

บทคัดย่อภาษาไทย

โปรตีน Ring finger protein 43 หรือ RNF43 คือ E3 ubiquitin-protein ligase ทำหน้าที่ควบคุมยับยั้งกระบวนการ Wnt signaling โดยจะนำโปรตีน ubiquitin มาจับกับโปรตีนเป้าหมายคือ Wnt receptor บนผิวเซลล์ได้อย่างจำเพาะ ซึ่งมีผลทำให้เกิดการชักนำการย่อยสลายโปรตีน Wnt receptor โดยการนำโปรตีนเป้าหมายนี้เข้าสู่เซลล์ด้วยวิธีเอนโดไซโทซิสและถูกย่อยด้วยไลโซโซม ในปัจจุบันหลายการศึกษาพบยีน RNF43 มีคุณสมบัติและหน้าที่ในการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง และยังพบว่าในมะเร็งหลายชนิดรวมถึงมะเร็งท่อน้ำดีมีการกลายพันธุ์ของยีนนี้ด้วยความถี่ที่สูง โดยการกลายพันธุ์ดังกล่าวพบมีความสัมพันธ์กับการแสดงออกในระดับโปรตีนของยีน RNF43 ด้วย และจากศึกษาก่อนหน้านี้พบการแสดงออกในระดับโปรตีนของยีน RNF43 มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้ทางผู้วิจัยจึงทำการศึกษาเกี่ยวกับการแสดงออกของยีน RNF43 ในระดับ mRNA และศึกษาความสัมพันธ์ของการแสดงออกของยีนกับลักษณะทางพันธุกรรมของยีน (genetic status) อาการทางพยาธิคลินิกและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ผลการศึกษาพบการแสดงออกในระดับ mRNA ของยีน RNF43 ลดลงในเนื้อเยื่อมะเร็งท่อน้ำดี และโดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของยีน RNF43 (genetic status) แบบ rs2257205 ซึ่งแสดงให้เห็นว่ายีน RNF43 สูญเสียบทบาทหน้าที่เมื่อมีลักษณะทางพันธุกรรมของยีนเปลี่ยนแปลง ขณะที่ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่มีการแสดงออกในระดับ mRNA ของ RNF43 ลดลงจะมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับอาการทางพยาธิคลินิกต่างๆ นอกจากนี้ทางผู้วิจัยได้ศึกษาบทบาทหน้าที่ของยีน RNF43 ในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดี พบการแสดงออกของโปรตีน RNF43 ที่เพิ่มมากขึ้นมีผลลดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีอย่างมีนัยสำคัญ โดยผ่านการยับยั้งกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ Wnt signaling การยับยั้งดังกล่าวเกิดขึ้นจากการลดระดับของโปรตีน frizzled หรือ Wnt receptors การเพิ่มขึ้นของกระบวนการย่อยสลายโปรตีน β -catenin และนำมาสู่การยับยั้งการแสดงออกของโปรตีน cyclin D1 ที่มีบทบาทหน้าที่ในการส่งเสริมการแบ่งตัวของเซลล์และถูกควบคุมการแสดงออกด้วยกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ Wnt signaling จากผลการศึกษาทั้งหมดของงานวิจัยครั้งนี้ สรุปได้ว่า RNF43 มีบทบาทหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเจริญพัฒนาของมะเร็งท่อน้ำดี และการตรวจวิเคราะห์หาความผิดปกติของยีนนี้ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี น่าจะเป็นประโยชน์ในการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีต่อไป

Abstract

Ring finger protein 43 (RNF43) is an E3 ubiquitin-protein ligase that negatively regulates Wnt signaling pathway by selectively ubiquitinating frizzled receptors at the plasma membrane and promotes its endocytosis and lysosome degradation. RNF43 is proposed as a tumor suppressor gene and is frequently mutated in several types of malignancy including cholangiocarcinoma (CCA). It has also been demonstrated that RNF43 mutation is associated with absent in protein expression of RNF43 in CCA. In addition, CCA patients with low or absent in protein expression of RNF43 had bad prognosis. In this study, we determined messenger RNA expression RNF43 in CCA tissues and investigated the correlation between RNF43 expression and RNF43 genetic status, clinicopathological features and prognosis of CCA patients. RNF43 reduced expression in messenger RNA in CCA tissues. The low messenger RNA expression of RNF43 was significantly correlated with RNF43 polymorphism, rs2257205, confirming that genetic alteration of RNF43 in CCA are inactivating. Overall survival was worst in patients with down-regulation of RNF43 expression. However, there was no statistically significant association between RNF43 messenger RNA with any clinicopathological features. Further, the functional analysis revealed that overexpression of RNF43 significantly decreased cell proliferation in CCA cell lines, which were dependent in part on the inactivation of Wnt signaling pathway via reducing frizzled receptors and activating β -catenin phosphorylation to suppress Cyclin D1 expression. These results suggest that RNF43 is involved in development and progression of CCA and the identification of genetic alteration status of RNF43 may provide specific therapeutic strategies for CCA patient treatment.