

3-1-2017

ย่อวารสาร

จตุชนัย สะivicามิน

สิทธิศักดิ์ พรรษาเวก

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

สะivicามิน, จตุชนัย and พรรษาเวก, สิทธิศักดิ์ (2017) "ย่อวารสาร," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 61: Iss. 2, Article 12.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol61/iss2/12>

This Journal Abstract is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ย่อวารสาร

Osteoarthritis year in review 2016: biology.
Blaney Davidson EN, van Caam AP, van der Kraan
PM. Osteoarthritis year in review 2016: biology.
Osteoarthritis Cartilage 2017;25:175-80.

เรื่องย่อ

บทความทบทวนนี้ได้ทำการคัดเลือกการศึกษาวิจัยในฐานข้อมูล PubMed โดยทำการเลือกบทความที่ตีพิมพ์ในพ.ศ. 2558 และ 2559 ที่ได้นำเสนอในการประชุม Osteoarthritis Research Society International (OARSI) สรุปใจความสำคัญของบทความโดยแบ่งตามหัวข้อดังนี้

1. Circadian rhythm

Circadian rhythm เป็นการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมทั้งทางกายและจิตใจซึ่งตอบสนองต่อความสว่างและความมืด แล้วตามด้วยวัฏจักรสว่าง - มืด 24 ชั่วโมง กระบวนการนี้มีความสำคัญต่อพฤติกรรมของเซลล์กระดูกอ่อนโดยผ่านการควบคุมโดย "clock gene" โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำงานของยีน *BMAL1* อาจทำให้ข้อบาดเจ็บเสียหายได้ และพบว่ายีน *BMAL1* มีการแสดงออกลดลงในกระดูกอ่อนของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่อาการรุนแรงมาก และในผู้สูงอายุมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบอีกว่าการขัดขวางการทำงานของยีนดังกล่าวมีผลต่อระดับ TGF- β receptor *ALK1* และ *ALK5* โดยเพิ่มการแสดงออก *ALK1* แต่ไม่เปลี่ยนแปลงการแสดงออก *ALK5* ซึ่งอัตราส่วน *ALK1* และ *ALK5* มีความเกี่ยวข้องกับโรคข้อเสื่อม นอกจากนี้ยังมีผลทำให้ระดับ *Nfat7c2* ซึ่งเป็น transcription factor ของเซลล์กระดูกอ่อนลดลง นักวิจัยค้นพบว่าการใส่ pro-inflammatory (interleukin-1 β หรือ lipopolysaccharide) สามารถยับยั้ง circadian rhythm ซึ่งกลไกนี้จำเพาะสำหรับกระดูกอ่อน

2. Transforming growth factor-beta (TGF- β) signaling
นักวิจัยพบว่า TGF- β มีการส่งสัญญาณผ่านได้หลายเส้นทาง ถ้าผ่านทาง *ALK5* จะส่งสัญญาณผ่าน Smad 2/3 ซึ่งทำหน้าที่คงสภาพกระดูกอ่อนไว้ และถ้าผ่านทาง *ALK1* จะส่งสัญญาณผ่าน Smad1/5/8 ส่งผลให้เซลล์กระดูกอ่อนมีขนาดใหญ่ขึ้น นอกจากนี้พบว่าการยับยั้ง TGF- β ทำให้อาการของโรคข้อเสื่อมดีขึ้นแต่ต้องคงระดับของ TGF- β ไว้ระดับหนึ่งเพื่อรักษาความแข็งแรงของกระดูกและกระดูกอ่อน นักวิจัยยังพบอีกว่ามีการสลับจาก Smad2/3 เป็น Smad1/5/8 ในกระดูกอ่อนที่เสื่อมสภาพขณะที่เซลล์กระดูกอ่อนเจริญพัฒนาเป็นเซลล์ตัวแก่ นอกจากนี้ยังพบอีกว่า miR-193b มีผลในการยับยั้ง TGF β 2, TGF β R 3, Smad 3 นักวิจัยยังพบอีกว่า Smurf 2 ซึ่งเป็น ubiquitin ligase ทำหน้าที่ยับยั้ง TGF- β signaling โดยส่งเสริมให้เกิดการสลายตัวของ receptor-Smads1, -2 และ -3 และ TGF- β receptor

3. Autophagy

Autophagy เป็นกลไกป้องกันเพื่อให้เซลล์มีชีวิตอยู่ในสภาพขาดแคลนสารอาหาร โดยอาศัยวิถีการสลายตัวของไลโซโซม พบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการอยู่อย่างเป็นปกติของเซลล์กระดูกอ่อนและโรคข้อเสื่อม โดยพบว่าเมื่ออายุมากขึ้น จำนวน autophagic vesicles ต่อเซลล์ลดลงและขนาดถุงต่อเซลล์เล็กลงด้วยยีนหลักที่ควบคุมกระบวนการนี้คือ *ATG5* และ *LC3* ซึ่งมีการลดลงในกระดูกอ่อนที่มีอายุมากและสัมพันธ์กับการตายของเซลล์กระดูกอ่อน ซึ่งการขาดหายไปของยีนเหล่านี้ก่อให้เกิดความเสียหายต่อโครงสร้างกระดูกอ่อนตามวัย นอกจากนี้ยังพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ mechanistic target of rapamycin (mTOR) ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง autophagy ในกระดูกอ่อนของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมและถ้าหากยับยั้ง mTOR อาจทำให้ผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมมีอาการดีขึ้นได้

4. Sirtuin6 (SIRT6) และเนื้อพื้กระดูกอ่อน

นักวิจัยค้นพบว่า SIRT6 ทำหน้าที่เกี่ยวกับสภาพสมดุลของกระดูกอ่อนโดยพบว่าหากการแสดงออกของ SIRT6 ลดลง สามารถทำให้เซลล์กระดูกอ่อนแก่ชราเกิดการทำลาย DNA และเสียการทำงานของ telomere นอกจากนี้ยังพบอีกว่าหากมีการเพิ่ม SIRT6 สามารถยับยั้งการแก่ชราของเซลล์ได้นักวิจัยได้พบว่ามีผลลดลงของ SIRT6 ในกระดูกอ่อนโรคข้อเข่าเสื่อมและลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น

นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมมีการเพิ่มขึ้นของ matrix/collagen cross linking enzymes ซึ่งนำไปสู่การฝืดแน่นของเนื้อพื้กระดูกอ่อนและส่งผลต่อการส่งสัญญาณเชิงกล (mechanotransduction) ของเซลล์กระดูกอ่อน อีกทั้งยังมีส่วนสำคัญต่อการนำไปสู่โรคข้อเสื่อมในที่สุด

5. การออกกำลังกายและ Lubricin และ Toll-like receptor (TLR)

มีการค้นพบว่าการออกกำลังกายด้วยความเร่งปานกลางในหนูสามารถป้องกันความเสียหายของเนื้อเยื่อข้อจากโรคข้อเสื่อมได้วิธีการหนึ่งคือการออกกำลังกายช่วยในการทำงานของกระดูกอ่อน คือ การเพิ่ม lubricin หรือ proteoglycan4 ซึ่งพบว่ามีแสดงออกมากในเซลล์กระดูกอ่อนและลดลงตามวัย นอกจากนี้ยังพบอีกว่า lubricin มีหน้าที่ต่อต้านกระบวนการอักเสบโดยผ่านการจับกับ pro-inflammatory receptors TLR2 และ TLR4 แล้วนำไปสู่การกระตุ้น NFkB ในที่สุดสามารถลดความเจ็บปวดได้นักวิจัยค้นพบอีกว่า TLR4 มีความเกี่ยวข้องกับ การเจ็บปวดโดยพบ receptor ชนิดนี้ในปมรากประสาท dorsal root ganglion (DRG) ถ้าหากมีการจับกับ ligand จะทำให้เกิดการปล่อย proalgesic chemokine MCP1 และเพิ่มแคลเซียมภายในเซลล์หากมีการยับยั้ง TLR4 สามารถลดความเจ็บปวดได้แต่ไม่ทั้งหมดเพราะยังมีกลไกอื่นหลงเหลืออยู่

6. ความเจ็บปวดและ Nerve growth factor (NGF)

นักวิจัยพบอีกว่า TLR2 เป็นตัวควบคุม NGF ในหมอนรองกระดูกของมนุษย์แสดงให้เห็นว่ามีหลายกลไกผ่าน TLRs ที่นำไปสู่อาการเจ็บปวด โรคข้อเสื่อมก่อให้เกิดอาการเจ็บปวด แต่ความเจ็บปวดดูเหมือนไม่สัมพันธ์กับการบาดเจ็บทางโครงสร้าง เช่น หนูที่ปราศจาก PKCdelta ถึงแม้ตรวจพบความเสียหายทางโครงสร้างลดลงแต่พบว่าการแสดงออกของ TrkA และ NGF เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งมีผลเพิ่มการงอกของแอกซอนของเซลล์ประสาทนำไปสู่ความเจ็บปวดในที่สุด นอกจากนี้ยังพบอีกว่ามีการเพิ่มขึ้นของ NGF ในกระดูกอ่อนผิวข้อและเป็นตัวการสำคัญเกี่ยวกับเรื่องการเจ็บปวดในโรคข้อเสื่อม

วิจารณ์

บทความนี้ได้นำเสนอความรู้ที่ทันสมัยล่าสุดในรอบปีที่ผ่านมา ทำให้เห็นแนวทางใหม่ในการนำไปประยุกต์ใช้เพื่อมุ่งพัฒนาไปสู่การรักษาโรคข้อเสื่อม โดยสรุปในแต่ละหัวข้อและคัดเลือกประเด็นที่สำคัญ ตั้งแต่กลไกพยาธิกำเนิดของโรค การดำเนินโรค รวมถึงความเจ็บปวด หรือแม้กระทั่งอาจนำไปสู่การปรับแนวคิด ทฤษฎี หรือความเชื่อเดิมที่มีมาตลอดว่าการออกกำลังกายเร่งให้เกิดข้อเสื่อมมากขึ้นหรือผู้ป่วยมีอาการทุเลา ซึ่งจำเป็นต้องรอการศึกษาค้นคว้าทดลองวิจัยในมนุษย์ต่อไป นอกจากนี้ยังสอดแทรกแนวคิดการมองรอบด้านทุกมิติ อาทิเช่น แม้อาการโดยรวมของโรคดีขึ้น แต่ความเจ็บปวดกลับไม่ได้ลดลง จึงหวังเป็นอย่างยิ่งว่าอุปบทความนี้อาจเป็นประโยชน์และให้ความรู้แก่ผู้สนใจ การทบทวนความรู้ในบทความนี้เป็นฐานความรู้ที่สำคัญในการต่อยอดการวิจัยเพื่อศึกษาทดลอง และทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคข้อเสื่อม ทั้งในระดับเซลล์ทดลอง ระดับสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ได้ในอนาคต

จตุรณัย สะวิคามิน

สิทธิศักดิ์ หารรักษาเวก

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย