

Notch คือ โปรตีนที่แสดงออกบนผิวเซลล์ ซึ่งมีการอนุรักษ์ไว้ในระดับสูงในระหว่างวิวัฒนาการ วิถีสัญญาณ Notch มีหน้าที่ควบคุมการเจริญ การแปรสภาพเพื่อทำหน้าที่เฉพาะและการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส โดยมีเอ็นไซม์แกมมาซีรีเทสทำหน้าที่ตัดโปรตีน Notch เพื่อกระตุ้นให้มีการส่งสัญญาณ ความผิดปกติของวิถีสัญญาณ Notch มีความสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพของมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งเต้านม และมะเร็งปากมดลูก เป็นต้น งานวิจัยนี้มีจุดประสงค์ที่จะศึกษาผลของสารยับยั้งเอ็นไซม์แกมมาซีรีเทส (GSI) ต่อการเพิ่มจำนวนของเซลล์ไลน์มะเร็งของมนุษย์ 6 ชนิด คือ SW620, Kato III, HepG2, BT474, A375 และ Jurkat และศึกษาบทบาทของวิถีสัญญาณ Notch ในเซลล์ไลน์มะเร็งของมนุษย์ที่ไวต่อ GSI โดยพบว่า GSI สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ Jurkat และ HepG2 ที่ความเข้มข้น 25 ถึง 50 ไมโครโมลาร์ ทั้งสองเซลล์ไลน์มีการแสดงออกของ mRNA และโปรตีนของ *Notch1*, *Notch2*, *Notch3*, *Hes1* (ยีนเป้าหมายของ Notch) , *Jagged1*, *Jagged2* และ *Dlk1* (Notch ligand) และจากเซลล์ไลน์ทั้งหมด 6 เซลล์ไลน์พบว่า Jurkat และ SW620 เท่านั้นที่มีการแสดงออกของ cleaved Notch1 เมื่อเซลล์ได้รับ GSI เป็นเวลา 4 วัน ไม่พบว่าเซลล์ไลน์ Jurkat และ HepG2 มีการตายแบบอะพอพโทซิสและพบว่าทั้งสองเซลล์ไลน์มีการแสดงออกของยีน *Hes1* ลดลง และโปรตีน Notch1 เพิ่มขึ้น เมื่อทำการแสดงออกเกินของยีนในส่วนของ intracellular Notch1 (ICN1) ในสองเซลล์ไลน์ พบว่า GSI ไม่มีผลยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ไลน์ทั้งสองที่ได้รับพลาสติกที่มีการแสดงออกเกินของ ICN1 ดังนั้นวิถีสัญญาณ Notch มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์ไลน์ มะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งตับโดยตรง การยับยั้งแบบจำเพาะต่อวิถีสัญญาณของ Notch โดยตรงด้วย GSI อาจเป็นแนวทางในการรักษามะเร็งทั้งสองชนิดแบบจำเพาะต่อไป

Notch is an evolutionarily conserved transmembrane receptor. Notch signaling is involved in cell fate determination, proliferation and apoptosis. Gamma secretase is responsible for Notch processing leading to activation of Notch signaling. Aberration in Notch signaling is associated with tumor formation of various cell lineages such as T-cell leukemia, breast cancer and cervical cancer. The aims of this study are to determine the effect of gamma-secretase inhibitor (GSI) on proliferation of six human cancer cell lines (SW620, Kato III, HepG2, BT474, A375, Jurkat) and the role of Notch signaling in GSI sensitivity in these cell lines. The result showed that GSI inhibited proliferation of Jurkat and HepG2 cell lines at concentration in the range of 25-50  $\mu$ M. Both cell lines expressed mRNA and protein of *Notch1*, *Notch2*, *Notch3*, *Hes1* (Notch target gene), *Jagged1*, *Jagged2* and *Dlk1* (Notch ligand). Among six cell lines, only Jurkat and SW620 expressed cleaved Notch1. Jurkat and HepG2 cell lines did not undergo apoptosis upon GSI treatment. Decreased expressions of *Hes1* and increased expression of Notch1 in both cell lines were detected when treated with GSI for 4 days. GSI did not inhibit proliferation when intracellular Notch1 (ICN1) was overexpressed in Jurkat and HepG2. Taken together, these results suggest that Notch signaling is directly involved in proliferation of human tumor cell lines of lymphoid and liver origins. Specific inhibition of Notch signaling by GSI may be a novel therapeutic target in treatment of both cancers in the future.