

## Genetic and Protein Alterations in ARID1A and their Clinical Significance in Cholangiocarcinoma

การศึกษาการกลายพันธุ์และการแสดงออกของโปรตีน ARID1A และความสัมพันธ์กับข้อมูลทางคลินิก  
ของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี

Achira Namjan (อชิระ นามจันทร์)\* Phongsaran Kimawaha (พงศ์ศรีณย์ กิมาวหา)\*\*

Dr.Anchalee Techasean (ดร.อัญชลี เตชะเสน)\*\*\* Dr.Apinya Jusakul (ดร.อภิญา จูสกุล)\*\*\*\*

### ABSTRACT

Cholangiocarcinoma (CCA) is the second most common liver cancer that develops along the bile duct, with high incidence in Northeastern of Thailand. Recently, the mutational landscape of CCA has been characterized and identified recurrent mutations in *ARID1A* (17%). The mechanisms underlying the selection for loss of ARID1A function in cancer remain unknown and several therapeutic targets in *ARID1A* mutated cancers are in development. We analyzed the sequencing data of 489 CCA patients and found 14% (68/489) of CCA harbored *ARID1A*-truncating mutations. *ARID1A* mutation was significantly correlated with liver fluke-associated CCA ( $P=0.01$ ) and significantly increased in stage IV CCA ( $P=0.04$ ). Immunohistochemical staining in CCA tissues showed that low ARID1A expression was significantly correlated with metastasis ( $P=0.04$ ). The results are considerable clinical relevance since loss of ARID1A expression may be predictive for a favorable treatment response to small molecule inhibitors which are currently under clinical investigation.

### บทคัดย่อ

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งเซลล์เยื่อบุท่อน้ำดีที่พบอุบัติการณ์ทั่วโลก โดยเฉพาะภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย จากการศึกษาการกลายพันธุ์ในดีเอ็นเอของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 10-19 มีการกลายพันธุ์ของยีน *ARID1A* ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการแสดงออกของโปรตีน ARID1A และชนิดของการกลายพันธุ์ ผลการวิเคราะห์ข้อมูลทางพันธุกรรมของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจำนวน 489 ราย พบผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของ *ARID1A* ร้อยละ 16 (80/489 ราย) โดยมีรูปแบบการกลายพันธุ์แบบ truncating ร้อยละ 14 (68/489 ราย) โดยการกลายพันธุ์ของ *ARID1A* มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ( $P=0.01$ ) และการพัฒนามะเร็งระยะสูง ( $P=0.04$ ) จากความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของโปรตีน ARID1A ในชิ้นเนื้อมะเร็งท่อน้ำดีและอาการทางคลินิก พบว่าการแสดงออกที่ลดลงของ ARID1A มีความสัมพันธ์กับการแพร่กระจายของมะเร็งท่อน้ำดี ( $P=0.04$ ) การศึกษานี้สรุปได้ว่าการแสดงออกของ ARID1A มีบทบาทต่อการพัฒนาของมะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งจะนำไปสู่การพัฒนาการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีแบบมุ่งเป้าต่อไป

**Keywords:** Cholangiocarcinoma, AT-Interactive Domain-containing protein 1A (ARID1A), DNA mutation

**คำสำคัญ:** มะเร็งท่อน้ำดี AT-rich interactive domain containing protein 1A (ARID1A) การกลายพันธุ์ของดีเอ็นเอ

\* Student, Master of Science Program in Biomedical Science, Graduate School, Khon Kaen University

\*\* Student, Doctor of Philosophy Program in Biomedical Science, Graduate School, Khon Kaen University

\*\*\* Lecturer, Division of Clinical Microbiology, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

\*\*\*\* Lecturer, Division of Clinical Immunology and Transfusion Sciences, Faculty of Associated Medical Sciences,

Khon Kaen University