



靶向短肽药物在胰腺癌治疗中的应用及其作用机制*

刘媛^{1,2,3,4)} 董雪迎^{1,2,3,4)} 周策凡^{1,2,3,4)**} 唐景峰^{1,2,3,4)**}⁽¹⁾ 湖北工业大学科技部/教育部细胞调控与分子药理学学科“111”引智基地, 武汉 430068;⁽²⁾ 湖北工业大学发酵工程教育部重点实验室, 武汉 430068; ⁽³⁾ 湖北工业大学工业发酵省部共建协同创新中心, 武汉 430068;⁽⁴⁾ 湖北工业大学工业微生物湖北省重点实验室, 武汉 430068)

摘要 胰腺癌是一种致命的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率在不断上升, 导致这种结果的原因主要是诊断晚、转移快、易耐药、缺乏有效的治疗方法。目前的治疗方法主要是手术切除、联合用药和化疗, 但效果较差。因此, 开发新的治癌药物迫在眉睫, 精准治疗和靶向药物或将成为改善胰腺癌患者生存的新方向。靶向肽缓解了这些问题, 显著提高了治疗效率和递送靶向性, 作为新兴的靶向药物, 其对胰腺癌具有较好的抑制效果, 凭借自身的分子质量小、选择性高等特点受到了研究人员的广泛关注。短肽通过蛋白质间相互作用或直接穿膜到达目标靶点等多种机制诱导癌细胞死亡。临床上直接用药或联合化疗药物用于肿瘤治疗。本文针对靶向胰腺癌的短肽药物展开综述, 总结了短肽在NF- κ B、Wnt、自噬等信号通路中的作用机制——通过竞争性结合、抑制关键因子表达或改变通路活性达到抑癌效果, 为胰腺癌治疗提供新的思路。

关键词 胰腺癌, 短肽, 靶向治疗, 自噬**中图分类号** Q291, R73**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0509

胰腺癌是一种非常致命的疾病。据统计, 胰腺癌患者数量每年以0.5%~1.0%的速度上升, 致死率也逐年增加, 或将在2030年左右成为癌症引发死亡中的第二大诱因^[1-2]。胰腺癌具有遗传性, 一些不良习惯(如吸烟喝酒等)会促进胰腺癌的发生^[3]。胰腺癌的治愈率并不理想, 其中, 最主要的原因因为确诊时间较晚, 致使无法及时治疗最终导致死亡。目前的研究发现, 胰腺癌的最佳治疗时期为I期胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC), 但是由于这一时期没有明显的可检测症状, 阻碍了诊断^[4]。放疗、化疗是癌症临床治疗的重要方法, 这种治疗方法是通过对人体内的细胞进行无差别的消灭从而消除癌细胞, 会引起正常的人体细胞突变, 从而影响人的身体健康。除此以外, 化学疗法还会抑制免疫反应^[5]。

基于目前的治疗效果, 如何精准地治疗胰腺癌成为研究热点^[2]。短肽作为最近广受热议的治疗药物显示出了许多优势, 凭借其较好的靶向性、较小的毒性, 逐渐开始应用于癌症治疗方面。短肽药物通过靶向癌症相关的信号通路或关键蛋白, 激活或抑制相关通路因子, 以此影响癌症以及肿瘤的发生发展^[6]。本文总结了在不同通路中靶向抑制胰

腺癌的短肽药物及其作用机制。

1 胰腺癌的特性和治疗

1.1 胰腺癌的特性

约90%的胰腺癌患者患病类型都是PDAC。PDAC具有高密度脱鳞基质和独特的免疫抑制微环境的特点, 对各种形式的化疗和免疫疗法均有很强的耐药性。恶性胰腺肿瘤包括3种经典前体, 主要是胰腺上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)、导管内乳头状黏液瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)以及黏液性囊性瘤(mucinous cystadenoma, MCN)^[1]。PanIN是常见的胰腺癌前体, 它是一种发生在小型胰管中的非侵袭性微小病变。IPMNs由于发生在主胰管或其中一个侧分支被认为是一种常见的病变。MCN是通常出现在胰体尾的单室囊肿。胰腺癌在不同人群、不同地域, 甚至性别上存在差异, 女性患病几率大于男性。此外胰腺癌的发病受

* 国家自然科学基金(32000523, 32070726)资助项目。

** 通讯联系人。

周策凡 Tel: 15072499253, E-mail: cefan@hbut.edu.cn

唐景峰 Tel: 15327240105, E-mail: tangjingfeng@hbut.edu.cn

收稿日期: 2023-12-28, 接受日期: 2024-04-09

家族遗传影响,大量饮酒也会在一定程度上增加患胰腺癌的风险^[7-11]。

胰腺癌会导致分子和细胞层面的改变。在分子层面,胰腺癌主要是由体细胞中癌基因 *KRAS* 和癌症控制基因 (*CDKN2A*、*TP53*、*SMAD4*) 的突变所诱发的^[12-13],这些分子会参与DNA修复和染色体重塑等^[14],在胰腺癌发展过程中,会引发小体细胞的突变。此外,在胰腺癌后期,会发生染色体的改变,例如改变拷贝数、染色体重排以及嗜铬症等。少数癌前病变存在多克隆起源,在后期突变趋向相同,表明肿瘤在不同时期有不同的选择。DNA的表观遗传修饰(如甲基化)和组蛋白(如乙酰化、甲基化)可以遗传性地调节染色质结构和基因表达,从而促进胰腺癌的转移^[15]。在细胞层面,肿瘤微环境及其他非肿瘤细胞的改变都影响着胰腺癌的发生发展。胰腺癌通过改变免疫细胞的亚型引起免疫抑制^[16]。免疫细胞亚型的改变主要包括以下几种:调节性T细胞和骨髓来源抑制细胞的增加;肿瘤相关的巨噬细胞分泌白介素-6来促进癌前病变^[17];以及通过在肿瘤微环境中与非免疫细胞之间的相互作用促进胰腺癌的发展,其中发挥主要作用的是癌症相关成纤维细胞,它在体内负责提供代谢支持,如氨基酸、脂质以及旁分泌信号等来促进细胞的生存和生长,同时调节免疫微环境^[18]。

1.2 胰腺癌的治疗

由于胰腺癌早期临床症状不显著,因此绝大多数胰腺癌患者被发现时已是晚期,这也暗示着胰腺癌的治愈率低。CT成像扫描是胰腺癌患者获得初步诊断的重要工具,具有较好的时间和空间分辨率,并为后期手术治疗提供参考价值^[19]。现在最新的治疗方案是联合用药^[20],其次是替代治疗,对身体状况较差的患者可给予单药治疗^[18]。一般选择的治疗方案是5-氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂(FOLFIRINOX)加化疗,或者选用吉西他滨和nab-紫杉醇加化疗^[21]。局部晚期或转移性PDAC患者通过化疗提高总体生存率。相较于辅助化疗(手术后给予的治疗,用于降低肿瘤复发或转移扩散的可能),新辅助化疗(手术前进行的化疗、免疫治疗、内分泌治疗等全身药物治疗)效果较好,它的耐受性更好,可以更有效地到达目标组织,因此新辅助治疗正在成为PDAC患者的筛查工具^[22]。手术切除和全身化疗相结合是目前治疗胰腺癌的有效手段,根据肿瘤的位置选择切除手术,包括胰十二指肠切除术、远端胰切除术或全胰切除术^[23]。目

前胰十二指肠切除术主要包括腹腔镜胰十二指肠切除术和机器人胰十二指肠切除术,能够减少手术出血和伤口感染的概率,但是目前的死亡率依旧很高,并且在短时间内会再次复发或发生转移。还有一种预防方案——疫苗。由于癌细胞是正常细胞基因改变而形成的,疫苗可通过激活和扩大特异性T细胞,增强免疫反应抑制正常细胞的癌变达到抗癌的效果^[24]。免疫疗法和接种疫苗都是通过提高人体的自身免疫来对抗癌细胞^[25]。不论是联合用药还是单药治疗,化疗都存在不良反应,它会无选择性地杀伤体内细胞,致使体内非癌细胞损伤^[26-27]。

早在1921年短肽已在临床上使用^[28],相较于传统的小分子药物以及化疗药物,其疗效更为显著,具有高度选择性,可进行化学合成且可修饰,便于人工合成^[29]。研究显示,短肽有更好的生物利用度,更低的毒性反应,更高的药物功效^[30],此外短肽对于靶点具有高度的结合亲和力,提高了治疗的靶向性^[31]。多肽也可作为载体,将药物运送到目标位置^[32]。短肽对于癌细胞具有强大的抗增殖作用,并且在用作辅助治疗时,可以减少肿瘤靶向治疗的副作用,或更有效地穿透肿瘤^[33]。但是目前短肽在临床上没有普及,主要原因是体内稳定性差、低渗透性、口服生物利用度低和半衰期短等缺点^[34]。短肽的亲水性使其难以穿透生物膜^[35]。人体内的多种蛋白酶影响短肽的稳定性,同时短肽的降解产物可能结合目标靶点引发副作用。随着技术的完善,研究发现短肽的修饰可以改善肽在体内的稳定性^[28, 36],同时偶联聚合物也能改善短肽的肾消除率,提高稳定性。在合成过程中加入纳米材料或合成药物传递系统,能够缓解短肽稳定性差和半衰期短的问题^[6, 37]。

2 胰腺癌中的靶向短肽药物

2.1 靶向NF- κ B通路的短肽药物

NF- κ B活化参与肿瘤发生和进展等多方面的调节^[38],从而促进细胞增殖、血管生成,调节靶基因转录,抑制细胞凋亡,介导肿瘤侵袭和转移^[39]。NF- κ B通路激活会引起胰腺癌的化疗耐药,因此靶向NF- κ B信号通路有助于抑制胰腺癌、抵抗耐药,但是现有的研究显示间接抑制NF- κ B通路更有可能治疗胰腺癌^[40]。

2.1.1 靶向MyD88的短肽药物

髓系分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)在肿瘤的

发展过程中起重要作用,同时通过影响一系列细胞因子来调控肿瘤微环境^[41]。它是TLR/IL-1R家族成员,通过结合激活的TLR/IL-1R,以二聚体的形式招募到胞内结构域,使NF-κB发生核易位,最终激活多种促炎因子和细胞因子的转录^[42]。研究人员发现,短肽药物ST2825通过特异性抑制MyD88的二聚化使NF-κB通路失活,从而诱导胰腺癌细胞的凋亡和死亡^[43]。此外,ST2825可以通过抑制NF-κB转录活性,降低AKT1的表达,增加p21的表达,促进其核定位,从而诱导G2/M细胞周期阻滞和随后的凋亡。但是该短肽的具体机制尚未清楚,并且还未通过临床检测,需要更进一步研究。

2.1.2 靶向NEMO的短肽药物

NF-κB必需调节剂(NEMO)结合并调节i-κB激酶(inhibitor of κB kinase, IKK),进而调控IKK复合物激活NF-κB信号转导^[44]。目前已有研究证明,IKK的NEMO结合域肽(NBDP)可抑制

NF-κB的活化促进癌细胞的凋亡,以达到抑癌效果^[45]。在最近的研究中发现,NBDP抑制胰腺癌的生长,联用NBDP和吉西他滨能够更大程度地抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭。NBDP增加了胰腺癌对吉西他滨的敏感性,可以作为一种治疗胰腺癌的辅助化疗方法^[46]。因此,抑制NF-κB激活是抑制胰腺肿瘤发生的一种治疗策略。在此研究中,降低了使用NF-κB抑制剂的风险,改善了药物特异性、靶向性和有效剂量范围等问题,确保在抑制NF-κB的同时不影响其他细胞功能。但是该短肽的毒性、稳定性还有待检测。

NF-κB的活化促进胰腺癌的发生发展,是一种潜在的治疗靶点。ST2825通过抑制MyD88的二聚化抑制NF-κB的活化,NBDP通过竞争性结合IKKs抑制胰腺癌改善化疗耐药。但这两种药物没有相关的毒性检测,无法进入临床应用。短肽在NF-κB通路中的生物学作用见图1。

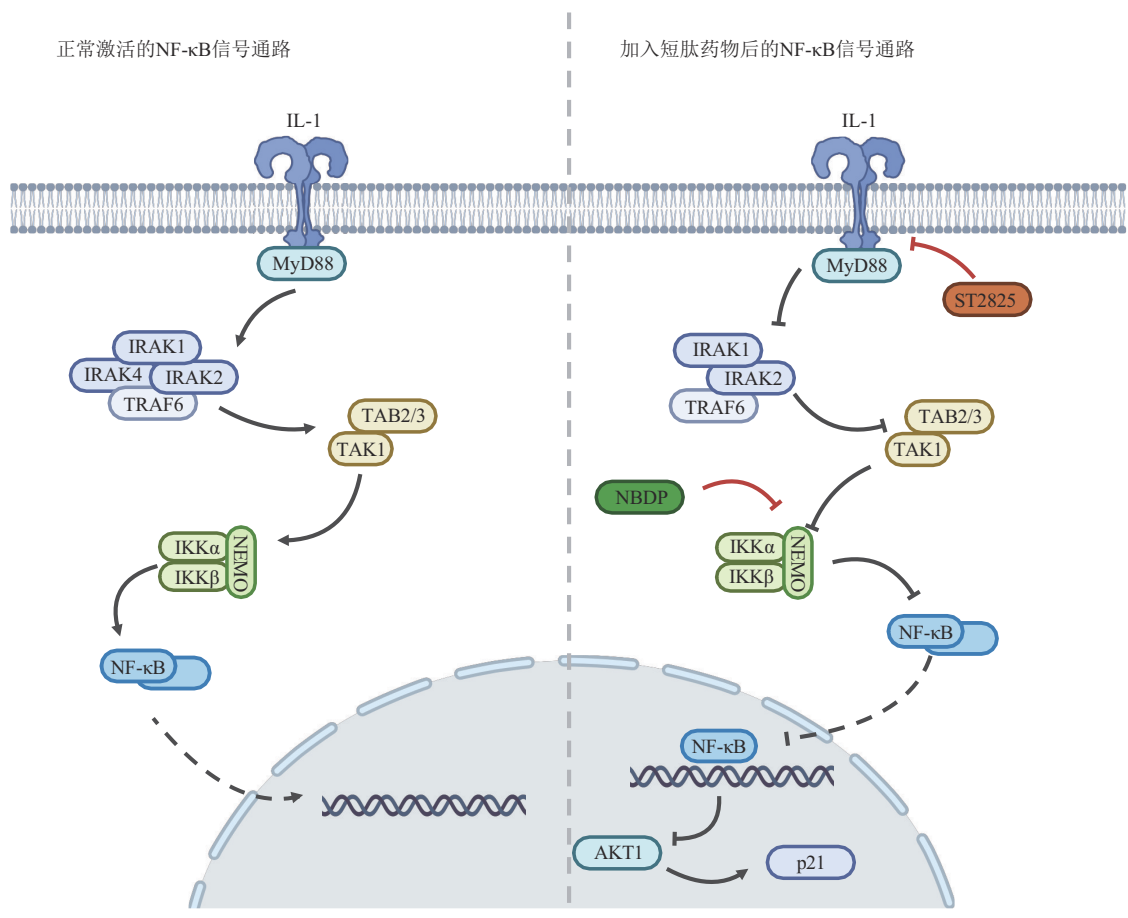


Fig. 1 Schematic diagram of the biological effects of short peptides on the NF-κB pathway

图1 短肽在NF-κB通路中的生物学作用示意图

左图为正常激活的NF-κB通路,右图为加入短肽药物后的通路。ST2825通过抑制MyD88的二聚化使NF-κB通路失活,从而抑制AKT1表达,诱导p21过表达,引起G2/M期细胞周期阻滞和凋亡。IKK的NEMO结合结构域肽(NBDP)有效地与IKKγ/NEMO竞争性结合IKKs,从而抑制PDAC中NF-κB通路的激活。

2.2 靶向Wnt通路的短肽药物

研究表明, 上皮 Wnt 信号对胰腺癌的进展、转移和化疗耐药至关重要。当 Wnt 配体蛋白与细胞表面受体结合后, 启动 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而介导 β -catenin 入核, 激活 Wnt 靶基因的转录^[47]。Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活影响胰腺癌的不良预后, 几乎囊括了肿瘤发展的全过程^[48-49]。

2.2.1 靶向FAM83A的短肽药物

序列相似家族 83 成员 A (FAM83A) 是一个原癌基因^[50]。有研究表明, FAM83A 可以与 Wnt 关键调控因子 β -catenin 直接结合, 抑制胞质中的 GSK3 β /AXIN1/ β -catenin 降解复合体组装, 从而促进 Wnt/ β -catenin 信号通路的转导。进一步构建 FAM83A 的截短片段, 发现其中的 α 螺旋主导其与 β -catenin 的相互作用, 依此构建出两个 FAM83A 的短肽, 分别命名为 CP-FaP2、CP-FaP3。这两种短肽直接破坏 FAM83A 与 β -catenin 间的结合, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路从而抑制胰腺癌, 抑癌效果在动物模型小鼠和斑马鱼中得到了验证^[51]。此研究首次确定 FAM83A 影响 Wnt 信号通路的机制, 也是首次在 FAM83A 中筛选出靶向胰腺癌的短肽。但是关于这两段短肽的稳定性、毒性等性能及临床功能还需进一步检测。

2.2.2 靶向LRH-1的短肽药物

肝脏受体同源物 1 (liver receptor homolog-1, LRH-1) 作为核受体亚家族一员, 参与多种生物过程。研究表明, LRH-1 可通过调控胰腺发育参与胰腺癌的发生^[52]。LRH-1 通过与 β -catenin 相互作用诱导 CyclinD1、CyclinE1 高表达, 促进癌细胞增殖^[53-54]。研究人员设计出一种亲和肽来破坏 LRH-1 和 β -catenin 间的结合, 从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 降低 Wnt 下游通路中相关基因 (CCND1、CCNE1 和 C-MYC) 的表达来达到抑制胰腺癌细胞增殖的效果。与此同时, 该肽还促进癌细胞凋亡, 在一定程度上影响癌细胞的干性特征^[55]。研究发现, 在 Wnt/ β -catenin 信号通路中加入短肽药物后, 通过影响靶向因子 LRH-1/ β -catenin 复合物的形成, 达到抑癌目的。但是对于该亲和肽的具体作用机制尚不清楚, 有待深入研究。

