

อำเภอพุทธมณฑล จังหวัดนครปฐม 73170

โทรศัพท์ (02) 8892557-8 โทรสาร (02) 8892559

e-mail : stssv@yahoo.com

หน้าที่ความรับผิดชอบในโครงการ : การศึกษา antisense DNA therapy

เวลาที่ใช้ในโครงการวิจัย (10%) : 6 ชั่วโมงต่อสัปดาห์

8. ดร.ปณทิพย์ วัฒนวิบูลย์

คุณวุฒิ : Ph.D.

ตำแหน่ง : รองศาสตราจารย์

สถานที่ทำงาน : ภาควิชาจุลทรรศน์ศาสตร์คลินิก

คณะเทคนิคการแพทย์

มหาวิทยาลัยมหิดล บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

โทรศัพท์ (02) 4414370 ต่อ 2200

e-mail: mtpvt@mahidol.ac.th

หน้าที่ความรับผิดชอบในโครงการ : การศึกษา siRNA

เวลาที่ใช้ในโครงการวิจัย (10%) : 6 ชั่วโมงต่อสัปดาห์

สาขาวิชาที่ทำการวิจัย วิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

(ภาษาไทย)

ในช่วงระยะเวลา 3 ปี (พ.ศ. 2545-2548) คณะผู้วิจัยจาก 3 มหาวิทยาลัย (7 คณะฯ) ได้ร่วมกันทำการศึกษาเกี่ยวกับธาลัสซีเมีย เพื่อทำให้เกิดความเข้าใจถึงสาเหตุความผิดปกติในระดับโมเลกุล ไปจนถึงความผิดปกติทางคลินิกและพยายามหาแนวทางใหม่ในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ซึ่งเป็นโรคทางกรรมพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดในคนไทย

ผลงานวิจัยที่สำคัญ สรุปได้เป็นหัวข้อใหญ่ ๆ ดังนี้

1. การเข้าใจกลไกในการควบคุมการแสดงออกของ γ -globin gene ซึ่งจะสร้างสายแอมมาโกลบินที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของ Hb F โดยเฉพาะบทบาทของ DNA sequence ส่วนที่เป็น 3'enhancer และ 3' HS 1 ซึ่งพบว่าทำหน้าที่เป็น insulator ของยีนที่อยู่ทาง upstream

2. การตรวจพบและนับจำนวนของ microvesicles และ microparticles ซึ่งหลุดออกมาจากผนังเซลล์เม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ตัดม้ามแล้ว microparticle/microvesicles ดังกล่าว มี

โมเลกุลของ phosphatidylserine อยู่ที่ผิวด้านนอกและสามารถไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์และโปรตีนอื่นหลายชนิด โดยเฉพาะโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด จึงอาจเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดการอุดตันในหลอดเลือดแดงผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

3. การศึกษาเกี่ยวกับภาวะ oxidative stress ซึ่งสาเหตุน่าจะมาจากภาวะเหล็กเกิน โดยเฉพาะเหล็กที่อยู่ในรูปของ non transferrin bound iron (NTBI) คณะผู้วิจัยเป็นคณะแรก ๆ ที่ได้ทำการศึกษาการหา ยา/สารต้านอนุมูลอิสระ อาทิ ขมิ้นชัน ชาเขียว มาช่วยบรรเทาภาวะ oxidation ดังกล่าว โดยทำการทดลองทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงและในหนูทดลอง

4. ศึกษาแนวทางใหม่ในการรักษาผู้ป่วย เช่น ยา hydroxyurea มีคุณสมบัติที่สามารถกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดแดงสร้าง Hb F เพิ่มขึ้น แต่ผู้ป่วยบางรายอาจจะไม่ตอบสนองต่อยา คณะผู้วิจัยจึงได้หาวิธีตรวจสอบการตอบสนองต่อยา hydroxyurea ในหลอดทดลอง (*in vitro*) ก่อนที่จะนำมาให้ผู้ป่วยรับประทาน นอกจากนี้ ยังได้ทำการทดสอบวิธีการรักษาใหม่ ๆ เช่น การใช้ antisense DNA เพื่อไปแก้ไขกระบวนการ abnormal splicing ที่เป็นสาเหตุสำคัญของ β -thalassemia ในคนไทยและได้เริ่มทดลองใช้ siRNA เพื่อลดปริมาณของ excess α -globin chain ในเซลล์เม็ดเลือดแดงต้นกำเนิดจากผู้ป่วย β -thalassemia เป็นต้น

5. ได้สร้างหนูธาลัสซีเมียเพื่อให้เป็นโมเดลในการศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติของเม็ดเลือดแดงและการศึกษาพยาธิสภาพที่เปลี่ยนไปในโรค β -thalassemia/Hb E

6. การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรม (single nucleotide polymorphism) ของ human genome โดยเฉพาะยีน UGT1A1 ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ glucuronidation ของ drug metabolism เช่น ยาพาราเซตามอล

7. สร้าง antibody ต่อสายโกลบินและฮีโมโกลบิน โดย Ig Y technology เพื่อใช้ในการ screen หาผู้ที่ป่วยหรือเป็นโรคธาลัสซีเมีย ซึ่งจะมีประโยชน์ต่องานวิจัยและการตรวจวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมีย

งานวิจัยทั้งหมด ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารนานาชาติและเผยแพร่ในรูปของบทความรวม 24 เรื่อง และนำเสนอในที่ประชุมระดับชาติ/นานาชาติ รวม 35 ครั้ง ตลอดจนผลิตนักศึกษา ระดับปริญญาโทจำนวน 4 คนและระดับปริญญาเอกจำนวน 8 คน

(ภาษาอังกฤษ)

During these last three years (2002-2005) our thalassemia net work from 3 universities (7 faculties) has been conducted research in thalassemia from molecular level to clinical medicine. The aim of this project is to get better understanding and treatment of thalassemia, which is the most common genetic disorder among the Thais.

Major outcome may be divided as follows:

1. Get better understanding of the regulation of γ -globin gene expression, especially the role of 3'enhancer and 3'HS1 insulator. This may lead to the finding of Hb F enhancer.
2. An increasing number of microvesicles and microparticles in thalassemia has been demonstrated. Most of these minute particles originate from platelets and red cells. We also found that there was an increasing number of the active molecule, phosphatidylserine, at the outer surfaces of these particles. Phosphatidylserine may activate many cells and proteins in the circulation and may serve as the major cause of thrombosis in thalassemia.
3. We have studied in depth about oxidative stress that results from iron overload, especially from the non-transferrin bound iron (NTBI). To overcome this problem various antioxidants have been tried in cultured cells and experimental animals. We are the first group in the trial of curcumin and green tea, the common natural products, which were found to be very potent antioxidants.
4. The novel therapeutic approaches to improve the quality of life of the patients have also been explored. A good result from the long-term use of hydroxyurea in enhancing Hb F production was observed. We also try to correct the abnormal splicing process that leads to β -thalassemia, by using antisense DNA to restore the normal hemoglobins. Our preliminary result also showed that excess amount of α -globin chains, in β -thalassemia, may also be diminished by the use of siRNA.
5. We have developed a thalassemic/transgenic mice model for β -thalassemia/Hb E. These thalassemic transgenic mice are now being used as a model organism for different interventions.
6. The genetic polymorphism of the genes, such as UGT1A1, and its contribution in the glucuronidation of bilirubin and some drugs have been explored.
7. We also try to produce the antibodies against human hemoglobins and globin chains. These antibodies may be useful for future research and diagnoses of thalassemia.

We have published 24 papers in the peer review international journals and presented 35 pieces of works in the international and local scientific meetings. All together there are 4 master and 8 Ph.D. students graduated during these last 3 years under the support of Thailand Research Fund.