

ทำอย่างไรงานวิจัย “ไม่” ขึ้นหิ้ง: การพัฒนานวัตกรรม และการนำไปใช้เชิงพาณิชย์ สังคม และชุมชน

ศาสตราจารย์ ดร. วันเพ็ญ ชัยคำภา สพ. บ. (เกียรตินิยม) Ph. D.

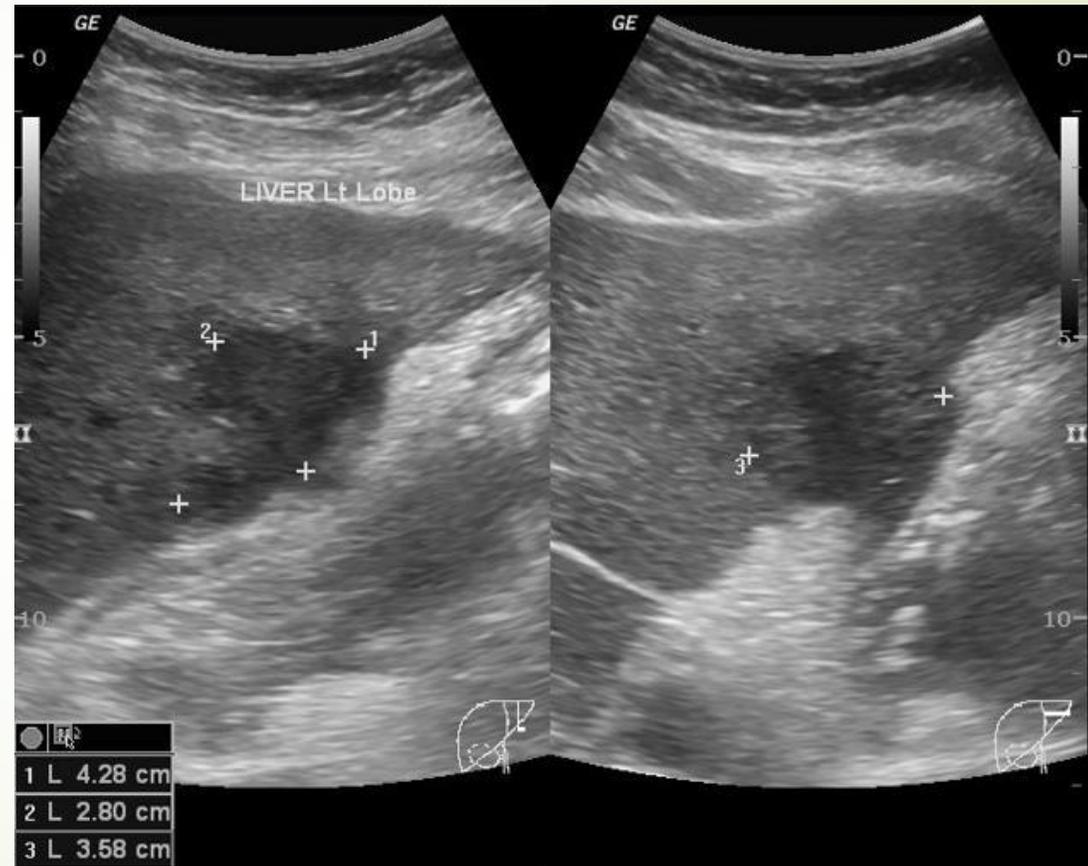
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

MMS Mahidol April 30th, 2019

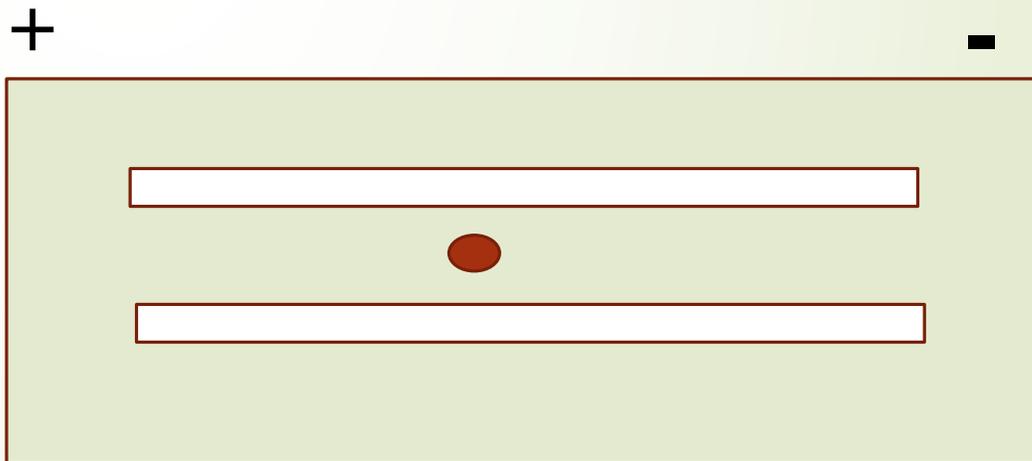
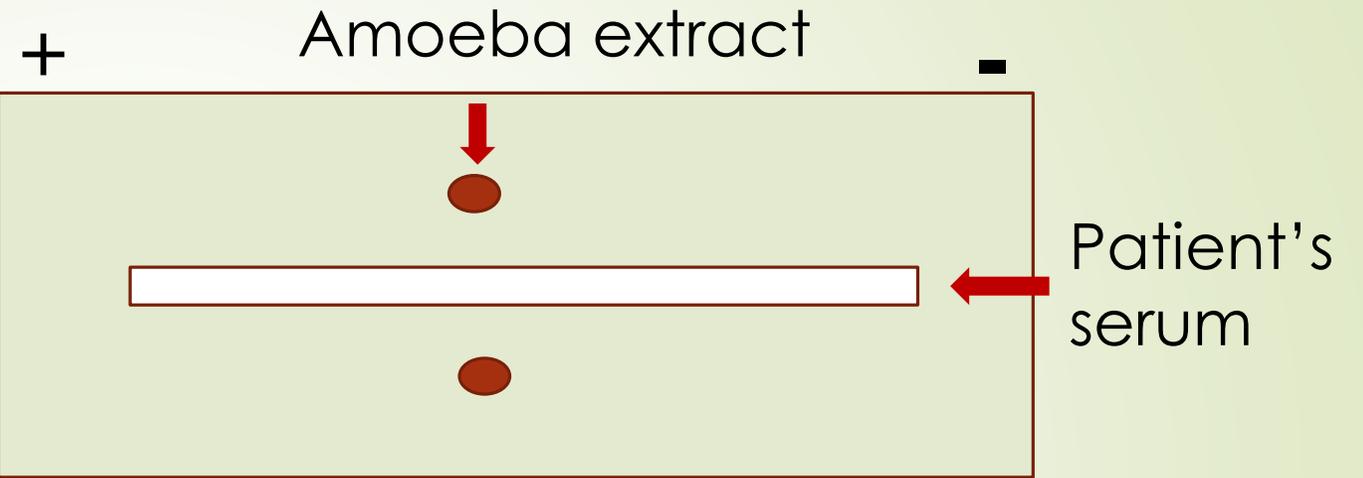
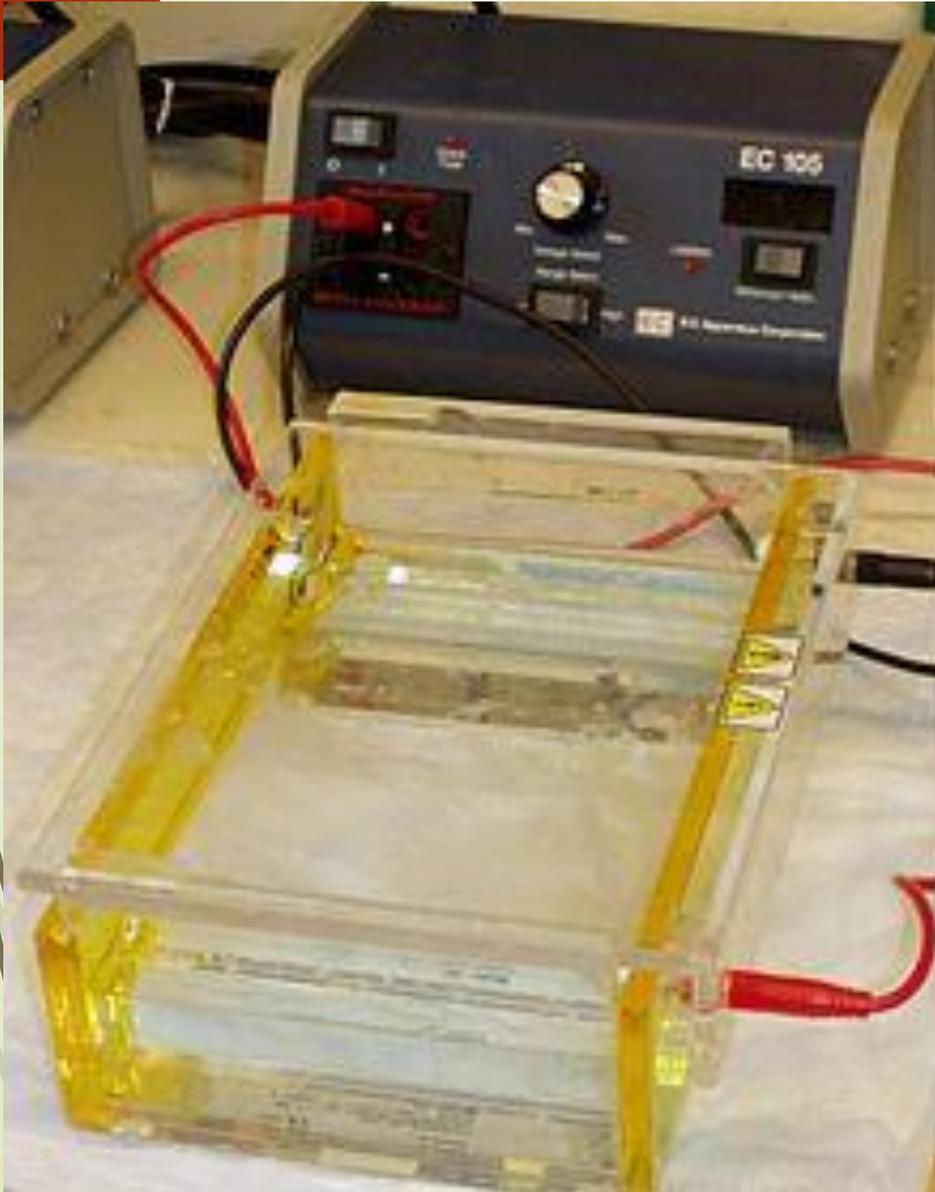
**2509/1966: คณะอายุรศาสตร์เขตร้อน
มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์**



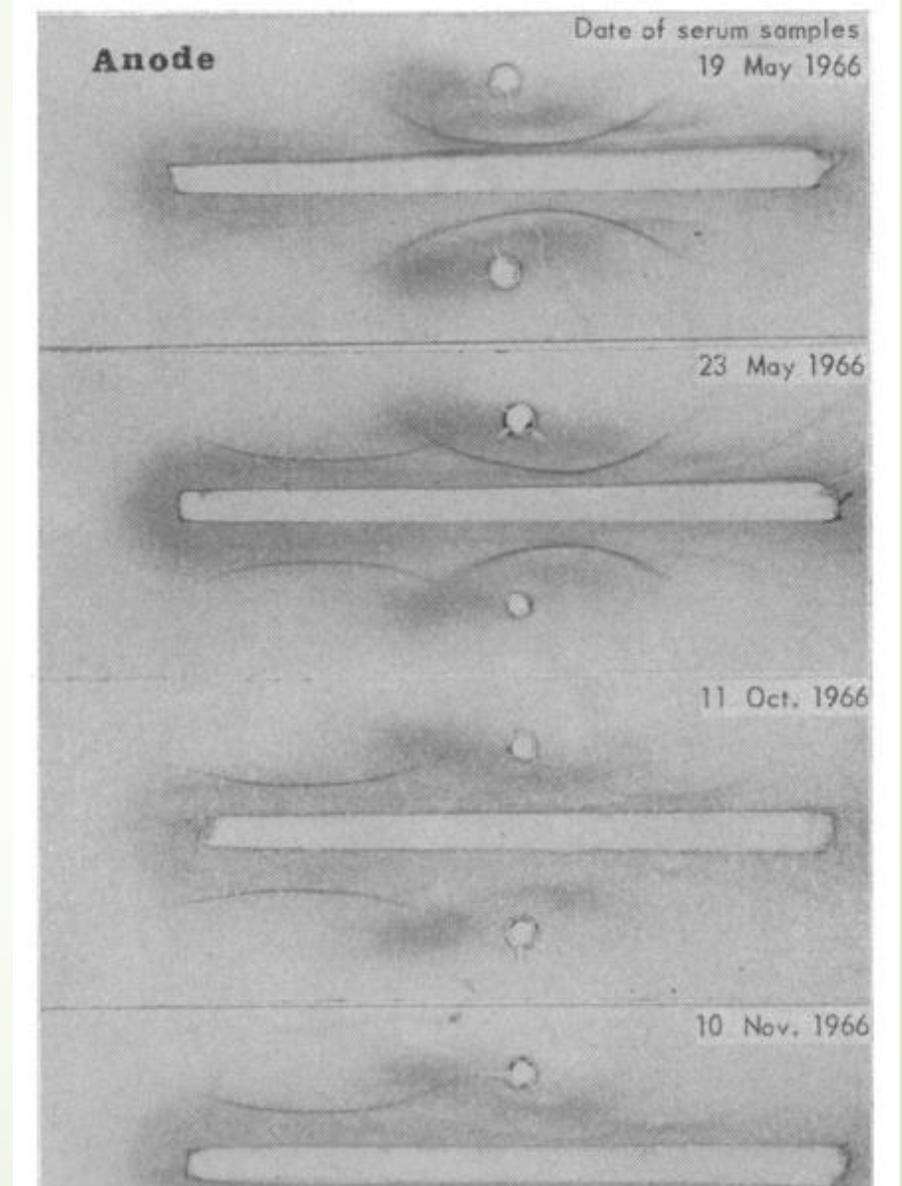
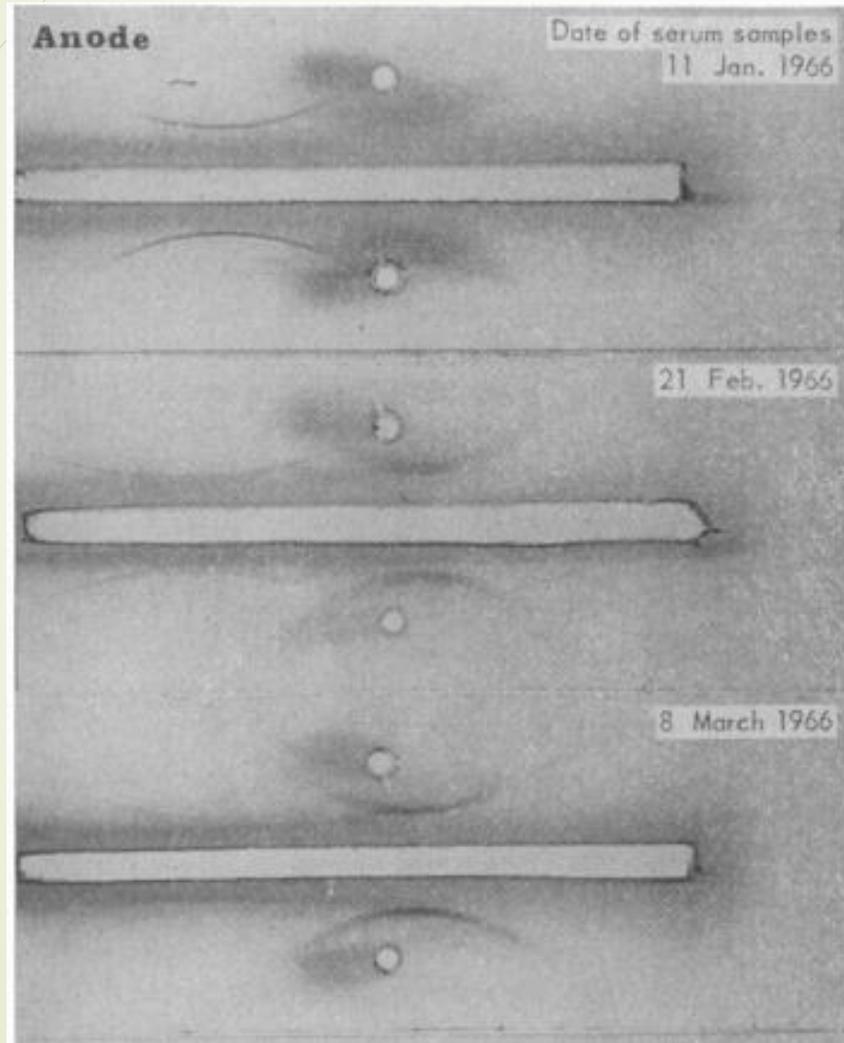
***Entamoeba histolytica* cyst
stained with iodine**



