

# การรักษาธาลัสซีเมีย ยุคใหม่

## (New Era of Thalassemia)

ศ. นพ. กิตติ ต่อจรัส



นายแพทย์ คูลี

ประวัติความเป็นมาของโรคธาลัสซีเมียเมเจอร์ (thalassemia major) ถูกค้นพบครั้งแรกใน พ.ศ. 2463 โดย **นายแพทย์ คูลี (Dr. Thomas Benton Cooley)** ซึ่งเป็นกุมารแพทย์เมือง ดีทรอย (Detroit) นายแพทย์ คูลี เกิดเมื่อวันที่ 23 มิถุนายน พ.ศ. 2414 ที่เมืองแอนแอเบอร์ (Ann Arbor) รัฐมิชิแกน ประเทศสหรัฐอเมริกา (Michigan, USA) จบแพทย์ในปี พ.ศ. 2438 จาก University of Michigan ในปี พ.ศ. 2446-2447 เป็นผู้อำนวยการสถาบัน ปาสเตอร์ (Pasteur institute) ในปี พ.ศ. 2448 ท่านได้ทำงานเป็น กุมารแพทย์และโลหิตแพทย์ (pediatric hematology) ในเมืองดีทรอย ต่อมา ได้ทำงาน ที่ Children's Hospital of Michigan นายแพทย์ คูลี ได้บรรยายผู้ป่วย 7 รายชาวอิตาลีและกรีก ที่มีอาการ ซีดมาก ม้ามโต หน้าตาเปลี่ยน และการเจริญไม่สมอายุ โดยผู้ป่วยจะเสียชีวิตภายใน 2-3 เดือนหลังการวินิจฉัย ใน พ.ศ. 2463 นายแพทย์ คูลี ได้รายงานโรคนี้ในการประชุมสมาคมกุมารแพทย์ โดยได้ตั้งชื่อโรคนี้ว่า **“โลหิตจางอีโรบาสติก” (erythroblastic anemia)** ต่อมาวารสารกุมารแพทย์และตำราการเวชศาสตร์ได้เรียกโรคนี้ว่า **“โรคโลหิตจางคูลี” (Cooley anemia)** เพื่อเป็นเกียรติแก่ นายแพทย์ คูลี ซึ่งท่านเป็นแพทย์ผู้อุทิศตนและทุ่มเทการดูแลรักษาโรคนี้ ต่อมาได้มีอีกชื่อหนึ่งว่า **“โรคธาลัสซีเมียเมเจอร์”**

ใน 30 ปีต่อมามีวิวัฒนาการการรักษาเป็นลำดับ โดยในปี พ.ศ. 2493 เริ่มมีการรักษาโดยการให้เลือดทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยาวขึ้น (รูปที่ 1) แต่ปัญหาที่ตามมาจะพบภาวะเหล็กเกินจากเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ ในปี พ.ศ. 2503 ได้มีการค้นพบและใช้ยาขับธาตุเหล็ก ยาเดสเฟอโรกซ์ซามีน (Deferoxamine, DFO) ซึ่งต้องใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อในช่วงแรกๆ ต่อมาได้เปลี่ยนมาเป็นฉีดเข้าใต้ผิวหนังผ่านทางปั๊ม (pump) (รูปที่ 2) ทำให้อัตราการรอดชีวิตมีมากขึ้น ยาเดสเฟอโรกซ์ซามีนถือเป็นยาขับเหล็กลำดับแรก (first line drug) ที่จะต้องใช้ตามข้อบ่งชี้ของภาวะเหล็กเกิน



รูปที่ 1 การให้เลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย



รูปที่ 2 ยาขับธาตุเหล็ก เดสเฟอโรกซ์ซามีนและปั๊มฉีดยา

การพัฒนา ยาขับเหล็กชนิดรับประทานชื่อดีเฟอริรอน (Deferiprone) หรือแอลวัน (L1) และเริ่มนำมาใช้กับผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2538 ยาดีเฟอริรอน จัดเป็นยาขับเหล็กลำดับสอง (second line drug) ใช้ในผู้ป่วยที่ให้ยาเดสเฟอโรกซ์ซามีนแล้วไม่ได้ผลหรือผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการฉีดยาเดสเฟอโรกซ์ซามีน เนื่องจากยาดีเฟอริรอน มีข้อจำกัดเรื่องต้องใช้ในเด็กที่อายุมากกว่า 6 ปีขึ้นไป เป็นยาเม็ดรับประทานวันละ 3 เวลา นอกจากนั้นข้อแทรกซ้อนที่อาจพบได้ประกอบด้วยการทำหน้าที่ของตับผิดปกติและอาจมีผลต่อการสร้างเม็ดเลือดขาวเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและพบภาวะติดเชื้อรุนแรงได้ ต่อมา ในปี พ.ศ. 2548 ได้มีการพัฒนา ยาขับเหล็กดีเฟอราซิรอก (Deferasirox) เป็นยาเม็ดละลายน้ำรับประทานวันละครั้งและใช้ได้กับเด็กเล็กอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ยาขับเหล็กชนิดรับประทาน (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ยาดีเฟอริรอนและยาดีเฟอราซิรอก

## การรักษาด้วยยาขับธาตุเหล็ก (Iron chelation therapy)

การประเมินระดับธาตุเหล็ก ในคนปกติระดับธาตุเหล็กในเลือดหรือเฟอร์ริติน (serum ferritin) มีค่าในระดับปกติที่ 14–284 ไมโครกรัมต่อลิตร ( $\mu\text{g/L}$ ) ระดับธาตุเหล็กที่หัวใจ (cardiac MRI T2\* levels) > 20 มิลลิวินาที (ms) และระดับธาตุเหล็กที่ตับ (liver) > 6.3 ms ดังนั้นจุดประสงค์ของยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียคือรักษาระดับธาตุเหล็กให้ลงมาใกล้เคียงระดับปกติ ปัจจุบันยาเดสเฟอร์อกซ์ซามีน และยาดีเฟอร์ริโพรน เป็นยาในกลุ่มบัญชียาหลักแห่งชาติซึ่ง ยาดีเฟอร์ริโพรน มีราคาไม่แพงเหมาะสำหรับประเทศที่กำลังพัฒนา แต่ยาดีเฟอร์ริโพรนไม่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา (อย.) ของสหรัฐอเมริกา แต่ในสหภาพยุโรป ได้แก่ ไชปรัส กรีซและอิตาลี รับรองเดสเฟอร์อกซ์ซามีน ยาดีเฟอร์ริโพรน และยาดีเฟอร์ราซ็อก โดยรัฐบาลเป็นออกค่าใช้จ่าย ยาดีเฟอร์ริโพรน มีประสิทธิภาพในการลดปริมาณธาตุเหล็กที่หัวใจได้ดี ลดภาวะแทรกซ้อนจากหัวใจล้มเหลวซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของผู้ป่วย

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ร่วมมือหรือระดับธาตุเหล็กไม่ลดลงการให้ยา 2 อย่างร่วมกัน (combination therapy) ประกอบด้วย ยาดีเฟอร์ริโพรน ขนาด 80–100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (mg/kg/day) ร่วมกับ เดสเฟอร์อกซ์ซามีน ขนาด 40–60 mg/kg อย่างน้อย 3 วัน ต่อสัปดาห์จะทำให้ผลการรักษาดีขึ้น หรือในรายที่ให้ยาตัวเดียวแล้วไม่ได้ผล มีภาวะแทรกซ้อนจากยาแต่ละตัวซึ่งแตกต่างกัน หรือต้องการลดระดับธาตุเหล็กที่สูงมาก ให้ลดลงเร็วๆ หากไม่ได้ผลอาจให้ยาแบบ 2 ชนิดต่อเนื่องกัน (sequential treatment) ประกอบด้วย ยาดีเฟอร์ริโพรน จำนวน 5 วัน (จันทร์ถึงศุกร์) ต่อด้วย เดสเฟอร์อกซ์ซามีน จำนวน 2 วัน (เสาร์และอาทิตย์) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับอาการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย<sup>1</sup> เนื่องจากประสิทธิภาพของยาขับธาตุเหล็กที่ดีและการที่ได้ยาสม่ำเสมอมีผลต่อปริมาณธาตุเหล็กที่หัวใจลดลงทำให้ผู้ป่วยมีอายุที่ยาวขึ้น จากการศึกษาผู้ป่วยในอิตาลีและอังกฤษพบอัตราการรอดชีวิตที่ร้อยละ 80 และ 90 ตามลำดับ<sup>2,3</sup>

ในปัจจุบันมีความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีมากขึ้น การวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา จำเป็นที่แพทย์ พยาบาล นักวิทยาศาสตร์ เทคนิคการแพทย์ ตลอดจนบุคลากรที่เกี่ยวข้องควรให้ความสนใจติดตามเพื่อที่จะนำความรู้ที่ได้มาประยุกต์ใช้เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วย ในลำดับต่อไปจะขอกล่าวถึง การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) การวินิจฉัยทางพันธุศาสตร์ตัวอ่อนของทารก ก่อนนำตัวอ่อนไปฝังตัวในมารดา (preimplantation genetic diagnosis, PGD) และการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีน (gene therapy)

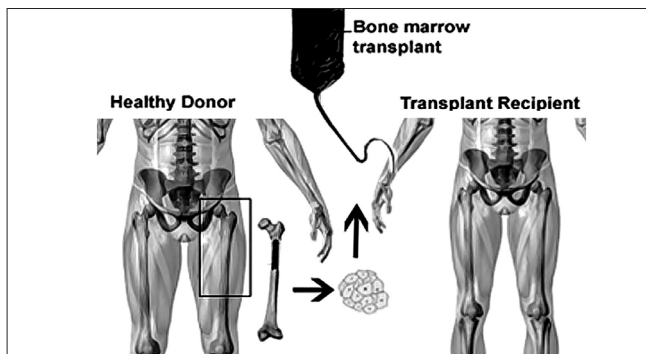
## การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (HSCT)

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เป็นการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียให้หายขาดผู้ป่วย ในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2524 มีการรายงานผู้ป่วย thalassemia major 2 รายแรกจากสหรัฐฯ และอิตาลี ที่รักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplantation) ประสบความสำเร็จโดยใช้ไขกระดูกจากพี่น้องที่มีเนื้อเยื่อของเม็ดเลือดขาวตรงกัน (HLA identical sibling)<sup>4</sup> หลังจากนั้นได้มีการพัฒนาการรักษาเรื่อยมา แต่การรักษามีข้อจำกัดคือโอกาสน้อยที่จะมีผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell; HSC) จะตรงกับผู้ป่วย มีความเสี่ยงเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาและอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต ดังนั้นจึงมีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ดังนี้

- ➊ เป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงที่มีอาการชดตั้งแต่อายุน้อยกว่า 2 ปี
- ➋ ระดับ Hb < 7 g/dL และจำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอตั้งแต่อายุน้อยกว่า 4 ปี
- ➌ มีน้ำหนักและส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน หน้าเปลี่ยนตับและม้ามโตมาก

ผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่นที่เนื้อเยื่อเม็ดเลือดขาวตรงกัน (allogeneic donor) หรือจากญาติผู้ป่วย (related donor) จะต้อง มีเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหรือ hematopoietic stem cell (HSC) ที่เข้ากันได้กันโดยการตรวจลักษณะพันธุกรรมของเม็ดเลือดขาวหรือ human leukocyte antigen (HLA) ตรงกับผู้ป่วยทั้ง class I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) และ class II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) (รูปที่ 4) ผู้บริจาคที่มีไม่ญาติ (unrelated donor) มีโอกาสมี HLA ตรงกันกับผู้ป่วย 1 ใน 2,000–3,000 ราย (ข้อมูลจากสภาภษชาติไทย) ข้อแทรกซ้อนของ HSCT ได้แก่ อาการจากปฏิกิริยาของเม็ดเลือดขาวจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้บริจาคต่อของเซลล์ผู้ป่วย (graft-versus-host disease; GVHD) โดยสาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยที่สุดคือการติดเชื้อที่รุนแรง

การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามปัจจัยเสี่ยง ที่มีผลต่อการรักษา (Pesaro risk classification) แบ่งเป็น 3 กลุ่ม (classes) ตามปัจจัยเสี่ยงซึ่งประกอบด้วย ตับโต (hepatomegaly) > 2 cm, มีพังผืดที่ตับ (portal fibrosis), และการให้ยาขับธาตุเหล็กไม่สม่ำเสมอ (irregular chelation history) ผู้ป่วยที่อยู่ใน class 1 จะไม่มีทั้ง 3 ปัจจัยเสี่ยง ใน class 2 จะมี 1 หรือ 2 ปัจจัยเสี่ยง แต่ class 3 จะมีทั้ง 3 ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย class 1, 2, และ 3 มีอัตราการรอดชีวิต (disease-free survival) ที่ร้อยละ 90, 84 และ 78 ตามลำดับ<sup>5</sup> สำหรับผู้ป่วย class 3 ที่ให้ยาก่อนปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ซึ่งประกอบด้วย fludarabine และ i.v. busulfan พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีที่ ร้อยละ 89 โดยร้อยละ 27 มีภาวะแทรกซ้อนจาก acute grade III–IV GVHD และ chronic GVHD ตามลำดับ<sup>6</sup>



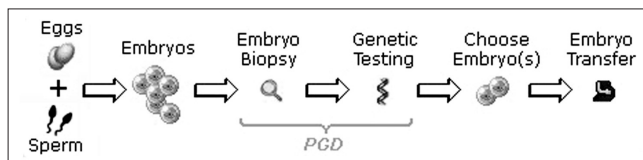
รูปที่ 4 แสดงผู้บริจาคเซลล์จากไขกระดูกที่เข้ากันได้เพื่อนำมาให้ผู้ป่วย

## การวินิจฉัยทางพันธุศาสตร์ตัวอ่อนของทารกก่อนนำตัวอ่อนไปฝังตัวในมารดา (PGD)

Preimplantation genetic diagnosis (PGD) หมายถึง กระบวนการทดสอบทางพันธุศาสตร์ในตัวอ่อน (embryos) ก่อนที่จะนำตัวอ่อนมาฝังตัว (preimplantation) โดยใช้เทคโนโลยีของเด็กหลอดแก้วหรือ in vitro fertilization (IVF) การวินิจฉัยโดยเทคนิค PGD ถูกนำมาใช้ในโรคพันธุกรรมชนิดที่มีความผิดปกติแบบยีนเดียว (single gene defects) เช่นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีวัดฤดูประสงค์ เพื่อจะได้บุตรที่ไม่เป็นโรคก่อนที่จะมีการคลอดบุตร PGD ได้ถูกนำมาวินิจฉัย โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียครั้งแรกในปี พ.ศ. 2541 โดย Kuliev A และคณะ<sup>7</sup> ต่อมาได้นำมาใช้เป็นทางเลือกแทนการวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis) ของคู่สามีภรรยาที่เสี่ยง (couples at-risk) ต่อการมีลูกเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมากกว่า 395 PGD cycle โดยให้กำเนิดบุตรที่ไม่เป็นโรคมามากกว่า 98 ราย<sup>8</sup> ในปัจจุบันหลายสถาบันสามารถให้การวินิจฉัยคู่สามีภรรยาที่เสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมีย (couples at-risk) ชนิด Hemoglobin Bart's hydrops fetalis<sup>9</sup> และนอกจากนั้นยังนำ PGD ร่วมกับ HLA matching ในการวินิจฉัย couples at-risk ต่อโรค  $\beta$ -thalassemia major ร่วมกับการรักษาด้วย cord blood transplantation<sup>10</sup>

### ขั้นตอนการทำ PGD ประกอบด้วย 6 ขั้นตอนดังนี้

- ❶ การกระตุ้นให้มีการตกไข่โดยการฉีดฮอร์โมน (ovarian stimulation)
- ❷ นำไข่ออกจากร่างกายเพื่อทำการผสมเทียมในหลอดทดลอง (oocyte retrieval)
- ❸ การฉีดเซลล์อสุจิเข้าไปในไข่และเลี้ยงตัวอ่อนที่ได้รับการผสมแล้ว (intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and embryo culture)
- ❹ การนำเซลล์ตัวอ่อนโดยใช้ 1-2 cells จาก 6-8 cells (blastomere biopsy) ซึ่งจะทำในวันที่ 3 หลัง oocyte retrieval
- ❺ เริ่มกระบวนการทดสอบทางพันธุศาสตร์ในตัวอ่อน (preimplantation genetic diagnosis) จาก blastomere ที่ biopsy เทคนิคการวินิจฉัยได้แก่ one-step multiplex PCR<sup>11</sup>
- ❻ นำตัวอ่อน (embryo) ที่ไม่เป็นโรคกลับเข้าไปฝังตัวในมดลูก (embryo transfer) ในวันที่ 4-5 สรุปขั้นตอน ตามรูปที่ 5



รูปที่ 5 แสดงขั้นตอนการทำ PGD

ข้อจำกัดของ PGD คือการเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอ (amplification) ไม่ประสบความสำเร็จหรือ Allele drop-out (ADO) ซึ่งหมายถึงการที่ไม่สามารถ amplification จำนวน 1 allele จาก 2 alleles ที่เป็น heterozygous (embryos) locus ถ้าเกิด ADO ใน normal allele จะทำให้วินิจฉัยผิด (misdiagnosis) ว่าเป็นโรค (homozygous mutant embryo) ในทางกลับกันการเกิด ADO ใน mutant allele จะทำให้วินิจฉัยผิดว่าเป็นปกติ (normal homozygote embryo)<sup>12</sup> การแก้ปัญหา ADO โดยใช้การตรวจ multiplex PCR ร่วมกับตรวจ flanking linked polymorphic marker<sup>11</sup>

นำเทคโนโลยี PGD มาใช้กับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) หลักการคือจะต้องมีการตรวจความเข้ากันได้ของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด โดยทดสอบ human leukocyte antigen (HLA) ในเม็ดเลือดขาว ซึ่งยีนที่ควบคุมเอชแอลเอ (HLA) จะอยู่บน chromosome คู่ที่ 6 HLA มีบทบาทใน immune system แบ่งออกเป็นชนิดต่างๆ หลายชนิดที่สำคัญคือ HLA-A, HLA-B และ HLA-DR คนเราจะมี HLA แต่ละชนิดเป็นคู่ ถ้า HLA ตรงกันทั้งหมดเรียกว่า 6/6 matched HLA ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (HSCT) ผู้บริจาคเซลล์ (donor) และผู้รับ (recipient) จะต้องมีความเข้ากันได้ของ HLA ตรงกัน ถ้าไม่ตรงกันจะเกิด graft rejection ตามมา ในปัจจุบันการทำ HSCT ใน  $\beta$ -thalassemia major ที่อายุต่ำกว่า 17 ปีและมี 6/6 matched HLA พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 90 ด้วยเทคโนโลยีที่ก้าวหน้าในปัจจุบันการทำ PGD ร่วมกับ HLA matching มีประโยชน์ 2 ประการคือจะได้ทารกที่คลอดออกมาไม่เป็นโรคและเลือดจากสายสะดือ (cord blood) ของทารกที่คลอดออกมาที่มีเอชแอลเอเข้ากันได้ กับ พี่ที่เป็นโรคทั้ง 6 คู่ (6/6 matched HLA) สามารถนำมารักษาให้หายขาดได้โดยการทำปลูกถ่ายเซลล์ของเลือดจากสายสะดือ (cord blood transplantation)<sup>10</sup>

### การรักษาด้วยการเปลี่ยนยีน (Gene therapy)

การรักษาด้วยการเปลี่ยนยีน (gene therapy) จะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งแทนการรักษาด้วย allogeneic stem cell transplantation (allogeneic SCT) กระบวนการรักษาประกอบด้วย

- ❶ การเลือก hematopoietic stem cell (HSC) ได้จาก 3 แหล่ง ได้แก่จากเซลล์ซีดี 34 ของไขกระดูกของตัวเอง (bone marrow CD34<sup>+</sup> cell) หรือจากเซลล์ต้นกำเนิดในกระแสเลือด (mobilized peripheral blood stem cell, PBSC)

๒ นำเบต้าโกลบินยีนจากสเต็มเซลล์ (transfer human  $\beta$ -globingene) เข้าสู่ชิ้นส่วนของเส้นติไวรัส (lentiviral vectors)

๓ ให้เบต้าโกลบินยีนทำงานร่วมกับส่วนที่ขึ้นส่วนของเส้นติไวรัส (ex vivo transduction of lentiviral  $\beta$ -globin genevectors) ข

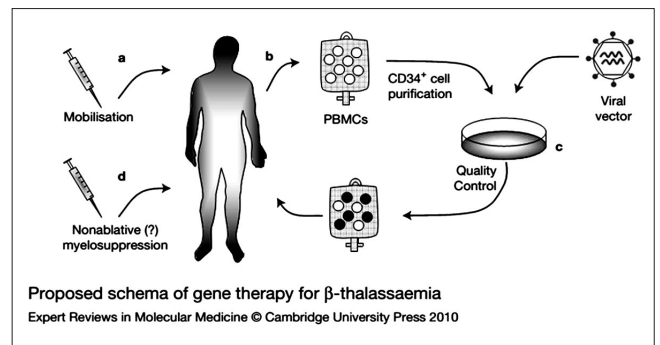
๔ เพื่อเพิ่มปริมาณของเบต้าโกลบินยีน (ex vivo HSC manipulation of  $\beta$ -globin gene) ก่อนที่ถึงขั้นตอนสุดท้าย

๕ โดยการนำสเต็มเซลล์ของตัวเอง (autologous stem cell) ที่ได้ผ่านขบวนการในข้างต้นแล้วเข้าสู่ผู้ป่วย

ซึ่งการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีน (รูปที่ 6) มีข้อได้เปรียบกว่าการทำปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดคือ ลดปัญหาของการให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) ในขั้นตอนการเตรียมผู้ป่วย (conditioning regimen) และนอกจากนั้นยังไม่เกิดปัญหาของปฏิกิริยาจากเซลล์ผู้บริจาคมาทำลายระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย (donor related graft-versus-host disease, GVHD)<sup>13</sup>

รายงานผู้ป่วยรายแรกเป็นผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี ที่มีอาการรุนแรง (severe  $\beta^0$ -thalassemia/Hb E) ที่ประสบความสำเร็จได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีน เป็นผู้ป่วยเพศชายได้รับการวินิจฉัยและให้เลือดครั้งแรกตั้งแต่อายุ 3 ปีหลังจากนั้นต้องรับเลือดทุกเดือน ระดับ Hb เหลืออยู่ที่ 6.7g/dL ได้รับการตัดม้ามเมื่ออายุ 6 ปี ได้รับการรักษาด้วยยาไฮดรอกซียูเรีย (hydroxy-urea) แต่ไม่ได้ผล เมื่ออายุ 8 ปี เริ่มได้ยาขับเหล็กเดสเฟอร์อกซ์ ซามิน ฉีด 5 วันต่อสัปดาห์ เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เข้ากันได้และเป็นเครือญาติกัน (related HLA-matched donor) จึงเข้ารับการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีน เมื่อเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2550 ขณะอายุ 18 ปี โดยใช้เซลล์ซีดี 34 ของไขกระดูกของตัวเอง (bone marrow CD34<sup>+</sup> cell) แล้วเข้าขบวนการเปลี่ยนยีน ด้วย  $\beta$ -globin lentivirus vector ดำเนินการต่อด้วย ex vivo transduction ของ bone marrow CD34<sup>+</sup> cells โดยก่อนที่จะใส่กลับเข้าไปผู้ป่วย ได้ให้ intravenous Busulfex เป็น conditioning regimen แล้วจึงนำขบวนการตัดต่อยีน (autologous gene-modified and cryopreserved cells) ใส่กลับเข้าไปผู้ป่วย ผลการรักษาพบว่าภายหลังการเปลี่ยนยีน (lentiviral  $\beta$ -globin gene transfer) ในปีแรกผู้ป่วยจะได้รับเลือดเดือนละครั้ง หลังจากนั้นได้ติดตามผู้ป่วยมากกว่า 33 เดือนพบว่าผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องรับเลือดอีกเลย ระดับ Hb เหลืออยู่ที่ 9-10 g/dL ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น นับเป็นการประสบความสำเร็จของ clinical trial ดังนั้นการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีน ถือเป็นการเริ่มต้นศักราชใหม่หรือ

"beginning of a new era of thalassemia" ของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย<sup>14</sup>



รูปที่ 6 แสดงการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีน (gene therapy)

#### เอกสารอ้างอิง

1. Kontoghiorghe GJ. A new era in iron chelation therapy: the design of optimal, individually adjusted iron chelation therapies for the complete removal of iron overload in thalassemia and other chronically transfused patients. *Hemoglobin*. 2009;33(5):332-8.
2. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008; 10:42.
3. Borgna-Pignatti C. The life of patients with thalassemia major. *Haematologica*. 2010 Mar;95(3):345-8.
4. Gaziev J, Lucarelli G. Hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2011 Jun;6(2):162-9.
5. Lucarelli G, Isgro A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 May;2(5):a011825.
6. Anurathapan U, Pakakasama S, Rujkijyanont P, Sirachainan N, Songdej D, Chuansumrit A, et al. Pretransplant immunosuppression followed by reduced-toxicity conditioning and stem cell transplantation in high-risk thalassemia: a safe approach to disease control. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Aug;19(8):1259-62.
7. Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O, Ivakhnenko V, Evsikov S, Wolf G, et al. Preimplantation diagnosis of thalassemias. *J Assist Reprod Genet*. 1998 May;15(5):219-25.
8. Kuliev A, Pakhalchuk T, Verlinsky O, Rechitsky S. Preimplantation genetic diagnosis for hemoglobinopathies. *Hemoglobin*. 2011;35(5-6): 547-55.
9. Piyamongkol W, Vutyavanich T, Sanguansermsri T. Preimplantation genetic diagnosis of alpha-thalassemia-SEA using novel multiplex fluorescent PCR. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Jan;29(1):95-102.
10. Fernandez RM, Pecina A, Lozano-Arana MD, Garcia-Lozano JC, Borrego S, Antinolo G. Novel one-step multiplex PCR-based method for HLA typing and preimplantation genetic diagnosis of beta-Thalassemia. *Biomed Res Int*. 2013;2013:585106.
11. Jiang B, Tan AS, Chong SS. Molecular strategies for pre-implantation genetic diagnosis of single gene and chromosomal disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Oct;26(5):551-9.
12. Shen X, Xu Y, Zhong Y, Zhou C, Zeng Y, Zhuang G, et al. Preimplantation genetic diagnosis for alpha- and beta-double thalassemia. *J Assist Reprod Genet*. 2011 Sep;28(10):957-64.
13. Yannaki E, Emery DW, Stamatoyannopoulos G. Gene therapy for beta-thalassaemia: the continuing challenge. *Expert Rev Mol Med*. 2010;12:e31.
14. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, Fusil F, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassaemia. *Nature*. 2010 Sep 16;467(7313):318-22.