

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

“แบบแผนการแสดงออกของโปรตีนในเซลล์อักเสบต่อแอนติเจนของพยาธิใบไม้ตับ: เพื่อประโยชน์ในการป้องกันรักษา”

โรคพยาธิใบไม้ตับ *Opisthorchiasis viverrini* เกิดจากการติดเชื้อพยาธิ *Opisthorchis viverrini* และเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี ในปัจจุบันโรคพยาธิใบไม้ตับและโรคมะเร็งท่อน้ำดียังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศไทย อุบัติการณ์ของโรคพบมากที่สุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ถึงแม้จะมีการรณรงค์การไม่กินปลาดิบ แต่ประชาชนส่วนใหญ่ยังคงมีความรู้ความเข้าใจที่ผิด ยังคงมีการติดเชื้อพยาธิร่วมกับการรับประทานยาฆ่าพยาธิซ้ำๆ ความรุนแรงและพยาธิสภาพของโรคพยาธิขึ้นอยู่กักระยะเวลาและความถี่ของการติดเชื้อพยาธิซ้ำๆทำให้พยาธิสภาพและการก่อโรคมะเร็งท่อน้ำดียังมีความรุนแรงตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน

จากการศึกษาอย่างต่อเนื่องของผู้วิจัยและคณะ พบว่าพยาธิสภาพจากการติดเชื้อพยาธิ *O. viverrini* เกิดจากกระบวนการอักเสบ โดยพยาธิจะปล่อยแอนติเจนไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของโฮสต์ และโฮสต์จะตอบสนองต่อพยาธิโดยมีเซลล์อักเสบออกมาข่มขู่บริเวณที่พยาธิอยู่หรือที่มีแอนติเจนอยู่เพื่อกำจัดพยาธิ เซลล์อักเสบจะปล่อยสารต่างๆ เพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน และมีการสร้างอนุมูลอิสระที่เพิ่มมากขึ้น สารอนุมูลอิสระจะไปเหนี่ยวนำให้ดีเอ็นเอเบสผิดปกติไปและเป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีตามมา

เซลล์อักเสบมีบทบาทสำคัญและเกี่ยวข้องกับกระบวนการก่อมะเร็งท่อน้ำดีซึ่งมีสาเหตุจากการติดเชื้อพยาธิแบบเรื้อรัง อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับแบบแผนการตอบสนองของเซลล์อักเสบต่อพยาธิใบไม้ตับทั้งหมดเป็นอย่างไรและการศึกษาที่ผ่านมามีการตรวจการแสดงออกของโมเลกุลที่สนใจบางตัวเท่านั้น ดังนั้นการศึกษานี้จึงทำการศึกษแบบแผนการตอบสนองของเซลล์อักเสบต่อพยาธิใบไม้ตับทั้งหมดโดยการนำเทคนิคโปรตีโอมิกส์ซึ่งเป็นเทคนิคที่สามารถตรวจดูการแสดงออกโปรตีนทั้งหมดที่เปลี่ยนแปลงไปมาตรวจวิเคราะห์ ข้อมูลที่ได้นำมาหาโมเลกุลเป้าหมายที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพ เพื่อใช้ในการรักษาหรือป้องกัน นอกจากนี้ในการศึกษาโมเลกุลเป้าหมายที่เกี่ยวข้องกับการนำสารเคมีรักษาบางชนิดเพื่อนำมาใช้ทดสอบการแสดงออกของโมเลกุลเป้าหมาย เช่น เคอร์คูมินซึ่งเป็นสารสกัดจากขมิ้นชัน สมุนไพรพื้นบ้านไทย และมีผลต่อการสร้างอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ ลดการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เพื่อเป็นข้อมูลในการเลือกใช้สารเคมีรักษาในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาแบบแผนการแสดงออกของโปรตีนทั้งหมดในเซลล์อักเสบต่อพยาธิใบไม้ตับในหลอดทดลอง รวมทั้งหาโมเลกุลเป้าหมายเพื่อการรักษาหรือป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี

วิธีการดำเนินการวิจัย การวิจัยนี้เป็นการทดลองในหลอดทดลอง โดยศึกษาแบบแผนการแสดงออกของโปรตีนในเซลล์อักเสบต่อพยาธิใบไม้ตับด้วยเทคนิคโปรตีโอมิกส์ เซลล์อักเสบชนิดโมโนนิวเคลียร์เซลล์ได้จากคนปกติที่มาบริจาคโลหิตที่ธนาคารเลือด โรงพยาบาลศรีนครินทร์ พยาธิตัวเต็มวัยเตรียมจากการป้อนหนูด้วยระยะติดต่อของพยาธิแล้วเลี้ยงหนูไว้ประมาณ 3-4 เดือน เก็บตัวเต็มวัยของพยาธิจากหนูแฮมสเตอร์มาเลี้ยงร่วมกับเม็ดเลือดขาวในหลอดทดลอง จากนั้นเก็บเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ถูกกระตุ้นที่เวลา 6 12 และ 24 ชั่วโมง มาตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิคโปรตีโอมิกส์ เลือกโปรตีนเป้าหมายมาตรวจยืนยันการแสดงออกทั้งในระดับยีนและระดับโปรตีน ทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองทดลองใช้สารเคมีรักษา เช่น เคอร์คูมิน ในหนูแฮมสเตอร์ที่ติดพยาธิใบไม้ตับแล้วตรวจการแสดงออกโมเลกุลเป้าหมาย

ผลการวิจัย จากการทดลองโดยการเลี้ยงเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนนิวเคลียร์เซลล์ร่วมกับพยาธิใบไม้ตับที่เวลา 6 12 และ 24 ชั่วโมง พบว่าเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ถูกกระตุ้นด้วยพยาธิใบไม้ตับมีการหลั่งสารทั้งไซโตไคน์และคีโมไคน์ทั้งหมด 11 ชนิด เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์เม็ดเลือดขาวปกติ โดยส่วนใหญ่แล้วจะเป็นการหลั่งคีโมไคน์ออกมามากในช่วงระยะเฉียบพลัน (acute inflammation) และจากการศึกษาการแสดงออกโปรตีนของเซลล์เม็ดเลือดขาวด้วยเทคนิคโปรตีโอมิกส์ พบโปรตีนเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ถูกกระตุ้นด้วยพยาธิใบไม้ตับแตกต่างจากเซลล์ปกติ จำนวน 59 โปรตีน และโปรตีนมีทั้งที่แสดงออกเพิ่มขึ้นและลดลงที่เวลาต่างๆที่แตกต่างกัน โปรตีนแอนเนกซิน 1 (annexin 1) พบมีการแสดงออกเพิ่มขึ้นที่เวลา 12 และ 24 ชั่วโมง และเมื่อพิสูจน์การแสดงออกโปรตีนในหนูทดลองที่ติดพยาธิใบไม้ตับและหนูที่เหนี่ยวนำให้เกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี พบว่า โปรตีนแอนเนกซิน 1 มีการแสดงออกเพิ่มขึ้นตามเวลาการติดเชื้อและการเกิดโรคมะเร็ง และในหนูที่ติดพยาธิใบไม้ตับและได้รับการสารเคอร์คูมิน พบว่า โปรตีนแอนเนกซิน มีการแสดงออกเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบการแสดงออกที่แตกต่างกันในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งอาจจะนำมาประยุกต์ใช้ในการเฝ้าการรักษาหรือป้องกันโรคต่อไปได้

ผลการศึกษาทำให้ได้องค์ความรู้การตอบสนองของโฮสต์ต่อปรสิตที่ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ ได้โมเลกุลเป้าหมายใหม่ๆเพื่อใช้เป็นเป้าหมายในการค้นหาสารสกัดจากธรรมชาติและยาเคมี ในการป้องกันและรักษาโรค หรือเพื่อประยุกต์ใช้เป็นตัวชี้วัดชีวภาพในการวินิจฉัยโรค

ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

1. ได้โมเลกุลเป้าหมายใหม่ ที่เกี่ยวข้องในการตอบสนองของเซลล์อักเสบต่อการติดพยาธิใบไม้ตับ และเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง เพื่อประโยชน์ในพัฒนาใช้ในการรักษาหรือป้องกันโรคต่อไป
2. เสนอผลงานในการประชุมวิชาการในระดับนานาชาติ และเตรียมเผยแพร่ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

ข้อเสนอด้านการวิจัย ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาการตอบสนองต่อการติดเชื้อของ
โฮสต์ในระยะเฉียบพลัน อย่างไรก็ตามยังคงศึกษาการตอบสนองต่อการติดเชื้อในระยะเรื้อรังต่อไปเพื่อให้
ได้องค์ความรู้ที่สมบูรณ์ เพื่อให้เข้าใจปฏิสัมพันธ์ระหว่างโฮสต์และพยาธิที่ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ
เพื่อที่จะนำมาพัฒนาหาโมเลกุลเป้าหมายในแง่การป้องกันหรือรักษาโรคต่อไป