

### บทคัดย่อ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศไทย โดยเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์เป็นอันดับแรกในหญิงไทย และมีอัตราการตายสูง การรักษาในปัจจุบันเป็นการรักษาโดยการผ่าตัดรวมกับการใช้ยาเคมีบำบัด และการฉายแสง ซึ่งยังมีผลการรักษาที่ไม่ดีนัก และมีภาวะแทรกซ้อนได้บ่อย การรักษาโดยเทคนิคยีนบำบัดเป็นวิธีที่ได้รับความสนใจมากขึ้น เนื่องจากมีผลข้างเคียงต่ำ และมีประสิทธิภาพสูง งานวิจัยนี้มีเป้าหมายในการยับยั้งการทำงานของยีน WT1 ในเซลล์มะเร็งเต้านมโดยใช้ lentiviral vector ในการเหนี่ยวนำให้สร้าง siRNA ที่ทำให้เกิดการทำลายของ WT1 mRNA ในเซลล์มะเร็งเต้านม ผลการศึกษาพบว่า การยับยั้งยีน *WT1* ทำให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโตช้าลง และการตายแบบ apoptosis มากขึ้น นอกจากนี้ การศึกษาการแสดงออกของยีนที่ถูกควบคุมโดย WT1 ได้แก่ *IGF-1R* และ *EGFR* พบว่าการลดลงของ WT1 ทำให้เซลล์มีการแสดงออกของยีน *IGF-1R* และ *EGFR* ลดลงด้วย ดังนั้นสรุปได้ว่า WT1 ทำหน้าที่ส่งเสริมการเป็นมะเร็งเต้านม และการใช้เทคนิคยีนบำบัดชนิด lentiviral vector เป็นวิธีที่มีวิธีที่มีประสิทธิภาพในการประยุกต์ใช้ในการยับยั้งการทำงานของยีน เพื่อผลในการลดการเจริญเติบโตของมะเร็ง และอาจนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้ในอนาคต

### Abstract

Breast cancer is the major health problem in Thailand as is the most common cancer among Thai women with high mortality rate. The current treatments include surgery combined with chemotherapy and/or radiotherapy. However, the treatment outcome is not satisfactory with common side effects. Gene therapy treatment receives more interest as this modality has less side effects with rather high efficacy. The aim of this project is to inhibit WT1 gene expression in breast cancer cells by using gene therapy technology utilizing lentiviral vector to induce the production of siRNA targeting WT1 mRNA. The data indicated that WT1 gene down-regulation induced growth inhibition and enhanced apoptosis in breast cancer cells. Moreover, WT1 gene down-regulation also lowered the expression of *IGF-1R* and *EGFR*. In conclusion, this study indicated that WT1 acts as an oncogene in breast cancer and gene therapeutic approach employing lentiviral vector is the power tool to selectively inhibit the expression of the interested gene and to control the growth of cancer cells with potential for clinical application in the future.