

บทคัดย่อ

Project Code: MRG55080031

Project Title: โอ-กลูคแนกซิลเลชั่นและหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับมะเร็งท่อน้ำดี

Investigator: นายอาทิตย์ ศิลป์ศิริวานิชย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

E-mail Address: atitsil@kku.ac.th

Project Period: 2 ปี (พ.ศ. 2555 – 2556)

ปัญหาสำคัญสำหรับโรคมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma, CCA) ในปัจจุบัน คือ การวินิจฉัยโรคที่ล่าช้า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยเมื่อโรคดำเนินเข้าสู่ระยะที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะสำคัญอื่นๆ แล้ว ส่งผลให้การรักษาไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร การศึกษาในปัจจุบัน พบว่า การทำงานของโปรตีนหลายชนิดในมะเร็งท่อน้ำดีมีความผิดปกติ อันเนื่องมาจาก ความผิดปกติของกระบวนการปรับแต่งโปรตีนภายหลังการแปลรหัสพันธุกรรม (post-translational modification) เช่น phosphorylation และ glycosylation เป็นต้น การศึกษาครั้งนี้ได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงกระบวนการ O-GlcNAcylation ในมะเร็งท่อน้ำดี พบว่า มะเร็งท่อน้ำดีมีกระบวนการ O-GlcNAcylation เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เมื่อเทียบกับท่อทางเดินน้ำดีปกติ อันเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ O-GlcNAc transferase (OGT) ที่ร่วมกับการลดระดับของเอนไซม์ O-GlcNAcase (OGA) เป็นผลให้มี O-GlcNAcyated proteins (OGP) เพิ่มขึ้น ซึ่งการเพิ่มขึ้นของกระบวนการ O-GlcNAcylation ในมะเร็งท่อน้ำดีนี้สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีของผู้ป่วย การศึกษาบทบาทของ O-GlcNAcylation ในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดี KKU-M139 และ KKU-M213 พบว่าระดับ O-GlcNAcylation ในเซลล์ทั้งสองชนิดลดลงเมื่อทำการยับยั้งเอนไซม์ OGT ด้วย siRNA ที่จำเพาะต่อ OGT และระดับ O-GlcNAcylation เพิ่มขึ้นเมื่อยับยั้งเอนไซม์ OGA ด้วย siRNA ที่จำเพาะต่อ OGA ซึ่งสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) กับความสามารถในการเคลื่อนที่ (migration) และการรุกรานเนื้อเยื่อข้างเคียง (invasion) ของเซลล์ กล่าวคือเมื่อทำการยับยั้ง O-GlcNAcylation ด้วย siOGT ทำให้การเคลื่อนที่และการรุกรานเนื้อเยื่อข้างเคียงของเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดีลดลง และให้ผลตรงกันข้ามเมื่อส่งเสริม O-GlcNAcylation ด้วย siOGA โดยไม่มีผลต่อการเจริญ (proliferation) และการต้านการตายแบบ apoptosis (apoptotic resistance) ของเซลล์ทั้งสองชนิด

โดยสรุปการศึกษานี้แสดงให้เห็นความสำคัญของกระบวนการ O-GlcNAcylation ในมะเร็งท่อน้ำดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการแพร่กระจายลุกลาม (metastasis) อย่างไรก็ตาม การศึกษาเชิงลึกเพื่อให้เข้าใจกลไกการควบคุมการแพร่กระจายลุกลามของมะเร็งท่อน้ำดี โดยกระบวนการ O-GlcNAcylation ยังต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปเพื่อให้เข้าใจ ชีววิทยาของมะเร็งท่อน้ำดีมากขึ้น ซึ่งความรู้ที่ได้จะสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลเพื่อพัฒนาปรับปรุงการตรวจวินิจฉัย และเป็นแนวทางการรักษาผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพ ต่อไปได้

Keywords: Cholangiocarcinoma, Glycosylation, O-GlcNAcylation, OGT, OGA

Abstract

Project Code: MRG55080031

Project Title: O-GlcNAcylation and the associated functions in cholangiocarcinoma

Investigator: Atit Silsirivanit, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

E-mail Address: atitsil@kku.ac.th

Project Period: 2 years (2555 – 2556)

Late diagnosis is an important problem of cholangiocarcinoma (CCA). Most of CCA patients were diagnosed when the tumor has been metastasized to other organs, resulting in an ineffective treatment. Alteration of post-translational modifications; such as phosphorylation, glycosylation, and etc.; has been pointed out in many studies to be an important event involving in tumor development and progression. This study is aimed to investigate the roles of O-GlcNAcylation in CCA. Our result showed that O-GlcNAcylation was significantly enhanced in CCA, comparing with normal bile ducts ($P < 0.05$), using immunohistochemistry staining of CCA tissues. Elevation of O-GlcNAcylation level in CCA was associated with the increase of O-GlcNAc transferase (OGT) and decrease of O-GlcNAcase (OGA), resulting in the elevation of O-GlcNAcylated proteins (OGP). High level of O-GlcNAcylation in CCA tissues was associated with poor clinical outcomes of the patients. The functional analysis revealed that O-GlcNAcylation was involved in migration and invasion of CCA cell lines (KKU-M129 and KKU-M213). Suppression of O-GlcNAcylation using siOGT significantly decrease the migration and invasion of CCA cell lines ($P < 0.05$), while the abilities of cells to migrate and invade were significantly enhanced by siOGA treatment. However, neither siOGT nor siOGA treatment affected the proliferation and apoptotic resistance of KKU-M139 and KKU-M213 CCA cell lines. These results emphasized the important role of O-GlcNAcylation in metastasis of CCA.

In conclusion, our study has demonstrated the elevation O-GlcNAcylation in CCA and it plays an important role in metastasis of CCA. However, the mechanism by which O-GlcNAcylation control metastasis of CCA is still unclear. The further studies, how O-GlcNAcylation regulate the metastasis of CCA, is needed for the more understanding on CCA biology. The knowledge obtained from the studies may facilitate the improvement of CCA diagnosis and treatment in near future.

Keywords: Cholangiocarcinoma, Glycosylation, O-GlcNAcylation, OGT, OGA