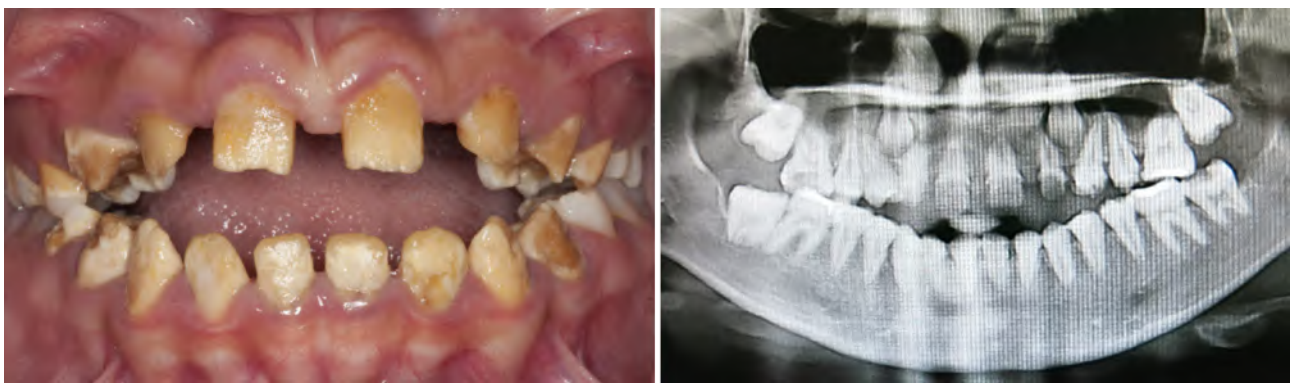
ทันตแพทย์กับจีโนมิกส์ ตอนที่ 2

เรียบเรียงโดย ทญ.ทิตยา ไชยบุญญารักษ์
ศ.ทญ.ดร.ทัณฑริรา พรทวีทัศน์
ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางจีโนมิกส์และทันตกรรมแม่นยำ
คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถึงเวลามาลองสำรวจว่าจีโนมิกส์เกี่ยวข้องกับโรคในช่องปากอย่างไร ไม่ว่าจะโรคฟันผุ ความผิดปกติของโครงสร้างฟัน โรคปริทันต์อักเสบ จำนวนฟันผิดปกติ หรือมะเร็งช่องปาก มันจะมาเกี่ยวยังไงกับความรู้เรื่องยีนและพันธุกรรมกันนะ

ในบทความก่อนเราได้เปรียบเทียบว่า “จีโนม” คือหนังสือคู่มือชีวิตที่ระบุวิธีการสร้างร่างกายของมนุษย์เอาไว้ ส่วน “ยีน” ที่เป็นรหัสสารพันธุกรรมที่ควบคุมการแสดงออกนั้น เปรียบเสมือนเป็น “ย่อหน้าหนึ่ง” ในหนังสือจีโนม ตัวหนังสือแต่ละตัวที่เรียงร้อยกันในย่อหน้า (เบส A, G, C, T) เป็นรหัสพันธุรรมที่จะถูกอ่าน และถอดรหัสออกมาเป็นโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของโครงสร้างอวัยวะ หรือสารเคมีที่ทำงานในร่างกายของเรา หากเกิดความผิดปกติที่ตัวหนังสือ เช่น ตัวหนังสือเปลี่ยนจาก C ไปเป็น A (Single base substitution) หรือบางตัวหนังสือหายไป (Base deletion) หรือมีการเขียนซ้ำข้อความเดิม (Duplication) สิ่งนี้เรียกว่าเกิด**การกลายพันธุ์ (Variant หรือ Mutation)** ของยีน ผลที่จะตามมาคือกระบวนการอ่านและแปลผลจากยีนนั้น ๆ ผิดพลาด เส้นโปรตีนที่ได้จากการถอดรหัสออกมาอาจหยุดสร้างเป็นสายสั้นกุดกันดื้อ ๆ หรือได้เป็นก้อนโปรตีนที่เสียสภาพ ทำงานไม่ได้ ทำให้เกิดโรค พูดกันง่าย ๆ ว่าคู่มือผิดเพี้ยน โปรตีนก็พัง

พันธุกรรมเป็นตัวกำหนดจำนวน ตำแหน่ง และโครงสร้างใบหน้าและฟัน ดังนั้นเมื่อพันธุกรรมผิดปกติเลยส่งผลต่อโครงสร้างของเนื้อฟันอ่อนแอ ฟันขึ้นไม่ครบ ฟันเกิน ฟันและกระดูกเบ้าฟันติดเชื้อง่ายกว่าปกติ เหงือกโตผิดรูป ภูมิคุ้มกันในช่องปากที่จะต่อสู้กับแบคทีเรียลดลง เมื่อท่านใดมียีนกลายพันธุ์ จึงอาจเสี่ยงที่จะมีโรคในช่องปากมากกว่าคนอื่น ตัวอย่างเช่น เกิดความผิดปกติที่ยีนที่มีบทบาทในการสร้างเนื้อฟัน เช่น ยีน *AMELX* ที่สร้างโปรตีน Amelogenin ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการควบคุมการสร้างและพัฒนาของผลึกอีนาเมล ยีน *KLK4* ที่สร้างเอนไซม์ Protease ทำหน้าที่ย่อยโปรตีนใน Enamel matrix หรือ ยีน *FAM83H* ที่มีบทบาทในการสร้างโครงร่างและสะสมแร่ธาตุของเคลือบฟัน เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ของยีนเหล่านี้ ทำให้เกิดภาวะการสร้างเคลือบฟันไม่สมบูรณ์ (โรค **Amelogenesis imperfecta, AI**) (รูปที่ 1) ผู้ป่วย AI จะเคลือบฟันเปราะ อ่อนแอ แตกหรือสึกง่าย มีฟันมีผิวที่ขรุขระเอื้อต่อการเกิดฟันผุ แถมยังมีสีของฟันไม่สวยงาม



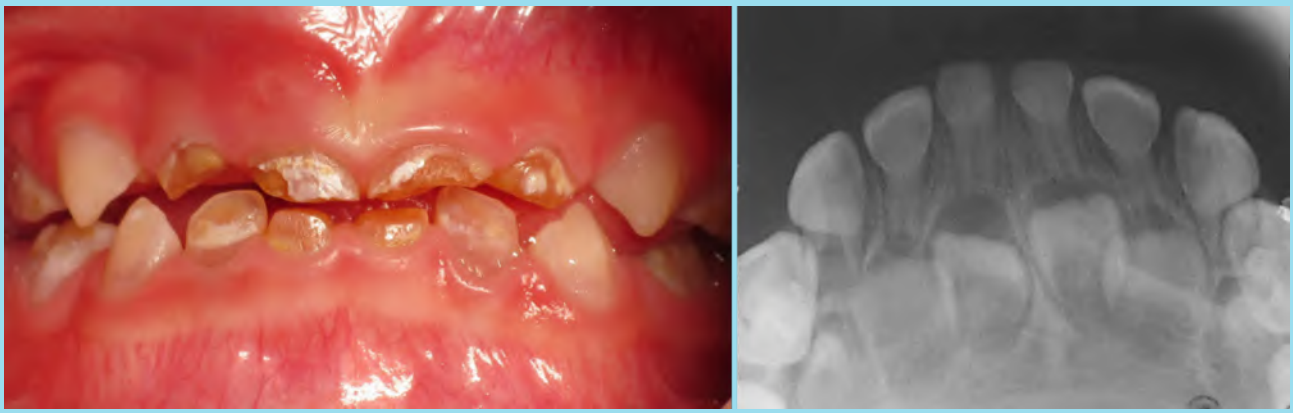
โรค Amelogenesis imperfecta ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *FAM83H*

บางยีนมีผลทำให้เด็กเกิดมาพร้อมกับโรคประจำตัวและมีโรคในปากมากกว่าเด็กสุขภาพดี อาทิ การกลายพันธุ์ในยีน *FAM20A* ที่ทำให้เกิด AI ร่วมกับ เหงือกโตผิดปกติ ฟันคุดในขากรรไกรและนิ่วในไต (รูปที่ 2) หรือ การกลายพันธุ์แบบด้อย ในยีน *LTBP3* ทำให้เกิดภาวะ AI ร่วมกับกระดูกโครงสร้างเจริญเติบโตผิดปกติ (skeletal dysplasia) ตัวเตี้ย และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจมากกว่าคนปกติ



โรค Amelogenesis imperfecta ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *FAM20A*

นอกเหนือจากความผิดปกติของชั้นเคลือบฟันแล้ว การกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมยังอาจทำให้เกิด ความผิดปกติในชั้นเนื้อฟัน อาทิ ภาวะการสร้างเนื้อฟันไม่สมบูรณ์ **(Dentinogenesis imperfecta, DGI, DI)** ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *DSPP* ลักษณะฟันมีความสว่างลดลง เห็นเป็นสีเหลืองและแดงเพิ่มขึ้น แร่ธาตุในเนื้อฟันลดลง จนฟันเปราะแตกหักง่าย ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ในยีน *DSPP* นี้มักไม่มีความผิดปกติทางระบบอื่น ๆ ในร่างกายร่วมด้วย



