1,2,3,4,6-пента-о-галлойл-бета-д-глюкопиранозид нь Түгмэл миеломын эсийн тархалтыг болон *MYC* экспрессийг дарангуйлдаг

Дүүрэнжаргал Цээлээсүрэн[1,2], Ражни Кант[2], Чиа-Хунг Ен[2,3,4,5], Хуй-Хуа Шиао[1,6,7], И-Минг А.Чэн[1,2,8]

[1]АУС. Төгсөлтийн дараах Институт
[2]Халдварт өвчин ба хавдрын судалгааны төв,
[3]Эмзүйн Сургуулийн Төгсөлтийн дараах Институт
[4]Эмнэлзүйн судалгааны тэнхим
[5]Байгалийн гаралтай бүтээгдэхүүн, эм боловсруулах судалгааны төв
[6]Цус-Хавдар судлалын салбар, Дотор өвчин судлалын тэнхим
[7]Анагаах Ухааны факультет
[8]Биоанагаахын Институт, Үндэсний Сан Ет-Сен Их Сургууль, Гаоушун, Тайвань

Үндэслэл: Түгмэл миелом (ТМ) нь эдгэшгүй өвчин бөгөөд шинэ эм олж нээх нь ТМ-ийн эмчилгээнд хэрэгцээтэй байсаар байгаа юм.

Зорилго: Ургамлын нэгдэл 1,2,3,4,6-Пента-О-Галойл-бета-Д-Глюкопиранозид (PGG) нь олон төрлийн хавдрын эсийн эсрэг үйлчилгээ үзүүлдэг болох нь өмнө тогтоогдсон ба энэхүү судалгаандаа ТМ-ын эсийн эсрэг PGG-ийн үйлчилгээг судлахаар зорьсон.

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй: PGG нь ТМ-ын эсийн өсөлтийг тун- болон цаг хугацаанаас- хамаарч дарангуйлдаг. Эсийн амьдралын мөчлөгийг илрүүлэх туршилтаар PGG нь эсийн мөчлөгийн G1 үе шатыг саатуулдаг болох нь харагдсан. Түүнчлэн апоптозыг өдөөдөг болох нь PGG-р эмчилсэн ТМ-ын эсэд Аннексин V эерэг эсийн мэдэгдэхүйц өсөлт, каспас 3/7-ийн идэвхжил, хэсэглэгдсэн каспас 3-ын экпресс ихэссэнээр тодорхойлогдсон. MYC нь ТМ-ын үед үргэлж идэвхждэг тул MYC-ийг дарангуйлах нь ТМ эсийн үхэлд хүргэх ёстой учраас бид цаашлаад уураг болон мэдээллийн РНХ-ийн түвшин дэх MYC экспрессийг PGG нь дарангуйлж, p21, p27, cyclin D2 зэрэг MYC-ийн бай генүүдийн мэдээллийн РНХ-ийн экспрессийг эсрэг чиглэлд болгож байгааг баталсан. Үүнээс гадна, PGG нь ихэвчлэн ТМ-д хэт их идэвхитэй DEPTOR уургийн экспрессийг бууруулдаг. Гайхалтай нь, ТМ-ийн үндсэн эмчилгээ болох bortezomib-той хавсарч хэрэглэсэн туршилтын дүнд PGG нь bortezomib-ын эс хордуулах нөлөөнд хориг үзүүлсэн юм. Гэсэн хэдий ч, ТМ-ын эсийн өсөлтийн эсрэг өөр нэгэн протеазом хориглогч MG132-р үүсгэгдсэн эс хордуулах чадварыг PGG нэмэгдэхэд нөлөөлсөн. Түүнээс гадна, MYC дарангуйлагч JQ1 нь ТМ-ын эсүүдэд эс хордуулах нөлөө үзүүлдэг болохыг тогтоосон.

Үр дүн: Бидний судалгаанаас олж илрүүлсэн үр дүн нь зарим төрлийн химийн бодисуудтай bortezomib-ыг хавсарч хэрэглэхэд анхаарууштай болохыг харуулсан. Энэхүү нотолгоо нь MYC болон протеазом хориглогчдыг ТМ-ын эмчилгээнд хослуулах талаарх чухал ойлголтуудыг өгч байгаа юм.

Дүгнэлт: PGG-г ТМ-ын эмчилгээнд ашиглахад боломжтой бөгөөд цаашдын тасралтгүй нарийн эмнэлзүйн судалгаа зайлшгүй шаардлагатай.

Түлхүүр үг: түгмэл миелом, MYC, PGG, DEPTOR, апоптоз, протеазом хориглогчид, JQ1

ЭРҮҮЛ

1,2,3,4,6-penta-o-galloyl-beta-dglucopyranoside inhibits proliferation of Multiple myeloma cells accompanied with suppression of *MYC* expression

Duurenjargal Tseeleesuren[1,2], Rajni Kant[2], Chia-Hung Yen[2,3,4,5], Hui-Hua Hsiao[1,6,7], Yi-Ming A. Chen[1,2,8]

[1]Graduate Institute of Medicine
[2]Center for Infectious Disease and Cancer Research
[3]Graduate Institute of Natural Products, College of Pharmacy
[4]Department of Medical Research
[5]Research Center for Natural Products and Drug Development
[6]Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine
[7]Faculty of Medicine
[8]Institute of Biomedical Sciences, National Sun Yat-sen University, Kaohsiung, Taiwan

Introduction: Multiple myeloma (MM) still remains an incurable disease, therefore discovery of novel drugs boosts the therapeutics for MM. The natural compound 1,2,3,4,6-Penta-O galloyl-beta-D -glucopyranoside (PGG) has been shown to exhibit antitumor activities against various cancer cells.
Purpose: To evaluate antitumor effects of PGG on MM cell line.
Materials and methods: PGG inhibited the growth of MM cell line in a dose- and time-dependent manner. Cell cycle analysis revealed that PGG treatment caused cell cycle arrest in G1 phase. It also induced apoptosis which was indicated by significant increases of Annexin V positive cells, caspase 3/7 activity, and cleaved caspase 3 expression in PGG treated MM cell. Since MYC is frequently hyperactivated in MM and inhibition of MYC leads to MM cell death.
Results: We further demonstrated that PGG decreased MYC expression in protein and mRNA levels and reversed the mRNA expression of MYC target genes such as p21, p27, and cyclin D2. In addition, PGG also reduced protein expression of DEPTOR which is commonly overexpressed in MM. Unexpectedly, PGG antagonized the cytotoxic effect of bortezomib in the combination treatment. However, PGG treatment sensitized MM cells to another proteasome inhibitor MG132 induced cytotoxicity. Moreover, MYC inhibitor JQ1 enhanced the cytotoxic effect of bortezomib on MM cells. Our findings raised concerns about the combinatory use of bortezomib with particular types of chemicals. The evidence also provides useful insights into the combination of MYC and proteasome-inhibitors for MM therapy.
Conclusion: PGG has a therapeutic potential for treatment of MM and further development is mandatory.

Keywords: multiple myeloma, MYC, PGG, DEPTOR, apoptosis, proteasome-inhibitors, JQ1