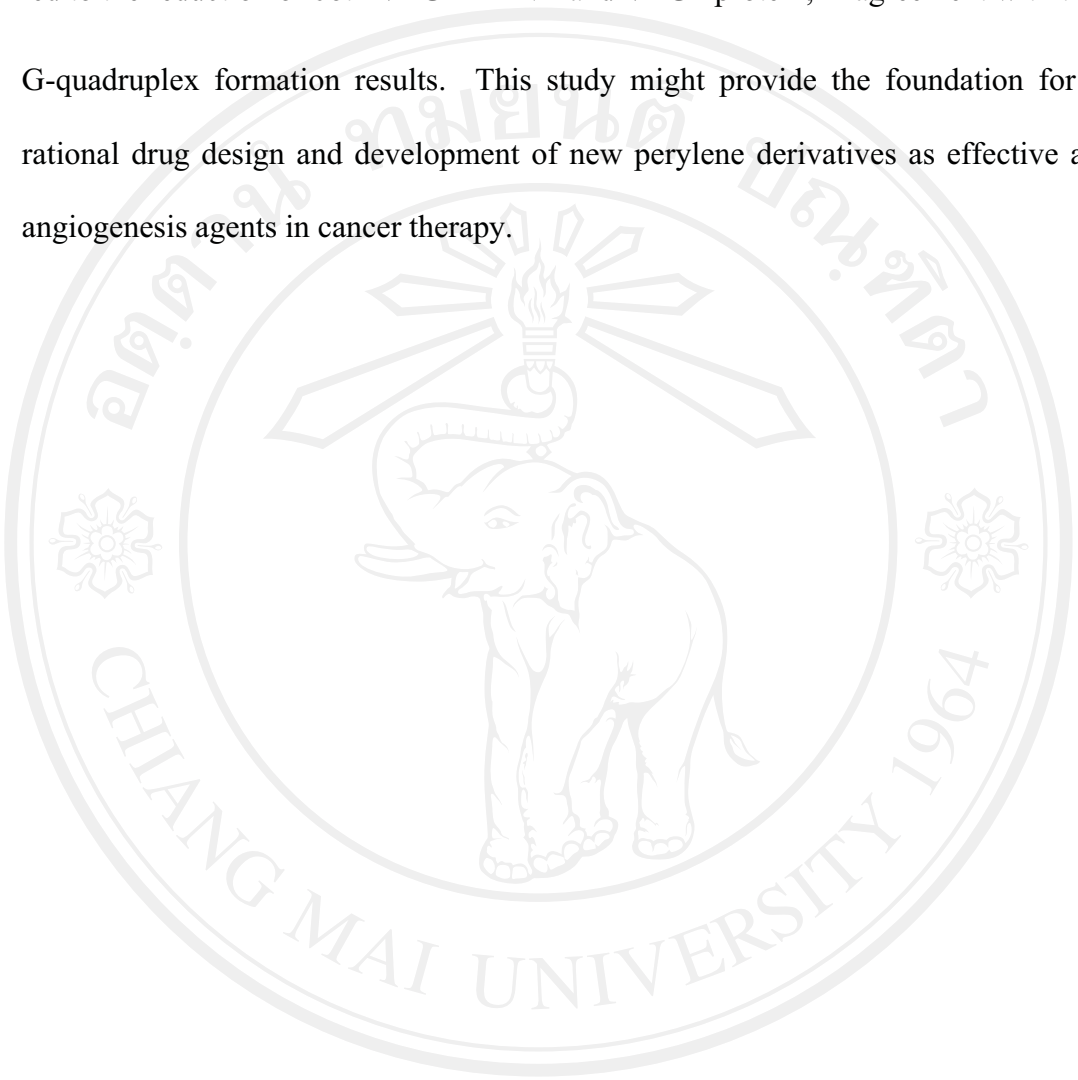
| | |
|---|---|
| **Thesis Title** | Inhibition of VEGF Gene Expression by Perylene Derivatives |
| **Author** | Mr. Khajohn Joonlasak |
| **Degree** | Master of Science (Biochemistry) |
| **Thesis Advisory Committee** | Asst. Prof. Dr. Wirote Tuntiwechapikul Chairperson |
| | Dr. Arisa Bonness Member |

