



胃癌铜死亡特征分子亚型的临床特征及分子景观

种微^{1,2}, 任慧成³, 陈浩⁴, 徐康^{1,2}, 朱星宇^{1,2}, 刘源², 桑耀东^{1,2}, 李涵⁵, 刘瑾⁶, 叶春水², 商亮^{1,2}, 靖昌庆^{1,2}, 李乐平^{1,2}

1 山东第一医科大学附属省立医院, 山东省立医院, 胃肠外科

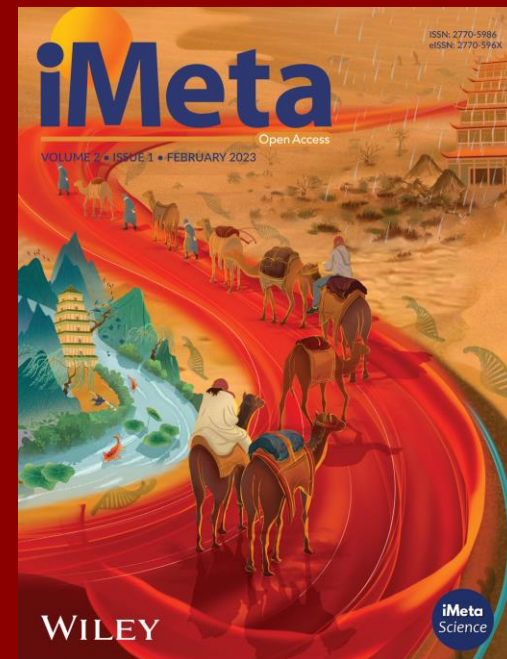
2 山东第一医科大学(山东省医学科学院), 医学科技创新中心

3 淄博市中心医院, 胃肠外科

4 山东大学齐鲁医院, 临床研究中心

5 山东第一医科大学第一附属医院

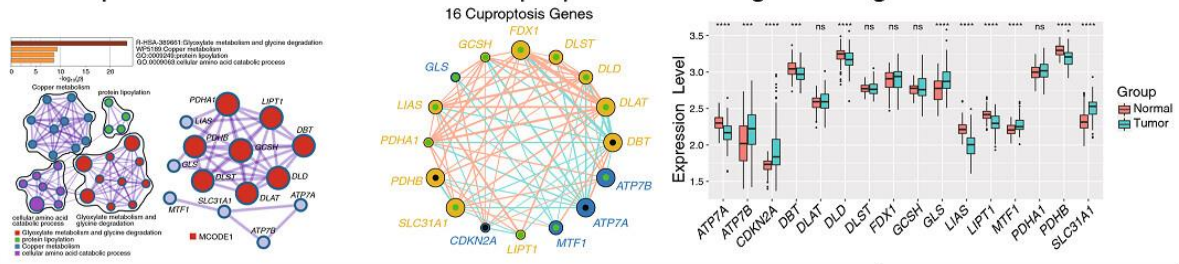
6 山东第一医科大学附属省立医院, 消化内科



Chong, Wei, Huicheng Ren, Hao Chen, Kang Xu, Xingyu Zhu, Yuan Liu, Yaodong Sang, et al. 2024. "Clinical Features and Molecular Landscape of Cuproptosis Signature Related Molecular Subtype in Gastric Cancer." *iMeta* 3: e190. <https://doi.org/10.1002/imt2.190>

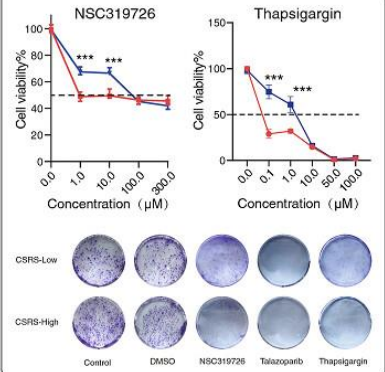
图文摘要

Comprehensive characteristics of cuproptosis-related genes in gastric cancer

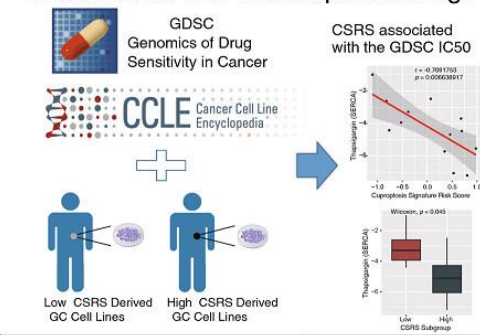


Clinical Features and Molecular Landscape of Cuproptosis Signature Related Molecular Subtype in Gastric Cancer

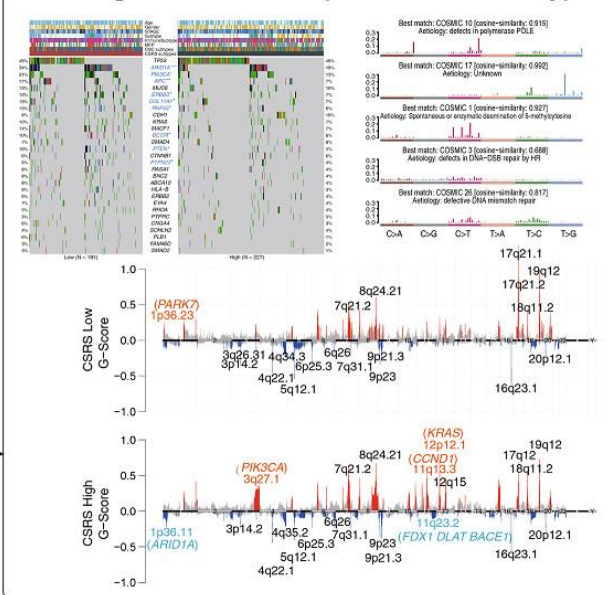
Verifying the differences through Western blot experiments and drug sensitivity experiments



