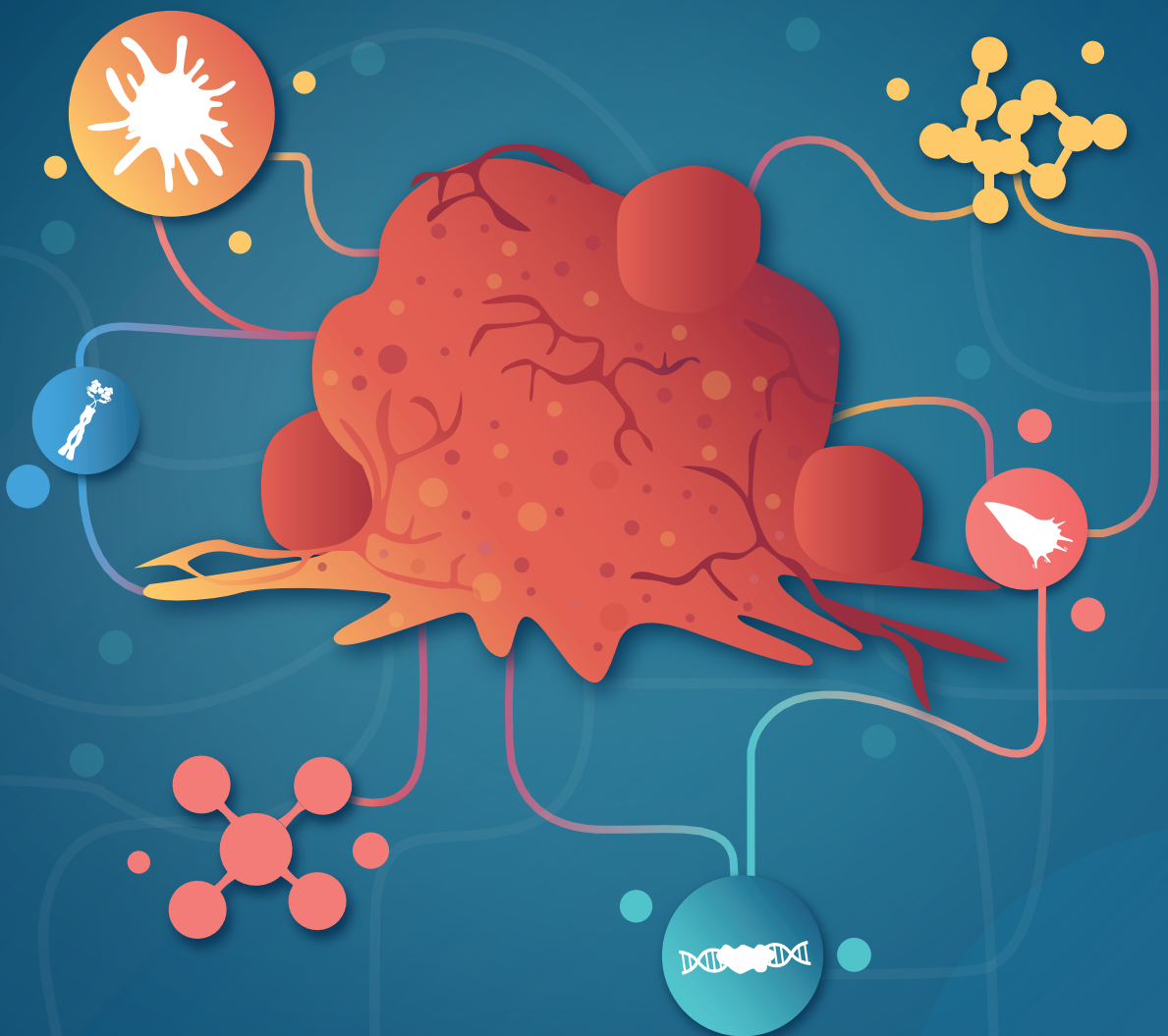


ชีววิทยาโมเลกุลของมะเร็ง :

จากกลไกระดับโมเลกุล สู่การรักษาแบบมุ่งเป้า



ศาสตราจารย์ ดร. กนก.ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย

ชีววิทยาโมเลกุลของมะเร็ง :

จากกลไกระดับโมเลกุล สู่การรักษาแบบมุ่งเป้า



ศาสตราจารย์ ดร. ญ.ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537 และที่แก้ไขเพิ่มเติม โดยมหาวิทยาลัยมหิดล
ห้ามลอกเลียน ทำซ้ำ ดัดแปลง เผยแพร่ต่อสาธารณชน ไม่ว่าส่วนหนึ่งส่วนใดของหนังสือเล่มนี้
โดยไม่ได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยมหิดล

พิมพ์ครั้งที่ 1 ธันวาคม 2568

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย.

ชีววิทยาโมเลกุลของมะเร็ง : จากกลไกระดับโมเลกุล สูการรักษาแบบมุ่งเป้า.-- นครปฐม :
สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยมหิดล, 2568.
272 หน้า.

1. ชีววิทยาระดับโมเลกุล. 2. มะเร็ง. I. ชื่อเรื่อง.

616.994

ISBN (e-book) 978-616-622-074-2

อ้างอิง ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย. (2568). ชีววิทยาโมเลกุลของมะเร็ง : จากกลไกระดับโมเลกุล สูการรักษาแบบมุ่งเป้า.
สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยมหิดล

จัดพิมพ์โดย

สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยมหิดล (MU PRESS)

กองบริหารงานวิจัย สำนักงานอธิการบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

999 ถ.พุทธมณฑลสาย 4 ต.ศาลายา อ.พุทธมณฑล จ.นครปฐม 73170

โทร. 0 2849 6379, 08 0575 5151

ราคา 750 บาท

ออกแบบปกโดย เขมจิรา วงศ์เศรษฐภูษิต

คำนิยม

มะเร็งเป็นโรคที่พบได้บ่อยและส่งผลกระทบต่อประชากรเป็นวงกว้าง สามารถเกิดขึ้นได้ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ และมักก่อให้เกิดความเจ็บป่วยร้ายแรงหรือเสียชีวิต ดร.ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี ด้านเภสัชศาสตร์ ปริญญาเอกด้านชีวเคมี และหลังปริญญาเอกด้านมะเร็ง จากนั้นเธอได้ทำการวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็งมานานกว่า 30 ปี เธอได้สรุปองค์ความรู้และประสบการณ์การวิจัยของเธอไว้อย่างดีในหนังสือเล่มนี้ ซึ่งกล่าวถึงชีววิทยาระดับโมเลกุลของมะเร็ง ตั้งแต่กลไกระดับโมเลกุลไปจนถึงการรักษามะเร็งแบบมุ่งเป้า

หนังสือเล่มนี้เริ่มต้นจากการให้ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับการควบคุมกระบวนการต่าง ๆ ในเซลล์ปกติ ความผิดปกติของการควบคุมกระบวนการเหล่านั้นในมะเร็ง กลไกการส่งเสริมมะเร็งของความผิดปกตินั้น จนถึงการใช้ความรู้ไปใช้ในการออกแบบการรักษามะเร็ง โดยหนังสือได้ครอบคลุมแง่มุมต่าง ๆ ของโรคมะเร็ง อย่างกว้างขวาง เช่น การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมและ epigenetic การรับและส่งทอดสัญญาณระดับเซลล์ ยีนก่อมะเร็งและยับยั้งการเกิดมะเร็ง กระบวนการ apoptosis และ autophagy การบุกรุกและแพร่กระจายของมะเร็ง รวมถึงการรักษามะเร็งด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดและการรักษาแบบมุ่งเป้า หนังสือเล่มนี้พยายามช่วยให้ผู้อ่านเข้าใจเนื้อหาได้ดีขึ้นผ่านรูปภาพสีที่อธิบายได้อย่างชัดเจน กล่องความรู้เกี่ยวกับข้อมูลที่น่าสนใจต่าง ๆ สรุปสาระสำคัญในแต่ละบท และอภิธานศัพท์เพื่ออธิบายศัพท์ทางเทคนิคต่าง ๆ นอกจากนี้แต่ละบทมีการอ้างอิงมากมายสำหรับการอ่านเพิ่มเติม โดยเฉพาะบทความรีวิว ดังนั้น หนังสือเล่มนี้จึงให้ภาพรวมที่ดีเกี่ยวกับแง่มุมต่าง ๆ ของโรคมะเร็งในระดับโมเลกุล ซึ่งเป็นความรู้เบื้องต้นที่ดีสำหรับนักศึกษาและบัณฑิตที่สนใจศึกษาเกี่ยวกับโรคมะเร็ง

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ ม.ร.ว. ชัชณสูตร สวัสดิวัตน์

ผู้อำนวยการห้องปฏิบัติการวิจัยชีวเคมี

สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

คำนิยม

การที่นักวิจัยจะเขียนหนังสือหรือตำราขึ้นมาสักเล่ม ไม่ใช่เรื่องแปลกแต่ก็ไม่ใช่ว่าเรื่องง่าย เพราะนอกจากจะต้องมีความมุ่งมั่นตั้งใจแน่วแน่แล้วยังต้องมีวินัยที่จะทำให้ความตั้งใจนี้สำเร็จในระยะเวลาที่เหมาะสม โดยเฉพาะหนังสือที่เป็นเนื้อหาทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ต้องมีศัพท์ทางวิทยาศาสตร์และการแพทย์ด้วยแล้ว นอกจากผู้เขียนต้องมีความรู้พื้นฐานในเรื่องนั้น ๆ อย่างดีแล้ว ยังต้องมีทักษะการเขียนที่ทำให้ผู้อ่านสามารถติดตาม-เข้าใจได้ง่ายและอย่างมีตรรกะ

หนังสือหรือตำราเกี่ยวกับมะเร็งที่เขียนเป็นภาษาไทยมีไม่มากนัก หนังสือเรื่อง “ชีววิทยาโมเลกุลของมะเร็ง : จากกลไกระดับโมเลกุล สู่การรักษาแบบมุ่งเป้า” เล่มนี้ ศาสตราจารย์ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย ตั้งใจจัดทำขึ้นจากการเป็นอาจารย์ด้านชีวเคมีและจากประสบการณ์การวิจัยเกี่ยวกับชีวเคมีและชีวโมเลกุลของมะเร็งกว่า 30 ปี ซึ่งได้เริ่มจากการให้ความรู้เบื้องต้นที่จำเป็นเกี่ยวกับชีววิทยาของเซลล์จนถึงการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง โดยสอดแทรกผลงานวิจัยทั้งของตนเองและนักวิจัยอื่น รวมทั้งการค้นพบใหม่ ๆ ที่นำไปสู่การประยุกต์ใช้ทางคลินิกในอนาคต หนังสือเล่มนี้จึงเหมาะสำหรับผู้เริ่มต้นและผู้สนใจที่จะเรียนรู้เกี่ยวกับมะเร็งในระดับโมเลกุลเพื่อสร้างความเข้าใจและนำไปสู่การศึกษาวิจัยมะเร็งในลำดับต่อไป

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย ที่ให้เกียรติเป็นผู้เขียนคำนิยมของหนังสือเล่มนี้ ซึ่งนอกจากจะเป็นประโยชน์ต่อผู้อ่านแล้วยังเป็นตัวอย่างและเป็นกำลังใจให้กับนักวิจัยท่านอื่นที่จะจัดทำหนังสือหรือตำราทางด้านวิทยาศาสตร์และวิทยาศาสตร์การแพทย์ต่อไปด้วย หวังว่าผู้อ่านจะได้รับประโยชน์จากหนังสือเล่มนี้ตามเจตนารมณ์ของผู้จัดทำ

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ โสพิศ วงศ์คำ
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

คำนำ

มะเร็งเป็นโรคที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมและเอพิเจเนติกส์ (epigenetics) ทำให้เซลล์แบ่งตัวโดยไม่สามารถควบคุมได้และบุกรุกเนื้อเยื่อข้างเคียง จนกระทั่งแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ ของร่างกาย มะเร็งหลายชนิดมีลักษณะทางชีววิทยาที่คล้ายกัน ซึ่งต่างจากเซลล์ปกติหลายประการเรียกว่าลักษณะเด่นของมะเร็ง (hallmarks of cancer) อย่างไรก็ตาม แม้ว่ามะเร็งจะมีลักษณะทางชีววิทยาที่คล้ายกัน แต่ความผิดปกติในระดับโมเลกุลของมะเร็งมีความหลากหลายและแตกต่างกันในแต่ละบุคคล

ในทศวรรษที่ผ่านมาความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดและการพัฒนาของมะเร็งก้าวหน้าไปมาก ทำให้เข้าใจถึงความผิดปกติในระดับโมเลกุลที่เกิดขึ้นในมะเร็ง กลไกการทำงานของโมเลกุลเหล่านั้น และกลไกการส่งเสริมการเกิดมะเร็งเมื่อโมเลกุลเหล่านั้นเปลี่ยนแปลง ความผิดปกติอย่างหนึ่งที่พบได้บ่อยในมะเร็ง คือความผิดปกติของระบบการสื่อสาร การรับและส่งทอดสัญญาณ ซึ่งควบคุมพฤติกรรมต่าง ๆ ของเซลล์ โดยเฉพาะการแบ่งเซลล์ การตาย การเคลื่อนที่ และการบุกรุกเนื้อเยื่อของเซลล์ ในการศึกษาเกี่ยวกับกลไกระดับโมเลกุลของมะเร็ง ผู้ศึกษาควรมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับกลไกและการควบคุมกระบวนการเหล่านั้นในเซลล์ปกติ ดังนั้นหนังสือเล่มนี้จะกล่าวถึงความรู้เกี่ยวกับการควบคุมพฤติกรรมที่สำคัญเหล่านั้น กลไกระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้อง สาเหตุ กลไก และผลกระทบจากความผิดปกติของการควบคุมพฤติกรรมเหล่านั้นและการรับและส่งทอดสัญญาณที่เกิดขึ้นในมะเร็ง และการนำความรู้ไปใช้ในการออกแบบการรักษา โดยหนังสือจะเริ่มด้วยความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับมะเร็ง ซึ่งจะกล่าวถึง มะเร็ง การเกิด และสาเหตุตามด้วย**ส่วนที่หนึ่ง** ซึ่งจะกล่าวถึงกลไกระดับโมเลกุลในการควบคุมกระบวนการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งในเซลล์ปกติ ได้แก่ วัฏจักรเซลล์ การมีชีวิตและการตายของเซลล์ และหลักการเบื้องต้นในการรับและส่งทอดสัญญาณในการควบคุมพฤติกรรมของเซลล์ **ส่วนที่สอง** ซึ่งจะกล่าวถึงการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็งในระดับโมเลกุล เริ่มด้วยยีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับมะเร็ง 2 กลุ่มคือ oncogenes และ tumor suppressor genes และยกตัวอย่างการทำงานของผลิตภัณฑ์จากยีน 2 กลุ่มนี้ในการส่งเสริมหรือยับยั้งการเกิดและพัฒนาของมะเร็ง ลักษณะเด่นของมะเร็งซึ่งต่างไปจากเซลล์ปกติ และกลไกการแพร่กระจายของมะเร็งในระดับโมเลกุล และ**ส่วนที่สาม** ซึ่งจะกล่าวถึงความผิดปกติของการรับส่งสัญญาณที่ควบคุมพฤติกรรมต่าง ๆ ในมะเร็ง และกลไกในระดับโมเลกุลของสัญญาณเหล่านั้นในการส่งเสริมมะเร็ง และสุดท้าย

คำนำ (ต่อ)

จะเป็นการนำความรู้เชิงลึกในด้านกลไกระดับโมเลกุลของมะเร็งมาพัฒนาวิธีการรักษามะเร็งแนวใหม่ โดยการส่งเสริมภูมิคุ้มกันและการรักษาแบบมุ่งเป้า ซึ่งนำไปสู่วิธีการรักษาที่จำเพาะต่อแต่ละบุคคล

หนังสือเล่มนี้ผู้เขียนได้ตั้งใจรวบรวมเนื้อหาเกี่ยวกับความรู้ระดับโมเลกุลของมะเร็ง เพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจได้ง่าย ผู้เขียนได้จัดทำภาพสี่ประกอบ กล่องความรู้ และสรุปสาระสำคัญในแต่ละบท ผู้เขียนหวังว่า หนังสือเล่มนี้จะเพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจด้านโรคมะเร็งในระดับโมเลกุลให้แก่ นักศึกษา นักวิจัย และผู้สนใจทุกท่าน



ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย
ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล

คำชี้แจง

หนังสือเล่มนี้ ผู้เขียนได้ใช้ภาษาไทยเป็นหลัก คำศัพท์ภาษาอังกฤษที่มักพบเห็นการใช้ทับศัพท์ในหนังสือวิชาการทั่วไปจะใช้ภาษาไทยทับศัพท์โดยมีวงเล็บภาษาอังกฤษในครั้งแรก เช่น ชื่อส่วนประกอบในเซลล์ซึ่งทำหน้าที่ต่าง ๆ เช่น เซนโทรโซม (centrosome) ไมโทติคสปินเดิล (mitotic spindle) ชื่อระยะต่าง ๆ ของการแบ่งเซลล์ในช่วงไมโทซิส เช่น เมทาเฟส ส่วนระยะต่าง ๆ ในวัฏจักรเซลล์ที่เป็นชื่อย่อจะใช้เป็นภาษาอังกฤษ เช่น ระยะ G1 ระยะ S ชื่อทั่วไปของโปรตีนหรือเอนไซม์ที่พบได้บ่อยและมีความยาวไม่มากจะใช้เป็นภาษาไทย เช่น เอนไซม์ไคเนส (kinase) เอนไซม์ฟอสฟาเทส (phosphatase) อย่างไรก็ตาม เพื่อให้ง่ายต่อการอ่านและมีความกระชับ ศัพท์และชื่อเฉพาะหลายคำที่หากใช้ภาษาไทยจะยากต่อการเข้าใจ ไม่คุ้นเคย เยิ่นเย้อ ไม่สื่อความหมายหรือความหมายผิดไป ไม่มีระบุศัพท์บัญญัติในราชบัณฑิต จะใช้เป็นภาษาอังกฤษ ในกรณีดังกล่าว ในการกล่าวครั้งแรกจะได้อธิบายถึงความหมายของคำนั้น หรือมีทับศัพท์ภาษาไทยกำกับ หรือทั้งสองแบบ เช่น ชื่อกระบวนการ เช่น apoptosis, promoter hypermethylation, checkpoint ชื่อจำเพาะของโปรตีน เอนไซม์ ไซโตไคน์ เช่น tyrosine kinase, cyclin-CDK ชื่อหรือคำที่ใช้เป็นตัวย่อ เช่น EMT, MCM, RTK, GPCR, GTP ชื่อของสิ่งที่ภาษาอังกฤษสื่อความหมายของชื่อนั้น เช่น growth factor, tumor suppressor ชื่อโมเลกุลหรือส่วนของโมเลกุลที่มีการปรับแต่งต่าง ๆ เช่น phosphotyrosine ชื่อชนิดของเซลล์ที่จำเพาะและชื่อย่อของเซลล์ เช่น dendritic cell, เซลล์ APC, T cell โดยได้จัดทำอภิธานศัพท์ไว้ท้ายหนังสือเพื่ออธิบายคำภาษาอังกฤษนั้น ๆ

