

Abstract

Project Code: TRG5780200

Project Title: Roles of Non-Canonical Notch Signaling in Regulating Cell Survival and Apoptosis in Breast Cancer Cells Through a Wnt- β -Catenin-Dependent Pathway

Investigator: Dr. Thaned Kangsamaksin

E-mail Address: thaned.kan@mahidol.ac.th

Project Period: June 2, 2014 – June 1, 2016

Abstract:

Notch signaling plays a diverse role in cell proliferation and apoptosis. Aberrant Notch signaling has been associated with cancer development and progression. Notch activation requires proteolytic cleavages that allow nuclear translocation of the Notch intracellular domain (NICD) to activate expression of target genes. However, Notch can also function in a transcription-independent, non-canonical pathway. The aim of this study was to investigate the role of non-canonical Notch signaling in cholangiocarcinoma cells, HuCCA-1 and RMCCA-1. We created cancer cell lines expressing NOTCH1 intracellular domain (N1ICD) that lacks either the transactivation domain (TAD) or the RBPJ-associated module (RAM). These N1ICD variants failed to function as transcriptional activators and therefore direct the signal towards the non-canonical mode. The results showed that, similar to N1ICD, overexpression of N1ICD Δ RAM or N1ICD Δ TAD significantly increased cell proliferation while reduced gemcitabine-induced cell apoptosis in HuCCA-1 and RMCCA-1. Our study showed that Notch signaling may regulate cholangiocarcinoma cell proliferation and apoptosis in a non-canonical pathway.

Keywords: Notch, non-canonical Notch, cholangiocarcinoma

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5780200

ชื่อโครงการ: บทบาทของ non-canonical Notch signaling ในการควบคุมการรอดชีวิตและ apoptosis ในเซลล์มะเร็งเต้านมด้วยกระบวนการที่อาศัยโปรตีน Wnt- β -Catenin

ชื่อนักวิจัย: ดร. ธเนศ กังสัณครศิลป์

E-mail Address: thaned.kan@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 มิถุนายน 2557 – 1 มิถุนายน 2559

บทคัดย่อ:

การส่งสัญญาณ Notch มีบทบาทที่สำคัญและหลากหลายต่อการทำงานของเซลล์ ระบบสัญญาณของโปรตีน Notch ที่ผิดปกติมีความเกี่ยวข้องกับการเติบโตและการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง การกระตุ้นสัญญาณ Notch เกิดจากการตัดโปรตีน Notch โดยเอนไซม์ อันก่อให้เกิดการเคลื่อนย้ายโดเมนภายในเซลล์ของตัวรับสัญญาณ Notch ไปยังนิวเคลียสและเกิดการกระตุ้นกลุ่มยีนเป้าหมาย ระบบสัญญาณ Notch ยังสามารถทำหน้าที่ภายในเซลล์ด้วยกระบวนการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการแสดงออกของกลุ่มยีนเป้าหมายเหล่านั้น ซึ่งเรียกว่าระบบสัญญาณ non-canonical Notch จุดประสงค์ของงานวิจัยนี้ได้แก่การศึกษาบทบาทและหน้าที่ของสัญญาณ non-canonical Notch ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี HuCCA-1 และ RMCCA-1 โดยอาศัยยีนของโดเมนภายในเซลล์ของ NOTCH1 ของคน (N1ICD) ที่ขาดโดเมนที่มีความสำคัญต่อการปฏิสัมพันธ์กับดีเอ็นเอ หรือการกระตุ้นการแสดงออกของกลุ่มยีนเป้าหมายของ NOTCH1 นั่นคือ transactivation domain (TAD) หรือ RBPJ-associated module (RAM) ยีนของโดเมนเหล่านี้ไม่สามารถทำหน้าที่กระตุ้นกระบวนการถอดรหัสได้ จึงเป็นการกระตุ้นสัญญาณ non-canonical Notch ผลการทดลองพบว่าการแสดงออกของโดเมน N1ICD Δ RAM หรือ N1ICD Δ TAD ทำให้การเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีทั้ง 2 ชนิดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และลดอัตราการตายของเซลล์จากยาเคมีบำบัด gemcitabine งานวิจัยชิ้นนี้ได้พิสูจน์เป็นครั้งแรกว่าสัญญาณ Notch ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีมีบทบาทในการควบคุมกระบวนการเพิ่มจำนวนของเซลล์และการตายจากยาเคมีบำบัดผ่านทางระบบสัญญาณ non-canonical Notch

คำหลัก: สัญญาณ Notch, non-canonical Notch, cholangiocarcinoma