

บทคัดย่อ

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เนื่องจากเป็นพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดนี้สูงที่สุดในประเทศและในโลก การศึกษากระบวนการเกิดและการพัฒนาการของมะเร็งชนิดนี้จึงมีความสำคัญในการพัฒนาการตรวจวินิจฉัยและการบำบัดรักษาที่มีประสิทธิภาพในอนาคต การวิจัยนี้เป็นการวิจัยพื้นฐานเพื่อศึกษาบทบาทของ Cyclophilin A (CypA) ซึ่งเป็นโมเลกุลที่มีการรายงานว่ามีแสดงออกของ CypA เพิ่มขึ้น และสัมพันธ์กับการเจริญเติบโตในมะเร็งหลายชนิด รวมถึงเป็นโปรตีนเป้าหมายของ Cyclosporin A (CsA) ซึ่งเป็นยาที่ใช้แพร่หลายเพื่อกดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะ และยังได้นำ CsA มาใช้ในการเสริมฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งอีกด้วย คณะนักวิจัยจึงทำการศึกษาผลของการยับยั้งการแสดงออกของ CypA (CypA knockdown by shRNA) ต่อการเจริญเติบโตของมะเร็งท่อน้ำดีในหนูทดลอง พบว่าหนูกลุ่มที่ได้รับเซลล์มะเร็งที่ถูกยับยั้งการแสดงออกของ CypA (shCypA) เกิดก้อนมะเร็งขนาดเล็กกว่า ประมาณ 43% และมีการแสดงออกของ Ki-67 ที่ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) นอกจากนี้เมื่อใช้ CsA ร่วมกับยาต้านมะเร็งจำนวน 2 ชนิด คือ 5-Fluorouracil (5-FU) และ Cisplatin สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีได้ดีกว่าใช้ CsA หรือยาต้านมะเร็งเพียงอย่างเดียว ดังนั้น CypA น่าจะเป็นโมเลกุลเป้าหมายในการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งท่อน้ำดี โดยอาจจะใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีได้ในอนาคต

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is a major public health problem of the Northeast of Thailand where is the highest incidence in the country and the world. Understanding the basic knowledge of CCA development is important for the development of diagnosis and therapy. The aim of this work is to study the role of Cyclophilin A (CypA), a molecule that has been reported that overexpression of CypA is associated with the growth of several types of cancer. It is also a target of Cyclosporin A (CsA), an immunosuppressant drug widely used for organ transplantation. In addition, CsA has been combined with the chemotherapeutic drugs in many cancers. We investigated the effect of CypA knockdown by shRNA (shCypA) on tumor formation in nude mice. Suppression of CypA expression demonstrated 43% reduction in weight of tumors derived from CypA knockdown CCA cells which were statistically significant lower expression of Ki-67 compared with control group ($P < 0.05$). Combination of CsA and chemotherapeutics drugs (5-Fluorouracil; 5-FU and Cisplatin) had better result than single agent of CsA or chemotherapeutics drugs. Thus, CypA may represent as a molecular target for CCA treatment in the future.