

นราธิป นราคุลย์ : ผลของไปเปอร์ลองกุลมินต่อระบบยูบิควิตินโปรตีเอโซมในมะเร็งท่อน้ำดี (EFFECT OF PIPERLONGUMINE ON UBIQUITIN-PROTEASOME SYSTEM IN CHOLANGIOCARCINOMA). อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชุตินา ตลับนิล , 48 หน้า.

คำสำคัญ: ไปเปอร์ลองกุลมิน/โปรตีเอโซม/มะเร็งท่อน้ำดี

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่ร้ายแรงต่อชีวิต มะเร็งท่อน้ำดีมีจุดเริ่มต้นจากเซลล์เยื่อบุของท่อน้ำดี การรักษาโดยการผ่าตัดถือเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงสุด แต่ด้วยผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่ไม่สามารถได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดได้ เนื่องจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีในระยะท้ายของโรค ดังนั้นปัจจุบันการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือการรักษาแบบมุ่งเป้าจึงถูกแนะนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีกลุ่มดังกล่าว แต่ปัญหาหลักสำคัญคือการตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าว กระบวนการยูบิควิตินโปรตีเอโซม คือวิถีหลักในการกำจัดโปรตีนเพื่อรักษาสมดุลของปริมาณโปรตีนและการทำงานภายในเซลล์ โดยเฉพาะกลุ่มโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเจริญเติบโตและการอยู่รอด การรักษาแบบมุ่งเป้าไปที่กระบวนการยูบิควิตินโปรตีเอโซมของมะเร็งชนิดก้อน ได้มีการนำมาใช้ เนื่องจากความผิดปกติของโครโมโซมและการกลายพันธุ์ของยีน ทำให้มีการสร้างโปรตีนผิดปกติจำนวนมากในเซลล์มะเร็ง ไปเปอร์ลองกุลมินเป็นสารกลุ่มแอลคาลอยด์ที่มีฤทธิ์ในการเลือกฆ่าเฉพาะเซลล์มะเร็ง ในมะเร็งหลาย ๆ ชนิดรวมถึงมะเร็งท่อน้ำดีผ่านการชักนำให้มีการสร้างอนุมูลอิสระจำนวนมากภายในเซลล์ บทบาทของไปเปอร์ลองกุลมินยังมีผลต่อการยับยั้งกระบวนการยูบิควิตินโปรตีเอโซมอีกด้วย ในการศึกษาี้ ผู้วิจัยมุ่งเน้นในกลไกของไปเปอร์ลองกุลมินในการชักนำให้เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีตายผ่านกระบวนการยูบิควิตินโปรตีเอโซม และความเป็นไปได้ของแผนการรักษาแบบร่วมของไปเปอร์ลองกุลมินกับบอร์ทีโซมิมิฟสำหรับมะเร็งท่อน้ำดี ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าไปเปอร์ลองกุลมินกับบอร์ทีโซมิมิฟยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี การทดสอบร่วมกันของไปเปอร์ลองกุลมินกับบอร์ทีโซมิมิฟแสดงถึงการเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกันในมะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งแสดงได้ด้วยค่าดัชนีผลการทดสอบร่วมที่มีค่าน้อยกว่า 1 การเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกันของไปเปอร์ลองกุลมินกับบอร์ทีโซมิมิฟถูกยืนยันด้วยการแสดงออกที่ลดลงของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต ไปเปอร์ลองกุลมินสามารถชักนำให้เกิดการเพิ่มการสะสมของโปรตีนที่ถูกจับด้วยยูบิควิติน แต่ไปเปอร์ลองกุลมินไม่มีผลต่อแอกทิวิตีของโปรตีเอโซม การทดสอบร่วมกันของไปเปอร์ลองกุลมินกับบอร์ทีโซมิมิฟสามารถชักนำให้เกิดการสะสมของโปรตีนที่ถูกจับด้วยยูบิควิตินเพิ่มมากขึ้น นำมาสู่การเกิดภาวะเครียดในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมด้วยการพบการชักนำให้เกิดขึ้นส่วนของยีน XBP1s มากไปกว่านั้นการทดสอบร่วมกันของไปเปอร์ลองกุลมินกับบอร์ทีโซมิมิฟส่งเสริมให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการตายแบบ unfolded protein

