บทคัดย่อ

มะเร็งท่อน้ำดี เป็นโรคมะเร็งปฐมภูมิของเซลล์เยื่อบุผิวท่อน้ำดี สาเหตุเกิดจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังซึ่งนำไปสู่กระบวนการก่อมะเร็ง การศึกษากลไกในระดับโมเลกุลของมะเร็งท่อน้ำดีจะทำให้ทราบโมเลกุลเป้าหมายที่จะนำมาประยุกต์ในการป้องกันและรักษาได้ วัตถุประสงค์ในการศึกษาครั้งนี้ เพื่อค้นหาแบบแผนการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอชนิด oncogenic microRNA โดยเกี่ยวข้องกับกระบวนการก่อมะเร็งท่อน้ำดีที่สัมพันธ์กับการอักเสบเรื้อรัง ผลการศึกษาพบว่า ไมโครอาร์เอ็นเอชนิด miR-21 มีการแสดงออกของ miR-21 เพิ่มขึ้นในเนื้อเยื่อตับของแฮมสเตอร์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นมะเร็งท่อน้ำดี ในระยะ 2 เดือน (hyperplastic lesion) และ 6 เดือน (CCA) ยังพบว่า miR-21 เพิ่มขึ้นในเนื้อเยื่อมะเร็งท่อน้ำดีของผู้ป่วยและมีความสัมพันธ์กับการลดลงของโปรตีน PDCD4 การศึกษาด้วย siRNA ยับยั้งการทำงานของ miR-21 ในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดีพบว่า สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ และมีผลต่อระดับการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของ mRNA เป้าหมายจำนวนหลายชนิดได้แก่ ANKRD46, GLT8D3, TPRGL1, CDC25A และ YOD1 นอกจากนี้ยังพบว่า การลดลงของ miRNA-21 ทำให้ mRNA ในกลุ่มของ cell differentiation ได้แก่ STK40, KLHL15, GPR64, ZTBT47, CYBD1, FBX2, FNIP1 และ SOX7 เพิ่มขึ้นอีกด้วย การศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่าเครือข่ายการทำงานของ miR-21 มีผลต่อการควบคุมกระบวนก่อมะเร็งท่อน้ำดีและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง หากสามารถยับยั้งการทำงานของโมเลกุลที่อยู่ในเครือข่าย miR-21 ได้ ก็น่าจะมีความเป็นไปได้ในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีให้มีประสิทธิภาพดีขึ้นได้ในอนาคต

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA), a primary cancer of the bile duct epithelium, primarily associated with chronic infection with the liver fluke, *Opisthorchis viverrini* (Ov) that causes long-standing inflammation, the hallmark of carcinogenesis. Thus molecular mechanisms of CCA genesis and progression need to be studied in order to identify molecular targets for chemoprevention and treatment. Our study aimed to investigate the molecular pathways and the roles of an oncogenic microRNA, miR-21 which involve in chronic inflammation associated CCA progression. Our data showed that miR-21 expression was significantly upregulated in liver tissues of Ov plus NDMA treated hamsters at 2 months (hyperplastic lesion) and at 6 months when CCA had developed. MiR-21 was also upregulated in human CCA tissues and CCA cell. In patient's CCA tissues which miR-21 has been increased, we found that miR21 targeting genes such as the programmed cell death 4 (PDCD4) had weaker staining in CCA tissues compared to the normal biliary duct. Knocking down miR-21 caused the reduction of CCA cells growth and migration ability. Cells with suppressing miR-21 showed an increase in expressions of many genes including ANKRD46, GLT8D3, TPRGL1, CDC25A and YOD1. In addition, the gain-off of miRNA-21 expression related to the increased expression of STK40, KLHL15, GPR64, ZTBT47, CYBD1, FBX2, FNIP1 and SOX7, which possibly controls cancer cell differentiation. Our data suggest that the molecular biology network of miR-21 might play role in the genesis Ov-associated CCA. Modulation of aberrantly expressed miR-21 may be a useful strategy to inhibit tumor cell phenotypes or improve response to chemotherapy including prevention of carcinogenesis.