

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: RTA5980008

ชื่อโครงการ: การศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ในการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคตับแบบเรื้อรัง

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน: ศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: pisit.t@chula.ac.th, pisittkvn@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ: 10 สิงหาคม 2559 - 9 สิงหาคม 2562

โครงการวิจัย:

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ โดยเกี่ยวข้องกับปัจจัยทั้งจากไวรัสและผู้ติดเชื้อที่ส่งผลต่อความรุนแรงของโรคตับและการตอบสนองต่อการรักษา โครงการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่เพื่อเป็นข้อมูลที่ช่วยให้แพทย์วางแผนการรักษาเฉพาะบุคคลในการทำนายผลการรักษาและการตอบสนองด้วยยาต้านไวรัสในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังได้ ซึ่งผลการศึกษาปัจจัยในคนพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมบนยีน NTCP อาจส่งผลต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง นอกจากนี้ความหลากหลายทางพันธุกรรมบนยีน STAS4 และวิตามินดีสามารถใช้ทำนายผลการรักษาด้วยยาเพคอินเตอร์เฟียรอนได้อีกด้วย ส่วนปัจจัยทางไวรัสพบว่า การกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสที่ตรวจด้วยเทคนิค next generation sequencing และการตรวจตัวบ่งชี้ใหม่ของไวรัสได้แก่ HBcrAg และ HBV RNA สามารถใช้ทำนายผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเพคอินเตอร์เฟียรอนได้เช่นกัน

การศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พบว่าการตรวจ HCV core antigen ในเลือด สามารถทำได้อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพสูงเพื่อทดแทนการตรวจ HCV RNA ที่มีขั้นตอนยุ่งยากและค่าใช้จ่ายสูงกว่า ซึ่งอาจนำมาใช้ตรวจคัดกรองและวินิจฉัยโรคสำหรับผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสแบบใหม่ (direct acting antivirals, DAAs) นอกจากนี้ยังพบว่า การตรวจ APRI และ FIB-4 ซึ่งอาศัยการคำนวณจากผลการตรวจเลือดพื้นฐานและมีค่าใช้จ่ายต่ำ สามารถประเมินภาวะตับแข็งได้ดีใกล้เคียงกับการตรวจพังผืดด้วยเครื่องไฟโบรสแกน งานวิจัยแบบจำลองในการประเมินผลของการตรวจคัดกรองและรักษาไวรัสตับอักเสบบีโดยใช้ยา DAAs ซึ่งเป็นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาให้หายขาดสูง พบว่ามีประสิทธิภาพที่ดีซึ่งเหมาะสมกับสภาพเศรษฐกิจของประเทศ ซึ่งอาจนำไปสู่การพัฒนาเป็นแนวทางปฏิบัติในเชิงนโยบายเพื่อลดค่าใช้จ่ายในการรักษาลงได้อย่างมาก

ผลการศึกษากลไกทางอนุชีววิทยาระดับเซลล์พบว่า notch signaling เป็นกลไกที่ควบคุมการทำงานและการเจริญของเซลล์ตับ จนนำไปสู่การเกิดมะเร็งตับได้ ดังนั้นยีนที่เกี่ยวข้องในกลไกนี้ อาจสามารถนำไปสู่

การพัฒนาแบบจำเพาะเจาะจงได้ในอนาคต นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งตับพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมบนยีน PNPLA3 และ TM6SF2 มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี (NBNC-HCC) ส่วนการศึกษาตัวบ่งชี้มะเร็งระดับในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พบว่าการตรวจตัวบ่งชี้ใหม่ที่ชื่อว่า M2BP มีความสามารถในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งระดับระยะเริ่มต้นได้ดีกว่าการใช้ AFP ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้มะเร็งระดับมาตรฐานที่ใช้กันทั่วไป นอกจากนี้การศึกษาวัดระดับของ microRNAs ในเลือดพบว่าระดับการแสดงออกของ miRNA-223-3p สามารถใช้แยกผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งตับออกจากผู้ป่วยมะเร็งตับได้ ดังนั้น miRNA-223-3p อาจจะเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในเลือดที่ใช้เพื่อการวินิจฉัยและทำนายความรุนแรงของโรคมะเร็งตับได้เช่นเดียวกัน

ABSTRACT

Project Code: RTA5980008

Project Title: Novel Diagnostic and Predictive Markers of Chronic Liver Diseases

Investigator: Professor Pisit Tangkijvanich, M.D.

E-mail Address: pisit.t@chula.ac.th, pisittkvn@yahoo.com

Project Period: 10 August 2016-9 August 2019

Project Description:

Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections are associated with a high lifetime risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Several viral and host factors appear to strongly influence the clinical outcome and treatment response of infected patients. This project was aimed at studying to identify new biomarkers that predict treatment response and help to personalize decision-making to antiviral therapy in patients with chronic viral hepatitis. Our data showed that NTCP polymorphism might have an influence on natural history of HBV infection in Thai individuals. In addition, polymorphisms in STAT4 and vitamin D-related gene were predictive factors of response to PEG-IFN therapy. In the context of viral markers, our data showed that certain viral mutations identified by next generation sequencing and novel markers including HBcrAg and HBV RNA could effectively predict the probability of PEG-IFN response.

Regarding chronic HCV infection, HCV core antigen could represent an alternative marker to HCV RNA for evaluating active HCV infection and improved diagnostic option in an era of direct acting antivirals (DAAs). In addition, APRI and FIB-4 scores had good diagnostic

performances for liver fibrosis assessment compared with transient elastography, especially for cirrhosis. In a large cohort of patients with various HCV genotypes managed in real-world practice setting, DAAs achieved high cure rates with good safety profile, comparable to those observed in clinical trials. Our results have also demonstrated that screen-and-treatment programs with novel therapeutic guideline development and effective budget allocation are urgently needed for elimination of HCV.

Our data showed that notch signaling directly regulated transcription in hepatocytes and liver cancer cell lines and might be a candidate for drug targeting in liver cancer. In addition, PNPLA3 and TM6SF2 polymorphisms were independently linked to NBNC-HCC but not HBV- or HCV-HCC in Thai populations. These risk genotypes might also interact with each other through tumor development in patients with NBNC-HCC. In the context of serum tumor markers, M2BP represented a novel marker with a better diagnostic performance than conventional marker (alpha-fetoprotein) in detecting early-stage HCC in patients with chronic HBV infection. Finally, circulating miRNA-223-3p levels could differentiate HCC from the non-HCC groups. This circulating miRNA may also represent a novel prognostic biomarker in patients with HBV-HCC.

Keywords: Viral hepatitis, polymorphisms, hepatocellular carcinoma, clinical outcome, treatment