คำที่ใช้เป็นภาษาอังกฤษอื่น ๆ ได้แก่ ชื่อยีนและอาร์เอ็นเอในคนจะใช้เป็นภาษาอังกฤษ อักษรตัวพิมพ์ใหญ่ที่เป็นตัวเอน เช่น ยีน *ABL*, *KRAS* ชื่ออาร์เอ็นเอประเภทต่าง ๆ และชื่อย่อ เช่น miRNA, long non-coding RNA (lncRNA) ชื่อยาต่าง ๆ จะใช้ชื่อสามัญของยาเป็นภาษาอังกฤษเป็นหลัก ตัวย่อกรดอะมิโนชนิดต่าง ๆ เป็นตัวย่อสากล โดยจะใช้สองลักษณะ คือ เป็นตัวอักษร 3 ตัว และตัวอักษรตัวเดียวเป็นอักษรตัวพิมพ์ใหญ่ เช่น กรดอะมิโนไทโรซีน ย่อเป็น Tyr หรือ Y กรดอะมิโนไทโรซีนที่มีการเติมหมู่ฟอสเฟตจะย่อเป็น p-Tyr หรือ pY

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการจัดทำหนังสือเล่มนี้ทุกท่าน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ศาสตราจารย์เกียรติคุณ ดร. ม.ร.ว. ชินธุสร สวัสดิวัตน์ และศาสตราจารย์เกียรติคุณ ดร.โสพิศ วงศ์คำ ที่ได้ให้คำแนะนำและเขียนคำนิยมให้ รองศาสตราจารย์ ดร.สุนันทา รัตนโก ที่อ่านและให้ข้อเสนอแนะ อาจารย์ ดร.ปาริฉัตร ธัมมรติ ภาควิชาเคมีคลินิก คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ช่วยสรรค์สร้างภาพประกอบหนังสือที่สวยงามทำให้ง่ายต่อการเข้าใจ อ่าน และให้ข้อเสนอแนะ ขอขอบคุณผู้ทรงคุณวุฒิที่ให้คำแนะนำในการปรับปรุงหนังสือ คณะกรรมการและเจ้าหน้าที่สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยมหิดลที่ช่วยให้คำแนะนำในการตีพิมพ์ ลิขสิทธิ์ และดำเนินการจนผลงานได้ดีพิมพ์

สุดท้ายนี้ ผู้เขียนขอกราบขอบคุณครูอาจารย์ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทความรู้ นักศึกษาที่ร่วมงานวิจัย คุณพ่อ-คุณแม่ที่ให้การสนับสนุนและกำลังใจ ตลอดเวลาที่ผ่านมา



สารบัญ

	หน้า
คำนิยม	I
คำนำ	III
คำชี้แจง	V
กิตติกรรมประกาศ	VI
สารบัญ	VII
สารบัญรูป	XI
สารบัญตาราง	XIV
สารบัญกล่องความรู้	XV
• บทที่ 1 มะเร็ง การเกิด และสาเหตุของมะเร็ง	1
I. ประเภทของมะเร็งจำแนกตามชนิดของเนื้อเยื่อต้นกำเนิด	3
II. การพัฒนาจากเซลล์ปกติเป็นมะเร็ง	4
III. สาเหตุของการเกิดมะเร็ง	6
IV. ลักษณะของการกลายพันธุ์ในมะเร็ง	8
V. Epigenetics กับมะเร็ง	12
VI. ลักษณะเด่นของมะเร็ง	13
สรุปสาระสำคัญ	13
• บทที่ 2 วัฏจักรเซลล์และการควบคุมโดยสัญญาณจากภายนอก	17
I. วัฏจักรเซลล์	19
II. การควบคุมวัฏจักรเซลล์โดยการเปลี่ยนแปลงระดับการทำงานของ cyclin-dependent kinases	22
III. การควบคุมการทำงานของเอนไซม์ cyclin-dependent kinase	23
IV. การควบคุมการผ่านจากระยะ G1 ไปสู่ระยะ S หรือการผ่าน “restriction point”	25
V. การขับเคลื่อนการเข้าสู่ระยะไมโทซิสด้วย cyclin B-CDK1 หรือ MPF	27
VI. การควบคุมให้กระบวนการจำลองดีเอ็นเออีกชุดเกิดขึ้นเพียงครั้งเดียวในหนึ่งรอบของวัฏจักรเซลล์	29
VII. Checkpoint control	30
สรุปสาระสำคัญ	32

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
• บทที่ 3 การตายของเซลล์	35
I. รูปแบบต่าง ๆ ของการตายของเซลล์	37
II. Apoptosis	38
กลไกในการเกิด apoptosis	39
III. Autophagy หรือการกินตนเอง	46
กลไกการเกิด autophagy	47
Autophagy กับการตายของเซลล์	48
สรุปสาระสำคัญ	50
• บทที่ 4 หลักการเบื้องต้นในการรับส่งสัญญาณของเซลล์	53
I. หลักการเบื้องต้นของการรับส่งสัญญาณและการตอบสนองต่อสัญญาณของเซลล์	55
กระบวนการรับและการส่งทอดสัญญาณภายในเซลล์	55
กลไกการส่งทอดสัญญาณจากโมเลกุลหนึ่งไปยังโมเลกุลในลำดับถัดไป	57
การเปิด-ปิดการทำงานของโปรตีนในวิธีการส่งทอดสัญญาณด้วยการเติม/ตัดหมู่	60
ฟอสเฟตหรือการจับกับ GTP/GDP	
คุณลักษณะของวิธีการรับส่งสัญญาณและการตอบสนองต่อสัญญาณ	62
ความสำคัญของโดเมนต่าง ๆ ของโปรตีนที่จับกับโมเลกุลในวิธีการส่งทอดสัญญาณ	65
II. รูปแบบการรับส่งสัญญาณจำแนกตามประเภทของตัวรับสัญญาณ	68
1. Nuclear receptor	69
2. ตัวรับสัญญาณที่เป็นช่องเปิด-ปิดให้ไอออนผ่านเข้าออกได้ (Ion-channel-coupled receptor)	69
3. ตัวรับสัญญาณที่ทำงานควบคู่กับ G protein (G protein-coupled receptor (GPCR))	70
4. ตัวรับสัญญาณที่เป็นเอนไซม์หรือทำงานควบคู่กับเอนไซม์ (Enzyme-coupled receptor)	77
สรุปสาระสำคัญ	85

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
• บทที่ 5 Oncogenes และ Tumor suppressor genes	89
I. Oncogene	91
การค้นพบ oncogenes	92
Proto-oncogene, oncogene และหน้าที่ของโปรตีนผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์จากยีนเหล่านี้	94
II. Tumor suppressor gene	101
หน้าที่ของ tumor suppressor gene และผลิตภัณฑ์ของยีน	102
III. Non-coding RNA : oncogene และ tumor suppressor gene ที่ไม่ได้ถอดรหัสเพื่อสร้างโปรตีน	108
สรุปสาระสำคัญ	109
• บทที่ 6 ลักษณะเด่นของมะเร็ง	117
สรุปสาระสำคัญ	127
• บทที่ 7 การแพร่กระจายของมะเร็ง	131
I. การบุกรุกของเซลล์มะเร็ง (Cancer invasion)	135
กระบวนการ epithelial-mesenchymal transition (EMT)	137
การย่อยทำลาย basement membrane และ ECM	143
การกระตุ้นการเคลื่อนที่ของเซลล์	145
II. การแทรกตัวเข้าสู่หลอดเลือดหรือท่อน้ำเหลือง (Intravasation)	152
III. การขนส่งในหลอดเลือด และความสามารถของเซลล์มะเร็งในการมีชีวิตอยู่ในกระแสเลือด	153
IV. การเคลื่อนที่ออกจากหลอดเลือด (Extravasation)	155
V. การฝังตัวและเติบโตเป็นก้อนมะเร็งในสิ่งแวดล้อมใหม่ (Metastatic colonization)	158
ปัจจัยที่มีอิทธิพลในการกำหนดอวัยวะที่มะเร็งจะแพร่กระจายไป (Metastatic tropism)	161
สรุปสาระสำคัญ	163
• บทที่ 8 Growth factor และ Growth factor receptor กับมะเร็ง	169
I. ความผิดปกติของการรับส่งสัญญาณของ growth factor ที่พบในมะเร็ง	171

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
II. ตัวรับสัญญาณในตระกูล EGFR หรือ ErbB	172
ตัวรับสัญญาณในตระกูล ErbB 4 ชนิด	173
การส่งทอดสัญญาณของตัวรับสัญญาณในตระกูล ErbB	176
ความผิดปกติของการกระตุ้น ErbB กับมะเร็ง	176
III. Hepatocyte growth factor receptor	177
โครงสร้างและการรับและส่งทอดสัญญาณของ MET และ HGF	178
การกระตุ้นวิธีการส่งทอดสัญญาณต่าง ๆ ด้วย MET	178
MET กับความรุนแรงและการพัฒนาการของมะเร็ง	181
สรุปสาระสำคัญ	183
• บทที่ 9 การรักษามะเร็งโดยภูมิคุ้มกันบำบัดและการรักษาแบบมุ่งเป้า	187
I. ระบบภูมิคุ้มกันและการรักษามะเร็งโดยภูมิคุ้มกันบำบัด	190
การกำจัดเซลล์มะเร็งโดยระบบภูมิคุ้มกัน	190
การหลบเลี่ยงจากการถูกกำจัดโดยระบบภูมิคุ้มกันของเซลล์มะเร็ง	192
การรักษามะเร็งโดยภูมิคุ้มกันบำบัด	192
II. การรักษามะเร็งแบบมุ่งเป้า	197
ยามุ่งเป้าและเป้าหมายของยาระดับโมเลกุล	198
การดื้อต่อยามุ่งเป้า	214
สรุปสาระสำคัญ	214
อภิธานศัพท์	221
ดัชนีภาษาอังกฤษ	233
ดัชนีภาษาไทย	243
ประวัติผู้เขียน	251

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1.1	หลักฐานหนึ่งที่ชี้ว่ามะเร็งน่าจะพัฒนามาจากเซลล์เพียงหนึ่งเซลล์ที่ผิดปกติไปคือรูปแบบของโครโมโซม X ที่ถูกยับยั้งที่พบในเซลล์ในก้อนมะเร็งหนึ่ง ๆ
รูปที่ 1.2	การพัฒนาจากเซลล์ปกติไปเป็นเซลล์มะเร็งผ่านวงจรการกลายพันธุ์และการคัดเลือกเซลล์
รูปที่ 1.3	การแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของโครโมโซม
รูปที่ 2.1	วัฏจักรเซลล์และขั้นตอนในระยะไมโทซิส
รูปที่ 2.2	การเปลี่ยนแปลงระดับโปรตีน cyclin ชนิดต่าง ๆ ในระยะต่าง ๆ ของวัฏจักรเซลล์
รูปที่ 2.3	การควบคุมการทำงานของ cyclin-CDK
รูปที่ 2.4	การควบคุมการผ่าน restriction point โดย pRb
รูปที่ 2.5	การควบคุมการทำงานของ APC/C ด้วย cyclin B-CDK1 และบทบาทของ APC/C-cdc20 ในการควบคุมการแยกสายซิสเตอร์โครมาทิด
รูปที่ 2.6	การควบคุมกระบวนการจำลองดีเอ็นเอให้เกิดเพียงครั้งเดียวในหนึ่งรอบของวัฏจักรเซลล์
รูปที่ 2.7	แผนภาพสรุปการควบคุมวัฏจักรเซลล์ในระยะต่าง ๆ ด้วย cyclin-CDK ชนิดต่าง ๆ และกลไกการตรวจสอบด้วย checkpoint control ที่ระยะต่าง ๆ
รูปที่ 3.1	โดเมนต่าง ๆ ของ caspases และการกระตุ้นเอนไซม์โดยการย่อยพันธะเพปไทด์
รูปที่ 3.2	การกระตุ้น initiator และ executioner caspases อย่างเป็นลำดับขั้น
รูปที่ 3.3	กลไกการกระตุ้น apoptosis แบบ intrinsic pathway และ extrinsic pathway
รูปที่ 3.4	กลไกการเกิด autophagy
รูปที่ 4.1	แผนภาพแสดงกระบวนการรับสัญญาณจากภายนอกและวิธีการส่งทอดสัญญาณภายในเซลล์อย่างง่าย
รูปที่ 4.2	โมเดลแสดงกลไกการกระตุ้น NF- κ B ในสภาวะที่สิ่งแวดล้อมไม่เหมาะสมซึ่งแสดงให้เห็นถึงวิธีการต่าง ๆ ในการส่งทอดสัญญาณ
รูปที่ 4.3	โมเดลแสดงกลไกการกระตุ้นตัวรับสัญญาณสเตียรอยด์ ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตัวรับสัญญาณ
รูปที่ 4.4	การเปิด-ปิดการทำงานของ G protein ด้วยการจับกับ GTP หรือ GDP
รูปที่ 4.5	การขยายสัญญาณในวิธีการส่งทอดสัญญาณที่ถูกกระตุ้นด้วยฮอร์โมนอะดรีนาลีน (adrenaline)

สารบัญรูป (ต่อ)

	หน้า
รูปที่ 4.6	บทบาทของ scaffold protein ในวิถีการส่งทอดสัญญาณ 65
รูปที่ 4.7	บทบาทของโดเมนในการจับกับโปรตีนอื่นในวิถีการส่งทอดสัญญาณ 67
รูปที่ 4.8	สัญญาณการกระตุ้นการเติมหมู่ฟอสเฟตให้ phosphoinositides ในวิถี PI3K pathway 68
รูปที่ 4.9	โปรตีนต่าง ๆ ในวิถีการส่งทอดสัญญาณประกอบด้วยโดเมนชนิดต่าง ๆ 68
รูปที่ 4.10	การรับส่งสัญญาณของ ion-channel-coupled receptor (nicotinic ACh receptor) 70
รูปที่ 4.11	การกระตุ้น heterotrimeric G protein โดย GPCR 72
รูปที่ 4.12	กลไกการกระตุ้นการสร้างกลูโคสของฮอร์โมนอะดรีนาลีนหรือกลูคาгон 75
รูปที่ 4.13	วิถีการส่งทอดสัญญาณจาก GPCR ผ่านเอนไซม์ phospholipase C 76
รูปที่ 4.14	วิถีการส่งทอดสัญญาณเพื่อกระตุ้นการขยายหลอดเลือดโดย acetylcholine (ACh) 77
รูปที่ 4.15	วิถีการส่งทอดสัญญาณจาก RTK ไปยัง ERK/MAPK pathway 81
รูปที่ 4.16	การส่งทอดสัญญาณในวิถี PI3K/AKT pathway 82
รูปที่ 4.17	การส่งทอดสัญญาณของ TGF- β /Smad pathway 83
รูปที่ 4.18	การส่งทอดสัญญาณไปยัง JAK/STAT pathway 84
รูปที่ 5.1	การกระตุ้นการแบ่งเซลล์โดย growth factor หลั่งออกมาจากเซลล์ในลักษณะ autocrine loop 96
รูปที่ 5.2	บทบาทและการควบคุม p53 107
รูปที่ 5.3	แผนภาพสรุปบทบาทการทำงานของ proto-oncoprotein (ตัวหนังสือสีเขียว) และ tumor suppressor protein (ตัวหนังสือสีแดง) 111
รูปที่ 7.1	ขั้นตอนต่าง ๆ ในการแพร่กระจายของมะเร็ง 134
รูปที่ 7.2	การจัดเรียงตัวของเซลล์เยื่อบุผิวในเนื้อเยื่อบุผิว 136
รูปที่ 7.3	กระบวนการ EMT 139
รูปที่ 7.4	โปรตีนที่จับกับ actin ควบคุมการต่อสายของ actin เป็นโครงสร้างต่าง ๆ 148
รูปที่ 7.5	โครงสร้างการจัดเรียงตัวของ actin ในรูปแบบต่าง ๆ และการยึดเกาะของเซลล์กับพื้นผิว 149

สารบัญรูป (ต่อ)

	หน้า
รูปที่ 7.6	การเคลื่อนที่ของเซลล์ 150
รูปที่ 7.7	การเคลื่อนที่ออกจากหลอดเลือดของเซลล์มะเร็ง 158
รูปที่ 8.1	การเปลี่ยนแปลงโครงรูป 3 มิติของตัวรับสัญญาณในตระกูล ErbB เมื่อจับกับ growth factor 175
รูปที่ 8.2	การส่งทอดสัญญาณของ MET 180
รูปที่ 9.1	การกระตุ้น T cell และโครงสร้างของ CAR 195
รูปที่ 9.2	เป้าหมายของยารักษามะเร็งแบบมุ่งเป้าในการยับยั้งการรับสัญญาณจากภายนอกและการส่งทอดสัญญาณภายในเซลล์ 207



MAHIDOL
UNIVERSITY
PRESS

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1.1 ตัวอย่างยีนก่อมะเร็งที่เกิดการกลายพันธุ์และทำให้เกิดผลิตภัณฑ์จาก oncogene ทำงานมากผิดปกติในมะเร็ง	9
ตารางที่ 1.2 ตัวอย่างยีนต้านมะเร็งที่เกิดการกลายพันธุ์และทำให้เกิดผลิตภัณฑ์จาก tumor suppressor gene สูญเสียการทำงานในมะเร็ง	9
ตารางที่ 1.3 ตัวอย่างยีนของมนุษย์ที่เกิดการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของโครโมโซมและทำให้มีการแสดงออกผิดปกติในมะเร็ง	10
ตารางที่ 1.4 ตัวอย่างยีนที่มักพบการเพิ่มจำนวนยีนในมะเร็งชนิดต่าง ๆ	11
ตารางที่ 2.1 โปรตีน cyclins และเอนไซม์ CDKs คู่จำเพาะ	23
ตารางที่ 3.1 ชนิดของ caspase ในกระบวนการ apoptosis	40
ตารางที่ 3.2 โปรตีนในตระกูล Bcl-2 แบ่งตามหน้าที่และชนิดของโดเมน bh ที่มีในโปรตีน เป็น 3 กลุ่ม	43
ตารางที่ 4.1 ส่วนประกอบหลักในวิถีการส่งทอดสัญญาณทั่วไป	56
ตารางที่ 4.2 ตัวอย่างของ secondary messenger แหล่งที่มา และผลต่อโปรตีนเป้าหมาย	60
ตารางที่ 4.3 การจับกับหมู่ต่าง ๆ ของโดเมนต่าง ๆ ที่พบในโปรตีนในวิถีการส่งทอดสัญญาณ	66
ตารางที่ 4.4 การรับสัญญาณของ G protein-coupled receptor ประเภทต่าง ๆ และการส่งทอดสัญญาณผ่าน G protein ชนิดหนึ่ง ๆ ไปยังตัวกลางในการส่งทอดสัญญาณในลำดับถัดไป	71
ตารางที่ 4.5 ตัวอย่าง RTK receptor ตระกูลต่าง ๆ และสารสื่อสัญญาณที่จับจำเพาะกับตัวรับสัญญาณนั้น	79
ตารางที่ 5.1 ตัวอย่างของ oncogene ที่พบจาก retrovirus แบ่งกลุ่มตามหน้าที่ของโปรตีนที่สร้างจากยีนนั้น	93
ตารางที่ 5.2 ตัวอย่างของ tumor suppressor gene และการทำงานของยีนนั้น	103
ตารางที่ 8.1 ความแตกต่างกันของตัวรับสัญญาณในตระกูล ErbB ในด้านการจับกับ ligand และโดเมนภายในเซลล์	175
ตารางที่ 9.1 ยามุ่งเป้าในกลุ่มที่ยับยั้ง RTK ที่ผ่านการรับรองให้ใช้ในมะเร็งแยกตามเป้าหมายที่จำเพาะของยา	201
ตารางที่ 9.2 ยามุ่งเป้าในกลุ่มที่ยับยั้งตัวกลางในการส่งทอดสัญญาณ ผ่านการรับรองให้ใช้ในมะเร็งแยกตามเป้าหมายที่จำเพาะของยา	206

สารบัญกล่องความรู้

	หน้า
กล่องความรู้ที่ 3.1	ULK1 complex กระตุ้นการเกิด autophagosome ได้อย่างไร? 47
กล่องความรู้ที่ 5.1	MYC : ศูนย์รวมการรับสัญญาณมากมายกับหน้าที่ที่หลากหลายและการเปลี่ยนแปลงในมะเร็ง 99
กล่องความรู้ที่ 7.1	การยึดเกาะระหว่างเซลล์กับเซลล์และเซลล์กับ ECM ในเนื้อเยื่อบุผิว 140
กล่องความรู้ที่ 7.2	สิ่งแวดล้อมรอบ ๆ เซลล์มะเร็ง (Tumor microenvironment (TME)) 141
กล่องความรู้ที่ 7.3	การส่งเสริม EMT โดย TGF- β 142
กล่องความรู้ที่ 7.4	การจัดเรียงตัวของ ACTIN เป็นโครงสร้างต่าง ๆ กับการเคลื่อนที่ของเซลล์ 146
กล่องความรู้ที่ 7.5	Liquid biopsy เทคโนโลยีใหม่เพื่อช่วยวินิจฉัย รักษา และติดตามผลมะเร็ง 154
กล่องความรู้ที่ 7.6	E-selectin และการออกจากหลอดเลือดของเซลล์มะเร็ง 156
กล่องความรู้ที่ 7.7	Exosome กับมะเร็ง 160
กล่องความรู้ที่ 9.1	การเปลี่ยนแปลงในมะเร็งทำให้เซลล์เกิดจุดอ่อนซึ่งสามารถใช้เป็นเป้าหมายในการรักษามะเร็ง 198



บทที่

1

มะเร็ง การเกิด และสาเหตุของมะเร็ง



มะเร็ง การเกิด และสาเหตุของมะเร็ง



1

ในสิ่งมีชีวิตหลายเซลล์นั้นเซลล์ปกติจะได้รับสัญญาณจากภายนอกที่ส่งผลควบคุมพฤติกรรมต่าง ๆ ของเซลล์ให้เกิดขึ้นอย่างเหมาะสม เช่น การเติบโตของเซลล์ การแบ่งเซลล์ การตายของเซลล์ การเปลี่ยนสภาพของเซลล์ให้มีคุณลักษณะจำเพาะ (differentiation) เพื่อรักษาสมดุลของจำนวนเซลล์ในเนื้อเยื่อและอวัยวะซึ่งสำคัญต่อการดำรงชีวิตอย่างปกติสุขของสิ่งมีชีวิตนั้น ๆ อย่างไรก็ตาม การควบคุมพฤติกรรมดังกล่าวมักจะผิดปกติไปในเซลล์มะเร็ง

มะเร็งเป็นโรคที่มีความผิดปกติในการควบคุมการเติบโตของเซลล์ การแบ่งเซลล์ และการตายของเซลล์ เกิดจากการที่เซลล์ปกติเปลี่ยนแปลงไปทำให้เซลล์แบ่งตัวมากเกินไปจนไม่สามารถควบคุมได้ สาเหตุสำคัญคือการเปลี่ยนแปลงของยีน (genetic alteration) โดยเฉพาะยีนที่เกี่ยวข้องกับการเติบโตของเซลล์ การแบ่งเซลล์ การตายของเซลล์ การเปลี่ยนสภาพของเซลล์ให้มีคุณลักษณะจำเพาะ และการรับและส่งทอดสัญญาณในการควบคุมพฤติกรรมต่าง ๆ เหล่านี้ ซึ่งหลักการในการควบคุมกระบวนการเหล่านี้ในเซลล์ปกติจะได้กล่าวในบทที่ 2 ถึงบทที่ 4

หากเซลล์แบ่งตัวเพิ่มขึ้นมากเกินไปจนผิดปกติ เกิดเป็นกลุ่มก้อนของเซลล์ที่เรียกว่า “tumor” แต่เซลล์ในก้อนนั้นยังรวมตัวอยู่ที่บริเวณเดิมและมีขอบเขตที่ชัดเจน กลุ่มก้อนของเซลล์นั้นจะเรียกว่า “benign tumor” เช่น หูด ซึ่งไม่ใช่มะเร็ง แต่หากเซลล์ในก้อนนั้นไม่เพียงแบ่งตัวผิดปกติแต่ยังสามารถบุกรุกเนื้อเยื่อข้างเคียงและแพร่กระจายไปยังบริเวณอื่นได้ จะเรียกกลุ่มก้อนของเซลล์นี้ว่า “malignant tumor” หรือเนื้อร้าย ซึ่งหมายถึง “มะเร็ง”¹ การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งที่เรียกว่า “metastasis” นี้เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ดังนั้นมะเร็งจึงเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของกระบวนการทางชีววิทยาหลากหลายกระบวนการ เช่น วัฏจักรเซลล์ (cell cycle) การตายของเซลล์ การเกาะติด การเคลื่อนที่ การเปลี่ยนสภาพของเซลล์ให้มีคุณลักษณะจำเพาะ รวมทั้งการรับและส่งทอดสัญญาณในการควบคุมพฤติกรรมต่าง ๆ เหล่านี้

I. ประเภทของมะเร็งจำแนกตามชนิดของเนื้อเยื่อต้นกำเนิด

มะเร็งเกิดขึ้นได้ในเนื้อเยื่อหลากหลายชนิด สามารถจำแนกตามประเภทของเนื้อเยื่อต้นกำเนิดได้เป็น 3 ชนิดดังนี้

1) มะเร็งของเนื้อเยื่อบุผิว (epithelial tissue) เรียกว่า “**คาร์ซิโนมา (carcinoma)**” เป็นมะเร็งที่พัฒนามาจากเซลล์เยื่อบุ มะเร็งชนิดนี้เป็นมะเร็งที่พบเป็นส่วนใหญ่ (ประมาณ 90%) ในคน

2) มะเร็งของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) เรียกว่า “**ซาร์โคมา (sarcoma)**” เป็นมะเร็งที่พัฒนามาจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น มะเร็งกล้ามเนื้อ กระดูก และกระดูกอ่อน ในคนมะเร็งชนิดนี้พบได้น้อยกว่า carcinoma

3) มะเร็งที่มาจากเซลล์เม็ดเลือดและเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน แบ่งเป็น 2 ประเภทย่อย คือ

3.1) “มะเร็งเม็ดเลือดขาวหรือลูคีเมีย (leukemia)” เป็นมะเร็งของเม็ดเลือดขาวที่ไหลเวียนในหลอดเลือด

3.2) “มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma)” เป็นมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphoid cells) ที่อยู่รวมตัวกันเป็นก้อนเนื้อในระบบน้ำเหลือง

นอกจากนี้ มะเร็งอาจเรียกชื่อตามอวัยวะที่เป็น เช่น มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งรังไข่ หรือจำแนกตามความผิดปกติที่พบในระดับโมเลกุล เช่น มะเร็งที่มี ErbB2 สูง มีความบกพร่องของ p53

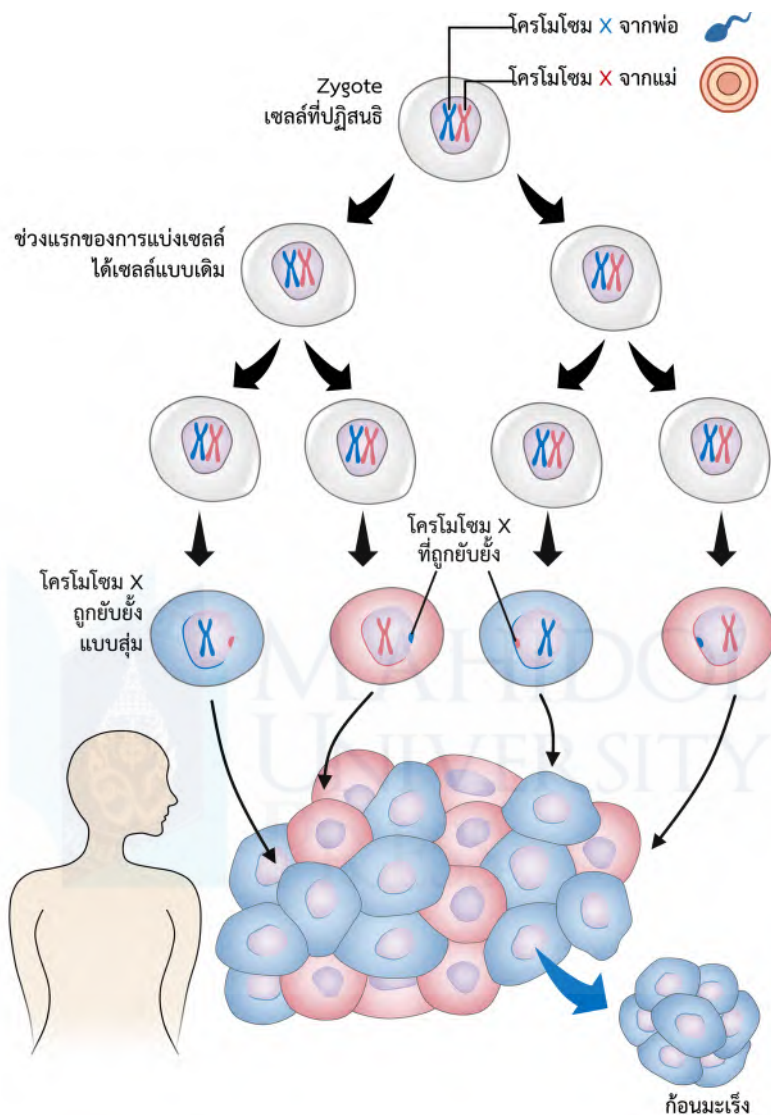
II. การพัฒนาจากเซลล์ปกติเป็นมะเร็ง

มีหลักฐานหลายอย่างบ่งชี้ว่า ก้อนมะเร็งที่ประกอบด้วยเซลล์จำนวนหลายล้านเซลล์นั้นมีต้นกำเนิดมาจากเซลล์เพียงหนึ่งเซลล์ที่มีความผิดปกติโดยเกิดการกลายพันธุ์ของยีน (mutation) ทำให้แบ่งเซลล์ได้มากขึ้นเกิดเป็นกลุ่มก้อน เรียกว่า “clone” หลักฐานสำคัญอย่างหนึ่ง คือ การพบโครโมโซม (chromosome) X ที่ไม่ทำงานที่มาจากพ่อหรือแม่อย่างใดอย่างหนึ่งเท่านั้นในทุกเซลล์จากก้อนมะเร็งหนึ่ง ๆ กล่าวคือปกติแล้ว เซลล์ในร่างกายเพศหญิงจะมีโครโมโซม X อยู่ 2 แท่ง (XX) ที่ได้รับมาจากพ่อและแม่อย่างละแท่ง โดยแต่ละเซลล์นั้นโครโมโซม X ตัวหนึ่งจะทำงานได้ และอีกตัวจะถูกยับยั้ง (X-chromosome inactivation) ซึ่งการยับยั้งนี้จะเกิดขึ้นแบบสุ่ม ทำให้บางเซลล์มีโครโมโซม X ที่ทำงานได้มาจากพ่อ และเซลล์อีกจำนวนหนึ่งมีโครโมโซม X ที่ทำงานได้จากแม่ เซลล์ทั้งสองแบบนี้จะปะปนกันเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั่วร่างกาย หากเซลล์ในก้อนมะเร็งมีต้นกำเนิดจากเซลล์ปกติหลายเซลล์ในบริเวณนั้น ในก้อนมะเร็งหนึ่ง ๆ ก็น่าจะมีเซลล์ที่มี X-chromosome inactivation ทั้งสองแบบ อย่างไรก็ตาม เมื่อตรวจสอบชนิดของ X-chromosome inactivation จากเซลล์ในก้อนมะเร็งกลับพบว่าทุกเซลล์ในก้อนมะเร็งนั้นมีชนิดของ X-chromosome inactivation แบบใดแบบหนึ่งเท่านั้น¹ (รูปที่ 1.1)

อย่างไรก็ตาม มะเร็งไม่ได้เกิดจากการกลายพันธุ์เพียงครั้งเดียว แต่พัฒนาจากเซลล์ปกติที่เกิดการเปลี่ยนแปลงหลายขั้นตอนทำให้เกิดการสะสมการกลายพันธุ์เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งการกลายพันธุ์นี้จะถูกส่งต่อให้เซลล์ลูกในลำดับต่อ ๆ ไป เมื่อเซลล์แบ่งตัว กระบวนการนี้ใช้เวลานานหลายปีกว่าที่เซลล์จะเปลี่ยนแปลงจนมีลักษณะของมะเร็ง จึงมักพบมะเร็งในผู้สูงอายุ เซลล์จะค่อย ๆ สะสมความผิดปกติของยีนมากขึ้นเรื่อย ๆ ผ่านวงจรของการกลายพันธุ์ (mutation) และการคัดเลือก (natural selection)¹ โดยเซลล์ที่มีคุณสมบัติในการอยู่รอด เจริญเติบโต และแบ่งเซลล์ได้ดีจะถูกคัดเลือก ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับทฤษฎีวิวัฒนาการของชาลส์ ดาร์วิน กล่าวคือ เมื่อเซลล์ปกติเกิดการกลายพันธุ์ที่ทำให้เซลล์อยู่รอดและแบ่งเซลล์ได้ดีขึ้น เซลล์จึงแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นได้เป็นกลุ่มของเซลล์ที่กลายพันธุ์ เซลล์ ๆ หนึ่งในกลุ่มนั้นเกิดการกลายพันธุ์เพิ่มเติมซึ่งการกลายพันธุ์ใหม่นี้ทำให้เซลล์แบ่งเซลล์และอยู่รอดได้ดียิ่งขึ้น วงจรการกลายพันธุ์และการคัดเลือกเซลล์ที่มีความได้เปรียบในด้านการอยู่รอดและเพิ่มจำนวนจะเกิดขึ้นต่อไปเรื่อย ๆ ทำให้ได้เป็นกลุ่มก้อนของเซลล์ที่สะสมการกลายพันธุ์และลักษณะที่ได้เปรียบมากขึ้นเรื่อย ๆ (รูปที่ 1.2)

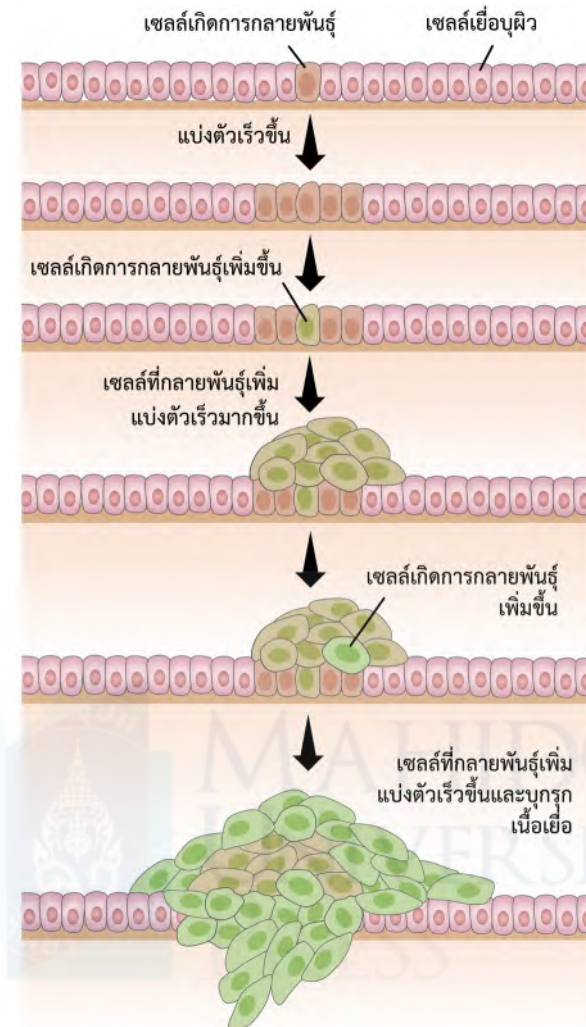
นอกจากนี้ เซลล์มะเร็งจะต้องมีความสามารถในการบุกรุกเนื้อเยื่อข้างเคียง โดยเซลล์มะเร็งจะบุกรุกเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix, ECM) แทรกผ่านผนังหลอดเลือดหรือท่อน้ำเหลือง ไหลเวียน

ในกระแสเลือดหรือท่อน้ำเหลือง แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น และแบ่งตัวสร้างก้อนมะเร็งใหม่ในอวัยวะที่ห่างไกลได้ ซึ่งกระบวนการแพร่กระจายของมะเร็งจะได้กล่าวต่อไปในบทที่ 7



(จัดทำโดย ปาริฉัตร ธีมรรติ และ ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย)

รูปที่ 1.1 หลักฐานหนึ่งที่ชี้ว่ามะเร็งน่าจะพัฒนามาจากเซลล์เพียงหนึ่งเซลล์ที่ผิดปกติไป คือรูปแบบของโครโมโซม X ที่ถูกยับยั้งที่พบในเซลล์ในก้อนมะเร็งหนึ่ง ๆ ในร่างกายของผู้หญิงจะมีเซลล์สองแบบปนกัน คือ แบบหนึ่งมีโครโมโซม X จากแม่ทำงานได้ (เซลล์สีชมพู) และอีกแบบมีโครโมโซม X จากพ่อทำงานได้ (เซลล์สีฟ้า) ซึ่งในก้อนมะเร็งหนึ่ง ๆ จะพบเซลล์ที่มีโครโมโซม X ที่ทำงานได้แบบหนึ่งแบบใดเท่านั้น



(จัดทำโดย ปาริฉัตร ธีมรติ และ ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย)

