

Abstract

Project Code: TRG5180002

Project Title: The involvement of $\beta 1$ Integrin on MMP-2 activation mechanism in response to Type I Collagen stimulation in Breast cancer cells.

Investigator: Dr. Kulrut Borrirukwanit
Nursing Department, Phetchabun Hospital

E-mail Address: Kulrut_Bor@hotmail.com

Project Period: 2008-2011

Integrins are a family of transmembrane adhesion receptors that mediate cell-matrix and cell-cell interactions, affecting tumour proliferation, migration and metastasis. MMP-2 is endopeptidases enzyme that also closely correlated with tumor metastasis. Type I collagen is the most abundant ECM protein in the body, which capable to activate MMP-2 through $\beta 1$ integrin, a partner of the collagen-binding integrin receptors. However, the involvement of $\beta 1$ integrin in collagen-stimulated MMP-2 activation is still unclear. Therefore, the aim of this study was to elucidate the involvement of $\beta 1$ integrins in the Col I-induced MMP-2 activation mechanism. The siRNA technology was used and six different $\beta 1$ integrin siRNAs were designed. Three candidate of these siRNAs included $\beta 1/4$, $\beta 1/5$ and $\beta 1/6$ were efficient knockdown $\beta 1$ integrin both at mRNA and protein levels. However, the best effective was $\beta 1/6$ siRNA which completely knocked down $\beta 1$ integrin and most affect on biological function. This specific of $\beta 1$ integrin siRNA showed a particular target site for the $\beta 1$ integrin gene which exist good efficient knockdown of $\beta 1$ integrin at appropriate time. At completely depleting of $\beta 1$ integrin, reduction of Col I-induced MMP-2 activation was observed which depends on dose response threshold effect. Abrogation of this $\beta 1$ integrin siRNA reduced MMP-2 activation via up-regulation of MT1-MMP which specific to type I collagen response. Collectively this reveal provides insight into certain mechanism involved in the reciprocal regulation of $\beta 1$ integrin and MMPs of tumor cells.

Keywords: Integrin/ Matrix Metalloproteinase/ MMP-2 activation
/ Type I Collagen/ Breast Cancer/ Invasion and Metastasis

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5180002

ชื่อโครงการ: บทบาทของโปรตีนเบต้า-1 อินทีกริน ต่อ กลไกการกระตุ้นเอนไซม์เอ็ม-เอ็ม-พี-2
ในการตอบสนองต่อการกระตุ้นของคอลลาเจน-1 ในเซลล์มะเร็งเต้านม

ชื่อนักวิจัย: ดร. กุลรัตน์ บริรักษ์วานิชย์

กลุ่มการพยาบาล โรงพยาบาลเพชรบูรณ์

E-mail Address: Kulrut_Bor@hotmail.com

ระยะเวลาโครงการ: ปี 2551-2554

อินทีกรินเป็นโปรตีนที่ผนังเยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่ในการเป็นตัวรับและยึดเกาะระหว่างเซลล์และเซลล์กับเมทริก โปรตีนอินทีกรินมีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโต การเดินทาง และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง และเอ็ม-เอ็ม-พี-สองเป็นเอนไซม์ในกลุ่มเอนโดเปพติเดส ที่มีบทบาทสัมพันธ์กับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเช่นกัน โดยพบว่าคอลลาเจน-หนึ่งซึ่งเป็นโปรตีนที่พบมากในเมทริกของร่างกายนั้นสามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์เอ็ม-เอ็ม-พี-สอง ผ่านโปรตีนอินทีกรินเบต้า-หนึ่ง ซึ่งเป็นตัวรับของคอลลาเจน-หนึ่งบนผนังเซลล์ได้ แต่บทบาทของโปรตีนอินทีกรินเบต้า-หนึ่งต่อการกระตุ้นเอนไซม์เอ็ม-เอ็ม-พี-สองเมื่อถูกกระตุ้นด้วยคอลลาเจน-หนึ่งนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด การวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาบทบาทของโปรตีนอินทีกรินเบต้า-หนึ่ง ต่อการกระตุ้นของเอนไซม์เอ็ม-เอ็ม-พี-สองที่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยคอลลาเจน-หนึ่ง โดยใช้วิธี เอสไอ-อาร์เอ็นเอ เพื่อให้มีการยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนอินทีกรินเบต้า-หนึ่ง ซึ่งได้ออกแบบเอสไอ-อาร์เอ็นเอจำนวน 6 ชนิด และพบว่า 3 ชนิด ได้แก่ เบต้า-หนึ่ง/สี่ เบต้า-หนึ่ง/ห้า และ เบต้า-หนึ่ง/หก มีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งการแสดงออกของอินทีกรินเบต้า-หนึ่งทั้งในระดับอาร์เอ็นเอและโปรตีน แต่ชนิดที่มีประสิทธิภาพสูงมากที่สุด คือ เบต้า-หนึ่ง/หก เอสไอ-อาร์เอ็นเอ เนื่องจากสามารถยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนอินทีกรินเบต้า-หนึ่งได้สมบูรณ์และมีผลต่อหน้าที่ของโปรตีนอินทีกรินเบต้า-หนึ่งมากที่สุด ซึ่งเบต้า-หนึ่ง/หก เอสไอ-อาร์เอ็นเอมีความจำเพาะต่อตำแหน่งของการยับยั้งการแสดงออกของอินทีกรินเบต้า-หนึ่งโดยตรง ที่พบว่าสามารถลดการกระตุ้นของเอนไซม์เอ็ม-เอ็ม-พี-สองได้ โดยผลนี้ขึ้นกับระดับของการตอบสนอง ที่มีต่อการยับยั้งการแสดงออกของอินทีกรินเบต้า-หนึ่งโดยเอสไอ-อาร์เอ็นเอ ผลของการยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนอินทีกรินเบต้า-หนึ่งด้วยเอสไอ-อาร์เอ็นเอนั้นเนื่องจากมีผลต่อกลไกการควบคุมการทำงานของเอนไซม์เอ็ม-เอ็ม-พี-สอง และส่งผลต่อการลดการกระตุ้นเอนไซม์เอ็ม-เอ็ม-พี-สอง จากผลการศึกษาครั้งนี้ทำให้เข้าใจในกลไกของการควบคุมและตอบสนองร่วมกันของโปรตีนอินทีกรินเบต้า-หนึ่ง และเอนไซม์เมทริกเมทัลโลโปรติเนสของเซลล์มะเร็ง

คำหลัก : อินทีกริน, เมทริก เมทัลโลโปรติเนส, การกระตุ้น เอ็ม-เอ็ม-พี-2, คอลลาเจน-1, มะเร็งเต้านม, การลุกลามและการแพร่กระจาย