

## บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)

Heart diseases have been responsible for high morbidity and mortality in most countries worldwide. Acute myocardial infarction is a condition in which coronary artery cannot provide blood supply to myocardium due to the occlusion of this vessel. This can lead to fatal cardiac arrhythmia, i.e. ventricular fibrillation, which can kill the patient in a few minutes if immediate treatment by defibrillation is not provided. Although myocardial reperfusion has been a successful therapy for acute myocardial infarction, reperfusion itself is also known to cause myocardial damage, and is known as reperfusion injury. Since the infarct size has been shown as a good predictor of cardiac function and mortality after acute myocardial infarction, interventions that can reduce the infarct size as well as decrease fatal arrhythmia incidence during ischemia-reperfusion can be useful therapeutic strategies. Currently, several drugs have been shown to provide cardioprotective effects. These drugs include granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), antidiabetic drugs rosiglitazone and vildagliptin, and p38 inhibitor. Nevertheless, the effects of these drugs on the ischemia-reperfused hearts have never been tested.

In the present study, we found that G-CSF, vildagliptin and p38 inhibitor could decrease the infarct size as well as stabilized cardiac electrophysiology by preventing cardiac arrhythmias. However, rosiglitazone provided dual effects, i.e. beneficial and harmful, to the heart. During ischemia-reperfusion, rosiglitazone could decrease the infarct size, but increase the ventricular fibrillation incidence. At the mitochondria level, G-CSF, vildagliptin and p38 inhibitor could improve cardiac mitochondrial dysfunction caused by ischemia-reperfusion injury, and may explain their effects on infarct size reduction. Recent clinical study investigated the role of incretins in acute myocardial infarction patients supported our preclinical studies. In contrast, rosiglitazone did not improved cardiac mitochondrial dysfunction even though the infarct size was decreased. Our finding indicated that the anti-apoptotic effect of rosiglitazone might be via the mitochondrial independent pathway.

Regarding thalassemic heart, we have demonstrated **for the first time that** T-type calcium channel could be mainly responsible for iron uptake into cardiomyocytes of thalassemic mice. Normally, T-type calcium channel is not expressed in normal adult heart except at the electrical conducting pathway inside the heart. However, in some pathological condition such as myocardial infarction and heart failure it can re-expressed. We demonstrated that thalassemic hearts also expressed T-type calcium channel and played an important role in iron entry into cardiac cells. We also demonstrated that heart

rate variability (HRV) obtained from 24-hour holter monitoring might be used to detect cardiac autonomic balance in thalassemic mice and thalassemia patients at the early state when no cardiac dysfunction was found. These finding could lead to the new strategies for prevention and treatment in thalassemia to prevent iron overload cardiomyopathy, which is responsible for many deaths in this group of patients.

In summary, the output of this research project includes 34 articles listed in PubMed, 42 abstract presentation at national and international scientific meeting, PhD graduates, 11 MSc graduates, 7 current PhD students, and 13 international and national research awards. Furthermore, the entire career research support from the Thailand Research Fund in the past ten years also plays a major role in the Outstanding Scientist Award that this principal investigator received this year.

## บทคัดย่อ (ภาษาไทย)

โรคหัวใจเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในประเทศต่างๆ ทั่วโลก ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันเป็นภาวะที่เกิดจากการที่หลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจเกิดจากอุดตันทำให้ไม่มีเลือดไปเลี้ยง ภาวะนี้จะสามารถก่อให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจห้องล่างชนิดร้ายแรงที่เรียกว่า ฟีบริลเลชัน ซึ่งเมื่อเกิดขึ้นแล้วสามารถคร่าชีวิตผู้ป่วยได้ในเวลาไม่กี่นาที หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที โดยการทำให้ฟีบริลเลชัน ถึงแม้ว่าการรักษาโดยการสวนหัวใจ เพื่อไปเปิดเส้นเลือดที่อุดตัน จะช่วยให้กล้ามเนื้อหัวใจได้รับเลือดกลับไปเลี้ยงเหมือนเดิม แต่การรักษาแบบนี้เป็นที่ทราบกันดีว่า สามารถทำให้เกิดการเสียหายต่อกล้ามเนื้อหัวใจได้ และรู้จักกันในชื่อของความเสียหายต่อหัวใจจากการมีเลือดกลับมาเลี้ยงหัวใจได้ ในปัจจุบันขนาดของกล้ามเนื้อหัวใจที่ตาย เชื่อว่าเป็นตัวพยากรณ์ถึงการทำงานของหัวใจในอนาคต รวมถึงการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ด้วย ดังนั้นการรักษาที่สามารถลดขนาดของกล้ามเนื้อหัวใจที่ตายลง และรวมถึงการรักษาที่สามารถลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดร้ายแรง จึงน่าจะเป็นวิธีการรักษาที่เหมาะสม ปัจจุบันนี้ มียาหลายตัวที่มีรายงานว่าผลในการป้องกันหัวใจ ยาเหล่านี้ ได้แก่ G-CSF, ยารักษาเบาหวาน Rosiglitazone และ Vildagliptin รวมถึงยาใหม่ที่ยับยั้งการทำงานของ p38 อย่างไรก็ดีตาม ผลของยาเหล่านี้ต่อการป้องกันหัวใจในขณะที่เกิดความเสียหายจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และมีเลือดกลับไปเลี้ยงยังไม่มีการศึกษาวิจัย

ในโครงการวิจัยนี้ เราพบว่ายา G-CSF, Vildagliptin และยายับยั้ง p38 สามารถลดขนาดของกล้ามเนื้อหัวใจที่ตายและยังช่วยป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้อีกด้วย อย่างไรก็ดีตามยา rosiglitazone ให้ทั้งผลดีและผลเสีย กล่าวคือ สามารถลดขนาดของกล้ามเนื้อหัวใจที่ตายลงได้ แต่กลับเพิ่มโอกาสของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดร้ายแรง ในการศึกษาวิจัยระดับโมโตคอนเดรียของหัวใจ เราพบว่า G-CSF, Vildagliptin และยายับยั้ง p38 ช่วยป้องกันความเสียหายต่อไมโทคอนเดรียของหัวใจ ที่เกิดความเสียหายจากการที่กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและมีเลือดกลับมาเลี้ยงได้ จึงน่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้ขนาดของกล้ามเนื้อหัวใจตายมีขนาดลดลงได้

สำหรับในหัวใจในโรคธาลัสซีเมีย เรากันพบเป็นครั้งแรกว่า ที่ไทป์แคลเซียม แชนแนล อาจเป็นช่องทางที่นำเหล็กเข้าหัวใจในโรคธาลัสซีเมียได้ ตามปกติแล้ว ช่องทางชนิดนี้จะไม่พบในหัวใจของคนปกติ แต่จะสามารถพบได้ในหัวใจที่มีพยาธิสภาพ ได้แก่ ในโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และหัวใจล้มเหลว เรากันพบเป็นครั้งแรกว่าในหัวใจของหนูธาลัสซีเมีย จะมีการแสดงออกของช่องทางนี้ขึ้นในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และมีบทบาทสำคัญต่อการนำเข้าของเหล็กเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ นอกจากนี้เรายังได้ค้นพบว่า ค่าความแปรปรวนของหัวใจ (HRV) สามารถใช้ในการบ่งบอกค่าความผิดปกติของการควบคุมระบบประสาทอัตโนมัติในหัวใจของโรคธาลัสซีเมียได้ ตั้งแต่ระยะต้นของโรค ก่อนที่จะตรวจพบการทำงานที่ผิดปกติของหัวใจ การค้นพบนี้อาจนำไปสู่การพัฒนาวิธีป้องกันและการรักษาใหม่ๆ ในโรคธาลัสซีเมียที่เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว จากการที่มีเหล็กสะสมในหัวใจมากเกินไป และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้

กล่าวโดยสรุป ผลลัพธ์จากโครงการวิจัยนี้ประกอบไปด้วย ผลงานวิจัยที่ดีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ ที่อยู่ในฐานข้อมูล Pubmed จำนวน 34 เรื่อง, ได้มีการนำเสนอผลงานประชุมในงานประชุมระดับนานาชาติ และระดับชาติจำนวน 42 เรื่อง, ผลิตบัณฑิตระดับปริญญาเอกได้ 11 คน และปริญญาโท 7 คน, มีนักศึกษาระดับปริญญาเอกที่เกี่ยวข้องกับทุนวิจัยนี้ 2 คน, และได้รับรางวัลงานวิจัยระดับชาติและนานาชาติจำนวน 13 รางวัล นอกจากนี้แล้ว ผู้รับทุนส่งเสริมกลุ่มวิจัยยังได้รับรางวัลนักวิทยาศาสตร์ดีเด่น ประจำปี 2555 จากมูลนิธิส่งเสริมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีในพระบรมราชูปถัมภ์อีกด้วย