

Peran TMEPAI (Transmembrane Prostate Androgen-Induced) yang diinduksi TGF- β pada resistensi sel kanker payudara triple-negative terhadap doxorubisin = The role of TGF- β -induced TMEPAI (transmembrane prostate androgen-induced) in the resistance of triple negative breast cancer cell to doxorubicin

Bantari Wisynu Kusuma Wardhani, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20502101&lokasi=lokal>

Abstrak

Latar belakang: Terapi farmakologi kanker payudara triple negative (KPTN) terbatas pada obat sitostatika seperti doxorubisin. Namun, resistensi doxorubisin sulit dihindari. Salah satu jalur pensinyalan yang penting pada resistensi KPTN terhadap doxorubisin adalah TGF- β . TMEPAI (transmembran prostat androgen-induced protein), regulator negatif sekaligus gen target pada jalur TGF- β ; diduga merupakan salah satu kunci dalam resistensi KPTN terhadap doxorubisin.

Metode: Teknik CRISPR-Cas9 digunakan untuk menghilangkan TMEPAI pada galur sel KPTN, BT549. Sel diberi perlakuan TGF- β ; 2 ng / mL dan doxorubisin selama 24 jam. Pengukuran konsentrasi sitotoksik doxorubisin pada 50% populasi sel (CC50) dilakukan terhadap sel KPTN wildtype (WT) dan knock out (KO). Setelah itu, sel dipanen dan dihitung. Rantai Polimerase Waktu Nyata Reaction (RT-PCR) dan western blot (WB) digunakan untuk mengukur tingkat ekspresi penanda proliferasi, apoptosis, EMT, dan transporter. Selain itu, SMAD yang terfosforilasi dan aktivitas PI3K / Akt juga belajar.

Hasil: Galur sel yang tidak memiliki TMEPAI (KO) berhasil diperoleh dari sel KPTN, BT549. Sel WT terbukti lebih resistan terhadap doxorubisin dibandingkan sel KO yang ditunjukkan dengan peningkatan CC50 dan Ki-67. TMEPAI menurunkan efek apoptosis doxorubisin dengan memodulasi ekspresi bcl-2 dan kaspase-3, namun tidak kaspase-9 dan bax. Efek TMEPAI mengurangi doxorubisin dengan menekan fosforilasi SMAD. Namun TMEPAI meningkatkan penghambatan PI3K / Akt oleh doxorubisin. TMEPAI juga meningkatkan EMT dan transporter efluks yang diinduksi oleh doxorubisin.

Kesimpulan: TMEPAI terhadap pertarungan dalam resistensi sel KPTN doxorubisin melalui aktivasi jalur sinyal TGF- β ; non-canonical beserta protein dan gen targetnya.

Background: Triple negative breast cancer (KPTN) pharmacological therapy limited to cytostatic drugs such as doxorubicin. However, doxorubicin resistance hard to avoid. One of the important signaling pathways of resistance KPTN against doxorubisin is TGF- β . TMEPAI (transmembrane prostate androgen-induced protein), a negative regulator as well as a target gene in the TGF- β ; is thought to be one of the keys in the resistance of KPTN to

doxorubicin.

Method: The CRISPR-Cas9 technique was used to remove TMEMPAI on KPTN cell lines, BT549. Cells were treated with TGF- β ; 2 ng / mL and doxorubicin for 24 hours. Measurement of the cytotoxic concentration of doxorubicin at 50% cell population (CC50) was carried out against wildtype KPTN (WT) cells and knockout (KO). After that, cells are harvested and counted. Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) and western blot (WB) were used to measure levels expression markers of proliferation, apoptosis, EMT, and transporters. Apart from that, SMAD the phosphorylated and PI3K / Akt activities also learn.

Results: Cell lines that did not have TMEMPAI (KO) were obtained from the cells KPTN, BT549. WT cells have been shown to be more resistant to doxorubicin compared to cell knockout shown with increased CC50 and Ki-67.

TMEMPAI decreases the apoptotic effect of doxorubicin by modulating expression bcl-2 and caspase-3, but not caspase-9 and bax. TMEMPAI reducing effects doxorubicin by suppressing SMAD phosphorylation. However TMEMPAI is improving PI3K / Akt inhibition by doxorubicin. TMEMPAI also increases EMT and doxorubicin-induced efflux transporters.

Conclusion: TMEMPAI against the fight against KPTN cell resistance doxorubicin via activation of the non-canonical TGF- β ; signaling pathway along with proteins and its target genes.