

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาของปัญหา

ไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B virus: HBV) ทำให้เกิดอาการตับอักเสบดีทั้งหมดชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง พบได้ทั่วโลกและเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ ปัจจุบันพบพาหะหรือการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทั่วโลกประมาณ 350-400 ล้านคน [1, 2] โดยพบในแถบเอเชียและแปซิฟิกตะวันตกประมาณร้อยละ 75- 80 พบผู้ที่ติดเชื้อรายใหม่แล้วแสดงอาการตับอักเสบบีในเด็กประมาณร้อยละ 10 ส่วนผู้ใหญ่พบประมาณร้อยละ 30-50 ประเทศไทยมีความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบบีสูงเช่นเดียวกับประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ จีนและแอฟริกา โดยพบประมาณร้อยละ 6-10 ของประชากรทั้งหมด คิดเป็นจำนวน 6-7 ล้านคน ซึ่งกลุ่มคนเหล่านี้มีความเสี่ยงที่จะพัฒนาไปเป็นโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง โรคตับแข็งและมะเร็งตับต่อไป [3] โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับเป็นผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสูงถึงร้อยละ 80 [4] กลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเสียชีวิตประมาณหนึ่งล้านรายต่อปีมีสาเหตุหลักมาจากภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ อย่างไรก็ตามผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีประมาณร้อยละ 90-95 สามารถกำจัดเชื้อและหายได้ ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 5-10 ที่ไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ทำให้เป็นพาหะหรือมีการติดเชื้อแบบเรื้อรัง [5, 6] โดยตรวจพบ hepatitis B surface antigen (HBsAg) ในซีรัมนานมากกว่า 6 เดือน การที่จะพัฒนาไปเป็นการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังพบว่าเกี่ยวข้องกับช่วงอายุขณะติดเชื้อ การติดเชื้อในเด็กซึ่งรับเชื้อมาจากมารดาที่เป็นพาหะขณะคลอดพบการติดเชื้อเรื้อรังสูงถึงร้อยละ 90 [7, 8] เนื่องจากในวัยเด็กภูมิคุ้มกันยังทำงานไม่สมบูรณ์พอที่จะกำจัดเชื้อไวรัสได้ ส่วนในผู้ใหญ่ที่บ่งชี้ที่อาจทำให้ผู้ติดเชื้อแต่ละคนมีผลลัพธ์ที่แตกต่างกันคือหายจากการติดเชื้อหรือเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ได้แก่ ความแตกต่างของไวรัส ความแตกต่างของพันธุกรรมของโฮสต์และการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน [7, 9] กลไกการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่แตกต่างกันมีผลต่อการดำเนินของโรคให้หายจากการติดเชื้อหรือเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง [10] การทำลายไวรัสและเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสใช้ทั้ง humoral immunity และ cellular immunity แต่ cellular immunity มีบทบาทสำคัญกว่า กล่าวคือไวรัสที่อยู่นอกเซลล์จะถูกทำลายโดย activated macrophage และถูก interferon ชัดขวางมิให้เพิ่มจำนวนเซลล์ที่ติดเชื้อทางด้าน humoral immunity นั้น แอนติบอดีมีบทบาทโดยชัดเจนมิให้ไวรัสเข้าสู่ host cell ทำให้

ไวรัสแตกสลายโดยทำงานร่วมกับคอมพลีเมนต์และช่วยให้ฟาโกไซต์จับกินไวรัสได้ดีขึ้น สำหรับเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสนั้นแอนติบอดีจะทำให้เซลล์ดังกล่าวแตกสลายได้ 2 วิธี คือจับกับเซลล์ดังกล่าวเป็นสารประกอบเชิงซ้อนภูมิคุ้มกันแล้วกระตุ้นคอมพลีเมนต์ทางตรง หรือ antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC) ซึ่งร่างกายใช้แอนติบอดีเชื่อมโยงระหว่างเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสกับเซลล์บางชนิด เช่น Natural Killer cell (NK cell), T lymphocyte, polymorphonuclear leukocyte และ macrophage กลไกดังกล่าวยังผลให้เซลล์ติดเชื้อไวรัสแตกสลาย [11]

การตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายในการกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นต้องอาศัยไซโตไคน์เป็นสื่อกลางในการกระตุ้นและยับยั้งเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน ไซโตไคน์กลุ่ม T helper 1 cytokine (Th1) ได้แก่ Interleukin (IL)-2, Interferon-gamma (IFN- γ) และ Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) มีบทบาทในการกระตุ้นการทำงานของ activated cytotoxic T lymphocyte ในการกำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อ ส่วนไซโตไคน์กลุ่ม T helper 2 cytokine (Th2) ได้แก่ IL-4, IL-5 และ IL-10 นั้นมีบทบาทในการกดการตอบสนองของ Th1 แต่กระตุ้น B lymphocyte ซึ่งทำหน้าที่ในการสร้างแอนติบอดี [12, 13, 14]

