

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งระดับที่พบได้บ่อยและมีอุบัติการณ์สูงที่สุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยซึ่งเป็นพื้นที่ที่มีการระบาดของพยาธิใบไม้ในตับ p53 เป็นจีนต้านมะเร็งที่พบการกลายพันธุ์ได้ในมะเร็งหลายชนิด รวมทั้งในมะเร็งท่อน้ำดี ปัจจุบันได้จัด p63 และ p73 เป็นจีนในตระกูล p53 เนื่องจากจีนทั้งสองนั้นมีโครงสร้างและหน้าที่คล้ายคลึงกับโปรตีน p53 มีรายงานพบว่าจีนตระกูล p53 สามารถสร้างโปรตีนได้หลายไอโซฟอร์มโดยการเลือกใช้โปรโมเตอร์และจากระบวนการตัดแต่ง mRNA ไอโซฟอร์มที่มีการขาดหายไปทางด้านปลายอะมิโน เรียกว่า delta (Δ N) นอกจากจะสูญเสียหน้าที่ในการทำงานเพราะมีการขาดหายไปของส่วนที่กระตุ้นการทำงานของจีนเป้าหมาย Δ N ไอโซฟอร์มยังสามารถยับยั้งการทำงานของไอโซฟอร์มปกติ (TA) ได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานที่ชัดเจนเกี่ยวกับ ไอโซฟอร์มต่างๆเหล่านี้ในมะเร็งท่อน้ำดี ดังนั้น จึงทำการศึกษาเกี่ยวกับการแสดงออกของ p53, p63 และ p73 ทั้งในระดับโปรตีนและ mRNA ในเซลล์เพาะเลี้ยง 4 ชนิดและตัวอย่างจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจำนวน 48 ราย ไอโซฟอร์มทั้งหมดจะถูกตรวจวัดการแสดงออกในระดับ mRNA ด้วยเทคนิค real time RT-PCR ระดับการแสดงออกของโปรตีน mutant p53, Δ Np63 และ Δ Np73 ด้วยวิธี Immunohistochemistry ผลการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงพบการแสดงออกระดับโปรตีนของไอโซฟอร์ม Δ N (Δ 133p53) และ TA ไอโซฟอร์มของจีน p53 และ p73 ยกเว้น p63 สูงในเซลล์เพาะเลี้ยงชนิด moderate (KKU-M156 และ KKU-MO55) และ poor differentiated (KKU-100) เปรียบเทียบกับเซลล์ชนิด well differentiated (KKU-OCA17) นอกจากนี้ยังให้ผลสอดคล้องกับระดับ mRNA คือพบการแสดงออกสูงในเซลล์ KKU-100 ผลในระดับ mRNA นอกจากจะพบการแสดงออกสูงของ Δ 133p53 สัมพันธ์กับเวลารอดชีพสั้นของผู้ป่วย (สถิติ Kaplan Meier test; $P = 0.001$) แล้วยังสามารถแสดงความสัมพันธ์นี้ด้วยอัตราส่วนของ Δ N/TA อีกด้วย ในขณะที่ TAp73 กลับมีระดับการแสดงออกที่สูงขึ้น และยังสัมพันธ์กับเวลารอดชีพต่ำอีกด้วย (สถิติ Kaplan Meier test $P = 0.003$) อาจเป็นไปได้ว่าการมีความควบคุมสมดุลร่วมกัน ของกลุ่มจีนในตระกูล p53 โดยสรุป การศึกษานี้ นับเป็นครั้งแรกที่ตรวจสอบไอโซฟอร์มต่างๆในมะเร็งท่อน้ำดี ทั้งระดับโปรตีนและ mRNA ในกลุ่มตัวอย่างเดียวกัน อัตราส่วนของ Δ 133p53/TAp53, Δ Np73/TAp73 transcript และการแสดงออกร่วมกันของโปรตีน สามารถนำมาใช้เป็นตัวแปรอิสระในการพยากรณ์โรคของมะเร็งท่อน้ำดีได้ การตรวจหาการแสดงออกในระดับโปรตีนในตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี จะได้นำมารายงานต่อไป

Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a usually fatal malignant originating from bile ducts epithelium. The highest incidence has been reported in Northeast Thailand which associated with liver fluke infection. p53 is known as the most common mutated tumor suppressor gene in various human cancers including cholangiocarcinoma (CCA). To date, p63 and p73 are included in p53 family as they share similar structure and functions. All p53 gene members can express several isoforms due to alternative promoter and mRNA splicing. Lack of transactivation domain at amino terminal end creates ΔN isoforms which can exert as anti-apoptotic on the full length (TA) p53 activity. However, the role of these isoforms is not well elucidated in ICC. This study was aimed to investigate the expression profile of all three p53 members; p53, p63 and p73 isoforms at mRNA and protein level in four CCA cell lines and 48 ICC patients. All isoforms were determined at transcriptional level using real time RT-PCR whereas mutant of p53, $\Delta Np63$, $\Delta Np73$ were detected using immunohistochemistry (IHC) technique. Among four CCA cell lines, over expression of ΔN ($\Delta 133p53$) and TA isoforms of p53 and p73 except p63 show positive trend of increase in moderate (KKU 156 KKU 055) and poor differentiated cell type (KKU 100) compared to well differentiated one (OCA 17). The correlation of all isoforms was evaluated with some clinical data. At mRNA level, not only $\Delta 133p53$ but also $\Delta N/TA$ p53 reveals significant association with poor prognosis using Kaplan Meier test; $p < 0.001$. In addition, the finding of the TAp73 over expression with poor survival time (Kaplan Meier test; $p = 0.003$) suggests an auto regulation and crosstalk among p53 gene family. In conclusion, our data is firstly described the status of p53 family members at both transcription and protein level in the same set of CCA samples. Transcript ratio of $\Delta 133p53/TAp53$, $\Delta Np73/TAp73$ as well as protein co-expression might be used as potential marker to predict prognosis of intra-hepatic cholangiocarcinoma. Expression data at protein level in CCA patients will be further investigate in further study.