

盐霉素抗肿瘤干细胞的研究进展

张祖雯¹, 魏晓丽², 赵菊梅^{2*}

(1. 延安大学医学院 2012 级硕士研究生; 2. 延安大学医学院医学实验中心, 陕西 延安 716000)

摘要: 盐霉素(salinomycin)作为一种离子载体型抗生素,有抑制肿瘤细胞增殖、转移及促凋亡的作用。其特异性杀伤肿瘤干细胞(cancerstemcell, CSC)作用的发现也引起了国内外学者的广泛关注。近年来,有研究发现盐霉素杀死小鼠身上乳腺癌干细胞的能力比普通化疗药高 100 倍。通过手术及传统化疗药抗癌的方法已经难以对抗肿瘤的高复发与转移,盐霉素这种靶向作用于 CSC 的能力使得根治肿瘤和防止肿瘤复发和转移在理论上成为可能。多项研究已经证实盐霉素能够对抗多种肿瘤干细胞,该文通过查阅国内外大量文献将系统阐述盐霉素杀伤肿瘤干细胞的作用及其机制,以期研发抗肿瘤新药提供依据。

关键词: 盐霉素; 肿瘤干细胞; 研究进展

中图分类号: R730.5 文献标识码: A 文章编号: 1672-2639(2015)01-0063-03

Progress in research on the anti - cancer stem cell effect of salinomycin

ZHANG Zu-wen¹, WEI Xiao-li², ZHAO Ju-mei^{2*}

(1. Medical College of Yanan University, Yanan 716000, China;

2. Medical Science Experimentation Center, Medical College of Yanan University, Yanan 716000, China)

Abstract: Salinomycin, a potassium ionophore antibiotic, can suppress the proliferation, metastasis and induce the apoptosis of diverse cancer cells. The specific anti - cancer stem cell (anti - CSC) activity of salinomycin has evoked excitement at home and abroad. In view of recent findings, salinomycin could deplete the proportion of CSCs by >100 - fold relative to traditional chemotherapy drugs. The traditional methods of surgery and chemotherapy have proved to be difficult to prevent recurrence of metastasis of tumor. Fortunately, it is possible in theory to cure cancer radically and prevent recurrence of metastasis of tumor by specifically killing targeted tumor stem cells. Many studies have confirmed that salinomycin can fight against a variety of cancer stem cells. Through consulting a large number of literature at home and abroad, this paper systematically reviewed the role of the anti - CSCs activity and its possible antitumor mechanism of salinomycin, in order to provide the basis for developing anti - tumor drugs.

Key words: Salinomycin; Cancer stem cells; Progress in Research

盐霉素(Salinomycin, SAL)又名沙利霉素,属于新一代的离子型促生长剂,也是一种离子载体抗生素,是由日本研究者于1968年从白色链霉菌中提取的一种羧基聚醚类型化合物^[1],它能中和细胞中的阳离子,对大多数革兰氏阳性菌及各种球虫有较好的抑制和杀伤作用^[2-4]。2009年,美国的研究人员

Gupta等^[5]对16000种化合物进行检测发现盐霉素能杀死乳腺癌干细胞,且杀死的能力较普通化疗药紫杉醇高出100倍。2011年美国的科学家ReyaT等^[6]提出了肿瘤干细胞的概念,肿瘤干细胞是存在于肿瘤组织中的特殊亚群细胞,它们具有干细胞的性质,拥有自我更新及分化成肿瘤细胞的能力。由于

基金项目:陕西省卫生科研项目,编号:2014D31;延安大学2014年度研究生教育创新计划项目

* 通讯作者:赵菊梅(1970—),女,陕西宜川人,肿瘤学博士,教授,主要从事抗肿瘤药物研究。

这些特性,肿瘤干细胞成为了癌症易复发、转移及化疗耐受的罪魁祸首。当前的研究认为普通的化疗药只对肿瘤细胞产生作用,对肿瘤干细胞很难杀伤。盐霉素的发现,使得这一难题的解决成为可能。近年来,越来越多的研究者将盐霉素靶向肿瘤干细胞的作用进行研究,为临床治疗癌症提供相关依据。

