

บทความพิเศษ

สภาพอากาศแปรปรวนกับการกลายพันธุ์กรรมในเชื้อฉี่หนู

ศิริวรรณ พราพงษ์

โรคฉี่หนูเป็นโรคติดต่อจากสัตว์สู่คนที่สำคัญปรากฏการระบาดทั่วโลก โดยเฉพาะประเทศในแถบร้อนและร้อนชื้น รวมทั้งระบาดในประเทศเพื่อนบ้านและในประเทศไทย จัดเป็นโรคอุบัติใหม่อุบัติซ้ำ สาเหตุของโรคเกิดจากเชื้อเลปโตสไปราสายพันธุ์ก่อโรค ในทางเวชกรรม โรคนี้จะแสดงความเจ็บป่วยด้วยการมีไข้ ปวดหัวและปวดกล้ามเนื้อทั่วทั้งไป อาจมีลักษณะร่วมปรากฏคือ ตีชาน ไตวายล้มเหลว เลือดออก กลุ่มอาการเลือดออกในเนื้อเยื่อปอด เยื่อหุ้มสมองอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ และกระดูกตายอักเสบ* ในปศุสัตว์เช่น โคเนื้อ สุกร อาจแสดงอาการแท้ง และลูกตาย แรกคลอด ผู้ป่วยที่เสียชีวิตมักพบอาศัยในสภาพภูมิอากาศร้อนชื้นและมีสภาพสุขลักษณะในชีวิตประจำวันในระดับต่ำ รวมทั้งมีการเคลื่อนย้ายของสัตว์แหล่งรังโรค เช่น หนูบ้าน หนูนา การค้าปศุสัตว์และสัตว์เลี้ยง มีหลายปัจจัยที่ส่งเสริมให้โรคนี้จัดเป็นโรคในกลุ่มอุบัติใหม่อุบัติซ้ำ ดังเช่น การขยายตัวของเมืองและความแออัดของประชากร ความแปรปรวนของสภาพอากาศ การเปลี่ยนแปลงการปรับใช้ผืนดินเพื่อการเกษตร ปศุสัตว์ ตัดไม้และการทำเหมือง การมีที่พักอยู่ในบริเวณแหล่งเลี้ยงปศุสัตว์ รวมทั้งการส่งเสริมกีฬาเส้นทางทางน้ำและการท่องเที่ยว** ในทางวิทยาการระบาดได้สรุปปัจจัยเสี่ยงและโอกาสการติดเชื้อและป่วยเป็นโรคฉี่หนูของประชากรในอินโดนีเซียและประเทศในแถบเอเชียแปซิฟิก รวมทั้งประเทศไทย ดังนี้ สภาพที่อยู่อาศัยที่ไม่ถูกสุขลักษณะ การมีสัตว์แหล่งรังโรคโดยเฉพาะหนู ภาวะหลังน้ำท่วมสองสัปดาห์ การมีน้ำท่วมขังในบริเวณรอบบ้าน ระบบระบายของเสียที่ขาดคุณภาพ รวมทั้งพฤติกรรมที่มีส่วนส่งเสริมคือการสัมผัสหรือแช่อยู่ในแหล่งน้ำขังนิ่ง การไม่สวมใส่รองเท้าเครื่องนุ่งห่มที่เหมาะสม การชำระร่างกายในลำธาร หนองบึง แหล่งน้ำท่วมขัง เป็นต้น"

จะเห็นได้ว่าความแปรปรวนทางสภาพอากาศเป็นหนึ่งในปัจจัยส่งเสริมให้เกิดการอุบัติใหม่อุบัติซ้ำของโรคฉี่หนู ความแปรปรวนทางสภาพอากาศทั่วโลกได้แก่ การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิอย่างสุดขั้ว การเกิดพายุหมุนไซโคลน การเกิดน้ำท่วม ทำให้เกิดเคลื่อนย้ายถิ่นของประชากรคนและสัตว์ รวมทั้งการนำเชื้อฉี่หนูแพร่ไปยังต่างถิ่น ใน การเกิดโรคอุบัติใหม่อุบัติซ้ำของโรคฉี่หนูจากผลของความแปรปรวนทางสภาพอากาศอาจเกิดจากสาเหตุหนึ่งดังต่อไปนี้คือ เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางฟีโนไทป์ (phenotypes) ของเชื้อก่อโรค* อันเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงลักษณะพันธุกรรมและ/หรือเกิดการกลายของพันธุกรรม ทั้งนี้เพื่อปรับตัวให้สามารถอยู่รอดในสภาพแวดล้อมใหม่ที่ต่างจากเดิม หรือเป็นผลจากสภาพแวดล้อมใหม่ทำให้เกิดการอยู่รอดเฉพาะบางสายพันธุ์ที่ไม่ค่อยพบบ่อยในสภาพเดิมๆ ทั้งนี้การเปลี่ยนแปลงลักษณะทางฟีโนไทป์ของเชื้อก็เพื่อ ๑) ให้สามารถอยู่รอดและหลุดพ้นจากการทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันในคนและสัตว์ ๒) เพื่อให้ต่อสู้กับผู้ล่าในธรรมชาติเช่น แบคทีริโอเฟจ (bacteriophage) ๓) ให้มีคุณสมบัติดีกว่าเชื้อสายพันธุ์คู่แข่ง ๔) พัฒนาการเกาะจับเซลล์ของเหยื่อได้ดีขึ้น และนำไปสู่ ๕) การเข้าสู่เซลล์ของเหยื่อได้ง่ายขึ้น และอาจถึงขั้นพัฒนาการสร้างสารพิษทำลายเซลล์ของเหยื่อได้ดีขึ้น"

ทั้งนี้การเปลี่ยนแปลงลักษณะทางฟีโนไทป์ของเชื้อก่อโรค ทำได้โดยการปรับเปลี่ยนลักษณะพันธุกรรมหรือเกิดการกลายของพันธุกรรม โดยการ ๑) เพิ่มความซ้ำของส่วนกรดนิวคลีอิก ยกตัวอย่างหน่วยพันธุกรรมที่ควบคุมการสร้างโปรตีนที่มีลูซีนมากซ้ำๆ (leucine rich repeat protein, Irr protein) พบว่า เชื้อฉี่หนูสายพันธุ์ก่อโรคจะมีหน่วยพันธุกรรมที่ควบคุมการสร้างโปรตีนที่มีความซ้ำของลูซีนในจำนวนมากกว่าเชื้อสายพันธุ์ไม่ก่อโรค* ๒) โดยการแลกเปลี่ยน

และ/หรือการนำเข้าสารพันธุกรรมจากแหล่งอื่น เช่น การแลกเปลี่ยน และ/หรือการรวมสารพันธุกรรมจากพลาสมิดเข้าเป็นส่วนหนึ่งของโครโมโซมโดยวิธีการรีคอมไบน์ ๓) การเคลื่อนที่ของชิ้นส่วนพันธุกรรม (genetic elements) เช่น การเคลื่อนที่ของชิ้นส่วนดีเอ็นเอไปตามจุดต่างๆ ของสายดีเอ็นเอบนโครโมโซม การเกิดอาจเป็นลักษณะการสอดแทรกบางส่วนของชิ้นส่วนดีเอ็นเอ หรืออาจเป็นการเคลื่อนเปลี่ยนที่ทั้งหมดของชิ้นส่วนดีเอ็นเออื่นๆ โดยอาศัยทรานโปซอน (transposons)

นอกจากการปรับเปลี่ยนลักษณะพันธุกรรมหรือเกิดการกลายของพันธุกรรมของเชื้อก่อโรคแล้วยังพบว่าความแปรปรวนทางสภาพอากาศยังก่อให้เกิดการคงรอดของเชื้อเฉพาะกลุ่ม ดังเช่นการรายงานกลุ่มเชื้อก่อโรคฉี่หนูในแต่ละภูมิภาค จะเกิดจากสาเหตุเฉพาะกลุ่มเชื้อ^{๑๖} ในขณะเดียวกันความแปรปรวนทางสภาพอากาศยังนำไปสู่การกระจายของเชื้อต่างสายพันธุ์ไปต่างถิ่นฐาน เช่นการพัดพาเชื้อโดยกระแสน้ำ ดังนั้น อาจพบเชื้อต่างสายพันธุ์ในพื้นที่ระบาดอื่น ทำให้โอกาสที่เชื้อต่างสายพันธุ์จะติดสู่ผู้เหย้าหรือผู้รับต่างสายพันธุ์ต่างพื้นที่ (เช่น คนไทย กับคนยุโรป) ทำให้การแสดงความรุนแรงของโรคต่างออกไปจากเดิม นอกจากนี้ ผลของความแปรปรวนทางสภาพอากาศสามารถนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงทางฟิโนไทป์ของผู้เหย้าในพื้นที่เดิมได้เช่นกัน เช่น เปลี่ยนจากประชากรในพื้นที่เดิมที่เคยมีระบบภูมิคุ้มกันแข็งแรง ไปเป็นการมีระบบภูมิคุ้มกันที่อ่อนแอลง ทำให้เชื้อก่อโรคในพื้นที่เดิมซึ่งอาจจะมีการกลายพันธุ์หรือไม่ก็ตาม สามารถก่อโรคได้รุนแรงขึ้น

จากรายงานทางวิทยาการระบาดพบว่ากลุ่มเชื้อก่อโรคฉี่หนูในแต่ละภูมิภาค จะเกิดจากสาเหตุเฉพาะกลุ่มเชื้อ^{๑๗} การศึกษาระดับโมเลกุลในกรณีโรคฉี่หนูนี้ พบว่าเมื่อศึกษาเชื้อเด่นที่เป็นสาเหตุการก่อโรคฉี่หนูในประชากรไทยระหว่างปี พ.ศ. ๒๕๔๓ - ๒๕๔๘ พบว่าเชื้อก่อโรคคือ เลปโตสไปรา อินเทอโรแกนส์ (*Leptospira interrogans*) ซีโรวาร์ออตมันาลิส (*sreovar autumnalis*) เป็นเชื้อที่มีลักษณะพันธุกรรมในกลุ่มเดียวกัน โดยคณะผู้ศึกษาอาศัยการคัดกรองจากลักษณะของแบบลำดับพันธุกรรม (Sequence types, STs)^{๑๘} ที่มีแบบลำดับพันธุกรรมต่างจากเชื้อมาตรฐานของ WHO ทั้งนี้ ข้อมูลจากการระบาดในประเทศบราซิลก็สนับสนุนการรายงานในประเทศไทยเช่นกันคือ คณะผู้ศึกษาจากบราซิลรายงานในปี พ.ศ. ๒๕๔๓ ว่า เชื้อสาเหตุของการระบาดโรคฉี่หนูในประเทศบราซิลเป็นเชื้อเลปโตสไปรา อินเทอโรแกนส์ (*L. interrogans*) ในกลุ่มพันธุกรรมเดียวกันคือ เซนซู สตริกโต

(sensu stricto)^{๑๙} แสดงว่าเชื้อฉี่หนูมีการพัฒนาปรับเปลี่ยนสารพันธุกรรมในแต่ละพื้นที่

นอกจากการพัฒนาปรับเปลี่ยนสารพันธุกรรมของเชื้อฉี่หนูแล้ว ยังมีรายงานการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของหน่วยพันธุกรรมของเชื้อฉี่หนูในภาวะอุณหภูมิที่สูงขึ้นโดยมัตซุนากะ และคณะ^{๒๐} รายงานว่า อุณหภูมิที่สูงขึ้นถึง ๓๗ องศาเซลเซียส ส่งผลให้หน่วยพันธุกรรมที่ควบคุมการสร้างโปรตีน LigA และ LigB ของเชื้อสายพันธุ์ เลปโตสไปรา อินเทอโรแกนส์ (*L. interrogans*) ทำงานได้มีประสิทธิภาพมากขึ้น ทำให้มีการสร้างโปรตีนทั้งสองเพิ่มในอุณหภูมิที่สูง ทำให้เชื้อสามารถเกาะติดเซลล์ของผู้เหย้าได้ดีขึ้นจึงเกิดการติดเชื้อได้ง่ายขึ้น

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ความแปรปรวนทางสภาพอากาศสามารถนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงทั้งลักษณะทางฟิโนไทป์โดยการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมโดยวิธีต่างๆ ดังอธิบายข้างต้น รวมทั้งเปลี่ยนสายพันธุ์ที่อยู่รอดและก่อโรคเป็นกลุ่มเฉพาะ และปรับเปลี่ยนศักยภาพการบุกรุกเข้าสู่ผู้เหย้า รวมทั้งมีโอกาสส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงศักยภาพของผู้เหย้าในการต้านทานโรคที่เปลี่ยนแปลงไป

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Report of the First Meeting of the Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group. Geneva, Switzerland: World Health organization; 2010.
2. Colleen L. Urbanisation, climate change, and leptospirosis: environmental drivers of infectious disease emergence. Conference paper presented at Universitas 21 International Graduate Research Conference: Sustainable Cities for the Future, Melbourne and Brisbane, November 29-December 5, 2009. p.83-7.
3. Cascio A, Bosilkovski M, Rodriguez-Morales AJ, Pappas G. The socio-ecology of zoonotic infections. Clin Microbiol Infect 2011;17:336-42.
4. Sakundarno M, Bertolatti D, Maycock B, Spickett J, Dhaliwal S. Risk factors for leptospirosis infection in humans and implications for public health intervention in Indonesia and the Asia-Pacific region. Asia Pac J Public Health 2014;26:15-32.

๕. Gannon VPJ, Bolin C, Moe CL. Waterborne Zoonoses: Emerging pathogens and emerging patterns of infection. World Health Organization (WHO). Waterborne Zoonoses: Identification, causes and control. Edited by Cotruvo JA, Dufour A, Rees G, Bartram J, Carr R, Cliver DO, et al London: IWA Publishing 2004;p.472-84.
๖. Hniman A, Prapong S. Development of leptospira molecular markers by using bioinformation from predicted leucine-rich repeat (LRR) protein genes. J Thai Vet Med Assoc 2007;58:65-78.
๗. Thaipadungpanit J, Wuthiekanun V, Chierakul W, Smythe LD, Petkanchanapong W, Limpaboon R, et al. A dominant clone of *Leptospira interrogans* associated with an outbreak of human leptospirosis in Thailand. PLoS Negl Trop Dis 2007;1:e56.
๘. Pereira MM, Matsuo MG, Bauab AR, Vasconcelos SA, Moraes ZM, Baranton G, et al. A clonal subpopulation of *Leptospira interrogans sensu stricto* is the major cause of leptospirosis outbreaks in Brazil. J Clin Microbiol 2000;38:450-2.
๙. Matsunaga J, Schlax PJ, Haake DA. Role for cis-acting RNA sequences in the temperature-dependent expression of the multiadhesive lig proteins in *Leptospira interrogans*. J Bacteriol 2013;195:5092-101.