บทที่ 7
ระบบภูมิคุ้มกันกับมะเร็ง

วัตถุประสงค์

1. อธิบายความแตกต่างระหว่างการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ กับแบบจำเพาะได้
2. อธิบายลักษณะ และการทำงานของเซลล์นิวโตรฟิล เบโซฟิล อีโอสิโนฟิล โมโนซัยท์ แมโครฟาจ และเซลล์มาสท์ได้
3. อธิบายการทำงานของคอมพลีเมนท์ และอินเตอร์เฟียรอนได้
4. อธิบายวิถีการกระตุ้นคอมพลีเมนท์ด้วยวิถีคลาสสิกและวิถีอัลเทอเนทได้
5. อธิบายกลไกการทำงานของกระบวนการอักเสบ และฟาโกไซโตซิสได้
6. บอกคุณสมบัติของแอนติเจนได้
7. อธิบายความหมายของคำว่า Immunogenicity, Specific reactivity, Hapten และ Adjuvant ได้
8. เขียนโครงสร้างของแอนติบอดีได้
9. อธิบายความแตกต่างระหว่าง Constant region, Variable region และ Complementarity determining Region ได้
10. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างการศึกษาโครงสร้างของแอนติบอดีโดยการใช้เอนไซม์ papain และ pepsin ได้
11. อธิบายคุณสมบัติของ IgG, IgA, IgM, IgD และ IgE ได้
12. เปรียบเทียบความแตกต่างในการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบ primary immune response กับ secondary immune response ได้
13. อธิบายการกำจัดแอนติเจนของแอนติบอดี ด้วยวิธีการ Toxin neutralization, Opsonization และ ADCC ได้
14. อธิบายการตรวจสอบแอนติบอดีแบบ precipitation in solution และ precipitation in gel ได้
15. อธิบายเกี่ยวกับ lattice theory ที่มีผลต่อการตกตะกอนได้
16. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง double immunodiffusion กับ single immunodiffusion ได้
17. อธิบายความแตกต่างเกี่ยวกับการเสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกันให้กับร่างกายด้วยวิธีการ Artificial active immunity กับ Aritificial passive immunity ได้

18. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง tumor antigen กับ tumor marker ได้
19. อธิบายความแตกต่างระหว่าง tumor – specific antigen กับ tumor – associated antigen ได้
20. อธิบายความหมายของคำว่า oncofetal antigen, differentiation antigen, serum alfa – fetoprotein และ serum carcinoembryonic antigen ได้
21. เปรียบเทียบความแตกต่างของ monoclonal antibody กับ polyclonal antibody ได้
22. อธิบายความสัมพันธ์ของคำว่า malignant immunoproliferation, monoclonal hypergammaglobulinemia และ monoclonal gammopathy ได้
23. อธิบายการกำจัดเซลล์มะเร็งของแมโครฟาจ NK cell แอนติบอดี และ Cytotoxic T cell ได้
24. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง Major histocompatibility complex class I และ class II ได้
25. อธิบายการทำงานของ Antigen presenting cell ได้
26. อธิบายการทำงานร่วมกันระหว่าง MHC กับ Co – stimulatory molecule ที่มีผลต่อการกำจัดแอนติเจน ของ Cytotoxic T cell ได้
27. อธิบายกลไกการหลีกเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกันของเซลล์มะเร็ง แบบ Immunoselection กับ Immunological suppression ได้
28. อธิบายกลไกการหลีกเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกันของเซลล์มะเร็ง ด้วยวิธีการเปลี่ยนแปลงชนิดและปริมาณของแอนติเจนบนผิวเซลล์ได้
29. อธิบายการขัดขวางการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันด้วยวิธีการ Production of soluble tumor antigen และ Production of immunosuppressive factor ได้
30. เปรียบเทียบวิธีการรักษาโรคมะเร็ง แบบ Nontumor – specific immunotherapy กับ Tumor – specific immunotherapy ได้
31. เปรียบเทียบความแตกต่างในการรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีการ Active vaccination และ Passive immunotherapy ได้
32. อธิบายหลักการรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีการ Heteroconjugated antibodies และ Chemoimmunoconjugates ได้

เค้าโครงเรื่อง

ระบบภูมิคุ้มกันกับมะเร็ง

7.1 ระบบภูมิคุ้มกัน

7.1.1 การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ

7.1.1.1 กลไกการป้องกันภายนอก

7.1.1.2 กลไกการป้องกันภายใน

7.1.2 การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ

7.1.2.1 แอนติเจน

7.1.2.2 การทำงานของลิมโฟซัยท์ในระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ

7.2 การเพิ่มการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน

7.3 ระบบภูมิคุ้มกันกับมะเร็ง

7.3.1 Tumor antigen

7.3.1.1 Tumor – specific antigen

7.3.1.2 Tumor – associated antigen

7.3.2 Tumor marker

7.3.2.1 Serum alfa – fetoprotein (AFP)

7.3.2.2 Serum carcinoembryonic antigen (CEA)

7.3.3 กลไกการกำจัดเซลล์มะเร็งของร่างกาย

7.3.3.1 แมโครฟาจ

7.3.3.2 Natural killer cell

7.3.3.3 แอนติบอดี

7.3.3.4 Cytotoxic T cell

7.3.4 กลไกการหลีกเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกันของเซลล์มะเร็ง

7.3.4.1 Immunoselection

7.3.4.2 Immunological suppression

7.3.5 การรักษาโรคมะเร็งโดยวิธีการทางวิทยาภูมิคุ้มกัน

7.3.5.1 Nontumor – specific immunotherapy

7.3.5.2 Tumor – specific immunotherapy

ระบบภูมิคุ้มกันกับมะเร็ง

เซลล์มะเร็งมีคุณสมบัติในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์โดยที่ร่างกายไม่สามารถควบคุมได้ และยังสามารถบุกรุก (invade) เข้าไปในเนื้อเยื่อที่อยู่ใกล้เคียง ตลอดจนแพร่กระจายไปอยู่ยังอวัยวะอื่นที่ห่างไกลออกไปได้ อย่างไรก็ดีในร่างกายของคนเราจะมีระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งนอกจากจะทำหน้าที่คุ้มกันร่างกายจากเชื้อโรค และสิ่งแปลกปลอม ตลอดจนกำจัดเซลล์ต่าง ๆ ภายในร่างกายซึ่งใช้งานไม่ได้แล้ว ยังทำหน้าที่เฝ้าระวังและกำจัดเซลล์ที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างผิดปกติขึ้นภายในร่างกายด้วย นับเป็นวิถีการป้องกันและการควบคุมการเกิดมะเร็งในร่างกาย แต่ก่อนที่จะกล่าวถึงการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในการกำจัดเซลล์มะเร็ง จะขอกล่าวถึงความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันก่อน

7.1 ระบบภูมิคุ้มกัน

ระบบภูมิคุ้มกัน (Immune system) หมายถึงระบบที่ทำหน้าที่คุ้มกันร่างกาย เมื่อมีเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอม (Foreign substance) เข้าสู่ร่างกาย เพื่อกำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมนั้น เพราะในขณะที่เชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมนั้นหาทางเข้าสู่ร่างกายและทำให้เกิดโรคนั้น ร่างกายของคนเราก็มีวิธีการต่าง ๆ ที่จะต่อต้านหรือตอบสนอง เพื่อป้องกันการเกิดโรคขึ้น อาจแบ่งการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันออกเป็น 2 แบบ คือ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (Non – specific immune response) และการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (Specific immune response) ภูมิคุ้มกันทั้ง 2 แบบ แม้จะมีในร่างกายทุกคน แต่จะแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่างซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล เช่น อายุ พันธุกรรม โภชนาการและสภาพจิตใจ เป็นต้น

7.1.1 การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ

การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ หมายถึงการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ด้วยการกำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกาย โดยไม่จำเพาะเจาะจงว่าเชื้อโรค หรือสิ่งแปลกปลอมนั้นเป็นอะไร ซึ่งแบ่งออกเป็นกลไกการป้องกันภายนอก (External defense mechanism) และกลไกการป้องกันภายใน (Internal defense mechanism)

7.1.1.1 กลไกการป้องกันภายนอก

กลไกลการป้องกันภายนอก เป็นการกำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกายด้วยวิธีการง่าย ๆ โดยใช้เครื่องมือกีดขวาง (Barrier) ตามธรรมชาติ ดังนี้

- ผิวหนัง ผิวหนังจะเป็นด่านสำคัญในการป้องกันการบุกรุกของเชื้อโรค ประกอบไปด้วยเซลล์หลายชั้น และชั้นนอกสุดยังลอกหลุด (desquamation) ได้ตลอดเวลา ดังนั้น ถ้าผิวหนังไม่มีบาดแผล จะป้องกันการติดเชื้อได้เป็นอย่างดี เพราะผิวหนังมีต่อมเหงื่อที่จะผลิตเหงื่อ กรดแลคติค กรดอะซิติค และกรดไขมันโดยเฉพาะอย่างยิ่งกรดโอเลอิก ซึ่งมีฤทธิ์ทำลายเชื้อบักเตรีได้

- ขนจมูก ขนตา ขนในหู ทำหน้าที่กรองฝุ่นละอองและเชื้อโรคต่าง ๆ ไม่ให้เข้าสู่ร่างกาย

- เซลล์เยื่อบุ เซลล์เยื่อบุในเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น เยื่อบุทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ ทางเดินท่อปัสสาวะ และท่อสืบพันธุ์ เป็นต้น เซลล์เยื่อบุจะขับเมือกออกมาจับเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอม นอกจากนี้เซลล์เยื่อบุยังมีซีเลีย (Cilia) สำหรับพัดโบกสิ่งแปลกปลอมไม่ให้เข้าสู่ร่างกายได้

- น้ำตา น้ำมูก น้ำลาย และน้ำย่อย พบว่าในน้ำตา น้ำมูก และน้ำลาย มี Lyso

zyme ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำลายเชื้อบักเตรีได้ ส่วนในน้ำย่อย ซึ่งมีสภาวะความเป็นกรด – เบสในร่างกาย สามารถทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อโรคได้

7.1.1.2 กลไกการป้องกันภายใน

ถ้าเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมสามารถผ่านเครื่องกีดขวางจากกลไกการป้องกันภายนอกเข้ามาในร่างกายได้แล้ว ด่านต่อไปร่างกายจะใช้เซลล์ และโปรตีนบางชนิด เพื่อกำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมนั้น โดยไม่จำเพาะว่าเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมนั้นจะมีรูปร่างลักษณะอย่างไร โดยจะขอกล่าวถึงเซลล์และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกลไกการป้องกันภายในก่อน แล้วจึงจะกล่าวถึงกระบวนการทำงานของกลไกการป้องกันภายใน อย่างไรก็ดีเซลล์และโปรตีนเหล่านี้อาจจะทำงานได้ทั้งในระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ และในระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะด้วย

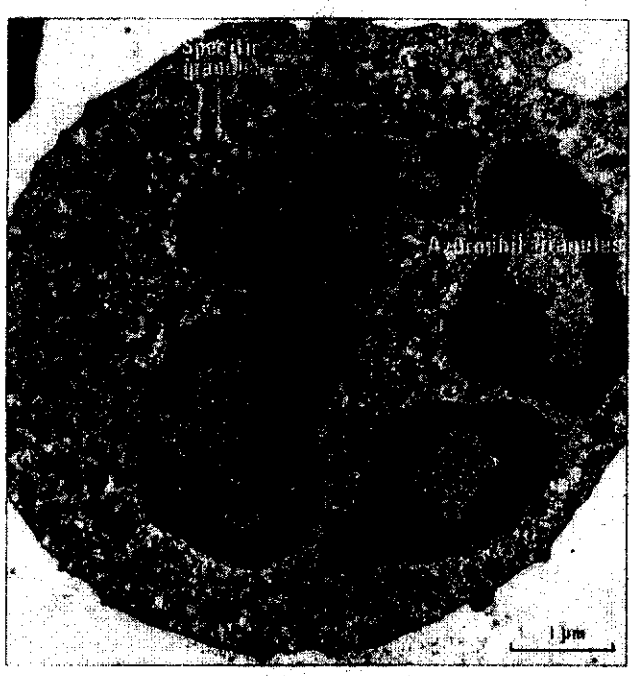
7.1.1.2.1 เซลล์

เซลล์ที่ร่างกายสร้างขึ้นมาเพื่อกำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมด้วยกลไกการป้องกันภายในแบบไม่จำเพาะ มีหลายชนิด ได้แก่เซลล์ฟาโกซัยท์ ซึ่งเป็นเซลล์ที่ทำลายเชื้อโรคด้วยวิธีกลืนกินแบ่งออกเป็นกลุ่มที่มีนิวเคลียสหลาย lobe (Polymorphonuclear leucocyte, PMN) ได้แก่ นิวโตรฟิล (Neutrophil) เบโซฟิล (Basophil) และ อีโอสิโนฟิล (Eosinophil) และพวกที่มีนิวเคลียสไม่เป็น lobe (Mononuclear leucocyte) ได้แก่โมโนซัยท์ (Monocyte) และแมโครฟาจ (Macrophage) นอกจากนี้ยังมีเซลล์มาสท์ (Mast cell) ที่ร่วมทำงานในกลไกนี้ด้วย

● นิวโตรฟิล

นิวโตรฟิลสร้างขึ้นในไขกระดูกแล้วจึงออกมาสู่กระแสเลือด นิวเคลียสมี 2 – 5 lobe แต่ส่วนใหญ่จะมี 3 lobe (รูปที่ 7.1) นิวโตรฟิลเป็นฟาโกซัยท์พวกแรกที่ออกจากกระแสเลือด โดยการแทรกตัวไประหว่าง endothelial cell ที่บุผนังเส้นเลือด ด้วยวิธีการที่เรียกว่า diapedesis เนื่องจากเมื่อเนื้อเยื่อถูกทำลาย หรือบาดเจ็บ จะมีสาร chemotaxin หลั่งออกมาทำหน้า

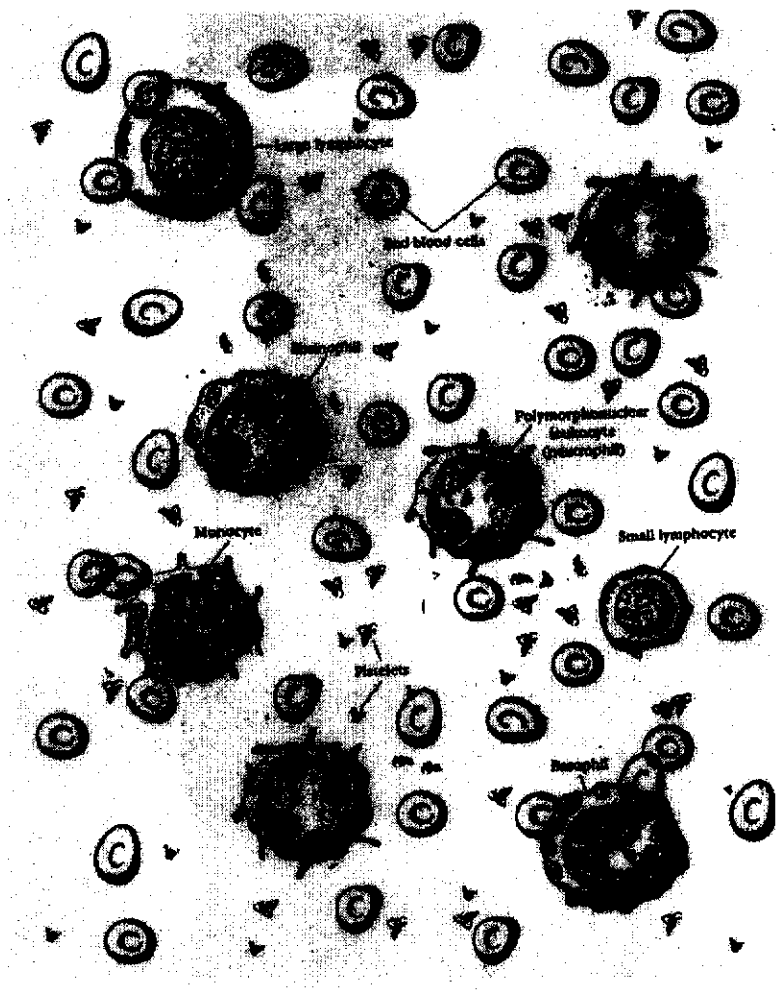
ที่ดึงดูดเซลล์ฟาโกซัยท์ให้มายังบริเวณเนื้อเยื่อที่กำลังแตกสลาย นอกจากนี้ยังมี chemotaxin ที่หลั่งมาจากแหล่งอื่น ๆ อีก เช่น จากเชื้อโรค หรือ chemotaxin ที่เกิดจากการกระตุ้นของระบบคอมพลีเมนท์ (Complement) ที่สำคัญคือ C5a เป็นต้น อนึ่งบนผิวของนิวโตรฟิลยังมี receptor สำหรับส่วน Fc ของแอนติบอดี IgG และ IgA และคอมพลีเมนท์ C3b ด้วย ทำให้นิวโตรฟิลสามารถจับกินสิ่งแปลกปลอมที่มี IgG, IgA หรือ C3b อยู่บนผิวหน้าเซลล์ได้สะดวก



รูปที่ 7.1 Ultrastructure of neutrophil

● เบโซฟิล

เบโซฟิลมีนิวเคลียส 2 lobe (รูปที่ 7.2) ภายในเซลล์จะมีแกรนูลเป็นจำนวนมาก ภายในแกรนูลจะมีสารหลายอย่างที่สำคัญคือฮีสทามีน (Histamine) เบโซฟิลสามารถจับกินสิ่งแปลกปลอมได้ แต่ความสามารถด้อยกว่านิวโตรฟิล และ อีโอสิโนฟิล บนผิวของเบโซฟิลจะมี receptor สำหรับส่วน Fc ของ IgE เบโซฟิลจึงมีบทบาทสำคัญในปฏิกิริยา Anaphylaxis ซึ่งเกิดขึ้นจากการที่ร่างกายได้รับสารภูมิแพ้เข้าไป พบว่าถ้าร่างกายได้รับสารภูมิแพ้ครั้งแรก



รูปที่ 7.2 เซลล์ฟาโกซัยท์ชนิดต่าง ๆ

ร่างกายจะถูกกระตุ้นให้สร้าง IgE ขึ้นมา แล้วส่วน Fc ของ IgE จะไปจับกับ receptor บนเซลล์มาสท์หรือเบโซฟิล (รูปที่ 7.3 ก) เมื่อร่างกายได้รับสารภูมิแพ้ชนิดเดิมครั้งที่ 2 สารภูมิแพ้หรือแอนติเจน (Ag) จะไปจับกับ IgE 2 โมเลกุลซึ่งอยู่บนเซลล์มาสท์หรือเบโซฟิลอย่างจำเพาะเจาะจง (รูปที่ 7.3 ข) ส่งผลทำให้เซลล์มาสท์หรือเบโซฟิลหลั่ง Histamine และ mediator ตัวอื่น ๆ ออกมา ซึ่งสารเหล่านี้มักทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ มีการขยายตัวของหลอดเลือดฝอย มีการ

เพิ่ม permeability ของหลอดเลือด ทำให้น้ำเลือดและเซลล์เม็ดเลือดขาวออกไปอยู่ที่เนื้อเยื่อได้มากขึ้น ทำให้เนื้อเยื่อบวม แดง เกิดการอักเสบขึ้น

ก

ข

รูปที่ 7.3 ปฏิกิริยา Anaphylaxis

● อีโอสิโนฟิล

อีโอสิโนฟิลมักมีนิวเคลียส 2 lobe (ดูรูปที่ 7.2) ภายในเซลล์จะมีแกรนูลขนาดใหญ่ ในผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ (Allergy) จะพบมีอีโอสิโนฟิลในเลือดสูง เนื่องจากสาร histamine ที่หลั่งจากเซลล์มาสท์หรือเบโซฟิล เป็นสาร chemotaxin ต่ออีโอสิโนฟิล ภายในแกรนูลของอีโอสิโนฟิลจะมีสารที่มีฤทธิ์ต่อต้าน histamine และ mediator ที่หลั่งจากเซลล์มาสท์หรือเบโซฟิล ส่วนหนึ่งคือไปขัดขวางไม่ให้ histamine ไปกระตุ้นให้เกิด permeability ของหลอดเลือด ดังนั้นอีโอสิโนฟิลจะช่วยลดการอักเสบของเนื้อเยื่อที่เกิดจากปฏิกิริยา anaphylaxis ได้ นอกจากนี้บนผิวของอีโอสิโนฟิลยังมี receptor สำหรับ Fc ของ IgG และ คอมพลีเมนท์ C3b ด้วย จึงทำให้อีโอสิโนฟิลทำหน้าที่ในการจับกินสิ่งแปลกปลอมได้ดีเช่นเดียวกับนิวโตรฟิล

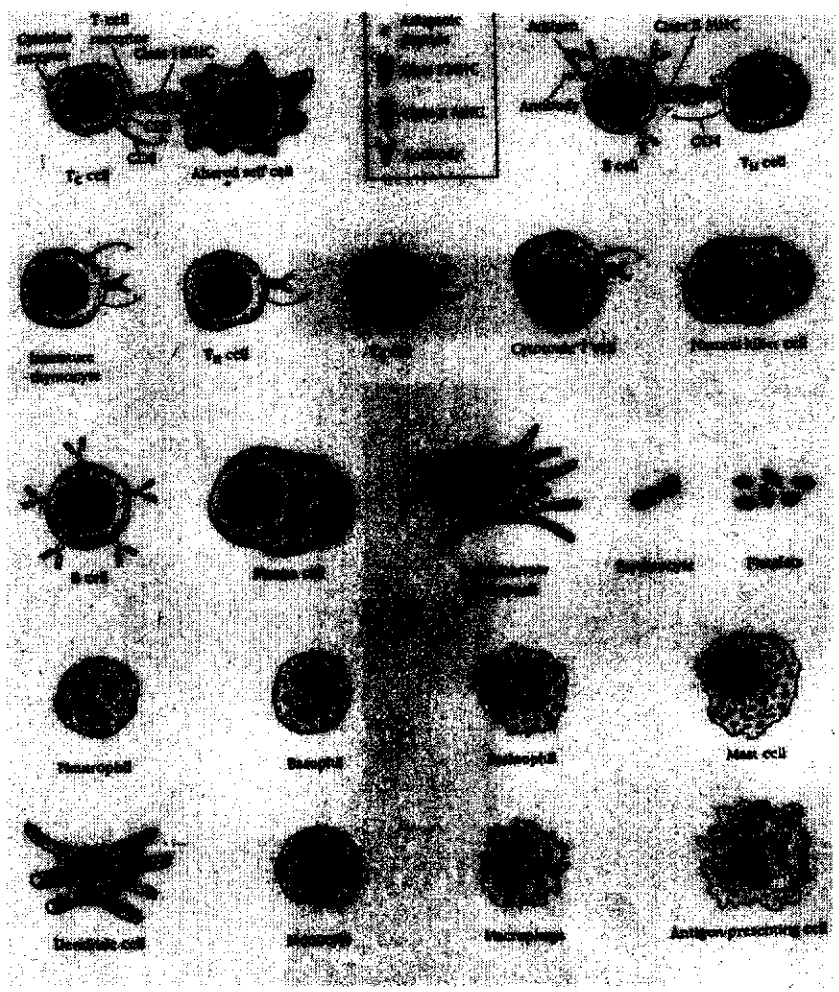
● โมโนซัยท์

โมโนซัยท์นิวเคลียสไม่มี lobe แต่นิวเคลียสจะมีรูปร่างคล้ายเกือกม้า (horseshoe – shaped nucleous) (ดูรูปที่ 7.2) ในกระแสเลือดโมโนซัยท์จะมีชีวิตอยู่ได้นาน 5 – 6 วัน โมโนซัยท์ส่วนหนึ่งจะออกจากกระแสเลือดทางผนังเส้นเลือดไปสู่เนื้อเยื่อ และเปลี่ยนเป็นแมโครฟาจ ซึ่งสามารถมีชีวิตอยู่ได้นานเป็นเดือน หรือเป็นปี สาร chemotaxin ที่ดึงดูดโมโนซัยท์ไปจับสิ่งแปลกปลอมกิน คือ monocyte chemotactic factor และชิ้นส่วนของคอมพลีเมนท์ C5a บนผิวของโมโนซัยท์จะมี receptor สำหรับ Fc ของ IgG และ C3b เช่นเดียวกับนิวโตรฟิล

● แมโครฟาจ

แมโครฟาจมีกำเนิดมาจากโมโนซัยท์ เป็นเซลล์ที่มีความสามารถในการจับกินสิ่งแปลกปลอมได้สูง เนื่องจากบนผิวเซลล์มี receptor สำหรับ Fc ของ IgG และ C3b เช่นเดียวกับโมโนซัยท์ แมโครฟาจแบ่งเป็น fixed macrophage และ wandering macrophage (รูปที่ 7.4) wandering macrophage มีความสามารถในการจับกินสิ่งแปลกปลอมได้ดีกว่า fixed macrophage แต่ macrophage ทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถเปลี่ยนรูปกลับไปมาซึ่งกันและกันได้ แมโครฟาจแม้จะมีอยู่ทั่วร่างกาย แต่จะมีชื่อเรียกเฉพาะในอวัยวะต่าง ๆ เช่น ในตับ เรียกว่า

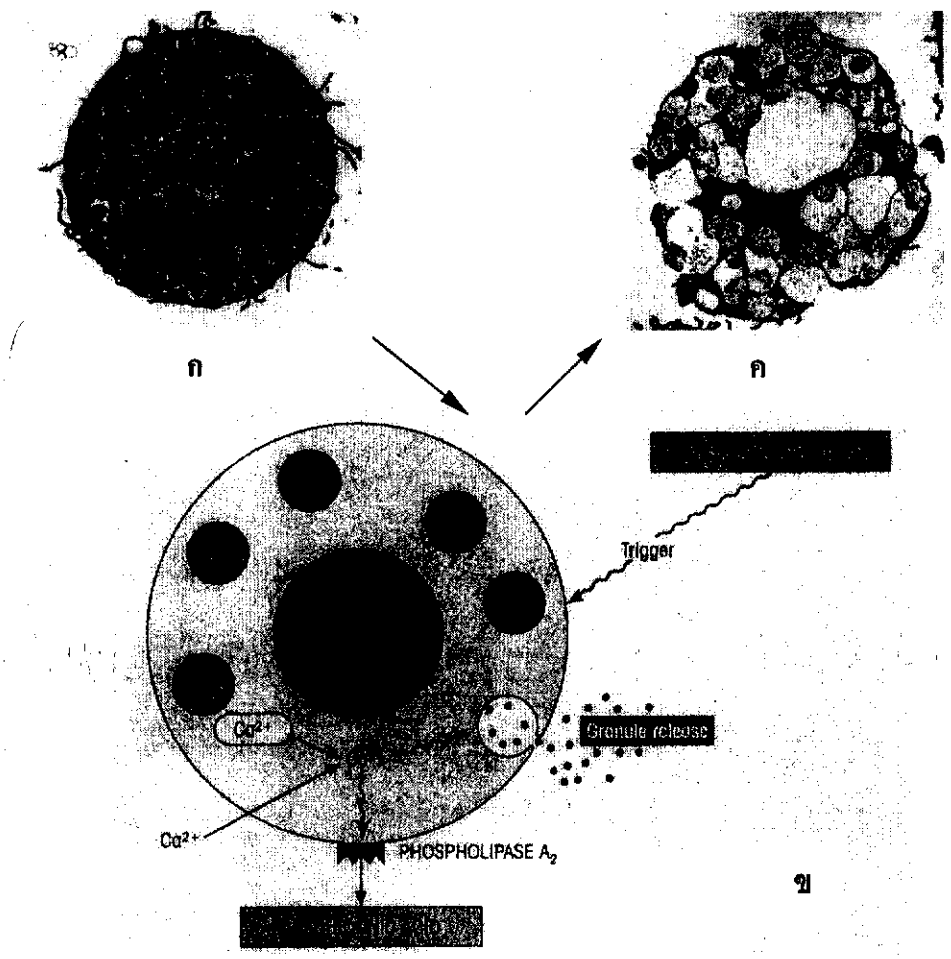
Köpffer cell ในม้ามเรียกว่า littoral cell ในต่อมน้ำเหลือง เรียกว่า reticular cell และในปอด เรียกว่า dust cell เป็นต้น แมโครฟาจสามารถทำหน้าที่ในระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะได้ด้วย โดยจะถูกกระตุ้นด้วย Macrophage activating factor จากลิมโฟไคน์ (Lymphokines) ซึ่งหลั่งมาจาก T lymphocyte อย่างจำเพาะเมื่อมีการตอบสนองต่อแอนติเจน แมโครฟาจชนิดนี้เรียกว่า activated macrophage พบว่าแมโครฟาจพวกนี้มีความสามารถในการกลืนกินและฆ่าเชื้อโรคได้สูงกว่าแมโครฟาจธรรมดา



รูปที่ 7.4 เซลล์ชนิดต่าง ๆ ของระบบภูมิคุ้มกัน

● เซลล์มาสท์

เซลล์มาสท์เป็นเซลล์ที่มีรูปไข่ขนาดใหญ่มีอยู่ในเนื้อเยื่อทั่วไป ในสภาวะปกติ (resting mast cell) จะมองเห็นแกรนูลที่หุ้มด้วยเยื่อ (membrane – bound granule) อยู่กันอย่างหนาแน่น (รูปที่ 7.5 ก) จะมีแกรนูลเช่นเดียวกับเบโซฟิล ในแกรนูลจะมีสารหลายอย่าง ที่สำคัญคือ histamine และ leukotriene เมื่อเซลล์ถูกกระตุ้น (triggered mast cell) สารภายในแกรนูลจะถูกหลั่งออกมา (รูปที่ 7.5 ข) ทำให้มองเห็นคล้ายกับแกรนูลมีขนาดใหญ่ขึ้น กระจายตัวแยกออกจากกัน และลักษณะเซลล์จะเปลี่ยนไป (รูปที่ 7.5 ค) เซลล์มาสท์มีที่รับสำหรับส่วน Fc ของ IgE บนผิวเซลล์ จึงเป็นเซลล์ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยา Anaphylaxis ได้เช่นเดียวกับเบโซฟิล



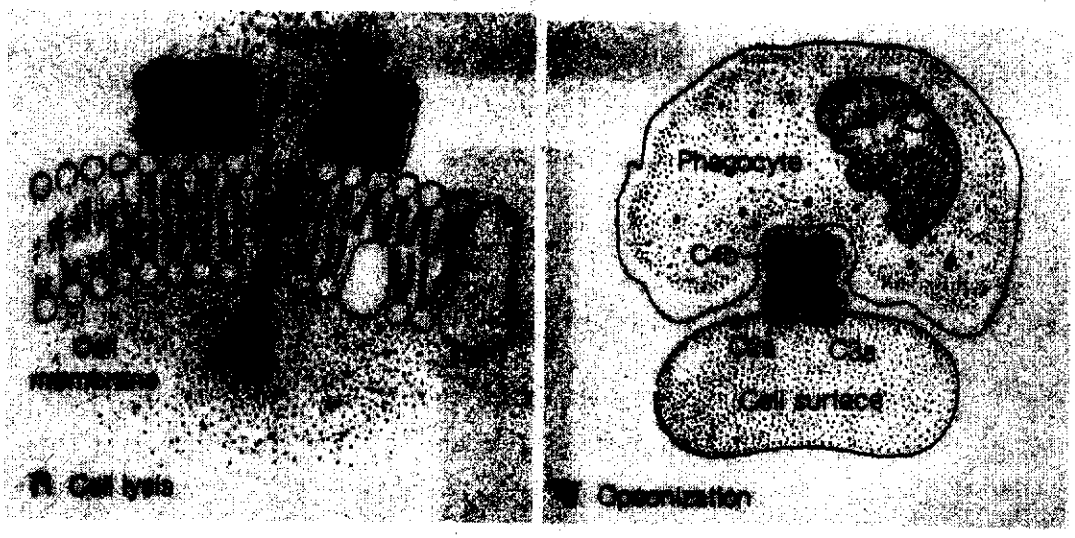
รูปที่ 7.5 เซลล์มาสท์ในสภาวะปกติ (ก) และเมื่อถูกกระตุ้น (ข และ ค)

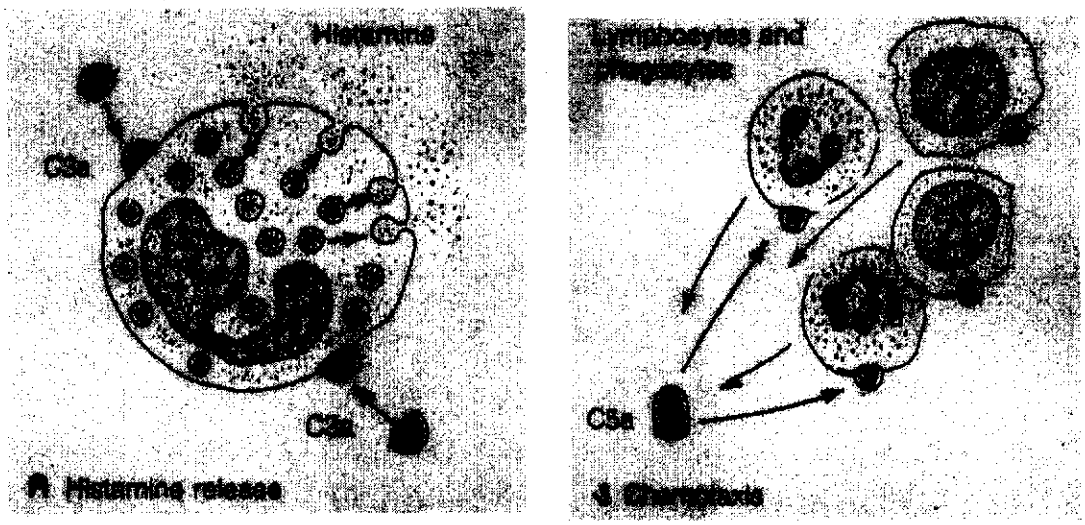
7.1.1.2.2 โปรตีน

โปรตีนที่ร่างกายสร้างขึ้นเมื่อได้รับการกระตุ้น หรือเหนี่ยวนำโดยเชื้อโรคที่บุกรุกเข้าสู่ร่างกาย มีหลายชนิด ในที่นี้จะกล่าวถึง คอมพลีเมนท์ (complement) และอินเตอร์เฟียรอน (interferon)

● คอมพลีเมนท์

คอมพลีเมนท์ประกอบไปด้วยโปรตีนในน้ำเลือด (plasma protein) ประมาณ 20 ชนิด การทำงานของคอมพลีเมนท์เกิดจากการทำปฏิกิริยาต่อเนื่องของโปรตีนดังกล่าวเมื่อได้รับการกระตุ้น ซึ่งจะให้ผลิตผลเป็นโปรตีน หรือเอนไซม์ที่จะทำลายเชื้อโรคได้ หน้าที่หลักของคอมพลีเมนท์มีดังนี้ คือ จะฆ่าเชื้อโรคด้วยวิธีการจับเชื้อโรคแล้วทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้เกิด cell lysis ด้วยกระบวนการที่เรียกว่า complement fixation (รูปที่ 7.6 ก) หรือช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการฟาโกไซโทซิส ด้วยการช่วยฟาโกซัยท์ในการจับกินเชื้อโรค ด้วยกระบวนการที่เรียกว่า opsonization (รูปที่ 7.6 ข) นอกจากนี้ยังช่วยกระตุ้นเบโซฟิล หรือเซลล์มาสท์ให้หลั่ง histamine ซึ่งทำให้เพิ่ม permeability ของหลอดเลือด (รูปที่ 7.6 ค) และทำหน้าที่เป็น chemotaxin ในการดึงดูด (chemotaxis) ฟาโกซัยท์และเซลล์ต่าง ๆ มายังบริเวณเนื้อเยื่อที่อักเสบ (รูปที่ 7.6 ง) ด้วย





รูปที่ 7.6 การทำงานของคอมพลีเมนท์

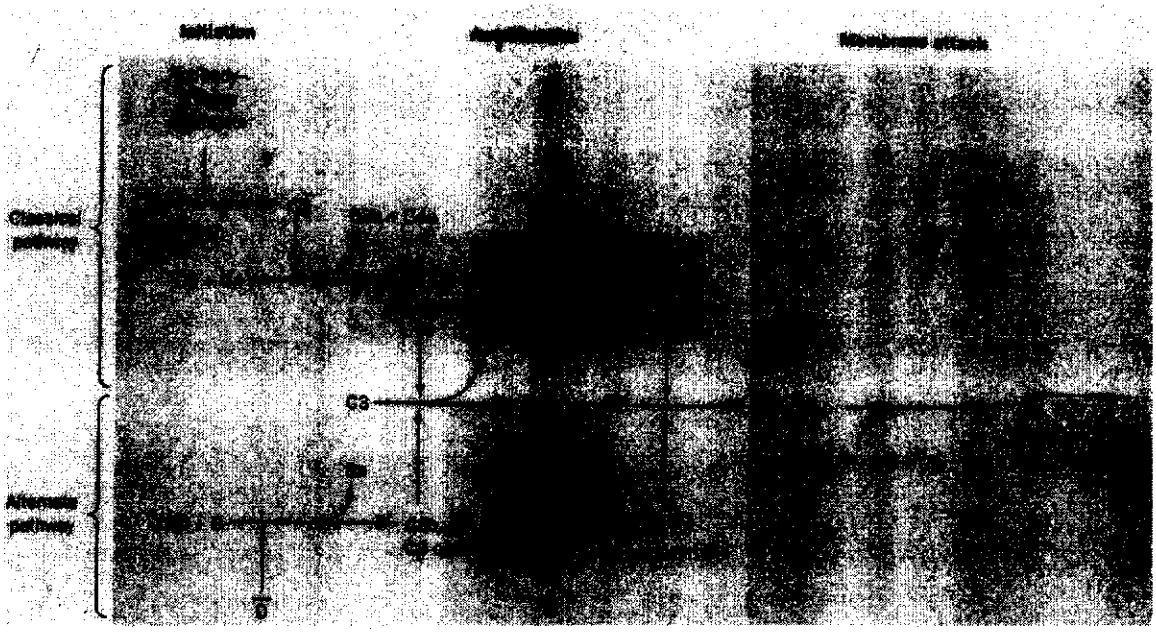
การกระตุ้นคอมพลีเมนท์มี 2 วิธี (รูปที่ 7.7) ได้แก่การกระตุ้นที่อาศัยแอนติบอดี (antibody dependent) เรียกว่าวิถีคลาสสิก (classical pathway) การทำงานของคอมพลีเมนท์ในวิถีคลาสสิกนี้จะถูกกระตุ้นด้วยสารประกอบเชิงซ้อนของแอนติบอดีซึ่งจับกับแอนติเจน (antibody – antigen complexs) แล้วจะทำงานต่อเนื่องกันไป 3 ขั้นตอน (รูปที่ 7.8) คือ

1. Initiation เป็นขั้นตอนที่คอมพลีเมนท์จับกับสารประกอบเชิงซ้อนของแอนติบอดีซึ่งจับกับแอนติเจน จึงเรียกขั้นเริ่มต้นนี้ว่า recognition unit

2. Amplification เป็นขั้นตอน ที่เพิ่มขีดความสามารถในการทำงานของคอมพลีเมนท์ โดยมีการกระตุ้นให้เกิดการทำงานอย่างต่อเนื่องของเอนไซม์ จึงเรียกขั้นตอนนี้ว่า activation unit หรือ classical activation

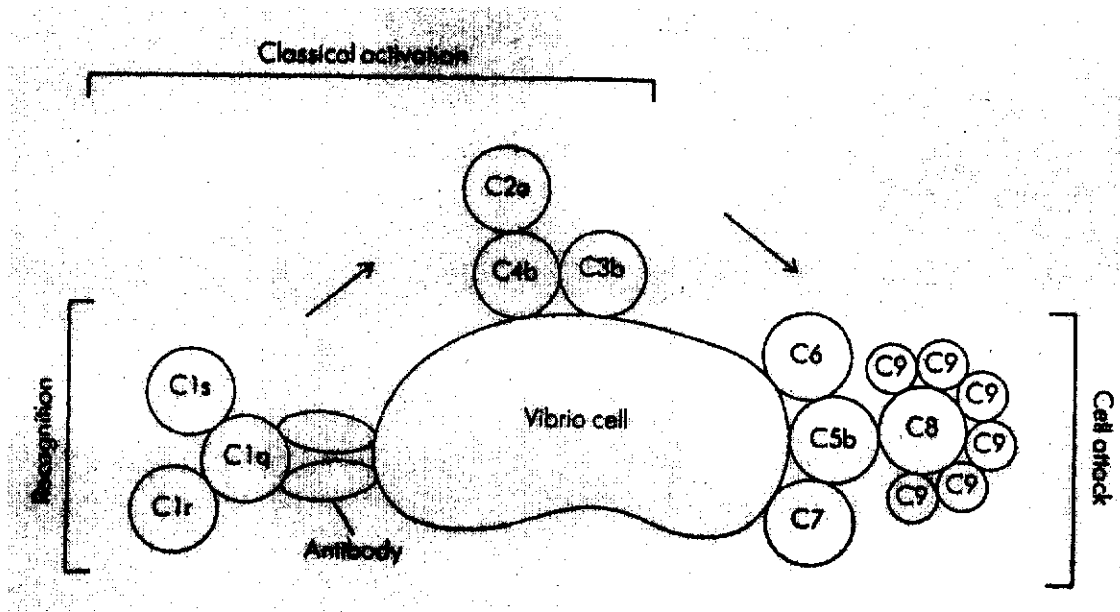
3. Membrane attack เป็นขั้นตอนสุดท้ายในการทำงานของคอมพลีเมนท์ โดยคอมพลีเมนท์จะทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อโรค ทำให้ cell lysis

การกระตุ้นคอมพลีเมนท์อีกวิถีหนึ่ง เป็นการกระตุ้นแบบไม่อาศัยแอนติบอดี (antibody independent) เรียกว่าวิถีอัลเทอเนท (alternate pathway) (ดูรูปที่ 7.7) วิถีนี้นับว่ามีความสำคัญต่อร่างกายมาก เพราะเป็นกระบวนการที่ร่างกายใช้ทำลายเชื้อโรคในระยะเริ่มแรกก่อนที่จะมีการสร้างแอนติบอดีขึ้น จึงจัดเป็นกลไกการป้องกันภายในแบบไม่จำเพาะเจาะจง วิถีอัลเทอเนทนี้ถูก



รูปที่ 7.7 การกระตุ้นคอมพลีเมนท์ด้วยวิถีคลาสสิกและวิถีอัลเทอเนท

กระตุ้นด้วยส่วนประกอบของเซลล์ของเชื้อโรคหลายชนิด เช่น polysaccharide, peptidoglycan และ lipopolysaccharide ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ของบักเตรีหลายชนิด เป็นต้น จากนั้นก็จะผ่านขั้นตอนการกระตุ้นให้เกิดการทำงานของเอนไซม์ และทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อโรค ทำให้เชื้อโรคตายในที่สุด

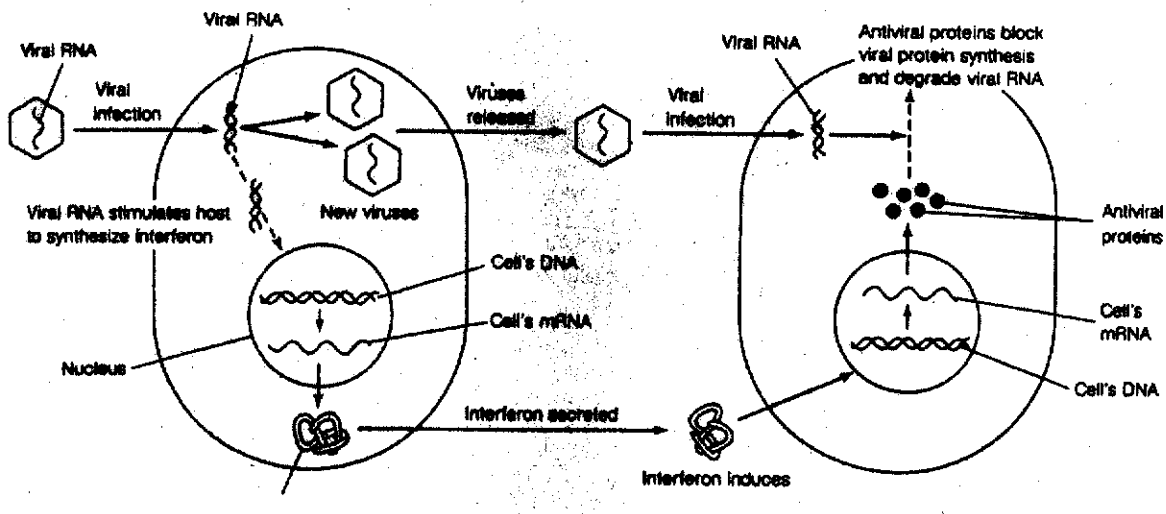


รูปที่ 7.8 การทำงานของคอมพลีเมนท์ในวิถีคลาสสิก

● อินเตอร์เฟียรอน

อินเตอร์เฟียรอนเป็นไกลโคโปรตีนที่ร่างกายสร้างขึ้นจากเซลล์ หลังจากเซลล์นั้นได้รับการติดเชื้อไวรัส (รูปที่ 7.9) โดยอินเตอร์เฟียรอนจะสร้างขึ้นภายในเซลล์ที่ติดเชื้อและถูกขับออกมานอกเซลล์ เมื่ออินเตอร์เฟียรอนไปจับกับผิวเซลล์ของเซลล์ข้างเคียง จะทำให้เซลล์เหล่านี้เกิดการเปลี่ยนแปลงไป และจะต่อต้านเชื้อไวรัสได้ (antiviral state) โดยเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงนี้จะถูกเหนี่ยวนำให้สร้างโปรตีนที่ไปต่อต้านการสร้างไวรัส (antiviral proteins) กล่าวคือโปรตีนเหล่านี้จะทำหน้าที่ไปรบกวนกระบวนการ replication ของ RNA และ DNA ของไวรัส ทำให้ไวรัสไม่สามารถสร้างโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของไวรัสได้ เป็นการหยุดยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสในเซลล์ได้ นอกจากนี้อินเตอร์เฟียรอนยังมีบทบาทในการยับยั้งและต้านโรคมะเร็งได้ด้วย เนื่องจากอินเตอร์เฟียรอนสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลง (differentiation) ของเซลล์ได้ และยังสามารถกระตุ้นให้แอนติเจนที่จำเพาะของเซลล์เนื้องอกปรากฏอยู่บนผิวเซลล์ได้ชัดเจนขึ้น เป็นสาเหตุให้มีการกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกัน

ทำงาน และสามารถกำจัดเซลล์เนื้องอกดังกล่าวได้ดีขึ้น จากคุณสมบัติของอินเตอร์เฟียรอนดังกล่าว จึงมีการนำอินเตอร์เฟียรอนมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งกันมากขึ้น



รูปที่ 7.9 กลไกการสร้างอินเตอร์เฟียรอน

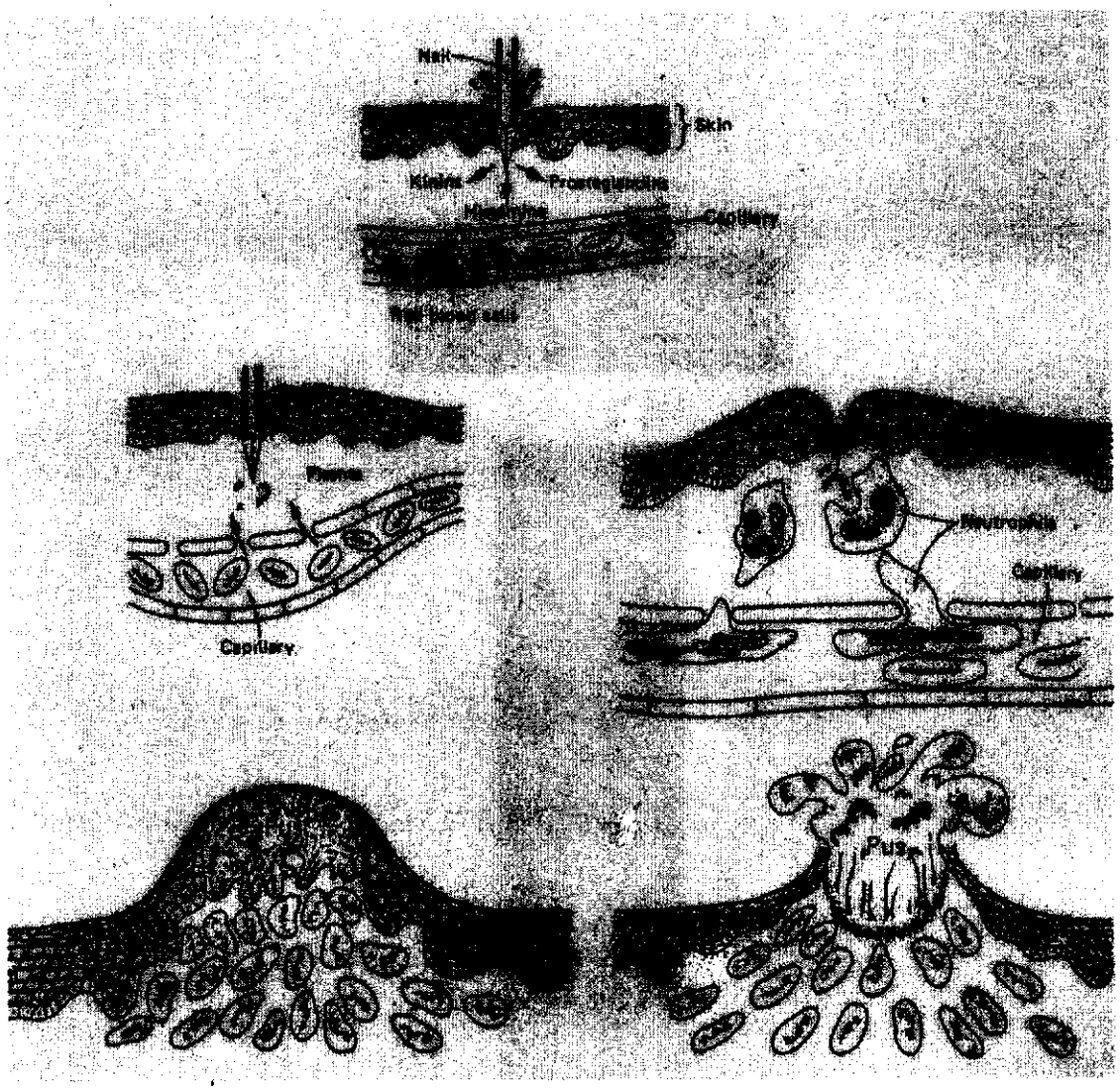
7.1.1.2.3 กระบวนการทำงานของกลไกการป้องกันภายใน

กระบวนการทำงานของกลไกการป้องกันภายใน จะเกิดขึ้นเมื่อเชื้อโรคผ่านสิ่งกีดขวางภายนอกเข้ามาได้ มี 2 รูปแบบ คือ กระบวนการอักเสบ (Inflammation) และฟาโกไซโตซิส (Phagocytosis)

● กระบวนการอักเสบ

กระบวนการอักเสบเกิดขึ้นเมื่อเนื้อเยื่อได้รับบาดเจ็บ และมีการรุกรานของเชื้อโรค (รูปที่ 7.10) เชื้อโรคจะกระตุ้นให้เซลล์มาสท์ที่อยู่ในเนื้อเยื่อ หลั่ง histamine ออกมา ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดขยายตัวและมี permeability เพิ่มขึ้น เป็นเหตุให้การซึมผ่านของเลือดและสารต่าง ๆ ตรงบริเวณนั้นเกิดขึ้นได้ดี ในขณะเดียวกันสารที่เกิดจากการหลั่งของเชื้อโรค จะเป็น

ตัวกระตุ้นให้คอมพลีเมนท์ทาง alternative pathway ทำงาน และการกระตุ้นคอมพลีเมนท์ดังกล่าว ทำให้เกิด C3a และ C5a ซึ่งสามารถทำให้เซลล์มาสท์หลั่ง histamine ออกมามากขึ้น นอกจากนั้น C5a ร่วมกับสารที่เกิดจากการหลั่งของเชื้อโรค จะทำหน้าที่เป็น chemotaxin โดยจะ

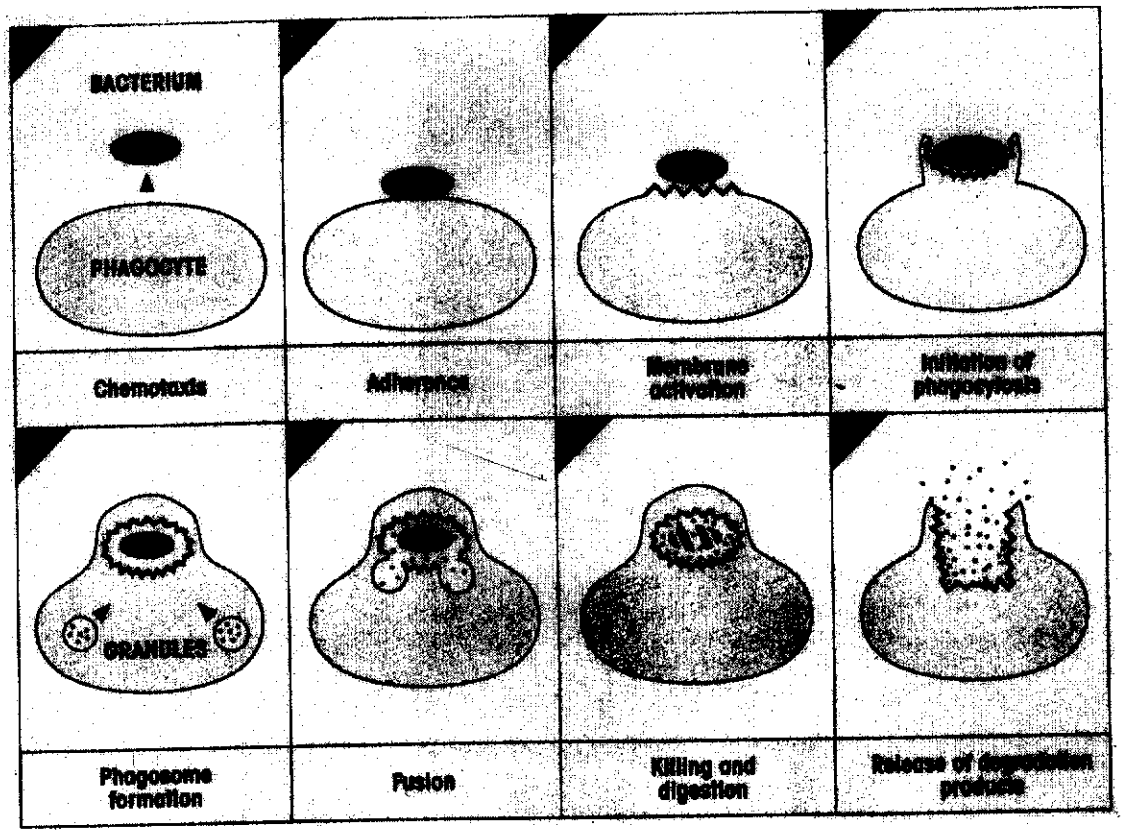


รูปที่ 7.10 กระบวนการอักเสบ

ดึงดูดเม็ดเลือดขาวซึ่งประกอบด้วยฟาโกซัยท์ และลิมโฟซัยท์ให้เดินทางมายังบริเวณเนื้อเยื่อ เป็นผลให้บริเวณดังกล่าวเกิดอาการบวม และแดง พบว่านิวโตรฟิลจะเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแรกที่มาถึงบริเวณบาดแผลก่อน แล้วจับกินเชื้อโรคและเนื้อเยื่อที่ตายแล้ว ระยะแรกของการอักเสบที่มีนิวโตรฟิลอยู่มากในเนื้อเยื่อเรียกว่า acute inflammation ส่วนเบโซฟิลก็จะปล่อยสาร histamine ออกมาทำให้เกิดการอักเสบมากขึ้น ส่งผลให้หลอดเลือดขยายตัวและเพิ่ม permeability ของหลอดเลือดมากขึ้น เซลล์โมโนซัยท์หรือแมโครฟาจ และลิมโฟซัยท์ที่จะช่วยกันทำลายเชื้อโรคจะมาบริเวณนั้นมากขึ้น ในระยะนี้เรียกว่า subacute inflammation บาดแผลจะบวมแดงเกิดการอักเสบมากขึ้น บางครั้งจะรู้สึกปวดบริเวณบาดแผล เพราะในขณะที่มีการจับกินเชื้อโรคนั้นจะมีเอนไซม์ย่อยโปรตีนหลุดออกมานอกฟาโกซัยท์ ทำให้เนื้อเยื่อของร่างกายถูกทำลายไปด้วย ในบางกรณีอาจจะมีอาการเป็นไข้ร่วมด้วย เนื่องจากมีสารไปกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางทำให้อุณหภูมิของร่างกายสูงขึ้น สำหรับอีโอสิโนฟิลจะถูกดึงดูดด้วยสารที่หลั่งมาจากเซลล์มาสท์และเบโซฟิล เมื่อเดินทางมาถึงบริเวณบาดแผล นอกจากจะทำหน้าที่จับกินเชื้อโรคแล้ว อีโอสิโนฟิลจะปล่อยสารต่อต้านการทำงานของ histamine ซึ่งจะช่วยลดการอักเสบลง อย่างไรก็ดีถ้าบริเวณบาดแผล มีการสะสมของฟาโกซัยท์ เนื้อเยื่อที่ถูกทำลาย ตลอดจนเศษเซลล์ของเชื้อโรคจำนวนมาก อาจทำให้บาดแผลกลายเป็นหนอง (pus) ได้ ซึ่งจะไหลออกมาเมื่อมีการสลายตัวของเนื้อเยื่อ

● ฟาโกไซโตซิส

ฟาโกไซโตซิสเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นเมื่อเชื้อโรคเข้าสู่ร่างกาย ฟาโกซัยท์ก็จะทำงานเพื่อจับเชื้อโรคและทำลาย (รูปที่ 7.11) โดยจะเริ่มเคลื่อนตัวเข้าไปหาเชื้อโรคนั้น (Chemotaxis) แล้วเกาะติด (Adherence) จากนั้นเยื่อหุ้มเซลล์ของฟาโกซัยท์จะเกิดการเปลี่ยนแปลง (Membrane activation) อาจจะมีลักษณะเป็น pseudopot ยื่นออกไปล้อมรอบเชื้อโรค ซึ่งเป็นการเริ่มต้นการจับกินเชื้อโรค (Initiation of phagocytosis) แล้วเยื่อหุ้มเซลล์ของฟาโกซัยท์ จะกลับมาเชื่อมติดกัน ทำให้เชื้อโรคหลุดเข้ามาอยู่ภายในเซลล์กลายเป็นฟาโกโซม (Phagosome formation) ต่อมาแกรนูลของไลโซโซมจะมาเชื่อมรวมกับฟาโกโซม (Fusion) กลายเป็นฟาโกไลโซโซม เรียกขั้นตอนนี้ว่า degranulation ซึ่งจะฆ่าเชื้อโรคด้วยการหลั่งเอนไซม์ออกมาย่อยเชื้อโรคนั้น (Killing and digestion) จากนั้นก็จะปล่อยเศษเซลล์ของเชื้อโรคออกจากเซลล์ (Release of degradation products) รูปที่ 7.12 จะแสดงให้เห็นกระบวนการจับกินบักเตรีภายในเวลา 70 วินาที

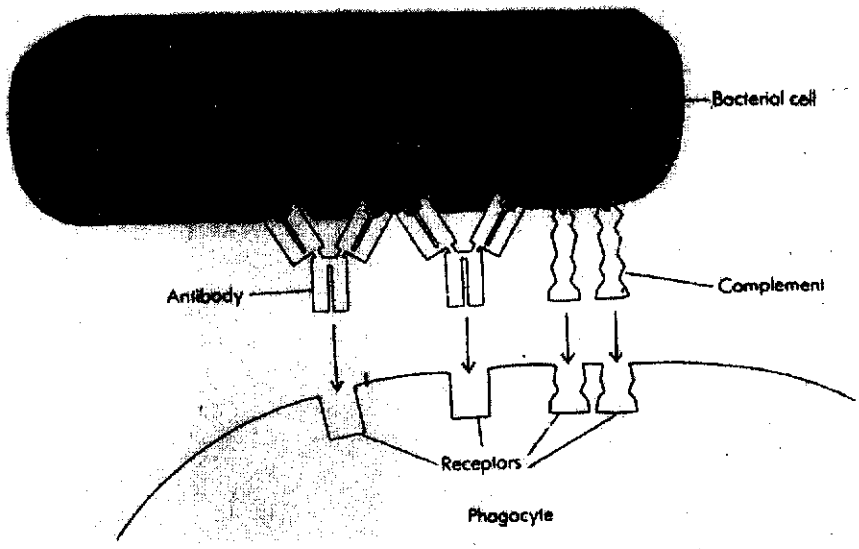


รูปที่ 7.11 กระบวนการฟาโกไซโตซิส

และรูปที่ 7.13 แสดงการจับกินเซลล์ยีสต์ของแมโครฟาจ นอกจากนี้การจับกินเชื้อโรคของฟาโกซัยท์จะง่ายขึ้น ถ้ามีแอนติบอดี และคอมพลีเมนท์เข้ามามีส่วนร่วมด้วย เพราะที่ผิวเซลล์ของ phagocyte ส่วนใหญ่จะมี receptor สำหรับส่วน Fc ของ IgG และคอมพลีเมนท์ C3b ทั้ง IgG และ C3b จัดเป็นสารที่เรียกว่า opsonin ซึ่งจะทำหน้าที่เชื่อมโยงเชื้อโรคกับฟาโกซัยท์ ทำให้เกิด adherence ได้ดียิ่งขึ้น (รูปที่ 7.14) ทำให้การจับกินเชื้อโรคง่ายขึ้น การเกิดฟาโกไซโทซิสที่มี opsonin ร่วมด้วยนี้ เรียกว่า opsonization

รูปที่ 7.12 การจับกินบักเตรีของฟาโกซัยท์

รูปที่ 7.13 การจับกินเซลล์ยีสต์ของแมโครฟาจ



รูปที่ 7.14 กระบวนการ Opsonization

7.1.2 การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ

เมื่อเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย ระบบภูมิคุ้มกันจะพยายามกำจัดเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้นให้หมดไป ด้วยการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะก่อน ถ้าเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมถูกกำจัดหมดไปในขั้นนี้ การตอบสนองดังกล่าวจะสิ้นสุดลง แต่ถ้ากำจัดไม่หมด เชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมที่ยังคงอยู่จะกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันมีการตอบสนองแบบจำเพาะต่อไป การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะอาศัยกลไกที่ยุ่งยากกว่าวิธีแรก เซลล์และโปรตีนบางชนิดที่ทำหน้าที่ในกลไกการป้องกันภายในแบบไม่จำเพาะ อาจมาทำหน้าที่ตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะร่วมกับเซลล์ที่มีหน้าที่รับผิดชอบในการตอบสนองแบบจำเพาะด้วย อันได้แก่ลิมโฟซัยท์ (Lymphocytes) และสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายต้องมีคุณสมบัติเป็นแอนติเจน (antigen) ด้วย ฉะนั้นจะขอกล่าวถึงแอนติเจนก่อน แล้วจึงจะกล่าวถึงการทำงานของลิมโฟซัยท์ในระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะต่อไป

7.1.2.1 แอนติเจน

แอนติเจนหรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าอิมมูโนเจน (Immunogen) หมายถึงสิ่งแปลกปลอมที่เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้ว สามารถชักนำให้ร่างกายตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ เช่น กระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดี (antibody) หรือ T lymphocyte ได้เป็นต้น แล้วสามารถทำปฏิกิริยาอย่างจำเพาะเจาะจงกับแอนติบอดี หรือลิมโฟซัยท์ได้ นั่นคือแอนติเจนจะต้องมีคุณสมบัติ 2 ประการคือ Immunogenicity และ Specific reactivity

7.1.2.1.1 Immunogenicity

Immunogenicity คือความสามารถในการชักนำให้เกิดการสร้างแอนติบอดีและลิมโฟซัยท์ชนิดจำเพาะขึ้นมา นั่นคือโมเลกุลที่จะชักนำให้ร่างกายเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ จะต้องเป็นสิ่งแปลกปลอม (foreign substance) ที่โดยปกติจะไม่พบอยู่ในร่างกาย หรืออาจอยู่ในร่างกายแต่ไม่เคยได้สัมผัสกับระบบภูมิคุ้มกัน เมื่อเกิดการเล็ดลอดออกมา ระบบภูมิคุ้มกันจะจัดให้เป็นสิ่งแปลกปลอมได้เช่นกัน แอนติเจนอาจเป็นสารอินทรีย์ทั้งหลาย หรือเป็นจุลินทรีย์ และผลผลิตที่เป็นสารพิษของจุลินทรีย์เหล่านั้น หรืออาจเป็นสารสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติของแอนติเจน ก็สามารถเป็นแอนติเจนได้ ความสามารถในการชักนำให้ร่างกายเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน นอกจากจะเป็นสิ่งแปลกปลอมต่อร่างกายแล้ว ยังขึ้นอยู่กับคุณสมบัติหรือปัจจัยอื่น ๆ อีกดังนี้

- แอนติเจนที่ดีที่สุดจะเป็นสารพวกโปรตีน คาร์โบไฮเดรทบางชนิดก็เป็นแอนติเจนได้ดี แต่กรดนิวคลีอิคไม่ใช่แอนติเจนที่ดี โดยทั่วไปไขมันไม่เป็นแอนติเจน อย่างไรก็ดีถ้าคาร์โบไฮเดรท กรดนิวคลีอิค หรือไขมัน ไปรวมตัวอยู่กับโปรตีน ในรูป glycoprotein, nucleoprotein หรือ lipoprotein ตามลำดับก็สามารถทำหน้าที่เป็นแอนติเจนได้ดีเช่นกัน

- แอนติเจนที่ดีต้องมีขนาดใหญ่ กล่าวคือต้องเป็นสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลอย่างน้อย 10,000 ดาลตัน ทั้งนี้เพราะยิ่งโมเลกุลใหญ่ จะมี antigenic determinant มากขึ้น และถ้ามีโครงสร้างซับซ้อนขึ้นไปอีก จะทำหน้าที่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ดียิ่งขึ้น นั่นคืออาจมี

โมเลกุลเป็น polymer หรือมีการเกาะกลุ่ม (aggregate) กันอยู่ โดยอาจมี disulfide crosslinkage อยู่ในโมเลกุล

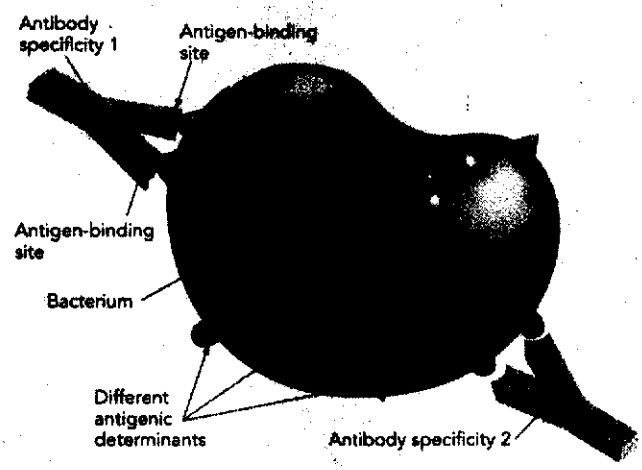
● นอกจากคุณสมบัติดังกล่าวแล้วความเป็น immunogenicity จะเกี่ยวข้องกับ host ด้วย กล่าวคือแอนติเจนบางชนิดอาจไม่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของกระต่ายเลย แต่อาจไปกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันได้อย่างดีในหนู ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับยีนที่ควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในสัตว์นั้น ๆ นอกจากนี้ทาง (route) ที่แอนติเจนเข้าสู่ host ก็มีบทบาทต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันเช่นกัน เช่นพบว่าแอนติเจนบางชนิดจะกระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีได้น้อยมากเมื่อฉีดเข้าเส้นเลือด แต่ถ้าฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ดีเป็นต้น

7.1.2.1.2 Specific reactivity

Specific reactivity คือความสามารถในการทำปฏิกิริยาอย่างจำเพาะเจาะจงกับแอนติบอดี หรือลิมโฟซัยท์ชนิดจำเพาะได้ โดยปฏิกิริยานี้จะเกิดตรงตำแหน่งที่เรียกว่า antigenic determinant ซึ่งเป็นตำแหน่งย่อย ๆ บนแอนติเจน บางทีเรียกว่า epitope แอนติเจนแต่ละชนิดจะมีจำนวน epitope ไม่เท่ากัน และแอนติเจน 1 โมเลกุลจะมีได้หลาย epitope อย่างไรก็ดีแอนติบอดีหรือลิมโฟซัยท์ชนิดจำเพาะที่เกิดจากการกระตุ้นของ epitope ใด ก็จะมีความจำเพาะต่อ epitope นั้นเท่านั้น (รูปที่ 7.15)

สารบางชนิดมี specific reactivity สามารถทำปฏิกิริยากับแอนติบอดี หรือลิมโฟซัยท์ชนิดจำเพาะได้ แต่ไม่มี immunogenicity ซึ่งไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันได้ เนื่องจากเป็นสารที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก สารชนิดนี้เรียกว่าเฮปเตน (Hapten) ดังนั้นถ้าเฮปเตนจับกับสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ที่เรียกว่า Carrier จะทำให้มีคุณสมบัติของ immunogenicity ซึ่งสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีหรือลิมโฟซัยท์ชนิดจำเพาะขึ้นมาทำปฏิกิริยาอย่างจำเพาะเจาะจงกับเฮปเตนได้ และยังมีสารอีกจำพวกหนึ่งซึ่งไม่มี specific reactivity แต่เมื่อให้เข้าสู่ร่างกายพร้อมกับแอนติเจนแล้ว จะช่วยเพิ่มขนาดของแอนติเจนให้ใหญ่

ขึ้น ทำให้ immunogenicity ของแอนติเจนเพิ่มขึ้น นั่นคือจะช่วยเสริมให้ร่างกายมีการตอบสนองต่อแอนติเจนนั้นได้ดีขึ้น เรียกสารชนิดนี้ว่า Adjuvant



รูปที่ 7.15 Different antigenic determinants บนแอนติเจน

7.1.2.2 การทำงานของลิมโฟซัยท์ในระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ

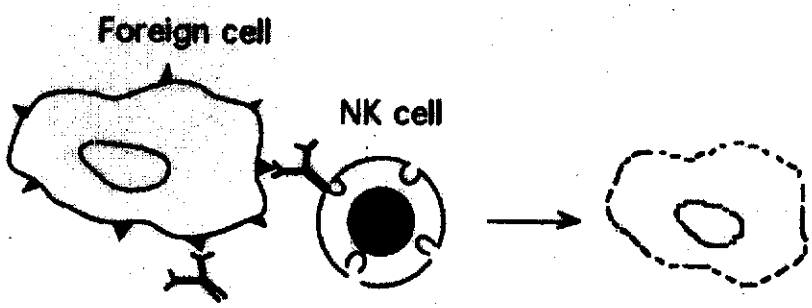
ลิมโฟซัยท์เป็นเซลล์มีรูปร่างกลม มีขนาดเล็ก กลางและใหญ่ นิวเคลียสกลมบาง มีรอยบุ๋มอยู่ด้านหนึ่ง ลิมโฟซัยท์แบ่งออกตามพัฒนาการและการทำหน้าที่ได้ 3 พวก คือ NK (Natural Killer) cell, T (Thymus derived) lymphocyte และ B (Bursa derived) lymphocyte (ดูรูปที่ 7.4) โดยปกติในการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ ไม่ได้มีเฉพาะการทำงานของลิมโฟซัยท์เท่านั้น ยังมีเซลล์ชนิดอื่น ๆ ที่ร่วมกันรับผิดชอบเพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกาย เช่น activated macrophage และฟาโกซัยท์ ชนิดต่าง ๆ เป็นต้น อย่างไรก็ดีลิมโฟซัยท์จะมีบทบาทสำคัญมากในการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบ

จำเพาะ ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ T lymphocyte response ซึ่งเป็นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันทางด้านเซลล์ (cell – mediated immune response, CMIR) โดยการทำหน้าที่ของ T lymphocyte เซลล์ที่ใช้กำจัดสิ่งแปลกปลอมคือ NK cell และ cytotoxic T lymphocyte อีกส่วนหนึ่งคือ B lymphocyte response เป็นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันทางด้านฮิวเมอรัล (Humoral immune response, HIR) ซึ่งมีแอนติบอดีเป็นผู้กำจัดสิ่งแปลกปลอม โดยมี B lymphocyte เป็นเซลล์ที่รับผิดชอบด้านนี้

7.1.2.2.1 T lymphocyte response

● NK cell

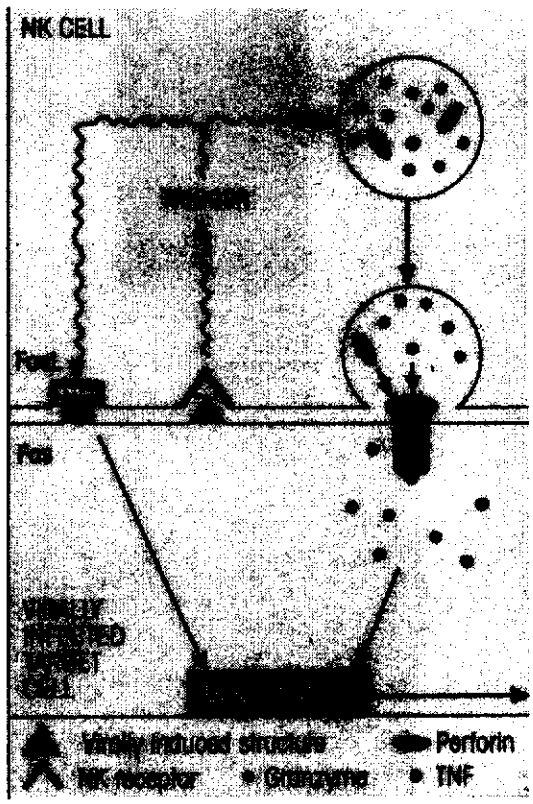
NK cell เป็นลิมโฟซัยท์ขนาดใหญ่ การทำงานของ NK cell ในการทำลายแอนติเจน มี 2 วิธี วิธีแรกเรียกว่า Antibody Dependent Cell – Mediated Cytotoxicity (ADCC) การทำงานวิธีนี้ต้องอาศัยแอนติบอดี เพราะ NK cell มี receptor สำหรับส่วน Fc ของ IgG ดังนั้นเมื่อ IgG จับกับแอนติเจน NK cell ก็จะจับกับส่วน Fc ของ IgG (รูปที่ 7.16) แล้วจะ



รูปที่ 7.16 การทำงานของ NK cell แบบ ADCC

หลั่งสารออกมาทำลายแอนติเจนนั้น ส่วนอีกวิธีหนึ่ง NK cell สามารถทำลายแอนติเจนได้ด้วยการสัมผัสโดยตรงกับแอนติเจน โดยไม่ต้องอาศัยแอนติบอดี จึงเรียกวิธีหลังนี้ว่า Nonspecific

Cell – Mediated Cytotoxicity (NCMC) นับเป็นวิธีที่ทำลายแอนติเจนอย่างไม่จำเพาะ เช่น กรณีที่ NK cell ถูกกระตุ้นโดยเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส โดยเชื่อว่า NK cell มี receptor สำหรับ glycoprotein บนเยื่อหุ้มเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส (รูปที่ 7.17) NK cell ก็จะปล่อยสาร perforin ภายในแกรนูลออกมาทำอันตรายต่อเยื่อหุ้มเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสนั้น แล้วแทรกตัวเข้าไปอยู่ในเยื่อหุ้ม

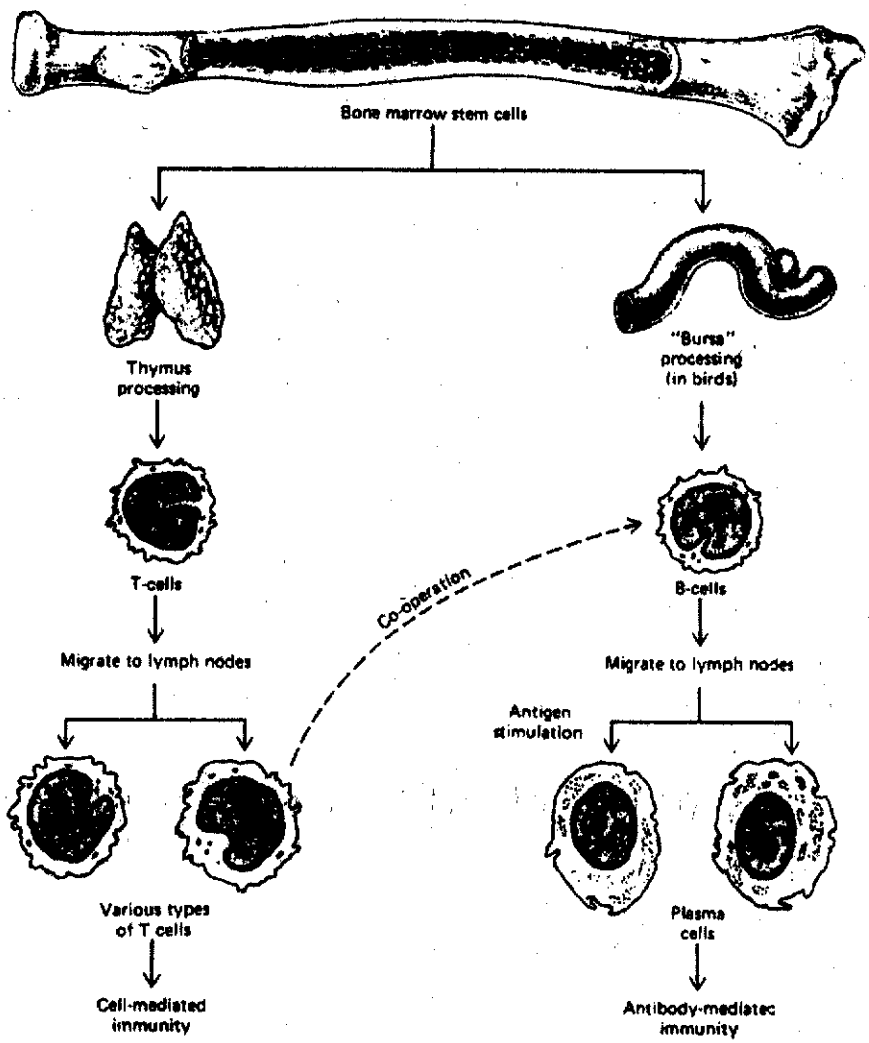


รูปที่ 7.17 การทำงานของ NK cell แบบ NCMC

เซลล์ การรวมตัวของ perforin ภายในเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้เกิดช่อง (channel) ส่งผลให้สารต่าง ๆ ภายในแกรนูลเช่น Granzyme, Tumor necrosis factor (TNF) และสารอื่น ๆ หลั่งออกไปทำงานยังเซลล์เป้าหมาย ซึ่งนำไปสู่การสลายตัวของเซลล์ในที่สุด และเนื่องจาก NK cell มี TNF อยู่ภายในแกรนูลดังกล่าว จึงทำให้ NK cell สามารถทำลายเซลล์เนื้องอก เซลล์มะเร็งและยังยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ด้วย

● T lymphocyte

T lymphocyte เป็นลิมโฟซัยท์ ที่ผลิตขึ้นมาทำหน้าที่เป็นภูมิคุ้มกันทางด้านเซลล์ การสร้าง T lymphocyte หรือ T cell เกิดขึ้นที่ต่อมไธมัส (Thymus) กล่าวคือ เมื่อ Stem cell เดินทางไปที่ต่อมไธมัส (รูปที่ 7.18) Stem cell จะเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็น T lymphocyte

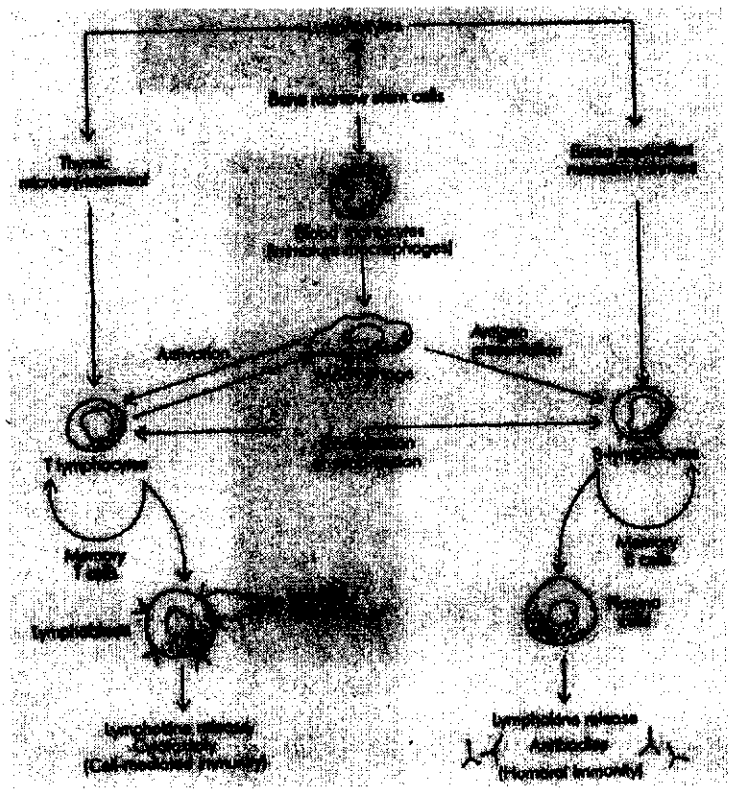


รูปที่ 7.18 จุดกำเนิดของ T lymphocyte และ B lymphocyte

จำนวนมากมาย แต่จะมีเซลล์บางส่วนที่จะออกไปทางต่อมน้ำเหลือง แล้วไปสู่กระแสเลือด ไปยังส่วนต่าง ๆ ทั่วร่างกาย แล้วจะไหลเวียนกลับไปต่อมน้ำเหลืองอีก ซึ่งเป็นที่ที่ immune response ส่วนใหญ่เริ่มทำงาน

T lymphocyte มีหลายชนิด คือ Helper T lymphocyte เซลล์นี้มีบทบาทในการช่วย T lymphocyte ชนิดอื่น ๆ NK cell ตลอดจน B lymphocyte ในการตอบสนองต่อแอนติเจน ส่วน Suppresser T lymphocyte จะทำหน้าที่ควบคุมการตอบสนองต่อแอนติเจนของ B lymphocyte และ T lymphocyte ชนิดอื่น ๆ ไม่ให้มีมากเกินไป และ T lymphocyte ตัวที่มีบทบาทสำคัญในการทำลายแอนติเจนคือ cytotoxic T lymphocyte ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดต่อไป นอกจากนี้ยังมี Memory T lymphocyte ทำหน้าที่คอยจดจำแอนติเจนชนิดต่าง ๆ ที่เคยเข้าสู่ร่างกายแล้วใน Primary immune response เพื่อให้ T lymphocyte มีการตอบสนองได้รวดเร็ว และรุนแรงขึ้นเมื่อได้รับแอนติเจนชนิดเดิมเป็นครั้งที่ 2 ใน Secondary immune response แม้ว่า Memory T lymphocyte จะมีมากมาย แต่พบว่าแต่ละเซลล์จะมีความจำเพาะต่อแอนติเจนแตกต่างกันไป (รูปที่ 7.19)

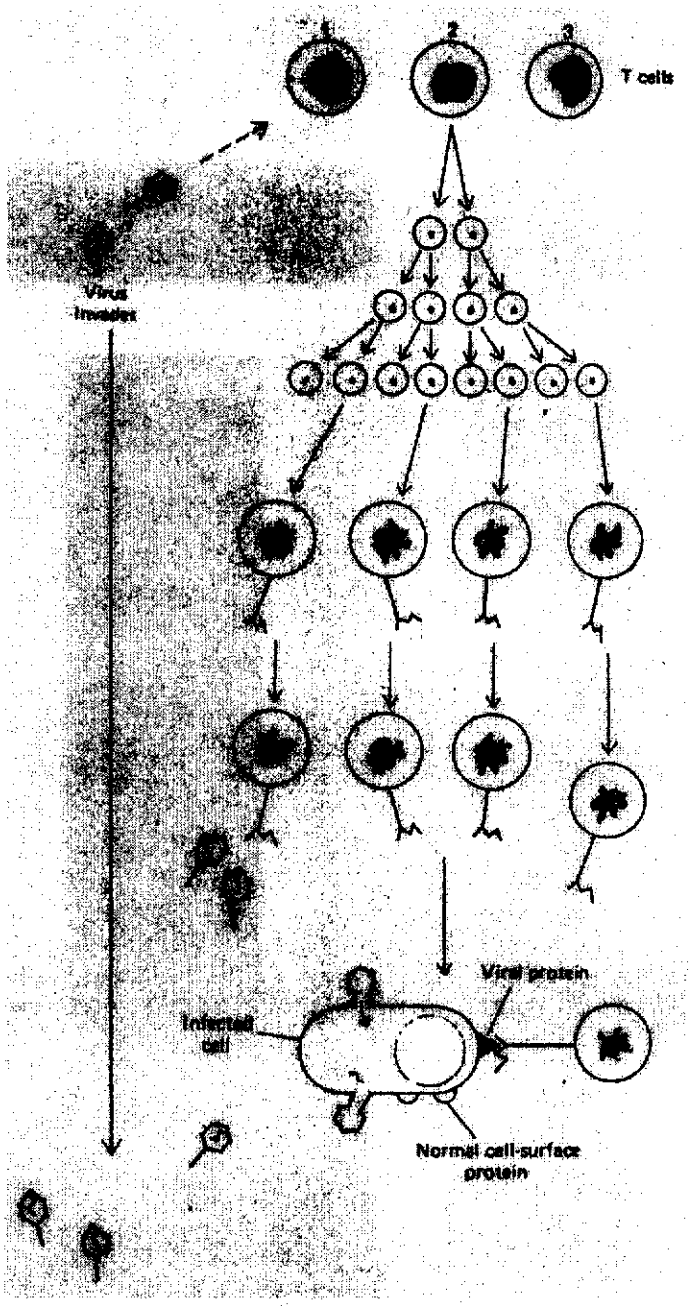
ต่อไปจะกล่าวถึงกลไกการทำงานของ Cytotoxic T cell พบว่า Cytotoxic T cell เป็น T lymphocyte ที่เมื่อถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนแล้ว จะกลายเป็น Effector T cell หรือ Killer T cell ที่จำเพาะขึ้น และมีความสามารถในการกำจัดแอนติเจนที่เป็นเซลล์ได้ เช่น เซลล์ร่างกายที่ติดเชื้อไวรัส เซลล์เนื้องอก และเซลล์มะเร็ง เป็นต้น T lymphocyte จะสามารถตรวจจับ (detect) แอนติเจนได้ด้วยโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ของ T lymphocyte ที่เรียกว่า T cell recepter (TCR) ส่วนใหญ่เป็น polypeptide 2 สายที่แตกต่างกันจะถูกเชื่อมโยงไว้ด้วยกันโดย disulfide bond สาย polypeptide นี้จะมีส่วนที่เป็น variable region กับ constant region เช่นเดียวกับโมเลกุลของอิมมูโนโกลบุลินซึ่งเป็นที่รับแอนติเจนของ B lymphocyte ดังนั้น TCR จึงมีความจำเพาะต่อ antigenic determinant ของแอนติเจนเช่นกัน แต่จะสามารถทำลายแอนติเจนได้ก็ต่อเมื่อจะต้องมีการสัมผัสโดยตรงกับแอนติเจนเป้าหมาย อนึ่งในการกระตุ้น T lymphocyte เพื่อให้ตอบสนองต่อแอนติเจนนั้น นอกจาก TCR จะต้องทำงานแล้ว โมเลกุลที่เยื่อหุ้มผิวของ T lymphocyte จะทำงานร่วมกันไปด้วย ตัวอย่างการทำงานของ Cytotoxic T cell เช่น เมื่อพบว่ามีเชื้อไวรัสบุกรุกเข้าไปในร่างกาย (รูปที่ 7.20) ร่างกายจะกระตุ้น T cell (T cell activation) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ขึ้นภายใน T lymphocyte ทำให้เกิดการสร้าง T lymphocyte ขึ้นมากมาย ส่วนหนึ่งจะเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็น cytotoxic T lymphocyte ซึ่งจะออกไปต่อมน้ำเหลืองไปยังเซลล์ที่ติดเชื้อ



รูปที่ 7.19 การทำงานของ T lymphocyte

ไวรัส (target cell) แล้วจะจับกับ antigenic determinant จำเพาะของ target cell ด้วย TCR จากนั้น cytotoxic T lymphocyte จะทำลาย target cell ตรงจุดที่เซลล์สัมผัสกัน โดยแกรนูลของ cytotoxic T lymphocyte จะมาชุมนุมกันบริเวณที่สัมผัส แล้วจะมีการหลั่งสาร perforin หรือ cytolysin จากแกรนูลออกสู่ภายนอกเซลล์ โมเลกุลของ perforin จะแทรกตัวเข้าไปในเยื่อหุ้มของ target cell แล้วรวมตัวกันเป็น polymer ซึ่งทำหน้าที่เป็นช่องให้ ion ผ่านเข้าออกได้ ดังนั้นน้ำและเกลือแร่จากภายนอกจะเข้าสู่ target cell ทางช่องนี้ ทำให้ target cell บวมและแตกสลาย นอกจากกลไกที่ใช้ perforin แล้ว พบว่า cytotoxic T lymphocyte ยังสามารถหลั่งสารพิษโปรตีน

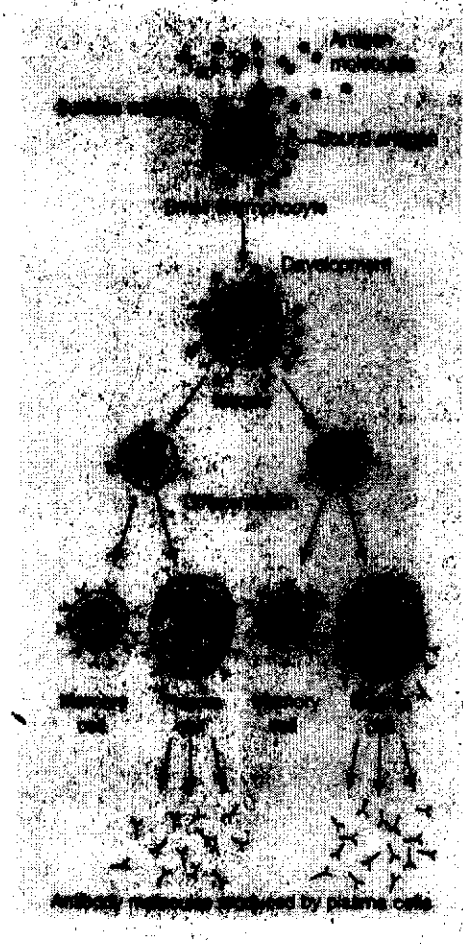
ซึ่งไปกระตุ้นเอนไซม์ของ target cell ที่มีฤทธิ์ทำให้ DNA ในนิวเคลียสแตก จะนำไปสู่การแตกของนิวเคลียส และการตายของ target cell ในที่สุด



รูปที่ 7.20 การทำงานของ Cytotoxic T cell เมื่อเซลล์ถูก infect ด้วยเชื้อไวรัส

7.1.2.2.2 B lymphocyte response

B lymphocyte เป็นลิมโฟซัยท์ที่รับผิดชอบในการตอบสนองระบบภูมิคุ้มกันทางด้านฮิวเมอรัล เมื่อ stem cell เดินทางไปที่ bursa equivalent organ แล้วจะเปลี่ยนแปลงไปเป็น B lymphocyte หรือ B cell (ดูรูปที่ 7.18) เมื่อ B lymphocyte ถูกกระตุ้นโดยแอนติเจน B lymphocyte จะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์พลาสมา (plasma cell) (รูปที่ 7.21) เพื่อผลิตแอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนนั้นขึ้น การตอบสนองแบบจำเพาะนี้เริ่ม



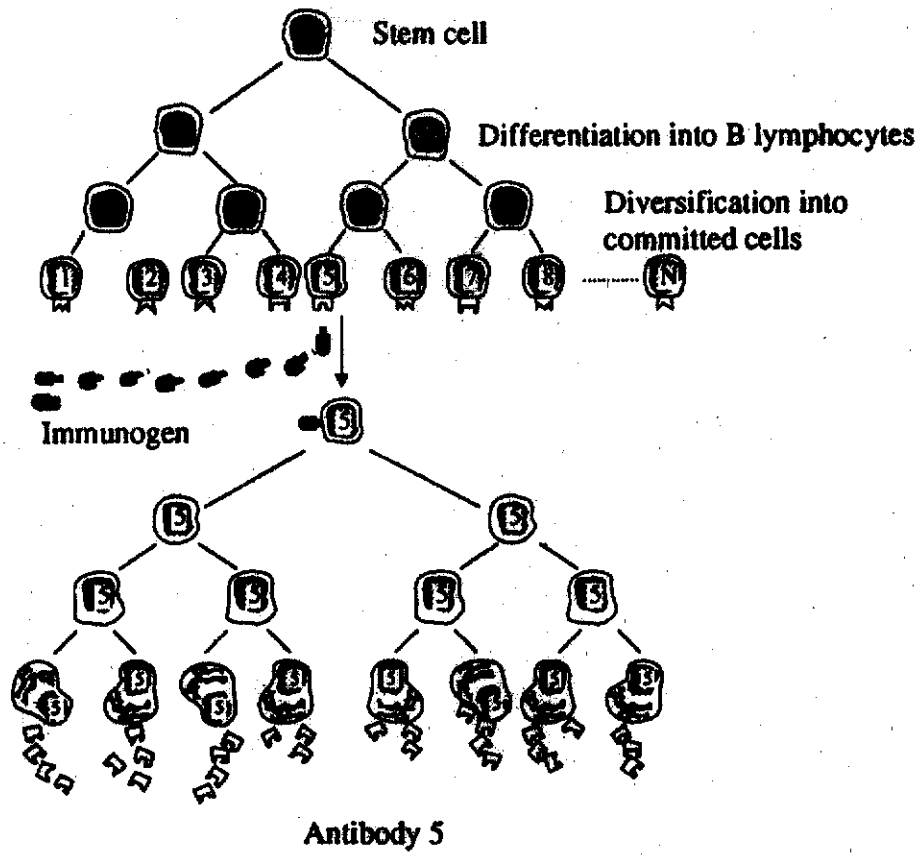
รูปที่ 7.21 กระบวนการผลิตแอนติบอดี

เกิดขึ้นตั้งแต่ในระยะ subacute inflammation โดยแอนติบอดีจะออกมาสู่เนื้อเยื่อบริเวณที่เกิดเหตุ เมื่อพบกับแอนติเจนก็จะตอบสนองต่อแอนติเจนนั้น ในการตอบสนองต่อแอนติเจนโดยทั่ว ๆ ไป แอนติบอดีจะใช้ antigen binding site จับกับ antigenic determinant ของแอนติเจนแล้วทำลายแอนติเจน ก่อนจะกล่าวถึงการทำงานของแอนติบอดี จะขอกล่าวถึงแอนติบอดีก่อน

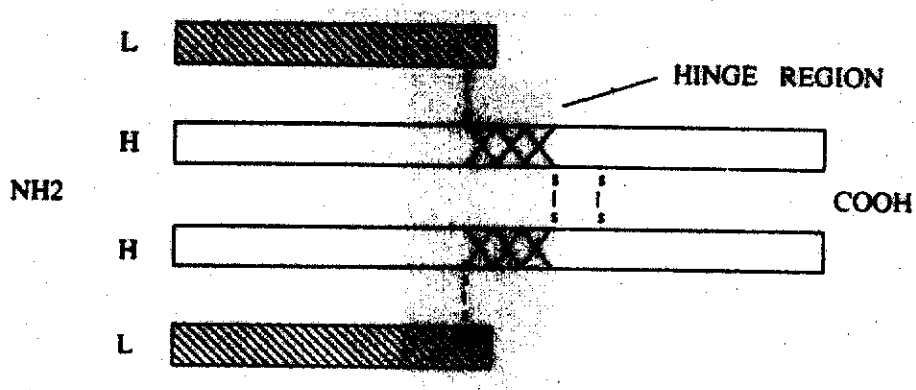
● แอนติบอดี

แอนติบอดีเป็นสารไกลโคโปรตีนที่ประกอบด้วย polypepteide ประมาณร้อยละ 82 – 96 คาร์โบไฮเดรทประมาณร้อยละ 7 – 18 เกิดจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อ antigenic determinant ของแอนติเจน แอนติบอดีเป็นโกลบุลินที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันของร่างกาย จึงเรียกกันว่าอิมมูโนโกลบุลิน (Immunoglolulin, Ig) ทฤษฎีที่ได้รับการยอมรับในปัจจุบันเกี่ยวกับการสร้างแอนติบอดี คือ clonal selection theory ทฤษฎีนี้กล่าวว่า B lymphocyte ทุกตัวจะมียีนที่กำหนดหน้าที่ของมันอยู่แล้วภายในเซลล์ตั้งแต่ยังไม่พบกับแอนติเจน (รูปที่ 7.22) โดยยีนเหล่านั้นจะกำหนดว่าลิมโฟซัยท์แต่ละชนิดจะทำหน้าที่ตอบสนองแอนติเจนชนิดใด เมื่อแอนติเจนที่มีความจำเพาะต่อลิมโฟซัยท์ชนิดนั้นเข้าสู่ร่างกาย ก็จะไปจับกับ B lymphocyte ชนิดนั้นอย่างจำเพาะเจาะจง กระตุ้นให้ B lymphocyte ดังกล่าวตอบสนองด้วยการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงรูปร่าง เกิดเป็นกลุ่มเซลล์ที่ทำหน้าที่ผลิตแอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนชนิดนั้น

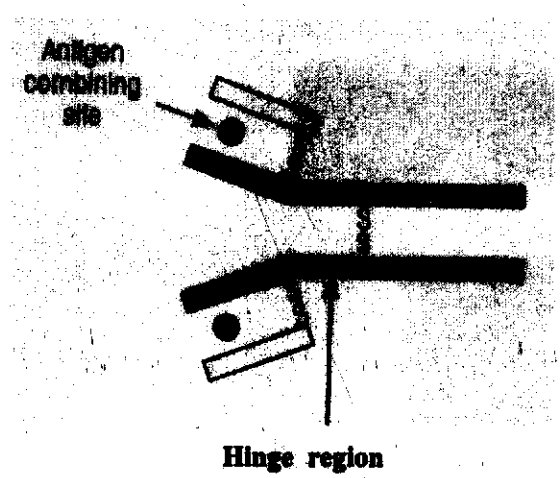
แอนติบอดีมีหลายชนิด ได้แก่ IgG, IgA, IgM, IgD และ IgE แต่ละชนิดจะมีโครงสร้างพื้นฐานเหมือนกัน กล่าวคือแอนติบอดี 1 โมเลกุล (monomer) จะประกอบไปด้วยสาย polypeptide 4 สาย คือ Heavy (H) chain 2 สาย และ Light (L) chain 2 สายที่เหมือนกัน (รูปที่ 7.23) เชื่อมกันด้วย disulfide bond สาย polypeptide ทั้ง 4 สายจะหันปลายด้านอะมิโน (NH_2) ไปทางเดียวกัน จึงเรียกปลายด้านนี้ว่า amino terminal หรือ N terminal ส่วนปลายอีกด้านหนึ่งซึ่งมี COOH group อยู่ด้านเดียวกัน จึงเรียกว่า carboxy terminal หรือ C terminal โดยทั่วไปโมเลกุลของแอนติบอดีจะเป็นรูปตัว Y มี hinge region อยู่ตรงกลาง H chain (รูปที่ 7.24) ใช้เพื่อการเคลื่อนไหวของส่วนที่ใช้จับแอนติเจน



รูปที่ 7.22 Clonal selection theory



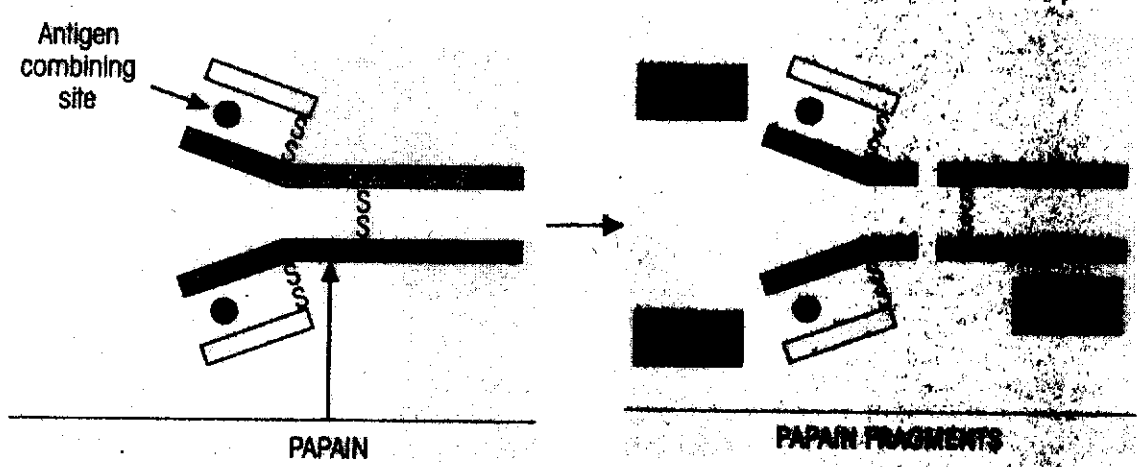
รูปที่ 7.23 โครงสร้างพื้นฐานของแอนติบอดี



รูปที่ 7.24 แสดงบริเวณ Hinge region ของแอนติบอดี

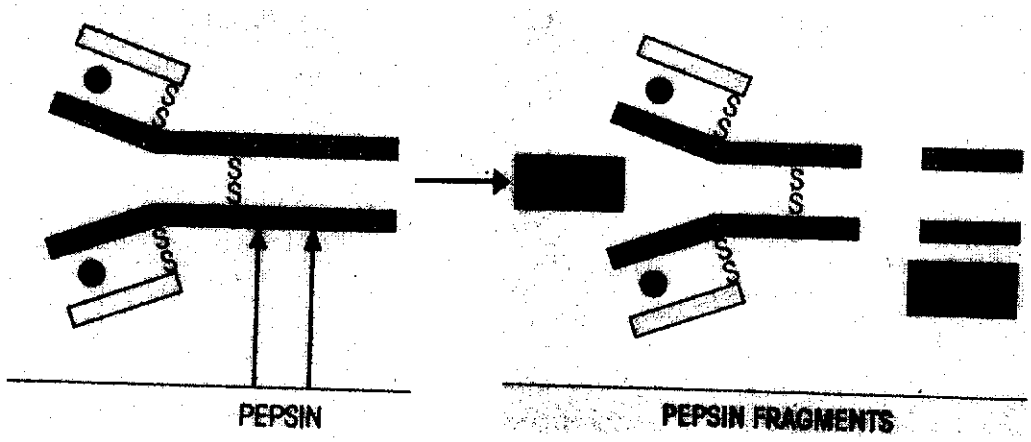
■ การศึกษาโครงสร้างของแอนติบอดี ได้จากการนำเอาแอนติบอดีชนิด IgG ไปย่อยด้วยเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ในการย่อยโปรตีน เช่น เอนไซม์ปาเปน (papain) และเอนไซม์เปปซิน (pepsin) เป็นต้น

▲ จากการใช้เอนไซม์ papain ย่อยแอนติบอดี (รูปที่ 7.25) พบว่าเอนไซม์นี้จะย่อย H chain ตรงตำแหน่งของ hinge region ทำให้เกิดชิ้นส่วนใหม่ขึ้น 3 ชิ้น คือ Fab 2 ชิ้น และ Fc 1 ชิ้น พบว่า Fab (antigen – binding fragment) เป็นชิ้นส่วนของแอนติบอดีที่ใช้จับกับแอนติเจน แต่ไม่สามารถทำให้แอนติเจนตกตะกอนได้ ประกอบไปด้วย L chain ทั้งชิ้นและ H chain ทางด้าน NH_2 สำหรับ H chain ใน Fab นี้เรียกว่า Fd ส่วน Fc (crystallizable fragment) เป็นชิ้นส่วนที่แยกออกมาในสภาพตกผลึก เป็นส่วนที่ใช้จับกับฟาโกซัยท์ ใช้ตรึงคอมพลีเมนท์ หรือช่วยกระตุ้นเซลล์มาสท์ให้หลั่ง histamine ตลอดจนเป็นส่วนของ IgG ที่ใช้ผ่านรกสำหรับทารกได้



รูปที่ 7.25 การศึกษาโครงสร้างของแอนติบอดีโดยใช้เอนไซม์ปาเปน

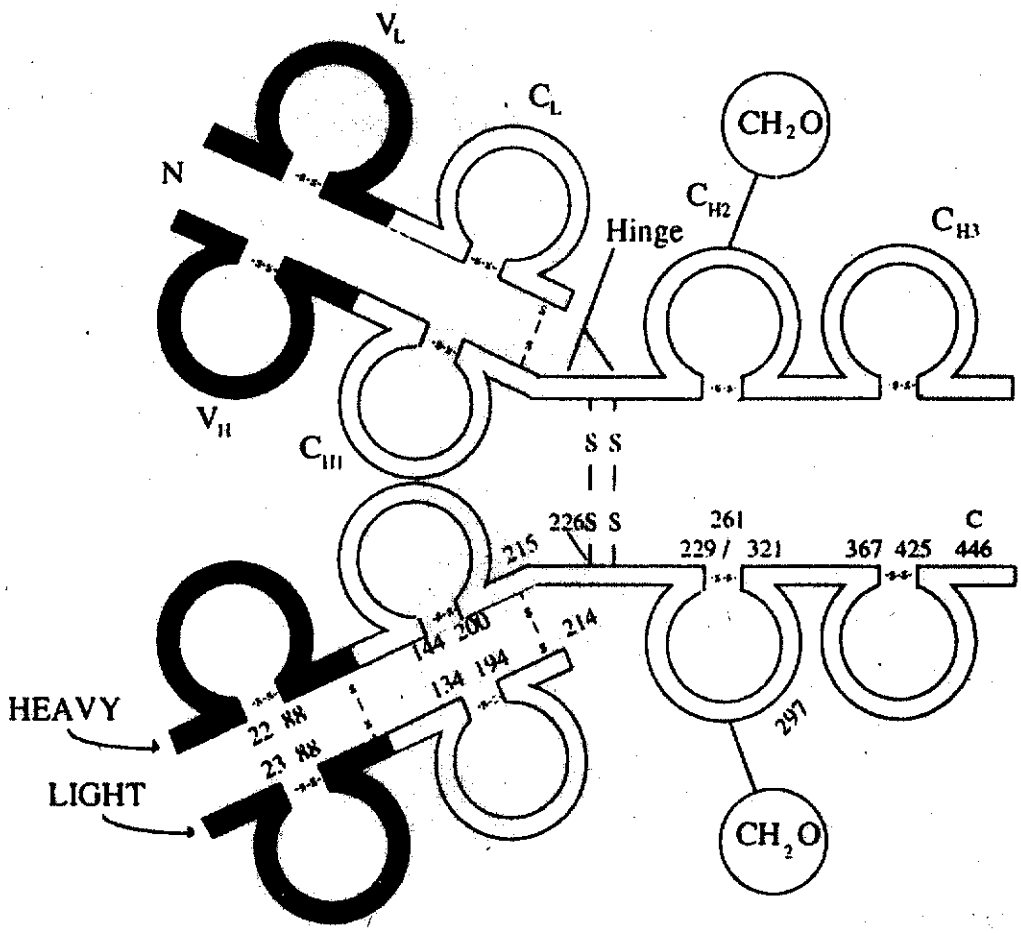
▲ การทำงานของเอนไซม์ pepsin พบว่าเอนไซม์ชนิดนี้ย่อยโมเลกุลของ IgG จากปลาย COOH ของ H chain ขึ้นมาเรื่อย ๆ จนถึงบริเวณ disulfide bond ที่เชื่อมระหว่าง H chain ทำให้เกิดชิ้นส่วน F(ab′)2 ซึ่งประกอบด้วย antigen binding site 2 ตำแหน่ง โดย F(ab′) 2 นี้สามารถจับกับแอนติเจน และทำให้แอนติเจนตกตะกอนได้ (รูปที่ 7.26)



รูปที่ 7.26 การศึกษาโครงสร้างของแอนติบอดีโดยใช้เอนไซม์เปปซิน

โครงสร้างพื้นฐานของ Ig ชนิดอื่น ๆ ก็คล้าย ๆ กับ IgG กล่าวคือจะมี light chain 2 ชนิด คือ kappa (k) และ lambda (λ) ประกอบไปด้วยกรดอะมิโนประมาณ 211 – 217 ตัว ส่วน heavy chain มี 5 ชนิด คือ Gamma (γ), Alpha (∝), Delta (δ), Mu (μ) และ Epsilon (ε) สำหรับ IgG, IgA, IgD, IgM และ IgE ตามลำดับ โดย heavy chain ชนิด γ ,∝ และ δ ประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 450 ตัว ส่วนชนิด μ และ ε มีกรดอะมิโนประมาณ 550 ตัว

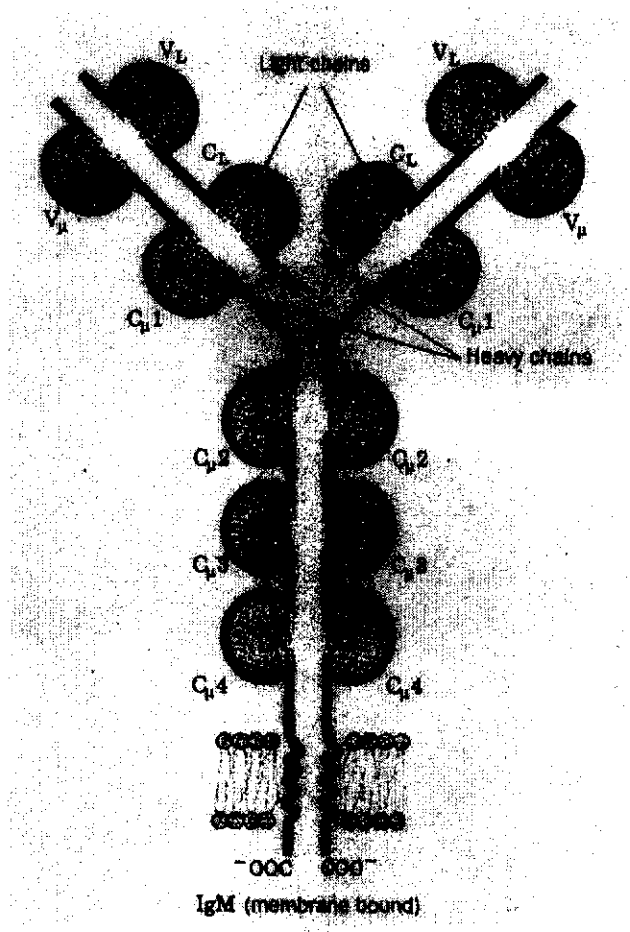
ทั้งสาย heavy chain และ light chain จะประกอบไปด้วยการเรียงตัวของกรดอะมิโนคงที่ เรียกว่า Constant region (C) อยู่ทางด้าน C terminal ส่วนการเรียงตัวของกรดอะมิโนที่ไม่คงที่ เรียกว่า Variable region (V) พบทางด้าน N terminal จึงทำให้มีการแบ่งสายทั้ง heavy chain และ light chain ออกเป็นส่วน ๆ (segment) (รูปที่ 7.27) โดย light chain จะมี 2 segment คือ Variable Light Chain Segment (VL) หรือเรียกว่า Variable region จากปลายด้าน NH_2 (ในรูปจะแทนด้วย segment สีดำ) ประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณครึ่งหนึ่งของ light chain และ Constant Light Chain Segment (CL) หรือเรียกว่า Constant region ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่เหลือครึ่ง



รูปที่ 7.27 แสดง constant region และ variable region ของ heavy chain และ light chain

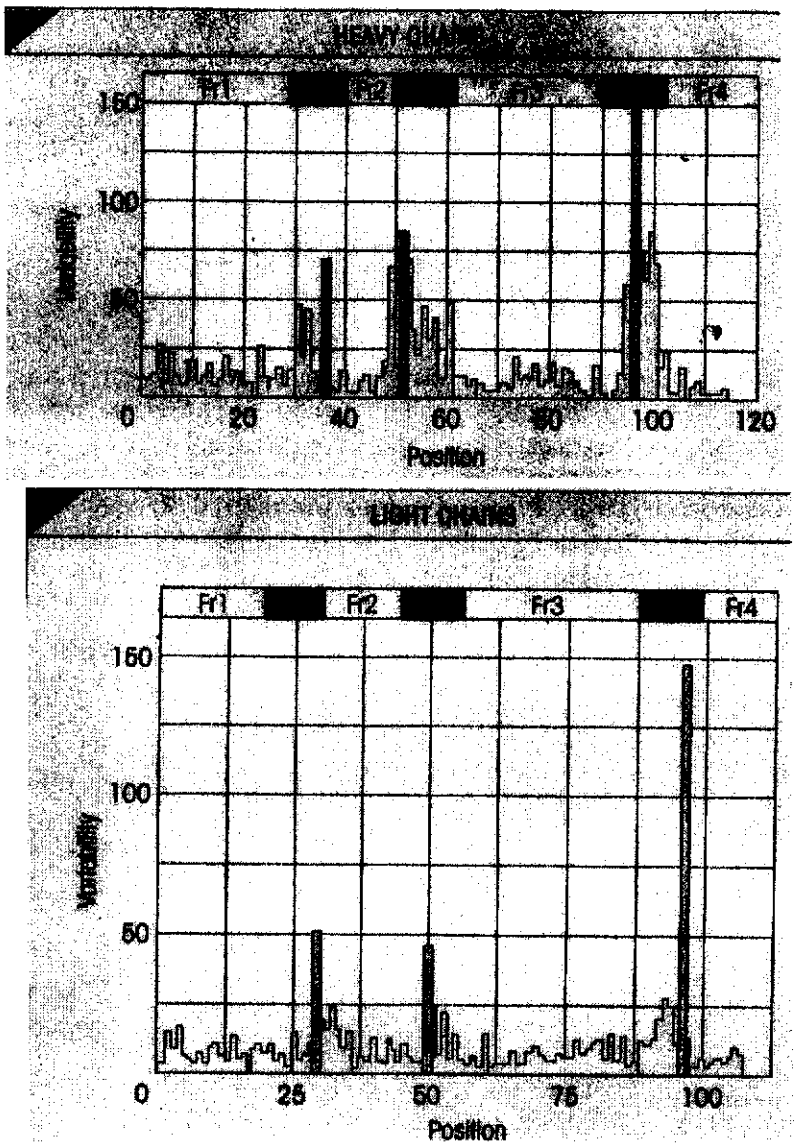
หนึ่งของ light chain ทางด้าน COOH ในทำนองเดียวกันสำหรับสาย heavy chain ชนิด γ ,α และ δ จะแบ่งเป็น 4 segment คือ Variable Heavy Chain Segment มี 1 segment คือ VH และ Constant Heavy Chain Segment มี 3 segment คือ CH_1 , CH_2 และ CH_3 (ดูรูปที่ 7.27) แต่ในกรณีของ heavy chain ชนิด μ และ ε จะแบ่งเป็น 5 segment ประกอบด้วย VH, CH_1 , CH_2 , CH_3 และ CH_4

(รูปที่ 7.28) โดยแต่ละ segment จะประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 110 ตัว และจะมีกรดอะมิโนประมาณ 60 ตัว เรียงตัวกันเป็น loop แต่ละ loop เรียกว่า domain ซึ่งจะมี disulfide bond ช่วยเสริมความแข็งแรงให้แต่ละ domain ถ้าเป็น constant region การเรียงตัวของกรดอะมิโนในแต่ละ segment จะคงที่ดังกล่าวแล้ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็น segment ของ heavy chain พบว่าจะมีกรดอะมิโนในแต่ละ segment คล้ายคลึงกันมาก กล่าวคือ CH_1 คล้ายกับ CH_2 และคล้ายกับ CH_3 หรือ CH_4



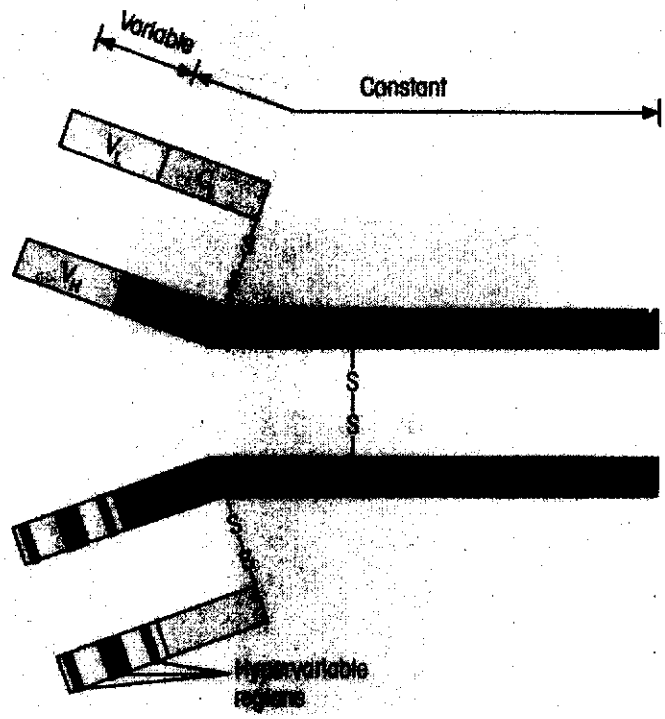
รูปที่ 7.28 แสดง VH,CH_1, CH_2, CH_3 และ CH_4 ของ IgM

สำหรับ Variable region เมื่อนำลำดับของกรดอะมิโนของ light chain และ heavy chain มาเปรียบเทียบกัน พบว่ามีบริเวณที่มีการเปลี่ยนแปลงการเรียงตัวของกรดอะมิโนบ่อยกว่าบริเวณอื่นอยู่ 3 ช่วง (รูปที่ 7.29) เรียกว่า hypervariable regions หรือ Complementarity Determining



รูปที่ 7.29 แสดง CDR และ FR ของ heavy chain และ light chain

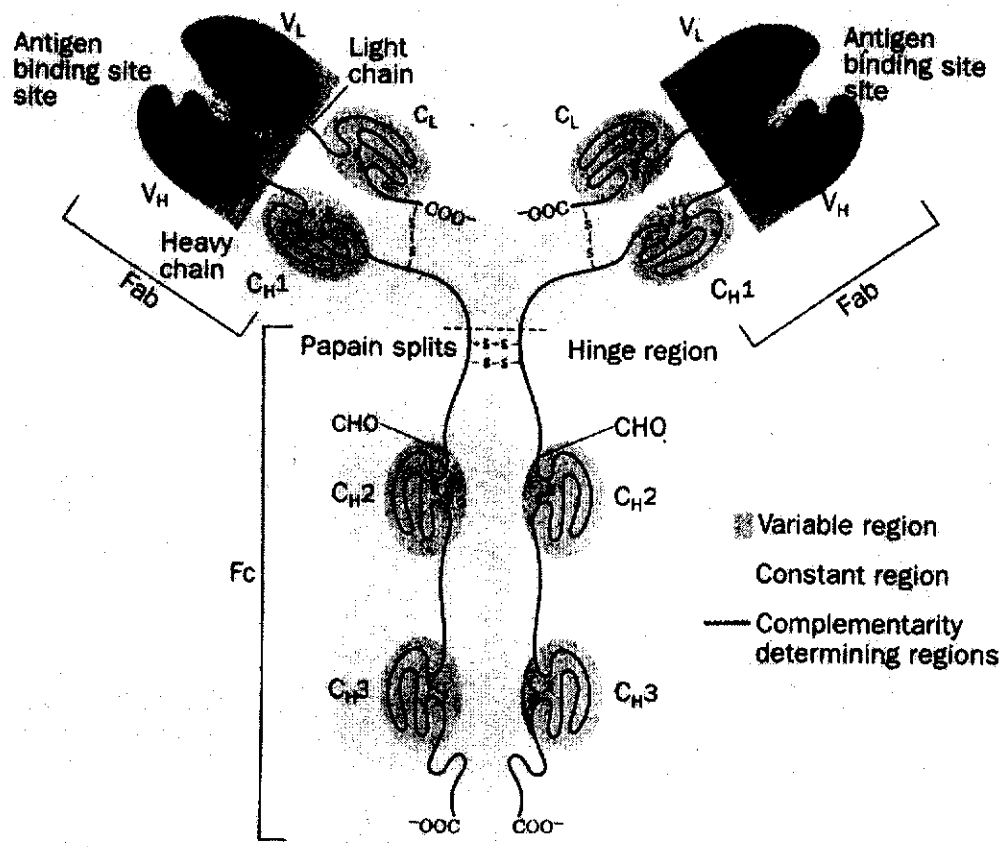
Region (CDR) แต่ละช่วงประกอบด้วยกรดอะมิโน 3 –11 ตัว CDR มีหน้าที่ในการจับกับแอนติเจน (รูปที่ 7.30) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงการเรียงตัวของกรดอะมิโนบริเวณนี้เพียง 1 ตัวหรือมากกว่า 1 ตัว จะแสดงถึงความจำเพาะเจาะจงต่อแอนติเจนต่าง ๆ ได้มากมาย กล่าวคือจะทำให้เกิดการเปลี่ยนความจำเพาะ (specificity) และรูปร่าง (shape) ของ antigen – binding site นั่นเอง



รูปที่ 7.30 แสดง Hypervariable regions ของแอนติบอดี

ส่วน variable region ที่คั่นระหว่าง CDR เรียกว่า Framework Region (FR) (ดูรูปที่ 7.29) ในการทำปฏิกิริยากับแอนติเจน VH และ VL จะโค้งตัวนำเอา CDR ทั้ง 3 แห่งของ VH และ VL มาใกล้กัน และทำงานร่วมกันในการจับกับแอนติเจน (รูปที่ 7.31)

ในกรณีของ Hinge region พบว่าจะมีกรดอะมิโนประมาณ 20 – 100 ตัว อยู่ระหว่าง CH_1 และ CH_2 ของ Ig ชนิด IgG, IgA และ IgD ส่วน IgM และ IgE จะไม่มี Hinge region แต่จะมีส่วนที่ทำหน้าที่คล้าย ๆ กันจึงเรียกว่า Hinge like region



รูปที่ 7.31 การโค้งตัวนำเอา CDR ของ VH และ VL มาใกล้กันเพื่อจับแอนติเจน

■ คุณสมบัติของอิมมูโนโกลบุลิน แม้ Ig แต่ละชนิดจะมีหน้าที่ทั่วไป 2 อย่างคือการจับกับแอนติเจน โดยใช้ส่วน Variable region ของ Heavy chain และ Light chain ดังกล่าวแล้ว สำหรับหน้าที่อีกอย่างหนึ่งคือการใช้ Constant region ของ Heavy chain หรือ Fc ในการกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพต่าง ๆ อย่างไรก็ดี Ig แต่ละชนิดก็ยังมีหน้าที่เฉพาะตัว หรือ มีคุณสมบัติแตกต่างกันออกไปอีก

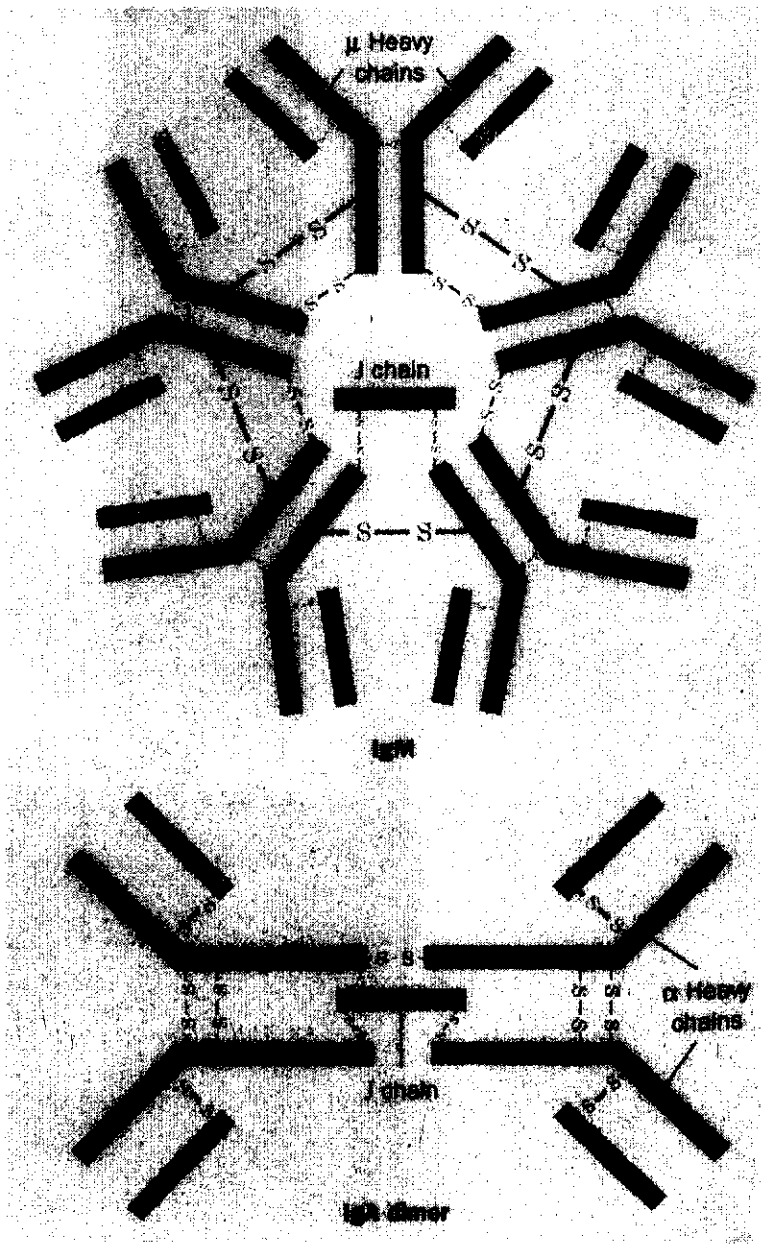
▲ IgG เป็น Ig ที่มีมากที่สุดในซีรัม นับว่ามีความสำคัญมากที่สุดในการคุ้มกันร่างกาย เป็น Ig ชนิดเดียวที่สามารถผ่านรกจากแม่ไปสู่ลูกได้ จึงเป็น Ig ที่ทำหน้าที่ป้องกันการติดเชื้อในทารกแรกคลอด เป็น Ig ที่มีขนาดเล็กที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ Ig ชนิดอื่น ๆ แต่เป็น Ig ที่ถูกสร้างมากที่สุดเมื่อมี secondary immune response แบ่งออกเป็น 4 subclass คือ IgG1 , IgG2, IgG3 และ IgG4 IgG มีความสามารถในการตรึงคอมพลีเมนท์ โดย IgG3 จะมีความสามารถสูงสุด IgG4 ไม่สามารถตรึงคอมพลีเมนท์วิถีคลาสสิกได้ แต่สามารถตรึงคอมพลีเมนท์วิถีอัลเทอเนทได้ โดยคอมพลีเมนท์จะจับกับโมเลกุลของ IgG ที่ CH_2 domain นอกจากนี้ส่วน Fc ของ IgG ยังใช้บริเวณ CH_3 domain จับกับแมโครฟาจ เพิ่มความสามารถของการจับกินสิ่งแปลกปลอมด้วยกระบวนการ opsonization ดังกล่าวแล้ว

▲ IgA เป็น Ig ที่มีมากในซีรัมเป็นอันดับที่ 2 รองจาก IgG พบมากในสารคัดหลั่ง (secretion) ของร่างกาย เช่น น้ำตา น้ำลาย น้ำปัสสาวะ และน้ำจากช่องคลอด เป็นต้น จึงเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Secretory antibody IgA ในซีรัมส่วนใหญ่จะพบในรูป monomer มีบางส่วนอยู่ในรูป polymer ซึ่งอาจประกอบด้วย IgA 2 โมเลกุล เรียกว่า dimer (รูปที่ 7.32) โดยจะมี polypeptide chain ที่เรียกว่า J chain (joining chain) เชื่อม Heavy chain ของสองโมเลกุลเข้าด้วยกัน IgA ในรูป polymer พบมากที่สุดใน colostrum ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ซึ่งเป็นกลไกธรรมชาติของการถ่ายทอดภูมิคุ้มกันจากแม่สู่ลูกหลังคลอดเพื่อป้องกันโรค IgA มี 2 subclass คือ IgA1 และ IgA2 จะพบ IgA2 ในสารคัดหลั่งมากกว่า IgA1

▲ IgM เป็น Ig ที่มีขนาดใหญ่ที่สุด มีโมเลกุลเป็น pentamer คือประกอบไปด้วยโมเลกุลเล็ก 5 โมเลกุล เชื่อมต่อกันด้วย disulfide bond และ J chain (ดูรูปที่ 7.32) มองดูคล้ายรูปดาว IgM เป็น Ig ตัวแรกที่ร่างกายสร้างขึ้น เมื่อถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจน จึงอาจกล่าวได้ว่า IgM เป็น first line of defense นอกจากนี้ยังพบว่า IgM ไม่สามารถผ่านรกได้ แต่ถ้าทารกติดเชื้อระหว่างอยู่ในครรภ์มารดา ทารกจะสร้าง IgM ขึ้นเอง นับเป็น Ig ชนิดแรกที่ทารกสร้างขึ้นเองได้

▲ IgD เป็น Ig ที่พบน้อยมากในซีรัม ส่วนใหญ่เป็น IgD ที่หลุดออกมาจากผิว B lymphocyte อาจทำหน้าที่เป็นตัวรับรู้เบื้องต้น (primary receptor) กับแอนติเจนบนผิว

B lymphocyte ของทารก และอาจช่วยควบคุมการเปลี่ยนแปลงการผลิต heavy chain ของ Ig ชนิดอื่น ๆ



รูปที่ 7.32 โครงสร้างของ IgM และ IgA

▲ IgE เป็น Ig ที่พบน้อยที่สุดในซีรัม มีหน้าที่สำคัญในปฏิกิริยา Anaphylaxis กล่าวคือเมื่อร่างกายได้รับสารภูมิแพ้เข้าไปครั้งแรก IgE จะใช้ส่วน Fc จับบนเบโซฟิลหรือเซลล์มาสท์ เมื่อร่างกายได้รับแอนติเจนตัวเดิมเข้าไปอีก แอนติเจนก็จะเข้าจับกับส่วน Fab ของ IgE เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของแอนติบอดีกับแอนติเจน (antibody – antigen complexs) ที่ยังจับอยู่บนเซลล์มาสท์ หรือเบโซฟิล เป็นการกระตุ้นให้เซลล์หลั่งสารภายในแกรนูลออกมา (ดูรูปที่ 7.3) ทำให้ร่างกายเกิดอาการแพ้ต่าง ๆ ขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า IgE ยังดึงดูดให้อีโอสิโนฟิลมาทำหน้าที่กำจัดเชื้อปรสิตได้ด้วย เพราะพบว่า IgE จะมีระดับสูงกว่าปกติในซีรัมของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อปรสิต

● การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ

■ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ มีลักษณะเฉพาะอย่างน้อย 3 ประการ คือ

▲ สามารถแยกความแตกต่างของตัวเองจากสิ่งที่ไม่ใช่ตัวเองได้ (Discrimination of self from nonself) และตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมได้

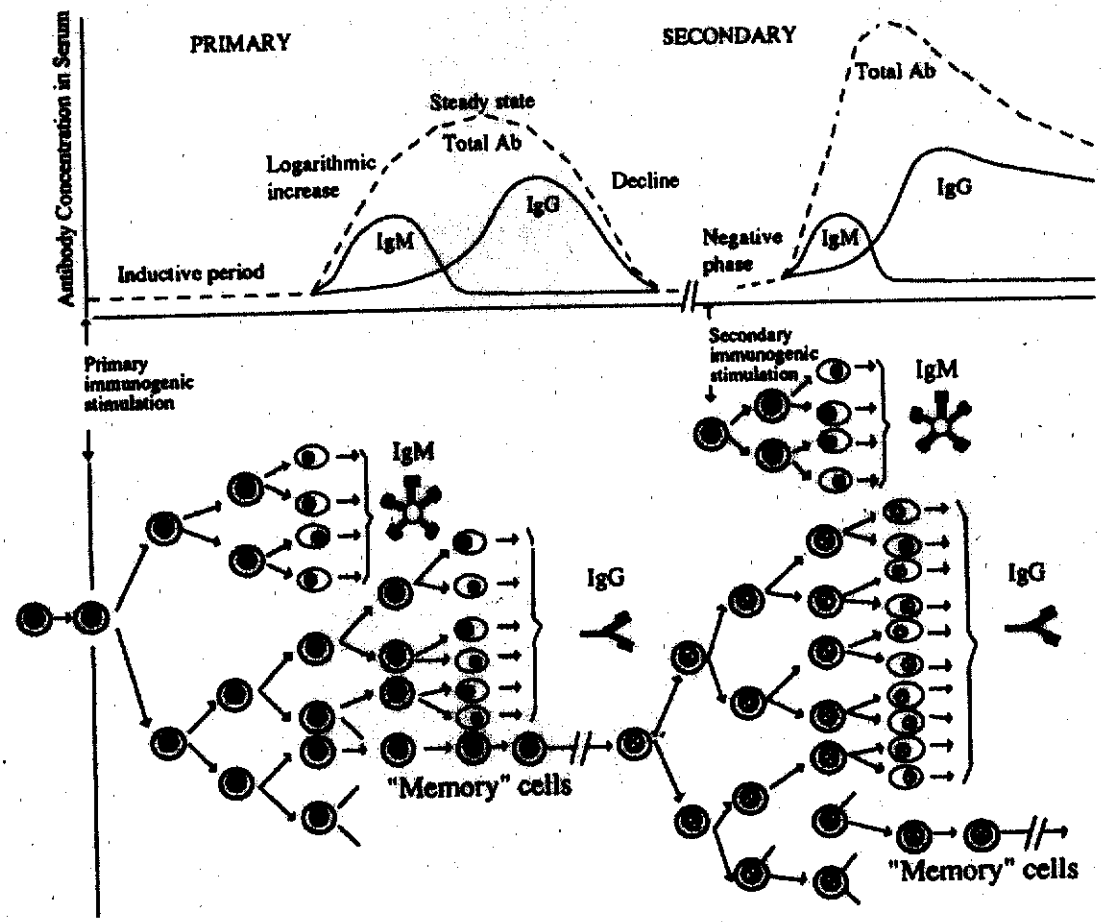
▲ มีการตอบสนองต่อแอนติเจนอย่างจำเพาะเจาะจง (Specificity)

▲ มีความจำ (Memory) กล่าวคือเมื่อได้รับแอนติเจนตัวเดิมซ้ำเป็นครั้งที่ 2 จะตอบสนองอย่างจำเพาะได้รุนแรง และรวดเร็วกว่าครั้งแรก

■ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของแอนติบอดี ถ้าเป็นการตอบสนองต่อแอนติเจนที่เข้าสู่ร่างกายครั้งแรกเรียกว่า primary immune response ถ้าตอบสนองต่อแอนติเจนชนิดเดิมในการบุกรุกร่างกายครั้งที่ 2 เรียกว่า secondary immune response

▲ Primary immune response เมื่อแอนติเจนเข้าสู่ร่างกายเป็นครั้งแรกจะยังไม่มีแอนติบอดีเกิดขึ้นชั่วระยะหนึ่ง เรียกระยะนี้ว่า Inductive period (รูปที่ 7.33) เป็นระยะที่ใช้เวลาในการกระตุ้น B lymphocyte ให้รับรู้ว่าแอนติเจนเป็นสิ่งแปลกปลอม และได้รับความช่วยเหลือจาก T lymphocyte และแมโครฟาจ ทำให้ B lymphocyte มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากมาย ต่อไปเป็นระยะ Logarithmic increase เป็นช่วงเวลาที่ B lymphocyte มีการเปลี่ยนแปลงรูป

ร่างไปเป็นเซลล์พลาสมา และผลิตแอนติบอดีขึ้นมามากมาย แอนติบอดีช่วงแรกที่สร้างขึ้นส่วนใหญ่เป็น IgM แล้วค่อย ๆ ลดลง ต่อมาจะสร้าง IgG เพิ่มขึ้น B lymphocyte บางส่วนจะกลายเป็น memory cell ระยะที่ 3 เรียกว่า Steady state เป็นระยะที่มีปริมาณของแอนติบอดีคงที่ เพราะการสร้างและการทำลายแอนติบอดีอยู่ในอัตราเดียวกัน จึงอาจเรียกระยะที่ 3 นี้อีกชื่อหนึ่งว่า plateau ช่วงสุดท้ายเรียกว่า Decline phase เป็นช่วงที่ปริมาณของแอนติบอดีค่อย ๆ ลดลง เพราะเป็นระยะที่มีการทำลายแอนติบอดีมากกว่าการสร้าง



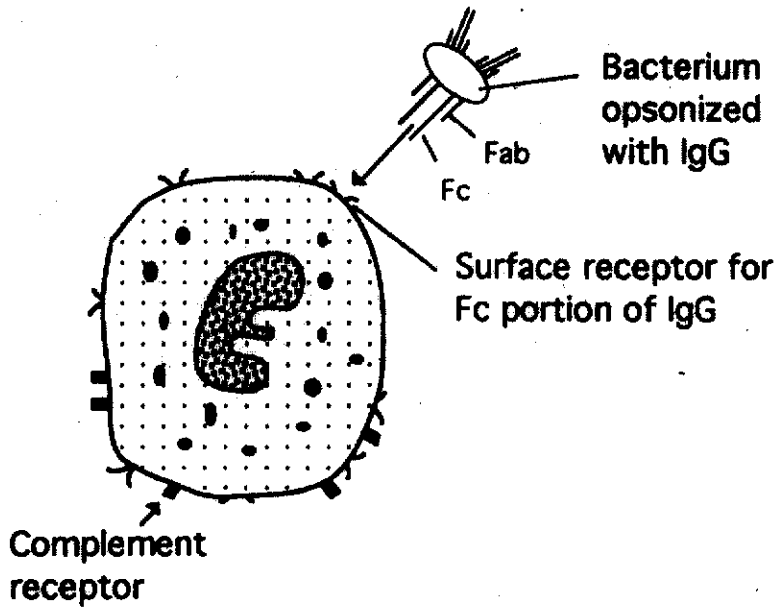
รูปที่ 7.33 การทำงานของแอนติบอดีใน Primary และ Secondary immune response

▲ Secondary immune response เมื่อแอนติเจนตัวเดิมเข้าสู่ร่างกายเป็นครั้งที่ 2 ไม่ว่าจะห่างจากครั้งแรกนานเป็นสัปดาห์ เดือน หรือปี ร่างกายจะตอบสนองต่อแอนติเจนด้วยวิธีการเดียวกัน แต่จะตอบสนองได้รวดเร็วและรุนแรงกว่าครั้งแรกมาก เนื่องจากมี memory cell ที่สามารถจดจำแอนติเจนชนิดเดิมนี้ได้ จึงสามารถสร้างแอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนได้รวดเร็วและปริมาณมาก memory cell นี้ มีชีวิตอยู่ในร่างกายได้นานหลายปี ในการตอบสนองครั้งที่ 2 นี้จึงพบว่า Inductive period จะสั้นมาก และ Ig ที่สร้างขึ้นส่วนใหญ่จะเป็นชนิด IgG มี IgM เพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณแอนติบอดีที่เกิดขึ้นมีปริมาณมากกว่าและอยู่ในร่างกายได้นานกว่าที่เกิดขึ้นใน primary immune response

■ กลไกการทำลายแอนติเจนด้วยแอนติบอดีที่จำเพาะ แอนติบอดีที่ถูกสร้างขึ้นมาอย่างจำเพาะต่อแอนติเจน จะมีวิธีการทำลายแอนติเจนด้วยวิธีการต่าง ๆ ดังนี้

▲ Toxin neutralization เป็นความสามารถในการลบล้างฤทธิ์ของแอนติเจน กล่าวคือเมื่อแอนติเจนหลั่งสารพิษ toxin ออกมา สารพิษนี้นับว่าเป็นแอนติเจนที่ดีซึ่งจะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้สร้างแอนติบอดีที่เรียกว่า antitoxin ขึ้นมาแล้ว antitoxin นี้จะเข้าทำปฏิกิริยากับ toxin ของแอนติเจน ทำให้สารพิษหมดฤทธิ์ แล้วสารประกอบเชิงซ้อนของ antitoxin – toxin ก็จะถูกกำจัดโดยฟาโกซัยท์

▲ Opsonization เป็นกลวิธีที่ช่วยในการกำจัดแอนติเจนของเซลล์ฟาโกซัยท์ด้วยวิธี phagocytosis เพราะพบว่าบ่อยครั้งที่เซลล์ฟาโกซัยท์ไม่สามารถกำจัดแอนติเจนด้วยวิธี phagocytosis แบบไม่จำเพาะได้ จำเป็นต้องอาศัยแอนติบอดีที่จำเพาะต่อแอนติเจน ซึ่งจะส่งเสริมให้เกิด phagocytosis ได้ดีขึ้น โดยแอนติบอดีจะทำหน้าที่เป็น opsonin เชื่อมโยงแอนติเจนกับฟาโกซัยท์ ด้วยการใช้ส่วน Fab จับกับแอนติเจน และใช้ส่วน Fc จับกับฟาโกซัยท์ ซึ่งมี receptor สำหรับ opsonin อยู่ที่ผิวเซลล์ (รูปที่ 7.34) phagocytosis ที่มี opsonin มาช่วยในการกำจัดแอนติเจน จึงเรียกว่า opsonization ดังกล่าวแล้ว แอนติบอดีที่ทำหน้าที่นี้ได้ดีส่วนใหญ่จะเป็น IgG อย่างไรก็ดีพบว่า phagocytosis จะเกิดขึ้นได้ดีที่สุด เมื่อเซลล์ฟาโกซัยท์มี receptor สำหรับ Fc ของ IgG และคอมพลีเมนท์ C3b พร้อม ๆ กัน เพราะ C3b ก็จัดเป็น opsonin เช่นเดียวกับ IgG



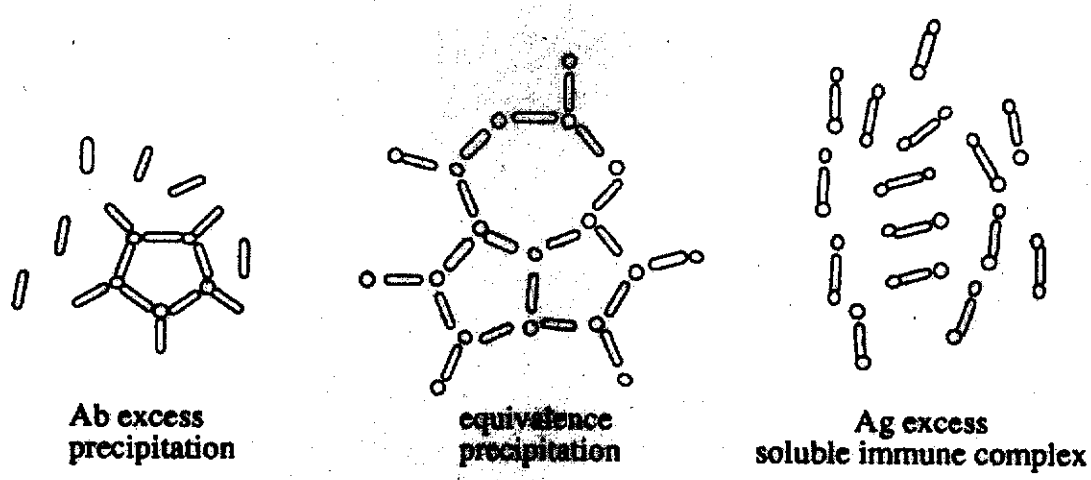
รูปที่ 7.34 กระบวนการเกิด Opsonization

▲ Antibody dependent cell – mediated cytotoxicity (ADCC) เป็นกระบวนการทำลายแอนติเจนที่มีแอนติบอดีเข้าร่วมทำงานกับเซลล์ต่าง ๆ เช่นกัน โดยแอนติบอดีชนิด IgG จะจับกับแอนติเจนโดยใช้ส่วน Fab และใช้ส่วน Fc จับกับ Fc receptor บนเซลล์ที่มี receptor สำหรับ Fc ของ IgG ส่วนใหญ่เซลล์ที่ทำหน้าที่ใน ADCC จะเป็น NK cell ด้วยวิธีการเช่นนี้จะทำให้ NK cell สามารถปล่อยสารในแกรนูลออกมานอกเซลล์ แล้วทำลายแอนติเจนได้ดีขึ้น กลไกการทำลายที่เกิดขึ้นภายนอกเซลล์นี้ จึงเรียกว่า extracellular killing

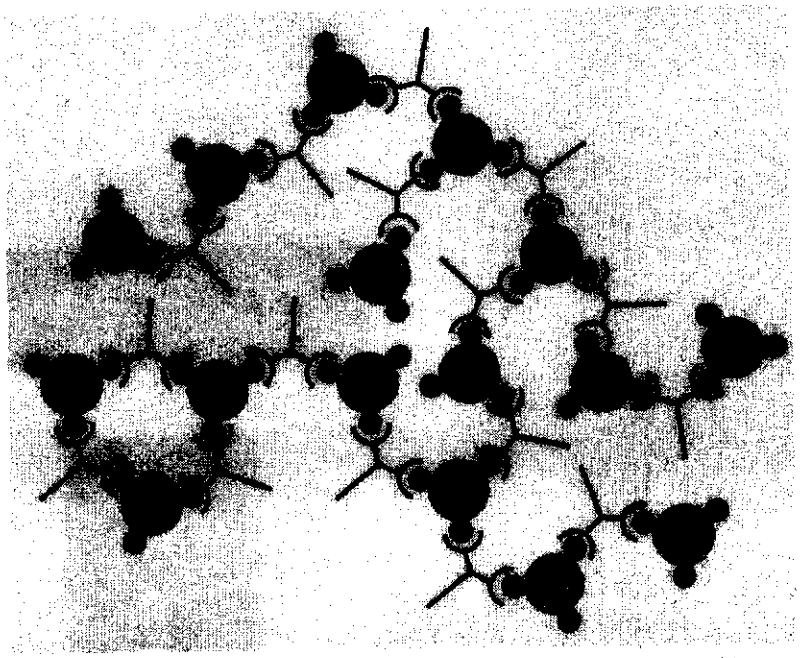
■ การตรวจสอบแอนติบอดี แม้แอนติบอดีจะมีหลายชนิด แต่ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นอย่างจำเพาะเจาะจงกับแอนติเจนที่แตกต่างกันออกไป ทำให้แพทย์สามารถนำไปใช้ในการวินิจฉัยโรคติดเชื้อได้ ด้วยการตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อนั้น ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นอย่างจำเพาะเจาะจงระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี สามารถตรวจสอบในห้องปฏิบัติการได้หลายวิธี ในที่นี้จะขอ

ยกตัวอย่างเฉพาะการทดสอบที่ใช้ปฏิกิริยาการตกตะกอน (Precipitation) เท่านั้น ในปฏิกิริยาการตกตะกอน แบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ Precipitation in solution และ Precipitation in gel

▲ Precipitation in solution เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างแอนติบอดีที่สามารถทำปฏิกิริยาอย่างจำเพาะเจาะจงกับแอนติเจนที่อยู่ในสารละลาย (soluble antigen) ทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนแอนติเจน – แอนติบอดี (antigen – antibody complex) ซึ่งตกตะกอนให้เห็น อย่างไรก็ดีปริมาณของตะกอนจะขึ้นอยู่กับอัตราส่วนระหว่างแอนติบอดีและแอนติเจนที่ใช้ในปฏิกิริยา กล่าวคือถ้าในปฏิกิริยามีปริมาณของแอนติเจนมากเกินไป (antigen excess) หรือแอนติบอดีมากเกินไป (antibody excess) จะทำให้การเกิดตะกอนลดลง เรียกว่า antigen excess precipitation หรือ antibody excess precipitation ตามลำดับ แต่ถ้าในปฏิกิริยามีปริมาณของแอนติเจนและแอนติบอดีพอเหมาะ จะเข้าทำปฏิกิริยากันได้พอดี จะทำให้ตกตะกอนได้หมด เรียกว่า equivalence precipitation (รูปที่ 7.35) การที่อัตราส่วนระหว่างปริมาณแอนติเจนและแอนติบอดีมีผลต่อปริมาณของตะกอน สามารถอธิบายได้โดยใช้ lattice theory ซึ่งกล่าวว่าแอนติบอดีหนึ่งโมเลกุลสามารถจับกับแอนติเจนได้หลายโมเลกุล และแอนติเจนหนึ่งโมเลกุลก็สามารถจับกับแอนติบอดีได้มากกว่า 1 โมเลกุล ดังนั้นถ้าแอนติเจนและแอนติบอดีมีมากและมีปริมาณพอเหมาะกันก็สามารถจับต่อกันเป็นสายยาวได้ (รูปที่ 7.36) ทำให้แอนติเจนและแอนติบอดีมีขนาดใหญ่ขึ้น จึงละลายได้น้อยลง และตกเป็นตะกอนให้เห็นได้



รูปที่ 7.35 Precipitation in solution

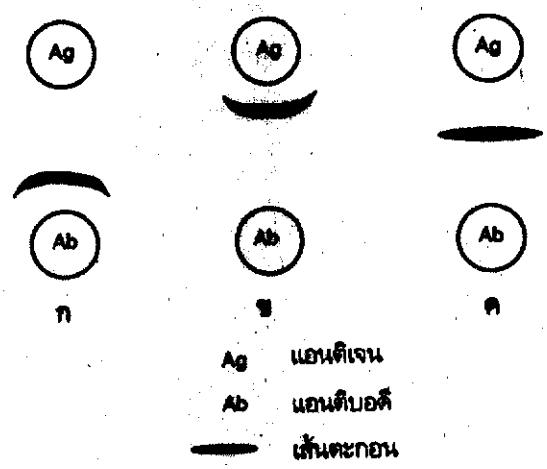


รูปที่ 7.36 lattice theory

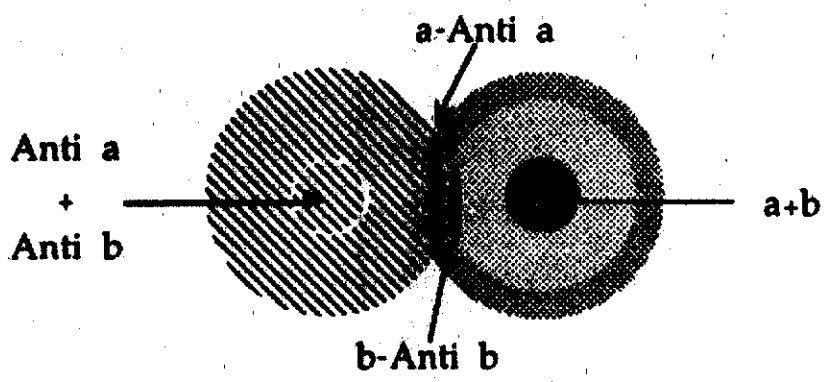
▲ Precipitation in gel เป็นปฏิกิริยาการตกตะกอนระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดีที่เกิดขึ้นภายในตัวกลางที่เป็นวุ้น (gel) โดยอาศัยหลักการซึมซ่านของตัวทำปฏิกิริยา แบ่งเป็น 2 ชนิดคือ double immunodiffusion และ single immunodiffusion

1. Double Immunodiffusion ทำได้โดยการเทวุ้นหลอมละลายลงบน plate หรือ slide ปล่อยให้วุ้นแข็งตัว แล้วเจาะหลุม 2 หลุมลงในเนื้อวุ้นห่างกันประมาณ 3 มม. ใส่แอนติเจน (Ag) ซึ่งเป็นสารละลายลงในหลุมหนึ่ง และใส่แอนติบอดี (Ab) ลงในอีกหลุมหนึ่ง เมื่อทิ้งไว้ทั้งแอนติเจนและแอนติบอดีก็จะซึมซ่านออกจากหลุมโดยรอบเข้าไปในเนื้อวุ้น ตรงตำแหน่งที่แอนติเจนพบกับแอนติบอดี จะเกิดเป็นเส้นตะกอนของสารประกอบเชิงซ้อนแอนติเจน – แอนติบอดีขึ้น (รูปที่ 7.37 ก) ในกรณีที่ใช้แอนติเจนและแอนติบอดีมากกว่า 1 ระบบ กล่าวคือใส่

แอนติบอดี 2 ชนิด คือ anti a และ anti b ในหลุมเดียวกัน และอีกหลุมหนึ่งใส่แอนติเจน 2 ชนิดคือ a และ b จะทำให้เกิดเส้นตะกอนได้มากกว่า 1 เส้น (รูปที่ 7.37 ข) โดยตำแหน่งของเส้นตะกอน



ก

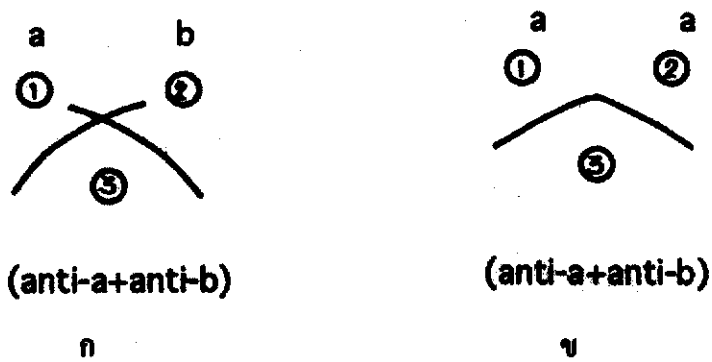


ข

รูปที่ 7.37 Double Immunodiffusion ที่มี 1 ระบบ (ก) และ 2 ระบบ (ข)

ที่เกิดขึ้น ขึ้นอยู่กับความเข้มข้น และ อัตราเร็วของการซึมซ่านเปรียบเทียบระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดีแต่ละชนิด แต่ถ้าเจาะหลุมในเนื้อวุ้น 3 หลุม ในลักษณะที่ทำมุมกันดังรูป (รูปที่ 7.38) แล้วใส่แอนติเจน a ในหลุมที่ 1 แอนติเจน b ในหลุมที่ 2 แต่ใส่แอนติบอดี 2 ชนิดคือ anti a และ anti b ในหลุมที่ 3 จะเกิดเส้นตะกอนระหว่างแอนติเจน a กับ anti a และแอนติเจน b กับ anti b

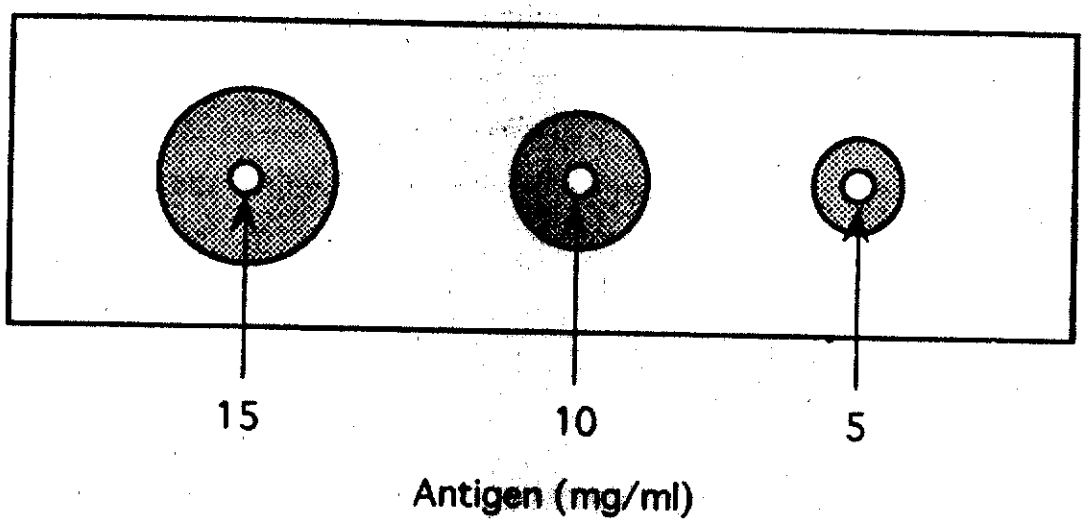
โดยเส้นตะกอนทั้ง 2 เส้นจะตัดกันดังรูปที่ 7.38 ก ลักษณะเส้นตะกอนเช่นนี้เรียกว่า line of nonidentity เพราะเส้นตะกอนทั้ง 2 เกิดจากแอนติเจนและแอนติบอดีต่างระบบกัน อีกกรณีหนึ่ง ถ้าใส่แอนติเจน a เพียงชนิดเดียวลงในหลุมทั้งหลุมที่ 1 และ 2 (รูปที่ 7.38 ข) ส่วนหลุมที่ 3 ยังคงใส่แอนติบอดี 2 ชนิดเหมือนเดิม ผลการทดสอบจะพบว่าเส้นตะกอนที่เกิดขึ้นจะเป็นแบบ line of identity (รูปที่ 7.38 ข) เนื่องจากเป็นเส้นตะกอนที่เกิดจากแอนติเจน a กับ anti a เพียงระบบเดียวเท่านั้น ทำให้เส้นตะกอนที่เกิดขึ้นมีลักษณะโค้งต่อกันพอดี



ก ข

รูปที่ 7.38 การเกิด line of nonidentity (ก) และ line of identity (ข)

2. Single immunodiffusion วิธีการนี้ทำโดยผสมแอนติบอดีลงในเนื้อวุ้นที่หลอมละลายแล้วเทลงบน plate หรือ slide ทิ้งไว้ให้วุ้นแข็งตัว เจาะหลุม และใส่แอนติเจนซึ่งเป็นสารละลายลงไป แอนติเจนจะซึมซ่านออกมารอบ ๆ หลุมและทำปฏิกิริยากับแอนติบอดีที่อยู่ในเนื้อวุ้น เกิดเป็นตะกอนวงแหวนรอบหลุม เมื่อการซึมซ่านของแอนติเจนสิ้นสุดลงวงแหวนจะมีขนาดคงที่ พื้นที่ของวงแหวนจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณของแอนติเจนที่มีอยู่ในหลุมนั้น นั่นคือถ้าใช้แอนติเจนความเข้มข้นต่างกันแต่มีปริมาตรเท่ากันในแต่ละหลุม (รูปที่ 7.39) พื้นที่ของวงแหวนของ Ag ที่มีความเข้มข้นมากที่สุด จะมีขนาดใหญ่ที่สุด ในทางการแพทย์ได้นำวิธีการทดสอบนี้มาประยุกต์ใช้ในการหาความเข้มข้นของสารต่าง ๆ ได้



รูปที่ 7.39 Single immunodiffusion

7.2 การเพิ่มการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน

ในสภาวะปกติร่างกายจะมีระบบป้องกันเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายด้วยตัวเองอยู่แล้ว โดยภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นอาจจะเป็นภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นเองตามธรรมชาติ (Natural active immunity) ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อร่างกายได้รับเชื้อโรค ภูมิคุ้มกันประเภทนี้จะอยู่ในร่างกายได้นาน อาจอยู่ได้ตลอดชีวิต เช่นภูมิคุ้มกันต่อโรคหัด คางทูม คอตีบ ไอกรน เป็นต้น หรืออาจเป็นภูมิคุ้มกันที่ได้รับมาตามธรรมชาติ (Natural passive immunity) ภูมิคุ้มกันประเภทนี้เป็นภูมิคุ้มกันที่ผู้ได้รับไม่ได้สร้างภูมิคุ้มกันขึ้นเอง แต่ได้รับมาจากสิ่งมีชีวิตอื่น เป็นภูมิคุ้มกันที่ถ่ายทอดตามธรรมชาติจากแม่ไปยังทารกที่อยู่ในครรภ์ผ่านทางรก ภูมิคุ้มกันแบบนี้ให้ผลคุ้มกันทันที แต่อยู่ในร่างกายได้ไม่นาน สำหรับทารกจะคุ้มกันในเวลาประมาณ 6 เดือน

เราอาจจะเพิ่มการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน โดยการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคให้เกิดขึ้นกับร่างกาย ซึ่งทำได้ 2 วิธี เช่นกัน วิธีแรกคือการทำให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันโรคด้วยตนเอง โดยการฉีดวัคซีนเข้าไปในร่างกายเพื่อกระตุ้นและชักนำให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันขึ้น เรียกว่า

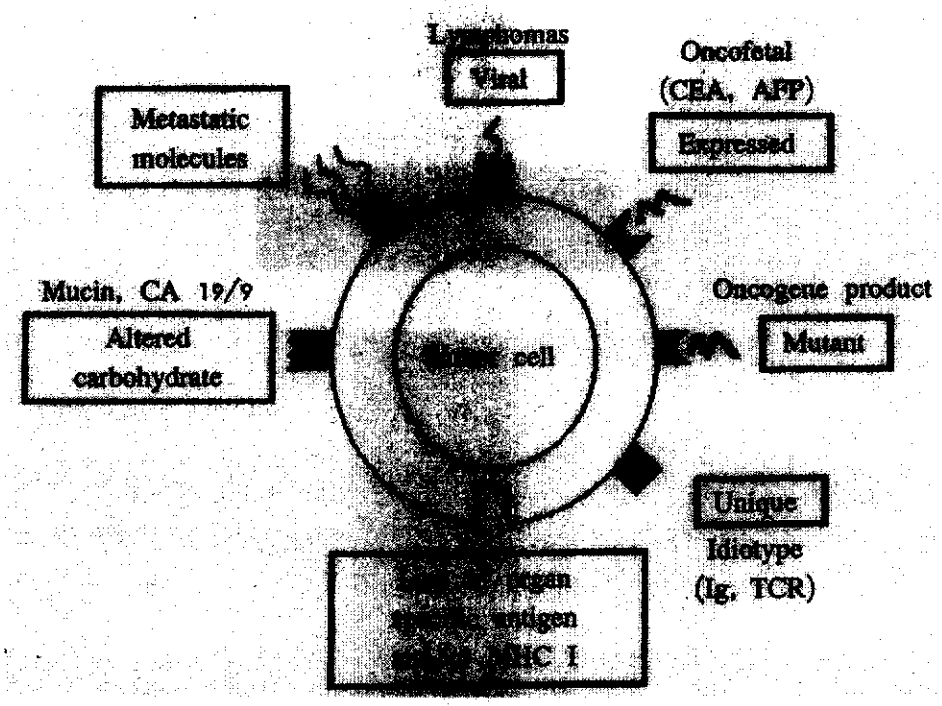
Artificial active immunity วัคซีนที่ใช้อาจจะเป็นส่วนประกอบของเชื้อจุลชีพที่มีชีวิตแต่ทำให้อ่อนฤทธิ์ลงไป (living antigen vaccine) เช่นวัคซีนหัดเยอรมัน คางทูม เป็นต้น หรือเป็นเชื้อจุลชีพที่ทำให้ตายแล้ว (non – living antigen vaccine) เช่น วัคซีนไทฟอยด์ ไอกรน เป็นต้น อีกวิธีหนึ่งเป็นการรับภูมิคุ้มกันที่ได้มาจากสิ่งมีชีวิตอื่น เรียกว่า Artificial passive immunity เป็นภูมิคุ้มกันที่ได้รับโดยการฉีดซีรัมจากสัตว์ที่มีภูมิคุ้มกันอยู่แล้ว ทำให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันโรคทันที เช่น การฉีดซีรัมแก้พิษงู เป็นต้น

7.3 ระบบภูมิคุ้มกันกับมะเร็ง

ในสภาวะปกติระบบภูมิคุ้มกันมีบทบาทค่อนข้างสูงในการป้องกัน และควบคุมการเกิดมะเร็งอยู่แล้ว เพราะระบบภูมิคุ้มกันจะถือว่าเซลล์มะเร็งเป็นสิ่งแปลกปลอมที่ต้องกำจัดออกจากร่างกาย นั่นคือระบบภูมิคุ้มกันต้องแยกความแตกต่างระหว่างเซลล์ปกติกับเซลล์มะเร็งได้ ซึ่งสามารถทำได้เนื่องจากเซลล์มะเร็งจะสร้างสารเฉพาะตัวปรากฏอยู่บนผิวเซลล์มะเร็ง ที่เรียกว่า tumor antigen และถ้าเซลล์มะเร็งสร้างและหลั่ง tumor antigen ออกไปนอกเซลล์และเข้าไปในกระแสเลือด จะเรียกว่า tumor marker ทั้งเซลล์มะเร็งและสารที่เซลล์มะเร็งสร้างขึ้น ไม่ว่าจะเป็น tumor antigen และ tumor marker สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ และเซลล์ต่าง ๆ ของระบบภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้น ก็จะมีกลไกในการกำจัดเซลล์มะเร็งได้แตกต่างกันออกไป อย่างไรก็ดีเซลล์มะเร็งก็จะมีวิธีการหลีกเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกันได้เช่นกัน ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดต่อไป

7.3.1 Tumor antigen

Tumor antigen เป็นสารที่เซลล์มะเร็งสร้างขึ้น (รูปที่ 7.40) อาจไม่พบในเซลล์ปกติเลย หรือพบได้บ้างในปริมาณที่น้อยมากจนระบบภูมิคุ้มกันตรวจจับ (detect) ไม่ได้ อาจแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทคือ Tumor – specific antigen (TSA) และ Tumor – associated antigen (TAA)



รูปที่ 7.40 Tumor antigen ชนิดต่าง ๆ

7.3.1.1 Tumor – specific antigen

Tumor – specific antigen เป็นแอนติเจนที่ปรากฏอยู่เฉพาะบนผิวเซลล์มะเร็งเท่านั้น ไม่พบบนเซลล์ปกติเลย ไม่ว่าจะเป็นช่วงใดของการพัฒนาการ หรือการเจริญเติบโตของเซลล์ปกติเหล่านี้ แอนติเจนประเภทนี้ส่วนใหญ่จะพบบนเซลล์มะเร็งที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อไวรัส (ดูรูปที่ 7.40) เช่น แอนติเจนที่พบในโรคมะเร็ง Burkitt's Lymphoma และ nasopharyngeal carcinoma ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากติดเชื้อไวรัส Epstein – Barr virus หรือแอนติเจนบนเซลล์มะเร็งที่เกิดจากการ mutate ของยีนโดยสารเคมี (Chemically – induced tumor – specific antigen) ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogen) นอกจากนี้อาจเป็นแอนติเจนที่เซลล์มะเร็งสร้างขึ้นเองขณะที่เซลล์มะเร็งกำลังเจริญเติบโต (spontaneous occuring tumor) ซึ่งการ

detect แอนติเจนชนิดนี้ยังไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร เนื่องจากมะเร็งในกลุ่มนี้มักจะไม่มีแอนติเจนผิดปกติบนผิวเซลล์มากนัก หรือมีแต่มีความเป็นแอนติเจนน้อยมาก

ในปัจจุบันได้จัดรวมเอา structurally abnormal proteins ที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ oncogenes (ดูรูปที่ 7.40) และ tumor suppressor genes เข้าไว้ในกลุ่มนี้ด้วย เช่น ras oncogenes products และ mutate P53 proteins เป็นต้น

7.3.1.2 Tumor – associated antigen

Tumor – associated antigen เป็นแอนติเจนที่อาจพบในเซลล์ปกติได้ด้วย ซึ่งอาจพบในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งของการพัฒนาการของเซลล์ปกติ แต่จะมีการปรากฏอย่างผิดปกติบนผิวเซลล์มะเร็ง โดยอาจเป็นแอนติเจนที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับองค์ประกอบของเซลล์ปกติและมีองค์ประกอบบางส่วนแตกต่างกันออกไป แอนติเจนประเภทนี้ อาจแบ่งออกได้ 2 ชนิดคือ Oncofetal antigen และ Differentiation antigen

7.3.1.2.1 Oncofetal antigen

Oncofetal antigen เป็นแอนติเจนที่พบในขณะที่เซลล์ต้นกำเนิดกำลังอยู่ในระยะพัฒนาการขึ้นไปเป็นเซลล์ที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้ว ดังนั้นแอนติเจนชนิดนี้จะปรากฏในภาวะปกติของระยะตัวอ่อนในครรภ์มารดา (oncogenesis) และไม่พบบนเซลล์ในขณะที่เป็นผู้ใหญ่แล้ว ทั้งนี้เพราะยีนที่ควบคุมการสร้างแอนติเจนเหล่านี้จะถูกกดการทำงาน แต่ในเซลล์มะเร็งยีนที่ควบคุมการสร้างแอนติเจนนี้ถูกเปลี่ยนแปลงไป จึงทำให้เกิดการสร้างแอนติเจนขึ้นมาได้อีกบนเซลล์มะเร็ง และอาจสร้างขึ้นมาเป็นปริมาณมาก จนสามารถตรวจพบได้ และมีประโยชน์ต่อการตรวจวินิจฉัยโรคได้ เช่น alfa – fetoprotein (AFP) พบบ่อยมากในมะเร็งชนิด hepatocellular carcinoma และ carcinoembryonic antigen (CEA) ที่พบในมะเร็งลำไส้ (ดูรูปที่ 7.40) เป็นต้น

7.3.1.2.2 Differentiation antigen

Differentiation antigen เป็นแอนติเจนที่ตรวจพบได้ในเซลล์ปกติเฉพาะในบางระยะของการพัฒนาของเซลล์เท่านั้น จะเกิดขึ้นในช่วงที่เซลล์เกิดการ differentiate เช่น การเปลี่ยนแปลงของ stem cell ไปเป็น B lymphocyte หรือ T lymphocyte แต่ถ้าลิมโฟซัยท์เหล่านี้เกิดเปลี่ยนไปเป็นเซลล์มะเร็ง ในช่วงใดช่วงหนึ่งของระยะพัฒนาการ จะสามารถตรวจพบแอนติเจนชนิดนั้นบนผิวเซลล์มะเร็งได้ ซึ่งมีประโยชน์ต่อการตรวจวินิจฉัยโรคเช่นกัน เช่น ถ้าตรวจพบแอนติเจนบางระยะระหว่างการพัฒนาการของ T lymphocyte บนผิวเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute lymphoblastic leukemia ก็จะทำให้ทราบว่าเซลล์มะเร็งนี้มีต้นกำเนิดมาจาก T lymphocyte เป็นต้น

ในปัจจุบันมีการจัดแอนติเจนอีกชนิดหนึ่งที่เรียกว่า Antigen derived from the overexpression of normal proteins อยู่ในกลุ่มนี้ด้วย ได้แก่ mucins (ดูรูปที่ 7.40) พบว่า mucins ที่สร้างขึ้นโดยเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง จะมีส่วนของ core peptide ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 20 ตัวที่มีการเรียงตัวเหมือนกัน แต่ส่วนที่แตกต่างกันคือชนิดและปริมาณของคาร์โบไฮเดรท ที่เข้า glycosylate บน core peptide จึงทำให้แอนติเจนบนผิวเซลล์มะเร็งแตกต่างออกไปจากเซลล์ปกติ

7.3.2 Tumor marker

Tumor marker เป็นสารที่เซลล์มะเร็งสร้างขึ้นเช่นเดียวกับ Tumor antigen แต่เมื่อสร้างขึ้นมาแล้วจะหลั่งแอนติเจนนี้ออกไปในกระแสเลือด ซึ่งสามารถตรวจสอบได้ด้วยวิธีการต่าง ๆ ทำให้มีประโยชน์ต่อการจำแนกชนิดของเซลล์มะเร็ง และการวินิจฉัยโรคได้ โดยทั่วไปจะสามารถนำ Tumor marker มาใช้ประโยชน์ได้มากหรือน้อยขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ปัจจัยอย่างหนึ่งจะเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติของ Tumor marker โดยตรง ซึ่งพอจะสรุปได้ดังนี้ Tumor marker ที่ดีควรมีความจำเพาะต่อมะเร็งชนิดนั้น ๆ กล่าวคือ Tumor marker ชนิดหนึ่ง ๆ ควรจะถูกสร้างขึ้นจากมะเร็งชนิดเดียวเท่านั้น และ marker นั้นไม่ควรตรวจพบ หรือตรวจพบได้น้อยมากใน normal population นอกจากนี้ Tumor marker ที่ดีต้องมีความไวสูง นั่นคือแม้เซลล์มะเร็งยังมีขนาดเล็กแต่สามารถสร้างและหลั่ง marker ออกมาในปริมาณที่ตรวจวัดได้ อย่างไรก็ดีปริมาณ

ของ marker ที่สร้างขึ้นจะต้องสัมพันธ์กับปริมาณ tumor load และเมื่อตัดก้อนมะเร็งออก การสร้างปริมาณของ marker ต้องลดลงได้อย่างรวดเร็ว

Protein	Significator or marker
Alpha-fetoprotein	Liver, ovary, testes (teratocarcinoma)
Carcinoembryonic antigen	Colon, breast, lung
Prostate-specific antigen	Prostate
Cathepsin D	Breast
CA19-9, CA195, CA50, pancreatic oncofetal antigen	Pancreas
CA15-3, CA549 breast cancer mucin	Breast
CA125, ovarian cancer antigen	Ovary
Squamous cell carcinoma antigens (subgroup of TA4)	Cervix, lung, head neck
P-glycoprotein	Drug resistance marker
CA72-4	Stomach, ovary, colon, breast, lung
LASA (lipid-associated sialic acid)	Very generic marker for neoplasia
Ferritin	Hodgkins, acute myelocytic leukemia, lung, liver, breast, pancreas, teratocarcinoma
Beta-2-microglobulin	Lymphoma, leukemia, multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia
Hydroxyproline	Bone metastases
C-peptide	Insulinoma
Immunoglobulins	Multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia
Thyroglobulin	Thyroid
Tissue polypeptide antigen	Breast, lung, gastrointestinal tract, bladder, ovary, uterus

ตารางที่ 7.1 แสดงโปรตีนที่ใช้เป็น Tumor markers

Tumor markers มีหลายชนิดแบ่งออกได้หลายประเภท เช่น โปรตีน (ตารางที่ 7.1) ฮอร์โมน (ตารางที่ 7.2) และเอนไซม์ (ตารางที่ 7.3) เป็นต้น ซึ่งจะขอยกตัวอย่างบางชนิดที่มักนำมาใช้ประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัยโรค เช่น Serum alfa – fetoprotein (AFP) และ Serum carcinoembryonic antigen (CEA) เป็นต้น

Hormone/neurotransmitter	Tumor	Endocrinopathy
Human chorionic gonadotropin	[illegible] gland, and tumors of ovary and testes	None
Calcitonin	Medullary thyroid	None
Adrenocorticotropic hormone	Adrenals, oat cell carcinoma of lung	Cushing's syndrome
Catecholamines and metabolites	Pheochromocytoma, neuroblastoma, paraganglioma	Hypertension
Serotonin, 5-hydroxyindole acetic acid	Carcinoid tumor	Carcinoid syndrome
ADH	Pancreas, prostate, adrenal cortex, oat cell carcinoma of lung	Hyponatremia
Gastrin	Gastrinoma	Hypersecretion of gastric acid
Glucagon	Glucagonoma	Glucagonoma syndrome
Insulin	Insulinoma	Hypoglycemia
Prolactin	Pituitary, [illegible], kidney	None
Estrogens, androgens	Leydig's cell, [illegible] of testes, ovarian tumors	Precocious puberty, feminization, masculinization
TSH	Pituitary, choriocarcinoma, carcinoma, blood	Hyperthyroidism

ตารางที่ 7.2 แสดงฮอร์โมนที่ใช้เป็น Tumor markers

7.3.2.1 Serum alfa – fetoprotein (AFP)

AFP เป็น single chain glycoprotein ที่สร้างขึ้นโดยเซลล์ของตับในระยะที่เป็นตัวอ่อนในครรภ์มารดา และหลั่งออกมาในกระแสเลือด ดังนั้นจะพบมีปริมาณสูงมากในเซรุ่มของทารกในครรภ์มารดา แต่ระดับ AFP จะลดลงอย่างรวดเร็วภายหลังคลอดจนถึง 1 ปี ซึ่งจะตรวจพบในระดับต่ำมาก จนแทบจะตรวจไม่พบในผู้ใหญ่ ดังนั้นถ้าตรวจพบว่ามีระดับสูงแสดงว่าอาจเป็นมะเร็งชนิดใดชนิดหนึ่ง เพราะระดับของ AFP จะสัมพันธ์กับการเป็นโรคมะเร็งได้หลายชนิด เช่น testicular, lung, liver, stomach และ pancreas เป็นต้น พบว่าระดับของ AFP จะ

Enzyme	Site/tumor
Acid phosphatase	Prostate
Alkaline phosphatase	Metastases to bone, liver, osteogenic sarcoma
Creatine kinase-BB	Prostate, breast, ovary, colon, lung, gastrointestinal tract
Amylase, lipase	Pancreas
Trypsin, ribonuclease	
5′-Nucleotidase, gamma glutamyltransferase	Liver
Terminal deoxynucleotidyl transferase	Leukemia
Collagenase	Bone
Lactate dehydrogenase	Liver, testis, colon, leukemia, lymphoma
Neuron-specific enolase	Neuroblastoma, brain, testis, small-cell tumor of lung
Histaminase	Medullary carcinoma, bronchial, endocrinal carcinoma, uterine myosarcoma

ตารางที่ 7.3 แสดงเอนไซม์ที่ใช้เป็น Tumor markers

ขึ้นสูงเป็นเวลานานก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการหรือสามารถตรวจพบได้ด้วยวิธีอื่น และหลังจากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาแล้ว การตรวจติดตามผลโดยดูจากระดับ AFP เป็นระยะ ๆ จะช่วยบ่งบอกว่าการรักษาได้ผลมากน้อยเพียงใด กล่าวคือถ้าระดับ AFP ลดลงจนถึงระดับปกติ มักแสดงให้ทราบว่าการรักษาได้ผล นั่นคือจะเกิดการฝ่อลงของก้อนมะเร็ง อย่างไรก็ดีในผู้ป่วยที่มีระดับ AFP ลดลงเป็นปกติแล้ว แต่ถ้าระดับ AFP กลับสูงขึ้นไปใหม่ นั่นจะแสดงให้ทราบว่าโรคมะเร็งซึ่งฝ่อตัวลง

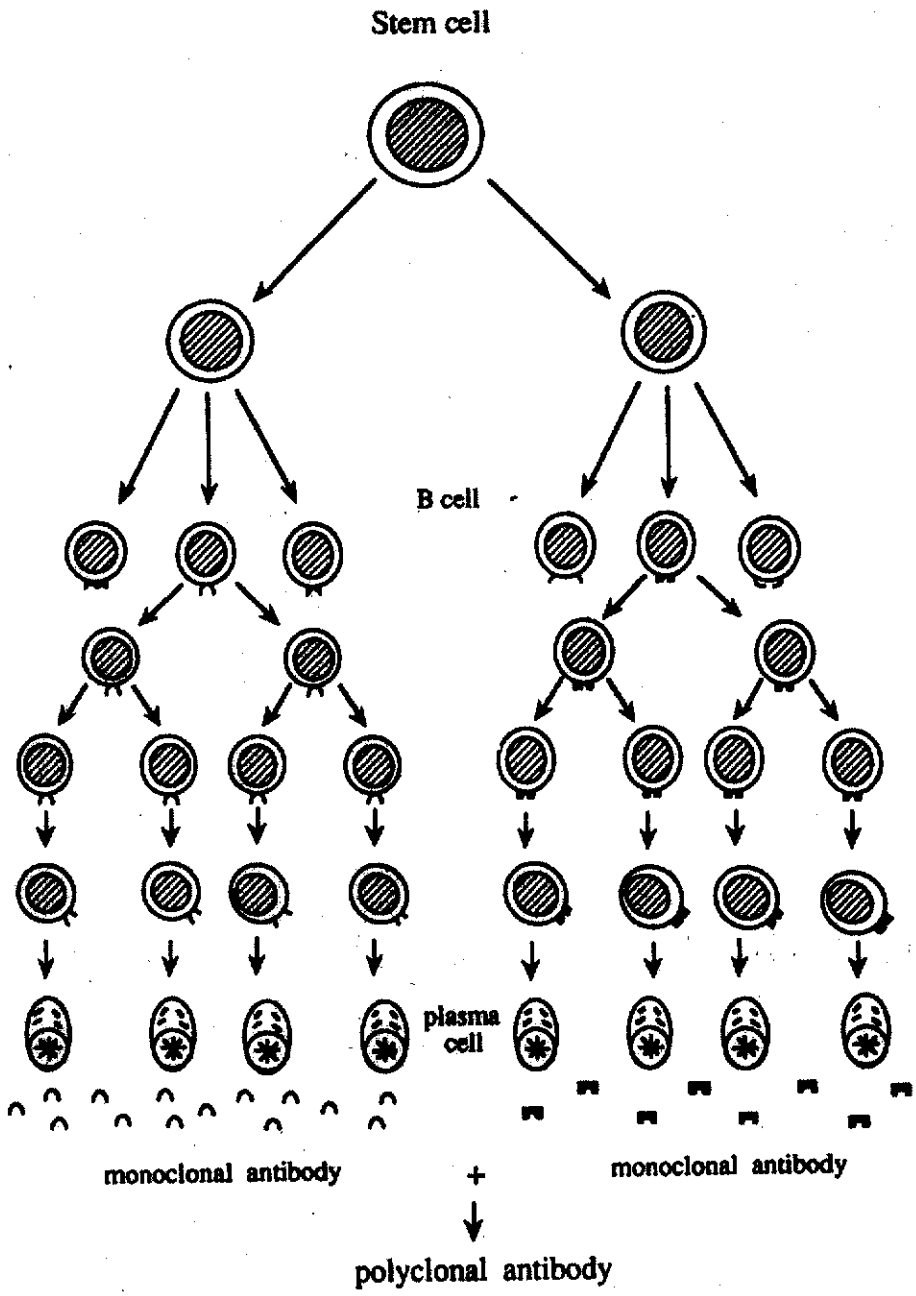
ไปแล้ว กลับมาเจริญเติบโตขึ้นใหม่ได้อีกวาระหนึ่ง อนึ่งระดับของ AFP อาจสูงขึ้นได้ในภาวะอื่น ๆ เช่น ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบ (hepatitis) หรือโรคตับแข็ง (cirrhosis) แต่ระดับจะไม่สูงเท่ากับผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma

7.3.2.2 Serum carcinoembryonic antigen (CEA)

CEA เป็น glycoprotein ที่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 180,000 – 300,000 ดาลตัน สร้างจากเซลล์ของระบบทางเดินอาหาร ตับอ่อน และตับ ในระยะ 6 เดือนแรกในครรภ์มารดา ถ้าพบระดับของ CEA ขึ้นสูงในวัยผู้ใหญ่ จะเป็นเครื่องบ่งชี้ถึงการเป็นโรคมะเร็งเช่นเดียวกับ AFP โดยระดับของ CEA ที่ขึ้นสูงจะเกี่ยวข้องกับการเป็นมะเร็ง colon, rectum, lung และ breast เป็นต้น การตรวจหาระดับของ CEA จะมีประโยชน์ในการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยเช่นเดียวกับระดับของ AFP และการตรวจติดตามผลจากระดับของ CEA อาจต้องทำเป็นระยะ ในเวลาต่าง ๆ กัน เพราะการขึ้นสูงของระดับ CEA อาจเกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรคมะเร็งได้ด้วย เช่นโรคตับแข็งจากอัลกอฮอล์ หรือลำไส้อักเสบ เป็นต้น

นอกจากนี้ยังจัด monoclonal immunoglobulin หรือ monoclonal antibody เป็น tumor marker ด้วย เนื่องจากเป็นสภาวะผิดปกติภายในร่างกาย เพราะในสภาวะปกติทั่วไปการเพิ่มจำนวนแอนติบอดีของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งเรียกว่า Reactive immunoproliferation จะเกิดจากการตอบสนองต่อการกระตุ้นของแอนติเจนที่เข้าสู่ร่างกาย ซึ่งมักเป็นการตอบสนองต่อ antigenic determinants ต่าง ๆ กันที่อยู่บนโมเลกุลของแอนติเจน ดังนั้นแอนติบอดีที่เกิดขึ้นในการตอบสนอง จึงมาจากเซลล์พลาสมาหลาย ๆ ชนิด โดยเซลล์พลาสมาแต่ละชนิดจะมีกำเนิดมาจาก B lymphocyte ซึ่งมีความจำเพาะต่อแต่ละ antigenic determinant บนแอนติเจนนั้น นั่นคือ แอนติบอดีที่เกิดขึ้นจากการตอบสนองดังกล่าว จึงประกอบด้วยแอนติบอดีหลาย ๆ ชนิดที่มีคุณสมบัติแตกต่างกัน เนื่องจากแอนติบอดีแต่ละชนิดจะมีความจำเพาะต่อ antigenic determinant ชนิดหนึ่ง ๆ เท่านั้น แอนติบอดีที่เกิดขึ้นทั้งหมดรวมเรียกว่า polyclonal immunoglobulin หรือ polyclonal antibody (รูปที่ 7.41) หรือกล่าวโดยสรุปได้ว่าในสภาวะปกติร่างกายจะสร้าง monoclonal antibody หลาย ๆ ชนิดรวมกัน เรียกว่า polyclonal antibody และจำนวนแอนติบอดี

ที่เพิ่มขึ้นนี้ จะสามารถลดลงสู่ระดับปกติได้เอง เมื่อแอนติเจนต้นเหตุถูกกำจัดให้หมดไปจากร่างกาย



รูปที่ 7.41 การเกิด polyclonal immunoglobulin

แต่ monoclonal antibody ที่จัดเป็น tumor marker นั้น จัดเป็น malignant immunoproliferation ซึ่งเป็นการเพิ่มจำนวนของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นโดยไม่มีที่สิ้นสุด และไม่สามารถลดจำนวนลงมาเป็นปกติได้เอง พบว่าเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันเหล่านั้นเกิดจากการ mutate ใน DNA ของเซลล์ต้นกำเนิดเพียงเซลล์เดียว ซึ่งเป็นลักษณะทั่วไปของเซลล์มะเร็ง เช่น ถ้าความผิดปกติเกิดขึ้นที่ B lymphocyte เพียงเซลล์เดียว B lymphocyte ที่ผิดปกติก็จะเป็นต้นกำเนิดของ plasma cell ซึ่งจะผลิตแอนติบอดีจำนวนมาก โดยทุก ๆ โมเลกุลของแอนติบอดีเหล่านี้จะมีคุณสมบัติเหมือนกันทุกประการ ไม่ว่าจะเป็นองค์ประกอบของ heavy chain, light chain หรือความจำเพาะต่อ antigenic determinant จึงเรียกแอนติบอดีเหล่านี้ว่า monoclonal antibody หรือ monoclonal immunoglobulin โดยภาวะที่มีการเพิ่มปริมาณของ immunoglobulin เป็นจำนวนมากในเลือดที่ผิดปกติลักษณะนี้ เรียกว่า monoclonal hypergammaglobulinemia อย่างไรก็ดีแม้ระดับ immunoglobulin หรือแอนติบอดีนี้จะมีปริมาณสูง แต่ก็ไม่สามารถคุ้มกันผู้ป่วยจากโรคติดเชื้อต่าง ๆ ได้ เพราะแอนติบอดีดังกล่าวไม่มีความจำเพาะกับแอนติเจนโดยทั่วไป แต่แพทย์สามารถนำปริมาณแอนติบอดีที่เพิ่มสูงขึ้นนี้ ไปใช้เป็นตัวบ่งชี้ ของการเป็นโรคมะเร็งหลายชนิด โดยโรคมะเร็งที่เกิดขึ้นภายในร่างกายเนื่องจากภาวะ monoclonal immunoglobulin นี้เรียกว่า monoclonal gammopathy เช่น โรค Multiple myeloma, Heavy chain disease และ Light chain disease เป็นต้น

7.3.3 กลไกการกำจัดเซลล์มะเร็งของร่างกาย

ในการกำจัดเซลล์มะเร็งของร่างกาย ร่างกายจะใช้เซลล์และสารน้ำหลายชนิดในระบบภูมิคุ้มกันมาทำหน้าที่ในการทำลายเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้น ทั้งนี้เพราะเซลล์มะเร็งจะมีการเปลี่ยนแปลงหลาย ๆ อย่าง รวมถึงการสร้าง tumor antigen ซึ่งทำให้เซลล์เหล่านี้เป็นสิ่งแปลกปลอมต่อร่างกาย หรือถือเป็น non – self นั่นเอง การทำงานของเซลล์หรือสารน้ำบางชนิดอาจได้กล่าวไปบ้างแล้วในตอนต้นแต่จะสรุปเพิ่มเติมดังนี้ คือ การทำงานของแมโครฟาจ Natural killer cell แอนติบอดี และ Cytotoxic T cell

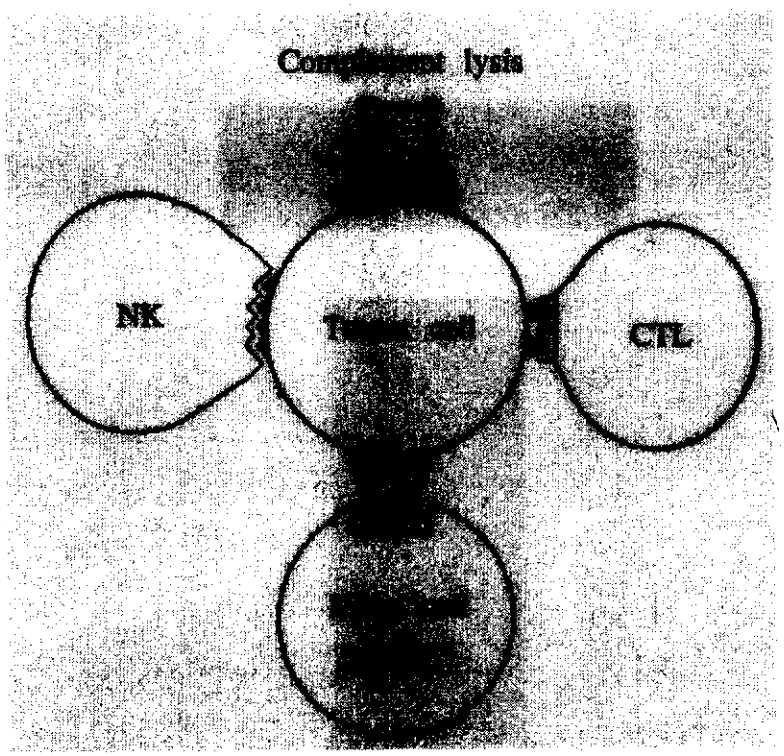
7.3.3.1 แมโครฟาจ

แมโครฟาจ เป็นเซลล์ที่สำคัญมากเซลล์หนึ่งในการกำจัดเซลล์มะเร็ง แมโครฟาจอาจทำหน้าที่กำจัดเซลล์มะเร็งได้โดยตรง ดังนั้นจะพบเซลล์แมโครฟาจจำนวนมากบริเวณก้อนมะเร็ง พบว่าแมโครฟาจสามารถทำลายหรือหยุดยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ แต่จะทำงานได้ดียิ่งขึ้น ถ้าถูกกระตุ้นด้วยสารต่าง ๆ แล้วเปลี่ยนเป็น activated macrophage ซึ่งเป็นแมโครฟาจที่มีความสามารถในการกลืนกินสูงกว่าแมโครฟาจธรรมดา นอกจากนี้แมโครฟาจยังทำงานร่วมกับแอนติบอดีและคอมพลีเมนท์ ในกระบวนการ opsonized phagocytosis ด้วย

7.3.3.2 Natural killer cell

Natural killer cell (NK cell) เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้เป็นอย่างดี โดยเฉพาะในระยะต้น ๆ ของการเปลี่ยนแปลงมาจากเซลล์ปกติ และยังเป็นเซลล์ที่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้โดยตรงแม้เซลล์มะเร็งจะเจริญเติบโตขึ้นมาแล้ว หรืออาจจะทำงานร่วมกับแอนติบอดี และ คอมพลีเมนท์ในกลไกที่เรียกว่า antibody dependent cell – mediated cytotoxicity (ADCC) (รูปที่ 7.42) การทำงานของ NK cell จะทำงานได้ดีขึ้น ถ้าได้รับการกระตุ้นด้วยอินเตอร์เฟียรอน NK cell ที่ถูกกระตุ้น (activated) แล้ว จะมีคุณสมบัติที่เด่นชัดขึ้นมาก คือจะทำหน้าที่เป็นตัว adherant cell นั่นคือทำให้มันสามารถ migrate ไปยังบริเวณเนื้อเยื่อที่เป็นมะเร็งได้ดีขึ้นด้วย หลังจากนั้นก็จะทำหน้าที่กำจัดเซลล์มะเร็ง โดยการปล่อยสาร perforin เข้าไปทำลายเยื่อเซลล์ของเซลล์มะเร็งด้วยวิธีการที่กล่าวไปแล้ว (ดูรูปที่ 7.17) หรือสามารถทำลายเซลล์มะเร็งด้วยการกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งสร้างสารหรือเอนไซม์บางชนิดขึ้นมาทำลายตัวเอง ด้วยกระบวนการ apoptosis เช่น protease enzyme, lysosomal enzyme หรือ toxic free radical เป็นต้น นอกจากนี้ NK cell ยังปล่อยสาร Tumor necrosis factor (TNF) ออกมาทำลายเซลล์มะเร็งด้วย TNF ที่หลั่งออกมาจะทำหน้าที่หลายอย่างซึ่งเพิ่มประสิทธิภาพให้ระบบภูมิคุ้มกัน เช่น กระตุ้นให้เกิดการสร้าง hydrogenperoxide ในแมโครฟาจ เป็นการส่งเสริม phagocytosis ในขั้นตอน degranulation, killing and digestion หรือทำให้การปรากฏตัวของแอนติเจนบนผิวเซลล์มะเร็งเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะ MHC ทั้ง class I และ class II ซึ่งส่งผลทำให้การ

ทำหน้าที่ของ Cytotoxic T cell ดีขึ้น ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดในเรื่องการทำงานของ Cytotoxic T cell ต่อไป



รูปที่ 7.42 กลไกการกำจัดเซลล์มะเร็งในรูปแบบต่าง ๆ

7.3.3.3 แอนติบอดี

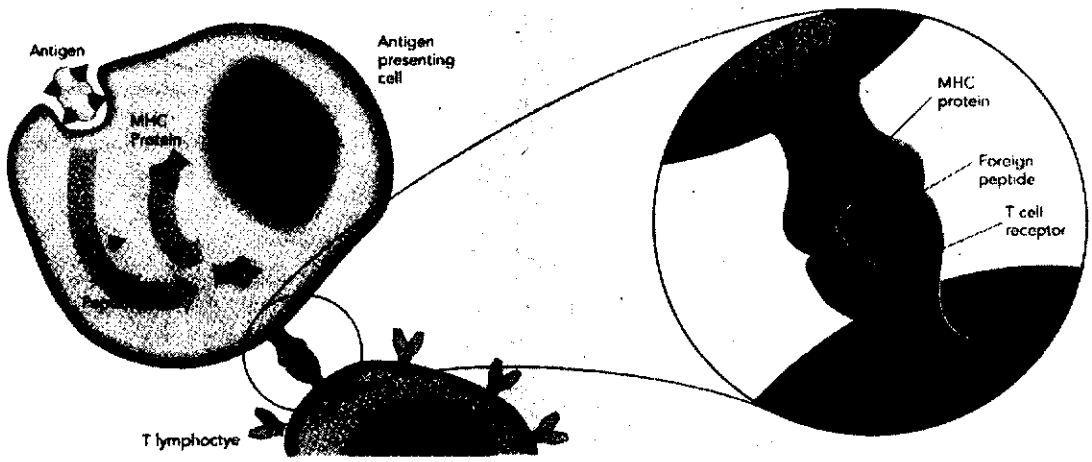
แอนติบอดี ที่เกี่ยวข้องกับการทำลายเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่เป็นชนิด IgG และ IgM เพราะแอนติบอดีทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถกระตุ้นระบบคอมพลีเมนท์ได้เป็นอย่างดี จึงทำให้แอนติบอดีสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ด้วยกลไกที่เรียกว่า Complement dependent cytotoxicity และแอนติบอดียังใช้กลไก ADCC ซึ่งทำงานร่วมกับคอมพลีเมนท์และ NK cell ในการทำลาย

เซลล์มะเร็งด้วย จะเห็นได้ว่าถ้าคอมพลีเมนท์ทำงานร่วมกับแอนติบอดีจึงจะกำจัดเซลล์มะเร็งได้เป็นอย่างดี เพราะโดยระบบคอมพลีเมนท์ด้วยตัวมันเองแม้จะสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ด้วยกระบวนการ Complement lysis (ดูรูปที่ 7.42) แต่มีประสิทธิภาพในการทำลายค่อนข้างต่ำ เพราะเป็นไปแบบไม่จำเพาะเจาะจง ในทางตรงกันข้ามแอนติบอดีที่สร้างขึ้นมาจะตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งได้อย่างจำเพาะเจาะจง ไม่ว่าจะเป็นแอนติบอดีที่สร้างขึ้นมาตอบสนองต่อ tumor antigen ที่ปรากฏบนผิวเซลล์มะเร็ง หรือ Tumor marker ซึ่งเป็น tumor antigen ที่เซลล์มะเร็งสร้างขึ้นแต่หลั่งออกนอกเซลล์ไปยังกระแสเลือดก็ตาม

7.3.3.4 Cytotoxic T cell

Cytotoxic T cell เป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญมากต่อการทำลายเซลล์มะเร็ง Cytotoxic T cell ที่ทำหน้าที่ทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรงได้แก่ $CD8^+$ T cell (ดูรูปที่ 7.42) อีกชนิดหนึ่งคือ $CD4^+$ T cell ซึ่งอาจทำหน้าที่ทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรงได้เช่นกัน แต่หน้าที่หลักคือทำหน้าที่เป็น helper T cell ที่ช่วยให้ $CD8^+$ T cell เจริญเติบโต หรือสร้างสาร lymphokines ออกมา โดย lymphokines นี้จะช่วยกระตุ้นให้เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันทำลายเซลล์มะเร็งได้ดีขึ้น สำหรับการทำงานของ $CD8^+$ T cell และ $CD4^+$ T cell จะตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งอย่างจำเพาะเจาะจงเช่นเดียวกับแอนติบอดี กล่าวคือ Cytotoxic T cell ทั้ง 2 ชนิดนี้จะมี T cell receptor (TCR) ดังกล่าวไปแล้วตอนต้น อย่างไรก็ดี TCR จะแตกต่างกับแอนติบอดี ทั้งนี้เพราะ TCR ไม่สามารถจับกับแอนติเจนได้โดยตรงเหมือนกับโมเลกุลของแอนติบอดี แต่จะจับกับแอนติเจนที่ form complex กับองค์ประกอบอื่น ๆ อยู่ก่อนแล้ว จึงจะสามารถจับกับ TCR ได้ องค์ประกอบดังกล่าวคือ Major histocompatibility antigen ซึ่งเป็นโปรตีนที่สร้างจากยีนของเซลล์ที่มีนิวเคลียสทุกชนิด เรียกยีนดังกล่าวว่า Major histocompatibility complex (*MHC*) ดังนั้นจึงเรียกโปรตีนที่สร้างโดยยีน *MHC* ว่าโปรตีน MHC ซึ่งมี 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ MHC class I (MHC I) และ MHC class II (MHC II) โดย MHC I จะพบได้บนผิวของ nucleated cell ทุกชนิด ไม่ว่าจะเป็นเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันหรือไม่ก็ตาม รวมทั้งเซลล์ที่เปลี่ยนไปเป็นเซลล์มะเร็งด้วย อย่างไรก็ดีพบว่าบนผิวเซลล์มะเร็งจะปรากฏ MHC I น้อยกว่าเซลล์ปกติ (ดูรูปที่ 7.40) ส่วน MHC II จะพบได้เฉพาะบนผิวเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันเท่านั้น เช่น เซลล์ลิมโฟซัยท์ แมโครฟาจ หรือเซลล์ที่ทำหน้าที่เป็น antigen presenting cell (APC) เป็นต้น APC จะทำหน้าที่เสนอ antigen

