



سنة ١٤٤٠ هـ

TRANSFUSION DEPENDENT THALASSEMIA (TDT)

Hematopoietic Stem Cell Transplantation
Gene therapy for thalassemia
Novel and Emerging Therapies

دکتر بهرام دوسندی

فوق تخصص خون و انکولوژی کودکان
بیمارستان هفده شهریور - رشت

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

تنها درمان قطعی بیماران بتاتالاسمی ماژور **پیوند سلولهای بنیادی خونساز (HSCT)** است

تاکنون 3000 مورد HSCT در دنیا انجام شده است

HSCT در بیماران بتاتالاسمی ماژور در 80-90% موارد موفقیت آمیز است.

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

معیارهای تعیین کننده پیش آگهی HSCT

1- درمان آهن زدائی نامناسب

2 - هیپاتومگالی

3 - فیروز کبد

گروه بندی بیماران قبل از HSCT

کلاس I : هیچکدام از معیارهای بالا را ندارند

کلاس II : یک یا دو معیار بالا را دارند

کلاس III : هر سه معیار بالا را دارند

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Table 1. Expected probability of overall survival and thalassaemia free survival after HSCT thalassaemia major.

CLASS	OVERALL SURVIVAL	THALASSAEMIA-FREE SURVIVAL
Class 1	95%	90%
Class 2	85%	80%
Class 3	75-80%	65-70%
Adult	70-75%	75%

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Table 1. Expected 5 y probability of overall survival (OS) and thalassemia-free survival (TFS) after HSCT in β thalassaemia major

Stem cell source	Patient Age	Pesaro Class	OS	TFS	Reference
MSD	<17 y	Class 1 + 2	97%	≥89%	Isgrò et al., 2010 Sabloff et al., 2011
		Class 3	92%	92%	Gaziev et al., 2016
	Adult	Class 3	65%	65%	Lucarelli et al., 1992, 1999; Lucarelli & Gaziev, 2008 Gaziev et al., 2005
MUD	<17 y	Class 1 + 2	97%	80%	La Nasa et al., 2005a
		Class 3	66%	55%	La Nasa et al., 2005a
	Adult	Class 3	70%	70%	La Nasa et al., 2005a
Haploidentical (MMFD) TCR α / β +/ CD19+ depleted graft	<17 y	Class 1,2,3	84%	69%	Gaziev et al., 2018
	Median age 12 y	Class 1,2,3	96%	96%	Anurathapan et al., 2020

MMFD, miss matched family donor; MSD, matched sibling donor; MUD, matched unrelated donor; y, years.

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

برای موفقیت آمیز شدن HSCT باید اقدامات زیر انجام بگیرد :

1 - از بین بردن مغز استخوان معیوب بیمار

2 - جلوگیری از رد پیوند

3 - جلوگیری از عارضه پیوند علیه میزبان

هر چقدر **بیماری پیشرفته تر** باشد باید از روشهای آماده سازی شدیدتری استفاده بشود

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

مناسبتترین دهنده سلولهای بنیادی، **خواهر یا برادری** است که از نظر **HLA** با بیمار سازگار باشد.

در شرایط خاص از **افراد غیرخویشاوندی** که از نظر HLA با بیمار سازگار باشد نیز می توان استفاده کرد.

از خویشاوندان با سازگاری نسبی از نظر HLA نیز تحت شرایط خاصی می توان استفاده کرد.

پیوند Haploidentical : استفاده از سلولهای بنیادی پدر، مادر و در بعضی شرایط فرزندان برای پیوند را گویند. با تمام روشهای فوق الذکر، نتایج HSCT در **بیماران بالای 16 سال** عموماً ناامید کننده است



شبکه ملی اهداء کنندگان
سلول های بنيادی خون ساز
(شاخه گيلان)



ايام مراجعه : يکشنبه و سه شنبه
۸ صبح الی ۱۴ بعد از ظهر

گيلان . رشت . بيمارستان رازی . بخش اورژانس . طبقه دوم

۰۹۹۳ ۶۳۴ ۲۲۰۹

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

مراقبت های پس از HSCT

سال اول : مراقبت از نظر لانه گزینی بافت پیوندی، کنترل از نظر عفونت و بیماری پیوند علیه میزبان و همچنین از نظر وضعیت پارامترهای خونی.

مراقبت های دراز مدت : مراقبت از نظر انباشت آهن، اختلالات کبد، قلب، غدد اندوکرین، باروری

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

هزینه / فایده HSCT درمقایسه با درمان با تزریق خون

هزینه HSCT : 150,000 دلار

هزینه درمان با تزریق خون : 1242/month

پس HSCT به لحاظ هزینه ای از درمان با تزریق خون مقرون به صرفه است.



GENE THERAPY FOR THALASSEMIA

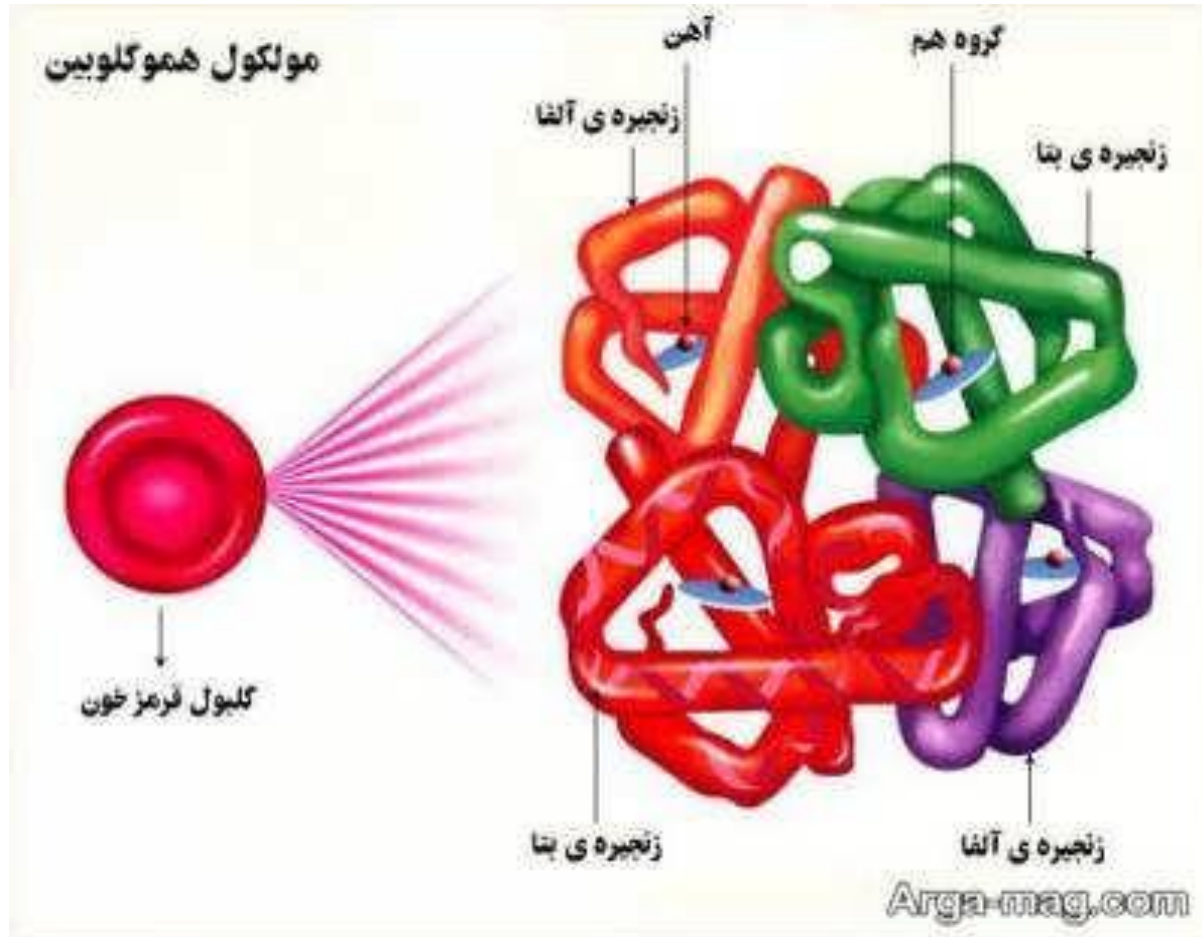
درمانهای رایج بیماران تالاسمی

تزریق خون و درمان آهن زدایی
پیوند سلولهای بنیادی
پرعارضه هستند.

ژن درمانی

اضافه کردن ژنوم سالم تولید کننده زنجیره گلوبین بتا
اصلاح ژنوم معیوب زنجیره گلوبین بتا

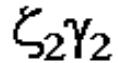
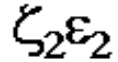
GENE THERAPY FOR THALASSEMIA



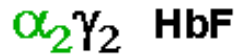
GENE THERAPY FOR THALASSEMIA

Developmental expression of the globin chains

- embryonic hemoglobins



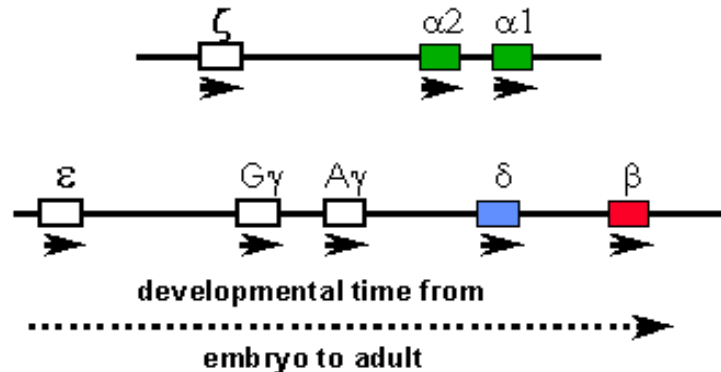
- fetal hemoglobins



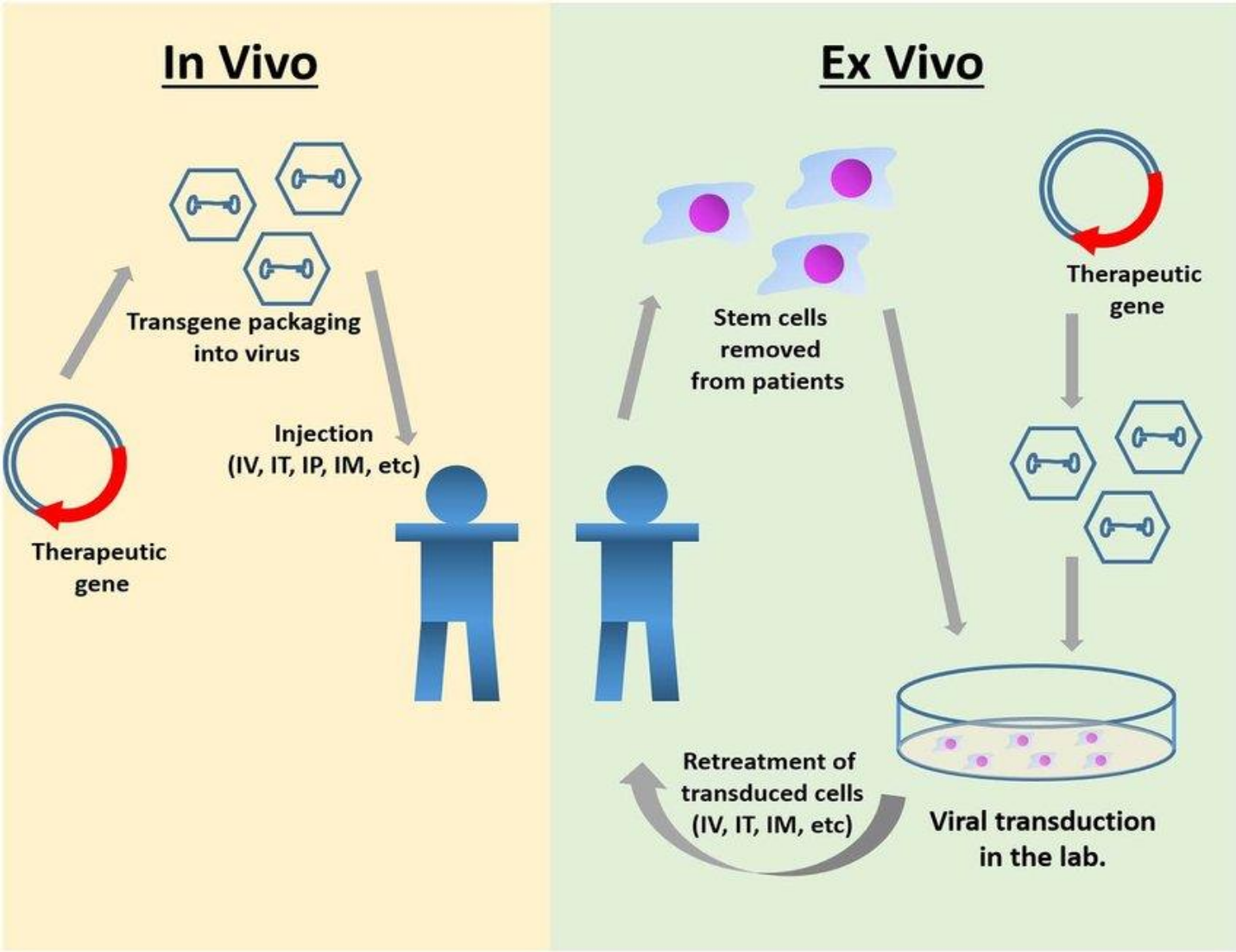
- adult hemoglobins



- the arrangement of the α -like genes and the β -like genes reflects their order of developmental expression



