

REVIEW ARTICLE

Next Step in Drug Development using Induced Pluripotent Stem Cells

Kran Suknuntha

Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Once a potential compound has been discovered through the process of discovery, it undergoes extensive testing stages of drug development including pre-clinical research on animals, clinical trials on humans, and a step of obtaining regulatory approval to market the drug. For approximately every 5,000 to 10,000 compounds that enter preclinical testing, only one is approved for marketing. Thus, it is not surprising that a cost of research and development for each single approved drug may cost up to 2.6 billion USD. With the invention of induced pluripotent stem cells (iPSCs), several hard-to-get human tissues and human diseases can be made in a cell culture dish. Use of these cells in high-throughput analyses should simplify overall processes of drug development and hold promise as a cost-effective platform that may reduce price of a new drug. In this review we discuss on how to generate iPSCs, how they are being utilized to mimic human diseases, and the feasibility of using iPSCs in drug discovery and development.

Keywords: Induced pluripotent stem cells, drug development, drug screening, toxicological screening

ความก้าวหน้าในการค้นพบและพัฒนายาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวนำ

กรานต์ สุขนันท์ธระ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

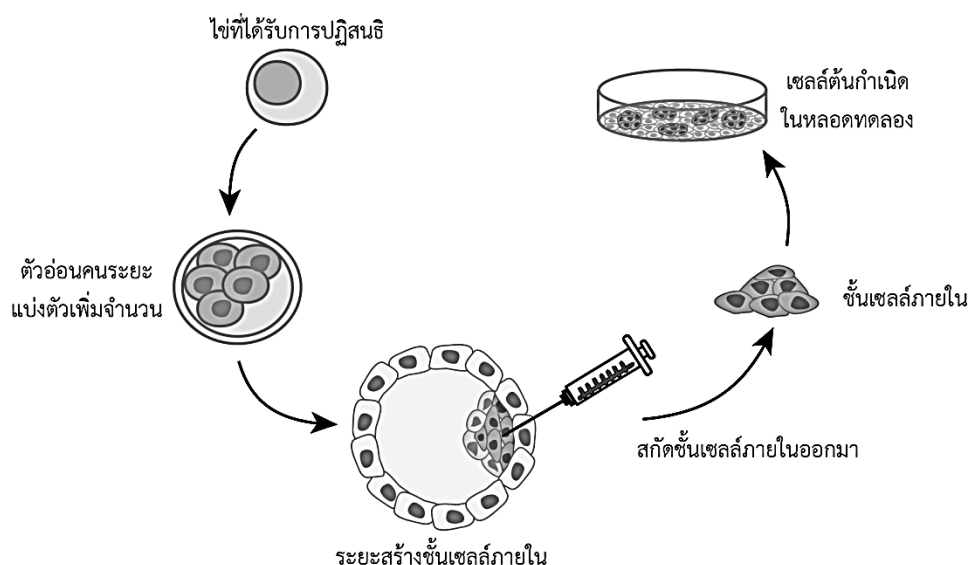
หลังจากที่มีการค้นพบสารออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาชนิดหนึ่งในหลอดทดลองแล้ว สารนั้นจะได้รับการศึกษาอย่างละเอียดอีกหลายขั้นตอนทั้งในสัตว์ทดลองในคน และต้องผ่านกระบวนการรับรองมาตรฐานความปลอดภัยของยาก่อนที่สารนั้นจะสามารถออกวางจำหน่ายเพื่อใช้ในการรักษาได้ โดยทั่วไปแล้วจากจำนวนสารออกฤทธิ์ที่ถูกค้นพบในหลอดทดลองประมาณ 5,000 ถึง 10,000 ชนิด จะมีเพียงชนิดเดียวเท่านั้นที่สามารถผ่านการศึกษานำมาสู่การผลิตออกวางจำหน่ายในท้องตลาดได้ ดังนั้น จึงอาจพบได้ว่าการศึกษาพัฒนายาบางตัวมีต้นทุนสูงถึง 86,000 ล้านบาท หลังจากทีนักวิทยาศาสตร์ประสบความสำเร็จในการสร้างเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวนำทำให้สามารถผลิตเซลล์ที่ยากจะนำออกมาจากร่างกายได้ เช่น เซลล์สมองและเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ รวมทั้งยังสามารถนำเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวนำนี้มาใช้เป็นตัวแทนของเซลล์ที่พบในโรคแต่ละชนิดเพื่อทำการศึกษาในหลอดทดลองได้อีกด้วย การนำเซลล์เหล่านี้มาใช้ในการศึกษาปริมาณมาก (high-throughput) อาจจะช่วยให้กระบวนการพัฒนายาทั้งหมดนั้นสะดวกสบายขึ้น ทำให้ราคาของยาใหม่มีราคาถูกลง ในบทความนี้ได้กล่าวถึงวิธีการสร้างเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวนำ การนำไปใช้เพื่อการศึกษาพยาธิสภาพของโรค และความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการศึกษาพัฒนายา

คำสำคัญ: เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวนำ, การศึกษาพัฒนายา, การคัดกรองสารออกฤทธิ์, การทดสอบความเป็นพิษ

บทนำ

ในอดีต การค้นพบยามักเกิดจากการสังเกตการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของคนหรือสัตว์ หลังจากที่ได้รับสารออกฤทธิ์เข้าสู่ร่างกาย ไม่ว่าสารนั้นจะมาจากพืชหรือจากสารเคมีที่มีอยู่ในธรรมชาติ เช่น กาแฟ อีฟีดรีน (ephedrine) และสโคโพลามีน (scopolamine) หลังจากการศึกษาทางเภสัชวิทยาเกี่ยวกับกลไกการทำงานของสารออกฤทธิ์ชี้ให้เห็นว่า สารออกฤทธิ์จะไปจับกับเป้าหมายต่าง ๆ เช่น ตัวรับ (receptor), เอนไซม์ และโปรตีน เป็นต้น เพื่อส่งผลให้เกิดการตอบสนอง ส่งผลให้การค้นพบยาในปัจจุบันนั้นเปลี่ยนจากการค้นพบสารที่มีอยู่แล้วตามธรรมชาติ มาเป็นการพัฒนาปรับปรุงและเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างของยาโดยอาศัยเทคโนโลยีทางเคมี เพื่อให้ได้ยาใหม่ที่ออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น หลังจากที่มีการค้นพบและทดสอบสารออกฤทธิ์ทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองแล้ว สารนั้นจะต้องเข้าสู่กระบวนการพัฒนายา (drug development) ซึ่งเป็นการศึกษาในประชากรเพื่อให้ทราบถึงคุณสมบัติต่าง ๆ ทางเภสัชวิทยาของสารนั้น เช่น ขนาดการใช้ยาและความปลอดภัยในการใช้รักษา ซึ่งประกอบไปด้วยระยะที่ 1 การศึกษาในคนเพื่อหาขนาดยาที่ปลอดภัยและเหมาะสมกับการใช้, ระยะที่ 2 การศึกษาเริ่มต้นเกี่ยวกับประสิทธิภาพการรักษาในผู้ป่วย, ระยะที่ 3 การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น และระยะที่ 4 กระบวนการติดตามถึงผลข้างเคียงหลังจากที่ยานี้ได้ออกวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว¹ กระบวนการทั้งหมดนี้อาจใช้เวลาหลายปี² และใช้เงินจำนวนมากเพื่อให้ได้มาซึ่งยาหนึ่งตัว ที่สามารถใช้รักษาโรคได้³ เนื่องจากการศึกษาในคนและประชากรนั้นได้รับผลกระทบจากค่าใช้จ่ายต่าง ๆ เช่น ค่าเดินทาง ค่าใช้จ่ายในการติดตามผลการรักษา ค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ที่ได้รับผลข้างเคียงจากยา และค่าบริการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องที่เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาศึกษา ด้วยเหตุนี้จึงเป็นแรงผลักดันให้เกิดการค้นคว้าหาวิธีการใหม่ ๆ มาทดแทนการพัฒนายาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน เพื่อลดต้นทุนค่าใช้จ่ายซึ่งอาจทำให้ราคายาในอนาคตมีราคาถูกลง

ในปี พ.ศ. 2549 ซินยา ยามานากะ นักวิทยาศาสตร์ชาวญี่ปุ่นประสบความสำเร็จในการสร้างเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำ (induced pluripotent stem cells) เป็นครั้งแรกของโลก⁴ และได้รับรางวัลโนเบลสาขาสรีรวิทยาและการแพทย์ในปี พ.ศ. 2555 เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำนี้มีคุณสมบัติในการเจริญเติบโต แบ่งเซลล์ได้อย่างไม่มีที่สิ้นสุด และยังสามารถเจริญไปเป็นเนื้อเยื่ออื่นๆ ได้ทุกชนิดที่มาจากชั้นก่อกำเนิดทั้ง 3 ชั้น (germ layer) เช่น เซลล์ประสาท เซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์เม็ดเลือด และเซลล์จอประสาทตา เป็นต้น เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำนี้สร้างมาจากเซลล์ต้นแบบ (parental cells) ที่มาจากเซลล์ร่างกาย (somatic cells) เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาว^{5,6} เซลล์ผิวหนัง (skin fibroblast)⁷ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ⁸ และเซลล์ประสาท⁹ ทำให้ไม่เกิดปัญหาจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับการทำลายชีวิตตัวอ่อนของคนที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการเตรียมเซลล์ต้นกำเนิดแบบดั้งเดิมที่มีการสกัดชั้นเซลล์ภายใน (inner cell mass) ออกมาจากตัวอ่อนของคนในระยะแรก ๆ ส่งผลให้ตัวอ่อนนั้นไม่สามารถเจริญเติบโตต่อไปเป็นทารกได้ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กระบวนการเตรียมเซลล์ต้นกำเนิดแบบดั้งเดิมโดยการสกัดชั้นเซลล์ภายในจากตัวอ่อน

