

บทความพิเศษ

Special Article

ตัวรับแอนติเจนหลากชนิด
Chimeric Antigen Receptorsวรพรรณ เสนาณรงค์* มานพ พิทักษ์ภากร* สมชัย บวรกิตติ**
Vorapan Senanarong* Manop Pithukpakorn* Somchai Bovornkitti**

*คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ ๑๐๗๐๐

*Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, 10700

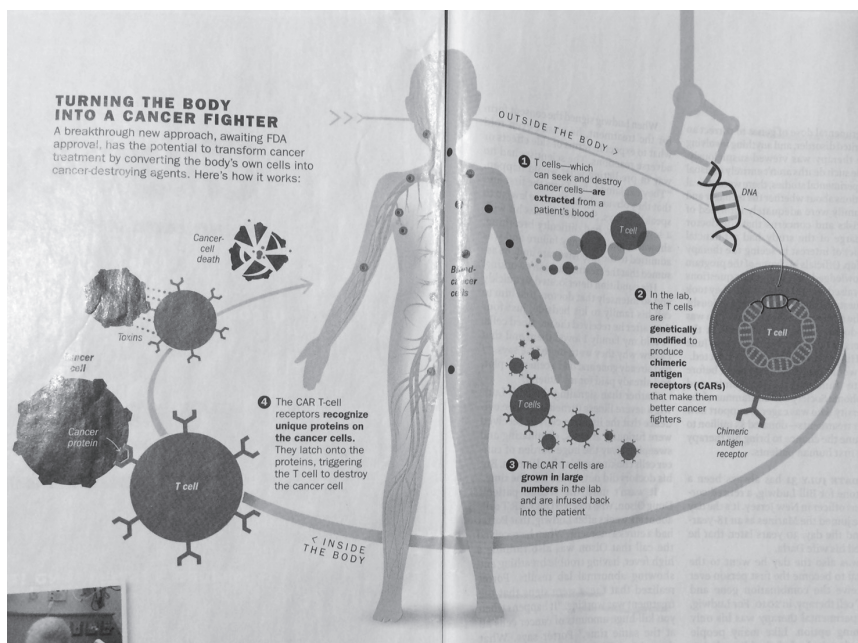
**สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา, กรุงเทพฯ ๑๐๓๐๐

**The Academy of Science, The Royal Institute of Thailand, Bangkok, 10300

Chimeric antigen receptors (CARs) คือตัวรับแอนติเจน ๒ ชนิดขึ้นไปที่สร้างโดยกระบวนการพันธุวิศวกรรม เพื่อนำไปถ่ายปลูกความจำเพาะไว้กฎเกณฑ์ของโมโนโคลนัล แอนติบอดี พร้อมกับถ่ายโอนรหัสลำดับเบส อาศัยรีโทรไวรัสเป็นพาหะ ให้แก่เซลล์ที่ผู้ให้ภูมิคุ้มกัน (immune effector T cell) ที่ได้จากเลือดผู้ป่วย เซลล์ที่ปรับแต่งเหล่านี้ จะนำไปใส่คืนให้ผู้ป่วยเรียกว่าการถ่ายโอนอุปถัมภ์ (adoptive transfer)

CARs นิยมสร้างขึ้นจากการรวมชิ้นส่วนสายเดี่ยว (scFv) จากโมโนโคลนัล แอนติบอดีเชื่อมกับ CD3-zeta transmembrane และ endodomain เช่น โครงสร้าง CAR แบบ 14g2a-Zeta กระบวนการพัฒนารูปแบบต่างๆ ของเซลล์ที่ ตัวรับแอนติเจนหลากชนิดเหล่านี้ เป็นเรื่องทางชีววิทยาวิศวกรรม ผู้อ่านที่สนใจไปหาอ่านรายละเอียดได้จากวรรณกรรมมากมายในชื่อ Chimeric antigen receptors, Chimeric T cell receptors, Artificial T cell receptors

สรุปโดยย่อ เทคโนโลยี CARs เป็นวิธีภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็ง โดยนำเซลล์ของผู้ป่วยไปดัดแปลงทางพันธุวิศวกรรมให้มีตัวรับแอนติเจนจำเพาะเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยแล้วนำไปใส่คืนให้ผู้ป่วย (การถ่ายโอนอุปถัมภ์) เพื่อเซลล์ที่ดัดแปลงไปกำจัดเซลล์มะเร็งที่ทำหน้าที่แอนติเจน วิธีรักษาแบบ CAR therapy นี้ อาศัยกระบวนการพันธุกรรมและวิทยาภูมิคุ้มกัน จึงเรียกการบำบัดรักษานี้ว่า Chimeric immunoreceptor therapy



ภาพผังแสดงกระบวนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งโดยเซลล์ที่ CARs (จาก Alice Park. Cancer's Newest Miracle Cure.(๑)
ในนิตยสารไทม์ ๒๑ สิงหาคม พ.ศ. ๒๕๖๐ หน้า๓๐-๓๑)

ประวัติ CARs

ในเอกสาร Wikipedia(๒) และเอกสารของ Urba และ Longo (๓) อ้างว่า Zelig Eshhar เป็นผู้เริ่มการดัดแปรพันธุกรรมของเซลล์ที่ ตั้งแต่ พ.ศ. ๒๕๒๓ โดยสร้างเซลล์ที่มีตัวรับแอนติเจน จำเพาะต่อมา พ.ศ. ๒๕๓๓ Eshar ไปทำงานที่สถาบันสุขภาพแห่งชาติ สหรัฐฯ ร่วมกับศาสตราจารย์ Steven Rosenberg ศัลยแพทย์หัวหน้าสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ได้พบวิธีถ่ายโอนเซลล์อุปสงค์ (adoptive cell transfer -ACT) ซึ่งเป็นผลให้ต่อมาศาสตราจารย์ James Allison หัวหน้าภาควิชาวิทยาภูมิคุ้มกัน มหาวิทยาลัยเท็กซัสสามารถปรับปรุงผลิตเซลล์ที่ ตัวรับแอนติเจน รักษาผู้ป่วยเมลาโนมาแพร่กระจายเป็นผลสำเร็จ และปรับปรุงเทคโนโลยีจนสามารถผลิตเซลล์ที่มีแอนติบอดีจำเพาะฆ่าเซลล์มะเร็งได้อย่างแม่นยำ เป็นวิธีที่เรียกว่า Immune checkpoint treatment

มูลนิธิไมราและโธมัส จี. แมสสรีย์ เจ้าของรางวัลนาซาชาติแมสสรีย์ในอาณัติมหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนียภาคใต้ (USC) ที่ก่อตั้งเมื่อ พ.ศ. ๒๕๓๓ สำหรับมอบรางวัลให้ผู้มีผลงานทางวิทยาศาสตร์ชีวเคมีที่เป็นประโยชน์ต่อสุขภาพมนุษยชาติ Steven Rosenberg, Zelig Eshhar และ James Allison ได้รับรางวัล Massry พ.ศ. ๒๕๕๗ ร่วมกันด้วยผลงานที่กล่าวข้างต้น



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>)



ภาพถ่าย ศาสตราจารย์ Steven Rosenberg ศัลยแพทย์ชาวอเมริกัน ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติที่ Bethesda, Maryland (ที่มา: https://en.wikipedia.org/wiki/Steven_Rosenberg)



ภาพถ่าย นายแพทย์ James Allison ศาสตราจารย์วิทยาภูมิคุ้มกัน มหาวิทยาลัยเทกซัส (ที่มา: <http://newsroom.cumc.columbia.edu/blog/2014/10/02/horwitz-prize-2014>)

การศึกษาทางเวชกรรมด้วย CAR T cells เริ่มประสบความสำเร็จขั้นต้นในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเซลล์บี ที่รักษาด้วย alfaCD20-CD3zeta CAR-modified T cells) และผู้ป่วยนิวโรบลาสโตมาที่รักษาด้วย ScFv-CD3zeta CARTs

ต่อมาพบว่าการรักษาด้วย alfaCD19.4-1BB. CD3zeta CARTs แม้ได้ผลดีในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ แต่พบข้อเสียในผู้ป่วยบางรายที่เสียชีวิตในช่วง ๓ สัปดาห์หลังจากใส่เซลล์ที่ตัวรับแอนติเจนซึ่งเป็นผลจากการสลายเซลล์เนื้องอกอย่างรวดเร็ว ต่อมาภายหลังจึงทราบว่าเป็นผลจากสารน้ำหลังจากรักษาเซลล์ (สียโทไคน์) กระตุ้นให้เกิดการอักเสบรุนแรงและภาวะพิษเฉียบพลัน (พายุสียโทไคน์) ทำอันตรายเซลล์เนื้อเยื่ออวัยวะปกติ ก่อความล้มเหลวของหลายอวัยวะโดย ERBB2 เป็นตัวการ ในชื่อภาวะ cytokine-release syndrome (CRS)^(๔)

จากเหตุการณ์ภาวะพิษแทรกซ้อนการบำบัดรักษาด้วย CAR-T ทำให้เกิดการศึกษาวิจัยเสาะหาวิธีป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน และได้ข้อมูลว่าภาวะพิษสียโทไคน์จากการรักษาผู้ป่วยพบในเด็กน้อยกว่าในผู้ใหญ่ และเกิดน้อยในผู้ที่ได้รับสารเคมีบำบัดร่วม

ในขนาดต่ำ และได้มีการใช้เทคโนโลยี "suicide switches" หรือ "safety on-and-off switches" คอยควบคุมกัมมันตภาพและการรุกรานรวดเร็วของเซลล์ที่และ เทคโนโลยี second-generation "armored" CAR ควบคุมการรักษา

จึงเป็นที่เชื่อได้ว่าอีกไม่เกิน ๑๐ ปี การรักษาวิธี CAR T cells จะเป็นอาวุธสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง ชนิดต่างๆ

เอกสารอ้างอิงและใช้ประกอบการเรียบเรียง

๑. Park A. Cancer's newest miracle cure. Time August 21, 2017. Page 28-33.
๒. Wikipedia. Chimeric antigen receptor. https://en.wikipedia.org/wiki/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. Adoptive 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.
 ๑๑. Hamashige H. 2014 Massry Prize recipients noted for work in immunotherapy. ที่มา: <http://hscnews.usc.edu/2014-masry-prize-recipients-noted-for-work-in-immunotherapy/>