

บทคัดย่อ

Transforming growth factor beta (TGF- β) เป็นโปรตีนตัวหนึ่งที่มีความสำคัญอย่างมากในกระบวนการเกิดพังผืดที่ไต กระบวนการกระตุ้นตัวรับของโปรตีนกลุ่มนี้จำเป็นต้องอาศัยการเหนี่ยวนำสัญญาณเฉพาะผ่านทางกลุ่มของโปรตีนที่เรียกว่า smad ข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่า smad2/3 มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดพังผืดที่ไตในขณะที่ smad1/5/8 สามารถป้องกันหรือลดกระบวนการเกิดพังผืดที่ไตได้ ในการศึกษานี้จะทดสอบผลของยา angiotensin receptor blockers (ARBs) ต่อการแสดงออกของ smad2/3 , smad1/5/8 ต่อการเกิดการเกิดการฝ่อของท่อไต (tubular atrophy) และการเกิดพังผืดที่ไต (interstitial fibrosis) ในหนูทดลองที่มีการอุดกั้นของทางเดินปัสสาวะ 1 ข้าง

การศึกษานี้ใช้หนูทดลอง 45 ตัว แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีการอุดกั้นของทางเดินปัสสาวะ (UUO) , กลุ่มที่มีการอุดกั้นของทางเดินปัสสาวะที่ได้รับยา ARBs (UUO+ARBs) และ กลุ่มควบคุม (sham operation) หนูทุกกลุ่มจะได้รับการผ่าตัดเปิดช่องท้องโดยกลุ่ม UUO และ UUO+ARBs จะได้รับการผูกท่อไต (ureter) ด้านซ้าย 2 ชั้น เพื่อทำให้เกิดการอุดกั้นของทางเดินปัสสาวะ หนูกลุ่ม UUO+ARBs จะได้รับยา Losartan ในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมโดยเริ่มให้ 3 สัปดาห์ก่อนผ่าตัด และให้ต่อเนื่องจนถึงวันที่ตรวจชิ้นเนื้อไต หนูทุกตัวจะถูกผ่าตัดอีกครั้งเพื่อนำเนื้อเยื่อไตมาตรวจในวันที่ 3, 7 และ 14 หลังการผ่าตัดครั้งแรก เนื้อเยื่อไตจะได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อดูการเกิดพังผืดที่ไตด้วยการย้อมแบบ Hematoxylin and Eosin, PAS และ Masson trichrome การตรวจการแสดงออกของ smad2/3 , smad1/5/8 ใช้เทคนิคการตรวจโดย western blot , PCR และ immunohistochemical study.

ผลการศึกษาพบว่าหนูที่ได้รับการผ่าตัดเพื่อทำให้เกิดการอุดกั้นของทางเดินปัสสาวะทั้ง 2 กลุ่ม (UUO และ UUO+ARBs) มีการเกิดพังผืดที่ไต และการฝ่อของท่อไตมากขึ้นเรื่อยๆ ตามระยะเวลาของการอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ แต่ในกลุ่มที่ได้รับยา ARBs (UUO+ARBs) พบว่ามีความรุนแรงน้อยกว่า การตรวจโดย western blot analysis และ immunohistochemical study พบมีการแสดงออกของ smad2/3 เพิ่มขึ้น และพบว่าการแสดงออกของ smad1/5/8 ลดลง ในหนูกลุ่มที่ได้รับการอุดกั้นของทางเดินปัสสาวะ (UUO) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (sham operation) ส่วนหนูกลุ่มที่ได้รับยา ARBs พบว่ายาสามารถลดการเพิ่มขึ้นของ smad2/3 และการลดลงของ smad1/5/8 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (UUO)

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายา ARBs สามารถลดการเกิดพังผืดที่ไตในหนูที่ได้รับการอุดกั้นของทางเดินปัสสาวะได้ โดยผ่านทางกลไกควบคุมของ TGF- β และ smad signaling pathway.

Abstract

Background : Transforming growth factor β (TGF- β) is generally accepted to play a significant role in renal fibrogenesis. The activation of TGF- β family receptors require a unique signal transduction pathway that acts through the Smad family of protein. Recent studies suggest that Smad 2/3 is associated with interstitial fibrosis whereas Smad1/5/8 prevent and reverse the development of fibrotic change in nephropathy. In this study we examine the effect of angiotensin receptor blockers (ARBs) on the expression of Smad 2/3, Smad1/5/8 and the degree of tubular atrophy and interstitial fibrosis in unilateral ureteric obstruction (UUO) mice model.

Method : The 45 studied mice were divided into three groups including UUO group, UUO group with ARBs and sham operations as a control group. Unilateral ureteric obstruction was performed by double-ligating the left ureter. Losartan was given in the ARBs group (10 mg/kg starting 3 weeks before the operation). All mice kidneys were harvested at day 3, 7 and 14 after the operation. The histopathology change was examined by Hematoxylin and Eosin, PAS and Masson trichrome staining to identify the degree of tubulointerstitial fibrosis. Smad2/3 and Smad1/5/8 expression was investigated by Western blot, PCR and immunohistochemical study.

Results : Histopathology revealed progressive tubulointerstitial fibrosis in both UUO groups but less severe in the UUO group with ARBs. The western blot analysis and immunohistochemistry revealed markedly increased expressions of Smad2/3 and markedly decreased expressions Smad1/5/8 in the UUO group compared with the control group. ARBs treatment significantly attenuated the upregulation of Smad2/3 and downregulation of Smad1/5/8 when compared with the UUO groups.

Conclusions : These results suggest that ARBs ameliorates renal interstitial fibrosis in UUO mouse model by modulating TGF- β /smad signaling pathway.

Keywords:

angiotensin receptor blocker,

Smad2/3,

Smad1/5/8,

transforming growth factor-beta,

unilateral ureteral obstruction