บทที่ 4
ยีนกับมะเร็ง

วัตถุประสงค์

1. อธิบายหน้าที่ของ oncoprotein ได้
2. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง proto – oncogene กับ oncogoene ได้
3. อธิบายการทำงานของ *ras* proto – oncogene และ *ras* oncogene ได้
4. อธิบายผลที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ *ras* proto – oncogene เป็น *ras* oncogene ได้
5. อธิบายหน้าที่ของ tumor suppressor gene ได้
6. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง oncogene กับ tumor suppressor gene ได้
7. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างยีน *Rb* กับการเกิด retinoblastoma ได้
8. เปรียบเทียบการเกิด retinoblastoma แบบ hereditary กับแบบ sporadic ได้
9. อธิบายได้ว่าความผิดปกติของยีน *P53* ส่งผลต่อการเกิดโรคมะเร็ง
10. อธิบายการทำงานของยีนซ่อมแซม DNA ได้
11. อธิบายความสัมพันธ์ของการทำงานของยีนซ่อมแซม DNA กับการเกิดมะเร็งได้
12. ระบุชนิดและหน้าที่ของยีนควบคุม apoptosis ได้
13. อธิบายบทบาทของยีนควบคุม apoptosis ต่อการเกิดมะเร็งได้
14. อธิบายความผิดปกติของยีนที่ระดับโครโมโซมกับระดับ DNA ได้
15. อธิบายการเกิด philadelphia chromosome ได้
16. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างการเกิดความผิดปกติของยีนระดับ DNA แบบ point mutation, deletion และ insertion ได้
17. อธิบายความหมายของคำว่า missense mutation, non – sense mutation และ silent mutation ได้

เค้าโครงเรื่อง

ยีนกับมะเร็ง

4.1 ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง

4.1.1 ยีนก่อมะเร็ง

4.1.2 ยีนต้านมะเร็ง

4.1.3 ยีนซ่อมแซม DNA

4.1.4 ยีนควบคุม Apoptosis

4.2 ความผิดปกติของยีน

4.2.1 ความผิดปกติระดับโครโมโซม

4.2.2 ความผิดปกติระดับ DNA

4.2.2.1 Point mutation

4.2.2.2 Deletion

4.2.2.3 Insertion

ยีนกับมะเร็ง

โรคมะเร็งเกิดจากการเจริญเติบโตของเซลล์ที่มีความผิดปกติ โดยเริ่มต้นจากเซลล์เพียงเซลล์เดียว กระบวนการที่ทำให้เซลล์เกิดความผิดปกตินั้น มีปัจจัยเกี่ยวข้องมากมาย (multifactorial factors) อันได้แก่สารก่อมะเร็ง (carcinogens) ต่าง ๆ รังสีและไวรัส เป็นต้น ความผิดปกติของเซลล์นั้นเป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นในระดับสารพันธุกรรม ซึ่งอาจเริ่มต้นจากยีนเพียงยีนเดียวก่อน และค่อย ๆ สะสมความผิดปกติของยีนมากขึ้น ๆ (multiple genetic changes) ซึ่งต้องใช้เวลาในการพัฒนาหลายขั้นตอน จนกระทั่งปรากฏอาการของโรคมะเร็งขึ้น

4.1 ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง

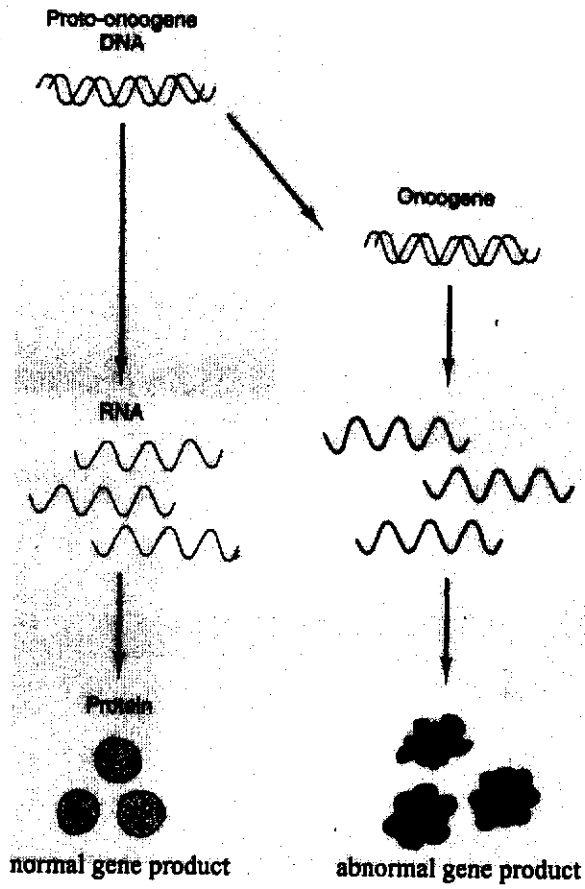
ความผิดปกติของยีนที่ทำให้เกิดเป็นโรคมะเร็งนั้น ไม่ได้เกิดกับยีนทุกชนิด แต่มักจะเกิดขึ้นกับยีนกลุ่มที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการเจริญเติบโต และการพัฒนาของเซลล์ ที่สำคัญได้แก่ยีนก่อมะเร็ง (oncogenes) ยีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene) นอกจากนี้ความผิดปกติของยีนซ่อมแซม DNA และยีนที่ควบคุม apoptosis จะทำให้การเป็นมะเร็งเกิดขึ้นได้ง่ายด้วย

4.1.1 ยีนก่อมะเร็ง

ยีนก่อมะเร็ง (oncogene) เป็นยีนที่เปลี่ยนแปลงมาจาก proto – oncogene หรือเป็น proto – oncogene ที่มีความผิดปกติเกิดขึ้น เช่น มีการขาดหายไปบางส่วน หรือมีการ mutate เกิดขึ้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ proto - oncogene นี้เองที่ทำให้มีการสังเคราะห์ได้ oncoprotein ซึ่งถือว่าเป็นผลิตผลของยีนที่มีความผิดปกติ (abnormal gene product) (รูปที่ 4.1) ซึ่งโปรตีนเหล่านี้มีหน้าที่สำคัญในร่างกายหลายชนิด ได้แก่ โปรตีนกลุ่มที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการกระตุ้นการเจริญเติบโต และโปรตีนกลุ่มที่ทำหน้าที่สื่อสารภายในเซลล์

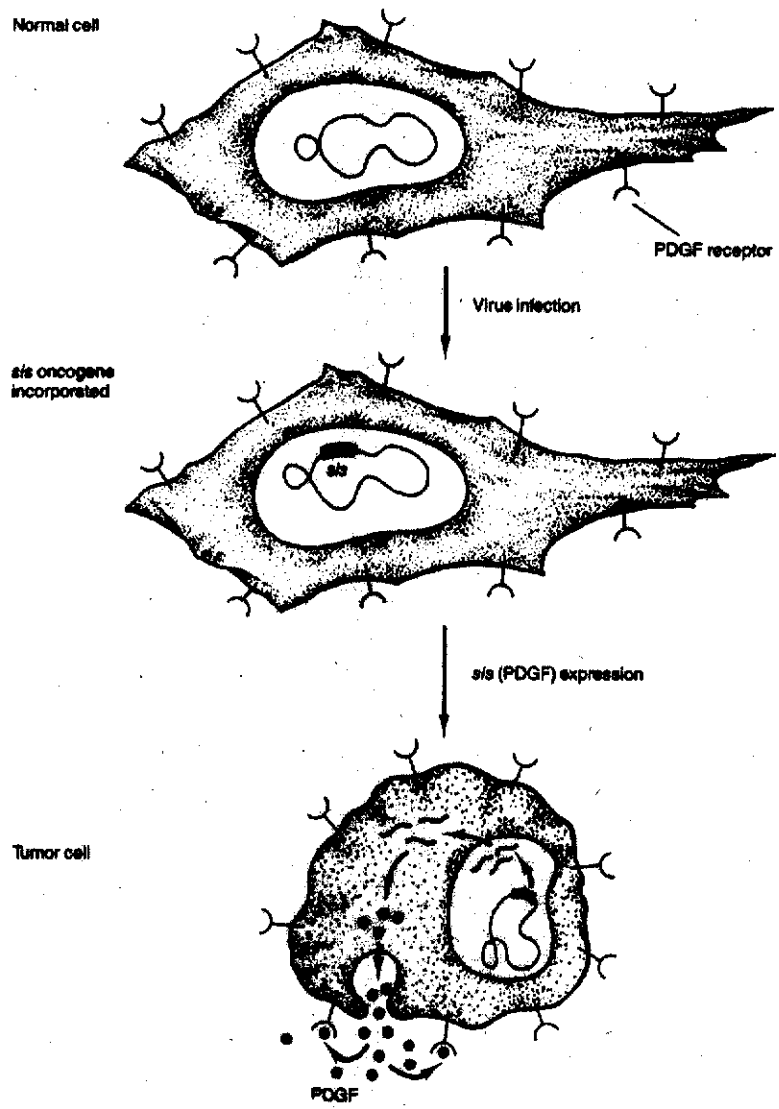
4.1.1.1 โปรตีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการกระตุ้นการเจริญเติบโต

