

www.invivocue.com



เกี่ยวกับเรา

Invivocue ก่อตั้งขึ้นในปี 2561 เป็นบริษัทวิทยาศาสตร์ชีวภาพที่มีเป้าหมายสนับสนุนการวิจัยทางการแพทย์และเภสัชกรรมผ่านทางโมเดลสัตว์ฟันแทะ ภายใต้กรอบมนุษยธรรมการวิจัยในสัตว์

Invivocue เกิดขึ้นจากการรวมทุนระหว่าง Invitrocue บริษัทนวัตกรรมด้านวิทยาศาสตร์เพื่อชีวิตและบริษัท Invivocue โดยจัดทำแบบจำลองตัวของมนุษย์ในหลอดทดลองสำหรับการศึกษาพิษวิทยาของยา ซึ่งเป็นการทดสอบที่คล้ายคลึงกับเทคโนโลยีออร์แกนอยด์ที่ได้มาจากผู้ป่วยบนชั้นเนื้อเยื่อแบบ 3 มิติ เพื่องานมะเร็งวิทยาแบบเฉพาะบุคคล

ดร. Chen Qing Feng นักวิจัยจากสถาบันชีววิทยาโมเลกุลและเซลล์ ประเทศสิงคโปร์ ซึ่งมีความเชี่ยวชาญด้านการวิจัย ได้มุ่งเน้นไปที่โมเดลหนูสำหรับการประยุกต์ใช้ในการค้นหายาใหม่ๆ โรคต่าง ๆ

เทคโนโลยี Invivocue ถูกสร้างขึ้นจากการวิจัยหลายทศวรรษดำเนินการที่สถาบันวิจัยแห่งชาติและอุตสาหกรรมในสิงคโปร์ แบบจำลองสัตว์ของเราได้รับการใช้งานในการวิจัยในด้านต่าง ๆ เช่น มะเร็งวิทยา โรคตับ ระบบภูมิคุ้มกันตนเอง และโรคติดเชื้อต่าง ๆ งานวิจัยนี้ตีพิมพ์ในวารสารที่ได้รับการยกย่องมากมาย รวมถึงสถาบันวิทยาศาสตร์แห่งชาติด้านลำไส้และเลือด

วิสัยทัศน์

คือการพัฒนาและการเข้าถึงที่ง่ายกว่า
และดีกว่า โดยใช้แบบจำลองหนูกดลองภายใต้กรอบมนุษยธรรม
เพื่อประสิทธิภาพและการประเมินความปลอดภัยของยา

ผลิตภัณฑ์ INVIVOCUE'S

การรักษาด้วยภูมิคุ้มกัน (Immunotherapy) ได้รับการยอมรับว่าเป็นเครื่องมือที่มีศักยภาพในการรักษาโรคมะเร็ง โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง และโรคติดเชื้อต่าง ๆ

เนื่องจากการหายไปของเป้าหมายของสัญญาณภูมิคุ้มกันแบบเฉพาะของมนุษย์และความซับซ้อนทางพันธุกรรมของโรคต่าง ๆ ในมนุษย์ ทำให้ความสามารถของแบบจำลองหนูแบบดั้งเดิมในการจำลองสภาพแวดล้อมภูมิคุ้มกันขนาดเล็กของมนุษย์ยังคงเป็นอุปสรรคสำคัญต่อประสิทธิภาพของยารักษาโรคภูมิคุ้มกันและการประเมินภูมิคุ้มกัน

ทำให้ตั้งแต่ปี 2018 Invivocue ได้ดำเนินโครงการวิจัยมากกว่า 20 โครงการ และสร้างหนูที่ถูกทำให้มีลักษณะของมนุษย์มากกว่า 1,000 โครงการต่อปี เพื่อตอบสนองความต้องการหนูที่ถูกทำให้มีลักษณะของมนุษย์สำหรับงานวิจัยด้านการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันเทคโนโลยีการทำให้มีลักษณะของมนุษย์ที่เป็นกรรมสิทธิ์เฉพาะนี้ได้ปลดล็อกศักยภาพอันยิ่งใหญ่ในการเปลี่ยนแปลงแนวทางการพัฒนาและทำความเข้าใจปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ภูมิคุ้มกันกับโรคของโฮสต์ในวิธีการทดลองแบบ in vivo

ที่สำคัญ เทคโนโลยีนี้ช่วยในการทดสอบยาในสภาวะที่เกี่ยวข้องทางคลินิกซึ่งในที่สุดสามารถนำไปสู่ความสำเร็จที่ดียิ่งขึ้นในการทดลองทางคลินิกในมนุษย์ได้

ประเภทของหนูจำลองที่ Invivocue มีให้บริการ



หนูจำลองที่มีระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ (HiMice)

- หนูจำลองที่มีระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ (HiMice)
- หนูจำลองที่มีตับของมนุษย์ (HepMice)
- หนูจำลองที่มีทั้งระบบภูมิคุ้มกันและตับของมนุษย์ (Dual Humanized Mice)



โรคจำลองที่ Invivocue มีให้บริการ

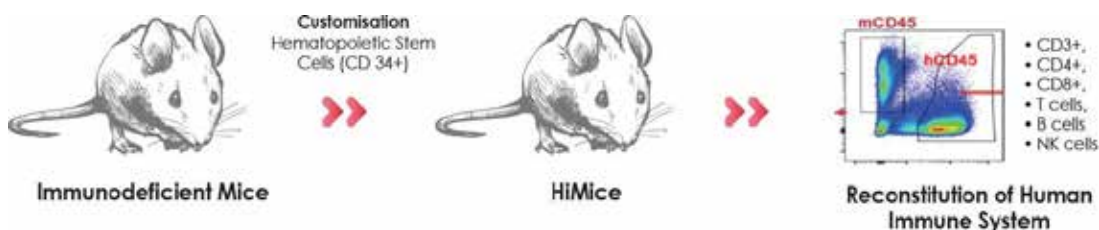
- Cancer (CDX and PDX)
- Graft vs Host Disease (GvHD)
- Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
- Inflammatory Bowel Disease (IBD)
- Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH)
- Systemic Lupus Erythematosus (SLE)
- Immunotoxicity
- Custom research

หนูกับระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ (HiMICE)

HiMice เป็นหนูที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรมให้มีระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์อย่างถาวร เทคโนโลยีนี้พัฒนาโดยบริษัท Invivocue

วิธีการ

1. เริ่มต้นด้วยการนำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (CD34) จากสายสะดือของการรกแรกเกิด
2. เพาะเลี้ยงเซลล์ CD34 เหล่านี้ในหนูที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง (NOD/SCID/IL2Rγnull)
3. หนู HiMice ที่ได้จะมีเซลล์ภูมิคุ้มกันของมนุษย์ไหลเวียนอยู่ในระบบเลือดและอวัยวะต่างๆ เช่น ม้าม ไส้ติ่ง ตับ ปอด และลำไส้
4. เซลล์ภูมิคุ้มกันของมนุษย์เหล่านี้จะทำงานเหมือนอยู่ในร่างกายมนุษย์



ข้อดีของ HiMice

01

คุณภาพ

Invivocue รับประกันว่าสัตว์ทดลองทุกรุ่นจะมีเซลล์สายพันธุ์ CD45+ ของมนุษย์อยู่ในเลือดบริเวณนอกระบบประสาทและอวัยวะต่างๆ

02

การตรวจชนิด HLA

การร่วมมือเชิงกลยุทธ์กับธนาคารเลือดสายรกในภูมิภาค ทำให้ Invivocue สร้างคลังชีวภาพขนาดใหญ่ที่มีข้อมูลประเภทของ HLA ซึ่งช่วยให้นักวิจัยสามารถตรวจสอบยาคับกลุ่ม HLA ที่หลากหลายเพียงพอสำหรับการบำบัดแบบเฉพาะบุคคลที่ตรงกับผู้ป่วยจาก

03

ความสม่ำเสมอ

ด้วยเทคนิคการจัดการเซลล์ต้นกำเนิดที่ไม่เหมือนใครของเรา Invivocue สามารถผลิตหนูได้มากกว่า 100 ตัวจากผู้บริจาคเลือดสายรกเพียงรายเดียว สิ่งนี้ช่วยให้สามารถทำการวิจัยซ้ำได้หลายครั้งกับ HiMice ที่มี HLA type ชนิดเดียวกัน

04

การปรับแต่ง

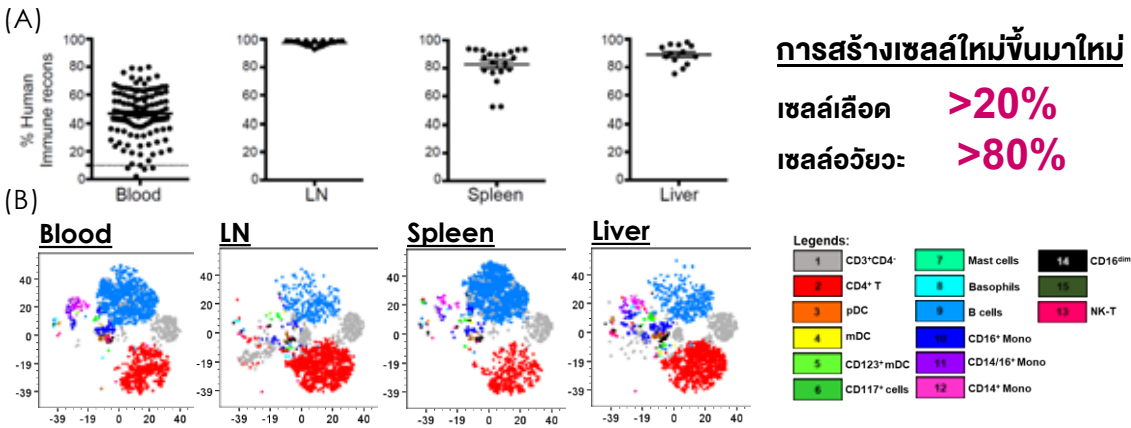
HiMice สามารถปรับแต่งเพิ่มเติมได้ผ่านการฉีดไซโตคายเพื่อแสดงลักษณะเฉพาะ (ดูตัวเลือกการปรับแต่งที่หน้า 6 สำหรับรายละเอียดเพิ่มเติม)

05

การบริการลูกค้า

Invivocue ช่วยเหลือลูกค้าในการออกแบบและปรับแต่งแผนการวิจัย / การทดสอบยาบนโมเดลโรคเฉพาะเพื่อตอบสนองความต้องการที่เฉพาะเจาะจง โดยอาศัยประสบการณ์กว่า 10 ปี ในการพัฒนารูปแบบโรคต่างๆของมนุษย์เพื่อใช้การทดสอบ

การสร้างสายพันธุ์เซลล์ (Cell Lineage Reconstitution)



รูปที่ 1 (A) การวิเคราะห์โซโตเมตรแบบไหลของเซลล์มนุษย์ใน HiMice

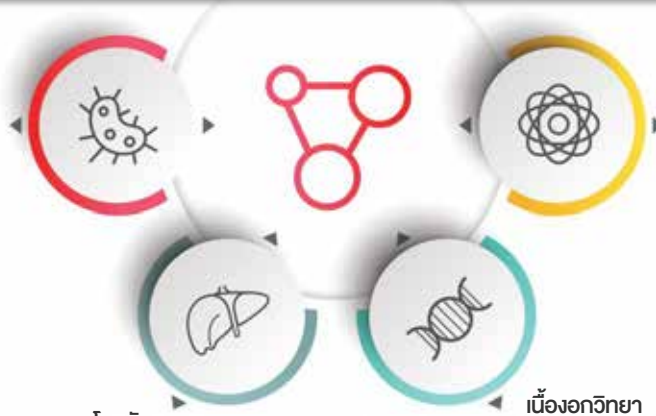
ตัวอย่างเลือดถูกเก็บจาก HiMice อายุ 12 สัปดาห์ นำมาย้อมเซลล์ด้วยแอนติบอดี CD45 ของหนู, CD45 ของมนุษย์ (แอนติเจนร่วมของลิมโฟไซต์), CD56 ของมนุษย์ (เซลล์ NK), CD3 ของมนุษย์ (เซลล์ T), CD4 ของมนุษย์ (เซลล์ Th), CD8 ของมนุษย์ (เซลล์ Tc), CD19 ของมนุษย์ (เซลล์ B), CD14 ของมนุษย์ (โมโนไซต์ MNC) และเซลล์ชนิดอื่นๆ อีกมากมาย

(B) เซลล์ภูมิคุ้มกันประจำถิ่นในอวัยวะของมนุษย์ใน HiMice, ที่มา: Merry et al. 2017. Scientific reports vol. 7,1 16642.

ประโยชน์ของ HiMice

เนื่องจาก HiMice แสดงระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ได้ จึงเป็นต้นแบบสัตว์ทดลองที่เหมาะสมสำหรับงานวิจัยด้านภูมิคุ้มกันวิทยา มะเร็งวิทยา โรคอักเสบ และโรคติดเชื้อ อาศัยความเชี่ยวชาญด้านการวิจัยและเทคโนโลยีของบริษัท Invivocue ยังดำเนินธุรกิจ CRO เฉพาะทาง โดยเปิดให้บริการใน 4 ด้านสำคัญ ดังนี้:

โรคติดเชื้อ
Dengue, Malaria, EBV, EV71, SARS-COV-2, Influenza virus



**ภูมิคุ้มกัน
เชื้อโรค &
ภูมิคุ้มกันบกพร่อง**
Systemic Lupus
Erythematosus (SLE)

โรคตับ
Hepatitis B & C
NAFLD & NASH

เนื้องอกวิทยา
Cell line derived Xenograft (CDX),
Patient derived Xenograft (PDX),
Immunotherapy Efficacy Evaluation

สิ่งพิมพ์

1. Chen et al. **PNAS** 2009; 106 (51): 21783-21788.
2. Zhao et al. **Blood** 2017; 130(18):1995-2005.
3. Li et al. **J. Immunol.** 2013; 191(6):3192-9.
4. Zhao et al. **Gut** 2018; 67(10):1845-1854.
5. Gunawan et al. **Scientific Reports** 2017; 1644:1-11.
6. Chen et al. **J. Immunol.** 2012;189(11):5223-9.

การฉีดไซโตไคน์ แบบไฮโดรไดนามิก (Hydrodynamic injection of cytokine)

การฟื้นฟูเซลล์ภูมิคุ้มกันของมนุษย์บางชนิดใน HiMice ยังคงมีประสิทธิภาพต่ำ เนื่องจากขนาดไซโตไคน์ของมนุษย์ที่สำคัญ ซึ่งจำเป็นสำหรับการแบ่งตัวของเซลล์ภูมิคุ้มกัน ดร.เจิน ซิงเฟิง ผู้ร่วมก่อตั้งบริษัท Invivocue ได้คิดค้นวิธีการที่ปลอดภัย มีประสิทธิภาพ และคงอยู่ได้นาน เพื่อปรับปรุงการแสดงผลของไซโตไคน์ของมนุษย์และฟื้นฟูเซลล์ภูมิคุ้มกันของมนุษย์ใน HiMice ได้ โดยวิธีการนี้เรียกว่า "การฉีดไซโตไคน์ของมนุษย์แบบไฮโดรไดนามิกผ่านทางเส้นเลือดหางหนู"

(ตารางด้านล่างแสดงชนิดของไซโตไคน์และหน้าที่ที่ส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน:

ไซโตไคน์และหน้าที่การทำงาน



การแผ่ขยายและการเปลี่ยนแปลงของ T เซลล์และ NK เซลล์



การเปลี่ยนแปลงของ แกรนูโลไซต์, โมโนไซต์/ มาโครฟาจ และอีโอซิโนฟิล



สนับสนุนการเติบโตของเซลล์เม็ดเลือดต้นกำเนิดหลายประเภท

ข้อดีของการฉีดไซโตไคน์แบบไฮโดรไดนามิก



ปรับแต่งได้ตามต้องการ: ปริมาณ ชนิดของการผสมไซโตไคน์ และระยะเวลาในการฉีด สามารถปรับแต่งให้เหมาะสมกับการทดลองได้

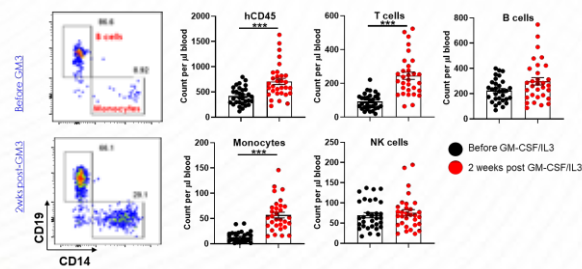


การแสดงผลของไซโตไคน์แบบชั่วคราว: ไซโตไคน์ที่ฉีดเข้าไปจะออกฤทธิ์เป็นการชั่วคราว ไม่ส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของ HiMice ในระยะยาว โดยเฉพาะเมื่อ HiMice มีความเป็นมนุษย์ (humanized) ในระดับที่เพียงพอแล้ว หรือกล่าวคือเมื่อเซลล์ภูมิคุ้มกันสำคัญต่างๆ ได้รับการพัฒนาอย่างสมบูรณ์แล้ว



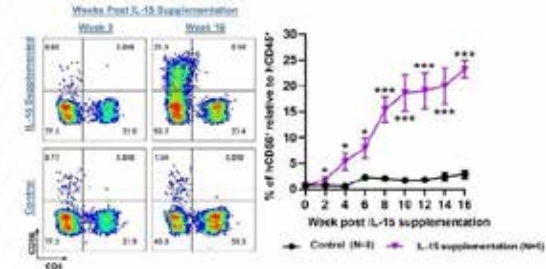
ไม่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพและอายุขัย: วิธีการนี้ไม่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพและอายุขัยของ HiMice

การเพิ่มเติม GM-CSF/IL-3



รูปที่ 2 การเสริมสร้างด้วย GM-CSF/IL-3 มีผลอย่างมากต่อการฟื้นฟูเซลล์ภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะเซลล์ T และโมโนไซต์ใน HiMice ที่โตเต็มวัย ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์ต่อไมโครลิตรของเลือด จาก 47 ตัวอย่าง HiMice ที่ได้จากผู้บริจาคเดียวกัน

การเพิ่มเติม IL-15



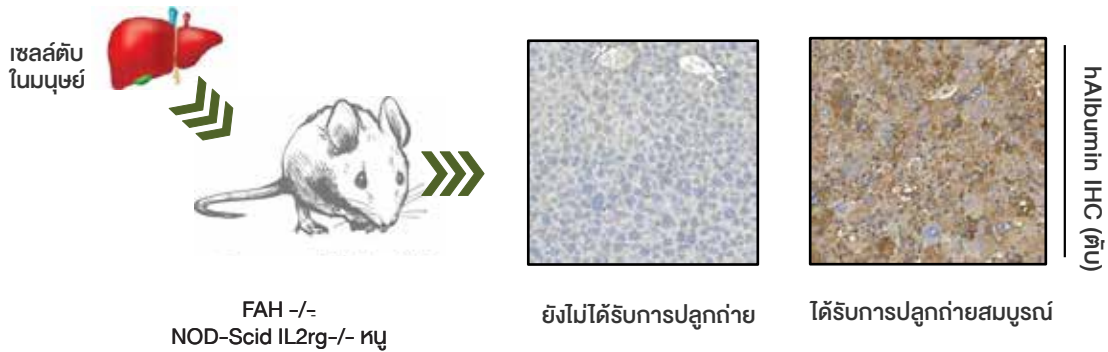
รูปที่ 3 การเสริมสร้างด้วย IL-15 ช่วยเพิ่มสัดส่วนของเซลล์ NK ที่มี CD56+ อย่างมีนัยสำคัญ การเสริมสร้างด้วย IL-15 ส่งผลให้สัดส่วนของเซลล์ Natural Killer (NK) ที่มีผิวเซลล์แสดงโปรตีน CD56+ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยเริ่มเห็นผลหลังจาก 2 สัปดาห์ของการเสริมสร้าง และคงอยู่ได้นานกว่า 16 สัปดาห์

หนูเคมิเร้าค้ตบงของมนุษย์ (HepMice)

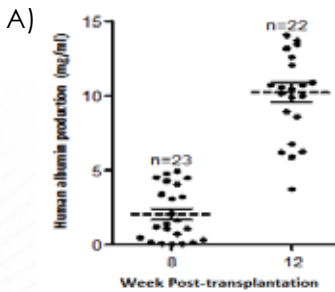
HepMice เป็นหนูกทดลองที่ได้รับการดัดแปลงพันธุกรรมให้มีเซลล์ตับของมนุษย์อาศัยอยู่ภายในตับโดยกระบวนการสร้าง HepMice นี้ใช้วิธีการนำเซลล์ตับของมนุษย์จากผู้บริจาคที่ผ่านการรับรองไปฝังถ่ายเทียมลงในตับของลูกหนู Fah^{-/-} NOD-SCID-IL2rg^{-/-} ซึ่งเป็นหนูกทดลองภูมิคุ้มกันบกพร่อง

กระบวนการสร้างค้ตบที่มีเซลล์งของมนุษย์ผสมยูนี เกิดจากการทำลายและฟื้นฟูตับของหนูกทดลองซ้ๆ โดยเซลล์ตบงของมนุษย์จะค่อยๆ เข้าไปแทนที่เซลล์ตบเดิมของหนู ส่งผลให้ตบงของ HepMice มีสัดส่วนงของเซลล์ตบมนุษย์อยู่ในระดับสูง

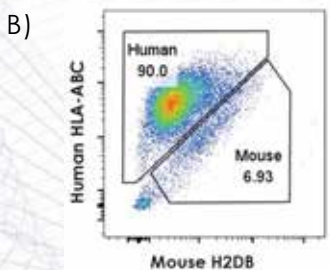
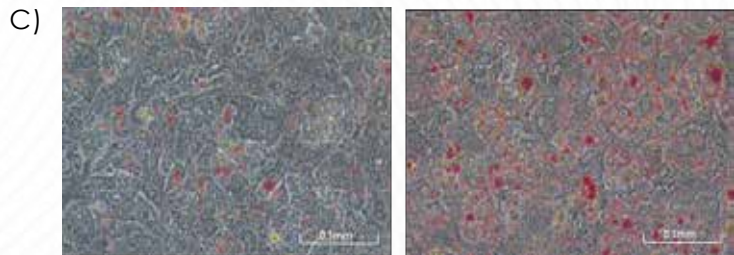
HepMice เป็นเครื่องมือวิจัยที่มีศกยภาพสูง สำหรับการศกษาการทำงานงของยา การพัฒนายาค้ตบชนิดใหม่ๆ และการศึกษาโรคตบงของมนุษย์ เช่น โรคไขมันพอกตบ โรคตบติดเชื้อไวรัสในตบ โรคตบเป็นพิษ



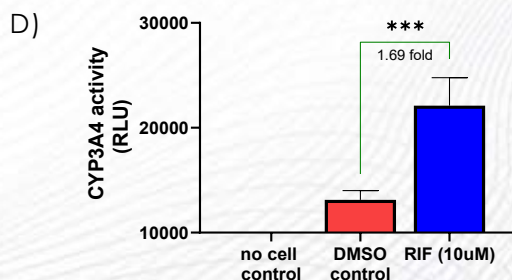
การตรวจสอบประสิทธิภาพงของโมเดลหนู Hep Mice



รูปที่ 4 การตรวจจับอัลบูมินงของมนุษย์ในซีรัมหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ตบเป็นเวลา 8-12 สัปดาห์ B) ความบริสุทธิ์งของเซลล์ตบที่แยกจาก HepMice C) การสะสมไขมันภายในเซลล์ (ย้อมด้วย Oil Red O เป็นสีแดง) ในเซลล์ตบที่ถูกทำให้เป็นมนุษย์ (humanized hepatocytes) หลังจากการรักษาด้วยกรดโอเลอิก (Oleic Acid) 24 ชั่วโมง D) การเหนี่ยวนำ CYP3A4 ในเซลล์ตบที่ถูกทำให้เป็นมนุษย์หลังจากการกระตุ้นด้วยริฟิพิมพิซิน (Rifampicin)



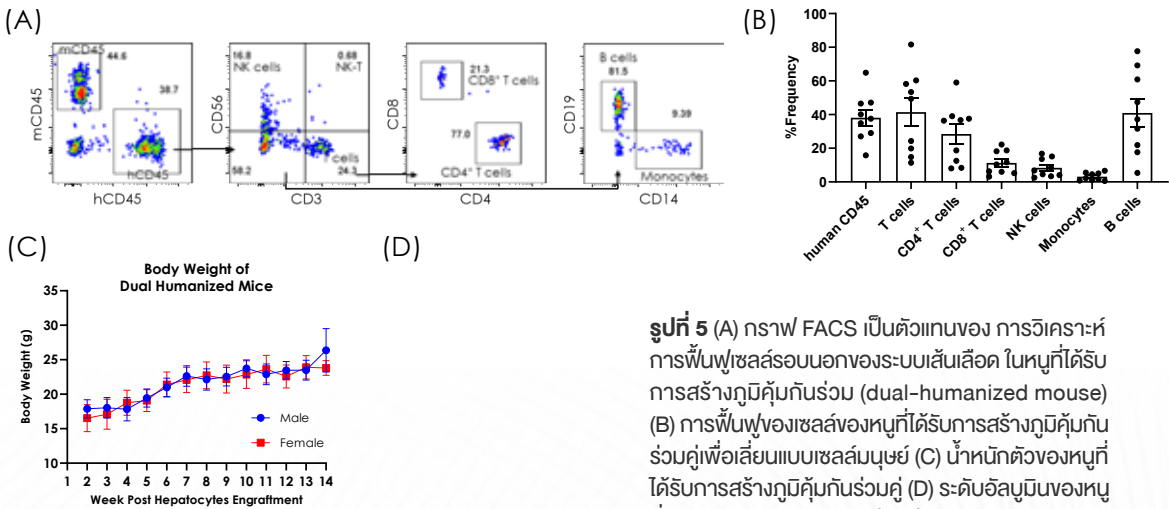
> 90% ความบริสุทธิ์



หนูที่มีคุณสมบัติเลียนแบบมนุษย์แบบคู่

การเกิดโรคหลายอย่างของโรคตับของมนุษย์เกี่ยวข้องกับทั้งตับของมนุษย์และระบบภูมิคุ้มกันที่อาศัยในตับ เช่น ไวรัสตับอักเสบบี การติดเชื้อมะเร็ง Alcoholic Steatohepatitis (NASH) และโรคตับแข็ง ที่ Invivocue เราเข้าใจความต้องการแบบจำลองหนูที่มีพร้อมคุณสมบัติระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์และเซลล์ตับที่ถูกปลูกถ่ายไว้อย่างเสถียร และเซลล์ปลูกถ่ายของเซลล์ตับของมนุษย์ถูกปลูกถ่ายติดต่อกันจนเป็นหนูเนื้อคออาต์ FAH ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง และมี NOD-Scid IL2rg^{-/-} โดยหลังจากผ่านไป 18-20 สัปดาห์ พบว่าหนูที่มีคุณสมบัติเลียนแบบมนุษย์แบบคู่นี้ จะมีการเพิ่มจำนวนเซลล์ตับของมนุษย์และเซลล์เม็ดเลือดขาว hCD45+ ระดับสูง

การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง



รูปที่ 5 (A) กราฟ FACS เป็นตัวแทนของ การวิเคราะห์ การฟื้นฟูเซลล์รอบนอกของระบบเส้นเลือด ในหนูที่ได้รับการสร้างภูมิคุ้มกันร่วม (dual-humanized mouse) (B) การฟื้นฟูของเซลล์ของหนูที่ได้รับการสร้างภูมิคุ้มกันร่วมคู่เพื่อเลียนแบบเซลล์มนุษย์ (C) น้ำหนักตัวของหนูที่ได้รับการสร้างภูมิคุ้มกันร่วมคู่ (D) ระดับอัลบูมินของหนูที่ได้รับการสร้างภูมิคุ้มกันร่วมคู่

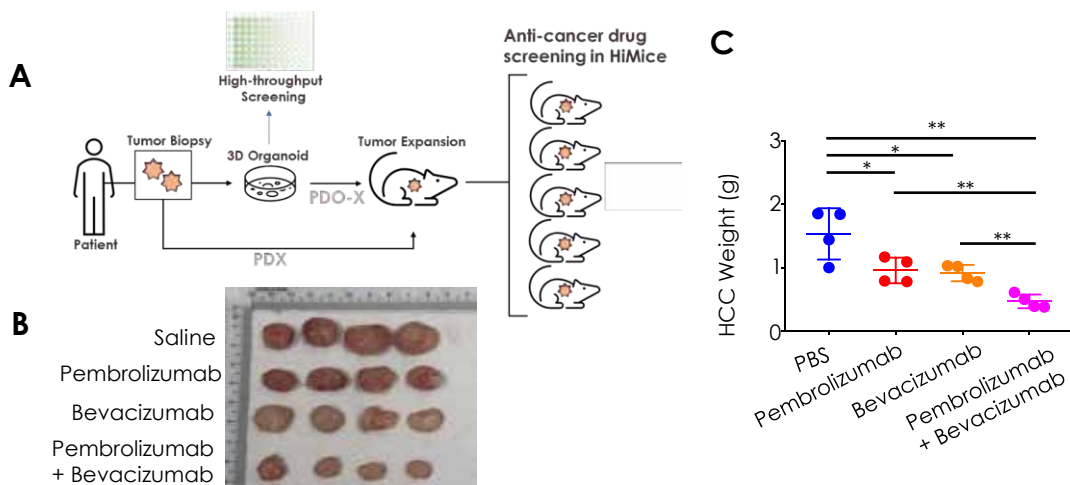
คุณสมบัติที่สำคัญของหนู Dual Humanized

01	02	03	04	05
ฟังก์ชันการทำงาน	คุณภาพ	ความสามารถในการขยายขนาด	ความยืดหยุ่น	พร้อมใช้
ช่วยจำลองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ โรคตับและประเมินประสิทธิภาพของยา	การสร้างเซลล์สายพันธุ์ hCD45+ ขึ้นใหม่ และการฟื้นฟูเซลล์ของมนุษย์ในหนูแต่ละตัวได้รับการประกันคุณภาพ	หนูจำนวน 100 ตัว สามารถเพาะเลี้ยงได้จากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง (CD34+ HSC) และเซลล์ตับ เพียงชุดเดียว	สามารถเลือกเนื้อเยื่อ (HLA) และเพศให้ตรงตามความต้องการของการศึกษาได้	การใช้งานเพื่อการวิจัยและบริการพิเศษ โดยไม่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติม

ศักยภาพในการประยุกต์ใช้ของหนูทดลองที่ถูกทำให้เป็นมนุษย์ (Humanized Mice)

ภูมิคุ้มกันวิทยา

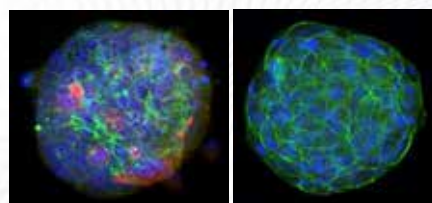
การจำลองสภาพแวดล้อมจุลภาควะภูมิคุ้มกันของมนุษย์กับเนื้องอกในโมเดล HiMice นับเป็นแพลตฟอร์มที่ทันสมัยและมีแนวโน้มสูงสุดสำหรับการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาภูมิคุ้มกันบำบัด ในบริษัท Invivoc เราสร้างแบบจำลองเนื้องอกโดยใช้เซลล์ที่ได้จากผู้ป่วย (PDX หรือ PDO-X) หรือเซลล์ไลน์ที่นำมาปลูกถ่ายในร่างกายของสัตว์ต่างสายพันธุ์ (CDX) งานวิจัยทางวิทยาศาสตร์ได้พิสูจน์แล้วว่า การเจริญเติบโตของเนื้องอกของมนุษย์ใน HiMice มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในสภาวะที่มีระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ และแสดงออกของจุดตรวจภูมิคุ้มกัน (immune checkpoints) อย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับโมเดลหนูไร้ขน (nude mice) หนูภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficient mice) และหนูเพาะพันธุ์เดียวกัน (syngeneic mice) ที่ใช้กันทั่วไป ผลลัพธ์ของการวิจัยจึงเป็นตัวแทนของสภาพทางคลินิกได้ดีกว่า



รูปที่ 6 (A) การสร้าง PDX โดยใช้ชิ้นเนื้อเยื่อจากเนื้องอกของผู้ป่วยหรือออร์แกนอยด์ที่ได้จากผู้ป่วย (PDO) ใน HiMice (หนูภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดรุนแรง) (B) PDX จาก HiMice แสดงการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วยยาต้านมะเร็ง เช่น Pembrolizumab (ยับยั้ง PD-1), Bevacizumab (แอนติบอดีต่อต้านตัวรับ VEGF) และการรักษาพร้อมกัน (C) น้ำหนักของเนื้องอกลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังการรักษาด้วยยาต้านมะเร็ง (ดัดแปลงจาก Zhao et al. Hepatology 2021; ฉบับที่ 74, เล่มที่ 3: 1395-1410)

การเพาะเลี้ยงร่วมภายนอกร่างกายระหว่างเซลล์ TIF และเนื้องอก

การเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งแบบเดี่ยว (Monoculture) ไม่สามารถจำลองสภาพแวดล้อมจุลภาควะของเนื้องอก (tumor microenvironment) ได้อย่างสมบูรณ์ ในทางกลับกัน เราสามารถแยกเซลล์น้ำเหลืองที่แทรกซึมเนื้องอก (Tumor Infiltrating Lymphocyte: TIL) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการตอบสนองภูมิคุ้มกันต้านเนื้องอก มาจากตัวอย่างชิ้นเนื้อ (CDX) สัตว์ทดลองปลูกถ่ายก้อนเนื้อ (PDX) หรืออวัยวะจำลองจากผู้ป่วย (PDO-X) เซลล์ TIL เหล่านี้จะถูกนำไปใช้ร่วมกับเซลล์มะเร็ง (ทั้งเซลล์มะเร็งสายพันธุ์ต่างๆ หรือ PDO) ในระบบการเพาะเลี้ยงร่วมกันแบบความถี่สูง (high-throughput co-culture system) ภายในหลอดทดลอง (in vitro) ระบบการเพาะเลี้ยงร่วมกันนี้ ช่วยยกระดับความสามารถในการทดสอบเบื้องต้นแบบ in vitro ให้ดียิ่งขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในแง่ของการแทรกซึม การกระตุ้น และการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกันต่อเนื้องอกของมนุษย์

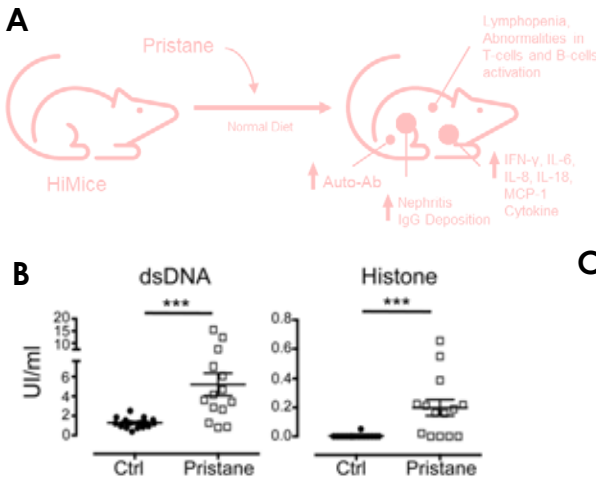


Colorectal Cancer PDO, Breast Cancer PDO

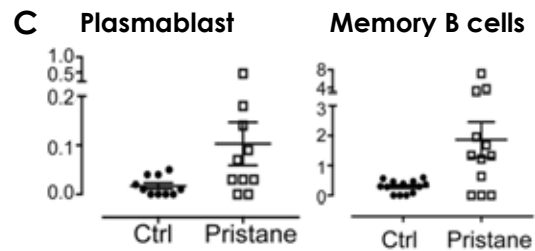
Images credit: Invivoc Pte Ltd

โรค lupus erythematosus แบบ systemic (SLE)

