



PROCEEDINGS

บทความการประชุมวิชาการ เวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐ Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0

๖-๘ สิงหาคม ๒๕๖๒

ณ โรงแรมพูลแมน คิง เพาเวอร์ กรุงเทพมหานคร



SCAN ME

บรรณาธิการ

นรัตถพล เจริญพันธุ์

สมชัย บวรกิตติ



PROCEEDINGS

บทความการประชุมวิชาการ

เวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐

Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0

๖-๘ สิงหาคม ๒๕๖๒ ณ โรงแรมพูลแมน คิง เพาเวอร์

กรุงเทพมหานคร

บทความ

- เวชศาสตร์ตรงเหตุ-ซึ่งอนันสำคัญไฉน
- ความสำคัญของการแพทย์แม่นยำต่อสาธารณสุข
- เวชกรรมตรงเหตุในโรคทาลัสซีเมีย
- เวชกรรมตรงเหตุในโรคปอด
- เวชกรรมตรงเหตุในโรกระบบประสาท
- เวชศาสตร์ตรงเหตุในโรคพาร์กินสัน
- เวชกรรมตรงเหตุด้านการป้องกัน
- เครื่องมือสารสนเทศชีวศาสตร์และแอลอาร์อาร์
โปรตีนสู่เวชกรรมตรงเหตุเพื่อการเห็นทะลุสู่วิธีที่
ดีกว่าในการออกแบบวัคซีนเลปโตสไปรา
- อภิปันธุศาสตร์: องค์ความรู้ชั้นก้าวหน้าของ
วิทยาศาสตร์สุขภาพในการส่งสัญญาณสู่การเกิดโรค
- การจัดการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย:
ศักยภาพใหม่ของ "-โอมิกส์" และ "ชีวสารสนเทศ"



SCAN ME

บรรณาธิการ
นรัตพล เจริญพันธุ์
สมชัย บวรกิตติ

ข้อมูลทางบรรณานุกรม

บทความการประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐

นรัตถพล เจริญพันธุ์ และ สมชัย บวรกิตติ (บรรณาธิการ)– พิมพ์ครั้งที่ ๑, กรุงเทพฯ:

มหาวิทยาลัยมหิดล, ๒๕๖๒

๖๑ หน้า

๑. เวชกรรมตรงเหตุ. ๒. ชีวสารสนเทศ ๓. พันธุศาสตร์

Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0

Charoenphandhu N. and Bovornkitti S. (Editors) –Edition 1, Bangkok:

Mahidol University, 2019

61 p

1. Precision Medicine. 2. Bioinformatics. 3. Genetics

จัดทำโดย มหาวิทยาลัยมหิดล

ISBN (e-book): 978-616-443-367-0

URL: https://op.mahidol.ac.th/ra/contents/orra_document/CONFERENCE/20190806-08_BOOK.pdf

ลิขสิทธิ์ของ มหาวิทยาลัยมหิดล

เผยแพร่ทางอิเล็กทรอนิกส์ โดย มหาวิทยาลัยมหิดล



คำนำ

งานประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทยยุค ๔.๐ ในวันที่ ๖-๘ สิงหาคม พ.ศ. ๒๕๖๒ จัดขึ้นโดย มหาวิทยาลัยมหิดล ร่วมกับ สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา ณ โรงแรมพูลแมน คิง เพาเวอร์ กรุงเทพมหานคร ซึ่งได้รับการสนับสนุนเป็นอย่างดีจาก สำนักงานการวิจัยแห่งชาติ (วช.) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (มอ.) และมหาวิทยาลัยขอนแก่น (มข.)

ตลอดทศวรรษที่ผ่านมา การแพทย์พัฒนาไปอย่างรวดเร็วและก้าวหน้าถึงระดับหน่วยพันธุกรรมหรือโมเลกุล เวชกรรมตรงเหตุเป็นตัวอย่างที่แสดงถึงความก้าวหน้า ไม่ว่าจะเป็นการบำบัดโรคด้วยยา ด้วยการบริหาร อิงพันธุกรรมของผู้ป่วย หรือการใช้เทคนิคทางพันธุวิศวกรรมหรือชีววิทยาระดับโมเลกุลในการบำบัดโรค เช่น โรคมะเร็งบางชนิด และโรคทางพันธุกรรม เช่น โรคทาลัสซีเมีย

ในงานประชุมนี้ครั้งนี้มีการบรรยายเผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับเวชกรรมตรงเหตุในโรคต่าง ๆ เช่น การบำบัดรักษาโรคมะเร็ง โรคทาลัสซีเมีย โรคระบบประสาท โรคปอด และโรคพาร์กินสัน รวมทั้งการป้องกันโรค เพื่อการแพทย์แม่นยำต่อสาธารณสุข และการจัดการด้านเวชกรรมตรงเหตุโดยการใช้รูปแบบ "โอมิกส์" และ "ชีวสารสนเทศ"

คณะผู้จัดการประชุมมีความเห็นว่าบทความที่นำเสนอในการประชุมควรได้รับการเผยแพร่ เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ชาวไทยได้ทราบพัฒนาการของศาสตร์นี้ในประเทศไทยอย่างครบถ้วนและรอบด้าน รวมทั้งศักยภาพแท้จริงของศาสตร์แขนงนี้

คณะผู้จัดการประชุมหวังเป็นอย่างยิ่งว่า บทความการประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐ จะก่อให้เกิดประโยชน์อย่างกว้างขวางทางการแพทย์แก่ประเทศไทย

ศาสตราจารย์ ดร. นพ.นรภัฏพล เจริญพันธุ์ (ภาควิชาชีวเคมี ราชบัณฑิตยสภา)

ศาสตราจารย์ ดร. นพ.สมชัย บวรกิตติ (ราชบัณฑิต)

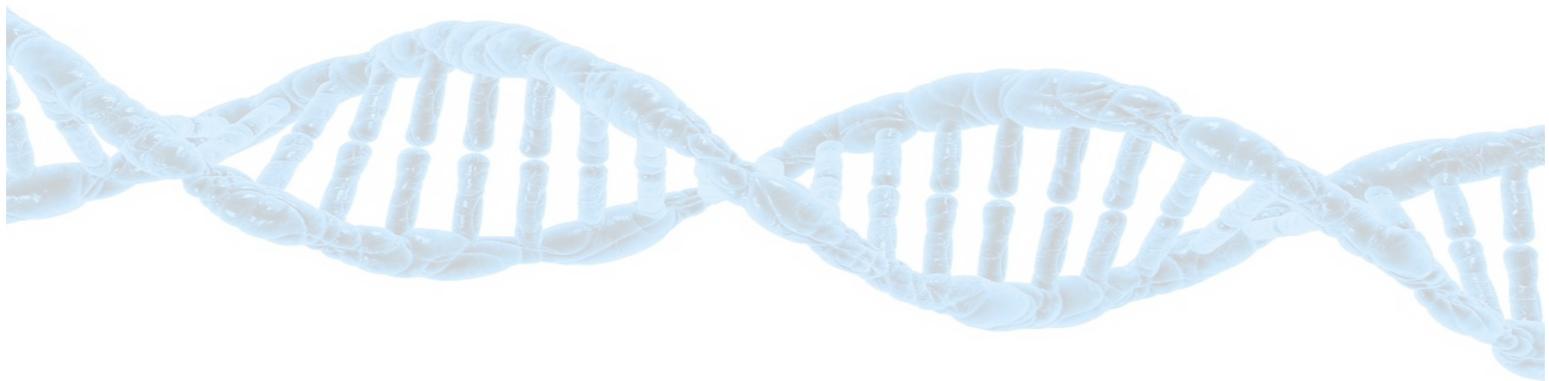
บรรณาธิการ

สารบัญ

หน้า

คำนำ.....	ก
สารบัญ.....	ค
สารบัญรูป	จ
เรื่องที่ ๑ เวชศาสตร์ตรงเหตุ-ชื่อนั้นสำคัญไฉน Precision Medicine: What's in a Name?	๑
<i>ศ. ดร. นพ.สมชัย บวรกิตติ (ราชบัณฑิต)</i>	
เรื่องที่ ๒ ความสำคัญของการแพทย์แม่นยำต่อสาธารณสุข The Importance of Precision Medicine to Public Health.....	๓
<i>ศ. ดร.ยงยุทธ ยุทธวงศ์ (ราชบัณฑิตกิตติมศักดิ์)</i>	
เรื่องที่ ๓ เวชกรรมตรงเหตุในโรคทาลัสซีเมีย Precision Medicine in Thalassemia	๗
<i>อ. ดร. นพ.กิตติพงศ์ ไพบูลย์สุขวงศ์</i>	
เรื่องที่ ๔ เวชกรรมตรงเหตุในโรคปอด Precision Medicine in Pulmonary Disease.....	๑๑
<i>ศ. นพ.กริษา ธรรมคำภีร์</i>	
เรื่องที่ ๕ เวชกรรมตรงเหตุในโรคระบบประสาท Precision Medicine in Neurological Disease.....	๑๗
<i>ศ. นพ.ก้องเกียรติ ภูณท์กันทรารกร (ภาควิชาอายุรศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา)</i>	
เรื่องที่ ๖ เวชศาสตร์ตรงเหตุในโรคพาร์กินสัน Precision Medicine in Parkinson's disease.	๒๓
<i>พญ.ยุวดี พิทักษ์ปฐมพี</i>	
เรื่องที่ ๗ เวชกรรมตรงเหตุด้านการป้องกัน Precision Medicine: Preventive aspect	๒๙
<i>นพ.สาครินทร์ บุญบรรเจิดสุข และ ดร. นพ.สุรค์เมธ มหาศิริมงคล</i>	

เรื่องที่ ๘	การประยุกต์ใช้เครื่องมือสารสนเทศชีวศาสตร์และแอลอาร์อาร์โปรตีนสู่เวชกรรมตรงเหตุ เพื่อการเห็นทฤษฎีวิธีที่ดีกว่าในการออกแบบวัคซีนเลปโตสไปรา Implementation into Health Care Delivery: From Bioinformatics Tools and Leucine-Rich Repeat Proteins to Precision Medicine: Insight for the Better Leptospira Vaccine Design..... ๓๓ ผศ. ดร.สพญ.ศิริวรรณ พราพงษ์	๓๓
เรื่องที่ ๙	อภิปันธุศาสตร์: องค์ความรู้ขั้นก้าวหน้าของวิทยาศาสตร์สุขภาพในการส่งสัญญาณสู่การเกิดโรค Epigenetics: An Advanced Knowledge of Health Science for Signal Triggering in Human Disease..... ๓๗ ศ. ดร.อานนท์ บุญยรัตเวช (ราชบัณฑิต) และณัฐทยากาญจน์ ศิลาลาสน์	๓๗
เรื่องที่ ๑๐	การจัดการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย: ศักยภาพใหม่ของ "-โอมิกส์" และ "ชีวสารสนเทศ" "Bioinformatics" and "-Omics", Keystones to Drive in Thailand Precision Medicine. ๔๕ ศ. ดร.อานนท์ บุญยรัตเวช (ราชบัณฑิต)	๔๕
ดัชนีภาษาไทย.....		๕๕
ดัชนีภาษาอังกฤษ.....		๕๙



สารบัญรูป

เรื่องที่ ๒ รูปที่ ๑	การแพทย์แม่นยำมีผลทั้งต่อบุคคลและชุมชน.....	๔
เรื่องที่ ๒ รูปที่ ๒	เวชกรรมตรงเหตุอันมีการแพทย์แม่นยำเป็นพื้นฐาน มีผลกระทบทั้งต่อบุคคล ชุมชน และ สาธารณสุขโดยรวม.....	๕
เรื่องที่ ๖ รูปที่ ๑	แผนภูมิภาพสรุปแนวทางการรักษา precision medicine ในโรคมะเร็งปอด.....	๒๖
เรื่องที่ ๙ รูปที่ ๑	การทำงานระดับโมเลกุลภายในเซลล์.....	๓๙
เรื่องที่ ๙ รูปที่ ๒	การส่งงานอภิปันธุกรรมจากภายนอกเข้าสู่เซลล์และยีน.....	๔๒
เรื่องที่ ๙ รูปที่ ๓	พฤติกรรมและปัจจัยที่เกี่ยวกับอภิปันธุกรรม ในการป้องกัน การบำบัดรักษา และการกำเนิดโรคในมนุษย์.....	๔๓
เรื่องที่ ๙ รูปที่ ๔	การจัดการสุขภาพอย่างองค์รวม.....	๔๓



เวชศาสตร์ตรงเหตุ-ชื่อนั้นสำคัญไฉน Precision Medicine: What's in a Name?

สมชัย บวรกิติ

สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา

หัวข้อเรื่อง เวชศาสตร์ตรงเหตุ-ชื่อนั้นสำคัญไฉน เป็นความต้องการของผู้เขียนเพื่อเสนอข้อมูลความคิดเห็นส่วนบุคคล ให้นักวิชาการไทยที่มีความเห็นต่างเกี่ยวกับรูปศัพท์บัญญัติภาษาไทยของ Precision Medicine และรูปศัพท์ภาษาอังกฤษที่ใช้กันอีกหลายชื่อในรูปแบบต่าง ๆ ได้แก่ Personalized Medicine, Targeted Medicine, และแม้กระทั่ง Personalized Precision Medicine

Precision Medicine เป็นชื่อที่นายแพทย์ Andrew Zimolzx และนายแพทย์ Louis Fiore อ้างว่า ศาสตราจารย์ Clayton Christensen แห่งวิทยาลัยบริหารธุรกิจ มหาวิทยาลัยฮาร์วาร์ด เป็นผู้ใช้ศัพท์ Precision Medicine เมื่อ พ.ศ. 2551 ต่อมาในปี พ.ศ. 2554 ก็พบการศัพท์ Precision Medicine ใน Google Trends และฐานข้อมูล PubMed และปรากฏในบทความ Toward Precision Medicine: A New Social Contract? เขียนโดย Susan Desmond-Hellmann ซึ่งลงพิมพ์อยู่ในวารสาร Science Translational Medicine ฉบับวันที่ 11 เมษายน ค.ศ. 2012 11 Vol 4 Issue 127

ในบริบทของ Precision Medicine นักวิชาการไทยอาศัยการแปลศัพท์ภาษาอังกฤษ precision เป็นไทย บัญญัติศัพท์ว่า **เวชศาสตร์แม่นยำ** แต่นักวิชาการไทยและต่างชาติส่วนมากจะยึด Precision Medicine ในความหมายที่ครอบคลุมจุดประสงค์ Precision Medicine Initiative ของนายบารัค โอบามา ประธานาธิบดี ประเทศสหรัฐอเมริกา ที่กล่าวสุนทรพจน์แถลงการณ์แห่งรัฐ (State of the Union Address) เมื่อวันที่ 20 มกราคม พ.ศ. 2558 ในการเสนอแนวปฏิบัติและอนุมัติเงิน 251 ล้านดอลลาร์ให้สถาบันสุขภาพแห่งชาติ ทำการศึกษาข้อมูลโรคโดยเฉพาะโรคมะเร็งและเบาหวาน โดยอาศัยรูปแบบผลงานของ Craig Venter และ Francis Collins ที่ถอดรหัสลำดับการเรียงตัวของคู่เบสในสายดีเอ็นเอมนุษย์และบรรยายที่ทำเนียบขาวเมื่อ พ.ศ. 2546 เพื่อให้สร้างรูปแบบจำลองพยากรณ์ความเสี่ยง (risk prediction models) และระบบให้คะแนน (scoring system) จากข้อมูลความผิดปกติที่พบที่ลำดับคู่เบสในสายดีเอ็นเอที่ตรวจพบ ผสมกับข้อมูลตัวกำหนดชีวภาพ สภาพแวดล้อม และวิถีชีวิต ซึ่งจะนำไปสู่รูปแบบการป้องกัน การบำบัดรักษา ด้วยวิธีที่จำเพาะตรงเหตุ ซึ่งนักวิชาการส่วนใหญ่ยึดถือปฏิบัติ

ผู้เขียนในฐานะประธานพจนานุกรมศัพท์แพทย์ของราชบัณฑิตยสภา จึงยินยอมให้บัญญัติ Precision Medicine ว่า **เวชศาสตร์หรือเวชกรรมตรงเหตุ** ในบริบทพันธุกรรมจำเพาะของผู้ป่วยปัจเจกที่ได้ข้อมูลวินิจฉัยจากการวิเคราะห์โมเลกุลของดีเอ็นเอ ประกอบกับข้อมูลด้านสิ่งแวดล้อมและวิถีชีวิต

สำหรับชื่อ **Personalized Medicine** นั้นได้บัญญัติศัพท์ภาษาไทยว่า **“เวชศาสตร์จำเพาะบุคคล”** ศัพท์นี้เกิดมาก่อน Precision Medicine ในบริบทเวชปฏิบัติปัจเจก (Individualized Medicine) เช่น การตรวจหมู่เลือดอาร์เอชก่อนการให้เลือด ศัพท์ Personalized Medicine ยังมีการใช้ครอบคลุมเวชปฏิบัติทั่วไปของการบำบัดรักษาผู้ป่วยเฉพาะบุคคล เช่นในกรณีโรคเบาหวาน โรคติดเชื้อบางชนิด ทำนองกลางเนื้อชอบกลางยา ผู้เขียนเคยมีบทความ personalized medicine เล่าเรื่อง Molly กับ Adam ลงพิมพ์ในพุทธชินราชเวชสารฉบับ พ.ศ. 2557 เล่มที่ 21 หน้า 360-361

สรุปข้อแตกต่างระหว่าง “เวชศาสตร์จำเพาะบุคคลหรือเวชศาสตร์ปัจเจก” กับ “เวชศาสตร์ตรงเหตุหรือเวชกรรมตรงเหตุ” คือ เวชศาสตร์จำเพาะบุคคลเป็นเวชปฏิบัติการวินิจฉัยโรคในรูปแบบเวชกรรมทั่วไปสำหรับแต่ละผู้ป่วย ในขณะที่เวชศาสตร์ตรงเหตุมุ่งการปฏิบัติเพื่อวินิจฉัยอัตลักษณ์ระดับอณูของความผิดปกติเพื่อให้การบำบัดรักษาที่ตรงกับเหตุนั้น ๆ

แนะนำการอ้างอิง

สมชัย บวรกิตติ. เวชศาสตร์ตรงเหตุ-ชื่อนั้นสำคัญไฉน. ใน: นรัถพล เจริญพันธุ์ และสมชัย บวรกิตติ. บทความการประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล. ๒๕๖๒: หน้า ๑-๒.

Bovornkitti S. Precision Medicine: What's in a Name? In: Charoenphandhu N. and Bovornkitti S. Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0. Bangkok: Mahidol University. 2019:1-2.

ความสำคัญของการแพทย์แม่นยำต่อสาธารณสุข The Importance of Precision Medicine to Public Health.

ยงยุทธ ยุทธวงศ์

สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ

บทคัดย่อ

การแพทย์แม่นยำ ใช้ความรู้และข้อมูลเกี่ยวกับยีนส์ของมนุษย์และผลของสิ่งแวดล้อม เพื่อให้สามารถทำนาย ป้องกัน และรักษาโรคต่าง ๆ ได้อย่างแม่นยำมากกว่าเดิม ส่งผลดีต่อสุขภาพของบุคคล การแพทย์แม่นยำจัดเป็นส่วนสำคัญของเวชกรรมตรงเหตุซึ่งกินความหมายกว้างกว่า การแพทย์แม่นยำมีความสำคัญมาก แม้จะมีข้อกังขาในแง่ที่มีค่าใช้จ่ายสูงขึ้นและยังไม่แม่นยำเต็มที่ อีกทั้งข้อมูลเช่นโอกาสการเกิดโรค อาจทำให้ผู้ได้ข้อมูลมีความปริวิตกหรือ “ตีตนไปก่อนไข้” มากเกินไป

ข้อมูลบุคคลจำนวนมากทำให้สามารถทราบสุขภาพของประชากรกลุ่มต่าง ๆ และดำเนินงานสาธารณสุขได้อย่างแม่นยำมากขึ้น อย่างไรก็ตามสาธารณสุขแม่นยำที่ขึ้นอยู่กับการแพทย์แม่นยำนั้น ยังต้องมีการพัฒนาอีกมาก ทั้งยังต้องการงบประมาณและบุคลากรที่มีความรู้ความชำนาญทั้งในด้านสาธารณสุขทั่วไปและด้านการแพทย์แม่นยำระดับประชากร รัฐควรให้ความสำคัญแก่สาธารณสุขแม่นยำ เนื่องจากจะส่งผลดีต่อสุขภาพของประชาชนโดยรวม โดยควรเร่งสร้างความสามารถและการดำเนินงานในการนำความรู้ด้านการแพทย์แม่นยำมาผสมผสานกับสาธารณสุขอย่างเหมาะสมและคุ้มค่า

การแพทย์แม่นยำคืออะไร

การแพทย์แม่นยำ คือการแพทย์ที่มีความแม่นยำในด้านการวินิจฉัย การรักษาและการป้องกันโรคภัยไข้เจ็บ ทั้งช่วยให้ดำรงสุขภาพที่ดี จากการนำความก้าวหน้าของวิทยาการในด้านต่าง ๆ มาใช้ ที่สำคัญ คือความก้าวหน้าด้านความรู้และข้อมูลเกี่ยวกับยีนส์ของมนุษย์และผลของสิ่งแวดล้อม และเทคโนโลยีและศิลปะในการแพทย์สมัยใหม่ (หุ่นยนต์ผ่าตัด เครื่องมือแพทย์ขนาดจิ๋ว ปัญญาประดิษฐ์เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและรักษา การวิเคราะห์ข้อมูลด้านสุขภาพขนาดใหญ่ ฯลฯ) ความก้าวหน้าของการแพทย์แม่นยำเกิดขึ้นจากความร่วมมือระหว่างบุคลากรสามฝ่ายที่สำคัญ คือ บุคลากรการแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ (นักพันธุศาสตร์ระดับโมเลกุล นักชีวสารสนเทศ ฯลฯ) และวิศวกร (วิศวกรหุ่นยนต์ วิศวกรระบบอัจฉริยะ ฯลฯ)

การแพทย์แม่นยำทำให้ตรวจวินิจฉัยโรค เช่น มะเร็งบางชนิดที่มาจากพันธุกรรมได้อย่างแม่นยำด้วยการตรวจจากข้อมูลพันธุกรรม การรักษาโรคพันธุกรรมบางชนิดก็อาจทำได้โดยการปรับแต่งยีน (gene editing) ตัวอย่างเช่น ผู้ที่เป็นทาลัสซีเมีย หรือมีฮีโมโกลบินผิดปกติ นอกจากนั้นการแพทย์แม่นยำยังรวมถึงการพัฒนายาวัคซีน และระบบอัจฉริยะในการดูแลรักษา เช่น ยาสำหรับมะเร็ง ซึ่งรู้กลไกการเกิดโรคในระดับโมเลกุล

ข้อมูลสุขภาพระดับใหญ่ร่วมกับการเรียนรู้โดยเครื่องจักรฉลาด (machine learning) ทำให้มีข้อมูลสาธารณสุขที่แม่นยำขึ้น โยงกับสาเหตุต่าง ๆ (พันธุกรรม สิ่งแวดล้อม วิถีชีวิต ฯลฯ) ได้ดีขึ้น จึงทำให้หาแนวทางป้องกัน แก้ไขปัญหาสาธารณสุขได้ดีขึ้น นอกจากนี้ ข้อมูลอื่นนอกจากสุขภาพ (สิ่งแวดล้อม สังคม) ก็มีความสำคัญในการหาสาเหตุและแนวทางป้องกัน แก้ไขปัญหาสาธารณสุข และควรนำมาใช้ประกอบด้วย

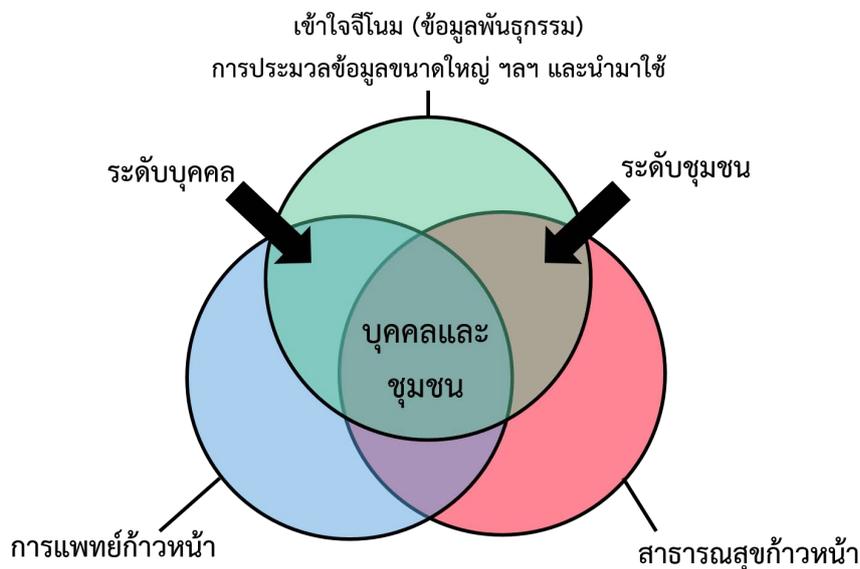
การแพทย์แม่นยำพัฒนาขึ้นพร้อมกับการเปลี่ยนจุดเน้นทางการแพทย์ จากการรักษาโรค เป็นการดูแลสุขภาพทั้งระดับตัวบุคคลและระดับชุมชน โดยมีเรื่องที่มีความหมายเกี่ยวโยงกันหลายเรื่อง เช่น

การแพทย์ส่วนบุคคลหรือเวชศาสตร์เฉพาะบุคคล (Personalized medicine) ซึ่งหมายถึง การแพทย์ที่เจาะจงดูแลแต่ละบุคคลตามลักษณะทางพันธุกรรมและสภาวะแวดล้อมที่ได้ผ่านมา

การแพทย์จำแนกกลุ่ม (Stratified medicine) ซึ่งหมายถึง การแพทย์ที่ดูแลกลุ่มคนที่จัดเป็นประเภทเดียวกัน เช่น มีภาวะทางพันธุกรรมใกล้เคียงกัน มีสภาวะแวดล้อมทางสังคมแบบเดียวกัน หรือมีฐานะความเป็นอยู่คล้ายคลึงกัน

การแพทย์จีโนมิก (Genomic medicine) ซึ่งหมายถึง การแพทย์ที่ใช้หลักการการเข้าใจพันธุกรรมของบุคคล ทั้งในสาระของรหัสพันธุกรรมและการแสดงออกมาใช้ในการวินิจฉัย รักษาและป้องกันโรค และรักษาสุขภาพ

การแพทย์แม่นยำส่งผลดีไม่เพียงเฉพาะต่อแต่ละบุคคลเท่านั้น แต่ส่งผลมายังชุมชน และสังคมโดยรวมด้วย ดังแสดงในรูปที่ 1 เพราะข้อมูลและความรู้ต่าง ๆ เฉพาะบุคคล สามารถนำมารวมและวิเคราะห์ได้ เนื่องจากมีความก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีสารสนเทศ ที่ใช้ประมวลผลข้อมูลขนาดใหญ่ (big data) ได้ ทำให้สามารถได้ข้อสรุป ไม่เพียงเฉพาะสำหรับปัจเจกบุคคลเท่านั้นแต่สำหรับชุมชนต่าง ๆ ได้ โดยจัดจำแนกชุมชนตามลักษณะของกลุ่ม



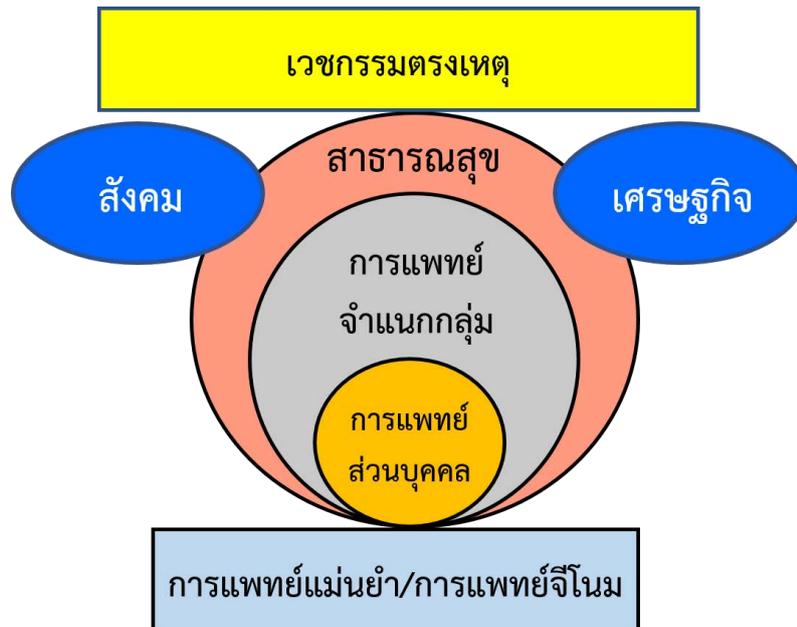
รูปที่ 1 การแพทย์แม่นยำมีผลทั้งต่อบุคคลและชุมชน
ภาพโดย ยงยุทธ ยุทธวงศ์

การแพทย์แม่นยำและเวชกรรมตรงเหตุ

เวชกรรมตรงเหตุ (Precision medicine) คือเวชกรรมที่แพทย์ดำเนินการตอบสนองปัญหาด้านสุขภาพและโรคร้ายไข้เจ็บได้ตรงกับเหตุที่แท้จริง มีความคล้ายคลึงและสัมพันธ์กันกับการแพทย์แม่นยำ ในประเด็นสำคัญต่อไปนี้

- เวชกรรมตรงเหตุเป็นผลของความแม่นยำทางการแพทย์ที่มาจากวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ซึ่งทำให้วินิจฉัยได้ตรงและถูกต้อง รักษาได้ตรงและถูกต้อง ป้องกันได้ตรง ถูกต้องและกว้างขวาง
- เวชกรรมตรงเหตุมีความหมายกว้าง นอกเหนือจากการใช้ความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี เช่น การดูแลด้านจิตใจ ความเชื่อถือและวัฒนธรรม

อาจมองกว้าง ๆ ว่าเวชกรรมตรงเหตุอันมีการแพทย์แม่นยำ (หรือการแพทย์จีโนมิก) เป็นรากฐาน ไม่เพียงมีผลต่อการดูแลรักษาปัจเจกบุคคลเท่านั้น แต่ส่งผลมายังการดูแลรักษาชุมชน และสาธารณสุขโดยรวมด้วย เนื่องจากความก้าวหน้าในการวิเคราะห์ข้อมูลสุขภาพขนาดใหญ่ ทำให้สามารถมีข้อสรุปที่สำคัญสำหรับคนกลุ่มต่าง ๆ ในสังคมด้วย ตัวอย่างเช่น กลุ่มคนที่สภาวะทางพันธุกรรมที่ต้องการการดูแล เพื่อไม่ให้เกิดโรคบางชนิด เช่น มะเร็งเต้านม ไม่ให้เกิดการแพ้ยาหรือสารอาหารบางชนิด ดังนั้นเมื่อนำความรู้ใหม่นี้มาผนวกกับการวิเคราะห์ด้านสังคมและเศรษฐกิจ จึงส่งผลดีมายังนโยบายและแนวปฏิบัติด้านการดูแลสุขภาพของทุกคนในสังคม ไม่เพียงเฉพาะผู้ที่มีทุนทรัพย์สำหรับใช้จ่ายในการรักษาสุขภาพของตนเท่านั้น ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2. เวชกรรมตรงเหตุอันมีการแพทย์แม่นยำเป็นพื้นฐาน มีผลกระทบต่อปัจเจกบุคคล ชุมชน และสาธารณสุขโดยรวม
ภาพโดย ยงยุทธ ยุทธวงศ์

การแพทย์แม่นยำทำให้สาธารณสุขแม่นยำขึ้น

ข้อมูลสุขภาพของบุคคล เมื่อมีจำนวนมากขึ้นประกอบกันเป็นข้อมูลสุขภาพระดับใหญ่ ซึ่งสามารถนำมาประมวลผล และเรียนรู้โดยเครื่องจักรฉลาดทำให้มีข้อมูลสาธารณสุขที่แม่นยำขึ้น สามารถนำไปโยงกับสาเหตุต่าง ๆ (พันธุกรรม สิ่งแวดล้อม วิถีชีวิต ฯลฯ) ได้ดีขึ้น และหาแนวทางป้องกัน แก้ไขปัญหาสาธารณสุขได้ดีขึ้น ข้อมูลอื่นนอกจากสุขภาพ (สิ่งแวดล้อม สังคม) ก็มีความสำคัญในการหาสาเหตุและแนวทางป้องกัน แก้ไขปัญหาสาธารณสุข

การแพทย์แม่นยำสามารถช่วยให้ออกแบบนโยบายสาธารณสุข และมาตรการต่าง ๆ ได้ดีขึ้น ตัวอย่างเช่น สามารถคำนวณความคุ้มค่าของมาตรการทางสาธารณสุข เช่น การใช้วัคซีนชนิดต่าง ๆ การตรวจยีนการแพ้ยา การดื้อยาของจุลชีพ การใช้ยาให้ตรงกับลักษณะทางพันธุกรรมของผู้รับการรักษา

ผลข้างเคียงของการแพทย์แม่นยำต่อการแพทย์และสาธารณสุขในอนาคต

คาดว่าว่าการแพทย์แม่นยำจะมีผลต่อการแพทย์และสาธารณสุขมากขึ้นเป็นลำดับ ผลดังกล่าวอาจไม่เพียงเป็นผลดีเท่านั้น แต่อาจเป็นผลข้างเคียงและเป็นข้อควรระวังที่ควรคำนึงถึงด้วย เช่น

- ค่าวิจัยและพัฒนา ค่าเครื่องมือใหม่ ค่าการใช้ปัญญาประดิษฐ์ ค่าบุคลากร ฯลฯ เป็นปัจจัยสำคัญที่ราคาแพง ประเทศที่ยังไม่พัฒนาด้านการแพทย์แม่นยำเช่นประเทศไทยอาจตกขบวนได้
- การแพทย์แม่นยำมีแนวโน้มมุ่งการรักษามากกว่าการป้องกัน เพราะการรักษาที่ตัวบุคคลและนำผลตอบแทนทางการเงินมากกว่า ขณะที่การป้องกันมักถูกละเลย และถูกมองว่าเป็นเรื่องของรัฐหรือส่วนรวม แต่ในระยะยาวแล้ว การป้องกันจะส่งผลโดยรวมต่อสุขภาวะมากกว่า และมีผลด้านสาธารณสุขโดยรวมมากกว่า ดังนั้น รัฐควรมีนโยบายมุ่งด้านการป้องกันโดยพัฒนาสาธารณสุขแม่นยำ
- มีแนวโน้มของการแพทย์แม่นยำที่จะมองหาโรคที่อาจไม่เกิด โดยเชื่อการทำนายของยีนมากเกินไป ซึ่งการลงทุนเพื่อการตรวจวินิจฉัยและทำนายโรคต้องการผลตอบแทน จึงอาจทำให้มีการปั่นโรค (แบบปั่นหุ้น) เพื่อให้ได้ผลตอบแทนสูง ตัวอย่าง เช่น การทำนายมะเร็ง ฯลฯ แพทย์และบุคลากรที่เกี่ยวข้องต้องยึดหลักจริยธรรมในการดูแลรักษา ไม่ใช่หลักผลตอบแทน
- การแพทย์เป็นทั้งศิลปะและวิทยาศาสตร์ เทคโนโลยีเป็นส่วนสำคัญ แต่ไม่ทั้งหมด การแพทย์แม่นยำและระบบอัตโนมัติเพิ่งพัฒนาขึ้นใหม่ ยังไม่ถูกเสมอไป แม้จะดีขึ้นเรื่อย ๆ
- มีข้อควรระวังด้านจริยธรรมของการแพทย์แม่นยำ ซึ่งรวมถึง การนำข้อมูลส่วนบุคคลไปใช้หรือเผยแพร่ การปรับเปลี่ยนยีนที่ส่งผลทางพันธุกรรมไปยังรุ่นต่อ ๆ ไป และการตกแต่งรูปลักษณ์เพื่อความงาม

การแพทย์แม่นยำควรนำไปสู่สาธารณสุขแม่นยำ

การแพทย์แม่นยำจะมีการพัฒนาอย่างรวดเร็วอย่างแน่นอน จากความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีที่เร็วขึ้นเรื่อย ๆ อย่างไม่มีทางหยุดยั้ง สิ่งที่เราควรระวัง นอกจากในเรื่องผลข้างเคียงที่กล่าวมาข้างบนแล้ว ยังเป็นเรื่องการแบ่งแยกสังคมมนุษย์ ให้เป็นกลุ่มของผู้ที่ได้ประโยชน์ อันได้แก่ผู้ที่มีรายได้ดีและอยู่ในประเทศที่ร่ำรวย และกลุ่มของผู้ที่ตกยุค เนื่องจากยากจนและอยู่ในประเทศที่ยังไม่พัฒนา เรื่องเช่นนี้ เกิดขึ้นมาแล้ว เมื่อมีการพัฒนาเทคโนโลยีดิจิทัล อย่างรวดเร็ว เกิดสิ่งที่เรียกว่า การแบ่งแยกทางดิจิทัล (digital divide) ระหว่างผู้ที่เข้าถึงและผู้ที่เข้าไม่ถึงเทคโนโลยีนี้ ในทำนองเดียวกัน มีแนวโน้มว่า หากไม่มีนโยบายและมาตรการของรัฐที่เหมาะสม ผู้ที่เข้าถึงการแพทย์แม่นยำจะได้ผลประโยชน์ และเกิดความแปลกแยกกับผู้ที่ไม่ได้รับผลประโยชน์ ซึ่งแนวทางที่จะป้องกันและแก้ไข คือการที่รัฐส่งเสริมให้การแพทย์แม่นยำพัฒนาไปในแนวทางที่เกิดสาธารณสุขประโยชน์ให้มากที่สุด นั่นคือ ให้การแพทย์แม่นยำนำไปสู่สาธารณสุขแม่นยำ เพื่อที่จะให้สังคมโดยรวมได้ผลประโยชน์จากความก้าวหน้าที่สำคัญนี้ ไม่เพียงเฉพาะบางคน บางกลุ่ม บางเหล่าเท่านั้น

แนะนำการอ้างอิง

ยงยุทธ ยุทธวงศ์. ความสำคัญของการแพทย์แม่นยำต่อสาธารณสุข. ใน: นรัตถพล เจริญพันธุ์ และสมชัย บวรภักติดี. บทความการประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล. ๒๕๖๒: หน้า ๓-๖

Yuthavong Y. The Importance of Precision Medicine to Public Health. In: Charoenphandhu N. and Bovornkitti S. Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0. Bangkok: Mahidol University. 2019: 3-6.

เวชกรรมตรงเหตุในโรคทาลัสซีเมีย Precision Medicine in Thalassemia

กิตติพงศ์ ไพบูลย์สุขวงศ์

ศูนย์วิจัยธาลัสซีเมีย สถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ทาลัสซีเมียเป็นโรคพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดโรคหนึ่งของโลก รวมถึงในประเทศไทย ทุกปีจะมีผู้ป่วยทาลัสซีเมียชนิดรุนแรงรายใหม่เกิดขึ้นประมาณ 5,000 ราย ทำให้ปัจจุบันมีผู้ป่วยทาลัสซีเมียชนิดรุนแรงในประเทศไทยกว่า 100,000 ราย ทำให้ต้องใช้งบประมาณจำนวนมากในการดูแลรักษาผู้ป่วยทาลัสซีเมีย

ผู้ป่วยทาลัสซีเมียโดยเฉพาะในกลุ่มเบต้าทาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (β -thalassemia/Hb E) พบว่ามีความหลากหลายของอาการทางคลินิก ตั้งแต่อาการรุนแรงมากซึ่งผู้ป่วยต้องเติมเลือดเป็นประจำ ไปจนถึงอาการน้อยมากจนแทบไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ ความหลากหลายของอาการพบว่าเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรม ทั้งชนิดของการกลายพันธุ์ของยีนเบต้าโกลบิน ปฏิสัมพันธ์ร่วมกับแอลฟาทาลัสซีเมีย และปัจจัยจากฮีโมโกลบินเอฟ ปัจจุบันบริษัท BGI ได้ทำความบันทึกข้อตกลงกับประเทศในแถบล้านช้าง-แม่น้ำโขง เพื่อทำการตรวจวิเคราะห์จีโนมเพื่อศึกษาหาปัจจัยทางพันธุกรรมต่าง ๆ โดยใช้เทคโนโลยี Next Generation Sequencing (NGS)

นโยบายของกระทรวงสาธารณสุข ต้องการจะควบคุมป้องกันโรคทาลัสซีเมียชนิดรุนแรง โดยปัจจุบันใช้วิธีตรวจค่า MCV/MCH การวิเคราะห์ชนิดฮีโมโกลบิน และการตรวจดีเอ็นเอเพิ่มเติมในหญิงตั้งครรภ์และสามี เพื่อกำหนดคู่เสี่ยง เพื่อให้การปรึกษาทางพันธุศาสตร์ที่เหมาะสมแก่คู่สมรส แต่การศึกษาโดยนักวิจัยจากประเทศจีนพบว่า การวินิจฉัยโดย NGS สามารถตรวจพบคู่เสี่ยงเพิ่มขึ้นจากวิธีดั้งเดิม 35 คู่จากทั้งหมด 10,111 คู่ คิดเป็นร้อยละที่เพิ่มขึ้นถึง 23.2

การรักษาผู้ป่วยโรคทาลัสซีเมียในอดีตและที่ยังใช้กันทั่วไปจะเป็นการรักษาตามอาการ คือ ได้รับเลือดเมื่อมีภาวะซีด และให้ยาขับเหล็กเมื่อมีภาวะเหล็กเกิน การตอบสนองต่อการรักษา เช่น การใช้ยาขับเหล็กชนิด deferiprone (GPO-L1) การใช้ยาไฮดรอกซียูเรีย (hydroxyurea) เพิ่มระดับฮีโมโกลบินเอฟ พบว่ามีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย การใช้เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics) มาช่วย จะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม

ในปัจจุบัน การรักษาโรคทาลัสซีเมียให้หายขาดสามารถทำได้โดยการเปลี่ยนถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (hematopoietic stem cell transplantation) และการทำยีนบำบัด (gene therapy) การศึกษาพบว่าการทำยีนบำบัดโดยใช้ Zynteglo (LentiGlobin) ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดของผู้ป่วยสามารถผลิตฮีโมโกลบินเองได้ และลดความต้องการในการได้รับเลือด โดยบางรายไม่ต้องได้รับเลือดอีกเลยภายหลังการรักษา

จะเห็นได้ว่าการศึกษาเพื่อค้นหาปัจจัยทางพันธุกรรมที่ส่งผลต่ออาการและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย จะทำให้สามารถวางแผนการควบคุมป้องกัน และการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพแก่ผู้ป่วยต่อไป

โรคโลหิตจางทาลัสซีเมีย

ทาลัสซีเมีย เป็นโรคโลหิตจางเรื้อรังที่เกิดจากความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องในการสังเคราะห์สายโกลบินซึ่งเป็นองค์ประกอบของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกง่ายและมีอายุสั้นกว่าปกติ ผู้ที่เป็นโรคจะมีอาการแตกต่างกันตั้งแต่ มีภาวะซีดเล็กน้อยซึ่งไม่มีผลต่อการดำรงชีวิต จนถึงมีอาการรุนแรงโดยจะมีภาวะซีดมาก ตัวเหลืองตาเหลือง ตับม้ามโต รูปร่างเปลี่ยนแปลง และการเจริญเติบโตผิดปกติได้ ผู้ป่วยโรคทาลัสซีเมียชนิด Hb Bart's hydrops fetalis จะมีอาการรุนแรงมากจนเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดาหรือภายหลังคลอดไม่นาน จากอาการซีดมาก บวม น้ำ หัวใจวาย ส่วนผู้ที่ไม่เป็นโรคหรือเป็นพาหะจะมีสุขภาพแข็งแรงเช่นเดียวกับคนปกติ แต่สามารถถ่ายทอดยีนทาลัสซีเมียไปสู่บุตรได้ และจะเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคทาลัสซีเมีย ถ้าแต่งงานกับผู้ที่ เป็นพาหะของยีนทาลัสซีเมียกลุ่มเดียวกัน

ในประเทศไทยพบพาหะทาลัสซีเมียประมาณร้อยละ 30–40 ของประชากร หรือประมาณ 18–24 ล้านคน และมีผู้ป่วยโดยรวมประมาณ 6 แสนคน ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยทาลัสซีเมียชนิดรุนแรงจำนวน 1 แสนราย โดยในแต่ละปีประเทศไทยมีมารดาที่เสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคทาลัสซีเมียประมาณ 5 หมื่นคน และมีเด็กแรกคลอดป่วยเป็นโรคทาลัสซีเมียประมาณ 12,000 ราย (เป็นผู้ป่วยทาลัสซีเมียชนิดรุนแรงจำนวน 5,000 ราย) การรักษาสามารถรักษาให้หายขาดได้โดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด แต่ไม่สามารถทำได้ทุกคนเนื่องจากมีค่าใช้จ่ายในการดำเนินการสูงมาก และต้องมีผู้บริจาคไขกระดูกที่เข้ากันได้กับผู้ป่วย การรักษาโดยทั่วไปจึงเป็นการรักษาแบบประคับประคองตามอาการ และพบว่ากระทรวงสาธารณสุขต้องใช้งบประมาณในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยปีละไม่น้อยกว่า 5000–6000 ล้านบาท¹

เวชกรรมตรงเหตุในโรคโลหิตจางทาลัสซีเมีย

1. เวชกรรมตรงเหตุด้านการวินิจฉัย

ปัจจุบันทางกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทยมีนโยบายการส่งเสริม ป้องกัน และควบคุมโรคโลหิตจางทาลัสซีเมีย โดยให้หญิงตั้งครรภ์ทุกคนได้รับการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์สำหรับทาลัสซีเมียและได้รับการตรวจคัดกรองด้วยวิธีการตรวจหาผู้ที่มีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก โดยใช้วิธีตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) เพื่อดูค่าเฉลี่ยขนาดของเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume; MCV) และความเข้มข้นของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular hemoglobin; MCH) หรือใช้การทดสอบความเปราะบางของเม็ดเลือดแดงชนิดหลอดเดียว (one-tube osmotic fragility test; OF) ร่วมกับการทดสอบฮีโมโกลบินไม่เสถียรโดยการตกตะกอนสีด้วย dichlorophenol-indophenol (DCIP precipitation test) หากพบผลเลือดผิดปกติจะตามสามีมาตรวจคัดกรอง ถ้าผลคัดกรองผิดปกติทั้งคู่ จะทำการตรวจยืนยันด้วยวิธีการวิเคราะห์ชนิดฮีโมโกลบินและการตรวจดีเอ็นเอเพิ่มเติมว่าเป็นคู่สมรสเสี่ยงที่มีโอกาสมีบุตรเป็นโรคทาลัสซีเมียชนิดรุนแรงหรือไม่ หากมีความเสี่ยงจะได้รับการให้คำปรึกษาในการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอด (prenatal diagnosis) ต่อไป^{2, 3}

ในปัจจุบันเทคโนโลยีทางด้านชีววิทยาระดับโมเลกุลมีความก้าวหน้าไปมาก โดยเฉพาะเทคโนโลยีการวิเคราะห์ลำดับคู่เบสดีเอ็นเอ ด้วยเทคโนโลยีการวิเคราะห์ลำดับเบสดีเอ็นเอ Next Generation Sequencing (NGS) ทำให้สามารถวิเคราะห์ลำดับเบสมนุษย์ทั้งจีโนมในเวลาที่สูงและมีความแม่นยำมากขึ้น มีการประยุกต์ใช้งานได้อย่างหลากหลายมากขึ้น ช่วยให้การศึกษารื่องที่มีความซับซ้อนได้แม่นยำมากขึ้น ซึ่งจะเกิดประโยชน์อย่างยิ่งในการประยุกต์ใช้ในด้านการแพทย์ ทั้งการวินิจฉัยโรค และการพัฒนาวิธีการบำบัดรักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม การศึกษาโดยทีมนักวิจัยจากประเทศจีน ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ

วิธีการตรวจวินิจฉัยทาลัสซีเมียด้วยวิธีมาตรฐาน (การตรวจคัดกรองและการตรวจยืนยัน) เปรียบเทียบกับการใช้เทคโนโลยี NGS โดยการศึกษาทำในกลุ่มประชากรเชื้อคนสายไต้พบว่า การใช้เทคโนโลยี NGS ตรวจพบความชุกของทาลัสซีเมียสูงถึงร้อยละ 49.5 ในขณะที่การใช้วิธีมาตรฐานจะตรวจพบเพียงร้อยละ 30⁴ อีกการศึกษาในคู่สมรสชาวจีนจำนวน 10,111 คู่ ใน 5 มณฑลทางใต้ของประเทศจีน เปรียบเทียบการใช้วิธีมาตรฐานกับเทคโนโลยี NGS พบว่า การใช้วิธีมาตรฐานตรวจพบคู่เสี่ยงการมีบุตรเป็นโรคทาลัสซีเมียจำนวน 151 คู่ แต่หากตรวจด้วยเทคโนโลยี NGS พบคู่เสี่ยง จำนวนเพิ่มเป็น 186 คู่ จะเห็นได้ว่าด้วยเทคโนโลยี NGS สามารถช่วยในการค้นหาคู่เสี่ยงได้เพิ่มขึ้นถึง 35 คู่ หรือคิดเป็นร้อยละที่เพิ่มขึ้น 23.2⁵ จากผลการศึกษา ทำให้ในอนาคตการใช้เทคโนโลยี NGS อาจเข้ามามีบทบาทสำหรับการตรวจวินิจฉัยทาลัสซีเมียในกลุ่มประชากร เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพที่ดีที่สุดการควบคุมป้องกันโรคโลหิตจางทาลัสซีเมีย

2. เวชกรรมตรงเหตุด้านการรักษา

หลักการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางทาลัสซีเมียส่วนใหญ่เป็นการดูแลรักษาสุขภาพแบบประคับประคอง กล่าวคือ การรักษาด้วยการให้เลือดเพื่อรักษาภาวะซีด และทำให้ผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตใกล้เคียงปกติ การเปลี่ยนแปลงกระดูกใบหน้ามีน้อย และการรักษาภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยด้วยยาขับธาตุเหล็ก อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าการตอบสนองของผู้ป่วยต่อยาขับเหล็กชนิด deferiprone (L1) มีความหลากหลาย กลไกหนึ่งที่น่าจะอธิบายผลต่อระดับยาในเลือดและประสิทธิผลในการขับธาตุเหล็กคือกระบวนการในการกำจัดยาออกจากร่างกาย ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการ glucuronidation ที่ถูกควบคุมโดยยีน Uridine-glucuronyltransferase (UGT1A1)⁶

อีกวิธีในการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางทาลัสซีเมียชนิดเบต้าทาลัสซีเมีย ทำได้โดยการใช้ยากระตุ้น การสร้างฮีโมโกลบินเอฟ โดยพบว่าผู้ป่วยเบต้าทาลัสซีเมียที่มีระดับฮีโมโกลบินเอฟสูง จะมีระดับความรุนแรงน้อยกว่า โดยยาที่นำมาใช้ในการกระตุ้นฮีโมโกลบินเอฟในปัจจุบัน ได้แก่ ยาไฮดรอกซียูเรีย แต่ในผู้ป่วยแต่ละรายจะมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาไฮดรอกซียูเรียไม่เท่ากัน ปัจจุบันยังไม่พบปัจจัยที่ใช้ทำนายการตอบสนองต่อยาไฮดรอกซียูเรียที่แน่ชัด⁷ การใช้ Pharmacogenetics และ Pharmacogenomics มาศึกษาจะช่วยทำนายการตอบสนองต่อการให้ยาขับธาตุเหล็กและยากระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟ ในผู้ป่วยได้

การรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางทาลัสซีเมียให้หายขาดทำได้โดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดมาจากไขกระดูก สายสะดือของทารก หรือเลือด (peripheral blood) ซึ่งต้องมีการตรวจหมู่เนื้อเยื่อ (HLA) อย่างน้อย 10 ชนิด ในผู้บริจาคและผู้รับเพื่อหาความเข้ากันได้ ซึ่งช่วยลดอัตราการเกิดภาวะ graft versus host disease (GVHD) แต่อัตราประสบความสำเร็จในการหาหมู่เนื้อเยื่อที่เข้ากันได้ มีเพียงร้อยละ 30–60 เท่านั้น⁸ การใช้เซลล์ต้นกำเนิดของผู้ป่วยเองมาแก้ไขทดแทนพันธุกรรม ที่เรียกว่า ยีนบำบัด (gene therapy) จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง ทำให้ลดอัตราการเกิดภาวะ GVHD ลดความจำเป็นในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันตลอดชีวิต อย่างไรก็ตามก็ยังต้องเฝ้าระวังผลเสียที่อาจมีได้ในระยะยาวคือ การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยจากการใช้ไวรัสพาหะ (viral vector) ในการนำยีนที่ต้องการเข้าเซลล์ของผู้ป่วย การติดตามผู้ป่วยทาลัสซีเมียรายแรกที่ได้รับยีนบำบัดมาประมาณ 11 ปี พบว่าประสบความสำเร็จเป็นอย่างดี ผู้ป่วยไม่ต้องได้รับการเติมเลือดเป็นประจำอีก และตรวจไม่พบมะเร็งจากการทำยีนบำบัด ในการวิจัยที่ผ่านมาผู้ป่วยทาลัสซีเมียเข้าร่วมทั้งหมด 22 ราย เป็นผู้ป่วยชาวไทย 4 ราย ซึ่ง 15/22 ราย มีระดับฮีโมโกลบินเหมือนคนปกติ ไม่ต้องเติมเลือดอีก และอีก 7/22 ราย แม้ยังคงต้องเติมเลือดแต่ก็ลดจำนวนครั้งและปริมาณเลือดที่ต้องเติมลงได้⁹

บทสรุป

เวชกรรมตรงเหตุมีส่วนเกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาผู้ป่วยทาลัสซีเมียอย่างครบวงจรและแม่นยำ ตั้งแต่การวินิจฉัยจนถึงการรักษาด้วยวิทยาการและเทคโนโลยีก้าวหน้าในปัจจุบัน จึงเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยจะมีชีวิตยืนยาวขึ้น ร่วมกับการมีคุณภาพชีวิตที่ดี สามารถทำประโยชน์ให้สังคมและประเทศชาติได้แก่เช่นคนปกติทั่วไป

แนะนำการอ้างอิง

กิตติพงษ์ ไพบุลย์สุขวงศ์. เวชกรรมตรงเหตุในโรคทาลัสซีเมีย. ใน: นรัตถพล เจริญพันธุ์ และสมชัย บวรกิตติ. บทความการประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล. ๒๕๖๒: หน้า ๗-๑๐.

Paiboonsukwong K. Precision Medicine in Thalassemia. In: Charoenphandhu N. and Bovornkitti S. Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0. Bangkok: Mahidol University. 2019:7-10.

เอกสารอ้างอิง

1. เครือข่ายห้องปฏิบัติการทาลัสซีเมีย กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการปฏิบัติในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อสนับสนุนการควบคุมและป้องกันโรคทาลัสซีเมีย. พิมพ์ครั้งที่ 2. นนทบุรี: กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, ฉบับปรับปรุง, 2562.
2. คณะทำงานจัดทำแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคโลหิตจางทาลัสซีเมีย. แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคโลหิตจางทาลัสซีเมีย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: สถาบันสุขภาพแห่งชาติมหาราชินี, 2557.
3. คณะกรรมการทบทวนคู่มือปฏิบัติงานการตรวจวินิจฉัยโรคทาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ. คู่มือทางห้องปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยทาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ. พิมพ์ครั้งที่ 8. นนทบุรี: สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์และสถาบันวิจัยสาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, ฉบับปรับปรุง, 2558.
4. He J, Song W, Yang J, Lu S, Yuan Y, Guo J, et al. Next-generation sequencing improves thalassemia carrier screening among premarital adults in a high prevalence population: the Dai nationality, China. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2017;19(9):1022-31.
5. Shang X, Peng Z, Ye Y, Asan, Zhang X, Chen Y, et al. Rapid Targeted Next-Generation Sequencing Platform for Molecular Screening and Clinical Genotyping in Subjects with Hemoglobinopathies. *EBioMedicine*. 2017;23:150-9.
6. Kontoghiorghes GJ, Pattichis K, Neocleous K, Kolnagou A. The design and development of deferiprone (L1) and other iron chelators for clinical use: targeting methods and application prospects. *Current medicinal chemistry*. 2004;11(16):2161-83.
7. Fucharoen S, Siritanaratkul N, Winichagoon P, Chowthaworn J, Siriboon W, Muangsup W, et al. Hydroxyurea increases hemoglobin F levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Blood*. 1996;87(3):887-92.
8. Issaragrisil S, Visudhisakchai S, Suvatte V, Chandanayingyong D, Piankijagum A, Mahasandana C, et al. Bone marrow transplantation for thalassemia in Thailand. *Bone marrow transplantation*. 1993;12 Suppl 1:42-4.
9. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *The New England journal of medicine*. 2018;378(16):1479-93.

เวชกรรมตรงเหตุในโรคปอด

Precision Medicine in Pulmonary Disease

กฤษา ธรรมคำภีร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

มะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยมาก ข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งในปี พ.ศ. 2561 พบว่า มีผู้ป่วยมะเร็งปอดทั่วโลกประมาณ 2.1 ล้านคน และเสียชีวิตจากมะเร็งปอด 1.7 ล้านคน โดยมะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่มีอัตราการตายสูงสุด¹ ประเทศไทยพบอุบัติการณ์เสียชีวิตจากมะเร็งปอดเป็นอันดับที่ 2 รองจากมะเร็งตับ การรักษามะเร็งปอดในหลายสิบปีที่ผ่านมาจึงได้ผลไม่ดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษามะเร็งปอดในช่วง พ.ศ. 2518–2520 และช่วง พ.ศ. 2551–2557 พบว่า อัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี เพิ่มจากร้อยละ 12 เป็นร้อยละ 20 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น ๆ เช่น มะเร็งเต้านมที่มีอัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี เพิ่มจากร้อยละ 75 เป็นร้อยละ 91² มะเร็งปอดแบ่งออกได้เป็น adenocarcinoma (พบประมาณร้อยละ 40), squamous cell carcinoma (ร้อยละ 25), large cell carcinoma (ร้อยละ 10) และ small cell carcinoma (ร้อยละ 20) แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดในปัจจุบัน นอกจากจะจำแนกเซลล์มะเร็งตามลักษณะรูปร่างแล้ว สิ่งที่มีประโยชน์มากคือ การแบ่งชนิดเซลล์ตาม molecular profile เพื่อกำหนดแผนการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

การรักษาแบบมุ่งเป้า (Targeted Therapy)

มะเร็งปอดที่มีวิวัฒนาการของการรักษามากที่สุดในช่วง 15 ปีที่ผ่านมา ได้แก่ มะเร็งปอดชนิด non-small cell lung carcinoma; NSCLC (ได้แก่ adenocarcinoma, squamous cell carcinoma และ large cell carcinoma) พบว่า ผู้ป่วย NSCLC ประมาณร้อยละ 80 ที่ได้รับการวินิจฉัยในครั้งแรกจะอยู่ในระยะลุกลามไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ จำเป็นต้องใช้การรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (systemic treatment) เพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ในปี พ.ศ. 2538 มีรายงานการศึกษาระยะที่เชิงอภิมาน (meta-analysis) ที่แสดงว่าการรักษามะเร็งปอดระยะลุกลามด้วยเคมีบำบัดด้วยสูตรยาที่ประกอบด้วยยา cisplatin เป็นหลัก เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง ผลการรักษาด้วยเคมีบำบัดจะมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ เพิ่มจาก 4 เดือนเป็น 6 เดือน³ ปี พ.ศ. 2543 การรักษาโรคมะเร็งปอด NSCLC จะเป็นการใช้สูตรยาเคมีที่ประกอบไปด้วย platinum compound (cisplatin or carboplatin) ร่วมกับยาเคมีบำบัดรุ่นที่ 3 (gemcitabine, vinorelbine, paclitaxel และ docetaxel) แต่ผลการรักษามะเร็งปอด NSCLC ก็ยังไม่ดีมากนัก โดยมีระยะเวลาการอยู่รอดโดยโรคสงบ (disease free survival, DFS) ประมาณ 3–4 เดือน อัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival, OS) ประมาณ 7–9 เดือนเท่านั้น และพบว่าสูตรยาที่ใช้ได้ผลใกล้เคียงกัน⁴ และยังไม่มีการเลือกใช้สูตรยารักษาตามมิถุวิทยา (histology) หรือตัวกำหนดทางชีวภาพ (biomarker) เมื่อโรคกลับมาเป็นใหม่ (relapse of disease) ยาที่เป็นมาตรฐานลำดับที่สอง คือ docetaxel⁵

แนวทางการรักษามะเร็งด้วยเคมีบำบัดโดยแยกตามมิถุวิทยาเริ่มขึ้นใน พ.ศ. 2551 โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบ cisplatin/pemetrexed กับ cisplatin/gemcitabine พบว่าผลการรักษาด้วย cisplatin/pemetrexed จะได้ผลดีในกลุ่ม nonsquamous cell carcinoma อย่างมีนัยสำคัญ⁶ ทำให้การรักษาด้วย cisplatin/pemetrexed เป็นมาตรฐานยาเคมีบำบัดสำหรับการบำบัด NSCLC ที่เป็น nonsquamous cell carcinoma ในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามผลการรักษาด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดยังไม่ดีขึ้น

ยุคของการพัฒนาการรักษามะเร็งปอดตาม molecular profile ของเซลล์มะเร็งเริ่มต้นขึ้นใน พ.ศ. 2547 หลังการพบ oncogene-driven คือ epidermal growth factor receptor (EGFR) ซึ่งเป็น transmembrane receptor protein ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ทำให้เซลล์มะเร็งมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น และมีการศึกษาทดลองรักษามะเร็งปอดด้วยการยับยั้งการออกฤทธิ์ของ EGFR ต่อเซลล์มะเร็ง ที่เรียกว่าเป็นการรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) ตามมา