ความหลากหลายของยีน (single nucleotide polymorphism: SNP) ไซโตไคน์ในส่วนของโปรโมเตอร์และเนื้อยีน พบว่ามีการรบกวนการแสดงออกของยีนหรือระดับของไซโตไคน์นั้น เช่น TNF- α ตำแหน่ง -308 ถ้าเป็น A/A หรือ A/G จะสร้าง TNF- α ในระดับสูง แต่ถ้าเป็น G/G จะสร้างในระดับต่ำ [15] ยีน IFN- γ ตำแหน่ง +874 ถ้าเป็น T/T จะสร้าง IFN- γ ในระดับสูง แต่ถ้าเป็น T/A จะสร้างในระดับปานกลาง แต่ถ้าเป็น A/A จะสร้างในระดับที่ต่ำ [16] ส่วนยีน IL-10 ใน SNP 3 ตำแหน่งคือ -1082(G/A), -819(C/T) และ -592(A/C) หากมี haplotype เป็น GCC, ACC และ ATA จะสร้าง IL-10 ในระดับที่สูง, กลาง และต่ำตามลำดับ [17, 18]

จากการทบทวนวรรณกรรม พบรายงานความหลากหลายของยีนไซโตไคน์มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ [19] โดยเฉพาะอย่างยิ่งคนไทยมีความแตกต่างจากคนผิวขาวหลายยีน ได้แก่ IFN- γ และ IL-10 การศึกษานี้จึงทำการศึกษาคความหลากหลายของยีนไซโตไคน์ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประชากรไทย เนื่องจากประเทศไทยจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความชุกของพาหะสูง ส่วนอเมริกาและยุโรปจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความชุกของพาหะต่ำ [20, 21]

จุดมุ่งหมายของการวิจัย

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมในส่วนโปรโมเตอร์และยีนไซโตไคน์ ประกอบด้วยยีน *IL-10*, *IFN- γ* และ *TNF- α* ในประชากรไทยและผลลัพธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

สมมติฐานของการวิจัย

ความหลากหลายทางพันธุกรรมในส่วนโปรโมเตอร์และยีนไซโตไคน์ หากนำไปสู่การแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของไซโตไคน์กลุ่ม Th1 ได้แก่ *IFN- γ* และ *TNF- α* อาจนำไปสู่การทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อทำให้เกิดภาวะตับอักเสบและอาจหายจากการติดเชื้อมีการสร้างภูมิคุ้มกันเกิดขึ้น แต่ถ้านำไปสู่การแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของไซโตไคน์กลุ่ม Th2 ได้แก่ *IL-10* อาจนำไปสู่การกดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันด้าน cellular immunity และทำให้เกิดภาวะตับอักเสบแบบเรื้อรังตามมา

