

ซูเปอร์แอนติเจน (superantigens) กับเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 (SARS-CoV-2)

บทคัดย่อ (Abstract)

มีการจัดวางว่าเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 มีลักษณะสำคัญเฉพาะตัวที่เหมือนกับซูเปอร์แอนติเจน (superantigen-like motif) อย่างน้อยหนึ่งอย่างที่ไม่พบในเชื้อไวรัสโคโรนาโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (ซาร์ส) หรือเชื้อไวรัสโคโรนาโรคประจำถิ่นชนิดอื่น ๆ ซูเปอร์แอนติเจน (superantigens) เป็นแอนติเจนที่มีศักยภาพ (potent) ซึ่งสามารถส่งระบบภูมิคุ้มกันให้เข้าสู่ภาวะการกระตุ้นมากเกินไป (overdrive) เชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นสาเหตุให้เกิดผลที่ตามมามากมายทางชีววิทยาและทางคลินิกของซูเปอร์แอนติเจน และในบริบทของการติดเชื้อซ้ำ (reinfection) และภูมิคุ้มกันที่ลดถอยลง (waning immunity) ก็เป็นสิ่งสำคัญในการสร้างความเข้าใจที่ดีขึ้นเกี่ยวกับผลกระทบของเชื้อโรคในอากาศที่แพร่กระจายได้อย่างกว้างขวาง ซึ่งอาจจะเป็นซูเปอร์แอนติเจน หรือเหมือนกับซูเปอร์แอนติเจน (superantigen-like) หรือกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองของซูเปอร์แอนติเจนในผู้ถูกอาศัย (host) จำเป็นจะต้องมีการศึกษาวิจัยอย่างเร่งด่วน เพื่อสร้างความเข้าใจที่ดีขึ้นในความเสี่ยงระยะยาวที่รัฐบาลของประเทศต่าง ๆ กำลังเผชิญอยู่ ซึ่งนโยบายของรัฐบาลประเทศเหล่านี้เป็นการทำให้เกิดการแพร่กระจายในวงกว้างของเชื้อที่เป็นซูเปอร์แอนติเจนที่มีศักยภาพ (potential superantigenic pathogen) และเพื่อกำหนดนโยบายในการฉีดวัคซีนและนโยบายทางด้านสาธารณสุขที่จำเป็นในการป้องกันผลที่ตามมาต่าง ๆ ของการสัมผัสซ้ำ (repeat exposure) ให้ชัดเจนมากขึ้น

1. ซูเปอร์แอนติเจนคืออะไร?

คำว่าซูเปอร์แอนติเจนได้รับการบัญญัติศัพท์ขึ้นมาในปี พ.ศ. 2532 และเป็นการนิยาม โปรตีนที่กระตุ้น T cells มากผิดปกติผ่านทางการเชื่อมโยงข้าม (crosslinking) ของ T cell receptors (TCR) กับโมเลกุล MHC Class II จำกัความนี้มีการขยายออกไปภายหลังจากการค้นพบซูเปอร์แอนติเจน B cell ที่กระตุ้นให้เกิดประชากร B cell จำนวนมากผิดปกติโดยที่ไม่มีการเชื่อมโยง

ข้าม (crosslink) โดยทั่วไปแล้วซูเปอร์แอนติเจนจะหมายถึงโมเลกุลที่มีปฏิกิริยาที่อาศัยตัวรับแอนติเจน เป็นสื่อกลาง (antigen-receptor mediated interactions) กับ lymphocyte pool มากกว่า 5%

พุดง่าย ๆ ก็คือว่าซูเปอร์แอนติเจนเป็นแอนติเจนที่มีศักยภาพ (potent) ที่สามารถส่งระบบภูมิคุ้มกัน ให้เข้าสู่ภาวะการกระตุ้นมากเกินไป (overdrive) และกระตุ้น naive T cell pool มากถึง 30% ปฏิกิริยาระหว่างซูเปอร์แอนติเจนกับ T cells อาจจะนำไปสู่ผลลัพธ์จำนวนหนึ่ง ซึ่งรวมถึงภาวะของการ ไม่ตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (anergy) การอักเสบ (inflammation) ความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) การขาดหายไป (deletion) ของ T-cells และภาวะภูมิต้านตนเอง (autoimmunity) นอกจากนี้ก็เคยมีการแสดงให้เห็นว่าซูเปอร์แอนติเจนสามารถทำให้ปฏิกิริยาการ ตอบสนองต่อแอนติเจนที่ไม่เกี่ยวข้อง (unrelated antigens) ของ memory cell ภายหลังจาก ได้รับวัคซีนได้รับความเสียหาย และเป็นปฏิปักษ์ต่อการกระตุ้นของ memory cell

ซูเปอร์แอนติเจนอย่างเดียวกันสามารถสร้างปฏิกิริยาการตอบสนองต่าง ๆ ในเจ้าบ้าน (host) มีการ แสดงให้เห็นว่ามีการพัฒนากลุ่มอาการที่อักษกช็อก (toxic shock) ที่รุนแรงมากขึ้นในผู้ที่มีการแสดงออก ของ MHC Class II haplotypes บางอย่างที่จับกับซูเปอร์แอนติเจนจำเพาะเมื่อเปรียบเทียบกับ ผู้ที่มีการแสดงออกของ haplotypes ที่มีความสามารถในการจับ (binding affinity) ในระดับต่ำ กว่า ปฏิกิริยาการตอบสนองอาจจะได้รับผลกระทบจากปัจจัยสิ่งแวดล้อมต่าง ๆ อีกด้วย ตัวอย่างเช่นมีการแสดง ให้เห็นว่าการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อไวรัสในเวลาเดียวกันทำให้ผลกระทบของซูเปอร์แอนติเจนเพิ่มสูงขึ้น มี การแสดงให้เห็นว่าซูเปอร์แอนติเจนมีผลกระทบต่อการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง และมีส่วน เกี่ยวข้องในการพัฒนาภาวะทางระบบประสาทและความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular dysfunction)

ซูเปอร์แอนติเจนมีปฏิกิริยาที่หลากหลายกับโมเลกุล MHC class II และ T-cell receptor ซึ่งเกี่ยวข้องกับพื้นผิวในการทำปฏิกิริยา (interaction surfaces) และปริมาณสารสัมพันธ์ (stoichiometries) ต่าง ๆ จำนวนหนึ่ง นอกจากซูเปอร์แอนติเจนแล้วยังมีโปรตีนที่เหมือนกับซูเปอร์ แอนติเจน (superantigen-like proteins) ที่กระตุ้น lymphocytes โดยใช้กลไกต่าง ๆ ที่ทำ ให้มันอยู่นอกการจัดประเภทของซูเปอร์แอนติเจน (superantigen classification) โปรตีนที่ เหมือนกับซูเปอร์แอนติเจนมีส่วนเกี่ยวข้องในการชักนำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombotic) และเลือดออก (bleeding) โดยผ่านการกระตุ้นเกร็ดเลือด (platelet activation)

เชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นสาเหตุทำให้เกิดผลกระทบทางชีววิทยาและทางคลินิกของซูปเปอร์แอนติเจนตามมามากมาย และเราเชื่อว่าในบริบทของการติดเชื้อซ้ำ (reinfection) และภูมิคุ้มกันที่ลดถอยลง (waning immunity) ก็เป็นสิ่งสำคัญในการสร้างความเข้าใจที่ดีขึ้นเกี่ยวกับผลกระทบของเชื้อโรคในอากาศที่แพร่กระจายได้อย่างกว้างขวาง ซึ่งอาจจะเป็นซูปเปอร์แอนติเจน เหมือนซูปเปอร์แอนติเจน (superantigen-like) หรือกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองของซูปเปอร์แอนติเจนในผู้ที่ถูกอาศัย (host)

2. บทเรียนจากไข้เลือดออก (ไวรัสเดงกี)

มีการคิดกันว่าการกระตุ้นของ T lymphocyte ในระหว่างการติดเชื้อไวรัสเดงกีมีส่วนทำให้เกิดพยาธิกำเนิดของโรคไข้เลือดออก (DHF) ในความเป็นจริงแล้วเชื้อไวรัสเดงกี (DENV) ทำให้เกิดลักษณะทางคลินิกบางอย่างที่พบในโรคโควิด-19 ซึ่งรวมทั้งการกระตุ้น T cell ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท และภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmunity) ออโตแอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นจากเชื้อไวรัสเดงกี (DENV-induced autoantibodies) ที่ต่อต้านเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial cells) เกร็ดเลือด (platelets) และโมเลกุลการแข็งตัวของเลือด (coagulator molecules) นำไปสู่การกระตุ้นที่ผิดปกติหรือการทำงานที่ผิดปกติ (dysfunction) การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการใช้ยีน TCR Vβ ในเด็กที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีได้สรุปว่าไวรัสเดงกีไม่ใช่ซูปเปอร์แอนติเจน แต่เป็นแอนติเจนธรรมดา (conventional antigen) มากกว่า คณะผู้เขียนบทความวิจัยนี้ได้เตือนว่าการค้นพบของพวกเขาไม่ข้อจำกัดหลายอย่าง แต่ก็มีกรอบกว้างขวางว่าไวรัสเดงกีเป็นแอนติเจนธรรมดาที่เป็นสาเหตุของปฏิกิริยาในผู้ที่ถูกอาศัย (host) ที่โดยทั่วไปจะสัมพันธ์กับซูปเปอร์แอนติเจน

แอนติเจนธรรมดายังคงสามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองเหมือนของซูปเปอร์แอนติเจนได้ในผู้ที่ถูกอาศัย (host) งานวิจัยชิ้นหนึ่งเมื่อไม่นานมานี้เกี่ยวกับปฏิกิริยาการตอบสนองของเอนโดจีนัสรีโทรไวรัสที่มีพันธุกรรมฝังอยู่ในดีเอ็นเอของมนุษย์ (human endogenous retroviruses - HERV) ต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกีซีโรไทป์ 2 ได้พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการแสดงออกระหว่างการติดเชื้อ เชื้อเอนโดจีนัสรีโทรไวรัสที่มีพันธุกรรมฝังอยู่ในดีเอ็นเอของมนุษย์ (HERVs) เป็นส่วนประกอบของจีโนมมนุษย์ที่มีแนวโน้มความเป็นไปได้ว่าก่อเกิดจากการรวมตัวกันในอดีต (historic incorporation) ของไวรัสที่มีอยู่หรือเกิดขึ้นภายนอกสิ่งมีชีวิต (exogenous viruses) HERVs ทำหน้าที่ทางชีววิทยาที่สำคัญ แต่ก็มีส่วนเกี่ยวข้องในการพัฒนาภาวะภูมิคุ้มกันตนเองและโรคเมเร็งด้วยเช่นกัน มีการแสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อไวรัสบางอย่างกระตุ้นให้เกิดการ upregulation

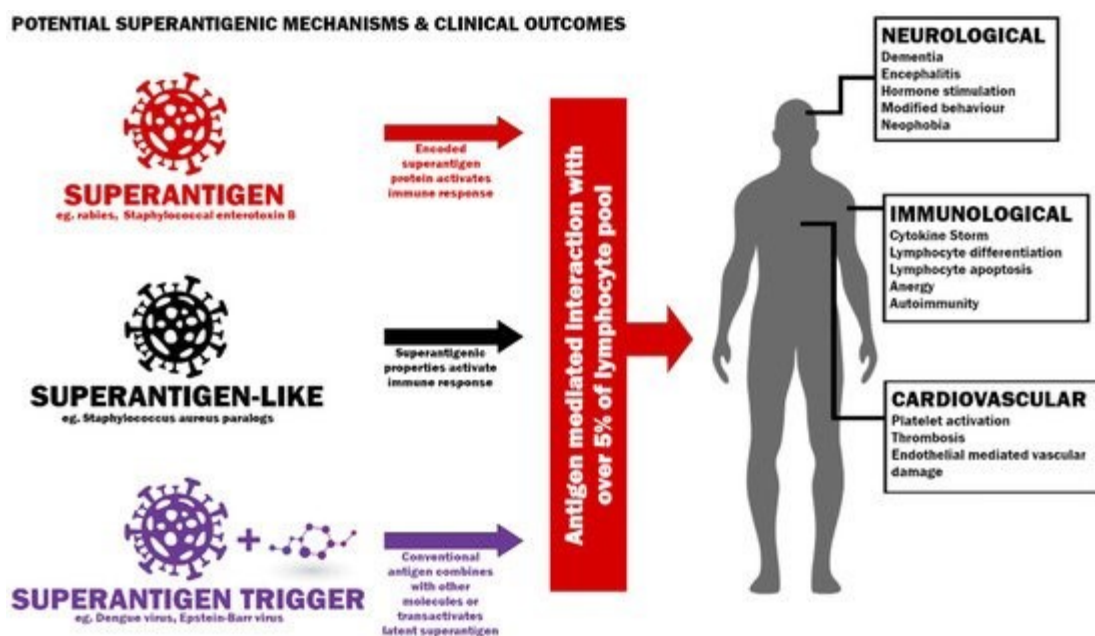
ของ **HERVs** และภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง **HERVs** สามารถนำเสนอโปรตีนที่มีพฤติกรรมเหมือนกับ ซุปเปอร์แอนติเจน มีการแสดงให้เห็นว่าเชื้อ **Epstein-Barr virus (EBV)** สามารถกระตุ้นข้าม (transactivate) **HERV-K18** ที่บรรจุรหัสนิวคลีโอไทด์ของ (encode) ซุปเปอร์แอนติเจน สิ่งนี้อาจจะมีความเกี่ยวข้องกันในทางคลินิก ยกตัวอย่างเช่น **HERV-K18** มีระดับเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญใน **peripheral blood** ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในเด็ก (**juvenile rheumatoid arthritis**)

ตำแหน่งของยีนในโครโมโซมของเอนโดจีนัสรีโทรไวรัสที่มีพันธุกรรมฝังอยู่ในดีเอ็นเอของมนุษย์ (**HERV loci**) ได้รับการ **upregulate** จากการติดเชื้อไวรัสต่าง ๆ มากมาย ซึ่งดูเหมือนว่าเป็นส่วนหนึ่งของปฏิกิริยาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ แต่ก็มีความเป็นไปได้ว่าความผิดปกติ (**dysfunction**) ของปฏิกิริยาการตอบสนองจะกระตุ้นข้าม (transactivate) ซุปเปอร์แอนติเจน ซึ่งกระตุ้นให้เกิด **immune cascade** หรือภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง จริง ๆ แล้วมีการพบระดับที่เพิ่มสูงขึ้นชั่วคราว (**transient elevations**) ของ **HERV-K** และระดับที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างยืดเยื้อยาวนาน (**prolonged elevation**) ของ **HERV-W** ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 มีการแสดงให้เห็นว่า **HERV-W envelope protein (HERV-W-env)** ชักนำให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองของ **T cell** ที่มีลักษณะของซุปเปอร์แอนติเจน

3. ซุปเปอร์แอนติเจนและความผิดปกติของ T-Cell

ซุปเปอร์แอนติเจนมีผลกระทบที่แตกต่างกันต่อ **CD4 T-cells** และ **CD8 T-cells** ที่ **immature** และที่ **mature** (ภาพประกอบที่ 1) ซุปเปอร์แอนติเจนสามารถทำให้ **thymocytes** หรือ **T-cells** ที่ **immature** พ่วงไป แต่ก็สามารถกระตุ้น **CD4s** และ **CD8s** ที่ **mature** และเคยมีประสบการณ์กับแอนติเจน (**antigen-experienced**) อย่างมากผิดปกติ (**hyperstimulate**) ได้เช่นเดียวกัน ภายหลังจากได้รับการกระตุ้นที่มากผิดปกติ (**hyperstimulation**) จากซุปเปอร์แอนติเจน **Staphylococcal enterotoxin B (SEB)** แล้ว **T cells** ก็จะสามารถเข้าสู่ภาวะของการไม่ตอบสนอง (**state of unresponsiveness**) ที่รู้จักกันว่าเป็น “ภาวะของการไม่ตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (**anergy**)” ซึ่งเป็นภาวะที่มันล้มเหลวไม่สามารถตอบสนองได้ และบางครั้งก็อาจจะเข้าสู่ภาวะการทำลายตัวเองของเซลล์ (**apoptosis**) หรือการตายของเซลล์ที่เกิดขึ้นจากกลไกของเซลล์เองซึ่งติดตามมา ไม่จำกัดอยู่แค่เพียงการมีผลกระทบต่อ **CD4s** โดยอาศัย **MHC II** เท่านั้นแต่ซุปเปอร์แอนติเจนยังสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยน

สภาพเซลล์ (differentiation) ของ naive T-cells และการกระตุ้นของ CD8 memory cells จากการกระตุ้นโดยข้ามขั้นตอน (bystander activation) โดยผ่านทางไซโตไคน์หรือจาก V β gene segments ที่คล้ายคลึงกันใน TCRs ของมันอีกด้วย การกระตุ้นที่พึ่งพาอาศัยแอนติเจน (antigen-independent activation) หรือการกระตุ้น CD8 T-cells โดยข้ามขั้นตอน (bystander activation) เป็นผลที่เกิดขึ้นตามมา (ซึ่งได้รับการศึกษาวิจัยมาแล้วเป็นอย่างดี) จากการติดเชื้อไวรัส



ภาพประกอบที่ 1. กลไกที่มีศักยภาพความเป็นไปได้ในการชักนำให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองของซูเปอร์แอนติเจนในเจ้าบ้าน (superantigenic host response) และผลลัพธ์ทางคลินิกที่มีความเป็นไปได้

ซูเปอร์แอนติเจน Staphylococcal enterotoxin B (SEB) กระตุ้น CD8 T cells ที่จำเพาะต่อไวรัสในร่างกายของสิ่งมีชีวิต ทั้งโดยการมีส่วนร่วมโดยตรงของ TCR (direct TCR engagement) ในบางกรณีและโดยปรากฏการณ์ bystander effect การกระตุ้นโดยข้ามขั้นตอน (bystander stimulation) ที่ว่านี้ยังปรากฏชัดในการทดลองในหลอดทดลองอีกด้วย ที่น่าสนใจก็คือการตายของ T cell ที่ได้รับการกระตุ้นจากการกระตุ้นของซูเปอร์แอนติเจน (superantigenic stimulation) ปรากฏชัดมากที่สุดในการทดลอง T cells ที่ได้รับการกระตุ้นจากปรากฏการณ์ bystander effect นี้ มากกว่าที่จะเป็นการได้รับการกระตุ้นโดยการมีส่วนร่วมโดยตรงของ TCR (direct TCR engagement) และ CD8 T cells ซึ่งในเซลล์นี้ซูเปอร์

แอนติเจนมีการกระตุ้นโดยตรงต่อ **T-cell receptor β -chain** มีการเก็บรักษาหน้าที่ที่เป็นพิษต่อเซลล์ (**cytotoxic function**) ของมันเอาไว้ ความเป็นไปได้ในการลบความจำด้านไวรัส (**antiviral memory**) โดยปรากฏการณ์ **bystander effect** นี้ทำให้จำเป็นจะต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไปจากการที่มีการกลับเข้าสู่ภาวะปกติของต่อมไทมัส (**involution of the thymus**) ภายหลังจากวัยแรกรุ่น (**puberty**) เนื่องจากว่ามันอาจจะทำให้กระบวนการกำจัดจุลินทรีย์ (**microbe clearance**) มีความเสี่ยงได้

การรับสัมผัสกับซูเปอร์แอนติเจนเป็นเวลายาวนานเรื้อรังอาจจะเป็นการกระตุ้น **T cells** อย่างต่อเนื่อง ทำให้ **T cells** คงอยู่ในภาวะระหว่างภาวะของการไม่ตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (**anergy**) กับการกระตุ้นที่มากเกินไป (**hyperstimulation**) ตลอดไป นอกจากนี้แล้ว **naive T cells** นั้น ๆ ก็ยังสามารถได้รับการกระตุ้นและถูกทำให้เปลี่ยนสภาพเซลล์ (**differentiated**) โดยปรากฏการณ์ **bystander effect** สิ่งนี้อาจจะแสดงให้เห็นในการพร่องไปของ **naive T cell** ที่สังเกตพบใน **peripheral blood** ที่ซึ่ง **naive cells** มุ่งสู่ **lymphoid tissues** ในผู้ที่ **naive T cells** ใหม่ ๆ ไม่ได้กำลังถูกผลิตได้อย่างง่ายดายตามที่ทันใดเนื่องมาจากการกลับเข้าสู่ภาวะปกติของต่อมไทมัส (**thymic involution**) ปรากฏการณ์นี้อาจจะสามารถอธิบายถึงการขาด **naive T cells** (มี **naive T cells** อยู่ในปริมาณเล็กน้อย) ในผู้ป่วยลองโควิดบางราย การสูญเสีย **naive T cells** เป็นเมตริกกำหนด (**defining metric**) อย่างหนึ่งในการแก่ตัวชราภาพของระบบภูมิคุ้มกัน (**immune aging**) และความผิดปกติ (**dysfunction**) ของภูมิคุ้มกัน

มันช่วยควบคุมปฏิกิริยาการตอบสนองและมีขีดความสามารถที่กว้างขวางสูงสุดในการตอบสนองต่อแอนติเจนจากโรคเมะเร็งและภาวะติดเชื้อ

4. ซูเปอร์แอนติเจนกับภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmunity)

ซูเปอร์แอนติเจนมีส่วนเกี่ยวข้องในการพัฒนาโรคภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง (**autoimmunity**) โคลนของ **T-cell** ที่มีปฏิกิริยาข้าม (**cross-reactive**) ไปสู่ **endogenous host** และเอพิโทปของจุลินทรีย์อาจจะได้รับการกระตุ้นและโยกย้ายไปสู่เนื้อเยื่อที่มีอโตแอนติเจน ซึ่งเป็นกลไกอย่างหนึ่งที่เชื่อกันว่ามีบทบาทในพยาธิกำเนิดของโรคไข้วมาติก (**rheumatic fever**) ผู้ที่มีโรคภาวะภูมิคุ้มกันตนเองแสดงให้เห็นถึงการเพิ่มสูงขึ้นของ **T cells** ที่ว่านี้ในอวัยวะที่ได้รับผลกระทบหรือใน **peripheral blood** ซูเปอร์แอนติเจนกระตุ้นการสร้างอโตแอนติบอดีโดยการเชื่อมต่อ (**bridging**) โมเลกุลของ **MHC Class II** ของ **B cells** เข้ากับ **TCR** บน **T cells** ไม่ว่าการขาดหายไป (**deletion**) หรือภาวะ

ภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmunity) จะเกิดขึ้นหรือไม่ก็ขึ้นอยู่กับดูเหมือนว่าจะเป็นฟังก์ชัน (function) ของขนาดปริมาณ (dose) การคงอยู่ต่อเนื่อง (persistence) จำนวนรูปแบบดีเอ็นเอหรือ haplotype ของเจ้าบ้าน (host) ตลอดจนความรุนแรง (severity) ของปฏิกิริยาการตอบสนองของไซโตไคน์

มีการแสดงให้เห็นว่าการรับสัมผัสกับซูเปอร์แอนติเจนผ่านทางใต้ชั้นผิวหนัง (subcutaneous) ที่ต่อเนื่องเป็นเวลานานเป็นสาเหตุให้เกิดโรคที่มีการอักเสบของระบบต่าง ๆ ทั่วร่างกายที่คล้ายกับโรคแพ้ภูมิตัวเอง (SLE) ในหนูทดลอง มีการแสดงให้เห็นว่าซูเปอร์แอนติเจนกระตุ้นให้เกิดโรคแพ้ภูมิตัวเองหรือทำให้เกิดอาการโรคแพ้ภูมิตัวเองรุนแรงขึ้น ที่น่าสนใจก็คือ HERV-E มีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคแพ้ภูมิตัวเอง มีการพบว่าระดับของ HERV-E มีการเพิ่มสูงขึ้น (upregulated) ในของเหลวจากการดูดน้ำล้างหลอดลม (bronchoalveolar lavage fluid) ของผู้ป่วยโรคโควิด-19

โรคเบาหวานที่พึ่งพาอินซูลิน (IDDM) เป็นโรคอโตอิมมูนอย่างหนึ่งที่อาศัย T cell เป็นสื่อกลาง ซึ่งได้รับการกระตุ้นจากปัจจัยสิ่งแวดล้อมที่เราไม่รู้จักร (unknown) ที่กระทำการบนภูมิหลังทางพันธุกรรมที่มีแนวโน้มความเสี่ยง แต่ก็มีหลักฐานว่าการรับสัมผัสที่เหมือนซูเปอร์แอนติเจน (superantigen-like exposure) ในรูปแบบของ HERV-W-env upregulation มีส่วนเกี่ยวข้องในการสรรหา (recruitment) แมคโครฟาจ (macrophages) ในตับอ่อนและความผิดปกติของเบต้าเซลล์ (beta-cell dysfunction) แอนติบอดีที่ต้าน HERV-W-env เกิดก่อนหรือทับซ้อนคาบเกี่ยวกับแอนติบอดีโรคเบาหวานที่พึ่งพาอินซูลินปกติธรรมดา (conventional IDDM antibodies) ในคนหนุ่มสาวที่อ่อนแอต่อภาวะนั้นหรือมีภาวะนั้น

5. ไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ในฐานะที่มีคุณสมบัติของซูเปอร์แอนติเจน (Superantigenic) เป็นเชื้อโรคที่เหมือนกับซูเปอร์แอนติเจน (Superantigen-like Pathogen) หรือเป็นตัวกระตุ้นซูเปอร์แอนติเจน (Superantigen Trigger)

