สัญญาเลขที่ TRG5880121

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ
บทบาทของอิมมูโนกลอบบูลินอีและมาสท์เซลล์ในพยาธิกำเนิดของโรคไข้เลือดออกเดงกี่

ผู้วิจัย
รศ.ดร.พญ.พรพรรณ มาตังคสมบัติ ชูพงศ์
คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

รูปแบบ Abstract (บทคัดย่อ)

Project Code : TRG5880121
(รหัสโครงการ)

Project Title : Role of IgE and mast cells in immunopathogenesis of dengue virus infection

(ชื่อโครงการ) บทบาทของอิมมูโนกลอบบูลินอีและมาสท์เซลล์ในพยาธิกำเนิดของโรคไข้เลือดออกเดงกี่

Investigator : รศ.ดร.พญ.พรพรรณ มาตังคสมบัติ ชูพงศ์
คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : ponpan.mat@mahidol.edu

Project Period : 1 กรกฎาคม 2558 - 30 มิถุนายน 2561
(ระยะเวลาโครงการ)

เนื้อหางานวิจัยประกอบด้วย วัตถุประสงค์ วิธีทดลอง ผลการทดลอง สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง และข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต

Keywords : IgE, mast cells, dengue, virus, omalizumab
(คำหลัก)

ความสำคัญ/ความเป็นมา

การติดเชื้อไวรัสเดงกี่ยังคงเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญในประเทศไทยและประเทศต่างๆ ที่อยู่ในพื้นที่เขตร้อน อาการที่เกิดขึ้นหลังจากติดเชื้อสามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ไม่มีอาการ (asymptomatic), อาการไม่รุนแรง (dengue fever; DF), และอาการที่รุนแรง ได้แก่ Dengue hemorrhagic fever; DHF และ Dengue Shock Syndrome; DSS (1) ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาที่จำเพาะเจาะจงเนื่องจากยังมีความเข้าใจเกี่ยวกับสาเหตุการทำให้เกิดอาการรุนแรงไม่ชัดเจนนัก แต่พบว่าอาการรุนแรงมักเกิดใน secondary heterotypic infection (1) จากการวิจัยที่ผ่านมาทำให้ทราบว่าการเกิดอาการรุนแรงจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี่ เกิดจากภาวะ plasma leakage และ shock ซึ่งมีสาเหตุส่วนหนึ่งจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของตัวผู้ป่วยเองผ่านทางกลไก IgG-mediated antibody dependent enhancement (ADE) (2) และ T cell antigenic sin (3) นอกจากนี้ งานวิจัยในช่วงหลังยังพบว่า Mast cells อาจมีบทบาทในการก่อให้เกิดโรครุนแรงหากโดนกระตุ้นมากเกินไป (4, 5) โดยอาจเกิดการกระตุ้นผ่านทาง dengue-specific IgG/FcgR (6) และเริ่มมี clinical trials ในการใช้ mast cell stabilizer ในการป้องกันและรักษา DHF/DSS (7)

ในโรคภูมิแพ้ IgE มีบทบาทสำคัญในการก่อให้เกิด plasma leakage ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของ anaphylactic shock โดย antigen ที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อ IgE ที่อยู่บน FcERI บนผิวของ mast cell หรือ basophil สามารถ cross-link IgE/FcERI และนำไปสู่การกระตุ้น mast cell และ basophil ให้ degranulation สารหลายอย่างที่ถูกปล่อยออกมาเป็นสาเหตุให้เกิด vascular permeability ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลให้เกิด plasma leakage (8-10) ปรากฏการณ์นี้เป็นที่ทราบกันดีว่าเป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการภูมิแพ้ ซึ่งในปัจจุบันมียาที่ใช้ในการรักษาโดยมีเป้าหมายเพื่อยับยั้งการทำงานของ IgE (anti-IgE, omalizumab), mast cell (mast cell stabilizer, cromolyn, nedocromil) หรือสารต่างๆ ที่หลั่งออกมาจาก mast cell (anti-histamine, anti-leukotrienes) (11)

ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาระดับ anti-dengue IgE และ mast cell mediators ใน plasma ของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่และหาความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค นอกจากนั้นยังได้ศึกษาบทบาทของ anti-dengue IgE ในการก่อให้เกิด mast cell และ basophil degaranulation ในหลอดทดลอง รวมถึงความสามารถในการยับยั้ง mast cell degranulation ด้วยยา anti-IgE (Omalizumab) ความรู้ที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ได้ดีขึ้น อาจใช้ระดับของ anti-dengue virus IgE และ mast cell mediators เป็น biomarker เพื่ออาจใช้ยายับยั้งการทำงานของ IgE และ mast cell ที่ใช้ในการรักษาโรคภูมิแพ้มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเดงกี่ที่มีอาการรุนแรงที่มี anti-dengue virus IgE และ mast cell เป็นตัวการในการก่อโรค

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1.เพื่อศึกษาปริมาณ anti-dengue virus IgE และ total IgE ในพลาสมาของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ และหาความสัมพันธกับความรุนแรงของโรค

2. เพื่อศึกษาการ degranulation ของ mast cell ผ่าน IgE และ FcERI ในการติดเชื้อไวรัสเดงกี่ และความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค

2.1 ตรวจวัดการ degranulation ของ mast cell ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่โดยการวัดสารที่หลั่งจาก mast cell ได้แก่ tryptase และ chymase ในพลาสมาของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่

2.2 ตรวจวัดการ degranulation ของ mast cell/basophil ผ่าน dengue virus และ anti-dengue virus IgE ในพลาสมาผู้ป่วยในหลอดทดลองโดยใช้ rat basophil cell line ที่ express FcERI ของมนุษย์ (RSATL8)

2.3. ตรวจวัดผลของ anti-IgE (omalizumab) ในการยับยั้ง degranulation ของ mast cell/basophil ผ่าน dengue virus และ anti-dengue virus IgE ในพลาสมาผู้ป่วยในหลอดทดลองโดยใช้ RSATL8

วิธีการทดลอง

<u>Anti-Dengue virus IgE endpoint titer</u>

ผู้วิจัยได้พัฒนาวิธีการตรวจและทำการตรวจหา anti-DV IgE ในพลาสมาผู้ป่วยติดเชื้อไข้เลือดออกเดงกี่ DF และ DHF ที่ time point ต่างๆ ได้แก่ febrile phase (D1), defervescence phase (D0), และ convalescent phase (F1) โดยวิธี ELISA และคำนวณหา anti-DV IgE endpoint titer ด้วยวิธีการต่อไปนี้

1. Coat ก้น plate ELISA ด้วย Anti-human IgE อัตราส่วน 1:200 ที่ 37 องศาเซลเซียส 2 ชั่วโมง
2. ล้างด้วย 0.05% PBST 2 ครั้ง และ block ด้วย 3% BSA PBS ที่อุณหภูมิห้อง 2 ชั่วโมง
3. เติมพลาสมาของผู้ป่วยติดเชื้อไข้เลือดออกเดงกี่ ที่ dilute แบบ 2-fold dilution 8-12 dilutions ใน 3% BSA โดยเริ่มที่อัตราส่วน 1:2.5 และ incubate ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส 2 ชั่วโมง
4. ล้างด้วย 0.05% PBST 3 ครั้ง
5. เติม Dengue virus serotype 1, 2, 3, 4 หรือ mock ใน 3% BSA PBS เพื่อเป็น negative background ที่ 4 องศา overnight
6. ล้างด้วย 0.05% PBST 3 ครั้ง
7. เติม mouse anti-flavivirus IgG (4G2) อัตราส่วน 1:16 ใน 3% BSA PBS ที่ 37 องศาเซลเซียส 1 ชั่วโมง
8. ล้างด้วย 0.05% PBST 3 ครั้ง

9. เติม Anti-mouse IgG conjugated alkaline phosphatase ที่ อัตราส่วน 1:5000 ใน 3% BSA PBS ที่ 37 องศาเซลเซียส 1 ชั่วโมง
10. ล้างด้วย 0.05% PBST 3 ครั้ง
11. เติม pNPP substrate ที่อุณหภูมิห้อง 2 ชั่วโมง
12. อ่านผลด้วย microplate reader ที่ OD 405 และ plot กราฟ เพื่อคำนวณ endpoint titer ของแต่ละตัวอย่าง เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยของ negative background
13. คำนวณหาจุดตัด endpoint titer ของแต่ละตัวอย่าง โดยใช้สูตรการคำนวณดังนี้

$$\text{DV specific IgE endpoint titer} = \frac{\text{(OD sample – OD negative background)}}{\text{(Average of OD negative background x 2)}}$$

โดยจะอ่านผลว่า DV specific IgE positive เมื่อผู้ป่วยมีปริมาณ DV specific IgE titer มากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 และอ่านผลว่า DV specific IgE negative เมื่อผู้ป่วยมีปริมาณ DV specific IgE titer น้อยกว่า 2.5

Total IgE

ผู้วิจัยทำการตรวจหาปริมาณ total IgE ในพลาสมาของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ที่ defervescence phase ด้วย ImmunoCAP automated IgE analyzer (Phadia) โดยค่าปกติ (reference ragne) ของ total IgE อยู่ระหว่าง 0-120 IU/ml

Chymase และ Tryptase ELISA

ผู้วิจัยทำการตรวจหาปริมาณ Chymase และ Tryptase ในพลาสมาของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ ที่ Febrile phase (3 days before fever subsided) ด้วย Human Mast Cell Chymase I (CMA-I) ELISA kit (Could-Clone Corp.) และ ImmunoCAP Tryptase (Phadia) และทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย Dengue fever และ Dengue Hemorrhagic fever

RSATL8 activation และ luciferase expression measurement

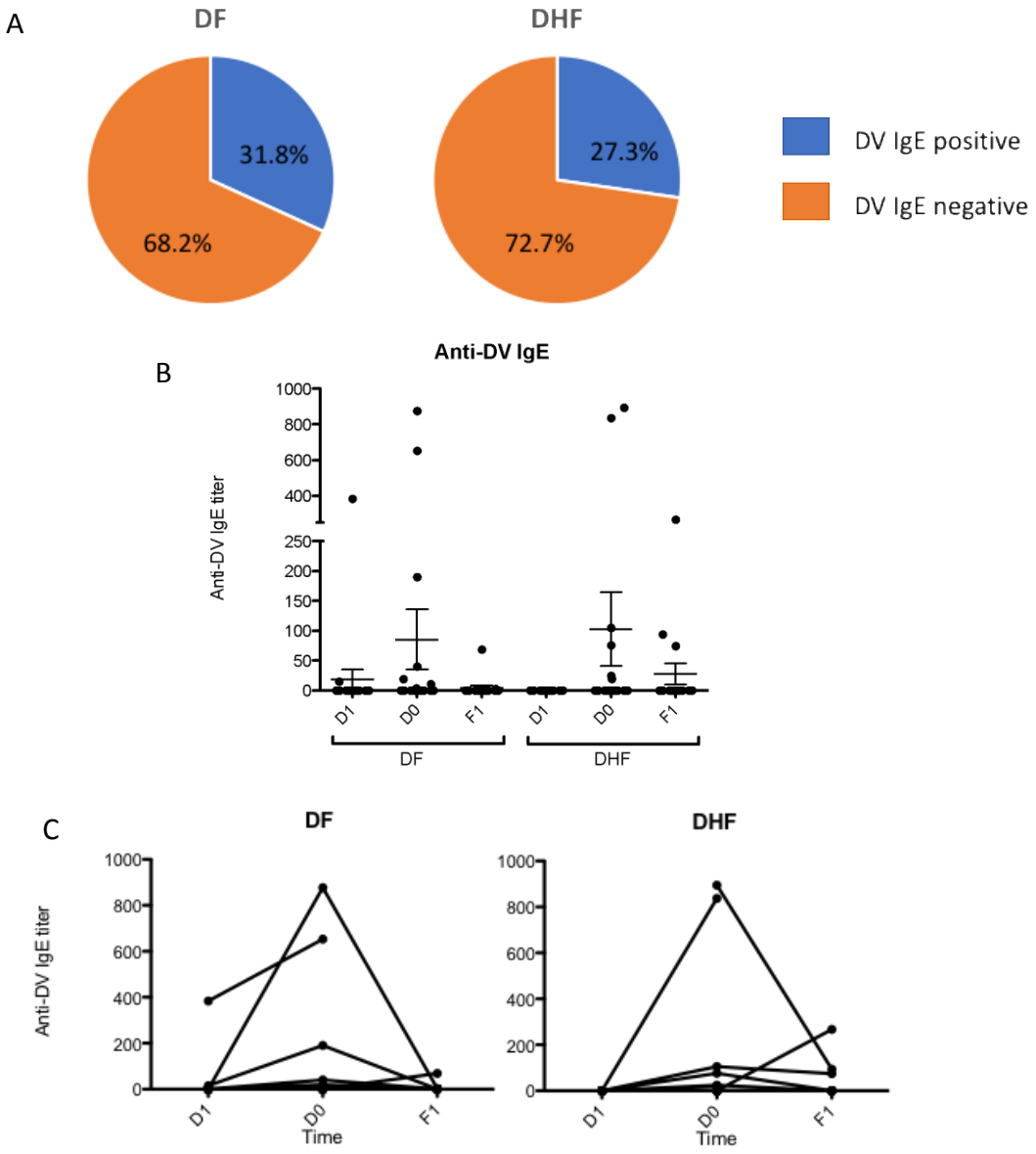
ผู้วิจัยได้รับ RSATL8 celll line (Rat basophil cell line ที่ express human FcERI และติดฉลาก signaling molecule NFAT ด้วย luciferase) จาก Dr. Ryosuke Nakamura (National Institute of Health Sciences, Kanagawa, Japan) และ รศ.ดร.ธนภัทร ปาลกะ (จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) และได้ทำการทดสอบความสามารถของพลาสมาของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ในการกระตุ้น RSATL8 cell เมื่อถูก cross-linked ด้วยไวรัสเดงกี่ และ block ด้วย omalizumab โดยมีวิธีการดังนี้

1. Resuspend RSATL8 cell ใน 10% FBS MEM ที่ cell concentration เท่ากับ $1x10^6$ cells/ml
2. Plate cell ปริมาณ 50 ul ลงในแต่ละหลุมของ white 96 well plate (cell conc. = 0.5 x 10^5 cells/well) และ incubate ให้ cell เกาะ plate ที่ 37°C 5% CO_2 เป็นเวลา 2-3 ชั่วโมง
3. เมื่อ cell เกาะลงบน plate แล้ว ดูด media ออกจาก 96 well plate แต่ละหลุม และใส่ plasma ของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ที่ dilute ใน 10% FBS MEM ด้วยอัตราส่วน 1:20 หรือ plasma ของผู้ป่วยที่ ที่ dilute ใน 10% FBS MEM ด้วยอัตราส่วน 1:20 และ incubate ด้วย Anti-IgE (Omalizumab) หรือ media (control) เป็นเวลา 30 นาที ลงไปในหลุม หลุมละ 50 ul และ incubate ที่ 37°C 5% CO_2 overnight เพื่อ sensitized RSATL8 cell
4. ดูด media ออกจาก 96 well plate แต่ละหลุม และล้างด้วย PBS 200 ul/well
5. Cross-link เซลล์ที่ถูก sensitized ด้วยเดงกี่ไวรัสที่ถูก dilute ใน 10% FBS MEM (หรือ media control) ปริมาณ 50 ul/well และ incubate ที่ 37°C 5% CO_2 เป็นเวลา 3 ชั่วโมง
6. เติม ONE-Glo™ luciferase assay system (Promega) ปริมาณ 50 ul/well และตรวจวัดปริมาณ luciferase expression ด้วยเครื่อง chemiluminescence plate reader คำนวณ fold ของ luciferase expression โดยเปรียบเทียบกับ control ซึ่งไม่ได้ sensitized เซลล์ด้วย plasma แต่ยังคง cross-link ด้วย dengue virus (no plasma control)

ผลการทดลอง

<u>Anti-DV IgE ในพลาสมาผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี่</u>

ผู้วิจัยได้ทำการตรวจหาปริมาณ Anti-DV IgE ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ DF จำนวน 22 ราย และ DHF จำนวน 22 ราย ช่วง febrile phase (D1), defervescence phase (D0) และ convalescent phase (F1) พบว่าผู้ป่วย DF มี Anti-DV IgE positive จำนวน 7 ราย คิดเป็น 31.8% และผู้ป่วย DHF มี Anti-DV IgE จำนวน 6 ราย คิดเป็น 27.3% (ภาพที่ 1A) โดยทั้งผู้ป่วย DF และ DHF จะมีปริมาณ Anti-DV IgE สูงสุดในช่วง D0 (DF=85.44+/-232.40, DHF=103.0+/-270.5, mean+/-SD) เมื่อเปรียบเทียบกับช่วง D1 (DF=18.12+/-81.71, DHF<2.5) และ F1 (DF=4.223+/-232.4, DHF=27.22+/-70.13) (ภาพที่ 1B, 1C) เมื่อเปรียบเทียบ titer ของ Anti-DV IgE ระหว่างผู้ป่วย DF และ DHF พบว่าผู้ป่วย DF และ DHF ไม่ได้มีปริมาณ Anti-DV IgE ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ภาพที่ 1B)

