

Abstract (บทคัดย่อ)

Project Code : MRG6180079

Project Title : Identification of fibroblast growth factor receptors (FGFRs) genomic alterations: a putative therapeutic target for the treatment of cholangiocarcinoma

Investigator : ผศ.ดร.ศรีัญญา คงเพชร มหาวิทยาลัยขอนแก่น

E-mail Address : sarinya.kongpetch@gmail.com และ sarinyako@kku.ac.th

Project Period : 2 ปี

Abstract

BACKGROUND: Chronic infection with liver fluke *Opisthorchis viverrini* (Ov) in the northeast of Thailand and its neighboring countries, has been associated with the development of cholangiocarcinoma (CCA) – a disease with poor prognosis and limited therapeutic options. Identification of driver genetic alterations may lead to the discovery of more effective targeted therapies. CCA harboring *FGFR2* fusions, have recently demonstrated promising responses to FGFR inhibitors, highlighting their potential relevance as predictive biomarkers. However, there is currently no available data on the prevalence of *FGFR* alterations in Ov-associated CCA in endemic countries.

METHODS: We performed anchored multiplex PCR (AMP) target enrichment RNA-sequencing of *FGFR1-3*, validated by FISH and Sanger sequencing, in 121 Ov-associated and 95 non OV-associated CCA tumors.

RESULTS: Compared with non-fluke-associated CCA (11/95; 11.6%), *FGFR2* fusions were significantly less common in Ov-associated CCA (1/121; 0.8%, $p = 0.0006$). All *FGFR* fusions were detected exclusively in intrahepatic CCA tumors and were mutually exclusive with *KRAS/ERBB2/BRAF/FGFR* mutations, pointing to their potential roles as cancer drivers.

CONCLUSION: *FGFR2* fusions are rare in Ov-associated CCA from endemic Thailand, underscoring how distinct etiologies may impact molecular landscapes in tumors and highlighting the need to explore other actionable genomic alterations in endemic Ov-associated CCA.

Key words: cholangiocarcinoma, anchored multiplex PCR, fusion gene, fibroblast growth factor receptor.

บทคัดย่อ (ภาษาไทย)

ที่มาของงานวิจัย: มะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทย มีความเกี่ยวข้องกับการติดพยาธิใบไม้ในตับ ที่ชื่อ *Opisthorchis viverrini* หรือเรียกย่อว่าพยาธิ Ov โรคมะเร็งชนิดนี้มีการพยากรณ์โรคที่แย่มากอีกทั้งยังไม่มีการรักษาที่ได้ประสิทธิภาพ ดังนั้นการตรวจหาเป้าหมายของการรักษาทางด้านความผิดปกติของพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องพยาธิกำเนิดของโรคมะเร็งชนิดนี้จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เช่น การค้นพบความผิดปกติยีนฟิวชั่น *FGFR2* ทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา *FGFR inhibitors* ดังนั้นการตรวจหายีนฟิวชั่นชนิด *FGFR* จึงถือได้ว่าเป็นเป้าหมายในการรักษา มะเร็งท่อน้ำดีได้ แต่ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการตรวจในชั้นเนื้อมะเร็งของผู้ป่วยชาวไทย งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจหาความผิดปกติของยีนฟิวชั่นและความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิดอื่นๆของยีน *FGFRs* ที่เกี่ยวข้องกับการพยาธิกำเนิดของมะเร็งท่อน้ำดี

วิธีการทดลอง: การตรวจหายีนฟิวชั่นของยีน *FGFR1*, *FGFR2* และ *FGFR3* ในชั้นเนื้อมะเร็งท่อน้ำดี ทั้งสิ้น 216 ตัวอย่าง โดยเทคนิค anchored multiplex PCR (AMP) target enrichment RNA-sequencing จากนั้นยืนยันผลการทดลองโดยใช้เทคนิค FISH และ Sanger sequencing

ผลการทดลอง: ด้วยเทคนิค AMP สามารถตรวจพบยีนฟิวชั่นจำนวน 13 ยีน และเมื่อเปรียบเทียบยีนฟิวชั่นที่ตรวจพบในชั้นเนื้อมะเร็งท่อน้ำดี ของชาวสิงคโปร์และโรมาเนียที่ไม่ได้มีสาเหตุจากพยาธิ Ov (non-fluke-associated CCA) พบว่า ยีนฟิวชั่น *FGFR2* มากถึง 11.6 % (11/95) มากกว่าชั้นเนื้อมะเร็งท่อน้ำดีชาวไทย (fluke-associated CCA) ที่พบเพียง 0.8% (1/121; $p = 0.0006$) และความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิดยีนฟิวชั่น *FGFR2* จะไม่เกิดร่วมกับความผิดปกติ mutation ของยีนในกลุ่ม kinase เช่น *KRAS/ERBB2/BRAF/FGFR* ยิ่งยืนยันว่า ยีนฟิวชั่น *FGFR2* จัดเป็นตัวการสำคัญในพยาธิกำเนิดของมะเร็งท่อน้ำดี

สรุปการทดลอง: ยีนฟิวชั่น *FGFR2* นั้นพบน้อยมากในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชาวไทย งานวิจัยชิ้นนี้เป็นหลักฐานยืนยันถึงความจำเป็นที่ต้องตรวจหาเป้าหมายการรักษาที่จำเพาะต่อพยาธิกำเนิดของโรคมะเร็งชนิดนี้ในชาวไทย เนื่องจากเป้าหมายที่ตรวจพบในผู้ป่วยเชื้อชาติอื่นนั้น ไม่สามารถนำมาเป็นเป้าหมายในการรักษาชาวไทยได้