

Review article

Application of monoclonal antibody in medicine

Siriporn Ponsen*, Nootchanat Premprayoon

Antiserum and standard cell preparation section, National Blood Centre, Thai Red Cross Society, Bangkok 10330, Thailand

Abstract

Since, 1975 when monoclonal antibody is succeed by using mouse monoclonal hybridoma technique until right now; monoclonal antibody production technique is continuously developed and monoclonal antibody is applied to use with many fields of medicine and science such as blood bank, pharmacognosy and therapeutic antibody. In field of blood bank, monoclonal antibody is used for produce blood group reagent. Also, in field of pharmacognosy, monoclonal antibody and single chain variable fragments (scFvs) are used for analysis of quantitative and qualitative of herb and traditional medicine. In addition, monoclonal antibody is used for diagnostic of tumor marker and used for antibody therapy in cancer patient. Monoclonal antibody is very useful. Therefore, this review article aimed to present history and evaluation of monoclonal antibody production technique from past to present. Also, this article discussed benefits and how to apply monoclonal antibody with many fields of medicine and science with safe and gain the most benefits.

Keywords: *Antibody, hybridoma, monoclonal antibody.*

***Correspondence** to: Siriporn Ponsen, Antiserum and standard cell preparation section, National Blood Centre, Thai Red Cross Society, Bangkok 10330, Thailand.

E-mail: phasai_nang@hotmail.com

Received: May 2, 2022

Revised: November 10, 2022

Accepted: December 22, 2022

บทฟื้นฟูวิชาการ

การนำโมโนโคลนัลแอนติบอดีมาประยุกต์ใช้ทางการแพทย์

ศิริพร พลเสน, นุชนาฏ เปรมประยูร

ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

หลังจากการสร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีชนิด mouse monoclonal antibody ประสบความสำเร็จเมื่อปีพ.ศ. 2518 วิธีการสร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีก็ได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่องและยังได้นำโมโนโคลนัลแอนติบอดีที่ได้มาประยุกต์ใช้ในงานด้านการแพทย์และวิทยาศาสตร์ด้านต่างๆ อย่างแพร่หลาย เช่น งานธนาคารเลือด งานเภสัชเวช และงานแอนติบอดีที่ใช้ในการรักษา เป็นต้น สำหรับด้านงานธนาคารเลือดที่เด่นชัดคือการนำโมโนโคลนัลแอนติบอดีมาใช้ในการผลิตน้ำยาตรวจหมู่โลหิต ส่วนด้านเภสัชเวชได้มีการใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดีและชิ้นส่วนแปรผันแบบสายเดี่ยว (single chain variable fragments, scFvs) ในการวิเคราะห์ปริมาณและคุณภาพของยาสมุนไพรและยาแผนโบราณ นอกจากนี้ด้านการใช้แอนติบอดีเพื่อการรักษาที่ได้รับความนิยมในปัจจุบันคือมีการใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดีในการตรวจหาสารบ่งชี้มะเร็ง (tumor marker) และใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิดโมโนโคลนัลแอนติบอดีจึงถือได้ว่ามีประโยชน์อย่างยิ่ง ดังนั้นวัตถุประสงค์ของบทความนี้เพื่อนำเสนอประวัติความเป็นมา และวิวัฒนาการของวิธีการสร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีจากอดีตถึงปัจจุบัน รวมไปถึงประโยชน์และการเลือกประยุกต์ใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดีให้เข้ากับงานทางการแพทย์และวิทยาศาสตร์เพื่อก่อให้เกิดประโยชน์และความปลอดภัยสูงสุด

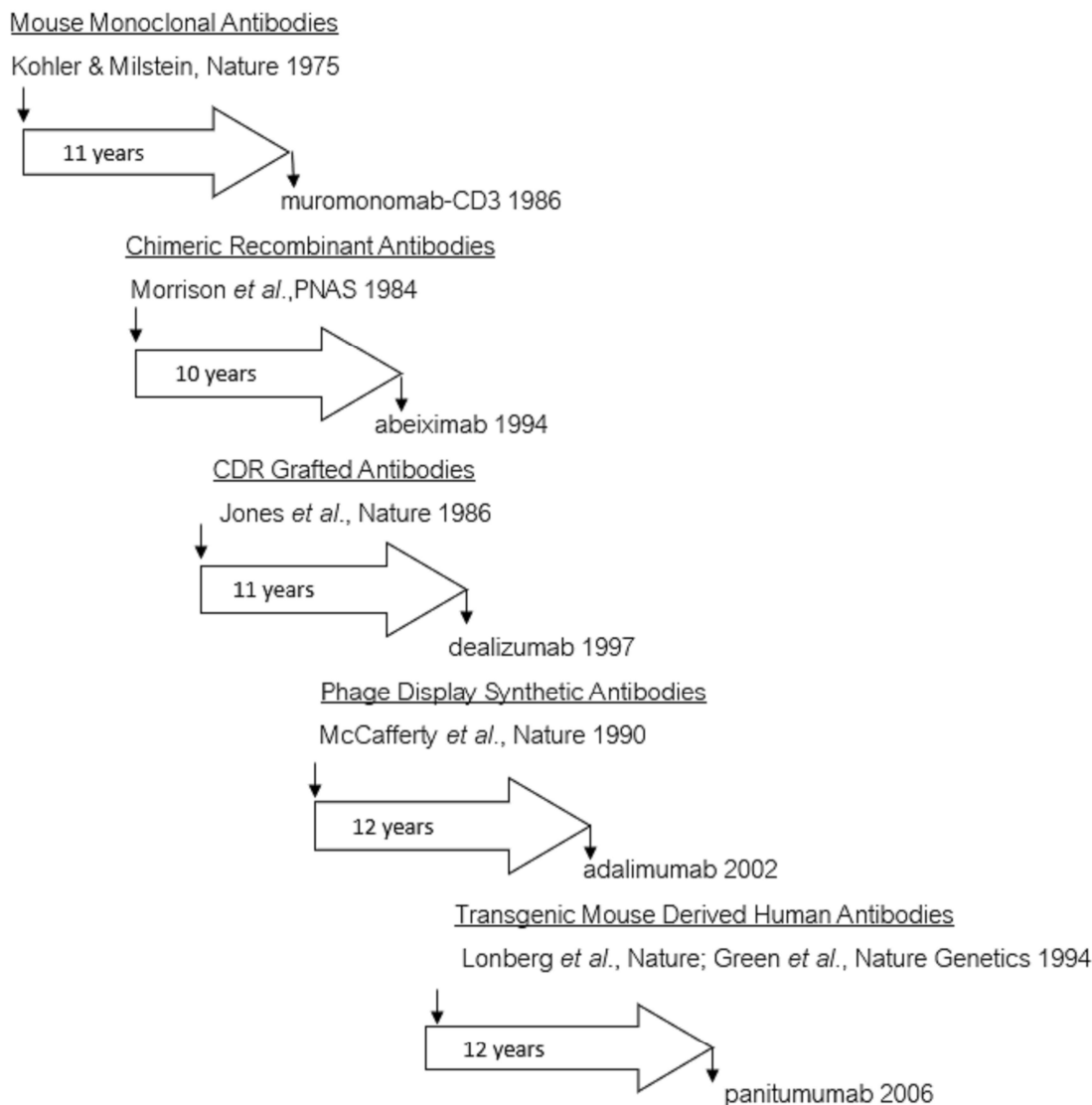
คำสำคัญ: แอนติบอดี, ไฮบริโดมา, โมโนโคลนัลแอนติบอดี.

โมโนโคลนัลแอนติบอดีคือแอนติบอดีที่จับกับ epitope ที่จำเพาะ ซึ่งโมโนโคลนัลแอนติบอดีมีหลายชนิดโดยถูกแบ่งเป็นชนิดต่างๆ ตามลำดับกรดอะมิโน และโครงสร้าง ดังนี้ mouse หรือ murine monoclonal antibody, chimeric monoclonal antibody, humanized monoclonal antibody และ human monoclonal antibody โดยที่ mouse monoclonal antibody คือโมโนโคลนัลแอนติบอดีที่สร้างจากการเชื่อมผสมระหว่างเซลล์เม็ดเลือดขาว (B lymphocyte) ในม้ามของหนูทดลองกับเซลล์มะเร็ง (myeloma cells) ของหนู ทำให้ได้เซลล์ไฮบริโดมา (hybridoma) หรือเซลล์ลูกผสมของหนูที่เรียกว่า mouse monoclonal antibody ส่วนโมโนโคลนัลแอนติบอดีชนิด chimeric monoclonal antibody และ humanized monoclonal antibody เกิดจากการดัดแปลงพันธุกรรมให้แอนติบอดีคล้ายคลึงแอนติบอดีของคนมากขึ้น โดยมีส่วนประกอบของ human monoclonal antibody ถึงร้อยละ 60 และ 90 ตามลำดับ ในส่วนของ human monoclonal antibody จะเป็นแอนติบอดีที่เป็นของคนทั้งหมดซึ่งสร้างจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด B lymphocyte จากเลือดคน นับตั้งแต่การสร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีประสบความสำเร็จครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2518⁽¹⁾ โดย Kohler and Milstein ด้วยวิธี mouse monoclonal hybridoma technique วิธีการเริ่มจากฉีดกระตุ้นหนูทดลองและนำ B lymphocyte จากม้ามหนูทดลองมาเชื่อมกับ myeloma cells ที่ไม่มียีนสร้าง hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase (HGPRT) การเชื่อมเซลล์จะใช้สารเคมีหรือใช้วิธีการกระตุ้นด้วยไวรัส จากนั้นเลี้ยงเซลล์ไฮบริโดมาที่ได้ด้วยอาหารเลี้ยงเซลล์ที่มี hypoxanthine-aminopterin-thymidine หรือเรียกว่า HAT media ซึ่งจะมีเพียงเซลล์ไฮบริโดมาเท่านั้นที่สามารถเจริญเติบโตได้ในอาหารชนิดนี้ ดังนั้นจึงถือว่า HAT media เป็น selective media ส่วนเซลล์ไฮบริโดมาที่ได้มาคือเซลล์ลูกผสมระหว่าง B lymphocyte และ myeloma cells จากนั้นต้องมีการคัดเลือกเฉพาะเซลล์ไฮบริโดมาที่สามารถสร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีและนำโมโนโคลนัลแอนติบอดีเหล่านั้นมาประยุกต์ใช้งานต่อไป หลังจากประสบความสำเร็จในการสร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีชนิด mouse monoclonal antibody ก็มีการพัฒนาโมโนโคลนัลแอนติบอดีขึ้นมาอีกหลายวิธี และวิวัฒนาการโมโนโคลนัลแอนติบอดีที่ประสบความสำเร็จดังนี้ เมื่อปี พ.ศ. 2518 ประสบความสำเร็จในการสร้าง muromonab-CD3 ซึ่งเป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีชนิด mouse monoclonal antibody โดย Kohler and Milstein ต่อมาในปี พ.ศ. 2527

ได้ประสบความสำเร็จการสร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีชนิด chimeric recombinant antibody โดย Morrison และคณะ ต่อมาในปี พ.ศ. 2531 ประสบความสำเร็จในการสร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีชนิด CDR grafted antibody จากนั้นเมื่อปี พ.ศ. 2533 ประสบความสำเร็จการสร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีชนิด phage display synthetic antibody โดย McCafferty และคณะ และในปี พ.ศ. 2537 ก็ประสบความสำเร็จในการสร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีชนิด transgenic mouse derived human antibody โดยคณะของ Lonberg และ Green ส่วนการรับรองโมโนโคลนัลแอนติบอดีขององค์การอาหารและยา (FDA) เมื่อปี พ.ศ. 2529 โมโนโคลนัลแอนติบอดีชนิดแรกที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา คือ muromonab-CD3 ซึ่งเป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีชนิด mouse monoclonal antibody ต่อมาก็มีโมโนโคลนัลแอนติบอดีหลายชนิดที่ได้รับการรับรอง เช่น ในปี พ.ศ. 2537 โมโนโคลนัลแอนติบอดีชื่อ abezimab ซึ่งเป็นชนิด chimeric recombinant antibody ได้ผ่านการรับรอง จากนั้นปี พ.ศ. 2540 โมโนโคลนัลแอนติบอดีชื่อ daelimumab ซึ่งเป็นชนิด CDR grafted antibody ได้รับการรับรอง ต่อมาในปี พ.ศ. 2545 โมโนโคลนัลแอนติบอดีชื่อ adalimumab ที่เป็นชนิด phage display synthetic antibody ก็ได้รับการรับรอง และในปี พ.ศ. 2549 โมโนโคลนัลแอนติบอดีชื่อ panitumumab ที่เป็นโมโนโคลนัล ชนิด transgenic mouse derived human antibody ก็ได้รับการรับรองเช่นกัน (รูปที่ 1) และปัจจุบันมีการประยุกต์ใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดีกับงานด้านการแพทย์และด้านวิทยาศาสตร์อย่างแพร่หลาย

โมโนโคลนัลแอนติบอดีกับงานธนาคารเลือดและการผลิตน้ำยาตรวจหมู่โลหิต

น้ำยาตรวจหมู่โลหิตสามารถผลิตจากวัตถุดิบและวิธีการที่หลากหลาย เช่น ผลิตเป็นน้ำยาตรวจหมู่โลหิตชนิดโพลีโคลนัลแอนติบอดีด้วยการเปลี่ยนพลาสมาให้เป็นซีรัม⁽³⁾ ซึ่งวิธีนี้เป็นวิธีที่ง่าย สะดวกและเหมาะกับการผลิตน้ำยาตรวจหมู่โลหิตชนิดที่สามารถพบได้ในน้ำเหลืองผู้บริจาค แต่อย่างไรก็ตามก็มีข้อจำกัดในเรื่องความแรงของแอนติบอดีแต่ละรุ่นการผลิตไม่เท่ากันหรือมีความแรงต่ำทำให้การประยุกต์ใช้ไม่สะดวก เช่น ในกรณีแอนติบอดี A และ B ที่ได้จากพลาสมาของผู้บริจาคซึ่งมีความแรงแอนติบอดีต่ำ อาจจะไม่สามารถตรวจหมู่โลหิตย่อย (subgroup) ในระบบ ABO ได้



รูป 1.วิวัฒนาการเทคโนโลยีการผลิตโมโนโคลนัลแอนติบอดี และแอนติบอดีที่ผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยา⁽²⁾

การผลิตน้ำยาตรวจหมู่โลหิตชนิดโพลีโคลนัลแอนติบอดียังสามารถผลิตโดยการฉีดกระตุ้นกระต่าย เช่น การผลิตน้ำยา anti-M, anti-N, anti-IgG และ anti-human complement เป็นต้น แต่วิธีนี้มีความยุ่งยากพอสมควรเนื่องจากกระต่ายไม่สามารถสร้างแอนติบอดีเพียงชนิดเดียวที่เราต้องการได้หากแต่ว่ากระต่ายมีการสร้างแอนติบอดีหลายตัว จึงทำให้ผู้ผลิตต้องกำจัดแอนติบอดีตัวที่ไม่ต้องการออกด้วยวิธีการ adsorption technique⁽⁴⁻⁵⁾

การผลิตน้ำยาตรวจหมู่โลหิตจากส่วนประกอบของพืชและสัตว์ชั้นต่ำ (lectin) เช่น anti-A ที่ผลิตจากหอย *Helix pomatio* และหอย *Helix hortensis* ส่วน anti-A1 ที่ผลิตจากถั่ว *Dolicos biflorus* และ anti-H ที่ผลิตจากถั่ว *Ulex europeus*⁽⁶⁾ แต่ก็มีข้อจำกัดเรื่องความไม่เพียงพอ

ของวัตถุดิบ

นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยเรื่องการผลิตโมโนโคลนัลแอนติบอดีด้วยวิธีการนำเซลล์ไฮบริโดมาไปเลี้ยงในลักษณะที่เป็นมะเร็งในช่องท้องของหนู (ascites tumor) แล้วสกัดเอาน้ำในช่องท้อง (ascites fluid) ที่มีโมโนโคลนัลแอนติบอดีออกมา วิธีนี้เป็นที่นิยมเพราะสามารถผลิตโมโนโคลนัลแอนติบอดีได้ปริมาณแอนติบอดีสูงกว่าการเลี้ยงในหลอดทดลองประมาณ 1, 000 ถึง 10,000 เท่า แต่ก็เป็นวิธีการที่สร้างความเจ็บปวดและทรมานให้กับหนูทดลองเป็นอย่างมาก นอกจากนั้นโมโนโคลนัลแอนติบอดีที่เตรียมได้ยังปนเปื้อนด้วยอิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ของหนูไวรัส หรือสารไซโตไคน์ (cytokine) อื่นๆ จากหนูซึ่งอาจไม่เป็นผลดีต่อการนำไปใช้งาน⁽⁷⁻¹⁰⁾

ต่อมาได้มีการพัฒนาการผลิตน้ำยาตรวจหมู่โลหิตชนิดโมโนโคลนัลแอนติบอดี ด้วยวิธี mouse monoclonal hybridoma technique แต่อย่างไรก็ตามก็ยังพบว่ามีข้อจำกัดคือวิธี mouse monoclonal hybridoma technique ไม่สามารถสร้างเซลล์สายพันธุ์ที่สร้างแอนติบอดีต่อหมู่เลือดระบบ Rh ได้ เช่น anti-D anti-c anti-C anti-e และ anti-E⁽⁴⁾ และยังมีข้อเสียอีกอย่างคือหากใช้เซลล์เม็ดเลือดแดงของคนฉีดกระตุ้น ส่วนมากจะได้เซลล์สายพันธุ์ที่สร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนหลายตัวในคราวเดียวกัน บางครั้งจึงไม่สามารถนำแอนติบอดีเหล่านั้นมาใช้ประโยชน์ได้ เนื่องจากไม่มีความจำเพาะ สาเหตุเกิดจากเลือดของคนมีแอนติเจนหลายตัว จึงกระตุ้นหนูทดลองให้สร้างแอนติบอดีที่หลากหลายเช่นกัน แต่ก็มีปัญหาด้วยการใช้แอนติเจนบริสุทธิ์ฉีดกระตุ้น หนูทดลอง ซึ่งมีราคาค่อนข้างสูง และแอนติเจนที่จะใช้ต้องเป็นแอนติเจนที่ไม่เป็นพิษต่อหนูทดลอง นอกจากนั้นยังต้องไม่เป็นแอนติเจนที่คล้ายกับแอนติเจนของหนูทดลองเอง และควรใช้แอนติเจนซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่ในชั้นต้นของลำดับการวิวัฒนาการหรือใช้เฉพาะแอนติเจนที่มีความสามารถในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของหนูได้เท่านั้น นอกจากนั้นผลที่ได้จากการกระตุ้นหนูทดลองยังมีความแปรปรวนสูงขึ้นกับสุขภาพของหนูแต่ละตัวและยังมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการฉีดกระตุ้นหนูทดลอง เช่น การเลือกอายุของหนูทดลองให้เหมาะสม การเว้นระยะห่างในการฉีดกระตุ้นต่อครั้ง หรือบางครั้งพบว่าหนูทดลองมีการเสียชีวิตระหว่างฉีดกระตุ้น เป็นต้น

ส่วนการผลิตน้ำยาตรวจหมู่โลหิตชนิดโมโนโคลนัลแอนติบอดีด้วยวิธี human monoclonal hybridoma technique พบว่าสามารถสร้างเซลล์สายพันธุ์ที่สร้างแอนติบอดีที่มีความจำเพาะได้ดีกว่าวิธี mouse monoclonal hybridoma technique เพราะสามารถเลือก B lymphocyte ที่สร้างแอนติบอดีที่จำเพาะมา transform ด้วยไวรัส (Epstein-Barr Virus) แต่อย่างไรก็ตามก็พบปัญหาเช่นกัน ซึ่งปัญหาที่พบส่วนใหญ่ คือปัญหาในเรื่องความแรงแอนติบอดีที่ได้จากเซลล์สายพันธุ์มีความแรงต่ำ เนื่องจาก B lymphocyte ที่ใช้ในการสร้างเซลล์สายพันธุ์มีความสามารถในการสร้างแอนติบอดีต่ำ และอีกประการคือเซลล์สายพันธุ์ที่ได้อาจจะไม่มีความเสถียรในการสร้างแอนติบอดี เช่น ครั้งแรกที่ค้นพบเซลล์สายพันธุ์สามารถสร้างแอนติบอดีที่มีความแรงสูง แต่ต่อมาระยะหนึ่งอาจจะสร้างแอนติบอดีที่มีความแรงลดลงหรืออาจจะไม่สร้างเลย ด้วยเหตุนี้จึงต้องมีการคัดเลือกเซลล์สายพันธุ์ด้วยวิธีเจือจางลดสัดส่วน (limiting dilution) เพื่อให้

ได้เซลล์สายพันธุ์ที่ยังสร้างแอนติบอดีหลายรุ่น หรือจนกว่าจะได้เซลล์สายพันธุ์ที่สร้างแอนติบอดีที่เสถียรและไม่มีเซลล์สายพันธุ์ที่ไม่สร้างแอนติบอดีปะปนอยู่ นอกจากนี้ปัญหาใหญ่อีกอย่างหนึ่งของวิธี human monoclonal hybridoma technique คือ B lymphocyte ที่สร้างแอนติบอดีจะพบแอนติบอดีชนิดเดิมหรือพบเพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้น และบางครั้งยังพบว่า B lymphocyte สร้างแอนติบอดีหลายชนิดในคราวเดียว จากการทดลองถือว่าเป็นเรื่องที่ยากพอสมควรที่จะประสบความสำเร็จในการสร้างเซลล์สายพันธุ์ที่สร้างแอนติบอดีที่จำเพาะหรือโมโนโคลนัลแอนติบอดีจาก B lymphocyte ที่สร้างแอนติบอดีหลายชนิดในคราวเดียวกัน

โมโนโคลนัลแอนติบอดีกับการรักษาโรค

ปัจจุบันแอนติบอดีเป็นทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาโรคต่างๆ หลังจากปี พ.ศ. 2529 ได้มีการรับรองการใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดีตัวแรกคือ anti-CD3 monoclonal antibody เพื่อใช้ป้องกันการการปฏิเสธไตปลูกถ่าย⁽¹¹⁾ และปัจจุบันส่วนใหญ่โมโนโคลนัลแอนติบอดีและอนุพันธ์ถูกสร้างขึ้นเพื่อใช้ในงานทางการแพทย์หลายด้าน เช่น การรักษา มะเร็งเต้านมระยะสุดท้าย⁽¹²⁾ การตรวจหาไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ H5N1⁽¹³⁾ การตรวจสารบ่งชี้มะเร็งในซีรัมและตรวจหาตำแหน่งของก้อนมะเร็ง⁽¹⁴⁾ เป็นต้น นอกจากนั้นโมโนโคลนัลแอนติบอดีและอนุพันธ์ยังถูกนำมาใช้เป็นเครื่องมือเพื่อช่วยนำส่งยาหรือสารกัมมันตรังสีไปยังเนื้อเยื่อเป้าหมาย เพื่อใช้ในการรักษามะเร็ง และช่วยในการนำส่งยาเข้าสู่สมอง⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ และโมโนโคลนัลแอนติบอดีชนิด chimeric monoclonal antibody และ humanized monoclonal antibody ส่วนใหญ่ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อเป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีเพื่อรักษามะเร็ง⁽¹⁸⁾ แต่อย่างไรก็ตามแอนติบอดีแต่ละชนิดมีข้อดี ข้อด้อย ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยที่แตกต่างกัน ดังนั้นการเลือกใช้แอนติบอดีเพื่อการรักษาจำเป็นต้องเข้าใจความแตกต่างของแอนติบอดีแต่ละชนิดและคุณสมบัติที่แตกต่างกัน เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลการรักษาและความปลอดภัยสูงสุด⁽¹⁹⁾ ปัจจุบันกำลังมีการศึกษาค้นคว้ายากกลุ่มโมโนโคลนัลแอนติบอดีเพื่อในการรักษาโรคโควิด 19 โดยที่ยาโมโนโคลนัลแอนติบอดี หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า ยาแอนติบอดีโคลนเดี่ยว เป็นยาชีววัตถุที่ผลิตด้วยกรรมวิธีทางเทคโนโลยีชีวภาพ มีโครงสร้างเป็นสารภูมิคุ้มกันหรือแอนติบอดีชนิดที่มีความจำเพาะในการจับกับ epitope บนผิว

of SARS-CoV-2⁽²⁰⁾

ผู้บริจาคและผู้รับเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย อีกทั้งโมโนโคลนัลแอนติบอดีเหมาะกับการผลิตน้ำยาตรวจ

โมโนโคลนัลกับงานด้านเภสัชเวช

โมโนโคลนัลแอนติบอดีและอนุพันธ์ชนิดชิ้นส่วนแปรผันแบบสายเดี่ยว (single chain variable fragments, scFvs) ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในงานเภสัชเวชหลายแขนง ไม่ว่าจะเป็นการตรวจเอกลักษณ์ การตรวจวัดสารสำคัญในสมุนไพร และใช้ในงานที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของสารสกัดพืชสมุนไพร การใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดีในการวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญในพืชสมุนไพร เรียกได้ว่าเป็นการวิเคราะห์ด้วยวิธีทาง Immunoassay โดยใช้เทคนิค enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) และ Eastern blotting แต่โดยทั่วไปการวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญจากพืชมักนิยมวิเคราะห์ด้วยวิธีโครมาโทกราฟี (chromatography) ซึ่งมีข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น ต้องเตรียมสารสกัดก่อนวิเคราะห์ ข้อจำกัดในเรื่องความไวของเครื่องมือ และเวลาที่ใช้ในการวิเคราะห์แต่ละตัวอย่างค่อนข้างนาน เมื่อใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดีและอนุพันธ์ชนิดชิ้นส่วนแปรผันแบบสายเดี่ยวมาช่วยในการวิเคราะห์ปรากฏว่ามีความแม่นยำและความจำเพาะสูง อีกทั้งวิธีเตรียมสารตัวอย่างไม่ยุ่งยากสามารถนำสารสกัดหยาบมาทำการวิเคราะห์ได้เลย จึงเหมาะกับการวิเคราะห์สารปริมาณต่ำและมีจำนวนตัวอย่างมาก⁽²¹⁾ นอกจากนี้ยังสามารถประยุกต์ใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดีในการตรวจหาตำแหน่งออกฤทธิ์ของสารธรรมชาติภายในเซลล์ได้ ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ระดับเซลล์ของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติได้⁽²²⁾

อภิปราย

โมโนโคลนัลแอนติบอดีมีประโยชน์และสามารถประยุกต์ใช้กับงานด้านการแพทย์ได้หลายแขนงและมีส่วนสำคัญในการพัฒนางานธนาคารเลือดและการผลิตน้ำยาเป็นอย่างมาก เนื่องจากสามารถสร้างแอนติบอดีเพื่อผลิตเป็นน้ำยาตรวจหามูลูติเพื่อใช้ในการตรวจหาแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดง ทำให้การตรวจความเข้ากันได้ของเลือดผู้บริจาคและผู้รับเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย อีกทั้งโมโนโคลนัลแอนติบอดีเหมาะกับการผลิตน้ำยาตรวจหามูลูติในปริมาณมาก (large scale) และเหมาะสำหรับผลิตเพื่อจำหน่ายเชิงพาณิชย์หรือใช้ในการศึกษาทดลองที่ใช้แอนติบอดีในปริมาณมากจึงจะคุ้มค่า เนื่องจากการสร้าง

โมโนโคลนัลแอนติบอดีใช้ต้นทุนสูงและใช้เวลาในการศึกษาค้นคว้านานกว่าจะประสบความสำเร็จ อีกทั้งเมื่อประสบความสำเร็จในการสร้างเซลล์สายพันธุ์แล้วก็ยังต้องมีต้นทุนในการแลกรักษาเซลล์สายพันธุ์นั้นให้สร้างแอนติบอดีอย่างต่อเนื่องตลอดไป เพราะเซลล์สายพันธุ์สามารถหยุดหรือสร้างแอนติบอดีได้ความแรงน้อยลงหากไม่ได้รับการดูแล หรือการ re-clone อย่างสม่ำเสมอเป็นระยะ แต่หากไม่ต้องการใช้แอนติบอดีในปริมาณมากอาจจะใช้การผลิตน้ำยาตรวจหามูลูติชนิดโพลิโคลนัลโดยการเปลี่ยนพลาสมาที่มีแอนติบอดีให้เป็นซีรัม เพราะมีความสะดวกและต้นทุนไม่สูงมากนัก แต่อย่างไรก็ตามจะติดข้อจำกัดของปริมาณและความแรงของแอนติบอดี แต่หากสนใจศึกษาค้นคว้าด้านโมโนโคลนัลแอนติบอดีเพื่อผลิตน้ำยาตรวจหามูลูติก็ควรเลือกวิธีการสร้างเซลล์สายพันธุ์ที่เหมาะสมกับชนิดแอนติบอดี เพราะการสร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีด้วยวิธี mouse monoclonal hybridoma technique จะมีข้อจำกัดในด้านการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของหนูต่อแอนติเจนที่ฉีด จึงทำให้ไม่สามารถผลิตน้ำยาตรวจหามูลูติระบบ Rh ได้ ส่วนการสร้างเซลล์สายพันธุ์ที่สร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีเพื่อผลิตน้ำยาตรวจหามูลูติด้วยวิธี human monoclonal hybridoma technique ควรเลือก B lymphocyte ที่สร้างแอนติบอดีชนิดจำเพาะและมีความแรงแอนติบอดีสูงเพื่อให้ได้เซลล์สายพันธุ์ที่สามารถสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะและมีความแรงแอนติบอดีสูง เพื่อเป็นการลดการนำแอนติบอดีที่ได้ไปทำให้เข้มข้น (concentration) เพื่อให้มีความแรงตามมาตรฐาน ซึ่งปัจจุบันน้ำยาตรวจหามูลูตินิยมผลิตจากโมโนโคลนัลแอนติบอดีโดยใช้ทั้งวิธี mouse monoclonal hybridoma technique⁽²³⁾ และ human monoclonal hybridoma technique^(24, 25)

ส่วนการเลือกใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดีในการวินิจฉัยโรค และด้านการรักษาโรคในปัจจุบันถือว่าเป็นอีกทางเลือกหนึ่งเพื่อทำให้การตรวจโรคได้ตรงจุดและรวดเร็วขึ้น เช่น ใช้โมโนโคลนัลแอนติบอดีในการตรวจหาไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ และการตรวจหาตำแหน่งของก้อนมะเร็ง เมื่อการตรวจหาโรคถูกต้องและรวดเร็วย่อมส่งผลให้การรักษาริเริ่มได้เร็วและตรงจุดแต่อย่างไรก็ตามต้องเลือกใช้แอนติบอดีที่จำเพาะเพื่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดในการรักษา นอกจากนี้ด้านเภสัชเวทยังมีการนำโมโนโคลนัลแอนติบอดีและชิ้นส่วนแปรผันแบบสายเดี่ยวมาประยุกต์ใช้ในการควบคุมคุณภาพสมุนไพรหรือยาแผนโบราณ ทั้งในการวิเคราะห์เชิงปริมาณสาร

สำคัญ โดยมีข้อดีคือมีความไวและความจำเพาะสูงกว่าวิธีอื่น สามารถวิเคราะห์สารปริมาณน้อยได้ และสามารถวิเคราะห์ปริมาณจากสารสกัดได้โดยตรง รวมทั้งใช้เวลาในการวิเคราะห์น้อยและสามารถวิเคราะห์ตัวอย่างปริมาณมากได้

สรุป

การสร้างโมโนโคลนัลแอนติบอดีด้วยวิธีต่างๆ เป็นเทคโนโลยีที่มีประโยชน์และโมโนโคลนัลแอนติบอดีที่ได้สามารถนำมาประยุกต์ใช้อย่างแพร่หลาย ทั้งในงานธนาคารเลือด เช่น การผลิตน้ำยาตรวจหมู่โลหิต ใช้ในงานด้านการแพทย์ เช่น การตรวจและรักษามะเร็ง และการประยุกต์ใช้ด้านเภสัชเวช เช่น การวิเคราะห์และควบคุมปริมาณสมุนไพรหรือยาแผนโบราณ หรือแม้แต่การศึกษาค้นคว้าเพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในการผลิตยาเพื่อรักษาโรคโควิด 19 ในปัจจุบัน ดังนั้นการพัฒนาโมโนโคลนัลแอนติบอดีอย่างต่อเนื่องจึงถือว่ายังมีความจำเป็นและมีความสำคัญ เพราะสามารถประยุกต์ใช้ได้กับงานทางด้านทางการแพทย์และวิทยาศาสตร์ได้หลากหลายและมีประโยชน์อย่างยิ่ง

เอกสารอ้างอิง

1. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.
2. Nissim A, Chernajovsky Y. Historical development of monoclonal antibody therapeutics. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;181:3-18.
3. Phikulsod S, Poltian R, Kaewkitiroj P, Utid K, Tingtoy U, Tubrod J. Monoclonal Anti-A reagent using hybridoma technique prepared by National Blood Centre Thai Red Cross Society. *J Hematol Transfus Med* 1992;2:373-81.
4. Sakuldamrongpanich T. Monoclonal Antibody; Blood Grouping reagent. *Thai J Hematol Transfus Med* 2002; 12: 235-43.
5. Tanvisut Y, Pomsinlapatip J, Vongchan P. Production of Anti-human Globulins (polyspecific) Reagent for Blood Banking Use. *Bull Chiang Mai Assoc Med Sci* 2006;39:8-14.
6. Panmoung W. Monoclonal antibodies to blood group antigens. *J Hematol Transfus Med* 1991;1: 359-64.
7. Jackson LR, Trudel LJ, Fox JG, Lipman NS. Monoclonal antibody production in Murine Ascites I. clinical and pathologic features. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 1999;49:70-80.
8. Jackson LR, Trudel LJ, Fox JG, Lipman NS. Monoclonal antibody production in Murine Ascites II. Production characteristics. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 1999;49:81-6.
9. Hendriksen CF, Leeuw de WA. Production of monoclonal antibodies by the ascites method in laboratory animals. *Res Immunol* 1998;149:535-42.
10. Panmoung W, Narathorn D. The production and application of monoclonal antibodies. *Chula Med J* 1986;30:1179-91.
11. Rodgers KR, Chou RC. Therapeutic monoclonal antibodies and derivatives: Historical perspectives and future directions. *Biotechnology Adv* 2016;34: 1149-58.
12. Petrlikovk K. Avastin in the treatment of breast cancer. *KlinOnkol* 2011;24:101-5.
13. Linke S, Neubauer K, Dorner MB, Dorner BG, Pauli G, Schweiger B. Generation and characterization of monoclonal antibodies against influenza virus A, subtype H5N1. *J Virol Methods* 2011;175:85-94.
14. Mattos-Arruda LD, Dienstmann R, Tabernero J. Development of molecular biomarkers in individualized treatment of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:279-89.
15. Kobatake E, Yamano R, Mie M. Targeted delivery using immunoliposomes with a lipid-modified antibody-binding protein. *Appl Biochem Biotechnol* 2011;163:296-303.
16. Manjappa AS, Chaudhari KR, Venkataraju MP, Dantuluri P, Nanda B, Sidda C, et al. Antibody derivatization and conjugation strategies: application in preparation of stealth immunoliposome to target chemotherapeutics to tumor. *J Control Release* 2011; 150:2-22.

17. Afshar S, Asai T, Morrison SL. Humanized ADEPT comprised of an engineered human purine nucleoside phosphorylase and a tumor targeting peptide for treatment of cancer. *Mol Cancer Ther* 2009;8:185-93.
18. Limpanasithikul W. Biological response modifier (BMR). *Thai J Pharmacol* 2005;27:22-8.
19. Cai HH. Therapeutic Monoclonal Antibodies Approved by FDA in 2016. *MOJ Immunol* 2017;5:10-1.
20. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan KC, et al. Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327:432-41.
21. Juengwatanatrakul T. Applications of monoclonal antibodies and single chain variable fragments in pharmacognosy. *IJPS* 2011;7:1-13.
22. Joo EJ, Ha YW, Shin H, Son SH, Kim YS. Generation and characterization of monoclonal antibody to ginsenoside Rg3. *Biol Pharm Bull* 2009;32:548-52.
23. Kerdkaewngam K, Ponsen S, Phonimit S, Tingtoy U, Phikulsod S. Generating the hybridoma cell line by murine monoclonal hybridoma technology for producing anti-M and anti-N blood group phenotyping reagents. *J Hematol Transfus Med* 2014;24:361-9.
24. Ponsen S, Phonimit S, Premprayoon N, Tingtoy U. Production of anti-D human monoclonal antibody (IgM) using human monoclonal hybridoma technique. *Chula Med Bull* 2019;1:147-54.
25. Ponsen S, Phonimit S, Premprayoon N, Kerdkaewngam K, Tingtoy U. Production of human hybridoma secreting monoclonal antibody against Rh(E) antigen. *J Hematol Transfus Med* 2019;29:83-90.