

王大伟,郭晶,边继春,等. 奥拉帕尼诱导乳腺癌 MCF-7 细胞衰老作用及其机制 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(3): 378-384.

WANG D W, GUO J, BIAN J C, et al. Effect and mechanism of olaparib on senescence of MCF-7 breast cancer cells [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(3): 378-384.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.03.012

奥拉帕尼诱导乳腺癌 MCF-7 细胞衰老作用及其机制

王大伟¹, 郭晶¹, 边继春¹, 王莎莎², 卢美超², 张岱州^{1,2}, 贾玉萍^{1,2*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东省药学院, 济南 250098)

【摘要】 目的 研究奥拉帕尼 (olaparib) 诱导乳腺癌 MCF-7 细胞衰老作用的表现及其相关分子水平作用机制。**方法** 利用实时细胞分析 (real-time cell analysis, RTCA) 技术实时动态检测抗增殖和抗迁移活性; 应用衰老相关 β -半乳糖苷酶 (senescence-associated β -galactosidase, SA- β -gal) 染色法观察诱导细胞衰老活性; 通过 qPCR 分析奥拉帕尼对衰老相关基因 p16、p21、C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP)、白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-8、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)、磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)、p27、视网膜母细胞瘤基因 (retinoblastoma gene, RB1)、Ki67 和 E2F1 表达的影响; 根据 Western Blot 分析奥拉帕尼对衰老相关蛋白 p21、 γ H2AX、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3)、cyclin D1、pRB 和 Ki67 表达的影响。**结果** 奥拉帕尼能够抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、迁移并诱导 MCF-7 细胞的衰老; 奥拉帕尼作用 96 h 的 MCF-7 细胞中 p16、p21、p27、CHOP、IL-6、IL-8、PAI-1、PTEN 和 RB1 的基因表达水平显著上调 ($P < 0.01$), Ki67 和 E2F1 的基因表达水平显著下调 ($P < 0.01$); MCF-7 细胞中 p21、 γ H2AX 和 IGFBP3 蛋白的表达水平显著升高 ($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$), cyclin D1、pRB 和 Ki67 蛋白的表达水平显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 奥拉帕尼能够通过抗增殖、迁移和诱导细胞衰老产生抗乳腺癌 MCF-7 细胞作用。

【关键词】 奥拉帕尼; 乳腺癌; 衰老

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 03-0378-07

Effect and mechanism of olaparib on senescence of MCF-7 breast cancer cells

WANG Dawei¹, GUO Jing¹, BIAN Jichun¹, WANG Shasha², LU Meichao², ZHANG Daizhou^{1,2}, JIA Yuping^{1,2*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Shandong Academy of Pharmaceutical Sciences, Jinan 250098, China)

Corresponding author: JIA Yuping. E-mail: jiayupingygs@163.com

【Abstract】 Objective To study the cellular senescence and molecular mechanism of olaparib in MCF-7 breast cancer cells. **Methods** The effects of olaparib on the proliferation and migration of MCF-7 cells were detected dynamically by real-time cell analysis (RTCA) technology. The effects of olaparib on the Senescence was detected by using the senescence-associated β -galactosidase (SA- β -gal). Quantitative polymerase chain reaction was used to analyze the effects

【基金项目】 济南市“高校 20 条”资金项目 (2020GXRC043), 中央引导地方科技发展专项资金项目 (YDZX2021023), 复旦大学分子病毒学重点实验室开放课题项目 (FDMV-2021005)。

Funded by Jinan's "University 20" Project (2020GXRC043), the Central Government's Special Project for Guiding Local Science and Technology Development (YDZX2021023), the Open Project of the Key Laboratory of Molecular Virology of Fudan University (FDMV-2021005).

【作者简介】 王大伟, 在读硕士研究生, 研究方向: 抗肿瘤药物药理。Email: 2178239536@qq.com

【通信作者】 贾玉萍, 主任药师, 研究方向: 抗肿瘤药物药理。Email: jiayupingygs@163.com

of olaparib on the expression levels of genes encoding the senescence-associated factors p16, p21, C/EBP homologous protein, interleukin (IL)-6, IL-8, plasminogen activator inhibitor 1, phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, p27, retinoblastoma gene, Ki67, and E2F1. The effects of olaparib on the expression levels of the senescence-associated proteins p21, γ H2AX, pRB, cyclin D1, insulin-like growth factor binding protein 3, and Ki67 were analyzed by Western Blot. **Results** Olaparib inhibited the proliferation and migration and induced the senescence of MCF-7 cells. Long-term (96 h) treatment with olaparib significantly up-regulated the gene expression levels of p16, p21, p27, C/EBP homologous protein, IL-6, IL-8, plasminogen activator inhibitor 1, phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, and retinoblastoma protein ($P < 0.01$) and significantly down-regulated the gene expression levels of Ki67 and E2F1 ($P < 0.01$) in MCF-7 cells. Olaparib significantly increased protein expression levels of p21, γ H2AX, and insulin-like growth factor binding protein 3 in MCF-7 cells ($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$) and significantly decreased cyclin D1, pRB, and Ki67 levels ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusions** Olaparib can inhibit proliferation and migration and induce senescence in MCF-7 breast cancer cells.

【Keywords】 olaparib; breast cancer; senescence

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

乳腺癌是女性最常发生的恶性肿瘤,是导致女性死亡的主要原因之一。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly (ADP-ribose) polymerases, PARPs)是具有多功能酶的大家族,在 DNA 修复中承担重要作用,奥拉帕尼是一种小分子口服 PARP 抑制剂,也是第一个显示无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 优于标准疗法治疗乳腺癌基因 (breast cancer gene, BRCA) 突变的 PARP 抑制剂,2018 年被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗接受过蒽环类和紫杉烷类药物辅助治疗的 BRCA1/2 突变和人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性转移性乳腺癌 (metastatic breast cancer, MBC) 患者^[1], 2022 年被 FDA 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于治疗接受过局部治疗和辅助化疗的 BRCA1/2 突变和 HER2 阴性高危早期乳腺癌患者^[2]。

奥拉帕尼是靶向抑制 DNA 修复酶 PARP 的创新药物,可阻止肿瘤细胞利用 PARP 修复损伤 DNA,促进 DNA 双链断裂,从而导致肿瘤细胞的死亡^[3],另外奥拉帕尼也可诱导肿瘤细胞自噬^[4],抑制溶质载体家族成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 而促进 BRCA 野生型卵巢癌细胞的铁死亡^[5]。

细胞衰老在肿瘤抑制中发挥着非常重要的作用,衰老癌细胞的主要特征为增殖停滞,形态扁平 and β -半乳糖苷酶 (senescence-associated β -galactosidase, SA- β -gal) 活性增大^[6]。目前尚未见奥拉帕尼诱导乳腺癌细胞衰老的相关研究报道,本文通过对奥拉帕尼诱导乳腺癌细胞衰老的研

究,进一步明确奥拉帕尼通过诱导乳腺癌细胞衰老抗乳腺癌的作用机制,为乳腺癌的治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株

乳腺癌 MCF-7 细胞购自中科院上海细胞库,用 DMEM 培养基培养 (含 10% 胎牛血清, $1 \times$ 青霉素/链霉素双抗溶液),在 5% CO_2 , 37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下培养至对数生长期后用于实验。

1.1.2 主要试剂与仪器

奥拉帕尼 (olaparib) 购自 MCE 公司; Senescence β -Galactosidase Staining Kit 购自 CST 公司; DMEM 购自武汉塞维尔生物科技有限公司; 胎牛血清购自浙江天杭生物科技股份有限公司; 胰蛋白酶-EDTA 消化液 (不含酚红)、青链霉素混合液 ($100 \times$) 和 Tris 购自北京索莱宝科技有限公司; SPARKeasy Improved Tissue/Cell RNA Kit、SPARKscript II RT Plus Kit (With gDNA Eraser) 和 $2 \times$ SYBR Green qPCR Mix (With ROX) 购自山东思科捷生物技术有限公司。引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成; 兔抗 Ki67 单抗购自 Abcam 公司; 兔抗 p21、 γ H2AX、IGFBP3、cyclin D1、pRB、GAPDH 单抗和山羊抗兔多抗 (二抗) 购自 CST 公司。

3111 型水套式二氧化碳细胞培养箱 (Thermo Fisher Scientific, 美国), SpectraMax i3 型多功能酶标仪 (Molecular Devices, 美国), xCELLigence RTCA DP Instrument (Agilent, 美国), QuantStudio 1 实时荧光定量 PCR 系统 (Thermo Fisher Scientific, 美国),

BDS200 型倒置生物显微镜(重庆奥特光学仪器有限公司,中国),JW-1032 型低速离心机(安徽嘉文仪器装备有限公司,中国),SW-CJ-2FXS 型超净工作台(苏州净化设备有限公司,中国)。

1.2 方法

1.2.1 RTCA 技术测定抗增殖活性

向 E-Plate 检测板中加入 50 μL 培养基,然后放入 xCELLigence RTCA DP Instrument 中进行基线检测。取对数生长期 MCF-7 细胞用胰酶消化后计数,按照每孔 2 × 10⁴ cells 加入到 E-Plate 检测板中,室温放置 30 min,然后放入 xCELLigence RTCA DP Instrument 中,在 37 ℃,5% CO₂ 培养箱中培养过夜。取出 E-Plate 检测板加入 20 μmol/L 的奥拉帕尼,放回仪器中,设定程序每 5 min 采集 1 次数据,观察不同时间药物对 MCF-7 细胞增殖的影响,实验结束后获得完整的细胞增殖曲线。

1.2.2 RTCA 技术测定抗迁移活性

向 CIM-Plate 16 检测板中加入 30 μL 无血清培养基,置于 37 ℃,5% CO₂ 培养箱中平衡 1 h。取对数生长期的 MCF-7 细胞用胰酶消化后计数,按照每孔 1 × 10⁴ cells 加入到预处理好的 CIM-Plate 16 板中室温放置 30 min 后,加入 20 μmol/L 的奥拉帕尼,然后放入 RTCA 仪器中,设定采集程序,每 5 min

检测 1 次,实时动态检测细胞迁移情况。

1.2.3 SA-β-gal 染色法测定诱导细胞衰老活性

MCF-7 细胞用 DMEM 培养基培养至对数生长期后按照每孔 5 × 10³ cells 加入到 96 孔板中置于 37 ℃,5% CO₂ 培养箱中培养过夜,然后加入 20 μmol/L 的奥拉帕尼,放回培养箱中连续培养 96 h,在 48 h 换液 1 次,然后根据 Senescence β-Galactosidase Staining Kit 说明书进行染色。

1.2.4 qPCR 测定基因表达

MCF-7 细胞用 DMEM 培养基培养至对数生长期后,按照每孔 2 × 10⁵ cells 加到 6 孔板中置于 37 ℃,5% CO₂ 培养箱中培养过夜,然后加入 20 μmol/L 的奥拉帕尼作用 96 h,设阴性对照孔。收集细胞按照 SPARKeasy Improved Tissue/Cell RNA Kit 说明书进行 RNA 提取,按照 SPARKscript II RT Plus Kit (With gDNA Eraser) 说明书制备 cDNA,然后用实时荧光定量 PCR 系统行 qPCR 检测,引物序列见表 1。扩增程序为: Hold Stage: Step1: + 1.6 ℃/s→94 ℃ (2 min); PCR Stage (40 cycles): Step1: + 1.6 ℃/s→94 ℃ (10 s); Step2: - 1.6 ℃/s→60 ℃ (30 s); Melt Curve Stage: Step1: + 1.6 ℃/s→95 ℃ (15 s); Step2: -1.6 ℃/s→60 ℃ (1 min); Step3: + 0.15 ℃/s→95 ℃ (1 s)。

表 1 引物序列

Table 1 Primers sequence		
基因名称 Gene name	上游引物(5'-3') Forward primer(5'-3')	下游引物(5'-3') Reverse primer(5'-3')
p16	CTACTGAGGAGCCAGCGTCTAGG	AGAGTGGCGGGGTCGGCGCAGTT
p21	CTGGAGACTCTCAGGGTCGAA	CCAGGACTGCAGGCTTCCT
CHOP	CAGAACCCAGCAGAGGTCACA	GCTGTGCCACTTTCCTTTC
IL-6	CCCCTGACCAACCAAAAT	GCCCAGTGGACAGGTTTCTG
IL-8	GGTGCAGTTTGTCCAAGGAG	TTCCTTGGGGTCCAGACAGA
PAI-1	ACCGCAACGTGGTTTTCTCA	TTGAATCCCATAGCTGCTTGAAT
PTEN	TTTGAAGACCATAACCCACCAC	ATTACACCACTTCGTCCCTTTC
p27	CCGGTGGACCACGAAGAGT	GCTCGCCTCTTCCATGTCTC
RB1	CTCTCGTCAGGCTTGAGTTTG	GACATCTCATCTAGGTCAACTGC
Ki67	ACGCCTGGTTACTATCAAAAGG	CAGACCCATTTACTTGTGTTGGA
E2F1	CATCCCAGGAGGTCACTTCTG	GACAACAGCGGTCTTCTGCTC
GAPDH	AGCCACATCGCTCAGACAC	GCCCAATACGACCAATATCC

1.2.5 Western Blot 测定蛋白表达

MCF-7 细胞用 DMEM 培养基培养至对数生长期后,按照每孔 2 × 10⁵ cells 加入到 6 孔板中置于 37 ℃,5% CO₂ 培养箱中培养过夜,然后加入 20 μmol/L 的奥拉帕尼作用 96 h,设阴性对照孔。收集细胞提取蛋白后进行 SDS-PAGE 电泳,然后转印于 PVDF 膜,室温下封闭 2 h 后分别加入一抗 p21(1 : 1000)、γH2AX (1 : 1000)、IGFBP3 (1 : 1000)、

cyclin D1 (1 : 1000)、pRB (1 : 1000)、Ki67 (1 : 5000)和 GAPDH(1 : 1000)进行孵育过夜,然后用二抗(1 : 2000)孵育,用 ECL 显色液检测目的蛋白表达。

1.3 统计学分析

细胞增殖、迁移数据用 RTCA software pro 2.8.0 软件分析,SA-β-gal 阳性率用 Image J 2.14.0 软件分析,qPCR 数据由 QuantStudio Design & Analysis

software 1.5.1 分析, Western Blot 结果用 Image J 2.14.0 软件分析。计量资料以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。以 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 奥拉帕尼对 MCF-7 细胞增殖的影响

RTCA 技术检测奥拉帕尼对 MCF-7 细胞增殖的实时动态影响如图 1 所示。奥拉帕尼在加入 E-Plate 检测板前,细胞增殖无明显变化;细胞增殖 18 h 后,给药组加入 20 $\mu\text{mol/L}$ 的奥拉帕尼,对照组加入等体积的培养基后放入仪器中连续观察至 120 h。加入药物后开始一段时间药物对细胞的增殖无明显影响,加入药物 48 h 后,药物对细胞增殖的抑制作用逐渐增加,到实验结束时,与对照组相比,奥拉帕尼组细胞的增殖能力明显降低。

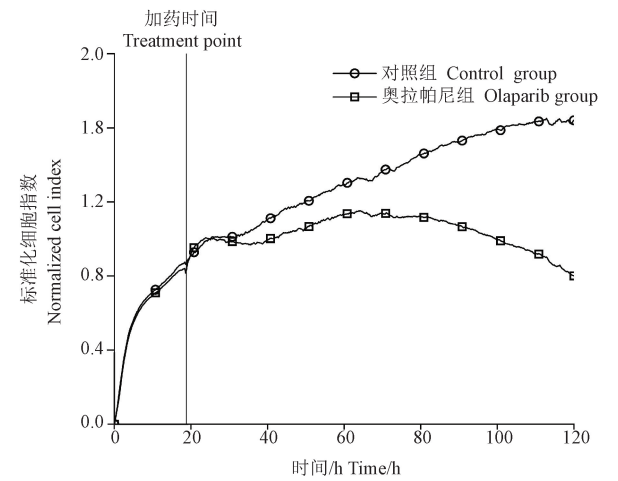


图 1 MCF-7 细胞在奥拉帕尼作用后不同时间的增殖曲线
Figure 1 Proliferation curve of MCF-7 cells at different time after olaparib treatment

2.2 奥拉帕尼对 MCF-7 细胞迁移的影响

利用 RTCA 技术研究了奥拉帕尼对 MCF-7 细胞迁移的实时动态影响,结果如图 2 所示。奥拉帕尼作用 MCF-7 细胞后,细胞迁移率低于对照组迁移率,在 15 h 之后迁移率明显降低,而对照组迁移率随着时间的延长逐渐增加。该结果表明,奥拉帕尼能够抑制 MCF-7 细胞的迁移,且随着时间的延长对细胞迁移的抑制作用逐渐增强。

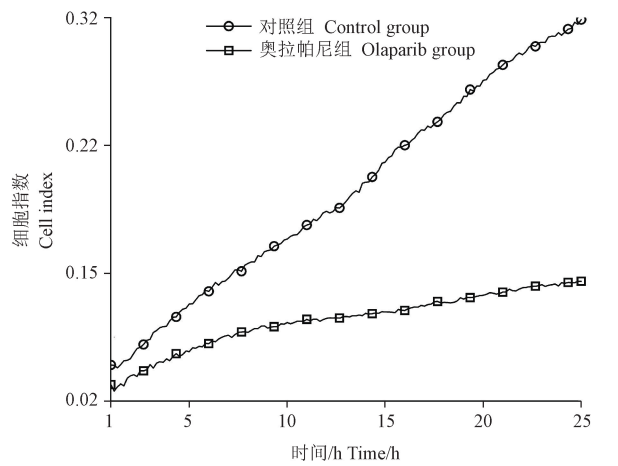
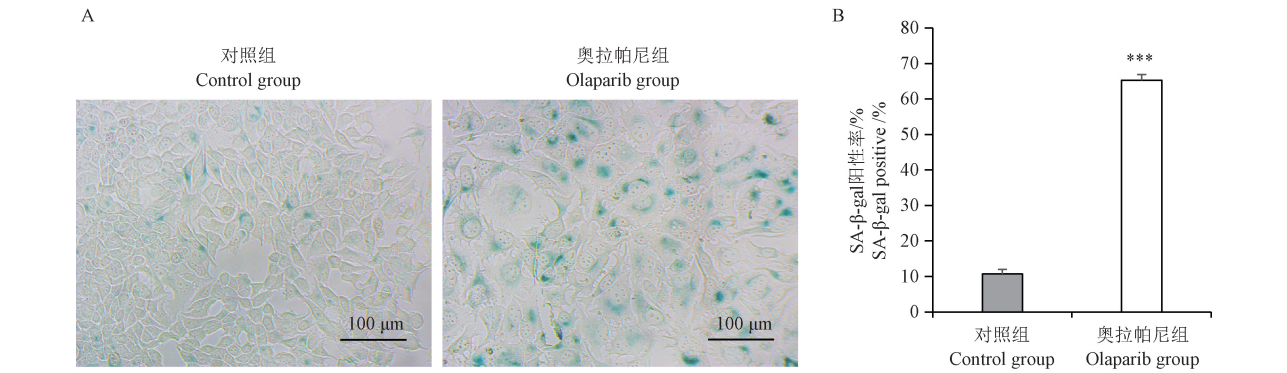


图 2 奥拉帕尼作用不同时间对 MCF-7 细胞迁移的影响
Figure 2 Effect of olaparib on the migration of MCF-7 cells at different time points

2.3 奥拉帕尼诱导 MCF-7 细胞衰老

SA- β -gal 染色结果显示,20 $\mu\text{mol/L}$ 奥拉帕尼作用 MCF-7 细胞 96 h 后,与阴性对照组相比,奥拉帕尼组细胞形态体积变大、细胞核增大且形状不规则,细胞数目低于对照组,见图 3A。对照组 SA- β -gal 染色阳性率为 10.7%,20 $\mu\text{mol/L}$ 奥拉帕尼处理



注: A: MCF-7 细胞 SA- β -gal 染色; B: SA- β -gal 阳性率分析; 与对照组相比, *** $P < 0.001$ 。
图 3 奥拉帕尼诱导 MCF-7 细胞衰老作用
Note. A. SA- β -gal staining on MCF-7 cells. B. Analysis of SA- β -gal positive rate. Compared with control group, *** $P < 0.001$.

Figure 3 Effect of Olaparib on the senescence of MCF-7 cells

组 SA-β-gal 染色阳性率为 65.3%,见图 3B。该结果说明 20 μmol/L 的奥拉帕尼作用 MCF-7 细胞 96 h 能够显著诱导 MCF-7 细胞衰老($P < 0.001$)。

2.4 奥拉帕尼对 MCF-7 细胞基因表达的影响

qPCR 检测结果如图 4 显示, p16、p21、p27、CHOP、IL-6、IL-8、PAI-1、PTEN 和 RB1 的基因表达水平明显上调,显著高于对照组相对应基因的表达

水平($P < 0.01$);Ki67 和 E2F1 基因表达水平明显下调,显著低于对照组相对应基因的表达水平($P < 0.01$)。该结果表明奥拉帕尼作用 MCF-7 细胞后促进了衰老相关基因 p16、p21、p27、CHOP、IL-6、IL-8、PAI-1、PTEN 和 RB1 的高表达,降低了细胞增殖活性指标核蛋白 Ki67 基因和细胞周期相关基因 E2F1 的表达,从而促进 MCF-7 细胞的衰老。

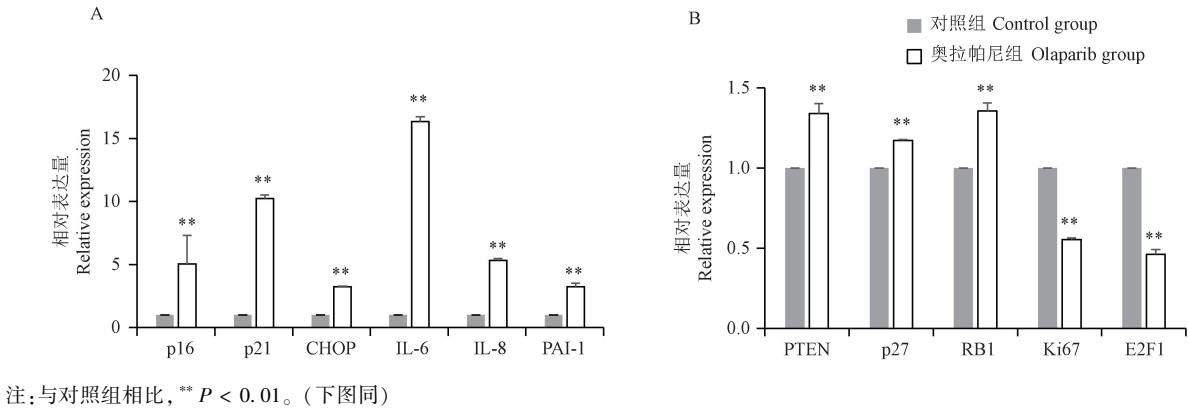


图 4 qPCR 分析不同基因表达

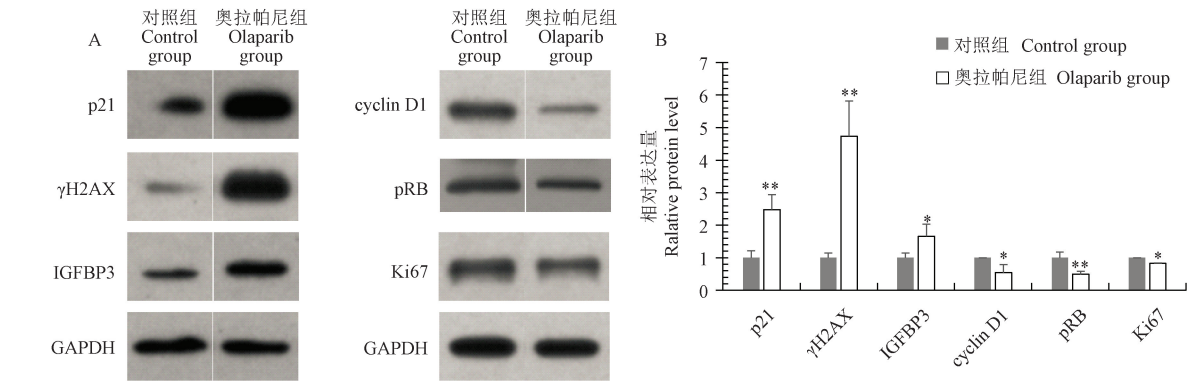
Note. Compared with control group, ** $P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 4 qPCR analysis of different gene expression

2.5 奥拉帕尼对 MCF-7 细胞蛋白表达的影响

Western Blot 检测结果如图 5 所示,奥拉帕尼组的 p21、γH2AX 和 IGFBP3 蛋白表达明显升高,相对表达量显著高于对照组($P < 0.01$; $P < 0.01$; $P < 0.05$);cyclin D1、pRB 和 Ki67 蛋白表达明显降低,

相对表达量显著低于对照组($P < 0.05$; $P < 0.01$; $P < 0.05$)。该结果表明奥拉帕尼作用 MCF-7 细胞后上调了 p21、γH2AX 和 IGFBP3 蛋白的表达,同时下调 cyclin D1、pRB 和 Ki67 蛋白的表达而促进 MCF-7 细胞的衰老,达到抑制 MCF-7 细胞生长的作用。



注:A:不同蛋白表达情况;B:蛋白相对表达量分析;与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

图 5 Western Blot 检测不同蛋白表达情况

Note. A. Expression of different proteins. B. Protein relative expression analysis. Compared with control group, * $P < 0.05$.

Figure 5 Western Blot detection of different protein expression

3 讨论

PARP 抑制剂奥拉帕尼是首个利用合成致死理念设计获批并在临床上成功用于治疗乳腺癌、卵巢

癌的化合物^[7]。诱导肿瘤细胞衰老是抗肿瘤研究领域的热点之一,本文研究了奥拉帕尼诱导乳腺癌细胞衰老的作用及其可能的作用机制,为临床乳腺癌的治疗提供一种新策略,即通过诱导肿瘤细胞衰

老后再清除衰老肿瘤细胞进行乳腺癌的治疗。

本文利用 RTCA 技术研究了奥拉帕尼作用乳腺癌 MCF-7 细胞后对细胞增殖和迁移的实时动态情况,结果表明奥拉帕尼具有抑制 MCF-7 细胞增殖和迁移作用,并随时间的推移而逐渐增强。根据此结果,选取 96 h 作为测定奥拉帕尼诱导 MCF-7 细胞衰老作用的最佳时间。

细胞衰老具有代谢紊乱、大分子损伤、细胞周期停滞和衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)等主要特征^[8]。SA- β -gal 是目前应用最为广泛的细胞衰老标志物之一。SA- β -gal 主要贮存于细胞溶酶体,正常细胞内 pH = 4 时具有最大活性,而在衰老细胞中, pH = 6 时活性最强,且在细胞中大量积累,溶酶体膨胀,故常常将细胞 SA- β -gal 染色阳性作为细胞衰老阳性标志^[9]。本文 SA- β -gal 染色结果表明奥拉帕尼处理细胞 96 h 后能够显著诱导乳腺癌 MCF-7 细胞衰老。

奥拉帕尼能够抑制肿瘤细胞内的 PARP,使与 PARP 相关的 DNA 修复途径无法发挥修复作用,最终导致肿瘤细胞因难以修复自身受损的 DNA 而死亡。细胞 DNA 双链断裂后,组蛋白 H2AX 的第 139 位丝氨酸会发生磷酸化修饰形成 γ H2AX,是 DNA 双链断裂损伤的标志物^[10],先前研究显示奥拉帕尼作用后乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 γ H2AX 的表达量显著升高^[11]。CHOP 介导内质网应激和氧化应激^[12],衰老细胞中 CHOP 的表达水平显著升高^[13]。本文研究中,奥拉帕尼作用乳腺癌 MCF-7 细胞后 γ H2AX 蛋白表达水平显著增加,CHOP 基因表达水平显著上调,提示奥拉帕尼促进了 DNA 的双链断裂,通过 CHOP 介导的内质网应激和氧化应激途径诱导 MCF-7 细胞的衰老。

在细胞周期进程中,细胞周期蛋白(cyclins)家族各成员分别激活对应的细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)家族成员,进而使 RB 蛋白磷酸化为 pRB 而解除其对转录因子 E2Fs 的抑制,使 E2Fs 发挥作用而维持细胞周期的进程^[14]。p16 和 p21 是细胞周期的负调节因子,分别通过不同的调控路径调节细胞周期进程,具体表现为对 CDKs 不同成员的抑制,其中 p16 抑制 CDK4/6, p21 和 p27 则抑制 CDK2,进而抑制下游通路而抑制细胞周期^[15-16],PTEN 对细胞周期的抑制作用与 p27 密切相关。本文研究结果表明,奥拉帕尼处理后乳腺癌 MCF-7 细胞中 p16、p21、p27、RB1

和 PTEN 基因表达显著上调, E2F1 和 Ki67 基因表达显著下调; p21 蛋白表达显著升高, cyclin D1、pRB 和 Ki67 蛋白表达显著降低,提示奥拉帕尼可通过阻滞细胞周期进程诱导 MCF-7 细胞衰老。

