

## บทนำ

โรคเอดส์เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของทุกประเทศ องค์การ UNAIDS ได้ประมาณว่ามีผู้ติดเชื้อประมาณ ๓๕.๕ ล้านคนทั่วโลก และในจำนวนนี้เป็นผู้ติดเชื้อในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ประมาณ ๗.๘ ล้านคน สำหรับประเทศไทยคาดว่าจะมีผู้ติดเชื้อ และยังมีชีวิตอยู่ประมาณ ๘ แสน ถึง ๑ ล้านคน ถึงแม้ว่าปัจจุบันจะมียาต้านไวรัสและทำให้ผู้ติดเชื้อมีชีวิตยืนยาวขึ้น แต่ปัญหาของการต่อสู้ HIV โดยที่ยาต้านไวรัสก็ยังมีอยู่มากพอสมควร ปัญหาเหล่านี้ได้แก่ ราคายา[1] ผลข้างเคียงทั้งในระยะสั้น และระยะยาว [2] ตลอดจนเชื้อไวรัสคือยาที่นับวันจะเป็นปัญหามากขึ้น[3] ดังนั้น ทางออกของการแก้ปัญหาเรื่องโรคเอดส์อย่างยั่งยืนน่าจะเป็นการพัฒนาวัคซีนเพื่อใช้ในการป้องกันโรคเอดส์

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสในอดีตรประสบความสำเร็จค่อนข้างง่ายดาย

เนื่องจากวัคซีนเหล่านี้เป็นวัคซีนที่ใช้ป้องกันไวรัสชนิดที่สามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ แต่สำหรับการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคเอดส์อาจยุ่งยากกว่านั้น สาเหตุที่สำคัญได้แก่ HIV ไม่กระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ ในความเป็นจริงแล้ว นักวิทยาศาสตร์ไม่เคยพบใครเลยที่เมื่อติดเชื้อ HIV แล้วสามารถกำจัดเชื้อออกไปจากร่างกายได้ ดังนั้น การออกแบบวัคซีนโดยอาศัยหลักการว่าเมื่อร่างกายติดเชื้อไวรัสแล้วจะกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติจึงใช้ไม่ได้สำหรับ HIV สาเหตุที่สำคัญประการหนึ่งได้แก่การที่ HIV มีการเพิ่มจำนวน และกลายพันธุ์อย่างรวดเร็ว แต่อย่างไรก็ตาม การกลายพันธุ์เหล่านี้ถูกควบคุมในระดับหนึ่ง เนื่องจากกรดอะมิโนบางตำแหน่งมีความสำคัญต่อโครงสร้าง [4] หรือหน้าที่ของโปรตีนของ HIV การกลายพันธุ์ในตำแหน่งเหล่านี้จึงอาจทำให้ไวรัสไม่สามารถมีชีวิตต่อไปได้ (abortive mutation)

ดังนั้น จึงอาจกล่าวได้ว่าการหลบหลีกภูมิคุ้มกันของ HIV มีข้อจำกัด และเมื่อกระบวนการหลบหลีกภูมิคุ้มกันโดยการกลายพันธุ์ดำเนินไปเรื่อยๆ ในที่สุดแล้ว HIV จะไม่สามารถกลายพันธุ์หนีต่อไป

ได้และอาจมีลักษณะของลำดับกรดอะมิโนที่จำเพาะซึ่งสามารถนำข้อมูลส่วนนี้เพื่อใช้ในการออกแบบวัคซีนได้ นอกจากนี้ในประชากรหนึ่งที่มี HLA polymorphism คล้ายคลึงกัน การหลบหลีกของภูมิคุ้มกันนี้อาจนำไปสู่รอยประทับของ HLA ได้เช่นกัน [5]

นอกจากควรเลือกลำดับกรดอะมิโนที่ HIV ไม่สามารถหลบหนีไปได้แล้ว นักวิทยาศาสตร์อาจต้องอาศัยปัจจัยอีกประการหนึ่งในการตัดสินใจว่าลำดับกรดอะมิโนชนิดใดที่ควรใส่ไว้ในวัคซีนต้นแบบ ปัจจัยที่สำคัญนี้ได้แก่ ความสามารถในการกระตุ้นทีเซลล์ให้หลั่ง cytokine ได้หลายชนิด (polyfunctional T cell) cytokine เหล่านี้ได้แก่ MIP1 $\alpha/\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-2, Gamma Interferon และความสามารถในการเพิ่มจำนวน (Proliferative capacity) เป็นต้น ซึ่งการที่ทีเซลล์หลั่ง cytokines ได้หลายชนิดได้ถูกแสดงให้เห็นแล้วว่าเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ทีเซลล์มีความสามารถในการควบคุมการติดเชื้อ HIV

โครงร่างวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยได้ออกแบบวางแผนการทดลองเพื่อศึกษาความหลากหลายของสายพันธุ์ HIV การหลบหลีกภูมิคุ้มกันของ HIV และการทำงานที่เซลล์ที่เปลี่ยนแปลงไป เนื่องจากการกลายพันธุ์ ข้อมูลนี้จะประโยชน์อย่างยิ่งในการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ในอนาคต

วัตถุประสงค์

๑. เพื่อวิเคราะห์ความหลากหลายของโปรตีน nef ของผู้ติดเชื้อ HIV
๒. เพื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของการตอบสนองของทีเซลล์ต่อ peptide ที่เป็น wild type และ mutant

#### ขอบเขตของงานวิจัย

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ติดเชื้อ HIV ที่มีปริมาณ CD4 มากกว่า 300 cells/mm<sup>3</sup> โดยได้ชี้แจงรายละเอียดของโครงการให้แก่อาสาสมัครได้รับทราบแล้ว และได้รับการอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยอย่างถูกต้อง