

Extracellular-signal-regulated Kinase /c-Jun N-terminal kinase and CEBP Homologous Protein Pathway as effective Therapeutic Target

Yongen DIAO ¹, Feng XU ² & Haibo DU ³ *

¹ Department of Respiratory, The Seventh Medical Center of the Chinese PLA General Hospital, Haidian District, Beijing, 100089, China

² Department of Respiratory Medicine, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou City, Hebei Province, 061000, China

³ Department of General Thoracic Surgery, Linyi Third People's Hospital, Linyi, 276023, Shandong, China

SUMMARY. The present study investigated extracellular-signal-regulated kinase /c-Jun N-terminal kinase and CEBP homologous protein pathway as effective therapeutic target. Rutacridone treatment of COR-L51 and DMS-79 cells led to a significant ($p < 0.05$) increase in expression of phosphorylated extracellular-signal-regulated kinase (ERK) and c-Jun N-terminal kinase (JNK). Increase in p-ERK and p-JNK expression was higher in 32 μ M rutacridone treated cells compared to 0.5 μ M treated COR-L51 and DMS-79 cells. Transfection of JNK inhibitor (SP600125) as well as ERK1/2 inhibitor (PD98059) in COR-L51 and DMS-79 cells reversed rutacridone induced increase in p-ERK and p-JNK expression. Rutacridone treatment at 0.5 to 32 μ M concentration range suppressed COR-L51 and DMS-79 cell viability in dose-dependent manner at 72 h. However, rutacridone treatment at 0.5 to 32 μ M for 72 h couldn't reduce viability of BEAS-2B cells. Treatment with 0.5 and 32 μ M rutacridone for 72 h significantly ($p < 0.05$) raised COR-L51 and DMS-79 cell apoptotic percentage compared to the control cells. Treatment with rutacridone for 72 h increased cleaved caspase-3, -9 and Bax expression in COR-L51 and DMS-79 cells. Rutacridone treatment of COR-L51 and DMS-79 cells caused a significant ($p < 0.05$) increase in CHOP and DR5 expression. However, in rutacridone treated COR-L51 and DMS-79 cells, CHOP-siRNA transfection reduced expression of CEBP homologous protein (CHOP) and death receptor 5 (DR5). Thus, rutacridone inhibits viability of COR-L51 and DMS-79 cells through activation of apoptotic pathway. Therefore, extracellular-signal-regulated kinase /c-Jun N-terminal kinase and CEBP homologous protein pathway acts as an effective therapeutic target.

RESUMEN. El presente estudio investigó la quinasa regulada por señales extracelulares / quinasa N-terminal c-Jun y la ruta de la proteína homóloga CEBP como un objetivo terapéutico eficaz. El tratamiento con rutacridona de las células COR-L51 y DMS-79 condujo a un aumento significativo ($p < 0,05$) en la expresión de la quinasa regulada por señal extracelular fosforilada (ERK) y la quinasa N-terminal c-Jun (JNK). El aumento de la expresión de p-ERK y p-JNK fue mayor en las células tratadas con rutacridona 32 μ M en comparación con las células COR-L51 y DMS-79 tratadas con 0,5 μ M. La transfección del inhibidor de JNK (SP600125) así como del inhibidor de ERK1/2 (PD98059) en células COR-L51 y DMS-79 invirtió el aumento inducido por rutacridona en la expresión de p-ERK y p-JNK. El tratamiento con rutacridona en un intervalo de concentración de 0,5 a 32 μ M suprimió la viabilidad de las células COR-L51 y DMS-79 de manera dependiente de la dosis a las 72 h. Sin embargo, el tratamiento con rutacridona de 0,5 a 32 μ M durante 72 h no pudo reducir la viabilidad de las células BEAS-2B. El tratamiento con rutacridona 0,5 y 32 μ M durante 72 h aumentó significativamente ($p < 0,05$) el porcentaje apoptótico de las células COR-L51 y DMS-79 en comparación con las células de control. El tratamiento con rutacridona durante 72 h aumentó la expresión de caspasa-3, -9 y Bax escindida en células COR-L51 y DMS-79. El tratamiento con rutacridona de las células COR-L51 y DMS-79 provocó un aumento significativo ($p < 0,05$) en la expresión de CHOP y DR5. Sin embargo, en células COR-L51 y DMS-79 tratadas con rutacridona, la transfección de ARNip-CHOP redujo la expresión de la proteína homóloga CEBP (CHOP) y el receptor de muerte 5 (DR5). Por tanto, rutacridona inhibe la viabilidad de las células COR-L51 y DMS-79 mediante la activación de la vía apoptótica. Por lo tanto, la quinasa regulada por señales extracelulares / c-Jun N-terminal quinasa y la ruta de la proteína homóloga CEBP actúa como una diana terapéutica eficaz.

KEY WORDS: chemotherapy, natural products, rutacridone, tumors.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: leitaocao90@gmail.com