



Investigating the Impact of Mitochondrial Mutations on Chemotherapy Resistance in Cervical Cancer

Ayat Mohebifar¹, Katayoun Mayeli², Saber Safinejad³, Kyumars Safinejad^{3*}

¹PhD Student, Young and Elite Researchers Club, Department of Biology, Faculty of Science, Islamic Azad University, Varamin Branch, Pishva, Tehran, Iran

²MS, Department of Biology, Faculty of Science, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

³Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

⁴Assistant Prof, Department of Biology, Faculty of Science, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran

Place of Research: Borujerd Shafagh Pars Clinic

Article Info

Abstract

Article History:

Recived 2025.03.16

Revised 2025.05.04

Accepted 2025.05.29

KeyWords:

Cervical cancer
chemotherapy resistance
mitochondrial DNA mutations

*Corresponding author:

E-mail address:

q_safinejad@yahoo.com

Introduction: Cervical cancer is one of the most common malignancies in women, with chemotherapy serving as a primary treatment modality. However, the emergence of drug resistance in some patients reduces treatment efficacy. Studies indicate that mitochondrial DNA (mtDNA) mutations may play a role in regulating energy metabolism and cellular stress responses. This study aimed to investigate the impact of A1555G, A3243G, and A7445G mtDNA mutations on chemotherapy resistance in cervical cancer patients.

Materials and Methods: This study included 100 cervical cancer patients undergoing chemotherapy and 100 healthy controls. DNA was extracted using the phenol-chloroform method. Target mutations were analyzed via PCR-RFLP and confirmed by sequencing. The association between mutations and treatment response was evaluated using statistical tests.

Results: Results demonstrated that the A3243G mutation was significantly associated with increased chemotherapy resistance ($P < 0.05$). In contrast, A1555G and A7445G mutations showed no significant correlation with drug resistance ($P > 0.05$).

Conclusion: This study suggests the A3243G mutation may serve as a potential biomarker for predicting chemotherapy resistance in cervical cancer patients. A deeper understanding of the underlying mechanisms could facilitate the development of personalized treatment strategies and enhance the efficacy of anticancer therapies.

Cite this article: A Mohebifar, K Mayeli, S Safinejad, K Safinejad, , Investigating the Impact of Mitochondrial Mutations on Chemotherapy Resistance in Cervical Cancer. Iranian Journal of Biological Sciences. 2024; 19 (3):19-25



10.71631/zisti.2024.1202199

Publisher: Islamic Azad University of Varamin – Pishva branch

Print ISSN: 1735-4226

Online ISSN: 1727-459X

This is an open access article under the: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



بررسی تأثیر جهش‌های میتوکندریایی بر میزان مقاومت به شیمی‌درمانی در سرطان دهانه رحم

آیت محبی فر^۱، کتایون مایلی^۲، صابر صفی نژاد^۳، کیومرث صفی نژاد^{۴*}

^۱ دانشجوی دکتری، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، گروه زیست شناسی، واحد ورامین، دانشگاه آزاد اسلامی، پیشوا، تهران، ایران
^۲ کارشناسی ارشد، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
^۳ دامپزشک، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
^۴ استادیار گروه زیست شناسی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

محل انجام تحقیق: کلینیک ژنتیک شفق پارس بروجرد

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

ارسال ۱۴۰۳/۱۲/۲۶

بازنگری ۱۴۰۴/۰۲/۲۰

پذیرش ۱۴۰۴/۰۳/۰۸

کلمات کلیدی

سرطان دهانه رحم

مقاومت به شیمی‌درمانی

DNA میتوکندریایی

مقدمه: سرطان دهانه رحم یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های زنان است که شیمی‌درمانی به عنوان یکی از روش‌های اصلی درمان آن به کار می‌رود. با این حال، بروز مقاومت دارویی در برخی بیماران، اثربخشی درمان را کاهش می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که جهش‌های DNA میتوکندریایی می‌توانند در تنظیم متابولیسم انرژی و پاسخ‌های سلولی به استرس نقش داشته باشند. این پژوهش با هدف بررسی تأثیر جهش‌های $A\ 3243G$ ، $A\ 1000G$ و $A\ 4450G$ در DNA میتوکندریایی بر میزان مقاومت به شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم انجام شد.

