วัคซีนป้องกันโรคเอดส์

52

ภพ โกศลารักษ์

บทนำ

เป็นที่ทราบดีว่าเอดส์เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ซึ่งเป็นไวรัสที่ร่างกายไม่สามารถกำจัดให้หมดไปได้ นอกจากนี้ไวรัสที่คงอยู่ในร่างกายจะค่อยๆทำลายภูมิคุ้มกันจนไม่สามารถป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสหรือกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติ ผู้ติดเชื้อนี้มักเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาสหรือมะเร็งได้ เอชไอวี/เอดส์จึงเป็นปัญหาใหญ่ของโลก ตั้งแต่ พ.ศ. 2524 จนถึงปัจจุบันพบมีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อนี้แล้วกว่า 25 ล้านคนและมีผู้ติดเชื้อสะสมกว่า 60 ล้านคน การควบคุมการแพร่ระบาดจึงเป็นเรื่องท้าทายและมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง แม้ทราบดีว่าการมีเพศสัมพันธ์ที่ปลอดภัยสามารถป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีได้ แต่ทำได้ลำบากในทางปฏิบัติ โดยเฉพาะในประเทศที่สตรียังไม่มีสิทธิ์มีเสียงด้านเพศ นอกจากนี้แม้จะมีการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพในผู้ที่ติดเชื้อแล้ว แต่ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดและยังไม่ครอบคลุมถึงผู้ติดเชื้อที่ยังไม่ทราบการวินิจฉัย ดังนั้นการป้องกันการติดเชื้อรายใหม่จึงมีความจำเป็นเร่งด่วน

ในอดีตการควบคุมการแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสต่างๆที่ได้ผลคือ การผลิตวัคซีนที่มีประสิทธิภาพ เช่น วัคซีนป้องกันโรคหัด หัดเยอรมัน คางทูม โปลิโอ ไข้เหลือง ตับอักเสบเอ ตับอักเสบบี ไข้สมองอักเสบเจอีและไข้หวัดใหญ่ เป็นต้น การผลิตวัคซีนป้องกันโรคเอดส์จึงเป็นความหวังของคนทั่วโลก ซึ่งแม้จะมีการวิจัยเรื่องเอดส์วัคซีนมากกว่า 20 ปีแล้ว แต่ปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อนี้ อย่างไรก็ตามพบผู้ติดเชื้อบางรายมีภูมิคุ้มกันเป็นปกติและไม่มีอาการหลังการติดเชื้อหลายสิบปี จึงมีความเป็นไปได้ที่จะพัฒนาวัคซีนที่มีประสิทธิภาพ ถ้าสามารถรู้ว่าภูมิคุ้มกันของผู้ติดเชื้อเหล่านี้สามารถควบคุมเอชไอวีในร่างกายได้อย่างไร ดังนั้นการค้นคว้าวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ นอกจากการวิจัยหาวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ (prophylactic vaccine) แล้ว ยังมีความสนใจที่จะค้นหาวัคซีนที่สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันมาควบคุมการติดเชื้อ (therapeutic vaccine) เพื่อชะลอการดำเนินโรคด้วย

ความยากลำบากในการผลิตวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ที่มีประสิทธิภาพ

หลังจากทราบว่าเอชไอวีเป็นสาเหตุของเอดส์ใน ปี พ.ศ. 2527 มีการคาดการณ์ว่าจะสามารถผลิตวัคซีนป้องกันโรคนี้ได้ในสองปีต่อมา แต่พบว่าหลักและขบวนการผลิตวัคซีนป้องกันโรคจากการติดเชื้อไวรัสในอดีต เช่น การใช้ส่วนเปลือกนอกของไวรัส (envelope) เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ที่เคยผลิตวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสอื่นๆอย่างได้ผล กลับไม่สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี

ปัจจัยด้านไวรัสและภูมิคุ้มกันของร่างกาย (virologic and immunologic challenges)

อุปสรรคและความท้าทายในการพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี เกิดจากคุณลักษณะของ

ไวรัสและการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายที่มีลักษณะแตกต่างจากไวรัสทั่วไป คือเอชไอวีที่พบทั่วโลกมีความหลากหลายมาก ซึ่งถือเป็นอุปสรรคในการพัฒนาวัคซีนมากที่สุด[1] ความหลากหลายทางพันธุกรรมนี้เกิดจาก reverse transcriptase ซึ่งทำหน้าที่ระหว่างการสร้างดีเอ็นเอ ทำงานผิดพลาดได้บ่อย นอกจากนี้เอชไอวียังสามารถแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของสารพันธุกรรมกันได้ง่าย ทำให้ไวรัสที่สร้างขึ้นมีความหลากหลายมาก เช่น HIV-1 กรุ๊ป M สามารถแบ่งย่อยจากความแตกต่างทางพันธุกรรมเป็น 9 clades และมี circulating recombinant forms อีกหลายชนิด พบว่ากรดอะมิโนในส่วนเปลือก (envelope, Env) ของเอชไอวีใน clade เดียวกันมีความแตกต่างกันได้ถึงร้อยละ 20 ส่วน envelop ของเอชไอวีใน clade ต่างกัน จะมีความแตกต่างได้กว่าร้อยละ 35[1,2] ดังนั้นการเลือกแอนติเจนมาใช้ในการผลิตวัคซีนจะต้องเอาชนะความหลากหลายนี้ และจะต้องกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้กว้างขวางพอที่จะครอบคลุมเอชไอวีที่มีความหลากหลายนี้ด้วย

ปัจจัยที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือการที่ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภูมิคุ้มกันกับการป้องกันโรคในมนุษย์ เนื่องจากร่างกายคนที่ติดเชื้อไม่สามารถกำจัดเอชไอวีให้หมดไปได้ ข้อมูลที่พอจะมีว่าภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นอาจเกี่ยวข้องกับการป้องกันหรือควบคุมโรคได้จากการศึกษาใน nonhuman primate และจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีบางรายที่สามารถควบคุมไวรัสให้อยู่ในระดับต่ำๆได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาด้านความสัมพันธ์ระหว่างภูมิคุ้มกันกับการป้องกันโรคที่แท้จริงต้องได้จากการศึกษาในมนุษย์เท่านั้น

HIV-1 specific humoral immunity ปัจจุบันการตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองหลังได้รับวัคซีน ใช้วิธีการตรวจวัด virus-specific neutralizing antibody (NAb) titers โดยการศึกษาแรกๆจะมุ่งไปยัง HIV-1 Env subunit immunogens เมื่อมีความเข้าใจเกี่ยวกับโครงสร้างและหน้าที่ของส่วน Env มากขึ้น จึงเริ่มเข้าใจเหตุผลความยากลำบากในการกระตุ้นให้เกิด broadly reactive NAbs ซึ่งเกิดเนื่องจาก HIV-1 Env glycoprotein ซึ่งเป็น trimer อยู่บนผิวเซลล์ของไวรัสมี N-linked glycosylation จำนวนมากมาบดบัง conserved epitope ที่แอนติบอดีจะมาจับ นอกจากนี้ไวรัสยังมี highly immunogenic variable loop ทำให้ภูมิคุ้มกันมารับรู้และสร้างแอนติบอดีต่อส่วนนั้นแทน ข้อสำคัญอีกประการคือส่วน conserved region ที่สำคัญคือ chemokine receptor binding site ซึ่งส่วนนี้จะโผล่ออกมาหลังจากส่วนเปลือกของไวรัสจับกับ CD4 receptor และมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างอย่างมาก[3] การกลายพันธุ์ในส่วน N-linked glycans มีส่วนสำคัญที่ทำให้ไวรัสหลบหลีกการทำงานของ NAb ได้อย่างรวดเร็ว

อย่างไรก็ตามสามารถตรวจพบ broadly reactive NAb activity ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีบางราย ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อ conserve region ของ Env glycoprotein เช่น CD4 binding site[4] ทำให้คาดว่าตำแหน่งนี้น่าจะมีความสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อได้ อย่างไรก็ตามพบว่าตำแหน่งนี้มักฝังอยู่บนผิวเซลล์ ทำให้ NAb สามารถจับได้เพียงบางส่วนเท่านั้น ส่วนอีก conserved region คือ membrane proximal external region (MPER) ของ gp41 แต่ epitope ในตำแหน่งนี้อาจถูกดึงเข้าไปใน lipid membrane หรือโผล่ส่วนนี้ขึ้นมาระยะสั้นๆช่วง viral entry เป็นต้น

ในด้านการพัฒนาแอนติเจนที่กระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อเอชไอวี (immunogen) ที่สำคัญที่สุดและถูกจัดความสำคัญไว้ต้นๆสำหรับการค้นหาเอดส์วัคซีนคือการผลิต immunogen ที่สามารถกระตุ้นให้เกิด broadly reactive NAbs ซึ่งพบว่าการให้ broadly reactive monoclonal antibodies สามารถป้องกันการติดเชื้อใน nonhuman primate ได้ อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่สามารถผลิตวัคซีนที่สามารถกระตุ้นให้เกิด broadly reactive NAbs ขึ้นมาได้ ขบวนการผลิต immunogen เหล่านี้ในอนาคตน่าจะต้องอาศัยการสังเคราะห์แอนติเจนที่เหมาะสมขึ้นมา (engineered antigens) เช่น การผลิต Env trimers ที่คงตัวหรือ Env immunogen รูปร่างต่างๆ หรือการนำแอนติเจนไปไว้บนโปรตีนอื่นๆ เป็นต้น รวมถึงการผลิต immunogen ที่กระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดี

จำเพาะต่อ CD4 binding site, MPER และ structurally conserved element ของ V3 loop เป็นต้น นอกจากนี้การกระตุ้น non-neutralizing antibodies ที่มีผลต่อเซลล์โดยตรง เช่น antibody-dependent cell-mediated virus inhibition, complement activation และ phagocytosis กำลังอยู่ในขบวนการวิจัย

HIV-1 specific cellular immunity เชื่อว่าการตอบสนองอย่างจำเพาะของ T lymphocyte มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการเพิ่มจำนวนของเอชไอวี การศึกษาในอดีตพบว่าหลังการติดเชื้อระยะแรกจะมีการตอบสนองของ virus-specific CD8+T lymphocyte (CTL) ซึ่งตรงกับระยะที่ร่างกายเริ่มควบคุมปริมาณเอชไอวีในเลือดได้[5] และพบมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันนี้สูงในกลุ่ม long-term nonprogressors[6] นอกจากนี้ยังพบว่าบาง specific HLA alleles และความกว้างของ Gag-specific T-lymphocye response มีความสัมพันธ์กับการควบคุมการเพิ่มจำนวนของไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งข้อมูลเหล่านี้สนับสนุนว่า cellular immune response มีส่วนสำคัญในการควบคุมเอชไอวี

ส่วนข้อจำกัดของ CTL เกิดจากการกลายพันธุ์ในส่วน epitopes ของเอชไอวีที่ T lymphocyte จะมารับรู้ การพัฒนาให้ epitope สามารถถูกรับรู้หรือจับกับ T lymphocyte ได้หลายตำแหน่ง (breadth) นอกจากจะทำให้ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นสามารถยับยั้งเอชไอวีได้หลากหลายแล้ว ยังทำให้เอชไอวีหลบหลีกจากการรับรู้ของ T lymphocyte ได้ลดลงด้วย อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของวัคซีนที่กระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์คือการตอบสนองต่อการติดเชื้อเอชไอวีเกิดช้าอาจไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีที่กระจายไปส่วนต่างๆและคงอยู่ในบางเซลล์ได้นานหลังรับเชื้อเอชไอวีไปเพียงไม่กี่วัน

นอกจากปัจจัยด้านไวรัสและภูมิคุ้มกันของร่างกายแล้ว การค้นหาสัตว์ทดลองที่เลียนแบบการติดเชื้อเอชไอวีในมนุษย์ (animal model) ยังมีความสำคัญมาก สัตว์ทดลองที่นำมาใช้ในการวิจัยและพัฒนาเอดส์วัคซีนคือลิง และที่ใช้กันมากที่สุดคือ ลิง macaque โดยพบว่าสามารถทำให้ลิงติดเชื้อ Simian immunodeficiency virus (SIV) หรือ chimeric SHIV ได้ แต่ยังไม่มีวิธีการกระตุ้นให้เกิด neutralizing antibody ที่สามารถป้องกันสัตว์ทดลองจากการติดเชื้อเอชไอวีหลากหลายสายพันธุ์ได้[7] วัคซีนบางชนิดสามารถป้องกันชิมแพนซี หรือ macaque จากการติดเชื้อเอชไอวีสายพันธุ์เดียวกับวัคซีน (homologous virus challenge)[8]แต่เมื่อทำการทดลองทางคลินิกพบว่าวัคซีนนั้นไม่สามารถป้องกันอาสาสมัครจากการติดเชื้อเอชไอวีหลากหลายสายพันธุ์ในธรรมชาติได้[9] นอกจากนี้ทั้ง SIV และเอชไอวียังมีคุณสมบัติบางประการแตกต่างกัน จึงเป็นสิ่งท้าทายที่จะต้องพัฒนาหาสัตว์ทดลองที่เหมาะสมในการพัฒนาวัคซีนต่อไป

วิธีการผลิตวัคซีนวัคซีนป้องกันโรคเอดส์สามารถแบ่งได้เป็น 2 แนวทาง[10] คือ

1. Traditional strategies เป็นแนวทางการผลิตวัคซีนในอดีต โดยใช้ live attenuated virus, whole killed virus หรือ protein subunits ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ซึ่งแม้จะประสบความสำเร็จอย่างมากในการป้องกันโรคติดเชื้อจากไวรัสหลายชนิด แต่แนวทางนี้มีข้อจำกัดหลายอย่างสำหรับวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ เช่น ด้านความปลอดภัยในการใช้ live attenuated virus[11,12] ส่วนด้านการกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกัน การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้ whole killed virus[13] และ protein subunits[14] ยังไม่สามารถกระตุ้นในเกิด neutralizing antibodies ที่มีประสิทธิภาพ และไม่สามารถกระตุ้นให้เกิด CD8+ T lymphocyte response ได้ดี อย่างไรก็ตามมีข้อมูลใหม่ๆพบว่าการใช้ Toll-like receptor adjuvants อาจจะช่วยให้ protein subunit กระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ดีขึ้นได้[15]

2. Novel strategies การใช้เทคโนโลยีใหม่ๆ เช่น plasmid DNA vaccine และ lived recombinant vector ที่ถูกตัดต่อพันธุกรรมให้สร้าง HIV-1 antigen ที่ต้องการออกมา

2.1 DNA vaccine มีข้อดีในเรื่องการผลิตที่ไม่ยุ่งยากและปรับใช้ง่าย แต่ต้องการการฉีดหลายครั้ง ใน

ปริมาณมาก ซึ่งทำให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อดีเอ็นเอเหล่านี้[16] ส่งผลให้การฉีดวัคซีนอาจไม่ได้ผลเท่าที่ควร จึงมีการพยายามผลิตสารกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (adjuvant) สำหรับ DNA vaccine และพัฒนาการนำส่งดีเอ็นเอเหล่านี้เข้าเซลล์โดยวิธี in vivo electroporation

2.2 recombinant vectors ซึ่งรวมถึง attenuated หรือ replication-incompetent viruses ซึ่งส่วนใหญ่เป็นกลุ่ม Adenoviruses และ poxviruses ซึ่งวัคซีนแบบ virus vectors อาจให้เดี่ยวๆหรือแบบ heterologous DNA prime, vector boost ซึ่งเป็นวัคซีนที่มีการพัฒนาไปสู่การศึกษาทางคลินิกของวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ในปัจจุบัน ส่วน virus vectors อื่นๆที่กำลังอยู่ระหว่างการประเมินและพัฒนามีหลายชนิด เช่น vesicular stomatitis virus (VSV), adeno-associated virus (AAV), Venezuelan equine encephalitis (VEE) virus, cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV) และ measles virus ส่วน bacterial vectors ที่กำลังอยู่ในการศึกษา คือ Samonella, Listeria และ BCG ปัจจัยต่างๆที่ทำให้การค้นหาวัคซีนป้องกันโรคเอดส์มีความยากแตกต่างจากวัคซีนอื่นๆคือ[17]

1. หลักการผลิตวัคซีนในอดีตมักเลียนแบบการติดเชื้อในธรรมชาติ ซึ่งเมื่อเกิดการติดเชื้อแล้วมักมีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นจนสามารถป้องกันการติดเชื้อครั้งต่อไปหรือสามารถควบคุมเชื้อไม่ให้ก่อโรคได้ แต่การติดเชื้อเอชไอวีในธรรมชาติ ร่างกายยังไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันมากำจัดเชื้อหรือควบคุมการเพิ่มจำนวนของไวรัสได้ จึงมีความยากลำบากที่จะหาสิ่งมากระตุ้นภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพกว่าการเลียนแบบการติดเชื้อในธรรมชาติ

2. วัคซีนหลายชนิดไม่ได้ป้องกันการติดเชื้อแต่สามารถควบคุมไม่ให้เกิดโรค แต่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมักไม่มีอาการอยู่หลายปีก่อนเป็นเอดส์ ซึ่งแสดงว่าภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นหลังการติดเชื้อไม่สามารถควบคุมการดำเนินโรคได้

3. วัคซีนอื่นๆในอดีตที่ได้ผลส่วนใหญ่ผลิตจากเชื้อตาย (whole-killed) หรือจากเชื้อที่ทำให้อ่อนฤทธิ์ลง (attenuated) แต่พบว่าเอชไอวีที่ทำให้หมดฤทธิ์ไม่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างได้ผล ส่วนเชื้อที่ทำให้อ่อนฤทธิ์ลงยังมีปัญหาด้านความปลอดภัย

4. วัคซีนที่ใช้ป้องกันโรคติดเชื้ออื่นๆ มักป้องกันโรคที่มีการสัมผัสเชื้อไม่บ่อย แต่สำหรับการติดเชื้อเอชไอวีโดยเฉพาะในประชากรกลุ่มเสี่ยง มักมีการสัมผัสโรคได้บ่อย จึงจำเป็นต้องมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคสูงมาก

5. วัคซีนในอดีตมักป้องกันการติดเชื้อที่ผ่านเยื่อบุทางเดินหายใจหรือเยื่อบุทางเดินอาหาร แต่การติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่ติดเชื้อผ่านทางระบบอวัยวะสืบพันธุ์

ข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโรคเอดส์จนถึงปัจจุบัน[18]

การพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ในการศึกษาแรกทางคลินิกในระยะที่ 1 ใน พ.ศ. 2530 ถูกออกแบบให้มากระตุ้นร่างกายให้เกิด NAbs โดยการใช้ recombinant soluble monomeric gp120 หรือ gp160[19] แต่ผลการศึกษาพบว่าไม่สามารถกระตุ้นให้เกิด broad NAbs ในระดับสูงได้ จึงมีการปรับเปลี่ยนแนวทางมาใช้ DNA และ viral vector เพื่อกระตุ้น CD8+ CTL ซึ่งผลการศึกษาทางคลินิกของ STEP study[20] ซึ่งใช้ rAd5 ซึ่งเป็น vector ที่สามารถกระตุ้นให้มีการตอบสนองของ CTL ในระดับสูง (จากการวัดปริมาณ IFNγ ที่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยเอชไอวีแอนติเจน) พบว่าไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี รวมทั้งไม่สามารถทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายควบคุมเอชไอวีหลังการติดเชื้อได้ดีขึ้น ปัจจุบันการออกแบบการศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่จึงมุ่งไปที่วัคซีนที่สามารถกระตุ้นให้เกิดได้ทั้ง broadly neutralizing humoral immunity และ broadly reactive และ effective cell-mediated immunity แม้ผลการศึกษา RV144 ที่พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อบ้าง แม้ไม่พบคุณสมบัติทั้งสองข้างต้นนี้

ปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิกของวัคซีนป้องกันโรคเอดส์กว่า 160 การศึกษา ทั้งที่กำลังศึกษาและที่เสร็จสิ้นแล้ว (www.iavireport.org/trials) แต่มีเพียง 4

วัคซีนที่ได้ทำการศึกษาทางคลินิกถึงระยะ2b หรือ 3 คือ AIDSVAX B/E (VAX003) ที่จบการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ใน พ.ศ. 2546 ในประเทศไทย[14] และ AIDSVAX B/B (VAX004) และที่จบการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในสหรัฐอเมริกาและเนเธอร์แลนด์[21]โดยวัคซีนที่ใช้ในทั้งสองการศึกษาถูกออกแบบให้กระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อ gp120 ของทั้ง clade B หรือ E โดย AIDSVAX B/E ได้ทำการทดสอบในกลุ่มผู้ฉีดยาเสพติดเข้าหลอดเลือด และ AIDSVAX B/B ถูกทำการทดสอบในกลุ่มชายรักชายและผู้หญิงกลุ่มเสี่ยง ซึ่งผลการศึกษาพบว่าวัคซีนทั้งสองนี้ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีและไม่สามารถชะลอการดำเนินโรค แม้จะตรวจพบแอนติบอดีต่อส่วนเปลือกนอกของเอชไอวี ทั้งที่วัคซีนนี้สามารถป้องกันการติดเชื้อในชิมแพนซีก่อนนำมาทดลองในมนุษย์[22] นอกจากนี้ยังพบว่าวัคซีนนี้กระตุ้นให้เกิด NAbs ในระดับต่ำและไม่สามารถยับยั้งเอชไอวีอื่นๆได้

การศึกษาทางวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ทางคลินิกในระยะ 2b อีกสองการศึกษาคือ STEP (HVTN 502) ซึ่งทำการศึกษาในประเทศทางอเมริกาเหนือ อเมริกาใต้ แคริเบียนและออสเตรเลีย และ Phambili (HVTN 503) ซึ่งทำการศึกษาในอเมริกาใต้ โดยใช้วัคซีนที่สามารถกระตุ้น CTL ได้ดีคือ วัคซีน MRKAd5 gag/pol/nef ที่ฉีดให้แบบ homologous prime-boost regimen (STEP study) ซึ่งต้องต้องยุติลงก่อนกำหนดในเดือนกันยายน พ.ศ. 2550 เมื่อคณะกรรมการที่ดูแลผลการทดลองเบื้องต้นพบว่าวัคซีนไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ และทำให้ Phambili study ที่ใช้วัคซีนเดียวกันต้องยุติลงด้วย

ผลการศึกษาทางภูมิคุ้มกันพบว่าวัคซีนใน STEP study สามารถกระตุ้น T lymphocyte โดยการวัด IFNγ โดยวิธี enzyme-linked immunosorbent spot (ELISPOT) ได้ถึงร้อยละ 77 ของอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีน[23] ซึ่งผลการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันในการศึกษานี้ไม่แตกต่างกับการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 และ 2 แต่พบว่าวัคซีนนี้ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีหรือลดระดับเอชไอวีในเลือดในรายที่ติดเชื้อได้ นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนที่เป็นเพศชายที่ไม่ได้ขลิบหนังหุ้มปลายอวัยวะเพศและมีแอนติบอดีต่อ adenovirus serotype 5 (Ad5) สูง จะมีการติดเชื้อสูงกว่ากลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ได้รับวัคซีนถึง 4 เท่า[20] แต่ความแตกต่างนี้จะลดลงและหายไปหลังได้รับวัคซีนไปนานกว่า 18 เดือน และยังพบว่าแอนติบอดีที่เกิดขึ้นไม่กว้างพอที่จะจับกับหลายๆ epitopes ของเอชไอวีที่ติดเชื้อมาด้วย โดยเฉพาะเมื่อเทียบกับ NAbs ที่พบในกลุ่ม long-term nonprogressor และในกลุ่ม elite controller

ความล้มเหลวของวัคซีนใน STEP study ส่งผลกระทบต่อการพัฒนา T-cell-based vaccine โดยพบว่าวัคซีนที่ได้รับการยอมรับว่าสามารถกระตุ้น CTL ได้ดีโดยดูจากระดับ IFNγ ที่ตอบสนองต่อ HIV antigen ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีได้ การวัดการสร้าง IFNγ จึงไม่มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการป้องกันการติดเชื้อ วิธีการอื่น เช่น in vitro HIV inhibition assay[24] น่าจะเหมาะสมกว่าในการประเมินผลการยับยั้งเอชไอวี นอกจากนี้ยังสะท้อนไปถึงการประเมินความน่าเชื่อถือในการใช้ macaque และ nonhuman primate (NHP) ในการทดสอบความสามารถในการป้องกันการติดเชื้อของวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ ก่อนที่จะนำมาทำการศึกษาทางคลินิก อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่สามารถพัฒนาทางเลือกอื่นๆที่ดีกว่าเดิมได้ ทั้งด้านการวัดการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันในหลอดทดลองและการป้องกันการติดเชื้อในสัตว์ทดลอง

ผลกระทบทางอ้อมของการศึกษานี้คือการทำให้วัคซีนที่ออกแบบโดยใช้ Ad5 vectors เป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ต้องหยุดหรือชะลอการศึกษาทางคลินิกไว้ก่อน จนถึงปัจจุบันมีเพียงการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 การศึกษาเดียวที่พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีได้บ้าง คือ RV144 vaccine study[25] ซึ่งการศึกษานี้พบว่าสามารถลดการติดเชื้อเอชไอวีในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนลงร้อยละ 31.2 โดยเป็นการศึกษาแบบ community-based, randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled efficacy study ที่ทำการศึกษาในประเทศไทย โดยหลักการ prime-boost

strategy โดยให้ recombinant canarypox vector vaccine, ALVAC-HIV (vCP1521) จำนวน 4 เข็ม ตามด้วยการฉีดกระตุ้นด้วย recombinant glycoprotein 120 subunit vaccine (AIDSVAX B/E) กระตุ้นอีก 2 เข็ม ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกของเอดส์วัคซีนที่ใหญ่ที่สุดในอาสาสมัครจำนวน 16,402 ราย โดยประเมินการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีและระดับเอชไอวีในเลือดหลังการติดเชื้อในช่วงแรก เมื่อแบ่งประชากรตามความเสี่ยงในการติดเชื้อ พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการลดการติดเชื้อลงร้อยละ 40.4 และ 47.6 ในอาสาสมัครกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อต่ำและปานกลาง ตามลำดับ แต่สามาถลดการติดเชื้อได้เพียงร้อยละ 3.7 ในอาสาสมัครกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อสูง อย่างไรก็ตามพบว่าวัคซีนไม่มีผลต่อระดับไวรัสในเลือดหรือต่อการลดลงของ CD4+ T cells หลังการติดเชื้อเอชไอวี

แม้เป้าหมายในการศึกษานี้ต้องการกระตุ้นให้อาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนเกิด NAb แต่พบว่าวัคซีนนี้สามารถกระตุ้นให้เกิด NAbได้ในระดับต่ำๆและไม่สามารถยับยั้งเอชไอวีสายพันธุ์อื่นๆ (heterogenous strains) ที่นำมาทดสอบได้ ดังนั้นจึงยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้วัคซีนนี้สามารถกระตุ้นให้เกิดการป้องกันการติดเชื้อในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนได้ กลไกอื่นเช่น antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) อาจมีความสำคัญและกำลังศึกษาอยู่ การศึกษานี้จึงสร้างความหวังแก่นักวิจัยด้านเอดส์วัคซีนขึ้นบ้าง

สรุป

แม้เราสามารถผลิต monoclonal antibody มาตั้งแต่ก่อนการค้นพบเอชไอวี แต่เพิ่งมีการค้นพบ NAbs ที่มีประสิทธิภาพในสองปีที่ผ่าน[26,27] จากการคัดกรองจำนวนมากในคนที่ติดเชื้อ ซึ่งนอกจากจะพบได้น้อยมากแล้ว ยังพบว่า NAbs เหล่านี้มีลักษณะเฉพาะตัวและไม่ค่อยได้พบจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติ คุณสมบัติของ NAbs ที่ค้นพบมีการกลายพันธุ์ (mutation) หลายตำแหน่งมากกว่าปกติของ somatic hypermutation ในธรรมชาติถึง 3-4 เท่า ดังนั้นการกระตุ้นให้เกิด NAbs นี้โดยการให้วัคซีนทั่วไปน่าจะเป็นไปได้ยากมาก จึงเป็นเรื่องท้าทายที่จะออกแบบ immunogen ที่สามารถเลียนแบบการกระตุ้นให้เกิด NAbs แบบนี้ ปัจจุบันมีแนวโน้มว่าความรู้ทางด้านนี้จะค่อยๆเพิ่มขึ้นตามลำดับอย่างช้าๆเป็นขั้นตอน ถ้ายังไม่เกิดการพลิกผันด้านความรู้ความเข้าใจของ HIV-1 immunobiology

ดังนั้นการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ให้ประสบผลสำเร็จได้จะต้องเอาชนะอุปสรรคหลายอย่างเช่น 1) สามารถหารูปแบบการทดลองในสัตว์ที่สามารถเทียบเคียงได้กับการตอบสนองในมนุษย์ 2) มี vector ที่มีประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น ผลิตได้ง่ายและ 3) ต้องมีความเข้าใจในเรื่องการตอบสนองของร่างกายต่อวัคซีนที่มาศึกษา ซึ่งความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีที่ทำให้สามารถค้นหา T-cell-receptor ที่มีความจำเพาะและ cytokine ต่างๆ ตลอดจน immunogen ที่มีประสิทธิภาพ ซึ่งจะทำให้การพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคเอดส์มีความก้าวหน้าอย่างรวดเร็วและมีวัคซีนที่มีประสิทธิภาพดี ที่เป็นความหวังของคนทั้งโลกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Gaschen B, Taylor J, Yusim K, Foley B, Gao F, Lang D, et al. Diversity considerations in HIV-1 vaccine selection. Science. 2002;296:2354-60.

2. Walker BD, Korber BT. Immune control of HIV: the obstacles of HLA and viral diversity. Nat Immunol. 2001;2:473-5.

3. Chen B, Vogan EM, Gong H, Skehel JJ, Wiley DC, Harrison SC. Structure of an unliganded simian immunodeficiency virus gp120 core. Nature. 2005;433:834-41.

4. Li Y, Migueles SA, Welcher B, Svehla K, Phogat A, Louder MK, et al. Broad HIV-1 neutralization

mediated by CD4-binding site antibodies. Nat Med. 2007;13:1032-4.

5. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. J Virol. 1994;68:4650-5.

6. Musey L, Hughes J, Schacker T, Shea T, Corey L, McElrath MJ. Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med. 1997;337:1267-74.

7. Poignard P, Sabbe R, Picchio GR, Wang M, Gulizia RJ, Katinger H, et al. Neutralizing antibodies have limited effects on the control of established HIV-1 infection in vivo. Immunity. 1999;10:431-8.

8. Berman PW, Gregory TJ, Riddle L, Nakamura GR, Champe MA, Porter JP, et al. Protection of chimpanzees from infection by HIV-1 after vaccination with recombinant glycoprotein gp120 but not gp160. Nature. 1990;345:622-5.

9. Connor RI, Korber BT, Graham BS, Hahn BH, Ho DD, Walker BD, et al. Immunological and virological anlyses of persons infected by human immunodeficiency virus type 1 while participating in trials of recombinant gp120 subunit vaccines. J Virol. 1998;72:1552-76.

10. Barouch DH. Challenges in the development of an HIV-1 vaccine. Nature. 2008;455:613-9.

11. Baba TW, Jeong YS, Pennick D, Bronson R, Greene MF, Ruprecht RM. Mucosal infection of neonatal rhesus monkeys with cell-free SIV. Science. 1995;267:1820-5.

12. Baba TW, Liska V, Khimani AH, Ray NB, Dailey PJ, Penninck D, et al. Live attenuated, multiply deleted simian immunodeficiency virus causes AIDS in infant and adult macaques. Nat Med. 1999;5:194-203.

13. Murphey-Corb M, Martin LN, Davison-Fairburn B, Montelaro RC, Miller M, West M, et al. A formalin-inactivated whole SIV vaccine confers protection in macaques. Science. 1989;246:1293-7.

14. Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, Heyward W, Martin M, van Griensven F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, T hailand. J Infect Dis. 2006;194:1661-71.

15. Wille-Reece U, Flynn BJ, Loré K, Koup RA, Miles AP, Saul A, et al. Toll-like receptor agonists influence the magnitude and quality of memory T cell responses after prime-boost immunization in nonhuman primates. J Exp Med. 2006;203:1249-58.

16. Casimiro DR, Chen L, Fu TM, Evans RK, Caulfield MJ, Davies ME, et al. Comparative immunogenicity in rhesus monkeys of DNA plasmid, recombinant vaccinia virus, and replication-defective adenovirus vectors expressing a human immunodeficiency virus type 1 gag gene. J Virol. 2003;77:6305-13.

17. Fauci AS. An HIV vaccine: breaking the paradigms. Proc Assoc Am Physicians 1996;108:6-13.

18. Munier CM, Andersen CR, Kelleher AD. HIV Vaccines: Progress to Date. Drugs. 2011;71:387-414.

19. Esparza J, Osmanov S. HIV vaccines: a global perspective. Curr Mol Med. 2003;3:183-93.

20. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW, Mogg R, Li D, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. Lancet.

2008;372:1881-93.

21. Flynn NM, Forthal DN, Harro CD, Judson FN, Mayer KH, Para MF; rgp120 HIV Vaccine Study Group. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. J Infect Dis. 2005;191:654-65.

22. Berman PW, Murthy KK, Wrin T, Vennari JC, Cobb EK, Eastman DJ, et al. Protection of MN-rgp120-immunized chimpanzees from heterologous infection with a primary isolate of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis. 1996; 173:52-9.

23. McElrath MJ, De Rosa SC, Moodie Z, Dubey S, Kierstead L, Janes H, et al. HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study: a case-cohort analysis. Lancet. 2008;372:1894-905.

24. Chen H, Piechocka-Trocha A, Miura T, Brockman MA, Julg BD, Baker BM, et al. Differential neutralization of human immunodeficiency virus (HIV) replication in autologous CD4 T cells by HIV-specific cytotoxic T lymphocytes. J Virol. 2009;83:3138-49.

25. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. N Engl J Med. 2009;361:2209-20.

26. Walker LM, Phogat SK, Chan-Hui PY, Wagner D, Phung P, Goss JL, et al. Broad and potent neutralizing antibodies from an African donor reveal a new HIV-1 vaccine target. Science. 2009;326:285-9.

27. Wu X, Yang ZY, Li Y, Hogerkorp CM, Schief WR, Seaman MS, et al. Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1. Science. 2010;329:856-61.