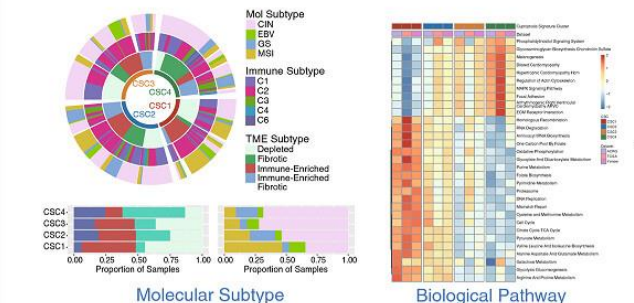
Correlation and effectiveness between CSRS score and antineoplastic drugs



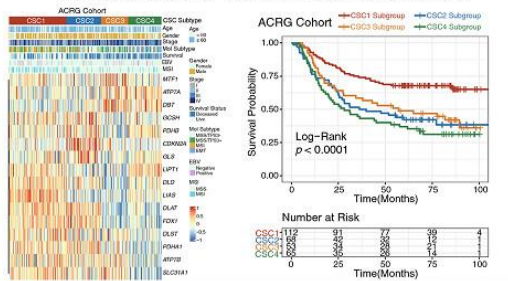
Tumor genomic landscapes in CSRS subtypes



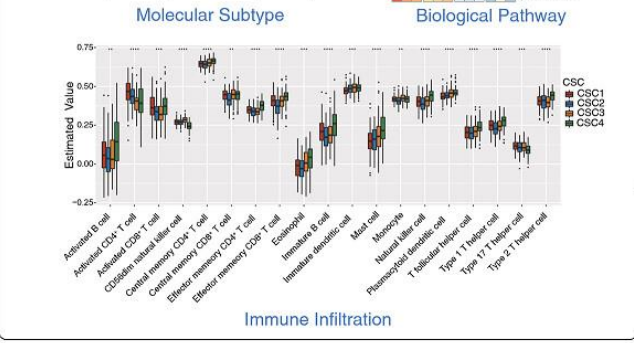
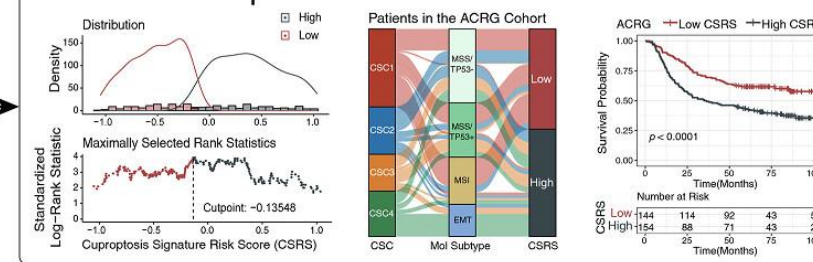
The cuproptosis signature clusters characterized by distinct molecular landscapes



