

Thesis Title Clonal Distribution of Neuroantigen-Specific T-Cell Populations
in Multiple Sclerosis and Phenotype of Primary T Cells with
Reduced Expression of CD147

Author Mr. Brian Beigler

Degree Doctor of Philosophy (Biomedical Science)

Thesis Advisory Committee:

Prof. Dr. Watchara Kasinrerak

Advisor

Assoc. Prof. Dr. Chatchai Tayapiwatana

Co-advisor

Asst. Prof. Dr. Sawitree Chiampanichayakul

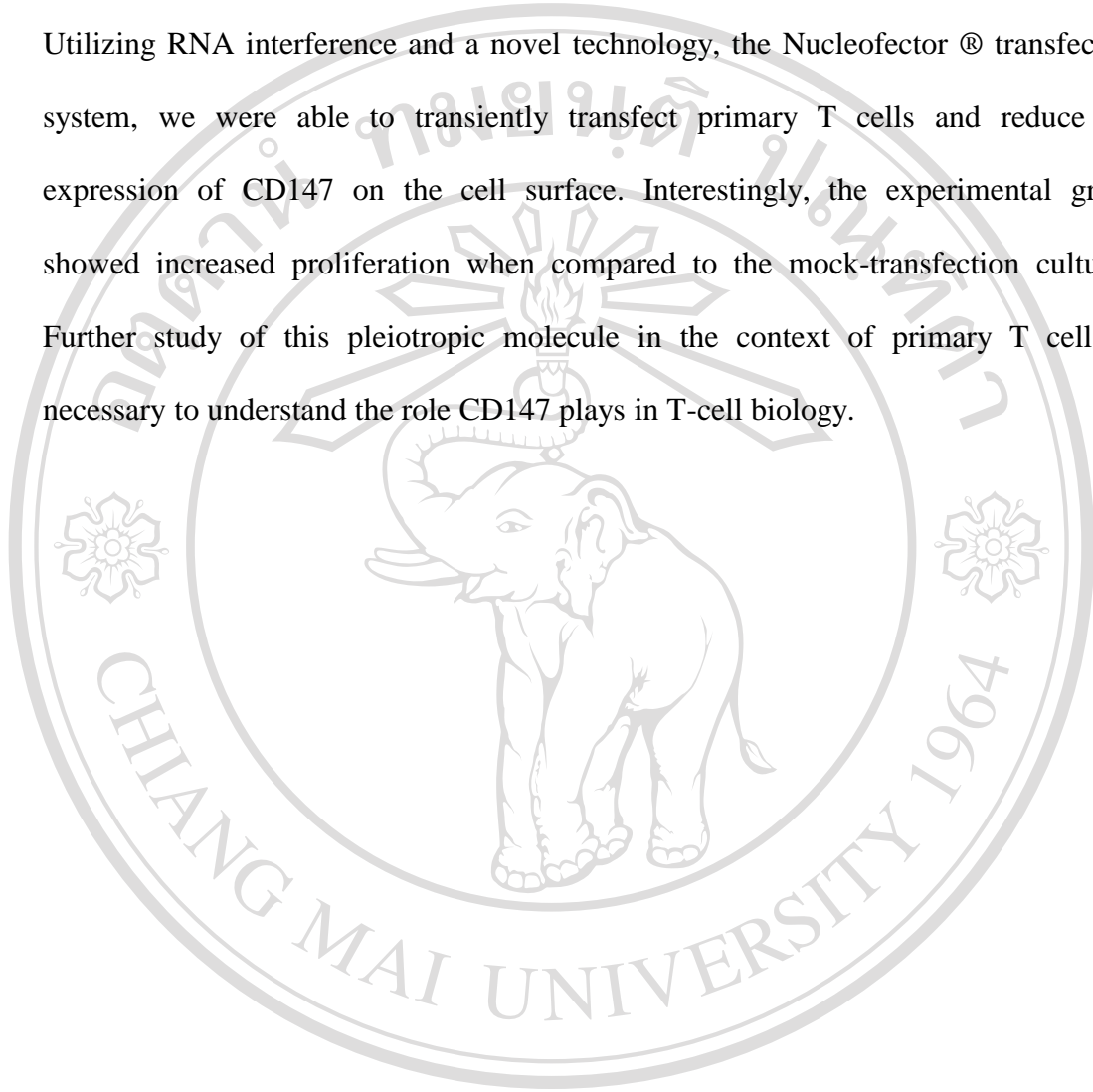
Co-advisor

ABSTRACT

T cells with neuroantigenic specificity are the putative effectors of neuropathology in multiple sclerosis (MS). MS patients show high prevalence of myelin-reactive CD4⁺ and CD8⁺ T-cell responses. Utilizing a novel combination of short-term culture, CFSE-based sorting and anchored PCR, clonal compositions of neuroantigen-targeting T cells from relapsing remitting MS (RRMS) patients and controls were evaluated. The results demonstrate distinct TCR usage by MS patients in their polyclonal CNS-specific CD4⁺ T-cell responses. In contrast to MS patients, healthy subjects exhibit oligoclonal CD8⁺ TCR distribution, which may reflect important differences in overall regulatory ability between MS patients and healthy controls.

CD147 is a ubiquitously expressed plasma membrane glycoprotein that has numerous physiological associations in health and disease. Establishing

