

บทคัดย่อ

ตัวรับ CXCR4 และลิแกนด์ CXCL12 มีส่วนสำคัญต่อการแพร่กระจายของมะเร็งหลายชนิด รวมทั้งมะเร็งเต้านม ในระยะลุกลามมะเร็งเต้านมจะแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นได้แก่ ปอด กระดูก ต่อม น้ำเหลือง ซึ่งอวัยวะเหล่านี้มีการหลั่ง CXCL12 ออกมาในปริมาณที่มาก ผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่าการยับยั้ง การจับของลิแกนด์ CXCL12 กับตัวรับ CXCR4 ในมะเร็งเต้านมจะสามารถยับยั้งการแพร่กระจายของ มะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับ CXCR4 ไปยังอวัยวะอื่นได้ ในการศึกษาี้ ผู้วิจัยทำการ ทดสอบประสิทธิภาพของเดนไดรเมอร์ที่นำส่งยาดีออกโซรูบิซินชนิดมุ่งสู่เป้าหมายต่อการจับกับ เซลล์มะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของ CXCR4 จำนวน 2 ชนิด ได้แก่ BT-549-Luc และ T47D ทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ และประสิทธิภาพในการยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์ เดนไดรเมอร์ชนิด PAMAM ที่กักเก็บยาดีออกโซรูบิซินได้ถูกควบคุมกับเปปไทด์คือ LFC131 ซึ่งเป็นลิแกนด์สังเคราะห์ของ CXCR4 หรือที่ชื่อว่า LFC131-DOX-D4 ผลการทดสอบพบว่า LFC131-DOX-D4 จับกับเซลล์มะเร็งเต้าน มสองชนิดทำให้เพิ่มความเป็นพิษของตัวยาสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับเดนไดรเมอร์ที่ไม่ได้ควบคุม กับเปปไทด์ LFC131-DOX-D4 ลดการเคลื่อนที่ของเซลล์ BT-549-Luc ต่อการเหนี่ยวนำโดยลิแกนด์ CXCL12 งานวิจัยนี้จึงแสดงให้เห็นความเป็นไปได้ในการนำ LFC131-DOX-D4 มาใช้ในการรักษามะเร็ง เต้านมและการแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมต่อไป

Abstract

CXCR4 and its ligand CXCL12 play a critical role in the metastasis of various types of cancer including breast cancer. Breast tumors preferentially metastasize to the lung, bones and distant lymph nodes, secreting high levels of CXCL12. We hypothesized that targeted inhibition of CXCR4 in breast cancer cells should suppress CXCR4-positive tumor cells toward secondary metastatic sites. In the present study, the efficacy of CXCR4 targeted dendrimers carrying DOX (LFC131-DOX-D4) on cellular binding, cytotoxicity, and migration of BT-549-Luc and T47D breast cancer cells was investigated. PAMAM dendrimers encapsulating DOX was surface functionalized with LFC131 peptide which recognized CXCR4 expressed on the surface of breast cancer cells. The LFC131-DOX-D4 bound to breast cancer cells resulting in significantly enhanced *in vitro* cellular toxicity as compared with non-targeted dendrimers. The LFC131-D4 exhibited remarkable reduced migration of BT-549-Luc breast cancer cells toward chemoattractant. This report demonstrated the potential utility of LFC131-dendrimer conjugates for breast cancer therapy and metastasis.