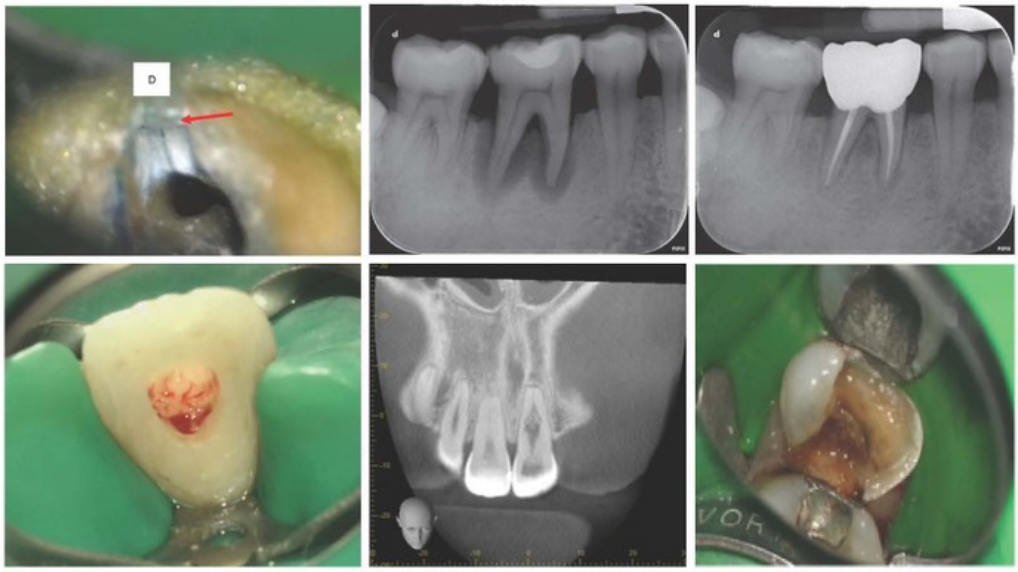
Volume 3 (1) January-June 2024

TEJ

Thai Endodontic Journal (ENDOSARN)
วารสารเอ็นโดดอนติกส์ไทย (เอ็นโดสาร)

The official journal of the Thai Endodontic Association



Interesting articles

- *บทบาทของอีพิเจเนติกส์ต่อการเกิดและการรักษาโรคของเนื้อเยื่อในโพรงฟันและโรครอบปลายรากฟัน (Epigenetic Approaches to the treatment of dental pulp and periapical disease)*
- ***Glass-ionomer cement: from basic knowledge to application for coronal seal in endodontic treatment: a narrative review***
- *การรักษาคลองรากฟันที่มีรอยโรคร่วมระหว่างโรคเนื้อเยื่อในและโรคปริทันต์ : กรณีผู้ป่วยที่มีสาเหตุมาจากรอยโรคเนื้อเยื่อในปฐมภูมิตามด้วยโรคปริทันต์ทุติยภูมิในฟันกรามล่างขวาอันมีสาเหตุจากรอยร้าว (Root canal treatment of Endodontic-Periodontal Lesion : a case of primary endodontic lesions with secondary periodontal involvement in the right mandibular molar originating from a cracked tooth)*
- *การรักษาฟันที่มีการสูญสลายของรากฟันบริเวณคอฟันจากภายนอกที่มีลักษณะคล้ายการสูญสลายของรากฟันจากภายในด้วยการรักษาคลองรากฟันร่วมกับการรักษาทางศัลยกรรม (Treatment of Teeth Exhibiting External Cervical Root Resorption, Mimicking Internal Root Resorption, through the Integration of Endodontic Treatment and Surgical Intervention.)*

Text and Journal Publication Co., LTD.

ISSN 1685-3709

บทบาทของอีพิเจเนติกส์ต่อการเกิดและการรักษาโรคของเนื้อเยื่อในโพรงฟันและโรครอบปลายรากฟัน
Epigenetic Approaches to the treatment of dental pulp and periapical disease

นภัสวรรณ มธุรพฤกษ์, ธนิดา ศรีสุวรรณ
ภาควิชาทันตกรรมบูรณะและปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ปัจจุบันมีแนวคิดในการพัฒนาวัสดุชีวภาพทางทันตกรรมที่มีเป้าหมายในการเสริมสร้างเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (Pulp regenerative) เพื่อหลีกเลี่ยงการรักษาคลองรากฟันแบบดั้งเดิม (Root canal treatment) โดยหนึ่งในแนวคิดใหม่ คือ อีพิเจเนติกส์ (Epigenetics) ซึ่งเป็นกลไกการควบคุมการแสดงออกของยีนโดยไม่ได้เปลี่ยนลำดับดีเอ็นเอ (DNA) โดยกลไกนี้มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบรวมถึงขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อไปทำหน้าที่ของเซลล์ต้นกำเนิดจากฟัน (Dental-derived stem cells) ซึ่งในปัจจุบันได้มีการศึกษาถึงเรื่องอีพิเจเนติกส์ในบทบาทต่องานเอ็นโดดอนติกส์มากขึ้น โดยมีการนำแนวคิดมาพัฒนาปรับใช้ในขั้นตอนการรักษาความมีชีวิตของเนื้อเยื่อในโพรงฟันหรือ รีเจเนอเรทีฟเอ็นโดดอนติกส์ รวมถึงโรครอบปลายรากฟัน เป็นต้น บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายหลักการของอีพีเจเนติกส์ต่อเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์เนื้อเยื่อในโพรงฟัน (Dental pulp cells) โดยเน้นในแง่มุมที่เกี่ยวกับ การนำมาใช้ในงานเอ็นโดดอนติกส์ต่อการรักษาโรคของเนื้อเยื่อในโพรงฟันและโรครอบปลายรากฟัน เพื่อเป็นองค์ความรู้นำไปปรับใช้หรือเป็นแนวทางในการนำไปต่อยอดงานวิจัยในอนาคต

คำสำคัญ: การคงความมีชีวิตของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (Vital pulp therapy), การรักษาคลองรากฟัน (Root canal treatment), รีเจเนอเรทีฟเอ็นโดดอนติกส์ (Regenerative endodontic procedures: REPs), อีพิเจเนติกส์ (Epigenetics)

Correspondence: ธนิดา ศรีสุวรรณ
ภาควิชาทันตกรรมบูรณะและปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
โทรศัพท์: 053-944457
Email address: tanida.srisuwan@cmu.ac.th
Received: 29 February 2024 Revised: 4 June 2024 Accepted: June 2024

บทนำ

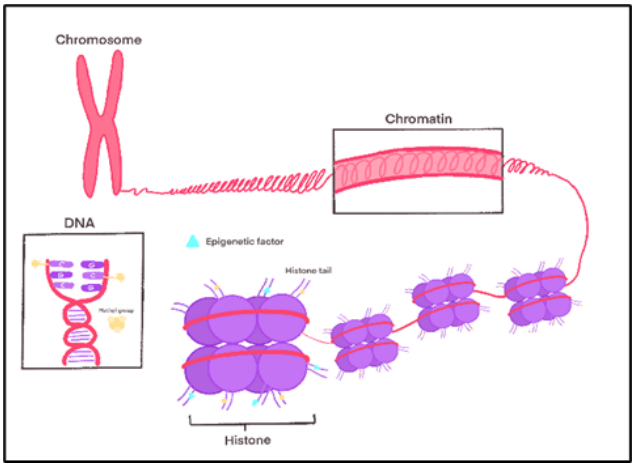
การอักเสบของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (Pulpitis) หรือการตายของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (Pulp necrosis) มักมีสาเหตุสำคัญมาจากการติดเชื้อของแบคทีเรีย (1) โดยแบคทีเรียจะมีการปล่อยสารพิษ (Toxin) ออกมา ส่งผลให้เกิดกระบวนการอักเสบ (Inflammation) ของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน หากเชื้อโรคเหล่านี้ไม่ถูกกำจัดออกก็จะส่งผลให้กระบวนการอักเสบดำเนินต่อไปจนลุกลามถึงเนื้อเยื่อรอบปลายรากฟัน (Periradicular tissue) จนเกิดเป็นพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อและกระดูกรอบปลายรากฟัน (Apical periodontitis) ในที่สุด (2) การรักษาโดยทั่วไปมักจะเป็นการถอนฟัน (Extraction) หรือการรักษาคลองรากฟัน อย่างไรก็ตาม การรักษาคลองรากฟันในบางกรณีมีความซับซ้อน มีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่ค่อนข้างสูง และที่สำคัญคือการรักษาคลองรากฟันนั้นจะทำให้ฟันสูญเสียการรับความรู้สึก รวมไปถึงประโยชน์ต่าง ๆ ของเนื้อเยื่อในโพรงฟันที่มีชีวิตไป ปัจจุบันจึงมีแนวคิดที่เปลี่ยนจากการรักษาคลองรากฟันแบบดั้งเดิมเป็นการคงความมีชีวิตของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (Vital pulp therapy) และการทำรีเจเนอเรทีฟเอ็นโดดอนติกส์ (Regenerative endodontic procedures: REPs) มากยิ่งขึ้น

หนึ่งในการพัฒนาแนวทางการรักษาแบบใหม่นี้ ได้แก่ การพัฒนาวัสดุชีวภาพทางทันตกรรมที่มีเป้าหมายในการเสริมสร้างเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (Pulp regeneration) โดยมีการนำหลักการใหม่มาร่วมในการพัฒนา เช่น อีพิเจเนติกส์ ซึ่งเป็นกลไกการควบคุมการแสดงออกของยีนโดยไม่ได้เปลี่ยนลำดับดีเอ็นเอ (DNA) โดยกลไกนี้มีบทบาทสำคัญที่เกี่ยวข้องกับความสามารถในการแบ่งตัวเพื่อสร้างเซลล์ใหม่ (Self-renewal) และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อไปทำหน้าที่ต่าง ๆ (Cell differentiation) (3) รวมถึงมีความเกี่ยวข้องกับการควบคุมการแสดงออกของยีนในโรคหลายชนิด ไม่ว่าจะเป็นเนื้องอก (Tumors) หรือ โรคที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ (4, 5) อีกทั้งยังมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างฟัน โดยสามารถส่งผลถึงจำนวน ชนิด และรูปร่างของฟัน รวมถึงมีความเกี่ยวข้องกับขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อไปทำหน้าที่ของเซลล์ต้นกำเนิดจากฟันอีกด้วย (6)

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาถึงเรื่องอีพิเจเนติกส์ในบทบาทต่องานเอ็นโดดอนติกส์มากขึ้น ดังนั้น การทบทวนวรรณกรรมในครั้งนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายความหมายและกลไกของอีพิเจเนติกส์พื้นฐาน อีพีเจเนติกส์กับโรคของเนื้อเยื่อในโพรงฟันและโรครอบปลายรากฟัน รวมถึงการนำหลักอีพิเจเนติกส์มาปรับใช้ในงานเอ็นโดดอนติกส์ เพื่อเป็นองค์ความรู้เพื่อที่จะสามารถเป็นแนวทางในการนำไปต่อยอดงานวิจัยในอนาคต

1. ความหมายและกลไกการเกิดอีพิเจเนติกส์ (Epigenetic mechanism)

โดยทั่วไปแล้วสารที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตชนิดเซลล์ยูคารีโอต (Eukaryotic cell) คือ โครมาติน (Chromatin) ซึ่งมีหน่วยย่อยเป็นนิวคลีโอโซม (Nucleosome) ที่ประกอบด้วย ดีเอ็นเอและโปรตีนฮีสโตน (Histone) รวมกันเป็นโครงสร้างเชิงซ้อนของฮีสโตน (Histone complex)



ภาพที่ 1 แสดงโครงสร้างของโครมาติน (7, 8) (ปรับปรุงภาพมาจาก: Laura, B. (2008) Epigenomics: The new tool in studying complex diseases. Nature Education 1(1):178.)

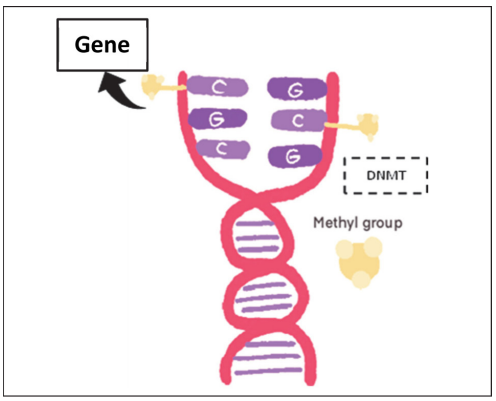
อีพิเจเนติกส์ หรือ พันธุศาสตร์ด้านกระบวนการเหนือพันธุกรรม เป็นองค์ความรู้ทางชีววิทยาที่ศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนที่เกิดจากกระบวนการอื่นนอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงลำดับดีเอ็นเอ แต่อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโครมาตินรวมทั้งโปรตีนต่าง ๆ

ที่เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของยีนและเอนไซม์ในกระบวนการถอดรหัสของยีน (9) เป็นต้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเป็นแบบผันกลับได้ (Reversible) และสามารถถ่ายทอดไปยังลูกหลานได้ (10)

กลไกการเกิดของอีพิเจเนติกส์โดยทั่วไปแล้วจะเกิดขึ้นผ่านรูปแบบหลัก 3 ชนิด คือ การเกิดเมธิลเลชันของดีเอ็นเอ (DNA methylation) การเกิดการปรับแต่งของโปรตีนฮีสโตนหลังการทรานสคริปชัน (Post-transcription modification of histone) และ การเกิดการเปลี่ยนแปลงในตำแหน่งเป้าหมายต่าง ๆ เช่น การเกิดโครมาตินรีโมเดลลิ่ง (Chromatin remodeling) และการทำงานของไมโครอาร์เอ็นเอ (MicroRNA หรือ miRNA) (9) เป็นต้น โดยกลไกแต่ละชนิดสามารถอธิบายได้ดังนี้

1.1 การเกิดเมธิลเลชันของดีเอ็นเอ

เป็นกระบวนการที่พบบ่อย ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการเติมหมู่เมทิล (CH_3) ของดีเอ็นเอที่ตำแหน่ง CpG nucleotide โดยจะเป็นการเติมกลุ่มเมทิลที่ตำแหน่ง C-5 ของ cytosine residue ให้เป็น 5-methylcytosine (5mC) ซึ่งจะถูกควบคุมโดยเอนไซม์ DNA methyltransferase (DNMT) และ DNA demethylase ten-eleven translocation (TET) เมื่อเกิดการเติมหมู่เมทิลเข้าไป บริเวณ CpG ที่ถูกเมธิลเลชันจะเป็นตำแหน่งที่เหมาะสมที่ Methylated-DNA binding proteins เช่น MECP2 มาจับทำให้หยุดการเกิดการถอดรหัสของยีน ส่งผลให้ไม่เกิดการแสดงออกของยีนนั้น ๆ (Gene silencing) (11)

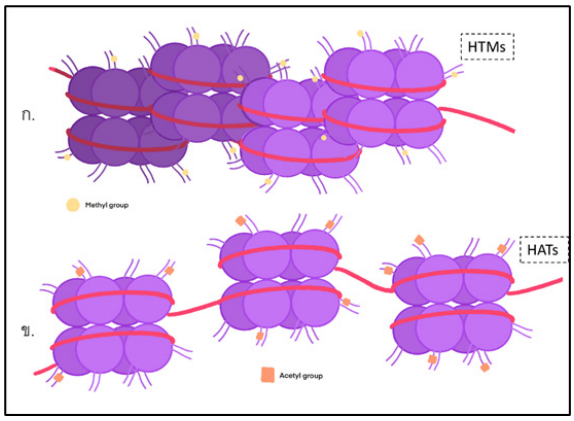


ภาพที่ 2 แสดงการเกิดเมธิลเลชันของดีเอ็นเอ (7, 8)
(ปรับปรุงภาพมาจาก: Laura, B. (2008) Epigenomics: The new tool in studying complex diseases. Nature Education 1(1):178.)

