

ลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1 เพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูกในผู้ที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด

มยุรี วงศ์ประเทศ¹, วรณภา เศรษฐธรรม-อิชิตะ^{1,2*}, โสภิดา ภูทอง¹, ศีตกานต์ นัตพอบสุข^{1,3}

¹ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, ²กลุ่มวิจัย HPV & EBV and Carcinogenesis มหาวิทยาลัยขอนแก่น,

³วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

CYP1A1 m1 Polymorphism Increased Risk for Cervical Cancer in Oral Contraceptive Users

Mayuree Wongpratate¹, Wannapa Settheetham-Ishida^{1,2*}, Sophida Phuthong¹, Sitakan Natphopsuk^{1,3}

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University Khon Kaen, Thailand

²HPV & EBV and Carcinogenesis Research Group, Khon Kaen University Khon Kaen, Thailand

³Chulabhorn International College of Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand

หลักการและวัตถุประสงค์: มะเร็งปากมดลูกมีสาเหตุหลักจากการติดเชื้อเอชพีวี อย่างไรก็ตาม การได้รับยาคุมกำเนิดและปัจจัยทางพันธุกรรมอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก เอนไซม์ CYP1A1 มีบทบาทสำคัญในการกำจัดสารก่อมะเร็ง ดังนั้นลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* อาจส่งผลต่อการทำหน้าที่ของเอนไซม์และนำไปสู่ความไวในการเกิดมะเร็งที่แตกต่างกัน การวิจัยนี้ต้องการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1 ร่วมกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบ case-control study แบ่งอาสาสมัครสตรีออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจำนวน 204 ราย และกลุ่มสตรีสุขภาพดีจำนวน 204 ราย DNA ถูกสกัดจากเม็ดเลือดขาวของอาสาสมัครและตรวจหาลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1 โดยวิธี PCR-RFLP ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1 ร่วมกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกโดย uni-, multivariate logistic regression

ผลการศึกษา: จีนไทป์แบบ CC ของจีน *CYP1A1* m1 เพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก 10 เท่า ในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดระยะเวลา 5-10 ปี (95% CI=0.66-530.47, p=0.0455)

สรุป: ลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1 มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเป็นเวลานาน

Background and Objectives: HPV infection is the main cause for cervical cancer. However, contraceptive use and genetic background may raise a risk of developing cervical cancer. CYP1A1 plays an important role in carcinogenic detoxification. Therefore, genetic polymorphism in CYP1A1 may affect role of CYP1A1 leading to difference in susceptibility to cancer. The aim of this study was to investigate the association between CYP1A1 m1 polymorphism combined with oral contraceptives and cervical cancer risk in Northeastern Thai women.

Methods: The case-control study of women volunteers were divided into 2 groups, cervical cancer group (n=204) and healthy control group (n=204). DNA was extracted from white blood cells. CYP1A1 m1 polymorphism was detected by PCR-RFLP. Association between CYP1A1 m1 polymorphism combined with oral contraceptive use and cervical cancer risk was examined by uni-, multivariate logistic regression.

Results: Carriers of CC genotype of CYP1A1 m1 had 10-fold increased cervical cancer risk among women who take oral contraceptives for 5-10 years (95% CI=0.66-530.47, p=0.0455).

Conclusions: Our result suggests that CYP1A1 m1 polymorphism is associated with increased risk of cervical cancer in women who use oral contraceptives for long term.

*Corresponding author : Wannapa Settheetham-Ishida, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University Khon Kaen, Thailand. Tel/Fax [66]-43-348394, E-mail address: wannapa@kku.ac.th

คำสำคัญ: *CYP1A1* m1, มะเร็งปากมดลูก, ความเสี่ยง

Keywords: *CYP1A1* m1, Cervical Cancer, Risks

ศรีนครินทร์เวชสาร 2562; 34(5): 442-447 . • Srinagarind Med J 2019; 34(5): 442-447.

