

# การรักษาโดยการ...เปลี่ยนยีน



ตามที่หมอเคยพูด เรื่องการรักษาโรคธาลัสซีเมียซึ่งมีหลายวิธี ได้แก่การให้เลือดเพื่อรักษาอาการชืด และแก้ไขความผิดปกติที่เกิดจากโรคธาลัสซีเมีย เช่น การเปลี่ยนแปลงหน้าตา การเจริญเติบโต ก้อนไตเนื่องจากตับและม้ามโต การให้ยาขับธาตุเหล็กเมื่อมีภาวะธาตุเหล็กเกิน การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด หรือการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีน การให้ยาเพื่อกระตุ้นให้มีการสร้างฮีโมโกลบินเอฟ (HbF) สูงขึ้นและการรักษาแบบประคับประคองอื่น

การรักษาเพื่อให้หายจากโรคคือการเปลี่ยนที่เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดให้มีการสร้างเลือดแดงได้ปกติเพื่อไม่ให้มีการแตกของเม็ดเลือดแดงซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆตามมาในโรคธาลัสซีเมีย เบื้องหลังการสร้างเลือดปกติต้องมียีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือดแดงปกติ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหรือ การปลูกถ่ายไขกระดูกโดยการนำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่นมาใส่ให้ผู้ป่วยซึ่งหมอได้เล่าให้ฟังในครั้งก่อนนั้นก็เป็น การเปลี่ยนแปลงตัวต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากที่สร้างเม็ดเลือดแดงผิดปกติให้กลับมาสร้างได้ปกติ โดยผู้ที่บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจะต้องมีลักษณะทางพันธุกรรมที่เรียกว่า เอชแอลเอ (HLA: human leukocyte antigen) ที่สำคัญเข้ากันได้กับผู้ป่วย และทำให้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดสำเร็จได้ด้วยดี คือไม่เกิดการต่อต้านกันหรือต่อต้านกันน้อยที่สุดซึ่งผู้ให้ หรือโดเนอร์ (donor) ส่วนใหญ่ก็คือพี่น้องของผู้ป่วย และผู้ให้ต้องมียีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือดแดงปกติหรืออาจมีความผิดปกติที่เป็นเพียงพาหะธาลัสซีเมียไม่ใช่โรคธาลัสซีเมีย

ปัญหาที่สำคัญในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดคือไม่มีพี่น้องที่มีเอชแอลเอ เข้ากันได้ เนื่องจากบิดามารดาที่มีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมียมักมีบุตรน้อยเพราะกลัวว่าบุตรคนต่อไปที่เกิดมาอาจเป็นโรค

ธาลัสซีเมียอีก ปัจจุบันมีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้โดเนอร์ที่ไม่ได้เป็นญาติกัน ที่มีเอชแอลเอเข้ากันได้ (matched unrelated donor) ก็ประสบความสำเร็จจำนวนมาก อย่างไรก็ตามการหาโดเนอร์กลุ่มนี้ก็ไม่ใช่เรื่องง่าย

การรักษาด้วยการเปลี่ยนยีน (gene therapy) ตัดปัญหาเรื่องไม่มีโดเนอร์เนื่องจากใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของตัวเองมาเตรียม โดยการเตรียมนั้นยุ่งยากมาก หลักการคือทำให้ผู้ป่วยที่มียีนผิดปกติในเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดกลับมามียีนปกติหรือเกือบปกติที่สามารถสร้างเม็ดเลือดแดงให้ผู้ป่วยได้เพียงพอที่จะมีชีวิตอยู่ได้โดยไม่ต้องพึ่งพาการให้เลือดต่อไป

เมื่อ ค.ศ.1997 (พ.ศ. 2540) มีการประชุมธาลัสซีเมียนานาชาติที่เมืองหนานหนิง (Nanning) มณฑลกวางสีประเทศจีน หัวข้อการประชุมหนึ่งคือการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีนสำหรับผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ในเวลานั้นหมอมคิดว่าชาตินี้จะทันได้เห็นการรักษาใหม่หนอ เพราะดูเป็นเรื่องยากที่ห่างไกลจากความเป็นไปได้มาก จากนั้นมีรายงานการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีนในโรคอื่นอยู่ประปราย และยังไม่ทันจะลืมนี่ในเดือนมิถุนายน ค.ศ. 2007 ได้มีการทำการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีนสำหรับผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียรายแรกที่ประเทศฝรั่งเศส ผู้ป่วย

เป็นเบตาธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีและการรักษาได้ผลดี ในเดือนธันวาคม ค.ศ. 2014 มีจดหมายข่าวจาก Thalassaemia International Federation (TIF) ว่าได้มีการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีนให้แก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติรายที่ 4 ไปแล้ว

ต้องขอบคุณทีมแพทย์และนักวิทยาศาสตร์ที่ได้พัฒนาการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีนจนสำเร็จ วิชาการเรื่องนี้มีการพัฒนาอย่างมากในตลอดระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา นับตั้งแต่การตัดต่อยีนให้มีการแสดงออกของยีนเบตาในระดับที่จะทำให้มีการสร้างสายเบตาโกลบินได้เพียงพอที่จะไปสร้างฮีโมโกลบินหรือสารสีแดงในเม็ดเลือดแดงซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการนำออกซิเจนไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกาย

## ยีนคืออะไร

การรักษาด้วยการเปลี่ยนยีนเป็นอย่างไร

ยีนเป็นหน่วยพันธุกรรมประกอบด้วยส่วนของดีเอ็นเอ ยีนมีความสำคัญในการควบคุมลักษณะของสิ่งมีชีวิตและสามารถส่งต่อลักษณะพันธุกรรมไปสู่ลูกหลานดังนั้นหากยีนที่สำคัญปกติสิ่งมีชีวิตต่างๆ จะปกติ แต่หากยีนผิดปกติขึ้นกับว่าความผิดปกติ นั้นเกี่ยวข้องกับอะไร เนื่องจากผลผลิตที่ยีนควบคุมคือการสร้างโปรตีน ซึ่งโปรตีนเป็นส่วนประกอบของ เอนไซม์ ฮอร์โมน หรือฮีโมโกลบิน ที่จำเป็นในการดำรงชีพ

ดีเอ็นเอเป็นสายยาวสองสายที่มีลักษณะเป็นเกลียวเหมือนบันไดวน สายยาวนี้เกิดจากการเรียงตัวของเบสเป็นเส้นยาวและจับกับสายของเบสอีกข้างหนึ่ง ดีเอ็นเอที่เป็นสายยาวทั้งสองสายนี้จะขดอยู่เป็นส่วนหนึ่งของโครโมโซมข้างหนึ่ง อีกข้างหนึ่งของโครโมโซมก็มีสายของดีเอ็นเอสองสายขดอยู่เช่นกัน ลักษณะของโครโมโซมจึงคล้ายปาห่องโก๋ที่ติดกันเป็นคู่ ซึ่งจะเห็นได้ด้วยการกล้องจุลทรรศน์เมื่อนำเซลล์ไปเพาะเลี้ยงแล้วนำมาตรวจในเวลาที่เหมาะสม โครโมโซมอยู่ในนิวเคลียสของเซลล์ซึ่งทำหน้าที่คล้ายเป็นกองบัญชาการเนื่องจากมียีนจำนวนมากที่ควบคุมการทำงานในการสร้างโปรตีนต่างๆ ที่จำเป็น

โรคธาลัสซีเมียมีความผิดปกติที่ยีนที่ควบคุมการสร้างสายโกลบินแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ๆเป็นแอลฟาธาลัสซีเมียและเบตาธาลัสซีเมีย หรือแอลฟาและเบตาธาลัสซีเมียร่วมกันในคนเดียวกัน โดยเรียกชื่อตามความผิดปกติของยีนที่ทำให้เกิดโรค โรคเบตาธาลัสซีเมียมีความผิดปกติที่ยีนเบตาแสดงออกน้อยกว่าปกติหรือไม่แสดงออก ทำให้เกิดปัญหาในการสร้างสายเบตาโกลบินน้อยลงเกิดภาวะไม่สมดุลของสายโกลบินเพราะโดยปกติสายเบตาโกลบินจะสร้างได้พอๆกับสายแอลฟาโกลบินแล้วรวมกันอย่างละสองสายและจับกับฮีโมโกลบิน การที่สายโกลบินใดสร้างได้น้อยลงสายโกลบินอื่นที่เคยเข้าคู่กันจะเหลือและจับกันเอง การจับในลักษณะนี้ทำให้ได้ฮีโมโกลบินผิดปกติซึ่งไม่เสถียรจะแตกก่อนและไปเกาะที่ผนังด้านในของเม็ดเลือดแดงทำให้เม็ดเลือดแดงแตกง่ายกว่าปกติ และทำให้เกิดอาการต่างๆ ของโรคธาลัสซีเมีย การรักษาเพื่อให้โรคหายคือการใส่ยีนเบตาที่ปกติที่มีการแสดงออกของยีนเพื่อสร้างสายเบตาโกลบินได้เพียงพอเข้าไปแทน การรักษาด้วยการเปลี่ยนยีนในเรื่องความผิดปกติของฮีโมโกลบินในเวลานี้เน้นไปที่เบตาธาลัสซีเมียและโรคซิดซิกเกิลเซลล์ (sickle cell anemia) ศูนย์ที่สามารถรักษาด้วยการเปลี่ยนยีนได้อยู่ที่ฝรั่งเศส อิตาลีและ

