



## 半胱氨酸双加氧酶1基因启动子甲基化在 肿瘤研究中的应用\*

周雨<sup>1)</sup> 余红波<sup>2)</sup> 操媛<sup>3)</sup> 王俊杰<sup>1)\*\*</sup>

<sup>1)</sup> 三峡大学附属仁和医院, 三峡大学妇科肿瘤研究所, 宜昌 443001;

<sup>2)</sup> 三峡大学附属仁和医院, 三峡大学微创医学研究中心, 宜昌 443002;

<sup>3)</sup> 三峡大学附属仁和医院, 三峡大学女性盆底疾病研究所, 宜昌 443002)

**摘要** 半胱氨酸双加氧酶1 (cysteine dioxygenase 1, *CDO1*) 是一种肿瘤抑制基因 (tumor suppressor gene, TSG), 参与细胞增殖、分化、凋亡及铁死亡等一系列生理过程。DNA 甲基化是人类肿瘤中表观遗传学修饰的主要方式之一, *CDO1* 是一种与恶性肿瘤高度相关的甲基化基因 (highly relevant methylation gene, HRMG), 在多种人类癌症中被其甲基化启动子所沉默, 甲基化的 *CDO1* 基因启动子是人类肿瘤中最常见的早期特异性诊断标志物之一。本文就 *CDO1* 生物学功能及其启动子 DNA 的甲基化在肿瘤中的作用及调控作一综述。

**关键词** *CDO1*, 肿瘤抑制基因, DNA 甲基化, 肿瘤  
**中图分类号** Q2, Q78

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0277

在人类原发性肿瘤中经常会发生表观遗传学的变化, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑以及非编码 RNA 对基因表达的调控, 这些表观遗传变化均可以被认为是肿瘤发生和进展的潜在标志物<sup>[1]</sup>。基因启动子 DNA 甲基化发生在 CpG 岛中个别肿瘤抑制基因启动子区域的胞嘧啶残基上, 甲基化的胞嘧啶与甲基 CpG 结合蛋白 2 (MeCP2) 结合, 由此产生的蛋白质/核苷酸进入到包含组蛋白修饰酶的蛋白质复合体中, 导致染色质结构发生动态变化, 从而促进癌变的进展<sup>[2]</sup>。在正常细胞中, CpG 岛通常不会甲基化, CpG 岛中导致转录失活和基因沉默的异常高甲基化可能是癌变的早期事件, 也是人类癌症中肿瘤抑制基因 (tumor suppressor gene, TSG) 功能丧失的常见机制。就像基因表达缺失和突变一样, 抑癌基因的 DNA 甲基化也是人类癌症中 TSG 表达异常的重要分子机制, 与肿瘤发病密切相关<sup>[3]</sup>。研究表明, 肿瘤细胞内 DNA 甲基化酶活性异常增高, 或通过调节其他基因影响 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferases, DNMTs) 的活性, 导致 TSG 的异常甲基化使细胞正常的生理调控失衡, 最终导致细胞恶变<sup>[4-6]</sup>。目前, 人们普遍认为, 在肿瘤发生

过程中, 表观遗传的改变会导致遗传学的变化。因此, 临床上可将 TSG 的甲基化, 作为肿瘤早期诊断和监测预后的表观遗传生物学标志物。

半胱氨酸双加氧酶 (cysteine dioxygenase, CDO) 是维持人体健康的重要酶类, 主要参与人体内过量半胱氨酸的生物降解, 半胱氨酸水平升高已被证明具有细胞毒性和神经毒性。CDO 可以催化半胱氨酸产生半胱氨酸亚磺酸 (cysteine sulfinic acid, CSA), 从而调节体内半胱氨酸积累, 这是哺乳动物组织中半胱氨酸分解代谢的第一个重要步骤。同时, CDO 还可以参与半胱氨酸向无机硫酸盐的转化, 在牛磺酸生物合成中起到关键作用<sup>[7]</sup>。*CDO* 基因跨度约为 15 kb, 包含 5 个外显子和 4 个内含子。它在肝、肾脏、肺和大脑中表达显著不同, 这意味着 *CDO* 基因在表达上存在组织特异性差异<sup>[8]</sup>。CDO 酶有两种类型, 胞浆型 (CDO1) 和

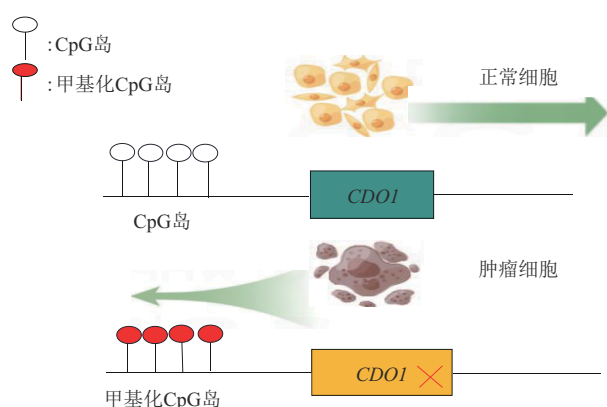
\* 国家自然科学基金 (81302269), 湖北省教育厅科学技术研究计划指导性项目 (B2021033) 和宜昌市科技创新基金 (A23-1-062) 资助。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 13972601939, E-mail: wangjunjie@ctgu.edu.cn

收稿日期: 2023-07-16, 接受日期: 2023-11-15

膜结合型 (CDO2)。人类 *CDO1* 基因位于5号染色体长臂23区2亚带 (5q23.2) 上, 研究表明, 该染色体区域的缺失或表观遗传沉默有助于肿瘤发生。*CDO1* 在肝脏和胎盘中高表达, 在心脏、大脑和胰腺中表达较弱<sup>[5]</sup>。*CDO1* 是一种TSG, 在人类癌症中受到表观遗传调控, 与正常组织相比, 肿瘤组织中 *CDO1* 的mRNA 和 (或) 蛋白质表达水平显著下调, 而 *CDO1* 基因的启动子DNA 甲基化通常随着人类癌症的进展而积累<sup>[6]</sup>。本文将简要介绍 *CDO1* 基因的生物学功能及机制, 重点关注 *CDO1* DNA 启动子的甲基化在肿瘤中的作用机制 (图1)。



**Fig. 1 The expression of *CDO1* was tightly controlled by its DNA promoter methylation**

**图1 *CDO1* 的表达受到其DNA启动子甲基化的严格控制**  
在肿瘤细胞中, *CDO1* 启动子上的异常高甲基化是一种常见事件, 这将导致 *CDO1* 基因的转录失活和沉默。*CDO1* 作为抑癌基因, 其表达降低可促进癌症的发生发展。本图由Figdraw软件绘制。

