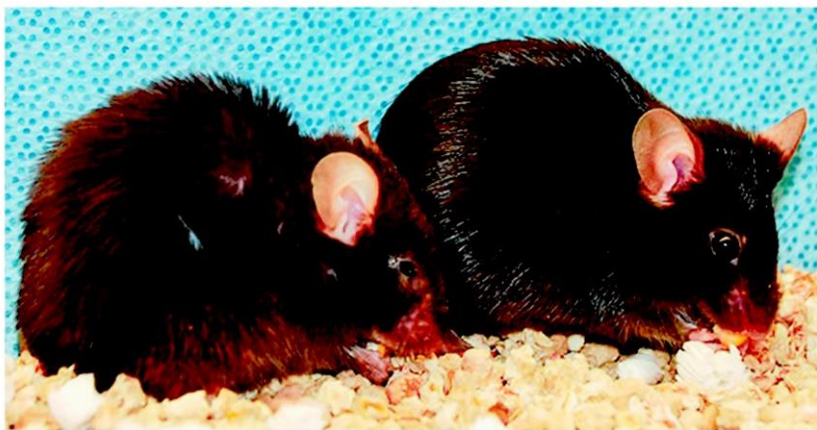


กลยุทธ์สังหารเซลล์เฒ่า ย้อนคืนความเยาว์วัย (2)



ทะลุกรอบ
ป่วย ชุ่มใจ



เชื่อหรือไม่ว่าหนูสองตัวนี้อายุเท่ากัน หนูทางขวาดูเด็กกว่าเพราะเซลล์ชราถูกกำจัดออกไป!
(ภาพโดย Jan van Deursen และ Darren Baker, Mayo Clinic)

รูปร่างกายของเรามีเซลล์มากมายมหาศาลถึงเล็ดลึบล้านล้านเซลล์ แต่ไม่ใช่ทุกเซลล์ที่ควรจะมีชีวิตอยู่!

โดยปกติแล้ว เซลล์ในร่างกายที่หมดหน้าที่หรือมีความผิดปกติอะไรบางอย่างเกิดขึ้นจะรู้ตัวของมันเอง และเริ่มเข้าสู่กระบวนการอับไปทีตัวเองออกจากร่างกายไปอย่างเงียบๆ ด้วย

โปรแกรมทำลายตัวเองของเซลล์ที่เรียกว่า “programmed cell death” หรือภาษาวิชาการเรียกว่า “เอปอโปโทสิส (apoptosis)” นั่นคือเซลล์ส่วนใหญ่ที่หมดประโยชน์แล้วในร่างกาย หรือเกิดความเสียหายที่ซ่อมแซมได้ยาก มักจะรีบตัดชองน้อยแต่พอเซลล์ ชิงตายหนีไปก่อนแบบเงียบๆ ความเสียหายจะได้ไม่ลุกลามเป็นปัญหาใหญ่ต่อร่างกายส่วนรวมในภายหลัง

การรีเซ็ตไฟแต่ต้นลมแบบนี้ยังช่วยไม่ให้เกิดการกลายพันธุ์แบบคุมไม่อยู่จนเกิดเป็นเนื้องอกหรือมะเร็งอีกด้วย

ที่จริง นอกจากจะเกี่ยวกับการควบคุมความเสียหายแล้ว กระบวนการเอปอโปโทสิสยังมีส่วนสำคัญในการพัฒนาการของตัวอ่อนอีกด้วย

เซลล์หลายชนิดยอมทำตัววินาศกรรมไปเสียๆ ในช่วงพัฒนาการ เพื่อให้อวัยวะต่างๆ เกิดขึ้นได้อย่างสมบูรณ์ เช่น ในการสร้างไต และการสลายไปของพังผืดระหว่างนิ้ว...

ก็ถ้าจะบอกว่ามรดกกรรมระดับเซลล์ “เอปอโปโทสิส” นี้ช่วยสร้างคุณูปการอย่างใหญ่หลวงให้กับมนุษย์ก็คงไม่ผิด

รกเริ่มเดิมที นักวิจัยไม่เชื่อว่าเซลล์จะแก่ได้ เพราะทุกครั้งที่มีเซลล์ใหม่ ทุกอย่างภายในเซลล์ควรจะมีชีวิต

ที่ว่า การค้นพบของเลนฮาร์ต เฮย์ฟลิค

(Leonard Hayflick) ที่ว่าเซลล์ร่างกายของมนุษย์ (และสัตว์) นั้นไม่สามารถแบ่งเซลล์ไปได้เรื่อยๆ อย่างเป็นอมตะ ในขอบเขตเฉลี่ย พวกมันจะแบ่งเซลล์สืบต่อเผ่าพันธุ์ได้แค่ราวๆ 40 ถึง 60 ครั้งเท่านั้น ได้เปิดศักราชใหม่ของการศึกษาวิทยาศาสตร์แห่งความชรา

