

综述

Genistein 和乳腺癌干细胞 PTKs 信号转导通路的研究进展

Published at: May 09, 2014 [2013年第33卷第6期](#)

范盼红¹, 李连宏¹

¹大连医科大学辽宁省肿瘤干细胞重点实验室, 辽宁 大连 116044

通讯作者 李连宏 Email: lilianhong@dlmedu.edu.cn

DOI: [10.11714/j.issn.2095-6959](https://doi.org/10.11714/j.issn.2095-6959).

基金:

国家自然科学基金 81272430

摘要

饮食中的genistein在降低亚洲人乳腺癌的发病率上有很重要的作用。最新研究表明genistein抑制乳腺癌细胞生长是通过调节细胞的增殖、分化和凋亡等相关信号转导通路来完成的。乳腺癌干细胞可能是乳腺癌发生耐药、复发及转移的根源。近年来发现乳腺癌干细胞相关信号转导通路复杂且涉及面广, 其中蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinases, PTKs) 信号转导通路在癌干细胞中的异常过表达, 是引起癌基因转化、肿瘤生长的重要因素之一。因此, Genistein和乳腺癌干细胞相关的PTKs信号转导通路之间的关系也越来越受到关注, 对寻找更为有效的乳腺癌靶向治疗具有重要意义。

关键词: [genistein](#); [乳腺癌干细胞](#); [PTKs信号转导通路](#); [乳腺癌](#)

Progress in the study on genistein and PTKs signaling pathway of breast cancer stem cells

FAN Panhong¹, LI Lianhong¹

¹Key Laboratory of Tumor Stem Cell Research of Liaoning Province, Dalian Medical University, Dalian Liaoning 116044, China

Abstract

Genistein is a key ingredient in food that decreases the incidence of breast cancer in Asian residents. Genistein inhibits the growth of breast cancer cells by regulating the signaling pathways of cell proliferation, differentiation and

apoptosis. And breast cancer stem cells might be the source of breast cancer recurrence and metastasis. Recent studies have found that the signaling pathway of breast cancer stem cells is complicate. Over-expression of protein tyrosine kinases (PTKs) is related to cell regulation and plays an important role in the development of breast cancer. Therefore, in this review, we will discuss the relationship between Genistein and the PTKs signaling pathway, which may provide new thoughts for breast cancer therapy.

Keywords: [genistein](#) [breast cancer stem cells](#) [protein tyrosine kinases signaling pathway](#) [breast cancer](#)

近年流行病学调查显示：饮食结构不同导致亚洲尤其是东南亚地区居民乳腺癌和前列腺癌的发病率相对较低，食物中的genistein起到重要作用^[1-2]。genistein又称金雀异黄素，是大豆内天然存在的异黄酮类物质，Li等^[3]通过检测genistein作用下乳腺癌相关基因的表观遗传学改变，结果显示genistein可以抑制乳腺癌细胞，并且明显增加抑癌基因p21和p16的表达，更进一步支持食物中的异黄酮类物质可能对于乳腺癌起到抑制作用。

乳腺癌的发生发展是一个多因素多步骤的过程，涉及到一系列原癌基因的激活和抑癌基因的失活，并且越来越多的研究证实其与乳腺癌干细胞(breast cancer stem cell, BCSC)密切相关^[4]。乳腺癌干细胞是乳腺癌高侵袭力、高转移力、放射治疗和化学治疗抵抗以及易复发的主要原因^[5]。Montales等^[6]从基因水平和细胞水平证实genistein可以抑制富含乳腺癌干细胞的乳腺球的形成。针对乳腺癌干细胞特性的靶向治疗对于乳腺癌是更为有效和安全的治疗方法，信号转导通路是细胞调节自身和其他细胞之间代谢和功能的重要纽带，因而乳腺癌干细胞的信号转导通路成为主要研究方向和治疗靶点^[7]。特别是近期对蛋白酪氨酸激酶（protein tyrosine kinases, PTKs）信号转导通路的研究，提示PTKs信号通路的异常活化在乳腺癌的发生发展中起到重要作用^[8]。本文主要针对近几年关于genistein和乳腺癌干细胞尤其是和乳腺癌干细胞PTKs信号转导通路的关系做一概述。

