

苯并咪唑类驱虫药抗肿瘤作用机制的研究进展

吕金津, 王 巍*

武汉大学 药学院, 湖北 武汉 430071

摘要: 近年来的研究报告显示, 在细胞水平和体外动物水平上, 苯并咪唑类驱虫药物如甲苯咪唑、芬苯达唑具有抑制或辅助抑制癌症的功能, 个别患者使用后病程发展得到改善, 相关的临床试验已经注册开展研究。主要介绍苯并咪唑类驱虫药甲苯咪唑和芬苯达唑可能具有的抗肿瘤作用机制, 包括解聚微管蛋白、抑制葡萄糖的摄取和代谢、影响信号通路、抑制血管生成等途径。

关键词: 苯并咪唑; 甲苯咪唑; 芬苯达唑; 癌症; 作用机制

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)05-1045-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.045

Research progress on mechanism of antiparasitic medications with benzimidazole structure in treatment of cancer

LÜ Jin-jin, WANG Wei

School of Pharmacy, Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract: Recent studies suggest that antiparasitic medications with benzimidazole structure such as mebendazole and fenbendazole are effective in treatment of cancer, use as single drug or auxiliary drug at the cellular level and animal level *in vitro*. There are few case reports with objective or complete response. And a series of clinical trials have been proved to study the effectiveness. The possible anti-cancer mechanisms of antiparasitic medications with benzimidazole structure such as mebendazole and fenbendazole, including tubulin depolymerization, inhibition of uptake and metabolism of glucose, inhibition of signal transduction and angiogenesis inhibition are summarized in this paper.

Key words: benzimidazole; mebendazole; fenbendazole; cancer; mechanism

癌症是世界范围内威胁人类寿命和健康的元凶之一, 治疗癌症的平均费用和总费用迅速增加。治疗效果以及治疗产生的经济负担经常导致癌症患者采取其他非主流批准疗法, 特别最近常见报道有采用甲苯咪唑治疗的患者^[1]。研究显示苯并咪唑类驱虫药如甲苯咪唑、芬苯达唑(化学结构见图1)能够起到一定的治疗癌症效果, 具有实现老药新用的潜力^[2-3]。驱虫药具有较长的临床应用历史, 治疗寄生虫时剂量范围在50~100 mg/(kg·d), 用药时间可长达两年, 可见其具有较好的安全性^[4]。本文主要对苯并咪唑类驱虫药的作用机制进行综述, 包括解聚微管蛋白、抑制葡萄糖的摄取和代谢、调节

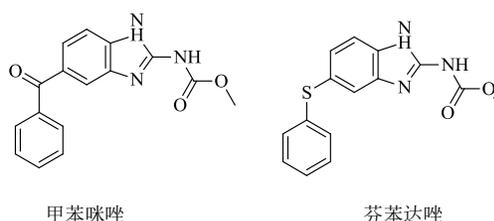


图1 甲苯咪唑和芬苯达唑的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of mebendazole and fenbendazole

肿瘤信号通路、抑制血管生成等途径。

1 解聚微管蛋白

微管是由 α 、 β 两种微管蛋白聚合形成极性的

收稿日期: 2020-04-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21202125)

作者简介: 吕金津(1998—)女, 武汉大学药学在读。E-mail: 1079409672@qq.com

*通信作者 王 巍, 副教授, 主要研究方向药物设计与发现。E-mail: waw6@whu.edu.cn

细胞骨架,在细胞内支撑细胞形态、运输物质、传导信号等。微管在细胞分裂与增殖中也起重要作用,在细胞周期中,微管解聚重组成纺锤体,参与染色体的分裂和子细胞核的形成。苯并咪唑类驱虫药有选择性地结合在寄生虫的微管蛋白上。此类药物可能结合在微管蛋白的秋水仙碱位点上影响微管稳定性而发挥作用^[5]。Sasaki 等^[6]发现通过解聚微管,甲苯咪唑能够使细胞的有丝分裂阻滞,进而诱导细胞凋亡。Dogra 等^[7]的研究显示用 1 $\mu\text{mol/L}$ 芬苯达唑处理人非小细胞肺癌细胞 24 h 后,与对照组相比,细胞的微管网络发生了改变,微管发生了解聚。

2 抑制葡萄糖的摄取和代谢

与正常的细胞相比,癌细胞的生长分裂十分迅速,为了支持其能够在短时间内大量增殖,癌细胞需要更加快速地获取能量。己糖激酶 2 (HK2) 是一种在细胞糖酵解中起关键作用的酶,能够生成产物 6-磷酸葡萄糖 (G-6-P),成为细胞增殖的基础和乳酸形成的前体。HK2 还能够抑制肿瘤细胞的死亡,增加其扩散的可能性^[8]。琥珀酸是三羧酸循环 (TCA) 的代谢产物,其累积有利于肿瘤细胞的生长^[7]。芬苯达唑能够降低葡萄糖转运蛋白 4 (GLTU-4) 和 HK2 的表达和活性,抑制癌细胞摄取葡萄糖,同时增强琥珀酸脱氢酶活性,降低细胞中琥珀酸含量。计算机模拟显示芬苯达唑能够模仿葡萄糖或 G-6-P,占据这些底物与 HK2 口袋结合的位点,降低其活性。由于肿瘤细胞比正常细胞更依赖糖酵解,对葡萄糖摄取的通路产生影响是芬苯达唑治疗肿瘤的途径之一。

