

## ภูมิต้านทานต่อเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพกว้าง (Broadly neutralizing HIV-antibodies - bNAbs)

เครื่องมือสำคัญทางการแพทย์ในการยับยั้งโรคร้ายแรงต่างๆที่ผ่านมาในอดีต เช่น โรคหัด (measles) โรคบาดทะยัก (tetanus) ไข้ทรพิษ (smallpox) โรคตับอักเสบ B (Hepatitis B) คือวัคซีนป้องกัน ซึ่งวัคซีนสามารถสอนให้ร่างกายรู้จักเชื้อโรคนั้นและสร้างภูมิต้านทานออกมากำจัดเชื้อโรคนั้นให้หมดไปจากร่างกาย หลังจากที่นักวิทยาศาสตร์สามารถระบุสาเหตุที่ทำให้คนป่วยและตายด้วยโรคเกี่ยวกับเอดส์คือไวรัสชนิดใหม่ซึ่งเรียกกันว่าไวรัสเอชไอวี เป้าหมายสำคัญที่สุดของนักวิทยาศาสตร์คือการพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี(HIV preventive vaccine) รวมทั้งวัคซีนเพื่อรักษาให้ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีหาย(HIV therapeutic vaccine) ซึ่งในระยะแรกของการระบาด นักวิทยาศาสตร์จำนวนมากคิดว่าการพัฒนาวัคซีนป้องกัน(และรักษา)เอชไอวีเป็นเป้าหมายที่สามารถบรรลุได้ในเวลาไม่มากนัก แต่สามสิบกว่าปีที่ผ่านมาพิสูจน์ว่าการพัฒนาวัคซีนสำหรับเอชไอวีเป็นความท้าทายที่ยากกว่าที่ประเมินกันไว้แต่เดิม การวิจัยวัคซีนต่างๆที่ผ่านมาประสบความสำเร็จไม่ สามารถทำให้ร่างกายสร้างภูมิต้านทานต่อไวรัสเอชไอวีได้ ยกเว้นการวิจัยโครงการเดียวที่วัคซีนที่ใช้ในการทดลองมีผลในการป้องกันการติดเชื้อได้พอสมควร

สาเหตุสำคัญที่ทำให้การพัฒนาวัคซีนเอชไอวีเป็นได้ยากรวมถึง 1) ไม่มีภูมิต้านทานโรคที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ ทำให้ไม่สามารถกำหนดได้ว่าปฏิกิริยา(หรือการต่อสู้)ของภูมิต้านทานที่มีต่อเฉพาะเชื้อเอชไอวีที่ได้ผลคืออะไร<sup>1</sup> 2) การเปลี่ยนแปลงพันธุกรรมและความหลากหลายของเชื้อไวรัสเอชไอวี และ 3) ไม่มีรูปแบบ(model หรือตัวอย่างทางชีววิทยา)ของสัตว์ที่สามารถใช้ทำนายประสิทธิภาพของวัคซีนที่กำลังศึกษาได้อย่างแม่นยำ เท่าที่ผ่านมาจึงไม่มีผู้ใดที่หายจากการติดเชื้อเอชไอวีได้เองตามธรรมชาติเหมือนกับการติดเชื้อโรคอื่นๆเช่นโรคหัด หรือ โรคอีสุกอีใส (chickenpox) ทำให้นักวิทยาศาสตร์ไม่มีตัวอย่างของภูมิต้านทานตามธรรมชาติที่จะนำมาใช้ศึกษาต่อเพื่อพัฒนาวัคซีนป้องกันเอชไอวีสำหรับคนอื่นต่อไป และการที่ไม่มีคนใดที่หายจากการติดเชื้อได้ตามธรรมชาติ นักวิทยาศาสตร์จึงไม่รู้ว่าจะมองหาอะไรหรือการตอบสนองของภูมิต้านทานที่มีต่อเฉพาะเชื้อเอชไอวีคืออะไร ส่วนไหนของภูมิต้านทานที่มีผลต่อการป้องกัน

การที่เชื้อเอชไอวีพัฒนาแปรพันธุ์อย่างสม่ำเสมอและรวดเร็วกลายเป็นเป้าเคลื่อนที่ทำให้การพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันหรือรักษายากขึ้นไปอีก นอกจากนั้นแล้วเชื้อเอชไอวียังมีสายพันธุ์ต่างๆอีกมากมาย และเป็นที่ยากที่จะมีการค้นพบเชื้อเอชไอวีสายพันธุ์ใหม่ๆเพิ่มขึ้นไปอีก จึงไม่เป็นที่แน่นอนว่าหากสามารถพัฒนาวัคซีนสำหรับป้องกันเชื้อเอชไอวีสำหรับสายพันธุ์หนึ่งได้แล้ว วัคซีนดังกล่าวจะสามารถป้องกันเชื้อเอชไอวีสายพันธุ์อื่นๆได้ด้วยหรือไม่

สุดท้ายรูปแบบของสัตว์ทดลองเป็นสิ่งสำคัญในการพัฒนาวัคซีน<sup>2</sup> เนื่องจากการใช้สัตว์ทดลองในการศึกษานั้นทำให้นักวิทยาศาสตร์สามารถศึกษาและเข้าใจกระบวนการติดเชื้อและการตอบสนองของระบบภูมิต้านทานต่อเชื้อโรคนั้น แต่ในปัจจุบันยังไม่มีสัตว์ที่จะสามารถใช้เป็นรูปแบบในการศึกษาได้อย่างแน่นอน เท่าที่เป็นอยู่ในขณะนี้นักวิจัยต้องใช้เชื้อไวรัสเอชไอวี (Simian Immunodeficiency

<sup>1</sup> ผลของโครงการวัคซีน RV 144 ที่ทดลองในประเทศไทยนำไปสู่ความรู้เกี่ยวกับเรื่องนี้ การวิเคราะห์พบว่าอิมโมโนโกลบูลิน จี (immunoglobulin G - IgG) ลดโอกาสเสี่ยงในการติดเชื้อ และอิมโมโนโกลบูลิน เอ (immunoglobulin A - IgA) เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

<sup>2</sup> การวิจัยในสัตว์นักวิจัยสามารถทำการทดลองได้หลายวิธีเช่นใส่เชื้อโรค(เอชไอวี)เข้าไปในร่างกายของสัตว์ได้โดยตรง ในปริมาณที่แตกต่างกัน ในเวลาที่แตกต่างกัน หรือทำการศึกษาเนื้อเยื่อ อวัยวะต่างๆโดยการผ่าตัดศพสัตว์ที่ติดเชื้อ หรือที่ตายเพราะติดเชื้อ ซึ่งจะช่วยให้นักวิจัยศึกษาและเข้าใจกระบวนการติดเชื้อและการตอบสนองของระบบภูมิต้านทานได้อย่างลึกซึ้ง ซึ่งวิธีการต่างๆเหล่านี้ไม่สามารถทำได้ในมนุษย์ด้วยเหตุผลต่างๆ โดยเฉพาะด้านจริยธรรม ดังนั้นการวิจัยในสัตว์ โดยเฉพาะสัตว์ที่มีสรีระใกล้เคียงกับมนุษย์จึงมีความจำเป็นและสำคัญมาก

Virus - SIV) ในการศึกษาพัฒนาวัคซีนสำหรับใช้ในคน หรือใช้เชื้อไวรัสลูกผสม(Hybrid) ระหว่าง HIV และ SIV ที่ผลิตขึ้นโดยพันธุวิศวกรรม(genetic engineering)ในการศึกษา

การวิจัยวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อโครงการเดี่ยวที่ประสบความสำเร็จเป็นโครงการที่ดำเนินการในประเทศไทย มีผลในการป้องกันในระดับปานกลาง(31.2%) ความสำเร็จของโครงการถือได้ว่าเป็นการก้าวไปข้างหน้าที่สำคัญของการค้นหาวัดขึ้นป้องกันที่มีผลป้องกันที่สูงพอสำหรับนำไปใช้ในระดัประชากรต่อไป และหากเป็นไปได้ควรเป็นวัคซีนที่สามารถป้องกันเชื้อเอชไอวีสายพันธ์ต่างๆที่พบอยู่ทั่วโลก

ความพยายามในการพัฒนาวัคซีนที่มีประสิทธิภาพสูงและมีผลต่อเชื้อไวรัสสายพันธ์ต่างๆนั้นถือได้ว่าเป็นเป้าหมายสูงสุดประการหนึ่งของการแก้ไขปัญหาเอชไอวี/เอดส์ของโลก และในปัจจุบันความก้าวหน้าในการวิจัยเพื่อค้นหาวัดขึ้นที่สามารถป้องกันเอชไอวีสายพันธ์ต่างๆนั้นมีความก้าวหน้าไปกว่าเดิมมากพอสมควร ภูมิต้านทานที่สามารถป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีสายพันธ์ต่างๆได้นั้นเรียกว่าbroadly neutralizing antibodies (bNAbs) เป็นภูมิต้านทานที่มีผลป้องกันไม่ให้เชื้อเอชไอวีสามารถทำงานได้ตามปกติ (หรือการ neutralize เชื้อเอชไอวี) ทำให้ไวรัสเอชไอวีไม่สามารถแทรกตัวเข้าไปในเซลล์ได้ หรือถึงแม้ว่าจะสามารถแทรกตัวเข้าไปในเซลล์ได้ แต่ไวรัสจะไม่สามารถทำให้เซลล์ติดเชื้อและการแพร่กระจายต่อไปยังเซลล์อื่นๆ(replication)ได้ตามปกติ และภูมิต้านทานดังกล่าวจะต้องสามารถป้องกันเชื้อไวรัสสายพันธ์ต่างๆที่พบมากในโลกด้วย

ในปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์จากสถาบันสุขภาพแห่งชาติ (National Institutes of Health - NIH) ของสหรัฐอเมริกา และจากสถาบันอื่นอีกหลายแห่งค้นพบภูมิต้านทานการติดเชื้อเอชไอวีที่สามารถป้องกันเชื้อเอชไอวีได้หลายสายพันธ์ (broadly neutralizing antibodies - bNAbs) หลายชนิดจากผู้ติดเชื้อที่กินยาต้านไวรัสจนสามารถควบคุมการขยายตัวของเชื้อไวรัสได้ และจากผู้ติดเชื้อบางคนที่ไม่ได้กินยาด้านไวรัส และร่างกายสามารถควบคุมปริมาณไวรัสได้โดยไม่ต้องกินยาต้านไวรัส ภูมิต้านทานที่มีฤทธิ์กว้าง(bNAbs)ที่ค้นพบนี้ เช่น PGT121, VRC01 และ VRC03 ซึ่งจากการทดลองในห้องปฏิบัติการสามารถกันไม่ให้เชื้อเอชไอวีเข้าสู่เซลล์ CD4+ T cells ของผู้ที่ไม่ติดเชื้อได้

การผลิตภูมิต้านทานที่มีฤทธิ์กว้างนี้เป็นไปได้เนื่องจากการเรียนรู้เกี่ยวกับวิธีการที่บีเซลล์(B cells)สร้างภูมิต้านทานสำหรับเชื้อเอชไอวีโดยการศึกษากระบวนการที่บีเซลล์สร้างภูมิต้านทานดังกล่าวย้อนกลับ(reverse engineering)ไปที่ละชั้นจนถึงจุดเริ่มต้นหรือต้นกำเนิดของบีเซลล์ก่อนที่จะเริ่มพัฒนาตัวเพื่อตอบโต้กับเชื้อเอชไอวีที่ประสบในครั้งนั้น ซึ่งทำให้เข้าใจว่าบีเซลล์สร้างทั้งภูมิต้านทานที่ทำให้เชื้อโรคไม่สามารถทำงานได้ตามปกติที่เรียกว่าผู้ช่วย(helper) และภูมิต้านทานที่สามารถป้องกันเชื้อโรคชนิดอื่นๆที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับเชื้อโรคที่ภูมิต้านทานถูกผลิตขึ้นมาเพื่อต่อสู้ตั้งแต่แรก(cross-reactive neutralizing antibodies) และในระหว่างการพัฒนาภูมิต้านทานนี้บีเซลล์จะเผชิญกับเชื้อไวรัสเอชไอวีมากมายหลายครั้งติดต่อกันและเป็นการประสบกับเชื้อเอชไอวีที่แปรพันธ์ไปเรื่อยๆอยู่ตลอด ซึ่งสอนให้บีเซลล์ต้องผลิตภูมิต้านทานทั้งสองชนิดที่สามารถแก้/ต่อสู้เชื้อไวรัสที่แปรพันธ์ไปด้วย แต่เป็นความพยายามที่ไล่หลังเชื้อไวรัสที่พัฒนาแปรพันธ์ไปแล้วล่วงหน้า ภูมิต้านทานที่สามารถป้องกันเชื้อไวรัสได้หลากหลายสายพันธ์นั้นจะพบในประมาณ 20% ของผู้ที่ติดเชื้อแล้วเท่านั้น และภูมิต้านทานที่ค้นพบจากผู้ติดเชื้อนี้ถูกนำไปผลิตเลียนแบบโดยกระบวนการโคลนนิ่ง (cloning) เพื่อสร้างภูมิต้านทานภายนอกร่างกายมนุษย์ด้วยวิธีการพันธุวิศวกรรมและเรียกภูมิต้านทานที่มีฤทธิ์กว้างประเภทนี้ว่า monoclonal broadly neutralizing antibodies

ภูมิต้านทานที่มีฤทธิ์กว้างที่โคลน(mbNAbs) ที่พัฒนาโดยศูนย์วิจัยวัคซีน (Vaccine Research Center) ภายใต NIH ที่ให้ชื่อว่า VRC01 นั้นจากผลของการทดลองในหลอดแก้วในห้องปฏิบัติการพบว่าสามารถป้องกันเชื้อเอชไอวีได้มากมายเกือบทุกสายพันธ์ และจากการทดลองในลิงสามารถป้องกันการติดเชื้อได้สูง นอกจากนั้นแล้วในลิงที่ติดเชื้อและป่วยเรื้อรังจากการติดเชื้อเมื่อได้รับVRC01แล้ว

10 วัน ปริมาณไวรัสของลิงจำนวน 2 ใน 3 ของการวิจัยโครงการหนึ่ง และลิงจำนวน 3 ใน 4 ของการวิจัยอีกโครงการหนึ่งลดลงจนไม่สามารถวัดได้เป็นเวลาถึง 18 และ 36 วันตามลำดับ

จากผลที่น่าประทับใจในลิงดังกล่าวนำไปสู่การพัฒนาการวิจัยเพื่อทดลองประสิทธิภาพของVRC01 ในคนต่อไปอีกหลายโครงการ ทั้งการทดลองในเด็กทารกที่เกิดจากแม่ติดเชื้อเนื่องจากเหตุผลว่าโดยทั่วไปทารกแรกเกิดที่ติดเชื้อเอชไอวีจากแม่ติดเชื้อไวรัสเพียงชนิดเดียว(สายพันธุ์เดียว) และการทดลองในเด็กทำให้ไม่จำเป็นต้องให้ VRC01 ในปริมาณมากเหมือนกับการทดลองในผู้ใหญ่ นอกจากการทดลองในเด็กแรกเกิดแล้ว NIH ร่วมกับสถาบันวิจัยอื่น ๆ มีแผนการวิจัยVRC01ในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อในระยะเฉียบพลัน (acute HIV infection)อีกหลายโครงการ

สำหรับประเทศไทยมีโครงการวิจัยที่เกี่ยวกับVRC01 สองโครงการคือ RV397 และ RV398 โครงการวิจัยRV397เป็นการศึกษาเพื่อประเมินผลในการรักษาของVRC01 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่กินยาต้านไวรัสตั้งแต่ติดเชื้อในช่วงแรก(ระยะเฉียบพลัน) โครงการนี้จะดำเนินการวิจัยโดยสภาวิทยาศาสตร์แห่งประเทศไทย แต่เพียงแห่งเดียว ประธานการวิจัยนี้ได้แก่ ดร. พญ. จินตนาถ อนันต์วรณิชย์ และนักวิจัยหลักของไทยได้แก่ ดร. พญ. นิตยา พึ่งพาพงศ์

โครงการ RV398 เป็นโครงการวิจัยที่มีแผนดำเนินการวิจัยในสี่ประเทศ (สามประเทศในทวีปแอฟริกาตะวันออก ได้แก่ อุแกนดา [Uganda] เคนยา [Kenya] แทนซาเนีย [Tanzania] และประเทศไทย) เป็นการศึกษาถึงความปลอดภัยของVRC01และผลของVRC01ต่อเชื้อไวรัสเอชไอวีในผู้ติดเชื้อเอชไอวีระยะเฉียบพลัน(ไม่เกิน 21 วันหลังการตรวจเชื่อเป็นลบครั้งสุดท้าย) นักวิจัยหลักของประเทศไทยคือ พันโท ดร. นพ. ศรชัย นิตยพันธ์ โรงพยาบาลพระมงกุฎฯ

นอกจากVRC01 แล้วยังมีการค้นพบภูมิคุ้มกันต้านทานที่มีฤทธิ์กว้างอีกหลายตัวโดยสถาบันอื่นๆเช่น PG9 และ PG16 ที่ค้นพบโดยนักวิทยาศาสตร์จาก IAVI (International AIDS Vaccine Initiative) และ ภูมิคุ้มกันต้านทาน HJ16 และ HGN194 และ HK20 ที่ค้นพบโดยนักวิจัยจาก CAVD (Collaboration for HIV Vaccine Discovery) ซึ่งทั้งหมดนี้นับได้ว่าเป็นข่าวดีต่อการพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีและเพื่อรักษาผู้ที่ติดเชื้อแล้ว เป็นที่คาดกันว่าหากภูมิคุ้มกันต้านทานที่มีฤทธิ์กว้างเหล่านี้พิสูจน์ได้ว่ามีผลในการรักษา วัคซีนประเภทนี้จะเป็นเครื่องมือสำคัญต่อการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีให้หาย(HIV cure) อย่างไรก็ตามวัคซีนประเภทภูมิคุ้มกันที่มีฤทธิ์กว้างนี้เป็นเพียงวัคซีนประเภทหนึ่งในหลายๆประเภทที่ได้รับการศึกษาค้นคว้าอยู่ นับได้ว่าโดยรวมการพัฒนาวัคซีนมีความก้าวหน้าอยู่ตลอดโดยไม่หยุดยั้ง และเป็นที่ยอมรับว่าการพัฒนาวัคซีนป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีที่ได้ผลและวัคซีนสำหรับการรักษาผู้ที่ติดเชื้อแล้วมีความเป็นไปได้มากกว่าในอดีตที่ผ่านมา และจะเป็นเครื่องมือสำคัญที่ขาดไม่ได้ในการแก้ไขปัญหาเอชไอวี/เอดส์ของโลก