งานวิจัยการรักษา NSCLC แบบ first-line therapy ด้วยยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง tyrosine kinase ของ EGFR (EGFR tyrosine kinase inhibitors; EGFR-TKI) ในรุ่นที่ 1 ได้แก่ gefitinib และ erlotinib มีขึ้นตั้งแต่ พ.ศ. 2552 งานวิจัย IPASS⁷ เปรียบเทียบการรักษามะเร็งปอดระยะแพร่กระจายแบบ first-line ด้วยยา gefitinib เทียบกับเคมีบำบัด พบว่า ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR (EGFR mutation) ที่ยีนคู่ 19 และ 21 เมื่อได้รับยา gefitinib จะมีการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival : PFS) สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญ (HR 0.48, 95% CI: 0.36–0.64; $p < 0.001$) และมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า แต่ผู้ป่วยที่เป็น wild type mutation (mutation negative) จะมี PFS ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้เคมีบำบัด (HR 2.85, 95% CI: 2.05–3.98; $p < 0.001$) งานวิจัย Optimal study⁸ เปรียบเทียบการรักษามะเร็งปอดที่มี EGFR mutation ระยะแพร่กระจายแบบ first-line ด้วยยา erlotinib เทียบกับเคมีบำบัด พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา erlotinib จะมีค่า PFS ดีกว่าเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญ (PFS 13.1 เดือน และ 4.6 เดือน, HR 0.16, 95% CI: 0.10–0.26; $p < 0.001$) งานวิจัยทั้งสองสรุปได้ชัดเจนว่า ยา EGFR-TKI รุ่นที่ 1 สามารถรักษาผู้ป่วย NSCLC ที่มี EGFR mutation ได้โดยมี PFS สูงกว่าเคมีบำบัด และมีข้อมูลว่า NSCLC ที่มี EGFR mutation มักจะเกิดที่ยีนคู่ 19 และ 21 พบบ่อยในมะเร็งปอด adenocarcinoma ผู้ป่วยเพศหญิง ไม่สูบบุหรี่ และชาวเอเชีย

มีการทดลองยา EGFR-TKI รุ่นที่ 2 ได้แก่ afatinib ในงานวิจัย LUX-Lung 3⁹ และ LUX-Lung 6¹⁰ ในการบำบัดรักษามะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่มี EGFR mutation แบบ first-line เทียบกับยาเคมีบำบัด พบว่า afatinib จะมี PFS สูงกว่าเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญ ในงานวิจัย LUX-Lung 3 กลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ (mutation) ของ exon 19 ที่ได้รับยา afatinib จะมีการรอดชีวิตทั้งหมด (overall survival; OS) สูงกว่า คือ 33.3 เดือน เทียบกับเคมีบำบัด 21.1 เดือน (HR 0.54, 95% CI: 0.36–0.79) งานวิจัย LUX-Lung 6 ยา afatinib จะมี OS ที่สูงกว่า คือ 31.4 เดือน เทียบกับเคมีบำบัด 18.4 เดือน (HR 0.64, 95% CI: 0.44–0.94)

ผลการบำบัดรักษามะเร็งปอดในปัจจุบันค่า OS จะมีปัจจัยเกี่ยวข้องมาก เนื่องจากผู้ป่วยที่รักษาล้มเหลวจากสูตรยาหนึ่ง ก็จะสามารถเปลี่ยนไปรับการรักษาด้วยยาอีกกลุ่มอื่น ทำให้ OS ของผู้ป่วยเป็นผลรวมของยาหลาย ๆ สูตร โดยสรุปแล้วจากรายงานการรักษาด้วยยา EGFR-TKI รุ่นที่ 1 และรุ่นที่ 2 ข้างต้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงแผนการรักษาผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามจาก histology approach ไปสู่ molecularly-based approach ในปัจจุบัน

การรักษามะเร็งปอดที่มี EGFR mutation ที่ยีนคู่ที่ 19 และ 21 ด้วย EGFR-TKI ผู้ป่วยมักจะตอบสนองต่อการรักษาที่ประมาณ 9–11 เดือน หลังจากนั้นจะมีการดื้อยา เซลล์มะเร็งที่ดื้อยามักเกิดจาก mutation ของ T790M receptor ที่ exon 20 มากกว่าร้อยละ 50 การเกิด mutation นี้สามารถให้การรักษาได้ด้วยยา EGFR-TKI รุ่นที่ 3 คือ osimertinib โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบกับยา osimertinib กับยาเคมีบำบัด cisplatin/pemetrexede ในผู้ป่วยที่เซลล์มะเร็งเกิด T790M mutation พบว่า กลุ่มที่ได้ osimertinib จะมีการตอบสนองดีกว่ายาเคมีบำบัด (ร้อยละ 71 เทียบกับร้อยละ 31, $p < 0.001$) และมีค่า PFS ที่สูงกว่า (10.1 เดือน และ 4.4 เดือน, HR 0.03, 95% CI: 0.23–0.41)¹¹

การใช้ osimertinib เป็น first-line therapy จากงานวิจัย Flora trial¹² ศึกษาผู้ป่วย EGFR mutation ที่ exon 19 และ 21 เทียบกับการใช้ยา EGFR-TKI ที่เป็นรุ่นที่ 1 คือ gefitinib และ erlotinib พบว่า osimertinib จะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญคือ มี PFS ที่ 18.9 และ 10.2 เดือนตามลำดับ ($p < 0.001$) และจะช่วย

ลดการลุกลามของโรคและการเสียชีวิตลงร้อยละ 54 ผลข้างเคียงรุนแรงพบน้อยกว่าการรักษาด้วย gefitinib และ erlotinib โดยการศึกษาไม่ได้เปรียบเทียบกับ EGFR-TKI รุ่นที่ 2 คือ afatinib และ dacomitinib

ปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ว่า ผู้ป่วย NSCLC ที่มี EGFR mutation ควรจะเริ่มให้ยาในรุ่นใดก่อน ข้อมูลในปัจจุบันยังต้องรอผลอัตรการรอดชีวิตที่สมบูรณ์จาก Flora trial และผลการศึกษา phase II APPLE trial เปรียบเทียบการให้ยา osimertinib เป็นยาแรกเทียบกับให้ gefitinib ตามด้วย osimertinib เมื่อกลุ่มผู้ป่วย gefitinib มีการลุกลามของโรค¹³ อย่างไรก็ตามจากข้อมูลของ PFS และประสิทธิภาพของยาในการป้องกันมะเร็งที่สมอง อาจสนับสนุนให้มีการใช้ osimertinib เป็น first-line

นอกจากการตรวจหา EGFR mutation แล้วยังมีการตรวจหา oncogene-driven อื่น ๆ อีก เช่น ALK, ROS1, BRAV และเลือกใช้ยา targeted therapy ตาม oncogene-driven ปัจจุบันถ้าหากไม่สามารถให้ยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่ oncogene-driven ได้ การให้เคมีบำบัดก็ยังเป็นการรักษาที่เหมาะสมอยู่

ภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy)

การรักษามะเร็งด้วยการใช้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อต้านเซลล์มะเร็ง เป็นแนวทางการรักษาใหม่ที่ได้รับ การกล่าวถึงอย่างมากในปัจจุบัน โดยเฉพาะเมื่อมีรายงานการรักษามะเร็งปอดด้วย immunotherapy ที่ให้ผลการรักษาที่ดีมาตั้งแต่ พ.ศ. 2558 เป็นต้นมา เป็นที่ทราบกันมานานว่า ร่างกายมีกลไกการทำลายเซลล์มะเร็ง โดยอาศัย lymphocyte มีการพบโปรตีนที่ผิวน้ำของ lymphocyte ที่เป็น cell surface receptor เรียกว่า programmed cell death-1 (PD-1) มีหน้าที่สำคัญคือ เป็น immune checkpoint เมื่อ PD-1 บนผิว lymphocyte จับกับ ligand ของมัน (PD-L1) ซึ่งอยู่บนผิวของเซลล์มะเร็ง จะส่งผลให้ lymphocyte ไม่ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็ง หลักการรักษาด้วย immunotherapy คือ ใช้ immune checkpoint inhibitors (ICIs) ไปออกฤทธิ์ยับยั้ง anti-cancer immunity inhibitory signals การรักษามะเร็งด้วย immunotherapy จัดเป็นนวัตกรรมการรักษาที่สำคัญในทศวรรษนี้

งานวิจัยการรักษา NSCLC ด้วย immunotherapy ในระยะแรกเป็นการรักษาผู้ป่วยแบบ second-line therapy เปรียบเทียบกับยาเคมีบำบัดมาตรฐาน คือ docetaxel มีงานวิจัยที่สำคัญ 4 รายงาน โดยใช้ยา ICIs ซึ่งเป็น PD-1 inhibitor ได้แก่ nivolumab และ pembrolizumab และ PD-L1 inhibitor คือ atezolizumab การศึกษาแรก CheckMate-017¹⁴ เปรียบเทียบ nivolumab กับ docetaxel ในผู้ป่วย squamous NSCLC พบว่า ยา nivolumab ทำให้ OS และ PFS ดีกว่า docetaxel อย่างมีนัยสำคัญ (OS 9.2 และ 6.0 เดือน, PFS 3.6 และ 2.8 เดือน ตามลำดับ) ผลข้างเคียงระดับ 3 และ 4 พบในผู้ป่วยได้ nivolumab ร้อยละ 7 และในผู้ป่วยได้ docetaxel ร้อยละ 55 การศึกษา CheckMate-057¹⁵ เปรียบเทียบ nivolumab กับ docetaxel ในผู้ป่วย nonsquamous NSCLC พบว่า ยา nivolumab ทำให้ OS ดีกว่า docetaxel อย่างมีนัยสำคัญ (OS 12.2 และ 9.4 เดือน ตามลำดับ) ส่วน PFS ไม่พบความแตกต่างของทั้งสองกลุ่ม (PFS 2.3 และ 4.2 เดือน ตามลำดับ) การศึกษา Keynote-010¹⁶ ศึกษาผู้ป่วย NSCLC ที่มี PD-L1 มากกว่าร้อยละ 1 โดยใช้ยา pembrolizumab ขนาด 2 มก./กก. และ 10 มก./กก. เทียบกับ docetaxel พบว่า ผู้ป่วยได้ pembrolizumab 2 มก./กก. มี OS สูงกว่า docetaxel อย่างมีนัยสำคัญ (OS 10.4 เดือน และ 8.5 เดือน ตามลำดับ) แต่ PFS ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน (PFS 3.9 เดือนและ 4.0 เดือน ตามลำดับ) กลุ่มที่ได้ pembrolizumab 10 มก./กก. จะมี OS สูงกว่า docetaxel อย่างมีนัยสำคัญ (OS 12.7 เดือน และ 8.5 เดือน ตามลำดับ) PFS ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (PFS 4.0 เดือนและ 4.0 เดือน ตามลำดับ) และเมื่อแยกกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ PD-L1 มากกว่าร้อยละ 50 ยา pembrolizumab ทั้งสองขนาดจะมีค่า PFS สูงกว่า docetaxel อย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาที่ 4 คือ OAK study¹⁷ เปรียบเทียบ atezolizumab กับ docetaxel ในผู้ป่วย NSCLC พบว่า atezolizumab จะมีค่า OS สูงกว่า docetaxel อย่างมีนัยสำคัญ (OS 13.8 และ 9.6 เดือน ตามลำดับ) ส่วน PFS

ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (PFS 2.8 และ 4.0 เดือน ตามลำดับ) การศึกษาทั้ง 4 การศึกษา พบว่าผลข้างเคียงระดับ 3-4 จาก ICIs น้อยกว่า docetaxel มาก ถึงแม้ว่า การรักษาด้วย ICIs ผู้ป่วยจะมี OS ที่ดีกว่ายา docetaxel แต่การตอบสนองต่อการรักษาด้วย ICIs ยังมีความสัมพันธ์กับระดับของ PD-L1 ไม่ชัดเจน เนื่องจากการศึกษา CheckMate-017 ผลการรักษาไม่ขึ้นกับระดับ PD-L1 ใน CheckMate-057 ผลการรักษาขึ้นอยู่กับระดับ PD-L1 ใน KEYNOTE-010 ระดับ PD-L1 ที่สูงกว่าร้อยละ 50 จะได้ผลดีที่สุด และใน OAK study ผลการรักษาไม่ขึ้นกับระดับ PD-L1 ดังนั้นการใช้ระดับ PD-L1 ช่วยทำนายผลการรักษาหรือผลการศึกษาเพิ่มเติม แต่มีแนวโน้มว่า ระดับ PD-L1 จะสัมพันธ์โดยตรงกับผลการรักษา จากงานวิจัยทั้ง 4 รายงาน ส่งผลให้บทบาทของ docetaxel ในการรักษามะเร็งแบบ second-line ลดลงอย่างมาก

ในปี พ.ศ. 2559 มีรายงานการรักษามะเร็งปอด NSCLC ด้วย ICIs แบบ first-line therapy ได้แก่ Keynote-024¹⁸ ศึกษา pembrolizumab เปรียบเทียบกับ platinum-based chemotherapy ในผู้ป่วย NSCLC ที่มี PD-L1 มากกว่าร้อยละ 50 และไม่พบ mutation ของ EGFR และ anaplastic lymphoma kinase gene (ALK) การศึกษานี้กำหนดให้ผู้ป่วยกลุ่มได้รับเคมีบำบัดที่มีโรคลุกลามขึ้น (disease progression) ให้การรักษาต่อด้วย pembrolizumab ผลการศึกษาพบว่า pembrolizumab จะมี PFS ดีกว่ากลุ่มยาเคมีบำบัดอย่างน้อยสำคัญ (PFS 10.3 เดือนและ 6.0 เดือน ตามลำดับ) อัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือน pembrolizumab ดีกว่ากลุ่มยาเคมีบำบัดอย่างน้อยสำคัญ (อัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนเป็นร้อยละ 80.2 และร้อยละ 72.4 ตามลำดับ) และพบผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยา pembrolizumab น้อย

โดยสรุปแล้วการรักษามะเร็งปอดในระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมา ผู้ป่วย NSCLC มีการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาเพิ่มจาก histology approach เป็น molecular approach อีกทั้งมีการค้นพบ oncogene-driven จำนวนมาก เช่น EGFR, ALK, ROS1 และ BRAV ตลอดจนมีการใช้ targeted therapy บำบัดมะเร็งปอดที่มี mutation ของ oncogene-driven มีการใช้ immune checkpoint inhibitors มารักษาผู้ป่วย NSCLC ที่มี PD-L1 positive ทั้งในแบบ first-line และ second-line ผลการรักษาด้วยการใช้ targeted therapy และ ภูมิคุ้มกันบำบัด ทำให้ผลการรักษาผู้ป่วย NSCLC มี OS และ DFS ดีขึ้นมากและมีผลข้างเคียงของยาน้อยกว่าเคมีบำบัดอย่างชัดเจน

แนะนำการอ้างอิง

กรีธา ธรรมคำภีร์. เวชกรรมตรงเหตุในโรคปอด. ใน: นรัตถพล เจริญพันธ์ และสมชัย บวรกิตติ. บทความการประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล. ๒๕๖๒: หน้า ๑๑-๑๖.

Thammakumpee K. Precision Medicine in Pulmonary Disease. In: Charoenphandhu N. and Bovornkitti S. Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0. Bangkok: Mahidol University. 2019:11-16.

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta: American Cancer Society 2019.
3. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ (Clinical research ed). 1995;311(7010):899-909.

4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;346(2):92–8.
5. Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2002;3 Suppl 2:S23–8.
6. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3543–51.
7. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2009;361(10):947–57.
8. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(8):735–42.
9. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3327–34.
10. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(2):213–22.
11. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;376(7):629–40.
12. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(2):113–25.
13. Remon J, Menis J, Hasan B, Peric A, De Maio E, Novello S, et al. The APPLE Trial: Feasibility and Activity of AZD9291 (Osimertinib) Treatment on Positive Plasma T790M in EGFR-mutant NSCLC Patients. EORTC 1613. *Clinical lung cancer*. 2017;18(5):583–8.
14. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(2):123–35.
15. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(17):1627–39.
16. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10027):1540–50.
17. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10066):255–65.

18. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1823–33.

เวชกรรมตรงเหตุในโรกระบบประสาท

Precision Medicine in Neurological Disease

ก้องเกียรติ ภูษภัทรร

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทนำ

เวชกรรมในปัจจุบันมีความซับซ้อนมากขึ้น ความก้าวหน้าในด้านต่าง ๆ โดยเฉพาะด้านพันธุกรรม และพยาธิสรีรวิทยาของโรคต่าง ๆ ทำให้การป้องกันมีประสิทธิภาพมากขึ้น จึงเป็นที่มาของแนวคิด “เวชกรรมตรงเหตุ” (precision medicine) ที่เป็นแนวทางในการป้องกันและรักษาโรค โดยคำนึงถึงความแตกต่างของปัจจัยด้านพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม และการใช้ชีวิตในแต่ละบุคคล ซึ่งเดิมเคยเรียกกันว่า เวชกรรมเฉพาะบุคคล (personalized medicine) อย่างไรก็ตามความรู้ด้านเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenetics) ก็เป็นส่วนหนึ่งที่สำคัญของเวชศาสตร์ตรงเหตุ โดยศึกษาเหตุทางพันธุกรรมที่ส่งผลต่อการตอบสนองของบุคคลกับยาบางชนิด¹

ยารุ่นใหม่ที่ออกจำหน่ายในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีความจำเพาะต่อพยาธิสรีรวิทยามากขึ้น ทำให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้นมาก และมีผลข้างเคียงลดลงโดยเฉพาะยามะเร็ง² โรคทางระบบประสาทเองก็มีความก้าวหน้าเช่นกัน ยารุ่นใหม่จะอยู่ในกลุ่มที่ใช้รักษาโรคเหตุพันธุกรรมจำเพาะ ซึ่งอาจพบได้ไม่บ่อย แต่ถือว่าได้เปลี่ยนแปลงผลการรักษาอย่างมาก ซึ่งเดิมโรคเหล่านี้มักรักษาไม่ได้หรือมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ทำให้ผู้ป่วยเกิดความพิการระยะยาวและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ในโรคที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาทมักเกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์ประสาทในสมองหรือในไขสันหลังที่เป็นไปอย่างต่อเนื่อง และมักเกี่ยวข้องกับอายุ เช่น ลักษณะเวชกรรมจะขึ้นกับความผิดปกติที่เกิดขึ้นในตำแหน่งต่าง ๆ ของระบบประสาท ที่น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับปัจจัยภายใน เช่น พันธุกรรม และภายนอก เช่น สิ่งแวดล้อม การใช้ชีวิต การติดเชื้อ³

ขั้นตอนการประเมินสำคัญ 4 ขั้นตอน ในหลักการของเวชกรรมตรงเหตุในโรกระบบประสาท⁴ ได้แก่

1. การประเมินทางพันธุกรรมอย่างรอบด้าน (Comprehensive genetic assessment)

การประเมินนี้ทำได้ไม่ว่าจะเป็นการกลายพันธุ์จำเพาะในโรคที่พบได้บ่อย หรือความแปรผันของยีนในกลุ่มประชากร ซึ่งจะได้ประโยชน์ในการศึกษาโรคที่พบบ่อย และเป็นปัญหาสำคัญ เทคนิคใหม่ ๆ เช่น microarray, next generation sequencing (NGS), genome-wide associated studies (GWAS) จะทำให้การวินิจฉัยแยกโรคและปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมแม่นยำขึ้น

2. การจำแนกกลุ่มโรค

ข้อมูลด้านพันธุกรรมจะช่วยจำแนกกลุ่มโรคตามความผิดปกติทางพันธุกรรมแทนที่จะใช้เกณฑ์ตามลักษณะเวชกรรมที่ใช้อยู่เดิม ส่งผลให้มีความเข้าใจต่อพยาธิสรีรวิทยาของโรคดีขึ้น

3. ตัวกำหนดทางชีวภาพ (biomarkers)

ปัจจุบันมีการใช้ตัวกำหนดนี้ในด้านการวินิจฉัย การติดตามผลการรักษาทั้งในระยะสั้นและระยะยาว จนถึงการศึกษาพยากรณ์โรค ซึ่งรวมถึงการตรวจเลือดหรือสิ่งส่งตรวจหาสารต่าง ๆ การตรวจทางประสาทสรีรวิทยา การตรวจทางรังสีวิทยา เช่น magnetic resonance imaging (MRI) และ positron emission tomography (PET) scan

4. การปรับเปลี่ยนการรักษา

ความรู้ใหม่ที่เกิดขึ้นข้างต้นจะนำไปสู่รูปแบบการรักษาใหม่ที่หวังว่าจะช่วยป้องกัน ชะลอ หรือหยุดการเสื่อมของเซลล์ประสาท โดยใช้อย่างที่มีความจำเพาะเจาะจงขึ้นที่ใช้ความรู้ทางพันธุกรรมเป็นพื้นฐานไปสู่การรักษาในระดับบุคคล

บทความนี้จะกล่าวถึงโรคสำคัญที่มีความก้าวหน้าในด้านนี้ ซึ่งส่งผลถึงแนวทางการรักษาใหม่ที่ได้ผลดี และสามารถนำไปใช้ได้จริงในเวชปฏิบัติปัจจุบัน ได้แก่ โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากไขสันหลังเสื่อม (spinal muscular atrophy; SMA) โรค hereditary transthyretin amyloidosis โรคกล้ามเนื้อเจริญเพี้ยนดูเซนน์ (Duchene muscular dystrophy) โรคลมชัก และโรคปวดศีรษะไมเกรน

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากไขสันหลังเสื่อม

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากไขสันหลังเสื่อมเกิดจากการกลายพันธุ์แบบ nonsense หรือ frame shift ของยีน survival motor neuron 1 (SMN1) ที่สร้างโปรตีนในการทำหน้าที่ของเซลล์ประสาทสั่งการ (motor neuron) ผู้ป่วยจะมีความรุนแรงแตกต่างกันจากระดับการกลายพันธุ์ของยีนนั้น ในรายที่รุนแรงจะมีอาการอ่อนปวกเปียกตั้งแต่แรกคลอด หายใจล้มเหลว และมีชีวิตรอดไม่กี่เดือน จนถึงรายที่เป็นน้อย คือเริ่มมีอาการช่วงวัยรุ่น และมีชีวิตยืนยาวจนถึงวัยผู้ใหญ่ แต่จะมีอาการอ่อนแรง เดินไม่ได้หรือความพิการระยะยาว

จากความรู้ดังกล่าวจึงมีความพยายามอย่างต่อเนื่องในหลายทศวรรษที่ผ่านมาเพื่อพัฒนาการรักษาในแนวทางนี้ จนกระทั่งมีการศึกษาที่ได้ผลและเป็นที่ยอมรับ คือ การให้ยาหรือสารที่ปรับการอ่านรหัสพันธุกรรมให้มีการสร้างสาย RNA จากยีน SMN2 และเพิ่มปริมาณโปรตีนเพื่อทดแทนโปรตีนที่ขาดไป⁵ การศึกษาในระยะแรกจะใช้การฉีดยา nusinersen ผ่านทางการเจาะหลังเพื่อให้ยาในน้ำไขสันหลัง ในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการในวัยราว 2 เดือน ซึ่งพบว่าได้ผลอย่างดียิ่ง⁶ ทำให้โอกาสการรอดชีวิตสูงขึ้นมาก ลดการช่วยหายใจ และกำลังกล้ามเนื้อดีขึ้นชัดเจน การศึกษาต่อมาในเด็กวัย 3 เดือน⁷ หรือในเด็กที่มีอาการภายหลังในปีแรก⁸ ก็ได้ผลไปในทางเดียวกัน ในที่สุด ยานี้จึงเป็นยาที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในผู้ป่วยโรคนี้ที่ โดยต้องมีการตรวจหายีนกลายพันธุ์ข้างต้นก่อน อย่างไรก็ตาม ยานี้มีราคาสูงมากราว 750,000 ดอลลาร์สหรัฐในปีแรก และ 375,000 ดอลลาร์สหรัฐในปีถัด ๆ ไปตลอดชีวิต⁹ จึงเป็นที่วิพากษ์วิจารณ์มากมายเกี่ยวกับค่าใช้จ่าย ความคุ้มค่า และการเข้าถึงการรักษา

ต่อมามีการวิจัยการรักษาด้วยการทดแทนยีน (gene replacement therapy) โดยฉีด adenovirus ที่มี การตัดต่อยีน SMN เข้าไปในไวรัส เข้าไปในร่างกายผู้ป่วยเพียงครั้งเดียว สามารถทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น พัฒนาการดีขึ้นกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาอย่างชัดเจน¹⁰ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยในการศึกษายังไม่มากนัก แต่ก็ถือว่าการรักษา ยุคใหม่ที่ได้ผลอย่างดียิ่งในโรคที่มีความรุนแรงสูงที่รักษาไม่ได้ ในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2562 องค์การอาหารของ สหรัฐอเมริกาจึงอนุมัติการรักษาแบบนี้ (Onasemogene abeparvovec-xioi) ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 2 ปี อย่างไรก็ตามค่าใช้จ่ายถือว่าสูงมากราว 2 ล้านดอลลาร์สหรัฐ ต่อการรักษาแต่ละครั้ง¹¹

จะเห็นได้ว่า ความก้าวหน้านี้เป็นความสำเร็จครั้งยิ่งใหญ่ของการรักษาในแนวทางที่จำเพาะกับผู้ป่วยที่มี ยีนผิดปกติ โดยการตรวจยีนเพื่อการวินิจฉัยและรักษาโดยใช้ความรู้ในเรื่องดังกล่าวเป็นฐาน และต่อยอดจนใช้ได้ ในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นยังคงเป็นอุปสรรคที่สำคัญในการเข้าถึง

โรค hereditary transthyretin amyloidosis

โรคนี้เป็นโรคที่ถ่ายทอดยีนที่มีการกลายพันธุ์ของยีน TTR ที่สร้างโปรตีน transthyretin จึงมีการ สะสมสาร amyloid ในอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย เช่น เส้นประสาท หัวใจ ไต ทางเดินอาหาร ทำให้เกิดอาการ

ต่าง ๆ ตามอวัยวะนั้น ๆ หากมีอาการทางหัวใจจะถึงแก่ชีวิตได้ในเวลา 2-5 ปี เดิมการรักษาด้วยยาจะไม่ได้ผล แต่ที่ได้ผลคือการผ่าตัดปลูกถ่ายตับที่ทำได้ยาก ผู้ป่วยจึงจะต้องตรวจยีนนี้ก่อนการรักษา หากพบจึงจะให้การรักษาด้วยสารที่มีผลควบคุมการแสดงออกของยีน ที่เรียกว่า RNA interference (RNAi) สารนี้จะยับยั้งการสร้าง transthyretin ที่ตับ เช่นยาที่ชื่อว่า patisiran ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดระดับ transthyretin ในเลือดลงได้ การเคลื่อนไหว อาการทางเส้นประสาทและคุณภาพชีวิตดีขึ้น¹² ยาอีกชนิดเช่น inotersen ออกฤทธิ์เช่นเดียวกัน และให้ผลการรักษาไปในทางเดียวกันที่ชะลอโรคและเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้¹³ ผลข้างเคียงพบไม่ได้แตกต่างจากยาหลอกนัก ยาทั้งสองนี้จึงได้รับการยอมรับให้วางจำหน่ายในสหรัฐอเมริกาและยุโรปแล้วในปี พ.ศ. 2561

โรคกล้ามเนื้อเจริญเพี้ยนดูเชนน์ (Duchene muscular dystrophy)

โรคกล้ามเนื้อชนิดนี้ เป็นโรคกล้ามเนื้อที่รุนแรง พบได้ถึง 1 ใน 3,600-6,000 รายของทารกเพศชาย เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *dystrophin* (*DMD; locus xp21.2*) ซึ่งโปรตีน dystrophin เป็นส่วนสำคัญของเยื่อหุ้มกล้ามเนื้อ จึงทำให้เกิดการสลายของกล้ามเนื้ออย่างต่อเนื่อง¹⁴ ผู้ป่วยมักได้รับการวินิจฉัยช่วงวัยเด็กตอนต้น อายุประมาณ 5 ปี ทำให้พัฒนาการด้านการเคลื่อนไหวจะลดลงเรื่อย ๆ จนไม่สามารถเดินได้เองในช่วงก่อนวัยรุ่น และเสียชีวิตก่อนวัยผู้ใหญ่จากภาวะแทรกซ้อน เช่น การหายใจ หัวใจ ความพิการทางกระดูก การดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ในปัจจุบันจึงเป็นการรักษาแบบประคับประคอง และป้องกันหรือแก้ไขภาวะแทรกซ้อน การรักษาด้วยยานั้นมีข้อมูลการใช้ยาเดี่ยวรอดที่ได้ผลในด้านการชะลอโรคในช่วงแรกเท่านั้น แต่ก็มีผลข้างเคียงมากเช่นกัน¹⁵

ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา จึงมีความพยายามในการที่จะบรรเทาการขาดโปรตีน dystrophin จาก frameshift mutation ของยีนนั้น ทำให้ mRNA ขาดหายไป โดยปรับการทำงานหรือการอ่านรหัสยีนที่ขาดหายไปทีละตำแหน่ง exon 51 ที่มีเป็นตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด ที่เรียกว่า exon skipping ให้การสร้าง mRNA เกิดขึ้นต่อเนื่อง ทำให้สามารถสร้าง mRNA ต่อไปได้ ถึงแม้ว่าจะมีสายสั้นลงก็ตาม จึงสร้างโปรตีน dystrophin ขึ้นได้แต่สายจะสั้นลงโดยพอทำหน้าที่ได้บ้าง¹⁵

ยาสองชนิดที่ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง ได้แก่ eteplirsen¹⁶ และ drisapersen¹⁷ ซึ่งเริ่มจากการศึกษาระยะสั้นว่าได้ผลดี พบการสร้างโปรตีนนี้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย จากนั้นจึงมีการศึกษาติดตามผู้ป่วยระยะยาวหลายปีก็พบว่า ผลการรักษายังได้ผลดีต่อเนื่อง และพัฒนาการด้านการเดินหรือเคลื่อนไหวดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาหรือกลุ่มควบคุมในอดีต เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยา drisapersen จะเดินได้ใน 6 นาที เฉลี่ย 453.5 เมตร เทียบกับกลุ่มควบคุมที่จะเดินไม่ได้ในช่วงอายุเดียวกัน ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นมักเกี่ยวข้องกับการฉีดยา เกล็ดเลือดต่ำ ซึ่งต้องติดตามต่อไป องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาจึงอนุมัติการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่ง exon 51 ซึ่งพบในผู้ป่วยโรคนี้ประมาณร้อยละ 13 การรักษาแนวทางนี้จึงเป็นการปฏิบัติการรักษาที่ไม่เคยมีมาก่อน และเป็นความสำเร็จจากการพัฒนาขององค์ความรู้อย่างต่อเนื่อง จนถึงการใช้จริงในผู้ป่วย และคาดว่าจะเป็นที่แพร่หลายในอนาคต ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ ให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นมาก^{18, 19} อย่างไรก็ตามราคายานี้ได้ถูกกำหนดไว้สูงถึง 300,000 ดอลลาร์สหรัฐต่อปี²⁰

โรคลมชัก

เวชกรรมตรงเหตุนั้น นอกจากที่เกี่ยวกับในด้านการรักษาที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมแล้ว ยังรวมถึงปัจจัยในแต่ละบุคคลด้านสิ่งแวดล้อม และการใช้ชีวิตด้วย การรักษาตามปกติจะเป็นการให้ยากันชักชนิดต่าง ๆ และการผ่าตัดในรายที่ใช้ยาไม่ได้ผล การรักษาแนวใหม่ในโรคลมชักได้เน้นการพยากรณ์หรือการเฝ้าระวังโรคลมชักด้วย

เครื่องมือสมัยใหม่ เนื่องจากโรคลมชักมักเกิดอาการขึ้นทันที และส่งผลตามมามากมายหลังการชักแต่ละครั้ง ไม่ว่าจะ เป็นอุบัติเหตุ การทำงาน คุณภาพชีวิตในที่สุด

ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามปกติในระยะยาว จึงมีความพยายามในการใช้ข้อมูลจากการศึกษาต่าง ๆ ในการพยากรณ์การชักหรือผลการรักษาในระยะยาว หลังจากที่หยุดยา แต่ก็ไม่สามารถตอบคำถามนี้ในรายบุคคลได้ทั้งหมด²¹ จึงเริ่มมีการใช้อุปกรณ์ในการกระตุ้นสมองเฉพาะส่วนหรือกระตุ้นเส้นประสาทโดยฝังไว้ในระยะยาวเพื่อหยุดการชัก หรือบรรเทาอาการให้ได้มากที่สุด การฝังอุปกรณ์นี้ในสมองสามารถประมวลผลคลื่นไฟฟ้าสมองเพื่อทำนายการชักที่จะเกิดขึ้นได้ โดยใช้ข้อมูลเพื่อดูแนวโน้มการชักในระดับ วัน เดือน หรือปี ทำให้สามารถปรับการรักษาตามความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในขณะนั้น ผู้ป่วยจึงมีส่วนร่วมในการรักษามากขึ้น และปรับการรักษาหรือกิจกรรมที่อาจกระตุ้นให้ชักได้อย่างเหมาะสมในแต่ละบุคคล²²

ปัจจุบันมีการพัฒนาการใช้อุปกรณ์ที่สวมใส่ (wearable device) เช่น นาฬิกาข้อมือ โดยใช้ปัญญาประดิษฐ์ เพื่อตรวจติดตามและทำนายการชัก ตลอดจนเตือนผู้ป่วยหรือญาติในกรณีดังกล่าว²³ อุปกรณ์บางชนิดจะมีประโยชน์ในการเฝ้าระวังผู้ป่วยหากเกิดการชักในเวลากลางคืนหรือตรวจจับการชักที่แม่นยำขึ้น

โรคปวดศีรษะไมเกรน

โรคนี้เป็นโรคที่พบบ่อยมากทั่วโลก ทั้งยังทำให้คุณภาพชีวิตลดลงอย่างมาก การรักษาส่วนใหญ่มักเป็นการรักษาอาการปวดศีรษะเฉียบพลัน และการใช้ยาป้องกันระยะยาวในผู้ป่วยบางรายที่ปวดบ่อย ใช้นยาไม่ได้ผล หรือมีผลข้างเคียงจากยาแก้ปวด จากความรู้ด้านพยาธิสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องของโรคนี้ พบว่าสารสื่อประสาทหนึ่งที่น่าสนใจ คือ calcitonin gene related peptide (CGRP) สารนี้มีระดับสูงขึ้นทั้งในช่วงที่มีและไม่มีอาการปวด จึงมีการพัฒนายาที่ยับยั้งการทำงานของสารนี้ในการบรรเทาอาการปวดเฉียบพลัน การศึกษาในระยะแรกพบว่า ได้ผลบ้างแต่มีผลข้างเคียงสูงโดยเฉพาะตัวอึกเสบ จึงหยุดการศึกษาไปช่วงหนึ่ง ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ความรู้ด้านแอนติบอดีที่จำเพาะกับเป้าหมายเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ทำให้สามารถพัฒนาแอนติบอดีที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของสาร CGRP ไม่ว่าจะยับยั้งตัวสาร CGRP เองโดยตรงหรือยับยั้งที่ตัวรับของ CGRP

การวิจัยในช่วงหลังจึงเน้นไปที่การใช้นยาเป็นยาป้องกันในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงสูง ปวดศีรษะไมเกรนแบบเรื้อรังที่ใช้นยาอื่นไม่ได้ผล และมีความพิการจากโรครุนแรง²⁴ ยานี้สามารถลดความรุนแรงของการปวด ลดจำนวนครั้งของการปวด และจำนวนวันที่ปวดอย่างมีนัยสำคัญ ยาแอนติบอดีสามชนิดที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้นยาในผู้ป่วยไมเกรนเรื้อรัง ได้แก่ erenumab, galcanezumab, frenezumab องค์การวิชาชีพทั้งยุโรปและสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้ใช้นยาตามข้อบ่งชี้ข้างต้น^{25, 26} ในปัจจุบันยากลุ่มนี้มีการศึกษาเพิ่มเติมในโรคปวดศีรษะอื่น เช่น ปวดศีรษะคลัสเตอร์ ซึ่งพบว่าได้ผลดีเช่นกัน²⁷

สรุป

ความก้าวหน้าด้านเวชกรรมตรงเหตุ ทำให้การรักษาในโรคเหตุพันธุกรรมหลายชนิดกลายเป็นโรคที่รักษาได้ เทคโนโลยีสมัยใหม่ทำให้การวินิจฉัยทำได้ง่ายขึ้น ปรับการรักษาให้ตรงตามบุคคล เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด อย่างไรก็ตาม การเข้าถึงการรักษาเหล่านี้ยังคงเป็นปัญหา เนื่องจากค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้อง เชื่อว่าในอนาคตน่าจะดีขึ้น และเพิ่มทางเลือกในการรักษาโรคทางระบบประสาทอื่น ๆ ต่อไป

แนะนำการอ้างอิง

ก้องเกียรติ ภูมกัณฑ์กร. เวชกรรมตรงเหตุในโรคระบบประสาท. ใน: นรัตถพล เจริญพันธุ์ และสมชัย บวรกิตติ. บทความการประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล. ๒๕๖๒: หน้า ๑๗-๒๒.

Kulkantrakorn K. Precision Medicine in Neurological Disease. In: Charoenphandhu N. and Bovornkitti S. Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0. Bangkok: Mahidol University. 2019:17-22.

เอกสารอ้างอิง

1. Precision Medicine. Lister Hill National Center for Biomedical Communications. U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Department of Health & Human Services. USA. Published May 14, 2019. Available at <https://ghr.nlm.nih.gov/>.
2. The personalized medicine report 2017. Opportunity, challenges and the future. Personalized medicine coalition. Washington, DC. .
3. Strafella C, Caputo V, Galota MR, Zampatti S, Marella G, Mauriello S, et al. Application of Precision Medicine in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in neurology*. 2018;9:701.
4. Tan L, Jiang T, Tan L, Yu JT. Toward precision medicine in neurological diseases. *Ann Transl Med*. 2016;4(6):104.
5. Levin AA. Treating Disease at the RNA Level with Oligonucleotides. *The New England journal of medicine*. 2019;380(1):57-70.
6. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1723-32.
7. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2018;378(7):625-35.
8. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10063):3017-26.
9. Thomas K. Costly drug for fatal muscular disease wins FDA approval. *The New York Times*. December 30, 2016.
10. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(18):1713-22.
11. Brooks M. FDA OKs first gene therapy for spinal muscular atrophy. *Medscape*. May 24, 2019.
12. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 2018;379(1):11-21.
13. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 2018;379(1):22-31.
14. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(3):251-67.

15. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(4):347–61.
16. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, Alfano LN, Berry K, Shao J, et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Annals of neurology*. 2016;79(2):257–71.
17. Goemans NM, Tulinius M, van den Hauwe M, Kroksmark AK, Buyse G, Wilson RJ, et al. Long-Term Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Drisapersen in Duchenne Muscular Dystrophy: Results from an Open-Label Extension Study. *PloS one*. 2016;11(9):e0161955.
18. Goyal N, Narayanaswami P. Making sense of antisense oligonucleotides: A narrative review. *Muscle & nerve*. 2018;57(3):356–70.
19. Korinthenberg RA. A new era in the management of Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2019 61:292–7.
20. Harris R. Controversy continues over muscular dystrophy Drug, despite FDA approval. Available at <https://www.npr.org/sections/health-shots/2016/09/24/495174472/controversy-continues-over-muscular-dystrophy-drug-despite-fda-approval>. Accessed June 12 2019.
21. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2017;16(7):523–31.
22. Baud MO, Rao VR. Gauging seizure risk. *Neurology*. 2018;91(21):967.
23. Draper S. Wearable technology can predict or even prevent epileptic seizures. Available at <https://www.wearable-technologies.com/2019/05/wearable-technology-can-predict-or-even-prevent-epileptic-seizures/>. Accessed August 2, 2019. .
24. McAllister P. Monoclonal antibodies and migraine: what the neurologist needs to know. *Pract Neurol*. 2017:18–22.
25. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019;59(1):1–18.
26. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):6.
27. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *The New England journal of medicine*. 2019;381(2):132–41.

เวชศาสตร์ตรงเหตุในโรคพาร์กินสัน Precision Medicine in Parkinson's Disease

ยุวดี พิทักษ์ปฐพี

สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease; PD) เป็นโรคของความเสื่อมของเซลล์ประสาทที่ผลิตสารโดปามีน (dopamine) ซึ่งอยู่ที่บริเวณก้านสมองส่วนบน (midbrain) ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติโดยจะเรียกรวมว่ากลุ่มอาการผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (motor symptoms) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสันนั้นมีความเสื่อมของสารสื่อประสาทชนิดอื่น ๆ นอกจากสารโดปามีน เช่น สารซีโรโทนิน (serotonin) สารอะซิติลโคลีน (acetylcholine) และ สารนอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) ทำให้เกิดกลุ่มอาการผิดปกติที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) ร่วมด้วย โรคพาร์กินสันมักพบในประชากรที่อายุเกินกว่า 60 ปี แต่ก็สามารถพบได้ในกลุ่มประชากรที่อายุน้อยกว่า 40–50 ปี ได้เช่นกัน (young-onset Parkinson's disease; YOPD) ความชุกโดยรวมของโรคพาร์กินสันพบประมาณร้อยละ 0.3¹ และพบความชุกของโรคเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่อายุมากขึ้น

พยาธิสภาพ

โรคพาร์กินสันเกิดจากการเสื่อมตายของเซลล์ประสาทในส่วน Substantia nigra โดยเฉพาะในส่วน Substantia nigra pars compacta (SNc) การตรวจทางพยาธิวิทยาสมองในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันพบว่า substantia nigra ที่เดิมมีสีเข้มค่อนข้างดำในคนปกติก็จะพบว่ามีสีจางลงไปในคนไข้พาร์กินสัน²

ลักษณะเวชกรรม

อาการและอาการแสดงทางเวชกรรมแบ่งออกเป็นกลุ่มอาการผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว ไม่ว่าจะเป็น อาการสั่นขณะพัก (tremor-at-rest) อาการเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) อาการฝืดเกร็งของกล้ามเนื้อ (rigidity) การทรงตัวที่ไม่มั่นคง (loss of postural reflexes) เป็นต้น และกลุ่มอาการผิดปกติที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมักจะมีอาการเหล่านี้ ได้แก่ ท้องผูก, การได้ก่ลื่นลดลง, อาการผิดปกติทางพฤติกรรมระหว่างการนอนหลับในช่วงที่มีการกลอกตาเร็ว (rapid eye movement sleep behavior disorder; RBD) เป็นต้น

การวินิจฉัยและการรักษา

ปัจจุบันเกณฑ์การวินิจฉัยโรคพาร์กินสันในเวชปฏิบัติยังคงยึดตามเกณฑ์การวินิจฉัยทางเวชกรรมของ United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDS-BB) ซึ่งให้ความแม่นยำในการวินิจฉัย

ถึงร้อยละ 80–90³ อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยโรคพาร์กินสันขณะที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติตามเกณฑ์การวินิจฉัยดังกล่าวพบว่าการเสื่อมของเซลล์ประสาทที่ผลิตสารสื่อประสาท dopamine ไปแล้วประมาณร้อยละ 50–60⁴

ด้านการรักษาในปัจจุบันใช้การรักษาโดยให้กินยาในกลุ่มโดปามีน (Dopaminergic drugs) เป็นหลักเพื่อช่วยให้การเคลื่อนไหวและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีวิธีการป้องกัน ชะลอการดำเนินโรค และรักษาโรคพาร์กินสันให้หายขาด

ตัวกำหนดทางชีวภาพ (Biomarker)

เนื่องจากความต้องการศึกษาสาเหตุการเกิดโรคพาร์กินสัน การวินิจฉัยโรค การวางแผนการรักษา ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก ตัวกำหนดทางชีวภาพจึงมีประโยชน์ ได้แก่

1. เพื่อพยากรณ์ความเป็นไปได้ที่บุคคลใดบุคคลหนึ่งจะเกิดโรคพาร์กินสัน
2. เพื่อให้การวินิจฉัยโรคพาร์กินสันได้ตั้งแต่ในระยะแรก ๆ โดยที่ยังไม่มีอาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหว
3. เพื่อพยากรณ์การดำเนินโรคของผู้ป่วยหลังจากได้รับการวินิจฉัยโรคพาร์กินสันแล้ว
4. เพื่อพัฒนายาที่มีเภสัชพลศาสตร์และจลศาสตร์ที่เหมาะสมและตรงจุดหรือการรักษาในรูปแบบใหม่ ๆ ที่แม่นยำตอบสนองต่ออาการของโรคในผู้แต่ละราย

ในปัจจุบันมีความพยายามในการคิดค้นวิธีการวินิจฉัยโรคของโรคพาร์กินสันด้วย biomarker กันมากขึ้น เพื่อช่วยในการวินิจฉัยในการวินิจฉัยโรคตั้งแต่ที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการโดย biomarker ประกอบด้วย

1. อาการนำ (Prodromal symptom) เช่น การได้กลิ่นลดลง อาการผิดปกติทางพฤติกรรมระหว่าง การนอนหลับในช่วงที่มีการกลอกตาเร็ว ภาวะซึมเศร้า อาการท้องผูก
2. สิ่งส่งตรวจที่เป็นสารคัดหลั่ง จากน้ำลาย เลือด หรือน้ำไขสันหลัง
3. สิ่งส่งตรวจที่เป็นเนื้อเยื่อ เช่น ชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำลาย ผิวหนัง หรือ ทางเดินอาหารส่วนต่าง ๆ
4. การตรวจทางรังสีวิทยา เช่น การตรวจอัลตราซาวด์ลักษณะของกล้ามเนื้อส่วนบน การถ่ายภาพทางรังสีเพื่อศึกษาโครงสร้างของสมองและศึกษาการทำงานและเมตาบอลิซึมของสมองส่วนต่าง ๆ
5. การตรวจสารพันธุกรรมที่อาจเกี่ยวข้องกับโรคพาร์กินสันจากเลือด

อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยโรคในปัจจุบันยังอาศัยอาการและอาการแสดงทางเวชกรรมของผู้ป่วยเป็นหลัก การตรวจเพิ่มเติมด้วยตัวกำหนดทางชีวภาพตัวใดตัวหนึ่งยังไม่สามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคพาร์กินสันได้ และยังคงต้องการงานวิจัยเพิ่มเติมต่อไป⁵

เวชกรรมตรงเหตุ

เนื่องจากโรคพาร์กินสันเป็นโรคที่มีความซับซ้อน ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเกิดได้จากทั้งปัจจัยทางกรรมพันธุ์และสิ่งแวดล้อม⁶ อาการของโรคมักมีความเกี่ยวข้องกับหลายระบบทั้งส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว และส่วนที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว ดังนั้นการวางแผนรักษาอย่างเป็นองค์รวมโดยคำนึงถึงปัจจัยทางพันธุกรรม อาการเด่นของความผิดปกติทางการเคลื่อนไหวและอาการที่ไม่เกี่ยวข้องทางการเคลื่อนไหว โอกาส หรือความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงของยาในผู้ป่วยแต่ละคนจะนำไปสู่การวางแผนการรักษาที่เหมาะสมมากที่สุด

ในการการวางแผนการรักษาผู้ป่วยโรคพาร์กินสันควรคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้

1. พันธุศาสตร์

ช่วยบ่งบอกถึงความเป็นในการเกิดโรคพาร์กินสันในผู้ป่วยตั้งแต่ระยะก่อนที่จะมีอาการนำของโรคพาร์กินสัน อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในรูปแบบความเชื่อมโยงในจีโนม (Genome wide association surveys; GWAS) ปัจจุบันพบความผิดปกติของยีน 19 ยีนบน 23 ตำแหน่ง⁷ ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายโรคพาร์กินสันที่มีประวัติถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้อีกเป็นจำนวนมาก โดยความผิดปกติหรือการกลายพันธุ์ของยีนเป็นพื้นฐานของพยาธิสภาพการเกิดโรคพาร์กินสัน เช่น ทำให้เกิดอนุโมลิวส์เพิ่มขึ้น การทำงานผิดปกติของไมโทคอนเดรีย การรวมตัวที่ผิดปกติของโปรตีน alpha synuclein (Oligomeric α -synuclein)⁸ ซึ่งการพบความผิดปกติของการทำงานของยีน อาจนำไปสู่การพบกลไกการเกิดโรคพาร์กินสันในคนนั้น ๆ และพัฒนาการรักษาที่จำเพาะเพื่อยุติการเกิดกลไกดังกล่าว

2. เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetics หรือ Pharmacogenomics)

คือศาสตร์ที่ศึกษาอิทธิพลของลักษณะทางพันธุกรรมต่อการตอบสนองของยา และเป็นศาสตร์ที่มีบทบาทมากขึ้นในการเป็นส่วนหนึ่งของการดูแลผู้ป่วย โดยเฉพาะในแง่ของการคัดกรองผู้ป่วยที่โอกาสตอบสนองกับยาได้สูง แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาดำ ในโรคพาร์กินสันการศึกษาทางด้าน pharmacogenomics เช่น การศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน Catechol-O-methyl transferase (COMT) gene ซึ่งอาจส่งผลทำให้เกิดการตอบสนองต่อยา ليفโดปาเพิ่มขึ้นหรือลดลงขึ้นกับชนิดของการกลายพันธุ์ของอัลลีล (allele)⁹ อย่างไรก็ตามการประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติยังต้องการการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม

3. อายุ

เป็นปัจจัยสำคัญในการวางแผนการรักษาในโรคพาร์กินสันเพื่อลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงและการเกิด การตอบสนองต่อยาไม่สม่ำเสมอ (motor complication)¹⁰ เช่น ในแง่ผลข้างเคียงจากยา ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ในทางเวชปฏิบัติมักจะไม่ได้รับการรักษาด้วยยา anticholinergic เนื่องจากมีความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงจากรักษาด้วยกลุ่มยาดังกล่าวได้สูง

4. โรคร่วม (Comorbidities)

ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสูงอายุ ดังนั้นอาจมีโรคร่วมอื่น ๆ ร่วมด้วยซึ่งเป็นอีกปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยเช่น ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีอาการประสาทหลอน แนวทางการให้ยา กลุ่ม neuroleptics เพื่อลดอาการอาจต้องระวังภาวะหัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอ หรือในผู้ป่วยที่มีอาการที่ไม่เกี่ยวข้องทางการเคลื่อนไหวเช่น ซึมเศร้า แพทย์ควรตรวจเพิ่มเติมหาโรคร่วมที่อาจพบร่วมกันได้ เช่น ไทรอยด์ต่ำหรือ ไทรอยด์เป็นพิษ

5. บุคลิกภาพ

การพิจารณาการรักษาควรคำนึงชนิดของบุคลิกภาพของผู้ป่วย เนื่องจากชนิดของบุคลิกภาพบางรูปแบบ มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่มเสริมโดปามีน (dopamine agonists) เช่น บุคลิกภาพ ชนิดชอบแสวงหาสิ่งแปลกใหม่ (novelty seeking) หรือแสวงหารางวัล (reward seeking) มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ Impulse control disorders (ICD) คืออาการขาดความยับยั้งชั่งใจในการทำสิ่งใดสิ่งหนึ่ง แม้ว่าสิ่งนั้น จะส่งผลกระทบต่อตนเองหรือผู้อื่นก็ตาม โดยอาการที่เจอได้บ่อยคืออาการ เล่นการพนัน (pathological gambling) ความต้องการทางเพศสูง (hypersexuality) อาการซื้อของมากผิดปกติ (compulsive shopping) และการกินอาหารมากผิดปกติ (compulsive eating) และ Dopamine dysregulation syndrome (DDS) คือ อาการติดยาโรคพาร์กินสัน และมีความต้องการใช้ยาในปริมาณมากขึ้นเรื่อย ๆ แม้ว่าจะมีอาการได้ระดับยาสูงเกินไป เช่น มีอาการหยุกหยิกรุนแรง ดังนั้นหากพิจารณาใช้ยาในกลุ่มเสริมโดปามีนควรเฝ้าระวังผลข้างเคียงดังกล่าวที่อาจเกิดขึ้นได้

6. รูปแบบการใช้ชีวิต

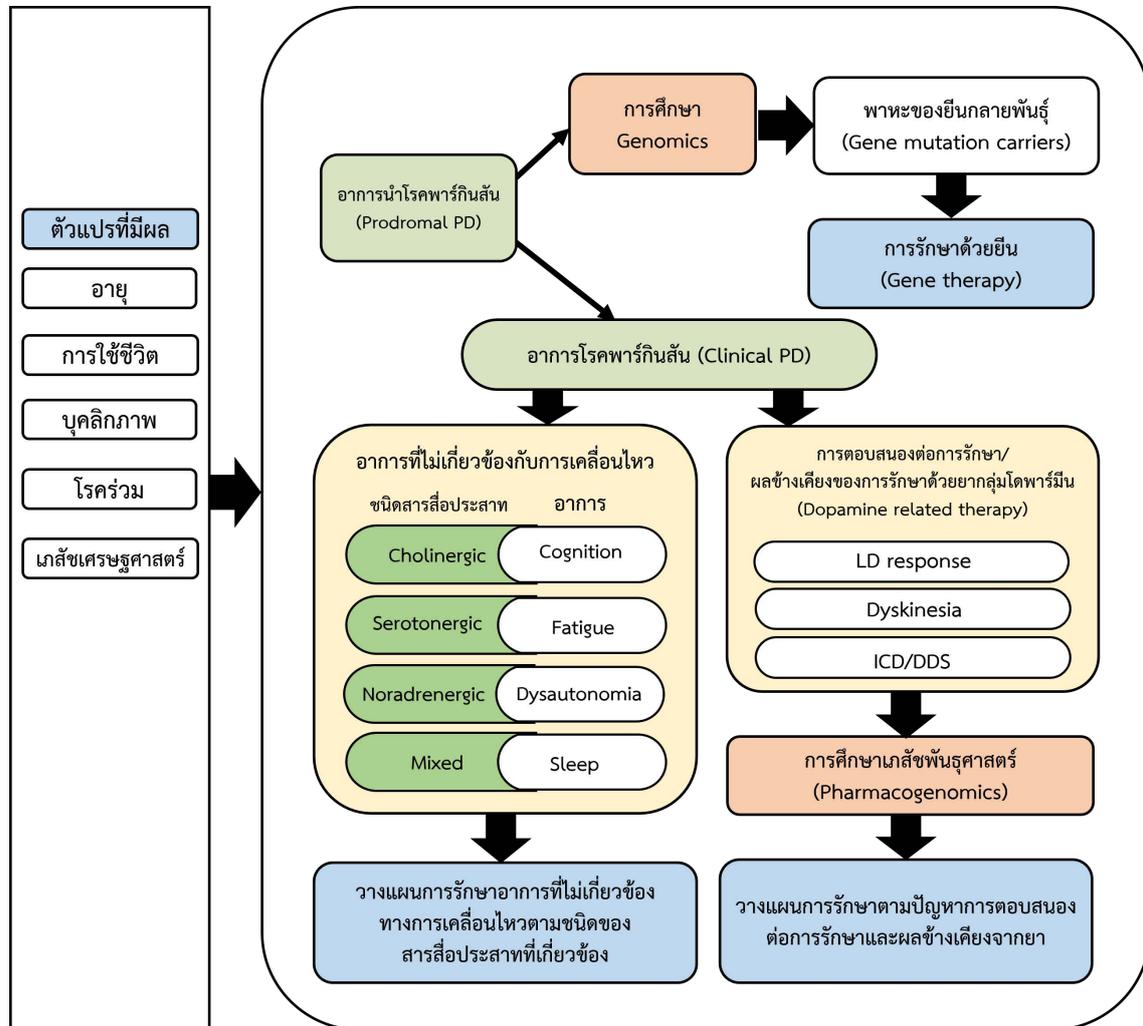
แพทย์ควรคำนึงถึงรูปแบบการใช้ชีวิตของผู้ป่วยในการวางแผนการรักษา เช่น รูปแบบยาที่ใช้ ยาออกฤทธิ์สั้นหรือยาวเพื่อให้เหมาะสมกับการดำรงชีวิตและการประกอบอาชีพ

7. เกสซ์เศรษฐศาสตร์ (Pharmacoeconomics)

ในการพิจารณาเลือกใช้นอกจกาคำนึงถึงผลของการรักษาแล้วควรคำนึงถึงค่าใช้จ่าย สิทธิการเบิกจ่ายยา เพื่อนำมาสู่การเลือกยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในช่วงเวลานั้น ๆ มากที่สุด

8. ชนิดของอาการไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (Non motor subtypes)

ลักษณะที่แสดงออกมาของอาการไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวนอกจากจะเกี่ยวข้องกับการลดลงของสารสื่อประสาท dopamine แล้วยังเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาท acetylcholine, noradrenerine, serotonin อาการจึงมีได้ตั้งแต่ปัญหาเรื่องความคิดความจำไปจนถึงการนอนหลับ¹¹ ดังรูปที่ 1 การรักษาตรงเหตุจึงควรให้การรักษาตามสารสื่อประสาทที่ลดลงในกลุ่มอาการต่าง ๆ รวมถึงเฝ้าระวังอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวที่อาจเกิดขึ้นตามมาได้



รูปที่ 1 แผนภูมิภาพสรุปแนวทางการรักษา precision medicine ในโรคพาร์กินสัน

Dyskinesia = อาการหยุกหยิกเป็น ภาวะแทรกซ้อนทางการเคลื่อนไหวในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันหลังได้รับการรักษาด้วยยาโดปามีน, ICD=Impulse control disorders, DDS=Dopamine dysregulation syndrome, LD response= Levodopa response, PD= Parkinson's disease. (ภาพโดย ญญ.ตรีชฎา บุญจันทร์)

สรุป

การรักษาตรงเหตุในโรคพาร์กินสันมีความท้าทายในเวชปฏิบัติ เนื่องจากตัวโรคมีความหลากหลายทางพันธุกรรม อาการและอาการแสดง งานวิจัยทั้งในแง่ของพันธุศาสตร์และเภสัชพันธุศาสตร์ จึงต้องการความร่วมมือจากองค์กรและทุกประเทศทั่วโลก เพื่อให้ได้กลุ่มประชากรการศึกษานานาชาติใหญ่เพื่อได้ผลสรุปจากการศึกษาที่ชัดเจน

การนำความรู้ดังกล่าวมาพัฒนาการรักษาโรคพาร์กินสันอย่างตรงจุด ร่วมกับการดูแลผู้ป่วยอย่างเป็นองค์รวมและรอบด้านเช่น คำนึงถึงอายุ บุคลิกภาพ โรคร่วม รูปแบบการดำรงชีวิต ร่วมด้วยจะนำไปสู่การวางแผนการดูแลผู้ป่วยแต่ละคนอย่างจำเพาะเจาะจงและเกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยสูงสุด

แนะนำการอ้างอิง

ยุวดี พิทักษ์ปฐพี. เวชศาสตร์ตรงเหตุในโรคพาร์กินสัน. ใน: นรัตถพล เจริญพันธุ์ และสมชัย บวรกิตติ. บทความการประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล. ๒๕๖๒: หน้า ๒๓-๒๗.

Pitakpatapee Y. Precision Medicine in Parkinson's disease. In: Charoenphandhu N. and Bovornkitti S. Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0. Bangkok: Mahidol University. 2019:23-27.

เอกสารอ้างอิง

1. Pringsheim T, Jette N, Frolikis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-90.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers.* 2017;3:17013.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181-4.
4. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(7):435-50.
5. Cova I, Priori A. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996).* 2018;125(10):1417-32.
6. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015;372(9):793-5.
7. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing research reviews.* 2018;42: 72-85.
8. Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf O, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019;18(6):573-86.
9. Tenhunen J, Salminen M, Lundstrom K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem.* 1994;223(3):1049-59.
10. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA.* 2014;311(16):1670-83.
11. Titova N, Chaudhuri KR. Personalized medicine in Parkinson's disease: Time to be precise. *Mov Disord.* 2017;32(8):1147-54.

เวชกรรมตรงเหตุด้านการป้องกัน Precision Medicine: Preventive aspect

ศาสรินทร์ บุญบรรเจิดสุข และ สุรัคเมธ มหาศิริมงคล

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทนำ

ด้วยความรู้การแพทย์และชีววิทยาระดับโมเลกุลที่มีความก้าวหน้าไปอย่างมาก ร่วมกับเทคโนโลยีการถอดรหัสพันธุกรรมของมนุษย์ที่มีประสิทธิภาพดีขึ้นและต้นทุนต่ำลง การประยุกต์องค์ความรู้และเทคโนโลยีการถอดรหัสพันธุกรรมทำให้เกิดเป็นการแพทย์แนวใหม่ เรียกว่า การแพทย์แม่นยำ (Precision medicine)

การแพทย์แม่นยำเป็นการประยุกต์ใช้ข้อมูลด้านพันธุกรรม สภาพแวดล้อม และวิถีชีวิต ที่จำเพาะต่อผู้ป่วยแต่ละคน มาปรับกระบวนการป้องกัน การวินิจฉัย และการรักษาที่ตรงจุดและเหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยรายบุคคล โดยการปรับแนวทางการป้องกันเป็นสิ่งที่คาดว่าจะจะเป็นประโยชน์สูงสุด^{1, 2}

การป้องกันโรค รวมไปถึงการวินิจฉัยโรคตั้งแต่ระยะแรก เป็นมาตรการที่สำคัญในทางการแพทย์และระบบสุขภาพ การนำแนวทางการแพทย์แม่นยำมาประยุกต์ใช้ อย่างเหมาะสมและมีความคุ้มค่า จะเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันและวินิจฉัยโรค และช่วยลดค่าใช้จ่ายทางสาธารณสุขในระยะยาว³

ในแผนปฏิบัติการบูรณาการจีโนมิกส์ประเทศไทย (Genomics Thailand) พ.ศ. 2563–2567 ได้ระบุมาตรการที่สำคัญ คือด้านการวิจัยและการประยุกต์ใช้ โดยหัวข้อวิจัยหลักที่จะดำเนินการมี 5 ด้าน ซึ่งเป็นกลุ่มโรคที่ในปัจจุบันมีองค์ความรู้เพียงพอ ที่คาดว่าจะมีการให้บริการการตรวจโดยใช้เทคโนโลยีถอดรหัสพันธุกรรมในการให้บริการทางการแพทย์และสาธารณสุขในระดับประเทศ ได้แก่

1. โรคมะเร็ง
2. โรคที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและโรคหายาก (Undiagnosed and rare disease)
3. โรคไม่ติดต่อ (Non-communicable diseases)
4. โรคติดเชื้อ
5. เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenomics)

ในบทความนี้ จะระบุถึงแนวคิดและตัวอย่างการประยุกต์ใช้การแพทย์แม่นยำ ในการป้องกันและวินิจฉัยโรคที่คาดว่าจะเกิดขึ้นภายในระยะแรกของแผนปฏิบัติการบูรณาการจีโนมิกส์ประเทศไทยของ 5 กลุ่มโรสดังกล่าว

1. โรคมะเร็ง

โรคมะเร็งเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น พันธุกรรม สารก่อมะเร็ง การติดเชื้อบางชนิด เช่น ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัส Human Papillomavirus (HPV) โดยผู้ป่วยส่วนหนึ่งเป็นผู้ป่วยมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary cancer)

มะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม มักพบผู้ป่วยมะเร็งได้หลายคนในครอบครัวเดียวกัน และในผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์อาจพบมะเร็งได้ในหลายอวัยวะ โดยมะเร็งครอบครัวพบได้ประมาณร้อยละ 8–12 จากผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด⁴ การตรวจการกลายพันธุ์จะช่วยวินิจฉัยมะเร็งครอบครัวในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ รวมถึงอาจสามารถตรวจคัดกรองในประชากรกลุ่มเสี่ยง และเป็นพื้นฐานสำคัญสำหรับมาตรการคัดกรองมะเร็งเพื่อป้องกันมะเร็งในครอบครัวที่มีสมาชิกในครอบครัวตรวจพบการกลายพันธุ์ที่เพิ่มความเสี่ยงมะเร็งสูงกว่าประชากรทั่วไป เช่น ก) การตรวจกลายพันธุ์ในยีน *BRCA1/BRCA2* สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม

(hereditary breast and ovarian cancer)⁵ ข) การตรวจกลายพันธุ์ในยีน *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* เพื่อคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ (hereditary nonpolyposis colorectal cancer หรือ Lynch syndrome)⁶

สำหรับมะเร็งที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส นั้น สามารถคัดกรองได้ด้วยการตรวจการติดเชื้อไวรัส เช่น การตรวจ HPV DNA ในตัวอย่างปัสสาวะหรือตัวอย่างจากช่องคลอด เพื่อค้นหาผู้ติดเชื้อไวรัส HPV ที่เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก (cervical cancer) โดยไวรัสก่อมะเร็งบางชนิดสามารถป้องกันได้ด้วยวัคซีน เช่น วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัส HPV ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของมะเร็งปากมดลูก⁷ หรือวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสเหล่านี้ร่วมกับการให้วัคซีน เป็นมาตรการสำคัญของการควบคุมมะเร็งกลุ่มที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ

2. โรคที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและโรคหายาก (Undiagnosed and rare disease)

โรคหายาก (rare disease) มีนิยามว่าเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์ต่ำกว่า 1 ใน 2,000 คน แต่ด้วยจำนวนโรคหายากที่มีจำนวนมากถึง 5,000–7,000 โรค โดยรวมแล้วจึงอาจพบผู้ป่วยโรคหายากได้ประมาณร้อยละ 6–8 ของประชากร⁸ โดยร้อยละ 80 ของโรคหายากมีสาเหตุมาจากพันธุกรรม⁹ เนื่องจากโรคหายากเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย ทำให้วินิจฉัยโรคจากอาการและอาการแสดงได้ยาก ต้องอาศัยแพทย์ที่มีประสบการณ์สูง เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้การวินิจฉัยล่าช้า ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องตลอดชีวิตทำให้ผลการรักษา และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัวไม่ดีเท่าที่ควร

การแพทย์แม่นยำหรือการแพทย์จีโนมิกส์ได้มีการนำเอาเทคโนโลยีอตรหัสพันธุกรรมสมรรถนะสูง Next Generation Sequencing (NGS) เข้ามาใช้ประกอบการวินิจฉัยตั้งแต่ระยะเริ่มต้น ซึ่งเป็นประโยชน์อย่างมากในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในหอดูแลผู้ป่วยวิกฤต⁹ และยังเป็นประโยชน์ในการตรวจคัดกรองภาวะพาหะ (carrier) สำหรับสมาชิกครอบครัวของผู้ป่วย เพื่อช่วยป้องกันการเกิดโรคซ้ำในสมาชิกในครอบครัวรุ่นต่อไป

3. โรคไม่ติดต่อ (Non-communicable diseases)

โรคไม่ติดต่อ เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะไตวายเรื้อรัง และภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก (atrial fibrillation) เป็นกลุ่มโรคไม่ติดต่อที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก แนวทางการป้องกันโรคไม่ติดต่อในปัจจุบันมุ่งเน้นไปที่การดำเนินมาตรการส่งเสริมสุขภาพและลดปัจจัยเสี่ยง เช่น การลดผู้สูบบุหรี่หน้าใหม่ การลดอัตราการใช้เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในวัยรุ่น ซึ่งจะมีประสิทธิภาพมากขึ้น ถ้าคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงระดับบุคคลที่แตกต่างกันทั้งจากปัจจัยทางด้านพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม และวิถีชีวิต ในปัจจุบันมีนวัตกรรมการแนะนำระดับบุคคลมาใช้กันแพร่หลาย เช่น การใช้แอปพลิเคชันในโทรศัพท์มือถือเพื่อปรับวิถีชีวิต

โดยทั่วไปแล้วความเสี่ยงทางพันธุกรรมของโรคในกลุ่มนี้จะเกิดจากความแตกต่างในการทำงานของยีนหลายสิบยีนหรือหลายร้อยยีนร่วมกัน นักวิจัยได้พัฒนาการประเมินความเสี่ยงโดยการรวบรวมความเสี่ยงจากยีนเสี่ยงทั้งหมดที่ทราบของแต่ละโรครวมเป็นคะแนนที่เรียกว่า Polygenic risk scores (PRS) ซึ่งเป็นการประเมินความเสี่ยงของโรคโดยใช้คะแนนความเสี่ยงร่วมของยีนเป็นจำนวนมาก โดยแต่ละยีนนั้นส่งผลต่อความเสี่ยงของโรคไม่มากนัก¹⁰ ซึ่งชุดของยีนที่ส่งผลก็อาจมีความหลากหลายแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ¹¹ การที่สามารถจำแนกความเสี่ยงของแต่ละบุคคลได้จึงทำให้สามารถป้องกันหรือควบคุมโรคได้ดีขึ้น เช่น ในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูงทางพันธุกรรมต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่าจะได้รับประโยชน์จากการใช้ยาในกลุ่ม statins เพื่อป้องกันการเกิดโรค (primary prevention) มากกว่ากลุ่มที่มีความเสี่ยงทางพันธุกรรมต่ำกว่า¹²

4. โรคติดเชื้อ

โรคติดเชื้อที่ยังเป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศไทย ได้แก่ โรคเอดส์ วัณโรค ไข้เลือดออก โครมาลาเรีย กามโรค ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี ติดเชื้อปรสิตก่อมะเร็ง โรคพิษสุนัขบ้า รวมถึงโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ (emerging infectious diseases)

การถอดรหัสพันธุกรรมด้วย Next Generation Sequencing (NGS) ทั้งของผู้ป่วย และเชื้อก่อโรค สามารถช่วยในการวินิจฉัยที่รวดเร็ว แม่นยำ ให้ยา antibiotics ได้เหมาะสม ลดอัตราการดื้อยา (antimicrobial resistance, AMR) และป้องกันการระบาดของโรคติดเชื้อ ตัวอย่างเช่น การตรวจ Whole Genome Sequencing (WGS) ในผู้ป่วยวัณโรค และการนำข้อมูลความแตกต่างพันธุกรรมที่จำแนกโดยการนับ Single nucleotide polymorphism (SNP) เพื่อวิเคราะห์ cluster analysis^{13, 14} ค้นหาเส้นทางการแพร่กระจายของโรค เช่น การแพร่ระบาดของวัณโรคในเรือนจำ การแพร่ระบาดของวัณโรคในโรงเรียน การแพร่ระบาดของวัณโรคในสถานพยาบาล และนำไปสู่มาตรการป้องกันการระบาดที่ตรงกลุ่มประชากร เพื่อตัดวงจรการระบาดให้รวดเร็ว โดยปัจจุบันประเทศอังกฤษได้มีนโยบายตรวจ WGS ในผู้ป่วยวัณโรคทุกราย ซึ่งแนวการควบคุมโรคนี้อาจใช้ได้กับ ประเมินแหล่งโรคของการแพร่ระบาดของกามโรค การประเมินแหล่งโรคของการแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อจากการใช้เข็มร่วมกัน เมื่อประกอบกับระบบข้อมูลระบาดในระดับประเทศ และการตอบสนองการระบาดที่รวดเร็ว จะช่วยทำให้เกิดการสาธารณสุขแม่นยำ (Precision Public Health)

5. เภสัชพันธุศาสตร์

เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenomics) คือการศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของมนุษย์ที่มีผลต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการได้รับยา หรือการตอบสนองต่อยา นำไปสู่การป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบผิวหนังชนิดรุนแรง (Severe Cutaneous Adverse Reaction: SCAR รวมถึง SJS/TENS) เช่น การตรวจยีน *HLA-B*15:02* สำหรับยา Carbamazepine¹⁵ และ *HLA-B*58:01* สำหรับยา allopurinol¹⁶

ในประเทศไทยพบว่าอัตราการรายงานภาวะไม่พึงประสงค์จากยาลดลงอย่างต่อเนื่องตั้งแต่มีการนำเภสัชพันธุศาสตร์เข้าสู่ระบบสาธารณสุขในปี ค.ศ. 2009 ซึ่งเป็นเพราะความพร้อมของเภสัชกรในการใช้เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อประโยชน์ของผู้ป่วย และระบบพัฒนาคุณภาพโรงพยาบาลที่มีตัวชี้วัดติดตามการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ที่ป้องกันได้อย่างต่อเนื่อง

สรุป

ในปัจจุบัน การแพทย์แม่นยำเป็นกระบวนการสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยในหลายโรค ที่สำคัญคือการป้องกันและวินิจฉัย ซึ่งจะช่วยเพิ่มความแม่นยำและประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์ของโรคแล้ว ยังช่วยลดค่าใช้จ่ายของระบบสุขภาพในระยะยาว

แนะนำการอ้างอิง

สาครินทร์ บุญบรรเจิดสุข และ สุรัคเมธ มหาศิริมงคล. เวชกรรมตรงเหตุด้านการป้องกัน. ใน: นรัตถพล เจริญพันธุ์ และสมชัย บวรกิตติ. บทความการประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล. ๒๕๖๒: หน้า ๒๙-๓๒.

Bunbanjerdasuk S. and Mahasirimongkol S. Precision Medicine: Preventive aspect. In: Charoenphandhu N. and Bovornkitti S. Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0. Bangkok: Mahidol University. 2019: 29-32.

เอกสารอ้างอิง

1. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *New England journal of medicine*. 2015;372(9):793–5.
2. Shotelersuk V, Tongsimma S, Pithukpakorn M, Eu-Ahsunthornwattana J, Mahasirimongkol S. Precision medicine in Thailand. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2019;181(2):245–53.
3. Dzau VJ, Ginsburg GS, Van Nuys K, Agus D, Goldman D. Aligning incentives to fulfill the promise of Personalized Medicine. *Lancet*. 2015;385(9982):2118–9.
4. Huang KL, Mashl RJ, Wu Y, Ritter DI, Wang J, Oh C, et al. Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers. *Cell*. 2018;173(2):355–70. e14.
5. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643–6.
6. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2014;147(2):502–26.
7. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, Loomer L, Lam KE, Fisher-Borne M, et al. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(5):375–85.
8. EURORDIS. What is a rare disease? 2019 [updated 14.06.2019]. Available from: <https://www.eurordis.org/content/what-rare-disease>.
9. Raymond FL, Horvath R, Chinnery PF. First-line genomic diagnosis of mitochondrial disorders. *Nature Reviews Genetics*. 2018;19(7):399–400.
10. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nature Reviews Genetics*. 2018;19(9):581–90.
11. Wojcik GL, Graff M, Nishimura KK, Tao R, Haessler J, Gignoux CR, et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature*. 2019;570(7762):514–8.
12. Mega JL, Stitziel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015;385(9984):2264–71.
13. Walker T, Monk P, Smith EG, Peto T. Contact investigations for outbreaks of *Mycobacterium tuberculosis*: advances through whole genome sequencing. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(9):796–802.
14. Grabowski MK, Herbeck JT, Poon AF. Genetic cluster analysis for HIV prevention. *Current HIV/AIDS Reports*. 2018;15(2):182–9.
15. Locharenkul C, Loplumert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B* 1502 allele in Thai population. *Epilepsia*. 2008;49(12):2087–91.
16. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(11):4134–9.

การประยุกต์ใช้เครื่องมือสารสนเทศชีวศาสตร์และแอลอาร์อาร์โปรตีนสู่เวชกรรมตรงเหตุ เพื่อการเห็นทะลุสู่วิธีที่ดีกว่าในการออกแบบวัคซีนเลปโตสไปรา

Implementation into Health Care Delivery: From Bioinformatics Tools and Leucine-Rich Repeat Proteins to Precision Medicine: Insight for the Better Leptospira Vaccine Design

ศิริวรรณ พรพวงษ์

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

บทคัดย่อ

เนื่องจากเชื้อก่อโรคเลปโตสไปรามีมากกว่า 260 ซีโรวาร ดังนั้น การตรวจสอบรายละเอียดโปรตีนและค้นหาอีพิโทปที่มีศักยภาพเชิงภูมิคุ้มกัน ในจีโนมของเชื้อเลปโตสไปราประเภทก่อโรคโดยเฉพาะสายพันธุ์ท้องถิ่นในปศุสัตว์ไทย จึงมีความสำคัญต่อการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคเลปโตสไปโรซิสสำหรับปศุสัตว์ไทย การมุ่งตรงสู่การค้นหาอีพิโทปโปรตีนที่มีอีพิโทปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ทางสารสนเทศชีวศาสตร์ โปรแกรมเอ็มแฮชซีเพรด (MHCpred) ทำการทำนายลำดับเปปไทด์อีพิโทปของเซลล์ที (predicted T-cell epitope peptide sequence) ต่อเอชแอลเอ อัลลีล (HLA allele) ต่าง ๆ โดยโปรแกรมเอ็มแฮชซีเพรด เวอร์ชัน 2.0 (MHCpred v.2.0) และเปปไทด์อีพิโทปของเซลล์ทีที่ถูกคำนวณได้ ได้รับการตรวจสอบศักยภาพการปฏิสัมพันธ์กับเซลล์ที โดยโปรแกรมคลาสหนึ่ง อิมมูโนเจนิซิตี จากแหล่งรวมการวิเคราะห์ไออีดีบี ต่อด้วยการประเมินความถูกต้องและยืนยันความเชื่อถือได้โดยการสร้างโครงสร้างสามมิติ ด้วยเทคนิคโฮโมโลจีโมเดลลิงด้วยโปรแกรมโมเดลเลอร์ของดิสโคเวอร์รี สตูดิโอ 3.0 (MODELER in Discovery studio 3.0) และการทำด็อกกิงโมเลกุล (molecular docking) ของโครงสร้างซับซ้อนระหว่าง เอชแอลเอ อัลลีล (HLA allele) กับเปปไทด์อีพิโทป ด้วยโปรแกรมของดิสโคเวอร์รี สตูดิโอ 3.0 (Protein docking in Discovery studio 3.0) เพื่อยืนยันความน่าเชื่อถือในข้อมูลศักยภาพการเป็นสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันของโปรตีนเคยู_เซต_แอลอาร์อาร์_2271 (KU_Sej_LRR_2271) เพื่อความคุ้มค่าในการศึกษาในห้องปฏิบัติการแบบเปียกและในสัตว์ทดลองต่อไป

จากผลการพิสูจน์ในห้องปฏิบัติการเปียก คณะนักวิจัยมีความเชื่อมั่นในผลการคำนวณ โดยคาดว่าแอลอาร์อาร์โปรตีนเคยู_เซต_แอลอาร์อาร์_2271 เป็นหนึ่งในโปรตีนที่คำนวณได้ เหมาะสำหรับการเป็นวัคซีนป้องกันโรคเลปโตสไปโรซิสต่อไป และขณะนี้ได้ทำการพิสูจน์ความสามารถในการปกป้องสัตว์ทดลองโกลเด้นแฮมสเตอร์จากการได้รับเชื้อเลปโตสไปราแล้ว และอยู่ในระหว่างการพัฒนาต่อยอดให้เป็นวัคซีนสำหรับปศุสัตว์ต่อไป

จากตัวอย่างดังกล่าว จึงขอแนะนำให้นักวิจัยใช้ศาสตร์ทางชุดเครื่องมือสารสนเทศชีวศาสตร์ โปรแกรมการค้นหาอีพิโทป การตรวจสอบศักยภาพการปฏิสัมพันธ์กับเซลล์ที โดยโปรแกรมคลาสหนึ่ง อิมมูโนเจนิซิตี การสร้างโครงสร้างสามมิติด้วยเทคนิคโฮโมโลจีโมเดล การทำด็อกกิงโมเลกุลซับซ้อน เพื่อย่นระยะเวลาการค้นหาและตรวจสอบอีพิโทปที่มีศักยภาพก่อนการดำเนินงานในห้องปฏิบัติการแบบเปียก เพื่อประหยัดเวลาและงบประมาณในงานวิจัยมุ่งสู่เวชกรรมตรงเหตุเพื่อการออกแบบวัคซีนวิธีที่ดีสำหรับอนาคต

การใช้เครื่องมือสารสนเทศชีวศาสตร์และแอลอาร์อาร์โปรตีนสู่เวชกรรมตรงเหตุ เพื่อการเห็น ทะลุวิธีที่ดีกว่าในการออกแบบวัคซีนเลปโตสไปรา

เนื่องจากเชื้อก่อโรคเลปโตสไปรามีมากกว่า 260 ซีโรวาร และจากการศึกษาที่ยืนยันที่ระบุการสร้างโปรตีนที่มีกรดแอมิโนลูซีนซ้ำจำนวนมาก (ลูซีน ริช รีพีท หรือ แอลอาร์อาร์) บนจีโนมของเชื้อเลปโตสไปราด้วยเทคนิคและชุดเครื่องมือทางสารสนเทศชีวศาสตร์ ในเบื้องต้นมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาเครื่องหมายโมเลกุลสำหรับการตรวจแยกเชื้อเลปโตสไปราโดยเทคนิคอิมมูโนวิทยา เมื่อได้ศึกษาถึงซึ่งจึงพบข้อมูลบ่งชี้การปรากฏของยีนดังกล่าวจำนวนมากบนจีโนมของเชื้อเลปโตสไปราประเภทก่อโรคมกกว่าบนจีโนมของเชื้อเลปโตสไปราประเภทไม่ก่อโรค ประกอบกับข้อมูลของโปรตีนที่มีลูซีน ริช รีพีท หรือแอลอาร์อาร์โปรตีน ในเชื้อโรคชนิดอื่น ๆ มีรายงานหน้าที่หลากหลายทั้งในด้านการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน การเหนี่ยวนำให้แบคทีเรียแทรกตัวสู่เซลล์เจ้าบ้าน รวมทั้งการเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์เจ้าบ้านและเชื้อโรคจนเหนี่ยวนำสู่การก่อโรครุนแรง เป็นต้น ดังนั้นการตรวจหาอีพิโทปที่มีศักยภาพเชิงภูมิคุ้มกันในโปรตีนที่มีลูซีน ริช รีพีท ของเชื้อเลปโตสไปราประเภทก่อโรคโดยเฉพาะสายพันธุ์ท้องถิ่นในปศุสัตว์ไทย จึงมีความสำคัญต่อการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคเลปโตสไปโรซิสสำหรับปศุสัตว์ไทย

การมุ่งตรงสู่การค้นหาที่ยืนยันที่ระบุการสร้างแอลอาร์อาร์โปรตีนในฐานข้อมูลจีโนมของเชื้อ *เลปโตสไปรา บอร์กปีเตอร์เซไนต์* สเตรนแอล550 (L550) และสเตรนเจบี197 (JB197) โดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ทางสารสนเทศชีวศาสตร์ จึงพบยีนที่ระบุการสร้างแอลอาร์อาร์โปรตีนจำนวน 7 คู่ มีลำดับเบสเหมือนกันร้อยละร้อย ในเชื้อทั้งสองสเตรน การตรวจสอบรายละเอียดและค้นหาอีพิโทปที่มีศักยภาพเชิงภูมิคุ้มกันด้วยโปรแกรมเอ็มแฮกซ์ซีเพรด (MHCpred) โปรตีนเชิงทฤษฎีของยีนทั้ง 7 คู่ พบว่าแอลอาร์อาร์โปรตีน 2 คู่คือ โปรตีนแอลบีเจ_2012 (LBJ_2012) กับโปรตีนแอลบีเจ_2271 (LBJ_2271) ของสเตรนเจบี197 และโปรตีนแอลบีแอล_1038 (LBL_1038) กับโปรตีนแอลบีแอล_0836 (LBL_0836) ของสเตรนแอล550 มีอีพิโทปจำนวนมากที่มีศักยภาพเชิงภูมิคุ้มกันสูง กว่า เมื่อเทียบเคียงกับอีพิโทปของโปรตีนแอนติเจนที่ได้รับการศึกษาและการยอมรับให้เป็นโปรตีนแอนติเจนที่ดีสำหรับเชื้อเลปโตสไปรา เช่น โปรตีนลิกเอ (LigA) โปรตีนลิปแอล32 (LipL32) โปรตีนลิปแอล36 (LipL36) โปรตีนลิปแอล41 (LipL41) และโปรตีนโอเอ็มพีแอล1 (OMPL1) โดยโปรตีนแอลบีเจ_2012 และโปรตีนแอลบีเจ_2271 ได้รับการทำนายว่าเป็นโปรตีนผิวเซลล์ด้านนอกของเชื้อ และลำดับกรดแอมิโนที่ได้รับการทำนายมีความเหมือนอย่างสูงกับโปรตีนของเชื้อในสายพันธุ์ก่อโรคอื่น ๆ จึงทำให้โปรตีนทั้งสองมีความเหมาะสมที่จะได้รับการศึกษาพัฒนาต่อไปเพื่อเป็นวัคซีน

จากผลข้างต้น จึงทำการใช้โปรแกรมเอ็มแฮกซ์ซีเพรด (MHCpred) คำนวณอีพิโทปของโปรตีนแอลบีเจ_2271 ได้ตรวจพบอย่างน้อย 14 อีพิโทปที่เป็นอีพิโทปสำหรับเซลล์ที และมีจำนวน 8 อีพิโทปที่ปรากฏบนตำแหน่งภายนอกของส่วนโปรตีนที่ฝังตัวในผิวเซลล์หรือทรานส์เมมเบรนโดเมน (Transmembrane domain; TM domain) โดยทั้ง 8 อีพิโทปได้รับการคำนวณว่า มีบางอีพิโทปสามารถปฏิสัมพันธ์กับทั้งเอ็มแฮกซ์ซีเพรดชนิดที่ 1 และเอ็มแฮกซ์ซีเพรดชนิดที่ 2 (MHC type I and MHC type II) และ 6 ใน 14 อีพิโทปได้รับการคำนวณว่า ตั้งอยู่ในตำแหน่งที่เป็นแอลอาร์อาร์โมทีฟ (LRR motif) ดังนั้น ทำให้โปรตีนแอลอาร์อาร์แอลบีเจ_2271 เป็นโปรตีนที่ควรได้รับการศึกษาศักยภาพการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อไป

เนื่องจากคณะนักวิจัยสนใจแก้ปัญหาการเกิดโรคฉี่หนูในปศุสัตว์ไทย จึงได้ทำการศึกษาต่อยอดโดยการโคลนยีนจากจีโนมของจีโนมของเชื้อเลปโตสไปราสายพันธุ์ก่อโรคในปศุสัตว์ไทยคือ เลปโตสไปรา ซีโรวารเซโร (serovar Sejroe) และได้ค้นพบออร์โธล็อกของยีนแอลบีเจ_2271 (LBJ_2271) ในจีโนมของเชื้อเลปโตสไปรา ซีโรวารเซโร จึงตั้งชื่อว่า ยีน *เคยู_เซ็ด_อาร์21_2271* (KU_Sej_R21_2271) เมื่อตรวจสอบโดยเทคนิคสารสนเทศชีวศาสตร์สามารถระบุการสร้างโปรตีนเชิงทฤษฎี คณะนักวิจัยจึงตั้งชื่อว่า แอลอาร์อาร์โปรตีน *เคยู_เซ็ด_แอลอาร์อาร์_2271* (KU_Sej_LRR_2271)

ยีนเคยู_เซ็ด_อาร์21_2271 (KU_Sej_R21_2271) และโปรตีนในเชิงทฤษฎีแอลอาร์อาร์โปรตีนเคยู_เซ็ด_แอลอาร์อาร์_2271 (KU_Sej_LRR_2271) ได้รับการตรวจสอบโดยเทคนิคสารสนเทศชีวศาสตร์แล้วมีความคล้ายกับยีนแอลบีเจ_2271 (LBJ_2271) และโปรตีนแอลบีเจ_2271 (LBJ_2271) ของเชื้อเลปโตสไปราสเตรนเจปี197 (JB197) ในระดับร้อยละ 98 และร้อยละ 98.5 ของลำดับเบสในสายดีเอ็นเอและลำดับกรดอะมิโนของโปรตีน ตามลำดับ

แอลอาร์อาร์โปรตีนเคยู_เซ็ด_แอลอาร์อาร์_2271 ซึ่งเป็นโปรตีนในเชิงทฤษฎี ได้รับการทำนายลำดับเปปไทด์อีพิโทปของเซลล์ที่ (predicted T-cell epitope peptide sequence) ต่อเอชแอลเอ อัลลีล (HLA allele) ต่าง ๆ โดยโปรแกรมเอ็มแฮชซีเพรด เวอร์ชัน 2.0 (MHCpred v.2.0) และเปปไทด์อีพิโทปของเซลล์ที่ถูกระบุจำนวนได้ ได้รับการตรวจสอบศักยภาพการปฏิสัมพันธ์กับเซลล์ที่ โดยโปรแกรมคลาสหนึ่ง อิมมูโนเจนซิตี จากแหล่งรวมการวิเคราะห์ไออีทีบี เมื่อเปปไทด์อีพิโทปของเซลล์ที่จากการคำนวณและได้รับการตรวจสอบศักยภาพในการปฏิสัมพันธ์กับเซลล์ที่แล้ว จึงได้รับการประเมินความถูกต้องและยืนยันความเชื่อถือได้โดยการสร้างโครงสร้างสามมิติด้วยเทคนิคโฮโมโลยีโมเดลลิงด้วยโปรแกรมโมเดลเลอร์ ของดิสโคเวอร์รี สตูดิโอ 3.0 (MODELER in Discovery studio 3.0) และการทำด็อกกิ้งโมเลกุล (Molecular docking) ของโครงสร้างซับซ้อนระหว่างเอชแอลเอ อัลลีล (HLA allele) กับเปปไทด์อีพิโทปด้วยโปรแกรมของดิสโคเวอร์รี สตูดิโอ 3.0 (Protein docking in Discovery studio 3.0) เพื่อยืนยันความน่าเชื่อถือในข้อมูลศักยภาพการเป็นสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันของโปรตีนเคยู_เซ็ด_แอลอาร์อาร์_2271 เพื่อความคุ้มค่าในการศึกษาในห้องปฏิบัติการแบบเปียกและในสัตว์ทดลองต่อไป

เมื่อแอลอาร์อาร์โปรตีนเคยู_เซ็ด_แอลอาร์อาร์_2271 ซึ่งเป็นโปรตีนในเชิงทฤษฎีได้รับการตรวจสอบยืนยันศักยภาพการเป็นสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยคลาสหนึ่ง อิมมูโนเจนซิตี โปรแกรมโมเดลเลอร์และโปรตีนด็อกกิ้งของดิสโคเวอร์รี สตูดิโอ สามจุดศูนย์ เรียบร้อยแล้ว จึงได้ทำการสร้างแอลอาร์อาร์โปรตีนเคยู_เซ็ด_แอลอาร์อาร์_2271 ขึ้น โดยเทคนิคตัดต่อแบบรีคอมบิแนนท์ยีนกับดีเอ็นเอพาหะประเภทสร้างโปรตีนได้ โดยบังคับให้ผลิตโปรตีนในเซลล์เจ้าบ้าน *เอสเซอร์ริเชีย โคไล* โปรตีนที่ได้รับจากการผลิตโดยเซลล์เจ้าบ้าน *อี โคไล* จะได้รับการทำบริสุทธิ์และตรวจสอบศักยภาพภูมิคุ้มกัน เบื้องต้น โดยเวสต์เทิร์นบลอตอิมมูโนดีเทคชัน ตรวจสอบความสามารถในการมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนกับสารน้ำเลือดจากหนูและกระต่ายที่มีภูมิคุ้มกันเข้มข้นต่อเชื้อเลปโตสไปราสายพันธุ์ต่าง ๆ ผลการพิสูจน์ปรากฏว่า แอลอาร์อาร์โปรตีนเคยู_เซ็ด_แอลอาร์อาร์_2271 ที่ผลิตได้ มีศักยภาพในการปฏิสัมพันธ์กับสารน้ำเลือดที่มีภูมิคุ้มกันเข้มข้นต่อเชื้อเลปโตสไปรา ซีโรวาร เซ็ดโร บัลลัม อิกเทอร์โรฮีโมราจีย และบราทิสลาวา เป็นต้น (serovar; Sejroe, Ballum, Ictero-haemorrhagiae, and Bratislava, etc.)

ผลการพิสูจน์สร้างความเชื่อมั่นให้คณะนักวิจัยมุ่งสู่การพัฒนาเพื่อให้แอลอาร์อาร์โปรตีนเคยู_เซ็ด_แอลอาร์อาร์_2271 เป็นหนึ่งในโปรตีนสำหรับการเป็นวัคซีนป้องกันโรคเลปโตสไปโรซิสต่อไป และขณะนี้ได้ทำการพิสูจน์ความสามารถในการปกป้องสัตว์ทดลองโกลเด้นแฮมสเตอร์จากการได้รับเชื้อเลปโตสไปราแล้วและอยู่ในระหว่างการพัฒนาต่อยอดให้เป็นวัคซีนสำหรับปศุสัตว์

จากตัวอย่างความสำเร็จของงานที่ได้เล่ามา จึงขอแนะนำให้นักวิจัยใช้ศาสตร์ทางชุดเครื่องมือสารสนเทศชีวศาสตร์ โปรแกรมการค้นหาอีพิโทป การตรวจสอบศักยภาพการปฏิสัมพันธ์กับเซลล์ที่ โดยโปรแกรมคลาสหนึ่ง อิมมูโนเจนซิตี การสร้างโครงสร้างสามมิติด้วยเทคนิคโฮโมโลยีโมเดล การทำด็อกกิ้งโมเลกุลซับซ้อน เพื่อย่นระยะเวลาการค้นหาและตรวจสอบอีพิโทปที่มีศักยภาพก่อนการดำเนินงานในห้องปฏิบัติการแบบเปียก เพื่อประหยัดเวลาและงบประมาณในงานวิจัยมุ่งสู่เวชกรรมตรงเหตุเพื่อการเห็นทฤษฎีการออกแบบวัคซีนวิธีที่ดีกว่าอดีต

แนะนำการอ้างอิง

ศิริวรรณ พรภาพงษ์. การประยุกต์ใช้เครื่องมือสารสนเทศชีวศาสตร์และแอลอาร์อาร์โปรตีนสู่เวชกรรมตรงเหตุเพื่อการเห็นทะลุสู่วิธีที่ดีกว่า ในการออกแบบวัคซีนเลปโตสไปรา. ใน: นรัตถพล เจริญพันธุ์ และสมชัย บวรกิตติ. บทความการประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล. ๒๕๖๒: หน้า ๓๓-๓๖.

Prapong S. Implementation into Health Care Delivery: From Bioinformatics Tools and Leucine-Rich Repeat Proteins to Precision Medicine: Insight for the Better Leptospira Vaccine Design. In: Charoenphandhu N. and Bovornkitti S. Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0. Bangkok: Mahidol University. 2019: 33-36.

