ภาพรวมเทคโนโลยีการแพทย์ขั้นสูง: ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริก

Overview on advance therapy technology: Chimeric antigen receptor (CAR)T celltherapy

วิทวัส วิริยะบัญชา
สำนักยา
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

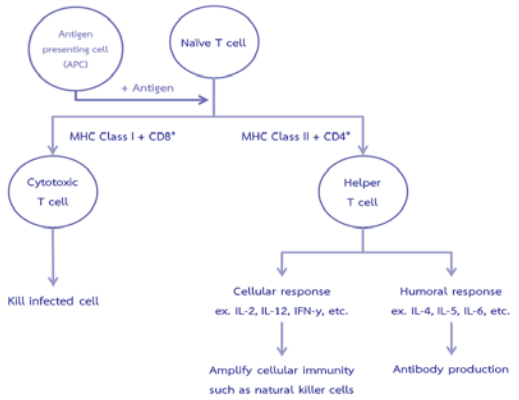
บทนำ

เมื่อเดือนสิงหาคม พ.ศ.2560 ที่ผ่านมาทางองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้อนุมัติผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (gene therapy) ผลิตภัณฑ์แรกที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกา[1] ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมีชื่อว่าคิมเรียห์ (Kymriah) และมีชื่อสามัญทางยาว่า Tisagenleclecucel ผลิตโดยบริษัท Novartis Pharmaceuticals Corp. โดยได้รับการอนุมัติให้ใช้ในข้อบ่งใช้สำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคในผู้ป่วยที่มีอายุไม่เกิน 25 ปี ผลิตภัณฑ์นี้อาศัยการดัดแปลงพันธุกรรมของทีเซลล์ของตนเอง (genetically modified autologous T cell immunotherapy) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่รักษาในระดับยีนชนิดแรกของโลกโดยอาศัยการปรับปรุงทีเซลล์โดยการเพิ่มเติมกรดนิวคลิอิกสายผสม (Recombinant nucleic acid) ที่ทำให้ทีเซลล์มีการแสดงออกของตัวรับลูกผสมที่มีลักษณะคล้ายกับชิ้นส่วนของแอนติบอดี้ (Antibody) บนผิวทีเซลล์ที่มีความจำเพาะกับแอนติเจน (Antigen) บนผิวเซลล์มะเร็งส่งผลให้ทีเซลล์สามารถออกฤทธิ์และกำจัดเซลล์มะเร็งเฉพาะที่โดยผลิตภัณฑ์ที่ใช้เทคโนโลยีดังกล่าวนี้เรียกว่า ผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริก หรือ Chimeric Antigen Receptor T cells (CAR T cell) ผลิตภัณฑ์คิมเรียห์จะทำให้ทีเซลล์ของผู้ป่วยแสดงแอนติบอดี้ของแอนติเจนซีดี 19 (CD19) บนผิวทีเซลล์และออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งที่มีแอนติเจนซีดี19 การจับกันระหว่างแอนติบอดี้และแอนติเจนนี้จะทำให้เกิดการกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของทีเซลล์และกำจัดเซลล์มะเร็งในเวลาต่อมา

เนื่องจากเทคโนโลยีดังกล่าวจัดเป็นเทคโนโลยีทางการแพทย์ขั้นสูง และนอกจากโรคมะเร็งที่ได้รับอนุมัติตามข้อบ่งใช้ของผลิตภัณฑ์คิมเรียห์แล้ว การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ประเภทนี้สำหรับข้อบ่งใช้อื่นยังอยู่ระหว่างการวิจัยอยู่มากมาย[2] บทความนี้ผู้เขียนจึงขอนำเสนอภาพรวมของผลิตภัณฑ์ อาทิ หลักการวิจัยและพัฒนากระบวนการผลิตตลอดจนข้อกังวลที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริก

ชีววิทยาของทีเซลล์และการดัดแปลงเพื่อพัฒนาทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริก

ทีเซลล์เป็นส่วนหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันขั้นพื้นฐานของร่างกายมนุษย์ซึ่งทำหน้าที่ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและกำจัดสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกาย กระบวนการทำงานของทีเซลล์จะเกิดขึ้นได้ก็ต่อเมื่อ Antigen presenting cell (APC) นำเสนอสิ่งแปลกปลอมบน Major histocompatibility complex (MHC) ของเซลล์ (ซึ่งชิ้นส่วนของเปปไทด์ของสิ่งแปลกปลอมที่จำเพาะกับตัวรับ MHC เท่านั้นที่จะกระตุ้นตัวรับได้) ทั้งนี้ MHC มี 2 ชนิด ได้แก่ MHC class I และ II โดยจะจับกับตัวรับ T Cell และมีการเข้าร่วมขององค์ประกอบอื่นของเซลล์ อาทิ CD4 ซึ่งทำงานร่วมกับตัวรับ T cell receptor และ MHC class I และ CD8 ซึ่งทำงานร่วมกับตัวรับ T cell receptor และ MHC class II ตามลำดับ ซึ่งการจับกันเป็นโครงสร้างที่ซับซ้อนดังกล่าว สามารถกระตุ้นการสร้างสัญญาณภายในเซลล์ (Cell signaling) ขึ้นได้ โดยสัญญาณภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องได้แก่ PI3K/AKT, Jnk, Ras เป็นต้นสัญญาณดังกล่าวจะทำให้ทีเซลล์ปรับเปลี่ยนตัวเองเพื่อใช้สำหรับการออกฤทธิ์ต่อไปซึ่งส่วนใหญ่แล้วทีเซลล์จะเปลี่ยนแปลงตัวเองได้ 2 รูปแบบ ได้แก่ Cytotoxic T cell จากการทำงานร่วมกับตัวรับ CD8 หรือ Helper T cell และจากการทำงานร่วมกับตัวรับ CD4 เพื่อทำหน้าที่ในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมซึ่งตามปกติอัตราส่วนของ Cytotoxic T cell และ Helper T cell อยู่ที่ประมาณ 1 ต่อ 2 ขึ้นอยู่กับปัจจัยร่วมอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องด้วย[3] (ดังรูปที่ 1)



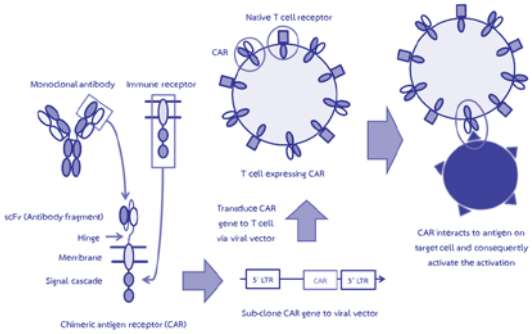
รูปที่ 1 : การกระตุ้นและการปรับเปลี่ยนตัวเองเพื่อออกฤทธิ์ของทีเซลล์

ทั้งนี้ Cytotoxic T cell ทำหน้าที่ในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมด้วยการทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อหรือสิ่งแปลกปลอมโดยตรง ในขณะที่ Helper T cell จะทำหน้าที่หลั่งสารไซโตไคน์ (Cytokines) เพื่อกระตุ้นการทำลายสิ่งแปลกปลอมของแมคโครฟาจ (Macrophage) หรือกระตุ้นเซลล์ที่เกี่ยวข้องเพื่อทำหน้าที่หลั่งแอนติบอดี้เพื่อทำลายสิ่งแปลกปลอมรวมทั้งการจดจำสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้นสำหรับการสร้างแอนติบอดี้เมื่อตรวจพบสิ่งแปลกปลอมในครั้งถัดไป

การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริก

จากการทำงานของทีเซลล์ข้างต้น จะเห็นได้ว่าทีเซลล์มีศักยภาพในการนำมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่น่าสนใจ ด้วยคุณสมบัติในการออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงต่อสิ่งแปลกปลอมตามที่ APC นำเสนอ และความสามารถของทีเซลล์ที่สามารถเดินทางได้ทั่วร่างกายผ่านระบบน้ำเหลือง นอกจากนี้ Helper T cell บางส่วนยังสามารถทำหน้าที่เป็น memory T cell ซึ่งคอยจดจำการกระตุ้นที่เกิดขึ้นจากสิ่งแปลกปลอม[4] ด้วยข้อดีนี้ทีเซลล์จึงมีแนวโน้มสำคัญที่จะนำมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์สำหรับรักษาหรือป้องกันโรคได้ในอนาคต

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากทีเซลล์ตามปกติไม่มีคุณสมบัติในการจดจำเซลล์ร่างกายที่เป็นสิ่งแปลกปลอมด้วยเหตุนี้ทีเซลล์จึงไม่สามารถทำลายเซลล์ของร่างกายตนเองได้ ดังนั้นแนวคิดในการพัฒนาทีเซลล์ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งหรือเซลล์เป้าหมายจึงเกิดขึ้นโดยการศึกษาแอนติเจนบนผิวเซลล์เป้าหมายที่เป็นเอกลักษณ์เฉพาะของเซลล์นั้นๆ และไม่ปรากฏบนเซลล์ปกติ การค้นพบส่วนของเซลล์หรือแอนติเจนที่มีความจำเพาะนี้ได้นำไปสู่การพัฒนาตัวรับแบบไคเมอริกที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนดังกล่าว โดยตัวรับแบบไคเมอริกนี้อาจเป็นได้ทั้งส่วน antigen-binding fragment (Fab), crystallizable region fragment (Fc) หรือ single-chain variable fragment (scFv) ของแอนติบอดี้ที่มีความจำเพาะกับแอนติเจนก็ได้ ซึ่งชิ้นส่วนของตัวรับแบบไคเมอริกนี้จะอยู่บนผิวของทีเซลล์และทำหน้าที่คล้ายคลึงกับอุปกรณ์นำทางให้กับทีเซลล์เพื่อออกฤทธิ์เฉพาะบริเวณที่เกิดโรคเท่านั้น (ดังรูปที่ 2)



รูปที่ 2 : แนวทางการพัฒนา Chimeric antigen receptor (CAR) หรือตัวรับแบบไคเมอริก

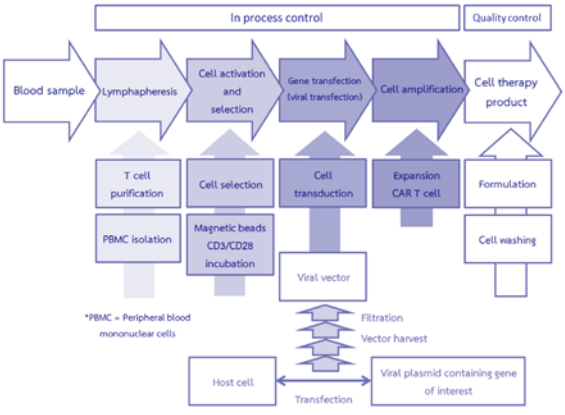
ตัวรับแบบไคเมอริกนี้ประกอบด้วยส่วนสำคัญ 2 ส่วน[5] ได้แก่ 1) ส่วนนอกเซลล์ซึ่งเป็นส่วนของแอนติบอดี้หรือโปรตีนที่มีความสามารถในการจับกับแอนติเจนหรือส่วนของเซลล์เป้าหมายที่มีความจำเพาะ 2) ส่วนในเซลล์ซึ่งประกอบด้วยองค์ประกอบที่จำเป็นสำหรับการสร้างระบบสัญญาณภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการทำงานของทีเซลล์ ซึ่งการกระตุ้นของตัวรับแบบไคเมอริกนี้เกิดขึ้นเมื่อแอนติเจนของเซลล์ที่เป้าหมายสัมผัสกับตัวรับแบบไคเมอริก การจับกันระหว่างตัวรับและแอนติเจนนี้ทำให้สัญญาณภายในเซลล์เกิดขึ้น และทำให้ทีเซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลงตามลำดับเพื่อทำหน้าที่กำจัดเซลล์เป้าหมายนั้น

การดัดแปลงให้ทีเซลล์สามารถเกิดการแสดงออกของแอนติบอดี้บนผิวเซลล์ ทำได้โดยการตัดต่อยีนที่ทำหน้าที่ผลิตโปรตีนแอนติบอดี้ลงไปบนสายพันธุกรรมของทีเซลล์ ทั้งนี้การนำยีนของแอนติบอดี้เข้าสู่ทีเซลล์สามารถทำได้ด้วยเทคนิค cell transduction ผ่าน viral vector ซึ่งบรรจุสาย reverse RNA ของโปรตีนที่สนใจ ซึ่งเมื่อ vector ดังกล่าวเข้าสู่ทีเซลล์จะเกิดกระบวนการ reverse transcription ก่อนผนวกยีนที่สนใจเข้าสู่สายพันธุกรรมของทีเซลล์ตามลำดับ ทั้งนี้ viral vector ที่เป็นที่นิยมใช้คือ lentivirus หรือ

retrovirus เนื่องจากให้ผลผลิตที่ดีและสะดวกกว่าเมื่อเทียบกับวิธีอื่น เช่น Sleeping beauty transposon, mRNA transduction ฯลฯ ทีเซลล์ที่ได้รับการตัดต่อพันธุกรรมจากขั้นตอนดังกล่าวอย่างสมบูรณ์จะสามารถนำมาใช้ในการบริหารผลิตภัณฑ์ยาเข้าสู่ร่างกายของผู้เข้ารับการรักษาตามข้อบ่งใช้ต่อไป

ปัจจัยสำคัญสำหรับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ CAR T cell

กระบวนการผลิตทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริกเริ่มจากการนำตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยมาทำการแยกเม็ดเลือดขาว (Lymphapheresis) ต่อจากนั้นเซลล์ของเม็ดเลือดขาวเหล่านี้จะถูกนำมาแยกอีกครั้งหนึ่งเพื่อให้ได้ทีเซลล์เนื่องจากทีเซลล์มีหลายประเภท เมื่อได้รับการกระตุ้นดังนั้นวิธีที่ใช้โดยทั่วไปจะกระทำโดยนำแอนติแอนติบอดี้ (Anti-antibody) ของแอนติเจนของทีเซลล์ได้แก่ CD3 และ CD28 มาติดไว้กับตัวยึด (beads) ซึ่งจะช่วยในกระบวนการแยกชนิดของทีเซลล์ได้ตามอัตราส่วนที่กำหนดไว้[6,7] (ดังรูปที่ 3)



รูปที่ 3 : กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริก

ผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่ได้รับการคัดแยกจากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย จะถูกนำเข้าสู่กระบวนการตัดต่อยีนสำหรับการรักษาด้วยเทคนิค cell transduction ด้วยวิธีการที่เหมาะสมตามที่กล่าวไว้ข้างต้น ด้วยระยะเวลาและปริมาณที่เหมาะสมพอที่ทีเซลล์จะได้รับการตัดต่อพันธุกรรมอย่างสมบูรณ์ทีเซลล์ที่ผ่านกระบวนการสมบูรณ์แล้วจะถูกนำเข้าสู่กระบวนการเพิ่มจำนวนเซลล์ต่อไปก่อนจะทำการชะล้างสิ่งเจือปนและส่วนของเซลล์และไวรัสที่ไม่ต้องการออก โดยกระบวนการดังกล่าวทั้งหมดนี้ทำภายใต้ระบบปิด (Closed system) และการตรวจสอบในขั้นตอนระหว่างการผลิต (In-process control และ Quality control) ทุกขั้นตอนอย่างถี่ถ้วน เซลล์ที่ผ่านกระบวนการขั้นต้นอย่างสมบูรณ์แล้วจะต้องเข้ารับการทดสอบเพื่อยืนยันผล รวมทั้งการตรวจหาสิ่งแปลกปลอมที่มีผลต่อความปลอดภัยของผู้ใช้ผลิตภัณฑ์ ก่อนที่จะนำไปเตรียมตำรับและบรรจุลงในภาชนะบรรจุที่เหมาะสมต่อไป

จากกระบวนการผลิตจะเห็นได้ว่าการเตรียม viral vector มีผลสำคัญอย่างยิ่งต่อประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ เนื่องจากมีหน้าที่เป็นตัวขนส่งยีนที่สนใจเข้าทีเซลล์ขั้นตอนการเตรียม viral vector นี้จำเป็นต้องอาศัยการเพาะเลี้ยงไวรัสเป็นระยะเวลาหนึ่งเพื่อให้ปริมาณของ vector มีมากพอสำหรับนำไปใช้ในการนำส่งยีนเข้าทีเซลล์เพื่อดำเนินการดัดแปลงพันธุกรรมต่อไปด้วยเหตุนี้ ในการผลิต viral vector จึงควรมีความระมัดระวังอย่างยิ่ง ทั้งในแง่ของการคัดเลือกชนิดของไวรัสที่จะนำมาใช้เป็น vector การตรวจสอบคุณภาพรวมถึงความปลอดภัยในเรื่องการก่อมะเร็งด้วยสำหรับการใช้เทคนิคอื่นเพื่อนำเสนอยีนเข้าสู่เซลล์ก็ควรมีข้อตระหนักที่คล้ายคลึงกันเช่นกัน ทั้งในเรื่องของความปลอดภัย คุณภาพและประสิทธิภาพในการนำมาใช้นำส่งยีน เป็นต้น

นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่ได้รับการตัดต่อพันธุกรรมเรียบร้อยแล้ว ควรได้รับการตรวจสอบด้วยวิธีที่เหมาะสมทั้งในเรื่องของประสิทธิภาพของทีเซลล์หลังตัดต่อพันธุกรรมและสิ่งปนเปื้อน ได้แก่ ชิ้นส่วนของเซลล์หรือ viral vector ที่นำมาใช้องค์ประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ (medium) เช่น Bovine serum albumin (BSA) เป็นต้น ซึ่งในกระบวนการผลิตที่ดีการชะล้างเซลล์จะมีการนำสิ่งปนเปื้อนเหล่านี้ออกจนปราศจากสิ่งปนเปื้อน เนื่องจากมีผลสำคัญต่อความปลอดภัยในการใช้ผลิตภัณฑ์และเนื่องจากผลิตภัณฑ์ทีเซลล์นี้มีความไวต่อการกระทบจากสิ่งแวดล้อมและสูญเสียคุณสมบัติได้ง่าย ดังนั้นการพัฒนาผลิตภัณฑ์จึงมีความสำคัญและจำเป็นที่ต้องควบคุมให้เซลล์คงสภาพได้โดยมีการสูญเสียคุณสมบัติ กลไกการออกฤทธิ์ และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาน้อยที่สุดตลอดกระบวนการจนถึงขั้นตอนนำไปใช้กับผู้ป่วย

จากกระบวนการผลิตจะเห็นได้ว่าก่อนจะได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายต้องอาศัยขั้นตอนต่างๆ ที่มีความละเอียดอ่อนประกอบกับเครื่องมือที่ต้องมีความพร้อมและทันสมัยตั้งแต่โรงพยาบาลไปจนถึงห้องปฏิบัติการ รวมทั้งบุคลากรที่ได้รับการฝึกฝนหรืออบรมมาเป็นอย่างดี ดังนั้นในการดำเนินการดังกล่าวจึงควรเป็นไปตามเกณฑ์ห้องปฏิบัติการที่ดี (Good

Laboratory Practice; GLP) อย่างไรก็ตาม องค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration: USFDA) [8] ยังได้กำหนดว่าผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ทุกชนิดต้องผลิตภายใต้หลักเกณฑ์การปฏิบัติทางเนื้อเยื่อที่ดี (Good Tissue Practice; GTP) และหากผลิตภัณฑ์มีความเสี่ยงสูงอาจจะต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการผลิตที่ดี (Good Manufacturing Practice; GMP) ด้วย

ข้อกังวลจากการใช้ผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริก

ผลข้างเคียงที่สำคัญและพบได้ทั่วไปจากการใช้ผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริกที่สำคัญคือ ภาวะ Cytokine release syndrome เนื่องมาจากการกระตุ้นของระบบภูมิคุ้มกันที่มากเกินจำเป็นของทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริก ภาวะดังกล่าวอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริกได้หากไม่ได้รับการดูแลรักษาอย่างทันท่วงที จากข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ Kymriah พบว่าผู้ป่วยถึง 79% จากกลุ่มประชากรทั้งหมดประสบกับภาวะดังกล่าวนี้ ด้วยเหตุนี้การนำผลิตภัณฑ์จากเทคโนโลยีนี้มาใช้กับผู้ป่วย จึงควรมีการเฝ้าระวังอาการข้างเคียงดังกล่าวอย่างระมัดระวัง อย่างไรก็ตามในการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์จากเทคโนโลยีการผลิตทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริกในปัจจุบันพบว่า บางงานวิจัยได้มีการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับการตัดต่อพันธุกรรมของทีเซลล์เพิ่มเติม เพื่อให้เซลล์สามารถกำจัดตัวเองโดยอัตโนมัติหากมีการกระตุ้นที่มากเกินไป เช่น การตัดต่อยีน iCasp9 (Inducible caspase 9 suicide gene) เพิ่มเติมเพื่อทำหน้าที่หยุดการทำงานของทีเซลล์เมื่อมีการหลั่งสารหรือทำงานมากเกินปกติ[6] โดยคุณสมบัติดังกล่าวจะช่วยหลีกเลี่ยงการเกิดผลข้างเคียงสำคัญของทีเซลล์ได้ แต่การวิจัยดังกล่าวยังมีข้อตระหนักถึงประสิทธิผลของการใช้ผลิตภัณฑ์ด้วย เนื่องจากการตัดต่อยีนดังกล่าว อาจนำไปสู่การทำให้ผลิตภัณฑ์มีประสิทธิภาพลดลง

นอกจากผลข้างเคียงโดยตรงแล้ว ฤทธิ์ในการก่อกลายพันธุ์ (Mutagenicity) หรือการก่อมะเร็ง (Oncogenicity) อันเนื่องมาจากไวรัสที่ใช้เป็นพาหะในการนำยีนที่สนใจมาปลูกถ่ายในทีเซลล์ถือเป็นอีกข้อกังวลหนึ่งที่ควรให้ความสำคัญ ทั้งนี้ในการวิจัยหนึ่งได้ให้ความเห็นว่าการผลิตทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริกนั้น ไวรัสชนิด lentivirus มีความเสี่ยงต่ำกว่า retrovirus จากการตัดต่อยีนที่ไม่พึงประสงค์ของ DNA ของไวรัสสู่สายพันธุกรรมของทีเซลล์ผู้ป่วย จากผลดังกล่าว อาจสังเกตได้ยากในระยะเวลาอันสั้น ดังนั้นนอกจากการตรวจสอบผล Replication competent lentivirus (RCL) หรือ Replication competent retrovirus (RCR) การประเมินผลข้างเคียงของผู้ป่วยในระยะยาวหลังได้รับการรักษาจึงมีความจำเป็นและควรปฏิบัติอย่างยิ่ง ทั้งนี้ USFDA ได้สั่งการให้ผู้รับอนุญาตของผลิตภัณฑ์ Kymriah ทำการศึกษาและประเมินความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ภายใต้แผนปฏิบัติการ Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) เพื่อศึกษาความเสี่ยงจากการใช้ผลิตภัณฑ์พร้อมทั้งวิธีการจัดการความเสี่ยงที่เกิดขึ้นในระยะยาว

นอกจากนี้ปัญหาการดื้อยายังเป็นอีกหนึ่งความท้าทายของการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ มีรายงานการศึกษาว่า ผู้ป่วยบางรายเกิดการหายไปของแอนติเจนบนผิวเซลล์เป้าหมายหลังจากได้รับการรักษา ทำให้ทีเซลล์ที่ได้รับการตัดต่อพันธุกรรมสำหรับการรักษาขาดคุณสมบัติในการค้นหาเซลล์เป้าหมาย การรักษาในผู้ป่วยเหล่านี้จึงไม่ได้ผลอย่างเต็มที่ ข้อกังวลเกี่ยวกับปัญหาดังกล่าวนี้ได้มีการศึกษาโดยใช้แอนติเจนจำเพาะอื่นที่อาจพบได้เฉพาะหรือพบได้มากบนเซลล์เป้าหมาย เพื่อให้ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ได้รับการพัฒนาค้นหาเซลล์เป้าหมายจากแอนติเจนทางเลือกนี้แทน หรือใช้แอนติเจนทั้งสองเป็นเป้าหมายร่วมกัน[9]

สำหรับปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการผลิตผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริกคือ อัตราส่วนของทีเซลล์ที่ทำหน้าออกฤทธิ์สำคัญ ได้แก่ CD4 และ CD8 T cell ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนเป็น Helper T cell และ Cytotoxic T cell ตามลำดับนั้นอาจมีส่วนต่อการออกฤทธิ์ของยา เนื่องจากอัตราส่วนของทีเซลล์ที่ต่างกัน อาจทำให้เซลล์ที่ทำหน้าที่ต่างๆ หลังได้รับการกระตุ้นมีปริมาณที่แตกต่างกัน และอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษา อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประเด็นดังกล่าวอย่างชัดเจน จึงไม่สามารถกำหนดปริมาณอัตราส่วนที่เหมาะสมของทีเซลล์ได้

คุณภาพทีเซลล์ของผู้ป่วยเองก็เป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ควรให้ความสำคัญ เนื่องจากอาจมีผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยา อันเนื่องมาจากการส่งผลกระทบต่อกระบวนการผลิตในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่ง เช่นระหว่างกระบวนการ Cell transduction แม้ว่าการศึกษาในประเด็นนี้ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนยืนยัน แต่ในบางงานวิจัยพบว่า การนำทีเซลล์ที่มีสุขภาพดีมาผลิตผลิตภัณฑ์จะให้ผลผลิตที่ดีเช่นเดียวกัน

ปัญหาความเข้ากันไม่ได้ของร่างกายผู้ป่วยกับผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ของตนเองหลังได้รับการเปลี่ยนแปลงพันธุกรรม แม้ว่าเซลล์ที่ใช้จะได้รับจากตัวผู้ป่วยเอง ปัญหาความเข้ากันไม่ได้ของผลิตภัณฑ์และผู้ป่วย (Graft versus host disease: GVHD) สามารถพบได้และก่อให้เกิดปัญหาทั้งในแง่ความปลอดภัยและประสิทธิผลที่ผู้ป่วยจะได้รับ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันการศึกษาถึงยีนที่ทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่นอกเหนือจากการรักษายังอยู่ระหว่างการวิจัย[10] ดังนั้น การกำจัดยีนที่ทำให้เกิดผลเสียดังกล่าวได้อาจทำให้สามารถพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพต่อตัวผู้ป่วยมากขึ้น รวมทั้งยังสามารถพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ที่สามารถใช้ระหว่างบุคคล (Allogeneic use) เพื่อวางจำหน่ายได้ในท้องตลาดได้อีกด้วย

