

บทความพิเศษ

Genetic-Modified T Cell Therapy in Hematologic Malignancies

อุษณรัสมิ์ อนุรัฐพันธ์

ภาควิชาภูมิคุ้มกันศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา (hematologic malignancies) ประสบความสำเร็จในการรักษาได้เป็นอย่างดี เนื่องจากการพัฒนาในเรื่องความรู้ความเข้าใจในโรคและกลไกในการเกิดโรคอย่างมาก มีวิทยาการในการรักษาเพิ่มขึ้นหลายวิธี โดยวิธีการรักษามาตรฐานยังคงเป็นการให้ยาเคมีบำบัด แต่ด้วยภาวะแทรกซ้อนต่อระบบต่างๆ ในร่างกายหรือผลข้างเคียงระยะยาวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยลดลง นอกจากนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะโรคกลับหรือต้องการรักษามาตรฐานมักไม่ค่อยประสบความสำเร็จในการรักษา อาจด้วยเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเม็ดเลือด (leukemic stem cells) ที่ต้องการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดยังคงหลงเหลืออยู่ในไขกระดูก¹ จึงทำให้เกิดการพัฒนาวิธีการรักษาใหม่ๆ ขึ้นมา โดยเริ่มตั้งแต่มีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) ในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2508 โดยเฉพาะการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาครายอื่นที่ไม่ใช่ตนเอง (allogeneic HSCT) ซึ่งเป็นการรักษาที่อาศัยยาเคมีบำบัดและ/หรือรังสีรักษา ร่วมกับการใช้เซลล์ภูมิคุ้มกันจากผู้บริจาคเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งรวมถึงเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็งเม็ดเลือดด้วย แต่ปัญหาสำคัญของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดคือ สภาวะของผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด และการหาผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดที่เหมาะสมกับผู้ป่วย และในกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะโรคกลับหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ยิ่งทำให้โอกาสรักษาให้โรคสงบน้อยลงไปอีก ดังนั้นการรักษาด้วยการใช้เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัด (adoptive cellular immunotherapy) จึงเป็นทางเลือกในการรักษาที่มีการศึกษาวิจัยอย่างแพร่หลายในต่างประเทศ เนื่องด้วยเป็นวิธีที่สามารถรักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานและการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด และ

เป็นวิธีที่มีภาวะแทรกซ้อนต่อระบบอื่นๆ ในร่างกายรวมถึงผลข้างเคียงระยะยาวน้อยกว่า โดยการพัฒนาเรื่องการใช้เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดเริ่มต้นมาจากความรู้ความเข้าใจเรื่องภาวะเซลล์จากผู้ป่วยทำลายเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดของผู้ป่วย (graft-versus-leukemia effect, GVL) หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด โดยเฉพาะโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเรื้อรัง (chronic myeloid leukemia, CML) ซึ่งการให้เซลล์ลิมโฟไซต์จากผู้บริจาค (donor lymphocyte infusion, DLI) ในผู้ป่วยโรค CML หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ที่โรคกลับสามารถทำให้ผู้ป่วยดังกล่าวอยู่ในภาวะโรคสงบได้² แต่ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของการให้ DLI คือ ภาวะเซลล์จากผู้บริจาคทำปฏิกิริยาต่อเซลล์ร่างกายผู้ป่วย (graft-versus-host disease, GVHD) อย่างไรก็ตามการให้ DLI ไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute leukemia) ที่มีโรคกลับหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดอยู่ในภาวะโรคสงบได้ จึงเป็นที่มาของการศึกษาหาแนวทางอื่นๆ ในการใช้เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือด เพื่อเสริมให้เกิดการทำลายเฉพาะเซลล์มะเร็งแต่ไม่เกิดปัญหากับร่างกายผู้ป่วย โดยในที่นี้จะกล่าวถึงการให้เซลล์ภูมิคุ้มกันที่ผ่านการดัดแปลงทางพันธุกรรมให้มีการแสดงออกโปรตีนตัวรับแบบผสม (chimeric antigen receptor, CAR) ที่จำเพาะเจาะจงกับโปรตีนบนผิวเซลล์มะเร็ง (tumor-associated antigen, TAA) เท่านั้น

เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดที่เซลล์ดัดแปลงพันธุกรรมให้มีการแสดงออกโปรตีนตัวรับแบบผสม (chimeric antigen receptor-modified T cells, CAR T cells)

การศึกษาเรื่องการดัดแปลงเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดที่เซลล์ให้มีการแสดงออกโปรตีนตัวรับแบบผสม (CAR T cells) เริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2532 โดย Dr.Eshhar และคณะ³ ได้ออกแบบตัวรับแบบผสม (CAR) ที่ประกอบด้วย (ก) ส่วนที่จำเพาะต่อ TAA โดยลอกแบบมาจากส่วนที่จำเพาะต่อโปรตีนแอนติเจนแต่ละชนิด (single chain variable fragment, ScFv) จากส่วนที่หลาย (variable domain) ของอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin)

ได้รับต้นฉบับ 4 กุมภาพันธ์ 2559 รับลงตีพิมพ์ 19 กุมภาพันธ์ 2559

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ผศ.นพ.อุษณรัสมิ์ อนุรัฐพันธ์ ภาควิชาภูมิคุ้มกันศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

Email: usanarat.anu@mahidol.ac.th

lin, Ig) มาต่อกับ (ข) ส่วนที่ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ในตัวรับทีเซลล์ (T cell receptor, TCR) ปกติ ซึ่งทีมวิจัยได้ทำการทดสอบกระตุ้นเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ดัดแปลง (CAR T cells) โดยเมื่อมีแอนติเจนจำเพาะที่จับส่วน ScFv บนโปรตีน CAR ทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของ CAR T cells ให้สามารถทำลายเซลล์ที่มีแอนติเจนจำเพาะดังกล่าวได้ หลังจากนั้นได้มีการศึกษาวิจัย และพัฒนาเรื่อง CAR อย่างกว้างขวาง มีวิวัฒนาการของ CAR ขึ้นเพื่อให้ CAR T cells สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ดีมากขึ้น (Figure 1) โดยส่วนแรกคือส่วนที่เป็นตัวจับแอนติเจน (antigen recognition part) เป็นส่วนที่มีการเปลี่ยนแปลงตาม TAA ที่แสดงบนผิวเซลล์มะเร็งแต่ละชนิด ส่วนที่สองเป็นส่วนที่ทำหน้าที่ยึดติดกับผิวเซลล์และยื่นออกนอกผิวเซลล์ (transmembrane domain and hinge/

spacer) มีการพัฒนาอย่างหลากหลายโดยอาจลอกแบบมาจากโปรตีน CD4, CD8 หรือ CD28 บนผิวเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ หรือจากส่วนคงที่ (constant part) ของ Ig และส่วนที่สามที่อยู่ภายในเซลล์เป็นส่วนที่ทำให้แบ่ง CAR ได้เป็น 3 รุ่น คือ (1) รุ่นแรก (first generation) ประกอบด้วยส่วนที่ทำหน้าที่ส่งต่อสัญญาณ (signaling domain) เท่านั้น เป็นส่วนที่ลอกแบบมาจาก CD3zeta chain บน TCR ที่มีอยู่ในธรรมชาติ โดยเมื่อโปรตีน CAR จำนวน 2 อันบนผิว CAR T cells จับกับ TAA บนผิวเซลล์มะเร็งจะกระตุ้น (activation) ทำให้ CAR T cell ทำลายเซลล์มะเร็งดังกล่าวโดยกลไก cytotoxicity ของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ได้ (2) รุ่นที่สอง (second generation) ประกอบด้วยส่วน signaling domain และส่วนตัวกระตุ้น (costimulatory molecule) จำนวน 1 อัน ซึ่งเป็นส่วนที่มักลอก

