

Salinomycin decreases doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma cells by inhibiting the β -catenin/TCF complex association via FOXO3a activation

Yue Zhou^{1,*}, Chao Liang^{1,*}, Fei Xue^{2,*}, Wei Chen¹, Xiao Zhi¹, Xinhua Feng³, Xueli Bai¹ and Tingbo Liang¹

¹ Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, PR China

² Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, People's Hospital of Zhengzhou University, School of Medicine, Zhengzhou University, Zhengzhou, PR China

³ Life Sciences Institute and Innovation Center for Cell Signaling Network, Zhejiang University, Hangzhou, PR China

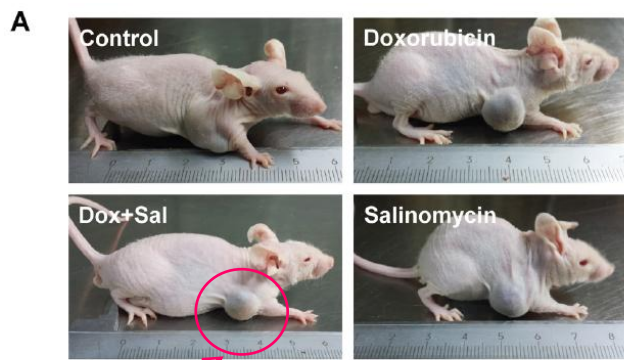
Tytuł pracy

„Salinomycina zmniejsza oporność na doksorubicynę komórek raka wątrobowokomórkowego poprzez hamowanie kompleksu β -katenina/TCF aktywując FOXO3a”

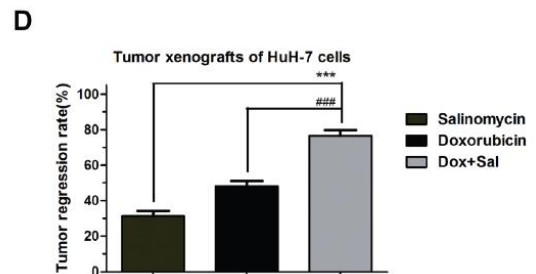
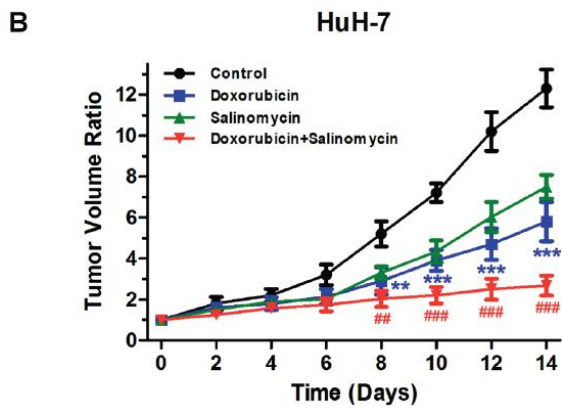
Doksorubicyna jest konwencjonalnym i skutecznym lekiem stosowanym w chemioterapii raka wątrobowokomórkowego (hepatocellular carcinoma - HCC). Jednakże, podczas długotrwałej monoterapii doksorubicyną, komórki HCC mogą ostatecznie rozwinąć oporność na doksorubicynę (tzw. odporność nabyta), co prowadzi do nawrotu choroby i wiąże się ze złym rokowaniem. Salinomycina, antybiotyk jonoforowy, selektywnie zabija ludzkie macierzyste komórki nowotworowe (ang. cancer stem cells - CSC), które wykazują chemiooporność. W przedstawionym badaniu, na komórkach raka wątrobowokomórkowego, wykazano że salinomycina wraz z doksorubicyną wywiera synergistyczną cytotoksyczność w komórkach HCC i również była zdolna do hamowania indukowanego doksorubicyną przejścia komórek nowotworowych epitelialno-mezenchymalnego (EMT), ważnego procesu komórkowego zaangażowanego w nabytą chemiooporność nowotworów. Dalsze eksperymenty ujawniły, że FOXO3a (wielofunkcyjny czynnik transkrypcyjny), który może być aktywowany przez salinomycinę, był kluczowy w procesie EMT indukowanym doksorubicyną.

W badaniu tym została potwierdzona zwiększona skuteczność leczenia skojarzonego doksorubicyną i salinomyciną w HCC (model zwierzęcy) - grafika poniżej. Podsumowując, w niniejsze badanie zidentyfikowało nową chemioterapię opartą na doksorubicynie dla zaawansowanego HCC i dostarcza potencjalnej strategii przeciwnowotworowej ukierunkowaną na FOXO3a i związane z nim cząsteczki szlaku komórkowego.

Przemiana nabłonko-mezenchymalną (EMT - Epithelial to Mesenchymal Transition) - proces biologiczny, podczas którego spolaryzowane komórki nabłonkowe przekształcają się w ruchliwe komórki mezenchymalne (komórki mezenchymalne odgrywają ważną rolę w wielu procesach podczas progresji nowotworów złośliwych, w tym proliferacji, inwazji i migracji)



Dox + Sal



Salinomycin enhances the efficacy of doxorubicin in subcutaneous xenografts of HCC cells in nude mice.

Salinomycyna zwiększa skuteczność doksorubicyny w komórkach HCC u myszy nagich

A,B,C,D – Stan po 2 tygodniach terapii – największa redukcja guza przy jednoczesnym stosowaniu Doksorubicyna + Salinomycyna (Dox + Sal)