

<b>Thesis Title</b>	Expression and Production of Auto-Antibodies to Livin and Survivin Anti-Apoptotic Proteins in Lung Cancer	
<b>Author</b>	Miss Sawalee Saosathan	
<b>Degree</b>	Master of Science (Medical Technology)	
<b>Thesis Advisory Committee</b>	Asst. Prof. Dr. Ratchada	Chairperson
	Prof. Dr. Watchara Kasinrerak	Member

## ABSTRACT

Suppression of apoptosis plays a major contribution to the development and progression of cancer. Anti-apoptotic livin and survivin genes are highly expressed in cancer and transformed cells, but show little or no expression in normal differentiated tissues. Lung cancer is the most frequent cancer in Northern Thailand and to date there are no available data concerning the expression and auto-antibodies production against livin and survivin proteins in Thai cancer patients. We investigated the protein expression levels of livin and survivin and their specific autoantibody response in cancer patient sera as a novel biological marker for cancer diagnosis and/or follow-up. Protein expression of livin and survivin were almost undetectable in normal tissues, but was detected in 93% (62 of 67) and 97% (65 of 67) of tumor tissues, respectively. Despite high levels of protein expression the prevalence of anti-livin and anti-survivin antibodies in sera, detected with specific enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), were only 10.8% and 17.6%, respectively. The presence of anti-livin and anti-survivin antibodies in sera was determined in healthy and lung cancer subjects. A cut-off value for both autoantibodies positivity were based on the mean reactivity of 55 healthy volunteers +2S.D. Of 250 lung cancer patients tested, anti-livin and anti-survivin antibodies were found positive in 27 and 44 patients, respectively. When the positivity of

autoantibody against livin and survivin in relation with the pathological features of the corresponding tumor tissues was analyzed, it was found that although with a low frequency, anti-livin antibody was detected in lung cancer patients with all stage of tumors whereas anti-survivin antibody was only detected in patients with stage I tumors ( $p=0.005$ ). Therefore, we hypothesize that the overexpression of survivin may triggers autoantibody response at early stage of tumor, which make it potentially an early tumor marker for identifying cancer patient at the early stage. However, the absence of this response at the advance stage of the disease may compromise its clinical usefulness. Nevertheless, further investigation on antibody response against larger number of tumor antigens is needed in order to identify cancer patients with all stage of lung cancer.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การแสดงออกและการสร้างอโตแอนติบอดีต่อ โปรตีน ต้านอะพอพโทซิส livin และเซอร์ไววินในมะเร็งปอด	
ผู้เขียน	นางสาวสวลี เส้าสะท้อน	
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เทคนิคการแพทย์)	
คณะกรรมการที่ปรึกษา- วิทยานิพนธ์	ผศ.ดร.รัชดา เกรสซี่ ศ.ดร.วัชร กสิณฤกษ์	ประธานกรรมการ กรรมการ

### บทคัดย่อ

การสูญเสียความสามารถในการเกิด apoptosis จัดว่าเป็นกลไกที่สำคัญอย่างยิ่งของ พัฒนาการและการดำเนินไปของโรคมะเร็ง โปรตีนต้าน apoptosis สองชนิดที่มีชื่อว่า livin และ survivin พบว่ามีการแสดงออกที่สูงในเนื้อเยื่อมะเร็ง แต่จะมีระดับการแสดงออกที่ต่ำมากหรือไม่มีเลยในเนื้อเยื่อปกติ ปัจจุบันมะเร็งปอดจัดเป็นมะเร็งที่พบได้สูงในภาคเหนือของประเทศประกอบกับจนถึงทุกวันนี้ยังไม่มีข้อมูลในส่วนของระดับการแสดงออกและการสร้าง autoantibody ต่อโปรตีนทั้งสองชนิดนี้ในผู้ป่วยชาวไทย คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาระดับการแสดงออกของโปรตีนทั้งสองชนิดนี้ และการสร้าง autoantibody ในซีรัมของผู้ป่วยในด้านการเป็นสารบ่งชี้และติดตามการรักษามะเร็งตัวใหม่ ผลการศึกษาพบว่าในเนื้อเยื่อปกติมีการแสดงออกของ livin และ survivin ที่ต่ำมากจนแทบจะไม่สามารถตรวจพบได้ แต่ในเนื้อเยื่อมะเร็งตรวจพบ การแสดงออกของ livin และ survivin ได้สูงถึง 93% (62 รายจากทั้งหมด 67 ราย) และ 97% (65 รายจากทั้งหมด 67 ราย) ตามลำดับ ถึงแม้ว่าจะพบระดับการแสดงออกที่สูงในเนื้อเยื่อมะเร็ง แต่อุบัติการณ์ของการตรวจพบ autoantibody ต่อ livin และ survivin ในซีรัมของผู้ป่วยที่ทำการตรวจด้วยเทคนิค ELISA นั้นพบเพียง 10.8% และ 17.6% ตามลำดับ จากค่า cut off ที่ได้จากค่า mean+2S.D. ของอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 55 ราย จากทั้งหมด 250 รายพบว่าผู้ป่วยจำนวน 27 รายที่ให้ผลบวกต่อ anti-livin antibody และ 44 รายที่ให้ผลบวกต่อ anti-survivin antibody นอกจากนี้พบว่าเมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบ autoantibody ต่อ livin และ

survivin และลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อมะเร็งปอดพบว่า สามารถตรวจพบ anti-survivin antibody ได้ในทุกๆระยะของการเกิดมะเร็งปอด แต่ anti-survivin antibody สามารถตรวจพบได้เฉพาะในระยะแรก (stage I) ของการเป็นมะเร็งปอดเท่านั้น ( $p=0.005$ ) ผู้วิจัยจึงตั้งข้อสังเกตว่า เป็นไปได้ที่การกระตุ้นการสร้าง autoantibody ต่อโปรตีน survivin อาจเกิดขึ้นเฉพาะในช่วงแรกของการเกิดโรค ดังนั้น survivin autoantibody น่าจะเป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่ดี ที่สามารถช่วยตรวจหาผู้ป่วยได้ตั้งแต่ในระยะแรก แต่จากคุณสมบัติที่ว่า ร่างกายผู้ป่วยหยุดสร้าง anti-survivin antibody เมื่อมีการดำเนินของโรคมามากขึ้นแล้ว จะเป็นข้อด้อยของ marker ตัวนี้ อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึง antibody response ต่อ tumor antigen หลายๆ ชนิด เพื่อพัฒนาเป็น tumor antigen panel ที่สามารถใช้ตรวจหา autoantibodies ในผู้ป่วยมะเร็งปอดได้ในทุกๆระยะด้วยความไวสูงต่อไป



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved