

ไฟโบรบลาสต์ที่สัมพันธ์กับมะเร็ง: กำเนิดไฟโบรบลาสต์ชนิดใหม่หรือระยะของเซลล์ที่แตกต่างกัน

ภัคสิรี สรณารักษ์, กุลธิดา เวทีวุฒาจารย์

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์และสถาบันวิจัยมะเร็งท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Cancer Associated Fibroblasts (CAFs): a New Subtype or a Different Cell State?

Paksiree Saranaruk, Kulthida Vaeteewoottacharn

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, and Cholangiocarcinoma Research Institute, Khon Kaen University

สโตรมาหรือโครงร่างค้ำจุนเนื้อเยื่อ ประกอบด้วยเซลล์ของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น ไฟโบรบลาสต์ เซลล์ภูมิคุ้มกัน เซลล์เยื่อหลอดเลือด และเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ ทำหน้าที่รักษารูปร่างของเนื้อเยื่อ โดยสโตรมาจะเกิดการปรับเปลี่ยนรูปร่างเมื่อเกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อเพื่อซ่อมแซมบาดแผล ซึ่งกระบวนการนี้ จะเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องตอบสนองต่อการอักเสบเรื้อรังในเนื้อเยื่อมะเร็งทำให้เกิดการเจริญผิดปกติของพังผืด “คล้ายแผลที่ไม่มีวันหาย” ซึ่งคุณลักษณะนี้เรียกว่า desmoplastic reaction เป็นลักษณะเด่นของมะเร็งหลายชนิด จากการศึกษาพบว่าไฟโบรบลาสต์ในเนื้อเยื่อมะเร็งแตกต่างจากไฟโบรบลาสต์ปกติ จึงเรียกว่า cancer-associated fibroblast (CAF) เชื่อว่า CAF มีต้นกำเนิดจาก 3 แหล่ง ได้แก่ 1) จากไฟโบรบลาสต์ในอวัยวะ 2) เซลล์ต้นกำเนิดในไขกระดูก หรือ 3) เปลี่ยนแปลงมาจากเซลล์มะเร็ง พบว่า CAF ทำหน้าที่ส่งเสริมเซลล์มะเร็ง เช่น กระตุ้นการเพิ่มจำนวน ยับยั้งการตาย ส่งเสริมการแพร่กระจาย รวมทั้งทำให้ดื้อยาต้านของเซลล์มะเร็งผ่านสารคัดหลั่งต่างๆ การศึกษาทางห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลองพบว่า เมื่อเหนี่ยวนำให้ CAF เปลี่ยนกลับเป็นไฟโบรบลาสต์ปกติจะเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งตาย ชะลอการเจริญเติบโตของมะเร็ง ยับยั้งการแพร่กระจาย และลดการดื้อยาของมะเร็งได้ ดังนั้นการรักษาที่เน้นกำจัดเซลล์มะเร็งร่วมกับการรักษาเซลล์แวดล้อมของมะเร็ง จึงเป็นแนวทางการรักษาแบบใหม่ที่น่าจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพได้

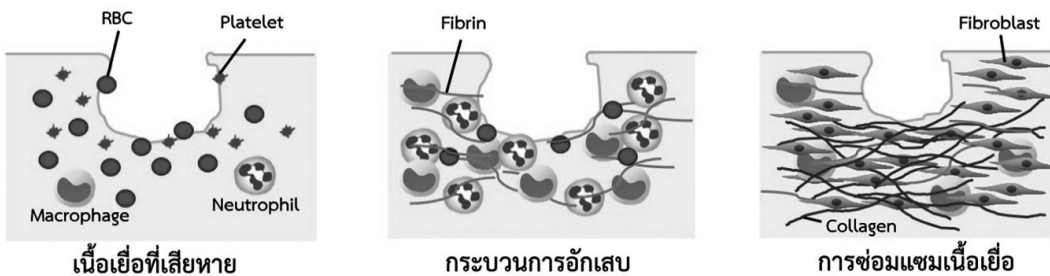
Stroma is a supportive framework of tissue, which consists of mixed connective tissue cells (such as fibroblast, immune cell, and endothelial cell) and also an extracellular matrix. A remodeling of the stroma is a physiological process that occurs during wound healing. In many cancers, the stromal remodeling is continuously occurring in response to chronic inflammation. As a result, the desmoplastic reaction or growth of fibrous tissue that similar to “a wound that does not heal” is one hallmark of several solid cancers. The fibroblast in cancer microenvironment exhibits the different characteristics from the normal one; therefore, it is called “cancer-associated fibroblast (CAF)”. There are three proposed origins of CAF; 1) resident fibroblast, 2) bone marrow derived mesenchymal stem cell or 3) cancer cell through the epithelial to mesenchymal transition. Many recent studies indicate that CAF promotes cancer cell properties such as cell proliferation, anti-apoptosis, migration/invasion, metastasis, and drug resistance through the secreted factors. Experimentally *in vitro* and in the animal model, the characteristics of CAF and normal fibroblast seem to be interchangeable and this would induce cell death, inhibit tumor growth, suppress metastasis and alleviate drug resistance. This might provide the therapeutic opportunities for the adjunct CAF modification and cancer cell eradication that might offer the superior the therapeutic outcome for cancer patients.

บทนำ

ในปี พ.ศ. 2558 โรคมะเร็ง เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตของประชากรกว่า 8.7 ล้านคนทั่วโลก โดยเพิ่มขึ้นร้อยละ 17 ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา¹ จากการศึกษาของจำนวนประชากร ทำให้มีการศึกษาถึงสาเหตุ กระบวนการก่อโรคและการดำเนินของโรค เพื่อนำไปสู่แนวทางการวินิจฉัยที่แม่นยำ และแนวทางการรักษามะเร็งแบบใหม่ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น เนื่องจากในก้อนมะเร็ง (solid cancer) ประกอบด้วยเซลล์หลายชนิด เช่น เซลล์มะเร็ง (cancer cell) และเซลล์แวดล้อมมะเร็งหรือเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (cancer microenvironment cells or stromal cells) จากการศึกษาของ Dvorak ในปี ค.ศ. 1986 พบว่าในก้อนมะเร็ง เซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันมีการเปลี่ยนแปลง (stromal remodeling) ที่คล้ายคลึงกับกระบวนการรักษาแผล (wound healing) แต่แตกต่างกันที่กระบวนการดังกล่าวเกิดอย่างต่อเนื่องคล้ายกับที่พบในแผลเรื้อรัง (wounds that do not heal)² และส่งเสริมการกระจายของเซลล์มะเร็ง^{3, 4} ดังนั้น การรักษาที่เน้นกำจัดเซลล์มะเร็ง ร่วมกับการรักษาเซลล์แวดล้อมมะเร็ง จึงถือเป็นแนวทางการรักษามะเร็งแบบใหม่ที่น่าสนใจ

เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน(stroma) ประกอบไปด้วยกลุ่มของเซลล์ที่หลากหลาย เช่น 1. เซลล์สร้างเส้นใยหรือไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) 2. เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน (immune cell)

3. เซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelial cell) 4. เซลล์ไขมัน (adipocyte) 5. เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal stem cell) และองค์ประกอบระหว่างเซลล์ (extracellular matrix) ซึ่งถูกสร้างจากเซลล์ไฟโบรบลาสต์ เนื้อเยื่อเกี่ยวพันทำหน้าที่ค้ำจุนโครงสร้างและช่วยสื่อสารระหว่างเซลล์ เนื้อเยื่อเกิดความเสียหาย ร่างกายจะมีกลไกในการซ่อมแซมแผล (wound healing) โดยเริ่มต้นจากการห้ามเลือดเพื่อควบคุมความเสียหาย (hemostasis) จากนั้นเกิดการกระตุ้นกระบวนการอักเสบ (inflammation) มีการหลั่งสารสำคัญต่างๆ ที่ทำหน้าที่ดึงดูดเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมาสู่บริเวณที่เสียหายเพื่อกำจัดเซลล์ที่ตายหรือสิ่งแปลกปลอม และเหนี่ยวนำการสร้างหลอดเลือดใหม่ จากนั้นจะเข้าสู่ระยะซ่อมแซมเนื้อเยื่อ (repairing) โดยการสร้างทดแทนเซลล์ที่เสียหาย ร่วมกับเพิ่มจำนวนไฟโบรบลาสต์และสร้างเส้นใยคอลลาเจน (collagen) เพื่อช่วยสมานเนื้อเยื่อ (รูปที่ 1) ก่อนเข้าสู่การปรับรูปร่าง (stromal remodeling) ในระยะนี้ เซลล์เม็ดเลือดขาวจะมีปริมาณลดลง ลดการสร้างหลอดเลือด หยุดการเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์ แต่เพิ่มการจัดเรียงตัวของเส้นใยคอลลาเจนใหม่ อย่างไรก็ตาม หากกระบวนการอักเสบไม่สามารถควบคุมได้ จะเกิดกระบวนการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation) และมีการกระตุ้นกระบวนการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อต่อเนื่องทำให้เกิดแผลเรื้อรัง



