

## Abstract (บทคัดย่อ)

---

**Project Code :** MG5080134

(รหัสโครงการ)

**Project Title:** ฤทธิ์และกลไกของไนตริกออกไซด์ต่อการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งปอด

(ชื่อโครงการ) (Roles and mechanisms of nitric oxide on lung cancer cell metastasis)

**Investigator :** อาจารย์ เกษัชกร ดร. ปิติ จันทรวรโชติ

(ชื่อนักวิจัย)

**E-mail Address :** pithi\_chan@yahoo.com

**Project Period :** 2 ปี

(ระยะเวลาโครงการ)

**Abstract:**

(บทคัดย่อ)

กระบวนการตายของเซลล์แบบ anoikis หรือการตายของเซลล์แบบ apoptosis ชนิดหนึ่งที่ถูกกระตุ้นเมื่อเซลล์หลุดจากการยึดเกาะ เป็นกระบวนการที่สำคัญในการยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การติดต่อการตายชนิดนี้พบได้มากในมะเร็งปอดและส่งผลให้เกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งอันเป็นสาเหตุสำคัญอันดับต้นๆของการตายของผู้ป่วย ข้อมูลงานวิจัยในปัจจุบันบ่งชี้ว่าโปรตีน caveolin-1 (Cav-1) และไนตริกออกไซด์มีความเกี่ยวข้องในกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตามบทบาทรวมไปถึงกลไกการออกฤทธิ์ของสารและโปรตีนดังกล่าวต่อการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าไนตริกออกไซด์ส่งผลในการยับยั้งการตายแบบ anoikis ของเซลล์มะเร็งปอดชนิด H460 โดยเมื่อเพิ่มระดับไนตริกออกไซด์ภายในเซลล์โดยใช้สารให้ไนตริกออกไซด์ คือ sodium nitroprusside (SNP) และ diethylenetriamine (DETA) NONOate จะพบการตายของเซลล์หลังการหลุดจากการยึดเกาะลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ในขณะที่สารที่ลดปริมาณไนตริกออกไซด์คือ aminoguanidine และ 2-(4-carboxyphenyl)-4,4,5,5-tetra-methylimidazoline-1-oxyl-3-oxide (c-PTIO) จะส่งผลตรงข้ามโดยเพิ่มการตายของเซลล์ นอกจากนี้การวิจัยนี้ ยังพบว่าการติดต่อการตายแบบ anoikis ในเซลล์นี้ขึ้นกับเกิดจากการทำงานของโปรตีน Cav-1 ซึ่งระดับของโปรตีนนี้จะลดลงเมื่อเซลล์หลุดจากการยึดเกาะ พบว่าไนตริ

ออกไซด์จะยับยั้งการลดลงของโปรตีน Cav-1 โดยไนตริกออกไซด์จะทำปฏิกิริยากับโปรตีนด้วยกระบวนการ S-nitrosylation และการเกิด S-nitrosylation นี้ก็จะยับยั้งการทำลายของโปรตีน Cav-1 โดย proteasome การยับยั้งการทำลายโปรตีน Cav-1 ดังกล่าวนั้นเองเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้ระดับโปรตีน Cav-1 ในเซลล์เพิ่มมากขึ้นและลดการตายที่เกิดจากการหลุดออกของเซลล์ การวิจัยนี้แสดงให้เห็นถึงกลไกใหม่ที่ยังไม่ได้รับการเปิดเผยมาก่อน ในการที่ไนตริกออกไซด์ควบคุมการต่อการตายแบบ anoikis ในเซลล์มะเร็งปอด

**คำหลัก :** ไนตริกออกไซด์ การตายของเซลล์ อะนอยคิส อะพอพโทซิส

Anoikis, a detachment-induced apoptosis, is a principle mechanism in inhibition of tumor cell metastasis. Tumor cell acquiring anoikis-resistance, as frequently observed in human lung cancer, becomes an important obstacle of efficient cancer therapy. Recently, signaling mediators such as caveolin-1 (Cav-1) protein and nitric oxide (NO) have garnered attention in metastasis research; however, their roles and the underlying mechanisms of metastasis regulation are largely unknown. Here, we show that NO impairs the apoptotic function of the human lung carcinoma H460 cells after detachment. The NO donors sodium nitroprusside (SNP) and diethylenetriamine (DETA)-NONOate inhibit detachment-induced apoptosis, whereas the NO inhibitors aminoguanidine and 2-(4-carboxyphenyl)-4,4,5,5-tetra-methylimidazole-1-oxyl-3-oxide (c-PTIO) promote this effect. Resistance to anoikis in H460 cells is mediated by Cav-1, which is significantly downregulated after cell detachment through a process that involves protein S-nitrosylation, which prevents its proteasomal degradation and induction of anoikis by cell detachment. These findings indicate a novel pathway for NO regulation of Cav-1, which could be a key mechanism of anoikis resistance in tumor cells.

**Keywords :** nitric oxide, anoikis, apoptosis, caveolin-1

# เนื้อหางานวิจัย

## 1. บทคัดย่อ

### บทคัดย่อภาษาไทย

กระบวนการตายของเซลล์แบบ anoikis หรือการตายของเซลล์แบบ apoptosis ชนิดหนึ่งที่ถูกกระตุ้นเมื่อเซลล์หลุดจากการยึดเกาะ เป็นกระบวนการที่สำคัญในการยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การต่อต้านการตายชนิดนี้พบได้มากในมะเร็งปอดและส่งผลให้เกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งอันเป็นสาเหตุสำคัญอันดับต้นๆของการตายของผู้ป่วย ข้อมูลงานวิจัยในปัจจุบันบ่งชี้ว่าโปรตีน caveolin-1 (Cav-1) และไนตริกออกไซด์มีความเกี่ยวข้องในกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตามบทบาทรวมไปถึงกลไกการออกฤทธิ์ของสารและโปรตีนดังกล่าวต่อการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าไนตริกออกไซด์ส่งผลในการยับยั้งการตายแบบ anoikis ของเซลล์มะเร็งปอดชนิด H460 โดยเมื่อเพิ่มระดับไนตริกออกไซด์ภายในเซลล์โดยใช้สารให้ไนตริกออกไซด์ คือ sodium nitroprusside (SNP) และ diethylenetriamine (DETA) NONOate จะพบการตายของเซลล์หลังการหลุดจากการยึดเกาะลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ในขณะที่สารที่ลดปริมาณไนตริกออกไซด์คือ aminoguanidine และ 2-(4-carboxyphenyl)-4,4,5,5-tetra-methylimidazoline-1-oxyl-3-oxide (c-PTIO) จะส่งผลตรงข้าม โดยเพิ่มการตายของเซลล์ นอกจากนี้การวิจัยนี้ ยังพบว่าการต่อต้านการตายแบบ anoikis ในเซลล์นี้เกิดจากการทำงานของโปรตีน Cav-1 ซึ่งระดับของโปรตีนนี้จะลดลงเมื่อเซลล์หลุดจากการยึดเกาะ พบว่าไนตริกออกไซด์จะยับยั้งการลดลงของโปรตีน Cav-1 โดยไนตริกออกไซด์จะทำปฏิกิริยากับโปรตีนด้วยกระบวนการ S-nitrosylation และการเกิด S-nitrosylation นี้ก็จะยับยั้งการทำลายของโปรตีน Cav-1 โดย proteasome การยับยั้งการทำลายโปรตีน Cav-1 ดังกล่าวนั้นเองเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้ระดับโปรตีน Cav-1 ในเซลล์เพิ่มมากขึ้นและลดการตายที่เกิดจากการหลุดออกของเซลล์ การวิจัยนี้แสดงให้เห็นถึงกลไกใหม่ที่ยังไม่ได้รับการเปิดเผยมาก่อน ในการที่ไนตริกออกไซด์ควบคุมการต่อต้านการตายแบบ anoikis ในเซลล์มะเร็งปอด

## บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

Anoikis, a detachment-induced apoptosis, is a principle mechanism in inhibition of tumor cell metastasis. Tumor cell acquiring anoikis-resistance, as frequently observed in human lung cancer, becomes an important obstacle of efficient cancer therapy. Recently, signaling mediators such as caveolin-1 (Cav-1) protein and nitric oxide (NO) have garnered attention in metastasis research; however, their roles and the underlying mechanisms of metastasis regulation are largely unknown. Here, we show that NO impairs the apoptotic function of the human lung carcinoma H460 cells after detachment. The NO donors sodium nitroprusside (SNP) and diethylenetriamine (DETA)-NONOate inhibit detachment-induced apoptosis, whereas the NO inhibitors aminoguanidine and 2-(4-carboxyphenyl)-4,4,5,5-tetra-methylimidazole-1-oxyl-3-oxide (c-PTIO) promote this effect. Resistance to anoikis in H460 cells is mediated by Cav-1, which is significantly downregulated after cell detachment through a process that involves protein S-nitrosylation, which prevents its proteasomal degradation and induction of anoikis by cell detachment. These findings indicate a novel pathway for NO regulation of Cav-1, which could be a key mechanism of anoikis resistance in tumor cells.