

การสัมมนาเรื่อง Cell and gene therapy

วันที่ 12 มีนาคม 2561 เวลา 13:30-16:00 น.

ห้องประชุม CC-404 อาคารศูนย์ประชุม อุทยานวิทยาศาสตร์ประเทศไทย จ.ปทุมธานี

โปรแกรมเทคโนโลยีชีวภาพทางการแพทย์เพื่อการดูแลสุขภาพประชาชน ได้จัดสัมมนาเรื่อง “Cell and gene therapy” ในงานประชุมวิชาการประจำปีของ สวทช. (NAC2018) เมื่อวันที่ 12 มีนาคม 2561 ที่ผ่านมา ในงานสัมมนาครั้งนี้ มีการบรรยายให้ความรู้เกี่ยวกับความก้าวหน้าของการรักษาโรคโดยใช้เทคโนโลยีขั้นสูง ด้วยการปลูกถ่ายเซลล์และการใช้เทคโนโลยีในการปรับแต่งพันธุกรรมสำหรับโรคมะเร็ง โรคพันธุกรรม และโรคทางตา นอกจากนี้ยังมีการนำเสนอความก้าวหน้าของงานวิจัยด้านเซลล์และยีนบำบัดที่มีความก้าวหน้าอย่างก้าวกระโดดในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา โดยอาจารย์แพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญในงานวิจัยด้านเซลล์และการตัดต่อพันธุกรรม ในการสัมมนาครั้งนี้ มีผู้เข้าร่วมประชุมประมาณ 75 คน และผู้เข้าร่วมฟังสัมมนาได้มีโอกาสซักถามแลกเปลี่ยนความคิดเห็นกับวิทยากรแต่ละท่านอีกด้วย มีสรุปเนื้อหา ดังนี้

CAR T Cells: Engineering Immune Cells to Treat solid tumor

โดย ศ.นพ.สุรเดช หงส์อิง คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ม.มหิดล

การรักษามะเร็งด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (Cancer Immunotherapy) เป็นการรักษาโรคมะเร็งโดยอาศัยหลักการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน โดยปกติภูมิคุ้มกันสามารถยับยั้งมะเร็งโดยอาศัยกระบวนการ regulation หรือ tolerance อย่างไรก็ตาม ภูมิคุ้มกันบางตัวอาจช่วยส่งเสริมการเจริญของมะเร็ง หรือการหลั่งไซโตไคน์บางชนิดมีผลยับยั้งการทำงานของภูมิคุ้มกัน ดังนั้นการระงับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อมะเร็ง จะสามารถช่วยในการพัฒนาภูมิคุ้มกันบำบัดเพื่อใช้รักษาโรคมะเร็งได้ ไม่นานมานี้ ในปี 2017 US FDA ได้มีการอนุมัติการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก หรือโรคลูคีเมียชนิดเฉียบพลันโดยใช้ T lymphocyte ที่มีการดัดแปลงทางพันธุกรรม ที่เรียกว่า CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR) T-cell ที่พัฒนาโดยบริษัทโนวาติส โดยหลักการของวิธีการรักษานี้คือ การดึงเอาทีเซลล์ (เซลล์พิเศษในเม็ดเลือดขาวที่ทำหน้าที่สร้างภูมิคุ้มกันในร่างกาย) ออกจากร่างกายผู้ป่วยมะเร็ง แล้วนำไปปรับเปลี่ยนเชิงพันธุกรรมในห้องปฏิบัติการ ด้วยการติดตั้ง“รีเซปเตอร์” ใหม่ ไวบนผิวทีเซลล์เหล่านั้น เรียกว่า chimeric antigen receptor หรือ CAR เมื่อพัฒนาจนทีเซลล์ที่ผ่านการปรับแต่งนี้พร้อมแล้วก็ฉีดกลับเข้าสู่เลือดของผู้ป่วยรายนั้นๆ ใหม่ CAR ที่ติดตั้งลงไปใหม่จะทำหน้าที่ค้นหาเซลล์มะเร็งในร่างกายผู้ป่วยและเข้าไปทำลายเซลล์มะเร็งเหล่านั้น เหมือนที่ทีเซลล์ในร่างกายของคนปกติทำนั่นเอง ปัจจุบัน CAR T cell ได้ถูกพัฒนาให้มีประสิทธิภาพ และความจำเพาะต่อการฆ่าเซลล์มะเร็งอย่างต่อเนื่อง การรักษาด้วย CAR T cell มีข้อดีหลายประการ อาทิ มี Target antigens ที่หลากหลาย, มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะ autoimmunity เป็นต้น อย่างไรก็ตาม การรักษาในระดับการวิจัยทางคลินิกมักไม่ได้ผลดีมากนัก เนื่องจากปัญหาของ Tumor environment โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการนำมารักษา Solid tumor ปัจจุบันการรักษาที่ได้ผลในผู้ป่วยคือ CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy เท่านั้น สำหรับสถานภาพการวิจัยและพัฒนา Chimeric Antigen Receptor T Cells สำหรับ Cancer Therapy ของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ม.มหิดล นั้น มุ่งเน้นศึกษาเพื่อการรักษาโรคมะเร็ง 2 ชนิด คือ การผลิตและพัฒนา CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR) T-cell รุ่นที่ 2 (งานวิจัยส่วนนี้ได้รับการสนับสนุนจาก TCELS) เพื่อใช้ในการรักษาโรค B-cell malignancies ปัจจุบันอยู่ระหว่างการศึกษาระยะที่ 1 และการผลิตและพัฒนา CAR-GD2 T cells (งานวิจัยส่วนนี้ได้รับการสนับสนุนจาก สวทช.) สำหรับการรักษา neuroblastoma ปัจจุบันอยู่ระหว่างการศึกษาระยะที่ 1 ในสัตว์ทดลอง

Dental stem cells and their applications in dental tissue engineering

บรรยายโดย ศ.ดร.ทพ.ประสิทธิ์ ภาวนันต์ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Dental stem cell หรือเซลล์ต้นกำเนิดจากฟัน ส่วนใหญ่เป็นเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอล (Mesenchymal Stem Cells) จัดเป็น Adult Stem Cells คือเซลล์ที่สามารถเจริญเติบโตและมีคุณสมบัติสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์

ต่าง ๆ ได้อย่างน้อย 2 ชนิดเมื่ออยู่ในสภาวะที่เหมาะสม สำหรับการวิจัยเซลล์ต้นกำเนิดจากพืชมเพื่อสร้างเนื้อเยื่อกระดูกทดแทนนั้น สามารถใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากเนื้อเยื่อในโพรงประสาทฟันในฟันน้ำนมที่หลุดตามธรรมชาติ ซึ่งมีเนื้อเยื่อที่มีเซลล์ต้นกำเนิดอยู่เป็นจำนวนมาก หรือพืชมคุดในผู้ใหญ่ก็สามารถนำเซลล์ในเนื้อเยื่อโพรงประสาทฟันและรอบๆ รากพืชมมาเพาะเลี้ยงได้ แต่เนื้อเยื่อดังกล่าวจะมีปริมาณน้อยมาก จึงจำเป็นต้องเพิ่มปริมาณเซลล์ในห้องปฏิบัติการ นอกจากนี้ในการสร้างเนื้อเยื่อกระดูกทดแทนนั้น ยังต้องอาศัยการศึกษาในด้าน bone tissue engineering โดยการพัฒนาชีววัสดุ (biomaterial) ซึ่งเป็นวัสดุที่เข้ากับร่างกายได้ดีเพื่อทำหน้าที่เป็นโครงเลี้ยงเซลล์ (scaffold) เพื่อชักนำให้เปลี่ยนแปลงเป็นเนื้อเยื่อกระดูกที่ต้องการอย่างสมบูรณ์ โดยเป้าหมายของการสร้างเนื้อเยื่อกระดูกทดแทนนั้น เพื่อใช้สำหรับแก้ปัญหาในผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาในการใส่รากเทียม ซึ่งจำเป็นต้องปลูกกระดูกในช่องปากให้กับผู้ป่วยก่อนการรักษา หรือการรักษาความพิการของขากรรไกรในผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยปากแหว่งเพดานโหว่ เนื่องจากเทคนิคการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ใช้ในปัจจุบัน คือ การตัดกระดูกสะโพก เพื่อเข้าไปเสริมในกระดูกช่องปากทำให้ผู้ป่วยได้รับความเจ็บปวดทรมานจากการผ่าตัด และมีโอกาสติดเชื้อมาก สำหรับงานวิจัยในด้านดังกล่าวนี้ ทีมวิจัยจากจุฬาฯ ได้ประสบความสำเร็จจัดมากในการระดับสัตว์ทดลอง และอยู่ระหว่างการวางแผนการทดสอบในมนุษย์ต่อไป

Stem cell therapy for eye diseases

โดย รศ.พญ.กัญญิตา ตันธูนิตย์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล

มีการนำวิทยาการด้านเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ในการรักษาโรคตาหลายชนิด อาทิ โรคทางฉวยกระจกตา จอประสาทเสื่อม และต้อหิน เป็นต้น โดยการศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในโรคของฉวยกระจกตา ซึ่งใช้ limbal stem cell คือเซลล์ที่อยู่บริเวณ limbus (บริเวณตาขาวต่อตาดำ) ในการปลูกถ่าย ในภาวะผิดปกติหรือเกิดอันตรายขึ้นกับฉวยกระจกตาจะทำให้มีการทำลายสเต็มเซลล์บริเวณดังกล่าว มีผลทำให้เกิดการเจริญของเยื่อตาขาวและเส้นเลือดรุกรานเข้ามาในส่วนกระจกตา ส่งผลให้เกิดภาวะมองไม่เห็น ต้องทำการรักษาด้วยการปลูกถ่ายฉวยกระจกตาเพื่อฟื้นฟูฉวยกระจกตาหรือยับยั้งเส้นเลือด สร้างความใสของกระจกตา วิธีดั้งเดิมในการปลูกถ่ายฉวยกระจกตา สามารถทำได้โดยนำ limbus cell จากตาข้างดีของผู้ป่วยเองมาทำการปลูกถ่าย ซึ่งมีข้อจำกัดเนื่องจากมีปริมาณเซลล์น้อยไม่เพียงพอต่อการปลูกถ่าย หรือในกรณีได้รับการปลูกถ่ายจากเซลล์ของผู้อื่นมักเกิดปัญหาของปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันต่อ stem cell ที่ปลูกถ่ายและเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ทำให้ผลการรักษาในระยะแรกไม่ดีขึ้น ต่อมาได้มีการพัฒนาแนวทางการปลูกถ่ายโดยการนำ limbal cell มาทำการเพาะเลี้ยงและใช้เยื่อรกเป็น scaffold เพื่อให้เซลล์เจริญเป็น epithelial sheet แล้วทำการปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วย พบว่าได้ผลการรักษาดีขึ้น นอกจากนี้มีการใช้เซลล์จากแหล่งอื่น อาทิ เยื่อตาขาว เพื่อพัฒนาให้เป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติคล้าย limbal stem cell แล้วปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วย เพื่อแก้ปัญหาการเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันต่อ stem cell ที่ปลูกถ่ายและเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้มีการพัฒนาแนวทางการรักษาใหม่ด้วยวิธีที่ไม่ต้องอาศัยการเพาะเลี้ยง เรียกว่าเทคนิค simple limbal epithelial transplantation (SLET) โดยการตัด limbal stem cell จากบริเวณ limbus ของตาดีอีกข้างหนึ่งของผู้ป่วยในปริมาณน้อยเท่ากับวิธีเพาะเลี้ยงเซลล์ และแบ่งชิ้นเนื้อเป็นชิ้นเล็กๆ แล้วปลูกถ่ายลงบนฉวยกระจกตาของผู้ป่วยที่ได้ทำการเลาะพังผืดและวางเยื่อรกคลุมเตรียมไว้แล้ว เซลล์ที่ปลูกถ่ายนี้สามารถเจริญเติบโตคลุมฉวยกระจกตาได้ทั้งหมด ทำให้ผู้ป่วยมีฉวยกระจกตาเรียบ ไม่มีเส้นเลือดเข้ามาในส่วนกลางของกระจกตาและมีการมองเห็นที่ดีขึ้น เทคนิค SLET ให้ผลสำเร็จของการรักษาสูงใกล้เคียงกับการปลูกถ่ายโดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ อย่างไรก็ตามยังคงต้องศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาในประเทศไทยต่อไป

Gene-based therapies: The possibilities and challenges

โดย ศ.พญ.กัญญา ศุภพิติพร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจจุบันมีการใช้ความรู้ด้านพันธุศาสตร์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยมากขึ้น โดยในปีที่ผ่านมา องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติให้มีการใช้ยีนบำบัดในการรักษาโรคเป็นครั้งแรก โดยวิธีการตัดแปลงเซลล์ภูมิคุ้มกันที่เซลล์ให้

ประสิทธิภาพมากขึ้นสำหรับรักษาเมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก และต่อมาอีกไม่นานได้มีการอนุมัติให้ใช้ยีนบำบัดในการรักษาโรคทางพันธุกรรมเป็นครั้งแรกคือ โรค inherited vision loss จากการประสบความสำเร็จของการใช้เทคโนโลยีด้านยีนบำบัดในการรักษาโรค ทำให้มีการศึกษาทางคลินิกเกิดขึ้นอย่างกว้างขวาง อย่างไรก็ตามการพัฒนางานวิจัยด้านนี้ยังคงต้องคำนึงถึงประเด็นความปลอดภัย การลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา อาทิ การออกแบบเวกเตอร์ให้มีความปลอดภัยเพื่อลดปัญหาการแทรกตัวของยีนในตำแหน่งที่ไม่เหมาะสม นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงประสิทธิผลของการรักษา อาทิ การทำให้ transgene มีการแสดงออกตลอดเวลา และระดับของโปรตีนมีการแสดงออกเพียงพอที่จะทำการรักษาโรคได้ เป็นต้น การรักษาด้วยเทคโนโลยียีนบำบัดสามารถทำได้ในโรคที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม และมีข้อจำกัดเรื่องการรักษา โดยการรักษาครั้งแรกทำขึ้นในโรค adenosine deaminase deficiency causing severe combined immune deficiency disease เมื่อปี ค.ศ. 1990 พบว่าผลข้างเคียงจากการรักษามีค่อนข้างมาก หลังจากนั้นมีการศึกษาทางคลินิกในโรคอื่นๆ ต่อมา อาทิ โรค Severe combined immune deficiency โรค spinal muscular atrophy โรค cerebral adrenoleukodystrophy และโรค wiskott-aldrich syndrome เป็นต้น โดยพบว่าผลการรักษาดังกล่าวค่อนข้างดี อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการติดตามผลในระยะยาวต่อไป นอกจากนี้ มีการใช้เทคโนโลยีการแก้ไขการกลายพันธุ์ของยีนร่วมกับเทคโนโลยี iPS cell เพื่อการรักษาโรคด้วย โดยเทคนิคที่ใช้ในการแก้ไขการกลายพันธุ์ของยีน อาทิ CRISPR/Cas9 TALEN และ ZFN เป็นต้น ปัจจุบันแนวทางการรักษาดังกล่าวยังคงอยู่ระหว่างการศึกษากทางคลินิก สำหรับประเทศไทย โดยทีมวิจัยจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้มีการใช้เทคโนโลยี iPS cell ร่วมกับเทคโนโลยีการแก้ไขการกลายพันธุ์ CRISPR/cas9 ในการรักษาผู้ป่วยโรคทางพันธุกรรม โดยได้เลือกโรค wiskott-aldrich syndrome เป็นโมเดลในการศึกษา ปัจจุบันทีมวิจัยสามารถแก้ไขการกลายพันธุ์ของยีนให้กลับเป็นยีนปกติได้ ซึ่งส่งผลให้มีเม็ดเลือดที่ผิดปกติของผู้ป่วยสามารถกลับสู่สภาวะปกติได้ ขณะนี้อยู่ระหว่างการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในสัตว์ทดลอง