

โรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง

วัชร ลิมปณสิทธิกุล*

Limpanasithikul W. Molecular and cellular basis of autoimmune diseases. Chula Med J 1995 Jun; 39(6): 403-411

The immune system has a unique ability to distinguish self from nonself antigens. For homeostasis, tolerance to self antigen is maintained either by elimination or functional inactivation of autoreactive T or B lymphocytes. Several mechanisms are responsible for maintaining self tolerance. Breakdown of these mechanisms results in autoimmunity which can lead to autoimmune diseases. Due to the complexity of the immune system, our basic understanding about human autoimmune diseases is mostly received from experimental animals. In recent years enormous progress in understanding the immune response and autoimmunity has been achieved. However, the etiology and pathogenesis of most autoimmune diseases are still obscure. Nevertheless, advanced knowledge about these diseases has begun to emerge. Autoimmune diseases are predisposed by multifactors. With knowledge gained from hybridoma technology, transgenic animals and molecular biology, many postulates have been put forward as potential mechanisms for the induction of pathologic autoimmune responses. A conceptual breakthrough in etiology and pathogenesis of autoimmune diseases is needed for better treatment of these diseases. Induction of self tolerance by oral administration of autoantigens may be a suitable strategy for the treatment of autoimmune diseases with known specific autoantigens.

Key words: Autoimmune diseases, Autoimmunity.

Reprint request: Limpanasithikul W, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. April 24, 1995

การป้องกันร่างกายจากเชื้อโรคและสิ่งแปลกปลอมต่าง ๆ (foreign หรือ non-self antigen) เป็นหน้าที่ของระบบภูมิคุ้มกันร่างกายที่จะตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immune response) ต่อสิ่งแปลกปลอมเหล่านี้ ในลักษณะที่เฉพาะเจาะจง (specific) สามารถจดจำ antigen เหล่านี้ได้ เรียกว่า มี memory ทำให้การตอบสนองในครั้งต่อมาเกิดได้เร็ว และมีประสิทธิภาพมากขึ้น ในทางตรงข้ามภูมิคุ้มกันร่างกายจะไม่มีปฏิกิริยาตอบสนองต่อองค์ประกอบของร่างกาย (self antigen) ความสามารถในการจำแนก self ออกจาก nonself antigen นับเป็นหน้าที่สำคัญของเซลล์ lymphocyte ในระบบภูมิคุ้มกันร่างกายที่ทำให้เกิดภูมิคุ้มกันป้องกันร่างกาย (protective immunity) เมื่อมี nonself antigen และป้องกันมิให้เกิดภูมิคุ้มกันที่ป็นอันตรายต่อร่างกาย (pathogenic autoimmunity) โดยไม่ตอบสนองต่อ self antigen

กลไกการรักษา Self tolerance⁽¹⁻⁵⁾

ระบบภูมิคุ้มกันร่างกายทนทานหรือไม่ตอบสนองต่อ self antigen เรียกว่ามี self tolerance นั้นเป็นเพราะร่างกายไม่มี T หรือ B lymphocytes ที่เฉพาะเจาะจงต่อ self antigen (autoreactive lymphocytes) หรือแม้ว่าจะมี lymphocytes เหล่านี้ อยู่แต่ไม่มีการตอบสนองต่อ self antigen ในร่างกายเกิดขึ้น ทั้งนี้เพราะร่างกายมีกลไกที่ทำลายหรือยับยั้ง autoreactive lymphocytes ดังกล่าว กลไกที่สำคัญๆ ได้แก่

- **Clonal deletion:** เป็นกลไกการทำลาย immature autoreactive lymphocytes ในระยะที่เซลล์กำลังพัฒนาจากเซลล์ที่ยังไม่เจริญ (immature lymphocytes) ไปเป็นเซลล์ที่เจริญเต็มที่ (mature lymphocytes) ใน lymphoid tissues lymphocytes ในระยะนี้จะถูกทำลายถ้ามี antigen มาจับที่ receptor (antigen receptor) บนเซลล์ การทำลายเซลล์ (programmed cell death) เป็นแบบ apoptosis antigen ที่จะจับเซลล์ในระยะนี้มักเป็น self antigens ที่ผ่านเข้าไปใน lymphoid tissues

- **Clonal anergy:** เป็นการไม่ตอบสนอง

(unresponsiveness หรือ anergy) ต่อ self antigen ใน periphery ของ autoreactive lymphocytes ที่เจริญเต็มที่และรอดพ้นจาก clonal deletion จนผ่านเข้าสู่ periphery เกิดจากการที่ antigen receptor บน lymphocytes เหล่านี้จับกับ self antigen โดยปราศจากสัญญาณร่วมกระตุ้น (secondary accessory signal หรือ co-stimulatory signal) ที่จำเป็นในการกระตุ้น lymphocytes ทำให้ lymphocytes ไม่ตอบสนองต่อ self antigen ที่มาจับ

