



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.015
China Journal of General Surgery, 2024, 33(1):131-137.

· 文献综述 ·

PITPNC1 调控肿瘤细胞脂质代谢与铁死亡的研究进展

张皓翔¹, 张赛²

(1. 中南大学湘雅医学院, 湖南长沙 410013; 2. 中南大学湘雅医院医学科学研究中心, 湖南长沙 410008)

摘要

脂质代谢介导铁死亡在肿瘤发生发展过程中起至关重要的作用, 已成为当前肿瘤研究领域热点和难点。目前肿瘤相关调控脂质代谢和铁死亡的关键调节分子仍然不是十分清楚。研究表明, 磷脂酰肌醇转移蛋白(PITP)家族的成员磷脂酰肌醇转运蛋白胞质1(PITPNC1)特异性结合并转移磷脂酰肌醇和磷脂酸, 促进细胞膜脂质转运, 介导脂质代谢。新近发现, PITPNC1是一种脂质代谢相关促癌基因, 在乳腺癌、肝癌、胃癌、直肠癌、肺癌和胰腺癌中高表达, 参与调控肿瘤细胞的生长、转移和侵袭过程。笔者就PITPNC1介导脂质代谢相关信号通路可能对肿瘤细胞铁死亡的调控机制进行综述, 以期加深对肿瘤细胞铁死亡以及脂质代谢的认识, 为肿瘤靶向治疗药物研发提供了新思路。

关键词

肿瘤; 铁死亡; 脂类代谢; 磷脂转移蛋白质类; 综述
中图分类号: R739.9

Research progress of PITPNC1 in regulating Lipid metabolism and ferroptosis in cancer cells

ZHANG Haoxiang¹, ZHANG Sai²

(1. Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China; 2. Institute of Medical Sciences, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Lipid metabolism-mediated ferroptosis plays a crucial role in the initiation and progression of tumors, making it a focal point and challenge in current cancer research. The key regulatory molecules involved in controlling lipid metabolism and ferroptosis in tumors remain not fully understood. Studies have indicated that phosphatidylinositol transfer protein cytoplasmic 1 (PITPNC1), a member of the phosphatidylinositol transfer protein family, specifically binds and transfers phosphatidylinositol and phosphatidic acid, facilitating the transfer of lipids across cell membranes and mediating lipid metabolism. Recently, it has been found that PITPNC1 is a lipid metabolism-related oncogene, highly expressed in various cancers such as breast, liver, gastric, colorectal, lung, and pancreatic cancers, and participates in regulating the growth, migration, and invasion processes of tumor cells. Here, the authors provide a review of the potential regulatory mechanisms of PITPNC1-mediated lipid metabolism-related signaling pathways on ferroptosis in tumor cells, so as to deepen our understanding of tumor cell ferroptosis and lipid metabolism, offers new perspectives for the development of targeted therapies in

收稿日期: 2023-10-19; 修订日期: 2023-12-27。

作者简介: 张皓翔, 中南大学湘雅医学院硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤基础方面的研究。

通信作者: 张赛, Email: zhangsai2000@csu.edu.cn

cancer treatment.

Key words

Neoplasms; Ferroptosis; Lipid Metabolism; Phospholipid Transfer Proteins; Review

CLC number: R739.9

铁死亡 (ferroptosis) 是一种以铁离子依赖性、线粒体退化、脂质过氧化物集聚、膜密度增高为特征的新发现的程序性细胞死亡^[1-2]。研究^[3-4]表明, 铁死亡与脂质代谢密切相关, 在肿瘤发生发展中起重要的调控作用。脂质代谢重编程也是肿瘤细胞应对代谢应激的重要方式^[5]。脂质代谢与铁死亡作为肿瘤细胞的重要特征, 通过调节脂肪代谢来促进或抑制铁死亡来治疗肿瘤, 有望成为新的治疗方法和策略^[6]。为开发新型的肿瘤靶向治疗药物提供了新思路^[7]。目前调控脂质代谢和铁死亡的关键调节分子仍然不十分清楚, 脂质代谢与铁死亡成为当前肿瘤研究领域热点和难点。

磷脂酰肌醇转移蛋白 (phosphatidylinositol/phosphatidylcholine transfer proteins, PITP) 家族的成员磷脂酰肌醇转运蛋白胞质 1 (phosphatidylinositol transfer protein cytoplasmic 1, PITPNC1) 是一种重要的细胞膜脂肪醇转运蛋白, 其通过调节细胞内脂类代谢和信号转导等多种功能参与细胞生理病理过程^[8]。新近研究表明, PITPNC1 是一种脂质代谢相关促癌基因, PITPNC1 在多种肿瘤中具有异常表达, 且与肿瘤的发生发展密切相关。包括乳腺癌^[9]、胃癌^[10]、直肠癌^[11]、肝癌^[12]、肺癌和胰腺癌^[13]。本文综述 PITPNC1 可能调控肿瘤细胞铁死亡的相关因素, 为深入开展肿瘤领域 PITPNC1 的基础研究提供新线索。

1 PITP 蛋白家族成员概况及功能

PITP 家族成员普遍存在真核细胞中, 首次因其具有结合和转移磷酸肌醇的能力, 在细胞内膜系统间转运磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI) 或磷脂酰胆碱而被鉴定发现^[14]。人类 PITP 蛋白家族的成员包含 5 个成员, 分别是 PITP α 、PITP β 、PITPNC1、PITPNM1 和 PITPNM2。PITP 家族所有成员结构域位于 N 端, 所共有的特征是保持肌醇头基团的结合位点, 4 个氨基酸残基不是相邻的, 是独立的位于 2 个 B 链, 被认为是鉴别 PITP 蛋白的标志^[15]; 而且所有的 PITP 蛋白表达都是保守的^[16]。

PITP 蛋白的特点是通过脂质激酶将底物增强 PI 磷酸化, 将信号传递到特定的膜室或通过增强脂质激酶的活性来调节磷酸肌醇 (phosphoinositides, PPIs) 的合成, 调节基本的生物过程, 包括细胞信号转导、细胞分裂、膜运输和细胞骨架动力学^[17]。

2 PITP 蛋白家族成员的结构域差异及功能

PPIs 的水平 and 转化受到大量脂质激酶和磷酸酶以及磷脂酶 C 的严格控制^[18]。目前发现磷脂酶 C 主要裂解 PI (4, 5) P₂, 并补充其在内质网内合成 PI, 并且可以通过囊泡和非囊泡两种机制向不同细胞器完成 PPIs 转运。而 PI (4, 5) P₂ 的再合成使其磷酸化过程得以持续进行, 增强下游信号通路如: PI3Ks、PLC 途径等, 间接调控血小板的活化、巨噬细胞的增殖, 血糖、血脂的代谢水平等过程。由于 PITP 蛋白家族成员的结构域存在差异, 5 个 PITP 家族成员具有不同的生物学功能。PITP α 介导脊髓小脑神经退行性变、肠上皮细胞内脂肪堆积、肝脏脂肪变性以及低血糖; PITP α 与 PITP β 有 77% 的同源相似性, 是高尔基体到内质网的逆向运输由包膜蛋白复合物 I 必需的物质基础^[19]。

研究发现 PITPNM3 是细胞因子 CCL18 的功能性受体, 参与缺氧微环境条件下的肿瘤细胞侵袭转移, 包括肝癌^[20]、脑胶质瘤^[21]、乳腺癌^[22]。其主要作用机制通过增强细胞质 Ca²⁺ 浓度, 促进乳腺癌细胞的黏附、迁移侵袭能力; 基于纳米颗粒的选择性小分子抑制剂递送系统靶向 PITPNM3, 能明显抑制乳腺癌细胞的转移^[23]。Garner 等^[24]研究表明, PITP 蛋白家族具有复杂基因结构的基因, 其编码的蛋白质含有特定的结构域, 而且蛋白的结构域具有丰富的功能, 在肿瘤侵袭转移中起重要作用。