physiologically relevant silencing of CD147 in primary T cells has remained elusive, with the entirety of published gene suppression research coming from T-cell lines. Utilizing RNA interference and a novel technology, the Nucleofector® transfection system, we were able to transiently transfect primary T cells and reduce the expression of CD147 on the cell surface. Interestingly, the experimental group showed increased proliferation when compared to the mock-transfection cultures. Further study of this pleiotropic molecule in the context of primary T cells is necessary to understand the role CD147 plays in T-cell biology.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การกระจายตัวจากการโคลนของประชากรที-เซลล์ที่จำเพาะต่อนิวโรแอนติเจนในโรคมัลติเปิลสเคลอโรซิสและคุณลักษณะของไฟรมารีทีเซลล์ที่ถูกคัดการแสดงออกของโมเลกุลซีดี147

ผู้เขียน นายไอรอน บีเกลอ

ปริญญา วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (วิทยาศาสตร์ชีวการแพทย์)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ศ. ดร. วัชรระ กลินถุกษ์

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

รศ. ดร. ชัชชัย ตะยาภิวัฒนา

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ผศ. ดร. สาวิตรี เขียมพานิชกุล

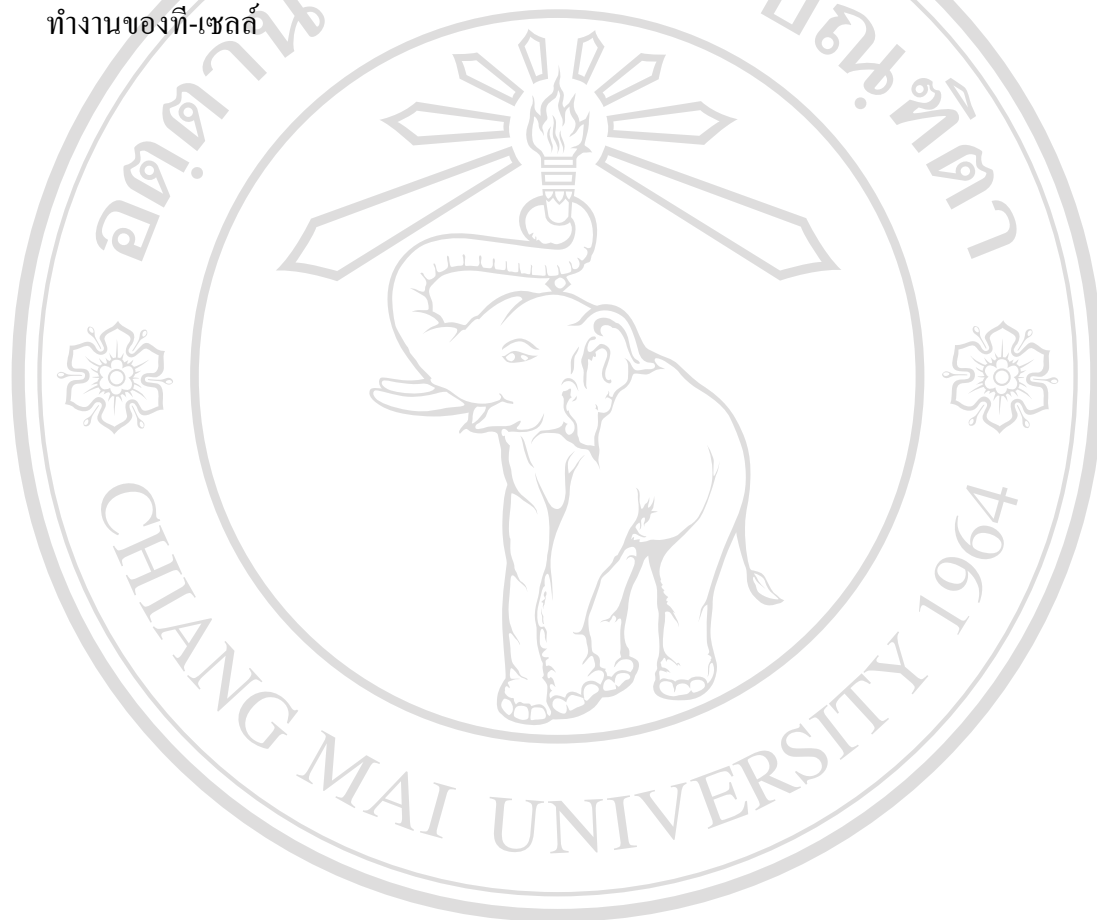
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