โรค Dentinogenesis imperfecta ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *DSPP*



DI ยังสามารถพบร่วมกับโรคกระดูกเปราะกรรมพันธุ์ (**Osteogenic imperfecta, OI**) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์บนยีน *COL1A1* หรือ *COL1A2* ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างสายโปรตีนของคอลลาเจน ทำหน้าที่ในการสร้างกระดูก ผิวหนัง และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โรค OI ในปัจจุบันพบมากกว่า 20 ชนิด เนื่องจาก จากความก้าวหน้าของเทคโนโลยีการตรวจรหัสสารพันธุกรรมได้พบสาเหตุของ OI ที่เกิดจากยีนอื่น ๆ นอกจาก *COL1A1* หรือ *COL1A2* ได้แก่ ยีน *BMP1, P3H1, CRTAP* หรือ *IFITM5* ในบทความนี้ขอพูดถึง OI ชนิดที่ 1-4 ซึ่งพบได้บ่อย

OI ชนิดที่ 1 เป็นชนิดที่พบมากที่สุด มีความรุนแรงของกระดูกผิดรูปน้อยที่สุด ลักษณะผู้ป่วยมักมีตาขาวเป็นสีฟ้า OI ชนิดที่ 2 เป็นชนิดที่รุนแรง พบการกระดูกหักตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์ หรือเสียชีวิตตั้งแต่ก่อนคลอด หรือขณะคลอดจากที่ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว OI ชนิดที่ 3 กับ 4 เป็นชนิดที่มีการหักของกระดูกปานกลางถึงรุนแรง ทารกอาจมีกระดูกหักแต่กำเนิดและกระดูกแขน ขา กระดูกสันหลังเกิดการโค้งงอ มีการผิดรูปของกระดูกท่อนยาวรวมถึงกระดูกสันหลัง โดย 25-50% ของผู้ป่วย OI จะมีฟันเป็น DI ด้วย ลักษณะฟัน DI มีสีเหลือบมัวจากการสะสมของแร่ธาตุน้อยคล้ายสีอำพัน หรือสีเทา (opalescent teeth) อีนาเมลเปราะแตกหักได้ง่าย ภาพรังสีมักพบลักษณะ cervical constriction, การตีบตันของคลองรากฟัน (pulp obliteration), นิ่วในฟัน (pulp stone) และฟันทอโรดอนทิซึม (taurodontism) ผู้ป่วย OI ชนิดที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงจะได้รับยา Bisphosphonate เพื่อยับยั้งการทำงานของออสติโอคลาส ลดการหักของกระดูกร่างกาย



OI ที่พบลักษณะ DI

ในอดีตการตรวจทางโรคทางพันธุกรรมมีราคาสูงและใช้ระยะเวลานาน แต่จากความก้าวหน้าทางความรู้และเทคโนโลยีทางจีโนมิกส์ในปัจจุบัน การตรวจนั้นทำได้ในราคาที่ถูกลง ใช้เวลาสั้นลง ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงบริการได้ง่ายขึ้นมาก การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนจึงเข้ามามีบทบาทมากขึ้น และมีประโยชน์ในการค้นหาความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะของโรคทางกายอื่น ๆ ไม่ใช่แค่โรคของฟัน การตรวจทางจีโนมิกส์ครั้งหนึ่งสามารถวิเคราะห์ความผิดปกติบนยีนหลายยีนพร้อมกัน และในผู้ป่วยบางรายไม่ได้มียีนกลายพันธุ์เพียงยีนเดียว อาจมียีนผิดปกติอยู่เพียงแค่ยังไม่แสดงเป็นอาการของโรคในตอนนี้ แต่จะมีแนวโน้มเสี่ยงเป็นบางโรคในอนาคต หรือเป็นพาหะของยีนด้อยบางยีน ที่มีโอกาสส่งต่อยีนนั้นไปเกิดโรคในรุ่นลูกรุ่นหลาน การตรวจการกลายพันธุ์จึงสามารถบ่งบอกความเสี่ยงของการเกิดภาวะโรคทางระบบอื่น ๆ และช่วยดูแลผู้ป่วยไปได้มากกว่าโรคในช่องปากที่ตาทันตแพทย์มองเห็น และช่วยป้องกันการเกิดโรคซ้ำในรุ่นลูกหลาน

ไว้ติดตามต่อตอนหน้านะคะ เกี่ยวกับเรื่องยีนที่สัมพันธ์กับจำนวนฟันผิดปกติ และมะเร็งช่องปาก รวมถึงว่าเรามีวิธีป้องกันหรือรักษาโรคได้จริงมั้ย