โปรตีนกลุ่มนี้ได้แก่โปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นสารกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth factor) เช่น PDGF และโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นตัวรับสัญญาณ (growth factor receptor) เช่น PDGFR เป็นต้น โดยปกติ PDGF จะถูกหลั่งออกมาจาก blood platelet เพื่อไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างเซลล์ใน fibroblast ดังกล่าวมาแล้วในบทที่ 1 แต่ PDGF ไม่สามารถทำให้เซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลง (transformed cell) ได้ พบว่าถ้า fibroblast ติดเชื้อไวรัสที่มียีน *sis* ซึ่งเป็น oncogene เข้าไปทำให้ proto – oncogene ของเซลล์ปกติ เปลี่ยนเป็น oncogene ส่งผลทำให้เซลล์สามารถสร้าง PDGF ได้เองโดยไม่ต้องรอรับ PDGF จาก blood platelet อีกต่อไป นั่นคือเกิดการหลั่ง growth factor แบบ autocrine ทำให้เกิด PDGF สูงกว่าปกติ ส่งผลให้มีการกระตุ้นให้



รูปที่ 4.1 ผลิตผลของยีนที่มีความผิดปกติ

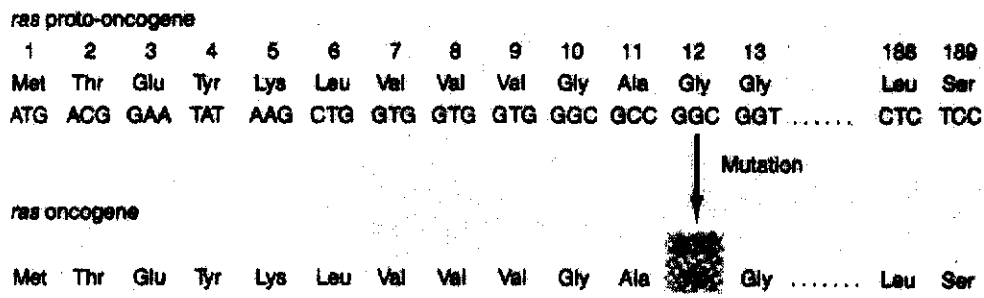
สร้างเซลล์มากผิดปกติ นอกจากนี้ยังทำให้เซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็น transformed cell ได้ด้วย (รูปที่ 4.2)



รูปที่ 4.2 transformed cell ที่เกิดจาก *sis* oncogene

4.1.1.2 โปรตีนที่ทำหน้าที่สื่อสารภายในเซลล์

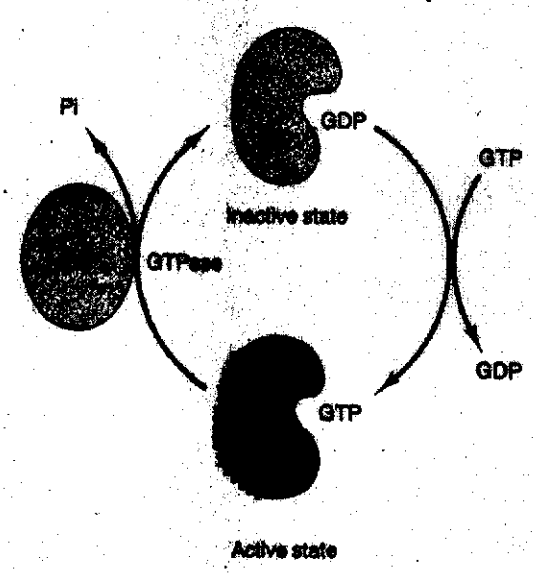
โปรตีนในกลุ่มนี้รวมถึงโปรตีนที่ทำหน้าที่สื่อสารภายในเซลล์ (cytoplasmic signal transduction protein) เมื่อได้รับสัญญาณจากตัวรับสัญญาณ (receptors) เช่นโปรตีน ras หรือเรียกว่า GTP binding protein เป็นต้น หรือเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ในไซโตพลาสม เช่น เอนไซม์ tyrosine kinase และ serine/ threonine kinase เป็นต้น และโปรตีนในนิวเคลียสที่ทำหน้าที่ควบคุมการเกิดกระบวนการ transcription เช่นโปรตีนจากยีน *fos* และยีน *jun* เป็นต้น ความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับโปรตีนชนิดใดชนิดหนึ่งนี้จะส่งผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์ที่เพิ่มขึ้นมากผิดปกติ หรือเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์จนส่งผลต่อการเกิดมะเร็งในที่สุด เช่น การเปลี่ยนแปลงของ *ras* proto – oncogene ไปเป็น *ras* oncogene (รูปที่ 4.3) ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเบส Guanine ไปเป็นเบส Thymine ทำให้กรดอะมิโนตัวที่ 12 ซึ่งควรจะเป็น



รูปที่ 4.3 การเปลี่ยนแปลงของ *ras* proto – oncogene ไปเป็น *ras* oncogene

glycine (gly) เปลี่ยนไปเป็น valine (val) ในโปรตีน ras ก่อให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติ กล่าวคือ โดยปกติโปรตีน ras จะทำงานเมื่อได้รับสัญญาณจาก growth factor ทำให้อยู่ในรูป active ด้วยการจับกับ GTP แล้วจะส่งสัญญาณจากเยื่อเซลล์ไปยังโปรตีนเป้าหมายภายในเซลล์ (intracellular targets) เพื่อกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ จากนั้น ras จะเปลี่ยนมาอยู่ในรูป inactive ด้วยการจับกับ GDP นั่นคือไม่สามารถทำหน้าที่ส่งสัญญาณได้ต่อไป การเปลี่ยนรูปจาก active ไป

