ผลงานวิจัยดีเด่นของมหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยมหิดล
ปัญญาของแผ่นดิน

งานสารสนเทศงานวิจัย กองบริหารงานวิจัย
สำนักงานอธิการบดีมหาวิทยาลัยมหิดล
โทร. 02-849-6241-6 โทรสาร 02-849-6247
E-mail : dircopra@mahidol.ac.th

การติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออกโดย DENV-subneutralizing antibody complexes สามารถยับยั้งTLRs และ ขบวนการส่งระหัสผ่านTLR

การติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออกโดยทาง Fc receptor เป็นปรากฏการณ์ที่เป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวางว่าส่งผลให้มีการผลิตไวรัสลูกหลานออกมามากกว่าการติดเชื้อผ่านreceptorอื่นๆ เหตุผลที่ทำให้การติดเชื้อผ่าน Fc receptor มีการเพิ่มจำนวนไวรัสได้ดีกว่าเนื่องมาจากการกดการสร้างภูมิต้านทานต่อไวรัสภายในเซลล์ ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยทำการศึกษาขบวนการยับยั้งการสร้าง interferon type1 โดยเน้นที่ TLR signaling pathway โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบการแสดงออกของ TLR signaling pathway ใน THP-1 cells ที่ถูก infect ด้วย DENV และเซลล์ที่ถูก infect ด้วย DENV-Ab complexes ผลการทดลองพบว่า การติดเชื้อโดย DENV-Ab complexes กระตุ้น การทำงานของ negative regulator (SARM และ TANK) ส่งผลให้ signaling molecules ที่อยู่ downstream ของ TLRs ถูก ยับยั้ง นอกจากหนือจากการยับยั้งการแสดงออกของTLRs ด้วยเหตุผลนี้ทำให้การผลิต interferon type 1 และ proinflammatory cytokines ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ไวรัสจึงเพิ่มจำนวนในเซลล์ที่ติดเชื้อ โดย DENV-Ab complexes ได้ดีกว่าเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสอย่างเดียวซึ่งแสดงให้เห็นถึง negative effect ของแอนติบอดีย์

ติดต่อขอรายละเอียดเพิ่มเติม

หัวหน้าโครงการ	: รศ. ดร. ศุขธิดา อุบล
ที่อยู่	: ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
โทร	: 02-201-5674
e-mail	: scsul@mahidol.ac.th

Mahidol University Research Excellence

Research Management and Development
Office of the President
Tel : 02-849-6241-6 Fax : 02-849-6247
E-mail : dircopra@mahidol.ac.th

MAHIDOL UNIVERSITY
Wisdom of the Land

Subversion of Innate Defenses by the Interplay between DENV and Pre-Existing Enhancing Antibodies: TLRs Signaling Collapse

Naphak Modhiran[1], Siripen Kalayanarooj[2], Sukathida Ubol[1]*

Background: The phenomenon of antibody dependent enhancement as a major determinant that exacerbates disease severity in DENV infections is well accepted. While the detailed mechanism of antibody enhanced disease severity is unclear, evidence suggests that it is associated with both increased DENV infectivity and suppression of the type I IFN and proinflammatory cytokine responses. Therefore, it is imperative for us to understand the intracellular mechanisms altered
during ADE infection to decipher the mechanism of severe pathogenesis.

Methodology/Principal Findings: In this present work, qRT-PCR, immunoblotting and gene array analysis were conductedto determine whether DENV-antibody complex infection exerts a suppressive effect on the expression and/or function ofthe pathogen recognition patterns, focusing on the TLR-signaling pathway. We show here that FcεRI and FcεRIIa synergistically facilitated entry of DENV-antibody complexes into monocytic THP-1 cells. Ligation between DENV-antibody complexes and FcR not only down regulated TLRs gene expression but also up regulated SARM, TANK, and negativeregulators of the NF-kB pathway, resulting in suppression of innate responses but increased viral production. These results were confirmed by blocking with anti-FcεRI or anti-FcεRIIa antibodies which reduced viral production, up-regulated IFN-b synthesis, and increased gene expression in the TLR-dependent signaling pathway. The negative impact of DENV-ADE infection on the TLR-dependent pathway was strongly supported by gene array screening which revealed that both MyD88-dependent and –independent signaling molecules were down regulated during DENV-ADE infection. Importantly, the same phenomenon was seen in PBMC of secondary DHF/DSS patients but not in PBMC of DF patients.

Conclusions/Significance: Our present work demonstrates the mechanism by which DENV uses pre-existing immune mediators to defeat the principal activating pathway of innate defense resulting in suppression of an array of innate immune responses. Interestingly, this phenomenon specifically occurred during the severe form of DENV infection but not in the mild form of disease.

For More Information

Name PI	: Associate Professor Sukathida Ubol
Address	: Department of Microbiology, Faculty of Science Mahidol University
Tel	: 02-201-5674
e-mail	: scsul@mahidol.ac.th