- **Regulatory T cell function:** เป็นหน้าที่ของ suppressor T (Ts) cells หรือ cytotoxic T lymphocytes (CTLs) ในการยับยั้ง mature autoreactive lymphocytes ที่อยู่ใน periphery ไม่ให้ถูกกระตุ้นด้วย self antigens ทำให้ autoreactive lymphocytes คงอยู่ในระยะพัก (resting stage) ไม่กลายเป็นเซลล์ในระยะที่ทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ (active stage)

นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่นๆที่อาจมีผลต่อการรักษา self tolerance ได้แก่

- **anti-idiotypic network:** เป็นการที่ร่างกายสร้าง antibodies ที่เรียกว่า anti-idiotypic antibodies ขึ้นมาต่อต้าน autoreactive T lymphocytes หรือต่อต้าน autoantibodies ที่สร้างจาก autoreactive B cells ทำให้การทำงานของ autoreactive lymphocytes ลดลง ตัวอย่างที่สนับสนุนกลไกนี้ ได้แก่ คนที่เป็น systemic lupus erythematosus (SLE) ในระยะที่ไม่มีอาการของโรคจะมีระดับของ antibodies ต่อ anti-DNA antibodies ในเลือดสูง

- **Immunological ignorance:** คล้ายคลึงกับ clonal anergy คือ mature autoreactive lymphocytes ไม่รับรู้ self antigens ใน periphery เป็น lymphocytes ที่มี affinity ต่อ self antigens ต่ำ ทำให้ไม่มีการกระตุ้น costimulator ที่มีส่วนร่วมในการชักนำให้เกิดการตอบสนอง เซลล์จะไม่ถูกกระตุ้นเนื่องจากมีสัญญาณกระตุ้นไม่สมบูรณ์ เซลล์จะยังคงอยู่ในระยะพัก

เมื่อกลไกต่างๆ เหล่านี้เกิดความบกพร่อง (breakdown) autoreactive lymphocytes อาจถูก

June 1995

กระตุ้นจากระยะพัก (resting) หรือไม่ตอบสนอง (inert หรือ anergy) ให้เป็นระยะที่ active เป็นผลให้เกิดการตอบสนองต่อ self antigen จนเกิดภูมิต้านทานตนเอง (autoimmunity) ขึ้นมาได้ ภูมิต้านทานประเภทนี้ไม่ได้ทำให้เกิดอันตรายต่อร่างกายเสมอไป แต่ถ้าทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อร่างกายก็จะเรียกว่าเกิดโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง

โรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง (Autoimmune diseases)

เป็นกลุ่มโรคที่เกิดขึ้นได้กับอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย เกิดจากการมี autoreactive lymphocytes ที่ตอบสนองต่อเนื้อเยื่อของร่างกาย (autoimmune response) จนเกิดการทำลายเนื้อเยื่อนั้นๆ การตอบสนองที่เกิดขึ้นอาจเป็นแบบ cell-mediated autoimmune response ที่เกิดจาก autoreactive T cells ถูกกระตุ้นจนทำให้เกิดพยาธิสภาพของร่างกาย หรือเป็นแบบ humoral autoimmune response โดย autoreactive B cells ที่ถูกกระตุ้นจะสร้างและหลั่ง autoantibodies ที่

เป็นอันตรายต่อร่างกาย พบว่าร่างกายสร้าง autoantibodies ต่อ self antigen ร่วมด้วยเสมอในการตอบสนองแบบ cell-mediated autoimmune response แม้ว่า autoantibodies จะไม่ได้เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อร่างกายก็ตาม พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นอาจมีผลต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง (organ-specific autoimmune disease) เช่น Hashimoto's thyroiditis ที่มีผลต่อต่อมไทรอยด์ หรือมีผลทั่วร่างกาย (systemic disease) เช่น SLE ที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพได้เกือบทุกอวัยวะ โรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองโดยมากมีอาการแบบเป็นๆ หายๆ หลายโรคพบว่าระดับของ autoreactive lymphocytes เปลี่ยนแปลงตามความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้นด้วย นิยมใช้ระดับของ autoantibodies ในเลือดใช้เป็นตัวบ่ง (markers) ถึงความรุนแรงของโรคในช่วงที่อาการกำเริบ แม้ว่า autoantibodies จะมิได้เป็นสาเหตุของการเกิดโรคนั้นๆ ตัวอย่างของโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองที่เกิดขึ้นในมนุษย์ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ตัวอย่างโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง self antigen ที่เกี่ยวข้อง และอาการของโรค