Wnt/ β -catenin 信号通路的活化促进胰腺癌。使用上述两种短肽后, 通过与靶标因子 (FAM83A、LRH-1) 竞争性结合 β -catenin, 阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路, 抑制胰腺癌。它们在不影响其他细胞的前提下, 抑制胰腺癌, 有较高的应用前景。不过目

前没有进行临床检测, 还不能投入使用。短肽在 Wnt 通路中的生物学作用见图 2。

2.3 靶向自噬的短肽药物

自噬是一种依赖于溶酶体的降解系统, 通过激活动态膜结构 (如吞噬体、自噬体) 去除异常蛋白质、受损细胞器或入侵病原体^[56]。与正常胰腺组织相比, 胰腺癌细胞表现出高度自噬^[57]。同时, 在自噬受到抑制的情况下, 也能加速胰腺癌肿瘤的发展^[58]。研究表明, 自噬在胰腺肿瘤的发展中起着复杂的作用, 在起始阶段, 自噬阻碍肿瘤前病变的发展, 但在进展阶段, 自噬促进肿瘤生长^[59-61]。

2.3.1 靶向核仁蛋白的短肽药物

核仁蛋白 (nucleolin, NCL) 是核仁中最丰富的一种蛋白质, 在肿瘤细胞中高表达^[62]。参与多种生理过程, 如细胞增殖、血管生成、凋亡调节、应激反应等。此外, NCL 还控制 DNA 和 RNA 代谢^[63], 运送蛋白质到细胞核, 并参与转录后调控^[64]。LZ1 是一种从蛇毒抗菌肽 (cathelicidin) 中提取的短肽^[65], 研究人员发现, 使用 LZ1 能够特异性地抑制胰腺癌细胞的生长, 且不影响正常的胰腺细胞。LZ1 可以通过特异性地结合和下调表面核仁蛋白介导 AMPK 活化和胰腺癌细胞自噬。相较于其他短肽, LZ1 的抑癌效果更显著, 呈现为剂量依赖性抑制胰腺癌细胞的克隆。此外, 在动物模型中, LZ1 相较于吉西他滨的抑癌效果更好, 且毒性伤害更低^[66], 是一种潜在治疗胰腺癌的短肽药物。通过临床前检测发现, LZ1 无明显的毒性和不良反应, 有较好的药用前景。但是在此研究中没有确定 LZ1 具体诱导细胞死亡的机制。

2.3.2 靶向短肽药物LL-37

肽 LL-37 具有致癌性, 但在高浓度情况下, 对于癌细胞具有细胞毒性, Zhang 等^[67]的研究发现 LL-37 能够抑制胰腺癌的生长。进一步研究确定, LL-37 通过激活 mTOR 信号通路抑制自噬, 从而诱导活性氧类积累, 引起线粒体功能障碍, 诱导 DNA 损伤和细胞周期阻滞。在抑制自噬的同时, LL-37 的使用还能够下调免疫抑制细胞 M2 巨噬细胞等, 上调抗癌效应细胞, 在一定程度上能够重编程肿瘤微环境中的免疫系统。此研究是首次发现 LL-37 可以抑制胰腺癌, 同时也是首次研究出 LL-37 通过激活 mTOR 诱导的自噬抑制导致胰腺癌细胞线粒体膜电位下降和 ROS 积累, 并导致 DNA 损伤。

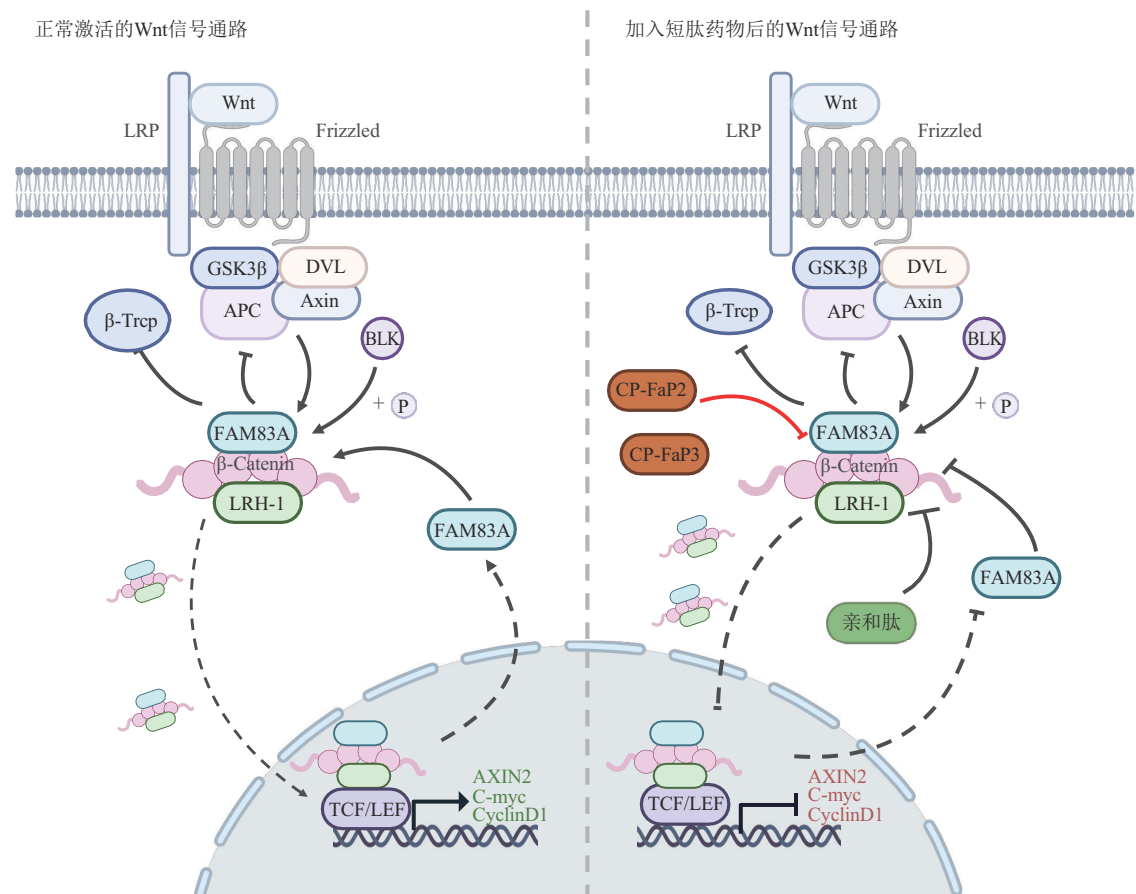


Fig. 2 Schematic diagram of the biological effects of short peptides on the Wnt pathway

图2 短肽在Wnt通路中的生物学作用示意图

左图为正常激活的Wnt/ β -catenin信号通路，右图为加入短肽药物后的通路。使用靶向短肽药物后，阻断了靶向因子（FAM83A、LRH-1）与 β -catenin间的相互作用，从而抑制Wnt/ β -catenin信号通路达到抑癌目的。

2.3.3 靶向整合素 $\alpha\beta3$ 的短肽药物

整合素 $\alpha\beta3$ 促进胰腺癌细胞的生长和黏附^[68]。相比正常的胰腺细胞，胰腺癌细胞表现出较强的糖酵解，产生较多的乳酸^[69]，为胰腺癌细胞的生物合成提供能量，促进胰腺癌的发展和侵袭转移^[70]。研究发现一种靶向整合素 $\alpha\beta3$ 的多功能串联肽 TH-rgd (TR)，该肽包含一个对 pH 敏感的 TH 肽，在酸性环境中通过静电作用实现内化，使药物具有较好的穿透性和靶向性，同时联合使用自噬抑制剂羟氯喹 (HCQ) 和癌细胞毒性紫杉醇 (PTX)，形成 TR 肽修饰的脂质体联合药物 (TR-PTX/HCQ-lip)。通过研究发现，该药物的确可以很好地抑制胰腺癌细胞中的自噬，增强抑癌疗效^[71]。细胞毒性检测发现，使用该药物无明显肾损伤，并且这种脂质体联合药物能够针对性地靶向胰腺癌。

2.3.4 靶向Beclin 1的短肽药物

相较于正常胰腺细胞，Beclin 1 在胰腺肿瘤细胞中有较高的表达量^[72]，Beclin 1 的上调促进胰腺癌的进展和侵袭能力^[73]。研究发现，靶向 Beclin 1 的钉状肽 (Tat-SP4) 能够增强胰腺癌的自噬水平，这种过度的自噬会诱导癌细胞死亡。此外，Tat-SP4 还能够促进 EGFR 所诱导的内溶酶体降解以及线粒体应激，明显地抑制胰腺癌的增殖，进而抑制胰腺癌的发生发展^[74]。在此研究中，Tat-SP4 诱导 PDAC 细胞的非凋亡性死亡，对细胞周期无直接影响，不影响正常细胞功能。

