

Abstract

Tuberculosis (TB) remains a major health problem worldwide, especially in the third world countries including Thailand. The emergence of multidrug-resistant tuberculosis and the failures of the BCG vaccine to protect humans against TB have prompted investigations into alternative approaches to combat this disease by exploring novel bacterial drug targets and vaccines. We have realized the need of TB vaccine and been working on the development of synthetic antigens that may be vaccine candidates against TB or can be used as vaccine adjuvant. Synthetic vaccines, containing only parts of pathogen, therefore, eliminate the possibility of harmful side effects. In addition, the productions of synthetic vaccine rely on chemical processes, therefore, the problem of mutation over a long period and repetition of culturing time, as it happened to BCG, will not occur. Moreover, throughout the life cycle of *mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), its survival critically depends on its interactions with mammalian host cells. Therefore, in order to have better treatments for and preventions of TB, it is important to understand the biological activities of the *Mtb* surface components. Lipomannan (LM) is an intriguing surface molecule found on *Mtb*. It involves in the pathology of TB. LM is a part of the mycobacterium unique class of surface glycolipids. We propose a series of synthetic antigens based on the mimics of lipomannan (LM). LM mimic synthetic compounds are achieved via one-pot synthesis, in which 5 to 25 glycosidic linkages were generated in a single reaction. The reaction conditions were optimized to obtain the desired product in a single chemical transformation, which allows for a much shorter cycle time and less amount of reagents used when compared with a series of step-wise reactions. Thus, chemically defined components of the bacterial envelope serve as important tools for biological studies of the bacterial interactions with mammalian hosts. The synthetic compounds are demonstrated for their biological activities including immunogenicity, *in vivo* adjuvant activity, lectin-carbohydrate interactions by microarray, SPR and EIS techniques. With the development of the rapid synthetic carbohydrate chemistry, more mycobacterial saccharides and glycolipids will be accessible by chemical syntheses. Availability of these synthetic biochemical tools will enable researchers to study the pathogen–host interactions and determine the necessary molecular components to exert and fine-tune the biological activities. Eventually, glycolipids and carbohydrates will be more understood in their immunopathogenicity and could be utilized for therapeutic purposes to a much greater extent.

บทคัดย่อ

วัณโรคเป็นหนึ่งในปัญหาใหญ่ด้านสุขภาพที่สามารถพบได้อย่างสามัญในประเทศโลกที่สาม และประเทศไทย การถือกำเนิดขึ้นของวัณโรคชนิดกลายพันธุ์ ที่สามารถทนต่อการรักษาในแพทย์แผนปัจจุบันรวมถึงความล้มเหลวในการสร้างภูมิคุ้มกันจากวัคซีน BCG ทำให้มีความจำเป็นอย่างยิ่งในการที่จะต้องสืบหาวิธีการรักษาและป้องกันโรคนี้ด้วยสารชนิดใหม่ๆ ทางคณะผู้จัดทำได้เล็งเห็นถึงความสำคัญนี้ และได้ทำการศึกษาและพัฒนาการสังเคราะห์แอนติเจนเลียนแบบ เพื่อใช้เป็นวัคซีนหรือ ใช้เป็นสารช่วยส่งเสริมวัคซีน (แอดจูแวนซ์) ต่อด้านเชื้อวัณโรค การสังเคราะห์สารเพื่อนำมาเป็นวัคซีนนั้นมีข้อได้เปรียบในหลายๆทางเมื่อเทียบกับการนำเชื้อมาใช้โดยตรง อย่างเช่น การสังเคราะห์สารนั้นเป็นการเลียนแบบส่วนหนึ่งของเชื้อแบคทีเรีย สารที่สังเคราะห์ขึ้นมาจึงไม่สามารถทำให้ผู้ที่ได้รับการฉีดป่วยเป็นโรคนั้นๆ ได้, การสังเคราะห์ยังเป็นวิธีการที่ไม่ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์เกิดการกลายพันธุ์ ซึ่งต่างจากตัววัคซีน BCG ที่สามารถกลายพันธุ์เมื่อเลี้ยงเชื้อเป็นเวลานาน เชื้อวัณโรค (Mtb) นั้น ใช้ชีวิตส่วนใหญ่ใน host ตัวเชื้อวัณโรคจึงจำเป็นที่จะต้องมีการปฏิสัมพันธ์ เพื่อให้เชื้อวัณโรคนั้นสามารถอยู่รอดไปได้ คณะผู้จัดทำมีความเชื่อว่า ผิวของเชื้อวัณโรคเป็นส่วนประกอบที่สำคัญในการอยู่รอดนั้นๆ การศึกษาเกี่ยวกับพื้นผิวของเชื้อวัณโรคจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการเข้าใจคุณสมบัติทางชีวภาพของตัวเชื้อวัณโรค ลิโปแมนแนน (LM) เป็นสารประกอบตัวหนึ่งที่มีความพิเศษและสามารถพบได้บนพื้นผิวของเชื้อวัณโรค การศึกษาจากหลายๆแห่งให้เหตุผลสนับสนุนว่าลิโปแมนแนนเป็นส่วนสำคัญในการเกิดโรคของ mtb การสังเคราะห์สารเลียนแบบลิโปแมนแนนซึ่งมีหน่วยความยาวตั้งแต่ 5 ถึง 25 หน่วย ได้ถูกทำขึ้นโดย การสังเคราะห์แบบ one-pot ผ่านปฏิกิริยาเพียงปฏิกิริยาเดียว สารที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาจะถูกนำมาแสดงให้เห็นถึงความสามารถทางชีววิทยา ได้แก่ การกระตุ้นการตอบสนองภูมิคุ้มกันด้านทานของโรค, ความสามารถในการทำหน้าที่เป็นแอดจูแวนซ์ในสัตว์ทดลอง, และการศึกษาการปฏิสัมพันธ์ระหว่าง lectin กับ คาร์โบไฮเดรต โดยเทคนิค microarray, SPR และ EIS ด้วยการพัฒนาการสังเคราะห์แบบรวดเร็วนี้ สารเลียนแบบสารหลายๆตัวจะสามารถถูกสังเคราะห์ขึ้นมาได้ และจะก่อให้เกิดประโยชน์อย่างมากในการศึกษาการเกี่ยวพันของเชื้อโรคต่างๆกับร่างกายมนุษย์ ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการรักษาโรคในรูปแบบใหม่ๆ