การสร้างเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวนำ

นับตั้งแต่มีการสร้างเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวนำเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2549 โดย ยามาซากะและทาคาฮาชิ⁴ โดยการใช้ไวรัสเป็นเครื่องมือเหนียวนำ ก็เริ่มมีรายงานการสร้างเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวนำด้วยวิธีอื่น ๆ มากมาย (ตารางที่ 1) ไม่ว่าจะวิธีใดก็ตามจะนำไปสู่การเหนียวนำให้เกิดการสร้างทรานสคริปชันแฟกเตอร์ (transcription factor) Oct4, Sox2, Klf4, cMyc, Nanog, และ Lin28 เพิ่มขึ้นภายในเซลล์ ถึงแม้ว่าการใช้ไวรัสเหนียวนำนั้นจะได้รับความนิยมเป็นอย่างมากเพราะประสิทธิภาพในการเหนียวนำที่ดี แต่ด้วยข้อจำกัดที่ว่าสารพันธุกรรมจากไวรัสสามารถเข้าร่วมตัวกับสารพันธุกรรมของเซลล์ต้นแบบได้ (integration) ซึ่งอาจนำไปสู่การกลายพันธุ์และกลายเป็นเซลล์มะเร็งในอนาคต และเนื่องจากทรานสคริปชันแฟกเตอร์บางชนิด โดยเฉพาะ cMyc มีการแสดงออกเพิ่มขึ้นในโรคมะเร็งหลายชนิด^{10,11} จึงทำให้มีการศึกษาค้นคว้าวิธีการอื่น ๆ ที่ไม่ทำให้เกิดการรวมตัวของสารพันธุกรรม (non-integration) เช่น การใช้ episomal vector⁷, mRNA¹² หรือสารโมเลกุลเล็ก (small molecule)¹³ เป็นต้น

หลังจากที่เหนียวนำเซลล์ต้นแบบให้กลายเป็นเซลล์ต้นกำเนิดแล้ว จะต้องมีการตรวจสอบว่าเซลล์เหล่านั้นมีคุณสมบัติของเซลล์ต้นกำเนิดจริง ได้แก่ วิธีการสร้างก้อนเนื้อ teratoma ซึ่งเป็นก้อนเนื้อที่ประกอบไปด้วยเนื้อเยื่อต่าง ๆ ที่เจริญมาจากชั้นก่อกำเนิดทั้ง 3 ชั้นของร่างกาย เช่น เซลล์ประสาท เซลล์เม็ดเลือด และเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร เป็นต้น และหากนำเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวนำนี้ฉีดกลับเข้าไปในไข่ที่ยังไม่ได้รับการปฏิสนธิ จะทำให้ไข่ใบนั้นสามารถเจริญเติบโตต่อไปเป็นตัวอ่อนของสิ่งมีชีวิตนั้น ๆ ได้ ซึ่งจะทำในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวนำที่ได้มาจากสัตว์ การเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวนำในปัจจุบันสามารถเลี้ยงได้บนภาชนะเลี้ยงเซลล์ที่เคลือบด้วยคอลลาเจน fibronectin, matrigelTM, หรือ vitronectin ร่วมกับอาหารเลี้ยงเซลล์และสารกระตุ้นการเจริญเติบโต

ตารางที่ 1 วิธีการต่าง ๆ ที่ใช้ในการเหนี่ยวนำให้เกิดเซลล์ต้นกำเนิด

วิธีการเหนี่ยวนำ	Integrating	Non-integrating	เอกสารอ้างอิง
ไวรัส			
Retrovirus	✓		4
Lentivirus	✓		14
Adenovirus		✓	15
Sendai virus		✓	16
โปรตีน		✓	17
พลาสมิด		✓	7
mRNA		✓	12
สารเคมีช่วยเหนี่ยวนำ		✓	18

