氯化镧抑制前列腺癌细胞 DU145 的生长和迁移

王芃, 黄健*, 张天蓝, 王夔*

北京大学医学部药学院化学生物学系, 北京 100191

* 联系人, E-mail: jhuang@bjmu.edu.cn, wangkuipku@gmail.com

2010-03-19 收稿, 2010-04-23 接受

国家自然科学基金(20637010)和高等学校博士学科点专项科研基金(200800011058)资助项目

摘要 为探索稀土化合物在防治前列腺癌转移方面的潜在药理作用, 研究了氯化镧对人前列腺癌细胞 DU145 的生长和迁移的影响及其机理. 基于 MTT 实验结果得知, LaCl_3 显著抑制 DU145 细胞的增殖, 且呈浓度依赖关系; 克隆形成实验也显示了 LaCl_3 抑制克隆形成. 结果表明, LaCl_3 能够抑制前列腺癌细胞的生长. 此外, 利用划痕损伤实验证明, 10^{-5} mol/L LaCl_3 可以抑制细胞迁移, 并且在该浓度下, LaCl_3 对细胞黏附和伸展也有抑制作用. 进一步的机制研究表明, 不同浓度 LaCl_3 均可下调 ERK 和 P38 的磷酸化水平; 而百日咳毒素 PTx, 一种 Gi 蛋白抑制剂, 减弱了 LaCl_3 对 ERK 和 P38 磷酸化的抑制作用以及其对 DU145 细胞克隆形成和伸展的抑制作用. 结果表明, LaCl_3 能够抑制前列腺癌细胞 DU145 的生长和迁移, 该作用与 ERK 和 P38 磷酸化水平降低有关, 可能是通过 PTx 敏感的 Gi 蛋白信号通路介导的.

关键词

氯化镧
前列腺癌
生长
迁移
Gi 蛋白信号通路

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性常见的恶性肿瘤之一. 近年来, 它在国内外的发病率呈明显上升趋势^[1,2]. 骨骼是最常见的前列腺癌转移靶器官, 超过 80% 的前列腺癌患者会发生骨转移, 这一现象提示骨的微环境存在适合于前列腺癌细胞生长的条件^[3,4]. 由于转移的癌细胞对骨髓造血系统和骨质结构的破坏作用, 骨转移成为进展期前列腺癌的主要症状, 同时又是主要死亡原因. 因此, 抑制前列腺癌细胞的转移是治疗前列腺癌的目标之一.

近年来, 人们对稀土药用的兴趣普遍增加, Fricker^[5]和 Kapoor^[6]分别综述了镧系元素在癌症治疗方面潜在的药理作用. 除了放射性标记的稀土元素化合物用于治疗骨转移癌以外^[7], $\text{Gd(III)-texaphyrin}$ 作为候选的化疗药物也进入了临床试验阶段^[8]. 镧(La)是镧系金属中的第一个元素, 表现出很多特殊的物理和化学性质. 关于 La 化合物的抗癌能力也有很多新的研究, 例如: 镧的双香豆素复合物对慢性粒细胞白血病细胞表现为毒性^[9]; KP772 为另一个新的 La

化合物, 是非常有效的抗癌药物, 尤其是对多药耐药性的癌细胞显示活性^[10]. 这些抗癌效应方面的进展吸引越来越多的研究者来关注镧化合物对肿瘤发生和发展的影响. 但是, 关于镧化合物对前列腺癌生长和迁移方面的研究并未见报道.

本文研究了氯化镧(LaCl_3)对具有转移能力的雄激素非依赖性前列腺癌 DU145 细胞生长和迁移的影响. 研究结果表明, LaCl_3 能够抑制前列腺癌细胞 DU145 的生长和迁移能力, 该作用可能与通过 PTx 敏感的 Gi 蛋白信号通路介导的 ERK 和 P38 磷酸化水平的降低有关.

1 实验

(i) 材料和试剂. RPMI1640、胰蛋白酶、胎牛血清(FBS)均购自 Gibco 公司. ERK 抗体、p-ERK 抗体、P38 抗体、p-P38 抗体、HRP 羊抗兔 IgG 抗体及 ECL 增强的化学发光试剂盒均购自 Cell Signaling. 罗丹明-鬼笔环肽(Rhodamine-phalloidin)和 Fluo-3/AM

英文引用格式: Wang P, Huang J, Zhang T L, et al. Lanthanum inhibits prostate cancer Du145 cells growth and migration (in Chinese). Chinese Sci Bull (Chinese Ver), 2010, 55: 2289–2295, doi: 10.1360/972010-490

购自 Molecular Probes. 稀土氧化物(纯度>99.9%, 上海跃龙化工厂), LaCl_3 按以下方法进行配制: 氧化镧(La_2O_3)105~110℃干燥 2 h 后精确称量; 用 1:1 HCl 溶解后蒸干至结晶, NaOH 调 pH 至 7.0; 用 ddH₂O 定容. 使用前, 用无血清 RPMI1640 培养基稀释至所需浓度. 其余试剂均为国产分析纯. 所有塑料器皿(培养瓶, 培养板, 培养皿)均购自 Corning-Costar.

(ii) 细胞培养及加药处理. 雄激素非依赖性前列腺癌细胞 DU145 购自协和医学院. 培养液为含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液(含双抗 100 U/mL), 于 37℃, 5%CO₂, 培养箱内孵育培养. 在实验中, DU145 细胞在含 5%胎牛血清的 RPMI 1640 培养液中, 和不同浓度 LaCl_3 作用到指定时间. 或者先用 20 ng/mL Gi 蛋白特异性抑制剂百日咳毒素(Pertussi Toxin, PTx)处理细胞 24 h 后, 洗去抑制剂, 再加入含不同浓度 LaCl_3 的 RPMI 1640 培养液(含 5%胎牛血清)培养到指定时间.

(iii) 细胞增殖测定. 以 1×10^4 细胞/孔密度将对数生长期生长的细胞接种于 96 孔培养板, 贴壁生长 24 h 后, 更换为含不同浓度的 LaCl_3 的 RPMI1640 (含 5%FBS)继续培养至 48 h. 测量前 4 h 加入 MTT 使其终浓度为约 5 mg/mL, 37℃孵育 4 h 后, 弃尽孔内上层清液, 每孔加入 150 μL DMSO, 置于微型混合振荡仪上平缓摇动 10 min 以溶解生成的甲臜颗粒, 在多波长全自动酶标仪上 (TECAN SUNRISE, Switzerland)于 570 nm 处测量各孔吸光度值.

(iv) 克隆形成测定. 按照 2×10^2 细胞/孔的细胞密度把细胞接种于 6 孔培养板. 细胞贴壁生长 24 h 后, 更换为含 10^{-5} mol/L LaCl_3 的 RPMI1640(含 5% FBS)继续培养, 每 72 h 换一次液, 14 天后, 细胞以 70%的乙醇固定后, 用 10% (体积比) Giemsa 染液染色. 记录至少 50 个细胞形成克隆的数目.

(v) 迁移、黏附及细胞伸展能力的测定. 以 3×10^5 细胞/孔密度接种细胞于 6 孔培养板, 以含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液培养. 待细胞生长面积达 90%后, 改用无血清的 DMEM 培养液, 在血清饥饿下培养 24 h. 用无菌枪头沿细胞中部划一条直线, 再用 PBS 将刮掉的细胞冲去. 加入 10^{-5} mol/L LaCl_3 的 RPMI1640(含 5%FBS)继续培养. 在 0, 24 h 分别于倒置显微镜下观察($\times 100$ 倍)并拍照(OLYMPUS, BH-2).

对数生长期 DU145 细胞以 5×10^4 细胞/mL 接种

于培养瓶中, 加入 10^{-5} mol/L 的 LaCl_3 的 RPMI1640 (含 5%FBS)继续培养 48 h. 将 BSA(10 $\mu\text{g/mL}$), Matrigel(10%)或 fibronectin(Fn, 5 $\mu\text{g/mL}$) 铺于 96 孔板上, 在 4℃过夜后用 PBS 清洗 2 次. 将与 LaCl_3 作用后的细胞以 1×10^4 细胞/孔密度接种于处理好的 96 孔培养板上. 置于 37℃, 5% CO₂ 细胞培养箱中培养 1 h. 将悬浮细胞用 PBS 洗掉, 然后再用 MTT 法检测细胞培养板上的贴壁细胞.

接种对数生长期细胞于含有细胞爬片的 6 孔培养板上, 加入含 10^{-5} mol/L 的 LaCl_3 的 RPMI1640(含 5%FBS)继续培养 24 h. 取出细胞爬片, 用 3.7%的中性甲醛在 4℃下固定 15 min, 然后用 PBS 浸洗, 再用 1%TritonX-100 处理细胞 5 min, PBS 浸洗后, 滴加罗丹明-鬼笔环肽(rhodamine-phalloidin), 于湿盒中避光孵育 20 min, PBS 浸洗后甘油封片. 将染色后的细胞爬片置于激光共聚焦显微镜下(TCSNT, LEICA, 德国)观察, 记录图片, 并用图像处理软件 Image-Proplus 处理.

(vi) 胞内游离钙离子浓度测定. 将 DU145 细胞按 1×10^5 个/mL 密度接种于 $\Phi 35$ mm 的 Petri dish 小皿中(400 μL 细胞悬液/皿), 培养 48 h 后, 加入 10^{-5} mol/L LaCl_3 并且在 37℃下孵育 2 h. 用 PBS 洗细胞 3 次, 加入含 10 $\mu\text{mol/L}$ Ca^{2+} 荧光探针 Fluo-3/AM 的 Kreb's 缓冲液(pH 7.2, 含 133 mmol/L NaCl, 4.7 mmol/L KCl, 16.3 mmol/L NaHCO_3 , 1.35 mmol/L NaH_2PO_4 , 0.6 mmol/L MgSO_4 , 2.5 mmol/L CaCl_2 , 7.8 mmol/L glucose), 在 37℃下避光负载 40 min. 吸弃 Kreb's 缓冲液, 用 PBS 洗 3 次以除去多余的荧光物质. 再在每个皿中加入 Kreb's 缓冲液 1 mL, 激光共聚焦扫描显微镜监测细胞内 Fluo-3 荧光强度变化, 可以代表细胞内钙离子浓度($[\text{Ca}^{2+}]_i$)变化. 用 Leica TCSNT 软件处理图像.

(vii) 蛋白免疫印迹法. 细胞接种于 6 孔培养板上, 以含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养液培养. 待细胞生长面积达 90%后, 更换为无血清的 DMEM 培养液使细胞饥饿 24 h 之后加入不同浓度 LaCl_3 及抑制剂, 孵育 12 h 提取蛋白. 蛋白免疫印迹法测量 ERK, p-ERK, P38, p-P38 和 β -actin 的含量. 用 UVI 凝胶成像系统摄像, 并用 Image 2 Pro Plus 510 软件分析条带灰度值.

(viii) 统计分析. 实验数据经 SPSS11.5 统计软件处理, 实验结果均采用方差分析处理, 以均数 $\pm$ 标

准差($\bar{x} \pm SD$)表示. 显示结果为至少 3 次重复实验中的一次. $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 细胞活力测定

如图 1 所示, LaCl_3 在低浓度下(10^{-8} mol/L)对 DU145 细胞的增殖影响很小, 然而, 当 LaCl_3 的浓度高于 10^{-7} mol/L 时, 表现出对增殖明显的抑制作用.

2.2 LaCl_3 抑制了 DU145 细胞的克隆形成能力

通过 DU145 细胞的克隆形成实验检测 LaCl_3 对前列腺癌细胞的生长的作用. 如图 2 所示, 浓度为 10^{-5} mol/L 的 LaCl_3 抑制了 DU145 细胞的克隆形成.

2.3 LaCl_3 对 DU145 细胞黏附、细胞骨架及迁移的抑制作用

细胞对基质的黏附是影响细胞迁移的一个重要

图 1 不同浓度下 LaCl_3 对前列腺癌细胞 DU145 的增殖的抑制作用

* $P < 0.05$ vs. 对照组; ** $P < 0.001$ vs. 对照组

图 2 LaCl_3 对前列腺癌细胞 DU145 克隆形成的抑制作用

* $P < 0.05$ vs. 对照组

方面. 我们通过测量 DU145 细胞 1 h 内对不同基质的黏附能力, 研究 LaCl_3 在细胞黏附中所起的作用. 如图 3(a)所示, 和对照组相比, LaCl_3 抑制了 DU145 细胞在细胞外基质 Matrigel 和 Fn 上的黏附.

在细胞的迁移过程中, 细胞的移动依赖于细胞骨架肌动蛋白的重排, 而细胞骨架肌动蛋白由微丝构成, 我们通过罗丹明-鬼笔环肽荧光显色来检测肌动蛋白骨架的变化. 经 10^{-5} mol/L LaCl_3 处理 24 h 后, DU145 细胞的肌动蛋白微丝并没有明显的变化, 但细胞的面积相比于对照组变小(图 3(b)).

图 3 LaCl_3 对体外培养的 DU145 细胞的黏附能力(a)、细胞伸展(b)及细胞迁移(c)的作用

* $P < 0.05$ vs. 对照组

我们利用划痕损伤实验研究 LaCl_3 对 DU145 细胞迁移的作用. 如图 3(c)所示, 在 0 h 做出相同的划痕, 24 h 后对照组的划痕即将被填满, 而经 10^{-5} mol/L LaCl_3 处理组的划痕在 24 h 后愈合很慢, 空隙仍然很大.

2.4 LaCl_3 对 ERK1/2 和 p38 磷酸化水平的抑制作用

ERK1/2 和 p38 的磷酸化水平与细胞增殖及迁移密切相关^[11]. 增殖和迁移能力的下降可能会导致 ERK1/2 和 p38 的磷酸化水平的改变. 我们用蛋白免疫印迹法测量 DU145 细胞提取物的 ERK1/2 和 p38 中的磷酸化水平. 如图 4(a)所示, 与对照组相比, LaCl_3 能够显著的降低了 ERK1/2 和 p38 磷酸化水平(图 4(b)).

2.5 PTx 部分抑制 LaCl_3 对 DU145 细胞的作用

如图 5(a)所示, 通过共聚焦显微镜观察 LaCl_3 对细胞内钙离子水平的影响. 10^{-5} mol/L LaCl_3 使 DU145 细胞游离钙离子浓度增加. 为了检测这种作用是否是通过 Gi 蛋白偶联信号通路介导的, 先用 Gi

蛋白通路的抑制剂 PTx 处理 DU145 细胞 24 h 后再加入 LaCl_3 . 如图 5(b)所示, PTx 显著抑制了 LaCl_3 引起的 DU145 细胞内钙增加, 这说明 Gi 蛋白与 LaCl_3 对细胞内钙的升高有关.

如图 5(c)和(d)所示, 经 PTx 预处理后, LaCl_3 引起的 DU145 细胞 ERK1/2 和 p38 磷酸化水平的降低被消除. 结果显示 PTx 敏感的 Gi 蛋白偶联受体与下游的 ERK1/2 和 p38 信号转导有关.

同时, 用 PTx 抑制 Gi 蛋白偶联受体还部分地消除了 LaCl_3 对 DU145 细胞克隆形成(图 5(e))和细胞伸展(图 5(f))的抑制. 而 PTx 对 LaCl_3 引起的 DU145 细胞增殖和迁移的抑制并没有影响(数据没有显示). 这些结果表明, PTx 敏感的 G 蛋白只是部分地参与了 LaCl_3 对前列腺癌细胞的增殖和迁移作用.

3 讨论

在体外实验中, 发现镧化合物已经被证实对某些癌细胞有抑制作用^[5,6]. 但最近的研究表明, 其抗癌作用主要体现在对癌细胞增殖的抑制作用及促进其凋亡两个方面^[12,13]. 然而, 关于镧化合物对雄激素非依赖性前列腺癌细胞的生长和迁移的作用, 及相关的信号通路的研究并没有报道. 本文的研究表明, LaCl_3 能够抑制雄激素非依赖性前列腺癌细胞 DU145 细胞的增殖、克隆形成、细胞黏附和迁移. 此外, LaCl_3 还能够降低 ERK1/2 和 p38 磷酸化水平, 其作用可能与 PTx 敏感的 Gi 蛋白信号通路有关.

前列腺癌的转移是一个多步骤、主动过程, 其中细胞增殖、黏附和迁移是前列腺癌的转移过程的重要阶段^[14]. 因此, 阻断其中一个或几个阶段是抑制肿瘤转移治疗的一种有效方法. 本研究发现, LaCl_3 可以抑制前列腺癌 DU145 细胞的增殖, 在一定浓度范围内随作用浓度的增加其抑制作用也增强, 呈明显的剂量依赖性. 进一步的细胞克隆形成实验表明, LaCl_3 对克隆形成能力有明显的抑制作用. 这些结果表明 LaCl_3 能够通过抑制细胞增殖和克隆形成从而降低前列腺癌细胞的生长.

前列腺癌细胞的迁移在前列腺癌生长及转移过程中起着重要的作用. 本文研究结果表明, 经 LaCl_3 处理后的 DU145 细胞的迁移能力显著下降, 这表明 LaCl_3 能够抑制该细胞的运动功能. 此外, LaCl_3 还能够抑制 DU145 的细胞黏附. 已知前列腺癌细胞的黏附靶点之一在骨组织. 在肿瘤细胞转移最初的阶段,

图 4 LaCl_3 对 DU145 细胞 ERK1/2 和 P38 磷酸化水平的作用 (a) 不同浓度 LaCl_3 作用于 DU145 细胞 12 h 的 ERK1/2 和 P38 蛋白的表达; (b) 图(a)的半定量分析. * $P < 0.05$ vs. 对照组

图5 经PTx预处理后,LaCl₃对DU145细胞的细胞内钙水平(a)和(b),ERK1/2和p38磷酸化(c)和(d),克隆形成能力(e)及细胞伸展(f)的作用

* $P < 0.05$ vs. 对照组; # $P < 0.05$ vs. LaCl₃组

肿瘤细胞通过与细胞外基质分子的相互作用,完成细胞黏附过程,进而增强肿瘤细胞的生存或转移能力^[15]。我们的细胞黏附实验结果表明,与对照组相比,LaCl₃显著减少DU145细胞在基底膜(matrigel)和纤维连接蛋白(Fn)上的黏附。这一结果表明,镧能通过

降低细胞在细胞外基质上的黏附能力,从而抑制DU145细胞的迁移。在细胞的黏附迁移过程中,黏附分子介导的跨膜信号传导引起细胞骨架的重排,从而调节细胞膜表面分子的分布,并形成更加稳固的黏着结构。抑制细胞骨架的重排能够阻断细胞表面

分子分布的改变,从而抑制细胞的运动、黏附和转移能力^[16]. DU145 细胞经由 LaCl_3 处理后,细胞发生回缩,可能因为其伸展面积的下降而干扰 DU145 的黏附和迁移过程.提示 LaCl_3 从这一方面阻止前列腺癌转移的可能性.

细胞内信号通路在人类前列腺癌的转移过程中的作用还不是完全清楚. ERK1/2 蛋白激酶通路已被证明参与包括大鼠前列腺癌和黑色素瘤在内的多种癌症的侵袭和转移^[17,18]. 同时, p38 蛋白激酶也介导人乳腺上皮和内皮细胞的运动及侵袭的过程^[19,20]. 最近,有研究表明,单独或联合抑制 ERK1/2 和 p38 通路,能够抑制前列腺癌细胞的迁移能力,这为人前列腺癌细胞侵袭和转移的研究提供了新的研究思路^[21]. 在本实验中,我们探讨了 ERK1/2 和 p38 在 DU145 细胞迁移中的作用. 蛋白免疫印迹实验结果表明, LaCl_3 显著降低了 p38 和 ERK1/2 磷酸化. 因此,这些结果与蛋白激酶信号通路在肿瘤转移中起重要

作用的思路一致,也具有支持 LaCl_3 抑制前列腺癌转移的潜在意义.

为了进一步地探索 LaCl_3 抑制前列腺癌细胞增殖和迁移能力的分子机制,我们使用 PTX, 一种 Gi 专一性蛋白质抑制剂,来检测 G 蛋白偶联受体是否起作用^[22]. 我们曾报道了镧离子对成骨细胞和血管细胞钙化的细胞作用和细胞表面 PTx 敏感的 G 偶联蛋白受体有关^[23,24]. 在本实验中, PTx 仅能部分减弱镧的作用,所以只能说 LaCl_3 对 DU145 细胞的作用与 PTx 敏感的 G 蛋白有关,或者说镧的作用途径包含 PTX 敏感的 Gi 蛋白信号途径,但不排除其他途径.

总之,本文研究表明, LaCl_3 具有抑制雄激素非依赖性前列腺癌 DU145 的增殖、克隆形成、细胞黏附和迁移能力. 此外,我们还发现 LaCl_3 对 DU145 细胞 ERK1/2 和 P38 的信号通路有抑制作用,并且进一步证实了 LaCl_3 对 DU145 细胞的作用与 PTx 敏感的 G 蛋白有关.

参考文献

- 1 Nelson W G, De Marzo A M, Isaacs W B. Prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349: 366—381
- 2 Mundy G R. Metastasis to bone: Causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2: 584—593
- 3 Isaacs J T. Role of androgens in prostatic cancer. *Vitam Horm*, 1994, 49: 433—502
- 4 Hammond L A, Brown G, Keedwell R G, et al. The prospects of retinoids in the treatment of prostate cancer. *Anticancer Drugs*, 2002, 13: 781—790
- 5 Fricker S P. The therapeutic application of lanthanides. *Chem Soc Rev*, 2006, 35: 524—533
- 6 Kapoor S. Lanthanum and its rapidly emerging role as an anti-carcinogenic agent. *J Cell Biochem*, 2009, 106:193
- 7 Zhao X Y, Schneider D, Biroc S L, et al. Targeting tomoregulin for radioimmunotherapy of prostate cancer. *Cancer Res*, 2005, 65: 2846—2853
- 8 Caravan P. Strategies for increasing the sensitivity of gadolinium based MRI contrast agents. *Chem Soc Rev*, 2006, 35: 512—523
- 9 Kostova I, Momkov G, Zaharieva M, et al. Cytotoxic activity of new lanthanum (III) complexes of bis-coumarins. *Eur J Med Chem*, 2005, 40: 542—551
- 10 Heffeter P, Jakupc M A, Korner W, et al. Multidrug-resistant cancer cells are preferential targets of the new antineoplastic lanthanum compound KP772 (FFC24). *Biochem Pharmacol*, 2007, 73: 1873—1886
- 11 Gschwind A, Prenzel N, Ullrich A. Lysophosphatidic acid-induced squamous cell carcinoma cell proliferation and motility involves epidermal growth factor receptor signal transactivation. *Cancer Res*, 2002, 62: 6329—6336
- 12 Wang K, Li R C, Cheng Y, et al. Lanthanides-the future drugs? *Coord Chem Rev*, 1999, 190-192: 297—308
- 13 Su X G, Zheng X N, Ni J Z. Lanthanum citrate induces anoikis of Hela cells. *Cancer Lett*, 2009, 285: 200—209
- 14 Fidler I J. The organ microenvironment and cancer metastasis. *Differentiation*, 2005, 70: 498—505
- 15 Hood J D, Cheresh D A. Role of integrins in cell invasion and migration. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2: 91—100
- 16 Kaibuchi K, Kuroda S, Amano M. Regulation of the cytoskeleton and cell adhesion by the Rho family GTPases in mammalian cells. *Annu Rev Biochem*, 1999, 68: 459—486
- 17 Suthiphongchai T, Promyart P, Virochut S, et al. Involvement of ERK1/2 in invasiveness and metastatic development of rat prostatic adenocarcinoma. *Oncol Res*, 2003, 13: 253—259
- 18 Ge X, Fu Y, Meadows G G. U0126, a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor, inhibits the invasion of human A375 melanoma cells. *Cancer Lett*, 2002, 179: 133—140
- 19 Kim M S, Lee E J, Choi Kim H R, et al. p38 Kinase is a key signaling molecule for H-ras-induced cell motility and invasive phenotype in

- human breast epithelial cells. *Cancer Res*, 2003, 63: 5454—5461
- 20 Matsumoto T, Yokote K, Tamura K, et al. Platelet-derived growth factor activates p38 mitogen-activated protein kinase through a ras-dependent pathway that is important for actin reorganization and cell migration. *J Biol Chem*, 1999, 274: 13954—13960
- 21 Chen L, He H Y, Li H M, et al. ERK1/2 and p38 pathways are required for P2Y receptor-mediated prostate cancer invasion. *Cancer Lett*, 2004, 215: 239—247
- 22 Fields T A, Casey P J. Signaling functions and biochemical properties of pertussis toxin-resistant G-proteins. *Biochem J*, 1997, 321: 561
- 23 Wang X, Yuan L, Huang J, et al. Lanthanum enhances in vitro osteoblast differentiation via pertussis toxin-sensitive gi protein and ERK signaling pathway. *J Cell Biochem*, 2008, 105: 1307—1315
- 24 Shi Y L, Wang L W, Huang J, et al. Lanthanum suppresses osteoblastic differentiation via pertussis toxin-sensitive G protein signaling in rat vascular smooth muscle cells. *J Cell Biochem*, 2009, 108: 1184—1191

Lanthanum inhibits prostate cancer Du145 cells growth and migration

WANG Peng, HUANG Jian, ZHANG TianLan & WANG Kui

Department of Chemical Biology, Peking University School of Pharmaceutical Sciences, Beijing 100191, China

Lanthanides compounds have been reported to perform anticancer activity in certain cancer cells, but there have been few reports looking specifically at the effects of these compounds on prostate cancer. In this study, we evaluated the effects of lanthanum chloride (LaCl_3) on the proliferation, adhesion and migration ability of androgen-independent prostate cancer DU145 cells. The results of MTT assay showed that LaCl_3 treatment inhibited the proliferation of DU-145 cells in a dose-dependent manner. Using colony forming assay, LaCl_3 treatment led to reduced colony forming ability of DU145 cells. Further observations demonstrated that the presence of LaCl_3 decreased adhesive capacity, cell-surface area and migration in DU145 cells. In addition, LaCl_3 treatment inhibited phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and P38 MAPK kinase of DU145 cells. Moreover, pretreatment of the cells with pertussis toxin (PTx), a Gi protein inhibitor, abolished LaCl_3 -induced ERK and P38 phosphorylation, as well as colony formation and cell-surface area. In conclusion, the findings suggest that LaCl_3 inhibits in vitro DU145 cells growth and migration, and the effect is partly linked to Gi protein signaling pathway.

LaCl_3 , prostate cancer, growth, migration, Gi protein signaling

doi: 10.1360/972010-490