

รหัสโครงการ: **RSA43-8-0013**

ชื่อโครงการ: ความเกี่ยวข้องของ PI3 kinase and MAP kinase pathway ในการเคลื่อนที่
การบุกรุก และการแพร่กระจาย ของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากหนู

ชื่อนักวิจัย : นางสาว ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : sctsc@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 3 ปี (2546-2549)

บทคัดย่อ

การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งถือเป็นสาเหตุสำคัญในการเสียชีวิตของผู้ป่วย ความรู้ทางวิทยาศาสตร์พื้นฐาน เกี่ยวกับการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง จะทำให้เข้าใจถึงกระบวนการดำเนินไปของมะเร็งมากขึ้น ซึ่งจะนำไปสู่การพัฒนาในการวินิจฉัย และรักษาโรคมะเร็ง

Ras/MAP kinase และ PI3 kinase Signaling pathways มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการแบ่งตัว การเคลื่อนที่และการบุกรุกของเซลล์ (ซึ่งเป็นคุณสมบัติพื้นฐานของเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจาย) จากผลการทดลองที่ผ่านมาเราได้แสดงว่า MAP kinase มีบทบาทสำคัญในการ การเคลื่อนที่และการบุกรุกของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก ดังนั้นในโครงการนี้ เราจึงต้องการศึกษาถึงกลไกของการควบคุมการเคลื่อนที่ของ MAP kinase โดย ศึกษาผลของ MEK1 inhibitor, PD98059 ต่อโปรตีนต่างๆที่ควบคุมการเคลื่อนที่ นอกจากนี้ เรายังจะศึกษาถึงความเกี่ยวข้องของ PI3 kinase ต่อการบุกรุกของเซลล์

การยับยั้งการ PI3 kinase ด้วย LY294002 มีผลลดการบุกรุกของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากหนูชนิดแพร่กระจาย (MLL) ซึ่งสอดคล้องกับการลดการกระตุ้น Akt สารยับยั้งนี้ยังสามารถลดการเคลื่อนที่และการสร้าง uPA โดยไม่มีผลต่อการมีชีวิตและปริมาณ MMP-2 ที่หลั่งออกมา ผลการทดลองนี้ชี้แนะว่า PI3 kinase มีความสำคัญต่อการบุกรุกของเซลล์ MLL และ LY294002 ไปยับยั้งการบุกรุกของเซลล์โดยไปยับยั้งการเคลื่อนที่และการสร้าง uPA แต่ไม่มีผลต่อ MMP-2

การยับยั้งการ MAP kinase ด้วย PD98059 มีผลลดการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีน paxillin โดยไม่มีผลต่อการเติมหมู่ฟอสเฟตของโปรตีน myosin regulatory light chain และ focal adhesion kinase เลย ผลการทดลองนี้แนะว่าการยับยั้งการเคลื่อนที่ของ PD98059 อาจเป็นผลมาจากการกีดการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีน paxillin

ทั้ง MAP kinase and PI3 kinase มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการบุกรุกของเซลล์มะเร็งที่มีการแพร่กระจายสูง ดังนั้นโปรตีนทั้งสองนี้จึงน่าจะเป็นจุดเป้าหมายของยาที่ใช้ยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้

Project Code : RSA43-8-0013

Project Title : Involvement of PI3 kinase and MAP kinase pathways in motility, invasion and metastasis of rat prostatic adenocarcinoma cell line

Investigator : Dr. Tuangporn Suthiphongchai Department of Biochemistry, Faculty of Science, Mahidol University

E-mail Address : sctsc@mahidol.ac.th

Project Period : 3 years (2003-2006)

Abstract

Metastasis is the major course of death in cancer patients. Thus, it has become one of the primary concerns in cancer therapy.

Ras/MEK/ERK and PI3 kinase are the two most important mediators implicated in diverse biological activities including cell survival, invasion and migration, the characteristic of cancer metastasis. We have previously shown that MAP kinase plays an important role in invasion and motility of Dunning rat prostatic adenocarcinoma cells. In this project we study the mechanism by which MAP kinase controls cell motility by investigating the effect of PD98059, MEK1 inhibitor, on various proteins regulating migration in high metastatic Dunning cell line, MLL. Besides we also examined the role of PI3 kinase, another important signaling pathway, in the invasiveness of this cell.

Inhibition of PI3 kinase with LY294002 resulted in a dose-dependent reduction in the *in vitro* invasiveness which correlated with the decrease in the level of phosphorylated or activated Akt, its major downstream effector. This specific PI3 kinase inhibitor also suppressed cell motility, and urokinase plasminogen activator (uPA) without any significant effects on cell survival, and matrix metalloproteinase (MMP)-2 secretion. These results suggested that PI3 kinase is necessary for MLL cell invasiveness and the suppression of cell invasiveness upon LY294002 treatment may be due to the impairment of cell motility and uPA secretion but not MMP-2 secretion.

Inhibition of MAP kinase pathway by PD98059 reduced paxillin phosphorylation without significant effect on myosin regulatory light chain and FAK phosphorylation. This implied that the inhibitory effect of PD98059 on MLL cells motility may be due to suppression of paxillin phosphorylation.

Both MAP kinase and PI3 kinase play an important role in regulation of cell invasiveness of high metastatic prostate cancer cell line, thus becoming the potential targets for inhibition of cancer metastasis.