

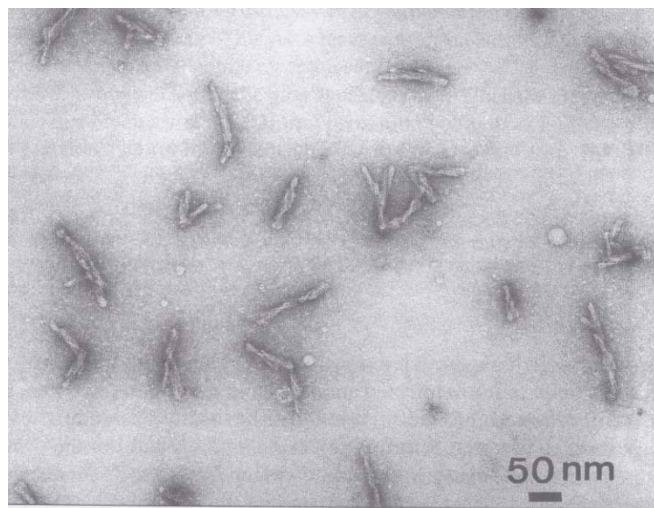


"พรีออน" โปรตีนมัจจุราช

รัตนะ ยศเมธากุล*

พรีออนคืออะไร

พรีออน (prion) คือ โปรตีนขนาดเล็ก ไม่ละลายน้ำ ทนความร้อน ทนการเปลี่ยนแปลง อุณหภูมิทั้งร้อนและเย็น ทนต่อความ แห้ง ทนต่อแสงยูวี ทนต่อการย่อยสลายโดยเอนไซม์ทั้ง protease และ nuclease (ดังภาพที่ 1) สามารถติดต่อระหว่างสิ่งมีชีวิตและก่อโรคได้ ภาษาอังกฤษ เรียกว่า proteinaceous infectious particle เป็นอนุภาคโปรตีนที่สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อในเนื้อเยื่อ ระบบประสาทของสัตว์ และคน ในปัจจุบันค้นพบแล้วว่าพรีออนเป็นสาเหตุของการเกิดโรคกับเนื้อเยื่อ ของระบบประสาทอย่างน้อย 9 โรค ในจำนวนนี้รวมถึงโรควัวบ้า (mad cow disease) ที่เคยระบาด ในประเทศอังกฤษมาแล้วในปี ค.ศ.1990 พรีออนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อประสาท ในสมอง โดยพบว่าเซลล์ที่ติดเชื้อจะบวมโต และมีแควิวโอลใหญ่มาก



ภาพที่ 1 ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดงลักษณะของพรีออน

ที่มา : Voyles, 2000, p. 332

*ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ประจำสาขาชีววิทยาและเทคโนโลยีชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏนครสวรรค์



ประวัติการค้นพบพรีออน

ค.ศ. 1732 ที่ประเทศ Iceland เกิดโรคประหลาดในแกะ โดยแกะที่ป่วยจะสูญเสียการประสานงานของอวัยวะทำให้ก้าวเดินตามปกติไม่ได้ ที่สำคัญคือ จะมีอาการคันมากจนต้องเอาตัวไปครูด (scrape) กับสิ่งที่อยู่รอบตัวจนขนร่วงหมด โรคนี้จึงมีชื่อว่าโรค Scrapie เมื่อตรวจดูสมองจะเห็นเป็นรูพรุนคล้ายฟองน้ำ (sponge) โรคนี้จึงจัดอยู่ในกลุ่ม Spongiform Encephalopathy

