

The EPHB6 Receptor Tyrosine Kinase Is a Metastasis Suppressor That Is Frequently Silenced by Promoter DNA Hypermethylation in Non-Small Cell Lung Cancer

Journal: Clinical Cancer Research. 2010; 16: 2275-2283

Speaker: 博一 蘇俊文 0003019

範例

授課教授: 柯俊良、林隆堯、蔡崇弘、林俊哲

指導教授: 楊順發 教授

Date: 2011.11.01

Abstract:

肺癌是造成男性和女性癌症相關死亡的最主要原因，可分為非小細胞肺癌及小細胞肺癌，而以非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer) 最為常見。轉移是導致非小細胞肺癌病人死亡的主因，過去研究指出receptor tyrosine kinases (RTK) 在非小細胞肺癌轉移的過程中扮演一個重要的角色 [1]。EPHB6 屬於 receptor tyrosine kinases 的一員，研究指出 EPHB6 表現量在許多癌症都有減少的趨勢並與不良的預後有關[2]，但有關 EPHB6 在非小細胞肺癌轉移上的相關研究並不多，因此引起作者的興趣想探討 EPHB6 在調控非小細胞肺癌轉移中所參與的機制。因此，本篇作者利用非小細胞肺癌的檢體、細胞株 A549 及動物模式來進行研究。首先作者利用 real-time PCR 來分析 EPHB6 在非小細胞肺癌中的表現，發現 EPHB6 的 mRNA 在非小細胞肺癌中的表現量比正常組織低，進一步利用 bisulfite sequencing 針對 EPHB6 基因上的 promoter 及 intron 1 來分析甲基化的程度，發現在癌症組織中 promoter 及 intron 1 甲基化程度相對於正常組織都有增加的趨勢，並且與mRNA 的表現量減少有關。接著作者利用非小細胞肺癌細胞株 A549 處理去甲基化藥物 5-aza-2'-deoxycytidine 發現 EPHB6 的 mRNA 和蛋白表現有恢復的現象，而此現象跟 promoter 甲基化程度的減少有關。而為了研究 EPHB6 與非小細胞肺癌轉移之間的關係，作者建立一個可以大量表現 EPHB6 的 A549 細胞株 (A549-EPHB6)，去觀察 EPHB6 對細胞移動能力的影響，

結果顯示重新表現 EPHB6 的 A549 細胞株，其貼附能力有增加的趨勢，進一步利用 transwell 也發現細胞爬行能力有降低的趨勢。最後作者用動物模式來觀察 EPHB6 對癌細胞轉移能力的影響，經由尾部靜脈注射非小細胞肺癌細胞株，結果發現 A549-EPHB6 細胞株轉移到肺臟的能力相對於正常 A549 細胞株有顯著的下降。總結前面的結果，作者認為 EPHB6 可作為轉移的抑制基因，但在癌症中常被高度的甲基化而無法發揮功能，因此藉由重新活化 EPHB6 或許可應用在未來抑制非小細胞肺癌的轉移上。

References:

1. Ansari J, Palmer DH, Rea DW, Hussain SA. Role of tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2009; 9: 569-575.
2. Fox BP, Kandpal RP. Transcriptional silencing of EphB6 receptor tyrosine kinase in invasive breast carcinoma cells and detection of methylated promoter by methylation specific PCR. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 340: 268-276.