

# CRISPR/Cas9 ความหวังใหม่ สำหรับการรักษาโรคต่าง ๆ ในระดับสารพันธุกรรม

ภก. วสุ ศุภรัตน์สิทธิ

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

งานวิจัยสำหรับการรักษาในปี ปัจจุบันเริ่มให้ความสำคัญที่เฉพาะเจาะจงและลงรายละเอียดลึกกลงไปในระดับเซลล์ (Cell) และสารพันธุกรรมมากขึ้น หนึ่งในความพยายามที่จะรักษาโรคได้แก่ การดัดแปลงสารพันธุกรรมในร่างกาย ซึ่งก็คือสายของกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก หรือสายดีเอ็นเอ (Deoxyribonucleic acid; DNA) ที่เรารู้กันดีว่าเป็นต้นแบบในการแสดงซึ่งลักษณะต่างๆ ของสิ่งมีชีวิตนั้นเองให้มีความเหมาะสมต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วยมากขึ้น โดยในผู้ป่วยบางรายมีลำดับของสายดีเอ็นเอที่แตกต่างจากคนปกติทั่วไป โดยอาจจะเป็นตั้งแต่กำเนิด หรือ เกิดการเปลี่ยนแปลงลำดับของสายดีเอ็นเอภายหลังได้แก่ โดรนรังสีอัลตราไวโอเล็ต (Ultraviolet; UV) ที่เข้มข้นติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน หรือติดเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น เชื้อไวรัสเอชไอวี (Human immunodeficiency virus; HIV) ซึ่งในกระบวนการเพิ่มจำนวนของเชื้อจะมีการแทรกสายดีเอ็นเอของเชื้อลงไปในสายดีเอ็นเอภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องในระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเป็นต้น

## CRISPR/Cas9 กับงานวิจัย

ระบบ CRISPR/Cas9 เป็นระบบภูมิคุ้มกันของแบคทีเรียในการกำจัดสายดีเอ็นเอแปลกปลอมซึ่งมักมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อไวรัส Clustered regularly interspaced short palindromic repeat (CRISPR ออกเสียง "Crisper") คือลำดับของสายดีเอ็นเอที่มีการแสดงซ้ำๆ ในช่วงจำนวนหนึ่งๆ ของลำดับสายดีเอ็นเอ โดยลำดับของสายดีเอ็นเอหนึ่งจะมีลำดับเบสที่เหมือนกันทั้งการเรียงลำดับไปด้านหน้าและย้อนกลับ (palindrome) ในแบคทีเรีย ร่วมกับโปรตีน CRISPR-associated (Cas protein) ซึ่งทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ (Enzyme) ตัดสายดีเอ็นเอ โปรตีนที่เป็นที่รู้จักกันมากในงานวิจัยตอนนี้ คือ Cas9 เนื่องจากสามารถตัดสายดีเอ็นเอได้ โดยไม่ต้องอาศัยโปรตีนหรือสารอื่นๆ ในกระบวนการมากมาย ส่วนสำคัญ 2 ส่วนนี้เรียกรวมๆ ว่า ระบบ CRISPR/Cas9 (CRISPR/Cas9 system) โดยสายดีเอ็นเอที่ถูกตัดหากมีสภาพที่ผิดปกติก็เข้าสู่กระบวนการซ่อมแซมหรือย่อยสลายต่อไปภายในเซลล์

จากการค้นพบระบบ CRISPR/Cas9 นี้เอง ร่วมกับองค์ความรู้การสังเคราะห์สายดีเอ็นเอทำให้นักวิจัยสามารถดัดแปลงลำดับของสายดีเอ็นเอในเซลล์สิ่งมีชีวิตตามที่ต้องการได้ ไม่ว่าจะเป็นการเพิ่ม การลด การเปลี่ยนลำดับเบส เช่น การประยุกต์ระบบ CRISPR/Cas9 ร่วมกับการให้ต้นแบบของสายดีเอ็นเอที่ต้องการ นำส่งเข้าไปภายในเซลล์ของผู้ป่วยโรคทางพันธุกรรม รวมไปถึงสามารถทำลายสายดีเอ็นเอของเชื้อเอชไอวี ป้องกันไม่ให้เซลล์ที่เกี่ยวข้องในระบบภูมิคุ้มกันติดเชื้อเพิ่มเป็นต้น นอกจากนี้ระบบ CRISPR/Cas9 ยังสามารถใช้ติดตามการเคลื่อนที่ของสายดีเอ็นเอภายในเซลล์กระตุ้นให้มีการเพิ่มหรือลดการแสดงออกของยีน (Gene) ที่สนใจ รวมไปถึงการดัดแปลงบนของสายดีเอ็นเอสำหรับศึกษาในระดับเหนือสารพันธุกรรม หรือ Epigenetics ต่อไป

## CRISPR/Cas9 กับการรักษาจริงเชิงคลินิก

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องแสดงผลลัพธ์ที่น่าสนใจ ไม่ว่าจะเป็นการดัดแปลงสายดีเอ็นเอให้มีลำดับเบสที่ถูกต้องในระดับเซลล์ของผู้ป่วยหรือสัตว์ทดลอง ซึ่งหมายความว่าโรคที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมจะสามารถรักษาให้หายขาดเป็นปกติได้โดยอาจมีการประยุกต์ใช้ร่วมกับเซลล์ต้นกำเนิด(Stem cell) และมีแนวโน้มว่าอาจจะประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง หรือโรคเรื้อรังอื่นๆ ได้ด้วย รวมไปถึงด้านการติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อไวรัสต่างๆ

อย่างไรก็ตามการทดลองเหล่านี้ยังอยู่ในขั้นวิจัยปรับปรุงและพัฒนา ในปี พ.ศ. 2558 กลุ่มนักวิจัยในประเทศจีนได้ทำการทดลองประยุกต์ระบบ CRISPR/Cas9 กับตัวอ่อนของคนสำหรับรักษาโรคทางพันธุกรรม ซึ่งสะท้อนวงการวิทยาศาสตร์อย่างมาก ไม่ว่าจะเป็นผลการทดลองที่มีการคลาดเคลื่อนในกลุ่มตัวอย่าง คือ มีตัวอย่างที่ใส่การแก้ไขแต่ยังไม่เหมาะสมในจำนวนเพียงเล็กน้อยและผลที่นอกเหนือความคาดหมายอีกจำนวนมาก รวมไปถึงความกังวลด้านจริยธรรมสำหรับการทดลองในมนุษย์

ในอนาคตอันใกล้ หากระบบ CRISPR/Cas9 ถูกศึกษาเพิ่มเติมและควบคุมคุณภาพได้อย่างเหมาะสม อาจจะมียาชีววัตถุในกลุ่มนี้เพิ่มเข้ามาอีกหนึ่งกลุ่มซึ่งสามารถประยุกต์ใช้รักษาได้อีกหลายๆ โรคในเร็ววันนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Barrangou, Rodolphe, and Jennifer A Doudna. 2016. "Applications of CRISPR Technologies in Research and beyond." *Nature Biotechnology* 34(9): 933–41.  
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nbt.3659>.
2. "CRISPR-Cas9 Based Therapeutics: Not So Fast." 2015. *EBioMedicine* 2(5): 365.
3. Lander, Eric S. 2016. "The Heroes of CRISPR." *Cell* 164(1–2): 18–28.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.041>.