

## ย่อวารสาร

# ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT

## COVID-19 working group

Ruchika Goel<sup>1,2</sup>, Evan M Bloch<sup>1</sup>, France Pirenne<sup>3</sup>, Arwa Z Al-Riyami<sup>4</sup>, Elizabeth Crowe<sup>1</sup>, Laetitia Dau<sup>1</sup>, Kevin Land<sup>5,6</sup>, Mary Townsend<sup>5</sup>, Thachil Jecko<sup>7</sup>, Naomi Rahimi-Levene<sup>8</sup>, Gopal Patidar<sup>9</sup>, Cassandra D Josephson<sup>10</sup>, Satyam Arora<sup>11</sup>, Marion Vermeulen<sup>12</sup>, Hans Vrieland<sup>13</sup>, Celina Montemayor<sup>14</sup>, Adaeze Oreh<sup>15</sup>, Salwa Hindawi<sup>16</sup>, Karin van den Berg<sup>17,18</sup>, Katherine Serrano<sup>19,20</sup>, Cynthia So-Osman<sup>13,21</sup>, Erica Wood<sup>22</sup>, Dana V Devine<sup>19,20</sup>, Steven L Spitalnik<sup>23</sup>, ISBT COVID-19 Working Group

<sup>1</sup>Department of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; <sup>2</sup>Division of Hematology/Oncology, Simmons Cancer Institute at SIU School of Medicine and Mississippi Valley Regional Blood Center, Springfield, IL, USA; <sup>3</sup>Etablissement Français du Sang Ile de France, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France; <sup>4</sup>Department of Hematology, Sultan Qaboos University Hospital, Muscat, Sultanate of Oman; <sup>5</sup>Vitalant, Scottsdale, AZ, USA; <sup>6</sup>Department of Pathology, UT, San Antonio, TX, USA; <sup>7</sup>Manchester University NHS, Manchester, UK; <sup>8</sup>Shamir Medical Center, Be'er Ya'akov, Israel; <sup>9</sup>Department of Transfusion Medicine, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; <sup>10</sup>Department of Pathology, Emory University, Atlanta, GA, USA; <sup>11</sup>Super Speciality Pediatric Hospital and Post Graduate Teaching Institute, Noida, India; <sup>12</sup>The South African National Blood Service, Port Elizabeth, South Africa; <sup>13</sup>Dept Unit Transfusion Medicine, Sanquin Bloodbank, Amsterdam, the Netherlands; <sup>14</sup>Canadian Blood Services, Ottawa, ON, Canada; <sup>15</sup>National Blood Transfusion Service, Department of Hospital Services, Federal Ministry of Health, Abuja, Nigeria; <sup>16</sup>King Abdalaziz University, Jeddah, Saudi Arabia; <sup>17</sup>Translational Research Department, Medical Division, South African National Blood Service, Port Elizabeth, South Africa; <sup>18</sup>Division of Clinical Haematology, Department of Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; <sup>19</sup>Canadian Blood Services, Vancouver, BC, Canada; <sup>20</sup>Department of Pathology & Laboratory Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; <sup>21</sup>Dept. of Haematology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; <sup>22</sup>Monash University, Melbourne, VIC, Australia; <sup>23</sup>Department of Pathology & Cell Biology, Columbia University, New York, NY, USA. Vox Sang. 2021 Feb 12. doi: 10.1111/vox.13076.

การระบาดใหญ่ทั่วโลก (pandemic) ของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ทำให้เกิดวิกฤติการณ์ที่ไม่เคยประสบมาก่อนในห้วงเวลาสมัยใหม่ ความรุนแรงของโรคแตกต่างกันมากในแต่ละบุคคล ตั้งแต่ไม่มีอาการ ไปจนถึงมีอาการรุนแรงมากจนเสียชีวิต ซึ่งมีผู้เสียชีวิตมากกว่า 1 ล้านคนทั่วโลกจากโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรครุนแรงหลายประการ ซึ่งมีการพิสูจน์แล้ว คือการมีโรคร่วม เช่น โรคเบาหวาน และโรคความดันโลหิตสูง นอกจากนี้หมู่โลหิต ABO บางหมู่โลหิตก็อาจจะเป็นอีกหนึ่งปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ชนิดรุนแรง

International Society of Blood Transfusion (ISBT) ได้จัดตั้งกลุ่มผู้เชี่ยวชาญนานาชาติในสาขาโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิตเพื่อทบทวนและสรุปวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับหมู่โลหิต ABO และโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 กลุ่มดังกล่าวพบว่าหมู่โลหิต ABO มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อต่างๆ มากมาย เช่น วัณโรค มาลาเรีย อหิวาตกโรค โนโรไวรัส (Norovirus) รีโทรไวรัส (Retrovirus) ชิคุนกุนยาไวรัส (Chikungunya virus) เชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร (*Helicobacter pylori*; *H. pylori*) และเชื้อเอสเชอริเชีย โคไล (*Escherichia coli*) ผ่านกลไกที่หลากหลาย เช่น การยึดเกาะ (adhesion) และการเพิ่มจำนวน (colonization) ของเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไรบนเยื่อเมือกกระเพาะอาหารอาศัย

