



นพ.จักรกฤษณ์ เอื้อสุนทรวัฒนา
รศ. นพ.ธัญชย สุระ

..ต้นตระกูล.. ธาลัสซีเมีย

สวัสดีครับ พบกันอีกครั้งในบทความชุด “เล่าเรื่องเลือด” นะครับ หลังจากที่วนเวียนเล่าเกี่ยวกับของต่างๆ ที่อยู่ในเลือดมาหลายปีแล้ว [ไม่น่าเชื่อเลย] ฉบับนี้ก็จะขอเล่าเรื่องที่มีต้นจิกแนวออกไปบ้างนะครับ..

รูปภาพจาก: sickle-cell-anemia mahosot.com

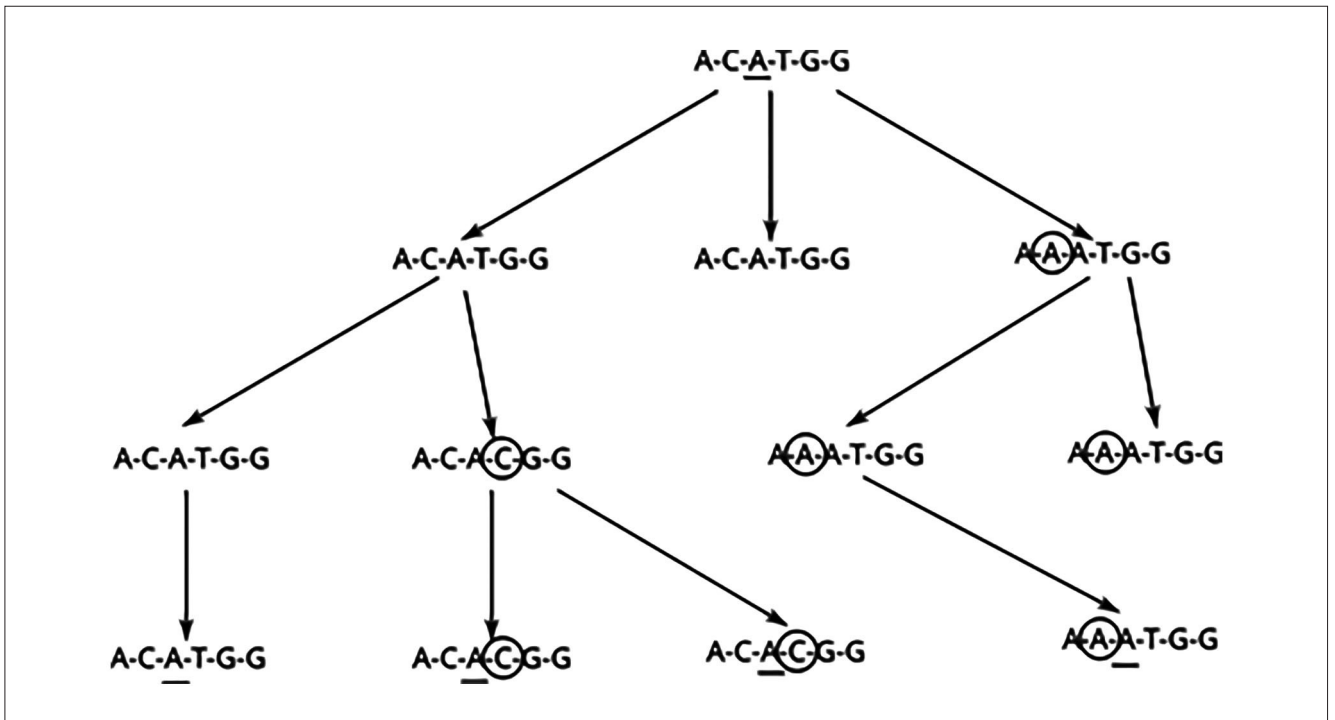


เมื่อเรารู้ว่า บางท่านอาจจะได้ยินข่าวว่านักวิทยาศาสตร์ในสหรัฐอเมริกาพบว่าความผิดปกติของยีนที่ทำให้เกิดโรคโลหิตจางชนิดที่เม็ดเลือดแดงกลายเป็นรูปเคียว ซึ่งในภาษาอังกฤษเรียกว่า sickle cell anemia (sickle แปลว่า “เคียว” นั่นเองครับ ส่วน anemia ก็หมายถึงภาวะโลหิตจาง) ที่พบได้บ่อยในคนที่มีเชื้อสายทางแอฟริกันนั้น ความจริงแล้วเกิดขึ้นจากการกลายพันธุ์ในต้นตระกูลเพียงคนเดียวเมื่อประมาณ 7,300 ปีก่อน (อะไรจะแมนขนาดนั้น) อย่างไรก็ตาม การประมาณแบบนี้มีความคลาดเคลื่อนได้อยู่บ้างครับ โดยความคลาดเคลื่อนจากการประมาณโดยใช้กลุ่มตัวอย่างจากในงานวิจัยนี้จะบวกลบอยู่ที่ประมาณ 4,000 ปี (เท่านั้น!) หรือก็คือช่วงที่ค่อนข้างมั่นใจว่าน่าจะครอบคลุมเวลาที่เกิดการกลายพันธุ์ที่แท้จริงจะอยู่ที่ประมาณ 3,400 ถึง 11,100 ปีก่อนครับ (อย่าเอาความคลาดเคลื่อนนิดๆ หน่อยๆ มาเป็นประเด็นสิ) นอกจากนี้เขายังค้นพบต่อไปอีกว่าต้นตระกูลคนที่ว่านี้ น่าจะอาศัยอยู่แถวทะเลทรายซาฮาราในปัจจุบัน (ซึ่งในสมัยนั้นยังเป็นป่ากับทุ่งหญ้าอยู่เนื่องจากแกนโลกเอียงในมุมที่ต่างออกไปจากปัจจุบัน) หรือไม่เช่นนั้นก็เป็นแถวแอฟริกาภาคกลางก่อนไปทางตะวันตกก็ได้

ถึงตรงนี้คุณผู้อ่านอาจรู้สึกได้ว่า เขาสรุปมาได้ อย่างกับนั่งไทม์แมชชีน (หรือนั่งเทียน!) ไปดูมาเองเชียว มั่วหรือเปล่าเนี่ย (สงสัยใช้เทียนหมดไปหลายเล่ม) แต่ความจริงแล้วมันมีที่มาอยู่ครับ (แน่ละ เพราะคนท้าววิจัยเรื่องนี้เป็นนักวิทยาศาสตร์ ไม่ใช่ นักโหราศาสตร์นี่นา) อย่างเรื่องเวลาที่เกิดการกลายพันธุ์ขึ้นมาเนี่ย มีการคำนวณขึ้นมาจากหลักฐานหลายอย่าง โดยหลักฐานสำคัญอย่างหนึ่งในจำนวนนั้นคือการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางพันธุกรรมในตำแหน่งอื่นๆ ในบริเวณใกล้เคียงกับการกลายพันธุ์ที่เป็นตัวต้นเหตุของโรคครับ

โดยปกติแล้วการกลายพันธุ์ไม่ใช่ปรากฏการณ์ที่พบได้บ่อยนักในแต่ละตำแหน่ง ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบจึงมักเป็นการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นในบรรพบุรุษ แล้วถ่ายทอดต่อกันมายังลูกหลาน ซึ่งอันนี้เป็นสาเหตุที่ทำให้เราพบว่าโรคที่มีสาเหตุทางพันธุกรรมมักจะมีการถ่ายทอดกันในครอบครัวด้วยครับ (ถ้าความผิดปกติเกิดจากการกลายพันธุ์แต่เพียงอย่างเดียว ไม่ได้ถ่ายทอดเราจะเห็นว่ามันเกิดขึ้นแบบค่อนข้างสะเปะสะปะ ไม่ได้ถ่ายทอดในครอบครัว)

ทีนี้เวลาที่เกิดการกลายพันธุ์ขึ้นมาที่จุดใดจุดหนึ่ง ลักษณะทางพันธุกรรมที่ตำแหน่งอื่นๆ ในบริเวณใกล้เคียงกันจะยังคงเหมือนเดิมอยู่ ซึ่งก็จะทำให้เรามีรูปแบบทางพันธุกรรมที่ต่างออกไปเพียงเล็กน้อย ซึ่งถ้าในญาติคนอื่นมีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นอีก ก็จะเห็นความแตกต่างในบางจุดอีกเช่นกัน โดยรวมแล้วถ้าเรามีข้อมูลลักษณะทางพันธุกรรมในตำแหน่งต่างๆ ที่อยู่ใกล้เคียงกัน ก็จะสามารถนำมาทดลองสร้างรูปแบบของประวัติศาสตร์การถ่ายทอดที่น่าจะเป็นไปได้มากที่สุดได้ (น่าจะงงแง่ง ลองดูภาพที่ 1 ประกอบนะครับ) และเนื่องจากว่าเรารู้อัตราการเกิดการกลายพันธุ์ ก็จะทำให้เราสามารถประมาณได้ว่า การกลายพันธุ์นี้เกิดขึ้นมานานแค่ไหนแล้วครับ



ภาพที่ 1 ตัวอย่างการถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมเมื่อมีการกลายพันธุ์เกิดขึ้น ในกรณีนี้สมมติว่าเกิดการกลายพันธุ์ที่ทำให้เป็นโรคในคนคนหนึ่ง (อยู่ด้านบนสุดของภาพนี้) โดยการกลายพันธุ์นี้อยู่ในตำแหน่งที่สาม (ตัว A ที่ขีดเส้นใต้ไว้) และมีการถ่ายทอดต่อ มาในรุ่นลูกหลาน ซึ่งจะเห็นได้ว่าลูกหลานทุกคนที่ได้รับการกลายพันธุ์ตัวนี้มา ก็จะมีลักษณะทางพันธุกรรมในตำแหน่งอื่นๆ ที่คล้ายคลึงกันด้วย แต่ในกรณีนี้มีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นเพิ่มเติมอีกสองจุด คือในคนที่สามของรุ่นที่สอง ตรงตำแหน่งที่สองรหัสพันธุกรรมเปลี่ยนจาก C มาเป็น A (ตัวที่วงกลมไว้) และในคนที่สองของรุ่นที่สาม รหัสพันธุกรรมในตำแหน่งที่สี่เปลี่ยนจาก A มาเป็น C (วงกลมไว้อีกเช่นกัน) โดยรวมแล้วทำให้เมื่อเรามาดูในรุ่นปัจจุบัน (รุ่นที่สี่) ก็จะเห็นว่า การกลายพันธุ์ที่ก่อโรคนั้นเกิดขึ้นร่วมกับลักษณะทางพันธุกรรมในตำแหน่งใกล้เคียงได้สามรูปแบบ ซึ่งเราสามารถนำมาสร้างแบบจำลองว่าเกิดการกลายพันธุ์อย่างไรบ้างและประมาณเวลาที่เกิดการกลายพันธุ์ที่ก่อโรคนั้นมาได้ครับ (หมายเหตุ: ความจริงแล้วถ้าจะเกิดการกลายพันธุ์ขึ้นมาแต่ละจุดจะใช้เวลานานมากหลายชั่วคน ครับ แต่ในตัวอย่างนี้ย่อมาให้ดูเท่านั้น เลยอดเหมือนมีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นมากกว่าปกติครับ)

หลักฐานอีกอย่างหนึ่งที่น่ามาใช้ประมาณเวลาที่เริ่มเกิดการกลายพันธุ์ของโรคนี้ก็คือการช่วงเวลาที่เริ่มมีโรคมาลาเรียครับ ทั้งนี้ก็เป็นเพราะว่าเราพบว่าผู้ที่เป็นพาหะของโรคโลหิตจางชนิดนี้ (และรวมถึงพาหะของโรคธาลัสซีเมียด้วย) จะมีความต้านทานต่อการติดเชื้อมาลาเรียมากกว่าผู้ที่ไม่ได้เป็นพาหะ ซึ่งความต้านทานนี้ ส่งผลให้ยีนที่กลายพันธุ์ไปนี้มีแนวโน้มจะคงอยู่ได้มากขึ้นในพื้นที่ที่มีการระบาดของมาลาเรีย และจะมีผลหักล้างกันกับการสูญเสียยีนที่กลายพันธุ์ไปในผู้ที่เป็นโรค (อันนี้ทางเทคนิคเราเรียกว่าเป็น balanced selection หรือการคัดเลือกพันธุ์แบบสมดุล ซึ่งถ้าไม่มีมาลาเรียซึ่งทำให้เกิดข้อได้เปรียบจากการเป็นพาหะแล้ว ยีนที่ก่อโรคจะหายไปจากประชากรอย่างรวดเร็ว) ซึ่งถ้าเรารู้อัตราการรอดชีวิตสัมพัทธ์ของผู้ที่เป็นโรค ก็จะสามารถประมาณเวลาที่ต่ำสุดที่ต้องใช้เพื่อทำให้สัดส่วนของยีนก่อโรคเข้าสู่ภาวะสมดุลได้ ซึ่งทั้งระยะเวลาที่เริ่มมีมาลาเรียขึ้นมาในโลก และระยะเวลาที่ยีนจะเข้าสู่สมดุล ต่างก็บ่งชี้ว่าการกลายพันธุ์นี้ น่าจะเกิดขึ้นมาแล้วไม่น้อยกว่า 5,000 ปี ซึ่งก็สอดคล้องกันกับการประเมินข้างต้น

