

คนแรกของโลกที่อาจหายจากเอชไอวีหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ไม่มีโปรตีนที่กลายพันธุ์

อุดม ลิขิตวรรณวุฒิ แปล

ชายคนหนึ่งที่ได้รับขนานนามว่า 'ผู้ป่วยเจนีวา' เป็นบุคคลล่าสุดที่ดูเหมือนว่าจะหายจากการติดเชื้อเอชไอวีหลังจากการรักษา มะเร็งด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (หรือการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์) แต่กรณีของผู้ป่วยเจนีวานี้ไม่เหมือนกับอีก 5 กรณีที่ทราบกันเพราะเขาได้รับบริจาคสเต็มเซลล์จากผู้บริจาคสเต็มเซลล์ที่ไม่กลายพันธุ์ที่ขาดตัวรับซึ่งจะป้องกันไม่ให้เอชไอวีเข้าสู่เซลล์ (ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์ที่พบน้อยมาก) และการตรวจหาเอชไอวีในชายคนนี้ไม่พบเอชไอวีเป็นเวลา 20 เดือนหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

ผู้ป่วยเจนีวากล่าวในการแถลงข่าวว่า “สิ่งที่เกิดขึ้นกับผมนั้นมหัศจรรย์และวิเศษมาก....และต่อไปนี่ผมจะมุ่งความสนใจไปที่อนาคต”

นพ. อาเซียร์ เซส ซิริอง (Dr. Asier Sáez-Cirión) จากสถาบันปาสเตอร์ในกรุงปารีส และ พญ. อาเล็กซานดรา คาลมี (Dr. Alexandra Calmy) จากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเจนีวาในสวิตเซอร์แลนด์ อธิบายผลของการรักษาให้แก่สื่อมวลชนทราบ ก่อนหน้าการประชุมสมาคมโรคเอดส์นานาชาติด้านวิทยาศาสตร์เอชไอวี (IAS 2023) ครั้งที่ 12 ที่เมืองบริสเบน ประเทศออสเตรเลีย ผลงานทั้งหมดจะถูกนำเสนอในวันที่ 24 กรกฎาคมนี้

นพ. เซส ซิริอง กล่าวว่า “ตัวบ่งชี้ทั้งหมดของการติดเชื้อเอชไอวีลดลงอย่างรวดเร็วจนกระทั่งไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยการวิเคราะห์แบบธรรมดาภายในเวลาไม่กี่เดือน” และเสริมว่า “จนถึงวันนี้ 20 เดือนหลังจากการหยุดการรักษา ชายคนนี้ไม่มีไวรัสที่พบบนคืบกลับมาเลย”

กรณีนี้ชี้ให้เห็นว่าการใช้สเต็มเซลล์ที่มีตัวรับที่กลายพันธุ์ (CCR5-delta-32) อาจไม่จำเป็นในการรักษาให้เอชไอวีสงบลงในระยะยาว หากกรณีเป็นจริงการหาผู้บริจาคที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อเอชไอวีและต้องการการปลูกถ่ายเซลล์จะทำได้ง่ายขึ้น แต่ผู้เชี่ยวชาญเตือนว่ายังจำเป็นต้องมีการติดตามและทดสอบเพิ่มเติมอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากการปลูกถ่ายในอดีตที่ใช้สเต็มเซลล์ชนิดตามธรรมชาติจะไม่สามารถกำจัดเอชไอวีได้ ถึงแม้ว่าจะมียาต้านไวรัสที่สามารถควบคุมการขยายตัวของเอชไอวีได้อย่างไม่มีกำหนดเวลา[หากกินยาอย่างต่อเนื่อง]ก็ตาม แต่ไวรัสจะสอดใส่แบบพิมพ์เขียวทางพันธุกรรมของมัน (ที่เรียกว่า โปรไวรัส) เข้าไปในเซลล์ของคนและสร้างแหล่งสะสมไวรัสที่แฝงอยู่ในร่างกายซึ่งยากอย่างยิ่งที่จะกำจัดให้หมดไปได้

“แม้ว่ายังไม่สามารถบอกได้ว่าโอกาสที่ไวรัสจะฟื้นตัวกลับขึ้นมาจะเป็นอย่างไร แต่จากการตรวจวัดแหล่งสะสมไวรัสทั้งหมดจนถึงปัจจุบันยังไม่พบไวรัสที่สมบูรณ์ที่สามารถขยายตัวเพิ่มได้” ศาสตราจารย์ชาร์อน เลวิน (Professor Sharon Lewin) ประธานสมาคมโรคเอดส์นานาชาติและประธานร่วมของการประชุมจากมหาวิทยาลัยเมลเบิร์นกล่าวว่า “นี่เป็นข่าวดี แต่กรณีศึกษาผู้ป่วยก็คือกรณีศึกษาผู้ป่วย”



ผู้ป่วยเจนีวา

กรณีผู้ป่วยใหม่นี้เป็นชายฝรั่งเศสวัยห้าสิบต้นๆที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวีตั้งแต่ปีค.ศ. 1990 แต่กินยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่องและสามารถกดไวรัสได้ตั้งแต่ปีค.ศ. 2005 แม้ว่าการรักษาของเขาจะได้ผล แต่ก็ยังตรวจพบสารพันธุกรรมไวรัสชนิดอาร์เอ็นเอที่หลงเหลือในเลือดของเขา และดีเอ็นเอของเอชไอวีในซีดีสี่ ที-เซลล์ (ซึ่งแสดงถึงแหล่งสะสมไวรัส) ตามผลการตรวจเอชไอวีความไวสูงก่อนการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์

ชายคนนี้ได้เกิดเป็นมะเร็งซาร์โคมาชนิดที่หายากและรุนแรง เขาได้รับเคมีบำบัดและการฉายแสงทั่วร่างกายก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จากผู้บริจาคในเดือนกรกฎาคม 2018 ผู้บริจาครายนี้ไม่ได้เกี่ยวข้องเป็นญาติและไม่มีอาการป่วยด้วยตัวรับที่เรียกว่าซีซีอาร์ 5 เดลต้า 32 (CCR5-delta-32) ซึ่งจะป้องกันไม่ให้ไวรัสสามารถเกาะและเข้าสู่เซลล์ได้ นพ. เซส ซิริอง กล่าวว่าการรักษาไม่สามารถหาผู้บริจาคที่เลือดเข้ากันได้กับชายคนนี้ได้กับชายคนนี้และที่มีตัวรับกลายพันธุ์ดังกล่าวได้

การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ของผู้ป่วยเจนีวาประสบความสำเร็จเพราะผลการตรวจเซลล์เม็ดเลือดที่ได้รับบริจาคในร่างกายเขาพบว่าเซลล์ภูมิคุ้มกันทั้งหมดในร่างกายเขามีต้นกำเนิดมาจากผู้บริจาค แต่ผู้ป่วยเจนีวาเกิดภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต่อต้านร่างกาย (graft-versus-host disease) อย่างเฉียบพลันและเรื้อรัง ทำให้เขาต้องได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดรวมทั้งยารักโซลิตินิบ (ruxolitinib) (ซึ่งเป็นยารักษาภาวะเรื้อรังไขกระดูก[myelofibrosis]ที่ก่อให้เกิดพังผืดที่ไขกระดูกทำให้การผลิตเซลล์เม็ดเลือดแดงลดลง) ต่อมาสามปีหลังการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์เขาหยุดกินยาต้านไวรัสที่ได้รับการติดตามเฝ้าระวังโรคอย่างใกล้ชิดในเดือนพฤศจิกายน 2021 และหลังจากนั้นเขาใช้เพริพตามต้องการ (on-demand PrEP) สองครั้ง (ซึ่งในแต่ละครั้งเขาต้องกินยาต้านไวรัสทรวาดา 4 เม็ดภายใน 48 ชั่วโมง ดังนั้นการใช้เพริพตามต้องการสองครั้งหมายถึงว่าเขากินยาทรวาดาทั้งหมด 8 เม็ด และไม่ได้กินทั้ง 8 เม็ดในช่วงเวลาติดต่อกัน - ขยายความเพิ่มเติมโดยผู้แปล)

ปัจจุบัน ผู้ป่วยเจนีวาได้หยุดกินยาต้านไวรัสเป็นเวลา 20 เดือนมาแล้ว และปริมาณไวรัสในตัวเขายังอยู่ในระดับต่ำมากจนไม่สามารถวัดได้ด้วยเครื่องวัดมาตรฐาน และเครื่องวัดที่มีความไวสูงก็ตรวจวัดไม่ได้เช่นกัน สารพันธุกรรมดีเอ็นเอของเอชไอวีในที-เซลล์ และไขกระดูกของเขาลดลงอย่างมากหลังการปลูกถ่าย และนักวิจัยตรวจพบแค่ไวรัสที่ไม่สมบูรณ์เท่านั้น และตรวจไม่พบไวรัสที่ยังทำงานได้ตามปกติ จากการทดลองในห้องปฏิบัติการ นักวิจัยไม่สามารถกระตุ้นให้เอชไอวีสร้างไวรัสใหม่จากเซลล์ซีดี4ของผู้ป่วยเจนีวาได้ และในการตรวจชิ้นเนื้อในผนังลำไส้ก็ไม่พบสารพันธุกรรมดีเอ็นเอของเอชไอวี การตอบสนองของที-เซลล์ที่เฉพาะต่อเอชไอวีก็ตรวจไม่พบ และภูมิคุ้มกันต่อเอชไอวีของเขาที่ลดลงเรื่อยๆ ซึ่งอาจจะบ่งบอกว่าไม่มีไวรัสเหลือในจำนวนที่มากพอจะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้

นพ. เซส ซิริอง กล่าวว่า “ตัวบ่งชี้ทางภูมิคุ้มกันวิทยาทั้งหมดที่เราวิเคราะห์ไม่สามารถตรวจพบชิ้นส่วนใดใดของเอชไอวีได้ ไม่ว่าจะเป็นไวรัสที่ผนวกตัวมันเองเข้าไปในเซลล์ภูมิคุ้มกันแล้ว (provirus) หรือไวรัสที่ยังสามารถขยายตัวเพิ่มได้ในปริมาณที่ต่ำหรือไวรัสอาร์เอ็นเอที่ยังไม่ได้ผนวกเข้าไปในเซลล์ได้” และเสริมว่า “การตรวจพบร่องรอยของเอชไอวีบางส่วนหลังการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ แต่เมื่อตรวจวิเคราะห์ให้ลึกลงไปอีก การวิเคราะห์แสดงว่าร่องรอยของดีเอ็นเอของเอชไอวีที่ตรวจพบทั้งหมดเกี่ยวข้องกับไวรัสที่ไม่สามารถขยายตัวเพิ่มได้”

ถึงกระนั้นก็ตาม ทีมวิจัยไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ว่าไวรัสอาจยังคงอยู่ในแหล่งสะสมไวรัสในระดับอวัยวะหรือระดับเซลล์ นพ. เซส ซิริองเน้นว่า “ไวรัสอาจพินตัวในโอกาสใดก็ตาม ถึงแม้ว่าเราหวังว่าสถานการณ์สงบนิ่งของไวรัสนี้จะคงอยู่อย่างถาวร”

การรักษาหายด้วยสเต็มเซลล์อีกห้าราย

มีคนจำนวนน้อยเท่านั้นที่หายจากเอชไอวีหลังจากการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ คนแรก ทีโมธี เรย์ บราวน์ (Timothy Ray Brown) หรือที่รู้จักในชื่อผู้ป่วยเบอร์ลิน ได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ 2 ครั้งเพื่อรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวในปีค.ศ. 2006 นายแพทย์เกโร ฮัทเตอร์ (Dr. Gero Hütter) ผู้เชี่ยวชาญโรคมะเร็งเป็นผู้ที่คิดว่าถ้าใช้สเต็มเซลล์ที่มีตัวรับกลายพันธุ์ ซีซีอาร์ 5 เดลต้า 32 (CCR5-delta-32) อาจรักษาได้ทั้งมะเร็งและเอชไอวี

ตามที่รายงานในการประชุมครอยของปี 2008 (the 2008 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections - CROI) บราวน์เข้ารับการรักษาด้วยเคมีบำบัดอย่างเต็มที่และการฉายรังสีทั่วร่างกายเป็นครั้งแรก และมีอาการต่อเนื่องที่หนักเกือบเสียชีวิตจากภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต่อต้านร่างกาย ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อเซลล์ภูมิคุ้มกันของผู้บริจาคโจมตีร่างกายของผู้รับ เขาหยุดยาต้านไวรัสขณะปลูกถ่ายเซลล์ครั้งแรก และปริมาณไวรัสของเขาไม่พินกลับมาอีก นักวิจัยได้ตรวจเลือด ลำไส้ และเนื้อเยื่ออื่นๆของเขาอย่างละเอียดถี่ถ้วนและไม่พบร่องรอยของเอชไอวีที่สามารถขยายตัวเพิ่มได้ เมื่อบราวน์เสียชีวิตในเดือนกันยายน ค.ศ. 2020 เขาปลอดจากเอชไอวีมานานกว่า 13 ปี

ชายคนที่สาม อัดัม แคสตีลเยโฮ (Adam Castillejo) ซึ่งได้รับการขนานนามว่า 'ผู้ป่วยลอนดอน' ได้รับการรักษาให้หายหลังจากการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์เพื่อรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองแบบฮอดจกิน (Hodgkin) จากผู้บริจาคที่มีตัวรับซีซีอาร์ 5 เดลต้า 32 ทั้งสองตัว [จากพ่อและแม่] และได้รับการบำบัดด้วยเคมีแต่ไม่มากเท่ากับที่ใช้ในการรักษาบราวน์และภาวะสเต็มเซลล์

ใหม่ต่อต้านร่างกายไม่รุนแรง ตามที่นำเสนอเป็นครั้งแรกที่การประชุมครอโยปี 2019 เขาหยุดยาด้านไวรัสในเดือนกันยายน 2017 หนึ่งปีครึ่งหลังการปลูกถ่าย และปัจจุบันเขายังคงปลอดจากเอชไอวี

ในการประชุมครอโยปี 2022 นักวิจัยจากนครนิวยอร์กได้นำเสนอเกี่ยวกับผู้หญิงวัยกลางคนที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวซึ่งได้รับการปลูกถ่ายโดยใช้เซลล์เม็ดเลือดจากสายสะดือที่มีตัวรับที่กลายพันธุ์ (CCR5-delta-32) ร่วมกับเซลล์ต้นกำเนิดจากญาติที่เลือดพอเข้ากันได้บางส่วน เธอหยุดยาด้านไวรัสสามปีหลังการปลูกถ่ายและยังคงไม่มีเอชไอวีตามรายงานล่าสุด

ต่อมาในปีเดียวกันในการประชุมโรคเอดส์ระหว่างประเทศ คศ. 2022 นักวิจัยได้ประกาศว่าพอล เอ็ดมอนด์ (Paul Edmonds) ซึ่งเรียกว่า ‘ผู้ป่วยเมืองแห่งความหวัง (City of Hope) ซึ่งเป็นชายจากรัฐแคลิฟอร์เนียตอนใต้ที่ได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ที่ติดเอชไอวี เมื่อต้นปี 2019 และหยุดยาด้านไวรัสในสองปีถัดมา เขายังคงอยู่ในภาวะที่ไวรัสสงบอยู่อย่างยาวนาน เนื่องด้วยเขามีอายุมากเขาจึงได้รับเคมีบำบัดในปริมาณที่น้อยลง ทำให้ภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต่อต้านร่างกายที่เกิดขึ้นไม่รุนแรง

ท้ายสุด มาร์ก แฟรงก์ (Marc Franke) หรือที่รู้จักกันในชื่อ ‘ผู้ป่วยดูลูเซลดอร์ฟ’ ก็ได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จากผู้บริจาคที่มีตัวรับกลายพันธุ์ CCR5-delta-32 ทั้งสองตัว [จากพ่อและแม่] มานานกว่าสิบปี และหยุดยาด้านเมื่อเกือบห้าปีที่แล้ว เขายังคงไม่มีเอชไอวี และในที่สุดแพทย์ของเขาก็ประกาศว่าเขาหายแล้วก่อนหน้าการประชุมครอโยปีนี้

อะไรคือกุญแจของการรักษาจนหาย ?

นักวิจัยยังคงค้นหาสิ่งที่ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้หายจากโรคหลังจากการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ ในขณะที่ความพยายามอื่นๆ ล้มเหลว จนถึงปัจจุบันผู้เชี่ยวชาญหลายคนสันนิษฐานว่าการใช้สเต็มเซลล์จากผู้บริจาคที่มีตัวรับที่กลายพันธุ์ (CCR5-delta-32) สองตัวเป็นสิ่งที่สำคัญขาดไม่ได้ แต่กรณีใหม่นี้ทำให้ต้องถามคำถามเดิมๆ เกี่ยวกับผลต่อเนื่องของการรักษา มะเร็ง ผลของภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต่อต้านร่างกาย และผลของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการรักษาอีกครั้ง

โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยเจนีวาได้รับยารักโซลิตินิบ (ruxolitinib) เป็นเวลาหลายปีเพื่อรักษาโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันที่เกิดจากสเต็มเซลล์โจมตีร่างกายผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง ซึ่งพญ. คาลมี กล่าวไว้ว่า “เชื่อว่ามันอาจส่งผลต่อการลดแหล่งสะสมไวรัสและต่อการไม่ฟื้นตัวของไวรัส”

เมื่อสิบปีที่ผ่านมากในการประชุมสมาคมโรคเอดส์นานาชาติของปี 2013 ดร.ทิโมธี เฮนริช (Dr. Timothy Henrich) ซึ่งปัจจุบันอยู่ที่มหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ซานฟรานซิสโก และเพื่อนร่วมงานได้นำเสนอเกี่ยวกับชายสองคนที่มีเอชไอวีในบอสตัน ซึ่งได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์เพื่อรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยใช้สเต็มเซลล์จากผู้บริจาคที่ไม่มีตัวรับกลายพันธุ์ CCR5-delta-32

กรณีทั้งสองสร้างความตื่นเต้นเป็นอย่างมาก เนื่องจากผู้ป่วยดูเหมือนจะควบคุมเอชไอวีได้หลังจากหยุดยาด้านไวรัส นักวิจัยแนะนำว่าภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต่อต้านร่างกายอาจจะแรงเพียงพอที่จะกำจัดไวรัสได้แม้หลังจากการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ ชนิดธรรมชาติ [ที่ตัวรับเอชไอวีเป็นปกติไม่มีการกลายพันธุ์] และแล้วความหวังก็พังทลายไปเมื่อไวรัสฟื้นกลับมาในสามเดือนและแปดเดือนหลังจากหยุดยาด้านไวรัส

ศาสตราจารย์ เลอวิน กล่าวไว้ว่า “ผู้ป่วยเจนีวาประสบความสำเร็จในการควบคุมเอชไอวีสงบนิ่งได้นานกว่าผู้ป่วยบอสตัน โดยที่ไม่ต้องกินยาด้านไวรัส การควบคุมไวรัสให้สงบนั้นนานถึง 20 เดือน จึงถือได้ว่าเป็นเรื่องที่มีแนวโน้มที่ดี แต่เราได้เรียนรู้จากผู้ป่วยบอสตันว่าแม้แต่ไวรัสตัวเดียวก็สามารถนำไปสู่การฟื้นตัวของเอชไอวีได้ ดังนั้นจึงต้องมีการติดตามเฝ้าระวังบุคคลนี้อย่างใกล้ชิดติดต่อกันหลายเดือนถึงหลายปีต่อไปข้างหน้า”

แม้ว่าการรักษาเอชไอวีให้หายรายใหม่แต่ละกรณีจะให้เบาะแสเพิ่มเติมเกี่ยวกับการรักษาเอชไอวีให้หาย แต่การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ก็มีความเสี่ยงมากเกินไปและอาจไม่จำเป็นสำหรับบางคนเพื่อรักษามะเร็งที่คุกคามชีวิต และการรักษาที่เข้มข้นและมีค่าใช้จ่ายสูงยังห่างไกลจากความเป็นไปได้สำหรับคนส่วนใหญ่ที่มีเอชไอวีทั่วโลก

อย่างไรก็ตาม กรณีเหล่านี้สามารถช่วยให้นักวิทยาศาสตร์พัฒนายุทธศาสตร์ที่นำไปสู่การรักษาให้หายพอที่จะดำรงชีวิตได้ตามปกติ (functional cure) ที่สามารถนำไปใช้ได้อย่างกว้างขวางมากขึ้น หรือที่ทำให้โรคสงบในระยะยาว (long-term remission) ได้โดยไม่ต้องใช้ยาด้านไวรัส ตัวอย่างเช่น นักวิจัยบางคนกำลังศึกษาว่าเทคนิคการตัดต่อยีน เช่น คริสเปอร์ (CRISPR) ที่สามารถใช้เพื่อลบหรือห้ามการทำงานของตัวรับซีซีอาร์ห้า (CCR5) เพื่อให้เซลล์ภูมิคุ้มกันของคนนั้นจัดการกับไวรัสเอชไอวีเองได้หรือไม่

นพ. เซส ซีร็อง กล่าวไว้ว่า “ผมยอมรับว่ารายงานกรณีศึกษาคือรายงานเฉพาะกรณี และสำหรับแต่ละกรณี มีตัวแปรมากมาย ซึ่งหากไม่มีการวิจัยที่มีกลุ่มควบคุม ก็จะไม่สามารถทราบได้อย่างแน่ชัดว่าปัจจัยใดเป็นปัจจัยสำคัญ...แต่ผมคิดว่ารายงานประเภทนี้มีค่ามาก การกลายพันธุ์ของตัวรับ (CCR5-delta-32) ถูกระบุเป็นครั้งแรกในกรณีการศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วย 2 รายที่ได้สัมผัสกับเชื้อและไม่ติดเอชไอวี จากนั้นจึงมีการพัฒนายาและการรักษาใหม่ๆ ยุทธศาสตร์การบำบัดด้วยยีน และเมื่อเราเข้าใจโลกแล้ว แม้ว่าจะได้มาจากกรณีศึกษาก็ตาม แต่มันก็สามารถให้ข้อมูลที่มีค่าแก่เราได้มากมาย”

