

ความเป็นไปได้ในการใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดี (MAb)

รักษาผู้ป่วยติดเชื้อไข้หวัดนก H5N1

ศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

จากสถานการณ์การแพร่กระจายอย่างต่อเนื่องของ highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1 และสถานการณ์การติดเชื้อในคน ที่ขยายมากขึ้นในหลายประเทศมีส่วนกระตุ้นให้สถาบันวิจัยทั่วโลก สนใจค้นคว้าวิจัยในหลายๆด้าน ไม่ว่าจะเป็นกลไกการติดเชื้อจากสัตว์สู่คน ปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อความรุนแรงของการก่อโรค ความสัมพันธ์ของพันธุกรรมในครอบครัวมีผลต่อการติดเชื้อจากคนสู่คนหรือไม่ การพัฒนาวัคซีนและยาสำหรับการรักษาและป้องกันโรค เป็นต้น และจากการศึกษาการแพร่กระจายของเชื้อ H5N1 ในคนพบว่า haemagglutinin gene นั้นมีความแตกต่างกันโดย H5N1 clade I ที่แยกได้จากผู้ป่วยชาวเวียดนามในปี 2004 และ clade II ที่แยกได้จากผู้ป่วยชาวอินโดนีเซียในปี 2005 มีความแตกต่างของ amino acid 4-5% และมีความแตกต่างกันของแอนติเจนด้วย ข้อมูลเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าการพัฒนาวัคซีนและยาจำเป็นต้องมีประสิทธิภาพครอบคลุมในการป้องกันและรักษาโรคไข้หวัดนกที่เกิดจากไวรัสทุกสายพันธุ์ที่ระบาดในคน Cameron P. Simmons และคณะจาก Oxford University Clinical Research Unit ได้ศึกษาความเป็นไปได้ที่จะมีการผลิต โมโนโคลนัลแอนติบอดี(MAb) ขึ้นเป็นยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยหลังจากการติดเชื้อ H5N1

วัตถุประสงค์ของการศึกษารั้งนี้ เพื่อสร้าง MAbs ของคนที่มีความสามารถในการลบล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัส H5N1 โดยใช้ Epstein-Barr (EBV) ผสมกับ memory B Cell ของผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อ H5N1 จากนั้นทำการคัดเลือกโคลนของ B Cell โดยวิธี Micro-neutralization assay ซึ่งวิธีการนี้เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูง มีความรวดเร็วและโคลนของ B Cell ที่ได้นั้นจะมีความเสถียร สามารถที่จะหลั่ง antibody ได้อย่างสมบูรณ์ นอกจากนี้ยังมีข้อดีอื่นๆ อีกเช่น (1) MAb ที่เตรียมได้นี้มาจาก B Cells ของระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ H5N1 ตามธรรมชาติและยังมีฤทธิ์ในการป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง ซึ่ง MAbs น่าจะมีประสิทธิภาพมากกว่า MAbs ที่เตรียมจากการฉีดกระตุ้นเชื้อเข้าไปในสัตว์ทดลอง (2) ผลิตได้รวดเร็ว (3) มีวิธีวัดผลการทำงานของ MAbs ได้โดยตรง เช่น การตรวจสอบการลบล้างฤทธิ์ไวรัสโดยวิธี neutralization assay (4) สามารถเลือกโคลนที่ให้ antibody ที่มีประโยชน์สูงสุด (ความแรงและการออกฤทธิ์กว้าง) (5) antibody ที่ได้จากคนนั้นมีความเสี่ยงของการเป็น self-reactivity ต่อ self-antigen น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ antibody ที่ได้จากหนู mice หรือ phage display

จากการศึกษาพบว่ามี MAb 2 โคลนจาก 4 โคลน สามารถ cross-reaction กับ เชื้อไวรัส H5N1 ทั้ง clade I และ clade II ทั้งใน invitro และ ในหนูทดลอง อย่างมีนัยสำคัญ โดยลดจำนวนไวรัสและการอักเสบของปอด ลดการแพร่กระจายของเชื้อไปสู่อวัยวะต่างๆ MAb ทั้ง 2 โคลนมี neutralizing epitope ที่มีความเสถียร (conserve) แต่โคลน FLD 21.140 มีประสิทธิภาพในการลบ

