regulator of cell signalling pathways. *Expert Rev. Mol. Med.* **16**, E11. <https://doi.org/10.1017/erm.2014.11>
5. Shao S., Si J., Shen Y. (2019) Copper as the target for anticancer nanomedicine. *Adv. Ther.* **2**, 1800147. <https://doi.org/10.1002/adtp.201800147>
6. Chen J. (2016) The cell-cycle arrest and apoptotic functions of p53 in tumor initiation and progression. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **6**, a026104. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026104>
7. Olovnikov I.A., Kravchenko J.E., Chumakov P.M. (2009) Homeostatic functions of the p53 tumor suppressor: regulation of energy metabolism and antioxidant defense. *Semin. Cancer Biol.* **19**, 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2008.11.005>
8. Itahana Y., Itahana K. (2018) Emerging roles of p53 family members in glucose metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 776. <https://doi.org/10.3390/ijms19030776>
9. Cheung E.C., Vousden K.H. (2010) The role of p53 in glucose metabolism. *Curr. Opin. Cell Biol.* **22**, 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.12.006>
10. Itoh S., Kim H.W., Nakagawa O., Ozumi K., Lessner S.M., Aoki H., Akram K., McKinney R.D., Ushio-Fukai M., Fukai T. (2008) Novel role of antioxidant-1 (Atox1) as a copper-dependent transcription factor involved in cell proliferation. *J. Biol. Chem.* **283**, 9157–9167. <https://doi.org/10.1074/jbc.M709463200>
11. Dzebo M.M., Blockhuys S., Valenzuela S., Celauro E., Esbjörner E.K., Wittung-Stafshede P. (2018) Copper chaperone Atox1 interacts with cell cycle proteins. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **16**, 443–449. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2018.10.018>
12. Won K.Y., Lim S.J., Kim G.Y., Kim Y.W., Han S.A., Song J.Y., Lee D.K. (2012) Regulatory role of p53 in cancer metabolism via SCO2 and TIGAR in human breast cancer. *Hum. Pathol.* **43**, 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.021>
13. Zhang F., Zheng W., Yao W. (2020) Effects of dietary copper level on the tissue morphology, copper metabolism and redox balance of intestines and liver in SD rats.

- J. Nanjing Agric. Univ.* **43**, 728–739.
<https://doi.org/10.7685/jnau.201907029>
14. Mailliet A., Pervaiz S. (2012) Redox regulation of p53, redox effectors regulated by p53: a subtle balance. *Antioxidants Redox Signal.* **16**, 1285–1294.
<https://doi.org/10.1089/ars.2011.4434>
 15. Martinez-Outschoorn U.E., Peiris-Pagés M., Pestell R.G., Sotgia F., Lisanti M.P. (2017) Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **14**, 11–31.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.60>
 16. DeBerardinis R.J., Chandel N.S. (2016) Fundamentals of cancer metabolism. *Sci. Adv.* **2**, e1600200.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.1600200>
 17. Shanbhag V.C., Gudekar N., Jasmer K., Papageorgiou C., Singh K., Petris M.J. (2021) Copper metabolism as a unique vulnerability in cancer. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell. Res.* **1868**, 118893.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118893>
 18. Gupte A., Mumper R.J. (2009) Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treat. Rev.* **35**, 32–46.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.07.004>
 19. Gérard C., Bordeleau L.-J., Barralet J., Doillon C.J. (2010) The stimulation of angiogenesis and collagen deposition by copper. *Biomaterials.* **31**, 824–831.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.10.009>
 20. Sen C.K., Khanna S., Venojarvi M., Trikha P., Ellison E.C., Hunt T.K., Roy S. (2002) Copper-induced vascular endothelial growth factor expression and wound healing. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* **282**, H1821–H1827.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01015.2001>
 21. Li Q., Ding X., Kang Y.J. (2014) Copper promotion of angiogenesis in isolated rat aortic ring: role of vascular endothelial growth factor. *J. Nutr. Biochem.* **25**, 44–49.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.08.013>
 22. Rigracciolo D.C., Scarpelli A., Lappano R., Pisano A., Santolla M. F., Marco P.D., Cirillo F., Cappello A.R., Dolce V., Belfiore A., Maggiolini M., Francesco E.M.D. (2015) Copper activates HIF-1 α /GPER/VEGF signalling in cancer cells. *Oncotarget.* **6**, 34158–34177.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.5779>
 23. Chen S.Y., Liu S.T., Lin W.R., Lin C.K., Huang S.M. (2019) The mechanisms underlying the cytotoxic effects of copper via differentiated embryonic chondrocyte gene 1. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 5225.
<https://doi.org/10.3390/ijms20205225>
 24. Wu Z., Zhang W., Kang Y.J. (2018) Copper affects the binding of HIF-1 α to the critical motifs of its target genes. *Metallomics.* **11**, 429–438.
<https://doi.org/10.1039/c8mt00280k>
 25. Brady D.C., Crowe M.S., Turski M.L., Hobbs G.A., Yao X., Chaikwad A., Knapp S., Xiao K., Campbell S.L., Thiele D.J., Counter C.M. (2014) Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis. *Nature.* **509**, 492–496.
<https://doi.org/10.1038/nature13180>
 26. Ostrakhovitch E.A., Lordnejad M.R., Schliess F., Sies H., Klotz L.O. (2002) Copper ions strongly activate the phosphoinositide-3-kinase/Akt pathway independent of the generation of reactive oxygen species. *Arch. Biochem. Biophys.* **397**, 232–239.
<https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2559>
 27. He F., Chang C., Liu B., Li Z., Li H., Cai N., Wang H.H. (2019) Copper(II) ions activate ligand-independent receptor tyrosine kinase (RTK) signaling pathway. *Biomed. Res. Int.* **2019**, 4158415.
<https://doi.org/10.1155/2019/4158415>
 28. Mattie M.D., McElwee M.K., Freedman J.H. (2008) Mechanism of copper-activated transcription: activation of AP-1, and the JNK/SAPK and p38 signal transduction pathways. *J. Mol. Biol.* **383**, 1008–1018.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.08.080>
 29. Tsang T., Posimo J.M., Gudiel A.A., Cicchini M., Feldser D.M., Brady D.C. (2020) Copper is an essential regulator of the autophagic kinases ULK1/2 to drive lung adenocarcinoma. *Nat. Cell. Biol.* **22**, 412–424.
<https://doi.org/10.1038/s41556-020-0481-4>
 30. Ye M., Zhou J., Gao Y., Pan S., Zhu X. (2020) The prognostic value of the lysyl oxidase family in ovarian cancer. *J. Clin. Lab. Anal.* **34**, e23538.
<https://doi.org/10.1002/jcla.23538>
 31. Choi J., Chung T., Rhee H., Kim Y.J., Jeon Y., Yoo J.E., Noh S., Han D.H., Park Y.N. (2019) Increased expression of the matrix-modifying enzyme lysyl oxidase-like 2 in aggressive hepatocellular carcinoma with poor prognosis. *Gut. Liver.* **13**, 83–92.
<https://doi.org/10.5009/gnl17569>
 32. Zhang X., Su M.-W., Cheng Y., Martinka M., Wang G., Huang Y., Li L., Zhou Y. (2021) Immunohistochemistry analysis reveals lysyl oxidase-like 3 as a novel prognostic marker for primary melanoma. *Melanoma Res.* **31**, 173–177.
<https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000720>
 33. Johnston K.A., Lopez K.M. (2018) Lysyl oxidase in cancer inhibition and metastasis. *Cancer Lett.* **417**, 174–181.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.006>
 34. Blockhuys S., Brady D.C., Wittung-Stafshede P. (2020) Evaluation of copper chaperone ATOX1 as prognostic biomarker in breast cancer. *Breast Cancer.* **27**, 505–509.
<https://doi.org/10.1007/s12282-019-01044-4>
 35. Kim Y.-J., Bond G.J., Tsang T., Posimo J.M., Busino L., Brady D. C. (2019) Copper chaperone ATOX1 is required for MAPK signaling and growth in BRAF mutation-positive melanoma. *Metallomics.* **11**, 1430–1440.
<https://doi.org/10.1039/c9mt00042a>
 36. Brady D.C., Crowe M.S., Greenberg D.N., Counter C.M. (2017) Copper chelation inhibits BRAFV600E-driven melanomagenesis and counters resistance to BRAFV600E and MEK1/2 inhibitors. *Cancer Res.* **77**, 6240–6252.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-1190>
 37. Cai H., Peng F. (2013) Knockdown of copper chaperone antioxidant-1 by RNA interference inhibits copper-stimulated proliferation of non-small cell lung carcinoma cells. *Oncol. Rep.* **30**, 269–275.
<https://doi.org/10.3892/or.2013.2436>
 38. Li Y., Liang R., Zhang X., Wang J., Shan C., Liu S., Leilei Li L., Zhang S. (2019) Copper chaperone for superoxide dismutase promotes breast cancer cell prolifer-

- eration and migration via ROS-mediated MAPK/ERK signaling. *Front. Pharmacol.* **10**, 356.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00356>
39. Wen C., Shan C., Sun W., Wan Y., Lin R., Chen B., Dai H., Tang K., Xiang X., Yang J., Li N., Yonghui H. (2022) Copper chaperone for superoxide dismutase expression is downregulated and correlated with more malignant tumoral features and poor prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Res. Sq.* 1–16.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100249/v1>
 40. Zhou B., Guo L., Zhang B., Liu S., Zhang K., Yan J., Zhang W., Yu M., Chen Z., Xu Y., Xiao Y., Zhou J., Fan J., Li H., Ye Q. (2019) Disulfiram combined with copper induces immunosuppression via PD-L1 stabilization in hepatocellular carcinoma. *Am. J. Cancer Res.* **9**, 2442–2455.
 41. Voli, F., Valli, E., Lerra, L., Saletta, F., Giorgi, F., Mercatelli D., Rouaen J.R.C., Shen S., Murray J.E., Ahmed-Cox A., Cirillo G., Mayoh C., Beavis P.A., Haber M., Trapani J.A., Kavallaris M., Vittorio O. (2020) Intratumoral copper modulates PD-L1 expression and influences tumor immune evasion. *Cancer Res.* **80**, 4129–4144.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-0471>
 42. Santini C., Pelli M., Gandin V., Porchia M., Tisato F., Marzano C. (2014) Advances in copper complexes as anticancer agents. *Chem. Rev.* **114**, 815–862.
<https://doi.org/10.1021/cr400135x>
 43. Höti N., Zhu D., Song Z., Wu Z., Tabassum S., Wu M. (2004) p53-dependent apoptotic mechanism of a new designer bimetallic compound tri-phenyl tin benzimidazolethiol copper chloride (TPT-CuCl₂): *in vivo* studies in Wistar rats as well as *in vitro* studies in human cervical cancer cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **311**, 22–33.
<https://doi.org/10.1124/jpet.104.069104>
 44. Bisceglie F., Alinovi R., Pinelli S., Galetti M., Pioli M., Tarasconi P., Mutti A., Goldoni M., Pelosi G. (2016) Autophagy and apoptosis: studies on the effects of bis-thiosemicarbazone copper(II) complexes on p53 and p53-null tumour cell lines. *Metallomics.* **8**, 1255–1265.
<https://doi.org/10.1039/c6mt00170j>
 45. Ge E.J., Bush A.I., Casini A., Cobine P.A., Cross J.R., DeNicola G.M., Dou Q.P., Franz K.J., Gohil V.M., Gupta S., Kaler S.G., Lutsenko S., Mittal V., Petris M.J., Polishchuk R., Ralle M., Schilsky M.L., Tonks N.K., Vahdat L.T., Aelst L.V., Xi D., Yuan P., Brady D.C., Chang C.J. (2022) Connecting copper and cancer: from transition metal signalling to metalloplasia. *Nat. Rev. Cancer.* **22**, 102–113.
<https://doi.org/10.1038/s41568-021-00417-2>
 46. Xu M., Casio M., Range D.E., Sosa J.A., Counter C.M. (2018) Copper chelation as targeted therapy in a mouse model of oncogenic BRAF-driven papillary thyroid cancer. *Clin. Cancer Res.* **24**, 4271–4281.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3705>
 47. Sammons S., Brady D., Vahdat L., Salama A.K.S. (2016) Copper suppression as cancer therapy: the rationale for copper chelating agents in BRAFV600 mutated melanoma. *Melanoma Manag.* **3**, 207–216.
<https://doi.org/10.2217/mmt-2015-0005>
 48. Baldari S., Di Rocco G., Heffern M.C., Su T.A., Chang C.J., Toietta G. (2019) Effects of copper chelation on BRAFV600E positive colon carcinoma cells. *Cancers (Basel).* **11**, 659.
<https://doi.org/10.3390/cancers11050659>
 49. Wang T., Liu Y., Fu Y., Huang T., Yang Y., Li S., Li C. (2017) Antiproliferative activity of di-2-pyridylhydrazine dithiocarbamate acetate partly involved in p53 mediated apoptosis and autophagy. *Int. J. Oncol.* **51**, 1909–1919.
