

**DETERMINATION OF AN ALTERATION OF  
NEUROTRANSMITTER TRANSPORTER GENE AND  
PROTEIN EXPRESSION DURING RABIES VIRUS  
INFECTION IN MOUSE MODEL**

**JITRA KASISITH**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (MIROBIOLOGY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY**

**2004**

**ISBN 974-04-5370-8**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับการแสดงออกของยีน และ โปรตีน Neurotransmitter Transporter ในหนูเมาส์ที่ติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า (DETERMINATION OF AN ALTERATION OF NEUROTRANSMITTER TRANSPORTER GENE AND PROTEIN EXPRESSION DURING RABIES VIRUS INFECTION IN MOUSE MODEL)

จิตรากลิตสิทธิ์ 4336646 SCMI/M

วท.ม. (จุลชีววิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: สุขธิดา อุบล, Ph.D. (Virology), สมัยศึก โสภาสรรค์, Ph.D. (Physiology), อรุณี ธิติชัยญานนท์, M.D.(Pediatrics)

บทคัดย่อ

โรคพิษสุนัขบ้าหรือโรคกลัวน้ำ เกิดจากเชื้อเรบีส์ไวรัส จัดเป็นโรคติดเชื้อทางระบบประสาทที่เก่าแก่และสร้างความหวาดกลัวต่อมวลมนุษยชาติ ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่จะตายโดยปราศจากหนทางรักษาที่มีประสิทธิภาพ ลักษณะอาการทางคลินิกของโรคกลัวน้ำแบ่งเป็น 2 แบบคือ แบบคลุ้มคลั่ง (furious) และแบบซิม (dumb) สัตว์ที่ป่วยเป็นโรคกลัวน้ำแบบคลุ้มคลั่งมักมีอาการทางประสาท หวาดวิตกกังวลต่อสิ่งแวดล้อม และมีอาการเป็นอัมพาตก่อนเสียชีวิต ส่วนสัตว์ที่ป่วยเป็นโรคพิษสุนัขบ้าแบบซิมจะแสดงอาการซึมลงและเป็นอัมพาตตั้งแต่เริ่มต้น ความเข้าใจที่แท้จริงเกี่ยวกับกลไกและพยาธิสภาพของโรคกลัวน้ำทั้งสองแบบนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่ามีการทำลายของเซลล์ประสาทในปริมาณที่น้อยในสมองของสัตว์ที่ติดเชื้อเรบีส์สายพันธุ์ธรรมชาติทั้งสองแบบ ระยะเวลาฟักตัวของโรคนั้นใกล้เคียงกันและสังเกตว่าการเพิ่มจำนวนของไวรัสไม่ได้มีผลทำลายเซลล์ประสาทโดยตรง แต่เชื้อเรบีส์อาจก่อให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางซึ่งต้องศึกษาต่อไป

ดังนั้นผู้วิจัยจึงศึกษาการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับการแสดงออกของยีน และ โปรตีน Neurotransmitter transporter ระหว่างการติดเชื้อเรบีส์ไวรัสในหนูทดลอง ทั้งนี้เพราะสารสื่อประสาท (neurotransmitter) มีบทบาทควบคุมการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ยีนที่ทำการศึกษาได้แก่ GABA transporter-1, GABA transporter-3, Dopamine transporter และ Serotonin transporter จากการศึกษาพบว่าการลดลงของระดับ Serotonin transporter อย่างมีนัยสำคัญ ภายใน 7 วันภายหลังการติดเชื้อ และการแสดงออกของยีน และ โปรตีน ดังกล่าวลดลงเรื่อยๆ จนกระทั่งสัตว์ทดลองตาย ในทางตรงกันข้ามเราพบการเพิ่มขึ้นของยีน GABA transporter-3 ในขณะที่การแสดงออกของยีน GABA transporter-1 นั้นคงที่ตลอดระยะเวลาของการติดเชื้อ สำหรับยีน Dopamine transporter นั้นแสดงออกแบบไม่คงที่แต่ไม่มีนัยสำคัญ จึงสรุปว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง

ผลวิจัยสรุปว่ามีการเปลี่ยนแปลงของระบบควบคุมปริมาณสารสื่อประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งการลดลงของ Serotonin transporter และการเพิ่มขึ้นของ GABA transporter-3 ภายหลังการติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า แสดงให้เห็นถึงความผิดปกติของการทำงานของระบบประสาทกลุ่ม monoaminergic และ nonaminergic neurons ในระบบประสาทส่วนกลางซึ่งเชื่อว่าจะเกี่ยวข้องกับเกิดพยาธิสภาพของโรคพิษสุนัขบ้า

DETERMINATION OF AN ALTERATION OF NEUROTRANSMITTER  
TRANSPORTER GENE AND PROTEIN EXPRESSION DURING RABIES VIRUS  
INFECTION IN MOUSE MODEL

JITRA KASISITH 4336646 SCMI/M

M.Sc. (MICROBIOLOGY)

THESIS ADVISORS: SUKATHIDA UBOL, Ph.D. (VIROLOGY), SAMAISUKH  
SOPHASAN, Ph.D. (PHYSIOLOGY), ARUNEE THITITHANYANONT, M.D.  
(PEDIATRICS).

ABSTRACT

Rabies virus is the causative agent of hydrophobia, the oldest, untreatable and the most dreadful disease of humans. Rabies manifestations are the *furious* and *dumb* forms. An animal with furious rabies is agitated, vicious, eventually becomes paralyzed and dies. An animal with dumb rabies is partially or generally paralyzed at the beginning. The neuronal pathogenic mechanism between two types of rabies is still unclear. Many investigations have indicated that there are small amounts of neuronal damage in street-infected brains and have suggested that viral replication did not destroy neuronal cells directly, but somehow rabies symptoms were caused by neuronal dysfunction.

Therefore, the function of the central nervous system was indirectly studied by detecting the alteration of neurotransmitter transporter genes and proteins during rabies virus infection in a mouse model, since the neurotransmitter transporters play an important role on neurotransmitter regulation. GABA transporter-1 (GAT-1), GABA transporter-3 (GAT-3), Dopamine transporter (DAT) and Serotonin transporter (SERT) were selected for investigation in this study. The street strain of the rabies virus induced a significant suppression of serotonin transporters at both the gene and protein level within 7 days after infection. The GABA transporter-3 increased whereas GABA transporter-1 remained unchanged throughout the course of infection. The Dopamine transporter showed up-regulation in the early stages but dropped to a similar level as uninfected mice on day 16.

We concluded that the alteration of the neurotransmitter regulatory system, especially the aberration of serotonin transporters, is implicated with street rabies virus pathogenesis. Fluctuation of dopamine transporters and up-regulation of GABA transporter 3 during rabies infection suggests malfunction of monoaminergic and nonaminergic neuronal networks in the central nervous system. We believed that these neuronal dysfunctions are involved in rabies pathogenesis.

KEY WORDS: RABIES/ NEUROTRANSMITTER TRANSPORTER

90 P. ISBN 974-04-5370-8