

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: BRG4980015

ชื่อโครงการ: ชนิดและคุณลักษณะของแมคโครฟาจที่สัมพันธ์กับมะเร็งท่อน้ำดีและการประยุกต์ใช้

ชื่อนักวิจัย: รศ.ดร. โสพิศ วงศ์คำ และคณะ

สถาบัน: คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

E-mail address: sopit@kku.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2550-2552 (3 ปี)

การศึกษานี้เป็น prospective study เพื่อศึกษาบทบาทของเม็ดเลือดขาวชนิด monocyte ในการสนับสนุนภาวะมะเร็งในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ผลการวิเคราะห์ปริมาณ $CD14^+/CD16^+$ monocytes ในเลือด พบว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและกลุ่มผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของตับและท่อน้ำดี มีปริมาณ $CD14^+/CD16^+$ monocytes ในเลือดสูงกว่ากลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) และปริมาณ $CD14^+/CD16^+$ monocytes ที่พบสูงในเลือดผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อตัดก้อนมะเร็งออก ($P < 0.05$) แสดงว่าปริมาณ $CD14^+/CD16^+$ monocytes เกี่ยวข้องกับภาวะมะเร็ง นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มเซลล์ดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีเป็น activated monocytes และสัมพันธ์กับมะเร็งท่อน้ำดีชนิด non-papillary

การศึกษานี้ยังพิสูจน์ให้เห็นว่า monocytes ในเลือดผู้ป่วยสัมพันธ์กับ tissue macrophage ในเนื้อเยื่อมะเร็ง โดยมีบทบาทสำคัญในการก่อหนูนการดำรงชีวิตและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การติดตาม activated tissue macrophage โดยใช้ Mac387 เป็นตัวติดตาม พบกลุ่มเซลล์ดังกล่าวหนาแน่นบริเวณขอบเนื้อเยื่อมะเร็งส่วนที่ติดกับเนื้อเยื่อปกติและบริเวณรอบเส้นเลือดในเนื้อเยื่อตับ และมีการแสดงออกของ MMP9 ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการย่อยสลายเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในก้อนมะเร็ง นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เนื้อเยื่อมะเร็งมีเซลล์กลุ่ม Mac387 ที่มีการแสดงออกของ MMP9 จำนวนมากมีระยะรอดชีพสั้นกว่าผู้ป่วยที่มีกลุ่มเซลล์ดังกล่าวในปริมาณต่ำอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษากการแสดงออกของยีนในเม็ดเลือดขาวโดยใช้ microarray พบว่ากลุ่มยีนที่แสดงออกสูงในเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีแตกต่างจากของผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของตับและท่อน้ำดีและของกลุ่มคนปกติ โดยกลุ่มยีนที่มีการแสดงออกสูงในเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับภาวะมะเร็งและภาวะอักเสบ ในขณะที่กลุ่มยีนที่มีการแสดงออกสูงในเม็ดเลือดขาวของกลุ่มคนปกติเกี่ยวข้องกับภาวะภูมิคุ้มกัน การวิเคราะห์แบบแผนการแสดงออกของยีนที่มีการแสดงออกสูงในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี พบว่ามีแบบแผนการแสดงออกทั้งที่เป็นปัจเจกบุคคลและที่สามารถจัดเป็นกลุ่มได้ ได้ทำการเลือกกลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องกับ proteolytic activity 3 ยีน และคำนวณเป็นค่า risk score พบว่าสามารถแยกผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีตาม risk score ได้เป็น 2 กลุ่ม โดยผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ risk score สูงมีระยะรอดชีพต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ risk score ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อมูลเบื้องต้นนี้ให้ข้อมูลใหม่ที่น่าสนใจและบ่งชี้ถึงความเป็นไปได้ในการใช้แบบแผนการแสดงออกของเม็ดเลือดขาวไปประยุกต์ใช้ในการวินิจฉัยหรือพัฒนาแนวทางการรักษาต่อไป

คำหลัก: monocyte, tissue associated macrophage, blood transcriptome

Abstract

Project code: BRG4980015

Project title: Identification/characterization of cholangiocarcinoma associated macrophages and its applications

Investigators: Associate Professor Sopit Wongkham, et al

Affiliation: Faculty of Medicine, Khon Kaen University

E-mail address: sopit@kku.ac.th

Project period: 2007-2009 (3 years)

This prospective study was aimed to investigate the supportive role of monocytes on cancer pathogenesis in cholangiocarcinoma patients. The level of CD14⁺/CD16⁺ monocytes was higher in Cholangiocarcinoma than benign biliary disease patients and healthy persons ($P < 0.05$). The level of elevated CD14⁺/CD16⁺ monocytes found in cholangiocarcinoma patients was decreased after tumor removal, indicating the association of these monocytes with tumor tissues. In addition, these typical monocytes exhibited activated-monocyte phenotypes and were associated to non-papillary type Cholangiocarcinoma.

Peripheral blood monocytes were related with tissue macrophages in tumor tissues. It has been documented that these tissue macrophages supported the viability and invasiveness of tumor. The immunochemistry indicated that macrophages with Mac387 positive cells were found densely at the tumor edge and perivascular area. Moreover, these Mac387 positive cells expressed MMP9 which is necessary for extra-cellular matrix resolving. Patients with high Mac387 and high MMP9 positive cells have significantly shorter survival than those who has low Mac387 positive cells.

The microarray-expression profile of peripheral blood cells indicated the different expression patterns between blood cells from patients with Cholangiocarcinoma and benign biliary diseased as well as healthy persons. The expression profile of blood cells from Cholangiocarcinoma patients exhibited cancer and inflammation functions whereas those of healthy persons were associated with immuno-reactivity. The expression profile of blood cells from Cholangiocarcinoma patients can be categorized into different groups or as individual. Three genes with proteolytic activity were validated and calculated as "risk score". Cholangiocarcinoma patients were divided according to the "risk score" into 2 groups: high and low risk score. Survival analysis indicated that patients with high "risk score" had significantly shorter survival than those with low "risk score". This preliminary result suggested the potential of using blood transcriptome as surrogate marker for Cholangiocarcinoma.

Key words: monocyte, tissue associated macrophage, blood transcriptome