

พันธุศาสตร์ของโรคจอตาเสื่อมในคนสูงอายุ



สุวนันช์ สินะวัฒน์*, พ.บ.

สุพัชญ์ สินะวัฒน์**, พ.บ.

บทนำ (Introduction)

โรคจอตาเลื่อมในผู้สูงอายุ (Age-related macular degeneration, AMD) เป็นสาเหตุของตาบอดที่สำคัญ โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น ประเทศไทยและประเทศอังกฤษ เป็นต้น ความชุกของโรคเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น ปัจจัยเสี่ยงของโรคได้แก่ ชนเผ่าชาว อายุมาก ลักษณะการรับประทานอาหารและการสูบบุหรี่ แม้ว่าวิธีการรักษาโรคมีความก้าวหน้าไปมากแล้ว แต่การรักษาโรคให้หายขาดและทำให้การมองเห็นกลับมาเหมือนเดิมนั้นยังเป็นความหวังที่ห่างไกล ความรู้ความเข้าใจในพยาธิกำเนิดของโรค ปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีนกับยีนและยีนกับสิ่งแวดล้อม (gene-environment interaction) ที่มีผลต่อการเกิดโรค และการถ่ายทอดทางพันธุกรรม ย่อมช่วยให้การศึกษาและการพัฒนาทั้งวิธีการป้องกันและการรักษาโรคประสบผลลัพธ์ได้ในอนาคต

การศึกษาทางพันธุศาสตร์ (genetic studies) ของโรคจอตาเลื่อมในผู้สูงอายุนั้นทำได้ยาก เนื่องจากธรรมชาติของโรคอาจที่พบในคนสูงอายุ ดังนั้น การศึกษาจึงมักทำได้

เพียงแค่หนึ่งรุ่น (generation) ซึ่งก็คือรุ่นของผู้ป่วยเท่านั้น เพราะรุ่นพ่อแม่ของผู้ป่วยมักเสียชีวิตแล้ว และรุ่นลูกหลานก็มีอายุน้อยเกินไปที่จะเกิดโรค นอกจากนี้ ในปัจจุบันพบแล้วว่าโรคจอตาเลื่อมในผู้สูงอายุเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของยีนหลายชนิด (polygenic disease) หรืออาจเกิดจากปฏิสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรมกับสิ่งแวดล้อม (multi-factorial inheritance) จึงมีการแสดงอาการของโรคที่หลากหลาย (variable expression) การศึกษาทางพันธุศาสตร์อาจไม่สามารถบอกได้ชัดเจนถ้ารวมทุกระยะของโรค (stage) ในการศึกษา เพราะยืนแต่ละกลุ่มอาจทำให้เกิดการแสดงออกของโรค (phenotype) แตกต่างกัน แต่ถ้าทำการศึกษาเฉพาะรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งของโรค (specific form) และมีขนาดตัวอย่างการศึกษา (sample size) ไม่มากพอ ก็อาจไม่สามารถตรวจพบยีนที่เป็นสาเหตุได้เช่นกัน อีกทั้งแบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่ซับซ้อน (complex inheritance pattern) ก็ทำให้การค้นหา_yinเสี่ยงต่อการเกิดโรค (susceptibility gene) ในแต่ละบุคคลทำได้ยาก อย่างไรก็ตามจากการศึกษาข้อมูลของครอบครัวและวงศ์ตระกูล (familial

*หน่วยจุตาและรุ่นตา ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

aggregation studies) ข้อมูลของคู่แฝด (twin studies) การใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์วิเคราะห์หาความเชื่อมโยงระหว่างยีนกับโรค (genome linkage scan) และ association studies พบว่ามียีนหลายตัวที่น่าจะเป็นสาเหตุของโรคนี้ โดยยีน complement factor H (CFH) บนโครโมโซมคู่ที่ 1 ที่ตำแหน่ง 1q25-31 และยีนบนโครโมโซมคู่ที่ 10 ที่ตำแหน่ง 10q26 มีข้อมูลสนับสนุนมากที่สุด

แบบแผนการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของ AMD (Pattern of genetic inheritance of AMD)

ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุ (AMD) เป็นโรคอันเนื่องจากการมียีนมากคู่ควบคุม ยีนแต่ละคู่อยู่คนละตำแหน่งกันและจะส่งผลอย่างละเอียดลึกซึ้งต่อการแสดงออกของโรค โดยมีปัจจัยลิงแวดล้อมมาเกี่ยวข้องด้วย (multifactorial inheritance) ทำให้ลักษณะโรคมีความผันแปรของการแสดงอาการของโรคค่อนข้างมากและไม่สามารถคาดคะเนแบบแผนของการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้เหมือนโรคที่เกิดจากยีนเดียว (ที่มีแบบแผนการถ่ายทอดตามกฎของแม่นเดล) เพราะการกระจายตัวของ phenotype ในรุ่นลูกไม่สามารถแบ่งเป็นหมวดเป็นหมู่ได้ชัดเจนและมีทั้งปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีนกับยีนเองและยีนกับลิงแวดล้อมที่มีผลต่อการเกิดโรค ดังนั้น polygenic disease จึงยังไม่สามารถให้การรักษาโดยใช้ยีนบำบัด (gene therapy) ได้ตัวอย่างของโรคกลุ่มนี้ ได้แก่ โรคปากแหว่งเพดานโหว โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคกระเพาะอาหารรักเสบ โรคไมเกรน โรคหอบหืด โรคจิตเภท (schizophrenia) และโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) การศึกษาลักษณะการถ่ายทอดของโรคกลุ่มนี้มักทำได้ยาก และต้องพับปัญหามากมาย จำเป็นต้องศึกษาความรู้ทางสถิติ อุบัติการณ์เกิดโรคระหว่างพี่น้องหรือญาติ เพรียบเทียบ อุบัติการณ์เกิดโรคในคู่แฝด เพรียบเทียบอุบัติการณ์เกิดโรคระหว่างกลุ่มประชากรต่างเชื้อชาติ นอกจากนี้ยังอาจศึกษาโรคกลุ่มนี้ร่วมไปกับลักษณะที่ควบคุมโดยยีนเดียว เช่น หมู่เลือด

GENETIC STUDIES IN AMD

1. Family studies

การศึกษาข้อมูลของครอบครัวช่วยบ่งบอกว่ามีปัจจัยทางพันธุกรรมต่อการเกิดโรค โดยการศึกษาเหล่านี้ยังให้

ข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะของโรคและแบบแผนในการถ่ายทอดทางพันธุกรรมด้วย

• Family aggregation studies

การศึกษาเบรียบเทียบอุบัติการณ์เกิดโรคระหว่างพี่น้องหรือญาติของผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมซึ่งพบว่าอุบัติการณ์เกิดโรคของพี่น้องหรือญาติของผู้ป่วยสูงกว่าอุบัติการณ์เกิดโรคของพี่น้องหรือญาติของกลุ่มควบคุมชัดเจน โดยในปี ค.ศ. 1994 Silvestri และคณะ¹ ทำการศึกษาแบบ case-controlled study พบว่ามี relative risk ของอุบัติการณ์เกิดโรคของพี่น้องสูงถึงร้อยละ 19 ต่อมา Seddon และคณะ² ศึกษาพบว่าอุบัติการณ์เกิดโรคของพี่น้องของผู้ป่วยสูงกว่าอุบัติการณ์เกิดโรคของพี่น้องของกลุ่มควบคุมเช่นกัน (23.7 vs 11.6) โดยเฉพาะ exudative AMD มีการศึกษาด้วยการดูภาพถ่ายจอตาพบว่า ค่า odds ratio สำหรับการเกิดโรคยะแรกของพี่น้องเท่ากับ 4.8 ในขณะที่ค่า odds ratio สำหรับการเกิดโรคยะแรกของลูกหลานเท่ากับ 6.6³ สำหรับ population-based study ทั้ง Beaver Dam Eye Study และ Wisconsin Eye Study⁴ ที่ช่วยยืนยันผลการศึกษาที่ผ่านมาเช่นกัน

• Twin studies

การศึกษาอุบัติการณ์เกิดโรคในคู่แฝด จากการศึกษาพบว่า อุบัติการณ์เกิดโรคในคู่แฝดแท้ (ร้อยละ 90-100) สูงกว่าอุบัติการณ์เกิดโรคในคู่แฝดเทียม (ร้อยละ 42)⁵⁻⁷ ในปี ค.ศ. 2005 Seddon และคณะ⁸ ได้ทำ population-based study ศึกษาคู่แฝดทั้งคู่แฝดแท้และคู่แฝดเทียม ซึ่งเป็นทหารผ่านศึกษายังความคล่องแคล่ว 2 จำนวนมากถึง 840 รายโดยใช้ complex twin analysis พบว่า ปัจจัยทางพันธุกรรมสามารถอธิบายความผันแปรของอาการแสดงของโรคได้ร้อยละ 46-71 ในขณะที่ปัจจัยทางลิงแวดล้อมเพียงอย่างเดียวสามารถอธิบายความผันแปรของอาการแสดงของโรคได้เพียงร้อยละ 19-37 เท่านั้น

• Segregation analysis

การศึกษารูปแบบการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรค โดยเบรียบเทียบรูปแบบการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคในครอบครัวนั้นๆ กับรูปแบบที่มีอยู่ในข้อมูลทางระบบวิทยา (genetic models vs non-genetic models) ว่าเข้ากับรูปแบบใดมากที่สุด เพื่อช่วยคาดการณ์โอกาสเกิดโรคในรุ่นลูกหลานต่อไป⁹ ซึ่ง Beaver Dam Eye Study ได้ใช้วิธีนี้ด้วยในการรายงานผลการศึกษา¹⁰

2. การวิเคราะห์การเชื่อมโยง (Linkage analysis)

การหาความสัมพันธ์ของยีนกับโรคด้วยการทดลองการแตกตัวของกลุ่มโรคในครอบครัวเป็นรุ่นๆ ไป โดยการตรวจแกระรอยหาจุดบกพร่องของยีนที่ทำให้เกิดโรคต้องอาศัยการชี้ระบุตัวและหาพฤติกรรมของยีนหลายตัวที่มีผลต่อโรค ซึ่งการศึกษาเริ่มจาก 2 ยีน คือ

- disease trait คือยีนที่เรารักษา ซึ่งไม่ทราบตำแหน่งบนโครโนมโซม
- marker trait คือยีนหลักที่มีข้อมูลเพียงพอและมีการกระจายอยู่ในจีโนม

หลักการ คือ หากเราพบยีนทั้งสองในครอบครัวบ่อยขึ้นแสดงว่า yīn ทั้งสองน่าจะอยู่ตำแหน่งใกล้กันบนโครโนมโซม เพราะมีโอกาสเกิด cross-over น้อยนั่นเอง

ARMD1 gene บนโครโนมโซม 1q31 เป็นยีนตัวแรกที่พบว่าอาจเป็นยีนก่อโรค AMD ชนิดแห้ง (dry AMD)¹¹ แต่จากการศึกษาต่อมากลับไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดโรคจากตัวเลือมในคนสูงอายุ¹²⁻¹³ ปัจจุบันเราพบหลักฐานแล้วว่ายีนที่อยู่บนโครโนมโซม 1q, 2p, 3p, 4q, 10q, 12q และ 16p มีความเชื่อมโยงกับการเกิดโรคจากตัวเลือมในคนสูงอายุ^{12,14-16} ในปี ค.ศ. 2005 Fisher และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าตำแหน่งบนโครโนมโซม 10q26 มีหลักฐานสนับสนุนชัดเจนมากที่สุดว่าเพิ่มโอกาสเกิดโรคจากตัวเลือมในคนสูงอายุ (AMD susceptibility) รองลงมาคือ ตำแหน่งบนโครโนมโซม 1q ซึ่งมี compliment factor H (CFH) gene อยู่¹⁷

3. การศึกษาหาความสัมพันธ์ (Associated study)

การศึกษาหา yīn ที่เพิ่มโอกาสเกิดโรคจากตัวเลือมในคนสูงอายุ โดยอาศัยข้อมูลพื้นฐานจากผลการวิเคราะห์การเชื่อมโยง (position criteria) และยีนที่ทราบหน้าที่แล้ว (functional criteria) ดังนั้น หากพบหลักฐานว่ายีนที่ศึกษานี้มีความสัมพันธ์กับโรค และดงว่า yīn ดังกล่าวอาจเป็นสาเหตุของโรค (disease-causing allele) หรือเป็น linkage disequilibrium กับยีนก่อโรค ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่เป็น population-based study โดยมีรายงานความสัมพันธ์ของ CFH gene บนโครโนมโซม 1q กับการเกิดโรคจากตัวเลือมในคนสูงอายุอย่างต่อเนื่องมากที่สุด รองลงมา คือ ตำแหน่ง PLEKHA1 และ LOC387715 บนโครโนมโซม

10q26 สำหรับยีนลำคัญอีนๆ ที่พบว่าอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคนี้ ได้แก่