## ABSTRACT

The proximal promoter region of the human vascular endothelial growth factor (VEGF) gene contains a guanine-rich strand that can form an intramolecular G-quadruplex and act as a transcriptional repressor. In this study, we compared 3 new perylene derivatives: PM1, PM2, and PM3, to the well-studied G-quadruplex ligands, $TmPyP_4$ and PIPER, in term of G-quadruplex formation, G-quadruplex preferential binding, and the ability to inhibit the VEGF expression in A549 lung cancer cells. We demonstrated that all four perylene derivatives, PIPER, PM1, PM2 and PM3, can preferentially induce intramolecular G-quadruplex formation from a duplex containing this guanine-rich motif *in vitro*, in which PM2 induced G-quadruplex

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

formation at the lowest concentration. Incubating A549 lung cancer cells with PM2 led to the reduction of both VEGF mRNA and VEGF protein, in agreement with the G-quadruplex formation results. This study might provide the foundation for the rational drug design and development of new perylene derivatives as effective anti-angiogenesis agents in cancer therapy.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

**ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์** การยับยั้งการแสดงออกของยีนวีอีจีเอฟ โดยสารอนุพันธ์ของเพอรีลีน

**ผู้เขียน** นายขจร จุลศักดิ์

**ปริญญา** วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (ชีวเคมี)

**คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์** ผศ.ดร. วิโรจน์ ตันติเวชอภิกุล ประธานกรรมการ
ดร. อริสา บอนเนซซ์ กรรมการ

## บทคัดย่อ

บริเวณโปรโมเตอร์ของยีน Human vascular endothelial growth factor (VEGF) มีลำดับเบสกัวนีนซ้ำๆ กัน ที่สามารถก่อให้เกิดโครงสร้าง G-quadruplex ซึ่งทำหน้าที่ในการยับยั้งกระบวนการถอดรหัสได้ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ เปรียบเทียบคุณสมบัติของสารอนุพันธ์ของเพอรีลีนใหม่ 3 ตัว ได้แก่ PM1, PM2 และ PM3 กับสารที่มีคุณสมบัติเป็น G-quadruplex ลิแกนที่ดี คือ $TmPyP_4$, PIPER ในด้านการเหนี่ยวนำและการจับกับโครงสร้าง G-quadruplex และความสามารถในการยับยั้งกระบวนการแสดงออกของยีน VEGF ในเซลล์มะเร็งปอด A549 ผลการทดลองพบว่าสารอนุพันธ์ของเพอรีลีน PIPER, PM1, PM และ PM3 สามารถเหนี่ยวนำให้ดีเอ็นเอสายเดี่ยวที่มีเบสกัวนีนซ้ำๆ กันเกิดการสร้าง Intramolecular G-quadruplex จากดีเอ็นเอสายคู่ (duplex) PM2 ที่ความเข้มข้นต่ำๆ สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างG-quadruplex และเมื่อทำการบ่มสารอนุพันธ์เพอรีลีนกับเซลล์มะเร็งปอด A549 พบว่าสามารถลดการแสดงออกของ VEGF ทั้งในระดับ mRNA และโปรตีนอันเนื่องมาจากการเกิดโครงสร้าง G-quadruplex ที่บริเวณ promoter ของ VEGF ยีน ดังนั้นจากการศึกษานี้อาจเป็นประโยชน์และแนวทางในการพัฒนาสารอนุพันธ์เพอรีลีนในการเป็นยาต้านมะเร็ง ที่กดการแสดงออกของยีน VEGF ซึ่งส่งผลให้เกิดการยับยั้งกระบวนการเกิดหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved