

毛壳素作为 TrxR1 抑制剂诱导卵巢癌细胞凋亡的机制研究

黎锡波, 蔡鹏宇*, 陈艳雅

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(项目编号: A2021085); 2022 年东莞市社会发展科技项目(项目编号: 20221800902062)

作者单位: 523000 广东 东莞, 东莞市人民医院妇科

作者简介: 黎锡波, 毕业于广东医科大学, 本科, 主治医师, 主要研究方向为妇科肿瘤

* 通信作者, E-mail: 20638279@qq.com

【摘要】目的 探究硫氧还蛋白还原酶 1 (TrxR1) 在毛壳素 (Chaetocin) 诱导卵巢癌细胞凋亡中的作用及相关分子通路。**方法** 体外培养卵巢癌细胞系 OVCAR-3, CCK-8 法和试剂盒检测 Chaetocin 对 OVCAR-3 细胞增殖和细胞中 TrxR1 活性的影响。利用分子模拟对接和分子动力学分析 Chaetocin 与 TrxR1 的作用方式, 将过表达 TrxR1 的慢病毒载体 (TrxR1-OE) 及空载体 (Vec) 转染入 OVCAR-3 细胞中, 并将其分为: 转染 Vec 的对照组 (Vec 组)、过表达 TrxR1 的 TrxR1-OE 组、Chaetocin 处理转染过表达 TrxR1 或 Vec 的 OVCAR-3 细胞组 (Chaetocin + TrxR1-OE 组和 Chaetocin + Vec 组)。DCFH-DA 法检测各组 OVCAR-3 细胞中 ROS 表达, Annexin V-FITC/PI 法检测各组细胞的凋亡率, Western blot 检测细胞中凋亡相关蛋白 Cle-PARP、Bax、Cle-caspase-3 及 JNK/c-JUN 信号通路中 p-JNK/JNK 和 p-c-JUN/c-JUN 比值。**结果** Chaetocin 可显著抑制 OVCAR-3 细胞的增殖活力, 并可与 TrxR1 直接结合来抑制 OVCAR-3 细胞中 TrxR1 活性。TrxR1-OE 组中 ROS 含量, 细胞凋亡率, 细胞中 Cle-PARP、Bax、Cle-caspase-3 表达和 p-JNK/JNK、p-c-JUN/c-JUN 比值与 Vec 组相比, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。Vec + Chaetocin 组、TrxR1-OE + Chaetocin 组与 Vec 组相比均显著升高 ($P < 0.05$)。与 Vec + Chaetocin 组相比, TrxR1-OE + Chaetocin 组中 ROS 含量, 细胞凋亡率, 细胞中 Cle-PARP、Bax、Cle-caspase-3 表达和 p-JNK/JNK、p-c-JUN/c-JUN 比值均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** Chaetocin 可在体外通过激活 JNK/c-JUN 通路来抑制 TrxR1 活性促进卵巢癌细胞中 ROS 的积聚, 从而诱导细胞发生 caspase 途径的凋亡。

【关键词】 毛壳素; 硫氧还蛋白还原酶 1 (TrxR1); 卵巢癌; JNK/c-JUN 信号

【中图分类号】 R 711.75 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-4020(2024)04-077-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.04.15

Mechanism study of Chaetocin as a TrxR1 inhibitor inducing apoptosis in ovarian cancer cells

Li Xibo, Cai Pengyu*, Chen Yanya

Department of Gynecology, Dongguan People's Hospital, Dongguan Guangdong 523000, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: 20638279@qq.com

