

Abstract

Project Code: MRG6080055

Project Title: Suppression of antioxidant activity enhances antitumor effect of piperlongumine on Cholangiocarcinoma cells

Investigator: Chutima Talabnin (Ph.D.), School of Chemistry, Institute of Science, Suranaree University of Technology

Email Address: chutima.sub@sut.ac.th

Project Period: 2 Years

Chemoresistance is the main aspect in the cholangiocarcinoma (CCA) treatment. Therefore, a novel treatment strategy is an urgent need to develop effective chemotherapeutic protocols for treating CCA. Recently, redox-modulating strategies using piperlongumine (PL) become one of potential treatment for CCA patients. Piperlongumine (PL) is a known ROS inducer, and killed CCA cells by inducing G2-M phase arrest via ROS-JNK-ERK pathway. However, differential response to PL was observed in among all CCA cells which underlying mechanism is still unclear. The objective of this study was to investigate the molecular mechanisms of PL resistance to increase PL susceptibility on CCA cells. We first determined the basal mRNA expression levels of phase II detoxification enzymes and antioxidant proteins in CCA cells. High expressions of phase II detoxification enzymes (such as NADPH quinone oxidoreductase-1 (NQO-1), heme oxygenase-1 (HO-1), superoxide dismutases (SOD), and aldo-keto reductase 1 subunits C-1 and 3 (AKR1C1 and AKR1C3) were detected in KKU-100 which was least sensitive to PL in among all CCA cells (KKU-213 and KKU-214). Up-regulation of HO-1 expression via AKT activation was clearly detected in PL-treated CCA cells in a dose-dependent manner. Inhibition of HO-1 by chemical inhibitor, ZnPP, or specific siRNA eliminated their antioxidant defense machinery and lead to increased anti-tumor activity of PL in CCA cell lines via the increment of intracellular ROS level and upregulation of apoptotic proteins. These observations suggest that inhibition of Nrf2/HO-1 axis could enhance chemosensitizing effect of PL in CCA.

Keywords: Cholangiocarcinoma, Piperlongumine, Heme oxygenase -1, anti-oxidant capacity

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG6080055

ชื่อโครงการ: การยับยั้งการทำงานของกระบวนการต้านอนุมูลอิสระ เพิ่มฤทธิ์การต้านมะเร็งของไปเปอร์ลองกูมินในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี

ชื่อนักวิจัย: ชุตินา ตลับนิล สาขาวิชาชีวเคมี สำนักวิชาวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

Email Address: chutima.sub@sut.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี

การดื้อยาเคมีบำบัดถือเป็นปัจจัยสำคัญในการรักษามะเร็งท่อน้ำดี กลยุทธ์การรักษาแนวใหม่เป็นสิ่งที่จำเป็นในการพัฒนาแนวทางการรักษาด้วยเคมีบำบัดให้มีประสิทธิภาพเพื่อรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดี ณ ปัจจุบัน กลยุทธ์การควบคุมปฏิกิริยาการรับส่งอิเล็กตรอนหรือปฏิกิริยารีดอกซ์ ด้วยการใช้สารไปเปอร์ลองกูมิน เป็นกลยุทธ์ที่น่าจะมีศักยภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี เนื่องจากไปเปอร์ลองกูมินมีคุณลักษณะเป็นตัวกระตุ้นการสร้างสารอนุมูลอิสระที่เรียกว่า อนุพันธ์ออกซิเจนที่ว่องไว ซึ่งสามารถทำลายเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีได้ด้วยการชักนำการหยุดชะงักของกระบวนการแบ่งเซลล์ผ่านการกระตุ้นด้วยวิถี ROS-JNK-ERK แต่อย่างไรก็ตามการตอบสนองต่อไปเปอร์ลองกูมินของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีแต่ละเซลล์นั้นมีความแตกต่างกัน และยังไม่เคยมีรายงานมาก่อนว่าเกี่ยวข้องกับกลไกใด ดังนั้นในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ในการศึกษากลไกที่เกี่ยวข้องกับการดื้อต่อไปเปอร์ลองกูมิน เพื่อนำไปสู่แนวทางการพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีให้มีประสิทธิภาพ โดยผู้วิจัยเริ่มจากการตรวจวิเคราะห์การแสดงออกของยีนที่ใช้การสร้างเอนไซม์หรือโปรตีนที่มีคุณสมบัติในการกำจัดอนุมูลอิสระ ผลการศึกษาพบเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100 ที่มีความไวน้อยต่อไปเปอร์ลองกูมินมีการแสดงออกของยีนในกลุ่มเอนไซม์ NADPH quinone oxidoreductase-1 heme oxygenase-1 superoxide dismutases และ aldo-keto reductase 1 subunits C-1-3 ค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-213 และ KKU-214 ที่มีความไวมากต่อไปเปอร์ลองกูมิน และผู้วิจัยพบว่าการเพิ่มขึ้นของการแสดงออกของยีน heme oxygenase-1 ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีโดยผ่านกระบวนการ AKT activation นั้นจะเกิดเมื่อมีการทดสอบด้วยไปเปอร์ลองกูมินในลักษณะที่การแสดงออกของยีนเพิ่มขึ้นตามปริมาณความเข้มข้นของสารที่เพิ่มขึ้น และเมื่อทดสอบด้วยการยับยั้งการทำงานของ heme oxygenase-1 ด้วยตัวยับยั้งที่เรียกว่า ZnPP หรือ การทดสอบร่วมกับ HO-1 siRNA เพื่อกำจัดกระบวนการต้านอนุมูลอิสระ พบว่าประสิทธิภาพการทำลายเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีด้วยไปเปอร์ลองกูมินเพิ่มขึ้นเนื่องจากมีการชักนำการสร้างเพิ่มขึ้นของอนุพันธ์ออกซิเจนที่ว่องไว และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการตาย ดังนั้นจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การยับยั้งการทำงานของ Nrf2/HO-1 ในมะเร็งท่อน้ำดีน่าจะเป้าหมายที่สำคัญในการเพิ่มประสิทธิภาพและความไวของไปเปอร์ลองกูมิน

คำหลัก: มะเร็งท่อน้ำดี ไปเปอร์ลองกูมิน heme oxygenase-1 ความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระ