November 3rd, 2017

Certificate of Fellowship Affirmation

To Whom It May Concern

This is to certify that Dr. Areerat Kunanopparat has received a Postdoctoral Research Fellowship supported by Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund from the Graduate School, Chulalongkorn University, starting from October 2016 to September 2018 with 35,000 Baht monthly allowance and 2,500 Baht for accommodation subsidizing, and under supervision of Professor Dr. Nattiya Hirankarn, at Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

I hereby certify that the above information is true and correct.

Sincerely yours,

(Associate Professor Dr. Thumnoon Nhujak)
Dean of Graduate School, Chulalongkorn University

The Graduate School, Chulalongkorn University
254 Phayathai Rd., Phatumwan,
Bangkok 10330, Thailand
Tel. 66-2-2183502-5, Fax. 66-2-2183504
E-mail: grad@chula.ac.th

แบบขอรับการสนับสนุน

โครงการบูรณาการงานวิจัยสู่นานาชาติ

ประเภท ทุนเมธีวิจัย จุฬาฯ กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช

International Research Integration, Chula Research Scholar,

Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund

1. ชื่อโครงการ

(ไทย) การพัฒนาการตรวจวินิจฉัยและการตรวจติดตามโรคที่มีพยาธิกำเนิดทางภูมิคุ้มกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ ในการดูแลผู้ป่วย

(อังกฤษ) Development of Diagnostic and Monitoring Tools for Immune-Mediated Diseases Towards the More Efficient Care

2. ประเภทงานวิจัย

สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี X สาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพ

สาขามนุษยศาสตร์ สาขาสังคมศาสตร์

อื่นๆ โปรดระบุ.....

3. งบประมาณ รวม 6,000,000 บาท /ระยะเวลาโครงการ 3 ปี

4. รายละเอียดของคณะผู้วิจัย

ชื่อหัวหน้ากลุ่มวิจัย (ไทย) ศ.พญ.ดร.ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์

(อังกฤษ) Prof. Nattiya Hirankarn, MD, PhD

ตำแหน่งวิชาการ ศาสตราจารย์

ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 02-256-4132 ต่อ 624 โทรศัพท์เคลื่อนที่ 085-2566-066

โทรสาร 02-252-5952 E-mail Nattiya.H@chula.ac.th, Nattiyap@gmail.com

ลงชื่อ.....

ผู้ร่วมกลุ่มวิจัย 1

ชื่อผู้ร่วมกลุ่มวิจัย (ไทย) รศยิ่งยศ อวิหิงสานนท์.นพ.

(อังกฤษ) Assoc. Prof. Yingyos Avihingsanon, MD

ตำแหน่งทางวิชาการ รองศาสตราจารย์

ภาควิชา อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 02-256-4251 ต่อ 204 โทรศัพท์เคลื่อนที่086 -5050-774
โทรสาร 02-252-6920 E-mail yingyos.a@gmail.com
ลงชื่อ…….....

ผู้ร่วมกลุ่มวิจัย 2

ชื่อผู้ร่วมกลุ่มวิจัย (ไทย) รศ.พญดร..จงกลนี วงศ์ปิยะบวร
(อังกฤษ) Assoc. Prof. Jongkonnee Wongpiyabovorn, MD, PhD
ตำแหน่งทางวิชาการ รองศาสตราจารย์
ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ 02-256-4132 ต่อ 627 โทรศัพท์เคลื่อนที่083 -7599-968
โทรสาร 02-252-5952 e-mail jongkonneew@gmail.com
ลงชื่อ…….....

ผู้ร่วมกลุ่มวิจัย 3

ชื่อผู้ร่วมกลุ่มวิจัย (ไทย) รศ.ดรธนาภัทร ปาลกะ.
(อังกฤษ) Assoc. Prof. Tanapat Palaga, PhD
ตำแหน่งทางวิชาการ รองศาสตราจารย์
ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ 02-218-5070 โทรศัพท์เคลื่อนที่081 -9295-454
โทรสาร 02-252-7576 E-mail: tanapat.p@chula.ac.th
ลงชื่อ…….....

ผู้ร่วมกลุ่มวิจัย 4

ชื่อผู้ร่วมกลุ่มวิจัย (ไทย) อ.นพอัษฎาศ์ ลีฬหวนิชกุล.ดร.
(อังกฤษ) Asada Leelahavanichkul, MD, PhD
ตำแหน่งทางวิชาการ อาจารย์
ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ 02-256-4132 โทรศัพท์เคลื่อนที่081 -9750-714
โทรสาร 02-252-5952 E-mail: a_leelahavanit@yahoo.com
ลงชื่อ…….....

ผู้ร่วมกลุ่มวิจัย 5

ชื่อผู้ร่วมกลุ่มวิจัย (ไทย) อ.พญ.ดร.รังสิมา เหรียญตระกูล
(อังกฤษ) Rangsima Reantragoon, MD, PhD.
ตำแหน่งทางวิชาการ อาจารย์
ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ 02-256-4132 โทรศัพท์เคลื่อนที่083 -7360-429, 088-0006-986
โทรสาร 02-252-5952 E-mail: rangsima.reantragoon@gmail.com
ลงชื่อ…….....
ผู้ร่วมกลุ่มวิจัย 6
ชื่อผู้ร่วมกลุ่มวิจัย (ไทย) ดร.พิมพเยาว์ สดใส
(อังกฤษ) Pimpayao Sodsai, PhD
ตำแหน่งทางวิชาการ นักวิจัย
ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ 02-256-4132 โทรศัพท์เคลื่อนที่081 -8404-638
โทรสาร 02-252-5952 E-mail: yokpim@gmail.com
ลงชื่อ…….....
ผู้ร่วมกลุ่มวิจัย 7
ชื่อผู้ร่วมกลุ่มวิจัย (ไทย) ดร.ภูริชญา สมภาร
(อังกฤษ) Poorichaya Somparn, PhD
ตำแหน่งทางวิชาการ นักวิจัย
ภาควิชา จุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ 02-652-4927 โทรศัพท์เคลื่อนที่086 -7194-575
โทรสาร 02-652-4927 ext 3 E-mail: pook_bio@yahoo.com
ลงชื่อ…….....

5. บทคัดย่อ (รายละเอียดโครงการในภาพรวม 3 ปี)

ระบบภูมิคุ้มกันเป็นระบบที่มีความซับซ้อนมากจำเป็นจะต้องมีการกระตุ้นจากแอนติเจนที่เหมาะสม และมีระบบควบคุมให้อยู่ในสมดุลเสมอ ความผิดปกติของการกระตุ้นและการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันทำให้เกิดโรคที่มีพยาธิกำเนิดจากภูมิคุ้มกันจำนวนมาก โรคเหล่านี้เป็นปัญหาสุขภาพ ที่สำคัญเพราะเป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากความผิดปกติของร่างกายตนเอง และเนื่องจากยังไม่ทราบ สาเหตุ

การเกิดโรคที่ชัดเจนจึงยังไม่มีวิธีการรักษาที่จำเพาะต่อสาเหตุ รวมทั้งยังขาดวิธีการวินิจฉัย ที่จำเพาะตั้งแต่ระยะแรกของโรค ดังนั้นคณะผู้วิจัยในศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านภูมิคุ้มกันวิทยา และโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันจึงร่วมกันศึกษาเพื่อค้นหาปัจจัยใหม่ๆที่สำคัญต่อการเกิดโรค หรือสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคโดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มต่างๆซึ่งมีความเหมือนกันคือเกิดจากความความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันมากเกินสมดุลทั้งสิ้น โดยแบ่งเป็น 6โครงการย่อยตามความเชี่ยวชาญและการมีกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยของหัวหน้าโครงการวิจัยย่อย ดังนี้

1. การค้นหาและตรวจยืนยันสารชีวโมเลกุลสำหรับการพยากรณ์ผู้ป่วยโรคไตอักเสบที่มีพยาธิกำเนิดจากภูมิคุ้มกัน ได้แก่โรคไตอักเสบลูปัส และ การต่อต้านอวัยวะหลังการปลูกถ่ายไต
2. การพัฒนาการวินิจฉัยและการตรวจติดตามโรคภูมิแพ้และโรคภูมิต้านเนื่อเยื่อตนเองที่มีอาการทางผิวหนัง
3. การค้นหาและตรวจยืนยันสารชีวโมเลกุลสำหรับการพยากรณ์ผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่มีอาการรุนแรงและ/หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา
4. การค้นหาสารชีวโมเลกุลเพื่อพัฒนาการตรวจติดตามและการรักษาแบบมุ่งเป้าในสัตว์ทดลองที่เป็นแบบจำลองโรคที่มีการอักเสบแบบต่างๆ
5. การศึกษาบทบาทของ MAIT cells ในการตอบสนองต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย : สู่การพัฒนาการวินิจฉัยและการพัฒนาการรักษาแบบใหม่
6. การควบคุมการแสดงออกของไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในแมโครฝาจในระดับอิพีเจเนติกส์

6. โครงการนี้หรือโครงการที่สืบเนื่องกันนี้ ได้ยื่นเสนอขอรับทุนหรือได้รับการสนับสนุน จากแหล่งทุนอื่น

- บางส่วนของโครงการวิจัยย่อยที่ 1 (แผนงานที่ 1-3) ได้รับการสนับสนุนทุนอุดหนุนการวิจัยประเภทบัณฑิตศึกษาของสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติจำนวน 195,000 บาท อย่างไรก็ตามเงินทุนที่ได้ใช้สำหรับการศึกษาเบื้องต้นได้เท่านั้น แต่ไม่เพียงพอที่จะศึกษาต่อในระดับกลไกของ miRNA ใน mesangial cell จึงมาขอทุนสนับสนุนเพิ่มเติมในที่นี้

- บางส่วนของโครงการวิจัยย่อยที่ 5 คือส่วนที่ศึกษาในผู้ป่วยวัณโรค (แผนงานที่ 1-3) ได้ยื่นเสนอขอรับทุนงบประมาณแผ่นดินปี 2559 ซึ่งอยู่ในระหว่างการพิจารณา อย่างไรก็ตามเนื่องจากโครงการวิจัยนี้เป็นการศึกษา MAIT cells ซึ่งเป็นเซลล์ชนิดใหม่มีค่าใช้จ่ายในการซื้อแอนติบอดีใหม่

จำนวนมากประกอบกับเป็นการสนับสนุนอาจารย์ใหม่ให้เริ่มต้นทำงานวิจัยซึ่ง ต้องเริ่มเก็บรวบรวมผู้ป่วยวัณโรคแบบต่างๆจำนวนมากจึงมีความจำเป็นต้องได้รับการสนับสนุนมากกว่า 400,000 บาท/โครงการ

- บางส่วนของโครงการวิจัยย่อยที่ 6 (แผนงานที่ 1-2) ได้ยื่นเสนอขอรับทุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนงานวิจัยปี 2558 ซึ่งอยู่ในระหว่างการพิจารณา อย่างไรก็ตามเนื่องจากโครงการวิจัยนี้เป็นการศึกษา Histone modification และ methylation ของไซโตไคน์หลายชนิดซึ่งมีต้นทุนสูงและมีศักยภาพที่จะได้ผลงานตีพิมพ์คุณภาพสูง ประกอบกับนโยบายของสำนักงานกองทุนสนับสนุนงานวิจัยซึ่งเน้นสนับสนุนค่าตอบแทนผู้วิจัยเป็นหลักและสนับสนุนให้ผู้วิจัยขอแหล่งทุนอื่นๆร่วมด้วยได้ จึงมีความจำเป็นต้องขอรับการสนับสนุน เพิ่มเติมในที่นี้ (โดยจะไม่ขอค่าตอบแทนผู้วิจัยจากทุนเมธีวิจัยจุฬาฯเลย)

- สำหรับโครงการอื่นๆเป็นโครงการใหม่ยังไม่เคยยื่นขอรับทุนจากที่ใด

7. วัตถุประสงค์

7.1 ค้นหาสารชีวโมเลกุลใหม่ๆที่สามารถใช้วินิจฉัย ติดตามหรือพยากรณ์ผู้ป่วยที่มีพยาธิกำเนิดทางภูมิคุ้มกันที่สำคัญต่างๆ ได้แก่ โรคภูมิแพ้ โรคภูมิต้านเนื้อเยื่อตนเอง การต่อต้านอวัยวะ โรคติดเชื้อที่มีปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่รุนแรง รวมทั้งโรคอ้วนซึ่งมีหลักฐานล่าสุดว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน

7.2 ผลิตบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์เพื่อเป็นกำลังด้านงานวิจัยของประเทศ

8. ที่มาความสำคัญของโครงการ และผลงานที่มีมาก่อน

โครงการวิจัยทั้งหมดนี้อยู่ภายใต้ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านภูมิคุ้มกันวิทยาและโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันพัฒนามาจากหน่วยปฏิบัติการวิจัยลูปัสซึ่งดำเนินการผลิตผลงานวิจัยมาต่อเนื่องกันตั้งแต่ปีพ .ศ.2548 โดยทีมผู้เชี่ยวชาญ ที่มีความสนใจในโรคลูปัส จากหลายสาขาอาทิ ผู้เชี่ยวชาญระบบภูมิคุ้มกัน, ผู้เชี่ยวชาญโรคไต, ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนัง, และนักวิจัยอณูชีวโมเลกุล นอกจากนี้ยังเป็น Multi-Center Collaboration โดยมีความร่วมมือระหว่าง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์อื่นๆ และโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ในการเก็บรวบรวมผู้ป่วยที่มีอาการแสดงในระบบต่างๆที่มีจำนวนเพียงพอต่อการวิเคราะห์ข้อมูล ในปัจจุบันศูนย์ฯยังขยายงานวิจัยไปยังโรคอื่นๆที่มีพยาธิกำเนิดจากระบบภูมิคุ้มกัน ที่ยังเป็นปัญหาสุขภาพของประเทศ ได้แก่ โรคภูมิแพ้ โรคสะเก็ดเงินซึ่งเป็นโรคผิวหนังเรื้อรัง ที่เกิดจากภูมิต้านเนื้อเยื่อตนเองที่พบได้บ่อยที่สุด และอาจมีผลรุนแรง

ของอวัยวะอื่นๆได้ด้วย โรคไวรัสตับอักเสบเรื้อรังซึ่งนำไปสู่ภาวะตับแข็งและมะเร็งตับซึ่งยังเป็นปัญหาสำคัญของประชากรไทยโดยพยาธิกำเนิดไม่ได้เกิดจากการทำลายจากเชื้อไวรัสโดยตรงแต่เป็นผลจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติเป็นหลัก โรคติดเชื้อแบคทีเรียและติดเชื้อในกระแสเลือดก็เป็นอีกตัวอย่างหนึ่งที่เป็นสาเหตุ การเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่รุนแรง นอกจากนี้ระบบภูมิคุ้มกัน ยังเป็นด่านสำคัญต่อการปลูกถ่ายเซลล์และอวัยวะซึ่งเป็นการรักษาสุดท้ายของโรคต่างๆจำนวนมากในปัจจุบัน ศูนย์ฯมีความเชี่ยวชาญด้านการหาดัชนีบ่งชี้การเกิดโรค พยากรณ์ความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อน รวมทั้งการตอบสนองต่อการรักษาโดยอาศัยเทคโนโลยีด้านอณูชีวโมเลกุลและภูมิคุ้มกันวิทยาโดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อพัฒนาการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างถูกต้องและเหมาะสมเฉพาะบุคคล)Personalized therapyนอกจากนี้ความเข้าใจในกลไกการเกิดโรคมากขึ้นจะ (นำไปสู่การพัฒนาการ วินิจฉัยและวิธีการรักษาใหม่ๆรวมถึงการป้องกันโรคในอนาคตต่อไป

9. ผลงานที่คาดว่าจะได้รับในแต่ละปี

ผลงานที่คาดว่าจะได้รับ	รายละเอียดของผลลัพธ์				หน่วยนับ
		ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	
1. องค์ความรู้ 1.1 ความสำคัญของ effector cells และ immune mediators ที่สำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคและสามารถใช้เป็น biomarkers ในโรคต่างๆได้ 1.2 ความสำคัญของ Regulation ทั้งระดับ transcription และ epigenetics ที่สำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคและสามารถใช้เป็น biomarkers ในโรคต่างๆได้	ได้องค์ความรู้ใหม่ในผลงานตีพิมพ์ทุกเรื่อง	5	5	5	เรื่อง
2. กระบวนการใหม่ 2.1 ระดับอุตสาหกรรม 2.2 ระดับภาคสนาม 2.3 ระดับห้องปฏิบัติการ					กระบวนการ
3.การใช้ประโยชน์เชิงพาณิชย์					ครั้ง

3.1 ระดับอุตสาหกรรม 3.2 ระดับภาคสนาม 3.3 ระดับห้องปฏิบัติการ					
4.การใช้ประโยชน์ผลงานวิจัยเชิงสาธารณะ 4.1 ระดับอุตสาหกรรม 4.2 ระดับภาคสนาม 4.3 ระดับห้องปฏิบัติการ					ครั้ง
5. แผนการผลิตนักศึกษา ระดับ ปริญญาโท ปริญญาเอก หลังปริญญาเอก		 1 - 1	 2 1 -	 3 2 -	คน
6. สิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร/ลิขสิทธ์/เครื่องหมายการค้า	สารชีวโมเลกุลหรือวิธีใหม่สำหรับการวินิจฉัยหรือพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา	1	1	1	เรื่อง
7. บทความทางวิชาการ วารสารระดับนานาชาติ		 5	 5	 5	เรื่อง
8. การเสนอผลงานในการประชุมระดับนานาชาติ Oral presentation Poster		 5	 5	 5	ครั้ง

10. รายละเอียดโครงการวิจัยที่จะดำเนินการภายใต้แผนงานหลัก (3 ปี)

<u>โครงการย่อยที่ 1 (subproject 1)</u>

ชื่อโครงการ การค้นหาและตรวจยืนยันสารชีวโมเลกุลสำหรับการพยากรณ์ผู้ป่วยโรคไตอักเสบที่มีพยาธิกำเนิดจากภูมิคุ้มกัน ได้แก่โรคไตอักเสบลูปัส และ การต่อต้านอวัยวะหลังการปลูกถ่ายไต (Biomarker for lupus nephritis)

หัวหน้าโครงการ รศ.นพ.ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์/อ.นพ.ดร.อัษฎาศ์ ลีฬหวนิชกุล/ศ.พญ.ดร.ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์

ระยะเวลา 2 ปี

งบประมาณรวมตลอดโครงการ 800,000 บาท

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ mRNA และ miRNA ในชิ้นเนื้อไตและปัสสาวะของผู้ป่วยกับความรุนแรงและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัส
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ mRNA และ miRNA ในชิ้นเนื้อไตและปัสสาวะผู้ป่วยที่เกิดการต่อต้านอวัยวะหลังการปลูกถ่ายไตแบบเฉียบพลัน

แผนงานวิจัยและผลผลิตที่คาดว่าจะได้

แผนงานวิจัย	ปีที่ 1		ปีที่ 2		ปีที่ 3		ชื่อนักวิจัยที่รับผิดชอบ	ผลผลิตที่คาดว่าจะได้
	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12		
1. set up วิธีการตรวจปริมาณ mRNA และ miRNA ในชิ้นเนื้อไตและปัสสาวะในห้องปฏิบัติการ	√						ณัฏฐิยา	
2. รวบรวมตัวอย่างผู้ป่วยและข้อมูลทางคลินิกที่เหมาะสม	√						ยิ่งยศ	
3. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ mRNA และ miRNA ในชิ้นเนื้อไตและปัสสาวะของผู้ป่วยกับความรุนแรงและการ	√	√					ณัฏฐิยา	

ตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัส								
4. ศึกษาหน้าที่ความสำคัญของ miRNA ในหลอดทดลอง (Mesangial cell + autoantibody model)		√					ณัฏฐิยา	
5. วิเคราะห์ข้อมูลเตรียมผลงานไปนำเสนอและตีพิมพ์		√					ณัฏฐิยา/ยิ่งยศ	ผลงานนำเสนอและตีพิมพ์ 1 เรื่อง PhD student 1 คน
6. รวบรวมตัวอย่างผู้ป่วยและข้อมูลทางคลินิกที่เหมาะสม	√	√					อัษฎาศ์/ยิ่งยศ	
7. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ mRNA และ miRNA ในชิ้นเนื้อไตและปัสสาวะของผู้ป่วยที่เกิดการต่อต้านอวัยวะหลังการปลูกถ่ายไตแบบเฉียบพลัน			√	√			อัษฎาศ์/ณัฏฐิยา	
8. วิเคราะห์ข้อมูลเตรียมผลงานไปนำเสนอและตีพิมพ์				√			อัษฎาศ์/ณัฏฐิยา/ยิ่งยศ	ผลงานนำเสนอและตีพิมพ์ 1 เรื่อง MS student 1 คน

<u>โครงการย่อยที่ 2 (Subproject 2)</u>

ชื่อโครงการ การพัฒนาการวินิจฉัยและการตรวจติดตามโรคภูมิแพ้และโรคภูมิต้านเนื่อเยื่อตนเองที่มีอาการทางผิวหนัง (Biomarkers for skin autoimmune diseases)

หัวหน้าโครงการ รศ.พญ.จงกลนี วงศ์ปิยะบวร/ศ.พญ.ดร.ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์

ระยะเวลา 3 ปี

งบประมาณรวมตลอดโครงการ 1,200,000 บาท

วัตถุประสงค์

1. ตรวจหาความสัมพันธ์ระหว่างสารชีวโมเลกุลใหม่ๆ เช่น Methylation pattern และ lymphocyte marker กับความรุนแรงของโรคภูมิแพ้ทางผิวหนัง)Atopic dermatitisและ (โรคภูมิต้านเนื้อเยื่อตนเองที่มีอาการแสดงทางผิวหนัง)Psoriasis และ Bechet's disease)
2. พัฒนาชุดตรวจวินิจฉัยโรคภูมิแพ้ที่เหมาะสมกับประชากรไทย โดยการเปรียบเทียบและสำรวจอัตราการเกิดผลบวกต่อแอนติเจนต่างๆโดยวิธีการตรวจแบบต่างๆในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ชาวไทยและร่วมมือกับบริษัทผู้ผลิตเพื่อออกแบบชุดการตรวจให้มีแอนติเจนที่เหมาะสมกับประชากรไทย

แผนงานวิจัยและผลผลิตที่คาดว่าจะได้

แผนงานวิจัย	ปีที่ 1		ปีที่ 2		ปีที่ 3		ชื่อนักวิจัยที่รับผิดชอบ	ผลผลิตที่คาดว่าจะได้
	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12		
1. set up วิธีการตรวจ Methylation pattern และ lymphocyte marker	√						จงกลนี	
2. รวบรวมตัวอย่างผู้ป่วยและข้อมูลทางคลินิกที่เหมาะสม	√	√					จงกลนี	

3. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง Methylation pattern และ lymphocyte marker ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ		√	√				จงกลนี/ ณัฏฐิยา	
4. วิเคราะห์ข้อมูลเตรียมผลงานไปนำเสนอและตีพิมพ์		√	√				จงกลนี/ ณัฏฐิยา	ผลงานนำเสนอและตีพิมพ์ 2 เรื่อง Postdoc 1 คน
5. set up วิธีการตรวจ specific IgE			√				จงกลนี	
6. รวบรวมตัวอย่างผู้ป่วยและข้อมูลทางคลินิกที่เหมาะสม			√	√			จงกลนี	
7. ศึกษารูปแบบ specific IgE ต่อ allergen ต่างๆที่เหมาะสมในประชากรไทย				√	√		จงกลนี	
8. วิเคราะห์ข้อมูลเตรียมผลงานไปนำเสนอและตีพิมพ์						√	จงกลนี/ ณัฏฐิยา	ผลงานนำเสนอและตีพิมพ์ 1 เรื่อง

<u>โครงการย่อยที่ 3 (Subproject 3)</u>

ชื่อโครงการ การค้นหาและตรวจยืนยันสารชีวโมเลกุลสำหรับการพยากรณ์ผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่มีอาการรุนแรงและ/หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Biomarkers for chronic hepatitis B and Hepatocellular carcinoma)

หัวหน้าโครงการ ศ.พญ.ดร.ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์/ดร.พิมพเยาว์ สดใส/ดร.ภูริชญา สมภาร

ระยะเวลา 3 ปี

งบประมาณรวมตลอดโครงการ 1,200,000 บาท

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง miRNA กับโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบซีที่มีความรุนแรง เพื่อนำมาพัฒนาเป็นสารชีวโมเลกุลสำหรับการ screen ผู้ป่วยที่ต้องการการรักษาอย่างรวดเร็ว
2. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง miRNA และ lymphocyte markers กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย Interferon alpha ของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีเพื่อเลือกการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วย

แผนงานวิจัยและผลผลิตที่คาดว่าจะได้

แผนงานวิจัย	ปีที่ 1		ปีที่ 2		ปีที่ 3		ชื่อนักวิจัยที่รับผิดชอบ	ผลผลิตที่คาดว่าจะได้
	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12		
1. set up วิธีการตรวจปริมาณ miRNA ในซีรัมในห้องปฏิบัติการ	√						ภูริชญา	
2. รวบรวมตัวอย่างผู้ป่วยและข้อมูลทางคลินิกที่เหมาะสม	√						พิมพเยาว์/ณัฏฐิยา	
3. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ miRNA		√	√				ภูริชญา/	

ในซีรัมและเลือดกับความรุนแรงและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรัง							พิมพเยาว์	
4. วิเคราะห์ข้อมูลเตรียมผลงานไปนำเสนอและตีพิมพ์		√		√			ภูริชญา/พิมพเยาว์/ณัฏฐิยา	ผลงานนำเสนอและตีพิมพ์ 2 เรื่อง
5. set up วิธีการตรวจปริมาณ lymphocyte markerในเลือด				√			พิมพเยาว์	
6. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง lymphocyte markers กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย Interferon alpha ของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี				√	√		พิมพเยาว์	
8. วิเคราะห์ข้อมูลเตรียมผลงานไปนำเสนอและตีพิมพ์						√	พิมพเยาว์/ณัฏฐิยา	ผลงานนำเสนอและตีพิมพ์ 1 เรื่อง MS student 1 คน

<u>โครงการย่อยที่ 4 (Subproject 4)</u>

ชื่อโครงการ การค้นหาสารชีวโมเลกุลเพื่อพัฒนาการตรวจติดตามและการรักษาแบบมุ่งเป้าในสัตว์ทดลองที่เป็นแบบจำลองโรคที่มีการอักเสบแบบต่างๆ (Biomarker in Sepsis model)

หัวหน้าโครงการ อ.นพ.ดร.อัษฎาศ์ ลีฬหวนิชกุล/ศ.พญ.ดร.ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์

ระยะเวลา 3 ปี

งบประมาณตลอดโครงการ 1,200,000 บาท

วัตถุประสงค์

1) ศึกษาสารชีวโมเลกุลเพื่อพัฒนาการตรวจหาภาวะ hyperinflammatory response เปรียบเทียบกับ immunonparalysis phaseในสัตว์ทดลองที่เป็นแบบจำลองโรคที่มีการอักเสบแบบต่างๆ

2) ศึกษาสารชีวโมเลกุลเพื่อพัฒนาการรักษาแบบมุ่งเป้าในสัตว์ทดลองที่เป็นแบบจำลองโรคที่มีการอักเสบแบบต่างๆ

แผนงานวิจัยและผลผลิตที่คาดว่าจะได้

แผนงานวิจัย	ปีที่ 1		ปีที่ 2		ปีที่ 3		ชื่อนักวิจัยที่รับผิดชอบ	ผลผลิตที่คาดว่าจะได้
	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12		
1. พัฒนาสัตว์ทดลองที่เป็นจำลองภาวะการอักเสบต่างๆ ได้แก่ Sepsis model, organ specific infection model, Organ injury model, Inflammatory non infectious model	√	√					อัษฎาศ์	
2. ศึกษาสารชีวโมเลกุลเพื่อพัฒนาการตรวจหาภาวะ hyperinflammatory response เปรียบเทียบกับ immunonparalysis phase ในสัตว์ทดลองที่เป็น		√					อัษฎาศ์	

แบบจำลองโรคที่มีการอักเสบแบบต่างๆ								
3. วิเคราะห์ข้อมูลเตรียมผลงานไปนำเสนอและตีพิมพ์		√					อัษฎาศ์ / ณัฏฐิยา	ผลงานนำเสนอและตีพิมพ์ 1 เรื่อง MS student 1 คน
4. ศึกษาสารชีวโมเลกุลเพื่อพัฒนาการรักษาแบบมุ่งเป้าในสัตว์ทดลองที่เป็นแบบจำลองโรคที่มีการอักเสบแบบต่างๆ			√	√	√		อัษฎาศ์	
5. วิเคราะห์ข้อมูลเตรียมผลงานไปนำเสนอและตีพิมพ์				√		√	อัษฎาศ์ / ณัฏฐิยา	ผลงานนำเสนอและตีพิมพ์ 2 เรื่อง PhD student 1 คน

<u>โครงการย่อยที่ 5 (Subproject 5)</u>

ชื่อโครงการ การศึกษาบทบาทของ MAIT cells ในการตอบสนองต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย : สู่การพัฒนาการวินิจฉัยและการพัฒนาการรักษาแบบใหม่ (Role of MAIT cells in infection)

หัวหน้าโครงการ อ.พญ.ดร.รังสิมา เหรียญตระกูล/ศ.พญ.ดร.ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์

ระยะเวลา 3 ปี

งบประมาณตลอดโครงการ 800,000 บาท

วัตถุประสงค์

1) เพื่อศึกษาปริมาณและรูปแบบการสร้างไซโตไคน์ของ MAIT cellsในผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคระยะต่างๆ

2) เพื่อศึกษาปริมาณและรูปแบบการสร้างไซโตไคน์ของ MAIT cells ในเลือดและจากชิ้นเนื้อลำไส้ของผู้ป่วยลำไส้อักเสบเรื้อรังเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแบคทีเรียชนิดต่างๆ

แผนงานวิจัยและผลผลิตที่คาดว่าจะได้

แผนงานวิจัย	ปีที่ 1		ปีที่ 2		ปีที่ 3		ชื่อนักวิจัยที่รับผิดชอบ	ผลผลิตที่คาดว่าจะได้
	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12		
1. รวบรวมตัวอย่างผู้ป่วยและข้อมูลทางคลินิกที่เหมาะสม	√	√					รังสิมา / ณัฏฐิยา	
2. set up และเปรียบเทียบ frequency **ของ** MAIT cells **ในผู้ป่วย** active TB, latent TB infection, non-TB lung infection, active TB **ที่ได้รับการรักษาแล้ว**, **และ** healthy donors		√	√	√			รังสิมา	
3. set up และ ศึกษา polyfunctionality **ของ** MAIT cells **ในผู้ป่วย** active TB, latent TB infection, non-TB lung infection, active TB **ที่**		√	√	√			รังสิมา	

ได้รับการรักษาแล้ว, และ healthy donor **โดยดู** cytokine profile **และ** cytotoxicity effect								
4. วิเคราะห์ข้อมูลเตรียมผลงานไปนำเสนอและตีพิมพ์				√			รังสิมา / ณัฏฐิยา	ผลงานนำเสนอและตีพิมพ์ 1 เรื่อง MS student 1 คน
5. รวบรวมตัวอย่างผู้ป่วยและข้อมูลทางคลินิกที่เหมาะสม	√	√	√	√			รังสิมา / ณัฏฐิยา	
6. ศึกษาปริมาณและรูปแบบการสร้างไซโตไคน์ของ MAIT cells ในเลือดและจากชิ้นเนื้อลำไส้ของผู้ป่วยลำไส้อักเสบเรื้อรังเมื่อถูกกระตุ้นด้วยแบคทีเรียชนิดต่างๆ				√	√	√	รังสิมา	
7. วิเคราะห์ข้อมูลเตรียมผลงานไปนำเสนอและตีพิมพ์						√	รังสิมา / ณัฏฐิยา	ผลงานนำเสนอและตีพิมพ์ 1 เรื่อง

								MS student 1 คน

<u>โครงการย่อยที่ 6 (Subproject 6)</u>

ชื่อโครงการ การควบคุมการแสดงออกของไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในแมโครฝาจในระดับอิพีเจเนติกส์ (Role of macrophages in inflammation)

หัวหน้าโครงการ รศ.ดร.ธนาภัทร ปาลกะ

ระยะเวลา 3 ปี

งบประมาณตลอดโครงการ 800,000 บาท

วัตถุประสงค์

1) เพื่อศึกษาความยืดหยุ่นของการเปลี่ยนสภาพของแมโครฝาจเมื่อได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้าที่นำไปสู่การอักเสบ

2) เพื่อศึกษาการควบคุมการแสดงออกของไซโตไคน์ตัวแทนในระดับอิพีเจเนติกส์ในแมโครฝาจที่ได้รับการกระตุ้นด้วยสิ่งเร้าต่างๆ

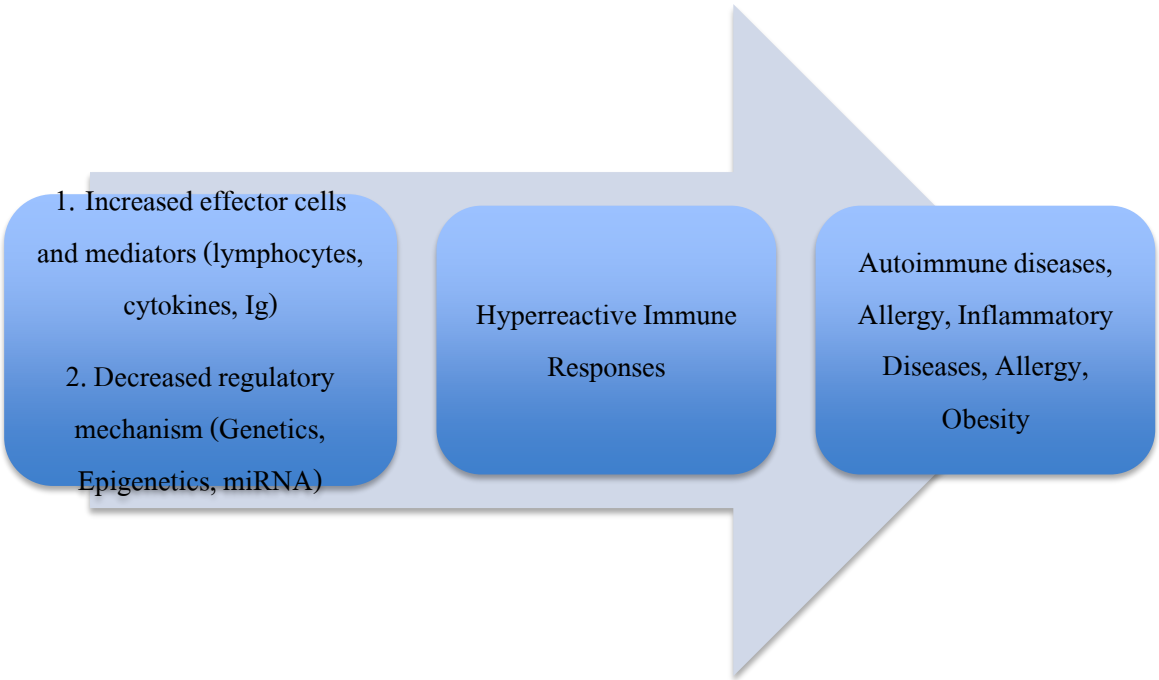
แผนงานวิจัยและผลผลิตที่คาดว่าจะได้

แผนงานวิจัย	ปีที่ 1		ปีที่ 2		ปีที่ 3		ชื่อนักวิจัยที่รับผิดชอบ	ผลผลิตที่คาดว่าจะได้
	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12	เดือนที่ 1-6	เดือนที่ 7-12		
1. ศึกษาความยืดหยุ่นของการเปลี่ยนสภาพของแมโครฝาจระหว่างแมโครฝาจที่หลั่งไซโตไคน์กระตุ้นการอักเสบ	√	√					ธนาภัทร	

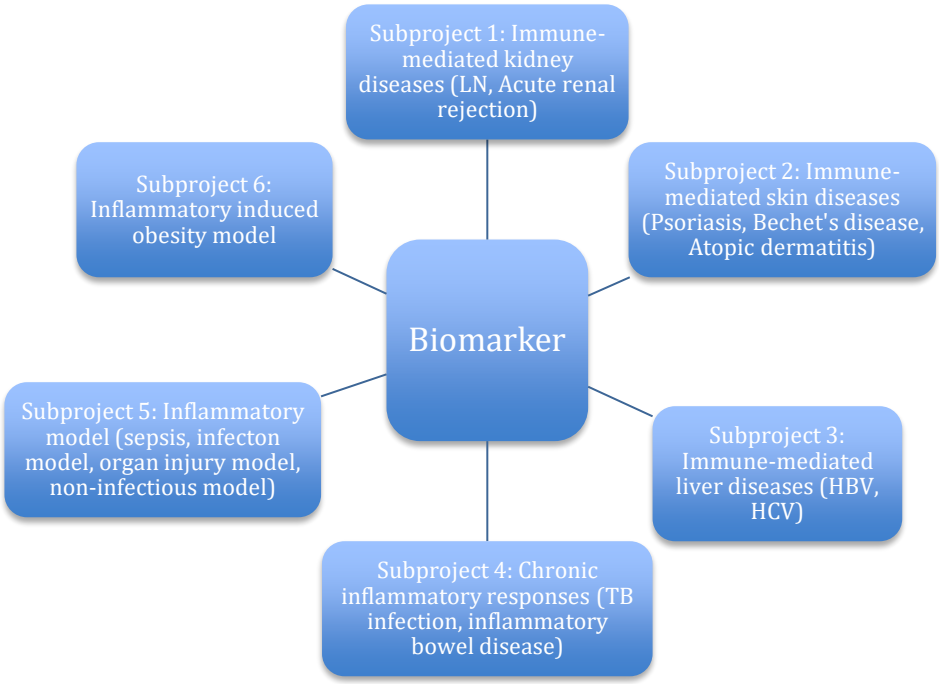
(IL-12/IL-6) และแมโครฝาจที่หลั่งไซโตไคน์ที่กดการอักเสบ (IL-10)								
2. ศึกษาการควบคุมการแสดงออกของไซโตไคน์ตัวแทนของแมโครฝาจในระดับอิพีเจเนติกส์ (histone code และ การเติมหมู่เมทิลในดีเอ็นเอ)			√	√			ธนาภัทร/ณัฏฐิยา	
3. วิเคราะห์ข้อมูลเตรียมผลงานไปนำเสนอและตีพิมพ์				√			ธนาภัทร/ณัฏฐิยา	ผลงานนำเสนอและตีพิมพ์ 1 เรื่อง MS student 1 คน
4. ศึกษาสัญญาณที่ควบคุมการเปลี่ยนแปลง histone code ที่ภาวะต่างๆ ในแมโครฝาจ				√	√	√	ธนาภัทร	
5. ศึกษารูปแบบของ histone code ในแมโครฝาจใน adipose tissue ในสัตว์ทดลองแบบจำลองโรคอ้วน					√	√	ธนาภัทร	
6. วิเคราะห์ข้อมูลเตรียมผลงานไปนำเสนอและตีพิมพ์						√	ธนาภัทร/ณัฏฐิยา	ผลงานนำเสนอและ

								ตีพิมพ์ 1 เรื่อง PhD student 1 คน

11. แผนผังแสดงความเชื่อมโยงของแต่ละโครงการย่อย



USE THE BETTER UNDERSTANDING OF IMMUNE EFFECTORS AND REGULATORY MECHANISM ABOVE TO IDENTIFY NEW AND APPLICABLE “BIOMARKER” AS DIAGNOSTICS/PROGNOSTICS/THERAPEUTICS TARGET IN VARIOUS IMMUNE-MEDIATED DISEASES BELOW.



12. งบประมาณในการดำเนินงานตามแผนงานหลัก 3 ปี จำนวน 6,000,000 บาท

รายการค่าใช้จ่าย	งบประมาณในแต่ละปี / บาท			รวม
	1	2	3	
1. หมวดค่าจ้าง/ค่าตอบแทนคณะผู้วิจัย (แสดงเป็นรายบุคคล)				
1.1 ผู้ช่วยวิจัยระดับปริญญาตรี 2 คน (15,000 บาท/เดือน/คน + 4%/ปี)	360,000	374,400	389,376	1,123,776
1.2 ผู้ช่วยวิจัยระดับปริญญาโท 1 คน (23,000 บาท/เดือน/คน + 4%/ปี))	276,000	287,040	298,522	861,562
2. หมวดเงินและค่าจ้าง (แสดงรายละเอียดเป็นรายบุคคลในทุนแต่ละระดับ)				
2.1 ปริญญาโท จำนวน....ทุน				

2.2 ปริญญาเอก จำนวน….ทุน				
3. หมวดค่าใช้สอย (เช่น ค่าวิเคราะห์ตัวอย่าง ค่าเดินทางให้ผู้ป่วย ค่าจัดประชุมหารือ และอื่นๆ)	58,000	58,560	52,102	168,662
4. หมวดค่าวัสดุ/สารเคมี (แสดงรายละเอียดประมาณการในแต่ละรายการ)				3,846,000
4.1 ค่าสกัด DNA, RNA, Protein	50,000	50,000	50,000	
4.2 ค่าตรวจ mRNA, miRNA	300,000	300,000	300,000	
4.3 ค่าตรวจ lymphocyte markers, cytokines, IgE	526,000	500,000	480,000	
4.4 ค่าตรวจ methylation, histone code	300,000	300,000	300,000	
4.5 ค่าสัตว์ทดลอง	80,000	80,000	80,000	
4.6 ค่าวัสดุสิ้นเปลือง	50,000	50,000	50,000	
5. หมวดครุภัณฑ์ (ระบุไม่เกิน 300,000 บาท)	0	0	0	
งบประมาณรวม	2,000,000	2,000,000	2,000,000	6,000,000

ลงชื่อ …… (หัวหน้าโครงการ)

(ศ.พญ.ดร.ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์)

การกรอกรายละเอียดในแบบฟอร์มนี้ ต้องดำเนินการให้ครบถ้วนตามความเป็นจริง หากตรวจสอบพบว่ามีการปกปิดหรือเป็นเท็จ คอบช. ขอสงวนสิทธิ์ที่จะไม่พิจารณาสนับสนุนและจะเป็นผู้ไม่มีสิทธิ์รับทุน คอบช. เป็นเวลา 3 ปี

แบบ คอบช. 1ย/1ด

แบบเสนอโครงการวิจัย (Research Project)

ประกอบการเสนอของบประมาณของสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ

(National Research Council of Thailand 2013)

ประจำปีงบประมาณ 2558

ยื่นเสนอขอรับทุนในกลุ่มเรื่อง...วิทยาศาสตร์การแพทย์ **แผนงาน**..... **หัวข้อย่อย..สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์**

ชื่อโครงการวิจัย

บทบาทของไลแกนตัวจับนอทช์จำเพาะ (เดลต้าไลค์ 4) ในการเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ สำหรับการพยากรณ์โรคและเป็นเป้าหมายการรักษาแบบมุ่งเป้าใหม่ต่อโรคมะเร็งตับที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบบี

Role of Specific Notch Ligand (Delta like 4) as Biomarkers for the Prognosis and as New Targeted Therapy in Hepatitis B-associated Hepatocellular Carcinoma

ชื่อแผนงานวิจัย..*(ใส่ชื่อแผนงานทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ กรณีเป็นโครงการวิจัยย่อยภายใต้แผนงานวิจัย)*

<u>ส่วน ก</u> : องค์ประกอบของข้อเสนอโครงการวิจัย

1. ผู้รับผิดชอบประกอบด้วย (กรณีเป็นทุนความร่วมมือกับต่างประเทศให้ระบุผู้รับผิดชอบทั้ง “ฝ่ายไทย” และ “ฝ่ายต่างประเทศ”)

1.1 หัวหน้าโครงการ

(ภาษาไทย) นางณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์

(ภาษาอังกฤษ) Ms. Nattiya Hirankarn (MD, PhD)

ตำแหน่งทางวิชาการ (ภาษาไทย) ศาสตราจารย์

(ภาษาอังกฤษ) Professor

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3100904730364

หน่วยงาน และสถานที่ติดต่อ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 02-2564132 โทรสาร 02-252-5952
e-mail: Nattiya.H@chula.ac.th, Nattiyap@gmail.com

ความรับผิดชอบต่อโครงการที่เสนอ
สัดส่วนของงานที่รับผิดชอบ 30%
ทำหน้าที่ออกแบบการทดลอง ควบคุมและติดตามผลการทดลอง วิเคราะห์ผลการทดลองและเขียนรายงานความก้าวหน้า และรายงานฉบับสมบูรณ์

1.2 ผู้ร่วมงานวิจัย

1.2.1 (ภาษาไทย) นายธนาภัทร ปาลกะ
(ภาษาอังกฤษ) Mr. Tanapat Palaga (PhD)
ตำแหน่งทางวิชาการ (ภาษาไทย) รองศาสตราจารย์
(ภาษาอังกฤษ) Associate Professor
หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3100602876498
หน่วยงาน และสถานที่ติดต่อ ภาควิชาจุลชีววิทยา
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0-2218-5070 โทรสาร 0-2252-7576
e-mail: tanapat.p@chula.ac.th
ความรับผิดชอบต่อโครงการที่เสนอ
สัดส่วนของงานที่รับผิดชอบ 15%
ทำหน้าที่ออกแบบการทดลอง ติดตามผลการทดลอง
วิเคราะห์ผลการทดลอง

1.2.2 (ภาษาไทย) นางนฤมล (วิเศษโอภาส) คล้ายแก้ว
(ภาษาอังกฤษ) Ms. Naruemon (Wisedopas) Klaikaew (MD)
ตำแหน่งทางวิชาการ (ภาษาไทย) รองศาสตราจารย์
(ภาษาอังกฤษ) Associate Professor
หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3101700620561
หน่วยงาน และสถานที่ติดต่อ ภาควิชาพยาธิวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 02-256 4235 โทรสาร 02-256 4235

e-mail: wnaruemon@gmail.com

ความรับผิดชอบต่อโครงการที่เสนอ

สัดส่วนของงานที่รับผิดชอบ 15%

จัดเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อและควบคุมการทดลองและวิเคราะห์ผล

1.2.3 (ภาษาไทย) นางสุทธิลักษณ์ ปทุมราช

(ภาษาอังกฤษ) Ms. Suthiluk Patumraj

ตำแหน่งทางวิชาการ (ภาษาไทย) ศาสตราจารย์

(ภาษาอังกฤษ) Professor

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3102002589589

หน่วยงาน และสถานที่ติดต่อ ภาควิชาสรีรวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทรศัพท์ 02-256 4267 โทรสาร 02-256 4267

e-mail: suthilukp@yahoo.com

ความรับผิดชอบต่อโครงการที่เสนอ

สัดส่วนของงานที่รับผิดชอบ 15%

ทำหน้าที่ควบคุมการทดลองในสัตว์ทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง

1.2.4 (ภาษาไทย) นาย ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุล

(ภาษาอังกฤษ) Mr. Trairak Pisitkun

ตำแหน่งทางวิชาการ (ภาษาไทย) อาจารย์

(ภาษาอังกฤษ) Lecturer

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 4100700009959

หน่วยงาน และสถานที่ติดต่อ ฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทรศัพท์ 092-537-0549

e-mail : trairak@gmail.com

ความรับผิดชอบต่อโครงการที่เสนอ

สัดส่วนของงานที่รับผิดชอบ 15%

ควบคุมและวิเคราะห์ผลในส่วน Proteomics

1.2.5 (ภาษาไทย) นายพิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์

(ภาษาอังกฤษ) Mr. Pisit Tangkijvanich (MD)

ตำแหน่งทางวิชาการ (ภาษาไทย) ศาสตราจารย์

(ภาษาอังกฤษ) Professor

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3100101226679
หน่วยงาน และสถานที่ติดต่อ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 02-256 4482 โทรสาร 0-2256-4482
e-mail : pisittkvn@yahoo.com

ความรับผิดชอบต่อโครงการที่เสนอ
สัดส่วนของงานที่รับผิดชอบ 5%
จัดเก็บตัวอย่างและข้อมูลทางคลินิก

1.2.6 (ภาษาไทย) นายบุญชู ศิริจินดากุล
(ภาษาอังกฤษ) Mr. Boonchoo Sirichindakul (MD)

ตำแหน่งทางวิชาการ (ภาษาไทย) รองศาสตราจารย์
(ภาษาอังกฤษ) Associate Professor

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 5100400019400
หน่วยงาน และสถานที่ติดต่อ ภาควิชาศัลยศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 02-256 4117 โทรสาร 02-256 4194
e-mail: Boonchoo5@mailcity.com

ความรับผิดชอบต่อโครงการที่เสนอ
สัดส่วนของงานที่รับผิดชอบ 5%
จัดเก็บตัวอย่างและข้อมูลทางคลินิก

1.3 ที่ปรึกษาโครงการวิจัย -

1.4 หน่วยงานหลัก

หน่วยงาน และสถานที่ติดต่อ ภาควิชาจุลชีววิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 02-2564132 โทรสาร 02-252-5952

1.5 หน่วยงานสนับสนุน

1.5.1 ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0-2218-5070 โทรสาร 0-2252-7576

1.5.2 ภาควิชาพยาธิวิทยา ภาควิชาสรีรวิทยา ภาควิชาชีวเคมี
และภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
1873 ถ.พระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 02-256 4235, 02-256 4267, 02-256 4482, 02-256 4117
โทรสาร 02-256 4235, 02-256 4267, 02-256 4482, 02-256 4194

2. ประเภทการวิจัย...การวิจัยประยุกต์ (Applied research)

3. สาขาวิชาการและกลุ่มวิชาที่ทำการวิจัย สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์

4. คำสำคัญ (Keyword) ของการวิจัย

โรคไวรัสตับอักเสบบี; โรคมะเร็งตับ; วิถีสัญญาณนอทช์; เดลต้าไลค์ 4; ตัวบ่งชี้ชีวภาพ
Hepatitis B Virus Infection; Hepatocellular Carcinoma, Notch Signalling; Delta like 4; Biomarker