- 1p: Adenosine triphosphate binding cassette rim (ABCR) gene

ABCR gene เป็นยีนที่ทำให้เกิด Stargardt disease ซึ่งเป็นโรคจุดภาพชัดเลื่อมทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ที่พบบ่อยที่สุด เคยมีรายงานการผ่าเหล่า (mutation) ของยีนนี้ในผู้ป่วยโรคจากตัวเลือมในคนสูงอายุ โดยเฉพาะชนิด dry AMD¹⁸⁻²⁰ โดยในปี ค.ศ. 2000 Allikmets R ทำการศึกษาพบการผ่าเหล่าของ ABCR gene ได้ถึงร้อยละ 3 ของผู้ป่วย AMD¹⁸ อย่างไรก็ตาม มีหลายการศึกษาซึ่งเป็น population-based associated study ที่ไม่พบความสัมพันธ์ของยีนนี้กับการเกิดโรคจากตัวเลือมในคนสูงอายุ²¹⁻²³

- 3p: CX3CR1 gene

CX3CR1 gene เป็น chemokine receptor ตัวหนึ่งบนเซลล์จิตตาซึ่งมีการศึกษาพบว่าการลดการทำงานของ CX3CR1 เพิ่มโอกาสเกิดโรคจากตัวเลือมในคนสูงอายุ²⁴⁻²⁵

- 6p: Human leukocyte antigen (HLA) genes Factor B(BF) & Complement component 2(C2)

Vascular endothelial growth factor (VEGF)

HLA gene และ vascular endothelial growth factor (VEGF) น่าจะมีผลต่อพยาธิกำเนิดของโรคจากตัวเลือมในคนสูงอายุ โดยเฉพาะ exudative AMD จากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของคอรอยด์แล้วทำให้เกิดการอักเสบขึ้น²⁶⁻²⁷ อย่างไรก็ตาม มีทั้งการศึกษาที่พบและไม่พบความสัมพันธ์ของยีนดังกล่าวกับการเกิดโรคจากตัวเลือมในคนสูงอายุ

- 6q: ELOVL4 gene

ELOVL4 gene เป็น photoreceptor cell-specific factor ตัวหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับโรคจุดภาพชัดเลื่อมทางพันธุกรรมสายตา เช่น pattern dystrophy เป็นต้น ซึ่งเคยมีการศึกษาแบบ case-controlled รายงานว่าการผ่าเหล่าของยีนนี้สัมพันธ์กับการเกิดโรคจากตัวเลือมในคนสูงอายุ²⁸

- 14q: Fibulin-5 (FBLN5)

Fibulin-5 เป็นสาร glycoprotein ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ extracellular matrix (ECM) ในชั้น Bruch's membrane และ choriocapillaris ของคนปกติ มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสร้างสาร elastin (elastogenesis) ในปี ค.ศ.

2004 Stone และคณะ ทำการศึกษาพบว่า missense mutations ของ FBLN5 สัมพันธ์กับการเกิดโรคจอตาเลื่อม ในคนสูงอายุ²⁹ โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ elastogenesis และมีการสะสมสารพิคปักติได้ชั้นๆ ตามมา

- 19q: Apolipoprotein E (ApoE)

ApoE ไม่ใช้โปรตีนที่จำเพาะกับจอตา แต่ทำหน้าที่เป็น major transporter ของไขมันในระบบประสาท โดยพบว่า ApoE4 เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด Alzheimer's disease แต่กลับเป็นปัจจัยป้องกันการเกิดโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุ ซึ่งอาจบ่งบอกว่าการผ่าเหล่านี้เป็น common pathway ของความชราภาพ มีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการผ่าเหล่านี้ของยืนนี้สัมพันธ์กับการเกิดโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุ³⁰ อย่างไรก็ตาม มีหลายการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว^{28,31-34}

- 19p: Complement factor 3

Complement factor 3 ก็มีรายงานเช่นกันว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุทั้งแบบ dry AMD และ exudative AMD³⁵

Chromosome 1q: Complement factor H (CFH) gene

CFH gene สร้างโปรตีนที่ไปยับยั้ง complement cascade การผ่าเหล่านี้ของยืนนี้อาจเกิดการกระตุ้นการทำงานของ complement system ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบขึ้นและเกิดการทำลาย retinal pigment epithelium (RPE) ซึ่งเป็นพยาธิกำเนิดของโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุ CFH gene อยู่บนตำแหน่ง 1q25-31 ของโครโนโซม 1 มีการศึกษาแบบ meta-analysis หลายการศึกษาที่พบว่า การผ่าเหล่านี้ของ CFH gene สัมพันธ์กับการเกิดโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุทั้งแบบ dry AMD และ exudative AMD^{17,36} สำหรับตำแหน่งที่มีการเปลี่ยนแปลงรหัสพันธุกรรม (single nucleotide polymorphism, SNP) บ่อยที่สุดคือ nucleotide 1277 ใน exon 9 โดย thymine (T) ถูกแทนที่ด้วย cytosine (C) เป็นผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนตำแหน่ง 402 (Y402H) จาก tyrosine เป็น histidine³⁷ ซึ่งตำแหน่งนี้เป็น binding sites ของ heparin และ C-reactive protein³⁸ ถ้าเกิด SNP ดังกล่าวเพียง 1 allele จะเพิ่มโอกาสเกิดโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุ 2.7 เท่า³⁹ แต่ถ้าเกิด SNP

ทั้ง 2 allele จะเพิ่มโอกาสเกิดโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุ สูงถึง 7.4 เท่า⁴⁰ สำหรับการศึกษาที่ศึกษาทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมต่อการเกิดโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุนั้นมีอยู่ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาเหล่านี้นั้น ต่างกันว่าปัจจัยทั้งสองเริ่มกันและกัน นั่นหมายความว่า คนที่มีการผ่าเหล่านี้ของ CFH gene อยู่แล้ว หากไม่ควบคุมปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เช่น หยุดสูบบุหรี่ และรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ เป็นต้น ก็ยังเพิ่มโอกาสเกิดโรคมากยิ่งขึ้นไปอีก⁴¹⁻⁴³

มีการศึกษาที่พบว่า Y402H polymorphism เพิ่มโอกาสเกิดโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุชัดเจนในชาวอังกฤษ ฝรั่งเศส อิตาลี รัสเซีย พินแลนด์และอินเดีย⁴⁴⁻⁴⁹ แต่สำหรับชาวจีนกลับพบว่า Y402H polymorphism เพิ่มโอกาสเกิดโรคน้อยกว่าชนชาติที่กล่าวมา⁵⁰ นอกจากนี้ มีการศึกษาหนึ่งในชาวญี่ปุ่นที่ไม่พบว่า Y402H polymorphism สัมพันธ์กับการเกิดโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุอีกด้วย⁵¹

Chromosome 10q26

ผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามี 3 ตำแหน่งบนโครโนโซม 10q26 ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุ ทั้งแบบ dry AMD และ exudative AMD ได้แก่ PLEKHA1, LOC387715 และ HTRA1⁵²⁻⁵⁵ โดย PLEKHA1 ถอดรหัส (encodes) เป็น pleckstrin homology domain และ HTRA1 ถอดรหัสเป็น secreted serine แต่ในปัจจุบันยังไม่ทราบหน้าที่ของ LOC387715 สำหรับโปรตีน HTRA1 นั้น ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการ degradation ของ ECM proteoglycans และกระบวนการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) โดยการจับและยับยั้ง transforming growth factor-β ดังนั้น หากเกิดการผ่าเหล่าจะทำให้มีการผลิตโปรตีนนี้มากขึ้น (overexpression) ทำให้ความแข็งแรงของ Bruch's membrane ลดลงและเกิดการลุก烂ของหลอดเลือดจากชั้น choriocapillaris ข้ามเข้ามาได้ง่าย

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า หากเกิด SNP ของ LOC387715 เพียง 1 allele จะเพิ่มโอกาสเกิดโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุ 2.4 เท่า แต่ถ้าเกิด SNP ของ LOC387715 ทั้ง 2 alleles จะเพิ่มโอกาสเกิดโรคดังกล่าวสูงถึง 5.7 เท่า⁵⁶ โดยปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมมีผลเสริมกันและกันในการทำให้เกิดโรคจอตาเลื่อมในคนสูงอายุ^{41,57}

นอกจากนี้ การผ่าเหล่าของทั้ง LOC387715 และ CFH gene ต่างก็เพิ่มอัตราการลุกลามของโรคนี้เช่นกัน⁵⁸

การประยุกต์ใช้ทางคลินิก (Clinical application)⁵⁹

1. Gene-environment interaction

การศึกษาปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีนกับลิงแวดล้อมต้องใช้ขนาดตัวอย่างการศึกษาที่ใหญ่มาก อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาจะทำให้เราเข้าใจพยาธิกำเนิดของโรคได้ดีขึ้นและช่วยบ่งชี้คนที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคได้ดีขึ้น ซึ่งนำไปสู่การป้องกันโรคในกลุ่มเสี่ยงนั้นเอง ได้แก่ การให้ยาที่จำเพาะเหมาะสมกับแต่ละบุคคล การปรับเปลี่ยนนิสัยการรับประทานอาหารและรูปแบบการดำเนินชีวิต โดยมีการศึกษาปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีนกับลิงแวดล้อมพบว่า ทั้งอายุและการสูบบุหรี่ต่างก็มีผลต่อระดับ CFH ในเลือด นอกจากนี้ ยังพบว่าระดับความเข้มข้นของสังกะสีในเลือดมีผลต่อ CFH function ซึ่งเป็นไปได้ว่าการที่บางคนรับประทานสังกะสีเสริมแล้วช่วยป้องกันการเกิดโรคนี้เป็นผลจากยีน (gene-specific effect)

2. Pharmacogenomics

การค้นพบยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคจดotaเลื่อมในคนสูงอายุช่วยในการศึกษาค้นคว้าทางเภสัชวิทยา อาจนำมาซึ่งการค้นพบยาใหม่ที่ออกฤทธิ์ตรงเป้าหมายแม่นยำมากขึ้น สามารถบ่งบอกได้ว่าผู้ป่วยคนใดจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non-responder) และคาดการณ์ภาวะซ้ำซึ้งเดียงที่จะเกิดขึ้นในแต่ละบุคคลได้ นอกจากนี้ อาจนำมาซึ่งข้อบ่งชี้ (inclusion criteria) และข้อห้าม (exclusion criteria) ในการรักษา โดยมีการศึกษาพบว่า อัตราการเกิดโรคนี้ต่ำมากในผู้ป่วยโรครูมาตอยด์ที่รับประทานยาลดการอักเสบมาเป็นระยะเวลานาน อย่างไรก็ตาม การผลิตยาออกมาให้จำเพาะกับแต่ละบุคคล โดยเฉพาะโรคที่พบบ่อยนั้น มีอุปสรรคที่สำคัญคือต้นทุนในการผลิตที่สูง ทั้งเครื่องตรวจทางพันธุกรรม (wide-spread genetic testing) ก่อนการผลิตยาที่จำเพาะกับแต่ละบุคคลและด้วยาเอง

3. Population and public health implications

ในปัจจุบัน มีการตรวจตัดกรองและการป้องกันโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดียวเท่านั้น

หากเป็นโรคจดotaเลื่อมในคนสูงอายุซึ่งเป็น polygenic disease การทำงานด้านสาธารณสุขโดยรวมเป็นงานที่ยากมาก เนื่องจากธรรมชาติของตัวโรคเองที่มีความซับซ้อนมาก อาจ เพราะความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรคยังจำกัด นอกจากนี้ ปัญหาที่สำคัญคืองบประมาณและข้อคำนึงทางจริยธรรม ดังนั้น ขณะนี้จึงยังไม่มีประโยชน์ในการตรวจด้วยวิธีทางพันธุศาสตร์ (genetic testing) และยังไม่มียาใดที่พิสูจน์ว่าสามารถรับประทานเพื่อป้องกันการเกิดโรคนี้ได้

สรุป (Conclusion)

ในปัจจุบันพบว่าความซุกของโรคจดotaเลื่อมในคนสูงอายุเพิ่มขึ้นทั่วโลก ทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางลิงแวดล้อมต่างมีผลต่อการเกิดโรค การตรวจด้วยวิธีทางพันธุศาสตร์ (genetic testing) สามารถทำให้ผู้ป่วยกลับมาของเห็นเมื่อันเดิมหรือหายจากโรคได้ การศึกษาทางพันธุศาสตร์ของโรคจดotaเลื่อมในคนสูงอายุที่ผ่านมาทำให้เราทราบถึงพยาธิกำเนิดของโรคมากขึ้น รวมทั้งปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีนและลิงแวดล้อมด้วย อย่างไรก็ตาม มีข้อควรระวังในการทำความเข้าใจกับผลการศึกษาดังกล่าว ได้แก่

- สำหรับ polygenic disease เกิดจากยีนหลายตัว ดังนั้น พึงระวังคำว่า “susceptibility” และ “causality” นั้นแตกต่างกัน ดังนั้น คนที่มี high risk CFH gene ก็อาจไม่เกิดโรคจดotaเลื่อมในคนสูงอายุ

- พยาธิกำเนิดของโรคจดotaเลื่อมในคนสูงอายุยังไม่ชัดเจน ต้องอาศัยการศึกษาวิจัยทั้งในสัตว์ทดลองและคนอีกมาก โดยเฉพาะการศึกษาเกี่ยวกับปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีนและลิงแวดล้อม

- การศึกษาที่ผ่านมาอาจมีขนาดตัวอย่างที่น้อยเกินกว่าที่จะพบ rare variants ที่มีผลต่อการเกิดโรค ดังนั้น การศึกษาร่วมกันหลายๆ สถาบันน่าจะเพิ่มความน่าเชื่อถือและเพิ่มโอกาสค้นพบยีนก่อโรคตัวอื่นๆ

ดังนั้น ถึงแม้ว่าการศึกษาทางพันธุศาสตร์จะมีประโยชน์มากmany แต่ยังไม่สามารถนำมาใช้ได้จริงในปัจจุบัน วงการจักษุแพทย์ทั่วโลกล้วนหวังว่าการศึกษาวิจัยด้านนี้ในอนาคตจะนำมาซึ่งการพัฒนาทั้งการป้องกัน การตรวจคัดกรองและการรักษาโรคจดotaเลื่อมในคนสูงอายุต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

บทความพื้นพืชาการนี้ได้รับการสนับสนุนจากกลุ่มวิจัยเฉพาะทางจักษุ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

1. Silvestri G, Johnston PB, Hughes AE. Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? *Eye* 1994;8:564-8.
2. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:199-206.
3. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1646-51.
4. Klein BE, Klein R, Lee KE, Moore EL, Danforth L. Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154:207-11.
5. Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD. Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol* 1994;112:932-7.
6. Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995;120: 757-66.
7. Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Musch DC, Stefansson E. Age related macular degeneration in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77: 422-5.
8. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005;123:321-7.
9. Faraone SV, Santangelo SL: Methods in genetic epidemiology, in Fava M, Rosenbaum JS (eds): *Research Designs and Methods in Psychiatry*. New York, Elsevier Science Publishers, 1992:93-118.
10. Heiba IM, Elston RC, Klein BE, et al. Sibling correlations and segregation analysis of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Genet Epidemiol* 1994;11:51-67.
11. Klein ML, Schultz DW, Edwards A, et al. Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1082-8.
12. Abecasis GR, Yashar BM, Zhao Y, et al. Age-related macular degeneration: a high-resolution genome scan for susceptibility loci in a population enriched for late-stage disease. *Am J Hum Genet* 2004;74:482-94.
13. Hayashi M, Merriam JE, Klaver CC, et al. Evaluation of the ARMD1 locus on 1q25-31 in patients with age-related maculopathy: genetic variation in laminin genes and in exon 104 of HEMICENTIN-1. *Ophthalmic Genet* 2004;25:111-9.
14. Seddon JM, Santangelo SL, Book K, Chong S, Cote J. A genomewide scan for age-related macular degeneration provides evidence for linkage to several chromosomal regions. *Am J Hum Genet* 2003;73:780-90.
15. Iyengar SK, Song D, Klein BE, et al. Dissection of genomewide-scan data in extended families reveals a major locus and oligogenic susceptibility for age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2004;74:20-39.
16. Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, et al. Age-related maculopathy: a genomewide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions. *Am J Hum Genet* 2004;75:174-89.
17. Fisher SA, Abecasis GR, Yashar BM, et al. Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2005;14:2257-64.
18. Allikmets R. Further evidence for an association of ABCR alleles with age-related macular degeneration. The International ABCR Screening Consortium. *Am J Hum Genet* 2000;67: 487-91.
19. Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997;277:1805-7.
20. Zhang K, Kniazeva M, Hutchinson A, Han M, Dean M, Allikmets R. The ABCR gene in recessive and dominant Stargardt diseases: a genetic pathway in macular degeneration. *Genomics* 1999;60:234-7.
21. Souied EH, Ducrocq D, Rozet JM, et al. ABCR gene analysis in familial exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:244-7.
22. Rivera A, White K, Stohr H, et al. A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2000;67:800-13.
23. Guymer RH, Heon E, Lotery AJ, et al. Variation of codons 1961 and 2177 of the Stargardt disease gene is not associated with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:745-51.
24. Chan CC, Tuo J, Bojanowski CM, Csaky KG, Green WR. Detection of CX3CR1 single nucleotide polymorphism and expression on archived eyes with age-related macular degeneration. *Histol Histopathol* 2005;20:857-63.

25. Hughes AE, Orr N, Esfandiary H, Diaz-Torres M, Goodship T, Chakravarthy U. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:1173-7.
26. Goverdhan SV, Howell MW, Mullins RF, et al. Association of HLA class I and class II polymorphisms with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: 1726-34.
27. Haines JL, Schnetz-Boutaud N, Schmidt S, et al. Functional candidate genes in age-related macular degeneration: significant association with VEGF, VLDR, and LRP6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47: 329-35.
28. Conley YP, Thalamuthu A, Jakobsdottir J, et al. Candidate gene analysis suggests a role for fatty acid biosynthesis and regulation of the complement system in the etiology of age-related maculopathy. *Hum Mol Genet* 2005;14: 1991-2002.
29. Stone EM, Braun TA, Russell SR, et al. Missense variations in the fibulin 5 gene and age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:346-53.
30. Bojanowski CM, Shen D, Chew EY, et al. An apolipoprotein E variant may protect against age-related macular degeneration through cytokine regulation. *Environ Mol Mutagen* 2006;47: 594-602.
31. Schultz DW, Klein ML, Humpert A, et al. Lack of an association of apolipoprotein E gene polymorphisms with familial age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2003;121: 679-83.
32. Gotoh N, Kuroiwa S, Kikuchi T, et al. Apolipoprotein E polymorphisms in Japanese patients with polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;138:567-73.
33. Zareparsi S, Reddick AC, Branham KE, et al. Association of apolipoprotein E alleles with susceptibility to age-related macular degeneration. Review of Genetics in Age Related Macular Degeneration degeneration in a large cohort from a single center. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1306-10.
34. Schmidt S, Haines JL, Postel EA, et al. Joint effects of smoking history and APOE genotypes in age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2005;11:941-9.
35. Yeates JRW, Sepp T, Matharu BH, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;357:553-61.
36. Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15:2784-90.
37. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-21.
38. Giannakis E, Jokiranta TS, Male DA, et al. A common site within factor H SCR 7 responsible for binding heparin, C-reactive protein and streptococcal M protein. *Eur J Immunol* 2003;33:962-9.
39. Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 421-4.
40. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-9.
41. Seddon JM, George S, Rosner B, Klein ML. CFH gene variant, Y402H, and smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered* 2006;61:157-65.
42. Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, et al. Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2006;78: 852-64.
43. Deangelis MM, Ji F, Kim IK, et al. Cigarette smoking, CFH, APOE, ELOVL4, and risk of neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007;125:49-54.
44. Souied EH, Leveziel N, Richard F, et al. Y402H complement factor H polymorphism associated with exudative age-related macular degeneration in the French population. *Mol Vis* 2005; 11:1135-40.
45. Simonelli F, Frisso G, Testa F, et al. Polymorphism p.402Y>H in the complement factor H protein is a risk factor for age related macular degeneration in an Italian population. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1142-5.
46. Fisher SA, Rivera A, Fritsche LG, Babadjanova G, Petrov S, Weber BH. Assessment of the contribution of CFH and chromosome 10q26 AMD susceptibility loci in a Russian population isolate. *Br J Ophthalmol* 2006;
47. Kaur I, Hussain A, Hussain N, et al. Analysis of CFH, TLR4, and APOE polymorphism in India suggests the Tyr402His variant of CFH to be a global marker for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3729-35.
48. Sepp T, Khan JC, Thurlby DA, et al. Complement factor H variant Y402H is a major risk determinant for geographic atrophy and choroidal neovascularization in smokers and nonsmokers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:536-40.
49. Seitsonen S, Lemmela S, Holopainen J, et al. Analysis of variants in the complement factor H, the elongation of very long chain fatty acids-like 4 and the hemicentin 1 genes of

- age-related macular degeneration in the Finnish population. *Mol Vis* 2006;12:796-801.
50. Lau LI, Chen SJ, Cheng CY, et al. Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3242-6.
51. Uka J, Tamura H, Kobayashi T, et al. No association of complement factor H gene polymorphism and age-related macular degeneration in the Japanese population. *Retina* 2006; 26:985-7.
52. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 2005;14:3227-36.
53. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;77:389-407.
54. Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:992-3.
55. Dewan A, Liu M, Hartman S, et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:989-92.
56. Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q, Rimm E, Hunter DJ. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol* 2007;125:55-62.
57. Francis PJ, George S, Schultz DW, et al. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered* 2007;63:212-8.
58. Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA* 2007;297:1793-800.
59. Chamberlain M, Baird P, Dirani M, Guymer R. Unraveling a complex genetic disease: Age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006;51:576-86.