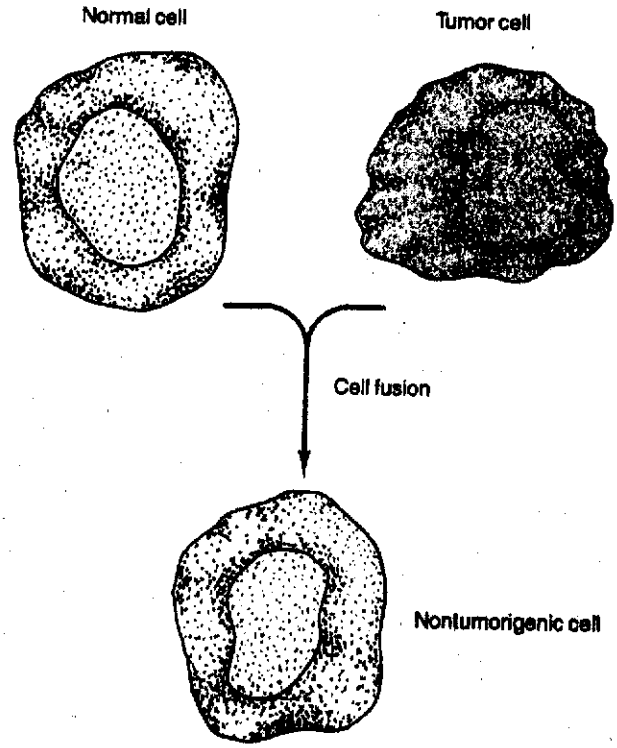
เป็น inactive จะเกิดขึ้นเป็นวงจร ซึ่งจะถูกควบคุมโดยการทำงานของโปรตีน GAP ที่จะกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซีส (hydrolysis) เปลี่ยน GTP ไปเป็น GDP โดยการทำงานของ GTP ase (รูปที่ 4.4) แต่ถ้า *ras* proto – oncogene ถูกเปลี่ยนเป็น *ras* oncogene จะทำให้โปรตีน ras ไม่ตอบสนองต่อการทำงานของโปรตีน GAP อีกต่อไป นั่นคือ ras จะจับกับ GTP อยู่ในรูป active จึงมีการส่งสัญญาณกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวโดยปราศจากการควบคุม อาจกล่าวได้ว่า oncogene เป็นยีนที่ทำให้เซลล์เกิดการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว หรือความผิดปกติของ proto – oncogene มีผลให้กระบวนการส่งสัญญาณเพื่อการเจริญเติบโตเพิ่มขึ้นนั่นเอง



รูปที่ 4.4 การทำงานของโปรตีน ras

4.1.2 ยีนต้านมะเร็ง

ยีนต้านมะเร็ง (Tumor suppressor genes) จะทำหน้าที่ตรงข้ามกับ oncogene คือจะทำหน้าที่ควบคุมให้การเจริญเติบโตของเซลล์ช้าลง หน้าที่ของยีนต้านมะเร็งถูกค้นพบครั้งแรก จากการทดลองนำเซลล์ปกติ (normal cell) มารวมตัว (fused) กับเซลล์มะเร็ง (tumor cell) (รูปที่ 4.5) พบว่าเซลล์ลูกผสม (hybrid cell) ซึ่งได้รับยีนจากเซลล์พ่อแม่ (parental cell) ทั้งเซลล์ปกติ



รูปที่ 4.5 การรวมตัวระหว่างเซลล์ปกติกับเซลล์มะเร็ง

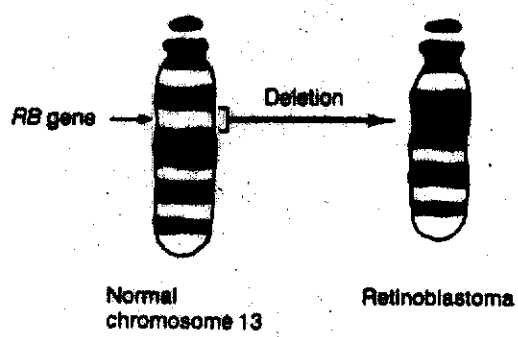
และเซลล์มะเร็ง จะไม่มีคุณสมบัติเป็นเซลล์มะเร็งเต็มตัว นั่นคือ จะมีคุณสมบัติบางส่วนเหมือนเซลล์ปกติ บางส่วนยังคงมีคุณสมบัติของเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ อย่างไรก็ดี hybrids ที่เกิดขึ้นนี้ถ้านำไปฉีด (inoculate) ในสัตว์ทดลอง พบว่าสัตว์ทดลองจะไม่เป็นมะเร็ง เรียกเซลล์พวกนี้ว่า Nontumorigenic cell จึงสรุปว่ายีนซึ่ง hybrids ได้รับมาจากเซลล์ปกติ ไปต่อต้านการทำงานของยีนในเซลล์มะเร็ง หรือไปยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งนั่นเอง จึงเรียกยีนที่ได้รับมาจากเซลล์ปกตินี้ว่ายีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor gene) ยีนต้านมะเร็งมีหลายชนิดและทำหน้าที่ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งได้ต่างกัน (ตารางที่ 4.1) ในที่นี้จะขอกล่าวถึง tumor suppressor gene เพียง 2 ชนิดซึ่งมีการศึกษากันอย่างกว้างขวางคือ *Rb* และ *P53*

Gene	Kinds of Tumors
DCC	Colon/rectum carcinomas
MCC	Colon/rectum carcinomas
NF1	Neurofibrosarcomas
p53	Brain tumors, breast, colon/rectum, esophageal, hepatocellular, and lung carcinomas, osteosarcomas, rhabdomyosarcomas, leukemias, and lymphomas
Rb	Retinoblastoma, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, bladder, breast, lung, and prostate carcinomas
WT1	Wilms' tumor

ตารางที่ 4.1 ยีนต้านมะเร็งชนิดต่าง ๆ

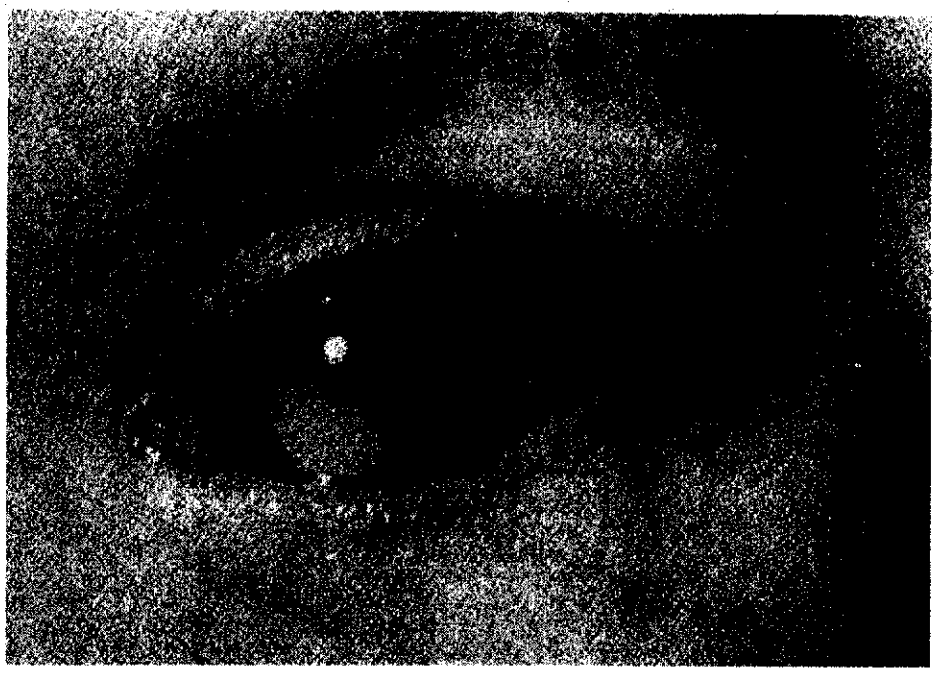
4.1.2.1 *Rb*

ยีน *Rb* เป็นยีนต้านมะเร็งชนิดแรกที่สกัดนำมาศึกษาในระดับโมเลกุล เป็นยีนที่ผลิตโปรตีน Rb ซึ่งทำงานควบคู่ไปกับโปรตีน P53 ในการควบคุมวัฏจักรของเซลล์ดังกล่าวแล้ว พบครั้งแรกจากคนที่เป็นมะเร็งที่ตา ที่เรียกว่า Retinoblastoma กล่าวคือพบว่าคนที่เป็นมะเร็งที่ตา เกิดจากการขาดหายไปของยีน *Rb* บนโครโมโซม 13 ทั้ง 2 ข้าง (รูปที่ 4.6) ส่ง

