Roles of MHC Molecules in Immune Responses and Accomplishment of Viral Vaccines

Tirasak Pasharawipas*

Faculty of Medical Technology, Rangsit University Pathum Thani Province, Thailand

Abstract

It is believed that viral vaccine is a powerful tool to prevent viral infection. Occasionally, there were reports of the low efficiency of viral vaccines some of which can be less than 50%. Major histocompatibility complex (MHC) is the polymorphic molecule that plays an important role in inducing cell-mediated immune response of helper T cells (Th) and cytotoxic T cells (Tc). There are two classes of MHC molecules, class I and II. Both classes have three major loci: HLA-A, -B and -C in class I and HLA-DP, -DQ and -DR in class II. To date, over thousand alleles for each MHC gene locus have been characterized. Based on genetic inheritance, individuals have variation of MHC alleles. To induce specific T-lymphocyte clones, T-cell epitopes require the association of the compatible MHC molecule to form an MHC-peptide complex to induce specific T cell clone through T cell receptor (TCR) molecule. Thus, lacking of appropriate MHC allele can be the cause of negative seroconversion in some individuals for some particular antigen. This article discusses the association of MHC molecules and immune response in prevention of viral transmission by the viral vaccine. A prospective plan for managing seroconversion in vaccinated individuals is also proposed as a package of the viral vaccine administration, particularly, the role of medical technologist.

Keywords: Viral vaccine, Major histocompatibility complex (MHC), Viral epidemic

***Corresponding author E-mail address:** Tirasak4124@yahoo.com

Received: 6 February 2020 Revised: 6 March 2020 Accepted: 12 May 2020

บทบาทของโมเลกุล MHC กับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และผลสัมฤทธิ์ของวัคซีนไวรัส

ธีระศักดิ์ พัชรวิภาส*

คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยรังสิต อำเภอเมือง จังหวัดปทุมธานี

บทคัดย่อ

มักเป็นที่เข้าใจกันโดยทั่วไปว่าการได้รับวัคซีนไวรัสคือการสร้างภูมิคุ้มกันอย่างได้ผลสมบูรณ์สำหรับตัวเองต่อเชื้อไวรัสชนิดนั้น ๆ แต่จากรายงานการวิจัยเท่าที่มีการศึกษาพบว่าวัคซีนไวรัสที่มีอยู่ในระบบสาธารณสุขในปัจจุบันไม่ให้ประสิทธิผลอย่างที่เข้าใจและยังพบว่าวัคซีนไวรัสบางชนิดให้ประสิทธิผลต่ำกว่าร้อยละห้าสิบในกลุ่มประชากรที่ได้ศึกษา บทความนี้นำเสนอความสำคัญของโมเลกุล major histocompatibility complex (MHC) ที่มีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการทำงานของ helper T cell (Th) และ cytotoxic T cell (Tc) ด้วยการเข้าจับกับเพปไทด์สายสั้น ๆ ที่เรียกว่า อิพิโทป ทำให้เกิดโมเลกุลเชิงซ้อน MHC-peptide complex ซึ่งสามารถกระตุ้น T lymphocyte ผ่านโมเลกุลตัวรับบนผิวเซลล์ที่เรียกว่า T cell receptor (TCR) อย่างจำเพาะ (MHC restriction) โมเลกุล MHC จำแนกได้เป็นสองแบบคือ class I และ class II โดย MHC class I มีผลต่อการทำงานของ Tc cell ส่วน MHC class II มีผลต่อ Th cell ในมนุษย์ ยีน MHC class I ประกอบด้วยสามโลคัสหลักคือ HLA-A, -B, และ -C ขณะที่ MHC class II ประกอบด้วยโลคัส HLA-DP, -DQ และ -DR และเนื่องจาก MHC เป็นโมเลกุลที่มีความหลากหลายสูง โดยมีรายงานว่ายีน HLA แต่ละโลคัสมีมากกว่าหนึ่งพันยีนอัลลีล ดังนั้นด้วยเหตุผลการถ่ายทอดทางพันธุกรรมจึงทำให้มนุษย์แต่ละคนมียีนอัลลีลของ HLA ที่แตกต่างกันอย่างหลากหลาย ทำให้โมเลกุล MHC แต่ละอัลลีลมีความสามารถจับกับอิพิโทปต่างกัน เป็นเหตุให้ความสามารถการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมในแต่ละคนมีความมากน้อยแตกต่างกัน และทำให้ผู้ที่ขาด MHC อัลลีลที่เหมาะสมไม่สามารถตอบสนองต่ออิพิโทปบางชนิดของแอนติเจน รวมทั้งของเชื้อไวรัส บทความนี้นำเสนอความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันจากการได้รับวัคซีนไวรัสกับโมเลกุล MHC อัลลีลที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล และชี้ให้เห็นความจำเป็นที่ต้องมีการตรวจทางน้ำเหลืองวิทยาโดยนักเทคนิคการแพทย์ เพื่อติดตามการสร้างภูมิคุ้มกันหลังจากที่ได้รับวัคซีนไวรัส โดยควรจัดเป็นกิจกรรมร่วมอยู่ในโปรแกรมการให้วัคซีนไวรัสแก่ผู้รับวัคซีนไวรัสทุก ๆ คน

คำสำคัญ: วัคซีนไวรัส โมเลกุลเอ็มเอชซี การระบาดของเชื้อไวรัส

***ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address:** Tirasak4124@yahoo.com

รับบทความ: 6 กุมภาพันธ์ 2563 แก้ไขบทความ: 6 มีนาคม 2563 รับตีพิมพ์บทความ: 12 พฤษภาคม 2563

บทนำ

การแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสหลากหลายชนิดเป็นปัญหาสาธารณสุขของสังคมโลกรวมทั้งประเทศไทย โดยเชื่อกันว่าวัคซีนไวรัสเป็นสิ่งสำคัญในการช่วยป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสแต่ละชนิดอย่างได้ผลในทุกคนที่ได้รับวัคซีนไวรัสชนิดนั้น อย่างไรก็ตาม ที่ผ่านมายังมีข้อถกเถียงเกี่ยวกับประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสหลายชนิดในการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันแก่ประชากรในแต่ละกลุ่มว่ามีประสิทธิภาพทั่วถึงอย่างแท้จริงหรือไม่ ขณะที่กลไกการตรวจสอบประเมินประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสที่นำมาใช้ในประชากรแต่ละกลุ่มในแต่ละประเทศยังมีข้อจำกัด ข้อมูลงานวิจัยเพื่อตรวจสอบประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสแต่ละชนิดยังอยู่ในวงจำกัด อย่างไรก็ตาม มีรายงานการศึกษาของกลุ่มผู้วิจัยที่ได้ตรวจสอบการสร้างภูมิคุ้มกัน (seroconversion) จากวัคซีนไวรัสหลายชนิดในประชากรที่หลากหลายแตกต่างกัน พบว่ามักให้ประสิทธิผลต่ำในการสร้างภูมิคุ้มกันแก่ผู้รับวัคซีน[1-8] แม้แต่วัคซีนไวรัสตับอักเสบชนิดบีที่กล่าวกันว่าเป็นวัคซีนไวรัสที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดก็ยังมีรายงานพบว่าประมาณร้อยละ 10-15 ของผู้ที่ได้รับวัคซีนตับอักเสบชนิดบีไม่มีการสร้างภูมิคุ้มกันหลังจากได้รับวัคซีนจนครบ[9-12] ในประเทศจีนมีรายงานติดตามนักเรียนมัธยมปลายที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีขณะที่ยังเป็นทารก แต่กลับพบว่าร้อยละ 28.7 (158/551) ของนักเรียนกลุ่มนี้ตรวจไม่พบว่ามีแอนติบอดี anti-HBs (หรือน้อยกว่า 1 มิลลิยูนิตต่อมิลลิลิตร (mIU/mL)) และหากคำนึงถึงระดับภูมิคุ้มกันที่สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี (seroprotection) ซึ่งควรมีระดับ anti-HBV มากกว่า 10 มิลลิยูนิตต่อมิลลิลิตร ก็พบว่าจำนวนมากถึงร้อยละ 63 ของตัวอย่างนักเรียนกลุ่มดังกล่าวไม่มีระดับภูมิคุ้มกันสูงพอเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้[13] การศึกษาที่คล้ายกันในประเทศไทยโดย Posuwan และคณะ[14] ก็พบว่าร้อยละ 93.1 ของนักศึกษาแพทย์จากจำนวน 271 คนที่ได้รับการฉีดวัคซีนในช่วงทารกก็มีระดับภูมิคุ้มกันไม่สูงพอ (น้อยกว่า 10 มิลลิยูนิตต่อมิลลิลิตร) ที่จะป้องกันการติดเชื้อได้และเมื่อให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีซ้ำ (booster) กับนักศึกษาแพทย์ที่ตรวจไม่พบแอนติบอดี (น้อยกว่า 1 มิลลิยูนิตต่อมิลลิลิตร) ก็พบว่ามีถึงร้อยละ 39 (14/36) ที่ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันให้มีระดับป้องกันการติดเชื้อได้ จากตัวอย่างการศึกษาที่กล่าวนี้จึงเกิดคำถามว่าเหตุใดประสิทธิภาพของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีและวัคซีนไวรัสอื่นอีกหลายชนิด จึงไม่สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันและ/หรือทำให้ผู้ได้รับวัคซีนมีระดับภูมิคุ้มกันที่มากพอเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสอย่างมีประสิทธิภาพอย่างแท้จริง บทความนี้อภิปรายเกี่ยวกับกลไกการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสในภาพรวมและเสนอให้บุคลากรเทคนิคการแพทย์ร่วมกันสร้างกฎเกณฑ์และเพิ่มมาตรการด้านวิชาชีพโดยต้องมีขั้นตอนตรวจสอบว่าผู้ได้รับวัคซีนไวรัสต้องได้รับการตรวจสอบติดตามผลการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสชนิดนั้น โดยจัดรวมอยู่ในโปรแกรมการให้วัคซีน ซึ่งไม่ควรเป็นการให้วัคซีนไวรัสโดยไม่มีมาตรการตรวจสอบอย่างที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน

หน้าที่และความหลากหลายของโมเลกุล MHC

สารแปลกปลอมหรือแอนติเจนที่เข้าสู่ร่างกาย หากมีน้ำหนักโมเลกุลและโครงสร้างซับซ้อนมากพอจะมีสมบัติเป็นอิมมูโนเจน กระตุ้นร่างกายให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน โดยเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน หรือ antigen presenting cell (APC) ในช่วงแรกคือแมคโครฟาจ และเด็นไดรติกเซลล์ เกิดกระบวนการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาว T lymphocyte ให้มีการตอบสนองต่อ

อิมมูโนเจน[15] APC มีหน้าที่นำเสนอแอนติเจน โดยการทำให้อิพิโทป (epitope) จับกับโมเลกุล major histocompatibility complex (MHC) กลายเป็นโมเลกุลเชิงซ้อนที่เรียกว่า MHC-peptide complex เพื่อจับและเหนี่ยวนำโมเลกุลตัวรับของเซลล์ T lymphocyte ที่เรียกว่า T cell receptor (TCR) ของแต่ละโคลนซึ่งมีความจำเพาะแตกต่างกัน[16] MHC เป็นชุดของโมเลกุลที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์มีบทบาทแสดงความเข้ากันได้ระหว่างเซลล์ต่างชนิดกันในร่างกาย โดยแต่ละคนจะมีโมเลกุล MHC แตกต่างกัน โมเลกุล MHC ของมนุษย์เรียกว่า human leukocyte antigen (HLA) ซึ่งหมายถึงแอนติเจนของเม็ดเลือดขาวมนุษย์ เนื่องจากโมเลกุล MHC ถูกค้นพบแรกเริ่มจากเซลล์เม็ดเลือดขาว โมเลกุล MHC ของสัตว์ชนิดอื่นได้รับการเสนอชื่อแตกต่างกัน เช่น MHC ของสุกรเรียกว่า swine leukocyte antigen (SLA) ซึ่งหมายถึงแอนติเจนของเม็ดเลือดขาวสุกร ขณะที่ MHC ของสุนัขเรียกว่า dog leukocyte antigen (DLA) MHC แบ่งออกเป็น 2 แบบ เรียกว่า MHC class I และ class II ซึ่งยังแบ่งย่อยตามตำแหน่งที่เรียกว่าโลคัสของ HLA (HLA locus) บนโครโมโซมคู่ที่ 6 ทั้งนี้ MHC class I ของมนุษย์มีโลคัสหลักอยู่ 3 ตำแหน่งคือ HLA-A, HLA-B และ HLA-C ขณะที่ MHC class II มีโลคัสหลักอยู่สามตำแหน่งเช่นกัน คือ HLA-DP, HLA-DQ และ HLA-DR[17, 18] HLA locus ของแต่ละคนมียีนอัลลีล ซึ่งมีความหลากหลายต่างชนิดกัน ทั้งนี้คณะกรรมการการตั้งชื่อระบบ HLA ขององค์การอนามัยโลกได้รายงานสรุปเมื่อปี พ.ศ. 2561 ว่าจำนวนยีนอัลลีลของ HLA-A, HLA-B และ HLA-C มีประมาณ 4.3, 5.2 และ 3.9×10^3 ยีนอัลลีล ตามลำดับ ขณะที่จำนวนยีนอัลลีลของ HLA-DP, HLA-DQ และ HLA-DR มีประมาณ 1.1, 1.2 และ 2.6×10^3 ยีนอัลลีลตามลำดับ[19] เช่นกัน โดยแต่ละอัลลีลอาจพบมากน้อยในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน

การถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโมเลกุล MHC

โมเลกุล MHC class I สามารถแสดงออกและพบได้ในทุกเซลล์ร่างกายที่มีนิวเคลียส ขณะที่ MHC class II สามารถพบได้เฉพาะในเซลล์ที่ทำหน้าที่เป็น APC เช่น เด็นไดรติกเซลล์ แมคโครฟาจ และ B lymphocyte ส่วนเซลล์เม็ดเลือดแดงซึ่งเป็นเซลล์ที่ไม่มีนิวเคลียส จัดเป็นเซลล์ที่ไม่พบโมเลกุล MHC[20, 21] ยีนอัลลีลสำหรับ HLA แต่ละโลคัสสืบทอดมาจากโครมาติคของพ่อและแม่สู่ลูก ทำให้มนุษย์แต่ละคนมียีนอัลลีลของ HLA แต่ละโลคัสไม่เกินสองชนิด ตัวอย่างเช่น หากโลคัส HLA-A ของลูกได้รับยีนอัลลีลที่มาจากเซลล์สืบพันธุ์ของพ่อและแม่ซึ่งเป็นแฮปพลอยด์คนละชนิดคือมีความแตกต่างกันก็ทำให้ลูกมี HLA-A อยู่สองชนิดหรือสองยีนอัลลีลที่เรียกว่า heterozygous แต่ถ้ายีนอัลลีลจากเซลล์สืบพันธุ์ของพ่อและแม่เป็นชนิดเดียวกันก็ทำให้ลูกมียีนอัลลีลของ HLA-A เพียงชนิดเดียวหรือเรียกว่า homozygous ซึ่งการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของยีน HLA นี้เป็นการถ่ายทอดที่มีลักษณะ co-dominant หมายความว่ายีนอัลลีลแต่ละชนิดมีการแสดงออกเท่าเทียมกัน (ไม่มียีนอัลลีลใดเด่นกว่ากัน) ดังนั้นจำนวนยีนอัลลีลของ MHC class I ในแต่ละคนอาจมีได้ 3-6 ชนิด คือหากบุคคลใดมียีนอัลลีลของ MHC class I เป็น homozygous ทั้งสามโลคัสก็หมายความว่าบุคคลนั้นมียีนอัลลีลของ MHC class I เพียงสามชนิด แต่คนที่มี MHC class I เป็น heterozygous อยู่หนึ่งโลคัสและอีกสองโลคัสเป็น homozygous บุคคลนั้นก็มียีนอัลลีลของ MHC class I สี่อัลลีล ส่วนคนที่เป็น heterozygous ทั้งสามโลคัสก็มียีนอัลลีลของ MHC class I หกชนิด การถ่ายทอดดังกล่าวนี้มีลักษณะเดียวกันกับ HLA โลคัสอื่น ๆ ทั้ง HLA-B และ HLA-C รวมทั้งของ MHC class II

ด้วย ทั้งนี้เนื่องจากจำนวนยีนอัลลีล ของ HLA แต่ละโลคัสมีมากมายหลากหลายกว่าพันชนิดและรวมกันทั้งหมดก็มีมากกว่าหมื่นชนิด[19-21] โอกาสที่จะพบผู้ที่มี HLA alleles เหมือนกันทั้งหมดจึงเป็นเรื่องยากมากและมักพบได้เฉพาะในคนที่เป็นคู่แฝดไข่ใบเดียวกัน ทั้งนี้ HLA ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลสูงและเป็นโมเลกุลเชิงซ้อนจึงมีสมบัติเป็นแอนติเจน สามารถชักนำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในแต่ละบุคคลได้ จึงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้การปลูกถ่ายอวัยวะระหว่างผู้ให้และผู้รับเกิดความไม่เข้ากัน (incompatible organ transplantation)[22, 23]

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันกับบทบาทของโมเลกุล MHC

แอนติเจนต้องการโมเลกุล MHC เพื่อประกอบเป็นโมเลกุลเชิงซ้อน MHC-peptide complex ซึ่งสามารถกระตุ้น T lymphocyte โคลนต่างชนิดกันอย่างจำเพาะ โดยแอนติเจนต้องผ่านกระบวนการที่เรียกว่า antigen processing เพื่อทำให้โมเลกุล MHC allele เข้าจับกับเปปไทด์สายสั้นหรือ T cell epitope กลายเป็น MHC-peptide complex ก่อนส่งไปยังผิวเซลล์ของ APC เพื่อกระตุ้น T cell แต่ละโคลน กระบวนการ antigen processing มีสองแบบคือ endogenous antigen processing pathway (antigen processing class I) เพื่อกระตุ้น cytotoxic T lymphocyte (Tc) และ exogenous antigen processing pathway (antigen processing class II) เพื่อกระตุ้น helper T lymphocyte (Th) ผ่านโมเลกุล TCR ของ T lymphocyte แต่ละโคลน[24, 25] โดย MHC-peptide complex ที่แตกต่างกันจะจับกับ TCR เพื่อกระตุ้น T lymphocytes โคลนต่างกันอย่างจำเพาะ (MHC restriction)[26, 27]

Endogenous antigen processing pathway เป็นกระบวนการนำเสนอชิ้นส่วนของเปปไทด์จากภายในเซลล์รวมทั้งของเชื้อไวรัสด้วยการย่อยสลายในโปรตีโอโซม เกิดเป็นเปปไทด์สายสั้นหรืออิพิโทปที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 8-15 เรสิดิวส์[19, 23] ซึ่งเป็นขนาดที่พอเหมาะสำหรับจับภายในร่องจับ (groove) ของโมเลกุล MHC class I ได้เป็น MHC I-peptide complex เพื่อกระตุ้น Tc lymphocyte ด้วยกลไก class I MHC restriction[28-30] ซึ่งเป็นกลไกที่ทำให้ APC กระตุ้น naïve $CD8^+$ T lymphocytes ให้กลายเป็น activated Tc cell ซึ่งจะพัฒนาเป็น effective Tc cell ที่สามารถเข้าโจมตีเซลล์เป้าหมาย (target cell) เช่น เซลล์ติดเชื้อไวรัส (viral infected cells)[31, 32] เนื่องจากกระบวนการ endogenous antigen processing pathway เกิดขึ้นกับโมเลกุลที่อยู่ภายในเซลล์รวมทั้งเชื้อไวรัสด้วย ดังนั้นโปรตีนที่มีอยู่ตามปกติในเซลล์ก็ต้องผ่านกระบวนการนี้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม antigen processing กับเปปไทด์ของเซลล์ตัวเอง จะไม่กระตุ้น Tc lymphocyte ของตัวเอง เนื่องจากเซลล์ Tc โคลนที่จดจำเปปไทด์ของตัวเอง (autologous Tc clones) ถูกกำจัดตั้งแต่ระยะแรกของการพัฒนาเซลล์ T lymphocyte ตามขั้นตอนการคัดเลือกแบบ negative selection ซึ่งกำจัด T cell clone ที่มี TCR ต่อโมเลกุลใดของเซลล์ตัวเองออกไปเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านเซลล์ตัวเอง (autoimmunity) ในภายหลัง จึงมีเพียงแอนติเจนหรือเปปไทด์แปลกปลอม เช่น เปปไทด์ของไวรัสที่สามารถกระตุ้นเซลล์ Tc lymphocyte ทำให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบ cellular mediated immunity ต่อเชื้อไวรัสนั้นได้[18, 31, 32]

ในทางกลับกัน exogenous antigen processing เป็นกระบวนการเพื่อนำเสนอสิ่งแปลกปลอมหรือแอนติเจนที่อยู่ภายนอกเซลล์เท่านั้น โดยมีกลไกที่ค่อนข้างซับซ้อนกว่า endogenous antigen processing ทั้งนี้เนื่องจากโมเลกุล MHC class II

ที่เพิ่งเริ่มถูกสังเคราะห์ขึ้นและอยู่ใน rough endoplasmic reticulum (RER) ถูกยับยั้งด้วยโมเลกุลที่เรียกว่า invariant chain (Ii) ที่บริเวณร่องจับของโมเลกุล MHC class II กลายเป็น MHC II-Ii complex เป็นเหตุให้บริเวณร่องจับของโมเลกุล MHC Class II ไม่สามารถจับกับโมเลกุลใดจากเซลล์ของตัวเอง อย่างที่เกิดขึ้นกับกรณี endogenous antigen processing pathway จากนั้น MHC II-Ii complex จะถูกส่งผ่านเข้า Golgi body และเมื่อแอนติเจนถูกย่อยด้วยเอนไซม์โปรติเอสและกรดในเอ็นโดโซม ก็ทำให้โมเลกุล Ii ถูกย่อยสลายไปด้วย แต่ยังคงมีเปปไทด์สายสั้นของ Ii เกาะกับบริเวณร่องจับของ MHC class II เรียกว่า CLIP (class II associated invariant chain peptide) เพื่อยังคงป้องกันไม่ให้ร่องจับของ MHC II เข้าจับกับโมเลกุลจากเซลล์ตัวเอง อย่างไรก็ตามเพื่อให้ T cell epitope จากภายนอก (exogenous epitope) ที่เข้ากันได้กับร่องจับสามารถเข้าจับกับโมเลกุล MHC class II ได้ โมเลกุล HLA-DM ซึ่งมีโครงสร้างคล้าย MHC class II ก็เข้าจับดึง CLIP ให้หลุดออกจากโมเลกุล MHC class II ส่งผลให้ T cell epitope ที่เข้ากันได้กับร่องจับของโมเลกุล MHC II มีโอกาสย้ายเข้าไปแทนที่ CLIP ทำให้เกิด MHC II-peptide complex และนำไปสู่พื้นผิวของ APC เพื่อกระตุ้น Th lymphocyte โคลนที่จำเพาะต่อไป[26, 33] ทั้งนี้เปปไทด์ที่จับกับโมเลกุล MHC class II จะมีขนาดใหญ่กว่าเปปไทด์ที่จับกับ MHC class I ใน endogenous antigen processing โดยมีกรดอะมิโนประมาณ 15-20 เรสิดิวส์

การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัส

เชื้อไวรัสเป็นอนุภาคที่สามารถเพิ่มจำนวนได้เมื่ออยู่ในเซลล์เจ้าบ้าน (host) ที่มีความจำเพาะ อย่างไรก็ตาม อนุภาคของไวรัสพบได้ทั้งในและนอกเซลล์ โดยอนุภาคไวรัสที่ถูกสร้างขึ้นใหม่ (progeny) จะถูกปล่อยออกนอกเซลล์เพื่อบุกรุกเข้าสู่เซลล์อื่นได้ ดังนั้นการต่อสู้กับการติดเชื้อไวรัสโดยภูมิคุ้มกันของร่างกายต้องอาศัยทั้งระบบ cellular mediated (CMIR) และ humoral mediated (HMIR) immune responses ซึ่งเป็นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันด้วยบทบาทของ Tc cell และแอนติบอดีตามลำดับ

โปรตีนของเชื้อไวรัสเกิดกระบวนการ antigen processing ที่เซลล์หลักสองชนิดคือ APC และเซลล์เป้าหมาย[24] โดยหลังจากที่ naïve Tc cell ถูกกระตุ้นด้วย APC ให้กลายเป็น activated Tc แล้ว Th cell ก็ช่วยส่งเสริมให้ activated T cell กลายเป็น effective Tc cell เข้าโจมตีเซลล์เป้าหมายที่ติดเชื้อไวรัส (viral infected cell) ต่อไป[34, 35] นอกจากนี้ Th cell ยังมีบทบาทกระตุ้นให้ activated B lymphocyte พัฒนาเป็น plasma cell เพื่อผลิตแอนติบอดีที่จำเพาะกับ อิพิโทป ของเชื้อไวรัส[36] ทั้งนี้ B lymphocyte และ Th cell ต่างมีบทบาทในการสร้างประโยชน์ซึ่งกันและกัน (reciprocal interaction) โดย B lymphocyte ทำหน้าที่เป็น APC กระตุ้น Th cell ที่มีความสัมพันธ์กัน (cognate Th cell) ขณะเดียวกัน cognate Th cell ก็ทำหน้าที่กระตุ้นให้ B lymphocyte พัฒนาเป็น plasma cells แล้วกลายเป็น memory B lymphocyte ซึ่งถือว่ามีความสำคัญมากเนื่องจาก memory B lymphocyte สามารถตอบสนองต่อการบุกรุกของเชื้อไวรัสที่เข้าสู่ร่างกายได้อย่างทันทีด้วยการสร้างแอนติบอดีขึ้นมาอย่างรวดเร็วเพื่อเข้าจับอนุภาคของเชื้อไวรัสที่เข้ามาโจมตีอีกครั้ง (secondary viral infection) ก่อนที่เชื้อไวรัสจะสามารถเข้าจับกับเซลล์เป้าหมาย (viral attachment) จึงเป็นการป้องกันไม่ให้เชื้อไวรัสเข้าไปเพิ่มจำนวนและก่อให้เกิดพยาธิสภาพแก่ร่างกายได้ กลไกทางภูมิคุ้มกันดังกล่าวถือเป็นกลยุทธ์พื้นฐานใน

การผลิตวัคซีนไวรัสเพื่อป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัส[37] ดังนั้นการได้รับวัคซีนไวรัสจึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันแบบ adaptive immunity ให้สร้าง memory lymphocytes ซึ่งมีชีวิตอยู่ได้นานและที่สำคัญคือมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการรุกรานของเชื้อไวรัสได้อย่างรวดเร็วแทนที่จะใช้เวลาอย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์ดังกรณีการติดเชื้อครั้งแรก (primary infection) ดังนั้นผลจากการได้รับวัคซีนไวรัสจึงต้องสามารถทำให้ร่างกายมีการสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อเข้ากำจัดเชื้อไวรัสได้ทันท่วงที และไม่เกิดพยาธิสภาพจากการติดเชื้อไวรัสอีก โดยเฉพาะ antibody ที่เข้าจับเพื่อขัดขวางไม่ให้เชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์เป้าหมาย

กลยุทธ์เพิ่มประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสและความสำคัญของโมเลกุล MHC ต่อระบบสาธารณสุข

ดังได้กล่าวแล้วว่าโมเลกุล MHC มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันโดยการสร้างโมเลกุล MHC-peptide complex ของเชื้อไวรัสเพื่อกระตุ้น Tc และ Th cells ผ่านการทำงานของกลุ่มเซลล์ที่ทำหน้าที่เป็น APC แต่เนื่องจากโมเลกุล MHC class I และ II มีมากมายหลากหลายอัลลีล[19-21] ขณะที่แต่ละคนมียีนอัลลีลของ MHC แต่ละคลาสเพียง 3-6 ยีนอัลลีล จึงทำให้แต่ละคนมีโมเลกุล HLA อัลลีลที่สามารถเข้าจับกับเปปไทด์หรืออิพิโทปต่างชนิดกันของเชื้อไวรัสเพื่อสร้างโมเลกุลเชิงซ้อน MHC-peptide complex ได้อย่างจำกัด เป็นเหตุให้ Th cell บางโคลนไม่ถูกเหนี่ยวนำเนื่องจากไม่มีโมเลกุล MHC-peptide complex ที่มีความเข้ากันได้ ที่จะเหนี่ยวนำ TCR ของ Th cell โคลนนั้นหรือมีแรงจับ (affinity force) น้อยเกินไปที่จะทำให้มีการสร้างภูมิคุ้มกันมากพอ[27, 37, 38] เหตุผลนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Benacerraf และ McDevitt[39, 40] ซึ่งรายงานว่าหนูสายพันธุ์ต่างกันมีการตอบสนองเพื่อผลิตแอนติบอดีต่อเปปไทด์สังเคราะห์สายสั้นแตกต่างกัน โดยหนูสายพันธุ์ C57 ตอบสนองต่อพอลิเปปไทด์สังเคราะห์ (T, G) -A-L ได้ดีขณะที่หนูสายพันธุ์ CBA ตอบสนองได้ต่ำ นอกจากนี้ยังมีรายงานด้วยว่าผู้ที่มียีนอัลลีลของ MHC class II ต่างกันก็ให้ผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสแต่ละชนิดแตกต่างกัน[41-44] แสดงว่า HLA อัลลีลเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้แต่ละคนมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อสารแปลกปลอมซึ่งรวมถึงเชื้อไวรัสแตกต่างกัน ซึ่งน่าจะเป็นเหตุผลอธิบายได้ว่าเหตุใดคนจำนวนหนึ่งจึงไม่ตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันไวรัส[1-8] ซึ่งรวมทั้งไวรัสตับอักเสบบี[9-14] ดังที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ ทั้งนี้อาจสันนิษฐานได้ว่า ผู้ได้รับวัคซีนเหล่านั้นขาดยีนอัลลีลของ HLA ที่เหมาะสมเพื่อสร้าง MHC-peptide complex ที่เข้ากันได้กับ TCR ของ T cells[45, 46] เพื่อสร้างภูมิคุ้มกัน (seroprotection)

จากเหตุผลที่กล่าวมา จะเห็นได้ว่า Th cell เป็นเซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีความสำคัญช่วยสร้างความสำเร็จในการทำหน้าที่ของทั้ง Tc และ B lymphocyte หากไม่มี Th cell โคลนที่เหมาะสมที่เรียกว่า cognate Th cell ก็จะทำให้ B lymphocyte สร้างแอนติบอดีได้เพียงชนิด IgM ซึ่งมีความเสถียรต่ำ cognate Th cell สามารถกระตุ้น B lymphocyte โคลนที่จำเพาะให้พัฒนาเป็น plasma cells เพื่อสร้างแอนติบอดีคลาสอื่น (IgG, IgA, IgE) และ memory B lymphocyte โดยแอนติบอดีมีความสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสมากกว่า Tc lymphocyte เนื่องจากแอนติบอดีสามารถเข้าจับและยับยั้งไม่ให้อนุภาคไวรัสเข้าเกาะกับโมเลกุลตัวรับไวรัส (viral receptor molecule) ของเซลล์เป้าหมาย ทำให้ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่เซลล์เป้าหมายและเพิ่มจำนวนได้ ขณะที่ Tc cell จะเริ่มทำงานได้ก็ต่อเมื่อเซลล์