ค.ศ. 1921 Alfons Maria Jakob (1884-1931) และ Hans-Gerhard Creutzfeldt (1885-1964) แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านประสาทวิทยาชาวเยอรมัน ต่างก็รายงานผู้ป่วยที่มีความจำเสื่อมและสูญเสียการทรงตัวซึ่งต่อมาไม่นานก็เสียชีวิต เมื่อตัดชิ้นเนื้อของสมองไปตรวจดูจะพบรูพรุนกระจายโดยทั่ว โรคนี้ได้รับการตั้งชื่อว่า Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) และบนที่ราบสูงของปาปัวนิวกินี มีชนเผ่าหนึ่งมีประเพณีกินเนื้อมนุษย์ ค.ศ. 1955 Vincent Zigas แพทย์ชาวเอสโทเนีย พบว่าคนในชนเผ่านี้โดยเฉพาะเด็กและผู้หญิงป่วยเป็นโรคประหลาดคือ เดินสะเปะสะปะ ต่อมาเกิดอาการสมองเสื่อมและเสียชีวิตในที่สุด โรคนี้ถูกเรียกว่าโรค "**Kuru**" เป็นภาษาพื้นเมืองแปลว่า "**ตัวสั่นด้วยความกลัว**" แต่จากการศึกษาด้วยวิธีทั่วไปเขาไม่พบเชื้อก่อโรค

ค.ศ. 1956 Daniel Carleton Gajdusek แพทย์ชาวอเมริกันได้เข้าไปศึกษาโรคนี้ พบว่าทางชนเผ่ามีประเพณีกินสมองสดๆ ของคนตายเพื่อเป็นการคารวะผู้ตาย ปกติผู้ชายจะออกไปล่าสัตว์ ดังนั้นเมื่อมีคนเสียชีวิต เด็กๆ และผู้หญิงจึงมีโอกาสได้กินสมองผู้ตายมากกว่า เขาสงสัยว่าน่าจะติดต่อผ่านการกินเนื้อสมองจึงนำสารจากสมองคนตายไปให้แก่สัตว์ทดลองขนาดเล็กแต่ไม่มีสัตว์ทดลองตัวใดเกิดโรค Kuru เลย

ค.ศ. 1959 William J. Hadlow สัตวแพทย์ชาวอังกฤษเสนอว่าโรค Kuru คล้ายคลึงกับโรค Scrapie และใน ค.ศ. 1962 Gajdusek จึงเปลี่ยนไปทดลองในสัตว์ที่ใหญ่ขึ้นนั่นคือ ลิงชิมแปนซี เขาอดทนรอปีครึ่ง (บางตัวใช้เวลาถึง 3 ปี) กว่าที่ลิงจะเกิดอาการของโรค Kuru แสดงให้เห็นว่าโรคนี้สามารถติดต่อได้และใช้เวลานานกว่าจะเกิดโรคทำให้ตอนนั้นเชื่อกันว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุน่าจะเป็นไวรัส จากผลการทดลองของ Gajdusek ทำให้ชนเผ่านี้ยกเลิกประเพณีดังกล่าว เด็กรุ่นต่อมาจึงไม่มีใครเป็นโรคนี้อีกเลย นอกจากนี้เขายังพิสูจน์ว่า CJD สามารถติดต่อได้เช่นกัน ทำให้เขาได้รับรางวัลโนเบลสาขาการแพทย์ประจำปี ค.ศ. 1976

ค.ศ. 1972 แพทย์ชาวอเมริกัน Stanley B. Prusiner เริ่มปฏิบัติงานเป็นแพทย์ประจำบ้านที่คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัย California 2 เดือนต่อมาเขาได้รับผู้ป่วย CJD คนหนึ่งไว้ในความดูแล เขาได้ทราบว่าเป็นโรคนี้ยังไม่รู้สาเหตุและทำได้เพียงรอให้เธอถึงวันสุดท้ายของชีวิต

จึงเป็นแรงบันดาลใจให้เขาศึกษาโรคกลุ่มนี้ Prusiner ทำการวิจัยร่วมกับ Hadlow และ Carl Eklund ในการที่จะสกัดสารก่อโรค Scrapie ซึ่งคาดว่าจะเป็นไวรัส แต่เขาต้องประหลาดใจเพราะสิ่งที่ได้เป็นเพียงโปรตีนที่ไม่มีสารพันธุกรรมใดๆ เลย เขาตั้งชื่อว่า **Prion** (ออกเสียงว่า **พรีออน** โดย **Pr** มาจาก **Protein** และ **I** มาจาก **Infection** แล้วลงท้ายด้วย-on เพื่อให้คล้ายคลึงกับคำว่า **virion**) ผลงานนี้ได้รับการตีพิมพ์ในปีค.ศ. 1982

การเพิ่มจำนวนของพรีออนและการก่อโรค

Prusiner และคณะ ได้ศึกษาโปรตีนของพรีออน ได้ตั้งชื่อว่า PrP (ย่อมาจาก protease-resistant protein) ค.ศ. 1984 ทีมงานของเขาพร้อมกับทีมของ Leroy E. Hood ค้นพบลำดับกรดอะมิโนของ PrP และต่อมา Bruno Oesch ค้นพบยีนที่สร้างโปรตีนชนิดนี้ เรียกว่ายีน *PRNP* โดยย่อมาจาก PRioN Protein (ในมนุษย์จะอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 20) สิ่งที่ทำให้เขาประหลาดใจอีกอย่างคือ PrP พบทั้งในสมองปกติและสมองที่เป็นโรค โดย PrP ปกติคือ common หรือ cellular PrP ให้ใช้ตัวย่อว่า PrP^C ส่วน PrP ที่ก่อโรคคือ scrapie PrP ให้ใช้ตัวย่อเป็น PrP^{SC} ซึ่งสามารถทำให้เกิดความผิดปกติกับเนื้อเยื่อของระบบประสาทได้ ส่วนกลไกที่ใช้อธิบายการเพิ่มจำนวนและการก่อโรคที่เกิดจากพรีออน(แสดงดังภาพที่ 2) มีขั้นตอนดังต่อไปนี้ (Tortora, et al., 2004)

1) โดยปกติเซลล์คนเราจะมียีนสำหรับสังเคราะห์ไกลโคโปรตีน PrP^C อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 20 ซึ่งภายหลังจากสังเคราะห์ PrP^C ได้แล้ว ไกลโคโปรตีนดังกล่าวจะถูกส่งออกไปที่ผิวเซลล์ (ดังภาพที่ 2 (ก)) ทำหน้าที่ต่าง ๆ เช่น เกี่ยวข้องกับการเกาะติดกันของเซลล์ที่อยู่รอบ ๆ จดจำโมเลกุลจำเพาะ และการดูดซึมแร่ธาตุเอาไว้

2) แต่ถ้ามีไกลโคโปรตีน PrP^{SC} ที่ได้รับมาจากการบริโภค เข้าสู่ร่างกายของคน PrP^{SC} จะสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของไกลโคโปรตีน PrP^C ที่ผิวเซลล์ไปเป็นไกลโคโปรตีน PrP^{SC} (ดังภาพที่ 2 (ข)-(จ)) ทำให้ไกลโคโปรตีน PrP^{SC} เกิดการสะสมเป็นจำนวนมาก

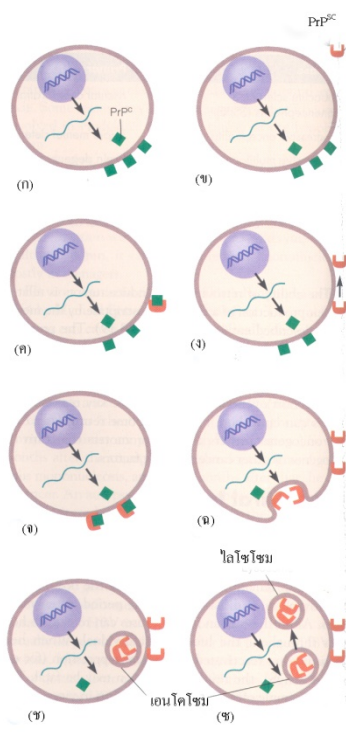
3) เซลล์จะเกิดกระบวนการเอนโดไซโทซิส นำเอาโมเลกุลของ ไกลโคโปรตีน PrP^{SC} เข้าสู่เซลล์ เก็บสะสมไว้ในเอนโดโซมจำนวนมาก (ดังภาพที่ 2 (ฉ)-(ซ)) จะทำให้เซลล์ดังกล่าวบวมโต และทำให้การส่งสัญญาณต่างๆที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ผิดปกติไปด้วย ซึ่งจะทำให้เซลล์ดำเนินการฆ่าตัวตาย (apoptosis) ถ้าพรีออนไปเพิ่มจำนวนมากแพร่กระจายทั่วทั้งสมอง ทำให้เซลล์สมองโป่งเต็มไปด้วยของเหลว เมื่อคุณลักษณะเซลล์แล้วเป็นรูพรุนคล้ายฟองน้ำ (spongiform encephalitis) (ดังภาพที่ 3) เมื่อถึงไว้ก็จะพบว่าโปรตีนเหล่านั้นจับกันเป็นก้อนในสมอง ซึ่งจะทำให้เนื้อสมองโดนทำลาย ผู้ป่วยก็จะมีอาการ เช่น ปวดหัว ไม่สามารถควบคุมร่างกายได้ หรือ กระทั่งความจำเสื่อม และถึงแก่ชีวิต

ในที่สุด โดยอาการแม้จะคล้ายกับโรคทางสมองอื่นๆและเกิดค่อนข้างช้าเพราะใช้เวลาฟักตัวนาน แต่เมื่อมีอาการแล้วอาการจะพัฒนาอย่างรวดเร็ว

อนุภาคของพรีออน สามารถแพร่กระจายจากสัตว์สู่คน หรือจากสัตว์ด้วยกันเอง โดยการรับประทานเนื้อ หรือผลิตภัณฑ์ของสัตว์ที่ติดเชื้อเข้าไป เช่น ผลิตภัณฑ์นมชนิดต่าง ๆ เป็นต้น

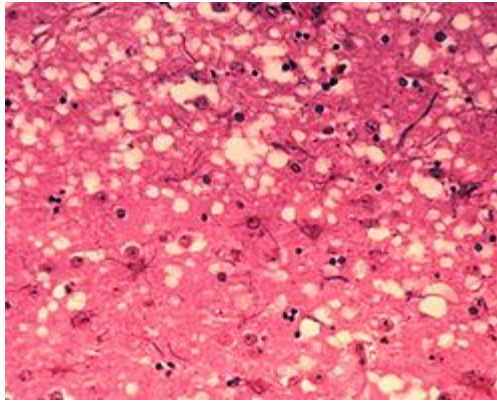
การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มี การรักษาที่มีประสิทธิภาพ ที่มีอยู่มีเพียงการให้ยาลดอาการ แต่ยังไม่มียา หรือวัคซีนใดที่กำจัดพรีออนได้โดยตรงอย่างมีประสิทธิภาพและไม่มีผลข้างเคียง สำหรับในพรีออน ในสัตว์ทำได้เพียงแต่กันสัตว์ที่ติดโรคออกไปเท่านั้นหรือทำลายสัตว์นั้นทิ้ง อย่างไรก็ตาม ในปี พ.ศ. 2542 (1999) คณะวิจัยของ Dale Schenk ได้จุดประกายความหวังของวัคซีนในการรักษาขึ้นมา โดยเขาและคณะค้นพบวัคซีนที่ใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ได้ ซึ่งทำการทดลองแล้วในคนขั้นต้น พบว่า สามารถลดปริมาณโปรตีนที่ผิดปกติได้จริง ด้วยเหตุนี้จึงเป็นที่คาดหวังว่า หลักการจากการสร้างวัคซีนนี้ จะสามารถนำมาประยุกต์กับพรีออนที่มีกลไกการเกิดใกล้เคียงกันได้ในอนาคตได้



ภาพที่ 2 แสดงการเพิ่มจำนวนของพรีออน

ที่มา : Tortora, et al., 2004, p. 402



ภาพที่ 3 ภาพจากกล้องจุลทรรศน์แสดงเนื้อเยื่อสมองที่เกิดโรคพรีออน

ที่มา : <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/prions/>

รายการอ้างอิง

Bauman, R. W. (2007). **Microbiology** (2 nd ed). San Francisco : Benjamin Cummins.

Tortora, G. J. , Funke, B. R. , & Case, C. L. (2004). **Microbiology : An introduction** (8th ed.).

San Francisco, C.A. : Benjamin Cummings.

Vogles, B. A. (2002). **The biology of viruses** (2nd ed.). New York : McGrall-Hill.

<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/prions/>

<http://www.doctor.or.th/prions/>

<http://www-micro.msb.le.ac.uk/3035/prions.html>

<http://th.wikipedia.org/wiki/%E0%B8%9E%E0%B8%A3%E0%B8%B5%E0%B8%AD%E0%B8%AD%E0%B8%99>".