โรคโลหิตจางชนิดที่เม็ดเลือดแดงกลายเป็นรูปเคียวนี้ความจริงแล้ว มันเกิดขึ้นจากการกลายพันธุ์ในยีนที่ควบคุมการสร้างฮีโมโกลบิน เช่น เดียวกันกับโรคธาลัสซีเมีย และกลไกในการเกิดโรคก็มีความคล้ายคลึงกัน และทั้งคู่ต่างก็เป็นโรคที่พบในพื้นที่ที่มีมาลาเรียระบาดเนื่องจาก พาหะของทั้งสองโรคนี้นี้ต่างก็มีความต้านทานต่อโรคมาลาเรียมากขึ้นซึ่งในโรคธาลัสซีเมียเองก็มีผู้ศึกษาถึงบรรพบุรุษที่น่าจะเป็นไปได้ไว้เช่นกันครับ (แต่อาจจะไม่มียารักษาหรือการศึกษารักษาในโรค sickle cell anemia นี้ เพราะถ้าจะทำให้ได้ขนาดนี้ ต้องใช้การถอดรหัสพันธุกรรมทั้งจีโนม (whole genome sequencing) ซึ่งยังมีราคาแพงอยู่ และต้องทำในกลุ่มตัวอย่างจำนวนมาก ซึ่งก็จะยิ่งทำให้แพงหนักขึ้นไปอีกครับ) เช่น:



ยีนแอลฟาธาลัสซีเมีย ชนิด SEA deletion (α^0 -thalassemia, SEA deletion)

อันนี้เป็นความผิดปกติที่ทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมียในสายแอลฟาที่พบได้บ่อยที่สุดในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (ชื่อ “SEA” ก็มาจาก Southeast Asia ฝั่งละ) และทางตอนใต้ของประเทศจีน แต่ไม่พบในกลุ่มประชากรอื่นเลย ซึ่งจากการศึกษาพบว่าทั้งในคน จีน ไทย ลาว กัมพูชา ต่างก็มีลักษณะทางพันธุกรรมรอบๆ ความผิดปกตินี้มีความคล้ายคลึงกันมาก ซึ่งสนับสนุนว่าความผิดปกติชนิดนี้ น่าจะเริ่มขึ้นจากต้นตระกูลเพียงคนเดียว (อันนี้แปลอีกทีก็คือว่าทุกคนที่เป็นโรคหรือเป็นพาหะของ SEA deletion นี้ ต่างก็เป็นญาติๆ กันทั้งหมดครับ แต่ความจริงจะว่าไปแล้ว เราทุกคนต่างก็เป็นญาติกันทั้งหมดเมื่อไม่กี่หมื่นปีมาแล้วครับ)



ยีนเบต้าธาลัสซีเมีย ชนิด ฟิลิปปิน (Filipino β^0 -thalassemia)

