ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *VDR (Fok1)* กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย

ฉัตชญา ดลประสิทธิ์[1] วรรณภา อิชิดะ[1] ศีตกานต์ นัดพบสุข[1] ดาริวรรณ เศรษฐีธรรม[2]
วิไลวรรณ กฤษณะพันธ์[1] ดนัย ทิวาเวช[3*]

[1]ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาขอนแก่น
[2]ภาควิชาภาควิชาวิทยาศาสตร์อนามัยสิ่งแวดล้อม คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาขอนแก่น
[3]งานชีววิทยามะเร็ง กลุ่มงานวิจัย กองสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

Fok1 เป็นวิตามินดีรีเซพเตอร์ยีนอยู่ในโครโมโซมคู่ที่ 12 (12q13.11) ที่มีบทบาทในกระบวนการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งและการสร้างหลอดเลือดเข้าสู่ก้อนมะเร็ง นอกจากนี้ยังส่งเสริมการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและการทำลายตัวเองของเซลล์มะเร็ง พบว่า *Fok1* มีความหลากหลายทางพันธุกรรม โดยมีจีโนไทป์ 3 แบบ คือ CC CT และ TT โดยจีโนไทป์แต่ละแบบจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกแตกต่างกัน ดังนั้น การวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ *Fok1* กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก โดยทำการศึกษาในสตรีที่อยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย จำนวนสองกลุ่มคือ กลุ่มปกติและกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก จำนวนกลุ่มละ184 ราย ทั้งสองกลุ่มมีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกัน ทำการศึกษาความหลากหลายของ *Fok1* จาก DNA ของเม็ดเลือดขาว ด้วยเทคนิค real-time polymerase chain reaction (PCR) ร่วมกับ TaqMan Probe ผลการศึกษาพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *Fok1* ไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p>0.05) อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มสตรีที่มีคู่นอนสูบบุหรี่พบว่า *Fok1* ที่มีจีโนไทป์แบบ TT จะลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก 0.52 เท่า (95%Cl = 0.26-1.04, p = 0.046) และในกลุ่มสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิด พบว่า *Fok1* ที่มีจีโนไทป์แบบ CT สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกได้ 0.34 เท่า (95%Cl = 0.14-0.83, p = 0.018) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีจีโนไทป์แบบ CC การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *Fok1* มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในกลุ่มสตรีที่มีคู่นอนสูบบุหรี่และรับประทานยาคุมกำเนิด

คำสำคัญ: *Fok1*, วิตามินดีรีเซพเตอร์, ความหลากหลายทางพันธุกรรม, มะเร็งปากมดลูก

***Corresponding author**
ดนัย ทิวาเวช
งานชีววิทยามะเร็ง กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
E-mail : tdnai@hotmail.com

Association between *VDR (Fok1)* Polymorphism and Cervical Cancer Risk among Women in Northeastern Thailand

Chatchaya Dolprasit[1], Wannapa Settheetham-Ishida[1], Sitakan Natphopsuk[1], Dariwan Settheetham[2], Wilaiwan Khrisanapant[1], Danai Tiwawech[3*]

[1]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University,
[2]Department of Environmental Health, Faculty of Public Health, Khon Kaen University,
[3]National Cancer Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand.

Abstract

Fok1 is a vitamin D receptor gene that located in chromosome 12 (12q13.11). This gene plays a crucial role in inhibition of cell proliferation and angiogenesis, in addition, promotes cell differentiation and apoptosis of cancer cells. There are three genotypes of the *Fok1* including CC, CT and TT genotypes. Individuals with each genotype might contribute a risk of cancer development differently. Therefore, the purpose of this study was to investigate the association between *Fok1* polymorphism and cervical cancer risk in Northeastern Thai women. The subjects were divided into two groups: control group (n=184) and cervical cancer group (n=184). Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes and analyzed for *Fok1* polymorphism by real-time polymerase chain reaction (PCR) with TaqMan Probe. No significant association between *Fok1* polymorphism and the risk for cervical cancer was observed. However, among women with smoking partners who carried TT genotype had a 0.52-fold (95%Cl = 0.26-1.04, p = 0.046) lower risk for cervical cancer as compared with those carried CC genotype. In addition, among women who used oral contraceptives that carried CT genotype had a 0.34-fold (95%Cl = 0.14-0.83, p = 0.018) lower risk for cervical cancer as compared with those carried CC genotype. In conclusion, the genetic polymorphism of *Fok1* is associated with risk for cervical cancer development among who had smoking partner and oral contraceptive user.

Keywords: *Fok1*, Vitamin D receptor, genetic polymorphism, cervical cancer

***Corresponding author**
Danai Tiwawech
Research Division, National Cancer Institute
E-mail : tdnai@hotmail.com

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุข มะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในสตรีไทย ที่มีปัจจัยหลักเกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี[1] อย่างไรก็ตามเอชพีวีไม่ได้เป็นสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกทุกราย ซึ่งทำให้สันนิษฐานได้ว่าอาจจะมีปัจจัยอื่นโดยเฉพาะปัจจัยด้านพันธุกรรมและพฤติกรรมเสี่ยงที่ร่วมส่งเสริมให้มีการพัฒนาของเซลล์ปากมดลูกจนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง ซึ่งยังไม่มีข้อมูลอย่างแน่ชัด อีกทั้งวัคซีนที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อเอชพีวีในปัจจุบัน สามารถป้องกันได้เพียงร้อยละ 70 เท่านั้น[2] ดังนั้นการสืบค้นหาสาเหตุและป้องกันการเกิดโรคได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกก่อนที่โรคมะเร็งกระจายไปยังส่วนต่างๆของร่างกายจะทำให้สามารถลดอุบัติการณ์และอัตราการตายจากโรคมะเร็งปากมดลูกลงได้ในอนาคต

ยีนตัวรับวิตามินดี (vitamin D receptor, VDR) เป็นยีนชนิดหนึ่งที่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของวิตามินดี ทำหน้าที่คัดลอกตัวรับที่จะจับกับวิตามินดี เมื่อ VDR เมื่อจับกับวิตามินดีจะกลายเป็น calcitriol–VDR complex มีผลกระตุ้นกระบวนการถอดรหัสพันธุกรรมของยีนเป้าหมาย เช่น calbindin, osteocalcin, และ 24–hydroxylase[3] เป็นต้น นอกจากวิตามินดีจะเกี่ยวข้องกันเมตาบอลิซึมของแคลเซียมแล้วยังพบว่าวิตามินดีสามารถป้องกันการพัฒนาของเซลล์มะเร็งได้ด้วย โดยผ่านกลไกลการควบคุมวงจรชีวิตของเซลล์ (cell cycle) กระตุ้นการตายแบบ apoptosis ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (cellular proliferation)[4, 5] และการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis)[6]

ยีนตัวรับวิตามินดี อยู่ในโครโมโซมคู่ที่ 12 (12q13.11) มีขนาด 63495 bp ประกอบด้วย 11 exons โดยมี *Fok1* อยู่ตำแหน่ง exon 2[7] และพบว่ามีอัตราความถี่ของยีน *Fok1* มีค่าสูงในกลุ่มประชากรชาวเอเชียเมื่อเปรียบเทียบกับชาวคอเคเซียน (Caucasian) และชาวแอฟริกา[8] โดย *Fok1* ลักษณะทางพันธุกรรมที่ความหลากหลาย มีจีโนไทป์ (genotype) 3 แบบ คือ CC (homozygous, wild type) CT (heterozygous) และ TT genotype (homozygous mutant) ซึ่งทำให้มีการคัดลอกกรดอะมิโนที่ความแตกต่างกันและส่งผลต่อการทำงานของ VDR และการออกฤทธิ์ของวิตามินดีที่ความแตกต่างกันด้วย ในปัจจุบันมีรายงานว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *Fok1* มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม[9] มะเร็งต่อมลูกหมาก[10] และมะเร็งผิวหนัง[11] เป็นต้น

อย่างไรก็ตามยังไม่พบรายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *Fok1* กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก อีกทั้งยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับเรื่องนี้ในประเทศไทยมาก่อน จึงเป็นที่น่าสนใจที่จะทำการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *Fok1* กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกเพื่อใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรม (genetic risk maker) เพื่อเป็นประโยชน์ในการติดตาม ค้นหาและป้องกันกลุ่มสตรีไทยผู้มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกซึ่งจะช่วยลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในอนาคต

วัสดุและวิธีการ

ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

ในการวิจัยนี้เป็นแบบ case-control study กลุ่มตัวอย่างเป็นอาสาสมัครสตรีที่มารับการตรวจรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น โดยแบ่งอาสาสมัครออกเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการตรวจทางพยาธิวิทยาและวินิจฉัยจากสูตินรีแพทย์ว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma (SCCA) จำนวน 184 ราย และกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 184 ราย ซึ่งอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มมีการคัดเลือกให้มีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกัน (ต่างกันไม่เกิน 5 ปี, aged-match) คณะผู้วิจัยให้อาสาสมัครตอบแบบสอบถามและได้ทำการเจาะเลือดจากอาสาสมัคร การวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองด้านจริยธรรมของมหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE 450333 และโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น No. 03/02/2554

การวิเคราะห์ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน VDR (Fok1)

ในการศึกษานี้ ทำการสกัดดีเอ็นเอจากเม็ดเลือดขาว (genomic DNA) ด้วยน้ำยาสำเร็จรูป GF-1 Blood DNA Extraction Kit (Vivantis, USA) จากนั้นนำ DNA ที่ได้ไปทำการตรวจหา *Fok1* polymorphism ด้วยเทคนิค real-time polymerase chain reaction ร่วมกับ TaqMan Probe โดยใช้ forward primer (5′-TGG CCT GCT TGC TGT TCT TAC AGG GA-3′) และ reverse primer (5′-GGA GGC AAT GGC GGC CAG CAC TTC C-3′) (Applied Biosystems, Foster City, USA): ในการตรวจนี้เริ่มต้นด้วยการนำ real-time PCR reaction mixture 20 µl [ประกอบด้วย double distilled water 7.5 µl + TaqMan Genotyping Master Mix 10 µl + TaqMan Probe with primers 0.5 µl + DNA template 2 µl] ไป incubate ที่ 60^0C นาน 30 วินาที และ 95^0C นาน 10 นาทีก่อน จากนั้นทำการเพิ่มจำนวน DNA ด้วยวิธี real-time PCR ตามโปรแกรมดังต่อไปนี้ 95^0C นาน 15 วินาที และ 60^0C 1 นาที เป็นจำนวน 40 รอบ แล้วตามด้วย 60^0C นาน 30 วินาที ในขั้นตอนสุดท้าย real-time PCR products ที่ได้ทั้งหมดจะนำมาวิเคราะห์ *VDR (Fok1)* genotype ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปด้วยเครื่อง StepOnePlus real-time PCR system (Applied Biosystems, Foster City, USA) โดย real-time PCR products ของยีน *Fok1* แบบ CC genotype มีความจำเพาะในการจับกับ TaqMan probe ชนิด wild-type ที่ติดฉลากด้วยสี VIC, TT genotype มีความจำเพาะในการจับกับ TaqMan probe ชนิด mutant-type ที่ติดฉลากด้วยสี FAM และ CT genotype มีความจำเพาะในการจับกับ TaqMan probe ทั้งชนิด wild-type และ ชนิด mutant-type ในการทำ real-time PCR ร่วมกับ TaqMan Probe ทุกครั้งใช้ double distilled water เป็น negative control

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ในการประมวลผล และวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *Fok1* ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกใช้วิธี chi-square test สำหรับการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกใช้วิธี logistic regression ด้วยการคำนวณหาค่า odds ratio (ORs) และค่า 95% confidence interval (CI) โดย

กำหนดให้ข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ p <0.05

ผลการศึกษา

การตรวจหา *Fok1* polymorphism ในกลุ่มควบคุมจำนวน 184 ราย พบว่าความถี่ของผู้ที่มี genotype แบบ CC TT และ CT เท่ากับ 39 46 และ 99 ราย ตามลำดับ (ร้อยละ 21.20 25.00 และ 53.80 ตามลำดับ) ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก 184 ราย ตรวจพบความถี่ของผู้ที่มี genotype แบบ CC TT และ CT เท่ากับ 55 41 และ 88 ราย ตามลำดับ (ร้อยละ 29.89 22.28 และ 47.83 ตามลำดับ) เมื่อนำค่าความถี่ของ genotype ของกลุ่มควบคุมกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกมาทำการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยโปรแกรม STATA พบว่า ลักษณะ genotype ทั้ง 3 แบบของยีน *Fok1* (CC TT และ CT) ไม่ส่งผลต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p>0.05) ถึงแม้จะทำการปรับ (adjusted) ปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อการทดลองนี้ได้แก่ การมีคู่นอนสูบบุหรี่และการรับประทานยาคุมกำเนิด ดังตารางที่ 1

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *Fok1* polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีคู่นอนสูบบุหรี่ในตารางที่ 2 พบว่า genotype ของ *Fok1* ไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีคู่นอนไม่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p>0.05) ในกลุ่มสตรีที่มีคู่นอนสูบบุหรี่พบว่า การมียีน *Fok1* แบบ TT genotype นั้นช่วยลดความเสี่ยงในการเป็นโรคมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.046) โดยมีค่า OR เท่ากับ 0.52 (95%Cl = 0.26-1.04) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี CC genotype อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์นี้อย่างมีนัยสำคัญ (p>0.05) เมื่อปรับ (adjusted) ด้วยการรับประทานยาคุมกำเนิด

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *Fok1* polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิดพบว่า genotype ของ *Fok1* ไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ไม่รับประทานยาคุมกำเนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p>0.05) ส่วนในกลุ่มสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิด พบว่า *Fok1* genotype แบบ CT สามารถลดความเสี่ยงในการเป็นโรคมะเร็งปากมดลูกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า OR เท่ากับ 0.33 (95%Cl = 0.13-0.90, p = 0.011) และค่า adjust OR เท่ากับ 0.34 (95%Cl = 0.14-0.83, p = 0.018) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี CC genotype (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง *Fok1* polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก

Fok1 **genotype**	**Case** **n (%)**	**Control** **n (%)**	**Crud OR** **(95%CI)**	***p***	**Adjusted OR** [a] **(95%CI)**	***p***
CC	55 (29.89)	39 (21.20)	1		1	
CT	41 (22.28)	46 (25.00)	0.63 (0.34-1.19)	0.125	0.65 (0.36-1.19)	0.166
TT	88 (47.83)	99 (53.80)	0.63 (0.37-1.07)	0.070	0.66 (0.39-1.10)	0.108

[a] Adjusted ด้วยการสูบบุหรี่ของคู่นอน และการรับประทานยาคุมกำเนิด

OR: odds ratio, CI: confidence interval

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง *Fok1* polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีคู่นอนสูบบุหรี่

Partner smoking	*Fok1* genotyp	Case n (%)	Control n (%)	Crude OR (95%CI)	*p*	Adjusted OR[a] (95%CI)	*p*
	CC	22 (36.67)	19 (25.68)	1		1	
No	CT	13 (21.67)	12 (16.21)	0.94 (0.31-2.85)	0.895	0.93 (0.35-2.53)	0.898
	TT	25 (41.67)	43 (58.11)	0.92 (0.35-2.50)	0.852	0.91 (0.38-2.20)	0.839
	CC	43 (32.09)	20 (20.00)	1		1	
Yes	CT	28 (20.90)	24 (24.00)	0.54 (0.24-1.23)	0.113	0.53 (0.25-1.15)	0.110
	TT	63 (47.01)	56 (56.00)	0.52 (0.26-1.04)	0.046*	0.54 (0.25-1.15)	0.060

[a] Adjusted ด้วยการรับประทานยาคุมกำเนิด, OR: odds ratio, CI: confidence interval, * $p<0.05$

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง *Fok1* polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิด

Oral contraceptive pills	*Fok1* genotype	Case n (%)	Control n (%)	Crude OR (95%CI)	*p*	Adjusted OR [a] (95%CI)	*p*
	CC	23 (24.47)	25 (22.72)	1		1	
No	CT	22 (23.40)	21 (19.09)	1.14 (0.50-2.81)	0.757	1.17 (0.51-2.70)	0.700
	TT	49 (52.13)	64 (58.18)	0.83 (0.40-1.74)	0.595	0.86 (0.43-1.70)	0.665
	CC	32 (35.56)	14 (18.92)	1		1	
Yes	CT	19 (21.11)	25 (33.78)	0.33 (0.13-0.90)	0.011*	0.34 (0.14-0.83)	0.018*
	TT	39 (43.33)	35 (47.30)	0.49 (0.20-1.12)	0.067	0.45 (0.20-1.02)	0.056

[a] Adjusted ด้วยการสูบบุหรี่ของคู่นอน , OR: odds ratio, CI: confidence interval , * $p<0.05$

วิจารณ์และสรุป

มะเร็งปากมดลูกเป็นโรคมะเร็งที่พบมากในสตรีไทยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นจำนวนมาก การเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกมีปัจจัยเสี่ยงจากหลายสาเหตุ ได้แก่ การติดเชื้อไวรัส HPV ภูมิหลังด้านพันธุกรรม และพฤติกรรมทางเพศ เช่น การมีเพศสัมพันธ์เมื่ออายุยังน้อย การมีจำนวนคู่นอนหลายคน นอกจากนี้ยังเกิดจากปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม เช่น การสูบบุหรี่ การกินยาคุมกำเนิด สารเคมี สารรังสี และฮอร์โมน[12, 13] ความหลากหลายทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) มีผลต่อความไวหรือความเสี่ยงในการเกิดโรคต่างๆ ได้แตกต่างกัน จากการศึกษานี้พบว่า ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *Fok1* ไม่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกซึ่งแตกต่างจากรายงานที่ผ่านมาพบความสัมพันธ์ของยีน *Fok1* กับมะเร็งชนิดหลายชนิด โดยพบว่าการมี *Fok1* genotype แบบ TT จะเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเต้านม[14] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Chen และคณะ[9] พบว่าการมียีน *Fok1* แบบ TT genotype จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม 1.34 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับ CC genotype (adjusted OR=1.34, 95%CI=1.06-1.69) นอกจากนี้จากรายงานของ Hutchinson และคณะ[15] ยังพบว่ายีน *Fok1* แบบ TT genotype จะเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งผิวหนัง 1.32 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับ CC genotype ในการศึกษาของ Lurie และคณะ[16] รายงานว่ายีน *Fok1* แบบ CT genotype จะเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งในรังไข่ 2.5 เท่า ในกลุ่มประชากรคอเคเซียน (Caucasian) เมื่อเปรียบเทียบกับ CC genotype คาดว่าความแตกต่างของโรคและกลุ่มชาติพันธุ์ที่นำไปใช้ในแต่ละการศึกษานั้นอาจส่งผลทำให้ผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษาในแต่ละประเทศมีความไม่สอดคล้องกันได้

การสูบบุหรี่ของสตรียังไม่เป็นที่ยอมรับในสังคมไทยจึงมีจำนวนผู้สูบไม่มากนัก อย่างไรก็ตามสตรีมักจะได้รับควันบุหรี่ทางอ้อมจากครอบครัวหรือคนใกล้ชิด ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงศึกษาการได้รับบุหรี่ทางอ้อม ของสตรีจากการมีคู่นอนที่สูบบุหรี่ ซึ่งพบว่าลักษณะทางพันธุกรรมของ *Fok1* มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในกลุ่มสตรีที่มีคู่นอนสูบบุหรี่ โดยพบว่าการมียีน *Fok1* แบบ TT genotype จะสามารถลดความเสี่ยงในการเป็นโรคมะเร็งปากมดลูกได้ 0.52 เท่า ทั้งนี้ในควันบุหรี่มีสารก่อมะเร็งหลายชนิด เช่น นิโคติน คาร์บอนมอนอกไซด์ โพลีไซคลิกอะโรมาติกไฮโดรคาร์บอน ทาร์[17] เป็นต้น ที่เป็นสาเหตุของการเป็นมะเร็งปากมดลูกได้โดยผ่านจากการสูดดมและน้ำกาม ซึ่งลักษณะ genotype ของ *Fok1* อาจมีผลต่อการทำงานของวิตามินดีในการป้องกันการเกิดมะเร็งแตกต่างกัน ในการทำหน้าที่ลดการทำงานของ Interleukin 8 (IL-8) ที่เป็น pro-inflammatory cytokine และยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินส์ (prostaglandins, PGs)[18] ทำให้เซลล์เกิดกระบวนการตายแบบ apoptosisis และยั้บยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis)[19]

ในยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานมีฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) เป็นส่วนประกอบที่สำคัญ ซึ่งมีผลต่อการกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเซลล์ (cell proliferation) โดยผ่าน estrogen receptor α (ERα)[20] ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งได้ จากการศึกษาพบความสัมพันธ์ของ *VDR (Fok1)* polymorphism กับการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรี

ที่รับประทานยาคุมกำเนิด โดยพบว่า *VDR (Fok1)* แบบ CT genotype สามารถลดความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูก 0.34 (95%Cl = 0.14-0.83, p=0.018) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี CC genotype วิตามินดีอาจมีผลลดฤทธิ์ของ estrogen ในการยับยั้งการแสดงออกของ estrogen receptor โดยผ่านทางการควบคุม transcriptional ของ estrogen receptor α (ERα) gene โดยตรง[21, 22] ซึ่งผลของการลดการทำงานของ estrogen นี้จะทำให้ลดการเพิ่มจำนวนเซลล์ (cell proliferation) และลดการกระตุ้นการแสดงออกของ HPV E6 และ E7 mRNA[23]

โดยสรุปการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของ *Fok1* มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่อยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยในกลุ่มที่ได้รับบุหรี่และรับประทานยาคุมกำเนิด อย่างไรก็ตามการศึกษาเพื่อยืนยันผลของการศึกษาครั้งนี้โดยใช้จำนวนตัวอย่างที่มีจำนวนมากขึ้นควรมีการดำเนินการต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนจากบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น เงินทุนสนับสนุนวิจัยคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาขอนแก่น ขอขอบคุณกลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่ให้การสนับสนุนอุปกรณ์ และสถานที่ในการปฏิบัติงานวิจัย และขอขอบคุณโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น ที่ให้ความร่วมมือในการศึกษาครั้งนี้ ท้ายสุดนี้ขอขอบคุณอาสาสมัครและผู้ที่มีส่วนร่วมให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดีทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: A review of recent developments. *CMAJ* 2003; 169:431-4.
2. Wheeler CM. Advances in primary and secondary interventions for cervical cancer: Human papillomavirus prophylactic vaccines and testing. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:224-35.
3. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:662-87.
4. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: Potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:684-700.
5. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L*, et al.* Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102:156-62.
6. Rankin EB, Giaccia AJ. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ* 2008; 15:678-85.
7. Audo I, Darjatmoko SR, Schlamp CL*, et al.* Vitamin d analogues increase p53, p21, and apoptosis in a xenograft model of human retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:4192-9.

8. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ, *et al.* The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: A functional analysis of foki variants. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1691-9.
9. Chen WY, Bertone-Johnson ER, Hunter DJ, *et al.* Associations between polymorphisms in the vitamin d receptor and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2335-9.
10. Xu Y, Shibata A, McNeal JE, *et al.* Vitamin d receptor start codon polymorphism (*Fok1*) and prostate cancer progression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:23-7.
11. Li C, Liu Z, Wang LE, *et al.* Haplotype and genotypes of the *VDR* gene and cutaneous melanoma risk in non-hispanic whites in texas: A case-control study. *Int J Cancer* 2008; 122:2077-84.
12. Levine AJ. P53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997; 88:323-31.
13. Janicek MF, Averette HE. Cervical cancer: Prevention, diagnosis, and therapeutics. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:92-114; quiz 115-8.
14. Alimirah F, Peng X, Murillo G, Mehta RG. Functional significance of vitamin D receptor *Fok1* polymorphism in human breast cancer cells. *PLoS One* 2011; 6:e16024.
15. Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, *et al.* Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6:498-504.
16. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:2566-71.
17. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50:307-64.
18. Moreno J, Krishnan AV, Swami S, *et al.* Regulation of prostaglandin metabolism by calcitriol attenuates growth stimulation in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65:7917-25.
19. Kalkunte S, Brard L, Granai CO, Swamy N. Inhibition of angiogenesis by vitamin D-binding protein: Characterization of anti-endothelial activity of dbp-maf. *Angiogenesis* 2005; 8:349-60.
20. Hilakivi-Clarke L, Cabanes A, Olivo S, *et al.* Do estrogens always increase breast cancer risk? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80:163-74.
21. Stoica A, Saceda M, Fakhro A, *et al.* Regulation of estrogen receptor-alpha gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin d in MCF-7 cells. *J Cell Biochem* 1999; 75:640-51.
22. Swami S, Krishnan AV, Feldman D. 1alpha,25-dihydroxyvitamin d3 down-regulates estrogen receptor abundance and suppresses estrogen actions in MCF-7 human

breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000; 6:3371-9.

23. Kim CJ, Um SJ, Kim TY*, et al.* Regulation of cell growth and HPV genes by exogenous estrogen in cervical cancer cells. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10:157-164.