

จงจิต ตรีภูล : กลูโคสเชื่อมต่อกับสารเรืองแสงช่วงใกล้อินฟราเรดสำหรับการรักษาโดยใช้แสงเป็นตัวกระตุ้นในเซลล์มะเร็ง (GLUCOSE CONJUGATED NEAR INFRARED DYES FOR PHOTODYNAMIC THERAPY IN CANCER CELLS) อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อัญญาณี คำแก้ว, 58 หน้า

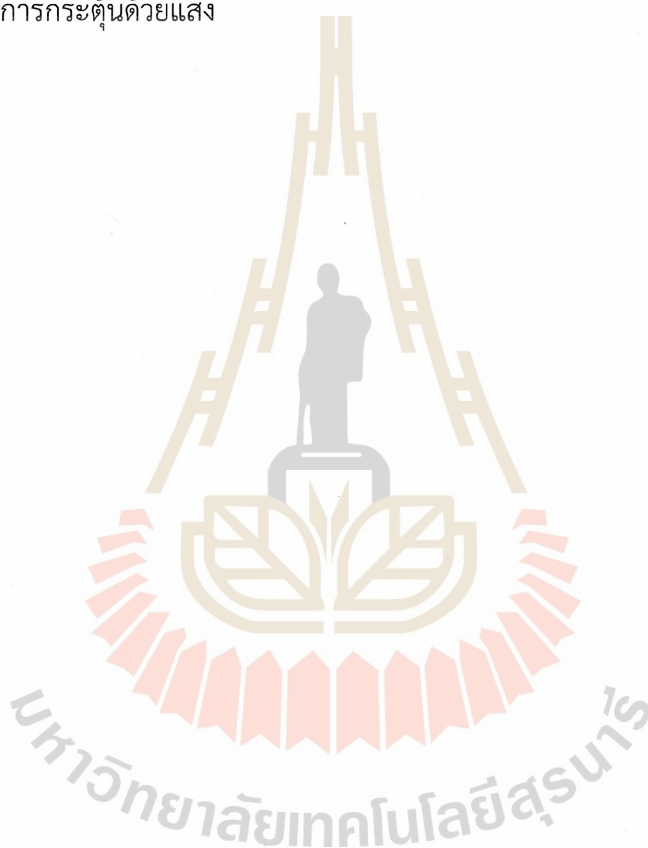
คำสำคัญ: ตัวขนส่งกลูโคส, ผลกระทบของวอร์เบิร์ก, การถ่ายภาพด้วยสารเรืองแสงช่วงใกล้อินฟราเรด การรักษาโดยใช้แสงเป็นตัวกระตุ้น, เอซาบอดีพี

“เซลล์มะเร็งมักจะมีการดูดซึมกลูโคสเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเซลล์ปกติ” ข้อความดังกล่าวเป็นส่วนหนึ่งของผลกระทบของวอร์เบิร์ก (Warburg effect) ในการจำแนกมะเร็ง ตามลักษณะเด่นที่โดดเด่นนี้ กลูโคสจึงเป็นลิแกนด์ที่น่าสนใจสำหรับการกำหนดเป้าหมายมะเร็งผ่านตัวขนส่งกลูโคส (Glucose transporters: GLUTs) ที่แสดงออกมากเกินไปในเซลล์มะเร็ง ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้ เราจึงนำเสนอชุดของสารเรืองแสงช่วงใกล้อินฟราเรดของเอซา-บอดีพีที่เชื่อมต่อกับโมเลกุลของกลูโคส (glycoconjugate aza-BODIPY) ได้แก่ AZB-Glc และ AZB-Glc-I ผ่านปฏิกิริยาไฮโคลแอตดิชันของเอไซด์-อัลโคน์ จากการทดลองพบว่าสารเรืองแสง AZB-Glc สามารถใช้เป็นตัวแทนในการถ่ายภาพการเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์สำหรับการวินิจฉัยโรคมะเร็งได้เนื่องจาก AZB-Glc มีความเข้มของการเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์ค่อนข้างสูง ในการทดลองการถ่ายภาพในเซลล์ พบว่าสารเรืองแสง AZB-Glc สามารถผ่านเข้าไปภายในเซลล์มะเร็งเต้านม 2 ชนิดที่มีการแสดงออกของตัวขนส่งกลูโคสที่มากเกินไป ได้แก่ MDA-MB-231 และ MCF-7 มากกว่าเซลล์ไฟโบรบลาสต์ปกติของทารกในครรภ์ของมนุษย์ (HFL1) ซึ่งเป็นเซลล์ปกติ นอกจากนี้น้ำตาลดี-กลูโคส (D-glucose) และคอมเบตาสแตติน (combretastatin) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการเผาผลาญกลูโคส สามารถลดการดูดซึมของสารเรืองแสง AZB-Glc ในเซลล์ในลักษณะที่ขึ้นกับความเข้มข้นของทั้งน้ำตาลดี-กลูโคสและคอมเบตาสแตติน ผลการทดลองนี้ยืนยันว่ากลไกการเข้าสู่เซลล์ของสารเรืองแสง AZB-Glc มีความจำเพาะต่อตัวขนส่งกลูโคส

เพื่อประยุกต์ใช้การเรืองแสงใกล้อินฟราเรดที่เชื่อมต่อกับกลูโคสในการรักษามะเร็งที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยแสง (photodynamic therapy) ในการศึกษาครั้งนี้ อะตอมของไอโอดีนถูกเติมลงในโครงสร้างของ AZB-Glc เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการผลิออกซิเจนเชิงเดี่ยวในการทำลายเซลล์มะเร็ง ผลการวิจัยพบว่าเซลล์มะเร็งที่บ่มด้วย AZB-Glc-I ถูกทำลายอย่างมีนัยสำคัญหลังจากการฉายแสงในช่วงใกล้อินฟราเรด และเซลล์มะเร็งดังกล่าวได้รับความเสียหายมากขึ้นเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ AZB-Glc-I และเวลาในการฉายแสง โดยมีค่าความเข้มข้นที่มีผลต่อการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ร้อยละ 50 (IC<sub>50</sub>) เท่ากับ 1.4 ถึง 1.6 ไมโครโมลาร์หลังจากการฉายแสง 1 นาที ซึ่งต่ำกว่าเซลล์

ปกติเกือบ 20 เท่า ( $IC_{50}$  เท่ากับ 32 ไมโครโมลาร์) ในทางตรงข้ามพบว่าการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็ง อยู่ในระดับสูงเมื่อไม่ถูกฉายแสง ( $IC_{50}$  มากกว่า 100 ไมโครโมลาร์) นอกจากนี้พบว่า AZB-Glc-I สามารถผลิตออกซิเจนเดี่ยวภายในเซลล์มะเร็งหลังจากการฉายแสงในช่วงใกล้อินฟราเรด และเซลล์มะเร็งถูกทำลายอย่างสมบูรณ์แม้ใช้ความเข้มข้นของ AZB-Glc-I ในปริมาณต่ำ (2.5 ไมโครโมลาร์)

ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยได้แสดงให้เห็นว่าสารเรืองแสงช่วงใกล้อินฟราเรดของเอซา-บอดีที่เชื่อมต่อกับโมเลกุลของกลูโคสสามารถกำหนดเป้าหมายเซลล์มะเร็งอย่างมีประสิทธิภาพและสามารถใช้ในการบำบัดมะเร็งด้วยการกระตุ้นด้วยแสง



สาขาวิชาเคมี

ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อนักศึกษา จวิต ตรีกุล

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อน

JONGJIT TREEKOON : GLUCOSE CONJUGATED NEAR INFRARED DYES FOR PHOTODYNAMIC THERAPY IN CANCER CELLS. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. ANYANEE KAMKAEW, PH.D. 58 PP.

Keywords: Glucose Transporter, Warburg effect, NIR fluorescence imaging, Photodynamic therapy, Aza-BODIPY

As part of the Warburg effect, cancer cells typically have a higher glucose consumption than normal cells. To classify cancer according to this distinctive hallmark, glucose is an attractive ligand for cancer targeting via overexpressed glucose transporters (GLUTs) in cancer cells. In this study, we prepared a series of novel glycoconjugate aza-BODIPY dyes, **AZB-Glc** and **AZB-Glc-I**, by conjugating two glucose moieties to near-infrared dyes through the azide-alkyne cycloaddition reaction. **AZB-Glc** could be used as a fluorescence imaging agent for cancer diagnostics due to its high fluorescence intensity. **AZB-Glc** could be internalized inside GLUTs-overexpressing breast cancer cell lines for cellular imaging, including MDA-MB-231 and MCF-7, to a greater extent than normal cells (human fetal lung fibroblast, HFL1), indicating that the cellular uptake of the probe was correlated with GLUTs. Furthermore, D-glucose and a glucose metabolism suppressor, combretastatin could reduce the cellular uptake of **AZB-Glc** in a dose-dependent manner, demonstrating that this probe uptake mechanism is GLUT-dependent. To widen its usage in cancer treatment, iodine atoms were added to **AZB-Glc** (**AZB-Glc-I**) for improving the effectiveness of light-triggered cell death through photodynamic therapy. After being exposed to NIR light, the cancer cells were intensively reduced by increasing the dose of **AZB-Glc-I** and exposure times. Moreover, **AZB-Glc-I** generated considerable NIR light-induced cytotoxicity ( $IC_{50} = 1.4-1.6 \mu M$  after 1 minute of irradiation), which was nearly 20 times lower than that in normal cells ( $IC_{50} = 32 \mu M$ ). All cell lines maintained high cell viability in the dark ( $IC_{50} > 100 \mu M$ ). Furthermore, **AZB-Glc-I** produced singlet oxygen inside cancer cells after NIR irradiation, and the cancer cell was completely killed even with a low dose of the probe ( $2.5 \mu M$ ). Consequently, our glucose conjugated systems have been

demonstrated that they effectively target cancer cells with improving photodynamic cancer therapy.



School of Chemistry

Academic Year 2021

Student's Signature Jongjit Treekoon

Advisor's Signature 