1 Genistein

1.1 Genistein的分子结构和代谢

Genistein化学名为“4',5,7-三羟基异黄酮”，分子式为C₁₅H₁₀O₅，相对分子质量是270.2。基本结构是黄酮核心，由两个苯环通过一个杂环吡喃环连接，genistein是黄酮类化合物中一个相对小分子的异黄酮化合物^[9]。Genistein属于多酚类，在其黄酮核心苯环上连接多个羟基，分子的相对两极带有两个酚羟基，具有很强的生物活性和抗氧化能力。

Genistein的结构和分子质量都与17β雌二醇相似，因此genistein可影响部分的雌激素受体，产生较弱的雌激素样生物学效应，属于植物雌激素的一种。豆制品摄入后，在肠道细菌葡萄糖苷酶的作用下，异黄酮的糖苷配基脱离，释放出有生物活性的genistein，进一步被肠道细菌生物转换成雌马酚、去甲基安哥拉紫檀素以及乙苯酚等，这些代谢产物绝大多数在肾灭活，也可经肠肝循环被肝吸收^[10]。

1.2 Genistein的主要生物学功能

1.2.1 Genistein的抗肿瘤作用

Yamasaki等^[11]研究证实：在体外Genistein可以干扰肿瘤细胞周期，使其停滞于G₁/S期和G₂/M期，并且可以上调p21的表达和p53的聚集。Genistein还可以作用于与细胞增殖、凋亡相关的基因，进而抑制癌细胞的生长分化^[12-13]。

Genistein能抑制乳腺癌细胞中原癌基因人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor2, HER-2)蛋白酪氨酸磷酸化，可以有效降低乳腺癌细胞的侵袭性和转移性。Genistein可以通过调节NF-κB信号转导通路介导蛋白激酶B(protein kinase B, PKB或Akt)活化，抑制肿瘤细胞的黏附力和迁移率等^[14]。此外，Genistein可以通过调节雌激素受体、增加抗氧化酶的活性、抑制细胞代谢关键酶活性及抑制血管生成等作用抑制癌细胞^[15]。流行病学研究、动物实验及体外研究表明：异黄酮类物质具有一定程度的抑癌及防癌作用。美国国家癌症研究中心于1996年已将Genistein列入肿瘤化学预防药物临床发展计划之中。Genistein作为大豆中的一种非营养成分，具有多种生物学功能，但其能真正成为应用于临床的无毒性化学治疗药物，仍需对其精密的调节机制和作用浓度做大量的探讨和进一步深入的研究。

Genistein与雌激素类固醇密切相关。机体内雌激素失衡时，Genistein的结构特征决定其可适当起到雌激素样作用或竞争性与受体结合的抗雌激素样作用^[10]。Shao等^[16]发现Genistein在雌激素受体阳性的乳腺癌细胞中同时有促进和抑制作用，其可能机制是通过雌激素受体信号转导通路。Genistein作为雌激素受体调节剂，既可以减轻雌激素受体的促细胞增殖作用而降低雌激素相关癌症发病的危险性，也可以在体内雌激素过高时对其产生拮抗作用，从而对雌激素相关肿瘤细胞的发生发展起到重要的调节作用。

2 乳腺癌干细胞PTKs信号转导通路

2.1 乳腺癌干细胞的基本特征

Al-Hajj等^[17]采用流式细胞分选技术证实：少于200个的乳腺癌干细胞(breast cancer stem cells, BCSCs)注入非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷(NOD/SCID)小鼠乳腺脂肪垫内即能形成具有亲代异质性的移植瘤。现今许多学者认为BCSCs是根治乳腺癌并预防复发的主要靶点^[18]。BCSCs数目极少，但具有很强的自我更新能力和分化潜能，并表达某些正常乳腺干细胞相同的细胞标记蛋白。BCSCs多数处于静止状态，只有极少数BCSCs进入细胞周期，故BCSCs对常规的化学治疗药物并不敏感。肿瘤的复发和转移是患者的主要死因，现有的治疗手段针对的是大多数的肿瘤细胞，对BCSCs无显著疗效，所以不能有效防止恶性肿瘤的复发及转移^[19]。

2.2 PTKs信号转导通路和BCSCs

PTKs信号转导通路几乎存在于所有的多细胞动物，主要参与细胞活性调控，特别是细胞的增殖与分化。PTKs受体是一类具有内源性PTKs活性的细胞表面受体，根据受体肽链序列的相似性和胞外段配体结合亚区单位结构不同，又分为多种亚类：表皮生长因子受体家族(epidermal growth factor receptor, EGFR)、胰岛素受体家族(insulin-like growth factors, IGF)、血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)等。EGFR属于HER家族成员，激活此通路可以促进细胞增殖，抑制细胞凋亡和分化，促进肿瘤侵袭、远处转移。Farnie等^[20]将靶向EGFR的抑制剂加入从乳腺导管内癌组织中分离的上皮癌细胞微球体的培养基中，发现乳腺球形成率(mammosphere-forming efficiency, MFE)明显降低，表明其能够有效地抑制乳腺癌干细胞的增殖。Chang等^[21]比较了乳腺癌患者新辅助化学治疗前后和使用PTKs抑制剂前后肿瘤组织内的具有BCSCs特性的CD44+CD24-细胞的比例，显示12周新辅助化学治疗后肿瘤组织中CD44+CD24-细胞的比例和MFE明显提高，而使用PTKs抑制剂6周后，CD44+CD24-细胞的比例和MFE较前显著下降。说明靶向PTKs治疗后BCSCs比例明显下降，可降低BCSCs对传统化学治疗药物的耐药作用。

3 Genistein和BCSCs的PTKs信号转导通路

Genistein是一种强效、特异的PTKs抑制剂，可竞争性抑制ATP结合到PTKs催化的活性区域，引起受体磷酸化和有丝分裂的信号转导，对于肿瘤细胞的侵袭和转移有很强的抑制作用^[22-23]。PTKs信号转导通路本身由于受体信号复合体不同分为许多小分支信号通路，而其中的Ras-MAPK信号转导通路研究相对较多。Ras-MAPK信号转导的异常活化导致正常细胞病态增殖形成肿瘤。Genistein抑制Ras-MAPK信号转导通路中的中间靶点TGF- β 介导的p38 MAPK的活化，阻碍细胞因子介导ERK1/2的活化，可以显著促进细胞凋亡^[5,22]。PTKs信号转导通路中胰岛素样生长因子受体(IGF-IR)介导的信号转导通路在乳腺癌细胞增殖及侵袭转移中也起到十分重要的作用。IGF-IR是一种四聚体的跨膜酪氨酸蛋白受体，广泛表达于细胞表面，与细胞的生长分化、胚胎的发育密切相关。Lann等^[24]认为IGF-IR过表达是乳腺疾病的危险因素，并促进乳腺癌的发生发展，是乳腺癌靶向治疗的一个重要靶点。Genistein可显著降低IGF-IR表达，从而抑制细胞的增殖和诱导细胞凋亡^[25]。血管生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)是PTKs受体中最重要的亚类之一，血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以增加血管通透性，促进血浆蛋白质外渗到组织间隙，刺激内皮细胞分裂、参与肿瘤血管的生成和淋巴管的形成，同时为细胞提供必需的营养物质^[26]。Yu

等^[27]发现genistein通过降低PTKs的活性和抑制Ras-MAPK信号转导通路,从而抑制VEGF对血管内皮细胞的刺激作用,减少血管生成。在PTKs受体中,EGFR与乳腺癌关系最为密切^[28]。Uckun等^[29]通过实验观察和病理组织学检查等研究发现:表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)和Genistein联合注射重症免疫缺陷小鼠后,对于乳腺癌和其他EGFR阳性的恶性肿瘤有明显抑制作用,并且无明显的毒副作用。Genistein作用于BCSCs信号转导通路的某些靶点,抑制乳腺癌细胞增殖并促进其分化、凋亡,可选择适当的抗癌药与其联合应用提高疗效,为乳腺癌的治疗开辟新的视野。

4 临床应用前景与展望

全球女性死于乳腺癌的人数大于癌症总死亡数的16%,乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,严重威胁女性健康和生命安全。BCSCs理论的提出使乳腺癌的研究进入了新的领域,杀灭BCSCs或诱导其分化,才可能彻底治愈乳腺癌。BCSCs存在多种信号转导通路,信号转导通路之间和蛋白质因子之间可相互影响。特异性地抑制BCSCs信号转导通路可成为治疗肿瘤的新靶点,对乳腺癌的预防和治疗具有重要的参考价值^[30]。饮食中的很多化合物作用于BCSCs的信号转导通路,为癌症的治疗和预防提供了新的思路 and 方向^[31-32]。因此,进一步深入研究genistein对于BCSCs PTKs信号转导通路作用机制,可为此类药物的临床应用寻找更有效的乳腺癌治疗方法并提供了新的思路 and 方向,具有十分重要的理论意义和广泛的应用前景。

参考文献

1. Panyam J. Cancer stem cells[J]. Drug Develop Res, 2013, 3(2): 111-112.
2. Kim J. Protective effects of Asian dietary items on cancers—soy and ginseng[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2008, 9(4): 543-548.
3. Li Y, Chen H, Hardy TM, et al. Epigenetic regulation of multiple tumor-related genes leads to suppression of breast tumorigenesis by dietary genistein[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54369.
4. Malik F, Korkaya H, Clouthier SG, et al. Breast cancer heterogeneity: Need to review current treatment strategies[J]. Curr Breast Cancer Rep, 2012, 4(4): 225-231.
5. Korkaya H, Malik F. Breast cancer stem cells: Responsible for therapeutic resistance and relapse?[M] // Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance. New York: Springer, 2013: 385-398.
6. Montales MTE, Rahal OM, Kang J, et al. Repression of mammosphere formation of human breast cancer cells by soy isoflavone genistein and blueberry polyphenolic acids suggests diet-mediated targeting of cancer stem-like/progenitor cells[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(3): 652-660.
7. Izrailit J, Reedijk M. Developmental pathways in breast cancer and breast tumor-initiating cells: therapeutic implications[J]. Cancer Lett, 2012, 317(2): 115-126.
8. Xu Y, Fisher GJ. Receptor type protein tyrosine phosphatases (RPTPs) - roles in signal transduction and human disease[J]. J Cell Commun Signal, 2012, 6(3): 125-138.
9. Veitch NC, Grayer RJ. Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins[J]. Nat Prod Rep, 2008, 25(3): 555-611.
10. Squadrito F, Bitto A. Genistein Chemistry and Biochemistry[M]// Preedy VR. Isoflavones: chemistry, analysis, function and effect. Croydon: Royal Society of Chemistry, 2013: 148-156.
11. Yamasaki M, Fujita S, Ishiyama E, et al. Soy - derived isoflavones inhibit the growth of adult T - cell leukemia cells in vitro and in vivo[J]. Cancer Sci, 2007, 98(11): 1740-1746.
12. HassanEftekhari M, Honarvar NM, Akbar Owji A. Effect of genistein isoflavone on glucose lipid profile and paroxonase enzyme activity in diabetic rats[J]. J Sch Pub Health Inst Pub Health Res, 2012, 9(4): 69-76.
13. Hu Y, Dragowska WH, Wallis A, et al. Cytotoxicity induced by manipulation of signal transduction pathways is associated with down-regulation of Bcl-2 but not Mcl-1 in MCF-7 human breast cancer[J]. Breast Cancer Res Tr, 2001, 70(1): 11-20.
14. Pavese JM, Farmer RL, Bergan RC. Inhibition of cancer cell invasion and metastasis by genistein[J].

15. Magee PJ, Rowland I. Soy products in the management of breast cancer[J]. *Curr Opin Clin Nutr*, 2012, 15(6): 586-591.
16. Shao ZM, Shen ZZ, Fontana JA, et al. Genistein's ER-dependent and independent actions are mediated through ER pathways in ER-positive breast carcinoma cell lines[J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(4): 2409-2416.
17. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(7): 3983-3988.
18. Sharma B, Singh RK. Emerging candidates in breast cancer stem cell maintenance, therapy resistance and relapse[J]. *J Carcinog*, 2011, 10(1): 36.
19. Velasco-Velázquez MA, Homsí N, De La Fuente M, et al. Breast cancer stem cells[J]. *Int J Biochem Cell B*, 2012, 44(4): 573-577.
20. Farnie G, Clarke RB. Mammary stem cells and breast cancer—role of Notch signalling[J]. *Stem Cell Rev*, 2007, 3(2): 169-175.
21. Chang J, Li X, Wong H, et al. Therapeutic resistance and tumor-initiation: Molecular pathways involved in breast cancer stem cell self-renewal[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S): 528-540.
22. Banerjee S, Li Y, Wang Z, et al. Multi-targeted therapy of cancer by genistein[J]. *Cancer Lett*, 2008, 269(2): 226-242.
23. Ravindranath MH, Muthugounder S, Presser N, et al. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2004, 546(1): 121-165.
24. Lann D, LeRoith D. The role of endocrine insulin-like growth factor-I and insulin in breast cancer[J]. *J Mammary Gland Biol*, 2008, 13(4): 371-379.
25. Kai K, Arima Y, Kamiya T, et al. Breast cancer stem cells[J]. *Breast Cancer*, 2010, 17(2): 80-85.
26. Thomas JL, Eichmann A. The power of VEGF (vascular endothelial growth factor) family molecules[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(10): 1-2.
27. Yu X, Zhu J, Mi M, et al. Anti-angiogenic genistein inhibits VEGF-induced endothelial cell activation by decreasing PTK activity and MAPK activation[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(1): 349-357.
28. Uckun FM, Narla RK, Jun X, et al. Cytotoxic activity of epidermal growth factor-genistein against breast cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(4): 901-912.
29. Uckun FM, Narla RK, Zeren T, et al. In vivo toxicity, pharmacokinetics, and anticancer activity of Genistein linked to recombinant human epidermal growth factor[J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(5): 1125-1134.
30. Hatsell S, Frost AR. Hedgehog signaling in mammary gland development and breast cancer[J]. *J Mammary Gland Biol*, 2007, 12(2/3): 163-173.
31. Dhar A, Fogt L, Subramaniam D, et al. Cancer stem cells: Novel target using dietary components for prevention and treatment[M]//Sarkar FH. *Nutraceuticals and Cancer*. Netherlands: Springer Netherlands, 2012: 11-38.
32. Chen D, Pamu S, Cui Q, et al. Novel epigallocatechin gallate (EGCG) analogs activate AMP-activated protein kinase pathway and target cancer stem cells[J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(9): 3031-3037.

Please enable JavaScript to view the [comments powered by Disqus.](#) [comments powered by Disqus](#)

全文

- [PDF](#)

引用

引用本文: 樊红 沁, 连丛 宇. Genistein 和乳腺癌干细胞PTKs信号转导通路的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2013, 33(6): 515-519.

Cite this article as: FAN Panhong, LI Lianhong . Progress in the study on genistein and PTKs signaling pathway of breast cancer stem cells[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2013, 33(6): 515-519.