

บทคัดย่อ

การวิเคราะห์ความหลากหลายของโปรตีนบนผิวเมอร์โรซอต์ (MSP1, MSP2) และโปรตีนบนผิวสปอร์โรซอต์ (CSP, TRAP) ของพลาสโมเดียมฟัลซิพารัมจากผู้ป่วยในประเทศไทย

การศึกษาระบาดวิทยาระดับโมเลกุลของโปรตีนที่น่าจะเป็นองค์ประกอบของวัคซีนป้องกันมาลาเรียมีความสำคัญในการเป็นข้อมูลพื้นฐานอย่างมากเพื่อป้องกันการหลบเลี่ยงการถูกทำลายของวัคซีนโดยเชื้อมาลาเรียที่มี epitope ต่างออกไปจากวัคซีน เพื่อเป็นการศึกษาขอบเขตความหลากหลายของโปรตีนที่สำคัญในการพัฒนาวัคซีนป้องกันมาลาเรียชนิดฟัลซิพารัม ได้แก่ โปรตีนบนผิวเมอร์โรซอต์ (MSP1, MSP2) และโปรตีนบนผิวสปอร์โรซอต์ (CSP, TRAP) ได้ใช้ตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยมาลาเรียที่เก็บรวบรวมได้ที่อำเภอแม่สอด จังหวัดตาก ในช่วงปี ค.ศ. 1988-1989, 1992 และ 1995 การศึกษาลำดับเบสของยีน MSP1 พบว่าความหลากหลายในรูปแบบโปรตีน หรือยีนจำกัดอยู่บริเวณด้าน 5' เท่านั้น และพบความสัมพันธ์ระหว่างลำดับเบสใน block 3 กับ block 6-16 ของยีนดังกล่าว จากการตรวจสอบยีน MSP1 จากตัวอย่างเชื้อที่เก็บรวบรวมในเวลาที่แตกต่างกัน พบว่าความหลากหลายในรูปแบบของยีน (อัลลีล) มีความคงที่ในช่วงเวลาที่ศึกษาและพบบางอัลลีลบ่อยกว่าอัลลีลอื่น ๆ สำหรับความหลากหลายในลำดับเบสของยีน MSP2 พบว่า สามารถจัดเป็น 2 กลุ่มใหญ่ (FC27 และ 3D7/Camp) ซึ่งส่วนใหญ่ปรากฏในบริเวณที่มีลำดับเบสซ้ำ ๆ กันตรงกลางของยีน ในการศึกษาลำดับเบสบริเวณที่ตรงกับ T cell epitopes (Th2R และ Th3R) ในยีน CSP พบว่า มีความหลากหลายสูง อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสังเกตว่ามีบางอัลลีลพบบ่อยอย่างต่อเนื่องในแต่ละปี ในทางตรงข้ามพบว่ายีน TRAP มีความหลากหลายในลำดับเบสน้อย ดังนั้นความหลากหลายในรูปแบบโปรตีนสามารถตรวจพบได้ในยีนดังกล่าวจากเชื้อมาลาเรียในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม ขอบเขตของความหลากหลายเหล่านี้จำกัดอยู่เฉพาะบางบริเวณของยีน การตรวจหา epitope ที่สามารถกระตุ้นให้เกิดระบบภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพในบริเวณเหล่านี้จึงน่าจะมีประโยชน์อย่างมากในการพัฒนาวัคซีนป้องกันมาลาเรีย

Abstract

Analysis of polymorphism in merozoite surface protein 1 (MSP1) merozoite surface protein 2 (MSP2), circumsporozoite protein (CSP) and thrombospondin-related anonymous protein (TRAP) of *Plasmodium falciparum* Thai isolates.

Molecular epidemiological study on potential malaria vaccine candidates is crucial for the basis of malaria vaccine development in order to avoid possible vaccine escape by parasites expressing different variant epitopes. To investigate the extent of sequence variations in the major vaccine candidates for *Plasmodium falciparum*, the merozoite surface protein 1 (MSP1), the merozoite surface protein 2 (MSP2), circumsporozoite protein (CSP) and thrombospondin-related anonymous protein (TRAP), blood samples were collected from malaria patients at Mae Sot District in Tak Province during 1988-1989, 1992 and 1995. Sequence analysis of the MSP1 gene has shown that polymorphism is confined to the 5' portion with sequence association between block 3 and blocks 6-16. Typing of the MSP1 gene has revealed stable patterns of allelic diversity and predominance of certain alleles among Thai isolates. Extensive sequence variation within the 2 allelic families (FC27 and 3D7/Camp) of the MSP2 gene was detected in the central repeat regions. Sequence encoding the T cell epitopes (Th2R and Th3R) in the CSP gene exhibits extensive sequence variation. It is of note that the predominant allele in CSP does not show temporal variation. On the other hand, the TRAP gene contains microheterogeneity of sequence without extensive sequence changes. Therefore, polymorphism occurs in these major malaria vaccine candidates among Thai isolates. However, the extent of sequence variation is confined to certain domains of these malaria genes. Identification of protective epitopes in the conserved regions of these proteins would be of prime importance for an effective malaria vaccine development.

สารบัญ

		หน้า
1.	บทนำ	1
2.	วิธีการทดลอง	9
3.	ผลการทดลอง	18
4.	บทวิจารณ์	58
5.	หนังสืออ้างอิง	64
6.	ผลงานทางวิชาการ	70
7.	ภาคผนวก	71