

หน้าสรุปโครงการ
(Executive summary)

หน้าสรุปโครงการ (Executive Summary)

ทุนพัฒนาศักยภาพในการทำงานวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่

1. ชื่อโครงการ

(ภาษาไทย) การศึกษาความสัมพันธ์ของ vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) และ tyrosine kinase receptor Flt-4 (Flt-4) ต่อการเกิดขึ้นใหม่ของหลอดน้ำเหลือง ภายในมะเร็งเต้านมของสุนัข

(ภาษาอังกฤษ) The study of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and tyrosine kinase receptor Flt-4 (Flt-4) in lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth of canine mammary gland tumor

2. ชื่อหัวหน้าโครงการ หน่วยงานที่สังกัด ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ e-mail

น.สพ.ดร. ปริญ สุวรรณประภา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล 999 หมู่ 5 ถนน
พุทธมณฑลสาย 4 ตำบลศาลายา อำเภอพุทธมณฑล จังหวัดนครปฐม รหัสไปรษณีย์ 73170
โทรศัพท์ 02-441-5242-4 ต่อ 1508 โทรสาร 02-441-0937 โทรศัพท์มือถือ 089-134-3918
e-mail vspsw@mahidol.ac.th

3. สาขาวิชาที่ทำการวิจัย

พยาธิวิทยาทางสัตวแพทยศาสตร์

4. งบประมาณทั้งโครงการ

480,000 บาท

5. ระยะเวลาดำเนินงาน

2 ปี

6. ได้เสนอโครงการนี้ หรือโครงการที่มีส่วนเหมือนกับเรื่องนี้บางส่วนเพื่อขอทุนต่อแหล่งทุน
อื่นที่ใดบ้าง

☒ ไม่ได้เสนอต่อแหล่งทุนอื่น

☐ เสนอต่อ

ชื่อโครงการที่เสนอ

กำหนดทราบผล (หรือสถานภาพที่ทราบ)

7. ปัญหาที่ทำการวิจัย และความสำคัญของปัญหา

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่มีความสำคัญและพบได้บ่อยมากในสุนัขเพศเมีย มีรายงานอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งถึง 198 ถึง 622.6 ตัวจากสุนัขทั้งหมด 100,000 ตัวต่อปี (1,2,3,4,) ซึ่งโดยประมาณ 50 % ของสุนัขที่เป็นมะเร็งเต้านมจะเป็นชนิดที่มีความรุนแรง (malignant neoplasm) (5,6) และสามารถเกิดการแพร่กระจาย (metastasis) ไปยังอวัยวะต่างๆได้เช่น ต่อมมน้ำเหลือง ปอด ตับ (7) โดยทั่วไปแล้วมะเร็งเต้านมในสุนัขจะพบได้ในสุนัขอายุระหว่าง 6-7 ปี (8) และพบได้บ่อยในพันธุ์ English setter, Chihuahua, Miniature Poodle และ Afghan Hound (3,4)

การพยากรณ์โรค (Prognosis) ในสุนัขที่เป็นมะเร็งเต้านม ขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของมะเร็ง (severity of malignancy) ซึ่งจะต้องประเมินจาก histologic feature, histologic grade, cellular proliferation และ metastatic propensity (14) การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งหรือ metastasis (MTS) นั้น มักจะแพร่กระจายไปทางหลอดเลือด (blood vessel metastasis) หรือหลอดน้ำเหลือง (lymphatic metastasis) ซึ่งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่นนั้นจะทำให้ให้อวัยวะนั้นทำงานบกพร่อง เนื่องจากถูกเซลล์มะเร็งแทรกเข้ามาแทนที่และทำลายเนื้อเยื่อในส่วนที่ดีให้เสียไป ทำให้สุนัขที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งนั้นเสียชีวิตได้ในเวลาอันสั้น

เนื่องจากเซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม (genetic mutation) จึงทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วและแบ่งตัวอย่างไม่มีที่สิ้นสุด (9) เซลล์มะเร็งจึงเป็นเซลล์ที่ต้องการพลังงานมากกว่าเซลล์ปกติ และมักพบว่าภายในก้อนมะเร็งจะมีการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) และหลอดน้ำเหลือง (lymphangiogenesis) ขึ้นมาใหม่เพื่อเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในก้อนมะเร็งและให้เซลล์มะเร็งได้รับออกซิเจน สารอาหารและพลังงานที่เพียงพอต่อการเติบโต (13) การสร้างหลอดน้ำเหลืองขึ้นมาใหม่นั้นเอง ทำให้เซลล์มะเร็งเกิดการ metastasis และแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆได้ง่ายขึ้น โดยเฉพาะที่ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้เคียงกับก้อนมะเร็ง(10,11) การ

แพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองในสัตว์ที่เป็นมะเร็ง เป็นสาเหตุที่ทำให้โรคมะเร็งดำเนินไปเร็วมากขึ้น และมักพบว่าสัตว์ป่วยที่พบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองต่างๆ มักจะเสียชีวิตเร็วกว่าสัตว์ที่ไม่มีการแพร่กระจายทางหลอดน้ำเหลือง

การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งผ่านทางหลอดน้ำเหลือง (Lymphatic metastasis) เป็นเหตุการณ์ที่พบได้บ่อยมากในผู้ป่วย มะเร็งเต้านม และถือเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็งได้เร็วมากขึ้นสาเหตุหนึ่ง การเกิด lymphatic metastasis มักมีความเกี่ยวข้องกับการสร้างหลอดน้ำเหลืองใหม่ (lymphangiogenesis) ในก้อนมะเร็ง กล่าวคือ ในมะเร็งที่มีการสร้างหลอดน้ำเหลืองใหม่ในปริมาณมากจะพบว่าผู้ป่วยรายนั้นมีโอกาสเกิด lymphatic metastasis มากกว่าผู้ป่วยรายอื่นๆ (24) และกลไกการเกิด lymphatic metastasis ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

จากการศึกษาการเกิด lymphangiogenesis ในมะเร็งของคนพบว่าต้องอาศัย growth factor หลายชนิดเช่น vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) และ vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) ในการกระตุ้นให้มีการสร้างหลอดน้ำเหลืองขึ้นมาใหม่ภายในก้อนเนื้องอก(17) และยังพบอีกว่าในมะเร็งของคนหลายชนิดเช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งที่ไส้ตรง มะเร็งกระเพาะอาหาร ที่มีการ metastasis ไปยังต่อมน้ำเหลือง จะมีการ expression ของ VEGF-C มากกว่าปกติ (18,19,20) จึงทำให้มีสมมติฐานว่าการพบ การ expression ของ VEGF-C ปริมาณมากในก้อนมะเร็งจะกระตุ้นให้เกิด lymphangiogenesis และทำให้มีการ metastasis ไปยังต่อมน้ำเหลืองได้ง่ายและเร็วมากขึ้น

ในทางสัตวแพทย์ ยังไม่มีการวิจัยถึงการเพิ่มขึ้นของ VEGF-C ที่ทำให้เกิด lymphangiogenesis ซึ่งเกี่ยวข้องกับ intralymphatic tumor growth เลย ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาถึงการเกิด over expression ของ VEGF-C ภายในเซลล์มะเร็งเต้านมของสุนัขโดยใช้วิธีการ immunohistochemistry ควบคู่กับการเปรียบเทียบการเพิ่มขึ้นของจำนวนหลอดน้ำเหลืองขนาดเล็กที่สร้างขึ้นใหม่ในก้อนเนื้องอก (intralymphatic tumor growth) โดยดูการเกิด expression ของ tyrosine kinase receptor Flt-4 (Flt-4) หรือ vascular endothelial growth receptor -3 (VEGFR-3) ซึ่งเป็น receptor ของ VEGF-C ที่อยู่บนเซลล์เยื่อบุผนังหลอดน้ำเหลือง (lymphatic endothelial cell) การตรวจพบ Flt-4 ในก้อนมะเร็ง สามารถบ่งบอกได้ว่า ได้มีการสร้างหลอดน้ำเหลืองใหม่เกิดขึ้นแล้ว ซึ่งหากมีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด expression ที่มากขึ้นของ VEGF-C และ Flt-4 การศึกษาเพื่อหาสารยับยั้ง (inhibitor) ไม่ให้เกิดการ expression หรือการจับกันของ protein เหล่านี้ จะยับยั้งไม่ให้เกิด lymphangiogenesis ทำให้การเกิด metastasis ของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่นๆ ลดน้อยลง ซึ่งจะส่งผลให้การรักษาด้วยการผ่าตัด หรือ เคมีบำบัด ได้ผลมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยลดความรุนแรงและการดำเนินไปของโรคให้น้อยลงด้วย ผลการทดลองในครั้งนี้ยังสามารถใช้เป็น

องค์ความรู้ใหม่ทางสัตวแพทย์เพื่อใช้เป็นแนวทางในการศึกษาในระดับที่ลึกลงไปในด้านของ molecular เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาการรักษาโรคต่อไป นอกจากนี้ปริมาณของ Flt-4 ที่พบเป็นจำนวนมากในก้อนมะเร็งสามารถใช้เป็นข้อมูลทางสถิติเพื่อใช้ในการ พยากรณ์โรค ถึงอัตรากาแพร่กระจายของมะเร็ง และการมีชีวิตอยู่ของสัตว์ที่เป็นมะเร็งได้อีกด้วย ผลการทดลองในครั้งนี้ยังสามารถใช้เป็นองค์ความรู้ใหม่ทางสัตวแพทย์เพื่อใช้เป็นแนวทางในการศึกษาในระดับที่ลึกลงไปในด้านของ molecular เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาการรักษาโรคต่อไป

9. ระเบียบวิธีวิจัย

1. คัดเลือกประวัติและตัวอย่างชิ้นเนื้อ (paraffin embedded tissue) จากคลังตัวอย่างห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้จากสุนัขเพศเมียที่เข้ารับการผ่าตัดมะเร็งเต้านม และได้รับการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยาแล้วว่า เป็น canine mammary gland tumor อย่างน้อย 30 ตัวอย่าง
2. นำ paraffin embedded tissue ที่คัดเลือกแล้วมาทำการตัดและย้อมสี H & E เพื่อแยกชนิดของมะเร็งเต้านมและศึกษาลักษณะทางพยาธิวิทยาโดยทั่วไป โดยเกรตความรุนแรง (criteria of malignancy) และแยกชนิดของมะเร็งเต้านม อ้างอิงเกณฑ์ จาก World Health Organization (WHO)
3. ตรวจสอบระดับการแสดงออกของ VEGF-C ที่เกิดขึ้นในเซลล์มะเร็ง ด้วยวิธี standard immunoperoxidase staining อ่านผลด้วยกล้องจุลทรรศน์เป็น positive เมื่อพบตะกอนสีน้ำตาลเข้มใน cytoplasm สามารถบอกปริมาณ VEGF-C ได้แบบ semiquantitative โดยนับ VEGF-C positive cell ด้วย กำลังขยาย 400X อย่างน้อย 20 field ต่อชิ้นเนื้อ และต้องได้เซลล์ที่เป็นมะเร็งอย่างน้อย 1,000 เซลล์ โดยให้คะแนนเซลล์ที่ติดสีเข้ม (strong) เป็น + และเซลล์ที่ติดสีอ่อน (weak) เป็น ±
4. ตรวจสอบปริมาณการเพิ่มขึ้นของจำนวนหลอดน้ำเหลืองที่สร้างขึ้นใหม่ในก้อนเนื้ออก ด้วยวิธี standard immunoperoxidase staining โดยใช้ Flt-4 เป็น lymphatic endothelial marker และใช้ Weidner's method ในการนับจำนวนหลอดน้ำเหลืองที่เกิดขึ้นใหม่
5. เก็บรวบรวมข้อมูลที่ได้และทำการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของการเกิด overexpression ของ VEGF-C และ Flt-4 ต่อการเกิด lymphangiogenesis ภายในมะเร็งเต้านมของสุนัขเพศเมีย โดยใช้สถิติที่เหมาะสม

10. จำนวนโครงการที่ผู้สมัครกำลังดำเนินการอยู่ โดยขอให้ระบุระยะเวลาเริ่มต้นและสิ้นสุดของแต่ละโครงการ แหล่งทุน และงบประมาณสนับสนุนที่ได้รับ เวลาที่ใช้ทำโครงการวิจัยในแต่ละโครงการ เป็นกี่ชั่วโมงต่อสัปดาห์ ทั้งในฐานะหัวหน้าโครงการ ผู้ร่วมโครงการของแต่ละโครงการที่กำลังดำเนินการอยู่

ชื่อโครงการ The study of lung pathology and eNOS expression in animals infected with avian influenza virus (H5N1)

ระยะเวลาโครงการ 2 ปี ตั้งแต่ 3 มีนาคม 2549 ถึง 3 มีนาคม 2551

แหล่งทุนที่ให้การสนับสนุน บริษัทอินเตอร์เวท ประเทศไทย จำกัด

งบประมาณที่ได้รับ 30,000 บาท (ตลอดโครงการ)

สถานะผู้สมัคร

☒ หัวหน้าโครงการ

☐ ผู้ร่วมโครงการ

เวลาที่ใช้ทำวิจัยในโครงการนี้กี่ชั่วโมงต่อสัปดาห์ 25 ชั่วโมงต่อสัปดาห์