แม้ว่า “ขีดจำกัดเฮย์ฟลิค (Hayflick limit)” จะเป็นการค้นพบที่พลิกโฉมวงการ และตัวเลนฮาร์ตเองก็มีผลการทดลองแบก้อพที่ค่อนข้างชัดเจน สวยงาม

หากแต่หนทางของเขานั้นกลับไม่ได้โรยด้วยกลีบกุหลาบ ในช่วงแรก ในวงการสำหรับนักวิทยาศาสตร์ส่วนใหญ่ที่เชื่อว่าเซลล์นั้นเป็นอมตะ โอเคเรื่องขีดจำกัดของเฮย์ฟลิคนั้นเป็นได้แค่เรื่องไร้สาระลอยไปก็ลอยมาเท่านั้น

ต้นฉบับตีพิมพ์เปเปอร์แรกในเรื่องนี้ของเลนฮาร์ตโดนรีเจ็กต์ไปหลายรอบกว่าที่จะได้เผยแพร่ออกมา

และหนึ่งในผู้ที่มีเจตต์เปเปอร์ของเลนฮาร์ตอย่างไม่แยแสเลยก็คือ เพย์ตัน รูซ (Peyton Rous) แห่งมหาวิทยาลัยร็อกกีเฟลเลอร์ (Rockefeller University) นักวิทยาศาสตร์รางวัลโนเบล ปี 1966 ผู้ค้นพบไวรัสก่อมะเร็ง

แต่ความจริงก็คือความจริง พอมีคนรีพอร์ต

ปรากฏการณ์แบบเดียวกันกับที่เลนฮาร์ตเจอมากขึ้นเรื่อยๆ ท้ายที่สุด โอเคขีดจำกัดของเฮย์ฟลิคก็ได้รับการยอมรับกลายเป็นหนึ่งทฤษฎีหลักในวงการวิจัยเพาะเลี้ยงเซลล์

ที่ว่า นักวิจัยบางกลุ่มก็ยังไม่ปักใจเชื่อว่าขีดจำกัดแบบนี้จะมีจริงในเซลล์ที่อยู่ในร่างกาย

บางที นี้อาจจะเป็นแค่ผลพวงๆ จากการแยกเซลล์มาเพาะเลี้ยงในหลอดทดลองก็เป็นได้

แต่ประเด็นที่น่าสนใจก็คือในร่างกายก็มีเซลล์ที่แบ่งเซลล์ไม่ได้อีกแล้วเหมือนกันและยังอายุเยอะๆ ก็จะยิ่งสะสมเซลล์พวกนี้ไว้เยอะตามไปด้วย บางเซลล์ก็เสียหาย แต่ก็ฟุ้งชื้อหนอยู่ต่อไปเรื่อยๆ กลายเป็นเซลล์เฒ่าชราเร่ร่อนอยู่ในร่างกาย ไม่ยอมตายหายไป

พวกเซลล์เหล่านี้ นอกจากจะค่อยๆ สะสมความเสียหายที่อาจส่งผลให้เกิดปัญหาในภายหลังแล้ว บางทีก็ปลดปล่อยสารเคมีแปลกๆ เพี้ยนๆ ออกมาสร้างปัญหาให้เซลล์ในเนื้อเยื่อรอบๆ ข้างได้อีกด้วย

สารที่เซลล์พวกนี้หลั่งออกมาเรียกว่า สารหลั่งตามแบบแผนชรา (Senescence-associated secretory phenotype) หรือ SASP ซึ่งสาร

มติชน สุดสัปดาห์

Matchon Weekend
Circulation: 500,000
Ad Rate: 480

Section: First Section/-

วันที่: ศุกร์ 27 มกราคม - พุธที่สัปดาห์ 2 กุมภาพันธ์ 2566

ปีที่: 43

ฉบับที่: 2215

หน้า: 54(เต็มหน้า)

Col.Inch: 97.77

Ad Value: 46,929.60

PRValue (x3): 140,788.80

คลิป: สีสี่

คอลัมน์: ทะลุกรอบ: กลยุทธ์สังหารเซลล์เฒ่าย้อนคืนความเยาว์วัย (2)

