

针对癌症干细胞的天然产物：癌症化学预防和治疗的意义

坎昌盖罗拉, 施里亚古鲁拉尼, 阿南亚·巴胡古纳, 毗湿奴加里亚, 罗希特·普贾里, 希夫·杜贝
隶属机构: 印度生物化学系

摘要: 癌症是全球主要的死亡原因, 一直是全球研究的主要重点领域之一。在关于肿瘤转化的新范式中, 疾病的发生和复发归因于称为癌症干细胞 (CSC) 的大量肿瘤中的少数突变细胞。肿瘤干细胞具有自我更新和分化的能力, 以对放疗和化疗耐药而著称 (即使在治疗后也会导致疾病复发)。大多数涉及针对原发性肿瘤的癌症治疗的传统药物对生理系统具有很大的毒性, 并且在针对这些 CSC 方面效率不高, 导致预后不良。在大部分肿瘤中针对这些 CSC 可能是癌症化学预防和治疗的新策略。已知饮食衍生的干预措施和多种天然产物针对这些 CSC 和相关信号通路, 即 Wnt、Notch 和 Hedgehog 通路, 这些通路与 CSC 自我更新有关。实际应用: 即使在本世纪, 癌症仍然是一个全球性挑战。预后不良、存活率和疾病复发一直是传统癌症治疗方案中的主要问题。针对性癌症干细胞治疗可能是消除和治愈慢性疾病的新策略, 因为已知它们可以调节癌发生的所有阶段, 并负责复发和对化疗和放疗的抵抗。有证据表明天然产物可能抑制、延迟或逆转肿瘤发生过程, 并调节与癌症干细胞自我更新和分化有关的不同信号通路。与传统的癌症治疗药物相比, 天然产品的毒性最小, 因为它们长期以来一直用于我们的饮食习惯, 没有任何重大副作用。因此, 用天然产物针对癌症干细胞可能是癌症化学预防和治疗药物开发的新策略。

关键词: 癌症干细胞; 化学预防; 天然产物; 信号通路

Natural Products Targeting Cancer Stem Cells: Implications for Cancer Chemoprevention and Therapeutics

Kanchan Gairola, Shriya Gururani, Ananya Bahuguna, Vaishali Garia, Rohit Pujari, Shiv Dubey
Affiliation: Department of Biochemistry, India

Abstract: Cancer, being the leading cause of death in the globe, has been one of the major thrust areas of research worldwide. In a new paradigm about neoplastic transformations, the initiation and recurrence of disease is attributed to few mutated cells in bulk of tumour called cancer stem cells (CSCs). CSCs have capacity of self-renewal and differentiation, which are known for resistance to radio and chemotherapy leading to recurrence of the disease even after treatment. Most of traditional drugs implicated in cancer therapy targeting primary tumours have substantial toxicity to the physiological system and have not been efficient in targeting these CSCs leading to poor prognosis. Targeting these CSCs in bulk of tumour might be novel strategy for cancer chemoprevention and therapeutics. Diet-derived interventions and diverse natural products are known to target these CSCs and related signalling pathways, namely, Wnt, Notch, and Hedgehog pathways, which are implicated for CSC self-renewal. Practical applications: Cancer remains a global challenge even in this century. Poor prognosis, survival rate, and recurrence of the disease have been the major concerns in traditional cancer therapy regimes. Targeting cancer stem cells might be novel strategy for elimination and cure of the chronic disease as they are known to modulate all stages of carcinogenesis and responsible for recurrence and resistance to chemotherapy and radiotherapy. The evidence supports that natural product might inhibit, delay, or reverse the process of tumorigenesis and modulate the different signalling pathways implicated for cancer stem cells self-renewal and differentiation. Natural products have minimal toxicity compared to traditional cancer therapy drugs since they have long been utilized in our food habits without any major side effects reported. Thus, targeting cancer stem cells with natural product might be a novel strategy for drug development in cancer chemoprevention and therapeutics.

Keywords: Cancer stem cells; chemoprevention; natural products; signalling pathways

引言:

癌症是一种以细胞不受控制的生长为特征的疾病, 由于其高发病率、复发率和死亡率, 仍然是一个有待研究的全球性问题。大多数与癌症治疗有关的传统化学治疗策略都涉及针对在肿瘤转化中表现出来的增殖细胞。由于复发、耐药性和预后不良, 针对这些转化细胞的治疗尚未显示有效, 并且对正常组织也有很大的毒性。癌症的发生和重新出现归因于肿瘤群体中少数突变和转化细胞的亚群, 称为肿瘤起始细胞 (TICs) 或癌症干细胞 (CSC), 它们获得了自我更新和分化的能力。众所周知, CSC 可以抵抗传统的化学和放射治疗方法。

长期以来, 食用植物性食物及其提供的天然产品与健康保护和治疗作用有关。考虑到标准药物的毒性、价格、可及性和可用性, 治疗或预防疾病的传统方法在某些流行地区可能不仅方便而且便宜, 因此证明了这种疾病治疗方法的合理性。植物性食物中的天然产物, 包括多酚, 已被证明具有多效治疗和化学预防特性。植物提取物含有活性成分以及其他协同化合物, 与单一活性铅相比, 其功效增加。此外, 据报道, 联合治疗可提高疗效、克服耐药性问题并缩短治疗时间。参考本土药典以研究新的生物活性先导物不仅提供了化学多样性, 而且有助于药物创新。

现在越来越多的草药和天然产品的治疗和化学预防特性的巨大潜力被记录在世界各地, 被归类为补充或替代医学。然而, 将天然产物用作生物活性先导物或前药不仅存在挑战, 而且还为用作候选药物提供了广泛的机会。一些天然产品和香料正在临床试验中用作预防癌症发生的化学预防剂。癌症化学预防被定义为使用可以延迟或干扰肿瘤发生过程的药剂。饮食衍生的营养化合物中可针对肿瘤发生过程中 CSC 的干预措施可能是一种有希望的化学预防策略, 因其对生理系统的毒性最小。因此, 希望通过营养化合物或饮食衍生干预来针对 CSC 可以为癌症化学预防和治疗提供新的癌症治疗策略。

一、化学预防中的天然化合物

化学预防是指使用无毒的天然化合物和合成药物等药剂, 通过不同的机制干预肿瘤的进展或癌变。化学预防剂既可作为封闭剂, 也可作为抑制剂。致癌过程中的锁定剂限制诱变起始并避免致癌物到达经代谢激活的针对点以及与其关键的细胞大分子相互作用。抑制剂可阻碍在进展或促进阶段中细胞的致命癌变。换句话说, 抑制剂是抑制已经确定的损伤进一步损伤的药剂。化学预防药物的开发需要特定或多个分子和细胞针对点来发挥

作用, 以控制癌细胞的增殖。与其他癌症预防措施相比, 化学预防被发现更有效, 因为化学治疗药物针对癌细胞中异常的特异性途径。在癌症化学预防中使用膳食化合物已成为预防癌症的一种有前途的方法和具有成本效益的方法。

二、姜黄素

姜黄素是一种众所周知的膳食多酚, 是姜黄的主要生物活性化合物之一, 在印度被用作香料, 具有多种药用特性。姜黄素具有很强的抗炎、抗氧化、抗血管生成和抗癌作用。姜黄素在化学上被称为二阿魏酰甲烷, 对不同种类的癌症 (如泌尿生殖系统、卵巢癌、胃肠道癌、乳腺癌、白血病和淋巴瘤) 具有活性, 这反映了其作用于多个针对点的能力。肿瘤抑制基因 p53 具有主要的泛素 E3 连接酶, 即癌蛋白 MDM2 (小鼠双分钟 2 同源物), 被提议作为癌细胞的新靶点。姜黄素被鉴定为 MDM2 表达的抑制剂。它下调独立于 p53 的 MDM2 的表达。在与前列腺癌相关的癌细胞系 PC3 中, 观察到姜黄素以时间和剂量依赖性方式抑制 MDM2 蛋白的表达并减少 mRNA, 同时增强肿瘤抑制因子 p21Waf1/CIP1 的表达。

