

บทคัดย่อ

มะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma เป็นมะเร็งที่พบบากชนิดหนึ่งทั่วโลก กระบวนการเกิดมะเร็งตับชนิดนี้เกี่ยวข้องกับปัจจัยหลายอย่าง การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าระดับ growth hormone ที่สูงจะสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับมากขึ้น ในทางตรงกันข้ามระดับฮอร์โมนที่ต่ำจะสัมพันธ์กับการลดลงของการเกิดมะเร็งตับ การศึกษาระดับ clinical trial ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับ growth hormone กลุ่ม somatostatin analogue พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ ดังนั้นเพื่อศึกษาการทำงานของยาในกลุ่มนี้ว่าสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งตับในระยะใด และมีกลไกอย่างไร ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะทำการศึกษานี้ในหนูทดลอง โดยได้คัดเลือกหนูสายพันธุ์ปกติที่มีอัตราการเกิดมะเร็งสูง (B6-Hcs7^{C3H}) และต่ำ (B6) แล้วกระตุ้นให้เกิดมะเร็งตับด้วยสารก่อมะเร็งชนิด *N,N*-diethylnitrosamine (DEN) หลังจากนั้นทำการทดลองโดยให้ยาในระยะเวลาต่างๆกัน คือ ก่อนการเกิดมะเร็ง, พร้อมๆกับการเกิดมะเร็ง และหลังการเกิดมะเร็ง เพื่อดูผลของยาต่อการยับยั้งการเกิดมะเร็งในระยะต่างๆ และศึกษาความแตกต่างของการแสดงออกของจีน (regulation of gene expression) ในจีนเนื้อที่เป็นมะเร็งเทียบกับที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง ในหนูที่ได้รับยาและที่ไม่ได้รับยา โดยมีหนูสายพันธุ์ที่ผิดปกติ คือ B6-Hcs7^{C3H}-*lit/lit* และ B6-*lit/lit* ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่มีการกลายพันธุ์ (mutation) ที่จีนสร้าง GHRH receptor ทำให้มีระดับ growth hormone ต่ำเป็น positive control ผลการทำงานเบื้องต้นนี้คือสามารถผลิตหนูสายพันธุ์ผสมที่มีอัตราการเกิดมะเร็งสูง (B6-Hcs7^{C3H}) และหนู B6-Hcs7^{C3H}-*lit/lit* ได้จำนวนหนึ่งเพื่อใช้ในการทดสอบเกี่ยวกับ pharmacokinetic และ toxicity ของยา somatostatin analogue ซึ่งเป็นงานวิจัยแรกที่ศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติของยานี้ในหนู mouse นอกจากนี้ผลการทดลองเบื้องต้นยังพบว่าการแสดงออกของจีนกลุ่มที่ทำหน้าที่ตอบสนองต่อการทำงานของ growth hormone เช่น จีน *egfr*, *cxbl* และ *igf1* ลดลงในหนูสายพันธุ์ *lit/lit* เมื่อเทียบกับหนูสายพันธุ์ปกติ ในขณะที่จีนกลุ่มที่ใช้ในการ detoxify สารพิษต่างๆที่เข้าไปในเซลล์ เช่น จีน *cyp2a*, *cyp4a14* และ *msta2* นั้นเพิ่มขึ้นในหนูสายพันธุ์ *lit/lit* เมื่อเทียบกับหนูสายพันธุ์ปกติ ดังนั้นเมื่องานวิจัยเรื่องนี้เสร็จอย่างสมบูรณ์คาดว่าจะสามารถบอกได้ว่ายาในกลุ่ม somatostatin analogue สามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งตับได้หรือไม่ และเกี่ยวข้องกับจีนควบคุมการทำงานของ growth hormone อย่างไร เพื่อจะสามารถนำยานี้ไปใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยมะเร็งตับ และหาจีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งตับได้ และในอนาคตยังสามารถประยุกต์ใช้นี้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งเป็นโรคที่มีอัตราการเกิดสูงในประเทศไทย และยังคงเป็นโรคที่ไม่มียาเคมีบำบัดตัวใดรักษาได้ผล โดยมุ่งหวังที่จะทำให้อัตราการหายจากโรคมะเร็งท่อน้ำดีเพิ่มขึ้นในอนาคต

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is one of the highest incidence cancers occur worldwide. There are many factors influence hepatocellular carcinoma formation. This study in an animal model shows that a high level of growth hormone correlates with a high chance for hepatocarcinogenesis. To the contrary, a low growth hormone level can decrease hepatocellular carcinoma formation. In hepatocellular carcinoma patients treated with a growth hormone reducing drug, a somatostatin analogue, an increase of the 5-year survival rate was observed. To study the effect of what carcinogenetic stage this drug affects the hepatocellular formation and the mechanism of how it can do that. We designed a study using mice with high (B6-Hcs7^{C3H}) and low susceptibility (B6) to hepatocellular carcinoma formation. The hepatocellular carcinoma is developed after *N,N*-diethylnitrosamine (DEN) injection at 12 days of age. The drug will be administered before, at the same time and after the first observation of liver cancer in order to study the effect of drug in prevention, treatment and inhibition of the progression of liver cancer respectively. The expression of genes involved in growth hormone control pathway will be measured comparing between those from cancerous tissues and normal tissues. The abnormal mouse strain, *lit/lit*, which has one base mutation in the GHRH receptor gene (*ghrhr*) leads to low levels of growth hormone, will be used as the positive control. The breeding of B6 and C3H mice to get the congenic (B6-Hcs7^{C3H}) was performed and mice were classified to select the desired strain by DNA polymorphism. They were prepared for pharmacokinetic and drug toxicity tests. The genotype of B6-Hcs7^{C3H}-*lit/lit* mice were checked by restriction site polymorphism. In addition, the preliminary result showed that the expressions of growth hormone responsive genes, *egfr*, *cxbl* and *igf1*, decreased in B6-*lit/lit* mice compared to wild type. But the detoxify genes, *cy2a*, *cyp4a14* and *msta2* increased in B6-*lit/lit* mice. It is possible to say that after the completion of this study, we will be better understand the effects of this somatostatin analogue in the inhibition of liver cancer formation. The ultimate goal is to define the gene controlling pathway that this drug uses to inhibit hepatocarcinogenesis and then properly uses this drug in hepatocarcinoma patients. It may then be possible to use this drug in treatment of cholangiocarcinoma, the life threatening cancer in the North and Northeastern parts of Thailand.