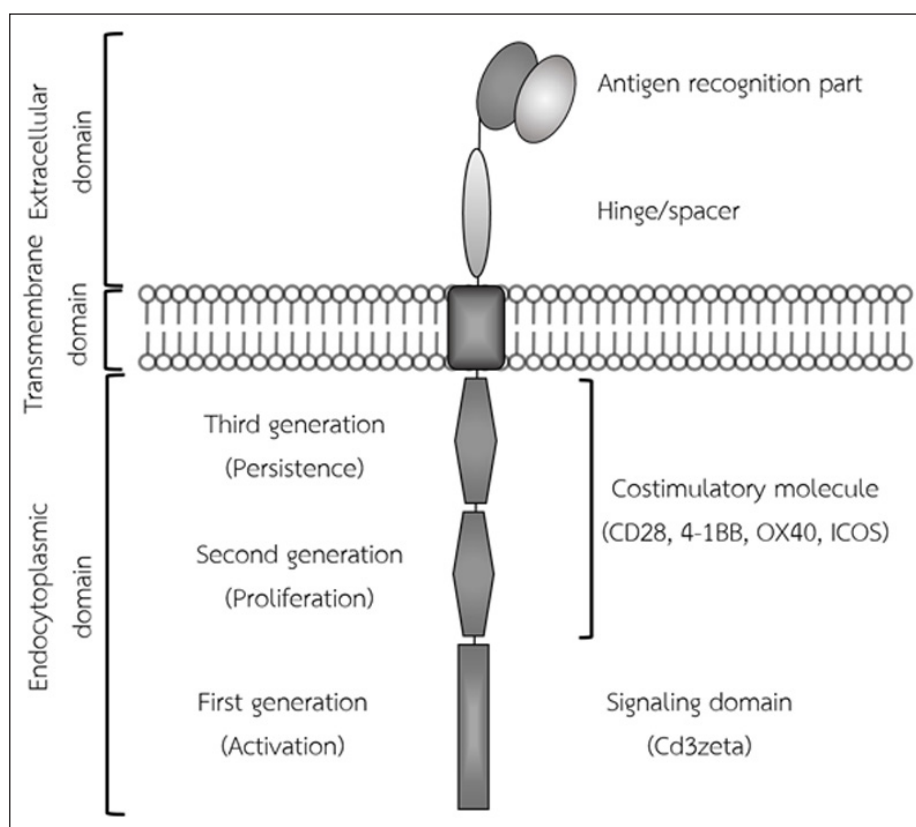


Figure 1 Schema of the general structure of a chimeric antigen receptor (CAR). The antigen recognition part is imitated from single chain variable fragment portion of immunoglobulin (Ig), specific to tumor-associated antigen of the surface of malignant cells. This structure is connected with a transmembrane part with a spacer, generally derived from CD28, CD8 or Ig. The endocytosolic domain may be consisted of one to three structures and so called first to third generation CAR. A first generation CAR is comprised only a signaling domain, derived from CD3 zeta domain, essential for downstream T cell receptor-like signal transduction. Whereas one or two costimulatory molecules, usually derived from CD28, 4-1BB, OX40 or ICOS, has been added to the structure to improve proliferation and/or persistence of modified T cells, so called a second or a third generation, respectively.

แบบมาจาก CD28, 4-1BB, OX40 หรือ ICOS เป็นตัวกระตุ้นเสริมให้เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ในธรรมชาติทำหน้าที่ได้ดียิ่งขึ้น เมื่อมีการจับกันของ CAR และ TAA นอกจากกระตุ้นการทำลายเซลล์มะเร็งแล้ว ยังมีหลังไซโตไคน์ชนิด Interleukin-2 (IL-2) ทำให้ 2nd generation CAR T cell สามารถแบ่งตัว (proliferation) ได้ดียิ่งขึ้น และ (3) รุ่นที่สาม (third generation) ประกอบด้วยส่วน signaling domain และส่วน costimulatory molecule จำนวน 2 อัน จึงทำให้ 3rd generation CAR T cell นอกจากสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ มีการหลั่ง IL-2 แล้ว ยังมีชีวิตอยู่ได้นานมากขึ้นด้วย (persistence) ในปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยโดยนำ CAR T cells มาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิดทั้งมะเร็งชนิดก้อนและมะเร็งทางโลหิตวิทยา โดยมีการศึกษาทั้งในระดับห้องปฏิบัติการ และระดับคลินิกอย่างแพร่หลาย⁴ ในที่นี้จะกล่าวถึงการนำ CAR T cells มาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดเท่านั้น

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันลิมโฟบลาสต์ (acute lymphoblastic leukemia) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังลิมฟอยด์ (chronic lymphoid leukemia) และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ (B-cell lymphoma)

มะเร็งทั้งสามชนิดนี้มีการแสดงออกของ TAA ที่เหมือนกัน คือ CD19 ซึ่งแสดงออกจำเพาะบนผิวเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดบีเซลล์ (B lymphocyte) เท่านั้น จึงนำมากล่าวในหัวข้อเดียวกัน โดยในปี พ.ศ. 2546 Dr. Jensen และคณะ⁵ ได้เริ่มศึกษา CAR T cells เพื่อรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดที่มีการแสดงออก CD19 บนผิวเซลล์ (CD19+ hematologic malignancies) หรือรวมเรียกว่า B-cell malignancies โดยสามารถผลิต CAR T cell ที่จำเพาะต่อ CD19 (CAR-CD19 T cells) ขึ้นมาได้ รวมทั้งแสดงได้ว่า CAR-CD19 T cell ที่ผลิตขึ้นสามารถทำลายเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดบีเซลล์ (B-cell acute lymphoblastic leukemia; B-ALL) จากผู้ป่วย และเซลล์มะเร็งที่มีการแสดงออกของ CD19 บนผิวเซลล์ (Daudi cell line) ในหนูทดลองได้⁶ จึงเป็นที่มาของการศึกษาระดับคลินิกโดยหลายโรงพยาบาลในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่ง Dr. Ramos และคณะ⁷ ได้รวบรวมและรายงานไว้ในปี พ.ศ. 2557 กล่าวคือจากข้อมูลทั้งสิ้น 12 รายงานที่ได้ให้ CAR-CD19 T cell แก่ผู้ป่วยโรค ALL, chronic lymphocytic leukemia (CLL) และ B-cell lymphoma ได้แก่ splenic marginal zone lymphoma, follicular lymphoma (FL), diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) และ mantle cell lymphoma (MCL) รวมทั้งสิ้น 70 ราย โดย

CAR-CD19 T cell ส่วนใหญ่เป็น T lymphocyte จากผู้ป่วย และเป็น 2nd generation ที่มี costimulatory molecule ที่ลอกแบบมาจาก CD28 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อเตรียมก่อนการให้เซลล์ ผลการศึกษาพบว่าการตรวจพบหลักฐานว่า CAR-CD19 T cells อยู่ในร่างกายผู้ป่วยได้นานมากกว่า 4 ถึง 26 สัปดาห์ และผู้ป่วยร้อยละ 58 มีการตอบสนองต่อการรักษา (partial and complete response) โดยภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ ภาวะ cytokine release syndrome (CRS) ซึ่งอาการคล้ายกับภาวะ systemic inflammatory response (SIRS) ภาวะ tumor lysis syndrome และภาวะ central nervous system toxicity โดยการศึกษาในระดับคลินิกที่ใหญ่ที่สุดในผู้ป่วยโรค B-ALL ที่โรคกลับหรือต้องต่อการรักษาจำนวน 16 ราย ดำเนินการโดยทีมแพทย์จาก Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ในเมลรัฐนิวยอร์ก ประเทศสหรัฐอเมริกา นำโดย Dr. Brentjens และ Dr. Sadelain⁸ ได้ให้ CAR-CD19 T cell ที่ผลิตจากเซลล์ของผู้ป่วยเองในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี (ค่ามัธยฐานอยู่ที่ 50 ปี) ผู้ป่วยร้อยละ 25 เคยทำ allogeneic HSCT ร้อยละ 88 ต้องต่อการรักษาก่อนหน้านี้ และร้อยละ 87 ยังมีโรคเหลืออยู่ ผู้ป่วยได้ CAR-CD19 T cell ในปริมาณ 0.5 ถึง 3 ล้านเซลล์ต่อน้ำหนัก (กิโลกรัม) พบว่าผู้ป่วยถึงร้อยละ 88 มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย CAR-CD19 T cell ส่วนผู้ป่วยที่เหลืออีก 2 รายเป็นผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาอื่นที่ให้ก่อนหน้าการรักษาดูด้วย CAR-CD19 T cell อยู่แล้ว นอกจากนั้นยังมีการตรวจพบหลักฐานว่า CAR-CD19 T cell ดังกล่าวคงอยู่ในร่างกายผู้ป่วยจนถึง 12 สัปดาห์หลังการรักษา โดยผู้ป่วยร้อยละ 43 เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ ภาวะ CRS หลังการให้ CAR-CD19 T cell ซึ่งมีเกณฑ์การวินิจฉัยดังนี้ (1) ใช้ติดต่อกันอย่างน้อย 3 วัน (2) มีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งที่คล้ายภาวะ SIRS เช่น ความดันเลือดตกจนต้องได้รับยาเพิ่มความดันเลือดทางเส้นเลือดดำ (3) มีความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น ระดับความรู้สึกตัวผิดปกติ ซึมหรือชัก (4) ภาวะออกซิเจนต่ำ (PO2 < 90%) และ (5) ตรวจพบระดับไซโตไคน์ในเลือด (เช่น interleukin-5; IL-5, IL-6, IL-10) 2 ชนิด เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 75 เท่า หรือ 1 ชนิด เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 250 เท่า จากการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวมักพบรวมกับระดับ C-reactive protein ที่สูงอย่างน้อย 20 มก./ดล. ขึ้นไป และการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะ CRS ด้วยยาต้านการออกฤทธิ์ของตัวรับไซโตไคน์ชนิดที่หก (interleukin-6 receptor antagonist) คือ ยา tocilizumab ในขนาด 4 มก./น้ำหนักผู้ป่วย (กิโลกรัม) ร่วมกับยาสเตียรอยด์ เช่น ยา dexamethasone สามารถทำให้อาการผู้ป่วยดีขึ้น และไม่มีผู้ป่วยราย

ได้เสียชีวิตจากภาวะดังกล่าว นอกจากนั้นยังมีการศึกษาโดยทีมแพทย์จาก National Cancer Institute ประเทศสหรัฐอเมริกา⁹ ได้ผลิต CAR-CD19 T cell จากผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ เพื่อให้ผู้ป่วยโรค CLL, DLBCL และ MCL หลังการทำ allogeneic HSCT จำนวน 10 รายที่ยังคงมีโรคหลงเหลืออยู่ โดยผู้ป่วยได้ CAR-CD19 T cell ปริมาณ 0.4 ถึง 7.8 ล้านเซลล์ต่อน้ำหนัก (กิโลกรัม) พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 20 มีการตอบสนองทางคลินิก และร้อยละ 20 เกิดภาวะ SIRS แต่ไม่พบว่าผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะ GVHD เลย

ส่วน TAA อื่นที่มีการศึกษาระดับคลินิกใน B-cell malignancies คือ CD20 โดยการศึกษาของ Dr. Till และคณะ ในปี พ.ศ. 2555 ได้รายงานความสำเร็จในการผลิต CAR T cell ที่จำเพาะต่อ CD20 โดยมีส่วน costimulatory molecule จำนวน 2 ชนิด คือ CD28 และ 4-1BB (3rd generation CAR-CD20 T cell) โดยผู้ป่วยโรค FL และ MCL จำนวน 4 ราย ได้ยาเคมีบำบัดเพื่อปรับสภาพก่อนการให้เซลล์ CAR-CD20 T cell ในปริมาณ 100 ถึง 3,300 ล้านเซลล์ต่อพื้นที่ผิวร่างกาย (ตารางเมตร) ผู้ป่วยร้อยละ 75 มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ 1 ปี หลังการรักษา และภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่เกิดขึ้นคือภาวะ cytopenia

การรักษาผู้ป่วยโรค B-cell malignancies เช่น B-ALL, CLL, DLBCL, MCL หรือ FL ด้วยการให้เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดที่จำเพาะต่อ CD19 หรือ CD20 เป็นการรักษาทางเลือกที่ยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาวิจัยทางคลินิก โดยการให้ CAR-CD19 T cells มีหลักฐานว่าเป็นการรักษาที่ประสบความสำเร็จในระดับดี แต่อาจมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงซึ่งสามารถรักษาให้หายได้ นอกจากนั้นยังมีการศึกษาที่แสดงว่าการผลิต CAR-CD19 T cells จากผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดฯ และให้กับผู้ป่วยรายที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ จากผู้บริจาคฯ รายเดียวกันไม่เกิดภาวะ GVHD เพิ่มขึ้น ดังนั้นการรักษาวินิจฉัยนี้อาจเป็นทางเลือกที่สามารถนำมาใช้เสริมการรักษามาตรฐานอื่นๆ เช่น การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ หรืออาจทดแทนการรักษามาตรฐานบางอย่างได้ในอนาคต

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอีลอยด์ (acute myeloid leukemia)

การศึกษาในระดับคลินิกเพื่อรักษา acute myeloid leukemia (AML) มีเพียงการศึกษาเดียว โดย Dr. Ritchie และคณะ¹⁰ รายงานเมื่อปี พ.ศ. 2558 ได้ดำเนินการวิจัยที่ Peter MacCallum Cancer Center เมืองเมลบอร์น ประเทศออสเตรเลีย ทีมผู้วิจัยได้ผลิต CAR T cell ที่จำเพาะต่อแอนติเจน LeY บนผิวเซลล์มะเร็งของผู้ป่วย (CAR-LeY T cells) จาก T lymphocyte ของ

ผู้ป่วยเอง ซึ่งมีส่วน costimulatory molecule คือ CD28 (2nd generation CAR-LeY T cell) โดยเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยต้องมีการแสดงออกของแอนติเจน LeY สูงมากกว่า 2 เท่าของเซลล์ลิมโฟไซต์ปกติของผู้ป่วย ซึ่งมีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 5 ราย ผู้ป่วยได้รับยา fludarabine ปรับสภาพก่อนการให้เซลล์และได้ CAR-LeY T cells จำนวน 1.48 ถึง 9.2 ล้านเซลล์ต่อน้ำหนัก (กิโลกรัม) ไม่พบว่าผู้ป่วยรายใดมีภาวะข้างเคียงรุนแรง และยังตรวจพบ CAR-LeY T cell ในร่างกายผู้ป่วยได้นานอย่างน้อย 10 เดือนหลังการให้เซลล์ดังกล่าว นอกจากนั้นผู้ป่วยหนึ่งรายสามารถควบคุมโรคให้อยู่ในระยะสงบได้ จากการศึกษาที่เป็นหลักฐานว่าการใช้เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดเพื่อการรักษา AML มีความเป็นไปได้ และปลอดภัย สามารถพัฒนาเพื่อใช้ในการรักษามะเร็ง การรักษามาตรฐานอื่นๆ หรือพัฒนาให้เป็นการรักษามาตรฐานต่อไปได้

