

Peran aktivasi reseptor insulin-like growth factor 1 (IGF1R) akibat hipoksia pada proses epithelial-mesenchymal transition sel kanker paru = Role of insulin like growth factor 1 receptor activation under hypoxia in epithelial mesenchymal transition of lung cancer

Raden Fariz Nurwidya, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20468625&lokasi=lokal>

Abstrak

Latar belakang: Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) diekspresikan pada banyak tumor solid termasuk kanker paru dan peningkatan aktivasi IGF1R mencerminkan progresivitas kanker. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) merupakan salah satu mekanisme yang digunakan sel kanker untuk bermetastasis dan menyebabkan perburukan pasien. Kondisi lingkungan mikro seperti hipoksia dapat menginduksi EMT. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan peran aktivasi IGF1R pada EMT yang diinduksi hipoksia pada kanker paru dan untuk menguji apakah inhibisi IGF1R dapat mencegah EMT pada sel kanker paru yang hipoksik.

Metode: Sel kanker paru, yaitu A549, dipajankan pada lingkungan hipoksia untuk menilai ekspresi genotipe dan fenotipe EMT. Analisis ekspresi gen dilakukan dengan quantitative real-time PCR (qPCR) dan fenotipe sel dipelajari dengan penilaian morfologi, scratch wound assay dan imunofloresen.

Hasil: Sel-sel yang hipoksik menunjukkan perubahan morfologi menjadi berbentuk spindle, peningkatan motilitas sel, penurunan ekspresi E-cadherin dan peningkatan ekspresi fibronektin dan vimentin yang mencerminkan fenomena EMT. Hipoksia juga mengakibatkan peningkatan ekspresi insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF1-binding protein 3 (IGFBP3) dan IGF1R, namun transforming growth factor β (TGFβ) tidak meningkat. Inhibisi hypoxia-inducible factor 1α (HIF1α) dengan YC-1 menekan aktivasi IGF1R dan menurunkan ekspresi IGF1 dan IGFBP3 pada sel yang hipoksik. Lebih lanjut, inhibisi IGF1R dengan AEW541 pada keadaan hipoksia mengembalikan ekspresi E-cadherin dan menurunkan ekspresi penanda mesenkimal fibronektin dan vimentin. Akhirnya, stimulasi sel normoksik dengan IGF1 menginduksi terjadinya EMT.

Kesimpulan: Hasil penelitian ini mengindikasikan peran aktivasi IGF1R dalam terjadinya EMT yang diinduksi keadaan hipoksia dan inhibisi IGF1R bisa mencegah fenomena EMT. Temuan dalam penelitian ini memperlihatkan potensi pencegahan progresivitas kanker yang distimulasi hipoksia dan dimediasi EMT dengan terapi target IGF1R.

<hr>

Introduction: Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) is expressed in many types of solid tumors including non-small cell lung cancer (NSCLC), and enhanced activation of IGF1R is thought to reflect cancer progression. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) has been established as one of the mechanisms responsible for cancer progression and metastasis, and microenvironment conditions, such as hypoxia, have been shown to induce EMT. The purposes of this study were to address the role of IGF1R activation in hypoxia-induced EMT in NSCLC and to determine whether inhibition of IGF1R might reverse hypoxia-

induced EMT.

Methods: Human NSCLC cell line A549 was exposed to hypoxia to investigate the expression of EMT-related genes and phenotypes. Gene expression analysis was performed by quantitative real-time PCR (qPCR) and cell phenotypes were studied by morphology assessment, scratch wound assay, and immunofluorescence.

Results: Hypoxia-exposed cells exhibited a spindle-shaped morphology with increased cell motility reminiscent of EMT, and demonstrated the loss of E-cadherin and increased expression of fibronectin and vimentin. Hypoxia also led to increased expression of IGF1, IGF binding protein-3 (IGFBP3), and IGF1R, but not transforming growth factor β 1 (TGF β 1). Inhibition of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1 α) with YC-1 abrogated activation of IGF1R, and reduced IGF1 and IGFBP3 expression in hypoxic cells. Furthermore, inhibition of IGF1R using AEW541 in hypoxic condition restored E-cadherin expression, and reduced expression of fibronectin and vimentin. Finally, IGF1 stimulation of normoxic cells induced EMT.

Conclusions: Our findings indicated that hypoxia induced EMT in NSCLC cells through activation of IGF1R, and that IGF1R inhibition reversed these phenomena. These results suggest a potential role for targeting IGF1R in the prevention of hypoxia-induced cancer progression and metastasis mediated by EMT.