

# ทันตแพทยกับจีโนมิกส์

## ตอนที่ 2

เรียบเรียงโดย ทพ.ทิตยา ไชยบุญญารักษ์  
ศ.ทพ.ดร.ชันทริรา พรทวีทัศน์  
ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางจีโนมิกส์และพันธุกรรมแม่นยำ  
คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถึงเวลามาลองสำรวจว่าจีโนมิกส์เกี่ยวข้องกับโรคในช่องปากอย่างไร ไม่ว่าจะเป็นโรคฟันผุ ความผิดปกติของโครงสร้างฟัน โรคปริทันต์อักเสบ จำนวนฟันผิดปกติ หรือมะเร็งช่องปาก มันจะมาเกี่ยวข้องกับความรู้อะไรเรื่องยีนและพันธุกรรมกันนะ

ในบทความก่อนเราได้เปรียบเทียบว่า “จีโนม” คือหนังสือคู่มือชีวิตที่ระบุวิธีการสร้างร่างกายของมนุษย์เอาไว้ ส่วน “ยีน” ที่เป็นรหัสสารพันธุกรรมที่ควบคุมการแสดงออกนั้น เปรียบเสมือนเป็น “ย่อหน้าหนึ่ง” ในหนังสือจีโนม ตัวหนังสือแต่ละตัวที่เรียงร้อยกันในย่อหน้า (เบส A, G, C, T) เป็นรหัสพันธุกรรมที่จะถูกอ่าน และถอดรหัสออกมาเป็นโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของโครงสร้างอวัยวะ หรือสารเคมีที่ทำงานในร่างกายของเรา หากเกิดความผิดปกติที่ตัวหนังสือ เช่น ตัวหนังสือเปลี่ยนจาก C ไปเป็น A (Single base substitution) หรือบางตัวหนังสือหายไป (Base deletion) หรือมีการเขียนซ้ำข้อความเดิม (Duplication) สิ่งนี้เรียกว่าเกิดการกลายพันธุ์ (Variant หรือ Mutation) ของยีน ผลที่จะตามมาคือกระบวนการอ่านและแปลผลจากยีนนั้น ๆ ผิดพลาด เส้นโปรตีนที่ได้จากการถอดรหัสออกมาอาจหยุดสร้างเป็นสายสั้นกุดกันคือ ๆ

หรือได้เป็นก้อนโปรตีนที่เสียสภาพ ทำงานไม่ได้ ทำให้เกิดโรคพุดกันง่าย ๆ ว่าคู่มือผิดเพี้ยน โปรตีนก็พัง

พันธุกรรมเป็นตัวกำหนดจำนวน ตำแหน่ง และโครงสร้างของเนื้อฟันอ่อนแอ ฟันขึ้นไม่ครบ ฟันเกิน ฟันและกระดูกงอกเข้าฟัน ติดเชื้อง่ายกว่าปกติ เหงือกโตผิดปกติ 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 ฟันคุดในขากรรไกร และนิ้วในไต (รูปที่ 2) หรือ การกลายพันธุ์แบบด้อย ในยีน *LTBP3*

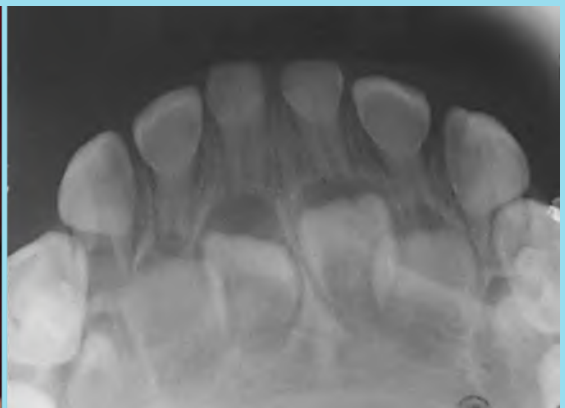
ทำให้เกิดภาวะ AI ร่วมกับกระดูกโครงสร้างเจริญเติบโตผิดปกติ (skeletal dysplasia) ตัวเตี้ย และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจมากกว่าคนปกติ



โรค Amelogenesis imperfecta ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *FAM20A*

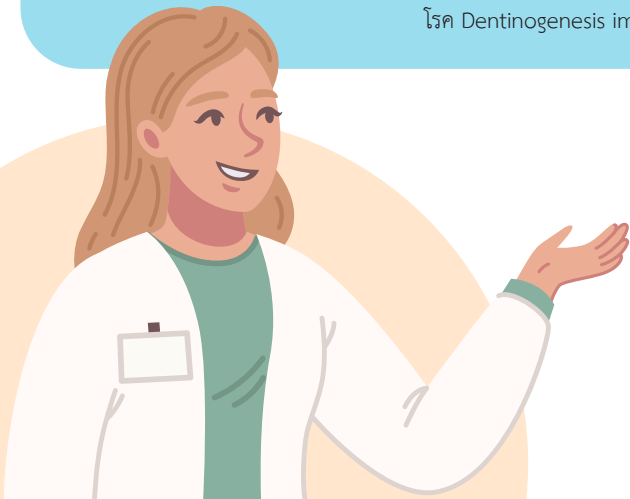
นอกเหนือจากความผิดปกติของชั้นเคลือบฟันแล้ว การกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมยังอาจทำให้เกิด ความผิดปกติในชั้นเนื้อฟัน อาทิ ภาวะการสร้างเนื้อฟันไม่สมบูรณ์ (Dentinogenesis imperfecta, DGI, DI) ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *DSPP*

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 เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด มีความรุนแรงของกระดูกผิดปกติที่น้อยที่สุด ลักษณะผู้ป่วยมักมีตาขาวเป็นสีฟ้า OI ชนิดที่ 2 เป็นชนิดที่รุนแรง พบการกระดูกหักตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์ หรือเสียชีวิตตั้งแต่ก่อนคลอด หรือขณะคลอดจากที่ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว OI ชนิดที่ 3 กับ 4 เป็นชนิดที่มีการหักของกระดูกปานกลางถึงรุนแรง ทารกอาจมีกระดูกหักแต่กำเนิดและกระดูกแขน ขา กระดูกสันหลังเกิดการโค้งงอ มีการผิดปกติของกระดูกท่อนยาวรวมถึงกระดูกสันหลัง โดย 25-50% ของผู้ป่วย OI

จะมีฟันเป็น DI ด้วย ลักษณะฟัน DI มีสีเหลืองอมขาวจากการสะสมของแร่ธาตุน้อยคล้ายสีอำพัน หรือสีเทา (opalescent teeth) อีนาเมลเปราะแตกหักได้ง่าย ภาพรังสีมีลักษณะ cervical constriction, การตีตันของคลองรากฟัน (pulp obliteration), นิ่วในฟัน (pulp stone) และฟันทอโรดอนโทซิม (taurodontism) ผู้ป่วย OI ชนิดที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงจะได้รับยา Bisphosphonate เพื่อยับยั้งการทำงานของออสติโอคลาสต์ ลดการหักของกระดูกร่างกาย



OI ที่พบลักษณะ DI

ในอดีตการตรวจทางโรคทางพันธุกรรมมีราคาสูงและใช้ระยะเวลานาน แต่จากความก้าวหน้าทางความรู้และเทคโนโลยีทางจีโนมิกส์ในปัจจุบัน การตรวจนั้นทำได้ในราคาที่ถูกลง ใช้เวลาน้อยลง ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงบริการได้ง่ายขึ้นมาก การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนจึงเข้ามามีบทบาทมากขึ้น และมีประโยชน์ในการค้นหาความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะของโรคทางกายอื่น ๆ ไม่ใช่แค่โรคของฟัน การตรวจทางจีโนมิกส์ครั้งหนึ่งสามารถวิเคราะห์ความผิดปกติบนยีนหลายยีนพร้อมกัน และในผู้ป่วยบางรายไม่ได้มียีนกลายพันธุ์เพียงยีนเดียว อาจมียีนผิดปกติอยู่เพียงแค่อันยังไม่แสดงเป็นอาการของโรคในตอนนั้น แต่จะมีแนวโน้มเสี่ยงเป็นบางโรคในอนาคตหรือเป็นพาหะของยีนด้อยบางยีน ที่มีโอกาสส่งต่อยีนนั้นไปเกิดโรคในรุ่นลูกหลาน การตรวจการกลายพันธุ์จึงสามารถบ่งบอก

ความเสี่ยงของการเกิดภาวะโรคทางระบบอื่น ๆ และช่วยดูแลผู้ป่วยไปได้มากกว่าโรคในช่องปากที่ตาเห็นแต่แพทย์มองเห็น และช่วยป้องกันการเกิดโรคซ้ำในรุ่นลูกหลาน

ไว้ติดตามต่อตอนหน้านะคะ เกี่ยวกับเรื่องยีนที่สัมพันธ์กับจำนวนฟันผิดปกติ และมะเร็งช่องปาก รวมถึงเรามีวิธีป้องกันหรือรักษาโรคได้จริงมั้ย

