

## บทนำ

### ความสำคัญของ psoriasis ในประเทศไทย

psoriasis หรือ โรคสะเก็ดเงินหรือโรคเรื้อนกวาง เป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 1-3 ของประชากรโลก (1) ความชุกของการเกิดโรคแตกต่างกันไปตามภูมิประเทศ เชื้อชาติ และสิ่งแวดล้อม ตัวอย่างเช่น อัตราความชุกในประเทศ Samoa ต่ำสุดถึง 0% แต่ในประเทศ Arctic-Kasach'ye สูงถึง 11.8% (2) ทางด้านเอเชียซึ่งมีประชากรเชื้อชาติต่างๆ จำนวนมาก พบว่าความชุกของโรคสะเก็ดเงินใน India 0.5-1.5%, Malaysia 4-5.5%, Japan 1.18% และ Kuwait 3.1% เป็นต้น(3)

ลักษณะอาการทางคลินิกโดยทั่วไปคือคนไข้จะมีผื่นนูนหนาสีแดงมีขอบเขตชัดเจนและปกคลุมด้วยสะเก็ดสีเงิน ซึ่งรอยโรคส่วนใหญ่จะปรากฏบริเวณ ข้อศอก, เข่า, ศีรษะ, หรือบริเวณลำตัว (4) โดยโรคนี้สามารถพบได้ทุกช่วงอายุ อุบัติการณ์การเกิดโรคในเพศชายและหญิงไม่แตกต่างกัน

สำหรับประเทศไทย โรคสะเก็ดเงินจัดเป็นโรคผิวหนังชนิดที่ไม่ติดเชื่อที่พบได้บ่อยมาก โดยรายงานจากศูนย์ข้อมูลคอมพิวเตอร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่า มีผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกระหว่างปี 2550-2551 จำนวนทั้งสิ้น 2378 ราย เนื่องจากโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคที่ยังไม่มีวิธีการรักษาให้หายขาดได้ อาการของโรคสามารถบรรเทาและ/หรือกำเริบได้ตลอดเวลา วิธีการรักษาในปัจจุบันให้ผลเพียงให้โรคสงบชั่วคราว (remission) รวมทั้งการรักษาใหม่ที่มีค่าใช้จ่ายสูงก็ไม่สามารถทำให้โรคหายขาดหรือมีระยะการสงบของโรคที่นานได้ และยังไม่สามารถพยากรณ์ผลการรักษาได้แน่นอน ผู้ป่วยแต่ละรายมีการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน โรคสะเก็ดเงินจึงจัดเป็นโรคที่มีความสำคัญทางการแพทย์และสาธารณสุขของประเทศไทยในปัจจุบัน

### พยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงิน

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองซึ่งเกี่ยวข้องกับ T-lymphocyte (T-lymphocyte mediated skin autoimmune disease)(5) โดยผู้ป่วยมีพันธุกรรมที่มีแนวโน้มในการตอบสนองของภูมิคุ้มกันเป็นแบบ Th1 และ Th17 immune effector functions เมื่อมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน T cell ที่ตอบสนองจะเป็น T helper1, T-cytotoxic1 และ T-helper17 หลัง cytokines ได้แก่ interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin(IL)-12, IL-17, IL-22, IL-23 และ IL-2 เป็นต้น(6) (7) (4) นอกจากนี้ยังมีการหลั่ง proinflammatory cytokines และ chemokines ต่างๆ เช่น Tumor necrotic factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), IL-8 ทั้งหมดส่งผลให้มีการเจริญเติบโตและพัฒนาที่ผิดปกติของเซลล์ผิวหนัง มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์หลอดเลือด และเกิดการอักเสบขึ้น

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงของโรคและกลไกการเกิดโรคที่ชัดเจน แต่เชื่อว่าปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นส่วนประกอบที่สำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยแต่ละรายมีการแสดงออกของโรคและความรุนแรงของโรคที่ต่างกัน มีรายงานการวิจัยที่สนับสนุนว่าปัจจัยทางด้านพันธุกรรมมีส่วนสำคัญในการทำให้เกิดโรคคือการศึกษาคู่แฝดไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twins) ได้ค่า concordance rate ประมาณ 70% ในขณะที่เมื่อเปรียบเทียบกับแฝดไข่คนละใบ (dizygotic twins)

มีค่า 20% และจากการศึกษาในครอบครัว (Family studies) มีอุบัติการณ์แสดงให้เห็นว่า ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมมีผลต่อการเกิดโรคสะเก็ดเงิน การดำเนินของโรคจะสูงขึ้นมากถึงร้อยละ 50 หรือครึ่งหนึ่งของญาติพี่น้องสายเลือดเดียวกันเมื่อทั้งพ่อและแม่เป็นโรคสะเก็ดเงิน แต่อัตราความชุกจะลดลงถึงร้อยละ 16 เมื่อพ่อหรือแม่คนใดคนหนึ่งเป็นโรค และลดลงถึงร้อยละ 8 เมื่อทั้งพ่อและแม่ไม่ได้เป็นโรค ซึ่งการศึกษาเหล่านี้สนับสนุนว่าพันธุกรรมมีบทบาทที่สำคัญต่อโรคสะเก็ดเงิน 71% ของผู้ป่วยในวัยเด็กที่เป็นโรคสะเก็ดเงินมักมีประวัติทางครอบครัวมาก่อน(4) มีการศึกษาหา Susceptibility regions บนตำแหน่งต่างๆของโครโมโซมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคสะเก็ดเงินในมนุษย์ พบว่ามียีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค และการดำเนินของโรคสะเก็ดเงินหลายตัวเช่น ยีนที่มีตำแหน่งอยู่บนโครโมโซมที่ 1q21, 3q21, 4q, 7p, 8, 11, 16q, 17q, 20p และ 6p มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค และการดำเนินของโรค ปัจจุบันพบว่าการแสดงออกของยีนที่เปลี่ยนแปลงไปในโรคสะเก็ดเงินมีมากกว่า 1300 ยีนใน 19 susceptible loci บน 15 โครโมโซม(5)

### ความสำคัญของ DNA methylation กับโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis)

แนวทางการศึกษาในปัจจุบันนอกจากวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงลำดับเบสในยีนแล้ว ยังมีการศึกษาผลของการควบคุมแบบนอกเหนือพันธุกรรม (epigenetics) ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงกลไกการทำงานของยีนโดยไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงลำดับเบสของสาย DNA โดยเฉพาะการเกิดภาวะ DNA methylation ภายในยีน ซึ่งเป็นกลไกควบคุมการแสดงออกของยีนในเซลล์จำเพาะต่างๆด้วย โดยการศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของการเกิดมะเร็งกับการเปลี่ยนแปลงระดับ DNA demethylation/methylation ทั้งในส่วนยีนควบคุมการแสดงออกของมะเร็ง (oncogene) และยีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene)(8, 9) (10)

การศึกษา DNA methylation กับการเกิดโรค autoimmune ยังมีไม่มากนัก แต่อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้ที่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการเปลี่ยนแปลงระดับ DNA methylation กับการเกิดโรคกลุ่มภูมิคุ้มกันต้านทานเนื้อเยื่อตนเองเช่น โรค SLE และโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis)

จากข้อมูลการศึกษาทางพันธุกรรมที่เพิ่มขึ้นเรื่อยมา พบว่า epigenetics มีความสำคัญต่อการเกิดโรคสะเก็ดเงิน โดยคณะผู้วิจัยได้รายงานการศึกษา epigenetics ที่สัมพันธ์กับโรคสะเก็ดเงินเป็นรายงานแรกของโลก โดยศึกษาภาวะ methylation ของยีน *SHP-1* ซึ่งทำหน้าที่เป็น negative regulatory signal gene ของ epithelial cells และจัดอยู่ในกลุ่มของ tumor suppressor gene ใน hematopoietic cells *SHP-1* มีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับการควบคุมกระบวนการเจริญและเพิ่มจำนวนซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์นั้นๆ จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า บริเวณ promoter ของยีนนี้เกิดกระบวนการ demethylation หรือ hypomethylation ในเซลล์ผิวหนังของคนไข้โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นอาสาสมัครปกติ ผลการศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่ากระบวนการ hypomethylation จึงน่าจะมีบทบาทสำคัญต่อพยาธิกำเนิดของโรคผิวหนัง (skin pathogenesis) โดยเฉพาะเกี่ยวข้องกับการเพิ่ม *SHP-1* transcription ในผิวของโรคสะเก็ดเงิน (11)

จากการศึกษาในครั้งนี้รวมถึงรายงานการศึกษาที่ผ่านมานำไปสู่สมมุติฐานว่าน่าจะมีการเปลี่ยนแปลงระดับ DNA methylation บริเวณ repetitive sequence และ promoter ของยีนต่างๆในยีน

การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจจะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนต่างๆ โดยผลของการเปลี่ยนแปลงระดับ methylation ในยีนเหล่านี้อาจเป็นกลไกที่สำคัญในการเกิดโรคและการดำเนินของโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis)

ในการศึกษาที่ผู้วิจัยจะทำการศึกษากว้าง genome-wide DNA methylation ในคนไข้โรคสะเก็ดเงินเปรียบเทียบกับคนปกติ เพื่อหาความสัมพันธ์ของกระบวนการ genome-wide DNA methylation กับการเกิดโรคสะเก็ดเงิน นอกจากนี้ผู้วิจัยยังจะทำการคัดเลือกยีนจำเพาะ(candidate gene)ที่เกี่ยวข้องกับ พยาธิกำเนิดของโรคและทำการศึกษากว้าง DNA methylation ในยีนนั้น รวมถึงศึกษากลไกการเกิด methylation ของยีนนั้นในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน/ โดยทำการศึกษาใน เซลล์ผิวหนังและเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆของผู้ป่วย เพื่อนำไปสู่การเข้าใจกลไกการเกิด และการดำเนินของโรคสะเก็ดเงินและอาจเป็นประโยชน์ในการนำมาใช้เป็นดัชนีบ่งชี้โอกาสของการเกิดโรค และความรุนแรงของโรค องค์ความรู้ในครั้งนี้อาจนำมาพัฒนาวิธีป้องกันและรักษาโรคแบบใหม่ที่มี ประสิทธิภาพยิ่งขึ้นต่อไป