

สรุปผลโครงการ

โรคmelioidosis เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *B. pseudomallei* มีอัตราการตายสูงในภาวะติดเชื้อในเลือดจากภาวะช็อค การศึกษาเปรียบเทียบเชื้อเป็น เชื้อตาย และสารที่เชื้อหลั่งออกมาระหว่างการเจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อเปรียบเทียบกับ *B. thailandensis* ซึ่งไม่ก่อโรคและมีความคล้ายคลึงของจีโนม ในการกระตุ้นการสร้าง IL-6 และ IL-12 pro-inflammatory cytokines ที่สำคัญในระยะเริ่มแรกของการติดเชื้อและสัมพันธ์กับการเกิดภาวะช็อค โดยใช้ THP-1 human monocyte เป็นตัวถูกกระตุ้น พบว่า การใช้เชื้อเป็น เชื้อตายของแบคทีเรียทั้งสอง ไม่ได้ให้ผลการกระตุ้นที่ต่างกัน แต่การใช้ 10% culture supernatant ของ *B. pseudomallei* ที่พบว่าเป็นโปรตีนในการกระตุ้นทำให้เกิดการสร้าง IL-6 ซึ่งแตกต่างจาก *B. thailandensis* ซึ่งน่าจะมีความสำคัญต่อการนำไปสู่ภาวะช็อคในผู้ป่วยโรคmelioidosis

จากการตีพิมพ์งานวิจัยหลายชิ้นในช่วงที่ทำการทดลองนี้พบว่าปัจจัยของตัวเชื้อสำคัญกว่าสารที่เชื้อหลั่งออกมา ซึ่งทดสอบด้วย mutant หลายชนิด แต่อย่างไรก็ตาม Type III secretory system ก็มีรายงานว่า เป็น virulence factor ที่สำคัญของ *B. pseudomallei* ในการ translocation ของ effector proteins เข้าสู่ host cells เพื่อให้เกิด bacterial colonization (65-66) ดังนั้นสารที่แบคทีเรียสร้างจึงน่าจะยังมีบทบาทอยู่ แต่ปริมาณที่หลั่งน่าจะน้อย ประกอบกับ component ที่แบคทีเรียสร้างมีจำนวนมาก การศึกษาด้วย high-throughput system ของโปรตีนแบบ proteomic โดย 2D-Gel electrophoresis น่าจะให้คำตอบที่ดีกว่า แต่ก็ต้องใช้ resource อีกมาก นอกจากนี้การศึกษา gene expression profiling ด้วย DNA Microarray (67-68) ควรเป็นแนวทางที่จะให้คำตอบที่ชัดเจนขึ้นในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้เป็นโครงการย่อยที่ 1 อยู่ในชุดโครงการ การศึกษาความรุนแรงและพยาธิสภาพของโรค melioidosis ที่ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยประจำปีงบประมาณ 2547 มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

1. Whitmore, A. and Krishnaswami, C.S. 1912. An account of the discovery of a hitherto undescribed infective disease occurring among the population of Rangoon. Indian. Med. Gaz.47: 262-267.
2. Howe, C., Sampath, A. and Sponritz, M. 1971. The *Pseudomallei* group: a review. J. Infect. Dis. 124:598-606.
3. Patamasucon, P., Schaad, U.B. and Nelson, J.D. 1982. Medical Progress: Melioidosis. J. Pediatr. 100 : 175-182.

