

บทคัดย่อ

เชื้อเบอโคลเดอเรีย สูโตมอลเลียเป็นแบคทีเรียแกรมลบที่มีความสามารถในการหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกันและก่อโรคเมลิออยด์โตซิสได้ แม้จะมีการพิสูจน์ได้ว่าแบคทีเรียชนิดนี้จะสามารถยับยั้งการส่งสัญญาณผ่านทาง Toll-like receptor (TLR) ซึ่งเป็นสาเหตุของการยับยั้งการตอบสนองของ proinflammatory และกระตุ้นการแสดงออกของ iNOS มีผลทำให้เชื้อชนิดนี้สามารถอยู่รอดและเพิ่มจำนวนในเซลล์แมโครฟาจได้ โดยกลไกที่เป็นสาเหตุในการยับยั้งการส่งสัญญาณผ่านทาง TLR นี้ยังไม่สามารถเข้าใจได้หมด ในการศึกษานี้ได้ศึกษาวิจัยเกี่ยวกับกลไกที่สนับสนุนการยับยั้งการส่งสัญญาณผ่านทาง TLR จากผลการทดลองพบว่าเชื้อเบอโคลเดอเรีย สูโตมอลเลีย สายพันธุ์ที่สามารถยับยั้งการส่งสัญญาณผ่านทาง TLR โดยการยับยั้งการลดการแสดงออกของ signal regulatory protein α (SIRP- α) ซึ่งเป็น negative regulator ของ TLR ในเซลล์แมโครฟาจของหนูได้ อย่างไรก็ตามการหายไปของ SIRP- α จะให้เชื้อแบคทีเรียชนิดนี้ถูกกำจัดโดยเซลล์แมโครฟาจได้ โดยการกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่อยู่ใน MyD88-independent pathway เช่น *inos* และ *ifn- β* ที่มีความเกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณผ่านทาง TLR ในทางตรงกันข้ามเชื้อเบอโคลเดอเรีย สูโตมอลเลีย สายพันธุ์ทางที่ไม่มี lipopolysaccharide และมีความรุนแรงน้อยกว่าสายพันธุ์แท้ ไม่สามารถยับยั้งการลดการแสดงออกของ SIRP- α จึงถูกเซลล์แมโครฟาจกำจัด นอกจากนี้แล้วจากผลการทดลองยังได้ชี้ถึงเอนไซม์ที่เป็นอิสระต่อโมเลกุลที่มีบทบาทใน downstream ของ SIRP- α ใน negative regulation ของการส่งสัญญาณผ่านทาง TLR ระหว่างที่เซลล์ติดเชื้อเบอโคลเดอเรีย สูโตมอลเลียอีกด้วย จากทั้งหมดที่กล่าวมานี้แสดงให้เห็นถึงกลไกเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของ SIRP- α ในเชื้อเบอโคลเดอเรีย สูโตมอลเลีย ที่ทำให้เชื่อดังกล่าวหลบหนีการถูกฆ่าจากเซลล์แมโครฟาจได้

คำสำคัญ: เชื้อเบอโคลเดอเรีย สูโตมอลเลีย, SIRP- α , การส่งสัญญาณผ่านทาง TLR, เซลล์แมโครฟาจ, iNOS

Abstract

The facultative intracellular Gram-negative bacterium *Burkholderia pseudomallei* is the causative agent of melioidosis and is known for its ability to evade the Toll-like receptor (TLR)-mediated innate immune response. Previously it has been demonstrated that this bacterium was able to suppress the MyD88-independent pathway and can survive macrophage intracellular killing. However, the underlying mechanisms responsible for the suppression of this pathway are not fully understood. In the present study, we showed that both living and heat-killed *B. pseudomallei* bacteria restrict the TLR signaling response, particularly macrophage inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression, by preventing downregulation of constitutively expressed signal regulatory protein α (SIRP α) molecule, a known negative regulator of TLR signaling. In contrast, a lipopolysaccharide (LPS) mutant of *B. pseudomallei*, a less virulent strain, was able to downregulate SIRP α expression in mouse macrophages. However, depletion of constitutively expressed SIRP α was able to induce the gene expression downstream of TLR signaling pathways (particularly the MyD88-independent pathway), such as that of the iNOS gene, leading to enhanced macrophage intracellular killing of *B. pseudomallei*. Induction of gene expression was consistent with the enhanced degradation pattern of I κ B α with SIRP α depletion. Additionally, the downregulation of SIRP α expression with upregulation of iNOS was observed when the macrophages were pretreated with gamma interferon (IFN- γ) prior to the infection, suggesting that the enhanced intracellular killing of bacteria by IFN- γ is associated with the decreased SIRP α expression. Altogether our findings demonstrate that *B. pseudomallei* evades macrophage intracellular killing by preventing the downregulation of SIRP α that results in the inhibition of gene expression downstream of the MyD88-independent pathway.

Keywords; *Burkholderia pseudomallei*, SIRP α , TLR signaling pathway, macrophages, iNOS