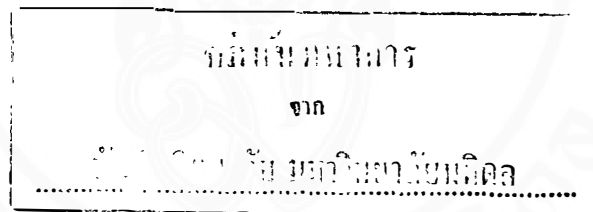


**IDENTIFICATION OF IMMUNOLOGICAL FACTORS
WHICH DETERMINED DISEASE PROGRESSION
IN PEDIATRIC AIDS IN THAILAND**

BENJAMAS AIAMKITSUMRIT



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

2000

ISBN 974-664-717-2

COPY RIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

4036437 SCMI/M : MAJOR: MICROBIOLOGY; M.Sc. (MICROBIOLOGY)
KEY WORD : HIV/ AIDS/ PEDIATRIC/ CO-STIMULATORY/ TELOMERE
BENJAMAS AIAMKITSUMRIT: IDENTIFICATION OF
IMMUNOLOGICAL FACTORS WHICH DETERMINE DISEASE PROGRESSION
IN PEDIATRIC AIDS IN THAILAND. THESIS ADVISOR: SUKATHIDA UBOL,
Ph.D., MOLVIBHA VONGSAKUL, Ph.D., KOVIT PATTANAPANYASAT, Ph.D.,
SAYOMPORN SIRINAVIN, M.D. 154 p. ISBN 974-664-717-2

Human Immunodeficiency Virus Type 1 infection reveals the different patterns of disease progression, especially in children. HIV-infected children represent the disease progression more rapidly than do adults, due to the maturity of immune system, incubation period including property of virus itself. Most of the information come from studying HIV-infected adults, however, the mechanism of disease progression remains to be controversial.

The present study investigated the immunological factors, which determine disease progression in pediatric AIDS in Thailand. This study focused only on cellular immune function by determination of co-stimulatory molecule expression on T cells, B cells and monocytes. The presence of co-stimulatory molecules was detected by dual staining with specific mAbs, followed by flow cytometry.

The results of this study were as follows: First, symptomatic HIV-infected children exhibited higher amount of CD80 positive B lymphocyte than did the control. In the same group, the expressions of CD80 on monocyte and CD28 on T lymphocyte were significantly diminished when compared to the non-infected control. Second, mild/asymptomatic disease progressor represented a significant reduction of both CD80 on monocyte and CD28 on T lymphocyte expressions whereas the amount of CD80 molecule on B-lymphocytes did not differ in the healthy control. Lastly, CTLA-4 or CD152 expression on T lymphocyte of all HIV-infected children was not different in the non-infected control.

In addition, a further study in replicative senescence of immune cells was also performed by Southern hybridization. CD4⁺ and CD8⁺ T cells of HIV-infected children showed a significant decrease in Telomere Restriction Fragment (TRF) length, when compared to the healthy control. Remarkably, CD14⁺ cells of all HIV-infected children did not show a different TRF length from that of the control.

This finding suggests that impairment of co-stimulatory mediated immune response and immunosenescence play a role in HIV disease progressions and may lead to immunodeficiency in AIDS children.

4036437 SCMI/M: สาขาวิชา: จุลชีววิทยา, วท.ม. : (จุลชีววิทยา)

เบญจมาศ เอี่ยมกิจสัมฤทธิ์ : การศึกษาปัจจัยทางสภาวะภูมิคุ้มกันซึ่งส่งผลต่อการดำเนินโรคเอดส์ของเด็กในประเทศไทย (IDENTIFICATION OF IMMUNOLOGICAL FACTORS WHICH DETERMINE DISEASE PROGRESSION IN PEDIATRIC AIDS IN THAILAND). คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: ศุขธิดา อุบล, Ph.D. มลวิภา วงษ์สกุล, Ph.D., โกวิท พัฒนาปัญญาสัตย์, Ph.D., สยมพร ศิรินาวัน, M.D. 154 หน้า ISBN 974-664-717-2

เด็กที่ติดเชื้อ HIV จะมีลักษณะการดำเนินโรคแตกต่างไปจากผู้ใหญ่ ความแตกต่างที่เห็นได้ชัดเจนอย่างหนึ่งคือ การดำเนินโรคในเด็กค่อนข้างเร็วเมื่อเทียบกับการดำเนินโรคในผู้ใหญ่ ปัจจัยที่ควบคุมการดำเนินโรคในเด็กได้แก่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย, ระยะเวลาที่ได้รับเชื้อ รวมทั้งคุณสมบัติของไวรัส เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้ได้มีผู้ศึกษาอย่างกว้างขวางในผู้ใหญ่ แต่ข้อมูลเหล่านั้นยังไม่สามารถหาข้อสรุปของกลไกที่แน่นอนได้ อาจเนื่องมาจาก ความซับซ้อนของกลไกหรือ อาจเนื่องมาจากระยะเวลาดำเนินโรคที่ยาวนาน ทำให้การศึกษาในช่วงสั้นๆ ไม่ได้ข้อมูลที่มีนัยสำคัญ จากการศึกษาโรคติดเชื้อในเด็ก พบว่า ระบบภูมิคุ้มกันร่างกายของเด็กเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อความรุนแรงและอัตราเร็วในการดำเนินโรค ทั้งนี้เนื่องจาก การพัฒนาระบบภูมิคุ้มกันร่างกายของเด็กยังไม่สมบูรณ์ จึงทำให้ความสามารถในการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ ด้วยเหตุผลของสภาพภูมิคุ้มกันและความเร็วในการดำเนินโรคในเด็ก จึงได้ทำการศึกษาปัจจัยทางภูมิคุ้มกันที่มีบทบาทต่อการดำเนินโรคในเด็กซึ่งติดเชื้อ HIV ในประเทศไทย โดยการศึกษาจะเน้นเฉพาะภูมิคุ้มกันระดับเซลล์ โดยศึกษาประสิทธิภาพในการทำงานทางอ้อม คือ การศึกษาการแสดงออกของ co-stimulatory molecules ที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการตอบสนองของ T-lymphocyte, B-lymphocyte และ monocyte

จากการศึกษาสามารถตรวจพบความผิดปกติในระบบการทำงานของ immune cell ในเด็กที่ติดเชื้อ HIV ซึ่งมีความแตกต่างกันไปในเด็กแต่ละกลุ่ม ดังนี้ เด็กที่มีลักษณะของการดำเนินโรคเร็วจะมีปริมาณของ immune cell ลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญนอกจากนี้ประสิทธิภาพในการทำงานของ immune cell ก็สูญเสียไปด้วยเนื่องจากความผิดปกติของการแสดงออกของ co-stimulatory molecule นั่นคือ ปริมาณการแสดงออกของ CD80 บน B-lymphocyte เพิ่มขึ้น แต่ใน monocyte จะพบว่าปริมาณ CD80 molecule ลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ปริมาณของ CD28 molecule ที่แสดงออกบน T lymphocyte ก็ลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ส่วนเด็กที่มีลักษณะของการดำเนินโรคช้าจะแสดงความผิดปกติของการแสดงออกของ co-stimulatory molecule ซึ่งส่งผลให้ประสิทธิภาพของ immune cell ลดลงโดยที่ปริมาณของ immune cells ยังไม่ได้ถูกทำลายจนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับเด็กที่ไม่ได้ติดเชื้อ นั่นคือ ปริมาณการแสดงออกของ CD80 บน monocyte และ CD28 บน T lymphocyte ลดต่ำลง แต่ ปริมาณ CD80 บน B-lymphocyte นั้นไม่แตกต่างจากเด็กที่ไม่ได้ติดเชื้อ อย่างไรก็ตามไม่พบการเปลี่ยนแปลงใดๆ ในการแสดงออกของ CTLA-4 molecule บน T lymphocyte ในเด็กที่ติดเชื้อ HIV ที่แตกต่างไปจากเด็กที่ไม่ได้ติดเชื้อ

นอกจากนี้ยังได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการทำงานของ immune cell โดยดูจาก turnover rate ของ immune cell ที่เกี่ยวข้องซึ่งได้แก่ CD4⁺T cell, CD8⁺T cell และ CD14⁺cell จากการศึกษา พบว่า ขนาดของ Telomere Restriction Fragment ซึ่งเป็นตัวบ่งบอกอายุการทำงานของ CD4⁺T cell และ CD8⁺T cell ในเด็กที่ติดเชื้อจะมีขนาดสั้นกว่าเด็กที่ไม่ติดเชื้อ HIV นอกจากนี้ ยังไม่พบความแตกต่างของขนาด Telomere Restriction Fragment ในกลุ่มของ CD14⁺cell อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างเด็กที่ติดเชื้อ และไม่ติดเชื้อ HIV

รายงานการวิจัยนี้สามารถบ่งชี้ว่า ประสิทธิภาพ การทำงานของ immune cell โดยผ่านทาง co-stimulatory pathway, จำนวนของ immune cell และอายุการทำงานของ immune cell มีความสัมพันธ์กับอัตราการดำเนินโรค รวมถึงความรุนแรงของโรค AIDS ของเด็กที่ติดเชื้อ HIV ในประเทศไทย