

# 卤代噻唑胺基类化合物 TSC-2c 的抗肿瘤活性机制研究

张佳佳<sup>1,2,5</sup>, 郭传龙<sup>1,2,4</sup>, 王立军<sup>1,2,5</sup>, 史大永<sup>1,2,3,5</sup>

(1. 中国科学院 实验海洋生物学重点实验室 中国科学院海洋研究所, 山东 青岛 266071; 2. 海洋药物与生物制品功能实验室, 青岛海洋科学与技术试点国家实验室, 山东 青岛 266235; 3. 山东大学, 山东 济南 250000; 4. 青岛科技大学, 山东 青岛 266000; 5. 中国科学院大学, 北京 100049)

**摘要:** 三阴性乳腺癌是一种具有高度转移性, 侵袭性的乳腺癌亚型, 是女性易患且预后较差的肿瘤之一。本课题组修饰合成的噻唑胺基类杂化物 TSC-2c 具有对 MDA-MB-231 细胞独特的敏感性, 细胞半数抑制率达到了 4.45  $\mu\text{M}$ , 且对正常细胞无毒副作用。本文中采取细胞划痕、Transwell 小室、克隆形成、流式细胞术等方法, 研究了该化合物对 MDA-MB-231 细胞迁移、侵袭、克隆斑形成及细胞凋亡的影响。结果表明, TSC-2c 通过增加细胞凋亡比例, 显著影响了 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 对三阴性乳腺癌的药物研发及治疗具有重要理论意义。

**关键词:** 卤代噻唑胺基; TSC-2c; 三阴性乳腺癌; 抗肿瘤

中图分类号: R979.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-3096(2020)05-0053-07

DOI: 10.11759/hyxx20200106002

癌症是一种在全球范围内产生严重不良影响的疾病, 每年造成数百万人死亡。其中乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 女性患癌类型近 25% 为乳腺癌<sup>[1]</sup>, 且发展迅速, 易发生转移, 预后欠佳<sup>[2]</sup>, 是女性癌因性死亡的主要原因<sup>[3]</sup>。三阴性乳腺癌(TNBC)具有雌激素受体、黄体酮受体和原癌基因 HER2 表达缺失的特点<sup>[4]</sup>, 占女性患癌比例的 15% 之多。此外, 三阴性乳腺癌由于原发和继发性转移扩散, 其五年复发率为 40%<sup>[5-6]</sup>, 又是最具侵袭性的乳腺癌亚型<sup>[7]</sup>。然而目前三阴性乳腺癌的治疗方法主要为化疗<sup>[8]</sup>, 采用铂类药物、白蛋白结合型紫杉醇、卡培他滨或多种药物联合的手段, 化疗虽然对于延长乳腺癌尤其是晚期乳腺癌患者生存期具有重要意义, 但其对正常细胞同样具有的毒副作用却不容小觑<sup>[9-10]</sup>。新兴药物如海洋天然产物艾日布林、多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂治疗、免疫检查点抑制剂、抗雄激素治疗、EGFR 抑制剂、组蛋白脱乙酰化酶抑制剂和抗体-药物偶联物对三阴性乳腺癌患者的治疗效果也都不尽相同<sup>[11-13]</sup>。此外, 耐药性作为药物研发的一大挑战, 需要潜力药物的不断出现, 尤其单一靶向专一癌细胞的药物。

本课题组根据真核蛋白翻译起始的原理特点<sup>[14]</sup>, 设计合成了一系列卤代噻唑胺基类杂化物<sup>[15]</sup>, 为抑制肿瘤细胞活性和改善肿瘤细胞耐药性及化疗产生

的副作用。其中, 该系列化合物中的 TSC-2c(已报道文献中的系列化合物之一编号为 TSC-2c<sup>[15]</sup>, 结构式如图 1 所示)表现出对三阴性乳腺癌细胞株的敏感性, 阈值远低于其他种癌细胞, 且对正常细胞无毒害。化合物 TSC-2c 对三阴性乳腺癌细胞株的 IC<sub>50</sub> 值为 4.45 $\pm$ 4.82  $\mu\text{M}$ 。本文利用体外细胞实验探索了化合物 TSC-2c 对三阴性乳腺癌细胞的迁移侵袭的影响, 抑制克隆形成的比例, 并采用流式细胞术研究了其促进凋亡的活性, 显示化合物 TSC-2c 显著抑制三阴性乳腺癌细胞的增殖, 并促进凋亡。为卤代杂化物的抗肿瘤药物的开发提供理论依据, 同时为治疗三阴性乳腺癌药物的发现提供实践价值和理论意义。

收稿日期: 2020-01-06; 修回日期: 2020-02-23

基金项目: NSFC-山东联合基金(U1706213); 国家自然科学基金(81703354); 山东省重点研究开发项目(2018GSF118200); 中国科学院前沿科学重点研究项目(QYZDB-SSW-DQC014); 国家海洋科学技术实验室支持的“鳌山人才计划”(2015ASTP)

[Foundation: NSFC-Shandong Joint Fund, No. U1706213; National Natural Science Foundation of China, No. 81703354; Key Research and Development Project of Shandong Province, No. 2018GSF118200; Key Research Program of Frontier Sciences CAS, No. QYZDB-SSW-DQC014; Aoshan Talents Program Supported by Qingdao National Laboratory for Marine Science and Technology, No. 2015ASTP]

作者简介: 张佳佳(1994-), 女(汉族), 山东济宁人, 硕士研究生, 主要从事抗肿瘤药理研究, 电话: 0532-58631525, E-mail: zhangjia-jia17@mails.ucas.ac.cn; 史大永, 通信作者, 研究员, 电话: 0532-58631525, E-mail: shidayong@sdu.edu.cn; 王立军, 共同通信作者, 副研究员, 电话: 0532-82898719, E-mail: wanglijun@qdio.ac.cn

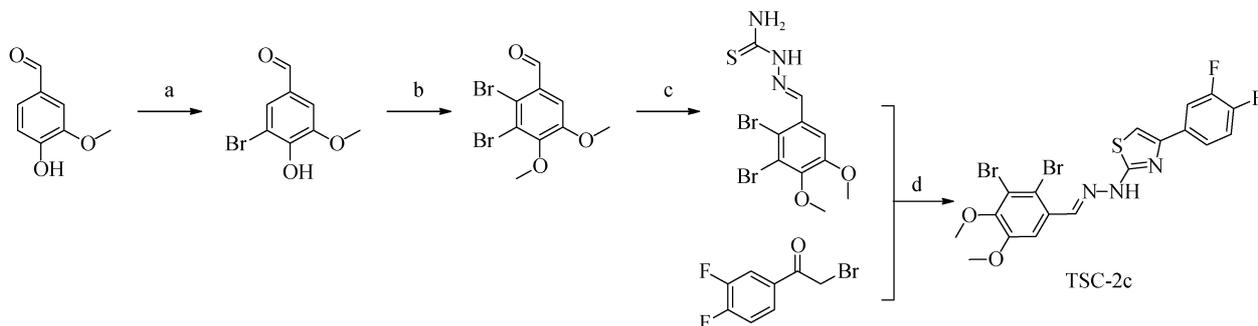


图 1 TSC-2c 的化学合成路线

Fig. 1 Chemical synthesis route of TSC-2c

注: a:  $\text{Br}_2$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$ ; b: (1)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, r.t.; (2)  $\text{Br}_2$ , AcOH,  $60^\circ\text{C}$ ; c: thiosemicarbazone, AcOH, EtOH (95%),  $60\sim 90^\circ\text{C}$ ; d: AcONa, EtOH,  $60\sim 90^\circ\text{C}$

## 1 材料

### 1.1 化合物 TSC-2c

化合物 TSC-2c 由本实验室合成, 为卤代噻唑酰肼类杂化物, 合成路线如图 1 所示。

### 1.2 细胞培养

所用细胞株 MDA-MB-231 细胞, 购买于中科院上海细胞库, HUVEC 细胞为中科院海洋所吴宁老师赠予。10%血清的 DMEM 于培养瓶中, 置于温度为  $37^\circ\text{C}$ , 含 5%  $\text{CO}_2$  气体的二氧化碳细胞培养箱中, 次日换液, 隔天传代。

### 1.3 试剂

DMEM 培养基(美国 Hyclone 公司), 胰酶(美国 Millipore 公司), PBS(美国 Corning 公司), 血清(美国 PAN 公司), Transwell 小室培养板(美国 Corning 公司), 结晶紫染液(北京索莱宝公司), Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒(上海碧云天公司), MTT 粉末(美国 SIGAMA 公司), 滤纸(杭州双圈公司), 直尺(上海晨光文具股份有限公司), 基质胶(美国 Corning 公司), 普通棉签, Faclon 流式管(美国 BD 公司), 400 目绢布(中国居臣仕有限公司), 二甲基亚砜(国药集团化学试剂有限公司), 乙酸乙酯(国药集团化学试剂有限公司)等。

### 1.4 仪器

相差显微镜(中国 Nikon TS-2FL), 细胞二氧化碳培养箱(美国 Thermo-371), 高速冷冻离心机(德国 Eppendorf), 生物安全柜(中国力康 HFsafe1200LC), 真空泵(江苏其林贝尔 GL802B), 高压灭菌器(美国致微 GI80DS), 水浴锅(中国诺基), 酶标仪(德国

Berthold-Tristar2S LB942), 超纯水系统(美国 Millipore Milli-Q Reference), 金属浴干式恒温器(杭州佑宁 GC-100), 蛋白电泳仪、转膜仪(美国 Biorad), 单通道移液器(德国 Eppendorf), 多通道移液器(德国 Eppendorf), 化学发光成像系统(美国 Biorad), 医用冷藏箱(中国海尔), 低温保存箱  $-25^\circ\text{C}$ (中国海尔),  $-86^\circ\text{C}$  超低温冷冻储存箱(美国 Thermo), 量化成像分析流式细胞仪(美国 Millipore, Amnis ImageStreamX Mark II), 通风橱(中国仁信), 旋转蒸发仪(瑞士 BuchiR100), 手持紫外照射灯(中国速科), 循环水式多用真空泵(中国其林贝尔 GL802B), 磁力加热搅拌器(德国 IKA, RH basic white)。

## 2 方法

### 2.1 化合物 TSC-2c 的化学合成路线

化合物 TSC-2c 的合成路线见图 1。

### 2.2 化合物 TSC-2c 抑制细胞增殖作用的研究

MDA-MB-231 细胞长满后, 种于 96 孔板中, 隔夜贴壁后, 换用 TSC-2c 浓度为  $0\ \mu\text{M}$ 、 $2\ \mu\text{M}$ 、 $4\ \mu\text{M}$ 、 $8\ \mu\text{M}$ 、 $10\ \mu\text{M}$ 、 $20\ \mu\text{M}$  的完全培养基培养于二氧化碳培养箱中, 每一浓度设置 6 个复孔。化合物作用 48 h 后改用含  $5\ \text{mg/mL}$  MTT 粉末的无血清培养基作用细胞 4 h 后, 弃掉培养基, 每孔加入  $150\ \mu\text{L}$  DMSO 晃动 10 min 后, 于酶标仪检测  $490\ \text{nm}$  波长处的溶液吸收值。

### 2.3 化合物 TSC-2c 影响细胞迁移划痕的研究

MDA-MB-231 细胞密度生长到 90% 及以上, 去除含血清的培养基, 在培养板背面用记号笔标记直线,  $1\ \text{mL}$  或  $200\ \mu\text{L}$  枪头垂直直线划痕, PBS 清洗划掉

细胞,使用含有四种不同浓度梯度的化合物(分别为 0  $\mu\text{M}$ 、5  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 、20  $\mu\text{M}$ )的无血清培养基作用 24 h,同一位置每 6 h、12 h、24 h 显微镜下拍照记录。

## 2.4 化合物 TSC-2c 对细胞在 Transwell 小室侵袭的研究

在 Transwell 小室的上室铺 1 : 8 的基质胶培养基混悬液,待基质胶凝固经紫外消毒后,调整 MDA-MB-231 细胞密度为  $2 \times 10^5/\text{mL}$ ,每孔加入 100  $\mu\text{L}$ ,隔夜贴壁后加入不同浓度的化合物,终浓度分别为 0  $\mu\text{M}$ 、5  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 、20  $\mu\text{M}$ ,将小室放入含血清完全培养基 500  $\mu\text{L}$  左右的下室浸润;24 h 后棉签去除上室未侵袭通过的细胞及基质胶,PBS 清洗下室后,固定侵袭过小室的细胞,风干后 1% 结晶紫染色后,置于显微镜下观察记录侵袭结果。

## 2.5 化合物 TSC-2c 影响克隆形成的研究

MDA-MB-231 细胞长满后消化调整到所需浓度,六孔板中每孔种入 MDA-MB-231 细胞 600 个培养,隔天换液,加入含有不同浓度 TSC-2c 的完全培养基,终浓度分别为 0  $\mu\text{M}$ 、5  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 、20  $\mu\text{M}$ ;培养 10 天后,显微镜下拍照记录不同浓度化合物抑制克隆形成的比例。

## 2.6 化合物 TSC-2c 影响细胞凋亡的研究

(1) 将 MDA-MB-231 细胞调整至适当密度的小悬液,铺于六孔板或 12 孔板中培养贴壁,培养基的化合物终浓度为 0  $\mu\text{M}$ 、5  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 、20  $\mu\text{M}$  作用 48 h。

(2) 收集细胞至离心管内,PBS 轻轻重悬并计数。

(3) 取 5 万~10 万重悬的细胞,1000 g 离心 5 min,弃上清,加入 195  $\mu\text{L}$  Annexin V-FITC 结合液轻轻重悬细胞。

(4) 加入 5  $\mu\text{L}$  Annexin V-FITC,轻轻混匀。

(5) 加入 10  $\mu\text{L}$  碘化丙啶染色液,轻轻混匀。

(6) 室温(20~25 $^{\circ}\text{C}$ )避光孵育 10~20 min,随后置于冰浴中。过程中重悬 2~3 次。

(7) 用于流式细胞仪上机检测,并保存实验结果。

## 2.7 统计学分析

上述实验均重复 3 次及以上,使用 GraphPad Prism 7 软件进行数据结果分析。各组间的差异通过 *t* 检验分析得到,且  $P < 0.05$  时认为具有显著差异性的统计学意义。所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  的形式表示。

## 3 结果

### 3.1 化合物 TSC-2c 抑制 MDA-MB-231 细胞增殖

体外细胞增殖实验的结果显示,在六个不同浓度 0  $\mu\text{M}$ 、2  $\mu\text{M}$ 、4  $\mu\text{M}$ 、8  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 、20  $\mu\text{M}$  的化合物 TSC-2c 作用下,细胞增殖比率被显著抑制,其半数抑制率  $\text{IC}_{50}$  值为  $4.45 \pm 0.82 \mu\text{M}$ ,且对正常细胞 HUVEC 增殖无抑制和毒害作用。

### 3.2 化合物 TSC-2c 影响 MDA-MB-231 细胞迁移活性

细胞划痕实验结果如图 2a 所示,化合物 TSC-2c 对 MDA-MB-231 细胞迁移的抑制呈浓度依赖性。各浓度细胞迁移数据折线图如图 2b 所示,随化合物作用浓度增大,抑制 MDA-MB-231 细胞迁移的效果越显著。与阴性对照 DMSO 作用组的迁移比率相比,化合物 TSC-2c 作用 24 h 后对 MDA-MB-231 细胞的迁移比率的抑制也随浓度升高而增加,如图 2c 所示。

### 3.3 细胞侵袭实验

不同浓度梯度的化合物 TSC-2c 作用 MDA-MB-231 细胞 24 h 后,侵袭到 Transwell 小室下层的 MDA-MB-231 细胞数目随化合物 TSC-2c 浓度升高而减少,与阴性对照组相比,5  $\mu\text{M}$  浓度下的侵袭抑制率为  $23.6\% \pm 72\%$ ,10  $\mu\text{M}$  浓度作用的侵袭抑制率为  $29.8\% \pm 23\%$ ,20  $\mu\text{M}$  浓度抑制率为  $54.1\% \pm 1.43\%$ ,细胞形态及数目变化如图 3a 所示,侵袭结果柱状图见图 3b。

### 3.4 克隆实验

化合物 TSC-2c 作用 MDA-MB-231 单细胞培养 10 天后,肉眼可见多克隆群落(单群落细胞数目大于 50),置于 100 $\times$ 显微镜下观察并计数克隆斑数目。实验结果显示,随着化合物 TSC-2c 作用浓度的增高,细胞的克隆数目呈梯度减少,如图 4 所示,阴性对照组克隆数目为 70 数量级左右,浓度为 5  $\mu\text{M}$  的实验组克隆数目为 59 数量级左右,浓度为 10  $\mu\text{M}$  的实验组的克隆数目为 40 数量级左右,高浓度 20  $\mu\text{M}$  实验组的克隆数目仅为 10 数量级左右。

### 3.5 细胞凋亡检测

化合物 TSC-2c 作用细胞 48 h 后,采用凋亡检测试剂盒处理后,运用流式细胞术进行细胞群落总数

为  $1 \times 10^4$  的单细胞通道检测结果如图 5a 所示, 随化合物 TSC-2c 浓度增加, MDA-MB-231 凋亡比例随之增大。与阴性对照 DMSO 组相比, 化合物 TSC-2c 终

浓度为 5  $\mu\text{M}$  的实验组凋亡比例为 12.3%, 终浓度为 10  $\mu\text{M}$  的实验组凋亡比例为 24.8%, 终浓度为 20  $\mu\text{M}$  的实验组凋亡比例为 33.7%, 如图 5b 所示。

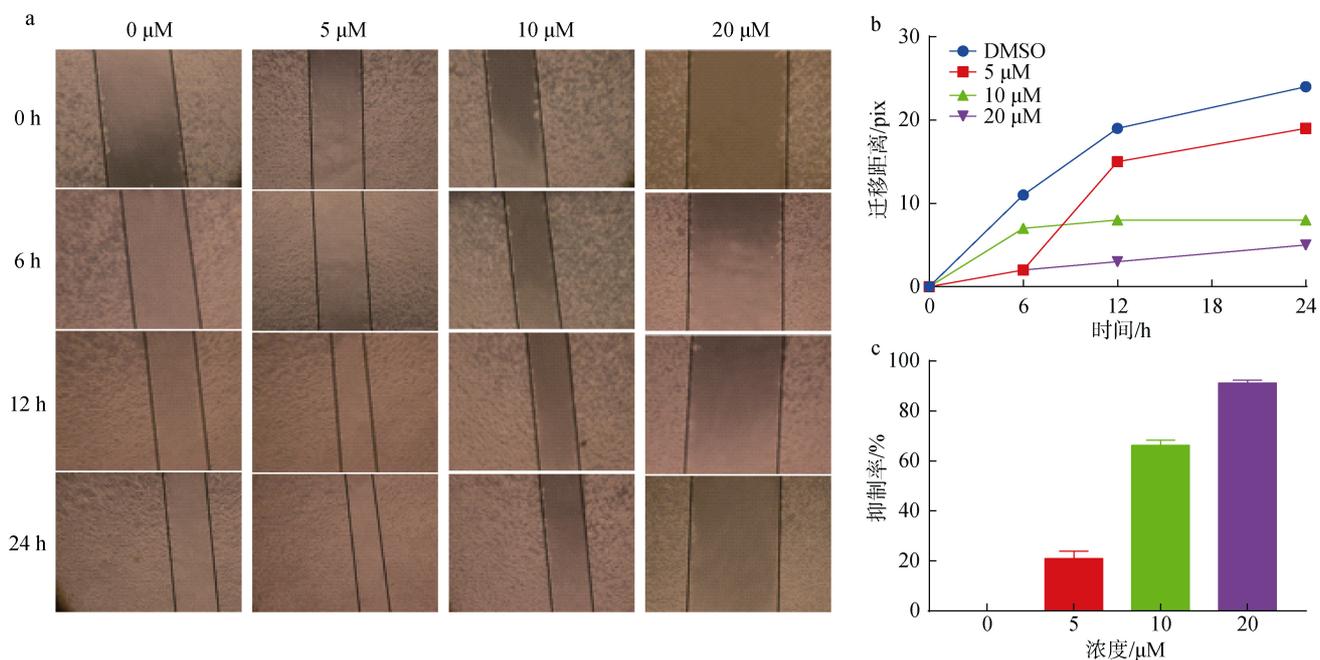


图 2 化合物 TSC-2c 抑制 MDA-MB-231 细胞的迁移活性

Fig. 2 Compound TSC-2c inhibits the migration ability of MDA-MB-231 cells

注: a: 各浓度化合物作用显微镜下迁移结果(100 $\times$ ); b: 迁移结果折线图; c: 化合物 TSC-2c 作用 24 h 后各浓度的迁移抑制率

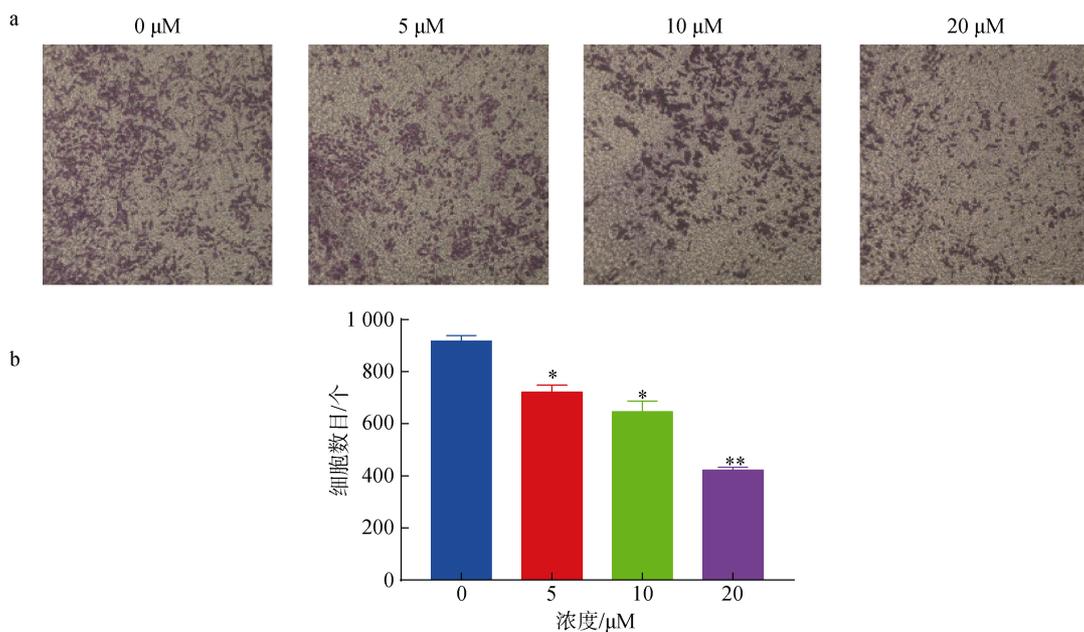


图 3 TSC-2c 抑制细胞侵袭

Fig. 3 TSC-2c inhibits cell invasion

注: a: 化合物 TSC-2c 抑制 MDA-MB-231 细胞侵袭结果(100 $\times$ ); b: 各浓度 Transwell 小室下面通过细胞数目柱状图

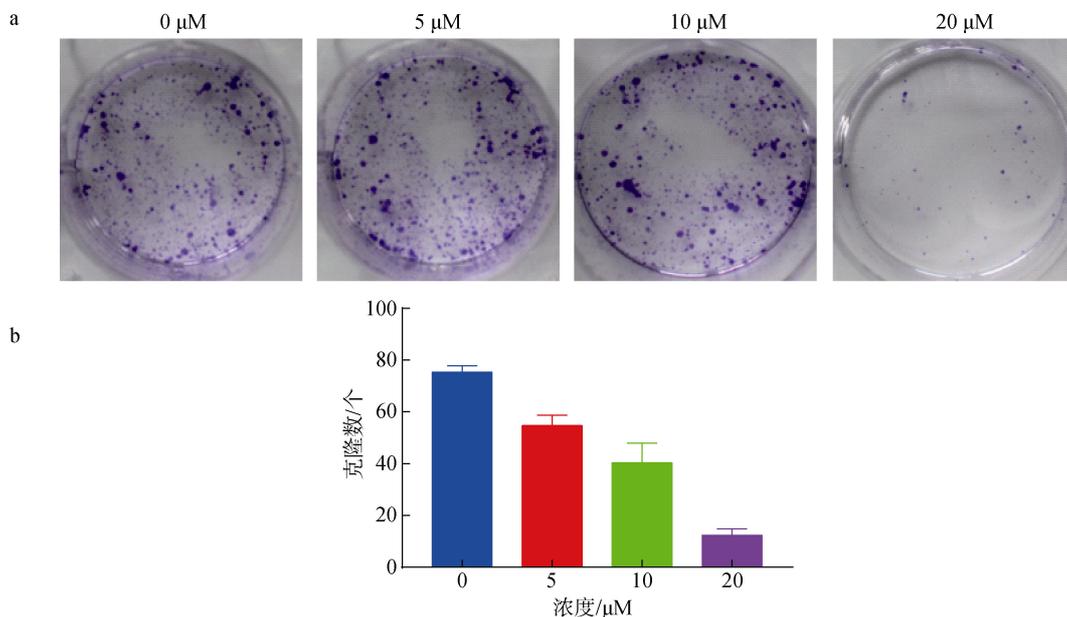


图4 化合物 TSC-2c 影响 MDA-MB-231 细胞克隆形成。

Fig. 4 Compound TSC-2c influences the clone of MDA-MB-231 cells

注: a: 不同浓度化合物 TSC-2c 对细胞克隆形成的影响; b: 不同浓度化合物 TSC-2c 作用组克隆形成数目柱状图

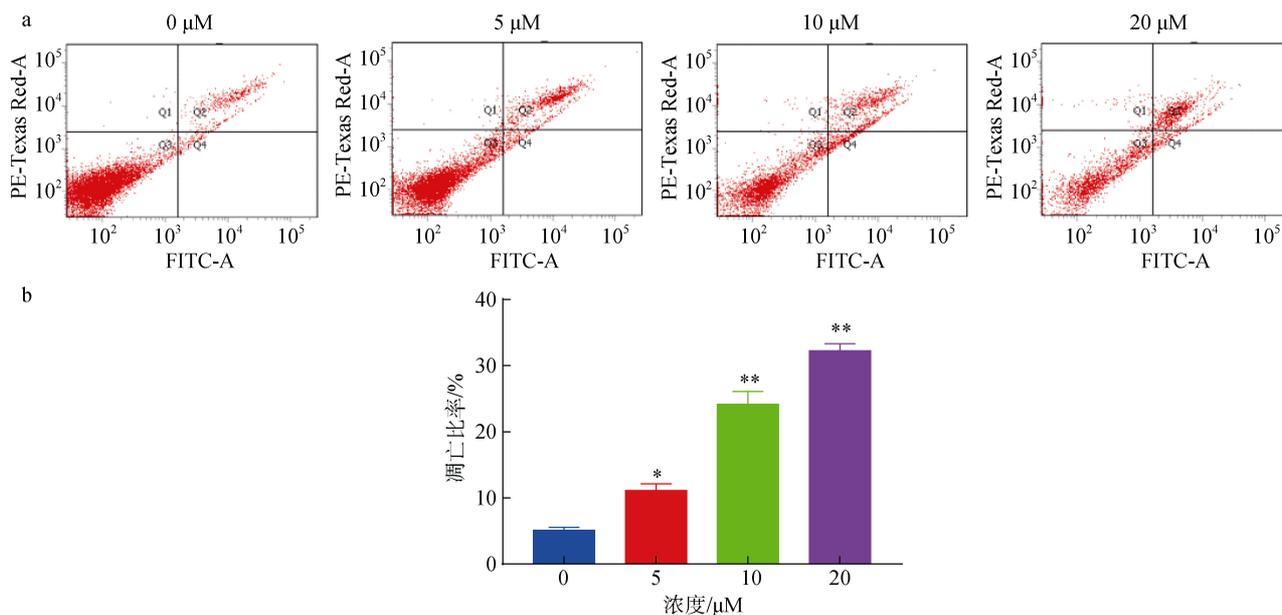


图5 TSC-2c 诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡

Fig. 5 TSC-2c induces intrinsic apoptosis in MDA-MB-231 cells

注: a: 浓度梯度作用 48 h 后 MDA-MB-231 细胞凋亡结果; b: 凋亡比率柱状图

## 4 讨论

三阴性乳腺癌远处转移风险较高, 易转移, 可发生内脏转移、骨转移、脑转移<sup>[16]</sup>。该种癌细胞的雌激素受体、孕激素受体和原癌基因 Her-2 均为阴性, 具有特殊的生物学行为和临床病理特征, 且预后较

其他类型乳腺癌差<sup>[17-18]</sup>。目前三阴性乳腺癌无针对性靶点治疗, 激素受体阴性内分泌治疗无效, Her-2 阴性赫赛汀治疗无效, 因此只能依赖化疗。化疗对患者机体机能的伤害过大, 且愈后仍有着较高的死亡风险, 临床急需治疗三阴性乳腺癌的药物的出现, 药物研发刻不容缓, 具较高的研究价值。

本课题组根据已发表活性化合物 4EGI-1 的结构骨架<sup>[19]</sup>, 设计合成的卤代噻唑胺基类化合物 TSC-2c 对多种癌细胞增殖具有抑制作用, 且对正常细胞无毒害。根据课题组已报道文献中的构型关系研究, 在 2 位或 2, 3 位的卤素取代的二甲基甲酰胺环为该化合物的活性基团<sup>[15, 20]</sup>。其中 MDA-MB-231 细胞对化合物 TSC-2c 有着极高的敏感性, 癌细胞半数抑制率 IC<sub>50</sub> 值约为 4.45 μM, 活性略优于已发表的 4EGI-1。除了该化合物对三阴性乳腺癌细胞的抑制增殖作用外, 本研究通过细胞划痕实验及铺有基质胶的小室实验探索了化合物 TSC-2c 对 MDA-MB-231 细胞的转移侵袭能力的影响, 实验结果显示, 随着化合物 TSC-2c 浓度的增加, MDA-MB-231 细胞的转移侵袭能力逐渐下降, 高浓度 20 μM 实验组的作用甚至使其转移侵袭能力完全丧失。并且该化合物显著抑制 MDA-MB-231 细胞克隆形成。由于该化合物对抑制细胞增殖方面的良好活性, 我们使用单细胞检测的流式细胞仪技术探索了化合物 TSC-2c 在 MDA-MB-231 细胞促进凋亡方面的活性。结果显示, 凋亡比率随化合物浓度增加梯度上升, 即化合物 TSC-2c 抑制 MDA-MB-231 细胞增殖, 影响转移侵袭克隆能力, 是通过促进 MDA-MB-231 细胞凋亡实现的。

## 5 结论

本研究通过系列药理实验, 探索了本实验室设计合成的卤代噻唑类化合物之一, TSC-2c 对三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的抑制作用, 阐述了 TSC-2c 的抗肿瘤活性机制。化合物 TSC-2c 对 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移、侵袭及克隆斑的形成均具有抑制作用, 该抑制作用可能是通过诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡实现的。该研究结果表明, 化合物具有开发为治疗三阴性乳腺癌药物的明朗潜力, 同时该化合物仍需更加深入的研究和探索<sup>[21-22]</sup>, 才能为三阴性乳腺癌的药物研发和临床治疗提供足够的科学依据和参考价值。

### 参考文献:

[1] Chaffer C L, Weinberg R A. A perspective on cancer cell metastasis[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1559-1564.  
 [2] Ellis I O, Galea M, Broughton N, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up[J]. *Histopathology*, 1992, 20(6): 479-489.  
 [3] Fidler I J. The pathogenesis of cancer metastasis: The

'seed and soil' hypothesis revisited[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2003, 3(6): 453-458.

[4] Liu N Q, Stingl C, Look M P, et al. Comparative proteome analysis revealing an 11-protein signature for aggressive triple-negative breast cancer[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2014, 106(2): djt376.  
 [5] Fulford L G, Reis-Filho J S, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: Patterns of metastasis and long-term survival[J]. *Breast Cancer Research*, 2007, 9(1): R4.  
 [6] Nakopoulou L, Gakiopoulou-Givalou H, Karayiannakis A J, et al. Abnormal alpha-catenin expression in invasive breast cancer correlates with poor patient survival[J]. *Histopathology*, 2002, 40(6): 536-546.  
 [7] Page D L. Special types of invasive breast cancer with clinical implications[J]. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2003, 27(6): 832-835.  
 [8] Goldhirsch A, Wood W C, Gelber R D, et al. Meeting highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, 21(17): 3357-3365.  
 [9] Page D L, Jensen R A, Simpson J F. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1998, 51(3): 195-208.  
 [10] Nedeljkovic M, Damjanovic A. Mechanisms of chemotherapy resistance in triple-negative breast cancer-how we can rise to the challenge[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 957.  
 [11] Lyons T G. Targeted therapies for triple-negative breast cancer[J]. *Current Treatment Options in Oncology*, 2019, 20(11): 82.  
 [12] Thakur V, Kutty R V. Recent advances in nanotheranostics for triple negative breast cancer treatment[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38(1): 430.  
 [13] Fedele P, Sanna V, Fancellu A, et al. A clinical evaluation of treatments that target cell cycle machinery in breast cancer[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019, 20(18): 2305-2315.  
 [14] Cao J, He L, Lin G, et al. Cap-dependent translation initiation factor, eIF4E, is the target for Ouabain-mediated inhibition of HIF-1α[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2014, 89(1): 20-30.  
 [15] Wang L, Guo C, Li X, et al. Design, synthesis and biological evaluation of bromophenol-thiazolyldiazone hybrids inhibiting the interaction of translation initiation factors eIF4E/eIF4G as multifunctional agents for cancer treatment[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 177: 153-170.  
 [16] van Agthoven T, Sieuwerts A M, Meijer-van Gelder M E, et al. Relevance of breast cancer antiestrogen resistance genes in human breast cancer progression and tamoxifen resistance[J]. *Journal of Clinical Oncology*,

- 2009, 27(4): 542-549.
- [17] Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(33): 5287-5312.
- [18] Geiger T, Madden S F, Gallagher W M, et al. Proteomic portrait of human breast cancer progression identifies novel prognostic markers[J]. *Cancer Research*, 2012, 72(9): 2428-2439.
- [19] Takroui K, Chen T, Papadopoulos E, et al. Structure-activity relationship study of 4EGI-1, small molecule eIF4E/eIF4G protein-protein interaction inhibitors[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 77: 361-377.
- [20] Guo C L, Wang L J, Zhao Y, et al. A novel bromophenol derivative Bos-102 induces cell cycle arrest and apoptosis in human A549 lung cancer cells via Ros-mediated PI3K/Akt and the MAPK signaling pathway[J]. *Marine Drugs*, 2018, 16(2): 43.
- [21] Samatar A A, Poulikakos P I. Targeting Ras-Erk signaling in cancer: Promises and challenges[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2014, 13(12): 928-942.
- [22] Neel N F, Martin T D, Stratford J K, et al. The Ral-GEF-Ral effector signaling network: The road less traveled for anti-Ras drug discovery[J]. *Genes & Cancer*, 2011, 2(3): 275-287.

## Mechanism of the antitumor activity of bromophenol-thiazolylhydrazone hybrids TSC-2c

ZHANG Jia-jia<sup>1, 2, 5</sup>, GUO Chuan-long<sup>1, 2, 4</sup>, WANG Li-jun<sup>1, 2, 5</sup>, SHI Da-yong<sup>1, 2, 3, 5</sup>

(1. Key Laboratory of Experimental Marine Biology, Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071, China; 2. Laboratory for Marine Drugs and Bioproducts of Pilot Qingdao National Laboratory for Marine Science and Technology (Qingdao), Qingdao 266235, China; 3. State Key Laboratory of Microbial Technology, Shandong University, Jinan 250000, China; 4. Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 260000, China; 5. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Received:** Jan. 6, 2020

**Key words:** halide thiazolamine; TSC-2c; triple-negative breast cancer; anticancer

**Abstract:** Triple-negative breast cancer (TNBC) is one of the most aggressive breast cancer subtypes. To date, there is no clinically available targeted therapy for patients diagnosed with TNBC. Our group designed and synthesized bromophenol-thiazolylhydrazone hybrid TSC-2c, which is sensitive to MDA-MB-231, with an IC<sub>50</sub> of 4.45 μM. TSC-2c is not toxic to healthy cells. In this article, we study how TSC-2c affects MDA-MB-231 migration, invasion, clonal expansion, and apoptosis. We found that TSC-2c increases the apoptosis ratio and inhibits the cell proliferation, migration, and invasion ability of MDA-MB-231. Our findings are significant for drug development and TNBC treatment.

(本文编辑: 杨 悦)