

**EFFECTOR FUNCTION OF HSCs-DERIVED MONONUCLEAR CELL; IMMUNE RESPONSES TO MALARIA ERYTHROCYTIC STAGE ANTIGEN**

SETTHAKIT CHITSANOOR 5336587 SCPA/D

Ph.D. (PATHOBIOLOGY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: RACHANEE UDOMSANGPETCH, Ph.D.,  
SOMCHAI JONGWUTIWES, M.D., Ph.D., SARIN CHIMNARONK, Ph.D.**ABSTRACT**

An assay of *in vitro* stimulation using peripheral blood mononuclear cells has been widely used. However, a number of lymphocytes already committed to non-self-antigens could become pitfalls and lead to misinterpretation. An alternative approach using naïve mononuclear cells derived from hematopoietic stem cells (HSCs) as an *in vitro* model might be useful to prove several strategies of adaptive immunity. In this study, proteins of *Plasmodium falciparum*- and *Plasmodium vivax*-infected erythrocytes (IEs) were used to test the capability of cord blood, HSC-derived naïve lymphocytes. *In vitro* stimulation of naïve lymphocytes showed that CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes were significantly reduced ( $P < 0.01$ ) by exposure to freeze-thawed parasite lysate or freshly-isolated intact PfIEs. The depletion was associated with the expression of CD95 (Fas receptors) on the surface of T lymphocytes. Moreover, maturation of T lymphocytes was affected differently showing elevated CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> T lymphocytes by stimulation with cell lysate of *P. falciparum* and *P. vivax*, respectively. In addition, impairment of antigen presentation was confirmed in this study using the HSC-derived monocytes and dendritic cells. Various patterns of the impairment resulted from the exposure to different species of malaria parasites. These observations suggest that naïve mononuclear cells differentiated *in vitro* from HSCs could provide a valid model for assessment of adaptive immunity. In addition, *P. falciparum* and *P. vivax* malaria parasites appear able to modulate various populations of immune cells starting from those newly differentiated mononuclear cells residing in the bone marrow leading to insufficient of immune response.

**KEY WORDS: HEMATOPOIETIC STEM CELL/ CELL MEDIATED IMMUNITY/  
NAÏVE LYMPHOCYTES AND MALARIA**

85 pages

การตอบสนองของเซลล์ภูมิคุ้มกันที่พัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดต่อเชื้อมาลาเรียระยะอาศัยใน  
เม็ดเลือดแดง

EFFECTOR FUNCTION OF HSCs-DERIVED MONONUCLEAR CELL; IMMUNE  
RESPONSES TO MALARIA ERYTHROCYTIC STAGE ANTIGEN

เศรษฐกิตย์ จิตเสนาะ 5336587 SCPA/D

ปร.ค. (พยาธิชีววิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: รัชนิย์ อุดมแสงเพชร, Ph.D., สมชาย จงวุฒิเวศย์, M.D., Ph.D.,  
ศรินทร์ ฉินณรงค์, Ph.D.

บทคัดย่อ

เซลล์โมโนนิวเคลียร์จากระบบไหลเวียนเลือดส่วนปลายเป็นที่นิยมนำมาใช้ทำการ  
ทดลองทางห้องปฏิบัติการ โดยเซลล์เหล่านี้อาจได้รับการกระตุ้นโดยแอนติเจนที่ไม่ใช่เซลล์ตนเอง  
มาก่อนแล้ว ซึ่งอาจส่งผลทำให้การแปลผลการทดลองผิดพลาด การผลิตเซลล์เม็ดเลือดขาวขึ้นมา  
ใหม่จากเซลล์ต้นกำเนิดจึงเป็นอีกทางเลือกเพื่อใช้ในการทดลองทางห้องปฏิบัติการ ในการศึกษาที่มี  
การใช้แอนติเจนจากเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาลาเรียชนิด *Plasmodium falciparum* และ *Plasmodium*  
*vivax* เพื่อทดสอบความสามารถของเซลล์เม็ดเลือดขาวที่สร้างขึ้นใหม่ดังกล่าว ผลการทดลองแสดง  
การลดลงของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4<sup>+</sup> และ CD8<sup>+</sup> T lymphocytes เมื่อได้รับการกระตุ้นจากทั้ง  
เม็ดเลือดแดงติดเชื้อ *Plasmodium falciparum* ที่สมบูรณ์ หรือ เม็ดเลือดแดงที่มีการเสียสภาพจากการ  
แช่แข็งและทำละลาย โดยกระบวนการลดลงของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดดังกล่าวนี้พบว่ามี  
ความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของปริมาณ CD95 บนผิวของเม็ดเลือดขาวชนิด T lymphocytes  
นอกจากนี้ยังพบว่าการพัฒนาของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T lymphocytes ก็ได้รับผลกระทบจากเชื้อ  
มาลาเรียเช่นกัน โดยพบการเพิ่มสูงขึ้นของเซลล์ชนิด CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> และ CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>  
T lymphocytes เมื่อมีการกระตุ้นของเม็ดเลือดแดงติดเชื้อที่ผ่านการแช่แข็งและทำละลายของเชื้อ  
มาลาเรียชนิด *Plasmodium falciparum* และ *Plasmodium vivax* ตามลำดับ และนอกจากนี้ยังพบว่า  
กระบวนการนำเสนอแอนติเจนของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์และเซลล์เดนไดรติกก็ได้รับ  
ผลกระทบไปด้วย โดยรูปแบบในการรบกวนกระบวนการนำเสนอแอนติเจนนั้นแตกต่างกันไปตาม  
ชนิดของเชื้อมาลาเรีย จากผลการทดลองที่กล่าวมานี้ สรุปได้ว่าเซลล์เม็ดเลือดขาวที่สร้างมาจากเซลล์  
ต้นกำเนิดในห้องปฏิบัติการ มีคุณสมบัติเหมาะสมในการใช้เพื่อศึกษาการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน  
ได้ และยังพบว่าเชื้อมาลาเรียมีความสามารถในการควบคุมการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว โดย  
เริ่มตั้งแต่ในระยะต้นของการพัฒนาเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันในไขกระดูก