

เภสัชพันธุศาสตร์ของเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาต่อความเสี่ยงมะเร็งท่อน้ำดี

วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์*, เอี่ยมเดือน ประวาพ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ในตับและมะเร็งท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

Pharmacogenetics of Drug Metabolizing Enzymes in Association with Cholangiocarcinoma Risk

Veerapol Kukongviriyapan[†], Auemduan Prawan

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Liver Fluke and Cholangiocarcinoma Research Center, Khon Kaen University, 40002

มะเร็งท่อน้ำดีในประชากรภูมิภาคลุ่มแม่น้ำโขงแม้จะพบว่าปัจจัยสำคัญเป็นการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ แต่ยังคงคาดว่าปัจจัยอื่นมีบทบาทสำคัญในการอธิบายความเสี่ยงที่เพิ่มมากขึ้นในประชากรแถบนี้ เอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาที่มีความสำคัญทั้งในการกำจัดฤทธิ์ของสารมีพิษรวมทั้งสารก่อมะเร็งต่างๆ แต่ในอีกด้านหนึ่งเอนไซม์เหล่านี้สามารถเปลี่ยนแปลงกระตุ้นสารให้มีพิษเพิ่มขึ้นได้ ความแปรปรวนอย่างมากของการแสดงออกของการทำงานของเอนไซม์มักเกิดจากภาวะพันธุกรรมทางพันธุกรรม ที่มักทำให้แอลลีลมีความบกพร่องในการทำงาน มีผลทำให้เปลี่ยนแปลงความเสี่ยงต่อมะเร็งในผู้ที่ได้รับสารก่อมะเร็ง ยีนเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาในมะเร็งท่อน้ำดี ได้แก่ *CYP1A2*, arylamine-N-acetyltransferase-1 (*NAT1*) และ *NAT2*, NADPH-quinone oxidoreductase-1 (*NQO1*), glutathione-S-transferase M1 (*GSTM1*), *GSTT*, *GSTO1* และ methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) แอลลีลกลายพันธุ์ของยีนเหล่านี้มีผลเปลี่ยนแปลงความเสี่ยงต่อมะเร็งท่อน้ำดี โดยที่ *CYP1A2*1F*, *GSTT1 null*, *GSTO1* และ *MTHFR 677C>T* ทำให้เพิ่มความเสี่ยง ในขณะที่ slow *NAT2*, *NQO1*2* ทำให้ลดความเสี่ยง และ *NAT1* กลายพันธุ์ และ *GSTM1 null* ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงความเสี่ยง ยีนเหล่านี้มีผลเปลี่ยนแปลงความเสี่ยงของมะเร็งอาจสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงวิถีการเมแทบอลิซึมสารก่อมะเร็งที่ได้รับจากอาหารหรือสิ่งแวดล้อม

Cancer of the bile duct in populations of the Mekong basin has been recognized to be associated with liver fluke infection. However, other factors may also play important roles in relation to the high prevalence of cancer in populations of this region. Drug metabolizing enzymes are important in detoxifying toxic chemicals including carcinogenic agents. However, the enzymes can play another role in activating chemicals into more toxic metabolites. A large variation of activity of drug metabolizing enzymes is usually due to polymorphism of genes encoding these enzymes. The defective or variant alleles of drug metabolizing genes may modify the risk of cancer in people who expose to carcinogenic agents. Drug metabolizing genes mentioned in this review have been reported to be associated with cholangiocarcinoma risk. The genes included *CYP1A2*, arylamine-N-acetyltransferase-1 (*NAT1*) and *NAT2*, NADPH-quinone oxidoreductase-1 (*NQO1*), glutathione-S-transferase M1 (*GSTM1*), *GSTT*, *GSTO1* and methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*). The variant alleles which have been reported to cause an excessive risk include: *CYP1A2*1F*, *GSTT1 null*, *GSTO1* and *MTHFR 677C>T*, whereas, slow *NAT2* and *NQO1*2* show to decrease the risk and *NAT1* variants and *GSTM1 null* show no effect. These genes modify cancer risk probably by alterations of the metabolism of carcinogenic compounds from food and environment.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2555; 27 ฉบับพิเศษ (มะเร็งท่อน้ำดี): 413-21 • Srinagarind Med J 2012; 27 suppl (Cholangiocarcinoma): 413-21

*Corresponding Author: veerapol@kku.ac.th

บทนำ

การศึกษาการก่อมะเร็งจากสารเคมีได้เริ่มจากที่ ศัลยแพทย์ชาวอังกฤษ Sir Percivall Pott ได้ตั้งข้อสังเกตถึงความสัมพันธ์ของการเกิดมะเร็งของลูกอ้วนในเด็กกวาดปล่องไฟกับการสัมผัสกับสารน้ำมันดิน ที่จัดว่าเป็นสารจากสิ่งแวดล้อม ต่อมา Dr. Yamagawa และ Ichikawa ได้พิสูจน์ในสัตว์ทดลองว่าการทาสารน้ำมันดิน (coal tar) ที่มีองค์ประกอบสาร polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) จำนวนมากสามารถก่อมะเร็งผิวหนังได้ และในเวลาต่อมาสารเคมีก่อมะเร็งอีกหลายชนิดได้รับการพิสูจน์ ได้แก่ azo-dye (สีย้อมต่างๆ) nitrosamine, aflatoxin, cycasine เป็นต้น สารเคมีเหล่านี้โดยตัวมันเองมีพิษไม่มาก แต่ต้องถูกร่างกายเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยา (drug metabolizing enzyme: DME) ทำการกระตุ้นฤทธิ์ให้เพิ่มขึ้นเสียก่อนจึงมีพิษสูงขึ้น ดังนั้นบทบาทของ DME จึงเป็นที่สนใจถึงความเกี่ยวข้องกับกรก่อมะเร็ง

มะเร็งท่อน้ำดีในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยและประเทศเพื่อนบ้านมีความสัมพันธ์กับการติดพยาธิใบไม้ตับ อย่างไรก็ตามการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับอย่างเดียวยังไม่อาจอธิบายการเกิดมะเร็งในบุคคลต่างๆ ได้ไม่เพียงพอนัก ได้มีความพยายามวิเคราะห์ปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การสูบบุหรี่ ดื่มสุรา ลักษณะอาหารบริโภค และอื่นๆ สารเคมีที่อาจเกี่ยวข้อง เช่น PAH, ethanol, heterocyclic และ aromatic amine (food mutagen) aflatoxin (สารปนเปื้อนจากถั่ว) หรือ nitrosamine เป็นต้น สารเหล่านี้สามารถก่อมะเร็งในอวัยวะต่างๆ หลายตำแหน่ง เอนไซม์ที่มีบทบาทกระตุ้นฤทธิ์ และเอนไซม์ที่กำจัดพิษ (ตารางที่ 1) สาร dimethylnitrosamine (N-nitrosodimethylamine: NDMA) เป็นสารพิษต่อตับชักนำก่อมะเร็งตับซึ่งเป็นที่ทราบดี สามารถชักนำก่อมะเร็งท่อน้ำดีเมื่อสัตว์ทดลองได้ติดเชื้อพยาธิใบไม้ร่วมเท่านั้น¹ สารก่อมะเร็งที่อาจเกี่ยวข้องได้แก่ arsenic, dioxin, และ polychlorinated biphenyl (PCB)² การรักษามะเร็งชนิดนี้ที่ได้ผลดีด้วยการผ่าตัด³ การใช้ยาเคมียังไม่ประสบความสำเร็จมากนัก⁴ การศึกษาโดยยาที่มุ่งเป้าเพื่อให้มีการตอบสนองนั้นประสบความสำเร็จในมะเร็งบางชนิด⁵ แต่สำหรับมะเร็งท่อน้ำดียังมีข้อมูลจำกัด

ระบบเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาบทบาทต่อการเกิดมะเร็ง

เอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาเป็นกลุ่มเอนไซม์ที่มีความหลากหลายที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงสารเคมีทั้งภายในร่างกายและภายนอก ร่างกาย กลุ่มเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลง

สารเคมีจากภายนอก (xenobiotics) ในสัตว์มีวิวัฒนาการควบคู่ไปกับการวิวัฒนาการของพืชในสงครามเคมีระหว่างพืชกับสัตว์ โดยที่พืชสร้างสาร phytoalexin เพื่อป้องกันตัวเองจากสัตว์ (กินพืช) ในขณะที่สัตว์มีวิวัฒนาการของเอนไซม์ DME ตามหลังเพื่อกำจัดสารพิษเหล่านี้⁶ DME สามารถแบ่งเป็นกลุ่มๆ ประกอบด้วยกลุ่มที่ทำหน้าที่ด้วยการก่อหมู่ functional group ขึ้นในโมเลกุลสารเคมีด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน รีดักชัน หรือไฮดรอลิซิส ที่เรียกว่า การเปลี่ยนแปลงในระยะเวลาที่ 1 (phase 1 metabolism) เอนไซม์สำคัญในปฏิกิริยาระยะที่ 1 คือเอนไซม์ cytochrome P450 นอกจากนี้ยังมี flavin monooxygenase, epoxide hydrolase, esterase เป็นต้น สารเคมีอาจถูกเปลี่ยนแปลงในระยะเวลาที่ 1 แล้วนำไปสู่ปฏิกิริยา conjugation กับสารขับเสตราในร่างกาย (เช่น glucuronic acid, glutathione และ sulfate เป็นต้น) เพื่อให้โมเลกุลมีขั้ว (polar) และละลายน้ำได้ดีขึ้น สามารถขับถ่ายออกได้ง่ายขึ้น ปฏิกิริยาที่ทำกร conjugation สารเรียกว่าปฏิกิริยาในระยะเวลาที่ 2 (phase 2 metabolism) เอนไซม์ในปฏิกิริยาระยะที่ 2 ประกอบด้วยเอนไซม์ glucuronide transferase, glutathione transferase, N-acetyltransferase, sulfotransferase เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีโปรตีนจำเพาะที่ทำหน้าที่ลำเลียงขนส่งสารเคมีที่จำเพาะออกจากเซลล์ (transport proteins หรือ transporters) เพื่อการขับถ่ายที่บางครั้งเรียกว่าปฏิกิริยาระยะที่ 3 (phase 3 metabolism) แต่จะไม่ได้กล่าวถึงในบทความปฏิทัศน์นี้

เอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาทั้ง 2 ระยะทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา หรือเคมีต่างๆ โดยปฏิกิริยามักทำให้โมเลกุลสารนั้นมีความสามารถละลายน้ำเพิ่มขึ้น เพื่อช่วยในการกำจัดออกจากร่างกาย ในการนี้มักทำให้สารนั้นหมดฤทธิ์ลง แต่ในบางกรณีปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้นทำให้ได้สารใหม่ที่มีฤทธิ์เพิ่มขึ้นหรือได้สารที่ว่องไวปฏิกิริยาเพิ่มขึ้น ดังที่กล่าวข้างต้นว่าสาร PAHs นั้นจะก่อพิษต้องถูกเปลี่ยนแปลงก่อน โดยมักได้สาร epoxide intermediate ที่ว่องไวปฏิกิริยาสามารถทำปฏิกิริยากับโปรตีน หรือ DNA, RNA ได้สาร adduct ที่ทำให้สารชีวโมเลกุลเดิมทำหน้าที่เปลี่ยนไป หรือเสียหายไม่สามารถทำงานได้ ทำให้เซลล์บาดเจ็บ ตาย หรือสารพันธุกรรมเสียหาย การทำหน้าที่เปลี่ยนไปเกิดกลายพันธุ์ (mutation)

สารเคมีที่ก่อมะเร็งส่วนใหญ่ประมาณ 70% ต้องถูกเปลี่ยนแปลงให้มีฤทธิ์ก่อนที่จะก่อบาดเจ็บต่อสารชีวโมเลกุลของเซลล์ ดังนั้นการก่อสารว่องไวมีพิษจึงขึ้นกับ ด้านหนึ่งการทำงานของเอนไซม์ที่หน้าที่กระตุ้นฤทธิ์ และในอีกด้านหนึ่งขึ้นกับเอนไซม์ที่สามารถทำหน้าที่กำจัดพิษของสารนั้น ความสมดุลของเอนไซม์ทั้ง 2 แบบจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงพื้นฐาน

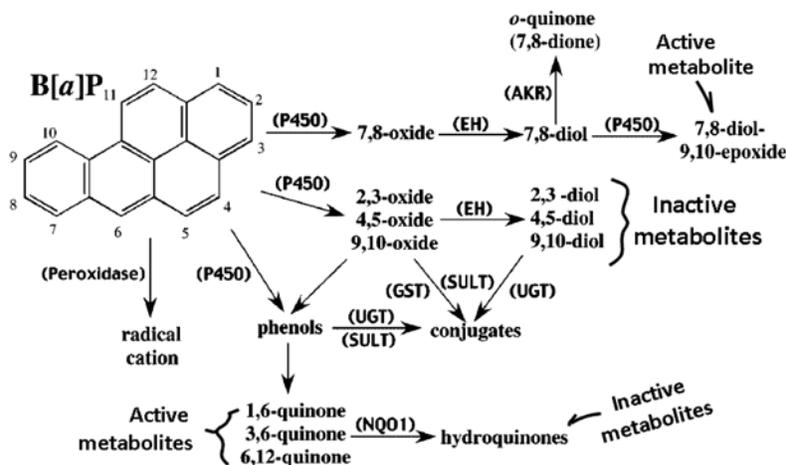
ของบุคคลต่อความเป็นพิษของสารก่อมะเร็ง การทำงานของเอนไซม์ทั้ง 2 ระยะมีความแปรปรวนอย่างมากในระหว่างบุคคลและในระหว่างเชื้อชาติ ปัจจัยสำคัญประการหนึ่งที่ก่อความแตกต่างนั้นคือลักษณะทางพันธุกรรมที่ควบคุมการทำงานของยีนเอนไซม์เหล่านี้

เอนไซม์สำคัญที่สามารถทำการกระตุ้นฤทธิ์ได้แก่ Cytochrome P450 ที่สำคัญ CYP1A1, 1A2, 1B1, 2E1, 2A7, 2A13 และ 3A4 นอกจากนี้ยังมีเอนไซม์ระยะที่ 2 ที่สำคัญ

คือ arylamine-N-acetyltransferase-1 (NAT1), NAT2, sulfotransferase (SULT) ในขณะที่เอนไซม์ที่มีบทบาทกำจัดฤทธิ์ ได้แก่ glutathione-S-transferase (GST), NADPH-quinone oxidoreductase-1 (NQO1), UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), epoxide hydrolase (EH) จะสังเกตว่าเอนไซม์จำนวนมากสามารถแสดงได้ทั้ง 2 บทบาท ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของสารเคมี วิธีการเปลี่ยนแปลงทางเคมี และเนื้อเยื่อที่ก่อปฏิกิริยา (รูปที่ 1)

ตารางที่ 1 สารเคมีก่อมะเร็ง ตำแหน่งที่เป็นมะเร็ง เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการมีฤทธิ์และทำลายฤทธิ์

Carcinogenic chemicals	Tumor	Activating enzymes	Detoxifying enzymes
PAHs (coal tar, tobacco): benzo[a]pyrene, dibenz[a]anthracene, chrysene, 3-methylcholanthrene, PCBs	Lung, skin, bladder	CYP1A1, 1A2, 1B1, EHs,	GSTs, UGTs, EHs, SULTs, NQO1
Aromatic, heterocyclic amines: (high temperature cooking) MeIQ, PhIP, benzidine, 2-naphthylamine, 2-aminofluorene (dyes)	Colon, bladder	CYP1A2, NQO1, NAT1, NAT2, SULTs	GSTs
Nitroso compounds: (smoked foods, tobacco) dimethylnitrosamine, NNN, NNK	Liver, lung, esophagus	CYP2E1, CYP2A6, CYP2A13	UGTs
Mycotoxins: (mould contamination) aflatoxins,	Liver, lung	CYP1A2 CYP3A4	GST-alpha,-mu



รูปที่ 1 วิธีเมแทบอลิซึมของสาร Benzo[a]pyrene สารถูกเปลี่ยนแปลงด้วย CYP1A1 และ 1A2 ได้ reactive metabolite สารกลุ่ม epoxides หรือ quinones เป็นสาร ultimate carcinogen สามารถทำปฏิกิริยากับชีวโมเลกุลให้บาดเจ็บ สารว่องไวปฏิกิริยาเหล่านี้ถูกกำจัดพิษด้วยเอนไซม์ epoxide hydrolase (EH), glutathione S-transferase (GST), sulfotransferase (SULT) และ NADPH-quinone oxidoreductase1 (NQO1) และ UDP-glucuronosyltransferase (UGT) ได้สารที่หมดฤทธิ์ EH มีบทบาททั้งเปลี่ยนแปลงสารให้มีฤทธิ์และทำให้หมดพิษ (ดัดแปลงจาก Shimada 2006)

ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยา

ยีนส่วนมากสามารถพบว่ามีแอลลีลได้หลายรูปแบบ ซึ่งอาจแตกต่างกันที่ nucleotide บางตำแหน่ง จึงเรียกภาวะของยีนว่า มีภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) แอลลีลแต่ละแบบอาจมีความสามารถในการทำงานที่แตกต่างกันได้ ขึ้นกับตำแหน่งที่กลายพันธุ์นั้นจะมีผลต่อการทำงานหรือไม่ ปัจจุบันทราบว่า DME ทั้งหลายมีพหุสัณฐานทางพันธุกรรม กล่าวคือ ทำให้ลักษณะปรากฏ (phenotype) ของบุคคลในความสามารถในการทำงานของ DME มีได้หลายลักษณะ ตั้งแต่ 1. ไม่มีการทำงานของเอนไซม์เลย (เช่น เพราะยีนขาดหายไปหมดหรือมีการกลายพันธุ์รุนแรง เช่น frame shift mutation) จึงจัดบุคคลเหล่านี้เป็น "Poor Metabolizer" (PM) 2. เอนไซม์ทำงานลดลงปานกลาง "Intermediate Metabolizer" (IM) (ส่วนมากเพราะมีจีโนไทป์แบบ heterozygous คือมียีนปกติร่วมกับยีนไม่ทำงาน) 3. มีเอนไซม์ทำงานปกติ "Rapid Metabolizer" (RM) (มีแอลลีลปกติทั้ง 2 ข้าง) หรือ 4. มีเอนไซม์ทำงานเร็วมากผิดปกติ "Ultra-rapid Metabolizer" (UM) (มักเกิดจากการมีจำนวนสำเนาแอลลีลปกติเพิ่มมากขึ้น) ความชุกของความผิดปกติของแอลลีลในประชากรต่างๆ มีความแตกต่างกัน ทำให้ความเสี่ยงพื้นฐานต่อสารเคมีเป็นพิษในประชากรมีความแตกต่างกันได้

ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน CYP1A1/2 และ 1B1

เอนไซม์ CYP1A และ CYP1B1 ทำปฏิกิริยากับสารยับยั้งเอนไซม์โมเลกุลตรงแบบราบ เช่น PAH ที่พบในบุหรี่ สารจากการเผาไหม้ของน้ำมัน ถ่านหิน นอกจากนี้ยังสามารถเปลี่ยนแปลงสาร heterocyclic amine (ตารางที่ 1) เช่น สารจากอาหารที่ปรุงด้วยความร้อนสูง กรดอะมิโนและ creatine จะถูกสลายได้สาร เช่น MeIQ, IQ, IQx, PhIP เป็นต้น หรือสีย้อมผ้า สีส้มสมอาหาร (ปัจจุบัน 2-naphthylamine, benzidine ถูกห้ามใช้) สาร polychlorinated biphenyls (PCB) สารที่ใช้ในอุตสาหกรรมต่างๆ ในน้ำมันหล่อลื่น น้ำมันหล่อเย็น ยาปราบศัตรูพืช เครื่องหนังพลาสติก และอีกมาก พบปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม CYP1A2 พบการทำงานในระดับเท่ากัน ส่วน CYP1A1 และ 1B1 พบที่เนื้อเยื่อนอกตับ ยีน CYP1A1 มีแอลลีลอย่างน้อย 11 แบบ (ดู <http://www.cypalleles.ki.se>) มีการกลายพันธุ์แบบต่างๆรวมทั้งแบบ missense แต่ผลกระทบต่อการทำงานเอนไซม์กลับไม่เด่นชัด ผลกระทบของพันธุกรรมต่อการทำงานจึงไม่ชัดเจน ทำนองเดียวกัน CYP1B1 มีแอลลีลอย่างน้อย 26 แบบ มีบทบาทสำคัญเช่นกันในการเปลี่ยนแปลงสารข้างต้นรวมทั้ง estrogen ให้กลายเป็นเมแทบอลิท์ที่ว่องไวปฏิกิริยาการกลายพันธุ์ของแอลลีลเหล่านี้พบ มีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์แต่ไม่มากนัก ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีนเดียวกับความเสี่ยงมะเร็งต่างๆ ไม่มีผลเด่นชัด แต่พบว่าเมื่อเกิดร่วมกับแอลลีลอื่นจะมีผลกระทบมากขึ้น ซึ่งจะกล่าวเมื่อถึงยีนที่เกี่ยวข้อง

ตารางที่ 2 ยีนเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยา แอลลีลพันธุกลาย และความชุกของแอลลีลพันธุกลาย

Gene	Variant alleles	Phenotype activity	Variant allele frequency			
			Thai	Chinese	Caucasian	African
CYP1A2	CYP1A2*1F	Higher inducibility	72.3	67	72.3	61
NAT2	NAT2*5, *6, *7	Slow acetylation	56.7	49	75	63
NAT1	NAT1*3, *10, *11, *14	Unchanged	49.6	50	21	51.5
NQO1	NQO1*2	Reduced activity	58.7	41.4	18	16
GSTM1	GSTM1 null	Gene deletion	67.2	44	53.5	26.1
GSTT1	GSTT1 null	Gene deletion	39.2	51	17.5	22
GSTO1	GSTO1*A140D	Unchanged	13	17	33.4	8.1
MTHFR	MTHFR C677T	Reduced activity	16.5	32.8	42	13

จาก 8, 13, 16, 17, 25

ส่วน CYP1A2 ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงสารก่อมะเร็งข้างต้นแล้วยังเปลี่ยนแปลงยาหลายชนิด เช่น theophylline, caffeine, clozapine, fluvoxamine, estradiol เป็นต้น ภาวะพหุพันธุกรรมทางพันธุกรรมพบมากกว่า 21 แบบ ในจำนวนนี้มีหลายแบบที่พบว่าเอนไซม์ทำงานลดลง เช่น CYP1A2*1C และ *1K ในขณะที่ CYP1A2*1F มีความสามารถถูกชักนำเพิ่มการทำงานสูงขึ้น โดยที่แอลลีลนี้มีความชุกในประชากรสูงมาก (คนไทยมีถึงร้อยละ 72) การวิเคราะห์ภาวะพหุพันธุกรรมทางพันธุกรรมของยีนจำนวนมากกับมะเร็งพบความสัมพันธ์ของผู้ที่มีแอลลีล CYP1A2*2C กับความเสี่ยงมะเร็งลำไส้ใหญ่ถึง 2 เท่า (odds ratio: 2.15, 95%CI: 1.36-3.39)⁷ ในการศึกษาของผู้มีพันธุกรรมและคณะพบว่าเฉพาะเพศชายเท่านั้นผู้มีจีโนไทป์แบบปกติ (wild type) คือ CYP1A1*1A จะมีความเสี่ยงต่อมะเร็งท่อน้ำดีน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่จีโนไทป์ CYP1A2*1F*1F โดยมี odds ratio 0.28, 95%CI: 0.08-0.94⁸ และทำนองเดียวกันจีโนไทป์ CYP1A2*1F นี้เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งตับอ่อนในผู้ที่สูบบุหรี่เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ ดังนั้นจึงพออธิบายว่า CYP1A2 ที่ทำงานเพิ่มขึ้นนั้นเกี่ยวข้องกับภาระกระตุ้นฤทธิ์สารก่อมะเร็งให้เพิ่มขึ้น ดังนั้นลักษณะพันธุกรรมแบบนี้จึงเพิ่มความเสี่ยงในผู้ที่สูบบุหรี่และได้รับสารก่อมะเร็งในกลุ่ม PAH

ภาวะพหุพันธุกรรมทางพันธุกรรมของยีน arylamine-N-acetyltransferase

ยีน arylamine-N-acetyltransferase (NAT) เป็น DME ระยะที่ 2 อยู่ใน cytosol ทำปฏิกิริยา acetylation ต่อสาร

จำนวนมาก เป็นเอนไซม์ชนิดแรกๆ ที่ทำให้มีข้อสันนิษฐานว่าเอนไซม์อาจดำรงอยู่ได้หลายแบบ หรือมีภาวะพหุพันธุกรรม และมีผลกระทบต่อลักษณะปรากฏหรือฟีโนไทป์ ยีนตระกูล NAT มี 2 ยีนคือ NAT1 และ NAT2 ผู้ที่มีแอลลีล NAT2 ที่บกพร่องจะเกิดอาการพิษต่อปลายประสาท (peripheral neuropathy) เมื่อใช้ยา isoniazid รักษาวัณโรค ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อยา sulfasalazine และ hydralazine เพิ่มขึ้น ในขณะที่ NAT1 เปลี่ยนแปลงยาซัลฟาบางชนิด และเปลี่ยนแปลงสารในร่างกาย คืออนุพันธ์ของ folate เอนไซม์ทั้ง 2 เปลี่ยนแปลงสารกลุ่ม heterocyclic amine ซึ่งเป็น food mutagen และ สาร aromatic amine แอลลีล NAT2 ที่บกพร่องมีผลให้ความสามารถทำปฏิกิริยา acetylation น้อยลง (slow acetylation) ประกอบด้วย 18 แบบ เกิดจาก SNP แบบต่างๆ ผสมกัน ที่สำคัญคือ NAT2*5, *6, *7 โดยมีความชุกของแอลลีลบกพร่องในประชากรเอเชียมีต่ำกว่าประชากรคอเคเซียน และคนผิวดำแอฟริกัน (ตารางที่ 2) ส่วน NAT1 ประกอบด้วยแอลลีลราว 27 แบบ ที่สำคัญคือ NAT1*10 ที่มีความชุกในคนไทยถึงร้อยละ 43.8 แต่มีต่ำกว่ามากในประชากรคอเคเซียน (ร้อยละ 18-20) แต่อย่างไรก็ตามการทำงานของเอนไซม์จากแอลลีลนี้ไม่พบแตกต่างจากแอลลีลปกติ โดยรวมแล้วคนไทยจะมีผู้ที่มีลักษณะเอนไซม์ NAT2 ทำงานบกพร่อง (เป็น homozygous defective allele) ร้อยละ 32.8 ในคนจีนร้อยละ 28.3 และคนคอเคเซียนร้อยละ 55.6

ตารางที่ 3 ภาวะพหุพันธุกรรมทางพันธุกรรมกับความเสี่ยงมะเร็งท่อน้ำดีและมะเร็งอื่นๆ

Gene	Variant allele	CCA risk	Other cancer risk
CYP1A2	CYP1A2*1F (-163C>A)	↑ (male)*	↑ pancreas (smokers) ↑ lung
NAT2	Slow acetylators	↓	↔ pancreas, ↑ bladder (smokers), ↔ colon, ↓ HCC
NAT1	Variant alleles	↔	↑ pancreas (smokers), ↑ bladder (slow NAT2 +smokers), ↔ colon, ↔ HCC
NQO1	NQO1*2 (609C>T)	↓	↑ breast, ↑ colon (Caucasian), ↓ bladder, ↓ lung
GSTM1	GSTM1 null	↔	↑ colon, ↑ lung, ↑ bladder (combination with GSTT1 null), ↑ prostate, ↔ renal
GSTT1	GSTT1 null	↑	↑ pancreas, ↑ colon (Caucasian), ↑ prostate, ↔ renal, ↑ HCC
GSTO1	GSTO1*A140D	↑	↑ breast (advanced), ↑ bladder (high As exposure), ↑ ALL, ↑ HCC
MTHFR	MTHFR 677 (WT)	↑ (+ TSER)	↓ colon, ↑ pancreas (Caucasian),
	MTHFR 677C>T	↑ (+ raw fish)	

* ข้อมูลในวงเล็บแสดงถึงความเสี่ยงที่เกิดขึ้นในเงื่อนไขที่ระบุ จาก 8-10, 14, 15, 17, 19, 20, 23-25

ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ NAT2 กับความเสี่ยงมะเร็งท่อน้ำดี รายงานของผู้นิพนธ์และคณะพบว่า ผู้ที่มีแอลลีลปกติทั้ง 2 ข้าง (homozygous wild type) จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งมากกว่า 3.8 เท่าของ ผู้ที่มีแอลลีลบกพร่อง NAT2*6 และ *7 ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ของ NAT1 กับความเสี่ยงมะเร็ง นอกจากนี้ไม่พบการมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างยีน NAT2 กับ NAT1 หรือร่วมกับ CYP1A2⁸

รายงานความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ NAT2 หรือ NAT1 กับมะเร็งอื่นๆ ได้แก่ slow acetylator ของ NAT2 กับความเสี่ยงมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในผู้ที่สูบบุหรี่ แต่ในทางตรงข้าม rapid acetylator ของ NAT2 กับความเสี่ยงของมะเร็งลำไส้ในผู้ที่บริโภคเนื้อ และหรือการสูบบุหรี่ เป็นปฏิสัมพันธ์ของการได้รับปัจจัยเสี่ยงคือสารก่อมะเร็งในอาหารหรือยาสูบ โดยการบริโภคเนื้อเพิ่มขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็ง นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับมะเร็งตับ ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ของ NAT1 กับมะเร็งตับ อย่างไรก็ตามรายงานที่ไม่พบความสัมพันธ์ของ NAT2 กับมะเร็งก็มีเช่นกัน⁹ ในอีกด้านหนึ่ง ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ NAT1 เพิ่มความเสี่ยงมะเร็งกระเพาะปัสสาวะลำไส้ และมะเร็งปอด แต่รายงานการศึกษาในประชากรขนาดใหญ่ไม่ยืนยันความสัมพันธ์ที่พบตามรายงานแรกๆ ที่เพิ่มความเสี่ยงมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ได้พบปฏิสัมพันธ์ของ NAT1*10, slow NAT2 และสูบบุหรี่ โดยที่ปัจจัยเดียวๆ ตามลำพังไม่เพิ่มความเสี่ยง¹⁰ โดยรวมแล้วหลักฐานที่ปรากฏส่วนมากในปัจจุบันแสดงความสัมพันธ์ความเสี่ยงกับลักษณะทางพันธุกรรมของ NAT2

ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน NADPH-quinone oxidoreductase-1

เอนไซม์ NADPH-quinone oxidoreductase-1 (NQO1) เป็นเอนไซม์ใน cytosol ที่ทำหน้าที่รีดักชันด้วยการถ่ายทอดอิเล็กตรอนพร้อมกัน 2 อิเล็กตรอนแก่ซัสเตรท ได้แก่ quinine, quinone, nitroaromatic และ azo dyes เช่น benzo[a]pyrene quinone อนุพันธ์ของไวปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเมื่อสารกลุ่ม PAH ถูกออกซิไดซ์ด้วย CYP1A โดยที่ NQO1 จะเปลี่ยนแปลงให้กลายเป็น hydroquinone ที่ไม่มีฤทธิ์ปฏิกิริยาถ่ายทอด 2 อิเล็กตรอนมีความสำคัญเนื่องจากการป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระขึ้น การเกิดอนุมูลอิสระมักเกิดจากการถ่ายทอด 1 อิเล็กตรอน เช่นโดยเอนไซม์ CYP ทำให้ในชั้นวาลเลนซออิเล็กตรอนมีอิเล็กตรอนโดดเดี่ยวขึ้น นอกจากนั้น NQO1 ยังมีบทบาทเป็นเอนไซม์ด้านออกซิเดชันโดยการจับทำลาย superoxide anion¹¹ ทำให้เอนไซม์

NQO1 มีบทบาทป้องกันเซลล์ (cytoprotection) ที่สำคัญ อย่างไรก็ตาม NQO1 กลับมีบทบาทตรงข้ามในการกระตุ้นสารให้มีฤทธิ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสาร aromatic และ heterocyclic amine ในอาหาร ให้เป็นสารก่อสารกลายพันธุ์เพิ่มขึ้น¹² ดังนั้นบทบาท 2 ด้านของเอนไซม์ที่อาจป้องกันหรือทำให้เสี่ยงมากขึ้น จะอาจแปรเปลี่ยนขึ้นอยู่กับสารก่อมะเร็งที่ได้รับ

ยีน NQO1 มีภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม แอลลีลที่สำคัญคือ NQO1*2 ซึ่งมี SNP (609C>T) ทำให้เกิด missense mutation ได้เอนไซม์ที่มีการทำงานลดลงมาก ในประชากรไทยมีความชุกของแอลลีลบกพร่องสูง (ตารางที่ 2) ทำให้มีผู้ที่เป็น homozygous mutant หรือแอลลีลผิดปกติทั้ง 2 ข้างสูงถึงร้อยละ 34.4 การศึกษาของผู้นิพนธ์และคณะพบว่าผู้ที่มีแอลลีล NQO1 ปกติ 2 ข้างหรือ rapid metabolizer จะมีความเสี่ยงต่อมะเร็งท่อน้ำดีมากกว่าผู้ที่มีแอลลีลบกพร่องอย่างน้อย 1 ข้างประมาณ 1.8 เท่าและความเสี่ยงนี้จะยิ่งสูงขึ้นในผู้ที่มีความบกพร่องของจีน GST ที่ทำหน้าที่กำจัดพิษของสาร นอกจากนี้ยังพบว่า rapid metabolizer ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งกระเพาะปัสสาวะในชาวเกาหลีโดยมี odds ratio: 1.6, 95% CI: 1.0-2.7 (13) แต่มีรายงานในทางตรงข้ามที่พบว่ากรรมแอลลีลบกพร่องเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม odds ratio: 1.37, 95%CI: 1.01-1.85¹⁴ แต่ก็มีรายงานที่ไม่พบความสัมพันธ์การศึกษา meta-analysis รวบรวมจากรายงานที่มีคุณภาพดีพบว่า variant NQO1 609C>T ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งทางเดินอาหารขึ้นเล็กน้อยและเฉพาะในประชากรคอเคเซียน¹⁵

ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน Glutathione-S-transferase

เอนไซม์ Glutathione-S-transferase (GST) มีอยู่มากกว่า 16 isoform โดยถอดรหัสจากยีนหลายยีน ที่สำคัญมีการศึกษามากคือ GST-M1, -T1, -P1 และ -O1 เอนไซม์ GSH ส่วนใหญ่อยู่ใน cytosol ทำปฏิกิริยาโดยใช้ GSH เป็น co-substrate สารซัสเตรทได้แก่ยาจำนวนมากและสารก่อไวปฏิกิริยา electrophile โดยทำให้หมดฤทธิ์ เช่น quinones, arene oxide และ α, β -unsaturated carbonyl, PAH, arsenic, acrolein, aflatoxins, heterocyclic amine เป็นต้น ทำให้ได้สาร glutathione conjugate (GSH-conjugate) ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงต่อได้อนุพันธ์ของ mercapturic acid ขับถ่ายทางปัสสาวะและน้ำดี แม้ว่า GST ทำปฏิกิริยากำจัดพิษเกือบเสมอไป แต่มีปฏิกิริยาที่เป็นข้อยกเว้นอยู่บ้างที่ทำให้ได้สารตัวกลางที่มีฤทธิ์เพิ่มขึ้น ได้แก่ ปฏิกิริยากับ alkyl

halide ขนาดเล็ก เช่น dichloromethane หรือทำการรีดิวซ์ arsenate เป็น arsenite ที่มีพิษมากขึ้น¹⁶ เอนไซม์เหล่านี้มักมีความสามารถในการทำปฏิกิริยาต่อสารซัลเฟตที่คาบเกี่ยวกันมาก ทำให้สารซัลเฟตที่ส่วนมากถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ได้หลายชนิด

ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมที่สำคัญของ GST ได้แก่ การขาดหายไปของยีน (GST null) ได้แก่ *GSTM1*0* และ *GSTT1*0* ซึ่งมีความชุกสูงในประชากรต่างๆ ส่วน *GSTP1* และ *GSTO1* มี missense mutation หลายแบบ ยีนกลายพันธุ์เหล่านี้มีการทำงานที่ลดลง ความชุกของ *GSTM1 null* และ *GSTT1 null* มีสูงถึงร้อยละ 67 และ 40 ส่วน *GSTO1*140D* variant มีความชุกค่อนข้างต่ำ (ตารางที่ 2) ที่น่าสนใจพบว่าการมีแอลลีล *GSTO1* พันธุ์กลายซึ่งไม่มีความผิดปกติของการทำงานของเอนไซม์ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งท่อน้ำดีถึง 8.5 เท่า (odds ratio: 8.5, 95% CI: 2.07-37.85)¹⁷ อย่างไรก็ตาม ประชากรที่ศึกษาซึ่งขนาดค่อนข้างเล็กจำเป็นต้องทำการยืนยันกันต่อไป การศึกษาของผู้นิพนธ์และคณะพบว่าผู้ที่ไม่มี *GSTT1* แอลลีลเลยจะมีความเสี่ยงต่อมะเร็งเพิ่มขึ้นเช่นกัน (odds ratio: 1.77, 1.13-2.78) ในขณะที่ *GSTM1* ไม่พบความสัมพันธ์กับมะเร็ง แต่การศึกษาอื่นพบว่า การมี *GSTM1*2/*2* เพิ่มความเสี่ยงมะเร็งลำไส้ใหญ่ (odds ratio: 1.53, 95% CI: 1.16-2.02)⁷ และเพิ่มเสี่ยงต่อมะเร็งปอดประมาณ 1.6 เท่าโดยพบเฉพาะในผู้ที่สูบบุหรี่ นอกจากนี้ *GSTM1 null* นี้สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด โดยพบผู้ที่ตอบสนองมีจีโนไทป์แบบ *GSTM1 null* ถึงร้อยละ 70 ในขณะที่ผู้ไม่ตอบสนองมีเพียงร้อยละ 46 ($p < 0.01$) โดยผู้ป่วยจะตอบสนองต่อยาในกลุ่ม platinum มากกว่ากลุ่มอื่น¹⁸ นอกจากนี้ *GSTM1 null* แต่ไม่ใช่ *GSTT1 null* หรือ *GSTP1 (105 Ile>Val)* ยังสัมพันธ์กับมะเร็งต่อมลูกหมาก¹⁹ การวิเคราะห์ meta-analysis ในมะเร็งลำไส้ใหญ่พบว่า *GSTM1 null*, *GSTT1 null* เพิ่มความเสี่ยงมะเร็งในประชากรคอเคเซียนขึ้นเล็กน้อย odds ratio 1.15, 95% CI: 1.06-1.25 และ 1.31, 95% CI: 1.12-1.54 แต่ไม่พบในประชากรจีน ส่วน *GSTP1 105Ile>Val* ไม่สัมพันธ์กับความเสี่ยงในทั้ง 2 ประชากร²⁰ แต่รายงานที่ไม่พบความสัมพันธ์ใดๆ ก็มีอีกมากเช่นกัน

รายงานของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ GSTs กับความเสี่ยงมีความหลากหลายมาก โดยอาจเกี่ยวข้องกับเชื้อชาติ สิ่งแวดล้อม และการมีปฏิสัมพันธ์กับยีนอื่นๆ ทำให้ความเสี่ยงมีการเปลี่ยนแปลงไปทั้งเพิ่มขึ้นหรือลดลง ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจถึงในมะเร็งท่อน้ำดีกับปัจจัยเสี่ยงรอบตัวในสิ่งแวดล้อม การศึกษาเพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงร่วมที่สามารถป้องกันได้จะช่วยลดอุบัติการณ์ของมะเร็งต่างๆ ได้

ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน Methylene tetra hydrofolate reductase

ยีน Methylene tetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) เป็นยีนที่ถอดรหัสสร้างเอนไซม์ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของ folate ทำการรีดิวซ์ 5,10-methylene tetrahydrofolate ไปเป็น 5-methyl tetrahydrofolate เพื่อใช้ในการเปลี่ยนแปลง homocysteine เป็น methionine ที่มีความสำคัญในกระบวนการ methylation สารสำคัญๆ ภายในเซลล์ จึงมีบทบาทตั้งแต่การส่งสัญญาณภายในเซลล์ และการควบคุมแสดงออกของยีน ในขณะที่ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม *MTHFR 677C>T* ทำให้เอนไซม์ทำงานลดลง ทำให้มี 5,10-methylene tetrahydrofolate เพิ่มขึ้นสำหรับการสังเคราะห์หรือซ่อมแซม DNA บทบาทของ *MTHFR* จึงมีความซับซ้อนมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำงานของเอนไซม์ยังขึ้นกับสิ่งแวดล้อม เช่น ภาวะโภชนาการอีกด้วย ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม *MTHFR 677C>T* มีอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำตัวเลขจากรายงานของประเทศไทยหลายรายงานให้ค่าประมาณร้อยละ 14-17 ในขณะที่ประชากรเอเชียอื่นและคอเคเซียนมีประมาณร้อยละ 30-40 และใกล้เคียงกับคนผิวดำ (ตารางที่ 2)

การศึกษาในมะเร็งลำไส้ใหญ่พบว่าผู้ที่มียีนในไทป์ homozygous ของแอลลีลบกพร่อง *MTHFR 677C>T* มีความเสี่ยงลดลง odds ratio 0.60, 95% CI: 0.46-0.78 อย่างไรก็ตาม ผู้ที่บริโภค folate มากเพียงพอก็มีความเสี่ยงน้อยกว่าผู้ที่ได้รับต่ำ และการดื่มแอลกอฮอล์ก็เพิ่มความเสี่ยงขึ้นด้วย²¹ แต่รายงานในทิศทางตรงข้าม หรือไม่พบความสัมพันธ์ก็มีปรากฏรายงานเช่นกัน แต่การมีแอลลีล *MTHFR 677T* จะเกิดผลข้างเคียงจากยา 5-FU มากกว่าและตอบสนองน้อยกว่าผู้ที่ป็น wild type²² ในขณะที่มะเร็งตับอ่อนนั้น *MTHFR 677T* มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในประชากรคอเคเซียน แต่ไม่ใช่ในชาวเอเชียและการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสริมสำคัญในการเพิ่มความเสี่ยงให้สูงยิ่งขึ้น²³ การศึกษาในมะเร็งท่อน้ำดีได้มีรายงานในประชากรเกาหลี พบว่าแอลลีลต่างๆ ของ *MTHFR C667T* ไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงมะเร็งโดยตรง แต่เมื่อวิเคราะห์ร่วมกับภาวะพหุสัณฐานของยีน promoter ของยีน thymidylate synthase (TS) ซึ่งมีความแปรปรวนของจำนวน tandem repeat (*TSER*) ตั้งแต่ 2 ลำเนาขึ้นไป โดยจำนวนลำเนาจะมีผลต่อการแสดงออกของยีน TS การวิเคราะห์พบว่าผู้ที่มี *TSER* แบบ 2R อย่างน้อย 1 ข้างร่วมกับ *MTHFR 667C/C* จะมีความเสี่ยงสูงขึ้นกว่าผู้ที่มี *TSER* แบบ 3R ขึ้นไปโดยมี odds ratio: 5.4, 95% CI: 1.2-23.6 ในขณะที่ผู้ที่มีแอลลีล *MTHFR 667T* ไม่มี

ผลกระทบ²⁴ อย่างก็ตามรายงานในผู้ป่วยคนไทยพบว่า *MTHFR 667T* ร่วมกับการบริโภคปลาดิบในภูมิภาคอีสาน จะเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญ²⁵

ภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีนกับสาเหตุของโรค

แม้ว่าการศึกษาจะแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีนกับมะเร็ง โดยพอจะอธิบายถึงสาเหตุเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเมแทบอลิซึมของสารก่อมะเร็ง แต่มีภาวะพหุสัญญาณของยีนหลายชนิดที่ลักษณะฟีโนไทป์หรือการทำงานเอนไซม์ไม่ได้เปลี่ยนแปลงไปจากปกติเลย ดังนั้นจึงไม่อาจอธิบายความเสี่ยงที่เปลี่ยนแปลงไปด้วยความสามารถของการทำงานเอนไซม์ ในกรณีนี้มีความเป็นไปได้คือตำแหน่งของ SNP ที่ตรวจในยีนนั้น มีความเชื่อมโยงโดยถ่ายทอดทางพันธุกรรมไปพร้อมกับยีนอื่นๆ ซึ่งอยู่ใกล้เคียง (มี linkage disequilibrium) ที่เป็นต้นเหตุของโรคที่แท้จริง ดังนั้น SNP ของยีน DME ยาที่พบจึงเป็นตัวบ่งชี้ (biomarker) ของอีกยีนหนึ่งเท่านั้น ดังนั้นการตรวจหาพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีน DME จึงทั้งเป็นการหายีนเอนไซม์ที่ก่อความเสี่ยงและเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของโรคไปด้วยในตัว

สรุป

ปัจจุบันมีหลักฐานที่พอรับฟังได้ว่าภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีนต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยีนของ DME มีบทบาทเกี่ยวข้องกับต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีแบบแผนการปรากฏของแอลลีลกลายพันธุ์ในประชากรไทย สอดคล้องกับประชากรเอเชียอื่นๆ แต่มีแตกต่างจากประชากรคอเคเซียนหรือแอฟริกา ทำให้ความเสี่ยงมีความแปรเปลี่ยนไปตามชาติพันธุ์ด้วย ยีนกลายพันธุ์อาจมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ โดยทำการทำงานให้ลดลง ไม่เปลี่ยนแปลง หรืออาจเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ก็ได้ ทำให้เปลี่ยนแปลงการเมแทบอลิซึมของสารก่อมะเร็งเกิดขึ้นได้ ทั้งในแง่อัตราความเร็วและวิถีทาง ดังนั้นการมีแอลลีลกลายพันธุ์บางแบบในบุคคลจึงสามารถเพิ่มหรือลดความเสี่ยงต่อมะเร็งชนิดหนึ่งๆ แต่อาจไม่ใช่มะเร็งทุกๆ แบบ ความเข้าใจถึงวิธีการได้รับสารพิษและความสัมพันธ์ของพหุสัญญาณของยีนเหล่านี้กับลักษณะฟีโนไทป์ของการทำงานเอนไซม์จะเพิ่มความเข้าใจในวิธีการป้องกันมะเร็งซึ่งควรเป็นมาตรการที่ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Thamavit W, Bhamarapavati N, Sahaphong S, Vajrasthira S, Angsubhakorn S. Effects of dimethylnitrosamine on induction of cholangiocarcinoma in *Opisthorchis viverrini*-infected Syrian golden hamsters. *Cancer Res.* 1978; 38:4634-9.
2. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet.* 2005; 366:1303-14.
3. Uttaravichien T, Buddhwasdi V. Opisthorchiasis and cholangiocarcinoma in the Northeast Thailand : Treatment by surgery. *Srinagarind Medical Journal.* 1995; 10:69-76.
4. Saeseow O, Sookprasert A, Bhudhisawad V, Laopaiboon V, Pirojkul C. Efficacy of capecitabine in patients with advanced cholangiocarcinoma *Srinagarind Med J* 2006; 21:318-25.
5. Kukongviriyapan V, Buranrat B. New strategy of cancer targeting chemotherapy. *Srinagarind Med J* 2009; 24:78-90.
6. Gonzalez FJ, Nebert DW. Evolution of the P450 gene superfamily: animal-plant 'warfare', molecular drive and human genetic differences in drug oxidation. *Trends Genet* 1990; 6:182-6.
7. Sachse C, Smith G, Wilkie MJ, Barrett JH, Waxman R, Sullivan F, et al. A pharmacogenetic study to investigate the role of dietary carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2002; 23:1839-49.
8. Prawan A, Kukongviriyapan V, Tassaneeyakul W, Pairojkul C, Bhudhisawasdi V. Association between genetic polymorphisms of CYP1A2, arylamine N-acetyltransferase 1 and 2 and susceptibility to cholangiocarcinoma. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14:245-50.
9. Agundez JA. Polymorphisms of human N-acetyltransferases and cancer risk. *Curr Drug Metab.* 2008; 9:520-31.
10. Walker K, Ginsberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B. Genetic polymorphism in N-Acetyltransferase (NAT): Population distribution of NAT1 and NAT2 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2009; 12:440-72.
11. Dinkova-Kostova AT, Talalay P. NAD(P)H:quinone acceptor oxidoreductase 1 (NQO1), a multifunctional antioxidant enzyme and exceptionally versatile cytoprotector. *Arch Biochem Biophys* 2010; 501:116-23.
12. De Flora S, Bannicelli C, D'Agostini F, Izzotti A, Camoirano A. Cytosolic activation of aromatic and heterocyclic amines. Inhibition by dicoumarol and enhancement in viral hepatitis B. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 6:69-74.
13. Choi JY, Lee KM, Cho SH, Kim SW, Choi HY, Lee SY, et al. CYP2E1 and NQO1 genotypes, smoking and bladder cancer. *Pharmacogenetics* 2003; 13:349-55.

14. Menzel HJ, Sarmanova J, Soucek P, Berberich R, Grunewald K, Haun M, et al. Association of NQO1 polymorphism with spontaneous breast cancer in two independent populations. *Br J Cancer* 2004; 90:1989-94.
15. Yu H, Liu H, Wang LE, Wei Q. A functional NQO1 609C>T polymorphism and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7:e30566.
16. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45:51-88.
17. Marahatta SB, Punyarit P, Bhudisawasdi V, Paupairoj A, Wongkham S, Petmitr S. Polymorphism of glutathione S-transferase omega gene and risk of cancer. *Cancer Lett* 2006; 236:276-81.
18. Li W, Yue W, Zhang L, Zhao X, Ma L, Yang X, et al. Polymorphisms in GSTM1, CYP1A1, CYP2E1, and CYP2D6 are associated with susceptibility and chemotherapy response in non-small-cell lung cancer patients. *Lung* 2012; 190:91-8.
19. Mo Z, Gao Y, Cao Y, Gao F, Jian L. An updating meta-analysis of the GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and prostate cancer: a HuGE review. *Prostate* 2009; 69:662-88.
20. Economopoulos KP, Sergentanis TN. GSTM1, GSTT1, GSTP1, GSTA1 and colorectal cancer risk: a comprehensive meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46:1617-31.
21. Kim J, Cho YA, Kim DH, Lee BH, Hwang DY, Jeong J, et al. Dietary intake of folate and alcohol, MTHFR C677T polymorphism, and colorectal cancer risk in Korea. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:405-12.
22. Tafin H, Wettergren Y, Odin E, Carlsson G, Derwinger K. Gene polymorphisms MTHFR C677T and MTRR A2756G as predictive factors in adjuvant chemotherapy for stage III colorectal cancer. *Anticancer Res* 2011; 31:3057-62.
23. Mazaki T, Masuda H, Takayama T. Polymorphisms and pancreatic cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2011; 20:169-83.
24. Ko KH, Kim NK, Yim DJ, Hong SP, Park PW, Rim KS, et al. Polymorphisms of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) and thymidylate synthase enhancer region (TSER) as a risk factor of cholangiocarcinoma in a Korean population. *Anticancer Res* 2006; 26:4229-33.
25. Songserm N, Promthet SS, Sithithaworn P, Pientong C, Ekalaksananan T, Park PW. MTHFR polymorphism and consumption of *Opisthorchis viverrini*-contaminated food-stuff: Effect on risk of cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand. *International Congress of Liver Fluke*; 2011 March, 7-8; Khon Kaen, Thailand.

