

บทที่ 3

ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็ง

วัตถุประสงค์

1. ระบุปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งได้
2. อธิบายได้ว่าอย่าง เพศ และวิถีชีวิตความเป็นอยู่ ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งได้ต่างกัน
3. จำแนกประเภทของสารเคมีที่ก่อให้เกิดมะเร็งได้
4. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง direct acting carcinogen, indirect acting carcinogen และ cocarcinogen ได้
5. อธิบายได้ว่าสารเคมีในเงนประเภทใดที่เป็น initiating agent และ promoting agent
6. อธิบายกลไกการก่อให้เกิดมะเร็งของ vinyl chloride, aflatoxin B₁, benzo (a) pyrene และ nitrosamine ได้
7. อธิบายคุณสมบัติของสารที่ทำหน้าที่เป็น promoting agent ได้
8. ระบุชนิดของรังสีคืนแม่เหล็กไฟฟ้าได้
9. อธิบายความหมายของคำว่า ionizing radiation ได้
10. อธิบายกลไกการทำงานของรังสีที่ทำให้เกิดมะเร็งได้
11. อธิบายความแตกต่างของกลไกการเกิดมะเร็งจากรังสีเอกซ์ และรังสีอุตตราไวโอเดต ได้
12. อธิบายวิธีการเพิ่มจำนวนของไวรัสในเซลล์เข้าของน้ำนมได้
13. อธิบายวิธีการทำให้เกิดมะเร็งของ tumor virus ได้
14. อธิบายความหมายของคำว่า transformed cell ได้
15. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง acutely transforming virus กับ nonacutely transforming virus ได้
16. อธิบายความแตกต่างระหว่างคำว่า oncogene กับ proto – oncogene ได้
17. อธิบายการทดลองที่สนับสนุนว่า oncogene เป็นยินแปรลงมาจาก proto – oncogene ได้

ເຄົາໂຄຮງເຮືອງ

ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็ง

3.1 ปัจจัยที่ขึ้นอยู่กับภาวะของบุคคล

3.1.1 819

3.1.2 ເພີ່ມ

3.1.3 วิธีชี้วิเคราะห์ความเป็นอยู่

3.2 ปัจจัยที่เกิดขึ้นจากสิ่งแวดล้อม

3.2.1 ສາວດິນ

3.2.1.1 สารก่อมะเร็งที่รวมตัวกับสารชีวโมเดกจ์ได้โดยตรง

3.2.1.2 สารก่อมะเร็งที่รวมตัวกันสร้างชีวโมเดลได้ทางด้าน

3.2.1.3 สรุปที่ส่องสว่างในการอิฐบล๊อก

322 330

3.2.2.1 รังสีเอกภพ

3.2.2.2 รังสีออบอุ่นไวโอลেต

323 ၁၃၃

ป้าจัยที่ทำให้เกิดโรคเบาหวาน

โรมะเริงจะแตกต่างจากโรมดิเช้ออื่น ๆ กล่าวคือ เมื่อประเทศมีความจริงก้าวหน้าขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทยที่มีการพัฒนาและมีการขยายตัวทางด้านอุตสาหกรรม จะพบว่ามีปัจจัยนานาชนิดที่ทำให้ variety ของโรมเพิ่มมากขึ้น และคนเป็นโรมะเริงเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงพบว่าสอดคล้องด้วยโรมะเริงก็เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเป็นมาตรฐานตัวไปทั่วทั้งโลก รวมทั้งประเทศไทยของเรามาก นับวันชาวด้วยเสียงชัดเจน โรมะเริงเพิ่มขึ้น กล่าวคือ ในปี พ.ศ. 2516 ชาวด้วยเสียงชัดเจน โรมะเริงมากเป็นอันดับที่ 6 ต่อมาในปี พ.ศ. 2518 กระทรวงสาธารณสุขพบว่า การด้วยเสียงชัดเจน โรมะเริงถูกต้องเป็นอันดับที่ 2 รองจาก การเสียงชัดเจนอันดับต่อไป อย่างไรก็พิพากษา

ชนิดของโรคมะเร็งที่พบมากในประเทศไทยนั่น อาจจะเกิดขึ้นอยู่ในอีกประเทศไทยนึงก็ได้ (ตารางที่ 3.1) ทั้งนี้เพื่อการเกิดมะเร็งขึ้นอยู่กับปัจจัยทางด้านเชื้อมาเกิร์บช่อง อาจเป็นปัจจัยที่ขึ้นอยู่กับภาวะของบุคคล หรือ ปัจจัยที่เกิดขึ้นจากสิ่งแวดล้อม

Cancer	High-Incidence Area (rate per 100,000)	Low-Incidence Area (rate per 100,000)
Melanoma	Australia (31)	Japan (0.2)
Prostate	United States (91)	China (1.3)
Liver	China (34)	Canada (0.7)
Cervix	Brazil (83)	Israel (3.0)
Stomach	Japan (82)	Kuwait (3.7)
Lung	United States (110)	India (5.8)
Colon	United States (34)	India (1.8)
Brain	New Zealand (9.7)	India (1.1)
Breast	Hawaii (94)	Israel (14)
Leukemia	Canada (11.6)	India (2.2)

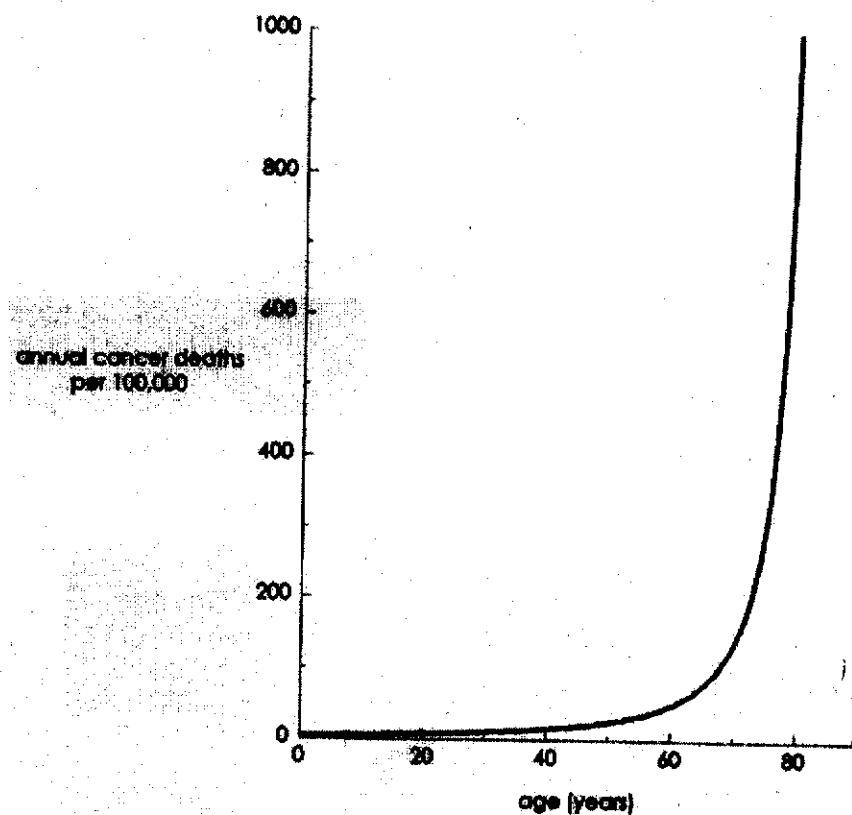
ตารางที่ 3.1 อัตราการเป็นโรคมะเร็งในประเทศไทยต่อ ๆ

3.1 ปัจจัยที่ขึ้นอยู่กับภาวะของบุคคล

ปัจจัยที่ขึ้นอยู่กับภาวะของบุคคล มีหลายประการ ได้แก่ อายุ เพศ วิถีชีวิตความเป็นอยู่ เป็นต้น

3.1.1 อายุ

พบว่ามะเร็งส่วนใหญ่จะเป็นในผู้สูงวัย คือ ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป (รูปที่ 3.1) มีพน น้อยในวัยเด็กหรือวัยหนุ่มสาว ทั้งนี้ เพราะมะเร็งจะต้องอาศัยเวลาในการพัฒนาจากเซลล์ที่ผิดปกติ กถ้ายังเป็นเนื้องอก (benign tumor) จะกระทำการอย่างเป็นก้อนมะเร็ง (malignant tumor) ซึ่งส่วน ใหญ่จะเป็นมะเร็งชนิดการซีโนมา (carcinoma) อย่างไรก็ต้องพบมะเร็งชนิดชาร์โภมา (sarcoma) ได้ในคนอาชญาบ หรือมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งชนิดเกรดในDUCT โภมา (retinoblastoma) เป็น มะเร็งที่เกิดที่ถูกตามากจะพบในเด็กเป็นส่วนใหญ่



รูปที่ 3.1 อัตราการเป็นโรคมะเร็งจะเพิ่มมากขึ้นในผู้สูงอายุ

3.1.2 เพท

โดยทั่วไปน้ำเรืองที่พบมากในเพทชาร์ต คือ น้ำเรืองตับ และน้ำเรืองปอต ส่วนน้ำเรืองที่พบมากในเพทหนูจิง คือ น้ำเรืองปากมดลูก และน้ำเรืองเต้านม แต่ในประเทศไทยจากสถิติโลก น้ำเรือง พบร่วมน้ำเรืองที่เพทชาร์ตและเพทหนูจิงเป็นกันมาก เรียงลำดับจากมากไปหาน้อย 10 อันดับแรก ดังแสดงในตารางที่ 3.2

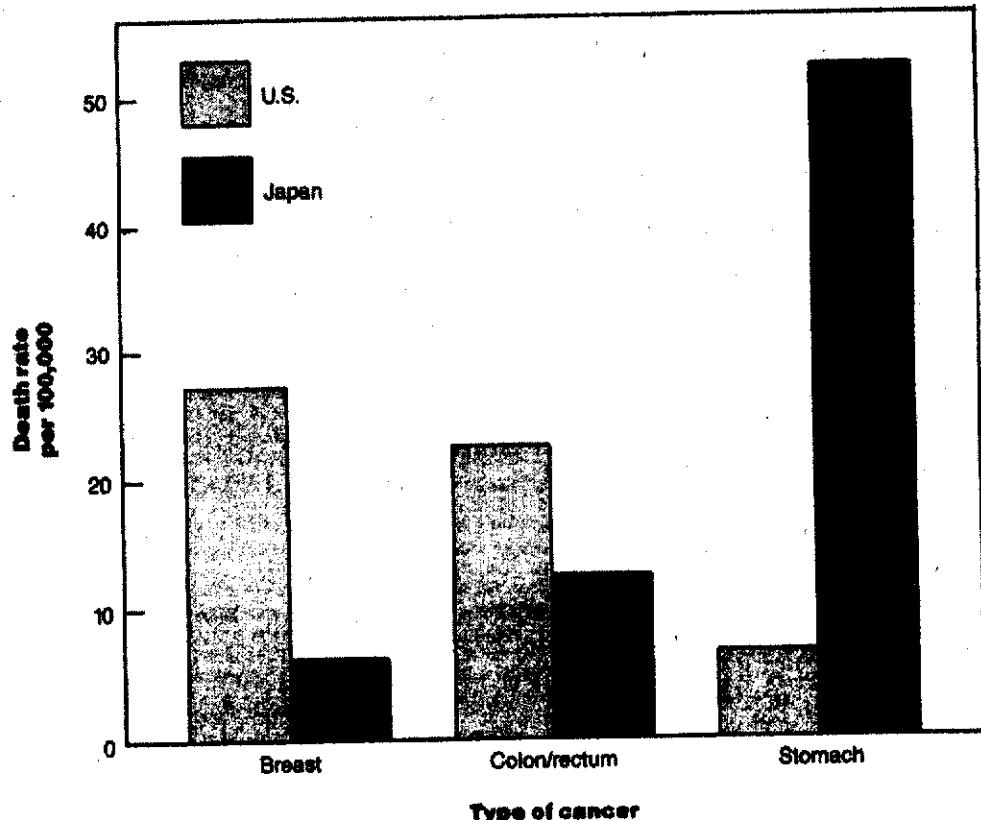
อันดับที่	เพทชาร์ต	เพทหนูจิง
1	น้ำเรืองซ่องปาก	น้ำเรืองปากมดลูก
2	น้ำเรืองตับ	น้ำเรืองเต้านม
3	น้ำเรืองปอต	น้ำเรืองซ่องปาก
4	น้ำเรืองถ้าไส้ใหญ่และทวารหนัก	น้ำเรืองผิวนัง
5	น้ำเรืองกระเพาะอาหาร	น้ำเรืองเม็ดเลือดขาว
6	น้ำเรืองหลอดอาหาร	น้ำเรืองตับ
7	น้ำเรืองไขงหลังงูมูก	น้ำเรืองรังไข่
8	น้ำเรืองผิวนัง	น้ำเรืองคลุก
9	น้ำเรืองกล่องถุงสีขิง	น้ำเรืองถ้าไส้ใหญ่และทวารหนัก
10	น้ำเรืองเม็ดเลือดขาว	น้ำเรืองปอต

ตารางที่ 3.2 น้ำเรืองที่พบมากในเพทชาร์ตและเพทหนูจิงของประเทศไทย

3.1.3 วิธีชีวิตความเป็นอยู่

วิธีชีวิตความเป็นอยู่ของคนแต่ละเชื้อชาติ จะส่งผลต่อการเกิดน้ำเรืองต่างชนิดกัน เช่น คนเอเชียนนิยมบริโภคอาหารประเภทเนื้อ นม ไข่ มาก ซึ่งส่งผลทำให้เป็นน้ำเรืองเต้านม น้ำเรืองถ้าไส้ใหญ่และทวารหนักมาก ในขณะที่เป็นน้ำเรืองกระเพาะอาหารน้อย เมื่อเปรียบเทียบกับชาวญี่ปุ่นซึ่งนิยมรับประทานอาหารประเภทปลาดิบและผักหมักดอง ซึ่งทำให้เป็นน้ำเรืองกระเพาะ

อาหารมาก (รูปที่ 3.2) ส่วนชาวจีนซึ่งนิยมรับประทานอาหารหรือเครื่องคัมที่ร้อนจัด ทำให้เกิดการระคายเคืองบริเวณหลอดอาหาร นอกจากนี้ยังชอบบริโภคอาหารประเภทผักหมักดองต่าง ๆ ซึ่งทำให้คนจีนเป็นทั้งมะเร็งหลอดอาหารและกระเพาะอาหารกันมาก สำหรับผู้หญิงไทยสูงอายุที่ชอบรับประทานหมาก และใส่ก้อนยาดูนไว้บริเวณริมฝีปาก ซึ่งนอกจากราคาทำให้เกิดอาการระคายเคืองเรื้อรังแล้ว ยังมีสารเคมีที่ก่อให้เกิดมะเร็งช่องปากได้ด้วย ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการดำเนินชีวิตต่างกันจะส่งผลต่อการเกิดมะเร็งได้แตกต่างกันออกไป



รูปที่ 3.2 เปรียบเทียบการเกิดมะเร็งบางชนิดระหว่างชาวอเมริกันกับชาวญี่ปุ่น

3.2 ปัจจัยที่เกิดขึ้นจากสิ่งแวดล้อม

ปัจจัยที่เกิดจากสิ่งแวดล้อมรอบตัวเรา เป็นปัจจัยที่เราได้รับเข้าไป นับเป็นปัจจัยสำคัญที่ถือได้ว่าเป็นปัจจัยเสี่ยง (risk factors) เพราะเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดความพิเศษ หรือเกิดการเปลี่ยน

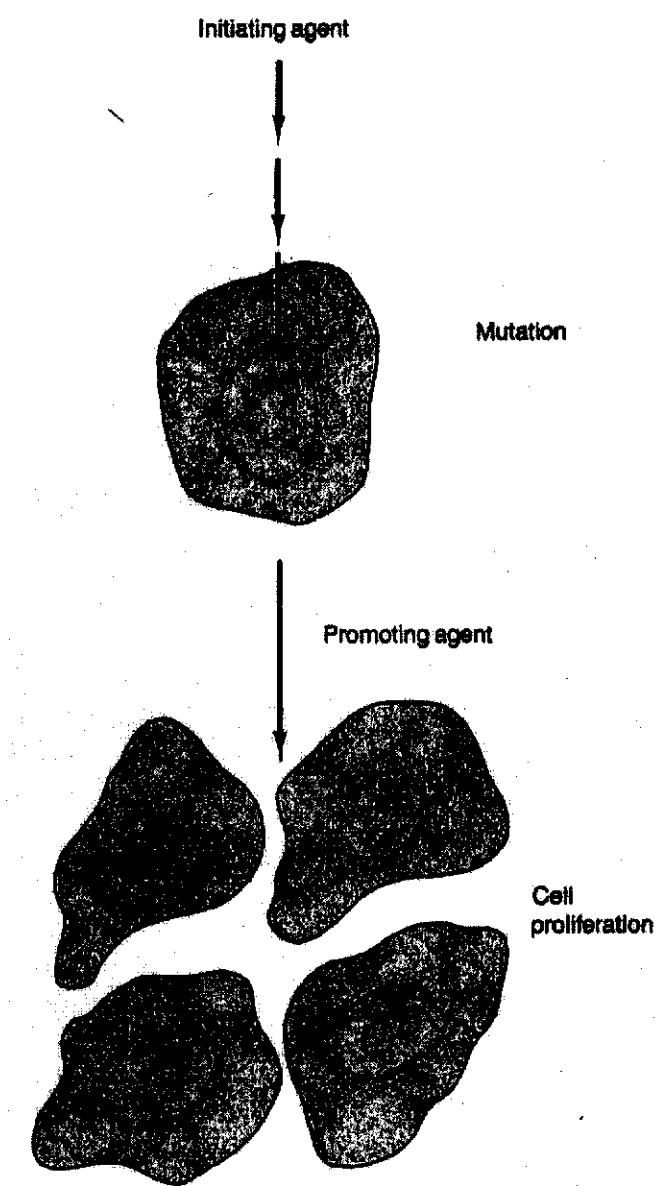
แปลงของยีน จนส่งผลต่อการเกิดมะเร็งได้ อาจแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ 3 กลุ่มคือ สารเคมี รังสี และไวรัส

3.2.1 สารเคมี

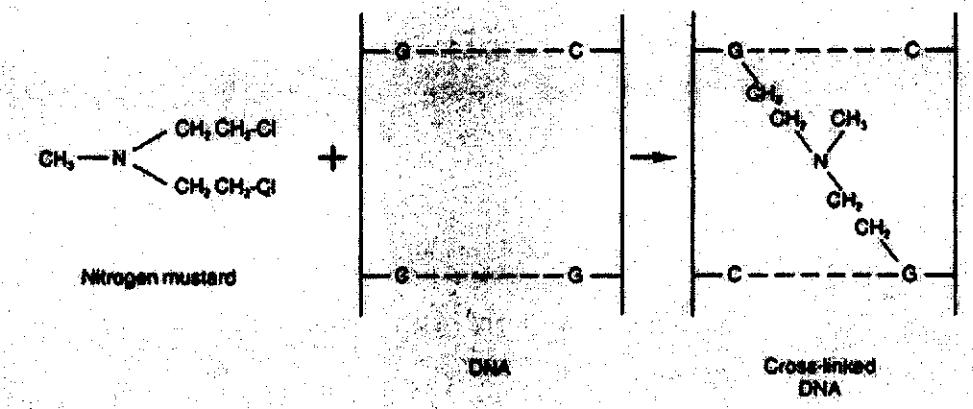
สารเคมีที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดมะเร็งนั้น ส่วนใหญ่มากเป็นสารเคมีที่เกี่ยวข้องกับชีวิตประจำวันของเรา เช่นสารเคมีที่ได้รับมาจากการอาหารที่บริโภค ยา บุหรี่ หรือสารเคมีที่ได้รับมาจากสภาพแวดล้อม เช่น ควันจากท่อไอเสียรถชนิด หรือสารเคมีจากโรงงานอุตสาหกรรมเป็นต้น สารเคมีเหล่านี้อาจจะก่อให้เกิดมะเร็ง โดยทำไปปฏิกริยากับไมเลกุลของ DNA ทำให้โครงสร้างของ DNA เปลี่ยนแปลง หรือไปมีผลต่อการทำงานของยีน ในขณะที่สารเคมีบางชนิดอาจมีบทบาทเพียงช่วยส่งเสริมให้เป็นมะเร็งได้เร็วขึ้น ดังนี้จะเห็นได้ว่าคนเราทุกวันนี้มีชีวิตอยู่ท่ามกลางสิ่งแวดล้อมที่เป็นพิษ เปรียบเสมือนกำลังถอยหลังอยู่ในทะเลของสารเคมีที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง ซึ่งสารเหล่านี้รวมเรียกว่าสารก่อมะเร็ง หรือ carcinogen (carcinogen) อาจจำแนกสารก่อมะเร็งออกได้ 3 ประเภทตามกลไกของการก่อมะเร็ง ดังนี้ สารก่อมะเร็งที่รวมตัวกับสารชีวไมเลกุลได้โดยตรง สารก่อมะเร็งที่รวมตัวกับสารชีวไมเลกุลทางอ้อม และสารที่ส่งผลกระทบการเกิดมะเร็ง

3.2.1.1 สารก่อมะเร็งที่รวมตัวกับสารชีวไมเลกุลได้โดยตรง

สารก่อมะเร็งที่รวมตัวกับสารชีวไมเลกุลได้โดยตรง (direct acting carcinogen) สารกลุ่มนี้จัดเป็นสารพิวค์ alkylating agent หมายถึงสารที่มีความว่องไวในการทำปฏิกริยากับ DNA ได้โดยตรง โดยการเติมหมู่ methyl หรือ ethyl ให้กับเบส ทำให้เบสเปลี่ยนแปลงไป อาจเรียกสารกลุ่มนี้ว่า initiating agent เพราะนับเป็นสารตั้งต้นในการก่อให้เซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็งในขั้น tumor initiation (รูปที่ 3.3) สารพิวค์จะมีพิษร้ายแรง แต่สามารถตัวได้ง่าย มักจะไม่พบในสิ่งแวดล้อมทั่วไป ส่วนใหญ่เป็นสารสังเคราะห์เพื่อใช้จัดในห้องปฏิบัติการ หรือใช้เป็นยาในการรักษาโรค ตัวอย่างเช่น Nitrogen mustard สารตัวนี้จะทำลาย DNA โดยจะเข้าทำปฏิกริยากับ DNA ที่เบส Guanine บนสาย DNA ที่อยู่ด้านตรงกันข้าม ส่งผลทำให้เกิด cross linked DNA (รูปที่ 3.4)



รูปที่ 3.3 การทำงานของ initiating agent และ promoting agent



รูปที่ 3.4 การเกิด cross-linked DNA

3.2.1.2 สารก่อมะเร็งที่รวมตัวกับสารชีวไมเลกุลทางอ้อม

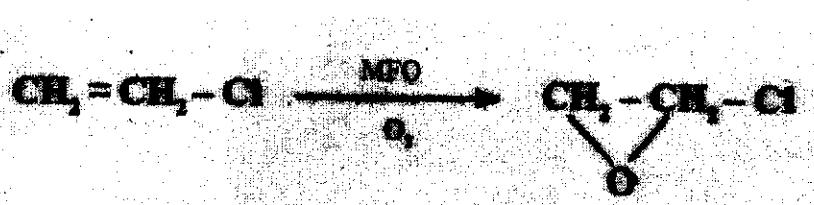
สารก่อมะเร็งที่รวมตัวกับสารชีวไมเลกุลทางอ้อม (indirect acting carcinogen) สารก่อมะเร็งกลุ่มนี้ไม่สามารถเข้าทำปฏิกิริยา กับ DNA ได้โดยตรง แต่จะก่อให้เกิดมะเร็ง หรือสามารถเข้าทำปฏิกิริยา กับ DNA ได้ ก็ต่อเมื่อสารเหล่านี้ได้รับการกระตุ้น (activate) ด้วยปฏิกิริยาทางเคมี หรือเกิดจากการทำงานของเอนไซม์ หรือแฟกเตอร์อื่น ๆ ทำให้สารเหล่านี้เกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารตัวกลาง (intermediate) ซึ่งมีความว่องไวในการเข้าทำปฏิกิริยา กับ DNA หรือสารชีวไมเลกุลอื่น ๆ กล่าวคือ สารตัวกลางเหล่านี้จะถูกเข้าทำปฏิกิริยา กับ DNA หรือสารชีวไมเลกุลอื่น ๆ ซึ่งเป็นไมเลกุลที่มีอิเล็กตรอนมาก (electron rich) หรืออยู่ในรูป nucleophile นั่นเอง แม้สารกลุ่มนี้จะไม่สามารถเข้าทำปฏิกิริยา กับ DNA ได้โดยตรง แต่เมื่อยูกกระตุ้นแล้ว สามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ DNA ซึ่งส่งผลต่อการเกิดมะเร็ง เช่นกัน จึงจัดสารกลุ่มนี้ เป็นสาร initiating agent เช่นเดียวกับกลุ่มแรก แต่ต้องระบุหนักอยู่เสมอว่า สาร initiating agent

กลุ่มนี้จึงเป็นต้องผ่านกระบวนการเมตานอลลิสต์ก่อนการออกฤทธิ์เเสงอ บางที่เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า procarcinogen

สารกลุ่มนี้เป็นสารที่พบได้บ่อยในชีวิตประจำวัน ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งในคน ด้วยอย่างเช่น vinyl chloride, benzo (a) pyrene, aflatoxin และ nitrosamine เป็นต้น

ก. Vinyl chloride

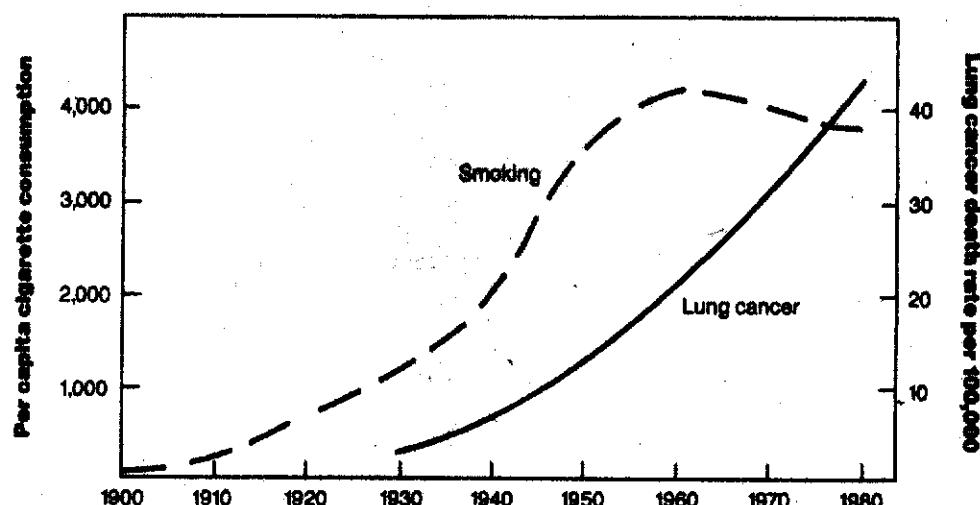
Vinyl chloride ถูกนำไปใช้ในการทำพลาสติก ในรูปของ polyvinyl chloride อาจจะทำเป็นถุงพลาสติกที่นำไปใช้บรรจุอาหารหั่นอาหารคั่นและอาหารสุก หรือขวดพลาสติกบรรจุน้ำมันพืช เป็นต้น ในการผลิตพลาสติกเหล่านี้ ปกติจะมีการควบคุมไม่ให้มีปริมาณของ vinyl chloride monomer เกิน 1 ppm (part per million) เพราะถ้าหลงเหลือ หรือปะปนอยู่ในพลาสติก vinyl chloride อาจจะละลายในอาหารได้ โดยเฉพาะอาหารที่มีไขมัน เช่น กุ้ยเดี่ยวเนื้อ เป็นต้น เมื่อร่างกายได้รับเข้าไปอาจก่อให้เกิดมะเร็งได้ เพราะ vinyl chloride จะถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปของสารตัวกลาง vinyl chloride epoxide ก่อนที่จะถูกกำจัดออกจากร่างกาย แต่สารตัวกลางนี้มีความว่องไวต่อการทำปฏิกิริยากับ DNA หรือสารชีวโมโนเกลอกลีน ๆ ได้ดังนั้นอาจทำให้เกิดการ mutate ของ DNA ซึ่งจะส่งผลต่อการเกิดมะเร็ง การเปลี่ยนแปลงของ vinyl chloride ไปเป็น vinyl chloride epoxide นี้เกิดขึ้นจากการทำงานของเอนไซม์ Mixed Function Oxidase (MFO) ที่อยู่ในตับ (รูปที่ 3.5) ซึ่งโดยปกติเอนไซม์ MFO ถูกเหนี่ยวนำให้สร้างขึ้นเมื่อร่างกายได้รับสารพิษ เพื่อทำหน้าที่ขัดสารพิษในร่างกาย



รูปที่ 3.5 การเกิด vinyl chloride epoxide

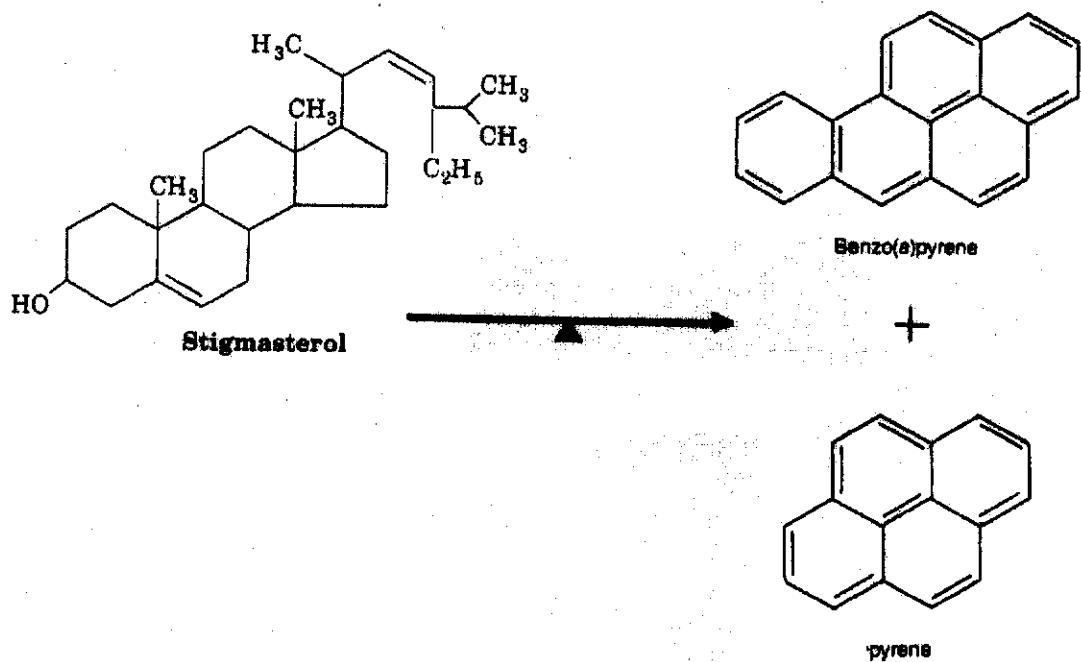
V. Benzo (a) pyrene

Benzo (a) pyrene เป็นสารจำพวก Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH) ซึ่งพบมากที่สุดในควันบุหรี่ ควันบุหรี่นับเป็นสาเหตุสำคัญอย่างหนึ่งที่ก่อให้เกิดมะเร็ง กับสิ่งแวดล้อม ทำให้อาการเป็นพิษต่อทั้งผู้สูบ และผู้ที่ไม่ได้สูบแต่ได้รับควันบุหรี่เข้าไป พนวณ การสูบบุหรี่จะส่งผลต่อการเป็นมะเร็งปอด แต่อาจใช้เวลานานถึงกว่า 20 – 30 ปี ก่อนที่จะแสดงอาการของโรคมะเร็ง (รูปที่ 3.6) จึงทำให้ชี้แจงผู้สูบบุหรี่จำนวนมาก แม้ว่าในปัจจุบันมีการศึกษาในการต่อต้านการสูบบุหรี่อย่างกว้างขวางก็ตาม อายุโรงเรือน พบว่ามะเร็งปอดที่เกิดจาก การสูบบุหรี่ มีผลทำให้ขึ้น P53 เกิดการเปลี่ยนแปลงของเบสทางเบส Guanine เป็น Thymine ที่ตำแหน่ง 246 ทำให้ขึ้น P53 ผิดปกติ ซึ่งส่งผลต่อการตรวจพบวัฏจักรเชลดที่ G₁/S checkpoint เมื่อจาก ไม่สามารถสร้างโปรตีน P53 ขึ้นมาทำงานได้



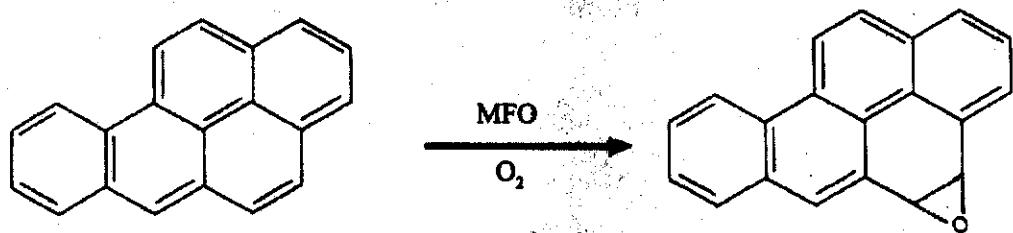
รูปที่ 3.6 ผลของการสูบบุหรี่ต่อการเกิดมะเร็งปอด

benzo(a) pyrene ไม่ได้เป็นส่วนประกอบในไขชาสูบ แต่เกิดจากการเผาไหม้ของสาร stigmasterol ในไขชาสูบ (รูปที่ 3.7) ถ้าการเผาไหม้เกิดขึ้นไม่สมบูรณ์จะส่งผลทำให้ benzo (a) pyrene มีปริมาณสูงมากขึ้นตามไปด้วย เมื่อร่างกายได้รับ benzo(a) pyrene เข้าไป ถ้าผ่านเข้าไป

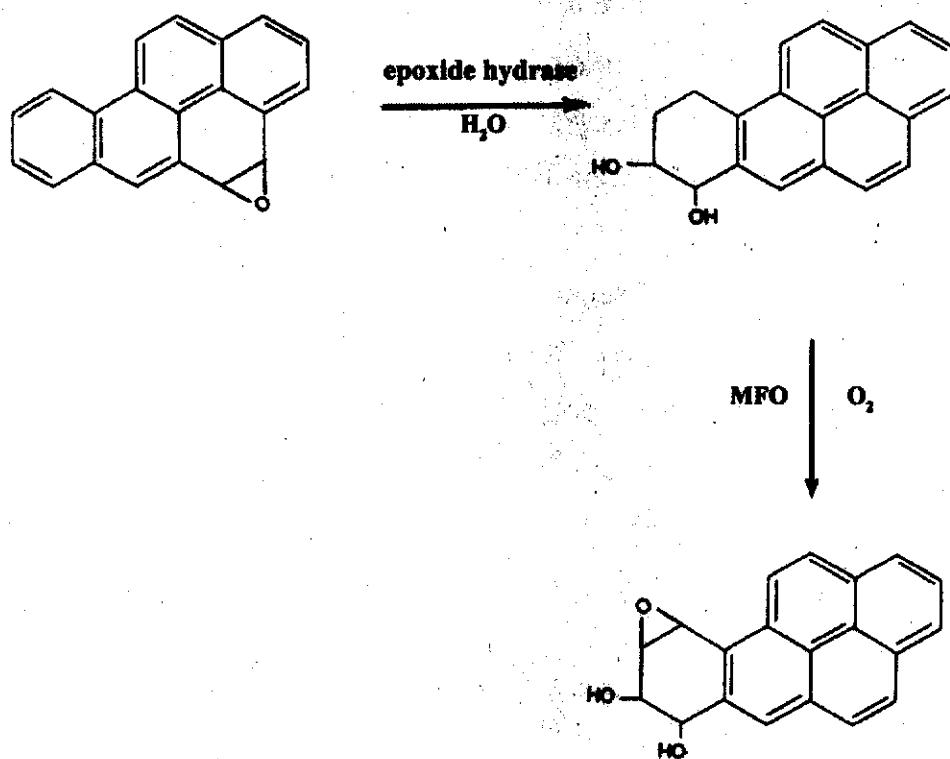


รูปที่ 3.7 การเกิด benzo(a) pyrene จากใบยาสูบ

ในตับ กีจุกเปลี่ยนแปลงให้เป็นสารตัวกลาง benzo(a) pyrene – 4, 5 epoxide โดยการทำงานของเอนไซม์ mixed function oxidase จากในโกรไชนของตับ (รูปที่ 3.8) ซึ่งสารตัวกลางนี้อาจจะถูกขับออกจากร่างกาย หรือถูกนำไปใช้ในร่างกายในรูปต่าง ๆ หรืออาจจะเข้าทำปฏิกิริยากับเบสในไมเกลกุลของ DNA องค์การรวมตัวของไมเกลกุลของสารตัวกลางซึ่งมีวงแหวนดิคกันหาดายวงกับไมเกลกุลของ DNA สารตัวกลางนี้อาจแทรกเข้าไปใน double helix ของ DNA จะทำให้ไมเกลกุลของ DNA เกิดการบิดเบี้ยว หรืออาจทำให้เกิดการคลายเกลียวของ double helix ซึ่งได้ซึ่งมีผลกระทบต่อกระบวนการ replication หรือ transcription ของ DNA อันส่งผลต่อการเกิดมะเร็ง นอกจากนี้สารตัวกลางนี้ถูกเปลี่ยนให้เป็น benzo (a) pyrene – 7, 8 diol โดยการทำงานของเอนไซม์ epoxide hydrase แล้วถูกเปลี่ยนให้เป็น benzo(a) pyrene – 7, 8 diol – 9, 10 epoxide



รูปที่ 3.8 การเกิด benzo(a) pyrene – 4, 5 epoxide



รูปที่ 3.9 การเกิด benzo(a) pyrene – 7, 8 diol – 9, 10 epoxide

ซึ่กครั้งหนึ่งโดยการทำงานของเอนไซม์ mixed function oxidase (รูปที่ 3.9) พนว่าสารตัวนี้สามารถรวมคันหมู่ฟอสฟेटในสาย DNA ได้ มีผลทำให้ ester bond ระหว่างฟอสฟेटกับน้ำตาดีออกซิไรโนสแตกออกจากกัน นั่นคือไม่เลกูลของ DNA ถูกตัดออกเป็นท่อน ๆ (รูปที่ 3.10) ที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็งเข่นกัน

นอกจาก benzo (a) pyrene แล้วยังพบว่าสารจำพวก PAH ตัวอื่น ๆ ที่พบในอาหารประเภทหม้อน้ำ หรือเนื้อสัตว์ที่ปั่นหรือย่างจนไหม้เกรียม ตลอดจนกวนจากห่อไอศเบร์ดยนต์ หรือโรงงานอุตสาหกรรม ก็ก่อให้เกิดมะเร็งเข่นกัน

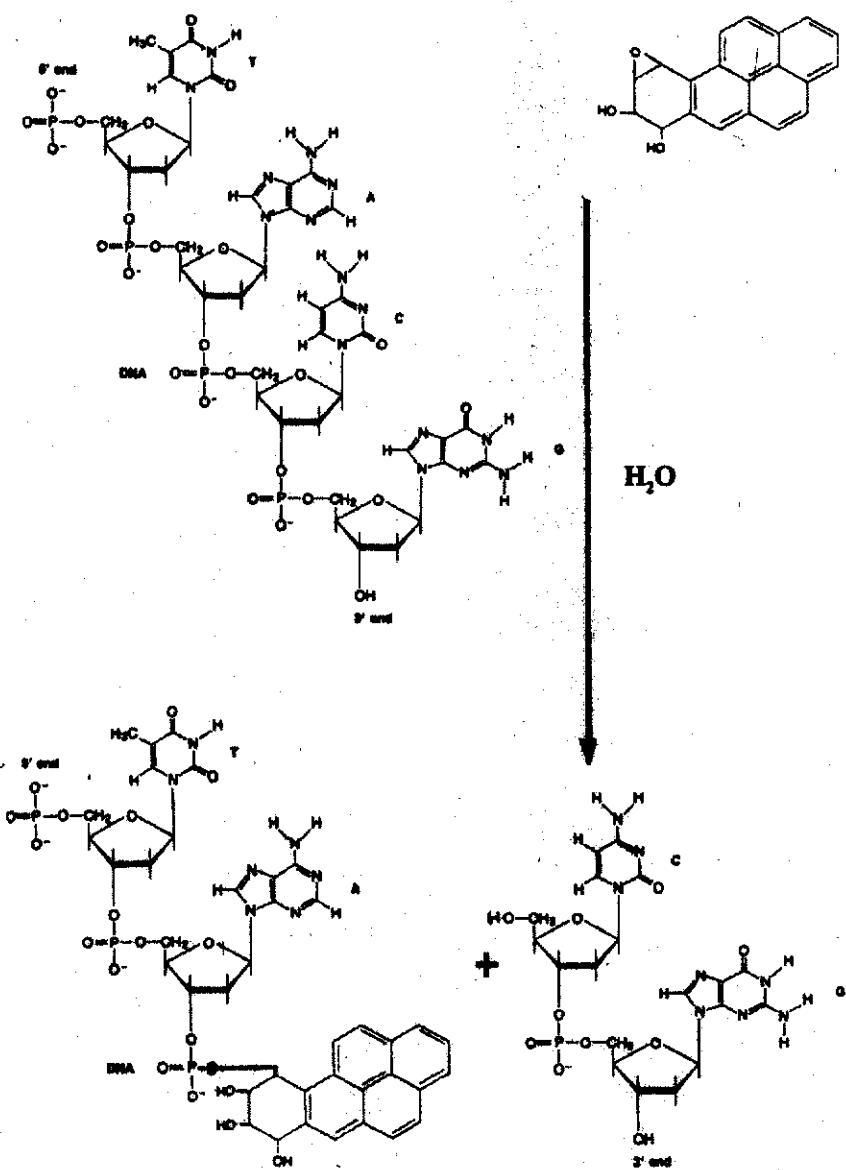
๓. Aflatoxin

Aflatoxin เป็นสารที่ผลิตขึ้นโดยเชื้อรากาชนิด เช่น *Aspergillus flavus* และ *Aspergillus parasiticus* เป็นคืน ส่วนใหญ่จะเป็น Aflatoxin B₁, B₂, G₁ และ G₂ แต่ตัวที่ทำให้เกิดมะเร็งได้ร้ายแรงที่สุด คือ Aflatoxin B₁ เรายังพบ Aflatoxin B₁ ได้บ่อยมากในอาหารหลายประเภท เช่น ถั่วลิสงคั่วป่นที่ใช้ปุ๋ยอาหาร อาหารประเภทข้าวโพด ข้าวสาลี มันสำปะหลัง และ เต้าเจี๊ยะ เป็นต้น และอาจพบบ้างในกระเทียม พริกแห้ง ปลาแห้ง ขนมปัง และอาหารอื่น ๆ ที่มีเชื้อรากะปานอยู่

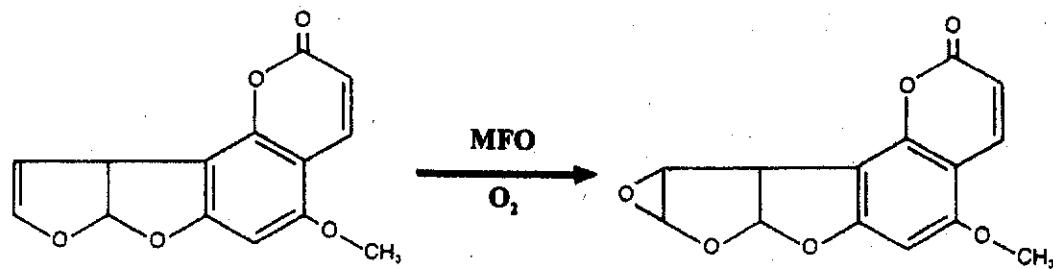
เมื่อเข้าสู่ร่างกาย Aflatoxin ก็จะถูกเซลล์ตับเปลี่ยนให้เป็นสารตัวกลาง Aflatoxin - 2, 3 epoxide โดยการทำางานของเอนไซม์ mixed function oxidase (รูปที่ 3.11) จากนั้นสารตัวกลางนี้อาจจะเข้าทำปฏิกิริยา กับเบส guanine ของ DNA ได้ (รูปที่ 3.12) เมื่อจะจากเป็นสารตัวกลางที่ว่องไว ต่อการทำปฏิกิริยา เช่น เคิบากับ epoxide ชนิดอื่น ๆ นอกจากนี้ยังพบว่า Aflatoxin เป็นสารก่อมะเร็งที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของยีน P53 โดยมีการเปลี่ยนแปลงของเบสที่ตำแหน่ง 249 จาก Guanine เป็น Thymine พบนากในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับ

๔. Nitrosamine

ในไตรไซมิน เป็นสารที่พบในอาหารประเภทหมักดองทุกชนิด เช่น ผักดอง ผลไม้ดอง ตลอดจนปลาดิ้น แหนม หมูสัน ปลาสัน หรืออาหารประเภทเนื้อกระปิอง ปลากระปิอง แยม เมค่อน ถุงเชียง และ ไส้กรอก พนว่าอาหารเหล่านี้จะมีเกลือในตราชะและ

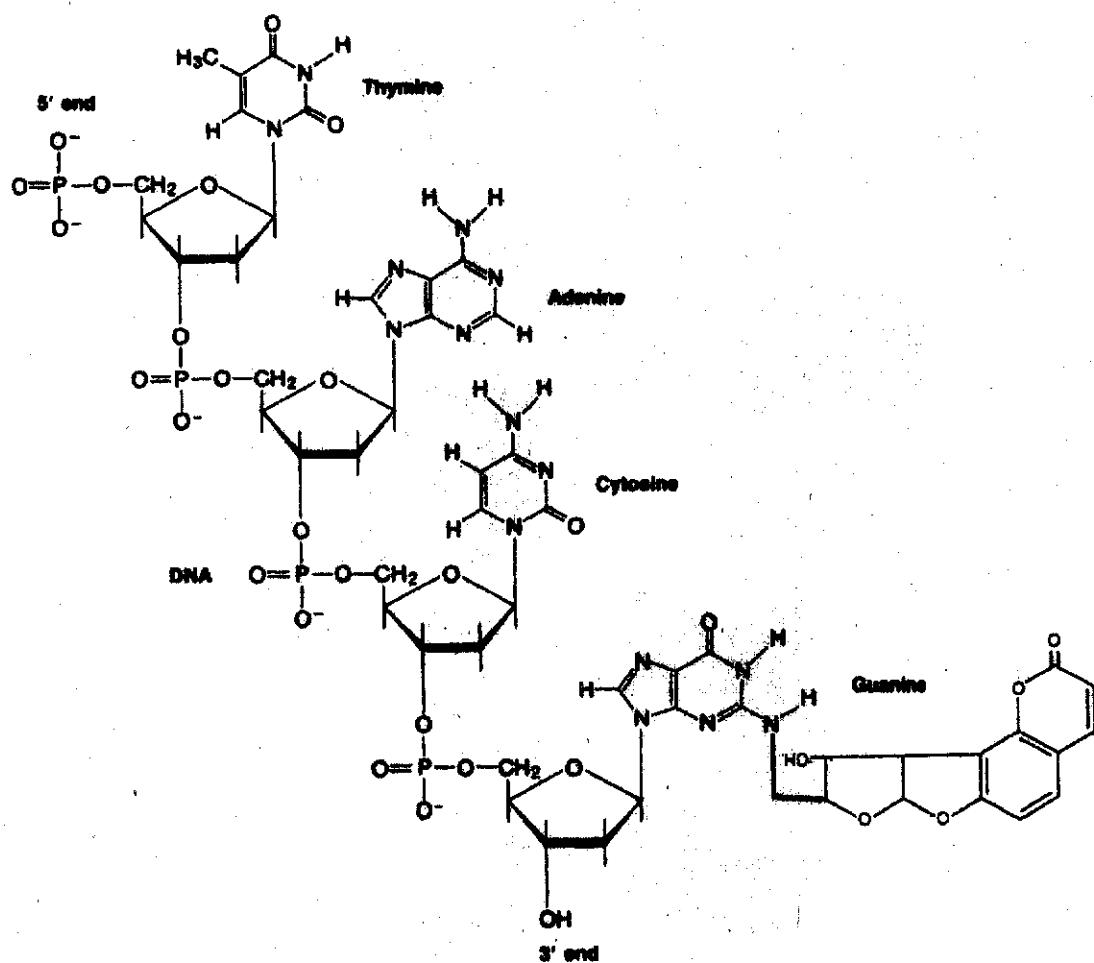


รูปที่ 3.10 การรวมตัวของ benzo(a) pyrene – 7, 8 diol – 9, 10 epoxide
กับหมู่ phosphate ในสาย DNA



รูปที่ 3.11 การเกิด Aflatoxin - 2, 3 epoxide

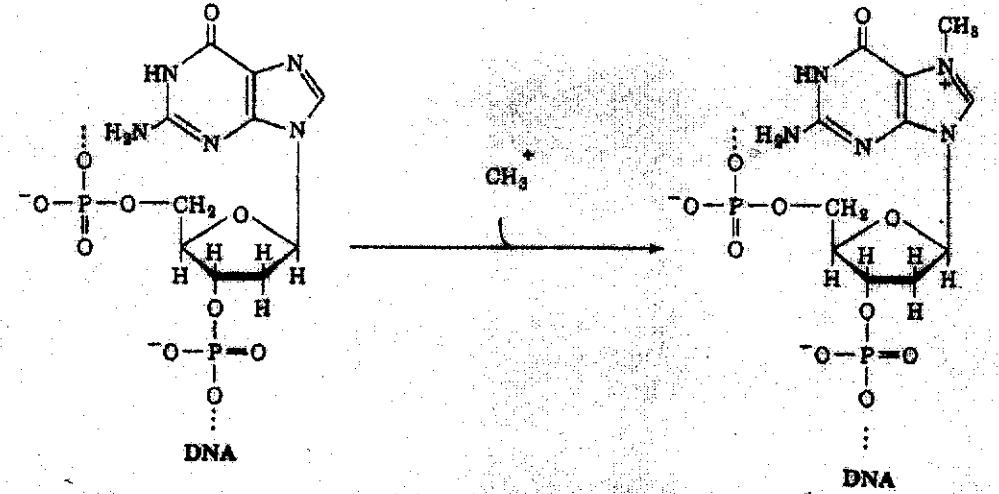
ในไครท์ปอนอยู่ด้วยเหنمอ เพื่อมักนิยมเติมเกลือในเตรทลงไว เพื่อทำให้มีสีแดงสด รสเดชหวานรับประทาน สำหรับผักใบเขียวที่ได้รับปุ๋ยในเตรทมากเกินไป จะมีในเตรทต่อก้างอยู่ตอนเก็บเกี่ยวสารในเตรಥ่อนานนี้จะถูกเปลี่ยนเป็นในไครท์ได้โดยการทำางของแบคทีเรีย และสารในไครท์เหล่านี้เมื่อเข้าสู่ร่างกาย สามารถรวมตัวกับสารประเภท amine เกิดเป็นสารในไครชาไมน์ชื่น (รูปที่ 3.13) โดยปกติสารในไครชาไมน์จะถูกเมtabolize ให้ก่อขึ้นร่วมเร็วที่เซลล์ดับ จนกระหั่งถูกย่อยเป็นสารตัวกลาง คือ CH_3^+ (carbonium ion) ซึ่งจะเข้าทำปฏิกิริยากับเบส Guanine ที่ในไครเจนตำแหน่งที่ 7 ของ DNA เป็นส่วนใหญ่ (รูปที่ 3.14) ทำให้ DNA ผิดปกติ ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งในที่สุด นอกจากนี้ยังพบว่าสารในไครชาไมน์ยังกระตุ้นการสร้าง cyclic GMP (cGMP) ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของมนุษย์ แต่เมื่อจาก cGMP เป็นสารที่มีฤทธิ์ในการเร่งการเจริญเติบโตของเซลล์ จะนั่นถ้าร่างกายเป็นมะเร็งอยู่แล้ว และได้รับสารในไครชาไมน์เข้าไป ย่อมทำให้ปริมาณของ cGMP ในร่างกายเพิ่มขึ้น จึงไปเร่งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งให้เพิ่มขึ้นอย่างรุนแรง



รูปที่ 3.12 aflatoxin ชักชวนตัวกับ DNA ที่เบสกวานีน



รูปที่ 3.13 การเกิดสารในโตรามีน

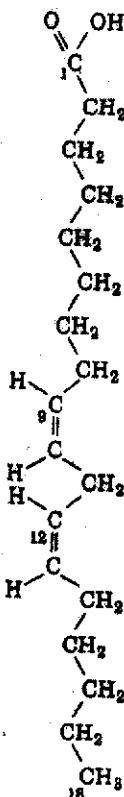


รูปที่ 3.14 การทำปฏิกิริยาระหว่าง carbonium ion กับ เบสกัวนีน

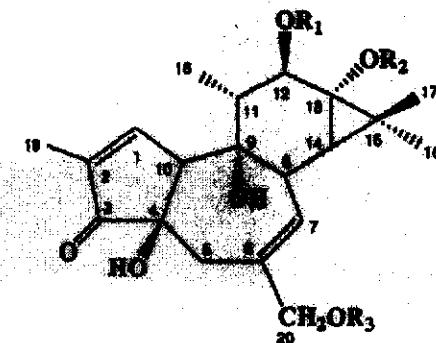
3.2.1.3 สารที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็ง

สารที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็ง (cocarcinogen) สารก่อตุ้นนี้ด้วยมันเองอาจไม่ใช่สารก่อมะเร็ง แต่เมื่ออยู่ร่วมกับสารก่อมะเร็งบางประเภท มันจะเสริมฤทธิ์ของสารก่อมะเร็งให้เพิ่มมากขึ้น จึงอาจเรียกสารก่อตุ้นนี้ว่า promoting agent เป็นอย่างสารก่อตุ้นนี้สามารถกระตุ้นหรือส่งเสริมให้เซลล์มะเร็งเกิดการแบ่งตัวได้รวดเร็วขึ้นในขั้น promotion ของการเกิดมะเร็ง (รูปที่ 3.3) ตัวอย่างเช่น น้ำมันถอตุ (Croton tiglium) ซึ่งมี phorbol ester เป็นองค์ประกอบสำคัญ phorbol ester ที่สกัดจาก Croton tiglium มีฤทธิ์นิด แต่ชนิดที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็งได้นากที่สุดได้แก่ หมายแทน 8 คือ 12 - O - tetradecanoylphorbol - 13 - acetate (TPA) นอกจากนี้ยังมีสารที่

ส่งเสริมการเกิดมะเร็งตัวอ่อน ๆ อีก ได้แก่ กรดไขมันไม่อิ่มตัว เช่น Linoleic acid และชอร์โรมินต่าง ๆ เช่น ชอร์โรมินอีสโตรเจน (estrogen) (รูปที่ 3.15) เป็นต้น

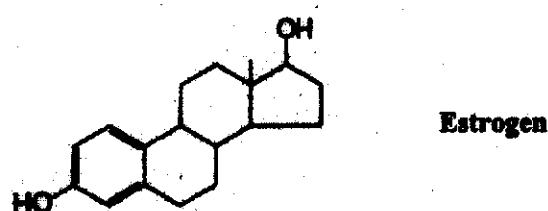


Linoleic acid



1	R ₁ =H	R ₂ =Ac	R ₃ =C ₁₈ H ₃₁ O
2	H	Tigloyl	C ₁₈ H ₃₁ O
3	Ac	Tigloyl	H
4	C ₁₀ H ₁₉ O	2-Me butyryl	H
5	Tigloyl	2-Me butyryl	H
6	Ac	C ₁₈ H ₁₉ O	H
7	2-Me butyryl	C ₁₂ H ₂₃ O	H
8	C ₁₄ H ₂₇ O	Ac	H
9	H	Ac	H

Phorbol ester



รูปที่ 3.15 โครงสร้างของสารที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็งบางชนิด

สารกรุ่นนี้มีคุณสมบัติทางชีวเคมีที่เกี่ยวข้องกับการช่วยให้เซลล์มะเร็งเกิดการแบ่งตัวได้เร็วขึ้นดังนี้

ก. เพิ่มการคุกซึม สาร promoting agent ส่วนใหญ่มักเป็นสารประกอบที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบ lipophilic และ hydrophilic คือสามารถรวมตัวได้กับทั้งไขมันและน้ำ จึงช่วยเพิ่มการคุกซึมของสารเคมีในเจนผ่านเยื่อเซลล์ได้ดีขึ้น

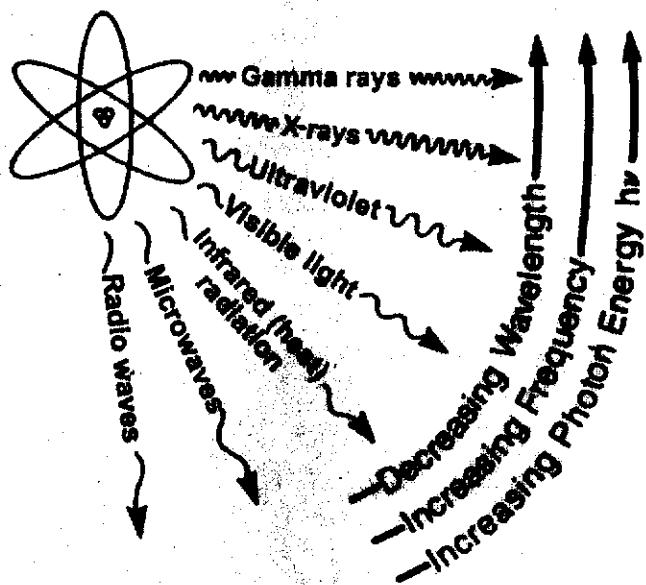
ข. ทำหน้าที่เป็นสารกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth stimulator) ของเซลล์ โดยทั่วไป จึงสามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ด้วย เช่นการทำงานของฮอร์โมนตั้งแต่ตัวข้างด้าน (สูญป่าที่ 2.14)

ก. ทำหน้าที่เหนี่ยวนำ (induce) ให้มีการสร้างเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนสาร procarcinogen ให้กลายเป็นสาร carcinogen หรือช่วยทำให้เอนไซม์เหล่านี้ทำงานได้ดีขึ้น

3.2.2 รังสี

รังสีที่เกี่ยวข้องกับชีวิตประจำวันของคนเราส่วนใหญ่จะเป็นรังสีคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (electromagnetic radiations) อันได้แก่คลื่นวิทยุ (radio waves) ในโทรศัพท์ (microwaves) คลื่นความร้อน (heat waves) แสงที่มองเห็นทั่วไป (visible light) แสงอุตตราไวโอเลต (ultraviolet) รังสีเอกซ์ (X-rays) และรังสีแกรมนา (γ rays) (สูญป่าที่ 3.16) จะเห็นว่าคลื่นวิทยุมีความยาวคลื่น (wavelength) ยาว แต่มีความถี่ (frequency) ต่ำ ในขณะที่รังสีเอกซ์และรังสีแกรมนา มีความยาวคลื่นสั้นกว่า แต่มีความถี่สูงกว่า จึงทำให้มีพลังงานไฟฟoton (photon) สูงกว่า เพราะปริมาณพลังงานไฟฟotonจะมากหรือน้อย ขึ้นอยู่กับความถี่ของรังสีนั้น ก่อภัยคือถ้ามีความถี่สูง พลังงานไฟฟotonก็จะสูง ถ้ามีความถี่ต่ำ ก็จะมีพลังงานไฟฟotonต่ำ

รังสีที่มีความสามารถทำให้อะตอนของธาตุเกิดการแตกตัวเป็นอิออนได้ เรียกว่า ionizing radiation รังสีคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่มีคุณสมบัติเป็น ionizing radiation คือรังสีเอกซ์และรังสีแกรมนา รังสีทั้ง 2 ชนิดนี้จึงมีคุณสมบัติเหมือนกัน เพียงแต่มีแหล่งกำเนิดต่างกัน นั่นคือรังสี



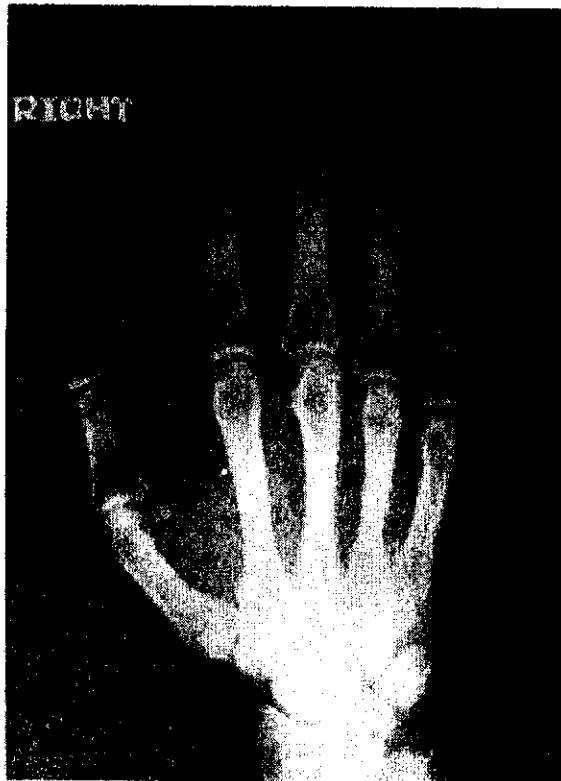
รูปที่ 3.16 รังสีกัมเม่เร็กไฟฟ้า

แกนนาเป็นรังสีคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ได้จากการ�� decay ของสารกัมมันตรังสี (isotope) ส่วนรังสีเอกซ์เป็นรังสีคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ถูกปล่อยออกมานะ เมื่อยิ่งครองในอะตอมเปลี่ยนระดับพลังงาน สำหรับรังสีอุตตราไวโอล็อกต์ไม่นับว่าเป็น ionizing radiation เพราะมีความสามารถทะลุผ่านวัตถุได้น้อยมาก อย่างไรก็ตามที่นี่จะกล่าวถึงเฉพาะรังสีเอกซ์ และรังสีอุตตราไวโอล็อกต์เท่านั้น เนื่องจากเป็นรังสีที่คนเราสัมผัสรหรือเกี่ยวข้องในชีวิตประจำวันกันเป็นส่วนใหญ่

3.2.2.1 รังสีเอกซ์

รังสีเอกซ์ไม่ใช่รังสีที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติ แต่เป็นรังสีที่มนุษย์สร้างขึ้น ดังกล่าวแล้วว่ารังสีเอกซ์มีพลังงานในรูปของคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า เป็นรังสีที่ไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า เดินทางเป็นเส้นตรงด้วยความเร็วเท่ากับความเร็วของแสง คือ 186,000 ไมล์

ต่อวินาที เมื่อชาบรังสีเอกซ์ผ่านเข้าไปในวัตถุหรือสาร (matter) เช่นมือนุษย์รังสีจะถูกดูดลืนไปโดยสารนั้น ถ้าสารมีความหนาแน่นมาก เช่น กระดูก ก็จะดูดลืนรังสีเอกซ์ไว้ได้มาก รังสีส่วนที่ไม่ถูกดูดลืนก็จะถูกปล่อยออกมานา ถ้าสารมีความหนาแน่นน้อย เช่น เนื้อและเยื่อบุคคล ก็จะดูดลืนรังสีไว้ได้น้อย ก็จะมีรังสีผ่านออกไปมาก ดังนั้นรังสีที่ผ่านมือออกมาน่าจะมีความเข้มต่อพื้นที่ไม่เท่ากัน เมื่อฉายรังสีเอกซ์ทะลุมือไปกระทบกับฟิล์มเอกซ์เรย์ ซึ่งเหมือนกับฟิล์มถ่ายรูปแต่มีขนาดใหญ่กว่า เมื่อนำฟิล์มไปล้างตามกรรมวิธีในห้องมีด ก็จะเกิดภาพของมือที่มีการถูกซ่อนอยู่ในเนื้อด้วย (รูปที่ 3.17)



รูปที่ 3.17 ฟิล์มเอกซ์เรย์มือ

รังสีเอกซ์นับเป็นรังสีที่คนจะต้องเผชิญมารองลงมาจากการรังสีอุตสาหกรรม ไว้ใจเด็ด เมื่องจาก เป็นรังสีที่คนเราได้รับจากการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาโรค ยกตัวอย่างเช่นในศูนย์ฯ อเมริกา แพทย์

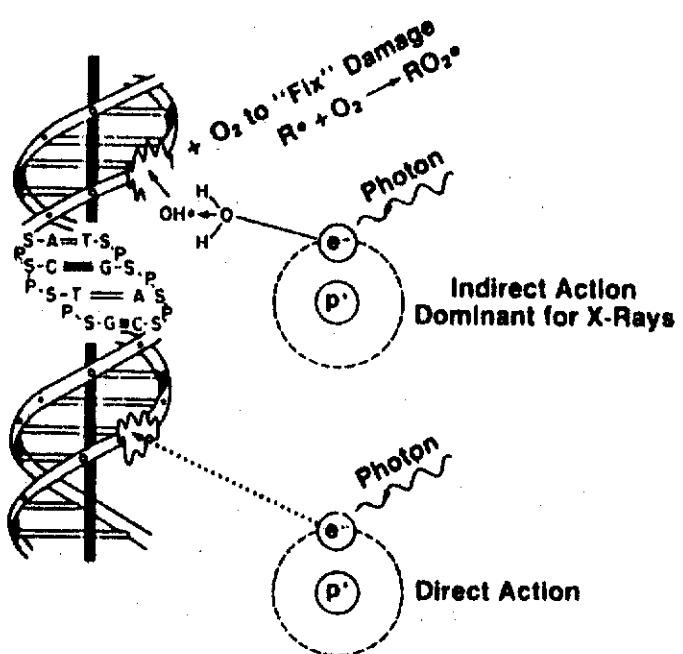
ต้องตรวจวินิจฉัยโรคของคนไข้โดยใช้ X-rays ปีกະไม่ต่ำกว่า 250 ล้านคน แม้ว่ารังสีที่ใช้จะไม่รุนแรง แต่ก็พบว่าคนไข้ที่ได้รับการฉายรังสีบ่อยๆ ก็มีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งสูงกว่าบุคคลทั่วไป โดยเฉพาะเด็กหน้าที่ที่ต้องทำงานในห้องฉายรังสีของโรงพยาบาล อายุต่ำกว่า 5 ปี ได้รับรังสีเอกซ์ในขนาดสูงมาก จะทำให้เซลล์ตายได้ จึงมีการนำยาคุณสมบัติขึ้นมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งนั่นคือ ฉายรังสีเอกซ์ให้ก้อนมะเร็ง เพื่อทำให้เซลล์ตาย โดยทั่วไปการฉายรังสีส่วนใหญ่จะถูกเนื้อเยื่อตัด ที่อยู่รอบด้านของก้อนมะเร็งด้วย stemming แต่เนื่องจากเนื้อมะเร็งเป็นเซลล์เกิดใหม่ เมื่อถูกกรังสีจะตายง่าย ผิดกับเนื้อเยื่อที่เกิดมาตั้งแต่ทันทีต่อรังสีเอกซ์ได้มากกว่าดังนั้นถ้าให้ขนาดของรังสีได้พอเหมาะสม เนื้อมะเร็งเท่านั้นที่จะตาย แต่เนื้อเยื่อ รอบก้อนมะเร็งจะบังคับอยู่

รังสีเอกซ์เป็นรังสีที่มีอำนาจทะลุทะลวงได้ดี จึงมีคุณสมบัติเป็น ionizing radiation ดังกล่าวแล้ว นั่นคือสามารถเข้าทำปฏิกิริยากับอะตอมที่เป็นองค์ประกอบของชีวไมเลกุล โดยทางพลังงานให้แก่อิเล็กตรอนที่อยู่รอบนอก ทำให้อิเล็กตรอนหลุดออกจากอะตอม เกิดเป็นอิเล็กตรอนอิสระ และอิเล็กตรอนอิสระที่ได้รับพลังงานนานี้ พร้อมจะชายพลังงานส่วนเกินให้แก่อะตอมข้างเคียง เกิดเป็นอนุนุลอิสระ (free radicals) ก่อให้เกิดการทำลายสารชีวไมเลกุลด้วยปฏิกิริยาลูกโซ่ของอนุนุลอิสระ เพราะอนุนุลอิสระจะอัญในภาวะที่ว่องไวต่อการทำปฏิกิริยากับสารชีวไมเลกุลอื่น ๆ ได้ง่าย

โดยทั่วไปเรื่องกันว่า DNA ในเซลล์เป็นเป้าหมายสำคัญที่รังสีจะเข้าไปทำลาย การทำลาย DNA ของรังสีเกิดขึ้นได้ 2 วิธีคือการทำลายโดยทางตรง (direct action) และการทำลายโดยทางอ้อม (indirect action)

ก. การทำด้วยโดยทางตรง

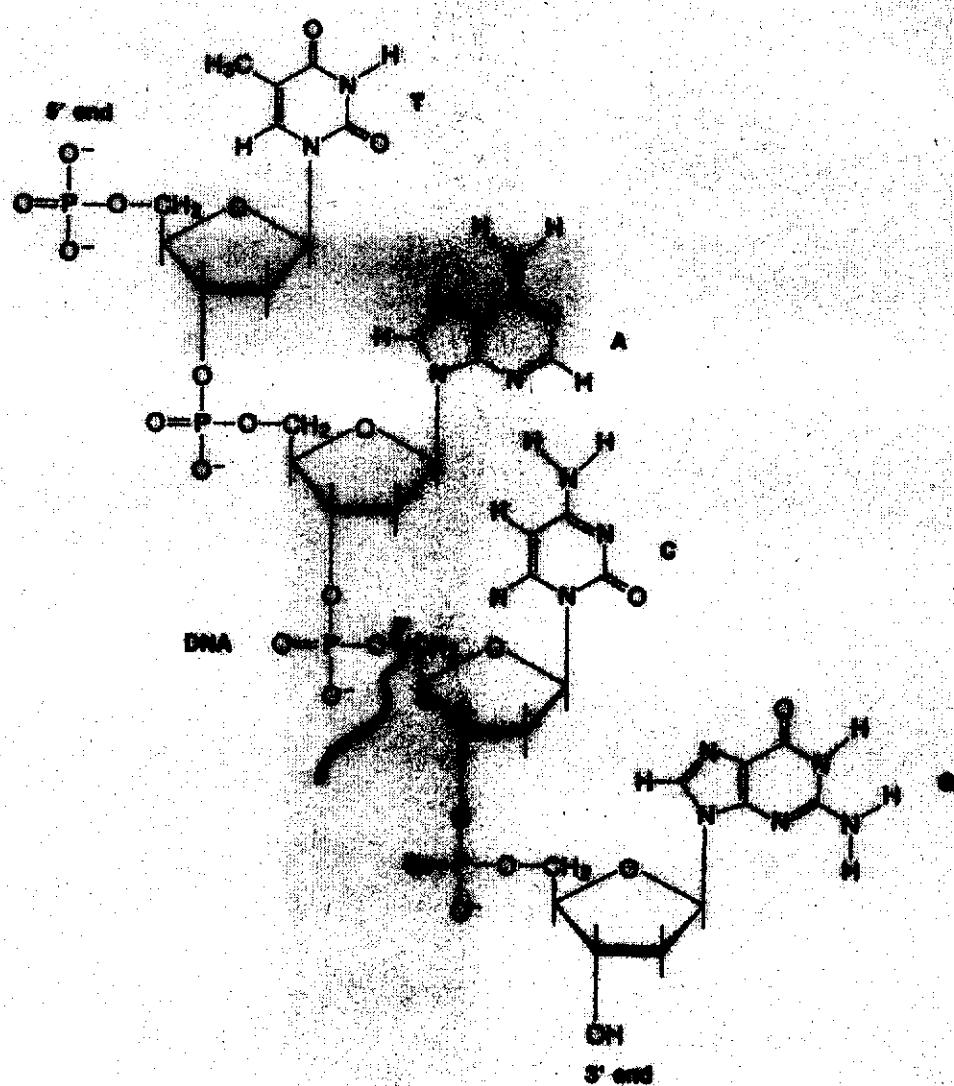
การทำลายโดยทางตรง (direct action) เกิดขึ้นโดยรังสีวิ่งเข้าไปชน DNA โดยตรง (รูปที่ 3.18) ด้วยปฏิกิริยา ionizing radiation ซึ่งอาจจะเข้าทำลายพันธะอีสเตอร์ (ester bond) (รูปที่ 3.19) ระหว่างหมู่ฟอลไฟฟ์กับน้ำตาลคิอกรซีไรโนสท่าให้สาย DNA ขาดออกจากกัน ในการผึ้นเป็น DNA สายเดี่ยว (single strand) จะเกิดขึ้นได้ง่ายกว่า DNA สายคู่ (double strand) หรือรังสีอาจเข้าทำลายพันธะไกโลไซดิก (glycosidic bond) (รูปที่ 3.20) ระหว่างน้ำตาลคิอกรซีไรโนสท่าให้เบสหดตัวออกจากสาย DNA ได้ ทำให้เกิดความผิดปกติของ DNA



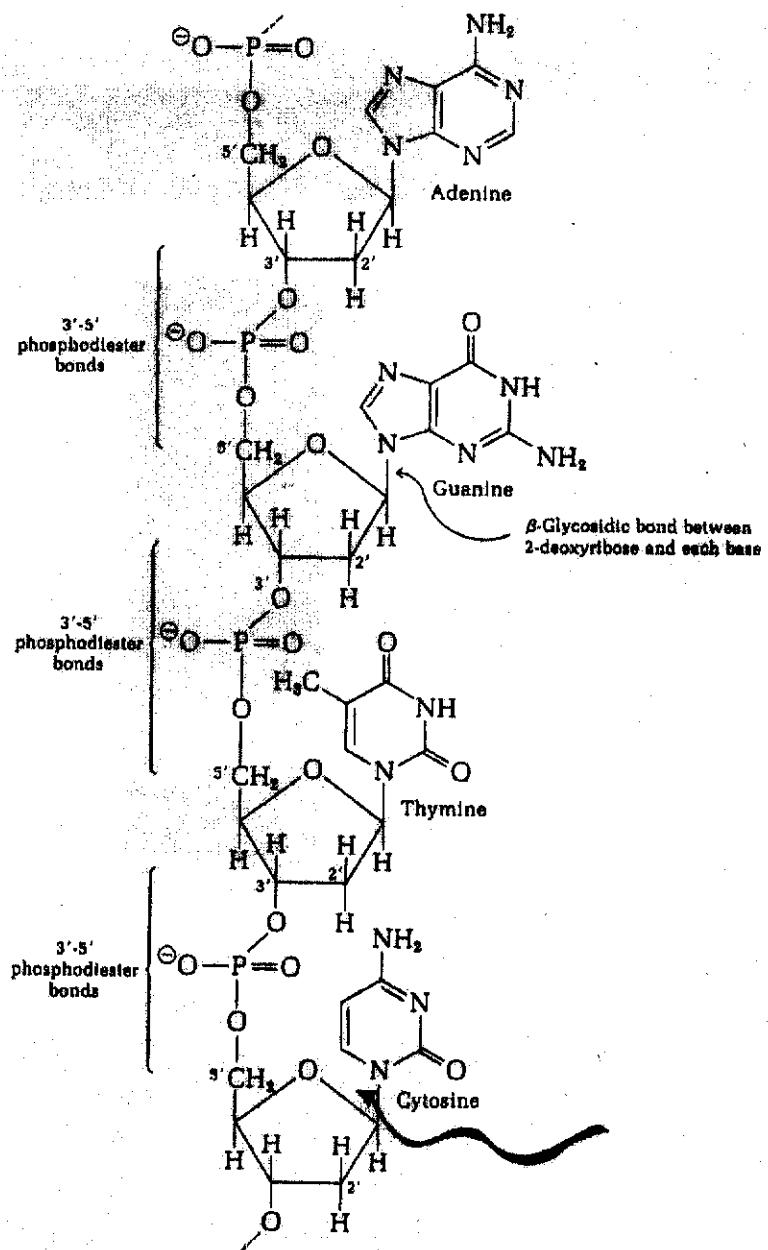
รูปที่ 3.18 การทำลาย DNA ด้วยรังสี

ช. การทำลายโดยทางอ้อม

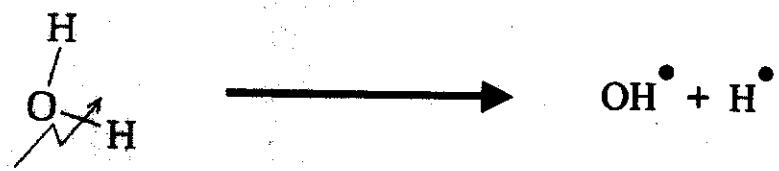
การทำลายโดยทางอ้อม (indirect action) (รูปที่ 3.18) เกิดจากการที่รังสีไปทำปฏิกิริยากับน้ำ ก่อนจะเข้าทำลาย DNA การทำลาย DNA ด้วยวิธีนี้จะเกิดขึ้นประมาณ 2 ใน 3 ส่วน อีก 1 ใน 3 ส่วนจะเกิดโดยการทำลายทางตรง เมื่อจากภายในร่างกายมีน้ำเป็นองค์ประกอบถึง 70 % ดังนั้นมีรังสีเข้าสู่ร่างกาย พลังงานส่วนใหญ่ของรังสีจะถูกดูดซึมไว้ด้วยไม่เหลือของน้ำ รังสีซึ่งมีพลังงานสูงจะทำลายแรงบีบระหว่างโมเลกุลของน้ำ ทำให้เกิดการแตกตัวเป็น hydroxyl radical (OH^\cdot) และ hydrogen radical (H^\cdot) (รูปที่ 3.21) ซึ่งอาจจะเข้าทำปฏิกิริยากับเบส ทำให้เบสพิคปักดิ้นไป เช่น การเข้าทำปฏิกิริยากับเบสไซมีน (thymine) ที่ตำแหน่งที่ 6 (รูปที่



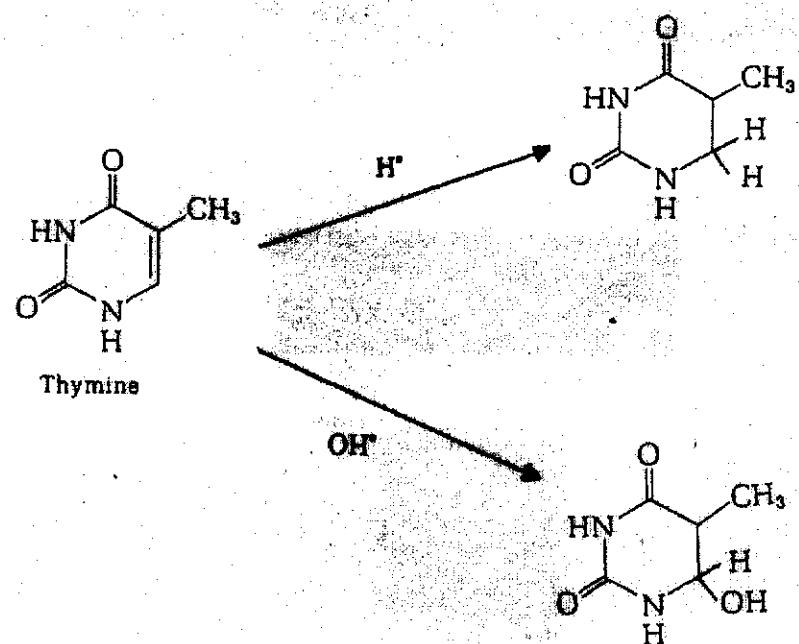
รูปที่ 3.19 การทำลายพันธะเอตามอยด์ด้วยรังสี



รูปที่ 3.20 การท่ำถ่ายพันธะไกด์โนซิเดคด้วยรังสี

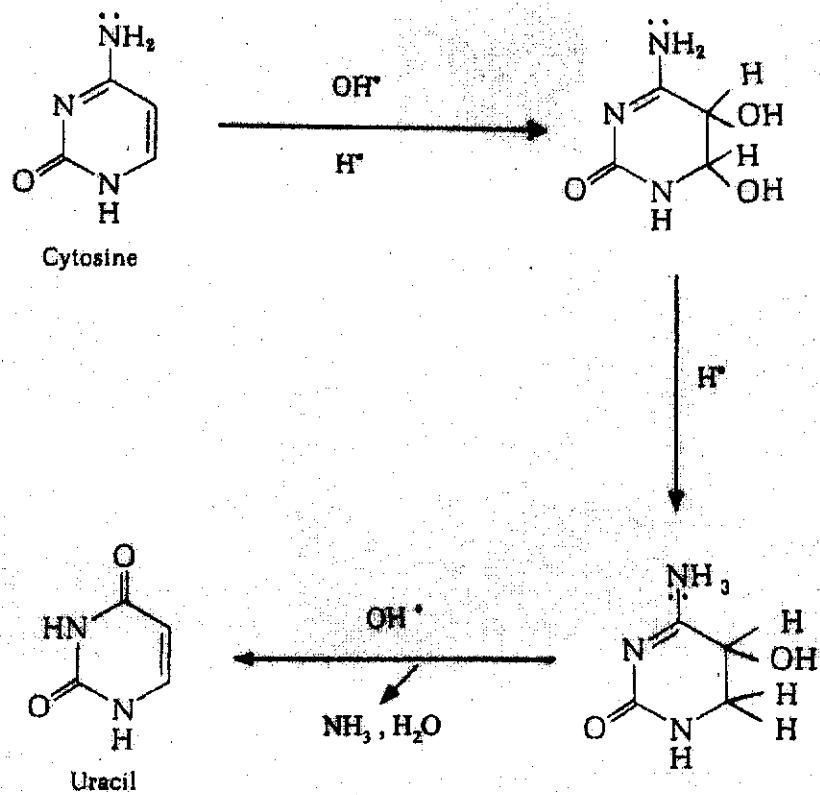


รูปที่ 3.21 การทำลายพันธะไออกอเรเจนของน้ำด้วยรังสี



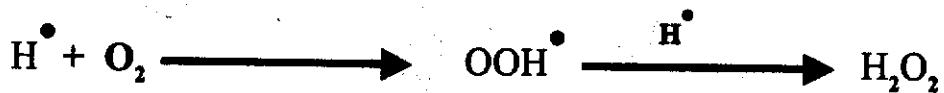
รูปที่ 3.22 การเกิดอนุมูลิธรรมของเบต้าไบรนีน

3.22) ทำให้เบสไซมีนกลायเป็นอนุมูลอิสระเป็นต้น นอกจานี้เบสที่เป็นอนุมูลอิสระ อาจเกิดปฏิกิริยาถูกใจได้ต่อไป เช่นเบสไไซโตซีน (cytosine) ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระจะเข้าทำปฏิกิริยากับ OH^- และ H^+ ทำให้หมู่ NH_2 หดตัวออกไปกลायเป็นเบสซูราซิด (uracil) ได้ (รูปที่ 3.23)



รูปที่ 3.23 การเกิดเบสซูราซิดจากอนุมูลอิสระของเบสไไซโตซีน

นอกจานี้ออกซิเจน (O_2) กายในเซลล์สามารถเริ่มฤทธิ์ของรังสีเหล่านี้ ก่อให้เกิดการเสียหายเพิ่มขึ้น เช่น อาจเข้าไปรวมตัวกับ H^+ ได้เป็น hydroperoxy radical (OOH^\cdot) (รูปที่ 3.24) ซึ่งนอกจากจะเข้าไปทำปฏิกิริยากับสารชัวโมเลกุลได้แล้ว ยังอาจรวมตัวกับ H^+ เกิดเป็น hydrogenperoxide (H_2O_2) ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์ได้ด้วย อย่างไรก็ต้อง H_2O_2 ที่เกิดขึ้นนี้จะถูกกำจัดได้ด้วยสารที่มีอยู่ในเซลล์ เช่น กลูต้าไธโอน (glutathione) และ เอนไซม์ catalase เป็นต้น



รูปที่ 3.24 การเกิด hydroperoxy radical และ hydrogenperoxide

3.2.2.2 รังสีอุบัติไวโอลেต

รังสีอุบัติไวโอลেตเป็นรังสีที่กันสัมผัสนากที่สุด และเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้กันเป็นโรคมะเร็งผิวหนัง โดยเฉพาะกับประชากรในประเทศแถบตะวันตก เช่น ในสหรัฐอเมริกาพบว่าชาวอเมริกันเป็นโรคมะเร็งผิวหนังสูงถึงปีละ 6 แสนคน ส่วนใหญ่สินเนื่องมาจากการอาบแดด อย่างไรก็ต้องมีการรักษาได้ ทั้งนี้เพราะยังไม่เป็นมะเร็งถึงขั้น malignant tumor อัตราคนตายด้วยโรคมะเร็งผิวหนังจะมีน้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนคนที่เป็นโรคมะเร็งผิวหนังทั่วหมด อย่างไรก็ต้องตารางซึ่งนับเฉพาะคนที่เป็นโรคมะเร็งผิวหนังขั้นรุนแรง (malignant tumor) พบว่าอัตราของคนที่ตายด้วยโรคมะเร็งผิวหนังก้มีจำนวนไม่น้อยเลยเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งที่เกิดกับอวัยวะส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย (ตารางที่ 3.3) ปัจจุบันในบางประเทศ เช่น ประเทศไทยมีการพัฒนาอย่างกว้างขวางไม่ให้มีการนอนอาบแดด เพราะรู้ว่าผลต้องเสียไปมากกับการรักษาประชาชนที่เป็นโรคมะเร็งผิวหนัง ที่เพิ่มน้อยอย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ต้องการเกิดมะเร็งผิวหนัง อาจเกิดจากความผิดปกติของ basal cell ซึ่งทำหน้าที่แบ่งเซลล์เพื่อไปทดแทนเซลล์ผิวหนังที่ตายและหลุดออกอกไป (รูปที่ 3.25) ถ้าความผิดปกติของ basal cell ไม่ได้รับการแก้ไขจะทำให้อัตราการแบ่งเซลล์เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ก็จะทำให้เกิดก้อนเนื้องอกบริเวณผิวหนัง เป็น benign tumor ซึ่งส่วนใหญ่มักจะหยุดการเจริญเติบโต แต่ก็มีความเป็นไปได้ที่อาจเกิดการ mutate ของ DNA เพิ่มเติม ในการณ์เช่นนี้เกิดขึ้นได้น้อยมาก แต่ถ้าเกิดก็จะกลายเป็น malignant tumor ซึ่งสามารถพร่ำกระชาไปในกระแสเลือดได้