Amoebic liver abscess



Immuno-electrophoretic patterns of antibody in sera of patients with amoebic liver abscess



รางวัลมหาวิทยาลัยมหิดล สาขาการวิจัย 2518

Bull. Org. mond. Santé } 1969, 40, 343-353
Bull. Wld Hlth Org.

Immuno-electrophoresis Test for Amoebiasis*

T. SAVANAT, M.B., Ph.D. & WANPEN CHAICUMPA, D.V.M.

Haemagglutination and immuno-electrophoresis tests were investigated to find which was more suitable for the immunodiagnosis of amoebiasis. Both tests were positive in more than 90% of sera from patients with amoebic liver abscess. With serum from blood donors and patients with other diseases a much lower percentage of positives was given by the immuno-electrophoresis test, showing that this test had a closer correlation with clinically important disease.

The immuno-electrophoretic patterns were of several varieties, but a single prominent band located near the well was considered as characteristic of amoebiasis.

Follow-up studies showed that both haemagglutinating and precipitating antibodies persisted for several months, accompanied in certain patients by changes in the immuno-electrophoretic pattern. Antibody activities were shown by means of column chromatography and "reversed" immuno-electrophoresis to be associated with serum IgG.

Although the parasitological diagnosis of amoebiasis is satisfactory in intestinal forms of the disease, it is not satisfactory in cases of liver abscess. Amoebae are often not found in the aspirated pus, and the diagnosis of amoebiasis is usually made presumptively on the finding of sterile pus of characteristic appearance. In patients with abscesses that are deep, small or multiple, the diagnosis is often delayed owing to difficulty in obtaining pus, sometimes with unhappy consequences. The need for

sensitized red blood cells is required for each performance of the test. It is obviously uneconomical when only a few serum samples are tested at a time. Furthermore, the persistence of the haemagglutinating antibody long after the actual infection has subsided makes it difficult to differentiate between present and past infection.

By virtue of its better resolution, immuno-electrophoresis (IEP) is theoretically considered to be superior to the gel-diffusion test. The IEP was used

Ph. D. tenure under Colombo plan scholarship

Intestinal Immunity against *Vibrio cholerae*

1. Intestinal antibody protects against *V. cholerae* in intestine
2. Mechanisms: Not complement-mediated
3. Not phagocytosis
4. Prevention of attachment to intestinal epithelium

5 publications in J Infect Disease (1972-1975)



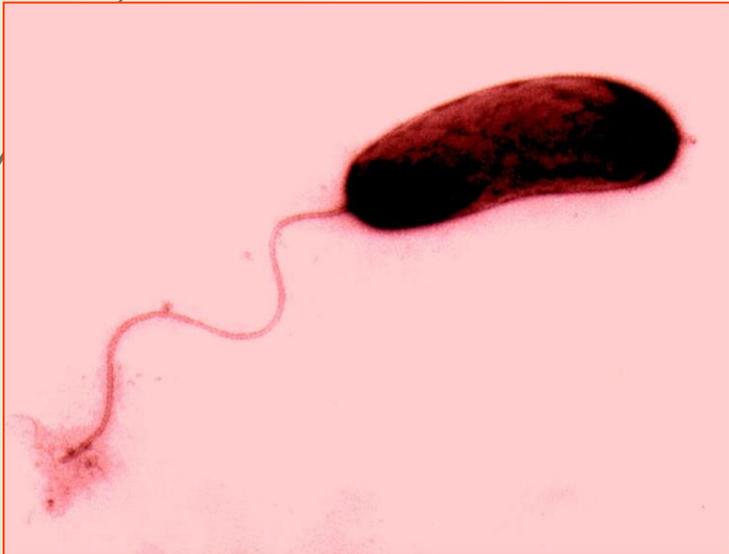
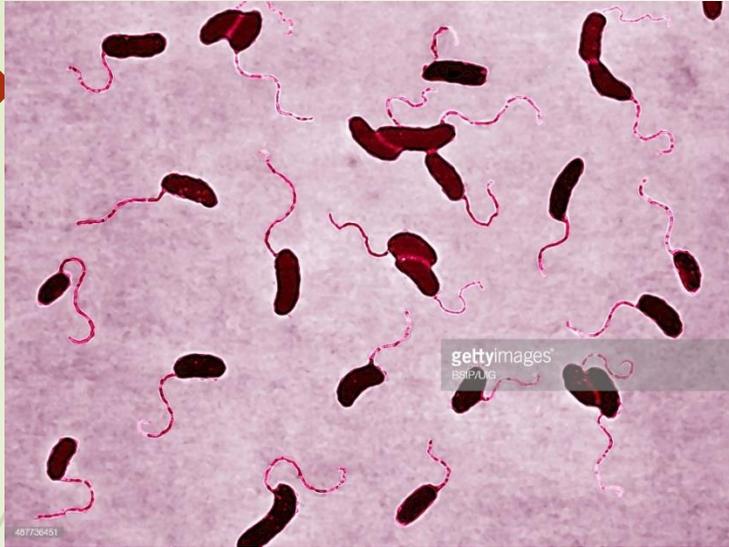
What was the cell structure that *V. cholerae* used for intestinal attachment?

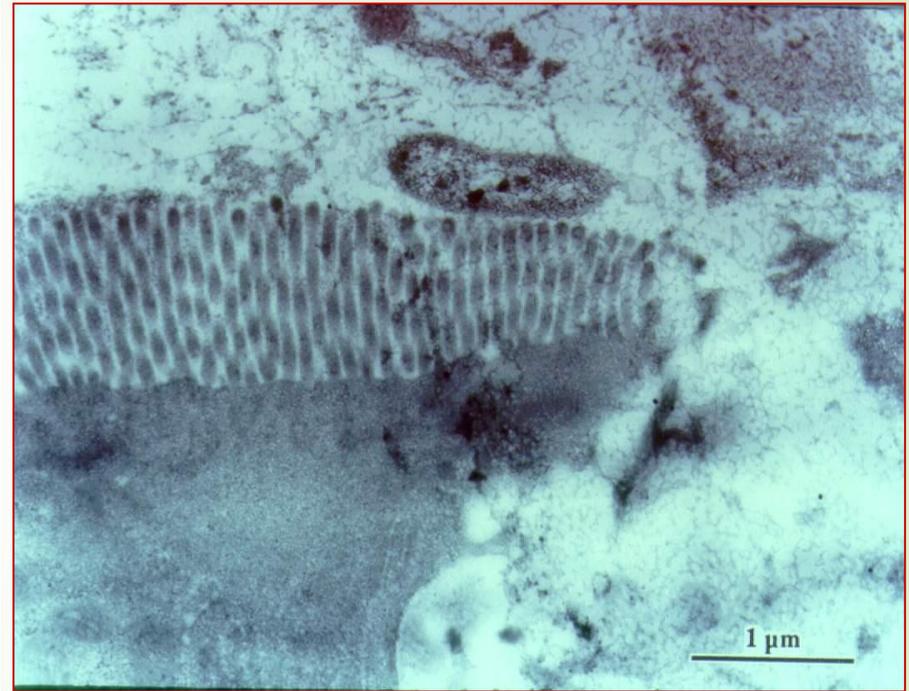
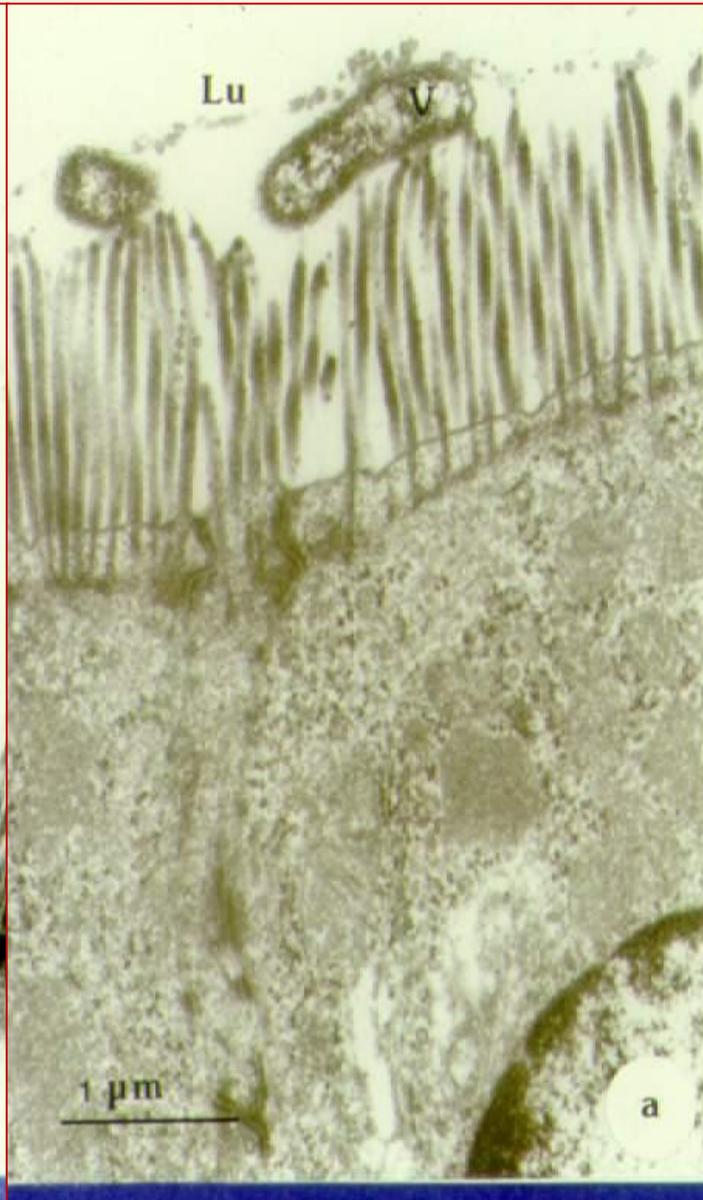
WHO Grant from WHO Head Quarter in Geneva
(US\$ 2,000)

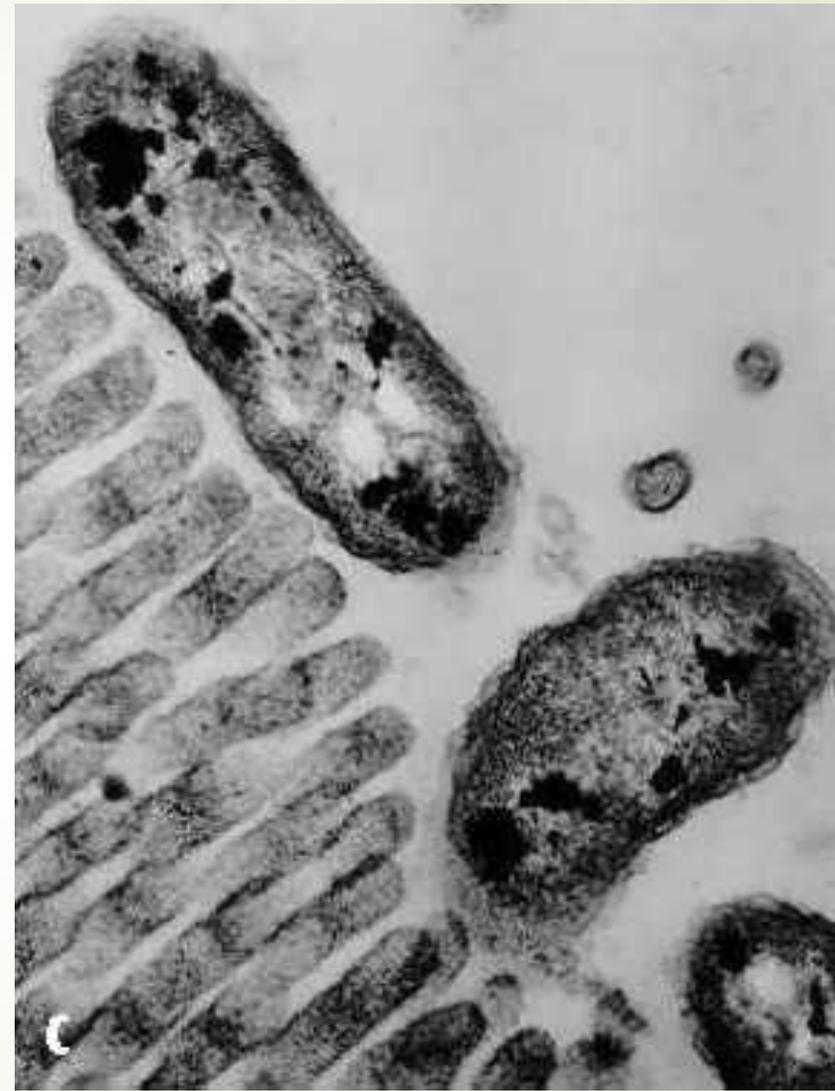
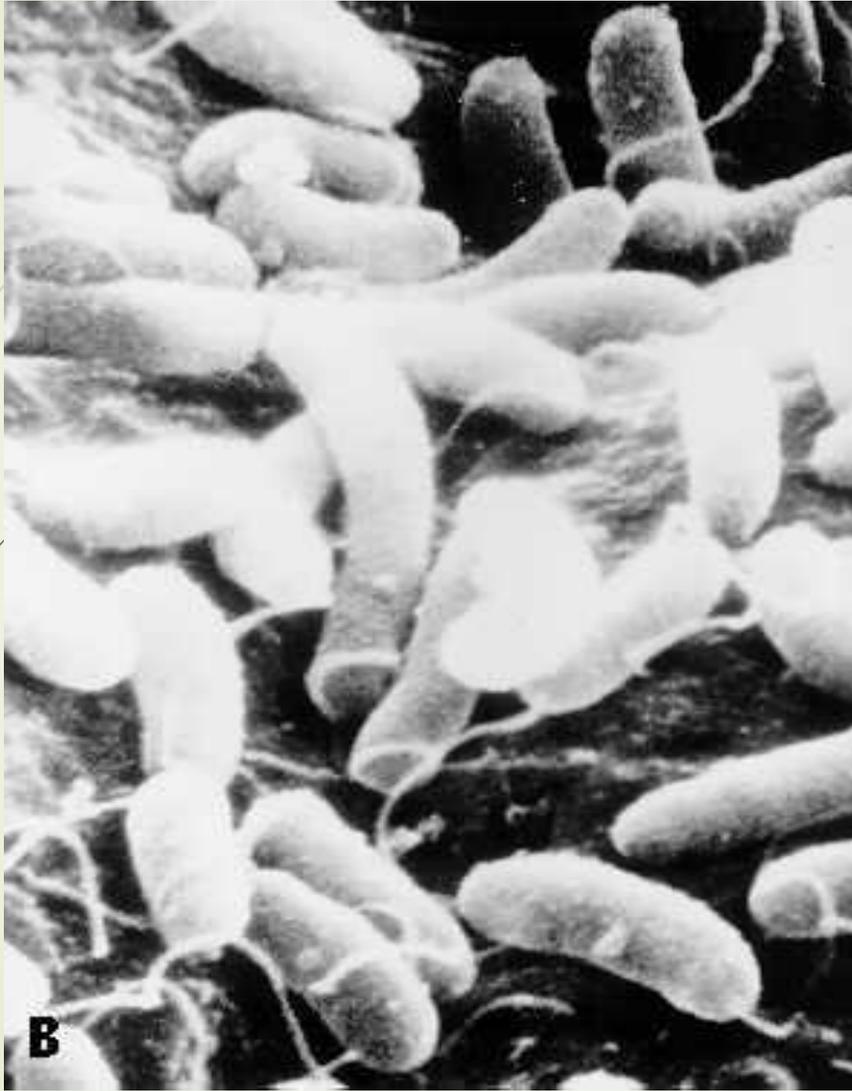
Cell bound hemagglutinin



Toxin co-regulated pili (TCP)



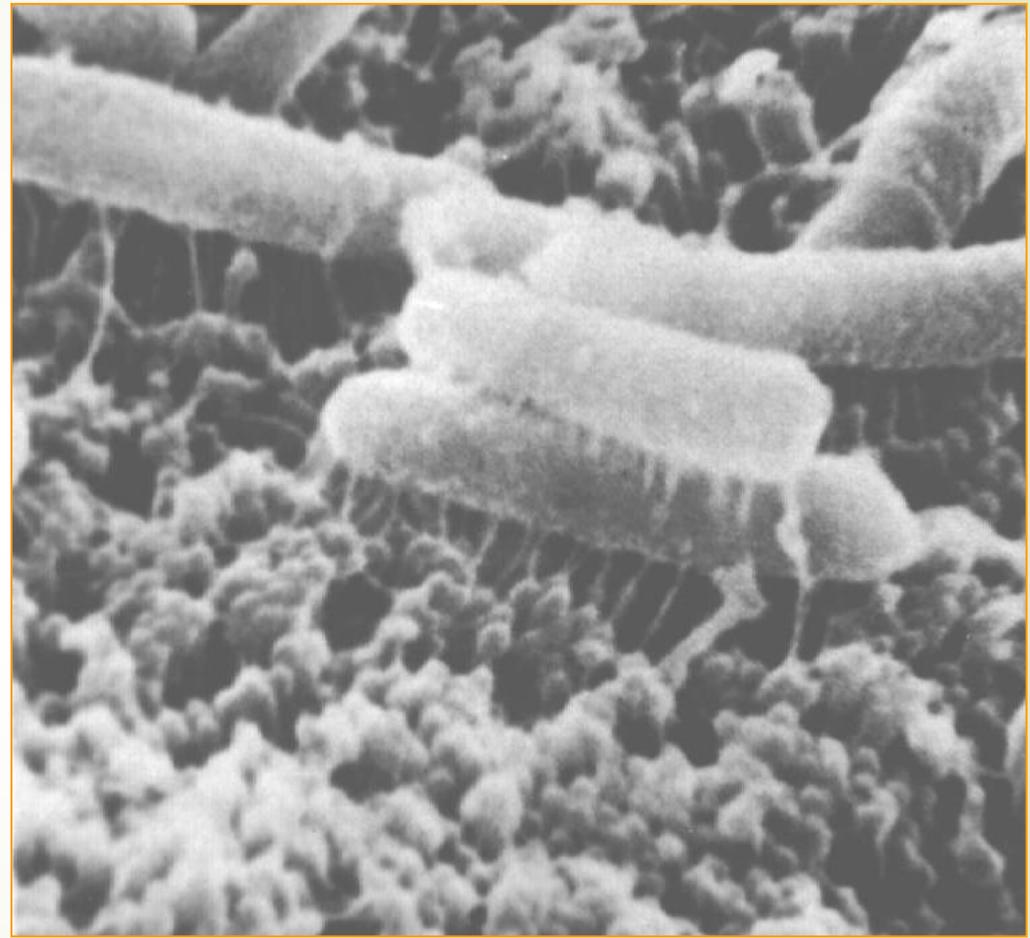




Vibrio cholerae attachment to microvillus of intestinal epithelial cell via a toxin-co-regulated pilus (TCP)

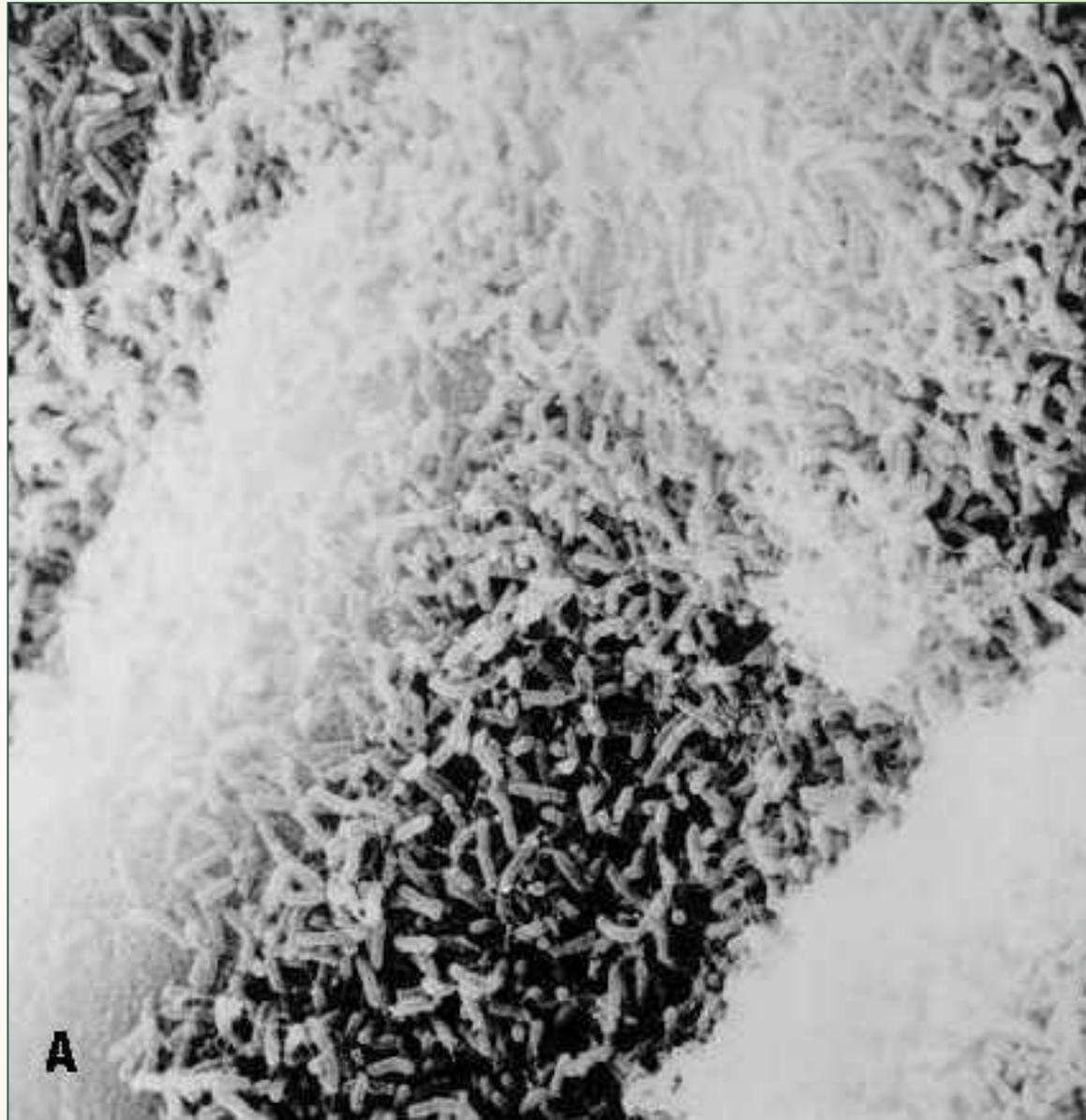
11





13

V. cholerae
attachment and
colonization in small
intestine



D:PPT\Bacteril Pathogenicity; Prof. Wanpen Chaicumpa

Subunit oral cholera vaccine

1. Toxin co-regulated pili
 2. Lipopolysaccharide
 3. B subunit of cholera toxin
- } Prevent attachment
- Neutralize toxin

↑
Liposome as adjuvant

ชุดตรวจวินิจฉัยโรคเขตร้อน

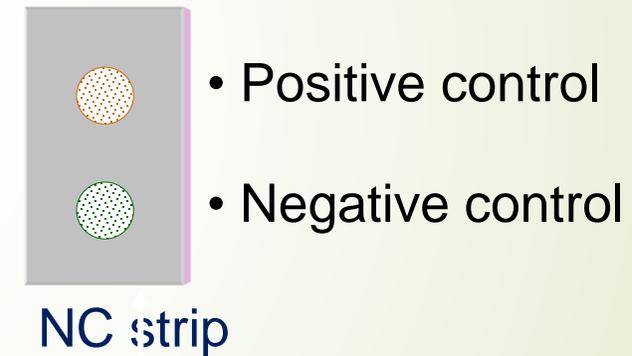
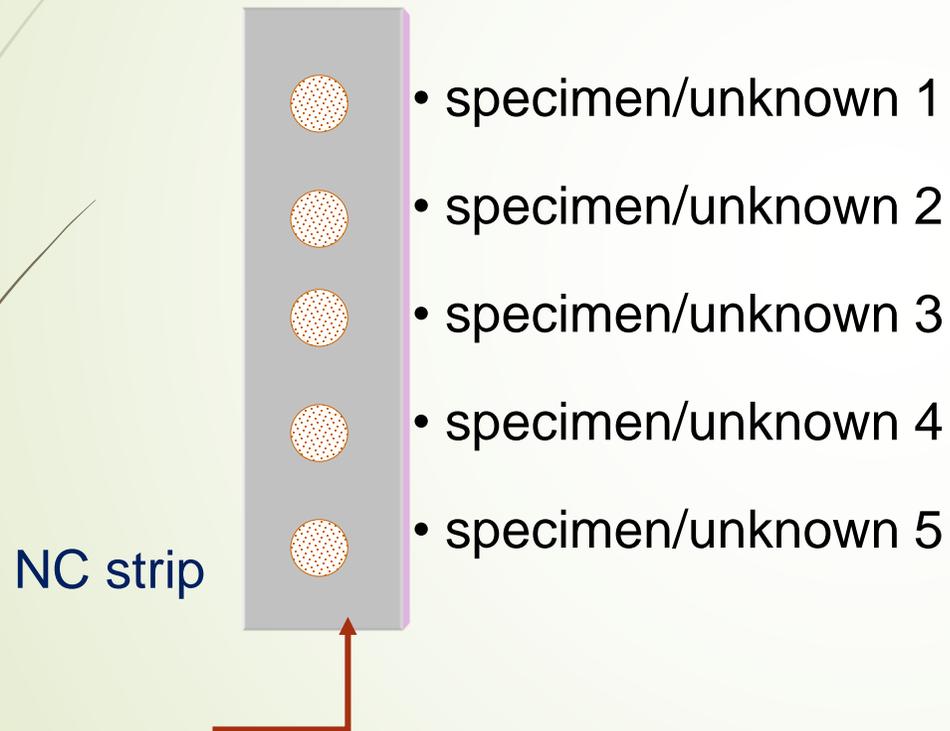


- ▶ *Vibrio cholerae, Salmonella, Listeria*
- ▶ Typhoid, Leptospirosis, Scrub typhus
- ▶ Parasites: พยาธิตัวจิ๋ว พยาธิใบไม้ปอด พยาธิหอยโข่ง
ทริคิเนลโลซิส สตรองจิลอยด์

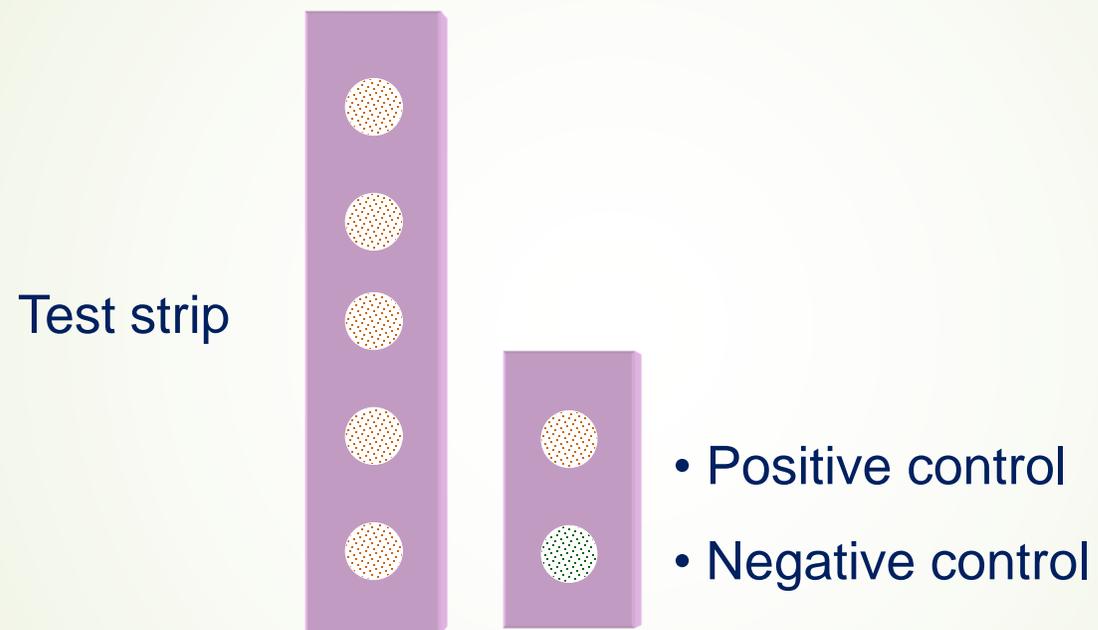
Chole Dot



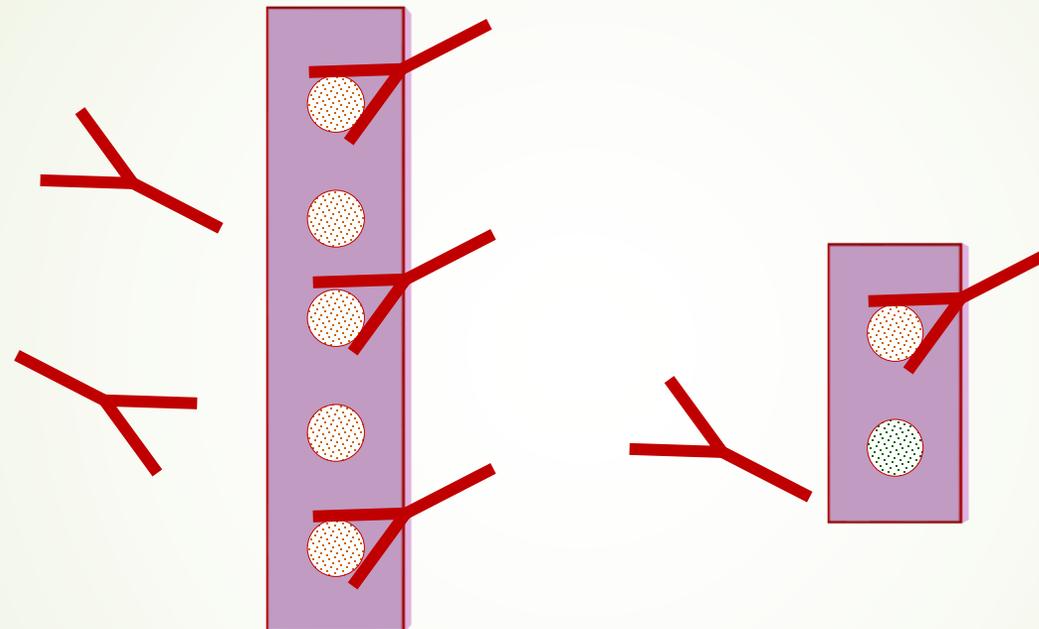
1. Dot specimen ($3 \mu\text{l}$; rectal swab/alkaline peptone solution) onto NC strip, air dried (5 mins)



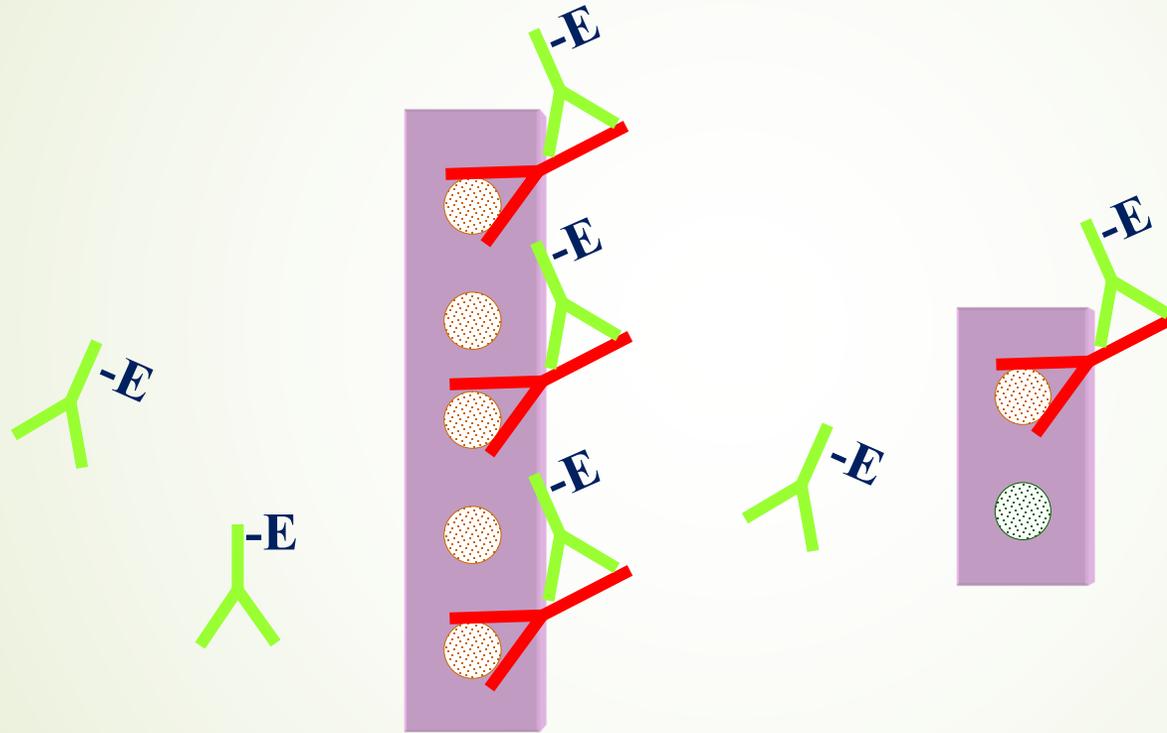
2. Block with blocking solution (10 mins & wash)



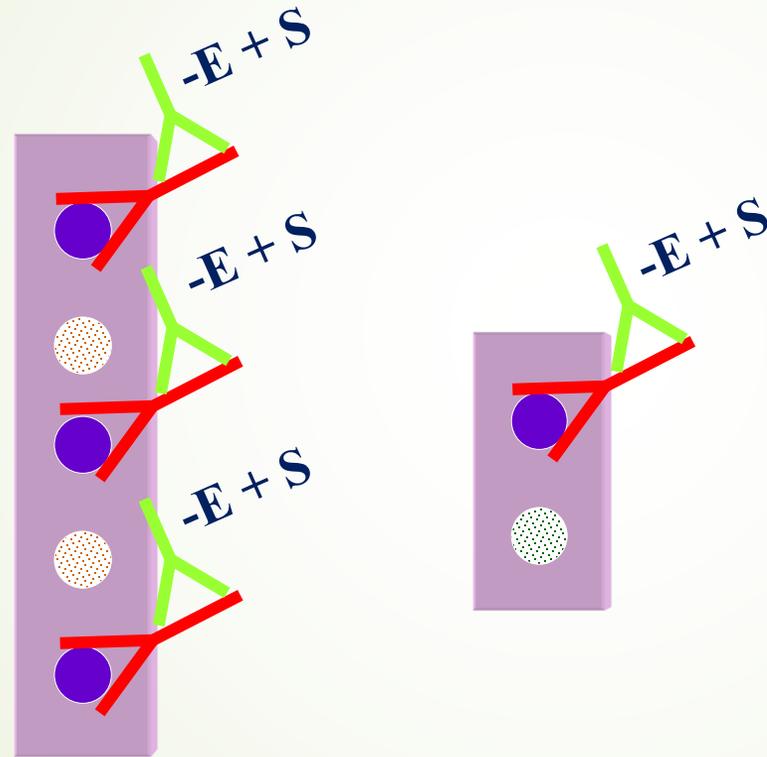
3. React with mouse MAb () from clone 27E10 (20 mins & wash)

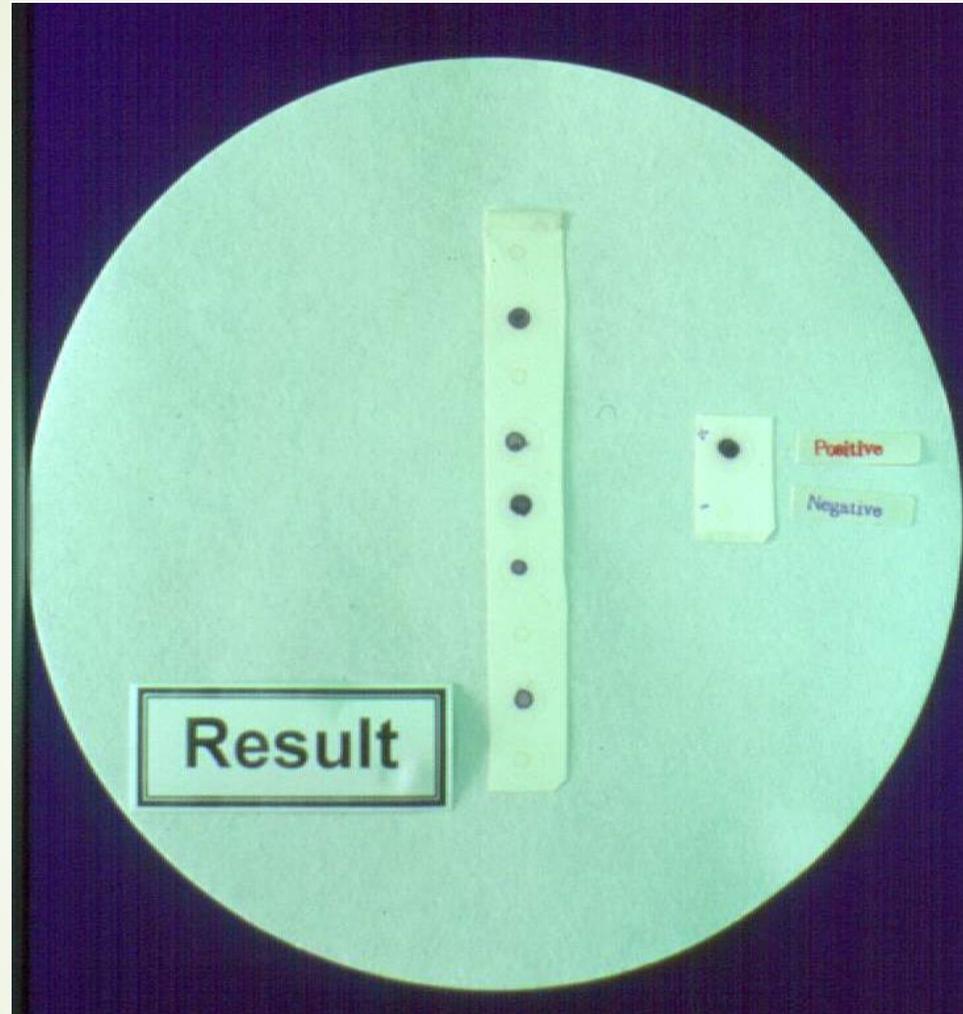


4. React with anti-mouse immunoglobulin-enzyme conjugate ()
(10 mins & wash)



5. React with substrate (+ S) (5 mins  color change)





V. cholerae O1 Detection in Rectal Swabs of Diarrheic Patients by Dot-ELISA and Culture Method

Culture method	Dot-blot ELISA		Total
	Positive	Negative	
• Culture positive	14	0	14
• Culture negative	0	197	197
• Total	14	197	211

Complete agreement between the two methods

V. cholerae O1 Detection From Rectal Swabs of **Case Contacts**
by Dot-ELISA and Culture Method

	Dot-blot ELISA		Total
	Positive	Negative	
• Culture positive	20	1	21
• Culture negative	0	394	394
• Total	20	395	415

Diagnostic sensitivity 95.2%

Statistical Interpretations of the Dot- ELISA and the Culture Method

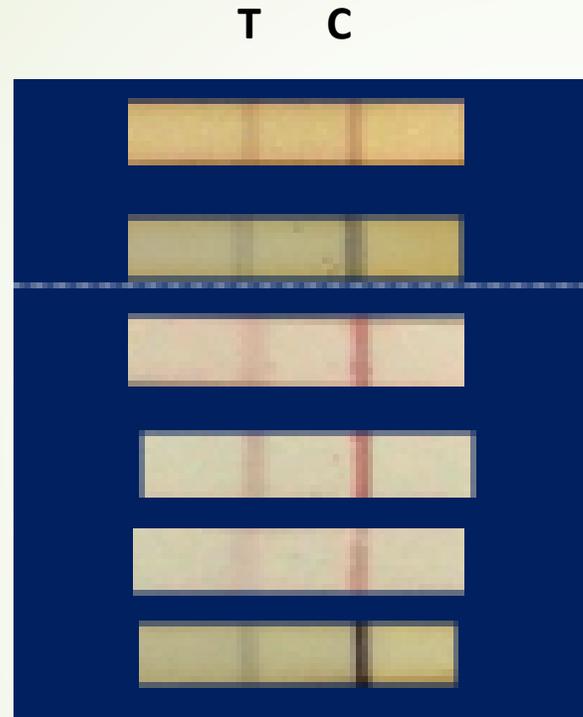
	Diarrheic Patients (%)	Case Contacts (%)
• Sensitivity	100	95.2
• Specificity	100	100
• Positive predictive value	100	100
• Negative predictive value	100	99.7
• Efficacy	100	99.8
• Kappa (κ) value	100	95.1

$p < 0.001$

*Perfect agreement between
the two tests beyond chance*

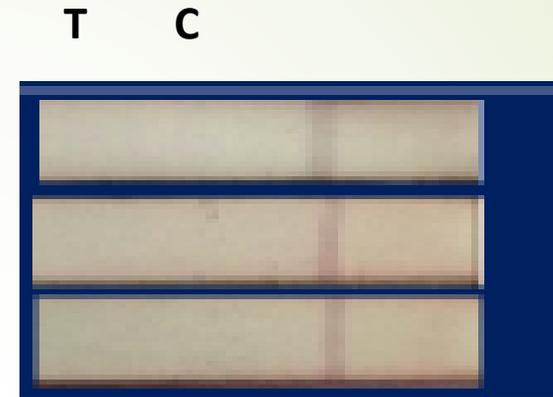
*Excellent agreement between
the two tests beyond chance*

Immunochromatographic test kit for *Salmonella* detection



ผลบวก มีแถบสีแดงที่ T (Test line) คือมีเชื้อซัลโมเนลลาในตัวอย่างอาหาร

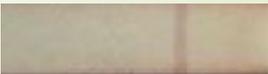
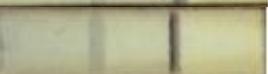
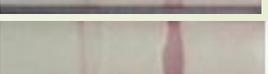
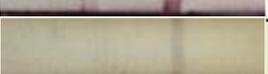
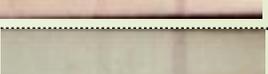
Control line (C) ต้องมีแถบสี



ผลลบ ไม่มีแถบสีแดงที่ T (Test line) คือไม่มีเชื้อซัลโมเนลลาในตัวอย่างอาหาร

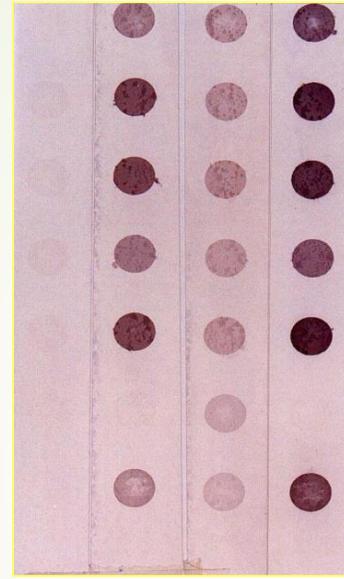
Control line (C) ต้องมีแถบสี

Examples of results: culture method, PCR, and ICT of food samples

Date	Markets	Sample	Result of <i>Salmonella</i> culture	Real-time PCR (Ct)	ICT	
8-09-14	Market 1	Pork1	Negative	-(30.64)	Negative	
		Pork2	Negative	-(29.62)	Negative	
		Chicken1	Negative	-(29.64)	Negative	
		Beef1	Positive	+(16.22)	Positive	
29-09-14	Market 2	Pork3	Positive	+(15.75)	Positive	
		Chicken2	Positive	+(16.04)	Positive	
		Chicken3	Positive	+(15.38)	Positive	
		Chicken4	Positive	+(15.57)	Positive	
29-09-14	Market 3	Pork4	Positive	+(15.37)	Positive	
		Beef2	Positive	+(16.69)	Positive	
6-10-14	Market 4	Pork5	Positive	+(18.4)	Positive	
		Pork6	Positive	+(17.79)	Positive	

ชุดตรวจวินิจฉัยโรคฉี่หนู





P3x-63-Ag8.653

LD5

LF9

LE1

L. Autumnalis (Akiyami A)

L. Ballum

L. Djaseman

L. Saigon

L. Wolffi

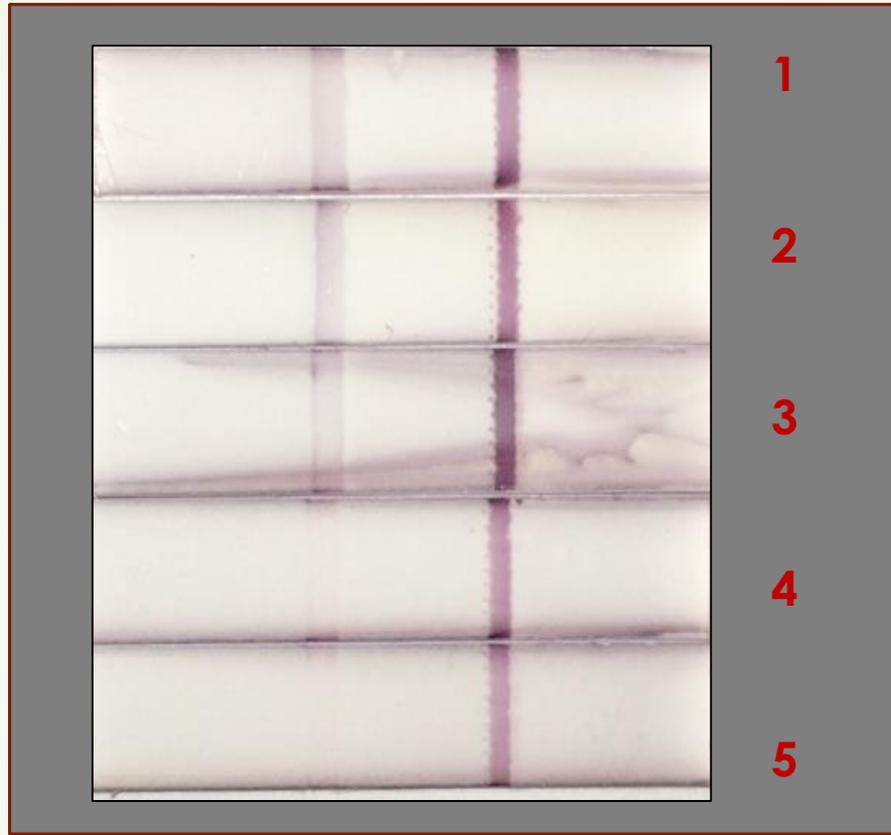
L. biflexa Patoc

L. Icterohaemorrhagiae

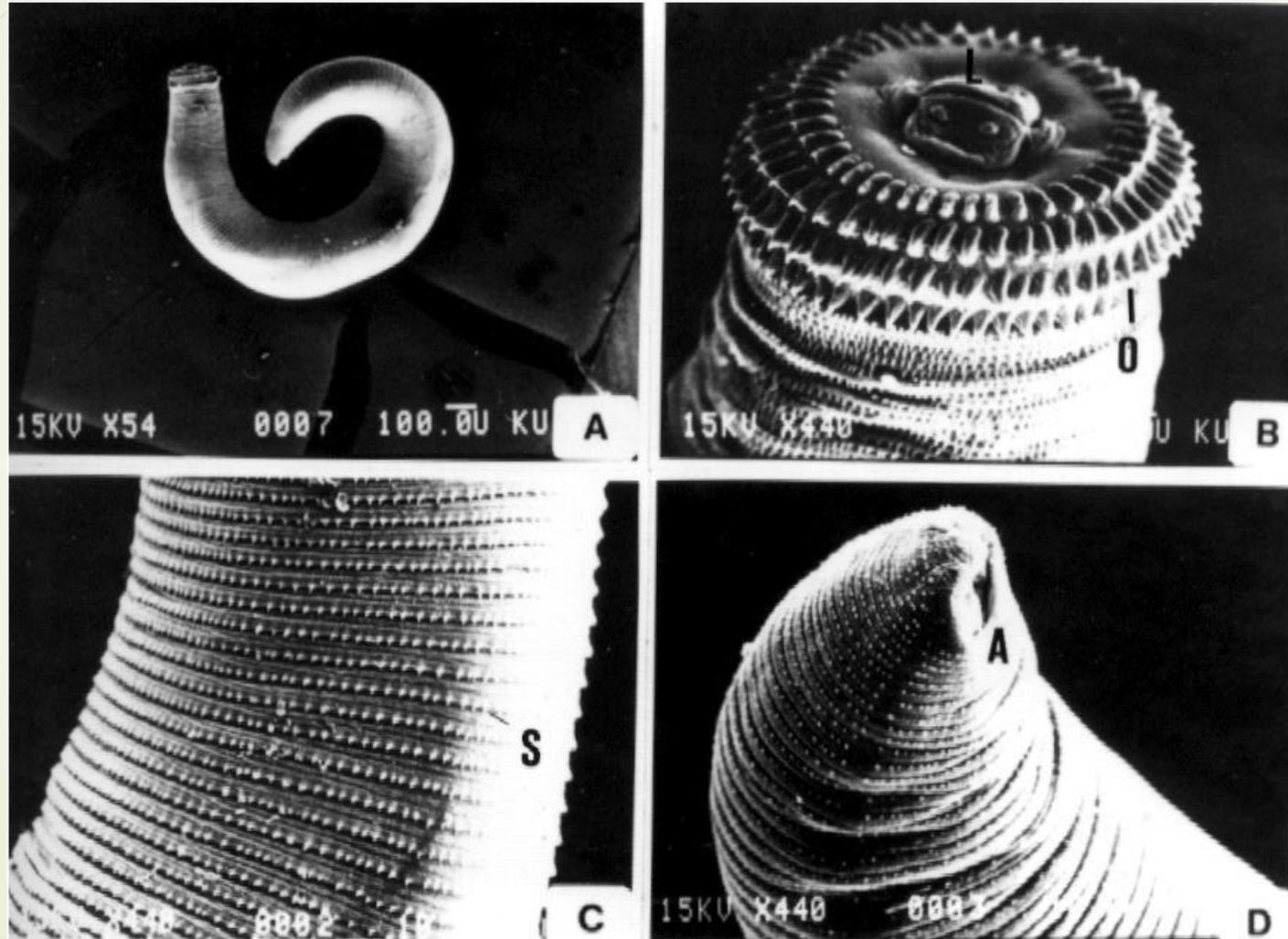
negative



T C



Gnathostomiasis: *Gnathostoma spinigerum*



**Definitive host
(cat, dog, tiger, leopard)**



eggs and
1st stage larvae
in fresh water



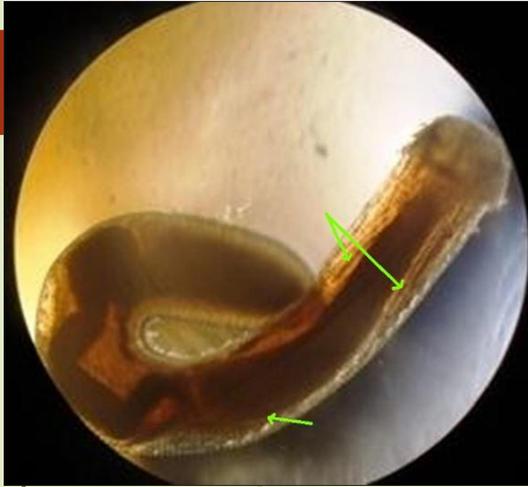
2nd stage & early 3rd stage larvae
in **cyclops**



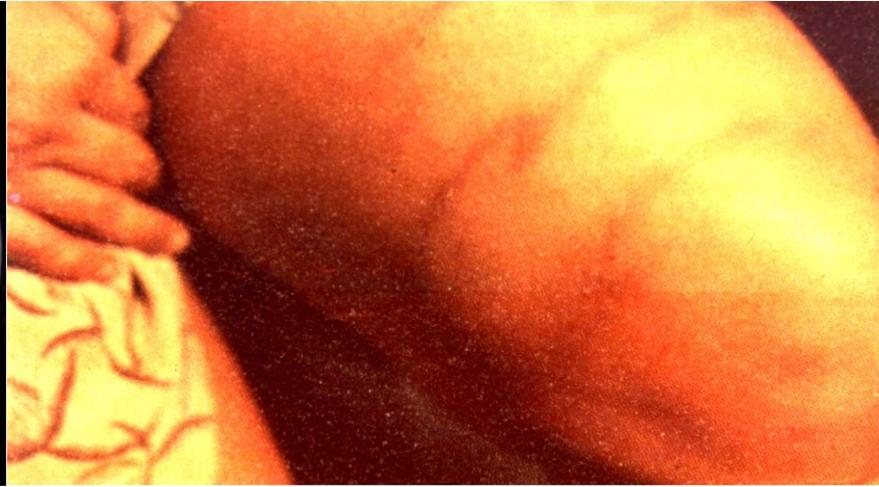
Accidental host (man)



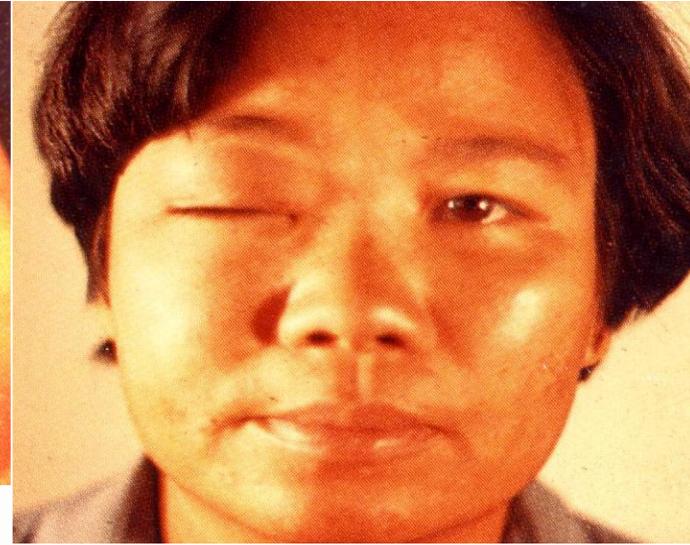
advanced 3rd stage larvae
in fresh-water fish, amphibian,
reptile, avian, mammal



