

บทคัดย่อ

มะเร็งชนิดสแควร์มัสเซลล์คาร์ซิโนมาที่พบบริเวณศีรษะและลำคอเป็นมะเร็งที่พบว่ามีอัตราการลุกลามและแพร่กระจายออกไปยังอวัยวะอื่นๆ สูง เป็นสาเหตุของการเกิดความพิการและการตายที่พบได้ทั่วโลก ระดับการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของเอนไซม์เมทริกซ์เมทอลโลโปรทีเนส (เอ็มเอ็มพี)-9 พบว่าเกี่ยวข้องกับการลุกลามและแพร่กระจายของมะเร็งชนิดสแควร์มัสเซลล์คาร์ซิโนมาที่พบบริเวณศีรษะและลำคอ นอกจากนี้มีรายงานการวิจัยเพิ่มมากขึ้นที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างสภาวะที่มีเหล็กสะสมมากเกินไปกับการดำเนินไปของโรคมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงบทบาทของเหล็กต่อการควบคุมการแสดงออกของเอ็มเอ็มพี-9 ในเซลล์มะเร็งชนิดสแควร์มัสเซลล์คาร์ซิโนมาที่พบบริเวณศีรษะและลำคอ ดังนั้นการวิจัยนี้จึงได้ศึกษาผลของเหล็กต่อการแสดงออกของเอ็มเอ็มพี-9 ในเซลล์มะเร็งชนิดสแควร์มัสเซลล์คาร์ซิโนมาที่พบบริเวณศีรษะและลำคอ ได้แก่โอเอ็ม-2 และเอชเอ็น-22 โดยใช้เหล็กในรูปของเฟอร์ริกแอมโมเนียมซิเตรต ผลการวิเคราะห์โดยใช้เทคนิครีเวสทรานสคริปชันและเจลาตินไซโมกราฟีพบว่า เฟอร์ริกแอมโมเนียมซิเตรตที่ความเข้มข้น 15 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร เพิ่มการแสดงออกของเอ็มเอ็มพี-9 ในเซลล์ไลน์ทั้งสองชนิดในลักษณะที่สัมพันธ์กับความเข้มข้นที่มากขึ้น ผลการศึกษาจากการใช้สารยับยั้งที่มีความจำเพาะต่อปีทีนเอิร์ค 1/2 และเอเคที โดยเอิร์ค 1/2 เป็นโปรตีนที่ถูกกระตุ้นก่อนเอเคที การวิเคราะห์โดยใช้เทคนิคอิเล็กโตรโฟรีติกมอบิลิตีซีฟพบว่า เหล็กเหนี่ยวนำการแสดงออกของเอ็มเอ็มพี-9 โดยกระตุ้นแอคทีเวตโปรตีน-1 เนื่องจากการศึกษาโดยใช้แอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อทรานสเฟอร์รินรีเซพเตอร์-1 พบว่าไม่สามารถยับยั้งผลของเฟอร์ริกแอมโมเนียมซิเตรตในการกระตุ้นเอ็มเอ็มพี-9 แสดงว่าเซลล์รับรู้เหล็กโดยผ่านทางตัวรับสัญญาณที่ไม่ใช่ทรานสเฟอร์รินรีเซพเตอร์ โดยสรุป งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นว่าเหล็กเพิ่มการแสดงออกของเอ็มเอ็มพี-9 ในมะเร็งชนิดสแควร์มัสเซลล์คาร์ซิโนมาที่พบบริเวณศีรษะและลำคอ โดยเหล็กอาจจะเป็นอีกหนึ่งในหลายปัจจัยที่มีบทบาทในการเพิ่มการแสดงออกของเอ็มเอ็มพี-9 ซึ่งพบมีความสำคัญในการพัฒนาและดำเนินไปของโรคมะเร็งชนิดสแควร์มัสเซลล์คาร์ซิโนมาที่พบบริเวณศีรษะและลำคอ

Abstract

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a highly invasive cancer capable of distant metastasis which causes morbidity and mortality worldwide. Over-expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is implicated in the invasion and metastasis of HNSCC. There is an increasing evidence of an association between iron overload condition and cancer progression. However, no evidence demonstrated the effect of iron on MMP-9 expression in HNSCC. In the present study, we examined the effect of iron on MMP-9 expression in head and neck squamous carcinoma cell lines (OM-2 and HN-22). Ferric ammonium citrate (FAC), a source of iron, at 15 $\mu\text{g/ml}$ increased MMP-9 in both cell lines in a dose dependent manner as shown by reverse transcription polymerase chain reaction and gelatin zymography analyses. Studies using specific inhibitors of extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2) and of Akt (SH-5) demonstrated that iron regulated MMP-9 through ERK1/2 and Akt, and that ERK1/2 was an upstream activator of Akt. Analysis of electrophoretic mobility shift assay revealed that iron induces MMP-9 expression by activation of activated protein-1 (AP-1). Application of neutralizing antibody against transferrin receptor could not abolish the stimulated MMP-9 expression, suggesting that iron uptake is non-transferrin dependent. In conclusion, this study is the first demonstration that MMP-9 was up-regulated by iron in HNSCC cell lines. We suggest that iron may be one of several factors that cause an increase of MMP-9 in development and progression of HNSCC.