

การกลายพันธุ์และการเกิดโรคมะเร็ง

เนาวรัตน์ สุธัณณาทพงษ์¹

จันทนา ยะหัวฝาย²

บทคัดย่อ การกลายพันธุ์ของยีนแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท คือการกลายพันธุ์ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมและการกลายพันธุ์แบบโซมาติกมิวเตชัน การกลายพันธุ์ทั้งสองประเภททำให้เกิดความเสี่ยงของการเป็นโรคมะเร็งขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม โรคมะเร็งที่เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมพบได้น้อยกว่าโรคมะเร็งที่เกิดจากการกลายพันธุ์แบบโซมาติกมิวเตชัน ผลจากการศึกษาเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ หลากหลายชนิดแสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีนเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็งขึ้น ตัวอย่างของยีนก่อมะเร็งบางชนิดซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งคือ H-ras oncogene, insulin-like growth factor-1, vascular endothelial growth factor A gene, telomerase reverse transcriptase gene, retinoblastoma tumor suppressor gene 1, CDH1 gene วัตถุประสงค์ของบทความนี้คือ เพื่อให้ความรู้ที่เป็นปัจจุบันเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีนกับการเกิดโรคมะเร็ง (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:115-129)

คำสำคัญ: การเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรม การกลายพันธุ์ โรคมะเร็ง การเกิดโรคมะเร็ง

¹ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

² กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วันที่รับบทความ 4/10/2565, วันที่แก้ไข 18/12/2565, วันที่ตอบรับบทความ 19/12/2565

ผู้รับผิดชอบบทความ:เนาวรัตน์ สุธัณณาทพงษ์ (2naowarat@gmail.com)

Mutations and carcinogenesis

by Naowarat Suthamnatpong¹, Jantana Yahuafai²

¹Department of Veterinary Pharmacology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Thailand

²Natural Products and Integrative Medicine Research Section, Research Division, National Cancer Institute, Thailand

Correspondence: 2naowarat@gmail.com

Abstract There are two types of gene mutations, namely, hereditary gene mutations and somatic mutations. Both types of mutations imposed the risk of developing cancer. However, cancers caused by hereditary mutations are less common, compared to cancers caused by somatic mutations. Association between gene mutations and carcinogenesis has been suggested by several studies on various types of cancer. Examples of some gene mutations associated with the carcinogenesis are H-ras oncogene, insulin-like growth factor-1, vascular endothelial growth factor A gene, telomerase reverse transcriptase gene, retinoblastoma tumor suppressor gene 1, CDH1 gene. The objective of this review article is to provide up-to-date knowledge about the relationship between gene mutations and carcinogenesis. (*Thai Cancer J* 2022;42:115-129)

Keyword: gene mutations, mutations, cancer, carcinogenesis

บทนำ

การที่โครงสร้างทางเคมีของดีเอ็นเอมีรูปร่างสามมิติเป็น double-stranded helix ซึ่งยึดโยงกันโดยเบสที่เข้าคู่กันและกันได้อย่างจำเพาะเจาะจง (complementary base pairs) จัดเป็นคุณสมบัติที่สำคัญอย่างยิ่งของดีเอ็นเอในการทำหน้าที่จัดเก็บข้อมูล¹ ความผิดพลาดใด ๆ ที่เกิดขึ้นและทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของดีเอ็นเอ ไม่ว่าจะเกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการจำลองตัวเองของดีเอ็นเอ (DNA replication) หรือกระบวนการอื่น ๆ เป็นปัญหาสำคัญของเซลล์ที่จะต้องได้รับการแก้ไขโดยทันทีอย่างรวดเร็ว เพราะไม่เช่นนั้นโครงสร้างทางเคมีของดีเอ็นเอที่เปลี่ยนแปลงไปสามารถส่งผลกระทบต่อข้อมูลทางพันธุกรรมที่จัดเก็บไว้ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของข้อมูลหรือทำให้ข้อมูลถูกลบออกไป เช่นเดียวกับการที่ฮาร์ดดิสก์เสื่อมสภาพและทำให้เกิดการสูญเสียข้อมูลในคอมพิวเตอร์ไปซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของยีนได้ ด้วยเหตุนี้ สิ่งมีชีวิตจึงมีวิวัฒนาการจนกระทั่งทำให้เซลล์มีกลไกที่สามารถทำงานแก้ไขข้อบกพร่องการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของดีเอ็นเอที่เกิดขึ้น เพื่อรักษาโครงสร้างของดีเอ็นเอให้คงอยู่อย่างถูกต้องได้อย่างต่อเนื่องและมีประสิทธิภาพ²

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางว่า สาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งเกี่ยวข้องกับปัจจัยต่าง ๆ หลากหลายปัจจัย เช่น ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมจากการสัมผัสและได้รับสารก่อมะเร็งทั้งที่เป็นสารเคมีและรังสีต่าง ๆ และปัจจัยทางพันธุกรรม³⁻⁴ ในปี พ.ศ. 2565 Douglas Hanahan⁵ ได้เผยแพร่บทความวิจัยเกี่ยวกับคุณสมบัติที่สำคัญซึ่งจัดเป็นลักษณะเฉพาะของเซลล์มะเร็งชื่อว่า "Hallmarks of Cancer: New

Dimensions” โดยได้เน้นย้ำถึงความก้าวหน้าในการศึกษาโรคมะเร็งที่อาศัยข้อมูลจาก “big data” และความสำคัญขององค์ความรู้เกี่ยวกับคุณสมบัติสำคัญของเซลล์มะเร็งที่ช่วยสร้างกรอบแนวคิดเกี่ยวกับโรคมะเร็งให้เป็นวิทยาศาสตร์เชิงตรรกะมากขึ้น รวมทั้งได้อธิบายถึงคุณสมบัติทางชีวภาพที่โดดเด่นซึ่งจัดเป็นลักษณะเฉพาะที่สำคัญของเซลล์มะเร็งได้แก่

- 1) มีวิถีสัญญาณกระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโตได้ด้วยตนเองอย่างต่อเนื่อง (sustaining proliferative signaling)
- 2) ปรับเปลี่ยนโปรแกรมการเปลี่ยนรูปพลังงานของเซลล์ได้ (reprogramming cellular metabolism)
- 3) หลบหนีกลไกที่ทำให้เซลล์ตายได้ (resisting cell death)
- 4) ภาวะที่จีโนมไร้เสถียรภาพ (genome instability) และการกลายพันธุ์ (mutation)
- 5) สามารถเข้าถึงหรือสร้างหลอดเลือดใหม่ (inducing/accessing vasculature) ได้
- 6) บุกรุก (invasion) และแพร่กระจาย (metastasis) ออกจากจุดกำเนิดไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้
- 7) มีภาวะอักเสบที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็ง (tumor-promoting inflammation)
- 8) จำลองตัวเองให้เพิ่มจำนวนเซลล์ได้ไม่มีที่สิ้นสุด (enable replicative immortality)
- 9) หลบหนีการทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันได้ (avoiding immune destruction)
- 10) หลบหนีกลไกที่ยับยั้งเจริญเติบโตของเซลล์ได้ (evading growth suppressors)
- 11) มีความสามารถในการหลีกเลี่ยงกระบวนการ cellular differentiation และปรับเปลี่ยนฟีโนไทป์ซึ่งทำให้เซลล์มะเร็งยังคงแบ่งตัวและเจริญเติบโตต่อไป (unlocking phenotypic plasticity)
- 12) มีคุณสมบัติ cellular senescence ซึ่งสนับสนุนพัฒนาการของเซลล์มะเร็ง (senescent cells)
- 13) มีการเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกของยีนที่เกิดจากกระบวนการอื่น ๆ นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงลำดับดีเอ็นเอ ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการคัดเลือกเซลล์ที่มีฟีโนไทป์เหมาะสมสำหรับการเพิ่มจำนวนได้อย่างไม่มีที่สิ้นสุด (non-mutational epigenetic reprogramming)
- 14) มีจุลชีพที่สนับสนุนพัฒนาการและความก้าวหน้าของเซลล์มะเร็ง (microbiome)