## 1 *CDO1* 的生物学功能及相关机制

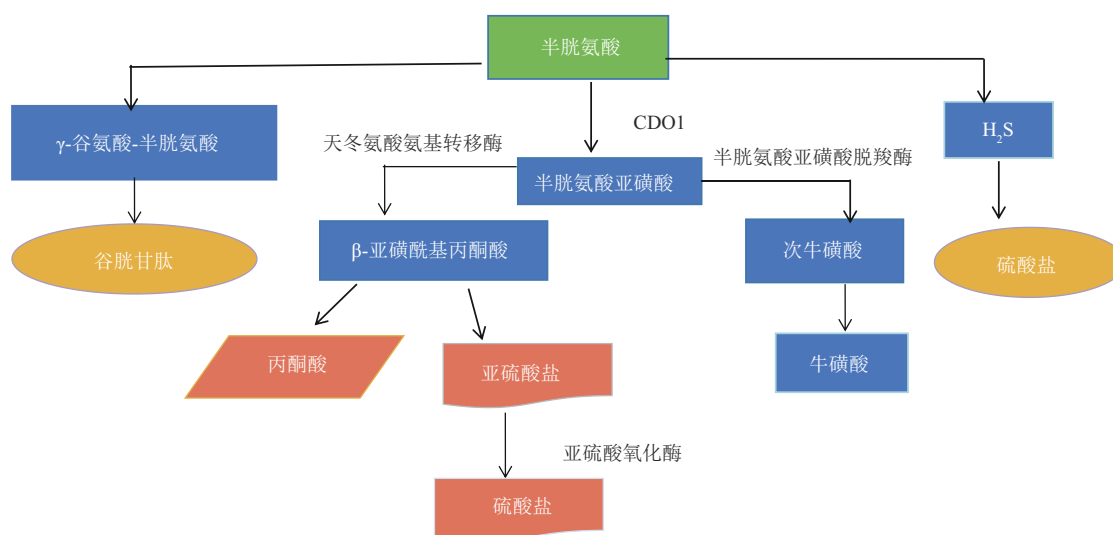
### 1.1 *CDO1* 的生物学功能

*CDO1* 是一种单核非血红素铁蛋白酶。一方面, 它主要调节半胱氨酸的稳态, 将半胱氨酸氧化为 CSA, CSA 通过两种途径进一步代谢。首先, CSA 通过半胱氨酸亚磺酸脱羧酶 (cysteine sulfinate decarboxylase, CSAD) 转化为次牛磺酸, 次牛磺酸最终被次牛磺酸脱氢酶氧化为牛磺酸<sup>[9]</sup>; 其次, CSA 还能被胞质天冬氨酸氨基转移酶 (cytosolic aspartate aminotransferase, GOT) 转氨后产生  $\beta$ -亚磺酰基丙酮酸, 后者自发解离产生丙酮酸和亚硫酸盐 ( $\text{SO}_3^{2-}$ ),  $\text{SO}_3^{2-}$  也会被亚硫酸氧化酶 (sulfite oxidase, SUOX) 氧化成硫酸盐 ( $\text{SO}_4^{2-}$ )<sup>[10]</sup>。另一方面, *CDO1* 还可通过促进半胱氨酸代谢减少谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和  $\text{H}_2\text{S}$  的合成<sup>[11]</sup> (图2)。

### 1.2 *CDO1* 的作用机制

#### 1.2.1 *CDO1* 与细胞增殖

*CDO1* 蛋白是一种非血红素结构的含铁金属酶, 通过促进半胱氨酸分解代谢降低细胞内的半胱氨酸水平。*CDO1* 的表达下调降低半胱氨酸的分解代谢从而增加细胞内的半胱氨酸水平。此外, *CDO1* 的异常失活或低表达可以减少胱氨酸的反应过程中  $\text{SO}_3^{2-}$  产生进而抑制半胱氨酸-亚硫酸盐 ( $\text{CYS-SO}_3^{2-}$ ) 合成。因为胱氨酸是细胞内半胱氨酸的来源, 所以减少形成  $\text{CYS-SO}_3^{2-}$  将增加游离胱氨酸的水平, 这间接增加细胞内半胱氨酸水平。细胞



**Fig. 2 *CDO1* catalyzes the metabolic pathway of cysteine**

**图2 *CDO1* 催化半胱氨酸的代谢途径**

内半胱氨酸参与蛋白质、辅酶A (CoA) 和铁-硫簇 (Fe-S) 的合成, 这对癌细胞增殖很重要<sup>[12]</sup>。此外, 细胞外的胱氨酸可以通过其转运蛋白和NADPH进入细胞, NADPH作为电子供体从胱氨酸中生产出半胱氨酸, 这需要消耗大量的NADPH。CDO1的异常失活或低表达将增加细胞内的半胱氨酸浓度, 这将减少从细胞外区域运输胱氨酸的需要, 导致NADPH的消耗减少和NADPH/NADP比率增加。众所周知, 增加NADPH/NADP比率将促进癌细胞增殖。因此, *CDO1* 沉默通过增加细胞内半胱氨酸和NADPH水平促进肿瘤发生, 提高癌症的恶性程度<sup>[13]</sup>。

### 1.2.2 CDO1与细胞凋亡

CDO1还可抑制半胱氨酸产生GSH来调节细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平, CDO1的异常失活或低表达可以通过诱导癌细胞的抗氧化能力来增强癌细胞适应氧化应激的能力<sup>[14]</sup>, 在ROS持续增加的情况下, 癌细胞通过发展增强的内源性解毒能力来适应这种刺激, 以减少氧化损伤和ROS诱导的细胞凋亡<sup>[15]</sup>。

### 1.2.3 CDO1与细胞铁死亡

铁死亡被认为是介导癌细胞凋亡的有效生理机制。癌细胞中, CDO1表达受到抑制时, GSH的合成增加, 进而增强脂质修复酶谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的活性并抑制癌

细胞的铁死亡<sup>[16-17]</sup>。因此, CDO1在癌细胞中过表达是治疗癌症的潜在方法, 可能通过GSH-GPX4信号通路致癌细胞铁死亡, 进而促进癌细胞凋亡<sup>[18]</sup>。研究证实, CDO1可作为铁死亡的相关标志物, 预测膀胱癌患者的生存<sup>[19]</sup>、骨肉瘤患者的预后<sup>[20]</sup>和肝癌患者的肝切除术后复发<sup>[21]</sup>等, 表明CDO1通过诱导铁死亡可以延缓肿瘤进展, 这个结论为癌症患者的个体化治疗提供了新的思路。

### 1.2.4 CDO1的其他生物学功能及作用机制

最新研究表明, CDO1具有其他潜在功能。CDO1沉默会导致H<sub>2</sub>S产生<sup>[22]</sup>, 过量H<sub>2</sub>S严重抑制细胞色素c氧化酶 (CcO), 导致线粒体的呼吸功能障碍<sup>[23]</sup>, 进而促进癌细胞中Warburg效应<sup>[24]</sup>。还有研究表明, CDO1可将半胱氨酸转化为CSA, 降低细胞内半胱氨酸浓度, 半胱氨酸生物学在CD44-xCT轴 (癌症干细胞标志物-半胱氨酸转运体) 下游的癌细胞化学敏感性中起着核心作用<sup>[25]</sup>, 因此CDO1可能是癌细胞耐药的一个标志。此外, CDO1蛋白还可以与过氧化物酶体增殖激活受体γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARγ) 结合, 调节关键的肿瘤转录因子CCAAT/增强子结合蛋白α (CCAAT/enhancer-binding protein α, C/EBPα)<sup>[26]</sup>, 抑制Wnt信号的转导<sup>[27]</sup>, 因此, *CDO1* 可以作为TSG发挥作用 (图3)。

