

รายงานสรุปผลการวิจัยฉบับสมบูรณ์
ทุนวิจัยหลังปริญญาเอกในต่างประเทศ สัญญาเลขที่ IPD4680004
เรื่อง “The molecular genetics of mammary carcinogenesis in the rat”

บทคัดย่อ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่มีความสำคัญ เนื่องจากพบมากทั่วโลก รวมถึงในประเทศไทย การศึกษากระบวนการเกิดมะเร็งเต้านมสามารถศึกษาในสัตว์ทดลอง แต่เดิมจะศึกษากันมากในหนู mouse แต่ในปัจจุบันการศึกษาได้ก้าวหน้าขึ้นโดยได้มีการศึกษาในหนู rat ซึ่งมีความใกล้เคียงกับมนุษย์มากกว่าหนู mouse กระบวนการเกิดมะเร็งเต้านมนั้นมีความเกี่ยวข้องกับยีนหลายชนิด ทั้งยีนที่พิสูจน์แล้วว่าเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดมะเร็งเต้านม ได้แก่ ยีนควบคุมการสร้าง BRCA2 และยีนที่สงสัยว่าจะเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดมะเร็งเต้านม ได้แก่ ยีนควบคุมการสร้าง methylguanine methyltransferase โดยที่ BRCA2 เป็นโปรตีนกลุ่มยับยั้งการเกิดมะเร็ง (tumor suppressor protein) หากเกิดการกลายพันธุ์อื่นทำให้มีการแสดงออกของยีนควบคุมการสร้าง BRCA2 ลดลง พบว่าจะเพิ่มโอกาสในการเกิดมะเร็งเต้านมมากขึ้นในทั้งมนุษย์และสัตว์ทดลอง การศึกษาใน Y1418- BRCA2-knockout rat ซึ่งเป็น knockout rat สายพันธุ์แรกในโลกซึ่งพัฒนาโดย Professor Micheal Gould's Lab, McArdle laboratory for cancer research, UW-Madison พบว่าหนู rat ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA2 มีโอกาสที่จะเกิดมะเร็งเต้านมได้มากกว่าหนูปกติ จากการศึกษของผู้วิจัยพบว่า แม้ว่าจะมีการกลายพันธุ์แบบ nonsense mutation ของยีน BRCA2 ที่ตำแหน่ง 1418 แต่ก็มีการแสดงออกของโปรตีนขนาดสั้นแทน ไม่ได้หมดการแสดงออกโดยสิ้นเชิง นอกจากนี้ primary cultural embryonic fibroblast ซึ่งแยกได้จาก embryo ของ heterozygous Y1418- BRCA2 rat parents ทั้งที่มีการกลายพันธุ์แบบ homozygous, heterozygous และแบบที่ไม่มีการกลายพันธุ์ พบว่าทั้ง 3 ชนิดตอบสนองต่อการฉายรังสีที่ 4, 8 และ 12 Gy ไม่แตกต่างกันชัดเจน

ขณะที่ methylguanine methyltransferase เป็นเอนไซม์ซึ่งทำหน้าที่ในการซ่อมแซมความผิดปกติของดีเอ็นเอ (DNA repairing enzyme) ซึ่งยีนควบคุมการสร้าง methylguanine methyltransferase นั้นมีการแสดงออกต่ำในหนู rat ที่ยังไม่โตเต็มที่ ซึ่งมีโอกาสเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าหนู rat ที่โตเต็มที่แล้ว ถึงขณะนี้ผู้วิจัยได้แยกสกัดดีเอ็นเอออกจากเซลล์ต่อมน้ำนมของหนูอายุ 3 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์ ซึ่งจะต้องทำการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบโครงสร้างบริเวณ promoter ของยีนควบคุมการสร้างเอนไซม์ methylguanine methyltransferase ในด้าน methylation ต่อไป

Final report

TRF-UW Postdoctoral Research Scholar : IPD4680004

“The molecular genetics of mammary carcinogenesis in the rat”

Abstract

Breast cancer is an important disease in both Thailand and USA. Breast carcinogenesis study is now in advance, progress from mouse to rat which is the more related specie to human. Breast cancer is a disease caused from abnormal genes, for example, BRCA2 gene which is a tumor suppressor gene, and methylguanine methyltransferase gene which is a DNA repair gene. For BRCA2 gene, previous studies showed that nonsense mutation of this gene leading to more breast cancer susceptibility in both human and animal models. Study in Y1418- BRCA2-knockout rat that is the first knockout rat in the world, developed by Professor Micheal Gould's Lab, McArdle laboratory for cancer research, UW-Madison, found that mutant rats have more chance to be mammary cancer. My finding is that the truncated protein is still expressed. And all 3 genotypes of primary cultural embryonic fibroblast from heterozygous Y1418- BRCA2-knockout rat parents (homozygous mutant, heterozygous mutant and wild type) showed the similar pattern in response to 4, 8 and 12 Gy radiation.

While methylguanine methyltransferase is a DNA repairing enzyme. Its deficiencies in immature rat results in the increase of breast cancer risk when expose to carcinogen. Now a day, my work finished the extraction of genomic DNA from mammary gland of 3-week-old rat and 8-week-old rat. Further work is the comparison of DNA methylation in promoter region of methylguanine methyltransferase gene.