

เอกสารแนบหมายเลข 2**Abstract**

Ovarian cancer is included in ten leading cancer sites for the estimated new cases and dead cases in female at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Thailand. The advanced stages (III and IV) of ovarian cancer have been reported to show a lower survival rate due to resistance to chemotherapeutic drugs. This study investigated whether kuguacin J promote cisplatin- and paclitaxel-induced cancer cell death in drug-resistance human ovarian cancer cells (SKOV-3) and drug-sensitive human ovarian cancer cells (A2780). Cytotoxicity testing showed that SKOV-3 cells were more resistance to cisplatin and paclitaxel compare to A2780 cells. The cytotoxicity of paclitaxel (PTX) was significantly increased when co-treated with kuguacin J in SKOV-3 cells. We previous reported multidrug resistance ability of kuguacin J in cervical cancer cells via the inhibition of P-glycoprotein, which also overexpress in SKOV-3 cells. However, the present study found that enhancement of PTX toxicity in the cells did not involve with P-glycoprotein inhibition. We next further determined which mechanism that kuguacin J increased paclitaxel sensitivity, the expression of cell death-involving proteins was analyzed by Western blot analysis. The results showed that PTX treatment increased level of anti-apoptotic protein, surviving, which may be involved with the drug resistance in SKOV-3. The co-treatment of PTX and kuguacin J dramatically decreased level of anti-apoptotic protein, survivin and markedly induced cleavage of PARP and caspase-3, which are apoptotic-induced molecules. This finding might support the possibility to use kuguacin J as an effective chemosensitizer in combination with conventional chemotherapy to promote paclitaxel sensitization in ovarian cancer patients

บทคัดย่อ

มะเร็งรังไข่จัดอยู่ใน 10 อันดับแรกของมะเร็งที่ถูกตรวจพบและเป็นสาเหตุการตายในเพศหญิง ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ประเทศไทย พบว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะที่ 3 และ 4 จะมีอัตราการมีชีวิตรอดที่ต่ำเนื่องมาจากการดื้อต่อยาเคมีบำบัด งานวิจัยนี้สนใจที่จะศึกษาว่ากุกวาซินเจสามารถเพิ่มฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดชนิด cisplatin และ paclitaxel ในการฆ่าเซลล์มะเร็งรังไข่ที่ดื้อยาได้หรือไม่ โดยพบว่าเซลล์รังไข่ดื้อยาชนิด SKOV-3 ดื้อต่อยาตั้งกล่าวทั้งสองชนิดเมื่อเทียบกับเซลล์มะเร็งรังไข่ที่ไม่ดื้อยาชนิด A2780 และเมื่อทำการบ่มเซลล์ SKOV-3 ร่วมกับยาเคมีบำบัดและ กุกวาซินเจ พบว่า กุกวาซินเจไปเพิ่มฤทธิ์ในการฆ่าเซลล์ของ paclitaxel แต่ไม่มีผลต่อ cisplatin เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม จากการศึกษาก่อนหน้านี้เราพบว่ากุกวาซินเจ ไปลดการดื้อยา paclitaxel ในมะเร็งปากมดลูกโดยการยับยั้งการทำงานของฟิกลัยโคโปรตีน ซึ่งโปรตีนชนิดนี้มีการแสดงออกใน SKOV-3 สูงด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตามจากการทดลองพบว่าการเพิ่มฤทธิ์ของ paclitaxel โดยกุกวาซินเจในมะเร็งรังไข่ชนิด SKOV-3 นั้นไม่ได้ผ่านการยับยั้งการทำงานของฟิกลัยโคโปรตีน จึงได้ทำการศึกษากลไกของกุกวาซินเจที่ไปเพิ่มความไวของ SKOV-3 ต่อยา paclitaxel โดยดูการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวกับการตายของเซลล์ จากการทดลองพบว่าเมื่อทำการบ่มเซลล์ SKOV-3 ร่วมกับ paclitaxel จะมีระดับของ survivin สูงขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่เมื่อทำการบ่มกุกวาซินเจร่วมกับ paclitaxel ในเซลล์ SKOV-3 พบว่าระดับของ survivin ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มเซลล์ที่บ่มด้วย paclitaxel เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้กุกวาซินเจยังไปเพิ่มระดับของ cleaved-PARP และ cleaved-caspase-3 ซึ่งเป็นโปรตีนที่กระตุ้นการตายของเซลล์แบบอะพอพโตซิส จากการศึกษาวิจัยครั้งนี้จะให้เห็นแนวโน้มที่จะศึกษาและพัฒนาการนำกุกวาซินเจ หรือสารสกัดใบมะระขี้นกไปใช้ร่วมกับการรักษามะเร็งรังไข่ด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจจะช่วยลดการดื้อต่อยาเคมีบำบัด ทำให้การรักษามะเร็งรังไข่มีประสิทธิภาพมากขึ้น