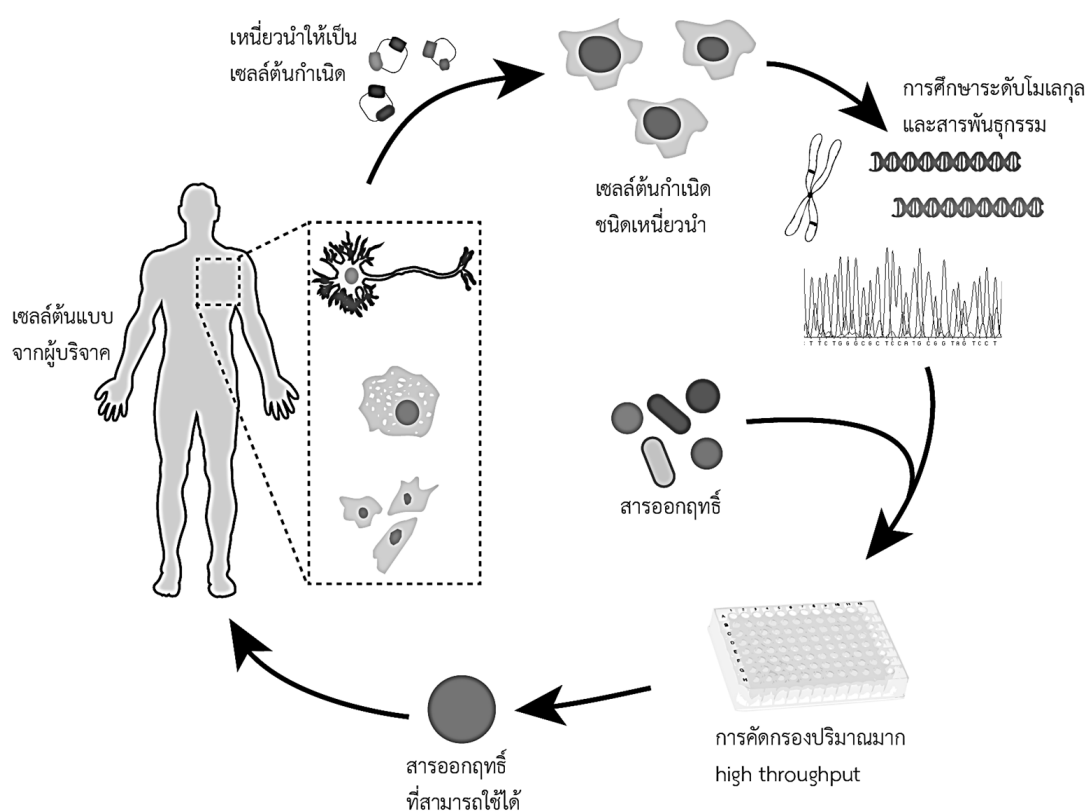
การจำลองความเจ็บป่วยของคนไว้ในหลอดทดลอง

เนื่องจากเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำสามารถสร้างมาจากเซลล์ต้นแบบของคนปกติหรือผู้ป่วยรายใดก็ได้ อีกทั้งยังสามารถเจริญเติบโตและพัฒนาไปเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่อใด ๆ ได้อีกเช่นกัน พบว่าหากมีการนำเซลล์ต้นแบบที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมหรือจากผู้ป่วยมาสร้างเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำ เซลล์ที่ได้จะยังคงมีรูปแบบปรากฏ (phenotype) ที่มีลักษณะเหมือนกันกับเซลล์ต้นแบบจากผู้ป่วยอีกด้วย ในปัจจุบันมีเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำจากผู้ป่วยโรคต่าง ๆ ได้แก่ กลุ่มอาการของโรคดาวน์ซินโดรม (Down syndrome)¹⁹ โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด long QT syndrome^{8,20} และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (chronic myeloid leukemia)^{5,21} เป็นต้น และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ (ตารางที่ 2) จากผลการศึกษาหลายฉบับชี้ให้เห็นว่าเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำจากผู้ป่วยสามารถแสดงถึงความผิดปกติหรือแม้กระทั่งความรุนแรงของโรคในหลอดทดลองได้²² นอกจากนี้ เนื่องจากเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำเป็นเซลล์ของคน ทำให้ผลที่ได้จากการศึกษามีความใกล้เคียงกันกับคนมากที่สุดเมื่อเทียบกับการใช้สัตว์ทดลอง ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำได้รับความสนใจและนำมาใช้ในการศึกษาวิจัยอย่างแพร่หลาย

ตารางที่ 2 ตัวอย่างเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำที่สร้างมาจากเซลล์ต้นแบบจากผู้ป่วย

โรค	เอกสารอ้างอิง
Dyskeratosis congenita	23
Amyotrophic lateral sclerosis	24
Familial dysautonomia	25
Inherited dilated cardiomyopathy	26
Hutchinson-Gilford progeria syndrome	27
Long QT syndrome	8, 20
Spinal muscular atrophy	9
Duchenne muscular dystrophy	28
Chronic myeloid leukemia	29
α 1-antitrypsin deficiency	30
Familial hypercholesterolemia	31

การประยุกต์ใช้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวจะทำให้นักวิจัยสามารถศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยีนกับยา (gene-drug interaction) การตอบสนองของโรคต่อยา การศึกษาผลของยาต่อเนื้อเยื่อที่นำออกมาศึกษาได้ยาก เช่น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและเซลล์สมอง และพิษของยาต่อเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้มาจากผู้ป่วยได้ทันทีในหลอดทดลอง โดยไม่จำเป็นต้องรอการศึกษาในคนซึ่งมีขั้นตอนที่ซับซ้อนและยุ่งยาก (รูปที่ 2) นอกจากนี้ หากนำเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวมาแก้ไขความผิดปกติทางพันธุกรรม แล้วกระตุ้นให้เกิดการเจริญไปเป็นเนื้อเยื่อที่ต้องการ ยังอาจนำมาใช้ในการรักษาเพื่อซ่อมแซมอวัยวะที่เสียหายได้อีกด้วย เช่น โรคโลหิตจางซิกเคิลเซลล์ (sickle cell anemia)^{32,33}



รูปที่ 2 ภาพรวมของการนำเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวมาใช้ในการพัฒนายา

การประยุกต์ใช้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวในการพัฒนายา

ก่อนที่จะนำเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวจากผู้ป่วยมาใช้ในการพัฒนายานั้น จะต้องมีการวางแผนและเตรียมความพร้อมของการศึกษาล่วงหน้าให้มีความเชื่อมโยงกัน ตั้งแต่การคัดเลือกผู้ป่วยและคนปกติเข้าร่วมการศึกษา การเตรียมเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนียวที่มีประสิทธิภาพและคุณภาพ โดยเฉพาะวิธีการเหนียวควรเป็นวิธีเดียวกัน และไม่ส่งผลต่อการ

แสดงออกของยีนที่ศึกษา ระบบการจัดเก็บเซลล์ที่สามารถติดตามเชื่อมโยงเข้ากับประวัติของผู้ที่เป็นเจ้าของเซลล์ต้นแบบ วิธีการเลี้ยงและเปลี่ยนให้กลายเป็นเซลล์เป้าหมายที่ต้องการ และระเบียบวิธีวิจัยในหลอดทดลองที่สามารถศึกษาตัวอย่างได้ในปริมาณมาก (high-throughput) ในที่นี้จะกล่าวถึงการนำเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำมาประยุกต์ใช้ใน 2 ลักษณะด้วยกันคือ

1. การใช้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำในการคัดกรองยา (drug screening)

โดยทั่วไป การนำสารออกฤทธิ์มาทดลองใช้กับผู้ป่วยนั้นมักจะต้องรอเป็นเวลานานจนกว่าจะถึงระยะที่ 2 ของการวิจัยในคนเนื่องจากเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำจากผู้ป่วยนั้นมาจากเซลล์ต้นแบบของผู้ป่วย จึงเปรียบเสมือนว่าเซลล์นี้คือผู้ป่วยที่ถูกจำลองมาไว้ในหลอดทดลอง หากนำเซลล์นี้มาเป็นเครื่องมือ จะสามารถศึกษาการตอบสนองและพิษของสารออกฤทธิ์ได้ทันที ตัวอย่างที่เป็นรูปธรรมของการนำมาใช้คัดกรองยา ได้แก่ การที่บริษัท Bristol-Myers Squibb ได้ซื้อต่อกิจการของ iPierian ซึ่งเป็นบริษัทเทคโนโลยีชีวภาพที่ประสบความสำเร็จในการนำเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำจากผู้ป่วยมาใช้ในการพัฒนายา iPierian ได้ศึกษาเกี่ยวกับโรค spinal muscular atrophy⁹ ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติที่เซลล์ประสาท โดยการนำเซลล์ต้นแบบจากผู้ป่วยมาเหนี่ยวนำให้กลายเป็นเซลล์ต้นกำเนิด และเลี้ยงเซลล์ต้นกำเนิดนั้นให้เจริญไปเป็นเซลล์ประสาทในหลอดทดลอง จากนั้นจึงนำเซลล์ประสาทนั้นมาคัดกรองสารออกฤทธิ์ซึ่งมีอยู่ในฐานข้อมูลทางยาอยู่แล้วกว่า 200,000 ชนิด ต่อมาได้ขยายผลการศึกษาคอบคลุมโรคระบบประสาทส่วนกลางอื่น ๆ เพิ่มมากขึ้น

2. การใช้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำในการศึกษาหาโมเลกุลเป้าหมายของยา (screening for drug targets)

