

## การทำงานของเอนไซม์ Heme oxygenase 1 ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีและผลต่อความไว ต่อยาเคมีบำบัด

วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์\* เบญจพร บุราณรัตน์\* เอี่ยมเดือน ประวาฬ\* บรรจบ ศรีภา†

ภาควิชาเภสัชวิทยา\* และภาควิชาพยาธิวิทยา† คณะแพทยศาสตร์ ศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็ง  
ท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น

มะเร็งท่อน้ำดีมีพยากรณ์โรคต่ำและยังไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในปัจจุบัน การเพิ่มประสิทธิภาพการตอบสนองต่อยาเคมีด้วยการยับยั้งการป้องกันตัวของเซลล์มะเร็งเป็นยุทธวิธีการเอาชนะการดื้อยาในการรักษาผู้ป่วย เอนไซม์ heme oxygenase-1 (HO-1) เป็นเอนไซม์มีหน้าที่สลายฮีโมและยังมีฤทธิ์ป้องกันเซลล์บาดเจ็บจากสารก่อออกซิเดชันต่างๆซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับความสามารถของเซลล์มะเร็งในการป้องกันตัวจากยาเคมีบำบัด ตัวอย่างเช่นเนื้อมะเร็งท่อน้ำดีและเนื้อเยื่อตับปกติจากผู้บริจาคที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ได้นำมาวิเคราะห์การทำงานและการแสดงออกของยีน HO-1 การศึกษาพบว่าการทำงานของเอนไซม์และการแสดงออกของยีนมีในระดับต่ำกว่าเนื้อเยื่อตับปกติที่อยู่รอบๆ เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีและเซลล์ตับเพาะเลี้ยงแบบต่างๆมีโปรตีน HO-1 ดีดสีในการย้อม immunocytochemistry หลากหลายแตกต่างกันได้ เมื่อเซลล์เพาะเลี้ยงเหล่านี้ได้รับ zinc protoporphyrin สารยับยั้งการทำงานของ HO-1 ทำให้เซลล์เหล่านี้ไวต่อการทำลายด้วยยา 5-fluorouracil เพิ่มมากโดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์มะเร็งที่มีระดับการแสดงออกของเอนไซม์สูง การยับยั้งการทำงานของ HO-1 จึงเป็นวิธีการแบบหนึ่งที่มีความสำคัญอาจนำมาใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาได้

**Role of heme oxygenase 1 in cholangiocarcinoma cells and influence on the sensitivity to chemotherapeutic agents**

Veerapol Kukongviriyapan\* Benjaporn Buranrat\* Aeumduan Prawan\* Banchob Sripa<sup>†</sup>  
*Department of Pharmacology\* and Department of Pathology<sup>†</sup>, Faculty of Medicine,  
Liver Fluke and Cholangiocarcinoma Research Center, Khon Kaen University*

Cholangiocarcinoma is a cancer of the bile duct which has very poor prognosis and cancer is not response to current anticancer drugs. To enhance response to anticancer drugs by inhibiting protective mechanism of cancer cells is a strategy to overcome drug resistance in chemotherapy. Heme oxygenase- 1 (HO-1) is the enzyme responsible for degradation of heme and confer cytoprotection against oxidative injury. HO-1 may play role in cancer cells resistance to anticancer drugs. Tissue samples from cholangiocarcinoma (CCA) patients and non tumor patients of Srinagarind Hospital were used for analysis of HO-1 activity and gene expression. It was found that tumor tissues showed lower enzymatic activity and gene expression than normal liver tissues. CCA cell and liver cell lines showed a varied intensity of HO-1 staining in immunocytochemistry. When cultured cells were treated with zinc protoporphyrin (ZnPP), the HO-1 inhibitor, they were increased in sensitivity to cytotoxic effect of 5-fluorouracil, particularly CCA cells with high HO-1 staining. Inhibition of HO-1 may be an important strategy in enhancing efficacy of cancer chemotherapy.