

Title Effect of curcuminoids on activity and expression of matrix metalloproteinase-3 in human invasive breast carcinoma cells

Authors Assoc. Prof. Dr. Pornngarm Limtrakul
Miss Mathanaporn Boonrao

ABSTRACT

This study focuses on the effect of curcuminoids and its derivatives on the modulation of MMP-3 activity and secretion in breast cancer cells. In the first part of this study, curcuminoid mixture, curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, and tetrahydrocurcumin were tested for their ability to modulate the activity of MMP-3 by using casein zymography. The result showed that MMP-3 band did not change after incubation of casein gel (strips) with various concentrations (0, 10, 30, and 60 μM) of curcuminoids for 18 h, suggested that curcuminoids did not effect on MMP-3 activity. Next, we examine whether each form of curcuminoids affects the viability of cells, MDA-MB-231 cells were exposed to various concentrations of curcuminoids for 24 h and 48 h and cytotoxicity was determined by MTT assay. Dose- and time- response cytotoxicity profiles for curcuminoids were established for MDA-MB-231 cells. The IC_{20} values of curcuminoid mixture, curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, and tetrahydrocurcumin for 24 h were 15.7 ± 3.5 , 20.3 ± 3.1 , 27.7 ± 8.7 , 37.0 ± 1.7 and > 60.0 μM , respectively. In addition, the effect of curcuminoids were studied for their ability to modulate the secretion of MMP-3 using casein zymography, ELISA, and Western blot analysis. The result from casein zymography revealed that treating the cells with non-toxic doses of curcuminoids were reduced secretion of MMP-3 from MDA-MB-231 cells, and at 15 μM , demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin were the most effective to inhibit the secretion of MMP-3 whereas curcumin did not effect. However, at high concentration of tetrahydrocurcumin (50 μM), which is an active metabolite form in human and animal, could inhibit MMP-3 secretion significantly. In conclusion, curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, and tetrahydrocurcumin could not affect on MMP-3 activity but at low concentrations of all compounds except curcumin and tetrahydrocurcumin showed significantly inhibit MMP-3 secretion or expression in

invasive breast carcinoma cells, which demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin were the most strongest inhibitors.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright© by Chiang Mai University

All rights reserved

ชื่อเรื่อง ผลของเคอร์คิวมินอยด์ต่อการทำงานและการแสดงออกของเอนไซม์เมทริก เมทาลโลโปรทีเนส-3 ในเซลล์มะเร็งเต้านมชนิดรุกรานของมนุษย์

ผู้เขียน รศ. ดร. พรงาม ลีมิตรกุล
นางสาวมณฑพร บุญเรา

บทคัดย่อ

ในงานวิจัยนี้สนใจศึกษา ผลของเคอร์คิวมินอยด์ต่อการทำงานและการแสดงออกของเอนไซม์เมทริก เมทาลโลโปรทีเนส-3 ในเซลล์มะเร็งเต้านมชนิดรุกราน ในการทดลองส่วนแรก เป็นการศึกษาฤทธิ์ของเคอร์คิวมินอยด์ต่อการทำงานของเอนไซม์เมทริก เมทาลโลโปรทีเนส-3 จากผลการทดลองพบว่า เมื่อบ่มเซลล์กับเคอร์คิวมินอยด์ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ได้แก่ 0, 10, 30, และ 60 μM เป็นเวลา 18 ชั่วโมง ขนาดของ band ของเอนไซม์เมทริก เมทาลโลโปรทีเนส-3 ไม่เปลี่ยนแปลง แสดงว่าเคอร์คิวมินอยด์ไม่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เมทริก เมทาลโลโปรทีเนส-3 ได้ การศึกษาลำดับถัดมาเป็นการทดสอบความเป็นพิษของเคอร์คิวมินอยด์ต่อเซลล์มะเร็งเต้านมชนิดรุกราน โดยวิธี MTT assay เพื่อนำความเข้มข้นที่ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ไปใช้ในการทดลองต่อไป จากการทดลองนี้พบว่า เมื่อเพิ่มความเข้มข้นและเวลาในการบ่มเซลล์กับสารเคอร์คิวมินอยด์มากขึ้น อัตราการมีชีวิตรอดของเซลล์ลดลงแปรผันตามความเข้มข้นและเวลา โดยความเข้มข้นที่ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ของเคอร์คิวมินอยด์รูปผสม เคอร์คิวมิน ดีเมททอกซีเคอร์คิวมิน บิสดีเมททอกซีเคอร์คิวมิน และ เตตระไฮโดรเคอร์คิวมินเป็น 15.7 ± 3.5 , 20.3 ± 3.1 , 27.7 ± 8.7 , 37.0 ± 1.7 และ > 60.0 μM ตามลำดับ การศึกษาในส่วนต่อมา เป็นการทดสอบผลของเคอร์คิวมินอยด์ต่อการแสดงออกของเอนไซม์เมทริก เมทาลโลโปรทีเนส-3 ซึ่งเลือกความเข้มข้นของเคอร์คิวมินอยด์ที่ไม่เป็นพิษต่อเซลล์มาใช้ในการศึกษานี้ โดยติดตามผลด้วยวิธี casein zymography พบว่า เคอร์คิวมินอยด์รูปผสม ดีเมททอกซีเคอร์คิวมิน บิสดีเมททอกซีเคอร์คิวมิน และ เตตระไฮโดรเคอร์คิวมิน สามารถลดการหลั่งของเอนไซม์เมทริก เมทาลโลโปรทีเนส-3 ได้ โดยพบว่าดีเมททอกซีเคอร์คิวมิน และ บิสดีเมททอกซีเคอร์คิวมิน ที่ความเข้มข้น 15 μM สามารถยับยั้งการหลั่งของเอนไซม์นี้ได้ อย่างไรก็ตามที่ความเข้มข้นสูงที่ 50 μM นั้น พบว่า เตตระไฮโดรเคอร์คิวมิน ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่ว่องไว และตรวจพบได้ในคนและสัตว์ทดลอง สามารถยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์เมทริก เมทาลโลโปรทีเนส-3 ได้อย่างมีนัยสำคัญ พิษจากการศึกษาทั้งหมดจึงสรุปได้ว่า ถึงแม้ว่าเคอร์คิวมินอยด์แต่ละรูปแบบไม่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เมทริก เมทาลโลโปรทีเนส-3 แต่เคอร์คิวมินอยด์ทุกตัว ยกเว้น เคอร์คิวมิน และ เตตระไฮโดรเคอร์คิวมิน ที่ความเข้มข้นต่ำ สามารถลดการ

แสดงออกของเอนไซม์เมทริก เมทาลโลโปรทีเนส-3 ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยที่ ดี เมททอกซีเคอร์คิวมิน และ บิสดีเมททอกซีเคอร์คิวมิน สามารถยับยั้งการหลั่งของเอนไซม์เมทริก เมทาลโลโปรทีเนส-3 ได้ดีที่สุด



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright © by Chiang Mai University
All rights reserved