Disease	(possible) self antigen	principal clinical symptoms
Autoimmune hemolytic anemia ⁽⁶⁾	erythrocyte membrane proteins	hemolysis, anemia
Autoimmune thrombocytopenia purpura ⁽¹⁾	platelet membrane proteins, e.g., gp IIb/IIIa	thrombocytopenia, bleeding disorders
Bullous pemphigoid ⁽¹⁾	epidermal basement membrane proteins	detachment of epidermal cells, skin vesicles
Goodpasture's syndrome ⁽⁶⁾	type IV collagen in basement membrane of kidney glomeruli and lung alveoli	nephritis with proteinuria, renal failure, lung hemorrhage
Graves disease ⁽⁷⁾	thyroid stimulating hormone (TSH) receptor	hyperthyroidism with or without ophthalmopathy and dermopathy
Myasthenia gravis ^(8,9)	muscle nicotinic acetylcholine receptor	dermopathy
Pernicious anemia ⁽¹⁾	intrinsic factor, gastric parietal cell	muscle weakness
Systemic lupus erythematosus ⁽¹⁰⁾	DNA nucleoproteins, phospholipids, others	abnormal erythropoiesis due to Vitamin B12 deficiency
Hashimoto's disease ⁽⁷⁾	TSH receptor, thyroid peroxidase	nephritis, arthritis, vasculitis
insulin-dependent (type I) diabetes ^(6,11)	islet cell antigens including glutamic acid decarboxylase (GAD)	benign hypothyroidism
Multiple sclerosis ^(6,8)	myelin basic protein	destruction of insulin-producing pancreatic β cells
Rheumatoid arthritis ⁽⁶⁾	collagen type II, proteoglycan	encephalitis
		joint inflammation

จนถึงขณะนี้การรักษาโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองชนิดต่างๆ ยังไม่มีแนวทางที่เฉพาะเจาะจง ยังคงให้การรักษาตามอาการร่วมกับการให้ยากดภูมิต้านทานซึ่งมีฤทธิ์ข้างเคียงสูงแทบทุกตัว ทำให้ไม่สามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ อุปสรรคสำคัญในการรักษาเนื่องมาจาก

โรคกลุ่มนี้ ทุกโรคยังไม่ทราบสาเหตุ (etiology) ที่ทำให้เกิดการกระตุ้น autoreactive lymphocytes ขึ้นมาทำลายเนื้อเยื่อของตนเองจนเกิดพยาธิสภาพขึ้น บางโรคก็ยังไม่สามารถแยกแยะ self antigen ที่แท้จริงที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพของโรคได้ เช่น insu-

lin-dependent diabetes melitus (IDDM) นอกจากนี้กลไกที่ autoreactive lymphocytes ทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อร่างกายของโรคหลายชนิดก็ยังไม่ทราบแน่ชัด

จากความเจริญก้าวหน้าในวิธีการทางชีววิทยาโมเลกุล (molecular biology) และวิธีการทางภูมิคุ้มกันวิทยา เช่น DNA recombination, hybridoma technology และ transgenic mouse model ได้มีส่วนช่วยให้เข้าใจความรู้ขั้นพื้นฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยาเพิ่มมากขึ้น ทราบถึงกลไกที่ควบคุม self tolerance ที่กล่าวไปแล้วข้างต้นได้ชัดเจนขึ้น และทำให้อธิบายสมมุติฐานที่ทำให้เกิดความบกพร่องของ self tolerance ได้อย่างมีเหตุผลมากขึ้น

กลไกที่ทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต้านตนเอง

เนื่องจากการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันร่างกายมีความซับซ้อนมากเป็นการทำงานร่วมกันแบบเครือข่าย (network) ของเซลล์หลายชนิด ของ receptor ทั้งหลายบนเซลล์เหล่านี้ และของสารมากมายหลายชนิดที่หลังจากเซลล์เหล่านี้เพื่อให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันขึ้นมา ดังนั้นการสูญเสีย self tolerance จนเกิดภูมิคุ้มกันต้านตนเองอาจเกิดขึ้นได้หลายแบบเนื่องจากไม่ทราบสาเหตุแท้จริงที่ทำให้เกิดโรค จึงมีการตั้งสมมุติฐานต่างๆ ขึ้นมาอธิบายถึงการเกิดโรค กลไกสำคัญที่คาดว่าจะมีผลต่อการเกิดภูมิคุ้มกันต้านตนเอง คือ

1. ความผิดปกติในการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (Abnormal in regulation of immune response) ได้แก่

1.1 ความผิดปกติในการทำงานของ Ts lymphocyte หรือ CTLs ที่คอยยับยั้งการกระตุ้น autoreactive lymphocytes มีผลทำให้ autoreactive lymphocytes เหล่านี้ถูกกระตุ้นได้ใน periphery จนเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต้านตนเองขึ้นมาเป็นกลไกที่สันนิษฐานกันมานานแล้ว แต่หลักฐานสนับสนุนยังมีไม่มากนัก⁽³⁾