3 调节肿瘤信号通路

大鼠肉瘤 (RAS) 基因编码的蛋白质能够转导有丝分裂信号。RAS 基因家族包括 3 种与肿瘤相关的基因 HRAS、NRAS 和 KRAS,其中 KRAS 最容易发生突变,尤其是在非小细胞肺癌中。RAS 与 GTP 结合之后,可激活下游的效应子,开启通路下游信号的转导。其中 RAF/MEK/ERK 通路和 PI3K/AKT 通路与细胞周期的进行相关,被认为与癌症关系最为密切的通路。这些通路都不是简单的单向的线性通路,是复杂的信号转导网络中的蛋白激酶级联反应^[9]。由于负反馈环的存在,单一抑制某一通路无法起到治疗肿瘤的效果。由 KRAS 突变引起的肿瘤对单一的 PIK3 抑制剂并不敏感^[10]。当仅使用针对 RAF/MEK/ERK 这一通路的抑制剂 PD0325901 时,虽然该通路被阻断,但是 p-AKT 含量增加,表

明 PI3K/AKT 通路被激活^[11]。针对治疗肿瘤进行表型筛选的结果显示,苯并咪唑类衍生物是针对 KRAS 突变癌细胞具有选择性的药剂,对正常细胞的作用远低于癌细胞,并且甲硫咪唑和芬苯达唑都能够同时抑制 RAS 相关的信号传导途径 RAF/MEK/ERK 和 PI3K/AKT^[12],对癌细胞增殖的抑制效果更强。

4 调节肿瘤细胞凋亡

Bax 是 Bcl-2 家族中的促凋亡蛋白质。在正常细胞中,Bax 通常情况下以无活性的形式存在于细胞质基质中。通过虚拟筛选,苯并咪唑衍生物能够激活 Bax 蛋白的促凋亡进程。Bax 蛋白的构象会发生改变,暴露出膜锚定区域,插入线粒体外膜中,聚合形成孔道,导致线粒体外膜通透性增加,细胞色素 c 弥散,诱导细胞凋亡^[13]。在针对黑色素瘤的研究中,甲苯咪唑对细胞的作用表现出了选择性,经处理后,黑色素瘤细胞的 Bcl-2 迅速磷酸化,阻止其与 Bax 结合,Bax 聚合,最终细胞凋亡,而正常黑色素细胞则无反应^[14]。

p53 是肿瘤生长的抑制基因,能够编码 p53 蛋白,影响细胞周期。p53 基因可能由于发生基因突变而丧失抑制功能。在未发生突变的情况下,大多数恶性肿瘤通过蛋白质-蛋白质相互作用,如 MDM-2 过表达抑制 p53 功能^[15],MDM-2 与 p53 构成自我调控循环。在过表达 MDM-2 和 MDM-X 的黑色瘤和乳腺癌细胞中,芬苯达唑可以降低 MDM-2 的水平,部分解除对 p53 的抑制;同时 p53 和 p21 两种蛋白质在细胞中表达水平增高可能意味着 p53/p21 通路被激活^[16]。p53 能够与 Bcl-2 家族中促生存的蛋白结合,影响癌细胞侵袭和细胞凋亡。与 p21 一起形成的 p53/p21/Bcl-w 三聚体复合物,包括 p53/Bcl-w、p53/p21、p21/Bcl-w 3 种相互作用,能够使 Bcl-w 释放 Bax,通过 Bax 途径诱导细胞凋亡^[17]。

凋亡通路下游 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 能够结合 caspase,抑制其蛋白水解酶活性,从而抑制细胞的凋亡。XIAP 的表达与黑色素瘤的化疗产生耐药性有关。体外试验中,甲苯咪唑可以促进 XIAP 与 SMAC/DIABLO 相互作用,降低 XIAP 水平,以诱导黑色素瘤细胞的凋亡^[18]。

5 抑制血管生成

肿瘤的生长和转移在一定程度上需要依赖血管的生成。最早通过全面地研究甲苯咪唑来评价苯并

咪唑类抗虫药物的抗癌效果^[19]。该项研究显示甲苯咪唑可以降低血管密度、数量以及血管口径的大小。随后, 2018年发表的关于芬苯达唑的文章中, 试验结果表明芬苯达唑可以抑制血管生成^[7]。RAS的下游通路会通过细胞外调节蛋白激酶(ERK)介导血管生成因子的转录上调, 导致血管形成, 增强血管浸润性^[20]。可以推测芬苯达唑抑制血管生成的作用可能是通过干扰RAS下游通路的信号传导造成的。甲苯咪唑抑制血管生成作用也存在不同的研究结论^[21]。近些年研究发现针对微观的药物如紫杉醇、长春碱、秋水仙碱等也表现出抗血管生成作用^[8]。甲苯咪唑和芬苯达唑能够影响微管的稳定性, 与微管蛋白结合与秋水仙碱与微管蛋白结合的位点相似^[7, 14, 22]。