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของไทย อันดับสองรองจากมะเร็งเต้านม¹ และพบว่าเป็นสาเหตุการตายอันดับสี่ของการตายจากโรคมะเร็ง² การติดเชื้อเอชพีวี (HPV) เป็นสาเหตุหลักของการเป็นมะเร็งปากมดลูก³ แต่อย่างไรก็ตาม การได้รับยาคุมกำเนิดและปัจจัยทางพันธุกรรมอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก⁴⁻⁷

ในยาเม็ดคุมกำเนิดมีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบที่สำคัญ การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งหลายชนิด เช่นมะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกและมะเร็งปากมดลูก ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเอสโตรเจนมีผลต่อการกระตุ้นการแบ่งเซลล์ (cell proliferation) รวมทั้งการเมแทบอลิซึมของเอสโตรเจน นำไปสู่การเกิดอนุมูลอิสระ (free radical) ที่อาจก่อให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอ (DNA damage)^{4,8,9} *CYP1A1* m1 เป็นเอนไซม์ในตระกูล CYP1A1 เป็นเอนไซม์ที่ทำลายพิษใน cytochrome P450s (CYPs)¹⁰ มีบทบาทสำคัญในการเมแทบอลิซึมของเอสโตรเจน^{11,12} ลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1 ประกอบด้วยจีโนไทป์ 3 แบบ ได้แก่ TT, TC และ CC ซึ่งเกิดจากการแทนที่ของ thymine (T) เป็น cysteine (C) ที่ non coding region ของโครโมโซมคู่ที่ 15 (q22-24) ลักษณะทางพันธุกรรมของจีนที่แตกต่างกันนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ โดยอัลลีลชนิดมิวแทนท์ (อัลลีล C) พบว่าสัมพันธ์กับการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ (increased enzyme activity) เมื่อเทียบกับอัลลีลชนิดไวลด์ (อัลลีล T)^{10,13} ความแตกต่างในการทำงานของเอนไซม์นี้อาจนำไปสู่ความไวในการเกิดมะเร็งที่แตกต่างกัน (cancer susceptibility)¹¹ ในปัจจุบันมีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1 พบว่าสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด, มะเร็งช่องปาก, มะเร็งเม็ดเลือดขาว, มะเร็งต่อมลูกหมาก รวมถึงมะเร็งปากมดลูก¹⁴⁻¹⁸ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับมะเร็งปากมดลูก ผลการศึกษายังไม่ชัดเจน¹⁹⁻²³ นอกจากนี้ยังไม่พบการศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1 ร่วมกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดกับการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เพื่อเป็นข้อมูลในการบ่งชี้ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ในการคัดกรองสตรีกลุ่มเสี่ยงเพื่อลดอัตราการเป็นมะเร็งปากมดลูกต่อไป

วิธีการศึกษา

ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ case-control study กลุ่มตัวอย่างเป็นอาสาสมัครสตรีที่มาตรวจรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น และโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น แบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มศึกษาเป็นผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาและได้รับการวินิจฉัยจากสูติรีแพทย์ว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma (SCCA) จำนวน 204 ราย และกลุ่มควบคุมเป็นสตรีสุขภาพดีจำนวน 204 ราย ที่ไม่มีประวัติการเป็นมะเร็งชนิดใดๆ รวมทั้งไม่มีประวัติการฉายรังสี การผ่าตัดมดลูก และ/หรือ เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มได้มีการคัดเลือกให้มีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกัน (aged-match, ต่างกันไม่เกิน 5 ปี) อาสาสมัครทุกรายจะได้รับคำชี้แจงเกี่ยวกับวัตถุประสงค์และขั้นตอนการศึกษา ก่อนลงชื่อยินยอมตามแบบฟอร์มยินยอมให้ทำการศึกษาและตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับประวัติการเป็นมะเร็งปากมดลูกและการใช้ยาคุมกำเนิด การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของมหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE571482

การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1

เก็บตัวอย่างเลือดจากอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม ดีเอ็นเอถูกสกัดจากเม็ดเลือดขาวด้วยชุดสกัด GF-1 Blood DNA Extraction Kit (Vivantis, USA) ตรวจหาลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1 โดยวิธี polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) โดยใช้ไพรเมอร์ F 5'-CAG TGA AGA GGT GTA GCC GCT-3' และ R 5'-TAG GAG TCT TGT CTC ATG CCT-3' ส่วนประกอบของ PCR reaction mixture ประกอบด้วย Taq Master Mix 12.5 ไมโครลิตร, primer เส้นละ 0.2 ไมโครลิตร, distilled water 11.1 ไมโครลิตร, genomic DNA 1 ไมโครลิตร รวมปริมาตร 25 ไมโครลิตร การเพิ่มจำนวนดีเอ็นเอประกอบด้วย 3 ระยะได้แก่ 1) denaturation ที่อุณหภูมิ 94 °C 60 วินาที 2) annealing ที่อุณหภูมิ 57 °C 45 วินาที และ 3) extension ที่อุณหภูมิ 72 °C 45 วินาที จำนวนทั้งหมด 35 รอบ double distilled water ถูกใช้เป็น negative control ผลผลิตจาก PCR ถูกตรวจสอบโดย 2 % agarose gel ที่ย้อมด้วย ethidium bromide แล้วถ่ายภาพภายใต้แสง UV หลังจากนั้นผลผลิตจาก PCR ถูกนำมาย่อยด้วย เอนไซม์ *MspI* ใน NE buffer (New England, USA) incubate ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และนำมาวิเคราะห์จีโนไทป์ของจีน *CYP1A1* m1 โดยอัลลีลชนิดไวลด์ (wild type allele, T allele) มีขนาดดีเอ็นเอ 340 bp, อัลลีลชนิดมิวแทนท์ (mutant type allele, C allele) มีขนาดดีเอ็นเอ 200 bp และ 140 bp²⁴

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1 ร่วมกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดกับความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก ด้วย uni-, multivariate logistic

regression ที่ค่า odd ratios (OR) และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95 % confidence intervals (CI)) ด้วยโปรแกรม STATA V.14 กำหนด $p < 0.05$ ข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากตารางแสดงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างพบว่าสตรีที่มีการใช้และไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในกลุ่มควบคุม เท่ากับร้อยละ 40.2 และ 59.80 ตามลำดับ กลุ่มศึกษา เท่ากับร้อยละ 48.53 และ 51.47 ตามลำดับ จิน *CYP1A1* m1 มีความถี่ของจีโนไทป์แบบ TT TC และ CC ในกลุ่มควบคุม เท่ากับร้อยละ 25.50 49.00 และ 25.50 ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก เท่ากับร้อยละ 22.55 50.98 และ 26.47 ตามลำดับ (ตารางที่ 1) ผลการศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของจิน *CYP1A1* m1 กับการเป็นมะเร็งปากมดลูกพบว่าเป็นที่น่าสังเกตในกลุ่มสตรีที่มีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช้ โดยจีโนไทป์แบบ CC สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มสตรีที่มีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดระยะเวลา 5-10 ปี เมื่อเทียบกับจีโนไทป์แบบ TT โดยมีค่า OR เท่ากับ 10.00 (95%CI = 0.66-530.47, $p < 0.0455$) ในขณะที่ลักษณะทางพันธุกรรมของจิน *CYP1A1* m1 ไม่พบความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดและใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดน้อยกว่า 5 ปี (ตารางที่ 2)

วิจารณ์

เอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบที่สำคัญในยาเม็ดคุมกำเนิด การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า เอสโตรเจนที่เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดนำไปสู่การเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็ง ทั้งนี้ นอกจากเอสโตรเจน จะมีผลกระตุ้นการแบ่งเซลล์แล้ว สารเมแทบอลิต์จากการเมแทบอลิซึมของเอสโตรเจน เช่น 4-hydroxyestradiol และ catechol estrogens ยังทำหน้าที่เป็น procarcinogens ในการชักนำ gonotoxicity⁸ โดยการศึกษา ก่อนหน้านี้ได้ ทำการทดลองในหนู mice พบว่า catechol estrogens ชักนำการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial adenocarcinoma)²⁵ และการศึกษาในมนุษย์ ก็พบว่า ผู้ป่วยเนื้องอกมดลูกและผู้ป่วยเนื้องอก/มะเร็งเต้านม

ตรวจพบ 4-hydroxyestradiol ในระดับสูง²⁶⁻²⁸ ซึ่งชี้ให้เห็นว่า เอสโตรเจนมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง

CYPs เป็นกลุ่มเอนไซม์ใน cytochrome P450 มีบทบาทสำคัญในการเมแทบอลิซึม เอสโตรเจน เอนไซม์ *CYP1B1* พบว่ามีบทบาทสำคัญในการ เมแทบอลิซึมเอสโตรเจน นำไปสู่ 4-hydroxyestradiol และ catechol estrogens อย่างไรก็ตาม เอนไซม์ *CYP1A1* ก็มีบทบาทในการเมแทบอลิซึมเอสโตรเจนด้วยเช่นกัน การวิจัยนี้ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของจิน *CYP1A1* m1 ร่วมกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดกับการเป็นมะเร็งปากมดลูก ผลการศึกษพบว่าจีโนไทป์แบบ CC ของจิน *CYP1A1* m1 สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดมานาน (5-10 ปี) เมื่อเทียบกับจีโนไทป์แบบ TT ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า อัลลีล C ของจิน *CYP1A1* m1 ซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก ทั้งนี้การเพิ่มการทำงานของเอนไซม์อาจนำไปสู่การเพิ่ม เอสโตรเจนและ/หรือ catechol estrogens ในกระแสเลือด^{29,30} จึงอาจนำไปสู่การเป็นมะเร็งของเนื้อเยื่อที่มีความไวต่อฮอร์โมน (hormone-sensitive tissues) เช่น ปากมดลูก^{31,32} นอกจากนี้ *CYP1A1* mRNA expression ยังพบมากที่บริเวณปากมดลูกบริเวณ squamous region เมื่อเทียบกับ endometrium และ endocervix³³ ดังนั้นเอนไซม์ *CYP1A1* อาจมีบทบาทต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma ลักษณะทางพันธุกรรมของจิน *CYP1A1* m1 ร่วมกับการใช้ยาคุมกำเนิดเป็นระยะเวลานาน อาจนำไปสู่การเพิ่มการสะสมเอสโตรเจนและ/หรือสารเมแทบอลิต์ จึงนำไปสู่การเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก^{32,34}

สรุป

ลักษณะทางพันธุกรรมของจิน *CYP1A1* m1 สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดระยะเวลานาน ดังนั้นการตรวจหาปัจจัยทางพันธุกรรมและการให้ข้อมูลอาจช่วยคัดกรองสตรีที่มีความเสี่ยงและลดอัตราการเป็นมะเร็งปากมดลูกได้

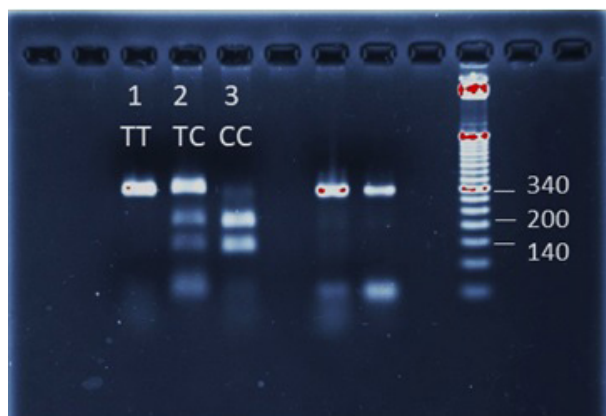
ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มประชากรตัวอย่าง

จีโนไทป์ <i>CYP1A1</i> m1	การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด					
	ไม่ใช้ (ร้อยละ)		ใช้ (ร้อยละ)		รวม (ร้อยละ)	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	กลุ่มศึกษา
TT	33 (16.17)	26 (12.75)	19 (9.30)	20 (9.80)	52 (25.50)	46 (22.55)
TC	57 (27.94)	49 (24.02)	43 (21.10)	55 (26.96)	100 (49.00)	104 (50.98)
CC	32 (15.69)	30 (14.70)	20 (9.80)	24 (11.77)	52 (25.50)	54 (26.47)
รวม	122 (59.80)	105 (51.47)	82 (40.20)	99 (48.53)	204 (100.00)	204 (100.00)

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1 ร่วมกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดกับความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูก

ระยะเวลาในการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด	จีโนไทป์ <i>CYP1A1</i> m1	กลุ่มควบคุม	กลุ่มศึกษา	Crude OR [95% CI, p]	Adjusted OR ^a [95% CI, p]
No	TT	33 (16.18)	26 (12.75)	1	1
	TC	57 (27.94)	49 (24.02)	1.09 [0.55-2.18, 0.7895]	1.22 [0.50-2.96, 0.668]
	CC	32 (15.69)	30 (14.71)	1.19 [0.55-2.59, 0.6339]	2.17 [0.70-6.70, 0.177]
	TC+CC	89 (43.63)	79 (38.73)	1.13 [0.60-2.14, 0.6952]	1.46 [0.62-3.43, 0.382]
< 5 ปี	TT	14 (6.86)	8 (3.92)	1	1
	TC	32 (15.69)	28 (13.73)	1.53 [0.51-4.86, 0.4049]	2.50 [0.56-11.12, 0.227]
	CC	19 (9.31)	14 (6.86)	1.29 [0.37-4.59, 0.6531]	3.97 [0.28-57.31, 0.311]
	TC+CC	51 (25.00)	42 (20.59)	1.44 [0.50-4.36, 0.4541]	2.62 [0.60-11.39, 0.198]
5 - 10 ปี	TT	5 (2.45)	4 (1.96)	1	1
	TC	8 (3.92)	12 (5.88)	1.88 [0.29-12.49, 0.4358]	1.56 [0.22-10.90, 0.655]
	CC	1 (0.49)	8 (3.92)	10.00 [0.66-530.47, 0.0455*]	8.18 [0.31-217.19, 0.209]
	TC+CC	9 (4.41)	20 (9.80)	2.78 [0.46-17.24, 0.1828]	2.15 [0.29-15.77, 0.452]
>10 ปี	TT	0 (0.00)	8 (3.92)	1	1
	TC	3 (1.47)	15 (7.35)	- ^b	- ^b
	CC	0 (0.00)	2 (0.98)	- ^b	- ^b
	TC+CC	3 (1.47)	17 (8.33)	- ^b	- ^b

^aปรับด้วย การติดเชื้อเอชพีวีและการสูบบุหรี่ของคู่ครอง, *ข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$, ^b drop เนื่องจากตัวอย่างมีค่าเป็นศูนย์



รูปที่ 1 ตัวอย่างเจลสำหรับการตรวจหาลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *CYP1A1* m1 โดยวิธี PCR-RFLP

กิตติกรรมประกาศ

ทุนวิจัยสำหรับคณาจารย์บัณฑิตศึกษาเพื่อให้สามารถรับนักศึกษาที่มีความสามารถและศักยภาพสูงเข้าศึกษาในหลักสูตรและทำวิจัยในสาขาที่อาจารย์มีความเชี่ยวชาญ ประจำปีการศึกษา 2560 บัณฑิตศึกษา มหาวิทยาลัยขอนแก่น (601JH209)

เอกสารอ้างอิง

1. Sangrajang S, Laowahutanont P, Sangariyavanich E, Petrith W. (Eds.). Hospital-based cancer registry annual report 2016. Bangkok: Pornsup printing, 2018.
2. Ministry of Public Health. Public Health Statistics A.D.2016. Bangkok: Ministry of Public Health, 2017.
3. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre): human papillomavirus and related diseases in Thailand. Barcelona: HPV Information Centre, 2017.
4. Natphopsuk S, Settheetham-Ishida W, Sinawat S, Pientong C, Yuenyao P, Ishida T. Risk factors for cervical cancer in northeastern Thailand: detailed analyses of sexual and smoking behavior. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13: 5489-95.
5. Settheetham-Ishida W, Singto Y, Kanjanavirojkul N, Chatchawan U, Yuenyao P, Settheetham D, et al. Co-risk factors for HPV infection in Northeastern Thai women with cervical carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev 2004; 5: 383-6.

