

# TỔNG QUAN LIỆU PHÁP ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE (ASO) TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH $\beta$ -THALASSEMIA

Dương Hồng Quân<sup>1,✉</sup>, Nguyễn Thị Huệ<sup>2</sup>, Hoàng Minh Công<sup>3</sup>, Lê Văn Thu<sup>1</sup>  
Ngô Văn Lăng<sup>1</sup>, Ngô Thị Phương Oanh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y tế công cộng

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Giang

<sup>3</sup>Trung tâm Y tế huyện Yên Phong

$\beta$ -thalassemia là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do đột biến điểm hoặc mất đoạn trên gen  $\beta$ -globin dẫn tới làm giảm hoặc mất khả năng thực hiện quá trình tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin gây ra sự mất cân bằng tỷ lệ của chuỗi  $\alpha/\beta$ -globin. Do vậy, liệu pháp nhắm mục tiêu vào các đột biến đích cụ thể sẽ mang lại hiệu quả cao trong điều trị bệnh  $\beta$ -thalassemia. Liệu pháp điều trị bệnh dựa trên axit nucleic như liệu pháp Antisense Oligonucleotides (ASO) có thể điều trị hiệu quả cho người bệnh  $\beta$ -thalassemia bằng cách ASO xâm nhập vào các tế bào tiền nguyên hồng cầu, di chuyển đến nhân và lai với các vị trí nối bất thường để loại bỏ kiểu nối bất thường trên phân tử tiền mRNA của  $\beta$ -globin. Kết quả của quá trình ghép nối chính xác được khôi phục lại giúp làm tăng quá trình biểu hiện của  $\beta$ -globin, dẫn đến tăng lượng huyết sắc tố trưởng thành trong tế bào hồng cầu ở người bệnh  $\beta$ -thalassemia. Liệu pháp điều trị bằng ASO đã chứng minh ở người bệnh  $\beta$ -thalassemia mang lại nhiều kết quả tích cực tuy nhiên cần tiếp tục nghiên cứu sâu hơn cùng các biện pháp đảm bảo an toàn trong sử dụng và đưa ASO trong điều trị người bệnh  $\beta$ -thalassemia.

**Từ khóa:** Antisense oligonucleotide (ASO),  $\beta$ -thalassemia,  $\beta$ -globin, điều trị.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

$\beta$ -thalassemia là một trong những bệnh thiếu máu di truyền phổ biến nhất.<sup>1,2</sup> Bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi sự bất thường trong quá trình tổng hợp chuỗi  $\beta$  của huyết sắc tố dẫn đến các biểu hiện kiểu hình khác nhau, từ thiếu máu nặng đến người không có triệu chứng với tỷ lệ mắc hàng năm ước tính là 1/100.000 dân trên thế giới.<sup>1</sup>  $\beta$ -thalassemia có ba thể bệnh gồm  $\beta$ -thalassemia thể nặng,  $\beta$ -thalassemia thể trung gian và  $\beta$ -thalassemia thể nhẹ; trong đó  $\beta$ -thalassemia thể nặng có biểu hiện thiếu máu trầm trọng cần phải truyền hồng cầu thường xuyên trong hai năm đầu. Nguyên nhân gây tử

vong phổ biến nhất của  $\beta$ -thalassemia là các biến chứng của bệnh tim mạch do thiếu máu nặng (trước thời kỳ truyền máu thường xuyên) hoặc quá tải sắt (sau khi thực hiện liệu pháp truyền máu), tiếp theo là nhiễm trùng. Truyền máu và liệu pháp thải sắt đường uống là cách giảm thiểu các triệu chứng của bệnh góp phần cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống và nâng cao tuổi thọ cho người bệnh  $\beta$ -thalassemia thể nặng.<sup>2,3</sup> Hiện nay, phương pháp điều trị dứt điểm duy nhất là ghép tế bào gốc tạo máu cùng loài (Hematopoietic stem cell transplantations) tuy nhiên không phải người bệnh  $\beta$ -thalassemia nào cũng có thể tiếp cận được phương pháp này do khó tìm được người hiến tủy xương có kháng nguyên bạch cầu người phù hợp.<sup>4</sup> Một số liệu pháp thay thế cho điều trị  $\beta$ -thalassemia sử dụng công nghệ mới dựa trên axit nucleic như RNAi (RNA interference: RNA can thiệp),

Tác giả liên hệ: Dương Hồng Quân

Trường Đại học Y tế công cộng

Email: hqd@huph.edu.vn

Ngày nhận: 08/09/2023

Ngày được chấp nhận: 26/09/2023

liệu pháp gen (gene therapy), SSO (Splice-Switching Oligonucleotide: oligonucleotide chuyển mạch nối) và chỉnh sửa gen CRISPR-Cas9 (CRISPR-Cas9 Gene Editing) đã được nghiên cứu rộng rãi và bước đầu ứng dụng trong điều trị với kết quả đạt được rất khả quan. Mục đích chính của các phương pháp này nhằm làm giảm lượng  $\alpha$ -globin tự do dư thừa bằng cách làm giảm chuỗi  $\alpha$ -globin, khôi phục biểu hiện của  $\beta$ -globin và kích hoạt biểu hiện của  $\gamma$ -globin, dẫn đến giảm bớt mức độ nghiêm trọng của bệnh, rút ngắn thời gian điều trị, giảm các biến chứng của bệnh từ đó nâng cao chất lượng cuộc sống người bệnh và giảm bớt gánh nặng kinh tế cho gia đình người bệnh. Do vậy, liệu pháp dựa trên axit nucleic sẽ trở thành liệu pháp điều trị tiềm năng và hiệu quả cho người bệnh  $\beta$ -thalassemia trong thời gian tới.<sup>4</sup> Với tương lai đầy hứa hẹn nêu trên, trong nội dung của bài tổng quan này, chúng tôi trình bày tóm lược vai trò, ý nghĩa, cơ chế phân tử và ứng dụng của công nghệ Antisense Oligonucleotide (ASO) trong điều trị bệnh  $\beta$ -thalassemia.

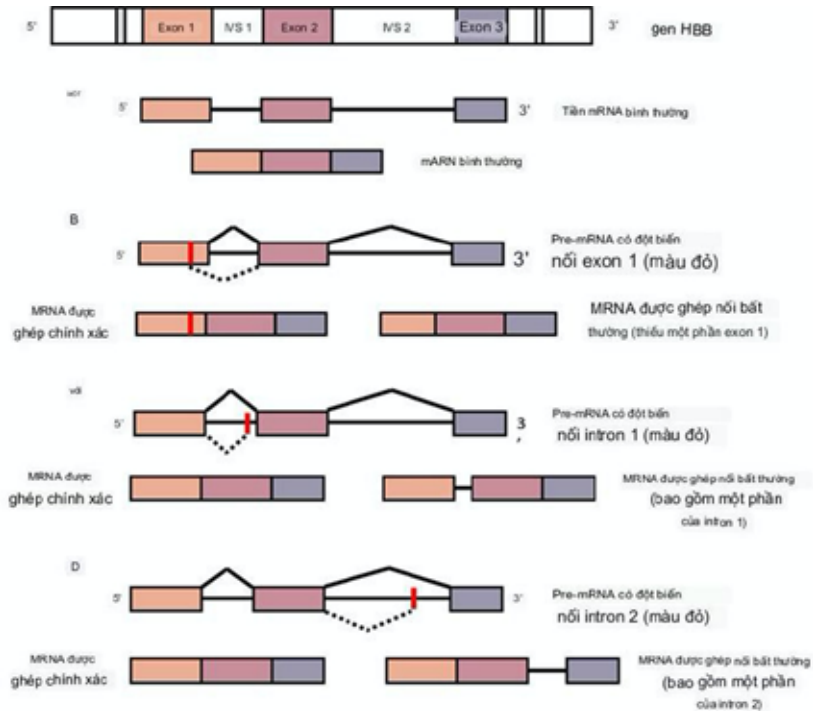
## II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

