

บทคัดย่อ

ความผิดปกติของสารสื่อสัญญาณในเส้นทาง PI3K/AKT เป็นความผิดปกติที่พบได้ในมะเร็งในมนุษย์หลากหลายชนิด และอาจมีบทบาทที่สำคัญในกระบวนการเกิดมะเร็ง งานวิจัยด้านการรักษามะเร็งที่ก้าวหน้าในปัจจุบันได้ศึกษาายตัวใหม่ ๆ ที่มุ่งเป้าไปที่เส้นทางสื่อสัญญาณ PI3K/AKT ซึ่งผลการวิจัยที่ออกมาก็น่าจะนำไปสู่การรักษาในมนุษย์ต่อไปได้

วัตถุประสงค์การวิจัย 1) เพื่อศึกษาการแสดงออกของ pan-AKT, p-AKT, AKT-1 และ AKT-2 ในเนื้อเยื่อมะเร็งช่องปากชนิดสควอมัสเซลล์คาร์ซิโนมา (OSCC) จำนวน 20 ราย โดยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมี 2) เพื่อศึกษาการแสดงออกของ mRNA ของ AKT-1, AKT-2 และ AKT-3 ในเซลล์ OSCC ห้าสายพันธุ์โดยเปรียบเทียบกับเซลล์เนื้อเยื่อปกติช่องปากปกติ โดยวิธี RT-PCR และศึกษาการแสดงออกของโปรตีน AKT-1 และ AKT-2 ในเซลล์ OSCC ห้าสายพันธุ์โดยเปรียบเทียบกับเซลล์เนื้อเยื่อปกติช่องปากปกติ โดยวิธี Western Blot

ผลการวิจัย พบว่า pan AKT มีการแสดงออกเป็นร้อยละ 80 ของเนื้อเยื่อ OSCC ทั้งหมด ในขณะที่ p-Akt, AKT-1 และ AKT-2 มีการแสดงออกในทุกสายพันธุ์ที่ศึกษา ในบางรายพบมีการแสดงออกที่เด่นชัดที่ตำแหน่งการลุกลามของเซลล์มะเร็ง ในทำนองเดียวกันพบว่าการแสดงออกมากเกินไปของโปรตีน p-AKT และ AKT-2 ในเซลล์ OSCC เมื่อเทียบกับเซลล์เนื้อเยื่อปกติช่องปากปกติ แต่กลับพบว่าการแสดงออกของ mRNA ของ AKT-2 ในเซลล์ OSCC เท่ากับเซลล์เนื้อเยื่อปกติช่องปากปกติ แสดงให้เห็นว่าอาจมีการดัดแปลง mRNA หลังทรานสคริปชัน นอกจากนี้ยังพบว่า mRNA ของ AKT-1 ในเซลล์ OSCC มีการแสดงออกไม่แตกต่างจากเซลล์เนื้อเยื่อปกติช่องปากปกติ และ mRNA ของ AKT-3 มีการแสดงออกเพียงเล็กน้อยเท่านั้นทั้งในเซลล์ OSCC และเซลล์เนื้อเยื่อปกติช่องปากปกติ

สรุป จากการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่า มีการแสดงออกมากเกินไปของ p-AKT และ AKT-2 ในมะเร็งช่องปากชนิดสควอมัสเซลล์คาร์ซิโนมา ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดมะเร็ง นอกจากนี้อาจมีการดัดแปลง mRNA ของ AKT-2 หลังทรานสคริปชัน

คำสำคัญ AKT, เซลล์เนื้อเยื่อปกติช่องปากมนุษย์, ไอโซฟอร์ม, มะเร็งช่องปาก, การดัดแปลงหลังทรานสคริปชัน, การสื่อสัญญาณ

Abstract

Objectives: The objectives of the present study were (1) to investigate the expression of pan Akt and its phosphorylated form (p-Akt), and Akt-1 and -2, in oral squamous cell carcinoma (OSCC) specimens ($n=20$) and (2) to determine mRNA expression of three Akt isoforms, Akt-1, -2, and -3, and p-Akt, Akt-1 and -2 proteins in five oral cancer cell lines and normal human oral keratinocytes (HOK).

Methods: The protein expression of pan-Akt, p-Akt, Akt-1 and -2 in OSCC tissues was studied by immunohistochemical technique. The mRNA expression of Akt-1, -2, and -3 in OSCC cell lines and HOK was studied by RT-PCR and the protein expression of p-Akt, Akt-1 and -2 was studied by Western blot analysis.

Results: The results showed that pan Akt was expressed in 80% of OSCC cases, whereas Akt-1, -2, and p-Akt were expressed in all OSCC cases. An intense expression of p-Akt at the invasive fronts of some OSCC tissues was observed. Consistent with the immunohistochemical findings, p-Akt and Akt-2 were overexpressed in all oral cancer cell lines in comparison with HOK, whereas Akt-2 mRNA was constitutively expressed, suggesting post-transcriptional regulation. In contrast, Akt-1 mRNA and protein were constitutively expressed in all oral cancer cell lines and HOK, while Akt-3 mRNA appeared to be minimally expressed.

Conclusions: The findings demonstrate that Akt-2 and p-Akt are overexpressed in OSCC and may be involved in carcinogenesis, and suggest that post-transcriptional modification of Akt-2 in OSCC may occur.

Keywords: AKT; Human Oral Keratinocytes; Isoforms; Oral Cancer; Post-transcriptional Modification; Signal Transduction