

ยีนก่อมะเร็ง

สิริฤกษ์ ทรงศิริวไล

สาขาอิมมูโนวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญที่สุดปัญหาหนึ่งของโลก ในปัจจุบันจำนวนผู้ป่วยและเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งได้เพิ่มจำนวนขึ้นทุกๆ ปี ในขณะที่จำนวนผู้ป่วยและเสียชีวิตจากโรคอื่นๆ เช่น โรคติดเชื้อ มีแนวโน้มลดลง เนื่องจากความเข้าใจสาเหตุ พยาธิกำเนิด และการรักษาที่เหมาะสมของโรคเหล่านั้น (1)

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีความก้าวหน้าอย่างมากในสาขาพันธุวิศวกรรม และอิมมูโนวิทยา และถูกนำมาใช้ในการศึกษากลไก พยาธิกำเนิดและพฤติกรรมของโรคมะเร็ง ทำให้ทราบว่าโรคมะเร็งเกิดเนื่องจากความผิดปกติของยีน ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์เอง (2) ความรู้อย่างนี้ทำให้เกิดความหวังว่า จะสามารถควบคุมและรักษาโรคมะเร็งได้ในอนาคตอันใกล้

นักวิทยาศาสตร์เชื่อกันมานานแล้วว่า พันธุกรรมมีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง เนื่องจากปัจจัยที่ก่อมะเร็งหลายชนิด เช่น นิโคตินในยาสูบ อะฟลาทอกซิน และรังสีแกมมา เป็นสิ่งที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagen) แต่กลไกในการเกิดโรคมะเร็งยังไม่ทราบแน่ชัด

ในปี พ.ศ. 2453 Rous พบว่าน้ำสกัดจากเซลล์เนื้อเยื่อของไก่ตัวหนึ่งที่กรองแฉกที่เรียวออกแล้ว ทำให้เกิดเนื้อเยื่อในไก่ตัวอื่นได้ (3) ในเวลาต่อมา เมื่อมีการใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน จึงพบว่าในน้ำสกัดนั้นมีเชื้อไวรัสในตระกูล retrovirus ซึ่งเป็นไวรัสที่มีสารพันธุกรรมเป็น RNA การศึกษาทางพันธุวิศวกรรมของโรคมะเร็งซึ่งได้เริ่มต้นอย่างจริง

ังในปี พ.ศ. 2519 โดยศึกษาไวรัสกลุ่มนี้โดยละเอียด ทำให้เข้าใจถึงกลไกการเกิดโรคมะเร็งทั้งจากไวรัสและสาเหตุอื่นๆ รวมทั้งกลไกการควบคุมยีนของ eukaryote ซึ่งเป็นประโยชน์มากในปัจจุบัน

บทความนี้จะสรุปความสัมพันธ์ระหว่างกลไกทางพันธุกรรม และการเกิดโรคมะเร็ง ความสัมพันธ์ระหว่างสารก่อมะเร็งต่างๆ ได้แก่ เชื้อไวรัส รังสี และสารเคมี รวมทั้งการประยุกต์ความรู้ทางพันธุวิศวกรรมของโรคมะเร็งในทางคลินิก

การก่อมะเร็งโดย retrovirus

Retrovirus ก่อให้เกิดมะเร็งทั้งในสัตว์และคน เป็นไวรัสที่มีสารพันธุกรรมเป็นชนิด RNA ในไวรัสชนิดเดียวกัน มีบางสายพันธุ์ที่ทำให้เกิดมะเร็ง ในขณะที่บางสายพันธุ์ไม่ทำให้เกิดโรคมะเร็ง การศึกษาละเอียดในระดับยีนพบว่า retrovirus มียีนพื้นฐาน 3 ยีน คือ ยีนที่สร้างโปรตีนแคปซิด (gag) โปรตีนส่วนนอก (env) และเอนไซม์ reverse transcriptase ในสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดมะเร็ง พบว่ามียีนเพิ่มขึ้น 1 ยีน (4) ไวรัสที่มียีนนี้จะมีความสามารถในการก่อมะเร็งสูง ยีนส่วนนี้เรียกว่ายีนก่อมะเร็ง (oncogenes) ปัจจุบันสามารถแยก oncogene จาก retrovirus ชนิดต่างๆ ได้ประมาณ 30 ยีน

Retrovirus มีลักษณะเฉพาะคือมี reverse transcriptase (RNA-directed DNA polymerase) เมื่อไวรัสเข้าไปในเซลล์ จะสร้างสาย DNA จากสาย RNA ของไวรัสโดยอาศัยเอนไซม์นี้ สาย DNA ที่ถูกสร้างขึ้นจะไปเชื่อม (integrate) เข้ากับสาย DNA ของเซลล์ที่ไวรัสอาศัยอยู่ ส่วนที่เป็น DNA ของไวรัสจะมี transcription เพื่อสร้างสาย RNA ส่วนหนึ่งจะสร้างต่อไปเป็นโปรตีนของไวรัส และรวมกับสาย RNA เป็นเชื้อไวรัสออกมานอกเซลล์แล้วเข้าไปอยู่ในเซลล์อื่นต่อไป ถ้าไวรัสมียีนก่อมะเร็งอยู่ด้วย ยีนก่อมะเร็งนี้ก็จะ transcribe ออกมาเป็นโปรตีน (5)

นอกจากจะพบยีนก่อมะเร็งในไวรัสกลุ่ม retrovirus ซึ่งเป็นไวรัสที่มีอุบัติการณ์การการติดเชื้อต่ำในมนุษย์ โรคมะเร็งที่เกิดขึ้นเองซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส ก็

มีความเกี่ยวข้องกับยีนก่อมะเร็งเช่นกัน เราสามารถกระตุ้นให้เซลล์ปกติในจานเพาะเลี้ยง ให้เปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งได้ โดยใช้สาย DNA ที่ได้จากเซลล์มะเร็งของมนุษย์ ซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ retrovirus และสามารถแยกยีนส่วนที่ก่อมะเร็งได้ ยีนนี้ยังสามารถทำให้เกิดมะเร็งในเซลล์อื่นได้อีก(6-8) ยีนก่อมะเร็งที่แยกได้โดยวิธีนี้ เกือบทั้งหมด คล้ายคลึงกับยีนก่อมะเร็งที่แยกได้จากไวรัส การค้นพบดังกล่าวแสดงว่าโรคมะเร็ง น่าจะเกิดจากความผิดปกติในระดับยีน

ต้นกำเนิดของยีนก่อมะเร็ง

การค้นพบที่สำคัญที่สุดอันหนึ่งทางพันธุวิศวกรรมของโรคมะเร็ง คือการพบว่าในเซลล์ปกติก็มียีนก่อมะเร็งอยู่ด้วยเช่นกัน มียีนของเซลล์ปกติส่วนที่เหมือนกับยีนก่อมะเร็งที่แยกได้จากไวรัสและจากเซลล์มะเร็งอื่นๆ เชื่อว่ายีนทั้งสามกลุ่มนี้เป็นยีนในตระกูลเดียวกันทั้งหมด(5) ยีนก่อมะเร็งที่แยกได้จากไวรัส เรียกว่า viral oncogene (v-onc) ส่วนที่พบในเซลล์ปกติ เรียกว่า cellular oncogene (c-onc) หรือ proto-oncogene (9,10)

นอกจากจะพบ cellular oncogene ในมนุษย์แล้ว ยังพบยีนนี้ได้ในสัตว์เกือบทุกชนิด ตั้งแต่ยีสต์ แมลงหวี่ และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม แสดงถึงการคงรักษายีนนี้ไว้ระหว่างวิวัฒนาการ ดังนั้นยีนกลุ่มนี้ต้องเป็นยีนสำคัญในการดำรงชีพของเซลล์

ต้นกำเนิดของยีนก่อมะเร็ง เชื่อว่ายีนนี้มีอยู่ในมนุษย์เป็นเวลานานตามสายวิวัฒนาการ ไวรัสเดิมไม่มียีนก่อมะเร็ง เมื่อเข้าไปอยู่ในเซลล์ปกติ จะไปเชื่อมกับสาย DNA ของเซลล์ และรับเอา c-onc จากเซลล์และเปลี่ยนแปลงในตัวไวรัสไปเป็น v-onc (11) เมื่อไวรัสนี้เข้าไปในเซลล์อื่น ก็จะถ่ายทอด v-onc ไปให้เซลล์นั้น และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง

ในมะเร็งบางชนิด เช่น neuroblastoma Wilms' tumour มีการขาดหายไปของยีนบางตำแหน่งในทั้งสอง alleles ขณะที่เซลล์ปกติในบริเวณใกล้เคียงมียีนปกติ หรือขาดหายไปเพียง allele เดียว และการทดลองเชื่อมเซลล์มะเร็งกับเซลล์ปกติ พบว่าลูก-

ผสมที่เกิดขึ้นเกือบทั้งหมดมีลักษณะ เหมือนเซลล์ปกติ แสดงว่าการเกิดมะเร็งยังถูกควบคุมด้วยยีนอีกกลุ่มหนึ่งที่จะกดการเกิดมะเร็ง เพื่อยีนกลุ่มนี้ขาดหายไปหรือไม่ทำงานจะเกิดมะเร็งขึ้น ถ้ายีนกลุ่มนี้กลับมาทำงานได้ (เช่นในกรณีการเชื่อมเซลล์ จะทำให้เซลล์มะเร็งซึ่งยีนกลุ่มนี้ไม่ทำงาน ได้รับยีนจากเซลล์ปกติ) ทำให้เซลล์กลับมาเป็นเซลล์ปกติได้ (12) ยีนกลุ่มนี้เรียกว่า anti-oncogenes

ทฤษฎียีนก่อมะเร็ง

ยีนก่อมะเร็ง เป็นยีนที่มีอยู่แล้วในเซลล์ปกติ เป็นยีนที่ทำหน้าที่ในการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ ยีนนี้อาจจะถูกกระตุ้นให้ทำงานมากในขณะที่เซลล์แบ่งตัว หรือในช่วงที่มีการเจริญเติบโต แต่เมื่อเติบโตเต็มที่แล้วยีนกลุ่มนี้จะถูกกดไม่ให้ทำงาน เมื่อมีตัวกระตุ้นที่เหมาะสม (เช่นการติดเชื้อไวรัส สารเคมีบางชนิด รังสี) ที่มีผลต่อโครโมโซม กระตุ้นให้ยีนกลุ่มนี้กลับมาทำงานเพิ่มมากขึ้นผิดปกติ จะทำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ซึ่งควบคุมไม่ได้ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและการทำงานของเซลล์ เกิดเป็นเซลล์มะเร็ง

การกระตุ้นยีนก่อมะเร็ง

การทำงานของยีนก่อมะเร็งที่พบในเซลล์ปกติ และที่พบในเซลล์มะเร็งมีความแตกต่างกันโดย

1. ด้านการทำหน้าที่ของยีน

ยีนก่อมะเร็งที่พบในเซลล์ปกติบางชนิดมีความแตกต่างกับยีนที่พบในเซลล์มะเร็งเล็กน้อย ทำให้โปรตีนที่ถูกสร้างขึ้นทำหน้าที่ต่างกัน เช่น ในมะเร็งของกระเพาะปัสสาวะมียีนก่อมะเร็ง c-H-ras ทำงานมากกว่าปกติ ยีนนี้มีความแตกต่างกับยีนเดียวกันในเซลล์ปกติที่ nucleotide 1 ตำแหน่งเนื่องจาก point mutation เปลี่ยนจาก guanine เป็น thymine โปรตีนที่ถูกสร้างขึ้นจึงทำหน้าที่ผิดไป (13,14)

2. ด้านปริมาณของโปรตีนของยีน

ยีนมะเร็งที่พบในเซลล์ปกติและในเซลล์มะเร็ง อาจมีหน้าที่เหมือนกัน แต่

มีปริมาณของโปรตีนของยีนไม่เท่ากัน ซึ่งอาจเกิดจาก

2.1 chromosomal translocation

มีการเคลื่อนย้ายตำแหน่งของยีนก่อมะเร็งจากตำแหน่งที่ถูกกดไม่ให้ทำหน้าที่ไปสู่ตำแหน่งที่มี transcription เกิดขึ้นมาก เช่น ใน Burkitt lymphoma มี translocation ระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 8 กับคู่ที่ 14 {t(8;14)} ทำให้ยีนก่อมะเร็ง c-myc เคลื่อนย้ายจากโครโมโซมคู่ที่ 8 ไปสู่ตำแหน่งที่สร้าง heavy chain ของ immunoglobulin ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มี transcription เกิดขึ้นมาก ยีน c-myc จึงทำหน้าที่มากขึ้น (15) ทำให้ปริมาณโปรตีนของยีน c-myc สูงขึ้นผิดปกติ

ในโรคมะเร็งพวก chronic myeloid leukemia (CML) มี translocation ระหว่าง โครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 {t(9;22) (q34;q11)} ยีน c-abl เคลื่อนจากโครโมโซมคู่ที่ 9 ไปสู่โครโมโซมคู่ที่ 22 และทำให้โปรตีนของยีน c-abl เพิ่มขึ้นผิดปกติ (16)

ข้อสนับสนุนอีกประการหนึ่งของกลไกนี้คือ ตำแหน่งของยีนก่อมะเร็งที่พบในปัจจุบันมักจะอยู่ที่ weak point ของโครโมโซม ทำให้ translocation เกิดขึ้นได้ง่าย

2.2 การหายไปของยีนที่ควบคุม

การขาดหายไปของยีนกลุ่ม anti-oncogenes ซึ่งอาจเกิดจาก deletion (เช่นใน neuroblastoma) หรือ mutation ซึ่งทำให้ยีนนี้เสียหน้าที่ไป ยีนก่อมะเร็งซึ่งถูกกดการทำงานอยู่นั้นจึงกลับมาทำหน้าที่ได้อีก

2.3 การเพิ่มจำนวนของยีนมะเร็ง

ในเซลล์ปกติมีจำนวนยีนก่อมะเร็งอยู่ 2 ชุดใน homologous chromosomes ถ้ามีการเพิ่มจำนวนของยีน ซึ่งอาจเกิดจาก amplification ของยีน (เช่นใน small cell lung carcinoma) ทำให้จำนวนยีนเพิ่มขึ้น เป็นเซลล์ละ 40 - 50

ชุด (17) หรือการติดเชื้อไวรัสที่มียีนก่อมะเร็ง ไวรัสจะ integrate เข้าไปในเซลล์ อาจเพิ่มจำนวนชุดของยีนขึ้นหลายเท่า ทำให้ปริมาณของโปรตีนของยีนเหล่านี้เพิ่มมากขึ้น

2.4 การได้รับยีนส่วนที่กระตุ้น transcription

การติดเชื้อไวรัส ไวรัสที่ไม่มียีนก่อมะเร็งสามารถก่อมะเร็งได้ โดยการเชื่อมยีนของไวรัส เข้าที่ตำแหน่งที่สัมพันธ์กับ cellular oncogene เมื่อไวรัสมี replication ก็จะเกิด transcription ของ cellular oncogene ไปด้วย ทำให้ปริมาณของโปรตีนของ cellular oncogene เพิ่มขึ้น (18)

2.5 การลดลงของ 5-methylcytosine

ใน eukaryotic cell การเติม methyl group ที่สาย DNA เป็นการกวดการทำงานของยีนวิธีหนึ่ง (19) ยีนของเซลล์มะเร็งมี methylation ลดลงจากเซลล์ปกติ เชื่อว่าสารก่อมะเร็งหลายชนิดทำให้เกิด demethylation ที่ตำแหน่งยีนก่อมะเร็ง ยีนนี้จึงสามารถกลับมาทำงานได้อีก

กลไกการเกิดโรคมะเร็งโดยยีนก่อมะเร็ง

รายละเอียดเกี่ยวกับกลไกการเกิดมะเร็ง เนื่องจากยีนก่อมะเร็งยังไม่ทราบแน่ชัด ในปัจจุบันเชื่อกันว่ายีนก่อมะเร็งให้ผลผลิตซึ่งเป็นโปรตีนที่ควบคุมกลไกการแบ่งตัวของเซลล์ โปรตีนของยีนก่อมะเร็งที่ทราบในปัจจุบัน ทำหน้าที่

1. เป็นเอนไซม์กลุ่ม protein kinase

โปรตีนของยีน src เป็นสาย polypeptides ขนาด 60 kd อยู่ที่ด้านในของเยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์กลุ่ม protein kinase โดยเติม phosphate ให้กับ tyrosine (20) substrates ของเอนไซม์นี้คือ

1. substrate ของ receptor คือ growth factor
2. vinculin ซึ่งเป็นโปรตีนที่เชื่อมระหว่างส่วน intracellular actin กับ adhesion plaque การเติม phosphate ให้

กับ vinculin ทำให้ส่วนที่ยึดเกาะกับเซลล์อื่นเสียหายที่ไป
เซลล์จะแข็งแรงจึงมีคุณสมบัติที่จะแพร่กระจายได้ง่าย และทำให้รูปร่าง
ของเซลล์ผิดไป (20)

3. เอนไซม์บางตัวใน anaerobic metabolism การเติม phosphate ให้กับ tyrosine ของเอนไซม์บางตัว อาจจะเป็นสาเหตุให้เซลล์แข็งแรงมีความทนต่อ anaerobic metabolism ได้ดีกว่าเซลล์ปกติ

โปรตีนในกลุ่มนี้ได้แก่ โปรตีนของยีน src, abl, fes

2. จับกับ guanosine triphosphate (GTP)

โปรตีนของยีน ras ที่อยู่ด้านในของเยื่อหุ้มเซลล์ สามารถจับกับ GTP ได้ (21) เชื่อว่าอาจทำหน้าที่ในการนำสัญญาณจากภายนอกเซลล์ ทำให้เซลล์แบ่งตัว

3. จับกับสาย DNA

โปรตีนของยีนกลุ่มนี้แข็งแรงบางยีน สามารถจับกับสาย DNA ที่อยู่ในนิวเคลียส เชื่อว่าตำแหน่งที่จับจะเป็นตำแหน่งของยีนที่ควบคุมยีนกลุ่มนี้แข็งแรง (หรืออาจเป็นตำแหน่งของ anti-oncogenes) ทำให้ยีนที่ถูกจับนั้นไม่สามารถสร้างโปรตีนไปยับยั้งการทำงานของยีนกลุ่มนี้แข็งแรง ยีนกลุ่มนี้แข็งแรงจึงสามารถเกิด transcription ได้

4. ทำหน้าที่เหมือน growth factor

การแบ่งตัวของเซลล์ได้รับอิทธิพลจากสารภายนอกเซลล์ที่เรียกว่า growth factor growth factor ภายนอกเซลล์จะจับกับ receptor บนผิวเซลล์ ทำให้ส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ของ receptor ของ growth factor สามารถกระตุ้นโปรตีนซึ่งอยู่ในไซโตพลาสซึม (messenger) นำสัญญาณเข้าไปในนิวเคลียส กระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัว

โปรตีนของยีน sis มีการเรียงตัวของกรดอะมิโนเหมือนกับ growth factor ตัวหนึ่งคือ B-chain ของ platelet-derived growth factor (22) ทำให้สามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ได้ด้วยตัวเอง ไม่ต้องอาศัยการควบคุมจากภายนอกเซลล์

5. ทำหน้าที่เหมือน receptor ของ growth factor

โปรตีนของยีนก่อมะเร็งบางยีนมีการเรียงตัวของกรดอะมิโน คล้ายกับส่วนที่อยู่ในเซลล์ของ receptor ของ growth factor ที่ถูกกระตุ้นแล้ว (activated intracellular portion) และเชื่อว่าทำหน้าที่เหมือนกัน ดังนั้นโปรตีนเหล่านี้จึงสามารถกระตุ้น intracellular messenger ได้เอง โดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้นจาก growth factor (23)

ความสามารถในการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งโดยไม่สามารถควบคุม ได้นี้ เชื่อว่าเกิดจากเซลล์สามารถกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวได้ด้วยตนเอง โดยไม่ต้องอาศัยปัจจัยภายนอกมาเกี่ยวข้อง (24)

ความสำคัญทางคลินิกของยีนก่อมะเร็ง

การเกิดมะเร็งต้องอาศัยการเปลี่ยนแปลงหลายขั้นตอนและใช้เวลานาน เช่น มะเร็งตับ อาจเริ่มจากการเปลี่ยนแปลงจาก acute HBV hepatitis, chronic active hepatitis, cirrhosis จนกลายเป็นมะเร็งตับ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจเกิดเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงเป็นลำดับขั้นในระดับยีน (25-27)

การกระตุ้นยีนก่อมะเร็งเพียงยีนเดียวไม่สามารถทำให้เกิดมะเร็งในเซลล์ ที่ได้จากเนื้อเยื่อปกติ จำเป็นต้องอาศัยการกระตุ้นยีนก่อมะเร็งหลายๆ ตัว ซึ่งทำหน้าที่ต่างๆ ร่วมกัน จึงจะเกิดเป็นมะเร็งได้ (28,29) กลไกดังกล่าวนี้แสดงถึงความซับซ้อนของระบบการควบคุมของยีนมนุษย์

ลำดับการทำงานของยีนแต่ละตัวก็มีความสำคัญเช่นกัน ยีนบางกลุ่มจะต้องถูกกระตุ้นก่อน เพื่อให้เซลล์นั้นมีคุณสมบัติเป็นอมตะ (immortalization) แต่ลักษณะภายนอกยังปกติ หลังจากนั้นยีนอีกกลุ่มหนึ่งจึงจะถูกกระตุ้น เพื่อให้เซลล์แบ่งตัวมากขึ้นโดยไม่มีที่สิ้นสุด ยีนกลุ่มหนึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงลักษณะภายนอกของเซลล์ เปลี่ยนแปลงสภาวะทางชีวเคมีของเซลล์ รวมทั้งปฏิกริยากับเซลล์รอบข้าง นอกจากนี้หลังจากที่เปลี่ยนแปลง เป็นเซลล์มะเร็งแล้ว

ยังมียีนอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งถ้าถูกกระตุ้นจะทำให้เซลล์มะเร็งมีความสามารถที่จะแพร่กระจาย หรือ รุกรานได้มากขึ้นด้วย เช่น ใน neuroblastoma ระยะ 1 และ 2 มีจำนวนของยีน N-myc ปกติ แต่ในระยะ 3 และ 4 มีจำนวนของยีน N-myc เพิ่มขึ้น อาจจะมีมากถึง เซลล์ละ 100-300 ชุด (30)

ตัวอย่างของกลไกการเกิดมะเร็งแบบหลายขั้นตอนที่ได้รับการศึกษากันมาก คือ Burkitt lymphoma เซลล์ B-lymphocyte ปกติ เมื่อติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr จะเกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทำให้สามารถที่จะเพาะเลี้ยงได้ตลอดไป (immortalization) แต่เซลล์นี้มีลักษณะภายนอกเหมือนเซลล์ปกติ และสาย DNA ของเซลล์ไม่สามารถ กระตุ้นให้เกิดมะเร็งได้ในเซลล์อื่นๆ แต่ถ้ามี translocation ระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 8 และ 14 ทำให้ปริมาณโปรตีนของยีน c-myc สูงขึ้น ร่วมกับกลไกบางอย่างที่ทำให้โปรตีน ของยีน B-lym-1 เพิ่มขึ้น เป็นผลให้เซลล์ปกติเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง

ประโยชน์ของการศึกษายีนก่อมะเร็ง

1. ด้านการวินิจฉัยมะเร็ง

การศึกษาความแตกต่างของยีนและโปรตีนของยีนระหว่างเซลล์ปกติ และ เซลล์มะเร็งจะทำให้สามารถแยกเซลล์ทั้งสองชนิดออกจากกันได้ การตรวจหายีนและโปรตีน ของยีนก่อมะเร็ง จะช่วยให้สามารถคัดเลือกรอยโรคระยะ เริ่มต้นที่สงสัยว่าเป็นมะเร็ง แต่ยังไม่ สามารถแยกได้โดยวิธีการทางพยาธิวิทยาว่ามีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งหรือไม่ เป็น การวินิจฉัยในระยะเริ่มต้น วิธีการตรวจ อาจตรวจหาโปรตีนของยีนก่อมะเร็งโดยใช้ mono-clonal antibody หรือตรวจหาในระดับยีนซึ่งมีความไวสูงที่สุดก็ได้

2. ด้านการจำแนกชนิดของมะเร็ง

ปัจจุบันการจำแนกชนิดของมะเร็งใช้ลักษณะทางพยาธิวิทยา เป็นสำคัญ การ แบ่งประเภทของมะเร็งตามพยาธิกำเนิด เช่น เกิดจากความผิดปกติของ เอนไซม์ tyrosine phosphokinase หรือเกิดจากความผิดปกติของ epidermal growth factor จะนำไป

สู่การพิจารณาเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมยิ่งขึ้น

3. ด้านการรักษามะเร็ง

การรักษาตามพยาธิกำเนิด เช่น การใช้ยายับยั้งเอนไซม์ tyrosine phosphokinase การใช้โปรตีนของ anti-oncogene อาจเป็นการรักษาโรคมะเร็งที่เหมาะสมในอนาคต การประยุกต์ความรู้ทางพันธุวิศวกรรมและทางอิมมูโนวิทยา เพื่อผลิต monoclonal antibody ต่อแอนติเจนของเซลล์มะเร็งที่เหมาะสม เช่น การทดลองใช้ monoclonal antibody ต่อโปรตีนของยีน c-myc, ras เป็นต้นร่วมกับการ conjugate กับทอกซิน ยารักษาโรคมะเร็งและสารกัมมันตรังสี อาจเป็นวิธีรักษามะเร็งที่จะเริ่มนำมาใช้ ในช่วง 2-3 ปีข้างหน้า (31)

4. การพยากรณ์โรค

ปริมาณของ oncogene บางยีนสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคมะเร็ง เช่น ใน chronic myeloid leukemia ปริมาณโปรตีนของยีน c-myc ลดลงในระยะโรคสงบ และจะเพิ่มขึ้นในระยะ blastic crisis ใน neuroblastoma ปริมาณของยีน N-myc มีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรค นอกจากนี้การพบยีนบางตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นร่วมกับยีนตัวอื่นๆ อาจใช้จำแนกความรุนแรงและพยากรณ์ผลการรักษาได้

5. การป้องกันโรคมะเร็ง

ในอดีตความพยายามในการให้ภูมิคุ้มกันต่อโรคมะเร็ง ไม่ประสบความสำเร็จ เนื่องจากขาดความเข้าใจเกี่ยวกับแอนติเจนของโรคมะเร็งรวมทั้ง กลไกของระบบอิมมูน ในปัจจุบันการศึกษาในระดับยีน การกระตุ้นระบบอิมมูนด้วยวิธีต่างๆ และความสามารถในการแยกแอนติเจนที่จำเพาะของเซลล์มะเร็ง ทำให้การใช้วัคซีนป้องกันมะเร็งอาจจะประสบความสำเร็จได้ในอนาคต

สรุป

โรคมะเร็งเกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของยีนที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ ใน

สภาวะปกติยีนเหล่านี้จะถูกกดไม่ให้ทำหน้าที่ หรือทำในระดับต่ำเท่าที่จำเป็นสำหรับเซลล์ เมื่อมีสิ่งกระตุ้นที่เหมาะสม เช่น เชื้อไวรัส สารเคมีบางชนิด รังสีแกมมา ซึ่งมีผลต่อยีนของร่างกาย ทำให้ยีนทำหน้าที่ผิดปกติไป ยีนก่อมะเร็งจึงสามารถทำงานได้และสร้างโปรตีนเพิ่มขึ้น โปรตีนของยีนหลายๆ กลุ่มทำงานร่วมกัน ทำให้เซลล์ปกติหลุดพ้นจากการควบคุมการแบ่งตัว จึงสามารถแบ่งเซลล์ได้เองโดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้นและการควบคุมจากภายนอก โปรตีนบางชนิดทำให้รูปร่างเซลล์เปลี่ยนแปลงไป มีความผิดปกติของการติดต่อกับเซลล์อื่น และประสิทธิภาพเคมีภายในเซลล์ ทำให้เซลล์ดังกล่าวเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง

ความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคมะเร็งในระดับยีนนี้ จะนำไปสู่การวินิจฉัยมะเร็งในระยะเริ่มแรก การจำแนกโรคที่เหมาะสม และการรักษามะเร็งที่มีประสิทธิภาพในอนาคตอันใกล้

เอกสารอ้างอิง

1. Sutnick AI, Lynch HT, Miller DG. Cancer in Southeast Asia. JAMA, 1984; 251:495-7.
2. Weinberg RA. A molecular basis of cancer. Sci Am 1983; 249(5) : 102-16.
3. Doctor Rous's remarkable rooster. Today's Health 1959; 27:64-5.
4. Duesberg PH, Vogt PK. Differences between the ribonucleic acids of transforming and nontransforming avian tumor viruses. Proc Natl Acad Sci USA 1970; 67:1673-80.
5. Bishop JM. Oncogenes. Sci Am 1982; 246(3):69-78.
6. Shih C, Weinberg RA. Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line. Cell 1982; 29:161-9.
7. Pulciani S, Santos E, Lauver AV, Long LK, Aaronson SA, Barbacid M. Oncogenes in solid human tumours. Nature 1982; 300:539-42.
8. Ochiya T, Fujiyama A, Fukushima S, Hatada I, Matsubara K. Molecular cloning of an oncogene from a human hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:4993-7.
9. Spector DH, Varmus HE, Bishop JM. Nucleotide sequences related to the transforming gene of avian sarcoma virus are present in the DNA of uninfected vertebrates. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75 : 4102-6.

10. Bishop JM, Enemies within : the genesis of retrovirus oncogenes. *Cell* 1981; 23:5-6.
11. Bishop JM, Courtneidge SA, Levinson AD, et al. Origin and function of avian retrovirus transforming genes. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1980; 44:919-30.
12. Green AR, Wyke JA. Anti-oncogenes : a subset of regulatory genes involved in carcinogenesis. *Lancet* 1985; ii;475-7.
13. Capon DJ, Chen EY, Levinson AD, Seeburg PH, Goeddel DV. Complete nucleotide sequences of the T24 human bladder carcinoma oncogene and its normal homologue. *Nature* 1983; 302:33-7.
14. Seeburg PH, Colby WW, Capon DJ, Goeddel DV, Levinson AD. Biological properties of human c-Ha-ras 1 genes mutated at codon 12. *Nature* 1984; 312:71-5.
15. Croce CM, Klein G. Chromosome translocations and human cancer. *Sci Am* 1985; 252(3):44-50.
16. de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1982; 300:765-7.
17. Klein G, Klein E. Evolution of tumours and the impact of molecular oncology. *Nature* 1985; 315:190-5.
18. Fung Y-KT, Lewis WG, Crittenden LB, Kung H-J. Activation of the cellular oncogene c-erbB by LTR insertion : molecular basis for induction of erythroblastosis by avian leukosis virus. *Cell* 1983; 33:357-68.
19. Watson JD, Tooze J, Kurtz DT. Recombinant DNA. New York : Scientific American Books, 1983:176-88.
20. Hunter T. The proteins of oncogenes. *Sci Am* 1984; 251(2):60-9.
21. McGrath JP, Capon DJ, Goeddel DV, Levinson AD. Comparative biochemical properties of normal and activated human ras p21 protein. *Nature* 1984; 310:644-9.
22. Waterfield MD, Scrase GT, Whittle N, et al. Platelet - derived growth factor is structurally related to the putative transforming protein p28^{sis} of simian sarcoma virus. *Nature* 1983; 304:35-9.
23. Downward J, Yarden Y, Mayes E, et al. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature* 1984; 307:521-7.
24. Heldin CH, Westermark B. Growth factors : mechanism of action and relation to oncogenes. *Cell* 1984; 37:9-20.
25. Knudson AG. Mutation and human cancer. *Adv Cancer Res* 1973;17:317-52.

26. Anonymous. Molecular mechanisms of tumour evolution. Lancet 1986; ii:780-1.
27. Scott RE, Wille JJ, Jr. Mechanisms for the initiation and promotion of carcinogenesis : a review and a new concept. Mayo Clin Proc 1984; 59:107-17.
28. Cooper GM. Activation of transforming genes in neoplasms. Br J Cancer 1984; 50:137-42.
29. Peters G, Lee AE, Dickson C. Concerted activation of two potential proto-oncogenes in carcinomas induced by mouse mammary tumour virus. Nature 1986; 320:628-31.
30. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. Science 1984; 224:1121-4.
31. Baldwin RW, Byers VS. Monoclonal antibodies in cancer treatment. Lancet 1986; i:603-5.