

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : PDF/25/2544

ชื่อโครงการวิจัย: การค้นหา cytotoxic T lymphocyte ของ latent membrane protein 1 จากไวรัสเอปสไตน์บาร์ที่พบในมะเร็งหลังโพรงจมูกในประชากรไทย

ชื่อผู้วิจัย: ผศ. พญ. ดร. ณัฐธิยา หิรัญกาญจน์ (พิมพ์โนทัย) หน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: fmednpt@md.chula.ac.th

ระยะเวลาดำเนินงาน: กรกฎาคม 2544 ถึง มิถุนายน 2546

การกระตุ้นภูมิคุ้มกันเชิงเซลล์ชนิด cytotoxic T lymphocyte ที่จำเพาะต่อโปรตีนของไวรัสเอปสไตน์บาร์ที่สัมพันธ์กับมะเร็งหลังโพรงจมูกเป็นแนวทางหนึ่งในการพัฒนาแนวทางการรักษาต่อโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก การศึกษานี้เป็นขั้นตอนหนึ่งที่จะนำไปสู่การพัฒนาการรักษานั้น เริ่มด้วยการศึกษารูปแบบของ HLA class I ของผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกในประชากรไทย เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับรูปแบบของ HLA class I ชนิดที่พบได้บ่อยมีประโยชน์ในขบวนการค้นหาส่วนของเปปไทด์ที่สามารถกระตุ้น cytotoxic T lymphocyte ได้ ชนิดของ HLA ที่พบได้บ่อยมากกว่า 10% ในประชากรไทย ได้แก่ A2 (58%), A11 (43%), A19 (A33) (32%), A9 (A24) (26%), B46 (30-46%), B40 (B60) (19-24%), B58 (12-24%), B12 (B44) (9-11%), and B75 (11%) นอกจากนั้นการศึกษานี้ยังรวมถึงการหาลำดับเบสของ LMP1 โดยใช้ตัวอย่างชิ้นเนื้อของมะเร็งหลังโพรงจมูกจากประชากรไทย โดยเน้นที่บริเวณที่เป็น CTL epitopes ที่มีผู้ศึกษาไว้แล้วเพื่อระดับของความหลากหลายในบริเวณนั้น โดยสรุป CTL epitopes 2 ชนิดที่จำเพาะกับ HLA A2 (ALLVLYSFA and LLLIALWNL) และ อีก 2 ชนิดที่จำเพาะกับ HLA B31/33 และ B61 (SDSNSNEGR and NEGRHHLLV) จากไวรัสเอปสไตน์บาร์ในประชากรไทยมีลำดับเบสที่มีความเหมือนกันกับข้อมูลเดิมจากประชากรอื่นๆค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตามผลของไวรัสเอปสไตน์บาร์จากชิ้นเนื้อมะเร็งหลังโพรงจมูกจากประชากรไทยแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนชนิดของกรดอะมิโนในบางตำแหน่งด้วย ส่วน CTL epitope อีก 1 ชนิดที่จำเพาะกับ HLA A2 (YLLEMLWRL) นั้นมีลำดับเบสคล้ายคลึงกับข้อมูลจากประเทศจีน (YFLEILWRL) การศึกษาสุดท้ายคือการค้นหาส่วนของเปปไทด์ที่สามารถกระตุ้น cytotoxic T lymphocyte จากโปรตีนของไวรัสเอปสไตน์บาร์ที่สัมพันธ์กับมะเร็งหลังโพรงจมูกที่จำเพาะกับ HLA class I ชนิดที่พบได้บ่อยในประชากรไทยตรวจโดยใช้ชุดของ overlapping peptide ในตัวอย่างคนไทย 20 ราย ผลการตรวจพบว่ามีเพียง 2 ใน 20 รายที่แสดงผลบวกต่อเปปไทด์ขนาดยาว 1 ชนิด (SNSNEGRHHLLVSGAGDD) อย่างไรก็ตามผลนี้ต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อค้นหาเปปไทด์ขนาดสั้นภายในนั้นรวมถึงการบ่งชี้ชนิดของ HLA ที่จำเพาะต่อเปปไทด์นี้ต่อไป

คำหลัก: NPC, EBV, CTL epitope, LMP1, HLA

ABSTRACT

Project Code: PDF/25/2544

Project Title: Mapping of cytotoxic T lymphocyte epitopes within latent membrane protein 1 from nasopharyngeal carcinoma-associated Epstein-barr virus in Thai population

Investigators: Nattiya Hirankarn (Pimtanothai) Immunology Unit, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

E-mail Address: fmednpt@md.chula.ac.th

Project Period: July 2001-June 2003

To develop a therapeutic tool for the treatment of NPC by the delivery of a curative EBV-specific immune response to NPC patients, one approach is to stimulate the CTL against EBV antigen present in the tumor cells. As a first step toward that goal, this study characterized HLA class I distribution from Thai NPC patients since the HLA information particularly the one common in the endemic area is very useful for the characterization process of CTL epitopes. The common HLA antigens with antigen frequencies (AgF) of more than 10% in Thai NPC were A2 (58%), A11 (43%), A19 (A33) (32%), A9 (A24) (26%), B46 (30-46%), B40 (B60) (19-24%), B58 (12-24%), B12 (B44) (9-11%), and B75 (11%). In addition, this study characterized LMP1 sequence from Thai NPC biopsy, particular focusing on the region containing previously identified LMP1 epitopes to assess their degree of variability. In summary, the 2 HLA A2-restricted (ALLVLYSFA and LLLIALWNL) and HLA B31/33 & B61-restricted (SDSNSNEGR and NEGRHHLLV) epitopes were highly conserved in virus isolates from Thai NPC biopsy compared to available data. However, data from Thai NPC isolates revealed unique sequence which resulted in amino acid substitution. As for the more diverse HLA A2-restricted epitope, YLLEMLWRL, Thai isolates had similar sequences as other isolates from Chinese (YFLEILWRL). Lastly, the CTL epitopes within NPC-associated LMP1 antigen restricted through common HLA class I alleles prevalent in Thai population were mapped by screening overlapping peptides in 20 donors. Only 2 out of 20 donors gave positive responses to a long peptide (SNSNEGRHHLLVSGAGDD containing a potential novel epitope). However, the minimal epitope and HLA-restriction of the epitope still need further characterization.

Keywords: NPC, EBV, CTL epitope, LMP1, HLA