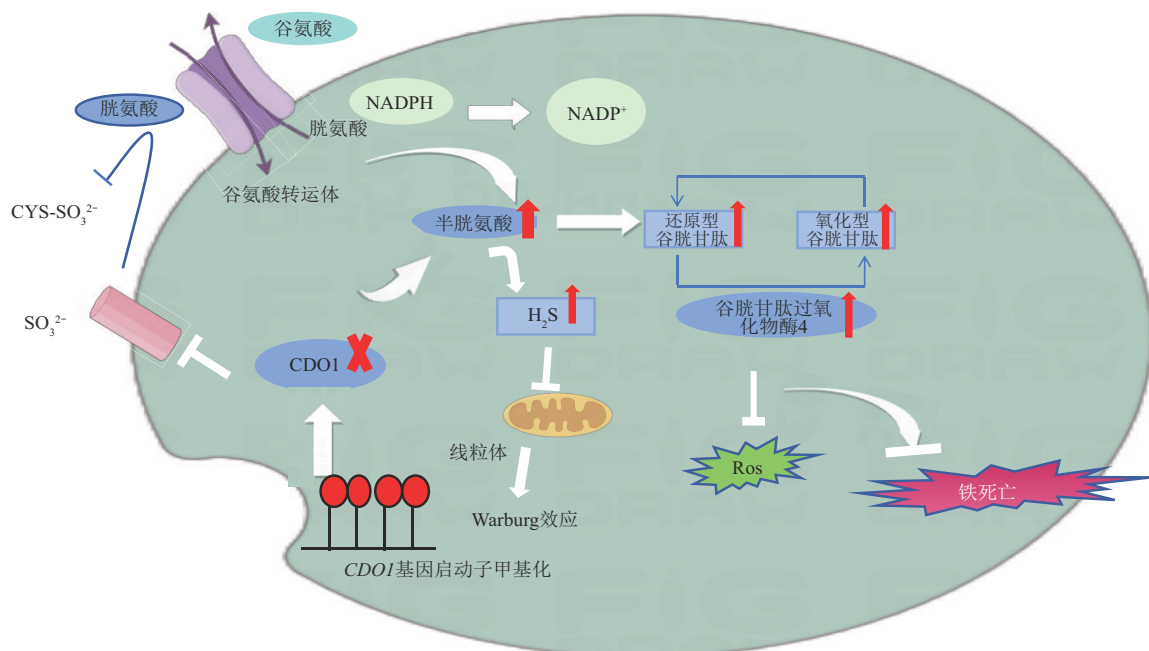


Fig. 3 The role and mechanism of CDO1 in tumor pathogenesis

图3 CDO1在肿瘤发生发展中的作用及相关机制

本图由Figdraw软件绘制。

## 2 *CDO1*基因启动子甲基化与肿瘤的关系

### 2.1 *CDO1*在肿瘤中的表达失调机制

表观遗传学调控启动子区域的异常高甲基化可能导致TSG的沉默和失活,从而促进肿瘤发生发展。在肿瘤的致癌过程中观察到,*CDO1*基因启动子的表观遗传变化可发生*CDO1*基因调控异常。*CDO1*在转录起始位点(transcription start sites, TSS)近端的启动子中有一个CpG岛,位于*CDO1*启动子区域的TSS上游430 bp<sup>[5]</sup>。研究显示,在乳腺癌、食管癌、肺癌、膀胱癌、胃癌和结直肠癌等多种肿瘤中*CDO1*基因启动子区均发生高频率甲基化<sup>[6]</sup>。用DNA去甲基化剂5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza-CdR)诱导癌细胞去甲基化以后,发现*CDO1*表达水平升高,表明*CDO1*的转录表达与其基因启动子甲基化密切相关,*CDO1*基因启动子甲基化与肿瘤进展的关系也日益受到研究者关注<sup>[5]</sup>。

### 2.2 *CDO1*启动子甲基化与结直肠癌

关于结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的研究中发现<sup>[5]</sup>,结直肠癌细胞系HCT116、HT29、DLD-1、SW480和RKO中*CDO1*的mRNA表达明显降低,基因启动子甲基化频率增高,提示结直肠癌中*CDO1*的表达下调可能与*CDO1*基因启动子高甲基化有关,同时,结直肠癌组织中*CDO1*基因启动子区高频率甲基化,而mRNA和蛋白质表达下调,用5-Aza-CdR可抑制DNMTs的活性,引起CpG位点去甲基化,证明*CDO1*基因启动子区甲基化在结直肠癌发生发展中起到了关键的作用。还有研究发现<sup>[28]</sup>,CRC中*CDO1*基因启动子的甲基化程度随腺瘤-癌序列进展而积累(正常黏膜<腺瘤<癌组织),类似结果见于胰腺导管内乳头状黏液性瘤<sup>[29]</sup>,同时还发现,伴有肝转移的CRC的*CDO1*基因启动子甲基化水平明显高于没有肝转移的CRC。以上结果说明,*CDO1*基因的启动子DNA甲基化通常随着人类肿瘤的进展而积累,它可能作为肿瘤的生物标志物,用于未来肿瘤的早期筛查和治疗。另外还有研究发现<sup>[30]</sup>,*CDO1*表达下调和*CDO1*基因启动子高甲基化的III期结肠癌术后化疗患者的预后良好,相反,具有*CDO1*高表达的CRC细胞系细胞增加线粒体膜电位,引起5-氟尿嘧啶(5-FU)抗性增加,证明*CDO1*对于结直肠癌细胞对5-FU抗性的重要性,以及*CDO1*基因启动子甲基化状态可作为结直肠癌对化疗药物的敏感性

预测的生物标志物,类似结果在胃癌也有报道<sup>[31]</sup>。

### 2.3 *CDO1*启动子甲基化与小肠癌

关于小肠癌(small bowel cancer, SBC)的研究中发现<sup>[32]</sup>,*CDO1*基因启动子高甲基化及其蛋白质表达下调参与SBC的发病过程,与邻近的小肠非癌性黏膜相比,SBC组织中的*CDO1*启动子甲基化程度明显较高( $P<0.0001$ )。在各种临床病理因素中,*CDO1*基因启动子甲基化与SBC肿瘤直径呈正相关( $r=0.31$ ),但*CDO1*基因启动子甲基化与SBC的病理分期和肿瘤位置(十二指肠、空肠或回肠)无显著相关性。该研究还观察到<sup>[32]</sup>,与CRC相比,SBC的预后明显较差( $P=0.007$ ),且*CDO1*基因启动子甲基化水平显著更高( $P<0.0001$ )。另外,*CDO1*基因启动子甲基化水平在小肠肿瘤类型中的恶性淋巴瘤、腺癌、平滑肌肉瘤和间质细胞瘤中依次降低。综上,SBC中*CDO1*基因表现出极强的肿瘤特异性高甲基化,它可能成为SBC的预后标志物。

### 2.4 *CDO1*启动子甲基化与胃癌

研究显示<sup>[5]</sup>,原发性胃癌(gastric carcinoma, GC)中*CDO1*基因启动子的甲基化频率为87%。有研究发现<sup>[33]</sup>,*CDO1*表达水平升高,胃癌细胞增殖和侵袭能力降低,胃癌中*CDO1*启动子DNA甲基化水平随着肿瘤病理分期程度的增加而升高,此研究还证明,*CDO1*基因的启动子DNA甲基化是判断原发性胃癌进展和特定分期预后的预警指标。也有研究显示,早期残胃癌(remnant gastric cancer, RGC)<sup>[34]</sup>以及异时性胃癌(metachronous gastric cancer, MGC)<sup>[35]</sup>出现*CDO1*启动子DNA高甲基化和*CDO1*表达下调,说明癌细胞中的*CDO1*启动子DNA的甲基化可能与致癌作用密切相关,它可预测肿瘤发生。还有研究发现<sup>[36]</sup>,在胃癌的腹腔液DNA细胞学检测中,*CDO1*基因启动子甲基化对肿瘤的病理深度(PT)、性别、腹膜播散、腹膜细胞学检测以及癌胚抗原(CEA)具有高度敏感性,说明*CDO1*基因启动子甲基化对检测GC临床腹膜微小残留病灶具有重大价值,可作为一种预后相关的DNA标记物。

### 2.5 *CDO1*启动子甲基化与食管癌

关于食管癌(esophageal cancer, EC)研究中发现,食道鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EA)的*CDO1*基因启动子甲基化频率分别为83%和100%<sup>[5-6]</sup>。对接受食管切除术

的169名ESCC患者<sup>[37]</sup>,通过定量TaqMan甲基化特异性聚合酶链反应(quantitative TaqMan methylation-specific PCR, Q-MSP)评估*CDO1*基因启动子甲基化显示,*CDO1*蛋白表达与ESCC中*CDO1*启动子甲基化状态呈相关趋势( $P=0.073$ ),*CDO1*启动子高甲基化与病理分型、淋巴渗透和临床分期有显著差异,且在术前化疗治疗后,*CDO1*在G2/3肿瘤组织中的启动子甲基化水平显著低于G1,表明*CDO1*基因启动子低甲基化可能代表肿瘤根除。另有研究提示<sup>[38]</sup>,巴雷特食管腺癌(Barrett esophagus cancer, BEA)的*CDO1*基因启动子甲基化发生时间比ESCC更早,甲基化水平显著更高。临床病理学分析表明,*CDO1*基因启动子的高度甲基化与晚期肿瘤特征(淋巴管浸润、肿瘤直径>7 cm和预后不良的表型)密切相关。*CDO1*基因启动子的甲基化可作为EC早期检测标志物,这将有利于改善EC。

## 2.6 *CDO1*启动子甲基化与胆道癌、胆囊癌

研究显示,胆道癌(biliary tract carcinoma, BTC)和胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)的*CDO1*启动子的甲基化频率分别为73%和72%<sup>[5]</sup>。一项关于原发性BTC的研究提示<sup>[39]</sup>,通过定量甲基化特异性聚合酶链反应(Q-MSP)评估108个原发性BTC肿瘤组织和101个相应的正常组织中*CDO1*基因启动子的DNA甲基化水平,肿瘤组织中*CDO1*基因启动子的甲基化值显著高于相应正常组织( $P<0.0001$ ),且*CDO1*基因启动子的甲基化严重抑制肿瘤组织中*CDO1*蛋白的表达,此外,研究还证实,*CDO1*低表达和*CDO1*启动子高甲基化的肝外胆管癌患者的总生存期(OS)比低甲基化的患者要差( $P=0.0018$ ),类似的结果在GBC的研究中也有报道<sup>[40]</sup>。同时也发现,*CDO1*基因启动子的甲基化与原发性GBC的侵袭性和转移性显著相关。另外,关于GBC的研究还发现<sup>[40]</sup>,*CDO1*基因启动子的高甲基化也见于黄色肉芽肿性胆囊炎,考虑可能是胆囊壁严重炎症积累导致异常的*CDO1*基因启动子甲基化。

## 2.7 *CDO1*启动子甲基化与胰腺癌

研究显示,胰腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)中*CDO1*基因的启动子甲基化频率为94%<sup>[5]</sup>,胰腺腺癌组织*CDO1*启动子的甲基化水平显著高于邻近的非癌和无瘤胰腺组织(分别为 $P<0.0001$ 和 $P=0.0008$ ),且组织学上外观正常的胰腺组织也发生*CDO1*启动子甲基化,提示

*CDO1*基因启动子甲基化可发生在检测到任何组织学、解剖学或形态学变化之前,这与结直肠癌的情况相似<sup>[41]</sup>。

## 2.8 *CDO1*启动子甲基化与肺癌

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的*CDO1*基因启动子甲基化频率为82%<sup>[5]</sup>。有研究分别通过传统的甲基化特异性PCR(cMSP)和甲基化珠后定量甲基化特异性PCR(MOB-qMSP)两种方法检查*CDO1*基因启动子甲基化,发现*CDO1*基因启动子DNA甲基化值分别在NSCLC患者为59.4%与71.0%,在正常肺组织为9.4%与0%,证明与正常肺组织相比,NSCLC组织中*CDO1*基因启动子高甲基化更常见,研究还表明NSCLC肿瘤组织中*CDO1*基因启动子的高甲基化频率与肿瘤病理分化程度负相关<sup>[42]</sup>。另一项研究发现<sup>[43]</sup>,肺癌患者血液中*CDO1*基因启动子甲基化的程度显著高于良性肺病患者和健康人群(分别为 $P<0.001$ 和 $P<0.05$ ),同时,*CDO1*基因启动子的甲基化程度在性别、淋巴结转移和肿瘤原发灶-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期的分层比较中存在显著性差异( $P<0.05$ )。该研究同时观察到*CDO1*诊断的总体准确性显著高于应用于临床的肿瘤标志物,对I期和II期患者的诊断敏感性最好(40.8%/47.1%)。此外,*CDO1*还能有效地提高多项联检中的诊断灵敏度。除血液外,*CDO1*基因启动子甲基化检测还可以通过痰液<sup>[44]</sup>、支气管灌洗液<sup>[45]</sup>、尿液<sup>[46]</sup>、血液联合尿液<sup>[47]</sup>等多种筛选方法,提高了肺癌诊断的特异性和灵敏度,因此,它可提供一种有效的非侵入性临床辅助诊断方法,用于肺癌与肺部良性疾病的鉴别。

## 2.9 *CDO1*启动子甲基化与子宫内膜癌

关于子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)的研究发现,EC中*CDO1*基因的启动子甲基化频率为98%<sup>[5]</sup>。一项关于使用子宫颈刮片来筛查子宫内膜癌的研究发现<sup>[48]</sup>,与单独*CDO1*基因启动子甲基化检测相比,*CDO1*联合基因*BHLHE22*和*CEL4*的启动子甲基化检测提高了诊断的敏感性及特异性,且3个基因中的任何两个基因组成的组合甲基化水平升高,阳性的风险升高了236.3倍,这些结果与诊断早期子宫内膜癌的检测类似,因此肿瘤不仅发生单个基因的DNA甲基化变化,而且多个甲基化基因之间都存在很强的关联。目前,临床多采用基因联合手段,如*CDO1*联合基因*CEL4*<sup>[49]</sup>、*CDO1*联合基因*ZNF454*<sup>[50]</sup>、*CDO1*联

合基因 *BHLHE22* 的 DNA 启动子甲基化状态<sup>[51]</sup>, 这种基因组合方式检测子宫内膜癌的敏感性和阴性预测值方面优于经阴道超声, 它可以减少 69%~73% 的侵入性手术。

### 2.10 *CDO1* 启动子甲基化与前列腺癌

关于前列腺癌 (prostatic carcinoma, PCa) 的研究中发现<sup>[52]</sup>, 与邻近正常组织和良性前列腺增生相比, *CDO1* 基因启动子在 PCa 组织中被高度甲基化 ( $P < 0.001$ ), *CDO1* 基因启动子高甲基化导致 *CDO1* 基因转录本下调并参与 PCa 的基因调控, 高 *CDO1* 启动子甲基化显示 PCa 复发风险显著更高 ( $P = 0.046$ )。研究还发现<sup>[52]</sup>, *CDO1* 启动子甲基化水平与国际泌尿病理学会 Gleason 分级组 ( $r = 0.231$ ,  $P < 0.001$ )、原发肿瘤的病理分级-类别 ( $P = 0.003$ ) 和增殖标志物 Ki-67 ( $r = 0.216$ ,  $P = 0.006$ ) 呈正相关, 以及 *CDO1* 启动子甲基化状态可作为预测 PCa 患者对多西紫杉醇敏感性的生物标志物。