นอกจากการใช้ฐานข้อมูลทางยาในการคัดกรองแล้วยังสามารถใช้เทคโนโลยีทางพันธุกรรม ได้แก่ RNA interference (RNAi) ซึ่งสามารถครอบคลุมกว่า 15,000 ยีนในร่างกาย เข้ามาช่วยในการค้นพบโมเลกุลเป้าหมายของยาได้อีกด้วย หลักการของวิธีนี้คือ การใช้ RNAi ไปยับยั้งการแสดงออกของยีนนั้น ๆ แล้วศึกษาผลที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ประสาทที่ได้มาจากเซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำตามที่กล่าวมาแล้ว เช่น การค้นพบยีน *LRRTM3* ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) พบว่าการยับยั้ง *LRRTM3* จะส่งผลให้เซลล์ประสาทหลั่ง β amyloid ซึ่งเป็นสารสำคัญที่ก่อให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ลดลง³⁴ และการค้นพบยีน *AKT1*, *PRKAA1*, *CD97*, *NEIL3*, *BMP2K*, *SERPINB6* ที่มีความสำคัญสำหรับการเจริญเติบโตของไวรัสเอชไอวี³⁵ อีกตัวอย่างหนึ่งได้แก่ การค้นพบโปรตีน olfactomedin 4 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำให้เกิดการดื้อยาของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (chronic myeloid leukemia) โดยผู้วิจัยได้นำตัวอย่างเซลล์จากผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังมาเหนี่ยวนำให้กลายเป็นเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้วิธี non-integration จากนั้นจึงเลี้ยงเซลล์ให้เจริญไปเป็นเซลล์ต้นกำเนิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia stem cells) แล้วนำเซลล์ที่ได้ไปคัดกรองด้วยเทคนิคทางพันธุกรรม (RNA sequencing) เพื่อหาเป้าหมายของยาก่อนที่จะนำไปสู่กระบวนการตรวจสอบยืนยันต่อไป²⁹

3. การใช้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำในการศึกษาความเป็นพิษของสารออกฤทธิ์ (toxicological screening)

การประยุกต์ใช้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดเหนี่ยวนำในการศึกษาทางพิษวิทยาจะช่วยลดต้นทุนในการพัฒนายาและลดความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เข้าร่วม

การศึกษาได้เป็นอย่างมาก อีกทั้งการใช้เซลล์ที่ได้จากผู้บริจาคที่มีความแตกต่างกันจำนวนมากจะทำให้ผลการศึกษาสะท้อนความแตกต่างของประชากรเช่นเดียวกับการใช้สารออกฤทธิ์ในสถานการณ์จริง การประเมินความเป็นพิษของสารออกฤทธิ์โดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดหนึ่งยวนำนั้น โดยทั่วไปจะประเมินจากอัตราการเจริญเติบโตของเซลล์ จำนวนเซลล์ที่ยังมีชีวิตอยู่ และอัตราการตายของเซลล์ เนื่องจากเซลล์เหล่านี้อยู่ในหลอดทดลอง ความเป็นพิษของสารออกฤทธิ์จึงไม่ส่งผลเสียต่อร่างกายของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา และไม่ต้องรอจนถึงการศึกษาทางคลินิกในระยะหลังที่อาจมีปัญหาเรื่องความปลอดภัยจนเป็นเหตุให้การศึกษานั้นต้องยุติลง ตัวอย่างเช่น ยาลดไขมัน torcetrapib^{36,37} เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมัน (cholesterol ester transfer protein) จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 พบว่ายาดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการเพิ่มลิโปโปรตีนความหนาแน่นสูง (high density lipoprotein, HDL) ซึ่งเป็นไขมันที่ดี และลดลิโปโปรตีนความหนาแน่นต่ำซึ่งเป็นไขมันที่ไม่ดี (low density lipoprotein, LDL) แต่หลังจากขยายการศึกษาไปสู่ระยะที่ 2 ในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น พบว่ายา torcetrapib ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ที่ได้รับยาดังกล่าว ผลข้างเคียงนี้เชื่อว่าเกิดจากการที่ยา torcetrapib ออกฤทธิ์ไม่จำเพาะเจาะจง (off-target) ต่อเซลล์และเนื้อเยื่ออื่น ๆ ส่งผลให้มีการสร้างฮอร์โมน aldosterone เพิ่มขึ้นและนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว^{29,30} แม้ว่าในปัจจุบันจะยังไม่มีการวิจัยใดที่นำเซลล์ต้นกำเนิดชนิดหนึ่งยวนำมาใช้ศึกษาความเป็นพิษของสารออกฤทธิ์อย่างเป็นรูปธรรม แต่แนวคิดนี้มีความเป็นไปได้สูงที่จะเกิดขึ้น หากมีการนำเซลล์ต้นกำเนิดชนิดหนึ่งยวนำมาผลิตเป็นเซลล์ต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น เซลล์ประสาท⁹ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ⁸ เซลล์เม็ดเลือด³⁸ และเซลล์อื่น ๆ มารวมกันและเก็บไว้เป็นธนาคารเซลล์ (cell bank) จะทำให้การศึกษความเป็นพิษหรือการออกฤทธิ์ที่ไม่จำเพาะเจาะจงนี้จะสามารถทำได้อย่างรวดเร็วในหลอดทดลองโดยการนำเซลล์ที่มีอยู่แล้วในธนาคารเซลล์มาศึกษาโดยอาศัยเครื่องมือคัดกรองอัตโนมัติ (automated screening platform)

สรุป

การนำเซลล์ต้นแบบจากจากผู้ป่วยและคนปกติมาหนึ่งยวนำให้เป็นเซลล์ต้นกำเนิดและเลี้ยงให้เจริญไปเป็นเซลล์เป้าหมายที่ต้องการ นอกจากจะสามารถใช้ในการศึกษาเกี่ยวกับโรคแล้วยังสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการพัฒนายาได้อีกด้วย นับเป็นความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์ที่คาดว่าจะสามารถแก้ปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายที่มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็วได้ ผลจากค่าใช้จ่ายจำนวนมากที่ใช้ในการพัฒนายาทำให้บริษัทต่าง ๆ มุ่งเน้นไปที่การพัฒนายาที่สามารถสร้างผลกำไรสูงสุด ทำให้ยาหลายชนิดที่ไม่สร้างผลกำไรมากนัก เช่น ยารักษาวัณโรคมาลาเรียและโรคพยาธิชนิดต่าง ๆ ขาดการพัฒนาเพิ่มเติมถึงแม้ว่าเวลาจะผ่านไปเกือบ 70 ปีแล้วก็ตามนับตั้งแต่มีการค้นพบยา streptomycin สำหรับการรักษาวัณโรคครั้งแรก³⁹ เนื่องจากโรคเหล่านี้พบชุกชุมในประเทศกำลังพัฒนา ดังนั้น การใช้แนวทางใหม่โดยเฉพาะเซลล์ต้นกำเนิดชนิดหนึ่งยวนำที่ประหยัดกว่าในการศึกษาวิจัยยา จึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะกระตุ้นให้เกิดการพัฒนายาอย่างต่อเนื่อง อีกทั้งการนำเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้ป่วยมาแก้ไขความผิดปกติโดยอาศัยเทคโนโลยีพันธุวิศวกรรมยัง

สามารถนำมาใช้ในการผลิตเซลล์และเนื้อเยื่อที่ปกติ เพื่อนำมาใช้ในการรักษาและทดแทนอวัยวะที่เสียหายได้อีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Ciociola AA, Cohen LB, Kulkarni P, Gastroenterology FD-RMCotACo. How drugs are developed and approved by the FDA: current process and future directions. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):620-3.
2. Klees JE, Joines R. Occupational health issues in the pharmaceutical research and development process. *Occup Med*. 1997;12(1):5-27.
3. Avorn J. The \$2.6 billion pill--methodologic and policy considerations. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1877-9.
4. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-76.
5. Hu K, Yu J, Suknuntha K, Tian S, Montgomery K, Choi KD, et al. Efficient generation of transgene-free induced pluripotent stem cells from normal and neoplastic bone marrow and cord blood mononuclear cells. *Blood*. 2011;117(14):e109-19.
6. Ye Z, Zhan H, Mali P, Dowey S, Williams DM, Jang YY, et al. Human-induced pluripotent stem cells from blood cells of healthy donors and patients with acquired blood disorders. *Blood*. 2009;114(27):5473-80.
7. Yu J, Hu K, Smuga-Otto K, Tian S, Stewart R, Slukvin, II, et al. Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences. *Science*. 2009;324(5928):797-801.
8. Itzhaki I, Maizels L, Huber I, Zwi-Dantsis L, Caspi O, Winterstern A, et al. Modelling the long QT syndrome with induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2011;471(7337):225-9.
9. Ebert AD, Yu J, Rose FF, Jr., Mattis VB, Lorson CL, Thomson JA, et al. Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature*. 2009;457(7227):277-80.
10. Evan GI, Littlewood TD. The role of c-myc in cell growth. *Curr Opin Genet Dev*. 1993;3(1):44-9.
11. Henriksson M, Luscher B. Proteins of the Myc network: essential regulators of cell growth and differentiation. *Adv Cancer Res*. 1996;68:109-82.
12. Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*. 2010;7(5):618-30.
13. Zhao Y, Zhao T, Guan J, Zhang X, Fu Y, Ye J, et al. A XEN-like State Bridges Somatic Cells to Pluripotency during Chemical Reprogramming. *Cell*. 2015;163(7):1678-91.
14. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007;318(5858):1917-20.

15. Zhou W, Freed CR. Adenoviral gene delivery can reprogram human fibroblasts to induced pluripotent stem cells. *Stem Cells*. 2009;27(11):2667-74.
16. Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, Saeki K, Hasegawa M. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2009;85(8):348-62.
17. Kim D, Kim CH, Moon JI, Chung YG, Chang MY, Han BS, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell*. 2009;4(6):472-6.
18. Lin T, Ambasudhan R, Yuan X, Li W, Hilcove S, Abujarour R, et al. A chemical platform for improved induction of human iPSCs. *Nat Methods*. 2009;6(11):805-8.
19. Lu HE, Yang YC, Chen SM, Su HL, Huang PC, Tsai MS, et al. Modeling neurogenesis impairment in Down syndrome with induced pluripotent stem cells from Trisomy 21 amniotic fluid cells. *Exp Cell Res*. 2013;319(4):498-505.
20. Moretti A, Bellin M, Welling A, Jung CB, Lam JT, Bott-Flugel L, et al. Patient-specific induced pluripotent stem-cell models for long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1397-409.
21. Carette JE, Pruszek J, Varadarajan M, Blomen VA, Gokhale S, Camargo FD, et al. Generation of iPSCs from cultured human malignant cells. *Blood*. 2010;115(20):4039-42.
22. Matsa E, Rajamohan D, Dick E, Young L, Mellor I, Staniforth A, et al. Drug evaluation in cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells carrying a long QT syndrome type 2 mutation. *Eur Heart J*. 2011;32(8):952-62.
23. Agarwal S, Loh YH, McLoughlin EM, Huang J, Park IH, Miller JD, et al. Telomere elongation in induced pluripotent stem cells from dyskeratosis congenita patients. *Nature*. 2010;464(7286):292-6.
24. Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, Weisenthal LM, Mitsumoto H, Chung W, et al. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science*. 2008;321(5893):1218-21.
25. Lee G, Papapetrou EP, Kim H, Chambers SM, Tomishima MJ, Fasano CA, et al. Modelling pathogenesis and treatment of familial dysautonomia using patient-specific iPSCs. *Nature*. 2009;461(7262):402-6.
26. Ho JC, Zhou T, Lai WH, Huang Y, Chan YC, Li X, et al. Generation of induced pluripotent stem cell lines from 3 distinct laminopathies bearing heterogeneous mutations in lamin A/C. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(4):380-90.
27. Liu GH, Barkho BZ, Ruiz S, Diep D, Qu J, Yang SL, et al. Recapitulation of premature ageing with iPSCs from Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*. 2011;472(7342):221-5.
28. Kazuki Y, Hiratsuka M, Takiguchi M, Osaki M, Kajitani N, Hoshiya H, et al. Complete genetic correction of ips cells from Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther*. 2010;18(2):386-93.

29. Suknuntha K, Ishii Y, Tao L, Hu K, McIntosh BE, Yang D, et al. Discovery of survival factor for primitive chronic myeloid leukemia cells using induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res.* 2015;15(3):678-93.
30. Somers A, Jean JC, Sommer CA, Omari A, Ford CC, Mills JA, et al. Generation of transgene-free lung disease-specific human induced pluripotent stem cells using a single excisable lentiviral stem cell cassette. *Stem Cells.* 2010;28(10):1728-40.
31. Rashid ST, Corbineau S, Hannan N, Marciniak SJ, Miranda E, Alexander G, et al. Modeling inherited metabolic disorders of the liver using human induced pluripotent stem cells. *J Clin Invest.* 2010;120(9):3127-36.
32. Zhao XY, Li W, Lv Z, Liu L, Tong M, Hai T, et al. Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells using an alternative culture medium. *Cell Res.* 2010;20(3):383-6.
33. Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, Sun CW, Meissner A, Cassady JP, et al. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science.* 2007;318(5858):1920-3.
34. Majercak J, Ray WJ, Espeseth A, Simon A, Shi XP, Wolffe C, et al. LRRTM3 promotes processing of amyloid-precursor protein by BACE1 and is a positional candidate gene for late-onset Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(47):17967-72.
35. Zhou H, Xu M, Huang Q, Gates AT, Zhang XD, Castle JC, et al. Genome-scale RNAi screen for host factors required for HIV replication. *Cell Host Microbe.* 2008;4(5):495-504.
36. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2109-22.
37. Joy TR, Hegele RA. The failure of torcetrapib: what have we learned? *Br J Pharmacol.* 2008;154(7):1379-81.
38. Choi KD, Vodyanik MA, Slukvin, II. Generation of mature human myelomonocytic cells through expansion and differentiation of pluripotent stem cell-derived lin-CD34+CD43+CD45+ progenitors. *J Clin Invest.* 2009; 119(9):2818-29.
39. Feldman WH, Hinshaw HC. Streptomycin; a valuable anti-tuberculosis agent. *Br Med J.* 1948;1(4541):87-92.