รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

ผลของสารต้านมะเร็ง RAPTA-C ต่อความเสียหายและการซ่อมแซมของยีนบีอาร์ซีเอวันของเซลล์มะเร็งเต้านมและเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่

Effects of the anticancer compound RAPTA-C on damage and repair of *BRCA1* gene in breast and colon carcinoma cell lines

หัวหน้าโครงการวิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร. อดิศร รัตนพันธ์

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากเงินรายได้มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประเภททั่วไป ประจำปีงบประมาณ 2555

Abstract

The present study demonstrated the molecular mechanism involved in the RAPTA-C-induced DNA damage response, focusing on the effects of RAPTA-C on cellular *BRCA1* gene, particularly DNA damage and its repair in breast and colon carcinoma cell lines. The MTT assay was used to evaluate the affect of RAPTA-C on cell viability of MCF-7 and HT-29 cells. Cisplatin was used as a positive control. The inhibition concentration of 50% cancer cell growth (IC_{50}) by RAPTA-C was lower than that by cisplatin both in MCF-7 and HT-29 cell lines, indicating a higher efficiency of cisplatin over RAPTA-C in inhibiting these cancer cell growths. Higher ruthenium content, however, was detected in the HT-29 than MCF-7 cells across the cytoplasm, nucleus, and mitochondria. RAPTA-C significantly reduced *BRCA1* amplification of both MCF-7 and HT-29 cells. The total amount of amplified PCR product was inversely proportional to the amount of Ru-DNA adducts within the specified *BRCA1* fragment. The result showed a time dependent recovery of ruthenium-modified *BRCA1* with an initial low level of lesion removal during first 4 h. A complete lesion removal was observed after 8 h and 12 h of repair time for HT-29 and MCF-7 cells, respectively.

บทคัดย่อ

การศึกษานี้แสดงกลไกระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของดีเอ็นเอที่ได้รับความเสียหายเมื่อถูกเหนี่ยวนำด้วยสารต้านมะเร็ง RAPTA-C โดยมุ่งไปที่ผลของ RAPTA-C ที่ทำให้ยีนบีอาร์ซีเอวันได้รับความเสียหายและการซ่อมแซมยีนดังกล่าวในเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7) และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (HT-29) ศึกษาผลของ RAPTA-C ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ด้วยวิธี MTT โดยเปรียบเทียบกับยาซิสพลาติน พบว่า RAPTA-C มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโต (IC_{50}) ของเซลล์มะเร็งทั้งสองชนิดน้อยกว่ายาซิสพลาติน อย่างไรก็ตามพบว่าปริมาณอะตอมรูเทเนียมที่ตรวจพบได้ในไซโตพลาสม นิวเคลียส และไมโตคอนเดรียของ HT-29 มากกว่า MCF-7 RAPTA-C มีผลยับยั้งการเพิ่มปริมาณยีนบีอาร์ซีเอวันของเซลล์ทั้งสองอย่างมีนัยสำคัญซึ่งเป็นสัดส่วนผกผันกับจำนวน Ru-DNA adducts ที่เกิดขึ้นภายในยีนบีอาร์ซีเอวันนั้น การซ่อมแซมยีนบีอาร์ซีเอวันที่ได้รับความเสียหายจาก RAPTA-C ของเซลล์มะเร็งทั้งสองชนิดขึ้นอยู่กับเวลาที่ใช้ เซลล์มะเร็งทั้งสองสามารถซ่อมแซมยีนบีอาร์ซีเอวันได้เมื่อเวลาผ่านไป 4 ชั่วโมง HT-29 สามารถซ่อมแซมยีนบีอาร์ซีเอวันได้อย่างสมบูรณ์เมื่อเวลาผ่านไป 8 ชั่วโมง ส่วน MCF-7 สามารถซ่อมแซมยีนบีอาร์ซีเอวันได้อย่างสมบูรณ์เมื่อเวลาผ่านไป 12 ชั่วโมง