

โครงการวิจัยที่ 7 การเหนี่ยวนำการเกิด apoptosis ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีโดยสารสกัด บริสุทธิ์จากจุลชีพทะเลที่คัดแยกน่านน้ำไทย

ผศ.ดร.จริยา หาญจนวนวงศ์¹, ผศ.ดร.นิษณา นามวาท¹, ดร.ชุตีวรรณ เดชสกุลวัฒนา²

รศ.ดร.วิจิตรา ทศนียกุล¹, รศ.ดร.บรรจบ ศรีภา¹,

1. คณะแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยขอนแก่น
2. สถาบันวิทยาศาสตร์ทางทะเล มหาวิทยาลัยบูรพา

บทคัดย่อ

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีความสามารถในการบุกรุกสูง ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาเฉพาะชนิดนี้อย่างมีประสิทธิภาพ รายงานที่ผ่านมาพบว่ามีสารสกัดจากฟองน้ำและแบคทีเรียทะเลในอ่าวไทยมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม และมะเร็งปากมดลูก ในการศึกษาครั้งนี้ ทำการศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดจากฟองน้ำและแบคทีเรียทะเลในอ่าวไทยจำนวน 7 ชนิด ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี 5 ชนิด คือ KKU-100, KKU-M139, KKU-M156, KKU-M213 และ KKU-M214 พบว่า มีสารสกัดจากธรรมชาติเพียงชนิดเดียวคือ MSA2-3 มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-M214 ในระดับที่ดีมาก ในขณะที่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีชนิดอื่นๆ การที่เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีมีความไวต่อสารที่นำมาทดสอบแตกต่างกัน อาจเกิดเนื่องจากเซลล์มะเร็งที่นำมาทดสอบมี histological type ที่แตกต่างกัน

อย่างไรก็ตาม คณะผู้วิจัยจะได้ทำการทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดจากฟองน้ำและแบคทีเรียทะเลในอ่าวไทยเพิ่มเติม และศึกษากลไกในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีต่อไป

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

มะเร็งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในประชากรทั่วโลก จากประมาณการใน พ.ศ. 2537 พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งมากกว่า 18 ล้านคน และมีผู้ป่วยใหม่ประมาณ 9 ล้านคนในทุก ๆ ปี องค์การอนามัยโลกได้คาดการณ์ไว้ว่าในปี 2563 ทั่วโลกจะมีคนตายด้วยโรคมะเร็งมากกว่า 11 ล้านคน และเกิดขึ้นในประเทศที่กำลังพัฒนามากกว่า 7 ล้านคนเนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็ง สาเหตุการเกิดมะเร็งพบว่ามีปัจจัยร่วมที่หลากหลายและประกอบด้วยหลายขั้นตอน ได้แก่ initiation, promotion และ progression จากกลไกการเกิดมะเร็งที่เป็น multifactorial และ multistep processes ทำให้การรักษาไม่ได้หลายวิธีตั้งแต่การป้องกันการเกิดมะเร็งไปจนถึงการรักษา ประกอบกับการตรวจพบมะเร็งมักจะเป็นระยะหลัง ๆ ประมาณการว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยจะมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งแล้ว ซึ่งการรักษาแบบ local treatment (เช่น การผ่าตัด หรือรังสีรักษา) มักไม่ได้ผล การรักษาในระยะนี้จึงต้องใชยาต้านมะเร็งหรือยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์จึงมักมีผลต่อเซลล์ปกติที่กำลังแบ่งตัวด้วย นอกจากนี้ เซลล์มะเร็งบางชนิดจะมีปัญหาการดื้อยา แม้จะให้การรักษาแบบ combination therapy ก็จะไม่ให้ผลไม่ดีขึ้น

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งระดับที่มีอุบัติการณ์สูงมากในประเทศไทย โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมะเร็งดังกล่าวมีอุบัติการณ์ในชายมากกว่าหญิง (1) โดยทั่วไปมะเร็งท่อน้ำดีในระยะเริ่มแรกมักไม่แสดงอาการ ประกอบกับในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการที่ใช้ในการวินิจฉัยในระยะเริ่มแรก ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารับการรักษามักมีการดำเนินโรคอยู่ในระยะสุดท้าย ซึ่งมะเร็งได้ลุกลามเกินกว่าจะทำการรักษาได้ ทำให้มะเร็งชนิดนี้มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และมีอัตราการตายสูง ปัจจุบันยังไม่มีการรักษามะเร็งชนิดนี้อย่างมีประสิทธิภาพ (2) การรักษาส่วนใหญ่จึงเป็นลักษณะบรรเทา (palliative treatment) หรือหาการรักษาโดยการผ่าตัดก็มักพบการกลับเป็นซ้ำในอัตราสูง

ปัจจุบันยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งเป็นยาแผนปัจจุบัน ยาส่วนใหญ่ได้มาจากการนำเข้าจากต่างประเทศ การผลิตยาแผนปัจจุบันในประเทศเองก็มักใช้วัตถุดิบจากต่างประเทศซึ่งมีราคาแพงทำให้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายเป็นจำนวนมาก นอกจากนี้ การรักษาโรคมะเร็งโดยการให้ยารักษามะเร็งในปัจจุบัน ยังคงมีข้อจำกัด เช่น ปัญหาการดื้อยา (drug resistance) ผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย (side effect) เป็นต้น ดังนั้นการพยายามนำเอาสารสกัดจากธรรมชาติซึ่งเป็นทรัพยากรหรือวัตถุดิบที่มีราคาไม่สูงมากนักมาศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง เพื่อนำไปสู่การผลิตเป็นยารักษาโรคแผนปัจจุบัน และนำมาประยุกต์ใช้ร่วมกับยารักษาโรคแผนปัจจุบัน จึงเป็นแนวทางหนึ่งที่จะให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาว และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยการรักษาดัวยยาที่มีค่าใช้จ่ายไม่สูงเกินไป และช่วยทำให้การนำสารสกัดจากธรรมชาติมาประยุกต์ใช้ในการป้องกันรักษาโรคมะเร็งตามแนวทางการรักษาแผนปัจจุบันแพร่หลายมากยิ่งขึ้น

การศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี

จากการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี 5 ชนิด (KKU-100, KKU-M139, KKU-M156, KKU-M213 และ KKU-M214) ของสารสกัดจำนวน 7 สาร พบว่า สาร MSA2-3

มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKKU-M214 ในระดับที่ดีมาก โดยให้ค่า IC₅₀ value เป็น 7.84 ± 0.55 µg/ml แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีอีก 4 ชนิด (ตารางที่ 1) ในขณะที่ สารสกัดอีก 6 สารไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีทั้ง 5 ชนิด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ค่า IC₅₀ ของสารสกัดจำนวน 7 สาร ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKKU-100, KKKU-M139, KKKU-M156, KKKU-M213 และ KKKU-M214 โดยทำการเลี้ยงเซลล์มะเร็งในสภาวะที่ใส่และไม่ใส่สารนาน 72 ชั่วโมง ทำการหาปริมาณเซลล์ที่มีชีวิตโดยวิธี SRB assay หาค่า IC₅₀ แสดงผลเป็นค่า mean ± SEM (ทำการทดลอง 3 ครั้ง)

Extracts	IC ₅₀ values (µg/ml)				
	KKU-100	KKU-M139	KKU-M156	KKU-M214	KKU-M214
MSA2-3	NR	NR	NR	NR	7.84 ± 0.55
MSB6-3	NR	NR	NR	NR	NR
TA5-2	NR	NR	NR	NR	NR
CD508-SB	NR	NR	NR	NR	NR
CD508-CB	NR	NR	NR	NR	NR
TA3-3-X	NR	NR	NR	NR	NR
CD508-SX	NR	NR	NR	NR	NR

อภิปรายผล/วิจารณ์

เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ด้วยวิธีการผ่าตัด การใช้เคมีบำบัด หรือรังสีรักษามักไม่ได้ผล การรักษาโรคมะเร็งโดยการให้ยาเคมีบำบัดรักษามะเร็งในปัจจุบัน ยังคงมีข้อจำกัด เช่น ปัญหาการดื้อยา (drug resistance) ผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย (side effect) เป็นต้น ดังนั้น การพยายามนำเอาสารสกัดจากธรรมชาติมาศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี เพื่อนำไปสู่การผลิตเป็นยารักษาโรคแผนปัจจุบันจึงเป็นแนวทางหนึ่งที่จะทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยการรักษาด้วยยาที่มีค่าใช้จ่ายไม่สูงเกินไป ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาค้นคว้าหาสารที่มีผลในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี รวมถึงกลไกในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี

คณะผู้วิจัยได้ทำการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี 5 ชนิด โดยใช้สารสกัดจากธรรมชาติ 7 ชนิด พบว่า มีสารสกัดจากธรรมชาติเพียงชนิดเดียวคือ MSA2-3 มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-M214 ในระดับที่ดีมาก ในขณะที่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีชนิดอื่นๆ การที่เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีมีความไวต่อสารที่นำมาทดสอบแตกต่างกันอาจเกิดเนื่องจากเซลล์มะเร็งที่นำมาทดสอบมี histological type ที่แตกต่างกัน

สารสกัดจากแบคทีเรียทะเลที่อาศัยอยู่กับฟองน้ำรหัส MSA-2-3 ฟองน้ำไฟฟ้อใหญ่ *Biemna* sp. ซึ่งเก็บจากเกาะสมุย จังหวัดสุราษฎร์ธานี มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี IC₅₀ value เป็น $7.84 \pm 0.55 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ซึ่งเป็นระดับที่ดีมาก ในขณะที่การศึกษาของ Lin และคณะ(11) ก็พบแบคทีเรียทะเล 4 สายพันธุ์คือ QD1-2, NJ6-3-1, NJ1-1-1 and SS6-4 สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งอีกชนิดหนึ่งคือมะเร็งปากมดลูก(HeLa) ที่ระดับ ID(50) ranged from 77.20 to 199.84 $\mu\text{g/ml}$ (-1), นอกจากนี้ Sangnoi และคณะ (12) ได้รายงานการวิจัยพบแบคทีเรียกลุ่มโกลด์ดิงจากทะเลไทยมีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งเยื่อบุในลำไส้และช่องปากได้หลายชนิด แต่ไม่พบรายงานว่ามีแบคทีเรียทะเลที่สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีได้เช่นเดียวกับที่พบในการวิจัยนี้

อย่างไรก็ตามคณะผู้วิจัยจะได้ทำการทดสอบกลไกในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีต่อไป



