

| |
|---|
| <p>บทบาทขององค์ประกอบของระบบนินิวโรนอลโคลิเนอร์จิกต่อการเกิดพยาธิสภาพของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว</p> <p>THE ROLE OF NON-NEURONAL CHOLINERGIC COMPONENTS IN LEUKEMOGENESIS</p> <p>ศศุติ โชติรัตน์ 5237611 SIIM/D</p> <p>ปร.ศ. (วิทยาคูมคุ้มกัน)</p> <p>คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: จิราขุ เอื้อวารกุล, พ.บ. Ph.D., วรณา ทองนพคุณ, Ph.D., ทวิช สุริโย, Ph.D.</p> <p style="text-align: center;">บทคัดย่อ</p> <p>ได้มีการศึกษาพบว่าระบบนินิวโรนอลโคลิเนอร์จิกและองค์ประกอบต่างๆ มีบทบาทในการควบคุมการเจริญแก่ตัวของระบบเซลล์เม็ดเลือด งานวิจัยนี้ได้ตั้งสมมติฐานเพื่อศึกษาบทบาทหน้าที่ของระบบนินิวโรนอลโคลิเนอร์จิกต่อการเกิดพยาธิสภาพของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว โดยดูการแสดงออกขององค์ประกอบในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งเม็ดเลือดขาวหลายชนิดด้วยวิธี Western blotting และในกลุ่มเซลล์เม็ดเลือดปกติด้วยวิธีโพลิชัยโคเมทรี โดยพบว่าโปรตีนซึ่งเป็นเอนไซม์และตัวรับสารอะซิติลโคลีน choline acetyltransferase (ChAT), acetylcholinesterase (AChE), choline transporter (CHT), M3 muscarinic acetylcholine receptor (M3-mAChR) และ $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$-nAChR) มีการแสดงออกอย่างแตกต่างและหลากหลายในเซลล์เพาะเลี้ยง โดยในกลุ่มเซลล์เม็ดเลือดปกติ นิวโทรฟิลมีการแสดงออกของโปรตีน AChE มากที่สุด รองลงมาคือโมโนไซต์และลิมโฟไซต์ตามลำดับ และในกลุ่มลิมโฟไซต์เอง ชนิดบีลิมโฟไซต์เป็นกลุ่มที่มีการแสดงออกของโปรตีน AChE สูงสุดตามด้วยเซลล์ชนิดอื่นและทีลิมโฟไซต์ตามลำดับ นอกจากนี้ ยังพบว่ากลุ่มบีลิมโฟไซต์ที่เป็นเซลล์มะเร็ง (CD19⁺CD5⁺) ในผู้ป่วย B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) มีการแสดงออกของโปรตีน AChE น้อยกว่ากลุ่มบีลิมโฟไซต์ปกติ (CD19⁺CD5⁻) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.024$) งานวิจัยนี้ยังได้ศึกษาเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute promyelocytic leukemia (APL) โดยใช้เซลล์ NB-4 โดยพบว่ามีการเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน M3-mAChR อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0001$) เมื่อเหนี่ยวนำเซลล์ NB-4 ให้พัฒนาเป็นตัวเต็มวัยด้วยสาร all-trans retinoic acid (ATRA) และเมื่อกระตุ้นเซลล์ด้วยสาร carbachol ซึ่งเป็นสารกระตุ้นโคลิเนอร์จิก พบว่าการแสดงออกของ CD11b ซึ่งเป็นตัวชี้วัดการพัฒนาเป็นตัวเต็มวัยของเม็ดเลือดขาวชนิด granulocytes มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับเซลล์ที่ไม่ถูกกระตุ้น ($p < 0.05$) แสดงให้เห็นว่าสารกระตุ้นโคลิเนอร์จิกช่วยเพิ่มผลของสาร ATRA ต่อกระบวนการพัฒนาเป็นตัวเต็มวัยของเซลล์เม็ดเลือดขาว นอกจากนี้ เซลล์ที่ถูกเลี้ยงด้วย carbachol และ ATRA มีอัตราการรอดชีวิตลดลงเมื่อตรวจสอบด้วยเทคนิค XTT และมีการแสดงออกของโปรตีน cleaved caspase-3 เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเซลล์ที่เลี้ยงด้วย ATRA เพียงอย่างเดียว ($p < 0.05$) โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของโปรตีน poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) แสดงว่าการกระตุ้นเซลล์ด้วยสาร carbachol เหนี่ยวนำให้เกิดการตายผ่านการกระตุ้นโปรตีน caspase-3 ซึ่งเกี่ยวข้องกับโปรตีน PARP โดยภาพรวมเซลล์เพาะเลี้ยง NB-4 มีการแสดงออกของโปรตีน M3-mAChR เมื่อเซลล์ถูกเหนี่ยวนำให้พัฒนาเป็นตัวเต็มวัย และสารกระตุ้นโคลิเนอร์จิกช่วยสนับสนุนการพัฒนาเป็นตัวเต็มวัยและการตายของเซลล์เพาะเลี้ยงที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย ATRA งานวิจัยนี้ได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงขององค์ประกอบของระบบนินิวโรนอลโคลิเนอร์จิกในจีโนมด้วยเทคนิค Whole genome sequencing (WES) โดยได้พัฒนาแนวทางการวิเคราะห์ทางชีวสารสนเทศ (Bioinformatics) ขึ้นมาใหม่ และพบการเปลี่ยนแปลงของยีน M5-mAChR ในผู้ป่วย T-acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) ซึ่งคาดว่ามีส่วนต่อการควบคุม muscarinic signaling pathway และการเจริญเติบโตของเซลล์ รวมถึงการรับส่ง dopamine ทั้งนี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดอื่น โดยสรุป การศึกษาครั้งนี้ได้แสดงให้เห็นว่า ระบบนินิวโรนอลโคลิเนอร์จิกมีบทบาทต่อการเกิดพยาธิสภาพของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ผ่านการทำงานของโมเลกุลองค์ประกอบต่างๆ ภายในระบบ และการกระตุ้นเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว NB-4 ด้วยสารกระตุ้นโคลิเนอร์จิกสามารถส่งเสริมการพัฒนาเป็นตัวเต็มวัยของเซลล์มะเร็งที่ถูกกระตุ้นด้วย ATRA ผลการวิจัยนี้ได้เสนอแนะแนวทางการรักษาแบบใหม่สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน โดยให้ใช้สารกระตุ้นโคลิเนอร์จิกร่วมกับการรักษามาตรฐานเพื่อทำให้เซลล์มะเร็งมีการพัฒนาจากตัวอ่อนเป็นเซลล์ที่แก่ขึ้นได้</p> |
| <p>118 หน้า</p> |