【Abstract】Objective Investigate the role of Thioredoxin Reductase 1 (TrxR1) and the associated molecular pathways in Chaetocin-induced apoptosis in ovarian cancer cells in vitro. **Methods** Ovarian cancer cell line OVCAR-3 was cultured in vitro. The CCK-8 assay was used to evaluate the effects of Chaetocin on cell proliferation and TrxR1 activity in OVCAR-3 cells. Molecular docking and molecular dynamics analysis were performed to investigate the interaction between Chaetocin and TrxR1. Transfected the lentiviral vector (TrxR1-OE) overexpressing TrxR1 and the empty vector (Vec) into OVCAR-3 cells, and divided them into: control group transfected with Vec (Vec group), TrxR1-OE group overexpressing TrxR1, and OVCAR-3 cell group transfected with TrxR1 or Vec treated with Chaetocin (Chaetocin + TrxR1-OE group and Chaetocin + Vec group). DCFH-DA assay was used to measure the expression of reactive oxygen species (ROS) in OVCAR-3 cells of each group. Annexin V-FITC/PI assay was performed to determine

the apoptosis rate of cells in each group. Western blot analysis was conducted to detect the expression of apoptosis-related proteins Cleaved-PARP, Bax, Cleaved-caspase-3, as well as the ratio of p-JNK/JNK and p-c-JUN/c-JUN in the JNK/c-Jun signaling pathway.

Results Chaetocin significantly inhibited the proliferation of OVCAR-3 cells and directly interacted with TrxR1 to inhibit its activity. Compared to the Vec group, there were no significant changes in ROS levels, apoptosis rate, expression of Cleaved-PARP, Bax, Cleaved-caspase-3, and the ratio of p-JNK/JNK and p-c-JUN/c-JUN in the TrxR1-OE group ($P > 0.05$). Compared with the Vec group, the Vec + Chaetocin group and TrxR1-OE + Chaetocin group showed significant increases ($P < 0.05$). Compared with the Vec + Chaetocin group, the TrxR1-OE + Chaetocin group showed a significant decrease in ROS content, cell apoptosis rate, expression of Cle-PARP, Bax, Cle-caspase-3 in cells, and p-JNK/JNK, p-c-JUN/c-JUN ratios, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Chaetocin can induce the accumulation of reactive oxygen species (ROS) and promote caspase-dependent apoptosis in ovarian cancer cells by activating the JNK/c-JUN pathway and inhibiting TrxR1 activity in vitro.

【Key words】Chaetocin; thioredoxin reductase 1 (TrxR1); ovarian cancer; JNK/c-JUN signal

卵巢癌是影响女性生殖系统的所有恶性疾病中发病率和死亡率最高的疾病^[1]。目前,手术联合以铂类和紫杉烷为基础的化疗策略仍是卵巢癌患者的主要治疗方法。据统计,约有65%~80%的卵巢癌患者最初对化疗药物有反应,然而大多数患者后期会出现肿瘤复发,并对化疗产生耐药性。这导致晚期卵巢癌患者的5年生存率仅为27%^[1-2]。因此,迫切需要研发新的卵巢癌治疗药物。毛壳素(Chaetocin)是从海洋真菌属Chaetomium中分离得到的小分子化合物。既往研究显示Chaetocin具有多种药理活性,如抗病毒、抗痛风 and 心血管保护等作用^[3-4]。近年来有研究报道,Chaetocin对多种实体瘤如胃癌、食管癌、肺癌等具有抗癌活性^[5]。课题组前期实验发现,在卵巢癌中,Chaetocin可通过增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平抑制卵巢癌细胞增殖,并促进半胱氨酸蛋白酶(caspase)依赖的凋亡^[6]。在胃癌中的研究表明,Chaetocin还能与硫氧还蛋白系统中硫氧还蛋白还原酶1(thioredoxin reductase 1, TrxR1)相结合,抑制其对ROS的清除,从而诱导癌细胞的凋亡^[7]。但在卵巢癌中,Chaetocin能否同样通过TrxR1发挥促凋亡作用尚不清楚。因此,本研究通过体外培养卵巢癌细胞系OVCAR-3探究Chaetocin的作用机制和相关的分子通路,以期进一步揭示Chaetocin的抗癌活性。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

