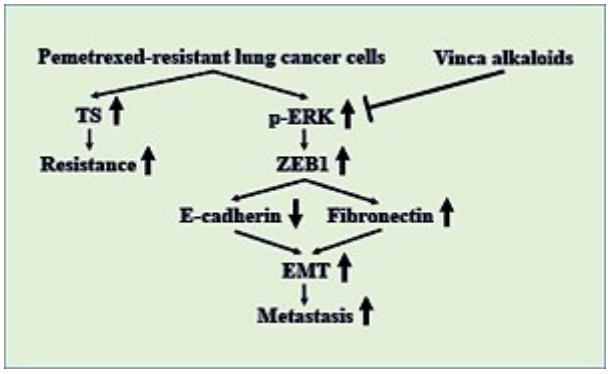
Subject

# 投稿領域前10%論文分享

醫學研究所 / 許國堂副教授




論文題目：The ERK-ZEB1 pathway mediates epithelial–mesenchymal transition in pemetrexed resistant lung cancer cells with suppression by vinca alkaloids

長春花生物鹼可以抑制在愛寧達的抗藥肺癌細胞中經由ERK-ZEB1的訊息路徑來調控上皮-間質轉化所造成的轉移

作者群：丘翎燕、辛翌綸、楊宗穎、宋文瑋、齊婕妤、蔡菁華、柯俊良、許國堂

摘要：在癌組織中高表達的胸苷酸合成酶(TS)被認為會對愛寧達的化療藥在治療晚期的非小細胞肺癌中的非鱗狀上皮癌產生抗藥性。為了深入研究愛寧達產生的抗藥性機制和可能因此會對肺癌治療的預後有重要的影響，我們使用兩株抗愛寧達藥物細胞株 A549/A400 (TP53野生型)和CL1/A200 (TP53-突變型)來做為此次研究的材料。

我們首先證明了在這兩株抗愛寧達藥物細胞株中的胸苷酸合成酶(TS)都呈現高表達，如果使用干擾胸苷酸合成酶的shRNA來抑制胸苷酸合成酶的表達會讓抗愛寧達藥物細胞株重新對愛寧達產生敏感性。我們也在細胞和動物的模式下證明得到愛寧達的抗藥性會增強上皮-間質轉化所造成的轉移能力(EMT)，這個轉移能力是透過ZEB1這個E-cadherin基因轉錄抑制因子來抑制上皮鈣粘蛋白(E-cadherin)和增加纖維結合蛋白(fibronectin)的表達。

當ERK1/2蛋白激酶的磷酸化被其抑制劑(U0126)或是小干擾RNA所降低，這兩株抗愛寧達藥物細胞的遷移和侵襲的能力就顯著的減少。

我們以前曾經證明愛寧達會利用ERK的訊息路徑來引起肺癌細胞的凋亡，因此我們認為當經由ERK的訊息路徑無法引起肺癌細胞的凋亡而變成抗愛寧達藥物的肺癌細胞後，這個ERK的訊息路徑反而會增加肺癌細胞的轉移能力。同時，我們進一步使用另一類的化療藥敏畢瘤(vinblastine)以及敏克瘤(vincristine)來有效抑制愛寧達的抗藥性。我們的研究結果可以建議在面臨愛寧達的抗藥性時，使用長春花生物鹼類的化療藥物可能是有效緩解愛寧達抗藥性的方法，並且這方法不會因為TP53是否為野生型或突變型而有所影響。更重要的意義是長春花生物鹼類的化療藥物可以降低ERK蛋白激酶被磷酸化，所以會控制抗愛寧達藥物細胞的遷移和侵襲的能力。這一發現提供了新的認識來克服愛寧達抗藥性引起的癌轉移。

發表在: Oncogene June 6, 2016; doi:10.1038/onc.2016.195 (IF=7.932 ONCOLOGY排名=15/213=7.04%)http://www.nature.com/onc/journal/vaop/ncurrent/full/onc2016195a.html

圖示： 抗愛寧達藥物細胞株中的胸苷酸合成酶(TS)都呈現高表達，且會增強上皮-間質轉化所造成的轉移能力(EMT)，使用另一類的長春花生物鹼化療藥可以來克服愛寧達抗藥性引起的癌轉移。