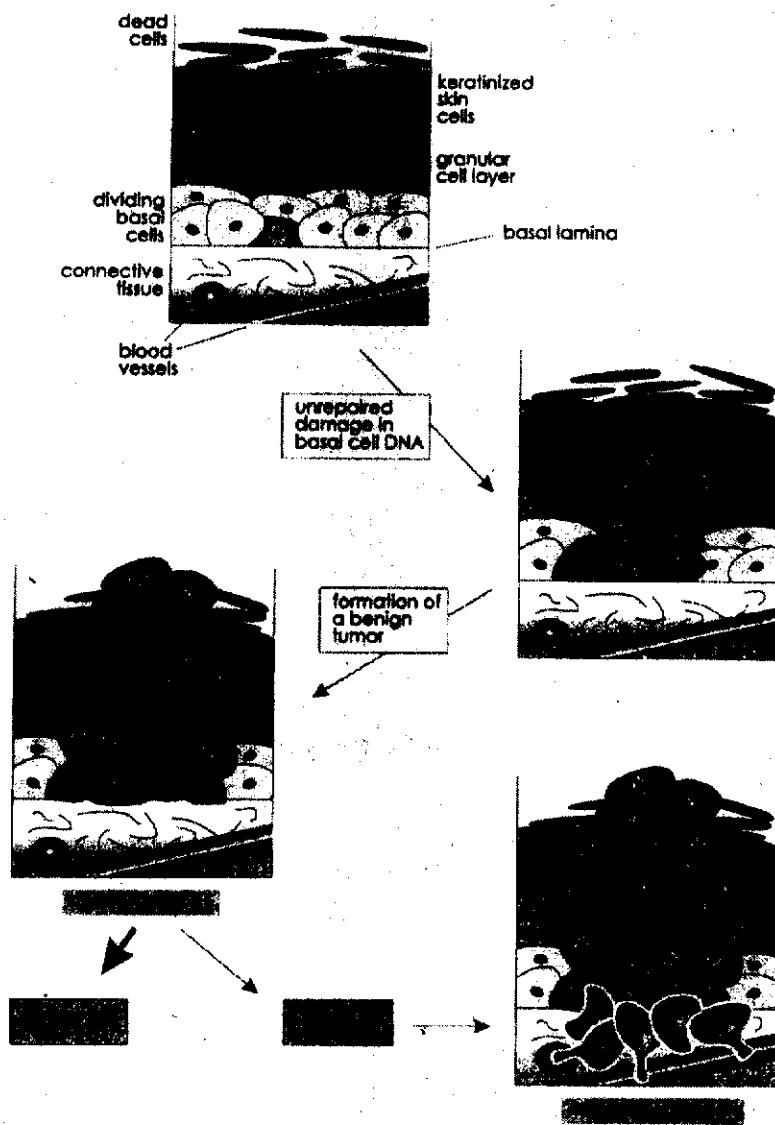
ดังกล่าวแล้วว่ารังสีอุบัติไวโอลেต เป็นรังสีที่มีพลังงานไม่สูงพอที่จะทำให้เกิดปฏิกิริยา ionizing radiation ได้ แต่สามารถทำให้ DNA เกิดความเสียหายได้ โดยการกระตุ้นให้เกิดการซับถูร่วงเบสชนิด pyrimidine ได้ เช่นการเกิด thymine dimers (รูปที่ 3.26) ระหว่างเบสไซมีน (thymine) ที่อยู่ติดกันบนสาย DNA เป็นต้น

Cancer Site	Cases per Year	Deaths per Year
Lung	157,000 (15%)	142,000 (28%)
Colon/rectum	155,000 (15%)	61,000 (12%)
Breast	151,000 (14%)	44,000 (9%)
Prostate	106,000 (10%)	30,000 (6%)
Bladder	49,000 (5%)	10,000 (2%)
Uterus	47,000 (5%)	10,000 (2%)
Lymphomas	43,000 (4%)	20,000 (4%)
Oral cavity	31,000 (3%)	8,000 (2%)
Pancreas	28,000 (3%)	25,000 (5%)
Leukemia	28,000 (3%)	18,000 (4%)
Skin	28,000 (3%)	9,000 (2%)
All Sites	823,000 (79%)	377,000 (74%)
	1,040,000 (100%)	510,000 (100%)

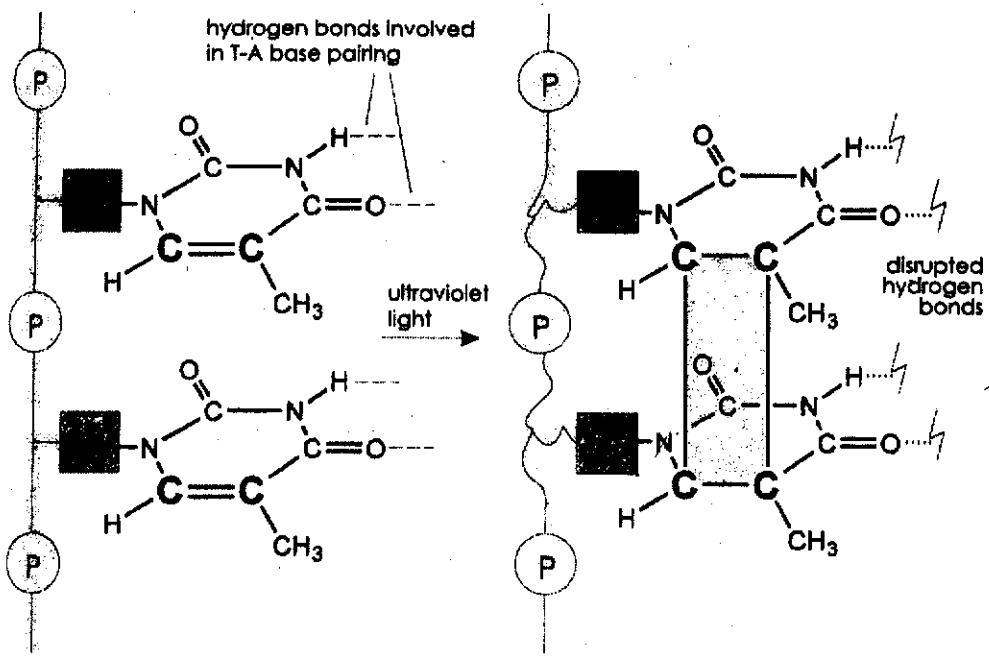
ตารางที่ 3.3 อัตราการตายด้วยโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ของชาวเอเชีย

3.2.3 ไวรัส

ไวรัสเป็นจุลินทรีย์ซึ่งก่อให้เกิดโรคทั้งในคนและสัตว์แพทย์นิค บางชนิดทำให้เกิดโรคเดื้อนไม่ก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต แต่บางชนิดอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ เช่น โรคเอดส์ (AIDS) โรคซาร์ส (SARS) หรือโรคไข้หวัดคนก ซึ่งโรคเหล่านี้ได้รับความสนใจจากหน่วยงานต่าง ๆ ทั่วโลกเนื่องจากสามารถแพร่เชื้อไปยังคนได้ภายในระยะเวลาอันรวดเร็ว นอกจากนี้ยังพบว่าไวรัสทางแพทย์นิคเกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งด้วย เรียกไวรัสพวกนี้ว่า Tumor virus หรือ Oncogenic virus



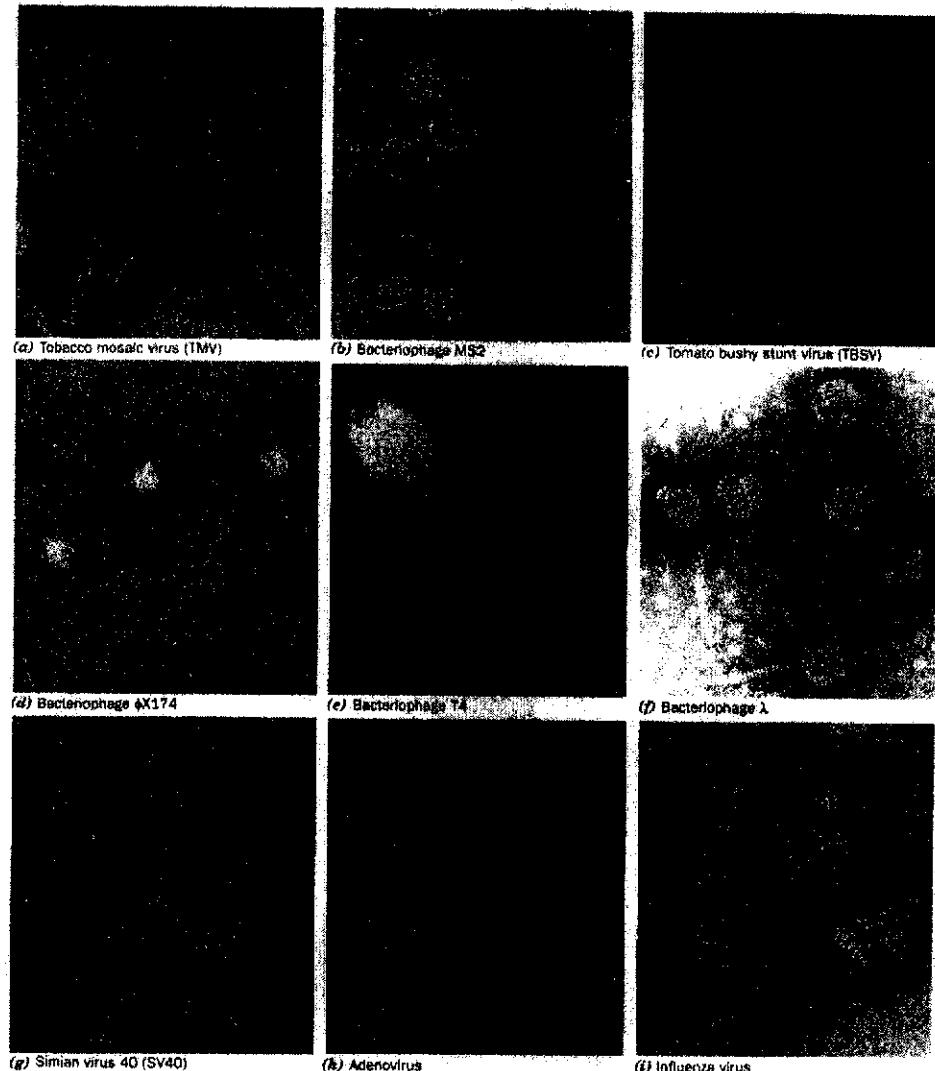
รูปที่ 3.25 มะเร็งผิวนังที่เกิดจากความผิดปกติของ basal cell



รูปที่ 3.26 การเกิด thymine dimers

ไวรัสจะแตกต่างจากสิ่งมีชีวิตอื่น ๆ กล่าวก็อบเดริหรือเซลล์สัตว์ต่าง ๆ ภายในเซลล์จะประกอบไปด้วย DNA จำนวนมากและยังมีสารชนิดอื่น ๆ ที่จำเป็นสำหรับการดำรงชีวิต แต่ไวรัสจะมีเพียง single – stranded หรือ double – stranded ของ DNA หรือ RNA เท่านั้น เช่น Tobacco mosaic virus (TMV), Bacteriophage MS2, Tomato bushy stunt virus (TBSV) และ influenza virus เป็นไวรัสที่มี single – stranded RNA ส่วน Bacteriophage φ x 174 มี single – stranded DNA ในขณะที่ Bacteriophage λ , Bacteriophage T4 และ Simian virus 40 (SV40) และ Adenovirus มี double – stranded DNA (รูปที่ 3.27) เป็นต้น จึงอาจแบ่งไวรัสออกเป็น RNA ไวรัส และ DNA ไวรัส ซึ่งอยู่กับไวรัสชนิดนั้นมี RNA หรือ DNA เป็นองค์ประกอบ ถ้ามี RNA

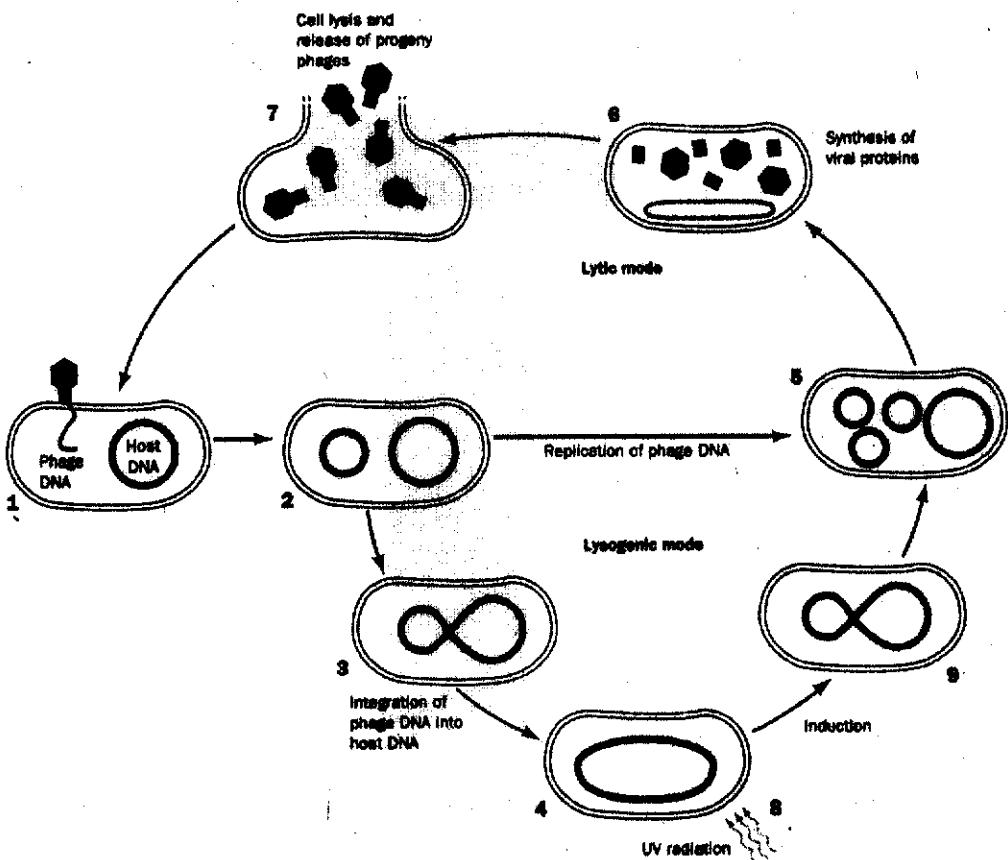
เป็นองค์ประกอบก็จัดเป็น RNA ไวรัส และเป็น DNA ไวรัส เมื่อไวรัสชนิดนั้นมี DNA เป็นองค์ประกอบ



รูปที่ 3.27 RNA ไวรัส และ DNA ไวรัสบางชนิด

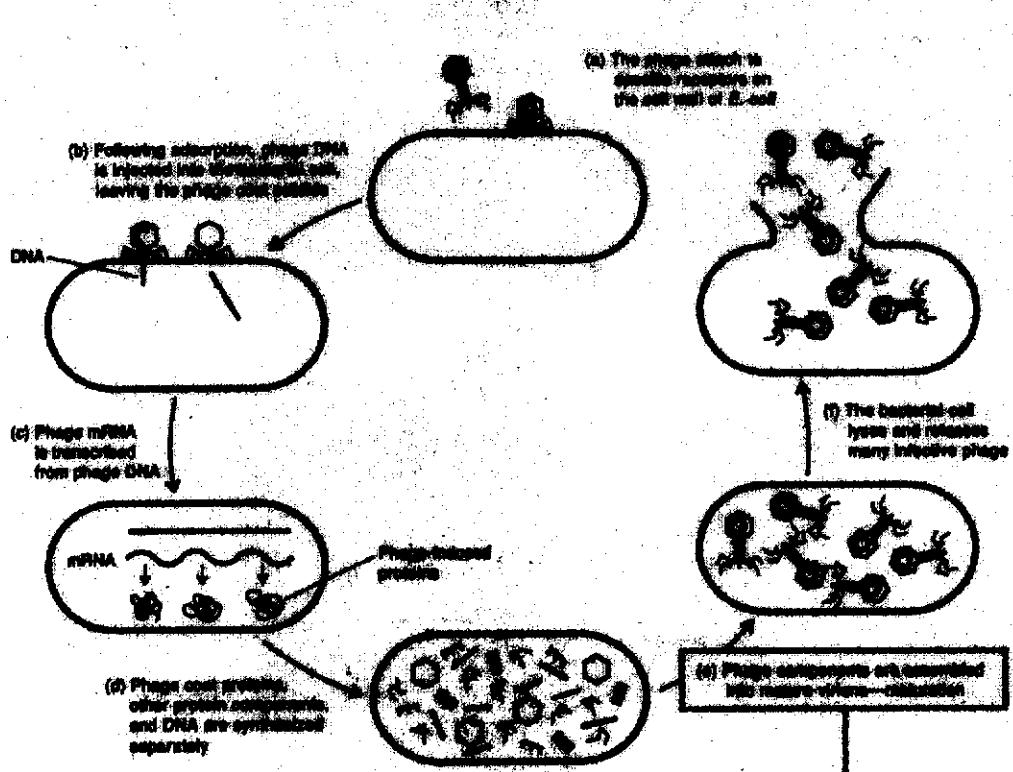
โดยปกติเมื่อไวรัสเข้าสู่ร่างกายของสิ่งมีชีวิต (Host) เช่น DNA ไวรัส บางครั้งอาจปล่อย DNA เข้าไปในเซลล์เจ้าของบ้าน (host cell) แล้วสามารถเพิ่มจำนวนให้ถูกหลานได้ในสภาพ DNA อิสระ

(lytic mode) (รูปที่ 3.28) หลังจากนั้นเซลล์ไวรัสที่เกิดขึ้นใหม่จะออกจากเซลล์เข้าของบ้านได้โดยสร้างอนไซม์ย่อยผนังเซลล์เข้าของบ้านให้แตกออก (รูปที่ 3.29) บางครั้งจะสอดแทรก DNA เข้าไปใน DNA ของ host cell (lysogenic mode) (ดูรูปที่ 3.28) ซึ่งจะเข้าไปร่วมในกระบวนการการ



รูปที่ 3.28 การ Infect host cell ของ phage

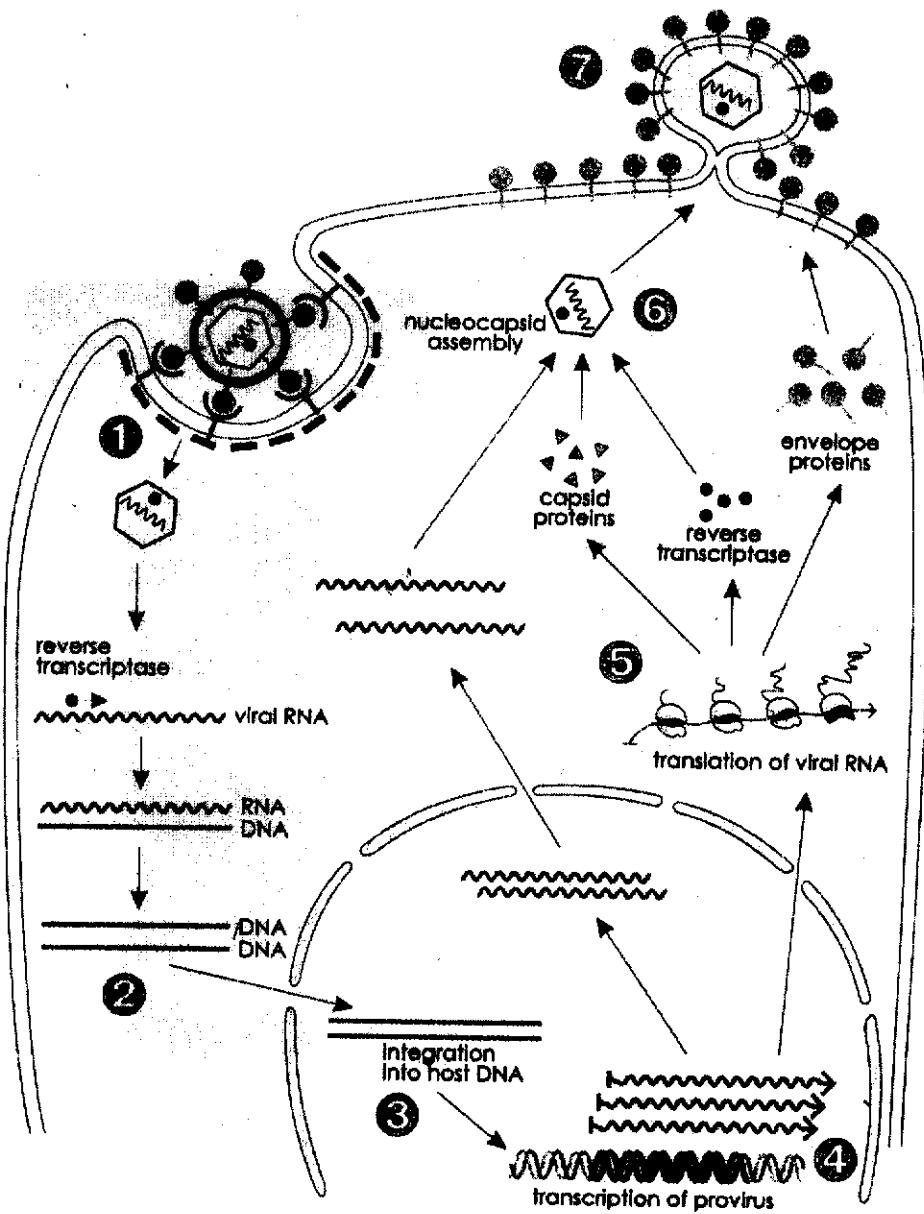
สิ่งเคราะห์ DNA และ โปรตีนของเซลล์เข้าของบ้าน ทำให้เกิดการสังเคราะห์โปรตีน หรือเอนไซม์ ที่ต้องใช้ในกระบวนการ replication, transcription และ translation เพื่อสร้าง DNA ของไวรัส ตลอดจนโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของ capsid ด้วย แล้วนำส่วนประกอบต่าง ๆ มารวมกันเป็นไวรัสที่สมบูรณ์ ถ้าเป็น RNA virus จะต้องเปลี่ยน RNA เป็น DNA ด้วยเอนไซม์ reverse transcriptase ที่มันสร้างได้เองเสียก่อน ด้วยช่องของ RNA ไวรัส ก็อ retrovirus ซึ่งเป็นไวรัสก่อตุ้นที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง และนับเป็นไวรัสก่อตุ้นที่ก่อให้เกิดโรกับมนุษย์รุนแรงที่สุดในขณะนี้



รูปที่ 3.29 การย่อขยายเชื้อส์บักเตอรีของ phage

retrovirus มีโปรตีนที่ห่อหุ้ม RNA เรียกว่า capsid เป็นรูป icosahedral ซึ่งจะช่วยปกป้องไวรัสจากสิ่งแวดล้อม capsid ที่มี RNA อยู่ภายในรวมเรียกว่า nucleocapsid นอกจากนี้ยังมี lipid membrane ห่อหุ้ม nucleocapsid อีกชั้นหนึ่งเรียกว่า envelope ซึ่ง envelope นี้ไวรัสจะได้นำจาก membrane ของ host cell

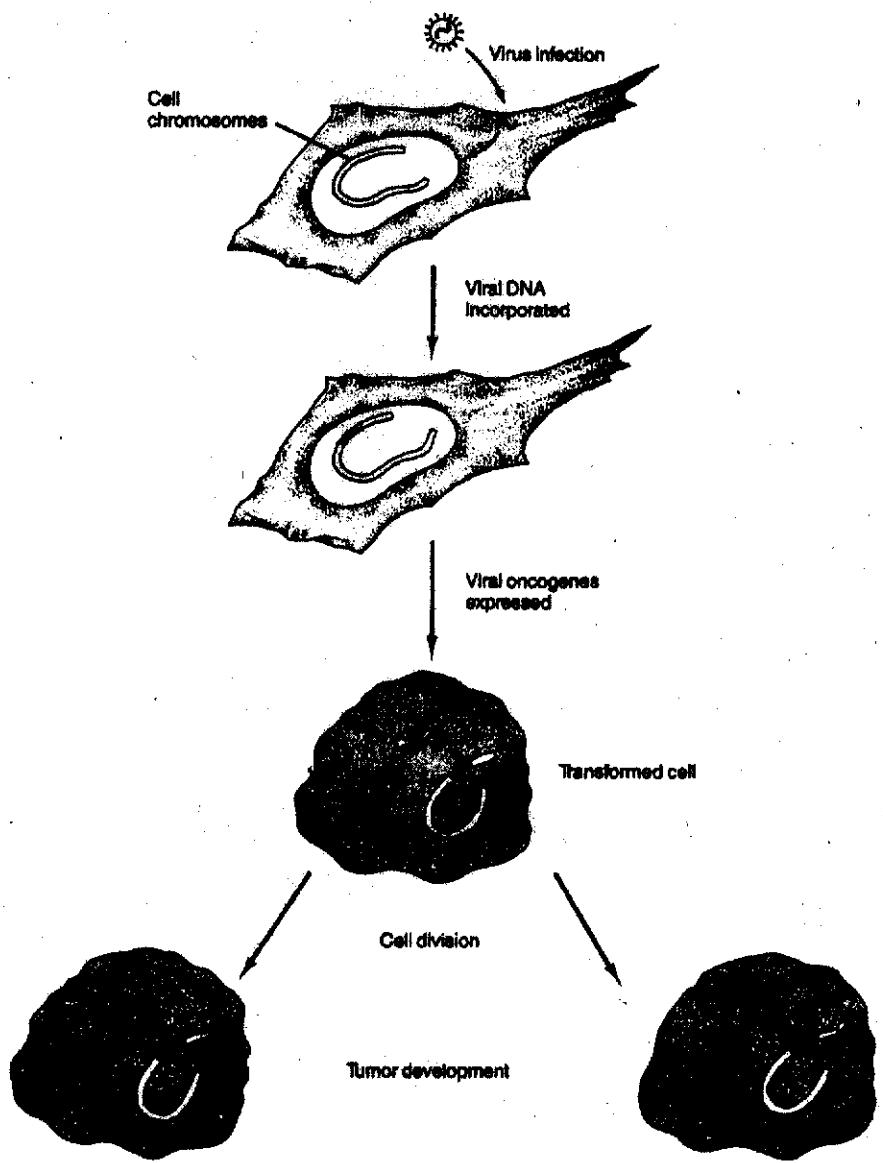
เมื่อ retrovirus จับกับตัวรับบน membrane ของ host cell (รูปที่ 3.30) ก็จะเข้าสู่ host cell ด้วยกระบวนการ endocytosis จากนั้น RNA ของไวรัสจะถูกปล่อยเข้าไปใน cytoplasm พัฒนา กับเอนไซม์ reverse transcriptase ซึ่งจะเปลี่ยน RNA เป็น DNA และ double – stranded DNA ตาม



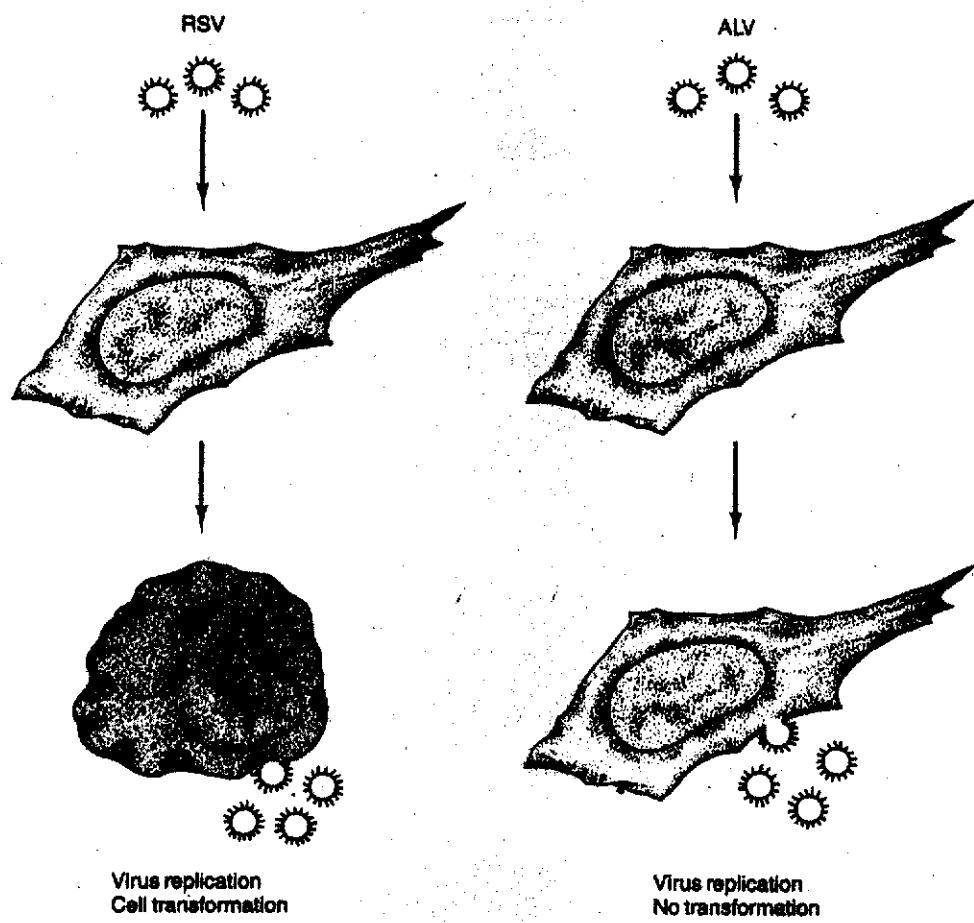
รูปที่ 3.30 HIV infect host cell ไวรัส retrovirus

ลำดับ double – stranded DNA จะเข้าสู่นิวเคลียสและสอดแทรก (integrate) เข้าเป็นส่วนหนึ่งของ host cell เพื่อผลิต RNA ของไวรัส จากนั้น RNA ของไวรัสจะถูกส่งออกไปใน cytoplasm เข้าสู่กระบวนการ translation เพื่อผลิตโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของ capsid และ envelope โดย envelope proteins จะเข้าจับกับ membrane ของ host cell รออยู่จนถึงขั้นตอนสุดท้ายเมื่อไวรัสนำส่วนประกอบต่าง ๆ มารวมกันเป็นไวรัสที่มี capsid ห่อหุ้มเรียบร้อยแล้ว ก็จะใช้วิธีการ budding ออกจาก host cell ตรงบริเวณที่มี envelope proteins จับอยู่ ด้วยเหตุนี้ไวรัสจะได้รับ membrane ของ host cell ในขณะที่หดตัวกลับไปเป็นไวรัสที่สมบูรณ์นั่นเอง

ด้านเป็น tumor virus หลังจากปัตต้อง DNA เข้าไปในเซลล์เจ้าของบ้านแล้ว จะสอดแทรก DNA เข้าไปใน DNA ของเจ้าของบ้าน (รูปที่ 3.31) และนอกจากจะสร้างตัวไวรัสขึ้นมาใหม่แล้ว ยังหนีบ้านนำไปเกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เจ้าของบ้านด้วย เรียกกระบวนการนี้ว่า cell transformation ผลที่ได้คือเซลล์มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างผิดปกติขึ้น เรียกเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงรูปร่างนี้ว่า transformed cell และเมื่อเซลล์เหล่านี้เกิดการแบ่งตัว เซลล์ถูกหลานก็จะมีรูปร่างผิดปกติไปด้วย เมื่อทว่าจำนวนมากขึ้นก็จะพัฒนาเป็นมะเร็ง ไวรัสก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ได้นี้ ได้ชื่อเรียกว่า acutely transforming viruses ตัวอย่างเช่น Rous Sarcoma Virus (RSV) เป็นไวรัสที่อยู่ในกลุ่ม Retrovirus และเป็นไวรัสที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งชนิดแรกที่สักด้วยคนมะเร็งในไก่ ในปี ก.ศ. 1911 อย่างไรก็ชี้ว่าไวรัสสึกหลาบนิคที่ไม่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ เรียกไวรัสก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างที่ต้องอาศัยความแตกต่างระหว่างชิ้นของไวรัสทั้ง 2 ชนิดนี้ (รูปที่ 3.32) ผลการทดลองพบว่าทั้ง RSV และ ALV มีชิ้นที่เหมือนกันอยู่ 3 ชนิด คือ gag, pol และ env (รูปที่ 3.33) แต่มีชิ้นตัวหนึ่งที่พบเฉพาะใน RSV แต่ไม่ปรากฏใน ALV จึงตั้งชื่อว่าชิ้น src นับเป็นชิ้นก่อมะเร็งตัวแรกที่ถูกกันพบ และที่ได้ชื่อเช่นนี้ เพราะเป็นชิ้นที่ก่อให้เกิดมะเร็งชนิด sarcoma พบว่าชิ้น src นี้ไม่ได้ทำหน้าที่ในการบูรณาการ replication ไวรัส เหมือนกับชิ้น gag, pol และ env แต่มีความสามารถในการเหนี่ยวแน่ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ ดังนั้นชิ้นที่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ หรือชิ้นก่อมะเร็ง จึงเรียกว่า oncogene ต่อมาได้มีการกันพบ oncogene จากไวรัสในกลุ่ม retrovirus เพิ่มขึ้นอีกประมาณ 40 ชนิดซึ่งเป็น acutely transforming retroviruses (ตารางที่ 3.4) นอกจากนี้ยังพบไวรัสจากกลุ่มอื่น ๆ ที่เหนี่ยวแน่ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ด้วย (ตารางที่ 3.5) ซึ่งมีบางชนิดที่สามารถก่อให้เกิดมะเร็งในคนได้ เช่น Epstein Barr Virus เป็นต้น

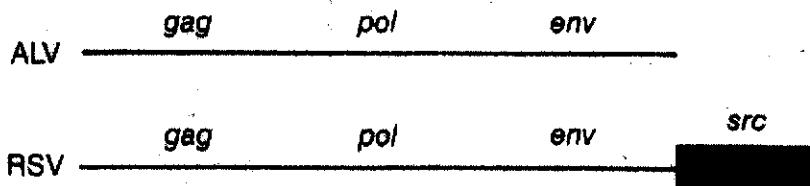


รูปที่ 3.31 การเกนียวน่าให้เชื่อว่าเปลี่ยนแปลงรูปร่างโดยไวรัส

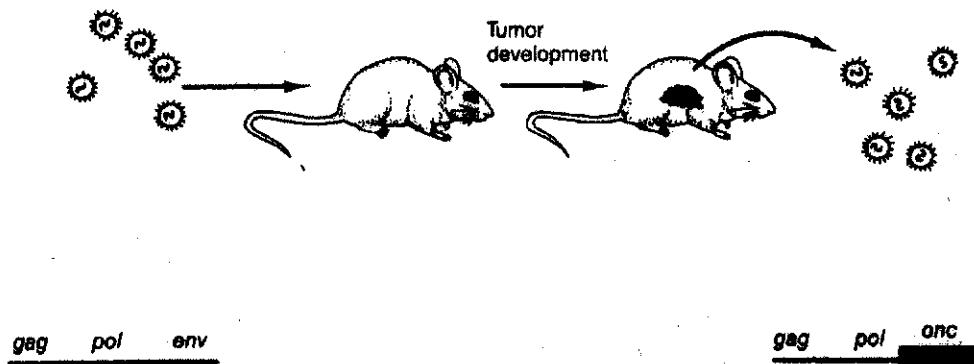


รูปที่ 3.32 การทดลองหนี่งวันให้เซลล์เปลี่ยนแปลงรูปร่างด้วย RSV และ ALV

ได้มีการทดลองฉีด (inoculate) ไวรัสทั้งกลุ่ม acutely transforming virus และ กลุ่ม nonacutely transforming virus เข้าไปในสัตว์ทดลอง กลุ่ม A และ B ตามลำดับ ซึ่งผลการจะพบ มะเร็ง ในสัตว์ทดลองกลุ่ม A ซึ่งฉีดไวรัสกลุ่มที่เป็น acutely transforming virus เท่านั้น แต่ปรากฏ ว่าเมื่อฉีดไวรัส ALV ซึ่งเป็น nonacutely transforming virus พบร่วมสัตว์ทดลองกลุ่ม B จำนวน



รูปที่ 3.33 ความแตกต่างของยีนจาก ALV และ RSV



รูปที่ 3.34 เปรียบเทียบยีนของไวรัส ALV จากสัตว์ปกติและสัตว์ที่เป็นมะเร็ง

หนึ่งเป็นมะเร็ง จึงสักดิบินของไวรัสจากสัตว์ทดลองกุญแจ B ที่เป็นมะเร็ง มาเปรียบเทียบกับบินของไวรัส ALV (รูปที่ 3.34) พบร่วมกันของไวรัส ALV ประกอบด้วยยีน *gag*, *pol* และ *env* แต่บินของไวรัส ALV จากสัตว์ที่เป็นมะเร็ง กล้ายเป็นยีน *gag*, *pol* และ *onc* แสดงว่ายีน *env* ถูกแทนที่ด้วยยีน *onc* ซึ่งเป็นยีนมะเร็ง (oncogene) นั่นหมายถึงเป็นยีนที่มีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ได้นั่นเอง จึงทำให้สัตว์ทดลองเป็นมะเร็ง ทั่วไปยีน *env* ที่ถูกแทนที่ด้วย *oncogene* จึงเรียกว่า proto – oncogene ซึ่งหมายถึงยีนของเซลล์ปกติ โดย proto – oncogene นี้ ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ได้ แต่ถ้าเปลี่ยนไปเป็น *oncogene* จึงจะสามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ได้ และพัฒนาถูกต้องเป็นมะเร็งในที่สุด (รูปที่ 3.35) มีการสันนิษฐานกันว่า *oncogene*

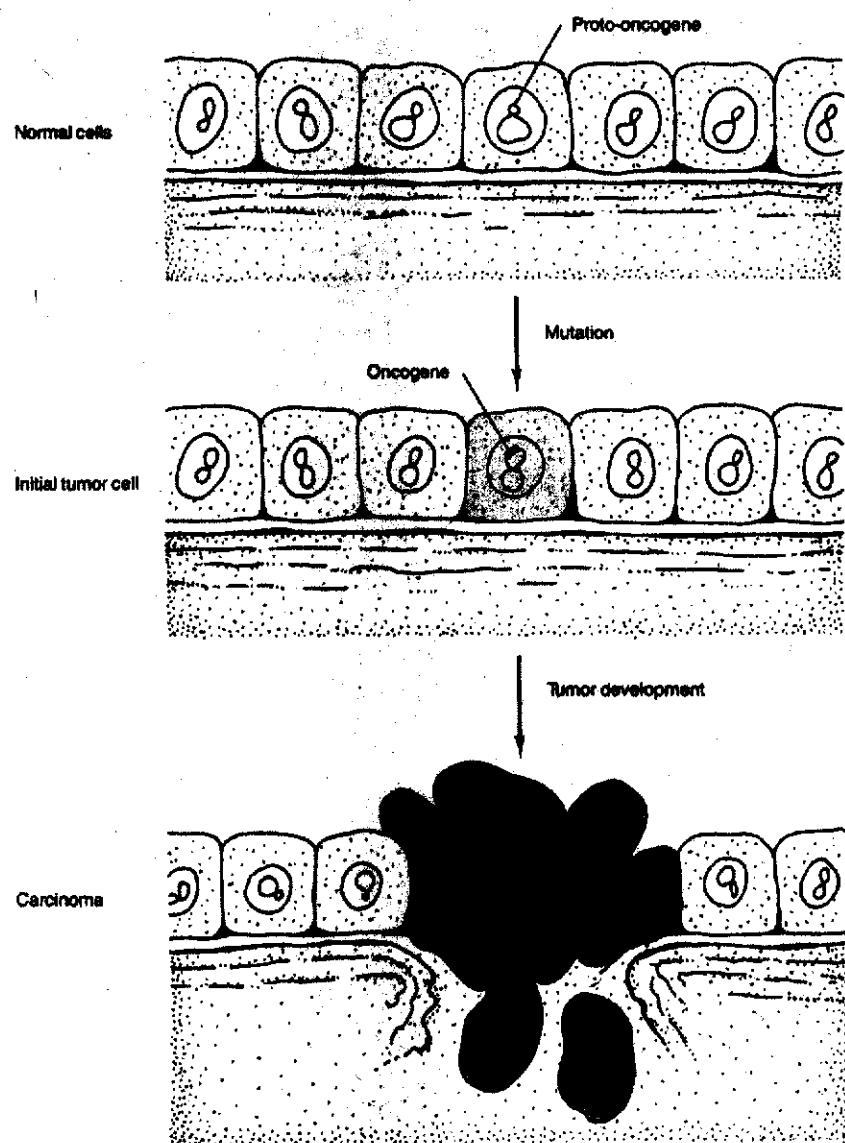
Oncogene	Virus	Species
<i>abl</i>	Abelson leukemia	Mouse
<i>cbl</i>	Cas NS-1	Mouse
<i>crk</i>	CT10 sarcoma	Chicken
<i>erbA</i>	Avian erythroblastosis-ES4	Chicken
<i>erbB</i>	Avian erythroblastosis-ES4	Chicken
<i>ets</i>	Avian erythroblastosis-E26	Chicken
<i>fes</i>	Gardner-Arnstein feline sarcoma	Cat
<i>fgr</i>	Gardner-Rasheed feline sarcoma	Cat
<i>fms</i>	McDonough feline sarcoma	Cat
<i>fos</i>	FBJ murine osteogenic sarcoma	Mouse
<i>fps</i>	Fujinami sarcoma	Chicken
<i>jun</i>	Avian sarcoma-17	Chicken
<i>kit</i>	Hardy-Zuckerman feline sarcoma	Cat
<i>maf</i>	Avian sarcoma AS42	Chicken
<i>mos</i>	Moloney sarcoma	Mouse
<i>mpl</i>	Myeloproliferative leukemia	Mouse
<i>myb</i>	Avian myeloblastosis	Chicken
<i>myc</i>	Avian myelocytomatisis	Chicken
<i>raf</i>	3611 murine sarcoma	Mouse
<i>rasH</i>	Harvey sarcoma	Rat
<i>rasK</i>	Kirsten sarcoma	Rat
<i>rel</i>	Reticuloendotheliosis	Turkey
<i>ros</i>	UR2 sarcoma	Chicken
<i>sea</i>	Avian erythroblastosis-S13	Chicken
<i>sis</i>	Simian sarcoma	Monkey
<i>ski</i>	Avian SK	Chicken
<i>src</i>	Rous sarcoma	Chicken
<i>yos</i>	Y73 sarcoma	Chicken

ໜົງນາມ 3.4 Oncogenes ແລ້ວ retroviruses

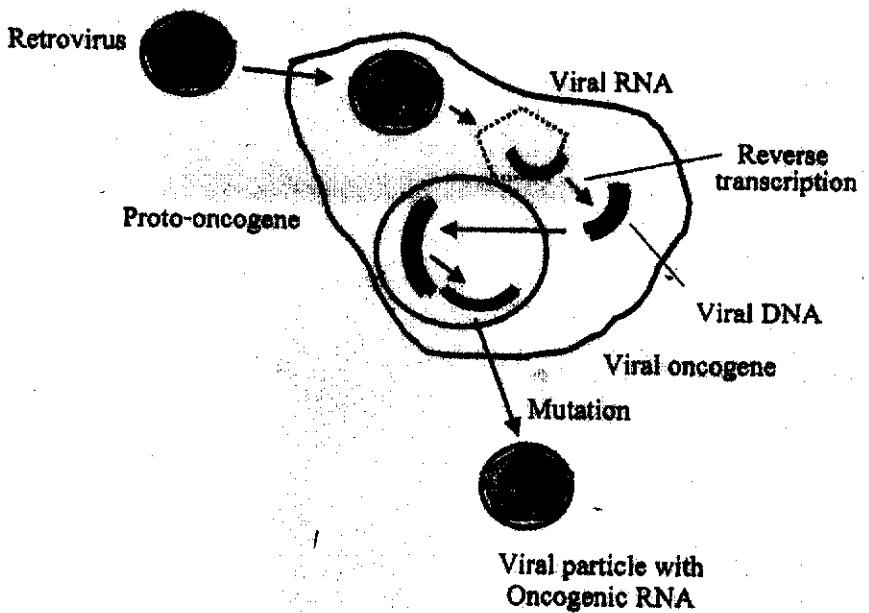
Oncogene	Virus	Species in Which Tumors Induced
<i>BNLF-1</i>	Epstein – Barr virus	Human
<i>E1A, E1B</i>	Adenovirus	Rat, hamster
<i>E5, E6</i>	Bovine papillomavirus	Cow
<i>E6, E7</i>	Human papillomavirus	Human
<i>T antigens</i>	Polyomavirus, SV40	Hamster, mouse
<i>tax</i>	Human T – cell lymphotropic virus (HTLV)	Human

ตารางที่ 3.5 Oncogenes ของไวรัสชนิดอื่น ๆ

ซึ่งสักดิมาได้จากไวรัสของสัตว์ทดลองกลุ่ม B ที่เป็นมะเร็งนี้ น่าจะเป็นยืนที่ได้มาจากการจุ่นไวรัสรุนถูกหลาน ซึ่งเกิดขึ้นจากการรวมตัว (incorporate) ระหว่าง DNA ของไวรัสรุนแรก (parental viruses) กับ DNA ของเซลล์เจ้าของบ้าน (recombinant DNA) แต่ส่งผ่านสารพันธุกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปให้ไวรัสรุนถูกหลาน ซึ่งเกิดขึ้นขณะที่มีการสอดแทรก DNA ของไวรัสเข้าสู่ไครโนไซน์ ของเซลล์เจ้าของบ้านนั่นเอง (รูปที่ 3.36) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจาก proto – oncogene ไปเป็น oncogene ซึ่งนอกจากจะเป็นการขยายพันธุ์ไวรัสที่มี oncogene แล้ว ยังทำให้ proto – oncogene ของเซลล์เจ้าของบ้าน เปลี่ยนเป็น oncogene ซึ่งทำให้สามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ (transformed cell) ได้ด้วย ต่อมากว่าความรู้เรื่อง proto – oncogene และ oncogene ก็มีวิวัฒนาการมาอย่างต่อเนื่อง และพบว่ากลไกในการกระตุ้นให้ proto – oncogene กลายเป็น oncogene มีหลายวิธี เช่น การแทนที่ยืน proto – oncogene ด้วย oncogene ของไวรัส หรือ การรวมตัวกันของ proto – oncogene ของเซลล์เจ้าของบ้านเข้ากับยืนของไวรัส หรือการเปลี่ยนโครงสร้างของ proto – oncogene โดยการเกิดการเปลี่ยนแปลงของ DNA หรือไครโนไซน์ เป็นต้น



รูปที่ 3.35 Oncogene ที่เปลี่ยนมาจาก proto-oncogene สามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ได้



รูปที่ 3.36 Oncogene ที่เกิดจากการ Infect ของไวรัส

สรุปสาระสำคัญ

ปัจจัยบันดาลทั่วโลกสูญเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งมากขึ้น อย่างไรก็ต้องมีการรักษาในประเทศหนึ่ง อาจเกิดขึ้นน้อยในอีกประเทศหนึ่งก็ได้ ทั้งนี้ เพราะการเกิดมะเร็งขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง อาจจะเป็นปัจจัยที่ขึ้นอยู่กับภาวะบุคคล เช่น อายุ เพศ และวิถีชีวิต ความเป็นอยู่ของแต่ละเชื้อชาติ นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยที่เกิดจากสิ่งแวดล้อม ปัจจัยสิ่งแวดล้อมที่สำคัญซึ่งทำให้คนเราเป็นโรคมะเร็ง แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มคือ สารเคมี รังสี และไวรัส

สารเคมีที่ก่อให้เกิดมะเร็งรวมเรียกว่าสารก่อมะเร็งหรือสารซึ่งในagen แบ่งออกได้เป็น 3 ประเภทตามกลไกของการก่อมะเร็ง ประเภทแรกคือสารก่อมะเร็งที่รวมตัวกับสารชีวโมเลกุลได้

โดยตรง ส่วนอีกกลุ่มนี้เป็นสารก่อมะเร็งที่รวมตัวกับสารชีวโนเลกุลทางชื่อ นั้นคือสารกลุ่มนี้จะก่อให้เกิดมะเร็ง หรือสามารถทำปฏิกิริยากับ DNA ได้ก็ต่อเมื่อถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารตัวกลางเสียก่อน ส่วนใหญ่เป็นสารที่เรามักพบในชีวิตประจำวัน รวมเรียกสาร 2 กลุ่มนี้ว่า initiating agent ประเภทสุดท้ายได้แก่สารที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็ง สารกลุ่มนี้ตัวมันเองอาจไม่ใช่สารก่อมะเร็ง แต่เมื่อยู่ร่วมกับสารก่อมะเร็งบางประเภท มันจะเสริมฤทธิ์ของสารก่อมะเร็งให้เพิ่มขึ้น จึงเรียกสารกลุ่มนี้ว่า promoting agent

รังสีที่คนเราเก็บข้อมากที่สุด แต่ก่อให้เกิดมะเร็งในคนเรา ได้แกerrang sī eokz̄ และรังสีอุคลตราไวโอลेट rāng sī thāng 2 ประเภทนี้มีก่อให้การอักดูธร์ต่างกัน เนื่องจากรังสีเอกซ์เป็นรังสีที่มีอำนาจทะลุทะลวงได้ดี จึงมีคุณสมบัติเป็น ionizing radiation ซึ่งก่อความเสียหายให้เกิดกับสารชีวโนเลกุล หรือ DNA ได้โดยตรง หรืออาจเข้าทำลายทางชื่อ โดยรังสีเข้าทำปฏิกิริยากับน้ำ ก่อน แล้วจึงเข้าทำปฏิกิริยากับ DNA ส่วนรังสีอุคลตราไวโอลेटเป็นรังสีที่มีพลังงานไม่สูงพอที่จะทำให้เกิดปฏิกิริยา ionizing radiation แต่สามารถทำให้เกิดการจับคู่ระหว่างเบพธนิด pyrimidine ได้

ไวรัสชนิดที่ทำให้เกิดมะเร็งได้เรียกว่า tumor viruses ไวรัสพกนี้จะมีในมะเร็งที่เรียกว่า oncogene โดยยืนยันมะเร็งนี้สามารถเห็นได้ว่าให้เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงกลายเป็นเซลล์มะเร็งได้ เรียกเซลล์มะเร็งนี้ว่า transformed cell ยังมีเร็งนี้อาจเปลี่ยนแปลงมาจากยีนปกติที่เรียกว่า proto-oncogene โดย oncogene สามารถเปลี่ยนแปลงมาจาก proto-oncogene ได้หลาบวิธี