<https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4149>
 50. Shanmugam M.K., Rane G., Kanchi M.M., Arfuso F., Chinnathambi A., Zayed M.E., Alharbi S.A., Tan B.K.H., Kumar A.P., Sethi G. (2015) The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules.* **20**, 2728–2769.
<https://doi.org/10.3390/molecules20022728>
 51. Zhang W., Chen C., Shi H., Yang M., Liu Y., Ji P., Chen H., Tan R.X., Li E. (2016) Curcumin is a biologically active copper chelator with antitumor activity. *Phytomedicine.* **23**, 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.11.005>
 52. Rieber M. (2020) Cancer pro-oxidant therapy through copper redox cycling: repurposing disulfiram and tetrathiomolybdate. *Curr. Pharm. Des.* **26**, 4461–4466.
<https://doi.org/10.2174/1381612826666200628022113>
 53. Skrott Z., Mistrik M., Andersen K.K., Friis S., Majera D., Gursky J., Ozdian T., Bartkova J., Turi Z., Moudry P., Kraus M., Michalova M., Vaclavkova J., Dzubak P., Vrobel I., Pouckova P., Sedlacek J., Miklovicova A., Kutt A., Li J., Mattova J., Driessen C., Dou Q.P., Olsen J., Hajduch M., Cvek B., Deshaies R.J., Bartek J. (2017) Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4. *Nature.* **552**, 194–199.
<https://doi.org/10.1038/nature25016>
 54. Li Y., Chen F., Chen J., Chan S., He Y., Liu W., Zhang G. (2020) Disulfiram/copper induces antitumor activity against both nasopharyngeal cancer cells and cancer-associated fibroblasts through ROS/MAPK and ferroptosis pathways. *Cancers (Basel).* **12**, 138.
<https://doi.org/10.3390/cancers12010138>
 55. Calderon-Aparicio A., Cornejo A., Orue A., Rieber M. (2019) Anticancer response to disulfiram may be enhanced by co-treatment with MEK inhibitor or oxaliplatin: modulation by tetrathiomolybdate, KRAS/BRAF mutations and c-MYC/p53 status. *Ecancermedical-science.* **13**, 890.
<https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.890>
 56. Li H., Wang J., Wu C., Wang L., Chen Z.S., Cui W. (2020) The combination of disulfiram and copper for cancer treatment. *Drug Discov. Today.* **25**(6), 1099–1108.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.04.003>
 57. Tsybmal S.A., Moiseeva A.A., Agadzhanian N.A., Efimova S.S., Markova A.A., Guk D.A., Krasnovskaya O.O., Alpatova V.M., Zaitsev A.V., Shibaeva A.V., Tatarskiy V.V., Dukhinova M.S., Ol'shevskaya V.A., Ostroumova O.S., Beloglazkina E.K., Shtil A.A. (2021) Copper-containing nanoparticles and organic complexes: metal reduction triggers rapid cell death via oxidative burst. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 11065.
<https://doi.org/10.3390/ijms222011065>
 58. Zheng J., Lou J.R., Zhang X.-X., Benbrook D.M., Hanigan M.H., Lind S.E., Ding W.Q. (2010) N-Acetylcysteine interacts with copper to generate hydrogen peroxide and selectively induce cancer cell death. *Can-*

- cer Lett.* **298**, 186–194.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.07.003>
59. Bulatov E., Sayarova R., Mingaleeva R., Miftakhova R., Gomzikova M., Ignatyev Y., Petukhov A., Davidovich P., Rizvanov A., Barlev N.A. (2018) Isatin–Schiff base–copper (II) complex induces cell death in p53-positive tumors. *Cell Death Discov.* **4**, 103.
<https://doi.org/10.1038/s41420-018-0120-z>
 60. Foo J.B., Low M.L., Lim J.H., Lor Y.Z., Zainol Abidin R., Dam V.E., Rahman N.A., Beh C.Y., Chan L.C., How C.W., Tor Y.S., Yazan L.S. (2018) Copper complex derived from S-benzylthiocarbamate and 3-acetyloumarin induced apoptosis in breast cancer cell. *BioMetals.* **31**, 505–515.
<https://doi.org/10.1007/s10534-018-0096-4>
 61. Li Y., Qi H., Li X., Hou X., Lu X., Xiao X. (2015) A novel dithiocarbamate derivative induces cell apoptosis through p53-dependent intrinsic pathway and suppresses the expression of the E6 oncogene of human papillomavirus 18 in HeLa cells. *Apoptosis.* **20**, 787–795.