### 1. Cơ sở phân tử học của $\beta$ -thalassemia

Gen  $\beta$ -globin quy định tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 11, có kích thước 1,6 Kb chứa 3 exon và cả vùng 5' và 3' chưa được dịch mã (UTRs). Đột biến  $\beta$ -thalassemia là đột biến mất một nucleotide dẫn tới giảm tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin. Có tới hơn 200 đột biến khác nhau liên quan tới kiểu hình  $\beta$ -thalassemia. Phần lớn các đột biến là sự thay thế một nucleotide, thêm các nucleotide đơn lẻ hoặc các oligonucleotide nhỏ dẫn đến thay đổi trình tự và khung đọc trên

gen  $\beta$ -globin dẫn đến thay đổi chức năng của  $\beta$ -globin.<sup>2</sup> Các đột biến được chia làm hai nhóm lớn gồm nhóm đột biến làm mất khả năng tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin ( $\beta$ 0-thalassemia) và nhóm đột biến làm giảm tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin ( $\beta$ +thalassemia). Trong đó,  $\beta$ 0-thalassemia được đặc trưng bởi sự vắng mặt hoàn toàn việc tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin, là kết quả của các đột biến mất đoạn, mã mở đầu, vô nghĩa, dịch khung và thêm, đặc biệt là tại các điểm nối UTR. Ngược lại,  $\beta$ +thalassemia được đặc trưng bởi việc giảm tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin ở mức độ khác nhau, phân loại là  $\beta$ +thalassemia hoặc  $\beta$ ++thalassemia, được tạo ra bởi các đột biến trong vùng khởi động, tín hiệu polyadenylation và các bất thường mối nối 5' hoặc 3' UTR. Việc giảm tổng hợp  $\beta$ -globin làm cho  $\alpha$ -globin trở lên dư thừa. Sự tích tụ  $\alpha$ -globin tự do tác động trực tiếp đến biểu hiện sinh lý của bệnh  $\beta$ -thalassemia; đặc biệt tùy theo mức độ mất cân bằng giữa tổng hợp chuỗi  $\alpha$  và không phải  $\alpha$ -globin sẽ ảnh hưởng đến mức độ nghiêm trọng của kiểu hình  $\beta$ -thalassemia.<sup>3</sup> Ngoài ra, có một số đột biến cấu trúc  $\beta$ -globin cũng làm giảm số lượng, gây nên biểu hiện kiểu hình của  $\beta$ -thalassemia. Các đột biến cấu trúc  $\beta$ -globin phổ biến nhất là bệnh Hemoglobin E (HbE [ $\beta$ 26 Glu>Lys]), bệnh Hemoglobin S (HbS [ $\beta$ 6 Glu>Val]), và bệnh Hemoglobin C (HbC [ $\beta$ 6 Glu>Lys]).<sup>5</sup>

Trong quá trình dịch mã gen thành protein, các intron trong phân tử tiền mRNA cần được loại bỏ thông qua quá trình nối. Đột biến trên gen  $\beta$ -globin tại các điểm nối kích hoạt các vị trí nối bất thường làm giảm hiệu quả của con đường nối thông thường, khiến cho việc tổng hợp chuỗi  $\beta$ -globin không xảy ra gây nên bệnh  $\beta$ -thalassemia.



Hình 1. Cơ chế phân tử của  $\beta$ -thalassemia<sup>3</sup>

## 2. Antisense oligonucleotides (ASO)

Công nghệ trị liệu bằng axit nucleic đã đạt được những tiến bộ to lớn trong những thập kỷ qua, từ tiến bộ liên tục trong nghiên cứu *in vitro* đến nhiều ứng dụng thành công trong thử nghiệm lâm sàng, đã thu hút nhiều sự quan tâm của các nhà nghiên cứu và các công ty phát triển dược phẩm.<sup>6</sup> Axit nucleic được sử dụng để điều trị đầu tiên trên lâm sàng từ năm 1998 là một oligonucleotide có bản chất là DNA. Hai mươi năm sau, vào năm 2008, oligonucleotide dựa trên RNA đầu tiên đã được Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt đưa vào điều trị.<sup>7</sup> Cho đến nay, đã có 18 phương pháp điều trị bằng axit nucleic đã được FDA phê duyệt để điều trị các bệnh khác nhau trong 25 năm qua. Cơ chế hoạt động của các phương pháp này bao gồm ASO (oligonucleotide antisense), SSO, RNAi và Aptamer RNA.<sup>10</sup>

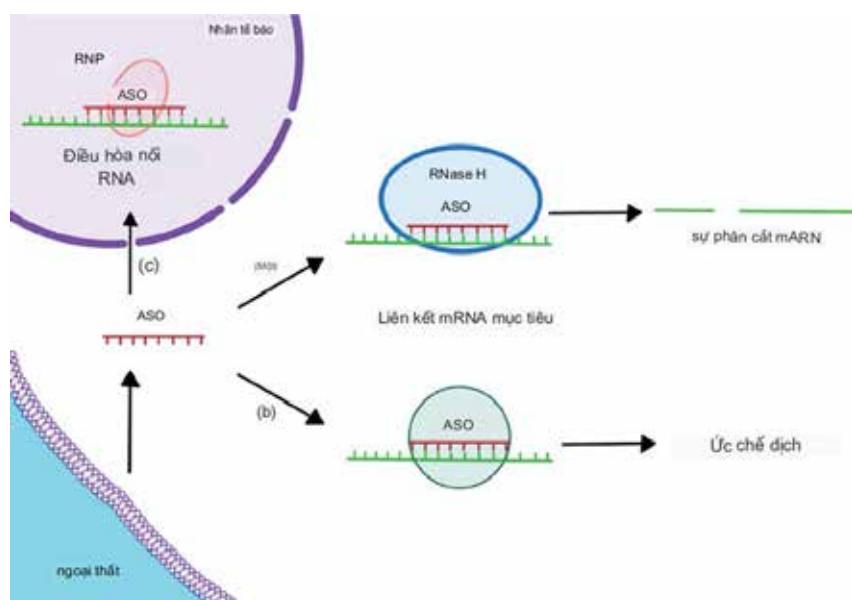
ASOs là các deoxyribonucleotide chuỗi đơn nhỏ (12 - 30 nucleotides) liên kết với các DNA,

RNA đích thông qua liên kết hydro theo nguyên tắc bổ sung của Watson-Crick.<sup>3,9-13</sup> ASOs có thể có mặt cả trong tế bào chất và nhân, do vậy nó có thể nhắm mục tiêu đích ở cả trong tế bào chất và nhân. ASOs được biến đổi về mặt hóa học giúp chống lại tác động của các nucleic làm suy giảm chức năng của ASOs và cho phép ASO đi qua màng plasma mà không cần thiết kể dựa trên vector. Cho đến nay, đã có ba thế hệ ASO ra đời gồm ASO thế hệ thứ nhất, ASO thế hệ thứ hai và ASO thế hệ thứ ba. Trong đó, ASO thế hệ đầu tiên có cấu trúc photphorothioate, ASO thế hệ thứ nhất liên kết với protein trên bề mặt tế bào, sau đó xâm nhập vào tế bào thông qua các hình thức nội bào khác nhau gồm các con đường thông qua trung gian thụ thể tế bào và tiểu thể bào, cuối cùng là làm suy giảm RNA đích mục tiêu bằng cách giữ lại hoạt động của RNase H. RNase H là một enzyme phân cắt sợi RNA trong chuỗi RNA/DNA sợi đôi, từ đó làm giảm mRNA mục tiêu trong phức hợp ASO/mRNA. Tuy nhiên,

hạn chế của ASO thế hệ thứ nhất là có độc tính cao và ái lực liên kết với các trình tự đích thấp. ASO thế hệ thứ hai có cấu trúc ribose được sửa đổi nhằm chặn không gian liên kết với RNA đích với ái lực cao, từ đó cản trở sự liên kết giữa RNA đích với các phân tử khác (DNA, RNA và protein), đồng thời ít độc hơn, ái lực cao hơn ASO thế hệ thứ nhất. ASO thế hệ thứ ba được cải tiến hơn nữa với mục đích giảm tối đa sự thoái hóa của các enzyme nuclease nội bào và tăng khả năng liên kết với mục tiêu đích. Cả ASO thế hệ thứ 2 và ASO thế hệ thứ 3 đều không có sự hoạt động của RNase H, tuy nhiên, hoạt động của RNase H được khôi phục qua một cấu trúc gọi là “Grapmer”. “Grapmer” được tạo ra bằng cách chèn một đoạn trình tự kích hoạt và nhận diện với sự phân tách giữa

