



เอกสารให้ความรู้เรื่อง

เอ็กตราเซลล์ลูลาร์เวซิเคิลในเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีและ covid-19

อ.ดร. วศินี เขียนสอาด

เอ็กตราเซลล์ลูลาร์เวซิเคิลเป็นเวซิเคิลขนาดเล็กรูปร่างกลมเส้นผ่าศูนย์กลางตั้งแต่ 30 นาโนเมตรถึง 5 ไมโครเมตร โครงสร้างเยื่อหุ้มเป็น lipid bilayer ปล่อยออกมาจากเซลล์ได้หลายชนิดในภาวะที่มีการกระตุ้นเซลล์หรือเซลล์ตาย เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง เกล็ดเลือด เซลล์เยื่อปมพองหลอดเลือด รวมถึงเซลล์ผิดปกติอย่างเซลล์มะเร็ง เป็นต้น เอ็กตราเซลล์ลูลาร์เวซิเคิลพบได้ในกระแสเลือดของคนปกติ ประมาณ 10^4 /ไมโครลิตร และพบมากขึ้นในกลุ่มโรคต่างๆ เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวาน หลอดเลือดหัวใจอุดตัน รวมถึงผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี

โรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติเป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดในประชากรไทย เบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีเป็นหนึ่งในธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข ผู้ที่เป็นเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีมีอาการได้ตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงอาการรุนแรง จำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นประจำ (transfusion dependent thalassemia) ความผิดปกติดังกล่าวเกิดจากการสร้างสายเบต้าโกลบิน ที่เป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบินในเซลล์เม็ดเลือดแดงลดลงหรือไม่สร้างเลย โดยมีปฏิสัมพันธ์ร่วมกับการกลายพันธุ์บนยีนเบต้าโกลบิน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนเกิดเป็นสายโกลบินชนิดเบต้าอี ความผิดปกติที่เกิดขึ้นทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงมีสายอัลฟาโกลบินเหลืออยู่ซึ่งไม่เสถียรเมื่อไม่ได้จับอยู่กับโกลบินชนิดอื่น จึงตกตะกอนอยู่ที่ผิวเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในไขกระดูก ส่งผลให้ไม่สามารถพัฒนาต่อไปเป็นเม็ดเลือดแดงปกติได้ (ineffective erythropoiesis) นอกจากนี้ยังส่งผลต่อเม็ดเลือดแดงตัวแก่ที่อยู่ในกระแสเลือดจะมีอายุสั้นกว่าปกติ (hemolysis) (1) พยาธิสภาพที่เกิดจากสายอัลฟาโกลบินที่ไม่เสถียรนั้น ส่งผลให้ฟอสฟาติดีลซีรีน (phosphatidylserine) ซึ่งปกติจะอยู่ด้านในผนังเซลล์เม็ดเลือดแดง จะกลับออกมายู่ด้านนอกของผนังเซลล์ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดและการปล่อยเอ็กตราเซลล์ลูลาร์เวซิเคิลขนาดเล็กออกมาในพลาสมา นอกจากนี้เกล็ดเลือดของผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียโดยเฉพาะกลุ่มที่ได้รับบริการตัดม้าม พบว่าเกล็ดเลือดอยู่ในภาวะที่มีการกระตุ้นอยู่ตลอดเวลา (chronic platelet activation) ทำให้มีการปล่อยเอ็กตราเซลล์ลูลาร์เวซิเคิลออกมาได้เช่นเดียวกัน (2) เมื่อประมาณ 30 ปีก่อนเชื่อกันว่าเอ็กตราเซลล์ลูลาร์เวซิเคิลเป็นเพียงเศษฝุ่นที่อยู่ภายในร่างกาย ไม่มีบทบาทหรือความสำคัญใดๆ แต่ในปัจจุบันพบว่าเวซิเคิลเหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการเป็นตัวกลางในการสื่อสารระหว่างเซลล์โดยสามารถที่จะนำพาโปรตีนต่างๆ จากเซลล์ต้นกำเนิดไปยังเซลล์เป้าหมายได้ (3) ในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีที่ตัดม้ามจะมีปริมาณเอ็กตราเซลล์ลูลาร์เวซิเคิลสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ตัดม้ามและกลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในเอ็กตราเซลล์ลูลาร์เวซิเคิลพบโปรตีน เช่น tissue factor และโปรตีนที่สามารถกระตุ้นเซลล์เยื่อปมพองหลอดเลือด ซึ่งมีบทบาทต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีโดยเฉพาะภาวะหลอดเลือดอุดตัน ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนหนึ่งที่ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ (4)

สถานการณ์ปัจจุบันมีการแพร่ระบาดของโรค covid-19 ไปทั่วโลก (pandemic) ในประเทศไทยมีการระบาดรอบที่ 2 อยู่ในขณะนี้ รายงาน ณ วันที่ 18 มกราคม พ.ศ. 2564 พบผู้ติดเชื้อสะสมกว่า 12,000 ราย มีผู้เสียชีวิตสะสม 70 ราย (5) ไวรัสก่อโรค covid-19 นี้ทำให้เกิดอาการทางระบบทางเดินหายใจ ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 80 ที่ติดเชื้อมักมีอาการเพียงเล็กน้อยและสามารถหายได้เอง ร้อยละ 20 มีอาการรุนแรงต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล พบอาการที่เกิดจากปอดอักเสบรุนแรง มีภาวะการหายใจล้มเหลว เกิด cytokine storm มีโอกาสเสียชีวิตได้ กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรครุนแรงได้แก่ ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีโรคประจำตัวโดยเฉพาะ โรคปอดเรื้อรัง โรคเบาหวาน โรคหัวใจ

และผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เป็นต้น สำหรับผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติกับโรค covid-19 ยังไม่มีรายงานที่ชัดเจน (6) แต่มีรายงานวิจัยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วย covid-19 มีเอ็กตราเซลลูลาร์เวสิเคิลที่มี tissue factor ปล่อยจากเซลล์ในระบบทางเดินหายใจที่ติดเชื้อมากกว่าที่พบในกลุ่มควบคุม และระดับของเอ็กตราเซลลูลาร์เวสิเคิลนี้มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงและอัตราการตายที่เกิดขึ้นด้วย โดยมีการทำงานผ่านการกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือด (7) นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยอีกหลากหลายด้านที่พยายามหาโปรตีนหรือสารชีวโมเลกุล เช่น ไมโครอาร์เอ็นเอ ที่สำคัญในการเกิดโรค covid-19 ชนิดที่มีอาการรุนแรง เพื่อจะใช้เป็นดัชนีบ่งชี้ (biomarker) ในการพยากรณ์โรค (8) รวมทั้งการใช้เอ็กตราเซลลูลาร์เวสิเคิลเพื่อใช้เป็นเครื่องมือในการรักษา (9) ดังนั้นจะเห็นได้ว่าเอ็กตราเซลลูลาร์เวสิเคิลที่พบได้ในกระแสเลือดมีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับการดำเนินโรคต่างๆ มากมาย

เนื่องจากเอ็กตราเซลลูลาร์เวสิเคิลมีขนาดใกล้เคียงกับขนาดของเกล็ดเลือดจึงอาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการนับจำนวนเกล็ดเลือดโดยเครื่องนับเม็ดเลือดอัตโนมัติ ทำให้นับจำนวนเกล็ดเลือดได้สูงกว่าค่าที่เป็นจริงได้ ซึ่งสามารถแยกความแตกต่างได้โดยเอ็กตราเซลลูลาร์เวสิเคิลที่มาจากเม็ดเลือดแดง องค์ประกอบภายในจะเป็นฮีโมโกลบิน ในขณะที่เกล็ดเลือดนั้นองค์ประกอบภายในจะเป็นแกรนูโล ผู้ปฏิบัติงานจึงควรยืนยันผลด้วยการดูสเมียร์เลือดร่วมด้วยทุกครั้ง

เอกสารอ้างอิง

1. Scott MD, van den Berg JJ, Repka T, Rouyer-Fessard P, Hebbel RP, Beuzard Y, et al. Effect of excess alpha-hemoglobin chains on cellular and membrane oxidation in model beta-thalassemic erythrocytes. *J Clin Invest.* 1993;91(4):1706-12.
2. Pattanapanyasat K, Gonwong S, Chaichompoo P, Nulsri E, Lerdwana S, Sukapirom K, et al. Activated platelet-derived microparticles in thalassaemia. *Br J Haematol.* 2007;136(3):462-71.
3. Mause SF, Weber C. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange. *Circ Res.* 2010;107(9):1047-57.
4. Wasinee Kheansaard, Kunwadee Phongpao, Kittiphong Paiboonsukwong, Kovit Pattanapanyasat, Pornthip Chaichompoo, Saovaras Svasti. Microparticles from β -thalassaemia/HbE patients induce endothelial cell dysfunction. *Sci Rep* 2018;8:13033.
5. <https://ddc.moph.go.th/viralpneumonia/index.php>
6. จิตติมา ศิริจีระชัย. ธาลัสซีเมียและโควิด-19 (Thalassemia and COVID-19). วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 เมษายน - มิถุนายน 2563.
7. Axel Rosell, Sebastian Havervall, Fien von Meijenfildt, Yohei Hisada, Katherina Aguilera, Steven P. Grover, Ton Lisman, Nigel Mackman, Charlotte Thalín. Patients With COVID-19 Have Elevated Levels of Circulating Extracellular Vesicle Tissue Factor Activity That Is Associated With Severity and Mortality.
8. Yu Fujita, Tokio Hoshina, Juntaro Matsuzaki, Tsukasa Kadota, Shota Fujimoto, Hironori Kawamoto, Naoaki Watanabe, Kenji Sawaki, Yohei Sakamoto, Makiko Miyajima, Kwangyole Lee, Kazuhiko Nakaharai, Tetsuya Horino, Ryo Nakagawa, Jun Araya, Mitsuru Miyato, Masaki Yoshida, Kazuyoshi Kuwano, Takahiro Ochiya. Early Prediction of COVID-19 Severity Using Extracellular Vesicles and Extracellular RNAs. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212340>.
9. Pocsfalvi G., Mammadova R., Ramos Juarez A.P., Bokka R., Trepiccione F., Capasso G. COVID-19 and Extracellular Vesicles: An Intriguing Interplay. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:661-670.