

โครงการวิจัย บทบาทของเอนไซม์ NQO1 ต่อความไวต่อมะเร็ง พยากรณ์โรค และเป้าหมายของยารักษามะเร็ง

วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์ เอี่ยมเดือน ประวาฬ พรศิลป์ ชักพุดชา ลัดดาวลัย เส็งกันไพร ยุพา คู่คงวิริยพันธุ์
ภาควิชาเภสัชวิทยา ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งตับที่มีอุบัติการณ์ต่ำมากและมีพยากรณ์โรคที่เลวมาก ระบาดวิทยาของมะเร็งนี้มีความแปรปรวนสูง อุบัติการณ์ของโรคพบสูงสุดที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย และรองลงมาในบางพื้นที่ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และจีน ปัจจุบันการผ่าตัดเป็นวิธีการเดียวที่ได้ดีที่สุด แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดให้ได้ผล ทางเลือกของการใช้ยาเคมีบำบัด แต่ผลการรักษายังไม่ได้ผลดี NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) เป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงสารภายนอกในร่างกายที่มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงสารเคมีก่อความเครียด และต้านออกซิเดชัน เอนไซม์ออกฤทธิ์ปกป้องเนื้อเยื่อปกติและอาจปกป้องเซลล์มะเร็ง การศึกษาทำการพิสูจน์ถึงผลการยับยั้ง NQO1 จะทำให้เซลล์มะเร็งขาดการป้องกันตัวและถูกทำลายด้วยยาเคมีบำบัดได้เพิ่มขึ้น การทดลองทำการยับยั้งการแสดงออกของ NQO1 mRNA ด้วย siRNA ต่อเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100 ได้ทำการพิสูจน์การยับยั้ง NQO1 mRNA และ NQO1 เอนไซม์และพบว่าสามารถยับยั้งได้ถึงร้อยละ 80 และร้อยละ 60 ตามลำดับ การศึกษาถัดนี้ไปพบว่าเซลล์ KKU-100 ที่ยับยั้ง NQO1 มีความไวต่อยาเคมีบำบัด 5-fluorouracil, gemcitabine และ doxorubicin สูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ที่ได้รับยาร่วมกับ non-target siRNA ที่ใช้เป็นเซลล์เปรียบเทียบ โดยยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ และเพิ่มการเกิด apoptosis ในเซลล์ที่ได้รับยาร่วมกับการยับยั้ง NQO1 ด้วย siRNA การศึกษาแสดงถึงบทบาทสำคัญของ NQO1 ในการปกป้องเซลล์มะเร็ง การยับยั้ง NQO1 จึงสามารถเป็นยุทธวิธีหนึ่งที่สำคัญในการเพิ่มการตอบสนองต่อการใช้ยาเคมีบำบัดรักษามะเร็งท่อน้ำดี

Role of NQO1 in cancer susceptibility, prognosis and as a target for chemotherapy

Veerapol Kukongviriyapan¹ Pornsilp Zeekpudsa¹ Auemduan Prawan¹ Laddawan Senggunprai¹ Upa Kukongviriyapan²

Departments of Pharmacology¹,and Physiology² Faculty of Medicine, and Liver Fluke and Cholangiocarcinoma Research Center, Khon Kaen University

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is a rare type of liver cancers with very poor prognosis. The prevalence of CCA is markedly variable with the highest incidence in northeast Thailand followed by other parts of Southeast Asia and China. Currently surgery is the best option for the treatment, however, most patients are in advanced stage where curative resection is not possible. Chemotherapy is an alternative but it yields a modest outcome. NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) is a xenobiotic metabolizing enzyme which plays roles in detoxifying chemical stressors and antioxidants, thereby provides cytoprotection in normal tissues, as well as cancer cells. The study was to verify the concept that suppression of NQO1 would diminish the cytoprotective mechanism and renders cancer cells to be more susceptible to cytotoxic effect of chemotherapeutic agents. The study employed siRNA to knockdown the NQO1 expression in cholangiocarcinoma cells, KKU-100. It was firstly verified that siRNA knocked down the NQO1 mRNA and protein about 80% and 60%, respectively. The next study revealed that the NQO1 knockdown KKU-100 cells were susceptible to chemotherapeutic agents: 5-fluorouracil, gemcitabine and doxorubicin more than the cells treated with drugs and non-target siRNA, as controls. The combination of NQO1 knockdown and drugs showed an increase of anti-proliferation and apoptosis when compared with drug alone. The study has highlighted an important role of NQO1 in cytoprotection of cancer cells. The suppression of NQO1 could be a novel strategy in sensitizing cholangiocarcinoma cells to chemotherapeutic agents.