cấu trúc photphorothioate và DNA hoặc gắn vào giữa một cặp trình tự kích hoạt và liên kết với RNase H ở hai đầu của ASO.<sup>9,11</sup>

Liệu pháp ASO có thể điều chỉnh mức độ biểu hiện gen thông qua các cơ chế khác nhau, trong đó cơ chế đối nghĩa thường được sử dụng để làm suy giảm RNA đích phụ thuộc RNase H (Hình 2). ASO trong tế bào chất liên kết với RNA đích để phân cắt RNase H, dẫn đến sự phân hủy mRNA đích, ngăn chặn quá trình sinh tổng hợp protein. Các ASO trong tế bào chất cũng có thể liên kết với mRNA để ngăn chặn quá trình dịch mã, hoặc ASO có thể xâm nhập vào nhân và điều chỉnh quá trình tổng hợp chuỗi RNA dưới sự xúc tác của enzym điều hòa nói RNA.<sup>10,13,14</sup>



Hình 2. Cơ chế phân tử hoạt động của ASOs

### 3. Liệu pháp ASO trong điều trị $\beta$ -thalassemia

Trong bệnh  $\beta$ -thalassemia, cơ chế gây bệnh chủ yếu là đột biến đơn hoặc có sự mất đoạn nhỏ trong  $\beta$ -globin, vì vậy khả năng nhắm mục tiêu vào các đột biến đích cụ thể sẽ mang lại hiệu quả cao trong điều trị bệnh  $\beta$ -thalassemia. Mục đích chính của liệu pháp ASO này là làm

cho tỷ lệ  $\alpha/\beta$ -globin cân bằng dẫn đến giảm chuỗi  $\alpha$ -globin dư thừa. Dựa vào cơ chế này, một số nghiên cứu dựa trên axit nucleic, trong đó có ASO có thể được áp dụng trong điều trị dứt điểm cho người bệnh  $\beta$ -thalassemia nhằm giảm thiểu sự biểu hiện của  $\alpha$ -globin đồng thời phục hồi sự biểu hiện của  $\beta$ -globin bằng cách

thay gen khiếm khuyết, điều chỉnh quá trình cắt nối ở phân tử tiền mRNA của  $\beta$ -globin và sửa chữa đột biến bằng công nghệ chỉnh sửa gen, kích hoạt sự biểu hiện của  $\gamma$ -globin.<sup>3,4,15</sup> Cụ thể, để giảm sự biểu hiện kiểu hình của bệnh  $\beta$ -thalassemia, ASO xâm nhập vào các tế bào tiền nguyên hồng cầu, di chuyển đến nhân và gắn vào các vị trí nối bất thường để loại bỏ kiểu nối bất thường ở phân tử tiền mRNA của  $\beta$ -globin. Do đó, quá trình ghép nối chính xác được khôi phục lại dẫn đến tăng biểu hiện của  $\beta$ -globin.

Đột biến nổi lạch hướng trong intron 2 của  $\beta$ -globin bao gồm đột biến ở các vị trí nucleotide 654, 705 hoặc 745 ( $\beta$ IVS2-654,  $\beta$ IVS2-705 và  $\beta$ IVS2-745-globin), trong đó đột biến  $\beta$ IVS2-654 là phổ biến nhất gây ra bệnh  $\beta$ -thalassemia. Các tế bào tiền nguyên hồng cầu có nguồn gốc từ  $\beta$ -thalassemia thể nặng và thể trung gian được điều trị bằng ASO nhằm vào các vị trí nối bất thường trong  $\beta$ -globin, làm cho phân tử tiền mRNA của  $\beta$ -globin được nối chính xác, sau đó làm tăng mức độ biểu hiện của HbA. Một đột biến nổi bất thường của  $\beta$ -thalassemia  $\beta$ IVS2-745-globin, dẫn tới tạo mã kết thúc sớm làm dừng quá trình sinh tổng hợp  $\beta$ -globin. Sự nổi lạch hướng trong phân tử tiền mRNA được đảo ngược bằng cách sử dụng nối 2'-O-methoxyethyl, khôi phục sự cân bằng  $\alpha/\beta$ -globin, dẫn đến tăng lượng huyết sắc tố trưởng thành trong tế bào hồng cầu ở người bệnh  $\beta$ -thalassemia.<sup>3,15</sup>

