

Rola mitochondriów jako celów terapeutycznych w leczeniu gruczolaka przewodowego trzustki: możliwości i wyzwania

STRESZCZENIE

Gruczolak przewodowy trzustki (ang. *pancreatic ductal adenocarcinoma*, PDAC) jest obecnie czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie. Wynika to z jego skomplikowanego mikrośrodowiska oraz wysokiej oporności na leczenie. Jednym z kluczowych czynników tej oporności są zmienione funkcje mitochondriów w komórkach guza: wysoki poziom fosforylacji oksydacyjnej (ang. *oxidative phosphorylation*, OXPHOS), przewaga procesów fuzji mitochondriów oraz zwiększona autofagia, które są ściśle powiązane z metabolizmem komórek nowotworowych. W literaturze sugeruje się trzy główne podejścia terapeutyczne: inhibicję OXPHOS, modulację dynamiki mitochondrialnej oraz zahamowanie autofagii. Badania wskazują, że zarówno obniżenie aktywności OXPHOS, jak i zahamowanie autofagii prowadzą do uwrażliwienia guza na chemioterapię. Ponadto, modulacja dynamiki mitochondriów skutecznie hamuje dalszy wzrost guza. Mimo obiecujących wyników badań nad wykorzystaniem mitochondriów jako celu terapeutycznego w leczeniu PDAC, konieczne są dalsze prace badawcze, aby określić skuteczność i bezpieczeństwo tych strategii u ludzi.

WPROWADZENIE

Najczęstszą postacią raka trzustki jest gruczolak przewodowy trzustki (ang. *pancreatic ductal adenocarcinoma*, PDAC), który stanowi około 85% wszystkich jego przypadków [1]. PDAC charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, a 5-letni wskaźnik przeżycia pozostaje niski, około 10% w USA [2]. Obecnie PDAC jest czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie, a jego częstość występowania stale wzrasta, od 0,5% do 1,0% rocznie [1,3]. Wysoka oporność na leczenie oraz częste przerzuty są głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za złe rokowanie w PDAC. Istotną rolę w tych procesach odgrywa złożone mikrośrodowisko nowotworowe, które charakteryzuje się intensywnymi interakcjami pomiędzy komórkami guza, stromą i układem immunologicznym [4,5]. Komórki obecne w mikrośrodowisku nowotworowym koordynują zmiany metaboliczne i wzmacniają współdziałanie różnych typów komórek, co sprzyja progresji nowotworu oraz oporności na terapię [4]. W związku z tym badania coraz częściej koncentrują się na modulacji mikrośrodowiska PDAC, co może stworzyć nowe możliwości terapeutyczne i poprawić skuteczność już istniejących strategii leczenia [2]. Kolejne składowe niskiego rokowania to obecność komórek macierzystych nowotworu oraz supresja odpowiedzi immunologicznej. Aktualnie jedyne zatwierdzone terapie PDAC obejmują klasyczną chemioterapię i radioterapię, które nie są niestety skuteczne. Brak skutecznej terapii w przypadku choroby o tak wysokim wskaźniku śmiertelności nakłania do intensywnych badań nowych możliwości leczenia [6].

Badania nad metabolizmem PDAC wskazują, że mitochondria odgrywają kluczową rolę nie tylko w funkcjonowaniu prawidłowych komórek trzustki, ale także znacząco wpływają na procesy metaboliczne w komórkach PDAC [7]. Charakterystyczną cechą nowotworów, w tym PDAC, jest zmieniony metabolizm energetyczny, którego istotnym efektem są dysfunkcyjne mitochondria [8]. Mitochondria pełnią także kluczową rolę w biosyntezie, sygnalizacji, cyklu komórkowym, różnicowaniu i proliferacji komórek, które to procesy są ściśle związane z rozwojem nowotworów oraz regulacją mikrośrodowiska PDAC [7,9]. Te wielopłaszczyznowe funkcje mitochondriów czynią je obiecującym celem badawczym w kontekście terapii przeciwnowotworowych.

Analizując funkcje mitochondrialne w PDAC, można wskazać kilka najważniejszych problemów. Jedną z istotnych kwestii jest intensywna fosforylacja oksydacyjna (ang. *oxidative phosphorylation*, OXPHOS) w komórkach PDAC, której występowanie koreluje z gorszym rokowaniem pacjentów [10]. Kolejnym wyzwaniem są zaburzenia dynamiki mitochondrialnej: w PDAC wykazano przesunięcie równowagi w kierunku fragmentacji mitochondriów, co sprzy-

lic. Julia Lis,

prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna,

dr n. med. Aleksandra Tarasiuk-Zawadzka✉

Zakład Biochemii, Katedra Biochemii i Chemii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

https://doi.org/10.18388/pb.2017_597

✉ autor korespondujący: aleksandra.tarasiuk-zawadzka@umed.lodz.pl

Słowa kluczowe: dynamika mitochondriów, ferrytynofagia, fosforylacja oksydacyjna, fuzja mitochondriów, gruczolak przewodowy trzustki, inhibitory kompleksu I

Wykaz skrótów: CAF – fibroblasty związane z rakiem (ang. *cancer-associated fibroblasts*); LIP – labilna pula żelaza (ang. *labile iron pool*); OXPHOS – fosforylacja oksydacyjna (ang. *oxidative phosphorylation*); PDAC – gruczolak przewodowy trzustki (ang. *pancreatic ductal adenocarcinoma*); ROS – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*)

Udział autorów: Zapoznanie z literaturą dotyczącą tematu publikacji – JL, ATZ; zaprojektowanie koncepcji manuskryptu – JL, JF, ATZ; opracowanie ryciny – JL, ATZ; przygotowanie manuskryptu – JL, JF, ATZ.

Finansowanie: Praca finansowana z działalności statutowej Zakładu Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (503/1-156-04/503-11-001-19-00).

Oświadczenia: Autorzy deklarują brak konfliktu interesu.

ja wzrostowi guza [11]. Innym kluczowym aspektem jest zwiększona selektywna degradacja ferrytyny, która zapewnia wysoką biodostępność żelaza w PDAC. Mitochondria wykorzystują dostępny pierwiastek do ich poprawnego funkcjonowania, co ściśle koreluje ze wzrostem guza [12]. Te zależności wskazują na potencjał terapii celujących w mitochondria jako skutecznych strategii w leczeniu PDAC.

OXPHOS I JEGO ROLA W PDAC

OXPHOS zachodzi dzięki białkom łańcucha oddechowego zlokalizowanym w wewnętrznej błonie mitochondriów. Proces rozpoczyna się gdy kompleks I przyjmuje elektrony od NADH, które są następnie przekazywane przez kolejne kompleksy białkowe do cząsteczki tlenu, pełniącej rolę końcowego akceptora elektronów. Przepływ elektronów generuje gradient protonowy oraz różnicę potencjału elektrycznego na wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Energia wynikająca z tego gradientu jest wykorzystywana przez syntazę ATP, która transportuje protony zgodnie z gradientem, powodując rotację enzymu. Dzięki sile protonowo-motorycznej, syntaza ATP wytwarza wysokoenergetyczne wiązanie między ADP a Pi, prowadząc do powstania cząsteczki ATP [13–15].

W kontekście PDAC, badania wykazały znaczną zmienność w aktywności OXPHOS między różnymi guzami [10]. Niektóre z nich charakteryzowały się przewagą glikolizy nad OXPHOS, podczas gdy w innych proporcje te były odwrotne. Linie komórkowe uzyskane z guzów PDAC potrafiły dostosowywać swoje źródła energii, przełączając się między glikolizą a OXPHOS, jednak tempo i efektywność tego przełączania różniły się między liniami. Analizy białkowe i mitochondrialnego DNA (mtDNA) wykazały, że ilość kompleksu I koreluje z intensywną aktywnością OXPHOS. Dodatkowo, wysoka aktywność OXPHOS w guzach PDAC była związana z gorszym rokowaniem pacjentów, prawdopodobnie ze względu na większą odporność takich guzów na stres indukowany chemioterapią [10,16].

BADANIA NAD INHIBICJĄ KOMPLEKSU I

Masoud wraz z zespołem zbadali skuteczność inhibitora kompleksu I w leczeniu PDAC [10]. W pierwszym etapie analizowano aktywność OXPHOS oraz glikolizy w liniach komórkowych PDAC, a następnie oceniono ekspresję pięciu kompleksów łańcucha oddechowego. Wyniki wykazały, że wysoka aktywność OXPHOS ściśle koreluje z wysokim poziomem kompleksu I w mitochondriach. Dalsze badania skoncentrowano na fenforminie jako inhibitorze kompleksu I. Fenformina okazała się bardziej skuteczna w hamowaniu wzrostu komórek PDAC niż metformina, która jest zatwierdzonym lekiem przeciwcukrzycowym [10,17].

Stwierdzono także, że linie o wysokiej aktywności OXPHOS były mniej podatne na standardową chemioterapię gemcytabiną. Połączenie fenforminy z gemcytabiną wykazało silne działanie synergistyczne, prowadząc do znacznego spadku żywotności komórek PDAC o wysokiej aktywności OXPHOS. Badania *in vivo* na modelach mysich potwierdziły te obserwacje – terapia skojarzona była najbardziej efektywna w guzach charakteryzujących się intensywną

aktywnością OXPHOS. Myszy poddane terapii łączonej wykazywały ponad dwukrotne zmniejszenie masy guza w porównaniu z grupami kontrolnymi oraz zwierzętami leczonymi wyłącznie jednym lekiem [10].

Chociaż wyniki są obiecujące, zastosowanie fenforminy wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Lek został wycofany z rynku amerykańskiego ze względu na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej u pacjentów z cukrzycą, jednak problem ten może być kontrolowany klinicznie. Innym ograniczeniem jest skuteczność terapii wyłącznie w guzach o wysokiej aktywności OXPHOS. Nie stanowi to jednak poważnej przeszkody, ponieważ rodzaj aktywności metabolicznej guza można precyzyjnie określić za pomocą mapowania transkryptomowego, które umożliwia kwantyfikację RNA w badanej próbce [10]. Podejście to byłoby kosztowne, jednocześnie jednak niezbędne do zakwalifikowania pacjenta do leczenia taką terapią. W przypadku badań klinicznych przydatne mogą się okazać zaawansowane metody omiczne. Łączenie transkryptomiki i metabolomiki pozwoliłoby dokładnie określić aktywność OXPHOS w guzie, a zarazem zidentyfikować inne zależności metaboliczne mitochondriów [18]. Takie podejście umożliwiłoby nie tylko diagnostykę pacjenta, ale również dałoby badaczom szansę na zaobserwowanie nieodkrytych zależności metabolicznych mitochondriów, które mogłyby mieć potencjalny wpływ na wynik terapii [18].

Pomimo początkowego rozczarowania metforminą, naukowcy opracowali mitochondrialnie ukierunkowaną wersję tego leku, która wykazała większą skuteczność terapeutyczną od związku wyjściowego [19,20]. Metformina ukierunkowana na mitochondria została zsyntetyzowana poprzez przyłączenie kationu trifenylofosfoniowego do Metioniny [20]. Odkrycie to otwiera nowe możliwości dla dalszego rozwoju inhibitorów kompleksu I oraz innych leków. Mitochondrialne ukierunkowanie już istniejących i zatwierdzonych farmaceutyków może okazać się obiecującym kierunkiem w badaniach nad terapiami PDAC. Warto również zbadać, czy dzięki takiej modyfikacji fenformina mogłaby stać się bardziej bezpieczna dla pacjentów z PDAC. Fenformina i inne potencjalne inhibitory OXPHOS pozostają obiecującymi kandydatami do badań klinicznych, wymagając jednak dalszych analiz ich skuteczności i bezpieczeństwa [19].

MODULACJA DYNAMIKI MITOCHONDRIÓW

Dynamika mitochondriów odnosi się do procesów fuzji i rozszczepiania tych organelli, które są regulowane w zależności od aktualnych potrzeb komórki. Procesy te odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu funkcji mitochondriów oraz integralności komórkowej. Rozszczepienie mitochondriów polega na podziale jednej organelli na dwie potomne, natomiast fuzja to połączenie dwóch mitochondriów w jedną większą strukturę.

Najważniejsze białka zaangażowane w proces rozszczepiania mitochondriów to Drp1, Mff i Fis1. Drp1 jest rekrutowane przez białka adapterowe w miejscach zwężenia mitochondriów, gdzie tworzy oligomery, prowadząc do ich podziału. Mff i Fis1, zlokalizowane w zewnętrznej błonie

nie mitochondriów, pełnią funkcję receptorów rekrutujących Drp1 [21,22].

Proces fuzji mitochondriów jest regulowany przez Mfn1, Mfn2 i Opa1. Mfn1 i Mfn2, znajdujące się w zewnętrznej błonie mitochondriów, dimeryzują, co prowadzi do połączenia ich zewnętrznych błon. Z kolei Opa1, obecne w wewnętrznej błonie mitochondriów, umożliwia fuzję błon wewnętrznych dzięki procesowi dimeryzacji [21,23,24].

W modulacji dynamiki mitochondriów istotną rolę odgrywa również Mdivi-1, który działa jako inhibitor Drp1, zmniejszając poziom jego fosforylacji i tym samym hamując proces rozszczepiania mitochondriów [25,26].

