LIBRARY AND INFORMATION CENTER
MAHIDOL UNIVERSITY

GENETIC AND BIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF HIV-1 SUBTYPE E IN VERTICAL TRANSMISSION

SUPORN FOONGLADDA

With compliments
of

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTER OF PHILOSOPHY (PATHOBIOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY

1997

ISBN 974-588-907-5

Copyright by Mahidol University

TH
8959g
1997

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

3536514 SCPA/D: MAJOR PATHOBIOLOGY ; Ph.D. (PATHOBIOLOGY)
KEY WORD : HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS / ENVELOPE GENE /SEQUENCE / VERTICAL TRANSMISSION

SUPORN FOONGLADDA : GENETIC AND BIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF HIV-1 SUBTYPE E IN VERTICAL TRANSMISSION THESIS ADVISOR : SOMPHONG SAHAPHONG M.D., Ph.D., SUDA RIENGROJPITAK Ph.D., RUENGPUNG SUTTHENT M.D., Ph.D., CHANTAPONG WASI M.D., VINA CHURDBOONCHART Ph.D. 135 P. ISBN 974-588-907-5

Vertical transmission of human immunodeficiency virus (HIV) is one of the major paths of AIDS epidemic spread. It is well known that the rate of HIV-1 vertical transmission varies from 14 to 39% in various geographic regions and 24.2% in Thailand.

To determine heterogeneity of envelope gene, heteroduplex mobility assay (HMA) of envelope gene (V1-V5) of HIV isoaltes from 30 transmitting mothers and 20 non-transmitting mothers was performed. Ninety percent of transmitting mothers (27/30) show high heterogeneity with heteroduplex mobility <0.9.

The variable region 3 (V3) of HIV-1 isolates from 30 transmitting mothers, 20 non-transmitting mothers and 31 infants were analyzed. Three to eleven clones were analized per subject. There was no significant difference between those of transmitting mothers and non-transmitting mothers. The genetic diversity of V3 region among mothers in each group was also similar. The V3 nucleotide distances of infaants comparing with their mothers more than 6% were significantly associated with immunosuprression of the infants in the first year of life.

From the observation of 35 amino acid sequences of V3 region, GPGQ at the tip of V3 loop was predominant and showed highly conserved sequences frome mothers to their infants. Asparagien (N)- linked glycosylation sites at positions 6 and 7 of the V3 loop were completely conserved in infants. N substitution at position 13 or/and 29 of the V3 loop were highly conserved in vertical transmission and significantly associated with the non-immunosuppression infants within the first year of life. All viral variants in this research were predicted to be non-SI phenotype.

Plasma HIV-1 RNA levels of all seven non-transmitting mothers were less than $4x10^4$ copies/ml whereas those of 7 of 9 transmitting mothers contained more than 4 $x10^4$ copies/ml. The other two transmitting mothers, who had plasma viral load lower than $4x10^4$ copies/ml, had high genetic diversity of HIV-1 determined by HMA.

Viruses were isolated from of the transmitting mothers and two of the non-tamsmitting mothers. Syncytium formation was observed by transmission electron microscope. Cells fusion appeared to be monocyte-lymphocyte or monocyte-monocyte.

No single parameter can adequately predict vertical transmission of HIV-1 subtype E.

Copyright by Mahidol University

3536514 SCPA/D : MAJOR : พยาธิชีววิทยา : ปร.ด (พยาธิชีววิทยา)

ศุภร ฟุ้งลัดดา : การศึกษาระดับยีนและลักษณะชีวภาพของเชื้อไวรัสเอ็ชไอวีหนึ่ง สับทัยป์ อี ในการติดต่อจากมารดาสู่ทารก (Genetic and biological characterization of HIV-1 subtype E in vertical transmission) อาจารย์ที่ปรึกษา : สมพงศ์ สหพงศ์ M.D., Ph.D., สุดา เรียงโรจน์พิทักษ์ Ph.D., รวงผึ้ง สุทเธนทร์ M.D., Ph.D., จันทพงษ์ วะสี M.D., วีณา เชิดบุญชาติ Ph.D. 135 หน้า ISBN 974-588-907-5

การติดต่อของเชื้อเอ็ชไอวีจากมารดาสู่ทารก เป็นสาเหตุสำคัญอย่างหนึ่งในการแพร่ระบาดของโรคเอดส์ในประเทศไทย โดยที่อัตราการติดต่อจากมารดาสู่ทารกของเชื้อเอ็ชไอวีมีค่าต่างกันตั้งแต่ 14-39% สำหรับในประเทศไทยจากการศึกษาที่ผ่านมาเท่ากับ 24.2%

เมื่อใช้วิธี HMA ตรวจหาความหลากหลายลำดับเบส ของยีน env (heterogeneity) พบว่าในไวรัสที่ได้จากมารดาที่ถ่ายทอดเชื้อจำนวน 30 คน (27 คน) มีความหลากหลายมากกว่าไวรัสที่มาจากมารดาที่ไม่ถ่ายทอดเชื้อ (heteroduplex mobility <0.9)

V3 ของยีนส่วนเปลือกของเชื้อไวรัสจากมารดาที่ถ่ายทอดเชื้อ 30 คน ไม่ถ่ายทอดเชื้อ 30 คน และ ทารก 31 คน ถูกนำมาวิเคราะห์ บริเวณ V3 ของ HIV-1 proviral DNA ใน PBMC การวิเคราะห์ทางสถิติไม่พบว่ามีความแตกต่างระหว่างไวรัสที่แยกจากกลุ่มมารดาที่ถ่ายทอดเชื้อและไม่ถ่ายทอดเชื้อ อกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างในลำดับกรดอะมิโนของมารดาที่ถ่ายทอด และไม่ถ่ายทอดเชื้อความหลากหลายของพันธุกรรมของเชื้อไวรัสในทารกเมื่อเปรียบเทียบกับมารดาที่มีค่ามากกว่า 6% มีความสัมพันธ์กับการมีภูมิคุ้มกัน (CD4+ ลิมโฟไซท์) ลดลงในขวบปีแรกของทารก

จากการศึกษาการเรียงตัวของกรดอะมิโนทั้ง 35 ตัวของ V3 ที่ส่วนยอดของ V3 ยังคงเป็น GPGQ เป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ Asparagine (N)-linked glycosylation sites ที่ตำแหน่ง 6 และ 7 ของ V3 loop ก็เป็นอีกที่ ที่ไม่มีการแปรปรวนทั้งไวรัสที่ได้จากมารดาและทารก และพบการกลายพันธุ์แบบเปลี่ยนเบสที่ตำแหน่ง N ที่ 13 และ/หรือ 29 ของ V3 เกี่ยวข้องกับการมีคุ้มกันบกพร่องในช่วง 1 ปีแรก ของทารกที่ติดเชื้อเอ็ชไอวี

ตรวจพบปริมาณไวรัสในพลาสมาของมารดาที่สูงกว่า $4x10^4$ copies/ml จะมีความสัมพันธ์กับการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารก นำเชื้อเอ็ชไอวีที่แยกได้จากมารดาที่ถ่ายทอดเชื้อ 1 คน และจากมารดาที่ไม่ถ่ายทอดเชื้อ 2 คน มาศึกษาคุณสมบัติทางชีวภาพ และทางจุลทรรศน์อิเล็คตรอน ตรวจพบว่า ไวรัสที่แยกได้จากมารดาที่ไม่ถ่ายทอดเชื้อนี้สามารถทำให้เกิดเซลล์ syncytial โดยมักเป็นการเชื่อมกันระหว่างเซลล์ลิมโฟซัยท์ และโมโนซัยท์ และระหว่างโมโนซัยท์ และโมโนซัยท์

ไม่มีปัจจัยเดี่ยวที่ทำนายการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก

Copyright© by Chulalongkorn University