Chulalongkorn Medical Journal

Volume 56
Issue 4 *July 2012*

Article 11

7-1-2012

ย่อวารสาร

n/a

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal

Part of the Medicine and Health Sciences Commons

Recommended Citation

n/a (2012) "ย่อวารสาร," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 56: Iss. 4, Article 11.
DOI: https://doi.org/10.56808/2673-060X.4679
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol56/iss4/11

This Other is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ย่อวารสาร

This other is available in Chulalongkorn Medical Journal: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol56/iss4/11

ย่อวารสาร

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

โรคไข้เลือดออกมีสาเหตุสำคัญจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ (dengue virus, DENV) โดยมียุงลายเป็นพาหะนำโรค ในปัจจุบันมีผู้ติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ปีละมากกว่า 50 ล้านคนทั่วโลก ซึ่งประมาณ 50,000 รายนั้นจะพัฒนาเป็นโรคไข้เลือดออกชนิดรุนแรงได้ เชื้อไวรัสเด็งกี่นั้น มีถึง 4 ซีโรทัยป์ (DENV-1, 2, 3, 4) เมื่อมีการติดเชื้อไวรัสชนิดใดจะสามารถป้องกันไวรัสเฉพาะชนิดนั้นได้ตลอดชีวิต แต่ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อซ้ำโดยไวรัสเด็งกี่ชนิดอื่น พบว่าประมาณ 5 - 10% ของคนที่ติดเชื้อซ้ำ (secondary dengue infection) จะมีความรุนแรงของโรคมากยิ่งขึ้น (severe dengue hemorrhagic fever, DHF) เช่น เลือดออก, ช็อค, อวัยวะล้มเหลว และอาจจะเสียชีวิตได้

ในปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนสำหรับป้องกันโรคไข้เลือดออก การพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันโรคไข้เลือดออกนั้นมีหลายวิธี แต่มีเพียงไม่กี่ชนิดที่สามารถผ่านไปถึงขั้นตอนในการทดสอบประสิทธิผลในมนุษย์ (Clinical study) ปัจจุบันวัคซีนที่กำลังทดสอบประสิทธิภาพในclinical 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 หลังจากที่วัคซีนดังกล่าวได้ผ่านการทดสอบประสิทธิภาพทั้งในหนู และลิง (Pre-clinical studies) แล้วและพบว่าสามารถกระตุ้นให้มีการสร้าง neutralizing antibody ต่อเชื้อไวรัสเด็งกี่ขึ้นมาได้

การพัฒนาดีเอ็นเอวัคซีนเพื่อป้องกันโรคไข้เลือดออก จะมุ่งไปที่ยีนที่ควบคุมการสร้าง antigenic protein ของเชื้อไวรัสเด็งกี่ ซึ่งยีนที่เป็นเป้าหมายหลัก คือยีนที่กำหนดการสร้างโปรตีน pre-membrane (prM) และ envelop (E) และจากการศึกษาพัฒนาดีเอ็นเอวัคซีนของผู้วิจัยกลุ่มนี้เบื้องต้นในลิง พบว่าดีเอ็นเอวัคซีนสำหรับป้องกันเชื้อไวรัสเด็งกี่ซีโรทัยป์ 1 (DENV-1 DNA vaccine; D1ME^{100}) มีประสิทธิภาพสูงที่สุด โดยสามารถป้องกันการติดเชื้อเมื่อถูก challenge ด้วยเชื้อได้ถึง 80 - 95% เมื่อเทียบกับดีเอ็นเอวัคซีนสำหรับเชื้อไวรัสเด็งกี่ซีโรทัยป์อื่น ๆ ดังนั้น D1ME^{100} 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 หลังได้รับวัคซีนทุกครั้งอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มจะถูกเฝ้าระวังและติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น เพื่อประเมินความปลอดภัยของวัคซีน อาการส่วนใหญ่ที่พบในอาสาสมัคร ได้แก่ อาการเจ็บเล็กน้อยในบริเวณที่ฉีด (10/22, 45%), ปวดเล็กน้อยในบริเวณที่ฉีด (6/22, 27%), ปวดกล้ามเนื้อ (6/22, 27%) และรู้สึกอ่อนเพลีย (6/22, 27%) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าดีเอ็นเอวัคซีนก่อให้เกิด reactogenicity น้อยมาก และมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง

ในการศึกษาปริมาณ และความสามารถของดีเอ็นเอในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันนั้น ปริมาณ neutralizing antibodies ที่ร่างกายสามารถสร้างขึ้น จะถูกตรวจวัดด้วยวิธี plaque reduction neutralization test (PRNT) พบว่า 41.6% (5/12) ของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับดีเอ็นเอวัคซีนความเข้มข้นสูง (5 mg) สามารถสร้าง neutralizing antibodies ต่อเชื้อไวรัสเด็งกี่ซีโรทัยป์ 1 ได้ โดยมีค่า plaque reduction neutralization titer at 50% reduction (PRNT50) อยู่ระหว่าง 1:11 – 1:135 (ค่า mean = 1:50) ในขณะที่อาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับดีเอ็นวัคซีนความเข้มข้นต่ำ (1 mg) ไม่สามารถตรวจพบ neutralizing antibodies ได้เลย นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณ neutralizing antibodies นั้นจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป แต่ยังคงตรวจพบได้จนจบการศึกษา (ที่ระยะเวลา 11 เดือนหลังได้รับวัคซีน) สำหรับการตรวจหาการตอบสนองของเซลล์ (cellular immune response, CMI) โดยการตรวจวัดระดับ IFN gamma ที่หลั่งออกนอกมาเซลล์เม็ดเลือดขาว หลังกระตุ้นด้วย E proteins ของเชื้อไวรัสเด็งกี่ทั้ง 4 ซีโรทัยป์ ด้วยวิธี enzyme linked immunospot (ELISPOT) assays พบว่าสามารถตรวจพบ T-cell IFN gamma response ได้ทั้งในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม โดยพบประมาณ 50% และ 83.3% ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับดีเอ็นเอวัคซีนความเข้มข้นต่ำ และสูง ตามลำดับ

การศึกษานี้เป็นการประเมินผลของดีเอ็นเอวัคซีนสำหรับป้องกันโรคไข้เลือดออกที่ทำในมนุษย์เป็นครั้งแรก โดยแสดงให้เห็นว่าดีเอ็นเอวัคซีนเป็นวัคซีนที่มีความปลอดภัยสูง และก่อให้เกิด reactogenicity ต่ำมาก ไม่ว่าจะให้ในปริมาณต่ำหรือสูงก็ตาม

ชุติธร เกตุลอย

วิจารณ์

การศึกษานี้สรุปได้ว่าดีเอ็นเอวัคซีนสำหรับป้องกันโรคไข้เลือดออกมีความปลอดภัยเมื่อนำมาใช้ในมนุษย์เป็นครั้งแรก โดยก่อให้เกิดผลข้างเคียงน้อยมาก เมื่อเทียบกับวัคซีนรูปแบบอื่น ดีเอ็นเอวัคซีนจึงเป็นทางเลือกใหม่ในการพัฒนาวัคซีน เนื่องจากมีข้อดีหลายประการเหนือกว่าวัคซีนรูปแบบอื่นหลายประการ ไม่ว่าจะเป็นในเรื่องการออกแบบ และสร้างได้ง่าย และรวดเร็ว ความคงที่ในการผลิต (reproducible) เมื่อสร้างปริมาณมาก ความคงทนและเก็บรักษาได้ง่าย และยาวนาน เนื่องจากไม่ต้องใช้ความเย็นในการเก็บรักษา และราคาถูก อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าแม้ว่าการฉีดดีเอ็นเอวัคซีนที่ความเข้มข้นสูง (5 mg) จะสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้าง neutralizing antibodies ต่อเชื้อไวรัสเด็งกี่ได้ แต่ระดับ PRNT50 นั้นก็ยังไม่สูงมากนัก การฉีดดีเอ็นเอให้เดี่ยว ๆ (naked DNA vaccine) ดังเช่นในการศึกษาครั้งนี้จึงไม่เพียงพอ แสดงให้เห็นว่าการศึกษาและพัฒนาดีเอ็นเอวัคซีนในอนาคต ควรคำนึงวิธีการช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของดีเอ็นเอวัคซีนด้วย อาทิ เช่น วิธีการนำส่งดีเอ็นเอเข้าสู่เซลล์ (delivery methods) การใช้วิธี prime-boost strategy โดยให้ดีเอ็นเอวัคซีนร่วมกับวัคซีนชนิดอื่น และการให้ดีเอ็นเอวัคซีนร่วมกับ adjuvants ต่าง ๆ เป็นต้น

ชุติธร เกตุลอย