

Abstract

Project Code : MRG5680092

Project Title : Repurposing of Pomalidomide to Induce Fetal Hemoglobin Expression for β -Thalassemia Treatment

Investigator : Dr.Natee Jearawiriyapaisarn

Thalassemia Research Center, Institute of Molecular Biosciences,
Mahidol University

E-mail Address : natee.jea@mahidol.edu

Project Period : June 2013 – August 2020

(Leave of absence for postdoctoral scholar: June 2014 -May 2017)

Clinical studies have shown that induction of fetal hemoglobin (HbF, $\alpha_2\gamma_2$) expression in adult erythroid cells can ameliorate the severity of β -thalassemia and sickle cell disease. Pomalidomide, an FDA-approved immunomodulatory drug with anti-tumor activity for the treatment of multiple myeloma, has been shown to induce HbF expression in erythroid progenitor cells from normal individuals and sickle cell patients through unknown mechanisms, but at least in part by downregulating factors involved in γ -globin repression. Here we repurposed pomalidomide as a potential HbF inducer for treatment of β -thalassemia where HbF becomes expressed at very high levels. We found that treatment of β^0 -thalassemia/HbE erythroid progenitor cells with pomalidomide led to significant increases in HbF expression without any significant cytotoxicity. To achieve higher levels of HbF induction, we combined pomalidomide with hydroxyurea, decitabine, and RN-1. The combination of pomalidomide and decitabine showed the greatest additive effects on HbF induction. High levels of HbF induction achieved by these treatments were shown to be partly associated with downregulation of transcription factors and corepressors involved in γ -globin repression. These findings demonstrate that if shown to be safe, pomalidomide alone or in combination with decitabine could be repurposed as a potential therapeutic HbF inducer to treat β -thalassemia.

Keywords : fetal hemoglobin induction, β -thalassemia, pomalidomide, drug repurposing

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG5680092

ชื่อโครงการ : การกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟโดยโพลีมาลิโดไมด์เพื่อการรักษาโรค
เบต้าธาลัสซีเมีย

ชื่อนักวิจัย : ดร.นที เจียรวิริยะไพศาล

ศูนย์วิจัยธาลัสซีเมีย, สถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล, มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : natee.jea@mahidol.edu

ระยะเวลาโครงการ : มิถุนายน 2556 – สิงหาคม 2563

(ขอพักการได้รับทุนเพื่อ: มิถุนายน 2557 -พฤษภาคม 2560)

การศึกษาและการวิจัยทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟ (HbF, $\alpha_2\gamma_2$) ในเม็ดเลือดแดงสามารถที่จะลดความรุนแรงของโรคเบต้าธาลัสซีเมียและโรคโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์ (Sickle cell anemia) ได้ โพลีมาลิโดไมด์เป็นยาปรับระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory drug) ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาสำหรับการรักษาโรคมัลติเพิล มัยอิโลมา (Multiple Myeloma) ซึ่งมีการรายงานว่ามีความสามารถในการกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟได้ในเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนของคนปกติและคนไข้โรคโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่อาจจะกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟผ่านการกดการแสดงออกของโปรตีนที่ยับยั้งการสร้างแกมมาโกลบิน การศึกษานี้ได้นำยาโพลีมาลิโดไมด์ซึ่งเป็นยารักษาโรคมัลติเพิล มัยอิโลมา มาศึกษาประสิทธิภาพในการกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟเพื่อใช้ในการรักษาโรคเบต้าธาลัสซีเมีย พบว่าโพลีมาลิโดไมด์สามารถกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟได้สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนจากคนไข้โรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี โดยไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ นอกจากนั้นยังมีการเพิ่มประสิทธิภาพการกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟโดยการใช้โพลีมาลิโดไมด์ร่วมกับสารกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟอื่นๆ ได้แก่ ไฮดรอกซียูเรีย (hydroxyurea) ดีไซทาบิน (decitabine) และอาร์เอ็นวัน (RN-1) โดยพบว่าโพลีมาลิโดไมด์ร่วมกับดีไซทาบินสามารถกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟได้สูงสุด และพบว่าการกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟโดยโพลีมาลิโดไมด์มีผลบางส่วนมาจากการกดการแสดงออกของโปรตีนที่ยับยั้งการแสดงออกของแกมมาโกลบิน ดังนั้นการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ามีความเป็นไปได้ที่จะนำโพลีมาลิโดไมด์มาใช้ในการกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟเพื่อใช้ในการรักษาโรคเบต้าธาลัสซีเมียโดยอาจจะใช้เดี่ยวหรือร่วมกับดีไซทาบิน

คำหลัก : การกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟ โรคเบต้าธาลัสซีเมีย โพลีมาลิโดไมด์ การนำยาที่ใช้ในการรักษาโรคมาใช้รักษาโรคอื่น