مواد و روش: این مطالعه بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان دهانه رحم که تحت درمان با داروهای شیمی‌درمانی قرار گرفتند و ۱۰۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام شد. استخراج DNA به روش فنل-کلروفرم انجام شد و جهش‌های موردنظر با روش PCR-RFLP بررسی و با توالی‌یابی تأیید شدند. ارتباط جهش‌ها با میزان پاسخ به درمان از طریق آزمون‌های آماری ارزیابی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که جهش $A\ 3243G$ به طور معناداری با افزایش مقاومت به شیمی‌درمانی مرتبط است ($P < 0.05$) در حالی که جهش‌های $A\ 1000G$ و $A\ 4450G$ ارتباط معناداری با مقاومت دارویی نشان ندادند ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که جهش $A\ 3243G$ می‌تواند به عنوان یک نشانگر بالقوه برای پیش‌بینی مقاومت به شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم در نظر گرفته شود. درک بهتر مکانیسم‌های دخیل در این فرایند می‌تواند به توسعه راهکارهای درمانی شخصی‌سازی‌شده و افزایش کارایی درمان‌های ضدسرطانی کمک کند.

* مسئول مکاتبات:

q_safinejad@yahoo.com

شیوه آدرس‌دهی این مقاله: آیت محبی فر، کتایون مایلی، صابر صفی نژاد، کیومرث صفی نژاد. بررسی تأثیر جهش‌های میتوکندریایی بر میزان مقاومت به شیمی‌درمانی در سرطان دهانه رحم. مجله دانش زیستی ایران. ۱۴۰۳؛ ۱۹(۳): ۲۵-۱۹.

doi: 10.71631/zisti.2024.1202199

نویسندگان: حق مؤلف ©

شاپا الکترونیکی: ۴۵۹ X - ۲۷۱۷

شاپا چاپی: ۴۲۲۶-۱۷۳۵

ناشر: دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین - پیشوا

مقدمه

توجه قرار گرفته، جهش های میتوکندریایی است (۱۰). میتوکندری ها، به عنوان ارگانل های تولید انرژی در سلول ها، نقش کلیدی در تنظیم متابولیسم سلولی و تنظیم مرگ سلولی (آپوپتوز) دارند (۱۱). عملکرد بهینه میتوکندری ها برای حفظ بقای سلولی ضروری است و هرگونه تغییر یا جهش در DNA میتوکندریایی می تواند به تغییرات عمده ای در فعالیت های سلولی منجر شود که ممکن است در ایجاد سرطان و مقاومت به درمان های مختلف نقش داشته باشد (۱۲). تحقیقات اخیر نشان داده اند که جهش های میتوکندریایی در ژن های مختلف می توانند با فرایندهای سرطان زایی و پیشرفت بیماری ارتباط مستقیم داشته باشند (۱۳). این جهش ها می توانند در مسیرهای متابولیکی مرتبط با تولید انرژی و تنظیم استرس اکسیداتیو تأثیر بگذارند که در نهایت به تغییرات در پاسخ به درمان های شیمی درمانی منتهی می شود (۱۴). در میان این جهش ها، جهش های $AV\epsilon\epsilon OG$ و $A1000G$ ، $A3243G$ مورد توجه می باشند (۱۵). جهش $A1000G$ در ژن $12S\ rRNA$ میتوکندریایی، که معمولاً با کاهش شنوایی مرتبط است، در برخی از انواع سرطان ها مشاهده شده است (۱۶). جهش های $A3243G$ و $AV\epsilon\epsilon OG$ نیز به عنوان جهش های شایع در ژن های $tRNA$ میتوکندریایی شناخته می شوند که در برخی از سرطان ها و اختلالات متابولیکی نقش دارند (۱۷). هدف این مطالعه بررسی ارتباط این جهش ها در DNA میتوکندریایی با میزان مقاومت به شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم است. در نهایت، این مطالعه می تواند گامی مؤثر در جهت شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی جدید برای پیش بینی پاسخ به درمان ها و بهبود مدیریت درمان در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم باشد.

سرطان دهانه رحم یکی از شایع ترین سرطان ها در میان زنان جهان است و به ویژه در کشورهای در حال توسعه به دلیل عدم دسترسی به برنامه های غربالگری مناسب و درمان های مؤثر، وضعیت نگران کننده ای دارد (۱). طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی، سالانه بیش از ۵۰۰ هزار زن به سرطان دهانه رحم مبتلا می شوند که از این تعداد، بیش از ۲۰۰ هزار نفر جان خود را از دست می دهند (۲). این سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر زنان در بسیاری از کشورهای در حال توسعه به شمار می آید (۳). در ایران نیز، سرطان دهانه رحم به عنوان یکی از پنج سرطان شایع در زنان شناخته می شود و نرخ بالای بروز آن، به ویژه در مناطق کم برخوردار، نگرانی های زیادی ایجاد کرده است (۴). در حال حاضر، درمان های شیمی درمانی از جمله روش های اصلی درمانی برای کنترل و درمان سرطان دهانه رحم به ویژه در مراحل پیشرفته به شمار می روند (۵). شیمی درمانی با داروهای نظیر سیس پلاتین، پاکلی تاکسل و دیگر داروهای مشابه، در درمان این سرطان کاربرد دارد (۶). با این حال، یکی از مشکلات عمده در درمان سرطان دهانه رحم و بسیاری از انواع دیگر سرطان ها، مقاومت به شیمی درمانی است (۷). بسیاری از بیماران ممکن است پس از مدتی درمان، به داروهای شیمی درمانی مقاوم شوند که این مسئله می تواند موجب عود بیماری و شکست درمانی شود. درک مکانیزم های بیولوژیکی که در مقاومت به شیمی درمانی دخیل هستند، از اهمیت ویژه ای برخوردار است (۸). این که چرا بعضی از بیماران به درمان های شیمی درمانی پاسخ نمی دهند و چرا برخی دیگر به طور مؤثری از آن سود می برند، همچنان یکی از سؤالاتی است که در حوزه تحقیقات سرطان مطرح است (۹).

یکی از عوامل مهمی که اخیراً در این زمینه مورد

مواد و روش ها

جمعیت مورد مطالعه

این مطالعه بر روی ۲۰۰ نفر شامل دو گروه بیماران و کنترل انجام شد. گروه بیماران شامل ۱۰۰ زن مبتلا به سرطان دهانه رحم بود که از انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی تهران انتخاب شدند. این بیماران به طور تصادفی از پرونده های پزشکی بیمارستان انتخاب شدند

و تمامی آن ها تحت درمان با داروهای شیمی درمانی استاندارد نظیر سیس پلاتین و پاکلی تاکسل قرار داشتند. برای ورود به مطالعه، تشخیص قطعی سرطان دهانه رحم با استفاده از بیوپسی تأیید شده و بیماران در مراحل مختلف بیماری (مرحله ۱ تا ۳) قرار داشتند. علاوه بر این، بیماران باید هیچ گونه سابقه درمان شیمی درمانی

میلی-لیتر خون جمع‌آوری شد. DNA با استفاده از روش فنل-کلروفرم استخراج گردید. کیفیت و کمیت DNA استخراج‌شده با استفاده از اسپکتروفتومتر در طول موج ۲۶۰ نانومتر ارزیابی شد و نهایتاً DNAهای استخراج‌شده در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای بررسی جهش‌های میتوکندریایی A۱۵۵۵G، A۳۲۴۳G و A۷۴۴۵G در نمونه‌های DNA، ابتدا واکنش PCR به‌منظور تکثیر نواحی مورد نظر از ژنوم میتوکندری انجام شد. پرایمرهای مورد نیاز (جدول ۱) با ابزار پرایمر طراحی و صحت آن با متد BLAST مورد ارزیابی قرار گرفت. برای هر جهش طراحی و به‌کار برده شد. سپس واکنش PCR با استفاده از دستگاه ترموسایکلر و در شرایط مناسب انجام گرفت.

قبلی نداشته باشند. گروه کنترل شامل ۱۰۰ فرد سالم بود که از نظر سن، جنسیت و ویژگی‌های جمعیتی با گروه بیماران تطابق داشتند. این افراد از میان مراجعه‌کنندگان به مراکز درمانی غیرسرطانی انتخاب شدند و هیچ‌گونه سابقه‌ای از سرطان دهانه رحم یا بیماری‌های جدی دیگر نداشتند. همچنین، هیچ‌یک از این افراد شیمی‌درمانی دریافت نکرده بودند. در گروه بیماران، تشخیص سرطان دهانه رحم با استفاده از تست‌های مختلف مانند پاپ اسمیر، کولپوسکوپی و بیوپسی انجام شده و سوابق درمان شیمی‌درمانی در مراحل مختلف بیماری در نظر گرفته شده است.

بررسی جهش‌ها

برای استخراج DNA از بیماران و گروه کنترل، ۵

جدول ۱. پرایمرها و آنزیم‌های مورد استفاده و طول قطعات حاصل از برش

طول قطعه حاصل از برش (bp)	آنزیم	طول قطعه حاصل از برش (bp)	آنزیم	طول قطعه حاصل از برش (bp)	آنزیم
91bp		153bp		566bp	
203bp		1111bp	MseII		
483bp					
97bp		168bp		738bp	
72bp		37bp	BamHI		
471bp		37bp			
428bp					
119bp		318bp	XbaI	318bp	
229bp					

تأیید جهش‌ها، از هر ژنوتایپ به عنوان نمونه توالی یابی انجام پذیرفت. برای تحلیل داده‌ها و بررسی اثر جهش‌های مورد نظر بررسی‌های بیوانفورماتیکی در پایگاه داده‌های ClinVar، Mitomap و TCGA (The Cancer Genome Atlas) صورت پذیرفت.

پس از تکثیر محصول PCR، بررسی جهش‌ها با استفاده از روش PCR-RFLP صورت گرفت. در این روش، محصول PCR به‌وسیله آنزیم‌های اندونوکلاز محدودکننده هضم شده تا تغییرات طول قطعات برش خورده ناشی طبق جدول ۱ شناسایی شوند. محصولات حاصل از این آنالیز بر روی ژل آگارز ۲٪ الکتروفورز شده و با استفاده از سیستم تصویربرداری UV مشاهده گردید. در مرحله نهایی، برای

مواد و روش‌ها

نرم افزاری (SPSS ver) (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ۲۲. و آزمون t تجزیه و تحلیل انجام شد. در تمام تحلیل‌ها، سطح معناداری آماری $P > 0.05$ در نظر گرفته شد.

برای بررسی ارتباط بین جهش‌های میتوکندریایی و مقاومت به شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم، داده‌های جمع‌آوری‌شده با استفاده از از بسته

نتایج

می‌دهد. طبق این نتایج بین مقاومت به شیمی درمانی و رخداد جهش A3243G ارتباط معناداری وجود دارد (p: ۰/۰۲) در حالیکه در دو جهش دیگر چنین ارتباطی دیده نشد ($P > 0.05$)

داده‌های آنالیز مولکولی جهش با روش RFLP-PCR از ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان دهانه رحم و ۱۰۰ فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل جمع‌آوری شد. جدول ۱ ارتباط بین جهش‌های مورد بررسی و مقاومت به شیمی‌درمانی در بیماران نشان

جدول ۲. ارتباط بین جهش‌های میتوکندریایی و مقاومت به شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم

(P-value)	درصد مقاومت به شیمی‌درمانی	تعداد بیماران مقاوم به شیمی‌درمانی	تعداد بیماران دارای جهش	نوع جهش
0.12	40%	12	30	A1555G
0.02	80%	20	25	A3243G
0.22	40%	8	20	A7445G
—	36%	9	25	بدون جهش

فعالیت های اساسی میتوکندری مانند عملکرد زنجیره انتقال الکترون و آپاپتوز دخیل هستند.