เป้าหมายถูกรุกรานจากเชื้อไวรัสแล้ว เนื่องจากกลไกการทำงานของ Tc cell ต้องได้รับการเหนี่ยวนำจาก MHC I-peptide complex ที่มาจากเซลล์เป้าหมายที่ติดเชื้อไวรัสก่อนจึงจะเหนี่ยวนำให้ Tc cell เข้าจัดการทำลายได้ ดังนั้นการเหนี่ยวนำให้ได้ memory B cell จึงเป็นเป้าหมายสำคัญของวัคซีนไวรัสที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต้องสร้างขึ้นมาให้ได้ ดังนั้นวัคซีนไวรัสควรมีอิพิโทปที่สามารถจับกับ MHC II alleles ของผู้ได้รับวัคซีนไวรัส เพื่อสร้าง MHC II-peptide complex ที่สามารถกระตุ้น cognate Th cell โคลนที่เหมาะสมได้ ปัจจุบันวัคซีนไวรัสมักมีการผลิตในรูปแบบ subunit vaccine แต่ด้วยเหตุผลทั้งหมดที่กล่าวมานี้ ชี้ให้เห็นว่าวัคซีนไวรัสแบบ subunit viral vaccine ชนิดใดชนิดหนึ่งอาจไม่สามารถใช้ได้กับประชากรในทุกชุมชนหรือประชากรทั้งโลก เนื่องจากวัคซีนไวรัสควรมีอิพิโทปที่เหมาะสมกับชนิดของ MHC alleles ในแต่ละคนหรือกลุ่มประชากรเป็นสำคัญด้วย แม้ว่าการผลิต subunit viral vaccine จะทำได้สะดวกด้วยเทคโนโลยีปัจจุบัน โดยเฉพาะเทคนิคทางอณูพันธุกรรม แต่ก็ทำให้เกิดปัญหาและคำถามถึงประสิทธิผลของวัคซีนต่อทุกกลุ่มประชากร การทดสอบ subunit viral vaccine กับสัตว์ทดลองซึ่งมักใช้สายพันธุ์ใดสายพันธุ์หนึ่งในการศึกษา ทำให้เกิดข้อจำกัดในด้านความหลากหลายของโมเลกุล MHC แม้ว่า subunit viral vaccine ชนิดนั้นทำให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลองหรือกับประชากรที่ทำการทดสอบในเบื้องต้นได้ แต่เมื่อนำวัคซีนดังกล่าวมาใช้จริงกับประชากรอีกกลุ่มหนึ่งกลับให้ประสิทธิผลต่ำหรือไม่ได้ผลอย่างที่ควรเป็น เนื่องจากความไม่เหมาะสมของอิพิโทปของวัคซีนกับโมเลกุล MHC alleles ของผู้ได้รับวัคซีนไวรัสในประชากรนั้น ดังนั้น หากต้องการผลิตวัคซีนในรูปแบบ subunit viral vaccine ก็ควรเป็นการผลิตอย่างมุ่งเป้าสำหรับประชากรแต่ละกลุ่มอย่างจำเพาะ ไม่เช่นนั้นก็ควรเป็น subunit viral vaccine ที่มีการผสมรวมกันเพื่อครอบคลุมอิพิโทปของไวรัสชนิดนั้นให้ได้มากที่สุดหรือเทียบเท่าสายพันธุ์ดั้งเดิม (wild type) และกรณีที่ไวรัสชนิดนั้นมีหลากหลายสายพันธุ์เช่น ไวรัสไข้หวัดใหญ่ ก็ควรมีการผสมรวมกันของสายพันธุ์ต่างชนิดอย่างเหมาะสม เพื่อเพิ่มโอกาสการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและป้องกันการระบาดได้

เป็นเรื่องที่น่าสนใจหากบุคลากรเทคนิคการแพทย์จะเข้ามามีส่วนร่วมในการป้องกันการระบาดของเชื้อไวรัสด้วยวัคซีนไวรัสให้เกิดผลสัมฤทธิ์มากขึ้นด้วยการตรวจหายีนหรือโมเลกุล HLA alleles ของแต่ละคนอย่างทั่วถึง เช่นเดียวกับการตรวจกรุ๊ปเลือดในระบบ ABO และ Rh โดยจำเป็นต้องพัฒนาเทคนิคที่สะดวกและมีค่าใช้จ่ายที่เหมาะสมในการตรวจ ทั้งนี้จะเห็นได้ว่าโมเลกุล HLA มีบทบาทสำคัญอย่างมากด้านภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งนอกจากจะเกี่ยวข้องกับการปลูก/เปลี่ยนถ่ายอวัยวะ[22, 23, 47] ดังเป็นที่ทราบกันแล้ว ยังมีรายงานเกี่ยวกับโรคภูมิคุ้มกันต่อตัวเอง[48-50] โรคภูมิคุ้มกันไวเกิน[51, 52] และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัส[41-44] ผลการตรวจหา HLA alleles สามารถใช้เป็นฐานข้อมูลด้านระบบสาธารณสุขเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ประชากรได้มากขึ้นในหลายมิติ โดยสามารถใช้พยากรณ์โรคเพื่อป้องกันหรือหลีกเลี่ยงปัจจัยร่วมที่อาจทำให้เกิดโรคทางภูมิคุ้มกัน ส่วนด้านระบาดวิทยาของเชื้อไวรัสก็จะทำให้เราสามารถเข้าใจและผลิตวัคซีนไวรัสที่เหมาะสมกับแต่ละกลุ่มประชากรอย่างมีทิศทางมากยิ่งขึ้น ปัญหาที่สำคัญก็คือ HLA alleles มีความหลากหลายสูงมาก ทำให้เป็นเรื่องยากที่จะให้บริการตรวจหาโดยใช้เทคโนโลยีเท่าที่มีในปัจจุบันได้อย่างถ้วนทั่วด้วยค่าใช้จ่ายที่ทุกคนสามารถเข้าถึงได้ แม้มีการใช้เทคนิค polymerase chain reaction (PCR) เพื่อตรวจโมเลกุลอัลลีลของ HLA class I และ HLA class II ก็ตาม แต่ความหลากหลายของ HLA

อัลลีลที่มีอยู่สูงเป็นอุปสรรคสำคัญในการให้บริการตรวจหา HLA อัลลีลได้อย่างทั่วถึง ดังนั้น หน่วยงานหรือนักวิจัยที่มีศักยภาพควรเล็งเห็นความสำคัญของโมเลกุล HLA เพื่อพัฒนาเทคนิคการตรวจ HLA alleles อย่างจริงจัง จนทำให้การตรวจมีความง่ายและมีค่าใช้จ่ายเหมาะสม สามารถให้บริการแก่ประชากรได้อย่างครอบคลุม ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อระบบสาธารณสุขอย่างมากต่อไปในอนาคต

ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง หลายประเทศมีการแจ้งเตือนหรือกำหนดมาตรการให้ประชาชนรับวัคซีนไวรัสตามกระแสข่าวการระบาดโดยไม่มีมาตรการตรวจสอบเพื่อพิสูจน์ตามกระบวนการวิทยาศาสตร์ว่าวัคซีนไวรัสดังกล่าวสามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันได้จริงหรือไม่กับประชากรในประเทศของตน ดังนั้น กระทรวงสาธารณสุขในแต่ละประเทศรวมทั้งประเทศไทยควรมีมาตรการกำหนดให้การรับวัคซีนไวรัสมีกระบวนการที่เป็นรูปธรรมอย่างครบถ้วนที่ไม่ได้เป็นเพียงการให้วัคซีนไวรัสจนครบจำนวนครั้ง แต่ต้องมีการตรวจสอบว่าผู้ที่ได้รับวัคซีนไวรัสมีการสร้างภูมิคุ้มกันหรือไม่ โดยหากผู้ได้รับวัคซีนไวรัสไม่มีการสร้างภูมิคุ้มกันหรือสร้างได้ไม่มากพอที่จะป้องกันการติดเชื้อไวรัสตามวัตถุประสงค์ของวัคซีนไวรัสชนิดนั้น บริษัทผู้ผลิตหรือจำหน่ายวัคซีนไวรัสก็ควรต้องชดเชยค่าใช้จ่ายทั้งหมดให้แก่ผู้บริโภคหรือผู้รับวัคซีน เนื่องจากไม่ได้ผลิตวัคซีนที่เหมาะสมให้เกิดผลสัมฤทธิ์แก่บุคคลนั้น แม้ว่ากรณีนี้อาจทำให้มีค่าใช้จ่ายสูงขึ้น แต่ก็เป็นการรับรองว่าผู้รับวัคซีนจะได้รับการคุ้มครองและเข้าใจสถานภาพของตัวเอง เพราะหากเข้าใจเพียงว่าการได้รับวัคซีนไวรัสจนครบจำนวนครั้งก็สามารถทำให้ตัวเองมีภูมิคุ้มกันแล้ว ก็อาจทำให้ผู้ที่ได้รับวัคซีนไวรัส (แต่ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้) มีพฤติกรรมสุ่มเสี่ยงด้วยความเข้าใจผิดและอาจทำให้มีโอกาสติดเชื้อไวรัสได้มากยิ่งขึ้น ดังนั้น จึงขอเสนอว่า สภาเทคนิคการแพทย์ควรต้องร่วมผลักดันและประสานงานกับกระทรวงสาธารณสุขเพื่อกำหนดแนวทางให้การตรวจติดตามการสร้างภูมิคุ้มกันกับผู้รับวัคซีนไวรัส โดยให้เป็นส่วนหนึ่งของโปรแกรมการได้รับวัคซีนไวรัสเพื่อเป็นการสร้างกระบวนการที่ช่วยผลักดันให้ผู้ผลิตวัคซีนได้ตระหนักถึงผลสัมฤทธิ์ของวัคซีนไวรัสของตนอย่างมีความรับผิดชอบเพื่อพัฒนาการผลิตวัคซีนไวรัสที่ทำให้เกิดประสิทธิผลต่อทุกคนอย่างแท้จริง

สรุป

ปัญหาประสิทธิผลของวัคซีนไวรัสที่มีความแตกต่างในผู้รับวัคซีนแต่ละคน เกี่ยวข้องกับกระบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอันเนื่องมาจากความหลากหลายของโมเลกุล MHC ของแต่ละคน ทำให้ความสามารถในการจับกับอิพิโทปของแอนติเจนแตกต่างกันและเป็นสาเหตุที่ทำให้วัคซีนไวรัสมีประสิทธิภาพที่แตกต่างกันในแต่ละคนหรือแต่ละกลุ่มประชากร นักเทคนิคการแพทย์โดยสภาเทคนิคการแพทย์ควรผลักดันให้โปรแกรมการให้วัคซีนไวรัสครอบคลุมถึงการตรวจหาผลสัมฤทธิ์จากการได้รับวัคซีนไวรัสด้วย ไม่ใช่เพียงการให้วัคซีนให้ครบเท่านั้นโดยไม่ทราบว่าตัวผู้รับวัคซีนมีการสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อต้านทานการติดเชื้อไวรัสชนิดนั้นจริงหรือไม่ และหากผู้รับวัคซีนไม่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ก็ควรมีมาตรการเยียวยาและหาทางสร้างเสริมภูมิคุ้มกันหรือศึกษาหาทางร่วมกันเพื่อแก้ปัญหาตามกระบวนการทางวิทยาศาสตร์ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. John TJ, Jayabal P. Oral polio vaccination of children in the tropics: I. the poor seroconversion rates and the absence of viral interference. Am J Epidemiol 1972; 96: 263-9.
2. Paul Y. Oral polio vaccines and their role in polio eradication in India. Expert Rev Vaccines 2009; 8: 35-41.
3. Su WJ, Shao PL, Liu MT, *et al*. Low seroprotection against preseasonal influenza local strains in children might predict the upcoming epidemic influenza strains. Clin Infect Dis 2010; 51: 171-6.
4. Fairhead T, Hendren E, Tinckam K, *et al*. Poor seroprotection but allosensitization after adjuvanted pandemic influenza H1N1 vaccine in kidney transplant recipients. Transpl Infect Dis 2012; 14: 575-83.
5. Moon SJ, Lee SH, Byun YH, *et al*. Risk factors affecting seroconversion after influenza A/H1N1 vaccination in hemodialysis patients. BMC Nephrol 2012; 13: 165.
6. Chansiripornchai N. Field study of seroconversion of three different commercial vaccines of chicken infectious anemia virus in Thailand. Thai J Vet Med 2016; 46: 699-704
7. Song JY, Woo HJ, Cheong HJ, *et al*. Long-term immunogenicity and safety of inactivated Hantaan virus vaccine (Hantavax™) in healthy adults. Vaccine 2016; 34: 1289-95.
8. Evdokimov K, Sayasinh K, Nouanthong P, *et al*. Low and disparate seroprotection after pentavalent childhood vaccination in the Lao People's Democratic Republic: a cross-sectional study. Clin Microbiol Infect 2017; 23: 197-202.
9. Ribeiro TM, Azevedo RS. Seroconversion of hepatitis B vaccine in infants related to the mother's serostatus in a community of São José dos Campos, state of São Paulo, Brazil. Clinics 2006; 61: 387-94.
10. Tsebe KV, Burnett RJ, Hlungwani NP, *et al*. The first five years of universal hepatitis B vaccination in South Africa: evidence for elimination of HBsAg carriage in under 5-year-olds. Vaccine 2001;19: 3919-26.
11. Luo Z, Li L, Ruan B. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period. Int J Infect Dis 2012; 16: e82-e88.
12. Guho A, Ahad A, Salam A, *et al*. Seroconversion after recombinant hepatitis B vaccination. J Med 2010; 11: 143-50.
13. Lu CY, Ni YH, Chiang BL, *et al*. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. J Infect Dis 2008; 197: 1419-26.
14. Posuwan N, Vorayingyong A, Jaroonvanichkul V, *et al*. Implementation of hepatitis B vaccine in high-risk young adults with waning immunity. PLoS One 2018; 13: e0202637.

