

รหัสโครงการ: RSA/08/2540

ชื่อโครงการ: การตรวจสอบ myosin ในเซลล์มะเร็งเต้านมชนิดแพร่กระจาย

ชื่อนักวิจัย: ดร. ฤทัยวรรณ โต๊ะทอง

E-mail address: scrth@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: พ.ศ. 2540-43

การแพร่กระจายของมะเร็ง (cancer metastasis) เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็ง การยับยั้งการแพร่กระจายของมะเร็งจึงอาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งได้

มะเร็งที่มีความสามารถในการแพร่กระจายสูงมีคุณสมบัติแตกต่างไปจากมะเร็งชนิดที่ไม่แพร่กระจาย หรือ ชนิดที่มีความสามารถในการแพร่กระจายต่ำหลายประการ คุณสมบัติบางประการที่เปลี่ยนไป อาทิเช่น การเพิ่มความสามารถในการเคลื่อนที่ (motility), การหลั่งโปรตีนเอส, การชักนำให้เกิดการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) และ การเปลี่ยนรูปร่างของเซลล์ ซึ่งเชื่อว่า myosin activity ภายในเซลล์อาจถูกกระตุ้น และ อาจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เซลล์มะเร็งสามารถแพร่กระจายออกไปได้

Myosin activity ถูกกระตุ้นได้ด้วยขบวนการ phosphorylation ที่บน subunit ย่อยที่ชื่อว่า MRLC (myosin regulatory light chain) ดังนั้น ในโครงการนี้ เราได้ทำการศึกษามีการกระตุ้น MRLC phosphorylation ในเซลล์มะเร็งที่มีความสามารถในการแพร่กระจายหรือไม่ และการกระตุ้น MRLC phosphorylation นี้มีความสำคัญต่อความสามารถในการบุกรุกของเซลล์มะเร็งชนิดแพร่กระจายอย่างไร โดยเราได้ยับยั้งขบวนการ MRLC phosphorylation ด้วย chemical inhibitor แล้วตรวจสอบผลกระทบต่อการบุกรุกผ่าน matrigel ของเซลล์มะเร็งชนิดแพร่กระจาย *in vitro*

จากการศึกษาเซลล์มะเร็ง rat prostatic adenocarcinoma ชนิดแพร่กระจาย 2 ชนิด โดยใช้ chemical inhibitor 2 ชนิด เราพบว่า การยับยั้ง MRLC phosphorylation มีผลทำให้การบุกรุกของเซลล์มะเร็งลดลง โดยที่มิได้มีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อ การดำรงชีวิตของเซลล์ (cell survival), การหลั่ง gelatinase และ การเกาะติดกับพื้นผิวของ matrigel (adhesion) แต่ความสามารถในการบุกรุกที่ลดลงนี้ เป็นเพราะเซลล์มะเร็งมีความสามารถในการเคลื่อนที่ (motility) ลดลง ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับความรู้เกี่ยวกับบทบาทของ myosin ในเซลล์ปกติ ซึ่งเป็นที่ทราบดี

Keywords: cancer, metastasis, invasion, myosin, phosphorylation

Project Code: RSA/08/2540

Project Title: Myosin in metastatic breast carcinomas: Its possible roles in metastasis and its use as anticancer drug target

Investigator: Dr. Rutaiwan Tohtong

E-mail address: scrth@mahidol.ac.th

Project Period: 1997-2000

Cancer metastasis is the major cause of death among cancer patients. Inhibition of this process should serve as an effective strategy to reduce death rate in cancer patients.

Highly metastatic cancer cells are different from poorly-metastatic and non-metastatic ones in a number of ways. Some of these include increased motility, protease secretion, angiogenesis and cell shape change, all of which imply increased myosin activity, rendering cancer cells to acquire the metastatic phenotype.

Myosin activity is stimulated by phosphorylation of the regulatory subunit, namely the MRLC (myosin regulatory light chain). In this project, we attempted to understand if MRLC phosphorylation is activated in metastatic cancer cells, and how this activation attributes to cancer invasiveness by assessing the effect of inhibiting MRLC phosphorylation on cancer cell invasion *in vitro* using chemical inhibitors.

Data from 2 prostatic adenocarcinoma cell lines with different metastatic potentials and 2 MLCK inhibitors showed a consensus result that reduction of MRLC phosphorylation parallels a decrease in cancer cell invasion without significant effects on cell survival, gelatinase secretion and adhesion to matrigel surface; but with marked reduction in cellular motility. These data are, nevertheless, not unexpected given the well-defined role of MRLC phosphorylation in normal cells.

Keywords: cancer, metastasis, invasion, myosin, phosphorylation