Identification of cuproptosis signature clusters and its clinical features

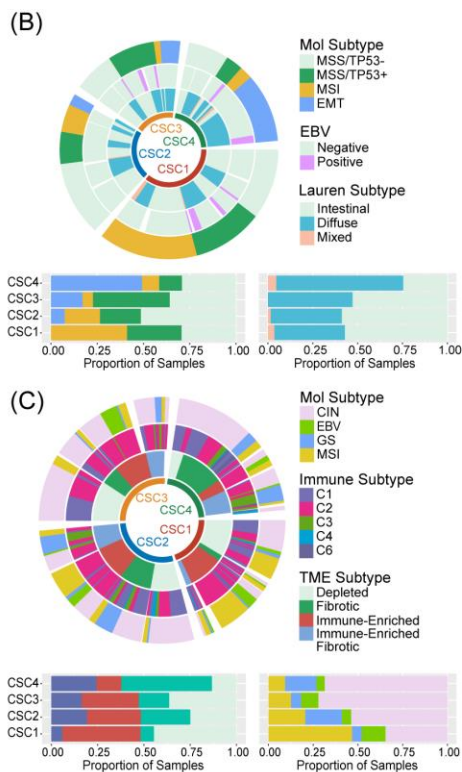
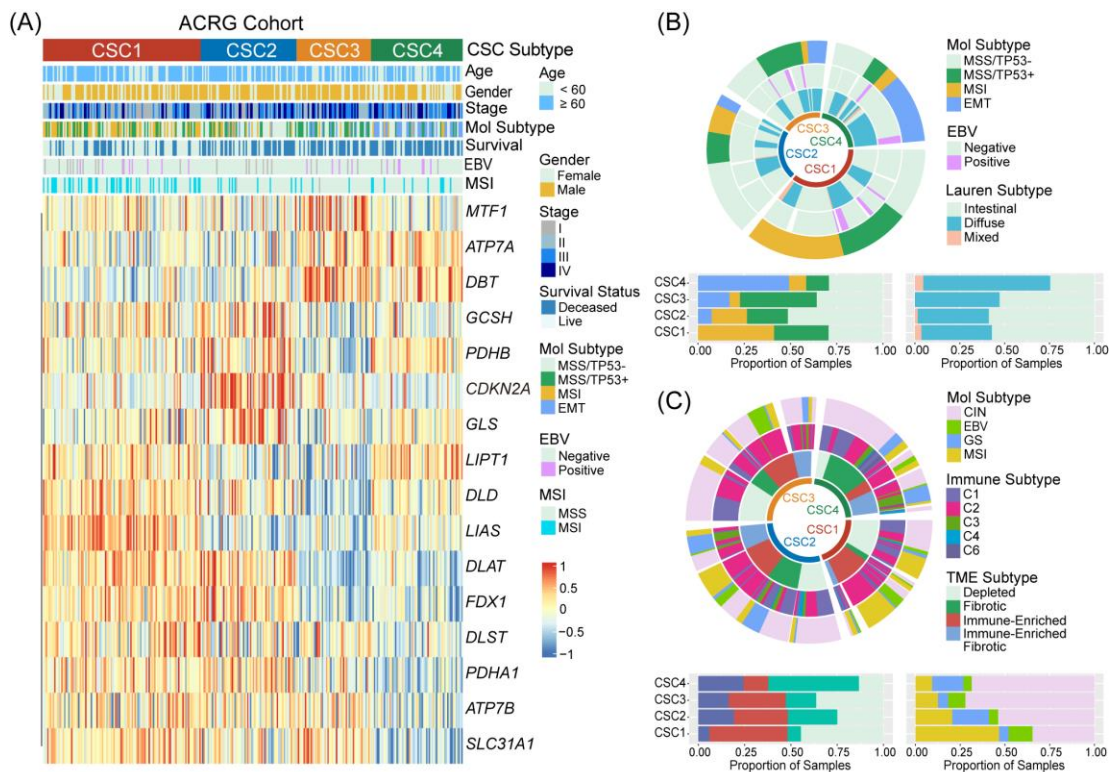


Construction of the cuproptosis signature risk score and exploration of its clinical relevance

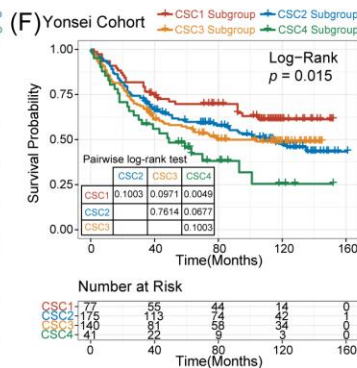
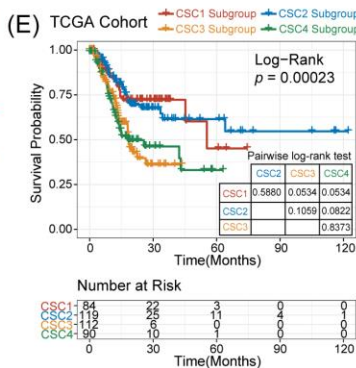
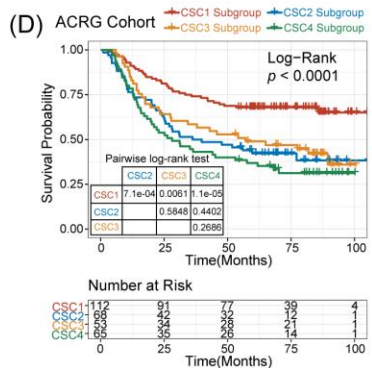




