

รหัสโครงการ : MRG4880103

ชื่อโครงการ : บทบาทของยีน วาสคิวลาร์เอนโดทีเลียลโกรฟแฟกเตอร์และตัวตอบรับ ที่มีผลต่อการเกิดโรคและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรัง

ชื่อนักวิจัย : ผศ.นพ. ยิงยศ อวิหิงสานนท์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: yingyos@hotmail.com

ระยะเวลาโครงการ : 2 ปี (1 มิถุนายน 2548 - 31 พฤษภาคม 2550)

โรค Lupus Nephritis (LN) หรือภาวะไตอักเสบเรื้อรัง เป็นโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตนเองรวมไปถึงการอักเสบของไต ทำให้การทำงานของไตเสื่อมลงและมีการพัฒนาของโรคไปสู่ภาวะไตวายระยะสุดท้าย (end-stage renal disease; ESRD) ยีน Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติของไตในโรคไตหลายชนิด มีส่วนในการป้องกันการตายของเซลล์ที่หลอดเลือดและ endothelial เซลล์ภายในไต โดยมีส่วนป้องกันเซลล์ไตจากภาวะการขาดออกซิเจน ผู้วิจัยได้ศึกษาความแตกต่างของการแสดงออกของยีน VEGF ภายในไตของผู้ป่วย Lupus Nephritis เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (kidney transplant donor) รวมทั้งศึกษาความสัมพันธ์ของการแสดงออกของยีนดังกล่าวกับพยาธิสภาพภายในไตของผู้ป่วย โดยวิธี Real-Time PCR และ Immunohistochemistry โดยใช้ตัวอย่างชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วยทั้งหมด 41 ชิ้น โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าจัดอยู่ในกลุ่มที่มีอาการของโรครุนแรง (Class IV LN) และชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยโรคไตเพื่อปลูกถ่ายไตจำนวน 6 ชิ้น พบว่าในผู้ป่วยมีการแสดงออกของ VEGF mRNA และโปรตีนลดลงกว่าคนปกติ (-0.83 ± 0.7 vs. -0.001 ± 0.39 log copies; $p=0.002$) นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของ VEGF mRNA มีความสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงของไต ได้แก่ endocapillary proliferation, crescent formation และ activity score โดยผู้ป่วยที่มีระดับการแสดงออกของ VEGF mRNA ต่ำกว่าจะมีพยาธิสภาพของไตดังกล่าวมากกว่าผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ VEGF mRNA สูง (p -value = 0.01, 0.04 และ 0.03 ตามลำดับ) นอกจากนี้การแสดงออกของ VEGF mRNA ที่ลดลงยังสามารถใช้ในการทำนายการเกิด doubling serum creatinine หรือ ESRD หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน เมื่อติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 6 เดือนได้อีกด้วย (p -value = 0.04, 0.01 และ 0.005, ตามลำดับ) จากความสัมพันธ์ดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการแสดงออก

ของ VEGF สามารถใช้ในการวินิจฉัยความรุนแรงของโรคและทำนายการเกิดไตวายเรื้อรังในระยะเวลาน้ำเกลือได้อีกด้วย

คำหลัก : โรคไตอักเสบเรื้อรัง, ยีนวาสคูลาร์เอ็นโดทีเลียลโกรทแฟกเตอร์, การแสดงออกของยีน, Real-Time PCR

Abstract

Project Code: MRG4880103

Project Title: Role of vascular endothelial growth factor and its receptors in susceptibility and prognosis of lupus nephritis patient

Investigator: Asst. Prof. Yingyos Avihingsanon
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

E-mail Address: yingyos@hotmail.com, yingyos.a@gmail.com

Project Period: 2 years (1 June 2005 – 31 May 2007)

Vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a pivotal role in delayed progression of renal diseases such as remnant kidney model and thrombotic microangiopathy. It protects vascular endothelial and tubular epithelial cells from apoptosis, hypoxia and inflammation. This study determines an association between intra-renal VEGF gene expression and short-term renal outcome in SLE patient with active lupus nephritis. Forty-one renal biopsy samples from lupus nephritis patients were studied by real-time polymerase chain reaction and immunohistochemistry. The same renal biopsy core was used to study both VEGF expression and histopathology. Most patients had received the standard immunosuppressive treatment. The VEGF gene expression was normalized by 18s rRNA. Receiver operating characteristic (ROC) curves analysis was used to define the cutoff level of VEGF. The outcomes at 6-month post-treatment were doubling serum -creatinine and end-stage renal disease (ESRD). All data were expressed as median and inter-quartile range (IQR). The median age (IQR) of patients was 29.5 (34-23) years. The 24-hour urinary protein excretion was 2.0 (3.61-1.11) gram/day and erythrocyturia was 12 (40-1) cell/HPF. The serum creatinine was 1.0 (2.2-0.7) mg/dl. Eighty percent biopsy samples were classified in focal or diffuse proliferative lupus nephritis. The activity and chronicity indices were 5 (11-0.5) and 2 (6-1), respectively. VEGF gene expression was significantly decreased as compared to kidney control (kidney transplant donors) (-0.83 ± 0.7 vs. -0.001 ± 0.39 log copies; $p=0.002$). VEGF gene expression was inversely associated with high percentage

($\geq 19\%$) of glomerular endocapillary proliferation ($p=0.01$), crescentic formation ($p=0.04$) and high activity index ($p=0.03$). The levels of intra-renal VEGF mRNAs at biopsy could predict ESRD, doubling serum creatinine or combination of both outcomes (p -value = 0.01, 0.04 and 0.005, respectively). In conclusion, intra-renal expression of VEGF is inversely associated with severe pathologic changes of lupus nephritis. The decreased VEGF levels were associated with poor renal outcomes. This may lead to the novel molecular classification which may be complement to the current diagnostic method of renal biopsy.

Keywords: Vascular endothelial growth factor, VEGF mRNA, Lupus nephritis, Real-Time PCR