
บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5980210

ชื่อโครงการ: ผลของแอสไพรินต่อการสร้างหลอดเลือดน้ำเหลืองใหม่

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน : ผู้ช่วยศาสตราจารย์อรวินท์ พรางแสงทอง

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

อีเมล: orawinp@hotmail.com, orawin@g.swu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี (2 พฤษภาคม 2559 ถึง 1 พฤษภาคม 2561)

บทคัดย่อ:

แอสไพรินยับยั้งกระบวนการการสร้างใหม่ของหลอดเลือดและการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดน้ำเหลือง โดยการยับยั้งวิถีการทำงานของ NF-KB /VCAM-1 ในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด

การสร้างใหม่ของหลอดเลือดคือกระบวนการที่หลอดเลือดถูกสร้างใหม่ออกมาจากหลอดเลือดเดิม โดยกระบวนการสำคัญเกี่ยวข้องกับ การเกาะติดของเซลล์, การเคลื่อนที่ของเซลล์ และการสร้างหลอดเลือดของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด การสร้างใหม่ของหลอดเลือดที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยมะเร็งเป็นปัจจัยหลักในการสนับสนุนการเจริญเติบโตของมะเร็งและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งผ่านทางระบบน้ำเหลือง การค้นหารสสารที่ไม่เป็นพิษต่อเซลล์แต่สามารถป้องกันการสร้างใหม่ของหลอดเลือดน้ำเหลืองอาจนำไปสู่การป้องกันการแพร่กระจายของมะเร็ง เมื่อไม่นานมานี้มีรายงานว่าแอสไพรินซึ่งเป็นยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่มีสเตียรอยด์ สามารถยับยั้งการสร้างใหม่ของหลอดเลือดในการทดสอบในมะเร็งและในบาดแผลที่ถูกตัด แต่ยังไม่มีการศึกษากลไกการทำงานของแอสไพรินในการยับยั้งการสร้างใหม่ของหลอดเลือด วัตถุประสงค์ของการศึกษาในครั้งนี้เพื่อสำรวจกลไกในการยังการสร้างใหม่ของหลอดเลือดในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดของมนุษย์ (HMVEC-dLy) การเลี้ยงเซลล์ HMVEC-dLy ด้วยแอสไพรินที่ความเข้มข้นที่ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ 0.3 mM สามารถยับยั้งการงอกใหม่ การเกาะติดและการเคลื่อนที่ของเซลล์ของเซลล์ HMVEC-dLy ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการวิเคราะห์ด้วยวิธี Western blotting พบว่าแอสไพรินลดการแสดงออกของโปรตีนที่ชื่อ vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) และยังพบการลดลงของระดับ mRNA ของ VCAM-1 ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการลดลงของ NF-KB p65 phosphorylation การใช้สารยับยั้งการทำงานของ NF-KB (BAY-11-7085) และ การใช้ siRNA VCAM-1, แสดงให้เห็นว่าการแสดงออกของ VCAM-1 ถูกควบคุมโดยการทำงานของ NF-KB และวิถีการทำงานของ NF-KB/VCAM-1 ทำหน้าที่ควบคุมความสามารถในการงอกใหม่, การเกาะติด และการเคลื่อนที่ของเซลล์ HMVEC-dLy โดยสรุปผู้วิจัยได้พิสูจน์ศักยภาพของแอสไพรินว่าสามารถเป็นสารที่ยับยั้งการสร้างใหม่ของหลอดเลือดได้รวมถึงอธิบายกลไกที่เกี่ยวข้อง

คำหลัก : แอสไพริน, การสร้างใหม่ของหลอดเลือดน้ำเหลือง, NF-KB, VCAM-1, ยับยั้งการแพร่กระจายของมะเร็ง

Abstract

Project Code : MRG5980210

Project Title : The Effect of Aspirin on Lymphangiogenesis

Investigator : Assistant Professor Orawin Prangsaengtong
Faculty of Pharmacy Srinakharinwirot University

E-mail Address : orawinp@hotmail.com, orawin@g.swu.ac.th

Project Period : 2 years (2 May 2016 ถึง 1 May 2018)

Abstract:

Aspirin Suppresses Components of Lymphangiogenesis and Lymphatic Vessel Remodelling by Inhibiting the NF-KB /VCAM-1 Pathway in Human Lymphatic Endothelial Cells

Lymphangiogenesis is the process of new vessel formation from pre-existing lymphatic vessels. The process mainly involves cell adhesion, migration, and tubule formation of lymphatic endothelial cells. Tumor-induced lymphangiogenesis is an important factor contributing to promotion of tumor growth and cancer metastasis *via* the lymphatic system. Finding the nontoxic agents that can prevent or inhibit lymphangiogenesis may lead to blocking of lymphatic metastasis. Recently, aspirin, a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), has been reported to inhibit *in vivo* lymphangiogenesis in tumor and incision wound models, but the mechanisms of actions of aspirin on anti-lymphangiogenesis have been less explored. In this study, we aim to explore the mechanism underlying anti-lymphangiogenic effects of aspirin in primary human lymphatic endothelial cells (HMVEC-dLy) *in vitro*. Pretreatment of aspirin at nontoxic dose, 0.3 mM, significantly suppressed *in vitro* cord formation, adhesion and migration abilities of the HMVEC-dLy cells. Western blotting analysis indicated that aspirin decreased expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), at both protein and mRNA levels, and these correlated with the reduction of NF-KB p65 phosphorylation. By using NF-KB inhibitor (BAY-11-7085) and VCAM-1 siRNA, we showed that VCAM-1 expression is downstream of NF-KB activation, and this NF-KB /VCAM-1 signaling pathway controls cord formation, adhesion, and migration abilities of the HMVEC-dLy cells. In summary, we demonstrate the potential of aspirin as an anti-lymphangiogenic agent, and elucidate its mechanism of action.

Keywords : Aspirin, Lymphangiogenesis, NF-KB, VCAM-1, Antimetastatic