วัคซีนรักษาโรคมะเร็ง 40

ดารินทร์ ซอโสตถิกุล

บทนำ

เป็นวิธีการรักษามะเร็งแนวใหม่ที่พัฒนามาจากความรู้ที่ว่าถ้าเราสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของเซลล์ภูมิต้านทาน (cellular immune system) ในร่างกายให้มีความจำเพาะกับเซลล์มะเร็ง แล้วทำให้ร่างกายมีความสามารถที่จะกำจัดหรือควบคุมเซลล์มะเร็งได้ มีการศึกษาทดลองที่ใช้วิธีนี้ร่วมกับการรักษามะเร็งชนิดอื่นๆ ที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน เช่น การผ่าตัด การฉายแสง การให้ยาเคมีบำบัด และการรักษาด้วย monoclonal antibody ที่จำเพาะกับแอนติเจนของเซลล์มะเร็ง เป็นต้น ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียวอาจไม่สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้ทั้งหมด แต่จะช่วยลดจำนวนเซลล์มะเร็งให้เหลืออยู่น้อยมากๆ และเราใช้หลักการของวัคซีนเพื่อการรักษาโรคมะเร็งเพื่อทำให้เซลล์ภูมิต้านทานของร่างกายสามารถกำจัดเซลล์มะเร็งที่เหลืออยู่ได้หมด ส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถหายขาดจากโรคมะเร็งได้

การพัฒนาวัคซีนเพื่อการรักษาโรคมะเร็ง (cancer vaccine)[1] เริ่มต้นมาจากการสร้างภูมิต้านทานของร่างกายต่อเชื้อไวรัส โดยผ่านทางภูมิต้านทาน cell-mediated immune response (CMIR) โดยแอนติเจนของไวรัส (viral antigens) เข้ามากระตุ้น antigen-reactive T cells ด้วยการนำเสนอของ antigen presenting cells (APCs) โดยเฉพาะ dendritic cells (DCs) ให้กลายเป็น activated T cell โดยเชื่อว่า DCs เป็นตัวกระตุ้น T cell ได้อย่างมีประสิทธิภาพที่สุด หลังจากนั้น activated T cells ถูกกระตุ้นจะกลายเป็น cytotoxic effector cells (CTLs) ซึ่งทำหน้าที่สำคัญใน CMIR โดยจะสามารถหลั่ง cytokines เช่น Interferon γ (IFNγ) และ Tumor necrotic factor β (TNFβ) และในที่สุด activated CTLs จะเข้าสู่ระบบหมุนเวียนเลือด และมายังบริเวณเซลล์ที่มีการติดเชื้อเหล่านั้น นอกจากนี้มีการปล่อยสารต่างๆในแกรนูลของ CTLs เช่น granzymes และ perforins หรือมีการกระตุ้น death receptors บน target cells ส่งผลให้มีฤทธิ์ในการกำจัดหรือทำลายสิ่งแปลกปลอม เช่น เซลล์ที่มีเชื้อไวรัส ยกตัวอย่างในการกำจัดเชื้อ Ebstein-Barr virus (EBV) 1 ตัว ต้องใช้ CTLs ถึง 100 ตัว (1-10/100 CTLs)[2] และจำเป็นต้องให้อยู่สูงในระดับนี้นานเป็นสัปดาห์หรือเดือน[3] และได้นำความรู้มาใช้ในการพัฒนาวัคซีนเพื่อการรักษาโรคมะเร็ง เนื่องจากมะเร็งก็เปรียบเหมือนสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกาย ดังนั้นร่างกายก็มีปฏิกริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งให้หมดจากร่างกาย

หลักการของการสร้างวัคซีนเพื่อการรักษาโรคมะเร็ง (cancer vaccine)

แอนติเจนของมะเร็ง (Tumor antigen)

cancer antigen เช่นเดียวกับ viral antigen หรือ peptides มาจากโปรตีนที่ถูกย่อยซึ่งเกี่ยวข้องกับโมเลกุลของ Human leukocyte antigen (HLA) บนผิวเซลล์ของ APCs ซึ่งถูกจดจำด้วย T cells ในส่วนของ peptides ที่มาจาก intracellular proteins จะถูกย่อยมาจาก ribosome ซึ่งจับกับ HLA class I heavy chain domains ใน endoplasmic reticulum (ER) ซึ่งถูกกระตุ้นโดย CD8+ T cells และในส่วนของด้าน peptides ที่มาจาก endocytosed membrane

หรือ extracellular proteins ถูกย่อยจาก ribosomes ซึ่งจับกับ HLA class II และถูกกระตุ้นโดย CD4+ T cells[4] แอนติเจนของเซลล์มะเร็งแบ่งออกเป็น 2 ประเภทตามการแสดงออกของแอนติเจนบนผิวเซลล์ คือ

1. Tumor-specific antigen TSA[5] คือ แอนติเจนที่ปรากฏเฉพาะบนเซลล์มะเร็ง แต่ไม่พบบนเซลล์ปกติ เช่น การ fusion ของ chimeric bcr - abl oncoprotein ก่อให้เกิดโรค chronic myeloid leukemia (CML) หรือ p53 protein ซึ่งเป็น tumor suppression gene หากเกิดการกลายพันธุ์ หรือการลดของโปรตีน p53 ทำให้มีการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติมากขึ้น จะทำให้เกิด transformation ของ host cell กลายเป็นเซลล์มะเร็งได้ ตัวอย่างโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของโปรตีนนี้คือ Li-Fraumeni syndrome หรือ Idiotype (Id) เป็นแอนติเจนที่ปรากฏบน secreted monoclonal immunoglobulin (Ig) และบนผิวเซลล์ surface Ig ของ clonal B cells ในโรคมะเร็งชนิด B cells (B cell malignancies)[6]

2. Tumor-associated antigen (TAA) เป็นแอนติเจนที่ปรากฏทั้งบนเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ โดยส่วนใหญ่แอนติเจนชนิดที่เป็นส่วนของโปรตีน หรือ polysaccharides ของเซลล์ปกติ แต่เกิดการกลายพันธุ์ หรือ มีการควบคุมการสร้างผิดปกติในเซลล์มะเร็ง เช่น เอนไซม์ tyrosinase ซึ่งจำเป็นในการสร้างสาร melanin ซึ่งในคนปกติจะสร้างเอนไซม์นี้ในปริมาณน้อย แต่ขณะที่ในเซลล์ melanoma จะมีเอนไซม์ tyrosinase ในปริมาณสูงมาก นอกจากนี้ยังพบว่าโปรตีนบางชนิดที่ภาวะปกติจะไม่มีการแสดงออก แต่พบในเซลล์อื่นที่กลายเป็นมะเร็ง เช่น melanoma antigen (MAGE) ซึ่งตามปกติจะพบได้ในอัณฑะหรือรกเท่านั้น แต่เมื่อกลายเป็นมะเร็งจะสามารถตรวจพบได้ในอวัยวะอื่นๆได้คือ ผิวหนัง ปอด กระเพาะปัสสาวะ หรือ oncofetal antigen ที่มะเร็งบางชนิดจะผลิตสารออกมาในเลือด ซึ่งปกติจะพบแต่ในระยะที่เป็นตัวอ่อนเท่านั้น แต่เมื่อเจริญวัยขึ้นไปจะไม่ผลิตสารนั้นอีก แต่เราพบว่ามีมะเร็งบางชนิดสามารถผลิตโปรตีนออกมาได้ ซึ่งเป็นการวิวัฒนาการถอยหลังกลับไปสู่ระยะตัวอ่อน เช่น ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ พบมีสาร carcinoembryonic antigen (CEA) ในเลือดหรือ ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจะมีสาร alfa-fetoprotein (AFP) สูงขึ้นในเลือด หรือ oncogenic virus antigen เป็นแอนติเจนที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไวรัสแล้วสามารถทำให้เกิดโรคมะเร็งได้ เช่น EBV ก่อให้เกิด Burkitt's lymphoma, Human papilloma virus (HPV) ก่อนให้เกิดมะเร็งปากมดลูก (ดังแสดงในตารางที่ 1)

Antigen presentation and T cell proliferation

ในการที่จะเพิ่มจำนวน tumor reactive CTLs ให้เหมาะสมในการทำลาย tumor cells จำเป็นต้องมี

ตารางที่ 1 ชนิดของแอนติเจนของมะเร็ง

ชนิดของแอนติเจน	ตัวอย่างของแอนติเจนในมะเร็งของคน
Tumor specific antigens	
Mutated oncogenes	mRas mutation p210 (Bcr-abl), mutated P53 (mP53)
Immunoglobulin idiotype	Idiotype (Id)
Cryptic frameshift sequences	(may be tumor specific)
Tumor associated antigens	
Cancer testis antigens	melanoma antigen 1 (MAGE) 1, MAGE 3
Differentiation antigens	Gp 100, tyrosinase
Oncofetal antigens	Carcinoembryonic antigen (CEA), alpha-fetoprotein (AFP)
Widely expressed antigens	mP53
Viral antigens	Epstein - Barr virus (EBV), Human papilloma virus (HPV)

antigenic signal หรือ signal 1[7] โดยต้องอาศัยการกระตุ้นร่วมกับ second signals จาก cell surface molecules เช่น cytokines, chemokines มาในเวลาเดียวกันโดย Professional APCs โดยตัวที่มีประสิทธิภาพดีสุด คือ dendritic cells (DCs)[8] นอกจากนี้ยังมี co-stimulatory molecules บน APCs ที่ส่งสัญญาณไปยัง antigen activated T cells เพื่อให้เซลล์ดังกล่าวสามารถมีชีวิตอยู่และผ่านเข้าสู่ขบวนการ cell cycle นอกจากนี้ fibroblasts สามารถกระตุ้น T cells เพื่อให้มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นในร่างกายภายใต้ภาวะปกติ[9]

T cell differentiation

การเข้าสู่ขบวนการ cell cycle ได้โดยอาศัย antigen-activated T cells เปลี่ยนกลายเป็น effector cells ขบวนการที่สำคัญของ T cell differentiation มี 2 ชนิด คือ Type 1 (TH1 / TC1) หรือ Type 2 (TH2 / TC2)[10]

Type 1 จะตอบสนองผ่านทาง cell mediated immune response (CMIR) ซึ่งมีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์เป็น anti-tumor[11] และ anti-viral[12] โดย type 1 effector หลั่ง cytokines เช่น IFNγ และ TNFβ แสดงต่อ chemokine receptor เช่น CSCR3, CXCR5[13] และทำลายเซลล์โดยผ่านทางการหลั่ง perforin ออกมา[14]

Type 2 มีความเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของ humoral immune response (HMIR) และขบวนการเกิดโรคภูมิแพ้ในร่างกาย โดย type 2 effector cells จะหลั่ง interleukin (IL) 4, IL 10, IL 5, IL 13 และ express ต่อ chemokine receptor เช่น CCR3, CCR4 และ CCR8[15]

การแสดงบนผิวเซลล์ของ Maintenance of effector cells

มีจำนวนต่างๆ ในหลายขบวนการที่จำเป็นต้องทำให้ระดับและเวลาของ CTL activity เพียงพอในการมีฤทธิ์ของต้านเซลล์มะเร็ง (anti-tumor) โดยจุดเริ่มต้นจาก co-stimulatory molecules ควบคุมการมีชีวิตรอดของ effector cells และ co-stimulatory molecules ยังช่วยทำหน้าที่ในส่วนของ effector T cell ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น ส่วน cytokines มีหน้าที่ต่อการมีชีวิตรอดของทั้ง activated และ memory T cells และมีหน้าที่ช่วยเพิ่มการทำงานของ effector cells ด้วย cytokines หลายชนิดสร้างมาจาก C4+ helper T cells ยังทำหน้าที่ช่วย inflammatory cells เช่น eosinophils และ macrophages มากำจัดเซลล์มะเร็งอีกด้วย[16]

Negative regulation of T cell activation

มี cytokines และ co-stimulatory molecule gene ที่สามารถทำงานเป็น negative regulators ด้วย เช่น Transforming growth factor (TGFβ) ทำงานโดยตรงกับ T cells เพื่อยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน (proliferate) ของเซลล์ และการทำงานของ lymphocyte และ macrophage หรือ IL 10 มีหน้าที่สำคัญในการเป็น immunosuppressive โดยทำหน้าที่กดภูมิต้านทานร่วมกับ co-stimulatory molecule และ cytokines จากบนผิวเซลล์ของ APCs[16] แหล่งที่สำคัญของตัวยับยั้ง cytokines คือ regulatory T cells (Tregs) โดยแบ่งเป็น 2 classes คือ Tr 1 cells สร้างมาจาก separate T cell lineage ซึ่งสร้างมาจากต่อมไธมัส[17] และ Tr 2 cells มาจากการตอบสนองต่อแอนติเจนทางส่วนนอก (periphery) นอกจาก T cells มีหน้าที่ทำงานเป็นตัวควบคุมแล้ว ยังทำหน้าที่ยับยั้งการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ adaptive immune response

T cell trafficking

ในขบวนการผลิต effector T cells ต้องอาศัย cytokines และ co-stimulatory molecule จากอวัยวะของต่อมน้ำเหลือง (lymphoid organ)[18] โดย activated T cells มักจะมาจากต่อมน้ำเหลืองไปยังตำแหน่งที่มีการติดเชื้อไวรัส หรือเซลล์มะเร็งผ่านทางระบบไหลเวียนเลือด จำนวนของ co-stimulatory molecular families

ประกอบด้วย lectins และ integrins ซึ่งเกี่ยวข้องกับ recruiting T cells จากกระแสเลือดมายังตำแหน่งที่เป็น tertiary และ chemokines มีความสำคัญในการบอก class ที่เหมาะสมของ effector cells[19]

วิธีการของอิมมูโนบำบัด (Immunotherapy)

หลักการนี้ทำให้เกิดภูมิต้านทานมะเร็งในผู้ป่วย แบ่งเป็น 2 วิธีคือ

1. Passive immunotherapy

ซึ่งเป็นการให้สารภูมิคุ้มกัน (แอนติบอดี) หรือ mature T cells ให้กับผู้ป่วยเพื่อทำลายเซลล์มะเร็ง โดยที่ผู้ป่วยไม่ต้องสร้างเอง เช่น การให้ monoclonal antibody (McAb) ที่จำเพาะกับแอนติเจนของเซลล์มะเร็ง ได้แก่ Rituximab (Rituxin®) ซึ่งเป็น chimeric anti-CD 20 receptor บนผิวเซลล์ B lymphocyte ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B cell หรือ Trastuzumab (Herceptin®) ซึ่งเป็น Humanized anti-HER2 ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม และ Gemtuzumab (Mylotary®) ซึ่งเป็น Humanized anti-CD33 ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute myeloid leukemia (AML)

2. Active immunotherapy

ซึ่งเป็นการกระตุ้นให้ผู้ป่วยสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมาเอง โดยการฉีดแอนติเจนของมะเร็งเพื่อไปกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันที่จำเพาะกับมะเร็ง หรือที่เรียกว่า วัคซีนในการรักษาโรคมะเร็ง (tumor vaccine) เพื่อทำลายหรือกำจัดเซลล์มะเร็งได้หมด เป็นผลทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคมะเร็งได้

ชนิดของวัคซีนในการรักษาโรคมะเร็ง

1. Whole cell vaccine

ทำมาจากเซลล์มะเร็งที่ทำให้เชื้ออ่อนลงหรือตาย ซึ่งไม่สามารถแบ่งตัวได้ วัตถุประสงค์ของ whole cell vaccine ที่จำเพาะต่อเซลล์ APCs ในร่างกาย เพื่อจะกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในร่างกาย ส่วนใหญ่มักฉีด whole cell vaccine ร่วมกับโปรตีนอื่นๆ เช่น cytokines เพื่อกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในร่างกายให้มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น แบ่งเป็น 3 ชนิดใหญ่

1.1 Autologous vaccine โดยเตรียมวัคซีนมาจากเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยเองที่มีโปรตีนหรือแอนติเจนชนิดเดียวกับมะเร็งของผู้ป่วยคนนั้น โดยแอนติเจนนั้นจะถูกจับโดย APCs และส่งป้อนข้อมูลต่อไปยัง T cells ที่จำเพาะเจาะจงกับมะเร็งของผู้ป่วยนั้น เพื่อให้สร้างการตอบสนองของภูมิคุ้มกันขนาดสูงที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง

1.2 Allogenic vaccine โดยมีการเตรียมวัคซีนมาจากเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยคนอื่นที่เป็นโรคมะเร็งชนิดเดียวกัน และมีหลักการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งเช่นเดียวกับ autologous vaccine

1.3 Gene modified vaccine การเตรียมทำวัคซีนโดยการเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยในห้องปฏิบัติการด้วยวิธี พันธุวิศวกรรม โดยนำส่วนประกอบของเซลล์มะเร็งมาเลี้ยงในเซลล์เพาะเลี้ยงเพื่อให้สร้างโปรตีนใหม่ที่จำเพาะเจาะจงกับเซลล์มะเร็ง (tumor-specific antigen) บนผิวเซลล์จำนวนมากขึ้น โปรตีนใหม่ที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี เช่น Interleukin-2 (IL2), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) หรือเซลล์ที่กระตุ้นอื่นๆ (stimulatory molecules) และนำเซลล์นั้นกลับมาฉีดเข้าไปในผู้ป่วยเพื่อกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งชนิดนั้นๆ[20] การศึกษาที่เป็น pre-clinical model พบว่า GM-CSF เป็น cytokine ที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในการเพิ่มภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ของวัคซีนรักษาโรคมะเร็ง[21] และผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่า GM-CSF modified tumor cell vaccine สามารถทำให้ effector cells แทรกเข้ามาในตำแหน่งของเซลล์มะเร็ง[22] และกำจัดเซลล์มะเร็งนั้น และขณะนี้กำลังอยู่ในช่วง phase III trials เพื่อดูว่าได้ผลดีอย่างไรในการรักษามะเร็ง สิ่งที่อาจเป็นปัญหาตามมาในเรื่องของ whole cell vaccine คือ การที่วัคซีนสามารถเพิ่มภูมิคุ้มกันต่อโปรตีนแอนติเจนของผู้ป่วยซึ่ง

เป็นเซลล์ปกติ ซึ่งทำให้มีการทำลายเซลล์ที่ปกติไปด้วย

2. Antigen Based Vaccines

หลักการทั่วไปของวัคซีนนี้คือ การฉีด purified tumor protein ซึ่งเป็นแอนติเจนเข้าไปในร่างกายและนำเสนอให้ APCs ของผู้ป่วยตอบรับต่อแอนติเจนนั้นเพื่อส่งต่อไปยัง T cells สิ่งท้าทายในการใช้วัคซีนเพื่อการรักษามะเร็งคือ การหา tumor-specific antigen ที่จำเพาะเจาะจงต่อแอนติเจนบนเซลล์มะเร็งชนิดที่เกี่ยวข้องกับการทำลายเซลล์มะเร็งนั้น แต่ไม่เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นด้วย และสิ่งที่สำคัญรองมาคือวัคซีนชนิดนี้จะต้องไม่กระตุ้นภูมิคุ้มกันทำลายต่อเซลล์ร่างกายที่ปกติหรือ T cells จะต้องไม่ทำลายเซลล์ปกติในร่างกายไปพร้อมกับเซลล์มะเร็ง ปัจจุบันมีการศึกษาโดยใช้ tumor-specific antigen ในโรคมะเร็งผิวหนังชนิด melanomas และผลการศึกษาได้ผลดี[20] ปัจจุบัน สามารถแบ่งได้เป็น 4 ชนิดคือ

2.1 Peptide-based vaccines โดยใช้ tumor-derived protein fragments มาทำเป็นวัคซีนเพื่อให้ตอบสนองได้ง่ายโดย APCs นำไปสู่การสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านเซลล์มะเร็งได้ดี ข้อจำกัดของวิธีนี้คือ peptide จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้จำเพาะแต่ละคน ซึ่งไม่สามารถใช้ได้กับคนทุกคน แต่มีข้อดีคือ ขั้นตอนการผลิตง่ายและเก็บได้นาน

2.2 Heat shock protein vaccines Heat shock protein เป็นกลุ่มของโปรตีนที่สามารถพบได้ในเซลล์คนปกติ มีหน้าที่ช่วยให้โปรตีนคงรูปและป้องกันการพับผิดรูปไปเมื่อเกิดภาวะเครียด โดยเตรียมจาก tumor cells หลังจากมีการให้ความร้อนแก่เซลล์นั้น นอกจากนี้ Heat shock protein สามารถทำหน้าที่เป็นตัวนำแอนติเจนของ tumor protein ได้ดี โดยบนผิวของ APCs โดยเฉพาะ dendritic cells มี receptor ที่จำเพาะต่อ heat shock proteins ดังนั้น DCs สามารถรับรู้ได้ว่ามีเซลล์ที่กลายพันธุ์หรือ เซลล์มะเร็งเกิดขึ้นในร่างกาย ดังนั้น หากมีการฉีดทั้ง tumor protein และ heat shock protein เข้าไปในผู้ป่วยนั้น DCs จะจับกับ heat shock protein ที่ยึดติดกับส่วนของโปรตีนของเซลล์มะเร็ง (tumor protein) โดยผ่านทาง receptor ที่จำเพาะ (CD91 บน DCs)[23] เพื่อไปกระตุ้นภูมิคุ้มกันผ่านทาง CD8 + T cells[24]

2.3 DNA vaccines โดยการใช้ DNA ที่ส่วนของ tumor specific protein ในรูปของ plasmid vector เพื่อเป็น immunogen หลักการนี้คือ เมื่อฉีด DNA นี้เข้าไปในกล้ามเนื้อของผู้ป่วย เพื่อให้เซลล์ปกติในร่างกายรับ DNA ที่ผลิตได้ใหม่นี้เข้าไป และผลิต tumor protein ออกมาใหม่ ซึ่งจะกระตุ้น tumor-specific T cells โดยผ่านการนำเสนอของ APCs

2.4 Viral and bacterial vector vaccines คล้ายกับ DNA vaccines แต่แทนที่จะใส่ DNA ตัวเดี่ยวเข้าไป วิธีนี้จะใส่ DNA ที่มี viral หรือ bacterial vector ใส่เข้าไปในร่างกาย ปัจจุบันมีการใช้ viral หรือ bacterial vector สำหรับการฉีดให้ผู้ป่วยเป็นครั้งที่ 2 ตามหลังการฉีด DNA vaccine เนื่องจากในการฉีดครั้งที่ 2 จะทำให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันทำลายเซลล์มะเร็งได้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น[20] มีการศึกษาโดยใช้ pox virus family มาใช้เป็น vector สำหรับผลิตวัคซีนรักษาโรคมะเร็งโดยปลอดภัยและไม่ก่อให้เกิดโรคในมนุษย์[25]

3. Antigen Presenting Cell Based Vaccines (Dendritic cell vaccine)

Dendritic cells เป็นเซลล์ที่สำคัญในการส่งป้อนข้อมูลเกี่ยวกับสิ่งแปลกปลอมให้กับระบบภูมิต้านทานของด้านร่างกายโดยเฉพาะด้าน CMIR โดยที่ DCs สามารถกระตุ้น antigen-specific T cells มากกว่าเซลล์อื่นๆของ APCs ถึง 1,000 เท่า[26] วิธีการคือ แยก dendritic cells จากผู้ป่วยมาเลี้ยงเพิ่มจำนวนนอกร่างกาย เพื่อให้ dendritic cells เจอกับแอนติเจนของเซลล์มะเร็ง (tumor-specific antigen) หลังจากนั้นฉีดใส่กลับเข้าไปในร่างกายผู้ป่วยเพื่อเป็นการทำให้แอนติเจนนี้อยู่ในรูปที่พร้อมจะถูกนำเสนอให้กับ tumor-specific T cells และทำลายเซลล์มะเร็งในส่วนต่างๆของร่างกาย[27] มีการศึกษาที่เป็น clinical trial ในการรักษามะเร็งโรคต่างๆ เช่น melanoma, myeloma มะเร็งเต้านม และ

มะเร็งต่อมลูกหมาก

สรุป

จากความรู้ที่ว่าการเปลี่ยนแปลงภูมิคุ้มกันของร่างกายอาจจะมีประสิทธิผลในการรักษามะเร็งให้หาย จึงมีการพัฒนาวัคซีนเพื่อการรักษาโรคมะเร็งเพื่อทำให้เซลล์ภูมิคุ้มกันของร่างกายสามารถกำจัดเซลล์มะเร็งที่เหลืออยู่ได้หมดร่วมกับการรักษาอื่นๆ เช่น ยาเคมีบำบัด หรือการฉายแสง ส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถหายขาดจากโรคมะเร็งได้

เอกสารอ้างอิง

1. Zinkernagel R. Immunology taught by viruses. Science. 1996;272:634-5.

2. Callan M, Tamn L, Annels N. Direct visualization of antigen-specific CD8+ T cells during the primary immune response to Epstein-Barr virus in vivo. J Exp MMed. 1998;187:1395-402.

3. Kolb H, Holler E. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte transfusions. Curr Opin Oncol. 1997;9: 139-45.

4. Germain R, Margulies D. The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation. Annu Rev Immunol. 1993;11:403-50.

5. Van den Eynde B, van der Bruggen P. T cell defined tumor antigens. Curr Opin Immunol. 1997;9:634-93.

6. Tao MH, Levy R. Idiotype / granulocyte-macrophage colony-stimulating factor fusion protein as a vaccine for B-cell lymphoma. Nature. 1993; 362:755-8.

7. Janeway C. Immunogenicity signals 1,2,3 and 0. Immunol Today. 1989;10:283-6.

8. Greenwald R, Freeman G, Sharpe A. The B7 family revisited. Annu Rev Immunol. 2005; 23: 515-48.

9. Kündig TM, Bachmann MF, DiPaolo C, Simard JJ, Battegay M, Lother H, et al. Fibroblasts as efficient antigen-presenting cells in lymphoid organs. Science. 1995;268:1343-7.

10. Murphy K, Reiner S. The lineage decisions of helper T cells. Immunol Cell Biol. 2002; 2:933-44.

11. Berzofsky J, Terabe M, Oh S. Progress on new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer. J Clin Invest. 2004;113:1515.

12. Berzofsky J, Ahlers J, Janik J. Progress on new vaccines strategies against chronic viral infections. J Clin Invest. 2004;114:450-62.

13. Moser B, Wolf M, Walz A, Loetscher P. Chemokines : multiple levels of leukocyte migration control. Trends Immunol. 2004;25:75-84.

14. Lieberman J. The ABCs of granule-mediated cytotoxicity : new weapons in the arsenal. Immunol. 2003;3:361-70.

15. Luther S, Cyster J. Chemokines as regulators of T cell differentiation. Nat Immunol 2001; 2:102-7.

16. Pardoll D, Topalian S. The role of CD4+ T cell responses in antitumor immunity. Curr Opin Immunol. 1998;10:588-94.

17. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. Nat Immunol. 2005;6:345-52.

18. Zinkermagel R, Ehi S, Aichele P. Antigen localisation regulates immune responses in a dose- and time- dependent fashion: a geographical view of immune reactivity. Immunol Rev. 1997;156:199-209.

19. Bacon K, Baggiolini M, Broxmeyer H.

Chemokine/chemokine receptor nomenclature. J Interferon Cytokine Res. 2002;22:1067-8.

20. Ribas A, Butterfield LH, Glaspy JA, Economou JS. Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy. J Clin Oncol. 2003;21:2415-32.

21. Dranoff G, Jaffee E, Lazenby A, Golumbek P, Levitsky H, Brose K, et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90:3539-43.

22. Soiffer R, Lynch T, Mihm M, Jung K, Rhuda C, Schmollinger JC, et al. Vaccination with irradiated autolgous melanoma cells engineered to secrete human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor generates potent antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:13141-6.

23. Binder RJ, Han DK, Srivastava PK. CD91: receptor for heat shock protein gp96. Nat Immunol. 2000;1:151-5.

24. Mazzaferro V, Coppa J, Carrabba MG, Rivoltini L, Schiavo M, Regalia E, et al. Vaccination with autologous tumor-derived heat-shock protein gp96 after liver resection for metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2003;9:3235-45.

25. Paoletti E, Tartaglia J, Cox WI. Immunotherapeuticstrategies for cancer using poxvirus vectors. Ann N Y Acad Sci. 1993;690:292-300.

26. Dhodapkar MV, Bhardwaj N. Active immunization of humans with dendritic cells. J Clin Immunol. 2000;20:167-74.

27. Larsson M, Fontenaeu JF, Bhardwaj N. Dendritic cells resurrect antigens from dead cells. Trends Immunol. 2001;22:141-8.