

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: TRG5780103

ชื่อโครงการ: บทบาทของไมโครอาร์เอ็นเอในการควบคุมภาวะ oxidative stress ในกลุ่มโรค hemolytic anemia

ชื่อผู้วิจัย และสถาบัน ดร. ขนิษฐา ศรีนวล คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

อีเมล: kanitta.s@psu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี

บทคัดย่อ:

Hemolytic anemia (HA) เป็นภาวะที่เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงหรือการกำจัดเม็ดเลือดแดงจากกระแสเลือดก่อนอายุขัย HA ที่พบบ่อยในโลกได้แก่ hereditary spherocytosis (HS), glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, sickle cell anemia และโรคธาลัสซีเมียโดยเฉพาะโรคธาลัสซีเมียนั้นพบได้มากในประเทศไทย สาเหตุหนึ่งของการภาวะซีดในกลุ่มโรค hemolytic anemia คือเม็ดเลือดแดงถูกทำลายด้วยภาวะภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุล ส่วนในโรคธาลัสซีเมียนั้นความไม่สมดุลกันระหว่างการสร้างสายโกลบินทำให้เกิดสายบีต่าจับกันเองในโรคอัลฟาธาลัสซีเมียหรือสายอัลฟาที่ไม่มีคู่ ส่งผลทำให้โมเลกุลของฮีโมโกลบินสายที่เหลืตกตะกอนที่ผนังของเม็ดเลือดแดงทั้งตัวอ่อนและตัวแก่ ทำให้เม็ดเลือดแดงถูกทำลายจากภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุลที่เกิดจากโมเลกุลของฮีม นอกจากนี้พบว่าระดับของสารต้านอนุมูลอิสระในผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีระดับที่ลดลงเช่นกัน อย่างไรก็ตามกลไกในระดับโมเลกุลของการควบคุมภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุลยังไม่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียมีการแสดงออกของ ไมโครอาร์เอ็นเอ-144 เพิ่มขึ้นซึ่งมีความสัมพันธ์กับการแสดงออกที่ลดลงของยีนเป้าหมายคือ nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) และระดับของกลูตาไธโอน เมื่อทำการศึกษาผลของการลดหรือเพิ่มไมโครอาร์เอ็นเอ-144 โดยการเติม miR-inhibitor และ mimic ในเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน พบว่าเมื่อลดการแสดงของไมโครอาร์เอ็นเอ-144 นั้นจะส่งผลให้การแสดงออกของยีน NRF2 และระดับของกลูตาไธโอนเพิ่มขึ้น และเมื่อเพิ่มการแสดงของไมโครอาร์เอ็นเอ-144 จะส่งผลให้ลดการแสดงออกของยีน NRF2 และระดับของกลูตาไธโอน นอกจากนี้พบว่าการเพิ่มขึ้นของไมโครอาร์เอ็นเอ-144 จะทำให้เซลล์ไวต่อภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุลที่ทำถูกกระตุ้นด้วยความเข้มข้น H_2O_2 ที่เหมาะสมและเซลล์เม็ดเลือดแดงจะทนต่อภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุลเมื่อเติม inhibitor ของไมโครอาร์เอ็นเอ-144 ดังนั้นจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าถ้ามีความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากไมโครอาร์เอ็นเอ-144 อาจส่งผลทำให้ความสามารถในการจัดการของเซลล์ต่อภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุลจะลดลง ส่งผลทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงได้ง่าย

คำหลัก : เม็ดเลือดแดงแตกง่าย, โรคธาลัสซีเมีย, ภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุล, ไมโครอาร์เอ็นเอ-144, ยีน NRF-2

Abstract

Project Code : TRG5780103

Project Title : Role of miRNA regulates oxidative stress in hemolytic anemia

Investigator : Kanitta Srinoun

E-mail Address : Kanitta.s@psu.ac.th

Project Period : 2 years

Abstract:

Hemolytic anemia (HA) results from red blood cells (RBCs) destruction or removal of RBCs from the circulation before a normal life span. The most common HA affected worldwide are hereditary spherocytosis, G-6-PD deficiency, sickle cell anemia and thalassemia. Especially, thalassemia had high prevalence in Thailand. Oxidative damage to their erythroid cells seems to be a major etiology of hemolytic anemia. In thalassemia, imbalanced globin chain synthesis results in excessive β_4 in α -thalassemia or unbound α -globin chains in β -thalassemia causing erythroid destruction by oxidative stress. Oxidative stress status of thalassemia is potentiated by the heme. Conversely, the reduction of antioxidant level of α -thalassemia and β -thalassemia was observed. However, the molecular basic mechanism for this phenotype remains unknown. Our study showed miR-144 expression is up-regulated in thalassemia and correlated with reduced nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (*NRF2*) as target mRNA and decreased glutathione levels. To study effect of miR-144 expression, the gain-loss of miR-144 expression were performed by miR- inhibitor and mimic transfection in erythroblastic cell line. This study reveals that miR-144 expression was down-regulated, and *NRF2* expression and glutathione levels were increase in comparison with untreated condition after miR- inhibitor transfection. While increased of miR-144 expression contributed to the decreased *NRF2* expression and glutathione level compared to untreated condition after miR- mimic transfection. Moreover, miR-144 overexpression leads to significantly increased sensitivity to oxidative stress at indicated concentrations of H_2O_2 and rescued by miR-144 inhibitor. Therefore, our findings suggested that dysregulation of miR-144 may play a role in their reduced ability to deal with oxidative stress and susceptibility to RBC hemolysis.

Keywords : hemolytic anemia, thalassemia, oxidative stress, miR-144, NRF-2