姜黄素被证明是一种有效的化学预防剂, 可对抗多种细胞信号通路, 包括细胞周期 (细胞周期蛋白 D1 和细胞周期蛋白 E)、细胞凋亡 (半胱天冬酶的激活和抗凋亡基因产物的下调)、(HER-2 人表皮生长因子受体) 2、EGFR 表皮生长因子受体和 AP-1 激活蛋白 1)、存活 (PI3K 磷酸肌醇 3-激酶/AKT, 即蛋白激酶 B 途径)、侵袭 (MMP-9 基质金属蛋白酶 9 和粘附分子)、血管生成 (血管内皮生长因子 [VEGF])、转移 (CXCR-4 C-X-C 趋化因子受体 4 型)、炎症 (活化 B 细胞的 NF- κ B 核因子 kappa-轻链增强子)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-6 (Interleukin-6)、IL-1 (Interleukin-1)、COX-2 (cyclooxygenase-2) 和 5-LOX (5-lipoxygenase)。

姜黄素被称为抑制乳腺癌, 因为它通过下调 NF- κ Bp65 的表达来抑制其癌细胞迁移活性并抑制增殖率、粘附和侵袭。姜黄素抑制人表皮生长因子 2 (HER2) 癌蛋白, 该蛋白在乳腺癌中过度表达。已知在 BT-474 (乳腺癌细胞系) 和 SK-BR-3-hr 细胞中抑制 Akt、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的磷酸化和 NF- κ B 的表达。丝裂霉素 (MMC) 是一种有效的肿瘤生长抑制剂, 但由于它对肾脏和骨髓有毒性作用, 因此其使用受到限制。此外, 它还负责正常细胞中继发性肿瘤的生长。姜黄素通过增强癌细胞对 MMC 的敏感性来增强基于 MMC 的化疗。由于姜黄素与 MMC 的联合治疗可抑制葡萄糖调节

蛋白 (GRP58) 通过 ERK/p38 MAPK 途径介导的 DNA 交联, 姜黄素可降低 MMC 相关的副作用和毒性作用

姜黄素带有有效降低肺 CSC 特征。它减少肿瘤球的形成, 减少 CD133+ve 细胞的数量, 诱导细胞凋亡, 并抑制 CSCs 的增殖。在肺 CSCs 中, 姜黄素抑制 Wnt/ β -catenin 和 Sonic Hedgehog 通路。Karkaala 等人表明姜黄素仅选择性抑制乳腺干细胞自我更新, 但对分化细胞没有毒性。

三、萝卜硫素

通过广泛的研究, 证实球芽甘蓝、花椰菜、西兰花和卷心菜等十字花科蔬菜具有化学预防特性。十字花科蔬菜的化学预防作用归功于其中的活性异硫氰酸铅。萝卜硫素是存在于十字花科蔬菜中的主要异硫氰酸酯之一, 尤其是在西兰花和西兰花芽中。萝卜硫素不仅可以防止癌症的诱发, 还可以减少已经存在的肿瘤的生长。它有助于下调乳腺癌细胞中的 Wnt/ β -catenin 自我更新途径。萝卜硫素激活 GSK3 β , 这进一步导致 β -连环蛋白磷酸化 (Ser33/Ser37/Thr41) 的激活和蛋白酶体的降解。萝卜硫素在抑制乳腺癌细胞方面具有重要作用, 因为它可诱导乳腺癌细胞的细胞周期停滞和凋亡。它还抑制增殖转移和血管生成。它与他莫昔芬和组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂的组合减少 MDA (M.D. Anderson) -MB (转移性乳腺癌) -231 细胞的增殖, 萝卜硫素重新激活 ER- α (雌激素受体 α) 的表达在 MDA-MB-231 细胞中。Phase 2 酶的活性是由 stratifin (SFN) 诱导的, 使癌细胞的致癌活性在 DNA 损伤发生之前被中和。

在 Kalifatidis 等人的一项研究中, 观察到 SFN 与用于 CSCs 治疗的一些药物具有协同作用。它增强了药物对不同 CSCs 如胰腺和前列腺 CSCs 的毒性。顺铂、吉西他滨、多柔比星和 5-氟尿嘧啶是 SFN 增强对 CSC 的活性的少数药物的名称。一项研究还表明 SFN 与伊马替尼的协同作用, 伊马替尼是 CML 的一线药物。SFN 通过下调 β -连环蛋白消除白血病 CSC, 从而潜在地提高伊马替尼的效率。SFN 还通过抑制苯并芘-DNA 和 1, 6-二硝基芘-DNA 加合物的形成来下调 PI3K/AKT (磷酸肌醇 3-激酶/AKT), 即蛋白激酶 B 途径和 NF- κ B 途径。NF- κ B 是癌症和炎症之间的重要联系, 已发现 NF- κ B 通过诱导 β -连环蛋白结合导致肠上皮细胞去分化为 CSC 样细胞, 在增强 Wnt/ β -连环蛋白信号传导中起主要作用。此外, 还发现 SHH 途径与 NF- κ B 信号传导有关, 因为胰腺癌细胞中的 NF- κ B 诱导了 SHH 的表达。Sulforaphane 可下调 NF- κ B 活性并阻止正常细胞转变为 CSC。

萝卜硫素会限制针对性基因 (例如 Nanog、Oct-4 Octamer-binding transcript factor-4、VEGF 和 ZEB-1 锌指 E-box-binding homebox 1) 的活性并降低 SHH 通路的表达。研究人员进一步研究了 SFN 与其他药物对癌细胞的互补作用。Sulforaphane 抑制 NF- κ B, 并下调 p52, 随后下游转录活性导致 CSC 的消除。萝卜硫素在治疗乳腺癌方面也很有效, 因为它可以逆转紫杉烷诱导的醛脱氢酶阳性 (ALDH+) 细胞富集, 并减小初级和次级乳腺球的大小。SFN 通过调节 Wnt/ β -catenin 通路和抑制 miR-19 来减少肺癌中 CSC 的数量。过表达的 miR-19a/19b 可以放大肿瘤球的形成并上调肺 CSCs 标志物的表达。miR-19a/19b 还导致肺 CSCs 中 Wnt/ β -catenin 通路激活和 β -catenin/TCF 转录活性增加。

四、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯

世界各地的主要饮料之一是茶。茶有绿茶、红茶、乌龙茶等不同品种。在所有茶叶品种中, 绿茶在世界范围内消费最为广泛。由于绿茶含有大量的多酚, 因此对其进行了广泛的研究。绿茶中存在的主要多酚是表儿茶素、表儿茶素-3-没食子酸酯、表没食子儿茶素和 EGCG。EGCG 化学上称为黄酮-3-醇, 其中具有抗癌特性。在先前的研究中观察到, EGCG 抑制 MAPK 通路、NF- κ B 活性和激活蛋白 1 (AP-1) 活性。在一项研究中, 观察到 EGCG 抑制人表皮样癌细胞系 A431 中的 DNA 合成。

在一项研究中, 观察到 EGCG 抑制人表皮样癌细胞系 A431 中的 DNA 合成。EGCG 还抑制成纤维细胞、血小板衍生和表皮生长因子受体的蛋白酪氨酸激酶活性。EGCG 还抑制 EGF 对表皮生长因子 (EGF) 受体的磷酸化, 并阻断 EGF 与其受体的结合。EGCG 直接与几种蛋白质相互作用。在这些蛋白质中, 跨膜受体 67LR (层粘连蛋白受体) 对 EGCG 受体的亲和力最高。EGCG 与 Pin1、金属蛋白酶 (MMP; 主要是 MMP2 和 MMP9) 和 TGF β -II 的直接相互作用有助于调节上皮-间质交换 (EMT)、细胞侵袭和 EGCG 依赖性抑制 NF- κ B。EGCG 激活与调节表观遗传变化的 HDAC 和 DNA 甲基转移酶 (DNMT) 的相互作用。在一项研究中, 显著观察到通过抑制 SphK1/S1P (鞘氨醇激酶 1 和 1-磷酸鞘氨醇) 信号传导治疗高剂量 EGCG 可抑制前列腺癌细胞中的肿瘤生长。

在一项研究中, 观察到与人类表皮生长因子受体 2 (HER2)、雌激素受体 (ER) 和孕激素受体 (PR) 相比, EGCG 在治疗阴性乳腺癌方面发挥了有效作用 无法

表达自己。EGCG 具有清除活性氧 (ROS) 的能力, 通过抑制细胞增殖来诱导细胞凋亡。Sonic Hedgehog、Wnt/ β -catenin、Notch、PI3K/Akt/mTOR 和 STAT3 信号通路等通路有助于 CSC 的存活。EGCG 干扰 CSC 的内在途径并消除人异种移植小鼠中的 CSC。在一项研究中, 发现 EGCG 影响编码干性标记的基因的转录和翻译, 这表明 EGCG 阻碍了 CSC 的自我更新。虽然 EGCG 对 CSCs 干细胞的抑制作用与亲代细胞相比略逊一筹, 但其活性以与抗癌药物协同的方式增加。

五、白藜芦醇

白藜芦醇是一种天然存在的多酚, 存在于 70 多种物种中, 主要存在于葡萄皮和种子以及红酒中。白藜芦醇具有抗氧化活性和抗肿瘤活性, 有助于治疗多种癌症。白藜芦醇在抗衰老、心脏保护和神经保护活动中显示出有益的作用。在一项研究中, 观察到白藜芦醇可有效治疗胰腺癌细胞。它以时间和剂量依赖性方式抑制胰腺癌细胞的生长。

白藜芦醇可降低 Gli1 (神经胶质瘤相关癌基因)、Ptc1 (蛋白质修补同源物 1) 和 Smo (平滑基因) 的表达, 它们是 Hedgehog 通路的成员, 并抑制诱导癌症的 Hedgehog 通路。白藜芦醇还下调 Gli1 过度表达的 BxPC-3 细胞中 Gli1、Ptc1、CCND1 (细胞周期蛋白 D1) 和 BCL-2 (B 细胞淋巴瘤 2) 的表达。网状内皮系统 (RES) 影响癌发生的所有三个阶段, 即肿瘤起始、促进和进展。它还抑制转移和血管生成。RES 对细胞的多种途径显示出其抗癌作用, 并将正常细胞的毒性水平降至最低。

RES 具有抗氧化和促氧化作用, 可直接与线粒体 ATP 合酶的雌激素和 F1 成分结合, 抑制微管蛋白聚合, 并诱导细胞周期停滞和细胞凋亡。即使在 HT-29 (人结肠腺癌细胞系) 中的 IGF-1 (胰岛素样生长因子-1) 暴露后, 白藜芦醇也会通过 p27 刺激和细胞周期蛋白 D1 抑制来阻止 G0/G1-S 期细胞周期进程, 并显示抗增殖特性。

白藜芦醇抑制 IGF-1R 蛋白水平, 同时减弱 Akt/Wnt 信号通路的下游, 在细胞增殖中起重要和关键作用。它还激活肿瘤抑制因子 p53 蛋白, 从而诱导癌细胞凋亡。白藜芦醇具有抗乳腺癌细胞的作用, 因为观察到它抑制乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 (M.D. Anderson)-MB (转移性乳腺癌) 和 MCF-7 中 PI3K/AKT 通路的磷酸化和活化 (密歇根癌症基金会-7)。它还对表达野生型磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN)、MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞系的两种细胞系中的 mTOR/p70S6K 途径的激活具有弱

抑制作用。白藜芦醇和雷帕霉素的组合通过抑制雷帕霉素诱导的 AKT 活化对乳腺癌细胞的生长具有适度的抑制作用。在结肠癌细胞系 HCT116 (人结肠癌细胞系) 中, RES 显著抑制增殖并诱导细胞凋亡。RES 还抑制和抑制结肠癌的异种移植肿瘤生长。

RES 降低 Akt1/2 的磷酸化并上调 PTEN 的表达。PTEN 连续抑制 PI3K/Akt 信号并促进 RES 在 HCT116 细胞 (人结肠癌细胞系) 中的抗增殖作用。白藜芦醇抑制骨肉瘤细胞的细胞活力、自我更新能力和肿瘤发生。白藜芦醇治疗可减少细胞因子合成并抑制 JAK2/STAT3 信号传导, 这与减少的 CSC 标志物 CD133 一致。外源性 STAT3 激活损害了白藜芦醇治疗的 CSC 消除效果。白藜芦醇有可能在内皮分化过程中引发 CSC 中自噬信号基因的转录。

六、番茄红素

番茄红素是一种主要存在于西红柿和其他一些水果中的类胡萝卜素, 具有强大的抗氧化活性。由于其抗氧化特性, 它显示出对癌细胞和其他慢性疾病的影响。据报道, 在前列腺癌细胞中, ROS 活性因雄激素而增加。在 Palozza 等人的一项研究中, 对 Ras 激活的前列腺癌 LNCaP 细胞 2.5-10 μ M 给予 24 小时番茄红素处理, 观察到番茄红素通过降低 3-羟基-3-甲基戊二酰-辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶表达并通过灭活 Ras 基因 (大鼠肉瘤基因)。同时, 通过使 Ras 失活的番茄红素可降低核因子- κ B (NF- κ B) 的 Ras 依赖性激活。这种减少类似于 ROS 的抑制和 c-jun N-末端激酶、细胞外信号调节激酶 1/2 和 p38 磷酸化的减少。随着 p21、p27 和 p53 水平的增加以及 Bax: Bcl-2 比率的增加, 它会影响细胞周期蛋白 D1 和磷酸化 AKT 水平的降低, 从而导致细胞周期进程的停滞和细胞凋亡的诱导。

番茄红素抑制 HMG-CoA 还原酶表达、细胞生长, 并且在前列腺 PC-3 (前列腺癌细胞系)、结肠 HCT-116、HT-29 (人结肠腺癌细胞系) 和肺癌 BEN 癌细胞中也发现了 Ras。番茄红素通过降低 LNCaP 细胞中 NF- κ B 的结合能力来控制细胞生长, 进而影响细胞周期相关蛋白和不同的细胞凋亡介导蛋白, 如细胞周期蛋白 D1、p21、p27、p53、Bax (Bcl-2 相关 X 蛋白), 或 Bcl-2。在结肠癌中, 发现番茄红素参与抑制 Akt 活化和非磷酸化 β 连环蛋白水平并平衡 β 连环蛋白的磷酸化形式, 这与 cyclinD1 的蛋白表达降低有关。番茄红素被认为是 Wnt/ β 连环蛋白信号通过 Akt/GSK/ β 连环蛋白连接的抑制剂。番茄红素对前列腺和乳腺癌细胞系显示出抗增殖作用。

番茄红素在降低细胞周期调节蛋白(细胞周期蛋白 D1 和 E)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK-2 和 CDK-4)、抑制胰岛素样生长因子(IGF-I)和在乳腺癌细胞模型中的增殖作用。维生素 E、硒和番茄红素的组合可抑制前列腺癌的发展并提高无病生存率。动物研究表明,番茄红素或补充番茄红素的代谢物可能是一种治疗剂,可以通过多种分子途径抑制肺癌等癌症的发展和皮肤肿瘤的发生。

七、染料木黄酮

金雀异黄素是一种存在于大豆中的异黄酮,被认为是乳腺癌和前列腺癌的推定预防剂。它抑制佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-乙酸(PMA),后者可诱导 AP1 和 ERK 活性,并有助于诱导人类乳腺细胞系中 c-FOS 的表达。Genistein 可能针对 Cyclo-oxygenases-2 通路,该通路负责癌细胞的炎症,并在乳腺癌、胰腺癌、结肠癌和肺癌中过度表达。

金雀异黄素可以抑制 AP-1 和 NF- κ B 等能够刺激 COX-2 转录的转录因子,进而抑制 COX-2 转录因子。金雀异黄素作为蛋白酪氨酸激酶的抑制剂,参与体外和体内的抗肿瘤活性。通过调节多种细胞信号通路,例如 Wnt、Akt 和 JAK/STAT 通路(janus 激酶[JAKs]和信号转导和转录蛋白激活剂[STATs]),染料木黄酮可抑制多种癌症,例如前列腺癌。通过诱导肿瘤抑制因子 miR-146a 的表达,抑制 EGFR 和 NF- κ B 通路。Genistein 在乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 中抑制细胞生长并诱导细胞凋亡,部分由 Akt 和 NF- κ B 通路的下调介导。Akt-激酶在抑制乳腺癌细胞凋亡中起重要作用。Genistein 通过下调总 Akt1 和 Ser473 位点的磷酸化 Akt1 来抑制 Akt 激酶的表达。

Genistein 可诱导 p21WAF1/CIP1 的表达,阻滞 G2-M 细胞周期,并对雌激素受体阳性和阴性人乳腺癌细胞表现出凋亡和抗增殖作用。金雀异黄素对乳腺癌细胞有其他抑制作用。在异种移植研究中,它通过刺激细胞凋亡和上调 p21WAF1/CIP1 的表达来抑制肿瘤的生长。染料木黄酮被证明可有效作为各种类型肿瘤的抗癌剂。在最近的研究中,有强有力的证据表明胃癌中存在 CSC。当用染料木黄酮治疗时,胃癌细胞对 5-Fu(氟尿嘧啶)和顺铂的化学抗性降低。降低的化学抗性活性与染料木黄酮抑制 ABCG2(ATP 结合盒亚家族 G 成员 2)表达和 ERK(细胞外信号调节激酶)1/2 活性的作用有关。CSC 样特性被染料木黄酮抑制。金雀异黄素可下调 Hedgehog 通路并减少乳腺和前列腺 CSC 中球状体和肿瘤的形成。金雀异黄素还显示了其在慢性粒细胞性白血病(CML)

中的作用,通过阻断断点簇区域/Abelson 鼠白血病病毒癌基因同源物(BCR/ABL)融合基因编码的酪氨酸激酶的表达。金雀异黄素靶向正常和白血病干细胞。一项研究表明,食用染料木黄酮后,当小鼠喂食不同浓度的大豆分离蛋白时,循环中存在 CSCs 抑制因子;他们的血清在细胞培养中显示出对人乳腺 CSC 球状体形成的抑制作用。

八、吲哚-3-甲醇

Indole-3-carbinol(I3C)存在于卷心菜和球芽甘蓝等各种蔬菜中,被认为是一种癌症预防剂。I3C/DIM(indole-3-carbinol/dimer diindolylmethane)在 Akt 及其下游效应物的肿瘤细胞失活中的促凋亡作用中,核转录因子 NF- κ B 起着核心作用。Indole-3-carbinol 还激活前列腺癌细胞中应诱导的 MAPK p38 和 c-jun N 末端激酶(JNK)以及胰腺癌细胞中的组成型活性 STAT3(信号转导和转录激活因子 3)。

Indole-3-carbinol with DIM(dimer diindolylmethane)具有在乳腺癌和前列腺癌细胞中引起 G1 期阻滞的能力。细胞周期停滞涉及 CDK 抑制剂 p21WAF1 和 p27kip1 的上调以及 cyclin D1、cyclin E 和 CDK 2, 4 和 6 的下调,这反过来又归因于 indole-3-carbinol 对调节 Sp1 启动子结合活性的影响。Indole-3-carbinol 和 DIM 也显示出其抑制乳腺癌中 ER α 表达的作用,这反过来可能归因于吲哚衍生物与核 AhR 结合的能力。

Indole-3-carbinol 通过影响与侵袭和迁移相关的信号蛋白的表达来抑制乳腺癌细胞的侵袭和迁移,包括 E-cadherin、catenin、BRAC1(乳腺癌 1 基因)、趋化因子受体 CXCR4 和基质 MMP-9。研究发现,I3C 通过靶向不同的分子机制,例如干细胞标志物 nucleostemin 及其结合伴侣、小鼠双突变体 2(MDM2)在核仁中的蛋白质-蛋白质相互作用,以选择性方式靶向乳腺 CSC,从而释放 p53 以激活细胞凋亡。I3C 及其衍生物在乳腺癌细胞中显示出对 p53 通路的抗增殖调节作用。I3C 及其一种代谢物 DIM(二吲哚甲烷)被证明是 CSC 的有效抑制剂。在一项研究中,发现 DIM 克服了 CSC 对细胞毒性的化学抗性。与未处理的相比,当作为肿瘤球的预处理给予时,它显著延缓了肿瘤的生长。