1.2 ความผิดปกติในการสร้างและการทำงานของ cytokines ซึ่งเป็นกลุ่มสารสำคัญที่หลังจากเซลล์ต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกันและมีหน้าที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ในระบบด้วย⁽¹²⁻¹³⁾ เช่น interferons (IFN),

tumor necrosis factor (TNF), Interleukin-2 (IL-2) เป็นต้น ยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าความผิดปกติของ cytokines อาจเป็นผลจากความผิดปกติของ lymphocytes ที่หลังและควบคุมการหลั่งสารเหล่านี้ ไม่ถือว่าเป็นสาเหตุโดยตรงที่มีผลต่อการเกิดโรค

1.3 ความผิดปกติในการทำลาย autoreactive lymphocytes (apoptosis)⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ มีผลให้เซลล์เหล่านี้ยังคงอยู่ในร่างกายในปริมาณสูงและสามารถกระตุ้นให้ทำลายเนื้อเยื่อของตนเองได้ที่มาของกลไกนี้ได้จากการศึกษาหนูสายพันธุ์ MRL-lpr/lpr ที่เป็นโรคคล้าย SLE ได้โดยไม่ต้องเหนี่ยวนำ พบความผิดปกติระดับยีนของ fas gene ว่ามีสายพันธุ์กรรมของไวรัสแทรกเข้าไปในยีนนี้ ทำให้เกิดความผิดปกติในการสร้างโปรตีน Fas ที่ปกติมีหน้าที่เหนี่ยวนำให้ T และ B lymphocytes เกิด apoptosis ผลที่ได้ คือ เซลล์เหล่านี้ไม่ถูกทำลายอย่างที่ควรจะเป็น ทำให้มี autoreactive lymphocytes ที่เป็นอันตรายต่อร่างกายในปริมาณสูง โอกาสที่จะทำให้เกิดโรคที่สูงตามไปด้วย

นอกจากนี้ยังพบยีนอื่นๆ ที่สร้างโปรตีนที่มีบทบาทต่อการเกิด apoptosis ของ lymphocytes ในร่างกาย ได้แก่ bcl-2 gene ที่สร้างโปรตีนที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิด apoptosis, myc, และ p53 oncogenes ซึ่งสร้างโปรตีนที่มีผลกระตุ้นการเกิด apoptosis การค้นพบว่ามียีนเหล่านี้อยู่ร่วมกับการพบ autoreactive lymphocytes เกิด apoptosis ลดลงในคนที่ เป็นโรคภูมิคุ้มกันต้านตัวเองหลายชนิด ทำให้มีการศึกษากันอย่างละเอียดในระดับลึกถึงความผิดปกติในการเกิด apoptosis ของ autoreactive lymphocytes และบทบาทของยีนที่เกี่ยวข้องกันอย่างกว้างขวางในขณะนี้

2. **Expose of anatomically sequestered antigens:**^(2,17) เป็นกรณีที่มีการหลุดลอดออกสู่ periphery ของ self antigens ที่ปกติไม่เคยสัมผัสกับ lymphocytes ใน periphery มาก่อน เนื่องจากมีสิ่งกั้นขวางทางกายภาพ (anatomical barrier) เป็นผลให้ lymphocytes รับรู้ antigen นี้เหมือนกับสิ่งแปลกปลอมทำให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในลักษณะเดียวกับการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอม เช่น การเกิด sympathetic ophthalmia (uveitis) หลังจากนัยน์ตา

June 1995

บาดเจ็บ หรือการเกิด orchitis หลังจากทำ vasectomy การติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสที่มีผลให้เซลล์ถูกทำลาย ก็อาจมีผลทำให้ self antigen ที่ไม่เคยเผชิญกับ lymphocytes มาก่อนถูกปล่อยเข้าสู่ periphery เป็นผลให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน จนถึงขั้นทำให้เกิดโรคในคนที่มิแน่วโน้มว่าจะเกิด

3. Polyclonal activation⁽¹⁻²⁾ เป็นกลไกที่เชื่อว่ามิสารกระตุ้นนอกร่างกาย (exogenous polyclonal activators) เช่น microbial antigens สามารถกระตุ้น anergic autoreactive lymphocytes ใน periphery ให้กลายเป็น active autoreactive lymphocytes ตัวอย่างเช่น

- **bacterial lipopolysaccharide (LPS)** เป็น polyclonal B cell activator สามารถกระตุ้น B lymphocytes หลายชนิดรวมทั้ง autoreactive B cells การกระตุ้นเป็นแบบไม่เฉพาะเจาะจงและไม่ขึ้นกับ antigen (antigen-independent stimulation) พบว่าทำให้เกิดโรคภูมิคุ้มกันต้านตัวเองได้ในหนูสายพันธุ์ที่เป็นโรคได้เอง (autoimmune strain)

- **bacterial superantigens (SAg)** ที่เป็น polyclonal T cell activator สามารถกระตุ้น autoreactive T lymphocytes ให้เป็น active T cells ที่ทำให้เกิด autoimmune response ตามมาได้

การเกิด polyclonal activation สามารถกระตุ้น autoreactive lymphocytes หลายชนิดพร้อมๆ กัน โรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองที่เกิดขึ้นจะเป็นแบบเกิดทั่วร่างกาย (systemic autoimmune diseases) มากกว่าแบบเฉพาะต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง (organ-specific autoimmune diseases)

4. Molecular mimicry:⁽¹⁻²⁾ เกิดจากสิ่งแปลกปลอมภายนอก เช่น microbial antigens มีการเรียงตัวของกรดอะมิโน (amino acid sequence) ที่คล้ายคลึง (molecular mimicry) กับ self antigen เมื่อร่างกายตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ microbial antigen เหล่านี้จึงสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองต่อ self antigen ที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกันด้วย มีผลให้การสร้างและกระตุ้นการทำงานของ autoreactive lymphocytes ที่เฉพาะเจาะจงต่อ self antigen เกิด

ตามมา ตัวอย่างเด่นชัดที่แสดงถึงบทบาทของการติดเชื้อต่อการเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เป็นอันตราย ได้แก่ Rheumatic fever ที่เกิดจาก Streptococcal group A infection ที่มี anti-Streptococcal antibodies ที่ทำปฏิกิริยากับ human myocardial protein ทำให้เกิด myocarditis

จากวิทยาการก้าวหน้าทางชีววิทยาโมเลกุล ทำให้เปรียบเทียบการเรียงตัวของกรดอะมิโน (amino acid sequence) ระหว่าง microbial antigens ทั้งหลายกับ self antigens ในร่างกายได้ พบว่ามีความคล้ายคลึงกันของ antigen ทั้งสองประเภทอย่างเด่นชัด เช่น

- **heat shock proteins (hsp):^(5,18)** เป็น conserved proteins ในสิ่งมีชีวิตทั้งหลายที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกันตั้งแต่ในสิ่งมีชีวิตเซลล์เดียวจนถึงสัตว์หลายเซลล์รวมทั้งมนุษย์ มีคุณสมบัติเป็น antigen ที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันร่างกายได้ดี (strong immunogens) พบว่า microbial hsp65 มีการเรียงตัวของกรดอะมิโนคล้ายคลึงกับ human hsp60 และ self antigens หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองอย่าง insulin-dependent diabetes, Hashimoto's disease, glomerulonephritis, pemphigoid, rheumatoid arthritis, primary biliary cirrhosis และ scleroderma

- **viral antigens:^(7,16,18-20)** ได้มีการศึกษาถึงบทบาทของไวรัสต่อการเกิดโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองโดยกลไก molecular mimicry อย่างกว้างขวาง พบว่า antibody ต่อ viral antigen หลายชนิดสามารถจับ (cross react) กับ human antigens ได้ การเรียงตัวของกรดอะมิโนของ viral antigen มากมายก็พบว่าคล้ายคลึงกับของ host antigens หลายชนิดในร่างกายด้วย

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง^(13,16)

ในภาวะปกติสามารถตรวจพบ autoreactive lymphocytes ในร่างกายได้ การมี autoreactive lymphocytes ไม่ทำให้เกิดโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองเสมอ

ไป ทั้งนี้เพราะต้องอาศัยปัจจัยอื่นร่วมไปกับการมี lymphocytes เหล่านี้ พบว่ามีปัจจัยร่วมมากกว่าหนึ่งชนิด (multifactorial factors) ในการทำให้เกิดโรค กลุ่มนี้ ปัจจัยที่สำคัญ ได้แก่

1. ปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic factors)

บทบาทของยีนต่อการเกิดโรคเห็นได้จากกรณีที่หนูบางพันธุ์ที่มียีนบางอย่างผิดปกติเป็นโรคได้เองโดยไม่มีสาเหตุอื่นนำ คาดว่ามีมากกว่าหนึ่งยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคกลุ่มนี้ เพราะหนูต่างสายพันธุ์ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมแตกต่างกันเป็นโรคที่มีอาการคล้ายคลึงกันได้ ส่วนในมนุษย์เองก็พบว่าการเกิดโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองมีความสัมพันธ์อย่างเด่นชัดกับการแสดงออกของ HLA allele(s) ที่เฉพาะเจาะจง ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2 รายละเอียดการเรียงตัวของกรดอะมิโนที่มีส่วนสำคัญในการจับกับ self antigen ของ HLA molecule เหล่านี้เป็นที่ทราบแล้วด้วย เชื่อว่าความผิดปกติของยีนอื่นๆในระบบภูมิคุ้มกันนอกเหนือจาก HLA genes เช่น ยีนของ lymphocyte receptor และ cytokines บางชนิดก็อาจมีส่วนร่วมในการเกิดโรคกลุ่มนี้ด้วย

บทบาทของพันธุกรรมยังเห็นได้ชัดจากโอกาสที่จะเกิดโรคทั้งคู่ในฝาแฝดเหมือน (identical twins) มีอยู่สูงประมาณ 30-50% แสดงว่าพันธุกรรมมีส่วน

เกี่ยวข้องแน่นอน แต่ไม่ได้สูงมากจนถือว่ากรรมพันธุ์เพียงอย่างเดียวเท่านั้นที่มีผล

2. ฮอร์โมน (hormonal factors)

โอกาสที่เพศหญิงจะเกิดโรคกลุ่มนี้มีสูงกว่าเพศชาย ในบางโรคอัตราส่วนในการเกิดโรคในทั้งสองเพศต่างกันค่อนข้างสูง (ตารางที่ 2) มักพบอาการของหลายโรคในช่วงอายุระหว่างวัยเจริญพันธุ์จนถึงวัยกลางคน ทำให้คาดว่าฮอร์โมนเพศมีบทบาทต่อการเกิดโรคด้วยของโดยที่ estrogen มีผลกระตุ้นให้เกิดโรค ส่วน testosterone มีผลยับยั้ง

3. ปัจจัยภายนอก (environmental factors)

การที่ฝาแฝดเหมือนเกิดโรคกลุ่มนี้ทั้งคู่มีเปอร์เซ็นต์ที่ไม่สูงมากนัก ประกอบกับบทบาทของยีนต่างๆ ต่อการเกิดโรคยังไม่เด่นชัด ทำให้เชื่อว่าจะต้องมีปัจจัยภายนอกเป็นตัวร่วมด้วย ปัจจัยที่เป็นไปได้มากที่สุดคือ microbial antigens ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิดโรคได้ด้วยกลไกต่างๆที่กล่าวไว้ข้างต้น โรคกลุ่มนี้เกือบทุกโรคมีรายงานถึงบทบาทของเชื้อจุลินทรีย์โดยเฉพาะไวรัสต่อการกระตุ้นให้เกิดโรค ความเจริญก้าวหน้าในวิธีทางชีววิทยาโมเลกุลทำให้สามารถตรวจวิเคราะห์สาร DNA RNA หรือโปรตีนของเชื้อจุลินทรีย์จากของเหลวภายในร่างกายหรือจากเนื้อเยื่อได้ง่ายขึ้น รายงานเกี่ยวกับบทบาทของเชื้อจุลินทรีย์ต่อการเกิดโรคกลุ่มนี้มีเพิ่มมากขึ้นด้วยโดยเฉพาะบทบาทของไวรัส

ตารางที่ 2. ตัวอย่างความสัมพันธ์ระหว่าง HLA alleles กับโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง และตัวอย่างสัดส่วนของโรคระหว่างเพศหญิงและเพศชาย

Diseases	HLA alleles	Female:male
Graves' disease ⁽⁷⁾	DR3	9:1
Hashimoto's disease ⁽⁷⁾	DR5	10:1-20:1
Multiple sclerosis ⁽¹³⁾	DR2	-
Myasthenia gravis ⁽²¹⁾	DRW3,B8	-
Rheumatoid arthritis ⁽²²⁾	DR4	-
Systemic lupus erythematosus ⁽¹⁰⁾	DRs	10:1
Type I diabetes	DR3, DR4	-

June 1995

สัตว์ทดลอง (Animal Models)^(2,4,9,13,21)

ได้มีการศึกษาถึงลักษณะและคุณสมบัติของ HLA molecules, autoreactive T cells, autoantibodies และ autoantigens ที่เกี่ยวข้องกับโรคกลุ่มนี้กันอย่างกว้างขวาง เพื่อเป็นแนวทางไปสู่สาเหตุของโรค (etiology) และกลไกการเกิดโรค (pathogenesis) ผลของการศึกษาส่วนใหญ่ได้มาจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง (experimental animals) ที่มีทั้งแบบ

- เหนี่ยวนำหนูปกติให้เกิดโรคโดย immunization ด้วย self antigen หรือใช้ autoreactive lymphocytes หรือ autoantibodies ที่ทำให้เกิดโรคที่ต้องการศึกษา เช่น immunization ด้วย thyroglobulin (TG) ทำให้เกิด chronic thyroiditis, ด้วย acetylcholine receptor (AChR) ทำให้เกิด myasthenia gravis

