

ชื่อโครงการภาษาไทย : ผลกระทบของ PM2.5 ต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในมอนอไซต์ปฐมภูมิจาก
มนุษย์ที่ถูกตัดแต่งพันธุกรรมให้เซลล์ชรภาพ

ชื่อโครงการภาษาอังกฤษ : Impact of PM2.5 to immune response in the genetic modified
senescence primary human monocytes.

หัวหน้าโครงการ : ดร.นवलพรรณ แสงเพชร

สังกัด : มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

Email : atom_micc@hotmail.com , naunpun.n@allied.tu.ac.th.

ทีมวิจัยและสังกัด : ศ.ดร.ธนาภัทร ปาลกะ / จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นายรพี สีน้องนอง / สภาภาษาไทย

บทคัดย่อ

การดำรงชีวิตในพื้นที่ที่มีมลภาวะในอากาศเช่น PM2.5 สูง มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรกระบบทางเดินหายใจ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคตาอักเสบ โรคผิวหนังอักเสบรวมถึงมะเร็งปอด รวมถึงมีโอกาสเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ผู้สูงอายุเป็นประชากรกลุ่มเปราะบางมีโอกาสโรคประจำตัวกำเริบและเสียชีวิตมากกว่าประชากรกลุ่มอื่น ซึ่งไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าเพราะเหตุใด PM2.5 เพิ่มความรุนแรงของโรคในผู้สูงอายุงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในมอนอไซต์ของผู้สูงอายุต่อ PM2.5 โดยจำลองภาวะชรภาพของเซลล์ด้วยการตัดต่อยีน *CDKN2A* หรือพลาสมิดควบคุมเข้าไปในเซลล์มอนอไซต์เพื่อชักนำให้เซลล์ชรภาพในหลอดทดลอง ก่อนกระตุ้นด้วย PM2.5 ตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนด้วยวิธี RNA sequencing วิเคราะห์ด้วยเครื่องมือวิเคราะห์ Trimmomatic, Sailfish และ DESeq2 ตามลำดับผลงานวิจัยพบว่า กลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ถูกตัดแต่งพันธุกรรมให้ชรภาพด้วยยีน *CDKN2A* มีหน้าที่ทางชีวภาพต่างกัน กลุ่มควบคุมจะมีการแสดงออกของยีนที่มีหน้าที่ทางชีวภาพเกี่ยวข้องกับตอบสนองต่อ IL-3 และ B ลิมโฟไซต์ ในขณะที่กลุ่มที่ถูกตัดแต่งพันธุกรรมให้ชรภาพด้วยยีน *CDKN2A* จะมีการแสดงออกของยีนที่มีหน้าที่ทางชีวภาพเกี่ยวข้องกับตอบสนองต่อ IL-6 และ T ลิมโฟไซต์ แสดงให้เห็นว่า IL-6 และการตอบสนองต่อ T ลิมโฟไซต์น่าจะเป็นกลไกหลักในการทำให้อาการแสดงของโรครุนแรงขึ้น ผู้วิจัยทำนายโอกาสเกิดโรคโดยเปรียบเทียบกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ถูกตัดแต่งพันธุกรรมให้ชรภาพด้วยยีน *CDKN2A* ที่ถูกกระตุ้นด้วย PM2.5 พบว่า กลุ่มที่ถูกตัดแต่งพันธุกรรมให้ชรภาพด้วยยีน *CDKN2A* มีความเสี่ยงต่อเกิดโรคทางโลหิตวิทยาโดยเฉพาะความผิดปกติของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่อาจนำไปสู่การแข็งตัวของเลือดผิดปกติและโรคแทรกซ้อนเกี่ยวเนื่องกับโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา เมื่อยืนยันผลการแสดงออกของยีนที่น่าจะเป็นปัจจัยสำคัญในการตอบสนองที่เปลี่ยนแปลงไปด้วยวิธี qPCR พบว่า ยีน *IFI27L1* มีระดับ mRNA ลดลงในเซลล์มอนอไซต์ที่ถูกกระตุ้นด้วย PM2.5 เปรียบเทียบระหว่างเซลล์ที่ถูกตัดแต่งพันธุกรรมให้ชรภาพด้วยยีน *CDKN2A* และกลุ่มควบคุม สอดคล้องกับการยืนยันผลในมอนอไซต์จากผู้สูงอายุ (อายุ > 60 ปี) เปรียบเทียบกับผู้มีอายุน้อยกว่า 60 ปี ยีน *IFI27L1* ทำหน้าที่ตอบสนองต่ออินเตอร์เฟอรอน (interferon, IFN) ที่สร้างขึ้นเมื่อเกิดการติดเชื้อไวรัส อย่างไรก็ตามก็ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมว่า การลดลงของยีนนี้มีผลอย่างไรต่อการตอบสนองของเซลล์มอนอไซต์ต่อการติดเชื้อหรือโรคประจำตัวในผู้สูงอายุ รวมถึงศึกษาระดับปัจจัยควบคุมการแข็งตัวของเลือด ร่วมกับการระบุองค์ประกอบใน PM2.5 ที่เป็นสาเหตุในการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว อันจะช่วยในการวิเคราะห์กิจกรรมที่ทำให้เกิดองค์ประกอบนั้น ๆ เพื่อลดผลกระทบในระยะยาวต่อไป

คำสำคัญ มอนอไซต์, ผู้สูงอายุ, PM2.5, *CDKN2A*

Abstract

Living in polluted areas and being exposed to pollutants such as PM_{2.5} can pose risks of respiratory diseases, cardiovascular diseases, uveitis, dermatitis, lung cancer, and even premature death. The elderly, being a vulnerable population, face a higher likelihood of recurring diseases and death compared to other age groups. However, there is no clear evidence explaining why PM_{2.5} increases the death rate among the elderly. This research aimed to investigate the effect of PM_{2.5} on the immune response in primary human monocytes, specifically focusing on the influence of *CDKN2A* overexpression to mimic the aging phenotype. Cells were either overexpressed with *CDKN2A* or used as an empty vector control to mimic the aging phenotype in primary human monocytes in vitro before being stimulated with PM_{2.5}. Differential gene expression was determined through RNA sequencing, followed by analysis using the following pipeline: trimmomatic, sailfish, and DeSeq2, respectively. The results revealed distinct biological functions between the control and *CDKN2A* overexpression groups. In the control group, dominant biological functions were related to IL-3 response and B lymphocyte function, while in the *CDKN2A* overexpressing group, they were associated with IL-6 response and T lymphocyte function. These results suggest that IL-6 and T lymphocyte responses may be key mechanisms contributing to the increased recurrence of diseases. Disease risk prediction between the PM_{2.5}-stimulated control and PM_{2.5}-stimulated *CDKN2A* overexpressing groups indicated that *CDKN2A* overexpression elevated the risk of hematological diseases, particularly blood coagulation factor abnormalities. These abnormalities could lead to issues with blood clotting and complicated diseases related to cardiovascular diseases. Candidate genes were validated through qPCR, showing that *IFI27L1* decreased in PM_{2.5}-stimulated *CDKN2A* overexpressed cells compared to PM_{2.5}-stimulated control cells. This result is similar to the response seen in monocytes isolated from older donors (aged > 60 years) compared to younger donors (aged < 60 years). *IFI27L1* plays a role in responding to interferons released from virus-infected cells, and further research is needed to explore how the decrease in this gene affects monocyte response during infection or in underlying diseases. To gain a better understanding of the harmful molecules associated with PM_{2.5}-generated activity and to reduce its long-term effects, further studies should investigate blood coagulation factor levels along with the composition of PM_{2.5}.

Keywords: Monocytes, Elder, PM_{2.5}, *CDKN2A*