BK21플러스 분자의학 및 바이오제약의 글로벌중개연구사업단

귀국보고서

소 속	BK21플러스 분자의학 및 바이오제약의 글로벌중개연구사업단
직 급	대학원생 성명 박예림
승 인 여 행 기 간	2017. 03. 31 ~ 2017 .04.08
여 행 기 간	2017. 03. 31 ~ 2017 .04.08
여행국(도시명)	미국 (워싱턴 DC)
여 행 목 적	학회참석
주요 방문일정	• 2017.03.31. 인천출국 및 미국 워싱턴 도착 • 2017.04.01. ~ 2017.04.05. 학회참석 • 2017.04.05. 워싱턴 출국 및 샌프란시스코 경유지 도착 • 2017.04.06. ~ 2017.04.08. 샌프란시스코 출국 및 인천 도착
활 동 내 용 (보고서요약)	■ Educational session 참석 ■ poster session 참석 ■ poster 발표 1건 ■ semina 참석
제 출 인	박예림
첨 부	국제학술대회점검기준표, 여권사본

BK21플러스 분자의학 및 바이오제약의 글로벌 중개연구 사업단 국제 학술대회 점검 기준표

사업단(팀)명	BK21플러스 분자의학 및 바이오제약의	글로벌 중개연구 시	개연구 사업단	
학회일정	2017.04.012017.04.05	과제번호	5288-20140100	
학술회의명	AACR annual meeting 2017	학회지(장소)	미국 (워싱턴)	

1. 주관기관 : AACR

2. 총 참여 국가(발표자의 소속국가): 25개국(25)

3. 총 발표 논문 수

구두발표 수	포스터 발표 수	총 발표 논문 수
380	5200	5580

4. 논문 중 외국인 발표자 비율

한국인 비율 (건수)	외국인 비율 (건수)	전체 논문 비율 (건수)
5% (279)	95% (5301)	100% (5580)

5. 증빙서류 : 학회 프로시딩 표지, 발표논문 목차, 초록, 웹페이지 첫화면, 강연자 List

* 국제학회 충족 기준

1. 과학기술(기초, 융복합) 분야

- 4개국(대한민국 포함)이상 참여

- 총 구두발표 논문이 20건 이상

- 구두발표의 논문 발표자 중 외국기관 소속 외국인이 50% 이상

	지도교수	
결 재	E OWIN	

Activation of WNT/ β -catenin signaling results in resistance to PI3K/mTOR dual inhibitor in PIK3CA mutant colorectal cancer cells.

Yea-Lim Park^{1,2}, Hwang-Phill Kim^{1,2}, Seul-Ki Cheon^{1,2}, Dong-wook Min^{1,2}, Jun-Kyu Kang^{1,2}, Yoo-joo Lim³, Sang-Hyun Song², Sae-Won Han^{2,3}, and Tae-You Kim^{1,2,3}

¹Department of Molecular Medicine & Biopharmaceutical Sciences, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul, Korea; ²Cancer Research Institute, Seoul National University, Seoul, Korea; ³Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Abstract

PIK3CA is a frequently mutated gene about >15~20% in colorectal cancer and this mutation lead to additive activation of the PI3K/mTOR signaling pathway. Here, we investigated preclinical activity of gedatolisib, a PI3K/mTOR dual inhibitor, to identify mechanism of inhibition of PI3K/mTOR in 29 colorectal cancer (CRC) cells. Cells with PIK3CA mutation were sensitive while those specifically with KRAS mutation were resistant to gedatolisib. 7 out of 29 CRC cells harbor *PIK3CA* mutation and 5 out them were shown to be sensitive to gedatolisib. However, HCT15 and LS174T cells were resistant. We identified that resistant cell lines have high activity of GSK3B and TCF7 frameshift mutation (465 insert C 466; H155fs*), which functions as positive regulator of WNT/β-catenin pathway. The effects of GSK3B-knockdown showed decreased activity of mTOR downstream molecules in gedatolisib-treated resistant cells. Interestingly, these effects also caused a decrease in activity of WNT/ β -catenin pathway. In addition, combination treatment of gedatolisib and CHIR-99021, GSK3B inhibitor, resulted in significantly enhanced cytotoxicity against gedatolisib-resistant TCF7 frameshift mutant cells. Taken together, these show that aberrant regulation of WNT/ β -catenin pathway and high activity of GSK3B by TCF7 frameshift mutation cause resistance to PI3K/mTOR dual inhibitor. Inhibition of GSK3B activity in colorectal cancer cells with PIK3CA & TCF7 frameshift mutations increases sensitivity to PI3K/mTOR dual inhibitor.