

Abstract

Project Code : MRG 5980031

Project Title : A three-dimensional organoid model recapitulates tumorigenic aspects and drug responses of vitreous seeds in human retinoblastoma

Investigator : Dr. Rossukon Kaewkhaw

E-mail Address : ross.kaewkhaw@gmail.com

Project Period : 2 years

Abstract:

Persistent or recurrent vitreous seeds in advanced retinoblastoma are a major cause of therapeutic failure as a result of drug resistance. This necessitates the development of novel therapies and thus requires a model of vitreous seeds for testing candidate therapeutics. To this aim, we established and characterized a three-dimensional, self-organizing tumor organoid model derived from chemotherapy-naïve primary tumor tissue. The responses of tumor organoids to drugs with final clinical doses achieved in vitreous were determined and compared to relate organoid model to the seeds, in terms of drug sensitivities. We found that tumor organoids preserved histogenesis, DNA copy-number alterations, as well as gene and protein expression of the parental tissue. Cone signal circuitry (M/L+ cells) and glial tumor microenvironment (GFAP+ cells) were primarily present in organoids. Topotecan alone or the combined drug regimen of topotecan and melphalan effectively targeted proliferative tumor cones (RXR γ + Ki67+) in organoids after 24 h exposure to drugs, blocking mitotic entry. In contrast, methotrexate showed the least efficacy against tumor cells. The results suggest that the responses of organoids were consistent with those of vitreous seeds. Patient-derived tumor organoids enable the creation of a faithful model to use in examining novel therapeutics for vitreous seed control.

Keywords : organoid; retinoblastoma; vitreous seed; cancer model; anticancer drugs

บทคัดย่อ

มะเร็งจอประสาทตาชั้นรุกรลามเข้าไปในวุ้นตา ส่วนใหญ่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด ส่งผลให้การรักษาไม่ประสบผลสำเร็จ ทำให้ต้องมีการพัฒนายาเพื่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพ การใช้โมเดลที่สามารถจำลองเนื้อเยื่อมะเร็งจอประสาทตาชั้นรุกรลาม มีความสำคัญในการทดสอบตัวยา และการแปลผลที่ถูกต้อง ดังนั้นจุดประสงค์ของงานวิจัยนี้คือ สร้างและทดสอบคุณลักษณะของโมเดลมะเร็งจอประสาทตาชั้นรุกรลามเข้าไปในวุ้นตา โดยใช้เทคนิคออร์แกนอยด์สร้างเนื้อเยื่อมะเร็งในหลอดทดลองจากเนื้อเยื่อมะเร็งของผู้ป่วยที่ไม่เคยถูกให้สารเคมีบำบัด เพื่อทดสอบการตอบสนองต่อยาต้านมะเร็งชนิดต่างๆ สารละลายเคมีบำบัดถูกผสมเข้ากับอาหารในระบบเลี้ยงออร์แกนอยด์ โดยที่สารเคมีบำบัดถูกเตรียมให้มีความเข้มข้นสุดท้ายเท่ากับความเข้มข้นของยาในลูกตาของผู้ป่วย โมเดลออร์แกนอยด์และมะเร็งจอประสาทตาชั้นรุกรลามยังถูกเชื่อมโยงในแง่ของการตอบสนองต่อสารเคมีบำบัดชนิดเดียวกัน ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า ลักษณะทางเนื้อเยื่อ, ความผิดปกติของจำนวนชุดดีเอ็นเอ และการแสดงออกของยีนรวมถึงการผลิตโปรตีนของโมเดลออร์แกนอยด์เหมือนกับเนื้อเยื่อมะเร็งที่ถูกใช้สร้างออร์แกนอยด์ เรายังพบว่าออร์แกนอยด์ประกอบไปด้วยเซลล์มะเร็งที่มีคุณสมบัติของเซลล์ประสาทรับแสงชนิดโคน และเซลล์เกลีย ผลการทดสอบสารเคมีบำบัดแสดงให้เห็นว่าการใช้ topotecan อย่างเดียว หรือใช้ร่วมกับ melphalan สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ ป้องกันการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งหลังจากถูกสารเคมีบำบัดนาน 24 ชม. เรายังพบว่า methotrexate มีฤทธิ์การต้านมะเร็งน้อยที่สุด ผลการทดลองชี้ให้เห็นว่าการตอบสนองต่อสารเคมีบำบัดของออร์แกนอยด์เหมือนกับการตอบสนองต่อสารเคมีบำบัดชนิดเดียวกันของมะเร็งจอประสาทตาชั้นรุกรลามเข้าไปในวุ้นตา ดังนั้นออร์แกนอยด์จากเนื้อเยื่อมะเร็งของผู้ป่วยเหมาะสมต่อการใช้เป็นโมเดลเพื่อทดสอบหาตัวใหม่สำหรับการรักษามะเร็งจอประสาทตาชั้นรุกรลามเข้าไปในวุ้นตา

คำสำคัญ: ออร์แกนอยด์; มะเร็งจอประสาทตา; มะเร็งจอประสาทตาชั้นรุกรลามเข้าไปในวุ้นตา; โมเดลมะเร็ง; ยาต้านมะเร็ง