

1. ชื่อโครงการ การวิจัยต่อยอดด้านโรคติดเชื้อชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังและโรคภูมิแพ้
Translational Research on Acute and Chronic Infections and Allergy

2. งบประมาณรวม 20,000,000.00 บาท / ระยะเวลาโครงการ 5 ปี

3. คณะผู้วิจัย

- 3.1 หัวหน้าโครงการ ศาสตราจารย์ ดร. (นาง) วันเพ็ญ ชัยคำภา
สังกัด ภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
- 3.2 ผู้ร่วมโครงการ ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง (นาง) นวลอนงค์ วิเศษสุนทร
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
- 3.3 ผู้ร่วมโครงการ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดร. (นาง) อัญชลี ตั้งตรงจิตร
สังกัด ภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
- 3.4 ผู้ร่วมโครงการ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร. (นาย) พงศกร ตันติลีปิกรณ์
ภาควิชาโสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
- 3.5 ผู้ร่วมโครงการ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. (นาย) นิทัศน์ สุขรุ่ง
สังกัด สถานส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
- 3.6 ผู้ร่วมโครงการ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. (นางสาว) นิตยา อินทราวัฒนา
สังกัด ภาควิชาจุลชีววิทยาและอิมมูโนโลยี คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล
- 3.7 ผู้ร่วมโครงการ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. (นางสาว) อุไร ไชยศรี
สังกัด ภาควิชาพยาธิวิทยาเขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล
- 3.8 ผู้ร่วมโครงการ อาจารย์ ดร. (นาย) สันติ มณีวัชรรังษี
สังกัด ภาควิชาชีวโมเลกุลและพันธุศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล
- 3.9 ผู้ร่วมโครงการ อาจารย์ ดร. (นางสาว) อรภัค เรียมทอง
สังกัด ภาควิชาชีวโมเลกุลและพันธุศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล
- 3.10 ผู้ร่วมโครงการ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. (นางสาว) พจนีย์ ศรีมานิชญ์
สังกัด โครงการบัณฑิตศึกษา คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต
- 3.11 ผู้ร่วมโครงการ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. (นางสาว) ผ่องศรี ทองทวี
สังกัด โครงการบัณฑิตศึกษา คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต
- 3.12 ผู้ร่วมโครงการ อาจารย์ ดร. (นาย) จีระพงษ์ ทะนงศักดิ์ศรีกุล
สังกัด โครงการบัณฑิตศึกษา คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต
- 3.13 ผู้ร่วมโครงการ อาจารย์ ดร. (นางสาว) ทิพวรรณ พิศวร
สังกัด วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต

- 3.14 อาจารย์ ดร. (นางสาว) กัญญารัตน์ ถึงอินทร์
สังกัด ภาควิชาจุลชีววิทยาและวิทยาภูมิคุ้มกัน คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
วิทยาเขตบางเขน
- 3.15 อาจารย์ นสพ. ดร. รุ่งเรือง ยอดชีวัน
สังกัด ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตกำแพงแสน
- 3.16 อาจารย์ใหม่ที่จะอยู่ภายใต้ mentoring ของหัวหน้าโครงการฯ สังกัดคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

4. บทคัดย่อ (รายละเอียดโครงการในภาพรวม 5 ปี)

โครงการวิจัยนี้ประกอบด้วยโครงการย่อย 4 โครงการ มีจุดประสงค์ดังนี้

- 1) เพื่อวิจัยต่อยอดงานวิจัยที่มีมาก่อนให้มีความพร้อมและองค์ความรู้เพิ่มเติมเพื่อนำไปใช้ได้จริงต่อไป ประกอบด้วย 2 โครงการย่อยดังนี้

โครงการย่อยที่ 1 การผลิตแอนติบอดีสายเดี่ยวของมนุษย์ที่มีความจำเพาะต่อโปรตีนอนุรักษของไวรัสไข้หวัดใหญ่/ไข้หวัดนก ที่ต้านไวรัสได้หลายทัยป์และซับซ้อน การศึกษากลไกการต้านไวรัสในระดับเซลล์และโมเลกุล และการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาในโมเดลสัตว์ทดลอง

ในโครงการนี้เสนอผลิตแอนติบอดีของมนุษย์ชนิดสายเดี่ยว (human single chain antibodies; HuScFvs) ที่มีความจำเพาะต่อ highly conserved proteins ของไวรัสไข้หวัดใหญ่/ไข้หวัดนก คือ non-structural protein-1 (NS1), ion channel protein (M2) และ/หรือ matrix protein (M1) ที่ต้านไวรัสได้หลายซับซ้อน การผลิต recombinant HuScFvs ในระดับ pilot scale ตามมาตรฐาน GMP การศึกษากลไกการต้านไวรัสในระดับเซลล์และโมเลกุล และศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาไข้หวัดใหญ่/ไข้หวัดนก ในโมเดลสัตว์ทดลองเพื่อนำไปใช้พัฒนาต่อไปใน clinical trials เพื่อการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่/ไข้หวัดนกต่อไป โดยเฉพาะในกรณีติดเชื้อดื้อยา ติดเชื้อสายพันธุ์ใหม่ที่มีภูมิคุ้มกันมาก่อนหรือไม่มีวัคซีน และผู้ติดเชื้อที่เป็นกลุ่มเสี่ยง เช่น เด็กอายุุน้อยมาก ผู้สูงอายุ และ immunocompromized subjects โดยที่ทีมวิจัยมีแอนติบอดีสายเดี่ยวของมนุษย์ต่อโปรตีนเหล่านี้ที่เป็นต้นแบบอยู่แล้วส่วนหนึ่งคือ HuscFv ต่อ NS1 และ M2 จากการสนับสนุนของ สวทช. ระหว่างเดือนกันยายน พ.ศ. 2549 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2552 แต่จะต้องผลิต clones และปริมาณของแอนติบอดีต่อ middle domain ของโปรตีน M1 เพิ่มเติม และศึกษา molecular mechanisms ของแอนติบอดีเหล่านี้ ในการขัดขวางการเพิ่มจำนวนของไวรัสและทดสอบประสิทธิภาพของแอนติบอดีในการต้านเชื้อไวรัสสายพันธุ์ต่างๆ ในสัตว์ทดลอง พร้อมทั้งร่วมมือกับภาคเอกชนที่เคยมีความร่วมมืออยู่แล้วคือบริษัทสยามไบโอไซเอนซ์ (Siam Biosciences) เพื่อผลิตแอนติบอดีใน pilot scale ตามมาตรฐาน GMP

โครงการย่อยที่ 2 การผลิตและทดสอบแอนติบอดีชนิดที่เข้าไปทำงานในเซลล์ได้เองและจับเฉพาะต่อโปรตีนใดโปรตีนหนึ่งของไวรัสตับอักเสบบีและแอนติบอดีรวม สำหรับรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีโดยสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสได้

ในโครงการนี้เสนอผลิตแอนติบอดีสายเดี่ยวที่เป็นโปรตีนของมนุษย์โดยสมบูรณ์ (Fully human ScFv) และแอนติบอดีที่จำเพาะต่อรวม (cocktail of human monoclonal antibodies) ที่สามารถเข้าไปทำงานในเซลล์ได้ (cell penetrable HuScFv หรือ transbodies) ต่อเอนไซม์/โปรตีนต่างๆ ของไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis C virus, HCV) คือ RNA dependent RNA polymerase (RdRp) และ protease จาก transformed *E. coli* clones ที่มีอยู่แล้ว ด้วยการได้รับทุนศาสตราจารย์วิจัยดีเด่นของสกว. สกอ. และมหาวิทยาลัยมหิดล ในช่วง เมษายน 2554 ถึง มีนาคม 2556 และที่จะผลิตขึ้นใหม่ต่อ capsid และ NS5A proteins ที่เสนอในโครงการนี้ สำหรับต้านไวรัสตับอักเสบบี แบบ specifically targeted anti-HCV therapy

(STAT-C) และศึกษา cross-protection ต่อไวรัสตับอักเสบบีชนิดซี genotypes ต่างๆ รวมทั้งร่วมมือผลิตแอนติบอดีของมนุษย์ สำหรับรักษาโรคตับภาคเอกชนคือบริษัทสยามไบโอไซเอนซ์ใน pilot scale แบบมาตรฐาน GMP

2) เพื่อดำเนินการวิจัยต่อยอดจากงานวิจัยที่มีมาก่อนให้ได้ใช้จริง ประกอบด้วย 2 โครงการย่อยดังนี้

โครงการย่อยที่ 3 การทดสอบประสิทธิภาพของวัคซีนรักษาโรคภูมิแพ้ที่เตรียมจากสารก่อภูมิแพ้สำคัญบรรจุในลิโพโซม ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้

โครงการวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของวัคซีนรักษาโรคภูมิแพ้ที่คนไทยแพ้มาก ชนิดให้ทางเยื่อเมือกจมูก (intranasal) ที่เตรียมจากสารก่อภูมิแพ้สำคัญชนิดเดียว (single major allergen) บรรจุในลิโพโซม ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ โดยที่ทีมวิจัยมีวัคซีนต้นแบบที่ทราบประสิทธิภาพในสัตว์ทดลองอยู่แล้วจากการสนับสนุนทุนวิจัยโดยคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ทุนโครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ จาก สกอ. และทุนโครงการศาสตราจารย์วิจัยดีเด่น ในช่วง เมษายน 2554 ถึง มีนาคม 2556 และทุนนักวิจัยรุ่นใหม่ จาก สกว. และ วัคซีนนี้ได้ยื่นขอจดสิทธิบัตรแล้ว (โปรดดูเอกสารแนบหมายเลข 1)

โครงการย่อยที่ 4 การศึกษาโปรตีนทั้งหมดในพิษและการหาสารก่อภูมิแพ้จากแมลงขาข้อคือ ผึ้ง มด และต่อหัวเสือ ที่คนไทยแพ้ และการพัฒนาน้ำยาตรวจวินิจฉัยโรคภูมิแพ้แมลงขาข้อและชุดตรวจวัดปริมาณ specific serum IgE

โครงการวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อพัฒนาน้ำยาตรวจวินิจฉัยทางผิวหนังและชุดตรวจวัดปริมาณ specific serum IgE ต่อสารก่อภูมิแพ้จากพิษของแมลงขาข้อคือ ผึ้ง มด และต่อหัวเสือ ที่มักทำให้เกิดช็อก (anaphylaxis) และ/หรืออาการแพ้รุนแรงอื่นๆ ในผู้ที่ถูกต่อย สำหรับตรวจวินิจฉัยและประเมินสถานะของโรคภูมิแพ้ในผู้ป่วย และร่วมมือกับภาคเอกชน คือบริษัทเกร็ทเตอร์ฟาร์มา ในการนำเอาวัคซีนรักษาโรคภูมิแพ้ชนิดหยอดจมูก (โครงการย่อยที่ 3) และน้ำยาตรวจโรคภูมิแพ้แมลงขาข้อ (โครงการย่อยที่ 4) ไปจำหน่าย

ทั้งนี้โดยมีรายละเอียดของโครงการในภาพรวม 5 ปี ดังแสดงในตารางแผนงานวิจัยในข้อ 18

อนึ่งทางทีมวิจัยได้พัฒนาน้ำยาตรวจวินิจฉัยโรคภูมิแพ้ไรฝุ่น แมลงสาบ และสารก่อภูมิแพ้จากสัตว์เลี้ยง รวมทั้งมีน้ำยาและชุดตรวจวัดปริมาณสารก่อภูมิแพ้เหล่านั้นอยู่แล้ว จากการสนับสนุนทุนวิจัยโดยคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ทุนโครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ จาก สกอ. และทุนศาสตราจารย์วิจัยดีเด่นและทุนนักวิจัยรุ่นใหม่ จาก สกว. และกำลังดำเนินการถ่ายทอดเทคโนโลยีให้แก่บริษัทเกร็ทเตอร์ฟาร์มา เพื่อนำไปจำหน่าย