เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2550;5(1):71-80.

นิพนธ์ต้นฉบับ

วิทยาภูมิคุ้มกันของการติดเชื้อเซอร์โคไวรัสชนิดที 2 (PCV2) ในสุกร

กฤษฎากรณ์ พริ้งเพราะ,[1] สมพร เตชะงามสุวรรณ[2]

[1]สาขาวิชาพาราคลินิก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ. เชียงใหม่,
[2]ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพ

บทคัดย่อ เชื้อเซอร์โคไวรัสชนิดที 2 ในสุกร (porcine circovirus type 2: PCV2) เป็นหนึ่งในเชื้อไวรัสที่ก่อโรค และเป็นสาเหตุหลักของกลุ่มอาการทรุดโทรมหลังหย่านมในสุกร (post weaning multisystemic wasting syndrome: PMWS) การศึกษาพยาธิกำเนิดของโรคและการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของสุกรที่ติดเชื้อ พบว่า เชื้อเซอร์โคไวรัสสามารถเข้าอยู่อาศัยและแบ่งตัวได้ในเซลล์หลายอวัยวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ลิมโฟไซต์ นอกจากนี้เชื้อไวรัสยังสามารถแฝงตัวอยู่ในเซลล์จำพวกแมคโครฟาจและเซลล์เดนไดรติกได้เป็นระยะเวลานานภายหลังจากเข้าสู่ร่างกายสัตว์แล้ว ซึ่งเซลล์สองชนิดนี้ทำหน้าที่เป็นเซลล์ที่นำเสนอแอนติเจน และสามารถเดินทางผ่านระบบไหลเวียนโลหิตไปยังอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย จึงสามารถตรวจพบเชื้อไวรัสชนิดนี้ได้ในอวัยวะน้ำเหลืองส่วนต่างๆ การที่เชื้อเซอร์โคไวรัสสามารถยับยั้งกลไกการทำลายไวรัสผ่านทางกระบวนการ intracellular endosomal degradative pathway หลังจากที่เข้าไปอยู่ในเซลล์เป้าหมายแล้ว ทำให้เชื้อสามารถคงอยู่ภายในเซลล์ได้โดยไม่ถูกทำลายจากเอนไซม์ภายในเซลล์ ซึ่งถือเป็นการหลบเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกันอย่างหนึ่งของเชื้อไวรัส นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อไวรัสที่อยู่ภายในเซลล์จะยังไม่มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน หรือพัฒนาจนเกิดเป็นกลุ่มอาการทรุดโทรมหลังหย่านม ถ้าปราศจากการกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยปัจจัยอื่นๆ โดยสรุป ความเสียหายอันเนื่องมาจากกลุ่มอาการทรุดโทรมหลังหย่านมในสุกร นอกเหนือจากการติดเชื้อเซอร์โคไวรัสแล้ว ยังมีปัจจัยร่วมอื่นๆ และความรุนแรงของโรคยังขึ้นอยู่กับโรคอื่นๆ ที่แฝงอยู่ในฟาร์มสุกรด้วย
เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2550;5(1):71-80.

คำสำคัญ: สุกร เซอร์โคไวรัสสุกรชนิดที 2 ภูมิคุ้มกัน

โรคเซอร์โคไวรัสสุกร (Porcine circovirus disease: PCVD)[1,2] เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสอีกชนิดหนึ่งที่ก่อความเสียหายต่ออุตสาหกรรมการเลี้ยงสุกรในปัจจุบัน โดยพบว่า

ติดต่อขอสำเนาบทความได้ที่: กฤษฎากรณ์ พริ้งเพราะ, สาขาวิชาพาราคลินิก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200; E-mail:kidsadagon@hotmail.com
ได้รับบทความวันที่ 9 พฤศจิกายน 2550

เป็นสาเหตุหลักของกลุ่มอาการทรุดโทรมหลังหย่านมในสุกร (post weaning multisystemic wasting syndrome: PMWS) ซึ่งเป็นภาวะทรุดโทรมที่พบในลูกสุกรหลังหย่านม ถึงสุกรช่วงรุ่น-ขุน ทำให้ลูกสุกรที่ป่วยมีลักษณะผอม ทรุดโทรม แคระแกร็น โตช้า, ขนหยาบร่วมกับอาการป่วยอื่นๆ เช่น ปัญหาโรคในระบบหายใจ หรือโรคในระบบทางเดินอาหาร อาจพบอาการดีซ่านในสุกรบางตัว รอยโรคภายนอกที่เด่นชัด คือ การขยายใหญ่ของต่อมน้ำเหลืองทั่วร่างกาย (generalized lymphadenopathy)[1, 3] พบรายงานการระบาดครั้งแรกที่ประเทศแคนาดา ในปี ค.ศ. 1991 และจากการชันสูตร สันนิษฐานว่าสาเหตุหลักของกลุ่มอาการนี้เป็นผลเนื่องมาจากการติดเชื้อเซอร์โคไวรัส ชนิดที่ 2 (porcine circovirus type 2)[3-5] อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาย้อนหลังพบว่าสุกรในทวีปยุโรปและอเมริกามีการติดเชื้อชนิดนี้มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1972 โดยที่สุกรเหล่านั้นไม่ได้แสดงอาการป่วยออกมาอย่างชัดเจน