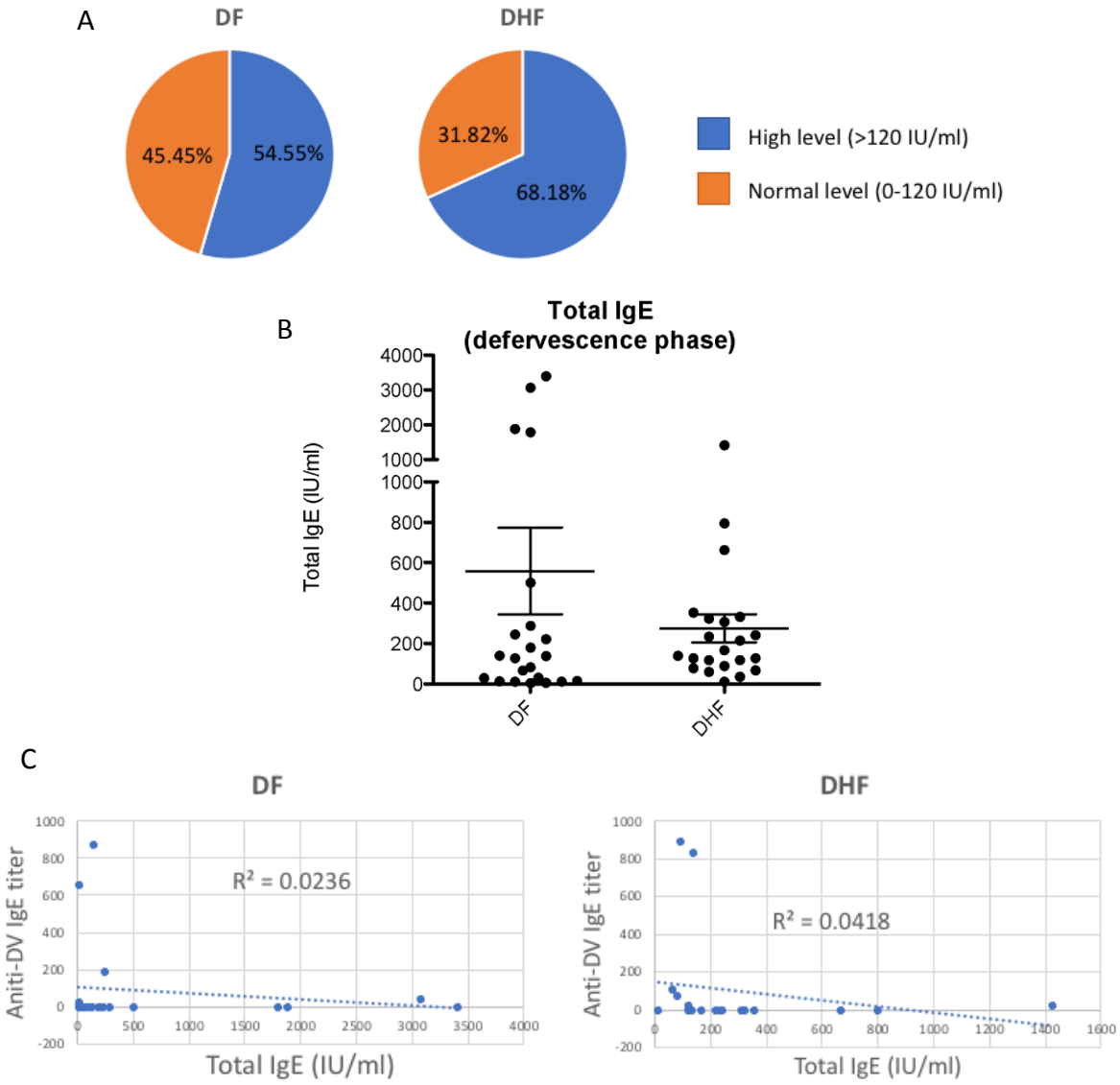


ภาพที่ 1 ปริมาณ Anti-DV IgE ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ A) สัดส่วนผู้ป่วยที่มี anti-DV IgE positive: negative ใน DF และ DHF, B) Anti-DV IgE titer ในผู้ป่วย DF และ DHF ที่ timepoint ต่างๆ (D1; febrile day, D0; defervescense day, F1; convalescense day), C) Kinetics ของ anti-DV IgE ในผู้ป่วย DF และ DHF ที่ timepoint ต่างๆ เส้นลากข้อมูลผู้ป่วยคนเดียวกันที่เวลาต่างๆ

<u>Total IgE ในพลาสมาผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี่ และความสัมพันธ์กับปริมาณ Anti-DV IgE</u>

ผู้วิจัยได้ทำการตรวจหาปริมาณ Total IgE (reference rage = 0-120 IU/ml) ในพลาสมาของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ในช่วง defervescence phase ซึ่งเป็นช่วงที่ Anti-DV IgE สูงสุด และหาความสัมพันธ์ของปริมาณ Total IgE และ Anti-DV IgE พบว่าผู้ป่วย DF และ DHF มีค่า Total IgE สูงกว่าค่าปกติ 54.55% และ 68.18% ตามลำดับ (ภาพที่ 2A) ค่าเฉลี่ยของระดับ Total IgE ของผู้ป่วย DF (558.9+/-1012,

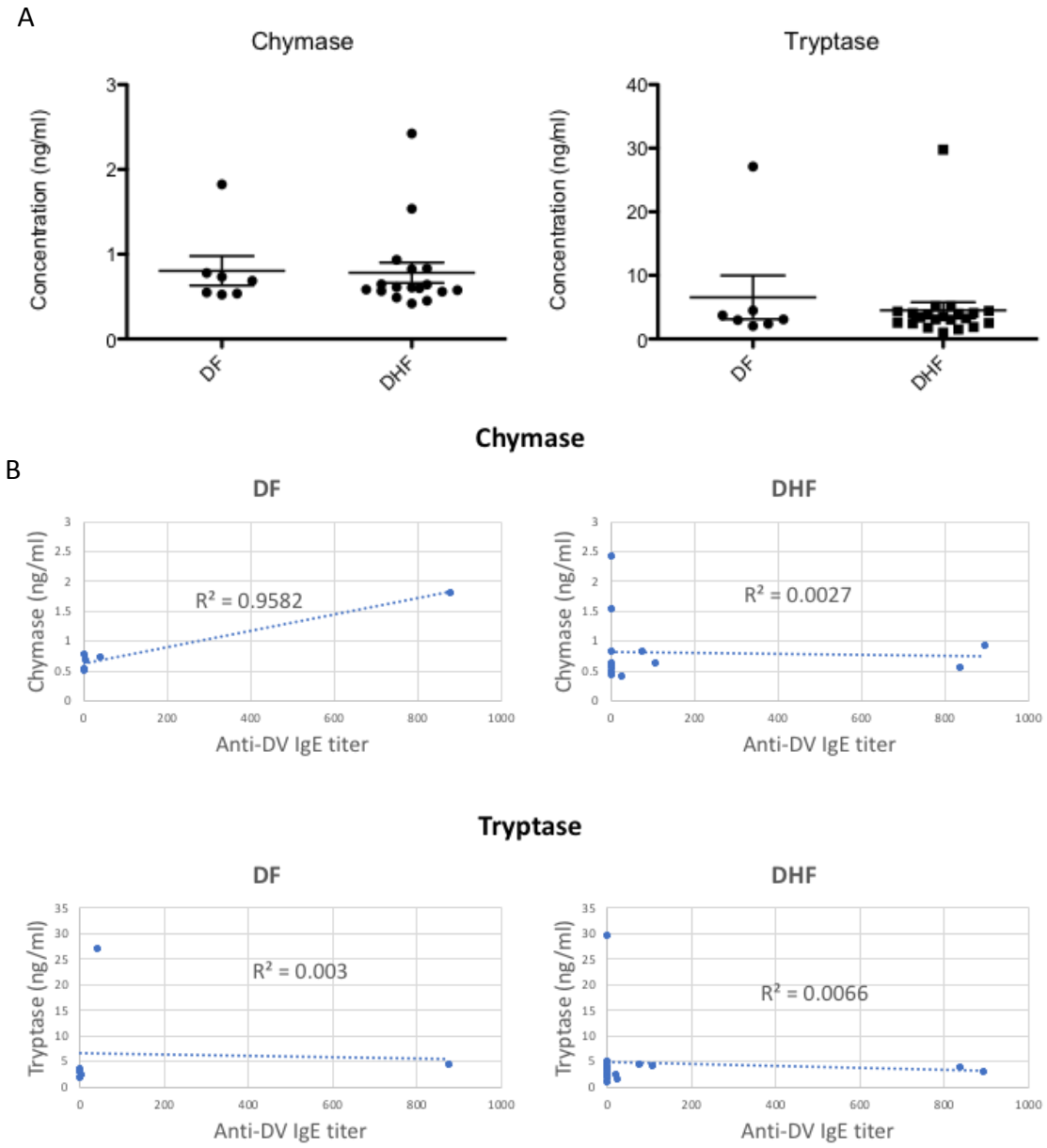
Mean+/-SD) สูงกว่าผู้ป่วย DHF (275.2+/-321.4) แต่ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ภาพที่ 2B) และเมื่อหาความสัมพันธ์ของ Total IgE กับปริมาณ DV IgE พบว่าทั้งสองค่าไม่ได้มีความสัมพันธ์กัน (ภาพที่ 2C)



ภาพที่ 2 ปริมาณ Total IgE ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ A) สัดส่วนผู้ป่วยที่มี total IgE high level: normal level ใน DF และ DHF, B) ปริมาณของ total IgE ในผู้ป่วย DF และ DHF, C) ความสัมพันธ์ของปริมาณ total IgE และ anti-DV IgE titer

Chymase และ Tryptase ในพลาสมาผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกี่ และความสัมพันธ์กับปริมาณ Anti-DV IgE

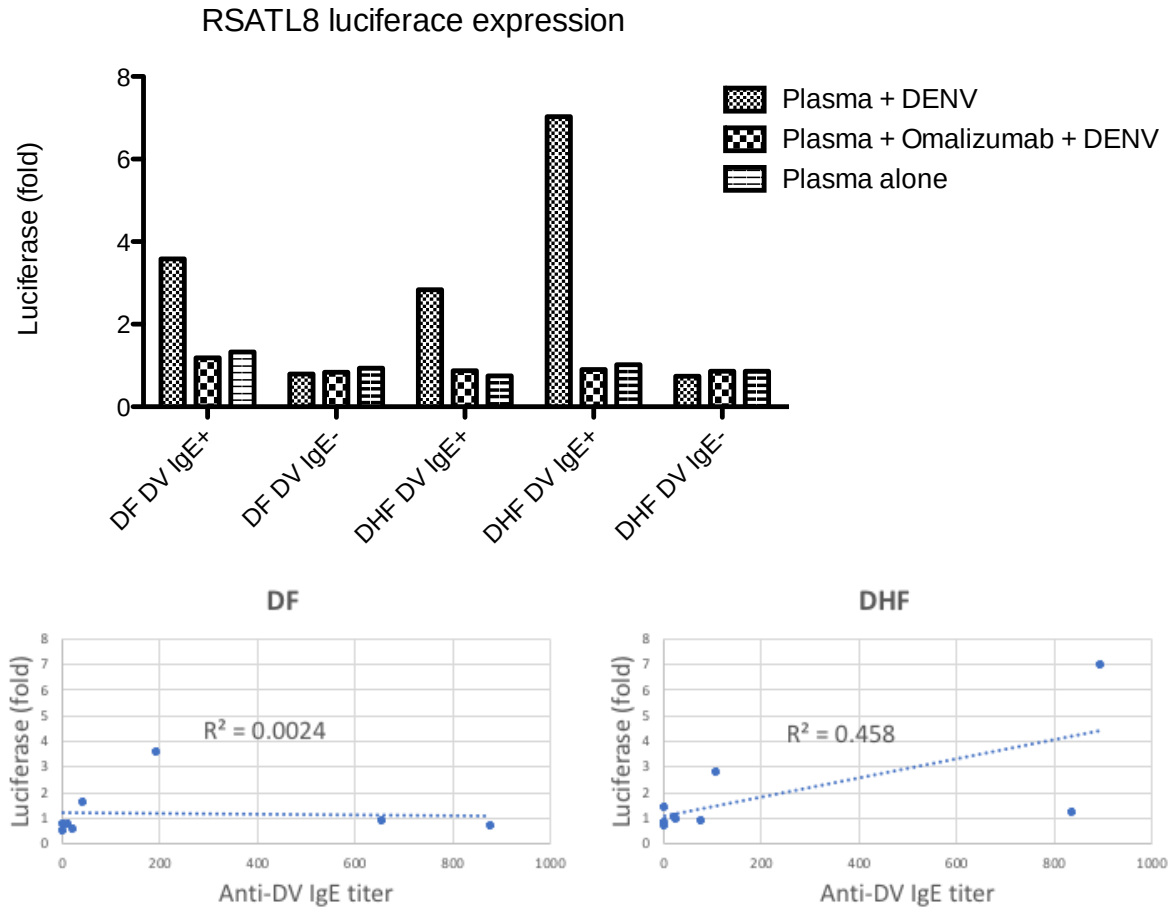
ผู้วิจัยได้ทำการตรวจหาปริมาณ chymase และ tryptase ซึ่งเป็น mediater ที่หลั่งออกมาจาก basophil/mast cell ในพลาสมาของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ในช่วง febrile phase เพื่อดูว่าระหว่างติดเชื้อไวรัสเดงกี่ basophil/mast cell ของผู้ป่วยได้ถูกกระตุ้นและมีการหลั่ง mediater ออกมา และมีความสัมพันธ์กับการแสดงอาการที่รุนแรงหรือไม่ พบว่าปริมาณ Chymase และ Tryptase ในผู้ป่วย DF และ DHF นั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ภาพที่ 4) และทั้ง Chymase และ Tryptase ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับปริมาณ Anti-DV IgE ที่ตรวจพบในพลาสมาผู้ป่วย



ภาพที่ 3 ปริมาณ Chymase และ Tryptase ในพลาสมาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ A) ปริมาณของ chymase และ tryptase ในผู้ป่วย DF และ DHF, B) ความสัมพันธ์ของปริมาณ chymase และ tryptase กับ anti-DV IgE titer

ความสามารถของ Anti-DV IgE ในพลาสมาของผู้ป่วยเดงกี่ในการกระตุ้น signaling molecule ในการ degranulation ของเซลล์ RSATL8

ผู้วิจัยได้ทดสอบความสามารถของพลาสมาของผู้ป่วยติดเชื้อไข้เลือดออกเดงกี่ในการกระตุ้น RSATL8 cell line ซึ่งติดฉลาก signaling molecule NFAT ด้วย luciferase จากการทดลองพบว่าเมื่อเซลล์ RSATL8 ถูก sensitized ด้วย Anti-DV IgE -positive plasma และ cross-linked ด้วยเดงกี่ไวรัสที่ความเข้มข้นต่างๆ พบว่า DV specific IgE positive plasma สามารถกระตุ้น RSATL8 ได้ โดยมี luciferase expression สูงกว่าการ sensitized cell ด้วย Anti-DV IgE negative plasma ทั้งในผู้ป่วย DF และ DHF และเมื่อทำการขัดขวางการ sensitization ของ IgE บน cell ด้วย Omalizumab พบว่าสามารถยับยั้งการกระตุ้น signaling molecule ในการ degranulation ของเซลล์ RSATL8 ได้ (ภาพที่ 4A) และเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ Anti-DV IgE กับความสามารถในการกระตุ้นเซลล์ RSATL8 พบว่าระดับ Anti-DV IgE ค่อนข้างสัมพันธ์กับความสามารถในการกระตุ้นเซลล์ RSATL8 ในผู้ป่วย DHF (ภาพที่ 4B)



ภาพที่ 4 ความสามารถของ Anti-DV IgE ในการกระตุ้นเซลล์ RSATL8 A) Luciferase expression ของเซลล์ RSATL8 ในกลุ่มทดลองต่างๆ, B) ความสัมพันธ์ของปริมาณ luciferase expression กับ anti-DV IgE titer

สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง

ผู้วิจัยได้ทำการตรวจวัดปริมาณ Anti-DV IgE ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ พบว่าประมาณ 30% ของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่มี Anti-DV IgE positive แต่ปริมาณ Anti-DV IgE นั้นไม่ได้สัมพันธ์กับปริมาณ Total IgE ของผู้ป่วย และช่วงเวลาที่ตรวจพบ Anti-DV IgE สูงสุดคือช่วง defervescence phase ซึ่งเป็นช่วงที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการ plasma leakage ได้สูง ดังนั้น Anti-DV IgE อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดอาการรุนแรงในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่บางราย

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ทำการตรวจวัดปริมาณ mast cell mediator ได้แก่ chymase และ tryptase ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ พบว่าปริมาณ Chymase และ Tryptase ในผู้ป่วย DF และ DHF นั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีความแตกต่างจากผลการวิจัยที่มีการตีพิมพ์ก่อนหน้านี้ (5) ทั้งปริมาณ chymase ที่ตรวจพบ และปริมาณ chymase ในผู้ป่วย DHF นั้นสูงกว่าผู้ป่วย DF แต่เนื่องจากในผลงานวิจัยที่มีการตีพิมพ์ก่อนหน้านั้นทำการตรวจในช่วงแรกของอาการไข้ ในขณะที่การตรวจครั้งนี้มีข้อจำกัดของตัวอย่างพลาสมาที่ใช้ตรวจนั้นอาจเป็นช่วงที่ใกล้วันไข้ลดมากกว่า จึงอาจไม่ใช่จุดที่มี mast cell mediator หลั่งออกมาสูงสุด

สำหรับการศึกษาความสามารถของ Anti-DV IgE ในการกระตุ้น signaling pathway ในการ degranulation ของ basophil cell line พบว่า Anti-DV IgE ในพลาสมาของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่บางรายสามารถกระตุ้น signaling pathway ในการ degranulation ของ basophil cell line ได้ โดยผ่านการ sensitization และ cross-linked ด้วยเชื้อไวรัสเดงกี่ และกระบวนการนี้สามารถยับยั้งได้ด้วยการขัดขวางการ sensitization ด้วย omalizumab ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษา type I hypersensitivity ซึ่งมี IgE เป็นสาเหตุของการเกิดโรค จึงเป็นที่น่าสนใจว่า Anti-DV IgE อาจเป็น marker หนึ่งที่สามารถใช้ในการ เลือกการรักษาและอาจใช้ omalizumab ในการป้องกันหรือรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเดงกี่ที่มี Anti-DV IgE positive ไม่ให้เกิดอาการรุนแรงได้

นอกจากนี้การศึกษาลึกลงไปถึงความสามารถในการจับกันระหว่าง epitope ต่างๆ ของไวรัสเดงกี่กับ Anti-DV IgE ในคนไข้แต่ละรายจะทำให้เข้าใจกลไกของความสัมพันธ์ระหว่าง Anti-DV IgE และการเกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงได้มากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Webster DP, Farrar J, Rowland-Jones S. Progress towards a dengue vaccine. Lancet Infect Dis. 2009;9(11):678-87.
2. Goncalvez AP, Engle RE, St Claire M, Purcell RH, Lai CJ. Monoclonal antibody-mediated enhancement of dengue virus infection in vitro and in vivo and strategies for prevention. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(22):9422-7.
3. Mathew A, Rothman AL. Understanding the contribution of cellular immunity to dengue disease pathogenesis. Immunol Rev. 2008;225:300-13.
4. Brown MG, Hermann LL, Issekutz AC, Marshall JS, Rowter D, Al-Afif A, et al. Dengue virus infection of mast cells triggers endothelial cell activation. J Virol. 2011;85(2):1145-50.
5. St John AL, Rathore AP, Raghavan B, Ng ML, Abraham SN. Contributions of mast cells and vasoactive products, leukotrienes and chymase, to dengue virus-induced vascular leakage. Elife. 2013;2:e00481.
6. Syenina A, Jagaraj CJ, Aman SA, Sridharan A, St John AL. Dengue vascular leakage is augmented by mast cell degranulation mediated by immunoglobulin Fcgamma receptors. Elife. 2015;4.
7. Morrison J, Rathore APS, Mantri CK, Aman SAB, Nishida A, St John AL. Transcriptional Profiling Confirms the Therapeutic Effects of Mast Cell Stabilization in a Dengue Disease Model. J Virol. 2017;91(18).
8. Pulendran B, Artis D. New paradigms in type 2 immunity. Science. 2012;337(6093):431-5.
9. Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. Nat Rev Immunol. 2010;10(6):440-52.
10. Avirutnan P, Matangkasombut P. Unmasking the role of mast cells in dengue. Elife. 2013;2:e00767.
11. Poole JA, Matangkasombut P, Rosenwasser LJ. Targeting the IgE molecule in allergic and asthmatic diseases: review of the IgE molecule and clinical efficacy. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(3):S376-85.