3 PITPNC1 功能分子结构及生物学功能

PITPNC1 基因位于人类基因组的 13 号染色体上 (20q13.2), 是由多个外显子及其相应的内含子

组成,包含着多个短的串联重复序列,其长度在9~10个碱基对之间变化,其全长为2 402个碱基对,编码包含467个氨基酸的蛋白质,分子量约为25.5 kDa。PITPNC1蛋白可分为两个结构域:N-末端结构域和C-末端结构域。N-末端结构域是PITPNC1的活性中心,包含了FOS拉链结构和磷脂结合结构。亲水头部由多个疏水氨基酸残基组成,而亲脂尾部则富含亲脂性氨基酸,如亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。这种特定的结构域具有使PITPNC1与磷脂相互作用的功能,从而调节磷脂的转运和代谢。C-末端结构域是PITPNC1的功能区域之一,包含了独特的结构域(官能区),由几个重要的氨基酸残基组成,这些结构参与了PITPNC1多个信号通路的调控,如细胞凋亡、细胞增殖和细胞迁移等^[25]。PITPNC1蛋白质还具有其他一些重要的结构特征,如 α 螺旋、 β 折叠和随机卷曲等。这些结构特征赋予了PITPNC1蛋白质具有稳定性和柔性,使其可以适应不同的细胞环境和信号输入。

研究^[26]表明,PITPNC1基因的启动子区域包含着多个转录因子结合位点,对PITPNC1基因的转录起着重要的调控作用,如SP1、AP-1和NF- κ B等,这些转录因子的结合能够促进PITPNC1基因的转录活性,进而增加PITPNC1蛋白的表达水平。PITPNC1基因启动子区域还存在着多个甲基化位点和组蛋白修饰位点,这些位点可能对PITPNC1的表达进行调控,并对PITPNC1发挥功能影响重大。PITPNC1主要定位于细胞内胞质中,但PITPNC1可以通过与细胞膜上的PI和其他脂类相互作用,一方面调节脂质的代谢和运输,进而维持细胞膜的完整性和功能;另一方面调控其在细胞内的转运和分布,参与信号通路传导的调节,进而影响细胞的生长、分化和死亡等生命活动。

4 PITPNC1与肿瘤侵袭转移

肿瘤侵袭转移是影响临床不良预后独立危险因素。发生侵袭转移的癌细胞的一个主要特征是它们能够通过分泌因子的释放影响肿瘤微环境中的各种细胞类型,然而目前其控制机制还不完全了解。Halberg等^[8]研究发现,PITPNC1在侵袭高转移潜能的黑色素瘤细胞、乳腺癌、结肠癌,PITPNC1定位细胞内高尔基体,与14-3-3异形蛋白复合体以及RA1B相互作用,不但促进了癌细胞分

泌促转移因子,而且介导下游分子MMP1、HTR1、FAM33、ADAM10和PdgFA促进血管生成。现已证实,许多研究细胞因子和生长因子有助于细胞间的细胞信号传导;其中癌细胞和各种肿瘤相关基质细胞产生的大量活性氧(ROS)起重要作用^[27]。因此,PITPNC1是抗肿瘤的潜在靶点。

4.1 PITPNC1与结肠癌

Ren等^[28]利用牛血清白蛋白(BSA)合成发射荧光的多功能的荧光银纳米团簇(AgNCs),检测不同类型的ROS,可以检测肿瘤细胞迁移能力、细胞黏附和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。Tan等^[11]研究发现,敲减结肠癌PITPNC1后,细胞ROS明显增多,增强了肿瘤细胞对放疗的敏感性,以上研究提示PITPNC1可能影响肿瘤微环境中的肿瘤免疫、细胞自噬和凋亡^[29]。但目前为止PITPNC1介导ROS在肿瘤侵袭转移中的作用机制还没有研究报道。

4.2 PITPNC1与胰腺癌

Entrialgo-Cadierno等^[13]利用KRASG12C突变靶向研究手段发现PITPNC1通过偶联KRAS和MYC,阻止肺癌细胞和胰腺癌细胞形成自噬,并激活MEK1/2和JNK1/2信号通路促进肿瘤生长转移,PITPNC1被鉴定为新的KRAS相关癌基因。目前尽管肿瘤细胞自噬的促瘤作用或抑瘤作用受到争议,自噬在肿瘤研究领域仍然备受关注^[30],如代谢重编程^[31]、炎症^[32]、脂质代谢^[33]、自噬依赖性铁死亡^[34]、坏死性凋亡和免疫治疗^[35]等方面。

