

Project Code: MRG5680080

Project Title: The role of CD147 transmembrane glycoprotein on major stress adaptive mechanisms leading to apoptotic cell death in lung cancer cell line (A549)

Investigator: Mr. Pathrapol Lithanatudom, Department of Biology, Faculty of Science, Chiang Mai University

E-mail Address: pathrapol_li@hotmail.com

Project Period: 3 years

Abstract

CD147, also known as basigin or EMMPRIN, is an immunoglobulin transmembrane glycoprotein which has been reported as a promising target for certain diseases including cancer. Until recently, the monoclonal antibody (mAb) directly against several epitopes of CD147 has been developed and tested in a number of human cancer cell lines in hope for immunotherapy. Here we exploited the anti-human CD147 mouse mAb produced by Kasinrerk, et al namely M6-1D4, M6-2F9 and M6-1F3 as IgM and M6-1E9 as IgG to screen the potential use of these antibodies against certain cancer cell lines. Results showed that after stimulation of several cancer cell lines by anti-CD147 mAb, M6-1D4 induced SupT1 homotypic cell aggregation and cell death (72h post stimulation) while only IgM not IgG stimulation strongly induced apoptotic cell death in HepG2 cell lines. These results suggested the monoclonal antibodies functioned as cancer cell type specific. In particular, M6-1D4 showed a more profound effect on HepG2 cell line as compared to other mAb. Furthermore, we also addressed the mechanistic role of M6-1D4 in cell death induction and found that M6-1D4 induced apoptotic cell death through the endoplasmic reticulum (ER) stress, the accumulation of autophagosome (the sign of autophagy) and the cleavage of caspase 9. Therefore, our study provides for the first time that M6-1D4 might be served as a promising therapeutic agent for hepatocellular carcinoma. However, *in vivo* study is needed to ensure the clinical use of this agent in the patients.

บทคัดย่อ

CD147 หรือ Basigin หรือ EMMPRIN คือไกลโคโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ และมีความสัมพันธ์กับโรคหลایชนิด โดยเฉพาะโรคมะเร็ง ปัจจุบันนี้ได้มีการพัฒนาและศึกษา โมโนโคลนอลแอนติบอดี้ (monoclonal antibody (mAb)) ที่จับอย่างจำเพาะกับตำแหน่ง หรือ epitope ต่างๆ ของโปรตีน CD147 บนผิวเซลล์มะเร็งเพื่อการรักษา ในงานวิจัยนี้ได้นำโมโนโคลนอลแอนติบอดี้ต่อโปรตีนชนิด CD147 ที่ผลิตโดย ศ.ดร.วชิระ กสิณฤกษ์ ได้แก่ โมโนโคลนอลแอนติบอดี้โคลน M6-1D4 M6-2F9 และ M6-1F3 (แอนติบอดี้ชนิด IgM) และ M6-1E9 (แอนติบอดี้ชนิด IgG) ที่มีความสามารถในการจับกับ โปรตีน CD147 บนผิวเซลล์มะเร็ง เพาเวลเลี่ยงหลายๆ ชนิด โดยพบว่า โมโนโคลนอลแอนติบอดี้ต่อโปรตีนชนิด CD147 โคลน M6-1D4 ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของเซลล์และสามารถกระตุ้นการตายของเซลล์มะเร็งเลือดขาว ชนิด SupT1 หลังจากเติมแอนติบอดี้ 72 ชั่วโมง ในขณะที่กลุ่มของโมโนแอนติบอดี้ชนิด IgM (ทั้ง 3 โคลน) สามารถกระตุ้นการตายของเซลล์มะเร็งตับชนิด HepG2 เป็นอย่างมาก ซึ่งผลการทดลองทำให้ทราบว่าโมโนโคลนอลแอนติบอดี้ที่นำในศึกษาในครั้งนี้เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี้ที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งบางชนิดเท่านั้น และที่นำสนับสนุนอย่างยิ่งคือ โมโนโคลนอลแอนติบอดี้ ต่อโปรตีนชนิด CD147 โคลน M6-1D4 นั้นเป็นโคลนที่มีผลต่อการตายของเซลล์มะเร็งตับชนิด HepG2 มากที่สุด ซึ่งการทดลองพบว่า M6-1D4 จะกระตุ้นการตายของเซลล์มะเร็งโดยผ่านกระบวนการการตอบสนองต่อภาวะเครียดผ่าน endoplasmic reticulum (ER) การกระตุ้นการเกิด ออโตฟาโกซิม (Autophagosome) ซึ่งเป็นสัญญาณของกระบวนการการกินตัวเองของเซลล์ (Autophagy) และการย่อยของโปรตีนชนิด caspase 9 ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงเป็นงานวิจัยแรกที่แสดงให้เห็นว่าโมโนโคลนอลแอนติบอดี้ต่อโปรตีนชนิด CD147 โคลน M6-1D4 นั้นนำจะเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี้ที่สำคัญที่สามารถนำมาใช้เพื่อการรักษาโรคมะเร็งตับได้ ทั้งนี้ จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปเพื่อยืนยันก่อนนำไปใช้สำหรับการรักษาจริง