Occular gnathostomiasis



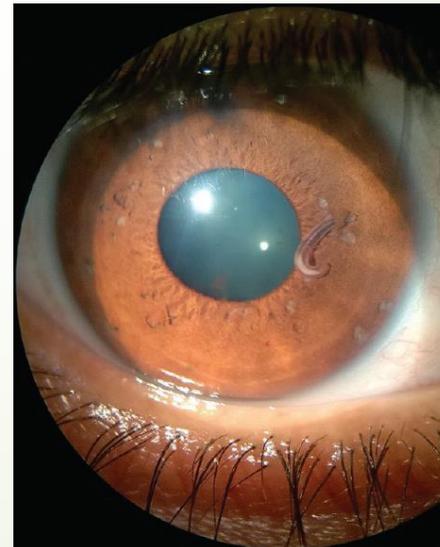
Cutaneous migratory swelling



1. Brain hemorrhage, meningitis, encephalitis
2. Occular gnathostomiasis: Blindness
3. Others



Cutaneous gnathostomiasis

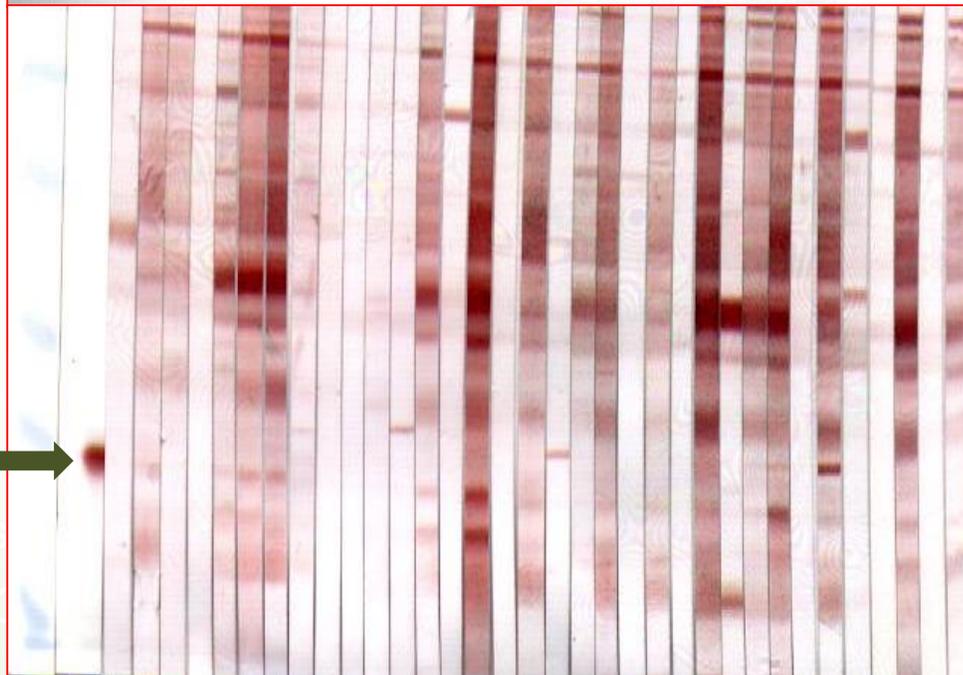
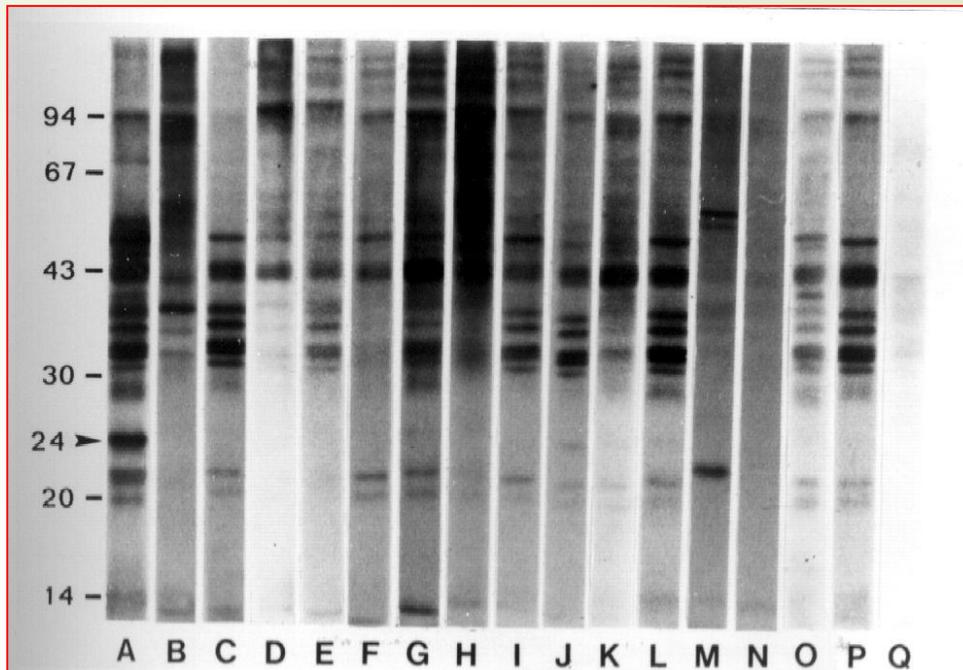
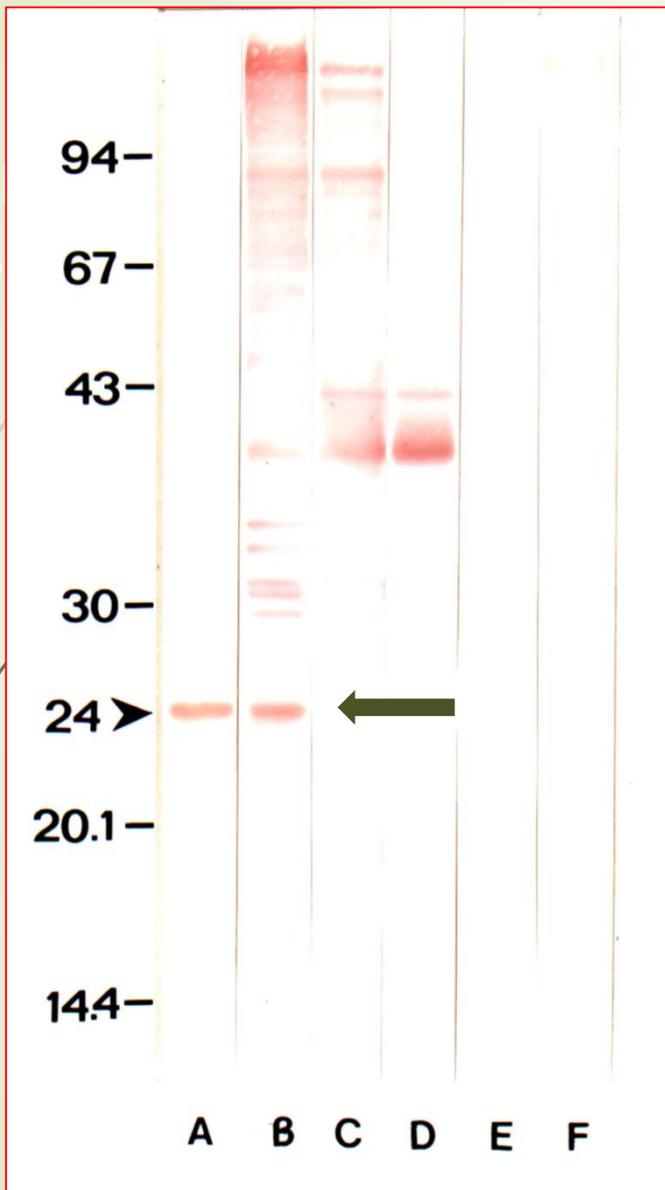


ophthalmitis



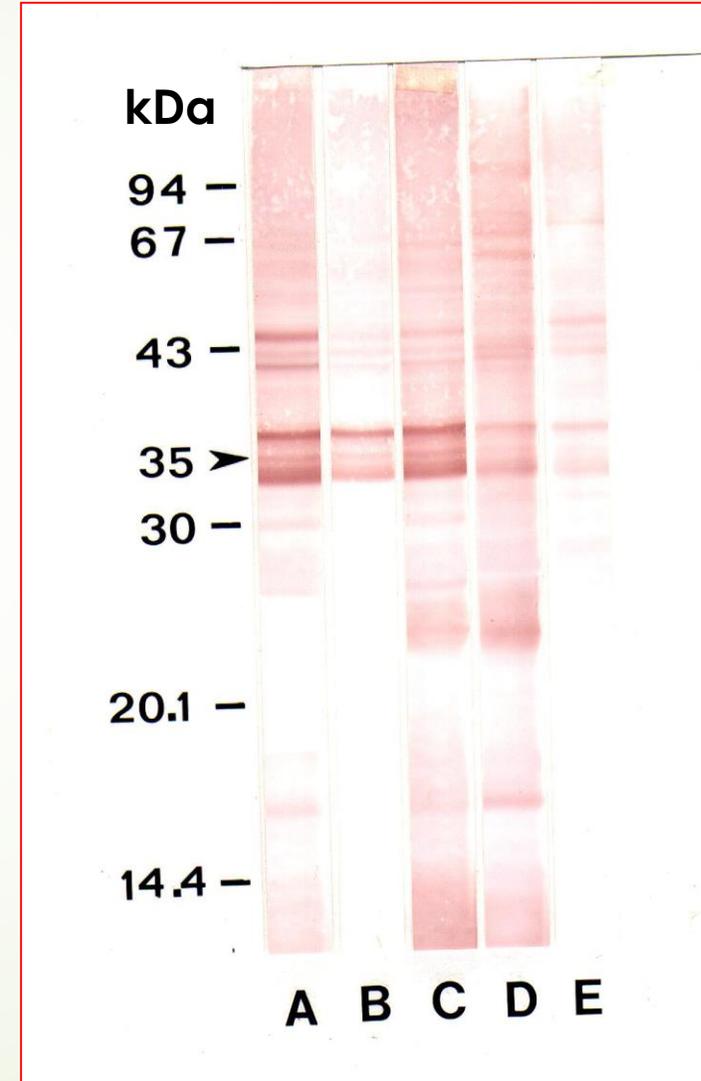
Occular gnathostomiasis

Ta
19



omiasis (A)
nosis (C)
sthorchias
parated- C

พยาธิใบไม้ปอด Paragonimiasis

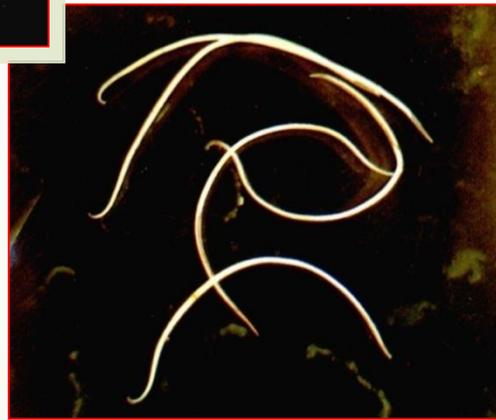


พยาธิหอยโข่ง (*Angiostrongylus cantonensis*)

36

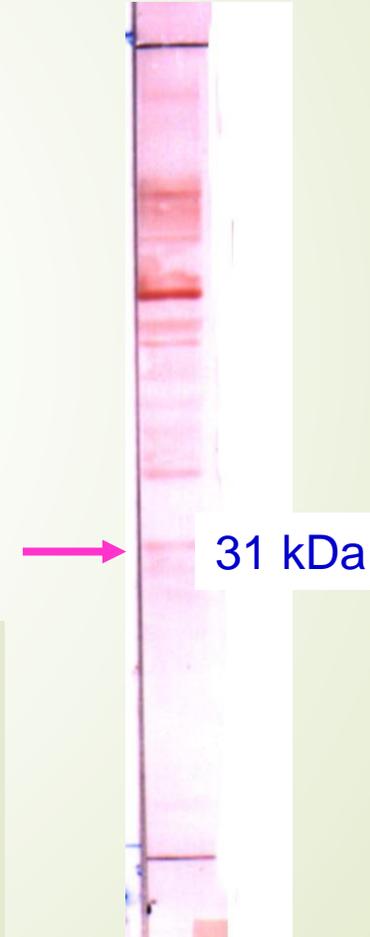
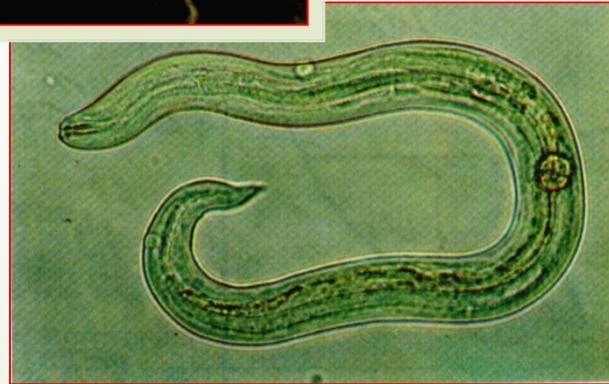


female



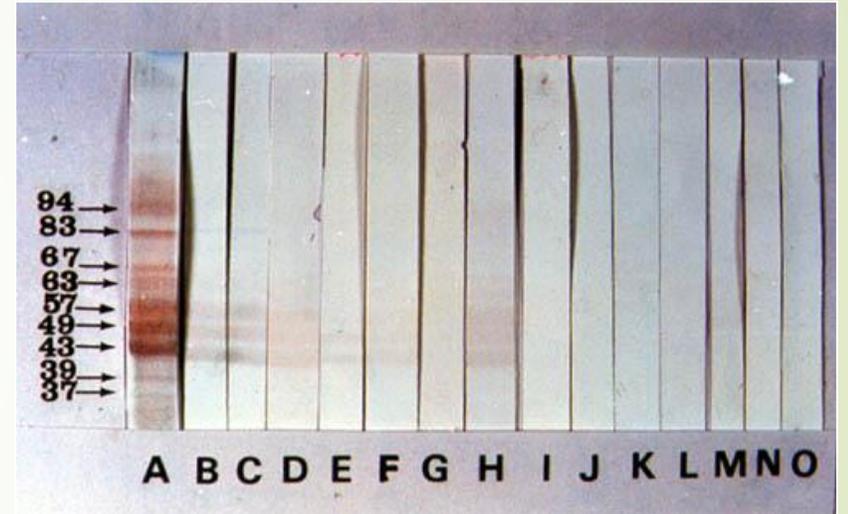
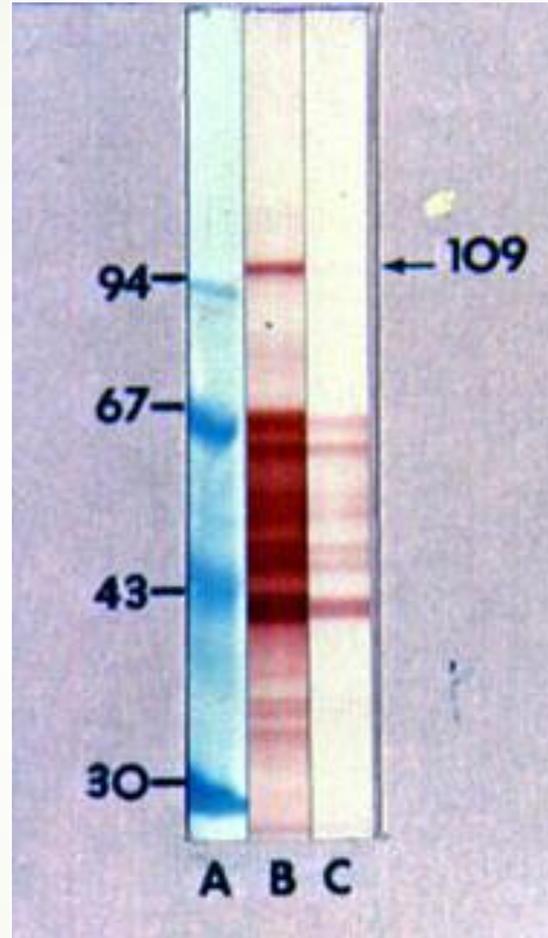
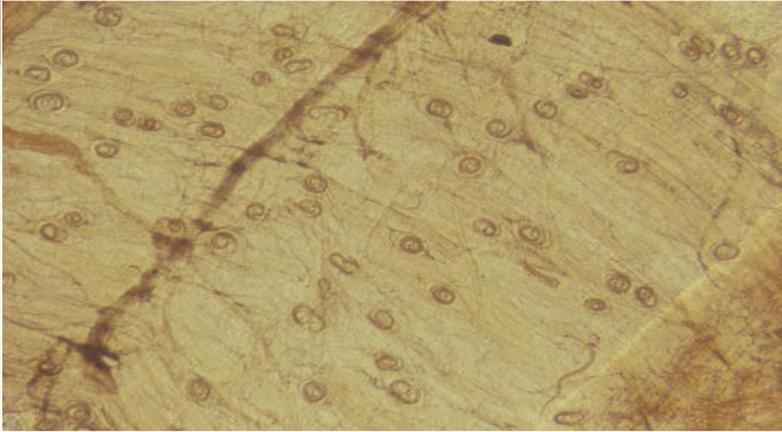
male

Infective stage larva

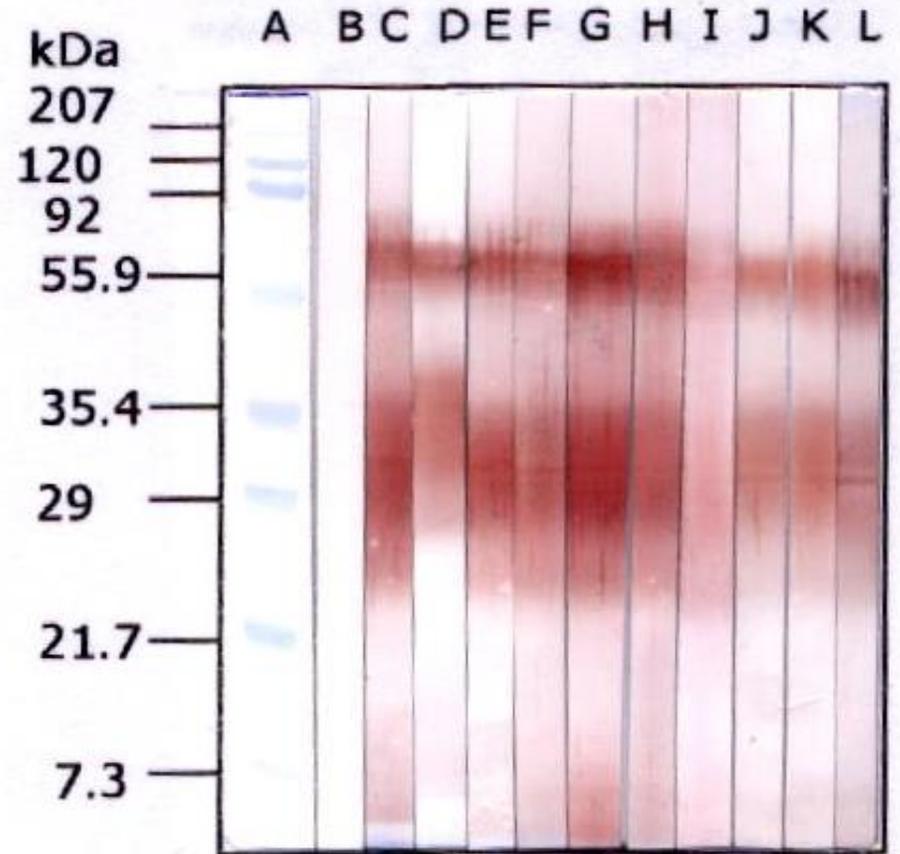
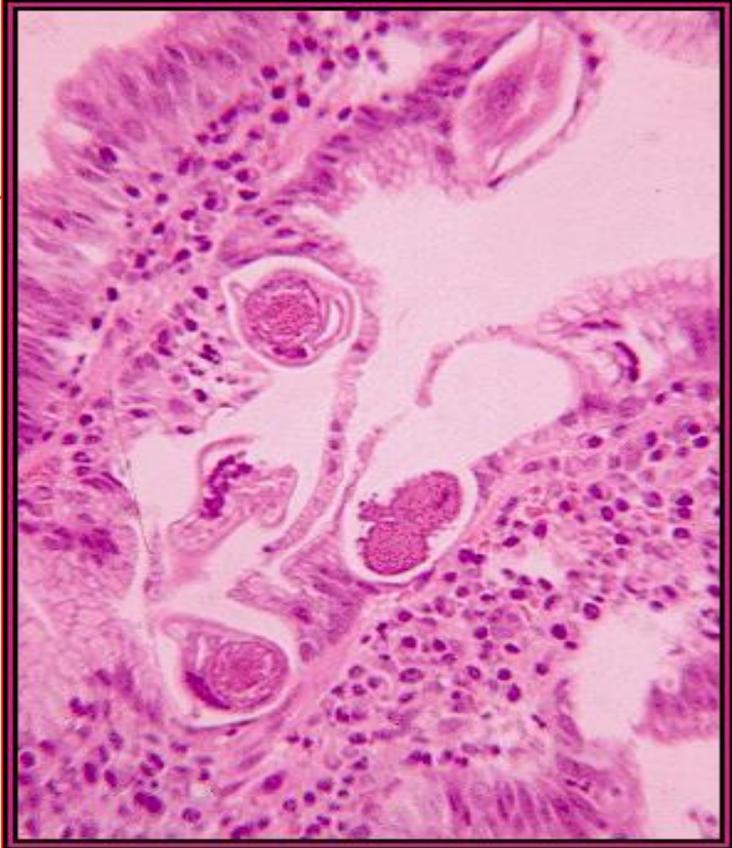
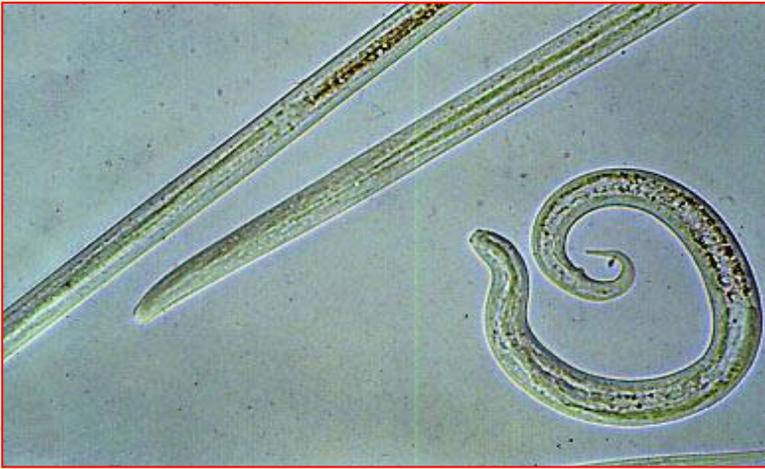


Trichinenosis

พยาธิทริคิเนลลา *Trichinella spiralis*

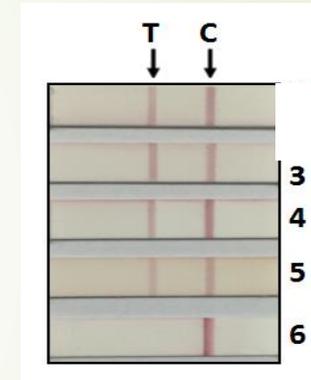


Strongyloidiasis



- Mouse hybridomas and MAbs: specific antigen of *G. spinigerum*, *Salmonella* spp., *Leptospira* spp. *Shigella* spp., *Vibrio* spp., Enterohemorrhagic *E. coli* (O157; shiga toxins 1 & 2), toxins, allergens, etc.

- Test kits: antigen/antibody-based ELISA and Immunochromatography (ICT) / strip test: Lepto, scrub typhus, Salmo, etc.

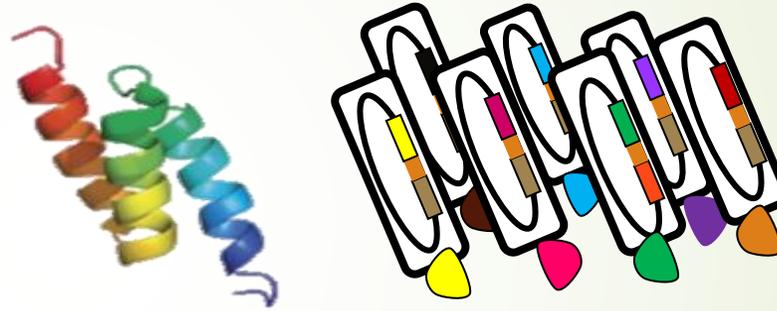


- Recombinant proteins: viruses, bacteria, parasites, allergens
- Plasmids & Protein expression hosts: bacteria, cell lines

Besides Hybridoma Technology

Affinome (protein scaffold) library

Diagnostics:
detection reagents



- Can be highly specific
- High affinity to target
- Easy to produce
- Easy to engineer
- Can be immunogenic

- Gluten
- Viral proteins
- Bacterial antigens
- Etc.

Engineered monoclonal antibodies: **Therapeutics**

- Phage display libraries/technology
 - human single-chain antibody (HuscFv) library (2006)
 - humanized-nanobody (VH/V_HH) library (2007)
- Human/humanized monoclonal antibodies:
scFv, nanobodies, Intact IgG
- Hybridoma technology: chimeric, humanized (CDR grafting/resurfacing)
- Transbody technology: cell penetrable antibodies
- Know how on GMP production: **Siam Biosciences & MUBIO (Pilot plant)**
 - Upstream processing: master cell bank, batch & fed-batch fermentation
 - Downstream process: cell homogenization, IB purification, protein refolding & purification

Therapeutic antibodies: HuscFv / humanized nanobodies / transbodies

1. **Viral infections:** HCV, influenza, HIV-1, Enteroviruses (EV71), Dengue, *ebolavirus*
2. **Cancers:** GD2, BITE (CD30/CD40), CD19, PIM2, CD22, broad spectrum anti-cancers: **cyclin d1, EGFR, tyrosine kinase, OX40, immune checkpoint**, etc.
3. **Snake venom:** Cobra neurotoxin, phospholipase A2, kaouthiagin
4. **Marine toxins:** tetrodotoxin of Puffer
5. **Bacterial toxins:** anthrax, botulinum, pertussis, tetanus, diphtheria, TSST-1 & enterotoxins of *Staphylococcus aureus*, quorum sensing molecules, exotoxin A of *P. aeruginosa*



That's all for today





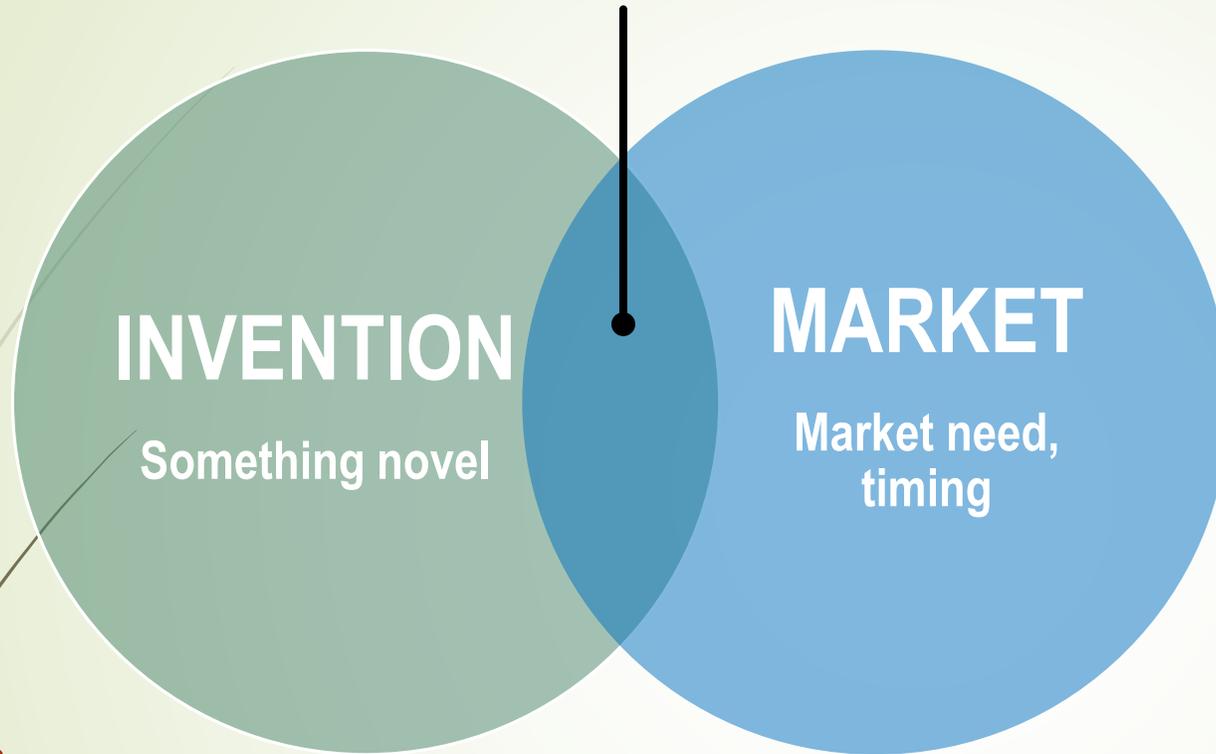
มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะแพทยศาสตร์
ศิริราชพยาบาล

ทำอย่างไรงานวิจัย “ไม่” ซ้ำหิ้ง
การพัฒนานวัตกรรมและการนำไปใช้เชิงพาณิชย์

INNOVATION

Invention meets Market



รูปแบบของนวัตกรรมแบ่งเป็น

- Product
- Process
- Service

Innovation = Invention + Commercialization



“การใช้ประโยชน์เชิงพาณิชย์ พิจารณาจากการมี
หลักฐานการเจรจาทางธุรกิจ ไม่นับการยื่น/จด
ทะเบียนคุ้มครองทรัพย์สินทางปัญญา”

ที่มา สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช.)

หัวข้องานวิจัยด้านโรคภูมิแพ้

1. การค้นหาสารก่อภูมิแพ้ที่เป็นสาเหตุในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้
2. การผลิตแอนติบอดี และการพัฒนาชุดตรวจวัดปริมาณสารก่อภูมิแพ้
3. การผลิตสารก่อภูมิแพ้เพื่อใช้ประเมินสภาวะภูมิแพ้ในผู้ป่วย
4. การพัฒนาวิธีการสกัดสารก่อภูมิแพ้
5. การพัฒนาวัคซีนสำหรับรักษาโรคภูมิแพ้

ผลงานจากงานวิจัย

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ 28 เรื่อง
2. ทรัพย์สินทางปัญญา 8 เรื่อง



น้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้ AllerVAC test10

สำหรับประเมินสถานะภูมิแพ้ของผู้ป่วย

- น้ำยาทดสอบนี้มีราคาที่ย่อมเยากว่าน้ำยาที่นำเข้าจากต่างประเทศ
- ตรงสาเหตุการแพ้ของผู้ป่วย (แม่นยำ)
- ทำให้การตรวจหาสาเหตุการแพ้ การป้องกัน และการรักษาทำได้ทั่วถึงและเหมาะสมยิ่งขึ้น

จัดจำหน่ายโดยบริษัท โรงงานเภสัชกรรม เกร็ทเตอร์ฟาร์มา จำกัด

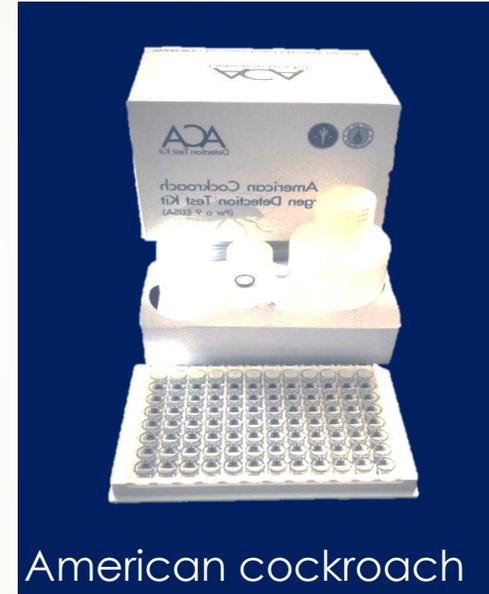
ชุดตรวจวัดปริมาณสารก่อภูมิแพ้ไรฝุ่น และแมลงสาบ



*Dermatophagoides
farinae*



D. Pteronyssinus



American cockroach
Periplaneta americana

อยู่ระหว่างการเจรจาเพื่อจัดจำหน่ายโดยบริษัท อินเฮลท์เทค จำกัด

วัคซีนสำหรับรักษาโรคภูมิแพ้ในผู้ป่วยที่แพ้สารก่อภูมิแพ้จากไรฝุ่น



อยู่ระหว่างการขอขึ้นทะเบียน อย.

ซึ่งจะผลิตและจัดจำหน่ายโดยบริษัท โรงงานเภสัชกรรม เกร็ทเตอร์ฟาร์มา จำกัด

หากตีพิมพ์ผลงานวิจัย จะเป็นงานวิจัยชิ้นนี้หรือไม่ และจะมีทางออกอย่างไร

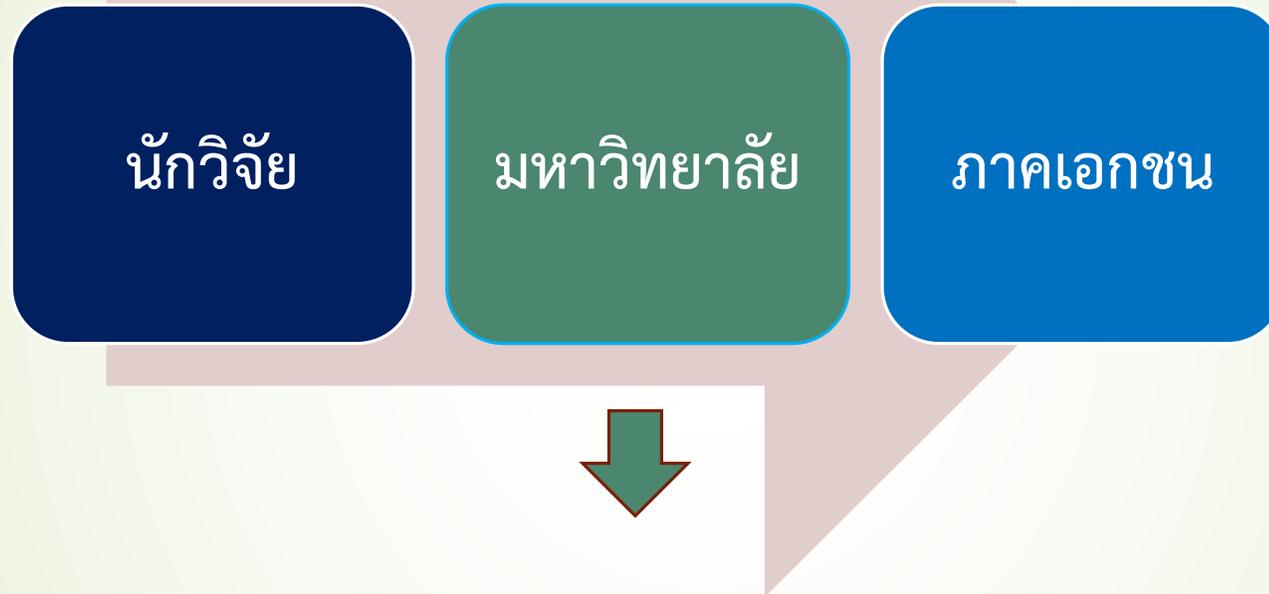
1. การตีพิมพ์ผลงานวิจัยช่วยสนับสนุนความน่าเชื่อถือของนวัตกรรมที่เกิดขึ้น
2. เป็นช่องทางการนำเสนอผลงานทางหนึ่ง
3. ข้อมูลต้นทุนงานวิจัยที่คิดค้นจากห้องแล็บ สามารถนำมาวิเคราะห์การขยายกำลังการผลิตจาก Lab Scale สู่ Industrial Scale
4. ข้อมูลสามารถนำมาคำนวณด้านการเงิน เช่น ต้นทุน และกำหนดราคาขายเบื้องต้น

ข้อมูลเหล่านี้จะเป็นประโยชน์สำหรับผู้ประกอบการที่จะนำไปใช้เป็นส่วนหนึ่งของการตัดสินใจลงทุนในผลงานนั้น ๆ ว่ามีความเหมาะสมที่จะลงทุนหรือไม่

ก่อนคุยกับเอกชน

Stakeholder ที่จะมีส่วนช่วยผลักดันให้เกิดการแปลงเชิงพาณิชย์

- จัด patent
- ประเมินความเป็นไปได้ทางการตลาด และซื้อ idea รู้การตลาด รู้วิชาการ
- ติดต่อภาคเอกชน
- เอกชนซื้อ license: TTO: ทำข้อตกลง ทำสัญญา และดูแลผลประโยชน์ให้
ม และนักวิจัย



University Technology Transfer Office (TTO)

ปัญหา อุปสรรค และแนวทางการแก้ปัญหา เพื่อให้งานวิจัยต่อยอดเป็นนวัตกรรมและนำไปใช้ประโยชน์ได้

ปัญหาและอุปสรรค

1. โจทย์วิจัยไม่ใช่ความต้องการของตลาด หรือแนวโน้มความต้องการของตลาดในอนาคต
2. ไม่สามารถนำไปผลิตในระดับ Industrial Scale ได้ (เทคโนโลยี และราคา)
3. มีผลิตภัณฑ์ที่คล้ายกันในตลาดแล้ว
4. ปัญหาในการถ่ายทอดเทคโนโลยี

แนวทางการแก้ปัญหา และปัจจัยสู่ความสำเร็จ

1. กำหนดโจทย์วิจัยจากความต้องการของผู้ใช้ (ตลาด)
2. มีทีมที่มีความเชี่ยวชาญในด้านต่าง ๆ
3. ทราบจุดเด่น และจุดด้อยของผลิตภัณฑ์ที่มีอยู่ในตลาด
4. ต้องทราบข้อกำหนดต่าง ๆ ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์มีการควบคุมจากหน่วยงานรัฐ หรือมีมาตรฐานกำหนดผลิตภัณฑ์
5. เลือกเอกชนที่พร้อมรับการถ่ายทอดเทคโนโลยี
6. เปิดใจ และเข้าใจภาคเอกชน ในการถ่ายทอดเทคโนโลยี

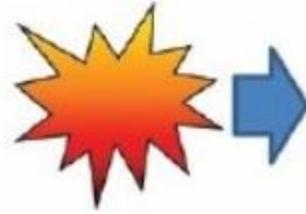


“นวัตกรรมที่ดีต้องมีความแตกต่าง และ ตอบโจทย์
ของผู้บริโภค”

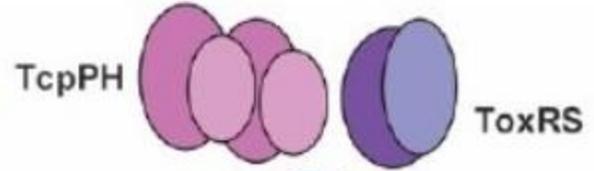




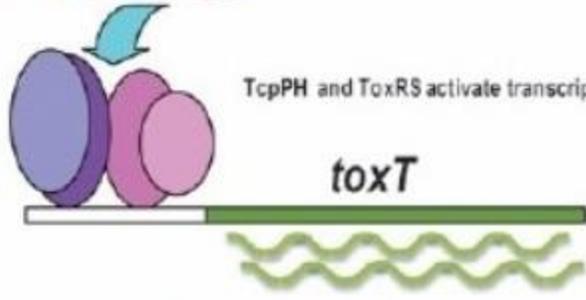
That's all for today



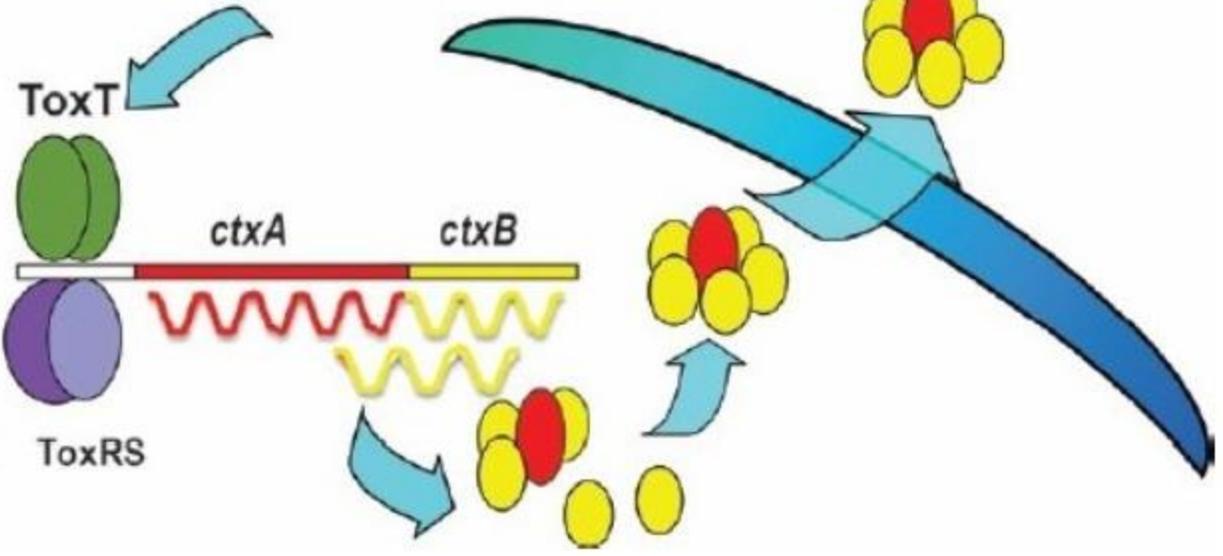
LuxU phosphorylates LuxO, phosphorylated LuxO indirectly represses HapR synthesis; absence of HapR allows *aphA* expression; AphA induces transcription of *tcpPH* while transcription of the regulator *ToxR* seems to be constitutive



TcpPH and ToxRS activate transcription of *toxT*



ToxT directly stimulates transcription of *ctxAB* and this results in production of CT. ToxT activity could respond to intestinal milieu



Additionally:
CRP (cAMP) and PepA (pH response) may negatively regulate *tcpPH* transcription. ToxR could also independently respond to intestinal signals (e.g. bile) to directly modulate *ctxAB* transcription. ArcA (aerobic anaerobic response) and VieSAB may independently modulate *toxT* transcription.

Lipid raft-caveolae, clathrin-mediated or ARF6-associated internalization