6. Calhoun ES, McGovern RM, Janney CA, Cerhan JR, Iturria SJ, Smith DI, et al. Host genetic polymorphism analysis in cervical cancer. *Clin Chem* 2002; 48: 1218-24.
7. Kanjanavirojkul N, Pairojkul C, Yuenyao P, Patarapadungkit N. Risk factors and histological outcome of abnormal cervix with human papilloma infection in northeastern Thai-women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7: 567-70.
8. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Lett* 2005 28; 227: 115-24.
9. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 276-285.
10. Masson LF, Sharp L, Cotton SC, Little J. Cytochrome P-450 1A1 gene polymorphisms and risk of breast cancer: a huge review. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 901-15.
11. Rodriguez-Antona C, Gomez A, Karlgren M, Sim SC, Ingelman-Sundberg M. Molecular genetics and epigenetics of the cytochrome P450 gene family and its relevance for cancer risk and treatment. *Hum Genet* 2010; 127: 1-17.
12. Bozina N, Bradamante V, Lovrić M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009; 60: 217-42.
13. Cosma G, Crofts F, Taioli E, Toniolo P, Garte S. Relationship between genotype and function of the human CYP1A1 gene. *J Toxicol Environ Health* 1993; 40: 309-16.
14. Xie S, Luo C, Shan X, Zhao S, He J, Cai Z. CYP1A1 MspI polymorphism and the risk of oral squamous cell carcinoma: evidence from a meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2016; 4: 660-6.
15. Ding G, Xu W, Liu H, Zhang M, Huang Q, Liao Z. CYP1A1 MspI polymorphism is associated with prostate cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 3483-91.
16. Zhuo W, Zhang L, Wang Y, Zhu B, Chen Z. CYP1A1 MspI polymorphism and acute myeloid leukemia risk: meta-analyses based on 5018 subjects. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 62.
17. Ji YN, Wang Q, Lin XQ, Suo LJ. CYP1A1 MspI polymorphisms and lung cancer risk: an updated meta-analysis involving 20,209 subjects. *Cytokine* 2012; 59: 324-34.
18. Ding B, Sun W, Han S, Cai Y, Ren M, Shen Y. Cytochrome P450 1A1 gene polymorphisms and cervical cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0210.
19. Sugawara T, Nomura E, Sagawa T, Sakuragi N, Fujimoto S. CYP1A1 polymorphism and risk of gynecological malignancy in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 785-90.
20. Juárez-Cedillo T, Vallejo M, Fragoso JM, Hernández-Hernández DM, Rodríguez-Pérez JM, Sánchez-García S. et al. The risk of developing cervical cancer in Mexican women is associated to CYP1A1 MspI polymorphism. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1590-5.
21. Abbas M, Srivastava K, Imran M, Banerjee M. Association of CYP1A1 gene variants rs4646903 (T>C) and rs1048943 (A>G) with cervical cancer in a North Indian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 68-74.
22. Tan YH, Sidik SM, Syed Husain SN, Lye MS, Chong PP. CYP1A1 MspI polymorphism and cervical carcinoma risk in the multi-ethnic population of Malaysia: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 57-64.
23. Jain V, Rathe YK, Amle D, Mishra PK, Patra PK. Polymorphism of CYP1A1 gene variants rs4646903 and rs1048943 relation to the incidence of cervical cancer in Chhattisgarh. *Environ Toxicol Pharmacol* 2017; 52: 188-92.
24. Hussein AG, Pasha HF, El-Shahat HM, Gad DM, Toam MM. CYP1A1 gene polymorphisms and smoking status as modifier factors for lung cancer risk. *Gene* 2014; 541: 26-30.
25. Newbold RR, Liehr JG. Induction of uterine adenocarcinoma in CD-1 mice by catechol estrogens. *Cancer Res* 2000 15; 60: 235-7.
26. Lemon HM, Heidel JW, Rodriguez-Sierra JF. Increased catechol estrogen metabolism as a risk factor for nonfamilial breast cancer. *Cancer* 1992; 69: 457-65.
27. Liehr JG, Ricci MJ, Jefcoate CR, Hannigan EV, Hokanson JA, Zhu BT. 4-Hydroxylation of estradiol by human uterine myometrium and myoma microsomes: implications for the mechanism of uterine tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9220-4.
28. Liehr JG, Ricci MJ. 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3294-6.
29. Matos A, Castelão C, Silva APD, Alho I, Bicho M, Medeiros R, et al. Epistatic interaction of CYP1A1 and COMT polymorphisms in cervical cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 1-7.
30. Kleine JP, Camargo-Kosugi CM, Carvalho CV, Silva FC, Silva ID. Analysis of CYP1A1 and COMT polymorphisms in women with cervical cancer. *Genet Mol Res* 2015; 14: 18965-73.

31. Chung SH, Franceschi S, Lambert PF. Estrogen and ERalpha: culprits in cervical cancer? Trends Endocrinol Metab 2010; 21: 504-11.
32. Bolton JL, Thatcher GR. Potential mechanisms of estrogen quinone carcinogenesis. Chem Res Toxicol 2008; 21: 93-101.
33. Vadlamuri SV, Glover DD, Turner T, Sarkar MA. Regiospecific expression of cytochrome P4501A1 and 1B1 in human uterine tissue. Cancer Lett 1998; 122: 143-50.
34. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. Int J Gynecol Cancer 2003; 13: 103-10.

SMJ