

## Abstract

---

**Project Code :** TRG5780173  
**Project Title :** Anticancer effects of the selective glucocorticoid receptor modulator, compound A, in cholangiocarcinoma cells  
**Investigator :** Mutita Junking (Ph.D.)  
**E-mail Address :** mjunking@gmail.com, mutita.jun@mahidol.ac.th  
**Project Period :** June 2014 – May 2016

Cholangiocarcinoma (CCA) is an aggressive cancer arising from biliary epithelium. This cancer is the most common cancer in northeast Thailand. Surgery is the only curative treatment for patients and the use of chemotherapy had poor results. It is crucial need to search for a new compound for improves treatment of CCA. Carcinogenesis of CCA is a multistep cellular process. The inflammatory cytokines such as IL-6 have an important role in the pathogenesis and growth of CCA by activate several survival signaling. Glucocorticoids (GC) are one of the potent anti-inflammatory agents that have been used in many cancers. As a result, decreasing in pro-inflammatory cytokines and survival genes, leading to the tumor cell death. Recently, a small plant-derived GR modulator, compound A (CpdA), showed anti-inflammatory activity and has fewer side effects compared with glucocorticoids. CpdA shows anti-inflammatory activity, strongly inhibits growth, and decreases survival of many cancers. Since CpdA exerts the inhibition of cancer cell progression, the effect of this compound in chemotherapy of CCA seems very promising. In this project, we evaluated the anticancer effect of CpdA in CCA cells. The results showed that CCA cell lines express glucocorticoid receptor (GR), a receptor for CpdA, and CpdA affects CCA cell survival. Cytotoxicity of CpdA on CCA cell lines was determined. CpdA reduced *IL-6* expression in CCA cell lines. Moreover, effect of CpdA on cell proliferation was determined by propidium iodide staining. The results showed that CpdA inhibited CCA cell lines proliferation and G1 cell cycle arrest was investigated. Antitumor activity of CpdA either using CpdA alone or combination with the traditional anticancer agents, cisplatin were observed. This study will provide a novel strategy for chemotherapy of CCA patients.

**Keywords :** cholangiocarcinoma, bile duct cancer, glucocorticoid, compound A, interleukin-6

## บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : TRG5780173  
ชื่อโครงการ : บทบาทของ compound A ในการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี  
ชื่อนักวิจัย : ดร. มุทิตา จุลกิง  
E-mail Address : mjunking@gmail.com, mutita.jun@mahidol.ac.th  
ระยะเวลาโครงการ : มิถุนายน 2557 – พฤษภาคม 2559

โรคมะเร็งท่อน้ำดี เป็นโรคมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุผิวของท่อน้ำดี เป็นมะเร็งที่มีความรุนแรง โรคสูง มะเร็งท่อน้ำดีพบได้น้อยในประเทศที่พัฒนาแล้วและในทั่วโลก แต่เป็นโรคที่พบได้สูงในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะประเทศไทยที่พบโรคนี้สูงที่สุด การรักษาหลักของมะเร็งท่อน้ำดีคือการผ่าตัด และอาจร่วมกับรังสีรักษา หรือยาเคมีบำบัด แต่เนื่องจากมะเร็งชนิดนี้มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดต่ำ การวิจัยเพื่อค้นหาหรือวิธีการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีจึงมีความสำคัญ กระบวนการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีมีกระบวนการหลายขั้นตอน และมีระยะเวลานานหลายปี ในกระบวนการนี้มีไซโตไคน์ที่ทำหน้าที่ในการเกิดการอักเสบร่วมด้วย เช่น IL-6 ซึ่งได้มีการศึกษามากมายรายงานว่า IL-6 มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี และได้มีการศึกษาการใช้ Glucocorticoids (GC) ซึ่งเป็น compound ที่สามารถลดการแสดงออกของไซโตไคน์ และสามารถลดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้หลายชนิด แต่ GC ที่ใช้ในปัจจุบันยังมีผลข้างเคียงอยู่มาก จึงได้มีการศึกษาสารสกัดจากธรรมชาติที่ให้ผลลดไซโตไคน์เช่นเดียวกับ GC แต่ไม่มีผลข้างเคียง สารสกัดดังกล่าวคือ compound A (CpdA) ซึ่งได้มีการรายงานแล้วว่า CpdA สามารถต้านการอักเสบได้โดยการลดการแสดงออกของไซโตไคน์ และยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้หลายชนิด โครงการวิจัยนี้จึงได้ทำการศึกษาผลของ CpdA ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี โดยใช้ความเข้มข้นของ CpdA ที่ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ปกติ ทดสอบในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี พบว่า CpdA ลดการแสดงออกของไซโตไคน์ IL-6 ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี นอกจากนี้ยังยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี โดยหยุดกระบวนการแบ่งเซลล์ไว้ที่ระยะ G1 อย่างไรก็ตามเมื่อมีการทดสอบการใช้ CpdA ร่วมกับยาเคมีบำบัด Cisplatin ไม่ได้ทำให้เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีตายได้มากขึ้น ซึ่งอาจจะเป็นผลจากการที่ Cisplatin ไปเพิ่มไซโตไคน์ที่ช่วยให้เซลล์มะเร็งแบ่งตัวได้ดีขึ้น เช่น ไซโตไคน์ TGF- $\beta$ 1 แต่อย่างไรก็ตามผลการวิจัยดังกล่าวสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการพัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีสำหรับคนไทยได้ต่อไป

คำหลัก : cholangiocarcinoma, bile duct cancer, glucocorticoid, compound A, interleukin-6