ฉบับแปลไทย (Thai Translations)
No effects without causes: the Iron Dysregulation and Dormant Microbes hypothesis for chronic, inflammatory diseases
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/brv.12407

ไม่มีผลกระทบโดยไม่มีสาเหตุ: การควบคุมธาตุเหล็กที่ผิดปกติและสมมติฐานจุลินทรีย์ที่อยู่นิ่งเฉยสำหรับโรคเรื้อรังและการอักเสบ

บทคัดย่อ

เนื่องจากประสบความสำเร็จในการพิชิตโรคได้หลายโรคทั้งแบบเฉียบพลันและโรคติดต่อ (ติดเชื้อ) ด้วยการใช้วัคซีนและยาปฏิชีวนะ ทำให้โรคที่แพร่หลายที่สุดในปัจจุบันเป็นโรคเรื้อรังและลุกลามขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งทั้งหมดมาพร้อมกับการอักเสบ โดยโรคเหล่านี้รวมถึงโรคทางระบบประสาท (เช่น อัลไซเมอร์ พาร์กินสัน), หลอดเลือด (เช่น หลอดเลือดแข็งตัว, ภาวะครรภ์เป็นพิษ, เบาหวานชนิดที่ 2) และโรคภูมิต้านตนเอง (เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง) ซึ่งอาจดูเหมือนว่ากลุ่มโรคดังกล่าวมีลักษณะที่เหมือนกันน้อย แต่ในความเป็นจริงแล้วโรคเหล่านี้มีลักษณะสำคัญที่เหมือนเหมือนกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการอักเสบเรื้อรังและไซโตไคน์ที่ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบเหล่านั้น ผลกระทบดังกล่าวจะไม่เกิดขึ้นโดยปราศจากสาเหตุเบื้องหลังและเริ่มต้นที่ปัจจัย 'ภายนอก' และเป็นที่สนใจที่จะค้นหาสาเหตุเหล่านี้ เมื่อใช้วิธีระบบเรายืนยันว่าสาเหตุเหล่านี้ ได้แก่ (i) การควบคุมเหล็กที่ความเครียดเป็นตัวเหนี่ยวนำ และ (ii) ความสามารถในการกระตุ้นจุลินทรีย์ที่อยู่นิ่งเฉย และไม่จำลองตัวองเพิ่มในโฮสต์ได้มีการติดเชื้อ ส่วนสาเหตุภายนอกอื่นๆ อาจเป็นเรื่องอาหาร จุลชีพดังกล่าวสามารถกำจัดโมเลกุลที่ทำให้เกิดการอักเสบสูงแม้ในปริมาณน้อยแต่มีนัยสำคัญทางหน้าที่ เช่น ไลโปโพลีแซ็กคาไรด์และกรดไลโพเทอิโคอิก ผลที่ตามมา ได้แก่ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ที่สำคัญไม่น้อยไปกว่าปัญหาการแข็งตัวของเลือดที่มีสาเหตุจาก amyloid ซึ่งนำไปสู่การตายของเซลล์และการปล่อย inflammagens ออกมาเพิ่ม หลายหลักฐานที่กล่าวถึงในที่นี้พบว่าแผลเปื่อย ชนิดแบบเรื้อรังและมีการติดเชื้อเกือบทั้งหมดมีส่วนประกอบของจุลินทรีย์อยู่ สิ่งที่แตกต่างก็คือชนิดของจุลินทรีย์และตำแหน่งทางกายวิภาคที่ทำให้เกิดความเสียหาย การวิเคราะห์นี้เป็นแนวทางใหม่ในการวินิจฉัยและการรักษา

คำสำคัญ: อะไมลอยด์ การอักเสบ การควบคุมเหล็กผิดปกติ การแข็งตัวของเลือด LPS การเพิ่มจำนวน

1. บทนำ

โรคแห่งความเสื่อมเรื้อรังจำนวนมากมาพร้อมกับการอักเสบ ซึ่งโรคเหล่านี้พบได้บ่อยมากใน “ประเทศที่พัฒนาแล้ว” สมัยใหม่ และรวมถึงหลอดเลือด (เช่น หลอดเลือด เบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่มอาการเมตาบอลิซึม ภาวะครรภ์เป็นพิษ โรคหลอดเลือดสมอง) ภูมิต้านตนเอง [เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RA) โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง] และโรคเกี่ยวกับระบบประสาท (เช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง) โดยโรคเหล่านี้ค่อนข้างที่จะมีความแตกต่างกัน แต่ในความเป็นจริงโรคพวกนี้ก็ยังมีลักษณะสำคัญหลายอย่างร่วมกัน [และบ่อยครั้งที่เป็นโรคร่วม (ดูในตัวอย่าง เช่น Agustí & Faner, 2012; Altamura & Muckenthaler, 2009; Figueira et al., 2016; Lago et al., 2011; Nanhoe-Mahabier et al., 2009; Pretorius, Mbotwe & Kell, 2017b; Shen et al., 2016)] เช่นเดียวกับกระบวนการอักเสบ ลักษณะเด่นเหล่านี้รวมถึงระดับที่เพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (เกือบทั้งหมดเกี่ยวข้องกับการอักเสบ) สูญเสียการควบคุมการเผาผลาญธาตุเหล็ก [โดยเฉพาะอย่างยิ่งการพบระดับเฟอร์ริตินที่ผิดปกติในซีรัม (Kell & Pretorius, 2014)] และความหลากหลายของการแข็งตัวของเลือดและพยาธิสภาพทางโลหิตวิทยา (ความผิดปกติของระบบเลือดรวมถึงคุณสมบัติการแข็งตัวของเลือด) โรคเหล่านี้จำนวนมากยังมีคุณสมบัติอื่นร่วมด้วย เช่น การเพิ่มขึ้นของโปรตีนที่ละลายได้ตามปกติในรูปแบบ 'ที่ไม่ละลายน้ำ' และองค์ประกอบที่เป็นอนุภาคขนาดเล็ก แม้ว่าจะเป็นโรคที่ลุกลามไปเรื่อย ๆ การดำเนินโรคมักไม่มีรูปแบบและมักมาพร้อมกับการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่ผันผวน (เช่น 'flares' ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์)

อย่างไรก็ตาม 'จุดเด่น' เหล่านี้เป็นตัวบ่งชี้ชีวภาพทางสรีรวิทยาอย่างมีประสิทธิภาพ เป็นการตอบสนองต่อสิ่งเร้าภายนอกหนึ่งอย่างขึ้นไป ตั้งแต่แรกเริ่ม และสามารถทำหน้าที่เป็นตัวกลางสำหรับอาการแสดง (ภายหลัง) ของโรคที่เกิดขึ้นได้ เนื่องจากผลกระทบไม่ได้เกิดขึ้นโดยปราศจากสาเหตุ อย่างไรก็ตาม คำถามก็เกิดขึ้นเกี่ยวกับลักษณะของตัวกระตุ้นภายนอกเหล่านี้ ในบางกรณี (โดยเฉพาะโรคหลอดเลือดแข็งและภาวะเมแทบอลิกซินโดรม) มีหลักฐานพบว่าส่วนประกอบในอาหารมีบทบาทสำคัญ อย่างไรก็ตามจากวรรณกรรมปัจจุบัน พบว่า: (i) สิ่งกระตุ้นภายนอกตัวหลักคือจุลินทรีย์; (ii) ตรงกันข้ามกับสิ่งที่เกิดขึ้นในโรคติดเชื้อทั่วไปซึ่งไม่ได้แพร่ระบาดโดยไม่มีการตรวจสอบ แต่โดยทั่วไปจะเข้าสู่สภาวะจำศีลซึ่งทำให้ไม่สามารถตรวจสอบได้โดยวิธีการทางจุลชีววิทยาแบบดั้งเดิม และ (iii) พวกมันสามารถถูกกระตุ้นอีกครั้งจากสภาวะจำศีลโดยการปรากฏตัวของ “ธาตุเหล็กอิสระ” (สารอาหารที่จำเป็นซึ่งอยู่ในรูปแบบที่ไม่ยึดเกาะโดยปกติจะมีระดับต่ำในโฮสต์) การกระตุ้นนี้จะปล่อยสารกระตุ้นการอักเสบที่มีฤทธิ์สูง เช่น lipopolysaccharide (LPS) จาก เชื้อแกรมลบ และ lipoteichoic acid (LTA) จาก เชื้อแกรมบวก ซึ่งผลที่ตามมาได้แก่ ความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด การสร้าง amyloid และการตายของเซลล์ และด้วยเหตุนี้เราจึงโต้แย้งว่าคำอธิบายทั่วไปนี้ – ที่เราอ้างถึงในที่นี้ว่า

เป็นสมมติฐานของ Iron Dysegulation และ Dormant Microbes (IDDM) – เป็นรากฐานของโรคเรื้อรังและการอักเสบเหล่านี้

ตามที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ (Kell, 2006; Kell & Knowles, 2006) กลยุทธ์ทางชีววิทยาของระบบทั่วไป (Alon, 2006; Klipp et al., 2005; Palsson, 2006) ประกอบด้วยหลายขั้นตอน ประการแรกคือเชิงคุณภาพซึ่งได้ระบุตัวการหลักและการตอบสนองหลักระหว่างสิ่งเหล่านั้น ซึ่งนี่ คือเวอร์ชัน 'ลูกศรงอ' ที่กำหนดระบบที่น่าสนใจในรูปแบบของ 'กราฟ' ที่มี nodes (ตัวการหลัก) และขอบ (การตอบสนองที่เกิดขึ้น) nodes สามารถอยู่ในระดับสูงได้เช่น กระบวนการหรือระดับที่ต่ำกว่า (เช่น เอนไซม์แต่ละตัวในเครือข่าย) ขั้นตอนต่อมาอาจพยายามที่จะกลายเป็นเชิงปริมาณในแง่ที่เราจัดเตรียมสมการสำหรับการตอบสนองนั้นและจากนั้นพยายามหาพารามิเตอร์เหล่านี้ (Maldonado et al., 2017) ปัจจุบันเรายังอยู่ในขั้นแรกหรือระดับสูงสุด กล่าวคือ ให้เฉพาะไดอะแกรม 'ลูกศรงอ' เรายังไม่อยู่ในฐานะที่จะปฏิบัติตามแนวทางปฏิบัติที่ดี (Le Novere` et al., 2009) โดยการเลือกปฏิบัติประเภทของปฏิสัมพันธ์โดยการขอมูลภาพ รูปที่ 1 กำหนดขั้นตอนหลักที่เกี่ยวข้อง และสรุปการทบทวนนี้ในรูปแบบของ 'แผนที่ความคิด' อย่างไรก็ตาม โปรดทราบว่าเพื่อความสะดวก เราได้แยกขั้นตอนต่างๆ ออก แต่บางขั้นตอนก็เกิดขึ้นพร้อมกัน และการโต้ตอบและการตอบกลับอื่นๆ ที่หลากหลายจะถูกละเว้นเพื่อความชัดเจนในการนำเสนอ จุดสนใจหลักของการทบทวนนี้คือหลักฐานสำหรับแต่ละขั้นตอนที่แสดงไว้ในรูปที่ 1A

II.ขั้นตอน –2A: การติดเชื้อ, การเปลี่ยนแปลงเชื้อจุลชีพ และการพบจุลชีพจากการติดเชื้อครั้งก่อนในเลือด

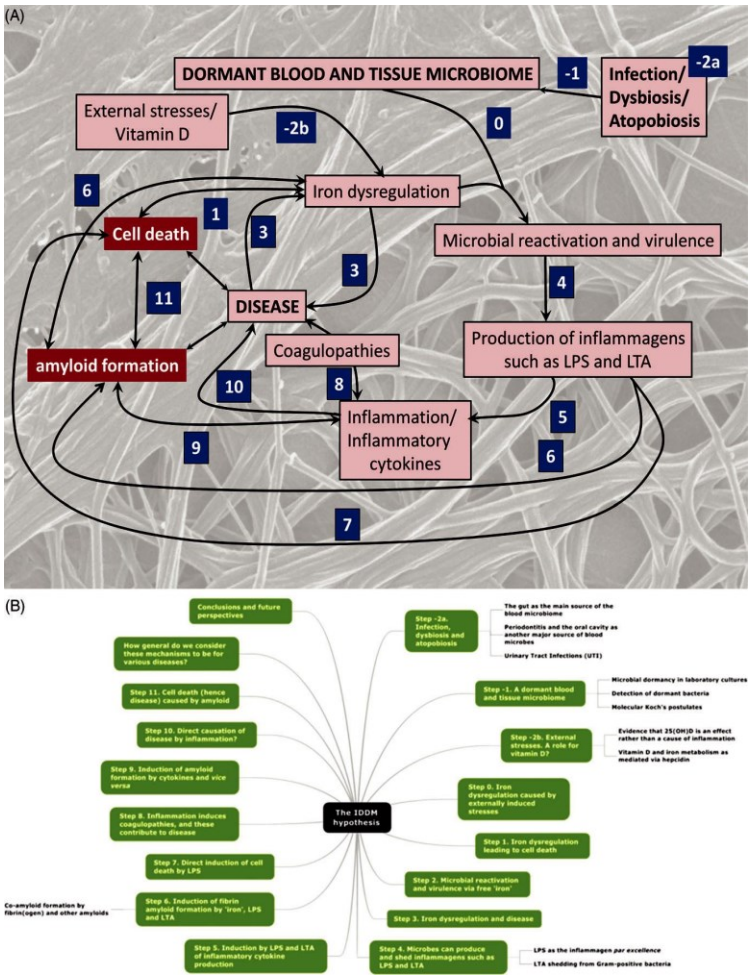
ในขณะที่ microbiomes หรือ เชื้อจุลชีพ เช่น microbiome ของ และ microbiome ในลำไส้ (ดูหัวข้อ II.1) เป็นที่รู้จักกันดี ไซต์อื่นๆ มากมาย ที่พบว่าเทคนิคการปลอดเชื้อนั้นเต็มไปด้วยจุลินทรีย์ เช่นเดียวกับเลือดซึ่งเรากล่าวถึงในรายละเอียดในที่นี้ด้วย และยังรวมไปถึงระบบทางเดินหายใจ, เนื้อเยื่อคอ, เนื้อเยื่อเต้านม, และน้ำอสุจิและรก ซึ่งที่จริงแล้ว เนื้อเยื่อทั้งหมดอาจมีจุลินทรีย์ที่ไม่เติบโตจำนวนมากพอสมควรแม้ในสภาวะปกติ

(1) ลำไส้เป็นแหล่งหลักของ microbiome ในเลือด

เราถูกรายล้อมไปด้วยจุลินทรีย์และสัมผัสกับพวกมันอยู่ตลอดเวลา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง microbiome ในลำไส้ มีความสนใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากจำนวนเซลล์จุลินทรีย์ที่มีอยู่นั้นใกล้เคียงหรือมากกว่าเซลล์ในร่างกายมนุษย์ หรือประมาณ 1,013 ถึง 1,014 เซลล์ จากความรู้ล่าสุดพบว่าผลผลิตจากกระบวนการเมตาบอลิซึมของ microbiome ที่ละลายน้ำได้หลายชนิดในลำไส้สามารถเข้าสู่กระแสเลือดและไหลเวียนไปทั่วร่างกาย รวมถึงระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งมีผลต่อการทำงานของระบบประสาท สิ่งนี้เรียกว่า 'gut – brain axis' LPS ที่ไม่ละลายน้ำจำนวนมากยังมีอยู่ในลำไส้และสามารถผ่านเข้าสู่กระแสเลือดได้เช่นกัน

อาหารเกือบทุกอย่าง รวมทั้งยา สามารถส่งผลกระทบต่อ microbiome ในลำไส้ [และในทางกลับกัน], และมีการศึกษาขนาดใหญ่ที่เราไม่ต้องการหาข้อสรุปเกี่ยวกับการใช้พรีไบโอติกและโปรไบโอติกเพื่อใช้ปรับเปลี่ยนสมดุล microbiome ดังนั้นจึงไม่มีสิ่งที่เรียกว่า microbiome ในลำไส้ 'ปกติ' แม้ว่ารูปแบบหรือความถี่บางอย่างของจุลินทรีย์จะถูกมองว่าเป็นตัวแทนของประชากรบางประเภท อย่างน้อยก็สำหรับกลุ่มสายพันธุ์ภายใต้ศึกษา สำหรับจุดประสงค์หลักของการศึกษาเรา คือ microbiome ในลำไส้มีปริมาณมากและมีอยู่จริง 'Dysbiosis หรือการเสียสมดุล' เป็นคำที่มักใช้เพื่อหมายถึงการเปลี่ยนแปลงใน microbiome ในลำไส้ซึ่งองค์ประกอบของมันแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มประชากรปกติทั่วไป และเราก็กล่าวถึงในที่นี้ น่าเสียดายที่ 'dysbiosis' ยังมีการนำไปใช้แบบเข้าใจผิดในการอ้างถึงการปรากฏตัวของจุลินทรีย์ในลำไส้ในที่อื่น ดังนั้นเราจึงแนะนำให้ใช้คำว่า 'atopobiosis' สำหรับความหมายหลังนี้ [จุลินทรีย์อยู่ผิดที่]

จุลินทรีย์บางชนิดมีคุณลักษณะของ atopobiosis และเข้าสู่กระแสเลือดจากลำไส้อย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ และเมื่อมีการไหลเข้านี้มากเป็นพิเศษ จะก่อให้เกิดภาวะ 'ลำไส้รั่ว' ผลลัพธ์ของสิ่งนี้ และแหล่งข้อมูลหลักอีกสองแหล่งที่เรากล่าวถึงในหัวข้อ II.2 และ III.3 คือการดำรงอยู่ของจุลินทรีย์ที่เข้าสู่กระแสเลือด โชคดีที่ปกติแล้วพวกมันไม่ได้นำไปสู่แบคทีเรียในรูปแบบของจุลินทรีย์ที่สามารถเพาะเลี้ยงได้ง่าย เนื่องจากสิ่งนี้อาจก็ให้เกิดปัญหาร้ายแรงมาก



ภาพรวมของกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับสมมติฐานเกี่ยวกับการควบคุมความผิดปกติของเหล็กและจุลินทรีย์ที่อยู่เฉยๆ (IDDM) ของโรคอักเสบเรื้อรัง (A) ขั้นตอนที่มีหมายเลข เริ่มต้นด้วยขั้นตอน – 2a และ – 2b ที่กล่าวถึงตามลำดับในการทบทวนนี้ (B) 'แผนที่ความคิด' ของบทวิจารณ์นี้ LPS, ไลโปโพลีแซคคาไรด์; LTA, กรดไลโปเทอิโคอิก; 25(OH)D3, 25-ไฮดรอกซี-D3 (วิตามินดี)

(2) โรคปริทันต์อักเสบและช่องปากเป็นแหล่งของจุลินทรีย์ในเลือดที่สำคัญอีกแหล่งหนึ่ง

แหล่งกำเนิดที่สองสำหรับจุลินทรีย์ในเลือดคือช่องปากที่ไม่ผ่านการฆ่าเชื้อ ซึ่งพวกมันสามารถเข้าไปผ่านการแปรงฟันแบบรุนแรง หรือโรคปริทันต์ เนื่องจากเลือดสามารถปรากฏในช่องปากได้ จึงไม่มีอะไรจะหยุดกระบวนการย้อนกลับของการติดเชื้อจุลินทรีย์ในเลือด และแหล่งกำเนิดของปริทันต์แสดงถึง แหล่งอื่นของการเคลื่อนย้ายจุลินทรีย์ที่มีศักยภาพ มีหลักฐานมากมายสำหรับความสัมพันธ์ที่สำคัญระหว่างโรคปริทันต์อักเสบและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคหลอดเลือดแข็งตัวก็เป็นอีกตัวอย่างหนึ่ง

(3) การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

ไม่ว่าบริเวณใด ๆ ของการติดเชื้อ เช่น ทรวงอก เป็นแหล่งที่มีจุลินทรีย์ที่มีศักยภาพที่สามารถเข้าสู่กระแสเลือด ส่วนแหล่งอื่นของการติดเชื้อจุลินทรีย์ที่น่าสนใจในปัจจุบันคือ ทางเดินปัสสาวะ ด้วยเหตุผลทางกายวิภาค ผู้หญิงมีแนวโน้มที่จะเป็นโรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะมากกว่าผู้ชาย 3.5 เท่า ซึ่งเป็นการติดเชื้อเกิดขึ้นบ่อยและไม่สามารถหายขาดได้ สิ่งนี้นำเราไปสู่สถานะทางสรีรวิทยาของแบคทีเรียที่เกี่ยวข้อง แม้ว่าส่วนใหญ่จะเห็นด้วยกับแนวคิดที่ว่ากลุ่มแบคทีเรียบางกลุ่มจะเข้าสู่สภาวะที่อยู่เฉยๆหรือแฝงอยู่เป็นประจำ อย่างน้อยที่สุดก็คือ Mycobacterium tuberculosis ซึ่ง สามารถอยู่ในปอดได้เป็นเวลาหลายสิบปี ความคิดที่ว่านี่อาจเป็นบรรทัดฐานที่ยังไม่น่าเชื่อถือมากพอ

III. ขั้นตอนที่ 1 ไมโครไบโอมในเลือดและเนื้อเยื่อที่อยู่ในภาวะนิ่งเฉย

วิธีการหลักของจุลชีววิทยาแบบดั้งเดิม คือ การเลี้ยงตัวอย่างเชื้อจุลชีพในปริมาณที่เหมาะสมลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อที่ 'แข็ง' (โดยปกติคือวุ้น) ซึ่งทำให้มีการเพิ่มจำนวนของเชื้อ และเกิดอาณาบริเวณของเชื้อที่มองเห็นได้ ค่าที่ได้จากการตรวจนับจุลินทรีย์มาตรฐาน ' (CFU) เท่ากับจำนวนของแบคทีเรียที่ 'ทำงานได้' ในตัวอย่างย่อย มีอาหารเลี้ยงเชื้อพื่อการเติบโตจำนวนมาก [รายการแบบคลาสสิก มีมากถึง 700 หน้า] และโดยทั่วไปแล้วจะใช้อาหารเลี้ยงเชื้อ 'อุดม' มากกว่า อาหารเลี้ยงเชื้อชนิดหนึ่งที่นิยม คือ อาหารเลี้ยงเชื้อ Chocolate Agar ซึ่งใช้เลือดที่ได้รับความร้อนถึง 80°C เพื่อสลายเม็ดเลือดแดง จากแนวคิดที่ว่า 'ความมีชีวิต' = ความสามารถในการเพาะเลี้ยงหรือความสามารถในการทำซ้ำ จึงเป็นรากฐานที่สำคัญของจุลชีววิทยา

ปัญหาของวิธีการนี้คือไม่เพียงแต่อาการเลี้ยงเชื้อแต่ละชนิดไม่เหมาะสำหรับสิ่งมีชีวิตทุกชนิด แต่สิ่งมีชีวิตส่วนใหญ่ (โดยเฉพาะเมื่ออดอาหาร) สามารถเข้าสู่สภาวะทางสรีรวิทยาซึ่งอาหารเลี้ยงเชื้อที่อุดทสมบูรณ์ไม่สนับสนุนการเจริญเติบโตหรืออาจฆ่าพวกมันได้จริง (และชัดเจนว่าเป็นการยากที่จะแยกแยะระหว่างความเป็นไปได้เหล่านี้) อย่างไรก็ตาม สิ่งมีชีวิตอาจไม่ 'ตาย' เนื่องจากการรักษาอื่น ๆ สามารถฟื้นฟูให้อยู่ในสภาพทางสรีรวิทยาที่พวกมันสร้างอาณานิคมบนสื่อเดียวกัน ภายใต้สถานการณ์เหล่านี้ เราควรเรียกพวกเขาว่า 'อยู่เฉยๆ' เนื่องจากเห็นได้ชัดว่าพวกเขาไม่ได้ 'ตาย' ซึ่งเป็นสถานะที่เราใช้ความหมายแบบคลาสสิกที่ไม่สามารถย้อนกลับได้ การพักตัวและสภาวะทางสรีรวิทยาอื่น ๆ จะไม่ถูกมองว่าเป็นสมบัติของสิ่งมีชีวิตเพียงอย่างเดียว แต่เป็นของสิ่งมีชีวิตบวกกับการทดสอบที่ใช้ในการประเมิน ดังนั้นคำจำกัดความเหล่านี้เป็นคำจำกัดความในการปฏิบัติงาน (Kell et al., 1998) สะท้อนปัญหา 'แมวของชโรดิงเงอร์' ของกลศาสตร์ควอนตัม (Primas, 1981)

โดยธรรมชาติแล้ว การพักตัวนั้นเป็นปกติและสิ่งนี้ควรถูกมองว่าค่อนข้างไม่น่าแปลกใจ เนื่องจากมีเหตุผลที่สิ่งมีชีวิตวิวัฒนาการ (หรือได้รับการคัดเลือก) โดยเมื่อสารอาหารที่จำเป็นหมดหรือโมเลกุลส่งสัญญาณที่จำเป็นหมด และไม่สามารถนำกลับมาใช้ซ้ำได้ พวกมันจะไม่ตายทันทีแต่จะเข้าสู่ ภาวะอยู่นิ่งเฉย ซึ่งอาจฟื้นคืนชีพได้ในเวลาที่ดีขึ้น ในจุลชีววิทยาทางคลินิก คำว่า 'ความคงอยู่มีความหมายในเชิงปฏิบัติการในสิ่งเดียวกัน กล่าวคือ การเปลี่ยนแปลงทางฟีโนไทป์ (ไม่ใช่จีโนไทป์) ที่ย้อนกลับได้ไปสู่สถานะที่ไม่สามารถเพาะเลี้ยงได้อย่างเห็นได้ชัด ในทางคลินิคภาวะนี้มักมีความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะที่เป็นพิษ ซึ่งการใช้สภาวะที่อยู่เฉยๆ หรือ 'คงอยู่' ยอมให้รอดชีวิตได้

เราสังเกตว่าคำว่า 'มีชีวิตแต่ไม่สามารถเลี้ยงต่อได้' ยังถูกใช้เป็นครั้งคราว แม้ว่าข้อเท็จจริงที่ว่านี่จะเป็นคำเปรียบเทียบว่าถ้าใครยอมรับความมีชีวิต = ความสามารถในการเพาะเลี้ยง ถึงแม้ว่าจะเริ่มตระหนักว่าจุลชีพที่กล่าวอาจอยู่ในสภาวะนิ่งเฉย เราขอแนะนำว่าควรหลีกเลี่ยงคำนี้

(1) การพักตัวของจุลินทรีย์ในการเลี้ยงเชื้อในห้องปฏิบัติการ

ผลการศึกษาที่ชัดเจนภายใต้สภาวะควบคุมในห้องปฏิบัติการที่มาจากการศึกษา Micrococcus luteus ที่ทำขึ้นในปี 1990 พบว่าความอดอยากหลังจากการเพาะเลี้ยงแบบกลุ่มทำให้สูญเสียความสามารถในการเพาะเลี้ยงไปประมาณ 10^{-3} ถึง 10^{-5} ของจำนวนเซลล์ทั้งหมด ควบคู่ไปกับการเปลี่ยนแปลงทางสัณฐานวิทยาและชีวเคมีที่คาดการณ์ไว้ รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของไขมันไปเป็น คาร์ดิโอลิพิน (cardiolipin) อย่างไรก็ตามเซลล์สามารถฟื้นคืนชีพได้เมื่อมีของเหลวชั้นบนของอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้แล้วภายใต้สภาวะของการเจือจางจนถึงไม่มีเหลือเลย (ส่วนประกอบที่ทำงานอยู่ในส่วนลอยเหนือตะกอนนี้คือโปรตีน ที่มีปัจจัยส่งเสริมการช่วยชีวิตเฉพาะ (Rpf) ที่มีอยู่ในแอคติโนแบคทีเรียหลายชนิด คุณลักษณะเหล่านี้ได้รับการยอมรับว่าเป็นกลไกการเอาชีวิตรอดที่สำคัญ

ความสำคัญของการทดลอง 'การเจือจางจนถึงการไม่มีเลย' คือการหลีกเลี่ยงผลกระทบอันซับซ้อนใดๆ ของเซลล์ที่ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การฟื้นคืนชีพของเซลล์ที่อยู่เฉยๆ ได้รับการปรับปรุงอย่างมากโดยระยะเริ่มต้นของการฟักตัวในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีสารอาหารน้อย

(2) การตรวจหาแบคทีเรียที่อยู่นิ่งเฉย

หากจุลินทรีย์ที่เข้าสู่กระแสเลือดสามารถขยายพันธุ์ในอาหารเลี้ยงเชื้อ เช่น อาหารเลี้ยงเชื้อ Chocolate Agar ที่มีโมเลกุลอินทรีย์ค่อนข้างมาก เราจะพูดถึงโรคทั่วไป โรคติดเชื้อ และแบคทีเรียตามที่เข้าใจกันทั่วไป แต่เราไม่ได้ทำเช่นนั้น โดยภายใต้สภาวะปกติ ไม่ว่าเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดหรือสถานะทางสรีรวิทยาของจุลินทรีย์ หรือทั้งสองอย่าง เลือดปกติ (ไม่มีแบคทีเรีย) - ตามที่ตัดสินโดยเกณฑ์ทางจุลชีววิทยาแบบดั้งเดิม - แท้จริงแล้วเป็นการปลอดเชื้อ กล่าวคือ ไม่สามารถตรวจพบเชื้อได้ เพื่อศึกษาการมีอยู่ของแบคทีเรียที่อยู่ในสภาวะนิ่งเฉยจึงจำเป็นที่จะต้องทำการเพราะเชื้อโดยไม่ใช้วิธีการเลี้ยงเซลล์แบบดั้งเดิมและศึกษาติดตามการเปลี่ยนแปลงภายใต้กล้องจุลทรรศน์ และวิธีการตามลำดับโมเลกุล ซึ่งเป็นวิธีการที่มาตรฐานที่สุด

นอกจากนี้เรายังตระหนักว่าแบคทีเรียที่อยู่นิ่งเฉยสามารถอยู่รอดได้ในเซลล์เม็ดเลือดขาว และ อาจอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดงมากขึ้นด้วย เช่นเดียวกับสิ่งมีชีวิตที่ติดเชื้อแบบปกติ เช่น Bar-tonella spp. , ไมโครพลาสมาต่างๆ และ โรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย Streptococcus pneumoniae

การศึกษาจำนวนมากก่อนหน้านี้โดย Amar et al (2011), Kell & Kenny (2016), Kell และคณะ (2015); เคล& Pretorius (2015a) และ Potgieter et al. (2015) แสดงให้เห็นว่ามีไมโครไบโอมในเลือดจริงแต่อยู่ในสภาวะนิ่งเฉย ตัวอย่างที่ดีเป็นพิเศษมาจาก Damgaard et al (2015) ผู้ซึ่งให้เหตุผลว่าการฟื้นสภาพตัวอย่างจากถุงเลือดลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อ Chocolate Agar ทำให้พวกเขาได้รับออกซิเจนในบรรยากาศ และอาจผลิตออกซิเจนชนิดปฏิกิริยาที่สามารถฆ่าสิ่งมีชีวิตใดๆ ที่มีอยู่ได้ เมื่อพวกเขาฟื้นสภาพพวกมันแบบไม่ใช้ออกซิเจน โดยเลือดที่ปราศจากเชื้อได้เผยให้เห็นไมโครไบโอมที่อาศัยอยู่จำนวนมากที่สามารถเพาะเลี้ยงได้ จุลินทรีย์จำนวนมากที่อาศัยอยู่ในมนุษย์นั้นยังไม่มีลักษณะเฉพาะ และข้อโต้แย้งเชิงวิวัฒนาการสนับสนุนแนวคิดที่ว่า การที่จะทนดีกว่าการต่อสู้กับสิ่งมีชีวิตที่บุกรุก

ความสัมพันธ์ระหว่างโรคเรื้อรัง โรคที่มีการการอักเสบ และจุลินทรีย์ที่ตรวจพบ ทำให้สามารถเน้นว่าไมโครไบโอมในเลือดและเนื้อเยื่อได้รับมีบทบาทสำคัญอย่างมากในโรคเหล่านี้ เราทราบว่าแม้มันจะง่ายมากที่ตรวจพบ การปนเปื้อน แต่การที่กล่าวเช่นนั้นจะต้องอธิบายด้วยว่าทำไมจุลินทรีย์ถึงปรากฏในระดับที่สูงกว่ามากในภาวะที่เป็น 'โรค' เท่านั้น

(3) สมมุติฐานของโมเลกุล Koch

Henle – Koch ตั้งสมมติฐาน (จุลินทรีย์ X ทำให้เกิดโรคY) เป็นรากฐานที่สำคัญอีกประการหนึ่งของจุลชีววิทยาการติดเชื้อ; พวกเขาต้องการการเชื่อมโยงของเชื้อก่อโรคกับโรคที่เกิดขึ้น และการไม่สัมพันธ์กันในกรณีที่ไม่มีการติดเชื้อซ้ำที่นำไปสู่โรคใหม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง (i) จุลินทรีย์จะต้องพบในคนที่มีโรคแต่ไม่พบในบุคคลที่มีสุขภาพดี (ii) จุลินทรีย์ต้องได้รับการเพาะเลี้ยงจากบุคคลที่เป็นโรค (iii) การฉีดวัคซีนให้บุคคลที่มีสุขภาพดีด้วยจุลินทรีย์ที่เพาะเลี้ยงจะต้องก่อให้เกิดโรค; และสุดท้าย (iv) จุลินทรีย์จะต้องถูกแยกออกจากบุคคลที่ติดเชื้อและเป็นโรค และต้องตรงกับจุลินทรีย์ดั้งเดิม น่าเสียดายที่แนวคิดดั้งเดิมเหล่านี้ใช้ไม่ได้ในกรณีของจุลินทรีย์ที่อยู่นิ่ง เนื่องจากไม่สามารถแยกสิ่งมีชีวิตที่เพาะเลี้ยงได้เสมอไปจากผู้ป่วยที่เป็นโรค ในกรณี Whipple's disease และโรคที่มีจุลินทรีย์เป็นสาเหตุ

Tropheryma whipplei มีความเชื่อมโยงที่ชัดเจนระหว่างโรคและจุลชีพที่สังเกตได้โดยกล้องจุลทรรศน์ ultramicroscopically ที่มีมานานก่อนเทคนิคการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ ซึ่งทำให้สามารถทำการเลี้ยงเชื้อซ้ำได้ ดังนั้นตามหลักสมมุติฐานของ Koch คือ ความสัมพันธ์ของ DNA จำเพาะกับโรคในปัจจุบัน เพียงพอสำหรับการระบุเบื้องต้นของสิ่งมีชีวิตที่เป็นสาเหตุโรค แม้กระทั่งในกรณีของ H. pylori และแผลในกระเพาะอาหาร ที่ก่อนหน้านี้ไม่มีใครคิดว่ามีเชื้อก่อโรค

IV. ขั้นตอน 2B ความเครียดจากภายนอกและบทบาทที่เป็นไปได้สำหรับวิตามินดี

ตามคำจำกัดความของเรา โรคต้องการสิ่งเร้าภายนอก ได้แก่ ความเครียดจากภายนอก (เช่น การบาดเจ็บ) ปฏิกิริยาออกซิเดชัน การใช้ยา หรืออาหาร [รวมถึงความเป็นพิษ (Kell, 2010)] และอื่นๆ เป็นตัวกระตุ้น เราใช้ตัวอย่างของการกระตุ้นด้านอาหาร (วิตามิน D3) เป็นตัวอย่างของความซับซ้อนของระบบในการวิเคราะห์วิจารณ์

มีการระบุไว้ก่อนหน้านี้ (เช่น Mangin, Sinha & ฟินเชอร์ 2014; Proal, Albert & Marshall, 2015) ว่าการผิดปกติของวิตามิน D เป็นสิ่งที่เกิดกับการติดเชื้อเรื้อรัง (โดยปกติ) เกิดจากจุลินทรีย์ที่อยู่นิ่งเฉย การเสียสมดุลของการควบคุม vitamin D มักพบระดับ calcidiol [25-hydroxy-D3; 25(OH)D3] ในซีรัมต่ำ และพบได้ทั่วไปในการอักเสบ (ตารางที่ 1) แม้ว่าจะเป็นสาเหตุหรือผลที่ตามมาก็ไม่สามารถกำหนดได้จากการพบอุบัติการณ์การณ์ร่วมได้ การศึกษาที่ระบุไว้ในตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ แต่ไม่ใช่การศึกษาของ (Beverridge & Witham, 2013; Cannell, Grant & Holick, 2014; Kienreich et al., 2013) ซึ่งระดับวิตามินดีต่ำเป็นสาเหตุหรือผลของการอักเสบ (หรือทั้งสองอย่าง ภายใต้เงื่อนไขที่แตกต่างกัน Cannell et al., 2014) สิ่งนี้เกี่ยวข้องกับโรคอย่างไรและการปรับสมดุลระดับวิตามินดีอาจเป็นทางเลือกในการรักษา

(1) หลักฐานที่แสดงว่าระดับ 25(OH)D3 ต่ำมีผลมากกว่าสาเหตุของการอักเสบ

ไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบสามารถกระตุ้นการแสดงออกของทั้งตัวรับวิตามินดี (VDR) และเอนไซม์ไซโตโครม P450 CYP27B1 ที่แปลงเป็น 25(OH)D3 เป็น 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3) ; 1,25(OH)2D3 ยับยั้งองค์ประกอบของระบบภูมิคุ้มกันจำเพาะ (adaptive immune system) ได้ ในขณะที่กระตุ้นองค์ประกอบของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด นอกจากนี้ 1,25(OH)2D3 ยังยับยั้งการผลิต 25(OH)D3 จากตับ ซึ่งอธิบายว่าการอักเสบสามารถทำให้เกิดระดับ 1,25(OH)2D3 และ 25(OH)D3 ที่ต่ำได้พร้อมกันได้อย่างไร (รูปที่ 2). เห็นได้ชัดว่าการวัดระดับ 25(OH)D3 เพียงอย่างเดียวจะเป็นแนวทางที่ค่อนข้างแย่สำหรับการประเมินสถานะวิตามินดีที่มีประสิทธิภาพ

Mangin และคณะ (2014) และ Waldron และคณะ (2013) จึงแนะนำว่าความเข้มข้น 25(OH)D3 ที่ต่ำเป็นผลมาจากการอักเสบเรื้อรังมากกว่าสาเหตุจากแบคทีเรียในเนื้อเยื่ออาจเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดโรคอักเสบ ซึ่งส่งผลให้ระดับ1,25(OH)2D3 สูง และ 25(OH)D3 ต่ำ (ดู Waterhouse, Perez & Albert, 2009 ด้วย)

ปัจจุบันมีความซับซ้อนและมักมีการศึกษาที่ขัดแย้งกันบ่อยครั้งเกี่ยวกับการเสริมวิตามินดี การศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ 25(OH)D3 ต่ำ กับ โรคอัลไซเมอร์ (ดูตารางที่ 1) ด้วย มุมมองง่ายๆ [สรุป 'ทฤษฎีบทไขว้'] ให้คำแนะนำว่าการเสริมวิตามินดีเป็นวิธีแก้ปัญหา อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบันมีหลักฐานเพียงเล็กน้อยเกี่ยวกับประโยชน์ทางคลินิกของวิตามินดี ซึ่งอาจสะท้อนถึงกลุ่มประชากรที่ตอบสนองต่อการเสริมวิตามินดี 3 ที่แตกต่างกัน หรือบางทีอาจมีบุคคลที่มีการตอบสนองของ VDR กับวิตามินดี โดยวิจามินดีอาจเป็นทั้งตัวกระตุ้นหรือตัวยับยั้ง VDR เป็นที่ทราบกันว่าการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยในลำดับของ VDR ส่งผลต่อฟีโนไทป์ที่สำคัญได้ เช่น อัตราส่วนออด (Odds Ratio) สำหรับโรคหลอดเลือดสมอง คือ 2.97 ซึ่งถูกคำนวณสำหรับหนึ่งอัลลีลที่เฉพาะ นักชีววิทยาด้านระบบจะรับรู้ว่าการเสริมวิตามินดีอาจไม่ใช่คำตอบ และมีหลักฐานบางอย่างสำหรับผลตรงกันข้าม ซึ่งเห็นได้ชัดว่าเราจำเป็นต้องชี้แจงบทบาทที่แตกต่างกันของ 25(OH)D3 และ 1,25(OH)2D3 และผลกระทบใดๆ ของภาวะเรื้อรังต่อเอนไซม์ CYP ที่ผลิตขึ้น ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) [เช่น taurinuria อาจสามารถบ่งชี้การขาดวิตามินดีอยางแท้จริง ซึ่งมีประโยชน์ในงานนี้

สุดท้าย เราตระหนักดีว่าการส่งสัญญาณสามารถเกิดขึ้นได้ทั้งจากการเปลี่ยนแปลงในความแรงของสัญญาณและโดยการเปลี่ยนแปลงความถี่ของสัญญาณ เช่นเดียวกับการตายของเซลล์แบบอะพอพโทติกกับการเจริญเติบโตของนิวเคลียสแฟกเตอร์-คัปปา B (NF-κ B) เป็นที่ทราบกันดีว่าวิตามินดีมีผลอย่างมากต่อ NF-κ B และระดับการแสดงออกของ VDR และส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับ extracellular signal-related kinase (ERK) ซึ่งเปลี่ยนแปลงระดับไปมา วิตามินดี3 ยังควบคุมยีนที่ควบคุมนาฬิกาชีวิต ดังนั้น คำอธิบาย 'การเปลี่ยแปลง' ของการส่งสัญญาณอาจเกี่ยวข้องกับบทบาทของวิตามินดีในการอักเสบ

ดังนั้นจึงชัดเจน (เช่น Bartley, 2010a, b; Mangin et al., 2014)) ว่ามีปฏิสัมพันธ์ที่สำคัญระหว่างการอักเสบ การติดเชื้อ และการเผาผลาญวิตามินดี [รวมถึงองค์ประกอบของการเผาผลาญธาตุเหล็กและวิตามินดี (Zughaier et al., 2014)) ดูด้านล่าง].

ตารางที่ 1 โรคเรื้อรังที่มีการอักเสบซึ่งมีการบันทึกระดับวิตามินดีต่ำ

กลุ่มโรค	กลุ่มโรคย่อย	ข้อเสนอแนะ	อ้างอิง
'Autoimmune'		Review: strong inverse relationships between [25(OH)D_3] and incidence of several automimmune diseases	Skaaby *et al.* (2015)
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)		Clear inverse relationship between COPD and vitamin D status	Skaaby *et al.* (2014)
Rheumatoid arthritis (RA)		Meta-analysis of a large literature; mean [25(OH)D_3] 16.5 nM lower in RA patients	Arnson *et al.* (2007); Lin *et al.*, 2016)
Cancer	Multiple, especially skin	Acts with vitamin D receptor (VDR) *via* hedgehog and ß-catenin	Bikle (2011)
	Skin	Role of ß-catenin	Jiang *et al.* (2013)
		Meta-analysis: little effect on incidence but significant effect on mortality	Keum & Giovannucci (2014)
	Multiple	Epidemiological	Afzal *et al.* (2014*b*)
Cardiovascular			
Atherosclerosis		Detailed reviews and meta-analyses	Kassi *et al.* (2013); Menezes *et al.* (2014)
		Meta-analysis	Carvalho & Sposito (2015)
Heart failure			de Temino˜ *et al.* (2011)
Hypertension		Odds ratio (OR) = 6.13 for incident$_1$hypertension in males if [25(OH)D_3] <15 ng ml^{-}	Forman *et al.* (2007)
		versus $\geq$ 30 ng ml^{-1}	Forman *et al.* (2008)

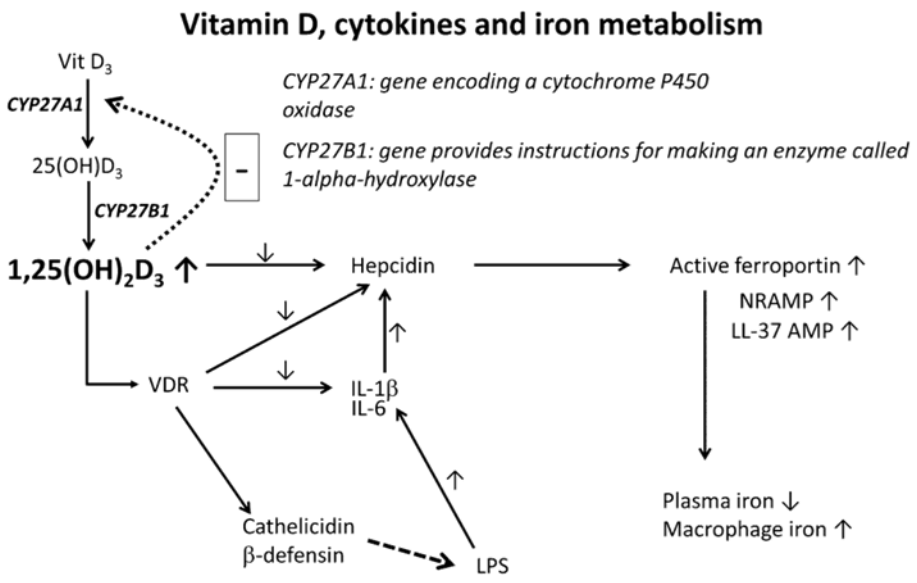
	OR = 1.66 for incident hypertension in lowest *versus* highest [25(OH)D_3] quartile	Vimaleswaran *et al.* (2014)
	Large meta-analysis: 10% increase in [25(OH)D_3] reduces hypertension risk by 8%; OR = 0.92	Ke *et al.* (2015)
	Large meta-analysis; risk ratio (RR) = 0.68 for highest *versus* lowest [25(OH)D_3] category	Pludowski *et al.* (2014)
	Significantly lower, including in subsequent organ damage	Majumdar *et al.* (2015)
	OR = 13.54 for low [25(OH)D_3] and risk of ischaemic stroke in hypertensives	Giovannucci *et al.* (2008)
Myocardial infarction (MI) and cardiovascular disease	Epidemiological study; RR > 2 if [25(OH)D_3] < 15 ng ml^{-1} (37 nM)	Brøndum-Jacobsen *et al.* (2012)
	Very large effects of low [25(OH)D_3] on likelihood of MI and ischaemic heart disease	
	Reviews	Beveridge & Witham (2013); Kienreich *et al.* (2013); Norman & Powell (2014)
Stroke	Review	Makariou *et al.* (2014)
	77% of patients had insufficient vitamin D levels	Poole *et al.* (2006)
	OR = 1.52 for 'low' *versus* 'high' [25(OH)D_3]	Sun *et al.* (2012)
	OR = 1.33 – 1.85 for 'low' *versus* 'high' [25(OH)D_3]	Judd *et al.* (2016)
	Poor 90-day outcome and larger infarct volume strongly related to lower vitamin D levels	Turetsky *et al.* (2015)
Ischaemic only (no effect on	Strong inverse relation with [25(OH)D_3]	Brøndum-Jacobsen *et al.* (2013)

	haemorrhagic) possibly implying a role in clotting		
	Ischaemic	[25(OH)D_3] a very good predictor of favourable outcomes (OR = 1.9)	Park *et al.* (2015)
		OR = 1.6 or more for low *versus* high [25(OH)D_3]	Chaudhuri *et al.* (2014)
Venous thromboembolism		1.37 RR lowest to highest tertile for seasonally adjusted [25(OH)D_3]	Brøndum-Jacobsen *et al.* (2013)
Metabolic			
Obesity		Obesity negatively correlated with serum [25(OH)D_3]	Jamal-Allial *et al.* (2014)
Type 2 diabetes (T2D)		Hazard ratio (HR) = 1.45 for bottom *versus* top quartile of [25(OH)D_3] (and also raised ferritin levels in disease cohort; Forouhi *et al.*, 2007)	Forouhi *et al.* (2012)
		1.5 HR for bottom *versus* top quartile of [25(OH)D_3]	Afzal *et al.* (2013)
		1.25 RR for a reduction of [25(OH)D_3] by 25 nM, but associative and not causative	Ye *et al.* (2015)
		Relationship with body mass index (BMI) and T2D susceptibility mediated *via* low vitamin D levels	Afzal *et al.* (2014*c*)
Neurodegenerative and related			
Amyotrophic lateral sclerosis		No benefits from vitamin D supplements	Karam *et al.* (2013)
Alzheimer's		OR = 0.23 for highest *versus* lowest quintile of vitamin D intake	Annweiler *et al.* (2012)
		HR = 2.25 for [25(OH)D_3] <25 nM and 1.53	Littlejohns *et al.* (2014)

	for 25 – 50 nM	
	Meta-analysis: 21% increased risk for [25(OH)D_3] < 50 nM	Shen & Ji (2015)
	Meta-analyses	Banerjee *et al.* (2015); Lu'o'ng & Nguyen (2013)
	HR = 1.25 if [25(OH)D_3] < 25 nM	Afzal *et al.* (2014)
Cognition	Meta-analysis	van der Schaft *et al.* (2013)
	Rates of decline in episodic memory and executive function greater in vitamin D deficiency	Miller *et al.* (2015)
	Poorer cognitive performance if vitamin D < 10 ng ml^{-1} (Framingham heart study)	Karakis *et al.* (2016)
	Cognitive scores in Minimental State Examination (MMSE) correlated with vitamin D levels	Peterson *et al.* (2012)
Huntington's	89% of patients 'deficient' in vitamin D. Positive association between serum [25(OH)D_3] levels and functional ambulation classification (FAC) scores	Chel *et al.* (2013)
Myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome		Berkovitz *et al.* (2009); Witham *et al.* (2014)
Parkinson's	OR = 2.2 for [25(OH)D_3] < 50 nM	Lv *et al.* (2014)
	Correlation of vitamin D levels with improved cognition and mood	Peterson *et al.* (2013) Zhao *et al.* (2013)

(2) วิตามินดีและเมแทบอลิซึมของธาตุเหล็กโดยโปรตีนเฮปซิดิน hepcidin

โปรตีนเฮปซิดินเป็นตัวควบคุมหลักของการเผาผลาญธาตุเหล็กของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดย Zughaier และคณะ (2014) พบว่าความเข้มข้น 25(OH)D3 (ตามที่เปลี่ยนแปลงโดยการเติม 1,25(OH)2D แต่ประเมิน serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D))) มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับความเข้มข้นของเฮปซิดินและมีความสัมพันธ์ในเชิงบวก เกี่ยวข้องกับระดับของฮีโมโกลบินและธาตุเหล็ก' ในขณะที่ hepcidin และ 1,25(OH)2D3 กระตุ้นการเพิ่มขึ้นของระดับเฟอร์โรพอร์ตติน 1 (ferroportin 1) natural resistance associated macrophage protein 1 (NRAMP1) และ LL-37 antimicrobial peptide ซึ่งทำให้ระดับธาตุเหล็กในพลาสมาลดลง (รูปที่ 2) ไซโตไคน์อินเตอร์ลิวคิน-6 ที่อักเสบ (IL-6) ยังกระตุ้นการผลิตเฮปซิดินอีกด้วย



รูปแบบที่เรียบง่ายซึ่งแสดงความเชื่อมโยงระหว่างวิตามินดี ไซโตไคน์ และเมแทบอลิซึมของธาตุเหล็กในระหว่างการอักเสบเรื้อรัง 25(OH)D3, 25-ไฮดรอกซีวิตามินดี; 1,25(OH)2D3, แคลซิไตรออลหรือ 1,25-ไดไฮดรอกซีโคเลแคลซิเฟอรอล; อิลลินอยส์, อินเตอร์ลิวกิน; LL-37AMP, เปปไทด์ต้านจุลชีพ LL-37; LPS, ไลโปโพลีแซคคาไรด์; NRAMP โปรตีนมาโครฟาจที่เกี่ยวข้องกับความต้านทานตามธรรมชาติ VDR ตัวรับวิตามินดี

Zughaier และคณะ (2014, p. e23) ตั้งข้อสังเกตว่า 'LPS เป็นองค์ประกอบหลักของการเคลื่อนย้ายของจุลินทรีย์ที่พบในระหว่างการอักเสบเรื้อรัง โดย LPS ชักนำทั้งการแสดงออกของเฮปซิดินและ IL-6 ในขณะที่ LL-37 จับและทำให้การออกฤทธิ์ของ LPS เป็นกลาง การเพิ่มขึ้นของ 1,25(OH)2D3 ทำให้ระดับเฮปซิดินลดลงผ่านการจับกับ VDR ซึ่งเป็นโปรโมเตอร์ของเฮปซิดิน และระดับของ IL-1β และ IL-6 ก็ลดลงเช่นกัน (รูปที่ 2) [ทำให้การลดลงของเฮปซิดินรุนแรงมากขึ้น] ระดับเฮปซิดินที่ลดลงช่วยเพิ่มระดับเฟอร์โรพอร์ตติน ในขณะที่การเพิ่มขึ้นของ NRAMP และ LL-37 จะนำไปสู่ภาวะ hyperferraemia ที่อาจเกิดขึ้นได้ (รูปที่ 2) การเพิ่มขึ้นของระดับเฮปซิดินผ่าน IL-6 ถูกนำไปโดย microRNA-155 (mi-RNA-155) ที่เพิ่มขึ้นตามระดับ LPS ที่เพิ่มขึ้นและมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกับระดับวิตามินดี ดังนั้น แม้ว่ากระบวนการนี้จะซับซ้อน แต่ดูเหมือนว่าเมแทบอลิซึมของวิตามินดีมีส่วนเกี่ยวข้องอย่างใกล้ชิดกับกระบวนการของจุลินทรีย์ที่อาจนำไปสู่โรคเรื้อรังและการอักเสบ

V. ขั้นตอนที่ 0: ความผิดปกติของเหล็กที่เกิดจากความเครียดจากภายนอก

ในฐานะที่เป็นนักเรียนของการวิเคราะห์รู้การควบคุมการเผาผลาญหรือชีววิทยาของระบบขั้นตอนการเผาผลาญของแต่ละบุคคลเพียงอย่างเดียวไม่ค่อยควบคุมฟลักซ์ในเครือข่ายทางชีวเคมี ดังนั้น แม้ว่าเราจะพยายามสั่งขั้นตอนในรูปที่ 1A ชั่วคราว แต่ก็ยากที่จะให้ความชัดเจนเกี่ยวกับลำดับเหตุการณ์ที่แน่นอน อย่างไรก็ตาม การควบคุมความผิดปกติของธาตุเหล็กเป็นขั้นตอนที่ 0 ในแนวทางชีววิทยาระบบของเรา เนื่องจากผลลัพธ์สองประการ: (i) การผลิตอนุมูลไฮดรอกซิล ซึ่งเร่งปฏิกิริยาด้วยธาตุเหล็ก "อิสระ" ซึ่งอาจทำให้เซลล์ตายได้ (ขั้นตอนที่ 1); และ (ii) การกระตุ้นด้วยธาตุเหล็กของจุลินทรีย์ที่อยู่นิ่งเฉย (ขั้นตอนที่ 2) ในส่วนนี้เราเน้นที่กลไกแรก มีหลายรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการเผาผลาญธาตุเหล็ก

ธาตุเหล็กอาจมีผลเสีย ดังที่ได้มีการรายงานไว้ก่อนหน้านี้ แต่ก็ยังเป็นสารอาหารที่จำเป็นสำหรับการเจริญเติบโตของเซลล์ ธาตุเหล็กสามารถพบได้ในรูป Fe^{2+} และ Fe^{3+} และมีตำแหน่งลิแกนด์ 6 แห่ง (สี่ตำแหน่งเป็นกลาง สองตำแหน่งมีขั้ว) ที่ส่งผลต่อการเกิดปฏิกิริยาสองปฏิกิริยาที่ที่เกี่ยวข้องกับเปอร์ออกไซด์และซูเปอร์ออกไซด์ (โมเลกุลที่พบในระบบแอโรบิก) ปริมาณธาตุเหล็กที่อิสระจะไม่คงที่ แต่เกลือ Fe(III) ที่ไม่ละลายที่ pH เป็นกลาง (อธิบายความจำเป็นของสารที่มีโมเลกุลขนาดเล็กที่แบคทีเรียสร้างและปล่อยออกมาเพื่อช่วยในการจับเหล็ก (free ferric iron) (siderophores) ดูหัวข้อ V และ VII); ระดับไปของธาตุเหล็ก "อิสระในไซโตพลาสซึมโดยทั่วอยู่ในช่วง 1 – 10 μM

ทั้งไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์และซูเปอร์ออกไซด์เป็นผลิตภัณฑ์ทั่วไปของการลดออกซิเจนบางส่วนโดยไมโตคอนเดรีย ท่ามกลางแหล่งพลังงานอื่นๆ ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์สามารถทำปฏิกิริยากับ Fe(II) ที่อิสระ

หรือลิแกนด์ต่ำ ในปฏิกิริยา Fenton ซึ่งนำไปสู่การผลิตอนุมูลไฮดรอกซิลที่มีความไวและการทำลายล้างสูง (OH•).

$$Fe\ (II) + H_2O_2 \longrightarrow Fe\ (III) + OH^- + OH\bullet \qquad (1)$$

เหล็กเฟอร์ริกสามารถทำปฏิกิริยากับซูเปอร์ออกไซด์ในปฏิกิริยา Haber – Weiss ทำให้เกิด Fe(II) อีกครั้ง ซึ่งส่งผลต่อการหมุนเวียนของรีดอกซ์:

$$O\bullet^- + Fe\ (III) \longrightarrow O_2 + Fe\ (II) \qquad (2)$$

กล่าวอีกนัยหนึ่ง ปริมาณตัวเร่งปฏิกิริยาของเหล็กที่ไม่มีลิแกนด์หรือเหล็กที่มีแกนด์ต่ำสามารถนำไปสู่ฟลักซ์ของอนุมูลไฮดรอกซิลอย่างต่อเนื่อง สิ่งเหล่านี้ทำปฏิกิริยาในหน่วยนาโนวินาทีกับทุกอย่าง และสามารถตรวจพบการมีอยู่ของพวกมันได้ผ่านผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยาดังกล่าว รวมถึง 8-hydroxy-guanine

ความผิดปกติของการควบคุมธาตุเหล็กนี้สามารถเกิดขึ้นได้จากหลายปัจจัยที่ทำให้เซลล์ตาย ซึ่งจะปล่อยธาตุเหล็กอิสระเข้าสู่กระแสเลือด จึงสามารถแพร่กระจายไปทั่วร่างกายได้ ปัจจัยดังกล่าวรวมถึงความเสียหายทางกล [รวมถึงการบาดเจ็บ และ เสียสมดุลของจุลิทร์ทรีย์] ความเครียดทางโภชนาการ, ความเครียดทางเภสัชวิทยา, ความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน และอื่นๆ ซึ่งส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับการผลิตฮอร์โมนความเครียดด้วย

VI. ขั้นตอนที่ 1: ความผิดปกติของธาตุเหล็กที่นำไปสู่ความตายของเซลล์

ปฏิกิริยาของ Fenton ภายในเซลล์อาจส่งผลให้เกิดการตายผ่านกระบวนการอะพอพโทซิส ฟอรอพโตซิส และเนคครอพโตซิส ซึ่งกระบวนการเหล่านี้ได้รับการยืนยันจากการศึกษาก่อนหน้านี้แล้ว แต่เราขอเน้นย้ำถึงสิ่งต่อไปนี้: (i) รีดิวซิงเอเจนต์กรดแอสคอร์บิก (วิตามินซี) ซึ่งแท้จริงแล้วกลายเป็นโปรออกซิแดนท์เมื่อลิแกนด์ไม่ดี เช่น จับกับ ethylene diamine tetraacetate (EDTA); และ (ii) เฟอร์ริตินเป็นตัวบ่งชี้ภายในเซลล์ ดังนั้นระดับเฟอร์ริตินในซีรัม (ใช้กันอย่างแพร่หลายแต่ผิดพลาดในการวัดสถานะของธาตุเหล็ก) เป็นเพียงสัญญาณของการตายของเซลล์ ซึ่งอันที่จริงการตายของเซลล์สามารถเร่งปฏิกิริยาอัตโนมัติได้เนื่องจากซีรัมเฟอร์ริตินสามารถสูญเสียองค์ประกอบธาตุเหล็ก การตายของเซลล์จะปล่อยธาตุเหล็กอิสระออกมา ซึ่งโดยผ่านปฏิกิริยา Fenton และ Haber – Weiss ต่อไป ซึ่งทำให้เซลล์ตายเพิ่มขึ้นได้อีก

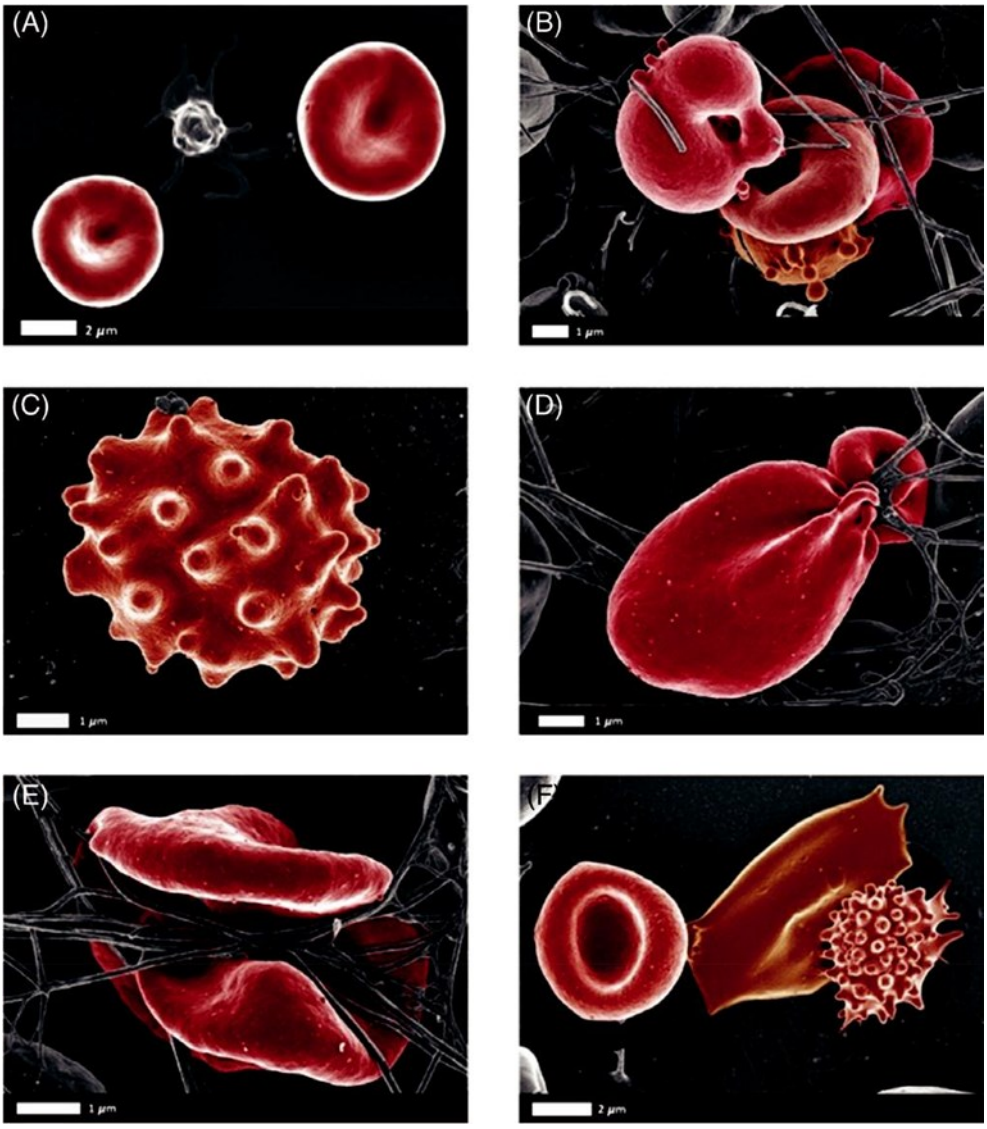
ในทางตรงกันข้ามกับการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในเซลล์ที่มีนิวเคลียส โปรแกรมการตายของเซลล์ในเซลล์เม็ดเลือดแดง (RBCs) เรียกว่าภาวะเม็ดเลือดแดงแตก ทำให้เกิดการปล่อยฮีมออกจาก RBCs ซึ่งในที่สุดจะนำไปสู่การมี 'ธาตุเหล็กอิสระ' กระบวนการทางสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นระหว่างการเกิดเม็ดเลือดแดงแตกคล้ายกับกระบวนการอะพอพโทซิส แต่แตกต่างกันตรงที่นิวเคลียสและไมโตคอนเดรีย ตัวอย่างการแตกของ RBCs เมื่อมีการอักเสบ ดังแสดงในรูปที่ 3A – E; รูปที่ 3F ซึ่งเป็นตัวอย่างของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกที่เกิดจากการเพิ่ม IL-8 ในเลือด

VII. ขั้นตอนที่ 2: ปฏิกิริยาของจุลินทรีย์และความรุนแรงผ่านเหล็กอิสระ

อาหารเลี้ยงเชื้อ Chocolate Agar เป็นอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้กันอย่างแพร่หลายสำหรับการทดสอบการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย และที่สำคัญคือให้ความร้อนแก่เลือด อย่างไรก็ตาม แบคทีเรียแพร่กระจายได้น้อยกว่ามากเมื่อเทียบกับเลือดจริง ส่วนหนึ่งเนื่องจากการมีอยู่ของส่วนประกอบต้านจุลชีพและระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด แต่ยังเป็นเพราะว่าเลือดในคนร่างกายโดยปกติแทบไม่มีธาตุเหล็กอิสระเลย (1 – 10 ไมโครโมลาร์) ดังนั้นการยับยั้งธาตุเหล็กเป็นกระบวนการหลักที่จะยับยั้งการเติบโตของจุลินทรีย์ที่รุกราน ซึ่งถือว่าเป็น 'การต่อสู้' ของธาตุเหล็กระหว่างในร่างกายและผู้รุกราน

ด้วยเหตุนี้ โอกาสของการติดเชื้อจะเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อระดับธาตุเหล็กอิสระเพิ่มขึ้น และแท้จริง 'ความรุนแรง' ของจุลินทรีย์มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการแสดงออกของ siderophore (การผูกมัดด้วยเหล็ก) หรือการขนส่งธาตุเหล็ก (Do, Zafar & Saier Jr, 2017; Tang & Saier Jr, 2014) ยืน นอกจากนี้ siderophores สามารถทำหน้าที่กระตุ้นการแสดงออกของไซโตไคน์โดยตรง (Holden et al., 2016)

ผลที่ตามมาที่เห็นได้ชัด คือ ความผิดปกติของธาตุเหล็กเกิน เช่น โรคฮีโมโครมาโตซิสที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม หรือ ธาลัสซีเมีย จะส่งผลให้เกิดความไวต่อการติดเชื้อสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เราขอแนะนำในที่นี้ว่าเป็นการรวมกันของธาตุเหล็กอิสระและการกระตุ้นจุลินทรีย์อีกครั้งซึ่งเป็นกุญแจสำคัญในการทำความเข้าใจโรคเรื้อรังและการอักเสบ



รูปที่ 3 ตัวอย่างของเซลล์เม็ดเลือดแดงเม็ดเลือดแดง (RBCs) ในการอักเสบ (A) RBCs ที่สุขภาพดีพร้อมด้วยเกล็ดเลือด; (B) โรคเบาหวานประเภท 2 (Pretorius et al., 2015); (C, D) โรคพาร์กินสัน (Pretorius et al., 2014b); (E) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Olumuyiwa-Akeredolu et al., 2017); (F) เลือดครบส่วนของผู้มีสุขภาพดีที่สัมผัสกับ interleukin-8

VIII ขั้นตอนที่ 3: ความผิดปกติของการควบคุมเหล็กและการเกิดโรค

แม้ว่าเราจะสงสัยว่ามีธาตุเหล็กอิสระมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในโรคเรื้อรัง แต่โรคที่เกิดจากการอักเสบนั้นเกิดจากการกระตุ้นของจุลินทรีย์ (รูปที่ 1) มากกว่าผ่านปฏิกิริยา Fenton และ Haber – Weiss และความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน ไม่ต้องสงสัยเลยว่าธาตุเหล็กส่วนเกินนั้นเกี่ยวข้องโดยตรงกับโรคต่างๆ (ตารางที่ 2)

ขั้นตอนที่ 4: จุลินทรีย์สามารถผลิตและกำจัดสารก่อภูมิแพ้ได้ เช่น LPS และ LTA

ผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมลบและแกรมบวกประกอบด้วย LPS และ LTA จำนวนมากซึ่งสามารถแยกออกได้เพื่อตอบสนองต่อสัญญาณทางสิ่งแวดล้อมและทางสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน (เช่น Watson et al., 1977) โดยเมื่อหลั่งเข้าสู่โฮสต์ LPS จะทำตัวเป็น เอนโดท็อกซิน(endotoxin) ตัวอย่างที่รุนแรงที่สุดของจุลินทรีย์ที่มีการหลั่งสารที่ทำให้เกิดการอักเสบประเภทนี้ เรียกว่าปฏิกิริยา Jarisch – Herxheimer ซึ่งโดยพื้นฐานแล้ว คือ พายุไซโตไคน์ที่ไม่สามารถควบคุมได้ (ดูหัวข้อ X) ที่เกิดจากการปลดปล่อยองค์ประกอบของผนังเซลล์ที่อักเสบจากจุลินทรีย์อย่างรวดเร็ว ซึ่งเกิดขึ้นได้บ่อยหลังการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเพื่อฆ่าเชื้อแบคทีเรีย

(1) LPS เป็น inflammagen ที่มีความรุนแรงสูง

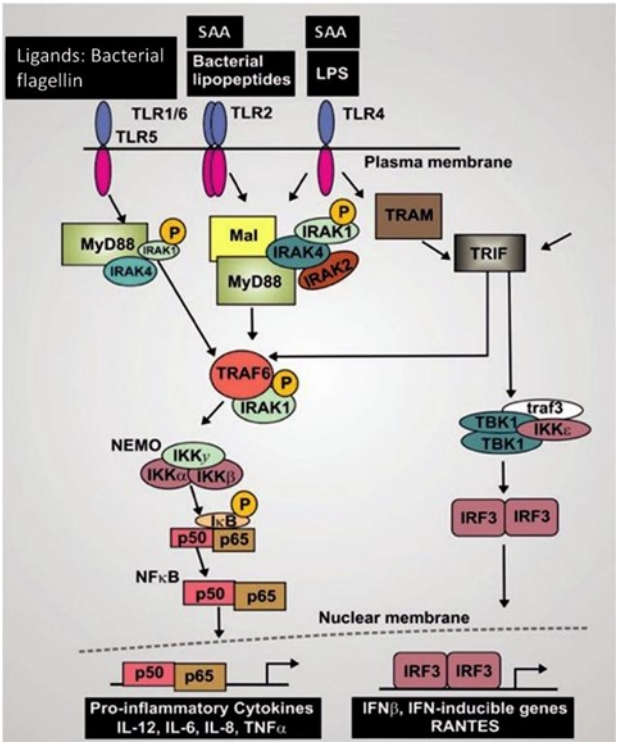
ฤทธิ์ในการอักเสบของ LPS นั้นรุนแรงมาก แม้กระทั่งในการทดลองการกระตุ้นให้เกิดอาการคล้ายกับโรคอักเสบต่างๆ โดยการฉีด LPS ที่ในสนใจสำหรับโรคดังกล่าว ตัวอย่างการใช้เอนโดทอกซินในลักษณะนี้ได้แก่ ภาวะครรภ์เป็นพิษ, โรคอัลไซเมอร์, โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, หลอดเลือดแดงแข็งตัว, โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง, กลุ่มอาการ Guillain-Barre´, ภาวะติดเชื้อ และโรคหลอดเลือดสมอง รายการที่ยังไม่สมบูรณ์นี้แสดงให้เห็นภาพรวมของปรากฏการณ์นี้ได้เป็นอย่างดี ในกรณีของโรคหลอดเลือดสมอง การติดเชื้อเป็นเรื่องที่เกิดขึ้นได้ปกติและนำไปสู่การพยากรณ์โรคที่แย่ลง ในบางกรณียาปฏิชีวนะยิ่งทำให้อาการแย่มากขึ้น สอดคล้องกับมุมมองที่ว่ามีการติดเชื้อจุลชีพอยู่ก่อนแล้วโดยที่ LPS มีบทบาทสำคัญ เราทราบด้วยว่าโมเลกุลบางชนิด เช่น ไกลแคนอินโนซิทอลฟอสเฟตชนิด P สามารถทำหน้าที่เป็นสารเลียนแบบ LPS ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะครรภ์เป็นพิษ แต่ดูเหมือนว่ามีหลักบานเพียงเล็กน้อยที่ยืนยันหลักการข้างต้น

(และดู de Punder & Pruim-boom, 2015; Kell & Pretorius, 2015a) ตารางที่ 3 แสดงโรคอักเสบเรื้อรังที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ (ไม่ใช่การทดลอง) ที่หลากหลาย ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ระดับเอนโดทอกซิน (LPS) ที่ระดับปกติจะมีการเพิ่มขึ้น และตารางที่ 4 นำเสนอตัวอย่างของโรคที่มีของระดับ โปรตีนจับไลโปโพลีแซคคาไรด์ (LBP) lipopolysaccharide binding protein (LBP) ที่สูงขึ้น

(2) การกำจัด LTA จากแบคทีเรียแกรมบวก

แบคทีเรียแกรมบวกมีโครงสร้างผนังเซลล์ที่แตกต่างจากแบคทีเรียแกรมลบทั้งในแง่จำนวนของแผงกั้น และในข้อเท็จจริงที่ว่าส่วนประกอบของผนังเซลล์ที่เทียบเท่ากับ LPS คือกรดไลโปเทอิโคอิก (LTA) โดย LTA มีความสามารถในการสร้างการตอบสนองต่อการอักเสบอย่างเท่าเทียมกัน ตรงกันข้ามกับ LPS ซึ่งส่วนใหญ่ทำงานโต้ตอบกับ toll-like receptor 4 (TLR4), LTA กระตุ้นเซลล์เป้าหมายโดยการกระตุ้น activating toll-like receptor 2 (TLR2) glycolipid anchor ของ LTA มีบทบาทสำคัญ คล้ายคลึงกับไขมัน A ของ LPS

มีการศึกษาค่อนข้างน้อยถึงบทบาทของ LTA ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เมื่อเทียบกับ LPS แต่เป็นที่แน่ชัดว่าพวกมันอาศัยอยู่ในเลือดและกระตุ้นการอักเสบ ในบางประเด็น (ดูหัวข้อ X) LTA อาจมีประสิทธิภาพมากกว่า LPS



รูปที่ 4 Lipopolysaccharide (LPS) และเซรั่ม amyloid A (SAA) ที่กระตุ้นการผลิตเซลล์ของ cytokines ที่มีการอักเสบ แบบแผนที่เป็นที่ยอมรับของ LPS ที่ปล่อยออกมาและไปกระตุ้น NF- Κ B) IKK, IΚ B ไคเนสคอมเพล็กซ์; INF, อินเตอร์เฟอรอน; IRF3, ปัจจัยกำกับดูแลอินเตอร์เฟอรอน 3; MyD88, myeloid differentiation primary response 88 myeloid 88; NEMO, NF-Κ B โมดูเลเตอร์ที่จำเป็น; p50, NF-Κ B subunit, p50; p65, transcription factor p65 หรือที่เรียกว่า nuclear factor NF-kappa-B p65; RANTES, hemokine (C-C motif) ligand 5; SAA, เซรั่ม amyloid A; TBK1, TANK-binding kinase 1; TIRF, TIR-domain-containing adapter-inducing

interferon-β; TLR, Toll-like receptor; TRAF, TNF receptor associated factor; TRAM, TRIF-related adaptor molecule.

X. ขั้นตอนที่ 5: การเหนี่ยวนำโดย LPS และ LTA ของ inflammatory cytokines

การเหนี่ยวนำของไซโตไคน์อักเสบ (inflammatory cytokines) โดย LPS และ LTA มีการรายงานอย่างมากมาย โดยรูปแบบของเส้นทางพื้นฐานที่นำไปสู่การจับของ TLR กับ inflammatory cytokines แสดงไว้ในรูปที่ 4 และ 5 [ทำซ้ำจาก Kell & Pretorius (2015a) ภายใต้ใบอนุญาต CC-BY] ส่งผลให้มีการเพิ่มระดับของ inflammatory cytokines และตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของการอักเสบ'ระยะเฉียบพลัน' อื่นๆ ในเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง IL-1β, IL-6, IL-8 และ tumour necrosis factor α (TNFα) บางกรณี IL-1β สามารถทำหน้าที่เป็นลิแกนด์ที่กระตุ้นการสังเคราะห์ของตัวเอง ความหลากหลายของโมเลกุลขนาดเล็ก ที่เป็นผลิตภัณฑ์จุลินทรีย์นอกเหนือจาก LPS และ LTA เช่นกรดไขมันยาวและกรดไขมันสายสั้น ยังสามารถนำไปสู่หรือกระตุ้นการก่อตัวของ inflammatory cytokines ได้ โมเลกุลอื่นๆ ที่หลากหลายเป็นตัวบ่งชี้ของการอักเสบทั้งระบบ ประกอบไปด้วย C-reactive protein, serum amyloid A and fibrinogen สิ่งที่น่าสนใจคือ ทั้งหมดมีความสัมพันธ์แบบผกผันกับสถานะทางเศรษฐกิจและสังคม บทบาทของเฟอร์ริติน ซึ่งเป็น 'โปรตีนระยะเฉียบพลัน' อีกตัวหนึ่งที่สังเคราะห์ขึ้นเพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อ/การอักเสบ ได้รับการกล่าวถึงในรายละเอียดที่อื่น (Kell & Pretorius, 2014)

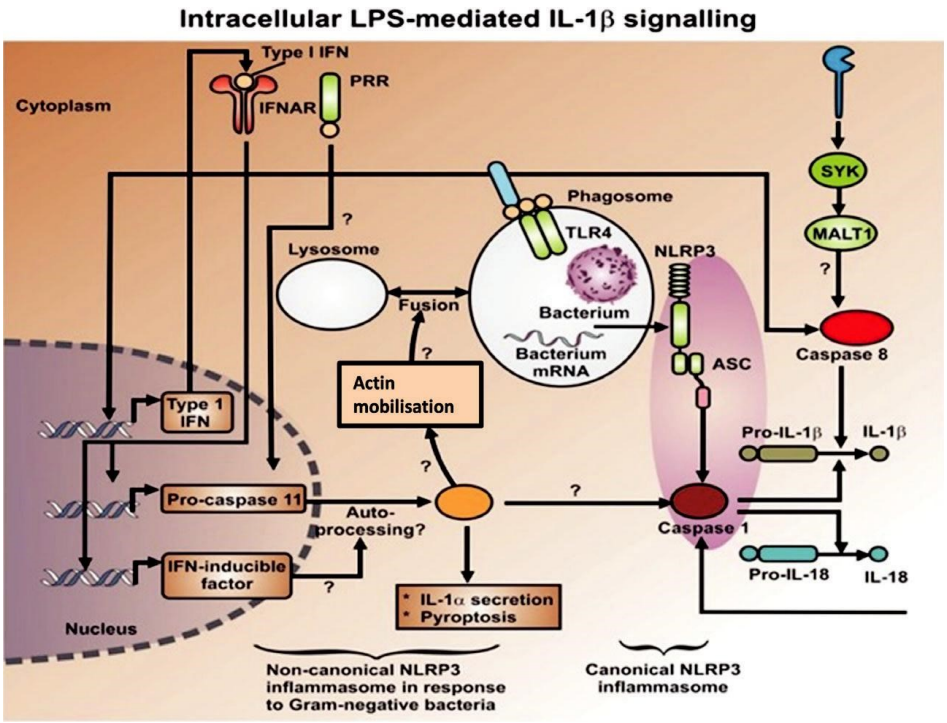
XI. ขั้นตอนที่ 6: การเหนี่ยวนำให้เกิด FIBRIN AMYLOID โดย 'IRON', LPS และ LTA

'Amyloid' โดยเฉพาะอย่างยิ่งเส้นใยโปรตีน amyloid ถูกกำหนดอย่างเป็นทางการ ว่าเป็น 'โปรตีนที่สะสมเป็นเส้นใยที่ไม่ละลายน้ำ ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในช่องว่างนอกเซลล์ของอวัยวะและเนื้อเยื่อ ซึ่งเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงตามลำดับในการพับโปรตีนซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะที่เรียกว่าอะไมลอยโดซิส (amyloidosis) เช่นเดียวกับ พรีออน (Prion) หรือโปรตีนขนาดเล็ก ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในลำดับหลักเมื่อโปรตีนที่ละลายได้ตามปกติเปลี่ยนรูปแบบเป็นอะมีลอยด์ที่ไม่ละลายน้ำ การทดลองของ Anfinsen (1973) พบว่าลำดับปฐมภูมิเพียงอย่างเดียวสามารถเพียงพอที่จะชี้นำการพับแบบปกติ และการพับนั้นอยู่ในสถานะของพลังงานอิสระต่ำสุด การมีอยู่ของโครงสร้างที่เสถียรกว่าที่ก่อตัวขึ้นครั้งแรกจากการพับนั้น ตรงกันข้ามกับสิ่งนี้ที่พบว่ามีอุปสรรคจลนศาสตร์ขนาดใหญ่ระหว่างโครงสร้างทั่วไปส่วนใหญ่กับรูปแบบการพับของแอมีลอยด์ที่พลังงานอิสระต่ำ ซึ่งโปรตีนที่ละลายได้ตามปกติจะพับเพื่อสร้างรูปแบบ amyloid fibril ที่ผิดปกติและไม่ละลายน้ำและอาจเกี่ยวและไม่เกี่ยวข้องกับ oligomers ที่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ จุดเด่นของโครงสร้างทั่วไปคือองค์ประกอบของ β-sheets มากกว่าโปรตีนที่ละลายน้ำได้ โดยจัดเรียงในแนวตั้งฉากกับแกนเส้นใย จนกระทั่งเมื่อไม่นานนี้

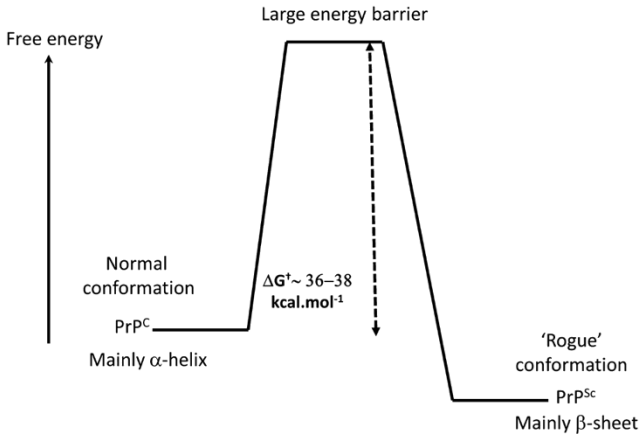
คุณสมบัติความไม่ละลายน้ำและโพลิเมอร์ธรรมชาติได้มีทำให้การศึกษาโครงสร้างยากขึ้น แต่ความก้าวหน้าล่าสุดในการสะท้อนคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าแบบโซลิดสเตต (NMR) ได้นำไปสู่การสรุปอย่างน้อยก็สำหรับเปปไทด์Aβ ความเป็นไปได้ในการสร้างโครงสร้าง β ในหลาย ๆ ด้านรองรับความสามารถของโปรตีนในการสร้างรูปแบบที่เสถียรที่แตกต่างกัน

แม้แต่โปรตีนที่ปกติไม่จัดเป็นโปรตีนที่สร้างเป็นอะไมลอย์ (อะไมลอยด์เจนิค) หรือทำให้เกิดโรคสามารถก่อตัวเป็นอะไมลอยด์ สิ่งนี้มีความสำคัญในการเก็บรักษาวัสดุชีวภาพ ซึ่งอายุการเก็บรักษาอาจสั้นลงเป็นผลให้ [เช่น อินซูลิน] มีการเปลี่ยนรูปแบบไปเป็น β ซึ่ง barnacle glue และการรวมตัวของแบคทีเรียส่วนใหญ่ประกอบด้วย β-amyloid ดังนั้น การทำความเข้าใจปรากฏการณ์ทั่วไปนี้จึงมีความสำคัญในด้านการผลิตโปรตีนลูกผสม

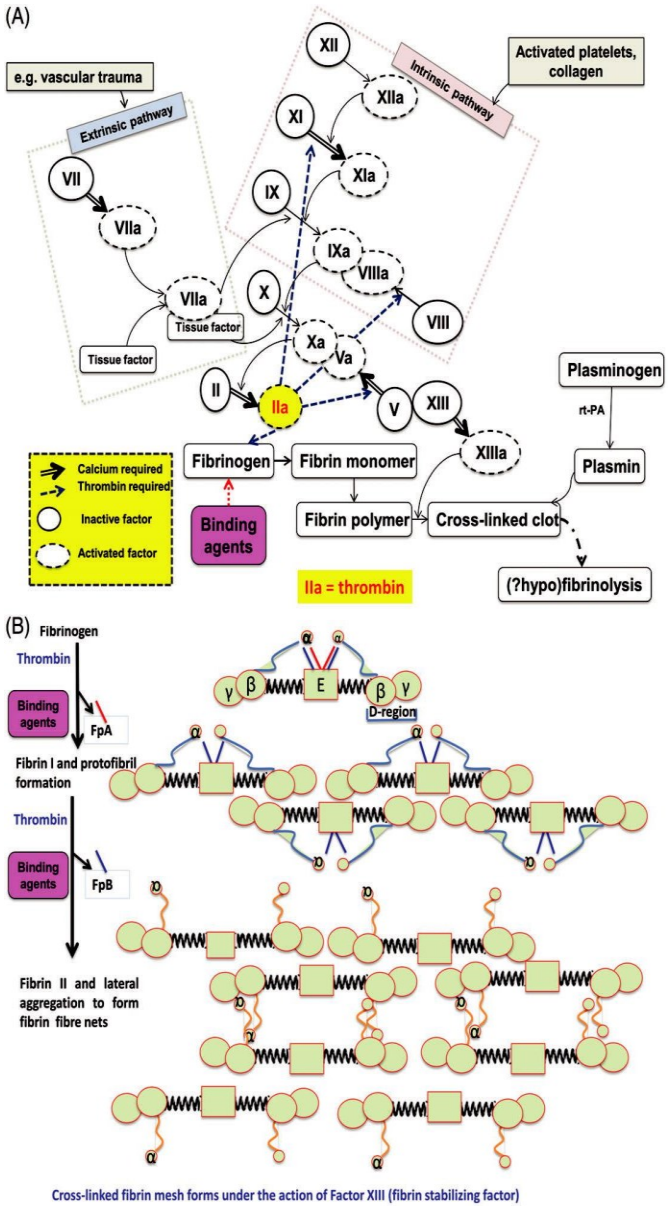
การแข็งตัวของเลือดเป็นตัวอย่างที่น่าสนใจและแปลกใหม่ (รูปที่ 7) การศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) พบว่าเลือดหรือพลาสมาจับตัวเป็นลิ่มเมื่อมีธาตุเหล็กที่ไม่จับกับลิแกนด์ เกิดการสะสม 'คราบสกปรกที่หนาแน่น' มากกว่าโครงสร้างคล้ายเส้นสปาเก็ตตี้หรือเส้นก๋วยเตี๋ยว โดยโครงสร้างที่คล้ายคลึงกันมีให้เห็นในสภาวะของโรคต่างๆ แม้ว่าการกลายพันธุ์พบได้ยากในสายโซ่ไฟบริโนเจน A (fibrinogen A chain) แต่ก็สามารถทำให้โมเลกุลกลายเป็นอะไมลอยด์ได้ แต่ไฟบรินปกติจะได้รับผลกระทบของปฏิกิริยานี้ อย่างไรก็ตาม 'ตะกอนเคลือบหนาแน่น' ที่พบนั้นสามารถย้อมด้วย amyloid-selective fluorogenic ซึ่งสามารถย้อมติด อะไมลอยด์ที่เกิดตามธรรมชาติได้ นี่เป็นการเปิดโลกทัศน์ใหม่ทางชีววิทยาที่สำคัญ โดยลักษณะเฉพาะอย่างหนึ่งก็คือ การ amyloidogenesis นี้สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดขึ้นได้ โดยการเพิ่มอัตราส่วนของแบคทีเรียไลโปโพลีแซ็กคาไรด์ (LPS): ไฟบริโนเจน, $1:10^8$ (แม้ในปริมาณที่ต่ำ) รูปที่ 8A และ B แสดงภาพของกล้องจุลทรรศน์ของพลาสมามนุษย์ที่สุขภาพดี ก่อนและหลังการสัมผัสกับ LPS 0.4 ng l^{-1} และมีสารเติมสาร fluorescent 3 สี เพื่อบ่งชี้ amyloid และทรอมบิน รูปที่ 8C แสดงก้อนเลือดที่ย้อมดิดสี fluorescent จากผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีลักษณะ มีคล้ายกับพลาสมาของคนที่มีสุขภาพดีที่ได้รับ LPS



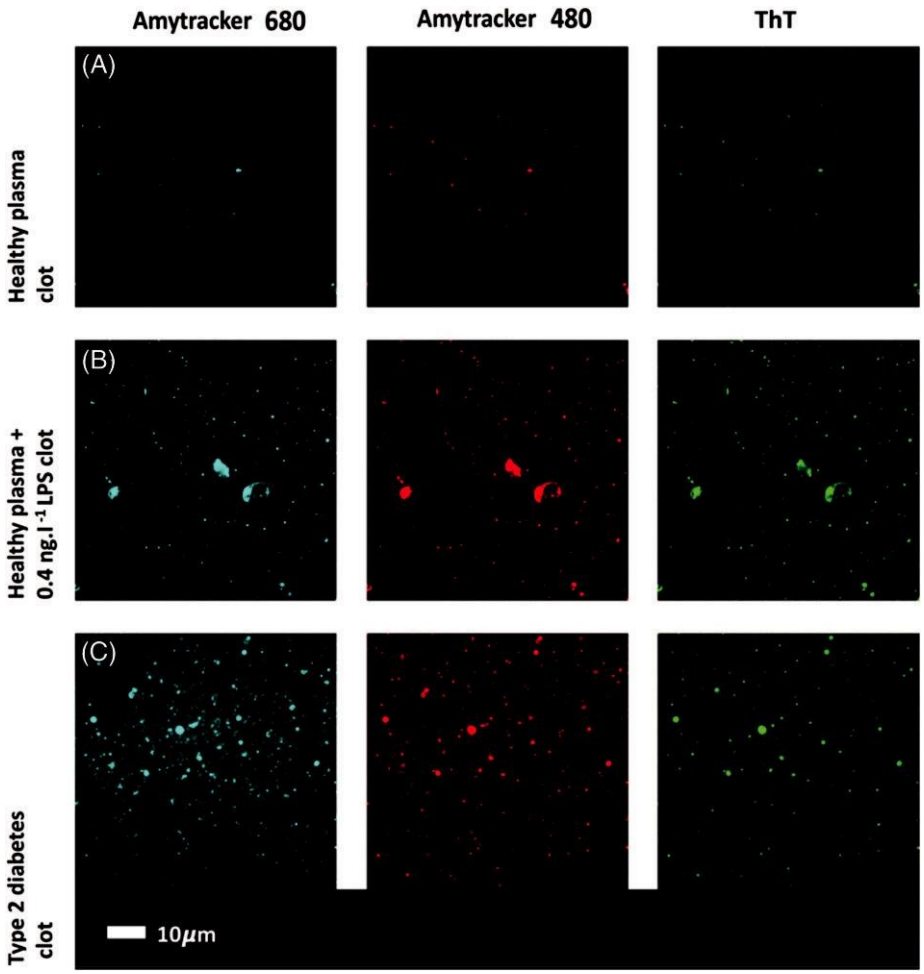
รูปที่ 5 lipopolysaccharide (LPS) ในเซลล์ - การกระตุ้นของ caspase-1 ซึ่งนำไปสู่การผลิต interleukin 1β (IL-1β) (หลังจาก Latz et al., 2013)



รูปที่ 6 อุปสรรคด้านพลังงานในการสร้างโปรตีนพรีออน



รูปที่ 7 (A) ลำดับการแข็งตัวของเลือดสามารถกระตุ้นได้โดยทั้งจากปัจจัยภายนอกหรือภายใน ซึ่งมารวมกันเป็นปัจจัยการแข็งตัว เรียกว่า factor X และท้ายที่สุดจะนำไปสู่การเปลี่ยนของ prothrombin (factor II) เป็น thrombin ซึ่งเร่งปฏิกิริยาการกระตุ้นและปฏิริยาที่สัมพันธ์กัน (factor XIII) ของไฟบริโนเจน ไปเป็น โครงข่ายไฟเบอร์ไฟบริน Rt-PA วาดใหม่จาก Kell & Pretorius, 2015b, 2017b) (B) การแปลงโมเลกุลไฟบริโนเจนที่ละลายน้ำได้เป็นเส้นใยไฟบรินที่ไม่ละลายน้ำในระหว่างกระบวนการจับตัวเป็นลิ่ม (ดัดแปลงจาก Kell & Pretorius, 2015b) ไฟบริโนเปปไทด์ A และ B: FpA และ FpB



รูปที่ 8 ภาพจากกล้องจุลทรรศน์ Confocal ของพลาสมาของมนุษย์ที่ย้อมติดสี fluorescent: Amytracker 480 (สีน้ำเงิน), Amytracker 680 (สีแดง) และ Thioflavin T (ThT, สีเขียว) ตามด้วย thrombin เพื่อสร้างก้อนไฟบริน (A) พลาสมาของคนที่มีสุขภาพดี (B) พลาสมาของคนที่มีสุขภาพดีหลังจากได้รับ 0.4 ng l^{-1} LPS

อย่างไรก็ตาม เช่นเดียวกับพรีออน เทอร์โมไดนามิกส์ไม่ใช่ปัญหา (โครงสร้างเริ่มต้นสามารถแพร่กระจายได้ และการนำโปรตีนโมเลกุลหนึ่งที่มีโครงสร้างผิดปกติไปใช้อาจ "บังคับ" ให้โมเลกุลอื่นๆ ที่เป็นประเภทเดียวกันปรับโครงสร้างได้ อันที่จริง หนึ่งโมเลกุลของ LPS เพียงพอที่จะเปลี่ยนคุณสมบัติทางแสงของโมเลกุลหลายล้านโมเลกุลของผลึกเหลวนีมาติก (Lin et al., 2011) LPS กระตุ้นการแปลงพรีออนให้อยู่ในรูปแบบแอมีลอยด์ (Saleem et al., 2014) สุดท้าย (ดูรูปที่ 8) โครงสร้าง amyloid ที่เกิดขึ้นจากโปรตีน amyloidogenic ที่กำหนด (เช่น fibrinogen) มีความแตกต่างกันได้มาก

(1) การก่อตัวของ Co-amyloid โดยไฟบริน (ไฟบริโนเจน) และอะไมลอยด์อื่น ๆ

มีหลักฐานมากมายที่แสดงว่าไฟบริน (ไฟบริโนเจน) สามารถทำปฏิกิริยากับโครงสร้างอะไมลอยด์อื่นๆ โครงสร้างของไฟบริน (ไฟบริโนเจน) ที่เกี่ยวข้องไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เราแนะนำว่าเกือบทั้งหมดเป็นอะไมลอยด์เช่นกัน การศึกษาล่าสุดได้เน้นย้ำ ปฏิสัมพันธ์ของเปปไทด์ Aβ ในโรคอัลไซเมอร์ ในที่นี้ สิ่งสำคัญคือต้องตระหนักว่าจลนพลศาสตร์ที่เร็วขึ้นของกระบวนการสร้าง อะไมลอยด์ (เช่น การก่อตัวของไฟบริน) อาจเร่งจลนศาสตร์ของอะไมลอยด์ที่แตกต่างกันซึ่งมันเกิดขึ้นเพื่อโต้ตอบ และอาจมีความหมายที่สำคัญสำหรับการเริ่มต้นของโรค

ระดับ Serum amyloid A (SAA) ยังเป็น amyloid ที่สำคัญและมีศักยภาพ SAA อยู่ในตระกูล apolipoproteins ที่เกี่ยวข้องกับ high-density lipoprotein (HDL) ในพลาสมา และเป็นโปรตีนระยะเฉียบพลันที่สังเคราะห์โดยตับเป็นหลัก SAA กระตุ้นการสร้างเส้นเลือดใหม่ในหลายโรคและเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือด โดยทั่วไป SAA มีบทบาทสำคัญในการก่อโรคของอะไมลอยด์ชนิดอะไมลอยด์เอ แต่ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันว่ามีบทบาทสำคัญในการก่อโรคของโรคอักเสบเรื้อรัง เช่น ข้ออักเสบรูมาตอยด์และหลอดเลือดแดงแข็งตัว นอกจากนี้ยังพบ SAA ภายในลิ่มเลือดที่อุดตันหลอดเลือดและมีการแตกออก สิ่งที่น่าสนใจก็คือ การแสดงออกของ SAA เพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัดในระหว่างการติดเชื้อแบคทีเรีย การบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ และการอักเสบ ในระหว่างการอักเสบเฉียบพลัน ระดับ SAA ในซีรัมอาจเพิ่มขึ้นถึง 1,000 เท่า และภายใต้สภาวะเหล่านี้ SAA จะแทนที่ apolipoprotein A-I ใน HDL แล้วกลายเป็น apolipoprotein ตัวหลักของระบบไหลเวียน คือ HDL3 SAA กระตุ้นการสังเคราะห์ของไซโตไคน์หลายตัวโดยจับและกระตุ้นตัวรับที่ผิวเซลล์ ซึ่งรวมถึง TLR2 และ TLR4, formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1), class B scavenger receptor cluster of differentiation 36 (CD36) และตัวรับ ATP P2X purinoceptor 7 (P2X7) SAA ยังกระตุ้นขั้นตอนในกระบวนการของ inflammasome ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และมีบทบาทสำคัญในการปรับภูมิคุ้มกัน FPRL-1 ที่จับคู่ด้วย G โปรตีน สามารถเหนี่ยวนำ SAA ให้กระตุ้นการปลดปล่อยไซโตไคน์จากเม็ดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ในขณะที่ TLR2 และ TLR4 ได้รับการระบุว่าเป็นตัวรับของ SAA ที่กระตุ้นการแสดงออกของไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบในมาโครฟาจ SAA ยังกระตุ้น TLR2 และการผลิตไนตริกออกไซด์ (NO) ผ่านทางกระบวนการส่งสัญญาณของ mitogen activated protein kinase (MAPK)/ERK ในมาโครฟาจและ TLR4SAA ดูเหมือนจะเป็นลิแกนด์สำหรับตัวรับของผลิตภัณฑ์ขั้นปลายไกลเคชั่นขั้นสูง (RAGE) สารก่อการอักเสบและก่อการแข็งตัวที่พบใน SAA ได้แก่ โมเลกุลการยึดเกาะระหว่างเซลล์ 1 (ICAM-1), โมเลกุลการยึดเกาะของเซลล์หลอดเลือด 1 (VCAM-1), IL-6, IL-8, โปรตีนเคมีโมโนไซต์ 1 (MCP-1) และ tissue factor (TF) SAA ยังสามารถกระตุ้นเซลล์หลอดเลือดให้แสดงออก cytokines, chemokines, adhesion molecules และ matrix metalloproteinases ซึ่งเชื่อมโยงกับการพัฒนาของหลอดเลือดแดงแข็งตัว

นอกจากนี้ยังตรวจพบ SAA ภายในรอยโรคหลอดเลือดแข็งตัวและภายในเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่งอาจมีบทบาทสำคัญในการดำเนินโรคในระยะเฉียบพลัน SAA ถูกสังเคราะห์โดยตับและขนส่งโดยเชื่อมโยงกับ HDL เป็นหลัก อย่างไรก็ตาม อาจมีการสังเคราะห์ SAA ภายในหลอดเลือดหรือเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่งอาจมีบทบาทที่ชัดเจนในการดำเนินโรค นอกจากนี้ SAA ยังสามารถพบได้ร่วมกับไลโปโปรตีน apolipoprotein B (apoB) ซึ่งฤทธิ์ทางชีวภาพของมันอาจแตกต่างกัน รูปที่ 4 สรุปการทำงาน SAA เมื่อเชื่อมโยงกับ TLR2 และ TLR4

แม้ว่าจะมีข้อมูลน้อยมากเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง LPS และ SAA แต่การศึกษาหนึ่งชี้ให้เห็นว่าเซลล์ตับของมนุษย์ที่ถูกกระตุ้นโดย LPS ทำให้เกิด SAA และเป็นที่ทราบกันดีว่า SAA มีลักษณะที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันและควบคุมไซโตไคน์จำนวนมาก นอกจากนี้ยังรบกวนการทำงานของเกล็ดเลือดโดยยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือดและการปรับการยึดเกาะของเกล็ดเลือด นอกจากนี้ SAA ยังยึดติดกับเกล็ดเลือดของมนุษย์ที่ arginine-glycine-aspartic acid (RGD) adhesion motif-และเกล็ดเลือด integrin αIIbβ3 receptor (เรียกอีกอย่างว่าเกล็ดเลือดไกลโคโปรตีน GPIIb-IIIa); SAA อาจมีบทบาทในการปรับการยึดเกาะของเกล็ดเลือดในบริเวณที่เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือด โดยการแบ่งปันตัวรับเกล็ดเลือดร่วมกับโปรตีนยึดเกาะเกล็ดเลือดอื่นๆ ดังนั้น SAA จึงมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันและการแข็งตัวของเลือด ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญของการเกิดการอักเสบทั้งระบบ

โปรตีนอะไมลอยด์อื่น ๆ จำนวนมากสามารถมีปฏิสัมพันธ์ซึ่งกันและกันและกระตุ้นการเกิดอะไมลอยด์ ปรากฏการณ์นี้โดยพื้นฐานแล้วเป็นสิ่งที่ทำให้พวกมันมีคุณสมบัติที่สามารถถ่ายทอดได้จำนวนมาก เนื่องจากพรีออนในรูปแบบอะไมลอยด์สามารถกระตุ้นการสร้างตัวเองได้ ตอนนี้จึงเป็นที่ยอมรับที่กำลังพัฒนาว่า โปรตีนที่พฤติกรรมคล้ายพรีออน และอะไมลอยด์เจเนซิส เป็นเพียงสองส่วนของปรากฏการณ์ทั่วไป ผลที่ตามมาอีกประการหนึ่งคืออะไมลอยด์สามารถจับโมเลกุลเช่น LPS

XII.ขั้นตอนที่ 7: การเหนี่ยวนำการตายของเซลล์โดยตรงโดย LPS

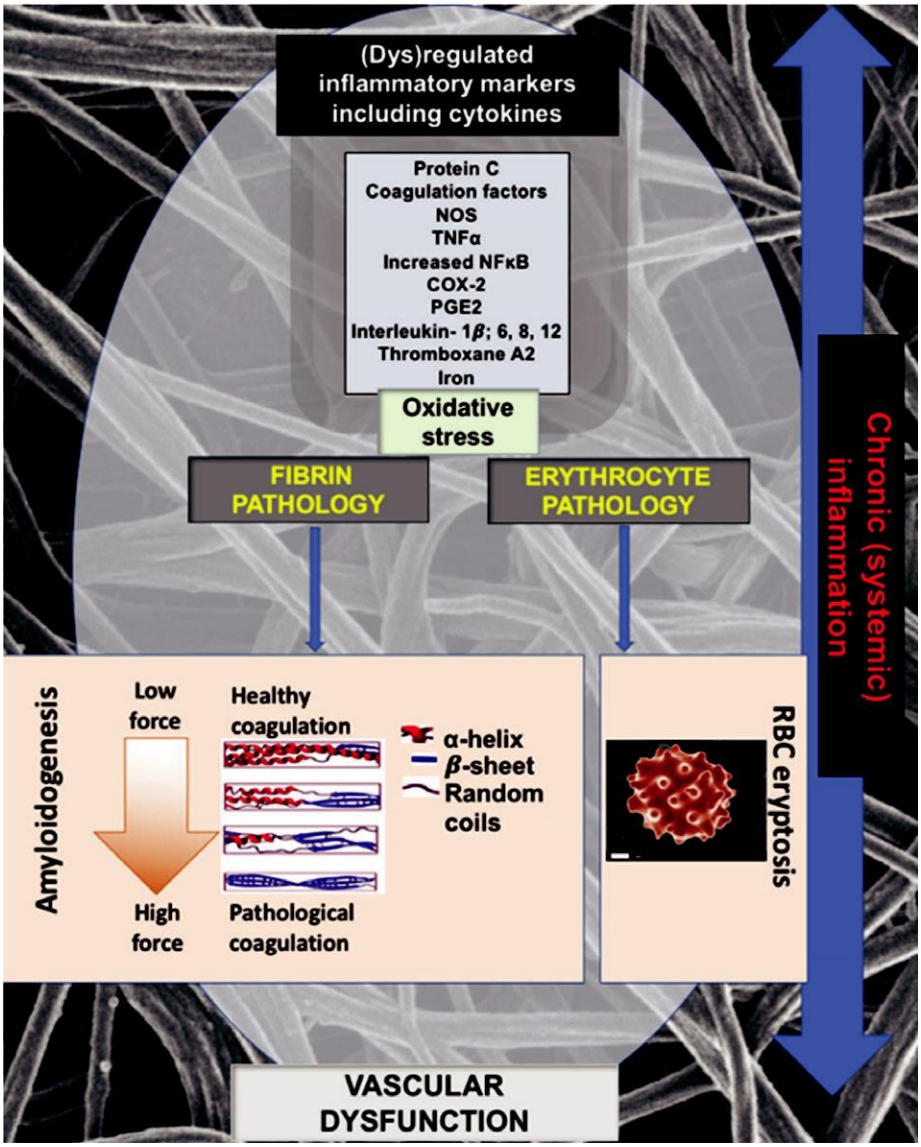
เช่นเดียวกับบทบาทในการกระตุ้นการผลิตไซโตไคน์ที่มีการอักเสบ มีหลักฐานบางอย่างที่แสดงว่า LPS แม้ว่าโดยทั่วไปแล้วจะจับกับโปรตีนที่สามารถจับตัวมันได้ แต่ตัวมันเองเป็นพิษต่อเซลล์โดยตรง [ตรวจสอบโดย Kell & Pretorius (2015a) และ Williamson et al. (2016)].

XIII. ขั้นตอนที่ 8: การอักเสบทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดและสิ่งเหล่านี้มีส่วนทำให้เกิดโรค

ในขณะที่เราได้เน้นย้ำการก่อตัวของอะไมลอยด์ ว่าการสูญเสียการควบคุมและการอักเสบ เกี่ยวข้องกับการเกิด coagulopathies ซึ่งพียงแค่ความเข้มข้นของไฟบริน (โดยทั่วไปคือ 1.5 - 4 gl^{-1}) มีความเกี่ยวข้องกับโรคและการแข็งตัวของเลือดที่หลากหลาย

ลักษณะทั่วไปของเลือดของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรัง คือ มันสามารถทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดได้มาก และละลายลิ่มเลือดได้น้อย ลิ่มเลือดก่อตัวได้ง่ายขึ้น แข็งแรงขึ้น และไม่ไวต่อการสลายโปรตีน ซึ่งเป็นจุดเด่นของพรีออน

จลนพลศาสตร์ของการเกิดลิ่มเลือดสามารถศึกษาได้โดยใช้ thromboelastography เพื่อวัดคุณสมบัติของลิ่มเลือด viscoelastic เช่น การแข็งตัวของลิ่มเลือดและการละลายลิ่มเลือด



รูปที่ 9 การสูญเสียการควบคุมของตัวบ่งชี้การอักเสบ รวมทั้ง cytokines และธาตุเหล็ก นำไปสู่ความเครียดออกซิเดชัน ซึ่งจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งไฟบรินและเซลล์เม็ดเลือดแดง (RBCs) ที่มองเห็นได้ amyloidogenesis and eryptosis Amyloidogenesis และ eryptosis นำไปสู่การอักเสบ แต่การเหนี่ยวนำของพวกมันยังเพิ่มขึ้นด้วยการปรากฏตัวของการอักเสบ COX-2, ไซโคลออกซีเจเนส-2; PGE2, พรอสตาแกลนดิน E2; NOS, ไนตริกออกไซด์สังเคราะห์; TNFα, ปัจจัยเนื้อร้ายของเนื้องอกอัลฟา; thromboxane A2 เป็นชนิดของ thromboxane ที่ผลิตโดยเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้น

XIV. ขั้นตอนที่ 9: การเหนี่ยวนำการผลิตไซโตไคน์โดยการสร้างอะไมลอยด์และในทางกลับกัน

มีการโต้ตอบที่ซับซ้อน (รวมถึงการขยายผลการป้อนกลับเชิงบวก) ระหว่างการอักเสบ การผลิตไซโตไคน์ การสร้างอะไมลอยด์ และการโรค (ดูรูปที่ 2) โปรตีนเอมีลอยด์หลายชนิดสามารถกระตุ้นการก่อตัวของไซโตไคน์ที่ทำให้เกิดการอักเสบได้และในทางกลับกัน ตัวอย่างที่เข้าใจง่ายของความสัมพันธ์ระหว่างไซโตไคน์ การอักเสบ และการเปลี่ยนแปลงที่มองเห็นได้ของ RBCs และไฟบริน (ไฟบริโนเจน) แสดงไว้ในรูปที่ 9 อะไมลอยด์เจเนซิสและการตายของเม็ดเลือดแดง เป็นเครื่องหมายของการอักเสบและมีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของหลอดเลือด อย่างไรก็ตาม มีปฏิสัมพันธ์ที่ซับซ้อนระหว่างตัวบ่งชี้อักเสบที่ไม่เป็นระเบียบแบบแผนและผลกระทบที่สร้างความเสียหายจากอะไมลอยด์เจเนซิสและการอักเสบ และแนวทางเดียวเบื้องต้นในการพัฒนาการอักเสบกับการเพิ่มระดับของตัวบ่งชี้การอักเสบจะทำให้กระบวนการโต้ตอบซับซ้อนมากเกินไป

XV. ขั้นตอนที่ 10: สาเหตุโดยตรงของโรคโดยการอักเสบ?

เป็นการยากที่จะแยกโรคที่เกิดหรือรุนแรงขึ้นโดยตรงจากการอักเสบจากจุดที่ตัวกลางเป็นตัวกลางคือไซโตไคน์อย่างชัดเจน รูปที่ 9 อธิบายรายละเอียดปฏิสัมพันธ์ที่ซับซ้อนระหว่างตัวบ่งชี้การสูญเสียการควบคุมกระบวนการอักเสบและเป็นสาเหตุสำคัญของการอักเสบ แต่ในขณะเดียวกันก็มีการอักเสบเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาของตัวบ่งชี้การอักเสบที่มีการสูญเสียการควบคุม

XVI ขั้นตอนที่ 11: เซลล์ตาย (จากการเกิดโรค) เกิดจาก AMYLOIDS

การชักนำให้เซลล์ตายโดยปกติจะทำให้เกิดโรค ตัวอย่างเช่น ถ้าเซลล์ใน substantia nigra pars compacta ตาย ผู้ป่วยจะเป็นโรคพาร์กินสัน เป็นต้น อะไมลอยด์จำนวนมากแสดงให้เห็นว่าเป็นพิษต่อเซลล์ และนี่คือเหตุผลว่าทำไมจึงถูกพิจารณาโดยละเอียดในที่นี้ สิ่งที่ไม่ชัดเจนในตอนนี้ คือ amyloids ขนาดไหนที่เป็นพิษต่อและอะไรเป็นสาเหตุของความเป็นพิษต่อเซลล์นี้

ความเป็นพิษต่อเซลล์ของอะไมลอยด์เป็นที่รู้จักกันดี เป็นที่น่าสนใจ ว่า เส้นใยขนาดใหญ่สามารถสังเกตได้ง่ายกว่าด้วยกล้องจุลทรรศน์ แต่แนวคิดใหม่ก็คืออะไมลอยด์ที่มีขนาดเล็กกว่า [มักจะมองไม่เห็นใน SEM ทั่วไป] เป็นพิษต่อเซลล์มากกว่า อย่างไรก็ตาม ดูเหมือนว่าอะไมลอยด์เกือบทุกรูปแบบเป็นพิษต่อเซลล์ [แต่ดู Holm et al. (2007)] และยังสามารถเปลี่ยนแปลงรูปแบบไปมาได้ แต่ยังไม่ได้ทำการทดสอบสำหรับไฟบรินอะไมลอยด์ที่ค้นพบเมื่อเร็วๆ นี้ โดย fibrin amyloid ซึ่งมีเส้นผ่านศูนย์กลางเส้นใยใหญ่กว่า amyloid ที่ทำให้เกิดโรคทั่วไป

ในขณะที่ปฏิสัมพันธ์และกระบวนการหลายอย่างมีแนวโน้มที่จะมีความเกี่ยวข้อง ดูเหมือนว่าปฏิกิริยาระหว่างเยื่อหุ้มเซลล์เป็นเหตุการณ์สำคัญในการเริ่มต้นความเป็นพิษต่อเซลล์

XVII. เราพิจารณากลไกเหล่านี้โดยทั่วไปสำหรับโรคต่างๆ อย่างไร?

ขั้นตอนที่แตกต่างกันที่พิจารณาในที่นี้เป็นแบบทั่วไปทั้งหมดและอยู่ในระดับกว้าง (จุลชีพและสถานะการอยู่นิ่งเฉย ของพวกมัน, การควบคุมที่ผิดปกติของเหล็ก, การก่อรูปของอะไมลอยด์) โดยมีความแตกต่างปรากฏให้เห็นในระดับที่ละเอียดกว่าเท่านั้น (ชนิดของจุลินทรีย์และตำแหน่งทางกายวิภาคของการควบคุมผิดปกติต่างๆ) สภาวะที่พิจารณาในที่นี้เป็นโรคที่เกิดจากการอักเสบเรื้อรังทั้งหมด มักมีการดำเนินโรคค่อนข้างช้า และล้วนเป็นโรคที่เกิดจากความชรา

XVIII. บทสรุป

(1) มีการใช้กลยุทธ์ทางชีววิทยาเชิงระบบเพื่อแสดงว่าโรคเรื้อรังที่มีการอักเสบมีลักษณะหลายอย่างที่เหมือนกัน นอกเหนือจากการอักเสบธรรมดา

(2) สภาวะทางสรีรวิทยาของจุลินทรีย์ส่วนใหญ่ในธรรมชาติและมีภาวะนิ่งเฉย (สามารถเพาะเลี้ยงได้ทันทีบนอาหารเลี้ยงเชื้อที่ทราบว่าสนับสนุนการเจริญเติบโตของพวกมัน) หรือ 'ตาย' (ไม่สามารถจำลองแบบดังกล่าวได้) แต่อยู่นิ่งเฉย

(3) ลักษณะการอักเสบของโรคเรื้อรังต้องมีสาเหตุจากภายนอก และเราแนะนำว่าสาเหตุภายนอกที่สำคัญคือ (i) การฉีดวัคซีนโดยจุลินทรีย์ที่คืนสภาพและคงอยู่เนิ่งเฉย ส่วนใหญ่เป็นเพราะขาดธาตุเหล็กอิสระที่จำเป็นในการจำลองตัวเอง และ (ii) การบาดเจ็บที่กระตุ้นการตายของเซลล์และการปลดปล่อยธาตุเหล็กอิสระที่ตามมา สิ่งเหล่านี้ร่วมกันเพียงพอที่จะเริ่มต้นการจำลองตัวเองของจุลินทรีย์

(4) การจำลองแบบนี้มาพร้อมกับการผลิตและการหลั่งของ inflammagens ที่มีศักยภาพ เช่น lipopolysaccharide หรือ lipoteichoic acid และการปล่อยอย่างต่อเนื่องนี้จะอธิบายถึงการปรากฏตัวของการอักเสบเรื้อรังที่ระดับความรุนแรงต่ำ

(5) ผลการวิจัยล่าสุดแสดงให้เห็นว่า inflammagens จำนวนเล็กน้อยสามารถทำให้เลือดจับตัวเป็นลิ่มในรูปแบบอะไมลอยด์; รูปแบบอะไมลอยด์ดังกล่าวยังสามารถกระตุ้นการตายของเซลล์และทำให้การปลดปล่อยธาตุเหล็กรุนแรงขึ้น

(6) นอกเหนือจากวรรณกรรมอย่างเป็นทางการที่เราได้ทบทวนในที่นี้แล้ว ดูเหมือนเป็นที่รู้กันทั่วไปว่าการติดเชื้อเป็นสาเหตุการเสียชีวิตใกล้เคียงในโรคอัลไซเมอร์ พาร์กินสัน โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง ฯลฯ อาจเกิดจากบาดแผลที่เกิดขึ้นหลังจากการล้ม การติดเชื้อดังกล่าวที่นำไปสู่ความตายในผู้ป่วยโรคเรื้อรังอาจเกี่ยวข้องกับการปลุกแบคทีเรียที่อยู่นิ่งเฉย ขึ้นมาใหม่ แทนที่จะเป็นการติดเชื้อจากภายนอก นี่หมายความว่าการรักษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านการติดเชื้ออย่างระมัดระวังเพื่อต่อต้านจุลินทรีย์ที่อยู่นิ่งเฉย อาจมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับการใช้สารขับธาตุเหล็กทาง

(7) บทบาทของจุลินทรีย์ในแผลในกระเพาะอาหารเป็นที่ยอมรับแล้ว; ในที่นี้ เราเพิ่มรายชื่อโรคไม่ติดต่อที่แสดงให้เห็นว่ามีบทบาทของจุลินทรีย์เป็นสาเหตุของโรค