

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG6080130

ชื่อโครงการ : การพัฒนาวิธีการรักษามะเร็งท่อน้ำดีทางเลือกผ่านการกระตุ้นการตายแบบอะพอพโทซิสโดยโพลีโลคัลไลซ์เซฟเตอร์สามไลแกนและสารสะแมกไมมิติก

ชื่อนักวิจัย : อาจารย์ ดร. ศิริพร จิตแก้ว ศาสตราจารย์ ดร.นพ.อภิวัดน์ มุทิตางกูร และนายรัฐพิสิษฐ์ ล้อมพิทักษ์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: Siriporn.ji@chula.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 2 ปี

มะเร็งท่อน้ำดี เป็นมะเร็งที่มีอัตราการเสียชีวิตที่สูง และเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย เนื่องจากยังขาดการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ดังนั้นการพัฒนาวิธีการรักษาใหม่จึงเป็นสิ่งจำเป็นยิ่ง มะเร็งท่อน้ำดีมีความสัมพันธ์กับการอักเสบเรื้อรัง ดังนั้นอาจส่งผลให้เพิ่มการแสดงออกของโพลีโลคัลไลซ์เซฟเตอร์สาม โดยมีรายงานว่าโพลีโลคัลไลซ์เซฟเตอร์สามไลแกน หรือสารโพลีไอซี มีความสามารถในการเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งบางชนิดตายผ่านอะพอพโทซิส แต่อย่างไรก็ตามในมะเร็งที่มีการทำงานที่เพิ่มขึ้นของเอนอเฟคคาปป์บิจะส่งผลให้มีการเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนซีไอเอพีหนึ่งและสอง และมายับยั้งการตายของเซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วยโพลีโลคัลไลซ์เซฟเตอร์สามไลแกน โปรตีนซีไอเอพีหนึ่งและสองสามารถสลายตัวได้ผ่านทางสารสะแมกไมมิติก เพื่อพัฒนาวิธีการรักษาแบบใหม่ในมะเร็งท่อน้ำดี คณะผู้วิจัยทำการรักษาร่วมโดยใช้โพลีโลคัลไลซ์เซฟเตอร์สามไลแกน และสารสะแมกไมมิติก การศึกษาการแสดงออกของโพลีโลคัลไลซ์เซฟเตอร์สามในชิ้นเนื้อของคนไข้มะเร็งท่อน้ำดี จำนวน 88 ราย พบว่ามีการแสดงออกที่เพิ่มสูงขึ้นในชิ้นเนื้อมะเร็งท่อน้ำดี เมื่อเปรียบเทียบกับบริเวณท่อน้ำดีปกติ ($p < 0.05$) การแสดงออกของโพลีโลคัลไลซ์เซฟเตอร์สามมีความจำเพาะกับเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีเพาะเลี้ยง 6 ชนิด และไม่พบการแสดงออกในเซลล์ท่อน้ำดีเพาะเลี้ยงปกติ การศึกษาในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีเพาะเลี้ยง จำนวน 2 ชนิด พบว่าสารสะแมกไมมิติกเหนี่ยวนำให้มีการสลายตัวของโปรตีนซีไอเอพีหนึ่งและสอง และเสริมฤทธิ์กับโพลีโลคัลไลซ์เซฟเตอร์สามไลแกน ในการเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีตายแบบอะพอพโทซิสโดยไม่ส่งผลต่อเซลล์ท่อน้ำดีเพาะเลี้ยงปกติ การตายแบบอะพอพโทซิสพบว่าการเกิดผ่านทางการทำงานของเอนไซม์แคสเปสแปด การศึกษากลไกเพิ่มเติมโดยการยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนโคเนสริฟหนึ่งโดยเทคโนโลยีคริสเปอร์แคสไนน์ พบว่าการตายของเซลล์เกิดผ่านทางกลไกการควบคุมของโปรตีนโคเนสริฟหนึ่ง กล่าวโดยสรุปงานวิจัยนี้ถือเป็นงานวิจัยแรกที่มีการค้นพบการเสริมฤทธิ์กันระหว่างสารสะแมกไมมิติกและโพลีโลคัลไลซ์เซฟเตอร์สามไลแกนในการเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีตายผ่านทางอะพอพโทซิส และมีความสำคัญยิ่งเพื่อใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาการรักษามะเร็งท่อน้ำดีแบบใหม่ที่มีประสิทธิภาพเพิ่มสูงขึ้น เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี

คำหลัก: มะเร็งท่อน้ำดี, โพลีโลคัลไลซ์เซฟเตอร์สาม, สารสะแมกไมมิติก, อะพอพโทซิส, โปรตีนโคเนสริฟหนึ่ง

Abstract

Project Code: MRG6080130

Project Title: Combination treatment of Smac mimetic and TLR3 ligand-induced apoptosis as a novel therapeutic strategy for cholangiocarcinoma

Investigator: Dr. Siriporn Jitkaew, Prof. Dr. Apiwat Mutirangura, Mr. Thanpisit Lomphithak, Chulalongkorn University

E-mail Address: Siriporn.ji@chula.ac.th

Project Period: 2 years

Cholangiocarcinoma (CCA) has high mortality rate and becomes one of the major health problems in Thailand due to the lack of effective therapy, highlighting the need for new treatment strategies. CCA is associated with chronic inflammation that could upregulate Toll-like receptor 3 (TLR3) in CCA cells. TLR3 ligand or Poly(I:C), a promising adjuvant for cancer immunotherapy has been shown to directly induce apoptosis in selected cancers. However, in some types of cancer, there is dysregulation of NF- κ B signaling pathway leading to the upregulation of cellular inhibitor of apoptosis proteins (cIAPs) 1 and 2. The upregulation of cIAP1 and cIAP2 has been shown to be a negative regulator of TLR3 ligand-induced apoptosis that can be removed by a small molecule antagonist of IAPs called Smac mimetic. This led us to ask the research question whether the combination treatment of TLR3 ligand and Smac mimetic could synergistically induce CCA apoptosis. Here, we investigated the expression of TLR3 in CCA surgical specimens obtained from 88 patients and in 6 CCA cell lines and an immortalized cholangiocyte. TLR3 expression was significantly higher in tumor tissues when compared to adjacent tumor tissues ($p < 0.05$), while TLR3 was specifically expressed in CCA cell lines, but not in an immortalized cholangiocyte. The combination treatment of TLR3 ligand or Poly(I:C) and Smac mimetic synergistically and specifically induced apoptosis in two representative CCA cell lines, but not in a non-tumor cholangiocyte. Apoptosis was activated through caspase-8-dependent pathway. In addition, we identified receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) as a mediator of TLR3 ligand and Smac mimetic-induced apoptosis. This is the first study demonstrating that TLR3 ligand and Smac mimetic synergistically induced apoptosis in CCA cells with important implications for development a novel therapeutic strategy for CCA which could lead to increase survival rate of CCA patients.

Keywords: Cholangiocarcinoma, Toll-like receptor 3, Smac mimetic, Receptor-interacting protein kinase 1, Apoptosis