

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (Immune responses)

มนุษย์เราสามารถดำรงชีวิตอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีจุลินทรีย์ต่างๆ มากมายหลายชนิด เช่น ไวรัส แบคทีเรีย เชื้อรา และปรสิต ซึ่งพร้อมที่จะทำให้เราเกิดโรคได้ตลอดเวลา แต่ร่างกายเราไม่เกิดโรค เนื่องจากเรามีกลไกต่อต้านเชื้อโรคเหล่านี้ในตัวแล้ว ถ้าหากกลไกอันใดอันหนึ่งเสียไปก็จะทำให้เกิดโรคติดเชื้อได้ง่ายขึ้น บางโรคอาจทำให้เราถึงแก่ความตายได้ กลไกการต่อต้านเชื้อโรคหรือภูมิคุ้มกันของร่างกาย (host defense mechanism) นี้ประกอบด้วย 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือ

1. ภูมิคุ้มกันชนิดไม่จำเพาะ (Non-specific immunity)
2. ภูมิคุ้มกันชนิดจำเพาะ (Specific immunity)

1. ภูมิคุ้มกันชนิดไม่จำเพาะ (Non-specific immunity) เป็นภูมิคุ้มกันของร่างกายโดยทั่วไป ไม่จำเพาะเจาะจงต่อเชื้อหรือสิ่งแปลกปลอมชนิดใดชนิดหนึ่ง มีฤทธิ์ไม่มากพอในการต่อต้านจุลินทรีย์ที่สามารถทำให้เกิดโรค (virulent) และจำเป็นต้องเคยได้รับการกระตุ้นมาก่อน ภูมิคุ้มกันชนิดนี้มีความแตกต่างกันบ้างในระหว่าง species, race และ individual ซึ่งเป็นไปตามพันธุกรรม นอกจากนี้ ปัจจัยอื่นๆ อาจมีส่วนเกี่ยวข้อง เช่น อุณหภูมิของร่างกาย ฮอรโมน อาหาร อายุ นิสัย และสิ่งแวดล้อม เป็นต้น ภูมิคุ้มกันชนิดไม่จำเพาะ มีทั้งชนิดที่เกี่ยวข้องกับเซลล์และไม่เกี่ยวข้องกับเซลล์ เช่น

1.1 ภูมิคุ้มกันที่อาศัยเซลล์ของร่างกายแบบไม่จำเพาะ (Cellular non-specific immunity) ได้แก่

1.1.1 การกีดขวางทางกายภาพ (Anatomical barrier) เช่น ผิวหนัง เซลล์เยื่อผิวหนังต่างๆ รวมทั้งเซลล์ที่มี cilia (ciliated epithelium cells) ในระบบทางเดินหายใจที่คอยโบกพัดเอาสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกาย การไอ การจาม ตลอดจนเชื้อจุลินทรีย์บางชนิดที่อาศัยอยู่ในร่างกายของคนปกติทั่วไป ซึ่งไม่ทำให้เกิดโรค (normal microbial flora) จุลินทรีย์เหล่านี้จะช่วยป้องกันเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่นๆ เข้าไปในบริเวณ เช่น บริเวณระบบทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract) ระบบทางเดินปัสสาวะตอนปลาย ในลำไส้และในช่องคลอด เป็นต้น

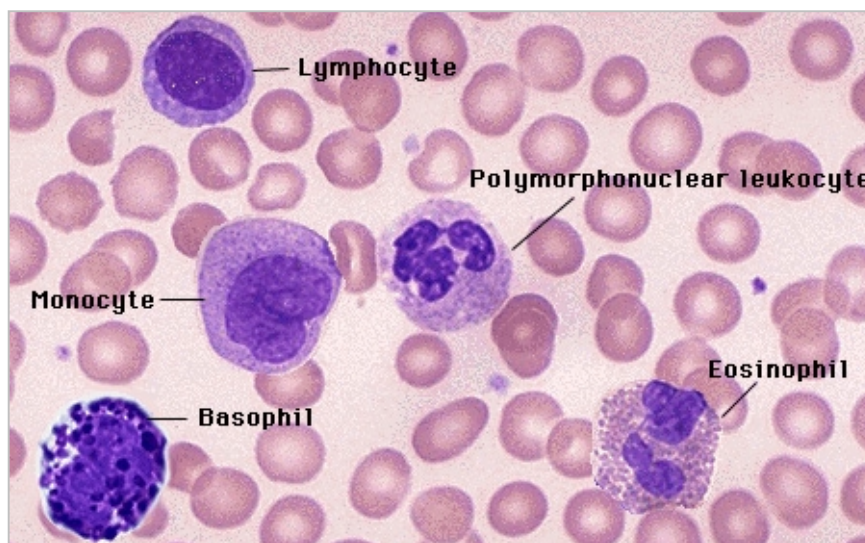
1.1.2 การจับกินสิ่งแปลกปลอมของเซลล์ในร่างกาย (Phagocytosis) เซลล์ในร่างกายมีอยู่หลายชนิดที่สามารถกินสิ่งแปลกปลอมที่ลึกลงเข้าไปในร่างกายหรือกินเซลล์ที่ตายได้ เซลล์ที่มีหน้าที่กินเหล่านี้เรียกว่า Phagocytes หรือ Eating cells Metchnikoff (1981) เป็นผู้ค้นพบกระบวนการ phagocytosis นี้ และได้ตั้งทฤษฎี "Cellular immunity" และได้แบ่งเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการจับกินสิ่งแปลกปลอมนี้ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ (ภาพที่ 2-1)

เซลล์ขนาดเล็ก (Microphages) เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์อีกชนิดหนึ่งเจริญมาจาก เซลล์ดั้งเดิมที่เป็นต้นกำเนิดของเซลล์เม็ดเลือด (haemopoietic stem cell precursor) ซึ่งพัฒนาเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาว (myeloid cells) ในไขกระดูก (bone marrow) เซลล์เม็ดเลือดขาวเหล่านี้มี

นิวเคลียสหลายรูปร่าง (polymorphonuclear leucocytes, PMN) โดยทั่วไปแล้วหมายถึงเม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิล (neutrophil) ซึ่งมีแกรนูล (granule) 2 ชนิดอยู่ในเซลล์ เช่น

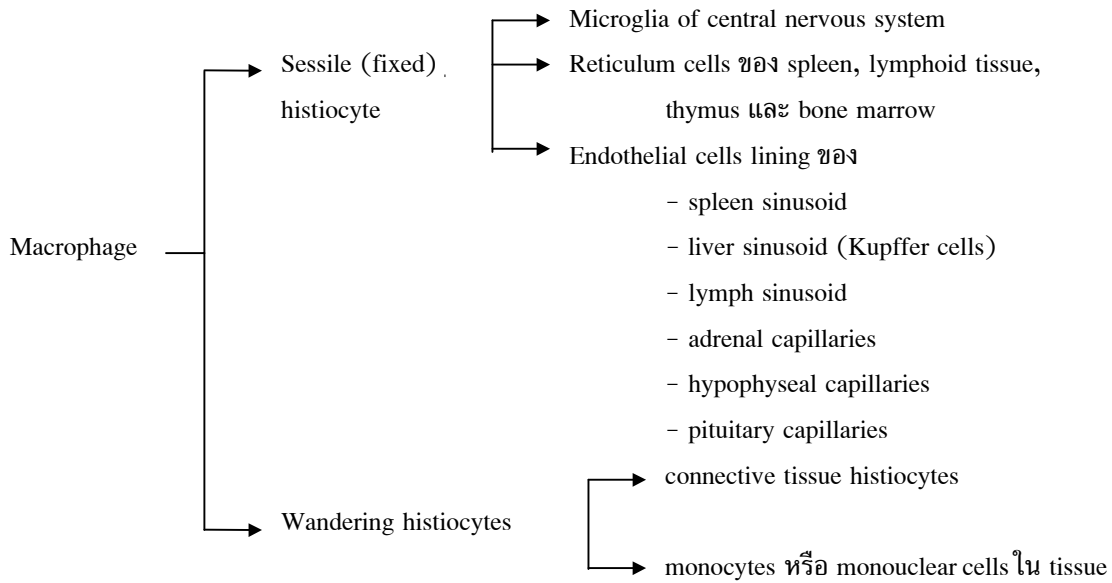
1. Azurophilic granule ภายในประกอบด้วย myeloperoxidase lysozyme บางชนิด และ cationic proteins

2. Specific granule ประกอบด้วย lactoferrin lysozyme และ B₁₂-binding protein และที่เกี่ยวข้องกับ lysosomes ซึ่งภายในมี acid hydrolases PMNs เป็นเซลล์ที่มีอายุสั้นมักพบในระยะการติดเชื้อเฉียบพลัน (acute infection)



ภาพที่ 2-1 ลักษณะของเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ ในกระแสเลือด

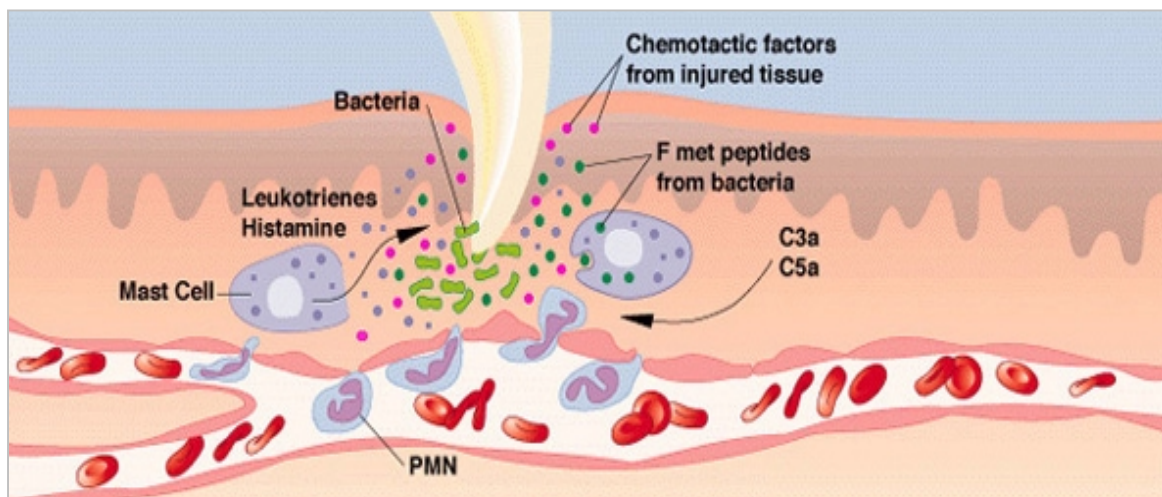
เซลล์ขนาดใหญ่ (Macrophages) เซลล์ชนิดนี้เจริญมาจาก promonocytes ในไขกระดูก ซึ่งต่อมาจะเปลี่ยนแปลงไปเป็นเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซด์ (monocyte) ในกระแสเลือดและในที่สุดจะเข้าไปอยู่ในเนื้อเยื่อเป็นเซลล์ macrophage ลักษณะเป็นเซลล์ที่มีนิวเคลียสกลมหรือเว้าเล็กน้อย (mononuclear phagocyte) เซลล์เหล่านี้พบอยู่ทั่วไปในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) พบอยู่รอบเยื่อฐานของหลอดเลือดขนาดเล็ก พบที่ปอด (alveolar macrophages) ตับ (Kupffer cells) วางตัวตามบริเวณ sinusoids ของม้าม บริเวณ medullary sinuses ของต่อมน้ำเหลือง บริเวณ glomerulus ของไต (mesangial cells) สมอง (microglia) และกระดูก (osteoblasts) เซลล์ macrophage เหล่านี้มีอายุของเซลล์ที่นานกว่าเซลล์ชนิดแรก มักพบมากในระยะหลังของการติดเชื้อหรือเมื่อมีการติดเชื้อเรื้อรัง (chronic infection)



ภาพที่ 2-2 Diagramme แสดง Macrophage ชนิด sessile และ wondering histiocytes

ขบวนการฟาโกไซโตซิส (phagocytosis) ประกอบด้วยขั้นตอนดังนี้

1. การเคลื่อนที่ของเซลล์เข้ามายังบริเวณที่ได้รับเชื้อแบคทีเรีย (Attraction of cells to an area of microbial invasion) เมื่อเนื้อเยื่อถูกบุกรุกด้วยเชื้อแบคทีเรียหรือเกิดบาดแผลจะขับสารบางอย่างออกมา (ภาพที่ 2.3) เช่น phlogistine และ leucotaxine ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น chemotaxis ดึงดูดให้ polymorphonuclear leucocytes (PMNs) ออกจากเส้นเลือดมาชุมนุมบริเวณที่ได้รับ infection หรือ inflammation และ PMNs มักจะติดอยู่บริเวณนั้นไม่สามารถเคลื่อนไปที่อื่น



ภาพที่ 2-3 Diapedesis ชนิด interepithelial passage (Joseph A. Bellanti, 1971)

กรรมวิธีของการลอดผ่านผนังเส้นเลือดของ PMNs เรียกว่า Diapedesis ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากเนื้อเยื่อเกิดการบาดเจ็บ คือจะเกิดการหดตัว (vasoconstriction) ชั่วขณะแล้วจึงเกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) เป็นผลให้เกิดการไหลของเลือดเพิ่มขึ้น PMNs จะมาเกาะอยู่ตามผนัง

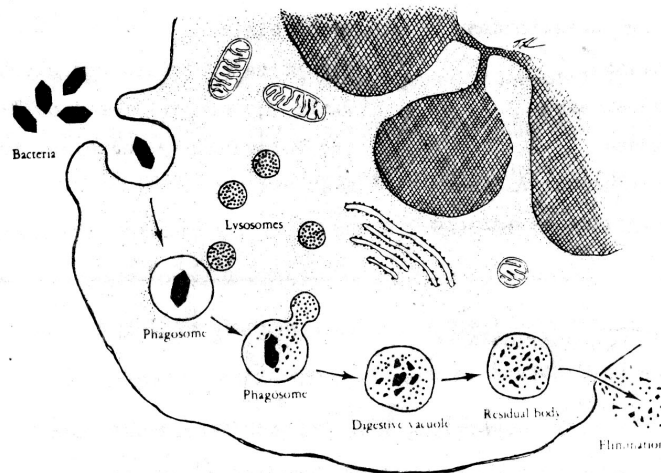
หลอดเลือดในด้านที่ติดกับผนังบริเวณที่เกิดการบาดเจ็บ จากนั้น PMNs จะลอดผ่านรอยต่อของเซลล์บุผิวหลอดเลือด (endothelial junction) ออกมา แล้วเคลื่อนที่ไปยังบริเวณที่มีการบาดเจ็บ เหตุผลที่ PMNs เกาะเส้นเลือดไม่มีใครทราบแน่ อาจเป็นเพราะมีการเปลี่ยนแปลงของ fibrinogen ใน plasma ไปเป็น fibrin แล้วเกาะที่ผิวของเม็ดเลือดขาว และของเซลล์ที่บุผนังเส้นเลือด

2. การกินสิ่งแปลกปลอม (Ingestion process) เมื่อจุลินทรีย์หรือ particles ซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอมถูก PMNs มาเกาะที่ผิวของ จะเกิดการกินสิ่งแปลกปลอมนั้นโดยการกระตุ้นระบบการยึดตัวคล้ายตัวของ actin-myosin ของ PMNs ก่อตัวเป็นลักษณะแขนเทียม (pseudopods) ยื่นออกไปโอบล้อมรอบสิ่งแปลกปลอมนั้น เมื่อปิดล้อมได้สมบูรณ์จะมีลักษณะเป็น vacuole ที่เรียกว่า “phagocytic vacuole หรือ phagosome”

3. การทำลายสิ่งแปลกปลอม (Intracellular destruction of ingested particles) สิ่งแปลกปลอมจะถูกทำลายใน phagocyte ด้วยวิธีการหลายอย่าง (ภาพที่ 2.4) เช่น ความเป็นกรด (acidity) ของ leucocytic cytoplasm, ปฏิกริยาของ lactic acid, digestive enzymes, lysozyme และ phagocytin ใน lysosomes โดยที่ผนังของ lysosome จะไปเชื่อมติดกับผนังของ phagosome จากนั้นจะมีการแตกของผนังในส่วนที่เชื่อมติดกันแล้ว lysosome จึงจะปล่อยสารต่างๆ เข้าไปทำลายสิ่งแปลกปลอม โดยไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์

ตารางที่ 2-1 Enzymes และสารต่างๆ ที่พบในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils
(Joseph A.Bellanti,1971)

Acid phosphatase	Hyaluronidase
Acid ribonuclease	Lysozyme
Acid deoxyribonuclease	Collagenase
Cathepsins B, C, D, E	Aryl sulfatases A and B
Phosphoprotein phosphatase	Phospholipase
Phosphatidic acid phosphatase	Acid lipase
Organophosphate-resistant esterases	Phagocytin and related bactericidal proteins
β -Glucuronidase	Endogenous pyrogen
β -Galactosidase	Plasminogen activator (? urokinase)
β -N-acetylglucosaminidase	Hemolysin (s)
α -L-fucosidase	Mucopolysaccharides and glycoproteins
α -1,4-glucosidase	Basic proteins:(a) Mast cell-active;
α -mannosidase	(b) Permeability-inducing, independent
α -N-acetylglucosaminidase	mast cells
α -N-acetylgalactosaminidase	



ภาพที่ 2-4 ขั้นตอนการเข้าทำลายสิ่งแปลกปลอมของ เม็ดเลือดขาว

ปัจจัยที่ช่วยเสริม phagocytosis

1. ถ้ามี supporting material เช่น fibrin network หรือ fibrous surface, ผนังของ alveoli รวมทั้งเซลล์อื่นๆ ที่ช่วยให้ phagocytes ต้อนสิ่งแปลกปลอมไปติด จะทำให้การกินเกิดได้เร็วขึ้น การกินวิธีนี้เรียกว่า surface phagocytosis

2. Opsonin หรือ antibody เป็นสารที่มีใน serum อาจเกิดโดยธรรมชาติหรือโดยการกระตุ้นเมื่อได้รับเชื้อ สามารถช่วยให้ phagocytes กินสิ่งแปลกปลอมได้ดียิ่งขึ้น

3. Complement เป็นกลุ่มของโปรตีนซึ่งมีใน serum จะช่วยเสริม phagocytosis เช่น ทำให้เกิด immune adherence คือ complement จะไปรวมกับ antigen-antibody complex แล้วทำให้ complex นี้จะเกาะติดกับเซลล์ เช่น เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด (platelets) ทำให้ถูกกินได้ดีขึ้น

บทบาทของจุลินทรีย์ภายใน phagocyte

จุลินทรีย์ที่เป็นพวก extracellular parasite จะถูกทำให้แตกสลายไปในเซลล์ของ phagocytes แต่บางพวกโดยเฉพาะพวก intracellular parasites เช่น Tubercle bacilli, Brucella และ Listeria อาจเข้าไปเจริญภายในเซลล์ของ phagocytes ทำให้โรคกลายเป็น chronic disease หรืออาจจะติดต่อแพร่กระจายโรคต่อไปยังจุดอื่น ๆ ต่อไป

บทบาทของ phagocytes

PMNs เป็นเซลล์ที่มีอายุสั้นและเปราะบางกว่าเซลล์ macrophage จึงพบ PMNs มากในระยะ acute infection ต่อจากนั้นจะค่อยๆ ตาย และถูกกินโดย macrophage ดังนั้นในระยะหลังหรือใน chronic infection จึงมี macrophage หรือ mononuclear cell อยู่มาก mononuclear cell เหล่านี้สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นในที่นั้น และอาจรวมกันใหญ่ขึ้นเป็น giant cell โดยปกติ

macrophage ในร่างกายจะอยู่ในสภาพ immature มีฤทธิ์น้อยในการต้านทาน intracellular parasite แต่ที่ถูกกระตุ้นให้ mature จะมีฤทธิ์มากขึ้น ซึ่งสังเกตเห็นได้จากการที่มี granules เพิ่มมากขึ้นภายในเซลล์ สำหรับ alveolar macrophage จะมี lysozyme มากกว่า peritoneal macrophage มาตั้งแต่แรก โดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้น ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ alveolar macrophage สัมผัสกับสิ่งแปลกปลอมที่เข้าไปกับอากาศที่หายใจอยู่เสมอ

1.2 ภูมิคุ้มกันที่อาศัยสารน้ำของร่างกายแบบไม่จำเพาะ (Humoral non-specific immunity) เป็นภูมิคุ้มกันทั่วไปที่อาศัยปัจจัยอื่นที่ไม่ใช่เซลล์ เช่น

1.2.1 Acids ในกระเพาะอาหาร มี hydrochloric acid, ที่ผิวหนังจะมี unsaturated fatty acid ซึ่งขับออกมาจากต่อมใต้ผิวหนัง (sebaceous gland), fatty acid ในน้ำนมแม่, lactic acid ในเนื้อและใน vaginal canal ซึ่งกรดอินทรีย์เหล่านี้มีคุณสมบัติเป็น bacteriostatic ดังนั้นเมื่อผ่านเข้าไปในเซลล์ของจุลินทรีย์จะไปรบกวนขบวนการ oxidative metabolism ของเซลล์

1.2.2 Lysozyme หรือ muramidase พบได้ทั่วไปตาม tissue และ fluids ในร่างกายเกือบทุกแห่ง เช่น น้ำตา น้ำลาย น้ำมูก ยกเว้น ในปัสสาวะ (urine) น้ำไขกระดูกสันหลัง (cerebrospinal fluid) และเนื้อเยื่อของคนปกติจะไม่พบ lysozyme Enzyme ชนิดนี้มีคุณสมบัติเป็น basic protein น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 15,000 สามารถทำลาย gram positive bacteria ได้ดีกว่า gram negative bacteria โดยที่ enzyme จะไปแยก 1, 4 β -linkage ระหว่าง N-acetylmuramic acid กับ N-acetylglucosamine ซึ่งเป็นโครงสร้างใน cell wall ของ bacteria เหตุผลที่ gram negative bacteria ทนต่อการย่อยของ lysozyme เพราะ cell wall ชั้นนอกสุดเป็นพวก lipoprotein จึงช่วยป้องกัน mucopeptide ให้พ้นจาก lysozyme แต่ถ้ามี antibody กับ complement เข้าช่วยกันทำลายชั้น lipoprotein ก่อน lysozyme ก็จะสามารถเข้าทำลาย gram-negative bacteria ได้

1.2.3 Phagocytin ได้จาก PMNs ที่แตกสลาย แล้วให้ antibacterial globulin ซึ่งทนต่อความร้อนที่อุณหภูมิ 65 องศาเซลเซียส หลายชั่วโมง สารนี้สามารถทำลาย bacteria ได้หลาย species โดยเฉพาะ gram negative bacteria ซึ่งจะไปทำให้เซลล์แตก (lysis) การทำงานของ phagocytin จะ active ใน acid environment

1.2.4 Spermine เป็นสารพวก polyamine ซึ่งถูก activate ในร่างกายโดย spermine oxidase สามารถช่วยต่อต้าน bacteria พวก *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus anthracis*, Staphylococci และ Nisseriae สารชนิดนี้พบมากใน semen และ renal tissue

1.2.5 Beta-lysin (serum bactericidin) ใน normal serum จะพบในปริมาณต่ำ แต่ใน acute phase ของ infection และ inflammatory disease จะพบปริมาณมากขึ้น สารนี้สามารถฆ่า gram-positive bacteria

1.2.6 Hematin และ Mesohepatin สารพวก iron porphyrins เหล่านี้มีฤทธิ์ต่อต้าน bacteria โดยที่มันจะไปแก่งแย่ง (competition) กับ porphyrins อื่น ๆ ใน bacterial metabolism

1.2.7 Tillet factor พบใน acute phase ของ bacterial infection หลายชนิด มีคุณสมบัติเป็น bactericidal ต่อ β -hemolytic Streptococci สารนี้ไม่ทนความร้อน ถูกทำลายด้วยอุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส ในเวลา 1 ชั่วโมง

1.2.8 Basic polypeptides มีหลายชนิดสามารถทำลายเชื้อโรคพวก gram positive bacteria โดยเกิดปฏิกิริยาระหว่างประจุบวกของ polypeptides กับประจุลบบนผิวของ bacteria สารพวกนี้ได้แก่ “leukin” จาก PMNs ซึ่งเป็นสารประกอบพวก protamine หรือ protamine derivative ที่มี arginine ประกอบอยู่ถึง 17% และ “plakin” จาก platelets

1.2.9 Complement เป็นกลุ่มของโปรตีนใน serum ซึ่งช่วยเสริมปฏิกิริยา antigen กับ antibody แล้วทำให้เกิดการ lysis ของเซลล์

1.2.10 Opsonin หรือ antibody เป็นสาร ที่มีในเลือด เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ หรือ โดยการกระตุ้น ซึ่งเมื่อกระทำต่อเซลล์ bacteria หรืออนุภาคต่าง ๆ แล้วทำให้มี phagocytosis ดีขึ้น

1.2.11 Properdin เป็นโปรตีน ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล ประมาณ 1,000,000 เมื่อทำปฏิกิริยาร่วมกับ complement และ magnesium ion จะสามารถฆ่า bacteria หรือ virus บางชนิด รวมทั้งทำลายเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติได้

1.2.12 Interferon เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่เซลล์สร้างขึ้น ภายหลังได้รับ viral infection (หรือ inducer อื่น ๆ) ตัว interferon เองไม่มีฤทธิ์ต่อต้าน virus โดยตรง แต่สามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้าง antiviral protein ได้

1.2.13 Secretory IgA เป็น immunoglobulin ที่พบใน secretion เช่น น้ำมูก น้ำลาย ปัสสาวะ colostrum (น้ำนมมารดาหลังคลอด), secretion ในลำไส้เล็ก และ secretion ในกระเพาะอาหาร มีบทบาทสำคัญในการป้องกัน infection ในบริเวณ mucous membrane

2 ภูมิคุ้มกันชนิดจำเพาะ (specific immunity) เป็นภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นมาหลังจากที่เคยได้รับการกระตุ้นมาก่อน หรือเราให้เข้าไปในร่างกายในลักษณะ hyperimmune serum ภูมิคุ้มกันชนิดนี้จะมีปฏิกิริยาเฉพาะเจาะจง (specific) ต่อเชื้อที่เคยกระตุ้นมาก่อนหรือเชื้อที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันเท่านั้น กลไกการป้องกันตนเองต่อสิ่งแปลกปลอมหรือแอนติเจนที่เข้าสู่ร่างกาย จะมีการตอบสนองหลายอย่างเกิดขึ้น เรียกว่า “การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน” ซึ่งมีลักษณะจำเพาะ 3 ประการ คือ

1. ความสามารถในการจำแนกว่าสิ่งใดเป็นสิ่งแปลกปลอมและสิ่งใดเป็นของตัวเอง (differentiation of self from non-self) โดยจะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเฉพาะต่อสิ่งแปลกปลอม (non-self) เท่านั้น

2. ความจำเพาะ (specificity) การตอบสนองที่เกิดขึ้นจะจำเพาะต่อสิ่งแปลกปลอมหรือแอนติเจนที่เข้ามาในร่างกายเท่านั้น

3. ความจำ (memory) เมื่อร่างกายได้รับแอนติเจนชนิดเดียวกันเป็นครั้งที่ 2 หรือต่อๆ มา จะมีการตอบสนองที่รวดเร็ว และมีปริมาณมากกว่าการตอบสนองที่เกิดขึ้นในครั้งแรก

ภูมิคุ้มกันชนิดจำเพาะนี้อาจแบ่งได้เป็น 2 ส่วนคือ

2.1 Humoral immune response (HIR) เป็นภูมิคุ้มกันที่อาศัย antibody หรือ immunoglobulin ซึ่งสร้างมาจากเซลล์ B-lymphocyte และ plasma cell เพื่อทำลายจุลินทรีย์ที่ลุกล้ำเข้าไปในร่างกาย บางครั้งการทำลายจุลินทรีย์อาจจะต้องอาศัย complement เข้าร่วมด้วยกัน ซึ่งทั้งหมดนี้อยู่ในส่วนของน้ำเลือด (พลาสมาหรือซีรัม) หรือของเหลวในร่างกาย ภูมิคุ้มกันชนิดนี้เกิดจากการกระตุ้นโดยธรรมชาติ (natural) หรือเกิดจากการที่เราทำให้เกิดขึ้น (artificial) และสามารถถ่ายทอดจากคนหนึ่งไปยังอีกคนหนึ่งได้ทาง serum

2.1.1 Natural acquired humoral immunity เป็นภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ ซึ่งแบ่งเป็น

2.1.1.1 Active natural acquired humoral immunity เกิดจากการกระตุ้นโดยธรรมชาติ เช่น จากการเป็นโรคนั้นๆ ซึ่งอาจมีอาการอย่างรุนแรง หรือเป็นแบบไม่แสดงอาการ (subclinical) แล้วร่างกายเกิดมีการสร้าง antibody ต่อโรคนั้นๆ ขึ้นมา ภูมิคุ้มกันชนิดนี้บางอย่างสามารถอยู่ได้ตลอดชีวิต บางอย่างอยู่ในระยะเวลาสั้นแล้วก็หมดไป

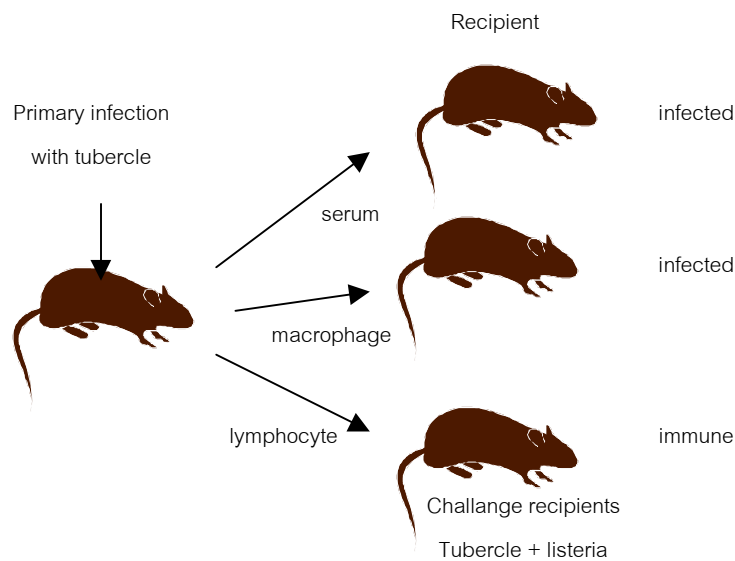
2.1.1.2. Passive natural acquired humoral immunity ภูมิคุ้มกันชนิดนี้เกิดโดยที่ได้รับ antibody เข้ามาในร่างกายโดยธรรมชาติ เช่น ในระหว่างที่ทารกอยู่ในครรภ์มารดา antibody บางชนิดจะผ่าน placenta จากแม่ไปยังลูกได้ อีกกรณีหนึ่ง antibody จะถ่ายทอดผ่านมาทาง colostrum ซึ่งภูมิคุ้มกันเหล่านี้จะมีผลคุ้มครองได้ในระยะแรกๆ ของชีวิตแล้วก็หมดไป

2.1.2 Artificial acquired humoral immunity เป็นภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการที่เราจงใจทำให้เกิดขึ้น ซึ่งมีทั้งชนิด active และ passive คือ

2.1.2.1. Active artificial acquired humoral immunity ภูมิคุ้มกันชนิดนี้เกิดขึ้นโดยการกระตุ้นอย่างจงใจ เช่น การฉีด vaccine ป้องกันโรคต่างๆ เป็นต้น

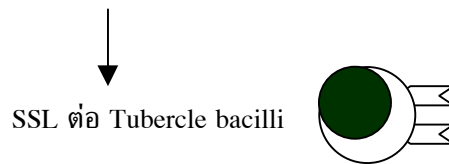
2.1.2.2. Passive artificial acquired humoral immunity ภูมิคุ้มกันชนิดนี้เกิดขึ้นโดยที่เราให้ antibody เข้าไปในร่างกายในรูปของ hyperimmune serum ซึ่งเตรียมจากสัตว์หรือจากคน หรือให้ในรูปของ gamma-globulin เช่น เซรุ่มป้องกันพิษงู เซรุ่มป้องกันบาดทะยัก เป็นต้น

2.2 Cell-mediated immune response (CMIR) เป็นภูมิคุ้มกันที่อาศัยเซลล์เป็นสื่อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์พวก T-lymphocyte ในการทำลายสิ่งแปลกปลอมโดยตรง หรือร่วมกับระบบ HIR และ non-specific response ฉะนั้นภูมิคุ้มกันชนิดนี้จึงสามารถถ่ายทอดจากคนหนึ่งไปยังอีกคนหนึ่งได้โดยใช้ lymphocyte แต่ไม่สามารถถ่ายทอดโดยทาง serum และเป็นภูมิคุ้มกันที่สำคัญของร่างกายในการทำลาย intracellular microorganism เช่น Tubercle bacilli, Brucella และ Listeria เป็นต้น ซึ่งจุลินทรีย์เหล่านี้ antibody ไม่สามารถทำลายได้

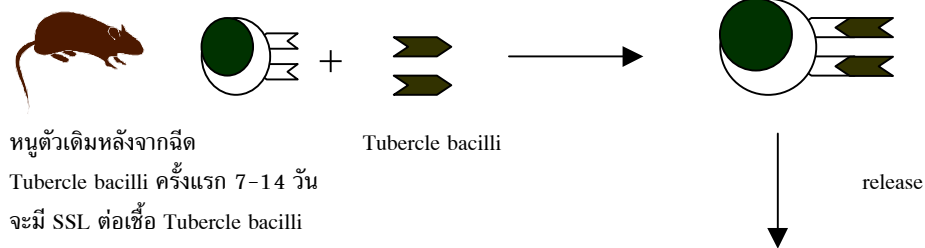


ภาพที่ 2-5 การถ่ายทอด specific และ non-specific immunity โดยใช้เซลล์พวก lymphocytes จากสัตว์ที่มีภูมิคุ้มกัน (Roitt *et al.*, 1993)

Induce Stage:

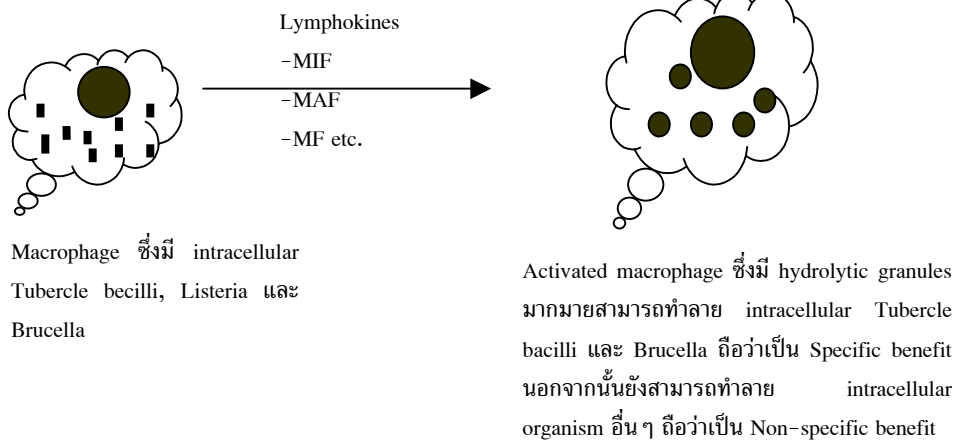


Challenged Stage:



lymphokines

Beneficial Stage:



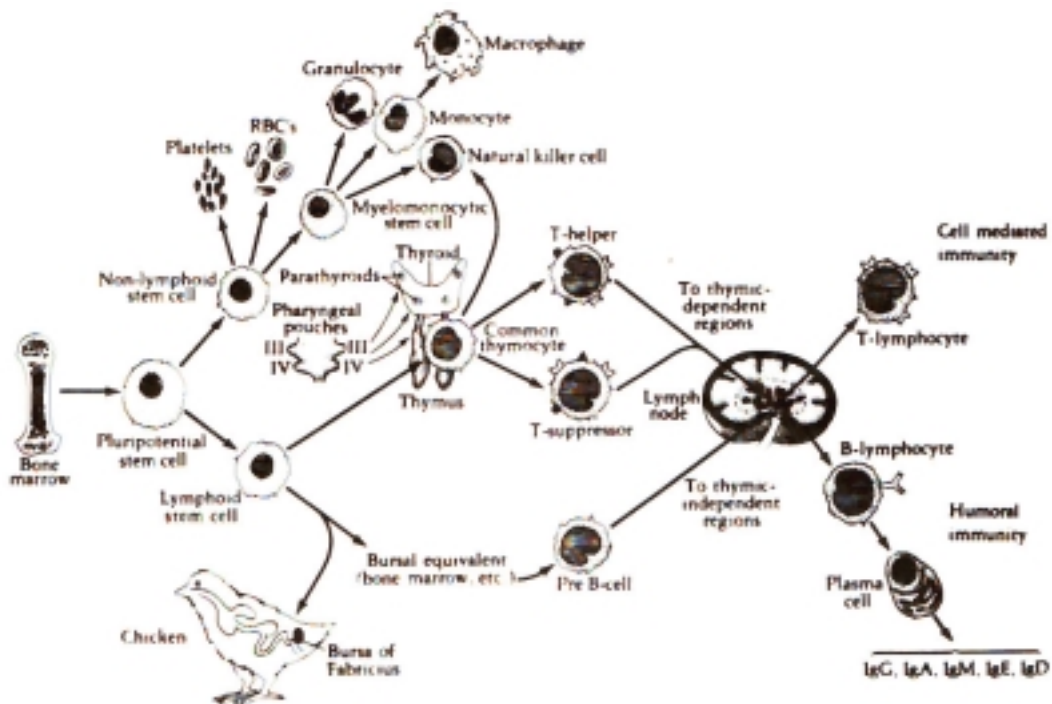
ภาพที่ 2-6 การทำลาย intracellular organism โดย cell-mediated immunity (ดัดแปลงจาก Bernard D.Davis *et al*, 1973)

ตารางที่ 2-2 การเกิด specific และ non-specific immunity ใน Cell-mediated immune response (Roitt *et al.*, 1997)

Primary Infection:	Tubercle bacillus			Nothing Listeria	
Challenge:	Tubercle bacillus	Listeria	Tubercle bacillus + Listeria	Tubercle bacillus + Listeria	Tubercle bacillus + Listeria
Result:	Immune	Infection	Immune	Infection	Immune

พัฒนาการของระบบภูมิคุ้มกัน (Development of immune system)

เซลล์ของร่างกายที่มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดภูมิคุ้มกันชนิดจำเพาะนี้ได้แก่ specifically sensitized lymphocyte ซึ่งจะทำหน้าที่เกี่ยวกับ cell-mediated immune response (CMIR) และ plasma cell ซึ่งจะทำหน้าที่สร้างแอนติบอดีเป็น humoral immune response (HIR) เซลล์ทั้งสองชนิดเจริญมาจากต้นตระกูลเดียวกัน คือ haemopoietic stem cell ซึ่งเป็น lymphoid series ในไขกระดูก (bone marrow)



