

将洛尼达明靶向线粒体减轻肺癌进程与脑转移

本文要点：洛尼达明（Lonidamine, LND）是一种新型的抗糖解肺癌化疗药物，目前还在临床试验中。作者将其合理修饰为具有线粒体靶向性的 Mito-LND，发现相比 LND，它能显著减轻肺癌的发展进程及其脑转移现象，更低的有效剂量表明了其更好的生物相容性。

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,已成为我国城市人口恶性肿瘤死亡原因的第一位。其中，非小细胞肺癌约占 85%的肺癌病例。目前为止，脑转移仍然是肺癌主要的致死原因之一。因此，研发出新的化疗特效药来预防肺癌的进展和脑转移就变得极为迫切。洛尼达明（Lonidamine, LND）是吡啶-3-羧酸的衍生物，据报道可选择性抑制肿瘤细胞中的需氧糖酵解和能量代谢，II 期和 III 期临床试验中证明了其安全性，但其临床疗效却十分有限。

本文作者以脂肪链作为连接体，将 LND 与线粒体靶向分子三苯基膦阳离子（TPP⁺）相连接，合成了新的化合物 Mito-LND。由于肿瘤细胞的负性质膜以及高线粒体跨膜，该离域亲脂性阳离子可以在肿瘤细胞中有选择的蓄积。同时，引入的烷基链也增加了其亲脂性，有利于细胞摄取。

在图 1 中，作者首先比较了 LND 和 Mito-LND 的抗肿瘤增殖和浸润效果。从图 1b 可以看出，与 LND 相比，Mito-LND 抑制细胞增殖的 IC₅₀ 值在 H2030BrM3 和 A549 细胞中分别低了 188 倍和 300 倍，显示出其对肿瘤细胞更强的杀伤效果。与此同时，Mito-LND（48 小时治疗）在抑制细胞浸润方面比 LND 强近 100 倍（图 1c）。重要的是，Mito-LND 的抗侵袭作用（图 1c）相比其抗增殖作用（图 1b），在较低浓度下即可观察得到；因此，抗浸润作用不能简单归因于是阻止了细胞增殖。

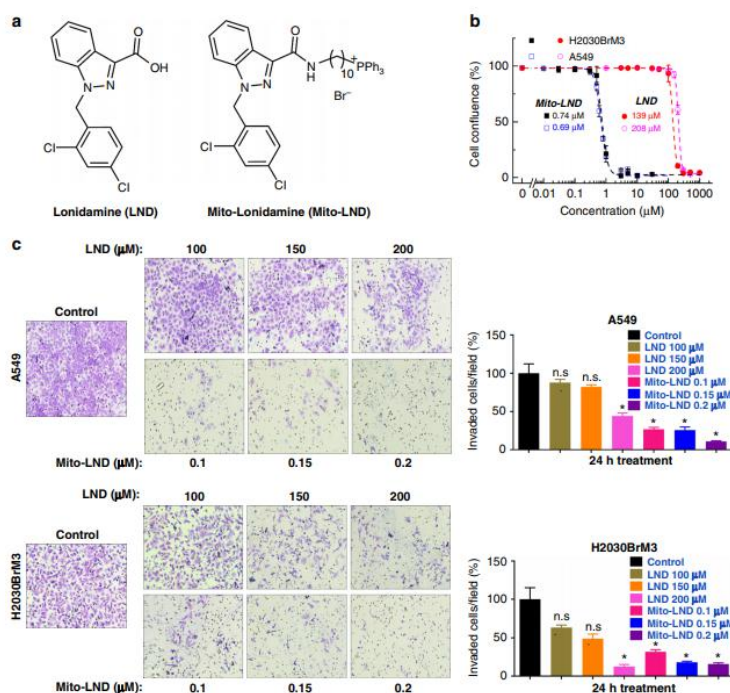


图 1 LND 和 Mito-LND 的结构及其对增殖和浸润的影响

a) LND 和 Mito-LND 的化学结构 b) LND 和 Mito-LND 对人肺癌细胞增殖的影响。

c) LND 和 Mito-LND 对人肺癌脑转移细胞浸润的影响。

在图 2 中，作者进一步对 Mito-LND 的作用机制进行了分析，发现其主要是通过抑制线粒体复合物 I 和 II 活性（图 2a），导致活性氧(ROS)生成（图 2b）以及线粒体 Prx3 的明显氧化（图 2c）。因为 Prx3 占了近 90%的线粒体过氧化物酶，Mito-LND 诱导产生的 H₂O₂ 可能超过线粒体降解过氧化物的能力，最终使肿瘤细胞凋亡。

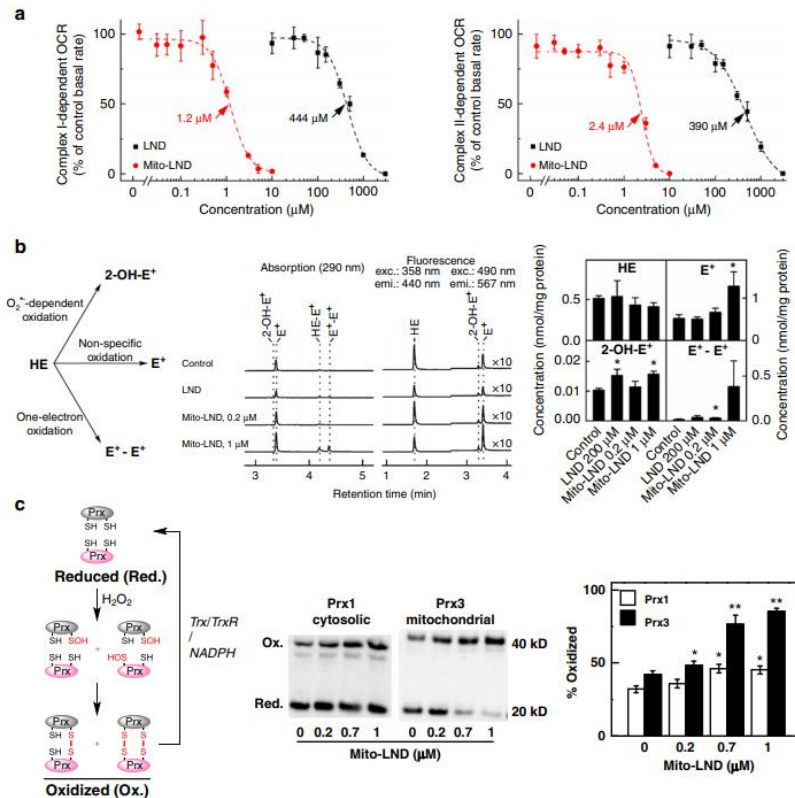


图 2 LND 和 Mito-LND 影响线粒体复合物的活性、ROS 的产生和过氧化物酶氧化

- a) LND 和 Mito-LND 对线粒体复合体 I 和 II 活性的影响。
- b) LND 和 Mito-LND 对细胞 ROS 生成的影响，基于 HPLC 的氢乙炔 (HE) 探针氧化分析测定。
- c) LND 和 Mito-LND 对 A549 细胞胞浆 (Prx1) 和线粒体 (Prx3) 过氧化物酶氧化还原状态的影响。

在图 3 中，作者以裸鼠原位肺腺癌作为模型进行研究，将 H2030BrM3 细胞注射到肺中。注射后 1 周，小鼠被灌胃给予相同剂量的 LND 或 Mito-LND (7.5 $\mu\text{mol/kg}$) 或载体 (玉米油)，一周 5 天，共 3 周。如预期的那样，由于应用剂量 (7.5 $\mu\text{mol/kg}$) 低于该药的常规给药水平，LND 无效。相反，即使在这个相对较低的剂量下，Mito-LND 也能显著降低肿瘤进展 (BLI 信号强度抑制率 >40%; 图 3a-c) 和淋巴结转移 (纵隔淋巴结重量抑制率 >50%; 图 3d)，表明在等摩尔剂量给药的情况下，Mito-LND 对肺癌进展和淋巴结转移的抑制作用显著增强。同时在脑转移小鼠模型中，发现 Mito-LND 相比 LND 能显著减少肺癌的脑转移现象 (图 3e, 3f)。由于给予的剂量很低，小鼠身上没有发现任何副作用 (5h-k)，证明 Mito-LND 具有良好的生物相容性。

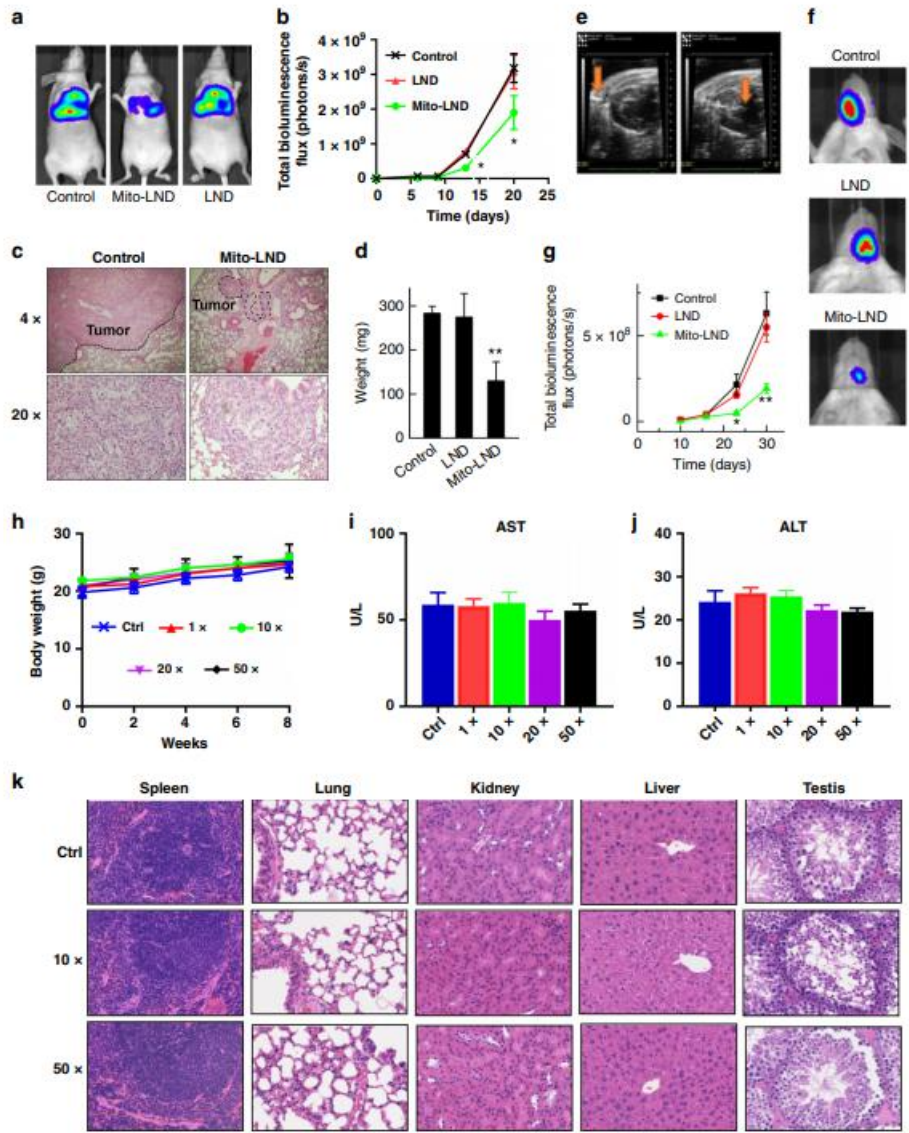


图 3 LND 或 Mito-LND 对肺肿瘤生长、脑转移和毒性的体内效应。

- 用载体、LND 或 Mito-LND 治疗 3 周的荷 H2030BrM3 原位肺肿瘤小鼠的代表性生物发光图像。
- 对照组、LND 和 Mito-LND 治疗小鼠肺肿瘤生物发光成像的定量数据。
- 对照组和 Mito-LND 的 H&E 染色
- 从对照组、LND 和 Mito-LND 处理的小鼠获得的纵隔淋巴结的重量。
- 高分辨率超声心动图显示肺癌细胞心内注射到循环中时针头的位置。
- 对照组、LND 组和 Mito-LND 组小鼠脑转移的生物发光图像。
- 脑转移瘤生物发光成像的定量数据。
- 体重数据
- i, j) Mito-LND 治疗 8 周后小鼠的 AST 和 ALT 水平。
- 从接受或不接受 Mito-LND 治疗的小鼠收集的关键器官的组织学图像。

参考文献

heng, G., Zhang, Q., Pan, J. et al. Targeting Isonidamide to mitochondria mitigates lung tumorigenesis and brain metastasis[J] Nature Communications 10, 2205 (2019).