

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 สามารถทำให้เซลล์กระดูกอ่อนแก่ชรา เกิดการทำลาย 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 หรือความเชื่อเดิมที่มีมาตลอดว่าการออกกำลังกายเร่งให้เกิดข้อเสื่อมมากขึ้นหรือผู้ป่วยมีอาการทรมาน ซึ่งจำเป็นต้องรอการศึกษาค้นคว้าทดลองวิจัยในมนุษย์ต่อไป นอกจากนี้ยังสอดแทรกแนวคิดการมองรอบด้านทุกมิติ อาทิเช่น แม้อาการโดยรวมของโรคดีขึ้น แต่ความเจ็บปวดกลับไม่ได้ลดลง จึงหวังเป็นอย่างยิ่งว่าอุปบทความนี้อาจเป็นประโยชน์และให้ความรู้แก่ผู้สนใจ การทบทวนความรู้ในบทความนี้เป็นฐานความรู้ที่สำคัญในการต่อยอดการวิจัยเพื่อศึกษาทดลอง และทำวิจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคข้อเสื่อม ทั้งในระดับเซลล์ทดลอง ระดับสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ได้ในอนาคต

จตุรณัย สะวิคามิน

สิทธิศักดิ์ หารรรษาเวก

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย