

รหัสโครงการ RTA4680017
 ชื่อโครงการ โครงการวิจัยเพื่อความเป็นเลิศของไวรัสไข้เลือดออกและพันธุศาสตร์
 ยีนโนมิกส์ของโรคที่พบบ่อยในประเทศ
 หัวหน้าโครงการ นายแพทย์ปรีดา มาลาสิทธิ์
 e-mail sipml@mahidol.ac.th
 ที่อยู่ หน่วยอนุชีววิทยาการแพทย์
 สถานส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
 ถนนพราณอก เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700
 โทรศัพท์ 02-419-6667-70
 ระยะเวลาดำเนินการ ปี พ.ศ. 2547 – 2550

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อก่อตั้งเครือข่ายวิจัยทางด้านชีววิทยาการแพทย์พื้นฐาน (Biomedical research) มุ่งเน้นการศึกษาโรคที่พบบ่อยในประเทศไทย โดยมีวัตถุประสงค์ที่จะเข้าใจกลไกทางพันธุกรรมที่มีผลต่อสาเหตุการเกิดโรคที่พบบ่อยในประเทศ เพื่อประโยชน์ในการหาวิธีการวินิจฉัยโรค รวมถึงการรักษา และป้องกันโรคอย่างมีประสิทธิภาพต่อไป โดยมีขอบข่ายงานวิจัยครอบคลุม 3 ส่วนหลัก คือ

1. งานวิจัยด้านไวรัสเด็งกี และโรคไข้เลือดออก (Dengue)
2. งานวิจัยทางด้านโรคทางพันธุกรรมของมนุษย์ (Genomics/Genetics)
3. งานวิจัยทางด้านโปรตีโอมิกส์ที่เกี่ยวข้องกับโรคน้ำไต และการติดเชื้อไวรัสเด็งกี

ผลงานเด่นของหน่วยฯ ในช่วงปี พ.ศ. 2547-2550

1. การศึกษากลไกที่ทำให้เกิดความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก พบว่า ในผู้ป่วยไข้เลือดออกที่มีการติดเชื้อไวรัสเป็นครั้งที่ 2 มีการขยายตัวของเซลล์เม็ดเลือดขาว (T-cell) จำนวนมาก โดยเซลล์ดังกล่าวซึ่งมีความจำเพาะกับไวรัสชนิดแรก ไม่สามารถกำจัดไวรัสชนิดใหม่ที่ได้รับในครั้งที่สอง ทำให้มีการตายของเซลล์ข้างเคียงอย่างมากมาย หรือมีการสร้างสารบางชนิดที่อาจทำอันตรายกับเซลล์ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของอาการช็อคและเสียชีวิตของผู้ป่วย
2. การร่วมใช้ *infectious cDNA clone* ของไวรัสเด็งกี เป็นการศึกษาคุณสมบัติของไวรัสที่เปลี่ยนไปจากการเปลี่ยน genetic sequence โดยเป็นการทำงานร่วมกับคณะนักวิจัยเครือข่าย คือ รศ.ดร.นพ. นพพร สิทธิสมบัติ และคณะ เพื่อสร้างไวรัสที่มีคุณสมบัติที่จะเป็นวัคซีนได้

3. การพัฒนาชุดตรวจวินิจฉัย “ไข้เลือดออก” พบว่า การตรวจหาระดับของโปรตีน NS1 ของไวรัส ไข้เลือดออก และ SC5b-9 complement complex ในซีรัมของผู้ป่วยขณะที่มีไข้ก่อนที่จะมีอาการช็อก และ/หรือ เลือดออก จะสามารถทำนายได้ว่าคนไข้ดังกล่าวจะมีอาการไข้เลือดออกหรือไม่ ซึ่งมีความแม่นยำมากกว่า 80% และได้ทำการจดสิทธิบัตรผลงานในประเทศไทยและประเทศเยอรมนีเรียบร้อยแล้ว และได้รับ Non-provisional patent ในประเทศสหรัฐอเมริกาแล้ว

4. การผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อไวรัสเด็งกี กลุ่มวิจัยของ นพ.ปริดา ร่วมกับ รศ.ดร. วัชร กสิณฤกษ์ เป็นเพียงกลุ่มเดียวที่มีแอนติบอดีต่อโปรตีนของไวรัสเด็งกีหลากหลายชนิดมากที่สุดในขณะนี้

5. การสร้างศูนย์กลางในการเก็บรวบรวมตัวอย่างซีรัมและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย ไข้เลือดออกของประเทศไทย เพื่อให้เกิดการใช้ประโยชน์จากข้อมูลที่ถูกจัดเก็บและบริหารจัดการอย่างมีประสิทธิภาพ เชื่อถือได้ ในการสร้างงานวิจัยพื้นฐานทางวิทยาศาสตร์ และ งานวิจัยทางด้านคลินิก ที่สามารถนำมาใช้ในการพัฒนาดูแลรักษาผู้ป่วยและการป้องกันโรค

6. การค้นพบการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำให้เกิดโรคพันธุกรรมในคนไทยหลายโรค เป็นประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัยโรคในระดับจีโนมได้อย่างถูกต้องแม่นยำ และใช้ในการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์

7. การค้นพบความผิดปกติของยีน *AE1* ที่มีผลต่อโรคไตผิดปกติในการขับกรด พบว่า ผู้ป่วยเด็กไทยโรคไตผิดปกติในการขับกรดส่วนใหญ่มีความผิดปกติของยีน *AE1* แบบ autosomal recessive ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะ metabolic acidosis

8. การค้นพบกลไกการเกิดโรคไตผิดปกติในการขับกรดเนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีน *AE1* พบว่า การกลายพันธุ์ของยีน *AE1* ชนิด SAO/G701D หรือ G701D/S773P ส่งผลให้การขนส่งโปรตีนไปที่ผิวเซลล์ผิดปกติ

9. การค้นพบปฏิสัมพันธ์ของโปรตีน Integrin-linked kinase (*ILK*) กับโปรตีน *kAE1* ซึ่งจะถูกขนส่งไปที่ผิวเซลล์ด้วยกัน โปรตีน *ILK* จะทำหน้าที่เป็นตัวยึดระหว่างโครงสร้างของเซลล์กับโปรตีน *kAE1* ทำให้มีสถานะเสถียร

10. การค้นพบปฏิสัมพันธ์ของ dengue virus capsid protein (*DENV C*) กับ human death domain-associated protein *Daxx* ซึ่งการมีปฏิสัมพันธ์นี้เกี่ยวข้องกับการเกิด apoptosis ในเซลล์ตับ ซึ่งเป็นสาเหตุต่อการเกิดภาวะตับล้มเหลวในคนไข้ที่มีการติดเชื้อ dengue virus ในตับ

11. นายแพทย์ปริดา มาลาสิทธิ์ และคณะนักวิจัย ได้รับรางวัลนักวิจัยดีเด่นแห่งชาติ และผลงานวิจัยดีเยี่ยมจากสภาวิจัยแห่งชาติ ประจำปี 2550 จากผลงานวิจัยเรื่อง “งานวิจัยโรคไข้เลือดออกและไวรัสเด็งกี” ได้รับรางวัลมหาวิทยาลัยมหิดล-บี บรรณาน เพื่อการแพทย์และสาธารณสุขไทย ประจำปี 2550 จากผลงานเครือข่ายวิจัยโรคไข้เลือดออกและไวรัสไข้เลือดออก และได้รับรางวัลวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มูลนิธิโทรประเทศไทย ครั้งที่ 11 ประจำปี 2547 ในฐานะที่การดำเนินงานของหน่วยงานสามารถสร้างผลงานดีเด่นด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

12. ศ.ดร. เพทาย เย็นจิตโสมนัส นักวิจัยของเครือข่าย ได้รับทุนเมธีวิจัยอาวุโส สกว.-สกอ. ประจำปี 2550 จากโครงการพันธุศาสตร์และอณูชีววิทยาของโรคที่สำคัญในคนไทย และได้รับรางวัลผลงานวิจัยชมเชยจากสภาวิจัยแห่งชาติ ประจำปี 2550 จากผลงานวิจัยเรื่อง “การศึกษาอณูพันธุศาสตร์ของโรคไตผิดปกติในการขับกรด”

13. นพ. วิศิษฐ์ ทองบุญเกิด นักวิจัยของเครือข่าย ได้รับรางวัลนักวิทยาศาสตร์รุ่นใหม่ ประจำปี พ.ศ. 2549 จากมูลนิธิส่งเสริมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีในพระบรมราชูปถัมภ์ และได้รับรางวัลผลงานวิจัยดีเด่น คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ประจำปี 2550 จากผลงานวิจัยเรื่อง Siriraj Proteomics Research Groups

NETWORK OF EXCELLENCE IN DENGUE VIRUS RESEARCH
AND GENOMICS/GENETICS OF PREVALENT DISEASESHIGHLIGHTS OF OUTPUTS/OUTCOME OF THE PROJECTS
DURING THE YEAR 2004-7

Main aims are to operate a network of biomedical research laboratories/programs emphasizing on the study of a group of endemic diseases, in particular to understand the pathogenesis processes and genetic factors influencing the diseases, aiming at acquiring better diagnosis, treatment and prevention. The areas of research are:

1. Dengue hemorrhagic fever and dengue virus research
2. Genomics and Genetics studies
3. Proteomics of renal stone disease and dengue virus infections

Highlights of the Outputs During 2004-7

1. IMMUNOPATHOGENESIS PROCESSES OF DENGUE HEMORRHAGIC FEVER

Identification of a immunological mechanism involving T cells in patients with dengue hemorrhagic fever(DHF). Massive T cell response and cell death as a result of response to a heterotypic dengue virus of different serotype in a secondary immune response was found to be associated with DHF. Epitopes responsible for this "hyper-reactive" response had been identified. The finding has implications in the future design of dengue vaccine.

2. UTILIZATION OF DENGUE INFECTIOUS cDNA CLONES IN RESEARCH AND CANDIDATE VACCINE DEVELOPMENT

A series of research projects utilizing dengue infectious cDNA clones as generated by Dr. Nopporn Sittisombut has yielded basic knowledge about dengue virus molecular physiology and produced viruses with vaccine potentials.

3. DENGUE DIAGNOSTICS

Basic research of a non-structural dengue protein – the NS1, has identified the protein as one of the possible activators of the complement system, involving in the pathogenesis of shock and leakage – two hallmarks of DHF. In addition, a diagnostic test based on the NS1 and complement levels is in the process of development. This test possesses the ability to predict disease severity when applied at the time prior to the onset of shock and leakage.

4. PRODUCTION AND UTILIZATION OF DENGUE SPECIFIC MONOCLONAL ANTIBODIES

A bank of monoclonal antibodies specific to different dengue virus proteins had been developed and used in basic research as well as in the development of diagnostic kits.

5. CLINICAL DATABASE AND SPECIMEN REPOSITORY LINKED TO BASIC AND TRANSLATIONAL RESEARCH

Establishment of a clinical database network and a specimen repository serving as a hub of bio-medical and translational research, linking with a group of

researchers within and outside of the country. The database and specimens have yielded a series of publications, patents and have initiate program with private sector in developing new diagnostic test for dengue hemorrhagic fever.

6. IDENTIFICATION OF GENOMIC/GENETICS MARKERS IN ENDEMIC DISEASES

Genetic markers associated with a group of prevalent diseases have been identified and described.

7. CHARACTERIZATION OF *AE1* GENETIC ABNORMALITIES IN PREVALENT RENAL TUBULAR ACIDOSIS

Pediatric patients with distal renal tubular acidosis have been identified to have abnormalities of the *AE1* gene and transmitted as autosomal recessive.

8. IDENTIFICATION OF A GENETIC AND STRUCTURAL DEFECTS LEADING TO ABNORMAL TRANSPORT OF THE AE1 TO CELL SURFACE IN RENAL TUBULAR ACIDOSIS

Trafficking defects of the AE1 protein to the surfaces of renal tubular cells have been defined, associated with two types of AE1 mutants – *SAO/G701D* and *G701DD/S773P*.

9. IDENTIFICATION OF A MOLECULAR MECHANISM RESPONSIBLE FOR THE AE1 PROTEIN TRANSPORT

10. IDENTIFICATION OF THE RELATIONSHIPS BETWEEN DENGUE CAPSID PROTEIN AND A GROUP OF PROTEINS INVOLVED IN APOPTOSIS

11. RECOGNITION OF THE RESEARCH NETWORK AND INVESTIGATORS

The network has been recognized by the research community and various prizes and awards have been given. The network has been awarded the 11th Thai Toray Science Foundation Prize Award in 2004 for Research Network/Laboratory; the Best Bio-Medical Research Project by the Thailand Research Fund in 2006; the Mahidol-B Braun Prize in 2007, for their contribution to dengue hemorrhagic fever and dengue virus research; and the best research program by the National Research Council of Thailand NRCT in 2007. Dr. Prida Malasit has won the Outstanding Researcher Award from the NRCT in 2007.

Dr. Pathai Yenchitsomanus has won the Senior Scientist Award of the Thailand Research Fund and an award from the NRCT for his research project “Studies of Molecular Biology of Renal Tubular Acidosis” in 2007.

Dr. Visith Thongboonkerd has won the “Young Scientist Award” in 2006 by the Foundation for the Promotion of Science and Technology Under the Patronage of H.M. the King, for his research work on the application of proteomic technologies in the study of diseases, especially renal diseases.