

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG6180090

ชื่อโครงการ: การศึกษาการเลียนแบบหลอดเลือดใหม่ในมะเร็งตับอ่อนชนิดต่อม

ชื่อนักวิจัย: รองศาสตราจารย์ ดร.ธเนศ กังสัณครศิลป์

อีเมล: thaned.kan@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: May 2, 2018 – May 1, 2020

บทคัดย่อ:

โรคมะเร็งตับอ่อนชนิดต่อม (PDAC) เป็นมะเร็งที่ร้ายแรงที่สุดชนิดหนึ่งในมนุษย์และมักพบว่ามี ความต้านทานต่อยาเคมีบำบัดเนื่องจากมีภาวะหลอดเลือดน้อย กระบวนการเลียนแบบหลอดเลือด (vasculogenic mimicry; VM) คือการก่อตัวของเครือข่ายคล้ายหลอดเลือดนำโดยเซลล์มะเร็งเพื่อให้ออกซิเจนและสารอาหาร มีการรายงานในมะเร็งหลายชนิดรวมถึงมะเร็งผิวหนังและมะเร็งเต้านม เรามีเป้าหมายที่จะประเมินอุบัติการณ์ของการเลียนแบบหลอดเลือดใหม่ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนชนิดต่อมของคนไทย งานวิจัยนี้ใช้เซลล์มะเร็งตับอ่อนชนิดต่อม 2 ชนิดเพื่อการศึกษา ได้แก่ PANC-1 และ MIA-PaCa-2 โดยพบว่าเซลล์มะเร็งเมื่อถูกกระตุ้นโดย EGF หรือ VEGF ได้เปลี่ยนแปลงรูปร่างและมีการเรียงตัวเป็นเครือข่ายคล้ายหลอดเลือดในจานทดลอง และการศึกษาในระดับโมเลกุลพบว่าเซลล์มะเร็งตับอ่อนมีการเพิ่มการแสดงออกของตัวบ่งชี้ของกระบวนการ epithelial-mesenchymal transition (EMT) นอกจากนี้ เนื้อเยื่อ PDAC ของ 122 กรณี ในช่วง 2008–2016 ถูกย้อมด้วย H&E, PAS, และ CD31 เพื่อประเมินหลอดเลือดและ VM ตรวจพบโครงสร้างคล้าย VM ใน 91 ราย (74.6%) และสัมพันธ์กับขนาดของเนื้องอก ($p < 0.021$) VM สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญใน T2 (> 2 และ < 4 ซม.) (66/82, 80.5%) กว่าใน T3 (> 4 ซม.) (15/25, 72.0%) และ T1 (≤ 2 ซม.) (7/15, 46.7%) บทบาทของการส่งสัญญาณ Notch ได้รับการยอมรับอย่างดีในการเกิดเนื้องอกและการสร้างหลอดเลือดใหม่และข้อมูลของเราแสดงให้เห็นว่า VM มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับความเข้มและพื้นที่ของการแปล NOTCH1 ($p < 0.001$) แสดงถึงบทบาทในการสร้าง VM โดยสรุป VM ที่พบในมะเร็งตับอ่อนมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับ EMT, ขนาดของก้อนมะเร็ง และการทำงานของ NOTCH1

คำสำคัญ: vasculogenic mimicry, pancreatic cancer, angiogenesis

Abstract

Project Code: MRG6180090

Project Title: Investigation of vasculogenic mimicry in pancreatic ductal adenocarcinoma

Investigator: Associate Professor Dr. Thaned Kangsamaksin

E-mail Address: thaned.kan@mahidol.ac.th

Project Period: May 2, 2018 – May 1, 2020

Abstract:

Pancreatic ductal carcinoma (PDAC) is among the most lethal human cancer and often found to be resistant to chemotherapy likely due to its hypovascularized nature. Vasculogenic mimicry (VM) is the formation of a fluid-conducting vessel-like network by tumor cells to provide oxygen and nutrients. It has been reported in many types of cancer including melanoma and breast cancer. In this study, we aim to evaluate the incidence of VM in Thai pancreatic adenocarcinoma patients. We investigated the pancreatic cancer cell lines, PANC-1 and MIA-PaCa-2, and found that they underwent cell morphogenesis into vessel-like structures in the presence of EGF and VEGF in vitro. Epithelial-mesenchymal transition markers were also upregulated in these cells, suggesting that EMT may play a role in the network formation. Next, tissue sections of 122 PDAC cases during 2008–2016 were stained with H&E, PAS, and CD31 to assess blood vessels and VM. VM-like structures were detected in 91 cases (74.6%) and correlated with tumor size ($p < 0.021$). VM was significantly higher in T2 (> 2 and < 4 cm) (66/82, 80.5%) than in T3 (> 4 cm) (15/25, 72.0%) and T1 (≤ 2 cm) (7/15, 46.7%). The role of Notch signaling has been well established in tumorigenesis and angiogenesis, and our data showed that VM is significantly correlated with the intensity and the area of NOTCH1 localization ($p < 0.001$), implicating its role in VM formation. In conclusion, VM found in pancreatic cancer is significantly correlated to EMT, tumor size, and NOTCH1 activity.

Keywords: vasculogenic mimicry, pancreatic cancer, angiogenesis