4.3 PITPNC1与胃癌

Tan等^[10]研究发现,PITPNC1在胃癌组织中表达明显高于非癌组织,大网膜脂肪细胞PITPNC1表达介导了脂肪酸代谢重编程,脂肪细胞诱导的PITPNC1表达是通过AKT激活的,导致缺氧微环境胃癌细胞侵袭转移以及产生肿瘤细胞耐药性。既往研究^[36]发现AKT是癌细胞中脂肪细胞激活的主要信号分子之一。Seki等^[37]研究发现,PITPNC1敲除鼠(PITPNC1^{-/-})在急性冷环境暴露下,线粒体中表现出有缺陷的氧化和产热有关的异常代谢途径,促进棕色脂肪组织的产热生成,发现在寒冷条件下的各种类型小鼠实体肿瘤模型的肿瘤生长明显被抑制,其机制与棕色脂肪组织的产热生成有关。这些研究发现提示,寒冷环境及靶向PITPNC1可能是治疗肿瘤的新途径新策略。

4.4 PITPNC1与肝癌

PITPNC1是一种磷脂转运蛋白,其在肝癌组织中的表达情况也备受关注。张赛等^[12]研究发现,PITPNC1蛋白高表达与肝癌的肿瘤大小、血管浸润程度等指标呈正相关。进一步的过表达或敲低PITPNC1基因的功能研究结果表明,PITPNC1表达较高的肿瘤脂质积累增加。KEGG通路分析和GO富集分析发现,PITPNC1过表达涉及蛋白质翻译后修饰、PPAR信号通路、组氨酸代谢、胆固醇代谢、脂肪的消化吸收等。这些研究结果提示了PITPNC1在肝癌细胞脂质代谢中起的重要作用。PITPNC1基因串联重复序列的存在使得PITPNC1基因在不同个体之间存在着多态性,可能与该基因的功能调控以及个体对肝细胞癌易感性的差异相关。目前为止PITPNC1介导脂质代谢的分子机制尚不是很清楚,PITPNC1在其他实体肿瘤脂质代谢中的作用还有待开展研究予以证实。

5 PITPNC1的分子调控机制

Kuo等^[38]用还原表征亚硫酸氢盐测序和全基因组DNA甲基化综合分析方法,比较肥胖患者皮下脂肪组织发现,PITPNC1和SLITRK4是基因座转录反义RNA(HOTAIR)甲基化相关调控基因,并且PITPNC1和HOTAIR参与了脂质代谢。HOTAIR是一种促癌长链非编码RNA,在肿瘤发生发展已有广泛研究,如胃癌^[39]、乳腺癌^[40]、肺癌^[41]、结肠癌^[42]、肝癌^[43]。HOTAIR可以作为竞争性内源RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA),通过微小RNA(miRNAs, miRNA)相互作用及竞争性结合^[44],参与调控代谢重编程促进肿瘤生长转移^[45]。Xu等^[46]发现HOTAIR调控miR-330/618/126的表达,介导胃癌细胞中PI3K/AKT信号通路的活性;Yang等^[47]发现调节CD63、SNAP23、RAB35、VAMP3、SNAP23促进肿瘤外泌体。尽管目前还没有研究报道PITPNC1和HOTAIR是否参与肿瘤脂质代谢。越来越多的证据表明,HOTAIR作为关键ceRNA分子介导PITPNC1表达可能参与肿瘤脂质代谢。如Potolitsyna等^[48]发现,HOTAIR调节脂肪细胞骨架重组,从而影响成熟脂肪细胞脂质存储能力;Pang等^[49]发现,HOTAIR通过调控小鼠单核巨噬细胞

(Raw264.7) NF- κ B信号通路,介导促炎因子(IL-4和IL-10)分泌;Erdos等^[50]发现,HOTAIR表达特异性调控人脂源性干细胞(adipose stem cells, ASC);Guo^[51]等发现,HOTAIR介导miR-130b-3p/ROCK1信号轴,参与非酒精性脂肪性肝病脂质沉积;Chu^[52]等发现,miR-126抑制乳腺上皮细胞表达脂肪合成酶FSAN、ASLS1和INSII的水平。PITPNC1是miR-126靶基因已经得到证实^[53],体内外实验也表明,HOTAIR是miR-126靶基因,通过miR-126/CXCR4信号轴和下游通路促进胃癌的增殖和转移^[54],HOTAIR表达通过miR-126/EGFL7信号轴促进肾癌肿瘤新生血管生成^[55]。因此,靶向PITPNC1和HOTAIR介导的肿瘤细胞脂质代谢,改变肿瘤细胞中miR-126异常表达可能是重要的环节。

6 PITPNC1表达与铁死亡

铁死亡是新发现的程序性细胞死亡,其超微结构特征性表现为线粒体嵴消失、体积减小、膜密度增加。其主要过程如下:(1)脂氧合酶和ROS氧化细胞膜脂肪酸(PL-PUFA);(2)铁离子的催化作用下,羟基自由基与不饱和脂肪酸促进脂质过氧化物(PL-PUFA-OOH)转化为有毒的脂质;(3)细胞膜破裂而发生细胞死亡。在此过程中,脂质氧化代谢失调导致过氧化脂质积累,并消耗细胞内大量谷胱甘肽(glutathione, GSH),产生更多的过氧化脂质诱导铁死亡^[3]。而且可被谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、铁死亡抑制蛋白1(FSP1)、二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)和Fas相关因子1(FAF1)。目前已有研究^[56]证实,铁死亡除受脂质代谢调节,还受到非编码RNA(miRNA和长链非编码核糖核酸(long non-coding RNAs, lncRNA))的分子调节。Cao等^[57]发现,HOTAIR参与调控铁死亡,HOTAIR敲低通过调节miR-106b-5p/ACSL4逆转H₂O₂诱导的HTR-8/SVneo细胞铁死亡。HOTAIR还参与铁死亡调节的氧化应激和线粒体功能;进一步影响抑制铁死亡相关调节分子(ACSL4, GPX4, FTH1)表达。鉴于目前已知的PITPNC1和HOTAIR的研究背景,PITPNC1表达可能不但参与肿瘤脂质代谢,而且可能参与肿瘤铁死亡调控。

7 展望与小结

近年来,铁死亡作为一种新的细胞死亡方式引起了广泛关注,并且在肿瘤治疗领域中显示出潜在的应用价值^[58]。目前PITPNC1在肿瘤领域的研究方兴未艾,研究还有广阔的空间有待拓展。未来阐明PITPNC1和HOTAIR调节的脂质代谢和铁死亡分子机制,有望为抗肿瘤提供新靶点。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:张皓翔文献检索复习,文稿撰写;张赛选题设计,文稿修改,课题资助。

参考文献

- [1] Tang DL, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107-125. doi:10.1038/s41422-020-00441-1.
- [2] Jiang XJ, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4):266-282. doi:10.1038/s41580-020-00324-8.
- [3] Liang DG, Minikes AM, Jiang XJ. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12):2215-2227. doi:10.1016/j.molcel.2022.03.022.
- [4] Pope LE, Dixon SJ. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(12):1077-1087. doi:10.1016/j.tcb.2023.05.003.
- [5] Tan SLW, Israeli E, Ericksen RE, et al. The altered lipidome of hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3):445-456. doi:10.1016/j.semcancer.2022.02.004.
- [6] Sun YH, Xue ZX, Huang T, et al. Lipid metabolism in ferroptosis and ferroptosis-based cancer therapy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:941618. doi:10.3389/fonc.2022.941618.
- [7] Ajoolabady A, Tang DL, Kroemer G, et al. Ferroptosis in hepatocellular carcinoma: mechanisms and targeted therapy[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(2):190-205. doi:10.1038/s41416-022-01998-x.
- [8] Halberg N, Sengelaub CA, Navrazhina K, et al. PITPNC1 recruits RAB1B to the Golgi network to drive malignant secretion[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(3):339-353. doi:10.1016/j.ccell.2016.02.013.
- [9] Harandi-Zadeh S, Boycott C, Beetch M, et al. Pterostilbene changes epigenetic marks at enhancer regions of oncogenes in breast cancer cells[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(8):1232. doi:10.3390/antiox10081232.
- [10] Tan YJ, Lin KL, Zhao Y, et al. Adipocytes fuel gastric cancer omental metastasis via PITPNC1-mediated fatty acid metabolic reprogramming[J]. *Theranostics*, 2018, 8(19):5452-5468. doi:10.7150/thno.28219.
- [11] Tan YJ, Shao RY, Li JY, et al. PITPNC1 fuels radioresistance of rectal cancer by inhibiting reactive oxygen species production[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(4):126. doi:10.21037/atm.2020.02.37.
- [12] 张赛,胡宽,朱占伟,等.磷脂酰肌醇转蛋白胞质1在肝细胞癌中表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(7):1061-1070. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.011.
- [13] Zhang S, Hu K, Zhu ZW, et al. Expression of phosphatidylinositol transfer protein cytoplasmic 1 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(7):1061-1070. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.07.011.
- [14] Entrialgo-Cadierno R, Cueto-Ureña C, Welch C, et al. The phospholipid transporter PITPNC1 links KRAS to MYC to prevent autophagy in lung and pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):86. doi:10.1186/s12943-023-01788-w.
- [15] Fullwood Y, dos Santos M, Hsuan JJ. Cloning and characterization of a novel human phosphatidylinositol transfer protein, rdgBbeta[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(44):31553-31558. doi:10.1074/jbc.274.44.31553.
- [16] Ashlin TG, Blunsom NJ, Cockcroft S. Courier service for phosphatidylinositol: PITPs deliver on demand[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021, 1866(9):158985. doi:10.1016/j.bbalip.2021.158985.
- [17] Cockcroft S. The diverse functions of phosphatidylinositol transfer proteins[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2012, 362:185-208. doi:10.1007/978-94-007-5025-8_9.
- [18] Nile AH, Tripathi A, Yuan PH, et al. PITPs as targets for selectively interfering with phosphoinositide signaling in cells[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(1):76-84. doi:10.1038/nchembio.1389.
- [19] Nile AH, Bankaitis VA, Grabon A. Mammalian diseases of phosphatidylinositol transfer proteins and their homologs[J]. *Clin Lipidol*, 2010, 5(6):867-897. doi:10.2217/clp.10.67.
- [20] Lin ZY, Li WB, Zhang HY, et al. CCL18/PITPNM3 enhances migration, invasion, and EMT through the NF- κ B signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3):3461-3468. doi:10.1007/s13277-015-4172-x.
- [21] Grochans S, Korbecki J, Simińska D, et al. CCL18 expression is higher in a glioblastoma multiforme tumor than in the peritumoral area and causes the migration of tumor cells sensitized by hypoxia[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15):8536. doi:10.3390/ijms23158536.
- [22] Chen JQ, Yao YD, Gong C, et al. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes breast cancer metastasis via PITPNM3[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(4):541-555. doi:10.1016/j.ccr.2011.02.006.

- [22] Liu ZH, Shi Y, Lv L, et al. Small molecular inhibitors reverse cancer metastasis by blockading oncogenic PTPN3[J]. *Adv Sci*, 2022, 9(35):e2204649. doi:10.1002/advs.202204649.
- [23] Waugh MG. The Great Escape: how phosphatidylinositol 4-kinases and PI4P promote vesicle exit from the Golgi (and drive cancer)[J]. *Biochem J*, 2019, 476(16):2321–2346. doi:10.1042/BCJ20180622.
- [24] Garner K, Li M, Ugwuanya N, et al. The phosphatidylinositol transfer protein RdgB β binds 14-3-3 via its unstructured C-terminus, whereas its lipid-binding domain interacts with the integral membrane protein ATRAP (angiotensin II type I receptor-associated protein) [J]. *Biochem J*, 2011, 439(1): 97–111. doi:10.1042/BJ20110649.
- [25] Garner K, Hunt AN, Koster G, et al. Phosphatidylinositol transfer protein, cytoplasmic I (PITPNC1) binds and transfers phosphatidic acid[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(38):32263–32276. doi:10.1074/jbc.M112.375840.
- [26] Liao ZH, Chua D, Tan NS. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):65. doi:10.1186/s12943-019-0961-y.
- [27] Chen X, Wang TG, Le WJ, et al. Smart sorting of tumor phenotype with versatile fluorescent Ag nanoclusters by sensing specific reactive oxygen species[J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3430–3450. doi:10.7150/thno.38422.
- [28] Ren YQ, Wang RZ, Weng SY, et al. Multifaceted role of redox pattern in the tumor immune microenvironment regarding autophagy and apoptosis[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 130. doi:10.1186/s12943-023-01831-w.
- [29] Debnath J, Gammoh N, Ryan KM. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8): 560–575. doi:10.1038/s41580-023-00585-z.
- [30] Ferro F, Servais S, Besson P, et al. Autophagy and mitophagy in cancer metabolic remodelling[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98: 129–138. doi:10.1016/j.semedb.2019.05.029.
- [31] Chung C, Seo W, Silwal P, et al. Crosstalks between inflammasome and autophagy in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):100. doi:10.1186/s13045-020-00936-9.
- [32] Chakravarti B, Akhtar Siddiqui J, Anthony Sinha R, et al. Targeting autophagy and lipid metabolism in cancer stem cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 212:115550. doi:10.1016/j.bcp.2023.115550.
- [33] Chen FQ, Cai XT, Kang R, et al. Autophagy-dependent ferroptosis in cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 39(1/2/3): 79–101. doi:10.1089/ars.2022.0202.
- [34] Gao WT, Wang XY, Zhou Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 196. doi:10.1038/s41392-022-01046-3.
- [35] Xiang F, Wu K, Liu YL, et al. Omental adipocytes enhance the invasiveness of gastric cancer cells by oleic acid-induced activation of the PI3K-Akt signaling pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 84:14–21. doi:10.1016/j.biocel.2016.12.002.
- [36] Tang GQ, Ma CX, Li LK, et al. PITPNC1 promotes the thermogenesis of brown adipose tissue under acute cold exposure[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(11): 2287–2300. doi:10.1007/s11427-022-2157-y.
- [37] Seki T, Yang YL, Sun XT, et al. Brown-fat-mediated tumour suppression by cold-altered global metabolism[J]. *Nature*, 2022, 608(7922):421–428. doi:10.1038/s41586-022-05030-3.
- [38] Kuo FC, Huang YC, Yen MR, et al. Aberrant overexpression of HOTAIR inhibits abdominal adipogenesis through remodelling of genome-wide DNA methylation and transcription[J]. *Mol Metab*, 2022, 60:101473. doi:10.1016/j.molmet.2022.101473.
- [39] Pan C, Feng YH, Zhou J, et al. lncRNA HOTAIR knockdown suppresses gastric cancer cell biological activities[J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9(1):123–134. doi:10.1002/fsn3.1970.
- [40] Abba MC, Fabre ML, Lee J, et al. HOTAIR modulated pathways in early-stage breast cancer progression[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 783211. doi:10.3389/fonc.2021.783211.
- [41] Ren MM, Xu S, Wei YB, et al. Roles of HOTAIR in lung cancer susceptibility and prognosis[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(7):e1299. doi:10.1002/mgg3.1299.
- [42] Huang Y, Wang L, Liu D. HOTAIR regulates colorectal cancer stem cell properties and promotes tumorigenicity by sponging miR-211-5p and modulating FLT-1[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(19): 1999–2009. doi:10.1080/15384101.2021.1962636.
- [43] El-Shendidi A, Ghazala R, Hassouna E. Circulating HOTAIR potentially predicts hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver and prefigures the tumor stage[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2022, 8(2): 139–146. doi:10.5114/ceh.2022.116820.
- [44] Cantile M, Di Bonito M, Tracey De Bellis M, et al. Functional interaction among lncRNA HOTAIR and microRNAs in cancer and other human diseases[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(3): 570. doi:10.3390/cancers13030570.
- [45] Raju GSR, Pavitra E, Bandaru SS, et al. HOTAIR: a potential metastatic, drug-resistant and prognostic regulator of breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 65. doi:10.1186/s12943-023-01765-3.
- [46] Xu HW, Chen YR, Ouyang SS, et al. HOTAIR plays an oncogenic role in gastric cancer through microRNA and SNP[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(3):465–471. doi:10.4149/neo_2021_210127N138.
- [47] Yang L, Peng XQ, Li Y, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes exosome secretion by regulating RAB35 and SNAP23 in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 78. doi:

- 10.1186/s12943-019-0990-6.
- [48] Potolitsyna E, Hazell Pickering S, Germier T, et al. Long non-coding RNA HOTAIR regulates cytoskeleton remodeling and lipid storage capacity during adipogenesis[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 10157. doi:10.1038/s41598-022-14296-6.
- [49] Pang JL, Wang JW, Hu PY, et al. HOTAIR alleviates ox-LDL-induced inflammatory response in Raw264.7 cells via inhibiting NF- κ B pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(20): 6991-6998. doi:10.26355/eurrev_201810_16170.
- [50] Erdos E, Divoux A, Sandor K, et al. Unique role for lncRNA HOTAIR in defining depot-specific gene expression patterns in human adipose-derived stem cells[J]. Genes Dev, 2022, 36(9/10): 566-581. doi:10.1101/gad.349393.122.
- [51] Guo B, Cheng YZ, Yao L, et al. LncRNA HOTAIR regulates the lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease via miR-130b-3p/ROCK1 axis[J]. Cell Signal, 2022, 90: 110190. doi:10.1016/j.cellsig.2021.110190.
- [52] Chu MQ, Zhao Y, Feng YN, et al. MicroRNA-126 participates in lipid metabolism in mammary epithelial cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 454:77-86. doi:10.1016/j.mce.2017.05.039.
- [53] Png KJ, Halberg N, Yoshida M, et al. A microRNA regulon that mediates endothelial recruitment and metastasis by cancer cells[J]. Nature, 2011, 481(7380):190-194. doi:10.1038/nature10661.
- [54] Xiao J, Lai H, Wei SH, et al. LncRNA HOTAIR promotes gastric cancer proliferation and metastasis via targeting miR-126 to active CXCR4 and RhoA signaling pathway[J]. Cancer Med, 2019, 8(15): 6768-6779. doi:10.1002/cam4.1302.
- [55] Guo YP, Wang ZF, Li N, et al. Suppression of lncRNA HOTAIR alleviates RCC angiogenesis through regulating miR-126/EGFL7 axis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 320(5):C880-C891. doi:10.1152/ajpcell.00459.2019.
- [56] Zuo YB, Zhang YF, Zhang R, et al. Ferroptosis in cancer progression: role of noncoding RNAs[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(5): 1829-1843. doi:10.7150/ijbs.66917.
- [57] Cao MK, Jin WL, Li Y, et al. Reversal of H₂O₂-induced cell death by knockdown of HOTAIR in HTR-8/SVneo cells by mediation of miR-106b-5p/ACSL4 axis[J]. Funct Integr Genomics, 2023, 23(2): 161. doi:10.1007/s10142-023-01070-8.
- [58] Luo MH, Yan JJ, Hu XY, et al. Targeting lipid metabolism for ferroptotic cancer therapy[J]. Apoptosis, 2023, 28(1/2):81-107. doi:10.1007/s10495-022-01795-0.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:张皓翔,张赛.PITPNC1调控肿瘤细胞脂质代谢与铁死亡的研究进展[J].中国普通外科杂志,2024,33(1):131-137. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.015

Cite this article as: Zhang HX, Zhang S. Research progress of PITPNC1 in regulating Lipid metabolism and ferroptosis in cancer cells[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(1): 131-137. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.015

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用,为了维护本刊的声誉和广大读者的利益,本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1.一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表述可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2.作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3.编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4.一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部