

การรักษาโดยการเปลี่ยนยีน

สืบสันต์ สิงห์ศักดิ์*

Singhapakdi S. Gene therapy. Chula Med J 1993 Feb; 37(2): 83-86

Gene therapy is a new technology which will be a treatment in the future for many diseases which are untreatable at the present time. There are four types of gene therapy, including somatic cell gene therapy, germline gene therapy, enhancement genetic engineering, and eugenic genetic engineering. There are three methods for transfer of DNA, including microinjection, electroporation, and by the use of retroviral vectors. So far, there are 35 patients who had received gene therapy, majority of whom had malignant diseases. There are still many technical problems left to be solved, and also many ethical issues to be settled.

Key words : *Gene therapy.*

Reprint request : Singhapakdi S, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. November 5, 1992.

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

วิทยาการทางการแพทย์รุดหน้าไปอย่างรวดเร็ว ทำให้สามารถเข้าใจถึงสาเหตุและสามารถรักษาโรคต่าง ๆ ได้มากขึ้น ความก้าวหน้าที่สำคัญในระยะหลังนี้เกิดจากวิวัฒนาการของสองแขนงวิชาใหญ่ได้แก่ ทางด้าน Immunology ซึ่งเริ่มต้นเมื่อประมาณ 20 ปีก่อนนี้ โดยมีการค้นพบที่สำคัญเกี่ยวกับ HLA system และต่อมาคือการศึกษาที่สามารถผลิตและประยุกต์ใช้ Monoclonal Antibody การค้นพบสำคัญช่วงหลังสุดคือการค้นพบและเข้าใจการทำงานของ Immune system รวมถึง Lymphocytes และ Lymphokines ชนิดต่าง ๆ

แขนงวิชาใหญ่อีกแขนงหนึ่ง ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโฉมหน้าทางการแพทย์ในปัจจุบันคือการค้นคว้าในระดับโมเลกุล โดยเฉพาะอย่างยิ่งโมเลกุลของสารพันธุกรรม จนทำให้เกิดแขนงวิชาใหม่ในสถาบันการแพทย์ทั่วโลกคือ Molecular Genetics วิชาการด้านนี้ทำให้เกิดความรู้ความเข้าใจในโรคต่าง ๆ มากขึ้น และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการวินิจฉัยและรักษาโรคต่าง ๆ ได้

อีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดความก้าวหน้าอย่างรวดเร็วในทาง Molecular Biology และ Molecular Genetics คือการระบาดของโรค AIDS การระบาดของโรค AIDS ทำให้เกิดความตื่นตระหนกอย่างมากในประเทศตะวันตก ทำให้ต้องทุ่มงบประมาณจำนวนมากไปเพิ่มการวิจัยทางการแพทย์ ประมาณกันว่าในปี พ.ศ. 2536 ประเทศสหรัฐอเมริกาจะตั้งงบประมาณใช้ในการวิจัยโรค AIDS อย่างเดียวถึง 4,500 ล้านดอลลาร์สหรัฐ

การรักษาโดยการเปลี่ยนยีน (Gene Therapy) เป็นความฝันและความพยายามของนักวิทยาศาสตร์การแพทย์ในปัจจุบัน และเชื่อกันว่าเมื่อทำได้สำเร็จมีผลดีแล้ว จะทำให้การรักษาโรคต่าง ๆ ในอนาคตเปลี่ยนแปลงไปโดยสิ้นเชิง ในปัจจุบันมีโรคหลายกลุ่มที่ยังรักษาได้ผลไม่ดีนัก และไม่ค่อยว่าจะรักษาได้ผลดีขึ้นถ้าไม่มีการค้นพบวิธีการรักษาแบบใหม่ เช่น โรคมะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่โรคกระจายไปแล้ว แม้จะพยายามรักษาโดยให้เคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับการฉายแสงและการปลูกถ่ายไขกระดูก ก็ยังรักษาได้ผลไม่ดี โรคเรื้อรังที่เป็นแต่กำเนิดหลายชนิด เช่น ธาลัสซีเมีย และโรคขาดภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรง (Severe combined immune deficiency disease-SCID) ถึงแม้การรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ผลดี แต่ก็มีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่สามารถหาผู้บริจาคไขกระดูกที่เข้ากันได้ จึงไม่สามารถให้การ

รักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ เนื่องจากโรคเหล่านี้มีความผิดปกติของสารพันธุกรรม ถ้าสามารถแก้ไขเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรมตามต้องการได้ก็จะสามารถรักษาโรคเหล่านี้ได้

ชนิดของการเปลี่ยนยีน

การรักษาโดยการเปลี่ยนยีนถูกแบ่งเป็น 4 แบบ⁽¹⁾ ได้แก่

1. **Somatic cell gene therapy** คือการเปลี่ยนยีนในเซลล์ของร่างกาย (Somatic cell) เช่น การดูดเอาเซลล์จากไขกระดูกของผู้ป่วยออกมาและแยกเอาเฉพาะ Pleuripotent stem cells ไปทำการเปลี่ยนยีนในห้องทดลอง หลังจากนั้นจึงให้เซลล์ที่แก้ไขเปลี่ยนยีนแล้วนั้นกลับสู่ผู้ป่วยทางหลอดเลือดดำ เซลล์เหล่านั้นจะกลับไปสู่ไขกระดูกและเริ่มทำงานแทนเซลล์ผิดปกติอื่น ๆ อีกตัวอย่างหนึ่งคือการพยายามเปลี่ยนยีนขณะที่อยู่ในร่างกายผู้ป่วย (in vivo) โดยการฉีดไวรัสที่สามารถนำพา ยีนที่เลือกแล้วเข้าไปในก้อนมะเร็งบางชนิด ยีนใหม่จากไวรัสเมื่อเข้าไปในเซลล์มะเร็งแล้วจะเปลี่ยนสารพันธุกรรมของเซลล์มะเร็งนั้น ทำให้เปลี่ยนคุณสมบัติของเซลล์ และหยุดการแบ่งตัว

2. **Germ-line gene therapy** คือการเปลี่ยนยีนเพื่อแก้ไขความผิดปกติของ germ cell เพื่อให้ทารกที่เกิดใหม่ไม่มีความผิดปกติที่รับมาจากสารพันธุกรรมของบิดาหรือมารดา

3. **Enhancement genetic engineering** คือการเปลี่ยนยีนเพื่อส่งเสริมร่างกายให้ดีขึ้น เช่น การเพิ่มจำนวนยีนที่ควบคุมการสร้าง Growth hormone เพื่อทำให้ร่างกายสูงขึ้น

4. **Eugenic genetic engineering** คือการเปลี่ยนแปลงยีนหลาย ๆ อย่างพร้อมกันในตัวคน เพื่อให้ร่างกายมีประสิทธิภาพดีขึ้น เช่น ฉลาดขึ้น มีบุคลิกภาพหรือนิสัยดีขึ้น การพยายามเปลี่ยนแปลงที่ซับซ้อนแบบนี้ยากมาก และคิดว่ายังไม่สามารถจะทำได้ในอนาคตอันใกล้นี้

วิธีนำพาสารพันธุกรรมเข้าไปในเซลล์

การนำพา DNA เข้าเซลล์เป็นเทคนิคสำคัญในการเปลี่ยนยีน และเป็นจุดที่ต้องปรับปรุงอีกมากทั้งในด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัย วิธีที่ใช้มี 3 วิธี⁽²⁾ ได้แก่

1. **Microinjection** ทำโดยดูดเซลล์ที่ต้องการติดไว้

ที่หัวหลอดเล็กมากในน้ำยาเลี้ยงเซลล์ แล้วนำเข็มแหลมเล็กมากสอดเข้าไปในอีกด้านหนึ่งของเซลล์ผ่านผนังของเซลล์ เข้าถึงในนิวเคลียสของเซลล์นั้น หลังจากนั้นจึงฉีดสาร DNA ที่ต้องการเข้าไปในนิวเคลียสของเซลล์ กรรมวิธีนี้ต้องทำโดยใช้กล้องจุลทรรศน์ช่วย สามารถทำได้ทีละเซลล์ ซึ่งช้ามาก แต่มีประสิทธิภาพสูง สาร DNA ใหม่มักไม่แปรสภาพและสามารถใช้กับสาร DNA ขนาดยาวได้

2. **Electroporation** ทำโดยใช้กระแสไฟฟ้านำพา DNA เข้าในเซลล์ วิธีนี้มีประสิทธิภาพต่ำ แต่ก็มีความคุ้มค่าและทำได้เร็วกับเซลล์จำนวนมากได้ สาร DNA ใหม่มักไม่แปรสภาพและสามารถใช้วิธีนี้กับ DNA ขนาดยาวได้

3. **Retrovirus** เป็นวิธีที่ได้รับความสนใจและถูกใช้มากที่สุดขณะนี้ วิธีนี้เกิดขึ้นโดยใช้ความสามารถพิเศษของ Retrovirus ให้เป็นประโยชน์ คือความสามารถที่ Retrovirus สามารถติดเชื้อและนำสารพันธุกรรมของตัวเองเข้าไปในเซลล์มนุษย์ได้ Retrovirus จึงถูกนำไปเปลี่ยนรูป โดยถูกตัดสารพันธุกรรมบางส่วนของไวรัสออกแล้วแทนที่โดยสาร DNA ของมนุษย์ที่ต้องการ เช่น DNA สำหรับคุมการสร้าง Beta-globin เพื่อใช้รักษาโรค Thalassemia DNA สำหรับคุมการสร้าง Factor IX เพื่อใช้รักษาโรค Hemophilia B หรือ DNA สำหรับคุมการสร้าง adenosine deaminase (ADA) สำหรับรักษาโรค Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID) เมื่อนำ Retrovirus ที่เปลี่ยนรูปแล้วนี้ไปติดเชื้อเซลล์ที่เลือกแล้วจากผู้ป่วย เช่น Hematopoietic stem cells เซลล์ของผู้ป่วยก็จะรับ DNA ใหม่เข้าไปทำงานแก้ไขความผิดปกติต่าง ๆ ได้

วิธีนำพาสารพันธุกรรมโดยใช้ Retrovirus ได้รับความนิยมนมากกว่าวิธีอื่น เพราะประสิทธิภาพค่อนข้างสูงและค่าใช้จ่ายไม่แพงเกินไป แต่ก็มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ขนาดของ DNA ต้องไม่ใหญ่เกินไป ขณะเดียวกันก็มีความกลัวกันว่าถ้าไวรัสนี้กระจายออกไปอาจเกิดอันตรายต่อสาธารณชนได้นักค้นคว้าพยายามป้องกันโดยทำลายสารพันธุกรรมบางอย่างของ Retrovirus นั้น เพื่อไม่ให้อาจสามารถสร้าง capsid ได้เอง ไวรัสตัวนั้นจะไม่สามารถรวมตัวกลายเป็นไวรัสกระจายออกไปติดเชื้อเซลล์อื่นได้อีก แต่การติดเชื้อครั้งแรกจะทำให้ต้องอาศัย Retroviral particles จาก packaging cell

วิธีนำพาสารพันธุกรรมทั้ง 3 วิธีนี้ยังมีปัญหาอีก

มาก ที่สำคัญที่สุดคือด้านประสิทธิภาพและความคงทนของสาร DNA ใหม่ ตัวอย่างปัญหาของความพยายามในการนำพา DNA ที่คุมการสร้าง Beta-globin ก็คือ DNA ใหม่ที่มักอยู่ได้ไม่เกิน 8-9 เดือน และปริมาณ Beta-globin ที่ผลิตขึ้นในแต่ละเซลล์มีน้อยเกินไป ไม่มีผลดีต่อผู้ป่วยทางคลินิก

ความคืบหน้าของการเปลี่ยนยีนในมนุษย์

รายงานล่าสุด⁽³⁾ รวบรวมจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีเปลี่ยนยีนได้ 35 ราย ดังต่อไปนี้

National Institute of Health, Bethesda, M.D., U.S.A.

Multiple Myeloma 10 ราย

Severe Combined Immunodeficiency Disease 2 ราย

St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, T.N., U.S.A.

Acute Myeloblastic Leukemia 6 ราย

Neuroblastoma 4 ราย

Centre Leon Berard, Lyon, France

Cancer 4 ราย

Fudan University and Shanghai Hospital, Shanghai, China

Hemophilia B 2 ราย

University of Pittsburgh, Pittsburgh, P.A., U.S.A.

Multiple Myeloma 2 ราย

San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Severe Combined Immunodeficiency Disease 1 ราย

University of Michigan, Ann Arbor, M.I., U.S.A.

Multiple Myeloma 2 ราย

Familial Hypercholesterolemia 1 ราย

Indiana University, Indianapolis, I.N., U.S.A.

Acute Leukemia 1 ราย

ในประเทศสหรัฐอเมริกามีการควบคุมการรักษาโดยการเปลี่ยนยีนอย่างเคร่งครัด Protocol ของการรักษาต้องได้รับการอนุมัติจาก Human Gene Therapy Subcommittee และ Recombinant DNA Advisory

Committee ซึ่งเป็นคณะกรรมการของรัฐบาลกลาง ขณะนี้มีสถาบันอีกหลายแห่งซึ่งได้รับการอนุมัติเพิ่มจากคณะกรรมการ และจะเริ่มให้การรักษาโดยการเปลี่ยนยีนในเร็ว ๆ นี้ ได้แก่

University of California, Los Angeles และ Fred Hutchinson Cancer Research Center and the University of Washington, Seattle, U.S.A.

สรุป

ในอนาคตอันใกล้ การรักษาโดยการเปลี่ยนสารพันธุกรรมจะเป็นการรักษามาตรฐานในโรคหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคที่รักษาไม่ได้ผลในปัจจุบัน และจะถูกใช้ในการเสริมให้มนุษย์มีอายุยืนยาวขึ้น ในขณะเดียวกันก็จะทำให้เกิดปัญหาหลายอย่างตามมา ที่สำคัญคือ ทางด้านความปลอดภัยและทางด้านจริยธรรม ในด้านความปลอดภัย ถ้าคุณภาพของศูนย์การแพทย์แห่งนั้นไม่ดีพอ อาจทำให้เกิดความอันตรายต่อผู้ป่วย หรือถ้าไวรัสบางชนิดมีความเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม (Mutation) และกระจายสู่สาธารณชน

อาจทำให้เกิดโรคระบาดรุนแรงได้ ทางด้านจริยธรรม ข้อขัดแย้งที่สำคัญจะเกี่ยวกับข้อบ่งชี้ในการรักษา เช่น ควรหรือไม่ควรในการเปลี่ยนสารพันธุกรรมเพื่อส่งเสริมความสวยหรือฉลาด คนบางกลุ่มที่เป็นพาหะของพันธุกรรมบางชนิดอาจถูกกีดกันไม่ให้กำเนิดทารกซึ่งมีคุณสมบัติไม่ครบตามที่คนกลุ่มใหญ่ของสังคมต้องการ ยกเว้นจะได้รับการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมเสียก่อน ข้อขัดแย้งเหล่านี้จะเกี่ยวข้องกับค่าใช้จ่ายในการเปลี่ยนสารพันธุกรรมด้วย ซึ่งค่าใช้จ่ายนี้จะแพงมาก และจะทำให้กลุ่มคนหรือประเทศที่มีทรัพยากรน้อยไม่มีโอกาสใช้วิทยาการนี้เพื่อส่งเสริมคุณภาพชีวิต

อ้างอิง

1. French AW. Uses and abuses of human gene transfer. *Hum Gene Ther* 1992 Feb ; 3(1) : 1-2.
2. Boggs SS. Targeted gene modification for gene therapy of stem cells. *Int J Cell Cloning* 1990 Mar; 8(2) : 80-96.
3. Human Gene Transfer/Therapy Patient Registry-Summary. *Hum Gene Ther* 1992 Aug; 3(4) : 457.