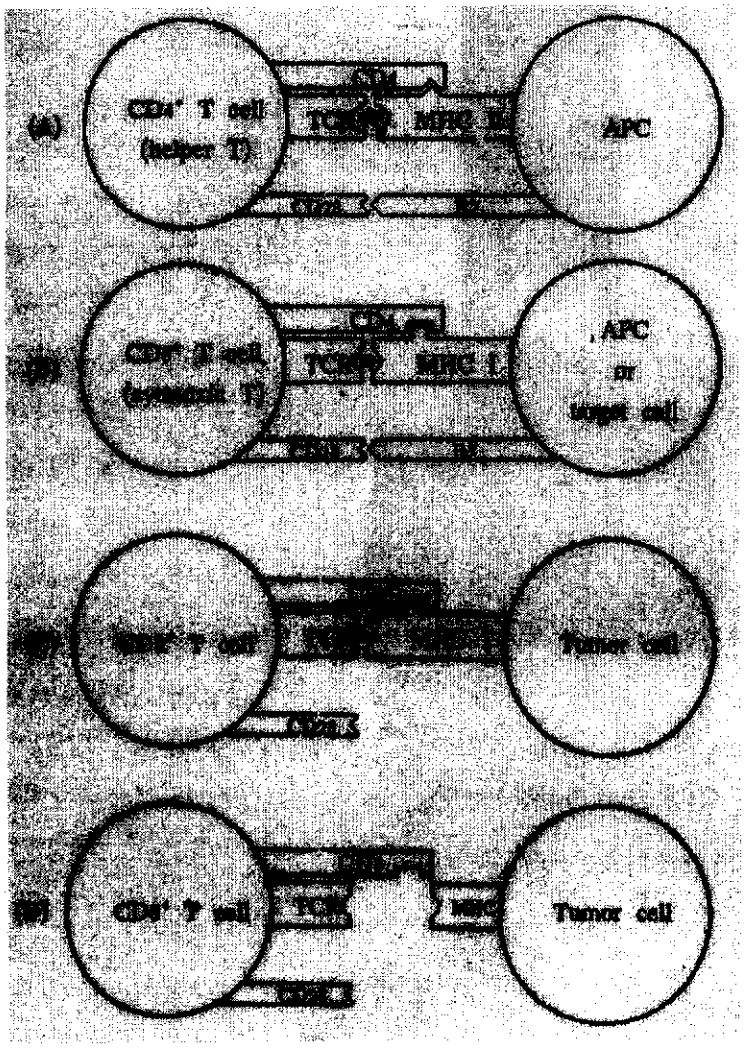
determinants ของแอนติเจนให้กับระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งเกิดขึ้นได้ 2 กรณี กรณีแรกถ้าแอนติเจนเป็นสารโมเลกุลใหญ่มันจะถูก APC กลืนเข้าไปแล้วทำการย่อยให้ได้ antigenic determinant ที่เหมาะสม แล้ว antigenic determinant จะจับกับโมเลกุลของ MHC เป็นสารประกอบเชิงซ้อนอยู่บนผิวของ APC ซึ่งจะถูกทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันได้ต่อไป (รูปที่ 7.43) อีกกรณีหนึ่งถ้า



รูปที่ 7.43 การทำงานของ antigen presenting cell

แอนติเจนเป็นสารโมเลกุลเล็ก มันก็จะสามารถจับกับโมเลกุลของ MHC ที่ผิวของ APC ได้เลย และจะถูกทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันเช่นกัน (รูปที่ 7.44 A และ B) ตามที่กล่าวมาแล้วว่า TCR ของ Cytotoxic T cell จะจับกับแอนติเจนได้ ก็ต่อเมื่อแอนติเจน form complex กับ MHC ก่อน พบว่าถ้าเป็น $CD4^+$ T cell จะจับกับแอนติเจนที่จับกับสารประกอบเชิงซ้อนกับ MHC II (ดูรูปที่ 7.44 A) ในขณะที่ $CD8^+$ T cell จะจับกับแอนติเจนที่จับกับเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ MHC I (ดูรูปที่ 7.44 B) นอกจากนี้ยังพบว่าในการจับกันระหว่าง Cytotoxic T cell กับแอนติเจนเป้าหมาย ซึ่งจะทำให้ Cytotoxic T cell ทำลายเซลล์มะเร็งได้ดียิ่งขึ้น ยังขึ้นอยู่กับโปรตีนที่สำคัญอีกชนิดหนึ่ง เรียกว่า Co – stimulatory molecule เช่น โปรตีน B7 เป็นต้น ซึ่งโปรตีนชนิดนี้โดยทั่วไปจะพบอยู่บนผิวของ APC และจะจับกับ CD28 ซึ่งเป็น membrane component ของ Cytotoxic T cells (ดูรูปที่ 7.44 A และ B) อย่างไรก็ดีพบว่าบนผิวของเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็น

เซลล์มะเร็งที่มีต้นกำเนิดมาจากระบบภูมิคุ้มกัน จะไม่ปรากฏโปรตีน B7 ซึ่งเป็น Co – stimulatory molecule (ดูรูปที่ 7.44 C และ D) นอกจากนี้เซลล์มะเร็งทั่วไปนอกจากจะไม่มีโปรตีน B7 แล้ว ยังลดการสร้างโปรตีน MHC I บนผิวเซลล์ลงไปด้วย (ดูรูปที่ 7.40 และ 7.44 D) ซึ่งจะส่งผลทำให้ Cytotoxic T cell ทำลายเซลล์มะเร็งได้น้อยลง



รูปที่ 7.44 กลไกกระตุ้นการทำงานของ Cytotoxic T cell

7.3.4 กลไกการหลีกเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกันของเซลล์มะเร็ง

ในสภาวะปกติเมื่อเซลล์ของร่างกายเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็งซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอม ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายก็จะเข้าทำลายเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้น แต่ถ้าระบบภูมิคุ้มกันเกิดความล้มเหลวไม่สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งได้หมดในระยะเริ่มต้น หรือไม่สามารถป้องกันการเพิ่มจำนวนและการกระจายของเซลล์มะเร็งได้ ก็จะเกิดเป็นมะเร็งขึ้น ที่เป็นเช่นนี้สาเหตุส่วนหนึ่งเป็นเพราะเซลล์มะเร็งสามารถหลบ หรือหลีกเลี่ยงการทำลายของระบบภูมิคุ้มกันได้ ในรูปแบบต่าง ๆ กันเช่น Immunoselection และ Immunological suppression เป็นต้น

7.3.4.1 Immunoselection

Immunoselection เกิดขึ้นเนื่องจากเซลล์มะเร็งมีการเปลี่ยนแปลงทั้งชนิดและปริมาณของแอนติเจนบนผิวเซลล์ จนเป็นที่กล่าวกันว่า เซลล์มะเร็งที่มีความเป็นมะเร็งสูง (high tumorigenicity) จะมีคุณสมบัติเป็นแอนติเจนต่ำ (poorly immunogenic) ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ดังนี้

7.3.4.1.1 Heterogeneous population

ดังที่ทราบแล้วว่าเซลล์มะเร็งมีต้นกำเนิดมาจากเซลล์ที่ผิดปกติเพียงเซลล์เดียว แต่ในระหว่างที่เซลล์มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในขั้น Tumor progression ก็อาจเกิดการ mutate ของเซลล์ในก้อนมะเร็งนั้นขึ้นได้อีกดังได้กล่าวไปแล้วข้างต้น ทำให้เกิดเป็นเซลล์มะเร็งที่แตกต่างกันหลายชนิดในมะเร็งก้อนเดียวกัน กลายเป็น Heterogeneous population ซึ่งเซลล์มะเร็งแต่ละชนิดก็จะมีแอนติเจนที่ปรากฏบนผิวเซลล์แตกต่างกันออกไปด้วย โดยแอนติเจนที่เคยมีอยู่บนผิวเซลล์อาจลดลง หายไป หรือเปลี่ยนแปลงไป หลังจากเซลล์ถูก mutate เพิ่มขึ้น เป็นสาเหตุทำให้ระบบภูมิคุ้มกันไม่สามารถแยกได้ว่าเซลล์มะเร็งเป็นเซลล์แปลกปลอมหรือไม่ จึงไม่เข้าไปทำลายเซลล์มะเร็งจึงเพิ่มจำนวนมากขึ้นเป็นก้อนมะเร็ง หรือความแตกต่างของแอนติเจนบนผิวเซลล์ที่

เป็น heterogeneous ทำให้แอนติบอดีที่สร้างขึ้นซึ่งจำเพาะต่อ antigenic determinant อันใดอันหนึ่ง ไม่สามารถจับกับ antigenic determinant อื่น ๆ ที่แตกต่างออกไปได้ เซลล์มะเร็งที่เหลือจึงไม่ถูกทำลาย

7.3.4.1.2 Low immunogenicity

ดังกล่าวแล้วว่าเซลล์มะเร็งในกลุ่ม spontaneous occuring tumor มักมีจำนวนแอนติเจนบนผิวเซลล์น้อยมาก โดยเฉพาะในช่วงแรกของการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็ง จึงจัดเซลล์มะเร็งกลุ่มนี้ เป็นเซลล์ที่มี Low immunogenicity ทำให้สามารถหลบหลีกการทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันได้ดี อย่างไรก็ดีเมื่อขนาดของก้อนมะเร็งโตขึ้น จำนวนแอนติเจนก็จะเพิ่มมากขึ้นจนมีปริมาณที่ระบบภูมิคุ้มกันสามารถตรวจพบได้ แต่เมื่อถึงเวลานั้นก้อนมะเร็งมักมีขนาดใหญ่เกินกว่าขีดความสามารถที่ระบบภูมิคุ้มกันจะกำจัดได้ อีกกรณีหนึ่งเกิดขึ้นกับเซลล์มะเร็งทั่วไป พบว่าเมื่อเซลล์ปกติเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็ง จะมีการสร้าง tumor antigen ขึ้นมาใหม่ ในขณะเดียวกันการสร้างองค์ประกอบอื่น ๆ รวมทั้ง MHC I จะลดลงในปริมาณที่ต่ำกว่าปกติมาก จากที่กล่าวแล้วว่า MHC I นั้นเป็นองค์ประกอบบนผิวเซลล์ที่ใช้ในการ form complex เพื่อทำหน้าที่เป็น antigen – presenting cell เมื่อเซลล์มะเร็งมีระดับ MHC I ต่ำ การ form complex ก็จะไม่เกิดขึ้นหรือเกิดขึ้นอย่างไม่สมบูรณ์ จึงทำให้ระบบภูมิคุ้มกันไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้หรือมีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งต่ำลง นอกจากนี้บนผิวเซลล์มะเร็งจะไม่มี Co – stimulatory molecule B7 ปรากฏอยู่ ทำให้การกระตุ้นการทำงานของ Cytotoxic T cell ลดลง ซึ่งเท่ากับไปลดประสิทธิภาพของระบบภูมิคุ้มกันในการทำลายเซลล์มะเร็งลงไปอีก ทำให้เซลล์มะเร็งรอดพ้นจากการทำลายของระบบภูมิคุ้มกันได้

7.3.4.2 Immunological suppression

เซลล์มะเร็งบางชนิดสามารถลด ขัดขวาง หรือลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันได้หลายรูปแบบ ดังนี้

7.3.4.2.1 Production of soluble tumor antigen

นอกจากเซลล์มะเร็งจะมีการสร้างแอนติเจนบนผิวเซลล์แล้ว เซลล์มะเร็งยังสามารถหลั่ง tumor antigen ที่สร้างขึ้นออกมานอกเซลล์ ไปกระจายอยู่รอบ ๆ ก้อนมะเร็ง หรือเข้าไปในกระแสเลือดได้ด้วย ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันไม่มีโอกาสเข้าถึงก้อนมะเร็ง จึงไม่สามารถตอบสนองต่อ tumor antigen ซึ่งอยู่บนผิวเซลล์มะเร็ง แต่กลับไปตอบสนองต่อ tumor antigen ที่อยู่ในสารน้ำ อาจกล่าวได้ว่า soluble antigen เหล่านี้ไปแย่งทำปฏิกิริยากับระบบภูมิคุ้มกันเสียก่อน ทำให้เซลล์มะเร็งไม่ถูกทำลาย

7.3.4.2.2 Production of immunosuppressive factor

มะเร็งบางชนิดสามารถสร้างสารขึ้นมากด หรือยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันได้ เช่น เซลล์มะเร็งจากลำไส้ และรังไข่ สามารถสร้างสารที่มีชื่อว่า transforming growth factor beta และ IL – 10 ซึ่งไปกดการทำงานของเซลล์แมโครฟาจ และยับยั้งการแบ่งตัวของ T lymphocyte ที่จะพัฒนาไปเป็น Cytotoxic T cell เป็นต้น

นอกจากนี้แอนติบอดีที่สร้างขึ้นอาจไปจับกับแอนติเจนบนผิวเซลล์มะเร็งก่อน แต่ไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ ทำให้ cytotoxic T cell ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ร่างกายใช้ทำลายเซลล์มะเร็งหมดโอกาส เพราะไม่สามารถเข้าไปจับกับเซลล์มะเร็งได้ ก็นับเป็น Immunological suppression อีกรูปแบบหนึ่ง

7.3.5 การรักษาโรคมะเร็งโดยวิธีการทางวิทยาภูมิคุ้มกัน

การรักษาโรคมะเร็งโดยวิธีการทางวิทยาภูมิคุ้มกัน (Tumor Immunotherapy) ดังกล่าวแล้วว่าในบางกรณีระบบภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นก็ไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ จึงมีความพยายามที่จะเพิ่ม หรือเสริมสร้างประสิทธิภาพของระบบภูมิคุ้มกันด้วยวิธีการต่าง ๆ ซึ่งวิธีการเหล่านี้สามารถนำมาใช้เสริมในการรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีการอื่น ๆ ได้เช่นกัน ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัด การฉายรังสี หรือการรักษาด้วยยา การเสริมสร้างภูมิคุ้มกันในการรักษาโรคมะเร็ง อาจแบ่งเป็น 2 วิธี คือ Nontumor – specific immunotherapy กับ Tumor – specific immunotherapy

7.3.5.1 Nontumor – specific immunotherapy

Nontumor – specific immunotherapy เป็นวิธีการกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันโดยทั่วไปของผู้ป่วยโรคมะเร็ง มีการตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งซึ่งถือเป็นสิ่งแปลกปลอมอย่างหนึ่งของร่างกายได้ดีขึ้น โดยไม่คำนึงถึงชนิดของเซลล์มะเร็งนั้น ๆ ทำได้โดยการใช้สารช่วยกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน สารดังกล่าวรวมเรียกว่า immunological adjuvant สารเหล่านี้ส่วนใหญ่จะมีคุณสมบัติกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้านเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์แมโครฟาจ หรือ T lymphocyte ด้วยการทำให้ lymphocyte หลั่ง lymphokine ออกมา เกิดการชุมนุมของแมโครฟาจบริเวณที่มีก้อนมะเร็ง หรือกระตุ้นให้แมโครฟาจกลายเป็น activated macrophage และช่วยกันทำลายเซลล์มะเร็ง

วิธีการกระตุ้นทำได้ด้วยการฉีดสาร immunological adjuvant ลงไปบนก้อนมะเร็ง หรือทาก้อนมะเร็งเพื่อให้เกิดผลเฉพาะที่ สารที่นำมาใช้ได้แก่ BCG ซึ่งได้จากเชื้อวัณโรค Mycobacterium tuberculosis หรือการใช้เชื้อบักเตรี Corynebacterium parvum หรือ ใช้สาร Nocardia polysaccharide ที่เตรียมจากเห็ด เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการใช้สารกลุ่มที่เรียกว่า Biologic response modifier (BRM) ซึ่งได้แก่สารกลุ่ม lymphokines และสารน้ำอื่น ๆ เช่น tumor necrosis factor และ interferon เป็นต้น

7.3.5.2 Tumor – specific immunotherapy

Tumor – specific immunotherapy เป็นวิธีการกระตุ้นหรือสร้างเสริมภูมิคุ้มกันเฉพาะต่อเซลล์มะเร็ง หรือ tumor antigen โดยตรง อาจแบ่งออกเป็น 2 วิธีคือ Active vaccination และ Passive immunotherapy

7.3.5.2.1 Active vaccination

วิธีนี้เป็นการกระตุ้นให้ร่างกายสร้างระบบภูมิคุ้มกันขึ้นมาทำลายเซลล์มะเร็งด้วยวิธีการฉีดวัคซีนที่ทำจากเซลล์มะเร็งที่ตายแล้ว หรือเซลล์มะเร็งที่ยังไม่ตายแต่ถูกทำให้ไม่สามารถแบ่งตัวต่อไปได้ด้วยวิธีการฉายรังสี ตลอดจนการใช้สารที่เซลล์มะเร็งสร้างขึ้นมา นอก

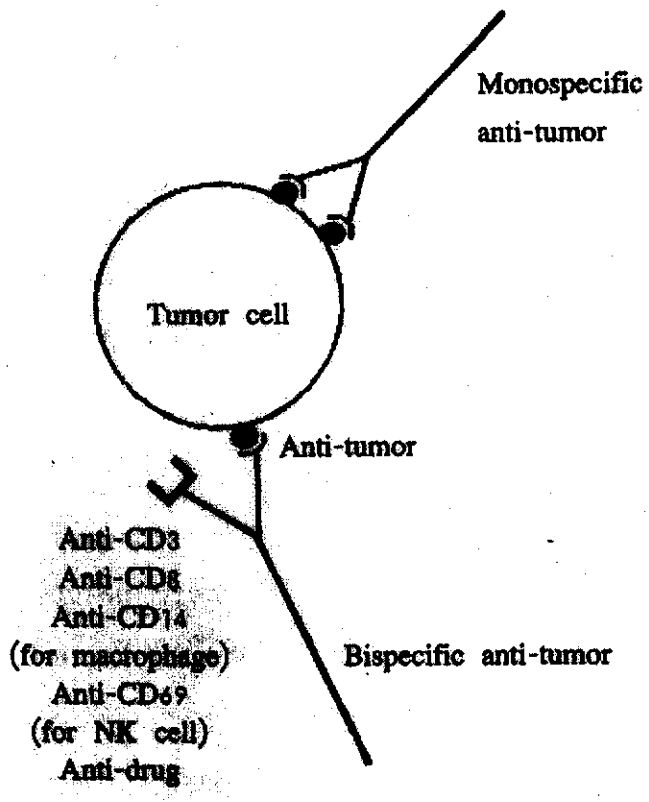
จากนี้อาจเพิ่มความเป็นแอนติเจนของเซลล์มะเร็งขึ้นอีก ด้วยการเปลี่ยนแปลงเซลล์มะเร็งด้วยสารพวก hapten แล้วนำไปใช้เป็นวัคซีน พบว่าการฉีดวัคซีนเหล่านี้ให้กับผู้ป่วย ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นสามารถทำลายก้อนมะเร็งได้ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำให้เซลล์มะเร็งมีความเป็นแอนติเจนมากขึ้น พบว่าจะกระตุ้นให้มีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันได้อย่างมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น

7.3.5.2.2 Passive immunotherapy

Passive immunotherapy เป็นวิธีการนำแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง หรือ tumor antigen ฉีดให้กับผู้ป่วย โดยแอนติบอดีนี้อาจได้มาจากแหล่งต่าง ๆ คือ สกัดมาจากผู้ป่วย หรือได้มาจากสัตว์ที่ถูกฉีดด้วย tumor antigen เพื่อให้ผลิตแอนติบอดีขึ้นมา ตลอดจนการผลิตโมโนโคลนัลแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งภายนอกร่างกาย เมื่อฉีดแอนติบอดีเข้าสู่ร่างกาย แอนติบอดีก็จะไปจับกับเซลล์มะเร็ง แล้วเกิดกลไกการทำลายเซลล์มะเร็งขึ้น อย่างไรก็ดีพบว่าวิธีการดังกล่าวไม่ค่อยมีประสิทธิภาพเท่าที่ควร กล่าวคือถ้าจะให้ได้ผลดีต้องใช้แอนติบอดีในปริมาณสูง มิฉะนั้นแอนติบอดีจะไม่เพียงพอในการทำลายก้อนมะเร็ง จึงได้มีการพัฒนาวิธีการเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของแอนติบอดีในการทำลายเซลล์มะเร็ง ด้วยวิธีการต่าง ๆ เช่น Heteroconjugated antibodies และ Chemoimmunoconjugates เป็นต้น

● Heteroconjugated antibodeis

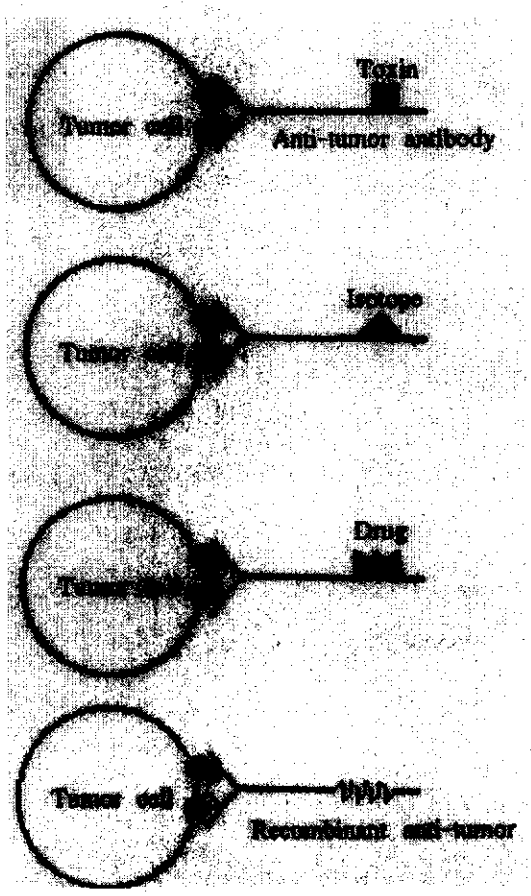
Heteroconjugated antibodeis หลักการของวิธีการนี้ คือการเปลี่ยนโครงสร้างของแอนติบอดี ซึ่งโดยปกติจะมี 2 แขน สำหรับยึดกับ tumor antigen (Monospecific anti – tumor) ให้เหลือเพียงแขนเดียวสำหรับยึดกับ tumor antigen ส่วนแขนอีกข้างหนึ่งเปลี่ยนแปลงให้จับกับเซลล์อื่น ๆ เรียกว่า Bispecific anti – tumor เช่นจับกับเซลล์ของ Cytotoxic T cell ที่ Anti – CD3 หรือ Anti – CD8 หรืออาจจับกับ Anti – CD14 ของเซลล์แมโครฟาจ หรือ Anti – CD69 ของ NK cell เป็นต้น (รูปที่ 7.45) ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะเพิ่มขีดความสามารถในการทำลายเซลล์มะเร็งได้ดีขึ้น



รูปที่ 7.45 Heteroconjugated antibodeis

● Chemoimmunoconjugates

Chemoimmunoconjugates หลักการเพิ่มขีดความสามารถของแอนติบอดีในการทำลายเซลล์ด้วยวิธีการนี้ คือการ form complex ระหว่างแอนติบอดีกับสารในกลุ่มที่เรียกว่า immunotoxin อันได้แก่สารกัมมันตภาพรังสี (radioisotopes) สารท็อกซิน (Toxin) และยาต้านมะเร็ง (anti – tumor drugs) (รูปที่ 7.46) พบว่าการทำงานของแอนติบอดีในรูปสารประกอบเชิงซ้อนกับ immunotoxin มีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งได้ดีขึ้น แต่ก็มีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยด้วย



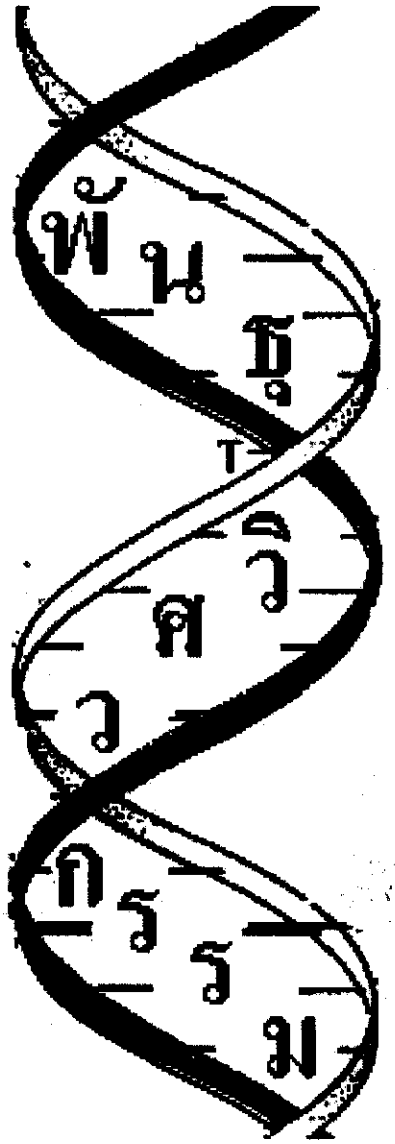
รูปที่ 7.46 Chemoimmunoconjugates

สรุปสาระสำคัญ

เมื่อแอนติเจน ซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย ร่างกายก็จะมีวิธีการกำจัดแอนติเจนเหล่านั้น เริ่มต้นจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ ด้วยกลไกการป้องกันภายนอกซึ่งใช้เครื่องกีดขวางตามธรรมชาติของร่างกายก่อน ถ้าไม่สำเร็จด่านต่อไป ร่างกายจะใช้เซลล์ชนิดต่าง ๆ กำจัดแอนติเจนด้วยกลไกการป้องกันภายในที่เรียกว่ากระบวนการอักเสบ และฟาโกไซโตซิส ตลอดจนสร้างโปรตีนคอมพลีเมนท์และอินเตอร์เฟียรอนเข้าช่วยด้วย และถ้าแอนติเจนยังไม่สามารถถูกทำลายได้หมด ร่างกายจะตอบสนองต่อแอนติเจนด้วยระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ ทั้งทางด้านเซลล์โดยการทำหน้าที่ของ T lymphocyte ซึ่งมี Cytotoxic T cell ทำหน้าที่หลักในการกำจัดแอนติเจน สำหรับทางด้านฮิวเมอรัล ซึ่งมีแอนติบอดีทำหน้าที่ทำลายแอนติเจนโดยมี B lymphocyte เป็นเซลล์ที่รับผิดชอบด้านนี้ แอนติบอดีมีหลายชนิดได้แก่ IgG,IgA, IgM, IgD และ IgE แต่ละชนิดจะมีคุณสมบัติแตกต่างกันออกไป ซึ่งสามารถตรวจสอบได้โดยใช้ปฏิกิริยาการตกตะกอน อย่างไรก็ดี แอนติบอดีทุกชนิดจะมีโครงสร้างพื้นฐานเหมือนกัน ศึกษาได้จากการทำงานของเอนไซม์ปาเปนและเอนไซม์เปปซิน พบว่า Ig โดยทั่วไปจะทำหน้าที่จับกับแอนติเจนโดยใช้ส่วน Fab และใช้ส่วน Fc ในการกระตุ้นหรือช่วยให้การทำงานของเซลล์ชนิดอื่นในระบบภูมิคุ้มกันทำงานได้ดีขึ้น การตอบสนองต่อแอนติเจนของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะมี 2 แบบ คือ Primary immune response เกิดขึ้นเมื่อแอนติเจนเข้าสู่ร่างกายครั้งแรก และ Secondary immune response เมื่อแอนติเจนตัวเดิมเข้าสู่ร่างกายเป็นครั้งที่ 2 ซึ่งจะทำให้การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนรุนแรงและรวดเร็วขึ้น อย่างไรก็ดีภูมิคุ้มกันทั้งแบบไม่จำเพาะและแบบจำเพาะ แม้จะมีในร่างกายทุกคน แต่จะแตกต่างกันออกไป ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง แต่เราสามารถเพิ่มการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันได้ โดยการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันให้กับร่างกาย ซึ่งอาจเป็นแบบ Artificial active immunity หรือแบบ Artificial passive immunity ก็ได้

มะเร็งก็นับเป็นสิ่งแปลกปลอมอย่างหนึ่งต่อร่างกาย แต่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติของเซลล์ภายในร่างกาย และเป็นหน้าที่ของระบบภูมิคุ้มกันที่จะต้องกำจัดให้หมดไป ร่างกายสามารถตรวจพบความผิดปกติของเซลล์มะเร็งได้ เนื่องจากเซลล์มะเร็งจะสร้าง Tumor antigen บนผิวเซลล์มะเร็ง หรือหลั่งออกมานอกเซลล์เข้าสู่กระแสเลือด เรียกว่า Tumor marker ร่างกายจะใช้เซลล์หลายชนิดและแอนติบอดี ช่วยกันทำลายเซลล์มะเร็งที่เกิดขึ้น แต่เซลล์มะเร็งสามารถ

หลีกเลี่ยงการทำลายของระบบภูมิคุ้มกันได้ ด้วยกระบวนการที่เรียกว่า Immunoselection และ Immunological suppression จากความรู้เกี่ยวกับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน และธรรมชาติของเซลล์มะเร็ง ทำให้มีการประยุกต์เอาวิธีการทางวิทยาภูมิคุ้มกันมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งควบคู่กันไปกับการรักษาด้วยวิธีการอื่น ซึ่งมีทั้งแบบ Nontumor – specific immunotherapy และ Tumor – specific immunotherapy


พันธุศวิกรรม