บทคัดย่อ

Pythium insidiosum เป็นเชื้อราที่เป็นสาเหตุของโรคพิธิโอสิส (pythiosis) การติดเชื้อส่วนใหญ่เกิดขึ้นในพื้นที่เขตร้อนโดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทย การติดเชื้อจะเกิดขึ้นโดยการสัมผัสกับน้ำที่มี zoospores ผ่านทางผิวหนังที่มีบาดแผลขนาดเล็กหรือเนื้อเยื่อที่มีการบาดเจ็บ อาการของโรค pythiosis มีรายงานว่ามักพบอาการอักเสบตามข้อและผิวหนัง ซึ่งลักษณะโรคจะพบได้ตั้งแต่มีอาการเฉพาะที่ที่ผิวหนังจนถึงแพร่กระจายไปตามหลอดเลือด การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมนุษย์มีบทบาทสำคัญในการกำจัดเชื้อราก่อโรคชนิดต่างๆ โดยการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า inflammasome ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนหลายชนิด มีบทบาทในกลไกการตอบสนองต่อการติดเชื้อราบางชนิด ในการศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการตอบสนองต่อเชื้อ *P. insidiosum* โดยการกระตุ้นการทำงานของ inflammasome โดยใช้เซลล์ THP-1 ซึ่งเป็น monocyte cell line ของมนุษย์ แล้ววัดการกระตุ้นให้เซลล์มีการสร้าง caspase-1 และ IL-1β เมื่อติดเชื้อ *P. insidiosum* ซึ่งแยกได้จากผู้ป่วย pythiosis พบว่า IL-1β ถูกกระตุ้นให้สร้างและหลั่งออกจากเซลล์ THP-1 ที่ co-culture กับ *P. insidiosum* ทำให้เกิดการหลั่ง IL-1β และการกระตุ้น caspase-1 ซึ่งจะถูกยับยั้งโดยสารที่ยับยั้งการสร้าง NLRP3 complex นอกจากนี้ เมื่อทำการ knock out ยีน *NLRP3* จะพบว่ามีการสร้าง IL-1β ในเซลล์ที่ติดเชื้อลดลงเช่นกัน ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า NLRP3 inflammasome มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองต่อเชื้อ *P. insidiosum* ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ในการพัฒนาการควบคุมโรคที่เกิดจากเชื้อ *P. insidiosum* ในอนาคต

Pythium insidiosum is an etiological agent of an emerging infectious disease, pythiosis. The infection occurs mainly in tropical and subtropical areas, especially in Thailand. Infection is acquired through small wounds or injured tissue *via* contact with water that contains motile zoospores. The symptoms of pythiosis are normally reported as artheritis, keratitis and cutaneous or subcutaneous infections. The disease occurs in localize as well as systemic or vascular forms. Human innate immune system plays an important role in combating with various fungal pathogens. The inflammasome, a protein complex, is one of the most important mechanism of host innate immunity. Therefore, the better understanding of the host response mechanism against fungal infection is required to develop antifungal action of the immune system. This study is aimed to investigate the inflammatory response to *P. insidiosum* by triggering activation of the inflammasome. Human monocytic cell line, THP-1, was used as a model for the activation of caspase-1 and IL-1β production upon infection with *P. insidiosum* isolated from Pythiosis patients. IL-1β was secreted from *P. insidiosum* co-cultivated THP-1 cells. *P. insidiosum* induced IL-1β secretion, ASC pyroptosome formation and caspase-1 activation were inhibited by competitive inhibitor of NLRP3 formation. The result suggest

that the NLRP3 inflammasome plays an important role in host defense against *P. insidiosum,* and provide information on the inflammatory response of host cell to *P. insidiosum* that may be useful for future development to control the disease caused by *P. insidiosum*.

Keywords : *Pythium insidiosum*, inflammasome, phagocytic cell, innate response