

ภาพรวมเทคโนโลยีการแพทย์ขั้นสูง: ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอร์ิก

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

บทนำ

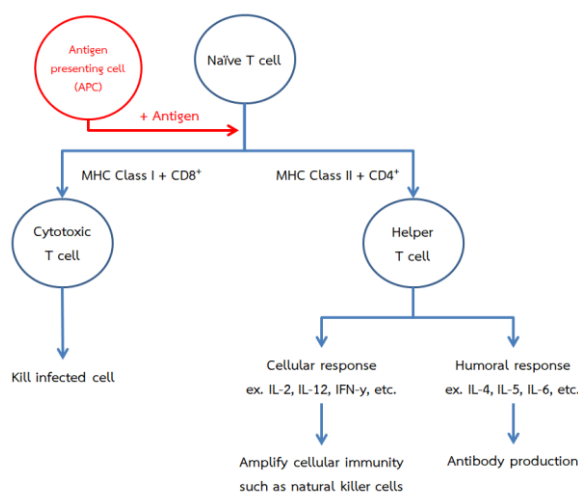
เมื่อเดือนสิงหาคม พ.ศ.2560 ที่ผ่านมา ทางองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้อนุมัติผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (gene therapy) ผลิตภัณฑ์แรกที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกา⁽¹⁾ ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมีชื่อว่าคิมเรียห์ (Kymriah) และมีชื่อสามัญทางยาว่า Tisagenlecleucel ผลิตโดยบริษัท Novartis Pharmaceuticals Corp. โดยได้รับการอนุมัติให้ใช้ในข้อบ่งใช้สำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคในผู้ป่วยที่มีอายุไม่เกิน 25 ปี ผลิตภัณฑ์นี้อาศัยการดัดแปลงพันธุกรรมของทีเซลล์ของตนเอง (genetically modified autologous T cell immunotherapy) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่รักษาในระดับยีนชนิดแรกของโลกโดยอาศัยการปรับปรุงทีเซลล์โดยการเพิ่มเติมกรดนิวคลีอิกสายผสม (Recombinant nucleic acid) ที่ทำให้ทีเซลล์มีการแสดงออกของตัวรับลูกผสมที่มีลักษณะคล้ายกับชิ้นส่วนของแอนติบอดี (Antibody) บนผิวทีเซลล์ที่มีความจำเพาะกับแอนติเจน (Antigen) บนผิวเซลล์มะเร็งส่งผลให้ทีเซลล์สามารถออกฤทธิ์และกำจัดเซลล์มะเร็งเฉพาะที่โดยผลิตภัณฑ์ที่ใช้เทคโนโลยีดังกล่าวนี้เรียกว่า ผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอร์ิก หรือ Chimeric Antigen Receptor T cells (CAR T cell) ผลิตภัณฑ์คิมเรียห์จะทำให้ทีเซลล์ของผู้ป่วยแสดงแอนติบอดีของแอนติเจนซีดี 19 (CD19) บนผิวทีเซลล์และออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งที่มีแอนติเจนซีดี 19 การจับกันระหว่างแอนติบอดีและแอนติเจนนี้จะทำให้เกิดการกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของทีเซลล์และกำจัดเซลล์มะเร็งในเวลาต่อมา

เนื่องจากเทคโนโลยีดังกล่าวจัดเป็นเทคโนโลยีทางการแพทย์ขั้นสูง และนอกจากโรคมะเร็งที่ได้รับการอนุมัติตามข้อบ่งใช้ของผลิตภัณฑ์คิมเรียห์แล้ว การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ประเภทนี้สำหรับข้อบ่งใช้อื่นยังอยู่ระหว่างการวิจัยอยู่มากมาย⁽²⁾ บทความนี้ผู้เขียนจึงขอนำเสนอภาพรวมของผลิตภัณฑ์ อาทิ หลักการวิจัยและพัฒนากระบวนการผลิต ตลอดจนข้อกังวลที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอร์ิก

ชีววิทยาของทีเซลล์และการดัดแปลงเพื่อพัฒนาทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอร์ิก

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 โดยสัญญาณภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ PI3K/AKT, Jnk, Ras เป็นต้น สัญญาณดังกล่าวจะทำให้ทีเซลล์ปรับเปลี่ยนตัวเองเพื่อใช้สำหรับการออกฤทธิ์ต่อไปซึ่งส่วนใหญ่แล้วทีเซลล์จะเปลี่ยนแปลงตัวเองได้ 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⁾