结论

天然化合物历来是能够针对多种途径的生物活性化合物的极好来源,并且发现在多个方面作为化学预防剂是有效的。与其他化学疗法相比,天然化合物对癌症患者的毒性非常小或没有。在临床试验中,它们被证明

是化疗药物的潜在佐剂。姜黄素和萝卜硫素等化合物对 CSCs 和 CSCs 途径具有潜在影响。所有这些化合物, 在非常低的浓度下, 都被证明对 Wnt/ β -连环蛋白信号传导有效, 并且还显示出其对乳腺癌的作用。天然化合物应被视为 CSCs 的优先抑制剂, 因为它们对 CSCs 的自我更新途径具有抑制作用。这些膳食化合物是多针对点的; 它们在 CSC 中的不止一种途径中有效。对天然化合物的研究最终使我们能够找到治疗 CSC 的更有效方法并提高患者生存的机会。

参考文献:

- [1]Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., & Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1 - 17.
- [2]Bar, E. E., Chaudhry, A., Lin, A., Fan, X., Schreck, K., Matsui, W., Piccirillo, S., Vescovi, A. L., DiMeco, F., Olivi, A., & Eberhart, C. G. (2007). Cyclopamine-mediated hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma. *Stem Cells*, 25(10), 2524 - 2533.
- [3]Bar-Sela, G., Epelbaum, R., & Schaffer, M. (2010). Curcumin as an anticancer agent: Review of the gap between basic and clinical applications. *Current Medicinal Chemistry*, 17(3), 190 - 197.
- [4]Collins, I., & Workman, P. (2006). New approaches to molecular cancer therapeutics. *Nature Chemical Biology*, 2(12), 689 - 700.
- [5]Dandawate, P. R., Subramaniam, D., Jensen, R. A., & Anant, S. (2016). Targeting cancer stem cells and signaling pathways by phytochemicals: Novel approach for breast cancer therapy. *Seminars in Cancer Biology*, 40, 192 - 208.
- [6]Grigoryan, T., Wend, P., Klaus, A., & Birchmeier, W. (2008). Deciphering the function of canonical Wnt signals in development and disease: Conditional loss-and gain-of-function mutations of β -catenin in mice. *Genes and Development*, 22(17), 2308 - 2341.
- [7]Harris, R. E. (2009). Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung. *Inflammopharmacology*, 17(2), 55 - 67.
- [8]He, X., Wang, Y., Zhu, J., Orloff, M., & Eng, C. (2011). Resveratrol enhances the anti-tumor activity of the mTOR inhibitor rapamycin in multiple breast cancer cell lines mainly by suppressing rapamycin induced AKT signaling. *Cancer Letters*, 301(2), 168 - 176.
- [9]Lotti, F., Jarrar, A. M., Pai, R. K., Hitomi, M., Lathia, J., Mace, A., Gantt, G. A., Sukhdeo, K., DeVecchio, J., Vasanji, A., Leahy, P., Hjelmeland, A. B., Kalady, M. F., & Rich, J. N. (2013). Chemotherapy activates cancer-associated fibroblasts to maintain colorectal cancer-initiating cells by IL-17A. *Journal of Experimental Medicine*, 210(13), 2851 - 2872.
- [10]McAuliffe, S. M., Morgan, S. L., Wyant, G. A., Tran, L. T., Muto, K. W., Chen, Y. S., Chin, K. T., Partridge, J. C., Poole, B. B., Cheng, K.-H., Daggett, J., Cullen, K., Kantoff, E., Hasselbatt, K., Berkowitz, J., Muto, M. G., Berkowitz, R. S., Aster, J. C., Matulonis, U. A., & Dinulescu, D. M. (2012). Targeting notch, a key pathway for ovarian cancer stem cells, sensitizes tumors to platinum therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(43), E2939 - E2948.