4. Sanford, J.P. *Pseudomonas* species (including melioidosis and glanders) in Principles and practice of infectious disease. In : Mandell, G.L., Douglas, R.G. and Bennett, J.E., eds. A Wiley Medical Publication 1985 : 1250-1254.
5. Brown, M. and Thin, R.N. Melioidosis in infectious diseases and medical microbiology. In: Braude, A.I., Davies, C.E., Fierer, J., eds. Hong Kong : WB Saunders, 1986 : 802-804.
6. Vaucel, M. 1937. Presence probable du bacille de Whitmore dans leau de mare au Tonkin. Bull. Soc. Path. Exot. 30:10-15.
7. Chambon, L. 1955. Isolement du bacille de Whitmore a partir du milieu exterieur. Ann. Inst. Pasteur (Paris) 89: 229-235.
8. Ellison, D.W., Baker, H.J. and Mariappan, M. 1969. Melioidosis in Malaysia. I. A method for isolation of *Pseudomonas pseudomallei* from soil and surface water. Amer. J. Trop. Med. 18: 694-697.
9. Strauss, J.M., Groves, M.G., Mariappen, M. and Ellison, D.W. 1969. Melioidosis in Malaysia II. Distribution of *Pseudomonas pseudomallei* in soil and surface water. Am. J. Trop. Med. 18:698-702.
10. Strauss, J.M., Jason, S. and Marioppen, M. 1967. *Pseudomonas pseudomallei* in soil and surface water of Sabah, Malaysia. Med. J. Malaya 22:31-32.
11. Miller, W.R., Pannell, L., Cravitz, L., Tanner, W.A. and Ingalls, M.S. 1948. Studies on certain biological characteristics of *Malleomyces mallei* and *Malleomyces pseudomallei*. I Morphology, cultivation, viability and isolation from contaminated specimens. J. Bact. 55:115-126.
12. Strauss, J.M., Alexander, A.D., Rapmund, G., Gan, E. and Dorsey, A.E. 1969. Melioidosis in Malaysia III. Antibodies to *Pseudomonas pseudomallei* in human population. Am. J. Trop. Med. 18:703-707.
13. Merick, G. S., Zimmerman, H. M., Maner, G. D., 1946. Melioidosis on Guam. JAMA 130:1063-1067.
14. Remington, R.A. 1962. Melioidosis in north Queensland. Med. J. Aust. 1:50-53.
15. Rubin, H.L., Alexander, A.D. and Yager, R.H. 1963. Melioidosis a military medical problem ? Milit.Med. 128:523-542.
16. Johnson, D.W. 1967. Melioidosis report of four cases from Torres Strait. Med. J. Aust. 2:587-588.
17. Thin, R.N.T., Brown, M., Stewart, J.B. and Garrett, C.T. 1970. Melioidosis : A report of ten cases. Quart. J. Med. 39:115-127.
18. National Workshop on Melioidosis organized by the Infectious Disease Association of Thailand at Ambassador Hotel, Bangkok, Thailand. November 23-24, 1985.
19. Atthasampunna, P., Jayanetra, P. Kurathong, S., and Punyagupta, S. 1976. Melioidosis : a rare disease for Thai patients ? Thai med. Council Bull. 5:419-235.

20. Guard, R.W., Khafagi, F.A., Brigden, M.C. and Ashdown, L.R. 1984. Melioidosis in Far North Queensland. A clinical and epidemiological review of twenty cases. Am. J. Trop. Med. Hyg. 33:467-473.
21. Lee, M.K. and Chua, C.T. 1986. Brain abscess due to *Pseudomonas pseudomallei*. Aust. NZ.J.Med. 16:75-77.
22. Biegeleisen, J.Z., Jr., Mosquera, R., Cherry, W.B. 1964. A case of human melioidosis : clinical epidemiological and laboratory findings. Am.J.Trop.Med. 13:89-99.
23. Khundanov, L.E., Devyatova, A.P., Padalko, Z.F., et.al. 1961. Comparative study of the efficacy of the antibiotics and globulin in experimental melioidosis. Zh. Mikrobiol. 32:114.
24. Pourtaghva, M., Dodin, A., Portovi, M., et.al. 1977. Premier cas de melioidose pulmonaire humaine en Iran. Bull. Soc. Pathol. Exot. 70:107.
25. Weber, D.R., Douglass, L.E., Brundage, W.G. and Stallkamp, T.C. 1969. Acute varieties of melioidosis accuring in US soldiers in Vietnam. Am.J.Med. 46:234.
26. Spotnitz, M., Rudnitzky, J. and Rambaud, J.J. 1967. Melioidosis pneumonitis. Nine cases of a benign form of melioidosis JAMA. 202:126.
27. So, S.Y. 1985. Melioidosis - an overlooked problem in Hong Kong. The Hong Kong ractitioner 7:1111-1114.
28. Everett, E.D., Nelson, R.A. 1975. Melioidosis. Am. Rev. Respir. Dis. 112:33-40.
29. Woo, M.L., Chan, P.S. and French, G.L. 1987. A case of melioidosis presenting with prostatic abscess in Hong Kong. J.Urol. 137:120-121.
30. Brundage, W.G., Thuss, C.J., Jr. and Waldon, D.C. 1968. Four fatal cases of melioidosis in U.S. soldiers in Vietnam. Am.J.Trop.Med. 17:183-191.
31. Thurnheer, U., Novak, A. Michel, M., Ruchti, C., Jutzi, M and Weiss, M. 1988. Septic melioidosis following a visit to India. Schweiz. Med. Wochenschr. 118:558-564.
32. Morrison, R.E., Lamb, R.S., Craig, D.B. and Johnson, W.M. 1988. Melioidosis : a reminder. Am. J.Med. 84:965-967.
33. Chan, C.K., Hyland, R.H., Leers, W.D., Hutcheon, M. A. and Chang, D. 1984. Can. Med. Assoc. J. 131:1365-1367.
34. Beck, R.W., Janssen, R.S., Smiley, M.L., Schatz, N.J, Savino, P.J. and Rubin, D.H. 1984. Melioidosis and betateral third-nerve palsies. Neurology. 34:105-107.
35. Leelarasamee, A 1988. Epidemiology of melioidosis. Proc. Natl. Workshop on Melioidosis, Jan. 14-15, Khon Kaen, Thailand, p22-p47.
36. Nigg, C. 1963. Serological studies on subclinical melioidosis. J. Immunol 91:18-28.
37. Ashdown, L. R. and Guard, R. W. 1984. The prevalence of human melioidosis in northern Queensland. Am.J.Trop.Med.Hyg. 33:474-478.

38. Alain, M., St. Etienne, J. and Reynes, V. 1949. Med. Trop. 9:119.
39. Bunyakupta, S. 1988. Proc. Natl. Workshop on Melioidosis, Jan. 14-15, Khon Kaen, Thailand, p12-p21.
40. Piggott, J.A. and Hochholzer, L. 1970. Human melioidosis. Arch. Path. 90:101-111.
41. Rapaport, F. T., Millar, J. W. and Ruch, J. 1961. Endotoxic properties of *Pseudomonas pseudomallei*. Arch. Path. (chicago) 71:429-436.
42. Dannenberg, A.M., Jr. and Scott, E.M. 1958. Melioidosis: Pathogenesis and immunity in mice and hamsters. I. Studies with virulent strains of *Malleomyces pseudomallei* J. Exp. Med. 107:153-166.
43. Dannenberg, A.M., Jr. and Scott, E.M. 1958. Melioidosis: Pathogenesis and immunity in mice and hamsters II. Studies with avirulent strains of *Malleomyces pseudomallei*. Am. J. Path. 34:1099-1121.
44. Nigg, C., Heckly, R. J. and Colling, M. 1955. Toxin produced by *Malleomyces pseudomallei*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89:17-20.
45. Colling, M., Nigg, C. and Heckly, R. J. 1958. Toxins of *Pseudomans pseudomallei*. I. production in vitro J. Bact. 76:422-426.
46. Heckly, R.J. and Nigg, C. 1958. Toxins of *Pseudomonas pseudomallei* II. Characterization. J. Bact. 76:427-436.
47. Sermswan, R.W., Wongratanacheewin, S., Tattawasart, U. and Wongwajana, S. 1994. Construction of a specific DNA probe for diagnosis of Melioidosis and use as an epidemiological marker of *Pseudomonas pseudomallei*. Mol. Cell. Probes 8:1-9.
48. Liu, P. V. 1961. Identification of pathogenic pseudomonads by extracellular antigens. J. Bact. 81:28-35.
49. Razak, N. and Ismail, G. 1982. Interaction of human polymorphonuclear leukocytes with *Pseudomonas pseudomallei*. J. Gen. Appl. Microbiol. 28: 509-518.
50. Mohamed, R., Nathan, S., Embi, N. and Ismail, G. 1989. Inhibition of macromolecular synthesis in cultured macrophages by *Pseudomonas pseudomallei*, exotoxin. Microbiol. Immunol. 33: 811-820.
51. Ashdown, I.R. and Koehler, J.M. 1990. Production of hemolysin and other extracellular enzymes by clinical isolates of *Pseudomonas pseudomallei*. J. Clin. Microbiol. 28: 2331- 2334.
52. Levine, H.B., Lien, O.G. and Maurer, R.L. 1955. Mortality enhancing polypeptide constituents from *Pseudomonas pseudomallei*. J. Immunol. 83: 468-477.
53. Deshazer, D., Brett, P.J., Burtnick, M.N. and Wood, D.E. Molecular Characterization of Genetic Loci Required for Secretion of Exoproducts in *Burkholderia pseudomallei*. J. Bacteriol. 181:4661-4664.

