

FOXC1 調控 miR-31-5P 靶向 LATS2 加強結腸直腸癌對 Oxaliplatin 之抗藥性 FOXC1 Regulation of miR-31-5p Confers Oxaliplatin Resistance by Targeting LATS2 in Colorectal Cancer

Hsi-Hsien Hsu, Wei-Wen Kuo, Hui-Nung Shih, Sue-Fei Cheng, Ching-Kuo Yang, Ming-Cheng Chen, Chuan-Chou Tu, Vijaya Padma Viswanadha, Po-Hsiang Liao* and Chih-Yang Huang*(黃志揚，心血管暨粒腺體相關疾病研究中心)

中文摘要

研究問題：

衛生福利部統計處統計近年國人十大死因的第一名為惡性腫瘤，其中結腸直腸癌（CRC）是一種最常見的惡性腫瘤，是全世界癌症死因的第三名。益樂鉑 Oxaliplatin（OXA）是現今第一線用來治療第三期和第四期轉移性 CRC 藥物。益樂鉑之抗藥性在臨床上導致結腸直腸癌死亡率及復發情形越趨嚴重，且是醫療上最迫切需要被解決的主要問題。

研究方法及結論：

我們建立並利用益樂鉑之抗藥性 CRC 細胞株（OR-LoVo cells）來研究其增生及存活情形。並利用 miRNA 微陣列資料庫比較原始 CRC 細胞株（parental LoVo cells）與益樂鉑之抗藥性 CRC 細胞株之間 miRNA 表現差異。並以目標 miR-31-5P 之 mimic 及 inhibitor 調查 CRC 細胞株對於益樂鉑之抗藥性關係。接著我們利用 miRNA 資料庫找出並預測下游潛力標的基因 LATS2，並以分子生物技術(PCR、WB 等)驗證 miR-31-5P 能結合抑癌基因 LATS2 抑制其表現。我們更利用 luciferase reporter assay 等找出 FOXC1 轉錄因子能直接調控 miR-31-5P 的表現。在動物異種移植腫瘤模式上也發現 miR-31-5P 與益樂鉑之抗藥性 CRC 腫瘤的生長、死亡有關。

未來影響及應用：

我們發現 FOXC1 能調節 miR-31-5P 進而與 LATS2 結合抑制其表現及功能，導致 CRC 細胞株惡化且加強其對益樂鉑之抗藥性。針對 FOXC1/miR31-5p/LATS2 抗藥性機轉中不同標的開發天然化合物、藥物等治療方式，可能對於未來臨床上用來治療結腸直腸癌提供了一個嶄新的治療策略。