15. Hume DA. Macrophages as APC and the dendritic cell myth. J Immunol 2008; 181: 5829-35.
16. Wetzel SA, Parker DC. MHC transfer from APC to T cells following antigen recognition. Crit Rev Immunol 2006; 26: 1-21.
17. Halenius A, Gerke C, Hengel H. Classical and non-classical MHC I molecule manipulation by human cytomegalovirus: so many targets——but how many arrows in the quiver? Cell Mol Immunol 2015; 12:139-53.
18. Kelly A, Trowsdale J. Genetics of antigen processing and presentation. Immunogenetics 2019; 71: 161-70.
19. Marsh SGE, & WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. Nomenclature for factors of the HLA system, update September 2018. Hum Immunol 2018; 79: 902-14.
20. Agrawal S, Kishore MC. MHC class I gene expression and regulation. J Hematother Stem Cell Res 2000; 9: 795-812.
21. Drozina G, Kohoutek J, Jabrane-Ferrat N, Peterlin BM. Expression of MHC II genes. Curr Top Microbiol Immunol 2005; 290: 147-70.
22. Kransdorf EP, Pando MJ, Gragert L, Kaplan B. HLA Population genetics in solid organ transplantation. Transplantation 2017; 101: 1971-6.
23. Cusick MF, Jindra PT. Human leukocyte antigen epitope matching in solid organ transplantation. Clin Lab Med 2018; 38: 595-605.
24. Lázaro S, Gamarra D, Del Val M. Proteolytic enzymes involved in MHC class I antigen processing: A guerrilla army that partners with the proteasome. Mol Immunol 2015; 68: 72-6.
25. Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. Nat Rev Immunol. 2015; 15: 203-16.
26. Schmitt L, Boniface JJ, Davis MM, Mcconnell HM. Conformational isomers of a class II MHC-peptide complex in solution. J Mol Biol 1999; 286: 207-18.
27. Zarutskie JA, Sato AK, Rushe MM, *et al*. A conformational change in the human major histocompatibility complex protein HLA-DR1 induced by peptide binding. Biochemistry 1999; 38: 5878-87.
28. Pamer E, Cresswell P. Mechanisms of MHC class I—restricted antigen processing. Annu Rev Immunol 1998; 16: 323-58.
29. Bouvier M, Wiley DC. Structural characterization of a soluble and partially folded class I major histocompatibility heavy chain/beta 2m heterodimer. Nat Struct Biol 1998; 5: 377-84.
30. Zarling AL, Luckey CJ, Marto JA, *et al*. Tapasin is a facilitator, not an editor, of class I MHC peptide binding. J Immunol 2003; 171: 5287-95.

31. Shastri N, Schwab S, Serwold T. Producing nature's gene-chips: the generation of peptides for display by MHC class I molecules. Annu Rev Immunol 2002; 20: 463-93.
32. Groothuis TAM, Neefjes J. The ins and outs of intracellular peptides and antigen presentation by class I MHC molecules. Curr Top Microbiol Immunol 2005; 300: 127-48.
33. Schmitt L, Boniface JJ, Davis MM, Mcconnell HM. Kinetic isomers of a class II MHC-peptide complex. Biochemistry 1998; 37: 17371-80.
34. Momburg F, Hengel H. Corking the bottleneck: the transporter associated with antigen processing as a target for immune subversion by viruses. Curr Top Microbiol Immunol 2002; 269: 57-74.
35. D'Alicandro V, Romania P, Melaiu O, Fruci D. Role of genetic variations on MHC class I antigen-processing genes in human cancer and viral-mediated diseases. Mol Immunol 2018; S0161-5890 (18) 30103-2.
36. Berzofsky JA. T-B reciprocity. An Ia-restricted epitope-specific circuit regulating T cell-B cell interaction and antibody specificity. Surv Immunol Res 1983; 2: 223-9.
37. Murin CD, Wilson IA, Ward AB. Antibody responses to viral infections: a structural perspective across three different enveloped viruses. Nat Microbiol 2019; 4: 734-47.
38. Shirai M, Arichi T, Chen M, *et al.* T Cell Recognition of hypervariable region-1 from hepatitis C virus envelope protein with multiple class II MHC molecules in mice and humans: preferential help for induction of antibodies to the hypervariable region. J Immunol 1999; 162: 568-76.
39. Benacerraf B, McDevitt HO. Histocompatibility-linked immune response genes. Science 1972; 75: 273-9.
40. McDevitt H. The discovery of linkage between the MHC and genetic control of the immune response. Immunol Rev 2002; 185: 78-85.
41. Konnai S, Takeshima SN, Tajima S, *et al.* The influence of ovine MHC class II DRB1 alleles on immune response in bovine leukemia virus infection. Microbiol Immunol 2003; 47: 223-32.
42. Sarri CA, Markantoni M, Stamatis C, *et al.* Genetic contribution of MHC class II genes in susceptibility to West Nile virus infection. PLoS One. 2016; 11: e0165952. doi: 10.1371/journal.pone.0165952.
43. Tregoning JS, Yamaguchi Y, Wang B, *et al.* Genetic susceptibility to the delayed sequelae of neonatal respiratory syncytial virus infection is MHC dependent. J Immunol 2010; 185: 5384-9.
44. Luckey D, Weaver EA, Osborne DG, *et al.* Immunity to Influenza is dependent on MHC II polymorphism: study with 2 HLA transgenic strains. Sci Rep 2019; 9: 19061.

45. Hansen TH, Lybarger L, Yu L, Mitaksov V, Fremont DH. Recognition of open conformers of classical MHC by chaperones and monoclonal antibodies. Immunol Rev 2005; 207: 100-11.
46. Wieczorek M, Sticht J, Stolzenberg S, *et al.* MHC class II complexes sample intermediate states along the peptide exchange pathway. Nat Commun 2016; 7: 13224.
47. Ayala García MA, González Yebra B, López Flores AL, Guaní Guerra E. The major histocompatibility complex in transplantation. J Transplant 2012: 842141.
48. Mai W, Liu X, Wang J. *et al.* Protective effects of CX3CR1 on autoimmune inflammation in a chronic EAE model for MS through modulation of antigen-presenting cell-related molecular MHC-II and its regulators. Neurol Sci 2019; 40: 779-91.
49. Kyriakidis NC, Kockum I, Julkunen H, *et al.* European families reveal MHC class I and II associations with autoimmune-mediated congenital heart block. Ann Rheum Dis 2018; 77: 1381-2.
50. Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C. *et al.* The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. Genome Biol 2017; 18: 76.
51. Wu H, Whritenour J, Sanford JC, Houle C, Adkins KK. Identification of MHC haplotypes associated with drug-induced hypersensitivity reactions in Cynomolgus monkeys. Toxicol Pathol 2017; 45: 127-33.
52. Sachiko O, Tetsuya H, Kenji K. Requirement of MHC class I on radioresistant cells for granzyme B expression from $CD8^+$ T cells in murine contact hypersensitivity. J Dermatol Sci 2018; 90: 98-101.