เราเห็นงานวิจัยชิ้นหนึ่งเมื่อไม่นานมานี้เกี่ยวกับเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ซึ่งพบความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immunological dysfunction) ภายหลังจากมีการติดเชื้อชนิดที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง รวมถึงการพร่อง (depletion) ของ naive T cells และ B cells ในผู้ที่มีอาการโควิด และแผนที่เซลล์เดี่ยว (single cell atlas) ซึ่งก็พบการพร่องของ naive T cells และระดับที่เพิ่มสูงขึ้นของ T cells ที่มีการทำลายตัวเอง (apoptotic T cells) ในการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่มากกว่าที่พบในการติดเชื้อโรคเอชไอวี เมื่อประกอบกับสิ่งที่ค้นพบเกี่ยวกับอโตแอนติบอดีภายหลัง

การติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 การแสดงออกของกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (MIS-C) การกระตุ้น และการพร่องของ **T cells** และการเพิ่มสูงขึ้นของโรคเบาหวานที่พึ่งพาอินซูลิน (IDDM) แล้ว สิ่งเหล่านี้บ่งบอกถึงซูเปอร์แอนติเจน โปรตีนที่เหมือนกับซูเปอร์แอนติเจน (**superantigen-like protein**) หรือการกระตุ้นปฏิกิริยาการตอบสนองของซูเปอร์แอนติเจนในเจ้าบ้าน (**superantigenic host response**) ในฐานะที่เป็นเชื้อสาเหตุของโรค จำเป็นจะต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไปในบทบาทและผลกระทบในระยะยาวที่มีแนวโน้มความเป็นไปได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เนื่องจากรวมถึงการพบว่าการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 สามารถคงอยู่ในร่างกายได้นานนับเป็นเดือน ๆ หลังจากการติดเชื้อระยะเฉียบพลัน ลักษณะที่เป็นเหมือนซูเปอร์แอนติเจนของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 มีส่วนเกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (MIS-C) มีการรายงานเกี่ยวกับการเพิ่มขยายตัวของ **T cells** ที่นำพา (**carry**) ยีน **TRBV11-2** ร่วมกับ **alpha chains** ที่ผันแปรเปลี่ยนแปลงได้ ซึ่งเป็นจุดเด่น (**hallmark**) ของการกระตุ้น **T cell** ที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลาง (**superantigen-mediated T-cell activation**) ในงานวิจัยจำนวนหนึ่งที่ศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (MIS-C)

Brodin ได้เสนอสมมติฐานการจัดสรรพลังงาน (**energy allocation**) สำหรับกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (MIS-C) ซึ่งบ่งบอกถึงการเลือกที่จะสนับสนุนการอดทนต่อโรค (**disease tolerance**) มากกว่าการต่อต้านสูงสุด (**maximal resistance**) ซึ่งหมายความว่าเด็ก ๆ มีแนวโน้มมากกว่าที่จะมีการแสดงอาการของโรคเล็กน้อยหรือแม้แต่ไม่มีการแสดงอาการเลย แต่ก็อาจจะมีประสิทธิภาพน้อยกว่าในการขจัดไวรัสออกไป (**viral clearance**) และด้วยเหตุนี้จึงมีแนวโน้มมากกว่าที่จะเกิดการคงอยู่ของเชื้อไวรัส (**viral persistence**) ในระดับหนึ่ง และอาจเป็นไปได้ที่จะมีภาวะอื่น ๆ ที่เชื่อมโยงกับการคงอยู่ของเชื้อไวรัสที่ว่ำนั้น เช่น การกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่อาศัยซูเปอร์แอนติเจนเป็นสื่อกลาง (**superantigen-mediated immune activation**) ในผู้ป่วยกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (MIS-C) เราตั้งคำถามว่าเพราะเหตุใดลักษณะที่เป็นเหมือนซูเปอร์แอนติเจนของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ว่านี้จึงไม่ได้รับการอนุমানให้ใช้ในกรณีของผู้ใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการที่มีการแสดงออกทางคลินิกและทางชีววิทยาในทุกกลุ่มอายุ ซึ่งสะท้อนถึงความแตกต่างที่เราทราบมาแล้วก่อนหน้านี้ระหว่างปฏิกิริยาการตอบสนองต่อการรับสัมผัสกับซูเปอร์แอนติเจนในผู้ใหญ่กับในเด็ก จริงที่เดียวกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในผู้ใหญ่ (MIS-A) มีการแสดงออกในผู้ใหญ่ในฐานะที่เป็นผลติดตามมาของการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 และมีการสังเกตพบโรคคาวาซากิ (**Kawasaki disease**) เกิดขึ้นได้น้อยมากในผู้ใหญ่

ประเด็นที่ว่าเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 มีซูเปอร์แอนติเจนหรือไม่ในขณะนี้ยังไม่มีข้อยุติ แต่ก็มีหลักฐานเพิ่มมากขึ้นและเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ก็กำลังเป็นสาเหตุให้เกิดซูเปอร์แอนติเจนหรือการแสดงออกทางคลินิกและดัชนีชี้วัดทางชีวภาพที่เหมือนกับซูเปอร์แอนติเจน นอกจาก **cytokine storms** แล้ว การกระตุ้น **T cell** และการขาดหายไป (**deletion**) ของ **T cell** และการแสดงกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (คล้ายกันกับโรคคาวาซากิซึ่งเป็นผลตามมาที่เป็นที่สงสัยของการรับสัมผัสกับซูเปอร์แอนติเจน ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่มีอาการลองโควิดภายหลังการติดเชื้อแสดงอาการต่าง ๆ ที่ปกติจะพบได้ในภาวะโรคภูมิคุ้มกันตนเอง เช่น โรคแพ้ภูมิตัวเอง (**SLE**) และมีการตรวจพบออโตแอนติบอดีต่อแอนติบอดีต่อส่วนประกอบต่าง ๆ ของนิวเคลียสในเซลล์ของตัวเอง (**antinuclear antibodies**) ในส่วนหนึ่งของผู้ที่มีภาวะเช่นนั้น

ในการทดลองในหลอดทดลองการประเณบริเวณที่เหมือนกับซูเปอร์แอนติเจน (**superantigen-like region**) ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 อาจจะไม่สามารถจับ (**capture**) ผลกระทบทางสรีรวิทยาทั้งหมดที่มีต่อระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายสิ่งมีชีวิตได้ ตัวอย่างเช่น **lipopolysaccharide (LPS)** สามารถช่วยเสริมฤทธิ์ผลกระทบของซูเปอร์แอนติเจน **Staphylococcal enterotoxin B (SEB)** ซึ่งอาจจะส่งผลที่เสริมพลังกัน (**synergistic effect**) ต่อ **T cells** ภายหลังการอักเสบหรือการบาดเจ็บของลำไส้โดยผ่านทาง **translocation** ของ **lipopolysaccharide (LPS)**

เป็นที่ทราบกันว่าเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ทำให้เกิดการติดเชื้อในเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ คงอยู่ต่อเนื่องในลำไส้ และรบกวนขัดขวาง **tight junctions** ใน **bronchial epithelial barriers** จริงทีเดียว ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 ที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและเสียชีวิตมีระดับของ **LPS** ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ในขณะที่เชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 อาจจะไม่แสดงลักษณะที่เป็นซูเปอร์แอนติเจนที่แท้จริง (**canonically superantigenic**) ในการทดลองในหลอดทดลอง ผลกระทบที่ตามมาที่เกิดขึ้นในร่างกายสิ่งมีชีวิตอาจจะมีนัยสำคัญเนื่องมาจากสัญญาณอันตรายอื่น ๆ และสัญญาณของการเสียชีวิต

จากการที่มีหลักฐานเพิ่มมากขึ้นว่าเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 มีการกระตุ้นซ้ำ (**reactivate**) เชื้อไวรัสที่แฝงอยู่ (**latent**) เช่น เชื้อ **Epstein-Barr Virus** เชื้อ **cytomegalovirus** ตลอดจนเชื้อเอนโดจีนรีโทรไวรัสที่มีพันธุกรรมฝังอยู่ในดีเอ็นเอของมนุษย์ (**human endogenous retrovirus**) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของซูเปอร์แอนติเจน จึงเป็นสิ่งสำคัญในการชี้ให้เห็นว่าเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 เป็นซูเปอร์แอนติเจนหรือสามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองที่เหมือนของซูเปอร์แอนติเจนอันดับที่ 2 (**second-order superantigenic responses**) ในผู้ที่อ่อนแอได้หรือไม่

ดูเหมือนว่าบางประเทศเต็มใจที่จะอดทนต่อการติดเชื้อในระดับที่สูงถ้าหากว่าระบบการดูแลสุขภาพของประเทศนั้นสามารถรับมือไหว วิธีการนี้ได้รับการยืนยันสรุปบนความเชื่อที่ว่าสามารถบรรลุและรักษาระดับของภูมิคุ้มกันในหมู่ประชากรได้ และผลกระทบของการติดเชื้อซ้ำ (reinfection) จะมีความรุนแรงน้อยลง ถ้าหากว่าเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 มีซูเปอร์แอนติเจนหรือโปรตีนที่เหมือนซูเปอร์แอนติเจน (superantigen-like protein) หรือสามารถกระตุ้นปฏิกิริยาการตอบสนองที่เหมือนกับของซูเปอร์แอนติเจน (superantigenic) ในเจ้าบ้าน (host) แล้ว กลยุทธ์วิธีการนี้ก็อาจจะพิสูจน์ได้ว่าเป็นความผิดพลาดที่หนักหนาสาหัสทีเดียว ผลกระทบของซูเปอร์แอนติเจนขึ้นอยู่กับปริมาณหรือขนาดของการรับสัมผัส ความบกพร่องทางพันธุกรรม สภาพเงื่อนไขของสิ่งแวดล้อม ตลอดจนปฏิกิริยาการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน

มีหลักฐานว่าผลกระทบที่เป็นพิษของซูเปอร์แอนติเจนสามารถถูกยับยั้งจากแอนติบอดีที่จำเพาะ แต่ดูเหมือนว่าการคุ้มครองป้องกันที่มอบให้จะขึ้นอยู่กับไตเตอร์ของแอนติบอดีและปริมาณหรือขนาดของการรับสัมผัส หลักฐานเมื่อไม่นานมานี้เกี่ยวกับการลดลงของกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบในเด็ก (MIS-C) หลังจากได้รับวัคซีนเป็นการสนับสนุนบทบาทในการป้องกันของแอนติบอดีในการป้องกันการแสดงออกทางคลินิกของการติดเชื้อจากซูเปอร์แอนติเจนหรือการติดเชื้อจากสิ่งที่มีเหมือนกับซูเปอร์แอนติเจน อย่างไรก็ตาม ในบริบทของไตเตอร์ของแอนติบอดีที่มีการเสื่อมถอยลงไปที่พบหลังจากได้รับวัคซีนหรือหลังการติดเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 และวิวัฒนาการที่เป็นไปต่อเนื่องของเชื้อไวรัส ผลกระทบของการรับสัมผัสซ้ำ (repeat exposure) ก็อาจจะไม่สามารถคาดการณ์ได้

แทนที่จะเป็นผลดี การยอมให้เกิดการแพร่กระจายในวงกว้างของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควิ-2 อาจจะเป็นสิ่งที่อันตราย และการที่ประชากรที่มีอาการลองโควิดมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น ซึ่งสังเกตเห็นได้จากการพร่อง naive T-cells ก็อาจจะเป็นสัญญาณเตือนอย่างหนึ่ง จากการที่มีผลร้ายหรืออาการที่ไม่พึงประสงค์ (adverse impact) ที่โรคควาซากิและภาวะโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องของตนเองบางอย่างสามารถมีต่อสุขภาพในระยะยาวและต่อความยืนยาวของการมีชีวิต กลยุทธ์วิธีการแห่งชาติที่ยอมให้เกิดการแพร่กระจายในวงกว้างของเชื้อที่เป็นไปได้ว่าอาจจะเป็นซูเปอร์แอนติเจน หรือเชื้อที่เหมือนกับซูเปอร์แอนติเจน (superantigen-like pathogen) ซึ่งลอยตัวอยู่ในอากาศ ซึ่งได้แสดงให้เห็นถึงหลักฐานบางอย่างของการคงอยู่และสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อซ้ำอาจจะเป็นการคิดผิด (misguided) ก็ได้

6. สรุปผลการวิจัย (Conclusions)

ถ้าหากว่าเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นซูเปอร์แอนติเจน หรือเหมือนกับซูเปอร์แอนติเจน (superantigen-like) หรือสามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองของซูเปอร์แอนติเจนในผู้ถูกอาศัย (host) แล้ว ลักษณะที่ไม่สามารถจะคาดการณ์ได้ของซูเปอร์แอนติเจนนี้ก็จะทำให้มันเป็นสิ่งที่ยากเป็นอย่างยิ่งในการประเมินสิ่งที่จะเกิดขึ้นกับผู้คนเมื่อมีการสัมผัสเชื้อซ้ำ และทำให้เกิดความไม่แน่นอนมากขึ้นเกี่ยวกับผลกระทบในระยะยาวของเชื้อไวรัสนี้ จำเป็นจะต้องมีการศึกษาวิจัยอย่างเร่งด่วนในการยืนยันหรือหักล้างลักษณะที่เป็นเหมือนซูเปอร์แอนติเจนของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เพื่อให้เกิดความเข้าใจที่ดีขึ้นเกี่ยวกับความเสี่ยงในระยะยาวที่รัฐบาลของประเทศต่าง ๆ ที่มีนโยบายที่ทำให้เกิดการแพร่กระจายเชื้อในวงกว้างกำลังเผชิญอยู่ และเพื่อให้เกิดความเข้าใจว่าจำเป็นจะต้องสร้างไว้ซึ่งระดับที่สูงอย่างสม่ำเสมอของแอนติบอดีชนิดลบล้างฤทธิ์ เพื่อให้เกิดการป้องกันที่ดีกว่าต่อผลที่ตามมาของการสัมผัสเชื้อหรือไม่ เป็นสิ่งสำคัญเป็นอย่างมากในการที่จะต้องชี้ให้เห็นอย่างเด็ดขาดแน่นอนลงไปว่าเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 เป็นซูเปอร์แอนติเจนหรือเหมือนกับซูเปอร์แอนติเจน (superantigen-like) หรือสามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองของซูเปอร์แอนติเจนในผู้ถูกอาศัย (host) หรือไม่ เพื่อให้เกิดความเข้าใจที่ดีขึ้นเกี่ยวกับผลที่ตามมาของการติดเชื้อทั้งในระยะสั้นและในระยะยาว ควรมีการสังเกตว่าหนึ่งในจำนวนลักษณะเด่น ๆ (motifs) ที่เหมือนกับซูเปอร์แอนติเจนของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 มีลักษณะเฉพาะตัว (unique) และไม่พบในเชื้อไวรัสโคโรนาโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง (ซาร์ส) หรือเชื้อไวรัสโคโรนาโรคประจำถิ่นชนิดอื่นใด และตามการวิเคราะห์แบบตามยาว (longitudinal analysis) ของเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 ลักษณะเด่นนี้ปรากฏว่ามีการสงวนรักษาไว้อย่างดีเยี่ยม (highly conserved)