บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โรคความเสื่อมของระบบประสาท

โรคความเสื่อมของระบบประสาท (Neurodegennerative disease) คือโรคที่มีการทำลายเซลล์ประสาทในสมอง ทำให้สมองส่วนที่มีการตายของเซลล์ประสาทสูญเสียโครงสร้างและหน้าที่การทำงาน ปริมาณของสมองจะค่อยๆ ฝ่อเล็กลง โรคความเสื่อมของระบบประสาทกลุ่มที่รู้จักกันดีได้แก่ อัลไซเมอร์และพาร์กินสันโดยที่โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease: AD) จะมีการทำลายของเซลล์ประสาทในส่วนที่ทำหน้าที่จดจำ การเรียนรู้ ทำให้มีภาวะสมองเสื่อมตามมา และส่งผลกระทบต่อกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย ส่วนโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease: PD) จะมีการทำลายเซลล์ประสาทในบริเวณที่ควบคุมการเคลื่อนไหว ทำให้แสดงอาการสั่นไม่สามารถควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อได้ซึ่งเป็นโรคในกลุ่มที่รักษาไม่หายขาด

โรคอัลไซเมอร์

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease: AD) เป็นภาวะสมองเสื่อมที่พบได้บ่อย ถูกค้นพบเมื่อปี ค.ศ. 1906 โดยจิตแพทย์ชาวเยอรมันชื่อ อาลอยส์ อัลไซเมอร์ (Alois Alzheimer) โรคนี้จัดเป็นความเสื่อมที่รักษาไม่หายเซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลางถูกทำลาย และเกิดการสะสมของ amyloid beta (Aβ) ผู้ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์มักมีอายุมากกว่า 65 ปี (Brookmeyer, R., et al., 1998) แต่ก็พบโรคอัลไซเมอร์อีกชนิดคือ โรคอัลไซเมอร์ชนิดเกิดเร็ว (early-onset Alzheimer's) ซึ่งเกิดกับคนในช่วงอายุน้อยแต่มีความชุกของโรคน้อยกว่า ในปี พ.ศ. 2549 มีประชากรราว 26.6 ล้านคนทั่วโลกป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์ และประมาณการณ์ว่าจะเพิ่มขึ้นถึง 4 เท่าใน พ.ศ. 2593 (Brookmeyer, R., et al., 2007)

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์แต่ละคนจะมีอาการแตกต่างกันออกไป แต่ก็มีอาการร่วมกันหลายประการอาการแรกสุดที่พบคือความเครียด ซึ่งมักจะเข้าใจผิดว่าเป็นอาการที่เกิดขึ้นตามอายุ อาการในระยะแรกคือ การสูญเสียความจำ เช่นพยายามจำข้อมูลที่เรียนรู้ไปเมื่อไม่นานนี้ไม่ได้ เมื่อแพทย์สงสัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์จะยืนยันการวินิจฉัยโดยการประเมินพฤติกรรมและทดสอบการเรียนรู้ และมักตามด้วยการสแกนสมองเมื่อโรคดำเนินไประยะหนึ่งผู้ป่วยจะมีอาการสับสน หงุดหงิดง่ายและก้าวร้าว อารมณ์แปรปรวน เสียความสามารถทางภาษา สูญเสียความทรงจำระยะยาว และเพิกเฉยต่อสิ่งต่างๆ เนื่องจากผู้ป่วยสูญเสียการรับความรู้สึก (Waldemar, et al.,

2007) และต่อมาจะสูญเสียการทำงานต่างๆ ของร่างกาย และเสียชีวิตในที่สุด การพยากรณ์ในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นทำได้ยากเนื่องจากระยะเวลาของโรคมีความหลากหลาย การดำเนินของโรคจะมีช่วงระยะเวลาที่ไม่แสดงอาการแน่ชัดก่อนจะปรากฏอาการอย่างชัดเจน ผู้ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์โดยเฉลี่ยมีชีวิตได้ประมาณ 7 ปี หลังได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ มีผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 3 เท่านั้น ที่มีชีวิตอยู่มากกว่า 14 ปี หลังได้รับการวินิจฉัย (Molsa, et al., 1995)

สาเหตุของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ยังไม่เป็นที่เข้าใจชัดเจนดีนักในปัจจุบัน มีหลายงานวิจัยบ่งชี้ว่าโรคนี้มีความสัมพันธ์กับโครงสร้างในสมองที่เรียกว่า พลาก (plaque) และแทงเกิล (tangle) (Tiraboschi, et al., 2004) การรักษาในปัจจุบันช่วยเกี่ยวกับอาการของโรคเพียงเล็กน้อยนั้น แต่ยังไม่มีการรักษาที่ชะลอหรือหยุดการดำเนินของโรค ในปี ค.ศ. 2008 มีการทดลองทางคลินิคมากกว่า 500 งานวิจัยเพื่อทดสอบความเป็นไปได้ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์แต่ยังไม่มีงานวิจัยที่สรุปได้ว่าประสบความสำเร็จ มีการรายงานวิธีต่างๆ มากมายที่เชื่อว่าป้องกันโรคอัลไซเมอร์ได้แต่ยังไม่ได้รับการพิสูจน์ว่าช่วยชะลอการดำเนินของโรคและลดความรุนแรงของโรคได้ แต่วิธีที่เชื่อว่าจะช่วยป้องกันและจัดการโรคได้นั้นคือ การกระตุ้นทางจิตใจ การออกกำลังกาย และรับประทานอาหารครบ 5 หมู่

เนื่องจากโรคอัลไซเมอร์เป็นโรคที่รักษาไม่หาย การบำบัดและดูแลผู้ป่วยจึงนับเป็นสิ่งสำคัญยิ่ง โดยเฉพาะบทบาทของผู้ดูแลทั้งคู่สมรสหรือญาติที่ใกล้ชิดโรคอัลไซเมอร์สร้างภาระแก่ผู้ดูแลอย่างมาก ทั้งในทางร่างกาย จิตใจ ทางสังคมและเศรษฐกิจ (Thompson, et al., 2007) ในประเทศกำลังพัฒนาโรคนี้นับเป็นโรคที่ส่งผลกระทบทางเศรษฐกิจและสังคมมากที่สุดโรคหนึ่ง (Bonin-Guillaume, et al., 2005; Meek, et al., 1998)

ระบาดวิทยาของโรคอัลไซเมอร์

การศึกษาทางระบาดวิทยาอาศัยดัชนีชี้วัด 2 ชนิด คือ อุบัติการณ์และความชุกของโรค อุบัติการ คือ จำนวนผู้ป่วยรายใหม่ต่อหน่วยคนต่อเวลาที่เสี่ยงรับโรค (มักใช้จำนวนผู้ป่วยใหม่ต่อพันคนต่อปี) ในขณะที่ความชุกของโรค คือ จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เป็นโรคในประชากรทั้งหมดในเวลาหนึ่ง

เมื่อพิจารณาอุบัติการณ์ การศึกษาตามแผน (cohort study) ติดตามประชากรที่ยังไม่เป็นโรคอัลไซเมอร์ในระยะหลายปี พบว่าอัตราการเกิดภาวะสมองเสื่อมระหว่างจำนวน 10-15 ต่อพันคนต่อปี และอัตราการเป็นโรคอัลไซเมอร์ 5-8 ต่อพันคนต่อปี ซึ่งหมายความว่าในจำนวนผู้ป่วยสมองเสื่อมใหม่ในแต่ละปีมีครึ่งหนึ่งเป็นอัลไซเมอร์ อายุที่มากขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคนี้และอัตราอุบัติการณ์โรคในแต่ละช่วงวัยก็ไม่เท่ากันกล่าวคือหลังจากอายุ 65 ปีขึ้นไป ทุกๆ 5 ปี ความเสี่ยงที่จะเป็นโรคอัลไซเมอร์จะเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่า คือเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 3 จนถึง 69 ต่อพันคนต่อปี

(Bermejo-Pareja, et al., 2008; Di Carlo, et al., 2002) นอกจากนี้อุบัติการณ์การเกิดโรคยังมีความแตกต่างกันระหว่างเพศ เพศหญิงจะมีความเสี่ยงเป็นโรคอัลไซเมอร์มากกว่าเพศชาย โดยเฉพาะในประชากรที่มีอายุมากกว่า 85 ปี (Andersen, et al., 1999; Di Carlo, et al., 2002)

ความชุกของโรคอัลไซเมอร์ในประชากรนั้นขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง อาทิ อุบัติการณ์และอัตรารอด เนื่องจากอุบัติการณ์ของโรคอัลไซเมอร์เพิ่มขึ้นตามอายุ การวิเคราะห์จึงจำเป็นต้องอาศัยอายุเฉลี่ยของประชากรที่สนใจศึกษา ความชุกของโรคอัลไซเมอร์ในสหรัฐอเมริกามีประมาณร้อยละ 1.6 ในปี ค.ศ. 2000 ในประชากรทั้งหมดในกลุ่มอายุ 65-74 ปี และมีอัตราเพิ่มขึ้นร้อยละ 19 ในกลุ่มอายุ 75-84 ปี ในกลุ่มอายุ 75-84 ปี และร้อยละ 42 ในกลุ่มอายุมากกว่า 84 ปี (Hebert, et al., 2003) ที่น่าสังเกตุอัตราความชุกของประเทศที่กำลังพัฒนาน้อยกว่าในประเทศที่พัฒนาแล้ว องค์การอนามัยโลกประมาณการณ์ว่า ในปี ค.ศ. 2005 ร้อยละ 0.379 ของประชากรทั่วโลกมีภาวะสมองเสื่อม และอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.441 ในปี ค.ศ. 2015 และร้อยละ 0.556 ในปี ค.ศ. 2030 (Neurological Disorders: Public Health Challenges, 2006) มีการศึกษาชิ้นหนึ่งรายงานว่าประมาณปี ค.ศ. 2006 ร้อยละ 0.40 ของประชากรโลก (พิสัย ร้อยละ 0.17-0.89; จำนวนสมบูรณ์ 26.6 ล้านคน; พิสัย 11.4-59.4 ล้านคน) ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์ และอัตราความชุกจะเพิ่มเป็น 3 เท่า และจำนวนสมบูรณ์จะเพิ่มเป็น 4 เท่าในปี ค.ศ. 2050 (Brookmeyer, R., et al., 2007)

ตาราง 1 อัตราอุบัติการณ์ของโรคอัลไซเมอร์ในผู้สูงอายุมากกว่า 65 ปี

อายุ	อุบัติการณ์ (ผู้ป่วยใหม่) ต่อพันคนต่อปี
65-69	3
70-74	6
75-79	9
80-84	23
85-89	40
90-	69

หมายเหตุ: ดัดแปลงจาก Bermejo-Pareja, et al., 2008

สาเหตุของการเกิดโรคอัลไซเมอร์

ในปัจจุบันสาเหตุของโรคอัลไซเมอร์มีหลายสมมติฐานในการอธิบายสาเหตุของโรค แต่มีสมมติฐานหลักๆ ที่มีความเป็นไปได้ของสาเหตุการเกิดโรค ดังนี้

สมมติฐานโปรตีนเทา (tau hypothesis) ความผิดปกติของโปรตีนเทา (tau protein) ถูกเชื่อว่าทำให้เกิดความผิดปกติตามมาหลายอย่าง โดยเชื่อว่าโปรตีนเทาที่ถูกเติมหมู่ฟอตเฟตมากผิดปกติ (hyperphosphorylated tau) จะถูกกระตุ้นจับกับโปรตีนเทาปกติสายอื่นๆ เกิดเป็นนิวโรไฟบริลลารี แทงเกิล (neurofibrillary tangles) สะสมอยู่ภายในตัวเซลล์ประสาท มีผลทำให้ไมโครทิวบูลสลายตัว และทำลายระบบการขนส่งสารสื่อประสาท (Iqbal, et al., 2005) กระบวนการที่เกิดขึ้นทำให้เกิดความผิดปกติในการสื่อสารทางชีวเคมีระหว่างเซลล์ประสาท ทำให้เซลล์ประสาทตายในเวลาต่อมา ไวรัสบางชนิด เช่น ไวรัสก่อโรคเริม (Herpes_simplex) ชนิดที่ 1 ถูกพบว่าเป็นสาเหตุก่อให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ในผู้ที่มียีนเสี่ยง APOE4 (Chun and Johnson, 2007)

สมมติฐาน amyloid (amyloid hypothesis) ถูกตั้งขึ้นในปี ค.ศ. 1991 ซึ่งเชื่อว่าการสะสม Aβ เป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ (Mudher and Lovestone, 2002) การที่ทฤษฎีนี้มีความน่าสนใจเนื่องจากยีนของสารตั้งต้น amyloid beta precursor (APP) อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 21 และผู้ป่วยที่มีโครโมโซมคู่ที่ 21 เกินมา 1 แท่ง (trisomy21) หรือที่รู้จักกันว่ากลุ่มอาการดาวน์ (Down Syndrome) การมียีนดังกล่าวมากกว่าปกติล้วนมีการแสดงอาการของโรคของโรคอัลไซเมอร์เมื่ออายุประมาณ 40 ปี (Nistor, et al., 2007)

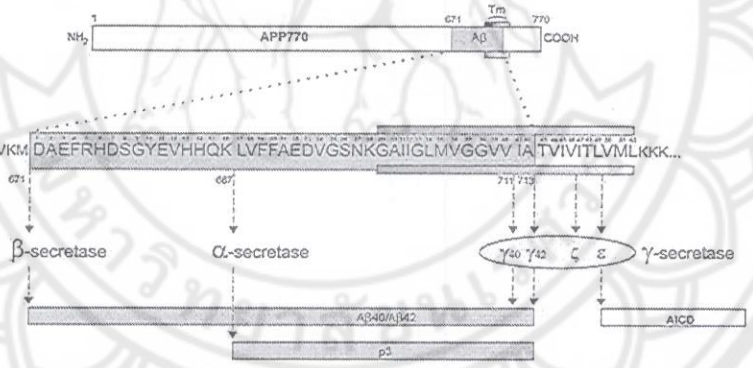
APP processing

Aβ เกิดจากกระบวนการตัดของเอนไซม์บน amyloid precursor protein (APP) กระบวนการตัด APP แบ่งเป็น 2 pathway คือ non-amyloidogenic pathway และ amyloidogenic pathway

Non-amylodogenic pathway เริ่มจากเอนไซม์ α-secretase ตัดตรงส่วน Aβ domain ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 16 และ 17 ทำให้ได้ส่วนของ α-secreted APP (sAPPα) ที่ละลายน้ำ และยังเหลือส่วนที่ฝังอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ เรียกว่า C-terminal fragment (α-CTF) โดยจะเป็น substrate ให้เอนไซม์ γ-secretase ซึ่งเป็น multimeric protease เอนไซม์ γ-secretase ตัดส่วนของ α-CTF ทำให้ได้ non-amyloidogenic peptide (p3) ที่สั้นลง ซึ่งละลายน้ำได้ และส่วนของ APP intracellular domain (AICD) ทั้ง non-amyloidogenic และ amyloidogenic pathway มีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับการ activate กระบวนการ transcription ของยีนภายในนิวเคลียส (von Rotz, et al., 2004)

Amyloidogenic pathway เกิดจากเอนไซม์ β-secretaseถูก catalyzed ตัดบริเวณ β-cleavage ของ APP ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิด Aβเมื่อเอนไซม์ β-secretaseตัด APP จะได้ส่วนของ β-secreted APP (sAPPβ) และ C-terminal fragments β-CTF ของ APP จากนั้น

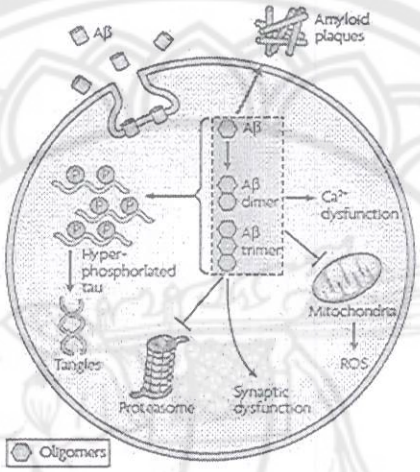
จะถูกตัดด้วยเอนไซม์ γ-secretase เช่นกัน แต่เนื่องจากเอนไซม์ γ-secretase ตัด β-CTF นำไปสู่การเกิด Aβ ซึ่งเป็นส่วนของ amyloid plaques ที่พบในสมองผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ β-CTF สามารถถูกตัดได้ขนาดที่แตกต่างกันด้วยเอนไซม์ γ-secretase โดยหลักแล้วมีขนาดความยาว 40 amino acid (Aβ40) และขนาดที่ยาวกว่า 2amino acid คือ Aβ42 นอกจากนี้การเกิด Aβ42 จะทำให้ได้ส่วนที่ไม่ละลายน้ำเพิ่มขึ้น ทำให้มีความสามารถรวมตัวกันเป็น amyloid plaquesได้มากกว่า (Iwatsubo, et al., 1994) สรุปได้ว่า α-cleavage pathway เป็นเส้นทางหลักสำหรับกระบวนการ APP processing แต่ Aβ ที่เกิดขึ้นนั้นเป็น products ที่เกิดจากการตัด APP โดยเอนไซม์ β- และ γ-secretases การเกิดการ mutation ของ APP ไปช่วยเพิ่มการตัดของเอนไซม์ β-secretase เป็นสาเหตุให้เกิด Aβ เพิ่มขึ้น สามารถรวมตัวกันเป็นกลุ่มของเส้นใยโปรตีน Aβ fibril promoting proteins, e.g. ACT, C1q และเป็นเส้นใยที่เป็นพิษ ซึ่งจะรวมกลุ่มกันเป็น senile plaques ต่อไป การกำจัด Aβ ที่เกิดขึ้นมากเกินไปอาศัยกลไกที่เกี่ยวข้องกับ LRP, A2M, APOE และ uPA หรือการสลายโดยตรงโดย IDE, NEP และ A2M ที่เกี่ยวกับเอนไซม์ protease complex และ PA/plasmin system การทำงานของ PA/plasmin มีผลย้อนกลับช่วยเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ α-secretase pathway (Ling, et al., 2003)



ภาพ 1 แสดงกระบวนการตัดบน transmembrane domain APP ด้วยเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องเกิดเป็น Aβ

ที่มา: Van Broeck, et al., 2007

การเกิด Aβ ภายในเซลล์มีผลต่อการทำงานของออร์แกเนลล์ต่างๆ ภายในเซลล์เกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ เช่น กระตุ้นให้โปรตีนเทาเกิด hyper-phosphorylation รบกวนการทำงานของ proteasome และ mitochondria นอกจากนั้นยังมีผลเหนี่ยวนำแคลเซียมเข้าสู่เซลล์มากขึ้นทำให้เกิดภาวะ oxidative stress เกิด reactive oxygen species (ROS) ทำลายเซลล์ประสาทและเกิดการตายแบบ apoptosis (LaFerla, et al., 2007) ดังภาพ 2



ภาพ 2 แสดงผลของ Aβภายในเซลล์ประสาท

ที่มา: La Ferla, et al., 2007

การป้องกันการเกิดโรคอัลไซเมอร์

มีการศึกษาเพื่อป้องกันหรือชะลอการเกิดของโรคอัลไซเมอร์มักให้ผลการศึกษาที่ค่อนข้างขัดแย้งกันยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดในปัจจุบันสนับสนุนว่ามีวิธีใดที่ป้องกันโรคอัลไซเมอร์อย่างมีประสิทธิภาพ (Kawas, 2006) การศึกษาทางระบาดวิทยาหลายครั้งแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ อาทิ เช่น อาหาร โรคหลอดเลือดหัวใจ ยา หรือกิจกรรมที่ใช้ทักษะทางสติปัญญากับการลดความเสี่ยงของโรคอัลไซเมอร์ แต่ยังต้องอาศัยงานวิจัยเพิ่มเติมเพื่ออธิบายบทบาทว่าปัจจัยเหล่านี้ลดอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้อย่างไร (Szekely, et al., 2007)

อาหารประเภทผักและผลไม้ ขนมปัง ข้าวสาลีและธัญพืชต่างๆ น้ำมันมะกอก ปลา และไวน์แดง สามารถช่วยลดความเสี่ยงและชะลอช่วงเวลาการเป็นโรคอัลไซเมอร์ได้ (Scarmeas, et al., 2006)

ในบางงานวิจัยพบว่าวิตามินหลายชนิด เช่น วิตามินบี 12 วิตามินบี 3 วิตามินซี หรือกรดโฟลิก ช่วยลดความเสี่ยงของโรคอัลไซเมอร์ (Morris, et al., 2004) แต่ก็มีในบางการศึกษากล่าวว่าไม่พบผลของวิตามินต่อการเกิดหรือดำเนินไปของโรคอัลไซเมอร์อย่างมีนัยสำคัญ และอาจมีผลข้างเคียง (Gray, S. L., et al., 2008) มีงานด้านสมุนไพรมากมายที่เกี่ยวข้องกับโรคอัลไซเมอร์ โดยมีงานวิจัยเกี่ยวกับสารเคอร์คิวมิน (curcumin) จากขมิ้นพบว่ามีส่วนช่วยในการป้องกันการทำลายสมองในหนูทดลอง (Garcia-Alloza, et al., 2007)

ปัจจัยด้านโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น ภาวะเลือดมีคอเลสเทอรอลมาก ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และการสูบบุหรี่ เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการเกิดและระยะเวลาของการดำเนินของโรคอัลไซเมอร์ (Patterson, et al., 2008) แต่รายงานการใช้ยากลุ่มสแตตินเพื่อควบคุมระดับคอเลสเทอรอลกลับไม่มีประสิทธิผลในการป้องกันหรือช่วยชะลอระยะเวลาการดำเนินของโรคอัลไซเมอร์ได้ (Reiss and Wirkowski, 2007) อย่างไรก็ตาม การใช้ยากลุ่มแก้อักเสบชนิดไม่ใช่สเตอรอยด์ (NSAIDs) เช่น แอสไพริน ไอบูโปรเฟน ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นโรคอัลไซเมอร์ได้ในบางคน (Szekely, et al., 2008)

กิจกรรมที่ใช้ทักษะทางสติปัญญา เช่น การอ่านหนังสือ เล่นหมากกระดาน เล่นปริศนาอักษรไขว้ เล่นดนตรี หรือปฏิสัมพันธ์ทางสังคมช่วยชะลอการเกิดหรือลดความรุนแรงของโรคอัลไซเมอร์ได้ (Bennett, et al., 2006) และการพูดในสองภาษาได้สามารถชะลอการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้เช่นกัน (Bialystok, et al., 2007)

โรคพาร์กินสัน

โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) เป็นโรคเรื้อรังที่เกี่ยวกับการเสื่อมของระบบประสาทในส่วนของ basal ganglia ที่ทำหน้าที่ควบคุมเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวของร่างกาย มักพบในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป (Lang and Lozano, 1998) และคาดว่าจะพบเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของโรคที่แน่ชัด สำหรับสิ่งที่สามารถนำมาเป็นการบ่งบอกถึงการถูกทำลายของเซลล์ประสาทในโรคพาร์กินสัน มีหลายปัจจัยโดยเกี่ยวข้องกับระดับของการแสดงออกของโปรตีน และสารสื่อประสาททั้งในเซลล์ประสาทและเซลล์เกลีย สันนิษฐานได้ว่าโปรตีนของเซลล์ประสาทที่ทำหน้าที่ผิดปกติ และภาวะ oxidative stress ถือเป็นปัจจัยหลักของโรคพาร์กินสัน (Giasson, et al., 2002)

โรคพาร์กินสันหรือที่คนไทยเรียกว่าโรคสันนิบาต เป็นความผิดปกติของการเคลื่อนไหว พบทุกชาติพันธุ์ และทุกเพศ ส่วนใหญ่แล้วผู้ที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคพาร์กินสัน คือ ผู้สูงอายุ และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมบางอย่าง เช่น การสูบบุหรี่ช่วยเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมากขึ้น และ

พบว่ารูปแบบทางพันธุกรรม ยีน และเพศโดยเฉพาะเพศชายมีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคมากกว่าเพศหญิง (Veldman, et al., 1998)

นายแพทย์เจมส์ พาร์กินสัน เป็นผู้ที่กล่าวถึงลักษณะทางคลินิกของโรคพาร์กินสันเป็นครั้งแรกในปี 1817 โดยกล่าวถึงรูปแบบการเคลื่อนไหวผิดปกติโดยไม่ทราบสาเหตุ มีลักษณะอาการสั่น เกร็ง และเคลื่อนไหวช้า (Hoehn and Yahr, 2001) อาการสั่น (Tremor) มักเกิดขึ้นขณะอยู่เฉยๆ มีลักษณะเฉพาะคือสั่นมากเวลาอยู่นิ่งๆ แต่ถ้าเคลื่อนไหว หรือยื่นมือทำอะไร อาการสั่นจะลดลงหรือหายไป มักเกิดขึ้นที่มือข้างใดข้างหนึ่ง สังเกตได้จากมือสั่นเวลาผู้ป่วยเดิน อาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (Rigidity) มักมีอาการแข็งตึงของแขนขาและลำตัว ทำให้การเคลื่อนไหวลำบาก ปวดตามกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยมักมีการเคลื่อนไหวแบบ Cogwheel มีลักษณะขยับทีละน้อยเหมือนกับการเคลื่อนที่ของเฟือง อาการเคลื่อนไหวช้า (Bradykinesia) พบว่าทำอะไรช้าลงไปจากเดิมมาก ไม่กระฉับกระเฉงว่องไวเหมือนเดิม เดินช้าและงุ่มง่าม สังเกตได้ว่าแขนไม่แกว่ง และผู้ป่วยมักบ่นว่าแขนขาไม่มีแรง นอกจากนี้ยังพบอาการอื่นๆ อีก เช่น สูญเสียการทรงตัว (Postural instability) โดยผู้ป่วยจะเดินหน้าถอยหลังเวลาเดินและจะเดินก้าวเล็กซอยถี่ๆ ทำให้หกล้มได้ง่าย

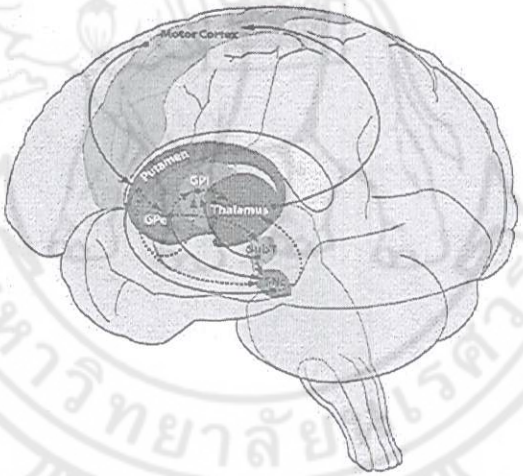
อย่างไรก็ตามผู้ที่ป่วยเป็นโรคพาร์กินสันไม่จำเป็นต้องมีการแสดงอาการดังที่กล่าวมา เมื่อถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันเนื่องจากผู้ป่วยหลายรายไม่มีอาการสั่นให้เห็นชัดเจน นอกจากนั้นอาจมีอาการอื่นๆ ที่เกิดจากอาการการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติบกพร่อง เช่น ท้องผูก (constipation) ผู้ป่วยพาร์กินสันมักมีเสียงพูดที่เบาลง และอาจมีความผิดปกติทางจิต เช่น กระวนกระวาย วิตกกังวล และซึมเศร้า การเรียนรู้และความจำของผู้ป่วยจะลดลงรวมทั้งเกิดโรคสมองเสื่อม (dementia) ได้ประมาณร้อยละ 10 ถึง 30 เป็นต้น (Russell, et al., 2010)

ระบาดวิทยาของโรคพาร์กินสัน

โรคพาร์กินสันเป็นโรคความเสื่อมของระบบประสาทที่พบได้บ่อยรองจากโรคอัลไซเมอร์ ความชุกของโรคพาร์กินสันคิดเป็นร้อยละ 0.3 ของประชากรทั้งหมดในประเทศที่พัฒนาแล้ว ความชุกของโรคมักเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยพบว่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 1 ของผู้ซึ่งมีอายุมากกว่า 60 ปี และเพิ่มขึ้นร้อยละ 4 ของประชากรที่มีอายุมากกว่า 80 ปี อายุโดยเฉลี่ยของผู้ป่วยพาร์กินสันอยู่ที่ประมาณ 60 ปี กลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อย (young onset) ที่เป็นโรคพาร์กินสันเป็นกลุ่มที่มีอายุระหว่าง 20 ถึง 50 ปี (Samii, et al., 2004) จากรายงานระบาดวิทยาอัตราการเกิดโรคพาร์กินสันอยู่ระหว่าง 8 ถึง 18 รายจากประชากร 100,000 คนต่อปี (de Lau and Breteler, 2006)

พยาธิสภาพของโรคพาร์กินสัน

พยาธิสภาพของโรคพาร์กินสัน เกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทเนื่องจากมีการตายของเซลล์ประสาทในส่วนที่เรียกว่า substantia nigra pars compacta (SNpc) ซึ่งเป็นสมองในส่วน basal ganglia โดยปกติการเคลื่อนที่ของกระแสประสาทถูกส่งมาจากสมองส่วน cortex เข้าไปยังสมองในส่วน striatum ซึ่งเป็นส่วนประกอบของสมองส่วน basal ganglia ที่ประกอบด้วย caudate และ putamen เป็นส่วนแรกที่รับข้อมูลและกระแสประสาท จากนั้นกระแสประสาทจะถูกส่งไปยังส่วนของ internal Globus pallidus (GPi) เป็นส่วนที่ส่งข้อมูลและกระแสประสาทที่มีลักษณะยับยั้งออกไปยังส่วนของ thalamus ขณะเดียวกันเซลล์ประสาทใน thalamus จะส่งข้อมูลและกระแสประสาทที่มีลักษณะกระตุ้นไปยังสมองส่วน motor cortex ทำให้เกิดการเคลื่อนไหวที่ปกติ เซลล์ประสาท dopaminergic ในส่วนของ SNc จะส่ง exon ไปยังสมองส่วน striatum เป็น nigrostriatal tract ซึ่งเป็นเส้นทางการออกฤทธิ์ของโดปามีนที่เกี่ยวกับระบบการเคลื่อนไหวของร่างกาย (ดังภาพ 3)

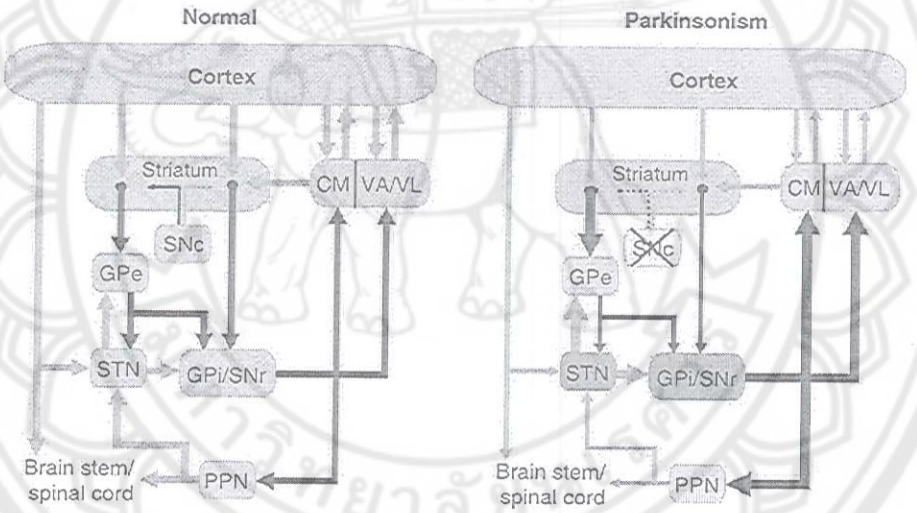


ภาพ 3 แผนภาพแสดงการส่งกระแสประสาทในส่วนของ basal ganglia

ที่มา: Orr, et al., 2002

การติดต่อส่งกระแสประสาทมีทั้งแบบทางตรง (direct pathway) และทางอ้อม (indirect pathway) ทำให้มีการเคลื่อนไหวที่ปกติ การติดต่อทางตรงเริ่มจากกระแสประสาทถูกส่งมาจาก cortex ไปยังสมองส่วน striatum ซึ่งประกอบด้วย caudate และ putamen จากนั้นส่งไปยัง

internal segment ของ globus pallidus (GPi) ซึ่งจะส่งต่อไปยัง thalamus และส่งกลับไปยัง motor cortex ส่วนการติดต่อทางอ้อมเริ่มจาก cortex ส่งกระแสประสาทไปยัง striatum จาก striatum ส่งต่อไปยัง GABAergicexternal segment ของ globus pallidus (GPe) ซึ่งเป็นสื่อกลางส่งไปยัง glutamatergic thalamic nucleus (SubT) และ GPi ทำให้เกิดการส่งกระแสประสาทที่มีลักษณะแบบยับยั้งไปยัง thalamus ทำให้การเคลื่อนไหวมีลักษณะเป็นปกติ ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันการสูญเสียสารสื่อประสาทโดปามีนในส่วน SNc จะทำให้กระแสประสาทที่มีลักษณะยั้บยั้งส่งไปยัง GPi ผ่านทางตรงลดลง และทำให้การกระตุ้น GPi ผ่านทางอ้อมเพิ่มขึ้น ผลคือการส่งกระแสประสาทที่มีลักษณะยับยั้งจาก GPi ไปยัง thalamus และ motor cortex มากขึ้นนี้เป็นสาเหตุเบื้องต้นของภาวะ bradykinesia หรือการเคลื่อนไหวที่ช้าลง เคลื่อนไหวลำบาก และกล้ามเนื้อตาย ซึ่งสามารถที่จะรักษาให้บรรเทาลงได้โดยให้สารโดปามีนทดแทน (Orr, et al., 2002; Wichmann and DeLong, 2007)

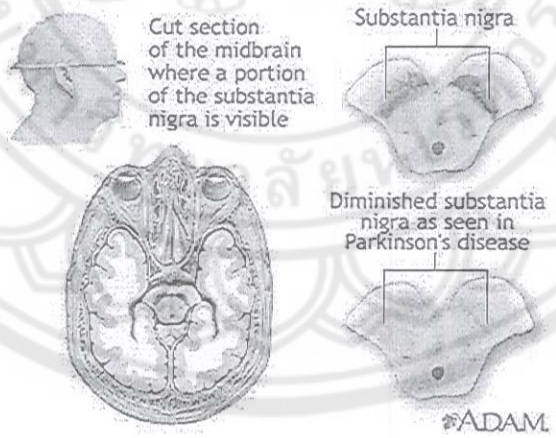


ภาพ 4 แผนผังการทำงานภายในสมองส่วน basal ganglia เปรียบเทียบระหว่างคนปกติกับผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

ที่มา: Wichmann and DeLong, 2007

จากภาพ 4 แสดงแผนผังการทำงานภายในสมองส่วน basal ganglia เปรียบเทียบระหว่างคนปกติ (ซ้าย) กับผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน (ขวา) ประกอบไปด้วย GPe (external pallidal segment), STN (subthalamic nucleus), GPi (internal pallidal segment), SNr (substantia nigra pars reticulate), SNc (substantia nigra pars compacta), PPN (pedunculopontine nucleus), CM (centromedian nucleus of the thalamus), VA (ventral anterior nucleus of thalamus) และ VL (ventrolateral nucleus of the thalamus) ลูกศรสีเทาแสดงถึงความเข้มข้นของกระแสประสาทที่มีลักษณะกระตุ้น ส่วนลูกศรสีดำแสดงถึงความเข้มข้นของกระแสประสาทที่มีลักษณะยับยั้ง (Wichmann and DeLong, 2007)

จากการตรวจสอบทางจุลพยาธิสภาพในสมองผู้ป่วยพาร์กินสันพบว่าบริเวณ substantia nigra ซึ่งปกติสีค่อนข้างดำเนื่องจากมีเซลล์สร้างโดปามีนจำนวนมากจะจางลงอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับคนปกติ (ภาพ 6) (Orr, et al., 2002) และพบมี Lewy bodies และ dystrophic Lewy neurites ในส่วนของ substantia nigra เพิ่มขึ้นจำนวนมากตรงส่วนควบคุมศูนย์กลางประสาทและระบบประสาทอัตโนมัติ (Gelb, et al., 1999) Lewy bodies และ Lewy neurites เป็นภาวะไม่ปกติภายในไซโตพลาซึมซึ่งเกิดจากโปรตีน α-synuclein ก่อตัวสะสมเป็นกลุ่มของเส้นใยโปรตีนปรากฏอยู่ในส่วนของเซลล์ประสาท และแกนของเซลล์ประสาทซึ่งเป็นส่วนนำส่งกระแสประสาท (Dunnett and Bjorklund, 1999)



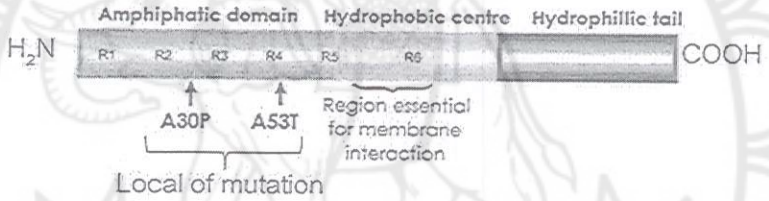
ภาพ 5 แผนภาพแสดงส่วนของsubstantia nigra ในสมอง

ที่มา: A.D.A.M. Health Solutions, 2011

สาเหตุของการเกิดโรคพาร์กินสัน

โรคพาร์กินสันมีสาเหตุไม่แน่ชัดอาจเกิดได้ทั้งพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยทางสภาพแวดล้อมที่ก่อให้เกิดการเสื่อมของเซลล์ในระบบประสาท เช่น การได้รับสารพิษจากสิ่งแวดล้อม โรงงานอุตสาหกรรม ผู้ทำงานกับสารตะกั่ว เหล็ก หรือทองแดงเป็นเวลานานเสี่ยงต่อการเป็นโรคพาร์กินสัน เพราะโลหะเหล่านี้สามารถทำปฏิกิริยากับโปรตีน α-synuclein กระตุ้นให้เกิดกระบวนการ fibrillation ทำให้เกิดการสะสมเป็น Lewy bodies ในกลุ่มผู้เสพยาบ้าพบว่าสาระสำคัญในยา คือ เมทแอมเฟตามีน ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของแอมเฟตามีน โดยปกติแล้วสารแอมเฟตามีน ถ้าได้รับที่ขนาดต่ำๆ อาจส่งผลทำให้อาการพาร์กินสันดีขึ้นเนื่องจากไปกระตุ้นการหลั่งสารโดปามีน แต่ถ้าได้รับในขนาดที่สูงจะส่งผลให้ทำลายปลายประสาทโดปามีนอย่างเฉียบพลัน (Garwood, et al., 2006) ส่วนเมทแอมเฟตามีนมีฤทธิ์แรงกว่าแอมเฟตามีน เป็นยาเสพติดชนิดรุนแรง ตัวยาออกฤทธิ์โดยตรงต่อสมองส่วนกลาง ไปทำลายเซลล์สมองและระบบสารเคมีในสมอง ส่งผลต่อการเคลื่อนไหวของร่างกายเสื่อมลง เชื่องช้า เท้ามือสั่น กระสับกระส่าย มีอาการแบบเดียวกับโรคพาร์กินสัน ในกลุ่มผู้ใช้สารเฮโรอีนที่มีการปนเปื้อนสาร 1-methyl-4-phenyl 1,2,3,6 tetrahydropyridine (MPTP) ซึ่งพบได้ในเฮโรอีนสังเคราะห์และก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในสารสื่อประสาทเกษตรกรที่ใช้ยาฆ่าแมลง ยาฆ่าวัชพืช เช่น paraquat ซึ่งเป็นยาพ่นวัชพืชในการปลูกข้าว มีการศึกษาพบว่าหากได้รับการสัมผัสสาร paraquat เป็นเวลานานกว่า 20 ปี เสี่ยงต่อการเจ็บป่วยเป็นโรคสูงถึง 6 เท่าเมื่อเทียบกับคนปกติ และยาฆ่าแมลง เช่น organochlorine, carbamate และ rotenone ก็เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค (เมธี วงศ์ศิริสุวรรณ, 2551) คนที่ได้รับยาฆ่าแมลงร่วมกับการได้รับโลหะหนักยิ่งก่อให้เกิดการสะสมของโปรตีน α-synuclein ก่อให้เกิดกระบวนการ fibrillation มากขึ้นเป็นทวีคูณ ไมโตคอนเดรียที่อยู่ภายในเซลล์รวมถึงเซลล์ประสาทนั้นประกอบไปด้วยกลุ่มของโปรตีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการสร้างพลังงาน เมื่อได้รับสารพิษในสิ่งแวดล้อมอาจไปทำปฏิกิริยากับ complex I ในไมโตคอนเดรียจะเพิ่มกระบวนการสร้างอนุมูลอิสระไปเปลี่ยนแปลง α-synuclein ก่อให้เกิดการจับตัวเป็น fibrils มากขึ้น ยาฆ่าแมลงจำพวกสาร paraquat มีโครงสร้างคล้ายกับ active metabolite ของ MPTP จึงสามารถทำให้ระดับโดปามีนใน substantia nigra ลดลงได้ (Whitton, 2007) สารพิษบางอย่างอาจไปรบกวนเมแทบอลิซึมของเอนไซม์บางตัว เช่น cytochrome P-450 (CYP), CYP_2D_6 และ glutathaione S-transterase ทำให้มีการเปลี่ยนรูปร่างหรือโครงสร้างของเอนไซม์ไปมีผลทำให้ความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ในการขจัดสารพิษเปลี่ยนแปลงไป (เมธี วงศ์ศิริสุวรรณ, 2551)