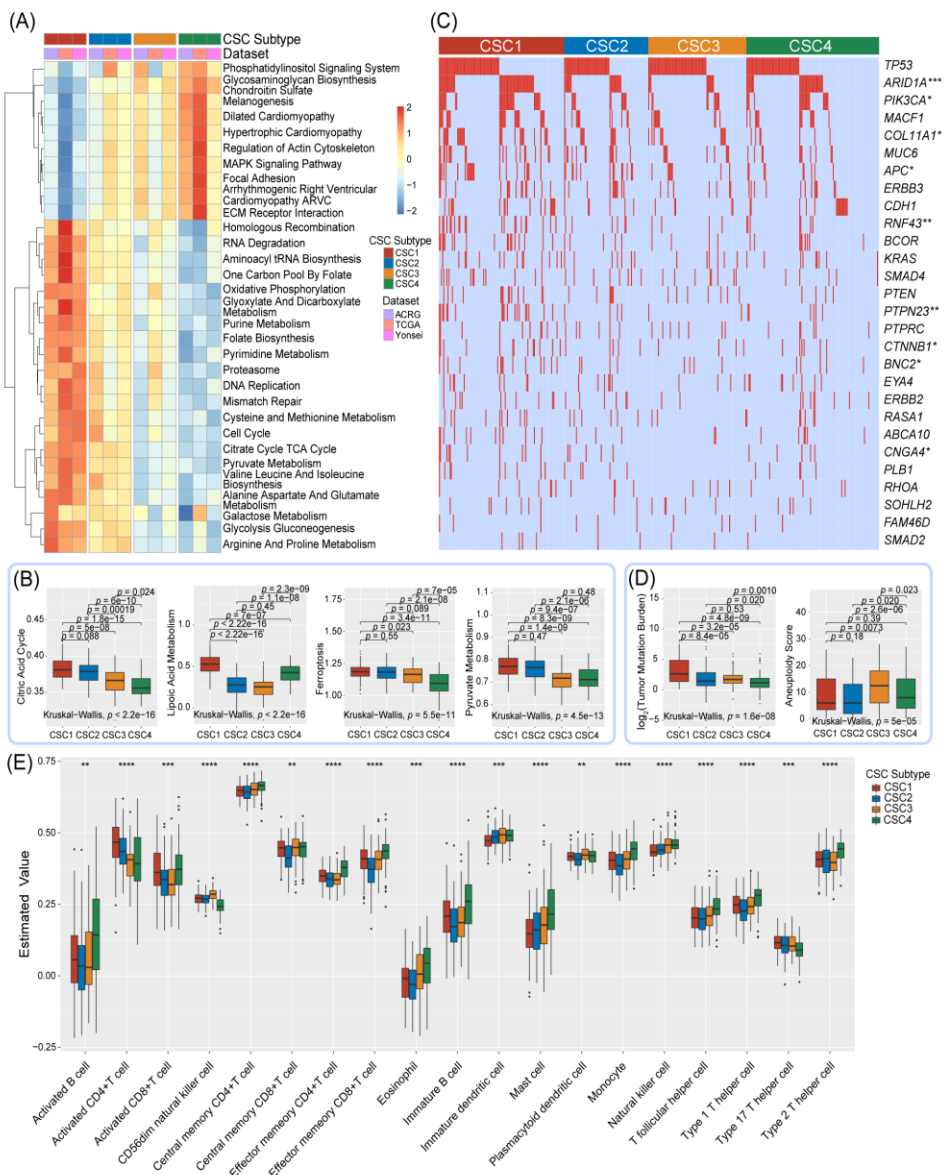
结果：4种铜死亡特征簇特定的临床特征和分子亚型特征



- 基于16个铜死亡相关基因转录组特征，通过无监督聚类分析识别了4个铜死亡特征亚型；
- 特定的临床特征和分子亚型特征表征4种不同的铜死亡亚型
- 微卫星不稳定（MSI）阳性肿瘤聚集在CSC1亚型，显示出更好的预后；
- CSC4亚型表现出更差的生存预后，并且与晚期肿瘤分期、间质表型、弥漫组织学亚型和纤维化肿瘤微环境（TME）亚型密切相关。