### 2.11 *CDO1* 启动子甲基化与其他肿瘤

关于原发性乳腺癌 (breast cancer, BC) 的研究发现, BC 中 *CDO1* 基因的启动子甲基化频率为 72%<sup>[5]</sup>, 血清 *CDO1* 基因启动子甲基化有望成为 BC 早期诊断和管理的有价值的生物标志物<sup>[53]</sup>。一项研究发现<sup>[54]</sup>, 使用加权基因共表达网络分析

(WGCNA) 来分析乳腺癌预后相关的 17 个甲基化驱动基因, 并通过转录组和甲基化联合生存分析, 证实只有 *CDO1* 是乳腺癌预后的关键甲基化驱动基因。另一项研究发现<sup>[55]</sup>, 在乳腺癌组织中, *CDO1* 的 mRNA 表达水平与 CD8+ T 细胞和树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 的激活密切相关, *CDO1* 高表达代表乳腺癌患者具有更强的免疫适应性以及更好的预后。相反, *CDO1* 基因启动子甲基化水平越高, 患者的预后越差, 因此 *CDO1* 启动子区高甲基化及其 mRNA 表达沉默参与了乳腺癌的发病进程, *CDO1* 启动子甲基化可成为判断乳腺癌进展和监测预后的分子指标<sup>[56]</sup>。

透明细胞肾细胞癌 (clear-cell renal cell cancer, ccRCC) 中 *CDO1* 基因的甲基化频率为 38%<sup>[57]</sup>, 通过 TCGA 系列的 Kaplan-Meier 曲线显示, 与没有 *CDO1* 基因启动子甲基化的患者相比, 有 *CDO1* 启动子甲基化的患者 5 年生存率明显较低 (Wilcoxon  $P < 0.001$ )。此项研究还表明, *CDO1* 启动子甲基化与生存率相关的预后因素 (包括年龄、性别、TNM 分期, 肿瘤大小和 Fuhrman 分级) 无关, 表示 *CDO1* 基因启动子甲基化无法替代常见的预后因素来预测 ccRCC 生存率, 但它可能是确定 ccRCC 预后的新型分子标志物 (表 1)。

Table 1 Summary table of *CDO1* gene promoter methylation and common tumors

表1 *CDO1* 基因启动子甲基化与常见肿瘤关系汇总表

肿瘤	细胞/组织样本	<i>CDO1</i> 基因启动子甲基化水平	生物学作用	参考文献
结肠癌 (CRC)	细胞系 HCT116、HT29、DLD-1、SW480 和 RKO	<i>TaqMeth V</i> = 38.42 ± 22.97	结肠肿瘤的早期筛查和治疗 化疗药物敏感性预测生物标志物	[5, 28, 30]
小肠癌 (SBC)	小肠腺癌组织	<i>TaqMeth V</i> = 64.9 ± 54.2	小肠癌的预后指标 与小肠癌癌变有关	[32]
胃癌 (GC)	细胞系 MKN7、KatoIII、SH-10-TC、KE-97、MKN74 和 NUGC-4, 原发性胃癌患者组织	<i>TaqMeth V</i> = 25.6, 范围为 0~120.9	原发性胃癌的预后因素 利用胃癌腹腔灌洗液进行 <i>CDO1</i> 基因启动子甲基化细胞学检测, 对检测胃癌临床腹膜微小残留病灶具有重大价值 预测化疗药物敏感性的生物标志物	[31, 33-36]
食管癌 (EC)	接受食管切除术的食管鳞状细胞癌患者的组织 巴雷特食管腺癌患者的组织	<i>TaqMeth V</i> = 9.4, 范围为 0~279.5	<i>CDO1</i> 高甲基化是一个独立的预后因素 这可能反映出 NAC 根除了原发性肿瘤中的肿瘤细胞 肿瘤的早期筛查和治疗	[37-38]
原发性胆道癌 (BTC)	原发性胆道癌 (由肝外胆管癌和壶腹癌组成) 手术切除组织	<i>TaqMeth V</i> = 16.8, 在 108 个肿瘤组织中范围为 0~105	用于 BTC 诊断探索的癌症特异性生物标志物 原发性肝外胆管癌分子诊断和预后生物标志物的潜在候选者	[39]

续表1

肿瘤	细胞/组织样本	<i>CDO1</i> 基因启动子甲基化水平	生物学作用	参考文献
原发性胆囊癌 (GBC)	细胞系G-415和TGBC2TKB原发性GBC手术切除组织	<i>TaqMeth V</i> =23.5±26	<i>CDO1</i> 基因启动子高甲基化与II期GBC患者的不良预后密切相关 <i>CDO1</i> 基因启动子甲基化与原发GBC的侵袭性和转移性表型的获得密切相关	[40]
胰腺癌 (PDAC)	胰腺导管癌组织样本	<i>CDO1</i> 基因启动子甲基化 $2^{-\Delta C_q}$ 中位数0.25	肿瘤的早期筛查和治疗	[29, 41]
肺癌 (LC)	非小细胞肺癌患者手术切除的组织、肺肿瘤患者的外周血液、痰液、支气管灌洗液、尿液、血液联合尿液样本	<i>TaqMeth V</i> 82.07±141.20	<i>CDO1</i> 基因启动子甲基化水平与非小细胞肺癌的分化程度有关 肿瘤的早期筛查和治疗 <i>CDO1</i> 基因在肺癌中有明显的甲基化异常, 其诊断肺癌的敏感性和特异性均优于临床应用的肺部肿瘤标志物	[42-47]
子宫内膜癌 (EC)	子宫内膜癌组织	<i>CDO1</i> DNA甲基化具有最高特异性 (93.8%), 敏感性 (82.0%), 优势比 (odds ratio, OR) 为68.3 (95%置信区间: 22.8~204.7)	对 <i>CDO1</i> 联合基因进行启动子甲基化检测可提高诊断灵敏度和特异性。 <i>CDO1</i> 联合基因组合进行启动子甲基化检测方法优于经阴道超声检查, 并可减少69%~73%的侵入性手术	[48-51]
前列腺癌 (PCa)	细胞系PC3、LNCaP、DUCaP、VCaP、DU145和22Rv1, 前列腺癌组织	<i>CDO1</i> 基因启动子甲基化的中位数为22.3% (平均值=25%, 95%CI: 23.0%~27.5%), 范围为0%~88% (25%百分位数: 7.1%, 75%百分位数: 39.4%)	<i>CDO1</i> 基因启动子甲基化与相应转录本下调的关联以及与PCa患者不良预后的相关性 <i>CDO1</i> 启动子甲基化可能作为PCa患者多西紫杉醇 (DTX) 治疗的预测生物标志物	[52]
乳腺癌 (BC)	细胞系SK-BR3、YMB1、CRL和MDA-MB231, 原发性BC患者手术切除的组织	<i>TaqMeth V</i> =58.0, 原发性BC肿瘤组织中为0~351.1	血清 <i>CDO1</i> 基因启动子甲基化有望成为BC早期诊断和管理的有价值的生物标志物 <i>CDO1</i> 基因启动子的甲基化可能是未经术前治疗的原发性BC的有力预后指标 <i>CDO1</i> 基因启动子甲基化可能是乳腺癌进展和预后的一个分子指标	[53-56]
透明细胞肾细胞癌 (ccRCC)	透明细胞肾细胞癌组织样本	<i>CDO1</i> 启动子甲基化频率38%	在对诊断年龄、性别和其他临床病理参数 (包括TNM分期、肿瘤大小和Fuhrman分级) 进行多变量调整后, <i>CDO1</i> 启动子甲基化与ccRCC存活率之间的相关性仍然显著 <i>CDO1</i> 基因启动子甲基化可能是ccRCC预后的相关标志物 <i>CDO1</i> 基因启动子甲基化与ccRCC存活率之间的关系在最低年龄组中更为密切	[57]

### 3 总结与展望

肿瘤是由异常的基因调控引起的, 主要包括细胞增殖负调控因子 (如肿瘤抑制基因) 失活和正调控因子 (如癌基因) 激活。*CDO1* 作为 TSG, 调控细胞增殖、分化、凋亡、铁死亡等多种生理功能, 从而影响肿瘤的发生发展。*CDO1* 的表达与其启动子甲基化水平密切相关, *CDO1* 基因启动子异常的甲基化状态可发生在肿瘤的早期病变中, 它可作为

肿瘤标志物用于临床早期辅助诊断。多项研究表明, *CDO1* 基因启动子高水平的 DNA 甲基化往往能够通过降低 *CDO1* 基因的转录活性, 导致染色质结构的动态变化继而对该基因的表达产生影响, 例如表达降低、表达沉默, 从而间接地诱导恶性肿瘤的发生。相反, 经 5-Aza-CdR 处理的 DNA 链可共价结合于 DNMTs, 从而降低 DNMTs 酶活性, 这样存在于肿瘤细胞的相关抑癌因子 *CDO1* 免于甲基化, 进而重新活化 *CDO1* 表达起到抑癌作用。首

先, *CDO1* 是一种高频率的甲基化基因, *CDO1* 基因启动子高甲基化是解释人类癌症预后不佳的常见分子指标。其次, *CDO1* 启动子 DNA 甲基化在人体体液中表现出可靠的肿瘤监测潜力, *CDO1* 基因启动子甲基化水平可以反映癌症的进展和恶性肿瘤发生。同时, *CDO1* 启动子甲基化的程度与肿瘤药物化疗的耐药性密切相关, 这将有助于评价化疗药物的疗效。最后, *CDO1* 作为人类癌症常见的启动子甲基化基因与多种肿瘤的发生发展密切相关, 是评估肿瘤特异性表观遗传学变化的最有希望的候选基因之一。然而, 目前部分肿瘤与 *CDO1* 基因启动子甲基化关系尚不清晰, 需要更多的研究来探讨和验证 *CDO1* 及其基因启动子甲基化在不同肿瘤中发挥的作用及其机制, 并评估 *CDO1* 基因启动子甲基化在肿瘤诊断和治疗中的临床价值。

### 参 考 文 献

- [1] Recillas-Targa F. Cancer epigenetics: an overview. *Arch Med Res*, 2022, **53**(8): 732-740
- [2] Nejati-Koshki K, Roberts C T, Babaei G, *et al.* The epigenetic reader methyl-cpg-binding protein 2 (MeCP2) is an emerging oncogene in cancer biology. *Cancers (Basel)*, 2023, **15**(10): 2683
- [3] Clark S J, Molloy P L. Early insights into cancer epigenetics: gene promoter hypermethylation emerges as a potential biomarker for cancer detection. *Cancer Res*, 2022, **82**(8): 1461-1463
- [4] Nishiyama A, Nakanishi M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer. *Trends Genet*, 2021, **37**(11): 1012-1027
- [5] Brait M, Ling S, Nagpal J K, *et al.* Cysteine dioxygenase 1 is a tumor suppressor gene silenced by promoter methylation in multiple human cancers. *PLoS One*, 2012, **7**(9): e44951
- [6] Yamashita K, Hosoda K, Nishizawa N, *et al.* Epigenetic biomarkers of promoter DNA methylation in the new era of cancer treatment. *Cancer Sci*, 2018, **109**(12): 3695-3706
- [7] Satsu H, Terasawa E, Hosokawa Y, *et al.* Functional characterization and regulation of the taurine transporter and cysteine dioxygenase in human hepatoblastoma HepG2 cells. *Biochem J*, 2003, **375**(Pt2): 441-447
- [8] Tsuboyama N, Hosokawa Y, Totani M, *et al.* Structural organization and tissue-specific expression of the gene encoding rat cysteine dioxygenase. *Gene*, 1996, **181**(1-2): 161-165
- [9] Ueki I, Roman H B, Valli A, *et al.* Knockout of the murine cysteine dioxygenase gene results in severe impairment in ability to synthesize taurine and an increased catabolism of cysteine to hydrogen sulfide. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, **301**(4): E668-E684
- [10] Stipanuk M H, Ueki I. Dealing with methionine/homocysteine sulfur: cysteine metabolism to taurine and inorganic sulfur. *J Inherit Metab Dis*, 2011, **34**(1): 17-32
- [11] Chen M, Zhu J Y, Mu W J, *et al.* Cysteine dioxygenase type 1 (CDO1): its functional role in physiological and pathophysiological processes. *Genes Dis*, 2023, **10**(3): 877-890
- [12] Kang Y P, Torrente L, Falzone A, *et al.* Cysteine dioxygenase 1 is a metabolic liability for non-small cell lung cancer. *Elife*, 2019, **8**: e45572
- [13] Ma G, Zhao Z, Qu Y, *et al.* Cysteine dioxygenase 1 attenuates the proliferation *via* inducing oxidative stress and integrated stress response in gastric cancer cells. *Cell Death Discov*, 2022, **8**(1): 493
- [14] Jeschke J, O'Hagan H M, Zhang W, *et al.* Frequent inactivation of cysteine dioxygenase type 1 contributes to survival of breast cancer cells and resistance to anthracyclines. *Clin Cancer Res*, 2013, **19**(12): 3201-3211
- [15] Nakamura H, Takada K. Reactive oxygen species in cancer: current findings and future directions. *Cancer Sci*, 2021, **112**(10): 3945-3952
- [16] Hao S, Yu J, He W, *et al.* Cysteine dioxygenase 1 mediates erastin-induced ferroptosis in human gastric cancer cells. *Neoplasia*, 2017, **19**(12): 1022-1032
- [17] Yu M, Gai C, Li Z, *et al.* Targeted exosome-encapsulated erastin induced ferroptosis in triple negative breast cancer cells. *Cancer Sci*, 2019, **110**(10): 3173-3182
- [18] Yang R, Zhou Y, Zhang T, *et al.* The transcription factor HBP1 promotes ferroptosis in tumor cells by regulating the UHRF1-CDO1 axis. *PLoS Biol*, 2023, **21**(7): e3001862
- [19] Li L, Zhao L, Li B, *et al.* Development and validation of a novel model for predicting the survival of bladder cancer based on ferroptosis-related genes. *Aging (Albany NY)*, 2022, **14**(22): 9037-9055
- [20] Huang H, Ye Z, Li Z, *et al.* Employing machine learning using ferroptosis-related genes to construct a prognosis model for patients with osteosarcoma. *Front Genet*, 2023, **14**: 1099272
- [21] Wang H, Yang C, Jiang Y, *et al.* A novel ferroptosis-related gene signature for clinically predicting recurrence after hepatectomy of hepatocellular carcinoma patients. *Am J Cancer Res*, 2022, **12**(5): 1995-2011
- [22] Stipanuk M H. Metabolism of sulfur-containing amino acids: how the body copes with excess methionine, cysteine, and sulfide. *J Nutr*, 2020, **150**(Suppl 1): 2494S-2505S
- [23] Liu Y, Wang X, Du Y, *et al.* Defense system of the manila clam *ruditapes philippinarum* under high-temperature and hydrogen sulfide conditions. *Biology (Basel)*, 2023, **12**(2): 278
- [24] Srinivasan S, Guha M, Dong D W, *et al.* Disruption of cytochrome c oxidase function induces the Warburg effect and metabolic reprogramming. *Oncogene*, 2016, **35**(12): 1585-1595
- [25] Hiyama N, Ando T, Maemura K, *et al.* Glutamate-cysteine ligase catalytic subunit is associated with cisplatin resistance in lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, **48**(4): 303-307
- [26] Latorre J, Mayneris-Perxachs J, Oliveras-Canellas N, *et al.* Adipose tissue cysteine dioxygenase type 1 is associated with an anti-inflammatory profile, impacting on systemic metabolic traits. *EBioMedicine*, 2022, **85**: 104302
- [27] Zhao X, Deng P, Feng J, *et al.* Cysteine dioxygenase type 1 inhibits osteogenesis by regulating Wnt signaling in primary mouse bone marrow stromal cells. *Sci Rep*, 2016, **6**: 19296
- [28] Kojima K, Nakamura T, Ohbu M, *et al.* Cysteine dioxygenase type