1 盐霉素对鼻咽癌干细胞的作用

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是发生于鼻咽粘膜的恶性肿瘤,好发于我国广东和广西地区,其发病率居耳鼻咽喉恶性肿瘤之首位。鼻咽癌的发病同遗传、饮食、地域、EB 病毒感染有关^[7]。近年来尽管鼻咽癌的诊断和治疗手段都在逐步提高,但 IV 期鼻咽癌 5 年生存率仅有 30%,严重威胁着人类的健康和生命^[8]。张弓等^[9]人以常规化疗药物顺铂为对照,研究了盐霉素对鼻咽癌肿瘤干细胞的作用。他们通过无血清成球培养的方法培养出干细胞球,然后通过细胞侧群分析、Aldefluor 检测、Westernblot 检测、PCR、免疫组化、体内成瘤实验等方法验证了肿瘤球具有干细胞特性。然后证实了盐霉素可以有效抑制鼻咽癌肿瘤干细胞。他们发现盐霉素处理组较未处理组和 cisplatin 处理组肿瘤球形成率低且肿瘤球体积小;肿瘤球细胞对盐霉素较 cisplatin 敏感(IC50 > 5 倍),盐霉素处理组可明显降低细胞 SP 比例,盐霉素处理细胞后 C-myc, Oct3/4, Nanog 蛋白表达明显降低;盐霉素抑制体内肿瘤生长较 cisplatin 作用显著,且肿瘤组织坏死明显。此外,他还发现盐霉素可选择性地抑制鼻咽癌肿瘤干细胞,且主要是通过抑制 Wnt/ - catenin 通路来下调多药耐药基因发挥作用;在实验中他发现盐霉素可抑制 - catenin, cyclinD1 和 P - AKT 表达;他还发现盐霉素可通过上调 miR - 200 c 抑制靶蛋白进而抑制肿瘤干细胞,经过盐霉素处理细胞后 miR - 200c 的表达提高了 10 倍;利用 miR - 200c - inhibitor 可提高 SP 细胞的比例和肿瘤球的形成能力,

它还可拮抗盐霉素抑制 SP 的作用和抑制肿瘤球形成的能力,还能增加对盐霉素的敏感性。盐霉素对于鼻咽癌干细胞的研究可能为改善临床治疗鼻咽癌提供新的依据。

2 盐霉素对乳腺癌干细胞的作用

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,2012 年全美癌症数据结果显示乳腺癌的发病率占 29%,已

超越宫颈癌位居第一^[10]。我国乳腺癌发病率也在逐年增长,发病年龄也逐年年轻化。尽管目前采用的治疗手段使治疗效果得到很大的提高,但乳腺癌仍然是威胁女性健康的一大杀手。在赵月^[11]的研究中发现盐霉素可以使乳腺癌细胞系 MCF - 7/ADR 细胞中的 ALDH1 + 细胞比例明显下降,且可以明显抑制 MCF - 7/ADR 细胞的成球能力,甚至基本杀死二代细胞球,这提示盐霉素可以有效抑制或杀死乳腺癌干细胞。GUPTA 等^[5]应用小鼠动物模型的研究也证实了盐霉素能杀伤乳腺癌干细胞。盐霉素对乳腺癌干细胞的杀伤作用可以为临床上治疗乳腺癌提供理论依据,还可以为预防乳腺癌的转移和复发提供依据。

3 盐霉素对卵巢癌干细胞的作用

卵巢癌具有一定的隐匿性,常因症状不明显且缺乏早期诊断方法,其病死率居妇科恶性肿瘤首位。近几年在对盐霉素抗肿瘤干细胞的研究中发现卵巢癌干细胞对盐霉素的敏感性明显强于普通化疗药。我国青岛大学的研究者们^[12]采用无血清悬浮培养法富集的人卵巢癌微细胞球高表达 CD44 抗原,表明该细胞球具有干细胞特性,进一步用 CCK - 8 比色法检测人卵巢癌 SKOV - 3 细胞及人卵巢癌干细胞经盐霉素、顺铂作用 48 h 后的细胞存活率,测得卵巢癌干细胞对顺铂耐药指数明显高于盐霉素,最后采用 RT - PCR 技术证实盐霉素对卵巢癌干细胞的杀伤作用大于顺铂可能与干细胞高表达 ABCB1、ABCB2 基因有关。

4 盐霉素对白血病干细胞的作用

近几十年来,随着特异性靶向治疗及造血干细胞技术的不断提高,白血病的病死率已得到改善,但其高复发率仍然是困扰白血病治愈的一大难题。随着人们对盐霉素研究的深入,有研究者^[13]发现盐霉素可以选择性地杀死白血病干细胞,他们用盐霉素处理人早幼粒白血病细胞 KG - 1a 和 KG - 1a (PB), KG - 1a (PB) 是用丁酸苯酯(PB)处理 KG - 1a 使其高表达 ABC 转运体蛋白而命名的细胞系。他们发现盐霉素对这两种细胞均较敏感,还证明盐霉素通过克服 ABC 转运体来抵抗多药耐药进一步说明盐霉素可有效抑制白血病干细胞。

5 总结与展望

盐霉素作为一种离子载体型抗生素应用在家禽

及家猪的饲养及球虫病的防治中已长达 30 年之久,近年来研究者们陆续发现盐霉素能够杀死肿瘤干细胞以及促进肿瘤细胞凋亡,也可以诱导耐药细胞凋亡,增加肿瘤细胞的药物敏感性。现已有多项研究^[1,14-16]表明盐霉素具有抗肿瘤作用,而被誉为是一种新型、有效的抗癌制剂。通过肿瘤干细胞靶向给药是近年来抗癌治疗的发展方向。关于盐霉素抗肿瘤干细胞的作用虽然已有进展,但在分子水平的确切机制还需进一步证实。作为一种新型的抗癌化合物,盐霉素能否最终进入临床应用还需研究者的共同努力,相信在不久的将来将为人类抗肿瘤的治疗开启新的篇章。

参考文献:

- [1] Miyazaki Y, Shibuya M, Sugawara H, et al. Salinomycin, a new polyether antibiotic[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1974, 27(11): 814 - 821.
- [2] Danforth HD, Ruff MD, Reid WM, et al. Anticoccidial activity of salinomycin in battery raised broiler chickens [J]. *Poult Sci*, 1977, 56(3): 926 - 932.
- [3] Verdoodt B, Vogt M, Schmitz I. Salinomycin induces autophagy in colon and breast cancer cells with concomitant generation of reactive oxygen species [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44132
- [4] Mahmoudi N, de Julian - Ortiz JV, Ciceron L, et al. Identification of new antimalarial drugs by linear discriminant analysis and topological virtual screening [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(3): 489 - 497.
- [5] Gupta PB, Onder TT, Jiang G, et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high - throughput screening [J]. *Cell*, 2009, 138(4): 645 - 659.
- [6] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells [J]. *Nature*, 2001, 414(6859): 105 - 111.
- [7] Frappier L. Role of EBNA1 in NPC tumorigenesis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(2): 154 - 61.
- [8] Lee AW, Ng WT, Chan YH, et al. The battle against nasopharyngeal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(3): 272 - 278.
- [9] 张弓. 盐霉素抑制鼻咽癌干细胞的作用及机理研究 [D]. 广州:南方医科大学, 2012.
- [10] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2012, 62(1): 10 - 29.
- [11] 赵月. 盐霉素可以抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭并有效杀伤干细胞 [D]. 武汉:华中科技大学, 2012.
- [12] 刘静, 纪新强, 赵乐, 等. 卵巢癌肿瘤干细胞对顺铂和盐霉素的药物敏感性 [J]. *齐鲁医学杂志*, 2012, 27(3): 193 - 195.
- [13] Fuchs D, Daniel V, Sadeghi M, et al. Salinomycin overcomes ABC transporter - mediated multidrug and apoptosis resistance in human leukemia stem cell - like KG - 1a cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(4): 1098 - 1104.
- [14] Naujokat C, Fuchs D, Opelz G. Salinomycin in cancer: A new mission for an old agent [J]. *Mol Med Report*, 2010, 3(4): 555 - 559
- [15] Kim JH, Chae M, Kim WK, et al. Salinomycin sensitizes cancer cells to the effects of doxorubicin and etoposide treatment by increasing DNA damage and reducing p21 protein [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(3): 773 - 784.
- [16] Huczynski A. Salinomycin: a new cancer drug candidate [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2012, 79(3): 235 - 238.

[收稿日期 2014 - 09 - 10; 责任编辑 梁毅]