

Mutation ของยีน p53 กับมะเร็ง

จินตนา โตเจริญธนาผล, Dr. sc hum (human genetics)*

บทคัดย่อ

ความผิดปกติของยีน p53 (tumor suppressor gene) เป็นสิ่งที่พบบ่อยที่สุดในมะเร็งทุกชนิด การสร้างโปรตีน p53 ที่มีโครงสร้างผิดปกติหรือทำหน้าที่ผิดปกติไป จะทำให้เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง mutation ของ p53 จะพบได้ทุกรูปแบบ และจะขึ้นกับชนิดของมะเร็งและชนิดของสารที่ก่อให้เกิดมะเร็ง การศึกษาเกี่ยวกับ mutation ของ p53 ในเซลล์มะเร็งจะช่วยให้เข้าใจในบทบาทของโปรตีน p53 ในการก่อให้เกิดมะเร็ง, กลไกการก่อมะเร็งของสารเคมี, host factors, อัตราเสี่ยงและคุณสมบัติของเซลล์มะเร็ง และนำไปสู่การประยุกต์ใช้ในการวินิจฉัยและการรักษามะเร็ง

Abstract

Mutation of p53 and cancer

Chintana Tocharoentanaphol, Dr. sc hun (human genetics)*

Mutation of p53 tumor suppressor gene are the most common genetic abnormality found in human cancers. The loss of normal p53 expression and function may be an important step in the transformation process. All types of mutations can be found in p53 gene. The pattern of mutations in the p53 gene appears to be related to organ site and chemical carcinogens. Mutational analysis of p53 in cancer cells can be applied in the understanding in carcinogenesis including the areas of chemical carcinogens, host factors, risk assessment, and tissue behaviors. This will lead to the application in diagnosis and cancer therapy. (SM J 1995; 1 : 10-13)

บทนำ

p53 tumor suppressor gene เป็นที่สนใจศึกษากันเป็นอย่างมากในช่วงปีที่ผ่านมา เกี่ยวกับการเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็ง การศึกษาเกี่ยวกับ gene p53 ได้เพิ่มขึ้นอย่างมากมาจนกระทั่งนิตยสาร Science ฉบับปี 1993 ได้ยกย่องให้เป็น Molecule of the Year p53

ถูกพบครั้งแรกเมื่อ 15 ปีที่แล้ว ในเซลล์ที่ถูก transformed โดยไวรัส SV 40² ภายหลังพบว่า โปรตีน p53 จะพบในเซลล์ที่ถูก transformed ทุกชนิด และยังพบว่าปริมาณโปรตีนนี้สูงในเซลล์มะเร็ง ในขณะที่ในเซลล์ปกติมีปริมาณต่ำ จากการศึกษาจึงพบว่า p53 มีคุณสมบัติที่ transformed เซลล์ได้ จึงทำให้เชื่อกันในขณะนั้นว่า p53 เป็น oncogene ตัวหนึ่ง และมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับ DNA

* ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Department of Pathology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

replication ต่อมาจึงพบว่า p53 ที่สามารถทำให้เกิดการ transformed ของเซลล์นั้นเป็น p53 ที่ผิดปกติ (mutate)⁴ ปัจจุบันพบว่ามะเร็งกว่าครึ่งจะมี mutation ของยีนที่สร้างโปรตีน p53 นี้และ mutation ของยีนนี้เป็นสิ่งที่ตรวจพบได้บ่อยที่สุดในมะเร็งในคน

