

บทคัดย่อ

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นโรคที่มีอัตราการตายสูงมาก และมีอุบัติการณ์สูงที่สุดในประเทศไทย มะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทยมีปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับ (O-CCA) ซึ่งมีความแตกต่างจากมะเร็งท่อน้ำดีที่พบในประเทศทางตะวันตก (Non-O-CCA) ตั้งแต่พันธุกรรมระดับโมเลกุล, พยาธิกำเนิดของโรค, ปัจจัยเสี่ยง และ สภาวะแวดล้อมรอบๆก้อนมะเร็ง ซึ่งส่งผลให้มะเร็งทั้งสองชนิดมีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน ปัจจุบันยังไม่มียารักษามะเร็งท่อน้ำดีที่มีประสิทธิภาพ ยาเคมีบำบัดมักจะไม่ใช้ไม่ได้ผล ส่วนยาแบบมุ่งเป้าจำเพาะระดับโมเลกุล (targeted therapy) ก็ยังไม่ได้รับการรับรองให้ใช้รักษามะเร็งท่อน้ำดี โครงการวิจัยนี้ จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาค้นคว้าเพื่อหายาที่มีประสิทธิภาพสำหรับรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดี โดยมีวัตถุประสงค์จำเพาะที่จะศึกษาศักยภาพของยามุ่งเป้าจำเพาะต่อโมเลกุลของ Heparin-Binding Growth Factor (HB-GF) และ ตัวรับของมัน (HB-GFR) ในการยับยั้งการเจริญเติบโตและคุณสมบัติการแพร่กระจายของมะเร็งท่อน้ำดี โดยใช้โมเดลที่เป็นเซลล์ไลน์ ตลอดจนโมเดลซับซ้อนที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วย (near-to-patient model)

จากการศึกษา พบว่ามีการแสดงออกของ HB-GFR ชนิด c-Met, phospho-c-Met, HGF, HB-EGF, EGF, VEGFR2, PDGFR- α and PDGFR- β ในระดับสูงในมะเร็งท่อน้ำดีทั้งชนิด O-CCA และ Non-O-CCA ยาแบบมุ่งเป้าจำเพาะต่อโมเลกุลชนิด Afatinib, Lapatinib, Erlotinib, Crizotinib, Ceritinib, Sunitinib, Imatinib, PD173034 and BGJ398 สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและคุณสมบัติการแพร่กระจายของมะเร็งท่อน้ำดีทั้งสองชนิดได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทั้งที่ใช้ยาแบบเดี่ยวหรือแบบผสมผสานกับยาเคมีบำบัดชนิดต่างๆ (5-FU, Gemcitabine and Cisplatin) เช่นเดียวกัน Sulfated Galactans (SG) จากสาหร่ายสีแดงที่พบในประเทศไทย (*Gracilaria fisheri*) แสดงฤทธิ์ยับยั้งมะเร็งท่อน้ำดีอย่างมีประสิทธิภาพ โดยผ่านกลไกส่งสัญญาณ EGFR ดังนั้น การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ยาแบบจำเพาะมุ่งเป้าต่อ HB-GFR หรือ SG จากสาหร่ายสีแดง สามารถยับยั้งมะเร็งท่อน้ำดีทั้งชนิด O-CCA และ Non-O-CCA ในโมเดลซับซ้อนที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วย จึงมีศักยภาพที่จะใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี และสมควรมีการผลักดันให้ศึกษาต่อในระดับ clinical trial เพื่อนำไปใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในคลินิกต่อไป

คำสำคัญ: มะเร็งท่อน้ำดี, เฮพาริน บายอิง โกรธแฟคเตอร์ รีเซพเตอร์, ยาแบบมุ่งเป้าจำเพาะระดับโมเลกุล, ซัลเฟต กาแลกแทน

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is a fatal disease with a very high mortality rate and high incidence in Thailand. Infection with liver fluke (*Opisthorchis viverrini*) is the major risk factor for CCA in Thailand (O-CCA). Notably, O-CCA is genetically and phenotypically distinct from the western CCA (Non-O-CCA) due to differences in aetiology, genetic background, infection status and the environment. Currently, there is no effective therapy for CCA; chemotherapy has not proven to be effective and targeted therapy has not been approved for CCA treatment, yet. Here, we explored the potential of targeted therapeutics against Heparin Binding Growth Factors (HB-GFs) and their receptors (HB-GFRs) in suppressing growth and the metastatic properties of CCA using CCA cell lines as well as in complex near-to-patient models, namely, 2.5D-primary cells grown on feeder layer cells and Patient-Derived Xenografts (PDXs).

We showed that multiple HB-GF(R)s (c-Met, phospho-c-Met, HGF, HB-EGF, EGF, VEGFR2, PDGFR- α and PDGFR- β) are overexpressed in both O-CCA and Non-O-CCA tissues. Targeted therapies against HB-GF(R)s such as Afatinib, Lapatinib, Erlotinib, Crizotinib, Ceritinib, Sunitinib, Imatinib, PD173034 and BGJ398 showed potent cytotoxicity as a stand-alone and in combination with standard chemotherapeutic drugs such as 5-FU, Gemcitabine and Cisplatin. Similarly, Sulfated Galactans (SG), from Thai red seaweed *Gracilaria fisheri*, showed strong anti-cancer and anti-metastatic activities as mono- or combination therapy. This inhibition was mediated by EGFR signaling. Together, our study showed that targeted therapies against HB-GFRs or SG has the potential to be used as a stand-alone or as combination therapy for both O-CCA and Non-O-CCA, and that clinical trials of these therapies are warranted.

Keywords: Cholangiocarcinoma, Heparin binding growth factors, Targeted Therapies, Sulfated Galactans