

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.06.010

· 综述 ·

HSP70 抑制剂在结直肠癌治疗中的研究进展

Research progress on HSP70 inhibitors in the treatment of colorectal cancer

刘艳飞^{1,2} 综述; 张春泽², 张庆怀² 审阅(1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617; 2. 天津市人民医院 肛肠外科, 天津 300121)

[摘要] 热激蛋白70(HSP70)有维持细胞生存和功能的重要作用,在包括结直肠癌(CRC)在内的多种恶性肿瘤细胞中过表达。HSP70抑制剂VER-155008可以通过抑制HSP70 ATP酶活性或与HSP70的不同结构域相互作用发挥抗肿瘤作用,纳米给药系统为增强其疗效提供了可能。此外,钆(II/III)复合物与多种天然化合物对HSP70家族成员也能发挥抑制作用,参与调节CRC发生发展中关键的信号通路,抑制CRC细胞的增殖和迁移。苯乙基磺酰胺衍生物、咪唑衍生物、MKT-077类抑制剂、藜芦碱、青蒿素衍生物等通过不同途径诱导CRC细胞凋亡或降低其活性,亚甲蓝通过抑制HSP70发挥抗癌活性。以上抑制剂因其各自特性,存在临床运用上的困难,还需探索以发挥作用或增强疗效。

[关键词] 热激蛋白70; 抑制剂; 结直肠癌; 癌症

[中图分类号] R735.3; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)06-0580-07

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)又名大肠癌,在全球常见的恶性肿瘤中发病率和病死率均居于前三位^[1]。虽然在CRC的临床治疗上取得了巨大进展,但CRC对传统化疗药物产生耐药性和患者术后预后不良的情况日益突显,需要进一步寻找有效疗法。热激蛋白70(heat shock proteins70, HSP70)是细胞应激状态下异常高表达的蛋白^[2],参与细胞内蛋白质的折叠、降解以及调节细胞凋亡^[3]。研究^[4]表明,与正常细胞相比,HSP70在多种恶性肿瘤细胞中呈高表达,这可能是肿瘤发生和肿瘤对化疗药物耐药的原因之一。因此,研究HSP70在CRC发生发展过程中的分子机制以及HSP70抑制剂对肿瘤细胞的作用机制,有助于找到使患者受益的新治疗策略。

1 HSP70在维持细胞的生存和功能中发挥重要作用

HSP70家族是进化最保守的蛋白家族之一,其家族主要包括HSP72、热激同源蛋白70(heat shock cognate protein 70, HSC70)、内质网(endoplasmic reticulum, ER)中的葡萄糖调节蛋白78(78 kD glucose-regulated protein, GRP78; 又称heat shock 70 kD protein 5, HSPA5)和线粒体中的mtHSP70[mitochondrial HSP70, mtHSP70 又称寿命蛋白(mortalin, MOT)等^[5]。HSP70的结构主要包括核苷酸结合域(nucleotide-binding domain, NBD)、底物结合结构域(substrate-binding domain, SBD)、底物结合结构域Lid和C-末端结构域(C-terminal peptide-binding domain, CTD)^[3]。NBD可与ATP相结合,并将其水解为ADP,多肽底物与SBD结合后,HSP70可对后者进行折叠、组装、穿膜运输或降解^[6],HSP70 C-末端的EEVD基序(一种保守的EEVD四肽)负责底物的结合

和再折叠^[7]。

HSP70水解ATP的速度非常缓慢,需要协同伴侣来提高其ATP酶的活性,从而加速水解。协同蛋白主要与HSP70的不同结构域相互结合而发挥作用。协同伴侣,其主要包括以下3类:(1)J域协同伴侣主要与HSP70的NBD相结合,引起NBD变构,刺激ATP酶活性,加速ATP水解。(2)核苷酸交换因子(nucleotide exchange factor, NEF),其与HSP70的NBD相结合,促进ATP水解后ADP/ATP的交换^[6],NEF主要包括GrpE家族、Bcl2相关的异基因(Bcl2-associated athanogene, BAG)家族、HSP70-核苷酸交换因子Fes1及人类同源HSP70结合蛋白(HSP70-binding protein 1, HSPBP1)等。(3)与EEVD域相结合的协同伴侣,主要包括HSP70/HSP90组织蛋白(HSP organizing protein, HOP)和联合蛋白CHIP(C-terminal of HSP70 interacting protein)。HOP是HSP70和HSP90共同伴侣蛋白,可以促进两者相互结合,参与蛋白折叠^[3]。而CHIP是泛素-蛋白酶体系统与热激反应途径之间的重要联系,负责HSP70/HSP90的相互作用,参与多种底物的泛素化与错误蛋白的降解过程^[8]。

2 HSP70家族蛋白在CRC细胞内呈高表达

HSP70在细胞应激状态如缺氧、热激、营养缺乏

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目资助(No.81872236);天津市科技支撑重点研发计划资助项目(No.19YFZCSY00420)

[作者简介] 刘艳飞(1991—),硕士生,主要从事CRC的基础和临床研究, E-mail: Lyanfei134@163.com

[通信作者] 张春泽, E-mail: chunze.zhang@nankai.edu.cn

时表达被上调^[9]。研究^[2]表明,HSP70在包括CRC在内的多种恶性肿瘤细胞中呈高表达,并介导多种恶性行为,如抗细胞凋亡、抗肿瘤免疫反应、诱导血管生成、促进肿瘤生长和细胞迁移等。HSP70在CRC的发生和发展中起着重要作用。研究^[10]发现,HSP70与CRC的不良预后和生存率相关。而且MOT通过促进细胞增殖和EMT来促进CRC细胞的转移,且与患者总生存率呈正相关^[11],这表明HSP70可能是一个很有潜力的肿瘤转移治疗靶点。此外,GRP78在CRC中过表达,可调节CRC中关键的失调信号通路,如减少蛋白质的错误折叠、增加蛋白质清除等^[12]。而下调GRP78的表达可以抑制CRC细胞的增殖和迁移并诱导其凋亡^[13]。GRP78还与CRC患者生存率密切相关,低水平GRP78患者生存率更高^[14],因此GRP78可能具有治疗CRC的潜力并有望成为其预后标志物。

3 HSP70抑制剂对CRC的治疗

3.1 腺苷衍生物类HSP70抑制剂VER-155008

VER-155008是一类有代表性的腺苷衍生物类HSP70抑制剂,可与HSC70和HSP70的核苷酸结合位点结合,竞争性抑制HSP70 ATP酶活性^[15-16]。VER-155008还可以与HSP70的NBD域结合,抑制NBD和SBD之间的变构作用^[17]。此外,VER155008通过抑制HSP27、HOP和HSP90的表达,诱导细胞凋亡和抑制癌细胞的生长^[18]。除了结合HSC70和HSP70,VER-155008还可以抑制GRP78^[19],这说明它很可能是一种非特异性的广泛抑制剂,可作用于HSP70家族的各种亚型。VER-155008具有对多种恶性肿瘤细胞系的抗癌活性,如CRC、肺癌、多发性骨髓瘤、胸膜间皮瘤等^[20-23]。但VER-155008因其疏水性会在体内被快速代谢和清除,导致生物利用度低,且在肿瘤组织内的水平低于预期的药理活性水平^[24],有研究^[22]表明,纳米给药系统为增强VER-155008的渗透性和保留性提供了可能,将VER-155008包封在纳米颗粒中形成VER-155008胶束,并证明了VER-155008胶束可下调HSP70的表达,降低CRC细胞的耐热性,增强温热治疗的凋亡效应,从而提高疗效。纳米给药系统可能为提高VER-155008等化疗药物的疗效提供切实可行的方法。

3.2 GRP78抑制剂

GRP78是一种具有抗凋亡特性的内质网应激信号调节因子,其过表达可以激活PI3K-Akt和MAPK信号通路从而抑制细胞凋亡,以及增强癌细胞对缺氧环境的适应和抵抗^[25],还可以激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)促进癌细胞的生存、

增殖、转移和耐药^[26]。此外,GRP78在调节某些肿瘤微环境的血管系统方面起着重要作用。敲除GRP78可以显著降低肿瘤的血管形成和生长,且GRP78相关的UPR也参与肿瘤血管形成^[27]。GRP78水平还与CRC对化疗诱导凋亡的敏感性相关,其高表达可以增加CRC的抗药性^[28],抑制GRP78可以降低ER应激信号并通过PERK/eIF2 α 和IRE1 α /XBP-1和促进CRC凋亡^[14]。因此,抑制GRP78可能成为治疗CRC并增强化疗药物疗效的一种有效策略。

研究表明,钆(II/III)复合物不仅可以诱导CRC凋亡并导致G2/M期细胞周期停滞,还可以通过增加BAX和caspase-3表达、减少Bcl2表达杀死癌细胞,还可以通过抑制血管生成来预防癌细胞转移^[29]。PURUSHOTHAMAN等^[30]合成了一种新型的钆(II)三嗪络合物1[Ru(bdpta)(tpy)]²⁺,该复合物与GRP78之间的直接相互作用可引起活性氧自由基(ROS)介导的GRP78泛素化,可显著降低GRP78水平,因此被认为可能成为克服铂类衍生物引起的耐药性和肿瘤复发的替代化疗药物。此外,siRNA能够抑制CRC增殖并诱导其凋亡^[31]、通过抑制GRP78表达提高CRC对化疗药物的敏感性^[32],如增强CRC的凋亡和对5-氟尿嘧啶(5-FU)的敏感性^[33],还可以使CRC对奥沙利铂敏感^[34]。

3.3 天然化合物衍生的HSP70抑制剂

天然存在的生物活性化合物在癌症预防和治疗中发挥着越来越重要的作用。GONG等^[13]发现三萜类小檗碱可以抑制GRP78的表达及其在细胞表面的定位,还可以通过抑制Bcl2、原癌基因c-Myc和波形蛋白的表达,上调CRC角蛋白的表达,从而抑制CRC的增殖和迁移。

表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate,EGCG)是从绿茶中提取的一种有效的儿茶素。EGCG在ATP结合位点直接与GRP78相互作用,并通过竞争性结合ATP从而抑制ATP酶的活性。EGCG竞争性结合可导致GRP78从其活性单体转化为非活性二聚体和低聚物形式^[35]。EGCG还可以抑制GRP78的表达、激活核转录因子(NF- κ B)通路,导致caspase-3和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)活化、Bcl2降低,最终导致癌细胞凋亡^[36]。此外,EGCG可以增强CRC对5-FU的敏感性,研究^[36]数据显示,与5-FU或EGCG单独治疗相比,两者的联合应用可显著促进CRC细胞凋亡和DNA损伤。

槲皮素(3,3',4',5,7-五羟基黄酮)是一种天然类黄酮化合物,可以通过促进caspase-3的激活和PARP的裂解降低HSP的常见转录因子热激因子1(heat shock factor 1,HSF1)的水平,从而抑制HSP70表达,

以剂量和时间依赖性方式抑制细胞生长^[37]。槲皮素抑制 HSP70 的表达可激活 c-JunNH2-末端激酶(JNK)途径、抑制 ERK 的磷酸化并增加 caspase-3 的激活,从而导致细胞凋亡,其中 MAPK 信号通路也参与了该过程^[38]。槲皮素可以有效抑制 HSP27、HSP70 和 HSP90 的表达,促进癌细胞凋亡^[37]。同时,槲皮素可以通过介导 hsa_circ_0006990/miR-132-3p/MUC13 轴显著抑制 CRC 的进展^[39]。但是,槲皮素极端不溶于水的特性和口服时生物利用度低的问题,阻碍了探索其不同给药方案在临床试验中的表现。有研究^[40]发现,脂质体槲皮素可以显著提高槲皮素的溶解度和生物利用度,改善其在作用部位的靶向能力。此外,槲皮素基于脂质体的药物递送系统与其他抗癌药物联用不仅具有显著的治疗活性、安全性、生物相容性、生物降解性,还可以减轻药物毒性^[41-42]。

另一种天然化合物咖啡白脂,主要从咖啡中提取,可以抑制 HSP70 的表达,增加 caspase-3 和 PARP 的表达,以剂量依赖的方式降低 Bcl2 和磷酸化 Akt 的表达,从而诱导 CRC 细胞凋亡。此外,用 HSP70 抑制剂雷公藤内酯预处理可以增强咖啡白脂的毒性、进一步降低 CRC 细胞活力,证实了咖啡白脂通过抑制 HSP70 从而诱导 CRC 细胞凋亡的机制^[43]。

对香豆酸(p-Coumaric acid, p-CA)是天然存在的酚酸,存在于大多数植物和蔬果中,可以通过激活 PERK-eIF2 α -ATF-4-CHOP 途径从而抑制 CRC 细胞中 GRP78 的上调、靶向激活 UPR 诱导的细胞凋亡^[44]。p-CA 还能够通过改变 BAX 和 Bcl2 表达水平,显著增加 CRC 细胞凋亡^[45]。

斑蝥素(cantharidin, CTD)是一种从水泡甲虫中分离出来的萜类化合物,可以通过阻止 HSF1 与其启动子结合,抑制 HSP70 和 Bag3 蛋白的表达水平,从而诱导 CRC 细胞凋亡^[46]。但是 CTD 的细胞毒性限制了其进一步的临床应用,因此临床通常使用毒性减弱的 CTD 衍生物或制备负载胶束以降低毒性^[47]。

3.4 苯乙基磺酰胺衍生的 HSP70 抑制剂

2-苯基乙炔磺酰胺(pifithrin- μ , PES)是一种强效的 HSP70 选择性抑制剂,可以与 HSP70 的 SBD 结合使其结构发生改变,破坏 HSP70 与其他分子伴侣的相互作用^[48]。PES 还可以作用于 HSP70/HSP90 或直接与 p53 交联,影响 p53 蛋白的修饰、积聚及输出能力,从而破坏自噬溶酶体和蛋白酶体途径^[49]。研究^[50]发现, PES 可以抑制 X 连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)及 Akt 和细胞外信号调节激酶的磷酸化,破坏 HSP70 和 XIAP 之间的相互作用,从而抑制癌细胞的增殖并促进其凋亡。MCKEON 等^[51]发现一种合成 2-苯基乙炔磺酰胺的新

方法,该方法可得到高纯度的 2-苯基乙炔磺酰胺,该团队还发现了 PES 和奥沙利铂联合对 CRC 具有较强的协同治疗作用,与顺铂联合对前列腺癌具有中等程度的协同治疗作用。

3.5 咪唑衍生的 HSP70 抑制剂

凋亡因子(apoptozole, Az)是抑制 HSC70 和 HSP70 的小分子物质^[52],可以与 HSP70 的 ATP 酶域结合而抑制其 ATP 酶活性,激活 caspase 诱导细胞凋亡,但不影响 HSP40、HSP60 和 HSP90^[53]。Az 还可以作用于癌细胞的溶酶体,诱导溶酶体膜通透化,促进溶酶体介导的细胞凋亡。在小鼠 CRC 模型中可以观察到 Az 显著的肿瘤生长抑制作用^[12]。Az 衍生物 Az-TPP-O3 主要定位于癌细胞的线粒体,通过抑制线粒体中 MOT 与 p53 的相互作用并诱导线粒体外膜通透化导致线粒体介导的细胞凋亡。与 Az 不同的是, Az-TPP-O3 对癌细胞中的自噬过程没有影响^[54]。

3.6 MKT-077 类抑制剂与藜芦碱

MKT-077 是一类阳离子的花氰染料,可与 HSP70 的 NBD 结合,干扰蛋白的相互作用,其结合位点位于 HSC70 核苷酸结合裂口附近的口袋中,有利于保持伪 ADP 结合构象^[55]。用 MKT-077 处理 CRC HCT116 细胞可使其对膜攻击复合物介导的细胞死亡敏感^[56]。MKT-077 还可以通过抑制寿命蛋白、增加线粒体膜通透性诱导 CRC 细胞凋亡^[57]。虽然 MKT-077 有抗增殖活性,但代谢迅速,这限制了其作为化学探针或潜在治疗剂的应用,因此 LI 等^[58]研究并合成了多种结构更稳定的衍生类似物,如 YM-1、JG-83、JG-84 和 JG-98。JG-98 是第二代衍生物,主要通过 HSP70 结合下调热激反应破坏 HSP70 与 Bag3 的相互作用,抑制 ERK1/2 的去磷酸化、导致细胞凋亡。敲除 HSP70 基因可下调 CRC 模型中的原癌基因 c-Myc,且不受 Bag3 的影响^[59]。JG-98 通过抑制 MOT 可以有效抑制对凡德他尼和卡博替尼耐药的甲状腺癌细胞的活力^[60]。与 MKT-077 相比, JG-98 对 HSP70 具有更好的结合力,其抗肿瘤能力也更强,其活性和半衰期分别提高了至少 3 倍和 7 倍^[58]。JG-98 的变构类似物 JG-231 和 JG-294 具有中等纳摩尔浓度,对非转化细胞的毒性相对较小,可以结合 HSP70 上预期的变构位点,中断 HSP70-Bag3 在体外和细胞中的相互作用。JG-231 及其类似物可能将作为 POC 化学探针用于研究 HSP70 在癌症和其他疾病中的作用^[61]。

藜芦碱(veratridine, VTD)是一种从植物中提取的生物碱,可通过诱导抗癌蛋白 UBXN2A 在 CRC 细胞中表达,从而抑制 MOT 和肿瘤抑制蛋白 WT-p53 的再激活,还可以促进 CHIP 的羧基末端泛素化,增

加CRC细胞中MOT2的蛋白酶体降解,而且UBXN2A-CHIP轴在富含MOT2的CRC细胞中具有协同的抑癌活性^[62-63]。

3.7 青蒿素衍生物类抑制剂

青蒿素是经典的抗疟药物,其半合成衍生物双氢青蒿素(Dihydroartemisinin, DHA)可以降低HSP70 mRNA和蛋白水平,从而诱导癌细胞的凋亡^[64],还可以增强CRC细胞对5-FU的敏感性^[65]。青蒿素另一个半合成衍生物青蒿琥酯(artesunate, ART)不仅可以抑制HSP70 ATP酶活性,还可以通过抑制HSP70表达诱导caspase依赖性细胞凋亡^[66]。ART在体内外均可以使caspase-3、PARP、caspase-9水平升高,使Bcl2水平下降,从而诱导CRC凋亡和自噬^[67]。此外,ART通过对氧化应激和促炎信号的抑制,可以降低患结肠癌的风险^[68]。

3.8 其他种类抑制剂

亚甲蓝(methylene blue, MB)是一种药物及染料,可作为抗氧化剂和抗炎剂。MB通过抑制HSP70可降低非小细胞肺癌细胞活性,从而发挥抗癌活性,与应用HSP90的抑制剂新霉素相比,经MB处理的癌细胞具有较低的细胞活力,两者联合应用可致使癌细胞活力进一步降低^[69]。亚甲蓝的光动力疗法可以用于治疗CRC,但含有亚甲蓝制剂的给药问题以及在适当的停留时间内不能与特定部位获得紧密接触,使其不能广泛应用,而包含亚甲蓝的黏膜黏附热反应系统构成了一种可能有用的治疗CRC的方法^[70]。

4 结 语

HSP70作为有潜力的抗癌靶点,在临床试验和应用方面都取得了巨大进展,HSP70抑制剂在CRC的增殖、转移、抗药性等方面都发挥了重要作用,但这些抑制剂的应用也存在一些弊端。如VER-155008虽然是应用广泛的HSP70抑制剂,但是会在体内被快速代谢和清除,其生物利用度较差,纳米给药系统虽然为弥补这一不足提供了可能,但仍需改善;钆(II/III)复合物和PES对CRC的作用和分子机制仍需进一步的实验研究;多种天然化合物均可通过抑制HSP70或GRP78促进CRC细胞凋亡,且大多对正常细胞无明显不良影响,但大多停留在临床前的研究阶段,而其中CTD则因为其细胞毒性导致在进一步的临床应用中受到限制;MKT-077最常见的不良反应为出现不可逆的肾脏毒性和低镁血症,这阻碍了其治疗剂量相关的临床试验研究;MB大多作为染料用于CRC的镜检和淋巴结检测,对CRC的治疗作用仍有待开发。相信随着对HSP70研究的不断深

入,抑制HSP70作为一种有前景的CRC的治疗策略方向,在该领域有望出现高活性、高选择性、低不良反应和良好特性的药物。

[参 考 文 献]

- [1] BAIDOUN F, ELSHIWY K, ELKERAIE Y, *et al.* Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009. DOI:10.2174/1389450121999201117115717.
- [2] ALBAKOVA Z, ARMEEV G A, KANEVSKIY L M, *et al.* HSP70 multi-functionality in cancer[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(3): E587[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140411/>. DOI:10.3390/cells9030587.
- [3] ROSENZWEIG R, NILLEGODA N B, MAYER M P, *et al.* The HSP70 chaperone network[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(11): 665-680. DOI:10.1038/s41580-019-0133-3.
- [4] ELMALLAH M I Y, CORDONNIER M, VAUTROT V, *et al.* Membrane-anchored heat-shock protein 70 (HSP70) in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2020, 469: 134-141. DOI:10.1016/j.canlet.2019.10.037.
- [5] RAI R, KENNEDY A L, ISINGIZWE Z R, *et al.* Similarities and differences of HSP70, hsc70, Grp78 and mortalin as cancer biomarkers and drug targets[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(11): 2996[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8616428/>. DOI:10.3390/cells10112996.
- [6] LIU Q L, LIANG C, ZHOU L. Structural and functional analysis of the HSP70/HSP40 chaperone system[J]. *Protein Sci*, 2020, 29(2): 378-390. DOI:10.1002/pro.3725.
- [7] JOHNSON O T, NADEL C M, CARROLL E C, *et al.* Two distinct classes of cochaperones compete for the EEVD motif in heat shock protein 70 to tune its chaperone activities[J/OL]. *J Biol Chem*, 2022, 298(3): 101697[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8913300/>. DOI:10.1016/j.jbc.2022.101697.
- [8] WU H H, WANG B F, ARMSTRONG S R, *et al.* HSP70 acts as a fine-switch that controls E3 ligase CHIP-mediated TAp63 and ΔNp63 ubiquitination and degradation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(5): 2740-2758. DOI:10.1093/nar/gkab081.
- [9] KOBAYASHI K, MATSUSHIMA-NISHIWAKI R, YAMADA N, *et al.* Heat shock protein 70 positively regulates transforming growth factor- α -induced hepatocellular carcinoma cell migration via the AKT signaling pathway[J/OL]. *Heliyon*, 2020, 6(9): e05002[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7519371/>. DOI:10.1016/j.heliyon.2020.e05002.
- [10] HRUDKA J, JELÍNKOVÁ K, FIŠEROVÁ H, *et al.* Heat shock proteins 27, 70, and 110: expression and prognostic significance in colorectal cancer[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(17): 4407[2022-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503216/>. DOI: 10.3390/cancers13174407.
- [11] XU M, ZHANG Y, CUI M H, *et al.* Mortalin contributes to colorectal cancer by promoting proliferation and epithelial-mesenchymal transition[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(4): 771-781. DOI:10.1002/iub.2176.
- [12] MORADI-MARJANEH R, PASEBAN M, MORADI MARJANEH M. HSP70 inhibitors: implications for the treatment of colorectal cancer[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(12): 1834-1845. DOI: 10.1002/