โอลิโกแซ็กคาไรด์ (oligosaccharide) Le<sup>b</sup>/H ซึ่งบุคคลที่มีหมู่โลหิต O จะมีปริมาณ H แอนติเจน (antigen) มากกว่าหมู่โลหิตอื่นทำให้มีโอกาสติดเชื้อมากกว่า

สำหรับความสัมพันธ์ของหมู่โลหิต ABO กับการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ว่าหมู่โลหิต ABO อาจมีผลต่อพยาธิกำเนิดของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยที่บุคคลซึ่งมีหมู่โลหิต O มีโอกาสติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 น้อยกว่าหมู่โลหิตอื่น ในขณะที่บุคคลซึ่งมีหมู่โลหิต A มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และเกิดโรคที่รุนแรงกว่าหมู่โลหิตอื่น ซึ่งหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่แสดงถึงความเชื่อมโยงระหว่างหมู่โลหิต ABO กับการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มีตั้งแต่ระดับการวิจัยโดยการสังเกต (observational studies) ขนาดเล็ก ไปจนถึงระดับ genome-wide-association-analyses และ meta-regression analyses ระดับประเทศ

แอนติเจนของหมู่โลหิต ABO คือโอลิโกแซ็กคาไรด์ที่แสดงออกบนผิวเซลล์เม็ดเลือดแดงและเนื้อเยื่ออื่นๆ โดยเฉพาะเยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelium) มีสมมติฐานจำนวนมากที่พยายามอธิบายความแตกต่างของโอกาสการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในบุคคลที่มีหมู่โลหิต ABO ต่างๆ กัน หนึ่งในสมมติฐานเหล่านั้นคือแอนติบอดี anti-A และ anti-B ที่มีในบุคคลที่มีหมู่โลหิต O สามารถจับกับแอนติเจนบน envelope ของไวรัสและยับยั้งไวรัส (vira

neutralization) ทำให้ไวรัสไม่สามารถไปทำให้เซลล์เป้าหมายติดเชื้อได้ อีกหนึ่งสมมติฐานคือแอนติบอดี anti-A ที่มีในบุคคลที่มีหมู่โลหิต O และ B สามารถจับกับโปรตีนตรงส่วนหนาม (Spike protein) ของไวรัสโคโรนา 2019 แล้วยับยั้งปฏิสัมพันธ์ระหว่างไวรัสและ angiotensin-converting-enzyme-2-receptor ทำให้ไวรัสไม่สามารถเข้าไปในเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cells) ของปอดได้ นอกจากนั้นความแตกต่างของระดับการทำงานของเอนไซม์ angiotensin-converting enzyme-1 และปริมาณของ von Willebrand factor (VWF) และแฟคเตอร์ VIII (Factor VIII) ซึ่งแตกต่างกันในบุคคลที่มีหมู่โลหิต ABO ต่างหมู่กันอาจมีผลต่อการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้ โดยเฉพาะในบุคคลที่มีหมู่โลหิต A ซึ่งมีปริมาณ VWF สูงจะมีผลลัพธ์ของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ไม่ได้

กล่าวโดยสรุปคือ บุคคลที่มีหมู่โลหิต O มีความเสี่ยงต่ำที่จะติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในขณะที่บุคคลที่มีหมู่โลหิต A มีความเสี่ยงสูงที่จะติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และมีอาการรุนแรง อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษาไปข้างหน้า (prospective studies) และการศึกษากลไก (mechanistic studies) เพื่อตรวจสอบความสัมพันธ์ดังกล่าว ซึ่งตามหลักฐานจากการศึกษาที่มีในปัจจุบันยังไม่เพียงพอในการใช้ในการกำหนดนโยบายที่เกี่ยวข้องในเรื่องนี้

**นพ. อภิลิทธิ์ ทองไทยสิน**  
**ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูติ**  
**คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

## ย่อวารสาร

# Safety and Efficacy of CTX001 in Patients with Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia and Sickle Cell Disease: Early Results from the Climb THAL-111 and Climb SCD-121 Studies of Autologous CRISPR-CAS9-Modified CD34+ Hematopoietic Stem and Progenitor Cells

Frangoul H, Bobruff Y, Cappellini MD, et al. *Blood*. 2020;136:(Suppl 1):3-4.