6 结语

由于其针对动物以及人体起驱虫作用的机制与抗癌药物类似且具有较好的安全性和低廉的价格, 苯并咪唑类驱虫药被开发来发挥抗癌作用以实现老药新用。芬苯达唑和甲苯咪唑是其中的代表药物。研究表明这些驱虫药具有多种作用途径抑制癌细胞增殖, 并对正常细胞表现出了一定的选择性。苯并咪唑类驱虫药物的抗肿瘤作用机制包括解聚微管蛋白、抑制葡萄糖的摄取和代谢、调节肿瘤信号通路、抑制血管生成等途径。目前的研究仍不充分, 关于此类药物的作用机制有待进一步阐释。

参考文献

[1] 王伟进, 张晓路. 中国癌症的现状与疾病负担 [J]. 中国经济报告, 2019(4): 63-73.

[2] Dobrosotskaya I Y, Hammer G D, Schteingart D E, et al. Mebendazole monotherapy and long-term disease control in metastatic adrenocortical carcinoma [J]. *Endocr Pract*, 2011, 17(3): e59-e62.

[3] Nygren P, Larsson R. Drug repositioning from bench to bedside: tumour remission by the antihelmintic drug mebendazole in refractory metastatic colon cancer [J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(3): 427-428.

[4] Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, et al. Repurposing drugs in oncology (ReDO)-mebendazole as an anti-cancer agent [J]. *Ecancermedicalscience*, 2014, 8: 443.

[5] Guerini A E, Triggiani L, Maddalo M, et al. Mebendazole as a candidate for drug repurposing in oncology: an extensive review of current literature [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): 1284.

[6] Sasaki J, Ramesh R, Chada S, et al. The anthelmintic drug mebendazole induces mitotic arrest and apoptosis by

depolymerizing tubulin in non-small cell lung cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(13): 1201-1209.

[7] Dogra N, Kumar A, Mukhopadhyay T. Fenbendazole acts as a moderate microtubule destabilizing agent and causes cancer cell death by modulating multiple cellular pathways [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11926.

[8] Mathupala S P, Ko Y H, Pedersen P L. Hexokinase II: cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria [J]. *Oncogene*, 2006, 25(34): 4777-4786.

[9] Tomasini P, Walia P, Labbe C, et al. Targeting the KRAS pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1450-1460.

[10] Roberts P J, Der C J. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer [J]. *Oncogene*, 2007, 26(22): 3291-3310.

[11] Sos M L, Fischer S, Ullrich R, et al. Identifying genotype-dependent efficacy of single and combined PI3K- and MAPK-pathway inhibition in cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(43): 18351-18356.

[12] Shimomura I, Yokoi A, Kohama I, et al. Drug library screen reveals benzimidazole derivatives as selective cytotoxic agents for KRAS-mutant lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 451: 11-22.

[13] Zhao G, Zhu Y, Eno C O, et al. Activation of the proapoptotic Bcl-2 protein Bax by a small molecule induces tumor cell apoptosis [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(7): 1198-207.

[14] Doudican N, Rodriguez A, Osman I, et al. Mebendazole induces apoptosis via Bcl-2 inactivation in chemoresistant melanoma cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(8): 1308-1315.

[15] Lane D, Levine A. p53 Research: the past thirty years and the next thirty years [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(12): a000893.

[16] Mrkvová Z, Uldrijan S, Pombinho A, et al. Benzimidazoles Downregulate Mdm2 and MdmX and activate p53 in MdmX overexpressing tumor cells [J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2152.

[17] Kim E M, Jung C H, Kim J, et al. The p53/p21 complex regulates cancer cell invasion and apoptosis by targeting Bcl-2 family proteins [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(11): 3092-3100.

[18] Doudican N A, Byron S A, Pollock P M, et al. XIAP downregulation accompanies mebendazole growth inhibition in melanoma xenografts [J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24(2): 181-188.

[19] Mukhopadhyay T, Sasaki J, Ramesh R, et al. Mebendazole

- elicits a potent antitumor effect on human cancer cell lines both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(9): 2963-2969.
- [20] Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(1): 11-22.
- [21] Martarelli D, Pompei P, Baldi C, *et al.* Mebendazole inhibits growth of human adrenocortical carcinoma cell lines implanted in nude mice [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(5): 809-817.
- [22] Lu Y, Chen J, Xiao M, *et al.* An overview of tubulin inhibitors that interact with the colchicine binding site [J]. *Pharm Res*, 2012, 29(11): 2943-2971.