<https://doi.org/10.1007/s10495-015-1114-4>
 62. Zafar A., Singh S., Naseem I. (2017) Cytotoxic activity of soy phytoestrogen coumestrol against human breast cancer MCF-7 cells: insights into the molecular mechanism. *Food Chem. Toxicol.* **99**, 149–161.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.11.034>
 63. Huang P., Feng L., Oldham E.A., Keating M.J., Plunkett W. (2000) Superoxide dismutase as a target for the selective killing of cancer cells. *Nature.* **407**, 390–395.
<https://doi.org/10.1038/35030140>
 64. Wang J., Luo C., Shan C., You Q., Lu J., Elf S., Zhou Y., Wen Y., Vinkenborg J.L., Fan J., Kang H., Lin R., Han D., Xie Y., Karpus J., Chen S., Ouyang S., Luan C., Zhang N., Ding H., Merx M., Liu H., Chen J., Jiang H., He C. (2015) Inhibition of human copper trafficking by a small molecule significantly attenuates cancer cell proliferation. *Nat. Chem.* **7**, 968–979.
<https://doi.org/10.1038/nchem.2381>
 65. Glasauer A., Sena L.A., Diebold L.P., Mazar A.P., Chandel N.S. (2014) Targeting SOD1 reduces experimental non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Invest.* **124**, 117–128.
<https://doi.org/10.1172/JCI171714>
 66. Karginova O., Weekley C.M., Raoul A., Alsayed A., Wu T. (2019) Inhibition of copper transport induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells and suppresses tumor angiogenesis. *Mol. Cancer Ther.* **18**, 873–885.
<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-18-0667>
 67. Ostrakhovitch E.A., Cherian M.G. (2004) Differential regulation of signal transduction pathways in wild type and mutated p53 breast cancer epithelial cells by copper and zinc. *Arch. Biochem. Biophys.* **423**, 351–361.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2004.01.004>
 68. Verhaegh G.W., Richard M.J., Hainaut P. (1997) Regulation of p53 by metal ions and by antioxidants: dithiocarbamate down-regulates p53 DNA-binding activity by increasing the intracellular level of copper. *Mol. Cell. Biol.* **17**, 5699–5706.
<https://doi.org/10.1128/MCB.17.10.5699>
 69. Tassabehji N.M., Vanlandingham J.W., Levenson C.W. (2005) Copper alters the conformation and transcriptional activity of the tumor suppressor protein p53 in human Hep G2 cells. *Exp. Biol. Med.* **230**, 699–708.
<https://doi.org/10.1177/153537020523001002>
 70. Ostrakhovitch E.A., Cherian M.G. (2005) Role of p53 and reactive oxygen species in apoptotic response to copper and zinc in epithelial breast cancer cells. *Apoptosis.* **10**, 111–121.
<https://doi.org/10.1007/s10495-005-6066-7>
 71. Formigari A., Gregianin E., Irato P. (2013) The effect of zinc and the role of p53 in copper-induced cellular stress responses. *J. Appl. Toxicol.* **33**, 527–536.
<https://doi.org/10.1002/jat.2854>
 72. Hainaut P., Rolley N., Davies M., Milner J. (1995) Modulation by copper of p53 conformation and sequence-specific DNA binding: role for Cu(II)/Cu(I) redox mechanism. *Oncogene.* **10**, 27–32.
 73. Opazo C.M., Lotan A., Xiao Z., Zhang B., Greenough M.A., Lim C.M., Trytell H., Ramírez A., Ukulela A.A., Mawal C.H., McKenna J., Saunders D.N., Burke R., Gooley P.R., Bush A.I. (2021) Nutrient copper signaling promotes protein turnover by allosteric activation of ubiquitin E2D conjugases. *bioRxiv.*
<https://doi.org/10.1101/2021.02.15.431211>
 74. Narayanan V.S., Fitch C.A., Levenson C.W. (2001) Tumor suppressor protein p53 mRNA and subcellular localization are altered by changes in cellular copper in human HepG2 cells. *J. Nutr.* **131**, 1427–1432.
<https://doi.org/10.1093/jn/131.5.1427>
 75. Santos S., Silva A.M., Matos M., Monteiro S.M., Álvaro A.R. (2016) Copper induced apoptosis in Caco-2 and HepG2 cells: Expression of caspases 3, 8 and 9, AIF and p53. *Comp. Biochem. Physiol. Part. C Toxicol. Pharmacol.* **185–186**, 138–146.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2016.03.010>
 76. Dameron C.T., Harrison M.D. (1998) Mechanisms for protection against copper toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* **67**, 1091S–1097S.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.1091S>
 77. Beaino W., Guo Y., Chang A.J., Anderson C.J. (2014) Roles of Atox1 and p53 in the trafficking of copper-64 to tumor cell nuclei: implications for cancer therap. *J. Biol. Inorg. Chem.* **19**, 427–438.
<https://doi.org/10.1007/s00775-013-1087-0>
 78. Eiblmaier M., Meyer L.A., Anderson C.J. (2008) The role of p53 in the trafficking of copper-64 to tumor cell nuclei. *Cancer Biol. Ther.* **7**, 63–69.
<https://doi.org/10.4161/cbt.7.1.5130>
 79. Öhrvik H., Wittung-Stafshede P. (2015) Identification of new potential interaction partners for human cytoplasmic copper chaperone Atox1: roles in gene regulation? *Int. J. Mol. Sci.* **16**, 16728–16739.
<https://doi.org/10.3390/ijms160816728>
 80. Matoba S., Kang J.-G., Patino W.D., Wragg A., Boehm M., Gavrillova O., Hurley P.J., Bunz F., Hwang P.M. (2006) p53 regulates mitochondrial respiration. *Science.* **312**, 1650–1653.
<https://doi.org/10.1126/science.1126863>
 81. Papadopoulou L.C., Sue C.M., Davidson M.M., Tanji K., Nishino I., Sadlock J.E., Krishna S., Walker W., Selby J., Glerum D.M., Coster R.V., Lyon G., Scalais E., Lebel R., Kaplan P., Shanske S., Vivo D.C.D., Bonilla E., Hirano M., DiMauro S., Schon E.A. (1999) Fatal infantile

- cardioencephalomyopathy with COX deficiency and mutations in SCO2, a COX assembly gene. *Nat. Genet.* **23**, 333–337.
<https://doi.org/10.1038/15513>
82. Horng Y.-C., Leary S.C., Cobine P.A., Young F.B.J., George G.N., Shoubridge E.A., Winge D.R. (2005) Human Sco1 and Sco2 function as copper-binding proteins. *J. Biol. Chem.* **280**, 34113–34122.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M506801200>
 83. Capaldi R.A. (1990) Structure and function of cytochrome *c* oxidase. *Annu. Rev. Biochem.* **59**, 569–596.
<https://doi.org/10.1146/annurev.bi.59.070190.003033>
 84. Zhang C., Liu J., Liang Y., Wu R., Zhao Y., Hong X., Lin M., Yu H., Liu L., Levine A.J., Hu W., Feng Z. (2013) Tumour-associated mutant p53 drives the Warburg effect. *Nat. Commun.* **4**, 2935.
<https://doi.org/10.1038/ncomms3935>
 85. Rajeshkumar N.V., Dutta P., Yabuuchi S., De Wilde R.F., Martinez G.V., Le A., Kamphorst J.J., Rabinowitz J.D., Jain S.K., Hidalgo M., Dang C.V., Gillies R.J., Maitra A. (2015) Therapeutic targeting of the Warburg effect in pancreatic cancer relies on an absence of p53 function. *Cancer Res.* **75**, 3355–3364.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0108>
 86. Wanka C., Brucker D.P., Bähr O., Ronellenfitsch M., Weller M., Steinbach J.P., Rieger J. (2012) Synthesis of cytochrome *c* oxidase 2: a p53-dependent metabolic regulator that promotes respiratory function and protects glioma and colon cancer cells from hypoxia-induced cell death. *Oncogene.* **31**, 3764–3776.
<https://doi.org/10.1038/onc.2011.530>
 87. Singh R.P., Jeyaraju D.V., Voisin V., Xu C., Barghout S.H., Khan D.H., Hurren R., Gronda M., Wang X., Jitkova Y., Sharon D., Hon S.U.L., Soriano J., Lechman E.R., Lean N.M., Minden M.D., Chan S.M., Dick J.E., Bader G.D., Schimmer A. (2018) Targeting the mitochondrial metallochaperone Cox17 reduces DNA methylation and promotes AML differentiation through a copper dependent mechanism. *Blood.* **132**, 1339.
<https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111015>
 88. Watanabe K., Shibuya S., Koyama H., Ozawa Y., Toda T., Yokote K., Shimizu T. (2013) Sod1 loss induces intrinsic superoxide accumulation leading to p53-mediated growth arrest and apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 10998–11010.
<https://doi.org/10.3390/ijms140610998>
 89. Kamiya T., Takeuchi K., Fukudome S., Hara H., Adachi T. (2018) Copper chaperone antioxidant-1, Atox-1, is involved in the induction of SOD3 in THP-1 cells. *BioMetals.* **31**, 61–68.
<https://doi.org/10.1007/s10534-017-0067-1>
 90. Parascandolo A., Laukkanen M.O. (2021) SOD3 is a non-mutagenic growth regulator affecting cell migration and proliferation signal transduction. *Antioxidants.* **10**, 635.
<https://doi.org/10.3390/antiox10050635>
 91. Watanabe K., Shibuya S., Ozawa Y., Toda T., Shimizu T. (2021) Pathological relationship between intracellular superoxide metabolism and p53 signaling in mice. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 3548.
<https://doi.org/10.3390/ijms22073548>
 92. Cho G., Kang S., Seo S.J., Kim Y., Jung G. (1997) The transcriptional repression of the human Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) gene by the anticancer drug, mitocycin C(MMC). *IUBMB Life.* **42**, 949–956.
<https://doi.org/10.1080/15216549700203391>
 93. Barbosa L.F., Cerqueira F.M., Macedo A.F.A., Garcia C.C., Angeli J.P.F., Schumacher R.I., Sogayar M.C., Augusto O., Carri M.T., Mascio P.D., Medeiros M.H.G. (2010) Increased SOD1 association with chromatin, DNA damage, p53 activation, and apoptosis in a cellular model of SOD1-linked ALS. *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Basis. Dis.* **1802**, 462–471.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.01.011>
 94. Arciello M., Longo A., Viscomi C., Capo C., Angeloni A., Rossi L., Balsano C. (2015) Core domain mutant Y220C of p53 protein has a key role in copper homeostasis in case of free fatty acids overload. *BioMetals.* **28**, 1017–1029.
<https://doi.org/10.1007/s10534-015-9886-0>
 95. Pabla N., Murphy R.F., Liu K., Dong Z. (2009) The copper transporter Ctr1 contributes to cisplatin uptake by renal tubular cells during cisplatin nephrotoxicity. *Am. J. Physiol. Physiol.* **296**, F505–F511.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.90545.2008>
 96. Lopriore P., Capitanio N., Panatta E., Di Daniele N., Gambacurta A., Melino G., Amelio I. (2018) TAp73 regulates ATP7A: possible implications for ageing-related diseases. *Ageing (Albany NY).* **10**, 3745–3760.
<https://doi.org/10.18632/aging.101669>
 97. Masaldan S., Clatworthy S.A.S., Gamell C., Smith Z.M., Francis P.S., Denoyer D., Meggyesy P.M., LaFontaine S., Caterae M.A. (2018) Copper accumulation in senescent cells: interplay between copper transporters and impaired autophagy. *Redox Biol.* **16**, 322–331.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.03.007>
 98. Chen S.J., Kuo C.C., Pan H.Y., Tsou T.C., Yeh S.C., Chang J.Y. (2015) Mechanistic basis of a combination d-penicillamine and platinum drugs synergistically inhibits tumor growth in oxaliplatin-resistant human cervical cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Biochem. Pharmacol.* **95**, 28–37.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.03.006>
 99. Iida T., Kijima H., Urata Y., Goto S., Ihara Y., Oka M., Kohno S., Scanlon K.J., Kondo T. (2001) Hammerhead ribozyme against γ -glutamylcysteine synthetase sensitizes human colonic cancer cells to cisplatin by down-regulating both the glutathione synthesis and the expression of multidrug resistance proteins. *Cancer Gene Ther.* **8**, 803–814.
<https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700371>
 100. Tatebe S., Unate H., Sinicrope F.A., Sakatani T., Sugamura K., Makino M., Ito H., Savaraj N., Kaibara N., Kuo M.T. (2002) Expression of heavy subunit of gamma-glutamylcysteine synthetase (gamma-GCSh) in human colorectal carcinoma. *Int. J. Cancer.* **97**, 21–27.