โรค lupus erythematosus แบบ systemic (SLE) เป็นโรคภูมิต้านทานตนเองเรื้อรัง โดยมีลักษณะเด่นคือ มีแอนติบอดี antinuclear จำนวนมาก การอักเสบของระบบต่างๆ และอวัยวะภายในร่างกาย รวมถึงภาวะ anemia ซึ่งเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันทำงานผิดปกติที่เรียกว่า invivocue เราประสบความสำเร็จในการสร้างแบบจำลองโรค SLE ที่จำลอง อาการทางคลินิกและภูมิคุ้มกัน ส่วนใหญ่ได้สำเร็จ โดยใช้การเหนี่ยวนำด้วย pristane เพียงครั้งเดียวใน HiMice แบบจำลองโรค SLE นี้ แสดงการตอบสนองของไซโตคิน แอนติบอดี และเซลล์ T-B ที่จำเพาะต่อมนุษย์ ด้วยเหตุนี้ จึงเป็นแพลตฟอร์ม in vivo ที่โดดเด่นสำหรับการศึกษาพยาธิสภาพของโรค การค้นหาเป้าหมายในการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันและการประเมินประสิทธิภาพของยา

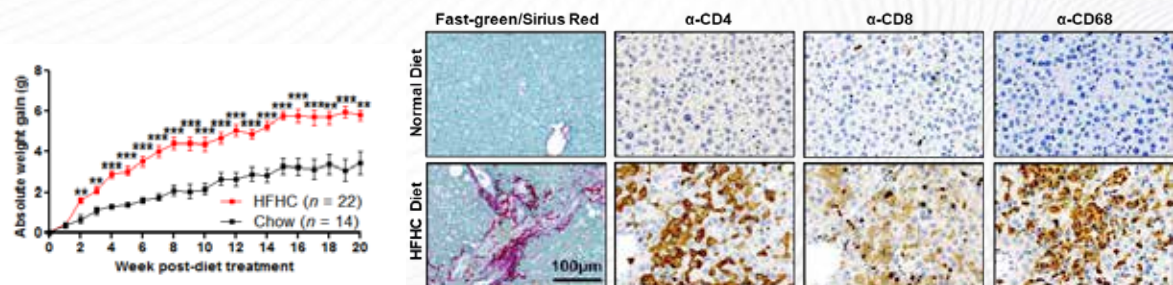


รูปที่ 7 (A) การสร้างแบบจำลองโรค SLE ในเซลล์ Hi-Mice (B) การเพิ่มขึ้นของการสร้างแอนติบอดีตัวเอง หลังจากการฉีด pristane (C) การเพิ่มขึ้นของพลาสมาเซลล์และเมมโมรี่ B เซลล์ หลังการฉีด pristane 6 สัปดาห์



โรคไขมันพอกตับแบบไม่ดื่มแอลกอฮอล์

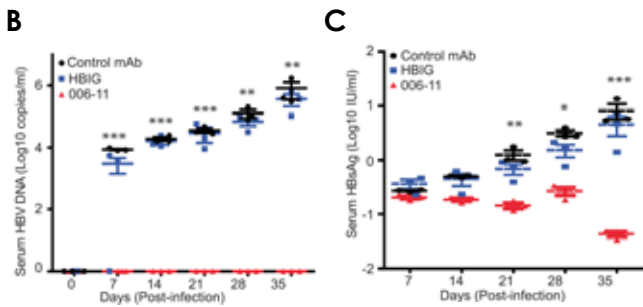
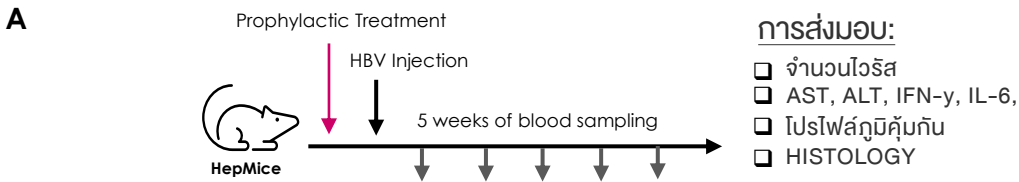
โรคไขมันพอกตับแบบไม่ดื่มแอลกอฮอล์ (Non-alcoholic Fatty Liver Disease: NAFLD) เป็นหนึ่งในโรคเมตาบอลิกพบได้บ่อยและมีภาวะไขมันสะสมมากเกินไปในเซลล์ตับ (hepatocytes) โรคนี้สามารถลุกลามไปสู่ภาวะตับแข็งรุนแรงและมะเร็งตับได้ เนื่องจากการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งเรียกว่า โรคไขมันพอกตับอักเสบแบบไม่ดื่มแอลกอฮอล์ (Non-alcoholic Steatohepatitis: NASH) โดยทั่วไป โมเดลจำลอง NAFLD/NASH แบบเดิม มักใช้การตัดแต่งพันธุกรรมหรือกระตุ้นด้วยสารเคมี ซึ่งขาดความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกับตับหรือภูมิคุ้มกันของมนุษย์ในทางกลับกัน เราประสบความสำเร็จในการจำลองลักษณะของโรค NAFLD โดยใช้เพียงอาหารไขมันสูง - คาร์โบไฮเดรตสูง (High-Fat High-Carbohydrate: HFHC) ใน HiMice หรือ HepMice เท่านั้นการทำงานร่วมกันระหว่างเซลล์ภูมิคุ้มกันและเซลล์ตับ ระหว่างการดำเนินของโรค NASH สามารถศึกษาได้อย่างละเอียด โดยใช้หนูกทดลองที่สร้างภูมิคุ้มกันของมนุษย์แบบคู่ (Dual Humanized Mice) โมเดลคีมร่าคู่แบบนี้มีข้อดีเหนือกว่าโมเดลอื่นๆ ในการระบุเป้าหมายใหม่สำหรับภูมิคุ้มกันบำบัดและการประเมินประสิทธิภาพของยาต้านพังผืด