GENE THERAPY FOR THALASSEMIA



GENE THERAPY FOR THALASSEMIA

A New Era for Hemoglobinopathies

Current Gene Therapy, 2017, Vol. 17, No. 5 367

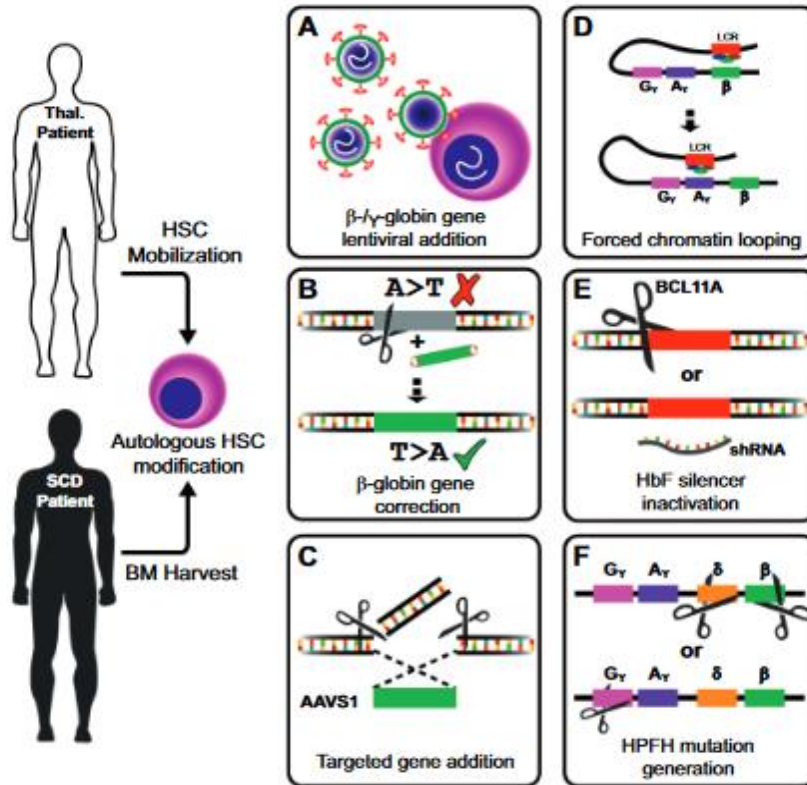


Fig. (1). Therapeutic approaches involving genetic modification of HSCs in patients with hemoglobinopathies. **a)** Lentiviral vector addition of a therapeutic β - or γ -globin gene into HSCs **b)** Mutation correction by a nuclease-template genome editing method, **c)** Targeted integration of the therapeutic gene into a "safe harbor locus" (AAVS1), by a site specific nuclease and a DNA template, **d)** Forced chromatin looping reactivating the endogenous HbF through Ldb1-specific binding on the γ -globin locus, **e)** BCL11A enhancer inactivation increasing HbF by either nuclease- or shRNA-mediated knockdown, **f)** Introduction of deletional or non-deletional HPFH mutations by genome editing.

GENE THERAPY FOR THALASSEMIA

مراقبت از بیماران تالاسمی که ژن درمانی شده اند.
حداقل بایستی به مدت **15 سال** تحت نظر باشند

عوارض احتمالی ژن درمانی :

افزایش میزان ابتلا به سرطان

تاثیر تزریق یا ایجاد ژنهای موتاسیون یافته جدید
تاثیر داروهای رژیم های آماده سازی (بوسولفان)
تاثیر استفاده درازمدت از هیدروکسی اوره آ

ژن درمانی هزینه بسیار بالایی دارد



NOVEL AND EMERGING THERAPIES

زمینه های تحقیقات در باره روشهای درمانی جدید در
تالاسمی

1 - اصلاح عدم تعادل زنجیره های α و β

2 - اصلاح خونسازی غیر موثر

3 - اصلاح اختلالات تنظیم آهن

NOVEL AND EMERGING THERAPIES

◎ Ruxolitinib

با مهار ژن JAK2 خونسازی غیرموثر را کنترل می کند.
در مدل‌های حیوانی توانسته است خونسازی غیرموثر
را بهبود بخشیده و بزرگی طحال را برطرف بکند
در تحقیقات انسانی نیز بزرگی طحال را برطرف کرده
است.

➤ Sotatercept

در تحقیقات اولیه نشان داده است که می تواند باعث
بهبودی خونسازی غیرموثر بشود

NOVEL AND EMERGING THERAPIES

◎ **Luspatercept(Reblozyl)**

مراحل بلوغ RBC ها را بهبود می بخشد.
با دوز 1-1.25 mg/kg هر 21 روز یکبار به صورت
زیرجلدی تزریق می شود.

میزان Hb را در 58% بیماران بتاتالاسمی انترمدیا
1.5 gr/dl در طی دو هفته افزایش داده است.
در بیماران تالاسمی ماژور نیز در 81% موارد توانسته
است میزان تزریق خون را به میزان 33% کاهش
بدهد.

NOVEL AND EMERGING THERAPIES

Luspatercept عوارضی مثل استئوپروز ، اسپلنومگالی و انباشت آهن را نیز بهتر کرده است.

مورد تائید FDA و EMA است.

عوارض Luspatercept :

درد استخوان، درد مفاصل بدن، سرگیجه، پرفشاری خون و افزایش اسید اوریک خون، اختلالات ترومبوتیک

NOVEL AND EMERGING THERAPIES

داروهای تحت تحقیقات در این زمینه:

VIT-2763

TMPRSS6-LRx

Mitapivat

