

## **Abstract**

The unique biology of malaria parasites hinders the effort to control and eliminate them in several global efforts. The molecular toolkits commonly used in several model organisms are not application with the parasites due to the differences in DNA repair, genetic recombination and gene expression. This has created a major problem since many crucial questions related to malaria drug resistance and pathogenesis cannot be tested.

The use of the latest CRISPR genome editing technology in combination with conventional molecular genetic tools is the focus of this project. We have used these tools to modify malarial genes to answer critical pressing questions regarding piperaquine resistance. The work has led to the discovery related to the role of telomere healing in the loss of the gene encoding an antigen for malaria detection worldwide. The CRISPR effector has also been developed as a tool for gene expression control with a DiCre switchable mechanism. These regents provide the much-needed tools for the malaria research community.

Keywords: Malaria; Drug Resistance; CRISPR; Antigen

## บทคัดย่อ

เชื้อมาลาเรียมีลักษณะที่เป็นเอกลักษณ์จำเพาะทางชีววิทยาซึ่งเป็นอุปสรรคต่อการควบคุมและกำจัดโรคมาลาเรียในระดับโลก โดยเครื่องมือทางชีวโมเลกุลที่ใช้ศึกษากันในสิ่งมีชีวิตต่าง ๆ นั้นไม่เหมาะสมกับเชื้อมาลาเรียเนื่องจากความแตกต่างหลายประการ เช่น ทางกลไกการซ่อมแซมลำดับพันธุกรรม กระบวนการการตัดต่อลำดับพันธุกรรม และ การแสดงออกของยีน ข้อจำกัดข้างต้นนำมาซึ่งอุปสรรคในการตอบคำถามสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาและการเกิดโรคมมาลาเรีย

โครงการนี้จะเน้นที่การผสมผสานเทคโนโลยีการตัดต่อจีโนมล่าสุดที่ชื่อว่า CRISPR เข้ากับวิธีการศึกษาทางชีวโมเลกุลพื้นฐาน โดยจะนำเครื่องมือนี้มาดัดแปลงยีนของมาลาเรีย เพื่อตอบคำถามเรื่องเร่งด่วนในเรื่องการดื้อยา piperazine โดยการศึกษาจะนำไปสู่การค้นพบบทบาทของ telomere healing ในการสูญเสียยีนที่เป็นแอนติเจน ซึ่งแอนติเจนนี้ใช้ในการวินิจฉัยโรคมมาลาเรียทั่วโลก เทคโนโลยี CRISPR ได้ถูกพัฒนาการแสดงออกของยีนโดยใช้กลไก DiCre ซึ่งสามารถปรับเปลี่ยนการแสดงออกของยีนได้อย่างแม่นยำ โดยเครื่องมือนี้มีความจำเป็นอย่างมากสำหรับวงการวิจัยมาลาเรียต่อไป

คำหลัก: การดื้อยา; มาลาเรีย; คริสเปอร์; แอนติเจน