

## บันทึก

## มิติใหม่ของความสัมพันธ์ระหว่างไวรัสและเซลล์เจ้าบ้าน

## A New Finding of an Interaction between Virus and Host Cell

วาสนา ศิริรังษี\*

วิไลวรรณ เพชรโสมณสกุล\*\*

นลินี เปรมประชา\*\*

Interferon (IFN) เป็น glycoprotein ที่เซลล์สร้างขึ้นหลังจากการติดเชื้อไวรัสหรือจากการกระตุ้นด้วยสารบางชนิด IFN จะออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสในเซลล์ข้างเคียง จึงมีบทบาทป้องกันการติดเชื้อไวรัส กลไกการออกฤทธิ์ของ IFN ที่เราทราบกันอยู่ในปัจจุบัน คือ IFN ที่เซลล์สร้างขึ้นจะจับกับ receptor ที่จำเพาะบนผิวเซลล์ข้างเคียงและกระตุ้นให้มีการสร้างเอนไซม์ขึ้นภายในเซลล์ เอนไซม์ดังกล่าวจะไปขัดขวางการเพิ่มจำนวนของไวรัส ทำให้สร้าง viral protein ไม่ได้จากการศึกษาเพิ่มเติมถึงกลไกที่เกิดขึ้นภายในเซลล์เจ้าบ้าน (host cell) หลังจากถูกกระตุ้นด้วย IFN ทำให้พบองค์ความรู้ใหม่ว่า กลไกที่ IFN ขัดขวางการเพิ่มจำนวนของไวรัส เกิดขึ้นโดยผ่านกลุ่มของ transcription factor ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของยีนหลายตัวที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันการติดเชื้อไวรัส

กลไกดังกล่าว เริ่มขึ้นเมื่อ IFN จับกับ receptor ที่จำเพาะบนผิวเซลล์เจ้าบ้าน จากนั้นจะเกิดการกระตุ้นโปรตีนหลายกลุ่มภายในเซลล์ต่อเนื่องกัน

เป็นทอดๆ เพื่อส่งสัญญาณเข้าไปในนิวเคลียส transcription factor จะเป็นตัวรับสัญญาณต่อโดยจับกับ DNA sequence ที่จำเพาะบน promoter ของยีนของเซลล์เจ้าบ้าน ทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของยีนหลายตัว ซึ่งมีผลต่างๆ ต่อเซลล์ เช่น อัตราการเจริญเติบโตเปลี่ยนไป หรือเกิดความต้านทานต่อการติดเชื้อไวรัส เรียกกลุ่มของ transcription factor ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย IFN นี้ว่า IFN-regulatory factor หรือ IRF และเรียก DNA sequence ที่ IRF ไปจับนี้ว่า interferon-stimulated response element (ISRE)<sup>1,2</sup>

Professor Keiko Ozato และคณะ<sup>3,4</sup> จาก National Institute of Health, Bethesda ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ศึกษาถึงผลของการยับยั้งการติดเชื้อไวรัสโดย IRF ตัวหนึ่ง คือ interferon consensus sequence binding protein (ICSBP) พบว่า ISRE หรือ DNA sequence ที่ ICSBP ไปจับนี้ไม่ได้มีเฉพาะในยีนของ host เท่านั้น แต่มีอยู่ในยีนของเชื้อไวรัส 2 ใน 3 ตัวที่ทำการศึกษาด้วย คือ vaccinia virus และ HIV-1<sup>5</sup> ทำให้เกิดคำถามว่า เป็น

\* ภาควิชาจุลชีววิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

\*\* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ไปได้หรือไม่ที่ IRF และ ISRE จะเป็นอีกกลไกหนึ่งที่ไวรัสบางชนิดใช้ในการเพิ่มจำนวนในเซลล์เจ้าบ้าน อย่างไรก็ตามกลไกดังกล่าวยังเป็นเรื่องที่ต้องมีการศึกษาต่อไปอีก

Professor Christoph Jungwirth จาก Institute for Virology and Immunobiology มหาวิทยาลัย Wuerzburg ประเทศเยอรมนี ให้ข้อสังเกตเพิ่มเติมอีกว่า กลไกที่ควบคุมการสร้างโปรตีนของไวรัสและของเซลล์เจ้าบ้านที่เกิดขึ้นเมื่อมีการติดเชื้อไวรัสนั้นน่าจะมี ความซับซ้อนมาก ดังจะเห็นได้จาก เมื่อมีการติดเชื้อไวรัส เพราะเหตุใดการสร้างโปรตีนของเซลล์เจ้าบ้านจึงถูกยับยั้งใน ขณะที่การสร้างโปรตีนของไวรัสโดยเซลล์เจ้าบ้านกลับไม่ถูกยับยั้ง นอกจากนี้ ผลที่เกิดขึ้นภายหลังการติดเชื้อไวรัสก็แตกต่างกันออกไป เช่น เซลล์เจ้าบ้านอาจจะตายขณะที่ไวรัสกลับมีการเพิ่มจำนวน หรือ บางครั้งเซลล์เจ้าบ้านมีการเปลี่ยนแปลง (transform) กลายเป็นเซลล์มะเร็ง หรือไวรัสอาจแอบแฝงอยู่ในเซลล์เจ้าบ้านได้โดยไม่ทำให้เกิดอันตรายใดๆ

ดังนั้น การศึกษาถึงบทบาทของ transcription factor ในกลุ่ม IRF ต่อการควบคุมการสร้างโปรตีนของเซลล์ที่มีการติดเชื้อไวรัส จึงเป็นเรื่องน่าสนใจที่จะศึกษาต่อ ขณะนี้นักวิจัยเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าวกำลังเริ่มดำเนินการโดยความร่วมมือระหว่างมหาวิทยาลัย Wuerzburg ประเทศเยอรมนี และมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ทั้งนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก Volkswagen foundation ประเทศเยอรมนี กลุ่มของผู้วิจัยฝ่ายเยอรมันประกอบด้วย Professor Christoph Jungwirth, Dr. Barbara Zoeller และ Ms. Ingrid Redmann Mueller จาก Institute of Virology and Immunobiology มหาวิทยาลัย Wuerzburg สำหรับฝ่ายไทยประกอบด้วย ดร. วาสนา ศิริรังษี จากภาควิชาจุลชีววิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ ดร.วิไลวรรณ เพชรโสภณ-

สกุล และ ดร.นลินี เปรมประชา จากภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ นอกจากนี้ยังได้รับความร่วมมือจาก Professor Keiko Ozato จาก National Institute of Health, Bethesda ประเทศสหรัฐอเมริกา โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนเป็นเวลา 2 ปี ทางฝ่ายมหาวิทยาลัยเชียงใหม่กำลังศึกษาความแตกต่างของ transcription factor ในกลุ่ม IRF ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไวรัสชนิดต่างๆ เช่น Herpesviruses และ Dengue virus ถ้ามีความก้าวหน้าอย่างไร จะนำมารายงานให้ทราบอีกครั้งหนึ่ง

### เอกสารอ้างอิง

1. Bovolenta C, Driggers PH, Marks MS, Medin JA, Politis AD, Vogel SN, *et al.* Molecular interactions between interferon consensus sequence binding protein and members of the interferon regulatory factor family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5046-50.
2. Jungwirth C, Rebbert M, Ozato K, Degen HJ, Schultz U, Dawid IB. Chicken interferon consensus sequence-binding protein (ICSBP) and interferon regulatory factor (IRF) 1 genes reveal evolutionary conservation in the IRF gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3105-9.
3. Bovolenta C, Lou J, Kanno Y, Park B, Thornton AM, Coligan JE, *et al.* Vesicular stomatitis virus infection induces a nuclear DNA-binding factor specific for the interferon-stimulated response element. *J Virol* 1995; 69: 4173-81.

4. Thornton AM, Ogryzko W, Dent A, Shorf R, Levi BZ, Kanno Y, *et al.* A dominant negative mutant of an IFN-regulatory factor family protein inhibits both type I and type II IFN-stimulated gene expression and antiproliferative activity of IFNs. *J Immunol* 1996; 157: 5145-54.
5. Thornton AM, Buller ML, DeVico AL, Wang I, Ozato K. Inhibition of human immuno-deficiency virus type 1 and vaccinia virus infection by a dominant negative factor of the interferon regulatory factor family expressed in monocytic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 383-7.