

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG6080014

ชื่อโครงการ: ไอโซฟอร์มของโปรตีนแอนทีเรียกราเดียนท์ที่ เกิดจากการสไปลิ่งส่งเสริม
กระบวนการเกิดมะเร็งและการดำเนินโรคของมะเร็งท่อน้ำดี

ชื่อนักวิจัย: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วรศักดิ์ แก้วก่อง

E-mail Address: worasakk@nu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี (4 เมษายน 2560 - 3 มีนาคม 2562)

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์และอัตราการตายสูงในประเทศไทย สาเหตุที่นำไปสู่ความรุนแรง คือ การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะต่างๆ จากที่มีการศึกษายืนยันที่สัมพันธ์กับการแพร่กระจายของมะเร็ง 77 ยีน พบว่า AGR2 มีการแสดงออกสูงสุดในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี ผู้วิจัยพบ splicing isoform ของ AGR2 ในรูปแบบของ AGR2vH แล้วนำมาศึกษาบทบาทต่อการแพร่กระจายของมะเร็งท่อน้ำดี รวมถึงกลไกต่อความรุนแรงของเซลล์มะเร็ง โดยการยับยั้ง (siRNA) และเพิ่ม (Overexpression) การแสดงออกของ AGR2vH ในเซลล์มะเร็ง แล้วติดตามคุณสมบัติการเจริญแบ่งตัว การเคลื่อนที่ การบุกรุกเนื้อเยื่อ การยึดเกาะ และการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ พบว่าคุณสมบัติเหล่านี้แปรผันตามการแสดงออกของ AGR2vH ที่ทำการทดลอง (*Yosudjai J, et al. 2018 in Biomedicine & Pharmacotherapy*) และยังพบว่า เมื่อเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเข้าสู่ภาวะเครียดของเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม การเพิ่มการแสดงออกของ AGR2vH เข้าไป ทำให้เซลล์มะเร็งมีการกระตุ้น Unfolded Protein Response Pathway ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นและเข้าสู่กระบวนการตายน้อยลง (*Submitted manuscript to Cell Stress & Chaperone, January 28, 2019*) ระหว่างดำเนินงานวิจัย ผู้วิจัยได้ประมวลองค์ความรู้เป็นบทความทบทวนวรรณกรรม เรื่อง ความผิดปกติที่เกิดขึ้นหลังการถอดรหัสของยีนสามารถสังเคราะห์โปรตีนไอโซฟอร์มที่มีเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของมะเร็งท่อน้ำดี (*Yosudjai J, et al. 2019 in Biomedical Reports*) ทั้งนี้ ระยะเวลาของโครงการวิจัยได้สิ้นสุดลง แต่ผู้วิจัยยังค้นคว้าบทบาทหน้าที่ของโมเลกุลนี้ต่อไป ภายใต้การสนับสนุนของที่ปรึกษาโครงการวิจัย ดร.ศิวนนท์ จิรวัดโนทัย (คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล) โดยความร่วมมือกับ ดร.สิทธิรักษ์ รอยตระกูล (สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี (สวทช.)) และ Professor Dr. Jeeyun Lee (Samsung Medical Center, Samsung Hospital, South Korea)

คำหลัก: แอนทีเรียกราเดียนท์ สไปลิ่ง มะเร็งท่อน้ำดี

Abstract

Project Code: MRG6080014

Project Title: Alternative splicing isoform of anterior gradient 2 promotes tumorigenesis and contributes to cholangiocarcinoma progression

Investigator: Assistant Professor Dr. Worasak Kaewkong

E-mail Address: worasakk@nu.ac.th

Project Period: 2 years (4 April 2017 – 3 March 2019)

Cholangiocarcinoma (CCA) is a cancer of bile duct, considered to be an incurable and lethal cancer. High mortality rate of CCA patients is underlined by cancer metastasis, an ability of the cancer cells that spread to secondary organs. Here, we found that upregulation of AGR2 in metastatic CCA cells coincides with an aberrant splicing of AGR2 mRNA, and that isoforms of AGR2 RNA, such as AGR2vH are specific to the metastatic cells. We demonstrated that the AGR2vH isoform enables metastatic-associated phenotypes in CCA cells. Depletion of AGR2vH by siRNA in metastatic KKU-213L5 cell results in significant reduction of cancer cell migration and invasion whereas overexpression of AGRvH in non-metastatic KKU-213 cells promotes cancer cell migration, invasion, adhesion, and proliferation (**Yosudjai J, et al. 2018 in *Biomedicine & Pharmacotherapy***). In addition, we aimed to determine the roles of AGR2vH on UPR pathway activation to support cancer cell survivability and to evade apoptosis. After experimentally induced ER stress into AGR2vH-overexpressing CCA cell, UPR pathway was activated and can reduced the number of apoptotic cells, by decreased caspase-3/7 activity and resulting in higher number of viable cells. These present results support our previous data that an oncogenic AGR2vH isoform not only promote metastasis-associated phenotypes, but also helps CCA cells to survive and evade apoptosis for persisting and progression of cancer (**Submitted manuscript to *Cell Stress & Chaperone*, January 28, 2019**). Furthermore, we summarized the aberrant splicing of genes and the functional contributions of the spliced genes, in the carcinogenesis, progression and aggressiveness of cholangiocarcinoma, and factors that influence this aberrant splicing that may be relevant as therapeutic targets or prognosis markers for cholangiocarcinoma. (**Yosudjai J, et al. 2019 in *Biomedical Reports***)

Keywords: Anterior Gradient 2, Splicing, Cholangiocarcinoma