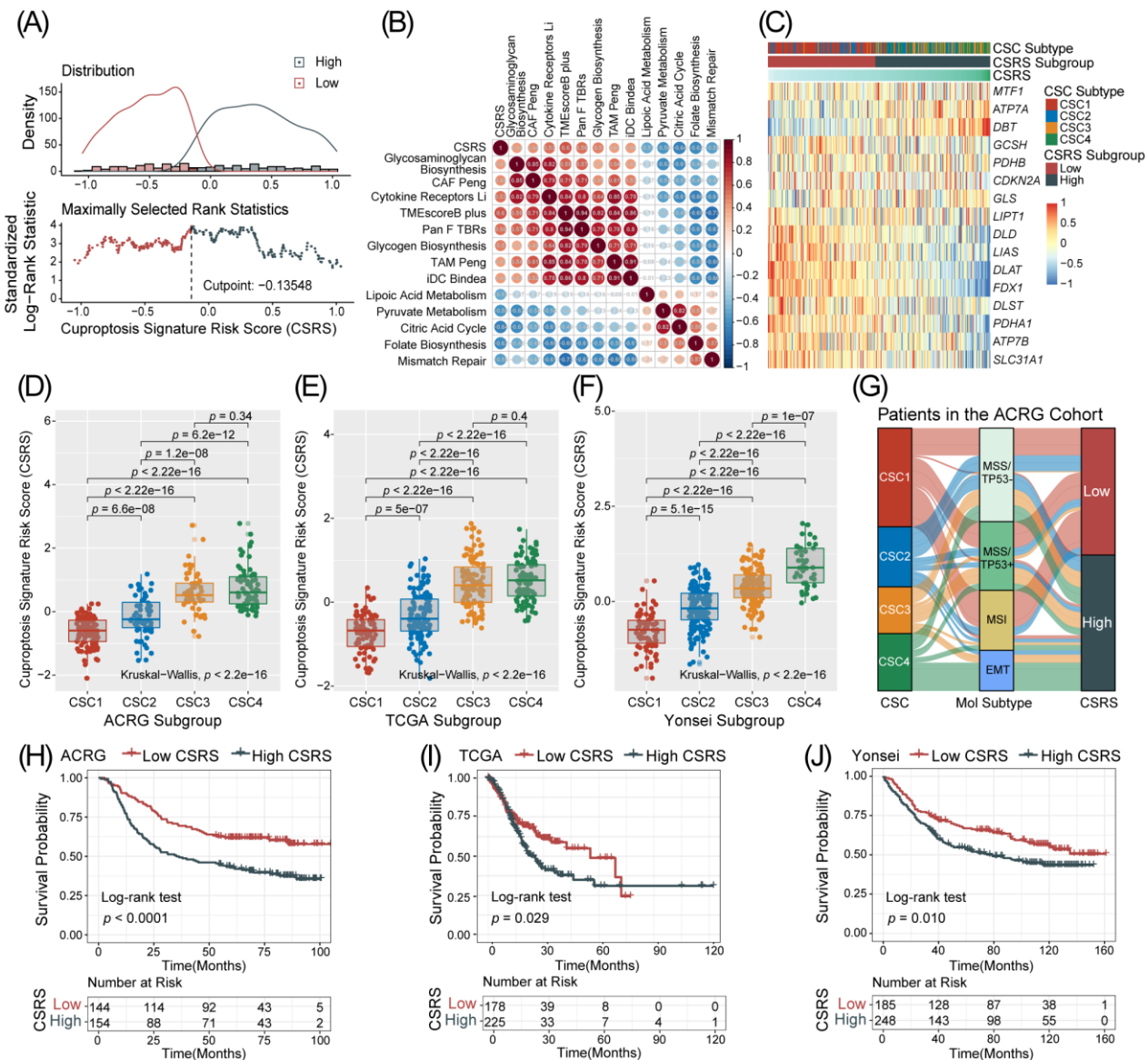
结果：4种铜死亡特征簇特定的功能信号富集、突变景观、免疫景观



- 功能信号富集：CSC1在物质合成、代谢和能量代谢相关的过程中表现出显著的富集；CSC4主要在与细胞粘附和基质通路相关的通路中表现出富集；
- 突变景观：CSC1的突变负荷最高，而CSC3的非整倍体评分较高。在CSC1亚型中，ARID1A、PIK3CA、COL11A1和APC的突变率高于TCGA队列中的其他亚型；
- 免疫景观：活化的CD4+/CD8+ T细胞主要在CSC1亚型中富集。然而，在CSC4亚型中，效应记忆CD4+/CD8+ T细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、1型辅助T细胞和2型辅助T细胞显著富集。



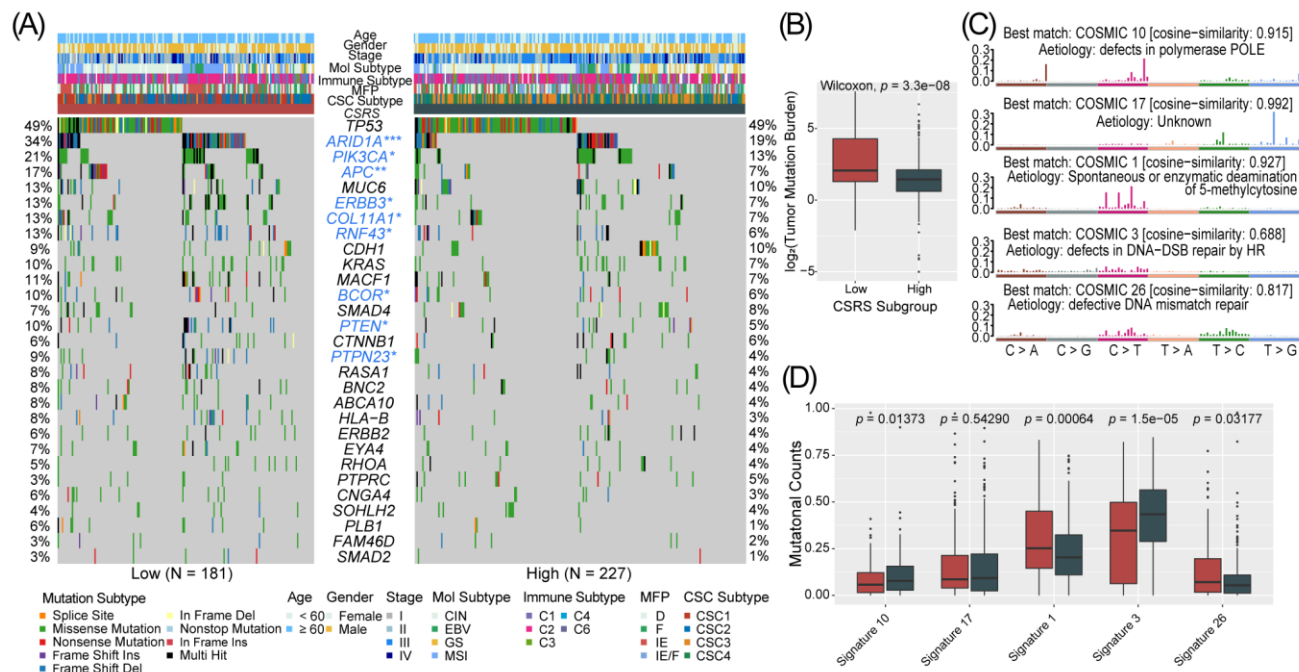
结果：构建铜死亡特征风险评分并探索其临床相关性



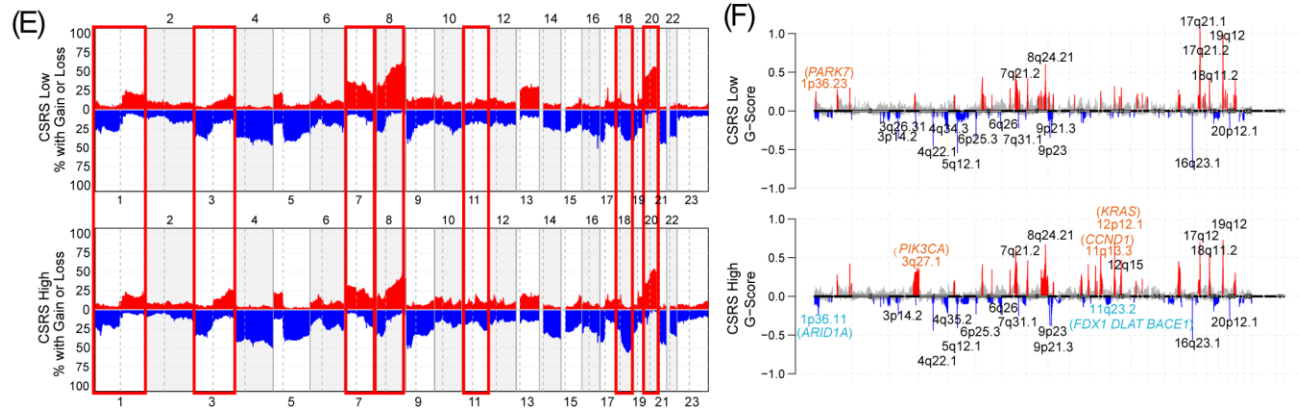
- 铜死亡特征风险评分与脂肪酸、丙酮酸代谢和柠檬酸循环呈明显负相关。相反，与癌症成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞、糖原和糖胺聚糖生物合成以及细胞因子受体相关的特征呈正相关。
- 在CSRS-High胃癌中，DBT、MTF1和ATP7A显著升高；在CSRS-Low胃癌中，ATP7B、SLC31A1、GCSH、LIAS、DLAT、FDX1、DLD和PDHA1明显增加。
- 铜死亡特征风险评分与CSC亚型之间的分布显示：CSC1和CSC2主要分布在CSRS-Low组，CSC3和CSC4主要分布在CSRS-High组。
- CSRS-High的患者表现出明显更差的预后。



结果：铜死亡风险评分 (CSRS) 亚组间的肿瘤基因组景观

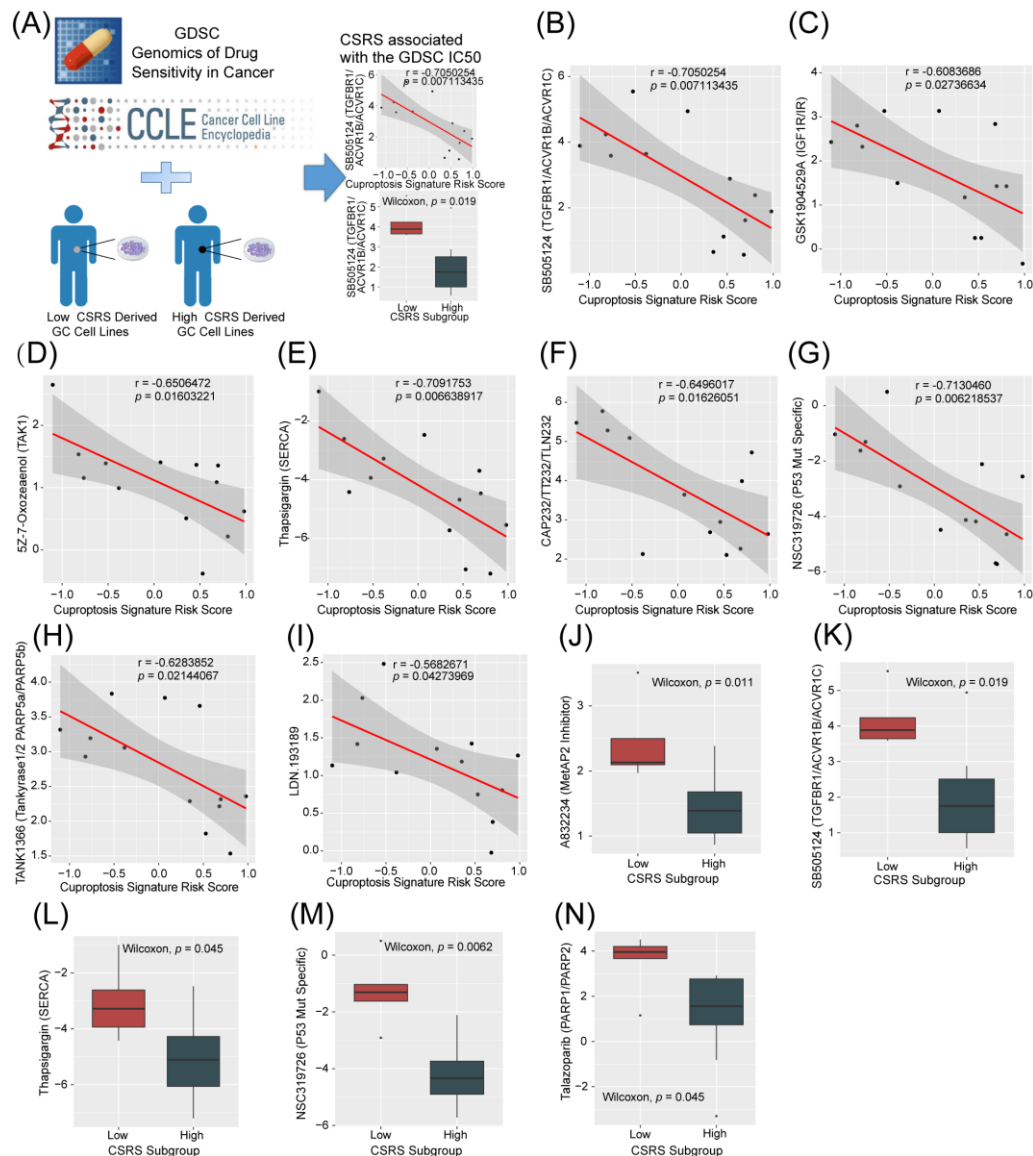


- 比较CSRS-High和CSRS-Low组肿瘤基因组景观;
- ARID1A、PIK3CA、APC、ERBB3、COL11A1、RNF43、BCOR、PTEN和PTPN23在CSRS-Low亚型中的突变率高于CSRS-High亚型;
- CSRS-Low组的肿瘤突变负荷较高;
- 从基因组数据中提取了五个突变特征: signature10、signature17、signature1、signature3、signature26;