### ความเป็นมา

BCL11A เป็น key transcriptional factor สำหรับยับยั้งการแสดงออกของสายโปรตีนแกมมาโกลบิน ( $\gamma$ -globin) ส่งผลให้ลดการสร้างฮีโมโกลบินเอฟ (HbF) ในเม็ดเลือดแดงและทำให้เกิดการสร้างฮีโมโกลบินของผู้ใหญ่ (HbA) การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินเอฟอาจช่วยลดภาวะโลหิตจางและลดความต้องการในการได้รับเลือดสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดเบต้า ( $\beta$ -thalassemia) หรืออาจช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก รวมถึงภาวะวิกฤตเซลล์เคียว (vaso-occlusive crises, VOCs) สำหรับผู้ป่วยโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์ (sickle cell disease)

CTX001 เป็นยีนบำบัด (gene therapy) โดยใช้ CRISPR-Cas9 แก้ไขบริเวณ erythroid enhancer region ของ BCL11A ของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ส่งผลให้ลดการแสดงออกของ BCL11A และเพิ่มปริมาณฮีโมโกลบินเอฟในเม็ดเลือดแดง

### เป้าหมายการศึกษา

งานวิจัย CLIMB THAL-111 (NCT03655678) และ CLIMB SCD-121 (NCT03745287) เป็นการศึกษาแบบหลายศูนย์ (Multi-center) ศึกษา CTX001 ครั้งแรกในมนุษย์ รักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดเบต้าชนิดที่ต้องพึ่งพาการรับเลือด (TDT) และผู้ป่วยโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์ คณะผู้วิจัยนำเสนอผลลัพธ์จากการติดตามผลการรักษาอย่างน้อย 3 เดือน ในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ CTX001

### ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยอายุ 18 ถึง 35 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าธาลัสซีเมียชนิดเบต้าชนิดที่ต้องพึ่งพาการรับเลือด ซึ่งได้รับเลือดแดงมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อปี หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 10 ยูนิตต่อปีในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา และโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์ที่มีวิกฤตเซลล์เคียวมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้งต่อปีในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา

ผู้วิจัยใช้ G-CSF และ Plerixafor สำหรับการ mobilization and collection เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด CD34+ สำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย และใช้ Plerixafor สำหรับผู้ป่วยโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์ จากนั้นอาศัย CRISPR-Cas9 แก้ไขบริเวณ erythroid enhancer region ของ BCL11A ของเซลล์ CD34+ และใช้ busulfan เป็นเวลา 4 วันสำหรับ myeloablation ก่อนใส่ CTX001 ให้ผู้ป่วย ผู้ป่วยได้รับการติดตาม stem cell engraftment เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ ปริมาณฮีโมโกลบินทั้งหมดและฮีโมโกลบินเอฟ ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก ความต้องการในการได้รับเลือด และการเกิดวิกฤตเซลล์เคียว

### ผลการศึกษา

จากการศึกษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียจำนวน 5 ราย (ติดตามนานที่สุด 15 เดือน) และผู้ป่วยโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์จำนวน 2 ราย (ติดตามนานที่สุด 12 เดือน) พบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียมี median neutrophil engraftment วันที่ +32 และมี median platelet engraftment วันที่ +37 และผู้ป่วยโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์มี neutrophil engraftment วันที่ +30 และ +22 และมี median platelet engraftment วันที่ +37 และ +33

ผู้ป่วยทุกรายมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณฮีโมโกลบินทั้งหมดและฮีโมโกลบินเอฟตลอดระยะเวลาที่ติดตาม หลังจากการรักษาด้วย CTX001 ผู้ป่วยธาลัสซีเมียทุกรายสามารถหยุดการรับเลือดได้ภายใน 0.9 ถึง 1.9 เดือน และผู้ป่วยรายแรกของการศึกษายังคงไม่ต้องได้รับเลือดมานานกว่า 15 เดือน ผู้ป่วยโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์ทั้ง 2 รายไม่พบวิกฤตเซลล์เคียว โดยที่รายแรกของการศึกษายังคงปลอดวิกฤตเซลล์เคียวมานานกว่า 1 ปี

สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัย การรักษาด้วย CTX001 มีผลข้างเคียงทั่วไปเทียบได้กับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดด้วย busulfan myeloablation ปกติ มีเพียงผู้ป่วยธาลัสซีเมีย 1

รายที่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงที่อาจเกิดจาก CTX001 คือ hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) ซึ่งได้รับการดูแลรักษาและอาการทุเลาลง

#### สรุป

จากข้อมูลเบื้องต้น CTX001 เป็นวิธีการรักษาที่มีศักยภาพ สามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินเอฟและฮีโมโกลบินทั้งหมดในผู้ป่วยทั้ง 7 รายแรก ผู้ป่วยทุกรายมี stem cell engraftment

และมีความปลอดภัย ผู้ป่วยชาลัสซีเมียทั้ง 5 รายสามารถหยุดการรับเลือดได้ภายใน 2 เดือน และผู้ป่วยโลหิตจางชนิดซิกเคิลเซลล์ ไม่มีวิกฤตเซลล์เคียวตลอดการระยะเวลาที่ติดตาม

**นพ. ปณชัย ศิลป์สัมฤทธิ์**  
**แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม**  
**โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า**