



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.05

文章编号: 2095-1264(2024)02-0166-07

靶向线粒体在癌症治疗中的作用研究进展*

邹鑫¹, 黄璨¹, 李佳良¹, 李林楷¹, 范铭显¹, 许藏藏^{2*}

(¹湖南师范大学树达学院, 湖南长沙, 410000; ²湖南师范大学医学院 小分子靶向药物研究与创制湖南省重点实验室, 湖南长沙, 410013)

摘要: 靶向机体亚单位治疗是当前癌症治疗的新型策略,也是现代分子药理学研究和发展的重点方向。线粒体是产生能量的场所和细胞的代谢中心,肿瘤细胞具有代谢异常的特征,这使得开发靶向线粒体的化合物成为新的抗肿瘤研究方向。此外,基于线粒体在肿瘤代谢中的多重作用,靶向线粒体治疗药物特异性较高,对正常组织的不良反应较低。本文综述了线粒体与癌症之间的联系及目前应用较多的靶向线粒体的小分子在癌症治疗中的作用,为癌症治疗提供一种新的策略。

关键词: 靶向线粒体; 癌症; 靶向药物治疗

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** A

Research progress on the role of mitochondrial targeting in cancer treatment*

ZOU Xin¹, HUANG Can¹, LI Jialiang¹, LI Linkai¹, FAN Mingxian¹, XU Cangcang^{2*}

(¹Shuda College, Hunan Normal University, Changsha, 410000, Hunan, China; ²Key Laboratory of Study and Discovery of Small Targeted Molecules of Hunan Province, School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Body subunit-targeting therapy is a new strategy for current cancer treatment and a key direction of modern molecular pharmacology research and development. Mitochondria are the sites of energy-yielding and the metabolic centers of cells. Tumor cells have the characteristics of metabolic abnormalities, which makes the development of compounds targeting mitochondria as a new anti-tumor research strategy. In addition, based on the multiple roles of mitochondria in tumor metabolism, targeted mitochondrial therapy drugs are essential to increase drug specificity and reduce adverse effects on normal tissues. This article reviewed the relation between mitochondria and cancer, and summarized the role of the small molecules that are currently used to target mitochondria in cancer treatment, so as to provide a new treatment strategy for cancer.

Keywords: Mitochondrial targeting; Cancer; Targeted drug therapy

0 前言

癌症是由机体细胞过度增殖引起的恶性疾病。大众所熟知的抗癌手段有外科手术切除、化学药物治疗(简称化疗)、放射治疗、分子靶向治疗等。其

中,化疗作为癌症治疗的主要手段,仍具有许多缺陷,如选择性低、毒性大、易产生耐药性等。因此,开发高选择性、低毒性、低耐药性的化疗药物刻不容缓。线粒体是细胞中最重要的细胞器之一,是细胞的动力源。大量文献及研究表明,细胞的死亡与

*基金项目:国家级大学生创新创业训练计划项目(202212652002)。

作者简介:邹鑫,男,本科生,临床医学专业。

*通信作者:许藏藏,女,博士,硕士研究生导师,研究方向:药物化学。

线粒体的结构和功能密切相关^[1]。线粒体功能障碍是癌症的显著特征,并与肿瘤转移和耐药有关^[2]。与正常细胞相比,肿瘤细胞中线粒体的结构和功能有所改变,如代谢活动改变、活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高、线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)突变等^[3]。靶向策略分子是一类可以使药物特异性作用于线粒体或通过调控特定信号通路/分子功能而诱导细胞凋亡,在提高疗效的同时降低药物毒副作用,从而达到抗肿瘤目的的化合物^[4]。笔者主要围绕线粒体和癌症的关系及目前研究较多的靶向策略分子进行综述。

1 线粒体与癌症的关系

1.1 线粒体调控细胞凋亡

细胞死亡是细胞不可逆的损伤状态。坏死和凋亡是两种主要的细胞死亡方式。当细胞发生坏死时,细胞膜和核周质破裂,细胞骨架和核纤维层溶解,导致细胞破裂,细胞内容物泄露,引发炎症反应^[5]。细胞凋亡即当机体内环境受到干扰时,细胞为了维持机体内稳态而发生的自主性死亡。细胞凋亡可由内源性线粒体途径(Bcl-2途径)与外源性死亡受体途径两种不同途径引发。线粒体调节内源性凋亡途径主要通过触发促凋亡信号改变内质网和线粒体之间的Ca²⁺信号通路,并激活Bcl-2家族蛋白。这种破坏增加了动力相关蛋白1(dynammin-related protein 1, Drp1)对线粒体的定位,线粒体碎片化增加,细胞色素C从线粒体内膜释放,导致凋亡的发生和Caspase-3的激活^[6]。外源性凋亡途径依赖于细胞表面受体,特别是TNFR超家族成员的活化,TNFR超家族成员在细胞中存在死亡结构域,当促凋亡蛋白被Caspase-8水解并与内源性凋亡途径结合时,死亡受体途径被激活,导致Caspase-8及其下游效应物Caspase-3和Caspase-7的激活^[7]。综上所述,线粒体在细胞凋亡及其调控中有着重要的作用(图1)。