คำว่า “Filipino” ซึ่งหมายถึงคนหรือภาษาฟิลิปปินส์สะกดอย่างนั้นนะครับ เพราะเป็นการสะกดตามชื่อเดิมของหมู่เกาะในภาษาสเปนตั้งแต่สมัยยังเป็นอาณานิคมคือ Las Islas Filipinas ไม่ได้ใช้ตัว Ph ขึ้นต้นเหมือนในชื่อประเทศปัจจุบันซึ่งสะกดตามวิธีสะกดในภาษาอังกฤษ อันนี้เป็นความผิดปกติที่ทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมียในสายเบต้าซึ่งรายงานครั้งแรกในคนฟิลิปปินส์ และต่อมาก็มีรายงานว่าพบใน คนอินโดนีเซีย และ คนเชื้อสายมาเลเซีย จากรัฐซาบารังบนเกาะบอร์เนียวด้วย (ซึ่งทั้งประชากร ฟิลิปปินส์ อินโดนีเซีย มาเลเซีย ต่างก็เป็นกลุ่มประชากรเชื้อสายมลายูด้วยกันทั้งหมดจึงอาจจะไม่น่าแปลกใจนัก โดยเฉพาะรัฐซาบารังซึ่งอยู่ในมาเลเซียส่วนตะวันออกบนเกาะบอร์เนียวก็อยู่ใกล้กับฟิลิปปินส์มาก) ซึ่งยีนนี้ก็พบแต่เฉพาะในคนเอเชียอีกเช่นกัน โดยเมื่อไม่กี่ปีมานี้ก็มีรายงานว่าพบในคนไทยด้วย (อย่างไรก็ตาม ผมแอบแปลกใจเล็กน้อยที่ครอบครัวคนไทยที่พบนี้เป็นคนอีสาน เพราะโดยปกติแล้ว คนทางภาคใต้น่าจะมีแนวโน้มที่จะมีเชื้อสายจากทางมลายูมากกว่า แต่ประวัติศาสตร์ของประชากรมักมีอะไรที่ซับซ้อนกว่าที่เราคิดครับ) และก็ปรากฏว่าลักษณะทางพันธุกรรมรอบๆ ตำแหน่งผิดปกติที่พบในครอบครัวชาวไทย เหมือนกันกับที่พบในคนอินโดนีเซีย (ส่วนของฟิลิปปินส์ และมาเลเซียไม่มีข้อมูลเรื่องนี้ครับ) ซึ่งก็สนับสนุนว่าต้นตระกูลของความผิดปกตินี้ อาจเป็นคนเดียวกันอีกเหมือนกันครับ



ยีนเบต้าธาลัสซีเมีย ชนิด ที่มีการขาดหายและเคลื่อนช่วงการอ่านของกรดอะมิโนตัวที่ 41 และ 42

(Frameshift codons 41/42 (-TCTT) mutation) อันนี้ถ้าจะอธิบายว่ามันคืออะไรอาจจะยาวครับ เอาสั้นๆ เป็นว่ามันเป็นความผิดปกติในสายเบต้าแบบหนึ่งก็แล้วกันนะครับ แต่ตัวนี้น่าสนใจ เพราะว่าเดิมเราบอกว่าพบความผิดปกตินี้เฉพาะในคนเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (จีน ไต้หวัน เกาหลี ญี่ปุ่น แต่จริงๆ แล้วมีรายงานว่าพบในคนลาวและเวียดนามด้วย) และเกิดขึ้นจากบรรพบุรุษร่วมกันเพียงคนเดียว แต่เมื่อราวๆ 10 ปีที่แล้ว ก็มีรายงานว่าพบในคนสเปนกลุ่มหนึ่งด้วย ซึ่งเมื่อไล่ดูลักษณะทางพันธุกรรมรอบๆ ก็พบว่ามันน่าจะเป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นในครั้งเดียวกันกับที่พบในคนเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (แปลเป็นไทยก็คือ ทั้งคนสเปน กลุ่มที่ว่า กับคนเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ต่างก็มีต้นตระกูลที่มีความผิดปกตินี้เป็นคนเดียวกันครับ)



ฮีโมโกลบินปากเซ (Hemoglobin Paksé ผู้ที่คุ้นเคยกับภูมิศาสตร์ของประเทศลาวอาจจะนึกออกว่า มันตั้งชื่อตามเมืองปากเซในแขวงจำปาศักดิ์ซึ่งเป็นบ้านเกิดของพ่อของผู้ป่วยที่มียีนนี้อยู่ซึ่งตัวเขาเองก็เป็นพาหะด้วยนั่นเองครับ)

เป็นความผิดปกติของ ฮีโมโกลบินในสายแอลฟา ที่พบได้ค่อนข้างบ่อยอีกชนิดหนึ่งในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ซึ่งจากการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทย ลาว และ กัมพูชา พบว่าการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดความผิดปกตินี้ก็เกิดขึ้นเพียงครั้งเดียวเช่นกันครับ



ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง (Hemoglobin Constant Spring: Hb CS)

ฮีโมโกลบินชนิดนี้เกิดจากความผิดปกติของ ยีนโกลบินในสายแอลฟา ซึ่งพบได้บ่อยในคนเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และคนจีนอีกเช่นกัน อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมรอบๆ ตำแหน่งความผิดปกตินี้ในคนไทย ลาว กัมพูชา เวียดนาม เทียบกับที่พบในชาวจีนและชาวยุโรป พบว่ามีความหลากหลายพอสมควร ซึ่งทำให้เราสรุปว่า จริงๆ แล้วความผิดปกตินี้ น่าจะเกิดขึ้นสองครั้งในประชากรเอเชีย และเป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นต่างหากจากความผิดปกติที่พบในชาวยุโรป (หรืออีกนัยหนึ่งก็คือ มีต้นตระกูลของฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง อย่างน้อยสามคน สองคนเป็นคนเอเชีย อีกคนหนึ่งเป็นคนยุโรปครับ)