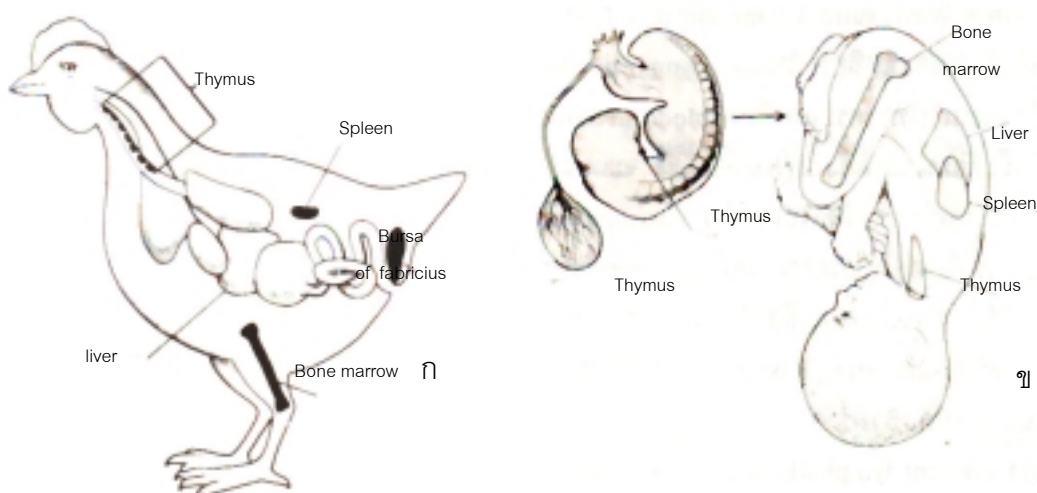
ภาพที่ 2-7 พัฒนาการของระบบภูมิคุ้มกัน

ปกติในไขกระดูกมี stem cell ที่สามารถเจริญเติบโตไปเป็นเซลล์ได้ 4 series คือ

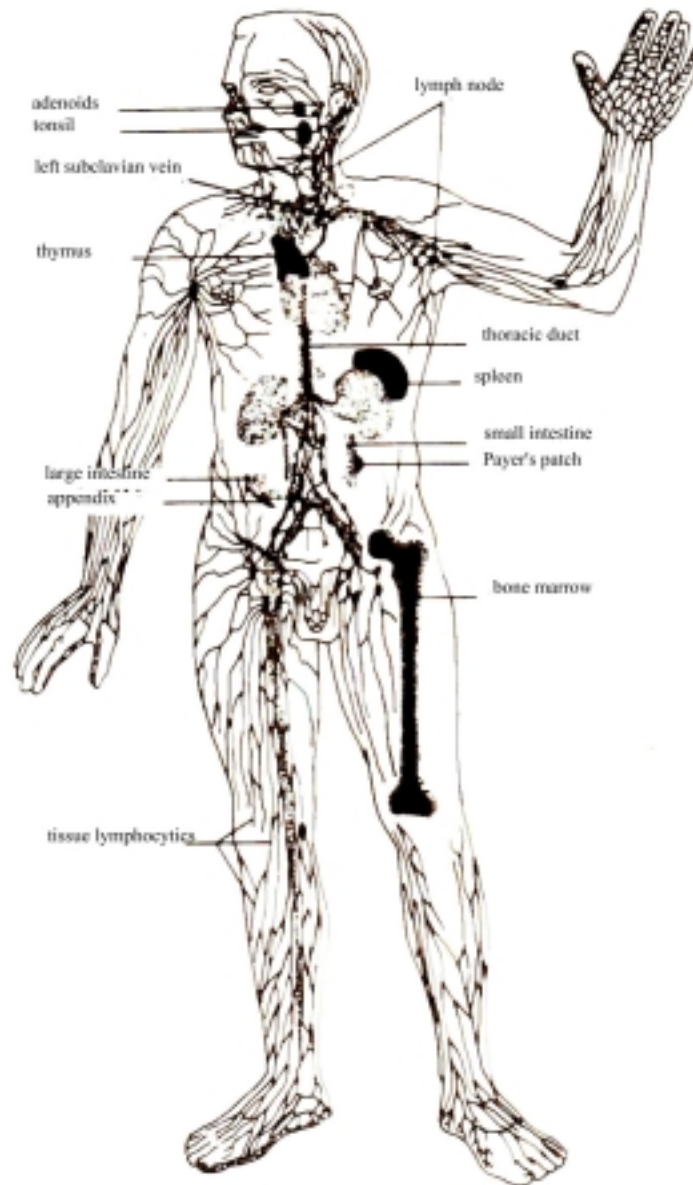
1. Myeloid series ซึ่งจะเจริญเติบโตไปเป็น granulocytes ได้แก่ neutrophil, eosinophil, basophil และ monocyte
2. Erythroid series เจริญเติบโตไปเป็นเม็ดเลือดแดง (erythrocyte)
3. Megakaryocyte ซึ่งทำหน้าที่สร้าง platelet
4. Lymphoid series ซึ่งสามารถเจริญเติบโตเป็น lymphocyte ได้ 2 พวกคือ

1. Immunological competent cell หรือ thymic dependent lymphocyte (T-lymphocytes) เป็น lymphocyte ที่เจริญผ่าน thymus และได้รับอิทธิพลจาก thymus ให้มีความสามารถพิเศษที่เรียกว่า มีลักษณะเป็น small lymphocyte พบได้เป็นส่วนใหญ่ในเลือด (ประมาณ 60-80 เปอร์เซ็นต์), thoracic duct, ที่บริเวณ subcortical area (thymic independent area) ของต่อมน้ำเหลือง, และที่บริเวณ white pulp ของม้าม T-lymphocyte จะทำหน้าที่เกี่ยวกับ CMIR เช่น delayed hypersensitivity, homograft rejection, graft versus host reaction, และการทำลาย intracellular microorganism เป็นต้น

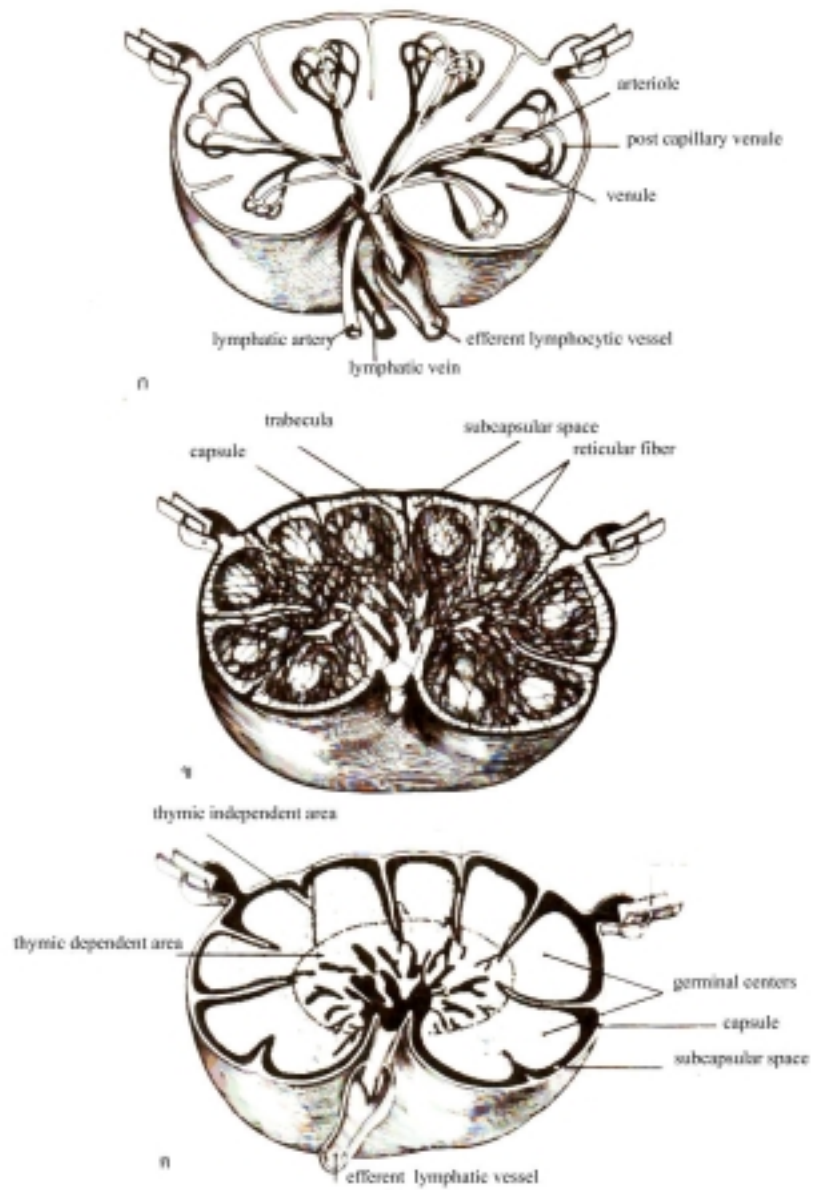
2. Lymphocytes จาก bone marrow พวกที่สองจะเจริญผ่านทาง bursal system ซึ่งในลูกไก่ได้แก่อวัยวะส่วนที่เรียกว่า bursa of fabricius ส่วนในคน ยังไม่ทราบแน่นอน อาจจะเป็น tonsil, Payer's patch ในลำไส้เล็กหรือเป็นเซลล์ในไส้ติ่ง (appendix) ก็ได้ B-lymphocytes นี้พบอยู่ในเลือดเป็นส่วนน้อย (ประมาณ 10-20 เปอร์เซ็นต์) ส่วนมากจะพบอยู่ใน lymphoid tissue ในส่วน medulla (Thymic dependent area) ของต่อมน้ำเหลือง, บริเวณ red pulp ของม้าม และในไขกระดูก B-lymphocytes สามารถเจริญเติบโตเป็น plasma cell ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับ humoral immunity คือ สร้าง specific immunoglobulin ชนิดต่างๆ ได้



ภาพที่ 2-8 แสดงอวัยวะที่ควบคุมการพัฒนาการของลิมโฟไซต์ (ก) ในสัตว์ปีก (ข) ในมนุษย์



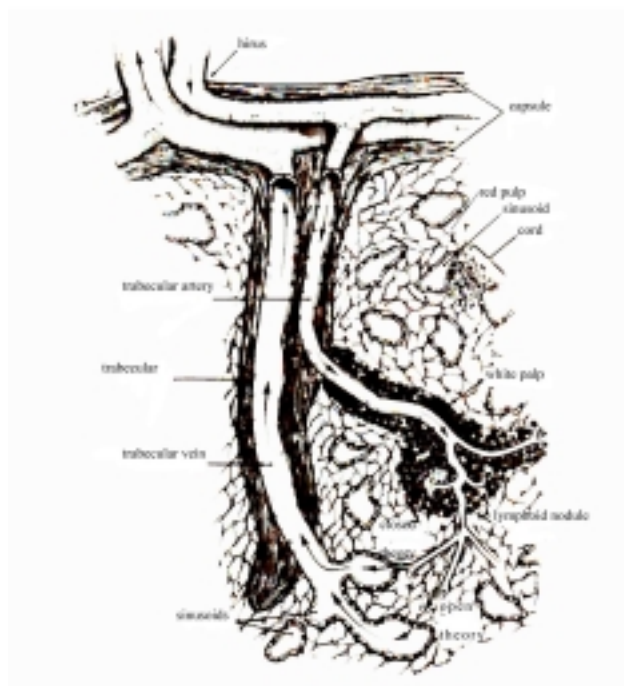
ภาพที่ 2-9 ภาพแสดง lymphoid system ในคน (Irving L.Weissman *et al*, 1978)



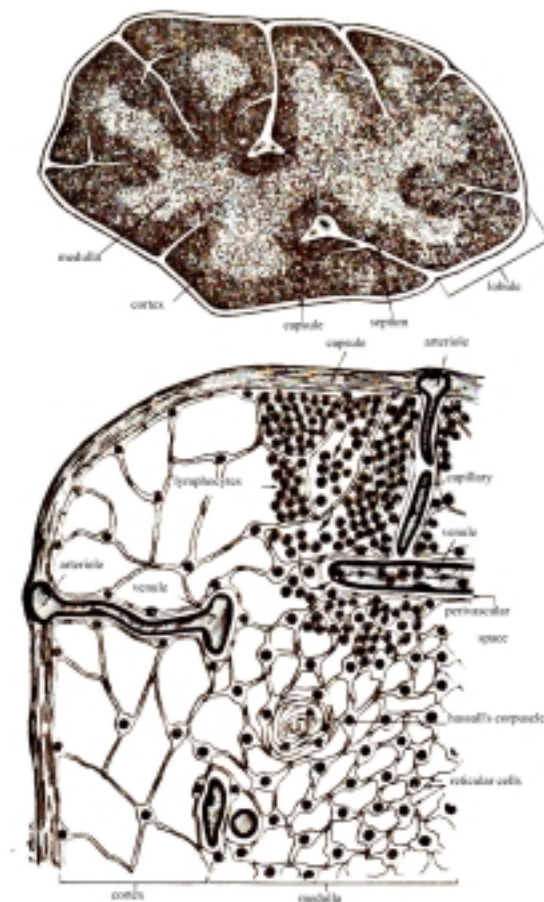
ภาพที่ 2-10 โครงสร้างของ lymph node

ก. การไหลเวียนภายใน lymph node ข. โครงสร้างของ lymph node

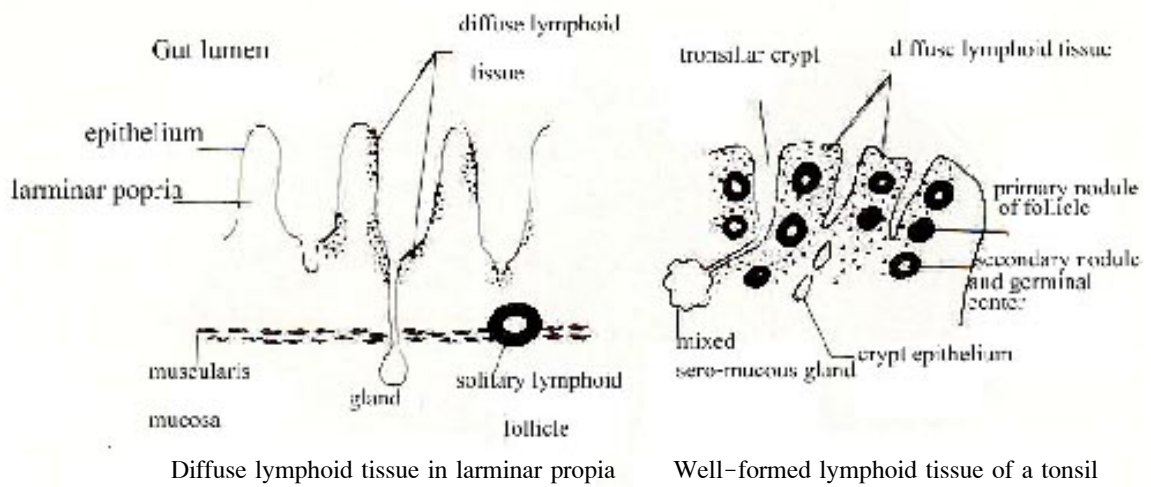
ค. แสดงส่วน cortex และ medulla



ภาพที่ 2-11 โครงสร้างและการไหลเวียนของ spleen



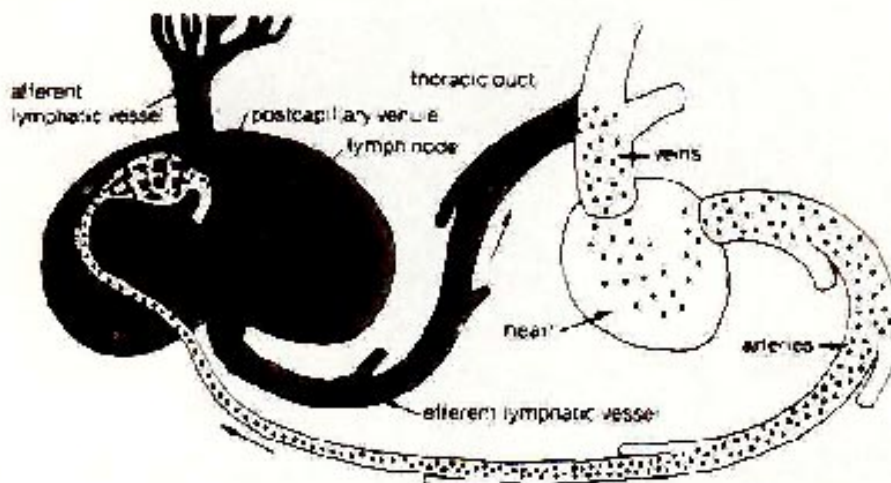
ภาพที่ 2-12 โครงสร้างของ thymus gland



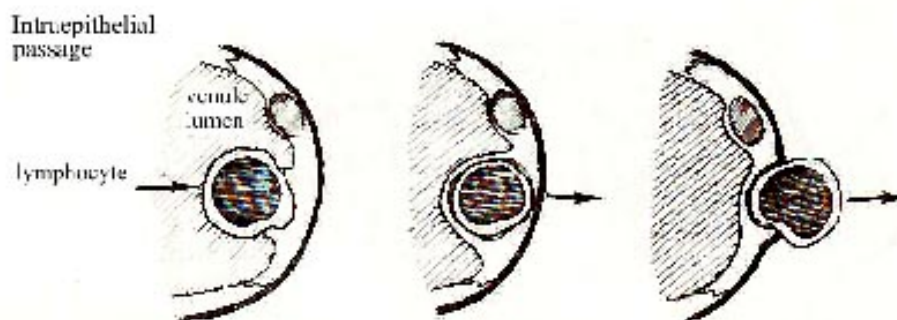
Diffuse lymphoid tissue in lamina propria

Well-formed lymphoid tissue of a tonsil

ภาพที่ 2-13 Uncapsulate lymphocyteed lymphoid tissue

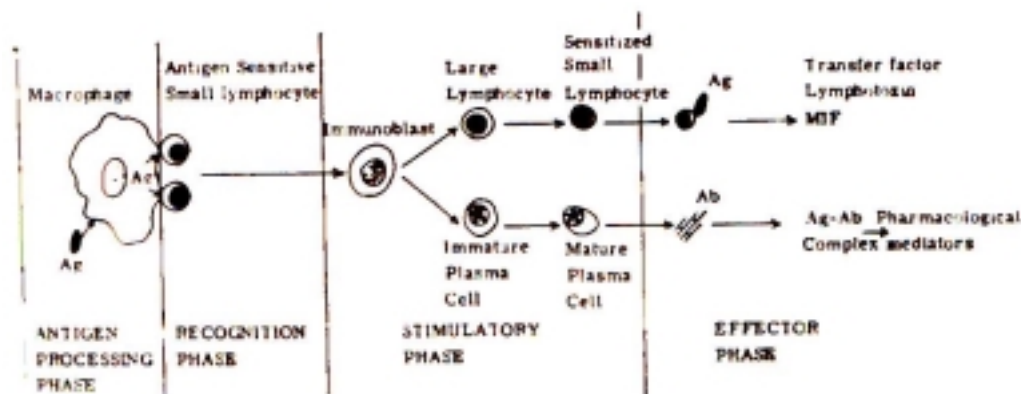


ภาพที่ 2-14 Lymphocyte recirculation (Leroy E. Hood *et al.*, 1997)



ภาพที่ 2-15 Intracellular passage ของ small lymphocyte

เมื่อมีจุลินทรีย์แปลกปลอมลู่เข้าไปในร่างกายของเรา ร่างกายจะพยายามต่อต้าน โดยมี immune response เกิดขึ้น ซึ่งอาจแบ่งได้เป็น 4 ระยะ คือ ในระยะแรกจะมี phagocytosis เกิดขึ้น จุลินทรีย์จะถูกกินโดย phagocytic cell ซึ่งได้แก่ polymorphonuclear leucocytes (PMNs) ที่อยู่ในกระแสเลือด และ fixed macrophage ที่อยู่ในปอด ตับ ม้าม และต่อมน้ำเหลือง เป็นต้น



ภาพที่ 2-16 การตอบสนองของภูมิคุ้มกัน (มนตรี ตูจันดา และคณะ 2521)

โดยอาศัยความช่วยเหลือจากกลไกของ humoral chemotaxis, immune adherence และ opsonization ต่อมาจุลินทรีย์ก็จะถูกฆ่าโดยกลไกภายใน phagocytic cells จากนั้น แอนติเจนของจุลินทรีย์จะถูกตัดแปลงไป (antigen processing) ทำให้มี immunogenicity เพิ่มมากขึ้น ซึ่งสามารถถูกจับ (recognized) โดย antigen sensitive lymphocyte ได้โดยง่าย ต่อมา lymphocyte นี้จะถูกบังคับ (commit) ให้ตอบสนองต่อแอนติเจนนั้น โดยส่งข้อมูลไปให้ immunoblast ที่มาจากไขกระดูก ให้เปลี่ยนรูปเป็น “Effector cell” ต่อไป ถ้า immunoblast นั้นเป็น T-lymphocyte ก็จะกลายเป็น sensitized small lymphocyte ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยากับแอนติเจนนั้นโดย CMIR ทำให้ sensitized small lymphocyte มีการปลดปล่อยสารเคมีหลายชนิดออกมาซึ่งล้วนแต่เป็น mediator ของการอักเสบ มีชื่อรวมเรียกว่า lymphokines เช่น lymphotoxin, macrophage migratory inhibition factor (MIF) transfer factor, inflammatory factor (IF), mitogenic factor (MF) และ macrophage activating factor (MAF) เป็นต้น immunoblast นั้นเป็น B-lymphocyte ก็จะเจริญเติบโตไปจนเป็น plasma cell ซึ่งจะสร้าง แอนติบอดี มาทำปฏิกิริยากับ แอนติเจน ต่อไป ดังนั้นจึงจัดเป็น humoral immunity

T and B-cells co-operation

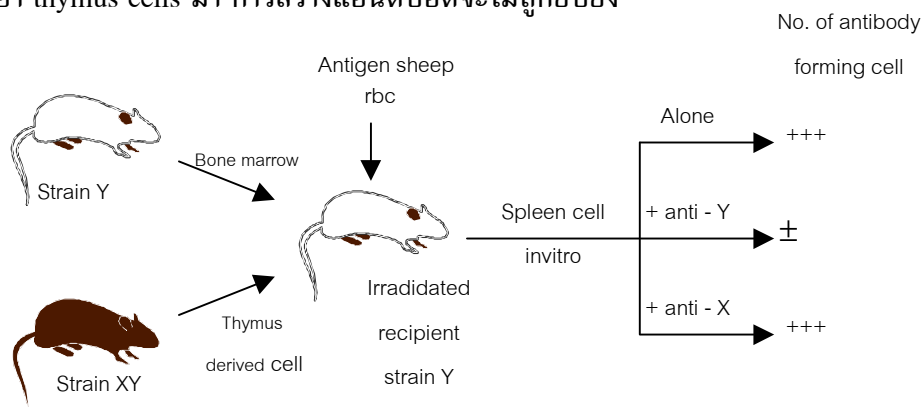
ในบางกรณีการสร้าง แอนติบอดี โดย B-lymphocyte จำเป็นต้องอาศัยกลไกบางชนิดของ T-lymphocyte เข้ามาร่วมจึงจะสร้าง แอนติบอดี ได้ โดยเฉพาะถ้าแอนติเจนนั้นเป็นพวก weak antigen หรือเป็นแอนติเจนจำพวก thymic dependent จากการทดลอง Claman และคณะ โดยฉีด spleen cells, thymocytes (T-cells), bone marrow (B-cells) และ thymocytes ผสมกับ bone

marrow เข้าไปใน irradiated mouse (หนูที่ฉายรังสีนี้ไม่สามารถสร้าง immune response) 4 ตัว จากนั้น จึงฉีด sheep red blood cell ตามเข้าไปผลปรากฏดังนี้

ตารางที่ 2-3 ผลการทดลองการทำงานร่วมกันของ T cells และ B cells ในการสร้างแอนติบอดี (จาก Ivan M.Roitt, 1997)

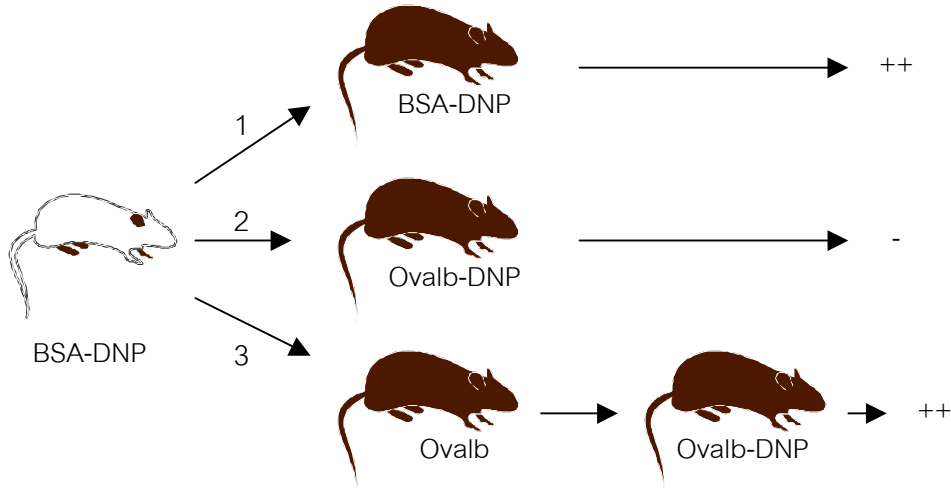
Irradiated recipient given antigen plus:	Antibody response
spleen cells	+++
Thymocytes (T-cells)	±
Bone marrow (B-cells)	+
Thymocytes and bone marrow	+++

เมื่อฉีด T-cells ร่วมกับ B-cells จะทำให้มีการสร้าง แอนติบอดี ได้มากและดีกว่าที่ฉีดเฉพาะ T-cells หรือ B-cells อย่างใดอย่างหนึ่ง นอกจากนั้น Miller และคณะยังได้ทำการทดลองโดย transfer T-cells และ B-cells จากที่หนูต่าง strain กัน ให้กับ irradiated mouse จากนั้นจึงผ่าเอา spleen ไปหาจำนวนของ antibody forming cells ผลปรากฏว่า การสร้างแอนติบอดีจะถูกยับยั้งโดย antiserum ต่อ transplantation antigens ของหนู strain ที่เจาะเอาส่วน bone marrow มาใช้ ส่วน strain ที่เอา thymus cells มา การสร้างแอนติบอดีจะไม่ถูกยับยั้ง



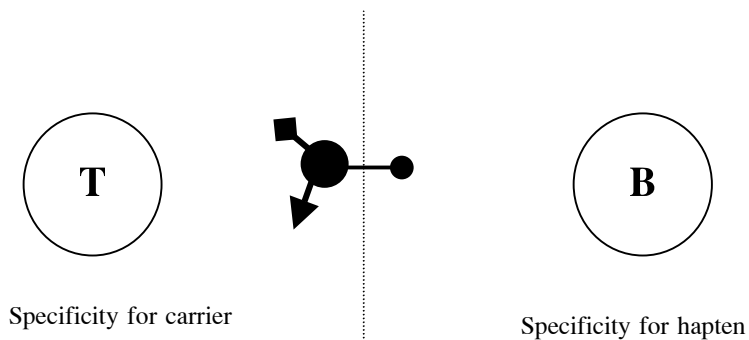
ภาพที่ 2-17 การทดลอง transfer T-cells และ B-cells จากหนูต่าง strain กันให้กับ irradiated mouse (Roitt *et al.*, 1997)

Mitchison และ Rajewsky พยายามศึกษาการทำงานร่วมกันของ T-cells และ B-cells ในระดับโมเลกุล



ภาพที่ 2-18 การทดลองเพื่อแสดงการทำงานร่วมกัน (co-operation) ของ carrier และ hapten จากรูปจะเห็นว่า secondary response ต่อ hapten (dinitrophenyl group-DNP) จะเกิดขึ้นต่อเมื่อ cells ได้ รับการกระตุ้นด้วยทั้ง carrier และhapten มาก่อน (Roitt *et al.*,1997)

1. ภายหลังกิน DNP ที่เชื่อมกับ bovine serum albumin (BSA) ซึ่ง BSA จะทำหน้าที่เป็น carrier แล้ว ต่อมากิน BSA-DNP combination ซ้ำอีก จะเกิด secondary response ต่อ DNP
2. Challenge ด้วย DNP ที่จับกับ Ovalbumin (ทำหน้าที่เป็น carrier) จะไม่เกิด secondary response
3. ถ้าหากสัตว์ที่กิน BSA-DNP เมื่อกิน Ovalbumin ตามแล้ว challenge ต่อด้วย Ovalbumin-DNP จะเกิด secondary response



ภาพที่ 2-19 Carrier hapten specificities