

การเพิ่มการแสดงออกของยีน PRKAR1A ซึ่งเป็นหน่วยควบคุมของ protein kinase A (PKA) พบในเซลล์มะเร็งหลายชนิดรวมถึงมะเร็งท่อน้ำดี อย่างไรก็ตามบทบาทของยีนนี้ในการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดียังไม่ทราบชัดเจน การศึกษานี้ เราได้ใช้เซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดีเป็นโมเดลทดสอบผลของการยับยั้งการทำงานของโปรตีน PRKAR1A โดยวิธีแทรกแซงการทำงานของ PRKAR1A และการใช้สารเคมียับยั้ง โดยตรวจสอบผลกระทบต่อ การเจริญเติบโตและการตายของเซลล์แบบ apoptosis ผลการศึกษาพบว่าเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี 2 ชนิดได้แก่ M156 และ OCA17 มีการแสดงออกของ PRKAR1A อย่างมาก แต่ไม่พบการแสดงออกของ PRKAR2B เลย เมื่อทำการแทรกแซงการทำงานของ PRKAR1A โดยเหนี่ยวนำให้ siRNA ของ PRKAR1A มีการถอดรหัสอยู่ตลอดเวลาด้วยเทคนิค stable transfection พบว่า siRNA-PRKAR1A ไปทำให้เซลล์หยุดการสังเคราะห์โปรตีน PRKAR1A มีผลทำให้ยับยั้งการเจริญเติบโตและกระตุ้นกระบวนการ apoptosis ของเซลล์มะเร็งได้ และเมื่อตรวจสอบการส่งสัญญาณภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ PKA ด้วยเทคนิค phospho-kinase array พบว่า siRNA-PRKAR1A สามารถรบกวนวิถีการทำงานของโปรตีนกลุ่ม kinases ได้แก่ MAPKs และ PI3K/Akt นอกจากนี้การยับยั้งการทำงานของ PKA โดยใช้สารเคมีได้แก่ cAMP analogue และ H-89 สามารถลดการเจริญเติบโตของเซลล์ได้อย่างมีนัยสำคัญ สรุปว่าการศึกษานี้เป็นครั้งแรกที่รายงานการแสดงออกอย่างมากของโปรตีน PRKAR1A และวิถีการทำงานของโปรตีน PKA ที่ควบคุมการเจริญเติบโตและกระบวนการตายของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี โดยคาดว่าเราสามารถให้ PKA เป็นเป้าของยารักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีได้

The overexpression of PRKAR1A has involved in a varieties of tumors and cancer cell lines including CCA, although its role in the control of CCA cells growth is still unclear. In this study, we evaluated the effect of selective targeting PRKAR1A/PKA on CCA cells proliferation. Our results showed that M156 and OCA17 CCA cell lines showed abundantly express PRKAR1A while lacked the PRKAR2B. Silencing PRKAR1A expression by stable transfection induced growth inhibition and apoptosis of CCA cells that associated with decreased activity of the MAPKs and PI3K/Akt pathway signaling, respectively. The inhibition of PKA using a PKA inhibitor and cAMP analogues also led to a significant cell growth inhibition. In conclusion, this study first reports the overexpression as well as a molecular mechanism by which PRKAR1A/PKA regulates of human CCA cells growth. Importantly, abrogation of the gene expression and function cause significant induce CCA cell growth inhibition and apoptosis suggested the potential drug target of CCA therapy.