

สรุปประเด็นจากการสัมมนาเรื่อง

อาการหัตพันธุกรรม สุนัขวัตกรรมการรักษาโรค

วันที่ 1 เมษายน 2559 เวลา 09:00-12:00 น.

ห้องประชุม CC-405 อาคารศูนย์ประชุม อุทยานวิทยาศาสตร์ประเทศไทย จ.ปทุมธานี

โปรแกรมเทคโนโลยีเพื่อการป้องกัน วินิจฉัยและรักษาโรค ได้จัดสัมมนาเรื่อง “อาการหัตพันธุกรรม สุนัขวัตกรรมการรักษาโรค” ในงานประชุมวิชาการประจำปีของ สวทช. (NAC2016) เมื่อวันที่ 1 เมษายน 2559 มีการบรรยายโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านอนุพันธุศาสตร์ โรคมะเร็ง โรคไต และ สเต็มเซลล์ เกี่ยวกับความก้าวหน้าของเทคโนโลยีทางด้านการตรวจทางพันธุกรรมและพันธุวิศวกรรม ที่นำไปสู่การประยุกต์ใช้ในการตรวจวินิจฉัยโรค ทำนายโอกาสเกิดโรค และระบุความรุนแรงของโรคได้อย่างถูกต้อง แม่นยำ และทันท่วงที นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการวางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสม มีความเฉพาะเจาะจงกับคนไข้ และทำให้มีการใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยยิ่งขึ้น ในการประชุมครั้งนี้ มีผู้เข้าร่วมสัมมนาประมาณ 100 คน มีสรุปเนื้อหา ดังนี้

Advanced technologies for diagnoses and treatment of genetic diseases

บรรยายโดย ศ.นพ.วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. เทคโนโลยี Next Generation Sequencing ได้แก่ clinical genome and exome sequencing

- 1.1 Diagnoses of rare diseases ด้วยการใช้วิธี Genome Exome และ Gene Panel เพื่อค้นหาหายีนสาเหตุของการเกิดโรค ได้ด้วยความเร็วที่ดีขึ้น และประสิทธิภาพที่มากขึ้น
- 1.2 Pharmaco-genomics เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการให้ยาสำหรับรักษาโรคที่เหมาะสม หลีกเลี่ยงการเกิดผลข้างเคียงจากยาที่อาจจะมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล
- 1.3 Individualized cancer therapy เป็นแนวทางใหม่ในการรักษาโรคมะเร็ง โดยอาศัย mechanical pathway ที่เหมาะสมเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพมากกว่าวิธีดั้งเดิมที่ใช้เพียงแค่การผ่าตัด และให้ยาเคมีบำบัด
- 1.4 Noninvasive Prenatal Testing (NIPT) สามารถเจาะเลือดแม่เพื่อตรวจหาภาวะเสี่ยงของการเกิดโรคทางพันธุกรรมของลูกได้ โดยไม่ต้องตรวจน้ำคร่ำ
- 1.5 Carrier & Cancer screening

2. เทคโนโลยี Induced Pleuripotent Stem Cells (iPSCs)

- การศึกษา Disease model และทำการทดสอบ drug screening

3. เทคโนโลยี Genome Editing

- Mutation correction นำมาสู่ gene and cell therapy โดยเทคโนโลยีสำหรับการทำ genome editing ได้แก่ Zinc-finger nucleases (ZFNs), transcription activator-like effector nucleases (TALENs), clustered regularly at interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/CRISPR associated (Cas) 9 system
- Universal organ and cell transplantation

Targeted therapy in cancer

บรรยายโดย รศ.นพ.มานพ พิทักษ์ภากร คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งสามารถทำได้ด้วยการผ่าตัด ฉายรังสีและการใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อทำลายหรือหยุดยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยาเคมีบำบัดไม่ได้ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงที่เซลล์มะเร็งเท่านั้น จึงอาจส่งผลกระทบต่อเซลล์ปกติทั่วไปและการทำงานของอวัยวะอื่นๆ ทำให้เกิดอาการข้างเคียง โดยบ่อยครั้งที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของยาดังกล่าว และมีผู้ป่วยเพียงบางกลุ่มเท่านั้นที่มีการตอบสนองต่อยา เนื่องจากโรคมะเร็งเป็นโรคทางพันธุกรรม เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนในเซลล์หนึ่งที่มีผลทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตไม่หยุดและมีการแพร่กระจาย ซึ่งมี key gene หรือ driver genes ที่เกี่ยวข้องจำนวนหลายยีน หากมีความเข้าใจในตำแหน่งของการกลายพันธุ์ ก็จะสามารถยับยั้งการทำงานของยีนดังกล่าวได้ ก็จะนำไปสู่การเลือกยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย และหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้

ด้วยเทคโนโลยีการตรวจพันธุกรรมด้วยวิธี NGS มีความก้าวหน้าไปอย่างมากและมีค่าใช้จ่ายที่ลดลง จึงนำมาสู่แนวทางใหม่ในการรักษาผู้ป่วยในลักษณะ precision medicine ซึ่งเป็นการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีความจำเพาะ โดยมุ่งเน้นการรักษาที่ตรงเป้าสำหรับแต่ละบุคคล แทนที่การใช้ยาสูตรเดียวกันในการรักษาคนไข้ทุกราย โดยเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาแบบ precision medicine คือ การนำชิ้นเนื้อมะเร็งของผู้ป่วยมาทำการหาลำดับเบส เพื่อดูการกลายพันธุ์ของยีนว่ามีความเกี่ยวข้องกับ pathway ไต ซึ่งส่วนใหญ่มักเกี่ยวข้องกับ cell growth และ genome stability จากนั้นทำการคัดเลือกยาที่สามารถยับยั้ง pathway นั้นๆ อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวนี้ ยังคงมีปัญหาคือการตั้งโจทย์วิจัยได้หลายเรื่อง เช่น การรู้การกลายพันธุ์ของยีน แต่ยังไม่ยาที่ใช้ในการยับยั้งการกลายพันธุ์นั้นๆ ซึ่งนำมาสู่การพัฒนาใหม่ หรือการนำ targeted therapy ที่มีอยู่แล้วมาใช้ทดสอบกับมะเร็งชนิดอื่นที่มีการกลายพันธุ์ของยีนใน pathway เดียวกัน เป็นต้น โดย targeted therapy drug ที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่

1. Inhibitors to activating oncogenic proteins; kinase inhibitors, receptor antagonists
2. Inhibitors to specific cellular organelles or markers
3. Interference of genome repair systems

นอกจากนี้ยังมีการรักษาแนวใหม่ด้วยวิธีการให้ immunotherapy ซึ่งมีผลการศึกษาในเบื้องต้นทางคลินิกดีมาก คาดว่าน่าจะเป็นแนวทางใหม่ในการรักษาโรคมะเร็งให้หายขาดได้

Early biomarkers in chronic kidney diseases

บรรยายโดย โดย ศ.นพ.ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลทางระบาดวิทยาของโรคไตเรื้อรังในประเทศไทยจาก Thai Seek project ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย สํารวจผู้ป่วยจำนวน 3,459 ราย พบโรคไตเรื้อรังสูงถึงร้อยละ 17.5 โดยมีอัตราการเพิ่มขึ้นตามอายุของประชากร และเมื่อคิดเฉพาะว่ามีไตเรื้อรังระยะท้ายคือ 3-5 พบความชุกของโรคร้อยละ 8.6 หรือหากประมาณจำนวนประชากรในประเทศไทยที่เกิดโรคไตเรื้อรังพบประมาณ 3.6-5.6 ล้านราย โดยผู้ป่วยโรคไตในระยะท้ายจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการล้างไตฟอกไต หรือปลูกถ่ายไต ซึ่งนำมาสู่ภาระค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูงมาก ดังนั้นเพื่อเป็นการแก้ปัญหาที่ต้นเหตุ จึงควรมีการป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยมีการดำเนินของโรคไตเข้าสู่ระยะสุดท้าย โดยควรมีการทำนายการเกิดโรคไตตั้งแต่ในระยะเริ่มแรก ปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยภาวะไตวายเรื้อรังสามารถทำได้โดยการวัดค่าโปรตีน (serum creatinine และ proteinuria

albumin) ในตัวอย่างปัสสาวะและเลือดของผู้ป่วย ที่บ่งบอกภาวะ ความผิดปกติของหลอดเลือดฝอยของไต อย่างไรก็ตามโปรตีนดังกล่าวยังไม่มีความไว และความจำเพาะมากเพียงพอที่จะวิเคราะห์ภาวะเสื่อมของไตได้แต่เนิ่นๆ ทำให้กว่าจะเริ่มการรักษาได้ผู้ป่วยเหลือเนื้อไตที่ดีไม่มากนัก ดังนั้นการหาวิธีในการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยเพื่อเฝ้าระวังการเกิด progression ของโรคไตในผู้ป่วยที่มีความไวและแม่นยำมากเพียงพอ และสามารถทำการตรวจวัดได้บ่อยครั้งโดยไม่เกิดผลข้างเคียง จึงมีความสำคัญที่จะทำให้สามารถติดตามและให้การรักษาผู้ป่วยไตได้ตั้งแต่ระยะเนิ่นๆ ปัจจุบันมีโปรตีนหลายชนิดที่ถูกนำมาทดสอบความถูกต้องแม่นยำทางคลินิก เพื่อใช้ทดแทน marker เดิมในการตรวจวินิจฉัยการเกิดโรคไต ได้แก่ Cystatin C ซึ่งเป็น house keeping protein ที่เป็นตัวบ่งชี้อัตราการกรองของไต สามารถวัดการทำงานของ GFR ที่มีความแม่นยำกว่าการใช้โปรตีน creatinine และ NGAL ที่สามารถใช้ในการทำนายการเกิดพังผืดของไตได้ เป็นต้น

นอกจากนี้การเกิดไตวายเรื้อรังในผู้ป่วยไทย พบว่ามีหลายสาเหตุ เช่น โรคไตลูปัส IgA nephropathy หรือการปลูกถ่ายไต เป็นต้น ซึ่งแต่ละสาเหตุมีกลไกที่ทำให้เกิดโรคแตกต่างกัน เช่น โรคไต IgA nephropathy ใช้เวลาดำเนินโรคนานถึง 30 ปี ในขณะที่บางโรคใช้ระยะเวลาดำเนินโรคเพียงแค่ 6 เดือนถึง 1 ปีเท่านั้น ดังนั้นการหา marker ที่มีความจำเพาะสำหรับโรคไตแต่ละสาเหตุย่อมมีความสำคัญในการทำนายการเกิดโรคในระยะเริ่มแรก รวมถึงสามารถทำนายโอกาสการเกิดซ้ำของโรค และการตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างแม่นยำมากขึ้น

Cell and gene therapy in thalassemia

บรรยายโดย ศ.นพ.สุรเดช หงส์อิง คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคธาลัสซีเมีย (Thalassemia) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซม ทำให้ปริมาณการสร้างโกลบินน้อยลง หรือไม่มีการสร้างเลย แต่ความรุนแรงของโรคจะขึ้นอยู่กับลักษณะของความผิดปกติของยีนบนโครโมโซม Molecular defect ที่พบในโรคธาลัสซีเมีย คือ

- โรคอัลฟาธาลัสซีเมีย เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน alpha-globin โดยเป็นการกลายพันธุ์แบบ gene deletions
- โรคเบต้าธาลัสซีเมีย เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน beta-globin

ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย คือ

1. Palliative treatment ได้แก่ การให้เลือด และการให้ยาขับธาตุเหล็ก
2. Curative treatment
 - Hematopoietic stem cell (HSC) transplantation
 - Allogeneic Hematopoietic stem cell จากพี่น้อง
 - Haploidentical Hematopoietic stem cell จากพ่อหรือแม่
 - Gene therapy

ปัจจุบันมีการศึกษาทดลองรักษาผู้ป่วย β -Thalassemia Major ด้วยวิธี gene therapy ในระดับคลินิกแล้วในต่างประเทศ อาทิ งานวิจัยของทีม Dr.Philippe Leboulch จากบริษัท Bluebird Bio ที่มีความร่วมมือกับโรงพยาบาลรามาธิบดี ได้มีการศึกษาทางคลินิกในการทำ gene therapy ครั้งแรกในปี คศ.2007 โดยอาศัยหลักการของ gene addition และใช้ lenti-virus เป็นเวกเตอร์ในการนำส่งยีน beta-globin เข้าไปในเซลล์เป้าหมายคือ HSC เพื่อให้เกิดการแก้ไขในตำแหน่งที่จำเพาะคือเซลล์เม็ดเลือดแดง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางคลินิกของการรักษาด้วยวิธี gene therapy

โดยอาศัยหลักการของ gene editing โดยบริษัท Sangamo Biosciences ซึ่งปัจจุบันได้ทำการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1/2 ของการใช้ zinc finger nuclease สำหรับโรคธาลัสซีเมีย