

Thesis Title Interleukin-1 Production, Lymphocyte Transformation
 and Inhibitory Effect of Plasma from Pulmonary
 Tuberculosis Patients with Negative Tuberculin Test

Author Miss Krittiya Patoomwan

M.Sc. Microbiology

Examining Committee:

Assist. Prof. Dr.Vicharn Vithayasai	Chairman
Assoc. Prof. Dr.Sanit Makonkawkeyoon	Member
Lecturer Chatchawann Apichartpiyakul	Member
Assist. Prof. Dr.Prakong Vithayasai	Member

ABSTRACT

Tuberculosis is a prototype of chronic intracellular infection and cell-mediated immunity plays a protective role against the disease. In this study, 11 patients of a total 41 active tuberculous patients (27%) did not respond to intradermal tuberculin test. This study was designed to find out whether the abnormalities of the cellular immunity in anergic tuberculous patients was originated by abnormal function of lymphocytes or monocytes or both. Additionally, whether their plasma had inhibitory effect on lymphocytes or monocytes functions and would contribute to the abnormalities seen in anergic patients.

In vitro lymphocyte transformation in response to PHA-P in either reactive or anergic tuberculous patients were significantly lower than those of the two groups of normal subjects. In this experiment, only anergic plasma could exhibit the inhibitory activity on lymphoproliferation. The depression of responsiveness to PHA-P by

peripheral blood mononuclear cells from the two groups of tuberculous patients could not be restored to normal state by normal plasma either positive or negative tuberculin.

In the in vitro lymphocyte transformation using M.tuberculosis protein as a specific antigen, the extent of proliferation by the peripheral blood mononuclear cells of tuberculous patients either tuberculin skin test positive or negative were significantly lower than that of normal reactor group. The extent of proliferation in response to specific antigen was significantly lower than that of reactive group. In this experiment, inhibitory activity of anergic plasma could be demonstrated only when the peripheral blood mononuclear cells of normal reactors were used. The depression of peripheral blood mononuclear cells from the two groups of tuberculous patients could not be restored to normal state by normal plasma.

IL-1 production by monocytes of either anergic or reactive tuberculosis patients were significantly lower than those of the two groups of normal subjects. The IL-1 production by anergic tuberculous group was slightly lower than that of reactive group. In addition, the plasma from tuberculosis patients either positive or negative tuberculin exhibited inhibitory activity on IL-1 production. The defective of monocyte function in the two groups of tuberculous patients could not be restored to normal state by normal plasma.

In conclusion, this study demonstrated the impairment of T cells from tuberculous patients in response to PHA-P and M.tuberculosis protein. IL-1 production by their monocytes was also diminished. Anergic tuberculous patients showed lower responsiveness to specific

antigen and slightly lower IL-1 production than the reactive group. These abnormalities might play a major pathological role in tuberculosis. Presence of inhibitory activity either on in vitro lymphocyte transformation (i.e. anergic plasma) and on IL-1 production (plasma from both groups) were also features of immunosuppression in tuberculosis. Further studies should be designed to study IL-1 production by proved tuberculosis patients should be compared between before and after successful treatment to get additional informations whether the antituberculous drugs or the microorganism altered their monocytes functions. Subsequent investigations should be designed to characterized the exact nature of the inhibitory factor and immunosuppressive effect of antituberculous drugs on in vitro IL-1 production since IL-1 was the first signal for lymphocyte proliferation.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การสร้างอินเตอร์ลิวคิน-1, การเปลี่ยนรูปของลิ้มโฟซียท์และผลยับยั้งของพลาสมา จากผู้ป่วยวัณโรคปอดที่ให้ผลลบต่อการทดสอบทูเบอร์คูลิน

ชื่อผู้เขียน นางสาว กฤติยา ปทุมวัน

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาจุลชีววิทยา

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์:

ผศ. นพ. วิชาญ วิทยาศาสตร์	ประธานกรรมการ
รศ. ดร. สนิท มกรแก้วเกษร	กรรมการ
อ. ชัชวาลย์ อภิชาติปิยะกุล	กรรมการ
ผศ. พญ. ประดอง วิทยาศาสตร์	กรรมการ

บทคัดย่อ

วัณโรค เป็นโรคเรื้อรังและเป็นแบบอย่างของโรคติดเชื้อภายในเซลล์ ดังนั้นภูมิคุ้มกันทางเซลล์จะมีบทบาทในการต่อต้านโรคนี้ ในการศึกษาที่พบว่าในจำนวนผู้ป่วยวัณโรคปอด ทั้งหมด 41 คน มีผู้ป่วย ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการทดสอบทางผิวหนังด้วยทูเบอร์คูลิน จำนวน 11 คน คิดเป็น 27% การศึกษาครั้งนี้ได้วางรูปแบบการทดลอง เพื่อตรวจสอบว่าความผิดปกติของภูมิคุ้มกันทางเซลล์ที่พบในผู้ป่วยที่ให้ผลลบต่อทูเบอร์คูลินนั้นสาเหตุเนื่องมาจากความผิดปกติในการทำงานของโมโนซัยท์หรือลิ้มโฟซียท์ หรือทั้งสองเซลล์ นอกจากนี้ก็จะศึกษาว่า พลาสมาของผู้ป่วยที่ทูเบอร์คูลินลบ จะยับยั้งการทำงานของลิ้มโฟซียท์หรือโมโนซัยท์หรือไม่ โดยเปรียบเทียบกับพลาสมาของผู้ป่วยที่ทูเบอร์คูลินบวก ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับความผิดปกติที่พบ

การเปลี่ยนรูปของลิ้มโฟซียท์ในหลอดทดลองในการตอบสนองต่อ PHA-P นั้น พบว่าไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยวัณโรค reactive หรือ anergic การตอบสนองจะต่ำกว่ากลุ่มคนปกติทั้ง 2 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญ ในการทดลองนี้พบว่าพลาสมาจากผู้ป่วย anergic เท่านั้นที่สามารถแสดงผลยับยั้งต่อการเพิ่มจำนวนของลิ้มโฟซียท์ การตอบสนองต่อ PHA-P ที่ต่ำโดยเซลล์จากผู้ป่วยวัณโรคทั้ง 2 กลุ่ม ไม่สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้โดยการเติมพลาสมาจากคนปกติไม่ว่าจะจากคนปกติที่ทูเบอร์คูลินบวกหรือลบ

ในการศึกษาการเปลี่ยนรูปของลิโปพัยท์ในหลอดทดลอง เมื่อใช้ M.tuberculosis protein เป็นแอนติเจนจำเพาะ พบว่าเซลล์จากผู้ป่วยวัณโรคไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยที่ทุเบอ์คูลินบวกหรือลบ ก็จะตอบสนองได้ดีต่ำกว่ากลุ่มคนปกติที่ทุเบอ์คูลินบวก ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่ anergic จะตอบสนองต่อแอนติเจนจำเพาะได้ดีต่ำกว่ากลุ่ม reactive อย่างมีนัยสำคัญ ในการทดลองครั้งนี้พบว่าพลาสมาจากผู้ป่วย anergic จะสามารถแสดงผลยับยั้งให้เห็นได้ต่อเมื่อใช้เซลล์จากคนปกติที่เป็น reactor เท่านั้น การตอบสนองที่ต่ำของเซลล์จากผู้ป่วยวัณโรคทั้ง 2 กลุ่ม ไม่สามารถที่จะกลับสู่ภาวะปกติได้โดยการเติมพลาสมาจากคนปกติ

การสร้าง IL-1 โดยโมโนซัยท์ของผู้ป่วยวัณโรค ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วย reactive หรือ anergic พบว่าต่ำกว่าในกลุ่มคนปกติทั้ง 2 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญ การสร้าง IL-1 โดยผู้ป่วย anergic ก็ต่ำกว่ากลุ่ม reactive เล็กน้อย นอกจากนี้ก็ยังพบว่าพลาสมาของผู้ป่วยวัณโรคไม่ว่าจะจากผู้ป่วยที่ทุเบอ์คูลินบวกหรือลบ ก็จะแสดงผลยับยั้งการสร้าง IL-1 ได้ ความผิดปกติของโมโนซัยท์ที่พบในผู้ป่วยวัณโรคทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้ด้วยการเติมพลาสมาจากคนปกติ

สรุปจากการศึกษานี้พบว่า การตอบสนองของ T-cell จากผู้ป่วยวัณโรคทั้งต่อ PHA-P และ M.tuberculosis protein จะต่ำ และการสร้าง IL-1 โดยโมโนซัยท์ของผู้ป่วยก็จะต่ำ ผู้ป่วยวัณโรคที่ anergic จะตอบสนองต่อแอนติเจนจำเพาะได้ดีต่ำกว่ากลุ่ม reactive อย่างมีนัยสำคัญ และการสร้าง IL-1 ก็ต่ำกว่าเล็กน้อย ความผิดปกติที่พบนี้อาจมีส่วนสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพในผู้ป่วยวัณโรค การตรวจพบว่ามีผลยับยั้งต่อการเปลี่ยนรูปของลิโปพัยท์ในหลอดทดลอง (โดยพลาสมาจากผู้ป่วย anergic) และผลยับยั้งต่อการสร้าง IL-1 (โดยพลาสมาจากผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม) ก็แสดงให้เห็นจุดสำคัญที่ทำให้มีการกดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยวัณโรค ในการแสดงศึกษาต่อไปควรจะวางแบบแผนที่จะศึกษาการสร้าง IL-1 ในผู้ป่วยวัณโรคก่อนรับยาต้านเชื้อวัณโรค เปรียบเทียบกับหลังรับยา เพื่อให้ได้ข้อมูลเพิ่มเติมว่าเป็นเพราะยาต้านเชื้อวัณโรคหรือตัวเชื้อเองที่ไปทำให้การทำหน้าที่ของโมโนซัยท์เปลี่ยนไป และการศึกษาต่อไปก็ควรจะวางรูปแบบที่จะพิสูจน์ว่าสารยับยั้งนั้นคืออะไรแน่ และยาต้านเชื้อวัณโรคมีผลยับยั้งการสร้าง IL-1 โดยโมโนซัยท์ของคนปกติหรือไม่ในหลอดทดลอง เพราะว่า IL-1 เป็นสัญญาณอันแรกที่จะช่วยการเพิ่มจำนวนของลิโปพัยท์