

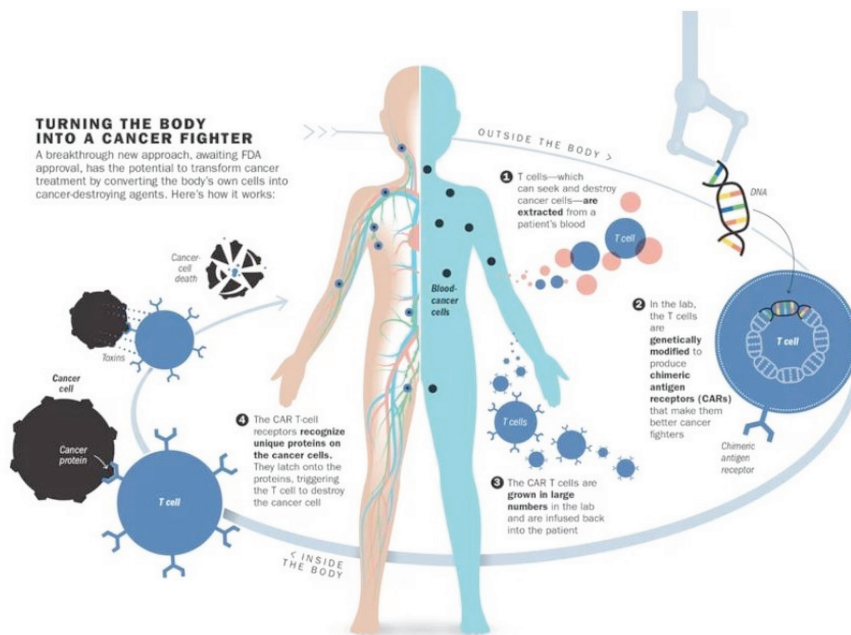
ตัวรับแอนติเจนหลากชนิด

มานพ พิทักษ์ภากร*, วรพรรณ เสนาณรงค์*, สมชัย บวรกิตติ**

Chimeric antigen receptors (CARs) คือตัวรับแอนติเจน ๒ ชนิดขึ้นไปที่สร้างขึ้นจากกระบวนการวิศวกรรมจากความจำเพาะที่ไม่มีภูมิกษณ์ของโมโนโคลนัล แอนติบอดีสำหรับนำไปถ่ายปลูกให้แก่เซลล์ที่ผู้ให้ภูมิคุ้มกัน (immune effector T cell) ที่ได้จากเลือดผู้ป่วย ตัวรับ (CARs) เหล่านี้จะถูกนำไปถ่ายปลูกความจำเพาะให้แก่เซลล์ที่ พร้อมกับถ่ายโอนรหัสลำดับคู่เบสสายรีโทรไวรัสเป็นพาหะ เซลล์ที่ดัดแปลงเหล่านี้จะถูกนำไปใส่คืนให้ผู้ป่วยที่เรียกว่าการถ่ายโอนอุปถัมภ์ (adoptive transfer) CARs แบบที่นิยมใช้เกิดจากการรวมตัวกันของหลากหลายชิ้นส่วนสายเดี่ยว (scFv) จากโมโนโคลนัลแอนติบอดีเชื่อมกับ CD3-zeta transmembrane และ endodomain ตัวอย่างโครงสร้าง CAR ได้แก่ 14g2a-Zeta

กระบวนการพัฒนารูปแบบต่างๆ ของ เซลล์ที่ ตัวรับแอนติเจนหลากชนิด เป็นเรื่องทางชีววิทยาวิศวกรรมซึ่งผู้อ่านที่สนใจลึกซึ้งไปหาอ่านได้จากวรรณกรรมมากมายในชื่อ Chimeric antigen receptors, Chimeric T cell receptors, Artificial T cell receptors

สรุปโดยย่อๆ เทคโนโลยี CARs เป็นวิธีรักษาผู้ป่วยมะเร็ง โดยใช้เซลล์ของผู้ป่วยที่ดัดแปลงทางพันธุวิศวกรรมให้มีตัวรับแอนติเจนจำเพาะของเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยนั้น แล้วนำไปใส่คืนให้ผู้ป่วย (เรียกว่าการถ่ายโอนอุปถัมภ์) เพื่อไปกำจัดเซลล์มะเร็ง วิธีรักษาแบบ CAR therapy นี้อาศัยกระบวนการทางพันธุกรรมและทางวิทยาภูมิคุ้มกัน ดังนั้นจึงมีผู้เรียกวิธีบำบัดรักษาที่ว่า Chimeric immunoreceptor therapy



รูปที่ ๑ ภาพผังแสดงกระบวนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งโดย CARs จาก Alice Park. Cancer's Newest Miracle Cure. ในนิตยสารไทม์ ๒๑ สิงหาคม พ.ศ. ๒๕๖๐ หน้า ๓๐-๓๑^{๑)}

* คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

** สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา

ประวัติตัวรับแอนติเจนหลากชนิด

ในเอกสาร Wikipedia^๒ และเอกสารของ Urba และ Longo^๓ อ้าง Zelig Eshhar ว่าเป็นผู้เริ่มการดัดแปรพันธุกรรมของเซลล์ที่เมื่อ พ.ศ. ๒๕๒๓ โดยสร้างเซลล์ที่จำเพาะเป็นตัวรับแอนติเจน ต่อมา พ.ศ. ๒๕๓๓ Eshhar ไปทำงานที่สถาบันสุขภาพแห่งชาติสหรัฐฯ ร่วมกับ Steven Rosenberg ผลิตเซลล์ที่ตัวรับแอนติเจนรักษาผู้ป่วยเมลาโนมาเป็นผลสำเร็จ และต่อมาก็ปรับปรุงเทคโนโลยีจนสามารถผลิตเซลล์ที่มีแอนติบอดีจำเพาะที่ฆ่าเซลล์มะเร็งได้อย่างแม่นยำ



รูปที่ ๒ ภาพถ่าย ดร. Zelig Eshhar (ชื่อเดิม Lipka) ชาวอิสราเอล เกิดที่เมือง Rehovot ศึกษาขั้นต้น (BSc & MSc) ที่มหาวิทยาลัย Hebrew University ที่นครเยรูซาเล็ม และ PhD ที่สถาบันวิทยาศาสตร์ Weizmann ประเทศอิสราเอล (ที่มา: <http://www.weizmann.ac.il/pages/breakthrough-leukemia-therapy>)

การศึกษาทางเวชกรรมด้วย CAR T cells เริ่มประสบความสำเร็จขั้นต้นในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดเซลล์บีที่รักษาด้วย alfaCD20-CD3zeta CAR-modified T cells) และผู้ป่วยนิวโรบลาสโตมาบางรายที่รักษาด้วย ScFv-CD3zeta CARTs ต่อมาพบว่าการรักษาด้วย alfaCD19.4-1BB.CD3zeta-CARTs แม้ได้ผลดีในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ แต่พบข้อเสียในผู้ป่วยบางรายที่เสียชีวิต ๓ สัปดาห์หลังจากใส่เซลล์ที่ตัวรับแอนติเจน ซึ่งเป็นผลจากการสลายเซลล์เนื้องอกจำนวนมากอย่างรวดเร็ว ภายหลังจึงทราบว่าเป็นผลจากการหลั่งสารน้ำจากเซลล์ (คัยโทไคน์) กระตุ้นให้เกิดการอักเสบเฉียบพลัน (พายุ Cytokine) ซึ่งไปก่อการอักเสบและภาวะพิษทำอันตรายเซลล์เนื้อเยื่ออวัยวะปกติ ก่อภาวะล้มเหลวของหลายอวัยวะโดย ERBB2 เป็นตัวการเกิด cytokine-release syndrome (CRS)^๔

จากเหตุการณ์ภาวะพิษแทรกซ้อนของการบำบัดรักษาด้วย CAR-T ทำให้เกิดการศึกษาวิจัยควบคุมกันระหว่างการรักษาและการเสาะหาวิธีป้องกันการเกิดภาวะพิษแทรกซ้อน ซึ่งได้ข้อมูลว่าภาวะพิษจากคัยโทไคน์ในการรักษาผู้ป่วยเกิดในเด็กน้อยกว่าในผู้ใหญ่ และเกิดน้อยในผู้ที่ได้รับสารเคมีบำบัดร่วมขนาดต่ำ นอกจากนั้นก็ใช้เทคโนโลยี “suicide switches” หรือ “safety on-and-off switches” คอยควบคุมกัมมันตภาพและการงอกงามรวดเร็วของเซลล์ที่ และเทคโนโลยี second-generation “armored” CAR ควบคุมการรักษา

เป็นที่เชื่อได้ว่าไม่เกินสิบปี การรักษาวิธี CAR จะเป็นอาวุธสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่างๆ

เอกสารอ้างอิง

๑. Park A. Cancer’s newest miracle cure. Time August 21, 2017. Page 28-33.
๒. Wikipedia. Chimeric antigen receptor. https://en.wikipedia.org/wii/Chimeric_antigen_receptor. เปิดอ่านวันที่ ๑๖ มกราคม พ.ศ. ๒๕๖๐.
๓. Urba WJ, Longo DL. Redirecting T cells. New Engl J Med. 2011;365(8):754-7.

๔. Morgan R, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event following of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular Therapy*. 2010;28(4):543-51.
๕. Smiths E, Pondersaerts P, Lenjou M, Nijs G, Van Bockstaele DR, Berneman ZN, Van Tendeloo VFI. RNA-based gene transfer for adult stem cells and T cells. *Leukemia*. 2004;18(11):1898-902.
๖. Yoon SH, Lee JM, Cho HI, Kim EK, Park HS, Kim TG. Adaptive immunotherapy using human peripheral blood lymphocytes transferred with RNA encoding Her-2/neu-specific chimeric immune receptor in ovarian cancer xenograft model. *Cancer Gene Therapy*. 2008;16(2):489-97.
๗. Jacobson C, Titz J. Time to put the CAR-T before the horse. *Blood*. 2011;118(18):4761-2.
๘. Lipowska-Bhalla G, Gilham DE, Hawkins RE, Rothwell DG. Target immunotherapy of cancer with CAR T cell: achievement and challenge. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(7):953-62.
๙. Jin C, Grammatiki F, Ramachandran M, Nilsson B, Essand M, Yu D. *EMBO Molecular Med*. 2016;8(7):702-11.
๑๐. Morello A, et al. Mesothelin-Targeted CARs: Driving T cells to solid tumors. *Cancer Discovery*. 2016;6(2):133-46.