

川陳皮素促進慢性骨髓性白血病細胞分化為巨核細胞及其抗癌功效之分子研究

Nobiletin Promotes Megakaryocytic Differentiation through the MAPK/ERK-Dependent EGR1 Expression and Exerts Anti-Leukemic Effects in Human Chronic Myeloid Leukemia (CML) K562 Cells

Jui-Hung Yen (顏瑞鴻,慈濟大學分遺系), Ching-Yen Lin (林金燕,慈濟大學分遺系), Chin-Hsien Chuang (莊進賢,慈濟大學分遺系), Hsien-Kuo Chin (金憲國,高雄國軍醫院外科部), Ming-Jiuan Wu (吳明娟,嘉南藥理大學生技系), Pei-Yi Chen (陳佩怡,花蓮慈濟醫院遺傳諮詢中心)

[背景]

分化療法是藉由誘導癌細胞分化成熟，並且抑制癌細胞的增生，用以治療癌症的一種方法。我們實驗室研究柑橘中的多甲基類黃酮植化素(polymethoxyflavones, PMF)，尤其是其中的一種稱為川陳皮素(nobiletin)，已經證明它對急性骨髓性白血病有抑制生長並促進分化的功效，但是川陳皮素對慢性骨髓性白血病(CML)是否會造成影響，目前仍待釐清。

[結果]

本研究將川陳皮素處理 CML 細胞株 K562，發現川陳皮素顯著降低 K562 細胞的存活能力，但川陳皮素對正常細胞是沒有毒性的，顯示它的效用是只有針對癌細胞的。進一步的實驗發現，川陳皮素可以讓癌細胞停留在細胞週期的 G1 階段，誘導 K562 細胞變大並形成多葉細胞核，並且增加了巨核細胞(megakaryocyte)的細胞標記之表達，例如 CD61、CD41 和 CD42 等，這些結果顯示川陳皮素促進 K562 細胞朝向巨核細胞的方向分化。接著，我們用 microarray 分析川陳皮素影響分化的標的基因(target genes)，顯示 EGR1 的表達上升與促進巨核細胞分化有關，我們進一步闡明：川陳皮素通過增加 MAPK / ERK 的磷酸化之訊息路徑，誘導 EGR1 和 CD61 的表達。最後，實驗證明臨床上第一線治療 CML 的標靶藥物 imatinib，若與川陳皮素合併使用，比單獨使用 imatinib 更能殺死癌細胞，具有顯著的協同功效。

[未來影響與應用]

目前已知有三分之一的 CML 患者對 imatinib 治療無效並產生抗藥性，如能與其他藥物合併使用，達成降低藥物濃度，並減少患者對 imatinib 產生抗藥性的機率，將是臨床上有發展潛力的輔助療法。

1. 這項研究將有助於了解川陳皮素促進 CML 細胞分化為巨核細胞的分子機轉。
2. 川陳皮素未來可以作為 CML 輔助療法之新選擇，提供川陳皮素與 imatinib 合併治療之應用。