

วัคซีนป้องกันโรคไม่ติดต่อ

42

ธัญวีร์ ภูธนิก

บทนำ

ในปัจจุบันโรคติดเชื้อจำนวนมากสามารถป้องกันได้ด้วยวัคซีนและรักษาได้ด้วยยาต้านจุลชีพ ทำให้อัตราการเจ็บป่วยหรือการเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคติดเชื้อลดลงตามลำดับ ทั้งนี้โรคไม่ติดต่อ (non communicable disease) อาทิเช่น โรคหัวใจ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์ มะเร็ง กลายเป็นสาเหตุสำคัญของการป่วยเรื้อรัง และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญเพิ่มมากขึ้น ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการคิดค้นและพัฒนาวัคซีนเพื่อนำมาใช้ในการป้องกันและรักษาโรคไม่ติดต่อต่างๆ มากขึ้น โดยประยุกต์ใช้หลักการของวัคซีน¹ ดังนี้

1. วัคซีนสร้างภูมิคุ้มกันชนิดแอนติบอดี (Antibody inducing vaccines)

หลักการนี้ใช้กับโรคที่ทราบโมเลกุลที่เป็นส่วนสำคัญในการก่อพยาธิสภาพของโรค (target molecule) โดยออกแบบวัคซีนให้กระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันชนิดแอนติบอดีเพื่อออกฤทธิ์ทำลาย (neutralize) โมเลกุลเป้าหมายนั้น ทั้งนี้แอนติบอดีที่สร้างขึ้นมานั้น ต้องไม่มีคุณสมบัติที่อาจก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกาย เช่น การจับกับแอนติเจนในร่างกายแล้วไปกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ หรือเม็ดเลือดขาวชนิด T effector cell ทำให้เกิดการอักเสบ (autoimmune T cell mediated inflammation) หรือกระตุ้นให้เกิด immune complex กับแอนติเจนชนิด soluble target หรือการ overinhibit target enzyme เป็นต้น ตัวอย่างโรคที่อยู่ในระหว่างการวิจัยและพัฒนาวัคซีน

แสดงในตารางที่ 1

2. วัคซีนดัดแปลงขบวนการสร้างภูมิคุ้มกัน (Immune modulating vaccines)

ใช้กับกลุ่มโรคแพ้ภูมิตนเอง (autoimmune diseases) อาทิเช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 1 และโรคภูมิแพ้ (allergic diseases) ดังแสดงในตารางที่ 1 สำหรับโรคภูมิแพ้มักมีการใช้ allergen specific immune therapy ในการรักษาโรคภูมิแพ้ โดยอาศัยหลักการของ desensitization โดยการสกัดแอนติเจนบริสุทธิ์ของสารก่อภูมิแพ้ นำมาทำการสกัดแอนติเจนบริสุทธิ์ของสารก่อภูมิแพ้ นำมาทำเป็นวัคซีน โดยบริหารวัคซีนผ่านทางเยื่อบุเพื่อก่อให้เกิด mucosal intolerance อาศัยหลักการของ IgG blocking antibody ไปจับการสารภูมิแพ้ (allergen) ทำให้ไม่เกิด IgE cross link บน mast cell จึงช่วยลดการเกิด allergic inflammatory cascade ได้² ซึ่งมีการพัฒนาต่อยอดโดยการนำแอนติเจนผสมกับ adjuvant อาทิเช่น monophosphoryl lipid A ซึ่งจะช่วยกระตุ้น Th2 antiinflammatory response เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของ IgG blocking antibody และลดความเสี่ยงต่อการเกิด anaphylaxis³

3. วัคซีนรักษามะเร็ง

หลักการของวัคซีนมุ่งเน้นเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายเกิดภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อโปรตีนของเซลล์มะเร็งเพื่อนำไปใช้ในการทำลายเซลล์มะเร็ง ทั้งนี้คุณสมบัติที่สำคัญของวัคซีนรักษามะเร็งได้แก่ ความจำเพาะต่อโปรตีนของเซลล์มะเร็งโดยไม่คล้ายคลึงกับเซลล์ปกติ เพื่อไม่ก่อให้เกิดการสร้างภูมิต่อต้านเซลล์ปกติของร่างกาย

ตารางที่ 1 ตารางแสดงตัวอย่างโมเลกุลที่อยู่ในระหว่างการวิจัยและพัฒนาเพื่อป้องกันโรคไม่ติดต่อ¹

โรค		โมเลกุล target antigen
วัคซีนสร้างภูมิคุ้มกันชนิดแอนติบอดี (antibody inducing vaccines)		
โรคทางระบบประสาท	โรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)	β -amyloid
	เส้นเลือดสมองอุดตัน (stroke)	N-methyl D-aspartate receptor
	โรคพาร์กินสัน (Parkinson disease)	α -synuclein
โรคหลอดเลือดหัวใจ	ไขมันอุดตันเส้นเลือด (atherosclerosis)	Cholesteryl ester transfer protein (CTEP)
	ความดันโลหิตสูง	Apo B100 Angiotensin I, II
โรคที่มีภาวะการอักเสบ	หอบหืด	Interleukin-5
	โรคข้ออักเสบ rheumatoid	TNF- α
วัคซีนดัดแปลงขบวนการสร้างภูมิคุ้มกัน (Immune modulating vaccines)		
โรคภูมิแพ้ตนเอง	เบาหวาน (type I diabetes)	Insulin, GAD
	Multiple sclerosis	Myelin basic protein
	Myasthenia gravis	Acetyl choline receptor
โรคภูมิแพ้	โรคภูมิแพ้ต่อสารต่างๆ	Environmental allergens

วัคซีนในกลุ่มนี้มีลักษณะจำเพาะคือ เป็นวัคซีนที่ผลิตเป็นรายบุคคล (personalized vaccine) อาทิเช่น วัคซีนรักษา มะเร็งต่อมลูกหมาก ใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยมาก ระดับให้รู้จักแอนติเจนของโปรตีนเซลล์มะเร็งแล้วฉีดกลับเข้าไปในร่างกาย เพื่อไปทำลายเซลล์มะเร็งในระยะแพร่กระจาย วัคซีนรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง ใช้การสกัดแอนติเจนจากก้อนมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของผู้ป่วยมาผลิตเป็นวัคซีนแล้วผสมกับสารเสริมฤทธิ์ (adjuvant) ฉีดกลับเข้าไปในร่างกายในระยะโรคสงบเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำ

ในบทความนี้จะยกตัวอย่างการวิจัยพัฒนาวัคซีนโรคไม่ติดต่อที่มีความก้าวหน้าถึงระยะงานวิจัยทางคลินิก (clinical trial phase) ดังนี้

วัคซีนป้องกันโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease vaccine)

โรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์เป็น progressive

neurodegenerative disease ซึ่งพบได้บ่อยในผู้สูงอายุทั่วโลกมีผู้ป่วยประมาณ 26 ล้านคน เริ่มจากมีอาการหลงลืม (loss of recent memory) ต่อมาจะกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวันด้านต่างๆ การคิดวางแผน การพูด อารมณ์ จากการศึกษาทางพยาธิกำเนิดของโรค เชื่อว่าเกิดจาก amyloid-A β plaques (เกิดจากการสะสมโปรตีน beta-amyloid จากการทำลาย amyloid precursor protein ที่อยู่บนเซลล์เมมเบรนของเซลล์ระบบประสาท) ที่ grey matter และผนังของเส้นเลือด ร่วมกับ intracellular neurofibrillary tangles (NFTs) ซึ่งเกิดจากการ hyperphosphorated tau protein

ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการค้นคว้าวิจัยวัคซีนอัลไซเมอร์มากมาย มีวัคซีนที่พัฒนาถึงระยะ clinical trial อย่างน้อย 11 การศึกษาในอาสาสมัครกว่า 9,000 คน⁴ วัคซีนที่มีรายงานผลการวิจัยแล้วได้แก่ วัคซีน A beta 42/QS21 (AN-1792) โดยวัคซีนประกอบด้วย A β 1-42 peptide ที่ได้จากการสลาย amyloid precursor protein ร่วมกับ saponin adjuvant QS-21 การศึกษา

วิจัยทางคลินิกขั้นที่ 1 (Phase I clinical trial) ในผู้ป่วยระยะเริ่มต้น 80 รายพบว่าเมื่อติดตามอาสาสมัครไปเป็นเวลา 6 เดือน อาสาสมัครสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้และไม่พบผลข้างเคียง⁵ ต่อมาการศึกษาวิจัยทางคลินิกขั้นที่ 2 (Phase IIa) ในอาสาสมัครที่ป่วยเป็นอัลไซเมอร์ 300 คนในสหรัฐอเมริกาและยุโรปพบว่า การศึกษาต้องหยุดก่อนกำหนดในปี พ.ศ. 2545 เนื่องจากพบว่าถึงแม้จะสามารถกระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีต่อ A beta 42 ได้ตามเป้าหมาย แต่มีอาสาสมัครร้อยละ 6 ป่วยเป็น aseptic meningoencephalitis และ leukoencephalopathy^{6,7} ซึ่งเชื่อว่าแอนติเจนที่อยู่ในวัคซีนกระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้ง B cell และ T cell โดยโมเลกุลของกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 11-15 ซึ่งเป็น B cell epitope กระตุ้นให้เกิด anti-A β แอนติบอดีได้ตามที่ต้องการ แต่โมเลกุลของกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 15-42 ซึ่งเป็น T cell epitope ไปกระตุ้นให้เกิด Th1-mediated cellular immune response (T cell induced autoantibody) หลั่งสาร IL-2 และ IFN ออกมาก่อนให้เกิด meningoencephalitis การพัฒนาวัคซีนในยุคต่อมาจึงมุ่งเน้นไปที่การกระตุ้นให้เกิด Th2 lymphocyte response เพื่อให้สร้างแอนติบอดีเท่านั้น โดยมีการออกแบบแอนติเจนให้เป็นกรดอะมิโนที่มีขนาดเล็กลงตัว อย่างเช่น CAD-106 ใช้กรดอะมิโน A β 1-6 จับกับ Qb virus like particle⁸ วัคซีนที่ใช้เปปไทด์ขนาดเล็กที่เลียนแบบ aminoterminal ของโปรตีน A β (AD01, AD02)⁹ เป็นต้น

วัคซีนป้องกันไขมันอุดตันเส้นเลือด (Atherosclerosis vaccine)

ภาวะไขมันอุดตันในเส้นเลือด (atherosclerosis) เป็นภาวะที่ผนังเส้นเลือดแดงหนาตัวขึ้นจากการสะสมของไขมันคอเลสเตอรอลที่ผนังเส้นเลือด และดึงให้เซลล์มาโครฟาจเข้ามาที่ผนังเซลล์ก่อให้เกิดการอักเสบ (chronic inflammatory response) ขบวนการนี้จะถูกกระตุ้นโดยไขมันชนิด LDL-cholesterol และยับยั้งโดยไขมันชนิด

HDL-cholesterol ดังนั้นแนวคิดของวัคซีนป้องกันไขมันอุดตันเส้นเลือดมีแนวทางหลักในการวิจัยและพัฒนา อยู่สองแนวทาง ได้แก่

- การลดการอักเสบของเส้นเลือดจากไขมันชนิด LDL-cholesterol โดยสร้างภูมิต่อ T cell receptor ที่ใช้ในการจับกับ LDL จึงไม่เกิดขบวนการอักเสบต่อเส้นเลือดเกิดขึ้น การวิจัยวัคซีนยังอยู่ในขั้นการพัฒนาในสัตว์ทดลอง¹⁰

- การเพิ่มไขมันชนิด HDL-cholesterol โดยการยับยั้งการทำงานของ cholesteryl ester transferring protein (CETP) ซึ่งมีหน้าที่ในการย้าย cholesterol จาก HDL เป็น LDL ตัวอย่างการพัฒนาวัคซีน CETi-1 ซึ่งมีการวิจัยทางคลินิกในระยะที่ 1 และ 2 พบว่าสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อ CETP ได้มากกว่าร้อยละ 90 แต่ระดับไขมัน HDL ไม่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹¹ จึงกลับไปพัฒนาวัคซีนให้สามารถกระตุ้นภูมิได้ดีขึ้นโดยการเติมสาร adjuvant ชนิด CPG 7909 แต่ยังอยู่ในระยะ pre-clinical phase¹²

วัคซีนเกี่ยวกับมะเร็ง

แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ วัคซีนป้องกันมะเร็ง และ วัคซีนรักษามะเร็ง

วัคซีนป้องกันมะเร็ง (Preventive cancer vaccine)

เนื่องจากการศึกษาวิจัยพบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อไวรัสและแบคทีเรียกับการเกิดโรคมะเร็ง จึงมีการค้นคว้าวิจัยวัคซีนเพื่อป้องกันมะเร็งขึ้น ทั้งนี้วัคซีนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนและมีการใช้กันอย่างแพร่หลายได้แก่ วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีเพื่อป้องกันมะเร็งตับ¹³ วัคซีนป้องกันไวรัสเอชพีวี (human papilloma virus) เพื่อป้องกันมะเร็งปากมดลูก¹⁴ หรือวัคซีนที่อยู่ในระหว่างการวิจัยและพัฒนา อาทิเช่น วัคซีนป้องกันแบคทีเรีย *H. pylori* เพื่อป้องกันมะเร็งกระเพาะอาหาร^{15,16} เป็นต้น

วัคซีนรักษามะเร็ง (Therapeutic cancer vaccine)

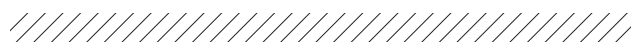
ในร่างกายมีเซลล์มะเร็งเกิดขึ้นได้อยู่ตลอดเวลา แต่ในภาวะที่ระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายทำงานได้ตามปกติ จะสามารถกำจัดเซลล์มะเร็งเหล่านั้นได้เองก่อนที่จะพัฒนาต่อเป็นโรคมะเร็ง แต่หากภูมิคุ้มกันในร่างกายไม่สามารถกำจัดหรือควบคุมเซลล์ที่ผิดปกติเหล่านั้นได้ ก็จะพัฒนาเกิดเป็นโรคมะเร็ง ดังนั้นโดยหลักการของวัคซีนรักษามะเร็งคือ การให้วัคซีนเพื่อไปกระตุ้นให้ร่างกายเกิดภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อโปรตีนของเซลล์มะเร็งเพื่อนำไปใช้ในการทำลายเซลล์มะเร็ง ทั้งนี้คุณสมบัติที่สำคัญของวัคซีนรักษามะเร็งได้แก่ ความจำเพาะต่อโปรตีนของเซลล์มะเร็งโดยไม่คล้ายคลึงกับเซลล์ปกติ เพื่อไม่ก่อให้เกิดการสร้างภูมิต่อต้านเซลล์ปกติของร่างกาย ซึ่งการวิจัยพัฒนาวัคซีนจะยากกว่าวัคซีนของโรคติดเชื้อทั่วไป ซึ่งแอนติเจนจะเป็นสิ่งแปลกปลอมของร่างกายที่ชัดเจน นอกจากนี้ยังต้องสามารถกระตุ้นให้เกิด long term memory cell เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง ทั้งนี้วัคซีนต้องสามารถกระตุ้นได้ทั้ง innate และ adaptive immunity ตัวอย่างวัคซีนที่มีการพัฒนาวิจัยใช้ในผู้ป่วยแล้ว ได้แก่

1. วัคซีนรักษามะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายที่ไม่ตอบสนองด้วยการรักษาด้วยฮอร์โมน (Castration-resistant prostate cancer) Sipuleucel-T immunotherapy¹⁷ เป็นการกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อเซลล์มะเร็งเพื่อนำไปใช้ในการทำลายเซลล์มะเร็งในตัวของผู้ป่วยเอง โดยเริ่มจากเก็บเซลล์เม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยโดยการทำ leukapheresis มากกระตุ้นด้วย recombinant fusion protein PA 2024 ซึ่งประกอบด้วย prostate antigen, prostate acid phosphatase และ granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) แล้วฉีดกลับเข้าไปให้กับผู้ป่วยทุก 2 สัปดาห์ ทั้งหมด 3 ครั้ง ในการวิจัยเปรียบเทียบกับยาหลอกในอาสาสมัครที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากจำนวน 512 รายพบว่า ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่สามปี (3-year survival) จากร้อยละ 23 ในกลุ่มยาหลอกเป็นร้อยละ 32 ในกลุ่มที่ได้รับ Sipuleucel-T ปฏิบัติ

จากวัคซีนที่พบ อาทิเช่น ไซ้ ปวดศีรษะ Sipuleucel-T ได้รับการขึ้นทะเบียนกับองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในเดือนเมษายน พ.ศ. 2553

2. วัคซีนรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Non Hodgkin's lymphoma, follicular type) วัคซีน Biovax ID เป็นการกระตุ้นให้เกิด anti-idiotypic immune response กล่าวคือ การสร้างภูมิคุ้มกันต่อ tumor specific immunoglobulin ที่อยู่บนผิวของเซลล์มะเร็งชนิด B-cell ซึ่งมีชื่อเรียกว่า idiotypic (Id) โดยการเตรียมแอนติเจน idiotypic ขึ้นจากเซลล์ที่เก็บจากก้อนมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของผู้ป่วย (autologous tumor cells) แล้วใช้หลักการของ hybridoma ในการเพิ่มปริมาณแอนติเจนให้มากพอ แล้วนำไปจับกับโปรตีนพาหะที่มีชื่อว่า keyhole limpet hemocyanin (KLH) ได้เป็นวัคซีน Id-KLH เพื่อฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous administration) ร่วมกับ GM-CSF ให้กับผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในระยะโรคสงบ (remission stage) ผู้ป่วยจะสามารถสร้าง tumor specific humoral immunity และ cellular immunity ขึ้นได้เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ จากการศึกษาวิจัยในระยะ Phase II clinical trial ในอาสาสมัคร 22 รายพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 62 สามารถสร้าง Id-specific immune response ได้ และสามารถไปจับกับเซลล์มะเร็งนั้นได้ เพิ่มระยะเวลาาก่อนกลับเป็นซ้ำ (progression-free survival) เป็น 38 เดือน¹² วัคซีน Biovax ID นี้อยู่ในระหว่างการวิจัยทางคลินิกขั้นที่ 3¹⁸

โดยสรุป องค์ความรู้และวิทยาการด้านวัคซีนมีการพัฒนามานานกว่า 200 ปี โดยเริ่มจากการผลิตวัคซีนเพื่อป้องกันโรคติดเชื้อต่างๆ นำไปสู่ความสำเร็จในการกวาดล้างโรคติดเชื้อหลายชนิด อาทิเช่น ไข้ทรพิษ โปлио รวมทั้งการควบคุมโรคติดเชื้อที่มีอัตราการป่วยหรืออัตราการเสียชีวิตทั้งในเด็กและในผู้ใหญ่ มากกว่า 30 โรค ในอนาคตความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์ด้านชีวโมเลกุลและ biotechnology จะมีส่วนช่วยในการวิจัยและพัฒนาวัคซีนเพื่อใช้การป้องกันและรักษาโรคไม่ติดต่อมากขึ้นเรื่อยๆ



เอกสารอ้างอิง

1. Siber G. Chapter 53. Noninfectious disease vaccines. In: Plotkin SA OW, Offit PA editors, Vaccines. 5th ed. Philadelphia WB: Saunders Company; 2008.
2. Wiedermann U. Prophylaxis and therapy of allergy by mucosal tolerance induction with recombinant allergens or allergen constructs. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4:577-83.
3. Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, Sperr WR, Krauth MT, Majlesi Y, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1198-208.
4. Lemere CA, Masliah E. Can Alzheimer disease be prevented by amyloid-beta immunotherapy? *Nat Rev Neurol*. 2010;6:108-19.
5. Bayer AJ, Bullock R, Jones RW, Wilkinson D, Paterson KR, Jenkins L, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Abeta42 (AN1792) in patients with AD. *Neurology*. 2005;64:94-101.
6. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology*. 2003; 61:46-54.
7. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 2005;64:1553-62.
8. Bengt G. Results of the first-in-man study with the active A β immunotherapy CAD106 in Alzheimer patients [abstract]. *Alzheimers Dementia*. 2009;5:P113-4.
9. Schneeberger A, Mandler M, Zauner W, Mattner F, Schmidt W. Development of Alzheimer AFFITOPE vaccines-from concept to clinical testing [abstract]. *Alzheimers Dementia*. 2009;5:P257.
10. Hermansson A, Ketelhuth DF, Strodtzoff D, Wurm M, Hansson EM, Nicoletti A, et al. Inhibition of T cell response to native low-density lipoprotein reduces atherosclerosis. *J Exp Med*. 2010;207:1081-93.
11. Davidson MH, Maki K, Umporowicz D, Wheeler A, Rittershaus C, Ryan U. The safety and immunogenicity of a CETP vaccine in healthy adults. *Atherosclerosis*. 2003;169:113-20.
12. Timmerman JM, Vose JM, Czerwinski DK, Weng WK, Ingolia D, Mayo M, et al. Tumor-specific recombinant idiotypic immunisation after chemotherapy as initial treatment for follicular non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:37-46.
13. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1-31.
14. Borleffs JC, Danner SA, Lange JM, van Everdingen JJ; Commissie Richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren. [CBO guidelines 'Antiretroviral therapy in the Netherlands']. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001;145:1585-9.
15. Czinn SJ, Blanchard T. Vaccinating against *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:133-40.

16. Del Giudice G, Malfertheiner P, Rappuoli R. Development of vaccines against *Helicobacter pylori*. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8:1037-49.

17. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411-22.

18. Lee ST, Jiang YF, Park KU, Woo AF, Neelapu SS. BiovaxID: a personalized therapeutic cancer vaccine for non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7:113-22.