รูปที่ 1 กระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ (wound healing) เมื่อเกิดความเสียหาย โดยเซลล์ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (ดัดแปลงจาก Beanes และคณะ 2003)⁵

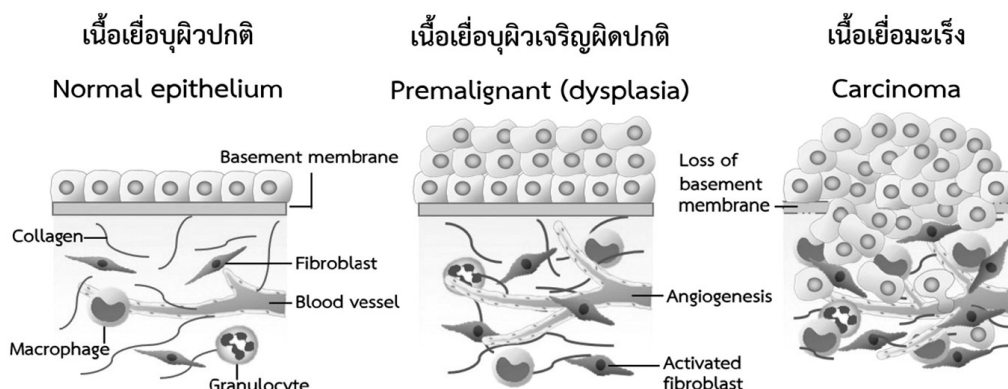
บทบาทของเซลล์ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันต่อการก่อมะเร็ง

ในช่วงกว่าสิบปีที่ผ่านมา มีการศึกษาบทบาทของเซลล์แวดล้อมมะเร็งมากขึ้น ทำให้เริ่มตระหนักถึงบทบาทของเซลล์แต่ละชนิดต่อการพัฒนาของมะเร็ง พบว่าไฟโบรบลาสต์⁶ เซลล์ไขมัน⁷ เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น T cell, tumor associated macrophage (TAM)⁸ เซลล์หลอดเลือด⁹ และเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์¹⁰ (รูปที่ 2) มีบทบาทส่งเสริมการเพิ่มจำนวน การแพร่กระจาย และการ

ดื้อยาของเซลล์มะเร็ง โดยเซลล์ที่มีจำนวนมากที่สุดในเนื้อเยื่อแวดล้อมมะเร็ง คือไฟโบรบลาสต์⁶ พบการเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์และการสะสมของเส้นใยคอลลาเจนเพื่อทดแทนเนื้อเยื่อเดิมที่เสียหาย ในก้อนมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม (breast cancer)¹¹ มะเร็งตับอ่อน ชนิด pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)¹² มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma)¹³ และมะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer)¹⁴ เรียกรวม

เปลี่ยนแปลงนี้ว่า desmoplasia ซึ่งบทความนี้จะรวบรวมบทบาทของไฟโบรบลาสต์ในการส่งเสริมมะเร็ง รวมทั้งแนวทางการรักษาใหม่ที่มุ่งเป้าไปที่ไฟโบรบลาสต์ซึ่งเป็นเซลล์

แวดล้อมหลักในก้อนมะเร็งหรือเป็นเสมือนโครงสร้างหลักในการกำเนิดมะเร็ง (Fibroblasts as architects of cancer pathogenesis)¹⁵



รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงสถานะแวดล้อมของมะเร็ง (stromal remodeling) จากภาพแสดงเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่มีบทบาทต่อการกำเนิดมะเร็ง (ดัดแปลงจาก Mueller MM และคณะ 2004)¹⁶

Cancer-associated fibroblast (CAF)

จากการศึกษาคุณสมบัติของไฟโบรบลาสต์ที่ได้จากเนื้อเยื่อแวดล้อมของเนื้องอกหรือมะเร็ง (tumor หรือ cancer associated fibroblast; TAF หรือ CAF) เปรียบเทียบกับไฟโบรบลาสต์ที่สกัดจากบริเวณปลอดโรค (disease free fibroblast) ซึ่งใช้เป็นตัวแทนไฟโบรบลาสต์ปกติ (normal fibroblast: NF) พบว่าไฟโบรบลาสต์ที่มีแหล่งที่มาต่างกันจะมีคุณลักษณะที่แตกต่างกัน โดย NF จะมีรูปร่างเซลล์และนิวเคลียสที่ยาวเรียวยาว ขนงของเซลล์บาง ตรงข้ามกับ CAF ที่มีลักษณะเซลล์ที่หนาและใหญ่กว่า นิวเคลียสติดสีเข้มเห็น nucleolus ชัดเจนคล้ายกับไฟโบรบลาสต์ที่พบในช่วงของการซ่อมแซมแผล^{6, 17, 18} นอกจากนี้ พบว่า CAF จะมีการสังเคราะห์โปรตีนโครงสร้าง (cytoskeleton) เช่น α -smooth muscle actin (α -SMA) และ vimentin^{19, 20} และโปรตีนบ่งชี้ (protein marker) บางชนิด เช่น fibroblast activation protein (FAP), tenascin-C (TNC), collagen type XI alpha 1 chain (COL11A1), fibronectin (FN1) และ monocarboxylase transporter 4 (MCT4) เพิ่มขึ้น แต่มีการแสดงออกของ CD36²¹, Caveolin (CAV1) และ Cavin-1 (หรือ Polymerase I and transcript release factor; PTRF) ลดลง²² อย่างไรก็ตาม พบว่าการเปลี่ยนแปลงคุณลักษณะใน CAF นั้นมีการแสดงออกในเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นด้วย ดังนั้น ในการตรวจคุณลักษณะของ CAF จึงนิยมใช้โปรตีนบ่งชี้หลายชนิดร่วมกัน ปัจจุบันโปรตีนที่นิยมใช้ในการระบุ CAF ได้แก่ α -SMA, vimentin และ FAP

กระบวนการเปลี่ยนแปลงคุณลักษณะของ NF ไปเป็น CAF นั้น พบว่าเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงทางเอพิเจเนติก (epigenetic change) เป็นหลัก²³ พบการกลายของยีน (DNA mutation) น้อย ประมาณร้อยละ 4-5 เท่านั้น²⁴ ซึ่งแตกต่างจากเซลล์มะเร็งที่สามารถพบ DNA mutation ได้บ่อย

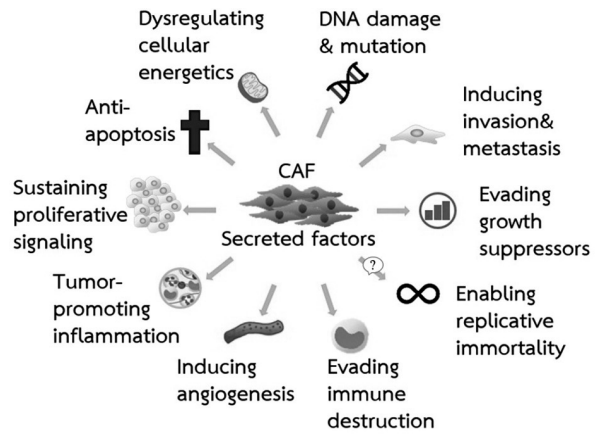
ต้นกำเนิดของ cancer-associated fibroblast (CAF)

CAF เป็นเซลล์ที่มีลักษณะและการแสดงออกของยีนที่มีความหลากหลาย (heterogeneity) ขึ้นกับแหล่งกำเนิดที่ต่างกัน ปัจจัยแวดล้อมหรือสิ่งกระตุ้นจากระยะของมะเร็งที่ต่างกัน ล้วนเป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดคุณลักษณะที่แตกต่างกันของ CAF²² ในปัจจุบันการจำแนกชนิดของ CAF จึงทำได้จำกัด แต่เป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวางว่า CAF มาจาก 1. เซลล์ไฟโบรบลาสต์เดิม (NF) ร่วมกับเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ที่อยู่รอบเนื้องอกหรือมะเร็ง 2. เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูก (bone marrow derived mesenchymal stem cell) หรือ 3. เปลี่ยนแปลงมาจากเซลล์มะเร็งผ่านกระบวนการ epithelial to mesenchymal transition (EMT)^{22, 25} จากการศึกษาเบื้องต้นสนับสนุนว่า CAF ส่วนใหญ่มาจาก NF ร่วมกับพัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ที่อยู่รอบๆ นั้น และประมาณ 1 ใน 3 ที่มาจากเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูก²³ อย่างไรก็ตามก็มีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า CAF สามารถเปลี่ยนแปลงมาจากเซลล์มะเร็งในระยะที่เกิดการแพร่กระจาย²⁶ นอกจากนี้ยังสามารถเปลี่ยนแปลงจากเซลล์ไขมัน²⁷ เซลล์เยื่อบุหลอดเลือด²⁸ ซึ่งเป็นกลุ่มมีโซเดิม (mesoderm) เช่นเดียวกันได้

บทบาทของ cancer associated fibroblast (CAF) ต่อการเจริญของมะเร็ง

ปี ค.ศ. 1999 Olumi A และคณะได้ศึกษาการเจริญเติบโตของเซลล์เยื่อบุผิวต่อมลูกหมากมนุษย์ (human prostatic epithelium: HPE) ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยไวรัส Simian virus 40 (T antigen; T Ag) ให้สูญเสียคุณสมบัติในการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ เกิดเป็นเซลล์ที่เพิ่มจำนวนไม่หยุด (T Ag-HPE) เมื่อปลูกถ่ายเซลล์ T Ag-HPE ให้กับหนูทดลอง โดยปลูกถ่ายร่วมกับ NF หรือ CAF พบว่า กลุ่มที่ปลูกถ่ายร่วมกับ CAF เกิดก้อนเนื้องอกที่มีขนาดใหญ่ แต่เมื่อปลูกถ่ายร่วมกับ NF จะทำให้เกิดก้อนเนื้องอกที่มีขนาดเล็กโดยมีขนาดเล็กกว่าก้อนเนื้องอกที่เกิดจากการปลูกถ่ายเซลล์ TAg-HPE อย่างเดียว บ่งชี้ว่า CAF ส่งเสริมการเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอก แต่ NF ยับยั้งการเจริญเติบโตดังกล่าว²⁹ สอดคล้องกับการศึกษาจำนวนมากในภายหลังซึ่ง CAF ส่งเสริมการเพิ่มจำนวนยับยั้งการตาย³⁰ ส่งเสริมการรุกราน^{19,25} และแพร่กระจาย²⁸ ของเซลล์มะเร็ง รวมทั้งเหนี่ยวนำสภาวะแวดล้อมให้เอื้อต่อการดื้อยาต้านมะเร็ง (anti-cancer drug

resistance)³¹ (รูปที่ 3) โดยกระบวนการทั้งหมดนี้ คาดว่าเกิดการเหนี่ยวนำผ่านสารคัดหลั่ง (secreted factors) จากเซลล์ CAF (ตารางที่ 1)



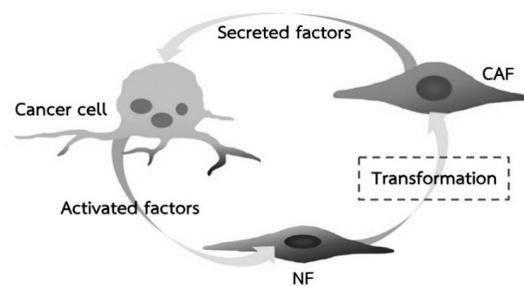
รูปที่ 3 แสดงลักษณะ 9 ใน 10 ของมะเร็ง (hallmarks of cancer) ที่ได้รับการกระตุ้นจาก CAF ผ่านสารคัดหลั่ง (secreted factors) (ดัดแปลงจาก Tommelein J และคณะ 2015)³²

ตารางที่ 1 ตัวอย่างสารคัดหลั่งจาก CAF ที่ทำหน้าที่กระตุ้นคุณลักษณะของมะเร็ง²²

ตัวอย่างของสารคัดหลั่งจาก CAF	คุณลักษณะของเซลล์มะเร็งที่เปลี่ยนแปลงไป
TGF-β, HGF, FGF, NGF, IGF, IL-6, PDGF, TNFα	Sustaining proliferative signaling
Galectin-1, TNFα	Resisting cell death (anti-apoptosis)
TNFα, IL-6, COX2/PGE2, CXCL12	Evading growth suppressor
HIF1α, Lactate dehydrogenase A	Deregulating cellular energetics
ROS, NOS	Genome instability & mutation
VEGF, PDGF, HGF, IL-8, SDF-1	Inducing angiogenesis
PDGF, CXCL12, TGF-β, PGE2, IL-6,	Avoid immune destruction
IL-6, IL-1, ATP, TNFα, IL-6	Tumor-promoting inflammation
MMP, tenascin C, SDF-1, HGF	Activating invasion & metastasis
fibronectin, collagen1A1, tenascin C, MMP	Deposition and remodeling of ECM

การทำงานร่วมกันระหว่าง CAF และเซลล์มะเร็ง (Reciprocal interaction)

ดังที่กล่าวมาแล้ว CAF ส่งเสริมคุณลักษณะของมะเร็ง ส่งผลต่อความรุนแรงของโรคมะเร็ง ผ่านสารคัดหลั่ง ในทางกลับกันเซลล์มะเร็งก็สามารถกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงจาก NF ไปเป็น CAF ผ่านสารคัดหลั่งจากเซลล์มะเร็ง เช่น IL-6 หรือ TGF-β ได้เช่นเดียวกัน^{23, 33} เรียกการส่งเสริมซึ่งกันและกันของ CAF และเซลล์มะเร็ง ว่า reciprocal interaction (รูปที่ 4) ดังนั้นหากเราสามารถกำจัดเซลล์มะเร็งไปพร้อมๆ กับการรักษา CAF จะเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาให้ดียิ่งขึ้น



รูปที่ 4 แสดงการส่งเสริมซึ่งกันและกันของ CAF และเซลล์มะเร็ง (Reciprocal interaction) โดย CAF จะหลั่งสารที่ส่งเสริมลักษณะของเซลล์มะเร็ง ในขณะที่เดียวกันเซลล์มะเร็งก็หลั่งสารกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงจาก NF ไปเป็น CAF (ดัดแปลงจาก Zhou และคณะ 2015)³⁴

แนวทางการรักษาโดยการกำจัดเซลล์มะเร็งร่วมกับการรักษา CAF

ปัจจุบัน แนวทางการรักษาที่มุ่งเป้ารักษา CAF มี 2 แนวทาง ได้แก่ 1. การเหนี่ยวนำ CAF ให้กลับเป็น NF (reverting CAF) (ตารางที่ 2) หรือ 2. การกระตุ้นให้เกิดการตายของ CAF (eliminating CAF)²² (ตารางที่ 3) โดยอาศัย

สารเคมีที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของสารคัดหลั่งที่มาจาก CAF ไม่ให้ส่งเสริมมะเร็ง หรือสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นการตาย ซึ่งสารทั้งหมดอยู่ระหว่างการทดลองในห้องปฏิบัติการ คาดว่า จะสามารถนำมาใช้ใน clinical trial ต่อไปในอนาคต ซึ่งจะก่อให้เกิดทางเลือกใหม่ในการรักษามะเร็งต่อไป

ตารางที่ 2 ตัวอย่างสารที่สามารถเปลี่ยนแปลง CAF ให้กลับเป็น NF (Reverting CAF)

ชื่อยาหรือสาร	กลไกของยาต่อ CAF	ผลของการส่งเสริมการรักษามะเร็ง
IPI-926	Sonic hedgehog signaling inhibitor	ลดการดื้อยาด้านมะเร็งและลดการแพร่กระจายของ Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) ²⁵
Dasatinib	PDGFR inhibitor	ยับยั้งการแบ่งเซลล์ (proliferation) ของ human non-small cell lung carcinoma ³⁵
Retinoic acid	decreased expression of α -SMA, FAP and IL-6	ลดการสร้าง ECM และยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งตับอ่อนชนิด PDAC ³⁶
AMD3100	CXCR4 inhibitor of CXCL12, decreased expression FAP	ลดการหลั่งหนึ่การกำจัดเซลล์มะเร็งของ T-cell ในมะเร็งตับอ่อนชนิด PDAC ³⁷

ตารางที่ 3 ตัวอย่างสารที่กระตุ้นให้เกิดการตายของ CAF (Eliminating CAF)

ชื่อยาหรือสาร	กลไกของยาต่อ CAF	ผลของการส่งเสริมการรักษามะเร็ง
Agents- targeting FAP	promote function of T-cell	ส่งเสริมการทำงานของ T-cell และ เพิ่ม programmed cell death ในมะเร็ง PDAC ²²
BH3 mimetic	induce apoptosis of CAF	เพิ่มประสิทธิภาพของยาด้านมะเร็ง navitoclax ต่อเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) ³⁸

สรุป

เซลล์แวดล้อมมะเร็งเป็นกลุ่มเซลล์หลากหลายชนิด ซึ่งมีเซลล์ไฟโบรบลาสต์หรือที่เรียกว่า cancer-associated fibroblast (CAF) เป็นองค์ประกอบหลัก มีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นถึงบทบาทของ CAF ต่อการเจริญเติบโต การแพร่กระจายและการดื้อต่อการรักษามะเร็ง ทำให้ CAF เป็นเป้าหมายที่น่าสนใจในการรักษามะเร็งแนวใหม่ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาจากเดิม ซึ่งข้อมูล ณ ปัจจุบัน เชื่อว่า CAF เป็นเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงมาจากเซลล์หลายชนิด ผ่านการกระตุ้นด้วยปัจจัยต่างๆ ภายในก้อนมะเร็ง ดังนั้น แนวทางการรักษาโดยเปลี่ยนแปลงลักษณะการแสดงออกของ CAF ให้กลับมาเป็น NF หรือการกระตุ้นการตายของ CAF ร่วมกับการกำจัดเซลล์มะเร็งซึ่งการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าช่วยยืดระยะเวลาการรอดชีพ (survival time) ของสัตว์ทดลองได้ น่าจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาในมะเร็งหลายชนิดและเป็นแนวทางที่น่าสนใจในการศึกษาค้นคว้าต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

บทความบูรณาการนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจากทุนอุดหนุนทั่วไป มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประจำปีงบประมาณ 2560 (601803) และ น.ส.ภัคสิริ สรณารักษ์ได้รับทุนการศึกษาจากทุนวิจัยสำหรับคณาจารย์บัณฑิตศึกษา เพื่อให้สามารถรับนักศึกษาที่มีความสามารถและศักยภาพสูงเข้าศึกษาในหลักสูตรและทำวิจัยในสาขาที่อาจารย์มีความเชี่ยวชาญ ประจำปีการศึกษา 2559

เอกสารอ้างอิง

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-544.
2. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. *N Engl J Med* 1986; 315: 1650-9.
3. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 239-52.

4. Bussard KM, Mutkus L, Stumpf K, Gomez-Manzano C, Marini FC. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 1-11.
5. Beanes SR, Dang C, Soo C, Ting K. Skin repair and scar formation: the central role of TGF- β . *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2003; 5: 1-22.
6. Augsten M. Cancer-associated fibroblasts as another polarized cell type of the tumor microenvironment. *Front Oncol* 2014; 4: 1-8.
7. Dirat B, Bochet L, Dabek M, Daviaud D, Dauvillier S, Majed B, et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res* 2011; 71: 2455-65.
8. Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 669-82.
9. Sun L, Pan J, Yu L, Liu H, Shu X, Sun L, et al. Tumor endothelial cells promote metastasis and cancer stem cell-like phenotype through elevated Epregrin in esophageal cancer. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 2277-88.
10. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449: 557-63.
11. Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, Hempel PM, Jones J, Kern SE. The desmoplastic response to infiltrating breast carcinoma: gene expression at the site of primary invasion and implications for comparisons between tumor types. *Cancer Res* 2002; 62: 5351-7.
12. Pandolfi S, Edderkaoui M, Gukovsky I, Lugea A, Gukovskaya A. Desmoplasia of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S44-7.
13. Lee JI, Campbell JS. Role of desmoplasia in cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61: 432-4.
14. Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ, Smith VC, Dang TD, Rowley DR. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2912-23.
15. Marsh T, Pietras K, McAllister SS. Fibroblasts as architects of cancer pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1070-8.
16. Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes - bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 839-49.
17. Angelucci C, Maulucci G, Lama G, Proietti G, Colabianchi A, Papi M, et al. Epithelial-stromal interactions in human breast cancer: effects on adhesion, plasma membrane fluidity and migration speed and directness. *PLoS One* 2012; 7: e50804.
18. Ha SY, Yeo SY, Xuan YH, Kim SH. The prognostic significance of cancer-associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e99955.
19. He XJ, Tao HQ, Hu ZM, Ma YY, Xu J, Wang HJ, et al. Expression of galectin-1 in carcinoma-associated fibroblasts promotes gastric cancer cell invasion through upregulation of integrin β 1. *Cancer Sci* 2014; 105: 1402-10.
20. Harati K, Daigeler A, Hirsch T, Jacobsen F, Behr B, Wallner C, et al. Tumor-associated fibroblasts promote the proliferation and decrease the doxorubicin sensitivity of liposarcoma cells. *Int J Mol Med* 2016; 37: 1535-41.
21. DeFilippis RA, Chang H, Dumont N, Rabban JT, Chen Y-Y, Fontenay GV, et al. CD36 repression activates a multicellular stromal program shared by high mammographic density and tumor tissues. *Cancer Discov* 2012; 2: 826-39.
22. Gascard P, Tlsty TD. Carcinoma-associated fibroblasts: orchestrating the composition of malignancy. *Genes & Development* 2016; 30: 1002-19.
23. Banerjee J, Mishra R, Li X, Jackson RS, Sharma A, Bhowmick NA. A reciprocal role of prostate cancer on stromal DNA damage. *Oncogene* 2014; 33: 4924-31.
24. Hosein AN, Wu M, Arcand SL, Lavallée S, Hébert J, Tonin PN, et al. Breast carcinoma-associated fibroblasts rarely contain p53 mutations or chromosomal aberrations. *Cancer Res* 2010; 70: 5770-7.
25. Lecomte J, Masset A, Blacher S, Maertens L, Gothot A, Delgaudine M, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts are the providers of pro-invasive matrix metalloproteinase 13 in primary tumor. *Neoplasia* 2012; 14: 943-51.
26. Yu Y, Xiao CH, Tan LD, Wang QS, Li XQ, Feng YM. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF- β signalling. *Br J Cancer* 2014; 110: 724-32.
27. Jotzu C, Alt E, Welte G, Li J, Hennessy BT, Devarajan E, et al. Adipose tissue-derived stem cells differentiate into carcinoma-associated fibroblast-like cells under the influence of tumor-derived factors. *Anal Cell Pathol* 2010; 33: 61-79.
28. Zeisberg EM, Potenta S, Xie L, Zeisberg M, Kalluri R. Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts. *Cancer Res* 2007; 67: 10123-8.
29. Olumi AF, Grossfeld GD, Hayward SW, Carroll PR, Tlsty TD, Cunha GR. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res* 1999; 59: 5002-11.

30. Paland N, Kamer I, Kogan-Sakin I, Madar S, Goldfinger N, Rotter V. Differential influence of normal and cancer-associated fibroblasts on the growth of human epithelial cells in an *In vitro* cocultivation model of prostate cancer. *Mol Cancer Res* 2009; 7: 1212-23.
31. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, et al. Inhibition of Hedgehog Signaling Enhances Delivery of Chemotherapy in a Mouse Model of Pancreatic Cancer. *Science* 2009; 324: 1457-61.
32. Tommelein J, Verset L, Boterberg T, Demetter P, Bracke M, De Wever O. Cancer-associated fibroblasts connect metastasis-promoting communication in colorectal cancer. *Front Oncol* 2015; 5: 1-11.
33. Zheng L, Xu C, Guan Z, Su X, Xu Z, Cao J, et al. Galectin-1 mediates TGF- β -induced transformation from normal fibroblasts into carcinoma-associated fibroblasts and promotes tumor progression in gastric cancer. *Am Journal Transl Res* 2016; 8: 1641-58.
34. Zhou L, Yang K, Andl T, Wickett RR, Zhang Y. Perspective of targeting cancer-associated fibroblasts in melanoma. *Journal of Cancer* 2015; 6: 717-26.
35. Haubeiss S, Schmid JO, Mürdter TE, Sonnenberg M, Friedel G, van der Kuip H, et al. Dasatinib reverses cancer-associated fibroblasts (CAFs) from primary lung carcinomas to a phenotype comparable to that of normal fibroblasts. *Mol Cancer* 2010; 9: 168.
36. Guan J, Zhang H, Wen Z, Gu Y, Cheng Y, Sun Y, et al. Retinoic acid inhibits pancreatic cancer cell migration and EMT through the downregulation of IL-6 in cancer associated fibroblast cells. *Cancer Lett* 2014; 345: 132-9.
37. Feig C, Jones JO, Kraman M, Wells RJB, Deonarine A, Chan DS, et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 20212-7.
38. Rizvi S, Mertens JC, Bronk SF, Hirsova P, Dai H, Roberts LR, et al. Platelet-derived growth factor primes cancer-associated fibroblasts for apoptosis. *J Biol Chem* 2014; 289: 22835-49.

