T160092

บทคัดย่อ

Sialyl Lewis^a เป็นคาร์โบไฮเดรตแอนติเจนที่สัมพันธ์กับมะเร็งหลายชนิด และถูกใช้เป็นตัวบ่งชี้ชีวภาพของมะเร็ง (tumor marker) ในซีรัมผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งมะเร็งท่อน้ำดี บทบาทของ sialyl Lewis^a กับมะเร็งยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลายรายงานที่แสดงว่า sialyl Lewis^a มีบทบาทสำคัญในการจับยึดของเซลล์มะเร็งกับเซลล์บุหลอดเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการแพร่กระจายและการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะต่าง ๆผ่านหลอดเลือด การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะพิสูจน์สมมุติฐานนี้ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี โดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งท่อน้ำดี 2 ชนิด คือ KKU-M213 ซึ่งมี sialyl Lewis^a สูงและเซลล์ KKU-100 ซึ่งไม่มี sialyl Lewis^a เลย ทดสอบการยึดจับและการเคลื่อนที่ของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีทั้งสองผ่านเซลล์ HUVEC ซึ่งถูกกระตุ้นด้วย IL1-β เพื่อให้มีการแสดงออกของ E-selectin ซึ่งเป็น adhesion molecule ของเซลล์ HUVEC การศึกษานี้ได้ใช้แอนติบอดีต่อ sialyl Lewis^a และ E-selectin รวมทั้ง benzyl α–GalNAc ในการพิสูจน์ความสำคัญของ sialyl Lewis^a และ E-selectin ในการยึดจับระหว่างเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีกับเซลล์ HUVEC

ผลการศึกษาพบว่าเซลล์ KKU-M213 ซึ่งมี sialyl Lewis^a สามารถจับยึดกับเซลล์ HUVEC ได้มากกว่าเซลล์ KKU-100 ซึ่งไม่มี sialyl Lewis^a อย่างมีนัยสำคัญ และการยึดจับนี้ลดลงเมื่อมีแอนติบดีต่อ sialyl Lewis^a หรือแอนติบอดีต่อ E-selectin ในกระบวนการทดสอบ แสดงว่า sialyl Lewis^a บนผิวเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีและ E-selectin บนผิวเซลล์ HUVEC เป็นโมเลกุลสำคัญในการจับยึดระหว่างเซลล์ทั้งสอง นอกจากนี้การใช้ benzyl α–GalNAc ซึ่งเป็น O-glycosylation inhibitor สามารถลดการยึดจับของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีได้เช่นกัน การกระตุ้นการแสดงออกของ E-selectin บนผิวเซลล์ HUVEC ด้วย IL1-β สามารถเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งที่ยึดเกาะกับเซลล์ HUVEC การทดสอบการเคลื่อนที่ของเซลล์มะเร็งให้ผลในทำนองเดียวกัน จากข้อมูลพื้นฐานนี้สามารถนำไปประยุกต์เพื่อพัฒนาตัวยับยั้งการแสดงออกหรือการทำงานของ sialyl Lewis^a บนผิวเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีหรือ E-selectin บนผิวเซลล์ HUVEC ซึ่งจะป้องกันหรือลดการแพร่กระจายและลุกลามของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีได้ในอนาคต

Abstract

TE160092

Sialyl Lewis^a has been shown to be a cancer associated antigen and has been used as serum marker for cancer in several cancer patients, including cholangiocarcinoma. Role of sialyl Lewis^a in cancer is not clearly understood. However, there are many studies reported the involvement of sialyl Lewis^a on adhesion and transmigration of cancer cells through endothelial cells which are the major steps contributed to hematogenous metastasis of cancer. It is the aim of this study to verify the role of sialyl Lewis^a of cholangiocarcinoma cell lines and E-selectin of human umbilical endothelial cells (HUVEC) on adhesion and transmigration. We used two cholangiocarcinoma cell lines: KKU-M213 and KKU-100 with and without expression of sialyl Lewis^a, respectively in this study. IL1-β was used to stimulate the expression of E-selectin on HUVEC. The role of these two molecule upon adhesion and transmigration was emphasized using antibodies to either sialyl Lewis^a or E-selectin. In addition, benzyl α–GalNAc, an O-glycosylation inhibitor was used to reduce the expression of sialyl Lewis^a on KKU-M213.

The results of the study indicated the role of sialyl Lewis^a and E-selectin on both adhesion and transmigration of cholangiocarcinoma cells via HUVEC. cholangiocarcinoma cells with high sialyl Lewis^a expression (KKU-M213) bound to HUVEC significantly than cells without sialyl Lewis^a expression (KKU-100). The roles of sialyl Lewis^a and E-selectin were supported in the inhibition experiments, by which sialyl Lewis^a and E-selectin actions were inhibited using specific antibodies to either sialyl Lewis^a or E-selectin. Treated cells with these antibodies significantly reduced the number of adhered cholangiocarcinoma cells to HUVEC. Moreover, treated cancer cells with benzyl α–GalNAc could decrease the number of cells adhered to HUVEC. On the other hand, treated HUVEC with IL1-β significantly increased the number of adhered cells. The same observations were obtained for the transmigration experiment. The basic information of this study may be useful for developing an appropriate approach to protect or minimize the metastasis of cancer cells in cholangiocarcinoma patients in the near future.