ฮีโมโกลบินอี [β^E -globin gene]

อันนี้เป็นความผิดปกติที่เราอาจได้ยินชื่อกันอยู่บ่อยๆ นะครับ เพราะมันเป็นความผิดปกติของฮีโมโกลบินในสายเบต้าที่พบได้บ่อยในเอเชียโดยเฉพาะในแถบรอยต่อ ไทย ลาว กัมพูชา ซึ่งจากการศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของผู้คนในบริเวณนี้ พบว่าการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดฮีโมโกลบินอี เกิดขึ้นอย่างน้อยสองครั้งเช่นกันครับ

การกลายพันธุ์ ทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมียเกิดขึ้น จากต้นตระกูลแต่ไม่กี่คนนี่ ส่งผลที่น่าสนใจอย่างหนึ่งครับ คือมันหมายความว่า ความจริงแล้วชาวขอมธาลัสซีเมีย ก็มีแนวโน้มจะเป็น

ญาติ (ห่างๆ) กันเกือบทุกคนครับ เลามาพอสมควรแล้ว ฉบับนี้ขอลาไปก่อนนะครับ พบกันใหม่ฉบับหน้าครับ..

เอกสารอ้างอิง

1. Antonarakis SE, Orkin SH, Kazazian HH Jr, Sabra GC, Boehm CD, Waber PG, Sexton JP, Ostrer H, Fairbanks VF, Chakravarti A (1982) Evidence for multiple origin of the β^E -globin gene in Southeast Asia. Proc Natl Acad Sci USA 79: 6608-11.
2. Fucharoen G, Fucharoen S, Sanchaisuriya K, Sae-ung N, Suyasunanond U, Sriwilai P, Chinorak P (2002) Frequency distribution and haplotypic heterogeneity of β^E -globin gene among eight minority groups of northeast Thailand. Hum Hered 53: 18-22.
3. Jomoui W, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Charoenwittkul P, Maneesarn J, Xu X, Fucharoen S (2017) Genetic origin of $\alpha 0$ -thalassemia (SEA deletion) in Southeast Asian populations and application to accurate prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis syndrome. J Hum Genet 62: 747-54.
4. Jomoui W, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Nguyen VH, Fucharoen S (2015) Hemoglobin Constant Spring among Southeast Asian populations: haplotypic heterogeneities and phylogenetic analysis. PLoS ONE 10: e0145230.
5. Ropero P, de la Iglesia S, Calvo-Villas JM, Gonzalez FA, Paul R, Villegas A (2007) Origin of the frameshift codons 41/42 (-TCTT) mutation in the first cases described in the Spanish population. Hemoglobin 32: 513-9.
6. Singsanan S, Fucharoen G, Savongsy O, Sanchaisuriya K, Fucharoen S (2007) Molecular characterization and origins of Hb Constant Spring and Hb Paksé in Southeast Asian populations. Ann Hematol 86: 665-9.
7. Shriner D, Rotimi CN (2018) Whole-genome-sequence-based haplotypes reveal single origin of the sickle allele during the Holocene Wet Phase. Am J Hum Genet 102: 1-10.
8. Waye JS, Eng B, Patterson M, Chui DHK, Olivieri NF (1994) Identification of a novel termination codon mutation (TAA-TAT, Term-Tyr) in the $\alpha 2$ -globin gene of a Laotian girl with haemoglobin H disease. Blood 83: 3418-20.
9. Weatherall DJ (2008) Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. Br J Haematol 141: 276-86.
10. Wong C, Antonarakis SE, Goff SC, Orkin SH, Boehm CD, Kazazian HH, Jr (1986) On the origin and spread of β -thalassemia: recurrent observation of four mutations in different ethnic groups. Proc Natl Acad Sci USA 83: 6529-32.
11. Yamsri S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Fucharoen S (2012) Genetic origin and interaction of the Filipino β^0 -thalassemia with Hb E and α -thalassemia in a Thai family. Trans Res 159: 473-6.