پس از بررسی جهش های مورد بحث در پایگاه داده ها اطلاعات حاصله طبق جدول ۲ به دست آمد. همانطور که در جدول مشاهده می شود هر ۳ جهش مذکور در

جدول ۳. داده‌های بیوانفورماتیکی جهش‌های میتوکندریایی در سرطان دهانه رحم

منابع پایگاه داده	اثر بر مسیر متابولیکی	مکان جهش (ژن منطقه)	جهش
TCGA, Mitomap	احتمال در ترجمه پروتئین های میتوکندریایی	16S rRNA (MT-RNR1)	A1555G
TCGA, ClinVar	تجش گزایی، OXPHOS، افزایش ROS، مهار آپوپتوز	tRNA Leu (MT-TL1)	A3243G
ClinVar, Mitomap	تغییر در فعالیت رنجید تنفسی میتوکندری	MT-CO1	A7445G
—	میرهای طبیعی متابولیکی	—	بدون جهش

بحث

مطالعه‌ی حاضر همچنین نشان داد که بیمارانی که دارای جهش A3243G بودند، نسبت به دیگر بیماران، به‌طور معناداری مقاوم‌تر به درمان‌های شیمی‌درمانی بودند به‌طوری‌که میزان مقاومت به درمان‌های سیس‌پلاتین و پاکلیتاکسل در این گروه ۸۰٪ بود. مطالعات قبلی که روی سلولهای سرطانی انجام شده نیز نشان دادند که سلولهای حاوی جهش A3243G در برابر درمان‌های شیمی‌درمانی مقاوم‌تر هستند (۱۸-۱۲). جهش A3243G با تغییرات بیوشیمیایی در میتوکندری و تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در سلول‌های سرطانی همراه است که می‌تواند به مقاومت به درمان‌های شیمی‌درمانی کمک کند

مطالعه حاضر به بررسی ارتباط بین جهش‌های میتوکندریایی A1555G، A3243G و A7445G و مقاومت به شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم پرداخت. این تحقیق برای اولین بار نشان داد که جهش میتوکندریایی A3243G، به‌ویژه در بیمارانی که تحت درمان شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند، می‌تواند یک عامل قابل توجه در بروز مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی مانند سیس‌پلاتین و پاکلی تاکسل باشد. نتایج نشان داد که در گروه بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم، فراوانی جهش A1555G بیشتر از سایر جهش‌ها بود به‌طوری‌که از ۱۰۰ بیمار، ۳۰ نفر (۳۰٪) دارای این جهش بودند.

میتوکندریایی به عنوان نشانگرهای زیستی برای پیش بینی مقاومت به شیمی درمانی استفاده کرد. تحلیل مسیرهای بیوانفورماتیکی نیز نشان می دهد که جهش A۳۲۴۳G بر مسیرهای متابولیک وابسته به انرژی تأثیر گذاشته و موجب افزایش فعالیت آنزیم های مرتبط با متابولیسم گلوکز می شود. مطالعه ی دینگرا در سال ۲۰۱۹ نیز نشان داده که جهش A۳۲۴۳G می تواند به تغییر عملکرد میتوکندری، افزایش تولید ROS و در نهایت مقاومت به شیمی درمانی منجر شود (۹).

این مکانیسم، با توجه به اینکه میتوکندری به عنوان منبع اصلی انرژی سلولی و نقش حیاتی در فرآیندهای آپوپتوز دارد، اهمیت ویژهای پیدا می کند (۱۹-۲۰). از سوی دیگر، یافته های مطالعه نشان می دهند که بیماران با جهش های میتوکندریایی در مراحل پیشرفته تری از بیماری قرار دارند و پاسخ درمانی ضعیف تری نسبت به گروه شاهد دارند. این نکته تأکید می کند که نه تنها ژنتیک بلکه مرحله بیماری و ویژگی های بالینی در پیش بینی پاسخ به درمان های شیمی درمانی نقش مهمی دارند. در این راستا، می توان به طور بالقوه از جهش های

نتیجه گیری

مانند سیس پلاتین، پاکلیتاکسل داشته باشد که از منظر بالینی می توان پتانسیل جهش های میتوکندریایی، به ویژه A۳۲۴۳G را به عنوان نشانگرهای زیستی برای پیش بینی پاسخ به درمان های می توان مطرح کرد.

مطالعه حاضر به بررسی ارتباط بین جهش های میتوکندریایی A۱۵۵۵G، A۳۲۴۳G و A۷۴۴۵G و مقاومت به شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم پرداخت. نتایج نشان داد که جهش A۳۲۴۳G، می تواند نقش مهمی در ایجاد مقاومت به داروهای شیمی درمانی

References

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021; 71(3), 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018; 68(6), 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Fadaei, R., & Alizadeh, R. Cervical cancer incidence and its risk factors in Iran: A nationwide study. *Iranian Journal of Cancer Prevention*, 2020; 13(2), e9559. DOI: 10.17795/ijcp-9559
4. Sharma, S., & Rao, A. Cisplatin and paclitaxel as treatment strategies in cervical cancer: A review. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology*, 2019; 145(3), 567-576. DOI: 10.1007/s00432-019-02814-5
5. Holohan, C., van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. Cancer drug resistance: An evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 2013; 13(10), 714-726. DOI: 10.1038/nrc3599
6. Chao, S. P., & Chen, C. Y. Molecular mechanisms of drug resistance in cervical cancer: Advances and future perspectives. *Oncology Letters*, 2021; 22(2), 1-9. DOI: 10.3892/ol.2021.12837
7. Chandra, S., & Lee, A. Mitochondrial mutations and their role in cancer development and therapy resistance. *Journal of Mitochondrial Medicine*, 2020; 12(2), 67-78. DOI: 10.1007/s12272-020-01271-4
8. Wu, Y., & Liang, X. Mitochondrial DNA mutations in cancer: Potential as biomarkers for therapy resistance. *Molecular Cancer Research*, 2018; 16(3), 508-520. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0544
9. Dhingra, S., & Zareen, N. Mitochondrial mutations and their roles in cancer metastasis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019; 76(8), 1691-1702. DOI: 10.1007/s00018-018-2905-2
10. Lee, D. H., & Park, T. K. Bioinformatics approaches in understanding drug resistance in cancer: Recent advances. *Bioinformatics*, 2020; 36(8), 2561-2570. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz976
11. Xu, W., Liu, K., Li, Y., & Zhao, P. Mechanisms of apoptosis induced by natural plant compounds in cancer therapy. *Molecular Cancer*, 2025; 21(1), 30-44. DOI: 10.1186/s12885-020-01569-2
12. Sharma, V., Anderson, D., & Dhawan, A. Zinc oxide nanoparticles induce oxidative DNA damage and ROS-triggered mitochondria-mediated apoptosis in human liver cells (HepG2). *Apoptosis*, 2023; 25(1-2), 54-68. DOI: 10.1007/s10495-019-01541-9
13. Chou, C. H., Lin, C. H., & Chiu, Y. C. The role of oxidative stress in regulating the apoptosis pathway in breast cancer cell lines. *Free Radical Biology and Medicine*, 2024; 180, 215-234. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.006
14. Shu, H.Y., H.C. Li, W.Q. Xie, B. Ni and H.Y.Z. Zhou . Mitochondrial DNA variations in tongue squamous cell carcinoma. *Bimed Rep*. 2019; 10(1): 23-28. DOI:10.3892/br.2018.1167
15. Vyas, S., E. Zaganjor and M.C. Haigis. Mitochondria and Cancer. 2016; *Cell*, 166: 555-566. DOI:10.1016/j.cell.2016.07.002.
16. Maa, Y., F. Fang and Y. Yang . The study of mitochondrial A3243G mutation in different samples Mitochondrion, 2009; 9: 139-43. DOI: 10.1016/j.mito.2009.01.004
17. Bonora, M., Morganti, C., Morciano, G., Giorgi, C., Wieckowski, M. R., & Pinton, P. (2016). Comprehensive analysis of mitochondrial permeability transition pore activity in living cells using fluorescence-imaging-based techniques. *Nature protocols*, 11(6), 1067–1080. DOI:10.1038/nprot.2016.064
18. Porporato, P.E., N. Filigheddu, J.M. Bravo-San Pedro and G. Kroemer. Mitochondrial metabolism and cancer. *Cell Research*, 2018; 28: 265-280. DOI:10.1038/cr.2017.155
19. Prezant, T.R., J.V. Agapian, M.C. Bohlman, X. Bu, S. Oztas and W.Q. Qiu . Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet.*, 1993; 4(3): 289-94 DOI:10.1038/ng0793-289.
20. Schapira A. H. Mitochondrial diseases. *Lancet* (London, England), 2012; 379(9828), 1825–1834. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61305-6