สิริวลี สิริวิบูลย์ : การพัฒนาสารเรืองแสงในช่วงอินฟราเรดช่วงคลื่นสั้นจำพวกเฮปตะเมธีนไซยานีนสำหรับการรักษามะเร็งแบบมุ่งเป้า (DEVELOPMENT OF NEAR IR HEPTAMETHINE CYANINE DYES FOR TARGETED CANCER THERAPY) อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อัญญานี คำแก้ว, 75 หน้า

คำสำคัญ: เฮปตะเมธีนไซยานีน; การบำบัดด้วยการกระตุ้นด้วยแสง; สภาพแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง; การจับเซลล์มะเร็ง; ไซโคลออกซีจีเนส2; สารเรืองแสงในช่วงอินฟราเรดช่วงคลื่นสั้น; Cy820

ในงานนี้ได้ทำการออกแบบตัวตรวจสอบที่เป็นสารเรืองแสงจำพวกอะมิโนเฮปตะเมธีนไซยานีน (I_2-IR783-Mpip) เพื่อจับเซลล์มะเร็งโดยมุ่งเป้าไปที่สิ่งแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง สารเรืองแสงกลุ่มนี้ สามารถถูกกระตุ้นโดยแสงในช่วงอินฟราเรดช่วงคลื่นสั้นและขึ้นอยู่กับค่าพีเอช โดยในสารละลายที่เป็นกรด I_2-IR783-Mpip ดูดกลืนแสงในช่วงอินฟราเรดช่วงคลื่นสั้น (820–950 นาโนเมตร)และสามารถผลิต singlet oxygen ได้สูงเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแสงช่วงคลื่นสั้น (850 นาโนเมตร) การเพิ่มโปรตอนให้กับ I_2-IR783-Mpip ในสารละลายที่เป็นกรด ทำให้ช่องว่างของพลังงานออร์บิทัลโมเลกุลลดลงและทำให้การเคลื่อนย้ายประจุระหว่างโมเลกุลเพิ่มขึ้น ภายใต้สภาพแวดล้อมที่เป็นกลางและกรด I_2-IR783-Mpip สามารถทำลายเซลล์มะเร็งตับเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแสงได้อย่างมีประสิทธิภาพ ในทางตรงกันข้ามเซลล์ปกติยังคงมีสุขภาพดี การผลิต singlet oxygen ในเซลล์ถูกพบในเซลล์ที่มี I_2-IR783-Mpip ในสภาพแวดล้อมที่เป็นกรด ซึ่งแสดงให้เห็นว่า I_2-IR783-Mpip มีพลังงานแสงบำบัดที่มีประสิทธิภาพในสภาพแวดล้อมที่เป็นกรดนอกเหนือจากนี้ เมื่อถูกกระตุ้นด้วยแสง I_2-IR783-Mpipทำลายเซลล์ที่อยู่ในระดับลึกได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นพวกเราเชื่อว่า I_2-IR783-Mpip เป็นตัวตรวจสอบตัวแรกที่สามารถจับและทำลายเซลล์มะเร็งในสภาพแวดล้อมที่เป็นกรดโดยกระตุ้นด้วยแสง 850 นาโนเมตร

เพื่อในการจดจำเซลล์มะเร็งมีความจำเพาะมากขึ้น สารเรืองแสงจำพวกเฮปตะเมธีนไซยานีนได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นเพื่อจับเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส2 ที่แสดงออกมากในเซลล์มะเร็ง ในงานนี้จึงมีการตรวจสอบความสามารถของสารเรืองแสงกลุ่มนี้ในการจับเซลล์มะเร็งและทำลายเซลล์มะเร็งเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแสงโดยมีโปรตีนขนส่ง OATPs สามารถพาสารเรืองแสงจำพวกเฮปตะเมธีนไซยานีนบางส่วนเข้าเซลล์มะเร็งได้ ในงานนี้พวกเราได้นำอินโดเมทาซิน (indomethacin) ซึ่งเป็นยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์มาต่อกับ Cy820 เพื่อสังเคราะห์ Cy820–IMC ซึ่งจำเพาะกับเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส โดยจากการทดลองพบว่า Cy820–IMC สามารถเข้าเซลล์มะเร็งได้เร็วกว่า Cy820 เนื่องจากมีอินโดเมทาซินเป็นตัวจับเซลล์มะเร็งเพิ่มขึ้นมา ความเป็นพิษกับเซลล์มะเร็งเมื่อถูกกระตุ้น

ด้วยแสงของ Cy820–IMC พบว่าสูงกว่า Cy820 อย่างไรก็ตาม อัตราส่วนความเป็นพิษในเซลล์ปกติต่อเซลล์มะเร็งของ Cy820 ค่อนข้างสูงกว่าของ Cy820–IMC ดังนั้นโดยรวมความสามารถในการจับเซลล์มะเร็งและทำลายเซลล์มะเร็งเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแสงของ Cy820–IMC เหนือกว่า Cy820

โดยสรุป วิทยานิพนธ์นี้ เป็นการศึกษาความสามารถในการจดจำเซลล์มะเร็งของสารเรืองแสงจำพวกเฮปตะเมธีนไซยานีน โดยวิธีการศึกษาที่สนใจคือ การมุ่งเป้าไปที่ความเป็นกรดของสิ่งแวดล้อมมะเร็ง และการเพิ่มหมู่ที่จำเพาะกับเอนไซม์ที่พบมากในเซลล์มะเร็ง ซึ่งจากการทดลองพบว่า การใช้สองวิธีนี้จะช่วยให้สารเรืองแสงกลุ่มนี้มุ่งเป้าไปที่เซลล์มะเร็งมากขึ้น ส่งผลให้การรักษามะเร็งผ่านการฉายแสงมีประสิทธิภาพมากขึ้น

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

สาขาวิชาเคมี	ลายชื่อนักศึกษา	สิริวิล์ สิริวิบูลย์
ปีการศึกษา 2564	ลายชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา	
	ลายชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	

SIRIWALEE SIRIWIBOOL : DEVELOPMENT OF NEAR IR HEPTAMETHINE CYANINE DYES FOR TARGETED CANCER THERAPY. THESIS ADVISOR :
ASST. PROF. ANYANEE KAMKAEW, Ph.D., 75 PP.

Keywords: heptamethine cyanine; photodynamic therapy; tumor environment; cancer targeting; COX-2; NIR photosensitizer; Cy820

To target the tumor environment, this work synthesized an amino heptamethine cyanine-based theranostic sensor (**I_2-IR783-Mpip**) that is triggered by near-infrared light and is pH-dependent. In acidic conditions, **I_2-IR783-Mpip** showed a broad, intense NIR absorbance peak (820–950 nm) with substantial singlet oxygen production when exposed to NIR light (~850 nm). Protonation of the probe in an acidic environment reduced molecular orbital energy gaps and boosted intramolecular charge transfer efficiency, according to theoretical simulations. Under normal and slightly acidic environments, **I_2-IR783-Mpip** showed good photodynamic efficiency against liver hepatocellular cancer cells, whereas normal human embryonic kidney cells or normal cells remained alive. After NIR light exposure, intracellular reactive oxygen species (ROS) were detected in cells treated with **I_2-IR783-Mpip**, confirming the effectiveness of PDT of the probe effectiveness in an acidic environment. In addition, **I_2-IR783-Mpip** showed effective phototoxicity in a deep-seated tumor cell system. we believe that it is the first PDT agent with intrinsic tumor binding that preferentially eradicates tumors in an acidic environment using an 850 nm NIR lamp.

To target the cyclooxygenase-2 enzyme that is overexpressed in cancer cells, the potential of near-IR fluorescence sensitizers based on heptamethine cyanine (**Cy820** and **Cy820–IMC**) to target and eliminate tumor cells using photodynamic treatment (PDT) was investigated. Organic anion transporter proteins (OATPs) have been known to transfer hepthamethine cyanine dyes into cancer cells. In this study, we conjugated **Cy820** with indomethacin, a non-steroidal anti-inflammatory medicine (NSAID), to form **Cy820–IMC** to target the cyclooxygenase–2 (COX–2) enzyme, which is overexpressed in cancer cells. The study indicated that **Cy820–IMC** was internalized

cancer cells faster than **Cy820** due to an extra targeting ligand, indomethacin. The cytotoxicity profiles of **Cy820** and **Cy820–IMC**, as determined by PDT tests, are remarkable. The photocytotoxicity index with HepG2 cells of **Cy820–IMC** is >7.13 higher than that of **Cy820**, with values of 4.90, showing that **Cy820–IMC** has stronger PDT properties than **Cy820**. However, the normal-to-cancer cell toxicity ratio of **Cy820** is slightly higher than that of **Cy820–IMC**, at 6.58 and 3.63, respectively. Overall, the cancer targetability and phototoxicity of **Cy820–IMC** are superior. These features can be improved further in the direction of clinically approved PDT sensitizers. In brief, the purpose of this thesis is to investigate the targetability of heptamethine cyanine with cancer cells. Targeting the acidity of the cancer environment and adding a group that selectively interacts with an enzyme that is overexpressed in cancer cells are the strategies used that are of interest. As a result of this study, these strategies could be able to improve cancer cell targetability, resulting in increased photodynamic therapy efficiency.

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

School of Chemistry
Academic Year 2021

Student's Signature Siriwalee Siriwibool
Advisor's Signature
Co-advisor's Signature Kantapat