

**ROLES OF CIRCULATING CELL-DERIVED  
MICROPARTICLES ON HEMATOPOIETIC STEM CELL  
TRANSPLANTATION AND HYPERCOAGULABLE STATE  
IN THALASSEMIA**



**PHATCHANAT KLAIHMON**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF  
DOCTOR OF PHILOSOPHY (IMMUNOLOGY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY**

**2016**

Copyright by Mahidol University

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

ROLES OF CIRCULATING CELL-DERIVED MICROPARTICLES ON  
HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AND  
HYPERCOAGULABLE STATE IN THALASSEMIA

PHATCHANAT KLAHMON 5337231 SIIM/D

Ph.D. (IMMUNOLOGY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE : KOVIT PATTANAPANYASAT, Ph.D.,  
SAOVAROS SVASTI, Ph.D., ARCHROB KHUHAPINANT, Ph.D. M.D.,  
PORNTHIP CHAICHOMPOO, Ph.D.

ABSTRACT

$\beta$ -Thalassemia major is a chronic haemolytic anemia as a result of decreased  $\beta$ -globin synthesis. Hematopoietic stem cell transplantation or bone marrow transplantation (BMT) serves as the only cure for these patients. One interesting complication in  $\beta$ -thalassemia is chronic hypercoagulable state resulted from many contributing factors, such as increases of activated platelets, microparticles (MPs) bearing phosphatidylserine (PS), microaggregation of leukocyte-platelet, endothelial cell activation etc. However, the association between these factors regarding the cause of prothrombotic state are incompletely understood. In this study, the determination of aforementioned factors in young patients undergone BMT were carried out by flow cytometry in a cross-sectional cohort. These parameters including red cells expressing PS and activated platelets were decreased in BMT groups compared to patients receiving regular transfusion while MPs derived from platelets, leukocyte and endothelial cells were increased. The different patterns of leukocyte-platelet aggregation were found. In addition, long-term study of these factors was monitored during the course of BMT. Moreover, the effects of thalassemic MPs on promoting leukocyte-platelet aggregation and endothelial cell activation were explored in comparison to MPs from normal subjects. Both MPs prepared from healthy adult donors or  $\beta$ -thalassemia patients were capable of enhancing leukocyte-platelet aggregation, activating leukocytes, inducing endothelial cell activation and pro-inflammatory responses. In summary, BMT can correct, in part, prothrombophilic phenotype by reducing PS-exposing RBCs and activated platelets but not PS-bearing MPs. Besides, the functional studies of MPs were also investigated, which suggest the roles of MPs in thromboembolic events in  $\beta$ -thalassemia patients.

KEY WORDS:  $\beta$ -THALASSEMIA/ MICROPARTICLE/ BONE MARROW  
TRANSPLANTATION / HYPERCOAGULABLE STATE

144 pages

บทบาทของไมโครพาร์ทิเคิลต่อการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตและภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติในโรคธาลัสซีเมีย

ROLES OF CIRCULATING CELL-DERIVED MICROPARTICLES ON HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AND HYPERCOAGULABLE STATE IN THALASSEMIA

พัชรณัฐ คล้ายหม่น 5337231 SIIM/D

ปร.ค. (วิทยานิพนธ์)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : โกวิท พัฒนาปัญญาสัตย์, Ph.D., มล. เสาวรส สวัสดิวัฒน์, Ph.D., อาจารย์ กุหาภินันท์, Ph.D, M.D., พรทิพย์ ชัยชมภู Ph.D.

#### บทคัดย่อ

โรคธาลัสซีเมียสายเบต้าชนิดรุนแรงจัดเป็นกลุ่มโรคที่มีภาวะซับซ้อนอีกชนิดหนึ่ง สำหรับการรักษามีประสิทธิภาพที่สุดสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ การปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายยังคงมีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติอันมีสาเหตุได้หลายปัจจัย งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาปริมาณตัวแปรต่างๆ เช่น เม็ดเลือดแดงที่มีภาวะผิดปกติ การกระตุ้นของเกร็ดเลือดและการจับกันระหว่างเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่า ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกมีปริมาณเม็ดเลือดแดงผิดปกติและเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นลดน้อยลง แต่ปริมาณไมโครพาร์ทิเคิลที่มาจากเกร็ดเลือด เม็ดเลือดขาว และเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดกลับมีปริมาณเพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มคนไข้ที่ได้รับการให้เลือด อีกทั้งการจับกันระหว่างเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวยังมีรูปแบบแตกต่างกันออกไป นอกจากนี้ยังได้ทำการศึกษาหน้าที่ของไมโครพาร์ทิเคิลต่อการเกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดในหลอดทดลองเบื้องต้น โดยพบว่าไมโครพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากพลาสมาของของทั้งคนปกติและผู้ป่วยสามารถสามารถกระตุ้นการจับกันของเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาว ส่งเสริมการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวและเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือด โดยสรุปการศึกษานี้ การปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วยเด็กสามารถลดปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติได้บางส่วน โดยลดปริมาณปัจจัยอื่นๆ แต่ไม่ใช่ระดับของไมโครพาร์ทิเคิล และการศึกษบทบาทของไมโครพาร์ทิเคิลครั้งนี้อาจกล่าวได้ว่าไมโครพาร์ทิเคิลเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียสายเบต้า