จากบทความดังกล่าวนี้ จะเห็นได้ว่าการกลายพันธุ์และภาวะที่จีโนมไร้เสถียรภาพจัดเป็นหนึ่งในคุณสมบัติทางชีวภาพที่โดดเด่นซึ่งจัดเป็นลักษณะเฉพาะที่สำคัญของเซลล์มะเร็ง ซึ่งเป็นผลกระทบที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของดีเอ็นเอ โดยทั่วไปแบ่งประเภทของการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของดีเอ็นเอออกได้เป็น 2 ประเภทคือการเปลี่ยนแปลงระดับเหนือพันธุกรรมและการเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรม⁶

การเปลี่ยนแปลงระดับเหนือพันธุกรรม (epigenetic alteration)

คำว่า “อีพีเจเนติกส์ (epigenetics)” หมายถึงพันธุศาสตร์ด้านกระบวนการเหนือพันธุกรรม ซึ่งศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกของยีนที่เกิดจากกระบวนการอื่น ๆ นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงลำดับดีเอ็นเอ สำหรับคำว่า “การเปลี่ยนแปลงระดับเหนือพันธุกรรม” นั้น หมายถึงการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของดีเอ็นเอที่ไม่ส่งผลต่อลำดับการเข้ารหัสของดีเอ็นเอ (DNA coding sequence) แต่สามารถทำให้การแสดงออกของยีนถูกยับยั้งได้ แม้ว่าลำดับ

ดีเอ็นเอของยีนดังกล่าวไม่มีการเปลี่ยนแปลง ตัวอย่างของการเปลี่ยนแปลงระดับเหนือพันธุกรรม ได้แก่ (1) การเติมกลุ่มทางเคมีให้แก่ดีเอ็นเอหรือการดึงกลุ่มทางเคมีออกจากดีเอ็นเอ เช่น การเติมหมู่เมธิลบนดีเอ็นเอ (2) การเปลี่ยนแปลงของฮิสโตน ซึ่งเป็นโปรตีนที่จับกับดีเอ็นเอในโครโมโซม เช่น การดึงหมู่อะเซทิลออกจากฮิสโตน

ปัจจัยที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้มีหลายปัจจัย เช่น อายุ สิ่งแวดล้อม อาหาร การออกกำลังกาย ยาและสารเคมีต่าง ๆ ซึ่งสามารถส่งผลกระทบทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งได้และอาจส่งผ่านจากพ่อแม่สู่ลูก⁷⁻⁸คำว่า “การเปลี่ยนแปลงระดับเหนือพันธุกรรม” อาจเรียกทับศัพท์ในภาษาไทยว่า “การเปลี่ยนแปลงระดับอีพิเจเนติก” นอกจากนี้ยังมีชื่อเรียกอื่น ๆ อีกว่า “epigenetic variant” และ “epimutation”⁹

การเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรม (genetic alterations)

การเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรม หมายถึง การเปลี่ยนแปลงใด ๆ ของลำดับดีเอ็นเอ (DNA sequence) ซึ่งสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของรหัสพันธุกรรม (genetic code) และส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติขึ้นกับการสังเคราะห์โปรตีนที่ที่ยีนนั้นเข้ารหัส (encode) ตามมา ตัวอย่างเช่น CAA ซึ่งเป็นรหัสพันธุกรรม (genetic code หรือ codon) ของกรดอะมิโนชนิดกลูตามีน (glutamine) หากมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของนิวคลีโอไทด์ ทำให้เบสเปลี่ยนจากไซโตซีน (cytosine; C) ไปเป็นอะดีนีน (adenine; A) จะทำให้ CAA กลายเป็น AAA ซึ่งเป็นรหัสของไลซีน (lysine) แทนที่จะเป็นกลูตามีน การเรียงลำดับดีเอ็นเอจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง ดังที่แสดงให้เห็นแล้วว่าการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์แม้เพียงหนึ่งตำแหน่ง เช่น จาก CAA ไปเป็น AAA จะสามารถส่งผลทำให้องค์ประกอบของโปรตีนเปลี่ยนไปและส่งผลต่อการทำงานของโปรตีนดังกล่าวได้ หรือถ้าเปลี่ยนจาก CAA ไปเป็น UAA ซึ่งเป็นโคดอนสำหรับสั่งให้เซลล์หยุดการสังเคราะห์โปรตีน (stop codon) จะส่งผลทำให้การสังเคราะห์โปรตีนถูกยับยั้ง แทนที่จะได้กลูตามีน ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรมจะมีความเกี่ยวข้องในทางคลินิกอย่างไรจึงอยู่กับการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดขึ้นที่ใด เช่น เกิดขึ้นที่ตำแหน่งการเข้ารหัสของยีน (exome) หรือไม่และการเปลี่ยนแปลงส่งผลต่อการสังเคราะห์โปรตีนและการทำงานของโปรตีนในร่างกายหรือไม่¹⁰ นอกจากการเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรมที่เกิดจากการแทนที่ของนิวคลีโอไทด์ชนิดหนึ่งไปเป็นนิวคลีโอไทด์อีกหนึ่ง (substitution) ดังที่อธิบายมาในเบื้องต้นแล้ว ตัวอย่างของการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมรูปแบบอื่น ๆ ที่สามารถเกิดขึ้นได้อีกคือ (1) การเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรมที่เกิดจากการสูญเสียนิวคลีโอไทด์ส่วนหนึ่งไป (deletion) โดยการสูญเสียนิวคลีโอไทด์อาจมีจำนวนเท่าใดก็ได้ ตั้งแต่หนึ่งลำดับเบสไปจนถึงโครโมโซมทั้งหมด (2) การเพิ่มจำนวนของเบสโดยการซ้ำ (duplication) (3) การสลับตำแหน่งของเบสแบบผกผัน (inversion) ทำให้ลำดับของเบสสลับที่กันแบบกลับหัวกลับหาง¹⁰

การกลายพันธุ์ของยีน (gene mutations)

การกลายพันธุ์ของยีนจัดเป็นการเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรมประเภทหนึ่ง การกลายพันธุ์ของยีนหมายถึงการเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรมที่ทำให้การเรียงลำดับดีเอ็นเอในยีนเปลี่ยนไปอย่างถาวร และส่งผลให้การเรียงลำดับนั้นมีความแตกต่างไปจากที่พบในยีนของสิ่งมีชีวิตส่วนใหญ่ในสปีชีส์เดียวกัน โดยเกิดขึ้นในระดับต่ำกว่า 1% ของประชากรทั้งหมด การกลายพันธุ์ของยีนอาจมีขนาดที่แตกต่างกันออกไปและสามารถส่งผลได้อย่างกว้างขวางถึงในระดับโครโมโซมที่ประกอบด้วยยีนเป็นจำนวนมาก การกลายพันธุ์ของยีนมีความสัมพันธ์เชื่อมโยงกับความเสี่ยงในการเกิดโรคต่าง ๆ ที่สูงขึ้น

รวมทั้งโรคมะเร็ง¹¹⁻¹³ รายงานผลของการศึกษาในเซลล์มะเร็งหลากหลายชนิด พบว่าส่วนใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมหรือการกลายพันธุ์เกิดขึ้น เนื่องจากการกลายพันธุ์ส่งผลทำให้การเรียงลำดับในดีเอ็นเอเปลี่ยนแปลงไป จึงอาจนำไปสู่ความผิดปกติของการแสดงออกของยีนและ/หรือการทำงานของโปรตีนซึ่งอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับกำเนิดของเซลล์มะเร็งและพัฒนาการของโรคมะเร็ง¹⁴

การกลายพันธุ์ของยีนเกิดขึ้นโดยอาศัยกลไกต่าง ๆ ทั้งจากปัจจัยภายนอกที่ร่างกาย (extrinsic insults) และปัจจัยภายในร่างกาย (intrinsic defects) ตัวอย่างของปัจจัยภายนอกที่สำคัญคือ สารก่อการกลายพันธุ์ (mutagens) ซึ่งมีทั้งสารที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติและสารที่มนุษย์สร้างขึ้นที่สามารถส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของลำดับเบสในสายดีเอ็นเอ สารก่อการกลายพันธุ์เหล่านี้มีทั้งที่เป็นสารทางชีวภาพ เช่น Epstein-Barr virus, human papillomavirus และสารเคมี เช่น เอธิเดียม โบรไมด์ (ethidium bromide) หรือรังสี เช่น รังสีอัลตราไวโอเล็ต รังสีแกมมา สำหรับปัจจัยภายในร่างกายอาจเกิดขึ้นจากความผิดพลาดในการจำลองตนเองของดีเอ็นเอหรือความผิดพลาดในการซ่อมแซมดีเอ็นเอ

ประเภทของการกลายพันธุ์

การกลายพันธุ์มีหลายประเภท โดยทั่วไปแบ่งการกลายพันธุ์ของยีนแบ่งออกเป็นสองประเภทคือ

- (1) การกลายพันธุ์ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary gene mutations หรือ inherited gene mutations)
- (2) การกลายพันธุ์ที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (somatic mutations)

การกลายพันธุ์ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม หมายถึงการกลายพันธุ์ของยีนที่ได้รับมาจากพ่อแม่โดยตรงจากการปฏิสนธิระหว่างเซลล์สืบพันธุ์ (germ cells) คือไข่กับสเปิร์ม ความผิดปกติของยีนดังกล่าวเหล่านี้จะคงอยู่ในแทบทุกเซลล์ในร่างกายอย่างถาวรตลอดอายุขัยของสิ่งมีชีวิตนั้น การกลายพันธุ์ของยีนประเภทนี้จึงมีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่าการกลายพันธุ์ของยีนในเซลล์สืบพันธุ์ (germline mutations) เนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีนที่มีอยู่ในเซลล์สืบพันธุ์ของพ่อแม่¹⁵

การกลายพันธุ์แบบ somatic mutations หมายถึงการกลายพันธุ์ของยีนที่เกิดขึ้นในเซลล์ร่างกาย (somatic cells; non-reproductive cells) และเกิดขึ้นภายหลังคลอด (หรือหลังจากการปฏิสนธิ) เนื่องจากบางครั้งการกลายพันธุ์อาจเกิดขึ้นในระหว่างที่ทารกยังอยู่ในครรภ์) การกลายพันธุ์แบบ somatic mutations มีชื่อเรียกอื่น ๆ อีกคือ acquired mutations, spontaneous mutations, non-hereditary gene mutations และ non-inherited gene mutations เนื่องจากเป็นเป็นการกลายพันธุ์ของยีนที่เกิดขึ้นในเซลล์ร่างกายหลังจากปฏิสนธิ และไม่ได้รับมาจากเซลล์สืบพันธุ์ของพ่อแม่ อย่างไรก็ตาม การกลายพันธุ์แบบ somatic mutations ของยีนในเซลล์ร่างกายเกิดขึ้นในเซลล์บางเซลล์เท่านั้น เช่น ในเซลล์ที่เนื้องอกหรือเซลล์มะเร็ง ไม่ใช่เซลล์ของเนื้อเยื่อทั้งหมดของร่างกาย ส่วนใหญ่การกลายพันธุ์ประเภทนี้โดยมากมักเกิดขึ้นในระหว่างที่มีการแบ่งเซลล์ เนื่องจากความผิดปกติของกระบวนการจำลองตนเองของดีเอ็นเอ หรือเกิดขึ้นจากปัจจัยต่าง ๆ ในสิ่งแวดล้อมและรังสีบางชนิด¹⁶ การกลายพันธุ์แบบ somatic mutations ที่เกิดขึ้นกับสิ่งมีชีวิตในช่วงต้นในระหว่างที่กำลังมีพัฒนาการ อาจส่งผลกระทบต่อเซลล์จำนวนมากได้เรียกว่า “โมเสคซิสซึม” (mosaicism) โมเสคซิสซึมที่เกิดจากการกลายพันธุ์แบบ somatic mutations เป็นลักษณะที่พบได้ทั่วไปในผู้ป่วยโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากยีนเพียงตำแหน่งเดียว (monogenic genetic disorders) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคมะเร็งจอประสาทตา (retinoblastoma; RB) ซึ่งมีการกลายพันธุ์แบบ de novo ในอัตราที่สูงมาก¹⁷

ความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์และการเกิดโรคมะเร็ง (carcinogenesis)

การกลายพันธุ์ของยีนในจีโนม อาจเกิดขึ้นบนตำแหน่งที่เป็นรหัสสำหรับแสดงออกมาเป็นโปรตีนซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการอยู่รอดของสิ่งมีชีวิต และทำให้เกิดความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนที่สำคัญต่อกระบวนการทางชีววิทยาที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมจำนวนประชากรเซลล์ เช่น การเคลื่อนไปของวงจรเซลล์ การแบ่งเซลล์แบบไมโทซิส (mitosis) และไมโอซิส (meiosis) การอยู่รอดของเซลล์ และการตายของเซลล์ ฯลฯ การกลายพันธุ์ของยีนบางกลุ่ม เช่น อองโคยีน (oncogenes), ทัมอร์ซัพเพรสเซอร์ยีน (tumor-suppressor genes), ยีนควบคุมวงจรเซลล์ (cell-cycle-control genes) ยีนที่ตอบสนองต่อความเสียหายของดีเอ็นเอ (DNA-damage-response genes) ทำให้ประชากรเซลล์สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้อย่างไร้การควบคุมหรือแพร่กระจายตัวออกไปได้ดีขึ้นและทำให้เกิดเป็นโรคมะเร็งขึ้นมาได้ ตัวอย่างเช่น *BRCA1/2* gene ซึ่งเป็นทัมอร์ซัพเพรสเซอร์ยีน หน้าที่ของยีนนี้คือการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ให้เป็นไปอย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันการเพิ่มจำนวนเซลล์ไม่ให้มีมากเกินไป การกลายพันธุ์ของยีนนี้ส่งผลทำให้เซลล์ไม่สามารถควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์และการเพิ่มจำนวนเซลล์ได้ ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งขึ้น ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของ *BRCA1/2* gene มีความเสี่ยงราว 46% -87% ที่จะเกิดมะเร็งเต้านมขึ้นในช่วงชีวิตของตน

การกลายพันธุ์ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมและการเกิดโรคมะเร็ง

การกลายพันธุ์ของยีนที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นสาเหตุของโรคทางพันธุกรรมที่อันตรายต่อชีวิตหลากหลายโรค เช่น โรคซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis) โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell anemia) ภาวะฟีนิลคีโตนูเรีย (phenylketonuria) และโรคตาบอดสี นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของยีนยังจัดเป็นสาเหตุหนึ่งของโรคมะเร็งบางชนิดด้วย¹⁸ มีการศึกษาพบว่าโรคมะเร็งสามารถเกิดขึ้นได้จากการกลายพันธุ์ของยีนที่ถ่ายทอดมาทางพันธุกรรม โดยผู้ป่วยได้รับการถ่ายทอดยีนมาจากพ่อแม่ตั้งแต่ปฏิสนธิและสามารถถ่ายทอดยีนกลายพันธุ์นี้ไปสู่รุ่นถัดไป จนเป็นสาเหตุของโรคมะเร็งในครอบครัว (familial cancer syndromes) เนื่องจากความผิดปกติในการเรียงลำดับเบสในยีน ตัวอย่างเช่น การกลายพันธุ์ของ *BRCA1/2*, *TP53*, และ *DNA mismatch repair* genes ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ชนิดสืบทอดทางพันธุกรรม (hereditary breast and ovarian cancer syndrome, HBOC), กลุ่มอาการของโรคมะเร็งชนิด Li-Fraumeni syndrome, และกลุ่มอาการของโรคมะเร็งชนิด Lynch syndrome ตามลำดับ¹⁹

เนื่องจากการกลายพันธุ์ของ *BRCA1/2* genes สามารถถ่ายทอดจากคนรุ่นหนึ่งไปอีกรุ่นหนึ่งได้ ทำให้คนรุ่นลูกแต่ละคนมีโอกาส 50% ในการสืบทอดยีนกลายพันธุ์มาจากพ่อแม่ การกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1/2* ในเซลล์สืบพันธุ์ มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น ในเพศหญิง: มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ มะเร็งช่องท้องแบบปฐมภูมิ; ในเพศชาย: มะเร็งเต้านมและมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น สำหรับผู้ที่ เป็นพาหะของ *BRCA1* gene mutation เมื่ออายุ 80 ปี ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมเท่ากับ 72% และความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งรังไข่เท่ากับ 44% ในขณะที่ผู้ที่ เป็นพาหะของ *BRCA2* gene mutation ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมเท่ากับ 69% และมะเร็งรังไข่เท่ากับ 17% ตามลำดับ การเพิ่มขึ้นอย่างฉับพลันของความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งเต้านมพบได้ในผู้ที่ เป็นพาหะของ *BRCA1* gene mutation ที่อายุ 30-40 ปีและในผู้ที่ เป็นพาหะของ *BRCA2* gene mutation ที่อายุ 40-

50 ปี หลังจากนั้นความเสี่ยงยังคงอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกันจนกระทั่งอายุ 80 ปี ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งที่เต้านมอีกข้างหนึ่ง ในผู้ที่เป็พหะของ BRCA gene mutation นั้นสูงกว่าความเสี่ยงของประชากรทั่วไปมาก โดยความเสี่ยงของผู้ที่เป็นพหะของ BRCA1 gene mutation อยู่ที่ 40% และความเสี่ยงของผู้ที่เป็นพหะของ BRCA2 gene mutation อยู่ที่ 26%²⁰

อย่างไรก็ตาม โรคมะเร็งที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมนั้น พบได้น้อยกว่าโรคมะเร็งที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมค่อนข้างมาก สถาบันมะเร็งแห่งชาติของประเทศสหรัฐอเมริกา²¹ได้รายงานว่าการกลายพันธุ์ของยีนที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็งประมาณ 5-10% นอกจากนี้มีผลของการศึกษาล่าสุดชิ้นหนึ่งระบุว่าประมาณ 17% ของผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความผิดปกติที่สืบทอดมาทางพันธุกรรมในยีนโรคมะเร็งที่สำคัญ แต่ยังไม่เป็นที่ทราบอย่างชัดเจนว่าการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมเหล่านี้มีส่วนทำให้เกิดมะเร็งหรือไม่²²ในปัจจุบัน มีการพัฒนาการตรวจพันธุกรรมโรคมะเร็ง (cancer genetic testing) ซึ่งเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็ง เทคโนโลยีนี้ช่วยให้แพทย์สามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์เกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งทางพันธุกรรมบางชนิดได้อย่างรวดเร็วกว่าเดิม ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งต่อไป

การกลายพันธุ์แบบ somatic mutations และการเกิดโรคมะเร็ง

ในปัจจุบันมีผลจากการศึกษาจำนวนมากสนับสนุนแนวคิดที่ว่า การกลายพันธุ์แบบ somatic mutations จัดเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดโรคมะเร็งได้หลากหลายชนิด²³⁻²⁴ข้อมูลจำนวนมากมหาศาลที่ได้จากการศึกษาการเรียงลำดับจีโนมในเซลล์มะเร็ง (whole-cancer genomes) ได้แสดงให้เห็นถึงการกลายพันธุ์ที่เป็นรูปแบบจำเพาะ (mutational signatures) ของเซลล์มะเร็งบางชนิด โดยโครงการ TCGA (The Cancer Genome Atlas) และ Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) ได้มีการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการจัดกลุ่มการกลายพันธุ์ตามลักษณะของการกลายพันธุ์รูปแบบต่าง ๆ เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบของการกลายพันธุ์กับชนิดของโรคมะเร็งที่เกิดขึ้นในประชากรโดยทั่วไป โดยใช้ข้อมูลที่ได้จากตัวอย่างโรคมะเร็งจำนวน 24,000 ตัวอย่างจากฐานข้อมูลจากที่ต่าง ๆ ทั่วโลก (global genomic cancer databases) ซึ่งรวมถึงตัวอย่างจาก PCAWG จำนวน 2,600 ตัวอย่าง ผลการศึกษาพบ mutational signatures จำนวน 67 รูปแบบ ซึ่ง 49 รูปแบบเป็น mutational signatures ที่มีความสำคัญทางชีวภาพ โดยบางรูปแบบอาจเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรคมะเร็งหรือพัฒนาการของโรคมะเร็ง เช่น ในกรณีของ mutational signatures ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA damage responses)²⁵

ทฤษฎีเกี่ยวกับสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งซึ่งเป็นโมเดลที่ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางมากที่สุดทฤษฎีหนึ่งคือ “Somatic Mutation Theory of Cancer (SMT)” ซึ่งนำเสนอแนวคิดที่ว่าโรคมะเร็งเกิดจากการกลายพันธุ์ของเซลล์ร่างกาย (somatic cells) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการกลายพันธุ์ที่ไม่ทำให้เซลล์ตาย (non-lethal mutations) ที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ที่กลายพันธุ์ซึ่งทำให้เซลล์ที่กลายพันธุ์มีจำนวนเพิ่มมากขึ้นจนทำให้เกิดเป็นเนื้องอกหรือมะเร็งขึ้นได้ ทฤษฎี SMT ถูกคิดค้นขึ้นในปี ค.ศ. 1914 (พ.ศ. 2457) โดย Theodor Boveri ซึ่งอธิบายว่าความผิดปกติของโครโมโซมที่สะสมในเซลล์อาจส่งผลทำให้เกิดโรคมะเร็งได้²⁶หลังจากนั้น ในปี ค.ศ. 1953 (พ.ศ. 2496) James Watson

และ Francis Crick¹ ได้ตีพิมพ์ผลงานซึ่งแสดงให้เห็นถึงโครงสร้างของดีเอ็นเอเป็นครั้งแรกของโลก โดยโครงสร้างที่แสดงนี้เป็นหลักฐานชิ้นสำคัญที่ยืนยันอย่างมีนัยยะสำคัญว่าข้อมูลทางพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตทั้งหลายถูกบรรจุอยู่ในดีเอ็นเอ และในปีเดียวกันนี้ มีการเผยแพร่บทความที่น่าเสนอหลักฐานสนับสนุนว่าการกลายพันธุ์ของยีนจำนวนมากอาจนำไปสู่การเกิดโรคมะเร็ง²⁷ ซึ่งในเวลาต่อมา มีผลจากการศึกษาในเซลล์ของผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งบางชนิดสนับสนุนแนวคิดดังกล่าว โดยแสดงให้เห็นว่าโรคมะเร็งสามารถเกิดขึ้นได้จากการกลายพันธุ์ที่สะสมในดีเอ็นเอ 3-7 ตำแหน่ง²⁸ อย่างไรก็ตาม ผลจากการศึกษาในผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งชนิดเรติโนบลาสโตมา (retinoblastoma, RB) พบข้อมูลที่มีความแตกต่างกันเล็กน้อย โดยพบว่าการกลายพันธุ์เพียงแค่ 2 ตำแหน่งเท่านั้นก็ทำให้เกิดโรคมะเร็งได้แล้ว²⁹

ในปี ค.ศ. 1971 (พ.ศ. 2514) Alfred G. Knudson³⁰ ได้เสนอแนวคิดของการเกิดโรคมะเร็งที่ชื่อว่า “Two-hit model” ซึ่งกล่าวว่า โรคมะเร็งเกิดขึ้นได้จากการกลายพันธุ์ของยีนสองตำแหน่ง หากเกิดการกลายพันธุ์ขึ้นกับยีนที่เป็นอัลลีลด้อย (recessive allele) เพียงหนึ่งอัลลีล และอีกหนึ่งยีนเป็นอัลลีลปกติ (normal allele) ก็จะไม่ทำให้เกิดโรคมะเร็งขึ้น แต่หากมีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นกับทั้งสองอัลลีลของยีนนี้ ความผิดปกติดังกล่าวจะทำให้เป็นโรคมะเร็งขึ้นได้ จากผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งจอประสาทตา ซึ่งเป็นโรคมะเร็งชนิดถ่ายทอดมาทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นจากการกลายพันธุ์ของเรติโนบลาสโตมา ยีน (retinoblastoma gene) ยีนนี้ทำหน้าที่ยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ เรียกว่าเป็นยีนทูเมอร์ซัพเพรสเซอร์ (tumor suppressor genes) แต่ผู้ป่วยที่มีประวัติของโรคมะเร็งชนิดเรติโนบลาสโตมาในครอบครัว (familial RB) ในเซลล์สืบพันธุ์ มีการกลายพันธุ์ของยีนเรติโนบลาสโตมาอยู่แล้ว เท่ากับว่าถูกโจมตีแล้ว 1 ตำแหน่ง (one hit) คือมียีนส์ผิดปกติ 1 อัลลีลซึ่งถ่ายทอดมาทางพันธุกรรมติดตัวมาตั้งแต่ปฏิสนธิ (one-mutant allele) อย่างไรก็ตาม การมียีนส์กลายพันธุ์ (mutant alleles) เพียง 1 อัลลีลและอีกหนึ่งอัลลีลปกติ (normal allele) จะยังไม่ทำให้เกิดโรคมะเร็ง เนื่องจากโรคมะเร็งชนิดนี้เป็นความผิดปกติที่เกิดจากยีนด้อย (recessive) แต่ในภายหลัง หากยีนส์ในเซลล์ร่างกายอีกหนึ่งอัลลีลเกิดการกลายพันธุ์ขึ้นมา (somatic mutation) ย่อมเท่ากับว่าเป็น “second hit” และการกลายพันธุ์ทั้งสองอัลลีลที่เกิดขึ้นกับยีนดังกล่าวนี้จะทำให้เกิดเป็นโรคมะเร็งขึ้นได้ เนื่องจากถูกโจมตีทั้ง 2 ตำแหน่ง (two hit) สำหรับในกรณีของโรคมะเร็งจอประสาทตาชนิดสไปราดิก (sporadic RB) จัดเป็นที่เกิดขึ้นเอง ไม่ได้ถ่ายทอดมาทางพันธุกรรม ผู้ป่วยเป็นผู้ที่ไม่มีประวัติของโรคในครอบครัวและไม่มียีนส์ผิดปกติอยู่เดิม หรืออาจกล่าวได้ว่ายีนเรติโนบลาสโตมาของผู้ป่วยเป็นยีนปกติที่มีอยู่ในเซลล์มาตั้งแต่ปฏิสนธิแล้ว แต่ในภายหลังเกิดการกลายพันธุ์ที่ยีนเรติโนบลาสโตมาทั้งสองอัลลีล (two somatic mutation) จึงทำให้เป็นโรคมะเร็งขึ้น การกลายพันธุ์ของยีนเรติโนบลาสโตมาทั้งสองอัลลีล (somatic mutations) เป็นลักษณะของ autosomal recessive genes ซึ่งตามปกติมีโอกาสเกิดขึ้นน้อยมาก เนื่องจากต้องอาศัยความผิดปกติที่เกิดขึ้นใหม่กับทั้ง 2 อัลลีลจึงจะเกิดเป็นโรคมะเร็งได้¹⁷

การกลายพันธุ์ของยีนในโรคมะเร็งบางชนิด มีทั้งรูปแบบที่ถ่ายทอดมาทางพันธุกรรมและรูปแบบที่ไม่ได้ถ่ายทอดมาทางพันธุกรรม เช่น โรคมะเร็งลำไส้และทวารหนัก (colorectal cancer; CRC) ซึ่งมีทั้งรูปแบบที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary form) และรูปแบบสไปราดิก (sporadic forms) ซึ่งหมายถึง CRC ที่ไม่ได้ถ่ายทอดมาทางพันธุกรรมและไม่มีความสัมพันธ์กับประวัติการเกิดโรคมะเร็งในครอบครัว โดยพบ CRC ในรูปแบบสไปราดิกประมาณ 75-80%³¹ มีการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีนในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก พบการกลายพันธุ์ของยีนหลายชนิดที่เกี่ยวข้องพัฒนาการของโรคมะเร็ง คณะผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์และระบุว่าการสะสมของการกลายพันธุ์เป็นปัจจัยที่สำคัญในการ

ทำให้เกิดโรคมะเร็งมากกว่าการเรียงลำดับที่จำเพาะเจาะจง (specific order) ของการกลายพันธุ์³² เหล่านี้จัดเป็น "ไดรเวอร์มิวเตชัน (driver mutations)" ที่ทำให้เซลล์เกิดภาวะได้เปรียบในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโต³³

ในปัจจุบัน ผลจากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีนและโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ในมนุษย์แสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีนเป็นปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญอย่างมากต่อการเกิดโรคมะเร็งขึ้น โดยพบยีนกลายพันธุ์มากกว่า 350 ยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับพัฒนาการของโรคมะเร็ง และมีรายงานการวิจัยที่ใช้เทคนิคตรวจสอบการเรียงลำดับเบส (sequencing) ของยีนในเซลล์มะเร็ง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมของเซลล์ร่างกาย ส่วนใหญ่เป็นแบบพาสเซนเจอร์ (passengers) ซึ่งไม่ทำให้เกิดโรคมะเร็ง ในขณะที่ยีนจำนวน 120 จาก 518 ยีนที่คัดกรอง (~ 23%) พบมีการกลายพันธุ์แบบ "ไดรเวอร์" ที่ทำหน้าที่เป็นยีนก่อมะเร็ง (cancer genes) ผลจากการศึกษาชิ้นนี้ได้รับการสนับสนุนที่ดี เนื่องจากผลการวิจัยชิ้นอื่น ๆ จำนวนมากได้ข้อสรุปที่คล้ายคลึงกัน³⁴⁻³⁵ แม้ว่าจะมีผู้ที่คัดค้านหลักการพื้นฐานของ SMT บางประเด็นอยู่บ้างเช่นกัน³⁶⁻³⁷

ตัวอย่างของยีนก่อมะเร็ง

ตัวอย่างของยีนก่อมะเร็งบางชนิดซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนและมีหลักฐานบ่งชี้ว่าส่งผลทำให้เกิดโรคมะเร็งและเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติที่เป็น "Hallmarks of Cancer" ของเซลล์มะเร็งคือ H-ras oncogene, insulin-like growth factor-1, vascular endothelial growth factor A gene, telomerase reverse transcriptase gene, retinoblastoma tumor suppressor gene 1, CDH1 gene

(1) H-ras oncogene: H-ras oncogene เป็นอองโคยีนที่มีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งหลากหลายชนิด เช่น โรคมะเร็งตับ โรคมะเร็งตับอ่อน โรคมะเร็งปอด โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก และมีการศึกษาพบว่าประมาณ 30% ของโรคมะเร็งที่พบในมนุษย์มีการกลายพันธุ์ของ H-ras genes เนื่องจากผลผลิตของ H-ras genes คือโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการติดต่อสื่อสารระหว่างกันของเซลล์ การเจริญเติบโตของเซลล์และการตายของเซลล์ การกลายพันธุ์ของ H-ras genes มีส่วนเกี่ยวข้องในการทำให้เซลล์ปกติกลายเป็นเซลล์มะเร็ง โดยทำให้เซลล์สามารถกระตุ้นวิถีสัญญาณภายในด้วยตัวเองได้โดยไม่ต้องพึ่งพาการกระตุ้นจากสิ่งเร้าจากภายนอก ทำให้เซลล์แบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโตอย่างต่อเนื่องจนกลายเป็นมะเร็ง ตัวอย่างเช่น มะเร็งรังไข่และมะเร็งเต้านม ซึ่งพบมีการกลายพันธุ์ของ ras genes ที่บริเวณ activating codons 12, 13, 59 และ 61³⁸⁻³⁹

(2) Insulin-like growth factor-1 (IGF-1): IGF-1 เป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมพัฒนาการของโรคมะเร็ง โดยควบคุมการทำงานของ growth hormone, ยับยั้งการตายแบบอะพอโทซิสและกระตุ้นการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ผลของการศึกษาทางระบาดวิทยาจำนวนมากระบุถึงความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างระดับของ circulating IGF-1 กับโรคมะเร็งปฐมภูมิชนิดต่าง ๆ เช่น โรคมะเร็งของตับ เต้านม ลำไส้ใหญ่ และต่อมลูกหมาก⁴⁰⁻⁴²

(3) Vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene: VEGFA มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่และส่งเสริมพัฒนาการของโรคมะเร็ง ผลของการศึกษาในมนุษย์พบว่าเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่มีการแสดงออกของ VEGFA mRNA มากผิดปกติ (overexpression) และการแสดงออกของ VEGFA มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการรุกรานและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของหลอดเลือด การกลับมาเป็นซ้ำของ

มะเร็งและการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ดังนั้นงานวิจัยและพัฒนาที่มุ่งเป้าในการยับยั้งวิถีการส่งสัญญาณ VEGFA-VEGFR จึงเป็นกลยุทธ์ที่น่าสนใจอย่างยิ่งสำหรับการรักษาโรคมะเร็ง⁴³⁻⁴⁴

(4) Telomerase reverse transcriptase (TERT) gene: TERT gene เป็นยีนของเอนไซม์เทโลเมอเรส (telomerase) เอนไซม์นี้ทำหน้าที่ปกป้องเสถียรภาพของจีโนมโดยรักษาส่วนของเทโลเมียร์ (telomere) ซึ่งเป็นส่วนปลายของสายดีเอ็นเอให้มีความยาวที่เหมาะสม มิฉะนั้นทุกครั้งที่เซลล์แบ่งตัว เทโลเมียร์จะหดสั้นลงเรื่อย ๆ สูญเสียความสามารถในการฟอร์ม T-loop (replication end problem) และทำให้เซลล์ตาย ในทางตรงข้ามหากเกิดการกลายพันธุ์ของ TERT gene ขึ้น เช่น TERT promoter mutation ที่ทำให้มีการสร้างเทโลเมอเรสได้ตลอดเวลาจะเท่ากับช่วยให้เซลล์สามารถจำลองตัวเองให้แบ่งตัวเพิ่มจำนวนต่อไปได้อย่างไม่มีที่สิ้นสุด⁴⁵ สำหรับเซลล์ร่างกาย (somatic cells) ตามปกติส่วนใหญ่ TERT มักจะหยุดนิ่งไม่มีการแสดงออก เซลล์ร่างกายจึงมีอายุขัยและตายไปตามธรรมชาติ แต่ 85–95% ของเซลล์มะเร็งกลับมีการแสดงออกของ TERT มากผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ⁴⁶ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าความผิดปกติในการทำงานของเอนไซม์เทโลเมอเรสมีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งบางชนิด เช่น โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก โรคมะเร็งเต้านม⁴⁷ ในปัจจุบันมีความพยายามที่จะพัฒนายาใหม่หลายชนิดซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เทโลเมอเรสด้วยกลไกต่าง ๆ และบางชนิดกำลังได้รับการประเมินอยู่ในขั้นการทดลองทางคลินิก⁴⁸⁻⁴⁹

(5) Retinoblastoma tumor suppressor gene 1 (RB1): การแสดงออกของ RB1 เป็นโปรตีน pRb มีความสำคัญมากต่อวิถีการส่งสัญญาณที่ควบคุมการทำงานของ Cdk และการเคลื่อนไปของวงจรเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง G1 progression โดย pRb ในรูป hypophosphorylated form ทำให้วงจรเซลล์ชะงักอยู่ในระยะ G1 (G1 arrest) การกลายพันธุ์ของ RB1 ที่ทำให้ pRb มีการทำงานผิดปกติ จะช่วยให้เซลล์มะเร็งสามารถหลบหนีกลไกที่พยายามขัดขวางเจริญเติบโตของเซลล์ (growth suppressors) ได้ pRb จึงมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการเจริญเติบโตและการลุกลามของเซลล์มะเร็ง⁵⁰ มีหลักฐานจำนวนมากแสดงให้เห็นว่าเซลล์มะเร็งของมนุษย์หลากหลายชนิดมีการกลายพันธุ์ของ RB1 เช่น โรคมะเร็งจอประสาทตา โรคมะเร็งกระดูกออสติโอซาร์โคมา (osteosarcomas) โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร โรคมะเร็งเต้านม โรคมะเร็งปอดชนิด small cell lung carcinomas โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวบางชนิด⁵¹⁻⁵²

(6) CDH1 gene: CDH1 gene เป็นยีนพบบน chromosome 16q22.1 ของมนุษย์และมีแสดงออกไปเป็นโปรตีนชื่อ E-cadherin ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของจุดเชื่อมต่อในการยึดเกาะของเซลล์ รวมทั้งเป็นโมเลกุลที่ช่วยในการรักษาลักษณะทางฟีโนไทป์ที่สำคัญของเซลล์เยื่อบุผิว การจับตัวกันระหว่างเซลล์โดยอาศัย E-cadherin มีความสำคัญในการยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) เมื่อประชากรเซลล์หนาแน่นจนเซลล์มาสัมผัสกัน (contact inhibition) การสูญเสียการแสดงออกของ E-cadherin ส่งผลทำให้เซลล์สูญเสียคุณสมบัติที่เรียกว่า “contact inhibition” นี้ไป ทำให้เซลล์มีการเคลื่อนไหวเพิ่มมากขึ้น และทำให้โรคมะเร็งก้าวหน้าไปสู่ระยะลุกลามได้เร็วขึ้น⁵³ นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของ E-cadherin ในโรคมะเร็งบางชนิด เช่น โรคมะเร็งเต้านม โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร ยังเกี่ยวข้องกับการบุกรุกและแพร่กระจายออกจากจุดกำเนิดของเซลล์มะเร็งไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายอีกด้วย⁵⁴ ในปัจจุบัน นักวิจัยจึงมีแนวคิดที่จะพัฒนายาต้านมะเร็งซึ่งสามารถยับยั้งการทำงานของ E-cadherin เพื่อควบคุม

กระบวนการ “contact inhibition” ให้กลับมาเป็นปกติ และเพื่อชะลอพัฒนาการและความก้าวหน้าของโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ

สรุป

โรคมะเร็งเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยทางพันธุกรรม (cancer is genetic-related disease) เนื่องจากจุดกำเนิดของโรคมะเร็งมักเริ่มต้นจากความผิดปกติของสารพันธุกรรมภายในเซลล์ที่ส่งผลทำให้การแสดงออกของยีน (expression of genes) เกิดความผิดปกติขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งความผิดปกติของยีนที่มีบทบาทหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมวงจรเซลล์ การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ การอยู่รอด และการตายของเซลล์ ดังนั้นโรคมะเร็งจึงเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยทางพันธุกรรม แต่ไม่จำเป็นว่าจะต้องมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเสมอไป (not all cancer is inherited) ซึ่งหมายความว่าสิ่งมีชีวิตรุ่นพ่อแม่ หากเกิดเป็นโรคมะเร็งขึ้นแล้ว ไม่จำเป็นว่ารุ่นลูกหลานต่อไปจะต้องเป็นโรคมะเร็งชนิดนั้น ๆ เสมอไป อย่างไรก็ตามยีนก่อมะเร็งบางชนิดอาจมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ เนื่องจากการกลายพันธุ์อย่างจำเพาะ (specific mutations) ของยีนที่มีหน้าที่ควบคุมการแบ่งเซลล์ที่เกิดขึ้นในเซลล์สืบพันธุ์ สามารถถูกส่งต่อจากสิ่งมีชีวิตรุ่นหนึ่งไปยังอีกรุ่นหนึ่ง และทำให้ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งบางชนิดเพิ่มขึ้นได้อย่างมาก การเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมจึงจัดเป็นปัจจัยสำคัญที่ “เพิ่มความเสี่ยง” ของการเกิดโรคมะเร็ง โดยกลไกโดยทั่วไปที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งขึ้นนั้นเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของยีนก่อมะเร็ง เช่น อองโคยีนและยีนกลุ่มทูเมอร์ซัปเพรสเซอร์ การกลายพันธุ์ของยีนเหล่านี้ทำให้เซลล์สูญเสียการควบคุมวงจรเซลล์ กระบวนการแบ่งตัว ทำให้เซลล์เพิ่มจำนวนทวีคูณขึ้นได้อย่างรวดเร็วมากผิดปกติและทนทานต่อภาวะที่ไม่เอื้ออำนวยต่อการมีชีวิตอยู่ (ทำให้เซลล์มะเร็งเกิดง่ายตายยาก) ดังนั้นสิ่งมีชีวิตรุ่นพ่อแม่จึงอาจถ่ายทอดความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งบางชนิดไปยังสิ่งมีชีวิตรุ่นต่อไปได้ทางพันธุกรรม แต่ไม่ใช่ทุกกรณีที่จะเกิดเป็นโรคมะเร็งขึ้น

แนวคิดสำคัญที่ควรระลึกเสมอคือ (1) มะเร็งเป็นโรคของเซลล์ (disease of cell) ที่ทำให้เซลล์มีลักษณะที่เปลี่ยนไปจากเซลล์ปกติและสูญเสียความสามารถในการควบคุมการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ (2) เซลล์มะเร็งเพียงเซลล์เดียวสามารถทำให้เกิดโรคมะเร็งระยะแพร่กระจายที่แพร่หลายขึ้นได้ แนวคิดดังกล่าวมีชื่อเรียกว่า “The Monoclonal Origin of Cancer” (ต้นกำเนิดของโรคมะเร็งจากเซลล์หนึ่งเซลล์) (3) สาเหตุของโรคมะเร็งเกี่ยวข้องกับปัจจัยสำคัญ 3 ประการคือ genetic predisposition, การสัมผัสกับสารก่อมะเร็งในสิ่งแวดล้อม และการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (4) การสะสมของการกลายพันธุ์เป็นสาเหตุหนึ่งของกระบวนการเกิดและพัฒนาการของโรคมะเร็ง การบุกรุกและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง รวมทั้งมีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะดื้อยา (drug resistance) ของเซลล์มะเร็ง⁵⁵

บทบาทและความสำคัญของการกลายพันธุ์ที่มีต่อกระบวนการเกิดและพัฒนาการของโรคมะเร็ง เริ่มทวีความชัดเจนมากขึ้นเรื่อย ๆ ด้วยการพัฒนาเทคนิคระดับโมเลกุลใหม่ขั้นสูงและละเอียดอ่อน ทำให้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับชีววิทยาของโรคมะเร็งพัฒนาไปอย่างรวดเร็ว องค์ความรู้เหล่านี้ย่อมจะนำไปสู่การพัฒนานิเวศการวินิจฉัย การป้องกันและการรักษาโรคมะเร็งที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Watson J, Crick F. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 1953;171:737-38.
2. Huang R, Zhou PK. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways, and clinical translation for targeted cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther* 2021;6:254.
3. Takeshima H, Ushijima T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk. *NPJ Precis Oncol* 2019;3:7-21.
4. Butera A, Melino G, Amelio I. Epigenetic Drivers of Cancer. *J Mol Biol* 2021;23:433(15) doi: 10.1016/j.jmb.2021.167094.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
6. Alberts B, Hopkin K, Johnson A, Morgan D, Raff M, Roberts K, et al. *Essential Cell Biology*. Fifth Edition. London: W. W. Norton & Company; 2019.
7. Dupont C, Armant R D, Brenner CA. Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Semin Reprod Med* 2009;27(5):351-57.
8. Q W Chen, X Y Zhu, Y Y Li, Z Q Meng. Epigenetic regulation and cancer. *Oncol Rep* 2013;31:523-32.
9. National Cancer Institute, 2021. NCI Dictionary of Cancer Terms. [Online] Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/epigenetic-alteration> [Accessed 22 June 2022].
10. Alberts B, Heald R, Johnson A, Morgan D, Raff M, Roberts, et al. *Molecular biology of the cell*. 7th edition. New York: W. W. Norton & Company; 2022.
11. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Evans K, Hayden M, Heywood S, et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet* 2017;136:665-77.
12. Gupta M, Wu H, Arora S, Gupta A, Chaudhary G, Hua Q. Gene mutation classification through text evidence facilitating cancer tumour detection. *J Healthc Eng* 2021.doi:10.1155/ 2021/8689873.
13. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Brænne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018;73(2):442-50.
14. Sadikovic B, Al-Romaih K, Squire JA, Zielenska M. Causes and consequences of genetic and epigenetic alterations in human cancer. *Curr Genomics* 2008;9(6):394-408.

15. Campbell CD, Eichler EE. Properties and rates of germline mutations in humans. *Trends Genet* 2013;29(10):575-84.
16. Gupta M, Wu H, Arora S, Gupta A, Chaudhary G, Hua Q. Gene mutation classification through text evidence facilitating cancer tumour detection. *J Healthc Eng* 2021.doi:10.1155/2021/8689873.
17. Rodríguez-Martín C, Robledo C, Gómez-Mariano G, Monzón S, Sastre A, Abelairas J, et al. Frequency of low-level and high-level mosaicism in sporadic retinoblastoma: genotype–phenotype relationships. *J Hum Genet* 2020;65:165-74.
18. National Academy of Sciences. Heritable Human Genome Editing. 1st ed. Washington DC: The National Academies Press. 2021.
19. Poirier M C. Chapter 1 The Role of DNA Damage in Cancers Caused by Chemicals. In: M. C. Poirier, ed. *Carcinogens, DNA Damage and Cancer Risk*. Bethesda(MD):World Scientific 2018;392.
20. Kufel-Grabowska J, Podolak A, Maliszewski D, Bartoszkiewicz M, Ramlau R, Lukaszuk K. Fertility counseling in BRCA1/2-mutated women with breast cancer and healthy individuals. *J Clin Med* 2022;11(14):3996-4011.
21. National Cancer Institute. The Genetics of Cancer. [Online] Available at <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics>. 2017 [Accessed 19 July 2022].
22. Stadler ZK, Maio A, Chakravarty D, Kemel Y, Sheehan M, Salo-Mullen E et al. Therapeutic Implications of Germline Testing in Patients with Advanced Cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:2698-2709.
23. De Almeida LC, Calil FA, Machado-Neto JA, Costa-Lotufo LV. DNA Damaging Agents and DNA Repair: From Carcinogenesis to Cancer Therapy. *Cancer Genet* 2020;252-253:6-24.
24. Z Rahal, A Sinjab, II Wistuba, H Kadara. Game of clones: Battles in the field of carcinogenesis. *Pharmacology & Therapeutics* 2022;237:108251.
25. Ganini, C, Amelio, I, Bertolo R, Bove P, Buonomo O C, Candi E et al. Global mapping of cancers: The Cancer Genome Atlas and beyond. *Mol Oncol* 2021;15(16):2823-2840.
26. Boveri T. Concerning the origin of malignant tumours by Theodor Boveri. *J Cell Sci* 2018;121(Suppl 1):1-84.
27. Nordling CO. A new theory on cancer-inducing mechanism. *Br J Cancer* 1953;7:68-72.
28. Ashley DJ. The two “hit” and multiple “hit” theories of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1969;23:313-28.

29. Knudson AG. Hereditary cancer: Two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:135-40.
30. Knudson AG. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *PNAS* 1971;68:820-23.
31. El Bali M, Bakkach J, Mechita MB. Colorectal cancer: from genetic landscape to targeted therapy. *J Oncol* 2021.doi.org/10.1155/2021/9918116.
32. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
33. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh G L, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007;446:153-58.
34. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh G L, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007;446:153-58.
35. Bignell G R, Santarius T, Pole JC, Butler AP, Perry J, Pleasance E, et al. Architectures of somatic genomic rearrangement in human cancer amplicons at sequence-level resolution. *Genome Res* 2007;17:1296-1303.
36. Sonnenschein C, Soto AM. Somatic Mutation Theory of Carcinogenesis: Why It Should Be Dropped and Replaced. *Mol carcinog* 2000;29:205-11.
37. Brucher BL, Jamall IS. Somatic Mutation Theory-Why it's Wrong for Most Cancers. *Cell Physiol Biochem* 2016;38:1663-80.
38. Cho KJ, Liang JR, Crespo Aran. Editorial: Ras and Other GTPases in Cancer: From Basic to Applied Research. *Front Mol Biosci* 2021;8:804-18
39. Shetu S A, Bandyopadhyay D. Small-molecule RAS inhibitors as anticancer agents: discovery, development, and mechanistic studies. *Int J Mol Sci* 2022.doi:10.3390/ijms23073706.
40. Song D, Cismas S, Crudden C, Trocme E, Worrall C, Suleymanova N, et al. IGF-1R is a molecular determinant for response to p53 reactivation therapy in conjunctival melanoma. *Oncogene* 2022;41:600-11.
41. Shan Y, Lu C, Wang J, Li M, Ye S, Wu S, et al. IGF-1 contributes to liver cancer development in diabetes patients by promoting autophagy. *Ann Hepatol* 2022;27(4).doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100697.
42. Vella V, Francesco E M D, Bonavita E, Lappano R, Belfiore A. IFN-I signaling in cancer: the connection with dysregulated Insulin/IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2022;33(8):569-86.
43. Yodhaanjali JR, Achar RR. Molecular facets and biochemical cross-talk of angiogenesis: Potential therapeutic targets. *BBRJ* 2022;6(2):159-63.
44. Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:385-403.

45. Jafri MA, Ansari SA, Alqahtani M. H, Shay J. W. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med* 2016;20:8(1):69.doi:10.1186/s13073-016-0324-x.
46. Trybek T, Kowalik A, GóŹdŹ S, Kowalska A. Telomeres and telomerase in oncogenesis (Review). *Oncol Lett* 2020;20:1015-27.
47. Kroupa M, Rachakonda K S, Liska V, Srinivas N, Urbanova M, Jiraskova K, et al. Relationship of telomere length in colorectal cancer patients with cancer phenotype and patient prognosis. *Br J Cancer* 2019;121:344-50.
48. Robinson NJ, Schieman WP. Telomerase in Cancer: Function, Regulation, and Clinical Translation. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):808-23.doi:10.3390/ijms23073706.
49. Quazi S. Telomerase gene therapy: a remission toward cancer. *Med Oncol* 2022;39:105-28.
50. Flores M, Goodrich DW. Retinoblastoma Protein Paralogs and Tumor Suppression. *Front Genet* 2022;13. doi:10.3389/fgene.2022.818719.
51. Thomas S, Balan A. Retinoblastoma Tumor Suppressor Gene: An Overview. *IAOMR* (2012);24(1):30-35.
52. Sagar, Shanmugam M. Genetics of retinoblastoma. In: H. V. Nema & N. Nema, eds. *Genetics of ocular diseases*. Singapore: Springer 2022;89-99.
53. Mendonsa A M, Na TY, Gumbin B M. E-cadherin in contact inhibition and cancer. *Oncogene* 2018;37:4769-80.
54. Aban CE, Lombardi A, Neiman G, Biani MC, La Greca A, Waisman A, et al. Downregulation of E-cadherin in pluripotent stem cells triggers partial EMT. *Sci Rep* 2021;11.doi:10.1038/s41598-021-81735-1
55. Herceg Z, Hainaut P. Genetic and epigenetic alterations as biomarkers for cancer detection, diagnosis and prognosis. *Mol Oncol* 2007;1(1):26-41.