

รหัสโครงการ: RMU5180039

ชื่อโครงการ: Urokinase plasminogen activator ในมะเร็งท่อน้ำดี

ชื่อนักวิจัย : นางสาว ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : sctsc@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 3 ปี (2551-2554)

บทคัดย่อ

มะเร็งท่อน้ำดีพบมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย โดยเฉพาะบริเวณที่พบการระบาดของพยาธิใบไม้ในตับสูง การแพร่กระจายของมะเร็งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตของผู้ป่วย เอ็นไชน์ urokinase plasminogen activator (uPA) เป็นปัจจัยหนึ่งของการแพร่กระจายของมะเร็ง ผลการวิจัยชิ้นเนื้อมะเร็งท่อน้ำดีพบว่า เนื้อเยื่อตัวอย่างส่วนใหญ่มี uPA และพบความสัมพันธ์กับการบุกรุก การแพร่กระจาย และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย จาก zymogram พบว่าเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีทั้งสามชนิดมี uPA ที่หลั่งออกมา และที่จับอยู่ที่ผิวเซลล์ ในขณะที่ไม่พบ uPA ในเซลล์ท่อน้ำดีปกติ (H69) ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีทั้งสามชนิด พบว่าเอ็นไชน์ uPA มากใน KKKU-M213, HuCCA-1 และ น้อยใน KKKU-100 ในเซลล์ KKKU-100 ยังพบเอ็นไชน์ที่มีฤทธิ์กระตุ้นเอ็นไชน์ Plasminogen ที่ยังไม่ทราบชนิดอีกด้วย การยับยั้งฤทธิ์ของ uPA ในเซลล์ KKKU-M213 ด้วยสารยับยั้ง uPA (4-Iodo-benzo[b]thiophene-2-carboxamidine, B428) สามารถลดความสามารถในการบุกรุกของเซลล์มะเร็งได้ จากการศึกษาปริมาณ uPA mRNA ในเซลล์ต่างๆ และอัตราการสลายของ mRNA พบว่ากลไกที่ทำให้เซลล์มีการแสดงออกของ uPA แตกต่างกัน ไม่ได้เกิดจากความแตกต่างของการสลาย mRNA จึงน่าจะเกิดเนื่องจากความแตกต่างของอัตราการสร้าง mRNA หรือขั้นตอนก่อนหน้านั้น อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา DNA methylation บน uPA promoter และการจับกันระหว่าง uPA promoter กับ transcription factor NF-kB พบว่าทั้งสองไม่น่าจะเป็นกลไกที่ทำให้เซลล์มะเร็งท่อน้ำดีมีการสร้าง uPA มากขึ้น การศึกษาวิธีการส่งสัญญาณในมะเร็งท่อน้ำดี โดยใช้ตัวยับยั้งต่อ p42/p44 MAPK, p38 MAPK, PI3K และ ErbB2 และ HGF ซึ่งเป็นตัวกระตุ้น HGF receptor พบว่าในเซลล์ KKKU-M213 ควบคุมการแสดงออกของ uPA ผ่านทาง p42/p44 MAPK

โดยสรุป จากการพบความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ uPA ในเนื้อเยื่อมะเร็งท่อน้ำดี กับการบุกรุก การแพร่กระจาย และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย และ ความสำคัญของ uPA ต่อกระบวนการการบุกรุกของเซลล์มะเร็งนี้ ชี้แนะว่า uPA น่าจะเป็น marker ที่ใช้คาดการณ์ความรุนแรงของโรค และ น่าจะเป็นจุดเป้าหมายของยาในการยับยั้งการแพร่กระจายและการบุกรุกของมะเร็งชนิดนี้ uPA ที่สูงขึ้นในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีน่าจะเกิดเนื่องจากการสร้าง uPA mRNA มากขึ้น ซึ่งกระบวนการนี้ถูกควบคุมอย่างน้อยโดย ERK pathway

Project Code : RMU5180039

Project Title : Urokinase plasminogen activator in cholangiocarcinoma

Investigator : Dr. Tuangporn Suthiphongchai Department of Biochemistry, Faculty of
Science, Mahidol University

E-mail Address : sctsc@mahidol.ac.th

Project Period : 3 years (2008-2011)

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA), a bile duct cancer, is the most abundant cancer in Northeast Thailand. Invasion and metastasis are a cause of death in the cancer patients. To invade, cancer cells secrete variety of proteases to degrade extracellular matrix and basement membrane barrier. The most important one is the urokinase-type plasminogen activator (uPA). In this study, uPA was expressed in most CCA tissues. The level of expression was correlated with invasion and metastasis of CCA patients but inversely correlated with patient longevity in a group of patients with small tumor size. Plasminogen gelatin zymography showed that secreted uPA and bound uPA were found in all CCA cell lines but not cholangiocytes, H69, with the levels being high in KKKU-M213 and HuCCA-1 and low in KKKU-100, respectively. Specific uPA inhibitor, 4-iodo-benzo[b]thiophene-2-carboxamidine (B428), diminished enzyme activity concomitant with the reduction of invasive ability of KKKU-M213 cells indicating that uPA proteolytic activity is required for CCA cell invasion. Investigation of uPA mRNA level among cell lines and determination of mRNA stability indicated that the difference in uPA level among cell lines was due to the difference in uPA mRNA level which did not result from mRNA stability, thus it should be caused by the difference in transcription or upstream. Study of signal transduction regulating uPA mRNA showed that ErbB2, PI3K or p38 MAPK inhibitor or HGF did not significantly affect uPA secretion of KKKU-M213 cells. On the contrary, MEK/ERK inhibitor, U0126, partially suppressed its expression. Thus uPA expression is partly regulated by MEK/ERK pathway.

In conclusion, the correlation between uPA expression and invasion, metastasis and survival of CCA patients, and its importance in CCA cell invasion suggested uPA as potential prognostic marker and therapeutic target for CCA. Up-regulation of uPA level in CCA cell, KKKU-M213, resulted from increase mRNA synthesis which is partly regulated by ERK pathway.