

Nghiên cứu hợp chất chống ung thư tiềm năng mj-33: Tác dụng chống di căn trên tế bào ung thư đại trực tràng và đề xuất cơ chế phân tử

To develop mj-33 as a promising anticancer compound: Anti-metastatic activity in colorectal cancer cells and proposal of molecular mechanism

Hà Hải Anh^{a,b}, Chi-Cheng Lu^c, Jai Sing Yang^d, Mann-Jen Hour^{b,*}
Ha Hai Anh, Chi-Cheng Lu, Jai Sing Yang, Mann-Jen Hour

^aKhoa Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

Faculty of Pharmacy, Duy Tan University, Danang, Vietnam

^bKhoa Dược, Trường Đại học Y khoa Trung Quốc, 40402 Taichung, Đài Loan
School of Pharmacy, China Medical University, Taichung 40402, Taiwan, R.O.C

^cKhoa Dược, Bệnh viện Đa khoa Buddhist Tzu Chi, 97002 Hualien, Đài Loan
Department of Pharmacy, Buddhist Tzu Chi General Hospital, Hualien 97002, Taiwan R.O.C

^dPhòng Nghiên cứu Y khoa, Bệnh viện Trường Đại học Y khoa Trung Quốc, 40447 Taichung, Đài Loan
Department of Medical Research, China Medical University Hospital, China Medical University,
Taichung 40447, Taiwan R.O.C

(Ngày nhận bài: 01/10/2019, ngày phản biện xong: 05/10/2019, ngày chấp nhận đăng: 15/10/2019)

Tóm tắt

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một bệnh nghiêm trọng, và là bệnh ung thư phổ biến thứ ba trên thế giới. Hợp chất MJ-33 (2-(3-ethoxyphenyl)-6-pyrolidinyl quinazolinon) đã được chúng tôi thiết kế, tổng hợp hóa học, và thử tác dụng chống ung thư. Chúng tôi nhận thấy MJ-33 có tác dụng chống tăng sinh đối với tế bào UTĐTT và tác dụng chống di căn đối với tế bào ung thư tuyến tiền liệt. Tuy nhiên, hoạt tính chống di căn đối với tế bào UTĐTT còn chưa được làm rõ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát các hoạt động chống di cư và chống xâm lấn của MJ-33 trong dòng tế bào UTĐTT (HCT116). Hơn nữa, chúng tôi thực hiện sàng lọc khả năng tương tác có thể của phân tử MJ-33 với các protein liên quan đến ung thư để phân tích về cơ chế phân tử cho hoạt tính chống ung thư của MJ-33. Kết quả thử nghiệm *in vitro* về di cư và xâm lấn tế bào cho thấy, MJ-33 tác động lên các tế bào UTĐTT (HCT116) làm giảm đáng kể khả năng di cư cũng như khả năng xâm lấn. Sử dụng phương pháp sàng lọc ảo nghịch đảo *in silico*, chúng tôi nhận thấy MJ-33 có ái lực cao với protein Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1). LSD1 gần đây được coi là một đích nhắm mới cho thuốc chống ung thư và protein này có biểu hiện ở mức cao trong UTĐTT. Các tài liệu gần đây đã chứng minh rằng, sự ức chế LSD1 có liên quan đến các hoạt động chống ung thư, bao gồm thúc đẩy gây chết tế bào theo chu trình (apoptosis), tự thực bào (autophagy), cũng như ức chế sự di cư, xâm lấn, bám dính đối với các tế bào ung thư. Kết quả này cho phép chúng tôi đề xuất LSD1 có khả năng là một trong những mục tiêu phân tử của MJ-33, tạo nên hoạt tính chống di căn trong các tế bào UTĐTT. Mặc dù các nghiên cứu tiếp theo là cần thiết để xác nhận cơ chế đề xuất này, chúng tôi cho rằng MJ-33 là ứng viên có tiềm năng để phát triển thuốc hỗ trợ hóa trị liệu cho UTĐTT.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng, MJ-33, chống di căn, chống xâm lấn, sàng lọc ảo nghịch đảo.

Summary

Colorectal cancer (CRC) is a fatal disease and the third most common cancer in the world. MJ-33 (2-(3-ethoxyphenyl)-6-pyrrolidinylquinazolinone) was designed and synthesized in our laboratory and examined for the anticancer activity. We found that MJ-33 induced anti-proliferation in CRC cells and anti-metastases in prostate cancer cells. However, the anti-metastatic activity in CRC has not been clarified. In this study, we examined the anti-migration and anti-invasion activities of MJ-33 in HCT116 CRC cell line. Furthermore, we screened the possible interaction of MJ-33 with cancer-related proteins for dissection of the molecular mechanism underlying MJ-33-induced anti-cancer activities. The results of *in vitro* cell migration and invasion assay demonstrated that MJ-33 significantly decreased the migratory ability and invasiveness of HCT116 CRC cells. Using *in silico* inverse virtual screening method, we found that MJ-33 had a high affinity for binding to Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1). Recent studies proved that inhibition of LSD1 is associated with anti-cancer activities, including promoting apoptosis and autophagy, as well as inhibiting migration, invasion and adhesion in cancerous cells. In addition, LSD1 was found highly expressed in CRC cells and has emerged as an important target for anticancer drugs. From these results, we propose that LSD1 is possibly one of the molecular targets for MJ-33 inducing anti-metastasis activity in CRC cells. Although further experiments are needed to confirm our proposed mechanism, MJ-33 is potentially a good adjuvant chemotherapeutic candidate for anti-CRC drug development.

Keywords: Colorectal cancer (CRC), MJ-33, anti-migration, anti-invasion, inverse virtual screening.