5. ความสำคัญ และที่มาของปัญหา

โรคมะเร็งตับเป็นมะเร็งที่ถูกจัดอยู่ในอันดับที่หกที่พบบ่อยทั่วโลกโดยพบบ่อยที่สุดในผู้ชายไทยและพบเป็นอันดับสามในผู้หญิงไทย และยังเป็นมะเร็งที่เป็นสาเหตุการตายในอันดับต้นเช่นเดียวกันเนื่องมาจาก ขาดเครื่องมือในการวินิจฉัยโรคตั้งแต่ระยะแรกและกระบวนการเกิดโรคมะเร็งตับที่มีความหลากหลาย (Heterogeneity) และมีอัตราการแพร่กระจายอย่างรวดเร็ว การรักษาในปัจจุบันโดยเฉพาะโรคมะเร็งตับ ในระยะลุกลามยังมีข้อจำกัดอยู่มาก ความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคในระดับโมเลกุลมีประโยชน์มาก ต่อการพัฒนาการรักษาใหม่ๆ หลังจากการวิจัยมามากกว่า 30 ปี ยาที่ยับยั้ง kinases หลายชนิดชื่อ Sorafinib (Multi kinase inhibitor) เป็น targeted molecular therapy ตัวแรกที่ใช้เป็นการรักษามาตรฐานต่อ โรคมะเร็งตับระยะลุกลามโดยสามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยรวมจาก 7.9 เดือนเป็น 10.7 เดือน อย่างไรก็ตามกลไกการเกิดโรคมะเร็งตับในระดับโมเลกุลยังต้องการการศึกษาอีก

มากเพื่อค้นหาตัวบ่งชี้ทาง ชีวภาพที่สามารถวินิจฉัยโรคพยากรณ์โรคและจัดกลุ่มผู้ป่วยเพื่อเลือกการรักษาที่เหมาะสมให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้นเพื่อลดอัตราการตาย เนื่องจากธรรมชาติของการเกิดโรคมะเร็งตับที่มีความหลากหลายสูงดังนั้นการรักษาที่ เหมาะสมของแต่ละคนอาจจะมีความแตกต่างกัน และจะต้องเป็นการรักษาด้วยยามากกว่าหนึ่งชนิด ในประชากรไทยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดการพัฒนาไปสู่สภาวะการ เป็นมะเร็งตับ โดยมีการศึกษาจำนวนมากก่อนหน้านี้เกี่ยวกับวิถีสัญญาณต่างๆที่เกี่ยวข้องและการพัฒนา การรักษาต่อสัญญาณเหล่านั้น เช่น mTOR inhibitor เพื่อยับยั้ง PI3K/PTEN/Akt/mTOR, EGFR inhibitor, และที่สำคัญคือยากลุ่ม anti-angiogenesis เพื่อยับยั้ง VEGF, PDGF, Ang2, FGF เป็นต้น

วิถีสัญญาณ Notch (Notch Signaling) เป็นวิถีสัญญาณที่มีความเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของเซลล์เนื้อเยื่อหลายชนิด ความผิดปกติของวิถีสัญญาณ Notch ส่งผลให้มีการเปลี่ยนสภาพอย่างผิดปกติในเซลล์ ซึ่งนำไปสู่การเกิดเป็นมะเร็งได้ มีรายงานหลายฉบับแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกอย่างผิดปกติ ในวิถีสัญญาณ Notch กับการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด นอกจากนี้มีการพัฒนายาเพื่อยับยั้งวิถีสัญญาณ Notch ซึ่งอยู่ใน clinical trial ระยะ I-III ต่อมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งผิวหนัง อย่างไรก็ตามยาที่กำลังพัฒนาเป็นการยับยั้ง วิถีสัญญาณ Notch ทุกตัวซึ่งทำให้มีผลข้างเคียงสูง จึงมีความพยายามจะมุ่งเป้ามายับยั้งตัวจับ Notch หรือ Notch Ligand ซึ่งจะให้ผลที่จำเพาะกว่าแทน รายงานก่อนหน้านี้เกี่ยวกับวิธีสัญญาณ Notch ในเซลล์มะเร็งตับเน้น ความสำคัญไปที่ Notch Ligand ชื่อ Jagged1 เป็นหลัก อย่างไรก็ตามผลงานวิจัยของคณะผู้วิจัยเรื่อง “บทบาทของเอชบีเอกซ์ต่อวิถีสัญญาณ Notch ในเซลล์มะเร็งตับที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี” ซึ่งได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปีงบประมาณ 2556 ค้นพบองค์ความรู้ใหม่เพิ่มเติมว่าเซลล์มะเร็งตับที่มีไวรัสตับอักเสบบีมีการแสดงออกของ Delta like 4 (DLL4) ซึ่งเป็น Notch ligand ที่จำเพาะอีกชนิดหนึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ตับปกติและเซลล์มะเร็งตับที่ไม่มีไวรัส ตับอักเสบบีอย่างมีนัยสำคัญ โดยเชื่อว่า DLL4 ถูกกระตุ้นจาก HBX ผ่าน NFkB pathway และ DLL4 ที่เพิ่มสูงขึ้นจะจับและกระตุ้น Notch1 บนเซลล์ตับที่อยู่ข้างเคียงและมีผลให้เกิดการแบ่งตัวและลดอัตรา การตายซึ่งน่าจะเป็นกลไกหนึ่งที่สำคัญของการเกิดมะเร็งตับ นอกจากนี้เรายังพบอีกว่าการยับยั้ง DLL4 โดย SiRNA ใน Hepatocellular cell line ที่มี HBV (HepG2.2.15) สามารถยับยั้งการแบ่งตัวและเพิ่มการตาย แบบ apoptosis ของเซลล์มะเร็งตับได้ และเมื่อยับยั้งวิถีสัญญาณ Notch ร่วมกับยา Sorafinib ใน cell line in vitro พบว่าสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เพิ่มขึ้น ดังนั้น DLL4 จึงเป็น target ใหม่ที่น่าสนใจ อย่างมากในมะเร็งตับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิดที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี นอกจากการศึกษาผลของ DLL4 ต่อ hepatocyte โดยตรงแล้ว เมื่อทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติมพบว่ามียาหลายชนิดถูกพัฒนาขึ้นใน ปัจจุบันเพื่อยับยั้งสัญญาณจาก DLL4/Notch 1 ซึ่งเชื่อว่าจะช่วยยับยั้งกระบวนการเกิด angiogenesis เป็นหลักเนื่องจาก DLL4 จะพบ

มากบน endothelial cell และอยู่ downstream ของ VEGF มีผู้รายงานว่าการย้อมดูปริมาณ DLL4 บนชิ้นเนื้อมะเร็งทั้งใน endothelial cell และในเนื้อมะเร็งเองสามารถใช้พยากรณ์ความรุนแรงของมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งเต้านมและมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร แต่ยังไม่มีรายงานในมะเร็งตับเลย นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า DLL4 สามารถกระตุ้น Notch receptor บนแมโครฟาจซึ่งจะถูกดึงดูดมายังบริเวณที่มีการอักเสบและมีบทบาทต่อการชักนำให้เกิด inflammatory neovaculaization รวมทั้งการกระตุ้น Cancer Stem Cells ซึ่งมีความสำคัญต่อการเกิด relapse ด้วย

เนื่องมะเร็งตับเป็นมะเร็งชนิดที่มีทั้ง high vascularization, inflammation และ relapse สูง การศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ DLL4 ในมะเร็งชนิดนี้ทั้งผลต่อเซลล์มะเร็งตับและผลต่อหลอดเลือดที่หล่อเลี้ยง ก้อนมะเร็งจึงมีความสำคัญมาก นอกจากนี้แนวโน้มการการรักษาโรคมะเร็งตับซึ่งมี Intratumor heterogeneity สูงควรจะเป็นการรักษาด้วยยาหลายชนิดร่วมกันดังนั้นการศึกษานี้จึงสนใจจะดูผลการยับยั้ง DLL4 ร่วมกับยามาตรฐานด้วย

โดยสรุปงานวิจัยนี้มีประโยชน์อย่างยิ่งต่อการพัฒนาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพต่อการพยากรณ์โรคมะเร็งตับ และต่อการพัฒนาการรักษาแบบมุ่งเป้าแบบใหม่ต่อโรคมะเร็งตับที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบบี

6. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1) ศึกษาบทบาทของ DLL4 เปรียบเทียบกับ Jagged 1 ในการเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับการพยากรณ์ โรคมะเร็งตับ

2) เพื่อเปรียบเทียบผลการยับยั้ง DLL4 อย่างเดียวและการยับยั้ง DLL4 ร่วมกับการให้ยามาตรฐาน Sorafinib ต่อก้อนมะเร็งในสัตว์ทดลอง

3) เพื่อศึกษากลไกระดับโมเลกุล downstream ของ DLL4 ในเซลล์มะเร็งตับก่อนและหลังการยับยั้ง DLL4 อย่างเดียวและการยับยั้ง DLL4 ร่วมกับการให้ยามาตรฐาน Sorafinib

7. ขอบเขตของการวิจัย

1) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์ทางคลินิกต่างๆ กับปริมาณการแสดงออกของโปรตีน DLL4 และ Jagged 1 ในชิ้นเนื้อมะเร็งตับชนิดต่างๆ ทั้งที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบซี และที่ไม่ได้เกิดจากไวรัส

2) เปรียบเทียบผลการยับยั้ง DLL4 อย่างเดียวและการยับยั้ง DLL4 ร่วมกับการให้ยามาตรฐาน Sorafinib ต่อก้อนมะเร็งในสัตว์ทดลอง (in vivo) โดยวิธี implant เซลล์มะเร็งตับเข้าไปใต้ผิวหนังของหนูที่ไม่มีภูมิต้านทานแล้วศึกษาการเปลี่ยนแปลงของพารามิเตอร์ต่างๆที่ไม่สามารถวัดได้ในการศึกษากับ cell line ในหลอดทดลอง ได้แก่ การวัดขนาดของก้อนมะเร็ง ผลต่อ cancer stem cells (CSC) การเกิด angiogenesis การสะสมของเซลล์เม็ดเลือดขาวและแมโครฟาจ มายังบริเวณก้อนมะเร็ง เป็นต้น

3) ศึกษากลไกระดับโมเลกุล downstream ของ DLL4 ในเซลล์มะเร็งตับก่อนและหลังการยับยั้ง DLL4 อย่างเดียวและการยับยั้ง DLL4 ร่วมกับการให้ยามาตรฐาน Sorafinib ด้วยการตรวจโปรตีนทั้งหมดภายในเซลล์โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่ม phosphoprotein ความรู้นี้จะช่วยทำให้เราเข้าใจผลที่เกิดมากขึ้นและยังอาจนำไปสู่การค้นพบ target การรักษาโรคมะเร็งตับมากขึ้นอีกด้วย

8. ทฤษฎี สมมติฐานและ / หรือกรอบแนวความคิดของการวิจัย

1) DLL4 และ Jagged1 เป็นเป้าหมายการรักษามะเร็งตับที่สำคัญชนิดหนึ่ง โดยคาดว่าปริมาณการแสดงออก ของโปรตีนทั้งสองชนิดน่าจะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคและสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ สำหรับการพยากรณ์โรค ที่เลือกศึกษาเปรียบเทียบกับปริมาณ นอกจากนี้ข้อมูลจากการย้อมชิ้นเนื้อจะทำให้ทราบว่าการรักษาเพื่อ target DLL4 และ Jagged1 จะสามารถประยุกต์ใช้ได้กับผู้ป่วยมะเร็งตับชนิดใดบ้างมากน้อยเพียงใด โดยดูจากสัดส่วนของผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีการแสดงออกของ DLL4 และ Jagged1

2) DLL4 ถูกชักนำให้เพิ่มมากขึ้นใน Hepatocyte และ/หรือ Endothelial cell ในมะเร็งตับที่ เกี่ยวข้องกับไวรัสตับอักเสบบีและจะจับกับ Notch receptor บนเซลล์ข้างเคียงซึ่งประกอบด้วย Hepatocyte และ/หรือ Endothelial cell และ/หรือ Inflammatory cell (Macrophage) และส่งผลต่อพยาธิกำเนิด ของโรคมะเร็ง ได้แก่ การเจริญเติบโตของเซลล์ การตายของเซลล์ การสร้างหลอดเลือดใหม่ การเพิ่มจำนวน หรือการอยู่รอดของ Cancer Stem Cell เป็นต้น

9. การทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศ (Information) ที่เกี่ยวข้อง

วิถีสัญญาณ Notch

วิถีสัญญาณ Notch เป็นวิถีสัญญาณที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการต่างๆในเซลล์ เช่น การตายแบบ apoptosis การเพิ่มจำนวนเซลล์ การเปลี่ยนแปลงอย่างจำเพาะของเซลล์ การตัดสินชะตาของเซลล์ เป็นต้น วิถีสัญญาณ Notch ประกอบด้วยสองกลุ่มคือโปรตีนตัวรับ ซึ่งมีอยู่ 4 ชนิดได้แก่ Notch1-Notch4 กับโปรตีนลิแกนด์ซึ่งมีอยู่ 5 ชนิดได้แก่ Dll-1, Dll-3, Dll-4, Jagged-1 และ Jagged-2 การกระตุ้นวิถีสัญญาณ Notch เริ่มต้นโดยการจับกันระหว่างโปรตีนตัวรับกับลิแกนด์จากเซลล์ที่ มีอันตรกิริยากัน ทำให้เกิดการเหนี่ยวนำเอนไซม์เมทัลโลโปรตีเนส (metalloproteinase) และเอนไซม์แกมมาซีครีเทส (γ-secretase) มาตัดโปรตีนตัวรับ ทำให้ได้ส่วน intracellular ของโปรตีนตัวรับ (Intracellular domain of Notch receptor; ICN) ซึ่งจะทำการเคลื่อนที่เข้าสู่ภายในนิวเคลียสของเซลล์ เพื่อเกิดกระบวนการถอดรหัสยีนเป้าหมาย เช่น กลุ่มยีน hairy/enhancer-of-split (HES) หรือ hairy-related transcription factor (HRT) (1) ในปัจจุบันยังไม่มีความชัดเจนว่าการส่งสัญญาณโดยโปรตีนตัวรับ Notch แต่ละตัวทำให้เกิดผลที่แตกต่างกันหรือไม่ จากการคาดเดาจากโครงสร้างโปรตีนของตัวรับ Notch พบว่ามีความแตกต่างกันในบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำการถอดรหัสของยีน (Transactivation Domain; TD) โดย Notch1, 2 และ 4 มีส่วน TD ในขณะที่ Notch 3 ไม่มีส่วน TD และการศึกษาใน ทีลิมโฟซัยท์พบว่าการกระตุ้นวิถีสัญญาณ Notch ผ่านโปรตีนตัวรับที่ต่างกันทำให้เกิดการเปลี่ยนสภาพที่แตกต่างกัน

วิถีสัญญาณ Notch กับโรคมะเร็ง

เนื่องจากวิถีสัญญาณ Notch เป็นวิถีสัญญาณที่มีความเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ และ การพัฒนาของเซลล์เนื้อเยื่อหลายชนิด ความผิดปกติของวิถีสัญญาณ Notch ส่งผลให้มีการเปลี่ยนสภาพที่ ผิดปกติในเซลล์ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดโรค ปัจจุบันมีรายงานหลายฉบับแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่าง การแสดงออกอย่างผิดปกติในวิถีสัญญาณ Notch กับการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิดเช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งผิวหนัง รวมทั้งมะเร็งตับด้วย (2-4) ในมะเร็งแต่ละชนิดมีความเกี่ยวข้องกับ Notch receptor แตกต่างกัน อาทิเช่น การแสดงออกของยีน NOTCH1 มากเกินที่ผิดปกติ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดทีลิมโฟซัยท์ ซึ่งมีสาเหตุจากการสับเปลี่ยน ของโครโมโซมบริเวณยีน NOTCH1 ต่อรวมกับบริเวณยีนส่งเสริม (promoter gene) ของยีน TCRB (T-cell receptor-β) ทำให้เกิดการแสดงออกเกินของบริเวณ intracellular ของโปรตีน Notch1 ในผู้ป่วย วิถีสัญญาณ Notch สามารถยับยั้งการแสดงออกของโปรตีน p53 นำไปสู่การเพิ่มจำนวนของเซลล์ลิมโฟซัยท์ ชนิดทีอย่างผิดปกติ (2) อย่างไรก็ตามในมะเร็งชนิดอื่นๆพบความผิดปกติในระดับยีนที่ทำให้มี Notch1 เพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติน้อยมาก ส่วนใหญ่พบว่าวิถีสัญญาณ Notch สามารถถูกกระตุ้นได้ผ่านตัวจับ Notch (Notch Ligands) เป็นหลัก กลไกที่ทำให้เกิดการกระตุ้น Notch Ligand ยังไม่เป็นที่ทราบอย่างชัดเจน แต่เนื่องจาก Notch สามารถ Crosstalk กับวิถีสัญญาณอื่นๆได้จำนวนมาก จึงเป็นไปได้มากที่สุดว่า สัญญาณต่างๆที่ผิดปกติไปในก้อนมะเร็ง เช่น TGF beta, IL-6, NFkB (***DeminLi1,MassimoMasiero Frontiers in Oncology 2014***) (5) มีส่วนเพิ่มปริมาณของ Notch Ligand

จะถูกกระตุ้นจาก Cytokine ต่างๆที่หลั่งมาจากก้อนมะเร็ง ซึ่งจะกระตุ้น Notch receptor ของเซลล์ปกติหรือเซลล์มะเร็งข้างเคียงได้ ทำให้เซลล์เหล่านั้นไม่ตายและเกิดการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้นอีก ที่สำคัญคือมีรายงานว่า Notch มีความสำคัญต่อการเจริญของเซลล์มะเร็งส่วนน้อยที่มีคุณสมบัติเป็น Cancer Stem Cells (CSC) ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเกิด relapse และการดื้อยา (Andreas Androutsellis-Theotokis1, Ronen R. (6)

นอกจากบทบาทของ Notch ต่อเซลล์มะเร็งโดยตรงแล้ว วิถีสัญญาณ Notch ยังมีความสำคัญกับการเกิด angiogenesis ซึ่งช่วยหล่อเลี้ยงเซลล์มะเร็งด้วย (7) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง DLL4/Notch1 ซึ่งสำคัญต่อการเจริญเติบโตและการพัฒนาของ endothelial cell โดย endothelial cell เมื่อถูกกระตุ้นด้วย VEGF ก็จะมีการแสดงออกของ DLL4 เพิ่มมากขึ้นซึ่งจะกระตุ้นเซลล์ข้างเคียงผ่าน Notch1 ให้มีการแบ่งตัวบริเวณ Tip มากขึ้น

วิถีสัญญาณ Notch ยังช่วยในการกระตุ้น tumor associated macrophage (TAM) แมโครฟาจเป็นเซลล์ของภูมิคุ้มกันในกลุ่มมัยอีลอยด์ ซึ่งอาศัยอยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆ มีหน้าที่หลักในการควบคุม tissue homeostasis ในก้อนมะเร็งหลายชนิดมักพบว่ามีแมคโครฟาจเข้าไปอาศัยอยู่และจำนวนของ แมโครฟาจที่พบมักมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคและ poor prognosis แมโครฟาจที่พบใน ก้อนมะเร็งมีลักษณะจำเพาะในฟีโนไทป์และการแสดงออกของยีนจึงเรียกกลุ่มเซลล์นี้ว่า Tumor-associated macrophage (TAM) และทำหน้าที่สำคัญในการเอื้อให้เซลล์มะเร็งเติบโตและแพร่กระจายได้ (8) เมื่อไม่นานมานี้มีรายงานพบว่า TAM ที่พบในมะเร็งเต้านมในสัตว์ทดลองแบบจำลองมะเร็งชนิดดังกล่าวมีฟีโนไทป์ที่แตกต่างไปจากแมโคร ฟาจในเนื้อเยื่อเต้านมปกติ โดยพัฒนาการของ TAM ในก้อนมะเร็งนี้ขึ้นกับสัญญาณ Notch/RBP-Jk และการกดสัญญาณดังกล่าวทำให้ TAM ลดลงและมีการเพิ่มขึ้นของ CTL และยังส่งผลกดการเจริญของมะเร็งด้วย (9) ดังนั้น TAM ในมะเร็งและวิถีสัญญาณ Notch มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการเจริญของมะเร็ง แต่ยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับ TAM ใน HCC

จากบทบาทของ Notch ในมะเร็งดังกล่าวข้างต้น ดังนั้น Notch จึงเป็นเป้าหมายของการรักษามะเร็งที่สำคัญตัวหนึ่งในปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเพื่อช่วยเสริมการรักษาอื่นๆ

มะเร็งตับที่มาจากสาเหตุการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

โรคมะเร็งตับเป็นมะเร็งที่ถูกจัดอยู่ในอันดับที่หกที่พบบ่อยในทั่วโลกและยังเป็นมะเร็งที่เป็นสาเหตุ การตายในอันดับต้นเช่นเดียวกัน นอกจากนี้พบว่าบริเวณที่มีความชุกของโรคนี้อยู่ที่แถบเอเชียตะวันออก เฉียงใต้ และแถบแอฟริกา การเกิดโรคมะเร็งตับมาจากหลายปัจจัยเช่น ภาวะตับแข็ง การดื่มเครื่องดื่ม แอลกอฮอล์ การติดเชื้อไวรัส ปัจจุบันมีรายงานหลายฉบับระบุว่าการติดเชื้อไวรัสเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ เกิดการพัฒนาไปสู่สภาวะการเป็นมะเร็งตับได้ นอกจากนี้ยังพบว่าบริเวณที่มีการชุกของโรคมะเร็งตับมี ความสัมพันธ์กับบริเวณที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แสดงว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็นปัจจัยหลักของการเกิดมะเร็งตับ อย่างไรก็ตามโรคมะเร็งตับมีกลไกทางโมเลกุลที่มีความหลากหลายมาก (Intratumor Heterogeneity) และมีอัตราการแพร่กระจายอย่างรวดเร็ว

มีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับ วิถีสัญญาณต่างๆที่เกี่ยวข้องและมีการพัฒนาการรักษาต่อสัญญาณเหล่านั้น เช่น mTOR inhibitor เพื่อยับยั้ง PI3K/PTEN/Akt/mTOR, EGFR inhibitor, และที่สำคัญคือยากลุ่ม anti-angiogenesis เพื่อยับยั้ง VEGF, PDGF, Ang2, FGF เป็นต้น ความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคในระดับโมเลกุลมีประโยชน์มาก ต่อการพัฒนาการรักษาใหม่ๆ หลังจากการวิจัยมามากกว่า 30 ปี ยาที่ยับยั้ง kinases หลายชนิดชื่อ Sorafinib (Multi kinase inhibitor) เป็น targeted molecular therapy ตัวแรกที่ใช้เป็นการรักษามาตรฐานต่อ โรคมะเร็งตับระยะลุกลามโดยสามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยรวมจาก 7.9 เดือนเป็น 10.7 เดือน อย่างไรก็ตามกลไกการเกิดโรคมะเร็งตับในระดับโมเลกุลยังต้องการการศึกษาอีกมากเพื่อค้นหาตัวบ่งชี้ทาง ชีวภาพที่สามารถวินิจฉัยโรคพยากรณ์โรคและจัดกลุ่มผู้ป่วยเพื่อเลือกการรักษาที่เหมาะสมให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้นเพื่อลดอัตราการตาย เนื่องจากธรรมชาติของการเกิดโรคมะเร็งตับที่มีความหลากหลายสูงดังนั้นการรักษาที่ เหมาะสมของแต่ละคนอาจจะมีความแตกต่างกัน และจะต้องเป็นการรักษาด้วยยามากกว่าหนึ่งชนิด

บทบาทของวิถีสัญญาณ Notch **ในโรคมะเร็งตับที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี**

ในปี 2003 Qi และคณะพบว่า เมื่อทำการกระตุ้นวิถีสัญญาณ Notch จะส่งผลให้กระบวนการเพิ่มจำนวนของเซลล์และการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตับลดลงพร้อมทั้งเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบ apoptosis ด้วย (10) ต่อมาเมื่อปี ค.ศ. 2007 คณะวิจัยของ Gramantieri รายงานถึงผู้ป่วยมะเร็งตับที่มาจาก การติดเชื้อไวรัสว่าพบการแสดงออกที่เพิ่มมากขึ้นของโปรตีน Notch 3 ในเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยเมื่อทำการ ย้อมด้วยวิธี Immunohistochemistry (11) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ทำในประเทศทางตะวันตก ซึ่งมีอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีต่ำมาก การศึกษาเมื่อเร็วๆนี้ในประเทศเกาหลีซึ่งมีตัวอย่างที่ติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบบีสูงถึง 75.7% พบว่าการย้อม Notch1 และ 4 ในชิ้นเนื้อมะเร็งตับสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ การพยากรณ์ความรุนแรงของโรคได้ (12) แต่ยังขาดการศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของ Notch ligand

เมื่อปี ค.ศ. 2007 คณะวิจัยของ Gao ทำการกดการแสดงออกของ HBx ซึ่งเป็นโปรตีนของไวรัสที่สำคัญด้วยวิธี siRNA ในเซลล์มะเร็งตับ HepG2.2.15 (มีเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี) ส่งผลให้เกิดการแสดงออกของลิแกนด์ Jagged-1 ที่ลดลง Gao และคณะจึงตั้งสมมติฐานว่าการแสดงออกของลิแกนด์ Jagged-1 อยู่ภายใต้การควบคุมของ HBx จากไวรัสตับอักเสบชนิดบีซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการพัฒนา เป็นโรคมะเร็งตับด้วย (13)

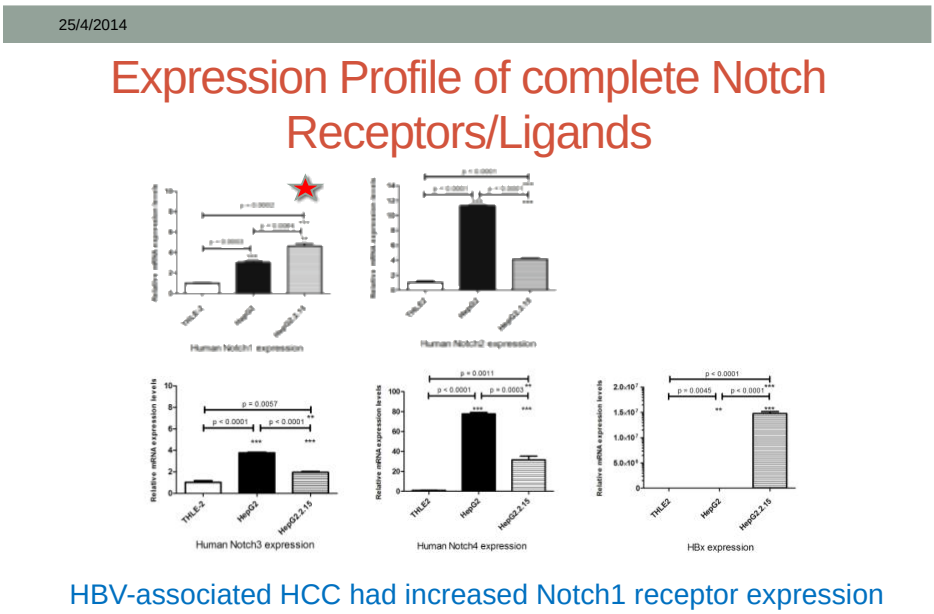
เมื่อปี ค.ศ. 2010 มีผลงานวิจัยของ Wang และคณะโดยทำการใส่ยีน HBx เข้าสู่เซลล์มะเร็งตับ L02 ของมนุษย์พบว่ามีการแสดงออกที่เพิ่มมากขึ้นของโปรตีน Notch-1, ลิแกนด์ Jagged-1 และโปรตีนเป้าหมาย Hes-1 จากนั้นทำการยับยั้งวิถีสัญญาณ Notch ด้วยยากดวิถีสัญญาณ Notch (DAPT) ส่งผลให้เกิด การแสดงออกที่ลดลงของโปรตีนบริเวณส่วน intracellular ของ Notch1 และโปรตีนเป้าหมาย Hes-

1 นำไปสู่การเติบโตของเซลล์ที่ลดต่ำลงและเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการตายแบบ apoptosis เพิ่มมากขึ้น (14)

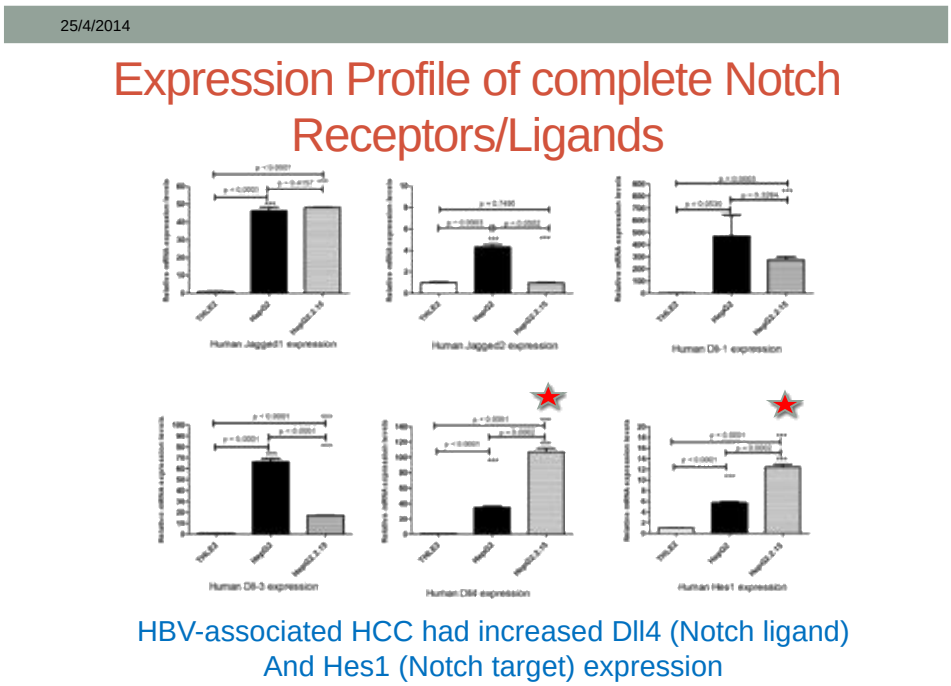
นอกจากนี้มีงานวิจัยของสายพิณ สุวรรรจุณีและธนาภัทร ปาลกะในปี 2008 แสดงให้เห็นว่า เมื่อทำกดวิถีสัญญาณ Notch ด้วยยา DAPT ในเซลล์มะเร็งตับที่ไม่มีไวรัสตับอักเสบชนิดบี HepG2 พบว่า มีการแสดงออกของโปรตีนเป้าหมาย Hes-1 ที่ลดลงนำไปสู่การยับยั้งการเข้าสู่วัฏจักรของเซลล์ แต่ไม่มีผลต่อกระบวนการเกิดการตายแบบ apoptosis (15) ซึ่งความเข้าใจกระบวนการเกิดโรคมะเร็งตับจาก HBx นี้จะทำให้นำไปสู่การรักษาด้วยวิธีใหม่ในอนาคตได้ เช่น การบำบัดโดยใช้แอนติบอดียับยั้งการเกิดการ จับกันของโปรตีนตัวรับ Notch กับลิแกนด์คู่จำเพาะ เป็นต้น

ผลการศึกษาเบื้องต้นของคณะผู้ทำวิจัย

คณะวิจัยของเรานี้มุ่งเน้นศึกษาบทบาทของวิถีสัญญาณ Notch ที่เชื่อมโยงต่อ HBx ในเซลล์มะเร็งตับ HepG2 และเซลล์มะเร็งตับที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี HepG2.2.15 และเซลล์ตับปกติ THLE-2 โดยได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติประจำปีงบประมาณ 2556 และค้นพบองค์ความรู้ใหม่เพิ่มเติมว่าเซลล์มะเร็งตับที่มีไวรัสตับอักเสบบีมีการแสดงออกของ Notch1 และ Delta like 4 (DLL4) ซึ่งเป็น Notch ligand ที่จำเพาะอีกชนิดหนึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ตับปกติ และเซลล์มะเร็งตับที่ไม่มีไวรัสตับอักเสบบีอย่างมีนัยสำคัญ โดยมี Norch target คือ Hes1 เพิ่มขึ้นด้วยยืนยันว่ามีการกระตุ้นวิถีสัญญาณ Notch เพิ่มขึ้นจริง ในขณะที่ Jagged1 เป็น Notch ligand ที่มีปริมาณ mRNA เพิ่มขึ้นในเซลล์ไลน์มะเร็งตับทั้งที่มีและไม่มีไวรัสตับอักเสบบี (ดังรูปที่ 1 และ 2)

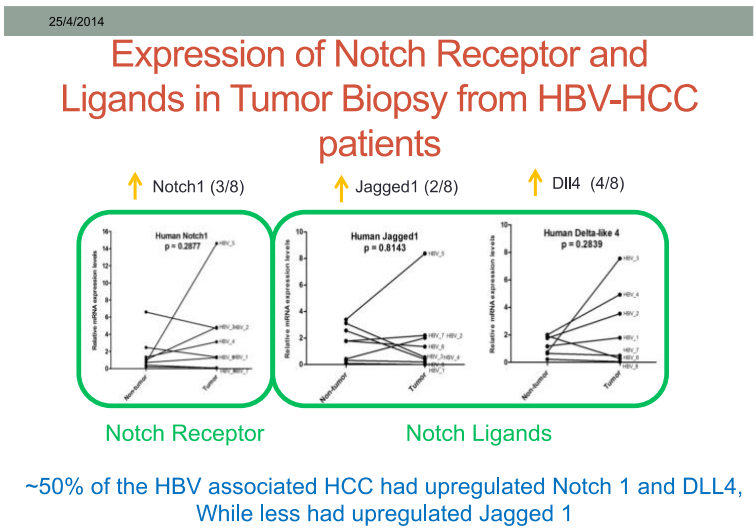


รูปที่ 1.



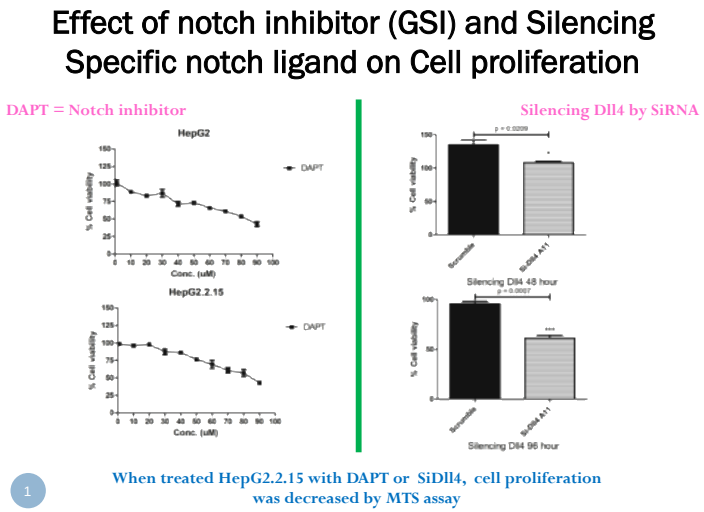
รูปที่ 2.

นอกจากนี้จากการศึกษาเบื้องต้นโดยตรวจ mRNA ของ Notch1, Jagged1, และ DLL4 ในชิ้นเนื้อตับของผู้ป่วยในส่วนที่เป็นเนื้อมะเร็งเปรียบเทียบกับส่วนที่เป็นเนื้อปกติในบริเวณใกล้เคียง 8 คู่พบว่าปริมาณ mRNA ของ DLL4 มีอัตราส่วนเพิ่มขึ้นในบริเวณเนื้อมะเร็งมากกว่า 1 เท่าในผู้ป่วย 4 จาก 8 คน (50%) ในขณะที่ Jagged1 ซึ่งเป็น Notch ligand ที่มีคนสนใจศึกษาจำนวนมากมีอัตราส่วนเพิ่มขึ้นในเนื้อมะเร็ง 2 ใน 8 คน (25%) (รูปที่ 3)



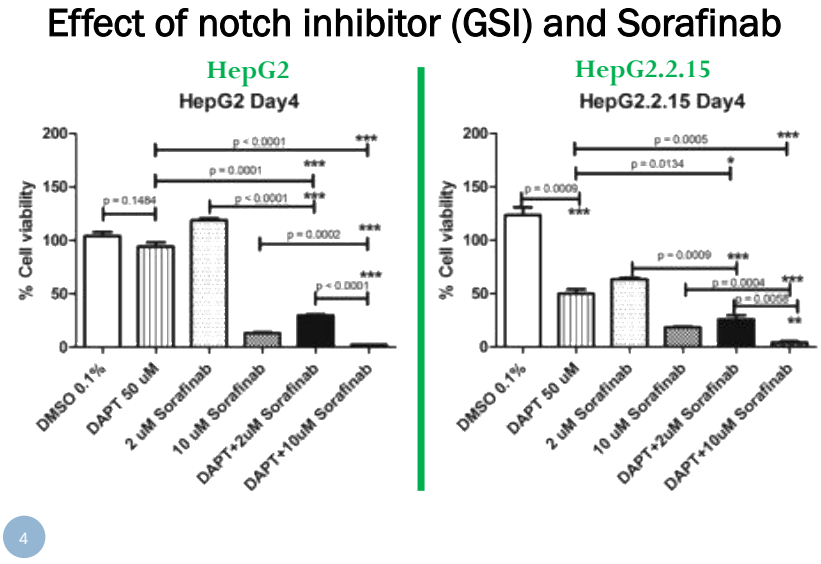
รูปที่ 3

โดยเชื่อว่า DLL4 ถูกกระตุ้นจาก HBX ผ่าน NFkB pathway DLL4 ที่เพิ่มขึ้นจะจับและกระตุ้น Notch 1 บนเซลล์ตับที่อยู่ข้างเคียงและมีผลให้เกิดการแบ่งตัวและลดอัตราการตาย ซึ่งน่าจะเป็นกลไกหนึ่งที่สำคัญ ของการเกิดมะเร็งตับ เราแสดงให้เห็นในหลอดทดลองว่าการยับยั้ง Notch ด้วย GSI และยับยั้ง DLL4 โดย SiRNA ใน cell line สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งตับได้ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4

และที่น่าสนใจมากคือผลการทดสอบเบื้องต้นโดยยับยั้งวิถีสัญญาณ Notch โดยรวมด้วยยา GSI ร่วมกับยา Sorafinib ใน cell line in vitro พบว่าสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ได้มากขึ้น โดยอาจจะทำให้เราสามารถใช้ยาในความเข้มข้นลดลงได้เพื่อลดปัญหาผลข้างเคียงของยา (รูปที่ 5)



รูปที่ 5

เนื่องจาก GSI เป็นยาที่ไม่จำเพาะสามารถกดวิถีสัญญาณ Notch ทุกชนิดรวมทั้งมีผลต่อสัญญาณอื่นๆ ด้วย ดังนั้นจึงมีปัญหาเรื่องผลข้างเคียง (16) การยับยั้งวิถีสัญญาณ Notch ที่จำเพาะมากขึ้นจึงมีความสำคัญ

DLL4 จึงเป็น target ใหม่ที่น่าสนใจอย่างมากในมะเร็งตับโดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิดที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส ตับอักเสบบี นอกจากการศึกษาผลของ DLL4 ต่อ hepatocyte โดยตรงแล้วเมื่อทบทวนวรรณกรรมเพิ่มเติมพบว่ามียาหลายชนิดถูกพัฒนาขึ้นในปัจจุบันเพื่อยับยั้งสัญญาณจาก DLL4/Notch 1 ซึ่งเชื่อว่าจะช่วยยับยั้งกระบวนการเกิด angiogenesis เป็นหลักเนื่องจาก DLL4 จะพบมาก บน endothelial cell และอยู่ downstream ของ VEGF (17) มีผู้รายงานว่าการย้อมดูปริมาณ DLL4 บนชิ้นเนื้อมะเร็งทั้งใน endothelial cell และในเนื้อมะเร็งเอง สามารถใช้พยากรณ์ความรุนแรง ของมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งเต้านมและมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร (18-19) แต่ยังไม่มีรายงานในมะเร็งตับเลย นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า DLL4 สามารถกระตุ้น Notch receptor บนแมโครฟาจซึ่งจะถูกดึงดูดมายังบริเวณ ที่มีการอักเสบและมีบทบาทต่อการชักนำให้เกิด inflammatory neovaculaization และที่สำคัญมากคือสามารถการกระตุ้น Cancer Stem Cells ด้วย (20) เนื่องมะเร็งตับเป็นมะเร็งชนิดที่มีทั้ง high vascularization, inflammation และ relapse สูง การศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ DLL4 ในมะเร็งชนิดนี้จึงมีความสำคัญมาก

10. เอกสารอ้างอิง

1. Iso, T., L. Kedes, and Y. Hamamori. 2003. HES and HERP Families: Multiple Effectors of the Notch Signaling Pathway. *Journal of cellular physiology* 194:237-255.
2. Weerkamp, F., J. V. Dongen, and F. Staal. 2006. Notch and Wnt signaling in T-lymphocyte development and acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 20:1197-1205.
3. Allenspach, E. J., I. Maillard, J. C. Aster, and W. S. Pear. 2002. Notch Signaling in Cancer. *Cancer Biology and therapy* 1:466-476.
4. Leong, K. G. and A. Karsan. 2006. Recent insights into the role of Notch signaling in tumorigenesis. *Blood* 107:2223-2233.

5. Li, D., M. Masiero, A. H. Banham and A. L. Harris. 2014. The Notch ligand Jagged1 as a target for anti-timor therapy. *Frontiers in oncology* 4(254):1-13.
6. Androutsellis-Theotokis, A., R. R. Leker, F. Soldner, D. J. Hoeppner, R. Ravin, S. W. Poser, M. A. Rueger, B. Soo-Kyung, R. Kittappa, and R. D. G. McKay. 2006. Notch signalling regulates stem cell numbers *in vitro* and *in vivo*. *Nature* 442:823-826.
7. Kuhnert, F., J. R. Kirshner, and G. Thurston. 2011. Dll4-Notch signaling as a therapeutic target in tumor angiogenesis. *Vascular Cell* 3(20):1-8.
8. Biswas, S. K., P. Allavena, and A. Mantovani. 2013. Tumor-associated macrophage: functional diversity, clinical significance, and open questions. *Seminars in Immunopathology* 35(5): 585-600.
9. Franklin, R. A., W. Liao, A. Sarkar, M. V. Kim, M. R. Bivona, K. Liu, E. G. Pamer, and M. O. Li. 2014. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages. *Science* 344(6186):921-925.
10. Qi, R., H. An, Y. Yu, M. Zhang, S. Liu, H. Xu, Z. Guo, T. Cheng, and X. Cao. 2003. Notch1 Signaling Inhibits Growth of Human Hepatocellular Carcinoma through Induction of Cell Cycle Arrest and Apoptosis. *Cancer research* 63: 8323-8329.
11. Gramantieri, L., C. Giovannini, A. Lanzi, P. Chieco, M. Ravaioli, A. Venturi, G. L. Grazi, and L. Bolondi. 2007. Aberrant Notch3 and Notch4 expression in human hepatocellular carcinoma. *Liver International* 1478-3223.
12. Ahn, S., J. Hyeon, and C. K. Park. 2013. Notch1 and Notch4 are markers for poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International* 12:286-294.
13. Gao, J., C. Chen, L. Hong, J. Wang, Y. Du, J. Song, X. Shao, J. Zhang, H. Han, J. Liu, and D. Fan. 2007. Expression of Jagged1 and its association with hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 356:341-347.

14. Wang, F., H. Zhou, X. Xia, Q. Sun, Y. Wang, and B. Cheng. 2010. Activated Notch signaling is required for hepatitis B virus X protein to promote proliferation and survival of human hepatic cells. *Cancer Letters* 298:64-73.

15. Suwanjunee, S., W. Wongchana, and T. Palaga. 2008. Inhibition of gamma-secretase affects proliferation of leukemia and hepatoma cell lines through Notch signaling. *Anti-Cancer Drugs* 19:477-486.

16. Imbimbo, B. P. 2008. Therapeutics Potential of γ-Secretase Inhibitors and Modulators. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 8:54-61.

17. Gurney, A., and T. Hoey. 2011. Anti-DLL4, a cancer therapeutic with multiple mechanisms of action. *Vascular Cell* 3(18):1-4.

18. Jubb, A. M., E. J. Soilleux, H. Turley, G. Steers, A. Parker, I. Low, J. Blades, L. Ji-Liang, P. Allen, R. Leek, I. Noguera-Troise, K. C. Gatter, G. Thurston, and A. L. Harris. 2010. Expression of Vascular Notch Ligand Delta-Like 4 and Inflammatory Markers in Breast Cancer. *The American Journal of Pathology* 176(4):2019-2028.

19. Du, X., Z. Cheng, W. Yi-Han, G. Zi-Heng, Z. Si-Qin, H. Jian-Kun, and Z. Zong-Guang. 2014. Role of Notch signaling pathway in gastric cancer: A meta-analysis of the literature. *World Journal of Gastroenterology* 20(27):9191-9199.

20. Hoey, T., W. C. Yen, F. Axelrod, J. Basi, L. Donigian, S. Dylla, M. Fitch-Bruhns, S. Lazetic, I. K. Park, A. Sato, S. Satyal, X. Wang, M. F. Clarke, J. Lewicki, and A. Gurney. 2009. DLL4 blokade inhibits tumor growth and reduces tumor-initiating cell frequency. *Cell Stem Cell* 5(2):168-177.

21. Yoysungnoen, P., P. Wirachwong, C. Changtam, A. Suksamrarn, and S. Patumraj. 2008. Anti-cancer and anti-angiogenic effects of curcumin and tetrahydrocurcumin on implanted hepatocellular carcinoma in nude mice. *World Journal of Gastroenterology* 14(13):2003-2009.

22. Mahasiripanth, T., S. Hokputsa, S. Niruthisard, P. Bhattarakosol, and S. Patumraj. 2012. Effects of *Acanthus ebracteatus* Vahl on tumor angiogenesis and on tumor growth in nude mice implanted with cervical cancer. *Cancer Management and Research* 4:269-279.

23. Yoysungnoen, P., P. Wirachwong, P. Bhattarakosol, H. Niimi, and S. Patumraj. 2005. Antiangiogenic activity of curcumin in hepatocellular carcinoma cells implanted nude mice. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 33:127-135.

11. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

11.1 ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จะบอกได้ว่าเราจะสามารถใช้การย้อมชิ้นเนื้อตับหาปริมาณของ DLL4 เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับการพยากรณ์ความรุนแรงของโรคมะเร็งตับโดยเฉพาะชนิดที่มีความสัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบบีได้หรือไม่ ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ประกอบการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาได้จริง

11.2 ข้อมูลจากสัตว์ทดลองจะช่วยบอกได้ว่า DLL4 เป็นเป้าหมายการรักษามะเร็งตับที่ดีจริงหรือไม่ และจะมีผลที่ดีกว่าเมื่อให้ร่วมกับยามาตรฐานหรือไม่ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานสู่การนำยาที่ยับยั้ง DLL4 ซึ่งอยู่ใน clinical trail สำหรับมะเร็งชนิดอื่นมาทดสอบในผู้ป่วยมะเร็งตับต่อไปเพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย

11.3 ถ้า DLL4 เป็นเป้าหมายการรักษาที่สำคัญจริง ข้อมูลจากการย้อมชิ้นเนื้อจะทำให้ทราบว่าการรักษาเพื่อ target DLL4 จะสามารถประยุกต์ใช้ได้กับผู้ป่วยมะเร็งตับชนิดใดบ้างมากน้อยเพียงใด โดยดูจากสัดส่วนของผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีการแสดงออกของ DLL4

11.4 การศึกษากลไก downstream ของ DLL4 จะเป็นข้อมูลสำคัญต่อการค้นหาเป้าหมายการรักษาใหม่ๆที่ยิ่งมีความจำเพาะมากขึ้นต่อไปในอนาคต

12. แผนการถ่ายทอดเทคโนโลยีหรือผลการวิจัยสู่กลุ่มเป้าหมายเมื่อสิ้นสุดการวิจัย

จะนำเสนอผลงานในงานประชุมวิชาการระดับชาติและนานาชาติ, ตีพิมพ์ผลงานลงในวารสารระดับนานาชาติ นอกจากนี้คณะผู้วิจัยยังวางแผนจะสร้างแอนติบอดีต่อ **DLL4** ขึ้นเองเพื่อนำมาใช้จริงในการย้อมชิ้นเนื้อเพื่อการพยากรณ์โรค และต้องการจะพัฒนาแอนติบอดีเพื่อการรักษาเพื่อยับยั้ง **DLL4** ในผู้ป่วยจริงอีกด้วย โดยอาจจะต้องมีความร่วมมือกับบริษัทเอกชนเพื่อร่วมผลิตต่อไป

13. วิธีการดำเนินการวิจัย และสถานที่ทำการทดลอง/เก็บข้อมูล

การทดลองทั้งหมดทำที่คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยโดยผ่านคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม การวิจัยในมนุษย์และในสัตว์ทดลอง

13.1 ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์ทางคลินิกต่างๆ กับปริมาณการแสดงออกของโปรตีน DLL4 และ Jagged1 ในชิ้นเนื้อมะเร็งตับชนิดต่างๆ

13.1.1 รวบรวมชิ้นเนื้อตับใน paraffin-embedded block ที่เก็บในภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ จำนวน 200 ชิ้น

13.1.2 ย้อมชิ้นเนื้อตับด้วยวิธี Immunohistochemistry ด้วย Anti-DLL4 และ Anti-Jagged1 antibodies โดยดูการแสดงออกใน hepatocyte และ/หรือ endothelial cells และ/หรือ infiltrating inflammatory cells จากตำแหน่งที่ติดสีและลักษณะของเซลล์ ถ้าจำเป็นอาจต้อง co-stain ด้วย marker ของ endothelial cells (CD34) หรือ macrophage อ่านผลการติดสีโดยให้เกรดหรือดูความเข้มของการติดสี

13.1.3 หาความสัมพันธ์ระหว่างการติดสี marker แต่ละชนิดกับ Clinicopathological parameters ต่างๆ ได้แก่ histological grade, size of tumor, the Barcelona-Clínic Liver Cancer (BCLC) staging, tumor number, capsular formation, vein invasion, hepatitis status, cirrhosis status, AFP level รวมทั้งหาความสัมพันธ์กับ overall survival

13.2 เปรียบเทียบผลการยับยั้ง DLL4 อย่างเดียวและการยับยั้ง DLL4 ร่วมกับการให้ยามาตรฐาน Sorafinib ต่อก้อนมะเร็งในสัตว์ทดลอง (in vivo)

13.2.1 เลี้ยง HepG2.2.15 (HepG2 with HBV DNA) ใน cell culture และยับยั้ง DLL4 แบบถาวรโดยใช้ Short hairpin oligonucleotide (shRNAs) ต่อ DLL4 โดยโคลนเข้ารีโทรไวรัสเวคเตอร์ pMKO.1 (Addgene, USA) ซึ่งมียีน GFP เป็นเครื่องหมายติดตาม นำพลาสมิดที่ได้ไปบรรจุเป็น Amphotropic helper-free virus โดยใช้ packaging cell HEK293T จากนั้นนำไวรัสที่ได้เข้าสู่ HepG2.215 จากนั้นนำไปแยกเซลล์ที่ได้รับพลาสมิดโดยใช้ GFP เป็นเครื่องหมายในการแยก นำเซลล์ที่ได้ไปเพิ่มจำนวน และยืนยันการลดต่ำลงของ DLL4 จึงใช้ในการทดลองต่อไป สำหรับพลาสมิดชุดควบคุมนั้น ใช้ scramble shRNA ใส่ในพลาสมิด pMKO.1 เช่นกัน

อย่างไรก็ตามวิธีการนี้จะเป็นการยับยั้ง DLL4 ในเซลล์มะเร็งตับเท่านั้นซึ่งเป็นคำถามวิจัยหลักของเรา ดังนั้นเราจะฉีด Neutralizing antibody ต่อ DLL4 ของหนู (Biolegend) ความเข้มข้นประมาณ 10mg/kg สัปดาห์ละ 1 ครั้งร่วมด้วย เพื่อยับยั้ง DLL4 ในเซลล์อื่นๆของหนูที่มีผลต่อก้อนมะเร็ง เช่น endothelial cell หรือ macrophage

13.2.2 ทำการปลูกเซลล์มะเร็งตับกลุ่มต่างๆ เข้าไปในชั้น subcutaneous ใต้ผิวหนังของหนู BALB/c nude mice ที่ไม่มีภูมิต้านทานซึ่งเป็นวิธีที่มีการ establish เรียบร้อยแล้วในห้องปฏิบัติการของ ศ.ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช (21) โดยใช้หนูกลุ่มละ 6 ตัว แบ่งเป็นกลุ่มทั้งหมด 4 กลุ่มย่อย ทำการศึกษาที่ 2 ช่วงเวลาคือ 7 และ 14 วันหลังการปลูกเซลล์มะเร็ง (เนื่องจากเป็นช่วงเวลาที่เหมาะสมใน การศึกษา angiogenesis จากการทดลองที่ผ่านมากับ HepG2) ดังนั้นใช้หนูทั้งหมดรวม 48 ตัว

- หนูควบคุมที่ใส่ HepG2.2.15 with mock transfection
- หนูที่ใส่ HepG2.2.15 with shRNA ต่อ human DLL4 + Anti-mouse DLL4 antibody
- หนูที่ใส่ HepG2.2.15 with mock transfection แล้วให้กินยามาตราฐาน Sorafinib

- หนูที่ใส่ HepG2.2.15 with shRNA ต่อ human DLL4 + Anti-mouse DLL4 antibody ร่วมกับให้กินยามาตราฐาน Sorafinib

13.2.3 ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของพารามิเตอร์ต่างๆที่ไม่สามารถวัดได้ในการศึกษากับ cell line ในหลอดทดลอง โดยวัดผลอย่างน้อย 2 ครั้งคือในวันที่ 7 และ 14 หลัง Cancer-implantation ได้แก่

- การวัดขนาดของก้อนมะเร็ง โดยใช้ Vernier caliper (VWR, St. Louis, USA) แล้วนำมาเข้าสูตรคำนวณหา ปริมาตรตามสมการ ellipsoid volume formula คือ:

  Tumor Volume (mm^3) = π/6 (length) × (width) × (height)

  (22)

- ปริมาณ cancer stem cells (CSC) โดยการย้อมชิ้นเนื้อด้วย Anti-CD133, Anti-CD44 antibody
- ปริมาณการสะสมของนิวโตรฟิลและแมโครฟาจมายังบริเวณก้อนมะเร็ง ศึกษาโดยการย้อมชิ้นเนื้อด้วยสี H&E และ Anti-MerTK หรือ Anti-CD64 antibody ของหนูไมซ์
- การเกิด angiogenesis โดยการวัด Capillary Vascularity ตามวิธีที่มีการ establish เรียบร้อยแล้วในห้องปฏิบัติการ Microcirculation ของ ศ.ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช (23) โดยการวางยาสลบหนูแล้วฉีด 0.2 mL of Rhodamine-labeled dextran เข้าไปทาง jugular vein ทำการบันทึก tumor microcirculation โดยใช้ Confocal laser scanning microscopy แล้วจึงนำภาพที่ได้มาวิเคราะห์หาปริมาณการเกิด หลอดเลือดใหม่ โดยใช้โปรแกรม Image Pro Plus Software และแสดงผลเป็น Percentage of capillary vascularity (%CV) ซึ่งคำนวณจากสมการคือ

$$CV\ (\%) = \frac{(\sum \text{Number of pixels within the capillaries}) \times 100}{\text{(Total number of pixels within the select area)}}$$

13.3 ศึกษากลไกระดับโมเลกุล downstream ของ DLL4 เพื่อเข้าใจภาพรวมทั้งหมดด้วยวิธี phosphoproteomics ในเซลล์มะเร็งตับก่อนและหลังการยับยั้ง DLL4 อย่างเดียวและการยับยั้ง DLL4 ร่วมกับการให้ยามาตรฐาน Sorafinib ซึ่งเป็นวิธีที่มีการ establish แล้วในห้องปฏิบัติการของ อ.ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุล

13.3.1 นำเซลล์ทั้ง 4 กลุ่มมาสกัดโปรตีนเพื่อวิเคราะห์ phosphoproteomics

- HepG2.2.15 with mock transfection

- HepG2.2.15 with shRNA ต่อ DLL4
- HepG2.2.15 with mock transfection แล้วให้กินยามาตราฐาน Sorafinib
- HepG2.2.15 with shRNA ต่อ DLL4 ร่วมกับให้กินยามาตราฐาน Sorafinib

ขั้นตอนประกอบด้วย

1) Protein preparation for LC-MS/MS โปรตีนในตัวอย่างจะถูกย่อยให้เป็นเปปไทด์ด้วยเอนไซม์ trypsin จากนั้นเปปไทด์ส่วนหนึ่งจะถูกนำมาผ่านขบวนการ phosphopeptide enrichment ด้วยเทคนิค immobilized metal ion affinity chromatography (IMAC) และ metal oxide affinity chromatography (MOAC) จากนั้นเปปไทด์จะถูก desalting ด้วย C18 reverse-phase column ก่อนที่จะถูกวิเคราะห์ด้วย LC-MS/MS
2) LC-MS/MS เครื่อง Q Exactive Orbitrap จะถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์หาลำดับกรดอะมิโนของเปปไทด์และหาปริมาณเชิงสัมพัทธ์ของเปปไทด์และการวิเคราะห์หาโปรตีน โดยใช้ computer algorithms เช่น SEQUEST, X! Tandem, Proteome Discoverer, และ Skyline ช่วยในการวิเคราะห์ผล การวิเคราะห์ตำแหน่งของ Phosphorylation จะถูกวิเคราะห์ โดยใช้ computer algorithm เช่น PhosphoRS การวิเคราะห์ต่างๆดังกล่าวจะทำโดยใช้ฐานข้อมูลของ human proteome ที่ทันสมัยที่สุดจาก NCBI (National Center for Biotechnology Information) และใช้การวิเคราะห์ ทางสถิติแบบ target-decoy analysis เพื่อช่วยในการกำหนดคุณภาพของการวิเคราะห์เปปไทด์และโปรตีน
3) Bioinformatics ผลการวิเคราะห์ปริมาณเชิงสัมพัทธ์ของเปปไทด์และโปรตีน ทั้งที่มีและไม่มี Phosphorylation จะถูกนำมาวิเคราะห์โดยใช้วิธีการทางชีวสารสนเทศ machine learning and data mining ต่างๆเช่น support vector machine (svm), neural networks, และ logistic regression และนำมาวิเคราะห์ทางชีวสารสนเทศต่อไปเพื่อให้เกิดความเข้าใจกลไกใน ระดับโมเลกุลของกลไกการทำงานของ DLL4 โดยใช้วิธีการทางชีวสารสนเทศต่างๆเช่น gene ontology, conservation analysis, functional annotation and clustering
4) Validation การยืนยันผลการวิเคราะห์หา Novel signaling pathway ใน HepG2.2.15 โดยวีธีการทาง immunochemical เช่น ELISA, immunoblotting, และ immunohistochemical/immunofluorescence ในตัวอย่างชิ้นเนื้อจากหนูในข้อ 13.2 และชิ้นเนื้อตับจากผู้ป่วยในข้อ 13.1

14. ระยะเวลาทำการวิจัย และแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย

ระยะเวลา 2 ปี ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2558 ถึง 31 กันยายน 2560

สถานที่ทำการวิจัย

คณะแพทยศาสตร์และคณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์	แผนงานวิจัย	เดือนที่					
		1-4	5-8	9-12	13-16	17-20	21-24
1. ศึกษาบทบาทของ DLL4 เปรียบเทียบกับ Jagged 1 ในการเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับการพยากรณ์ โรคมะเร็งตับ	1.1 รวบรวมชิ้นเนื้อตับใน paraffin-embedded block ที่เก็บในภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ จำนวน 200 ชิ้น และรวบรวมข้อมูล Clinicopathological parameters	✓	✓				
	1.2 ย้อมชิ้นเนื้อตับด้วยวิธี Immunohistochemistry ด้วย Anti-DLL4 และ Anti-Jagged1 antibodies โดยดูการแสดงออกใน hepatocyte และ/หรือ endothelial cells และ/หรือ infiltrating inflammatory cells	✓	✓				
	1.3 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการติดสี marker แต่ละชนิดกับ			✓			

	Clinicopathological parameters ต่างๆ						
	1.4 เขียนรายงานและส่งบทความส่งตีพิมพ์			✓			
2. เปรียบเทียบผลการยับยั้ง DLL4 อย่างเดียวและการยับยั้ง DLL4 ร่วมกับการให้ยามาตรฐาน Sorafinib ต่อก้อนมะเร็งในสัตว์ทดลอง	2.1 เลี้ยง HepG2.2.15 (HepG2 with HBV DNA) ใน cell culture และยับยั้ง DLL4 แบบถาวรโดยใช้ Short hairpin oligonucleotide (shRNAs) ต่อ DLL4	✓					
	2.2 ทำการปลูกเซลล์มะเร็งตับกลุ่มต่างๆ เข้าไปในชั้น subcutaneous ใต้ผิวหนังของหนู BALB/c nude mice		✓	✓	✓		
	2.3 ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของพารามิเตอร์ต่างๆ ได้แก่ การวัดขนาดของก้อนมะเร็ง ผลต่อ cancer stem cells (CSC) การเกิด angiogenesis การสะสมของเซลล์เม็ดเลือดขาว และแมโครฟาจมายังบริเวณก้อนมะเร็ง เป็นต้น		✓	✓	✓		
	2.4 วิเคราะห์ผล เขียนรายงานและส่งบทความส่งตีพิมพ์				✓		
3. ศึกษากลไกระดับโมเลกุล downstream ของ DLL4 เพื่อเข้าใจภาพรวมทั้งหมดด้วยวิธี phosphoproteomics	3.1 นำเซลล์ทั้ง 4 กลุ่มมาสกัดโปรตีนเพื่อวิเคราะห์ phosphoproteomics (Protein preparation และ LC-MS/MS analysis)				✓		

	3.2 Bioinformatics ผลการวิเคราะห์ปริมาณเชิงสัมพัทธ์ของเปปไทด์และโปรตีน ทั้งที่มีและไม่มี Phosphorylation จะถูกนำมาวิเคราะห์โดยใช้วิธีการทางชีวสารสนเทศ					✓	
	3.3 Validation การยืนยันผลการวิเคราะห์หา Novel signaling pathway ใน HepG2.2.15 โดยวิธีการทาง immunochemical เช่น ELISA, immunoblotting, และ immunohistochemical/immunofluorescence						✓
	3.4 วิเคราะห์ผล เขียนรายงานและส่งบทความส่งตีพิมพ์						✓

15. เป้าหมายของผลผลิต (output) และตัวชี้วัด

ผลผลิต				
	เชิงปริมาณ	เชิงคุณภาพ	เวลา	ต้นทุน

1. องค์ความรู้ใหม่เกี่ยวกับความสำคัญของ DLL4 ในมะเร็งตับ	3	องค์ความรู้เกี่ยวกับบทบาท DLL4 ในโรคมะเร็งตับ	2 ปี	1.15 ล้านบาทต่อเรื่อง
2. ผลงานตีพิมพ์	3	ระดับนานาชาติ มี impact factor > 3	2 ปี	1.15 ล้านบาทต่อบทความ
3. ผลิตนิสิตบัณฑิต ศึกษาที่มีความรู้ความสามารถในการดำเนินงานวิจัย	3	มีการผลิตนักศึกษาระดับมหาบัณฑิตและดุษฎีบัณฑิตที่มีความชำนาญในการศึกษาด้านอณูชีวโมเลกุล	2 ปี	1.15 ล้านบาทต่อคน

16. เป้าหมายของผลลัพธ์ (outcome) และตัวชี้วัด

เป้าหมายของผลลัพท์	**ตัวชี้วัด**			
	เชิงปริมาณ	**เชิงคุณภาพ**	**แผนการถ่ายทอดผลการวิจัย**	**ตัวชี้วัดถึงการบรรลุเป้าหมาย**
1. เข้าใจความสำคัญของ DLL4 ต่อการพยากรณ์โรคและต่อการรักษาโรคมะเร็งตับ และสามารถนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้ประโยชน์ในผู้ป่วยได้	มีนำเสนอผลงานวิจัยอย่างน้อย 3 ครั้ง ตีพิมพ์ผลงานวิจัยอย่างน้อย 3 ผลงาน	นำเสนอผลงานวิจัยในการประชุมวิชาการระดับนานาชาติ ตีพิมพ์ผลงานวิจัยในวารสารที่มีการประเมินอิสระในวารสารระดับนานาชาติที่มี impact factor > 3	ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการและนำเสนอผลงานวิจัยในการประชุมวิชาการระดับนานาชาติ	องค์ความรู้ที่ค้นพบเป็นที่ยอมรับในระดับนานาชาติ

17. ปัจจัยที่เอื้อต่อการวิจัยที่มีอยู่

-เครื่องมือสำหรับงานอณูชีววิทยา, พยาธิวิทยา, เครื่อง Flow cytometer, เครื่องมือสำหรับงานด้าน Immunology, Confocal laser scanning microscopy, เครื่อง Q Exactive Orbitrap (LC-MS/MS)

-ผู้วิจัยที่เป็นผู้เชี่ยวชาญด้านวิถีสัญญาณ Notch และไวรัสตับอักเสบบี รวมทั้งผู้เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์จริงทางเทคนิคต่างๆที่นำเสนอในโครงการนี้

18. งบประมาณของโครงการวิจัย

18.1 *แสดงรายละเอียดงบประมาณบริหารแผนงานวิจัย และแยกแต่ละโครงการย่อยเฉพาะปีที่เสนอ*

รายการ	**ปีที่ 1** จำนวนเงิน (บาท)
1. งบบุคลากร	**288,000.00**
1.1 ค่าจ้างชั่วคราวผู้ช่วยนักวิจัยทำงานเต็มเวลา (วุฒิปริญญาตรี/โท 12,000 บาท x จำนวน 2 คน 12 เดือน)	288,000.00
2. งบดำเนินงาน	
2.1 ค่าตอบแทน	**132,000.00**
(1) ค่าตอบแทนคณะผู้วิจัย -หัวหน้าโครงการวิจัย (30%) 3,000 บาทต่อเดือน จำนวน 12 เดือน (12x3,000 =36,000 บาท)	36,000.00
-ผู้ร่วมโครงการวิจัย (20%) 2,000 บาทต่อเดือน จำนวน 12 เดือน (12x2,000 =24,000 บาท)	24,000.00
-ผู้ร่วมโครงการวิจัย (15%) 4 ท่าน 1,500 บาทต่อเดือน จำนวน 12 เดือน (12x1,500x4 =18,000 บาท/คน x 4 = 72,000)	72,000.00
2.2 ค่าใช้สอย	**135,000.00**
(1) ค่าใช้จ่ายในการเดินทางไปต่างจังหวัด	ไม่มี
(2) ค่าใช้จ่ายในการไปนำเสนอผลงานวิชาการในต่างประเทศของผู้ช่วยวิจัยซึ่งไม่สามารถเบิกจากหน่วยงานต้นสังกัดได้	100,000.00

(3) ค่าใช้สอยอื่น	
- ค่าจ้างเหมาเจ้าหน้าที่บริการตรวจชิ้นเนื้อ	30,000.00
- ค่าไปรษณีย์	5,000.00
2.3 ค่าวัสดุ	**920,000.00**
(1) ค่าวัสดุวิทยาศาสตร์	
- Antibodies and other reagents (For Immunohistochemistry (IHC) in human study)	100,000.00
- Cell line และ Cell culture media	100,000.00
- ShRNA Synthesis and Transfection	100,000.00
- Antibodies (For injection in mice)	300,000.00
- Nude mice	50,000.00
- Angiogenesis assay	100,000.00
- Flow cytometer and cell sorting	50,000.00
- Plastic wares and Lab wares	50,000.00
- Miscellaneous	50,000.00
(2) ค่าวัสดุสำนักงาน	20,000.00
3. งบลงทุน (ค่าครุภัณฑ์ และสิ่งก่อสร้าง)	ไม่มี
4. ค่าธรรมเนียมอุดหนุนสถาบัน	**147,500.00**
รวมงบประมาณที่เสนอขอ	**1,622,500.00**

18.2 แสดงรายละเอียดประมาณการงบประมาณตลอดโครงการ

ปีที่ดำเนินการ	**งบประมาณที่เสนอขอ (บาท)**						
	งบบุคลากร	**ค่าตอบแทน**	**ค่าใช้สอย**	**ค่าวัสดุ**	**ค่าธรรมเนียมการอุดหนุนสถาบัน**	**ครุภัณฑ์**	**รวม**
ปีที่ 1	**288,000**	**132,000**	**135,000**	**920,000**	**147,500**	**0**	**1,622,500**

ปีที่ 2	**288,000**	**132,000**	**135,000**	**1,120,000**	**167,500**	**0**	**1,842,500**

รายการ	**ปีที่ 1** จำนวนเงิน (บาท)	**ปีที่ 2** จำนวนเงิน (บาท)
1. งบบุคลากร	**288,000.00**	**288,000.00**
1.1 ค่าจ้างชั่วคราวผู้ช่วยนักวิจัยทำงานเต็มเวลา (วุฒิปริญญาตรี/โท 12,000 บาท x จำนวน 2 คน 12 เดือน)	288,000.00	288,000.00
2. งบดำเนินงาน		
2.1 ค่าตอบแทน	**132,000.00**	**132,000.00**
(1) ค่าตอบแทนคณะผู้วิจัย -หัวหน้าโครงการวิจัย (30%) 3,000 บาทต่อเดือน จำนวน 12 เดือน (12x3,000 =36,000 บาท)	36,000.00	36,000.00
-ผู้ร่วมโครงการวิจัย (20%) 2,000 บาทต่อเดือน จำนวน 12 เดือน (12x2,000 =24,000 บาท)	24,000.00	24,000.00
-ผู้ร่วมโครงการวิจัย (15%) 4 ท่าน 1,500 บาทต่อเดือน จำนวน 12 เดือน (12x1,500x4 =18,000 บาท/คน x 4 = 72,000)	72,000.00	72,000.00
2.2 ค่าใช้สอย	**135,000.00**	**135,000.00**
(1) ค่าใช้จ่ายในการเดินทางไปต่างจังหวัด	ไม่มี	ไม่มี
(2) ค่าใช้จ่ายในการไปนำเสนอผลงานวิชาการในต่างประเทศของผู้ช่วยวิจัยซึ่งไม่สามารถเบิกจากหน่วยงานต้นสังกัดได้	100,000.00	100,000.00
(3) ค่าใช้สอยอื่น - ค่าจ้างเหมาเจ้าหน้าที่บริการตรวจชิ้นเนื้อ	30,000.00	30,000.00
- ค่าไปรษณีย์	5,000.00	5,000.00
2.3 ค่าวัสดุ	**920,000.00**	**1,120,000.00**
(1) ค่าวัสดุวิทยาศาสตร์		

- Antibodies and other reagents (For Immunohistochemistry (IHC) in human study)	100,000.00	-
- Cell line และ Cell culture media	100,000.00	100,000.00
- ShRNA Synthesis and Transfection	100,000.00	100,000.00
- Antibodies (For injection in mice)	300,000.00	200,000.00
- Nude mice	50,000.00	50,000.00
- Angiogenesis assay	100,000.00	100,000.00
- Flow cytometer and cell sorting	50,000.00	50,000.00
- Antibodies for Flow, WB, IHC, IFA in mice	-	200,000.00
- Phosphoproteomics	-	300,000.00
- Plastic wares and Lab wares	20,000.00	20,000.00
- Miscellaneous		
(2) ค่าวัสดุสำนักงาน		
3. งบลงทุน (ค่าครุภัณฑ์ และสิ่งก่อสร้าง)	ไม่มี	ไม่มี
4. ค่าธรรมเนียมอุดหนุนสถาบัน	**147,500.00**	**167,500.00**
รวมงบประมาณที่เสนอขอ	**1,622,500.00**	**1,842,500.00**

รวมงบประมาณที่เสนอขอทั้งหมด 3,465,000.00 บาท

19. ผลสำเร็จและความคุ้มค่าของการวิจัยตามแผนการบริหารงานและแผนการดำเนินงาน ระดับความสำเร็จของงาน

19.1 องค์ความรู้ใหม่และบทความตีพิมพ์ 3 เรื่อง

19.1 ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จะบอกได้ว่าเราจะสามารถใช้การย้อมชิ้นเนื้อตับหาปริมาณของ DLL4 เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับการพยากรณ์ความรุนแรงของโรคมะเร็งตับโดยเฉพาะชนิดที่มีความสัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบบีได้หรือไม่ ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ประกอบการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาได้จริง

19.2 ข้อมูลจากสัตว์ทดลองจะช่วยบอกได้ว่า DLL4 เป็นเป้าหมายการรักษามะเร็งตับที่ดีจริงหรือไม่ และจะมีผลที่ดีกว่าเมื่อให้ร่วมกับยามาตรฐานหรือไม่ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานสู่การนำยาที่ยับยั้ง DLL4 ซึ่งอยู่ใน clinical trail สำหรับมะเร็งชนิดอื่นมาทดสอบในผู้ป่วยมะเร็งตับต่อไปเพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย

19.3 การศึกษากลไก downstream ของ DLL4 จะเป็นข้อมูลสำคัญต่อการค้นหาเป้าหมายการรักษาใหม่ๆที่ยิ่งมีความจำเพาะมากขึ้นต่อไปในอนาคต

- ❍ P (Preliminary results)
- ☑ I (Intermediate results)
- ❍ G (Goal results)

20. ข้อเสนอการวิจัยหรือส่วนหนึ่งส่วนใดของข้อเสนอการวิจัยนี้ (*เลือกได้เพียง 1 ข้อ)*

- ☑ ไม่ได้เสนอต่อแหล่งทุนอื่น
- ❍ เสนอต่อแหล่งทุนอื่นคือ *(ระบุชื่อแหล่งทุน)*

21. คำชี้แจงอื่นๆ

แผนงานวิจัยนี้จะมีผู้ช่วยวิจัยที่จบการศึกษาระดับปริญญาโทเข้าร่วมวิจัยด้วยและจะมีการผลิตบัณฑิตระดับปริญญาโทและเอก ซึ่งระหว่างการดำเนินแผนงานวิจัยนี้จะช่วยฝึกฝนทักษะ ด้านการวิจัย ในระดับโมเลกุลซึ่งจะเป็นการสร้างบุคคลากรที่มีความเชี่ยวชาญด้านอณูชีวโมเลกุลและภูมิคุ้มกันวิทยาให้กับประเทศ

22.ลงลายมือชื่อหัวหน้าโครงการและนักวิจัยร่วมโครงการเพื่อให้คำรับรองในการจัดทำข้อเสนอการวิจัยและดำเนินการวิจัยตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช.) เรื่อง การรับข้อเสนอการวิจัยเพื่อขอรับการสนับสนุนทุนอุดหนุนการวิจัย ประจำปีงบประมาณ 2558

(ลงชื่อ).....
(ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์).
หัวหน้าโครงการวิจัย
วันที่..... เดือน.....พ.ศ.. .....

(ลงชื่อ).....
(ธนาภัทร ปาลกะ)
ผู้ร่วมวิจัย
วันที่..... เดือน.....พ.ศ.. .....

(ลงชื่อ).....
(นฤมล คล้ายแก้ว)
ผู้ร่วมวิจัย
วันที่..... เดือน.....พ.ศ.. .....

(ลงชื่อ).....
(สุทธิลักษณ์ ปทุมราช)
ผู้ร่วมวิจัย
วันที่..... เดือน.....พ.ศ.. .....

(ลงชื่อ).....
(ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุล)
ผู้ร่วมวิจัย
วันที่..... เดือน.....พ.ศ.. .....

(ลงชื่อ).....
(พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์)
ผู้ร่วมวิจัย
วันที่..... เดือน.....พ.ศ.. .....

(ลงชื่อ).....
(บุญชู ศิริจินดากุล)
ผู้ร่วมวิจัย
วันที่..... เดือน.....พ.ศ.. .....

23.คำอนุมัติของผู้บังคับบัญชาระดับอธิบดี หรือเทียบเท่าของภาครัฐ *(หรือผู้ได้รับมอบอำนาจ)* หรือกรรมการผู้จัดการใหญ่ หรือเทียบเท่าในส่วนของภาคเอกชน *(หรือผู้ได้รับมอบอำนาจ)* ในการยินยอม/อนุญาต ให้ดำเนินการวิจัยรวมทั้งให้ใช้สถานที่ อุปกรณ์ และสาธารณูปโภคในการดำเนินการวิจัย

(ลงชื่อ).....
(.....)
ตำแหน่ง.....
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

หมายเหตุ : ตัวเอียงในวงเล็บทุกหน้า หมายถึงคำอธิบายไม่จำเป็นต้องระบุไว้ในแผนงานวิจัย รายละเอียดงบประมาณแผนงานวิจัย/โครงการวิจัยย่อย/โครงการวิจัยเดี่ยว

<u>ส่วน ข</u> : ประวัติคณะผู้วิจัย

<u>หัวหน้าโครงการวิจัย</u>

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นางณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์
   ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) **Ms. Nattiya Hirankarn**
2. เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน **3100904730364**
3. ตำแหน่งปัจจุบัน ศาสตราจารย์
4. หน่วยงาน และสถานที่ติดต่อ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์
   จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
   ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ **10330**
   โทรศัพท์ **02-2**564132 โทรสาร **02-252-**5952
   e-mail: <u>Nattiya.H@chula.ac.th</u>, Nattiyap@gmail.com
5. ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปีที่ได้รับ พ.ศ.
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	**MD**	แพทยศาสตร์	**2536**
Georgetown University	**Ph.D.**	**Microbiology/Immunology**	**2542**

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ
   ภูมิคุ้มกันวิทยาและอณูพันธุศาสตร์
7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ
   7.1 หัวหน้าโครงการวิจัย **:** โครงการที่เสร็จสิ้นในปีที่ผ่านมาและกำลังดำเนินการอยู่

a) Title: Kinetic effect of IFN-λ3 on subcellular protein profiling in Hepatitis B Virus-transfected cells

Duration: 1 Year From: October 2014 To: September 2015

Funding Source: National Research Council of Thailand (Under the budget of Chulalongkorn University), 550,000 THB

Status: Principle investigator

b) Title: Immune signaling in lupus mouse model by proteomics

Duration: 1 Year From: April 2014 To: March 2015

Funding Source: the Higher Education Research Promotion and National Research University Project of Thailand, Office of the Higher Education Commission, 1,200,000 THB
Status: Principle investigator

c) Title: Searching for unique chimeric transcript that associated with LINE1 hypomethylation in CD4+ T cell and neutrophils in systemic lupus erythematosus patients
Duration: 2.5 Years From: November 2012 To: April 2015
Funding Source: National Center for Genetic Engineering and Biotechnology (Biotec), 2,000,000 THB
Status: Principle investigator

d) Title: Effect of Auto Anti-Double Stranded DNA on Mesangial Cells Protein Profiles in Lupus Nephritis
Duration: 1 Year From: October 2013 To: September 2014
Funding Source: National Research Council of Thailand (Under the budget of Chulalongkorn University), 800,000 THB
Status: Principle investigator

e) Title: Molecular Pathogenesis of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: Role of Notch Signaling and Autophagy
Duration: 1 Year From: October 2013 To: September 2014
Funding Source: National Research Council of Thailand, 1,293,000 THB
Status: Principle investigator

7.2 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว **:** (Since 2008)

1: Zhang Y, Zhang J, Yang J, Wang Y, Zhang L, Zuo X, Sun L, Pan HF, **Hirankarn N**, et al. Meta-analysis of GWAS on two Chinese populations followed by replication identifies novel genetic variants on the X chromosome associated with systemic lupus erythematosus. Hum Mol Genet. 2014 Aug 22. pii: ddu429. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25149475.

2: Virakul S, Dalm VA, Paridaens D, van den Bosch WA, **Hirankarn N**, van Hagen PM, Dik WA. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib effectively blocks PDGF-induced

orbital fibroblast activation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Jul;252(7):1101-9. doi: 10.1007/s00417-014-2674-7. Epub 2014 May 30. PubMed PMID:24874745.

3: Sukapan P, Promnarate P, Avihingsanon Y, Mutirangura A, **Hirankarn N**. Types of DNA methylation status of the interspersed repetitive sequences for LINE-1, Alu, HERV-E and HERV-K in the neutrophils from systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. J Hum Genet. 2014 Apr;59(4):178-88. doi:10.1038/jhg.2013.140. Epub 2014 Jan 16. PubMed PMID: 24430577.

4: Sodsai P, Surakiatchanukul T, Kupatawintu P, Tangkitvanich P, **Hirankarn N.** Association of cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms with the risk of chronic hepatitis B. Asian Pac J Allergy Immunol. 2013 Dec;31(4):277-85. doi: 10.12932/AP0284.31.4.2013. PubMed PMID: 24383970.

5: Tan AT, Sodsai P, Chia A, Moreau E, Chng MH, Tham CY, Ho ZZ, Banu N, **Hirankarn N**, Bertoletti A. Immunoprevalence and immunodominance of HLA-Cw*0801-restricted T cell response targeting the hepatitis B virus envelope transmembrane region. J Virol. 2014 Jan;88(2):1332-41. doi: 10.1128/JVI.02600-13. Epub 2013 Nov 13. PubMed PMID: 24227846; PubMed Central PMCID: PMC3911665.

6: Zhang J, Zhang Y, Yang J, Zhang L, Sun L, Pan HF, **Hirankarn N**, et al. Three SNPs in chromosome 11q23.3 are independently associated with systemic lupus erythematosus in Asians. Hum Mol Genet. 2014 Jan15;23(2):524-33. doi: 10.1093/hmg/ddt424. Epub 2013 Sep 2. PubMed PMID: 24001599.

7: Kuakarn S, SomParn P, Tangkijvanich P, Mahachai V, Thongboonkerd V, **Hirankarn N**. Serum proteins in chronic hepatitis B patients treated with peginterferon alfa-2b. World J Gastroenterol. 2013 Aug 21;19(31):5067-75. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5067. PubMed PMID: 23964140; PubMed Central PMCID: PMC3746378.

8: Romporn S, **Hirankarn N**, Tangkijvanich P, Kimkong I. Association of IFNAR2 and IL10RB genes in chronic hepatitis B virus infection. Tissue Antigens. 2013 Jul;82(1):21-5. doi: 10.1111/tan.12133. PubMed PMID: 23745570.

9: Chokdeemeeboon C, Ammarinthnukrowh P, Tongkobpetch S, Srichomtong C, Deekajorndech T, Rianthavorn P, Kingwattanakul P, Avihingsanon Y, Wright HL, Akkahat P, Hoven VP, Mekboonsonglarp W, Edwards SW, **Hirankarn N**, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. DcR3 mutations in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus lead to enhanced lymphocyte proliferation. J Rheumatol. 2013 Aug;40(8):1316-26. doi: 10.3899/jrheum.121285. Epub 2013 Jun 1. PubMed PMID: 23729807.

10: Kimkong I, Tangkijvanich P, **Hirankarn N**. Association of interferon-alpha gene polymorphisms with chronic hepatitis B virus infection. Int J Immunogenet. 2013 Dec;40(6):476-81. doi: 10.1111/iji.12055. Epub 2013 Apr 8. PubMed PMID: 23566196.

11: Nakkuntod J, Sukkapan P, Avihingsanon Y, Mutirangura A, **Hirankarn N**. DNA methylation of human endogenous retrovirus in systemic lupus erythematosus. J Hum Genet. 2013 May;58(5):241-9. doi: 10.1038/jhg.2013.6. Epub 2013 Mar 7. PubMed PMID: 23466822.

12: Yang W, Tang H, Zhang Y, Tang X, Zhang J, Sun L, Yang J, Cui Y, Zhang L, **Hirankarn N**, et al. Meta-analysis followed by replication identifies loci in or near CDKN1B, TET3, CD80, DRAM1, and ARID5B as associated with systemic lupus erythematosus in Asians. Am J Hum Genet. 2013 Jan 10;92(1):41-51. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.11.018. Epub 2012 Dec 27. PubMed PMID: 23273568; PubMed Central PMCID: PMC3542470.

13: Treamtrakanpon W, Tantivitayakul P, Benjachat T, Somparn P, Kittikowit W, Eiam-ong S, Leelahavanichkul A, **Hirankarn N,** Avihingsanon Y. APRIL, a proliferation-inducing ligand, as a potential marker of lupus nephritis. Arthritis Res Ther. 2012 Nov 21;14(6):R252. doi: 10.1186/ar4095. PubMed PMID: 23171638; PubMed Central PMCID: PMC3674621.

14: Somparn P, **Hirankarn N**, Leelahavanichkul A, Khovidhunkit W, Thongboonkerd V, Avihingsanon Y. Urinary proteomics revealed prostaglandin H(2)D-isomerase, not Zn-α2-glycoprotein, as a biomarker for active lupus nephritis. J Proteomics. 2012 Jun 18;75(11):3240-7. doi: 10.1016/j.jprot.2012.03.034. Epub 2012 Mar 30. PubMed

PMID: 22498882.

15: Jongjaroenprasert W, Phusantisampan T, Mahasirimongkol S, Mushiroda T, **Hirankarn N**, Snabboon T, Chanprasertyotin S, Tantiwong P, Soonthornpun S, Rattanapichart P, Mamanasiri S, Himathongkam T, Ongphiphadhanakul B, Takahashi A, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y. A genome-wide association study identifies novel susceptibility genetic variation for thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. J Hum Genet. 2012 May;57(5):301-4. doi: 10.1038/jhg.2012.20. Epub 2012 Mar 8. PubMed PMID: 22399142.

16: Virakul S, Kupatawintu P, Nakkuntod J, Kangwanshiratada O, Vilaivan T, **Hirankarn N**. A nested sequence-specific primer-polymerase chain reaction for the detection of HLA-B*15:02. Tissue Antigens. 2012 Apr;79(4):295-301. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01836.x. Epub 2012 Jan 28. PubMed PMID: 22283394.

17: Kimkong I, Nakkuntod J, Sae-Ngow S, Snabboon T, Avihingsanon Y, **Hirankarn N.** Association between CTLA-4 polymorphisms and the susceptibility to systemic lupus erythematosus and Graves' disease in Thai population. Asian Pac J Allergy Immunol. 2011 Sep;29(3):229-35. PubMed PMID: 22053592.

18: Kimkong I, Nakkuntod J, Sodsai P, **Hirankarn N**, Kitkumthorn N. Association of interferon-gamma gene polymorphisms with susceptibility to oral lichen planus in the Thai population. Arch Oral Biol. 2012 May;57(5):491-4. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.10.009. Epub 2011 Oct 29. PubMed PMID: 22041017.

19: Li R, Yang W, Zhang J, **Hirankarn N**, Pan HF, Mok CC, Chan TM, Wong RW, Mok MY, Lee KW, Wong SN, Leung AM, Li XP, Avihingsanon Y, et al. Association of CD247 with systemic lupus erythematosus in Asian populations. Lupus. 2012 Jan;21(1):75-83. doi: 10.1177/0961203311422724. Epub 2011 Oct 17. PubMed PMID: 22004975.

20: Locharernkul C, Shotelersuk V, **Hirankarn N**. Pharmacogenetic screening of carbamazepine-induced severe cutaneous allergic reactions. J Clin Neurosci. 2011 Oct;18(10):1289-94. doi: 10.1016/j.jocn.2010.12.054. Epub 2011 Jul 28. Review.

PubMed PMID: 21802305.

21: Luo X, Yang W, Ye DQ, Cui H, Zhang Y, **Hirankarn N**, Qian X, Tang Y, Lau YL, de Vries N, Tak PP, Tsao BP, Shen N. A functional variant in microRNA-146a promoter modulates its expression and confers disease risk for systemic lupus erythematosus. PLoS Genet. 2011 Jun;7(6):e1002128. doi: 10.1371/journal.pgen.1002128. Epub 2011 Jun 30. PubMed PMID: 21738483; PubMed Central PMCID: PMC3128113.

22: Pinnobphun P, Buranapraditkun S, Kampitak T, **Hirankarn N**, Klaewsongkram J. The diagnostic value of basophil activation test in patients with an immediate hypersensitivity reaction to radiocontrast media. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 May;106(5):387-93. doi: 10.1016/j.anai.2010.12.020. Epub 2011 Feb 5. PubMed PMID: 21530870.

23: Nakkuntod J, Avihingsanon Y, Mutirangura A, **Hirankarn N**. Hypomethylation of LINE-1 but not Alu in lymphocyte subsets of systemic lupus erythematosus patients. Clin Chim Acta. 2011 Jul 15;412(15-16):1457-61. doi: 10.1016/j.cca.2011.04.002. Epub 2011 Apr 7. PubMed PMID: 21496453.

24: Sodsai P, Nakkuntod J, Kupatawintu P, **Hirankarn N**. Distribution of cytokine gene polymorphisms in Thai population. Tissue Antigens. 2011 Jun;77(6):593-7. doi: 10.1111/j.1399-0039.2011.01647.x. Epub 2011 Mar 17. PubMed PMID: 21410656.

25: Puwipirom H, **Hirankarn N,** Sodsai P, Avihingsanon Y, Wongpiyabovorn J, Palaga T. Increased interleukin-23 receptor(+) T cells in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2010;12(6):R215. doi: 10.1186/ar3194. Epub 2010 Nov 29. PubMed PMID: 21110900; PubMed Central PMCID: PMC3046525.

26: Yang J, Yang W, **Hirankarn N**, Ye DQ, Zhang Y, Pan HF, Mok CC, Chan TM, Wong RW, Mok MY, et al. ELF1 is associated with systemic lupus erythematosus in Asian populations. Hum Mol Genet. 2011 Feb 1;20(3):601-7. doi: 10.1093/hmg/ddq474. Epub 2010 Nov 2. PubMed PMID: 21044949.

27: Avihingsanon Y, **Hirankarn N**. Major lupus organ involvement: severe lupus nephritis. Lupus. 2010 Oct;19(12):1391-8. doi: 10.1177/0961203310376522. Review. PubMed PMID: 20947547.

28: Kimkong I, **Hirankarn N**, Nakkuntod J, Kitkumthorn N. Tumour necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to oral lichen planus. Oral Dis. 2011 Mar;17(2):206-9. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01722.x. Epub 2010 Aug 27. PubMed PMID: 20796230.

29: Wongpiyabovorn J, **Hirankarn N,** Ruchusatsawat K, Yooyongsatit S, Benjachat T, Avihingsanon Y. The association of single nucleotide polymorphism within vascular endothelial growth factor gene with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Int J Immunogenet. 2011 Feb;38(1):63-7. doi: 10.1111/j.1744-313X.2010.00960.x. PubMed PMID: 20670331.

30: Kimkong I, Avihingsanon Y, **Hirankarn N**. Association of IFI200 gene polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2010 Jul;37(7):1544-7. doi: 10.3899/jrheum.091255. PubMed PMID: 20595294.

31: Locharernkul C, Shotelersuk V, **Hirankarn N.** HLA-B* 1502 screening: time to clinical practice. Epilepsia. 2010 May;51(5):936-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02549.x. PubMed PMID: 20536533.

32: Yang W, Shen N, Ye DQ, Liu Q, Zhang Y, Qian XX, **Hirankarn N,** Ying D, Pan HF, Mok CC, et al. Asian Lupus Genetics Consortium. Genome-wide association study in Asian populations identifies variants in ETS1 and WDFY4 associated with systemic lupus erythematosus. PLoS Genet. 2010 Feb 12;6(2):e1000841. doi: 10.1371/journal.pgen.1000841. PubMed PMID: 20169177; PubMed Central PMCID: PMC2820522

33: Kimkong I, Avihingsanon Y, **Hirankarn N**. Expression profile of HIN200 in leukocytes and renal biopsy of SLE patients by real-time RT-PCR. Lupus. 2009 Oct;18(12):1066-72. doi: 10.1177/0961203309106699. PubMed PMID: 19762380.

34: Avihingsanon Y, Benjachat T, Tassanarong A, Sodsai P, Kittikovit V, **Hirankarn N**. Decreased renal expression of vascular endothelial growth factor in lupus nephritis is associated with worse prognosis. Kidney Int. 2009 Jun;75(12):1340-8. doi: 10.1038/ki.2009.75. Epub 2009 Mar 18. PubMed PMID: 19295501.

35: Yang W, Zhao M, **Hirankarn N,** Lau CS, Mok CC, Chan TM, Wong RW, Lee KW, Mok MY, Wong SN, Avihingsanon Y, Lin IO, Lee TL, Ho MH, Lee PP, Wong WH, Sham PC, Lau YL. ITGAM is associated with disease susceptibility and renal nephritis of systemic lupus erythematosus in Hong Kong Chinese and Thai. Hum Mol Genet. 2009 Jun 1;18(11):2063-70. doi: 10.1093/hmg/ddp118. Epub 2009 Mar 13. PubMed PMID: 19286673; PubMed Central PMCID: PMC2678927.

36: Yang W, Ng P, Zhao M, **Hirankarn N**, Lau CS, Mok CC, Chan TM, Wong RW, Lee KW, Mok MY, Wong SN, Avihingsanon Y, Lee TL, Ho MH, Lee PP, Wong WH, Lau YL. Population differences in SLE susceptibility genes: STAT4 and BLK, but not PXK, are associated with systemic lupus erythematosus in Hong Kong Chinese. Genes Immun. 2009 Apr;10(3):219-26. doi: 10.1038/gene.2009.1. Epub 2009 Feb 19. PubMed PMID: 19225526.

37**: Hirankarn N,** Tangwattanachuleeporn M, Wongpiyabovorn J, Wongchinsri J, Avihingsanon Y. Association of IL-18 gene polymorphism (-137C) with arthritis manifestations in SLE: combined effect with IFN gamma gene polymorphism (+874A). Clin Rheumatol. 2009 Feb;28(2):219-23. doi: 10.1007/s10067-008-1036-4. Epub 2008 Nov 25. PubMed PMID: 19031096.

38: **Hirankarn N**, Tangwattanachuleeporn M, Wongpiyabovorn J, Wongchinsri J, Avihingsanon Y. Genetic association of interferon-alpha subtypes 1, 2 and 5 in systemic lupus erythematosus. Tissue Antigens. 2008 Dec;72(6):588-92. doi: 10.1111/j.1399-0039.2008.01146.x. Epub 2008 Oct 18. PubMed PMID: 19000144.

39: Wongpiyabovorn J, Yooyongsatit S, Ruchusatsawat K, Avihingsanon Y, **Hirankarn N**. Association of the CTG (-2578/-460/+405) haplotype within the vascular endothelial growth factor gene with early-onset psoriasis. Tissue Antigens. 2008

Nov;72(5):458-63. doi: 10.1111/j.1399-0039.2008.01134.x. PubMed PMID: 18937791.

40: Boontha B, Nakkuntod J, Hirankarn N, Chaumpluk P, Vilaivan T. Multiplex mass spectrometric genotyping of single nucleotide polymorphisms employing pyrrolidinyl peptide nucleic acid in combination with ion-exchange capture. Anal Chem. 2008 Nov 1;80(21):8178-86. doi: 10.1021/ac801336q. Epub 2008 Sep 27. PubMed PMID: 18821781.

41: Locharernkul C, Loplumlert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, Kangwanshiratada O, **Hirankarn N,** Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. Epilepsia. 2008 Dec;49(12):2087-91. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01719.x. Epub 2008 Jul 14. Erratum in: Epilepsia. 2009 Apr;50(4):971. PubMed PMID: 18637831.

42: Sodsai P, **Hirankarn N**, Avihingsanon Y, Palaga T. Defects in Notch1 upregulation upon activation of T Cells from patients with systemic lupus erythematosus are related to lupus disease activity. Lupus. 2008 Jul;17(7):645-53. doi: 10.1177/0961203308089406. PubMed PMID: 18625637.

43: Boonsrirat U, Angsuthum S, Vannaprasaht S, Kongpunvijit J, **Hirankarn N,** Tassaneeyakul W, Avihingsanon Y. Azathioprine-induced fatal myelosuppression in systemic lupus erythematosus patient carrying TPMT*3C polymorphism. Lupus. 2008 Feb;17(2):132-4. doi: 10.1177/0961203307085255. PubMed PMID: 18250137.

44: Wongpiyabovorn J, **Hirankarn N,** Ruchusatsawat K, Yooyongsatit S, Asawanonda P, Poovorawan Y. Association of the interleukin-10 distal promoter (-2763A/C) polymorphism with late-onset psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2008 Mar;33(2):186-9. Epub 2007 Dec 18. PubMed PMID: 18093240.

7.3 งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อข้อเสนอการวิจัย แหล่งทุน และสถานภาพในการทำวิจัย

<u>ผู้ร่วมวิจัยคนที่ **1**</u>

ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นายธนาภัทร ปาลกะ

ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) **Mr. Tanapat Palaga**

2. เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน **3100602876498**
3. ตำแหน่งปัจจุบัน รองศาสตราจารย์ ดร.
4. หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กทม. **10330** โทรศัพท์ **02-218-5070** โทรศัพท์มือถือ **081-454-9295** โทรสาร **02-252-7576** และ **e-mail: tanapat.p@chula.ac.th**
5. ประวัติการศึกษา

มหาวิทยาลัย	ปริญญา	สาขาวิชา	ปีที่ได้รับ พ.ศ.
Tokyo Institute of Technology	**B. Eng.**	**Bioengineering**	**2534**
Tokyo Institute of Technology	**M. Eng.**	**Biotechnology**	**2536**
University of Massachusetts at Amherst	**Ph.D.**	**Microbiology/Immunology**	**2545**

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

ภูมิคุ้มกันวิทยาระดับเซลล์และโมเลกุลและจุลชีววิทยา

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ

7.1 หัวหน้าโครงการวิจัย **:**

- โครงการ วิถีสัญญาณ**Notch**ในแมคโครฟาจและผลต่อการตอบสนองของทีลิมโฟไซท์ (แหล่งทุน สกว.)

- โครงการ ดีเอ็นเอวัคซีนสำหรับแอนติเจน **LipL32** จากเชื้อเลปโตสไปราสายพันธุ์ก่อโรคโดยใช้อนุภาคนาโนไคโทซานดัดแปร **(**แหล่งทุน สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ)

- โครงการ Notch and TLR crosspath in innate immune cells (Fogarty International Research Collaboration Award, NIH, USA)

7.2 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว **:**

(1) Boonyatecha, N, Sangphech, N, Wongchana, W, Kueanjinda, P, **Palaga, T**. (2012) Involvement of Notch signaling pathway in regulating IL-12 expression via c-Rel in activated macrophages. Mol. Immunol. 51, 255-62. (IF=2.960)

(2) Wisutsitthiwong, C, Buranaruk, C, Pudhom, K, **Palaga, T.** (2011) The plant limonoid 7-oxo-deacetoxygedunin inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by suppressing activation of the NF-□B and MAPK pathways. Biochem. Biophys. Res. Commun. 415, 361-366. (IF=2.595)

(3) Wongchana, W, **Palaga, T.** (2011) Direct regulation of interleukin-6 expression by Notch signaling in macrophages. Cell. Mol. Immunol. 8, 1-8. (IF=2.026)

(4) Yorsangsukkamol, J, Chaiprasert, A, **Palaga, T**, Prammananan, T, Faksri, K, Palittapongarnpim, P, Prayoonwiwat, N. (2011) Apoptosis, production of MMP9, VEGF, TNF-□ and intracellular growth of M. tuberculosis for different genotypes and different pks15/1 genes. Asia. Pac. J. Aller. Immunol. 29, 1-13. (IF=0.76)

(6) Ravangpai, W, Sommit, D, Teerawatananond, T, Sinpranee, N, **Palaga, T**, Pengpreecha, S, Muangsin, N, Pudhom, K. (2011) Limonoids from seeds of Thai Xylocarpus moluccensis. Bioorg. Med. Chem. Lett. 21, 4485-4489. (IF=2.661)

(7) Kuncharin, Y, Sangphech, N, Kueanjinda, P, Bhattarakosol, P, **Palaga, T.** (2011) MAML1 regulates cell viability via the NF-□B pathway in cervical cancer cell lines. Exp. Cell Res. 317, 1830-1840. (IF=3.589)

(8) Puwipirom, H, Hirankarn, N, Sodsai, P, Avihingsanon, Y, Wongpiyabovorn, J, **Palaga, T**. (2010) Increased interleukin-23 receptor+ T cells in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res. Ther. 12, R215. (IF=4.25)

(9) Kammarnjesadakul, P, **Palaga, T,** Sritunyalucksana, K, Mendoza, L, Krajaejun, T, Vanittanakom, N, Tongchusak, S, Denduangboripant, J, Chindamporn, A. (2010) Phylogenetic analysis of Pythium insidiosum Thai strains using cytochrome oxidase II (COXII) DNA coding sequences and internal transcribed spacer regions (ITS). Med. Mycol. (in press) (IF = 2.133)

(10) Wangthong, S, **Palaga, T**, Rengpipat, S, Wanichwecharungruang, SP, Chanchaisak, P and Heinrich, M. (2010) Biological activities and safety of Thanaka (Hesperethusa crenulata) stem bark. J. Ethnopharmacol. 132, 466-472. (IF=2.322)

(11) Wittayasuporn, M, Rengpipat, S, **Palaga, T,** Asawanonda, P, Anumansirikul, N, and Wanichwecharungruang, SP. (2010) Chitosan derivative nanocarrier: Safety evaluation, antibacterial property and ascorbyl palmitate encapsulation. J. Microencapsul. 27, 218-225. (IF=1.314)

(12) Pimpitak, U, Putong, S, Komolpis, K, Petsom, A, and **Palaga, T.** (2009) Development of a monoclonal antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of the furaltadone metabolite, AMOZ, in fortified shrimp samples. Food Chem. 116, 785-791. (IF=2.696)

(13) **Palaga, T.** (2009) Update on the Immunology of Tuberculosis. Siriraj Med. J. 61, 37-41.

(14) Rengpipat, S, Wongtangprasert, N, and **Palaga, T**. (2008) The use of green fluorescent protein as a marker for monitoring a probiotic Bacillus S11 in the black tiger shrimp Penaeus monodon. Aquacult. Nutr. 15, 297-305. (IF=1.398)

(15) Sodsai, P, Avihingsanon, Y, Hirankarn, N, and **Palaga, T.** (2008). Defects in Notch1 upregulation upon activation of T cells from patients with systemic lupus erythematosus are related to lupus disease activity. Lupus 17, 645-653. (IF=2.244)

(16) Suwanjunee, S, Wongchana, W, and **Palaga, T**. (2008) Inhibition of gamma-secretase affects proliferation of leukemia and hepatoma cell lines through Notch signaling. Anticancer Drug 19, 477-486. (IF=2.358)

(17) **Palaga, T,** Buranaruk, C, Rengpipat, R, Fauq, AH, Golde, TE, Kaufmann, SHE, and Osborne, BA. (2008). Notch signaling is activated by TLR stimulation and regulates macrophage functions. Eur. J. Immunol. 38, 174-183. (IF=4.865)

<u>ผู้ร่วมวิจัยคนที่ 2</u>

ชื่อ แพทย์หญิงนฤมล คล้ายแก้ว หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 3101700620561

ตำแหน่ง รองศาสตราจารย์

คุณวุฒิ วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาพยาธิวิทยากายวิภาค แพทยสภาแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ.2538

ความสนใจพิเศษ พยาธิวิทยาตับ ตับอ่อน และระบบทางเดินอาหาร

สถานที่ติดต่อ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถนนพระรามที่ 4 แขวงลุมพินี เขตปทุมวัน กทม 10330

โทรศัพท์ 02-2564581, 02-2564235

E-mail wnaruemon@gmail.com

Education:

Name and Location Institute study	**Certificates, Diplomas, Degrees**	**Year**	**Field of conferred**
Faculty of Science, Mahidol University	B. Sc. (2nd class honor)	1980-1984	Biology
Faculty of Science, Mahidol University	M. Sc.	1985-1986	Biochemistry
Faculty of Medicine of Chulalongkorn University Medical School, Bangkok, Thailand	M.D.	1987-1992	Doctor

Faculty of Graduated Science Studies, Chulalongkorn University	Graduated Diploma in clinical science (General Medicine & Pathology)	1993	Clinical (General Medicine & Pathology)
Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University	Thai Board in Anatomical Pathology	1993-1996	Anatomical Pathology

Professional Experience:

March 1991- March 1992 Rotating externship of Chulalongkorn University Medical School in Internal Medicine; Emergency Medicine; Surgery; Pediatrics; Anesthesia; Obstetrics and Gynecology

April 1993- June 1996 Resident full-time training in Anatomical Pathology, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

April 1993-To date Instructor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

1998 Assistant Professor of Pathology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

1998-1999 Fellowship training in hepatobiliary, pancreas, and gastrointestinal pathology at Gastrointestinal Division, Department of Pathology, UCLA, USA.

Certificate an outstanding fellow in Gastrointestinal and Hepatobiliary Pathology. UCLA Medical School, USA.

2000- To date Gastrointestinal and Hepatobiliary Pathologists, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, HI-TECH LAB CO., LTD

2005 Associate Professor of Pathology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Published Academic Works: (Since 2008)

1: Aniwan S, Rerknimitr R, **Wisedopas N**, Kullavanijaya P. Colonic NK/T-cell lymphoma mimicking Crohn's disease. Endoscopy. 2014;46 Suppl 1 UCTN:E312-3.

2: Kongkam P, Linlawan S, Aniwan S, Lakananurak N, Khemnark S, Sahakitrungruang C, Pattanaarun J, Khomvilai S, **Wisedopas N**, Ridtitid W, Bhutani MS, Kullavanijaya P, Rerknimitr R. Forward-viewing radial-array echoendoscope for staging of colon cancer beyond the rectum. World J Gastroenterol. 2014 Mar 14;20(10):2681-7.

3: Pittayanon R, Pantongrag-Brown L, **Wisedopas N**, Rerknimitr R. Asymptomatic primary rectal neuroendocrine carcinoma presented as a large pelvic mass. BMJ Case Rep. 2014 Feb 3;2014.

4: Poovorawan K, Linlawan S, **Wisedopas N,** Komolmit P. Post liver transplantation lymphoproliferative disorder mimics recurrence of hepatocellular carcinoma. BMJ Case Rep. 2013 Dec 18;2013.

5: Poovorawan K, Tangkijvanich P, Chirathaworn C, **Wisedopas N,** Treeprasertsuk S, Komolmit P, Poovorawan Y. Circulating cytokines and histological liver damage in chronic hepatitis B infection. Hepat Res Treat. 2013;2013:757246.

6: Sallapant S, Angsuwatcharakon P, Thiptanakit C, **Wisedopas N**, Rerknimitr R. Formalin-induced severe colonic necrosis. Endoscopy. 2013;45 Suppl 2

7: Prueksapanich P, Pittayanon R, **Wisedopas N**, Rerknimitr R. A non-progressive signet patient with ring cell gastric adenocarcinoma who survived for 6 years without treatment. BMJ Case Rep. 2013 Jul 9;2013.

8: Pittayanon R, Rerknimitr R, **Wisedopas N**, Ridtitid W, Kongkam P, Treeprasertsuk S, Angsuwatcharakon P, Mahachai V, Kullavanijaya P. Flexible spectral imaging color enhancement plus probe-based confocal laser endomicroscopy for gastric intestinal metaplasia detection. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Jun;28(6):1004-9.

9: Poovorawan K, Suksawatamnuay S, Sahakitrungruang C, Treeprasertsuk S, **Wisedopas N**, Komolmit P, Poovorawan Y. Colon cancer prevention by detection of APC gene mutation in a family

with attenuated familial adenomatous polyposis. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(10):5101-4. PubMed PMID: 23244118.

10: Pittayanon R, Rerknimitr R, **Wisedopas N,** Khemnark S, Thanapirom K, Thienchanachaiya P, Norrasetwanich N, Charoensuk K, Ridtitid W, Treeprasertsuk S, Kongkam P, Kullavanijaya P. The learning curve of gastric intestinal metaplasia interpretation on the images obtained by probe-based confocal laser endomicroscopy. Diagn Ther Endosc. 2012;2012:278045.

11: Soontornmanokul T, Angsuwatcharakorn P, Viriyautsahakul V, Rerknimitr R, Pantongrag-Brown L, **Wisedopas N.** Jejunal lymphangioma: rare case of GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2012 Oct;76(4):884-5; discussion 885-6.

12: Chittmittraprap S, Intragumtornchai T, **Wisedopas N,** Rerknimitr R. Recurrent mantle cell lymphoma presenting as a solitary rectal mass. Endoscopy. 2011;43 Suppl 2

13: Polprasert C, Wongjitrat C, **Wisedopas N**. Case report: severe CMV colitis in a patient with follicular lymphoma after chemotherapy. J Med Assoc Thai. 2011 Apr;94(4):498-500.

14: Iser DM, Avihingsanon A, **Wisedopas N**, Thompson AJ, Boyd A, Matthews GV, Locarnini SA, Slavin J, Desmond PV, Lewin SR. Increased intrahepatic apoptosis but reduced immune activation in HIV-HBV co-infected patients with advanced immunosuppression. AIDS. 2011 Jan 14;25(2):197-205.

15: Tangkijvanich P, Chanmee T, Komtong S, Mahachai V, **Wisedopas N,** Pothacharoen P, Kongtawelert P. Diagnostic role of serum glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from non-malignant chronic liver disease and other liver cancers. J Gastroenterol Hepatol. 2010 Jan;25(1):129-37.

16: Nonthasoot B, Tongyoo A, Sirichindakul B, Nivatvongs S, Suphapol J, Leelanukrom R, Poonyathawon S, Burimsittichai R, **Wisedopas N,** Komolmit P. Favorable outcome of orthotopic liver transplantation in very high-risk situations. Transplant Proc. 2008 Dec;40(10):3571-3.

<u>ผู้ร่วมวิจัยคนที่ 3</u>

ชื่อ-นามสกุล (ภาษาไทย) นางสุทธิลักษณ์ ปทุมราช

(ภาษาอังกฤษ) Mrs. Suthiluk Patumraj

ตำแหน่งปัจจุบัน (วิชาการ) ศาสตราจารย์ ระดับ A-2

เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน 3102002589589

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

โทรศัพท์ (02) 252-7584 (02) 256-4267 โทรสาร. (02) 252-7854

E-mail Address: suthilukp@yahoo.com

ที่อยู่ปัจจุบัน 70/1 ซอย 63 ถนนจรัลสนิทวงศ์ บางพลัด กท 10700.โทรศัพท์ 02-433-1890

ประวัติการศึกษา

ปริญญา	สาขาวิชา	มหาวิทยาลัย	ปี พ.ศ. ที่ได้รับ
ปริญญาตรี	สาชาชีวเคมี	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	พ.ศ. 2524
ปริญญาโท	Biomedical Engineering	New Jersey Institute of Technology, USA	พ.ศ. 2528
ปริญญาเอก	Physiology	University of Medicine and Dentistry of New Jersey, USA	พ.ศ. 2533

สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ Microcirculation (ระบบไหลเวียนเลือดขนาดเล็ก)

โครงการวิจัยที่กำลังดำเนินการ

ลำดับที่	ชื่อโครงการวิจัย	ชื่อคณะผู้ดำเนินการวิจัย (ระบุด้วยว่า ใครคือหัวหน้าโครงการ)	ชื่อแหล่งทุนที่ให้การสนับสนุน	วัน/เดือน/ปี ที่ได้รับทุน/เริ่มทำวิจัย และวัน/เดือน/ปี ที่ทำวิจัยเสร็จ/คาดว่าจะเสร็จ

1	กลไกการยับยั้งการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวกับเอ็นโดทีเลียลเซลล์ในไอรีสของหนูเบาหวาน: บทบาทของเคอร์คูมินต่อ Txnip, ICAM-1, and NOX-2	<u>หัวหน้าโครงการ</u> ศ. ดร. สุทธิลักษณ์ ปทุมราช <u>ผู้ร่วมโครงการ</u> รศ. ดร. ภาวพันธ์ ภัทรโกศล	ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ	มีค.55-กย.56รายงานฉบับสมบูรณ์ รับรองแล้ว
2	ผลของการฝึกออกกำลังกายและการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซ็นไคมอลต่อการเกิดหลอดเลือดใหม่ในโมเดลผิวหนังของหนูแก่ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบด้วยแอลพีเอส	<u>หัวหน้าโครงการ</u> ศ. ดร. สุทธิลักษณ์ ปทุมราช <u>ผู้ร่วมโครงการ</u> ผศ.นพ.ดร.นิพัญจน์ อิศรเสนา ณ อยุธยา	ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ	ตค.56-กย.57 จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์ เพื่อพิจารณา
3	การวิจัยเพื่อคิดค้นและพัฒนาเทคนิคใหม่ในการตรวจหาและรักษารอยโรคก่อมะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้นและโรคที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสแปปิโลมา แผนงานวิจัย: วิธีการรักษารอยโรคก่อมะเร็งปากมดลูกและรอยโรคติดเชื้อไวรัสแปปิโลมาแบบใหม่โดยใช้สมุนไพรเขตร้อน	<u>หัวหน้าโครงการ</u> รศ. นพ. สมชัย นิรุตติศาสน์ <u>ผู้ร่วมโครงการ</u> ศ. ดร. สุทธิลักษณ์ ปทุมราช รศ. ดร. ภาวพันธ์ ภัทรโกศล นพ. อมรพันธุ์ เสรีมาศพันธ์ ดร. ทักษณี มหาศิริพันธุ์	ทุนสภาวิจัยแห่งชาติ	กย.56-กย.57 ส่งรายงานฉบับสมบูรณ์เพื่อพิจารณาและขอต่อเป็นปีที่ 2
4	ผลของเคอร์คูมินต่อการป้องกันเซลล์ประสาทหลังการบาดเจ็บจาก I/R ในโมเดลของหนู transient MCAO	<u>หัวหน้าโครงการ</u> ศ. ดร. สุทธิลักษณ์ ปทุมราช <u>ผู้ร่วมโครงการ</u> ศ.ดร.พญ.นิจศรี ชาญณรงค์	ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ	ตค.57-กย.58 กำลังดำเนินการ
5	พยาธิกำเนิด พยาธิสรีรวิทยา และกลไกระดับอณูชีววิทยาของโรคมะเร็งชนิดที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส	<u>หัวหน้าโครงการ</u> ศ. ดร. สุทธิลักษณ์ ปทุมราช <u>ผู้ร่วมโครงการ</u> รศ. ดร. ภาวพันธ์ ภัทรโกศล รศ.นพ.ดร. ปกรัฐ หังสสูต อ.ดร.อาคม ไชยวงศ์คต ผศ.ดร. โศรดา	ทุนยุทธศาสตร์การวิจัยเชิงลึก กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช HEALTH CLUSTER จุฬาฯ	ตค.57-กย.59 รอจัดทำประกาศ

		กนกพานนท์ ผศ.ดร.พรพรหม ย่อยสูงเนิน ดร. ทักษณี มหาศิริพันธุ์		

ผลงานวิจัยตีพิมพ์เผยแพร่ย้อนหลัง 5 ปี

1. Rungseesantivanon S, Thenchaisri N, Ruangvejvorachai P, and **Patumraj S**. Curcumin supplementation could improve diabetes induced endothelial dysfunction associated with decreased vascular superoxide production and PKC inhibition. BMC, Complementary and Alternative Medicine, **2010**, 10/57/1-9. 3.1.2.
2. Rungseesantivanon S, Thenchaisri N, Ruangvejvorachai P, and **Patumraj S**. Curcumin Improves Prostanoid Ratio in Diabetic Mesenteric Arteries Associated with Cyclooxygenase-2 and NF-KB Suppression. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, **2010**, 3/1-9.
3. Sintara K, Thong-Ngam D, **Patumraj S**, Klaikeaw N, and Chatsuwan T., Curcumin suppresses gastric NF-kappaB activation and macromolecular leakage in Helicobacter pylori-infected rats, World J Gastroenterol, **2010** 16/32/4039-46.
4. Viboolvorakul S, Eksakulkla S, Wongeak-in N, Niimi H, and **Patumraj S**. Exercise Training Could Reduce Age-Induced Microvascular Impairment Related to Its Anti-Oxidant Potential. British Journal of Medicine and Medical Research, **2011**, 1/4/385-396.
5. Somchaichana J, Bunaprasert T, and **Patumraj S**. Acanthus ebracteatus Vahl. Ethanol Extract Enhancement of the Efficacy of the Collagen Scaffold in Wound Closure: A Study in a Full-Thickness-Wound Mouse Model, J Biomed Biotechnol, **2012**.
6. Wongeakin N, **Patumraj S**, and Niimi H. Capillary density changes in rat femur from youth to aging. Asian Biomedicine, **2012**, 6/2/285-89.
7. Sridulyakul P, Wongeakin N, and **Patumraj S**. Correlations between endothelial functions and ROS detection in diabetic microvascular wall: early and late ascorbic acid supplementation. International Journal of Vascular Medicine. **2012**, 2012/Article ID 7096959 /1-9.
8. Mahasiripanth T, Hokputsa S, Niruthisard S, Bhattarakosol P, and **Patumraj S**, Effects of Acanthus ebracteatus Vahl on tumor angiogenesis and on tumor growth in nude mice implanted with cervical cancer. Cancer Manag Res. **2012**/4/269-79.

9. Sukpat S, Isarasena N, Wongphoom J, and **Patumraj S**. Vasculoprotective effects of combined endothelial progenitor cells and mesenchymal stem cells in diabetic wound care: their potential role in decreasing wound-oxidative stress. Biomed Res Int. 2013, 2013/ Article ID 459196/ 1-8.
10. Lertworapreecha M, **Patumraj S**, Niruthisard S, Hansasuta P, and Bhattarakosol P. Cytotoxic function of gamma delta (γ/δ) T cells against pamidronatetreated cervical cancer cells. Indian Journal of Experimental Biology, 2013, 51/ 8/ 597-605.
11. Yoysungnoen-Chintana P, **Patumraj S,** and Bhattarakosol P. Anti-Tumor and Anti-Angiogenic Activities of Curcumin in Cervical Cancer Xenografts in Nude Mice. Biomed Res Int. **2014**. Article ID 817972, 12 pages
12. Viboolvorakul S, and **Patumraj S.** Exercise training could improve age-related changes in cerebral blood flow and capillary vascularity through the upregulation of VEGF and eNOS. Biomed Res Int. **2014**. Article ID 230791, 12 pages
13. Wongeakin N, Bhattarakosol P, and **Patumraj S**. Molecular Mechanisms of Curcumin on Diabetes-Induced Endothelial Dysfunctions: Txnip, ICAM-1, and NOX2 Expressions. Biomed Res Int. Volume **2014**, Article ID 161346, 10 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2014/161346

<u>ผู้ร่วมวิจัยคนที่ **4**</u>

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) นาย ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุล
   ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Mr. Trairak Pisitkun
   เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน 4100700009959
2. ตำแหน่งปัจจุบัน อาจารย์
   เงินเดือน 67,000 (บาท)
   เวลาที่ใช้ทำวิจัย 40 (ชั่วโมง : สัปดาห์)
3. ฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
   ตึก อานันทมหิดล ชั้น 3 ถ.อังรีดูนัง ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
   โทรศัพท์ 092-537-0549
   E-mail: trairak@gmail.com
4. ประวัติการศึกษา

   2003-2008 Postdoctoral Fellow, Epithelial Systems Biology Laboratory (ESBL), NHLBI, National Institutes of Health, Maryland, USA

2002 Board of Clinical Nephrology, Thailand

2002 Master of Science, Chulalongkorn University, Thailand

1998 Board of Internal Medicine, Thailand

1994 M.D. (First Class Honors), Mahidol University, Thailand

1992 Bachelor of Science, Mahidol University, Thailand

5. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ Systems Biology

6. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย

6.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย : ชื่อแผนงานวิจัย การศึกษาเชิงระบบของการส่งสัญญาณผิดปกติในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันในหนูโรคลูปัส

6.2 หัวหน้าโครงการวิจัย : ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาการควบคุมของวิถีสัญญาณอินเตอร์เฟียรอนผ่านเซ็นเซอร์ของไวรัสดีเอ็นเอในเซลล์ภูมิคุ้มกันของหนูโรคลูปัสด้วยวิธีโปรตีโอมิกส์

6.3 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว : ชื่อผลงานวิจัย ปีที่พิมพ์ การเผยแพร่ และแหล่งทุน (อาจมากกว่า 1 เรื่อง)

1. Sandoval PC, Slentz DH, **Pisitkun T**, Saeed F, Hoffert JD, Knepper MA. Proteome-wide measurement of protein half-lives and translation rates in vasopressin-sensitive collecting duct cells. J Am Soc Nephrol. 2013 manuscript in press

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

2. Yu P, **Pisitkun T**, Wang G, Wang R, Katagiri Y, Gucek M, Knepper MA, Geller HM. Global analysis of neuronal phosphoproteome regulation by chondroitin sulfate proteoglycans. PLoS One. 2013;8(3):e59285. doi: 10.1371/journal.pone.0059285. Epub 2013 Mar 18.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

3. Jensen TB, **Pisitkun T**, Hoffert JD, Jensen UB, Fenton RA, Praetorius HA, Knepper MA, Praetorius J. Assessment of the Effect of 24-Hour Aldosterone Administration on Protein Abundance in Fluorescence-Sorted Mouse Distal Renal Tubules by Mass Spectrometry. Nephron Physiol. 2013 Feb 14;121(3-4):p9-p15. [Epub ahead of print]

แหล่งทุน Aarhus University, Denmark

4. Saeed F, Hoffert JD, **Pisitkun T**, Knepper MA. High performance phosphorylation site assignment algorithm for mass spectrometry data using multicore systems. ACM-BCB. 2012;667-672. DOI=10.1145/2382936.2383056 http://doi.acm.org/10.1145/2382936.2383056

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

5. Saeed F, **Pisitkun T**, Knepper MA, Hoffert JD. An Efficient Algorithm for Clustering of Large-Scale Mass Spectrometry Data. Proceedings (IEEE Int Conf Bioinformatics Biomed). 2012 Oct 4:1-4.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

6. Miller RL, Sandoval PC, **Pisitkun T**, Knepper MA, Hoffert JD. Vasopressin inhibits apoptosis in renal collecting duct cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2012 Nov 7. [Epub ahead of print]

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

7. Zhao B, **Pisitkun T**, Hoffert JD, Knepper MA, Saeed F. CPhos: a program to calculate and visualize evolutionarily conserved functional phosphorylation sites. Proteomics. 2012 Sep 24. doi: 10.1002/pmic.201200189. [Epub ahead of print]

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

8. Saeed F, **Pisitkun T**, Hoffert JD, Wang G, Gucek M, Knepper MA. An Efficient Dynamic Programming Algorithm for Phosphorylation Site Assignment of Large-Scale Mass Spectrometry Data. Proceedings (IEEE Int Conf Bioinformatics Biomed). 2012 Oct 4:618-625.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

9. Bolger SJ, Gonzales Hurtado PA, Hoffert JD, Saeed F, **Pisitkun T**, Knepper MA. Quantitative Phosphoproteomics in Nuclei of Vasopressin-Sensitive Renal Collecting Duct Cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2012 Sep 19. [Epub ahead of print]

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

10. Douglass J, Gunaratne R, Bradford D, Saeed F, Hoffert JD, Steinbach PJ, Knepper MA, **Pisitkun T**. Identifying Protein Kinase Target Preferences Using Mass Spectrometry. Am J Physiol Cell Physiol. 2012 Oct;303(7):C715-27.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

11. Vilbig RL, Sarkar A, Zischkau J, Knepper MA, **Pisitkun T**. An online tool for calculation of free-energy balance for the renal inner medulla. Am J Physiol Renal Physiol. 2012 Aug;303(3):F366-72.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

12. **Pisitkun T**, Gandolfo MT, Das S, Knepper MA, Bagnasco SM. Application of systems biology principles to protein biomarker discovery: Urinary exosomal proteome in renal transplantation. Proteomics Clin Appl. 2012 Jun;6(5-6):268-78.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

13. Schenk LK, Bolger SJ, Luginbuhl K, Gonzales PA, Rinschen MM, Yu MJ, Hoffert JD, **Pisitkun T**, Knepper MA. Quantitative proteomics identifies vasopressin-responsive nuclear proteins in collecting duct cells. J Am Soc Nephrol. 2012 Jun;23(6):1008-18.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

14. Hoffert JD, **Pisitkun T**, Song JH, Saeed F, Knepper MA. Dynamics of the G protein-coupled vasopressin V2 receptor signaling network revealed by quantitative phosphoproteomics. Mol Cell Proteomics. 2012 Feb;11(2):M111.014613.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

15. **Pisitkun T**, Hoffert JD, Saeed F, Knepper MA. NHLBI-AbDesigner: an online tool for design of peptide-directed antibodies. Am J Physiol Cell Physiol. 2012 Jan;302(1):C154-64.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

16. Zhao B, Knepper MA, Chou CL, **Pisitkun T**. Large-scale phosphotyrosine proteomic profiling of rat renal collecting duct epithelium reveals predominance of proteins involved in cell polarity determination. Am J Physiol Cell Physiol. 2012 Jan;302(1):C27-45.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

17. Hoffert JD, **Pisitkun T**, Miller RL. Conditional Allele Mouse Planner (CAMP): software to facilitate the planning and design of breeding strategies involving mice with conditional alleles. Transgenic Res. 2011 Aug 26. [Epub ahead of print]

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

18. Saeed F, **Pisitkun T**, Knepper MA, Hoffert JD. Mining temporal patterns from iTRAQ mass spectrometry (LC-MS/MS) data. The Proceedings of the ISCA 3rd International Conference on Bioinformatics and Computational Biology (BiCoB). 2011 March:1:152-9. (ISBN: 978-1-880843-81-9)

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

19. Feric M, Zhao B, Hoffert JD, **Pisitkun T**, Knepper MA. Large-scale phosphoproteomic analysis of membrane proteins in renal proximal and distal tubule. Am J Physiol Cell Physiol. 2011 Apr;300(4):C755-70.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

20. Khositseth S, **Pisitkun T**, Slentz DH, Wang G, Hoffert JD, Knepper MA, Yu MJ. Quantitative protein and mRNA profiling shows selective post-transcriptional control of protein expression by vasopressin in kidney cells. Mol Cell Proteomics. 2011 Jan;10(1):M110.004036.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

21. Gunaratne R, Braucht DW, Rinschen MM, Chou CL, Hoffert JD, **Pisitkun T**, Knepper MA. Quantitative phosphoproteomic analysis reveals cAMP/vasopressin-dependent signaling pathways in native renal thick ascending limb cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Aug 31;107(35):15653-8.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

22. Hwang S, Chou CL, Yu MJ, Rinschen MM, Gunaratne R, **Pisitkun T**, Hoffert JD, Knepper MA. Vasopressin increases phosphorylation of Ser84 and Ser486 in Slc14a2 collecting duct urea transporters. Am J Physiol Renal Physiol. 2010 Sep;299(3):F559-67.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

23. **Pisitkun T**, Da Silva N, Belleannée C, Miller LR, Nelson R, Knepper MA, Brown D, Breton S. Proteomic analysis of V-ATPase-rich cells harvested from the kidney and epididymis by fluorescence activated cell sorting. Am J Physiol Cell Physiol. 2010 Jun;298(6):C1326-42.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

24. Rinschen MM, Yu MJ, Wang G, Boja ES, Hoffert JD, **Pisitkun T**, Knepper MA. Quantitative phosphoproteomic analysis reveals vasopressin V2-

receptor-dependent signaling pathways in renal collecting duct cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Feb 23;107(8):3882-7.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

25. Fernández-Llama P, Khositseth S, Gonzales PA, Star RA, **Pisitkun T**, Knepper MA. Tamm-Horsfall protein and urinary exosome isolation. Kidney Int. 2010 Apr;77(8):736-42.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

26. Xie L, Hoffert JD, Chou CL, Yu MJ, **Pisitkun T**, Knepper MA, Fenton RA. Quantitative analysis of aquaporin-2 phosphorylation. Am J Physiol Renal Physiol. 2010 Apr;298(4):F1018-23.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

27. Bansal AD, Hoffert JD, **Pisitkun T**, Hwang S, Chou CL, Boja ES, Wang G, Knepper MA. Phosphoproteomic profiling reveals vasopressin-regulated phosphorylation sites in collecting duct. J Am Soc Nephrol. 2010 Feb;21(2):303-15.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

28. Tchapyjnikov D, Li Y, **Pisitkun T**, Hoffert JD, Yu MJ, Knepper MA. Proteomic profiling of nuclei from native renal inner medullary collecting duct cells using LC-MS/MS. Physiol Genomics. 2010 Feb 4;40(3):167-83.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

29. Zwang NA, Hoffert JD, **Pisitkun T**, Moeller HB, Fenton RA, Knepper MA. Identification of phosphorylation-dependent binding partners of aquaporin-2 using protein mass spectrometry. J Proteome Res. 2009 Mar;8(3):1540-54.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

30. Yu MJ, Miller RL, Uawithya P, Rinschen MM, Khositseth S, Braucht DW, Chou CL, **Pisitkun T**, Nelson RD, Knepper MA. Systems-level analysis of cell-specific AQP2 gene expression in renal collecting duct. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Feb 17;106(7):2441-6.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

31. Gonzales PA, **Pisitkun T**, Hoffert JD, Tchapyjnikov D, Star RA, Kleta R, Wang NS, Knepper MA. Large-scale proteomics and phosphoproteomics of urinary exosomes. J Am Soc Nephrol. 2009 Feb;20(2):363-79.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

32. Sachs AN, **Pisitkun T**, Hoffert JD, Yu MJ, Knepper MA. LC-MS/MS analysis of differential centrifugation fractions from native inner medullary collecting duct of rat. Am J Physiol Renal Physiol. 2008 Dec;295(6):F1799-806.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

33. Hoffert JD, Fenton RA, Moeller HB, Simons B, Tchapyjnikov D, McDill BW, Yu MJ, **Pisitkun T**, Chen F, Knepper MA. Vasopressin-stimulated increase in phosphorylation at ser-269 potentiates plasma membrane retention of aquaporin-2. J Biol Chem. 2008 Sep 5;283(36):24617-27.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

34. **Pisitkun T**, Jacob V, Schleicher SM, Chou CL, Yu MJ, Knepper MA. Akt and ERK1/2 pathways are components of the vasopressin signaling network in rat native IMCD. Am J Physiol Renal Physiol. 2008 Oct;295(4):F1030-43.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

35. Yu MJ, **Pisitkun T**, Wang G, Aranda JF, Gonzales PA, Tchapyjnikov D, Shen RF, Alonso MA, Knepper MA. Large-scale quantitative LC-MS/MS analysis of detergent-resistant membrane proteins from rat renal collecting duct. Am J Physiol Cell Physiol. 2008 Sep;295(3):C661-78.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

36. Ruttenberg BE, **Pisitkun T**, Knepper MA, Hoffert JD. PhosphoScore: an open-source phosphorylation site assignment tool for MSn data. J Proteome Res. 2008 Jul;7(7):3054-9.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

37. Hao JJ, Wang G, **Pisitkun T**, Patino-Lopez G, Knepper MA, Shen RF, Shaw S. Enrichment of distinct microfilament-associated and GTP-binding-proteins in membrane/microvilli fractions from lymphoid cells. J Proteome Res. 2008 Jul 3;7(7):2911-2927.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

38. Uawithya P, **Pisitkun T**, Ruttenberg BE, Knepper MA. Transcriptional profiling of native inner medullary collecting duct cells from rat kidney. Physiol Genomics. 2008 Jan 17;32(2):229-253.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

39. Hoffert JD, Wang G, **Pisitkun T**, Shen RF, Knepper MA. An automated platform for analysis of phosphoproteomic datasets: application to kidney collecting duct phosphoproteins. J Proteome Res. 2007 Sep;6(9):3501-8.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

40. Dvorak MM, De Joussineau C, Carter DH, **Pisitkun T**, Knepper MA, Gamba G, Kemp PJ, Riccardi D. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone. J Am Soc Nephrol. 2007 Sep;18(9):2509-16.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

41. Cheruvanky A, Zhou H, **Pisitkun T**, Kopp JB, Knepper MA, Yuen PS, Star RA. Rapid isolation of urinary exosomal biomarkers using a nanomembrane ultrafiltration concentrator. Am J Physiol Renal Physiol. 2007 May;292(5):F1657-61.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

42. Hoffert JD, Nielsen J, Yu MJ, **Pisitkun T**, Schleicher SM, Nielsen S, Knepper MA. Dynamics of aquaporin-2 serine-261 phosphorylation in response to short-term vasopressin treatment in collecting duct. Am J Physiol Renal Physiol. 2007 Feb;292(2):F691-700.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

43. Zhou H, **Pisitkun T**, Aponte A, Yuen PS, Hoffert JD, Yasuda H, Hu X, Chawla L, Shen RF, Knepper MA, Star RA. Exosomal Fetuin-A identified by proteomics: a novel urinary biomarker for detecting acute kidney injury. Kidney Int. 2006 Nov;70(10):1847-57.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

44. Wang G, Wu WW, **Pisitkun T**, Hoffert JD, Knepper MA, Shen RF. Automated quantification tool for high-throughput proteomics using stable isotope labeling and LC-MSn. Anal Chem. 2006 Aug 15;78(16):5752-61.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

45. Yu MJ, **Pisitkun T**, Wang G, Shen RF, Knepper MA. LC-MS/MS analysis of apical and basolateral plasma membranes of rat renal collecting duct cells. Mol Cell Proteomics. 2006 Nov;5(11):2131-2145.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

46. Hoffert JD, **Pisitkun T**, Wang G, Shen RF, Knepper MA. Quantitative phosphoproteomics of vasopressin-sensitive renal cells: regulation of aquaporin-2 phosphorylation at two sites. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 May 2;103(18):7159-64.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

47. Zhou H, Yuen PS, **Pisitkun T**, Gonzales PA, Yasuda H, Dear JW, Gross P, Knepper MA, Star RA. Collection, storage, preservation, and normalization of human urinary exosomes for biomarker discovery. Kidney Int. 2006 Apr;69(8):1471-6.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

48. **Pisitkun T**, Bieniek J, Tchapyjnikov D, Wang G, Wu WW, Shen RF, Knepper MA. High-throughput identification of IMCD proteins using LC-MS/MS. Physiol Genomics. 2006 Apr 13;25(2):263-76.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

49. Ricci Z, Salvatori G, Bonello M, **Pisitkun T**, Bolgan I, D'Amico G, Dan M, Piccinni P, Ronco C. In vivo validation of the adequacy calculator for continuous renal replacement therapies. Critical Care. 2005;9:R266-R273.

แหล่งทุน Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

50. Barile M, **Pisitkun T**, Yu MJ, Chou CL, Verbalis MJ, Shen RF, Knepper MA. Large-scale protein identification in intracellular aquaporin-2 vesicles from renal inner medullary collecting duct. Mol Cell Proteomics. 2005 Aug;4(8):1095-1106.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

51. Praditpornsilpa K, Buranasot S, Bhokaisuwan N, Avihingsanon Y, **Pisitkun T**, Kansanabuch T, Eiam-Ong S, Chusil S, Intarakumtornchai T, Tungsanga K. Recovery from anti-recombinant-human-erythropoietin associated pure red cell aplasia in end-stage renal disease patients after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2005 Mar;20(3):626-30.

แหล่งทุน Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

52. Punakabutra N, Nunthapisud P, **Pisitkun T**, Tiranathanagul K, Tungsanga K, Eiam-Ong S. Comparison of different culture methods on bacterial recovery in hemodialysis fluids. J Med Assoc Thai. 2004 Nov;87(11):1361-7.

แหล่งทุน Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

53. **Pisitkun T**, Shen RF, Knepper MA. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Sep 7;101(36):13368-73.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

54. Praditpornsilpa K, Avihingsanon Y, Kupatawintu P, Songpanich S, **Pisitkun T**, Kansanabuch T, Eiam-Ong S, Chusil S, O-Charoen R, Tungsanga K. Monitoring of T-cell subsets in patients treated with anti-CD 25 antibody. Transplant Proc. 2004 Mar;36(2 Suppl):487S-491S.

แหล่งทุน Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

55. **Pisitkun T**, Tiranathanagul K, Poulin S, Bonello M, Salvatori G, D'Intini V, Ricci Z, Bellomo R, Ronco C. A practical tool for determining the adequacy of renal replacement therapy in acute renal failure patients. Contrib Nephrol. 2004;144:329-49.

แหล่งทุน Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

56. **Pisitkun T**, Eiam-Ong S, Tiranathanagul K, Sakunsrijinda C, Manotham K, Hanvivatvong O, Suntaranuson P, Praditpornsilpa K, Chusil S, Tungsanga K. Convective-controlled double high flux hemodiafiltration: a novel blood purification modality. Int J Artif Organs. 2004 Mar;27(3):195-204.

แหล่งทุน Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

57. **Pisitkun T**, Eiam-Ong S, Chusil S, Praditpornsilpa K, Pansin P, Tungsanga K. The role of C4 and AUC0-4 in monitoring of tacrolimus in stable kidney transplant patients. Transplant Proc 2002;34:3173-5.

แหล่งทุน Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

58. Booranalertpaisarn V, **Pisitkun T**, Hlorsuwanakul R, Eiam-Ong S. Clinical trials of cyclosporine, FK 506 (tacrolimus), and sirolimus in kidney transplantation patients. J Nephrol Soc Thai. 2001;7(3):320-37.

แหล่งทุน Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

59. Radin MJ, Yu MJ, Stoedkilde L, Miller RL, Hoffert JD, Frokiaer J, **Pisitkun T**, Knepper MA. Aquaporin-2 regulation in health and disease. Vet Clin Pathol. 2012 Dec;41(4):455-70. doi: 10.1111/j.1939-165x.2012.00488.x. Epub 2012 Nov 6.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

60. Huling JC, **Pisitkun T**, Song JH, Yu MJ, Hoffert JD, Knepper MA. Gene Expression Databases for Kidney Epithelial Cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2012 Feb;302(4):F401-7.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

61. van Balkom BW, **Pisitkun T**, Verhaar MC, Knepper MA. Exosomes and the kidney: prospects for diagnosis and therapy of renal diseases. Kidney Int. 2011 Dec;80(11):1138-45.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

62. Hoffert JD, **Pisitkun T**, Knepper MA. Phosphoproteomics of vasopressin signaling in the kidney. Expert Rev Proteomics. 2011 Apr;8(2):157-63.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

63. Gonzales PA, Zhou H, **Pisitkun T**, Wang NS, Star RA, Knepper MA, Yuen PS. Isolation and purification of exosomes in urine. Methods Mol Biol. 2010;641:89-99.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

64. Hoorn EJ, **Pisitkun T**, Yu MJ, Knepper MA. Proteomic approaches for the study of cell signaling in the renal collecting duct. Contrib Nephrol. 2008;160:172-85.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

65. Gonzales P, **Pisitkun T**, Knepper MA. Urinary exosomes: is there a future? Nephrol Dial Transplant. 2008 Jun;23(6):1799-801.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

66. **Pisitkun T**, Hoffert JD, Yu MJ, Knepper MA. Tandem mass spectrometry in physiology. Physiology (Bethesda). 2007 Dec;22:390-400.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

67. Knepper MA, **Pisitkun T**. Exosomes in urine: Who would have thought...? Kidney Int. 2007 Nov;72(9):1043-5.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

68. **Pisitkun T**, Johnstone R, Knepper MA. Discovery of urinary biomarkers. Mol Cell Proteomics. 2006 Oct;5(10):1760-1771.

แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

69. Hoorn EJ, **Pisitkun T**, Zietse R, Gross P, Frokiaer J, Wang NS, Gonzales PA, Star RA, Knepper MA. Prospects for urinary proteomics: exosomes as a source of urinary biomarkers. Nephrology (Carlton). 2005 Jun;10(3):283-90.
แหล่งทุน National Institutes of Health, Maryland, USA

70. Ronco C, Inguaggiato P, D'Intini V, Cole L, Bellomo R, Poulin S, Bordoni V, Crepaldi C, Gastaldon F, Brendolan A, **Pisitkun T**, Tiranathanagul K. The role of extracorporeal therapies in sepsis. J Nephrol. 2003 Nov-Dec;16 Suppl 7:S34-41.
แหล่งทุน Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

6.4 งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อข้อเสนอการวิจัย แหล่งทุน และสถานภาพในการทำวิจัยว่าได้ทำการวิจัยลุล่วงแล้วประมาณร้อยละเท่าใด

ชื่อข้อเสนอการวิจัย การศึกษาเชิงระบบของการส่งสัญญาณผิดปกติในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันในหนูโรคลูปัส แหล่งทุน งบประมาณแผ่นดินประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2558

การวิจัยลุล่วงแล้วประมาณร้อยละ 25

<u>ผู้ร่วมวิจัยคนที่ 5</u>

1. ชื่อ-นามสกุล (ภาษาไทย) นพ. พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์

(ภาษาอังกฤษ) **Mr. Pisit Tangkijvanich (MD)**

2. เลขหมายประจำตัวประชาชน 3100101226679

3. ตำแหน่งปัจจุบัน ศาสตราจารย์

4. หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก

หน่วยปฏิบัติการวิจัยโรคตับ (**Liver Research Unit)** คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 02-256-4946 โทรสาร 02-256-4946

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปทุมวัน กรุงเทพ 10330

โทรศัพท์ 02-256-4482 โทรสาร 02-256-4482

E-mail: pisit.t@chula.ac.th และ **pisittkvn@yahoo.com**

5. ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2531 แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2537 วุฒิบัตรแสดงความรู้ ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ แพทยสภา/จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2539 วุฒิบัตรแสดงความรู้ ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม

สาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์

พ.ศ. 25**42-2544** **Research Fellow ที่ University of California, Los Angeles (UCLA) School of Medicine** ประเทศสหรัฐอเมริกา

6. สาขาวิชาที่มีความชำนาญพิเศษ

Liver cancer, Cirrhosis, Molecular virology of viral hepatitis

7. ผลงานวิจัยในวารสารระดับนานาชาติ (Since 2008)

1. Suwannakarn K, **Tangkijvanich P**, Thawornsuk N, Theamboonlers A, Tharmaphornpilas P, Yoocharoen p, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Molecular Epidemiological Study of Hepatitis B Virus in Thailand based on the Analysis of Pre-S and S genes. Hepatol Res 2008; 38: 244-51.
2. Sa-nguanmoo P, Thongmee C, Ratanakorn P, Pattanarangsan R, Boonyarittichaikij R, Chodapisitkul S, Theamboonlers A, **Tangkijvanich P,** Poovorawan Y. Prevalence, whole genome characterization and phylogenetic analysis of hepatitis B virus in captive orangutan and gibbon. J Med Primatol 2008; 37: 277-89.
3. **Tangkijvanich P**, Chanmee T, Komtong S, Mahachai V, Wisedopas N, Pothacharoen P, Kongtawelert P. Diagnostic role of serum glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from non-malignant chronic liver disease and other liver cancers. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 129-37.
4. **Tangkijvanich P**, Komolmit P, Mahachai V, Sa-nguanmoo P, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Low pretreatment serum HBsAg level and viral mutations as predictors of response to peg-interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis B. J Clin Virol 2009: 46: 117-23.
5. **Tangkijvanich P**, Komolmit P, Mahachai V, Sa-nguanmoo P, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Comparison between quantitative HBsAg, HBeAg and HBV DNA levels for predicting virological response to peg-interferon alpha-2b therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B. Hepatol Res 2010; 40: 269-77.
6. Akkarathamrongsin S, Praianantathavorn K, Hacharoen N, Theamboonlers A, **Tangkijvanich P**, Tanaka Y, Mizokami M, Poovorawan Y. Hepatitis C genotype 6 subtypes in Thailand and their geographic distribution. J Med Virol 2010; 82: 257-62.

7. Akkarathamrongsin S, Praianantathavorn K, Hacharoen N, Theamboonlers A, **Tangkijvanich P**, Poovorawan Y Seroprevalence and Genotype of Hepatitis C Virus among Immigrant Workers from Cambodia and Myanmar to Thailand. Intervirol 2010; 54: 10-6.
8. Sa-nguanmoo P, **Tangkijvanich P**, Thawornsuk N, Vichaiwattana P, Prianantathavorn K, Theamboonlers A, Tanaka Y, Poovorawan Y. Molecular Epidemiological Study of Hepatitis B Virus among Migrant Workers from Cambodia, Laos and Myanmar to Thailand J Med Virol 2010; 85: 1341-9.
9. **Tangkijvanich P**, Sa-nguanmoo P, Mahachai V, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Sequence variations in the enhancer II/core promoter/precore and X genes of hepatitis B virus in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatol Int 2010; 4: 577-84.
10. Chimparlee N, Oota S, Phikulsod S, **Tangkijvanich P**, Poovorawan Y. Hepatitis B and hepatitis C virus in Thai blood donors. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2011; 42: 609-15.
11. Shamsuzzaman M, Singhasivanon P, Kaewkungwal J, Lawpoolsri S, **Tangkijvanich P,** Gibbons RV, Rahman M, Alamgir AS, Mahtab MA. Hepatitis B among pregnant women attending health care facilities in rural Bangladesh. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2011; 42:1410-3.
12. **Tangkijvanich P,** Komolmit P, Mahachai V, Poovorawan K, Akkarathamrongsin S, Poovorawan Y. Response-Guided Therapy for Patients with Hepatitis C Virus Genotype 6 Infection: A Pilot Study. J Viral Hepatitis 2012; 19: 423-30.
13. Sa-nguanmoo P, **Tangkijvanich P**, Tharmaphornpilas P, Rasdjarmrearnsook A, Plianpanich S, Thawornsuk N, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Molecular Analysis of Hepatitis B Virus Associated with Vaccine Failure in Infants and Mothers: a Case-Control Study in Thailand. J Med Virol 2012; 84:1177-85.
14. **Tangkijvanich P**,Sa-nguanmoo P, Avihingsanon A, Ruxrungtham K, Poovorawan K, Poovorawan Y. Characterization of Hepatitis B Virus Mutations in Untreated Co-infected Patients with HIV and HBV Based on Complete Genome Sequencing. J Med Virol (in press).

<u>ผู้ร่วมวิจัยคนที่ 6</u>

ชื่อ นายแพทย์บุญชู ศิริจินดากุล

Boonchoo Sirichindakul

หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน 5100400019400
ตำแหน่ง รองศาสตราจารย์
รองหัวหน้าภาควิชาฯ ฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
สถานที่ติดต่อ ภาควิชาศัลยศาสตร์ มีสำนักงานตั้งอยู่บริเวณชั้นล่างของตึกสิรินธร ภายในคณะ แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนน พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ
โทรศัพท์ 0-2251-8932, 0-2256-4117, 0-2256-4568
โทรสาร 0-2256-4194
E-mail boonchoos@mailcity.com
ประวัติการศึกษา คุณวุฒิ พบ. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2534
วุฒิบัตร สาขาศัลยศาสตร์ แพทยสภา 2538
สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ ปลูกถ่ายอวัยวะ ผ่าตัดเปลี่ยนตับ/ไต ศัลยกรรมผ่าตัดตับทางเดินน้ำดี และตับอ่อน

ข้อมูลย้อนหลัง 3 ปีนับจากปีที่เสนอขอ โดยจำแนกเป็นรายปี

1.1 ผลการดำเนินงานที่ผ่านมา

1.1.1 งานวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย “การคัดกรองและการประเมินภาวะโภชนาการของผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร ,ปัจจัยพยากรณ์และผลลัพธ์ทางสุขภาพ” ผู้วิจัย รศ.นพ.บุญชู ศิริจินดากุล, นพ.ชนาพัฒน์ ศรีนัครินทร์, ผศ.ดร.ประภาพร จินันทุยา ปี พ.ศ. 2552 ได้รับทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ ปีที่แล้วเสร็จ พ.ศ. 2553

1.1.2 ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ (จำแนกระดับชาติและระดับนานาชาติหรือเทียบเท่า

ระดับนานาชาติ

1: Taesombat W, Nonthasoot B, **Sirichindakul B**, Supaphol J, Nivatwongs S. Successful liver transplantation in a patient with quadriparesis: a case report. Transplant Proc. 2014 Apr;46(3):1001-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.11.131. PubMed PMID: 24767403.

2: **Sirichindakul B,** Nonthasoot B, Suphapol J, Nivatvongs S, Sriwatanawongsa V. Partial segment-IV/V liver resection facilitates the repair of complicated bile duct injury. Hepatogastroenterology. 2009 Jul-Aug;56(93):956-9. PubMed PMID: 19760919.

3: Nonthasoot B, Tongyoo A, **Sirichindakul B,** Nivatvongs S, Suphapol J, Leelanukrom R, Poonyathawon S, Burimsittichai R, Wisedopas N, Komolmit P. Favorable outcome of orthotopic liver transplantation in very high-risk situations. Transplant Proc. 2008 Dec;40(10):3571-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.06.068. PubMed PMID: 19100441.

4: **Sirichindakul B,** Nonthasoot B, Taesombat W, Supaphol J, Nivatvongs S, Janchai A, Tantivatana J. Role of portal vein embolization in hepatobiliary malignancy. Hepatogastroenterology. 2007 Dec;54(80):2297-300. PubMed PMID: 18265651.

1.2 แหล่งทุนที่ให้การสนับสนุน

ชื่อโครงการวิจัย “การคัดกรองและการประเมินภาวะโภชนาการของผู้ป่วยมะเร็ง ทางเดินอาหาร ,ปัจจัยพยากรณ์และผลลัพธ์ทางสุขภาพ” ผู้วิจัย รศ.นพ.บุญชู ศิริจินดากุล, นพ.ชนาพัฒน์ ศรีนัครินทร์, ผศ.ดร.ประภาพร จินันทุยา ปี พ.ศ. 2552 ได้รับทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จำนวนเงิน 353,200 บาท ปีที่แล้วเสร็จ พ.ศ. 2553