2 0 JUN 2003

LIBRARY AND INFORMATION CENTER
MAHIDOL UNIVERSITY

DC-SIGN MEDIATES DENGUE VIRUS INFECTION OF HUMAN DENDRITIC CELLS AND DENDRITIC CELLS AMPLIFY INFECTION OF T CELLS WITH DENGUE VIRUS

BOONRAT TASSANEETRITHEP

With compliments
of
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (IMMUNOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2003

TH
B724d
2003
c.2

ISBN 974-04-2793-6

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

Copyright by Mahidol University

DC-SIGN MEDIATION OF DENGUE VIRUS INFECTION OF HUMAN DENDRITIC CELLS AND AMPLIFIED INFECTION OF T CELLS.

BOONRAT TASSANEETRITHEP 3937454 SIIM/D

Ph.D. (IMMUNOLOGY)

THESIS ADVISORS : KOVIT PATTANAPANYASAT, PH.D, SUTTIPANT SARASOMBATH, M.D., F.C.A.P. , MARY MAROVICH, M.D., D.T.M.H.

ABSTRACT

Dengue virus (DV) is the most common human arbovirus worldwide. It is an emerging and volatile public health concern. Cellular receptors for DV are not well defined. DC-SIGN allows direct infection of human dendritic cells (DCs) with Ebola virus, human cytomegalovirus, *Leishmania pifanoi* amastigotes, and *Mycobacterium tuberculosis*. DC-SIGN also accounts, in large part, for the capacity of DCs to capture and retain HIV-1 for infection of T cells. In some circumstances, some viruses, i.e., human HIV-1, measles virus and varicella-zoster virus can be transferred from infected DCs to autologous T cells. This virus transmission phenomenon is used as a model for virus dissemination and can be used to aid our understanding of pathogenesis. This study was carried out to launch a three-pronged research to: (1) establish an *in vitro* model of dendritic cell and T cell coculture of dengue infection, (2) identify T cell subsets which can be infected with dengue virus, and (3) investigate the role of DC-SIGN and its homologue L-SIGN as a putative DV receptor (s).

This study established an *in vitro* model (coculture system) for dengue virus infected dendritic cells to transfer infection to T cells. Flow cytometry was used to characterize and quantify infected T cells and their subsets. DC-SIGN mediates dengue virus infection and dendritic cells amplify infection of T cells with dengue virus. Dengue virus takes advantage of DC-SIGN expression on dendritic cells to extensively and productively infect them. This dengue virus infection of dendritic cells results in "spreading" infection, as the supernatants were infectious for other permissive cells. In addition, DC-SIGN/L-SIGN bearing cells can transmit dengue virus to primary $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells, also $CD45RA^+$ and $CD45RO^+$ T cells.

KEY WORDS : DENGUE / DC-SIGN / CD209 / DENDRITIC CELLS

179 P. ISBN 974-04-2793-6

Copyright by Mahidol University

เดนไดร์ติคเซลล์เพิ่มจำนวนเดงกี่ไวรัสในการเพาะเลี้ยงร่วมกันของทีเซลล์และเดงกี่ไวรัสใช้โมเลกุลดีซีไซน์ในการเข้าเซลล์ (DC-SIGN MEDIATION OF DENGUE VIRUS INFECTION OF HUMAN DENDRITIC CELLS AND THE AMPLIFICATION INFECTION OF T CELLS)

บุญรัตน์ ทัศนีย์ไตรเทพ 3937454 SIIM/D

ปร.ด. (วิทยาภูมิคุ้มกัน)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : โกวิท พัฒนาปัญญาสัตย์, Ph.D., สุทธิพันธ์ สาระสมบัติ, M.D., F.C.A.P., แมรี่ มาโรวิช, M.D., D.T.M.H.

บทคัดย่อ

เชื้อไข้เลือดออกเดงกี่เป็นปัญหาโรคติดเชื้อที่สำคัญปัญหาหนึ่งในโลก เนื่องจากมีการติดเชื้อเพิ่มขึ้นจำนวนมากในรอบระยะเวลาสองทศวรรษที่ผ่านมา รีเซ็พเตอร์สำหรับเชื้อไวรัสดังกล่าวยังไม่เป็นที่ทราบดีในปัจจุบัน แต่เมื่อไม่นานมานี้มีรายงานค้นพบรีเซ็พเตอร์ซึ่งมีความสามารถจับกับเชื้อไวรัส ปาราสิต และเชื้อแบคทีเรีย หลายตัว ซึ่งรีเซ็พเตอร์ที่สำคัญได้แก่โมเลกุลดีซีไซน์ (DC-SIGN) นอกจากนี้งานวิจัยในหลอดทดลองพบว่าเชื้อไวรัสบางตัวสามารถแพร่กระจายการติดเชื้อสู่ทีเซลล์ร่วมกันกับเดนไดร์ติคเซลล์ (Dendritic cells) พยาธิสภาพดังกล่าวเชื่อว่ามีส่วนช่วยแพร่กระจายการติดเชื้อ ทำให้เพิ่มความเข้าใจในการก่อพยาธิสภาพของเชื้อไวรัสไข้เลือดออกเดงกี่ (dengue virus) การศึกษานี้เป็นการศึกษาความเป็นไปได้ของโมเลกุลดีซีไซน์ในการเป็นรีเซ็พเตอร์สำหรับเชื้อไวรัสเดงกี่ในการเข้าสู่เซลล์และการก่อให้เกิดการแพร่เชื้อไวรัสไข้เลือดออกเดงกี่ในการเพาะเลี้ยงร่วมกันของเดนไดร์ติคเซลล์และทีเซลล์

จากการศึกษาพบว่าโมเลกุลดีซีไซน์มีความสามารถทำให้เชื้อไวรัสเดงกี่เข้าเซลล์เดนไดร์ติคหรือเซลล์ที่สามารถแสดงออกที่ผิวเซลล์ของโมเลกุลดังกล่าว และเชื้อไวรัสเดงกี่ยังสามารถแพร่กระจายการติดเชื้อสู่ทีเซลล์ได้ทั้งซับเซต $CD4^+$ $CD8^+$ $CD45RA^+$ และ$CD45RO^+$

179 หน้า ISBN 974-04-2793-6

Copyright by Mahidol University