พวกนี้มีหลายชนิด อาจจะเป็นสัญญาณที่ทำให้เซลล์หยุดแบ่งเซลล์ (antiproliferative signal) หรือกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ (inflammation) เป็นสารเคลือบเซลล์ (extracellular matrix) หรือแม้แต่เอนไซม์ย่อยสลายสารเคลือบเซลล์ (SASP protease) ที่ทำให้ถึงเวดล่อมจุลภาครอบๆ เซลล์นั้นเปลี่ยนแปลงไป

แม้จะเชื่อกันว่าการชะงักการแบ่งเซลล์หรือการแก่ชราของเซลล์จะเป็นสิ่งหนึ่งที่ลดโอกาสการเกิดมะเร็ง เพราะถ้าเซลล์ไม่แบ่ง โอกาสที่มะเร็งจะเกิดขึ้นก็จะลดน้อยลงไปด้วย

แต่ในกรณีนี้ต่างไป เพราะนอกจากจะหลังสารยับยั้งการแบ่งเซลล์แล้ว เซลล์เฒ่ายังหลั่งสารอื่นๆ ที่ทำให้เกิดการอักเสบ ที่อาจสร้างความเสียหายเพิ่มเติม ทำให้เซลล์ในบริเวณใกล้เคียงนั้นเสียหายจนซ่อมไม่ได้ และอาจจะกลายเป็นเซลล์เฒ่าเพิ่ม (ชะงักการเจริญ แต่ยังคงส่งสัญญาณก่อมะเร็ง) หรือเสียหายแล้วซ่อมแซมผิดพลาดพันธุกรรมไปจนกลายเป็นเซลล์มะเร็งได้

ยิ่งไปกว่านั้น การเปลี่ยนแปลงสิ่งแวดล้อมจุลภาคที่เกิดจากการหลั่งสารเคลือบเซลล์และเอนไซม์ย่อยสลายสารเคลือบเซลล์จะทำให้พฤติกรรมของเซลล์เปลี่ยนไปด้วย ซึ่งในบางกรณี อาจจะทำให้แบ่งเซลล์ผิดเพี้ยนจนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง หรือสร้างความเสียหายอื่นๆ ได้อีก

“มีคนตั้งสมมุติฐานเอาไว้ เพราะว่าเซลล์พวกนี้เจอในบริเวณที่มีพยาธิสภาพ (ความผิดปกติ) ที่เกิดจากวัย พวกมันก็น่าจะมีเอี่ยวในการกระตุ้นการเกิดพยาธิสภาพพวกนี้อยู่บ้าง” แยน ดีเอร์เซน (Jan van Deursen) นักวิจัยมะเร็งจากโรงเรียนแพทย์เมโยคลินิก (Mayo Clinic College of Medicine) กล่าว

ดีวยแรงบันดาลใจใฝ่หาน้ำพุแห่งความเยาว์วัย ในปี 2011 แยนและทีม ได้ปรับแต่งให้เซลล์เฒ่าในหนูแก่ไว้นั้นไวต่อสารยา โดยการตัดต่อพันธุกรรมให้เซลล์ผลิตโปรตีนในวิถีการตายของเซลล์ที่ยังทำงานไม่ได้ออกมาเมื่อมันเริ่มแก่และผลิตโปรตีนแห่งความชราขึ้นมา

และเมื่อใดที่อยากฆ่าเซลล์เฒ่า พวกเขาก็จะให้สารยาซึ่งจะไปกระตุ้นโปรตีนในวิถีการตายของเซลล์ให้เริ่มทำงาน ซึ่งจะทำให้เซลล์เฒ่าพันธุกรรม

นั้นค่อยๆ ม้วยมรณังออกไปจากร่างกายหนู

“แม้ว่าวิธีการนี้จะไม่สามารถกำจัดเซลล์ชราออกไปได้หมด แต่อย่างน้อยก็ได้ถึง 50 ถึง 70 เปอร์เซ็นต์ในบางอวัยวะ” แยนกล่าว “วิธีของเราทำให้เราสามารถติดตามผลของการกำจัดเซลล์เฒ่าออกไปจากตัวหนูในระยะเวลาต่างๆ ในแต่ละช่วงชีวิตของหนูทดลองได้”

หลังจากให้ยาไปราวๆ 6 เดือน ถ้าเอาหนูที่อยู่ในกลุ่มควบคุมมาเทียบกับหนูกลุ่มที่ได้รับสารยากำจัดเซลล์เฒ่า หนูที่เซลล์เฒ่าถูกกำจัดออกไปนั้นจะดูมีสุขภาพแข็งแรง บึกบึน สดใสกว่าหนูในกลุ่มควบคุมอย่างเห็นได้ชัด

ขนาดที่ว่าถ้าจับมาถ่ายคู่กัน แล้วไม่บอกอะไรเลย อาจจะเป็นว่าเอาหนูตามถ่ายคู่กับหนูหลานประมาณนั้นเลยก็เดี๋ยว...เพราะตัวหนึ่งแก่จนตาแทบจะปิด ส่วนอีกตัวหนึ่งยังเบ๊วโล่วัยละอ่อนอยู่ ไม่น่าเชื่อเลยว่าอายุจะเท่ากัน

เปเปอร์ของแยนตีพิมพ์ออกไปในวารสาร Nature ในปี 2016 เผยว่าหนูที่ได้รับการทรีตเมนต์กำจัดเซลล์ชราออกจากร่างจะมีอายุขัยที่ยืนนานกว่าหนูที่ไม่ได้รับสารยาเลยราวๆ 20 เปอร์เซ็นต์ แม้ว่า การสังหารเซลล์เฒ่าทั้งไปจะไม่ได้ออกมาช่วยยืนนานขึ้นอย่างเห็นได้ชัดขนาดนั้น แต่มันทำให้หนูชราที่มีสุขภาพความเป็นอยู่ที่ดีขึ้น อวัยวะต่างๆ เลื่อมสลายน้อยลง

แม้ว่าในตอนท้าย ยังไง หนูก็จะตาย แต่ก็ตายช้าลงและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

งานวิจัยของแยน ทำให้เกิดการระดมสมองของบริษัทยาทำกำจัดเซลล์แก่ขึ้นมา พวกเขาเริ่มวางกลยุทธ์ออกมามากมาย เพื่อจัดการเซลล์ชราในวัยชรา ซึ่งมีทั้งยาที่ออกแบบมาเพื่อฆ่าเซลล์เฒ่าโดยเฉพาะที่เรียกว่ายาซีโนไลติกส์ (Senolytics) และยาที่ออกแบบมาเพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของเซลล์เฒ่าให้เลิกหลั่ง SASP ออกมา หรือหลั่งน้อยลงที่เรียกว่ายาซีโนมอร์ฟิกส์ (Senomorphics)

ความท้าทายจึงอยู่ที่ว่าเซลล์ชราจากแต่ละอวัยวะก็มีลักษณะไม่เหมือนกัน การที่จะตามล่าเซลล์ชราแบบหมดทั้งร่างกาย และหาหนทางที่จะเข้าจัดการกับเซลล์ชราของทุกส่วนของร่างกายนั้นไม่ใช่เรื่องง่าย

และนั่นคือสาเหตุที่ทำให้สถาบันสาธารณสุขแห่งชาติ สหรัฐอเมริกา ยอมควักเงินก้อนโตราวๆ 125 ล้านดอลลาร์เพื่อลงทุนกับเมกะโปรเจกต์ SenNet เพื่อทำแผนที่เซลล์เฒ่าทั่วร่างกายในหนูและในคน ในปี 2021 เพื่อวิเคราะห์บทบาทของเซลล์เฒ่าและตั้งเป้าสังหารพวกมันให้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

และเพียงแค่นี้ไม่ถึงปี ชันดีป คอสลา (Sundeep Khosla) และทีมวิจัย SenNet จากโรงเรียนแพทย์เมโยคลินิก ก็ได้ทำลิสต์ของยีนที่พบว่ามีการแสดงออกเปลี่ยนแปลงไปในเซลล์เฒ่าที่เรียกว่า SenMayo เป็นที่เรียบร้อยแล้วได้ตีพิมพ์เผยแพร่ออกมาในวารสาร Nature Communications

ซึ่งทางทีมวิจัยเผยว่าพวกเขาคาดหวังว่างานวิจัยของพวกเขาจะสามารถต่อยอดไปสู่การออกแบบยาซีโนไลติกส์ หรือซีโนมอร์ฟิกส์ที่จำเพาะเจาะจงและมีประสิทธิภาพได้ในอนาคต ช่วยจัดการเซลล์ชรา และยืดเวลาคุณภาพ

เพราะในยุคแห่งสังคมผู้สูงอายุ อาการป่วยจากการเสื่อมตามวัย ก็เป็นหนึ่งในค่าใช้จ่ายที่หนักหนาไม่น้อยในแต่ละประเทศ ถึงแม้ว่าเทคโนโลยีนี้จะยังยืดอายุขัย (life span) ไม่ได้มากอย่างที่หลายคน (รวมทั้งผมด้วย) คาดหวัง

แต่ถ้ามองอีกมุม ขอแค่มันสามารถช่วยยืดเวลาของช่วงชีวิตที่มีสุขภาพแข็งแรงสมบูรณ์ (health span) ของผู้สูงอายุได้ก็คุ้มแสนคุ้มแล้ว ●