

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG6080008

ชื่อโครงการ: การปรับเปลี่ยนวิธีส่งสัญญาณภายในเซลล์หลายวิถีโดยสาร cucurbitacin B เพื่อรักษามะเร็งท่อน้ำดี

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน

หัวหน้าโครงการ : รศ.ดร.ลัดดาวัลย์ เส็งกันไพร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

นักวิจัยที่ปรึกษา : ศ.ดร.วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

อีเมล: laddas@kku.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี (4 เมษายน 2560 ถึง 3 เมษายน 2562)

บทคัดย่อ:

ในปัจจุบันยาเคมีบำบัดสำหรับรักษามะเร็งท่อน้ำดีซึ่งเป็นมะเร็งชนิดร้ายแรงยังมีประสิทธิภาพต่ำและมีอัตราการดื้อยาสูง ดังนั้นการพัฒนาค้นคว้าหายารักษามะเร็งท่อน้ำดีชนิดใหม่ๆ จึงยังเป็นสิ่งจำเป็น ในการศึกษาวิจัยนี้ ทำการตรวจสอบฤทธิ์เหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโตซิสของสารคูเคอร์บิทาซินบี ซึ่งเป็นสารที่ได้จากพืชตระกูล *Cucurbitaceae* ต่อเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี และศึกษากลไกการออกฤทธิ์เชิงโมเลกุลของสารนี้ ผลการศึกษาพบว่าสารคูเคอร์บิทาซินบีสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีโดยชักนำให้เซลล์มะเร็งเกิดการตายแบบอะพอพโตซิส โดยการตายของเซลล์เกิดควบคู่ไปกับการทำงานของเอนไซม์ caspase-3 และ caspase-9 ที่เพิ่มสูงขึ้น นอกจากนั้นยังพบการแสดงออกของโปรตีน Bax ที่สูงขึ้น มีการหลั่งของ cytochrome c และ apoptosis-inducing factor เพิ่มขึ้น รวมถึงมีการลดลงของโปรตีน Bcl-2 และ Bcl-XL ซึ่งผลการทดลองเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า สารคูเคอร์บิทาซินบีสามารถกระตุ้นการตายแบบอะพอพโตซิสโดยผ่านทางวิถีไมโทคอนเดรีย การศึกษาต่อในระดับโมเลกุลพบว่า สารคูเคอร์บิทาซินบีมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโปรตีน focal adhesion kinase (FAK) ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญในการควบคุมกระบวนการอะพอพโตซิส นอกจากนี้ยังพบว่า สารคูเคอร์บิทาซินบีมีผลยับยั้งวิถี PI3K/Akt ซึ่งเป็นวิธีส่งสัญญาณที่อยู่ภายใต้การควบคุมของ FAK ด้วย การยับยั้งการแสดงออกของ FAK ด้วยเทคนิค small interfering RNA พบว่ามีผลเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีเกิดการตายแบบอะพอพโตซิส โดยการตายของเซลล์นี้เกิดควบคู่ไปกับการเพิ่มสูงขึ้นของระดับ cytochrome c และ cleaved-caspase 9 และการลดลงของระดับโปรตีน Bcl-2, phospho-PI3K และ phospho-Akt จากข้อมูลทั้งหมดสามารถสรุปได้ว่าสารคูเคอร์บิทาซินบีมีฤทธิ์เหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโตซิสของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีโดยผ่านทางวิถีไมโทคอนเดรีย โดยกลไกนี้เกิดผ่านการยับยั้งวิธีส่งสัญญาณ FAK ดังนั้น สารคูเคอร์บิทาซินบีจึงเป็นสารที่น่าสนใจในการนำมาใช้เพื่อรักษามะเร็งท่อน้ำดีในอนาคต

คำหลัก : Cucurbitacin B, cholangiocarcinoma, apoptosis, focal adhesion kinase

Abstract

Project Code: MRG6080008

Project Title: Targeted modulation of diverse signal transduction pathways by cucurbitacin B for the treatment of cholangiocarcinoma

Investigator:

Principal investigator: Assoc.Prof. Laddawan Senggunprai,
Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Mentor: Prof. Veerapol Kukongviriyapan,
Faculty of Medicine, Khon Kaen University

E-mail Address: laddas@kku.ac.th

Project Period: 2 years (April 4, 2017 – April 3, 2019)

Abstract:

Low efficacy and high resistance rate associated with existing chemotherapeutic drugs enforce a requirement for novel therapeutic strategies for extremely aggressive cholangiocarcinoma (CCA). In the present study, the apoptosis-inducing activity of cucurbitacin B, a compound derived from plants of *Cucurbitaceae* family, against KKU-100 CCA cells and the underlying mechanism mediating its effect were investigated. The results showed that cucurbitacin B significantly decreased CCA cells viability by induction of apoptosis. Increased apoptotic cell death following cucurbitacin B treatment was correlated with caspase-9 and -3 activations, Bax upregulation, increased cytochrome c and apoptosis-inducing factor release, and decreased Bcl-2 and Bcl-XL levels, suggesting activation of the mitochondrial-mediated apoptosis pathway. Further molecular analyses revealed that cucurbitacin B inhibited focal adhesion kinase (FAK), which is an important regulator of the apoptosis process, and its downstream pathway, PI3K/Akt. Knockdown of FAK expression by small interfering RNA appeared to induce CCA cell apoptosis which was accompanied with elevated level of cytochrome c and cleaved-caspase 9, and decreased level of Bcl-2, phospho-PI3K and phospho-Akt. Taken together, cucurbitacin B induces an intrinsic mitochondrial apoptosis pathway in CCA cells partly through suppression of FAK-mediated oncogenic signaling. This compound should be considered as a candidate agent for CCA treatment.

Keywords : Cucurbitacin B, cholangiocarcinoma, apoptosis, focal adhesion kinase