

ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ *hOGG1* (C1245G) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรี
ทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยที่ใช้ยาคุมกำเนิดและมีคู่นอนสูบบุหรี่

hOGG1 Polymorphism and Cervical Cancer Risk in relation to Contraceptive Use and Passive
Smoking among Northeast Thais

ศุภกร โสมศิริมงคล (Supagorn Kosirimongcol)* วรณภา เสธฐิธรรม-อิชิดะ (Wannapa Settheetham-Ishida)**

ศิตกานต์ นัตตพสุข (Sitakan Natphosuk)*** ดนัย ทิรวาเวช (Danai Tiwaweche)****

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ในการวิจัยนี้เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ใช้ยาคุมกำเนิดและมีคู่นอนสูบบุหรี่ โดยแบ่งกลุ่มอาสาสมัคร 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มมะเร็งปากมดลูกและกลุ่มควบคุม จำนวนกลุ่มละ 182 คน ทำการซักประวัติการใช้ยาคุมกำเนิดและการได้รับควันบุหรี่ จากนั้นเก็บเลือดเพื่อสกัด DNA แล้วนำไปศึกษา *hOGG1* polymorphism ด้วยวิธี real-time RT-PCR ผลการศึกษาพบว่า CG genotype ลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มีคู่นอนสูบบุหรี่ และในกลุ่มที่ไม่ใช้ยาคุมกำเนิด ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ความหลากหลายของพันธุกรรมของยีน *hOGG1* เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีคู่นอนสูบบุหรี่ การหลีกเลี่ยงจากการได้รับควันบุหรี่ทั้งทางตรงและทางอ้อมร่วมกับการสืบค้นลักษณะทางพันธุกรรมจะเป็นวิธีการหนึ่งที่จะช่วยในการลดโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกได้

ABSTRACT

This study was to investigate association between *hOGG1* polymorphism and cervical cancer risk among northeast Thais, combination with oral contraceptive use and passive smoking. Case-control study conducted 182 cervical cancer patients and 182 controls, they were asked to answer questionnaire and collected blood samples for DNA extraction. Then, the *hOGG1* polymorphism was analyzed by using real-time PCR method. The results showed the CG genotype could reduce risk of cervical cancer development in subjects who have smoking partner and in subjects who never use oral contraceptive pills. Our data suggest that the risk of cervical cancer in Thai women was substantially associated the smoking characteristics of the partner(s) and genetic polymorphism of *hOGG1*. To avoid from smoke and examine the genetic polymorphism is a tool for reducing and preventing cervical cancer development.

คำสำคัญ: ความหลากหลายของยีน *hOGG1* มะเร็งปากมดลูก ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก

Key Words: *hOGG1* polymorphism, Cervical cancer, Risk factors for cervical cancer

* นักศึกษา หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาสรีรวิทยาทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาสรีรวิทยาทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

*** นักศึกษา หลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาสรีรวิทยาทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**** ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้าน งานชีววิทยามะเร็ง กลุ่มงานวิจัย กองสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในสตรีไทยและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี (Khuahaprema *et al.*, 2010) มะเร็งปากมดลูกมีสาเหตุหลักจากการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปพิโลมา (human papilloma virus, HPV) อย่างไรก็ตามการติดเชื้อ HPV ไม่ได้เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกทุกราย ดังนั้นการเกิดมะเร็งปากมดลูกอาจจะมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องทั้งปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม และปัจจัยด้านพันธุกรรม

ในควันบุหรี่ประกอบด้วยสารก่อมะเร็ง เช่น benzyl pyrenes, polycyclic aromatic compounds, และ nicotine-derived nitrosamine ketone (NNK) เป็นต้น การได้รับสารเหล่านี้จากบุหรี่ทั้งทางตรงและทางอ้อม มีผลทำลายโครงสร้างของ DNA และเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งหลายชนิด (Giranielli *et al.*, 2009; Hashimoto *et al.*, 2006; Hung *et al.*, 2005; Kohno *et al.*, 2006; Upadhyay *et al.*, 2010) โดยสามารถตรวจพบสารก่อมะเร็งจากบุหรี่ในมูกปากมดลูก (cervical mucus) (Prokopczyk *et al.*, 1997) และน้ำอสุจิ (semen) (Tokudome, 1997)

ฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบที่สำคัญในยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (Mosher *et al.*, 1990) และเป็นปัจจัยหนึ่งในการเจริญของเซลล์มะเร็ง (Roy *et al.*, 1999) การศึกษาพบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนทั้งที่ได้รับจากภายนอกและสร้างจากภายในร่างกาย สามารถกระตุ้นให้มีการแสดงออกของจีน *E6* และ *E7* ของเชื้อ HPV (Elson *et al.*, 2000) และส่งเสริมการทำงานของโปรตีน cyclin D1 ภายในเซลล์เพื่อให้เกิดการแบ่งเซลล์มากยิ่งขึ้น ซึ่งเป็นกลไกหนึ่งที่สัมพันธ์กับการเจริญของมะเร็งปากมดลูก (Nair *et al.*, 2005) และมีการศึกษาพบอีกว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานติดต่อกันเป็นเวลานานเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ HPV และการเป็นมะเร็งปากมดลูกได้ถึง 4 เท่า (Moreno *et al.*, 2002)

เมื่อเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่โครงสร้างของ DNA จะส่งผลให้คาร์บอนตำแหน่งที่ 8 ของเบสกวานีน

(C-8 position of guanine, G) ถูกออกซิไดซ์เปลี่ยนเป็น 8-oxodeoxyguanine (8-oxodG) (Pratviel *et al.*, 2006) ถ้าหากปริมาณของ 8-oxodG ในโครงสร้างของ DNA เพิ่มขึ้น อาจส่งผลให้โครงสร้างของ DNA เกิดการแตกหักและเสียหายได้ โดยทั่วไป ร่างกายจะมีกระบวนการซ่อมแซม DNA ที่ถูกทำลายให้กลับมาทำหน้าที่ได้ตามปกติ ซึ่ง base excision repair (BER) เป็นกระบวนการหนึ่งที่ทำหน้าที่ซ่อมแซม ตัดและแทนที่ด้วยเบสภายใน DNA ให้ถูกต้อง โดยใช้เอนไซม์ human 8-oxoguanine glycosidase 1 (hOGG1) ที่คัดลอกจากจีน *hOGG1* บนโครโมโซมแท่งที่ 3 ตำแหน่ง 3p26.2 จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ 1245 ของ exon7 (C1245G) สามารถเกิด single nucleotide polymorphism (SNP) ได้ genotype 3 แบบ ได้แก่ CC (wild-type), GG (mutant-type) และ CG (heterozygous type) โดยในแต่ละ genotype กำหนดการแสดงออกของกรดอะมิโน Ser/Ser, Cys/Cys, และ Ser/Cys ที่ตำแหน่งโคดอน 326 ของเอนไซม์ hOGG1 ตามลำดับ ความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *hOGG1* ที่ตำแหน่ง C1245G (*hOGG1* C1245G polymorphism) ส่งผลต่อความสามารถในการกำจัด 8-oxodG ซึ่งจะเป็นสาเหตุที่สำคัญในการเกิดมะเร็งได้ (Boiteux *et al.*, 1999) แม้ว่าการศึกษาของ Niwa *et al.* (2005) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก ในอาสาสมัครที่มีพฤติกรรมสูบบุหรี่ (Niwa *et al.*, 2005) แต่ Farkasova *et al.* (2008) กลับพบว่า *hOGG1* และ *APE1* polymorphism ที่กำหนดความหลากหลายในการแสดงออกของเอนไซม์ APE1 ที่ถูกกำหนดด้วย genotype แบบ Asp/Asp และ hOGG1 ที่กำหนดด้วย genotype แบบ Ser/Cys และ Cys/Cys มีความสัมพันธ์ร่วมกันในการเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูก (Farkasova *et al.*, 2008) และในปี ค.ศ. 2010 Guo-Qing และคณะ ยังพบอีกว่าชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปากมดลูกมีปริมาณของ 8-oxodG และเอนไซม์ hOGG1 สูงกว่าชิ้นเนื้อของคนปกติ เอนไซม์

นี้อาจมีความสัมพันธ์กับการพัฒนาของมะเร็งปากมดลูกในระยะก่อนลุกลาม (early stage) (Guo-Qing *et al.*, 2010) อย่างไรก็ตามการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับมะเร็งปากมดลูกยังไม่ชัดเจนอีกทั้งยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยที่มีพฤติกรรมการใช้ยาคุมกำเนิดและมีคู่นอนสูบบุหรี่มาก่อน ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้จึงมีเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยที่มีพฤติกรรมการใช้ยาคุมกำเนิดและมีคู่นอนสูบบุหรี่ เพื่อใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมในการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกในประชากรที่เป็นกลุ่มเสี่ยงและนำไปสู่การลดจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกในอนาคต

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทยที่มีพฤติกรรมการใช้ยาคุมกำเนิดและมีคู่นอนสูบบุหรี่

วิธีการวิจัย

ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยแบบ case-control study โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจากอาสาสมัครสตรีที่มารับการตรวจรักษา ณ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยการแบ่งอาสาสมัครเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma (SCCA) และกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี จำนวนกลุ่มละ 182 ราย ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสองกลุ่ม มีอายุใกล้เคียงกัน (ต่างกันไม่เกิน 5 ปี, aged-match) อาสาสมัครทุกรายได้รับคำชี้แจงเกี่ยวกับ

วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการศึกษา และได้ลงชื่อยินยอมในแบบฟอร์มยินยอมให้ทำการศึกษา การวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองด้านจริยธรรม ของมหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE 450333

การศึกษา *hOGG1* polymorphism

ทำการสกัด DNA จากตัวอย่างเม็ดเลือดขาว (peripheral white blood cell) โดยใช้ GF - 1 Blood DNA Extraction Kit (Vivantis, USA) ซึ่งความเข้มข้นของ genomic DNA ที่สกัดได้มีค่าเฉลี่ย 40 ng/μl จากนั้นตรวจหา *hOGG1* (C1245G) polymorphism ด้วยเทคนิค real-time polymerase chain reaction (real-time PCR)

แบบสอบถาม

ทำการศึกษาโดยการสัมภาษณ์อาสาสมัครด้วยผู้สัมภาษณ์เพียงคนเดียว ข้อมูลที่ใช้ในแบบสอบถามประกอบด้วย ข้อมูลพฤติกรรมการใช้ยาคุมกำเนิดของอาสาสมัครและพฤติกรรมสูบบุหรี่ของกลุ่มนอน

การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ความแตกต่างของ *hOGG1* genotype กับความเสี่ยงมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทยที่มีพฤติกรรมการใช้ยาคุมกำเนิดและมีคู่นอนที่มีพฤติกรรมสูบบุหรี่ด้วย Chi-square test และวิเคราะห์ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปากมดลูกด้วย odd ratio (OR) ที่ค่า 95% confidence interval (CI) โดยใช้วิธี logistic regression จากโปรแกรม STATA กำหนดให้ข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$

ผลการวิจัย

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่สูบบุหรี่มีพฤติกรรมสูบบุหรี่ (ตารางที่ 1) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับความเสี่ยงมะเร็งปากมดลูกในกลุ่มอาสาสมัครที่สูบบุหรี่ไม่สูบบุหรี่ ($p >$

0.05) แต่กลุ่มอาสาสมัครที่มีคู่นอนสูบบุหรี่พบว่า CG genotype ลดความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูก อย่างมีนัยสำคัญ (OR = 0.38, 95%CI: 0.17-0.85, $p =$

0.01 และ adjusted OR = 0.38, 95%CI: 0.18-0.81, $p =$ 0.01)

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGGI* (C1245G) polymorphism กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่คู่นอนมีพฤติกรรมสูบบุหรี่

Smoking habit of partner	<i>hOGGI</i> genotype	Case (n)	Control (n)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)
Non-smoke	CC	12	24	1	1
	GG	19	23	1.65 (0.60-4.62)	1.76 (0.69-4.48)
	CG	31	47	1.32 (0.54-3.34)	1.29 (0.56-2.97)
Smoke	CC	34	15	1	1
	GG	47	28	0.74 (0.32-1.70)	0.69 (0.32-1.49)
	CG	39	45	0.38 (0.17-0.85)*	0.38 (0.18-0.81)*

OR: odds ratio; CI: confidence interval; ^a adjusted by age and oral contraceptive use; * $p < 0.05$

ความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGGI* (C1245G) polymorphism กับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่ใช้ยาคุมกำเนิด (ตารางที่ 2) พบว่า *hOGGI* (C1245G) polymorphism ไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่

ใช้ยาคุมกำเนิด ($p > 0.05$) แต่ในกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ใช่ยาคุมกำเนิด พบว่า CG genotype ลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญ (OR = 0.44, 95%CI: 0.20-0.96, $p = 0.02$ และ adjusted OR = 0.45, 95%CI: 0.22-0.94, $p = 0.03$)

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGGI* (C1245G) polymorphism กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่มีพฤติกรรมการใช้ยาคุมกำเนิด

Oral contraceptive	<i>hOGGI</i> genotype	Case (n)	Control (n)	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR ^a (95%CI)
Non-use	CC	26	20	1	1
	GG	36	27	1.03 (0.44-2.37)	1.04 (0.48-2.26)
	CG	33	58	0.44 (0.20-0.96)*	0.45 (0.22-0.94)*
Use	CC	20	19	1	1
	GG	30	24	1.19 (0.48-2.94)	1.02 (0.43-2.42)
	CG	37	34	1.03 (0.44-2.43)	1.01 (0.44-2.30)

OR: odds ratio; CI: confidence interval; ^a adjusted by age and smoking habit of partner; * $p < 0.05$

เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่มีพฤติกรรมการใช้ยาคุมกำเนิดและคู่นอนมีพฤติกรรมสูบบุหรี่ (ตารางที่ 3)

จากผลการศึกษาพบว่า *hOGG1* (C1245G) polymorphism ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก ($p > 0.05$) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ใช้ยาคุมกำเนิดและคู่นอนไม่สูบบุหรี่ แต่พบความเสี่ยงใน

การเป็นมะเร็งปากมดลูกลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ใช้ยาคุมกำเนิดแต่คู่นอนสูบบุหรี่ที่มี genotype แบบ CG (OR = 0.30, 95%CI: 0.10-0.86, $p = 0.01$ และ adjusted OR = 0.30, 95%CI: 0.11-0.79, $p = 0.02$) อย่างไรก็ตาม *hOGG1* (C1245G) polymorphism ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก ในกลุ่มอาสาสมัครที่ใช้ยาคุมกำเนิดที่มีคู่นอนสูบบุหรี่หรือมีคู่นอนไม่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง *hOGG1* (C1245G) polymorphism กับ การเกิดมะเร็งปากมดลูกในอาสาสมัครที่มีพฤติกรรมการใช้ยาคุมกำเนิดและคู่นอนมีพฤติกรรมสูบบุหรี่

Oral contraceptive	Smoking habit of partner	<i>hOGG1</i> genotype	Case (n)	Control (n)	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR ^a (95%CI)
Non-use	Non-smoke	CC	7	11	1	1
		GG	12	12	1.57 (0.39-6.55)	1.66 (0.47-5.83)
		CG	13	26	0.79 (0.22-3.00)	0.83 (0.26-2.66)
	Smoke	CC	19	9	1	1
		GG	24	15	0.76 (0.24-2.35)	0.75 (0.27-2.09)
		CG	20	32	0.30 (0.10-0.86)*	0.30 (0.11-0.79)*
Use	Non-smoke	CC	5	13	1	1
		GG	7	11	1.66 (0.33-8.60)	1.74 (0.43-7.15)
		CG	18	21	2.23 (0.59-9.46)	1.97 (0.58-6.77)
	Smoke	CC	15	6	1	1
		GG	23	13	0.71 (0.18-2.58)	0.62 (0.19-2.00)
		CG	19	13	0.59 (0.15-2.17)	0.55 (0.17-1.81)

OR: odds ratio; CI: confidence interval; ^a adjusted by age; * $p < 0.05$

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

เอนไซม์ *hOGG1* ทำหน้าที่กำจัด 8-oxodG ออกจากโครงสร้างของ DNA แล้วแทนที่ด้วยเบสที่ถูกค้อง (Boiteux *et al.*, 1999) เอนไซม์นี้คัดลอกจาก จีน *hOGG1* ที่ตำแหน่ง C1245G ของ *hOGG1* มีลักษณะที่แตกต่างกัน 3 แบบ คือ CC CG และ GG

จากการศึกษานำร่องในสตรีชาวญี่ปุ่นพบว่า polymorphism ของ *hOGG1* และ *APE1* มีความสัมพันธ์ร่วมกันต่อความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูก (Farkasova *et al.*, 2008) อย่างไรก็ตาม เราไม่พบความสัมพันธ์ของ polymorphism ของ *hOGG1* กับ

เกิดมะเร็งปากมดลูกในประชากรนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (สุกกร และคณะ, 2555)

การได้รับสารก่อมะเร็งจาก คาร์บอนหิรัญจะทำให้ปริมาณของ 8-oxodG เพิ่มขึ้น และจะมีผลทำลายโครงสร้างของ DNA อันเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคมะเร็ง (Mosher *et al.*, 1990) ซึ่ง เอนไซม์ hOGG1 จะทำหน้าที่ซ่อมแซมให้ DNA กลับมาทำหน้าที่ได้ตามปกติ อย่างไรก็ตามการทำงานของเอนไซม์ hOGG1 ที่แตกต่างกันนั้น ขึ้นอยู่กับลักษณะทางพันธุกรรมของ hOGG1 ดังนั้นลักษณะทางพันธุกรรมของ hOGG1 อาจมีความสัมพันธ์กับ ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ จากการศึกษาพบว่า ลักษณะทางพันธุกรรมของ hOGG1 แบบ CG จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกลดลงในสตรีที่สูบบุหรี่ (adjusted OR= 0.45, 95%CI: 0.22-0.94, $p = 0.03$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาความสัมพันธ์ของ hOGG1 (C1245G) polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ (OR=0.56, 95%CI:0.33-0.95) (Hansen *et al.*, 2005) และพบว่า CG genotype มีแนวโน้มลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปอดในประชาชนชาว Caucasian แม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างในการลดความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญ (OR=0.6, 95%CI:0.3-1.2) (Le Marchand *et al.*, 2002) เนื่องจาก hOGG1 ที่มี genotype แบบ CG มีความสามารถในการจับเบสที่อยู่ตรงข้าม 8-oxodG ลดลง (Hill *et al.*, 2006) อย่างไรก็ตามความสามารถในการซ่อมแซม DNA ที่เสียหายได้ลดลง ทำให้ปริมาณการเกิดความเครียดออกซิเดชันภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้นนั้น อาจทำให้มีการกระตุ้นกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) เพื่อป้องกันการสะสมการกลายพันธุ์ภายในเซลล์ ทำให้สามารถลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งได้ (Hansen *et al.*, 2005) ผลจากการศึกษานี้ขัดแย้งกับรายงานของ Niwa *et al.* (2005) ที่ไม่พบความสัมพันธ์ของ hOGG1 (C1245G) polymorphism กับ การเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีพฤติกรรมสูบบุหรี่ อาจเนื่องจากจำนวน

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา ในการศึกษานี้มีจำนวนอาสาสมัครมากกว่าถึง 2 เท่า (Niwa *et al.*, 2005)

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของ hOGG1 (C1245G) polymorphism กับ การเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่สูบบุหรี่ คาร์บอนหิรัญในยาเม็ดคุมกำเนิด มีผลต่อการเจริญและการแบ่งเซลล์มากขึ้นที่จะเป็นสาเหตุของโรคมะเร็ง (Roy *et al.*, 1999) ซึ่ง อาจจะไม่มียาเม็ดคุมกำเนิดความเครียดออกซิเดชันภายในเซลล์มากขึ้น ดังนั้นยาคุมกำเนิดอาจไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงร่วมกับ hOGG1 (C1245G) polymorphism ในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก แต่อาจเป็นปัจจัยร่วมทางกรรมพันธุ์ของจีนอื่นที่อาจส่งผลต่อความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้ (Khaw *et al.*, 1988; Khoury *et al.*, 1988) จากการศึกษาสรุปได้ว่า ความหลากหลายของพันธุกรรมของจีน hOGG1 เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่มีถิ่นอาศัยในสหรัฐอเมริกา ดังนั้นการหลีกเลี่ยงจากการได้รับคาร์บอนหิรัญทั้งทางตรงและทางอ้อมร่วมกับการสืบค้นลักษณะทางพันธุกรรมจะเป็นวิธีการหนึ่งที่จะช่วยในการลดโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกได้

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนจากบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น ทุนพัฒนาขีดความสามารถในการทำวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา และทุนอุดหนุนการวิจัย โครงการวิจัยประเภทอุดหนุนทั่วไป คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอขอบคุณกลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติที่ให้การสนับสนุนอุปกรณ์และสถานที่ในการปฏิบัติงานวิจัย โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น ที่ให้ความร่วมมือในการศึกษาครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

- Boiteux, S, Radicella, JP. 1999. Base excision repair of 8-hydroxyguanine protects DNA from endogenous oxidative stress. *Biochimie*. 81: 59-67.
- Elson, DA, Riley, RR, Lacey, A, Thordarson, G, Talamantes, FJ, Arbeit, JM. 2000. Sensitivity of the cervical transformation zone to estrogen-induced squamous carcinogenesis. *Cancer Res*. 60: 1267-75.
- Farkasova, T, Gurska, S, Witkovsky, V, Gabelova, A. 2008. Significance of amino acid substitution variants of DNA repair genes in radiosusceptibility of cervical cancer patients; a pilot study. *Neoplasma*. 55: 330-7.
- Girianelli, VR, Azevedo, ESG, Thuler, LC. 2009. Factors associated with the risk of progression to precursor lesions or cervical cancer in women with negative cytologic findings. *Int J Gynaecol Obstet*. 107: 228-31.
- Guo-Qing, P, Yuan, Y, Cai-Gao, Z, Hongling, Y, Gonghua, H, Yan, T. 2010. A study of association between expression of hOGG1, VDAC1, HK-2 and cervical carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 29: 129.
- Hansen, R, Sæbø, M, Skjelbred, CF, Nexø, BA, Hagen, PC, Bock, G, et al. 2005. GPX Pro198Leu and OGG1 Ser326Cys polymorphisms and risk of development of colorectal adenomas and colorectal cancer. *Cancer Letters*. 229: 85-91.
- Hashimoto, T, Uchida, K, Okayama, N, Imate, Y, Suehiro, Y, Hamanaka, Y, et al. 2006. Interaction of OGG1 Ser326Cys polymorphism with cigarette smoking in head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Carcinog*. 45: 344-8.
- Hill, JW, Evans, MK. 2006. Dimerization and opposite base-dependent catalytic impairment of polymorphic S326C OGG1 glycosylase. *Nucleic Acids Research*. 34: 1620-32.
- Hung, RJ, Brennan, P, Canzian, F, Szeszenia-Dabrowska, N, Zaridze, D, Lissowska, J, et al. 2005. Large-scale investigation of base excision repair genetic polymorphisms and lung cancer risk in a multicenter study. *J Natl Cancer Inst*. 97: 567-76.
- Khaw, KT, Tazuke, S, Barrett-Connor, E. 1988. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 318: 1705-9.
- Khoury, MJ, Adams, MJ, Flanders, WD. 1988. An epidemiologic approach to ecogenetics. *American journal of human genetics*. 42: 89-95.
- Khuaprema, T, Srivatanakul, P, Attasara, P, Sriplung, H, Wiangnon, S, Sumitsawan, Y. 2010. Cervical cancer in different regions, 2001-2003. *Cancer in Thailand*. 5: 52-5.
- Kohn, T, Kunitoh, H, Toyama, K, Yamamoto, S, Kuchiba, A, Saito, D, et al. 2006. Association of the OGG1-Ser326Cys polymorphism with lung adenocarcinoma risk. *Cancer Sci*. 97: 724-8.

- Le Marchand, L, Donlon, T, Lum-Jones, A, Seifried, A, Wilkens, LR. 2002. Association of the hOGG1 Ser326Cys polymorphism with lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 11: 409-12.
- Moreno, V, Bosch, FX, Munoz, N, Meijer, CJ, Shah, KV, Walboomers, JM, et al. 2002. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 359: 1085-92.
- Mosher, WD, Pratt, WF. 1990. Use of contraception and family planning services in the United States, 1988. *American Journal of Public Health.* 80: 1132-3.
- Nair, HB, Luthra, R, Kirma, N, Liu, YG, Flowers, L, Evans, D, et al. 2005. Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation. *Cancer Res.* 65: 11164-73.
- Niwa, Y, Matsuo, K, Ito, H, Hirose, K, Tajima, K, Nakanishi, T, et al. 2005. Association of XRCC1 Arg399Gln and OGG1 Ser326Cys polymorphisms with the risk of cervical cancer in Japanese subjects. *Gynecol Oncol.* 99: 43-9.
- Pratviel, G, Meunier, B. 2006. Guanine Oxidation: One- and Two-Electron Reactions. *Chemistry – A European Journal.* 12: 6018-30.
- Prokopczyk, B, Cox, JE, Hoffmann, D, Waggoner, SE. 1997. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst.* 89: 868-73.
- Roy, D, Liehr, JG. 1999. Estrogen, DNA damage and mutations. *Mutat Res.* 424: 107-15.
- Tokudome, S. 1997. Semen of Smokers and Cervical Cancer Risk. *Journal of the National Cancer Institute.* 89: 96-7.
- Upadhyay, R, Malik, MA, Zargar, SA, Mittal, B. 2010. OGG1 Ser326Cys polymorphism and susceptibility to esophageal cancer in low and high at-risk populations of northern India. *J Gastrointest Cancer.* 41: 110-5.