DYNAMIKA MITOCHONDRIÓW W PDAC

W kontekście PDAC procesy fuzji i rozszczepiania mitochondriów odgrywają kluczową rolę w funkcjonowaniu komórek guza. Badania wskazują, że mitochondria w komórkach PDAC są silnie pofragmentowane. Taka fragmentacja sprzyja nowotworowi, zwiększając liczbę mitochondriów, co wspiera podziały komórkowe oraz wzrost guza. Jednocześnie umożliwia ona selektywne usuwanie uszkodzonych organelli w procesie mitofagii, co pozwala na utrzymanie kontroli jakości mitochondriów [27].

Fragmentacja mitochondriów odgrywa również istotną rolę w regulacji poziomu ROS w komórkach PDAC. Utrzymanie odpowiedniego poziomu ROS chroni komórki przed stresem oksydacyjnym, jednocześnie zmniejszając ryzyko apoptozy [11,21,28]. Proces rozszczepiania mitochondriów jest regulowany przez aktywację białka Drp1, które odgrywa kluczową rolę w tym mechanizmie. W PDAC aktywacja Drp1 jest wynikiem fosforylacji zależnej od onkogennego genu KRAS, który jest zmutowany w 90% przypadków tego nowotworu [28,29].

BADANIA NAD INDUKCJĄ FUZJI MITOCHONDRIÓW

Zbadano czy modulacja dynamiki mitochondriów w kierunku fuzji może hamować rozwój PDAC. Yu i współpracownicy [11] osiągnęli ten efekt poprzez nadmierną ekspresję białka Mfn2 przy użyciu leflunomidu oraz inhibicję Drp1 za pomocą Mdivi-1. W badaniach na mysich komórkach KPC wykazano, że leflunomid zwiększa ekspresję mRNA i poziom białka Mfn2, co prowadziło do wydłużenia mitochondriów oraz zmniejszenia produkcji ATP w porównaniu do komórek kontrolnych. Te zmiany powodowały zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych oraz ich apoptozę. Podobny efekt zaobserwowano przy zastosowaniu Mdivi-1.

W modelach mysich z wszczepionymi komórkami KPC terapia leflunomidem oraz Mdivi-1 spowalniała wzrost guza i wydłużała medianę przeżycia zwierząt ponad trzykrotnie [11]. Obie metody skutecznie przesunęły dynamikę mitochondriów w kierunku fuzji, co zwiększało częstość mitofagii. W przypadkach, gdy mitofagia była niewystarczająca do ograniczenia usuwania dysfunkcyjnych mitochondriów i narastania poziomu ROS w komórkach PDAC, dochodziło do apoptozy [11,26,27,29]. Efekty te mogą wy-

nikać z masowej fuzji mitochondriów, która prowadzi do wymiany uszkodzonego lub zmutowanego DNA między organellami, co dodatkowo pogłębia ich dysfunkcję. W rezultacie dochodzi do utraty masy mitochondrialnej, obniżenia poziomu OXPHOS i zahamowania wzrostu guza. W niektórych przypadkach obserwowano apoptozę komórek macierzystych raka trzustki, spowodowaną akumulacją dysfunkcyjnych mitochondriów, wzrostem poziomów ROS oraz obniżeniem aktywności OXPHOS [11,27–29].

Modulacja dynamiki mitochondriów stanowi zatem obiecującą strategię terapeutyczną w leczeniu PDAC. Niemniej jednak wciąż istnieje wiele niewyjaśnionych zależności między dynamiką mitochondriów a funkcjonowaniem komórek guza. Dla przykładu, badania sugerują, że promowanie fuzji mitochondriów w określonych etapach rozwoju PDAC może sprzyjać wzrostowi guza i przerzutom [30]. Istotnym wyzwaniem pozostaje również minimalizacja wpływu tych interwencji na zdrowe tkanki. Mdivi-1, choć skuteczny w indukcji fuzji mitochondriów, nie jest wystarczająco specyficzny, co prowadzi do efektów ubocznych. Z kolei leflunomid, zatwierdzony przez FDA, wykazuje obiecujące wyniki – zwiększa ekspresję Mfn2 oraz wydłuża medianę przeżycia myszy z guzami o 50% [11,29]. Leflunomid, stosowany w leczeniu chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, zmniejsza proliferację wielu komórek zapalnych organizmu. Jest uznawany za bezpieczny lek, lecz – jak każdy farmaceutyk – może wywoływać działania niepożądane, takie jak niedokrwistość czy zaburzenia funkcji szpiku, co mogłoby znacząco pogorszyć rokowanie pacjentów z PDAC.