- 1 (CDO1) gene promoter methylation during the adenoma-carcinoma sequence in colorectal cancer. *PLoS One*, 2018, **13**(5): e194785
- [29] Fujiyama Y, Kumamoto Y, Nishizawa N, *et al.* Promoter DNA hypermethylation of the cysteine dioxygenase 1 (CDO1) gene in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). *Ann Surg Oncol*, 2020, **27**(10): 4007-4016
- [30] Yokoi K, Harada H, Yokota K, *et al.* Epigenetic status of CDO1 gene may reflect chemosensitivity in colon cancer with postoperative adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2019, **26**(2): 406-414
- [31] Harada H, Soeno T, Yokoi K, *et al.* Prediction of efficacy of postoperative chemotherapy by DNA methylation of CDO1 in gastric cancer. *J Surg Res*, 2020, **256**: 404-412
- [32] Kojima K, Nakamura T, Oozumi Y, *et al.* Clinical significance of cancer specific methylation of the CDO1 gene in small bowel cancer. *PLoS One*, 2019, **14**(1): e211108
- [33] Harada H, Hosoda K, Moriya H, *et al.* Cancer-specific promoter DNA methylation of cysteine dioxygenase type 1 (CDO1) gene as an important prognostic biomarker of gastric cancer. *PLoS One*, 2019, **14**(4): e214872
- [34] Kojima K, Minatani N, Ushiku H, *et al.* Prediction of onset of remnant gastric cancer by promoter DNA methylation of CDO1/HOPX/Reprimo/E-cadherin. *Oncotarget*, 2019, **10**(25): 2423-2434
- [35] Kubota Y, Tanabe S, Azuma M, *et al.* Predictive significance of promoter DNA methylation of cysteine dioxygenase type 1 (CDO1) in metachronous gastric cancer. *J Gastric Cancer*, 2021, **21**(4): 379-391
- [36] Harada H, Soeno T, Nishizawa N, *et al.* Prospective study to validate the clinical utility of DNA diagnosis of peritoneal fluid cytology test in gastric cancer. *Cancer Sci*, 2021, **112**(4): 1644-1654
- [37] Ushiku H, Yamashita K, Katoh H, *et al.* Promoter DNA methylation of CDO1 gene and its clinical significance in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*, 2017, **30**(2): 1-9
- [38] Kojima K, Yamashita K, Ushiku H, *et al.* The clinical significance of cysteine dioxygenase type 1 methylation in Barrett esophagus adenocarcinoma. *Dis Esophagus*, 2017, **30**(3): 1-9
- [39] Nakamoto S, Kumamoto Y, Igarashi K, *et al.* Methylated promoter DNA of CDO1 gene and preoperative serum CA19-9 are prognostic biomarkers in primary extrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS One*, 2018, **13**(10): e205864
- [40] Igarashi K, Yamashita K, Katoh H, *et al.* Prognostic significance of promoter DNA hypermethylation of the cysteine dioxygenase 1 (CDO1) gene in primary gallbladder cancer and gallbladder disease. *PLoS One*, 2017, **12**(11): e188178
- [41] Maekawa H, Ito T, Orita H, *et al.* Analysis of the methylation of CpG islands in the CDO1, TAC1 and CHFR genes in pancreatic ductal cancer. *Oncol Lett*, 2020, **19**(3): 2197-2204
- [42] Yin W, Wang X, Li Y, *et al.* Promoter hypermethylation of cysteine dioxygenase type 1 in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*, 2020, **20**(1): 967-973
- [43] 王攀,赵洪林,施睿峰,等. 血浆中CDO1甲基化在肺癌早期诊断中的作用研究. *中国肺癌杂志*, 2020, **23**(5): 314-320  
Wang P, Zhao H L, Shi R F, *et al.* Chinese Journal of Lung Cancer, 2020, **23**(5): 314-320
- [44] Liu D, Peng H, Sun Q, *et al.* The indirect efficacy comparison of DNA methylation in sputum for early screening and auxiliary detection of lung cancer: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, **14**(7): 679
- [45] Li L, Ye Z, Yang S, *et al.* Diagnosis of pulmonary nodules by DNA methylation analysis in bronchoalveolar lavage fluids. *Clin Epigenetics*, 2021, **13**(1): 185
- [46] Wever B, Bach S, Tibbesma M, *et al.* Detection of non-metastatic non-small-cell lung cancer in urine by methylation-specific PCR analysis: a feasibility study. *Lung Cancer*, 2022, **170**: 156-164
- [47] Liu B, Ricarte F J, Mallisetty A, *et al.* Detection of promoter dna methylation in urine and plasma aids the detection of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2020, **26**(16): 4339-4348
- [48] Huang R L, Su P H, Liao Y P, *et al.* Integrated epigenomics analysis reveals a DNA methylation panel for endometrial cancer detection using cervical scrapings. *Clin Cancer Res*, 2017, **23**(1): 263-272
- [49] 孔令华,肖晓萍,万茹,等. DNA甲基化检测在绝经后女性子宫内膜癌筛查中的应用价值. *中华医学杂志*, 2023, **103**(12): 907-912  
Kong L H, Xiao X P, Wan R, *et al.* *Natl Med J China*, 2023, **103**(12): 907-912
- [50] Wang L, Dong L, Xu J, *et al.* Hypermethylated CDO1 and ZNF454 in cytological specimens as screening biomarkers for endometrial cancer. *Front Oncol*, 2022, **12**: 714663
- [51] Wen K C, Huang R L, Chen L Y, *et al.* Endometrial cancer detection using a cervical DNA methylation assay (MPap) in women with abnormal uterine bleeding: a multicenter hospital-based validation study. *Cancers (Basel)*, 2022, **14**(17): 4343
- [52] Meller S, Zipfel L, Gevensleben H, *et al.* CDO1 promoter methylation is associated with gene silencing and is a prognostic biomarker for biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients. *Epigenetics*, 2016, **11**(12): 871-880
- [53] Yang J, Sun L, Liu X Y, *et al.* Targeted demethylation of the CDO1 promoter based on CRISPR system inhibits the malignant potential of breast cancer cells. *Clin Transl Med*, 2023, **13**(9): e1423
- [54] Tu S, Zhang H, Qu X. Screening of key methylation-driven genes CDO1 in breast cancer based on WGCNA. *Cancer Biomark*, 2022, **34**(4): 571-582
- [55] Bai Y, Yuan F, Yu J, *et al.* A BIRC5(high) COD1(low) cancer tissue phenotype indicates poorer prognosis of metastatic breast cancer patients. *Cancer Inform*, 2022, **21**: 1631244081
- [56] Minatani N, Waraya M, Yamashita K, *et al.* Prognostic significance of promoter DNA hypermethylation of cysteine dioxygenase 1 (CDO1) gene in primary breast cancer. *PLoS One*, 2016, **11**(1): e144862
- [57] Deckers I A, Schouten L J, Van Neste L, *et al.* Promoter methylation of CDO1 identifies clear-cell renal cell cancer patients with poor survival outcome. *Clin Cancer Res*, 2015, **21**(15): 3492-3500

