

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : TRG5880045

ชื่อโครงการ : ประสิทธิภาพของยาขับเหล็ก 3 ชนิดต่อสมองในภาวะเหล็กเกิน: การศึกษาจากไมโทคอนเดรียสู่การทำงานของสมอง

ชื่อนักวิจัย:

ดร. จิรภาส ศรีเพชรวรรณดี

ศูนย์วิจัยและฝึกอบรมสาขาโรคทางไฟฟ้าของหัวใจ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อีเมล : jsripetchwandee@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี (1 กรกฎาคม 2558 ถึง 30 มิถุนายน 2560)

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ ภาวะเหล็กเกินก่อให้เกิดความจำที่บกพร่องได้จากการทำลายโครงสร้างกันระหว่างเลือดกับสมองและการทำงานที่ผิดปกติของไมโทคอนเดรียในสมอง ถึงแม้ว่ายาขับเหล็กดีเฟอริโพรนแสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ปกป้องสมอง แต่การเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับยาขับเหล็กตัวอื่นๆ ในภาวะเหล็กเกินในสมอง ยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน นอกจากนี้สารต้านอนุมูลอิสระได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการรักษาภาวะเหล็กเกิน แต่การให้รวมกันกับยาขับเหล็กยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน ดังนั้นการศึกษาครั้งนี้จึงมีสมมติฐาน คือ ยาขับเหล็กทุกตัวมีฤทธิ์ป้องกันผลเสียต่อสมองในภาวะเหล็กเกิน และ การให้ยาแบบรวมกันระหว่าง ยาขับเหล็กและสารต้านอนุมูลอิสระจะแสดงประสิทธิภาพที่เหนือกว่าการให้ยาแบบเดี่ยว

วิธีการทดลอง: หนูเพศผู้จำนวน 42 ตัว จะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม เพื่อได้รับ อาหารปกติ หรืออาหารที่มีปริมาณเหล็กสูง เป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 4 เดือน ภายหลังจากผ่านไป 2 เดือน หนูที่ได้รับอาหารที่มีเหล็กสูง จะได้รับยาต่างๆ ได้แก่ ตัวทำละลายของยา, ยาขับเหล็กดีเฟอโรกซามีน, ยาขับเหล็กดีเฟอริโพรน, ยาขับเหล็กดีเฟอราซิรอกซ์, สารต้านอนุมูลอิสระ เอ็น-อะเซทิลซิสเตอีน และ การให้ยาแบบรวมกันระหว่าง ยาขับเหล็กดีเฟอริโพรนและสารต้านอนุมูลอิสระ เอ็น-อะเซทิลซิสเตอีน ในขณะที่หนูที่ได้รับอาหารปกติ จะได้รับตัวทำละลายยา เมื่อสิ้นสุดการทดลอง หนูจะถูกทำการุณยฆาต และ สมองจะถูกนำออกมา เพื่อประเมินปริมาณเหล็กสะสมในสมอง, การทำงานของไมโทคอนเดรียในสมอง, การแสดงออกของโปรตีนต่างๆ ได้แก่ โครงสร้างกันระหว่างเลือด

กับสมอง, กระบวนการไมโทคอนเดียไดนามิกในสมอง, การตายของเซลล์, กระบวนการฟอสโฟรีเลชั่นที่มากเกินไปของโปรตีนเทา, การสะสมของแอมิลอยด์บีตาและความหนาแน่นของเดนไดรติกสไปน์

ผลการทดลอง: ภาวะเหล็กเกินเหนี่ยวนำการทำลายโครงสร้างกันระหว่างเลือดกับสมอง, เกิดการสะสมของเหล็กในสมอง, การทำงานที่ผิดปกติของไมโทคอนเดรียในสมอง, เกิดความบกพร่องของกระบวนการไมโทคอนเดรียล ไดนามิก, เกิดกระบวนการฟอสโฟรีเลชั่นที่มากเกินไปของโปรตีนเทา, มีการสะสมของแอมิลอยด์บีตาและการลดลงของเดนไดรติกสไปน์ การให้ยาทั้งหมดยกเว้นยาขับเหล็กดีเฟอราซิรอกซ์ลดผลเสียดังกล่าว นอกจากนี้แล้ว การให้ยาแบบร่วมกันมีประสิทธิภาพที่เหนือกว่าการให้ยาแบบเดี่ยว

สรุปผลการทดลอง: การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าภาวะเหล็กทำให้เกิดพิษในสมองและการให้ยาร่วมกันระหว่างยาขับเหล็กและสารต้านอนุมูลอิสระมีประสิทธิภาพมากที่สุดในการป้องกันผลเสียต่อสมองมากกว่าการให้ยาแบบเดี่ยว

คำหลัก: เหล็กเกิน, ยาขับเหล็ก, การให้ยาแบบร่วมกัน, เดนไดรติกสไปน์, ไมโทคอนเดรียล ไดนามิก

Abstract

Project Code : TRG5880045

Project Title : Efficacy of three iron chelators on the brain in iron-overload condition: From mitochondria to brain function study

Investigator :

Dr. Jirapas Sripetchwande

Cardiac Electrophysiology Research and Training Center

Faculty of Medicine, Chiang Mai University

E-mail Address : jsripetchwande@gmail.com

Project Period : 2 years (1 July 2015 until 30 June 2017)

Abstract

Aim/hypothesis: Iron-overload can cause cognitive impairment due to blood brain barrier (BBB) breakdown and brain mitochondrial dysfunction. Although deferiprone has been shown to exert neuroprotection, the head-to-head comparison among iron chelators used clinically on brain iron-overload has not been investigated. Moreover, since antioxidant has been shown to be beneficial in iron-overload condition, its combined effect with iron chelator has not been tested. Therefore, the hypothesis is that all chelators provide neuroprotection under iron-overload condition, and that a combination of an iron chelator with an antioxidant has greater efficacy than monotherapy.

Methods: Male Wistar rats (n=42) were assigned to receive a normal diet (ND) or a high-iron diet (HFe) for 4 months. At the 2nd month, HFe-fed rats were treated with a vehicle, deferoxamine, deferiprone, deferasirox, n-acetylcysteine (NAC) or a combination of deferiprone with NAC, while ND-fed rats received vehicle. At the end of the experiment, rats were decapitated and brains were removed to determine brain iron level and deposition, brain mitochondrial function, blood-brain barrier (BBB) protein expression, brain mitochondrial dynamic, brain apoptosis, tau-hyperphosphorylation, amyloid- β accumulation and dendritic spine density.

Results: The results showed that iron-overload induced BBB breakdown, brain iron accumulation, brain mitochondrial dysfunction, impaired brain mitochondrial dynamics, tau-hyperphosphorylation, amyloid- β accumulation and dendritic spine reduction. All treatments, except deferasirox, attenuated these impairments. Moreover, combined therapy provided a greater efficacy than monotherapy.

Conclusion: These findings suggested that iron-overload induced brain iron toxicity and a combination of an iron chelator with an antioxidant provided a greatest efficacy for neuroprotection than monotherapy.

Keywords: iron-overload, iron chelator, combined therapy, dendritic spine, mitochondrial dynamic.