response ผ่านวิถี ATF4-CHOP จากผลการศึกษาทั้งหมดแสดงให้เห็นว่าไปเปอร์ลองกุลมิน ชักนำให้เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีตายด้วยการเพิ่มการสะสมของโปรตีนที่ถูกจับด้วยยูบิควิติน ส่งเสริมการต้านมะเร็งของบอร์ทีโซมิดด้วยการชักนำเกิดภาวะเครียดในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัมซึ่งส่งผลให้เกิดการชักนำการตาย ดังนั้นการรักษาร่วมของไปเปอร์ลองกุลมินและบอร์ทีโซมิดน่าจะเป็นการรักษาทางเลือกให้กับมะเร็งท่อน้ำดีได้



สาขาวิชาเคมี  
ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อนักศึกษา นราธิป นรากุล  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา [Signature]

NARATHIP NARADUN : EFFECT OF PIPERLONGUMINE ON UBIQUITIN-PROTEASOME SYSTEM IN CHOLANGIOCARCINOMA. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. CHUTIMA TALABNIN, Ph.D. 48 PP.

Keyword: PIPERLONGUMINE/PROTEASOME/CHOLANGIOCARCINOMA

Cholangiocarcinoma (CCA) is a deadly malignancy originating from the cholangiocytes lining the biliary tree. Surgical resection is a gold standard treatment, but most of CCA patients are inoperable due to diagnosed at advanced state. Currently, systemic chemotherapy and targeted therapy are recommended for the inoperable patients or metastasis but the poor response to these therapies is a major obstacle. The ubiquitin-proteasome system (UPS) is a major protein degradation pathway to maintain the proteostasis and cellular function especially those proteins involve in cell growth and survival. Targeting UPS in the treatment of solid malignancies has been established due to chromosome abnormalities and gene mutation, leading to high production of mutated proteins in cancer cells. Piperlongumine (PL) is a biologically active alkaloid that selectively kill various cancer cells including CCA through the induction of reactive oxygen species (ROS). The role of PL has also been shown via inhibiting ubiquitin-proteasome system. In current study, we focused on the mechanism of PL-induced CCA cell death via ubiquitin-proteasome system and the therapeutic potential of combined PL and proteasome inhibitor bortezomib for CCA. The result of present study demonstrated that single treatment (PL or BTZ) inhibits CCA cell growth. The combined treatment with PL with Bortezomib (BTZ) showed the synergistic interaction in CCA cell lines demonstrating via the combination index less than 1. The synergistic interaction between PL and BTZ on CCA growth was confirmed by down-regulation of cell cycle markers (*CCND1*, and *CCNB1*, *c-Myc* and *BIRC5*). PL induced the accumulation of poly-ubiquitinated proteins in CCA cells but no effect on proteasome activity. The combined treatment with PL and BTZ amplified the accumulation of poly-ubiquitinated proteins in CCA cells, leading to endoplasmic reticulum stress response stress by the induction of XBP1 splicing to spliced XBP1 (*XBP1s*) mRNA. Moreover, PL-combined BTZ promotes the activation of proapoptotic

unfolded protein response via ATF-CHOP axis. Taken together, our findings showed that PL induced CCA cell death via the increase of the accumulation of the poly-ubiquitinated proteins. PL enhances anti-cancer activity of BTZ via ER stress-induced CCA cell death. Thus, combined treatment with PL and BTZ could be the therapeutic option for CCA.



School of Chemistry  
Academic Year 2021

Student's signature นางฉวี งามกุล  
Advisor's signature [Signature]