

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

รายงานนี้เป็นผลการศึกษาในปีหนึ่งของโครงการ 2 ปี (ปี 2555-2556) เรื่อง “ผลการใช้ร่วมกันของ caged xanthenes ที่แยกได้จากต้น *Garcinia hanburyi* กับยาเคมีบำบัดในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดีและกลไกในระดับโมเลกุล” ซึ่งในขณะนี้งานวิจัยในปีที่ 1 ได้เสร็จสมบูรณ์แล้ว คณะผู้วิจัยขอขอบคุณทุนอุดหนุนการวิจัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประจำปีงบประมาณ 2555 และ The Center of Excellence for Innovation in Chemistry, Commission on Higher Education ที่ให้ทุนสนับสนุนในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ นอกจากนี้ ยังขอขอบคุณศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี และภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้การสนับสนุนเครื่องมือและสถานที่ในการทำวิจัย

จรรยา ชมวารินทร์

หัวหน้าโครงการ

17 มิถุนายน 2556

บทคัดย่อภาษาไทย

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีความสามารถในการบุกรุกสูง ปัจจุบันยังไม่มีการรักษา มะเร็งชนิดนี้ อย่างมีประสิทธิภาพ รายงานที่ผ่านมาพบว่า caged xanthenes มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ และชักนำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis ในเซลล์มะเร็งหลายชนิดรวมทั้งเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี ในการศึกษาครั้งนี้ ทำการศึกษาฤทธิ์ของ caged xanthenes และยาเคมีบำบัด 5 ชนิด (5-FU, gemcitabine, cisplatin, doxorubicin and paclitaxel) ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี 2 ชนิด คือ KKU-100 และ KKU-M156 พบว่า caged xanthenes และยาเคมีบำบัดทั้ง 5 ชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีทั้ง 2 ชนิดแบบขึ้นกับปริมาณสาร และพบการเสริมฤทธิ์ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ เซลล์ เมื่อเซลล์ KKU-100 ถูก treat ด้วย cisplatin ร่วมกับ gambogic acid หรือ doxorubicin ร่วมกับ forbesone และเมื่อเซลล์ KKU-M156 ถูก treat ด้วย cisplatin ร่วมกับ isomorellin หรือ doxorubicin ร่วมกับ isomorellin และผลการใช้ร่วมกันมีความจำเพาะในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี โดยไม่มีผลกับเซลล์ตับปกติ (Chang cell) การยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีโดย caged xanthenes, cisplatin, doxorubicin หรือการใช้ร่วมกันทำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis และยังพบว่า ปริมาณของ apoptotic cell ในเซลล์ที่ treat ด้วย caged xanthenes ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูงกว่าอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับเซลล์ควบคุมและเซลล์ที่ treat ด้วย caged xanthenes หรือ ยาเคมีบำบัดเพียง อย่างเดียว จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า caged xanthenes มีผลไปเสริมฤทธิ์ยาเคมีบำบัดในการชักนำ ให้เกิด apoptosis ของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี การค้นพบนี้ แสดงให้เห็นว่า caged xanthenes เป็นสารที่มี ประสิทธิภาพสูง ในการที่จะพัฒนาไปเป็นยารักษาโรคมะเร็งในอนาคต

ABSTRACT

Cholangiocarcinoma (CCA) is an aggressive malignancy of the biliary tract for which effective treatment is lacking. Caged xanthenes has been shown to inhibit the growth and induce apoptosis of various cancer cell lines including CCA cell lines. In this study, we investigated the growth inhibitory effect of caged xanthenes and 5 chemotherapeutic drugs (5-FU, gemcitabine, cisplatin, doxorubicin and paclitaxel) in human CCA cell lines (KKU-100 and KKU-M156). We found that caged xanthenes and 5 chemotherapeutic drugs inhibited growth of both cell lines in a dose-dependent manner. The synergistic growth inhibitory effects were found when KKU-100 cells were treated with a combination of cisplatin with gambogic acid or doxorubicin with forbesione and when KKU-M156 cells were treated with a combination of cisplatin with isomorellin or doxorubicin with isomorellin. These combinations showed a selective growth inhibitory effect against CCA cells with no effect in normal liver cell (Chang cell). Growth suppression by caged xanthenes, cisplatin, doxorubicin or their combinations subsequently underwent apoptosis. In addition, a number of apoptotic cells in cells treated with the combinations was significantly higher than control cells or cells treated with caged xanthenes or drugs alone. These findings indicated that the caged xanthenes synergized the chemotherapeutic drugs in induction CCA cell apoptosis. Our findings suggest that caged xanthenes are effective compounds that may serve as a potential source for anticancer drug development in the future.

