

บทคัดย่อ

มีการประมาณการกันว่าประชากรโลกราวสามพันล้านคนอาศัยอยู่ในบริเวณที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อด้วยไวรัสเดงกีและในแต่ละปีมีการติดเชื้อเกิดขึ้นกว่าหนึ่งร้อยล้านครั้ง ไวรัสเดงกีจึงยังคงเป็นโรคที่เกิดจากแมลงพาหะที่พบมากที่สุด แม้ว่าจะมีงานวิจัยจำนวนมากที่ศึกษาปฏิสัมพันธ์ระหว่างไวรัสเดงกีกับเซลล์เป้าหมายแต่กระบวนการที่ไวรัสเดงกีมีปฏิสัมพันธ์กับเซลล์เป้าหมายก็ยังคงไม่ชัดเจนและยังมีความไม่แน่นอนที่ว่าเซลล์ใดของมนุษย์ที่เป็นเซลล์เป้าหมายที่แท้จริงของไวรัสเดงกี อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าเซลล์มนุษย์สองชนิดคือ เซลล์โมโนไซต์และเซลล์ตับสามารถติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ นอกจากนี้เซลล์โมโนไซต์ยังมีบทบาทสำคัญในการติดเชื้อไวรัสเดงกีครั้งที่สองอีกด้วย มีการวิจัยจำนวนมากได้แสดงให้เห็นว่าเมื่อมีการติดเชื้อไวรัสเดงกีในครั้งแรกจะมีการกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเดงกีนั้น แต่ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจะจำกัดอยู่ที่ไวรัสเดงกีชนิดแรกเท่านั้นไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อครั้งที่สอง ที่เกิดจากไวรัสเดงกีต่างชนิดได้ ที่สำคัญนอกจากนั้นคือ แอนติบอดีที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นของการติดเชื้อครั้งแรกยังสามารถช่วยเพิ่มระดับการติดเชื้อของไวรัสเดงกีที่เป็นการติดเชื้อครั้งถัดมาและเชื้อไวรัสเป็นเชื้อคนละชนิดกับเชื้อครั้งแรก ผ่านทางกระบวนการติดเชื้อที่เรียกว่า antibody dependent enhancement และเชื่อว่ากระบวนการนี้เกี่ยวข้องกับความรุนแรงของโรค ในระยะแรกของงานวิจัยเราได้แสดงให้เห็นว่ากระบวนการออโตฟาจี ซึ่งเป็นกระบวนการย่อยสลายสารหรือโมเลกุลภายในเซลล์ ได้ถูกกระตุ้นในเซลล์ตับที่ถูกทำให้ติดเชื้อไวรัสเดงกี นอกจากนี้เรายังแสดงให้เห็นว่าปฏิสัมพันธ์ของกระบวนการออโตฟาจีในเซลล์ตับกับชนิดของเชื้อไวรัสเดงกีเป็นแบบจำเพาะ และยังแสดงให้เห็นว่าปฏิสัมพันธ์ของกระบวนการนี้กับไวรัสเดงกีมีส่วนช่วยส่งเสริมการติดเชื้อไวรัสเดงกีในเซลล์ตับ นำไปสู่การเสนอแบบจำลองใหม่ที่เชื่อมโยง กระบวนการออโตฟาจี กระบวนการเข้าสู่เซลล์ และการจำลองตัวเองของไวรัสเดงกีในเซลล์ตับ ในการทำงานวิจัยนี้ได้นำผลการทดลองที่ได้มาทำการศึกษาและวิจัยเพิ่มเติมถึงปฏิสัมพันธ์ของกระบวนการออโตฟาจีและไวรัสเดงกีที่ติดเชื้อในเซลล์โมโนไซต์ จากผลการวิจัย แสดงให้เห็นว่าปฏิสัมพันธ์ระหว่างกระบวนการออโตฟาจีและไวรัสเดงกีมีความจำเพาะกับเซลล์ที่มีการติดเชื้อ และการกระตุ้นกระบวนการออโตฟาจีในเซลล์โมโนไซต์จะทำให้เกิดการลดปริมาณการจำลองตัวเองของไวรัสซึ่งได้ผลตรงข้ามกับผลวิจัยที่ได้จากเซลล์ตับ นอกจากนี้ปฏิสัมพันธ์ของไวรัสเดงกีกับกระบวนการต่างๆในเซลล์โมโนไซต์ยังได้รับการศึกษาเพิ่มเติมในด้านความเกี่ยวข้องกับการเกิด ER stress และความเกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์ (apoptosis) ซึ่งทั้งสองกระบวนการต่างก็แสดงให้เห็นว่ามีความสัมพันธ์กันกับการเกิดกระบวนการออโตฟาจี ความรู้ที่ได้จากการวิจัยนี้ได้ช่วยเพิ่มความเข้าใจของเราต่อปฏิสัมพันธ์ของไวรัสเดงกีกับเซลล์โมโนไซต์

คำสำคัญ: ออโตฟาจี, การตายของเซลล์, ER stress, เซลล์โมโนไซต์

ABSTRACT

It has been estimated that some 3 billion people live in areas at the risk of infection with the dengue virus, and that up to 100 million infections occur each year, making dengue the most common arthropod-borne viral disease. Despite significant effort worldwide, much of how the dengue virus interacts with a host cell remains unclear, and indeed there is even considerable uncertainty in humans as to what exactly are the host cells. However, both monocytic cells and liver cells have been shown to be genuine targets for dengue virus infection and monocytic cells are of particular importance in secondary dengue infections. Much work has shown that a primary dengue infection raises a protective immune response, but that this only has limited or no protective effect against a second dengue infection with a heterotypic virus. More importantly antibodies raised against the first dengue infection can mediate the internalization of a heterotypic virus in a subsequent infection through the process termed antibody dependent enhancement of infection, and it is believed this process underlies the association between secondary dengue infections and severity of the disease. In an earlier series of papers we showed that autophagy, the cellular lysosomal degradation pathway is activated in cases of dengue virus infection of liver cells. We not only showed that there were serotype specific differences in the interaction, but showed that the interaction between autophagy and the dengue virus enhanced virus infection. We further proposed a novel model that linked virus entry and replication. In this study those results were expanded to investigate the interaction between the dengue virus and autophagy in monocytic cells. Surprisingly we found that the interaction between dengue and the host cell autophagy pathway was cell type specific, and that induction of autophagy decreased virus output as opposed to the increase seen in liver cells. The interaction between dengue virus and monocytic cells was further examined in a series of studies that investigated the links between ER stress and apoptosis, both pathways that show significant cross talk with the autophagy pathway. Combined, these studies have led to a significant increase in our understanding of the dengue virus/monocytic cell interaction.

Key words: autophagy, apoptosis, ER stress, monocytes