1.2 การเกิดการปรับแต่งของโปรตีนฮีสโตนหลังการทรานสคริปชัน

การเกิดการดัดแปลงของโปรตีนฮีสโตน เป็นกระบวนการเปลี่ยนโปรตีนฮีสโตนให้เกิดเป็นรหัสของฮีสโตน (Histone code) ซึ่งส่งผลต่อลักษณะโครงสร้างของนิวคลีโอโซม ให้อยู่ในรูปแบบที่เหมาะหรือไม่เหมาะกับการถอดรหัส โดยทั่วไปการดัดแปลงของโปรตีนฮีสโตนนั้นจะเกี่ยวข้องกับการดัดแปลงที่เปลี่ยนบริเวณปลายด้านกรดอะมิโนของโปรตีนฮีสโตน เช่น การเติมหมู่เมทิล (Methyl) การเติมหมู่แอเซทิล (Acetyl) ซึ่งขั้นตอนนี้มีเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องมากมาย ได้แก่ Histone acetyltransferases (HATs), Histone deacetylase (HDACs), Histone methyltransferases (HMTs) และ Histone demethylases (HDMs) เป็นต้น (12)

ซึ่งกระบวนการดังกล่าว อาจจะส่งผลให้นิวคลีโอโซมขดตัวแน่นมาก จนทำให้ทรานสคริปชันแฟคเตอร์ (Transcription factor) ไม่สามารถมาจับได้ ส่งผลให้ไม่เกิดการแสดงออกของยีน หรืออาจทำให้นิวคลีโอโซมคลายตัวออกมาก เป็นผลให้ทรานสคริปชันแฟคเตอร์มาจับเกิดการถอดรหัสของยีนขึ้นได้ (11)



ภาพที่ 3 ก. แสดงการเติมหมู่เมทิล ส่งผลให้นิวคลีโอโซมขดตัวแน่นมาก จนทำให้ทรานสคริปชันแฟคเตอร์ไม่สามารถมาจับได้ ส่งผลให้ไม่เกิดการแสดงออกของยีน

ข. แสดงการเติมหมู่แอเซทิล ส่งผลให้นิวคลีโอโซมคลายตัวออกมาก เป็นผลให้ทรานสคริปชันแฟคเตอร์มาจับเกิดการถอดรหัสของยีนขึ้นได้ (7)
(ปรับปรุงภาพมาจาก: Laura, B. (2008) Epigenomics: The new tool in studying complex diseases. Nature Education 1(1):178.)

1.3 การเกิดการเปลี่ยนแปลงในตำแหน่งเป้าหมายต่าง ๆ

การเกิดการเปลี่ยนแปลงในตำแหน่งเป้าหมายต่าง ๆ ได้แก่ กระบวนการเกิดโครมาตินรีโมเดลลิ่ง คือ การเปลี่ยนแปลงลักษณะโครงสร้างของโครมาติน ส่งผลให้เกิดการแสดงออกของยีนในบริเวณดังกล่าว โดยการเปลี่ยนแปลงนี้มักจะเกี่ยวข้องกับโปรตีนเชิงซ้อนที่เรียกว่า ATP-dependent chromatin remodeling complex ที่จะมาจับกับบริเวณฮีสโตนหรือดีเอ็นเอ ทำให้เกิดการยืดหรือหดของโครมาติน ซึ่งจะส่งผลให้การถอดรหัสของยีนเปลี่ยนแปลงไป

ไมโครอาร์เอ็นเอ เป็นอาร์เอ็นเอขนาดเล็กที่ไม่ได้ถูกถอดรหัสเป็นโปรตีน มีหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของยีนหลังการถอดรหัส (13) โดยมีผลกับการเกิดการหยุดการทำงานของยีน กล่าวคือ ไมโครอาร์เอ็นเอจะไปจับกับ mRNA เป้าหมายที่มีลำดับเบสเป็นคู่สม (complementary) กัน ส่งผลให้เกิดการยับยังการแปลรหัส (Translation) ของ mRNA เป้าหมาย (Translational repression) (14) ส่งผลให้ไม่มีการสร้างโปรตีนจาก mRNA ดังกล่าว

2. อีพิเจเนติกส์กับโรคของเนื้อเยื่อในโพรงฟันและโรครอบปลายรากฟัน (Epigenetic regulation in pulpal and periapical disease)

โรคของเนื้อเยื่อในโพรงฟันและโรครอบปลายรากฟันเป็นสภาวะที่เกิดภายหลังจากการติดเชื้อของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน ทำให้เกิดการการอักเสบภายในเนื้อเยื่อ หากไม่ได้รับการรักษาจะมีการลุกลามไปยังเนื้อเยื่อรอบปลายรากฟัน จนเกิดการทำลายของกระดูกบริเวณรอบปลายรากฟัน เกิดเป็นรอยโรค ซึ่งการดำเนินของโรคที่กล่าวมานั้นมีหลากหลายกลไกที่เกี่ยวข้อง โดยหนึ่งในกลไกที่เป็นที่สนใจในปัจจุบัน คือ อีพิเจเนติกส์ ซึ่งมีหลากหลายเหตุการณ์ที่พบได้ภายหลังมีการติดเชื้อของเนื้อเยื่อ เช่น

2.1 การเกิดเมธิลเลชันของดีเอ็นเอ

การเกิดเมธิลเลชันสามารถเปลี่ยนแปลงได้เมื่อเกิดกระบวนการอักเสบ (15) โดยกลไกการเกิดเมธิลเลชันของดีเอ็นเอมีส่วนเกี่ยวข้องในกระบวนเกิดการอักเสบต่อเนื้อเยื่อในโพรงฟัน มีการศึกษาที่ได้กล่าวถึงการเกิดการเปลี่ยนแปลงของการเกิดเมธิลเลชันของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบในเนื้อเยื่อในโพรงฟันดังนี้

2.1.1 Interferon gamma (IFN-γ)

ปกติแล้วจะมีส่วนสำคัญในการตอบสนองของเนื้อเยื่อในโพรงฟันต่อฟันผุในระยะเริ่มต้น ซึ่งจะทำหน้าที่กระตุ้นเซลล์แมคโครฟาจ (Macrophages) และกระตุ้นการตอบสนองของ type 1 T-cell ต่อระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะเจาะจง (Adaptive immunity) โดยมีการศึกษาที่พบว่า Unmethylated *IFN-γ* จะถูกพบในเนื้อเยื่อในโพรงฟันที่มีการอักเสบถึงร้อยละ 93 ในขณะที่พบในเนื้อเยื่อในโพรงฟันที่ปกติเพียงร้อยละ 44 ซึ่งสอดคล้องกับระดับของการแสดงออกของยีน (Gene expression) ที่พบว่า เนื้อเยื่อในโพรงฟันที่มีการอักเสบจะมีการแสดงออกของยีน *IFN-γ* ที่สูงกว่าเนื้อเยื่อในโพรงฟันที่ปกติ (16)

2.1.2 Ten-eleven translocation 2 (TET2)

เป็นกลุ่มโปรตีนที่เป็นหนึ่งในกลุ่มของเอนไซม์ Methylcytosine dioxygenases ที่มีบทบาทในขั้นตอน Epigenetic modulation โดยทำหน้าที่ในการ Demethylation เปลี่ยน5-methylcytosineเป็น5-hydroxymethylcytosine ซึ่งพบว่า มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน โดยมีการศึกษาที่พบว่า เซลล์เนื้อเยื่อในโพรงฟันของมนุษย์ (Human dental pulp cells: hDPCs) จะมีการเพิ่มขึ้นของ TET2 หลังจากถูกกระตุ้นโดยไลโพลีแซ็กคาไรด์ (Lipopolysaccharide; LPS) ของเชื้อแบคทีเรีย ทำให้ร่างกายเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันส่งผลให้เกิดการหลั่งพวกไซโตไคน์ (Cytokines) ผ่านทางการส่งสัญญาณของ NF-κB signaling pathway (17)

2.1.3 Toll-like receptor (TLR) 2 and 4

ปกติแล้ว TLRs มีส่วนสำคัญต่อการเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (Innate immunity) โดยแต่ละชนิดจะทำหน้าที่ในการจดจำและจับกับลักษณะของเชื้อโรคที่แตกต่างกัน โดย TLR2 จะจับกับบริเวณผนังเซลล์แบคทีเรียแกรมลบก็คือ ไลโปพอลิแซคคาไรด์ ในขณะที่ TLR4 จะจับกับ Peptidoglycans และ Lipoteichoic acid ในแบคทีเรียแกรมบวก จากการศึกษาของ Mutoh และคณะ

ในปี ค.ศ. 2007 พบว่า มีการแสดงออกที่มากขึ้นของ TLR2 และ TLR4 ในเนื้อเยื่อในโพรงฟันที่มีการอักเสบในระยะเริ่มต้น ซึ่งพบว่า TLRs มีส่วนสำคัญในกระบวนการสร้างกระดูกและฟัน (Osteogenesis/odontogenesis) ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการเกิดกระบวนการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (18, 19) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Bordagaray และคณะในปี ค.ศ. 2022 ที่ได้ศึกษาการแสดงออกของ TLR2 ในการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับบริเวณปลายราก โดยพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ TLR2 ในเซลล์โมโนนิวเคลียร์ของเลือดส่วนปลาย (Peripheric blood mononuclear cells; PBMCs) (18, 20)

2.2 การเกิดการปรับแต่งของโปรตีนฮีสโตนหลังการทรานสคริปชัน

การเปลี่ยนแปลงของโปรตีนฮีสโตนส่งผลทำให้เกิดการหดตัวหรือคลายตัวของโครมาตินขึ้นอยู่กับว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนบริเวณใด ส่งผลให้เกิดการถอดรหัสของยีน หรือ หยุดการแสดงออกของยีน โดยมีความสัมพันธ์กับเนื้อเยื่อในโพรงฟันแบ่งตามกลไกได้ดังนี้

2.2.1 การปรับแต่งของโปรตีนฮีสโตนแบบมีการเติมหมู่เมธิล (Histone methylation)

การศึกษาพบว่าการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนฮีสโตนบริเวณ H3K27 มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดการอักเสบและกระบวนการซ่อมแซมของเซลล์เนื้อเยื่อในโพรงฟัน โดย H3K27me3 จะถูกเร่งปฏิกิริยาด้วยเอนไซม์ enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) ซึ่งมีส่วนสำคัญในการควบคุมในกระบวนการอักเสบของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน ทำหน้าที่ในการลดการเกิดกระบวนการแบ่งตัวและเพิ่มการซ่อมแซมของเซลล์ต้นกำเนิดของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (21, 22)

2.2.2 การปรับแต่งของโปรตีนฮีสโตนแบบมีการเติมหมู่แอเซทิล (Histone acetylation)

ในกระบวนการนี้จะอาศัยเอนไซม์หลัก ๆ 2 กลุ่ม ได้แก่ Histone acetyltransferases (HATs) และ Histone deacetylases (HDACs) (23) โดยมีการศึกษาที่พบว่าเอนไซม์ Histone deacetylase inhibitors (HDACis) สามารถชักนำให้เกิดกระบวนการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อในโพรงฟันได้โดยการเพิ่มการเกิดกระบวนการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์และเพิ่มการสะสมแร่ธาตุ (Mineralization) (24) ซึ่งพบว่า เอนไซม์ HDACis ชนิดที่มีความเกี่ยวข้องในทางเอ็นโดดอนติกส์ ได้แก่ Trichostatin (TSA), Valproic acid (VPA) และ Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) เป็นต้น ส่งผลต่อการเกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อทำหน้าที่เฉพาะและการสะสมแร่ธาตุของเซลล์เนื้อเยื่อในโพรงฟันและเซลล์ต้นกำเนิดของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (25) และยังสามารถช่วยในเรื่องของการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (Proliferation) การเคลื่อนที่ของเซลล์ (Migration) และ การยึดเกาะของเซลล์ (Adhesion) ในเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในโพรงฟันอีกด้วย (26)

2.3 ไมโครอาร์เอ็นเอ

การศึกษาในปัจจุบันรายงานถึงไมโครอาร์เอ็นเอหลากหลายชนิดที่พบว่า มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบและระบบภูมิคุ้มกันของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน ส่งผลในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันและควบคุมกระบวนการอักเสบโดยส่งผลในการควบคุมไซโตไคน์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง (27) จากการศึกษาของ Zhong และคณะ ในปี ค.ศ. 2012 พบการแสดงออกที่แตกต่างกันของ 36 ไมโครอาร์เอ็นเอของเนื้อเยื่อในที่มีการอักเสบเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อในที่ปกติ โดยพบว่าเนื้อเยื่อในที่มีการอักเสบจะมี 3 ไมโครอาร์เอ็นเอที่มีจำนวนมากขึ้น (Upregulation) ในขณะที่อีก 33 ไมโครอาร์เอ็นเอนั้นมีจำนวนลดลง (Downregulation) (28) ซึ่งพบว่ามีไมโครอาร์เอ็นเอที่สำคัญเกี่ยวกับเนื้อเยื่อในได้แก่ MicroRNA-181 ที่มีส่วนในการควบคุมการแสดงออกของ Interleukin-6 (IL-6), Interleukin (IL-12), C-C motif chemokine ligand 8 (CCL 8) และ Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) (29-32) MicroRNA-152 เป็นตัวควบคุมเชิงลบ (Negative regulator) ของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด ซึ่งจะทำหน้าที่ยับยั้งการสร้างไซโตไคน์ต่าง ๆ เช่น IL-12, IL-6, Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), และ interferon-b MicroRNA-148 เป็นตัวควบคุมเชิงลบของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดเช่นกัน (33) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Kong และคณะ ในปี ค.ศ. 2014

ที่พบว่า มีการแสดงออกที่แตกต่างกันของไมโครอาร์เอ็นเอระหว่างเนื้อเยื่อในโพรงฟันที่อักเสบและปกติจำนวนทั้งสิ้น 38 ไมโครอาร์เอ็นเอ โดยพบว่า ในเนื้อเยื่อในที่มีการอักเสบมี 4 ไมโครอาร์เอ็นเอที่มีจำนวนมากขึ้น ในขณะที่มี 34 ไมโครอาร์เอ็นเอมีจำนวนลดลง (27)

3. บทบาทของอีพิเจเนติกส์ต่อการทำหน้าที่ของเซลล์ต้นกำเนิดและการเกิดกระบวนการเสริมสร้างเนื้อเยื่อ (Tissue regeneration)

3.1 การเกิดเมธิลเลชันของดีเอ็นเอ

โดยทั่วไปแล้วพบว่าการเกิดเมธิลเลชันของดีเอ็นเอจะส่งผลต่อการแสดงออกของยีน ซึ่งจะถูกควบคุมโดยเอนไซม์ DNA methyltransferase หากมีความผิดปกติของการเกิดเมธิลเลชันอาจส่งผลให้เกิดการพัฒนาของโรคขึ้นได้ (34) โดยมีการศึกษาที่พบว่า ระดับการเกิดเมธิลเลชันของดีเอ็นเอมีความเกี่ยวข้องกับความสามารถของเซลล์ต้นกำเนิด (Stemness) และความสามารถในการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อไปทำหน้าที่ของเซลล์ต้นกำเนิดจากฟัน (35) โดยมีการศึกษาที่พบว่าในเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (Dental pulp-derived stem cells: DPSCs) ที่มีระดับการเกิดเมธิลเลชันของดีเอ็นเอที่เปลี่ยนแปลงไปและจะส่งผลเกี่ยวกับการสร้างกระดูก ผ่านทาง AKT phosphorylation (35) ซึ่งระดับการเกิดเมธิลเลชันของดีเอ็นเอที่ลดลงเกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยมีการศึกษาที่พบว่า การลดลงของเอนไซม์ Serine metabolism related enzyme phosphoserine aminotransferase 1 (PSAT1) มีผลทำให้ระดับการเกิดเมธิลเลชันของดีเอ็นเอลดลง ส่งผลให้ความสามารถของเซลล์ต้นกำเนิดและความสามารถในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์กระดูกของเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในโพรงฟันลดลงอีกด้วย (36) เช่นเดียวกันกับในเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ (Periodontal ligament-derived stem cells: PDLSCs) พบว่า Advanced glycation end-products (AGE) มีผลทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ DNA methyltransferase 1 และส่งผลยับยั้งการการเกิดเมธิลเลชันของ Calcitonin-related polypeptide (CALCA) ทำให้ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์กระดูกของเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ลดลงอีกด้วย (37)

3.2 การเกิดการปรับแต่งของโปรตีนฮีสโตนหลังการทรานสคริปชัน

3.2.1 การปรับแต่งของโปรตีนฮีสโตนแบบมีการเติมหมู่เมธิล

โดยพบว่า มีเอนไซม์อีกหลากหลายชนิดที่มีผลต่อการควบคุมการแสดงออกของยีนในเซลล์ต้นกำเนิดของฟัน ได้แก่ KDM6B, KDM1A และ KDM2A (38) เป็นต้น โดยเอนไซม์ KDM6B จะส่งผลต่อการเพิ่มการแสดงออกของยีน bone morphogenetic protein-2 (BMP2) ซึ่งมีผลต่อการเจริญของกระดูกและฟันของเซลล์ต้นกำเนิดจากมีเซนไคมัล (Mesenchymal stem cells: MSCs) (38, 39) ในส่วนของ KDM1A จะทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมในขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อไปทำหน้าที่ต่าง ๆ ของเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อปลายรากฟัน (Stem cells from the apical papilla : SCAPs) นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของเอนไซม์ KDM2A ส่งผลทำให้เกิดการยับยั้งการเจริญของขั้นตอนการแบ่งเซลล์ในขั้น G1/S ของเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อปลายรากฟัน (40)

3.2.2 การปรับแต่งของโปรตีนฮีสโตนแบบมีการเติมหมู่แอเซทิล

พบว่าในเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในโพรงฟัน เอนไซม์ HATs สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างฟันผ่านการเพิ่มขึ้นของกระบวนการนี้บริเวณตำแหน่ง histone H3 ในยีน *DSPP* (41) รวมถึงมีเอนไซม์ HDACi หลายชนิดที่เกี่ยวข้อง ไม่ว่าจะเป็น LMK -235 ที่ช่วยเพิ่มการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์สร้างฟันในเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในโพรงฟันมนุษย์ (42)

3.3 ไมโครอาร์เอ็นเอ

ไมโครอาร์เอ็นเอ ยังส่งผลต่อการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องในเซลล์ต้นกำเนิดจากฟัน โดยพบว่า ไมโครอาร์เอ็นเอมีส่วนในการควบคุมขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อทำ

หน้าที่ในเซลล์ต้นกำเนิดของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน เซลล์ต้นกำเนิดจากปลายรากฟัน และเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ (43) ตัวอย่างเช่น MicroRNA-450a-5p และ MicroRNA-28-5p ส่งผลต่อ signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) ที่ควบคุมการแสดงออกของยีน *RUNX2* ซึ่งจากการศึกษาของ Dernowsek และคณะในปี ค.ศ. 2017 พบว่า มีการแสดงออกของยีน *RUNX2* ในขั้นตอนการการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต้นกำเนิดจากฟันน้ำนม (Stem cells from human exfoliated deciduous teeth: SHED) ไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก (Osteoblast) จากการพบเจอ MicroRNA-450a-5p และ MicroRNA-28-5p (44)

ปัจจุบัน มีอีกหลากหลายการศึกษาที่รายงานถึงไมโครอาร์เอ็นเอหลายชนิดกับการทำงานของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับฟันและอวัยวะปริทันต์ เช่น มีการศึกษาหนึ่งรายงานว่า MicroRNA-132 และ MicroRNA-23a สามารถส่งผลยับยั้งความสามารถในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์กระดูกของเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็นยึดปริทันต์ (45, 46) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาจำนวนมากที่ให้ความสนใจกับไมโครอาร์เอ็นเอที่ส่งผลกับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต้นกำเนิดในการสร้างฟัน เช่น มีการศึกษาที่พบว่าในเซลล์เนื้อเยื่อในโพรงฟัน MicroRNA-135b มีส่วนในการยับยั้งการแสดงออกของยีน *SMAD4* และ *SMAD5* ซึ่งส่งผลต่อขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์สร้างเนื้อฟัน (Odontoblast) (47) ซึ่งใกล้เคียงกับอีกการศึกษาหนึ่งที่รายงานว่า MicroRNA-140-5p และ MicroRNA-146a-5p มีส่วนทำหน้าที่ในการควบคุมขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อสร้างกระดูกและฟันเช่นกัน (48, 49) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อรอบปลายรากที่พบว่า MicroRNA-497-5p จะช่วยเพิ่มความสามารถในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์กระดูกและฟันได้ โดย MicroRNA-let-7b กลับมีผลตรงกันข้ามคือ ยับยั้งความสามารถในการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์กระดูกและฟัน (50) ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการทำงานของไมโครอาร์เอ็นเอมีผลมากมายในระดับเซลล์ ซึ่งส่งผลต่อการแสดงออกของยีนและการทำงานที่แตกต่างกันไป

ตารางที่ 1 แสดงผลของ MicroRNA ชนิดต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อการเกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อทำหน้าที่เฉพาะและการสะสมแร่ธาตุของเซลล์ต้นกำเนิดจากฟันที่รวบรวมไว้จากการศึกษา

MicroRNA	Cell	Function	References
MicroRNA-450a-5p MicroRNA-28-5p	SHEDs	Up-regulated as differentiated into osteoblasts	(44)
MicroRNA-132 MicroRNA-23a	PDLSCs	Attenuates the osteogenic differentiation ability	(45, 46)
MicroRNA-135b	Dental pulp cells	Inhibit the expression of the *SMAD4* and *SMAD5* genes (odontoblast-like differentiation)	(47)
MicroRNA-497-5p	SCAPs	Promotes bone/odontogenic differentiation	(50)
MicroRNA-let-7b	SCAPs	Inhibits bone/odontogenic differentiation	(50)
MicroRNA-140-5p	DPSCs	Inhibits the odontoblast differentiation	(48, 49)
MicroRNA-146a-5p	DPSCs	Regulate the osteogenic/odontogenic differentiation process	(48, 49)

4. การประยุกต์ใช้หลักการทางอีพิเจเนติกส์ในการรักษาทางเอ็นโดดอนติกส์

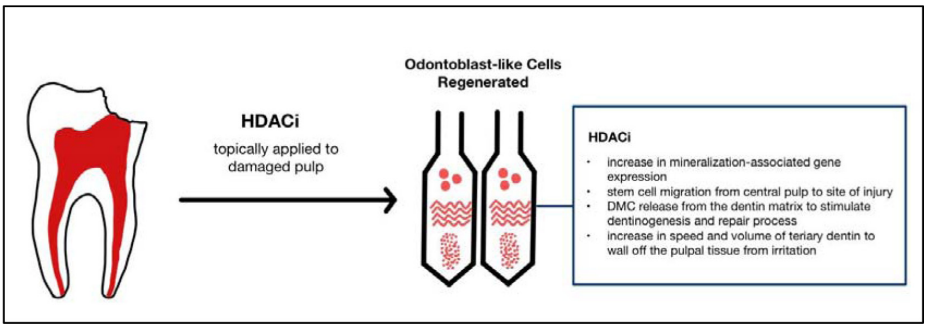
จากการทบทวนวรรณกรรมที่กล่าวมาข้างต้นพบว่า อีพิเจเนติกส์มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน รวมถึงมีส่วนในการควบคุมเซลล์ต้นกำเนิดต่าง ๆ ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในกระบวนการเสริมสร้างเนื้อเยื่อ โดยในปัจจุบันมีการนำแนวคิดในเรื่องอีพิเจเนติกส์มาใช้ในการรักษาทางเอ็นโดดอนติกส์เพื่อพัฒนาการรักษาโรคของเนื้อเยื่อในโพรงฟันให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยมีการศึกษาหลายการศึกษาที่กล่าวถึงการใช้ DNA-methyltransferase-inhibitors (DNMT inhibitor; DNMTi) กับกระบวนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อให้ทำหน้าที่เฉพาะ (51-53) รวมไปถึงการนำเสนอการใช้วัสดุทางทันตกรรมที่ประกอบไปด้วย MicroRNA mimic หรือ MicroRNA inhibitor เพื่อให้เกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ จึงขอยกตัวอย่างบางการศึกษาเพื่อให้สามารถเข้าใจการนำไปใช้ ดังต่อไปนี้

ในขั้นตอนกระบวนการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์สร้างฟันพบว่า ยีนที่สำคัญคือ *RUNX2* ซึ่งก่อให้เกิดกระบวนการสร้าง เมทริกซ์ของเนื้อฟัน (Dentin matrix) และกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์กระดูกและฟัน (54) ซึ่งพบว่ามี HDACi หลายชนิด เช่น Trichostatin A (TSA), Valproic acid (VPA) และ Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) ที่ส่งผลต่อการแสดงออกของยีน *RUNX2* ของเซลล์ต้นกำเนิด มีการศึกษาที่พบว่า HDACi ชนิด MS-275 มีผลทำให้เพิ่มการแสดงของของยีน *RUNX2, DMP1, ALP* และ *DSPP* ในเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในโพรงฟัน (55) นอกจากนี้ยังพบว่า TSA ส่งผลเพิ่มการแสดงออกของยีน *BSP, DMP1* และ *DSPP* ในเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อในโพรงฟันอีกด้วย (56, 57) จึงมีแนวคิดการพัฒนาวิธีการรักษาโรคของเนื้อเยื่อในโพรงฟันโดยใช้หลักการนี้นำมาเป็นวัสดุหรือสารที่ใช้ในขั้นตอนการรักษาแบบคงความมีชีวิตของฟันหรือรีเจเนอเรทีพเอ็นโดดอนติกส์ ซึ่งส่วนใหญ่ได้มีการศึกษาภายในหลอดทดลอง *(in vitro)* มีเพียงการศึกษาเดียวที่ศึกษาภายในสิ่งมีชีวิต *(in vivo)* คือ การศึกษาของ Jin และ คณะในปี ค.ศ. 2013 โดยได้ศึกษาผลของ TSA ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (Systemic) ต่อเซลล์เนื้อเยื่อในโพรงฟันที่ทำการศึกษาในหนูที่ตั้งครรภ์ โดยผลการศึกษาทางจุลชีววิทยาพบว่า ในหนูที่ได้รับการฉีด TSA เข้าร่างกายในระหว่างตั้งครรภ์มีปริมาตรของเนื้อฟัน (Dentin) ที่สะสมและปริมาณของเซลล์สร้างเนื้อฟันสูงกว่ากลุ่มควบคุม (57) นอกจาก TSA ยังพบว่า VPA ที่มีความเข้มข้นต่ำ สามารถส่งผลทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ Osteopontin (OSP) และ Bone sialoprotein (BSP) ในเซลล์ต้นกำเนิดของเนื้อเยื่อในโพรงฟันด้วย ในส่วนของ SAHA นั้น พบว่ามีผลต่อการเพิ่มการสะสมแร่ธาตุและการเคลื่อนที่ของเซลล์ (Cell migration) ในเซลล์ต้นกำเนิดของเนื้อเยื่อในโพรงฟันของหนู จากการเพิ่มการแสดงออกของ Matrix metalloproteinase 13 (MMP-13) แต่ไม่พบว่ามีผลต่อการแบ่งตัวและเจริญเติบโตของเซลล์ (58)

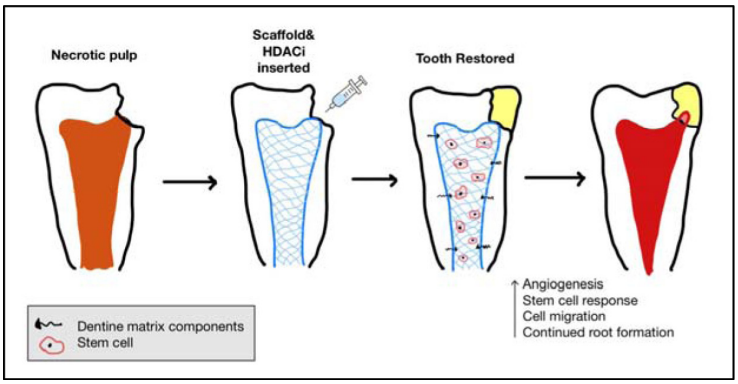
นอกจากนี้ยังพบว่า ในการนำสารชนิดนี้มาใช้ในทางคลินิกสารไม่เพียงแค่สัมผัสกับเซลล์เนื้อเยื่อในโพรงฟันเท่านั้น แต่ยังสัมผัสกับเนื้อฟันด้วย ซึ่งภายในเนื้อฟันมักจะประกอบไปด้วยเมทริกซ์ของเนื้อฟันที่มีการหลั่งสารเชิงคุณภาพต่าง ๆ (Bio-active dentine extracellular matrix) ได้แก่ bone morphogenic proteins, โกรทแฟคเตอร์ (Growth factors) และเอ็นไซม์โปรติเอส (Protease) เช่น MMPs โดยเมื่อเกิดปฏิสัมพันธ์ (Interaction) ระหว่าง HDACi และ เมทริกซ์ของเนื้อฟัน อาจก่อให้เกิดการซ่อมแซมของพัลพ์เดนทินคอมเพล็กซ์ (Pulp dentin complex) ได้ (59-61) โดยพบว่ามีการศึกษาของ Duncan และคณะในปี ค.ศ. 2017 ที่ได้ศึกษาปฏิสัมพันธ์ระหว่าง HDACi และเมทริกซ์ของเนื้อฟันในการหลั่งสารเชิงคุณภาพต่าง ๆ พบว่า HDACi สามารถกระตุ้นการหลั่งของสารเชิงคุณภาพได้ ส่งผลต่อกระบวนการซ่อมแซมของเนื้อฟัน (56)

นอกจากนี้ ยังพบว่า HDACi มีฤทธิ์ช่วยในการเกิดกระบวนการสร้างเซลล์ประสาท (Nerve regeneration) อีกด้วย โดยจะมีผลกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ประสาท จากการศึกษาของ Okubo และคณะในปี ค.ศ. 2016 ที่ได้ทำการศึกษาในหนูพบการเพิ่มขึ้นของไมโครอาร์เอ็นเอที่เกี่ยวของกับเซลล์ประสาทถึงร้อยละ 80 ในหนูที่ถูกกระตุ้นด้วย HDACi ชนิด VPA (62) เช่นเดียวกัน

กับการศึกษาของ Jang และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 ที่พบการเพิ่มขึ้นของจำนวนเซลล์ประสาทและแขนงประสาทที่ยาวขึ้นของเซลล์ต้นกำเนิดจากมีเซนไคมัล เมื่อถูกกระตุ้นด้วย HDACi ชนิด MS-275 (NaB) (63) จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่า HDACi มีส่วนช่วยในขั้นตอนการเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ประสาท แต่อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในส่วนของผลต่อเซลล์ต้นกำเนิดจากฟัน (Dental-derived stem cells) ต่อไป อย่างไรก็ตามการที่จะนำสารกลุ่มนี้มาใช้ในงานเอ็นโดดอนติกส์นั้นคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมทั้งในเรื่องของ ความปลอดภัย (Safety) ความเป็นพิษต่อเซลล์ (Toxicity) อื่น ๆ การนำส่งสารเข้าสู่เนื้อเยื่อ (Drug delivery) การขาดความเฉพาะเจาะจง (Off-target) และ ผลข้างเคียง (Side effect) รวมถึงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในสิ่งมีชีวิตต่อไปในอนาคต



ภาพที่ 4 แสดงตัวอย่างการนำ HDACi มาใช้ในการรักษาในงานเอ็นโดดอนติกส์ (64)
(ปรับปรุงภาพมาจาก: Yamauchi Y, Cooper PR, Shimizu E, Kobayashi Y, Smith AJ, Duncan HF. Histone Acetylation as a Regenerative Target in the Dentine-Pulp Complex. Frontiers in Genetics. 2020;11.)



ภาพที่ 5 แสดงตัวอย่างการนำ HDACi มาใช้ในการรักษาในงานเอ็นโดดอนติกส์ (25)
(ปรับปรุงภาพมาจาก: M. Kearney, P.R. Cooper, A. J Smith, H.F. Duncan, Epigenetic approaches to the treatment of dental pulp inflammation and repair: opportunities and obstacles, Front. Genet. 9 (2018) 311)

5. สรุป

อีพิเจเนติกส์ เป็นองค์ความรู้ทางชีววิทยาระดับโมเลกุลที่อธิบายถึงการเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกของยีนที่เกิดจากกระบวนการอื่นนอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงลำดับดีเอ็นเอ ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับกลไกการเกิดโรคต่าง ๆ รวมไปถึงโรคของเนื้อเยื่อในโพรงฟันและปลายรากฟันอีกด้วย ปัจจุบันมีแนวคิดในการใช้หลักอีพิเจเนติกส์มาปรับใช้ในการรักษาโรคของเนื้อเยื่อในโพรงฟันทางคลินิก เพื่อมุ่งให้เกิดกระบวนการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อในโพรงฟัน รวมถึงเพิ่มการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เพื่อทำหน้าที่เฉพาะให้มีความแม่นยำยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่ยังคงเป็นการศึกษาในห้องทดลอง จึงยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Trope M. Regenerative potential of dental pulp. **Pediatr Dent.** 2008;30(3):206-10.
2. Kakehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. Oral Surgery, **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1965;20(3):340-9.
3. Chen Y, Hong T, Wang S, Mo J, Tian T, Zhou X. Epigenetic modification of nucleic acids: from basic studies to medical applications. Chemical Society Reviews. 2017;46(10): 2844-72.
4. Yuan X, Dong Z, Shen S. LncRNA GACAT3: A Promising Biomarker and Therapeutic Target in Human Cancers. **Front Cell Dev Biol.** 2022;10.
5. Zarzour A, Kim HW, Weintraub NL. Epigenetic Regulation of Vascular Diseases. Arterioscler **Thromb Vasc Biol.** 2019;39(6):984-90.
6. Nosrat A, Seifi A, Asgary S. Regenerative Endodontic Treatment (Revascularization) for Necrotic Immature Permanent Molars: A Review and Report of Two Cases with a New Biomaterial. **J Endod.** 2011;37(4):562-7.
7. Laura B. Epigenomics: The new tool in studying complex diseases: **Nature Education.** 2008.
8. Rakpan J. Epigenetics and Myelodysplastic Syndrome. **J Hematol Transfus Med.** 2012;22: 141-8.
9. Arnsdorf EJ, Tummala P, Castillo AB, Zhang F, Jacobs CR. The epigenetic mechanism of mechanically induced osteogenic differentiation. **J Biomech.** 2010;43(15):2881-6.
10. Bird A. Perceptions of epigenetics. **Nature.** 2007; 447(7143):396-8.
11. Ren W, Gao L, Song J. Structural Basis of DNMT1 and DNMT3A-Mediated DNA Methylation. **Genes.** 2018;9(12):620.
12. Wang Y, Jia S. Degrees make all the difference: The multifunctionality of histone H4 lysine 20 methylation. **Epigenetics.** 2009;4(5):273-6.
13. Non-Coding RNA and Diabetic Kidney Disease. DNA and Cell Biology. 2021;40(4):553-67.
14. Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning. In: Slaby O, Calin GA, editors. Non-coding RNAs in Colorectal Cancer. **Adv Exp Med Biol.** 2016. p. 3-17.
15. Seo JY, Park YJ, Yi YA, Hwang JY, Lee IB, Cho BH, et al. Epigenetics: general characteristics and implications for oral health. **Restor Dent Endod.** 2015;40(1):14-22.
16. Cardoso FP, Viana MB, Sobrinho AP, Diniz MG, Brito JA, Gomes CC, et al. Methylation pattern of the IFN-gamma gene in human dental pulp. **J Endod.** 2010;36(4):642-6.

17. Wang X, Feng Z, Li Q, Yi B, Xu Q. DNA methylcytosine dioxygenase ten-eleven translocation 2 enhances lipopolysaccharide-induced cytokine expression in human dental pulp cells by regulating MyD88 hydroxymethylation. **Cell Tissue Res.** 2018; 373(2):477-85.
18. Mutoh N, Tani-Ishii N, Tsukinoki K, Chieda K, Watanabe K. Expression of toll-like receptor 2 and 4 in dental pulp. **J Endod.** 2007;33(10): 1183-6.
19. Muthukuru M, Darveau RP. TLR signaling that induces weak inflammatory response and SHIP1 enhances osteogenic functions. **Bone Research.** 2014;2(1):14031.
20. Bordagaray MJ, Fernández A, Astorga J, Garrido M, Hernández P, Chaparro A, et al. CpG Single-Site Methylation Regulates TLR2 Expression in Proinflammatory PBMCs From Apical Periodontitis Individuals. **Front Immunol.** 2022;13.
21. Hui T, A P, Zhao Y, Wang C, Gao B, Zhang P, et al. EZH2, a potential regulator of dental pulp inflammation and regeneration. **J Endod.** 2014;40(8):1132-8.
22. Xu J, Yu B, Hong C, Wang CY. KDM6B epigenetically regulates odontogenic differentiation of dental mesenchymal stem cells. **Int J Oral Sci.** 2013; 5(4):200-5.
23. Shahbazian MD, Grunstein M. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation. **Annu Rev Biochem.** 2007;76:75-100.
24. Duncan HF, Smith AJ, Fleming GJ, Cooper PR. HDACi: cellular effects, opportunities for restorative dentistry. **J Dent Res.** 2011;90(12): 1377-88.
25. Kearney M, Cooper PR, Smith AJ, Duncan HF. Epigenetic Approaches to the Treatment of Dental Pulp Inflammation and Repair: Opportunities and Obstacles. **Front Genet.** 2018;9:311.
26. Luo Z, Wang Z, He X, Liu N, Liu B, Sun L, et al. Effects of histone deacetylase inhibitors on regenerative cell responses in human dental pulp cells. **Int Endod J.** 2018;51(7): 767-78.
27. Kong Q, Liu L, Huang Y, Zhang F, Wei X, Ling J. The effect of octamer-binding transcription factor 4B1 on microRNA signals in human dental pulp cells with inflammatory response. **J Endod.** 2014;40(1):101-8.
28. Zhong S, Zhang S, Bair E, Nares S, Khan AA. Differential expression of microRNAs in normal and inflamed human pulps. **J Endod.** 2012;38(6):746-52.
29. Pichiorri F, Suh SS, Ladetto M, Kuehl M, Palumbo T, Drandi D, et al. MicroRNAs regulate critical genes associated with multiple myeloma pathogenesis. Proc Natl **Acad Sci USA.** 2008;105(35):12885-90.
30. Dave RS, Khalili K. Morphine treatment of human monocyte-derived macrophages induces differential miRNA and protein expression: impact on inflammation and oxidative stress in the central nervous system. **J Cell Biochem.** 2010;110(4):834-45.
31. Xue Q, Guo ZY, Li W, Wen WH, Meng YL, Jia LT, et al. Human activated CD4(+) T lymphocytes increase IL-2 expression by downregulating microRNA-181c. **Mol Immunol.** 2011;48(4):592-9.

32. Wang B, Hsu SH, Majumder S, Kutay H, Huang W, Jacob ST, et al. TGFbeta-mediated upregulation of hepatic miR-181b promotes hepatocarcinogenesis by targeting TIMP3. Oncogene. 2010;29(12):1787-97.
33. Liu X, Zhan Z, Xu L, Ma F, Li D, Guo Z, et al. MicroRNA-148/152 impair innate response and antigen presentation of TLR-triggered dendritic cells by targeting CaMKIIα. **J Immunol.** 2010;185(12):7244-51.
34. Kareta MS, Botello ZM, Ennis JJ, Chou C, Chédin F. Reconstitution and mechanism of the stimulation of de novo methylation by human DNMT3L. **J Biol Chem.** 2006;281(36):25893-902.
35. Shen W-C, Lai Y-C, Li L-H, Liao K, Lai H-C, Kao S-Y, et al. Methylation and PTEN activation in dental pulp mesenchymal stem cells promotes osteogenesis and reduces oncogenesis. **Nat Commun.** 2019;10(1):2226.
36. Yang RL, Huang HM, Han CS, Cui SJ, Zhou YK, Zhou YH. Serine Metabolism Controls Dental Pulp Stem Cell Aging by Regulating the DNA Methylation of p16. **J Dent Res.** 2021;100(1): 90-7.
37. Wang Q-N, Yan Y-Z, Zhang X-Z, Lv J-X, Nie H-P, Wu J, et al. Rescuing effects of periostin in advanced glycation end-products (AGEs) caused osteogenic and oxidative damage through AGE receptor mediation and DNA methylation of the CALCA promoter. **Chem Biol Interact.** 2022;354:109835.
38. Liu Z, Lee H-L, Suh JS, Deng P, Lee C-R, Bezouglaia O, et al. The ERα/KDM6B regulatory axis modulates osteogenic differentiation in human mesenchymal stem cells. **Bone Research.** 2022;10(1):3.
39. Hoang M, Kim JJ, Kim Y, Tong E, Trammell B, Liu Y, et al. Alcohol-induced suppression of KDM6B dysregulates the mineralization potential in dental pulp stem cells. **Stem Cell Res.** 2016;17(1):111-21.
40. Gao R, Dong R, Du J, Ma P, Wang S, Fan Z. Depletion of histone demethylase KDM2A inhibited cell proliferation of stem cells from apical papilla by de-repression of p15INK4B and p27Kip1. **Mol Cell Biochem.** 2013;379(1): 115-22.
41. Gu S, Liang J, Wang J, Liu B. Histone acetylation regulates osteodifferentiation of human dental pulp stem cells via DSPP. **Front Biosci** (Landmark Ed). 2013;18(3):1072-9.
42. Liu Z, Chen T, Han Q, Chen M, You J, Fang F, et al. HDAC inhibitor LMK-235 promotes the odontoblast differentiation of dental pulp cells. **Mol Med Rep.** 2018;17(1):1445-52.
43. Hussain A, Tebyaniyan H, Khayatan D. The Role of Epigenetic in Dental and Oral Regenerative Medicine by Different Types of Dental Stem Cells: A Comprehensive Overview. **Stem Cells Int.** 2022;2022:5304860.
44. Chen Y, Wang X, Wu Z, Jia S, Wan M. Epigenetic regulation of dental-derived stem cells and their application in pulp and periodontal regeneration. **PeerJ.** 2023;11:e14550.
45. Xu Y, Ren C, Zhao X, Wang W, Zhang N. microRNA-132 inhibits osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells via GDF5 and the NF-κB signaling pathway. **Pathol Res Pract.** 2019;215(12):152722.
46. Zhang Y, Li S, Yuan S, Zhang H, Liu J. MicroRNA-23a inhibits osteogenesis of periodontal mesenchymal stem cells by targeting bone

morphogenetic protein signaling. **Arch Oral Biol.** 2019;102:93-100.

47. Song Z, Chen LL, Wang RF, Qin W, Huang SH, Guo J, et al. MicroRNA-135b inhibits odontoblast-like differentiation of human dental pulp cells by regulating Smad5 and Smad4. **Int Endod J.** 2017;50(7):685-93.
48. Lu X, Chen X, Xing J, Lian M, Huang D, Lu Y, et al. miR-140-5p regulates the odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells via the Wnt1/β-catenin signaling pathway. **Stem Cell Res Ther.** 2019;10(1):226.
49. Qiu Z, Lin S, Hu X, Zeng J, Xiao T, Ke Z, et al. Involvement of miR-146a-5p/neurogenic locus notch homolog protein 1 in the proliferation and differentiation of STRO-1+ human dental pulp stem cells. **Eur J Oral Sci.** 2019;127(4): 294-303.
50. Liu C, Li Q, Xiao Q, Gong P, Kang N. CHD7 Regulates Osteogenic Differentiation of Human Dental Follicle Cells via PTH1R Signaling. **Stem Cells Int.** 2020;2020:8882857.
51. Banerjee S, Bacanamwo M. DNA methyltransferase inhibition induces mouse embryonic stem cell differentiation into endothelial cells. **Exp Cell Res.** 2010;316(2):172-80.
52. Burlacu A, Rosca A-M, Maniu H, Titorencu I, Dragan E, Jinga V, et al. Promoting effect of 5-azacytidine on the myogenic differentiation of bone marrow stromal cells. **Eur J Cell Biol.** 2008;87(3):173-84.
53. Qian Q, Qian H, Zhang X, Zhu W, Yan Y, Ye S, et al. 5-Azacytidine induces cardiac differentiation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells by activating extracellular regulated kinase. **Stem Cells Dev.** 2012;21(1):67-75.
54. Li S, Kong H, Yao N, Yu Q, Wang P, Lin Y, et al. The role of runt-related transcription factor 2 (Runx2) in the late stage of odontoblast differentiation and dentin formation. **Biochem Biophys Res Commun.** 2011;410(3):698-704.
55. Lee E-C, Kim Y-M, Lim H-M, Ki G-E, Seo Y-K. The Histone Deacetylase Inhibitor (MS-275) Promotes Differentiation of Human Dental Pulp Stem Cells into Odontoblast-Like Cells Independent of the MAPK Signaling System. **Int J Mol Sci.** 2020;21(16):5771.
56. Duncan HF, Smith AJ, Fleming GJ, Reid C, Smith G, Cooper PR. Release of bio-active dentine extracellular matrix components by histone deacetylase inhibitors (HDACi). **Int Endod J.** 2017;50(1):24-38.
57. Jin H, Park JY, Choi H, Choung PH. HDAC inhibitor trichostatin A promotes proliferation and odontoblast differentiation of human dental pulp stem cells. **Tissue Eng Part A.** 2013;19 (5-6):613-24.
58. Duncan HF, Smith AJ, Fleming GJ, Partridge NC, Shimizu E, Moran GP, et al. The Histone-Deacetylase-Inhibitor Suberoylanilide Hydroxamic Acid Promotes Dental Pulp Repair Mechanisms Through Modulation of Matrix Metalloproteinase-13 Activity. **J Cell Physiol.** 2016;231(4):798-816.
59. Cassidy N, Fahey M, Prime SS, Smith AJ. Comparative analysis of transforming growth factor-beta isoforms 1-3 in human and rabbit dentine matrices. **Arch Oral Biol.** 1997;42(3): 219-23.
60. Smith AJ. Vitality of the dentin-pulp complex in health and disease: growth factors as key mediators. **J Dent Educ.** 2003;67(6):678-89.

61. Mazzoni A, Tjäderhane L, Checchi V, Di Lenarda R, Salo T, Tay FR, et al. Role of dentin MMPs in caries progression and bond stability. **J Dent Res.** 2015;94(2):241-51.
62. Okubo T, Hayashi D, Yaguchi T, Fujita Y, Sakaue M, Suzuki T, et al. Differentiation of rat adipose tissue-derived stem cells into neuron-like cells by valproic acid, a histone deacetylase inhibitor. **Exp Anim.** 2016;65(1):45-51.
63. Jang S, Park S, Cho H-H, Yang U, Kang M, Park J-S, et al. Effect of Histone Deacetylase Inhibitors on Differentiation of Human Bone Marrow-derived Stem Cells Into Neuron-like Cells. 조선자연과학논문집. 2019;12(4):133-41.
64. Yamauchi Y, Cooper PR, Shimizu E, Kobayashi Y, Smith AJ, Duncan HF. Histone Acetylation as a Regenerative Target in the Dentine-Pulp Complex. **Front Genet.** 2020;11.