

รหัสโครงการ : MRG4980124

ชื่อโครงการ : การออกฤทธิ์ของ Δ^9 -tetrahydrocannabinol ต่อการลุกลามของเซลล์มะเร็ง

ชื่อนักวิจัย : ดร.สุรางค์ ลีละวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

E-mail Address : surangleelawat@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ - : 1 กรกฎาคม 2549 - 30 มิถุนายน 2551

สาร Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) เป็นสารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทที่ได้จากต้นกัญชา (*Cannabis sativa* L.) โดยสาร THC จะออกฤทธิ์ผ่าน cannabinoid receptors [cannabinoid 1 (CB1) และ cannabinoid 2 (CB2) receptor] ปัจจุบันนี้ มีการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ต้านมะเร็งของสาร THC ต่อมะเร็งหลายชนิด โดยการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาครั้งแรกเกี่ยวกับฤทธิ์ของสาร THC ต่อเซลล์มะเร็งทางเดินน้ำดี การศึกษาการแสดงออกของ cannabinoid receptor ทั้งสองชนิด ในเซลล์มะเร็งทางเดินน้ำดีชนิด HuCCA1 และ RMCCA1 โดยพบว่า เซลล์มะเร็งทั้งสองชนิดมีการแสดงออกทั้ง CB1 และ CB2 receptor mRNA จากการศึกษาผลของสาร THC ต่อการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง พบว่าสาร THC ที่ความเข้มข้น 40-100 μM จะยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง โดยทำให้เกิดการตายแบบ apoptosis การศึกษาการลุกลามของเซลล์มะเร็ง พบว่าสาร THC ที่ความเข้มข้น 10 และ 20 μM สามารถยับยั้งการลุกลามของเซลล์ได้ (ทั้ง invasion และ migration) และยังสามารถลดการเกิด actin polymerization ได้ที่ความเข้มข้น 5, 10 และ 20 μM นอกจากนี้ จากการศึกษาภาวะการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งโดยปราศจากการยึดเกาะกับ basement membrane โดยวิธี anoikis assay พบว่าสาร THC ที่ความเข้มข้น 10 μM สามารถลดการมีชีวิตอยู่รอดของเซลล์มะเร็งในสภาวะปราศจากการยึดเกาะได้ จากการประเมิน signaling pathway พบว่าสาร THC ที่ความเข้มข้น 40 และ 60 μM ทำให้เกิด phosphorylation ของ MEK1/2 และ Akt ลดลง ดังนั้น จึงอาจสรุปได้ว่าสาร THC ออกฤทธิ์โดยผ่าน CB1 และ CB2 receptor โดยยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งโดยทำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis และยับยั้งการลุกลามของเซลล์มะเร็งได้ สาร THC จึงเป็นสารที่น่าสนใจในการพัฒนาเป็นยาด้านมะเร็งทางเดินน้ำดีต่อไปในอนาคต

Project Code : MRG4980124
Project Title : The effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on cancer cell progression
Investigator : Dr. Surang Leelawat, Faculty of Pharmacy, Rangsit University
E-mail Address : surangleelawat@gmail.com
Project Period : July 1, 2006 – June 30, 2008

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), the psychologically active component from marijuana (*Cannabis sativa* L.), is emerging as one of potentially new anticancer agents. THC is known to act via cannabinoid receptors [cannabinoid 1 (CB1) and cannabinoid 2 (CB2) receptor]. Cholangiocarcinoma cell lines (HuCCA1 and RMCCA1) expressed both of CB1 and CB2 receptors mRNA. Using human cholangiocarcinoma cell line RMCCA1, THC induces cholangiocarcinoma cell apoptosis at concentrations of 40-100 μ M. Cancer cell proliferation was inhibited at high concentrations of THC (40-100 μ M). We also observed that cancer cell invasion was inhibited at low concentrations of THC (10 and 20 μ M) in a dose-dependent manner. Moreover, THC at concentrations of 5, 10 and 20 μ M decreased actin polymerization of RMCCA1. In addition, anoikis assay demonstrated that 10 μ M THC reduced tumor cell survival upon challenge of detachment. THC-treated RMCCA1 cells demonstrated the lower extent of the phosphorylation of MEK1/2, JNK and Akt than untreated cells at THC concentrations of 40 and 60 μ M. These results indicated that THC could inhibit cholangiocarcinoma cell proliferation and invasion via CB1 and CB2 receptors. Consequently, THC is potentially used to retard cholangiocarcinoma cell growth and metastasis.