

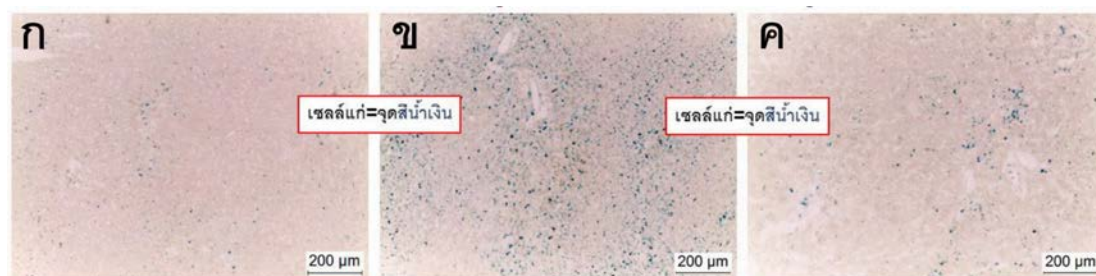


ย่อนวัยโดยการเสริมความคงทน ให้ DNA (rejuveniling by DNA stability)

อภิวัดน์ มุกิรางกูร

บทนำ

จากงานวิจัยที่คณะผู้วิจัยของผู้เขียนทำให้เราได้ค้นพบลักษณะความชราของ DNA และพัฒนาวิธีการตกแต่ง DNA ด้วย มณีแดง เพื่อแก้ไขลักษณะของความชรานั้น ผลคือ หนูทดลองที่ชราแล้ว มี DNA ที่คงทนขึ้น มีความจำ การทำงานของตับ ขนาดของเนื้อไขมันในช่องท้องกลับเป็นเหมือนหนูทดลองที่อายุน้อยอยู่ นอกจากนี้ พบว่า พังผืดในตับหายไปเหมือนเป็นตับปกติ ผลการศึกษานี้ทำให้เกิดความหวังว่าในอนาคตเราจะสามารถรักษาโรคต่าง ๆ ในผู้สูงอายุได้ และทำให้สุขภาพโดยรวมของผู้สูงวัยมีความแข็งแรงสมบูรณ์เหมือนคนหนุ่มสาว (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. แสดงการพัฒนาวิธีการตกแต่ง DNA ด้วยมณีแดง โดยทดลองในหนู ก. ตับหนู 7 เดือน ข. ตับหนู 30 เดือน และ ค. ตับหนู 30 เดือนหลังได้รับมณีแดง

มณีแดง

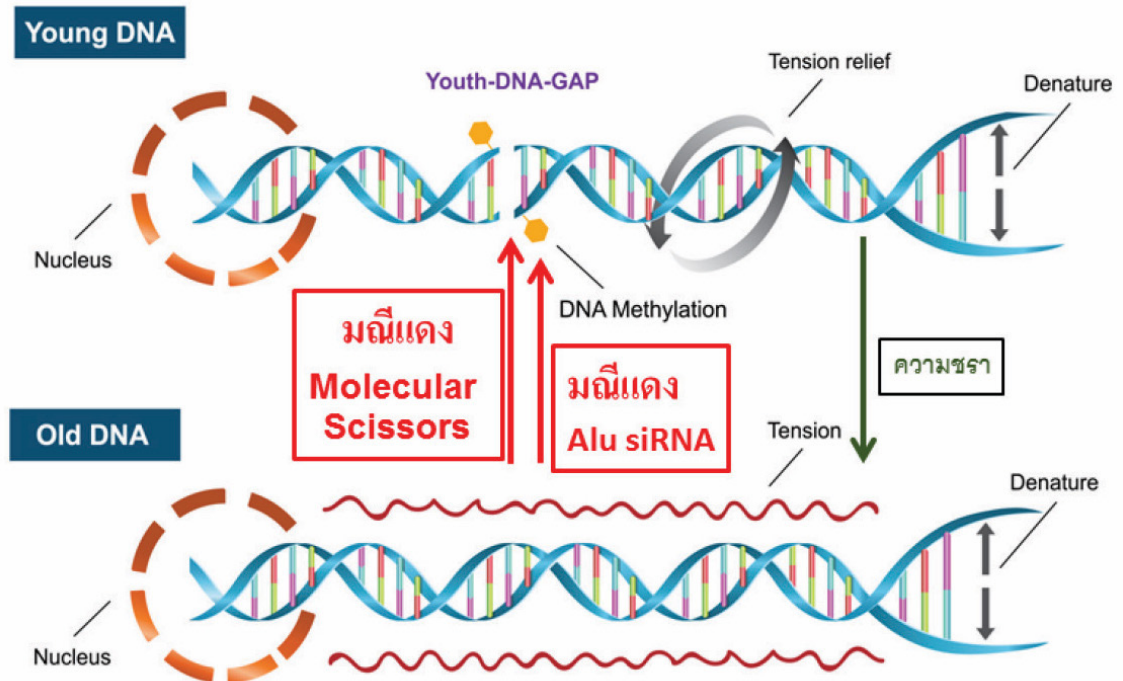
มณีแดงมีคุณสมบัติย่อนวัย DNA โดยการทำให้สารพันธุกรรมเสถียร เรียกว่าเป็น REjuvenating DNA by GEnomic stability Molecules (REDGEMs) การจะประดิษฐ์มณีแดงได้ เราต้องมีความรู้ว่า DNA ที่ชราเป็นอย่างไร เสียหายง่ายเพราะอะไร และทำให้เซลล์ชราได้อย่างไร

และมณีแดง การตกแต่ง DNA ที่ชราแล้วให้กลับเป็นหนุ่มสาวได้อย่างไร ข้อบ่งชี้และข้อห้ามทางการแพทย์ในการใช้มณีแดง (ในอนาคต)

DNA ชรา

DNA ของคนชราและคนหนุ่มสาวไม่เหมือนกันตรงที่การตกแต่ง DNA งานวิจัยของเราค้นพบการตกแต่ง DNA ที่มีหน้าที่เพิ่มความแข็งแรงให้แก่ DNA และเมื่อและพบว่าการตกแต่ง DNA นี้ลดลงในผู้สูงอายุ มีผลให้ DNA ของผู้สูงอายุเสียหาย (DNA damage) ได้ได้ง่าย

การตกแต่ง DNA ที่มีบทบาทเพิ่มความแข็งแรงใน DNA ของคนหนุ่มสาวมี 2 ตัว ได้แก่ DNA methylation และ Youth-DNA-GAP (รูปที่ 2) DNA methylation เป็นการตกแต่ง DNA ที่รู้จักกันดีคือการเติมหมู่เมทิลบนสาย DNA (รูปที่ 2) ส่วน youth-DNA-GAP เป็นการตกแต่ง DNA ที่ทีมของเรารายงานการค้นพบในปี ในปี ค.ศ. 2008 โดยที่ทีมวิจัยของผมค้นพบว่า DNA ของเราถูกตัดให้มีช่องว่างเป็นรอยแยกหรือข้อต่อ (gap) สิบปีต่อมาทีมวิจัยของเราพบว่า gap นี้ลดลงใน เซลล์ยีสต์ที่แก่แล้ว จึงตั้งชื่อ DNA gap นี้ว่า youth-DNA-GAP (รูปที่ 2) youth-DNA-GAP นี้ทำงานเหมือนข้อต่อรางรถไฟ ที่มีเพื่อป้องกันการบิดของรางรถไฟเมื่อขยายตัวจากความร้อน การที่เซลล์จะอ่านรหัส ลำดับเบสเพื่อทำงานสร้าง RNA หรือแบ่งตัว DNA ก็ตามจำเป็นต้องแยกสายคู่ออกจากกันชั่วคราว เรียกการแยกนี้ว่า denature จากโครงสร้างที่เป็นเกลียวคู่ การแยกสาย denature จะทำให้เกิดการหมุน ส่งต่อเป็นคลื่นบิดม้วนไปตลอดสาย DNA ถ้าคลื่นบิดม้วนนี้ก็จะทำให้เกิดแรงบิดจนทำให้ DNA เสียหาย (DNA damage) ได้ง่าย ส่วนเซลล์ที่มี Youth-DNA-GAPs มาก ก็จะทำให้คลื่นแรงบิดนี้ถูกระบายจากการหมุนที่ youth-DNA-GAP ที่อยู่ระหว่างทางการวิ่งของคลื่นบิดม้วนนี้ ทำให้ DNA ไม่เครียดและไม่ถูกทำลาย (รูปที่ 2)



รูปที่ 2. แสดงกลไกการทำงานของมณีแดงกับการตกแต่ง DNA

DNA damage เป็นความเสียหายร้ายแรงของเซลล์ ดังนั้น เมื่อมี DNA damage เซลล์จะหยุดการทำงานบางส่วนเพื่อให้เวลาซ่อมแซม DNA การหยุดการทำงานของเซลล์นี้หากเกิดต่อเนื่องจะทำให้เซลล์แก่ชรา เรียกว่า senescence

โดยสรุป DNA ของเซลล์จะมี youth-DNA-GAP และ DNA methylation มากกว่า เซลล์ชรา ทำให้เซลล์หนุ่มสาวมีการเกิด DNA damage น้อยกว่า DNA damage ที่เกิดขึ้นโดยง่ายในเซลล์ชรา จะทำให้ เซลล์หยุดทำงานเพื่อซ่อมแซม DNA ส่งผลให้เซลล์นั้น ๆ มีรูปร่างและการทำงานที่ชราแล้ว ในที่สุด

หมายเหตุ: ผลการศึกษา youth-DNA-GAP ในคนชรา อยู่ระหว่างการพิจารณาเพื่อตีพิมพ์

มณีแดง

มณีแดง หรือ REDGEMs คือ ซิวโมเลกุลที่ใช้สร้าง youth-DNA-GAP หรือ DNA methylation (รูปที่ 2) ในปี ค.ศ. 2019 คณะผู้วิจัยได้ทดสอบการเติม DNA methylation ด้วย Alu siRNA และพบว่าเซลล์มี DNA ที่เสถียรขึ้น อย่างไรก็ดี ผลการศึกษาย้อนวัยใน รูปที่ 1 เป็นการไข่มณีแดงที่สามารถสร้าง Youth-DNA-GAP เนื่องจากผลงานวิจัยอยู่ระหว่างรอผลพิจารณาเพื่อตีพิมพ์ ผมจึงขอใช้ คำว่า กรรไกรโมเลกุล (molecular scissors) แทนชื่อจริงไปก่อน

จากรูปที่ 1 มณีแดง คือ ส่วนของยีนที่เป็น molecular scissor ถูกนำส่งเข้าเซลล์ด้วยเทคโนโลยีนาโนที่ใช้ แคลเซียม และฟอสเฟต พบว่าสามารถเพิ่มความคงทนต่อ DNA ได้ และเมื่อฉีดเข้าหนูที่ชราแล้วพบว่า หนูเหล่านั้นย้อนวัยกลับเป็นหนุ่ม ทั้ง ความจำ การทำงานของตับ จำนวนเซลล์ชรา ไขมันในช่องท้อง และโมเลกุลที่พบเมื่อมี DNA damage และในเซลล์ชราอื่น ๆ รวมทั้งพังผืดในตับก็ลดลงจนเหมือนตับปกติอีกด้วย

อนาคต

ความชราเป็นปัจจัยสำคัญในการทำให้เกิดโรคต่าง ๆ เช่น สมอเสื่อม หลอดเลือดแข็ง หัวใจวาย กระดูกผุ ความชราของอิมมูนเซลล์ทำให้กำจัดมะเร็งไม่ได้ และการเสื่อมสมรรถภาพโดยทั่วไปของร่างกาย เป็นต้น ผลการย้อนวัยอันน่าตื่นตะลึงของมณีแดงนี้ทำให้คาดหวังได้ว่าจะสามารถใช้รักษาโรคเหล่านี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากจะมีศักยภาพในการรักษาโรคต่างเหล่านี้การที่ มณีแดงสามารถลดพังผืดในตับหนูได้ แสดงว่าอาจจะมีศักยภาพต่อการในการรักษาโรคที่มีสารโมเลกุลขนาดใหญ่แปลกปลอมได้ เช่น การมีสารแอมิลอยด์ในผู้ป่วยสมองเสื่อมแบบอัลไซเมอร์ หรือการมีพังผืด ในตับ ปอด หรือ ไต เป็นต้นนอกจากความชรามีหลายกรณีที่ DNA damage เป็นกลไกทำให้เกิดความผิดปกติ เช่น เบาหวาน ไขมัน ไฟไหม้ โรคชราเร็วจากยีนซ่อมแซม DNA กลายพันธุ์ เป็นต้น ทำให้สามารถคาดเดาได้ว่า มณีแดง น่าจะมีประโยชน์ในประชากรผู้ป่วยกลุ่มนี้ (รูปที่ 1)

อย่างไรก็ดีการนำมณีแดงมาใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ เหล่านี้ยังมีขั้นตอนการศึกษาอีกมากและมีคำถามอีกมากมายที่จะต้องศึกษา เช่น ผลระยะยาวของมณีแดง การให้มณีแดงซ้ำทำได้หรือไม่ และก่อนจะใช้ในคน สัตว์ที่มีสรีระใกล้เคียงมนุษย์มากกว่าหนูจะตอบสนองต่อมณีแดงอย่างไร เป็นต้น

สรุป

มณีแดงเป็นยาย้อนวัยที่เกิดจากการค้นพบกลไกความชราของเซลล์ใหม่ โดยกลุ่มวิจัยไทย มณีแดงมีศักยภาพในการรักษาโรคที่เกิดจากความชราหรือโรคที่มี DNA ถูกทำลาย อย่างไรก็ดียังต้องมีการศึกษาทางคลินิกอีกหลายขั้นตอนก่อนจะนำมณีแดงมาใช้ได้จริง