

***題目：**

桔梗皂苷 D 透過抑制 ERK1/2 媒介 cofilin-1 磷酸化逆轉了肝癌細胞對於組蛋白去乙酰酶抑制劑產生的抗藥性現象

Wei-Chung Hsu, Samiraj Ramesh, Marthandam Asokan Shibu, Ming-Cheng Chen, Tso-Fu Wang, Cecilia Hsuan Day, Ray-Jade Chen, V. Vijaya Padmak, Chi-Cheng Li (李啟誠，花蓮慈濟醫院)*, Yu-Chen Tseng*, Chih-Yang Huang(黃志揚，花蓮慈濟醫院心血管暨粒腺體相關疾病研究中心)*

***中文摘要：**

研究背景：化療藥物抗藥性(Chemoresistance)是治療肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的困境之一。儘管 HCC 治療取得了重大進展，但 HCC 的預後仍然很差。因此，迫切需要了解具化療藥物抗藥性的 HCC 之新治療方式。桔梗 (*Platycodon grandiflorus*) 是一種多年生草本植物，在東北亞作為食物和中藥已有數千年歷史。桔梗皂苷 D(Platycodin D, PD) 是一種在桔梗根中發現的主要活性物之一，據報導其在多種癌細胞中具有抗癌之功效，然而，PD 對具化療藥物抗藥性的 HCC 之作用仍然未知。

研究目的：研究 PD 是否可以逆轉 HCC 細胞對於組蛋白去乙酰酶抑制劑(histone deacetylase inhibitor, HDACi)產生抗藥性的分子機制作用。

研究方法：本研究使用到的細胞株為: HCC 肝癌細胞株 (HA22T) 與肝癌抗藥性細胞株 (HDACi-R)。使用到的分析方法有以下幾種: (1)細胞存活率檢測是使用 MTT 分析法，(2)西方點墨法則是檢測研究中的 ERK1/2 (total/phospho)、切絲蛋白(Cofilin) (total/phospho)和細胞凋亡相關蛋白的蛋白表現，(3)粒線體膜電位分析是藉由 JC-1 粒線體染劑來分析，(4)細胞凋亡染色則是藉由 TUNEL 試驗檢測，(5)利用 MitoSOX Red 染劑偵測粒線體 ROS 變化。

研究結果：研究結果發現: (1) ERK1/2 磷酸化和 Cofilin 磷酸化對於 HDACi 產生抗藥性扮演重要角色。(2) PD 治療抑制了 HCC 和 HDACi-R 細胞中的細胞存活率。(3)PD98059 抑制 ERK1/2 的磷酸化並可逆轉 HDACi-R 細胞的抗藥性。(4)若用 PD98059 合併 PD 去治療，抑制效果更加。(5)相反的，如果是使用 ERK1/2 活化劑 U46619 預處理，則可降低 PD 誘導 HDACi-R 的細胞凋亡。(6)PD 與 apicidin(組蛋白脫乙酰酶抑制劑)合併治療，則增強了 HDACi-R 的細胞凋亡作用。

結論：PD 通過抑制 ERK1/2 媒介 cofilin-1 磷酸化逆轉 HCC 肝癌細胞對於 HDACi 產生的抗藥性現象。此研究結果或許可以提供臨床 HDACi-R 的另一種治療策略與藥物研發的候選標的。