- ศึกษาในหนูพันธุ์ที่เกิดโรคได้เองโดยไม่ต้องเหนี่ยวนำ (autoimmune strains) เช่น หนูพันธุ์ MRL-lpr/lpr และพันธุ์ (NZBxNZW)F1 ใช้ศึกษา SLE ; Non-obese diabetic (NOD) mice และ Bio-breeding (BB) rats สำหรับ autoimmune diabetes และ autoimmune thyroiditis, และ tight skin (TSK) mice สำหรับ scleroderma like syndrome

- การศึกษาใน transgenic mouse model

ผลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองต่างๆ เหล่านี้มีส่วนทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของ autoreactive lymphocytes และ/หรือ autoantigens ในการเกิดพยาธิสภาพของโรคมากขึ้น เป็นแนวทางที่นำไปสู่การวินิจฉัยโรคได้แน่นอนขึ้น และเป็นแนวทางพัฒนาการรักษาโรคให้มีความเฉพาะเจาะจงมากขึ้นในอนาคต

แนวทางในการรักษา

ตามที่ได้กล่าวในข้างต้นว่าปัญหาสำคัญในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองเกิดจากการที่ไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงในการเกิดโรค การรักษาที่มีอยู่ในขณะนี้ เป็นแบบรักษาตามอาการที่เกิดขึ้นร่วมกับการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่มีผลต่อเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันและเซลล์อื่นๆ ทำให้เกิดอันตรายจากการใช้ยาก่อนข้างสูง เช่น corticosteroid, cyclosporin A, azathioprine, metho-

texate, cyclophosphamide

จากความรู้ทางภูมิคุ้มกันวิทยาที่พัฒนาก้าวหน้าเพิ่มขึ้นมากในปัจจุบัน คุณสมบัติของ autoreactive T cells, autoantibodies, HLA alleles และ autoantigens ที่เกี่ยวข้องกับโรคแต่ละชนิดเป็นที่ทราบในระดับยีนและการเรียงตัวของกรดอะมิโนที่ใช้ในการทำปฏิกริยากันระหว่างองค์ประกอบเหล่านี้ ความรู้เหล่านี้มีประโยชน์มากในการพัฒนาแนวทางที่จะนำมาใช้ในการรักษาโรคกลุ่มนี้ให้มีความเฉพาะเจาะจงมากขึ้น แนวทางส่วนใหญ่มุ่งไปที่การยับยั้ง helper T (T_H) lymphocytes ที่เป็นศูนย์กลางที่ควบคุมการทำงานของทั้ง T และ B lymphocytes ทำให้แนวทางการรักษาในอนาคต⁽²³⁻²⁵⁾ มีความเฉพาะเจาะจงมากยิ่งขึ้น ได้แก่

1. **monoclonal antibody therapy:** เช่น การใช้ anti-CD4 antibody หรือ anti-IL-2 receptor antibody (anti-tac) เพื่อยับยั้งการทำงานของ TH lymphocytes

2. **cytokine therapy:** เช่น การใช้ interferon- β โดยอาศัยคุณสมบัติที่เป็น antiproliferative action ในการยับยั้งการทำงานของ T lymphocytes

3. **peptide inhibitors:** จากการที่ทราบถึง amino acid sequence บน HLA class II molecules ที่เกี่ยวข้องกับการจับกับ antigen เป็นแนวทางในการสังเคราะห์ synthetic peptide ที่จับ HLA molecule ได้โดยไม่มีผลให้เกิดการกระตุ้น T cells ตามมา

4. **T cell vaccination:** จากการที่ทราบถึงลักษณะและคุณสมบัติของ autoreactive T cells รวมทั้งสามารถผลิต T cell clone ได้ พบว่าการให้ autoreactive T cells ในขนาดต่างๆ มีผลทำให้เกิด self tolerance ได้

5. **oral tolerance:** เป็นแนวทางการรักษาที่มีแนวโน้มว่าจะได้ผลดีในการรักษา และมีอาการข้างเคียงน้อย โดยการใช้ autoantigen หรือ synthetic peptide ของ autoantigen เป็นตัวชักนำให้เกิด tolerance ที่กำลังอยู่ในขั้นการทดลองทางคลินิกในขณะนี้คือ การรักษา multiple sclerosis ด้วย purified myelin basic protein หรือ myelin basic peptide ที่ให้ทาง

oral และมีแนวโน้มว่าจะนำแนวทางนี้มาใช้ในการรักษา rheumatoid arthritis และ Insulin-dependent diabetes ด้วย

นอกจากนี้ยังได้มีการนำ insulin ในขนาดต่ำๆทดลองใช้ในคนที่มีโอกาสเป็น type I diabetes พบว่าเกิดโรคได้ช้าขึ้นและในบางรายสามารถป้องกันการเกิดโรคได้⁽¹¹⁾

