

บทคัดย่อ

ประชากรมากกว่าหนึ่งพันล้านคนทั่วโลกได้รับผลกระทบจากภาวะโลหิตจางและภาวะเหล็กเกิน เช่นเดียวกับประชากรไทยจำนวนมาก ที่มีเอนไซม์ธาลัสซีเมียหลากหลายรูปแบบ ทำให้ภาวะเหล็กเกินถือเป็นปัญหาสำคัญ แม้ว่าธาตุเหล็กส่วนใหญ่ในร่างกายมีการหมุนเวียนอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดง-เซลล์แมคโครฟาจ-กระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง-เซลล์เม็ดเลือดแดง แต่การหมุนเวียนของธาตุเหล็กในร่างกายจะถูกควบคุมโดยฮอร์โมนเฮปซิดิน ซึ่งถูกสร้างมาจากเซลล์ตับ ฮอร์โมนเฮปซิดินทำงานโดยการควบคุมการแสดงออกของโปรตีนเฟอร์โรพอร์ติน (ซึ่งเป็นโปรตีนเพียงตัวเดียวในเซลล์ที่ทำหน้าที่ขับธาตุเหล็กออกจากเซลล์) ในชั้นหลังการแปลรหัส โดยจับกับโปรตีนเฟอร์โรพอร์ติน แล้วทำให้เคลื่อนเข้าไปในเซลล์ และเกิดการย่อยสลายของโปรตีนนี้ ทำให้การขับธาตุเหล็กออกจากเซลล์ถูกยับยั้ง นอกจากนี้การควบคุมโปรตีนเฟอร์โรพอร์ตินยังพบในชั้นการถอดรหัสและการแปลรหัส โดยในชั้นการแปลรหัสโปรตีนถูกควบคุมด้วยระดับของธาตุเหล็ก ซึ่งทำงานผ่านทาง iron responsive element (IRE) บนตำแหน่ง 5' UTR ของเฟอร์โรพอร์ติน mRNA แต่มีการรายงานว่ายีนนี้ในเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดง มีอีกหนึ่ง upstream promoter ที่สามารถสร้างเฟอร์โรพอร์ติน mRNA ชนิดที่ไม่มี IRE ได้ และมีความเชื่อมั่นว่าการทำงานร่วมกันของ mRNA ทั้งสองชนิดนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งในระหว่างกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาเรื่องนี้ในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ซึ่งมีภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ จากการศึกษาของเราพบว่าในระหว่างกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ยีนเฟอร์โรพอร์ตินมีการแสดงออกที่ผิดปกติไป และไม่สามารถเพิ่มการแสดงออกแม้จะอยู่ภายใต้ภาวะเหล็กเกิน ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ นอกจากนี้การศึกษาของเราค้นพบเป็นครั้งแรกว่า เซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงที่กำลังพัฒนาสามารถสร้างฮอร์โมนเฮปซิดินได้ และด้วยระบบที่พัฒนาขึ้นมาใหม่ เราสามารถระบุโปรตีนควบคุมตัวใหม่ที่มีขนาดต่ำกว่า 3 กิโลดาลตัน ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของฮอร์โมนเฮปซิดินในเซลล์ตับ นอกจากนี้เรายังได้ตรวจสอบถึงปัจจัยที่มีผลต่อการคงอยู่ในระดับสูงของยีนธาลัสซีเมีย ในกลุ่มประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ คณะผู้วิจัยได้แสดงให้เห็นว่าผู้เป็นพาหะธาลัสซีเมียสามารถต้านทานต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกีในเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงได้ ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของกระบวนการสร้างไรโบโซมในเซลล์ตัวอ่อนเม็ดเลือดแดงของผู้ที่เป็นพาหะธาลัสซีเมีย ที่ทางเราได้ค้นพบเป็นครั้งแรกเช่นกัน โดยรวมแล้วจากการศึกษาของเราได้แสดงให้เห็นถึงหลายแง่มุมใหม่ของธาลัสซีเมีย

คำสำคัญ: ธาลัสซีเมีย, ธาตุเหล็ก, เฟอร์โรพอร์ติน, เซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน, ฮอร์โมนเฮปซิดิน, ภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ

ABSTRACT

Iron deficiency anemia and iron over load conditions affect more than one billion people worldwide. In Thailand with its high number of people living with various forms of β -thalassemia, iron overload disease is a significant concern. Although the main iron cycle is red blood cell - macrophage -erythropoiesis - red blood cell, the cycle is predominantly controlled by a peptide hormone, hepcidin, produced by hepatocytes. Hepcidin post-translationally regulates a protein called ferroportin (which is the sole iron exporting protein expressed by cells) by binding to it and promoting its internalization and subsequent degradation, halting export of iron from the cell. Ferroportin is additionally controlled at the levels of transcription and translation. Translational regulation is mediated by iron status acting through the presence of an iron responsive element (IRE) in the 5'-UTR of the ferroportin mRNA. The existence of a ferroportin mRNA without the IRE produced by a more upstream promoter has been reported in erythroid cells, and it is believed that co-ordinate regulation of these two messages during erythropoiesis is essential. However, this has not been previously investigated in ineffective β -thalassemia/Hb E erythropoiesis. Our study has shown that ferroportin gene expression is dysregulated during β -thalassemia/Hb E erythropoiesis and that there is a failure to up-regulate ferroportin expression during conditions of iron overload, possibly driving ineffective erythropoiesis. Our studies additionally showed for the first time that hepcidin is produced by developing erythroblasts. More importantly using a newly developed system we have provisionally identified a novel sub-3kda regulator of hepcidin expression in liver cells. In addition we started to address the factors keeping high levels of thalassemia genes in the Southeast Asian population, and we demonstrated that trait carrier status reduces the susceptibility of erythroblasts to infection with Dengue virus. This is possibly mediated by dysregulated ribosome biogenesis, which we documented for the first time in thalassemia trait erythroblasts. Combined, these studies have shed new light on a number of aspects of thalassemia.

Key words: β -thalassemia; iron; ferroportin; erythroblasts; hepcidin; ineffective erythropoiesis