

**MODULATION OF PLACENTAL CYTOKINE EXPRESSION  
BY ANTIRETROVIRAL THERAPIES USED FOR THE  
PREVENTION OF HIV-1 MOTHER-TO-CHILD  
TRANSMISSION**

**SAKORN PORNPRASERT**

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

**2005**

**ISBN 974-04-6481-5**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

การเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของไซโตไคน์จากรกโดยยาที่ใช้ป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกในครรภ์ (MODULATION OF PLACENTAL CYTOKINE EXPRESSION BY ANTIRETROVIRAL THERAPIES USED FOR THE PREVENTION OF HIV-1 MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION)

สาคร พรประเสริฐ 4437273 MTMT/D

ปร.ค. (เทคนิคการแพทย์)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : ปราณี ลิ้นหะชัย, ปร.ค., อธิชาเบท เมฆู, Ph.D., นิโคล เอ็น โกล, Ph.D., วีระพงศ์ ปรัชชญาสิทธิกุล, Ph.D., ศรีสุรางค์ ตันติมาวานิช , ปร.ค.

### บทคัดย่อ

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเพื่อลดอัตราการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารกในครรภ์ มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับการลดปริมาณเชื้อในกระแสเลือดของมารดา อย่างไรก็ตามกลไกของยาในการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารกในครรภ์ยังไม่ทราบแน่ชัด ซึ่งพบว่าการลดค่าของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดเนื่องจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสขณะตั้งครรภ์เพียงอย่างเดียวยังไม่เพียงพอในการอธิบายถึงประสิทธิภาพของยาในการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารกได้ทั้งหมด ดังนั้นผลของยาต้านไวรัสอาจเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างและการหลั่งไซโตไคน์และเคโมไคน์ที่มีบทบาทควบคุมการเพิ่มจำนวนเชื้อเอชไอวีได้โดยไม่มีผลกระทบต่อการตั้งครรภ์ จากการศึกษาพบว่าการแสดงออกของยีนที่กำหนดการสร้างทีเอ็นเอฟ-แอลฟา ลดลงในรกของมารดาที่ได้รับยาเนวิราปีนในขณะที่เจ็บครรภ์คลอดร่วมกับการเริ่มการรักษาด้วยยาไซโดวินที่อายุครรภ์ประมาณ 28 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาไซโดวินเพียงชนิดเดียว อย่างไรก็ตามการแสดงออกของยีนทีเอ็นเอฟ-แอลฟาพบมีความสัมพันธ์เชิงลบกับระยะเวลาที่เริ่มได้รับยาไซโดวินถึงคลอด ในทางกลับกันร้อยละของตัวอย่างรกที่หลังอินเตอร์ลิวิน-10 ในระดับที่สามารถตรวจวัดได้มีจำนวนเพิ่มขึ้นในกลุ่มมารดาที่ได้รับการรักษาด้วยยาไซโดวินเป็นระยะเวลานาน เพื่อสนับสนุนผลดังกล่าวจึงได้ทำการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อรกบนแผ่นวุ้นในภาวะความเข้มข้นของยาต้านไวรัสแตกต่างกัน พบว่ายาไซโดวินที่ความเข้มข้น 2,000 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรลดการแสดงออกของยีนทีเอ็นเอฟ-แอลฟาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับภาวะไม่มียา ขณะที่ความเข้มข้นดังกล่าวไม่มีผลกระทบต่อการมีชีวิตและโครงสร้างของเนื้อเยื่อรก ดังนั้นจากผลการศึกษาทั้งหมด แสดงให้เห็นว่านอกจากการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสโดยตรงแล้วยาต้านไวรัสไซโดวินและเนวิราปีน ยังมีผลลดการแสดงออกของยีนที่กำหนดการสร้างทีเอ็นเอฟแอลฟาซึ่งเป็นไซโตไคน์ที่กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวี และเพิ่มการหลั่งอินเตอร์ลิวิน-10 ซึ่งเป็นไซโตไคน์ที่ลดการแสดงออกของทีเอ็นเอฟ-แอลฟา ผลของการแสดงออกของไซโตไคน์ทั้ง 2 ชนิดดังกล่าวอาจมีบทบาทที่สำคัญในการควบคุมการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีผ่านทางรกในขณะตั้งครรภ์

MODULATION OF PLACENTAL CYTOKINE EXPRESSION BY  
ANTIRETROVIRAL THERAPIES USED FOR THE PREVENTION OF HIV-1  
MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION

SAKORN PORNPRASERT 4437273 MTMT/D

Ph.D. (MEDICAL TECHNOLOGY)

THESIS ADVISORS: PRANEE LEECHANACHAI, Ph.D., ELISABETH MENU,  
Ph.D., NICOLE NGO, Ph.D., VIRAPONG PRACHAYASITTIKUL, Ph.D.,  
SRISURANG TANTIMAVANICH, Ph.D.

**ABSTRACT**

Antiretroviral treatments for the prevention of HIV-1 mother-to-child transmission (MTCT) have been reported to be associated with a decrease in maternal viral load. However, the mechanisms of MTCT protection provided by antiretroviral drugs are not completely understood. The moderate maternal viral load decrease under antiretroviral drug treatment during pregnancy is not sufficient to fully explain its efficacy to prevent MTCT. It is hypothesized that antiretroviral therapies used for the prevention of HIV-1 mother-to-child transmission might affect the placental cytokine and chemokine environment to control the HIV-1 replication without altering the pregnancy outcome. The major finding of the study is that TNF- $\alpha$  mRNA expression was significantly lower in placentae from HIV-1 infected pregnant women who received at labor time a single dose of NVP added to AZT prophylaxis  $\geq$  28 week gestation, compared with that of women who received AZT alone. Moreover, a negative correlation was observed between TNF- $\alpha$  mRNA expression and the duration time for AZT treatment. Furthermore, a higher percent of detectable samples for IL-10 secretion was seen in the same conditions. To further support these *ex vivo* results, *in vitro* experiments were performed on a new model of placental culture that was first set up and validated: the placental villi histocultures. Histocultures of term placentae were incubated with various concentration of AZT. The results revealed that AZT at concentration 2,000 ng/ml significantly down-regulated TNF- $\alpha$  mRNA expression without inducing any deleterious effect on the viability and structure of the placental villi. Altogether, the results supported the hypothesis that, in addition to their direct effect on HIV-1 replication, both AZT and NVP can down-regulate the expression of TNF- $\alpha$  mRNA, a cytokine known to increase HIV-1 replication at the placental barrier level. AZT and NVP can in addition up-regulate IL-10 expression, a cytokine known to decrease TNF- $\alpha$  expression. This significant down-regulation of TNF- $\alpha$  and up-regulation of IL-10 might participate in the control of HIV-1 MTCT at the level of the placental barrier.

KEY WORDS: ANTIRETROVIRAL DRUGS / HIV-1 / PLACENTAL CYTOKINE  
EXPRESSION / MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION /  
PREVENTION

243 P. ISBN 974-04-6481-5