เชื้อเซอร์โคไวรัสสุกร (porcine circovirus: PCV) เป็นเชื้อไวรัสใน Genus *Circovirus*, Family *Circoviridae* เป็นดีเอ็นเอ ไวรัสที่ไม่มีเปลือกหุ้ม และมีลักษณะทางพันธุกรรม เป็นวงสายเดี่ยว (nonenveloped single-stranded circular DNA) เป็นไวรัสที่มีขนาดเล็กที่สุดในบรรดาเชื้อไวรัสที่ก่อโรคในสัตว์ โดยไวรัสในกลุ่มนี้ประกอบด้วย 2 สายพันธุ์ คือ PCV ชนิดที่ 1 (PCV1) และ PCV ชนิดที่ 2 (PCV2) ซึ่งปัจจุบันพบว่าเชื้อ PCV1 เป็นไวรัสที่ไม่ก่อโรคในสุกร (non-pathogenic strain) ในขณะที่ PCV2 สามารถก่อโรคในสุกรได้[3, 5] การศึกษาโครงสร้างทางพันธุกรรมของเชื้อ PCV1 และ PCV2 พบว่าประกอบด้วย 11 open reading frame (ORF) โดย ORF1 และ ORF2 มีลำดับเบสคิดเป็นร้อยละ 90 ของโครงสร้างทางพันธุกรรมทั้งหมดของไวรัส[3,5] และมีความคล้ายคลึงกันของลำดับเบสเป็นร้อยละ 80 และร้อยละ 75 ตามลำดับ โดย ORF1 เป็นบริเวณที่สร้างโปรตีน replicase จึงมีลักษณะเป็น conserved region สำหรับเชื้อไวรัสทั้งสองชนิด ในขณะที่ ORF2 ซึ่งเป็นบริเวณที่สร้างโปรตีน capsid มีความคล้ายคลึงน้อยกว่าในระหว่างไวรัสทั้งสองสายพันธุ์จึงสามารถใช้เป็นจุดที่แยกความแตกต่างระหว่าง PCV1 และ PCV2 ได้[1,3,5,6]

เนื่องจากการติดเชื้อ PCV2 เป็นสาเหตุหลักที่ส่งผลให้สุกรเกิดกลุ่มอาการทรุดโทรมหลังหย่านม ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่ต้องประกอบด้วยหลายปัจจัยร่วมกัน และสุกรที่ติดเชื้อ PCV2 อาจไม่แสดงภาวะของ PMWS ก็ได้ Harms (2002)[7] ได้นิยามกลุ่มอาการของ PMWS ว่าต้องประกอบด้วยลักษณะ 3 ประการ ดังนี้คือ

1. สุกรที่ป่วยหลังหย่านม ต้องแสดงอาการป่วยอย่างชัดเจน คือ แสดงลักษณะทรุดโทรม ผอม แคระแกร็น ขนหยาบ มีอาการป่วยด้วยโรคระบบทางเดินอาหาร หรือป่วยด้วยโรคระบบหายใจ เป็นต้น

2. พบลักษณะบ่งชี้ทางพยาธิสภาพของโรคในการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา เช่น การลดลงของเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (lymphoid depletion), การพบก้อนอินคลูชั่นภายในไซโตพลาสม (intra-

cytoplasmic inclusion body), การอักเสบแบบ granulomatous inflammation ในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่างๆ การเกิดปอดอักเสบแบบ interstitial pneumonia เป็นต้น

3. ตรวจพบแอนติเจนของเชื้อ PCV2 ในเนื้อเยื่อของสุกรที่แสดงอาการป่วย

การติดต่อของเชื้อ PCV2 สามารถติดต่อได้โดยตรง (nose to nose contact) หรือโดยการกิน (fecal-oral exposure)[5] ทางรก (trans-placental infection) และสามารถตรวจพบสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสได้ ทั้งในเซลล์แมคโครฟาจ เซลล์เดนไดรติก (dendritric cells) เซลล์ตับ (hepatocytes) และเซลล์เยื่อบุท่อไต (renal tubular epithelium cells)[8,9] กระบวนการวินิจฉัยการติดเชื้อ PCV2 สามารถทำได้หลายวิธี เช่น การผ่าชันสูตรซากร่วมกับผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ซึ่งพบลักษณะต่อมน้ำเหลืองขยายใหญ่ทั่วร่างกาย รอยโรคทางจุลพยาธิวิทยาพบปอดอักเสบ (interstitial pneumonia) การลดลงของเนื้อเยื่อน้ำเหลืองต่างๆ เช่น ต่อมน้ำเหลือง ม้าม ต่อมน้ำเหลืองตามลำไส้เล็กส่วนปลาย (peyer's patches)[10] และพบการอักเสบแบบ granulomatous inflammation โดยอาจพบก้อนอินคลูชั่นภายในไซโตพลาสมในเซลล์แมคโครฟาจหรือไม่ก็ได้ ทั้งนี้การยืนยันผลการตรวจอาจทำได้โดยการย้อมสีอิมมูโนฮีสโตเคมี (immunohistochemistry) การทำ in situ hybridization การตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเลคตรอน การทำ indirect immunofluorescence (IFA) หรือการตรวจด้วยวิธีทางซีรั่มวิทยา เช่น ELISA เป็นต้น

วิทยาภูมิคุ้มกันของการติดเชื้อไวรัส

โดยทั่วไปแล้ว ระบบภูมิคุ้มกันของสัตว์มีกระดูกสันหลังจะประกอบด้วยภูมิคุ้มกัน 2 ชนิด คือ ภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (non-specific or innate immunity) และภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (specific or adaptive immunity) ซึ่งต้องมีการทำงานสอดคล้องและประสานกัน รวมทั้งมีข้อดีข้อด้อยในแต่ละจุดต่างกัน[11-13]

เซลล์ซึ่งทำหน้าที่ในระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ ได้แก่ เซลล์ที่ทำหน้าที่ปกป้องร่างกายตามอวัยวะต่างๆ เช่น เซลล์เยื่อบุ (epithelium) เซลล์ที่ทำหน้าที่เก็บทำลายสิ่งแปลกปลอมต่างๆ เช่น แมคโครฟาจ และนิวโทรฟิล หรือเซลล์ที่ทำหน้าที่ทำลายเชื้อหรือเซลล์ที่ติดเชื้อได้โดยตรง เช่น natural killer cell ในขณะที่เซลล์ที่ทำหน้าที่ในระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ ได้แก่ ลิมโฟไซท์ชนิดบี (B lymphocyte) และชนิดที (T lymphocyte) จะมีบทบาทหลักในระบบภูมิคุ้มกันในน้ำเลือด (humoral immunity) และระบบภูมิคุ้มกันแบบเซลล์ (cell-mediated immunity) ตามลำดับ โดยเซลล์เหล่านี้สามารถพบได้ทั่วไปในร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณที่เป็นเนื้อเยื่อน้ำเหลืองต่างๆ เช่น ต่อมทอนซิล ต่อมน้ำเหลือง เป็นต้น[11-13]

ในภาวะทั่วไปของการติดเชื้อไวรัส การที่ไวรัสจะเข้าไปในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตและสร้างไวรัสอนุภาคใหม่ได้ จะประกอบด้วยกระบวนการต่างๆ

ตั้งแต่การจับกันของเชื้อไวรัสและแอนติเจนที่ผิวเซลล์ (attachment) การเข้าไปในเซลล์ (penetration) การปล่อยสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัส (uncoating) การสร้างสารพันธุกรรมขึ้นมาใหม่ (replication) ซึ่งขั้นตอนนี้มีความแตกต่างไปตามแต่ละชนิดไวรัส การสร้างอนุภาคใหม่ของไวรัส (assembly) และขั้นตอนสุดท้าย คือ การปล่อยอนุภาคไวรัสออกจากเซลล์ (release)[12,14] จากขั้นตอนต่างๆ ในการติดเชื้อไวรัสนั้น พบว่าระบบภูมิคุ้มกันของสัตว์ทั้งแบบไม่จำเพาะ และระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะได้เข้ามามีส่วนเกี่ยวข้องตั้งแต่การทำงานของเซลล์เยื่อบุที่ทำหน้าที่ยับยั้งเชื้อหรือสิ่งแปลกปลอมในระยะแรกๆ เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันในน้ำเลือด ตลอดจนเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันแบบเซลล์

การทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะที่สำคัญในระยะแรกๆ หลังจากการติดเชื้อไวรัสแล้ว คือ การที่เซลล์สร้างโปรตีนที่เรียกว่า สารไซโตไคน์ (cytokine) ออกมา โดยสารไซโตไคน์ที่พบระยะแรกคือสารจำพวก interferon-α (INF-α) และ interferon-β (INF-β) ซึ่งสารไซโตไคน์ชนิดนี้ พบว่าสร้างขึ้นมาจากเซลล์แมคโครฟาจหรือเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส และเซลล์ไฟโบรบลาส ตามลำดับ โดยจะมีผลเหนี่ยวนำให้เซลล์ข้างเคียง สร้างสารหรือโปรตีนต่างๆ ออกมาต่อต้านเชื้อไวรัสได้ นอกจากนี้แล้วเซลล์ natural killer cell ซึ่งเป็นเซลล์อีกชนิดหนึ่งที่พบว่ามีปริมาณเพิ่มขึ้นภายหลังจากการติดเชื้อไวรัส ก็มีความสามารถฆ่าหรือทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสได้โดยตรง[12-14] อย่างไรก็ตาม การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายจะเกิดควบคู่กันไปทั้งระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะและระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ โดยในส่วนของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะอันได้แก่ ลิมโฟไซท์ชนิดบีและชนิดที ซึ่งทำงานในระบบภูมิคุ้มกันแบบน้ำเลือดและภูมิคุ้มกันแบบเซลล์ตามลำดับ แม้จะเป็นระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง แต่เป็นระบบภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพสูง และสามารถจดจำสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกายได้ การทำงานของเซลล์ลิมโฟไซท์ชนิดบีที่สำคัญคือการสร้างสารแอนติบอดี (antibody) ที่มีส่วนสำคัญในการยับยั้งไม่ให้เชื้อเข้าไปเจริญเติบโตภายในเซลล์ หรือเหนี่ยวนำให้เซลล์ชนิดอื่นเข้ามาทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อ ในขณะที่การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันแบบเซลล์ จำเป็นต้องอาศัยเซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจนจากการติดเชื้อไวรัสเหล่านั้น ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะพบโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ที่เรียกว่า MHC molecules (major histocompatibility complex: MHC) โดยแบ่งเป็น 2 ชนิด ทั้งนี้พบว่าการทำงานของ cytotoxic T cell (CD8 T cell) ต้องอาศัยโปรตีน MHC class I สามารถพบในเซลล์ทั่วไปที่มีนิวเคลียส ในขณะที่ถ้าต้องการกระตุ้นการทำงานของ helper T cell (CD4 T cell) ต้องอาศัยโปรตีน MHC class II ซึ่งพบได้มากในเซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน (antigen presenting cells) อันได้แก่ เซลล์เดนไดรติก แมคโครฟาจ หรือเซลล์ลิมโฟไซท์ชนิดบี โดยในทางระบบภูมิคุ้มกัน helper T cell ถือเป็นเซลล์หลักในการกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองต่อแอนติเจน หรือไวรัสที่เข้ามาในร่างกาย[11-13]

วิทยาภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ PCV2

จากที่กล่าวแล้วว่า สุกรที่ติดเชื้อ PCV2 จะส่งผลให้เกิดอาการป่วยและทรุดโทรมหลังหย่านม โดยสุกรที่แสดงอาการป่วยจะพบการขยายใหญ่ของต่อมน้ำเหลืองทั่วร่างกาย (generalized lymphadenopathy) พบภาวะการลดลงของเนื้อเยื่อน้ำเหลืองและการเข้ามาของเซลล์ในกลุ่ม monocytic cell มากขึ้น[3,5,15] โดยภาวะการลดลงของเม็ดโลหิตขาวในกระแสเลือด (leucopenia) สามารถตรวจพบได้ในสุกรที่ติดเชื้อจากธรรมชาติ ทั้งนี้พบได้ในช่วงวันที่ 7-10 หลังการติดเชื้อ แต่อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาพบว่า สุกรที่มีภาวะการลดลงของเม็ดโลหิตขาวจะเป็นสุกรที่ติดเชื้อ PCV2 และมีการพัฒนารอยโรคเป็นกลุ่มอาการ PMWS แล้วเท่านั้น[16]

ความเป็นไปได้ของภาวะการลดลงของเนื้อเยื่อน้ำเหลือง ในสุกรที่ติดเชื้อ PCV2 มีด้วยกันหลายสาเหตุ อาจเกิดเนื่องจากการติดเชื้อโดยตรงเข้าไปในเซลล์ของเชื้อไวรัส หรืออาจเกิดเนื่องจากการเหนี่ยวนำให้เกิดการตาย (apoptosis) ของเซลล์ ลิมโฟไซท์ชนิดบี[17,18] ซึ่งนอกจากการลดลงของเซลล์ชนิดนี้ในสุกรที่ติดเชื้อ PCV2 แล้วยังพบว่ามีการลดลงของเซลล์ลิมโฟไซท์ชนิดทีร่วมด้วย โดยมีสัดส่วนแปรผันตรงในสุกรที่มีปริมาณของเชื้อ PCV2 มาก มักพบว่ามีภาวะของการลดลงของเนื้อเยื่อน้ำเหลืองมากตามไปด้วย จึงน่าจะเป็นผลให้เม็ดโลหิตขาวและเกล็ดเลือดในเลือดลดลง (thrombocytopenia) และเกิดภาวะโมโนไซท์ในเลือดสูง (monocytosis) ตามมาในที่สุด[18] ซึ่งการเกิดภาวะเม็ดโลหิตขาวในเลือดลดลงนี้ เกิดจากการลดลงของเซลล์ลิมโฟไซท์ชนิดที ในกลุ่มของ CD4 CD8 T cell และ IgM ในสุกรที่ติดเชื้อ PCV2 ด้วย[17,19] นอกจากการเกิดลักษณะของการลดลงของเนื้อเยื่อน้ำเหลืองแล้ว ยังพบว่าสุกรที่มีภาวะของกลุ่มอาการทรุดโทรมหลังหย่านม ยังพบลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น การพบการอักเสบแบบ granulomatous การพบจำนวนของ multinucleated giant cell เพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับผลการตรวจพบสาร chemokine ที่หลั่งออกมาในบริเวณนั้น คือ monocyte chemoattractant protein-1 ซึ่งสารนี้เป็นสารที่ทำให้มีการเข้ามาของเซลล์ในกลุ่มโมโนไซท์หรือแมคโครฟาจ[20]

จากการทดลองของ Krakowka และคณะ ในปี ค.ศ. 2001[21] พบว่าการฉีดเชื้อ PCV2 เข้าไปในสุกรปลอดเชื้อ และฉีดกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันซ้ำด้วย keyhole limpet hemocyanin ใน incomplete Freund's adjuvant (KLH/ICFA) เปรียบเทียบกับสุกรในกลุ่มควบคุม ผลปรากฏว่าสุกรที่ไม่ได้รับการฉีดกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันจะไม่มีการพัฒนาของโรคเป็นกลุ่มอาการทรุดโทรมหลังหย่านม ในขณะที่สุกรกลุ่มทดลองที่มีการฉีดกระตุ้นซ้ำด้วย KLH/ICFA พบว่ามีการพัฒนาของโรคเป็นภาวะของ กลุ่มอาการทรุดโทรมหลังหย่านมได้ ซึ่งจากการทดลองนี้ชี้ให้เห็นว่าการกระตุ้นให้มีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย เป็นปัจจัยที่สำคัญในการพัฒนาของโรคจากสุกรที่ติดเชื้อ PCV2 เป็นกลุ่มอาการทรุดโทรมหลังหย่านมในที่สุด[21-23] โดยนอกจาก

การทดลองนี้แล้ว ยังพบว่าการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไมโคพลาสมา[23] การติดเชื้อร่วมกับเชื้อพาร์โวไวรัส[21,24] การติดเชื้อร่วมกับเชื้อไวรัสพี อาร์ อาร์ เอส[25] จะทำให้สุกรแสดงภาวะทรุดโทรมหลังหย่านมรุนแรงมากขึ้น

การเกิดภาวะกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) ในสุกรที่ติดเชื้อ PCV2 เป็นอีกประเด็นหนึ่งของการศึกษาพยาธิกำเนิดของเชื้อชนิดนี้ เป็นที่ทราบดีว่าลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่สำคัญอย่างหนึ่งของการติดเชื้อ PCV2 นั่นคือ การเกิดการลดลงของเนื้อเยื่อน้ำเหลือง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการลดลงของลิมโฟไซท์ชนิดบีในเนื้อเยื่อน้ำเหลืองต่างๆ[15,17,20] ซึ่งเซลล์นี้เป็นเซลล์สำคัญที่ทำหน้าที่ของระบบภูมิคุ้มกันในน้ำเลือด นอกจากผลในการลดหน้าที่การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในน้ำเลือดแล้ว การติดเชื้อ PCV2 ยังมีผลในการล่ด CD4 T cell ด้วย[18] ซึ่ง CD4 T cell หรือ helper T cell นี้ นอกจากจะเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ในระบบภูมิคุ้มกันแบบเซลล์แล้ว ยังทำหน้าที่เป็นเซลล์หลักในการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายเมื่อมีการลดจำนวนของ helper T cell ลง จึงเป็นการลดความสามารถของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายด้วย กลไกอีกอย่างหนึ่งที่พบว่าน่าจะเป็นสาเหตุสำคัญของการกดภูมิคุ้มกันเนื่องจากการติดเชื้อเซอร์โคไวรัส คือ การที่เชื้อไวรัสสามารถกดการทำงานของเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างสารอินเตอเฟอรอน (natural interferon-producing cells: NIPCs) ส่งผลให้ร่างกายลดการหลั่งสารไซโตไคน์จำพวก interferon-α (INF) และ tissue necrotic factor-α (TNF) โดยสารไซโตไคน์เหล่านี้ดังได้กล่าวแล้วว่า สร้างมาจากเซลล์ที่มีการติดเชื้อไวรัส[12] และมีผลในระยะแรกๆ ในการต่อต้านเชื้อไวรัส นอกจากนี้แล้วยังเป็นสารที่กระตุ้นการหลั่งของ natural killer cells หรือแม้กระทั่งการตอบสนองของลิมโฟไซท์ชนิดบีและที เพราะฉะนั้นการกดการทำงานของ NIPC จึงมีผลให้ระบบภูมิคุ้มกันในภาพรวมด้อยประสิทธิภาพลง และส่งผลต่อเนื่องทำให้สุกรไวต่อการติดเชื้อต่างๆ ได้ง่ายขึ้น[26]

กลไกหลบเลี่ยงภูมิคุ้มกันของเชื้อ PCV2

กลไกหลบเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกัน (immune evasion) ของเชื้อ PCV2 นี้ ปัจจุบันเองยังคงมีอีกหลายประเด็นที่ยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้อย่างแน่ชัด แต่อย่างไรก็ตามหากพิจารณาถึงความสามารถของเชื้อในการดำรงอยู่ในร่างกายของสัตว์มาเป็นระยะเวลานาน โดยที่สัตว์ไม่แสดงอาการป่วยให้เห็นแล้ว จะพบว่าเชื้อ PCV2 เองก็น่าจะเป็นเชื้อไวรัสอีกชนิดหนึ่ง ที่มีความสามารถในการหลบเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายของสัตว์ได้เป็นอย่างดี

ปัจจุบันการศึกษาถึงพยาธิกำเนิดของเชื้อ PCV2 ทำให้มีข้อสันนิษฐานได้ว่า เชื้อ PCV2 สามารถเข้าอยู่อาศัยในเซลล์และแบ่งตัวได้หลายๆ อวัยวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ลิมโฟไซท์ที่พบในต่อมน้ำเหลืองใกล้กับอวัยวะที่ได้รับเชื้อ[27] นอกจากนี้ยังพบว่าเชื้อไวรัสสามารถเข้าอยู่อาศัยได้ในเซลล์แมคโครฟาจ และเซลล์เดนไดรติก จากการศึกษาพบว่าสามารถตรวจพบเชื้อไวรัสได้ในเซลล์เหล่านี้เป็นระยะเวลานานโดยที่เชื้อไม่มี

การแบ่งตัวเพิ่มจำนวน และสุกรอาจไม่แสดงอาการป่วยให้เห็น[27-29] ซึ่งผลจากการศึกษานี้มีหลักที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่ง เพราะเซลล์แมคโครฟาจและเซลล์เดนไดรติก เป็นเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันในระยะแรกๆ ที่เข้ามาตอบสนองต่อการติดเชื้อและเป็นเซลล์ที่นำเสนอแอนติเจนที่สำคัญอย่างหนึ่งของ helper T cell ถึงแม้ว่าประเด็นการคงอยู่ของเชื้อไวรัสในเซลล์เหล่านี้ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด ว่าเกิดจากการติดเชื้อไวรัสเข้าไปโดยตรงหรือเกิดจากการถูกทำลายโดยกระบวนการเอนโดไซโตซิส (endocytosis) ของเซลล์[28] แต่อย่างไรก็ตามในภาวะของการติดเชื้อ PCV2 ที่สามารถตรวจพบแอนติเจนของเชื้อได้ตลอดระยะเวลา แสดงว่าตัวเชื้อ PCV2 เอง น่าจะมีกลไกบางอย่างในการเข้าไปอยู่อาศัยภายในไซโตพลาสมของเซลล์เหล่านี้ โดยที่ไม่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ไลโซโซม (lysozyme) ภายในเซลล์ ซึ่งอาจกล่าวได้ว่ากลไกเหล่านี้เป็นกลไกอย่างหนึ่งของเชื้อ PCV2 ในการหลบเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย[29] โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อพิจารณาถึงเซลล์เป้าหมายหลักของเชื้อ PCV2 ที่ตรวจพบแอนติเจนของเชื้อแล้ว จะเห็นได้ว่าเซลล์แมคโครฟาจและเซลล์เดนไดรติกเอง เป็นเซลล์นำเสนอแอนติเจนที่สำคัญผ่าน MHC class II ของ helper T cell ซึ่งได้กล่าวในตอนต้นแล้วว่า เป็นกลไกหลักที่สำคัญในการสั่งการระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ ในร่างกาย ตลอดจนเป็นเซลล์ที่พบในระยะแรกๆ ของการติดเชื้อ เพราะฉะนั้นมีความเป็นไปได้ว่าการที่เชื้อ PCV2 เข้าไปอยู่ในเซลล์เหล่านี้ได้โดยไม่ถูกทำลายเป็นระยะเวลานานและไม่มีการนำเสนอแอนติเจนผ่าน MHC ต่างๆ ก็อาจเป็นเหตุผลว่า เพราะเหตุใดเชื้อ PCV2 สามารถคงอยู่ในร่างกายได้ ในขณะเดียวกัน เมื่อมีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในร่างกาย ไม่ว่าจะด้วยปัจจัยใดๆ เชื้อ PCV2 ก็พร้อมที่จะออกมาจากเซลล์เหล่านั้นและแพร่กระจายไปยังเซลล์หรืออวัยวะอื่นๆ และก่อให้เกิดกลุ่มอาการทรุดโทรมหลังหย่านมได้ในที่สุด

การหลบเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกันจากร่างกายสัตว์ของเชื้อ PCV2 นอกจากมีผลต่อ helper T cell แล้ว ยังพบว่าการติดเชื้อ PCV2 ยังมีผลต่อการลด cytotoxic T lymphocyte ด้วย[18] และเนื่องจากว่าเซลล์ชนิดนี้เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการฆ่า หรือทำลายสิ่งแปลกปลอมที่ผ่านเข้ามาในร่างกายโดยผ่านการนำเสนอแอนติเจนของ MHC class I ที่มีอยู่แล้วในทุกเซลล์ที่มีนิวเคลียส การลดจำนวนลงของเซลล์ดังกล่าวในสุกรที่ติดเชื้อ PCV2 จึงน่าจะเป็นอีกเหตุผลหนึ่ง ที่ทำให้เชื้อไวรัสสามารถอยู่รอดได้ในร่างกายของสัตว์เป็นระยะเวลานาน

สรุป

กล่าวโดยสรุปได้ว่า เชื้อ PCV2 มีเซลล์เป้าหมายหลักในการเข้าไปอยู่อาศัย และแบ่งตัวได้ในหลายอวัยวะ โดยเฉพาะเซลล์ลิมโฟไซท์ ในเนื้อเยื่อน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้เคียงกับอวัยวะที่ได้รับเชื้อ และเชื้อสามารถแฝงตัวอยู่ในเซลล์แมคโครฟาจและเซลล์เดนไดรติกได้ ซึ่งการที่เชื้อไวรัสเข้าไปอยู่อาศัยในเซลล์เหล่านี้ เชื้อจะสร้างกลไกบางอย่างขึ้นมา ทำให้สามารถอาศัยอยู่ในเซลล์ของสัตว์ได้เป็นระยะเวลานาน โดยที่เชื้อไวรัสอาจไม่มี

การแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวน ซึ่งถือเป็นการหลบเลี่ยงระบบภูมิคุ้มกันอย่างหนึ่งของไวรัส แต่อย่างไรก็ตามเมื่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายถูกกระตุ้น อันเนื่องมาจากปัจจัยแวดล้อมหรือความเครียดต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงหลังจากการหย่านมของลูกสุกร เชื้อ PCV2 เอง ก็พร้อมที่จะมีการแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวน และพัฒนารอยโรคไปสู่ลักษณะของกลุ่มอาการทรุดโทรมหลังหย่านม ได้ในที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Segales J, Allan GM, Domingo M. Porcine circovirus diseases. Anim Health Res Rev 2005;6:119-42.
2. Allan G, Krakowa S, Ellis J. PCV2: ticking time bomb. Pig Progress 2002;18:14-5.
3. Allan GM, Ellis JA. Porcine circoviruses: a review. J Vet Diagn Invest 2000;12:3-14.
4. Ellis J, Hassard L, Clark E, Harding J, Allan G, Willson P, et al. Isolation of circovirus from lesions of pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome. Can Vet J 1998;39: 44-51.
5. Pogranichny R, Yoon K. Animal circoviruses. In: Morilla A, Yoon K, Zimmerman J, editors. Trends in emerging viral infections of swine. Iowa state press; 2002. p. 283-9.
6. Cheung AK. Transcriptional analysis of porcine circovirus type 2. Virology. 2003;5:305: 168-80.
7. Harms PA. Post weaning multisystemic wasting sysndrome and porcine circovirus: A united state perspective. In: Morilla A, Yoon KJ, Zimmerman J, editors. Trends in enmerging viral infections of swine: Iowa state press; 2002:291-5.
8. Kiupel M, Stevenson GW, Choi J, Latimer KS, Kanitz CL, Mittal SK. Viral replication and lesions in BALB/c mice experimentally inoculated with porcine circovirus isolated from a pig with postweaning multisystemic wasting disease. Vet Pathol 2001;38:74-82.
9. Okuda Y, Ono M, Yazawa S, Shibata I. Experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in cesarean-derived, colostrum-deprived piglets inoculated with porcine circovirus type 2 (PCV2): investigation of quantitative PCV2 distribution and antibody responses. J Vet Diagn Invest 2003;15:107-14.
10. Kiupel M, Stevenson GW, Galbreath EJ, North A, HogenEsch H, Mittal SK. Porcine circovirus type 2 (PCV2) causes apoptosis in experimentally inoculated BALB/c mice. BMC Vet Res 2005;31:1-7.
11. Tizard IR. Veterinary Immunology: an introduction. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2000.
12. Roitt I, Brostoff J, Male d. Immunology. 6th ed. London: Harcourt; 2001.
13. Abbas AK, H.Lichtman A. Basic immunology: Functions and disorders of the immune system. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
14. Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ. Veterinary virology. 3rd ed. California: Academic press;1999.
15. Krakowka S, Ellis JA, McNeilly F, Gilpin D, Meehan B, McCullough K, et al. Immunologic features of porcine circovirus type 2 infection. Viral Immunol 2002;15:567-82.
16. Nielsen J, Vincent IE, Botner A, Ladekaer-Mikkelsen AS, Allan G, Summerfield A, et al. Association of lymphopenia with porcine circovirus type 2 induced postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS). Vet Immunol Immunopathol 2003;12; 92:97-111.
17. Shibahara T, Sato K, Ishikawa Y, Kadota K.

Porcine circovirus induces B lymphocyte depletion in pigs with wasting disease syndrome. J Vet Med Sci 2000;62:1125-31.

18. Darwich L, Segales J, Domingo M, Mateu E. Changes in CD4(+), CD8(+), CD4(+) CD8(+), and immunoglobulin M-positive peripheral blood mononuclear cells of postweaning multisystemic wasting syndrome-affected pigs and age-matched uninfected wasted and healthy pigs correlate with lesions and porcine circovirus type 2 load in lymphoid tissues. Clin Diagn Lab Immunol 2002;9:236-42.
19. Liu J, Zhu Y, Chen I, Lau J, He F, Lau A, et al. The ORF3 protein of porcine circovirus type 2 interacts with porcine ubiquitin E3 ligase Pirh2 and facilitates p53 expression in viral infection. J Virol 2007;81:9560-7.
20. Kim J, Chae C. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 but not interleukin-8 in granulomatous lesions in lymph nodes from pigs with naturally occurring postweaning multisystemic wasting syndrome. Vet Pathol 2003;40:181-6.
21. Krakowka S, Ellis JA, McNeilly F, Ringler S, Rings DM, Allan G. Activation of the immune system is the pivotal event in the production of wasting disease in pigs infected with porcine circovirus-2 (PCV-2). Vet Pathol 2001; 38:31-42.
22. Fenaux M, Halbur PG, Haqshenas G, Royer R, Thomas P, Nawagitgul P, et al. Cloned genomic DNA of type 2 porcine circovirus is infectious when injected directly into the liver and lymph nodes of pigs: characterization of clinical disease, virus distribution, and pathologic lesions. J Virol 2002;76:541-51.
23. Kyriakis SC, Saoulidis K, Lekkas S, Miliotis Ch C, Papoutsis PA, Kennedy S. The effects of immuno-modulation on the clinical and pathological expression of postweaning multisystemic wasting syndrome. J Comp Pathol 2002;126:38-46.
24. Krakowka S, Ellis JA, Meehan B, Kennedy S, McNeilly F, Allan G. Viral wasting syndrome of swine: experimental reproduction of postweaning multisystemic wasting syndrome in gnotobiotic swine by coinfection with porcine circovirus 2 and porcine parvovirus. Vet Pathol 2000;37:254-63.
25. Harms PA, Sorden SD, Halbur PG, Bolin SR, Lager KM, Morozov I, et al. Experimental reproduction of severe disease in CD/CD pigs concurrently infected with type 2 porcine circovirus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus. Vet Pathol 2001; 38:528-39.
26. Vincent IE, Carrasco CP, Guzylack-Piriou L, Herrmann B, McNeilly F, Allan GM, et al. Subset-dependent modulation of dendritic cell activity by circovirus type 2. Immunology 2005; 115:388-98.
27. Yu S, Opriessnig T, Kitikoon P, Nilubol D, Halbur PG, Thacker E. Porcine circovirus type 2 (PCV2) distribution and replication in tissues and immune cells in early infected pigs. Vet Immunol Immunopathol 2007;15;115: 261-72.
28. Vincent IE, Carrasco CP, Herrmann B, Meehan BM, Allan GM, Summerfield A, et al. Dendritic cells harbor infectious porcine circovirus type 2 in the absence of apparent cell modulation or replication of the virus. J Virol 2003; 77:13288-300.
29. Gilpin DF, McCullough K, Meehan BM, McNeilly F, McNair I, Stevenson LS, et al. In vitro studies on the infection and replication of porcine circovirus type 2 in cells of the porcine immune system. Vet Immunol Immunopathol 2003;15;94:149-61.