1.2 线粒体产生 ROS

ROS是指氧来源的自由基和非自由基。线粒体是ROS的生成场所之一。研究表明^[8],具有线粒体遗传异常(拷贝数变化和突变)的肿瘤细胞ROS水平显著高于正常细胞,高水平的ROS又可介导细胞死亡,并对细胞造成损害。ROS在低剂量时能促进细胞增殖和侵袭,但过量则会导致脂质、蛋白质、DNA和RNA的氧化损伤,从而加速细胞死亡。ROS

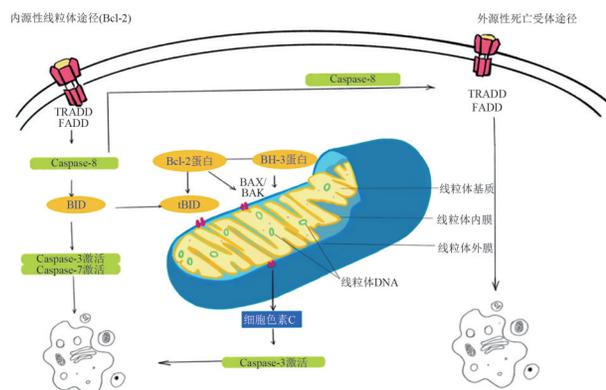


图1 细胞凋亡的两种途径

Fig. 1 Two pathways of cell apoptosis

不仅是疾病的诱导剂,还是肿瘤细胞的治疗武器,故其既被称为抑瘤剂,也被称为促瘤剂。因此,肿瘤细胞中ROS的增加又为癌症提供了一种新的靶向线粒体治疗思路:通过将细胞内的ROS水平提高到临界水平来消除肿瘤细胞,从而激活ROS诱导的细胞死亡途径或抑制肿瘤细胞对化疗的耐药性。ROS过量增加会导致其与清除剂之间的不平衡,这种失衡能够激活许多信号通路,如Ras-ERK、MAPK^[9]、PI3K^[10]、AKT^[11]等,从而导致肿瘤的发生和发展。Li等^[11]研究发现,正常肝细胞L02的氧化还原稳态阈值明显低于肝癌细胞7721,ROS通过AKT信号通路参与了肿瘤细胞中端粒酶活性的调节。与此同时,N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)作为一种ROS清除剂,可清除肿瘤细胞中过多的ROS,从而影响ROS介导的正常信号转导,进而影响端粒酶的激活。NAC治疗后对端粒酶活性产生相反的影响,其原因可能是正常细胞和肿瘤细胞中存在不同的氧化还原平衡和抗氧化系统。Cui等^[12]研究发现,丙氨酸内酯通过ROS介导的线粒体功能障碍(涉及MAPK途径),能够下调NF- κ B、AP-1和STAT3等转录因子的表达,并提高C-JUN的磷酸化水平,使其具有抗癌活性。Alafnan等^[13]研究发现,5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葫芦素B处理PC3细胞时能够在质量和数量上引发ROS介导的氧化应激,ROS大量增加能消除线粒体膜电位,导致相当数量的细胞凋亡,从而治疗前列腺癌。近年来不断有研究证实了线粒体ROS通路在靶向线粒体治疗癌症中的重要性。由于ROS是线粒体代谢的重要产物,在肿瘤细胞中具有两面性,其生理意义和病理机制值得深究。充分了解ROS作为信号通路中主要因子的性质和特点,不断完善靶向线粒体的ROS有关通路

研究,已成为癌症治疗药物开发的一个新方向,并且未来可能为临床提供更安全、有效的癌症干预策略。

1.3 线粒体内 Ca^{2+} 的摄取与癌症的关系

线粒体可以通过感知细胞质中 Ca^{2+} 的浓度来调节其摄取 Ca^{2+} 的能力,其中发挥主要调节作用的是线粒体表面的线粒体钙单向转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)亚基^[14]。MCU 亚基是线粒体 Ca^{2+} 通道的主要组成部分,通过调控 Ca^{2+} 通道的开关来控制线粒体内 Ca^{2+} 的摄取量。线粒体内 Ca^{2+} 浓度对维持细胞正常功能非常重要,也对揭示线粒体内 Ca^{2+} 调节机制及相关疾病的发生、发展具有重要意义。病理状态下,线粒体可通过 MCU 等亚基摄取 Ca^{2+} 发挥多种不同的修复机制,如线粒体钙摄取过程可与 H_2S 发生协同作用,使线粒体破坏和氧化应激放大,从而阻止 ATP 合成和下调热休克蛋白表达,抑制癌症的发展^[15]。除此之外,MCU 亚基活化还可调节细胞吞噬作用。研究表明,当 MCU 亚基活化时,线粒体内 Ca^{2+} 浓度增加,可激活细胞内的钙调蛋白,促进细胞吞噬相关信号通路的激活,这种调节机制可以增强细胞的吞噬能力,提高细胞对外源性物质的清除能力^[16]。也有研究发现,MCU 在多种肿瘤中异常高表达,并与肿瘤的恶性程度和预后不良有关,从而引发了研究者对 MCU 在肿瘤发展中潜在作用的关注。高表达的 MCU 可能导致线粒体钙摄取增加,从而提高线粒体 ROS 水平,对肿瘤细胞的生存和增殖均起到促进作用,而干扰 MCU 的功能可抑制肿瘤细胞的生存和增殖。因此,MCU 可能是一种潜在的肿瘤治疗靶点^[17]。MCU 异常表达与肿瘤进展之间也存在显著相关性,MCU 主要通过诱导线粒体钙摄取来激活 ROS/Nrf2/Notch 信号通路,从而促进肝癌的上皮-间充质转化和转移^[18];并且 MCU 介导的线粒体钙摄取不仅可以带来生存优势,还能使线粒体 ROS 的产生增加,适度的 ROS 产生可参与细胞信号转导并调节细胞生理功能,促进 AKT/MDM2 诱导的 p53 降解,从而调控凋亡相关分子和细胞周期相关分子的表达。此外,线粒体钙缓冲蛋白还可显著抑制肝癌细胞的生长^[19],进一步说明 MCU 介导的线粒体钙摄取对于细胞的生存和凋亡可能具有重要的调控作用。因此,线粒体钙摄取对于癌症的发生、发展具有“双刃剑”的作用。

1.4 mtDNA 与癌症的关系

mtDNA 突变可使线粒体正常功能受损,导致疾

病发生。研究表明^[19],mtDNA 突变、损伤和拷贝数变化等在某些肿瘤中常见。相比核 DNA(nuclear DNA, nDNA),mtDNA 与致癌因子或诱发剂具有更高的亲和力;此外,mtDNA 受到损伤时难以修复,故更容易发生突变^[20]。对于由 mtDNA 突变导致的肿瘤,mtDNA 突变会导致肿瘤细胞在氧化代谢和糖酵解代谢之间转化,从而改变正常的细胞代谢,使肿瘤细胞能够适应不同的环境,不断增殖和发育^[21]。Reznik 等^[22]研究发现,在某些癌症中,mtDNA 拷贝数与线粒体代谢基因的表达之间呈较强的正相关,而与免疫应答和细胞周期基因的表达呈负相关,且相较于癌旁正常组织,肿瘤组织中的 mtDNA 有耗尽的趋势。随着线粒体基因 mtDNA 表达减少,膀胱癌、乳腺癌、肾癌的 mtDNA 逐渐耗尽,肾透明细胞癌和肾乳头状细胞癌可能通过补偿减少的 mtDNA 使线粒体基因表达恢复正常,以维持呼吸蛋白水平。因此,在某些肿瘤细胞中线粒体的活动可能受到限制,肿瘤细胞将愈发依赖线粒体代谢来进行增殖^[22]。线粒体功能障碍可能是癌症进展的一个原因,但在某些类型的癌症中,mtDNA 突变的积累也可能为转化细胞提供选择优势,直接促进了癌症的发展^[23]。Wagner 等^[24]研究显示,肿瘤细胞 mtDNA 中存在许多突变,这些突变不会使线粒体功能失活,而是通过改变能量代谢支持肿瘤细胞生长,因此,利用线粒体靶向治疗癌症是非常有可能的。以上研究表明,mtDNA 在癌症的线粒体靶向治疗中可能发挥更大的价值。

2 靶向线粒体的策略分子

线粒体是具有巨大潜力的疾病治疗靶点。药物进入细胞需要通过几层脂质双分子层,尤其是线粒体内膜,它对分子的穿越具有高度选择性^[25],这是线粒体靶向药物难以应用的原因。目前,科学家们已研发出多种能使靶向药物突破脂质双分子层进入线粒体的方法(图 2)。

2.1 亲脂性阳离子(delocalized lipophilic cation, DLC)

DLCs 是一类可以透过脂质双分子层并在线粒体中积累的化合物,能在肿瘤细胞线粒体膜高电位的驱动下聚集于线粒体内,并且可以与活性小分子化合物共价结合,作为向肿瘤细胞线粒体定向输送药物的载体^[26],进行肿瘤特异性治疗。目前研究发现的 DLCs 包括三苯基膦(triphenylphosphine, TPP⁺)