<https://doi.org/10.1002/ijc.1574>
 101. Lin-Lee Y.-C., Tatebe S., Savaraj N., Ishikawa T., Kuo M.T. (2001) Differential sensitivities of the *MRP* gene family and γ -glutamylcysteine synthetase to prooxidants in human colorectal carcinoma cell lines with different p53 status. *Biochem. Pharmacol.* **61**, 555–563.
[https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(00\)00592-X](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(00)00592-X)

102. Jiang L., Kon N., Li T., Wang S.J., Su T., Hibshoosh H., Baer R., Gu W. (2015) Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*. **520**, 57–62. <https://doi.org/10.1038/nature14344>
103. Montero J., Dutta C., van Bodegom D., Weinstock D., Letai A. (2013) p53 regulates a non-apoptotic death induced by ROS. *Cell Death Differ.* **20**, 1465–1474. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.52>
104. Miller J.J., Gaiddon C., Storr T. (2020) A balancing act: using small molecules for therapeutic intervention of the p53 pathway in cancer. *Chem. Soc. Rev.* **49**, 6995–7014.
105. Dong X., Zhang Z., Zhao J., Lei J., Chen Y., Li X., Chen H., Tian J., Zhang D., Liu C., Liu C. (2016) The rational design of specific SOD1 inhibitors via copper coordination and their application in ROS signaling research. *Chem. Sci.* **7**, 6251–6262. <https://doi.org/10.1039/C6SC01272H>
106. Hammond E.M., Giaccia A.J. (2005) The role of p53 in hypoxia-induced apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **331**, 718–725. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.154>
107. Ostrakhovitch E.A., Olsson P.-E., Jiang S., Cherian M.G. (2006) Interaction of metallothionein with tumor suppressor p53 protein. *FEBS Lett.* **580**, 1235–1238. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.01.036>
108. Fan L.Z., Cherian M.G. (2002) Potential role of p53 on metallothionein induction in human epithelial breast cancer cells. *Br. J. Cancer.* **87**, 1019–1026. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600549>
109. Ostrakhovitch E.A., Song Y.P., Cherian M.G. (2016) Basal and copper-induced expression of metallothionein isoform 1, 2 and 3 genes in epithelial cancer cells: the role of tumor suppressor p53. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **35**, 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.01.008>
110. Tan M., Li S., Swaroop M., Guan K., Oberley L.W., Sun Y. (1999) Transcriptional activation of the human glutathione peroxidase promoter by p53. *J. Biol. Chem.*, **274**, 12061–12066. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.17.12061>
111. Liu D.S., Duong C.P., Haupt S., Montgomery K.G., House C.M., Azar W.J., Pearson H.B., Fisher O.M., Read M., Guerra G.R., Haupt Y. (2017) Inhibiting the system xC⁻/glutathione axis selectively targets cancers with mutant-p53 accumulation. *Nat. Commun.* **8**, 14844. <https://doi.org/10.1038/ncomms14844>

The p53 Tumor Suppressor and Copper Metabolism: an Unrevealed but Important Link

S. A. Tsymbal¹*, A. G. Refeld¹, and O. A. Kuchur¹

¹ChemBio Cluster, University of Informational Technology Mechanics and Optics (ITMO), Saint Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: zymbal@scamt-itmo.ru

The balance of redox reactions and the fate of the tumor cell are closely related to the regulation of intracellular homeostasis of transition metals, among which copper and its compounds play an exceptional role. Elevated levels of intracellular copper may be a cause and/or consequence of malignancy, since the metabolism of this metal affects the functioning of the electron transport chain, transcription regulation, cell growth and migration. This wide range of actions is used in antitumor therapy: ROS generation and apoptosis mediated by copper addition, copper deprivation by chelators, and targeted inhibition of specific participants in the copper metabolism chain effectively reduce the survival of tumor cells. However, the exact mechanisms of influence on the cell cycle and cell death behind the activity of copper-associated drugs are still largely unexplored. Numerous attempts to identify them led to the identification of the induction of oxidative stress and the activation of apoptotic cascades via the p53 tumor suppressor, an integral attribute of the action of such compounds. At the same time, the influence of p53, apparently, also extends to the activity of copper metabolism proteins, mediating the processes of antioxidant protection and survival. More and more researches confirm that the interaction of copper and p53 is multifaceted and is not limited solely by ROS. The purpose of the review is to describe how p53 regulation is related to copper metabolic pathways and how this interaction can be used to improve the effectiveness of oncotherapy.

Keywords: copper metabolism, reactive oxygen species, p53, chemotherapy, Atox1, Ctr1, tumor therapy