卵巢癌细胞系OVCAR-3购自ATCC。RPMI-1640培养基(美国Hyclone公司);胎牛血清(美国Gibco公司);Chaetocin(美国Sigma公司);TrxR1活性检测试剂盒、CCK-8试剂盒、Annexin V-FITC/PI染色试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司);DCFH-DA荧光染色剂、BCA蛋白定量试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);兔抗TrxR1、Cle-PARP、Bax和GAPDH抗体(美国Proteintech公司);兔抗TrxR1、裂解型半胱氨酸蛋白酶-3(Cle-caspase-3)、c-JUN氨基酸末端激酶(c-JUN NH2-terminal protein kinase, JNK)、磷酸化JNK(phosphorylated JNK, p-JNK)抗体(美国Affinity公司);兔抗c-JUN和磷

酸化c-JUN(phosphorylated c-JUN, p-c-JUN)抗体(美国CST公司);过表达TrxR1的pLV-EF1 α -EGFP(2A)Puro慢病毒载体(TrxR1-OE)和空载体对照(Vec)(上海吉玛制药技术有限公司);TRIzol试剂和逆转录试剂盒(美国Themro公司);SYBR Premix Ex Taq试剂盒(日本Takara公司);CO₂细胞培养箱(上海利康仪器有限公司);化学发光成像仪系统(上海勤翔科学仪器有限公司);荧光显微镜(日本Olympus公司)。

1.2 细胞培养与转染

采用含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基,在37℃,5%CO₂的细胞培养箱中培养OVCAR-3细胞。取生长状态良好的OVCAR-3细胞,调整细胞密度至 3×10^5 个/孔接种至6孔板中,按感染指数10加入20 μ L过表达TrxR1的pLV-EF1 α -EGFP(2A)Puro慢病毒载体(TrxR1-OE)和空载体对照(Vec),置于细胞培养箱中孵育8 h后更换为新鲜培养基。72 h后收集转染的细胞用于后续实验。

1.3 细胞处理与分组

取生长状态良好的OVCAR-3细胞,调整细胞密度至 5×10^4 个/孔接种至96孔板中,参考文献^[6]方法,使用不同浓度的Chaetocin(0、0.5、1.0、1.5、2.0 μ M)处理生长状态良好的OVCAR-3细胞,24 h后每孔加入10 μ L的CCK-8溶液,培养箱中继续孵育2 h后在酶标仪450 nm波长处检测每孔吸光度值(A)。以0 μ M Chaetocin处理组作为对照组(Ctrl组),其他浓度处理组为实验组。Chaetocin对OVCAR-3细胞增殖活力的影响按公式:(对照组A - 实验组A)/对照组A $\times 100\%$ 。取1.0 μ M的Chaetocin处理上述转染后的OVCAR-3细胞,并将其分为:转染Vec的对照组(Vec组),过表达TrxR1的TrxR1-OE组,Chaetocin处理转染过表达TrxR1或Vec的OVCAR-3细胞组(Chaetocin + TrxR1-OE组和Chaetocin + Vec组)。上述各组细胞培养24 h后用于后续相关实验。

1.4 RT-PCR实验

采用TRIzol法提取各组OVCAR-3细胞中的总RNA。分光光度计测定纯度与浓度后,取1 μ g总RNA

在反转录试剂盒的作用下逆转录为 cDNA,随后利用 SYBR Premix Ex Taq 试剂盒进行 RT-PCR。以 GAPDH 为内参,按 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算待测细胞中 TrxR1 表达。

1.5 细胞中 TrxR1 活性的检测

取 Chaetocin 处理后的 OVCAR-3 细胞,在试剂盒提供的样品缓冲液中进行裂解细胞,BCA 法检测各组细胞中的蛋白样品浓度后,将每个蛋白样品按试剂盒说明书方法,分别与 DTNB 和 NADPH 进行混合,取 100 μg 混合物通过测量 1~20 min 内 TNB²⁻在 412 nm 处的吸光度增加来计算 TrxR1 活性。TrxR1 活性以与 Ctrl 组的百分比表示。

1.6 细胞中 ROS 的检测

取各组 OVCAR-3 细胞,按试剂盒说明书方法加入 15 μM 的 DCFH-DA 荧光染色剂在 37℃ 下避光孵育 20 min。细胞经过预冷的 PBS 溶液充分洗涤后,在荧光显微镜 488 nm 激发波长下测量细胞的荧光强度,并使用 ImageJ 软件进行定量分析。

1.7 细胞凋亡检测

取各组 OVCAR-3 细胞,加入 500 μL 流式结合缓冲液重悬细胞后,在计入 5 μL 的 Annexin V-FITC 和 5 μL 的 PI 染色液,37℃ 下避光孵育 15 min,最后上机进行分析。其中 Annexin V + 和 Annexin V +/PI + 细胞被确定为凋亡细胞。

1.8 Western blot 实验

采用蛋白质裂解缓冲液提取待测细胞中的总蛋白。BCA 法检测蛋白质浓度,取约 35 μg 的蛋白质样品经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳,并转移到聚偏氟乙烯膜上后,5% 脱脂奶粉在室温下封闭抗体 2 h,充分洗膜后,加入稀释后的一抗,并在 4℃ 下孵育过夜。一抗分别为: Cle-PARP(1:1 000), Bax(1:1 000), Cle-Caspase-3(1:800), p-JNK(1:1 000), JNK(1:800), p-c-JUN(1:1 000), c-JUN(1:1 000) 和 GAPDH(1:2 000)。次日,充分洗膜后,在室温下与山羊抗兔二抗((1:5 000)孵育 2 h,最后使用 ECL 试剂可视化蛋白条带,在 FluorChem E 成像系统中拍照。以 GAPDH 为内参,使用 ImageJ 软件分析蛋白质条带的强度。

1.9 统计学方法

本研究所有实验至少单独重复 3 次。采用 SPSS 22.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Tukey 事后检验进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

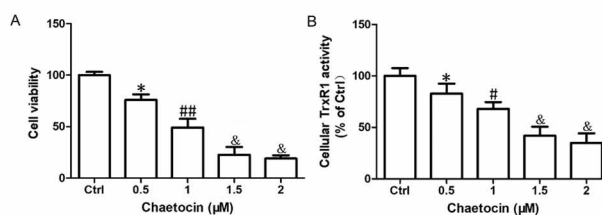
2 结果

2.1 Chaetocin 对卵巢癌细胞增殖活力的影响

CCK-8 实验结果显示,Chaetocin 显著抑制 OVCAR-3 细胞的增殖活力,且呈剂量依赖性,见图 1A。TrxR1 活

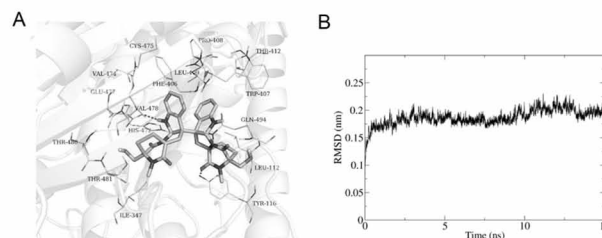
性检测结果显示,与 Ctrl 组相比,Chaetocin 处理的 OVCAR-3 细胞中 TrxR1 活性显著降低($P < 0.01$),且具有剂量依赖性,见图 1B。

前期本研究利用分子模拟对接和分子动力学分析表明,Chaetocin 与 TrxR1 可能直接结合,结合能高达 -9.5 kcal/mol。结合相互作用包括 Chaetocin 与 TrxR1 中的 Tyr116 或 Glu477 残基之间的氢键,见图 2A。分子动力学模拟来评估 Chaetocin 与 TrxR1 之间的合理/稳定结合模式,结果显示在 2 ns 后,均方根偏差曲线稳定在约 1.8~2.2 Å,这表明 Chaetocin 与 TrxR1 之间存在强大的相互结合作用,见图 2B。上述结果提示,Chaetocin 可与 TrxR1 结合来抑制 OVCAR-3 细胞中 TrxR1 活性。



注:与 Ctrl 组相比,* $P < 0.05$;与 0.5 μM Chaetocin 组相比,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$;与 1.0 μM Chaetocin 相比,& $P < 0.01$

图 1 Chaetocin 对卵巢癌细胞增殖活力和细胞中 TrxR1 活性的影响



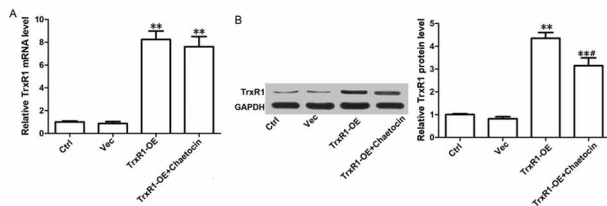
注:A:Chaetocin 与 TrxR1 分子模拟对接图;B:Chaetocin 与 TrxR1 分子动力学图

图 2 Chaetocin 与 TrxR1 的作用关系

2.2 各组卵巢癌细胞中 ROS 的表达

RT-PCR 和 Western blot 检测结果表明,与 Ctrl 组相比,TrxR1-OE 组和 TrxR1-OE + Chaetocin 组细胞 TrxR1 mRNA 和蛋白表达显著升高($P < 0.01$),而与 Vec 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);TrxR1-OE + Chaetocin 组细胞 TrxR1 mRNA 表达与 TrxR1-OE 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但 TrxR1 蛋白表达显著降低($P < 0.05$),见下页图 3A、B。DCFH-DA 法检测细胞中 ROS 表达显示,TrxR1-OE 组($104.53\% \pm 4.26\%$)与 Vec 组($98.10\% \pm 2.13\%$)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);Vec + Chaetocin 组($239.71\% \pm 10.25\%$)、TrxR1-OE + Chaetocin 组($168.10\% \pm 12.08\%$)均显著升高($P < 0.05$),与 Vec + Chaetocin 组相比,TrxR1-OE +

Chaetocin 组显著降低 ($P < 0.05$)。

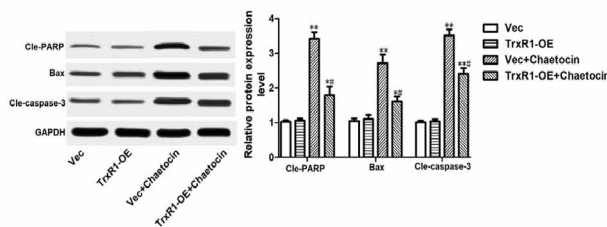


注:A:RT-PCR 检测卵巢癌细胞中 TrxR1 mRNA 表达;B:Western blot 检测卵巢癌细胞中 TrxR1 蛋白表达;与 Ctrl 组相比, ** $P < 0.01$; 与 TrxR1-OE 组相比, # $P < 0.05$

图3 各组卵巢癌细胞中 TrxR1 mRNA 和蛋白的表达

2.3 各组卵巢癌细胞的凋亡检测

TrxR1-OE 组与 Vec 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),Vec + Chaetocin 组、TrxR1-OE + Chaetocin 组均显著升高 ($P < 0.05$);与 Vec + Chaetocin 组相比,TrxR1-OE + Chaetocin 组显著降低 ($P < 0.05$);TrxR1-OE 组凋亡相关蛋白 Cle-PARP、Bax 和 Cle-caspase-3 表达与 Vec 组相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),Vec + Chaetocin 组和 TrxR1-OE + Chaetocin 组均显著升高 ($P < 0.05$),而与 Vec + Chaetocin 组相比,TrxR1-OE + Chaetocin 组中 Cle-PARP、Bax 和 Cle-caspase-3 蛋白明显降低 ($P < 0.05$),见图4。



注:与 Vec 组相比, * $P < 0.01$, ** $P < 0.01$; 与 Vec + Chaetocin 组相比, # $P < 0.05$

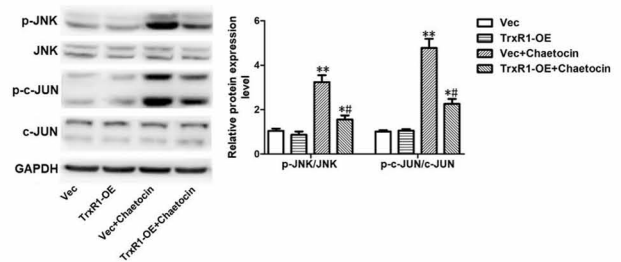
图4 Western blot 检测各组卵巢癌细胞中凋亡相关蛋白 Cle-PARP、Bax 和 Cle-caspase-3 的表达

2.4 各组卵巢癌细胞中 JNK/c-JUN 信号通路的表达

各组卵巢癌细胞 JNK/c-JUN 信号通路中 p-JNK/JNK 和 p-c-JUN/c-JUN 比值的结果显示,TrxR1-OE 组与 Vec 组相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),Vec + Chaetocin 组和 TrxR1-OE + Chaetocin 组均显著升高 ($P < 0.05$),而与 Vec + Chaetocin 组相比,TrxR1-OE + Chaetocin 组中 p-JNK/JNK 和 p-c-JUN/c-JUN 比值明显降低 ($P < 0.05$),见图5。

3 讨论

既往卵巢癌中的研究表明,Chaetocin 依赖胞内 ROS 的积聚来诱导 caspase 途径的细胞凋亡^[6]。然而, Chaetocin



注:与 Vec 组相比, * $P < 0.01$, ** $P < 0.01$; 与 Vec + Chaetocin 组相比, # $P < 0.05$ 。

图5 Western blot 检测各组卵巢癌细胞中 p-JNK、JNK、p-c-JUN 和 c-JUN 表达

的具体作用机制还有待进一步探究。本研究结果表明,Chaetocin 通过与 TrxR1 的相互作用,抑制其活性,通过 JNK/c-JUN 信号通路来促进卵巢癌细胞的凋亡。

TrxR1 作为硫氧还蛋白系统中的一员,通过维持细胞内氧化还原的动态平衡来抵抗氧化应激损伤^[8]。数据表明,TrxR1 在包括卵巢癌在内的多种肿瘤中呈异常高活化状态。而高活化状态的硫氧还蛋白系统可促进肿瘤的发生和进展^[9]。这提示,靶向 TrxR1 可能是卵巢癌治疗中有价值的药物靶点。事实上,一些化疗药物,如顺铂可通过抑制硫氧还蛋白系统诱导卵巢细胞的凋亡,但其耐药性的产生是临床应用的棘手问题^[10]。Chaetocin 作为一种小分子天然化合物,研究表明其对人体多种实体瘤具有强烈的细胞毒性作用。如在肺癌中,Chaetocin 可抑制组蛋白 H3 上赖氨酸 9 的重要甲基转移酶—SUV39H1 活性,从而引发内质网应激相关的细胞凋亡^[11]。在食管癌中,Chaetocin 可激活 Hippo 信号通路来显著抑制食管癌细胞的增殖,诱导细胞凋亡,并诱导细胞周期停滞于 M 期^[12]。在卵巢癌中,课题组前期的研究表明 Chaetocin 能抑制卵巢癌细胞增殖,并诱导细胞内 ROS 积累所致的 caspase 途径的凋亡,而使用 ROS 抑制剂 N-乙酰半胱氨酸(NAC)可逆转 Chaetocin 诱导的细胞凋亡和 caspase 途径的激活。这提示 Chaetocin 对卵巢癌细胞的凋亡诱导作用与细胞内的氧化还原系统有关^[6]。而课题组成员在胃癌中则发现,Chaetocin 可与 TrxR1 互相结合并通过抑制后者在胃癌细胞中的活性发挥抗癌作用^[7]。本研究首先采用不同浓度的 Chaetocin 处理卵巢癌细胞 OVCAR-3,发现 Chaetocin 可显著抑制细胞增殖能力和细胞中 TrxR1 活性,且具有浓度依赖性。随后,使用慢病毒过表达 OVCAR-3 中的 TrxR1 以进一步探究 Chaetocin 对卵巢癌的杀伤作用能否被过表达 TrxR1 所干扰,结果与之前研究一致,均表明 Chaetocin 可促进 OVCAR-3 中 ROS 的积聚,并诱导细胞发生凋亡。而过表达 TrxR1 则显著削弱 Chaetocin 的上述作用。

caspase 作为一类半胱氨酸蛋白酶,研究证实它在细胞凋亡过程中发挥关键作用。而 caspase 途径的激活主

要通过两个通路:内源性途径(线粒体途径)和外源性途径(死亡受体途径)来介导细胞凋亡^[13]。在 caspase 途径的凋亡中,聚(腺苷二磷酸核糖)聚合酶[poly(adenosine 5'-diphosphate ribose)polymerase, PARP]活性会被 caspase 酶剪切,导致 PARP 的降解,形成裂解型 PARP。这个过程被称为 PARP 酶解,它是 caspase 途径中的一个重要事件^[14]。此外, Bax (Bcl-2-associated X protein)是 caspase 途径中细胞凋亡的另一个重要调节蛋白。在细胞的正常生理状态下, Bax 通常以非活性形式存在于细胞质中。当细胞受到凋亡信号的刺激时, Bax 会发生构象变化,从而形成具有促凋亡活性的形式。这个构象变化使 Bax 改变线粒体膜的通透性,进而促使细胞色素 c 的释放,最终激活 caspase 级联反应,导致细胞凋亡的执行^[15]。本研究发现, Chaetocin 诱导的 OVCAR-3 凋亡与细胞中 caspase 途径的激活相关,而过表达 TrxR1 则显著降低 caspase 途径中 cle-PARP 和 Bax 的蛋白表达。

研究表明, ROS 可以通过多种机制诱导癌细胞凋亡,其中一个重要的途径是通过激活 JNK/c-JUN 途径^[16]。JNK 是一种丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族成员,它在细胞应激和凋亡中发挥重要作用。当细胞受到 ROS 的刺激时, ROS 可通过磷酸化修饰直接激活 JNK。而激活的 JNK 可以磷酸化 c-JUN,后者是一个转录因子,可参与调控基因的表达^[16-17]。磷酸化的 c-JUN 可以形成二聚体,与其他转录因子结合,共同调控一系列基因的表达,包括与细胞凋亡相关的基因^[18]。本研究采用 Western blot 检测进一步探究 Chaetocin 诱导卵巢癌细胞凋亡的相关分子途径,表明 Chaetocin 可通过促进 JNK 与 c-JUN 的磷酸化水平来上调 JNK/c-JUN 通路的表达,而过表达 TrxR1 则显著降低细胞中 JNK/c-JUN 通路活性。这与 Chaetocin 在结直肠癌中的作用一致,均表明 Chaetocin 可通过引起 ROS 积累和激活 JNK/c-JUN 途径诱导结直肠细胞的凋亡^[19]。

综上所述,本研究表明 Chaetocin 可在体外通过激活 JNK/c-JUN 通路来抑制 TrxR1 活性来促进卵巢癌细胞中 ROS 的积聚,从而诱导细胞发生 caspase 途径的凋亡。这提示 TrxR1 可能是卵巢癌潜在候选药物。

【参考文献】

- [1] Penny SM. Ovarian cancer: an overview [J]. Radiol Technol, 2020,91(6):561-575.
- [2] Friedrich M, Friedrich D, Kraft C, et al. Multimodal treatment of primary advanced ovarian cancer [J]. Anticancer Res, 2021,41(7):3253-3260.
- [3] Isham CR, Tibodeau JD, Jin W, et al. Chaetocin: a promising new antimyeloma agent with in vitro and in vivo activity mediated via imposition of oxidative stress [J]. Blood, 2007, 109(6): 2579-2588.
- [4] Chen MY, Zhang ZH, Ke JF, et al. Chaetocin attenuates atherosclerosis progression and inhibits vascular smooth muscle cell phenotype switching [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2022,15(6): 1270-1282.
- [5] Jiang H, Li Y, Xiang X, et al. Chaetocin: a review of its anticancer potentials and mechanisms [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 910:174459.
- [6] Li Z, Huang L, Wei L, et al. Chaetocin induces caspase-dependent apoptosis in ovarian cancer cells via the generation of reactive oxygen species [J]. Oncol Lett, 2019,18(2):1915-1921.
- [7] Wen C, Wang H, Wu X, et al. ROS-mediated inactivation of the PI3K/AKT pathway is involved in the antitumor effects of thioredoxin reductase-1 inhibitor chaetocin [J]. Cell Death Dis, 2019,10(11):809-814.
- [8] Kang Z, Qin T, Zhao Z. Thioredoxins and thioredoxin reductase in chloroplasts: a review [J]. Gene,2019,12(706):32-42.
- [9] Raninga PV, He Y, Datta KK, et al. Combined thioredoxin reductase and glutaminase inhibition exerts synergistic anti-tumor activity in MYC-high high-grade serous ovarian carcinoma [J]. Mol Ther, 2023,31(3):729-743.
- [10] 杨丽娜,杨宇琦,杨恭,等. Aurora A 调控活性氧对卵巢癌顺铂耐药的影响 [J]. 中国癌症杂志,2018,28(3):184-190.
- [11] Liu X, Guo S, Liu X, et al. Chaetocin induces endoplasmic reticulum stress response and leads to death receptor 5-dependent apoptosis in human non-small cell lung cancer cells [J]. Apoptosis, 2015,20(11):1499-1507.
- [12] Li L, Jiang H, Li Y, et al. Chaetocin exhibits anticancer effects in esophageal squamous cell carcinoma via activation of Hippo pathway [J]. Aging (Albany NY), 2023,15(12):5426-5444.
- [13] Fan TJ, Han LH, Cong RS, et al. Caspase family proteases and apoptosis [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2005,37(11):719-727.
- [14] Zhang N, Chen Y, Jiang R, et al. PARP and RIP 1 are required for autophagy induced by 11'-deoxyverticillin A, which precedes caspase-dependent apoptosis [J]. Autophagy, 2011, 7(6): 598-612.
- [15] McKenna S, García-Gutiérrez L, Matallanas D, et al. BAX and SMAC regulate bistable properties of the apoptotic caspase system [J]. Sci Rep, 2021,11(1):e3272.
- [16] Peng P, Nie Z, Sun F, et al. Glucocorticoids induce femoral head necrosis in rats through the ROS/JNK/c-Jun pathway [J]. FEBS Open Bio, 2021,11(1):312-321.
- [17] Blaser H, Dostert C, Mak TW, et al. TNF and ROS Crosstalk in Inflammation [J]. Trends Cell Biol, 2016,26(4):249-261.
- [18] Meng Q, Xia Y. c-Jun, at the crossroad of the signaling network [J]. Protein Cell, 2011,2(11):889-898.
- [19] Wang H, Wen C, Chen S, et al. ROS/JNK/C-Jun pathway is involved in chaetocin induced colorectal cancer cells apoptosis and macrophage phagocytosis enhancement [J]. Front Pharmacol, 2021,12:729367.

(收稿日期:2023-10-30 编辑:吕永胜)