

Abstract

Project Code: TRG5680041

Project Title: The functional role of Ring finger protein 43 (RNF43) encourage cholangiocarcinoma development

Investigator: Chutima Talabnin (Ph.D.), School of Biochemistry, Institute of Science, Suranaree University of Technology

Email Address: chutima.sub@sut.ac.th

Project Period: 2 Years

Ring finger protein 43 (RNF43) encodes an E3 ubiquitin-protein ligase that negatively regulates Wnt/ β -catenin signaling pathway. RNF43 reduces Wnt signals by selectively ubiquitinating frizzled receptors, thereby targeting these Wnt receptors for degradation. It has been shown that RNF43 is frequently mutated in cholangiocarcinoma (CCA). In this study, we determined RNF43 polymorphisms and expression in CCA tissues and demonstrated the correlation between RNF43 expression and RNF43 mutation status, RNF43 polymorphism, clinicopathological features and prognosis of CCA patients. We found that RNF43 had a reduced expression in CCA. The downregulation of RNF43 mRNA expression was significantly correlated with the presence of RNF43 rs2257205 and RNF43 somatic mutation. In addition, the protein expression of RNF43 was also confirmed that all RNF43 somatic mutations in CCA are inactivated. Overall survival was worst in patients with downregulation of RNF43 protein expression. However, there was no statistically significant association of RNF43 mRNA or protein expression and any clinicopathological features or RNF43 polymorphism (RNF43 rs3744093 and rs2257205 genotypes) respectively. The functions study of RNF43 showed that knockdown of RNF43 lacking Wnt protein activation could induce G1-S arrest and inhibit cell proliferation in CCA cells via p53 dependent pathway. These results indicate that RNF43 somatic mutations might cause down regulation of the expression of RNF43 and RNF43 may play a crucial role during development of CCA.

Keywords: Cholangiocarcinoma, Ring finger protein 43 (RNF43), Prognostic marker.

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5680041

ชื่อโครงการ: บทบาทของ Ring finger protein 43 (RNF43) ในการส่งเสริมการเจริญพัฒนาของมะเร็งท่อน้ำดี

ชื่อนักวิจัย: ชุตินา ตลับนิล สาขาวิชาชีวเคมี สำนักวิชาวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

Email Address: chutima.sub@sut.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี

โปรตีน Ring finger protein 43 หรือ RNF43 ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ในเชื่อมต่อกับโปรตีนเป้าหมายที่จะถูกนำเข้าสู่กระบวนการย่อยสลายโปรตีนที่เรียกว่า ubiquitin-proteasome system ปัจจุบันมีการศึกษาพบโปรตีน RNF43 ทำหน้าที่ในการเชื่อมต่อกับโปรตีนตัวรับบนผิวเซลล์ (Frizzled receptor) อย่างจำเพาะเพื่อควบคุมและยับยั้งกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์แบบ Wnt/ β -catenin signaling pathway จากการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้พบความถี่ของการกลายพันธุ์ของยีน *RNF43* (*RNF43* somatic mutation) ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี จากข้อมูลดังกล่าวนี้ทางผู้วิจัยจึงทำการศึกษาเกี่ยวกับการแสดงออกของยีน *RNF43* และศึกษาความสัมพันธ์ของการแสดงออกของยีนกับสถานการณ์เปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน (polymorphism และ somatic mutation) อาการทางพยาธิคลินิกและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ผลการศึกษาพบการแสดงออกของยีน *RNF43* ลดลงในมะเร็งท่อน้ำดี โดยการแสดงออกของยีนที่ลดลงนี้ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีพบที่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีนแบบการกลายพันธุ์ (*RNF43* rs2257205 และ *RNF43* somatic mutation) และการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับอาการทางพยาธิคลินิก นอกจากนี้ทางผู้วิจัยได้ศึกษาบทบาทหน้าที่ของยีน *RNF43* พบว่าการยับยั้งการแสดงออกของยีน *RNF43* มีผลยับยั้งกระบวนการแบ่งเซลล์ โดยมีการกักเซลล์ไว้ที่ระยะ G1-S โดยผ่านการควบคุมจากการทำงานของโปรตีน p53 (p53 dependent pathway) จากผลการศึกษาของงานวิจัยครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีน *RNF43* (*RNF43* somatic mutation) เป็นสาเหตุหนึ่งของการแสดงออกของยีน *RNF43* ที่ลดลงในมะเร็งท่อน้ำดี และยีน *RNF43* น่าจะมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเกิดการพัฒนาของมะเร็งท่อน้ำดี

คำหลัก: มะเร็งท่อน้ำดี Ring finger protein 43 (RNF43) ตัวบ่งชี้ชีวภาพเพื่อการพยากรณ์โรค