

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5980160

ชื่อโครงการ: การศึกษากลไกของ Unfolded protein response ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินเอชคอนสแตนต์สปริง

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน: อาจารย์ ดร.กมลลักษณ์ ลิ้เจริญเกียรติ คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อีเมล: rbc_2524@hotmail.com

ระยะเวลาโครงการ: 2 พ.ค. 2559 ถึง 1 พ.ค. 2561

บทคัดย่อ:

โรคธาลัสซีเมียเป็นโลหิตจางถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบบ่อยในประเทศไทย โรคนี้มีสาเหตุจากความบกพร่องในการสังเคราะห์สายกลบินส่งผลทำให้มีการสะสมสายกลบินส่วนเกินในเซลล์เม็ดเลือดแดงมากผิดปกติ การศึกษานี้ได้นำเทคนิคโปรตีโอมิกส์มาใช้ในการตรวจหาการเปลี่ยนแปลงระดับการแสดงออกของโปรตีนที่อยู่ในเซลล์เม็ดเลือดผู้ป่วยธาลัสซีเมีย จากการเปรียบเทียบระดับโปรตีนในเม็ดเลือดแดงผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินเอชคอนสแตนต์สปริงกับคนปกติพบการเพิ่มขึ้นของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกลไก Unfolded protein response เช่น โปรตีน HSP70, GRP78 and Calreticulin

นอกจากนี้การศึกษานี้ยังได้นำเทคนิคโปรตีโอมิกส์มาตรวจหาระดับโปรตีนในเกล็ดเลือดที่ส่งผลต่อการกระตุ้นเกล็ดเลือดและปัจจัยการแข็งตัวของเลือดในกลุ่มผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ผลการทดลองพบว่าระดับการกระตุ้นของเกล็ดเลือดและความเข้มข้นของ prothrombin fragment 1+2 ในผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับคนปกติ ผลการวิเคราะห์โปรตีนรวมพบโปรตีนแสดงออกแตกต่างกันจำนวน 23 ชนิด ประกอบด้วยโปรตีนโครงสร้างในเกล็ดเลือด 13 ชนิด เช่น F-actin -capping protein subunit beta, Actin -related protein 2/3 complex sub unit 5, PDZ and LIM domain protein 1, Trangelin2, Tropomyosin และ Myosin นอกจากนี้ยังพบการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างพลังงานภายในเซลล์ 1 ชนิด (Pyruvate kinase PKM 2) โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในเซลล์ 1 ชนิด (Beta-2-Microglobulin) โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ฮีม (Biliverdin reductase A และ Hemoglobin beta subunit) และเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ 2 ชนิด (Peroxiredoxin 6 และ Glutathione S transferase P) ระดับของโปรตีน chaperone (Hsp70), fibrinogen receptor (integrin α IIb) และ chemokine (PF4)

การศึกษากลไก Unfolded protein response ในผู้ป่วยฮีโมโกลบินเอชคอนสแตนต์สปริง และการค้นพบโปรตีนที่เกี่ยวข้องการกระตุ้นเกล็ดเลือดและสภาวะการแข็งตัวของเลือดสูงเกินปกติในผู้ป่วยเบต้า-ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ทำให้เข้าใจกลไกการเกิดพยาธิสภาพในเซลล์เม็ดเลือดผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียเพิ่มขึ้น

คำหลัก : ธาลัสซีเมีย, ฮีโมโกลบินเอช, เบต้า-ธาลัสซีเมีย, เทคนิคโปรตีโอมิกส์

Abstract

Project Code : MRG5980160

Project Title : Investigation into the unfolded protein response pathway in HbH-CS erythroblast

Investigator : Dr.Kamonlak Leecharoenkiat

E-mail Address : rbc_2524@hotmail.com

Project Period : 2 May 2559- 1 May 2561

Abstract:

Thalassemia is the most common inherited blood disease detected in Thai population. Increasing accumulation of excess globin chain inside thalassemic red blood cells resulted in many abnormal pathways. In this study, the proteomic analysis was used as a tool used to identify the changed in cellular proteins in thalassemia diseases. Comparing RBC proteins between normal and HbH-CS patients revealed the up-regulation of protein related to the UPR pathway (HSP70, GRP78 and Calreticulin).

Moreover, we also performed the proteomic analysis to identify the platelet proteome related to platelet activation and hypercoagulable state in the β -thalassemia/HbE. We found that the levels of platelet activation and prothrombin fragment 1+2 in β -thalassemia/HbE patients were significantly increased as compare to normal controls ($p<0.05$). Proteomic analysis revealed a total of 23 differentially expressed proteins, including 13 platelets cytoskeleton proteins such as F-actin -capping protein subunit beta, Actin -related protein 2/3 complex sub unit 5, PDZ and LIM domain protein 1, Trangelin2 and subunits of Tropomyosin and Myosin, A protein is directly involved in production of intracellular energy (Pyruvate kinase PKM), A protein were immune activation (Beta-2-Microglobulin), 2 proteins are involved heme synthesis (Biliverdin reductase A and Hemoglobin beta subunit) and 2 proteins are antioxidant enzyme (Peroxiredoxin 6 and Glutathione S transferase P). A protease inhibitor (Leukocyte elastase inhibitor) had a significantly decreased expression in β -thalassemia/HbE.

In conclusion, the study of UPR pathway in HbH-CS may lead to a better understanding the biological pathogenesis underlying clinical presentation of the HbH-CS patients. The platelet proteins related to platelet activation and the hypercoagulable state of β -thalassemia/HbE have now described. The data identified from this study will lead some novel insight to understand the pathophysiological conditions in the thalassemia patients.

Keywords : Thalassemia, HbH disease, beta thalassemia, UPR response pathway, Proteomic analysis