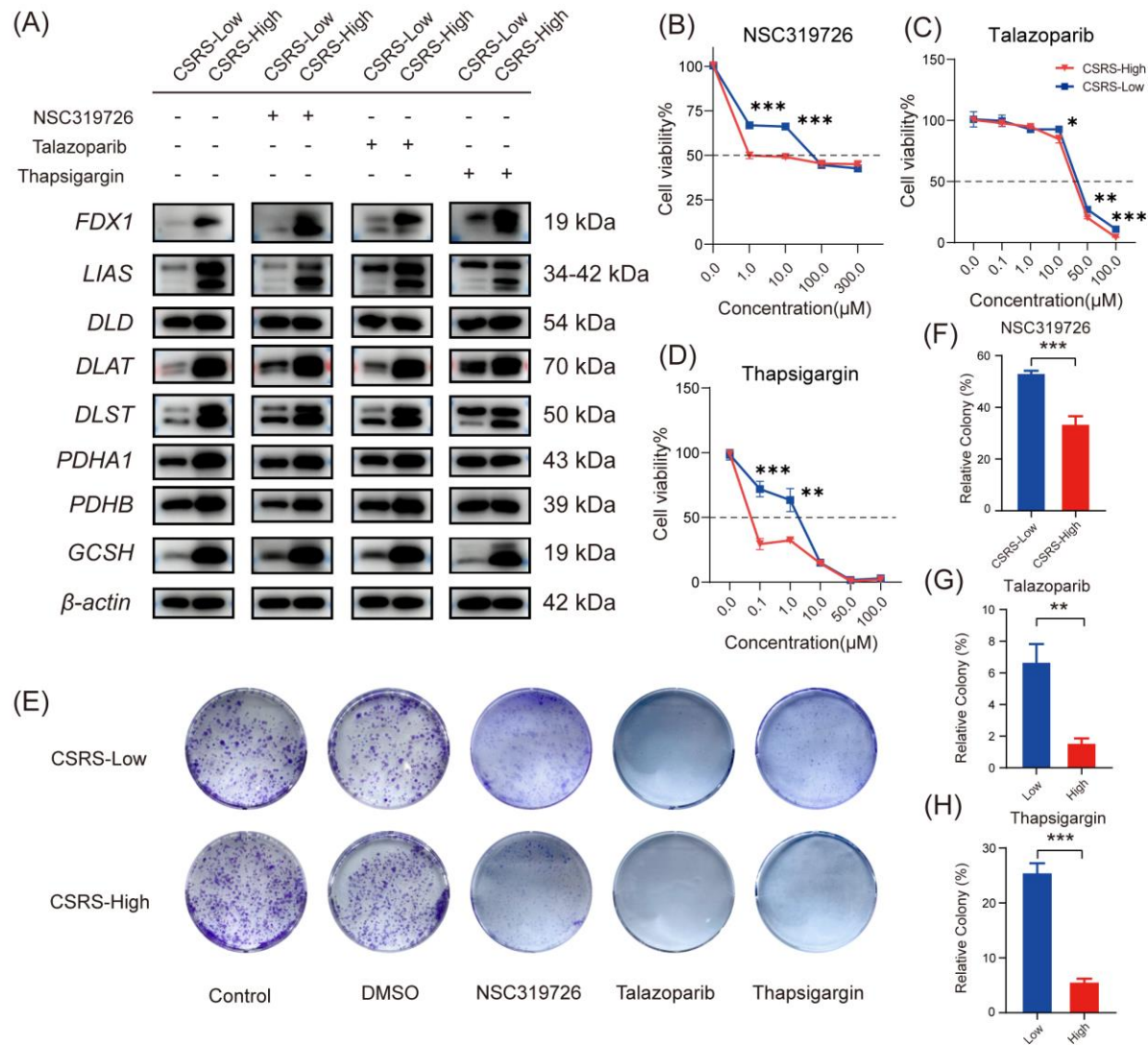
结果：分析筛选治疗高铜死亡特征风险评分的胃癌患者潜在的小分子药物



- 联合分析癌症细胞百科全书 (CCLE) 和癌症药物敏感性基因组学 (GDSC1) 数据库, 确定CSRS评分与胃癌细胞系抗肿瘤药物敏感性之间的关联;
- 筛选出潜在治疗CSRC-High胃癌患者的小分子药物, 如, SB505124、Talazoparib、Thapsigargin和NSC319726等;



结果：铜死亡特征风险评分高（HGC-27）和低（AGS）亚型胃癌细胞中铜死亡相关蛋白的表达及药物敏感性差异



- Western blot结果显示，在CSRS-High的胃癌细胞中，与铜死亡进程相关的蛋白表达显著增加（FDX1、LIAS、DLAT、DLST、GCSH、PDHB、PDHA1），而在CSRS-Low亚组中与铜蛋白进程相关的蛋白表达显著降低。
- 药物敏感性实验：NSC319726、talazoparib和thapsigargin在CSRS-High亚型的胃癌细胞中具有相对较低的IC50。

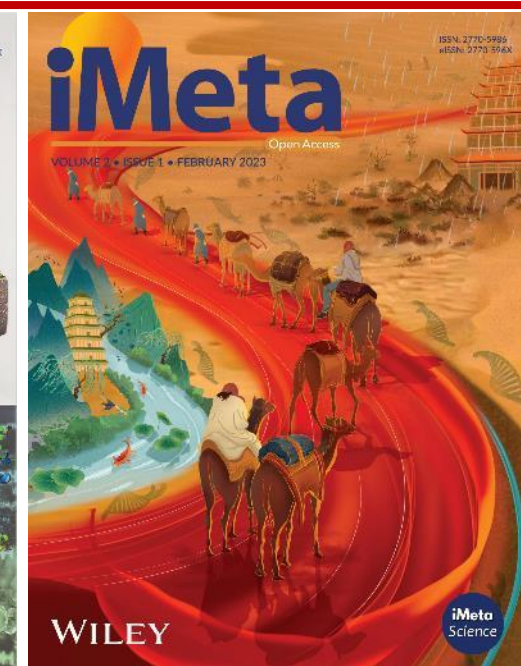
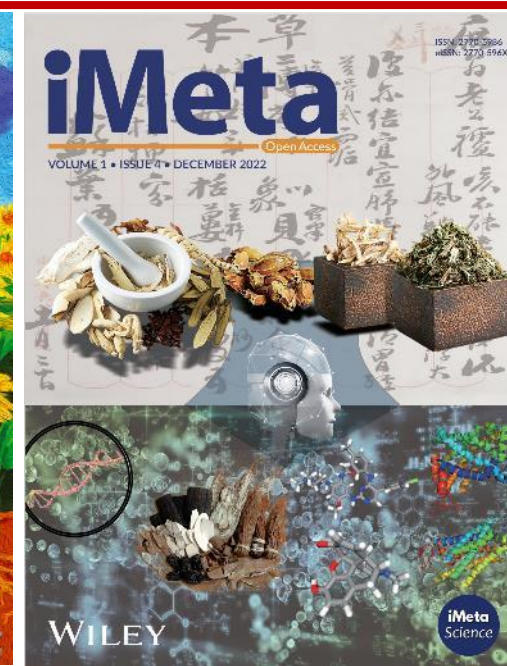
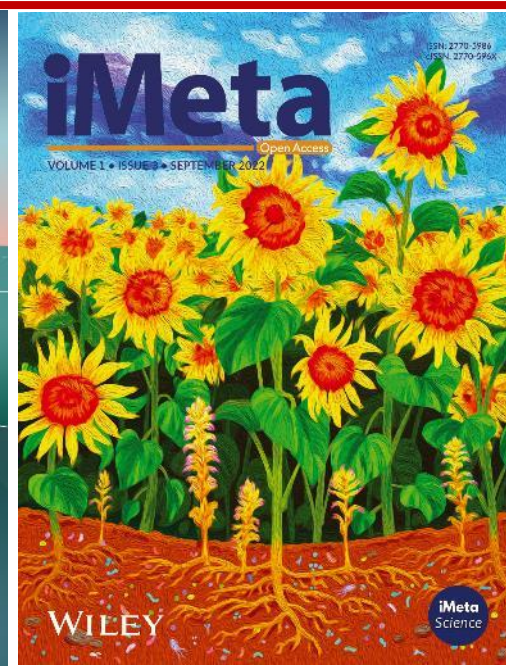


总结

- 确定了4种基于铜死亡特征的不同聚类，它们与不同的临床结果和生物途径相关联，并且分别与不同的肿瘤免疫背景高度一致。
- 根据铜死亡特征风险评分，高CSRS评分的胃癌患者生存期缩短，与肿瘤粘附状态和较低的肿瘤突变负荷相关。
- 在CSRS-High亚型中，DBT、MTF1或ATP7A显著升高，而在CSRS-Low亚型中，ATP7B、SLC31A1、GCSH、LIAS、DLAT、FDX1、DLD和PDHA1升高。
- 药物敏感性分析揭示了针对高CSRS评分胃癌的潜在治疗药物。

Chong, Wei, Huicheng Ren, Hao Chen, Kang Xu, Xingyu Zhu, Yuan Liu, Yaodong Sang, et al. 2024. "Clinical Features and Molecular Landscape of Cuproptosis Signature Related Molecular Subtype in Gastric Cancer."

iMeta 3: e190. <https://doi.org/10.1002/imt2.190>



“***iMeta***” is an open-access Wiley partner journal launched by iMeta Science Society consist of scientists in bioinformatics and metagenomics world-wide. iMeta aims to promote microbiome, and bioinformatics research by publishing research, methods/protocols, and reviews. The goal is to publish high-quality papers (top 10%, IF>20) targeting a broad audience. Unique features include video submission, reproducible analysis, figure polishing, bilingual, and promotion by social media with 500,000 followers. Since 2022 have been published 160 papers and cited > 2300 times. Index by [ESCI](#), [Google Scholar](#), [DOAJ](#) and [Scopus](#).



Society: <http://www.imeta.science>

Publisher: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>

Submission: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>



office@imeta.science



[Promotion Video](#)



[iMetaScience](#)



[iMetaScience](#)