

ส่วนที่ 1 หน้าปก

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การเอาชนะปัญหาการดื้อยาสูตรทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกโดยใช้ตัวทำนายเชิงโมเลกุล
และการบริหารยาแบบเฉพาะที่

Overcoming of conventional drug resistance in osteosarcoma
by local drug delivery system using molecular predictors

คณะนักวิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร.เจษฎี แก้วศรีจันทร์ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากเงินรายได้มหาวิทยาลัย
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ประจำปีงบประมาณ 2555 รหัสโครงการ PHA550506S

ส่วนที่ 2 เนื้อหา

1. ชื่อชุดโครงการ -

2. ชื่อโครงการเดี่ยว

การเอาชนะปัญหาการดื้อยาสูตรทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งกระดูก โดยใช้ตัวทำนายเชิงโมเลกุลและการบริหารยาแบบเฉพาะที่

Overcoming of conventional drug resistance in osteosarcoma by local drug delivery system using molecular predictors

3. คณะนักวิจัยและหน่วยงานต้นสังกัด (คณะ/ภาควิชา หรือหน่วยงาน)

3.1 รองศาสตราจารย์ ดร.เจษฎี แก้วศรีจันทร์ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์

3.2 นักศึกษาปริญญาเอก (ช่วยทำงานวิจัยที่ไม่ใช่วิทยานิพนธ์)

3.2.1 นางสาวสุพรรณิณี ธัญญะภู

3.2.2 นางสาวปวีณา วงศ์วิทย์วิโชติ

3.2.3 นางสาวนิชา เทพศรี

4. กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์เป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้ ที่ให้ทุนสนับสนุนการวิจัย ประเภททั่วไป เป็นจำนวนเงิน 400,000 บาท (สี่แสนบาทถ้วน) เพื่อทำวิจัยเรื่อง การเอาชนะปัญหาการดื้อยาสูตรทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งกระดูก โดยใช้ตัวทำนายเชิงโมเลกุลและการบริหารยาแบบเฉพาะที่ (Overcoming of conventional drug resistance in osteosarcoma by local drug delivery system using molecular predictors)

5. บทคัดย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

เด็กและวัยรุ่นมีอัตราการสร้างกระดูกสูง กระบวนการสร้างกระดูกมีความซับซ้อนมากและถูกควบคุมด้วยโกรทแฟกเตอร์หลายชนิดที่ทำงานประสานกันอย่างลงตัว แต่หากเซลล์ต้นกำเนิดกระดูกถูกกระตุ้นด้วยโกรทแฟกเตอร์ดังกล่าวมากเกินไป ก็อาจทำให้เป็นมะเร็งกระดูกขึ้นได้ พบว่าเซลล์มะเร็งกระดูกมีการแสดงออกของยีนใน Wnt-signaling pathway ได้แก่ beta-catenin, axis inhibition protein 2 และ dickkopf-1 เพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลเร่งการแบ่งตัวของเซลล์ แต่ความสามารถที่เซลล์เหล่านี้จะเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์กระดูกลดลง มะเร็งกระดูกในเด็กและวัยรุ่นมีความรุนแรงมาก แต่ถ้าตรวจพบตั้งแต่เนิ่นๆก็สามารถรักษาให้หายได้โดยการให้เคมีบำบัดร่วมกับการผ่าตัด เนื่องจากยังไม่มีวิธีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปที่อวัยวะอื่น อย่างไรก็ตามการให้ยาตรงบริเวณรอยโรคจะสามารถลดขนาดยาและความเป็นพิษของยาได้ จากผลวิจัยพบว่าวัสดุที่เก็บยาที่พัฒนาขึ้นเข้ากันได้ดีกับร่างกาย บรรจุยาได้มาก และค่อยๆปลดปล่อยยาออกมาได้นานถึง 30 วัน ระดับยาตรงบริเวณที่ฝังวัสดุนี้ลงไปสูงพอที่จะฆ่าเชื้อแบคทีเรียและเซลล์มะเร็งได้โดยไม่รบกวนกระบวนการสร้างกระดูก พบกระดูกใหม่ถูกสร้างขึ้นภายในสองสัปดาห์ ในขณะที่ตรวจไม่พบเชื้อแบคทีเรียและเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่รอบๆบริเวณที่ฝัง จึงน่าสนใจที่จะศึกษาประสิทธิภาพของวัสดุที่เก็บยานี้ทางคลินิกต่อไป

The rate of bone growth in children and adolescents is obviously high. Also, signal transductions of bone development and regeneration are complicated and relied on various growth factors that function in an orchestrated manner. Increased activation by these growth factors may result in osteosarcoma. In this study, genes of the Wnt-signaling pathway, such as beta-catenin, axis inhibition protein 2, and dickkopf-1 were up-regulated in cells of osteosarcoma, leading to enhanced proliferation. These newly generated cells were incapable to differentiate into bone cells. Although the disease is quite aggressive, it can be successfully cured by chemotherapy and surgical resection if earlier detected. Drug delivery systems to bone are expected to be beneficial for patients since administration doses and side effects of drugs can be reduced. Drug carriers loaded with vancomycin for bone infection and with cisplatin (anticancer) for osteosarcoma were developed in our laboratory. They were biocompatible and showed high drug loading efficiency. The loaded drug was released in a sustained manner by about 30 days. The drug concentrations at and around the implanted sites were sufficient in killing bacteria and the cancer cells, while new bone was regenerated by 2 weeks after implantation. It is interesting to further evaluate their clinical effectiveness.

6.บทสรุปผู้บริหาร (Executive Summary) ประกอบด้วย

6.1 บทนำ (เขียนสั้น ๆ ถึงปัญหาและที่มาของการทาวิจัยเรื่องนี้)

Osteosarcoma เป็นชนิดของมะเร็งที่มีจุดเริ่มต้นที่กระดูก พบส่วนใหญ่ในเด็กและวัยรุ่น โรคมะเร็งกระดูก รอยโรคมักเกิดบริเวณกระดูกท่อนยาวส่วนปลาย เช่น หัวเข่า หัวไหล่ เป็นต้น การรักษาในปัจจุบันใช้เคมีบำบัดรวมกับการผ่าตัด หากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่เนิ่นๆ โอกาสที่จะหายจากโรคมะเร็งสูงถึง 62% ผู้ป่วยที่หายจากการรักษาครั้งแรกจะกลับมาเป็นโรคซ้ำภายใน 10 ปีมีประมาณ 18-20% แต่ถ้าหากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยช้า เซลล์มะเร็งที่กระดูกจะแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น เกิด secondary bone cancer ซึ่งพบประมาณ 18-20% ของผู้ป่วยทั้งหมด และโอกาสที่จะหายจากโรคมะเร็งน้อยมาก [1] ดังนั้นเทคนิคการวินิจฉัยโรคนี้นี้จึงต้องไว ถูกต้อง และแม่นยำ กล่าวคือสามารถระบุว่าเป็นโรคได้ตั้งแต่เนิ่นๆ ไม่เกิดความผิดพลาดทั้งเชิงลบ (เป็นโรคแต่ตรวจไม่พบ) และเชิงบวก (ไม่เป็นโรคแต่ตรวจพบ) และสามารถใช้เคมีบำบัดแบบให้เฉพาะที่ได้เพราะรอยโรคยังอยู่เฉพาะที่จุดเริ่มต้น งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหา genetic marker(s) สำหรับ osteosarcoma ที่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่าเซลล์กระดูกปกติกำลังกลายเป็นเซลล์มะเร็งกระดูกเพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยโรค รวมถึงพัฒนาระบบนำส่งยาสู่กระดูกสำหรับ osteosarcoma ที่ยังไม่แพร่กระจาย ผู้ป่วยจะได้รับยาขนาดที่ลดลงเพราะให้ยาตรงเป้าหมาย ลดอาการข้างเคียงและพิษของยาที่จะเกิดขึ้นได้

6.2 วัตถุประสงค์

6.2.1 เพื่อค้นหา genetic marker(s) ใน Wnt-signaling pathway ที่สามารถระบุการกลายพันธุ์ของเซลล์กระดูกเป็น osteosarcoma อย่างชัดเจน

6.2.2 เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาสู่กระดูกสำหรับ osteosarcoma ที่ยังไม่แพร่กระจาย