

ยอวารสาร

Evaluation of a prototype dengue-1 DNA vaccine in a Phase 1 clinical trial

Beckett CG, Tjaden J, Burgess T, Danko JR, Tamminga C, Simmons M, Wu SJ, Sun P, Kochel T, Raviprakash K, et al. Evaluation of a prototype dengue-1 DNA vaccine in a Phase 1 clinical trial. Vaccine 2011 Jan 29; 29(5): 960-8

เรื่องย่อ

โรคไข้เลือดออกมีสาเหตุสำคัญจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี (dengue virus, DENV) โดยมีอยู่กลายเป็นพาหะนำโรค ในปัจจุบันมีผู้ติดเชื้อไวรัสเด็งกีปีละมากกว่า 50 ล้านคนทั่วโลก ซึ่งประมาณ 50,000 รายนั้นจะพัฒนาเป็นโรคไข้เลือดออกชนิดรุนแรงได้ เชื้อไวรัสเด็งกีนั้น มีถึง 4 ซีโรทัยป์ (DENV-1, 2, 3, 4) เมื่อมีการติดเชื้อไวรัสชนิดใดจะสามารถป้องกันไวรัสเฉพาะชนิดนั้นได้ตลอดชีวิต แต่ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อซ้ำโดยไวรัสเด็งกีชนิดอื่น พบว่าประมาณ 5 - 10% ของคนที่ติดเชื้อซ้ำ (secondary dengue infection) จะมีความรุนแรงของโรคมากยิ่งขึ้น (severe dengue hemorrhagic fever, DHF) เช่น เลือดออก, ช็อค, อวัยวะล้มเหลว และอาจจะเสียชีวิตได้

ในปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนสำหรับป้องกันโรคไข้เลือดออก การพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันโรคไข้เลือดออกนั้นมีหลายวิธี แต่มีเพียงไม่กี่ชนิดที่สามารถผ่านไปถึงขั้นตอนในการทดสอบประสิทธิผลในมนุษย์ (Clinical study) ปัจจุบันวัคซีนที่กำลังทดสอบประสิทธิภาพใน clinical trial phase ได้แก่ live attenuated dengue vaccines, live chimeric vaccines และ protein-based หรือ recombinant vaccines สำหรับการศึกษานี้เป็นครั้งแรกของวัคซีนชนิด nucleic acid-based dengue vaccines (DNA vaccine) ที่ได้รับการทดสอบประสิทธิภาพในมนุษย์ หลังจากทีวัคซีนดังกล่าวได้ผ่านการทดสอบ

ประสิทธิภาพทั้งในหนู และลิง (Pre-clinical studies) แล้วและพบว่าสามารถกระตุ้นให้มีการสร้าง neutralizing antibody ต่อเชื้อไวรัสเด็งกีขึ้นมาได้

การพัฒนาดีเอ็นเอวัคซีนเพื่อป้องกันโรคไข้เลือดออก จะมุ่งไปที่ยีนที่ควบคุมการสร้าง antigenic protein ของเชื้อไวรัสเด็งกี ซึ่งยีนที่เป็นเป้าหมายหลัก คือยีนที่กำหนดการสร้างโปรตีน pre-membrane (prM) และ envelop (E) และจากการศึกษาพัฒนาดีเอ็นเอวัคซีนของผู้วิจัยกลุ่มนี้เบื้องต้นในลิง พบว่าดีเอ็นเอวัคซีนสำหรับป้องกันเชื้อไวรัสเด็งกีซีโรทัยป์ 1 (DENV-1 DNA vaccine; D1ME¹⁰⁰) มีประสิทธิภาพสูงที่สุด โดยสามารถป้องกันการติดเชื้อเมื่อถูก challenge ด้วยเชื้อได้ถึง 80 - 95% เมื่อเทียบกับดีเอ็นเอวัคซีนสำหรับเชื้อไวรัสเด็งกีซีโรทัยป์อื่น ๆ ดังนั้น D1ME¹⁰⁰ จึงเป็นดีเอ็นเอวัคซีนต้นแบบที่นำมาประเมินประสิทธิภาพในมนุษย์ (Phase 1 clinical trial) ในครั้งนี้ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อจะประเมินทั้งในด้านปริมาณ (dose) ความปลอดภัย (safety) และความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity)

อาสาสมัครที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสในกลุ่ม flavivirus จำนวน 22 ราย ถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความเข้มข้นของดีเอ็นเอต่ำ (low dose) 1 mg และสูง (high dose) 5 mg ซึ่งแต่ละกลุ่มจะได้รับวัคซีนโดยฉีดด้วยวิธี needle-free Biojector[®] 2000 เข้าทางกล้ามเนื้อ (intramuscular, IM) โดยได้รับทั้งสิ้นจำนวน 3 ครั้ง คือ ที่เวลา 0, 1 และ 5 เดือน หลังได้รับวัคซีนทุกครั้ง อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มจะถูกเฝ้าระวังและติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น เพื่อประเมินความปลอดภัยของวัคซีน อาการส่วนใหญ่ที่พบในอาสาสมัคร ได้แก่ อาการเจ็บเล็กน้อยในบริเวณที่ฉีด (10/22, 45%), ปวดเล็กน้อยในบริเวณที่ฉีด (6/22, 27%), ปวดกล้ามเนื้อ (6/22, 27%) และรู้สึกอ่อนเพลีย (6/22, 27%) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าดีเอ็นเอวัคซีนก่อให้เกิด reactogenicity น้อยมาก และมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง

ในการศึกษาปริมาณ และความสามารถของ ดีเอ็นเอในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันนั้น ปริมาณ neutralizing antibodies ที่ร่างกายสามารถสร้างขึ้น จะถูกตรวจวัด ด้วยวิธี plaque reduction neutralization test (PRNT) พบว่า 41.6% (5/12) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับดีเอ็นเอ วัคซีนความเข้มข้นสูง (5 mg) สามารถสร้าง neutralizing antibodies ต่อเชื้อไวรัสเด็งกีซีโรทัยป์ 1 ได้ โดยมีค่า plaque reduction neutralization titer at 50% reduction (PRNT50) อยู่ระหว่าง 1:11 – 1:135 (ค่า mean = 1:50) ในขณะที่อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับดีเอ็นเอ วัคซีนความเข้มข้น ต่ำ (1 mg) ไม่สามารถตรวจพบ neutralizing antibodies ได้เลย นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณ neutralizing antibodies นั้นจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป แต่ยังคงตรวจพบได้จนจบ การศึกษา (ที่ระยะเวลา 11 เดือนหลังได้รับวัคซีน) สำหรับ การตรวจหาการตอบสนองของเซลล์ (cellular immune response, CMI) โดยการตรวจวัดระดับ IFN gamma ที่หลั่งออกนอกมาเซลล์เม็ดเลือดขาว หลังกระตุ้นด้วย E proteins ของเชื้อไวรัสเด็งกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์ ด้วยวิธี enzyme linked immunospot (ELISPOT) assays พบว่า สามารถตรวจพบ T-cell IFN gamma response ได้ทั้ง ในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม โดยพบประมาณ 50% และ 83.3% ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับดีเอ็นเอ วัคซีน ความเข้มข้นต่ำ และสูง ตามลำดับ

การศึกษานี้เป็นการประเมินผลของดีเอ็นเอ วัคซีนสำหรับป้องกันโรคไข้เลือดออกที่ทำในมนุษย์เป็น ครั้งแรก โดยแสดงให้เห็นว่าดีเอ็นเอ วัคซีนเป็นวัคซีนที่มีความปลอดภัยสูง และก่อให้เกิด reactogenicity ต่ำมาก ไม่ว่าจะให้ในปริมาณต่ำหรือสูงก็ตาม

ชุตติธร เกตุลอย

วิจารณ์

การศึกษานี้สรุปได้ว่าดีเอ็นเอ วัคซีนสำหรับ ป้องกันโรคไข้เลือดออกมีความปลอดภัยเมื่อนำมาใช้ใน มนุษย์เป็นครั้งแรก โดยก่อให้เกิดผลข้างเคียงน้อยมาก เมื่อเทียบกับวัคซีนรูปแบบอื่น ดีเอ็นเอ วัคซีนจึงเป็นทางเลือกใหม่ในการพัฒนาวัคซีน เนื่องจากมีข้อดีหลาย ประการเหนือกว่าวัคซีนรูปแบบอื่นหลายประการ ไม่ว่าจะเป็น เรื่องการออกแบบ และสร้างได้ง่าย และรวดเร็ว ความคงที่ในการผลิต (reproducible) เมื่อสร้างปริมาณ มาก ความคงทนและเก็บรักษาได้ง่าย และยาวนาน เนื่องจากไม่ต้องใช้ความเย็นในการเก็บรักษา และราคา ถูก อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า แม้ว่าการฉีดดีเอ็นเอ วัคซีนที่ความเข้มข้นสูง (5 mg) จะ สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้าง neutralizing antibodies ต่อเชื้อไวรัสเด็งกีได้ แต่ระดับ PRNT50 นั้นก็ยังไม่สูงมาก นัก การฉีดดีเอ็นเอให้เดี่ยว ๆ (naked DNA vaccine) ดังเช่นในการศึกษาครั้งนี้จึงไม่เพียงพอ แสดงให้เห็นว่า การศึกษาและพัฒนาดีเอ็นเอ วัคซีนในอนาคต ควรคำนึง วิธีการช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของดีเอ็นเอ วัคซีนด้วย อาทิ เช่น วิธีการนำส่งดีเอ็นเอเข้าสู่เซลล์ (delivery methods) การใช้วิธี prime-boost strategy โดยให้ดีเอ็นเอ วัคซีน ร่วมกับวัคซีนชนิดอื่น และการให้ดีเอ็นเอ วัคซีนร่วมกับ adjuvants ต่าง ๆ เป็นต้น

ชุตติธร เกตุลอย