บทบาทของโปรตีน p53

p53 เป็น phosphoprotein ตัวหนึ่งที่อยู่ใน nucleus (น้ำหนักโมเลกุล 53 kD, 393 กรดอะมิโน) สร้างจากยีนที่อยู่บริเวณแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 17 (ประกอบด้วย 11 exons) p53 จะมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวของเซลล์ และยังมีลักษณะคล้ายกับ Rb โปรตีน (โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งที่ตาชนิด Retinoblastoma) ในแง่ที่ว่า การเปลี่ยนแปลงหรือการขาดหายไปของยีนนี้มีส่วนทำให้เกิดมะเร็ง ปัจจุบันเป็นที่เชื่อกันว่า p53 เป็น suppressor gene ที่สำคัญมากตัวหนึ่งหน้าที่โดยแท้จริงของ p53 ยังไม่เป็นที่ทราบชัด แต่จากการศึกษาพบว่า p53 สามารถจะหยุดการเจริญเติบโต และการแบ่งเซลล์ได้⁵ และเป็นตัวผลักดันเซลล์เข้าสู่โปรแกรมการทำลายตัวเองเมื่อมีความผิดปกติของ DNA เกิดขึ้น (apoptosis) ซึ่งจะไม่ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ที่ผิดปกติ⁶ กลไกในการควบคุมกลไกหนึ่งนั้น เกิดจากการที่ p53 เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น transcription factor ตัวหนึ่ง ซึ่งจะควบคุมการเกิด transcription ของยีนตัวอื่น ตัวอย่างของยีนที่พบว่าถูกควบคุมจาก p53 คือ ยีน MDM2 (oncogene ตัวหนึ่ง) ในภาวะปกติ p53 จะยับยั้งการเพิ่มจำนวนของยีนนี้ในกรณีที่เกิดผิดปกติของยีน p53 เกิดขึ้นจะทำให้ไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของยีนนี้ได้ ทำให้มีการสร้างยีน MDM2 เพิ่มขึ้น⁷ สิ่งที่ยืนยันสนับสนุนสมมุติฐานนี้ คือการที่พบปริมาณ p53 สูงในช่วง G1 ใน cell cycle ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่เกิดหลังจากที่ mitosis เสร็จสิ้นลงแล้ว เป็นระยะที่มีการตรวจสอบ DNA ที่สร้างขึ้นว่ามีความผิดปกติหรือไม่ ถ้ามีความผิดปกติก็จะมีที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์นั้นต่อไป⁸

นอกจากนี้ยังพบว่าโปรตีนที่สร้างจากไวรัสชนิด human adenovirus,⁹ Epstein bar virus,¹⁰ human papilloma virus¹¹ และ hepatitis B virus¹² สามารถที่จะจับกับโปรตีน p53 ได้ และทำให้หน้าที่ในการทำให้เกิด apoptosis ของโปรตีน p53 นั้นเสียไป ตัวอย่างเช่นในกรณีของ hepatitis B virus ที่มีส่วนสัมพันธ์กับการเกิด hepatocellular carcinoma พบว่ากลไกของการก่อมะเร็งของ hepatitis B

virus เกิดจากโปรตีนที่สร้างจากไวรัสจะจับกับโปรตีน p53 ทำให้โปรตีน p53 ไม่สามารถเคลื่อนย้ายจากไซโตพลาสซึมไปยังนิวเคลียสได้ ทำให้โปรตีน p53 ไม่สามารถกระตุ้นให้เซลล์เกิด apoptosis หรือไม่สามารถควบคุม transcription ของยีนบางตัวได้¹³

Mutation ของยีน p53

เราสามารถพบ mutation ของยีน p53 ได้ในมะเร็งทุกชนิด สาเหตุของการเกิด mutation นั้น พบได้ทั้งจากสารเคมีจากภายนอกร่างกายและเกิดขึ้นจากปฏิกิริยาภายในเซลล์เอง¹⁴ ลักษณะของ p53 mutation นั้นจะพบได้ในทุก ๆ รูปแบบไม่ว่าจะเป็น deletion, insertion หรือ point mutation ทั้งชนิด frameshift และ nonsense mutation ลักษณะของ mutation ที่พบใน p53 จะขึ้นกับชนิดของมะเร็งและชนิดของสารที่ก่อให้เกิดมะเร็ง สารพวก chemical carcinogen จะก่อให้เกิด mutation ที่จำเพาะกับสารนั้น หรือมีบริเวณ hot spot ในการเกิด mutation ที่บริเวณเดียวกัน¹⁵ เช่น ที่พบในมะเร็งกระเพาะอาหารในคนญี่ปุ่น ซึ่งมีสาเหตุมาจากอาหารและ N-nitrosamine พบว่าลักษณะของ p53 mutation นั้นจะเป็น A:T-->G:C¹⁶ transition ซึ่งลักษณะ mutation ลักษณะนี้จะพบได้น้อยในมะเร็งกระเพาะอาหารที่พบในคนในประเทศทางแถบตะวันตก คงจะเป็นผลจาก nitrosamine ที่เป็นสาเหตุของมะเร็งในคนญี่ปุ่น หรือในกรณีของมะเร็งเต้านมพบว่าในคนญี่ปุ่นนั้นจะมี mutation ของ p53 ในแบบ A:T-->G:C transitions¹⁷ แต่ในผู้หญิงทางแถบประเทศตะวันตกนั้นจะพบ mutation เป็นแบบ G:C-->T:A transversion¹⁸ มากกว่า ใน hepatocellular carcinomas ที่พบในแถบ South Africa และจีนนั้น 30-40% พบว่ามี G-T transversion ที่ตำแหน่ง codon ที่ 249¹⁹ ซึ่งเป็นผลจาก AFB1 ที่ทำต่อ DNA โดยรวมแล้ว mutation ของ p53 3 ใน 4 เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ G:C base pairs²⁰

ระยะเวลาของการเกิด p53 mutations ในมะเร็ง

การเกิดมะเร็งเป็นขบวนการที่จะต้องอาศัยขั้นตอนหลายขั้นตอน จึงเป็นที่สนใจกันว่า ความผิดปกติของ p53 เกิดในช่วงใด? เป็นสาเหตุของการเกิดเป็นเซลล์มะเร็งหรือเป็นเพียงตัวที่เพิ่มความรุนแรงของมะเร็ง? ช่วงเวลาที่มีความผิดปกติของยีน p53 จะขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็ง ในมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma การเกิด mutation ของ p53 จะเกิดในช่วงก่อนที่มีการ

invasion ของมะเร็ง²¹ ส่วนใน colorectal cancers จะพบ p53 mutation ในช่วงต่อระหว่าง adenoma/carcinoma²² ในขณะที่การศึกษาการเกิดมะเร็งตับในหนูพบว่าความผิดปกติของยีน p53 ไม่ใช่สาเหตุของการเกิดมะเร็งแต่เป็นส่วนที่สนับสนุนในการเพิ่มความรุนแรงของมะเร็ง¹³

การศึกษาเกี่ยวกับโปรตีน p53 นั้นยังคงดำเนินต่อไป ไม่ว่าจะเป็นแง่มุมที่ว่า mutation ของ p53 เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็ง หรือเป็นเพียงแต่ส่วนที่เพิ่มความรุนแรงของมะเร็งหรือการแพร่กระจายไปของมะเร็ง รวมทั้งกลไกที่ p53 มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง ความเข้าใจในโครงสร้างและบทบาทของโปรตีน p53 จะนำไปสู่การนำไปประยุกต์ใช้ทั้งในทางระบาดวิทยาและทางคลินิก ตัวอย่างเช่น ถ้าการขาดโปรตีน p53 เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดมะเร็ง การสอดใส่ยีน p53 เข้าไปในเซลล์ เพื่อให้เซลล์สามารถสร้างโปรตีน p53 เพิ่มขึ้นได้ ก็จะเป็นการช่วยยับยั้งการเกิดมะเร็งและนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้องและพัฒนาต่อไปเป็นวัคซีนรักษา มะเร็งได้ในที่สุด แต่ปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับ p53 ยังคงมีจำกัด และคงจะต้องมีการศึกษาต่อไปอีกเพื่อความเข้าใจในหน้าที่และบทบาทของ p53 ที่แน่ชัด

เอกสารอ้างอิง

1. Steinberg A, Ivan R. p53 sweeps through cancer research. *Science* 1993; 262 : 1958-9.
2. Land D, Crawford LV. T antigen bound to a host protein in SV 40-transformed cells. *Nature* 1979; 278 : 261-3.
3. Jenkins JR, Rudge K, Currie GA. Cellular immortalization by cDNA clone encoding the transformation-associated phosphoprotein p53. *Nature* 1984; 312 : 651-4.
4. Green Mr. When the products of oncogenes and anti-oncogenes meet. *Cell* 1989; 56 : 1-3.
5. Levine AJ, Momand J, Findlay CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991; 351 : 453-6.
6. Vogelstein B, Kinzler KW. p53 function and dysfunction. *Cell* 1992; 70 : 523-6.
7. Kern SE, Pietenpol JA, Thiagalingam S, Seymour A, Kinzler KW, Vogelstein B. Oncogenic forms of p53 inhibit p53-regulated gene expression. *Science* 1992; 256 : 827-30.
8. Bischoff JR, Friedman PN, Marhak DR, Prives C, Beach D. Human p53 is phosphorylated by p60-cdc2 and cyclin B-cdc2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87 : 4766-70.
9. Sarnow P, Ho YS, Williams J, Levine AJ. Adenovirus Elb-58kD tumor antigen and SV40 large tumor antigen are physically associated with the same 54 kD cellular protein in transformed cells. *Cell* 1982; 28 : 387-94.
10. Szekely L, Selivanova G, Manusson KP, Klein G, Wiman KG. EBNA-5 and Epstein-Bar virus encoded nuclear antigen, binds to the retinoblasoma and p53 protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90 : 5455-9.
11. Wernes BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990; 248 : 76-9.
12. Fiteison MA, Zhu M, Daun LX, London WT. Hepatitis B x antigen and p53 are associated in vitro and in liver tissues from patients with primary hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 1993; 8 : 1109-17.
13. Ueda H, Ullrich SJ, Gangemi JD, Kappel CA, Ngo L, Feitelson MA, Jay G. Function inactivation but not structural mutation of p53 causes liver cancer. *Nature Genet* 1995; 9 : 41-7.
14. Holliday R, Grigg GW. DNA methylation and mutation. *Mutat Res* 1993; 285 : 61-7.
15. Ohgaki H, Hard GC, Hirota N, Maekawa A, Takahashi M, Kleihues P. Selective mutation of Codons 204 and 213 of the p53 gene in rat tumors induced by alkylating N-nitroso compounds. *Cancer Res* 1992; 52 : 1995-8.
16. Sugimura T. Studies on environmental chemical carcinogenesis in Japan. *Science* 1986; 233 : 312-8.
17. Sasa M, Kondo K, Komaki K, Uyama T, Morimoto T, Monden Y. Frequency of spontaneous p53 mutations (CpG site) in breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 27 : 247-52.

18. Tsuda h, Iwaya K, Fukutomi T, Hirohashi S. p53 mutations and c-erb-2 amplification intraductal and invasive breast carcinomas of high histologic grade. Jpn J Cancer Res 1993; 84 : 394-401.
19. Hollstein MC, Wild CP, Bleicher F, Chutimataewin S, Harris CC, Srivatanakul P, Montesano R. p53 mutations and aflatoxin B1 exposure in hepatocellular carcinoma patients from Thailand. Int J Cancer 1993; 53 : 51-5.
20. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene : Clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. Cancer Res 1994; 54 : 4855-78.
21. Bennett WP, Colby TV, Vahakangas KH. p53 protein accumulates frequently in early bronchial neoplasia. Cancer Res 1993; 53 : 4817-22.
22. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61 : 759-67.