

บทคัดย่อ

โตปามีนเป็นสารสื่อประสาทที่ผลิตในเซลล์ประสาทโตปามีน การทำงานผิดปกติของสารสื่อประสาทโตปามีนสามารถเกิดความผิดปกติที่หลากหลาย เช่น โรคพาร์กินสัน (PD) จุดมุ่งหมายของการศึกษานี้คือการตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ไฟโบรบลาสต์มนุษย์ (hNF) โดยการเหนี่ยวนำด้วยสารโมเลกุล HPI1 และ NZ ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบทั้งระหว่างการเหนี่ยวนำ HPI1 หรือ NZ เพียงตัวเดียวและแบบเหนี่ยวนำ HPI1 และ NZ ร่วมกัน ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าเซลล์ hNF สามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ประสาทโตปามีนด้วยโมเลกุลขนาดเล็ก การเหนี่ยวนำร่วมกันระหว่าง (HPI1) และ neurodazine (NZ) ในเซลล์ hNF หลังการรักษาเป็นเวลา 10 วันทำให้ยีนไฟโบรบลาสต์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (Col1A1, Col1A2, Col3A1, KRT18 และ Elastin) และโปรตีนจำเพาะของไฟโบรบลาสต์ (ColA1) และเพิ่มขึ้นยีนมาร์กเกอร์ของเซลล์ประสาท (Tuj, PAX6 และ SOX1) และโปรตีนจำเพาะต่อเซลล์ประสาท (Tuj) ในเวลาเดียวกัน เซลล์ hNF หลังการรักษาได้เพิ่มปัจจัยการถอดรหัสของเซลล์ประสาทโตปามีนอย่างมีนัยสำคัญ (TH, FOXA2, Nuur1, EN1, Pxt3 และ LAMX1B) และโปรตีนของเซลล์ประสาทโตปามีน (TH, Tuj และโตปามีน) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ การตรวจสอบเส้นทางการส่งสัญญาณของ autophagy แสดงให้เห็นว่าการเหนี่ยวนำร่วมกันของ HPI1 และ NZ ในเซลล์ hNF เป็นเวลา 10 วัน พบว่าทำให้ยีน autophagy เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (LC3, ATG5 และ ATG12) ในขณะที่ยีน apoptotic ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ การทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าการเหนี่ยวนำเซลล์ไฟโบรบลาสต์ไปเป็นเซลล์ปามิเนอร์จิก ต้องใช้ทั้งสาร HPI1 และ Nz เนื่องจาก HPI1 หรือ Nz เพียงอย่างเดียวไม่สามารถกระตุ้นยีนและโปรตีนโตปามีนได้หลังการเหนี่ยวนำเป็นเวลา 10 วัน



Abstract

Dopamine is a neurotransmitter that is produced in the dopaminergic neurons. Dopamine neurotransmission impairment underlies a wide range of disorders from motor control deficiencies, such as Parkinson's disease (PD). The aim of this study is investigated transdifferentiation of human neonatal fibroblast (hNF) cells by alone and combination treatment of hedgehog pathway inhibitor (HPI1) and neurodazine (NZ). The results demonstrate that hNF cells can differentiated to a dopaminergic neuron by small molecules. The combination of hedgehog pathway inhibitor (HPI1) and neurodazine (NZ) on hNF cells post treatment for 10 days were significantly decrease the fibroblast marker gene (*Col1A1*, *Col1A2*, *Col3A1*, *KRT18* and *Elastin*) and fibroblast-specific protein (ColA1) and increase neuron marker gene (*Tuj*, *PAX6* and *SOX1*) and neuron-specific protein (Tuj). In the same time, hNF cells post treatment were significantly increase the transcription factors of dopaminergic neuron (*TH*, *FOXA2*, *Nuur1*, *EN1*, *Pixt3* and *LAMX1B*) and dopaminergic neuron proteins (TH, Tuj and dopamine). Investigation the signaling pathway of autophagy demonstrated that combination of HPI1 and NZ on hNF cells post treatment were significantly increase autophagy gene (*LC3*, *ATG5* and *ATG12*) while significantly decrease in apoptotic gene. Moreover, dopaminergic neuron requires a combination treatment to differentiate, because HPI1 and NZ alone can't stimulate the dopaminergic genes and proteins.