

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: PDF/17/2542
ชื่อโครงการ: บทบาทของ MAP kinase ในการ invasion และ metastasis ของเซลล์
ชื่อนักวิจัย: นางสาว ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย
Email address: sctsc@mahidol.ac.th
ระยะเวลาโครงการ 1 กรกฎาคม 2542 ถึง 31 ธันวาคม 2544

Mitogen-activating protein kinase (MAP kinase, MAPK) เป็น ตัวกลางในการรับ สัญญาณจากภายนอก ที่มีบทบาทสำคัญในทางชีววิทยาหลากหลายอย่าง เช่น ควบคุมการแบ่งตัว, การ differentiate และการเคลื่อนที่ของเซลล์ (ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่สำคัญใน metastasis) ในรายงาน นี้เราได้ศึกษาบทบาทของ MAP kinase ในการ invasion และ metastasis ของเซลล์

ในโครงการนี้เราศึกษาบทบาทของ MAP kinase ในการ invasion และ metastasis โดยใช้ เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากหนูในตระกูล Dunning 3 ชนิด ที่พัฒนามาจากต้นกำเนิดเดียวกัน ได้แก่ AT-01, AT-02 และ MLL โดยที่เซลล์ 3 ชนิดนี้ มีความสามารถในการแพร่กระจายแตกต่างกัน เราได้แสดงว่าปริมาณ MAP kinase ที่ active มีความสัมพันธ์กับ ความสามารถในการแพร่ กระจายของเซลล์มะเร็ง 3 ชนิดนี้ และการยับยั้งการกระตุ้น MAP kinase โดย MEK1 inhibitor (PD98059) มีผลลดความสามารถในการบุกรุก (invasiveness) ของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากทั้ง สามชนิด ด้วยค่า IC_{50} ที่แตกต่างกัน โดยค่า IC_{50} มีความสัมพันธ์กับปริมาณ active MAP kinase ในเซลล์นั้นๆ นอกจากนี้ MEK1 inhibitor นี้ ยังมีผลยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์ ในขณะที่แทบไม่ มีผลต่อการแบ่งเซลล์ หรือ ปริมาณการหลั่ง MMP2 (gelatinase) อย่างไรก็ตาม IC_{50} ในการยับยั้ง การเคลื่อนที่ มากกว่า IC_{50} ในการยับยั้งการบุกรุก เมื่อเทียบในเซลล์ชนิดเดียวกัน โดยสรุป ผล การทดลองนี้ ชี้ว่า MAP kinase มีบทบาทสำคัญในการบุกรุก matrigel ของเซลล์ และ อาจเป็น สาเหตุหนึ่งที่ทำให้เซลล์มีพัฒนาการจนมีความสามารถในการแพร่กระจายสูง การยับยั้งการบุกรุกของเซลล์ ด้วย PD98059 นั้นน่าจะเป็นผลเนื่องมาจากการยับยั้ง การเคลื่อนที่ของเซลล์ อย่างไร ก็ตามค่า IC_{50} ชี้ว่า การควบคุมการเคลื่อนที่ไม่ใช่กลไกหลักในการส่งผลการบุกรุก ยังต้องมีกลไกอื่นอีกซึ่งจะต้องทำการศึกษาต่อไป

คำหลัก: MAP kinase, invasion, metastasis, Prostate cancer

ABSTRACT

Project Code: PDF/17/2542
Project Title: Role of MAPK in Cell Invasion and Metastasis
Investigator: Tuangporn Suthiphongchai, Ph.D.
Email address: sctsc@mahidol.ac.th
Project period: 1 July 1999 - 31 December 2001

Mitogen-activating protein kinase, MAPK, a mediator of various extracellular Mitogens, plays an important role in cell proliferation, cell differentiation or cell motility (one of the requirement for metastasis). In this project we study role of MAP kinase in cell invasion and metastasis.

In this project, we investigated the role of MAP kinase in cell invasion and metastasis using three Dunning rat prostatic adenocarcinoma cell lines, AT-01, AT-02 and MLL, all of which derived from the same parental origin. We demonstrated that the steady-state levels of activated MAP kinase correlated with invasiveness and metastatic potential of these three Dunning cell lines. Inhibition of MEK1, an upstream regulator of MAP kinase, with PD98059 resulted in a dose dependent reduction in the *in vitro* invasiveness of these three cancer cell lines, of which IC₅₀ values related to their steady-state levels of activated MAP kinase. This specific MEK1 inhibitor also suppressed the cell motility whereas MMP2 secretion and proliferation were not significantly affected. However, the IC₅₀ values for motility were higher than those for invasiveness when compared within the same cell lines. In conclusion, these results suggested that MAP kinase is necessary for cell invasiveness and may responsible for the differences in metastatic ability of these cell lines. The reduction of invasiveness upon treatment with MEK1 inhibitor may partly be due to the impairment of cell motility, however, the differences in IC₅₀ for invasiveness and motility suggested that some other invasive factors (that is not MMP2) must also be interfered by this inhibitor.

Key words: MAP kinase, invasion, metastasis, Prostate cancer