Alpha-synuclein (α-synuclein) เป็นโปรตีนขนาดเล็กที่พบในไซโตพลาสซึมของเซลล์ประสาทอยู่ โปรตีน α-synuclein เกิดจากยีน alpha (non A4 component of amyloid precursor) (*SNCA*) ตั้งอยู่บนโครโมโซมแท่งที่ 4 ตำแหน่งที่ 21 ของ long (q) arm (4q21) (Spillantini, et al., 1995; Xia, et al., 2001) โปรตีน α-synuclein พบมีการแสดงออกในเซลล์ประสาทในส่วนของปลายประสาท (pre-synaptic terminals) ในสมองและ central nervous system การแสดงออกมากเกิน (overexpression) หรือเกิดการ mutation ของยีน α-synuclein พบว่าส่งเสริมให้เกิดโรคพาร์กินสัน อย่างไรก็ตามหน้าที่ของโปรตีน α-synuclein และกลไกในระดับโมเลกุล (molecular mechanisms) ยังไม่เป็นที่แน่ชัด (Bellani, et al., 2010) มีหลายปัจจัยสามารถชักนำให้เกิดการสะสมของโปรตีน α-synuclein รวมตัวเป็น lewy bodies ได้ เช่น pH, อุณหภูมิ, gene mutations, α-synuclein over expression และภาวะ oxidative stress (Martin, et al., 2004; Rajagopalan and Andersen, 2001)

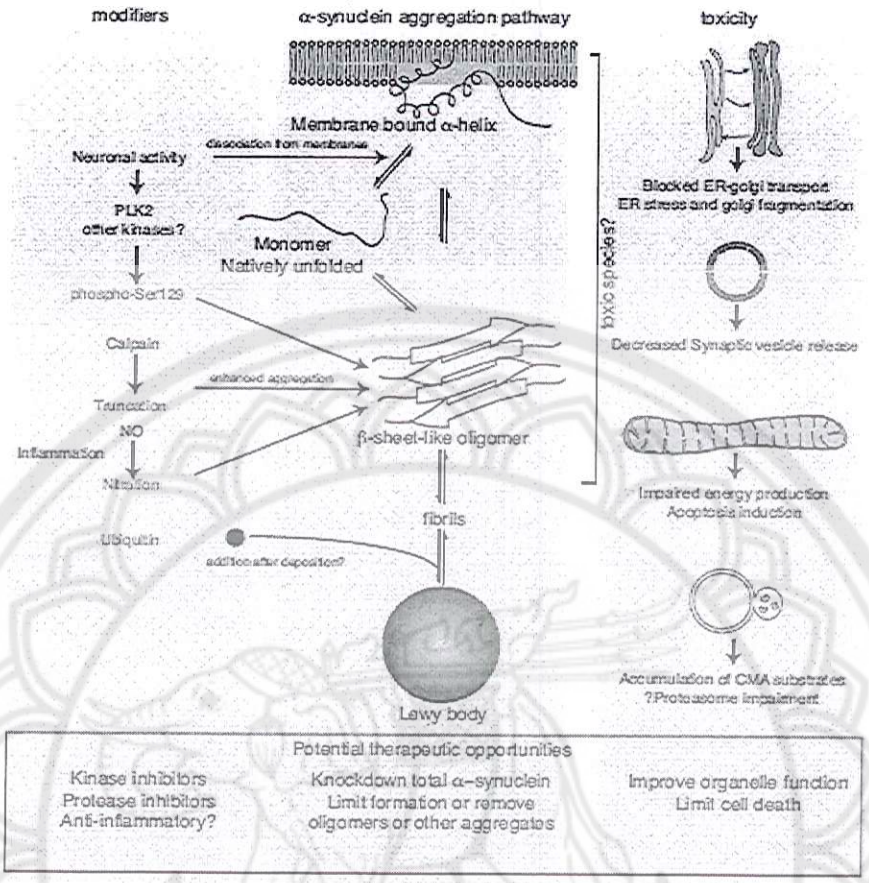


ภาพ 6 แสดงโครงสร้างของ α-synuclein และตำแหน่ง mutations

ที่มา: ดัดแปลงมาจาก Dawson and Dawson, 2003b

ความเป็นพิษของเส้นใย α-synuclein เริ่มจาก monomeric α-synuclein เป็นโปรตีนชนิดที่ไม่มีการม้วนตัวในสภาพธรรมชาติ (natively unfolded proteins) ละลายน้ำได้แต่สามารถจับกับเยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนแปลงโครงสร้างเป็นเกลียวม้วนแอลฟา (α-helical) ได้ ดูเหมือนว่าสองโครงสร้างนี้ช่วยสร้างความสมดุลภายในเซลล์ถึงแม้ว่ายังไม่มีการพิสูจน์ การศึกษาในหลอดทดลองก่อนหน้านี้พบว่าโปรตีนชนิดที่ไม่มีการม้วนตัวในสภาพธรรมชาติสามารถเกิดการรวมกลุ่มกันเป็น oligomeric ระหว่างสายพอลิเพปไทด์สร้างพันธะไฮโดรเจนจับกันมีลักษณะเป็นแผ่นพลีตบีตา (β-sheet) ทำให้มีน้ำหนักโมเลกุลที่เพิ่มขึ้นและไม่ละลายน้ำ มีบางหลักฐานชี้ให้เห็นว่าสภาพแวดล้อมภายในเซลล์ซึ่งประกอบด้วยลิปิดช่วยส่งเสริมให้เกิดโครงสร้าง oligomer ของ

α-synuclein เพราะโครงสร้างลักษณะคล้ายวงแหวนของ α-synuclein สามารถเกิดปฏิสัมพันธ์กับเยื่อหุ้มเซลล์ที่ประกอบไปด้วยลิปิดได้และเปลี่ยนเป็นโครงสร้าง β-sheet-like oligomer ได้ การสะสมเป็นกลุ่มของโปรตีน α-synuclein เป็นพยาธิสภาพอย่างหนึ่งของโรคสมองเสื่อม เช่น lewy bodies ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ประสาทบางชนิด (ดังภาพ 7) ภาพทางซ้ายแสดงถึงกระบวนการ modification หรือการเปลี่ยนแปลงของกระแสประสาทที่เกิดขึ้นในช่วงการทำงานของเซลล์ประสาทมีความเชื่อมโยงกับโปรตีน α-synuclein โดยการกระตุ้นของเอนไซม์ polo-like kinase 2 (PLK2) เกิดกระบวนการ phosphorylation ตรงตำแหน่งกรดอะมิโน ser129 ของโปรตีน α-synuclein และเอนไซม์ calpains ซึ่งเป็นเอนไซม์ proteases ทำให้โปรตีน α-synuclein ถูกตัดเป็นถ่อนๆ และส่งเสริมการเป็น β-sheet-like oligomer ระหว่างกระบวนการตัดมีการสร้าง nitric oxide (NO) ซึ่งเป็น reactive nitrogen species ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างเกิดการอักเสบ และกระบวนการ ubiquitination ช่วยเพิ่มการรวมตัวของโปรตีนมากยิ่งขึ้น รูปทางขวาแสดงถึงการเป็น toxicity ของ α-synuclein ซึ่งประกอบด้วย ER-golgi transport, synaptic vesicles, mitochondria และ lysosomes และกลไกการย่อยโปรตีนอื่นๆ ในกรณีนี้ α-synuclein มีผลทำให้เกิดความเสียหายของ organelle ต่างๆ จนทำเกิดการตายของเซลล์ (Cookson, 2009)



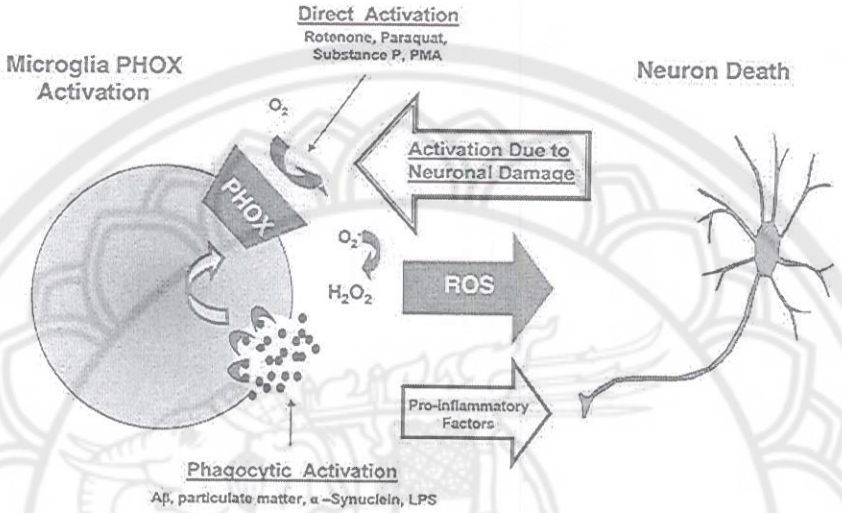
ภาพ 7 แสดงความเป็นพิษของ α-synuclein ต่อเซลล์ประสาท

ที่มา: Cookson, 2009

การตอบสนองด้านการอักเสบ

การสะสม Aβ และ α-Synuclein ภายนอกเซลล์ประสาทมีผลทำให้สมองเกิดการอักเสบ โดยการกระตุ้นไมโครเกลียซึ่งเป็นเซลล์ทำหน้าที่ค้ำจุนและปกป้องเซลล์ประสาทจากสิ่งแปลกปลอมในระบบประสาทส่วนกลางให้มีการแสดงออกของ major histocompatibility complex type II (MHC-II), pro-inflammatory cytokine, chemokines, ROS และ complement protein และเมื่อมีการหลั่งมากเกินจะเป็นพิษต่อเซลล์ประสาทนอกจากนี้เซลล์ไมโครเกลียที่ถูกกระตุ้นยังมีการสร้าง Macrophage - colonystimulatingfactor (M-CSF) ซึ่งเป็นสารควบคุมการสร้าง macrophage ทำให้บริเวณที่มีการสะสม Aβ มีไมโครเกียเพิ่มจำนวนบริเวณดังกล่าวอย่างรวดเร็ว (Moore and O'Banion, 2002) ไมโครเกลียในสภาวะถูกกระตุ้นบริเวณที่เกิดพยาธิสภาพจะหลั่งสารที่ตอบสนอง

ต่อภูมิคุ้มกันช่วยในการป้องกันระบบประสาทหรืออาจทำให้ระบบประสาทเสียหายมากกว่าเดิม มีการศึกษาพิษที่สามารถกระตุ้นผ่านไมโครเกลียให้มีการหลั่ง pro-inflammatory cytokines เมื่อได้รับ ได้แก่ rotenone, Lipopolysaccharide (LPS), Paraquat (PQ), reactive microglyosis, Aβ และ α-Synuclein (Block and Hong, 2005) เป็นต้น

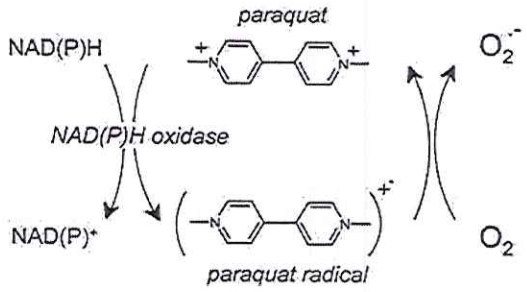


ภาพ 8 แสดงเซลล์ไมโครเกลียถูกกระตุ้นด้วยสารพิษต่าง ๆ

ที่มา: Block and Hong, 2005

สารพาราควอต (Paraquat)

พาราควอต (paraquat) เป็นชื่อทางการค้าของ1,1'-dimethyl-4,4'-bypyridinium เป็นยากำจัดวัชพืชชนิดหนึ่งที่ใช้แพร่หลายทั่วโลก มีรายงานการศึกษาว่ามีความสัมพันธ์ต่อความเสี่ยงของการเป็นโรคพาร์กินสัน โดยเป็นสารที่เหนี่ยวนำให้เซลล์ประสาทสร้างสารโดปามีนเกิดการตาย (Thiruchelvam, et al., 2003) สารพาราควอตเป็นพิษต่อเซลล์โดยตรงเนื่องจากถูกรีดิวซ์ด้วยเอนไซม์ nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase บริเวณผิวของ phagocyte กลายเป็นสาร free radical สามารถเปลี่ยนโมเลกุลของออกซิเจนอิสระให้กลายเป็น superoxide radical และโมเลกุลของสารพาราควอตจะกลับสู่สภาพเดิมอีกครั้งปฏิกิริยาดังกล่าวจะเกิดขึ้นซ้ำแล้วซ้ำอีก (Cantu, et al., 2011)

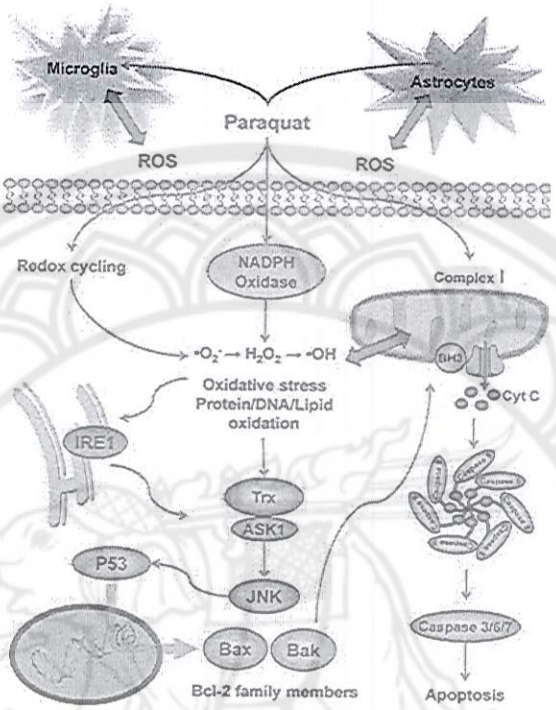


ภาพ 9 แสดงปฏิกริยา Oxidoreductase ของสารพาราควอตเกิดเป็น free radical

ที่มา: Gray, J. P., et al., 2007

ได้มีการศึกษาความเป็นพิษของสารพาราควอตต่อเซลล์สร้างสารโดปามีนผ่านการกระตุ้นเซลล์ไมโครเกลียผ่านทางเอนไซม์ NADPH oxidase และการสร้าง superoxide พบว่าสารพาราควอตเข้มข้น 1 μM สามารถกระตุ้นเซลล์ไมโครเกลียและพบการสสร้างสารโดปามีนลดลง นอกจากนี้ยังพบการสร้าง TNFα, NO และก่อให้เกิดภาวะ oxidative stress ผ่านทางเซลล์ไมโครเกลีย (Wu, et al., 2005) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงสารพาราควอตที่ความเข้มข้นต่ำสามารถกระกระตุ้นเซลล์ไมโครเกลียผ่านทาง NADPH oxidase ($PHOX^{-/-}$, phagocytic oxidase) และสารพาราควอตที่ความเข้มข้นสูงสามารถเป็นพิษโดยตรงต่อเซลล์สร้างสารโดปามีนเซลล์ไมโครเกลียจึงเป็นสื่อกลางให้เกิดภาวะ neurotoxicity ต่อการได้รับสารพาราควอต กลไกของสาร paraquat ในการเข้าสู่เซลล์ประสาทยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาเป็นที่แน่ชัดแล้วว่า paaraquat สามารถระตุ้นให้เกิดการสร้าง ROS ภายใน cytoplasm โดยผ่าน 3 กลไกหลักคือ การเกิดปฏิกิริยา redox การยับยั้งการขนส่งอิเล็กตรอนภายในไมโตรครอนเดรีย และการกระตุ้นสร้าง ROS ผ่านทางเอนไซม์ภายในเซลล์ ได้แก่ NADPH oxidase เมื่อสาร paraquat กระตุ้น microglial และ astrocytes ให้มีการสร้าง ROS ออกมา จะทำให้เซลล์ประสาทเกิดภาวะ oxidative stress โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในส่วนของ lipid, protein และ nucleic acids จะมีส่วนทำให้เกิดการตายของเซลล์โดยกระตุ้นผ่าน signaling cascades ที่เกี่ยวข้อง การตายของเซลล์ประสาทในโรค PD ส่วนใหญ่เป็นการตายแบบ apoptosis และมีการศึกษาพบว่าสาร paraquat สามารถกระตุ้นผ่าน intrinsic pathway เกี่ยวข้องกับการเกิด apoptosis ผ่านทางไมโตรครอนเดรีย นอกจากนี้ ASK1/JNK sinaling cascades ยังถูกกระตุ้นด้วย Trx และ IRE1 ผ่านทาง endoplasmic reticulum ในภาวะ oxidative stress การกระตุ้น JNK มีส่วนสำคัญในการเกิด apoptosis เนื่องจากเป็นตัวควบคุม transcription factor ควบคุมการสร้าง pro-apoptosic สมาชิกของ Bcl-2 family ให้มีการ

แสดงออกและไปกระตุ้นการหลั่ง cytochrome C (Cytc) ในไมโตคอนเดรียออกมาให้เกิดการตาย แบบ apoptosis ของเซลล์ผ่านทาง caspases ที่เกี่ยวข้อง (Franco, et al., 2010) ดังภาพ

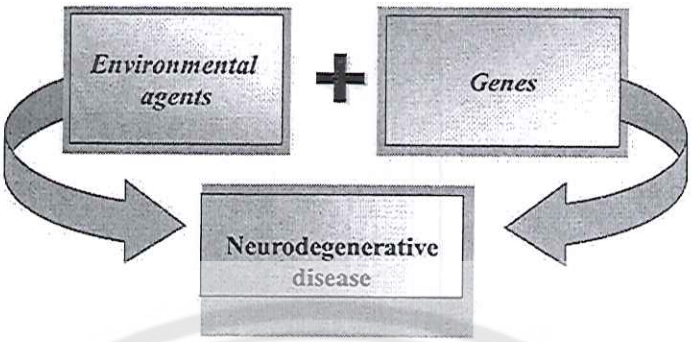


ภาพ 10 กลไกระดับโมเลกุลของสาร paraquat ต่อความเป็นพิษและกระตุ้นการตายเซลล์ประสาท

ที่มา: Franco, et al., 2010

สรุปปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคความเสื่อมของระบบประสาท

ปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดโรคความเสื่อมของระบบประสาท ประกอบด้วย สิ่งแวดล้อม เช่น สารพิษ ยาฆ่าแมลง ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม เช่น ยีนผิดปกติ ได้แก่ β-amyloid precursor protein (APP) และ α-Synuclein เป็นต้น



ภาพ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างสิ่งแวดล้อมและพันธุกรรม
ต่อการเกิดโรคความเสื่อมของระบบประสาท

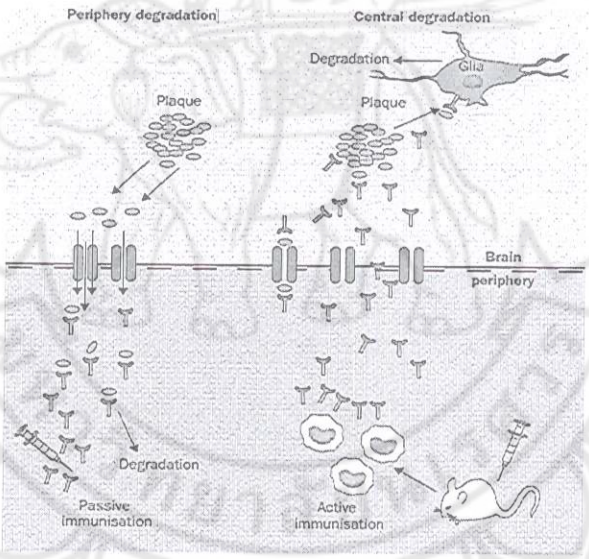
แนวทางการรักษาโรคความเสื่อมของระบบประสาท

ในปัจจุบันยังไม่มียาหรือวิธีการใดที่จะป้องกันหรือรักษาโรคความเสื่อมของระบบประสาทให้หายขาดได้ได้มีงานวิจัยทางด้านนี้มากมาย ซึ่งหนึ่งในงานวิจัยที่น่าสนใจ คือ การใช้ภูมิคุ้มกันบำบัด หรือ Immunotherapy

ภูมิคุ้มกันบำบัดกับการรักษาโรคสมองเสื่อม

ภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) เป็นอีกวิธีหนึ่งที่ใช้ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ ตัวอย่างเช่น การใช้ anti-Aβantibodies ในการกระตุ้น B-cell เพื่อสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะ ในปัจจุบันงานวิจัยในการเพิ่มประสิทธิภาพของวัคซีนเพื่อให้สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้ง B cells และ T cells รวมทั้งการหลีกเลี่ยงผลข้างเคียง เช่น มีผลเพิ่มการหลั่งproinflammatory cytokine เนื่องจากอาจก่อให้เกิดภาวะสมองอักเสบเป็นอันตรายแก่ผู้ได้รับการรักษาด้วยวิธีภูมิคุ้มกันบำบัดโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้สูงอายุ วัคซีนชนิดออกฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย (active immunotherapy) ตัวแรกที่มีรายงานผลการวิจัยทางคลินิก (clinical trial) คือ AN1792 ประกอบด้วย Aβ1-42 peptide ที่ได้จากการสลาย amyloid precursor protein ร่วมกับ saponin adjuvant QS-21 ถูกใช้ในอาสาสมัครที่ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์ในสหรัฐอเมริกาและยุโรป แต่การศึกษาต้องหยุดก่อนกำหนด เนื่องจากพบว่ามีอาสาสมัครบางส่วนป่วยเป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิดอะเซปติก (aseptic meningoencephalitis) (Orgogozo, et al., 2003) วัคซีนอีกรูปแบบหนึ่ง คือ วัคซีนชนิดให้สาร**ภูมิคุ้มกันจากภายนอกเข้าสู่ร่างกายโดยตรงโดยไม่ขึ้นกับภูมิคุ้มกันของร่างกาย** (passive immunotherapy) **ถูกใช้ครั้งแรกคือยา** bapineuzumab **เป็น** humanized monoclonal antibody **แต่ก็พบว่าระหว่างการวิจัยทางคลินิกขั้นที่ 2 มีบาง dose ของยาก่อให้เกิดความเป็นพิษ คือ ทำให้สมองบวมเนื่องจากการเสียของ** blood brain barrier **เนื่องจากเส้นเลือดอักเสบ** (vasogenic ederma)

ปัจจุบันยังมีการวิจัยทางคลินิกที่พยายามยับยั้ง Aβ โดยวิธีการภูมิคุ้มกันบำบัด และพบว่ามีการวิจัยทางคลินิกที่ผ่านมาสามงานวิจัยใช้ humanized monoclonal antidodies ซึ่งมีค่าใช้จ่ายที่สูงและจำเป็นต้องทำการรักษาซ้ำหลายครั้งให้ร่างกายของผู้ป่วยมีระดับ antibodies ที่เพียงพอ อย่างไรก็ตาม ผลของการตอบสนองต่อการรักษาแบบ passive immunotherapy ก็ถูกยับยั้งได้โดยง่ายซึ่งอาจเป็นเพราะกระบวนการดูดซึม ด้วยเหตุนี้จึงไม่สามารถลงในส่วนของ preclinical หรือศึกษาในระยะก่อนเกิดภาวะโรคสมองเสื่อมได้ในทันที ในทางตรงกันข้ามการรักษาแบบ active immunization มีการใช้ประโยชน์ได้อย่างกว้างขวาง เพราะมีค่าใช้จ่ายที่ต่ำ และรูปแบบการรักษาไม่ก้าวก่ายหรือรบกวนผู้ป่วยมากจนเกินไปเมื่อเทียบกับการรักษาแบบ passive therapy แต่ถึงกระนั้นการใช้ Aβ-antibody immune complex-induce จะทำให้คนไข้ได้รับภูมิคุ้มกันไปตลอดจนกระทั่ง anti-Aβ antibody มีระดับที่ลดลงตามธรรมชาติ เนื่องจากเป็นผลของของการเสื่อมลงของวัคซีนตามกาลเวลา (Cribbs, 2010)



ภาพ 12 แสดงการกำจัด Aβ หลังจากได้รับภูมิคุ้มกันแบบ passive และ active

ที่มา: Farlow and Brosch, 2013

3
27030
2556

22 ก.ค. 2557

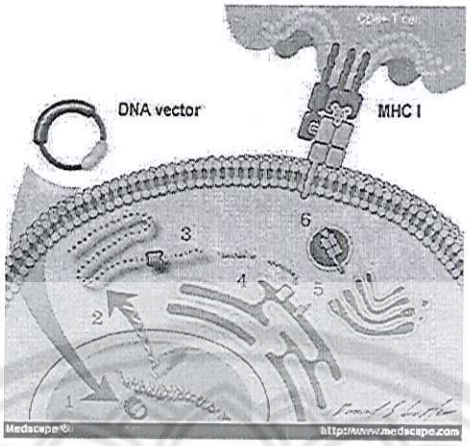
1659484

สำนักหอสมุด

ดังนั้นในการพัฒนาวัคซีนจำเป็นต้องออกแบบวัคซีนเพื่อคำนึงถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาซึ่งอาจใช้ร่วมกับการพัฒนาสารที่ช่วยเสริมฤทธิ์ (adjuvants) หรือป้องกันไม่ให้เกิดผลข้างเคียง หรือลดการเกิดผลข้างเคียงของวัคซีนให้น้อยที่สุดอันเป็นประโยชน์ต่อประสิทธิภาพของวัคซีนในอนาคต

ดีเอ็นเอวัคซีน

ดีเอ็นเอวัคซีน (DNA vaccine) หรือ gene-based vector เป็นภูมิคุ้มกันบำบัดอีกวิธีหนึ่งเพื่อสร้างภูมิคุ้มกันโรค ตัววัคซีนประกอบด้วยส่วนของยีนซึ่งมีกระบวนการ transcription, translation ออกมาเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นแอนติเจน สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้งแบบจำเพาะ (adaptive immunity) เช่น Cytolytic T lymphocytes (CTLs), helper T cells และ antibody แบบไม่จำเพาะ (innate immunity) สามารถหลีกเลี่ยงการใช้เวกเตอร์ชนิดไวรัสบางชนิดได้ทำให้มีความปลอดภัยในการนำมาใช้ มีความเป็นไปได้นำดีเอ็นเอวัคซีนเข้าสู่ร่างกายผ่านทางเยื่อบุได้ (mucosal delivery) สามารถพัฒนาต่อได้ง่ายเพราะมีความรวดเร็วในการสร้างและผลิตได้ในปริมาณมากและมีความเสถียรที่อุณหภูมิห้อง สามารถนำไปใช้ร่วมกับเทคโนโลยีอื่นๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ เช่น ใช้ร่วมกับเครื่องมือในการนำเข้าสู่ร่างกาย และสามารถเพิ่มความแรงหรือกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยวิธีเสริมอื่นๆ (prime-boost) (Liu, 2011) ทำให้สามารถใช้ประโยชน์ได้อย่างแพร่หลาย สามารถนำเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายในปริมาณมาก อีกทั้งสร้างโปรตีนหรือแอนติเจนเพื่อกระตุ้นเซลล์เป้าหมายได้ผลเป็นที่น่าพอใจ บางกรณีใช้ร่วมกับวัคซีนเพื่อช่วยกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น (adjuvants) หรือช่วยป้องกันภาวะภูมิต้านทานตนเองตัวอย่างของ adjuvant ที่ใช้ได้แก่ Unmethylated CpG motifs ที่ใส่เข้าไปใน plasmid backbone ซึ่งใช้กระตุ้นร่วมกับวัคซีนช่วยในการตอบสนองระบบภูมิคุ้มกันโดยเซลล์ antigen presenting cells (APCs), B cells และกระตุ้น T cells ผ่านทาง major histocompatibility complex type I (MHCI) จับกับ cytotoxic CD8+lymphocyte (Gurunathan, et al., 2000; Kutzler, et al., 2005)

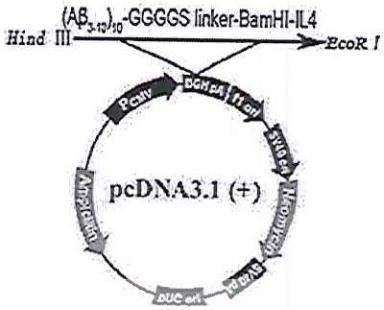


ภาพ 13 แสดงกลไกการทำงานของ DNA vaccines ต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

ที่มา: Mateen and Irshad, 2011

DNA-based plasmid vaccines ได้มีการนำมาใช้ประโยชน์อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เนื่องจาก เป็นวัคซีนที่ไม่ใช้สิ่งมีชีวิตในการกระตุ้น ไม่เพิ่มจำนวนและไม่แพร่กระจาย รวมถึงไม่ใช้ในส่วนของไวรัสเข้ามาเกี่ยวข้องจึงเป็นอีกทางเลือกที่ปลอดภัยในการนำมาใช้งาน โดยไม่ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันที่มีอยู่เกิดความเสียหาย และสามารถพัฒนาเป็นวัคซีนชนิดแอนติบอดีทำลายฤทธิ์ (neutralizing antibodies) เนื่องจากง่ายในการนำมาดัดแปลงและสามารถใช้ร่วมกับวิธีอื่นๆ เพื่อเสริมหรือกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้มีประสิทธิภาพ (prime-boost) ทั้งแบบจำเพาะและไม่จำเพาะ ดังนั้น plasmid DNA จึงง่ายต่อการจัดการและผลิตเมื่อเทียบกับวัคซีนที่ใช้สิ่งมีชีวิต เช่น เชื้อไวรัสหรือแบคทีเรีย เป็นต้น (Schoenly and Weiner, 2008)

ก่อนหน้านี้มีการศึกษาการใช้ DNA vaccine, p ($A\beta_{3-10}$) 10-IL-4 เป็นชนิด anti-Aβ antibodies เพื่อป้องกันและสลายการสะสมของ Aβซึ่งเป็นพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ โดยมียีน interleukin-4 (IL-4) อยู่ในวัคซีนทำหน้าที่เป็น adjuvant เพื่อป้องกันผลของ proinflammatory autoimmune ที่ทำให้เกิดภาวะอักเสบในสมอง เพราะ IL-4 เป็น cytokine มีคุณบัติของการเป็น anti-inflammation จึงถูกเลือกใช้เป็น adjuvant ใช้ร่วมกับวัคซีนโดยการฉีดเข้าไปใน transgenic mouse เพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของ Th2 เซลล์ และลดการเกิดภาวะอักเสบจากการตอบสนองของ T Cell เพื่อเพิ่มความปลอดภัยและพัฒนาประสิทธิภาพของวัคซีนในโรคอัลไซเมอร์ (Xing, et al., 2012) ดังภาพ



ภาพ 14 แสดงตัวอย่างโครงสร้างของ DNA-based plasmid vaccine ชนิด p ($A\beta_{3-10}$) 10-IL-4

ที่มา: Xing, et al., 2012

IL-13 (Interleukin (IL) -13)

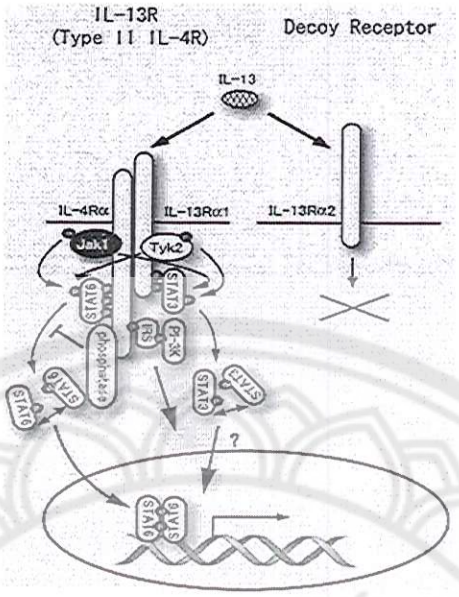
Interleukin 13 (IL-13) เป็นกลุ่มของ cytokines ในมนุษย์ถอดรหัสจาก IL-13 gene เป็นโปรตีนที่มีจำนวนของกรดอะมิโน 112 amino acid มีน้ำหนักโมเลกุล 12.4 kD พบเป็น cytokine ถูกหลั่งออกมาจากเซลล์หลายชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเซลล์ชนิด T helper type 2 (Th2) lymphocytes cells (Chaouchi, et al., 1996) เป็น cytokine ในระบบภูมิคุ้มกันที่ลดภาวะการอักเสบโดยควบคุมการหลั่งของ cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ โดยลักษณะการทำงานและโครงสร้างคล้ายกับ IL-4 (Chaouchi, et al., 1996) การหลั่ง IL-13 ช่วยในการกระตุ้นหรือส่งเสริมให้เซลล์ B lymphocytes มีการเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลงไปทำหน้าที่เฉพาะกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดเกิดและกระตุ้นให้เกิดการสร้าง immunoglobulin IgG4 และ IgE ได้โดยตรง (Punnonen and de Vries, 1994) IL-13 ควบคุมการแสดงออกของ Fc receptor สำหรับแอนติบอดีชนิด IgG โดยควบคุมแบบ downregulates ในเซลล์ monocytes (de Waal Malefyt, et al., 1993) และยับยั้งการสังเคราะห์ proinflammatory cytokines ประกอบด้วย tumor necrosis factor-α (TNF-α), IL-1β, IL-6 และ IL-8 (de Waal Malefyt, et al., 1995; Minty, et al., 1997)

มีรายงานเกี่ยวกับ IL-13 เป็น cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคภูมิแพ้ (allergic inflammation) เชื่อว่าเกิดจากการขาดสมดุลของเซลล์ Th1/Th2 (Cottrez, et al., 2000) ซึ่งเซลล์ชนิด Th2 สร้าง cytokine มากเกินไป ได้แก่ IL-4, IL-5 และ IL-13 ในขณะเดียวกันการมีการสร้าง cytokine จากเซลล์ Th1 น้อยลง เช่น IL-12 และ IFN-γ จึงมีโอกาสเป็นภูมิแพ้สูงมีการศึกษาเกี่ยวกับการเป็น neuroprotection ของ IL-13 พบว่า IL-13 มีคุณสมบัติเป็นneuroprotection ในผู้ป่วยโรค multiple sclerosis (MS) โดยมีหลักฐานชี้ให้ว่าปริมาณของ IL-13 ที่สร้างจาก

Th2 lymphocytes cells ที่พบในผู้ป่วย MS ช่วยเพิ่มการเชื่อมต่อของระบบประสาท (synaptic function) และต่อต้านการเกิด excitotoxic effect (Rossi, et al., 2011)

องค์ประกอบของ IL-13 receptor complex นั้นได้มีรายงานแสดงถึงความหลากหลายและแตกต่างกันระหว่างจำนวนและรูปแบบของเซลล์ แต่ IL-4 และ IL-13 receptor complex สามารถใช้ IL-4Rα (140 kDa) ร่วมกัน IL-13 receptor complex มีการ share complex โดย IL-4 และ cytokines อื่นๆ ใช้ receptor นี้ร่วมกันนอกเหนือจาก IL-13 (Obiri, et al., 1997) 2 subunit ของ IL-13 receptor ได้มีผู้ทำการโคลนยีนได้สำเร็จ หนึ่งในนี้คือ IL-13 Rα1ซึ่งถูกโคลนแยกออกมา (Miloux, et al., 1997) ชิ้นยีนต่อมาคือ IL-13 Rα2 ซึ่งถูกโคลนโดย Caput และคณะ (Caput, et al., 1996) ส่วนประกอบทั้งสองมีขนาด 55-70 kDa ซึ่งสามารถจับกับ IL-13 cytokine ได้ทั้งคู่ โดยมีความน่าสนใจแตกต่างกัน IL-13 Rα1 เริ่มต้นนั้นจับกับ IL-13 และต่อมามี IL-4Rα (140 kDa glycoprotein) เข้ามาเป็น dimer receptor กระตุ้นกระบวนการ signal transduction (Aman, et al., 1996; Ogata, et al., 1998) Earlier และคณะ (Doucet, et al., 1998) ได้ออกแบบการทดลองดูการแสดงออกของ IL-13 Rα2 จาก cell line ชนิดต่างๆ ต่อ cell line ชนิด human lung fibroblast cell lineages ถึงแม้ว่า CCL202 และ FPA cell lines จะมีการแสดงออกของ IL-13 Rα2 แต่ก็มี cell lines บางชนิด เช่น ICIG7 ไม่ตอบสนองการแสดงออกของ IL-13 Rα2 ทั้งวิธี reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) หรือวิธี immuno-blots ในการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึง cell lines แต่ละชนิดมีความจำเพาะต่อการเปลี่ยนแปลงของ IL-13 receptor แตกต่างกัน

IL-13 signaling pathway ใน human monocyte cell อธิบายดังรูปที่10แสดงให้เห็นถึง IL-13 signals จับกับ IL-13 Rα1 และ IL-4Rαซึ่ง receptor ทั้งถูกเติมหมู่ฟอสเฟตหลังได้รับ IL-13 ของเซลล์ monocyte โดยแต่ละ receptorเกี่ยวพันกับ Jak/Tyk kinase family ซึ่งถูกเติมหมู่ฟอตเฟต Jak2 และ Tyk2 มีความสัมพันธ์กับ IL-13 Rα1 และ IL-4Rα ตามลำดับ Jak1 มีความเชื่อมโยงกับ IL-4Rα อันเป็นผลมาจาก IL-13 มากระตุ้น แต่ Jak1 นั้นไม่ได้ถูกเติมหมู่ฟอสเฟต Tanner และคณะได้รายงานถึงลำดับของกรดอะมิโนตรงส่วนของ receptor มีความจำเป็นต่อการจับกับ Jak molecule (Tanner, et al., 1995) เป็นที่น่าสนใจว่า IL-4Rα มีลำดับของกรดอะมิโนแบ่งออกเป็นสองส่วน โดยแบ่งออกจากกรดอะมิโนลำดับที่ 42 ซึ่งเป็นไปได้ว่า IL-4Rα สามารถจับกับ Jak ได้มากกว่าหนึ่งชนิด ในส่วนของ selective tyrosine phosphorylation แสดงให้เห็นถึงการเติมหมู่ฟอสเฟตและ activate ของ stat proteins ชนิด 1α, 3, 5A, 5B และ 6 อันเป็นผลมาจากการกระตุ้นของ IL-13 (Roy, et al., 2002)



ภาพ 15 แสดง signal pathways ของ IL-13

ที่มา: Izuhara, et al., 2007

สมาชิกของโปรตีนกลุ่มJak family ที่มีเอนไซม์ kinase สามารถเป็นตัวกลางในการเติมหมู่ฟอตเฟตให้กับ Stat protein ตรงตำแหน่ง single tyrosine นำไปสู่การ translocation เข้าสู่นิวเคลียสไปจับกับ DNA (Silvennoinen, et al., 1993) ดังนั้น จึงได้มีการ identified และพบสมาชิกของ Stat คือ Sats1-6 โดยทั่วไป Stat นั้นสามารถมีการแสดงออกในรูปของ isoforms คือ 91-kDa เป็น Stat1α และ 84-kDa เป็น Stat1β (Schindler, et al., 1992) Stat protein มีส่วนประกอบของ SH2 domains และมีลักษณะเป็น dimer หลังจากเกิดกระบวนการ phosphorylation ซึ่งสามารถเคลื่อนที่ไปยังส่วนของนิวเคลียส จับกับ DNA อาจจะกระตุ้นกระบวนการ transcription (Zhong, et al., 1994) โปรตีนที่จับอยู่กับดีเอ็นเอนั้น (DNA binding) อาจเป็นโปรตีนชนิดอื่นๆ เช่น p48 ซึ่งแยกได้จากส่วนของ interferon (IFN) -stimulated gene factor complex binding กับ IFN-stimulated response element (Fu, et al., 1990) ความสามารถของแต่ละ cytokine receptors ต่อ cytokine ชนิดต่างๆ นั้นสามารถกระตุ้นผ่านreceptor ร่วมกันได้ แต่ในส่วนของ homodimerและ heterodimer ของ Stat proteins นั้นจะมีความจำเพาะต่อ signalingที่มากระตุ้น ตัวอย่างเช่น interferon-α กระตุ้น Stat1, 2 และ 3 และมีผลต่อการต้านไวรัส หรือยับยั้งการเจริญของ tumorigenic cell line Daudi (Davis, et al., 1996) และprolactin กระตุ้น Stat1, 3 และ 5 ใน mammary epithelial cells กระตุ้นการแสดงออกของยีนให้สร้างโปรตีนนม เป็นต้น (Groner, et al., 1994; O'Shea, 1997)

Human neuroblastoma cells

Human neuroblastoma cell (SK-N-SH) ATCC number: HBT-11 เซลล์ต้นกำเนิดได้มาจากสมองผู้ป่วยโรค neuroblastoma (มะเร็งชนิด malignant solid tumor ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเด็ก) อายุ 4 ปี เพศหญิงเซลล์มีการเจริญแบบเกาะติดกับพื้นผิว (adhere) อาหารที่เหมาะสมในการเจริญ คือ Eagle's Minimum Essential Medium (MEM) ที่มี 10% fetal bovine serum (FBS) และ 2mM L-Glutamine สภาวะที่เหมาะสม คือ อุณหภูมิ 37°C 5% CO_2 อัตราส่วนต่อเชื้อ (Sub cultivation) 1:3 ถึง 1:8 และควรเปลี่ยนอาหารใหม่สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง ในการใช้งานควรเก็บเซลล์ในช่วง passage ต้นๆ เนื่องจากเซลล์ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงไปมากนัก และจะคงคุณสมบัติครบถ้วน โดยเฉพาะเมื่อเซลล์เจริญอยู่ในช่วง log phase เซลล์เพาะเลี้ยง SK-N-SH มักถูกเลือกใช้ในฐานะเป็นตัวแทนของเซลล์ประสาท ในการศึกษาด้านความเป็นพิษต่อเซลล์ประสาท (neurotoxicity) และในการป้องกันเซลล์ประสาท (neuroprotection) (Nostrandt and Ehrich, 1992; Oda, et al., 2008) เช่น การศึกษาผลของ Carbamate esters (ยาฆ่าแมลงที่เป็นพิษต่อเซลล์ประสาท) ต่อการยืดยาวและเปลี่ยนไปทำหน้าที่เฉพาะของเซลล์ SK-N-SH (Chang, et al., 2006) การศึกษาผลของสารสกัดมังคุดต่อการป้องกันเซลล์ SK-N-SH ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย $A\beta_{42}$ (Moongkarndi, et al., 2010) และผลของ Aβ ต่อความสมดุลของแคลเซียมในเซลล์ SK-N-SH (Chiou, 2006) เป็นต้น

ภาพ 16 Human neuroblastoma cell line (SK-N-SH)

ที่มา: Humphrey, et al., 2005