

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG6180060

ชื่อโครงการ: ผลในการป้องกันและกลไกการออกฤทธิ์ของสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่ง ต่อความผิดปกติของไมโทคอนเดรียในเซลล์ไมโอ بلاสต์ของหนูแรทชนิด H9c2

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน: ผศ. ดร. ภญ.วริศรา ปาริชาติกานนท์
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

อีเมล: warisara.par@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี (ตั้งแต่ 2 พฤษภาคม 2561 ถึง 1 พฤษภาคม 2563)

บทคัดย่อ:

การสะสมของสารเมทิลไกลออกซาลหรือเอ็มจี ก่อให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน, การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส และความผิดปกติในการทำงานของไมโทคอนเดรีย ซึ่งนำไปสู่การพัฒนาของโรคเบาหวานประเภทที่สองและโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้น การยับยั้งความผิดปกติของไมโทคอนเดรียที่เกิดจากสารเอ็มจีในหัวใจ จึงอาจช่วยปรับปรุงและชะลอความก้าวหน้าของภาวะหัวใจล้มเหลวได้ ถึงแม้ว่ายาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่งถูกนำมาใช้เป็นยารักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน และตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่งถูกตรวจพบในหัวใจ อย่างไรก็ตาม ผลปกป้องหัวใจของยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่งในการยับยั้งภาวะเครียดออกซิเดชันและความผิดปกติของไมโทคอนเดรียที่เกิดจากสารเอ็มจี ยังไม่ได้รับการอธิบาย การกระตุ้นตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่งนำไปสู่การเพิ่มระดับ cAMP และส่งผลเพิ่มวิถีการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่าน PKA และ/หรือ Epac ทั้งนี้ วิถีการส่งสัญญาณที่ควบคุมผลป้องกันความผิดปกติของไมโทคอนเดรียที่เกิดจากสารเอ็มจีในหัวใจยังไม่ได้ได้รับการศึกษาอย่างชัดเจน งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่า การกระตุ้นตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่งโดยสาร exendin-4 สามารถยับยั้งการผลิตอนุมูลอิสระออกซิเจนภายในเซลล์และภายในไมโทคอนเดรีย และลดการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในเซลล์ไมโอ بلاสต์ของหนูแรทชนิด H9c2 นอกจากนี้ การกระตุ้นตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่งยังช่วยปรับปรุงการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย และการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมหน้าที่และโครงสร้างของไมโทคอนเดรียที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติโดยสารเอ็มจี นอกจากนี้ ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ, ฤทธิ์ลดการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส และฤทธิ์ปรับปรุงการทำงานของไมโทคอนเดรีย ที่เกิดจากการกระตุ้นตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่ง ยังถูกควบคุมผ่านทางวิถีการส่งสัญญาณภายในเซลล์ชนิดที่ขึ้นอยู่กับ cAMP/Epac/PI3K/Akt งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นถึงวิถีการส่งสัญญาณภายในเซลล์สำหรับผลปกป้องหัวใจของยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่ง โดยยับยั้งภาวะเครียดออกซิเดชัน และช่วยป้องกันความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย ดังนั้น ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่งจึงเป็นเป้าหมายใหม่ที่มีศักยภาพในการยับยั้งภาวะเครียดออกซิเดชัน และการปรับหน้าที่ของไมโทคอนเดรีย ในหัวใจ

คำหลัก : Epac, Exendin-4, ตัวรับชนิดจีแอลพี-หนึ่ง, เมทิลไกลออกซาล, ความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย, ภาวะเครียดออกซิเดชัน

Abstract

Project code: MRG6180060

Project title: The protective role and molecular mechanistic of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist on mitochondrial dysfunction in rat cardiomyoblast H9c2 cells

Investigator: Asst. Prof. Dr.Warisara Parichatikanond
Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

E-mail address: warisara.par@mahidol.ac.th

Project period: 2 years (From May 2, 2018 to May 1, 2020)

Abstract:

Accumulation of methylglyoxal (MG) contributes to oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial dysfunction, leading to the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Inhibition of mitochondrial abnormalities induced by MG in the heart may improve and delay the progression of heart failure. Although glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonists have been used as anti-diabetic drugs and GLP-1R has been detected in the heart, the cardioprotective effects of GLP-1R agonists on inhibition of MG-induced oxidative stress and mitochondrial abnormalities have not been elucidated. Stimulation of GLP-1Rs leads to cAMP elevation and subsequently activates PKA- and/or Epac-dependent signaling pathway. However, the signaling pathway involved in the restoration of MG-induced mitochondrial dysfunctions in the heart has not been clarified so far. In the present study, we demonstrated that stimulation of GLP-1Rs with exendin-4 inhibited MG-induced intracellular and mitochondrial ROS production and apoptosis in H9c2 cardiomyoblasts. GLP-1R stimulation also improved the alterations of MMP and expressions of genes related to mitochondrial dynamics and function induced by MG. In addition, stimulation of GLP-1R exhibits antioxidant and antiapoptotic effects, and improvement of mitochondrial functions through cAMP/Epac/PI3K/Akt signaling pathway in H9c2 cells. Our study is the first work demonstrating a novel signaling pathway for cardioprotective effects of GLP-1R agonist on inhibition of oxidative stress and restoration of mitochondrial dysfunction. Thus, GLP-1R agonist represents a potential therapeutic target for inhibition of oxidative stress and modulation of mitochondrial functions in the heart.

Keywords: Epac, Exendin-4, GLP-1 receptor, Methylglyoxal, Mitochondrial dysfunction, Oxidative stress