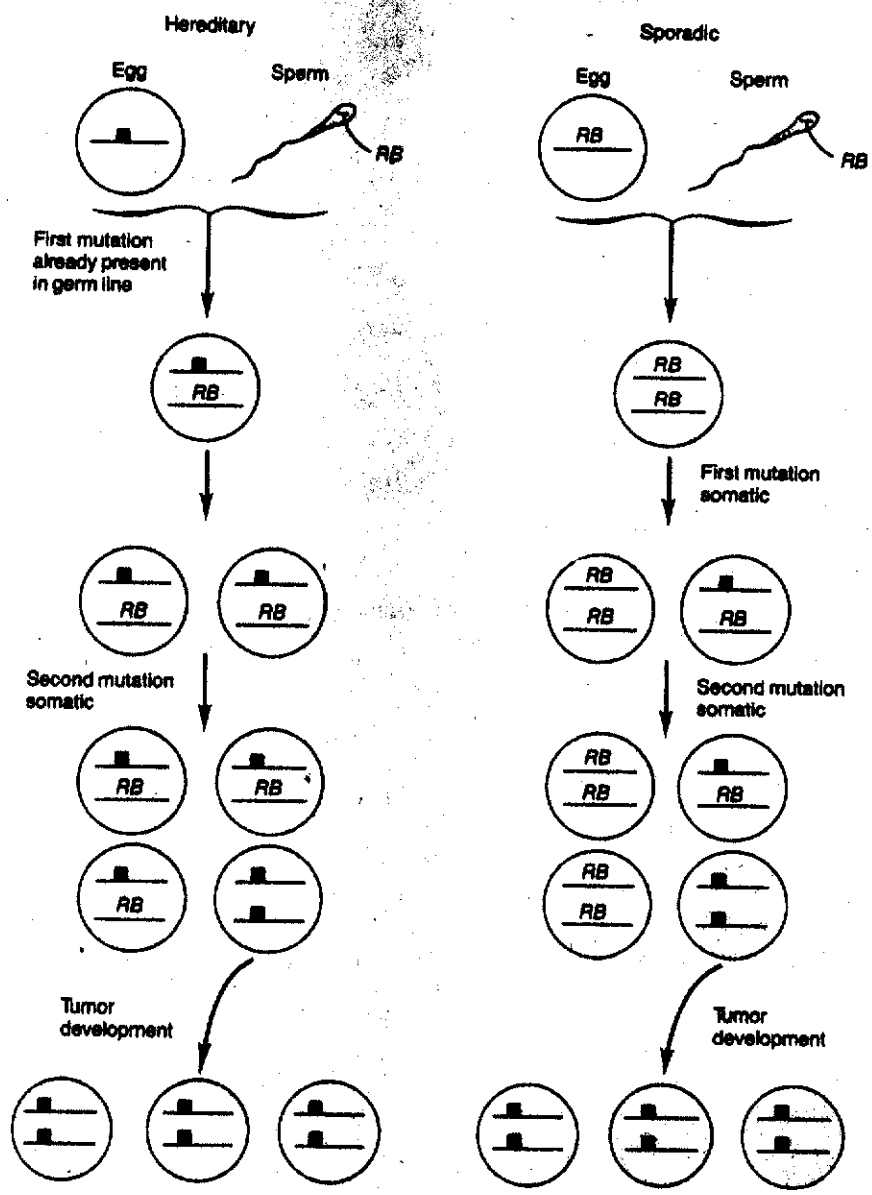


รูปที่ 4.6 การเกิดมะเร็ง Retinoblastoma

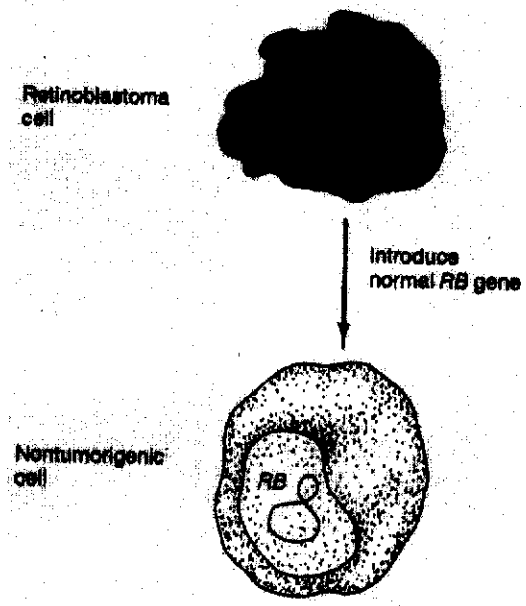
ผลทำให้เกิดมะเร็งขึ้น โดยจะเห็นเป็นเนื้อเยื่อมะเร็งสีขาว (white mass of tumor) อยู่ในตาดำของเด็กที่เป็น retinoblastoma (รูปที่ 4.7) อย่างไรก็ดีพบว่าความผิดปกติของยีนต้านมะเร็งจะต้องพบในทั้ง 2 ข้างของโครโมโซม จึงจะทำให้เกิดเป็นมะเร็งได้ และมะเร็งที่ตาชนิด retinoblastoma นี้สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary) ได้ กล่าวคือจะพบความผิดปกติของยีน *Rb* (■) ใน germ line บนโครโมโซมข้างหนึ่งอยู่ก่อนแล้ว แล้วจึงมาเกิด somatic mutation บนโครโมโซมอีกข้างหนึ่งที่ตำแหน่งเดียวกัน (รูปที่ 4.8) แต่หากเป็น retinoblastoma ชนิดที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (sporadic) จะพบความผิดปกติแบบ somatic mutation บนทั้ง 2 ข้างของโครโมโซม ดังนั้นมักพบว่าถ้าเป็น retinoblastoma ชนิดที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมจะเกิดขึ้นกับเด็กเล็ก และมักจะเกิดกับตาทั้ง 2 ข้าง ส่วนชนิดที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมสามารถพบได้ในผู้ใหญ่ นอกจากนี้ยังมีการทดลองที่สนับสนุนว่าการทำงานของยีนต้านมะเร็งสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ โดยการให้ยีน *Rb* ปกติลงไปในเซลล์ที่เป็น retinoblastoma พบว่า ยีน *Rb* สามารถไปต่อต้านการพัฒนาของเซลล์ retinoblastoma ได้ (รูปที่ 4.9) นอกจากนี้ยังพบว่าความผิดปกติของยีน *Rb* นอกจากจะทำให้เกิดมะเร็งที่ตาแล้ว ยังทำให้เกิดมะเร็งชนิดอื่น ๆ ได้ด้วยดูตารางที่ 4.1



