

1. Abstract

Project Code : TRG5780051

Project Title : Specific targeting of MUC1 overexpressing breast carcinoma cells with anti-cancer drug-loaded nanoparticles

Investigator : Supang Khondee

E-mail Address : s.khondee@gmail.com

Project Period : 2 year (June 2, 2014 to June 1, 2016)

บทคัดย่อ:

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่เป็นสาเหตุหลักของการตายจากมะเร็งในผู้หญิงทั่วโลก โปรตีนมิวซิน1 เป็น โปรตีนที่มีการแสดงออกสูงถึงร้อยละ 90 ในมะเร็งเต้านม การศึกษานี้ตั้งเป้าเพื่อที่จะผลิตไมเซลล์ที่บรรจุยารักษามะเร็งดีออกโซรูบิซิน เพื่อที่จะนำส่งยาอย่างเฉพาะเจาะจงไปที่เซลล์มะเร็งที่แสดงออกโปรตีนมิวซิน อนุภาคนาโนชนิดไมเซลล์ถูกสร้างจากการจัดเรียงตัวของโคโพลิเมอร์เพกกิลเลทออกตะเตซิลลิโรโคเลทในตัวกลางที่เป็นน้ำ เปปไทด์ที่จับแบบเฉพาะเจาะจงกับโปรตีนมิวซิน1 ได้แก่ QND และ HSQ เปปไทด์ ถูกสังเคราะห์ ทดสอบการจับแบบเฉพาะเจาะจงกับเซลล์มะเร็งที่แสดงออกโปรตีนมิวซิน และนำมาเชื่อมต่อบนผิวของไมเซลล์ ขนาดของไมเซลล์แบบธรรมดา QND และ HSQ ไมเซลล์ที่บรรจุยาดอกโซรูบิซิน คือ 320 300 และ 319 นาโนเมตร ตามลำดับ โดยมีความสามารถในการกักเก็บยาดอกโซรูบิซินได้ร้อยละ 71 86 และ 93 ตามลำดับ ไมเซลล์แบบธรรมดา QND และ HSQ ไมเซลล์ มีค่าความเข้มข้นวิกฤติในการจัดเรียงตัวเป็นไมเซลล์ คือ 110.5 55.1 และ 98.9 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ จากนั้นได้ทำการทดสอบการปลดปล่อยยาดอกโซรูบิซินจากไมเซลล์ในสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 7 โดยไมเซลล์แบบธรรมดา QND และ HSQ ไมเซลล์ ปลดปล่อยตัวยาดอกโซรูบิซินร้อยละ 13.1 15.8 และ 16.9 หลังจากทำการทดสอบ 4 ชั่วโมง ในสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 7 ค่าความเข้มข้นในการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ร้อยละ 50 ของไมเซลล์แบบธรรมดา QND และ HSQ ไมเซลล์ที่บรรจุยาดอกโซรูบิซิน มีค่าไม่แตกต่างจากค่าความเข้มข้นในการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ร้อยละ 50 ของยาดอกโซรูบิซิน นอกจากนี้ เราได้ทดสอบการจับแบบเฉพาะเจาะจงและการนำไมเซลล์เข้าสู่เซลล์มะเร็ง พบว่า QND และ HSQ ไมเซลล์จับแบบเฉพาะเจาะจงกับเซลล์มะเร็งเต้านม BT549-Luc และ T47D และถูกนำเข้าสู่เซลล์ได้มากกว่าไมเซลล์แบบธรรมดาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการศึกษาดังกล่าว สามารถสรุปได้ว่า QND และ HSQ ไมเซลล์สามารถนำส่งยาดอกโซรูบิซินไปสู่เซลล์มะเร็งได้อย่างเฉพาะเจาะจงและมีความเป็นไปได้สูงที่จะนำไปใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมชนิด triple negative

คำสำคัญ : โปรตีนมิวซิน1 การรักษาแบบเฉพาะเจาะจง มะเร็งเต้านม ด็อกโซรูบิซิน ไมเซลล์

Abstract:

Breast cancer is the leading cause of cancer death among women. The human mucin1 protein (MUC1) is overexpressed in approximately 90% of human breast cancers. In order to increase therapeutic effect of a model drug, doxorubicin (DOX), on breast cancer, DOX loaded micelles that target MUC1 was developed. The micelle was self-assembled using copolymer pegylated octadecyl lithocholate as an amphiphilic platform. MUC1 targeting peptides, QND and HSQ, were identified and conjugated on micelles. The size and drug entrapment efficiency of untargeted, QND-DOX and HSQ-DOX micelles were 320, 300 and 319 nm and 71, 86 and 93%, respectively. Critical micelle concentration (CMC) of untargeted, QND, and HSQ micelle were 110.5, 55.1, and 98.9 μ M, respectively. In 4 h, DOX was released 13.1, 15.8 and 16.9 %, respectively, from untargeted, QND-DOX and HSQ-DOX micelles in pH 7 buffer. The IC₅₀ of QND-DOX and HSQ-DOX micelles on BT549-Luc and T47D cells were comparable to that of free DOX. Additionally, we observed significantly greater binding and uptake of QND-DOX and HSQ-DOX micelles on BT549-Luc and T47D cells compared to untargeted DOX micelle. These results suggested that QND-DOX and HSQ-DOX micelles had potential application in triple negative breast cancer treatment.

Keywords : human mucin1 protein (MUC1); targeted therapy; breast cancer; doxorubicin; micelles