Việc ứng dụng liệu pháp ASOs thế hệ thứ 2 trong điều trị bệnh  $\beta$ -thalassemia đã được chứng minh có hiệu quả trong *in vitro* và *in vivo*. Với đặc trưng là sự biến đổi alkyl ở vị trí thứ 2' của ribose, hình thành nên các nucleotide 2'-O-methyl và 2'-O-methoxyethyl, cùng với đó là RNA mục tiêu không bị phân hủy. Mục đích cuối cùng của liệu pháp ASO là nhằm sửa chữa khiếm khuyết ghép nối tại phân tử tiền mRNA

của  $\beta$ -globin trong các tế bào hồng cầu, qua đó kích hoạt biểu hiện của  $\beta$ -globin. Ưu điểm của liệu pháp ASO như ghép nối chính xác tại phân tử tiền mRNA của  $\beta$ -globin do đó ức chế sự biểu hiện quá mức mRNA của  $\beta$ -globin; đặc biệt công nghệ của phương pháp điều trị này bằng thuốc nên dễ thực hiện hơn liệu pháp gen và có thể dừng điều trị bất cứ khi nào nếu thấy tác dụng phụ không mong muốn. Tuy nhiên, nhược điểm của ASO là trong lâm sàng có hiệu quả tác dụng trong thời gian ngắn nên phải sử dụng ASO định kỳ suốt đời để duy trì hiệu quả điều trị bệnh, hơn nữa cách tiếp cận phương pháp này không thể áp dụng với các kiểu gen khác nhau của  $\beta$ -thalassemia như cách thức tiếp cận của liệu pháp gen.<sup>3</sup>

### III. KẾT LUẬN

Liệu pháp ASO hứa hẹn sẽ là giải pháp hữu hiệu trong điều trị hiệu quả các bệnh liên quan tới sự bất thường của gen mà không thể điều trị bằng các liệu pháp điều trị truyền thống. Trong bệnh  $\beta$ -thalassemia, mục đích của điều trị là làm cân bằng tỷ lệ  $\alpha/\beta$ -globin có thể đạt được bằng cách điều chỉnh mức độ biểu hiện  $\alpha$ -,  $\beta$ - và  $\gamma$ -globin. Liệu pháp ASO đã được nghiên cứu và thử nghiệm điều trị hiệu quả ở người bệnh  $\beta$ -thalassemia, bằng cách sử dụng ASO để thay gen khiếm khuyết, điều chỉnh quá trình cắt nối tại phân tử tiền mRNA của  $\beta$ -globin và sửa đổi đột biến gen và kích hoạt mức độ biểu hiện của  $\gamma$ -globin.<sup>3,4,15</sup> Tuy nhiên, hạn chế của ASO như tính ổn định, cách thức truyền tải, loại vector phù hợp, và liều lượng tối ưu của axit nucleic cần được đánh giá và xem xét đầy đủ.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5(11): 1-15. DOI:10.1186/1750-1172-5-11.
- Origa R.  $\beta$ -thalassemia. *Genet Med.* 2017; 19(6): 609-619. DOI:10.1038/gim.2016.173.