ด่างฤทธิ์ไวรัส clade II ใน vivo แต่ไม่พบฤทธิ์ในการทดสอบใน vitro แสดงให้เห็นว่าความสามารถในการลบด่างฤทธิ์ของ MAb ชนิดนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยที่พบได้ใน vivo ตัวอย่างเช่น complement ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Gerhard และคณะ ที่ทำการผลิต MAb จาก B Cell ของหนู พบว่ามีความสามารถในการลบด่างฤทธิ์ influenza A/ H1 ได้ใน vivo แต่ไม่มีฤทธิ์ใน vitro โดยความสามารถในการลบด่างฤทธิ์ของ MAb ใน vitro นี้จะเพิ่มขึ้นโดยการเติม C19 ซึ่งเป็น complement ชนิดหนึ่ง รวมถึง serum factor ตัวอื่นๆ ด้วย

และเมื่อทำการเปรียบเทียบผลของ neutralizing B cell clone ซึ่งได้จากผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อไวรัส SARS พบว่า B cell clone ที่ได้มีความสามารถในการลบด่างฤทธิ์เชื้อไวรัส H5N1 น้อยกว่า แสดงให้เห็นว่า H5 นั้นมีความเป็น immunogeincity น้อยกว่า ซึ่งพบในการทดลองฉีด inactivated H5N1 vaccine ในคนเช่นกัน นอกจากนี้ยังพบปัญหาที่เกิดจากกระบวนการ antigenic variation ที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องใน antibody binding site ซึ่งมีสาเหตุจาก antigenic drift ของเชื้อไวรัส influenza แม้ว่าการรักษาโดยการให้ antibody สำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ H5N1 จนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีการนำไปใช้ แต่มีแนวโน้มที่จะนำมาใช้รักษาได้ เนื่องจากมีรายงานผลการใช้ polyclonal antibody และ MAbs ว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไวรัส varicella , hepatitis A , hepatitis B , rabies และ respiratory syncytial virus จากการศึกษาครั้งนี้พอจะสรุปได้ว่า MAbs ที่ผลิตได้มีประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษาหนูที่ได้รับเชื้อ H5N1 และสามารถลบด่างฤทธิ์ไวรัส H5N1 ทั้ง clade I และ clade II ซึ่งมีทางเป็นไปได้ที่จะนำไปใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่เพิ่งติดเชื้อไวรัส H5N1 และมีอาการป่วยมาไม่เกิน 72 ชั่วโมง แต่ยังมีคำถามต่อไปว่า ต้องใช้ปริมาณของ MAb เท่าใดจึงจะมีประสิทธิภาพในการลบด่างฤทธิ์ไวรัส H5N1 ในผู้ป่วย นอกจากนี้ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมว่า epitope ของ MAb ตรงตำแหน่งใดที่มีส่วนสำคัญในการลบด่างฤทธิ์ไวรัสแบบครอบคลุม (cross-clade) รวมทั้งการศึกษา crystallography เพื่อดูโครงสร้างของโปรตีน ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ในการพัฒนายาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นต่อไปในอนาคต

ขณะนี้กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ได้ศึกษาวิจัยร่วมกับศูนย์ความร่วมมือการวิจัยโรคติดต่ออุบัติใหม่และอุบัติซ้ำ ระหว่างประเทศไทยกับประเทศญี่ปุ่น (RCC-ERI) เพื่อผลิต MAbs สำหรับใช้ในการป้องกันและรักษาผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่หรือนำมาใช้ในการผลิตชุดทดสอบแบบรวดเร็ว

เอกสารอ้างอิง

1. Simmons CP , Bernasconi NL, and Sabbaroa K . Prophylactic and Therapeutic Efficacy of Human Monoclonal Antibodies against H5N1 Influenza . Plos Medicine, 2007 ;vol.4:928-936.
2. Bright RA, Carter DM, and Ross TM. Cross-Clade Protective Immune Responses to Influenza Viruses with H5N1 HA and NA Elicited by an Influenza Virus-like Particle . Plos Medicine ,2008 ;vol.1: 1-14.