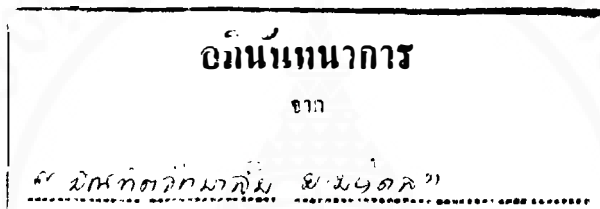




23 AUG 1994

STUDIES ON HUMAN PAPILLOMAVIRUS, HERPES SIMPLEX VIRUS
TYPE 2 AND p53 STATUS IN CERVICAL CARCINOMA

VIRAPHONG LULITANOND



A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE
REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
DOCTOR OF PHILOSOPHY
(MICROBIOLOGY)

IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY

1994

Copyright by Mahidol University

27366

ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษา Human Papillomavirus, Herpes Simplex Virus Type 2 และ p53 ในมะเร็งปากมดลูก
ผู้วิจัย	วีระพงศ์ ลุติตานนท์
ปริญญา	ปรัชญาคุษฎีบัณฑิต (จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	
	พรชัย มาตังคสมบัติ M.D., Ph.D.
	ชโลบล อยู่สุข Ph.D.
	ประพนธ์ วิไลรัตน์ Ph.D.
	ศกรณ์ มงคลสุข Ph.D.
วันที่สำเร็จการศึกษา	27 พฤษภาคม พ.ศ. 2537

บทคัดย่อ

ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยในแง่มุมต่าง ๆ บ่งชี้ว่า human papillomavirus (HPV) บาง types และ herpes simplex virus type 2 (HSV-2) มีความสัมพันธ์กับการก่อให้เกิดมะเร็งปากมดลูก การศึกษาครั้งนี้จึงได้ศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อไวรัสทั้งสองชนิดกับการเกิดมะเร็งปากมดลูกในหญิงไทย โดยได้นำชิ้นเนื้อมะเร็งในระยะต่าง ๆ มาทำการตรวจหาชิ้นของ HPV และดีเอ็นเอที่มีส่วน transforming gene ของ HSV-2 คือ *Bgl* II N fragment เมื่อใช้เทคนิค non-isotopic *in situ* hybridization สามารถตรวจพบชิ้นของ HPV ได้ประมาณ 50% ส่วนใหญ่เป็น type 16/18 และพบชิ้นของ HPV ในชิ้นเนื้อปกติของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกได้ร้อยละ 15 ในขณะที่ไม่พบเมื่อตรวจชิ้นเนื้อที่ได้จากผู้ป่วยอื่น ๆ ซึ่งไม่ได้เป็นมะเร็งปากมดลูก ส่วน HSV-2 *Bgl* II N fragment ซึ่งตรวจหาโดยวิธี nested PCR สามารถพบได้ประมาณ ร้อยละ 20 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบ HPV และร้อยละ 18 ในกลุ่มที่ตรวจไม่พบ HPV แต่ไม่พบเลยเมื่อตรวจชิ้นเนื้อที่ได้จากผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็งปากมดลูกหรือเนื้อเยื่อปกติของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ดังนั้นจึงเป็นไปได้ที่อาจมีปัจจัยอื่น ๆ อีกที่เข้ามามีบทบาทร่วมกับ HPV และ/หรือ HSV-2 ในการก่อให้เกิดมะเร็งปากมดลูก

ปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีบทบาทในการก่อให้เกิดมะเร็งปากมดลูกซึ่งรวมอยู่ในการศึกษานี้ด้วยคือ ยีนต้านมะเร็ง-p53 ซึ่งการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ผลผลิตของยีน E6 ของ

HPV ที่เป็น oncogenic type สามารถจับกับโมเลกุลของ p53 และนำไปสู่การย่อยสลายโดยระบบ ubiquitin ในที่สุด ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้ จึงได้ทำการหาผลผลิตของ p53 จากชิ้นเนื้อมะเร็งที่มีการตรวจพบ HPV DNA และที่ตรวจไม่พบ HPV โดยเทคนิค Immunohistochemistry จากตัวอย่างชิ้นเนื้อจำนวน 52 ราย พบผลบวกเพียงหนึ่งราย ซึ่งเป็นผู้ป่วย CIN III ที่มีผลบวกต่อ HPV probe ทุกชุด จากข้อมูลที่ได้จึงยังไม่สามารถสรุปถึงบทบาทของ p53 ในมะเร็งปากมดลูกได้ และการศึกษาให้ทราบถึงบทบาทที่แน่นอนของ p53 ควรที่จะได้นำเทคนิควิเคราะห์ในระดับอนุเข้าร่วมด้วย

Another factor which may play an important role in cervical carcinogenesis is the tumor suppressor gene-p53. *In vitro* studies have shown that E6 product from oncogenic type of HPV could bind to p53 product and finally led to p53 degradation through the ubiquitin protease system. Thus, in this study the status of p53 was also examined in cervical cancer tissue samples with HPV positive and HPV negative by immunohistochemistry technique. Only one of 52 samples was positive for p53; this p53 positive case had histological diagnosis of CIN III and was positive with all HPV probe groups as well. Further molecular analysis is needed to indicate whether p53 mutation plays role in cervical carcinoma in these patients.