## Application of *CDO1* Gene Promoter Methylation in Tumors\*

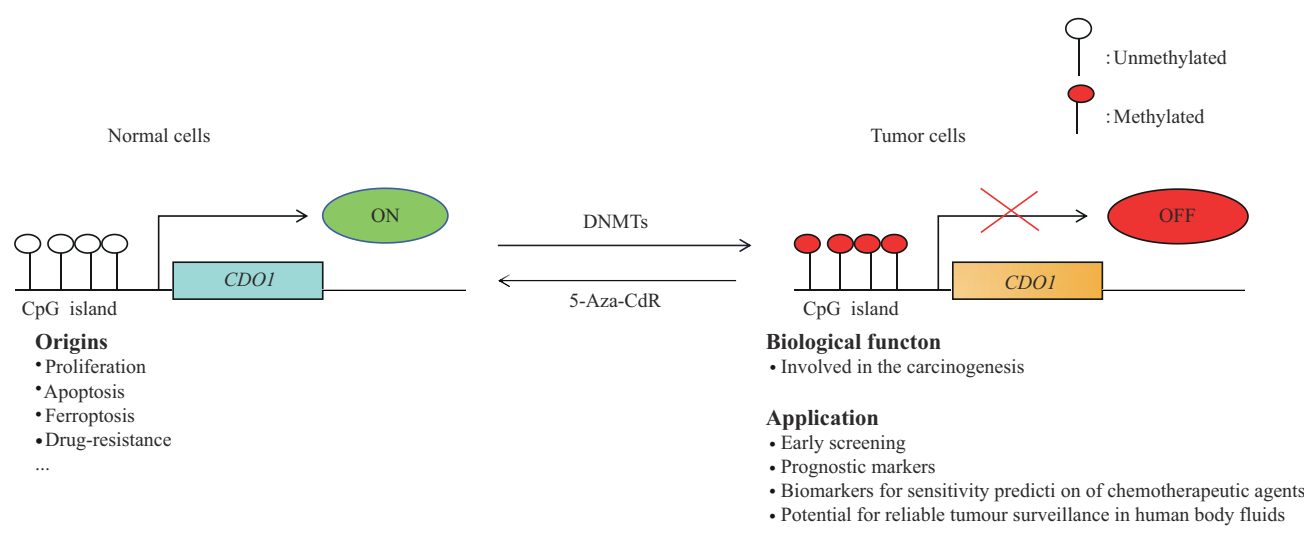
ZHOU Yu<sup>1)</sup>, YU Hong-Bo<sup>2)</sup>, CAO Yuan<sup>3)</sup>, WANG Jun-Jie<sup>1)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>Affiliated Renhe Hospital of Three Gorges University, Institute of Gynecological Oncology, Three Gorges University, Yichang 443001, China;

<sup>2)</sup>Affiliated Renhe Hospital of Three Gorges University, Centre for Minimally Invasive Medicine, Three Gorges University, Yichang 443002, China;

<sup>3)</sup>Affiliated Renhe Hospital of Three Gorges University, Institute of Female Pelvic Floor Disorders, Three Gorges University, Yichang 443002, China)

### Graphical abstract



**Abstract** Cysteine dioxygenase 1 (*CDO1*) gene is a non-heme structured, iron-containing metalloenzyme involved in the conversion of cysteine to cysteine sulfinic acid to regulate cysteine accumulation *in vivo*. Elevated levels of cysteine have been shown to be cytotoxic and neurotoxic, and this is the first important step in the breakdown of cysteine metabolism in mammalian tissues. The human *CDO1* gene is located on chromosome 5q23.2. Studies have shown that deletion or epigenetic silencing of this chromosomal region contributes to tumorigenesis. It is highly expressed in the liver and placenta, and weakly in the heart, brain and pancreas. *CDO1* is a tumor suppressor gene (TSG) with a wide range of functions, which can be involved in various biological processes such as tumor cell proliferation, differentiation, apoptosis and iron death, thus affecting the tumor development. *CDO1* is epigenetically regulated in human cancers, compared to normal tissues. The *CDO1*'s mRNA or protein expression levels were significantly down-regulated in tumor tissues, whereas promoter DNA

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81302269), Guiding Project of Science and Technology Research Programme of Hubei Provincial Department of Education (B2021033), and Yichang Science and Technology Innovation Fund (A23-1-062).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-13972601939, E-mail: wangjunjie@ctgu.edu.cn

Received: July 16, 2023 Accepted: November 15, 2023

methylation of the *CDO1* gene usually accumulates with the progression of human cancers. Aberrant hypermethylation on the *CDO1* promoter is a common event in tumor cells, which leads to transcriptional inactivation and silencing of the *CDO1* gene. High frequency of methylation of *CDO1* gene promoter methylation region in a variety of tumors including breast, oesophageal, lung, bladder, gastric and colorectal cancers. *CDO1* gene promoter methylation levels reflect cancer progression and malignant tumorigenesis, which is a common molecular indicator explaining poor prognosis in human cancers. Treatment with 5-aza-2'-deoxycytidine (a drug that promotes demethylation) reactivated the *CDO1* expression in most cancer cell lines, indicating that the transcriptional expression of *CDO1* is closely correlated with its promoter methylation level, *CDO1* gene promoter methylation and tumor progression have also received increasing attention from researchers. It was found that *CDO1* gene promoter hypermethylation can be used as an early tumor marker for clinical aid diagnosis and helps to differentiate cancerous from benign diseases. It was also found that *CDO1* promoter DNA methylation showed reliable tumor monitoring potential in human body fluids, and furthermore, the degree of *CDO1* promoter methylation was strongly correlated with resistance to chemotherapy with tumor drugs, which would be helpful in evaluating the efficacy of chemotherapeutic drugs. Thus, *CDO1*, a common promoter methylation gene in human cancers, is closely associated with the development of a wide range of tumors and is one of the most promising candidate genes for assessing tumor-specific epigenetic changes. This article reviews the biological functions of *CDO1* and its promoter DNA methylation in tumors, focusing on the mechanism of *CDO1* DNA promoter methylation in tumors, with a view to providing theoretical guidance for the clinical diagnosis and treatment of tumors with *CDO1* as a potential therapeutic target.

**Key words** *CDO1*, tumor suppressor, DNA methylation, tumor

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0277