เอกสารอ้างอิง

1. Chen R, Weng Z. A novel shape complementarity scoring function for protein-protein docking. *Proteins*. 2003; 51(3):397-408.
2. Hniman A, Prapong S. Development of Leptospira Molecular Markers by Using Bioinformation from Predicted Leucine-Rich Repeat (LRR) Protein Genes. *J Thai Vet Med Assoc*. 2007; 58(1):65-78.
3. Li L, Chen R, Weng Z. RDOCK: refinement of rigid-body protein docking predictions. *Proteins*. 2003; 53(3):693-707.
4. Nitipan S, Sritrakul T, Kunjantarachot A, Prapong S. Identification of epitopes in *Leptospira borgpetersenii* leucine-rich repeat proteins. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2013; 14: 46-57.
5. Prachumwan J, Nittipun S, Prapong S. Investigation of Gene Encoding Leucine-Rich Repeat Protein in *Leptospira* serovar Cynopteri. *The Proceedings of 33rd Veterinary Medicine and Livestock Development Annual Conference*. 2007:111-3.
6. Sritrakul T, Nitipan S, Wajjwalku W, La-Ard A, Suphatpahirapol C, Petkarnjanapong W, et al. *Leptospira borgpetersenii* hybrid leucine-rich repeat protein: Cloning and expression, immunogenic identification and molecular docking evaluation. *Journal of microbiological methods*. 2017; 142: 52-62.
7. T cell reactivity analysis using IEDB analysis resources: Class I immunogenicity. [Available from: <http://tools.iedb.org/immunogenicity/>].
8. The T cell epitope prediction program MHCpred v.2.0. [Available from: <http://www.jener.ac.uk/MHCpred>].

อภิปพันธุศาสตร์: องค์ความรู้ขั้นก้าวหน้าของวิทยาศาสตร์สุขภาพ
ในการส่งสัญญาณสู่การเกิดโรค
Epigenetics: An Advanced Knowledge of Health Science
for Signal Triggering in Human Disease

อานนท์ บุญยรัตเวช^{1,2*} และณัฐทยากาญจน์ ศิลอาสน์¹

¹สถาบันบัวบาตร, มูลนิธิพัฒนายั่งยืน ²สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา

บทคัดย่อ

อภิปพันธุกรรม (Epigenetics) เป็นองค์ความรู้ด้านวิทยาศาสตร์สุขภาพที่เชื่อมโยงความรู้เรื่องเซลล์ หน่วยพันธุกรรม ดีเอ็นเอ กับสิ่งภายนอกร่างกายคือ สิ่งแวดล้อม พฤติกรรม จิตใจ (ส่วนนี้วิทยาศาสตร์ยังไม่ถึง) และอารมณ์ บทความนี้อธิบายความก้าวหน้าในการวิจัย ที่นำไปสู่การเปิดมิติให้มีความเข้าใจในความเป็นองค์รวม ของมนุษย์และสรรพสิ่ง คำว่า “สุขภาพ” มีความหมายหลายนุ่มนอม เพื่อให้สอดคล้องกับประเด็นที่ผู้เขียนกำลัง อธิบาย จึงได้บัญญัติความหมายของสุขภาพเป็น 4 ระดับ

ระดับที่ 1 การมีร่างกายที่ครบถ้วนสมบูรณ์ มีอวัยวะครบถ้วน และทุกส่วนทำงานได้เป็นปกติ

ระดับที่ 2 การมี ข้อ 1. ร่วมกับวิถีชีวิตที่ถูกต้องเหมาะสม การใช้ชีวิตได้อย่างถูกต้องเหมาะสมในสังคม

ระดับที่ 3 การมี ข้อ 2. ร่วมกับการได้อยู่ในที่อาศัยที่มีสิ่งแวดล้อมที่ดี

ระดับที่ 4 การมี ข้อ 3. ร่วมกับการมีจิตวิญญาณที่ดี มุ่งเอื้อประโยชน์ให้ส่วนรวม ไม่เบียดเบียนเอารัด

เอาเปรียบ

มุมมองนี้ บ่งชี้ถึง ร่างกาย พฤติกรรม การดำเนินชีวิต สภาวะจิตใจ และสิ่งแวดล้อม คือองค์ประกอบที่ หล่อหลอมเป็น สุขภาพที่เป็นองค์รวม เป้าหมายที่แท้จริงของคนเรา คือ การมีสุขภาพระดับ 4 อันเป็นสุขภาพที่มี ประโยชน์ต่อการสร้างสันติสุขในสังคม มีความบริบูรณ์ของความเป็นมนุษย์ บทความนี้ชี้ให้เห็นว่าหากจะได้สาระ ทางสุขภาพได้อย่างครบถ้วน ต้องมองให้เห็นมิติองค์รวม โดยใช้องค์ความรู้ อภิปพันธุกรรม เชื่อมโยงระหว่างปัจจัย ภายนอกกับกลไกระดับหน่วยพันธุกรรม

คำสำคัญ: อภิปพันธุกรรม, เมทิลีน, ดีเอ็นเอ, หน่วยพันธุกรรม, สุขภาพ

Abstract

Epigenetic is health science that links between knowledge of cell, gene, DNA versus environment, behavior, spirit and mind (rarely accessed by science), emotion. This article explains research on DNA, gene, and cell for the better understanding on health.

There are many perspectives on health definition. Health in the context of this article is divided into 4 categories:

Level 1. Normal anatomical and physical body.

Level 2. Contents in Level 1 with appropriate life style in society.

Level 3. Contents in Level 2 with good habitat and environment.

Level 4. Contents in Level 3 with spiritual intention for charity.

These perspectives on health indicate that health is implying body, life style, mind and spirit, and environment. The definition is for the benefit of peaceful society. For fulfilling humanity, health level 4 is an ultimate goal for human. An attempt of this article is to elaborate on holistic dimension of health through epigenetic approach.

Key words: Above gene, Epigenetic, DNA, Gene, Health

บทนำ

ในอดีต เราได้เน้นการทำให้คนเรามีสุขภาพดีโดยการใช้ศาสตร์ทางด้านแพทย์ทำให้ ร่างกาย อวัยวะ ระบบ กลไกการทำงานของร่างกาย มีครบ มีความสมบูรณ์ มีความเป็นปกติ มีร่างกายที่มีการทำงานของอวัยวะ ในระบบต่าง ๆ ได้อย่างครบถ้วน เป็นปกติ จึงเป็นผู้ที่มีสุขภาพดี ต่อมาเราได้เน้นการอนามัย เพื่อให้ลดความเสี่ยง จากการเป็นโรคติดต่อ (communicable disease) เช่น การบริโภคอาหารและน้ำดื่มที่ใช้ความร้อนทำลายเชื้อโรค การจัดการด้านสาธารณสุขในชุมชนตั้งแต่ระดับเล็กจนถึงระดับใหญ่ จนประสบความสำเร็จในการควบคุมการ แพร่กระจายโรคติดต่อได้ เช่น โรคระบบทางเดินอาหาร เช่น อหิวาตกโรค ไทฟอยด์ โรคจากพาหะ เช่น กาฬโรค ใช้เลือดออก มาลาเรีย ทำให้ประชากรได้อยู่ในที่อาศัยที่มีสิ่งแวดล้อมที่ดี

ต่อมาแม้เราสามารถควบคุมการแพร่กระจายของโรคติดต่อ เรากลับเผชิญปัญหาจากความเสื่อมทาง ร่างกาย เช่น โรคเบาหวาน หัวใจ ระบบสมองและประสาท อันเกิดในอวัยวะ และระบบต่าง ๆ ในร่างกาย ซึ่งจัด อยู่ในกลุ่มโรคไม่ติดต่อ (noncommunicable disease) แนวทางการจัดการสุขภาพในระดับที่สูงขึ้นไปอีก จึงเน้น การใช้วิถีชีวิตที่ถูกต้องเหมาะสม เช่น การควบคุมโภชนาการ การออกกำลังกาย และการพักผ่อนที่ถูกต้อง รวมถึง การใช้ศาสตร์การชะลอวัย และการได้อยู่ในที่อาศัยที่มีสิ่งแวดล้อมที่ดี ปัจจุบัน องค์ความรู้ด้าน เซลล์ ดีเอ็นเอ สารพันธุกรรม การทำงานระดับเซลล์ และการทำงานระดับโมเลกุลมีมากขึ้น จึงนำมาสู่การสร้างความเข้าใจและการ กำหนดยุทธศาสตร์การจัดการด้านวิทยาศาสตร์สุขภาพมากยิ่งขึ้น โฉมหน้าทางวิชาการทางวิทยาศาสตร์สุขภาพจึง เปลี่ยนไป เมื่อโครงการจีโนมมนุษย์ (Human Genome Project) สิ้นสุดลงในปี ค.ศ. 2003 เราเข้าใจว่าเราจะ สามารถจัดการโรคต่าง ๆ ในมนุษย์ได้ แต่เรากลับพบว่า เรายังขาดความรู้เรื่องการควบคุมการทำงานของสาร พันธุกรรม ข้อมูลเซลล์ในร่างกายกว่า 200 ชนิด เซลล์แต่ละชนิดมีรหัสพันธุกรรมที่เหมือนกัน แต่ทำหน้าที่แตกต่างกัน ความรู้ด้านอภิปพันธุกรรมเป็นคำตอบที่ช่วยอธิบายทำให้เราเข้าใจกลไกการทำงานของเซลล์ได้ง่ายขึ้น

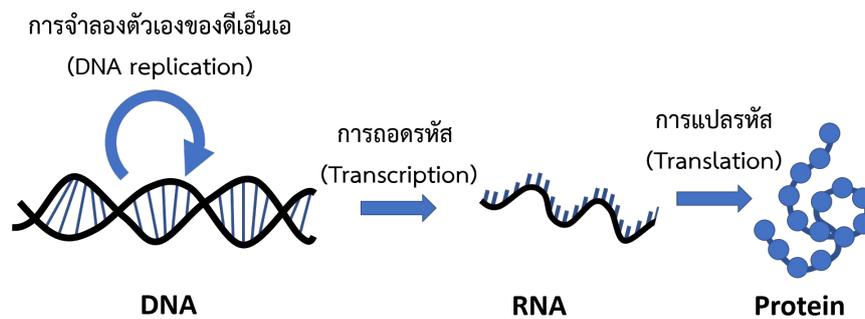
ความรู้ใหม่: การส่งสัญญาณสู่การเกิดโรคในมนุษย์

รูปแบบร่างกายของคนมีพิมพ์เขียวมาจากสารพันธุกรรมที่ถูกบรรจุอยู่ในถุงเล็ก ๆ ที่เรียกว่า อนุนิวเคลียส ที่มีอยู่ในเซลล์ของร่างกาย สารพันธุกรรม คนทั่วไปรู้จักในชื่อว่า ดีเอ็นเอ (DNA: deoxyribonucleic acid) ดีเอ็นเอ ในอนุนิวเคลียส มีเส้นสายดีเอ็นเอ สองเส้นที่พันเป็นเกลียวคู่วนเข้าหากัน (double helix) เหมือนบันไดเวียน ขวา และเกลียวคู่นี้ขัดตัวแน่นจนทำให้สารพันธุกรรมได้เป็นจำนวนมากถูกบรรจุในอนุนิวเคลียสได้

ดีเอ็นเอนี้มีส่วนที่เป็นรหัสพันธุกรรมที่กำหนดลักษณะปรากฏออกมา เช่น สีตา รูปร่างลักษณะ หน้าตา เราเรียกว่า ยีน (gene) หรือหน่วยพันธุกรรม เส้นสายดีเอ็นเอเส้นหนึ่งมีหน่วยพันธุกรรมมาจากแม่ อีกเส้นหนึ่งมีหน่วยพันธุกรรมมาจากพ่อ ก่อให้เกิดเป็นหน่วยพันธุกรรมจำเพาะในแต่ละคน ที่ทำให้มีรูปพรรณสัณฐานแตกต่างกันไป มีโอกาสในการเป็นโรคต่าง ๆ ไม่เหมือนกัน หน่วยพันธุกรรมดีเอ็นเอ ยังสามารถถ่ายทอดลักษณะไปยังสิ่งมีชีวิตรุ่นถัดไป ปัจจุบันเราทราบว่ามนุษย์มี หน่วยพันธุกรรมมากกว่า 30,000 หน่วย

กฎธรรมชาติการทำงานระดับโมเลกุลภายในเซลล์

กฎทางธรรมชาติว่าด้วยการควบคุมการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์จากสารพันธุกรรมสู่โครงสร้างและการทำงานพื้นฐานระดับเซลล์ มีลำดับดังแสดงในรูปที่ 1¹:



รูปที่ 1 การทำงานระดับโมเลกุลภายในเซลล์

ภาพโดย ภญ.ตรีชฎา บุญจันทร์

หน่วยพันธุกรรมนั้นถูกถอดรหัส (transcription) จากรูปของ ดีเอ็นเอ ให้เป็นเส้น อาร์เอ็นเอ ที่มีความยาวของเส้นสายนั้นที่เป็นไปตามความยาวของหน่วยพันธุกรรมนั้น เส้นอาร์เอ็นเอจึงยาวเป็นท่อน ๆ ไม่ยาวเหยียดต่อเนื่องแบบเส้นสายดีเอ็นเอ

เส้นอาร์เอ็นเอ จึงลอยไปไกลและหลุดออกมาจากอนุนิวเคลียสโดยไหลหลุดรอดรูเล็ก ๆ ที่เยื่อหุ้มอนุนิวเคลียสออกมาสู่ส่วนชั้นนอกของเซลล์ได้ ส่วนชั้นนอกของเซลล์ คือส่วนที่เรียกว่าไซโตพลาสซึม เป็นส่วนที่มีการสร้างโปรตีนโดยการแปลรหัส (translation) จากสายอาร์เอ็นเอ

โปรตีนที่ถูกสร้างมีบทบาทหลักสองประการ **ประการแรก**เป็น “โครงสร้างและส่วนประกอบ” ของเซลล์ และเนื้อเยื่อ **ประการที่สอง**เป็น “โมเลกุลแห่งการทำงาน” ในกิจการระดับเซลล์ ร่างกายจะยืนหยัดอยู่ได้จากบทบาทหน้าที่ของโปรตีนเหล่านี้ ซึ่งถูกควบคุมด้วยดีเอ็นเออีกทีหนึ่ง โดยผ่านการแปลรหัสเป็นสัญญาณอาร์เอ็นเอต่อไปนี้ เป็นข้อมูลที่นักวิทยาศาสตร์ ได้ทดลอง และสรุปผล

1. จากการศึกษากลุ่มคนชาวโอกินาวา ประเทศญี่ปุ่น พบว่า คนโอกินาวาที่มีอายุยืนเมื่อย้ายถิ่นฐานการดำรงชีวิตออกไปอยู่ประเทศตะวันตก ใช้ชีวิตตามวัฒนธรรมแบบชาวอเมริกัน กลุ่มคนโอกินาวากลุ่มนั้นมีค่าเฉลี่ยอายุลดลงอย่างมีนัยสำคัญ²

2. เซลล์ต้นกำเนิดตอบสนองต่อสิ่งเร้าทางกลไกอภิปันธุกรรม คณะวิจัยในไทยได้พิสูจน์ว่า สารสกัดจากพืชท้องถิ่นในประเทศไทยสามารถกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิด ให้กลายเป็นเซลล์ระบบประสาทได้³
3. เซลล์มะเร็งก่อตัวจากการกระตุ้นทางกลไกอภิปันธุกรรม⁴ การปิดสวิตช์ยีนที่สร้างโปรตีนยับยั้งการโตของเนื้องอก (tumor suppressing protein) ทำให้คน ๆ นั้นมีโอกาสเป็นมะเร็งมาก
4. เซลล์อาจฆ่าตัวเอง หรือกลายเป็นเซลล์ชนิดอื่น โดยการกระตุ้นทางกลไกอภิปันธุกรรม⁵

จึงสรุปได้ว่าสิ่งแวดล้อม เช่น อาหาร การได้รับสารเคมีหรือยา ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกทางร่างกาย โดยใช้กระบวนการทางอภิปันธุกรรม และอาจจะนำไปสู่การเกิดโรคร้ายต่าง ๆ การดำรงวิถีชีวิตที่สมดุลบริโภคอาหารที่มีประโยชน์ การออกกำลังกายสม่ำเสมอ การหลีกเลี่ยงสารเคมีต่าง ๆ สามารถสร้างการเปิด/ปิดสารพันธุกรรมที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกายในระยะยาวได้

คนเราทุกคนอาจมีหลาย ๆ อย่างที่ดูเหมือนหรือคล้ายกับบรรพบุรุษ แต่สุขภาพและการเกิดโรคอาจแตกต่างกันได้ ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์ได้ค้นพบว่า **Epigenetics** เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อสุขภาพยิ่งกว่าการพบความผิดปกติในรหัสดีเอ็นเอ อาหารและสภาพแวดล้อมจึงมีผลกระทบต่อโรคมากกว่า ข้อมูลใหม่จากการวิจัยพบว่ารหัสดีเอ็นเอที่เหมือนกันของสมาชิกในครอบครัวไม่จำเป็นต้องแสดงภาวะการเกิดโรคที่เหมือนกัน ดังนั้นหากเราดำเนินชีวิตและบริโภคอาหารที่เหมาะสม ก็สามารถลดความเสี่ยงการเป็นโรคต่าง ๆ ได้

กลไกการควบคุมการแสดงออกของยีนหรือหน่วยพันธุกรรม

หน่วยพันธุกรรมในเซลล์มี 30,000 หน่วย แต่ไม่ได้ทำงานพร้อมกันไปหมดทั้ง หากแต่ การทำงานของหน่วยพันธุกรรมต้องผ่านการ เปิด/ปิด สวิตช์ ให้มีการทำงานและไม่ให้มีการทำงาน หน่วยพันธุกรรมบางหน่วยอาจถูกเปิดใช้ตลอด เปิดใช้ในบางช่วง หรือไม่ถูกเปิดใช้เลยก็ได้ กระบวนการควบคุมนั้น ใช้กระบวนการปฏิกิริยาทางเคมี เช่น ปฏิกิริยาเมทิลเลชัน (methylation) หรือการเติมหมู่เมทิล และอะเซทิลเลชัน (acetylation) หรือการเติมหมู่อะเซทิล นอกจากนี้ยังมีกระบวนการอื่น ๆ เช่น ฟอสฟอริลเลชัน (phosphorylation) ยูบิควิติลเลชัน (ubiquitylation) และซุมอยลเลชัน (sumoylation) กระบวนการเหล่านี้มีผลต่อการอ่านรหัสของสายเกลียวคู่ดีเอ็นเอ เช่น การปรับโครงสร้างทางกายภาพของสายเส้นคู่ที่พันเป็นเกลียวรอบแท่งโปรตีนฮิสโตน (histone) ให้คลายออกจากกันพันม้วนรอบแท่งโปรตีนฮิสโตน รวมทั้งการคลายเกลียว เพื่อให้มีการอ่านรหัส คือ กลไกควบคุมการเปิดการทำงานของยีน หรือในทางตรงกันข้าม ปรับโครงสร้างทางกายภาพของสายเส้นคู่ที่พันเป็นเกลียวรอบแท่งโปรตีนฮิสโตน พันม้วนรอบแท่งโปรตีนฮิสโตน เพื่อไม่มีการอ่านรหัสหรือปิดการใช้หน่วยพันธุกรรมนั้น การทำงานของยีนจะถูกควบคุมเป็นชุดเมื่อร่างกายตอบสนองต่อสิ่งเร้าจากภายนอก ทั้งด้าน การทำงานของเซลล์ อวัยวะ ระบบในร่างกาย การเสื่อม การเกิดโรค อารมณ์ และพฤติกรรมของคน ๆ นั้น จึงปฏิเสธไม่ได้ว่ามนุษย์เราอยู่ภายใต้อิทธิพลของสิ่งแวดล้อมรอบข้าง เป็นอิทธิพลเหนือพันธุกรรมหรืออภิปันธุกรรม

ปัจจุบัน มีการศึกษาอภิปันธุกรรม งานวิจัยมุ่งเน้นปฏิกิริยาเมทิลเลชันเป็นส่วนใหญ่ ในชีวิตประจำวันของคนเรา สิ่งรอบข้างอาจก่อผลลบบต่อร่างกายและนำไปสู่การก่อให้เกิดโรค ด้วยกระบวนการกระตุ้นทางระบบอภิปันธุกรรม (Epigenetic) ได้แก่ อาหาร สารเคมี อากาศ ฝุ่น คิววัน พลังงานลบ น้ำ สารเคมี เครื่องนุ่งห่ม ยา-สังเคราะห์ ทัศนคติเชิงลบ เสี่ยง คลื่นพลังลบ จากเดิมเราคิดแบบแยกส่วน แต่ข้อมูลทางด้านวิทยาศาสตร์สุขภาพบ่งชี้ว่า เราไม่อยู่แบบแยกส่วนกับสิ่งรอบข้างอีกต่อไป⁶

การตอบสนองระดับเซลล์ โดยกลไกของอภิปันธุกรรม

เซลล์มี ดีเอ็นเอ ซึ่งเป็นรหัสกำกับ โครงสร้าง ส่วนประกอบ และการทำงานของเซลล์ ศาสตร์องค์ความรู้ใหม่ พบว่าไม่ใช่เพียงแค่ ดีเอ็นเอ เท่านั้นที่ควบคุมรูปลักษณ์ของมนุษย์ ควบคุมการเกิดโรคต่าง ๆ ในคน แต่พบว่ามีสิ่งี่ควบคุมการทำงานของ ดีเอ็นเอ โดยการเปิด/ปิด การทำงานของยีนในเส้นสาย ดีเอ็นเอ ทำให้มนุษย์และสิ่งมีชีวิตต่าง ๆ มีชะตาชีวิตที่อยู่ภายใต้อิทธิพลการชักนำของสิ่งรอบข้าง และลึกเข้าไปถึงจิตใจ การตอบสนองในการดำเนินวิถีชีวิตที่ออกมาเป็นพฤติกรรมในรูปแบบต่าง ๆ และสิ่งแวดล้อม ส่งผลต่อการควบคุมการทำงานของยีนทั้งสิ้น องค์ความรู้นี้ อาจนำไปสู่ ที่ทำ กระบวนการใหม่ ในการดูแล ป้องกัน รักษาโรคต่าง ๆ ในมนุษย์ได้

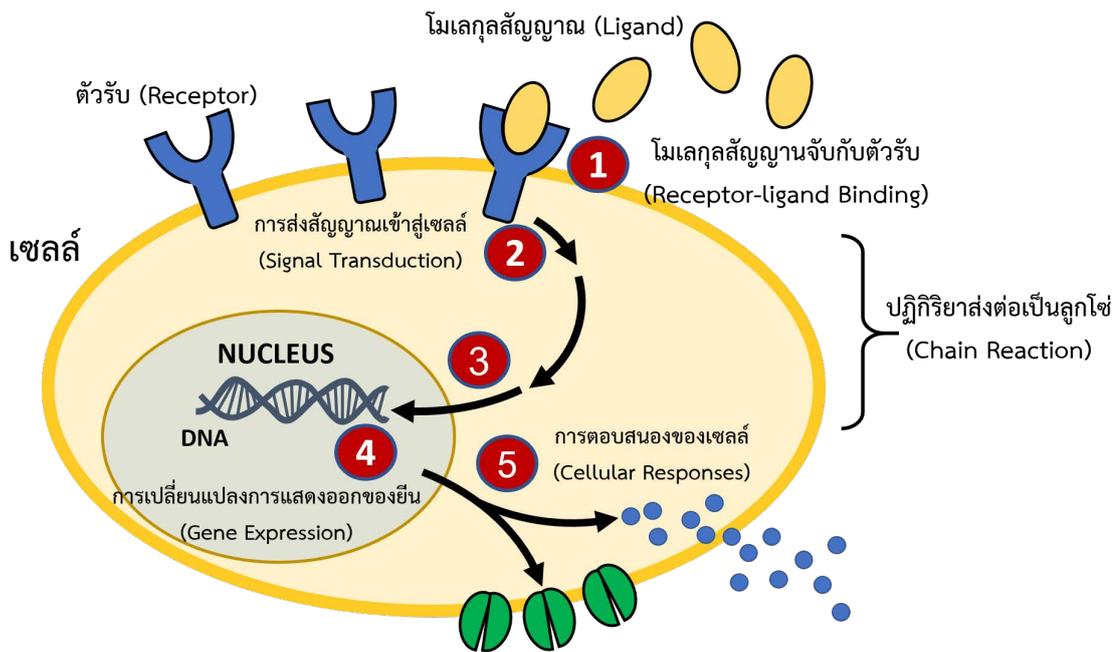
ต่อไปนี้เป็นข้อมูลที่นักวิทยาศาสตร์ ได้ทดลองและสรุปผล

1. เซลล์ต้นกำเนิด ตอบสนองต่อสิ่งเร้า ทางกลไก อภิปันธุกรรม คณะวิจัยในไทยได้พิสูจน์ว่า สารสกัดจากพืชท้องถิ่นในประเทศไทยสามารถกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิด ให้กลายเป็นเซลล์ระบบประสาทได้^{**}
2. เซลล์มะเร็ง ก่อตัวจากการกระตุ้นทางกลไกอภิปันธุกรรม⁴
3. เซลล์อาจฆ่าตัวเอง หรือกลายเป็นเซลล์ชนิดอื่นโดยการกระตุ้นทางกลไกอภิปันธุกรรม⁵
4. สิ่งแวดล้อมจากภายนอกร่างกาย เช่น อาหาร สารเคมีอากาศฝุ่น ควัน พลังงานลบ น้ำ สารเคมี เครื่องนุ่งห่ม โยสังเคราะห์ ทัศนคติเชิงลบ เสียง คลื่นพลังลบ สามารถส่งผลเชิงลบต่อร่างกาย อันอาจเป็นสาเหตุให้เกิดโรคได้⁶

การส่งงานอภิปันธุกรรมจากภายนอกเข้าสู่เซลล์และยีน⁷

สิ่งภายนอกที่มีโมเลกุลเล็กสามารถมาเกาะกับตัวรับบนผิวเยื่อหุ้มเซลล์ การเกาะระหว่างโมเลกุลสัญญาณที่เรียกว่า Ligand จะเกาะได้ต้องมีโครงสร้างที่มีความจำเพาะพอเหมาะกัน เปรียบได้กับ ลูกกุญแจที่สามารถสอดเข้าไปที่รูแม่กุญแจได้ (Key and Lock) ในที่นี้ Ligand โมเลกุลสัญญาณคือลูกกุญแจ (Key) ส่วนตัวรับคือแม่กุญแจ เมื่อมีการเกาะกัน ตัวรับจะมีรูปร่างที่เปลี่ยนไป ทำให้ส่งสัญญาณเข้าไปภายในเซลล์ได้ เพราะตัวรับจะมีโครงสร้างส่วนปลายมีไว้สำหรับเลือกจับกับ Ligand ในขณะที่ส่วนโคนฝังจมทะลุเยื่อหุ้มเซลล์ เข้าไปสู่ส่วนที่เป็นของเหลวภายในเซลล์ การแปรเปลี่ยนรูปร่างของตัวรับตรงส่วนโคนมีผลต่อการเลือกจับกับโมเลกุลโปรตีนภายในเซลล์ที่มีความจำเพาะ แล้วจะเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ 2, 3, และ 4 ตามลำดับในรูปที่ 2 ในขั้นที่ 4 (ในบางกรณี อาจมีขั้นตอนมากกว่าหรือน้อยกว่า 4 ขั้นตอนก็ได้) จะเกิดผลต่อการเปิด/ปิด การทำงานของยีน การอธิบายระดับเซลล์ตามภาพนี้จะสร้างความเข้าใจถึงกลไกการส่งงานอภิปันธุกรรมในเบื้องต้นได้ แม้ว่ากลไกจะมีความซับซ้อนมากกว่านี้ก็ตาม

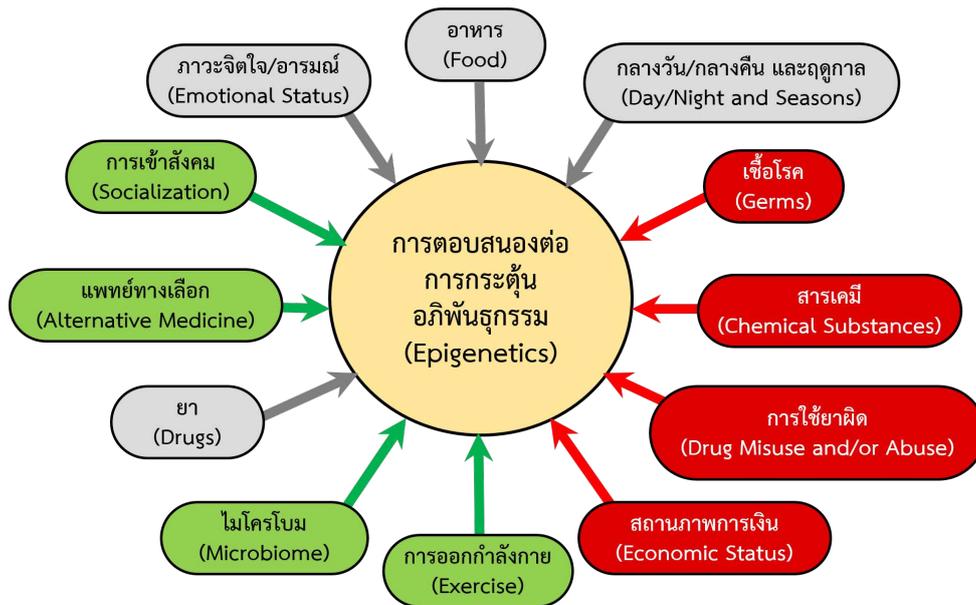
** คูภาพถ่ายเซลล์ระบบประสาทที่พัฒนาจากเซลล์ต้นกำเนิดโดยคณะนักวิจัยไทย ได้จาก Kongros K, Bunyaratvej A, Viyoch J and Sila-asna M. The effect of the seed extract of *Mucuna gigantea* on the expression of neural markers in mesenchymal stem cells. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2012; 6 (7):1297–1303



รูปที่ 2 การส่งงานอภิปพันธุกรรม จากภายนอกเข้าสู่เซลล์และยีน
ภาพโดย ภญ.ตรีชฎา บุญจันทร์

พฤติกรรมและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอภิปพันธุกรรม ในการป้องกัน การบำบัดรักษา และการกำเนิดโรคในมนุษย์

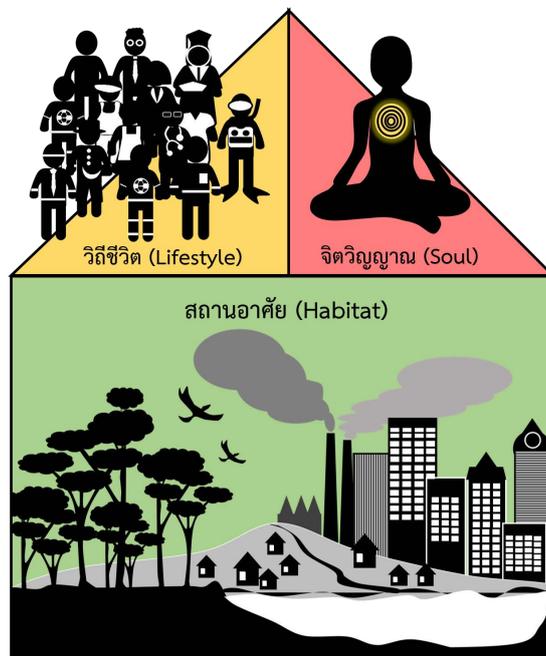
มีปัจจัยหลายอย่าง (รูปที่ 3) ชักนำให้เกิดโรคและการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายได้โดยอาศัยกลไกอภิปพันธุกรรม ได้แก่ อาหาร ภาวะกลางวันกลางคืน ฤดูกาล การได้รับเชื้อก่อโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เชื้อไวรัส สารเคมี การใช้ยาแบบผิด ๆ สถานภาพการเงิน (ทำให้เกิดความเครียด) การออกกำลังกาย แบบที่เรื้อยปรกติที่อาศัยอยู่ในร่างกาย ยารักษาโรคบางประเภท การแพทย์ทางเลือก การเข้าสังคม และ ภาวะจิตใจ และ อารมณ์ การเปลี่ยนแปลงทางร่างกายอาจเป็นทางบวก (ในกรอบสีเขียว) หรือทางลบ (ในกรอบสีแดง) หรือเป็นไปได้ทั้งสองทาง (ในกรอบสีเทา) ขึ้นอยู่กับลักษณะของปัจจัยนั้น ๆ



รูปที่ 3 พฤติกรรมและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอภิปพันธุกรรม ในการป้องกัน การบำบัดรักษา และการกำเนิดโรคในมนุษย์
ภาพโดย ภญ.ตรีชฎา บุญจันทร์

สรุป

พันธุกรรม อภิปพันธุกรรม พฤติกรรมและสิ่งแวดล้อมมีผลต่อสุขภาพ จึงควรจัดการสุขภาพอย่างองค์รวม เพื่อให้มนุษย์ชาติมีสุขภาพที่ดีความกลมกลืนในการใช้ชีวิต (พฤติกรรม) จิตวิญญาณ (ผู้ไม่เบียดเบียน) โดยไม่เบียดเบียนต่อสถานอาศัย ดังแสดงในรูปที่ 4^๘



รูปที่ 4 การจัดการสุขภาพอย่างองค์รวม จะต้องมีความกลมกลืนในการใช้ชีวิต จิตวิญญาณ โดยไม่เบียดเบียนต่อสถานอาศัย
ภาพโดย ภญ.ตรีชฎา บุญจันทร์

แนะนำการอ้างอิง

อานนท์ บุญยะรัตเวช และณัฐทยากาญจน์ ศิลลาอาสน์. อภิปันธุศาสตร์: องค์ความรู้ขั้นก้าวหน้าของวิทยาศาสตร์สุขภาพในการส่งสัญญาณสู่การเกิดโรค. ใน: นรัตถพล เจริญพันธุ์ และสมชัย บวรกิตติ. บบบทความการประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล. ๒๕๖๒: หน้า ๓๗-๔๔.

Bunyaratvej A. and Sila-asna N. Epigenetics: An Advanced Knowledge of Health Science for Signal Triggering in Human Disease. In: Charoenphandhu N. and Bovornkitti S. Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0. Bangkok: Mahidol University. 2019: 37-44.

เอกสารอ้างอิง

1. Crick FHC. Central dogma of molecular biology. Nature 1970; 227:561-3
2. Wilcox BJ, Wilcox C, Suzuki M. อายุยืนเกิน 100 ปี แบบชาวโอกินาวา The Okinawa Program. บริษัทซีเอ็ดยูเคชั่น จำกัด (มหาชน) 2012.
3. Kongros K, Bunyaratvej A, Viyoch J and Sila-asna M. The effect of the seed extract of *Mucuna gigantea* on the expression of neural markers in mesenchymal stem cells. Journal of Medicinal Plants Research. 2012; 6 (7):1297-1303
4. Taylor AP. Epigenetic changes can cause cancer. The Scientist. 2014 [Available from: <http://mobile.the-scientist.com/article/40592/epigenetic-changes-can-cause-cancer>]
5. Paschall AV. Liu K. Genomics Data. 2015 [Available from:<http://www.journals.elsevier.com/genomics-data/>]
6. Hanel S. Epigenetics- How the environment influences our genes, (posted on 08/05/2015). Lindau Nobel Laureate Meetings. [Available from: www.lindau-nobel.org]
7. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 5th edition. New York: WH Freeman; 2002
8. อานนท์ บุญยะรัตเวช. การพัฒนาจากภายในสู่ภายนอกเพื่อคุณภาพชีวิตและวิวัฒนาการของโลกสู่ความยั่งยืน Rajabhat Journal of Science, Humanities & Social Sciences. 2013;14(1):5-12

การจัดการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย:
ศักยภาพใหม่ของ "-โอมิกส์" และ "ชีวสารสนเทศ"
"Bioinformatics" and "-Omics",
Keystones to Drive in Thailand Precision Medicine.

อานนท์ บุญยะรัตเวช

สถาบันบัวบาตร, มูลนิธิพัฒนายั่งยืน และ สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา

บทนำ

เทคโนโลยีการหาลำดับคู่เบสมีการพัฒนาเทคนิคใหม่ ๆ ทำให้รวดเร็วขึ้น มีต้นทุน และค่าใช้จ่ายที่ถูกลง ทำให้การวิเคราะห์ข้อมูลจีโนมเป็นเรื่องใกล้ตัว และมีผลต่อการจัดการสุขภาพเกิดบริการใหม่ขึ้นมาคือ เวชกรรมตรงเหตุ (precision medicine)

เวชกรรมตรงเหตุ คือ การจัดการทางสังคม ดูแล รักษาโรค แนวทางทางใหม่ ที่ได้ผลเลิศ ตรงประเด็น ตรงสาเหตุ อันเกิดจากวิชาการ ความรู้ และเทคโนโลยีระดับโมเลกุล ที่สะสมมาจางานวิจัย เวชกรรมตรงเหตุยังเป็นรูปลักษณะใหม่ในมหาวิทยาลัยและโรงพยาบาล ในรูปแบบใหม่ด้านหลักสูตรการเรียนการสอน โครงสร้างหลักสูตร ภาควิชา คณะ การวิจัยและการรักษาโรค จึงต้องมีการจัดการรูปลักษณะองค์กร ระบบ ตำแหน่ง บุคคลากรในประเทศไทย ด้านการจัดการเวชกรรมตรงเหตุ เข้าไปแทนรูปแบบเก่าในมหาวิทยาลัย และโรงพยาบาล

เทคโนโลยีชีวภาพทำให้เกิดข้อมูลด้าน “-โอมิกส์ (-omics)” 6 ระดับ ได้แก่ จีโนมิกส์ (genomics) ทรานสคริปโตมิกส์ (transcriptomics) โปรตีโอมิกส์ (proteinomics) เมตาโลโอมิกส์ (metabolomics) อีพิเจโนมิกส์ (epigenomics) และเมตาจีโนมิกส์ (metagenomics) การพัฒนาวิทยาการด้านคอมพิวเตอร์ โดยใช้คณิตศาสตร์ สถิติ และวิทยาการคอมพิวเตอร์มาพัฒนาเป็นโปรแกรม ระบบการเก็บข้อมูล การวิเคราะห์และสังเคราะห์ข้อมูล ตลอดจนการแปลผล เกิดเป็นวิทยาศาสตร์ชีวภาพแขนงใหม่มีชื่อ “ชีวสารสนเทศ หรือไบโออินฟอร์เมติกส์ (bioinformatics)” ซึ่งเป็นวิชาการที่สำคัญที่ก่อให้เกิดศาสตร์ใหม่ที่เรียกว่า เวชกรรมตรงเหตุ โปรแกรมการสร้างรูปแบบจำลองจากคอมพิวเตอร์ อันจะเป็นพื้นฐานสำคัญในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา รักษาโรค การวิเคราะห์ความเสี่ยงที่อาจจะเกิดโรครทางพันธุกรรม การวินิจฉัยได้ล่วงหน้าก่อนเป็นโรครจริง

ข้อมูล “-โอมิกส์ (-omics)” 6 ระดับ นำไปสู่เทคโนโลยีการหาลำดับคู่เบสที่พัฒนาขึ้นมาใหม่ ที่เรียกว่า **Next Generation Sequencing (NGS)** ซึ่งเป็นการหาลำดับคู่เบสทั้งหมดตลอดสายดีเอ็นเอ (whole genome sequencing; WGS) ของจีโนมมนุษย์ซึ่งมีความยาว 3 พันล้านคู่เบส (base pair) การหาลำดับเบสในเอ็กโซมมนุษย์ (exome sequencing) ซึ่งมีความยาว 50 ล้านเบส หรือการหาลำดับเบสของบริเวณเฉพาะของจีโนมหลาย ๆ บริเวณที่สนใจ (panel or targeted sequencing) จากหลายตัวอย่างที่มีความยาวรวมกันเป็นล้านเบสได้

ศูนย์ปฏิบัติการ "-โอมิกส์" (Laboratory "-Omics" Center) จะต้องพัฒนาเทคโนโลยีทั้ง 6 ระดับ เหล่านี้ เพื่อการตรวจหาลำดับเบสได้สมบูรณ์ การเลือกใช้เทคโนโลยีต่าง ๆ ขึ้นอยู่กับความคุ้มค่า ความประหยัด และลักษณะงานที่เชื่อมโยงครอบคลุมในมิติต่าง ๆ โดยมีผู้ทรงคุณวุฒิและผู้เชี่ยวชาญ NGS ออกแบบงาน มีการแบ่งปันข้อมูลระหว่างศูนย์ปฏิบัติการ เพื่อให้ศูนย์เป็นศักยภาพใหม่ของเวชศาสตร์ตรงเหตุซึ่งเป็นงานท้าทายของมนุษยชาติ และที่สำคัญมาก ๆ คือ ต้องสามารถผนวกเข้ากับกระบวนการควบคุมระดับเหนือยีนหรืออีพิพันธุศาสตร์ (epigenetics) อันเกี่ยวข้องจึงจะเข้าถึงเวชศาสตร์ตรงเหตุอย่างแท้จริงและสมบูรณ์แบบ

บทความนี้จะกล่าวถึงศาสตร์ด้าน -โอมิกส์ 6 ระดับ เทคโนโลยี next-generation sequencing (NGS) 6 วิธีการ และข้อเสนอแนะ 6 ข้อ ผู้เขียนขอเรียกว่า “ศาสตร์ 6 ระดับ 6 วิธีการ และ 6 ข้อเสนอแนะ” ที่ควรนำมาใช้เป็นยุทธศาสตร์และแนวทางในการจัดการตั้งศูนย์โอมิกส์ทั้ง 2 ศูนย์ ได้แก่ ศูนย์ข้อมูลชีวสารสนเทศ และศูนย์โอมิกส์ทั้ง 6 องค์กรประกอบ ในประเทศไทย

ศาสตร์ด้าน -โอมิกส์ 6 ระดับ

ศูนย์ปฏิบัติการ “-โอมิกส์” (Laboratory “-Omics” Center) จะต้องพัฒนาเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้องกับศาสตร์ด้านโอมิกส์ทั้ง 6 ระดับต่อไปนี้

ระดับที่ 1 ระดับดีเอ็นเอ จีโนม (Genome) และจีโนมิกส์ (Genomics)¹⁻⁴

จีโนมิกส์ คือ การศึกษาหาดีเอ็นเอ (DNA) ทั้งหมดที่มีอยู่ในสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิด โดยเน้นจีโนมในมนุษย์ก่อน ได้แก่ พันธุกรรมทั้งหมด และพันธุกรรมที่เป็นตัวกำหนดข้อมูลสำหรับการสร้างโปรตีนทั้งหมดที่จำเป็นสำหรับสิ่งมีชีวิต ได้แก่ โปรตีนที่เป็นตัวกำหนดรูปร่างหน้าตาหรือฟีโนไทป์ โปรตีนที่เกี่ยวกับการทำงานของอวัยวะร่างกายหรือพฤติกรรมของสิ่งมีชีวิต จีโนมของมนุษย์ พืช และสัตว์นั้น มี 2 ส่วน ได้แก่ ยีน และส่วนที่ไม่ใช่ยีน ส่วนนี้ยังไม่ทราบหน้าที่ที่แน่ชัด แต่ในการศึกษาจีโนมิกส์นั้นต้องศึกษาทั้งหมดทั้งส่วนที่เป็นยีนและไม่ใช่ยีน ในแต่ละคนมีจีโนม 2 ชุด โดยมาจากทางพ่อ 1 ชุด จากทางแม่ 1 ชุด จีโนมมนุษย์มีจำนวน 3,000 ล้านคู่เบส

ระดับที่ 2 ระดับอาร์เอ็นเอ ทรานสคริปโตม (Transcriptome) และทรานสคริปโตมิกส์ (Transcriptomics)⁴

ทรานสคริปโตมิกส์ คือ การศึกษาหาลำดับนิวคลีโอไทด์ใน RNA ทั้งหมดของเซลล์ (ซึ่งได้แก่ messenger RNA รวมทั้ง non-coding RNA) ที่เกิดจากการแสดงออกของยีนต่าง ๆ ในจีโนม จากข้อมูลการศึกษาจีโนมของมนุษย์⁵ นักวิทยาศาสตร์ได้ประมาณจำนวนยีนของมนุษย์ไว้ราว 30,000 ยีน แต่พบว่า ผลผลิตของยีนภายในเซลล์มีความหลากหลายมากกว่าจำนวนยีนที่ประมาณไว้มาก ซึ่งความแตกต่างของการแสดงออกและขบวนการตัดแปลงของ RNA transcript (RNA processing) ในเซลล์ต่างชนิดกันและในสภาวะต่าง ๆ กัน เป็นปัจจัยที่สำคัญอันหนึ่งที่ทำให้เกิดความหลากหลายของผลผลิตของยีนในมนุษย์ดังกล่าว

ความรู้ที่ได้จากทรานสคริปโตมิกส์ทำให้เกิดความเข้าใจเกี่ยวกับการทำงานของเซลล์ การศึกษาทรานสคริปโตมของเซลล์ที่มีพยาธิสภาพหรือเป็นโรค สามารถนำไปสู่การค้นพบยีนใหม่ ๆ ที่มีการแสดงออกที่สัมพันธ์กับโรคนั้น ๆ ซึ่งความรู้ที่ได้จากการศึกษาหน้าที่และบทบาทของยีนดังกล่าวในแง่พยาธิกำเนิดของโรค อาจจะนำไปพัฒนาการตรวจวินิจฉัยหรือการพยากรณ์โรคที่ดีและแม่นยำขึ้น หรืออาจใช้ผลผลิตของยีนนั้นเป็นโมเลกุลเป้าหมายสำหรับการพัฒนายาเพื่อการป้องกันและรักษาโรคนั้นได้ต่อไป ทรานสคริปโตมิกส์ จึงมีประโยชน์อย่างมากในการสร้างความรู้ด้านชีววิทยาของมนุษย์ รวมทั้งกลไกและสาเหตุของโรคต่าง ๆ

วิธีการทำทรานสคริปโตมิกส์ถูกออกแบบเพื่อให้ได้ 3 เป้าหมายดังต่อไปนี้^{6,7}

การรู้รหัสเบสในยีน เป็นการตรวจว่าในคน ๆ นั้นมีรหัสเบสในยีนที่เป็นปกติหรือไม่ ยังไม่สามารถตรวจความผิดปกติด้านปริมาณการทำงานของยีนเหล่านี้ได้ จึงต้องมีวิธีการตรวจสอบปริมาณการทำงานของยีนเหล่านี้ด้วย และต้องออกแบบการทดสอบดังต่อไปนี้

1. ทำบัญชีรายการ RNA transcript ทั้งหมด (Transcript cataloging) เป็นการศึกษาโครงสร้าง RNA transcript ทั้งหมดที่เกิดจากการแสดงออกของยีนในจีโนม เพื่อให้ได้ RNA ที่ถูกถอดรหัสจากยีน ที่มีโครงสร้างที่หลากหลายกว่าข้อมูลด้านยีนที่ใช้สร้าง RNA transcript นั้น รวมทั้ง RNA transcript ที่เกิดจากขบวนการ RNA processing

2. ระดับการแสดงออกของ RNA ที่ถูกถอดรหัสจากยีนต่าง ๆ อาจจะมีปริมาณเพิ่มขึ้นหรือลดลงแสดงถึงการทำหน้าที่ของ RNA นั้น ๆ ช่วยให้รู้ถึงพยาธิกำเนิดของยีนในเซลล์มะเร็ง เป็นต้น เป็นการศึกษาาระดับการแสดงออกของ RNA ที่ถูกถอดรหัสจากยีนในเซลล์ชนิดใดชนิดหนึ่ง (เช่น เซลล์ปกติ, เซลล์มะเร็ง ฯลฯ) ในสภาวะหรือเวลาหนึ่ง ๆ (เช่น ในสิ่งแวดล้อม หรือ ระยะ differentiation ต่าง ๆ กัน) การทำข้อมูลทรานคริปโตม เป็น Transcriptome profiling ตรวจสอบการทำหน้าที่ของยีน ข้อมูลนี้ถูกนำมาใช้เป็นแนวทางหน้าที่ของยีนนั้น ๆ เพื่อช่วยรักษาโรคโดยละเอียดยิ่งขึ้นและตรงเหตุต่อไป

3. การทำความเข้าใจเชื่อมโยงของทรานคริปโตม (Transcriptome networking) เป็นการศึกษาความเชื่อมโยงเกี่ยวกับการควบคุมการแสดงออกของ RNA ที่ถูกถอดรหัสจากยีน ซึ่งแสดงถึงข้อมูลจากจีโนมที่สร้างเป็นผลิตภัณฑ์ที่ทำหน้าที่ภายในเซลล์ โดยควบคุมการถอดรหัส โดยอาศัยโปรตีนที่เป็น transcription factor และส่วนของยีนที่ควบคุมการถอดรหัส (transcriptional regulatory element)

อนึ่ง transcription factor ชนิดหนึ่ง ๆ อาจควบคุมการแสดงออกของยีนได้หลายยีน ผลิตภัณฑ์ของยีนตัวหนึ่งอาจไปควบคุมการแสดงออกของยีน Transcriptome networking มีประโยชน์อย่างมากในการเข้าใจการแสดงออกของยีน

ระดับที่ 3 ระดับโปรตีโอม (proteome) และโปรตีโอมิกส์ (Proteomics)⁸

โปรตีโอมิกส์ เป็นการศึกษาโปรตีนทุกชนิดที่เป็นผลผลิตของยีนทั้งหมด โดยศึกษาโครงสร้าง การทำงาน บริเวณและภาวะที่พบโปรตีนเหล่านั้น รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนชนิดต่าง ๆ

โปรตีนที่ถูกกำกับ มีหลัก ๆ เพียงสองกลุ่มใหญ่ คือ

1. **โปรตีนโครงสร้าง (structural protein)** โปรตีนกลุ่มนี้ทำหน้าที่เป็นส่วนประกอบของโครงสร้างของร่างกาย เช่น คอลลาเจนของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โปรตีนกลุ่มนี้มีบทบาทสำคัญด้านลักษณะปรากฏ (phenotype) ทำให้มนุษย์แต่ละคนแตกต่างกันไป⁵ เช่น สีผิว สีผม สีตา
2. **โปรตีนด้านกระบวนการแปรรูป (metabolic protein)** เป็นกลุ่มโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นกระบวนการต่าง ๆ เพื่อให้ชีวิตดำรงอยู่ได้ ได้แก่

- ก. โปรตีนขนส่ง (transport protein) เช่นการจับและนำพาแก๊สออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์ เช่น ฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง
- ข. โปรตีนเอนไซม์ (enzyme) ในกระบวนการต่าง ๆ เช่น กระบวนการหายใจ กระบวนการสังเคราะห์โปรตีน กระบวนการย่อยอาหาร
- ค. โปรตีนหน้าที่สะสม (storage protein) คือ โปรตีนที่สะสมเป็นอาหาร
- ง. โปรตีนหน้าที่เกี่ยวกับการยึดหด (contractile protein) ได้แก่ แอกตินและไมโอซิน ของเซลล์ของกล้ามเนื้อ
- จ. โปรตีนหน้าที่ป้องกัน (protective protein) คือ โปรตีนที่เป็นภูมิคุ้มกันโรคให้กับร่างกาย เช่น แอนติบอดี โปรตีนกลุ่มด้านกระบวนการเพื่อการดำรงชีวิตนี้ กำหนดสมรรถนะของแต่ละคน หากในโปรตีนเหล่านี้มีความผิดปกติ จะทำให้เกิดโรคได้⁹ การที่คนแต่ละคนมีโปรตีนที่คุณสมบัติแตกต่างกัน กระบวนการทางชีววิทยาย่อมมีความแตกต่างกันในด้านต่าง ๆ ทำให้เกิดความผิดปกติ และเป็นโรคต่าง ๆ ได้

ระดับที่ 4 ระดับการทำงานของโปรตีน เมตาโโลบอม (Metalobome) และเมตาโโลบอมิกส์ (Metalobomics)¹⁰

เมตาโโลบอมิกส์ เป็นการศึกษาชุดของสารเมตาโโบไลต์ขนาดเล็ก ได้แก่ สารตัวกลาง ฮอร์โมน สารสัญญาณ สารตัวกลางทางชีวภาพ หรือเมตาโโบไลต์ (metabolite) ที่พบในตัวอย่างทางชีวภาพ เช่น สัตว์-เซลล์เดียว²¹ หรือในมนุษย์ที่มีความผิดปกติ เช่น โรคเบาหวาน จะมีฐานข้อมูลของเมตาโโบไลต์ที่มีความจำเพาะ โดยเปรียบเทียบฐานข้อมูล The Human Metabolome Database (HMDB) การเรียกชื่อสาร metabolite ต้องสอดคล้องกับ transcriptomics และ proteomics กระบวนการเมตาโโลบอมเป็นพลวัต (dynamic) รวดเร็ว นับเป็นวินาทีต่อวินาที การวิเคราะห์สารเมตาโโบไลต์ ณ จุดช่วงเวลาหนึ่งจึงทำได้ยาก จะใช้วิธีการวิเคราะห์ชนิดเดียวก็ไม่ได้ผลไม่สื่อถึงความจริงตามธรรมชาติสักเท่าไร เนื่องจากสารเมตาโโบไลต์มีความแปรปรวนสูง ต้องใช้เครื่องมือชนิดพิเศษ เช่น Mass Spectra (MS) และ Nuclear Magnetic resonance (NMR) แล้วตรวจกับข้อมูลในฐานข้อมูล HMDB ซึ่งได้พัฒนาเป็น version 4.0 แล้วเมื่อปี พ.ศ. 2561 ครอบคลุม 113,993 เมตาโโบไลต์ ในจำนวนนี้ 5,702 เมตาโโบไลต์ ได้มีข้อมูลลำดับกรดแอมิโนในโปรตีน (protein sequences) แล้ว

ระดับที่ 5 ระดับเหนือยีน (อีพิจีโนม; Epigenome) และอีพิจีโนมิกส์ (Epigenomics)

อีพิจีโนมิกส์ คือการศึกษาเกี่ยวกับความจีโนมและโปรตีนบางอย่างของเซลล์ ที่เปลี่ยนไปในแง่ของการควบคุมการแสดงออกของยีน โดยกระบวนการ อีพีเจเนติกส์ (Epigenetics) ซึ่งคือกระบวนการดัดแปลงย้อนกลับบนดีเอ็นเอหรือฮิสโตน (histone)

อีพีเจเนติกส์ หรืออภิปันธุศาสตร์ (Epigenetics) คือ การศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีน นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงลำดับ ดีเอ็นเอ ตัวอย่างของการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนแบบนี้เช่นการเติมหมู่เมทิลบนดีเอ็นเอหรือการถอนหมู่อะเซทิลออกจากฮิสโตนเป็นการยับยั้งการแสดงออกของยีนนั้น ๆ โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของลำดับดีเอ็นเอในยีนนั้น ๆ¹¹

การควบคุมการแสดงออกในลักษณะนี้อาจสามารถคงอยู่ได้หลังเซลล์แบ่งตัวและอาจคงอยู่ข้ามไปสู่สิ่งมีชีวิตรุ่นลูกและรุ่นต่อ ๆ ไปได้ แต่จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงและไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของลำดับดีเอ็นเอของสิ่งมีชีวิตนั้น ๆ โดยมีปัจจัยที่นอกเหนือจากพันธุกรรม ที่ทำให้ยีนแต่ละยีนแสดงออกเปลี่ยนแปลงไปจากที่ควรเป็น¹²

ตัวอย่างหนึ่งของกระบวนการ "อีพีเจเนติกส์" คือการจำแนกชนิดเซลล์ (cellular differentiation) ซึ่งระหว่างขั้นตอนพัฒนาการนั้น เซลล์ต้นกำเนิดที่มีศักยภาพชนิดเป็นไปได้ทุกประเภทของเซลล์ในร่างกาย (totipotent) จะแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงกลายเป็นเซลล์ที่สามารถเป็นเซลล์ชนิดอื่น ๆ หลายสายพันธุ์ (pluripotent) ของสิ่งมีชีวิตชนิดยูคาริโอตในสัตว์ชนิดนั้น¹³ ซึ่งก็จะแบ่งตัวและพัฒนาต่อไปกลายเป็นเซลล์ที่แตกต่างกัน เช่น เซลล์ผิวหนัง เซลล์ประสาท เซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์เม็ดเลือด และเซลล์กระดูก โดยที่เซลล์ต่าง ๆ ใช้กระบวนการ "อีพีเจเนติกส์" ที่ทำให้ยีนบางยีนทำงาน และยีนบางยีนไม่ทำงาน ต่อมาพบว่าปัจจัยภายนอกเช่นสิ่งแวดล้อม อาหาร พฤติกรรม วิถีชีวิต ก็เกี่ยวข้องกับ "อีพีเจเนติกส์" ได้เช่นกัน¹⁴

ระดับที่ 6 ระดับเมตาจีโนม (Metagenome) และเมตาจีโนมิกส์ (Metagenomics)¹⁵

บนโลกนี้ จุลินทรีย์มีมาก่อนพืช สัตว์ และมนุษย์กว่าพันล้านปี ข้อจำกัดเดิมของการศึกษาเมตาจีโนมิกส์คือศึกษาได้เฉพาะกลุ่มตัวอย่างจุลินทรีย์ที่สามารถนำมาเพาะเลี้ยง แต่มีเพียงร้อยละ 1 เท่านั้นที่สามารถนำมาเพาะเลี้ยงศึกษาได้ในห้องทดลอง การศึกษาจีโนมจึงมีเฉพาะของจุลินทรีย์ชนิดที่ได้มีการเพาะเลี้ยง จึงนับเป็นเพียงจำนวนเล็กน้อย นอกจากนั้นยังไม่สามารถศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างจุลินทรีย์ที่อยู่ในสภาพธรรมชาติได้

เทคโนโลยีใหม่ทางเมตาจีโนมิกส์ สามารถศึกษาสารพันธุกรรมทั้งหมดของสังคมจุลินทรีย์ในสิ่งแวดล้อมหนึ่ง ๆ ได้ เราจึงรู้ถึงความสัมพันธ์ของกลุ่มประชากรจุลินทรีย์ และวิเคราะห์ถึงแต่ละองค์ประกอบโดยวิธีใช้เทคนิคสกัดดีเอ็นเอโดยตรงออกมาจากตัวอย่างที่ต้องการศึกษา ไม่จำเป็นต้องผ่านการเพาะเลี้ยงเชื้อจุลินทรีย์ ดังนั้นวิธีการเมตาจีโนมิกส์จึงสามารถศึกษาจุลินทรีย์ได้ทุกชนิดรวมถึงชนิดที่ไม่สามารถเพาะเลี้ยงได้ (มีมากถึงร้อยละ 99 ของจุลินทรีย์ทั้งหมดในธรรมชาติ) วิธีการทางเมตาจีโนมิกส์เริ่มตั้งแต่การสกัดดีเอ็นเอจากตัวอย่างในสิ่งแวดล้อม จากนั้นจึงวิเคราะห์ดีเอ็นเอเหล่านั้นด้วยวิธีการต่าง ๆ กันไป ซึ่งส่วนใหญ่จะมุ่งเน้นไปที่การค้นหาฮัยนที่แสดงสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพและยาชนิดใหม่ ๆ และการค้นหาสารชีวภาพใหม่ ๆ

เมตาจีโนมิกส์ คือ การวิเคราะห์จีโนมของจุลินทรีย์ทั้งหมดที่มีในหนึ่งชุมชน การศึกษาจีโนมที่เกินกว่าหนึ่งจีโนมขึ้นไป

การศึกษาจุลินทรีย์โดยใช้ Metagenomics ช่วยให้เข้าใจ

1. ความสัมพันธ์ของจุลินทรีย์ในธรรมชาติแบบองค์รวม
2. ด้านวิวัฒนาการของสิ่งมีชีวิต หรือ
3. ประยุกต์ใช้กับงานได้หลากหลาย เช่น การเข้าใจถึงความสำคัญของจุลินทรีย์ที่อาศัยร่วมกันในลำไส้ของมนุษย์ บทบาทต่อการย่อยและดูดซึมอาหาร และการเกิดโรคอ้วน
4. ช่วยในการค้นหาจุลินทรีย์ใหม่ที่มีความสามารถในการผลิตผลิตภัณฑ์ที่นำไปใช้ในทางด้านเกษตร อุตสาหกรรม และการแพทย์ ได้โดยไม่จำเป็นต้องสามารถเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์เหล่านั้น นับเป็นแนวทางที่เปิดโลกทัศน์เข้าไปในโลกของจุลินทรีย์ได้อย่างกว้างไกล

การมีอิทธิพลต่อยีนได้แก่ลำดับนิวคลีโอไทด์ และการควบคุมการเปิด/ปิดการแสดงออกของยีน ตลอดจนการสังเคราะห์สารก่อประโยชน์ต่อร่างกาย มีหลายปัจจัยจากภายนอกเซลล์ในร่างกายมนุษย์ ปัจจัยหนึ่งที่สำคัญเป็นปัจจัยหลักที่มีเทคโนโลยีตรวจสอบได้ คือ จุลินทรีย์ที่มีอยู่ทั่วไปตามธรรมชาติ

การศึกษาจุลินทรีย์โดยวิธี Metagenomics มี 2 วัตถุประสงค์¹⁶ คือ

1. **Function-based metagenomics** คือ การวิเคราะห์จีโนมของจุลินทรีย์เชิงหน้าที่ ค้นหาผลผลิตจากจุลินทรีย์ในสิ่งแวดล้อมนั้น ๆ ที่มีหน้าที่สร้างประโยชน์เช่น เอนไซม์ ยาปฏิชีวนะ หรือสารอื่น ๆ
2. **Sequence-based metagenomics** คือ การวิเคราะห์จีโนมเชิงลำดับเบส 16S ribosomal RNA gene (16S rRNA) เพื่อระบุชนิดของจุลินทรีย์ในกลุ่มประชากรที่ศึกษานั้นเป็นประโยชน์ทางชีวเวช เช่น การศึกษาจุลินทรีย์ที่มีสมบัติเป็น probiotic การศึกษาสายพันธุ์แบคทีเรียที่สามารถผลิตกรดแลคติกในถังหมัก การศึกษากลุ่มจุลินทรีย์ที่เพิ่มออกซิเจนในบ่อบำบัดน้ำเสีย

เมตาจีโนมิกส์นับเป็นเทคโนโลยีที่สำคัญในการค้นหาสารชีวโมเลกุลใหม่ ๆ¹⁷ และใช้วิเคราะห์ความหลากหลายทางพันธุกรรมของจุลินทรีย์ในชุมชน การค้นพบยีนชนิดใหม่ ๆ ทำให้เราทราบถึงโครงสร้างและหน้าที่ของจุลินทรีย์ภายในชุมชน ซึ่งอาจนำไปสู่การใช้แก้ปัญหาทั้งด้านการแพทย์ การเกษตร และอุตสาหกรรมได้ โดยต้องมีบูรณาการ และการเปรียบเทียบอย่างชาญฉลาด จึงจะได้ผลคุ้มค่า¹⁸

6 วิธีการ

ศูนย์ปฏิบัติการ "โอมิกส์" (Laboratory "-Omics" Center) จะต้องใช้เทคโนโลยี next-generation sequencing (NGS) 6 วิธีการ ดังนี้:

1. **Whole Genome Sequencing (WGS)** การหาลำดับนิวคลีโอไทด์ที่สมบูรณ์ครบถ้วนในสิ่งมีชีวิต (complete DNA) ไม่ว่าจะเป็น chromosomal DNA, mitochondrial DNA ในสัตว์ หรือดีเอ็นเอใน chloroplast ของพืช
2. **Exome sequencing** การเลือกอ่านเฉพาะลำดับนิวคลีโอไทด์ที่เป็นส่วนรหัส (coding) และเกี่ยวข้องกับโรค 85
3. **Targeted panel sequencing** การศึกษาพันธุกรรมพื้นฐานของมนุษย์ เพื่อให้เข้าใจถึงการเกิดโรค โดยจะทำการตรวจความหลากหลายลำดับนิวคลีโอไทด์ เพื่อให้ทราบถึงตำแหน่งของพันธุกรรมที่มีการกลายพันธุ์ ไปจากเดิมด้วยชุดของยีนปรกติที่รู้ลำดับ เป็นการตรวจโรคเป้าหมาย เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งเม็ดเลือด
4. **Transcriptome sequencing (RNA-Seq)** อีกชื่อหนึ่งคือ whole transcriptome shotgun sequencing (WTSS) เป็นการใช้เทคโนโลยี next-generation sequencing (NGS) เพื่อให้ได้ข้อมูลการมีอยู่และปริมาณของ RNA ในตัวอย่างชีวภาพ ณ ขณะหนึ่ง RNA-Seq บอกถึงการเปลี่ยนแปลงของทรานสคริปโตมในเซลล์ เป็นการศึกษาลำดับ RNA ทั้ง coding คือ mRNA และ non coding RNA เช่น small RNA ได้แก่ miRNA, siRNA, piwiRNA ของสิ่งมีชีวิต โดยศึกษาการทำงานที่หลากหลายของ mRNA sequencing และ small RNA sequencing
5. **Epigenome sequencing** การตรวจสอบความปรับเปลี่ยนระดับเหนือยีน (epigenetic modification) ซึ่งส่งผลต่อการแสดงออกของยีน แต่ไม่มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของลำดับในยีน ส่วนใหญ่เป็นการเปลี่ยนแปลงของ DNA methylation (methylome) และ histone รวมถึง Epigenetic Reprogramme
6. **Metagenome Sequencing** การศึกษาสารพันธุกรรมทั้งหมดที่มีอยู่ในสิ่งแวดล้อม (metagenomics) เช่น จุลินทรีย์ที่มีอยู่ตามธรรมชาติในปริมาณ และประเภทในแต่ละชุมชนชีพของจุลินทรีย์ได้อีกด้วย อาจเรียก environmental genomics, ecogenomics หรือ community genomics

6 ข้อเสนอแนะ:

ศูนย์ปฏิบัติการ "โอมิกส์" (Laboratory "-Omics" Center) ควรดำเนินการ 6 ข้อเสนอแนะ ดังนี้:

1. ตั้งศูนย์ข้อมูลใหญ่ทางชีวภาพ (Big Biological Data Center) หรือศูนย์ชีวสารสนเทศ (Bioinformatics Center) และ
2. ตั้งศูนย์ปฏิบัติการ "โอมิกส์" (Laboratory "-Omics" Center)
3. สร้างหลักสูตร "โอมิกส์" และ "ชีวสารสนเทศ" ในมหาวิทยาลัย
4. เปิดบริการเทคโนโลยี NGS ในประเทศไทย
5. ตั้งกรรมการยุทธศาสตร์เวชกรรมตรงเหตุ (Precision Medicine Strategic Committee) กระทรวงการอุดมศึกษา (หลักสูตร) (วิจัย) (สร้างต้นแบบการบริการ) กระทรวงสาธารณสุข (บริการสุขภาพแก่ประชาชน)
6. ตั้งกรรมการนโยบายโอมิกส์ แห่งชาติ (National OMICS Policy Committee) องค์ประกอบ 16 ท่าน โดยมี นายกรัฐมนตรีเป็นประธานกรรมการ รองนายกรัฐมนตรีฝ่ายกฎหมายเป็นรองประธานกรรมการ ผู้ทรงคุณวุฒิ 5 ท่าน (1 ใน 5 ท่านทำหน้าที่เลขานุการ) รัฐมนตรีต่างประเทศ การอุดมศึกษา สาธารณสุข

กลาโหม อุตสาหกรรม พาณิชยกรรม เกษตร ท่องเที่ยว และวัฒนธรรม (9 กระทรวง) เป็นกรรมการ Laboratory "-Omics" Center

การจัดการตั้งศูนย์โอมิกส์ทั้ง 2 ศูนย์ คือ ศูนย์ข้อมูลชีวสารสนเทศและศูนย์โอมิกส์ทั้ง 6 องค์กรประกอบในประเทศไทย จะสร้างภาวะความเป็นผู้นำในการจัดการเวชกรรมตรงเหตุในภูมิภาคอาเซียน จะทำให้ประเทศไทยก้าวสู่การเป็นศูนย์กลางของ Medical Hub ของโลก และยังคงจะเอื้อให้เกิด Medical Tourism ในประเทศไทยและอาเซียน อันเป็นอัตลักษณ์เด่นและเอกลักษณ์ในภูมิภาคนี้

นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดศักยภาพทางการอุตสาหกรรม และการเกษตร อันเป็นโครงสร้างพื้นฐานของประเทศไทยที่ได้พัฒนาอย่างต่อเนื่อง ศูนย์โอมิกส์ทั้ง 6 ต้องทำงานสอดประสานกันเป็นทีม และเป็นการบริหารจัดการที่ใช้องค์ความรู้และเทคโนโลยีที่เป็นนวัตกรรมของโลกมาจัดการในประเทศไทย ต่อยอดจากฐานที่พระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวรัชกาลที่เก้าทรงดำเนิการมาตลอด 70 ปี ตามพระราชปณิธานของพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวรัชกาลที่สิบอย่างแท้จริง¹⁹ และเป็นไปเพื่อประชากรโลก²⁰

สรุป

ผู้เขียนได้เสนอข้อเสนอแนะสำหรับการจัดการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย โดยการนำศักยภาพใหม่ของ "-โอมิกส์" และ "ชีวสารสนเทศ" มาใช้ในการตั้งและจัดการศูนย์โอมิกส์ทั้ง 2 ศูนย์ คือ ศูนย์ข้อมูลชีวสารสนเทศและศูนย์โอมิกส์ทั้ง 6 ศูนย์ปฏิบัติการ "-โอมิกส์" (Laboratory "-Omics" Center) จะต้องพัฒนาเทคโนโลยีเพื่อการตรวจหา การเลือกใช้เทคโนโลยีขึ้นอยู่กับความคุ้มค่า ความประหยัด และลักษณะงานที่เชื่อมโยงครอบคลุมในมิติต่าง ๆ ผู้ทรงคุณวุฒิและผู้เชี่ยวชาญ NGS ออกแบบงานจากศูนย์ทั้ง 2 โดยนำสองกลุ่มมาเชื่อมกัน เป็นศักยภาพใหม่ของเวชกรรมตรงเหตุซึ่งเป็นงานท้าทายของมนุษยชาติ และที่สำคัญมาก ๆ คือ ต้องสามารถผนวกเข้ากับกระบวนการควบคุมระดับเหนืออื่นที่เกี่ยวข้อง จึงจะเข้าถึงศาสตร์แห่งเวชกรรมตรงเหตุอย่างแท้จริงและสมบูรณ์แบบ

การจัดการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย โดยการนำศักยภาพใหม่ของ "-โอมิกส์" และ "ชีวสารสนเทศ" มาใช้ หากศูนย์ปฏิบัติการ การดำเนินการโดยใช้ศาสตร์ 6 ระดับ 6 วิธีการ และ 6 ข้อเสนอ ผู้เขียนเห็นว่าจะเป็นผลดีต่อประเทศชาติและประชาชน ความสำเร็จในการจัดการจะปรากฏผลได้ในไม่ช้า Precision Medicine จะถูกทยอยนำมาช่วยมนุษยชาติตั้งแต่แรกเริ่ม และมีความบริบูรณ์ได้ภายใน 5 ปี และมีผลพวงตามมาในด้านอื่น ๆ อีกหลาย ๆ ด้าน ผู้บริหารระดับประเทศต้องรีบตัดสินใจตั้งคณะกรรมการยุทธศาสตร์ เพื่อจัดการเวชกรรมตรงเหตุและวิชาการที่เป็นนวัตกรรมด้านต่าง ๆ ในการพัฒนาประเทศไทย และตั้งกรรมการนโยบาย เพื่อก้าวสู่ความเป็นผู้นำด้านการจัดการศักยภาพใหม่ของนวัตกรรมให้กับสังคมระดับประเทศอย่างทั่วถึงและเป็นธรรมให้กับประชาชนคนไทยและโลก เพื่อมนุษยชาติ

แนะนำการอ้างอิง

อานนท์ บุญยรัตเวช. การจัดการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย: ศักยภาพใหม่ของ "-โอมิกส์" และ "ชีวสารสนเทศ". ใน: นวัตกรรม เจริณพันธ์ และสมชัย บวรกิตติ. บทความการประชุมวิชาการเวชกรรมตรงเหตุในประเทศไทย ๔.๐. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล. ๒๕๖๒: หน้า ๔๕-๕๒.

Bunyaratvej A. "Bioinformatics" and "-Omics", Keystones to Drive in Thailand Precision Medicine. In: Charoenphandhu N. and Bovornkitti S. Proceedings of Precision Medicine in Thailand 4.0. Bangkok: Mahidol University. 2019: 45-52.

เอกสารอ้างอิง

1. Pierrel J. An RNA Phage Lab: MS2 in Walter Fiers' Laboratory of Molecular Biology in Ghent, from Genetic Code to Gene and Genome, 1963–1976. *Journal of the History of Biology*. 2012;45 (1):109–38.
2. Audic S, Claverie JM. The significance of digital gene expression profiles. *Genome research*. 1997;7(10):986–95.
3. Schwanhausser B, Busse D, Li N, Dittmar G, Schuchhardt J, Wolf J, et al. Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature*. 2011;473(7347):337–42.
4. Lappalainen T, Sammeth M, Friedlander MR, t Hoen PA, Monlong J, Rivas MA, et al. Transcriptome and genome sequencing uncovers functional variation in humans. *Nature*. 2013; 501(7468):506–11.
5. Mardis ER. Chapter 7 - Whole-Genome Sequencing: New Technologies, Approaches, and Applications. In: Ginsburg GS, Willard HF, editors. *Genomic and Personalized Medicine (Second Edition)*: Academic Press; 2013. p. 87–93.
6. Abbosh PH, Chen DYT. Chapter 4 - Novel Research on Fusion Genes and Next-Generation Sequencing. In: Mydlo JH, Godec CJ, editors. *Prostate Cancer (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2016. p. 29–39.
7. Nebert DW, Vesell ES. Chapter 19 - Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. In: Rimoin D, Pyeritz R, Korf B, editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Oxford: Academic Press; 2013. p. 1–27.
8. Blackstock WP, Weir MP. Proteomics: quantitative and physical mapping of cellular proteins. *Trends in biotechnology*. 1999;17(3):121–7.
9. Anderson NL, Anderson NG. Proteome and proteomics: New technologies, new concepts, and new words. *ELECTROPHORESIS*. 1998;19(11):1853–61.
10. Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: Metabonomics. *Nature* 2008;455(7216):1054–6.
11. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007;447(7143):396–8.
12. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature*. 2007;447(7143):425–32.
13. Kongros K, Bunyaratvej A, Viyoch J, Sila-asna M. The effects of seed extract of *Mucuna gigantea* on the expression of neural markers in mesenchymal stem cells. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2012;6:1297–303.
14. Moore DS. *The developing genome: an introduction to behavioral epigenetics*. New York, NY : Oxford University Press. 2015.
15. Tyson GW, Chapman J, Hugenholtz P, Allen EE, Ram RJ, Richardson PM, et al. Community structure and metabolism through reconstruction of microbial genomes from the environment. *Nature*. 2004;428(6978):37–43.
16. Klitgord N, Segre D. Ecosystems biology of microbial metabolism. *Current opinion in biotechnology*. 2011;22(4):541–6.
17. Oulas A, Pavludi C, Polymenakou P, Pavlopoulos GA, Papanikolaou N, Kotoulas G, et al. Metagenomics: tools and insights for analyzing next-generation sequencing data derived from biodiversity studies. *Bioinformatics and biology insights*. 2015;9:75–88.
18. Markowitz VM, Chen IM, Chu K, Szeto E, Palaniappan K, Grechkin Y, et al. IMG/M: the integrated metagenome data management and comparative analysis system. *Nucleic acids research*. 2012;40 (Database issue):D123–9.

19. Bunyaratvej A. Philosophy of sufficiency economy: Development for Sustainability. Rajabhat Journal of Science, Humanities & Social Sciences. 2015;16(1):1–9.
20. Sila-asna M, and Bunyaratvej A. การพัฒนาจากภายในสู่ภายนอกเพื่อคุณภาพชีวิตและวิวัฒนาการของโลกสู่ความยั่งยืน. Rajabhat Journal of Science Humanity & Social Sciences. 2013; 14 (1): 5–12.
21. Bunyaratvej A and Sila-asna M. (2013). Biodiversity and Sustainable Agriculture for Medicine, Health and Food. The Journal of the Royal Institute of Thailand. 2013; 4:165–175.

ดัชนีภาษาไทย

ก

กรดแอมิโนลูซีน.....	๓๔
กลไกการควบคุมการแสดงออกของยีน	๔๐
กลุ่มอาการผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว.....	๒๓
การเกิดโรคนี้หนู.....	๓๔
การแพทย์แม่นยำ.....	๒๙-๓๑
การแพทย์แม่นยำต่อสาธารณสุข	๓
การแพทย์จีโนมิก	๔
การแพทย์ส่วนบุคคล.....	๔
การแพร่กระจายของโรค	๓๑
การแสดงออกของยีน	๑๙, ๔๐, ๔๖-๕๐
การโคลนยีนจากดีเอ็นเอสกัดของจีโนม	
ของเชื้อเลปโตสไปรา	๓๔
การใช้ยาขับเหล็ก.....	๕๕
การใช้อุปกรณ์ที่สวมใส่.....	๒๐
การกลายพันธุ์ของยีน.....	๗,๑๘-๑๙, ๒๕
การขาดโปรตีน dystrophin.....	๑๙
การควบคุมระดับเหนือยีน.....	๔๕, ๔๑
การตรวจกลายพันธุ์ในยีน	
BRCA1/BRCA2.....	๒๙
MLH1, MSH2, MSH6.....	๓๐
PMS2.....	๓๐
การตรวจยีน.....	๕, ๑๘
HLA-B*15:02	๓๑
การตอบสนองระดับเซลล์	
โดยกลไกของเนื้อพันธุกรรม.....	๔๑
การทำงานระดับโมเลกุลภายในเซลล์	๓๙
การทำด็อกกิ่งโมเลกุล.....	๓๓, ๓๕
การบูรณาการจีโนมิกส์ประเทศไทย	๒๙
การปรับแต่งยีน.....	๓
การป้องกันโรค	๒๙-๓๑
โรคไม่ติดต่อ.....	๓๐
โรคติดเชื้อ.....	๓๑
โรคที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและโรคหายาก.....	๓๐
โรคมะเร็ง.....	๒๙
การรักษา	
การรักษาโรคทาลัสซีเมีย	๗
การรักษาโรคพาร์กินสัน	๒๓-๒๔, ๒๗
การรักษาด้วยการทดแทนยีน	๕๕
การรักษามะเร็งปอด.....	๑๑-๑๔

การเลือกใช้สูตรยารักษาตามมิถุวิทยา.....	๑๑
การศึกษาจุลินทรีย์โดยวิธี Metagenomics	๔๙
การศึกษารูปแบบความเชื่อมโยงในจีโนม.....	๒๕
การส่งสัญญาณสู่การเกิดโรค	๓๗, ๓๙
การสร้างโครงสร้างสามมิติด้วยเทคนิคโฮโมโลยีโมเดล	
.....	๓๓, ๓๕
การสร้างโปรตีน.....	๑๙, ๓๔, ๓๙, ๔๖
การส่งงานอภิปันธุกรรมจากภายนอกเข้าสู่เซลล์และยีน....	
.....	๔๑-๔๒
การสาธารณสุขแม่นยำ.....	๓๑
การเสื่อมตายของเซลล์ประสาท	๒๓
การหาลำดับเบสทั้งหมดตลอดสายดีเอ็นเอ	๔๕
การหาลำดับเบสในเอ็กโซมมนุษย์	๔๕
การหาลำดับเบสของบริเวณเฉพาะของจีโนมหลาย ๆ	
บริเวณที่สนใจ.....	๔๕
การออกแบบวัคซีนเลปโตสไปรา	๓๓

ข

ข้อมูลขนาดใหญ่.....	๔
---------------------	---

ค

เครื่องจักรฉลาด.....	๓, ๕
เครื่องมือสารสนเทศชีวศาสตร์.....	๓๓-๓๔, ๓๕
ความหมายของสุขภาพ.....	๓๗

จ

จีโนมของเชื้อเลปโตสไปรา.....	๓๓-๓๔
จีโนมิกส์.....	๒๙-๓๐, ๔๕-๔๖

ช

ชีวสารสนเทศ	๔๕-๔๖, ๕๐-๕๑
ชุดเครื่องมือสารสนเทศชีวศาสตร์.....	๓๓, ๓๕

ซ

เซลล์ที่	๓๓-๓๕
----------------	-------

ด

ตัวกำหนดทางชีวภาพ.....	๑๑, ๑๗, ๒๔
------------------------	------------

ท

ทรานสคริปโตมิกส์ ๔๕-๔๖
 ทาลัสซีเมีย ๓, ๗-๑๐

บ

บัญญัติความหมายของสุขภาพ ๓๗
 เบต้าทาลัสซีเมีย ๗
 ไปโออินฟอร์เมติกส์ ๔๕

ป

โปรแกรม-
 เอ็มเฮชซีเพรด ๓๓-๓๕
 โมเดลเลอร์ ๓๓, ๓๕
 การค้นหาอิโทปปี ๓๓, ๓๕
 คอมพิวเตอร์ทางสารสนเทศชีวศาสตร์ ๓๓-๓๔
 โปรตีโอมิกส์ ๔๕, ๔๗
 โปรตีน
 โปรตีน alpha synuclein ๒๕
 โปรตีน dystrophin ๑๙
 โปรตีน transthyretin ๑๘
 โปรตีนขนส่ง ๔๗
 โปรตีนโครงสร้าง ๓๙, ๔๗
 โปรตีนด้านกระบวนการเพื่อการดำรงชีวิต ๔๗
 โปรตีนโมเลกุลแห่งการทำงาน ๓๙
 โปรตีนหน้าที่เกี่ยวกับการยึดหด ๔๗
 โปรตีนหน้าที่ป้องกัน ๔๗
 โปรตีนหน้าที่สะสม ๔๗
 โปรตีนเอนไซม์ ๔๗
 ปฏิกริยาเมทิลเลชั่น ๔๐

ผ

ผลข้างเคียงของการแพทย์แม่นยำต่อการแพทย์และ
 สาธารณสุขในอนาคต ๕

พ

พยาธิสภาพของโรคโรคพาร์กินสัน ๒๓
 พฤติกรรมและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับบอริพันธุกรรม ๔๒-๔๓

ภ

ภูมิคุ้มกันบำบัด ๑๓

เภสัชพันธุศาสตร์ ๗, ๑๗, ๒๕, ๒๙, ๓๑

ม

มะเร็ง-
 เต้านม ๕, ๑๑, ๒๙, ๕๐
 ปอด ๑๑-๑๔, ๕๐
 ปากมดลูก ๓๐
 รังไข่ ๒๙
 ลำไส้ใหญ่ ๓๐
 เมต้าโลโบมิกส์ ๔๕, ๔๘
 เมต้าจีโนมิกส์ ๔๕, ๔๘
 ไมเกรน ๑๘, ๒๐

ย

ยา-
 nusinersen ๑๘
 ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง tyrosine kinase ๑๒
 ป้องกันไมเกรน ๒๐
 ยีน dystrophin ๑๙

ร

โรค hereditary transthyretin amyloidosis ๑๘
 โรคโลหิตจางทาลัสซีเมีย ๘-๙
 โรคไม่ติดต่อ ๒๙-๓๐, ๓๘
 โรคกล้ามเนื้อเจริญเพี้ยนดูเซนน์ ๑๘-๑๙
 โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากไขสันหลังเสื่อม ๑๘
 โรคฉี่หนู ๓๔
 โรคติดเชื้อ ๒๙, ๓๑
 โรคที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและโรคหายาก ๒๙-๓๐
 โรคปวดศีรษะไมเกรน ๑๘, ๒๐
 โรคพาร์กินสัน ๒๓-๒๗
 การวินิจฉัยและการรักษา ๒๓
 พยาธิสภาพ ๒๓
 ลักษณะทางเวชกรรม ๒๓
 ตัวกำหนดทางชีวภาพ ๒๔
 เวชกรรมตรงเหตุ ๒๔
 โรคมะเร็งปอด ๑๑
 การรักษาแบบมุ่งเป้า ๑๑-๑๒
 ภูมิคุ้มกันบำบัด ๑๓
 โรคลมชัก ๑๘-๑๙

ล

เลปโตสไปรา	๓๓-๓๕
ลูซีน ริช ริฟิท	๓๔

ว

เวชกรรมเฉพาะบุคคล	๑๗
เวชกรรมตรงเหตุ.....	๑-๓, ๔๕
ด้านการป้องกัน	๒๙
ในโรคปอด.....	๑๑
ในโรคทาลัสซีเมีย.....	๗
ในโรคระบบประสาท	๑๗
โรค hereditary transthyretin amyloidosis.....	๑๘
โรคกล้ามเนื้อเจริญเพี้ยนดูเซนน์ ...	๑๘-๑๙
โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง จากไขสันหลังเสื่อม	๑๘
โรคปวดศีรษะไมเกรน.....	๒๐
โรคลมชัก.....	๑๙
ในโรคโลหิตจางทาลัสซีเมีย.....	๗-๙
ด้านการรักษา.....	๙
ด้านการวินิจฉัย.....	๘
ในโรคพาร์กินสัน.....	๒๓
เวชศาสตร์เฉพาะบุคคล	(ดู เวชศาสตร์จำเพาะบุคคล)
เวชศาสตร์แม่นยำ.....	๑
เวชศาสตร์จำเพาะบุคคล	๑-๒, ๔
เวชศาสตร์ตรงเหตุ.....	(ดู เวชกรรมตรงเหตุ)

วัดซีนเลปโตสไปรา	๓๓
ไวรัสพาหะ.....	๙

ส

สาธารณสุขสุขแม่นยำ	๓, ๕-๖, ๓๑
--------------------------	------------

ศ

ศาสตร์ด้าน -โอมิคส์ 6 ระดับ	๔๖
ศูนย์ปฏิบัติการ "-โอมิคส์"	๔๕-๔๖, ๕๐-๕๑

อ

แอลฟาทาลัสซีเมีย	๗
แอลอาร์อาร์โปรตีน.....	๓๓-๓๔
โอมิคส์	๔๕-๔๖
- โอมิคส์ 6 ระดับ.....	๔๖
อภิปันธุกรรม	๓๗-๓๘, ๔๐-๔๓
อภิปันธุศาสตร์.....	๓๗, ๔๕, ๔๘
อีพิจีโนมิกส์.....	๔๕, ๔๘
อีพีเจเนติกส์.....	๔๘

ฮ

ฮีโมโกลบินเอฟ	๗, ๙
ฮีโมโกลบินอี	๗
ฮิสโตน	๔๐, ๔๘

ดัชนีภาษาอังกฤษ

A

acetylation	๔๐
afatinib	๑๒-๑๓
allopurinol.....	๓๑
alpha synuclein	๒๕
anaplastic lymphoma kinase gene (ALK) ..	๑๓-๑๔
atezolizumab.....	๑๓-๑๓

B

big data	๔
bioinformatics	๓๓, ๔๕, ๕๐
biomarker	๑๗, ๑๑, ๒๔

C

calcitonin genre related peptide (CGRP)	๒๐
carbamazepine.....	๓๑
cisplatin.....	๑๑-๑๒

D

docetaxel.....	๑๑, ๑๓-๑๔
drisapersen.....	๑๔
duchene muscular dystrophy.....	๑๘-๑๙
dystrophin	๑๙

E

epidermal growth factor receptor (EGFR)	๑๒
EGFR mutation.....	๑๒-๑๓
EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI).....	๑๒-๑๓
epigenetics	๓๗-๓๘, ๔๐, ๔๕, ๔๘
epigenome	๔๘, ๕๐
epigenome sequencing	๕๐
epigenomics	๔๕, ๔๘
erenumab	๒๐๒๐
erlotinib.....	๑๒-๑๓
eteplirsen.....	๑๙
exome sequencing.....	๔๕, ๕๐

exon

exon 19.....	๑๒
exon 20.....	๑๒
exon 21.....	๑๒
exon 51.....	๑๙
exon skipping	๑๙

F

frameshift mutation.....	๕๙
fremenezumab.....	๒๐
function-based metagenomics	๔๙

G

galcanezumab	๒๐
gene editing.....	๓
gene replacement therapy	๑๘
genome	๔๖
genome wide association studies/surveys (GWAS)	๑๗, ๒๕
genomic(s)	๔๕-๔๖
genomic medicine	๔
Genomics Thailand.....	๒๙
gefitinib.....	๑๒-๑๓

H

hereditary	
hereditary cancer	๒๙-๓๐
hereditary nonpolyposis colorectal cancer	๓๐
hereditary transthyretin amyloidosis	๑๘
histology approach.....	๑๒, ๑๔
histone.....	๔๐, ๔๘, ๕๐
HLA allele	๓๓, ๓๕
HLA-B*15:02.....	๓๑
HLA-B*58:01.....	๓๑
human genome.....	๓๘
human papillomavirus (HPV).....	๒๙-๓๐

I

immune checkpoint.....๑๓-๑๔
 immune checkpoint inhibitors (ICIs) ๑๓-๑๔
 immunotherapy ๑๓

L

Laboratory "-Omics" Center..... ๔๕-๔๖, ๕๐-๕๑
 leptospira vaccine ๓๓
 leucine-Rich Repeat Proteins..... ๓๓
 Lynch syndrome ๓๐

M

machine learning ๓
 metabolic protein..... ๔๗
 metagenome ๔๘
 metagenome sequencing ๕๐
 metagenomics..... ๔๕, ๔๘-๕๐
 Function-based metagenomics ๔๘
 Sequence-based metagenomics ๔๘
 metalobomics ๔๕, ๔๘
 metalobome..... ๔๘
 MHCpred..... ๓๓-๓๕
 MODELER in Discovery studio 3.0 ๓๓, ๓๕
 molecular
 molecular/molecularly-based approach
 ๑๒, ๑๔
 molecular docking..... ๓๓, ๓๕
 molecular profile ๑๑-๑๒

N

neurological disease ๑๗
 next generation sequencing (NGS)
 ๗-๘, ๑๗, ๓๐-๓๑, ๔๕-๔๖, ๕๑
 nivolumab ๑๓
 non-small cell lung carcinoma (NSCLC)..... ๑๑-๑๔
 nonsquamous cell carcinoma ๑๑
 nusinersen ๑๘

O

- Omics
 epigenomics ๔๕, ๔๘
 genomics ๔๕-๔๖
 metagenomics ๔๕, ๔๘-๕๐
 metalobomics..... ๔๕, ๔๘
 proteomics ๔๕
 transcriptomics ๔๕-๔๖
 onasemogene abeparvovec-xioi..... ๑๘
 oncogene-driven ๑๒-๑๔
 osimertinib..... ๑๒-๑๓

P

panel sequencing ๕๐
 Parkinson's disease ๒๓
 patisiran..... ๑๘
 PD-1 inhibitor ๑๓
 PD-L1 ๑๓-๑๔
 PD-L1 inhibitor ๑๓
 pembrolizumab..... ๑๓-๑๔
 pemetrexed..... ๑๑
 personalized medicine ๑, ๔, ๑๗
 personalized precision medicine..... ๑
 pharmacogenetic ๘, ๑๗, ๒๕
 pharmacogenomic..... ๗, ๘, ๒๕, ๒๘, ๓๑
 phosphorylation..... ๔๐
 platinum-based chemotherapy..... ๑๔
 precision medicine..... ๑, ๔, ๒๖, ๔๕
 - in neurological disease..... ๑๗
 - in Parkinson's disease ๒๓
 - in pulmonary disease ๑๑
 - in preventive aspect..... ๒๘
 - in thalassemia ๗
 precision public health..... ๓๑
 prevention ๓๐
 cancer ๒๘
 non-communicable diseases..... ๓๐
 undiagnosed and rare disease ๓๐

programmed cell death-1 (PD-1) ๑๓
 PD-1 inhibitor ๑๓
 proteinomics..... ๔๕
 proteome..... ๔๗
 pulmonary disease..... ๑๑

R

receptor๑๒-๑๓
 epidermal growth factor receptor (EGFR)
 ๑๒
 T790M receptor..... ๑๒

S

sequence-based metagenomics ๔๙
 sequencing
 epigenome sequencing ๕๐
 exome sequencing๔๕, ๕๐
 metagenome sequencing ๕๐
 next generation sequencing (NGS)
 ๗-๙, ๑๗, ๓๐-๓๑, ๔๕-๔๖, ๕๑
 targeted panel sequencing..... ๕๐
 targeted sequencing..... ๕๐
 transcriptome sequencing ๕๐
 whole genome sequencing (WGS)
๓๑, ๔๕, ๕๐
 whole transcriptome shotgun sequencing
 (WTSS)..... ๕๐
 severe cutaneous adverse reaction (SCAR)..... ๓๑
 signal triggering ๓๗
 single nucleotide polymorphism (SNP) ๓๑
 spinal muscular atrophy (SMA)..... ๑๘
 stratified medicine..... ๔
 structural protein..... ๔๗

substantia nigra..... ๒๓
 substantia nigra pars compacta (SNc)
 ๒๓

T

T790M receptor ๑๒
 targeted medicine..... ๑
 targeted panel sequencing..... ๕๐
 targeted sequencing..... ๕๐
 targeted therapy๑๑-๑๒, ๑๔
 thalassemia ๗
 transcription factor ๔๗
 transcriptome..... ๔๖-๔๗
 transcriptome networking ๔๗
 transcriptome sequencing..... ๕๐
 transcriptomics ๔๕-๔๖
 transthyretin ๑๘
 tyrosine kinase..... ๑๒

U

undiagnosed and rare disease ๓๐

V

vaccine ๓๓

W

wearable device..... ๒๐
 whole genome sequencing (WGS)..... ๓๑, ๔๕, ๕๐
 whole transcriptome shotgun sequencing
 (WTSS)..... ๕๐





ISBN 978-616-443-367-0