รูปที่ 8 หนูกทดลอง Hi-Mice มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างมากหลังจากได้รับอาหาร HFHC เป็นเวลา 20 สัปดาห์ ผลการย้อมภูมิคุ้มกัน (Immunohistochemistry) ในหนู Hi-Mice ที่ได้รับอาหาร HFHC ยังแสดงให้เห็นว่า มีการแทรกซึมของเซลล์ภูมิคุ้มกัน CD4+ T cells, CD8+ T cells และเซลล์โมโนไซต์ CD68 เพิ่มขึ้นในบริเวณพังผืดของตับ (ปรับปรุงจาก Her et al., 2020. Front. Immunol. 11:580968)

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ

หนูทดลอง HepMice ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าเป็นโมเดลทดลองภายในร่างกาย (in-vivo model) ที่มีแนวโน้มที่ดีและเป็นทางเลือกทดแทนหนูทดลองดัดแปลงพันธุกรรม (transgenic mice) เนื่องจากมีการฝังเซลล์ตับของมนุษย์ (primary human hepatocytes) เข้าไปในตับของหนูได้อย่างมั่นคง ส่งผลให้มีความไวต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี จากผู้ป่วย (patient-derived) ในระดับสูง โมเดลนี้มีประโยชน์อย่างมากในการศึกษาระดับไวรัสในเลือด (viremia) แต่การตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบียังคงขาดหายไปเพื่อแก้ไขปัญหา เราได้ทำการผสมผสานเซลล์ตับของมนุษย์และระบบภูมิคุ้มกันเข้าด้วยกันโดยใช้เทคนิคคิมเระคู่ (dual chimeric approach) โมเดลหนูทดลองที่สร้างภูมิคุ้มกันของมนุษย์แบบคู่นี้ ไม่เพียงแต่ช่วยให้เกิดการติดเชื้อไวรัสอย่างต่อเนื่องเท่านั้น แต่ยังทำหน้าที่เป็นแพลตฟอร์มที่โดดเด่นสำหรับการศึกษเกี่ยวกับ กระบวนการเกิดโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (immunopathogenesis) เช่น ภาวะพังผืดของตับ (liver fibrosis) โรคตับแข็ง (cirrhosis) และการศึกษาวิธีการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันที่มีศักยภาพ เพื่อกำจัดไวรัสออกจากร่างกาย ช่วยให้เกิดการติดเชื้อไวรัสแบบถาวรแต่ยังทำหน้าที่เป็นเวทีการศึกษาที่ไม่เหมือนใครการสร้างภูมิคุ้มกันของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เช่น พังผืดในตับ โรคตับแข็งและตรวจสอบศักยภาพของการบำบัดด้วยภูมิคุ้มกันเพื่อการกวาดล้างไวรัส



รูปที่ 9 (A) โดอะแกรมแสดงภาพรวมของการศึกษาไวรัสตับอักเสบบี (HBV) โดยใช้หนูทดลองที่สร้างภูมิคุ้มกันของมนุษย์บริเวณตับ เพื่อการรักษาเชิงป้องกัน (B) ปริมาณ DNA ของไวรัสตับอักเสบบี (C) และการสร้างโปรตีน HBsAg ในหนูที่ได้รับการฉีดแอนติบอดีควบคุม อิมมูโนกลีบูลินต้านไวรัสตับอักเสบบี (HBIG) และแอนติบอดีชนิด HuMAb006-11 ก่อนการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (ดัดแปลงจาก Jhajharia et al., วัคซีน NPJ 7.1 (2022): 1-9.) ก่อนการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

DMPK และความเป็นพิษต่อตับ

ตับเป็นที่รู้จักกันดีว่าเป็นอวัยวะหลักที่ทำหน้าที่เผาผลาญสารแปลกปลอม (xenobiotic metabolism) การศึกษาเภสัชจลศาสตร์ (pharmacokinetics) และการกระตุ้นฤทธิ์ของ prodrug ไม่ควรจะเป็น HepMice หรือเซลล์ตับของมนุษย์แยกเดี่ยวจาก HepMice ล้วนกลายเป็นเครื่องมือทางการแพทย์ที่น่าสนใจและมีประสิทธิภาพในการทำนายพฤติกรรมของสารแปลกปลอมในผู้ป่วย เพื่อใช้ในการตรวจสอบก่อนคลินิกสำหรับยารุ่นใหม่ งานวิจัยล่าสุดของเราแสดงให้เห็นว่า HepMice แสดงระดับของคิเระงอมมนุษย์ (เซลล์ตับของมนุษย์ >70%) อัลบูมินของมนุษย์และเอนไซม์ไซโตโครม P450 (CYP) ที่เฉพาะเจาะจงของมนุษย์ ซึ่งเทียบเคียงได้กับโปรไฟล์ตับของมนุษย์ การนำเซลล์ตับที่แยกเดี่ยวมาสัมผัสกับ ไรฟิพิซิน (ตัวกระตุ้น CYP3A4) ส่งผลให้กิจกรรมของเอนไซม์ CYP3A4 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า เซลล์ตับหรือไมโครโซมของตับ สามารถนำไปใช้ในการทดสอบการรบกวนระหว่างยา การเผาผลาญยา และภาวะตับถูกทำลายจากยา (DILI) สำหรับการศึกษาใหม่ได้

หากต้องการทราบข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับโมเดลสัตว์และบริการของเรา โปรดไปที่เว็บไซต์ของเรา www.welala.co หรือติดต่อผู้เชี่ยวชาญด้านเทคนิคของเราที่ contact@welala.net



INVIVOCUE



Welala

ที่อยู่

34 อาคารซีพีทาวเวอร์ 3 อาคารเอ
ชั้น 4 ถ.พญาไท รุ่งพญาไท ราชเทวี
กรุงเทพฯ 10400

**เบอร์โทร
อีเมล
เว็บไซต์**

+66 83 860 8875
contact@welala.net
www.welala.co