Chula Med J Vol. 50 No. 10 October 2006

บทบาทของอินเตอร์เฟียรอนแอลฟา ต่อการเกิดโรค เอส แอล อี

มารุต ตั้งวัฒนาชุลีพร*
ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์** ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์***

Tangwattanachuleeporn M, Avihingsanon Y, Hirankarn N. Role of interferon alpha in SLE pathogenesis. Chula Med J 2006 Oct; 50(10): 739 - 49

SLE stands for Systemic Lupus Erythematosus or can be called in short as Lupus. It is a chronic inflammatory disease in which the patients suffer from the production of various auto antibodies affecting multiple organs. Studies, in mouse model and human, indicate that the pathogenesis of SLE involve 1) deregulation of immune responses 2) defect in apoptotic clearing process and 3) defect in immune complex clearance process. However, the exact etiology of SLE remains elusive. Interestingly, several recent evidences indicate the involvement of interferon (IFN) alpha in SLE pathogenesis. In the past, IFN alpha is believed to play an important role in viral infection, not autoimmune diseases. This new discovery leads to a clearer view of SLE pathogenesis which might offer the physician a more specific treatment especially the inhibition of IFN alpha production in SLE patients.

Keywords : *Interferon alpha, Systemic lupus erythematosus.*

Reprint request : Hirankarn N. Lupus Research Unit, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. June 28, 2006.

วัตถุประสงค์ :

1. เพื่อทบทวนปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค เอส แอล อี
2. เพื่อให้ทราบบทบาทของอินเตอร์เฟียรอนแอลฟาต่อการเกิดโรค เอส แอล อี

* ภาควิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
** หน่วยปฏิบัติการวิจัยลูปัส ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
***หน่วยปฏิบัติการวิจัยลูปัส ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มารุต ตั้งวัฒนาชุลีพร, ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์, ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์. บทบาทของอินเตอร์-เฟียรอนแอลฟา ต่อการเกิดโรค เอส แอล อี. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2549 ต.ค; 50(10): 739 - 49

โรค เอส แอล อี ย่อมาจากชื่อเต็มในภาษาอังกฤษว่า Systemic Lupus Erythematosus หรือเรียกง่าย ๆ ว่าโรคลูปัส โรคนี้จัดเป็นโรคภูมิต้านเนื้อเยื่อตนเองชนิดหนึ่งที่มีการดำเนินโรคแบบเรื้อรัง โดยผู้ป่วยมักจะมีความผิดปกติของการทำงานของอวัยวะหลายระบบพร้อม ๆ กัน ทั้งนี้เนื่องจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเองที่ทำให้เกิดการอักเสบต่ออวัยวะต่าง ๆ การศึกษาทั้งในหนูและมนุษย์แสดงให้เห็นว่า 1) การผิดปกติไปของการควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน 2) ความผิดปกติของการกำจัดเซลล์ที่ตายด้วยขบวนการ apoptosisและ 3) ความผิดปกติของการกำจัด immune complex มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค เอส แอล อี แต่สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรคนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ในบทความนี้จะมุ่งเน้นถึงความสำคัญของอินเตอร์เฟียรอนแอลฟา (IFNA) กับโรค เอส แอล อี เนื่องจากเมื่อไม่นานมานี้มีรายงานการวิจัยหลายรายงานชี้ให้เห็นว่า IFNA มีส่วนสำคัญกับการเกิดโรค เอส แอล อี ซึ่งในอดีต IFNA จะถูกกล่าวถึงกันอย่างแพร่หลายในหมู่นักวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับโรคติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคติดเชื้อไวรัส แต่แทบจะไม่ถูกกล่าวถึงเลยในหมู่นักวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับโรคภูมิต้านเนื้อเยื่อตนเอง การค้นพบใหม่นี้จะนำไปสู่ความเข้าใจกลไกการเกิดโรคที่ชัดเจนขึ้น ซึ่งจะทำให้แพทย์สามารถรักษาผู้ป่วยได้อย่างจำเพาะมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาเพื่อยับยั้งการสร้างอินเตอร์เฟียรอนแอลฟาอาจจะมีประโยชน์แก่ผู้ป่วยได้ในอนาคต

คำสำคัญ : *อินเตอร์เฟียรอนแอลฟา, เอส แอล อี.*

ความชุกและความรุนแรงของโรค เอส แอล อี

โรค เอส แอล อี สามารถพบผู้ป่วยได้ทั่วโลก และเกือบทุกช่วงอายุแต่จะพบมากเป็นพิเศษในช่วงวัยเจริญพันธ์ [1] สามารถเกิดได้กับทุกเพศแต่มักเกิดกับผู้หญิงมากกว่าผู้ชายโดยมีอัตราส่วนระหว่างผู้หญิงต่อผู้ชาย คือ 8:1 ความชุกของโรค เอส แอล อี โดยประมาณจะอยู่ที่ 1 ใน 2000 คน (US population) แต่ในประชากรกลุ่มอื่นความชุกของโรค เอส แอล อี จะแตกต่างกันไปโดยขึ้นกับ ethnic group (โดยประชากรกลุ่ม non-Caucasian จะมีความชุกของโรคที่สูงกว่าประชากรกลุ่ม Caucasian) โรค เอส แอล อี [2] เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างทางด้านเชื้อชาติพบว่าอัตราการตายด้วยโรค เอส แอล อี ในผู้ป่วยผิวดำ ผิวเหลืองและผิวขาวจะตายในอัตราส่วน 8.4, 6.8 และ 2.8 ต่อล้านคน ตามลำดับ [1]

ในช่วง 30 ปีที่ผ่านมานี้ อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยโรค เอส แอล อี ดีขึ้นมากจากประมาณร้อยละ 16 ที่จะอยู่ได้เกิน 3 ปี ในช่วงปี พ.ศ. 2493 - 2498 มาเป็นร้อยละ 40 หลังจากที่มีการนำยาสเตียรอยด์มาใช้รักษาโรคในช่วงปี พ.ศ. 2499-2505 และเป็นร้อยละ 87 ในช่วงปี พ.ศ. 2506 -2516 จากการที่มียาปฏิชีวนะ ยาลดความดันและประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยไตวาย จากการสำรวจโดย Reveille และคณะในปี พ.ศ. 2533 พบว่าผู้ป่วยโรค เอส แอล อี มีชีวิตยืนยาวยิ่งขึ้น คือ ร้อยละ 89 จะอยู่ได้เกิน 5 ปี และพบว่าอาการตามระบบที่ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราตายสูงได้แก่ อาการทางไต ทางระบบประสาท จำนวนเกล็ดเลือดต่ำ อาการชีดและความดันโลหิตสูง การติดเชื้อก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยโรค เอส แอล อี ลดน้อยลง [1]

โรค เอส แอล อี เป็นโรคที่แสดงอาการทางคลินิกได้หลายอาการโดยแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคลและเกิดขึ้นได้กับอวัยวะต่าง ๆ เกือบทุกระบบของร่างกายแต่จะมีอาการบางอย่างที่พบได้บ่อยกว่าอาการอื่น ๆ จึงได้มีการรวบรวมอาการเหล่านี้ตั้งขึ้นเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยที่เรียก ARA criteria เพื่อใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคได้อย่างรวดเร็วและถูกต้องแม่นยำยิ่งขึ้น [1] ถ้ามีความผิดปกติตามเกณฑ์ตั้งแต่ 4 ข้อขึ้นไป ผู้ป่วยนั้นจะมีโอกาสเป็นโรค เอส แอล อี ถึงร้อยละ 96 % โดยอาการทางคลินิกและการเปลี่ยนแปลงในเลือดดังกล่าวไม่จำเป็นต้องเกิดขึ้นพร้อมกัน โดยเฉลี่ยแล้วระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนถึงขั้นที่วินิจฉัยได้ว่าเป็นโรค เอส แอล อี จะกินเวลาประมาณ 2.1 ปี การดำเนินของโรค เอส แอล อี จะเป็นไปแบบเรื้อรังที่มีการดำเนินโรคที่ไม่แน่นอน โดยอาการอาจดีขึ้นหรือทรุดลงสลับกันไป ความรุนแรงของโรคอาจเล็กน้อยหรือเป็นมากจนเสียชีวิต ความอยู่รอดของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับว่ามีอาการของอวัยวะระบบใดเข้ามาเกี่ยวข้อง ยังไม่มีรายงานการวิจัยใดที่จะใช้บ่งชี้ได้ชัดเจนว่าผู้ป่วยรายใดจะมีอาการของระบบใดและโรคจะกำเริบขึ้นเมื่อใด

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค เอส แอล อี

มีปัจจัยหลายประการที่มีการศึกษาแล้วพบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค เอส แอล อี โดยสามารถจัดแบ่งปัจจัยได้ออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ 1. ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม (environmental factor) [3] ได้แก่ แสงแดดหรือแสงอุลตร้าไวโอเลต, ความเครียด, การพักผ่อนไม่เพียงพอ, ภาวะติดเชื้อบางชนิด เช่น การติดเชื้อไวรัส human polyomavirus BK โดยมีสมมุติฐานว่าเชื้อไวรัสจะสร้าง large T-antigen มาจับกับ chromatin ไว้ ทำให้เกิดเป็น T-antigen-chromatin complex และ complex นี้เป็น immunogen ที่ดี จึงทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสร้าง antibody ต่อองค์ประกอบของ chromatin ขึ้นมา, [4] ฮอร์โมน เช่น postmenopausal estrogen และ oral contraceptives [5] และยาหรือสารเคมีบางชนิด เช่น aromatic organic solvents และ trichloroethylene [6] 2. ปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic factor) ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่าเป็นปัจจัยหลักที่มีผลต่อการเกิดโรคและความรุนแรงของโรค ได้มีรายงานการวิจัยที่สนับสนุนว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีส่วนสำคัญในการทำให้เกิดโรค คือ การศึกษาในฝาแฝดไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twins) พบว่ามีอัตราการเกิดโรคพร้อมกัน (concordance rate) สูงถึง 24-57 เปอร์เซ็นต์ ขณะที่แฝดไข่คนละใบ (dizygotic

twins) และพี่น้องพ่อแม่เดียวกัน (non-twin siblings) มีค่า concordance rate น้อยกว่าถึง 10 เท่า คือ 2-5 เปอร์เซ็นต์ [3]

มีการศึกษาหา Susceptibility regions ของโครโมโซมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค SLE ในมนุษย์และหนู หลายรายงาน การศึกษาทางด้านพันธุกรรมในหนู NZM 2410 ซึ่งเป็น mouse model ของโรค เอส แอล อี พบว่ามี SLE – susceptibility genomic interval อยู่ 4 ตำแหน่ง คือ *Sle 1* (อยู่บนโครโมโซมที่ 1), *Sle 2* (อยู่บนโครโมโซมที่ 4), *Sle 3* (อยู่บนโครโมโซมที่ 7) และ *Sle 4* (อยู่บนโครโมโซมที่ 17) เมื่อสร้างหนูโดยที่ให้หนูแต่ละตัวมี SLE–susceptibility gene เพียง 1 gene เท่านั้น พบว่าไม่มีหนูตัวใดเลยที่ตายด้วยอาการไตอักเสบ (glomerulo nephritis) แต่ถ้าสร้างหนูให้มี SLE – susceptibility gene มากกว่า 1 gene โดยมี *Sle 1* อยู่ด้วย จะทำให้หนูตายด้วยอาการไตอักเสบ จากผลที่ได้ทำให้สรุปได้ว่า โรค เอส แอล อี เป็นโรคที่จะต้องอาศัย gene มากกว่า 1 gene ในการทำให้เกิดโรค [7]

การศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรมในมนุษย์ โดยใช้วิธีการศึกษาแบบ whole genome analysis ซึ่งใช้ genetic markers จำนวนมากซึ่งเป็นตัวแทนของยีนจากบริเวณต่าง ๆ ในทุกโครโมโซมโดยศึกษารูปแบบการถ่ายทอดของ genetic markers เหล่านี้ในครอบครัวหรือพี่น้องของผู้ป่วยโรค เอส แอล อี พบว่ามี susceptibility loci หลายตำแหน่ง เช่น 6p11-21, 16q12, 14q21, 20p12, 7p22, 7q21, 10p13, 7q36, 2p15, 1q23, 1q25, 13q32, 20q13, 4p16-15, 1q22-24, 1q43, 2q37, 4p15-13, 19p13 และ 19q13 [2] นอกจากการค้นหาตำแหน่งของยีนแล้ว ยังมีการค้นคว้าวิจัยอีกจำนวนมากโดยการค้นหา candidate genes ที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรค เช่น poly (ADP-ribose) polymerase gene (PARP) ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซม DNA เมื่อมี damage และเกี่ยวข้องกับขบวนการ apoptosis IL-10 gene เป็นยีนที่สร้าง cytokine ถูกจัดเป็น Th-2 cytokine ซึ่งสามารถกดการทำงานของ Th-1 cytokine ได้ มีหน้าที่หลากหลาย (pleiotrophic effect) สามารถควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน (Immunoregulation) และยับยั้งการอักเสบ (anti-inflammatory) Mannose-binding protein gene ก็เป็นอีกหนึ่งของ candidate genes ซึ่งโปรตีนที่สร้างจากยีนนี้จะมีโครงสร้างและหน้าที่คล้ายกับ C1q ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดและการมีอยู่ของ immune complex IL-6 gene เป็น pro-inflammatory cytokine ที่มีบทบาทเกี่ยวกับ B-cell maturation และการสร้าง IgG นอกจากยีนที่ได้กล่าวมาพอสังเขปแล้วยังมี candidate genes อีกหลายตัว เช่น tumor necrosis factor α gene และ Fc receptors genes เป็นต้น [8] อย่างไรก็ตามเนื่องจากยีนที่เป็นสาเหตุของโรคมีมากกว่าหนึ่งยีนและในผู้ป่วยแต่ละคนอาจมียีนที่เป็นสาเหตุแตกต่างกัน จึงเป็นข้อจำกัดที่สำคัญในการวิจัยปัจจุบันที่ยังไม่มีปริมาณผู้ป่วยที่ศึกษาที่มีอำนาจทางสถิติเพียงพอต่อการศึกษา multiple gene effect นอกจากนี้นักวิจัยยังไม่ทราบอย่างแน่ชัดว่าจะเลือกกลุ่มผู้ป่วย เอส แอล อี ที่มีความผิดปกติของยีนเหมือนกันได้อย่างไร แนวโน้มการวิจัยในอนาคตคือการศึกษาแบบ multi-center เพื่อเพิ่มจำนวน sample ให้มีอำนาจทางสถิติเพียงพอ พร้อมจัดกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการแสดงใกล้เคียงกันเข้าด้วยกันในการวิเคราะห์ผลมากยิ่งขึ้น

เทคโนโลยีที่ทันสมัยอีกวิธีหนึ่งที่นักวิจัยใช้เพื่อค้นหาปัจจัยที่สำคัญต่อการเกิดโรคโดยไม่จำเป็นต้องมีสมมุติฐานมาก่อนเลย (hypothesis generating approach) สามารถทำได้โดยศึกษารูปแบบการแสดงออกของยีนทั้งหมดภายในเซลล์ (global gene expression analysis) เปรียบเทียบระหว่างคนปกติและผู้ป่วยในปัจจุบันสามารถทำได้โดยง่ายและรวดเร็วด้วยเทคนิค microarray ซึ่งใช้สาย DNA สังเคราะห์ขนาดสั้น ๆ ที่เรียกว่า DNA probe จำนวนมากเป็นหลักพันหรือหลักหมื่น coat บนแผ่น slide หรือ silicon chip ขนาดเล็กเพื่อศึกษายีนจำนวนมากได้ในการทดลองครั้งเดียว เมื่อไม่นานมานี้มีรายงานการวิจัยโดยใช้เทคนิคทาง microarray ในการ screen หายีนที่มีการแสดงออกที่ผิดปกติใน peripheral blood mononuclear cells (PBMC) ของกลุ่มคนไข้

เอส แอล อี เปรียบเทียบกับกลุ่ม normal healthy control จากรายงานวิจัย 3 แห่งจากต่างสถาบันพบตรงกันว่า PBMC ของผู้ป่วยโรค เอส แอล อี มีการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของ IFNA related genes อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค เอส แอล อี อีกด้วย [9 - 11] นอกจากนี้ Bennett และคณะ ได้ทำการทดลองเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยโรค เอส แอล อี กับกลุ่มผู้ป่วยโรค juvenile chronic arthritis ซึ่งเป็นโรคที่มีความใกล้เคียงกับโรค เอส แอล อี มาก จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าการแสดงออกของ IFNA related genes ที่เพิ่มขึ้นนั้นจำเพาะต่อโรค เอส แอล อี เท่านั้น ไม่ได้จำเพาะต่อโรค autoimmune อื่น [10] ผลการวิจัยนี้ได้เปิดมุมมองใหม่ของการศึกษาบทบาทของอินเตอร์เฟียรอนแอลฟากับการเกิดโรคเอสแอลอี

อินเตอร์เฟียรอน (Interferon)

อินเตอร์เฟียรอน (Interferon หรือ IFN) เป็น cytokine ที่สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์ทนต่อการเพิ่มจำนวนของไวรัสได้ ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1957 โดย Isaacs และ Lindenmann ในระหว่างการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องการรบกวนและขัดขวางกันเองระหว่างไวรัส (viral interference) [12,13]

คุณสมบัติของอินเตอร์เฟียรอน [12,13] คือ

1. เป็น glycoprotein
2. สร้างโดยสัตว์มีกระดูกสันหลัง (vertebrate) หลายชนิด
3. มีโครงสร้างไม่เหมือนกันถ้าถูกสร้างในสัตว์ต่างชนิดกัน ดังนั้น IFN ของสัตว์ชนิดหนึ่งจึงไม่มีผลต่อสัตว์ชนิดอื่น (species specific)
4. ออกฤทธิ์ไม่จำเพาะต่อชนิดของไวรัส (no viral specificity)

ชนิดของอินเตอร์เฟียรอน (Type of interferon)

สามารถแบ่งออกเป็น 3 ชนิดตามคุณสมบัติทางเคมี เซลล์ที่สร้าง และตามลักษณะของแอนติเจนที่กระตุ้นให้เกิดการสร้าง IFN คือ แบ่งเป็น IFN ชนิด alpha, beta และ gamma โดยที่ IFN alpha จะถูกสร้างขึ้นจาก leukocytes ส่วน IFN beta ถูกสร้างจาก fibroblasts ซึ่งอินเตอร์เฟียรอนทั้งสองชนิดนี้จะจับกับ IFN receptor ชนิดเดียวกันมีความสำคัญในระบบ innate immunity โดยเป็นกลไกแรก ๆ ที่จะช่วยทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส จัดว่าเป็น type 1 interferon ส่วน IFN gamma ถูกสร้างจาก activated T lymphocytes และ natural killer lymphocytes IFN gamma ถูกจัดเป็น type 2 interferon หรือ เรียกอีกชื่อว่า immune IFN ทั้งนี้เนื่องจากจะต้องมีการกระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันด้วยแอนติเจนก่อนถึงจะมีการสร้าง IFN gamma ขึ้น [14]

IFN alpha subtype

ยีนของ IFN alpha (IFNA gene) ตั้งอยู่บนโครโมโซม 9p21 ซึ่งควบคุมการสร้าง IFNA หลายชนิด ประกอบด้วย IFNA จำนวน 13 genes คือ IFNA21, IFNA4, IFNA7, IFNA10, IFNA16, IFNA17, IFNA14, IFNA5, IFNA6, IFNA13, IFNA2, IFNA8 และ IFNA1 นอกจากนี้ในบริเวณเดียวกันยังเป็นที่ตั้งของ ยีน IFN beta ด้วย

ถึงแม้ว่า IFNA จะมีถึง 13 subtypes แต่มีคุณสมบัติหลายประการที่ไม่แตกต่างกัน เช่น การมี gene ที่เหมือนกัน (share identity) มากกว่า 80 เปอร์เซ็นต์ และสามารถจับกับ common cellular surface receptor เดียวกันได้ คือ IFN–A/B receptor ทุก subtypes สามารถที่จะเป็น antiviral ได้ ความแตกต่างของแต่ละ subtypes โดยเฉพาะอย่างยิ่งความแตกต่างด้านคุณภาพ ยังไม่เป็นที่ทราบอย่างแน่ชัด แต่มีหลักฐานค่อนข้างชัดเจนว่าปริมาณของแต่ละ subtypes ในแต่ละอวัยวะมีไม่เท่ากัน นอกจากนี้การกระตุ้นด้วยไวรัสต่างชนิดกันยังสามารถชักนำให้มีการแสดงออกของ IFNA subtype ที่แตกต่างกันได้ด้วย ยกตัวอย่างเช่น PBMC และ lymphoblastoid cells ที่ติดเชื้อไวรัส Sendai จะมีการสร้าง mRNA ของ IFNA1 IFNA2 และ IFNA4 ออกมาในปริมาณมาก แต่ลด

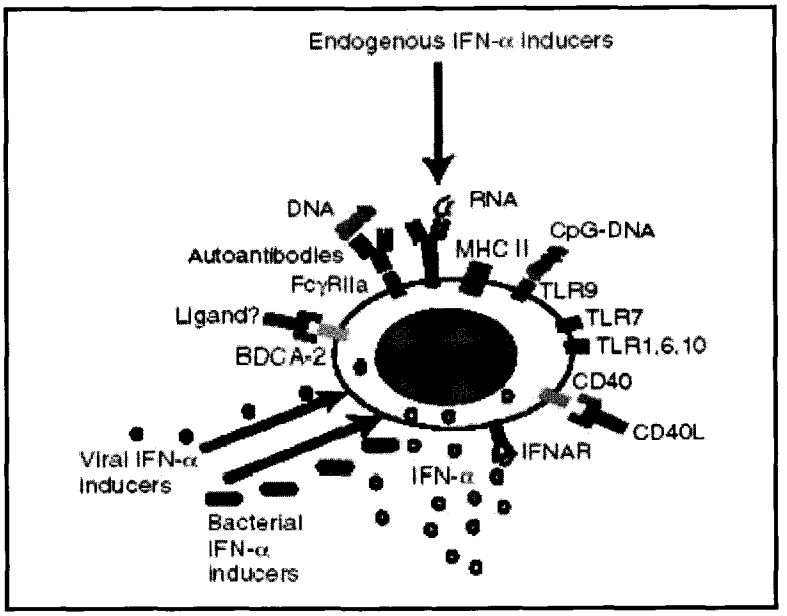
ปริมาณการสร้าง mRNA ของ IFN-A5 IFN-A7 IFN-A8 และ IFN-A14 ลงไปหลายเท่าตัว อีกรายงานการวิจัยกล่าวว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบจากเชื้อไวรัส HCV จะมีการสร้าง mRNA ของ IFNA5 เพิ่มขึ้นอย่างมากมายเมื่อเทียบกับคนปกติ จากตัวอย่างข้างต้นบ่งชี้ให้เห็นถึงความแตกต่างในกระบวนการควบคุมการแสดงออกของ IFNA ซึ่ง transcription factor ที่สำคัญที่ควบคุมการแสดงออกก็คือ interferon regulatory factor (IRF) ซึ่ง IRF จะเป็นตัวควบคุม classical type I IFN-signaling pathway ซึ่งเกี่ยวข้องกับการ phosphorylate ของ Janus kinases (Jak1, Tyk2) และการกระตุ้นต่อกันเป็นทอด ๆ ของ signal transducers and activators of transcription (STAT) อีกขั้นหนึ่ง โดยหากมีการกระตุ้น IRF3, IRF5 และ IRF7 จะทำให้มีการแสดงออกของ IFNA เพิ่มมากขึ้น [15]

IFN alpha เป็นไซโตไคน์ที่สำคัญในการเชื่อมระหว่าง innate และ adaptive immune responses จะมีปริมาณที่สูงเมื่ออยู่ระหว่างการติดเชื้อจากไวรัสและสามารถถูกสร้างจากการติดเชื้อจุลชีพอื่นบางชนิดได้ เช่น Gram-negative bacteria และ Protozoa (เช่น *Escherichia coli*, *Leishmania major*) [16,17] นอกเหนือจากความสำคัญในการต้านเชื้อไวรัส IFNA ยังทำหน้าที่ควบคุมระบบภูมิคุ้มกันโดยเป็นไซโตไคน์ที่ส่งเสริมการแสดงออกของ MHC class I แต่เป็น poor inducers สำหรับ MHC class II สามารถเหนี่ยวนำให้ dendritic cell มีการแสดงออกของ costimulatory molecules มากขึ้น เช่น CD80, CD83 และ CD40 กระตุ้น monocytes และ T cells ให้สร้าง interleukin-10 (IL-10) และกระตุ้น B-cell ให้เกิด Ig class Switching [14]

ความสำคัญของ IFNA ในโรค เอส แอล อี

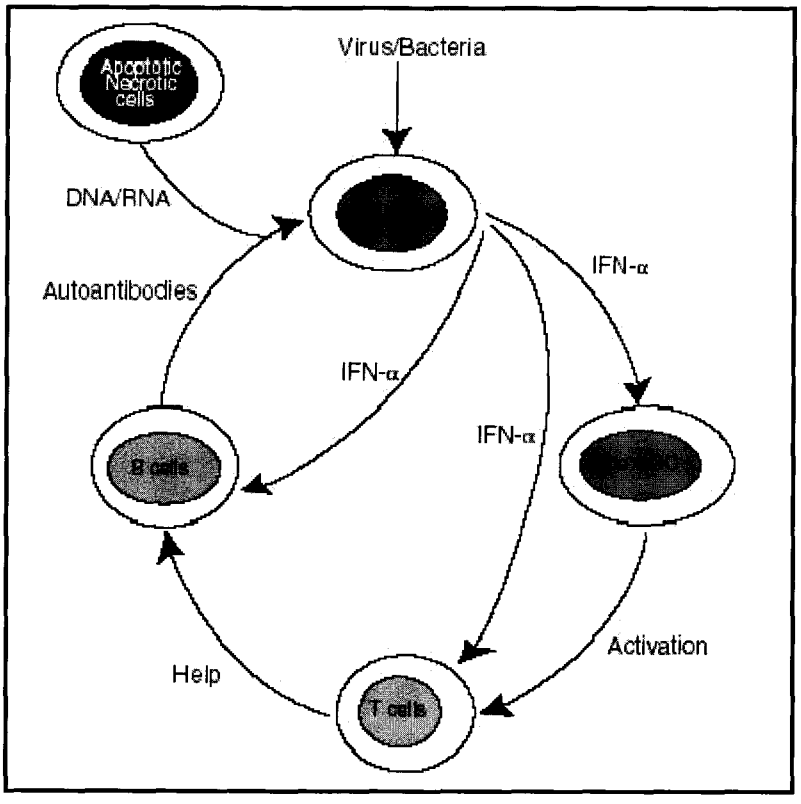
ความสำคัญของ IFNA ในโรค เอส แอล อี เป็นสิ่งที่นักวิจัยในปัจจุบันให้ความสนใจเป็นอย่างมาก จากผล microarray ที่กล่าวไว้ข้างต้น นอกจากนี้ยังมีการวิจัยหลายรายงานที่สนับสนุนว่า IFNA เกี่ยวข้องกับ pathogenesis ของโรค เอส แอล อี ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องโดยตรงหรือโดยอ้อม โดยพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรค เอส แอล อี จะมีปริมาณของ endogenous IFNA ใน serum ในปริมาณที่สูงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม normal control และปริมาณของ IFNA ที่สูงขึ้นนี้ยังสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคอีกด้วย [18,19] มีรายงานการวิจัยใน animal models ว่า เมื่อให้ IFNA โดยการฉีด พบว่า animal models ที่ได้รับ IFNA เกิด autoimmune disease ขึ้น ขณะที่ animal models ที่ไม่ได้รับ IFNA จะเป็นปกติ แต่การเกิด autoimmune disease นี้ สามารถป้องกันได้โดยการฉีด IFN-specific monoclonal antibodies เข้าไปในสัตว์ที่ได้รับ IFNA [20] มีการทดลองโดยการสร้าง congenic New Zealand Black mice ที่ไม่มี alpha-chain ของ IFN–A/B receptor พบว่าหนูจะลดการสร้าง autoantibodies ลง ส่งผลให้ลดการเกิด anti-erythrocyte antibodies, erythroblastosis, hemolytic anemia, anti-DNA autoantibodies และ kidney disease และที่สำคัญคือหนูที่สร้างขึ้นมานี้จะไม่มีการพัฒนาเป็นโรค lupus เลย [21] มีรายงานการวิจัยที่กล่าวว่าผู้ป่วยที่ใช้ recombinant IFNA ในการรักษาโรค malignancies และโรคตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบชนิดซี พบว่าผู้ป่วยมีการพัฒนาการสร้าง autoantibodies ขึ้น โดยที่มีผู้ป่วยบางรายมีอาการคล้ายโรคเอส แอล อี (SLE-like syndrome) เกิดขึ้น [22] และพบว่าผู้ป่วยโรค เอส แอล อี จะมีความสามารถในการกดการทำงานของ B-lymphocyte ได้ไม่ดี ทำให้ผู้ป่วยมีการ proliferate ของ B-lymphocyte และการสร้าง antibody ที่มากผิดปกติ ซึ่งผลของความผิดปกตินี้คาดว่าน่าจะเป็นผลมาจากปริมาณ IFNA ที่เพิ่มสูงขึ้น เพราะ IFNA มีคุณสมบัติที่สามารถกระตุ้น B-lymphocyte ได้ จึงทำให้ B-lymphocyte สร้าง autoantibodies ขึ้นมา [23] รายงานการวิจัยรายงานหนึ่งกล่าวว่า IFNA ใน serum ของผู้ป่วยโรคเอส แอล อี สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ monocytes ของคนปกติให้กลายเป็น effective antigen presenting cells ได้ [24] และ effective antigen presenting cells นี้จะไปช่วยส่งเสริมการทำงานของ autoreacative T cells ต่อไป นอกจากนี้ยังพบว่า

เมื่อนำ anti-DNA antibodies ที่แยกได้จาก serum ของผู้ป่วยโรค เอส แอล อี มารวมกับ DNA จาก apoptotic cells เพื่อให้เกิดเป็น SLE-immune complex ขึ้น พบว่า SLE-immune complex นี้สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง IFNA จาก peripheral blood mononuclear cells (PBMC) ขึ้นได้ [25] ซึ่งต่อมาได้มีการพิสูจน์ว่าแหล่งที่สร้าง IFNA ก็คือเซลล์ที่มีชื่อว่า plasmacytoid dendritic cells (PDCs) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า natural interferon-a/b-producing cells (NIPCs) โดยเซลล์นี้เป็น dendritic cell ชนิดหนึ่ง สามารถพบได้เพียง 0.1% ของ PBMC เท่านั้น ถึงแม้ว่าเซลล์นี้จะพบได้น้อยมากแต่มีความสามารถที่จะผลิต IFNA ได้อย่างมาก โดยสามารถผลิตได้มากถึง 5-10 picogram/cell หลังจากถูกกระตุ้นแล้ว [26] ส่วนกลไกการกระตุ้นการหลั่งของ IFNA โดย SLE-immune complex (ซึ่งก็คือ IgG จับกับ nuclear antigen หรือ DNA) สามารถอธิบายได้จากการทดลองของ Means และคณะ (รูปที่ 1) ดังนี้ บนผิวเซลล์ของ PDCs จะมี CD32 (FcGRIIa) ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวจับกับส่วน Fc ของ antibody ชนิด IgG และมี toll-like receptor 9 (TLR9) ที่อยู่ใน endoplasmic reticulum (ER) โดยทำหน้าที่จับกับ CpG ของ DNA ดังนั้นเมื่อมี SLE-immune complex เกิดขึ้น PDCs จะรับ SLE-immune complex โดยใช้ CD32 หลังจากนั้นจะเกิดขบวนการ endocytosis และเกิด intracellular lysosomes ขึ้น ซึ่งภายใน lysosomes นี้เกิดการจับกันของ SLE-immune complex ในส่วนของ DNA ที่เป็น CpG กับ TLR9 และจะเกิด TLR9-signaling pathways ขึ้น ท้ายที่สุดจะเกิดการส่งสัญญาณเป็นทอด ๆ ทำให้เกิดการกระตุ้น PDCs ขึ้น [27] รายงานการวิจัยอีกฉบับกล่าวว่าสามารถตรวจพบการสะสมตัวอยู่เป็นจำนวนมากของ PDCs ใน cutaneous lupus erythematosus lesion ขณะที่เนื้อเยื่อผิวหนังของคนปกติไม่พบ PDCs เลย การพบ PDCs ในเนื้อเยื่อที่เกิดพยาธิสภาพของผู้ป่วยโรค เอส แอล อี เป็นจำนวนมาก เชื่อว่า เกิดจากการที่ PDCs มีการ migrate จากกระแสเลือดไปยังบริเวณที่เกิด inflammation [28,29]



รูปที่1. แสดงถึง receptor บนผิวเซลล์ของ PDC และ inducers ที่กระตุ้นการสร้าง IFNA

จากข้อมูลข้างต้นที่ได้กล่าวมาแล้วประกอบกับความรู้ทางภูมิคุ้มกันวิทยา สามารถตั้งสมมติฐานของสาเหตุการเกิดโรค เอส แอล อี โดยมี IFNA เป็นบทบาทหลักของการเกิดโรคได้ (รูปที่ 2) ดังนี้ IFNA ถูกสร้างจาก PDCs ซึ่งอาจถูกกระตุ้นด้วย inducers จำพวก ไวรัส แบคทีเรีย โปรโตซัว CpG-DNA และ immune complex เป็นต้น การที่ PDCs สามารถถูกกระตุ้นได้ด้วย inducers ที่หลากหลาย เนื่องจาก PDCs มี receptors สำหรับใช้รับ inducers มากมายบนผิวเซลล์ เมื่อเกิดการกระตุ้น PDCs ให้สร้าง IFNA แล้ว IFNA จะไปทำให้ dendritic cells เกิดการพัฒนาไปเป็น effective dendritic cells เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่าผู้ป่วยโรค เอส แอล อี จะมีการเกิด apoptosis ที่มากผิดปกติ ซ้ำยังมีการกำจัดซากของ apoptotic cells หรือ necrotic cells ที่ไม่ดีอีกด้วย ดังนั้นในร่างกายผู้ป่วยโรค เอส แอล อี จึงมี autoantigens อยู่ในปริมาณมาก ถ้าหาก effective dendritic cells จับกิน autoantigens แล้วนำ autoantigens นี้ไปนำเสนอให้กับ B-cells และ T-cells จนเกิดเป็น autoreactive B-cells และ autoreactive T-cells ท้ายที่สุดจะเกิดการสร้าง autoantibodies ขึ้นจาก autoreactive B-cells โดยได้รับการช่วยเหลือส่งเสริมจาก autoreactive T-cells และเมื่อ autoantibodies นี้จับกับ autoantigens จะได้เป็น immune complex ขึ้น ซึ่ง immune complex นี้สามารถกลับมากระตุ้น PDCs ได้อีก เนื่องจากบนผิวเซลล์มี CD32 (FcGRIIa) อยู่ ท้ายที่สุดแล้วจะเกิดการหลั่ง IFNA ที่เพิ่มมากขึ้น และ IFNA นี้ก็สามารถที่จะกระตุ้น T-cells B-cells และ PDCs ได้โดยตรงอีกด้วย ทั้งนี้เนื่องจากบนผิวเซลล์ของทั้งสามเซลล์นี้มี IFN-A/B receptor สำหรับรับ IFNA อยู่ จากที่กล่าวมาแล้วจะเห็นได้ว่าไม่ว่าจะเกิดการผิดพลาดที่จุดใดจุดหนึ่งก่อนก็ตามแต่ในท้ายที่สุดแล้วก็จะส่งผลกระทบกันทั้งวงจรและเป็นไปแบบต่อเนื่อง



รูปที่ 2. แสดงถึงบทบาทของ IFNA ใน etiopathogenesis ของ โรค เอส แอล อี

สรุป

ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีวิทยาศาสตร์ เช่น เทคนิค Microarray ซึ่งเป็นการศึกษาการแสดงออกของยีนทั้งหมดภายในเซลล์ไม่ได้จำกัดอยู่ที่ยีนชนิดใดชนิดหนึ่ง ทำให้นักวิจัยค้นพบยีนหรือกลุ่มยีนใหม่ ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ดังตัวอย่างของอินเตอร์เฟียรอนแอลฟากับโรคเอส แอล อี ที่กล่าวไว้ข้างต้น โดยสรุปพบว่าปัจจัยหลัก 3 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ได้แก่

1) ความผิดปกติของการตายแบบ apoptosis และการกำจัด apoptotic cells ทำให้มี nuclear antigens ปริมาณมากกว่าปกติ

2) ความผิดปกติของการทำลาย immune complex (nuclear antigen / anti-nuclear antibodies) ซึ่งจะกระตุ้นระบบคอมพลีเมนท์ก่อให้เกิดการอักเสบในอวัยวะต่าง ๆ ที่มีการสะสมของ immune complex เช่น ไขข้อและไต

3) ความผิดปกติในการควบคุมระดับ IFN alpha ซึ่งถ้ามีปริมาณมากจะเอื้อต่อการกระตุ้น dendritic cell ให้ทำลายกลไกที่ป้องกันการตอบสนองต่อเนื้อเยื่อตนเอง (break self tolerance) โดยกระตุ้น T cells และ B cells ให้สร้างภูมิคุ้มกันต่อ nuclear antigens จากข้อ 1) ได้

ถึงแม้ว่ายังมีสิ่งที่นักวิทยาศาสตร์ต้องตอบอีกมากเกี่ยวกับบทบาทของ IFNA เช่น อะไรเป็นตัวกระตุ้นให้มี IFNA จำนวนมากในผู้ป่วย เอส แอล อี หรือความสำคัญของ IFNA subtypes ต่าง ๆ ความรู้ใหม่นี้จะนำไปสู่ความเข้าใจกลไกการเกิดโรคที่ชัดเจนขึ้น ซึ่งจะทำให้แพทย์สามารถรักษาผู้ป่วยได้อย่างจำเพาะมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาเพื่อยับยั้งการสร้างอินเตอร์เฟียรอนแอลฟาอาจจะมีประโยชน์แก่ผู้ป่วยได้ ซึ่งคงต้องติดตามผลการวิจัยในทางคลินิกต่อไป

อ้างอิง

1. สุรพงศ์ อำพันวงษ์. ความก้าวหน้าในการวินิจฉัยโรค เอส แอล อี [ออนไลน์].2002 [เข้าถึงเมื่อ 18 พ.ค. 2549]. เข้าถึงได้จาก : URL:http//www.elib-online.com/doctors45/skin_sle001.html
2. Tsao BP. The genetics of human systemic lupus erythematosus. Trends Immunol 2003 Nov; 24(11):595-602
3. Wandstrat A, Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. Nat Immunol 2001 Sep; 2(9):802-9
4. Van Ghelue M, Moens U, Bendiksen S, Rekvig OP. Autoimmunity to nucleosomes related to viral infection: a focus on hapten-carrier complex formation. J Autoimmun 2003 Mar; 20(2): 171-82
5. Sanchez-Guerrero J, Colditz GA, Karlson EW, Hunter DJ, Speizer FE, Liang MH. Silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases and symptoms. N Eng J Med 1995 Jun 22;332(25)1666-70
6. Czirjak L, Kumanovics G. Exposure to solvents in female patients with scleroderma. Clin Rheumatol 2002 May;21(2):114-8
7. Morel L, Blenman KR, Croker BP, Wakeland EK. The major murine systemic lupus erythematosus susceptibility locus, Sle1, is a cluster of functionally related genes. Proc Natl Acad Sci U S A 2001Feb;98(4):1787-92
8. Ahmad YA, Bruce IN. Genetic epidemiology: systemic lupus erythematosus. Arthritis Res 2001;3(6):331-6
9. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, Shark KB, Grande WJ, Hughes KM, Kapur V, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. Proc Natl Acad Sci U S A

2003 Mar; 100(5):2610-5

10. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, Pascual V. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. J Exp Med 2003 Mar;197(6):711-23
11. Han GM, Chen SL, Shen N, Ye S, Bao CD, Gu YY. Analysis of gene expression profiles in human systemic lupus erythematosus using oligonucleotide microarray. Genes Immun 2003 Apr;4(3):177-86
12. ชัยวัฒน์ กิตติกุล. อินเตอร์เฟียรอน (Interferon) [ออนไลน์] 2540 [เข้าถึงเมื่อ 2549 พ.ค.19]. เข้าถึงได้จาก :URL http://micro.sci.ku.ac.th/fscicvk/chap9.htm. In.
13. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immuno Biology.15th ed. New York: Garland Publishing, 2001
14. Crow MK. Interferon-alpha: a new target for therapy in systemic lupus erythematosus? Arthritis Rheum 2003 Sep;48(9):2396-401
15. Loseke S, Grage-Griebenow E, Wagner A, Gehlhar K, Bufe A. Differential expression of IFN-alpha subtypes in human PBMC: evaluation of novel real-time PCR assays. J Immunol Methods 2003 May;276(1-2):207-22
16. Diefenbach A, Schindler H, Donhauser N, Lorenz E, Laskay T, MacMicking J, Rollinghoff M, Gresser I, Bogdan C. Type 1 interferon (IFNalpha/beta) and type 2 nitric oxide synthase regulate the innate immune response to a protozoan parasite. Immunity 1998 Jan;8(1):77-87
17. Sing A, Merlin T, Knopf HP, Nielsen PJ, Loppnow H, Galanos C, Freudenberg MA. Bacterial induction of beta interferon in mice is a function of the lipopolysaccharide component. Infect Immun 2000 Mar;68(3):1600-7
18. Preble OT, Black RJ, Friedman RM, Klippel JH, Vilcek J. Systemic lupus erythematosus: presence in human serum of an unusual acid-labile leukocyte interferon. Science 1982 Apr;216(4544):429-31
19. Yee AM, Yip YK, Fischer HD, Buyon JP. Serum activity that confers acid lability to alpha-interferon in systemic lupus erythematosus: its association with disease activity and its independence from circulating alpha-interferon. Arthritis Rheum 1990 Apr;33(4): 563-8
20. Pascual V, Banchereau J, Palucka AK. The central role of dendritic cells and interferon-alpha in SLE. Curr Opin Rheumatol 2003 Sep;15(5): 548-56
21. Santiago-Raber ML, Baccala R, Haraldsson KM, Choubey D, Stewart TA, Kono DH, Theofilopoulos AN. Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice. J Exp Med 2003 Mar;197(6):777-88
22. Ioannou Y, Isenberg DA. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. Arthritis Rheum 2000 Jul;43(7):1431-42
23. Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. J Gen Virol 2000 Oct;81(Pt 10):2341-64
24. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus

erythematosus. Science 2001 Nov;294 (5546):1540-3

25. Bave U, Alm GV, Ronnblom L. The combination of apoptotic U937 cells and lupus IgG is a potent IFN-alpha inducer. J Immunol 2000 Sep;165(6):3519-26

26. Ronnblom L, Alm GV. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon system. Arthritis Res Ther 2003;5(2):68-75

27. Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. J Clin Invest 2005 Feb;115(2):407-17

28. Blomberg S, Eloranta ML, Cederblad B, Nordlin K, Alm GV, Ronnblom L. Presence of cutaneous interferon-alpha producing cells in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2001;10(7):484-90

29. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P, Jahnsen FL. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. Am J Pathol 2001 Jul;159(1): 237-43