Z tego względu warto rozważyć modyfikację leflunomidu, aby ukierunkować jego działanie na mitochondria w obrębie guza i ograniczyć potencjalne skutki uboczne [31]. Co istotne, w przyszłych badaniach klinicznych można wykorzystać technikę przywracania fluorescencji po fotowygazaniu (FRAP), która pozwala na obserwację zmian w dynamice mitochondriów w żywych komórkach [32].

ZAHAMOWANIE AUTOFAGII

Autofagia to proces selektywnej degradacji wewnątrzkomórkowej, umożliwiający eliminację błędnie zsintetyzowanych białek, wadliwych organelli oraz patogenów. Mechanizm ten pełni kluczową rolę w przetrwaniu komórek w trudnych warunkach, takich jak niedobór składników odżywczych czy stres oksydacyjny [31]. Autofagia występuje w różnych formach, m.in. jako mitofagia (selektywna degradacja uszkodzonych mitochondriów) czy ferrytynofagia (degradacja ferrytyny) [33–35].

W przypadku PDAC komórki nowotworowe funkcjonują w ekstremalnie trudnym mikrośrodowisku, charakteryzującym się niedoborem tlenu i składników odżywczych oraz ograniczonym ukrwieniem. W takich warunkach autofagia, zwłaszcza ferrytynofagia, odgrywa kluczową rolę w adaptacji i przeżyciu komórek nowotworowych.

Ferrytynofagia umożliwia uwolnienie żelaza z ferrytyny do cytoplazmy, co sprzyja wzrostowi guza. Żelazo to kluczowy element wielu procesów metabolicznych – trans-

portowane do mitochondriów jest niezbędne do: biogenezy klastrów żelazowo-siarkowych (Fe-S), syntezy hemu oraz magazynowania w mitochondrialnej ferrytynie.

Jako kofaktor enzymów łańcucha oddechowego, takich jak cytochrom *bc₁*, dehydrogenaza bursztynianowa czy oksydaza cytochromu *c*, żelazo wspiera efektywne oddychanie mitochondrialne. Utrzymanie labilnej puli żelaza (ang. *labile iron pool*, LIP) jest zatem kluczowe zarówno dla funkcjonowania mitochondriów w zdrowych komórkach, jak i w nowotworowych komórkach PDAC [12,33,35–37].

BADANIA NAD ZAHAMOWANIEM AUTOFAGII

Mukhopadhyay i współpracownicy badali skutki zahamowania autofagii w komórkach PDAC, koncentrując się na poziomie LIP i oddychaniu mitochondrialnym [12]. Komórki guza traktowano inhibitorami autofagii, takimi jak chlorochina (CQ) oraz MRT-68921, co doprowadziło do obniżenia poziomu LIP. Spadek LIP skutkował z kolei zahamowaniem syntezy klastrów Fe-S, obniżeniem aktywności dehydrogenazy bursztynianowej oraz zaburzeniem oddychania mitochondrialnego [12,33]. Jednakże skuteczność tej terapii była ograniczona przez mechanizmy kompensacyjne związane z mikrośrodowiskiem guza [12,38].

Eksperymenty z wykorzystaniem współhodowli komórek PDAC z fibroblastami związanymi z rakiem (ang. *cancer-associated fibroblasts*, CAF) wykazały, że komórki PDAC wydzielają interleukinę 6 (IL-6), która indukuje akumulację ferrytyny w CAF poprzez sygnalizację parakrynną. W odpowiedzi fibroblasty zwiększają ekspresję ferroportyny – białka eksportującego żelazo – co pozwala komórkom PDAC kompensować niedobór żelaza wynikający z zahamowania ferrytynofagii.

W celu przełamania mechanizmów kompensacyjnych, farmakologicznie zablokowano ferroportynę w CAF, co zahamowało eksport żelaza i ograniczyło proliferację komórek PDAC. Następnie przeprowadzono badania na modelach mysich z wszczepionymi komórkami PDAC. Zastosowanie inhibitora autofagii w połączeniu z dietą ubogą w żelazo uniemożliwiło fibroblastom dostarczanie żelaza komórkom guza. Podejście to spowodowało zmniejszenie masy guza ok. 3-krotnie w porównaniu do kontroli i zwiększyło wrażliwość komórek PDAC na chemioterapię [12,33].

