

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ	RSA5480003
ชื่อโครงการ	การศึกษาแบบแผนการแสดงออกของ miRNAs และเส้นทางการส่งสัญญาณในเซลล์ไฟโบรบลาสต์ของมะเร็งท่อน้ำดีเพื่อป้องกันมิให้เกิดการลุกลามของโรคใหม่ในการรักษา
ชื่อนักวิจัยและสถาบัน	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดร.ชนิตรา ชูจิตต์ ภาควิชาวิทยาภูมิคุ้มกัน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
E-mail address	cthuwajit@yahoo.com, chanitra.thu@mahidol.ac.th
ระยะเวลาโครงการ	มิถุนายน 2553 – พฤษภาคม 2557 (ขยายเวลาถึงมิถุนายน 2558)

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นโรคที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประชากรไทย โดยเฉพาะในภูมิภาคเหนือและตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศ มะเร็งนี้แม้จะโตช้าหากมีความสามารถในการแพร่กระจายสูง การศึกษาวิจัยเพื่อหาโมเลกุลที่ช่วยในการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคจึงเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นในการพัฒนาการรักษา มีการศึกษายีนยับยั้งการเติบโตของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ในการพัฒนาของมะเร็งหลายชนิด ทำให้แนวคิดที่จะมุ่งเป้าการรักษาไปที่กลไกที่ผิดปกติในเซลล์มะเร็งแต่เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอ คณะผู้วิจัยได้รายงานเมื่อไม่นานนี้ว่าเซลล์ไฟโบรบลาสต์ในมะเร็งท่อน้ำดีสามารถหลั่งสารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำการพัฒนาของเซลล์มะเร็งได้ การศึกษาในโครงการนี้มีสมมติฐานว่าเซลล์ไฟโบรบลาสต์ในมะเร็งท่อน้ำดีมีความผิดปกติของการควบคุมการแสดงออกของยีน ได้แก่ กลไกการควบคุมโดยไมโครอาร์เอ็นเอ ผลการศึกษาพบว่าเซลล์ไฟโบรบลาสต์ที่แยกได้จากเนื้อเยื่อมะเร็งท่อน้ำดีมีแบบแผนการสร้างไมโครอาร์เอ็นเอ ที่แตกต่างจากเซลล์ไฟโบรบลาสต์ปกติ การยืนยันระดับการสร้างของไมโครอาร์เอ็นเอในตัวอย่างเซลล์ไฟโบรบลาสต์พบว่าไมโครอาร์เอ็นเอ 15a และ 148a มีการสร้างลดลงอย่างมีนัยสำคัญสัมพันธ์กับปริมาณการสร้างที่เพิ่มขึ้นของโปรตีนเป้าหมายของไมโครอาร์เอ็นเอดังกล่าว ได้แก่ PAI-2 และ VEGFA (สำหรับไมโครอาร์เอ็นเอ 15a) และ WNT10B (สำหรับไมโครอาร์เอ็นเอ 148a) ผลการศึกษาในหลอดทดลองโปรตีนพบว่า PAI-2 และ WNT10B สามารถเหนี่ยวนำการรุกรานของเซลล์มะเร็งได้ เมื่อเพิ่มไมโครอาร์เอ็นเอ 15a และ 148a เข้าไปในเซลล์ไฟโบรบลาสต์ของมะเร็งพบว่าระดับการสร้างโปรตีนเป้าหมาย PAI-2 และ WNT10B ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ผู้วิจัยเลือกไมโครอาร์เอ็นเอ 15a ในการศึกษาเชิงลึกเพราะสามารถควบคุมโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งได้มากกว่า 1 ชนิด การศึกษาในเนื้อเยื่อมะเร็งพบว่าระดับโปรตีน PAI-2 และ VEGFA เพิ่มขึ้นกว่าในเนื้อเยื่อปกติ บ่งชี้ความสำคัญของการควบคุมการสร้างสารจากเซลล์ไฟโบรบลาสต์โดยไมโครอาร์เอ็นเอ ในการเหนี่ยวนำการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ซึ่งสามารถประยุกต์ใช้กลไกดังกล่าวเป็นเป้าหมายในการพัฒนาการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีต่อไป

คำสำคัญ: มะเร็งท่อน้ำดี, เซลล์ไฟโบรบลาสต์, ไมโครอาร์เอ็นเอ, PAI-2, VEGFA, เป้าหมายการรักษา

ABSTRACT

Project Code : RSA5480003

Project Title : Study of microRNA profiling and oncogenic signal pathway in cholangiocarcinoma-associated fibroblasts to identify molecules as novel therapeutic targets

Investigator : Associate Professor Dr. Chanitra Thuwajit M.D.
Department of Immunology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital
Mahidol University

E-mail Address : cthuwait@yahoo.com, chanitra.thu@mahidol.ac.th

Project Period : June 2008 - May 2014 (extended to June 2015)

Cholangiocarcinoma (CCA) is a health problem in Thai peoples habited in the Northern and Northeastern parts of the country. Regarding its character of slow growth, diagnostic difficulty but rapid metastasis, finding of molecules to help diagnosis, predict prognosis and treatment is of great challenge. Since the impact of cancer-associated fibroblasts in cancer progression, targeting only abnormalities in cancer cells seem to be not enough to overcome cancer. Our group has recently revealed the effect of CCA-associated fibroblasts in induction of cancer progression as the result of the aberrant gene expression-mediated production of tumorigenic proteins. We hypothesized that miRNAs are the major regulators of these tumorigenic protein productions in CCA-associated fibroblasts. Herein, we aimed to investigate the difference of miRNA profiling between CCA-associated fibroblasts and normal fibroblasts. Validation by real time PCR revealed the significant down-regulation of miR-15a and miR-148a in CCFs corresponded to the increased levels of PAI-2 and VEGFA (miR-15a-targeted proteins) and WNT10B (miR-148a-targeted protein). The recombinant of both PAI-2 and WNT10B exhibited the induction of CCA cell invasion and migration. After transfection of miR-mimic of either miR-15a or miR-148a in CCFs, the levels of PAI-2 and WNT10B were reduced. As the ability to control both VEGFA and PAI-2 which involve in cancer progression, miR-15a was selected to explore. The data from CCA tissues confirmed the increasing levels of VEGFA and PAI-2 more than benign liver tissues. Taken all, this study highlight the importance of fibroblast-derived substances controlled their productions by miRNAs to induce CCA aggressiveness. This is to encourage the clinical application to use miRNA, its targeted proteins and probably activated mechanism in cancer cells as the therapeutic targets for the treatment of CCA patients in the future.

Keywords: Cholangiocarcinoma, Fibroblast, MicroRNA, PAI-2, VEGFA, Therapeutic target