สรุป

การไม่ทราบสาเหตุของโรคภูมิคุ้มกันต้านทานตนเองเป็นอุปสรรคสำคัญอย่างยิ่งในการรักษาโรคกลุ่มนี้ ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาไปตลอดชีวิตเพราะเป็นการรักษาแค่อาการที่เกิดขึ้นเท่านั้น ความเจริญก้าวหน้าในเทคนิคทางภูมิคุ้มกันวิทยาและทางชีววิทยาโมเลกุลร่วมกับการมีสัตว์ทดลองที่เหมาะสมในการศึกษามีส่วนช่วยให้เข้าใจพื้นฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยามากขึ้น ทราบถึงกลไกการควบคุม self tolerance ละเอียดยิ่งขึ้น ทำให้เห็นแนวทางที่ทำให้เกิดโรคได้เด่นชัดขึ้น มีผลให้แนวทางการรักษาพัฒนาการไปในทางที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น มีความเฉพาะเจาะจงต่อระบบภูมิคุ้มกันหรือต่อเซลล์ในระบบนี้ และอาจใช้แทนการรักษาแบบดั้งเดิมได้ในอนาคต

อ้างอิง

1. Immunity in defense and disease. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, eds. Cellular and Molecular Immunology. 2nd ed. Philadelphia: WB, Saunders, 1994: 376-408
2. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). Immunol Today 1993 Sep; 14(9):426-30
3. Theofilopoulos AN. The basis of autoimmunity: Part I Mechanisms of aberrant self recognition. Immunol Today 1995 Feb; 16(2):90-8
4. Zouali M, Kalsi J, Isenberg D. Autoimmune diseases-at the molecular level. Immunol Today 1993 Oct; 14(10):473-6
5. Cohen IR, Young DB. Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. Immunol Today 1991 Apr; 12(4):105-10
6. Steinman L. Autoimmune disease. Sci Am 1993 Sep; 269(3):106-14
7. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. Endocrine Rev 1993 Feb; 14(1):107-20
8. Dijkstra CD, Polman CH, Berkenbosch F. Multiple sclerosis: some possible therapeutic opportunities. Trends Pharmacol Sci. 1993 Apr; 14(4):124-9
9. Protti MP, Manfredi AA, Horton RM, Bellone M, Conti-Tronconi BM. Myasthenia gravis: recognition of a human autoantigen at the molecular level. Immunol Today 1993 Jul; 14(7):363-8
10. Mill AM. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1994 Jun 30; 330(26):1871-9
11. Gill RG, Haskins K. Molecular mechanisms underlying diabetes and other autoimmune diseases. Immunol Today 1993 Feb; 14(2):49-51
12. Cavallo MG, Pozzilli P, Thorpe R. Cytokine and autoimmunity. Clin Exp Immunol 1994 Apr; 96(1):1-7
13. Theofilopoulos AN. The basis of autoimmunity: Part II. Genetic Predisposition 1995; 16(3):150-9
14. Cohen PL, Eisenberg RA. The lpr and gld genes in systemic autoimmunity: life and death in the Fas lane. Immunol Today 1992 Nov; 13(11):427-8
15. Mountz JD, Wu J, Cheng J, Zhou T. Auto-immune disease : a problem of defective apoptosis. Arthritis Rheum 1994 Oct;

June 1995

- 37(10):1415-20
16. Mountz JD, Talal N. Retroviruses, apoptosis and autogenes. *Immunol Today* 1993 Nov; 14(11):532-6
17. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, Darrow BL, Kaufman DL, Maclaren NK. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1994 Nov; 94(5):2125-9
18. Jones DB, Coulson AFW, Duff GW. Sequence homologies between hsp60 and autoantigens. *Immunol Today* 1993 Mar; 14(3):115-8
19. Kalden JR, Gay S. Retroviruses and autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Immunol* 1994 Oct; 98(1):1-5
20. Kaufman DL, Tobin AJ. Glutamate decarboxylase and autoimmunity in insulin-dependent diabetes. *Trends in Pharm Sci* 1993 Apr; 14(4):107-9
21. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1994 Jun 23; 330(25):1797-810
22. Wicks I, McColl G, Harrison L. New perspective on rheumatoid arthritis. *Immunol Today* 1994 Nov; 15(11):553-9
23. Adorini L, Barnaba V, Bona C, Celada F, Lanzavecchia A, Sercarz E, Suciú-Foca N, Wekerle H. New perspectives on immunointervention in autoimmune diseases. *Immunol Today* 1990 Nov; 11(11):383-7
24. Kingsley G, Panayi G, Lanchbury J. Immunotherapy of rheumatic diseases—practice and prospects. *Immunol Today* 1991 Jun; 12(6):177-9
25. Thompson HSG, Staines NA. Could specific oral tolerance be a therapy for autoimmune disease? *Immunol Today* 1990 Nov; 11(11):396-9