

### Abstract

**Project Code:** MRG4980064

**Project Title:** Death mechanism of human monocytic leukemic cell line, U937, induced by multivalent CD147 extracellular domain displayed via gpVIII on filamentous phage (CD147Ex)

**Investigator:** Nutjeera Intasai

**E-mail Address:** nutjeera@chiangmai.ac.th

**Project Period:** June 2006-Apr 2009

CD147 is a type I integral membrane protein of the immunoglobulin superfamily. It is highly expressed on activated lymphocytes and cancer cells. CD147 plays many important roles in cellular functions. We recently reported that binding of multivalent CD147 extracellular domain displayed on phage particles (multivalent CD147Ex phages) induced apoptosis in monocytic cell line, U937, by triggering caspase-3 activation. The upstream and downstream mechanisms of this phenomenon still need to be investigated. Here, we show that multivalent CD147Ex phages induced DNA fragmentation and growth arrest of U937 cells. To elucidate the upstream mechanism of apoptosis induction by CD147Ex phages, we have investigated the activation of caspase-8 and -9. The protein level of procaspase-8 was significantly decreased in multivalent CD147Ex phages-induced U937 cell extract in comparison to controls. However, activation of caspase-9 was not obvious. Based on this data, we hypothesize that CD147 extracellular domain on phage particles may bind to death receptor(s) on cell surface of U937 cells and leads to activation of caspase-8, followed by caspase-3 activation, DNA fragmentation and growth arrest. The activation of U937 cell apoptosis by CD147 external domain may contribute to the development of monocytic leukemia treatment in the future.

**Key words:** CD147, apoptosis, caspase, DNA fragmentation

## บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG4980064

ชื่อโครงการ: กลไกการตายของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ U937 ที่ได้รับการกระตุ้นด้วยส่วนนอกของ CD147 หลายโมเลกุลที่แสดงบนผิวของเฟจ (CD147Ex) ผ่านจีพีเบต (gpVIII)

ชื่อนักวิจัย: ณัฐจิรา อินตะใส

E-mail Address: nutjeera@chiangmai.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: June 2006-Apr 2009

CD147 เป็นโปรตีนที่แทรกบนเยื่อหุ้มเซลล์ชนิดที่ I ที่จัดอยู่ใน immunoglobulin superfamily พบได้มากบนเซลล์ลิมโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้นและเซลล์มะเร็ง CD147 มีบทบาทที่สำคัญมากมายหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ของเซลล์ เมื่อเร็วๆ นี้เราได้รายงานว่าการจับของส่วนนอกของ CD147 หลายโมเลกุลที่แสดงบนผิวของเฟจเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ชนิด U937 เกิดการตายแบบ apoptosis โดยการเหนี่ยวนำให้มีการกระตุ้น caspase-3 กลไกที่อยู่เหนือและภายใต้ปรากฏการณ์นี้ยังคงต้องการสืบค้น เราได้แสดงให้เห็นในการศึกษานี้ว่าส่วนนอกของ CD147 หลายโมเลกุลที่แสดงบนผิวของเฟจเหนี่ยวนำให้เกิดแตกหักของ DNA และยับยั้งการเจริญของเซลล์ เราได้ศึกษาการกระตุ้น caspase-8 และ -9 เพื่อเป็นการแสดงให้เห็นถึงกลไกที่อยู่เหนือการเกิด apoptosis ที่เหนี่ยวนำด้วยส่วนนอกของ CD147 นั้นเกิดขึ้นได้อย่างไร พบว่าระดับโปรตีน procaspase-8 ในโปรตีนที่สกัดจากเซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วยส่วนนอกของ CD147 หลายโมเลกุลที่แสดงบนผิวของเฟจลดลงอย่างเห็นได้ชัดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามการกระตุ้น caspase-9 ไม่ชัดเจน จากข้อมูลเหล่านี้เราได้ตั้งสมมุติฐานว่าส่วนนอกของ CD147 หลายโมเลกุลที่แสดงบนผิวของเฟจอาจจับกับ death receptor(s) บนผิวเซลล์ U937 และนำไปสู่การกระตุ้น caspase-8 และตามด้วยการกระตุ้น caspase-3 การแตกหักของ DNA และยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ การกระตุ้นเซลล์ U937 ให้เกิด apoptosis โดยส่วนนอกของ CD147 นี้ อาจมีส่วนให้นำไปสู่การพัฒนาการรักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ต่อไปในอนาคต

คำหลัก: CD147, apoptosis, caspase, DNA fragmentation