การศึกษาพัฒนาการรักษามะเร็งเม็ดเลือดในระดับพรีคลินิก

ถึงแม้ว่าปัจจุบันการใช้เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดเพื่อการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดหลายชนิดอยู่ในขั้นตอนของการวิจัยระดับคลินิกแล้ว แต่มีความพยายามในการพัฒนาการรักษามะเร็งเม็ดเลือดชนิดอื่นๆ เพิ่มเติม เช่น T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), T-cell lymphoma, Hodgkin disease (HD) หรือ multiple myeloma เป็นต้น ซึ่งขณะนี้ยังอยู่ในการศึกษาระดับพรีคลินิก เช่น การศึกษาของ Dr. Mamontkin และคณะ¹¹ ได้ผลิต CAR T cell ที่จำเพาะต่อ CD5 ซึ่งเป็น TAA ที่มีการแสดงออกบนผิว T-ALL และ T-cell lymphoma และมีส่วน costimulatory molecule คือ CD28 (2nd generation CAR-CD5 T cell) และพบว่า CAR-CD5 T cell นี้สามารถทำลายเซลล์มะเร็งที่มีการแสดงออกของ CD5 บนผิวเซลล์ (Jurkat cell line) ได้ทั้งในหลอดทดลองและในหนูทดลอง ส่วนการศึกษาของ Dr. Gill และคณะ¹² ได้ผลิต CAR T cell ที่จำเพาะต่อ CD123 ซึ่งเป็น TAA ที่มีการแสดงออกบนผิว AML blast และมีส่วน costimulatory molecule คือ 4-1BB (2nd generation CAR-CD123 T cell) โดย CAR-CD123 T cell นี้สามารถทำลายเซลล์มะเร็ง AML ที่ได้จากผู้ป่วยในหลอดทดลอง และเซลล์มะเร็งที่มีการแสดงออกของ CD123 บนผิวเซลล์ (MOLM14 cell line) ทั้งในหลอดทดลองและในหนูทดลอง นอกจากนั้นยังทำลายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในหนูทดลองอีกด้วย จึงอาจใช้ CAR-CD123 T cell ในการเตรียมผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ เพื่อทดแทนการให้ยาเคมีบำบัดได้อีกด้วย จากการศึกษาของ Dr. Savoldo และคณะ¹³ ได้ผลิตเม็ดเลือดขาวดัดแปลงที่จำเพาะต่อ CD30 ซึ่ง

เป็น TAA ที่มีการแสดงออกบนผิวเซลล์มะเร็งฮอดจ์กิน (HD) โดยใช้ cytotoxic T lymphocyte (CTL) ที่พัฒนาให้จำเพาะต่อ Epstein-Barr virus (EBV) มาดัดแปลงให้มี CAR-CD30 บนผิว (1st generation CAR-CD30 EBV CTL) เนื่องมาจากผู้ป่วย HD ร้อยละ 40 มีการติดเชื้อและมีการแสดงออกของแอนติเจนจาก EBV บนผิว Reed-Sternberg cells ร่วมด้วย พบว่าเม็ดเลือดขาวดัดแปลงดังกล่าวสามารถทำลายเซลล์มะเร็ง HD ที่มี CD30 บนผิวเซลล์ (L428 cell line) ได้ทั้งในหลอดทดลองและในหนูทดลอง และจากการศึกษาของ Dr. Shaffer และคณะ¹⁴ ได้ผลิต CAR T cell จำเพาะต่อ CD70 บนผิวเซลล์ (1st generation CAR-CD70 T cell) ซึ่งมะเร็งเม็ดเลือดหลายชนิดมี CD70 แสดงออกบนผิว เช่น DLBCL, FL, HD, Waldenstrom macroglobulinemia และ multiple myeloma และยังพบว่า CAR-CD70 T cell ดังกล่าวสามารถทำลายเซลล์มะเร็งที่มี CD70 บนผิวเซลล์ (Daudi cell lines) ได้ทั้งในหลอดทดลองและในหนูทดลอง ซึ่งจากการศึกษาในระดับพรีคลินิกที่กล่าวไปนั้นอาจทำให้การรักษาด้วยการใช้เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดในอนาคตสามารถรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาได้มากขึ้น ซึ่งต้องรอผลในการศึกษาวิจัยระดับคลินิกต่อไปเพื่อให้สามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยได้

สรุป

การรักษาด้วยการใช้เซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดเพื่อรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาเริ่มต้นจากความรู้ความเข้าใจกลไกการทำลายเซลล์มะเร็งในร่างกายผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ โดยเซลล์ภูมิคุ้มกันจากผู้บริจาคเซลล์ฯ (GVL) ซึ่งสามารถพัฒนาต่อยอดมาเป็นการสร้างโปรตีนตัวรับแบบผสม (CAR) ที่จำเพาะกับโปรตีนบนผิวเซลล์มะเร็ง (TAA) สามารถกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซท์ชนิดทีเซลล์ที่ผ่านการดัดแปลงพันธุกรรมให้มีการแสดง CAR บนผิวเซลล์ และทำลายเซลล์มะเร็งที่จำเพาะกันนั้นได้ ซึ่ง 2nd generation CAR T cell ที่มี costimulatory molecule จำนวน 1 อัน เป็นรุ่นที่มีการศึกษาวิจัยในระดับคลินิกมากที่สุด เนื่องจากสามารถแบ่งตัวได้ดีมากขึ้นกว่า CAR T cell รุ่นแรก โดยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดบีเซลล์ (B-cell malignancies) ที่มีการแสดงออกของ CD19 บนผิวเซลล์มะเร็งเป็นโรคที่มีการศึกษาวิจัยในระดับคลินิกมากที่สุด และมีผลการรักษาในระดับดี ส่วนการศึกษาพัฒนา CAR T cell สำหรับการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยานชนิดอื่น ส่วนใหญ่ยังคงอยู่ในการศึกษาวิจัยระดับพรีคลินิกซึ่งต้องรอติดตามความก้าวหน้าต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Nwajei F, Konopleva M. The bone marrow microenvironment as niche retreats for hematopoietic and leukemic stem cells. *Adv Hematol* 2013;2013:953982.
2. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76:2462-5.
3. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:10024-8.
4. Anurathapan U, Leen AM, Brenner MK, Vera JF. Engineered T cells for cancer treatment. *Cytotherapy* 2014;16:713-33.
5. Cooper LJ, Topp MS, Serrano LM, Gonzalez S, Chang WC, Naranjo A, et al. T-cell clones can be rendered specific for CD19: toward the selective augmentation of the graft-versus-B-lineage leukemia effect. *Blood* 2003;101:1637-44.
6. Cooper LJ, Al-Kadhimi Z, DiGiusto D, Kalos M, Colcher D, Raubitschek A, et al. Development and application of CD19-specific T cells for adoptive immunotherapy of B cell malignancies. *Blood Cells Mol Dis* 2004;33:83-9.
7. Ramos CA, Savoldo B, Dotti G. CD19-CAR trials. *Cancer J* 2014;20:112-8.
8. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2014;6:224ra25.
9. Kochenderfer JN, Dudley ME, Carpenter RO, Kassim SH, Rose JJ, Telford WG, et al. Donor-derived CD19-targeted T cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013;122:4129-39.
10. Ritchie DS, Neeson PJ, Khot A, Peinert S, Tai T, Tainton K, et al. Persistence and efficacy of second generation CAR T cell against the LeY antigen in acute myeloid leukemia. *Molecular Therapy* 2013;21:2122-9.
11. Mamonkin M, Rouse RH, Tashiro H, Brenner MK. A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies. *Blood* 2015;126:983-92.
12. Gill S, Tasian SK, Ruella M, Shestova O, Li Y, Porter DL, et al. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells. *Blood* 2014;123:2343-54.
13. Savoldo B, Rooney CM, Di Stasi A, Abken H, Hombach A, Foster AE, et al. Epstein Barr virus specific cytotoxic T lymphocytes expressing the anti-CD30zeta artificial chimeric T-cell receptor for immunotherapy of Hodgkin disease. *Blood* 2007;110:2620-30.
14. Shaffer DR, Savoldo B, Yi Z, Chow KK, Kakarla S, Spencer DM, et al. T cells redirected against CD70 for the immunotherapy of CD70-positive malignancies. *Blood* 2011;117:4304-14.