3. Zakaria NA, Bahar R, Abdullah WZ, et al. Genetic Manipulation Strategies for  $\beta$ -Thalassemia. *Front Pediatr*. 2022. 10: 901605. DOI: 10.3389/fped.2022.901605.
4. d'Arqom A. Nucleic Acid Therapy for  $\beta$ -Thalassemia. *Biologics*. 2020. 14: 95-105. DOI: 10.2147/BTT.S265767.
5. Wild BJ, Green BN, Cooper EK, et al. Rapid identification of hemoglobin variants by electrospray ionization mass spectrometry. *Blood Cells Mol Dis*. 2001. 27(3): 691–704. DOI: 10.1006/bcmd.2001.0430.
6. Goyenvalle A, Jimenez-Mallebrera C, Roon WV, et al. Considerations in the Preclinical Assessment of the Safety of Antisense Oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther*. 2023. 33(1): 1-16. DOI: 10.1089/nat.2022.0061.
7. Bajan S, Hutvagner G. RNA-Based Therapeutics: From Antisense Oligonucleotides to miRNAs. *Cells*. 2020. 9(1): 137. DOI: 10.3390/cells9010137.
8. Egli M, Manoharan M. Chemistry, structure and function of approved oligonucleotide therapeutics. *Nucleic Acids Res*. 2023. 51(6): 2529-2573. DOI: 10.1093/nar/gkad067.
9. Quemener AM, Bachelot L, Forestier A, et al. The powerful world of antisense oligonucleotides: From bench to bedside. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2020. 11(5): e1594. DOI: 10.1002/wrna.1594.
10. Crooke ST, Liang XH, Baker BF, et al. Antisense technology. *J Biol Chem*. 2021. 296: 100416. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100416.
11. Xiong H, Veedu RN, Diermeier SD. Recent Advances in Oligonucleotide Therapeutics in Oncology. *Int J Mol Sci*. 2021. 22(7): 3295. DOI: 10.3390/ijms22073295.
12. Papaioannou I, Owen JS, Yáñez-Muñoz. Clinical applications of gene therapy for rare diseases: A review. *Int J Exp Pathol*. 2023. 104(4): 154-176. DOI: 10.1111/iep.12478.
13. Zhang C, Zhang B. RNA therapeutics: updates and future potential. *Sci China Life Sci*. 2022. 66(1): 12-30. DOI: 10.1007/s11427-022-2171-2.
14. Kuijper EC, Bergsma AJ, Pim Pijnappel WWM. Opportunities and challenges for antisense oligonucleotide therapies. *J Inherit Metab Dis*. 2021. 44(1): 72-87. DOI: 10.1002/jimd.12251.
15. Kar D, Sellamuthu K, Kumar SD. Induction of Translational Readthrough across the Thalassemia-Causing Premature Stop Codon in  $\beta$ -Globin-Encoding mRNA. *Biochemistry*. 2020. 59(1): 80-84. DOI: 10.1021/acs.biochem.9b00761.



## Summary

# ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE (ASO) THERAPY IN TREATMENT OF $\beta$ -THALASSEMIA PATIENTS: A SCOPING REVIEW

$\beta$ -thalassemia is an autosomal recessive genetic disease, caused by point mutations or small deletions in the  $\beta$ -globin gene that lead to a reduction or cancellation of the synthesis of the  $\beta$ -globin chain, resulting in an imbalance in the ratio of the  $\alpha/\beta$ -globin chain. Therefore, the ability to target specific mutations will bring positive effects in the treatment of  $\beta$ -thalassemia. Nucleic acid-based therapies including Antisense Oligonucleotides (ASO) therapy can effectively treat of patients with  $\beta$ -thalassemia by ASO entering erythroblast precursor cells, moving to the nucleus and hybridized with abnormal splicing sites to eliminate the pre-mRNA abnormal splicing pattern of  $\beta$ -globin. The result of restored correct splicing is increased expression of  $\beta$ -globin, leading to increased amounts of mature hemoglobin in red blood cells in  $\beta$ -thalassemia. ASO therapy has proven to bring many positive results in patients with  $\beta$ -thalassemia, but further research is needed to ensure safety in using and administering of ASO in treatment of patients with  $\beta$ -thalassemia.

**Keywords:** Antisense oligonucleotide (ASO),  $\beta$ -thalassemia,  $\beta$ -globin, treatment.