SASP 包含生长因子、基质金属蛋白酶、炎症细胞因子和趋化因子等,在衰老细胞中表达升高, IGFBP3、PAI-1、IL-6 和 IL-8 等是 SASP 的典型成分^[8],本文研究结果表明奥拉帕尼诱导的衰老细胞中 PAI-1、IL-6 和 IL-8 基因表达水平显著上调, IGFBP3 蛋白表达水平显著升高。

本文研究结果表明,奥拉帕尼具有诱导乳腺癌 MCF-7 细胞衰老作用,同时阐明了一部分相关的作用机制,为 PARP 抑制剂通过诱导乳腺癌细胞衰老作用治疗乳腺癌的研究提供了新的思路。

参 考 文 献(References)

- [1] ROBSON M, IM S A, SENKUS E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation [J]. N Engl J Med, 2017, 377(6): 523-533.
- [2] TUTT A N J, GARBER J E, KAUFMAN B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer [J]. N Engl J Med, 2021, 384(25): 2394-2405.
- [3] HOPKINS T A, SHI Y, RODRIGUEZ L E, et al. Mechanistic dissection of PARP1 trapping and the impact on *in vivo* tolerability and efficacy of PARP inhibitors [J]. Mol Cancer Res, 2015, 13(11): 1465-1477.
- [4] ARUN B, AKAR U, GUTIERREZ-BARRERA A M, et al. The PARP inhibitor AZD2281 (Olaparib) induces autophagy/mitophagy in BRCA1 and BRCA2 mutant breast cancer cells [J]. Int J Oncol, 2015, 47(1): 262-268.
- [5] HONG T, LEI G, CHEN X, et al. PARP inhibition promotes ferroptosis via repressing SLC7A11 and synergizes with ferroptosis inducers in BRCA-proficient ovarian cancer [J]. Redox Biol, 2021, 42: 101928.
- [6] ELZI D J, LAI Y, SONG M, et al. Plasminogen activator inhibitor 1-insulin-like growth factor binding protein 3 cascade regulates stress-induced senescence [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(30): 12052-12057.
- [7] MAIORANO B A, MAIORANO M F P, MAIELLO E. Olaparib and advanced ovarian cancer: Summary of the past and looking into the future [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1162665.
- [8] GORGOULIS V, ADAMS P D, ALIMONTI A, et al. Cellular senescence: defining a path forward [J]. Cell, 2019, 179(4): 813-827.
- [9] VALIEVA Y, IVANOVA E, FAYZULLIN A, et al. Senescence-associated β -galactosidase detection in pathology [J]. Diagnostics, 2022, 12(10): 2309.
- [10] KINNER A, WU W, STAUDT C, et al. Gamma-H2AX in recognition and signaling of DNA double-strand breaks in the

context of chromatin [J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36(17): 5678–5694.

[11]

CHUANG H C, KAPURIYA N, KULP S K, et al. Differential anti-proliferative activities of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in triple-negative breast cancer cells [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 134(2): 649–659.

[12]

MARCINIAK S J, YUN C Y, OYADOMARI S, et al. CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum [J]. Genes Dev, 2004, 18(24): 3066–3077.

[13]

IKEYAMA S, WANG X T, LI J, et al. Expression of the pro-apoptotic gene gadd153/chop is elevated in liver with aging and sensitizes cells to oxidant injury [J]. J Biol Chem, 2003, 278(19): 16726–16731.

[14]

KUMARI R, JAT P. Mechanisms of cellular senescence: cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 645593.

[15]

ZHAO R, CHOI B Y, LEE M H, et al. Implications of genetic and epigenetic alterations of CDKN2A (p16^{INK4a}) in cancer [J]. EBioMedicine, 2016, 8: 30–39.

[16]

ENGELAND K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(5): 946–960.

[收稿日期] 2023-10-19

《中国比较医学杂志》再次入编《中文核心期刊要目总览》

依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,《中国比较医学杂志》再次入编《中文核心期刊要目总览》2023 年版(即第 10 版)综合性医药卫生类的核心期刊!

《中文核心期刊要目总览》采用定量评价和定性评的学术水平和学术影响进行综合评价,受到学术界的广泛认同。

目前,本刊为中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库 (CAJCED) 统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

感谢编委、专家们的帮助与支持,感谢广大作者和读者朋友们的厚爱与信任。本刊编辑部将始终坚守办刊宗旨,不忘初心,严谨办刊,开拓进取,不断创新,向世界一流期刊看齐。