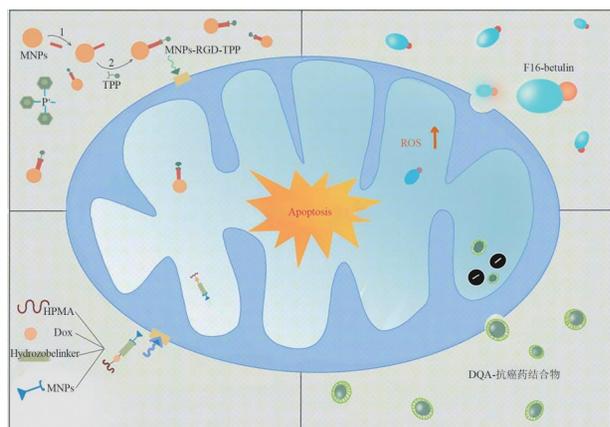


图 2 靶向线粒体策略分子对肿瘤细胞的作用位点
Fig. 2 Sites of action of targeted mitochondrial strategy molecules on tumor cells

及其衍生物、F16、罗丹明类、地喹氯铵 (dequalinium chloride, DQA) 等。

2.1.1 TPP⁺及其衍生物 TPP⁺的化学结构中含三个苯基,使其具有很强的脂溶性,可以通过线粒体膜;同时,带正电的磷离子可离域到三个苯环上,使其顺利通过脂质双分子层。Severin 等^[27]首次报告了 TPP⁺可在线粒体中富集,现已用于活细胞中线粒体膜电位的常规测量,对此,其提出进一步设想——疏水性穿透性阳离子有望治疗肥胖、衰老和某些需要线粒体超极化的癌症。TPP⁺是一种无毒化合物,可作为线粒体靶向信号,将附着的药物分子运送至线粒体,使其靶向肿瘤部位,达到良好的治疗效果。这提供了一个新的设计思路——可将 TPP⁺分子与抗肿瘤药物结合,制成具备线粒体靶向功能的新型制剂。Liang 等^[28]开发了一种线粒体靶向化合物,以提高硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase, TrxR) 抑制剂的细胞生物活性,即将 TPP⁺基团与 TrxR 抑制剂 2a 结合,得到 TPP2a。TPP2a 可以靶向亚细胞线粒体并有效抑制 TrxR 表达,从而显著提高 HeLa 细胞的 ROS 水平,促进线粒体凋亡。实验结果表明,TPP2a 对一组肿瘤细胞系的细胞毒性远远高于其亲本化合物 2a。为实现线粒体特异性靶向和高效药物释放,在构建靶向线粒体纳米系统的同时,还需要保证药物在血液循环中的稳定性、药物对癌组织的区域选择特异性等,如此才能使靶向药物进入线粒体并充分释放作用于靶点。因此,靶向线粒体纳米载体的设计要求和应用标准比传统药物载体更加严格。Jiang 等^[29]提出了一种基于线粒体靶向热应激的新型免疫原性细胞死亡

(immunogenic cell death, ICD) 诱导模式,通过磁热疗依次将精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (arginyl-glycyl-aspartic acid, RGD) 和 TPP 连接到超顺磁性 Zn-CoFe₂O₄@ZnMnFe₂O₄ 纳米颗粒表面,合成了一种单分散的生物相容性纳米药物,命名为 MNP-RGD-TPP (MRT)。而由此产生的热应激损伤的线粒体可导致肿瘤细胞发生 ICD,释放损伤相关因子,重新激活巨噬细胞对肿瘤细胞的免疫反应,有效唤起肿瘤相关巨噬细胞对抗肿瘤细胞。目前,宫颈癌仍然是妇女健康的主要威胁,吡咯-咪唑聚酰胺 (pyrrole-imidazole polyamide, PIP) 是一类可渗透和可编程的 DNA 次要凹槽黏合剂,已被证实具有破坏基因组中肿瘤靶向标记的潜力^[30]。为提高宫颈癌患者的生存率、减轻化疗药物副反应, Yao 等^[31]将 PIPs 与 TPP⁺ 结合,合成新型制剂 CCC-h1005。CCC-h1005 可诱导宫颈癌细胞死亡,抑制 HeLa 细胞异种移植瘤的生长,且无严重不良反应。综上所述,抗肿瘤药物经 TPP⁺ 修饰后能够实现线粒体靶向,可在一定程度上抑制肿瘤细胞增殖,且对正常细胞无明显影响,这为研究新型线粒体抗肿瘤药物提供了新的思路,但仍有许多不足之处,如可运输性不足、药物在高浓度时对正常细胞生存具有抑制作用等。如何提高 TPP⁺ 靶向分子的可运输性并降低其毒性,对其今后的临床应用具有重要意义。

2.1.2 F16 F16 是一种离域型 DLC,能够靶向聚集于肿瘤细胞线粒体基质内,引起线粒体渗透性转换孔开放,导致肿瘤细胞凋亡。F16 能与其他物质形成共轭物,增强抗肿瘤作用。Dubinin 等^[32]研发的 F16-Betulin 共轭物能通过影响线粒体膜的表面特性而在线粒体内选择性积累,导致线粒体功能紊乱和 ROS 产生过量,并且其对肿瘤细胞具有选择性,从而诱导肿瘤细胞死亡。结直肠癌是一种高度血管化的癌症。Alhazzani 等^[33]研究发现, F16 可在结直肠癌中发挥血管生成抑制作用,通过上调 p53 和 p21 表达、下调 p-AKT 和 p-FAK 表达抑制 HUVEC 细胞中 VEGFR-2 通路下游信号转导,并靶向肿瘤细胞线粒体,抑制肿瘤的发生和发展,可作为一种治疗结直肠癌的潜在新剂型。此外, F16 还能用于线粒体的荧光成像。Xu 等^[34]开发了具有不同理化性质的两种 F16 异构体——o-F16 和 m-F16,因其独特的荧光特性,能够分别在绿色和红色通道中特异性显示线粒体,为 F16 靶向线粒体的研究提供了新思路。以上研究提示, F16 及其衍生物在癌症治疗

及肿瘤成像方面具有重要价值。然而, F16 因对正常细胞具有毒性而限制了其临床应用。因此, 人们将研究方向转向了增强 F16 及其衍生物对肿瘤细胞的选择性, 并有望在未来研发出既能靶向肿瘤细胞线粒体, 又能降低对正常细胞毒性作用的药物。

2.1.3 罗丹明类 罗丹明是一类可以透过细胞膜、选择性染色活细胞线粒体的荧光染料, 适用于线粒体染色的近红外荧光探针。该近红外荧光探针的作用机制是扰动罗丹明硅荧光团的疏水特性。其中, SiR-Mito8 不仅表现出较高的细胞内荧光强度, 而且在活细胞中与荧光线粒体生物探针的共定位程度也较强。有研究表明, SiR-Mito8 可在体外成功区分肝癌 Hep3B 细胞和正常肝细胞 L02^[35], 根据这一机制, SiR-Mito8 已成功应用于体外肿瘤特异性近红外 (near infrared, NIR) 成像。总之, 荧光探针具有检测灵敏度高、分辨率高等优点, 并且没有辐射危害, 是一类前景较广的技术, 对癌症的鉴别和分类具有重要作用。

2.1.4 DQA DQA 是 Weiss 等^[36]发现的一种离域 DLC, 拥有两个正电荷中心, 可在跨膜电势的驱动下在线粒体中选择性积累, 使抗肿瘤药物靶向肿瘤细胞线粒体。Pan 等^[37]研究发现, DQA 是 X-连锁凋亡蛋白的抑制剂, 可直接抑制 Caspases 活性, 通过多种途径调节细胞凋亡, 作为 Bcl-2 的 E3 连接酶促进其降解, 从而发挥抗肿瘤作用。Dian 等^[38]用 Soluplus、TPGS1000 和 DQA 制备了载抗肿瘤药物的纳米结构杂化胶束——紫杉醇混合纳米胶囊, 其可增强耐药乳腺癌细胞对紫杉醇的摄取, 表现出显著的抗肿瘤效果, 同时也可有效诱导肿瘤细胞凋亡; 并且其诱导肿瘤细胞凋亡的作用机制与促凋亡蛋白 Bax、细胞色素 C、Caspase-9 和 Caspase-3 的激活及 Bcl-2 和 Mcl-1 的抑制有关。研究表明, 紫杉醇混合纳米胶囊对 MCF-7 细胞或 MCF-7/Adr 细胞的抑制作用较强, 且耐药性显著降低, 是一种很有前途的治疗耐药性乳腺癌的口服制剂。总之, DQA 能与其他药物结合, 通过靶向作用和在线粒体中积累, 发挥广泛的抗肿瘤活性, 是一种安全、经济的癌症治疗手段。然而, 现有的纳米材料与药物的组合尚未取得突破性成果, 需要进一步研究 DQA 靶向线粒体的作用及与其他药物的协同作用。

2.2 多肽类靶向序列

2.2.1 线粒体穿透肽 (mitochondria-penetrating peptide, MPP) 与小分子相比, 多肽由于具有生物

相容性和低毒性等优点, 作为靶向线粒体配体可能具有更大的潜力。MPPs 广泛用于构建靶向线粒体纳米系统, 可作为化疗药物或生物试剂的载体, 利用自身的膜穿透作用将运载物释放至线粒体或靶向作用位点, 对体内外肿瘤细胞的生长有明显抑制作用^[39]。肽自组装已被证明可以调节细胞的功能, 组装肽在对肿瘤细胞造成关键性损害的同时避免了对正常细胞的伤害。有研究报道了一系列基于 SS-31 肽末端羟基化的新型线粒体 CPPs (mtCPP-1), 并进行了细胞毒性测试, 结果显示, 高浓度 ($100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) mtCPP-1 亦未显示毒性, 线粒体功能未受到任何一种肽的影响, 其原因可能是线粒体吸收了这一系列肽。因此, mtCPP-1 可能将治疗性分子输送到线粒体, 是线粒体转运体的有利候选者^[40]。然而, 肿瘤转移仍是癌症治疗的主要挑战, 因此, 寻找一种既能精准打击肿瘤又能抑制肿瘤细胞转移的联合治疗方法迫在眉睫。Yang 等^[41]设计了 MPP 修饰的多柔比星 (MPP-Dox) 负载 N-(2-羟丙基) 甲基丙烯酸酰胺 [N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide, HPMA] 共聚物 (PM) 和 Dox 核蓄积的 HPMA 共聚物 (PN), 其中, PM 可通过破坏线粒体促进细胞凋亡并抑制肿瘤转移, 而 PN 则通过破坏细胞核抑制细胞增殖并促进细胞凋亡。结果显示, 两种共聚物可使乳腺癌 4T1 细胞在体内的生长受到明显抑制, 有利于转移性癌症的治疗, 同时也表明, 靶向线粒体能克服肿瘤的耐药性, 是一种具有前景的治疗方式, 为癌症的治疗提供了新的方法和策略。

2.2.2 短杆菌肽 S 短杆菌肽 S 是一类多肽类抗生素, 可将具有清除氧自由基作用的分子通过线粒体膜输送至线粒体中^[42]。JP4-039 是新一代混合型氮氧自由基类的代表, 由氮氧自由基和短肽杆菌 S 结合而成, 短杆菌肽 S 能够通过靶向线粒体协助氮氧自由基进入线粒体, 而氮氧自由基能够清除氧自由基。JP4-039 作为一种线粒体靶向抗氧化剂, 在线粒体内的水平高于其他传统抗氧化剂。研究表明, JP4-039 能够阻止亚硫酸盐诱导的氧化应激和细胞凋亡^[43], 有望用于胱氨酸尿症的治疗, 提示短杆菌肽 S 及其衍生物在靶向线粒体研究中作为策略分子的潜力。虽然目前还没有关于短杆菌肽 S 及其衍生物通过靶向线粒体抗肿瘤的研究报道, 但在其他疾病领域已有许多研究成果, 未来有望作为策略分子在抗肿瘤领域进行研究。

3 小结与展望

传统的癌症治疗手段虽然取得了一定进展,但对肿瘤细胞的选择性和特异性不高,效果并不理想。线粒体作为亚细胞器参与了多种细胞功能的实现和细胞能量的生成;同时,线粒体对细胞的各种病理损害比较敏感,并且是 ROS 的产生位点。近几年,通过靶向肿瘤细胞的线粒体减少传统治疗手段对正常细胞的损害已成为研究热点,提示线粒体靶向药物研发的紧迫性和迫切性。靶向治疗具有疗效好、药物用量少、毒副作用低、便于控制给药速度和方式、可提高药物生物利用度等优点。本文讨论了线粒体与癌症的关系,并列举了一些靶向线粒体的策略分子,这些靶向分子由于其自身具有的特殊化学性质或化学结构,可直接与药物偶联,由此可将对癌症具有治疗作用的化学物质特异地靶向肿瘤细胞线粒体,发挥癌症治疗作用。其中,TPP⁺具有很高的线粒体膜负电位,易在线粒体膜上聚集并穿透线粒体膜,并且其与抗肿瘤药物的亲和力也较高,是目前较常用的靶向线粒体分子,但尚未应用于临床治疗。线粒体靶向药物有利于改善传统抗肿瘤药物易产生耐药性的问题,这也是靶向线粒体小分子与传统化疗药物相比具备的另一优势。目前,在细胞水平和动物水平利用小分子载体靶向肿瘤细胞线粒体的研究取得了不错的成效,但其在体内是否具有同样的效果尚无足够的证据。同时,一些线粒体靶向分子具有显著的细胞毒性且体积较大,与药物直接偶联可影响药物活性和治疗效果。因此,开发具有良好疗效、低细胞毒性、高水溶性、体积相对较小的线粒体靶向小分子将是未来的发展方向。全面、深入了解肿瘤细胞线粒体的生物学特征及细胞代谢与线粒体靶向药物之间的相互作用,可对开发线粒体靶向药物并将其应用于癌症临床治疗提供指导意义。

参考文献

[1] KROEMER G, GALLUZZI L, BRENNER C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1): 99–163. DOI: 10.1152/physrev.00013.2006.

[2] VYAS S, ZAGANJOR E, HAIGIS M C. Mitochondria and cancer [J]. *Cell*, 2016, 166(3): 555–566. DOI: 10.1016/j.cell.2016.07.002.

[3] ZONG W X, RABINOWITZ J D, WHITE E. Mitochondria and cancer [J]. *Mol Cell*, 2016, 61(5): 667–676. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.02.011.

[4] 齐雪静, 郑楠楠, 高亚男, 等. 线粒体靶向分子抗肿瘤应用

的研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(9): 741–744. DOI: 10.11669/cpj.2015.09.001.

[5] D'ARCY M S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6): 582–592. DOI: 10.1002/cbin.11137.

[6] CHU Q F, GU X Y, ZHENG Q X, et al. Mitochondrial mechanisms of apoptosis and necroptosis in liver diseases [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2021, 2021: 8900122. DOI: 10.1155/2021/8900122.

[7] JOHNSON J, MERCADO-AYON E, MERCADO-AYON Y, et al. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 702: 108698. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108698.

[8] ZAIDIEH T, SMITH J R, BALL K E, et al. ROS as a novel indicator to predict anticancer drug efficacy [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1224. DOI: 10.1186/s12885-019-6438-y.

[9] SAHOO B M, BANIK B K, BORAH P, et al. Reactive oxygen species (ROS): key components in cancer therapies [J]. *Anti-cancer Agents Med Chem*, 2022, 22(2): 215–222. DOI: 10.2174/1871520621666210608095512.

[10] FAES S, DORMOND O. PI3K and AKT: unfaithful partners in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 21138–21152. DOI: 10.3390/ijms160921138.

[11] LI P Y, WU M L, WANG J, et al. NAC selectively inhibit cancer telomerase activity: A higher redox homeostasis threshold exists in cancer cells [J]. *Redox Biol*, 2016, 8: 91–97. DOI: 10.1016/j.redox.2015.12.001.

[12] CUI L, BU W Q, SONG J, et al. Apoptosis induction by alantolactone in breast cancer MDA-MB-231 cells through reactive oxygen species-mediated mitochondrion-dependent pathway [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(3): 299–313. DOI: 10.1007/s12272-017-0990-2.

[13] ALAFNAN A, ALAMRI A, HUSSAIN T, et al. Cucurbitacin-B exerts anticancer effects through instigation of apoptosis and cell cycle arrest within human prostate cancer PC3 cells via downregulating JAK/STAT signaling cascade [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(10): 1229. DOI: 10.3390/ph15101229.

[14] FAN M R, ZHANG J R, TSAI C W, et al. Structure and mechanism of the mitochondrial Ca²⁺ uniporter holo complex [J]. *Nature*, 2020, 582(7810): 129–133. DOI: 10.1038/s41586-020-2309-6.

[15] LIN C C, HUANG C Y, SHI Z Q, et al. Biodegradable calcium sulfide-based nanomodulators for H₂S-boosted Ca²⁺-involved synergistic cascade cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(12): 4472–4485. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.08.008.

[16] PREVARSKAYA N, SKRYMA R, SHUBA Y. Calcium in tumour metastasis: new roles for known actors [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(8): 609–618. DOI: 10.1038/nrc3105.

[17] MARCHI S, VITTO V A M, DANESE A, et al. Mitochondrial calcium uniporter complex modulation in cancerogenesis [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(10): 1068–1083. DOI: 10.1080/15384101.2019.1612698.

[18] LIU Y, JIN M P, WANG Y Y, et al. MCU-induced mitochondrial calcium uptake promotes mitochondrial biogenesis and colorectal cancer growth [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 59. DOI: 10.1038/s41392-020-0155-5.

[19] JIN M P, WANG J J, JI X Y, et al. MCUR1 facilitates

- epithelial-mesenchymal transition and metastasis via the mitochondrial calcium dependent ROS/Nrf2/Notch pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1): 136. DOI: 10.1186/s13046-019-1135-x.
- [20] SHAY J W, WERBIN H. Are mitochondrial DNA mutations involved in the carcinogenic process? [J]. *Mutat Res*, 1987, 186(2): 149-160. DOI: 10.1016/0165-1110(87)90028-5.
- [21] KOPINSKI P K, SINGH L N, ZHANG S P, et al. Mitochondrial DNA variation and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(7): 431-445. DOI: 10.1038/s41568-021-00358-w.
- [22] REZNIK E, MILLER M L, ŞENBABAÖĞLU Y, et al. Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers [J]. *eLife*, 2016, 5: e10769. DOI: 10.7554/eLife.10769.
- [23] FILOGRANA R, MENNUNI M, ALSINA D, et al. Mitochondrial DNA copy number in human disease: the more the better? [J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(8): 976-1002. DOI: 10.1002/1873-3468.14021.
- [24] WAGNER A, KOSNACOVA H, CHOVANEC M, et al. Mitochondrial genetic and epigenetic regulations in cancer: therapeutic potential [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7897. DOI: 10.3390/ijms23147897.
- [25] KRÄMER S D, LOMBARDI D, PRIMORAC A, et al. Lipid-bilayer permeation of drug-like compounds [J]. *Chem Biodivers*, 2009, 6(11): 1900-1916. DOI: 10.1002/cb-dv.200900122.
- [26] 廖鹏, 阮涛, 余绪明, 等. 基于亲脂性阳离子线粒体靶向化合物研究进展[J]. *合成材料老化与应用*, 2020, 49(1): 110-113, 124. DOI: 10.16584/j.cnki.issn1671-5381.2020.01.031.
- [27] SEVERIN F F, SEVERINA I I, ANTONENKO Y N, et al. Penetrating cation/fatty acid anion pair as a mitochondria-targeted protonophore [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(2): 663-668. DOI: 10.1073/pnas.0910216107.
- [28] LIANG B X, SHAO W Y, ZHU C G, et al. Mitochondria-targeted approach: remarkably enhanced cellular bioactivities of TPP2a as selective inhibitor and probe toward TrxR [J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(2): 425-434. DOI: 10.1021/acscchembio.5b00708.
- [29] JIANG H, FU H, GUO Y D, et al. Evoking tumor associated macrophages by mitochondria-targeted magnetothermal immunogenic cell death for cancer immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2022, 289: 121799. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121799.
- [30] KOSHIKAWA N, YASUI N, KIDA Y, et al. A PI polyamide-TPP conjugate targeting a mtDNA mutation induces cell death of cancer cells with the mutation [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(6): 2504-2512. DOI: 10.1111/cas.14912.
- [31] YAO J H, TAKENAGA K, KOSHIKAWA N, et al. Anticancer effect of a pyrrole-imidazole polyamide-triphenylphosphonium conjugate selectively targeting a common mitochondrial DNA cancer risk variant in cervical cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(5): 962-976. DOI: 10.1002/ijc.34319.
- [32] DUBININ M V, SEMENOVA A A, NEDOPEKINA D A, et al. Effect of F16-betulin conjugate on mitochondrial membranes and its role in cell death initiation [J]. *Membranes*, 2021, 11 (5): 352. DOI: 10.3390/membranes11050352.
- [33] ALHAZZANI K, VENKATESAN T, NATARAJAN U, et al. Evaluation of antitumor effects of VEGFR-2 inhibitor F16in a colorectal xenograft model [J]. *Biotechnol Lett*, 2022, 44(5): 787-801. DOI: 10.1007/s10529-022-03243-0.
- [34] XU J, HE H, ZHOU L J, et al. Pyridinium and indole orientation determines the mitochondrial uncoupling and anti-cancer efficiency of F16 [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 154: 305-313. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.05.036.
- [35] SUNG J, RHO J G, JEON G G, et al. A new infrared probe targeting mitochondria via regulation of molecular hydrophobicity [J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(1): 210-217. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00845.
- [36] WEISS M J, WONG J R, HA C S, et al. Dequalinium, a topical antimicrobial agent, displays anticarcinoma activity based on selective mitochondrial accumulation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84(15): 5444-5448. DOI: 10.1073/pnas.84.15.5444.
- [37] PAN Y H, ZHAO S, CHEN F. The potential value of dequalinium chloride in the treatment of cancer: focus on malignant glioma [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48 (4): 445-454. DOI: 10.1111/1440-1681.13466.
- [38] DIAN L H, HU Y J, LIN J Y, et al. Fabrication of paclitaxel hybrid nanomicelles to treat resistant breast cancer via oral administration [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 719-731. DOI: 10.2147/IJN.S150140.
- [39] SZETO H H. Mitochondria-targeted peptide antioxidants: novel neuroprotective agents [J]. *AAPS J*, 2006, 8(3): E521-E531. DOI: 10.1208/aapsj080362.
- [40] CERRATO C P, PIRISINU M, VLACHOS E N, et al. Novel cell-penetrating peptide targeting mitochondria [J]. *FASEB J*, 2015, 29(11): 4589-4599. DOI: 10.1096/fj.14-269225.
- [41] YANG J T, LI Q Y, ZHOU M L, et al. Concurrent impairment of nucleus and mitochondria for synergistic inhibition of cancer metastasis [J]. *Int J Pharm*, 2021, 608: 121077. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121077.
- [42] DU M, CHANG P, LIU Z G. Advance in the treatment of sepsis with mitochondria targeted antioxidants [J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2015, 27(2): 148-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.015.
- [43] GLÄNZEL N M, GRINGS M, ROSA-JUNIOR N TDA, et al. The mitochondrial-targeted reactive species scavenger JP4-039 prevents sulfite-induced alterations in antioxidant defenses, energy transfer, and cell death signaling in striatum of rats [J]. *J Inher Metab Dis*, 2021, 44(2): 481-491. DOI: 10.1002/jimd.12310.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 邹鑫, 黄璨, 李佳良, 等. 靶向线粒体在癌症治疗中的作用研究进展[J]. *肿瘤药 学*, 2024, 14(2): 166-172. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.05.

Cite this article as: ZOU Xin, HUANG Can, LI Jialiang, et al. Research progress on the role of mitochondrial targeting in cancer treatment [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(2): 166-172. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.05.