สรุป

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าเทคโนโลยีผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง อาทิ เซลล์ต้นกำเนิด เซลล์บำบัด ยีนบำบัด ฯลฯ ที่นำมาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ มีแนวโน้มสูงมากยิ่งขึ้น ซึ่งจะเป็นส่วนสำคัญต่อระบบสาธารณสุขของโลกในอนาคต บทความนี้ได้นำเสนอถึงหลักการและความซับซ้อนของกระบวนการผลิตตลอดจนข้อจำกัดของผลิตภัณฑ์ โดยนำเสนอผ่านผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริก อย่างไรก็ตาม การพัฒนาของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงยังมีอีกหลายชนิดและหลายประเภทนอกเหนือจากที่นำเสนอในบทความนี้[11] ซึ่งแต่ละผลิตภัณฑ์เองต่างก็มีความซับซ้อนและกระบวนการผลิตสำคัญที่แตกต่างกันไป ดังนั้นการรู้เท่าทันถึงเทคโนโลยีดังกล่าวจึงมีความจำเป็นที่บุคลากรและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรรับทราบเพื่อที่จะได้นำองค์ความรู้ดังกล่าวมาปรับใช้ทั้งในแง่การพัฒนาการศึกษาวิจัยไปจนถึงการเตรียมแผนดำเนินการต่างๆ เพื่อให้มีความสอดคล้องกับแนวโน้มการวิจัยผลิตภัณฑ์ทางด้านนี้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. US Food and drug administration. (2017). *FDA approval brings first gene therapy to the United States: CAR T-cell therapy approved to treat certain children and young adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia* [On-Line]. Retrieved August 30, 2017. from FDA News release. Web site: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm
2. Hartmann, J., Schüßler-Lenz, M., Bondanza, A., & Buchholz, C. J. (2017). *Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts*. EMBO Molecular Medicine, 9(9), 1183–1197.
3. Amadori, A., Zamarchi, R., Silvestro, G. D., Forza, G., Cavatton, G., Danieli, G. A., Chieco-Bianchi, L. (1995). *Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans*. Nature Medicine,1(12), 1279-1283.
4. Pennock, N. D., White, J. T., Cross, E. W., Cheney, E. E., Tamburini, B. A., & Kedl, R. M. (2013). *T cell responses: naive to memory and everything in between*. AJP: Advances in Physiology Education, 37(4), 273-283.
5. Dotti, G., Gottschalk, S., Savoldo, B., & Brenner, M. K. (2013). *Design and development of therapies using chimeric antigen receptor-expressing T cells*. Immunological Reviews, 257(1), 107-126.
6. Themeli, M., Rivière, I., & Sadelain, M. (2015). *New Cell Sources for T Cell Engineering and Adoptive Immunotherapy*. Cell Stem Cell, 16(4), 357-366.
7. Levine, B. L., Miskin, J., Wonnacott, K., & Keir, C. (2017). *Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy*. Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, 4, 92-101.
8. George, B. (2011). *Regulations and guidelines governing stem cell based products: Clinical considerations*. Perspectives in Clinical Research, 2(3), 94-99.
9. US National cancer institute. (2017). *CAR T cells: Engineering patients' imm une cells to treat their cancers* [On-Line]. Retrieved August 30, 2017. from https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells
10. Yang, Y., Jacoby, E., & Fry, T. J. (2015). *Challenges and opportunities of allogeneic donor-derived CAR T cells*. Current Opinion in Hematology, 22(6), 509-515.
11. Hanna, E., Rémuzat, C., Auquier, P., & Toumi, M. (2016). *Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives*. Journal of Market Access & Health Policy, 4(1), 31036.