

บทคัดย่อ

ปฏิสัมพันธ์ระหว่างไวรัส และโฮสต์มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในการเพิ่มจำนวนของไวรัส และกลไกการต่อสู้กันระหว่างไวรัส และโฮสต์ ซึ่งส่งผลถึงพยาธิกำเนิด และวิวัฒนาการของไวรัส โดยเฉพาะสิ่งที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเชื้ออุบัติใหม่ คือการวิวัฒนาการของไวรัสที่ทำให้เกิดการติดเชื้อข้ามสปีชีส์ ไปยังโฮสต์ชนิดใหม่โดยเฉพาะมนุษย์ โครงการนี้ได้ทำการศึกษากลไกของปฏิสัมพันธ์ในสองลักษณะหลัก คือกลไกที่จำเป็นต่อการติดเชื้อ และเพิ่มจำนวนของไวรัส และกลไกที่สองคือกลไกการต่อต้านไวรัส โดยทำการศึกษาในไวรัสไข้หวัดใหญ่ และไวรัสเด็งกี สำหรับไวรัสไข้หวัดใหญ่พบว่า heat shock protein 90 ของเซลล์มนุษย์ และสัตว์ปีก มีปฏิสัมพันธ์กับโปรตีน polymerase basic protein 2 ของไวรัส และมีบทบาทสำคัญต่อการเพิ่มจำนวนของไวรัส ในขณะที่ไวรัสเด็งกีพบว่าโปรตีน voltage-dependent anion channel บนผิวของไมโทคอนเดรียมีบทบาทสำคัญต่อการเพิ่มจำนวนของไวรัส ในส่วนกลไกปฏิสัมพันธ์ที่ใช้ในการต่อต้านไวรัส พบว่า microparticle ในสารคัดหลั่งของทางเดินหายใจมีบทบาทสำคัญในการขัดขวางการเพิ่มจำนวนของไวรัสโดยใช้ sialic acid บทบาทในการจับกับไวรัส นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณ และชนิดของ sialic acid ในสารคัดหลั่งมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ต้านไวรัส ข้อมูลเหล่านี้มีความสำคัญต่อความเข้าใจพยาธิกำเนิดของไวรัสเหล่านี้ ในส่วนผลกระทบของปฏิสัมพันธ์ต่อวิวัฒนาการของไวรัส ได้ทำการศึกษาไวรัสไข้หวัดนก และไข้หวัดใหญ่ พบว่านอกจากกลไกการเข้าเซลล์โดยใช้ตัวรับบนผิวเซลล์ที่ต่างกันอย่างที่ทราบโดยทั่วไปแล้ว กลไกที่ไวรัสใช้ในการผ่านเข้า และออกจากนิวเคลียสยังมีบทบาทสำคัญในการปรับตัวของไวรัสข้ามจากนกมายังคนด้วย ทั้งนี้เนื่องจากไวรัสไข้หวัดนก และไข้หวัดใหญ่เพิ่มจำนวนในนิวเคลียส โดยได้พบการกลายพันธุ์ที่ช่วยให้ไวรัสไข้หวัดนกออกจากนิวเคลียสมายังไซโทพลาซึม และเพิ่มจำนวนในเซลล์คนได้ดีขึ้น และพบข้อมูลที่ช่วยอธิบายการปรับตัวของไวรัสไข้หวัดนกมาสู่คนด้วยการปรับเปลี่ยนกลไกที่ใช้ในการผ่านเข้านิวเคลียส ข้อมูลเหล่านี้เป็นประโยชน์ในการทำความเข้าใจกับกลไกการปรับตัว และช่วยในการเฝ้าระวังการเกิดเชื้อไวรัสอุบัติใหม่จากการปรับตัวข้ามสปีชีส์ของไวรัสไข้หวัดนก นอกจากการศึกษาปฏิสัมพันธ์ของไวรัส-โฮสต์ แล้วโครงการยังทำการศึกษาโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ และไวรัสที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้ออุบัติใหม่โดยตรงด้วย โดยได้พบหลักฐานการติดเชื้อไวรัสชิคาในประเทศไทยซึ่งเป็นข้อมูลที่ช่วยในการพิจารณาสถานการณ์ของการระบาดในประเทศไทย นอกจากนี้ยังได้ทำการศึกษาวิวัฒนาการของไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลในส่วนที่เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางแอนติเจน และทำการศึกษาพัฒนาเทคนิคที่ใช้ในการวัดปริมาณไวรัสในวัคซีนเชื้อเป็น ซึ่งข้อมูลเหล่านี้เป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาวัคซีน

คำสำคัญ: ปฏิสัมพันธ์ไวรัส-โฮสต์, ไวรัสไข้หวัดใหญ่, ไวรัสไข้หวัดนก, ไวรัสเด็งกี, ไวรัสชิคา, การติดเชื้อข้ามสปีชีส์, heat shock protein 90, voltage-dependent anion channel, microparticle, sialic acid, nuclear export, importin, วัคซีนไข้หวัดใหญ่

Abstract

Virus-host interaction plays important roles in viral replication and host defense/ viral evasion, which influence pathogenesis and viral evolution. Of particular concern is viral evolution that results in emergence of new pathogens by inter-species transmission to human hosts. This project studied the two aspects of viral-host interaction: interactions those are important for viral replication and interactions on defense/evasion, in influenza and dengue viruses. For influenza virus, we found that heat shock protein 90 from human and avian cells interacted with viral polymerase basic protein 2 and played an important role in viral replication. And for dengue virus, voltage-dependent anion channel on mitochondrial surface was found to be important for viral replication. For the host defense, we found that microparticle played an important role in innate antiviral activity of human respiratory secretion by using sialic acid on their surface to trap influenza viruses. It was also found that levels as well as types of sialic acid in respiratory secretion determined the levels of anti-influenza activity. These data contribute to our understanding of the viral pathogenesis. For viral evolution, in addition to the well-known receptor usage preference, nuclear import and export were found to be involved in the adaptation of avian influenza viruses to human hosts. This is because influenza viruses replicate in nucleus and need to efficiently enter and exit nucleus. We found a mutation that enhanced replication and nuclear export of an avian influenza virus in human cells. Data that help explain avian influenza viruses adaptation by switching importin isoforms usage for their nuclear import were also described. These help us understand the mechanisms of viral adaptation in inter-species transmission and improve monitoring and evaluation of viruses with high potential for inter-species jump. In addition to the virus-host interactions, the project also directly studied emerging viruses and found evidences of zika virus transmission in Thailand, which contributed to the understanding of zika outbreak situation in the country. In addition, evolution of epitopes of seasonal influenza virus was studied, and a new method for viral quantification in a live-attenuated influenza vaccine was developed. These are beneficial to influenza vaccine development.

Keywords: virus-host interaction, influenza, avian influenza, dengue, zika, inter-species transmission, heat shock protein 90, voltage-dependent anion channel, microparticle, sialic acid, nuclear export, importin, influenza vaccine