

ปัจจัยทางพันธุกรรมจึงอาจมีปฏิสัมพันธ์กับปัจจัยสิ่งแวดล้อมนี้และส่งเสริมการก่อมะเร็ง นอกจากนี้ เนื่องจาก NQO1 มีบทบาทในการป้องกันตัวของเซลล์ปกติแล้วแต่จะมีบทบาทอย่างไรในเซลล์ที่เป็นมะเร็งแล้วยังไม่มีข้อมูลแน่ชัด เนื่องจากมะเร็งหลายชนิดกลับมีการทำงานของ NQO1 สูงขึ้น เช่นในมะเร็งตับอ่อน และปอด ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่มะเร็งเหล่านี้อาจใช้ประโยชน์จากการทำงานของเอนไซม์นี้เพื่อป้องกันตนเองทำให้เซลล์มะเร็งอยู่รอดได้ดีขึ้นหรือไม่นั้นยังต้องการพิสูจน์ให้เห็น ดังนั้นการตรวจหาการทำงานของ NQO1 ในเซลล์มะเร็งก่อนน้ำคิจึงอาจเป็นประโยชน์ต่อการวางแผนการรักษามะเร็งชนิดโดยมุ่งเป้าหมายยังเอนไซม์นี้เพื่อให้เซลล์มะเร็งไวต่อการชักนำให้ตายด้วยวิธีการต่างๆรวมทั้งยาเคมีบำบัด ดังนั้นการศึกษาวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งหาลักษณะทางพันธุกรรมของ NQO1 หาความสัมพันธ์กับความถี่ของมะเร็ง

2. การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศ (information) ที่เกี่ยวข้อง

เอนไซม์ NQO1 ที่พบในส่วน cytosol ของเซลล์จัดเป็นเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยาระยะที่ 2 ทำหน้าที่กำจัดพิษโดยการรีดิวซ์ สารกลุ่มอนุพันธ์ของ quinones ให้กลายเป็น hydroquinones ที่มีพิษลดลง (5) นอกจากนี้ NQO1 ยังสามารถรีดิวซ์ coenzyme Q และ tocopherol ให้กลับอยู่ในรูปรีดิวซ์เพื่อใช้งานใหม่ ทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระในชั้นลิพิดเมมเบรน ดังนั้น NQO1 จึงมีบทบาทช่วยเพิ่มการทำงานของสารต้านอนุมูลอิสระโดยตรงเหล่านี้ให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ NQO1 ยังสามารถจับกับ 20S proteasome ป้องกันการย่อยสลายของโปรตีนที่มี half life สั้นๆเช่น p53 และ p73 ซึ่งจะถูก ubiquitination ก่อนถูกสลายด้วยเอนไซม์ (7) จิน NQO1 อยู่บนโครโมโซมที่ 16 ประกอบด้วย 6 exon และ 5 intron ที่บริเวณ promoter region ประกอบด้วย consensus sequence ที่เรียกว่า antioxidant response element (ARE) หรือ electrophile response element (EpRE) (14) การกระตุ้น ARE จะมีผลชักนำให้เพิ่มการแสดงออกของจิน NQO1 Transcription factor Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) สามารถจับกับ ARE และชักนำการแสดงออกของจินที่ down stream ของ ARE นอกจากนี้ NQO1 ยังมี glutathione S-transferase, g-glutamylcysteine ligase เป็นต้น (17) Nrf2 ถูกกระตุ้นได้ด้วย oxidative stress เช่น H_2O_2 , endotoxin, UV, proinflammatory cytokine รวมทั้งสารเคมี เช่น curcumin, isothiocyanates, BHT เป็นต้น (18)

ลักษณะทางพันธุกรรมของ NQO1 มีความหลากหลาย มี SNP สำคัญของจินนี้ 2 แบบที่พบมีผลต่อลักษณะปรากฏ (phenotype) ได้แก่ NQO1*2 และ NQO1*3 ในขณะที่ลักษณะปกติหรือ wild type เรียกว่า NQO1*1 อัลลีลแบบ NQO1*2 มีการผ่าเหล่าทำให้เกิด missense mutation ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโน NQO1 P187S ทำให้ได้เอนไซม์ที่ไม่มีการทำงาน ลักษณะทางพันธุกรรมแบบ NQO1*1/*2 จะมีการทำงานของเอนไซม์ลดลง โดยที่ NQO1*2 mRNA มี half life ไม่แตกต่างจาก NQO1*1 ในขณะที่โปรตีนเอนไซม์ NQO1*2 มี half life สั้นมากเพื่อเทียบกับ NQO1*1 ทำให้ผู้ที่มียีนลักษณะทางพันธุกรรมที่มี NQO1*2 จะมีการเกิดทำลายโดยถูก ubiquitination และสลายด้วย 20 S proteasome มีผล