2.3.5 靶向Plectin-1的短肽药物

靶向胰腺癌标志物 Plectin-1 的靶向肽 (Plectin-1 targeting peptide, PTP) 对于 PDAC 具有较高的特异性^[75-77]。microRNAs (miRNAs) 是一种非编码 RNA，参与调节多种蛋白质的表达，这些蛋白质

异常表达参与胰腺癌进展等,因此miRNAs有望治疗胰腺癌^[78-80]。但单纯miRNAs治疗的效果有限,并且脱靶率较大,一般采取联合用药和添加合适的运输载体。而纳米载体由于靶向性和渗透性较好,成为诸多胰腺癌治疗的首选载体^[81-82]。于是研究人员企图将PTP和miRNA由纳米载体运输进入胰腺细胞中稳定发挥作用。在Chen等^[83]的研究中发现,PL-1/miR-212纳米颗粒能够增强阿霉素对胰腺癌的抑制作用。该纳米颗粒通过降低USP9X的表达,从而增强胰腺癌细胞的自噬能力。Wu等^[84]发现了另一种PL-1/miR-9联合纳米材料,通过直接靶向结合eIF5A2的转录产物,降低eIF5A2的表达从而抑制癌细胞自噬,诱导PDAC凋亡,并且还可以增强阿霉素的抑癌作用。检测发现PL-1/miR-212纳米颗粒对小鼠无明显的副作用,并且此研究提供了一种潜在的治疗靶点——USP9X。而PL-1/miR-9联合纳米材料则缺少细胞毒性检测,需要更加深入研究。上述两种纳米颗粒都可以包裹miRNA,免受酶降解,有助于药物的传递,增强药效,同时增强了胰腺癌对化疗药物的敏感性,但有关增强疗效的详细机制还需深入了解。

自噬对于胰腺癌的发生发展有着双重作用,抑制自噬阻滞癌变或促进自噬诱导癌细胞过度吞噬。上述肽分别通过结合靶标因子(核仁蛋白、整合素 $\alpha\beta 3$ 和Plectin-1)影响自噬。LL-37激活mTOR通路抑制自噬同时诱导细胞周期阻滞;Tat-SP4促进自噬诱导细胞死亡,抑制胰腺癌的发展。但多数肽的抑癌机制都没有明确的研究,目前尚不能进入临床使用。短肽在自噬过程的生物学作用见图3。

2.4 靶向METTL3的靶向短肽药物

双调蛋白(amphiregulin, AREG)在胰腺癌中高表达,在一定程度上可以促进胰腺癌的增殖、迁移和侵袭^[85]。 m^6A 是一种很普遍的mRNA修饰,参与调节蛋白在细胞中的生长发育和分化。甲基转移酶(methyltransferase like 3, METTL3)是催化 m^6A 形成的主要甲基转移酶^[86],在各种癌症中作为致癌基因起作用^[87]。有研究显示,miR-33a-3p通过靶向METTL3从而抑制 m^6A 诱导AREG的mRNA上调^[88],从而抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭能力。该研究发现了另一个有望治疗胰腺癌的潜在靶点——AREG,但是尚缺乏动物实验结果。

2.5 靶向CREPT的短肽药物

肿瘤细胞周期相关及表达升高蛋白(cell cycle-related and expression-elevated protein in tumor, CREPT)在胰腺癌中高度表达^[89]。它影响着肿瘤的发生发展,包括癌细胞的细胞周期、肿瘤细胞增殖、集落形成和肿瘤生长等^[90]。CREPT可以作为胰腺癌患者独立预后的生物标志物^[91],成为新的治疗胰腺癌的靶点。同时,蛋白水解靶向嵌合体(proteolysis targeting chimera, PROTAC)是一种效果较好的靶向治疗方法,通过自身的蛋白质降解途径去除细胞中的致癌蛋白^[92]。该技术具有靶向范围广、细胞通透性好、组织特异性强、选择性高、口服生物利用度高、可控性好等优点^[93],作为抗肿瘤靶向治疗的一种新兴方案。研究人员设计了一种符合CREPT分子特性的PROTAC,称为PRTC。PRTC能够进入胰腺癌细胞中与CREPT结合,诱导CREPT泛素化和蛋白酶体依赖性降解,从而抑制了体内肿瘤的生长^[94]。在该研究中,开阔了PROTAC技术的应用,并且初步检测发现PRTC对小鼠无毒性,临床意义较高。

2.6 靶向p16的短肽药物

肿瘤抑制因子p16(INK4A/MTS-1/CDKN2A)在癌症中作为细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂发挥重要作用。p16缺失发生在胰腺癌早期^[95],同时p16是细胞衰老的生物标志物^[96]。p16和Rb途径影响细胞的生长周期稳定^[97],p16蛋白会引起细胞G1期阻滞^[98],其失活突变促进胰腺癌生长^[15],因此p16是一种新的治疗胰腺癌靶点。有研究表明,p16的衍生肽以时间剂量依赖性的方式抑制胰腺癌的增殖,该衍生肽能够直接穿过细胞膜,通过抑制Rb磷酸化使细胞G1期受阻,进而发挥抑癌作用^[99]。研究发现不同细胞对该肽的摄取速率不同,但是具体的机制尚不清楚。此研究开阔了融合载体肽的潜在作用。

2.7 靶向NRP-1和VEGFR2的短肽药物

七肽ATWLPPR,又名A7R。它可以在体外与血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)和神经纤毛蛋白1(neuropilin 1, NRP-1)结合,破坏其与受体间的相互作用,从而影响血管生成和肿瘤生长^[100]。由于A7R的水解速度极快,所以已经产生了相对更加稳定的DA7R^[101]。提高了A7R对于肿瘤的治愈效果和穿膜效率^[102],抑制肿瘤的增殖,

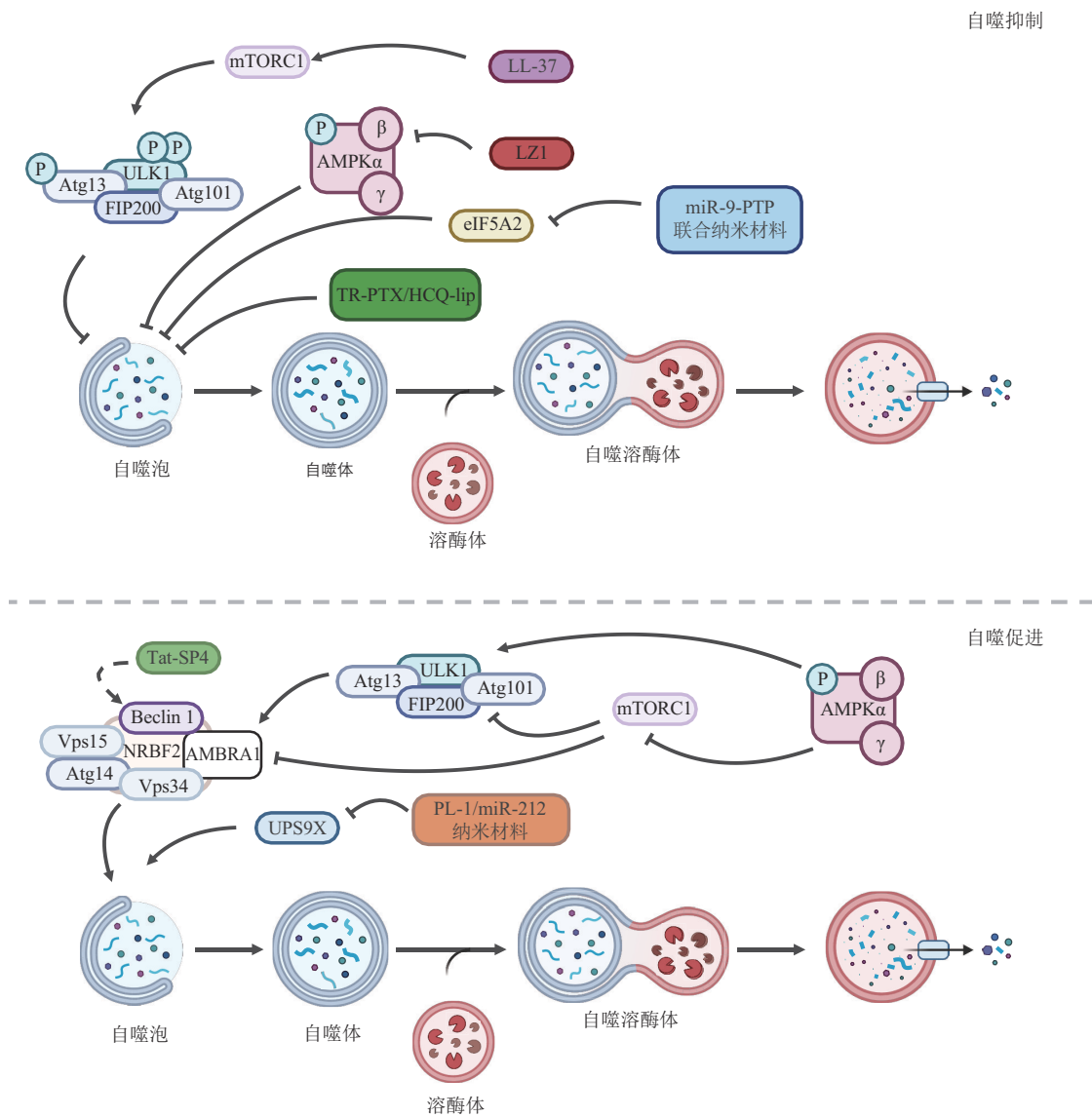


Fig. 3 Schematic diagram of the biological effects of short peptides on autophagy

图3 短肽自噬过程中的生物效应示意图

上图自噬抑制，下图自噬促进。在上图中：LZ1通过结合并下调核仁蛋白介导AMPK活化和自噬；LL-37通过激活mTOR途径抑制自噬，导致活性氧积累和线粒体功能障碍，诱导DNA损伤和细胞周期阻滞；miR-9和PTP联合纳米材料下调eIF5A2的表达，抑制自噬；TR-PTX/HCQ-lip靶向整合素αvβ3抑制自噬。在下图中，PL-1/miR-212纳米颗粒降低UPS9X的表达促进自噬；Tat-SP4通过促进自噬诱导细胞凋亡。

治疗效果相较于未修饰肽明显上升^[103]。此外，PAPTTP通过引起氧化应激选择性地杀死癌细胞，保护正常人体细胞^[104]。在最近的研究中，合成了较稳定的共轭衍生物PAPTPL-I-DA7R，提高了药物溶解度和安全性，通过改变NRP-1和VEGFR2的表达水平影响靶向胰腺癌发展^[101]。该共轭衍生物有较好的水溶性，对受体有一定的亲和性，同时具备疏水结构，能够很好地适应结构变化，但是目

前并没有在临床上应用，这是由于含Teg链的PAPTTP具有一定的溶血作用。

2.8 作为示踪剂的短肽药物

整合素是细胞表面受体，能够双向转导信号^[105]。整合素参与多种细胞调控过程，如诱导细胞存活、增殖和分化以及参与介导癌细胞的增殖等^[106]。其中整合素αvβ6及其配体负责介导细胞黏附和迁移^[107]。整合素αvβ6一般在正常器官中表达

量极低或不表达，而在胰腺癌中高度表达^[108]，它与肿瘤的不良预后相关^[109]，所以整合素 $\alpha\beta6$ 是一种有效追踪肿瘤的潜在靶点。

2.8.1 靶向短肽药物 ^{99m}Tc -HHK

^{99m}Tc 是一种很有前景的放射同位素，使用 ^{99m}Tc 标记肿瘤敏感性和特异性较高^[110]。研究人员用 ^{99m}Tc 标记追踪整合素 $\alpha\beta6$ 靶向肽（简称HK肽），称之为靶向肽示踪剂 ^{99m}Tc -HHK。该示踪剂对整合素 $\alpha\beta6$ 具有较好的结合特异性，可通过成像技术即时显示出肿瘤部位，并且能够迅速的从正常脏器中排出，不影响正常的体细胞^[111]。

2.8.2 靶向短肽药物R01-MG-IRDye800

术中近红外荧光对于目标器官具有高度特异性^[112]，它对肿瘤的敏感性和穿透性更强^[113]可辅助医生更加准确地切除肿瘤，以提高患者的生存率。在这种成像检测中，IRDye800是一种经典的

显像剂^[114]，且有很好的特异性和穿透性^[115]。与成像技术合用，能够观察到更加清晰、确切的肿瘤状况^[116]。研究人员将IRDye800偶联靶向整合素 $\alpha\beta6$ 的肽（半胱氨酸结蛋白），合成R01-MG-IRDye800。通过实验确定该偶联肽有较好的稳定性，且能特异性地与整合素 $\alpha\beta6$ 结合，显示肿瘤位置。此外，IRDye800通过肾脏消除排出体内，无明显的毒性伤害，有较好的选择性^[117]。

整合素 $\alpha\beta6$ 在胰腺癌中过度表达，有望作为新辅助治疗手段追踪胰腺癌。相较于其他靶向整合素 $\alpha\beta6$ 的示踪剂， ^{99m}Tc -HHK更易生产且标记率更高，但它在体内的代谢并不稳定。R01-MG-IRDye800已经部分投入临床手术，通过了初步毒理学研究。但是以上两种药物目前并没有真正进入临床。目前市面上示踪剂的生物学作用见图4。

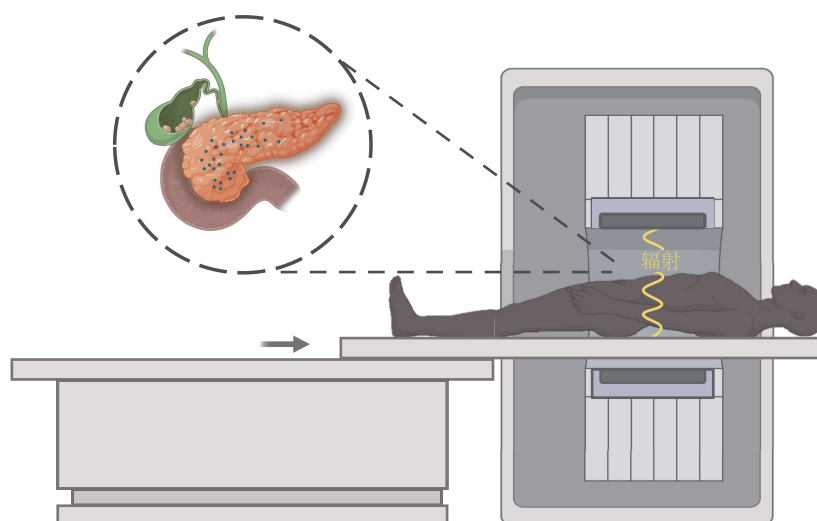


Fig. 4 Schematic diagram of the biological effects of drugs using tracers

图4 利用示踪剂的药物生物学效应示意图

在使用示踪剂后，示踪剂标记胰腺的癌变部位。通过成像技术，肿瘤形态观察更加准确，方便手术切除。

3 总结与展望

传统的胰腺癌治疗采用化疗药物，对于正常细胞和组织有较强的副作用，且具有耐药性。在治疗胰腺癌新药的科研领域中，短肽药物广受关注，目前已有100多种短肽进入临床。短肽药物对肿瘤细胞具有特异性的细胞毒性，且对于肿瘤因子有较高的亲和性，相关研究快速增长。本文总结了部分靶

向胰腺癌的短肽药物及其相应的作用机制（表1），目前的研究发现短肽药物通过靶向肿瘤相关的因子从而达到抑制胰腺癌的目的。但是短肽治疗胰腺癌还有很多的困难，短肽发挥作用的具体机制尚不明确，短肽的使用常受到生物利用度、渗透性和稳定性的阻碍，有关临床应用需要更深入地探索。因此，深入全面地研究短肽药物，能够提供新的治疗措施，为开发更具体的靶点药物奠定基础。

Table 1 Some short peptides targeting pancreatic cancer and the related mechanism
表1 部分靶向胰腺癌的短肽及其作用机制

靶向通路	靶向因子	名称	类别
NF-κB通路	MyD88	ST2825	短肽
	NEMO	NBDP	短肽
Wnt通路	FAM83A	CP-FaP2, CP-FaP3	短肽
	LRH-1	—	亲和肽
自噬	核仁蛋白	LZ1	短肽
	—	LL-37	肽
	Plectin-1	PL-1/miR-212纳米颗粒	肽miRNA联合纳米颗粒
		PL-1/miR-9联合纳米材料	肽miRNA联合纳米颗粒
	Beclin 1	Tat-SP4	钉状肽
	整合素αvβ3	TR-PTX/HCQ-lip	串联肽联合药物
—	METTL3	miR-33a-3p	—
—	CREPT	PRTC	—
—	p16	—	衍生肽
—	NRP-1和VEGFR2	PAPTPL-I-DA7R	肽共轭衍生物
—	整合素αvβ6	99mTc-HHK	靶向肽示踪剂
		R01-MG-IRDye800	偶联靶示踪剂

参 考 文 献

[1] McGuigan A, Kelly P, Turkington R C, *et al.* Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*, 2018, **24**(43): 4846-4861

[2] Zeng S, Pöttler M, Lan B, *et al.* Chemoresistance in pancreatic cancer. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(18): 4504

[3] Jiang S, Fagman J B, Ma Y, *et al.* A comprehensive review of pancreatic cancer and its therapeutic challenges. *Aging*, 2022, **14**(18): 7635-7649

[4] Yang J, Xu R, Wang C, *et al.* Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review. *Cancer Commun*, 2021, **41**(12): 1257-1274

[5] Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, *et al.* Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol*, 2016, **12**(16): 1929-1946

[6] Apostolopoulos V, Bojarska J, Chai T T, *et al.* A global review on short peptides: frontiers and perspectives. *Molecules*, 2021, **26**(2): 430

[7] Klein A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, **18**(7): 493-502

[8] Zhao Z, Liu W. Pancreatic cancer: a review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, **19**: 1533033820962117

[9] Goral V. Pancreatic cancer: pathogenesis and diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, **16**(14): 5619-5624

[10] Cai J, Chen H, Lu M, *et al.* Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Lett*, 2021, **520**: 1-11

[11] Lee L S. Updates in diagnosis and management of pancreatic cysts. *World J Gastroenterol*, 2021, **27**(34): 5700-5714

[12] Kasuga A, Okamoto T, Udagawa S, *et al.* Molecular features and clinical management of hereditary pancreatic cancer syndromes and familial pancreatic cancer. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(3): 1205

[13] Hayashi A, Hong J, Iacobuzio-Donahue C A. The pancreatic cancer genome revisited. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, **18**(7): 469-481

[14] Wood L D, Canto M I, Jaffee E M, *et al.* Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*, 2022, **163**(2): 386-402.e1

[15] Grant T J, Hua K, Singh A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2016, **144**: 241-275

[16] Sherman M H, Beatty G L. Tumor microenvironment in pancreatic cancer pathogenesis and therapeutic resistance. *Annu Rev Pathol*, 2023, **18**: 123-148

[17] Lesina M, Kurkowski M U, Ludes K, *et al.* Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer. *Cancer Cell*, 2011, **19**(4): 456-469

[18] Helms E, Onate M K, Sherman M H. Fibroblast heterogeneity in the pancreatic tumor microenvironment. *Cancer Discov*, 2020, **10**(5): 648-656

[19] Gillies R J, Schabath M B. Radiomics improves cancer screening and early detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, **29**(12): 2556-2567

[20] Seufferlein T, Ettrich T J. Treatment of pancreatic cancer-neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer (PDAC). *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2019, **4**: 21

- [21] Gupta N, Yelamanchi R. Pancreatic adenocarcinoma: a review of recent paradigms and advances in epidemiology, clinical diagnosis and management. *World J Gastroenterol*, 2021, **27**(23): 3158-3181
- [22] Kolbeinsson H M, Chandana S, Wright G P, *et al.* Pancreatic cancer: a review of current treatment and novel therapies. *J Invest Surg*, 2023, **36**(1): 2129884
- [23] Lynch S M, Vrieling A, Lubin J H, *et al.* Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol*, 2009, **170**(4): 403-413
- [24] Salman B, Zhou D, Jaffee E M, *et al.* Vaccine therapy for pancreatic cancer. *Oncoimmunology*, 2013, **2**(12): e26662
- [25] Chouari T, La Costa F S, Merali N, *et al.* Advances in immunotherapeutics in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers*, 2023, **15**(17): 4265
- [26] Hubenak J R, Zhang Q, Branch C D, *et al.* Mechanisms of injury to normal tissue after radiotherapy: a review. *Plast Reconstr Surg*, 2014, **133**(1): 49e-56e
- [27] Grossberg A J, Chu L C, Deig C R, *et al.* Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin*, 2020, **70**(5): 375-403
- [28] Agyei D, Ahmed I, Akram Z, *et al.* Protein and peptide biopharmaceuticals: an overview. *Protein Pept Lett*, 2017, **24**(2): 94-101
- [29] Craik D J, Kan M W. How can we improve peptide drug discovery? Learning from the past. *Expert Opin Drug Discov*, 2021, **16**(12): 1399-1402
- [30] Tesaro D, Accardo A, Diaferia C, *et al.* Peptide-based drug-delivery systems in biotechnological applications: recent advances and perspectives. *Molecules*, 2019, **24**(2): 351
- [31] Ma H, Cao M. Designed peptide assemblies for efficient gene delivery. *Langmuir*, 2022, **38**(45): 13627-13634
- [32] Erak M, Bellmann-Sickert K, Els-Heindl S, *et al.* Peptide chemistry toolbox-transforming natural peptides into peptide therapeutics. *Bioorg Med Chem*, 2018, **26**(10): 2759-2765
- [33] Chavda V P, Solanki H K, Davidson M, *et al.* Peptide-drug conjugates: a new hope for cancer management. *Molecules*, 2022, **27**(21): 7232
- [34] Yang B, Gomes Dos Santos A, Puri S, *et al.* The industrial design, translation, and development strategies for long-acting peptide delivery. *Expert Opin Drug Deliv*, 2022, **19**(10): 1233-1245
- [35] Mun S J, Cho E, Kim J S, *et al.* Pathogen-derived peptides in drug targeting and its therapeutic approach. *J Control Release*, 2022, **350**: 716-733
- [36] Chen G, Kang W, Li W, *et al.* Oral delivery of protein and peptide drugs: from non-specific formulation approaches to intestinal cell targeting strategies. *Theranostics*, 2022, **12**(3): 1419-1439
- [37] Zaman R, Othman I, Chowdhury E H. Carrier mediated systemic delivery of protein and peptide therapeutics. *Curr Pharm Des*, 2016, **22**(40): 6167-6191
- [38] Carbone C, Melisi D. NF- κ B as a target for pancreatic cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, **16**(Suppl 2): S1-S10
- [39] Rinkenbaugh A L, Baldwin A S. The NF- κ B pathway and cancer stem cells. *Cells*, 2016, **5**(2): 16
- [40] Li Q, Yang G, Feng M, *et al.* NF- κ B in pancreatic cancer: its key role in chemoresistance. *Cancer Lett*, 2018, **421**: 127-134
- [41] Liu J H, Chen C, Li Z Y, *et al.* The MyD88 inhibitor TJ-M2010-2 suppresses proliferation, migration and invasion of breast cancer cells by regulating MyD88/GSK-3 β and MyD88/NF- κ B signalling pathways. *Exp Cell Res*, 2020, **394**(2): 112157
- [42] Yan F, Guan J, Peng Y, *et al.* MyD88 NEDDylation negatively regulates MyD88-dependent NF- κ B signaling through antagonizing its ubiquitination. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **482**(4): 632-637
- [43] Lu S, He T, Zhang Y, *et al.* The MyD88 inhibitor, ST2825, induces cell cycle arrest and apoptosis by suppressing the activation of the NF- κ B/AKT1/p21 pathway in pancreatic cancer. *Oncol Rep*, 2023, **50**(2): 148
- [44] Du M, Ea C K, Fang Y, *et al.* Liquid phase separation of NEMO induced by polyubiquitin chains activates NF- κ B. *Mol Cell*, 2022, **82**(13): 2415-2426.e5
- [45] Shi H, Sun L, Wang Y, *et al.* N $_4$ BP $_1$ negatively regulates NF- κ B by binding and inhibiting NEMO oligomerization. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 1379
- [46] Zhuang Z, Li H, Lee H, *et al.* NEMO peptide inhibits the growth of pancreatic ductal adenocarcinoma by blocking NF- κ B activation. *Cancer Lett*, 2017, **411**: 44-56
- [47] Zhou C, Yi C, Yi Y, *et al.* LncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer via activating Wnt/ β -catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes. *Mol Cancer*, 2020, **19**(1): 118
- [48] Zhou C, Li J, Qian W, *et al.* Huaier extract restrains pancreatic cancer by suppressing Wnt/ β -catenin pathway. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, **127**: 110126
- [49] Du W, Menjivar R E, Donahue K L, *et al.* WNT signaling in the tumor microenvironment promotes immunosuppression in murine pancreatic cancer. *J Exp Med*, 2023, **220**(1): e20220503
- [50] Zhou B, Zhou X, Zhan C, *et al.* FAM83A promotes the progression and metastasis of human pancreatic neuroendocrine tumors by inducing the epithelial-mesenchymal transition via the PI3K/AKT and ERK pathways. *J Endocrinol Invest*, 2023, **46**(6): 1115-1130
- [51] Zhou C, Zhu X, Liu N, *et al.* B-lymphoid tyrosine kinase-mediated FAM83A phosphorylation elevates pancreatic tumorigenesis through interacting with β -catenin. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 66
- [52] Nadolny C, Dong X. Liver receptor homolog-1 (LRH-1): a potential therapeutic target for cancer. *Cancer Biol Ther*, 2015, **16**(7): 997-1004
- [53] Botrugno O A, Fayard E, Annicotte J S, *et al.* Synergy between LRH-1 and beta-catenin induces G1 cyclin-mediated cell proliferation. *Mol Cell*, 2004, **15**(4): 499-509
- [54] Yumoto F, Nguyen P, Sablin E P, *et al.* Structural basis of coactivation of liver receptor homolog-1 by β -catenin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(1): 143-148
- [55] Pouraghajan K, Mahdiani H, Ghobadi S, *et al.* LRH-1 (liver

- receptor homolog-1) derived affinity peptide ligand to inhibit interactions between β -catenin and LRH-1 in pancreatic cancer cells: from computational design to experimental validation. *J Biomol Struct Dyn*, 2022, **40**(7): 3082-3097
- [56] Li J, Chen X, Kang R, *et al.* Regulation and function of autophagy in pancreatic cancer. *Autophagy*, 2021, **17**(11): 3275-3296
- [57] Zhang W, He R, Yang W, *et al.* Autophagic Schwann cells promote perineural invasion mediated by the NGF/ATG7 paracrine pathway in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, **41**(1): 48
- [58] Rosenfeldt M T, O'Prey J, Morton J P, *et al.* p53 status determines the role of autophagy in pancreatic tumour development. *Nature*, 2013, **504**(7479): 296-300
- [59] Görgülü K, Diakopoulos K N, Kaya-Aksoy E, *et al.* The role of autophagy in pancreatic cancer: from bench to the dark bedside. *Cells*, 2020, **9**(4): 1063
- [60] Yuan W, Fang W, Zhang R, *et al.* Therapeutic strategies targeting AMPK-dependent autophagy in cancer cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2023, **1870**(7): 119537
- [61] Liang C, Xu J, Meng Q, *et al.* TGFB1-induced autophagy affects the pattern of pancreatic cancer progression in distinct ways depending on SMAD4 status. *Autophagy*, 2020, **16**(3): 486-500
- [62] Watanabe T, Hirano K, Takahashi A, *et al.* Nucleolin on the cell surface as a new molecular target for gastric cancer treatment. *Biol Pharm Bull*, 2010, **33**(5): 796-803
- [63] Kinoshita D, Shishido T, Takahashi T, *et al.* Growth factor midkine aggravates pulmonary arterial hypertension via surface nucleolin. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 10345
- [64] Hovanessian A G, Soundaramourty C, El Khoury D, *et al.* Surface expressed nucleolin is constantly induced in tumor cells to mediate calcium-dependent ligand internalization. *PLoS One*, 2010, **5**(12): e15787
- [65] Fang Y, He X, Zhang P, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of LZ1, a peptide derived from snake cathelicidin. *Toxins*, 2019, **11**(7): 379
- [66] Xu C, Wang Y, Tu Q, *et al.* Targeting surface nucleolin induces autophagy-dependent cell death in pancreatic cancer via AMPK activation. *Oncogene*, 2019, **38**(11): 1832-1844
- [67] Zhang Z, Chen W Q, Zhang S Q, *et al.* The human cathelicidin peptide LL-37 inhibits pancreatic cancer growth by suppressing autophagy and reprogramming of the tumor immune microenvironment. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 906625
- [68] Nan P, Dong X, Bai X, *et al.* Tumor-stroma TGF- β 1-THBS2 feedback circuit drives pancreatic ductal adenocarcinoma progression via integrin $\alpha_3\beta_3$ /CD36-mediated activation of the MAPK pathway. *Cancer Lett*, 2022, **528**: 59-75
- [69] Yang J, Ren B, Yang G, *et al.* The enhancement of glycolysis regulates pancreatic cancer metastasis. *Cell Mol Life Sci*, 2020, **77**(2): 305-321
- [70] Chang X, Liu X, Wang H, *et al.* Glycolysis in the progression of pancreatic cancer. *Am J Cancer Res*, 2022, **12**(2): 861-872
- [71] Chen X, Yu Q, Liu Y, *et al.* Synergistic cytotoxicity and co-autophagy inhibition in pancreatic tumor cells and cancer-associated fibroblasts by dual functional peptide-modified liposomes. *Acta Biomater*, 2019, **99**: 339-349
- [72] Kim H S, Lee S H, Do S I, *et al.* Clinicopathologic correlation of beclin-1 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pathol Res Pract*, 2011, **207**(4): 247-252
- [73] Song S, Wang B, Gu S, *et al.* Expression of Beclin 1 and Bcl-2 in pancreatic neoplasms and its effect on pancreatic ductal adenocarcinoma prognosis. *Oncol Lett*, 2017, **14**(6): 7849-7861
- [74] Li N, Zhang X, Chen J, *et al.* Perturbation of autophagy by a beclin 1-targeting stapled peptide induces mitochondria stress and inhibits proliferation of pancreatic cancer cells. *Cancers*, 2023, **15**(3): 953
- [75] Konkalmatt P R, Deng D, Thomas S, *et al.* Plectin-1 targeted AAV vector for the molecular imaging of pancreatic cancer. *Front Oncol*, 2013, **3**: 84
- [76] Kulkarni T, Mukhopadhyay D, Bhattacharya S. Nanomechanical insight of pancreatic cancer cell membrane during receptor mediated endocytosis of targeted gold nanoparticles. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, **4**(1): 984-994
- [77] Bausch D, Thomas S, Mino-Kenudson M, *et al.* Plectin-1 as a novel biomarker for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2011, **17**(2): 302-309
- [78] Daoud A Z, Mulholland E J, Cole G, *et al.* MicroRNAs in pancreatic cancer: biomarkers, prognostic, and therapeutic modulators. *BMC Cancer*, 2019, **19**(1): 1130
- [79] Chu X, Wei D, Liu X, *et al.* MicroRNAs as potential therapeutic targets for pancreatic cancer. *Chin Med J*, 2022, **135**(1): 4-10
- [80] Baradaran B, Shahbazi R, Khordadmehr M. Dysregulation of key microRNAs in pancreatic cancer development. *Biomedecine Pharmacother*, 2019, **109**: 1008-1015
- [81] Anthiya S, Öztürk S C, Yanik H, *et al.* Targeted siRNA lipid nanoparticles for the treatment of KRAS-mutant tumors. *J Control Release*, 2023, **357**: 67-83
- [82] Kang X, Bu F, Feng W, *et al.* Dual-cascade responsive nanoparticles enhance pancreatic cancer therapy by eliminating tumor-resident intracellular bacteria. *Adv Mater*, 2022, **34**(49): e2206765
- [83] Chen W, Zhou Y, Zhi X, *et al.* Delivery of miR-212 by chimeric peptide-condensed supramolecular nanoparticles enhances the sensitivity of pancreatic ductal adenocarcinoma to doxorubicin. *Biomaterials*, 2019, **192**: 590-600
- [84] Wu Y, Tang Y, Xie S, *et al.* Chimeric peptide supramolecular nanoparticles for plectin-1 targeted miRNA-9 delivery in pancreatic cancer. *Theranostics*, 2020, **10**(3): 1151-1165
- [85] Mussell A L, Denson K E, Shen H, *et al.* Loss of KIBRA function activates EGFR signaling by inducing AREG. *Oncotarget*, 2018, **9**(52): 29975-29984
- [86] Poh H X, Mirza A H, Pickering B F, *et al.* Alternative splicing of METTL3 explains apparently METTL3-independent m⁶A modifications in mRNA. *PLoS Biol*, 2022, **20**(7): e3001683
- [87] Li J, Gregory R I. Mining for METTL3 inhibitors to suppress

- cancer. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, **28**(6): 460-462
- [88] Su X, Lai T, Tao Y, *et al.* MiR-33a-3p regulates METTL3-mediated AREG stability and alters EMT to inhibit pancreatic cancer invasion and metastasis. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 13587
- [89] Li M, Ma D, Chang Z. Current understanding of CREPT and p15RS, carboxy-terminal domain (CTD)-interacting proteins, in human cancers. *Oncogene*, 2021, **40**(4): 705-716
- [90] Zhai W, Ye X, Wang Y, *et al.* CREPT/RPRD1B promotes tumorigenesis through STAT3-driven gene transcription in a p300-dependent manner. *Br J Cancer*, 2021, **124**(8): 1437-1448
- [91] Yang G, Wang Y, Xiao J, *et al.* CREPT serves as a biomarker of poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, **44**(2): 345-355
- [92] Pettersson M, Crews C M. PROteolysis TARgeting Chimeras (PROTACs) —past, present and future. *Drug Discov Today Technol*, 2019, **31**: 15-27
- [93] Chen Y, Yang Q, Xu J, *et al.* PROTACs in gastrointestinal cancers. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, **27**: 204-223
- [94] Ma D, Zou Y, Chu Y, *et al.* A cell-permeable peptide-based PROTAC against the oncoprotein CREPT proficiently inhibits pancreatic cancer. *Theranostics*, 2020, **10**(8): 3708-3721
- [95] Rocco J W, Sidransky D. p16(MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression. *Exp Cell Res*, 2001, **264**(1): 42-55
- [96] Muss H B, Smitherman A, Wood W A, *et al.* p16 a biomarker of aging and tolerance for cancer therapy. *Transl Cancer Res*, 2020, **9**(9): 5732-5742
- [97] Salama R, Sadaie M, Hoare M, *et al.* Cellular senescence and its effector programs. *Genes Dev*, 2014, **28**(2): 99-114
- [98] Rayess H, Wang M B, Srivatsan E S. Cellular senescence and tumor suppressor gene *p16*. *Int J Cancer*, 2012, **130**(8): 1715-1725
- [99] Fujimoto K, Hosotani R, Miyamoto Y, *et al.* Inhibition of pRb phosphorylation and cell cycle progression by an antenapedia-p16(INK4A) fusion peptide in pancreatic cancer cells. *Cancer Lett*, 2000, **159**(2): 151-158
- [100] Ying M, Shen Q, Liu Y, *et al.* Stabilized heptapeptide A7R for enhanced multifunctional liposome-based tumor-targeted drug delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(21): 13232-13241
- [101] Parrasia S, Rossa A, Roncaglia N, *et al.* DA7R: a 7-letter zip code to target PDAC. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(5): 1508
- [102] Ying M, Wang S, Zhang M, *et al.* Myristic acid-modified ^DA7R peptide for whole-process glioma-targeted drug delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(23): 19473-19482
- [103] Zhang M, Lu L, Ying M, *et al.* Enhanced glioblastoma targeting ability of carfilzomib enabled by a ^DA7R-modified lipid nanodisk. *Mol Pharm*, 2018, **15**(6): 2437-2447
- [104] Parrasia S, Rossa A, Varanita T, *et al.* An Angiopep2-PAPTP construct overcomes the blood-brain barrier. new perspectives against brain tumors. *Pharmaceutics (Basel)*, 2021, **14**(2): 129
- [105] Meecham A, Marshall J. Harnessing the power of foot-and-mouth-disease virus for targeting integrin alpha-v beta-6 for the therapy of cancer. *Expert Opin Drug Discov*, 2021, **16**(7): 737-744
- [106] Brzozowska E, Deshmukh S. Integrin alpha v beta 6 ($\alpha\text{v}\beta 6$) and its implications in cancer treatment. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(20): 12346
- [107] Koivisto L, Bi J, Häkkinen L, *et al.* Integrin $\alpha\text{v}\beta 6$: structure, function and role in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, **99**: 186-196
- [108] Busenhardt P, Montalban-Arques A, Katkeviciute E, *et al.* Inhibition of integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ Sparks T-cell antitumor response and enhances immune checkpoint blockade therapy in colorectal cancer. *J Immunother Cancer*, 2022, **10**(2): e003465
- [109] Lian Y, Zeng S, Wen S, *et al.* Review and application of integrin alpha v beta 6 in the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, **22**: 15330338231189399
- [110] Wilson M P, Katlariwala P, Abele J, *et al.* A review of 99mTc-sestamibi SPECT/CT for renal oncocytomas: a modified diagnostic algorithm. *Intractable Rare Dis Res*, 2022, **11**(2): 46-51
- [111] Liu Z, Liu H, Ma T, *et al.* Integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ -targeted SPECT imaging for pancreatic cancer detection. *J Nucl Med*, 2014, **55**(6): 989-994
- [112] Vats M, Mishra S K, Baghini M S, *et al.* Near infrared fluorescence imaging in nano-therapeutics and photo-thermal evaluation. *Int J Mol Sci*, 2017, **18**(5): 924
- [113] Rainu S K, Ramachandran R G, Parameswaran S, *et al.* Advancements in intraoperative near-infrared fluorescence imaging for accurate tumor resection: a promising technique for improved surgical outcomes and patient survival. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, **9**(10): 5504-5526
- [114] Tanaka N, Lajud S A, Ramsey A, *et al.* Application of infrared-based molecular imaging to a mouse model with head and neck cancer. *Head Neck*, 2016, **38**(Suppl 1): E1351-E1357
- [115] Bhattacharyya S, Patel N, Wei L, *et al.* Synthesis and biological evaluation of panitumumab-IRDye800 conjugate as a fluorescence imaging probe for EGFR-expressing cancers. *Medchemcomm*, 2014, **5**(9): 1337-1346
- [116] van den Bos J, Al-Tajer M, Hsien S G, *et al.* Near-infrared fluorescence laparoscopy of the cystic duct and cystic artery: first experience with two new preclinical dyes in a pig model. *Surg Endosc*, 2017, **31**(10): 4309-4314
- [117] Tummers W S, Kimura R H, Abou-Elkacem L, *et al.* Development and preclinical validation of a cysteine knottin peptide targeting integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ for near-infrared fluorescent-guided surgery in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2018, **24**(7): 1667-1676

Application and Mechanism of Drugs Targeting Short Peptide in The Treatment Pancreatic Cancer*

LIU Yuan^{1,2,3,4}, DONG Xue-Ying^{1,2,3,4}, ZHOU Ce-Fan^{1,2,3,4}**, TANG Jing-Feng^{1,2,3,4}**

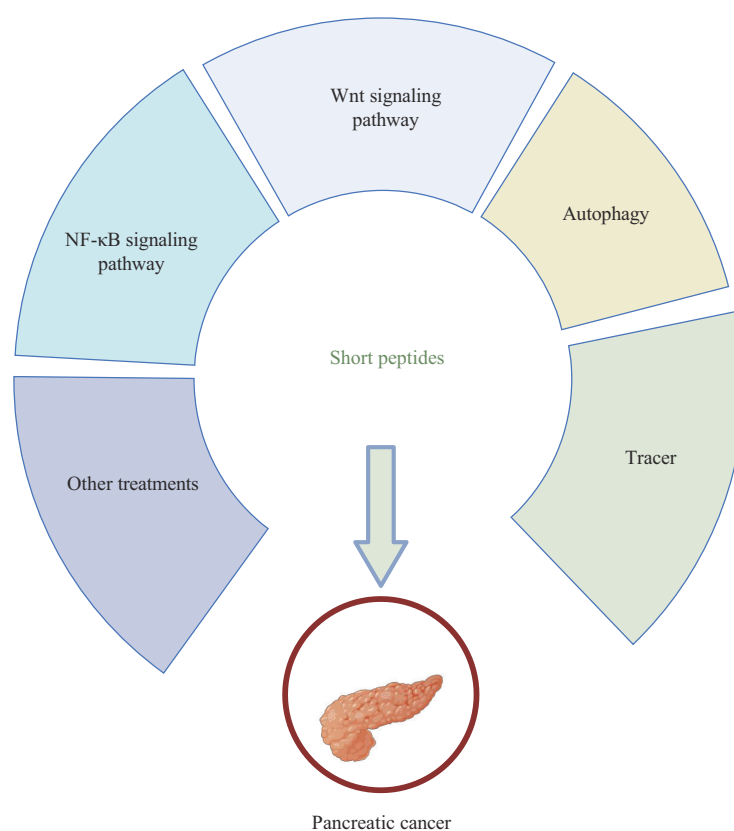
(¹) "111" Introduction Base of Cell Regulation and Molecular Medicine, Ministry of Science and Technology/Ministry of Education, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China;

(²) Key Laboratory of Fermentation Engineering, Ministry of Education, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China;

(³) Collaborative Innovation Center for Industrial Fermentation, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China;

(⁴) Hubei Provincial Key Laboratory of Industrial Microbiology, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China)

Graphical abstract



Abstract Pancreatic cancer (PC) is a highly fatal disease which originated from pancreatic epithelial and acinar cells, and the survival rate of pancreatic cancer patients is only about 12%. Approximately 95% of pancreatic cancer presents as ductal adenocarcinoma (PDAC). Pancreatic cancer is characterized by high aggressiveness, rapid progression and progression, and high resistance to treatment. Common somatic mutated genes in the early

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32000523, 32070726).

** Corresponding author.

ZHOU Ce-Fan. Tel: 86-15072499253, E-mail: cefan@hbut.edu.cn

TANG Jing-Feng. Tel: 86-15327240105, E-mail: tangjingfeng@hbut.edu.cn

Received: December 28, 2023 Accepted: April 9, 2024

stage of pancreatic cancer include *KRAS*, *CDKN2A*, *TP53*, and *SMAD4*. Most pancreatic cancer patients are affected by environmental risk factors such as age, sex and diet. Malignant pancreatic cancer is associated with non-invasive, preneoplastic lesions that are thought to be precursors, such as pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN), intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) and mucinous cystadenoma (MCN). In recent years, people have gradually improved the therapy and diagnosis of pancreatic cancer, and the contribution of imaging technology, which enhancing the usage of minimally invasive pancreatectomy that typically includes pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy. However, combined administration of the chemotherapeutic gemcitabine and erlotinib is still considered a potential first-line treatment for advanced pancreatic cancer, but the development of chemoresistance often leads to poor therapeutic outcomes. Based on the current research progress for pancreatic cancer, its treatment currently remains one of the most important challenges in the medical field. Although some new treatment options have been provided, there were minor clinical success achieved and therefore new safe and effective therapies of pancreatic cancer are still an urgent need for patients. Among these new therapies for pancreatic cancer, short peptide-based treatment protocols have attracted great attention. Peptide is a compound formed by linking α -amino acids together in peptide chains. It is also an intermediate product of proteolysis. The short peptide-based therapy has many advantages such as precise targeting, easy preparation and low toxicity. Short peptides usually act as tumor suppressors by targeting and recognizing tumor-specific expressed proteins. Currently, there is an increased interest in peptides in pharmaceutical and development research, and approximate 140 peptide therapeutics are currently being evaluated in clinical trials. These peptides provide excellent prospects for targeted drug delivery because of their high selectivity, specificity and simplicity of modification. Peptides have high bioactivity and excellent biodegradability. Clinically, short peptides are increasingly used as combination drugs with chemotherapy for tumor treatment. Peptides can induce cancer cell death by numerous mechanisms and peptides have emerged as a promising drug for the treatment of pancreatic cancer. Here we mainly review the roles of peptides on Wnt/ β -catenin, NF- κ B, autophagy, and the use of peptides as tracer in pancreatic cancer. We also analyzed the benefits and disadvantages existing in the development process of short peptides, which provide the feasibility of targeted short peptides to become new therapeutic approaches for cancer therapy.

Key words pancreatic cancer, short peptide, targeted therapy, autophagy

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0509