

**FUNCTIONAL VARIABILITY OF  
HIV-1 REV RESPONSE ELEMENT**

**ANGSANA PHUPHUAKRAT**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY  
(MEDICAL MICROBIOLOGY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY  
2004**

**ISBN 974-04-4389-3  
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

ความผันแปรในหน้าที่ของเรพเรสปอนซ์อีลีเมนต์ของเอชไอวี-1  
(FUNCTIONAL VARIABILITY OF HIV-1 REV RESPONSE ELEMENT)

อังสนา ภู่อีกรัตน์ 4238030 SIMM/D

ปร.ค. (จุลชีววิทยาการแพทย์)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : ประเสริฐ เอื้อวรากุล, พ.บ., Dr.Med., รวงผึ้ง สุทเชนทร์,  
พ.บ., Ph.D., พิไลพันธ์ พุทธิวัฒนะ, ปร.ค.

บทคัดย่อ

เรพเรสปอนซ์อีลีเมนต์ (RRE) เป็นส่วนสำคัญของเอชไอวี-1 จำเป็นต้องใช้ในการแสดงออกของอาร์เอ็นเอที่ยังมีอินตรอน (intron) อยู่ ความผันแปรของเรพเรสปอนซ์อีลีเมนต์เกิดขึ้นได้ ถึงแม้ว่าจะอยู่บนยีนในส่วนที่ค่อนข้างคงที่เมื่อเทียบกับส่วนอื่นๆ ของไวรัส ในการศึกษานี้ได้ทำการวิเคราะห์ความผันแปรของเรพเรสปอนซ์อีลีเมนต์ทั้งในระดับนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) โครงสร้างทุติยภูมิ (secondary structure) และหน้าที่ จากการศึกษายพบการเปลี่ยนแปลงในระดับนิวคลีโอไทด์กระจายอยู่ทั่วไปในเรพเรสปอนซ์อีลีเมนต์ ในขณะที่มีการเปลี่ยนแปลงในระดับรูปร่างทุติยภูมิไม่มากนัก การศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับหน้าที่ของเรพเรสปอนซ์อีลีเมนต์ในเชื้อไวรัสที่ได้มาจากผู้ติดเชื้อ พบว่ามีความผันแปรมาก ส่วนหนึ่งของกลไกที่ทำให้เกิดความแตกต่างในหน้าที่เป็นผลมาจากความสามารถในการนำอาร์เอ็นเอที่ยังมีอินตรอนของไวรัสออกจากนิวเคลียสเข้าสู่ไซโตพลาสซึม และจากการส่งเสริมการแปลรหัส (translation) การศึกษาติดตามความแปรผันในหน้าที่ของเรพเรสปอนซ์อีลีเมนต์ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี-1 ที่ได้รับการติดตามเป็นระยะเวลาต่าง ๆ (cohort) โดยแบ่งผู้ติดเชื้อเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มผู้ติดเชื้อที่มีการดำเนินโรคปกติ และกลุ่มผู้ติดเชื้อที่มีการดำเนินโรคหรือไม่มีการดำเนินโรคโดยใช้อัตราการลดลงของเซลล์ CD4 เป็นตัวบ่งชี้การดำเนินโรค และใช้การแสดงออกของ p24 เป็นตัวบ่งชี้ความสามารถของเรพเรสปอนซ์อีลีเมนต์ พบว่า ในระยะเริ่มต้นของการติดเชื้อ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างหน้าที่ของเรพเรสปอนซ์อีลีเมนต์และอัตราของการลดลงของเซลล์ CD4 แต่ในระยะหลังของการติดเชื้อ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ติดเชื้อที่มีการดำเนินโรคปกติ กับกลุ่มผู้ติดเชื้อที่มีการดำเนินโรคนอกจากนั้น ในระยะหลังของการติดเชื้อ ความผันแปรในหน้าที่ของเรพเรสปอนซ์อีลีเมนต์ยังสัมพันธ์กับอัตราของการลดลงของเซลล์ CD4 การศึกษานี้ชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของความผันแปรในหน้าที่ของเรพเรสปอนซ์อีลีเมนต์ต่อการเพิ่มจำนวนของไวรัส และอัตราการดำเนินโรค

124 หน้า. ISBN 974-04-4389-3

## FUNCTIONAL VARIABILITY OF HIV-1 REV RESPONSE ELEMENT

ANGSANA PHUPHUAKRAT 4238030 SIMM/D

Ph.D. (MEDICAL MICROBIOLOGY)

THESIS ADVISORS: PRASERT AUEWARAKUL, M.D., Dr.Med., RUENGPUNG SUTTHENT, M.D., Ph.D., PILAIPAN PUTHAVATHANA, Ph.D.

## ABSTRACT

HIV-1 Rev response element (RRE) is essential for efficient expression of intron-containing transcripts of HIV-1. Although the element is situated in the relatively conserved region of the virus, certain degree of variation was observed. The objective of this study is to determine the range of HIV-1 RRE variation in its primary sequence, the secondary structure and the functional variability. From 894 RRE sequence analysis, primary sequence variation was found to be scattered throughout the RRE region, while only a few contributed to the secondary structure alteration. Pilot investigation of RRE function on a set of 10 primary isolates showed considerable level of variation in RRE activity. Both the mechanisms in unspliced RNA nuclear export and translation enhancement contributed to differences in RRE activity. In a cohort study of 21 HIV-1 infected individuals, functional variability of RRE was assessed at two different time points during follow up period. Although RRE activity did not correlate with rates of CD4<sup>+</sup> cell decline at the early time point, there was a statistically significant difference between progressor and slow/non-progressor groups at the late time point ( $P = 0.004$ , Mann-Whitney  $U$  test, 2-tailed). Furthermore, RRE activity at the late time point showed an inverse correlation with rates of CD4<sup>+</sup> cell decline based on Spearman's correlation coefficient, ( $r = -0.624$ ,  $P = 0.01$ ). These results suggested that variation of RRE may play important roles in modulation of virus replication and disease progression.

KEY WORDS: HIV-1 / REV RESPONSE ELEMENT / VARIABILITY

124 P. ISBN 974-04-4389-3