Zahamowanie autofagii w komórkach PDAC wydaje się obiecującą strategią terapeutyczną, jednak wymaga dalszych badań przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej. Dostępność żelaza można ograniczać na różne sposoby – farmakologicznie, dietetycznie czy za pomocą potencjalnych terapii genetycznych. Niestety, obecnie stosowane metody często są niespecyficzne, co może prowadzić do uszkodzenia zdrowych tkanek. Zaburzenie homeostazy żelaza w komórkach zdrowych wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, takich jak stres oksydacyjny i zaburzenia metaboliczne [12,33,39]. W przyszłych badaniach warto skoncentrować się na opracowaniu bardziej specyficznych inhibitorów autofagii oraz metod ograniczania dostępności żelaza w komórkach PDAC. Kluczowe będzie także stworzenie biomarkerów umożliwiających ocenę skuteczności

terapii. Dzięki technikom omiczynym, takim jak proteomika, można zidentyfikować zmiany w ekspresji i interakcjach białek przed i po terapii, co pozwoli na projektowanie nowych narzędzi diagnostycznych. Biomarkery te mogą stać się podstawą do nieinwazyjnego monitorowania skuteczności leczenia [18,40].

PODSUMOWANIE

Gruczolakorak przewodowy trzustki to najczęstsza i najbardziej śmiertelna postać raka trzustki, charakteryzująca się opornością na konwencjonalne terapie. Kluczowe znaczenie w progresji PDAC mają dysfunkcje mitochondrialne i złożone mikrośrodowisko nowotworowe. Intensywne procesy OXPHOS w komórkach PDAC mogą być hamowane za pomocą inhibitorów, takich jak fenformina, co zwiększa wrażliwość guza na chemioterapię. Dynamika mitochondriów, obejmująca ich fuzję i fragmentację, również odgrywa istotną rolę w rozwoju PDAC. Fragmentacja mitochondriów sprzyja wzrostowi guza, natomiast modulacja w kierunku ich fuzji indukuje apoptozę komórek nowotworowych. Z kolei zahamowanie autofagii, w tym ferrytynofagii, obniża dostępność żelaza niezbędnego dla funkcji mitochondrialnych, co ogranicza rozwój guza. Jednak mechanizmy kompensacyjne, takie jak parakrynnie interakcje między komórkami PDAC a CAF, stanowią istotne wyzwanie w terapii.

Przedstawione innowacyjne podejścia terapeutyczne oferują obiecujące perspektywy, przewyższając skutecznością dotychczasowe metody leczenia, takie jak chemioterapia i radioterapia. Co istotne, modulacja mitochondrialna i autofagii może uwrażliwić guz na niższe dawki chemioterapii, potencjalnie zmniejszając toksyczność terapii. Niemniej jednak, wiele proponowanych strategii, takich jak inhibitory autofagii czy modulatory dynamiki mitochondriów, nadal charakteryzuje się niską specyficznością. Konieczne są dalsze badania nad modyfikacją tych cząsteczek, aby precyzyjnie celowały w mitochondria PDAC, minimalizując skutki uboczne.

Mimo obiecujących wyników, rozwój nowych terapii wymaga dalszych badań nad ich skutecznością, specyficznością i bezpieczeństwem. Innowacyjne podejścia, takie jak biomarkery monitorujące efektywność terapii oraz zaawansowane techniki omiczne, mogą odegrać kluczową rolę w przyspieszeniu wdrożenia tych metod do praktyki klinicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Jentzsch V, Davis JAA, Djamgoz MBA (2020) Pancreatic Cancer (PDAC): Introduction of Evidence-Based Complementary Measures into Integrative Clinical Management. *Cancers (Basel)* 12:3096
2. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT (2020) Pancreatic cancer. *The Lancet* 395:2008–2020
3. Park W, Chawla A, O'Reilly EM (2021) Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA* 326:851
4. Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, Maitra A (2023) Pancreatic Cancer: Advances and Challenges. *Cell* 186:1729
5. Xie Y, Liu J, Kang R, Tang D (2021) Mitophagy in Pancreatic Cancer. *Front Oncol* 11:616079

6. Fang YT, Yang WW, Niu YR, Sun YK (2023) Recent advances in targeted therapy for pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 15:571
7. Padinharayil H, Rai V, George A (2023) Mitochondrial Metabolism in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: From Mechanism-Based Perspectives to Therapy. *Cancers (Basel)* 15:1070
8. Brandon M, Baldi P, Wallace DC (2006) Mitochondrial mutations in cancer. *Oncogene* 25:4647–4662
9. Gaude E, Frezza C (2014) Defects in mitochondrial metabolism and cancer. *Cancer Metab* 2:10
10. Masoud R, Reyes-Castellanos G, Lac S, Garcia J, Dou S, Shintu L, Abdel Hadi N, Gicquel T, El Kaoutari A, Diémé B, Tranchida F, Corma-reche L, Borge L, Gayet O, Pasquier E, Dusetti N, Iovanna J, Carrier A (2020) Targeting Mitochondrial Complex I Overcomes Chemoresistance in High OXPHOS Pancreatic Cancer. *Cell Rep Med* 1:100143
11. Yu M, Nguyen ND, Huang Y, Lin D, Fujimoto TN, Molkentine JM, Deorukhkar A, Kang Y, San Lucas FA, Fernandes CJ, Koay EJ, Gupta S, Ying H, Koong AC, Herman JM, Fleming JB, Maitra A, Taniguchi CM (2019) Mitochondrial fusion exploits a therapeutic vulnerability of pancreatic cancer. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.126915>
12. Mukhopadhyay S, Encarnación-Rosado J, Lin EY, Sohn ASW, Zhang H, Mancias JD, Kimmelman AC (2023) Autophagy supports mitochondrial metabolism through the regulation of iron homeostasis in pancreatic cancer. *Sci Adv* 9:ead9284
13. Deshpande OA, Mohiuddin SS (2023) Biochemistry, Oxidative Phosphorylation. *StatPearls*
14. Tang JX, Thompson K, Taylor RW, Oláhová M (2020) Mitochondrial OXPHOS Biogenesis: Co-Regulation of Protein Synthesis, Import, and Assembly Pathways. *Int J Mol Sci* 21:3820
15. Transport protonów. <http://karnet.up.wroc.pl/~afogt/sci/hper.html>. Accessed 25 Nov 2024
16. Jin P, Jiang J, Zhou L, Huang Z, Nice EC, Huang C, Fu L (2022) Mitochondrial adaptation in cancer drug resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Journal of Hematology & Oncology* 2022 15:1 15:1–42
17. Rajeshkumar NV, Yabuuchi S, Pai SG, De Oliveira E, Kamphorst JJ, Rabinowitz JD, Tejero H, Al-Shahrour F, Hidalgo M, Maitra A, Dang CV (2017) Treatment of Pancreatic Cancer Patient-Derived Xenograft Panel with Metabolic Inhibitors Reveals Efficacy of Phenformin. *Clin Cancer Res* 23:5639
18. Hu X, Go YM, Jones DP (2020) Omics Integration for Mitochondria Systems Biology. *Antioxid Redox Signal* 32:853
19. Boukalova S, Ezrova Z, Neuzil J (2021) Mechanisms of resistance to mitochondria-targeted therapy in pancreatic cancer. *Oncotarget* 12:1627
20. Cheng G, Zielonka J, Ouari O, et al (2016) Mitochondria-targeted analogues of metformin exhibit enhanced antiproliferative and radiosensitizing effects in pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 76:3904–3915
21. Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, Prudent J (2018) Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays Biochem* 62:341
22. Losó n OC, Song Z, Chen H, Chan DC (2013) Fis1, Mff, MiD49, and MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission. *Mol Biol Cell* 24:659
23. von der Malsburg A, Sapp GM, Zuccaro KE, von Appen A, Moss FR 3rd, Kalia R, Bennett JA, Abriata LA, Dal Peraro M, van der Laan M, Frost A, Aydin H (2023) Structural mechanism of mitochondrial membrane remodelling by human OPA1. *Nature* 2023 620:7976 620:1101–1108
24. Jarosław Walczak, Joanna Szczepanowska (2015) Zaburzenia dynamiki i dystrybucji mitochondriów w komórkach w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS). Warszawa
25. Dai W, Wang G, Chwa J, Oh ME, Abeywardana T, Yang Y, Wang QA, Jiang L (2020) Mitochondrial division inhibitor (mdivi-1) decreases oxidative metabolism in cancer. *Br J Cancer* 122:1288
26. Su Z da zhong, Li C qiu, Wang H wei, Zheng M ming, Chen Q wei (2023) Inhibition of DRP1-dependent mitochondrial fission by Mdivi-1 alleviates atherosclerosis through the modulation of M1 polarization. *J Transl Med* 21:427
27. Chen H, Chan DC (2009) Mitochondrial dynamics–fusion, fission, movement, and mitophagy–in neurodegenerative diseases. *Hum Mol Genet* 18:R169
28. Courtois S, de Luxán-Delgado B, Penin-Peyta L, Royo-García A, Parejo-Alonso B, Jagust P, Alcalá S, Rubiolo JA, Sánchez L, Sainz Jr B, Heesch C, Sancho P (2021) Inhibition of Mitochondrial Dynamics Preferentially Targets Pancreatic Cancer Cells with Enhanced Tumorigenic and Invasive Potential. *Cancers (Basel)* 13:698
29. Ferretti GDS, Quaas CE, Bertolini I, Zuccotti A, Saatci O, Kashatus JA, Sharmin S, Lu DY, Poli ANR, Quesnelle AF, Rodriguez-Blanco J, de Cubas AA, Hobbs GA, Liu Q, O'Bryan JP, Salvino JM, Kashatus DF, Sahin O, Barnoud T (2024) HSP70-mediated mitochondrial dynamics and autophagy represent a novel vulnerability in pancreatic cancer. *Cell Death & Differentiation* 2024 31:7 31:881–896
30. Carmona-Carmona CA, Dalla Pozza E, Dando I, Ambrosini G, Errico A (2022) Divergent Roles of Mitochondria Dynamics in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 14:2155
31. Sikorska D, Samborski W (2021) Leflunomid w leczeniu chorób reumatycznych – znaczenie różnorodności stosowanych dawek. *Forum Reumatologiczne* 6:155–159
32. Mitra K, Lippincott-Schwartz J (2010) Analysis of mitochondrial dynamics and functions using imaging approaches. *Current protocols in cell biology / editorial board, Juan S Bonifacio . et al.* CHAPTER:Unit
33. Mukhopadhyay S, Encarnacion-Rosado J, Kimmelman AC (2023) Autophagy fuels mitochondrial function through regulation of iron metabolism in pancreatic cancer. *Autophagy* 20:963
34. Glick D, Barth S, Macleod KF (2010) Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol* 221:3
35. Wang J, Wu N, Peng M, Oyang L, Jiang X, Peng Q, Zhou Y, He Z, Liao Q (2023) Ferritinophagy: research advance and clinical significance in cancers. *Cell Death Discovery* 2023 9:1 9:1–10
36. Paul BT, Manz DH, Torti FM, Torti S V. (2016) Mitochondria and Iron: Current Questions. *Expert Rev Hematol* 10:65
37. Sun K, Li C, Liao S, Yao X, Ouyang Y, Liu Y, Wang Z, Li Z, Yao F (2022) Ferritinophagy, a form of autophagic ferroptosis: New insights into cancer treatment. *Front Pharmacol* 13:1043344
38. Wolpin BM, Robinson DA, Wang X, Chan JA, Cleary JM, Enzinger PC, Fuchs CS, McCleary NJ, Meyerhardt JA, Ng K, Schrag D, Sikora AL, Spicer BA, Killion L, Mamon H, Kimmelman AC (2014) Phase II and Pharmacodynamic Study of Autophagy Inhibition Using Hydroxychloroquine in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Oncologist* 19:637–638
39. Ru Q, Li Y, Chen L, Wu Y, Min J, Wang F (2024) Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024 9:1 9:1–64
40. Vikramdeo KS, Anand S, Khan MA, Khushman M, Heslin MJ, Singh S, Singh AP, Dasgupta S (2022) Detection of mitochondrial DNA mutations in circulating mitochondria-originated extracellular vesicles for potential diagnostic applications in pancreatic adenocarcinoma. *Scientific Reports* 2022 12:1 12:1–12

The role of mitochondria as a therapeutic tool in pancreatic ductal adenocarcinoma: opportunities and challenges

Julia Lis, Jakub Fichna, Aleksandra Tarasiuk-Zawadzka✉

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

✉corresponding author: aleksandra.tarasiuk-zawadzka@umed.lodz.pl

Key words: Mitochondrial dynamics, ferritinophagy, oxidative phosphorylation, mitochondrial fusion, pancreatic ductal adenocarcinoma, complex I inhibitors

ABSTRACT

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is currently the fourth leading cause of cancer-related deaths worldwide. This is due to its complex microenvironment and high resistance to treatment. One of the key factors contributing to this resistance is the altered function of mitochondria in tumor cells. Elevated levels of oxidative phosphorylation (OXPHOS), a predominance of mitochondrial fusion processes, and increased autophagy are closely linked to cancer metabolism. Three main therapeutic approaches have been suggested: inhibition of OXPHOS, modulation of mitochondrial dynamics, and suppression of autophagy. Studies indicate that both reducing OXPHOS activity and inhibiting autophagy sensitize the tumor to chemotherapy. Moreover, modulation of mitochondrial dynamics effectively inhibits further tumor growth. Despite promising research on targeting mitochondria as a therapeutic strategy for PDAC treatment, further studies are needed to determine the efficacy and safety of these approaches in humans.