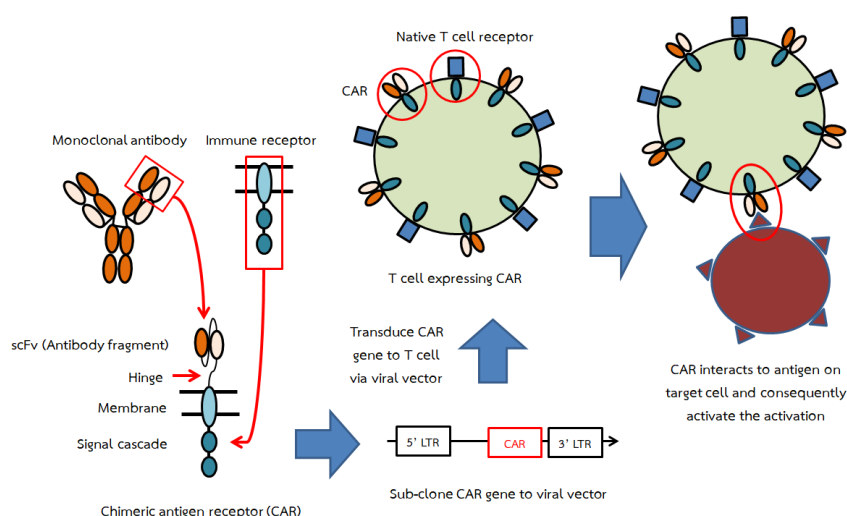
ภาพ 1: การกระตุ้นและการปรับเปลี่ยนตัวเองเพื่อออกฤทธิ์ของทีเซลล์

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

การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริก

จากการทำงานของทีเซลล์ข้างต้น จะเห็นได้ว่าทีเซลล์มีศักยภาพในการนำมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ที่น่าสนใจ ด้วยคุณสมบัติในการออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงต่อสิ่งแปลกปลอมตามที่ APC นำเสนอ และความสามารถของทีเซลล์ที่สามารถเดินทางได้ทั่วร่างกายผ่านระบบน้ำเหลือง นอกจากนี้ Helper T cell บางส่วนยังสามารถทำหน้าที่เป็น memory T cell ซึ่งคอยจดจำการกระตุ้นที่เกิดขึ้นจากสิ่งแปลกปลอม⁽⁴⁾ ด้วยข้อดีนี้ทีเซลล์จึงมีแนวโน้มสำคัญที่จะนำมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์สำหรับรักษาหรือป้องกันโรคได้ในอนาคต

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากทีเซลล์ตามปกติไม่มีคุณสมบัติในการจดจำเซลล์ร่างกายที่เป็นสิ่งแปลกปลอม ด้วยเหตุนี้ทีเซลล์จึงไม่สามารถทำลายเซลล์ของร่างกายตนเองได้ ดังนั้นแนวคิดในการพัฒนาทีเซลล์ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งหรือเซลล์เป้าหมายจึงเกิดขึ้นโดยการศึกษาแอนติเจนบนผิวเซลล์เป้าหมายที่เป็นเอกลักษณ์เฉพาะของเซลล์นั้นๆ และไม่ปรากฏบนเซลล์ปกติ การค้นพบส่วนของเซลล์หรือแอนติเจนที่มีความจำเพาะนี้ได้นำไปสู่การพัฒนาตัวรับแบบไคเมอริกที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนดังกล่าว โดยตัวรับแบบไคเมอริกนี้อาจเป็นได้ทั้งส่วนantigen-binding fragment (Fab), crystallizable region fragment (Fc) หรือ single-chain variable fragment (scFv) ของแอนติบอดีที่มีความจำเพาะกับแอนติเจนก็ได้ ซึ่งชิ้นส่วนของตัวรับแบบไคเมอริกนี้จะอยู่บนผิวของทีเซลล์และทำหน้าที่คล้ายคลึงกับอุปกรณ์นำทางให้กับทีเซลล์เพื่อออกฤทธิ์เฉพาะบริเวณที่เกิดโรคเท่านั้น



ภาพ 2: แนวทางการพัฒนา Chimeric antigen receptor (CAR) หรือตัวรับแบบไคเมอริก

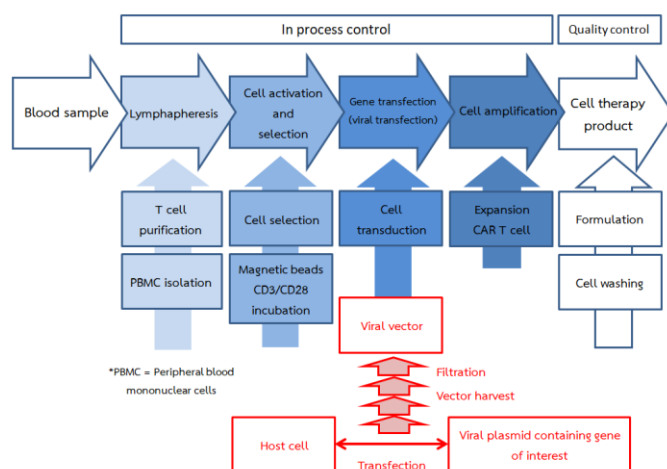
ตัวรับแบบไคเมอริกนี้ประกอบด้วยส่วนสำคัญ 2 ส่วน⁵ ได้แก่ 1) ส่วนนอกเซลล์ซึ่งเป็นส่วนของแอนติบอดีหรือโปรตีนที่มีความสามารถในการจับกับแอนติเจนหรือส่วนของเซลล์เป้าหมายที่มีความจำเพาะ 2) ส่วนในเซลล์ซึ่งประกอบด้วยองค์ประกอบที่จำเป็นสำหรับการสร้างระบบสัญญาณภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการทำงานของทีเซลล์ ซึ่งการกระตุ้นของตัวรับแบบไคเมอริกนี้เกิดขึ้นเมื่อแอนติเจนของเซลล์เป้าหมายสัมผัสกับตัวรับแบบไคเมอริก การจับกันระหว่างตัวรับและแอนติเจนนี้ทำให้สัญญาณภายในเซลล์เกิดขึ้น และทำให้ทีเซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลงตามลำดับเพื่อทำหน้าที่กำจัดเซลล์เป้าหมายนั้น

การดัดแปลงให้ทีเซลล์สามารถเกิดการแสดงออกของแอนติบอดีบนผิวเซลล์ ทำได้โดยการตัดต่อยีนที่ทำหน้าที่ผลิตโปรตีนแอนติบอดีลงไปบนสายพันธุกรรมของทีเซลล์ ทั้งนี้การนำยีนของแอนติบอดีเข้าสู่ทีเซลล์สามารถทำได้ด้วยเทคนิค cell transduction ผ่าน viral vector ซึ่งบรรจุสาย reverse RNA ของโปรตีนที่สนใจ

ซึ่งเมื่อ vector ดังกล่าวเข้าสู่ทีเซลล์จะเกิดกระบวนการ reverse transcription ก่อนผนวกยีนที่สนใจเข้าสู่สายพันธุกรรมของทีเซลล์ตามลำดับดังนี้ viral vector ที่เป็นที่นิยมใช้คือ lentivirus หรือ retrovirus เนื่องจากให้ผลผลิตที่ดีและสะดวกกว่าเมื่อเทียบกับวิธีอื่น เช่น Sleeping beauty transposon, mRNA transduction ฯลฯ⁽⁵⁾ ทีเซลล์ที่ได้รับการติดต่อพันธุกรรมจากขั้นตอนดังกล่าวอย่างสมบูรณ์จะสามารถนำมาใช้ในการบริหารผลิตภัณฑ์ยาเข้าสู่ร่างกายของผู้เข้ารับการรักษาตามข้อบ่งใช้ต่อไป

ปัจจัยสำคัญสำหรับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ CAR T cell

กระบวนการผลิตทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบโคเมอริกเริ่มจากการนำตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยมาทำการแยกเม็ดเลือดขาว (Lymphapheresis) ต่อจากนั้นเซลล์ของเม็ดเลือดขาวเหล่านี้จะถูกนำมาแยกอีกครั้งหนึ่งเพื่อให้ได้ทีเซลล์เนื่องจากทีเซลล์มีหลายประเภทเมื่อได้รับการกระตุ้น ดังนั้นวิธีที่ใช้โดยทั่วไปจะกระทำโดยนำแอนติแอนติบอดี (Anti-antibody) ของแอนติเจนของทีเซลล์ได้แก่ CD3 และ CD28 มาติดไว้กับตัวยัด (beads) ซึ่งจะช่วยในกระบวนการแยกชนิดของทีเซลล์ได้ตามอัตราส่วนที่กำหนดไว้^(6,7)



ภาพ 3: กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบโคเมอริก

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

จากกระบวนการผลิตจะเห็นได้ว่าการเตรียมviral vector มีผลสำคัญอย่างยิ่งต่อประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ เนื่องจากมีหน้าที่เป็นตัวขนส่งยีนที่สนใจเข้าที่เซลล์ขั้นตอนการเตรียม viral vector นี้จำเป็นต้องอาศัยการเพาะเลี้ยงไวรัสเป็นระยะเวลาหนึ่งเพื่อให้ปริมาณของvector มีมากพอสำหรับนำไปใช้ในการนำส่งยีนเข้าที่เซลล์เพื่อดำเนินการดัดแปลงพันธุกรรมต่อไปด้วยเหตุนี้ในการผลิต viral vector จึงควรมีความระมัดระวังอย่างยิ่ง ทั้งในแง่ของการคัดเลือกชนิดของไวรัสที่จะนำมาใช้เป็น vector การตรวจสอบคุณภาพ รวมถึงความปลอดภัยในเรื่องการก่อกวนโรคภัยไข้เจ็บสำหรับการใช้เทคนิคอื่นเพื่อนำเสนอเข้าสู่เซลล์ก็ควรมีข้อตระหนักที่คล้ายคลึงกันเช่นกัน ทั้งในเรื่องของความปลอดภัย คุณภาพ และประสิทธิภาพในการนำมาใช้นำส่งยีน เป็นต้น

นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์ที่เซลล์ที่ได้รับการติดต่อพันธุกรรมเรียบร้อยแล้ว ควรได้รับการตรวจสอบด้วยวิธีที่เหมาะสมทั้งในเรื่องของประสิทธิภาพของที่เซลล์หลังติดต่อพันธุกรรมและสิ่งปนเปื้อน ได้แก่ ชิ้นส่วนของเซลล์หรือ viral vector ที่นำมาใช้องค์ประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ (medium)เช่นBovine serum albumin (BSA) เป็นต้น ซึ่งในกระบวนการผลิตที่ดีการชะล้างเซลล์จะมีการนำสิ่งปนเปื้อนเหล่านี้ออกจนปราศจากสิ่งปนเปื้อนเนื่องจากมีผลสำคัญต่อความปลอดภัยในการใช้ผลิตภัณฑ์และเนื่องจากผลิตภัณฑ์ที่เซลล์นี้มีความไวต่อการกระทบจากสิ่งแวดล้อมและสูญเสียคุณสมบัติได้ง่าย ดังนั้นการพัฒนาผลิตภัณฑ์จึงมีความสำคัญและจำเป็นต้องควบคุมให้เซลล์คงสภาพได้โดยมีการสูญเสียคุณสมบัติ กลไกการออกฤทธิ์ และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาน้อยที่สุดตลอดกระบวนการจนถึงขั้นตอนนำไปใช้กับผู้ป่วย

จากกระบวนการผลิตจะเห็นได้ว่าก่อนจะได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายต้องอาศัยขั้นตอนต่างๆที่มีความละเอียดอ่อน ประกอบกับเครื่องมือที่ต้องมีความพร้อมและทันสมัยตั้งแต่โรงพยาบาลไปจนถึงห้องปฏิบัติการรวมทั้งบุคลากรที่ได้รับการฝึกฝนหรืออบรมมาเป็นอย่างดี ดังนั้นในการดำเนินการดังกล่าวจึงควรเป็นไปตามเกณฑ์ห้องปฏิบัติการที่ดี (Good Laboratory Practice; GLP) อย่างไรก็ดีตาม องค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา(US Food and Drug Administration: USFDA) ⁽⁸⁾ ยังได้กำหนดว่าผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ทุกชนิดต้องผลิตภายใต้หลักเกณฑ์การปฏิบัติทางเนื้อเยื่อที่ดี (Good Tissue Practice; GTP) และหากผลิตภัณฑ์มีความเสี่ยงสูงอาจจะต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการผลิตที่ดี (Good Manufacturing Practice; GMP) ด้วย

ข้อกังวลจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่เซลล์ที่มีตัวรับแบบโคเมอริก

ผลข้างเคียงที่สำคัญและพบได้ทั่วไปจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่เซลล์ที่มีตัวรับแบบโคเมอริกที่สำคัญคือภาวะCytokine release syndrome เนื่องมาจากการกระตุ้นของระบบภูมิคุ้มกันที่มากเกินไปของทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบโคเมอริก ภาวะดังกล่าวอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ที่เซลล์ที่มีตัวรับแบบโคเมอริกได้หากไม่ได้รับการดูแลรักษาอย่างทันท่วงที จากข้อมูลการศึกษาทดลองทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ Kymriah พบว่าผู้ป่วยถึง 79% จากกลุ่มประชากรทั้งหมดประสบกับภาวะดังกล่าวนี้⁽¹⁾ ด้วยเหตุนี้การนำผลิตภัณฑ์จากเทคโนโลยีนี้มาใช้กับผู้ป่วยจึงควรมีการเฝ้าระวังอาการข้างเคียงดังกล่าวอย่างระมัดระวังอย่างเคร่งครัดในการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์จากเทคโนโลยีการผลิตทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบโคเมอริกในปัจจุบันพบว่าบางงานวิจัยได้มีการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับการติดต่อพันธุกรรมของทีเซลล์เพิ่มเติม เพื่อให้เซลล์สามารถ

กำจัดตัวเองโดยอัตโนมัติหากมีการกระตุ้นที่มากเกินไป อย่างเช่น การตัดต่อยีน*iCasp9* (Inducible caspase 9 suicide gene)เพิ่มเติมเพื่อทำหน้าที่หยุดการทำงานของทีเซลล์เมื่อมีการหลั่งสารหรือทำงานมากเกินไป (6)โดยคุณสมบัติดังกล่าวจะช่วยหลีกเลี่ยงการเกิดผลข้างเคียงสำคัญของทีเซลล์ได้ แต่ว่าการวิจัยดังกล่าวยังมีข้อตระหนักถึงประสิทธิผลของการใช้ผลิตภัณฑ์ด้วย เนื่องจากการตัดต่อยีนดังกล่าว อาจนำไปสู่การทำให้ผลิตภัณฑ์มีประสิทธิภาพลดลง

นอกจากผลข้างเคียงโดยตรงแล้ว ฤทธิ์ในการก่อกลายพันธุ์ (Mutagenicity) หรือการก่อมะเร็ง (Oncogenicity) อันเนื่องมาจากไวรัสที่ใช้เป็นพาหะในการนำยีนที่สนใจมาปลูกถ่ายในทีเซลล์ถือเป็นอีกข้อกังวลหนึ่งที่ต้องให้ความสำคัญ ทั้งนี้ในการวิจัยหนึ่งได้ให้ความเห็นว่าการผลิตทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริกนั้น ไวรัสนิวคลีโอไวรัส มีความเสี่ยงต่ำกว่า retrovirus จากการตัดต่อยีนที่ไม่เพียงประสงค์ของ DNA ของไวรัสสู่สายพันธุ์กรรมของทีเซลล์ผู้ป่วย⁷จากผลดังกล่าวอาจสังเกตได้ยากในระยะเวลานานสั้น ดังนั้นนอกจากการตรวจสอบผล Replication competent lentivirus (RCL)หรือ Replication competent retrovirus (RCR)การประเมินผลข้างเคียงของผู้ป่วยในระยะยาวหลังได้รับการรักษาจึงมีความจำเป็นและควรปฏิบัติอย่างยิ่ง ทั้งนี้ USFDA ได้สั่งการให้ผู้รับอนุญาตของผลิตภัณฑ์ Kymriah ทำการศึกษาและประเมินความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ภายใต้แผนปฏิบัติการ Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) เพื่อศึกษาความเสี่ยงจากการใช้ผลิตภัณฑ์ พร้อมทั้งวิธีการจัดการความเสี่ยงที่เกิดขึ้นในระยะยาว⁽¹⁾

นอกจากนี้ปัญหาการติดยายังเป็นอีกหนึ่งความท้าทายของการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ มีรายงานการศึกษาว่าผู้ป่วยบางรายเกิดการหายไปของแอนติเจนบนผิวเซลล์เป้าหมายหลังจากได้รับการรักษา ทำให้ทีเซลล์ที่ได้รับการตัดต่อพันธุกรรมสำหรับการรักษาขาดคุณสมบัติในการค้นหาเซลล์เป้าหมาย การรักษาในผู้ป่วยเหล่านี้จึงไม่ได้ผลอย่างเต็มที่ ข้อกังวลเกี่ยวกับปัญหาดังกล่าวนี้ได้มีการศึกษาโดยใช้แอนติเจนจำเพาะอื่นที่อาจพบได้เฉพาะหรือพบได้มากบนเซลล์เป้าหมาย เพื่อให้ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดที่ได้รับการพัฒนาค้นหาเซลล์เป้าหมายจากแอนติเจนทางเลือกนี้แทน หรือใช้แอนติเจนทั้งสองเป็นเป้าหมายร่วมกัน⁽⁹⁾

สำหรับปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการผลิตผลิตภัณฑ์ทีเซลล์ที่มีตัวรับแบบไคเมอริกคือ อัตราส่วนของทีเซลล์ที่ทำหน้าที่ออกฤทธิ์สำคัญ ได้แก่ CD4 และ CD8 T cell ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนเป็น Helper T cell และ Cytotoxic T cell ตามลำดับนั้นอาจมีส่วนต่อการออกฤทธิ์ของยาเนื่องจากอัตราส่วนของทีเซลล์ที่ต่างกัน อาจทำให้เซลล์ที่ทำหน้าที่ต่างๆหลังได้รับการกระตุ้นมีปริมาณที่แตกต่างกัน และอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษา อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประเด็นดังกล่าวอย่างชัดเจน จึงไม่สามารถกำหนดปริมาณอัตราส่วนที่เหมาะสมของทีเซลล์ได้

คุณภาพทีเซลล์ของผู้ป่วยเองก็เป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ควรให้ความสำคัญ เนื่องจากอาจมีผลกระทบต่อการรักษาของยา อันเนื่องมาจากการส่งผลกระทบต่อกระบวนการผลิตในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่ง เช่น

ระหว่างกระบวนการ Cell transduction แม้ว่าการศึกษาในประเด็นนี้ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนยืนยัน แต่ในบางงานวิจัยพบว่าการนำที่เซลล์ที่มีสุขภาพดีมาผลิตผลิตภัณฑ์จะให้ผลผลิตที่ดีเช่นเดียวกัน⁽⁷⁾

ปัญหาความเข้ากันไม่ได้ของร่างกายผู้ป่วยกับผลิตภัณฑ์ที่เซลล์ของตนเองหลังได้รับการเปลี่ยนแปลงพันธุกรรม แม้ว่าเซลล์ที่ใช้จะได้รับจากตัวผู้ป่วยเอง ปัญหาความเข้ากันไม่ได้ของผลิตภัณฑ์และผู้ป่วย (Graft versus host disease: GVHD) สามารถพบได้และก่อให้เกิดปัญหาทั้งในแง่ความปลอดภัยและประสิทธิภาพที่ผู้ป่วยจะได้รับ อย่างไรก็ตามปัจจุบันการศึกษาถึงยีนที่ทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่นอกเหนือจากการรักษา ยังอยู่ระหว่างการวิจัย⁽¹⁰⁾ ดังนั้นการกำจัดการยับยั้งที่ทำให้เกิดผลเสียดังกล่าวได้อาจทำให้สามารถพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพต่อตัวผู้ป่วยมากขึ้น รวมทั้งยังสามารถพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ที่สามารถใช้ระหว่างบุคคล (Allogeneic use) เพื่อวางจำหน่ายได้ในท้องตลาดได้อีกด้วย

สรุป

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าเทคโนโลยีผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง อาทิ เซลล์ต้นกำเนิด เซลล์บำบัด ยีนบำบัด ฯลฯ ที่นำมาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ มีแนวโน้มสูงมากยิ่งขึ้น ซึ่งจะเป็นส่วนสำคัญต่อระบบสาธารณสุขของโลกในอนาคตบทความนี้ได้นำเสนอถึงหลักการและความซับซ้อนของกระบวนการผลิตตลอดจนข้อจำกัดของผลิตภัณฑ์ โดยนำเสนอผ่านผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดที่เซลล์ที่มีตัวรับแบบโคเมอริก อย่างไรก็ตามการพัฒนาของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงยังมีอีกหลายชนิดและหลายประเภทนอกเหนือจากที่นำเสนอในบทความนี้⁽¹¹⁾ ซึ่งแต่ละผลิตภัณฑ์เองต่างก็มีความซับซ้อนและกระบวนการผลิตสำคัญที่แตกต่างกันไป ดังนั้นการรู้เท่าทันถึงเทคโนโลยีดังกล่าวจึงมีความจำเป็นที่บุคลากรและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรรับทราบเพื่อที่จะได้นำองค์ความรู้ดังกล่าวมาปรับใช้ทั้งในแง่การพัฒนาการศึกษาวิจัยไปจนถึงการเตรียมแผนดำเนินการต่างๆ เพื่อให้มีความสอดคล้องกับแนวโน้มการวิจัยผลิตภัณฑ์ทางด้านนี้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- 1.US Food and drug administration. (30 August 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. FDA News release. [Retrieved from <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. (31 August 2017). CAR T cells: Engineering patients' immune cells to treat their cancers. [Retrieved 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.