รูปที่ 1.2 การพัฒนาจากเซลล์ปกติไปเป็นเซลล์มะเร็งผ่านวงจรการกลายพันธุ์และการคัดเลือกเซลล์ เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงผ่านวงจรการกลายพันธุ์และการคัดเลือกเซลล์หลายรอบ ทำให้สะสมความผิดปกติที่มีความได้เปรียบในการเพิ่มจำนวนและการมีชีวิตรอดเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ และมีความสามารถในการบุกรุกเนื้อเยื่อข้างเคียง

III. สาเหตุของการเกิดมะเร็ง

มะเร็งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซมในเซลล์ปกติ เกิดการกลายพันธุ์รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงทางเอพิเจเนติกส์ (epigenetics) (เช่น การเติมหมู่ต่าง ๆ ให้ดีเอ็นเอ (DNA) หรือฮิสโตน (histone) โดยไม่ได้เปลี่ยนแปลงลำดับของนิวคลีโอไทด์ในดีเอ็นเอ แต่ส่งผลต่อการแสดงออกของยีนในระยะยาวและถ่ายทอดส่งต่อไปยังเซลล์ลูกได้) โดยปัจจัยที่ส่งเสริมให้เซลล์ปกติพัฒนาเป็นเซลล์มะเร็งได้นั้นมีทั้งปัจจัยทางเคมี กายภาพ และชีวภาพ ดังนี้

1. ปัจจัยทางเคมี เช่น สารก่อมะเร็ง (chemical carcinogens) ซึ่งส่วนใหญ่จะทำให้เกิดการกลายพันธุ์ เช่น เบนโซไพรีน (benzopyrene) ในยาสูบหรือบุหรี่ อะฟลาทอกซิน (aflatoxin) จากเชื้อราที่ขึ้นในเมล็ดธัญพืช ถั่ว ถั่วเหลืองที่เก็บไม่ได้มาตรฐาน ไนโตรซามีน (nitrosamine) และสารประกอบไนโตรโซ (nitroso compound) ที่ได้จากเนื้อสัตว์ที่ผ่านกระบวนการ เช่น ไส้กรอกแฮม สารเหล่านี้สามารถทำปฏิกิริยากับเบสในดีเอ็นเอโดยเกิดพันธะโควาเลนต์ เรียกว่า “DNA adduct” ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดีเอ็นเอที่ส่งเสริมให้เกิดการกลายพันธุ์ขึ้น นอกจากนี้ ยังมีสารเคมีอีกกลุ่มที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็งโดยไม่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ แต่จะส่งเสริมการเกิดมะเร็งด้วยการกระตุ้นการแบ่งเซลล์ เช่น สารในกลุ่มที่มีฤทธิ์เหมือนฮอร์โมนเอสโตรเจน

2. ปัจจัยทางกายภาพ ได้แก่ รังสี เช่น รังสี UV ในแสงแดดซึ่งทำให้เกิดการจับกันระหว่างเบสไทมีนของนิวคลีโอไทด์ที่ติดกันเกิดเป็น ไทมีนไดเมอร์ (thymine dimer) รังสีเอกซ์ในการถ่ายเอ็กซเรย์ซึ่งทำให้สายดีเอ็นเอขาด ดังนั้นการสัมผัสรังสีเหล่านี้เป็นเวลานานและบ่อยครั้งจึงส่งเสริมการกลายพันธุ์ของเซลล์ได้

3. ปัจจัยทางชีวภาพ เช่น ไวรัส เชื้อจุลินทรีย์ และพยาธิ

– ไวรัส เช่น human papilloma virus (HPV) เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูก ไวรัสตับอักเสบบีและซี (hepatitis B และ C virus) ส่งเสริมการเกิดมะเร็งตับและท่อน้ำดี Epstein-Barr virus (EBV) เป็นสาเหตุของมะเร็งหลังโพรงจมูกและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ไวรัสที่มีสารพันธุกรรมเป็นดีเอ็นเอบางชนิด เช่น HPV สร้างโปรตีนที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็ง ได้แก่ E6 และ E7 โดย E6 จับกับโปรตีน p53 ส่งผลให้ p53 ถูกทำลาย ส่วน E7 จับกับโปรตีน pRb และยับยั้งการทำงานของ pRb โปรตีน 2 ตัวนี้ปกติจะออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งเซลล์ (อ่านเพิ่มเติมในบทที่ 2 และบทที่ 5) ดังนั้นเมื่อโปรตีนสองตัวนี้ไม่ทำงานจึงทำให้กลไกการยับยั้งการแบ่งเซลล์หายไป เซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสจึงแบ่งตัวอย่างควบคุมไม่ได้

– แบคทีเรีย เช่น *Helicobacter pylori* เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร

– พยาธิ เช่น พยาธิใบไม้ในตับ *Opisthorchis viverrini* ส่งเสริมการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งแม้เป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์น้อยในโลก แต่ประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดนี้สูงที่สุด โดยพบมากทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ซึ่งพบอุบัติการณ์การติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับนี้มากที่สุด

แม้จะมีปัจจัยหลากหลายอย่างรอบตัวเราที่ส่งเสริมให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีน แต่เซลล์มีกลไกในการตรวจสอบความผิดปกติของดีเอ็นเอนั้น ๆ และมีระบบซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair system) อย่างไรก็ตาม หากยังไม่สามารถซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เสียหายให้สมบูรณ์ได้ก็จะทำให้เกิดการกลายพันธุ์ขึ้น ดังนั้นจึงพบว่าครอบครัวที่มีโรคทางกรรมพันธุ์ที่มีความบกพร่องของกลไกการซ่อมแซมดีเอ็นเอ เช่น โรค Xeroderma pigmentosum จะมีการสะสมดีเอ็นเอที่กลายพันธุ์ในอัตราที่สูง และมีความเสี่ยงเป็นมะเร็งสูงกว่าคนทั่วไปมากและมักจะพบว่าเป็นมะเร็งตั้งแต่ยังเยาว์วัย

ในสภาวะปกติ การเติบโตของเซลล์ การแบ่งเซลล์ และการตายของเซลล์ปกติถูกควบคุมด้วยสัญญาณที่กระตุ้นและยับยั้งพฤติกรรมเหล่านั้น หากยีนที่ควบคุมพฤติกรรมเหล่านี้มีการเปลี่ยนแปลงเกิดการกลายพันธุ์ขึ้นในทางที่ทำให้กระตุ้นการเติบโตของเซลล์และการแบ่งเซลล์มากขึ้น และ/หรือยับยั้งการตายของเซลล์ เซลล์จะเติบโตและแบ่งเซลล์อย่างผิดปกติและพัฒนาเป็นมะเร็งได้ในที่สุด ยีนที่กระตุ้นการเติบโตของเซลล์ การแบ่งเซลล์ และส่งเสริมการอยู่รอดของเซลล์ ส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่มยีนส่งเสริมการเกิดมะเร็งซึ่งเรียกว่า “oncogene” ส่วนยีนซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการเติบโตของเซลล์และการแบ่งเซลล์และ

ส่งเสริมการตายของเซลล์จะอยู่ในกลุ่มยีนยับยั้งการเกิดมะเร็งซึ่งเรียกว่า “tumor suppressor gene” ซึ่งการทำงานของโปรตีนหรือผลิตภัณฑ์ที่สร้างจากยีนสองกลุ่มนี้จะได้กล่าวโดยละเอียดในบทที่ 5 ต่อไป

IV. ลักษณะของการกลายพันธุ์ในมะเร็ง

การกลายพันธุ์เป็นการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรม (ยีนและโครโมโซม) ที่ทำให้ลำดับของนิวคลีโอไทด์บนสายดีเอ็นเอเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ในหลายลักษณะ ที่พบบ่อยในมะเร็ง ได้แก่

1. Point mutation หรือการกลายพันธุ์เฉพาะจุด หมายถึง การเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์เฉพาะตำแหน่ง ซึ่งอาจส่งผลให้กรดอะมิโนที่ตำแหน่งดังกล่าวเปลี่ยนแปลงไป การเปลี่ยนแปลงในลักษณะนี้เรียกว่า **missense mutation** หรือนิวคลีโอไทด์อาจเปลี่ยนแปลงทำให้ได้เป็นรหัสที่เป็น stop codon ซึ่งทำให้หยุดการแปลรหัสสร้างโปรตีน เรียกว่า **nonsense mutation** ตัวอย่างของ point mutation ที่มักพบบ่อยในมะเร็ง เช่น การกลายพันธุ์ในยีน *KRAS* ซึ่งพบได้บ่อยในมะเร็ง และตำแหน่งที่พบ point mutation บ่อย คือการกลายพันธุ์จาก GGC ไปเป็น GTC ทำให้เปลี่ยนกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 12 จากไกลซีนเป็นวาลีน (G12V) ซึ่งเรียกว่า Ras-V12 ทำให้เอนไซม์ GTPase ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งในโมเลกุลของ Ras ไม่สามารถถูกกระตุ้นด้วย GAP (GTPase-activating protein) ได้ ดังนั้น GTP จึงไม่ถูกสลายไปเป็น GDP เป็นผลให้ Ras อยู่ในรูปที่จับกับ GTP หรือรูปที่ทำงานส่งสัญญาณได้โดยไม่ต้องการกระตุ้นจาก growth factor การกลายพันธุ์ลักษณะนี้พบได้ทั้งในยีนส่งเสริมการเกิดมะเร็ง (oncogene) และยีนยับยั้งการเกิดมะเร็ง (tumor suppressor gene) โดยการเกิดการกลายพันธุ์นี้จะส่งผลให้ผลิตภัณฑ์จาก oncogene ทำงานสูงขึ้นหรืออยู่ในภาวะที่ทำงานได้ตลอดเวลา แต่จะทำให้ผลิตภัณฑ์จาก tumor suppressor gene สูญเสียการทำงานหรือทำงานลดลง ดังตัวอย่างในตารางที่ 1.1 (oncogene) และ 1.2 (tumor suppressor gene)

2. Deletion/Insertion หมายถึง การมีนิวคลีโอไทด์หรือส่วนหนึ่งของโครโมโซมหายไปหรือเพิ่มขึ้นมา ตัวอย่างเช่น การหายไปของลำดับนิวคลีโอไทด์ที่ใช้ในการสร้างโปรตีน EGFR ทำให้ส่วนปลายด้านหมู่อะมิโนของโปรตีน EGFR ซึ่งเป็นส่วนที่จับกับ ligand ขาดหายไปและส่งผลให้โปรตีน EGFR ที่กลายพันธุ์นี้ทำงานได้โดยไม่ต้องการ EGF มากระตุ้น นอกจากนี้ มักพบการขาดหายไปของ tumor suppressor gene ต่าง ๆ ได้ในมะเร็งหลายชนิด การหายไปหรือเพิ่มขึ้นมาของนิวคลีโอไทด์อาจทำให้เกิด frame shift ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงการอ่านรหัสของดีเอ็นเอส่วนที่เหลือ ซึ่งส่วนใหญ่มักทำให้พบ stop codon ก่อนจุดที่ควรจะเป็น ทำให้แปลรหัสได้เป็นโปรตีนที่สั้นกว่าปกติและมักถูกทำลายไปในที่สุด

ตารางที่ 1.1 ตัวอย่างยีนก่อมะเร็งที่เกิดการกลายพันธุ์และทำให้ผลิตภัณฑ์จาก oncogene ทำงานมากผิดปกติในมะเร็ง

หน้าที่	ยีนมะเร็ง/ โครโมโซม	ตำแหน่ง ที่กลายพันธุ์	ชนิดของมะเร็ง	เอกสารอ้างอิง
ตัวรับสัญญาณ Receptor tyrosine kinase	<i>KIT</i> / Ch4	Exon 9, 11, 13, 17 : D816V (ใน Exon 17)	มะเร็งทางเดินอาหาร ชนิด GIST, ปอด, ลำไส้ใหญ่	My cancer genome ²
	<i>PDGFRA</i> / Ch4	Exon 12, 14, 18 : D842V (ใน Exon 18)	มะเร็งปอด, ทางเดิน อาหารชนิด GIST, ผิวหนัง melanoma	My cancer genome ³
G protein ขนาดเล็ก	<i>KRAS</i> / Ch12	Exon 2 : G12V/A/ C/D, G13D/C, Q61H	มะเร็งตับอ่อน, ปอด, ลำไส้ใหญ่	My cancer genome ⁴
Protein kinase	<i>MAPK1</i> / Ch22	E332K, R135K	มะเร็งปอด, ลำไส้ใหญ่, กระเพาะปัสสาวะ	My cancer genome ⁵

(เรียบเรียงโดย ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย)

ตารางที่ 1.2 ตัวอย่างยีนต้านมะเร็งที่เกิดการกลายพันธุ์และทำให้ผลิตภัณฑ์จาก tumor suppressor gene สูญเสียการทำงานในมะเร็ง

หน้าที่	ยีนมะเร็ง/ โครโมโซม	ลักษณะ/ตำแหน่ง ที่กลายพันธุ์	ชนิดของมะเร็ง	เอกสาร อ้างอิง
การยับยั้ง การเติบโต การแบ่งเซลล์	<i>CDKN2A</i> (p16) Ch9p21.3	การสูญหายของยีน, Ns (R58*, R80*, W110*, อื่น ๆ), Ms (H83Y, D84N)	มะเร็งปอด, ตับอ่อน, สมองชนิด glioblastoma	My cancer genome ⁶
	<i>TP53</i> / Ch17p13.1	R175H, G245H, R248Q/W, R273C/H	มะเร็งปอด, ลำไส้ใหญ่, เต้านม, ตับอ่อน	My cancer genome ⁷
ตรวจจับและ/ หรือซ่อมแซม ดีเอ็นเอ	<i>BRCA2</i> / Ch13q13.1	การสูญหายของยีน, Ms (R2842C, S2303F, อื่น ๆ), Ns (K994*)	มะเร็งลำไส้ใหญ่, ปอด, เต้านม, ต่อมลูกหมาก	My cancer genome ⁸
วิถีการส่ง สัญญาณ	<i>PTEN</i> / Ch10q23.31	การสูญหายของยีน, Ms (R130G/Q, R173C, อื่น ๆ), Ns (R130*, T319*), Fs	มะเร็งเยื่อหุ้มสมอง, สมอง ชนิด glioblastoma, ต่อมลูกหมาก	My cancer genome ⁹

หมายเหตุ Ms = Missense, Ns = Nonsense mutations, Fs = frameshift, * = เปลี่ยนไปเป็น stop codon

(เรียบเรียงโดย ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย)

3. Translocation หมายถึง การแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของโครโมโซม ซึ่งอาจทำให้ยีนนั้น ๆ เปลี่ยนไปอยู่ภายใต้การควบคุมของโปรโมเตอร์ (promoter) อื่น ทำให้มีการแสดงออกผิดปกติ (ตารางที่ 1.3) หรือทำให้ยีนสองยีนมาต่อกันเกิดการสร้างเป็นโปรตีนใหม่ที่มีส่วนของโปรตีนสองตัวเชื่อมกัน เช่น โครโมโซมฟิลาเดลเฟีย (Philadelphia chromosome, Ph⁺) ที่พบในมะเร็งเม็ดเลือดขาวไมอีลอยด์ชนิดเรื้อรัง (chronic myeloid leukemia, CML) ซึ่งเป็นการแลกเปลี่ยนระหว่างโครโมโซม 9 ที่มียีน *ABL* และโครโมโซม 22 ที่มียีน *BCR* ทำให้เกิดเป็นยีนใหม่ที่เชื่อมระหว่าง *BCR* และ *ABL* (*BCR-ABL*) ยีนนี้ทำให้มีการสร้างโปรตีนชนิดใหม่ที่มีสายโพลีเพปไทด์ซึ่งประกอบด้วยลำดับกรดอะมิโนของทั้งสองยีนมาเชื่อมกัน เรียกว่า BCR-ABL fusion protein (รูปที่ 1.3) ส่วนของโปรตีน *ABL* มีหน้าที่เป็นเอนไซม์ไคเนส (kinase) ดังนั้นโปรตีน BCR-ABL จึงมีฤทธิ์กระตุ้นวิถีการส่งทอดสัญญาณที่หลากหลายได้ เช่น JAK2/STAT5, PI3K, ERK pathways¹⁰

ตารางที่ 1.3 ตัวอย่างยีนของมนุษย์ที่เกิดการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของโครโมโซมและทำให้มีการแสดงออกผิดปกติในมะเร็ง

ยีนมะเร็ง/หน้าที่	อยู่บนโครโมโซม	แลกเปลี่ยนกับโครโมโซม/ยีน	ชนิดของมะเร็ง	เอกสารอ้างอิง
<i>BCL2</i> / anti-apoptotic Bcl-2	Ch18	Ch14/ <i>IGH</i> *	B-cell lymphoma	Galteland E et al. ¹¹
<i>BCL6</i> / transcription repressor	Ch3	Ch2/ <i>IGK</i> , Ch14/ <i>IGH</i> , Ch22/ <i>IGL</i> *	B-cell lymphoma	Lossos S et al. ¹²
<i>MYC</i> / transcription factor	Ch8	Ch2/ <i>IGK</i> , Ch14/ <i>IGH</i> , Ch22/ <i>IGL</i> *	Burkitt's lymphoma	Chaganti R et al. ¹³

* *IGH*, *IGK*, *IGL* ยีนที่สร้าง subunit ของแอนติบอดี สายยาว, สายสั้นชนิดแคปปา หรือสายสั้นชนิดแลมดา ตามลำดับ (เรียบเรียงโดย ดวงพร สุทธิพงษ์ชัย)

"หนังสือได้ครอบคลุมแง่มุมต่าง ๆ ของโรคมะเร็งอย่างกว้างขวาง...ช่วยให้ผู้อ่าน
เข้าใจเนื้อหาได้ดีขึ้นผ่านรูปภาพสีที่อธิบายได้อย่างชัดเจน กล่องความรู้เกี่ยวกับ
ข้อมูลที่น่าสนใจต่าง ๆ สรุปสาระสำคัญในแต่ละบท และอภิธานศัพท์เพื่ออธิบายศัพท์
ทางเทคนิคต่าง ๆ ...จึงให้ภาพรวมที่ดีเกี่ยวกับแง่มุมต่าง ๆ ของโรคมะเร็งในระดับโมเลกุล"

- ศาสตราจารย์เกียรติคุณ ม.ร.ว.ชัชวาล สวัสดิวัตน์
ผู้อำนวยการห้องปฏิบัติการวิจัยชีวเคมี
สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

"เริ่มจากการให้ความรู้เบื้องต้นที่จำเป็นเกี่ยวกับชีววิทยาของเซลล์จนถึงการเปลี่ยนแปลง
ในระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง โดยได้สอดแทรกผลงานวิจัยทั้งของผู้เขียนและนักวิจัยอื่น
รวมถึงการค้นพบใหม่ ๆ ที่นำสู่การประยุกต์ใช้ทางคลินิกในอนาคต...จึงเหมาะสำหรับ
ผู้เริ่มต้นและผู้ที่จะเรียนรู้เกี่ยวกับมะเร็งในระดับโมเลกุลเพื่อสร้างความเข้าใจและ
นำสู่การศึกษาวิจัยมะเร็งในลำดับต่อไป"

- ศาสตราจารย์เกียรติคุณ โสพิศ วงศ์คำ
ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น