

Monoclonal Antibody

สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.*

Monoclonal Antibody (MAB) คือ antibody (Ab) หรือ immunoglobulin สังเคราะห์ได้มา จากเซลล์ clone เดียวกัน จึงมีคุณสมบัติเหมือนกันทุกประการ และมีความจำเพาะสูงต่อ antigen (Ag)⁽¹⁾

การสังเคราะห์

ในธรรมชาติ โรคในกลุ่ม plasma cell dyscrasia เช่น multiple myeloma, Waldenstrom macroglobulinemia ซึ่งเป็นเนื้องอกที่เกิดจากเซลล์ clone เดียวกัน สามารถสังเคราะห์ MAB เป็นจำนวนมาก ที่เรียกว่า M protein แต่เป็น MAB ที่ไม่มีประโยชน์ทางการแพทย์ ปัจจุบัน

ในทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ปี คศ. 1975 George Kohler, Cesar Milstein สังเคราะห์ MAB จาก hybridoma ได้เป็นครั้งแรกในประเทศอังกฤษ ทำให้ได้รับรางวัลโนเบลสาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในปี คศ. 1984⁽²⁾ Hybridoma เป็นเนื้องอกที่มนุษย์สร้างขึ้น โดยเริ่มจากการใช้ Ag ฉีดให้หนู (mouse) B cell ของหนูจะสร้าง Ab

ขึ้นเพื่อต่อต้าน Ag นั้น จากนั้นนำ B cell ที่สร้าง Ab มาหลอมรวม (fuse) กับเซลล์ของ myeloma ได้เซลล์ลูกผสมที่เรียกว่า hybrid นำไปเลี้ยงให้เติบโตใน in vitro หรือ in vivo ก็ได้ จนได้เนื้องอกที่เรียกว่า hybridoma เพื่อให้สร้าง Ab ที่จำเพาะต่อ Ag ที่ฉีดให้หนู ซึ่ง เนื้องอก hybridoma จะมีคุณสมบัติที่สำคัญของเซลล์พ่อแม่เดิม กล่าวคือ สามารถสังเคราะห์ Ab ที่จำเพาะต่อ Ag ที่ต้องการได้อย่างไม่จบสิ้น ขณะเดียวกันก็จะเป็นอมตะ ในขณะที่ B cell ธรรมชาติมีวันหมดอายุขัยได้

คุณสมบัติของ MAB ที่สังเคราะห์ได้คือ

- Highly specific
- Adequate amount
- Immortal
- Monoclonal

Ag ที่ใช้กระตุ้นหนู อาจจะเป็น โมเลกุล เช่น immunoglobulin E (IgE) และ complement หรือส่วนหนึ่งของเซลล์ก็ได้ เช่น เซลล์มะเร็งของเต้านม

* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

การตั้งชื่อ (Nomenclature)^(3,4)

การตั้งชื่อ generic หรือ proprietary name ตั้งตามหลักการขององค์การอนามัยโลก (WHO) โดยอาศัยหลักว่า

1. คำลงท้าย (suffix) เป็นคำบอกกลุ่มของยา โดยใช้คำ-mab เป็นการบอกว่าอยู่ในกลุ่ม MAB

2. คำกลาง (infix) หน้าคำบอกกลุ่ม บ่งบอกถึงสัตว์ที่ใช้สร้าง MAB ตัวอย่างเช่น

-o- ใช้เรียกโมเลกุล MAB ที่สร้างจากหนู

-xi- ใช้เรียกโมเลกุล MAB ที่ดัดแปลง โดยนำส่วน variable part ของหนู มาเชื่อมกับส่วน constant part ของคน เรียกว่า chimeric

-zu- ใช้เรียกโมเลกุล MAB ที่ดัดแปลง โดยนำเฉพาะส่วน hyper-variable part จากหนูมาเชื่อมกับ

โมเลกุลเกือบทั้งหมดของคน ได้โมเลกุลที่คล้ายโมเลกุลของคนมากที่สุด จึงเรียกว่า humanized

-u- ใช้เรียก MAB ที่ได้จากมนุษย์

3. คำกลางอีกตัว (infix ก่อน infix ที่บอกชนิดของสัตว์) บ่งบอกความมุ่งหมายทางการแพทย์ประกอบด้วยอักษร 3 ตัว โดยเรียงพยัญชนะสระและพยัญชนะอีกตัว ซึ่งพยัญชนะตัวหลังนี้อาจจะตัดออกได้ถ้าคำถัดไปเริ่มต้นด้วยพยัญชนะเพื่อจะทำให้ออกเสียงได้สะดวกขึ้น ตัวอย่างเช่น -ci(r)- หมายถึง circulatory system -tu(m)- หมายถึง tumor ชนิดต่าง ๆ

ตัวอย่าง Abciximab ประกอบด้วย Ab+ci(r)+xi+mab เป็น MAB ที่ได้มาจากหนูแล้วนำมาดัดแปลงชนิด chimeric สำหรับใช้กับระบบไหลเวียน ซึ่งได้แก่สารที่ใช้ต่อต้านเกล็ดเลือด

Complete list of stems for monoclonal antibody nomenclature

Prefix	Target	Source	Suffix
varies	-o(s)- bone	-u- human	-mab
	-vi(r)- viral	-o- mouse	
	-ba- bacterial	-a- rat	
	-li(m)- immune	-e- hamster	
	-le(s)- infectious lesions	-i- primate	
	-ci(r)- cardiovascular	-xi- chimeric	
	-mu(l)- musculoskeletal	-zu- humanized	
	-ki(n)- interleukin as target	-axo- rat/murine hybrid	
	-co(l)- colonic tumor		
	-me(l)- melanoma		
	-ma(r)- mammary tumor		
	-go(t)- testicular tumor		
	-go(v)- ovarian tumor		
	-pr(o)- prostate tumor		
	-tu(m)- miscellaneous tumor		
	-neu(r)- nervous system		
	-tox(a)- toxin as target		
	-fu(ng)- fungal		

MAB แบ่งได้เป็น 2 ชนิด

1. Naked MAB ได้แก่ โมเลกุล MAB บริสุทธิ์ที่ไม่ได้นำไปติดกับอะไร เช่น Rituximab, Alemtuzumab โมเลกุลจึงมีขนาดเล็ก ทำให้เข้าถึงเนื้อเยื่อที่เจาะจงได้ง่ายกว่า แต่ก็ถูกกำจัด ออกจากร่างกายได้ง่ายเช่นกัน

2. Conjugated MAB หรือชื่ออื่นได้แก่ loaded หรือ tagged หรือ labeled MAB เป็น MAB ที่นำไปประติดกับสารอื่นเพื่อประโยชน์ในการรักษามากขึ้น แบ่งได้เป็น 3 ชนิดย่อย ตามชนิดของ สารที่มาประ ได้แก่

2.1. radiolabeled ติด MAB ไปกับสารกัมมันตภาพรังสี (radioactive particle) เพื่อประโยชน์ในการ รักษา มะเร็ง โดยสารกัมมันตภาพรังสีจะเป็นตัวรักษา มะเร็ง ส่วนสาร MAB จะเป็นตัวพาสารกัมมันตภาพรังสีไปเกาะ และ เจาะจงเข้าทำลายเฉพาะเนื้อเยื่อมะเร็ง เรียกว่า radioimmunotherapy ตัวอย่าง เช่น Ibritumomab, Tositumomab สำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

2.2. Chemolabeled ติด MAB ไปกับยาเคมีบำบัด เพื่อการรักษา มะเร็ง จะช่วยให้ลดความเป็นพิษจากยาเคมีได้มากกว่า เจาะจงทำลายเฉพาะเนื้อเยื่อมะเร็งเท่านั้น ซึ่งเป็นความหวังในการรักษา มะเร็งมากขึ้น ขณะนี้ อยู่ในช่วงการทดลองรักษา

2.3. Immunotoxin ติด MAB ไปกับ toxin เพื่อการรักษา มะเร็ง เช่น gemtuzumab ติดไปกับสาร calicheamicin เพื่อการรักษา มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non Hodgkin's lymphoma (NHL)

ประโยชน์ของ MAB⁽⁵⁾

1. เพื่อการวินิจฉัย ใช้ได้หลากหลายสาขา

ในงานจุลชีววิทยาใช้ identify ชนิดของ organism และบางครั้งก็จำเป็น เพราะการ identify ด้วยวิธีอื่นอาจจะมีข้อจำกัด และแยกไม่ได้ละเอียดเท่าในงานมะเร็ง ใช้ identify origin of cell เช่น ให้อู่วามาจาก B หรือ T cell และใช้ตรวจหา มะเร็งที่อาจ หลงเหลือ หรือซ่อนเร้น หลังจากให้การรักษาแล้ว ซึ่งการหาด้วยวิธีอื่นมีข้อจำกัด

มากกว่าพบได้ช้ากว่า

ในงานชีวเคมี ใช้ตรวจหาสารต่าง ๆ ไม่ว่าสารก่อมะเร็ง หรือ tumor marker ต่าง ๆ ซึ่งนอกจากตรวจได้แล้ว ยังหาปริมาณได้ แม้เพียงเล็กน้อยก็ตาม นอกจากนั้นยังสามารถทำให้ สารที่ต้องการบริสุทธิ์ได้ด้วย

2. เพื่อการรักษา

2.1. กดภูมิคุ้มกัน

Munomomab (OKT3) เป็นภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อ CD3 ใช้เพื่อป้องกัน การสลายตัวของ beta cell ในผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 1

Infliximab เป็นภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อ tumor necrosis factor-alpha ใช้สำหรับผู้ป่วย rheumatoid arthritis

Omalizumab เป็นภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อ Immuno-globulin E ใช้สำหรับผู้ป่วยหอบหืด

Daclizumab เป็นภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อ interleukin-2 ของ T cell ใช้ป้องกันการสลาย ไตที่ปลูกใน ระยะเฉียบพลัน

2.2. ทำลายเซลล์มะเร็ง

Rituximab เป็นภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อ CD20 ของ B cell ใช้รักษาผู้ป่วย NHL ที่เป็น B cell

Tositumomab เป็นภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อ CD20 ที่มีสาร ไอโอดีน กัมมันตภาพรังสีติดไปด้วย ใช้รักษา NHL ชนิด B cell ซึ่งมี CD20

Herceptin เป็นภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อ เอนไซม์ HER2 ซึ่งพบในเซลล์ มะเร็งเต้านม จึงใช้รักษา มะเร็งเต้านมได้

2.3. กดการสร้างเส้นเลือด

Vitaxin เป็นภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อ vascular integrin ของเส้นเลือดเฉพาะ ที่ไปหล่อเลี้ยง มะเร็งเท่านั้น ไม่พบในเส้นเลือดปกติ จึงใช้ร่วมรักษา มะเร็งได้

2.4. อื่น ๆ

Abciximab เป็นภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อ glycopro-

tein IIbIIIa ซึ่งพบใน ขบวนการ aggregation ของเกล็ดเลือด ใช้รักษาภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันได้

ผลข้างเคียง (side effect)⁽⁶⁾

พบได้เป็นส่วนน้อย เมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัด เนื่องจากเป็นส่วนที่มีในธรรมชาติ ของร่างกายมนุษย์เอง มีความจำเพาะสูงจึงมุ่งทำลายเซลล์ที่เป็น Ag โดยเฉพาะไม่ทำลายเซลล์ที่ไม่เกี่ยวข้อง และอาการแสดงที่อาจพบได้ ก็ไม่มีความจำเพาะได้แก่ ไข้หนาวสั่น อ่อนเพลีย ปวดศีรษะคลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง มีผื่น และส่วนน้อยที่อาการหนัก ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ ปอดมีเสียงวี๊ด

ปัญหาในการใช้ MAB ในทางการแพทย์

กำเนิดของ MAB ซึ่งส่วนใหญ่ทำมาจากหนู เมื่อนำมาใช้กับคน จึงเป็นสารแปลกปลอม ร่างกายคนจึงพยายามขับออก จึงออกฤทธิ์ได้เพียงสั้น ๆ และร่างกายคนก็สร้างภูมิต่อต้าน เกิดภาวะที่เรียกว่า human anti-mouse antibody (HAMA) และยิ่งถ้าเป็นชนิดโมเลกุลเปลี่ยนยังมี การขับเร็วยิ่งขึ้น เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหานี้ จึงมีคิดค้นหลาย ๆ วิธี เช่น ดัด แปลงโมเลกุล MAB ของหนูให้เป็น chimeric โดยเอาส่วน variable part ของหนูไปเชื่อมกับ constant part ของคน และตอนหลังเอาเพียงส่วน hyper-variable part ของหนูเท่านั้นมาเชื่อมกับ

โมเลกุลของคน เรียกว่า humanized MAB เพื่อให้คล้ายของคนมากยิ่งขึ้น ด้วยวิธีเหล่านี้ ก็จะช่วยยืดระยะเวลาทำลายออกไปได้ หรือเพื่อให้เหมือนคนมากขึ้น ได้มีการนำเอา ชิ้นส่วนของตัวอ่อนของคน (human embryo) ไปใส่ให้หนู เรียกว่า transgenic mouse หนูพวกนี้ จะสร้าง MAB ที่เป็นของคน แต่ก็ก่อปัญหาใหม่ขึ้น ซึ่งเป็นปัญหาด้านจริยธรรม

แต่เมื่อทำให้เหมือนคนยิ่งมากเท่าไร การสร้างภูมิ MAB ยิ่งทำได้น้อยลงเท่านั้น เพราะ ความแตกต่างน้อยลงนั่นเอง ขณะเดียวกัน ยิ่งเหมือนคนเท่าไรยิ่งได้รับการท้วงติงทางจริยธรรม มากขึ้นเท่านั้น

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Available from: <http://www.hopkins-arthritis.som.jhmi.edu.edu/mono-anti.html>.
2. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975; 256: 495-7.
3. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/13280.html>.
4. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Nomenclature_of_monoclonal_antibodies.
5. Available from: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/full/2000/1/394>
6. Available from: <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=3960>.