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	i
บทคัดย่อภาษาไทย	ii
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	iii
สารบัญ	iv
สารบัญตาราง	v
สารบัญรูปภาพ	vi
คำสำคัญ	vii
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	vii
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	2
1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย	2
1.4 ทฤษฎี สมมติฐาน หรือกรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย	2
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย	3
1.6 แผนการถ่ายทอดเทคโนโลยีหรือผลการวิจัยสู่กลุ่มเป้าหมาย	4
1.7 สถานที่ทำการทดลอง และ/หรือ เก็บข้อมูล	4
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	5
บทที่ 3 การดำเนินการวิจัย	8
บทที่ 4 ผลการวิจัย	10
บทที่ 5 อภิปรายผล/วิจารณ์ผล/สรุปผล	21
6. บรรณานุกรม	23
7. ผลงานที่ได้จากโครงการวิจัย	26
8. ภาคผนวกและประวัติของผู้วิจัย	27

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงค่า IC_{50} ของยาเคมีบำบัดต่อเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดี	11
ตารางที่ 2 แสดงค่า IC_{50} ของ caged xanthenes 4 ชนิด ต่อเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดี	13

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 แสดงผลของยาเคมีบำบัดต่อการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100	10
รูปที่ 2 แสดงผลของยาเคมีบำบัดต่อการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-M156	11
รูปที่ 3 แสดงผลของ caged xanthenes 4 ชนิดต่อการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ เซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100	12
รูปที่ 4 แสดงผลของ caged xanthenes 4 ชนิดต่อการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ เซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-M156	13
รูปที่ 5 แสดงผลการใช้ร่วมกันระหว่าง isomorellin กับ chemotherapeutic drugs 5 ชนิด ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100	14
รูปที่ 6 แสดงผลการใช้ร่วมกันระหว่าง isomorellin กับ chemotherapeutic drugs 5 ชนิด ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-M156	15
รูปที่ 7 แสดงผลการใช้ร่วมกันระหว่าง gambogic acid กับ chemotherapeutic drugs 5 ชนิด ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100	15
รูปที่ 8 แสดงผลการใช้ร่วมกันระหว่าง gambogic acid กับ chemotherapeutic drugs 5 ชนิด ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-M156	16
รูปที่ 9 แสดงผลการใช้ร่วมกันระหว่าง forbesione กับ chemotherapeutic drugs 5 ชนิด ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100	16
รูปที่ 10 แสดงผลการใช้ร่วมกันระหว่าง forbesione กับ chemotherapeutic drugs 5 ชนิด ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-M156	17
รูปที่ 11 แสดงการเกิด apoptosis ใน เซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100 หลังจาก treat ด้วย cisplatin, gambogic acid อย่างเดียวหรือที่ใช้ร่วมกัน	18
รูปที่ 12 แสดงการเกิด apoptosis ใน เซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-M156 หลังจาก treat ด้วย DMSO, isomorellin, doxorubicin หรือ isomorellin + doxorubicin หรือ ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100 หลังจาก treat ด้วย DMSO, forbesione, doxorubicin หรือ forbesione + doxorubicin	19

คำสำคัญ

เซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดี การตายแบบ apoptosis ยาเคมีบำบัด caged xanthenes
cholangiocarcinoma cell lines

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

Cholangiocarcinoma, CCA; SRB, sulforhodamine B; EB/AO, Ethidium bromide/Acridine
orange;