

**Subject** 優秀論文分享

營養系 / 李健群 老師

題目：Docosahexaenoic acid promotes the formation of autophagosomes in MCF-7 breast cancer cells through oxidative stress-induced growth inhibitor 1 mediated activation of AMPK/mTOR pathway.

作者群：Tsai CH, Li CK, Wang TS, Liu KL, Chen HW, Huang CS, Li CC*

發表期刊：FOOD SCIENCE & TECHNOLOGY

影響係數：6.023

摘要：

二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic acid, DHA)已知參與調控癌細胞自噬作用。然而啟動癌細胞自噬作用對於癌細胞發展及癌症治療成效具有正、反兩面評價。多項研究指出誘導癌細胞自噬作用將增加細胞化療藥物抗藥性，不利於癌症治療。另外研究則證實，啟動自噬作用有助於癌細胞執行細胞凋亡，抑制癌細胞增生及轉移。本實驗室先前研究發現，DHA可誘發氧化壓力誘導生長抑制蛋白-1 (oxidative stress-induced growth inhibitor 1, OSGIN1)表現，進一步誘導乳癌細胞凋亡。因此，本研究主軸聚焦於OSGIN1是否在DHA調控乳癌細胞自噬作用扮演重要角色，同時釐清其相關作用機制。研究結果顯示，DHA可顯著上調OSGIN1及自噬體指標蛋白如LC3-II、SQSTM1/p62表現，同時下調mTOR及p-mTOR^{S2448}的表現，一旦將OSGIN1 knockdown，此DHA調控效應受到抑制。為確認OSGIN1在調控自噬作用的角色，本實驗也轉染可大量表達OSGIN1蛋白之基因載體，得到與DHA處理後相似的結果。為了進一步了解DHA所啟動的自噬作用是否為完整自噬流程，本實驗利用GFP/RFP-LC3螢光染劑套件進行觀察，結果證實DHA所誘發的自噬作用僅停滯於自噬體的形成，並未進入自噬溶酶體作用階段，而此型態的自噬作用，在已發表的國際期刊中被認為屬於不完全自噬作用，有助於細胞凋亡的啟動與進行。本研究後續證實DHA誘導的OSGIN1主要透過短暫刺激粒線體活性氧的產生，上調p-AMPK α^{T172} /p-Raptor^{S792}及下調p-mTOR^{S2448}/p-ULK1^{Ser757}訊號活性，以啟動MCF-7乳癌細胞不完全自噬作用。

本研究貢獻

- 1.本研究也比較如arachidonic acid (AA)、linoleic acid (LA), gamma-linolenic acid (GLA)、alpha-linolenic acid (ALA)、eicosapentaenoic acid (EPA)等多元不飽和脂肪酸，發現僅有DHA可顯著誘發OSGIN1表現，此誘發效應呈現劑量關係，此或可作為評估比較魚油產品DHA含量多寡的一種新穎指標。同時說明DHA有別於其它多元不飽和脂肪酸之抑癌效應。
- 2.本研究另提供補充試驗結果，證實除MCF-7乳癌細胞外，DHA亦可誘發Hs578T人類三陰性乳癌細胞、A549肺癌細胞、Huh-7及SK-Hep-1肝癌細胞OSGIN1蛋白表現，啟動自噬體形成，說明誘導OSGIN1表現應有助於引發其它癌細胞不完全自噬作用，進而啟動細胞凋亡。
- 3.目前本研究室積極探討各類飲食因子、化合物對調控OSGIN1基因表現及提升癌症化療藥物治療效果、降低癌細胞抗藥性..等效益。