54. Yang, H.M., Chaowakul, W. and Sokol, P.A. 1991. Siderophore production by *Pseudomonas pseudomallei*. *Infect. Immun.* 59: 776-780.
55. Yang, H., Kooi, C.D. and Sokol, P.A. 1993. Ability of *Pseudomonas pseudomallei* malleobactin to acquire transferrin-bound, lactoferrin-bound, and cell-derived iron. *Infect. Immun.* 61: 656-662.
56. Bertt, P.J., Mah D. C. W. and Woods, D. E. Isolation and Characterization of *Pseudomonas paeudoallei* Flagellin Proteins. *Infect. Immun.* 62:1914-1919.
57. Haase, A., Janzen, J., Barrett, S. and Currie, B. 1997. Toxin production by *Burkholderia pseudomallei* strains and correlation with severity of melioidosis. *J Med. Microbiol.* 46:557-563.
58. Brown, A.E., Dance, D.A., Suputtamongkol, Y., Chaowagul, W., Kongchareon, S. and Webster, HK. 1991. Immune cell activation in melioidosis: increased serum levels of interferon-gamma and soluble interleukin-2 receptors without change in soluble CD8 protein. *J. Infect. Dis.* 163:1145-1148.
59. Lauw, F.N., Simpson, A.J., Prins, J.M., Smith, M.D., Kurimoto, M. and van Deventer, S.J. 1999. Elevated plasma concentrations of interferon (IFN)-gamma and the IFN-gamma-inducing cytokines interleukin (IL)-18, IL-12, and IL-15 in severe melioidosis. *J. Infect. Dis.* 180:1878-85.
60. Santanirand, P., Harley, V.S., Dance, D.A., Drasar, B.S., and Bancroft, G.,J. 1999. Obligatory role of gamma interferon for host survival in a murine model of infection with *Burkholderia pseudomallei*. *Infect. Immun.* 67:3593-600.
61. Friedland, J.S., Suputtamongkol, Y., Remick, D.G., Chaowagul, W., Strieter, R.M. and Kunkel S.L. 1992. Prolonged elevation of interleukin-8 and interleukin-6 concentrations in plasma and of leukocyte interleukin-8 mRNA levels during septicemic and localized *Pseudomonas pseudomallei* infection. *Infect. Immun.* 60:2402-2408.
62. Simpson, A.J., Smith, M.D., Weverling, G.J., Suputtamongkol, Y., Angus, B.J. and Chaowagul, W. 2000. Prognostic Value of Cytokine Concentrations (Tumor Necrosis Factor- alpha, Interleukin-6, and Interleukin-10) and Clinical Parameters in Severe Melioidosis. *J. Infect. Dis.* 181:621-625.
63. Ulett, G.C., Ketheesan, N. and Hirst, R.G. 2000. Cytokine Gene Expression in Innately Susceptible BALB/c Mice and Relatively Resistant C57BL/6 Mice during Infection with Virulent *Burkholderia pseudomallei*. *Infect. Immun.* 68:2034-2042.
64. Anuntagool, N., Panichakul, T., Aramsri, P. and Sirisinha, S. 2000. Shedding of Lipopolysaccharide and 200-kDa surface antigen during the in vitro growth of virulent Ara⁻ and avirulent Ara⁺ *Burkholderia pseudomallei*. *Acta Tropica.* 74:221-228.
65. Yu Y, Kim HS, Chua HH, Lin CH, Sim SH, Lin D, Derr A, Engels R, DeShazer D, Birren B, Nierman WC, Tan P. 2006 Genomic patterns of pathogen evolution

- revealed by comparison of *Burkholderia pseudomallei*, the causative agent of melioidosis, to avirulent *Burkholderia thailandensis*. BMC Microbiol. 26;6:46.
66. Pilatz S, Breitbach K, Hein N, Fehlhaber B, Schulze J, Brenneke B, Eberl L, Steinmetz I. 2006 Identification of *Burkholderia pseudomallei* genes required for the intracellular life cycle and in vivo virulence. Infect Immun. 74:3576-86.
67. Ou K, Ong C, Koh SY, Rodrigues F, Sim SH, Wong D, Ooi CH, Ng KC, Jikuya H, Yau CC, Soon SY, Kesuma D, Lee MA, Tan P 2005 Integrative genomic, transcriptional, and proteomic diversity in natural isolates of the human pathogen *Burkholderia pseudomallei*. J Bacteriol. 187:4276-85.
68. Tuanyok A, Kim HS, Nierman WC, Yu Y, Dunbar J, Moore RA, Baker P, Tom M, Ling JM, Woods DE. 2005 Genome-wide expression analysis of iron regulation in *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* using DNA microarrays. FEMS Microbiol Lett. 252:327-35.



