

# ความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของยีนดื้อยา G2677T/A กับการเป็นมะเร็งปากมดลูก

วรรณภา เศรษฐีธรรม-อิชิเดะ<sup>1,5\*</sup>, โสภิดา ภูทอง<sup>1</sup>, ศีตกานต์ นัตพบสุข<sup>2</sup>, ดนัย ทิวาเวช<sup>3</sup>, ดาริวรรณ เศรษฐีธรรม<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup>วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

<sup>3</sup>งานชีววิทยา มะเร็ง กลุ่มงานวิจัย กองสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

<sup>4</sup>ภาควิชาภาควิชาวิทยาศาสตร์อนามัยสิ่งแวดล้อม คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>5</sup>HPV&EBV and Carcinogenesis Research Group

## The Association of *Multidrug Resistance Gene G2677T/A* Genotypes and Cervical Cancer

Wannapa Settheetham-Ishida <sup>1,5\*</sup>, Sophida Phuthong <sup>1</sup>, Sitakan Natphopsuk <sup>2</sup>, Danai Tiwawech <sup>3</sup>,  
Dariwan Settheetham <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University Khon Kaen Thailand

<sup>2</sup>Chulabhorn International College of Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand

<sup>3</sup>Biology Section, Research Division, National Cancer Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand.

<sup>4</sup>Department of Environmental Health, Faculty of Public Health, Khon Kaen University

<sup>5</sup>HPV&EBV and Carcinogenesis Research Group

**หลักการและวัตถุประสงค์:** : ยีนดื้อยา (*MDR1*) มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของ P-gp ในการขับสารพิษออกจากเซลล์ ที่ตำแหน่ง 2677 ของ *MDR1* มีลักษณะจีโนไทป์ที่แตกต่างกัน 6 แบบ ได้แก่ GG GA GT TA TT และ AA ที่อาจจะมีผลต่อการเกิดมะเร็งได้ การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ *MDR1* (G2677A/T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบ case-control study ประกอบด้วย กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma จำนวน 204 ราย และกลุ่มสตรีที่มีสุขภาพดีจำนวน 204 ราย โดยทั้งสองกลุ่มมีอายุใกล้เคียงกัน (ห่างกันไม่เกิน 5 ปี) วิเคราะห์จีโนไทป์ของ *MDR1* (G2677A/T) จากเม็ดเลือดขาว โดยใช้เทคนิค real time polymerase chain reaction ร่วมกับ TaqMan Probe ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของยีน *MDR1* (G2677A/T) กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกโดยใช้ logistic regression

**ผลการศึกษา:** ลักษณะจีโนไทป์ของยีน *MDR1* ตำแหน่ง

**Background and objectives:** The multidrug resistance 1 gene (*MDR1*) plays an important role in function of P-gp to excrete toxins from cells. A nucleotide at position 2677 of *MDR1* is polymorphic with 6 genotypes: GG GA GT TA TT and AA, an individual's genotype might contribute to carcinogenesis. This study was to investigate the association between genetic polymorphism of *MDR1* (G2677A/T) and risk for cervical cancer.

**Methods:** A case-control study conducted 204 patients with squamous cell carcinoma of cervix and 204 age-matched healthy controls (5-year interval). Genotypic *MDR1* (G2677A/T) was detected from buffy coat by using real time polymerase chain reaction with TaqMan Probe. The association between *MDR1* (G2677A/T) genotype and risk of cervical cancer was analyzed by using logistic regression.

**Results:** The association between genotype of *MDR1*

\*Correspondence : Wannapa Settheetham-Ishida Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University  
Khon Kaen Thailand Tel/Fax [66]-43-348394, E-mail address: wannapa@kku.ac.th

2677 ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูก ( $p > 0.05$ ) อย่างไรก็ตาม สตรีที่ติดเชื้อ HPV ร่วมกับการมี genotype แบบ TT จะมีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกด้วยค่า  $OR = 3.10$  (95%CI = 0.72-18.58,  $p = 0.090$ ) และ adjusted  $OR = 3.89$  (95%CI = 0.95-15.90,  $p = 0.059$ ) เมื่อนำมาปรับด้วยการสูบบุหรี่มือสองและการรับประทานยาคุมกำเนิด

**สรุป:** ความหลากหลายของจีน *MDR1* (G2677A/T) ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย แต่สตรีที่ติดเชื้อ HPV ร่วมกับการมี genotype แบบ TT จะมีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูก ดังนั้นการตรวจหาปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมอาจจะช่วยคัดกรองสตรีที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูก

**คำสำคัญ:** จีโนไทป์ จีนด้อยา G2677T/A มะเร็งปากมดลูก

at position 2677A/T cervical cancer risk was not observed ( $p > 0.05$ ). However, among positive-HPV women with TT genotype showed a trend to increased risk for cervical cancer  $OR = 3.10$  (95%CI = 0.72-18.58,  $p = 0.0904$ ) and adjusted  $OR = 3.89$  (95%CI = 0.95-15.90,  $p = 0.059$ ) for secondary smoking and contraceptive use.

**Conclusions:** Our data suggest that *MDR1* (G2677A/T) polymorphism is not associated with risk of cervical cancer in Thai women. HPV infection with TT genotype may promote cervical cancer development. Therefore, investigation of genetic risk factor may be a useful method for screen women at high risk of cervical cancer.

**Keywords:** multidrug resistance gene, G2677T/A, genotypes, cervical cancer

ศรีนครินทร์เวชสาร 2558; 30 (5): 504-510. ♦ Srinagarind Med J 2015; 30 (5): 504-510.

## บทนำ

มะเร็งปากมดลูก เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย พบมากเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งเต้านม และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 4 ของสตรีทั่วประเทศ รองจากมะเร็งท่อน้ำดี ปอด และเต้านม ตามลำดับ<sup>1</sup>

การดื้อยาของเซลล์มะเร็ง เป็นปัญหาสำคัญของการรักษาด้วยเคมีบำบัด โดยมีข้อมูลที่พบว่าการดื้อยาเกิดจากพี-ไกลโคโปรตีน (P-gp) ซึ่งเป็น ATP-dependent transporters<sup>2</sup> มีความสามารถในการขับยาออกจากเซลล์เพิ่มขึ้น P-gp เป็นโปรตีนที่อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์และคัดลอกมาจากจีนด้อยา (multi-drug resistant 1 gene, *MDR1*) ที่อยู่บนโครโมโซม 7q21.12<sup>3,4</sup> *MDR1* เป็นจีนที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรม มีรายงานที่พบว่าลักษณะทางพันธุกรรมของจีน *MDR1* ในตำแหน่ง 3435 (C3435T) อาจความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งหลายชนิด<sup>5-7</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาจีน *MDR1* ใน exon 21 ตำแหน่ง nucleotide 2677 (G2677T/A) พบว่ามีความหลากหลายทางพันธุกรรม 6 แบบได้แก่ GG, GT, GA, AA, TA และ TT<sup>8</sup> ซึ่ง Sailaja และคณะ พบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *MDR1* มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดไมอีลอยด์ โดยผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดไมอีลอยด์ จะมี *MDR1* gene polymorphisms (G2677T/A) เป็นแบบ TT genotype มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดไมอีลอยด์<sup>9</sup> และจากการศึกษาของ Ling – Hui Wang พบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *MDR1*

(G2677T/A) มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ และมะเร็งปอด เป็นต้น โดยผู้ที่มี TA genotype, AA genotype, TT genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งมากกว่าผู้ที่มี GG genotype 1.35 เท่า ( $OR = 1.348$ , 95% CI = 1.031–1.762)<sup>10</sup>

อย่างไรก็ตามข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่าง จีโนไทป์ของจีนด้อยา G2677T/A กับการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกมีไม่มากนัก และยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทยมาก่อน ดังนั้นการศึกษานี้จึงต้องการที่จะการศึกษาจีโนไทป์ของจีนด้อยา G2677T/A กับมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย เพื่อเป็นข้อมูลในการบ่งชี้ความเสี่ยงทางพันธุกรรมต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก ที่อาจนำมาใช้ในคัดกรองกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก และนำมาสู่การวางแผนทางในการป้องกันมะเร็งปากมดลูกและให้การรักษาได้อย่างเหมาะสมในอนาคต

## วิธีการศึกษา

### ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

การศึกษานี้เป็น case-control study คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจากอาสาสมัครสตรีที่มารับการตรวจรักษา ณ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น แบ่งอาสาสมัครเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma (SCCA) และกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี จำนวนกลุ่มละ 204 ราย ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสองกลุ่ม

มีอายุใกล้เคียงกัน (ต่างกันไม่เกิน 5 ปี, aged-match) อาสาสมัครแต่ละรายจะต้องไม่มีประวัติการเป็นมะเร็งชนิดอื่นๆ การฉายรังสี ผ่านการผ่าตัดมดลูก และ/หรือ ผ่านการให้ยาต้านไวรัส อาสาสมัครทุกรายจะได้รับค่าชดเชยเกี่ยวกับ วัตถุประสงค์ขั้นตอนการศึกษา และได้ลงชื่อยินยอมในแบบฟอร์มยินยอมให้ทำการศึกษา รวมทั้งตอบแบบสอบถามโดยการสัมภาษณ์เพียงคนเดียวซึ่งข้อมูลที่ใช้ในแบบสอบถามประกอบด้วย ข้อมูลพฤติกรรมการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน และพฤติกรรมการสูบบุหรี่ของคู่นอน โดยที่ข้อมูลเหล่านี้ จะศึกษาเฉพาะประวัติการใช้หรือไม่ใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน และพฤติกรรมการสูบบุหรี่ของคู่นอนเท่านั้น โดยไม่พิจารณาถึง ความถี่ ปริมาณ ขนาด หรือจำนวนครั้งที่ใช้ จากนั้นทำการเก็บตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครแต่ละคนเพื่อใช้ในการสกัด DNA โดยการศึกษาครั้งนี้ได้ผ่านการรับรองด้านจริยธรรม ของมหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE 561382

#### การศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของจีน *MDR1* (G2677T/A)

สกัดดีเอ็นเอ (genomic DNA, gDNA) จากเม็ดเลือดขาวโดยใช้ GF-1 Blood DNA Extraction Kit (Vivantis, USA) และทำการศึกษาความหลากหลายของจีน *MDR1* ในตำแหน่ง 2677 วิเคราะห์ genotype โดยใช้ 2 assay ประกอบด้วย 1) การตรวจจับอัลลีล G และ A โดย GG genotype มีความจำเพาะในการจับกับ TaqMan probe ชนิด wild-type ที่ติดฉลากด้วยสี VIC, AA genotype มีความจำเพาะในการจับกับ TaqMan probe ชนิด mutant-type ที่ติดฉลากด้วยสี FAM และ GA genotype มีความจำเพาะในการจับกับ TaqMan probe ทั้งชนิด wild-type และชนิด mutant-type 2) การตรวจจับอัลลีล G และ T โดย GG genotype มีความจำเพาะในการจับกับ TaqMan probe ชนิด wild-type ที่ติดฉลากด้วยสี VIC, TT genotype มีความจำเพาะในการจับกับ TaqMan probe ชนิด mutant-type ที่ติดฉลากด้วยสี FAM และ GT genotype มีความจำเพาะในการจับกับ TaqMan probe ทั้งชนิด wild-type และชนิด mutant-type ในขณะที่ TA genotype จะไม่มีความจำเพาะในการจับ TaqMan probe ทั้ง 2 ชนิด โดยในการทำ real-time PCR ร่วมกับ TaqMan probe ทุกครั้งใช้ double distilled water เป็น negative control

#### การวิเคราะห์ทางสถิติ

ทดสอบความถี่จีโนไทป์ของ *MDR1* (G2677T/A) ด้วย chi-square test วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ *MDR1* (G2677T/A) กับความเสี่ยงการเกิดมะเร็ง

ปากมดลูกในสตรีไทยที่รับประทานยาคุมกำเนิด การสูบบุหรี่มือสองและติดเชื้อ HPV ด้วย uni- และ multi-variate logistic regression ที่ค่า 95% confidence interval (CI) โดย โปรแกรม STATA กำหนดให้ข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ  $p < 0.05$

#### ผลการศึกษา

พบ *MDR1* ตำแหน่งที่ 2677 มีความถี่ของจีโนไทป์แบบ GG, GA, GT, TA, TT และ AA ในกลุ่มควบคุม เท่ากับ 28.92%, 2.94%, 45.10%, 6.37%, 15.69% และ 0.98% ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก มีความถี่ของ จีโนไทป์ เท่ากับ 26.96%, 4.90%, 41.18%, 3.43%, 23.04% และ 0.49% ตามลำดับ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างของ *MDR1* polymorphism ในตำแหน่ง 2677 กับความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) แต่ พบว่าลักษณะจีโนไทป์แบบ TA มีแนวโน้มที่จะลดความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกด้วยค่า OR = 0.27 (95%CI = 0.07-1.08,  $p = 0.064$ ) (ตารางที่ 1) นอกจากนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างของ *MDR1* (G2677A/T) polymorphism กับความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิด (ตารางที่ 2) หรือสูบบุหรี่มือสอง (สามสูบหรี่),  $p > 0.05$  แต่พบว่า ในกลุ่มสตรีที่ไม่สูบบุหรี่ และมีจีโนไทป์ *MDR1* (G2677T/A) แบบ TT จะมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้น โดยมีค่า OR = 4.36 (95%CI = 1.44-13.42,  $p = 0.003$ ) และ adjusted OR = 5.18 (95%CI = 1.31-20.45,  $p = 0.019$ ) เมื่อนำมาปรับด้วยการรับประทานยาคุมกำเนิดและการติดเชื้อ HPV (ตารางที่ 3) เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ *MDR1* genotypes และการติดเชื้อ HPV กับการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก ไม่พบความสัมพันธ์ของ *MDR1* (G2677A/T) polymorphism กับความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ติดเชื้อ HPV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) แต่ในสตรีที่ติดเชื้อ HPV ร่วมกับการมี *MDR1* (G2677A/T) genotypes แบบ TT จะมีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูกด้วยค่า OR = 3.10 (95%CI = 0.72-18.58,  $p = 0.090$ ) และ adjusted OR = 3.89 (95%CI = 0.95-15.90,  $p = 0.059$ ) เมื่อนำมาปรับด้วยการสูบบุหรี่มือสองและการรับประทานยาคุมกำเนิด (ตารางที่ 4)

#### วิจารณ์

มะเร็งปากมดลูกเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้มีการเสียชีวิตของสตรีไทยเป็นจำนวนมาก<sup>1</sup> มะเร็งปากมดลูกเกิดจาก

**ตารางที่ 1** สัมพันธ์ระหว่างของ *MDR1* (G2677A/T) polymorphism กับการเป็นมะเร็งปากมดลูก

<i>MDR1</i> genotype	Control n (%)	Case n (%)	Crude OR [95%CI, p]	Adjusted OR <sup>a</sup> [95%CI, p]
GG	59(28.92)	55(26.96)	1	1
GA	6(2.94)	10(4.90)	1.79 [0.54-6.38, 0.286]	1.69 [0.39-7.33, 0.484]
GT	92(45.10)	84(41.18)	0.98 [0.59 -1.61, 0.93]	0.86 [0.42-1.73, 0.667]
TA	13(6.37)	7(3.43)	0.58 [0.18-1.70, 0.27]	0.27 [0.07-1.08, 0.064]
TT	32(15.69)	47(23.04)	1.58 [0.85-2.94, 0.124]	1.59 [0.68-3.70, 0.284]
AA	2(0.98)	1(0.49)	0.54 [0.01-10.62, 0.53]	0.70 [0.01-47.98, 0.870]

OR: odds ratio, CI: confidence interval

<sup>a</sup>adjusted multiple logistic regression for partners' smoking, contraceptive use and HPV infection

**ตารางที่ 2** *MDR1* (G2677A/T) polymorphism กับการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิด

Contraceptive use	<i>MDR1</i> genotype	Control n (%)	Case n (%)	Crude OR [95%CI, p]	Adjusted OR <sup>a</sup> [95%CI, p]
No	GG	37 (35.24)	26 (29.22)	1	1
	GA	4 (3.81)	5 (5.62)	1.78 [0.34-9.80, 0.324]	2.01 [0.33-12.16, 0.446]
	GT	38 (36.19)	37 (41.57)	1.39 [0.67-2.88, 0.344]	1.34 [0.51-3.54, 0.552]
	TA	9 (8.57)	3 (3.37)	0.47 [0.08-2.17, 0.234]	0.20 [0.03-1.32, 0.094]
	TT	16 (15.24)	18 (20.22)	1.60 [0.64-4.04, 0.271]	1.12 [0.33-3.82, 0.852]
	AA	1 (0.95)	0 (0.00)	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>
	Yes	GG	22 (22.22)	29 (25.21)	1
GA		2 (2.02)	5 (4.35)	1.90 [0.27-21.46, 0.381]	1.27 [0.09-17.20, 0.859]
GT		54 (54.55)	7 (40.87)	0.66 [0.32-1.37, 0.230]	0.55 [0.19-1.58, 0.269]
TA		4 (4.04)	4 (3.48)	0.76 [0.13-4.58, 0.503]	0.38 [0.05-3.08, 0.367]
TT		16 (16.16)	29 (25.22)	1.38 [0.56-3.41, 0.448]	1.98 [0.59-6.65, 0.268]
AA		1 (1.01)	1 (0.87)	0.76 [0.01-62.22, 0.684]	0.89 [0.00-166.18, 0.964]

OR: odds ratio, CI: confidence interval

<sup>a</sup>adjusted multiple logistic regression for partners' smoking and HPV infection

<sup>b</sup>drop because confidence levels not possible with zero count cells

ตารางที่ 3 *MDR1* (G2677A/T) polymorphism กับการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่สูบบุหรี่มือสอง

Partners' smoking	<i>MDR1</i> genotype	Control n (%)	Case n (%)	Crude OR [95%CI, p]	Adjusted OR <sup>a</sup> [95%CI, p]
No	GG	32 (33.69)	11 (19.65)	1	1
	GA	1 (1.05)	4 (7.14)	11.64	6.58
				[0.96-590.26, 0.0281*]	[0.33-131.53, 0.217]
	GT	40 (42.11)	22 (39.29)	1.60	1.54
				[0.63-4.21, 0.282]	[0.49-4.84, 0.457]
	TA	8 (8.42)	1 (1.78)	0.36	0.23
			[0.01-3.33, 0.325]	[0.02-2.78, 0.249]	
	TT	12 (12.63)	18 (32.14)	4.36	5.18
				[1.44-13.42, 0.003*]	[1.31-20.45, 0.019*]
	AA	2 (2.10)	0 (0.00)	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>
Yes	GG	27 (24.76)	44 (29.73)	1	1
	GA	5 (4.59)	6 (4.05)	0.74	0.96
				[0.17-3.38, 0.438]	[0.15-6.07, 0.964]
	GT	52 (47.71)	62 (41.89)	0.73	0.61
				[0.38-1.40, 0.310]	[0.25-1.50, 0.281]
	TA	5 (4.59)	6 (4.05)	0.74	0.29
			[0.17-3.38, 0.438]	[0.04-1.84, 0.189]	
	TT	20 (18.35)	29 (19.59)	0.89	0.76
				[0.40-2.01, 0.758]	[0.25-2.27, 0.619]
	AA	0 (0.00)	1 (0.69)	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>

OR: odds ratio, CI: confidence interval, \*  $p < 0.05$ ,<sup>a</sup>adjusted multiple logistic regression for contraceptive use and HPV infection<sup>b</sup>drop because confidence levels not possible with zero count cells

หลายสาเหตุ ได้แก่ การติดเชื้อ HPV สารก่อมะเร็งต่างๆ ในสิ่งแวดล้อม เช่น คาร์บอนหรือ และสารเคมี รวมทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมที่อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก เช่น *p53*, *GSTM1*, *GSTT1* และ *MDR1* เป็นต้น P-glycoprotein (P-gp) เป็นโปรตีนที่อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ (transmembrane protein) คัดลอกจากจีน *multidrug resistant 1* หรือ *MDR1* มีบทบาทสำคัญในการขับสารก่อมะเร็งออกจากเซลล์ มีรายงานการศึกษาที่พบว่า *MDR1* มีความหลากหลายมีผลต่อการทำหน้าที่ของ P-gp และอาจส่งผลต่อการเกิดมะเร็ง<sup>11</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของ *MDR1* (G2677A/T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก ซึ่งสอดคล้องกับไม่พบความสัมพันธ์ของ *MDR1* ในตำแหน่ง C3435T ในมะเร็งเต้านมและมะเร็งกระเพาะอาหาร<sup>12,13</sup> ในขณะที่พบความสัมพันธ์ของ *MDR1* (C3435T) ในการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute lymphoblastic leukemia มะเร็งเยื่อบุช่องท้อง และมะเร็งลำไส้<sup>10,14,15</sup> อย่างไรก็ตาม *MDR1* (G2677A/T) อาจมีปฏิสัมพันธ์กับจีนอื่นหรือ gene-gene interaction ในการก่อมะเร็ง โดยพบว่า *MDR1* ในตำแหน่ง

2677 ร่วมกันตำแหน่ง 1236 มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร<sup>13</sup> โดยมีผลต่อการทำงานของ P-gp ทำให้มีความสามารถในการจับกับสารก่อมะเร็ง หรือสารพิษได้ดีขึ้นและเพิ่มการทำหน้าที่ของ ATPase ได้ด้วย<sup>16</sup>

ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานประกอบด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสตินที่มีผลต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์ที่ปากมดลูกได้<sup>17,18</sup> มีรายงานว่า การได้รับยาคุมกำเนิดเป็นระยะเวลาอันยาวนานอาจส่งผลให้เกิดมะเร็งปากมดลูกได้<sup>19-21</sup> นอกจากนี้ Castellsague และคณะ พบว่าฮอร์โมนในยาคุมกำเนิดจะส่งเสริมการติดเชื้อไวรัส HPV โดยการกระตุ้น E6 และ E7 ของ HPV ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่ปากมดลูกกลายเป็นเซลล์มะเร็ง<sup>17,22</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของลักษณะทางพันธุกรรมของ *MDR1* (G2677A/T) ร่วมกับการรับประทานยาคุมกำเนิดต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งปากมดลูก ในขณะที่มีรายงานพบว่า จีโนไทป์ของ *MDR1* (C3435T) แบบ TT จะทำให้ P-gp ทำหน้าที่ขับสารก่อมะเร็ง และสารพิษออกจากเซลล์ได้น้อยกว่าจีโนไทป์แบบ CC ดังนั้นผู้ที่มียีโนไทป์ของ *MDR1*

ตารางที่ 4 *MDR1* (G2677A/T) polymorphism กับการเป็นมะเร็งปากมดลูกในสตรีที่ติดเชื้อ HPV

Partners' smoking	<i>MDR1</i> genotype	Control n (%)	Case n (%)	Crude OR [95%CI, p]	Adjusted OR <sup>a</sup> [95%CI, p]
No	GG	49 (27.68)	12 (38.71)	1	1
	GA	6 (3.39)	1 (3.23)	0.68	0.55
				[0.01-6.53, 0.598]	[0.06-5.14, 0.603]
	GT	82 (46.33)	10 (32.25)	0.50	0.46
				[0.18-1.37, 0.129]	[0.18-1.17, 0.103]
	TA	9 (5.08)	1 (3.23)	0.45	0.49
				[0.01-3.92, 0.413]	[0.06-4.34, 0.523]
Yes	TT	29 (16.39)	7 (22.58)	0.99	0.91
				[0.29-3.09, 0.978]	[0.32-2.63, 0.863]
	AA	2 (1.13)	0 (0.00)	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>
	GG	10 (37.04)	43 (24.86)	1	1
	GA	0 (0.00)	9 (5.20)	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>
	GT	10 (37.04)	74 (42.77)	1.72	1.88
				[0.59-5.00, 0.261]	[0.70-5.08, 0.212]
Yes	TA	4 (14.81)	6 (3.47)	0.35	0.33
				[0.07-2.04, 0.145]	[0.07-1.51, 0.155]
	TT	3 (11.11)	40 (23.12)	3.10	3.89
				[0.72-18.58, 0.090]	[0.95-15.90, 0.059]
	AA	0 (0.00)	1 (0.58)	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>

OR: odds ratio, CI: confidence interval

<sup>a</sup>adjusted multiple logistic regression for partners' smoking and contraceptive use<sup>b</sup>drop because confidence levels not possible with zero count cells

(C3435T) แบบ TT จึงเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง<sup>2,16</sup>

การติดเชื้อไวรัส HPV เป็นสาเหตุหลักของการเกิดมะเร็งปากมดลูก โดยโปรตีน E6 และ E7 ของ HPV จะมีผลต่อการแบ่งเซลล์ และการทำหน้าที่ของยีนต้านมะเร็งชนิด p53 และ retinoblastoma (RB)<sup>23</sup> ที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่ปากมดลูกกลายเป็นเซลล์มะเร็ง<sup>17,22</sup> เป็นที่น่าสนใจที่พบว่าในสตรีที่การติดเชื้อไวรัส HPV และมีจีโนไทป์ของ *MDR1* (G2677A/T) แบบ TT มีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงการเป็นมะเร็งปากมดลูก 3 เท่า ทั้งนี้อาจจะมีปัจจัยร่วมอย่างอื่นที่ส่งผลต่อเพิ่มความเสี่ยงการเป็นมะเร็งปากมดลูกเช่น gene-gene interaction ที่ควรจะมีการศึกษาต่อไป

### สรุป

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของความหลากหลายของยีน *MDR1* ตำแหน่ง 2677 กับการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย รวมทั้งไม่พบความสัมพันธ์ในสตรีที่รับประทานยาคุมกำเนิด สตรีที่ได้สูบบุหรี่มีสองหรือสตรีที่

ติดเชื้อไวรัส HPV อย่างไรก็ตาม ในสตรีที่ติดเชื้อไวรัส HPV และมีจีโนไทป์แบบ TT อาจจะมีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก อื่นๆ *MDR1* (G2677A/T) อาจจะมีความสัมพันธ์ร่วมกับยีนอื่น (gene-gene interaction) เช่น *MDR1* (C1236T) หรือ *MDR1* (C3435T) ต่อการเกิดโรคมะเร็งปากมดลูก ที่ควรจะมีการศึกษาต่อไป เพื่อใช้เป็นเครื่องหมายทางพันธุกรรมในติดตามป้องกันกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลายเป็นผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ซึ่งจะช่วยให้แพทย์สามารถตรวจพบผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกในระยะเริ่มแรกได้เร็วขึ้น และทำการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่เหมาะสม

### กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนวิจัยคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ทุนอุดหนุนทั่วไป มหาวิทยาลัยขอนแก่น ทุนอุดหนุนการวิจัยสถาบันวิจัยแห่งชาติ และขอขอบคุณ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

## เอกสารอ้างอิง

1. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2554 กองสถิติสาธารณสุข สำนักงาน ปลัดกระทรวง กระทรวงสาธารณสุข
2. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007; 315: 525-8.
3. Chowbay B, Li H, David M, Cheung YB, Lee EJ. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 159-71.
4. Bodor M, Kelly EJ, Ho RJ. Characterization of the human MDR1 gene. *AAPS J* 2005; 7: E1-5.
5. Pasachan T, Settheetha-Ishida W, Natphopsuk S, et al. Association between MDR1 (C3435T) polymorphism and cervical cancer risk in Northeastern Thailand. *Thai Cancer J* 2011; 31: 164-71.
6. Marzolini C, Erik P, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 13-33.
7. Penna G, Allegra A, Alonci A, Aguenouz M, et al. MDR-1 polymorphisms (G2677T and C3435T) in B-chronic lymphocytic leukemia: an impact on susceptibility and prognosis. *Med Oncol* 2011; 28: 1549-54.
8. Jafar T, Prasad N, Agarwal V, Mahdi A, et al. MDR-1 gene polymorphisms in steroid-responsive versus steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3968-74.
9. Sailaja K, Surekha D, Nageswara D, Digimarti R, et al. Association of MDR1 gene polymorphism (G2677T) with chronic myeloid leukemia. *Biol Med* 2010; 2: 17-21.
10. Wang LH, Song YB, Zheng WL, Jiang L, Ma WL. The association between polymorphisms in the MDR1 gene and risk of cancer: a systematic review and pooled analysis of 52 case-control studies. *Cancer Cell Int* 2013; 13: 46-58.
11. Milojkovic M, Milacic N, Radovic J, Ljubisavljevic S. MDR1 gene polymorphisms and P-glycoprotein expression in respiratory diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014; 158.
12. Rubis B, Holysz H, Barczak W, Gryczka R, Lacinski M, Jagielski P, et al. Study of ABCB1 polymorphism frequency in breast cancer patients from Poland. *Pharmacol Rep* 2012; 64: 1560-6.
13. Zebrowska M, Salagacka A, Jelen A, Jesionek-Kupnicka D, Mirowski M, Balcerczak E. Is the ABCB1 Gene Associated with the Increased Risk of Gastric Cancer Development?-Preliminary Research. *Pathology Research and Practice* 2014; 210: 872-8.
14. Kurzawski M, Drozdziak M, Suchy J, Kurzawski G, Bialecka M, Gornik W, et al. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in colon cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 389-94.
15. Mrozikiewicz PM, Seremak-Mrozikiewicz A, Semczuk A, Landt O, Breborowicz GH, Drews K. The significance of C3435T point mutation of the MDR1 gene in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 728-31.
16. Brambila-Tapia AJ. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications. *Rev Invest Clin* 2013; 65: 445-54.
17. Gariglio P, Gutierrez J, Cortes E, Vazquez J. The role of retinoid deficiency and estrogens as cofactors in cervical cancer. *Arch Med Res* 2009; 40: 449-65.
18. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 35-45.
19. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2013; 22: 1931-43.
20. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159-67.
21. Urban M, Banks E, Egger S, Canfell K, O'Connell D, Beral V, et al. Injectable and Oral Contraceptive Use and Cancers of the Breast, Cervix, Ovary, and Endometrium in Black South African Women: Case-Control Study. *Plos Medicine* 2012; 9.
22. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental cofactors in HPV carcinogenesis. *Virus Research* 2002; 89: 191-9.
23. de Freitas AC, Coimbra EC, Leitao Mda C. Molecular targets of HPV oncoproteins: potential biomarkers for cervical carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1845: 91-103.