- iub.2157.
- [13] GONG C X, HU X, XU Y L, *et al.* Berberine inhibits proliferation and migration of colorectal cancer cells by downregulation of GRP78[J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(2): 141-149. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000835.
- [14] CHERN Y J, WONG J C T, CHENG G S W, *et al.* The interaction between SPARC and GRP78 interferes with ER stress signaling and potentiates apoptosis via PERK/eIF2 α and IRE1 α /XBP-1 in colorectal cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 504[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6594974/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1687-x.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243264/>.
- [15] WILLIAMSON D S, BORGOGNONI J, CLAY A, *et al.* Novel adenosine-derived inhibitors of 70 kDa heat shock protein, discovered through structure-based design[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(6): 1510-1513. DOI:10.1021/jm801627a.
- [16] SONG T, GUO Y, XUE Z, *et al.* Small-molecule inhibitor targeting the HSP70-Bim protein-protein interaction in CML cells overcomes BCR-ABL-independent TKI resistance[J]. *Leukemia*. 2021 Oct; 35(10): 2862-2874. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34007045/>. DOI: 10.1038/s41375-021-01283-5.
- [17] SCHLECHT R, SCHOLZ S R, DAHMEN H, *et al.* Functional analysis of HSP70 inhibitors[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78443 [2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827032/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0078443.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24265689/>.
- [18] BRÜNNERT D, LANGER C, ZIMMERMANN L, *et al.* The heat shock protein 70 inhibitor VER155008 suppresses the expression of HSP27, HOP and HSP90 β and the androgen receptor, induces apoptosis, and attenuates prostate cancer cell growth[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1): 407-417. DOI:10.1002/jcb.29195.
- [19] GUPTA S, MISHRA K P, KUMAR B, *et al.* Andrographolide mitigates unfolded protein response pathway and apoptosis involved in chikungunya virus infection[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2021, 24(6): 849-859. DOI: 10.2174/1386207323999200818165029.
- [20] HUANG L J, WANG Y M, BAI J, *et al.* Blockade of HSP70 by VER-155008 synergistically enhances bortezomib-induced cytotoxicity in multiple myeloma[J/OL]. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25(2): 357-367 [2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7058745/>. DOI:10.1007/s12192-020-01078-0.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026316/>.
- [21] SOJKA D R, HASTEROK S, VYDRA N, *et al.* Inhibition of the heat shock protein A (HSPA) family potentiates the anticancer effects of manumycin A[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(6): 1418[2022-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34200371/>. DOI: 10.3390/cells10061418.
- [22] TANG X C, TAN L W, SHI K, *et al.* Gold nanorods together with HSP inhibitor-VER-155008 micelles for colon cancer mild-temperature photothermal therapy[J/OL]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(4): 587-601[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089863/>. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.05.011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30109183/>.
- [23] SAKAI K, INOUE M, MIKAMI S, *et al.* Functional inhibition of heat shock protein 70 by VER-155008 suppresses pleural mesothelioma cell proliferation *via* an autophagy mechanism[J/OL]. *Thorax Cancer*, 2021, 12(4): 491-503[2022-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33319489/>. DOI:10.1111/1759-7714.13784.
- [24] MASSEY A J, WILLIAMSON D S, BROWNE H, *et al.* A novel, small molecule inhibitor of Hsc70/HSP70 potentiates HSP90 inhibitor induced apoptosis in HCT116 colon carcinoma cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(3): 535-545. DOI:10.1007/s00280-009-1194-3.
- [25] MADHAVAN S, NAGARAJAN S. GRP78 and next generation cancer hallmarks: an underexplored molecular target in cancer chemoprevention research[J]. *Biochimie*, 2020, 175: 69-76. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.05.005.
- [26] FARSHBAF M, KHOSROUSHAH A Y, MOJARAD-JABALI S, *et al.* Cell surface GRP78: an emerging imaging marker and therapeutic target for cancer[J]. *J Control Release*, 2020, 328: 932-941. DOI:10.1016/j.jconrel.2020.10.055.
- [27] XIA S K, DUAN W Z, LIU W W, *et al.* GRP78 in lung cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 118[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7981903/>. DOI:10.1186/s12967-021-02786-6.
- [28] LEE J H, YOON Y M, LEE S H. GRP78 regulates apoptosis, cell survival and proliferation in 5-fluorouracil-resistant SNUC5 colon cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(9): 4943-4951. DOI: 10.21873/anticancer.11904.
- [29] ELSAYED S A, HARRYPERSAD S, SAHYON H A, *et al.* Ruthenium(II)/(III) DMSO-based complexes of 2-aminophenyl benzimidazole with *in vitro* and *in vivo* anticancer activity[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(18): E4284[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7570852/>. DOI: 10.3390/molecules25184284.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32962014/>.
- [30] PURUSHOTHAMAN B, ARUMUGAM P, JU H E, *et al.* Novel ruthenium(II) triazine complex[Ru(bdpta)(tpy)]²⁺ co-targeting drug resistant GRP78 and subcellular organelles in cancer stem cells[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 156: 747-759. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.07.048.
- [31] SALGUERO-ARANDA C, SANCHO-MENSAT D, CANALS-LORENTE B, *et al.* STAT6 knockdown using multiple siRNA sequences inhibits proliferation and induces apoptosis of human colorectal and breast cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0207558[2022-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075146/>. DOI:10.1371/journal.pone.0207558.
- [32] MHADAT N M, ALZOUBI K H, KHABOUR O F, *et al.* GRP78 regulates sensitivity of human colorectal cancer cells to DNA targeting agents[J/OL]. *Cytotechnology*, 2016, 68(3): 459-467[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846646/>. DOI: 10.1007/s10616-014-9799-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399254/>.
- [33] YUN S, HAN Y S, LEE J H, *et al.* Enhanced susceptibility to 5-fluorouracil in human colon cancer cells by silencing of GRP78[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(6): 2975-2984. DOI:10.21873/anticancer.11651.
- [34] XI J L, CHEN Y F, HUANG S B, *et al.* Suppression of GRP78 sensitizes human colorectal cancer cells to oxaliplatin by downregulation of CD24[J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 9861-9867[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958709/>. DOI: 10.3892/ol.2018.8549. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30109183/>.

- nlm.nih.gov/29805687/.
- [35] ERMAKOVA S P, KANG B S, CHOI B Y, *et al.* (-)-Epigallocatechin gallate overcomes resistance to etoposide-induced cell death by targeting the molecular chaperone glucose-regulated protein 78[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(18): 9260-9269. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1586.
- [36] LA X Q, ZHANG L C, LI Z Y, *et al.* (-)-Epigallocatechin gallate (EGCG) enhances the sensitivity of colorectal cancer cells to 5-FU by inhibiting GRP78/NF- κ B/miR-155-5p/MDR1 pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(9): 2510-2518. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b06665.
- [37] KİYGA E, ŞENGELEN A, ADİGÜZEL Z, *et al.* Investigation of the role of quercetin as a heat shock protein inhibitor on apoptosis in human breast cancer cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(7): 4957-4967. DOI:10.1007/s11033-020-05641-x.
- [38] HAO Y, FENG Y J, LI J L, *et al.* Role of MAPKs in HSP70's protection against heat stress-induced injury in rat small intestine[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1571406[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6077665/>. DOI: 10.1155/2018/1571406.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30112361/>.
- [39] CHEN B, WU L, TANG X X, *et al.* Quercetin inhibits tumorigenesis of colorectal cancer through downregulation of hsa_circ_0006990[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 874696[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9158466/>. DOI:10.3389/fphar.2022.874696.
- [40] Jing D, Wu W, Chen X, *et al.* Quercetin encapsulated in Folic Acid-Modified Liposomes is therapeutic against osteosarcoma by non-Covalent binding to the JH2 Domain of JAK2 *via* the JAK2-STAT3-PDL1[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106287[2022-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35671921/>. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106287.
- [41] PATEL G, THAKUR N S, KUSHWAH V, *et al.* Liposomal delivery of mycophenolic acid with quercetin for improved breast cancer therapy in SD rats[J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 631 [2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308462/>. DOI:10.3389/fbioe.2020.00631.
- [42] DAS S S, HUSSAIN A, VERMA P, *et al.* Recent advances in liposomal drug delivery system of quercetin for cancer targeting: a mechanistic approach[J]. *Curr Drug Deliv*, 2020, 17(10): 845-860. DOI:10.2174/1567201817666200415112657.
- [43] BULDAK R J, HEJMO T, OSOWSKI M, *et al.* The impact of coffee and its selected bioactive compounds on the development and progression of colorectal cancer *in vivo* and *in vitro*[J/OL]. *Molecules*, 2018, 23 (12): E3309[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6321559/>. DOI:10.3390/molecules23123309.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551667/>.
- [44] SHARMA S H, RAJAMANICKAM V, NAGARAJAN S. Antiproliferative effect of p-Coumaric acid targets UPR activation by downregulating Grp78 in colon cancer[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 291: 16-28. DOI:10.1016/j.cbi.2018.06.001.
- [45] KARAKURT S, ABU\U015EO\U011ELU G, ARITULUK Z C. Comparison of anticarcinogenic properties of *Viburnum opulus* and its active compound p-coumaric acid on human colorectal carcinoma[J]. *Turk J Biol*, 2020, 44(5): 252-263. DOI:10.3906/biy-2002-30.
- [46] NAZ F, WU Y X, ZHANG N, *et al.* Anticancer attributes of cantharidin: involved molecular mechanisms and pathways[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(14): E3279[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397086/>. DOI:10.3390/molecules25143279.
- [47] YAO H L, ZHAO J L, WANG Z, *et al.* Enhanced anticancer efficacy of cantharidin by mPEG-PLGA micellar encapsulation: an effective strategy for application of a poisonous traditional Chinese medicine[J/OL]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 196: 111285 [2022-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771818/>. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111285.
- [48] YANG J, GONG W B, WU S, *et al.* PES inhibits human-inducible HSP70 by covalent targeting of cysteine residues in the substrate-binding domain[J/OL]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100210[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7948744/>. DOI:10.1074/jbc.RA120.015440.
- [49] JAMIL S, HOJABRPOUR P, DURONIO V. The small molecule 2-phenylethanesulfonamide induces covalent modification of p53 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(1): 154-158. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.015.
- [50] JIANG L, XIAO J. 2-phenylethanesulfonamide inhibits growth of oral squamous cell carcinoma cells by blocking the function of heat shock protein 70[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): BSR20200079[2022-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110810/>. DOI: 10.1042/BSR20200079.
- [51] MCKEON A M, EGAN A, CHANDANSHIVE J, *et al.* Novel improved synthesis of HSP70 inhibitor, pifithrin- μ . *in vitro* synergy quantification of pifithrin- μ combined with Pt drugs in prostate and colorectal cancer cells[J/OL]. *Molecules*, 2016, 21(7): 949[2022-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27455212/>. DOI: 10.3390/molecules21070949.
- [52] CUI X Y, LIANG Z Y, LU J Q, *et al.* A multifunctional nanodiamond-based nanoplatfor for the enhanced mild-temperature photothermal/chemo combination therapy of triple negative breast cancer *via* an autophagy regulation strategy[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(31): 13375-13389. DOI:10.1039/d1nr03161a.
- [53] KO S K, KIM J, NA D C, *et al.* A small molecule inhibitor of ATPase activity of HSP70 induces apoptosis and has antitumor activities[J]. *Chem Biol*, 2015, 22(3): 391-403. DOI: 10.1016/j.chembiol.2015.02.004.
- [54] PARK S H, BAEK K H, SHIN I, *et al.* Subcellular HSP70 inhibitors promote cancer cell death via different mechanisms[J]. *Cell Chem Biol*, 2018, 25(10): 1242-1254.e8[2022-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057298/>. DOI:10.1016/j.chembiol.2018.06.010.
- [55] RINALDI S, ASSIMON V A, YOUNG Z T, *et al.* A local allosteric network in heat shock protein 70 (HSP70) links inhibitor binding to enzyme activity and distal protein-protein interactions[J/OL]. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(11): 3142-3152[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6377810/>. DOI: 10.1021/acschembio.8b00712.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30372610/>.
- [56] PILZER D, SAAR M, KOYA K, *et al.* Mortalin inhibitors sensitize K562 leukemia cells to complement-dependent cytotoxicity[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(6): 1428-1435. DOI:10.1002/ijc.24888.
- [57] WU P K, HONG S K, STARENKI D, *et al.* Mortalin/HSPA9 targeting selectively induces KRAS tumor cell death by perturbing mitochondrial membrane permeability[J/OL]. *Oncogene*, 2020, 39

- (21): 4257-4270[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7244387/>. DOI: 10.1038/s41388-020-1285-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291414/>.
- [58] LI X K, SRINIVASAN S R, CONNARN J, *et al.* Analogs of the allosteric heat shock protein 70 (HSP70) inhibitor, MKT-077, as anti-cancer agents[J/OL]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(11): 1042-1047[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3845967/>. DOI:10.1021/ml400204n.
- [59] YAGLOM J A, WANG Y M, LI A, *et al.* Cancer cell responses to HSP70 inhibitor JG-98: comparison with HSP90 inhibitors and finding synergistic drug combinations[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3010[2022-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29445088/>. DOI:10.1038/s41598-017-14900-0.
- [60] HONG S K, STARENKI D, JOHNSON O T, *et al.* Analogs of the heat shock protein 70 inhibitor MKT-077 suppress medullary thyroid carcinoma cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1063[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8835675/>. DOI: 10.3390/ijms23031063.
- [61] SHAO H, LI X K, MOSES M A, *et al.* Exploration of benzothiazole rhodacyanines as allosteric inhibitors of protein-protein interactions with heat shock protein 70 (HSP70)[J/OL]. *J Med Chem*, 2018, 61(14): 6163-6177[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104643/>. DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b00583.
- [62] SANE S, HAFNER A, SRINIVASAN R, *et al.* UBXN2A enhances CHIP-mediated proteasomal degradation of oncoprotein mortalin-2 in cancer cells[J/OL]. *Mol Oncol*, 2018, 12(10): 1753-1777[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166003/>. DOI: 10.1002/1878-0261.12372. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107089/>.
- [63] FREELING J L, SCHOLL J L, EIKANGER M, *et al.* Pre-clinical safety and therapeutic efficacy of a plant-based alkaloid in a human colon cancer xenograft model[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 135[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8960818/>. DOI:10.1038/s41420-022-00936-3.
- [64] KONG J, LI S S, MA Q, *et al.* Effects of dihydroartemisinin on HSP70 expression in human prostate cancer PC-3 cells[J]. *Andrologia*, 2019, 51(6): e13280[2022-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972796/>. DOI:10.1111/and.13280.
- [65] YAO Z H, BHANDARI A, WANG Y H, *et al.* Dihydroartemisinin potentiates antitumor activity of 5-fluorouracil against a resistant colorectal cancer cell line[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(3): 636-642. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.05.026.
- [66] PIRALI M, TAHERI M, ZAREI S, *et al.* Artesunate, as a HSP70 ATPase activity inhibitor, induces apoptosis in breast cancer cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 3369-3375. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.08.198.
- [67] JIANG F, ZHOU J Y, ZHANG D, *et al.* Artesunate induces apoptosis and autophagy in HCT116 colon cancer cells, and autophagy inhibition enhances the artesunate-induced apoptosis [J/OL]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1295-1304[2022-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089754/>. DOI:10.3892/ijmm.2018.3712.
- [68] KUMAR V L, VERMA S, DAS P. Artesunate suppresses inflammation and oxidative stress in a rat model of colorectal cancer[J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80(8): 1089-1097. DOI:10.1002/ddr.21590.
- [69] SANCHALA D, BHATT L K, PETHE P, *et al.* Anticancer activity of methylene blue *via* inhibition of heat shock protein 70[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2018, 107: 1037-1045. DOI:10.1016/j.biopha.2018.08.095.
- [70] BORGHI-PANGONI F B, JUNQUEIRA M V, DE SOUZA FERREIRA S B, *et al.* Screening and *in vitro* evaluation of mucoadhesive thermoresponsive system containing methylene blue for local photodynamic therapy of colorectal cancer[J]. *Pharm Res*, 2016, 33(3): 776-791. DOI:10.1007/s11095-015-1826-8.

[收稿日期] 2022-05-10

[修回日期] 2022-05-25

[本文编辑] 王润蓓, 黄静怡