

บทคัดย่อ

โครงการ การยับยั้งระบบต้านออกซิเดชันและป้องกันตัวในเซลล์เป็นยุทธวิธีการเพิ่มการ ตอบสนองยาเคมีบำบัดในมะเร็งท่อน้ำดี

มะเร็งท่อน้ำดี (CCA) เป็นมะเร็งที่ร้ายแรงมากชนิดหนึ่งเนื่องจากผู้ป่วยมักไม่มีอาการแสดงปรากฏจนถึงระยะสุดท้ายทำให้การวินิจฉัยทำได้ยากลำบากมาก พยากรณ์โรคของมะเร็งชนิดนี้เลวร้ายมาก ความพยายามพัฒนาการรักษาที่ผ่านมามีผลเปลี่ยนแปลงการอยู่รอดเพียงเล็กน้อยเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระยะสุดท้ายของโรค การรักษาที่เป็นไปได้จึงเหลือวิธีเคมีบำบัดและรังสีรักษา แต่การรักษาดังกล่าวยังไม่มีประสิทธิภาพ การศึกษาค้นคว้าจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาข้อมูลสนับสนุนยุทธวิธีใหม่ในการรักษาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาเคมีและรังสีรักษาโดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ต้านออกซิเดชัน/เอนไซม์ป้องกันตัว หรือการเพิ่มออกซิเดชันภายในเซลล์มะเร็ง

การศึกษาพบว่า การยับยั้งเอนไซม์ heme oxygenase-1 (HO-1) หรือ NADPH quinone-oxidoreductase-1 (NQO1) ทำให้เพิ่มภาวะออกซิเดชันภายในเซลล์และกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งว่องไวต่อยาเคมีบำบัดมากยิ่งขึ้น การศึกษาได้ยืนยันด้วยการยับยั้ง HO-1 และ NQO1 ด้วยเทคนิค RNAi การยับยั้ง HO-1 ยังมีผลกระตุ้นให้มะเร็งว่องไวต่อรังสีแกมมาโดยทำให้ความสามารถของ colony forming ลดลง ยับยั้งวัฏจักรเซลล์ที่ G2-M phase การใช้สารเคมียับยั้ง HO-1 ด้วย Zn-protoporphyrin (ZnPP) ร่วมกับยาเคมี gemcitabine (GEM) ชักนำให้สร้างอนุมูลอิสระออกซิเจนและมีผลยับยั้งการเติบโตของเซลล์ การศึกษาได้พิสูจน์ต่อในหนูทดลองที่รับการปลูกถ่ายมะเร็งท่อน้ำดี หนูที่ได้รับ ZnPP ร่วมกับ Gem มีก้อนมะเร็งที่เกือบหยุดการเติบโตโดยสิ้นเชิงเมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้รับยาเดี่ยวๆที่ไม่มีผลเทียบเท่า ฤทธิ์ดังกล่าวสัมพันธ์กับฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งเซลล์ การสร้างหลอดเลือดและการกระตุ้น p53 นอกจากนี้บทบาทของ NQO1 ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีได้รับการวิเคราะห์และพบว่าระดับการแสดงของ NQO1 ในเนื้อเยื่อมะเร็งสามารถพยากรณ์โรคได้ดี โดยที่ผู้ป่วยที่มีระดับการแสดงออกของ NQO สูงจะมีพยากรณ์โรคไม่ดี มีระยะการรอดชีพสั้น การศึกษาเกี่ยวกับสาร phenethyl isothiocyanate (PEITC) สารธรรมชาติในตระกูลกะหล่ำที่ทราบดีว่ามีฤทธิ์กระตุ้นเพิ่มภาวะออกซิเดชันภายในเซลล์ พบว่ามีฤทธิ์แรงมากสามารถฆ่าเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีได้หลายชนิด ผลของ PEITC ต่อภาวะรีดอกซ์ภายในเซลล์มีหลายกลไกที่แตกต่างกันขึ้นกับชนิดของเซลล์มะเร็งซึ่งในที่สุดชักนำให้เซลล์ถูกทำลายผ่านวิถีของไมโทคอนเดรีย ดังนั้น PEITC จึงเป็นสารที่ได้ผลดี สามารถต่อต้านมะเร็งหลากหลายชนิดที่ดีเยี่ยม

การศึกษาแสดงให้เห็นว่าแนวคิดการเพิ่มการตอบสนองการรักษาด้วยยาเคมี/รังสีรักษาสามารถเป็นไปได้ด้วยการยับยั้งระบบต้านออกซิเดชันป้องกันตัว การยับยั้งเอนไซม์ HO-1 มีผลเพิ่มการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาและในทำนองเดียวกันกับการยับยั้ง NQO1 ที่อาจมีผลเช่นกันจึงเป็นยุทธวิธีที่มีค่าควรแก่การศึกษาต่อไปเพื่อการรักษามะเร็งท่อน้ำดีที่ได้ผล

Keywords: cholangiocarcinoma, antioxidant, heme oxygenase-1, NQO1, phenethyl isothiocyanate, redox, mitochondrial death pathway

Abstract

Interference of antioxidant and cytoprotective defense system in cholangiocarcinoma as the mean for enhancing chemotherapeutic drug response

Cholangiocarcinoma (CCA) is one of the most devastating malignancies because the majority of cases develop without clinical symptoms, and thus making the diagnosis of CCA very difficult. Prognosis of CCA is extremely poor because treatment outcomes and survival of the patients have only slightly improved in the past several decades. Because most of patients are already in the advanced stage of the disease at diagnosis, chemotherapy and radiotherapy may be the options left for most patients. However, no effective chemotherapy is known for CCA. The study was to provide evidence to support a new strategy for enhancing cancer cell killing by mean of inhibition of antioxidant/cytoprotective enzymes and increase of cellular oxidants in cancer cells.

The study reviewed that inhibition of heme oxygenase-1 (HO-1) or NADPH quinone-oxidoreductase-1 (NQO1) resulted increased cellular oxidant and conferred a strong sensitizing effect to CCA cells in response to chemotherapeutic agents. The study was verified by knockdown of HO-1 or NQO1 gene expression. Inhibition of HO-1 also sensitized CCA cells to gamma radiation, where colony forming ability was impaired and cell cycle was arrested at G2-M phase. The antiproliferation of Zn-protoporphyrin (ZnPP), a potent HO-1 inhibitor, in combination with gemcitabine (Gem) was causally associated with oxygen radical formation. The study was validated in nude mice xenografted with CCA cells. Treatment with ZnPP, in combination with (Gem) almost completely arrested the tumor growth, while single treatment did not. The effect was associated with suppression of tumor cell proliferation and angiogenesis, and with activation of p53. Moreover, the role of NQO1 in CCA patients was investigated and showed to be a good prognostic biomarker. As the level of NQO1 mRNA expression was inversely correlated with patient survival, the higher NQO1 expression, the shorter survival time found in the patients. The study of phenethyl isothiocyanate (PEITC), a phytochemical known for its inducer of cellular oxidants found in cruciferous vegetables, was shown that it potently inhibited growth of several CCA cells and induced apoptotic cell death. The effects of PEITC on the cellular redox are mediated via different ways in different CCA cells leading to cell killing through the mitochondrial pathway. The multiple effects of PEITC may be beneficial in overcoming the drug resistant cancer cells.

The study demonstrated a proof of concept of approach to enhanced chemo/radiotherapy response by interference with antioxidant/ cytoprotective system of the cancer. Our studies indicated the synergistic effect of HO-1 inhibition in chemotherapy and radiotherapy and it may be true for NQO1 inhibition. This worthy strategy warrants further investigation in the treatment of CCA.

Keywords: cholangiocarcinoma, antioxidant, heme oxygenase-1, NQO1, phenethyl isothiocyanate, redox, mitochondrial death pathway