

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5380104

ชื่อโครงการ: การศึกษาหาตำแหน่งเป้าหมายของกลไกอาร์เอ็นเอไอบนหน่วยควบคุม
การแสดงออกของยีนในไวรัสตับอักเสบบี

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน

- | | |
|--------------------------|------------------------|
| 1. ดร.ณัฐนันท์ ปัญจวรรณ* | มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ |
| 2. ผศ.ดร.สัณชัย พยุงภร | จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 3. Dr. Chris Brown | University of Otago |
| 4. ศ.นพ.ยง ภู่วรวรรณ | จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |

อีเมล: * fscinnp@ku.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี 15 มิถุนายน พ.ศ. 2553- 14 มิถุนายน พ.ศ. 2555

บทคัดย่อ:

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นต้นเหตุสำคัญของการเกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับของประชากรโลก ถึงแม้ว่าวัคซีนที่ใช้อยู่ในปัจจุบันจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อของไวรัสตับอักเสบบี แต่ประชากรโลกที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังประมาณ 380 ล้านคน ต้องการรับการรักษาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ปัจจุบันมียาต้านไวรัสที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในการบำบัดรักษาผู้ป่วย จากการรายงานพบว่าตัวยาหลายตัวก่อให้เกิดการดื้อยา และการกลายพันธุ์ของไวรัส ดังนั้นการพัฒนายาต้านไวรัสจึงเป็นเรื่องที่จำเป็นมาก โดยหนึ่งในหนทางในการพัฒนา คือ การใช้เทคโนโลยีที่มีชื่อเรียกว่า อาร์เอ็นเออินเตอร์เฟียร์เรนซ์ (RNA interference) หรือ อาร์เอ็นเอไอ (RNAi) ในการยับยั้งการแสดงออกของยีนของไวรัส โครงการนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์หาตำแหน่งเป้าหมายของกลไกอาร์เอ็นเอไอบนหน่วยควบคุมการแสดงออกของไวรัสตับอักเสบบี (HBV PRE) จากการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมชีวสารสนเทศพบว่า HBV PRE มีตำแหน่งที่มีแนวโน้มที่จะเป็นตำแหน่งเป้าหมายของกลไกอาร์เอ็นเอไอที่ได้อยู่หลายบริเวณ โดยบริเวณ HBV PRE ลำดับนิวคลีโอไทด์ที่ 1317-1377 สามารถยับยั้งการแสดงออกของดีเอ็นเอต้นแบบของไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งเรียกว่า cccDNA (covalently closed circular DNA) ในเซลล์เพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อตับที่ได้รับพลาสมิดสำหรับแสดงออกยีนของไวรัสได้อย่างมีประสิทธิภาพ จากการทดลองพบว่าความสามารถในการยับยั้งการแสดงออกนี้มีฤทธิ์สั้นๆ ประมาณ 2 วัน การทดลองในอนาคตควรมีการศึกษาสภาวะที่เหมาะสมของกลไกอาร์เอ็นเอไอ และศึกษาหาตำแหน่งเป้าหมายของกลไกอาร์เอ็นเอไอบริเวณอื่นๆ

คำหลัก : ไวรัสตับอักเสบบี อาร์เอ็นเอไอ หน่วยควบคุมการแสดงออก ซิซีซีดีเอ็นเอ

Abstract

Project Code : MRG5380104**Project Title :** Identification of novel siRNA target sites within hepatitis B post-transcriptional regulatory element

Investigator : 1. Dr. Nattanan Panjaworayn*	Kasetsart Univerity
2. Assist. Prof. Dr. Sunchai Payungporn	Chulalongkorn University
3. Dr. Chris Brown	University of Otago
4. Prof. Yong Pooworavan	Chulalongkorn University

E-mail Address : * fscinnp@ku.ac.th**Project Period :** 2 Years from 15 June 2010 - 14 June 2012**Abstract:**

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major cause of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis worldwide. HBV infection kills around 1 million people worldwide per year. Although HBV vaccination can prevent new infections, effective antiviral drugs are required for 380 million people that are chronically infected with HBV. Current licensed antiviral drugs have been found to have many drawbacks including a limited use for a narrow range of patients, a number of adverse effects and emergence of drug-resistant variants of HBV. Novel approaches for inhibiting HBV replication are therefore urgently needed. Currently, short interfering RNA (siRNA) has been emerged as a potential technique for developing nucleic acid-based gene silencing therapeutics for treatment of viral diseases. This project therefore aimed to identify siRNA target sites within hepatitis B post-transcriptional regulatory element (HBV PRE) using bioinformatics and then construct siRNA expression plasmids. The results from bioinformatics analysis revealed that there are many potential siRNA target sites within HBV PRE. The selected siRNA target site at the position 1317-1337 was observed to significantly decrease expression of the reporter gene. This siRNA also specifically reduced the level of cccDNA in transiently HBV infected cells.

Keywords : Hepatitis B virus, HBV PRE, RNAi, cccDNA