สหรัฐอเมริกา

ขั้นตอนที่สำคัญในการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีน คือการเตรียมไวรัสให้เป็นตัวนำพาที่ยีนที่ต้องการหรือเรียกว่า vector เข้าไปในส่วนของอวัยวะที่เกี่ยวข้อง เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่าไวรัสเป็นเชื้อโรคชนิดหนึ่งที่สามารถทำให้เกิดโรคต่างๆ ต่อมนุษย์และสัตว์ได้

ไวรัสที่จะนำมาใช้ในการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีนจึงต้องมีการเลือกชนิดและการปรับแต่งไวรัสให้ลดความสามารถในการทำให้เกิดโรคคือทำให้ไวรัสไม่สามารถแบ่งตัว (replication) และเพิ่มจำนวนได้ อีกทั้งไวรัสนี้ต้องมีความสามารถในการนำเซลล์เป้าหมาย (gene of interest) เพื่อการรักษาได้เพียงพอ

### ขั้นตอนในการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีนในโรคธาลัสซีเมีย และ ฮีโมโกลบินผิดปกติ

1 นำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดออกจากผู้ป่วย เซลล์ที่เอาออกไปนี้จะนำไปเตรียมการให้มีการเปลี่ยนยีนจากที่ผิดปกติไปเป็นยีนที่ต้องการและในภายหลังจะนำกลับมาให้ผู้ป่วยอีกครั้ง

2 มีการเตรียมไวรัสให้อ่อนกำลังลงไม่สามารถแบ่งตัวได้ มีการพัฒนาไวรัสมาหลายชนิด ในที่สุดใช้ไวรัสที่เรียกว่าเลนติไวรัส (lentivirus family) เป็นตัวนำยีนที่ต้องการ แต่แพทย์และนักวิทยาศาสตร์กำลังศึกษาหาไวรัสที่ดีและปลอดภัยมากขึ้นไปอีก

3 นำยีนที่ต้องการสอดใส่เข้าไปในไวรัสไปเป็นส่วนของอาร์เอ็นเอในไวรัส (อาร์เอ็นเอสามารถเปลี่ยนเป็นดีเอ็นเอได้)

4 นำไวรัสที่มีการเปลี่ยนแปลงของยีนโดยมียีนที่ต้องการอยู่เข้าไปผสมกับ เซลล์ที่นำออกมาจากผู้ป่วยในข้อหนึ่ง เซลล์จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยไวรัสที่ใส่เข้าไปจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีเอ็นเอในเซลล์ของผู้ป่วย ยีนที่ต้องการได้เข้าไปเป็นส่วนหนึ่งในสายดีเอ็นเอของผู้ป่วย

5 มีการเตรียมผู้ป่วยโดยให้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดปริมาณเซลล์ไขกระดูกทำให้มีพื้นที่ที่จะใส่เซลล์ที่ปรับแต่งยีนที่ต้องการเพื่อสร้างสายเบตาโกลบินต่อไป และไม่ลดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย

6 นำเซลล์ที่มีการเปลี่ยนแปลงของยีนเป็นยีนที่ต้องการกลับมาใส่ให้ผู้ป่วยตามเดิมตามวิธีการของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

7 เมื่อการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดสำเร็จ (engraft) เซลล์ที่มีการเปลี่ยนแปลงยีนใหม่จะสามารถสร้างสายเบตาโกลบินได้ตามต้องการแม้ว่าการรักษาด้วยการเปลี่ยนยีนจะทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการซีดหายจากภาวะซีด แต่การเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากรโรคธาลัสซีเมียยังไม่หายไป ดังนั้นภาวะเหล็กเกินซึ่งยังคงมีอยู่ต้องได้รับการรักษาด้วยการให้ยาขับธาตุเหล็กต่อจนภาวะธาตุเหล็กเกินหมดไป

การรักษาโดยการเปลี่ยนยีนจะทำให้ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียหายจากโรคคืออาการซีดดีขึ้นไม่ต้องได้รับเลือดเป็นประจำ แต่สิ่งที่ยังเป็นที่หวั่นวิตก คือมีเ็นบางส่วนอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งได้ การพัฒนาในการตัดต่อยีนได้มีความพยายามที่จะไปลดการแสดงออกของยีนที่มีโอกาสจะไปทำให้เกิดโรคมะเร็ง ในอนาคตอันใกล้การรักษาด้วยการเปลี่ยนยีนคงทำให้ผลการรักษาโรคธาลัสซีเมียได้ผลดีตามต้องการ สามารถจัดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ และที่สำคัญค่าใช้จ่ายถูกลง

**ท่านที่สนใจ**  
รายละเอียด และดูรูปประกอบแนะนำอ่าน  
Chandrakasan S, Malik P. Gene therapy for hemoglobinopathies: the state of the field and the future. Hematol Oncol Clin North Am 2014; 28: 199-216.