รูปที่ 4.7 มะเร็ง retinoblastoma ที่ตาเด็ก



รูปที่ 4.8 การ mutate ของ *Rb* แบบ hereditary และ sporadic



รูปที่ 4.9 การต่อต้าน retinoblastoma โดย *Rb* ยีน

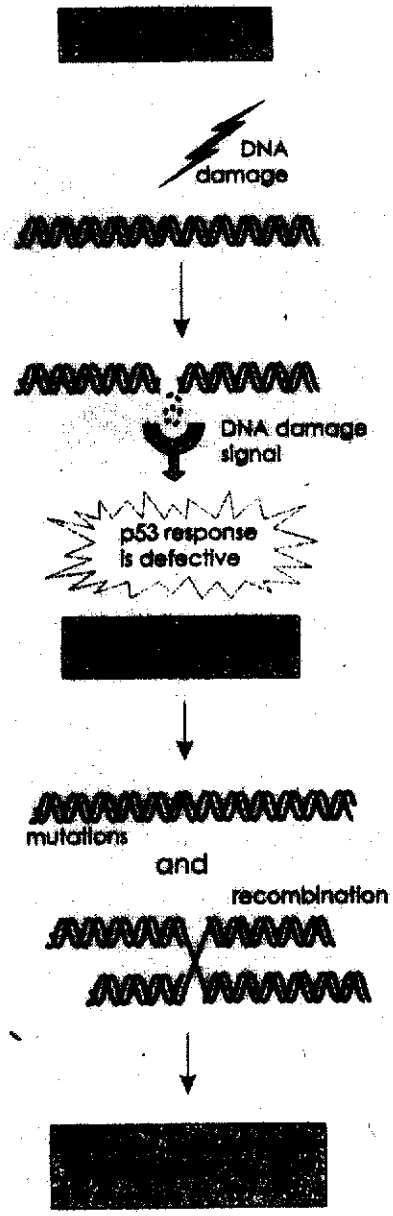
4.1.2.2 *P53*

ยีน *P53* ประกอบด้วย DNA ยาวประมาณ 16 – 20 kb ทำหน้าที่ผลิตโปรตีน P53 ซึ่งเป็น nuclear phosphoprotein ประกอบด้วยกรดอะมิโน (amino acid) 393 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 53 kd ซึ่งเป็นที่มาของชื่อ P53 หน้าที่สำคัญของโปรตีน P53 คือทำหน้าที่ตรวจสอบความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับ DNA ที่ G_1/S checkpoint และหยุดยั้งวัฏจักรชีวิตดังกล่าวแล้ว (ดูรูปที่ 1.17) ตามปกติ P53 และ Rb จะทำงานไปในทิศทางเดียวกัน เพื่อควบคุมวัฏจักรชีวิต หากตัวใดตัวหนึ่งไม่สามารถทำงานได้ จะทำให้ไม่สามารถหยุดยั้งวัฏจักรชีวิตได้ ซึ่งอาจจะเกิดการกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ apoptosis หรืออาจจะส่งผลให้เซลล์แบ่งตัวต่อไปได้และกลายเป็นมะเร็งในที่สุด อาจกล่าวได้ว่าความผิดปกติของยีนต้านมะเร็ง มีผลทำให้กระบวนการยับยั้งการเจริญเติบโตทำงานลดลง พบว่าความผิดปกติของยีน *P53* ทำให้เกิดโรคมะเร็งได้หลายชนิด (ตารางที่ 4.2) โดยเฉพาะมะเร็งปอดและมะเร็งลำไส้ พบว่าประมาณ 50 % ของมะเร็งเหล่านี้เกิด

ขึ้นจากความผิดปกติของยีน *P53* ที่เป็นเช่นนี้เพราะเมื่อยีน *P53* เกิด mutate เสียเอง แม้จะได้รับการกระตุ้นให้สร้างโปรตีน P53 ขึ้นมาเพื่อตรวจสอบเซลล์ที่ผิดปกติก่อนเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ก็ไม่สามารถทำได้ (รูปที่ 4.10) ทำให้เซลล์ที่ผิดปกติสามารถเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ และสามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้จนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง

ชนิดมะเร็ง	*P53* mutation (ร้อยละ)
Lung	56
Colon	50
Esophagus	45
Ovary	44
Pancreas	44
Skin	44
Gastric	41
Head and neck	37
Bladder	34
Sarcoma	31
Prostate	30
Hepatocellular	29
Brain	25
Adrenal	23
Breast	22
Endometrium	22
Thyroid	13
Hematologic	12
Cervix	7

ตารางที่ 4.2 มะเร็งที่เกิดจากการ mutate ของ *P53*



รูปที่ 4.10 ความผิดปกติของ *P53* ทำให้เกิดมะเร็ง

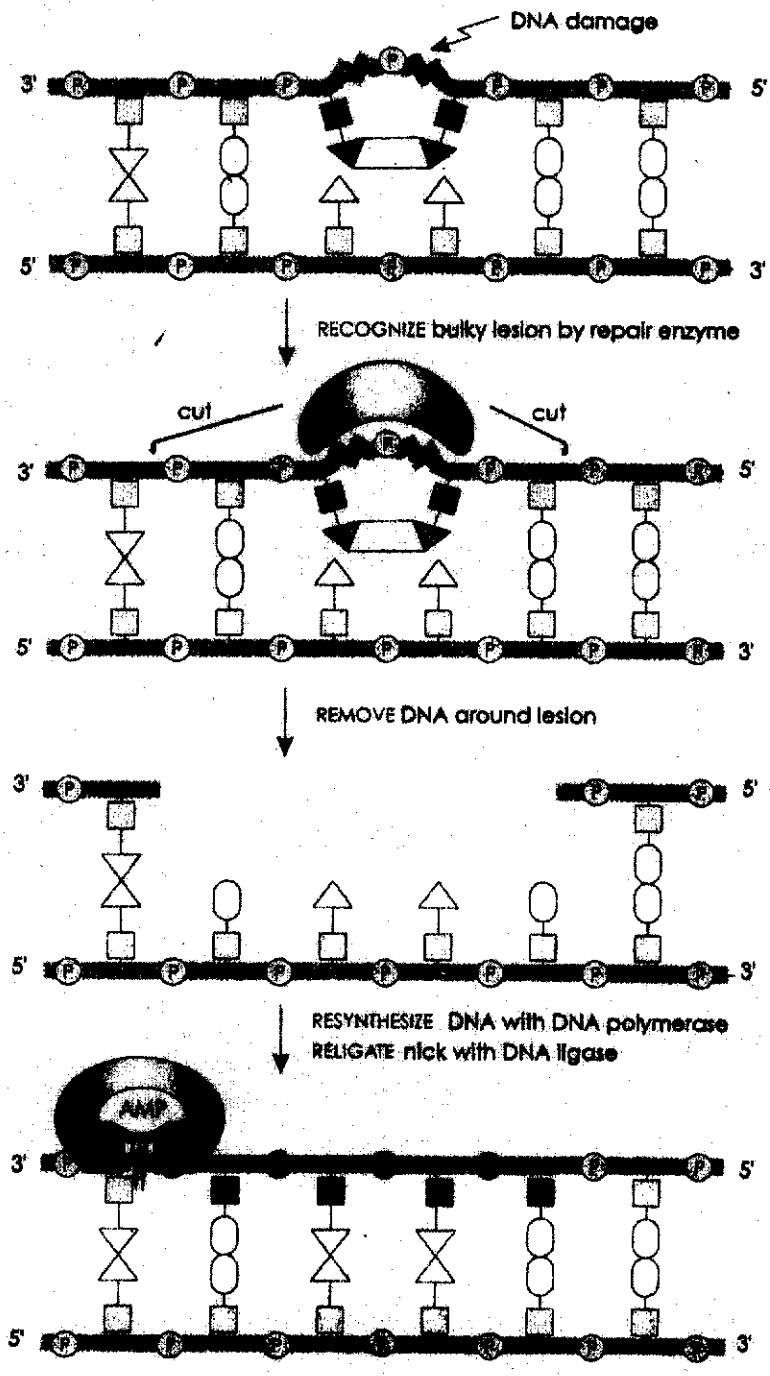
4.1.3 ยีนซ่อมแซม DNA

โดยปกติการเกิดอันตรายจนก่อให้เกิดความผิดปกติของสารพันธุกรรมในเซลล์นั้นไม่ได้ทำให้เซลล์นั้นผิดปกติเสมอไป ทั้งนี้เพราะเซลล์มียีนกลุ่มหนึ่งที่คอยทำหน้าที่แก้ไขซ่อมแซมสารพันธุกรรมเหล่านั้นให้เป็นปกติ ยีนกลุ่มนี้เรียกว่า ยีนซ่อมแซม DNA (DNA repair genes) ยีนกลุ่มนี้จะมีการซ่อมแซม DNA ที่เป็นระบบ นับเป็นระบบที่ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งเป็นอย่างยิ่ง เพราะการซ่อมแซม DNA ที่ผิดปกติให้กลับสู่สภาพปกตินั้น เป็นกลไกหนึ่งที่จะป้องกันไม่ให้ร่างกายเกิดมะเร็ง อาจกล่าวได้ว่าเป็นเสมือนตัวควบคุมอัตราการเกิดความผิดปกติของ DNA ดังนั้นถ้าระบบซ่อมแซม DNA เกิดผิดปกติเสียเอง ย่อมเป็นการเปิดโอกาสให้โรคมะเร็งขยายตัวได้เร็วขึ้น โดยทั่วไประบบการซ่อมแซมแก้ไข DNA ไม่ได้ทำงานซ่อมแซมแก้ไขเฉพาะ DNA ที่ได้รับอันตรายจากสภาวะแวดล้อมที่อยู่รอบตัวเราเท่านั้น แต่ยังทำหน้าที่ซ่อมแซมแก้ไขความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่อาจเกิดขึ้นเอง (spontaneous errors) ตามธรรมชาติด้วย และจะทำงานอยู่ตลอดเวลา เพื่อคอยปกป้องดูแลข้อมูลของ DNA ให้ถูกต้องอยู่เสมอ ทำให้ร่างกายไม่เกิดโรคทางพันธุกรรม หรือเกิดเป็นมะเร็งขึ้นเพราะมะเร็งส่วนใหญ่เป็นโรคที่เกิดจากการสะสมความผิดปกติของ DNA กล่าวคือโรคมะเร็งมักจะเกิดความผิดปกติขึ้นที่ยีนมากกว่า 1 ยีน จึงเกี่ยวข้องโดยตรงกับการทำงานของระบบซ่อมแซม DNA นั่นคือถ้าความผิดปกติบน DNA มีน้อยและสามารถแก้ไขได้ทัน ก็จะไม่เกิดโรคมะเร็ง แต่ถ้าหากความผิดปกติบน DNA มีมากและซ่อมแซมแก้ไขไม่ทันหรือแก้ไขได้ไม่ครบถ้วน ก็จะเกิดมะเร็งขึ้นได้

กลไกการซ่อมแซม DNA มีหลายระบบ เช่น direct repair, mismatch repair และ excision repair ในสิ่งมีชีวิตขั้นสูงกลไกที่สำคัญคือ excision repair ซึ่งจะต้องมีการทำงานที่ถูกต้องและมีประสิทธิภาพ กล่าวคือจะต้องประกอบไปด้วย 4 ขั้นตอนดังนี้

- ความแม่นยำในการค้นหาความผิดปกติ (recognize)
- จะขจัดเฉพาะ DNA ที่ผิดปกติเท่านั้น (remove)
- สามารถซ่อมแซมแก้ไข DNA ที่ผิดปกติ (resynthesize) จากสายที่ไม่ถูกทำลาย โดยสามารถทำงานได้กับ DNA ทั้ง 2 สายไม่ว่าความผิดปกติจะเกิดกับสายใด
- สามารถเชื่อม DNA ที่ซ่อมแซมแก้ไขแล้วเข้ากับสายเดิมได้โดยไม่มีตำหนิ (religate)

ตัวอย่างกลไกการซ่อมแซม DNA แบบ excision repair ได้แก่การขจัด thymine dimers (รูปที่ 4.11) ซึ่งความผิดปกตินี้จะถูก recognize โดย repair enzyme เอนไซม์ชนิดนี้นอกจากจะทำ



รูปที่ 4.11 กลไกการซ่อมแซม DNA แบบ excision repair

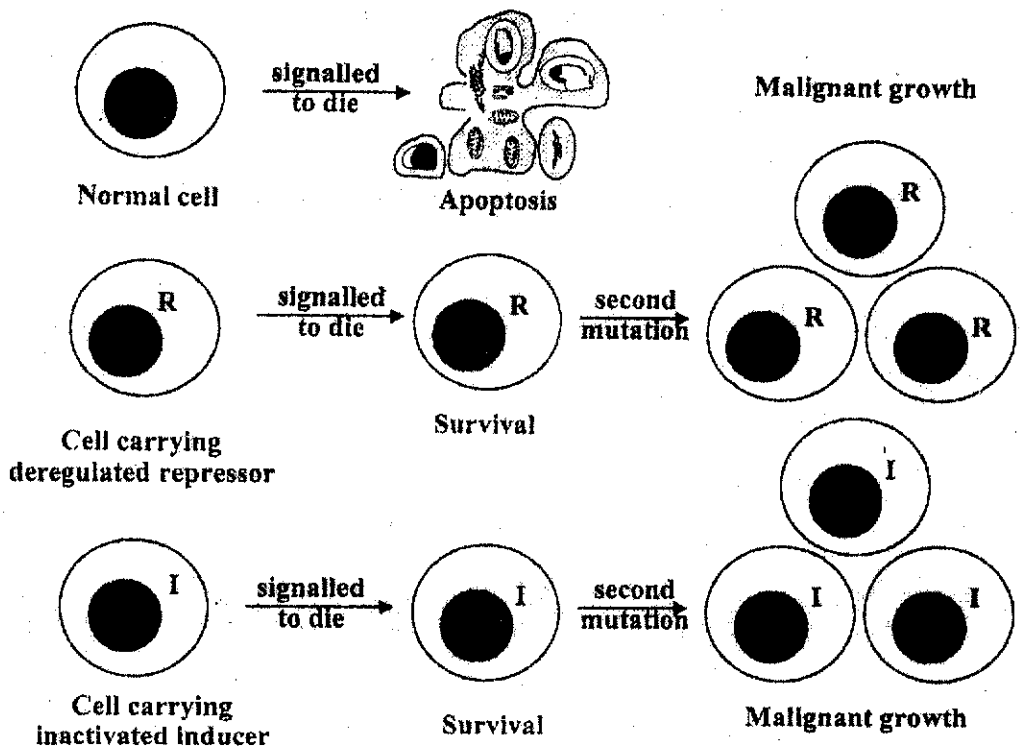
หน้าที่ตรวจสอบความผิดปกติของ DNA แล้ว ยังทำหน้าที่ remove DNA ที่ผิดปกติออกไปด้วย จากนั้น 2 ขั้นตอนถัดไป คือ resynthesize และ religate จะทำงานโดยเอนไซม์ DNA polymerase I และ DNA ligase ตามลำดับ ถ้าสามารถแก้ไขได้ทุกอย่างก็จะกลับเข้าสู่ภาวะปกติ แต่ถ้าความผิดพลาดเกิดขึ้นอันจะเกิดจากสาเหตุใดก็ตาม ย่อมหมายถึงเซลล์ที่มีความผิดปกติของสารพันธุกรรมมุ่งเข้าสู่วัฏจักรชีวิต ก่อให้เกิดเซลล์ที่มีความผิดปกติสะสมเพิ่มจำนวนขึ้น และเป็นโรคมะเร็งในที่สุด

4.1.4 ยีนควบคุม apoptosis

apoptosis เป็นกระบวนการที่มีการควบคุมด้วยยีน (genetic control) ยีนที่ควบคุม apoptosis แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ ยีนกลุ่มที่ชักนำให้เกิด apoptosis (apoptosis inducer genes) และยีนกลุ่มที่ยับยั้งการเกิด apoptosis (apoptosis repressor genes)

ในภาวะปกติ ยีน 2 กลุ่มนี้จะทำงานตรงกันข้ามกัน กล่าวคือ apoptosis จะถูกกระตุ้นให้เกิดขึ้นโดย apoptosis inducer genes ในภาวะที่ร่างกายต้องการกำจัดเซลล์ส่วนเกินออก เช่นในกระบวนการสร้างตัวอ่อน (embryogenesis) หรือกำจัดเซลล์ที่ยีนซ่อมแซม DNA ไม่สามารถแก้ไขซ่อมแซม DNA ได้ เป็นต้น (รูปที่ 4.12) ส่วนยีนกลุ่มที่ยับยั้งการเกิด apoptosis จะเป็นกลุ่มยีนที่ทำหน้าที่ป้องกันการตายของเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์กลุ่มที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว (renewing cells) เช่นเซลล์เส้นผม เซลล์ผิวหนัง และเซลล์เม็ดเลือด เป็นต้น

ในภาวะผิดปกติ อาจเกิดขึ้นได้ 2 กรณี กล่าวคือ ถ้าในกรณีที่เซลล์มียีนที่ผิดปกติอยู่ และถูกกำหนดให้เข้าสู่ apoptosis แต่เซลล์นั้นมี apoptosis repressor genes (R) อยู่ ซึ่ง R จะทำหน้าที่ต้านการตายของเซลล์ ก็จะทำให้เซลล์ที่ผิดปกตินั้นยังคงมีชีวิตอยู่ และเกิดการแบ่งเซลล์กลายเป็นมะเร็งได้ (ดูรูปที่ 4.12) และการเกิดมะเร็งจะเกิดขึ้นได้อีกกรณีหนึ่งนั่นคือ ถ้าเซลล์มียีนที่ผิดปกติอยู่ และถูกกำหนดให้เข้าสู่ apoptosis ถ้าเซลล์นั้นมี apoptosis inducer genes ที่ถูก mutate กลายเป็น inactivated inducer (I) ทำให้ I ไม่สามารถกระตุ้นให้เซลล์ตายได้ ก็จะทำให้เซลล์ที่ผิดปกตินั้นยังคงมีชีวิตอยู่ และพัฒนากลายเป็นเซลล์มะเร็งได้เช่นกัน (ดูรูปที่ 4.12)

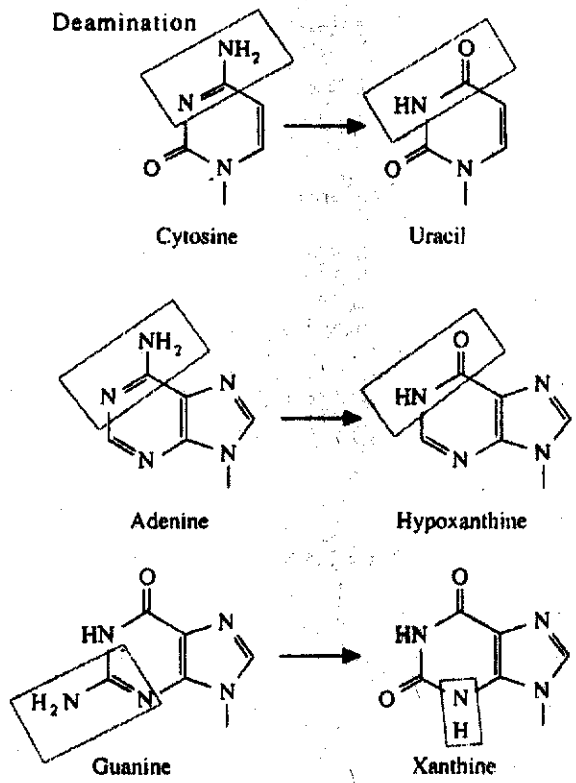


รูปที่ 4.12 การทำงานของยีนควบคุม apoptosis ในสภาวะต่าง ๆ

4.2 ความผิดปกติของยีน

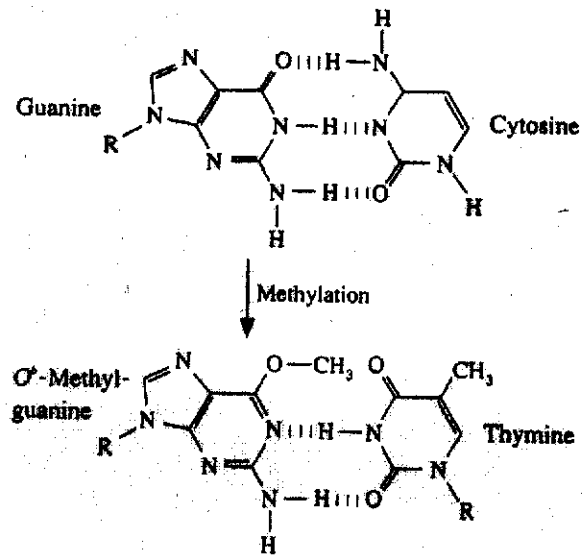
ความผิดปกติของยีน อาจเกิดขึ้นจากสาเหตุที่เป็นได้ทั้งปัจจัยภายนอกอันได้แก่ สารเคมี รังสี และไวรัสดังกล่าวไปแล้ว และอาจเกิดจากความผิดปกติที่เกิดจากการทำงานผิดพลาดของเอนไซม์ตามธรรมชาติ ในขณะที่เกิดกระบวนการเพิ่มจำนวนของ DNA หรือเกิดจากกลไกภายในอื่น ๆ ที่เกิดหลังจาก DNA แบ่งตัวเสร็จแล้ว เช่น การเกิดปฏิกิริยา deamination มีผลทำให้เบสเปลี่ยนไป (รูปที่ 4.13) นั่นคือ Cytosine เปลี่ยนเป็น Uracil, Adenine เปลี่ยนเป็น Hypoxanthine และ

Guanine เปลี่ยนเป็น Xanthine เป็นต้น หรือการเกิดปฏิกิริยา methylation ของเบส เช่น Guanine กลายเป็น O^6 – methylquanine ซึ่งทำให้ตำแหน่งที่เคยสร้างพันธะไฮโดรเจน (H – bond) 3 พันธะ



รูปที่ 4.13 ความผิดปกติของ DNA ที่เกิดจากปฏิกิริยา deamination

กับ Cytosine เหลือเพียง 2 พันธะจึงต้องจับกับ Thymine แทน (รูปที่ 4.14) ฉะนั้นจะเห็นได้ว่า ความผิดปกติของยีนสามารถเกิดขึ้นได้หลายลักษณะ อาจสรุปได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ ความผิดปกติระดับ โครโมโซม (chromosomal abnormality) และความผิดปกติระดับ DNA (DNA mutation)

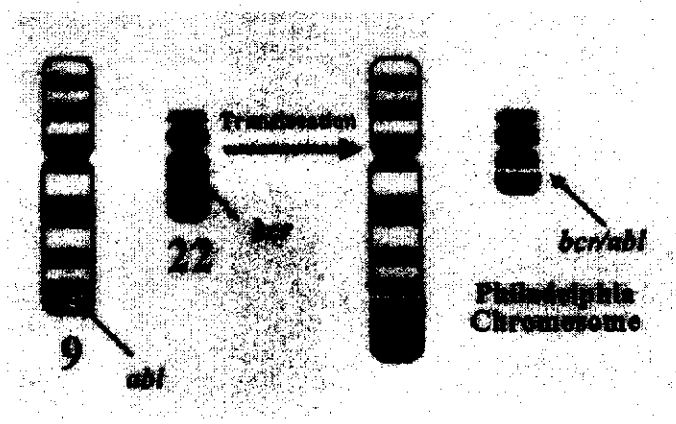


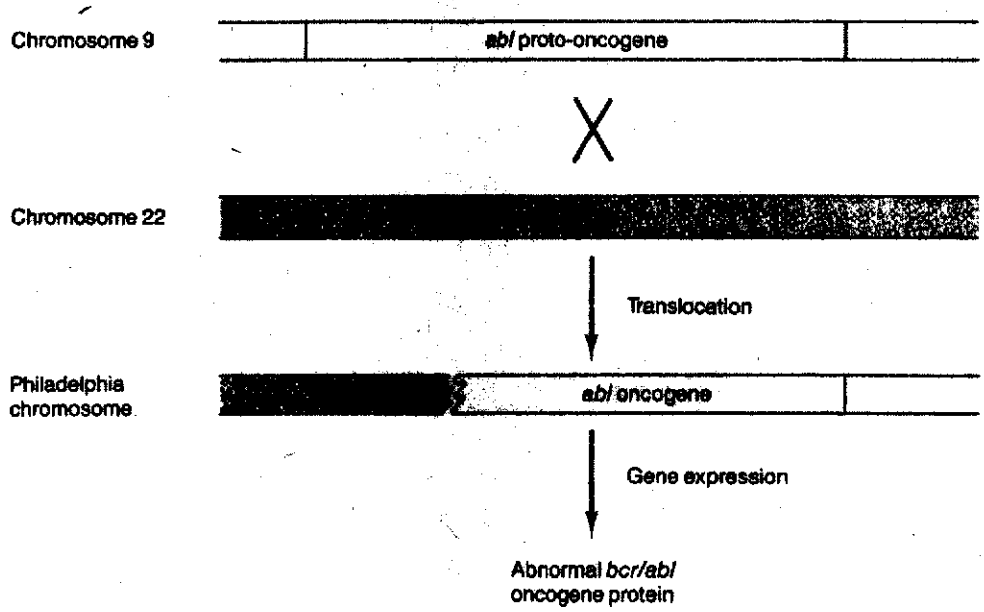
รูปที่ 4.14 ความผิดปกติของ DNA ที่เกิดจากปฏิกิริยา methylation

4.2.1 ความผิดปกติระดับโครโมโซม

ความผิดปกติของโครโมโซม มักเกิดขึ้นในระหว่างการแบ่งตัวของโครโมโซม ทำให้เกิดการสลับที่อยู่ (translocation) ของยีนได้ ซึ่งเกิดจากการที่ยีนของโครโมโซมหนึ่งไปต่อกับยีนของอีกโครโมโซมหนึ่ง จากนั้นจะมีการเชื่อมยีนทั้ง 2 เข้าด้วยกันเป็นยีนลูกผสม (hybrid gene) ทำให้มีคุณสมบัติเปลี่ยนไป และทำหน้าที่ผิดไปจากเดิม เช่น การเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เรียกว่า chronic myelogenous leukemia จะพบ Philadelphia chromosome (รูปที่ 4.15) ที่เกิดจากการสลับบางส่วนของโครโมโซม ระหว่างโครโมโซมที่ 9 และโครโมโซมที่ 22 โดย *abl* proto – oncogene จากโครโมโซมที่ 9 ไปต่อกับ *bcr* gene บนโครโมโซมที่ 22 ทำให้เกิดยีนลูกผสมที่มี *bcr* gene อยู่ส่วนหน้าต่อกับ *abl* proto – oncogene ซึ่งกลายเป็น *abl* – oncogene อยู่ส่วนหลัง (ดูรูปที่ 4.15)

และสร้างผลผลิตที่เป็น bcr/abl oncogene protein และที่ตั้งชื่อ chomosome ที่ผิดปกตินี้ว่า Philadelphia chromosome เพราะค้นพบครั้งแรกที่สถาบัน Wistar ใน Philadelphia





รูปที่ 4.15 การเกิด Philadelphia chromosome

4.2.2 ความผิดปกติระดับ DNA

ความผิดปกติระดับ DNA แบ่งออกได้ 3 รูปแบบ คือ point mutation, deletion และ insertion

4.2.2.1 Point mutation

Point mutation เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเบสชนิดหนึ่งไปเป็นเบสอีกชนิดหนึ่งเพียงตำแหน่งเดียว ซึ่งอาจส่งผลแตกต่างกันดังนี้

- ถ้าเกิดในส่วนของยีนแล้วทำให้มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของกรดอะมิโน เรียกว่า missense mutation (รูปที่ 4.16) เช่น การเปลี่ยนรหัสจาก T เป็น A ในรหัสชุดที่ 2 ทำให้รหัส AGT เปลี่ยนเป็น AGA แล้วทำให้เกิดการสังเคราะห์กรดอะมิโน Arg แทนกรดอะมิโน Ser เป็นต้น
- ถ้าเกิดในส่วนของยีนแล้ว ทำให้กลายเป็นรหัสหยุด (stop codon) อันได้แก่รหัส TAA, TAG และ TGA จะทำให้เกิดการหยุดสังเคราะห์โปรตีน เรียกการเปลี่ยนแปลงนี้ว่า non – sense mutation เช่น การเปลี่ยนรหัสชุดที่ 4 (ดูรูปที่ 4.16) จาก GGA เป็น TGA เป็นต้น
- ถ้าเกิดในส่วนของยีนแล้ว ไม่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของกรดอะมิโนเลย เรียกว่า silent mutation เช่น การเปลี่ยนรหัสชุดที่ 2 (ดูรูปที่ 4.16) จาก AGT เป็น AGC แล้วยังคงเป็นรหัสสำหรับสังเคราะห์กรดอะมิโน Ser เหมือนเดิม เป็นต้น

DNA	5'	ATG	AGT	GGA	GGA	GGA	GGA	— — — — — — 3'
		Met	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
Missense mutation	5'	ATG	AGA	GGA	GGA	GGA	GGA	— — — — — — 3'
		Met	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	
Non-sense mutation	5'	ATG	AGT	GGA	TGA	— — — — — — — — —		3'
		Met	Ser	Gly	Stop			
Silent mutation	5'	ATG	AGC	GGA	GGA	GGA	GGA	— — — — — — 3'
		Met	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	

รูปที่ 4.16 ความผิดปกติของ DNA แบบ Point mutation

4.2.2.2 Deletion.

Deletion เกิดจากการหายไปของเบสอาจจะเป็นชนิดที่หายไปเพียงเบสเดียว เรียกว่า 1 Base deletion หรือหายไปทั้งรหัสเรียกว่า 3 Base deletion และหายไปเป็นจำนวนมาก เรียกว่า large deletion (รูปที่ 4.17) การหายไปของเบสนี้จะส่งผลรุนแรงหรือไม่ ขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่มีผลต่อการทำงานของยีน

DNA	5'	ATG	AGT	GGA	GGA	GGA	GGA — — — — — —	3
		Met	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
1 Base deletion	5'	ATG	ATG	GAG	GAG	GAG	GA — — — — — —	3'
		Met	Met	Glu	Glu	Glu		
3 Base deletion	5'	ATG	GGA	GGA	GGA	GGA	— — — — — — — —	3'
		Met	Gly	Gly	Gly	Gly		
Large deletion	5'	ATG	GGA	— — — — — — — — — — — — — —				3'
		Met	Gly					

รูปที่ 4.17 ความผิดปกติของ DNA แบบ Deletion

4.2.2.3 Insertion

Insertion เป็นการเพิ่มจำนวนของเบสซึ่งเกิดขึ้นได้ทำนองเดียวกับการเกิด deletion เพียงแต่เป็นการเพิ่มจำนวนของเบส แทนที่เบสจะขาดหายไป กล่าวคืออาจมีการเพิ่มจำนวนเพียง 1 เบส เรียกว่า 1 Base insertion ถ้ามีการเพิ่มทั้งรหัสเรียกว่า 3 Base insertion หรือมีการเพิ่มเบสจำนวนมากก็เรียกว่า large insertion (รูปที่ 4.18) และการเพิ่มของเบสก็ส่งผลเช่นเดียวกับการลดของเบส นั่นคือ จะส่งผลรุนแรงถ้าเบสเหล่านั้นอยู่บริเวณที่ส่งผลต่อการทำงานของยีน

DNA	5'	ATG	AGT	GGA	GGA	GGA	GGA	—	—	—	— — — 3'
		Met	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly				
1 Base Insertion	5'	ATG	ACG	TGG	AGG	AGG	AGG	A	—	—	— — 3'
		Met	**Thr**	**Trp**	**Arg**	**Arg**	**Arg**				
3 Base Insertion	5'	ATG	CCC	AGT	GGA	GGA	GGA	GGA	—	—	— — 3'
		Met	**Pro**	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly			
Large Insertion	5'	ATG	ACC	CCC	CCC	GTG	GAG	GAG	GAG	GA	— 3'
		Met	**Thr**	**Pro**	**Pro**	**Val**	**Glu**	**Glu**	**Glu**		

รูปที่ 4.18 ความผิดปกติของ DNA แบบ Insertion

สรุปสาระสำคัญ

โรคมะเร็งเกิดจากความผิดปกติของเซลล์ที่เกิดขึ้นจากการสะสมยีนที่ผิดปกติเพิ่มมากขึ้น โดยยีนเหล่านี้มักเป็นยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมการเจริญเติบโตและการพัฒนาของเซลล์ อันได้แก่ยีนก่อมะเร็ง ยีนต้านมะเร็ง ยีนซ่อมแซม DNA และยีนที่ควบคุมกระบวนการ apoptosis ซึ่งเมื่อเกิดความผิดปกติของยีนเหล่านี้ อาจก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ โดยไม่มีกลไกที่จะตรวจสอบ หรือแก้ไขซ่อมแซมความผิดปกติที่เกิดขึ้น และทำให้เซลล์ไม่สามารถเข้าสู่ภาวะการตาย จึงเกิดการแบ่งตัวของเซลล์โดยปราศจากการควบคุม ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งนั่นเอง ความผิดปกติของยีนที่เกิดขึ้นนี้ อาจเกิดความผิดปกติได้ทั้งในระดับโครโมโซม หรืออาจเกิดความผิดปกติในระดับ DNA เท่านั้น