เซลล์ที ลิมโฟไซต์ที่มีความจำเพาะกับนิวโรแอนติเจน จัดเป็นเซลล์มีบทบาทในการทำให้เกิดพยาธิสภาพของสมองในผู้ป่วย multiple sclerosis โดยพบว่าผู้ป่วย multiple sclerosis จะมีการตอบสนองของ CD4 และ CD8 ที-เซลล์ที่จำเพาะต่อไมอีลินสูงกว่าคนปกติ ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยได้นำเอาเทคโนโลยี short-term culture, CFSE-based sorting และ anchored PCR มาศึกษา T cell receptor ของที-เซลล์ที่จำเพาะต่อนิวโรแอนติเจนในผู้ป่วย relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) และคนปกติ ผลการศึกษาพบว่า เซลล์ CD4 ที่จำเพาะต่อนิวโรแอนติเจนของผู้ป่วย multiple sclerosis มีการแสดงออกของ T cell receptor ที่แตกต่างกัน ในทางตรงกันข้าม เซลล์ CD8 ของคนปกติมีการแสดงออกของ T cell receptor เป็นแบบ oligoclonal distribution และแตกต่างจากผู้ป่วย multiple sclerosis ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นถึงความแตกต่างของขบวนการควบคุมการตอบสนองของที-เซลล์ระหว่างผู้ป่วย multiple sclerosis และคนปกติ

โมเลกุล CD147 เป็นไกลโคโปรตีนที่พบได้บนเซลล์หลากหลายชนิดและมีรายงานถึงความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลายชนิด อย่างไรก็ตาม หน้าทีของโปรตีน CD147 ยังไม่ทราบแน่ชัด การศึกษาถึงเทคโนโลยีเพื่อลดการแสดงออกของ CD147 บนผิวที-เซลล์ยังไม่มีการรายงานมาก่อน ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยได้นำเอาเทคนิค RNA interference และเทคโนโลยี Nucleofector transfection มา

ใช้ในการลดการแสดงออกของโมเลกุล CD147 และศึกษาถึงบทบาทของ CD147 บนที-เซลล์ ในการศึกษาที่ผู้วิจัยได้พัฒนาเทคนิคการลดการแสดงออกของโมเลกุล CD147 บนผิวที-เซลล์ได้ และพบว่าเซลล์ที่มีการลดลงของการแสดงออกของโมเลกุล CD147 นี้สามารถแบ่งตัวได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงบทบาทของ CD147 ต่อการทำงานของที-เซลล์ และน่าจะมีการศึกษาในรายละเอียดต่อไปเพื่อทราบถึงหน้าที่ที่แท้จริงของโมเลกุล CD147 ในการควบคุมการทำงานของที-เซลล์



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved