Abstract (บทคัดย่อ)

Project Code : MRG 6080047
(รหัสโครงการ)

Project Title : กลไกการออกฤทธิ์ของพลัมบาจินและบทบาทของเอนไซม์ NADPH: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) ในมะเร็งเต้านมที่ดื้อยาต้านฮอร์โมน
(ภาษาอังกฤษ): Mechanisms of plumbagin as an anti-cancer agent and role of its enzyme NADPH: quinine oxidoreductase 1 (NQO1) in endocrine resistant breast cancer

Investigator : ผศ.ดร.พญ.วรรณรัศมี เกตุชาติ
(ชื่อนักวิจัย) ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address : wannarasmi.k@chula.ac.th

Project Period : 2 ปี
(ระยะเวลาโครงการ)

บทคัดย่อ

พลัมบาจินเป็นสารสกัดในกลุ่ม naphthoquinone ที่ได้จากธรรมชาติ มีฤทธิ์ต้านมะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะมะเร็งเต้านม ในการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าพลัมบาจินมีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อยาต้านฮอร์โมนในความเข้มข้นระดับไมโครโมลาร์ เนื่องจากพลัมบาจินเป็นสาร naphthoquinone ที่ได้จากธรรมชาติ ซึ่งสารกลุ่มนี้จะถูกเอนไซม์ Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) quinone oxidoreductase 1 (NQO1) ทำปฏิกิริยา reduction โดยพบว่าเอนไซม์ NQO1 มีการแสดงออกสูงขึ้นในเซลล์มะเร็งที่มีความรุนแรงหลายชนิด ในการศึกษานี้จึงศึกษาบทบาทของ NQO1 ในการออกฤทธิ์ของพลัมบาจินโดยใช้เซลล์ที่มีการลดการแสดงออกของ NQO1 และใช้ NQO1 inhibitor จากผลการศึกษาพบว่า มีการแสดงออกของ NQO1 เพิ่มมากขึ้นในเซลล์มะเร็งเต้านมที่ดื้อยาต้านฮอร์โมนและพลัมบาจินไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของระดับ NQO1 แต่พลัมบาจินไปเพิ่มการทำงาน (activity) ของ NQO1 การศึกษานี้ยังพบว่าฤทธิ์ของพลัมบาจินในการยับยั้งการเจริญเติบโต การลุกลามและการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาต้านฮอร์โมนจะลดลงในเซลล์ที่มีการ

แสดงออกของ NQO1 ลดลงหรือในเซลล์ที่ได้ NQO1 inhibitor นอกจากนี้ฤทธิ์ของพลัมบาจินในการทำให้เซลล์มะเร็งมีการตายแบบ apoptosis และ การสร้าง reactive oxygen species (ROS) ก็ลดลงเมื่อ NQO1 น้อยลงหรือถูกยับยั้งการทำงาน ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า กลไกการออกฤทธิ์ของพลัมบาจินในเซลล์มะเร็งเต้านมที่ดื้อยาต้านฮอร์โมนต้องอาศัยการทำงานของ NQO1

Abstract

Plumbagin (PLB) is a natural naphthoquinone with significant anticancer effects against several types of tumor cells including breast cancer. PLB exhibited potent cytotoxic activity at a micromolar concentration against endocrine-resistant breast cancer cell lines. Since PLB is a natural naphthoquinone compound, it can be reduced by the cytosolic Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) quinone oxidoreductase 1 (NQO1) enzyme. NQO1 expression is high in many aggressive types of cancer. The roles of NQO1 in anti-cancer activity of PLB were investigated by using NQO1 knockdown cells and NQO1 inhibitor. The results showed that NQO1 was upregulated in endocrine-resistant cells. PLB did not change the expression of NQO1 but it was able to increase NQO1 activity. The inhibitory effects of PLB on cell proliferation, cell invasion and expression of tamoxifen resistant gene were attenuated in both NQO1 knockdown cells and NQO1 inhibited cells. Moreover, the effects of PLB to induce apoptosis and generate reactive oxygen species (ROS) were also lower in both NQO1 knockdown cells and NQO1 inhibited cells. Therefore, NQO1 activity is crucial for the action of PLB in endocrine-resistant breast cancer cells.

Keywords : plumbagin, endocrine resistance, NQO1, breast cancer
(คำหลัก)