

EFFECT OF CADMIUM ON NITRIC OXIDE SYNTHESIS IN HUMAN CORONARY ARTERY ENDOTHELIAL CELLS

NATTHAPONG THARWORRACHAT 5436740 SCTX/M

M.Sc. (TOXICOLOGY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: NATHAWUT SIBMOOH, Ph.D., SUPEENUN UNCHERN, Ph.D., PORNPUN VIVITHANAPORN, Ph D.

ABSTRACT

Cadmium exposure is a risk factor for a variety of vascular disorders such as hypertension, ischemic heart disease and atherosclerosis. Cadmium-exposed subjects have increased oxidative stress and reduced nitric oxide (NO) bioavailability representing endothelial cell (EC) dysfunction. To further elucidate the mechanism, the potential plasma NO consumption and thrombomodulin (a marker of EC dysfunction) were determined in plasma of cadmium-exposed subjects. Additionally, the effect of cadmium on NO production in EC was studied in vitro using human coronary artery EC (HCAEC). Potential NO consumption by plasma of cadmium-exposed and control subjects was not different. Cadmium-exposed subjects had increased thrombomodulin levels compared to controls. 50% toxic concentrations of cadmium on HCAECs were in the range of 64-135 μ M. Cadmium (0.1 μ M) attenuated acetylcholine-stimulated NO synthesis in HCAEC and blocked endothelial NO synthase (eNOS) phosphorylation at serine1177 which was associated with increased eNOS activity. However, cadmium had no effect on eNOS mRNA and protein levels. In conclusion, cadmium-exposed subjects had EC dysfunction associated with reduced NO bioavailability. Inhibition of eNOS phosphorylation by cadmium may lead to diminish eNOS activity and NO synthesis.

KEY WORDS: CADMIUM/ ENDOTHELIAL CELL/ ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE

66 pages

ผลของแคดเมียมต่อการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์โดยเซลล์บุผนังหลอดเลือดแดงโคโรนารีของคน
EFFECT OF CADMIUM ON NITRIC OXIDE SYNTHESIS IN HUMAN CORONARY
ARTERY ENDOTHELIAL CELLS

ณัฐพงษ์ ถาวรชาติ 5436740 SCTX/M

วท. ม. (พิษวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: ณัฐวุธ สิบหมู่, Ph.D., สุภินันท์ อัญเชิญ, Ph.D., พรพรรณ
วิจิตรนาถรณ์, Ph.D.

บทคัดย่อ

การได้รับสัมผัสแคดเมียมเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือด มีหลักฐานว่ากลุ่มคนที่ได้รับสัมผัสแคดเมียมมีระดับตัวบ่งชี้ภาวะออกซิเดทีฟสเตรสสูงและชีวปริมาณออกฤทธิ์ไนตริกออกไซด์ลดลง ซึ่งบ่งชี้ถึงภาวะผนังหลอดเลือดเสื่อมสภาพ นำไปสู่ศึกษาต่อไปว่าแคดเมียมมีผลต่อการลดระดับไนตริกออกไซด์ในเลือดได้อย่างไร โดยวัดการทำลายไนตริกออกไซด์และ thrombomodulin ในพลาสมาของกลุ่มที่มีระดับแคดเมียมสูงในเลือด ผลการศึกษาแคดเมียมต่อการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์ในเซลล์บุผนังหลอดเลือดแดงโคโรนารีของคนในหลอดทดลอง พบว่าระดับการทำลายไนตริกออกไซด์ในพลาสมาไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มของคนที่ได้รับสัมผัสแคดเมียมกับกลุ่มควบคุม ขณะที่กลุ่มที่ได้รับสัมผัสแคดเมียมมีระดับ thrombomodulin ในพลาสมาสูงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ค่าเปอร์เซ็นต์ความเป็นพิษที่ 50 เปอร์เซ็นต์ ของแคดเมียมต่อเซลล์บุผนังหลอดเลือดแดงโคโรนารีของคนอยู่ในช่วง 64-135 ไมโครโมลาร์ พบว่าแคดเมียม (0.1 ไมโครโมลาร์) ลดการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์จากการกระตุ้นด้วย acetylcholine ในเซลล์บุผนังหลอดเลือดแดงโคโรนารีของคน และยับยั้งกระบวนการ phosphorylate ที่ตำแหน่ง Serine 1177 และระดับ eNOS โปรตีน จากการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่ากลุ่มคนที่ได้รับสัมผัสแคดเมียมเกิดภาวะหลอดเลือดแดงเสื่อมสภาพซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของ ชีวปริมาณออกฤทธิ์ไนตริกออกไซด์ รวมทั้งการยับยั้งกระบวนการ phosphorylate ของ eNOS โดยแคดเมียม อาจส่งผลให้เกิดการลดปริมาณการทำงานของ eNOS และการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์