ความสำคัญของการวิจัย

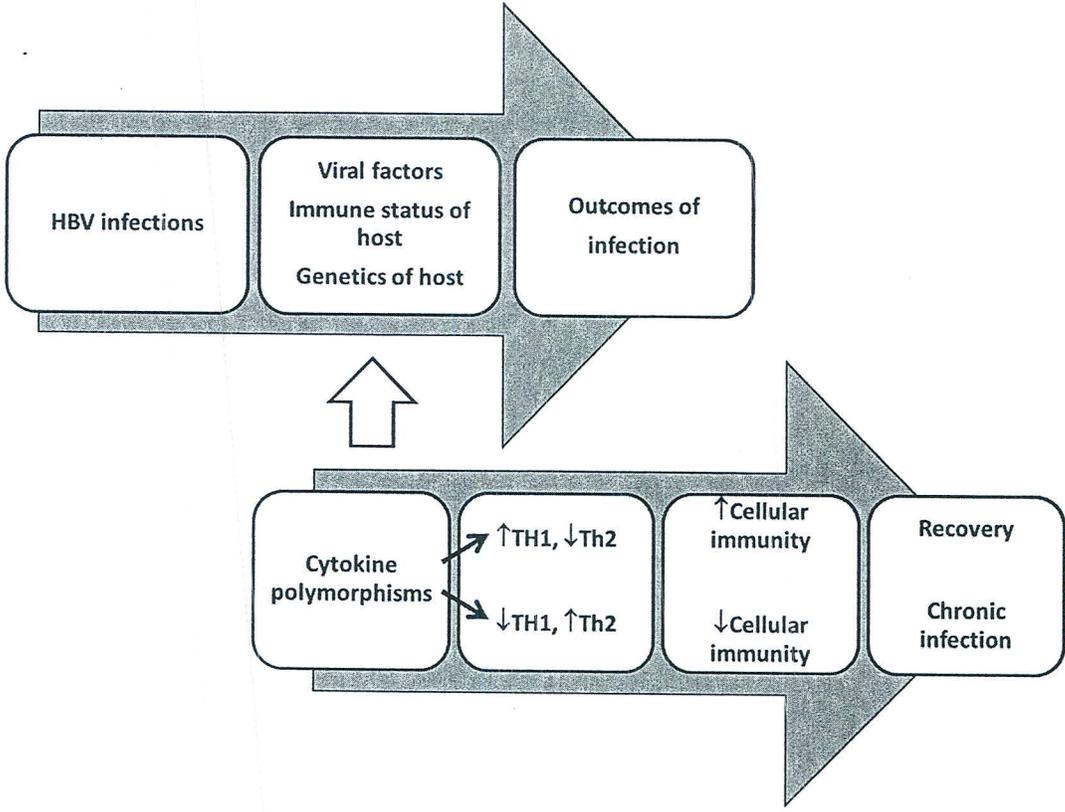
ไซโตไคน์เป็นสารที่มีบทบาทในการกระตุ้นหรือกดการตอบสนองของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดของไซโตไคน์ การเปลี่ยนแปลงของลำดับเบสในส่วนโปรโมเตอร์ของยีนอาจส่งผลกระทบต่อให้เกิดการแสดงออกของยีนที่เพิ่มหรือลดลงกว่าปกติได้ อีกทั้งหากเป็นการเปลี่ยนแปลงของลำดับเบสในส่วนเนื้อยีนของไซโตไคน์นั้น อาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนซึ่งอาจส่งผลต่อการทำหน้าที่ของไซโตไคน์นั้นผิดปกติไปได้ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของลำดับเบสในส่วนโปรโมเตอร์และส่วนเนื้อยีนไซโตไคน์ อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่ทำให้คนที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีบางคนไม่สามารถกำจัดเชื้อออกจากร่างกายได้กลายเป็นคนที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง โดยการศึกษาี้ทำให้ทราบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายในส่วน โปรโมเตอร์และยีนไซโตไคน์กับผลลัพธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งอาจเป็นกลไกหนึ่งของร่างกายทำให้ผลการตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่แตกต่างกัน และความรู้ที่ได้จะเป็นความรู้พื้นฐานเพื่อนำไปพัฒนาแนวทางการป้องกันและรักษาโรคต่อไป

ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เลือกกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาในกลุ่มประชากรไทย ซึ่งครอบคลุมไซโตไคน์ 3 ยีน ประกอบด้วยยีน *IFN- γ* ในตำแหน่ง +874, *IL-10* ในตำแหน่ง -1082, -819, -592 และ *TNF- α* ในตำแหน่ง -308, -238 รวม SNPs ทั้งหมด 6 ตำแหน่ง

กรอบแนวคิดการวิจัย

ปัจจัยที่ทำให้คนที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแล้วให้ผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน ได้แก่ ปัจจัยจากไวรัสที่แตกต่างกัน ภาวะภูมิคุ้มกันของคนติดเชื้อ และความแตกต่างทางพันธุกรรมของแต่ละคน การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนไซโตไคน์ซึ่งอาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของภาวะภูมิคุ้มกันทำให้แต่ละคนมีความแตกต่างกันอาจนำไปสู่ผลลัพธ์การติดเชื้อที่แตกต่างกันได้ แสดงดังภาพ 1 โดยการศึกษานี้ได้เลือกยีน IFN- γ และ TNF- α ซึ่งเป็นไซโตไคน์กลุ่ม Th1 และยีน IL-10 ซึ่งเป็นไซโตไคน์กลุ่ม Th2 ในคนที่ SNP ที่เกิดขึ้นนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์กลุ่ม Th1 แต่ลดลงของไซโตไคน์กลุ่ม Th2 อาจนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์ซึ่งนำไปสู่การกำจัดเซลล์ติดเชื้อไวรัสทำให้หายจากการติดเชื้อได้ ในทางตรงกันข้ามคนที่ SNP ที่เกิดขึ้นนำไปสู่การลดลงของไซโตไคน์กลุ่ม Th1 แต่เพิ่มขึ้นของไซโตไคน์กลุ่ม Th2 อาจนำไปสู่การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์ลดลงทำให้ไม่สามารถกำจัดเชื้อได้นำไปสู่การติดเชื้อแบบเรื้อรัง



ภาพ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย