

p53 : บทบาทและความสำคัญต่อโรคมะเร็ง

นภาพรณ จารุรักษ์*

Charuruks N. p53: Its implication on clinical oncology. Chula Med J 1995; Nov ; 39 (11) : 779-789

The current concept of a carcinogenesis consists of multiple accumulations of diverse genetic and epigenetic events. These genetic events fall mainly into two distinct categories: activation of protooncogenes and inactivation of tumor-suppressor genes. The p53 gene encompasses 16 to 20 kb of DNA on the short arm of human chromosome 17 at position 17p13.1. This gene encodes a 393-amino acid nuclear phosphoprotein (53 kd in molecular weight). The p53 protein exerts a tumor-suppressive or negative growth effect by acting as a cell-cycles checkpoint to block cell division before DNA replication at the late G1 phase. The protein also plays a role in programmed cell death. The loss of normal p53 function is associated with cell transformation in vitro and development of neoplasm in vivo. Alterations at the p53 gene or protein have turned out to be the most common changes yet identified in human cancers. The changes in the p53 gene and protein could potentially be used in clinical oncology to screen patients (this facilitating an early diagnosis), for prognostic evaluation, to tailor treatment of individual patients, or to assess the response to therapy. This review describes the p53 gene and its implications in the pathogenesis, prognosis, and therapy of human cancer.

Key words : p53, Tumor-suppressor gene, Oncology.

Reprint request : Charuruks N, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. October 15, 1995.

ในปัจจุบันเชื่อว่าการเกิดโรคมะเร็งเกิดขึ้นเป็นขั้นตอนหลายขั้นตอน (multistep tumorigenesis) โดยเริ่มต้นจาก initiation, สู่ promotion, สู่ premalignant progression, และสู่ malignant conversion ในที่สุดซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างจาก เซลล์ปกติเป็น hyperplasia, dysplasia และกลายเป็นเซลล์มะเร็งไปในที่สุด⁽¹⁻³⁾ โดยมีการสะสมความผิดปกติของยีนเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เริ่มต้นด้วยความผิดปกติของยีนสำคัญ 2 ชนิด ชนิดใดชนิดหนึ่งหรือทั้งสองชนิด คือ ยีน มะเร็ง (oncogenes) และ/หรือ ยีนกดมะเร็ง (tumor-suppressor genes)^(4,5) ทำให้การควบคุมวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle) และการแบ่งตัว (proliferation) ผิดปกติไป ก่อให้เซลล์เกิดการสะสมยีนผิดปกติตามมาและเพิ่มขึ้น

เรื่อยๆ และกลายเป็นเซลล์มะเร็งไปในที่สุด⁽⁶⁻⁸⁾ ยีน p53 เป็นยีนกดมะเร็งที่ถูกพบว่ามีความผิดปกติบ่อยที่สุดในโรคมะเร็ง เกือบทุกชนิดและในอัตราที่สูง (รูปที่ 1)⁽⁹⁾, เป็นยีนที่ได้รับความสนใจ สูงสุดและถูกจัดให้เป็นสารอณูชีวโมเลกุลแห่งปี (molecular of the year) โดยนิตยสาร Science (Science Magazine) ในปี พ.ศ. 2536⁽¹⁰⁾ ในปัจจุบัน p53 ยังคงความเป็น ยีนที่ได้รับความสนใจและถูกศึกษามากที่สุดยีนหนึ่ง ทั้งในด้าน การเกิดโรคมะเร็ง (tumorigenesis), ^(6-8,11) การป้องกัน (prevention), การดื้อยาหรือดื้อต่อการรักษา (therapeutic resistance), และการรักษามะเร็ง (therapy) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระดับยีน (gene therapy)⁽¹²⁾

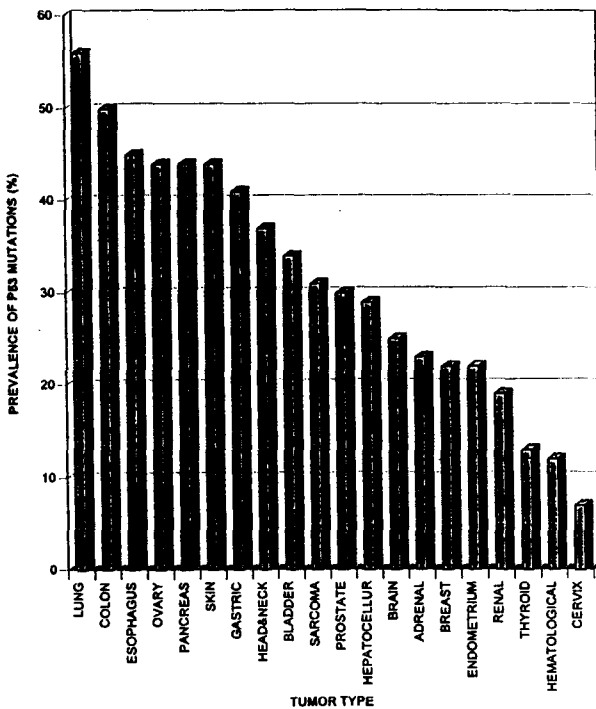


Figure 1. Prevalence of p53 mutations in cancers. (Modified from Grunblatt MS, et al : Cancer Res 1994;54:4855-78)



Figure 2. The p53 gene encompasses 16 to 20 kb of DNA on the short arm of human chromosome 17 at position 17 p13.1 (Modified from Hesketh R. The Oncogene Handbook.1994)

โครงสร้างและหน้าที่

ยีน p53 ประกอบด้วย deoxyribonucleic acid (DNA) ยาวประมาณ 16-20 kb อยู่บน แขนข้างสั้นของโครโมโซมที่ 17 ตำแหน่งที่ 17p13.1 (รูปที่ 2) แบ่ง

เป็น 11 exons (รูปที่ 3) ยีน p53 ทำหน้าที่ผลิตโปรตีน p53 ซึ่งเป็น nuclear phosphoprotein ประกอบด้วยกรดอะมิโน (amino acid) 393 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 53 kd ยีน p53 ที่ปกติ เรียกว่า wild-type p53

(wt-p53) ทำหน้าที่สร้างโปรตีน p53 ที่ปกติ ซึ่งมีอายุสั้น (half life 5-20 นาที) เมื่อเปรียบเทียบกับโปรตีน p53 ที่ผิดปกติ ซึ่งมีอายุยืนยาวกว่ามาก (half life 4-20 ชั่วโมง) โปรตีน p53 ประกอบด้วย domain ที่สำคัญ 5 domains (รูปที่ 4)⁽¹³⁾ domains ที่ II ถึง V สร้างจาก exons ที่ 5 ถึง 8 ความผิดปกติที่สำคัญและพบบ่อยที่สุดที่ทำให้การสร้างโปรตีน p53 เกิดผิดปกติ และเป็นสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งคือ mutation (ตารางที่ 1) และกว่าร้อยละเก้าสิบของ mutation เกิดบน exons ที่ 5 ถึง 8 และทำให้เกิดความผิดปกติต่อโปรตีน p53 ที่ตำแหน่งระหว่าง codons ที่ 120 ถึง 290 โดยประมาณ ครั้งหนึ่ง พบบน Codons ที่ 175, 248, 249, 273, และ 282 (รูปที่ 5) บริเวณนี้จึงถูกเรียกว่า hot spot^(11,14) นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่นๆ ที่ทำให้โปรตีน p53 สูญเสีย

หน้าที่ไป (ตารางที่ 2) เช่น ถูกจับโดยโปรตีนที่สร้างจากเชื้อไวรัสที่ก่อมะเร็ง (viral oncoproteins) เช่น SV40 large T antigen, adenovirus E1B protein, papillomavirus E6 protein, HBxAg ของ hepatitis virus (HBV), EBNA-5 และ BZLF 1 ของ Epstein-Barr virus (EBV) เกิดเป็น สารประกอบชนิดใหม่ที่ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ หรือถูกทำลายเร็วขึ้นด้วย E6 protein, การจับกับโปรตีน MDM2 ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบว่าสูงกว่าปกติในโรคมะเร็ง ชนิด sarcomas ทำให้โปรตีน p53 ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ นอกจากนี้ในโรคมะเร็งเต้านมโปรตีน p53 ไม่สามารถถูกเคลื่อนย้ายจาก cytoplasm เข้าสู่ nucleus ทำให้โปรตีน p53 ไม่สามารถทำการควบคุมวัฏจักรของเซลล์ให้ดำเนินต่อไปได้อย่าง เป็นปกติ^(11,15)

Structure of the mouse p53 gene

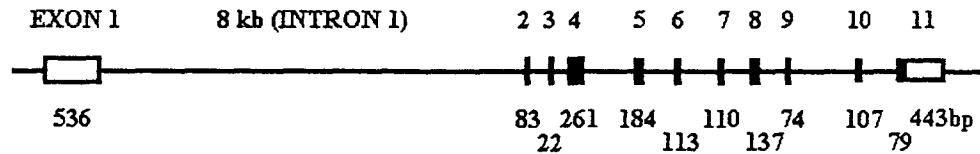


Figure 3. The p53 gene is composed of 11 exons, the first of which is noncoding and localized 8 to 10 kb away from exon 2 through 11. (opened bar = non-coding exon, closed bar = coding exon) [Modified from Hesketh R. The Oncogene Handbook.1994]

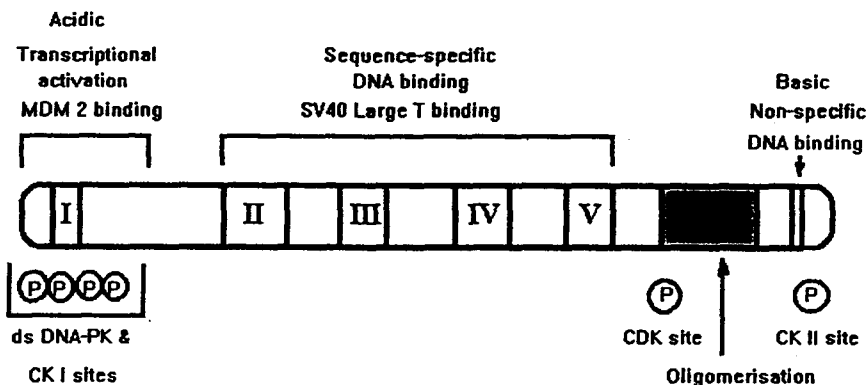


Figure 4. Functional domains of p53, in mammals has revealed five highly conserved domains, four of which full with in exons 5 through 8. Most p53 gene alterations are the missense mutation, and most frequently located in the conserved areas. (Modified from Lane DP: Bri Med Bull 1994;50(3):582-99)

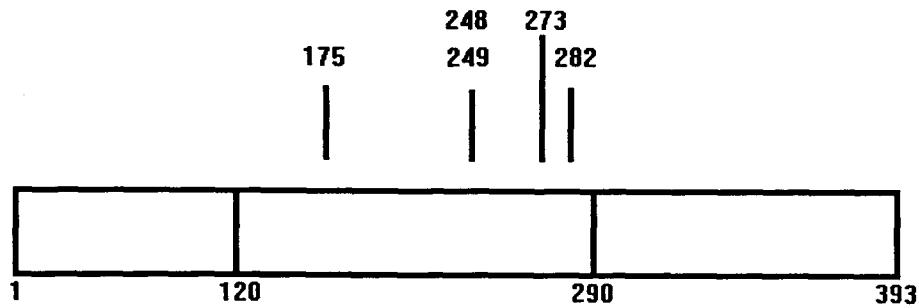


Figure 5. Sites of mutation in p53. The human p53 gene encodes a protein of 393 amino acids. Nearly all of the mutations in human tumors fall between codons 120 and 290 (filled area) and about half alter codons 175, 248,249,273,or 282.

Table 1. Genetic alteration in the p53 gene.

Missense mutation: the most frequent genetic change (> 50%) in human cancer; involving almost all tumor types, especially carcinomas of the colorectum, lung, esophagus, stomach, liver, breast, and bladder
Nonsense or splice site mutation: found in up to 5% of lung, esophageal, and other carcinomas.
Gene rearrangement: frequently associated with osteosarcomas, soft tissue sarcomas, lymphomas and chronic myelogenous leukemias.
Allelic losses: occur in occasional tumors of several types, eg, colorectal neoplasms, breast cancers, esophageal carcinomas, lymphomas, and osteosarcomas.
Germline mutation: associated with the Li - Fraumeni syndrome and a small number of patients with sarcomas, second malignant neoplasms, childhood leukemias, and breast cancers.

Table 2. Functional inactivations of the p53 protein.

Binding to E6 oncoprotein of human papillomaviruses: involving HPV - associated carcinomas, those of anogenital tract in particular.
Binding to EBNA - 5 and BZLF1 of EBV: involving in EBV - associated nasopharyngeal carcinomas and lymphomas.
Binding to HBxAg: encountered in primary hepatocellular carcinomas.
Binding to cellular oncoprotein MDM2: seen in up to one third of sarcomas.
Sequestering or dislocation of the p53 protein in the cell cytoplasm: up to one third of breast carcinomas with wild - type p53 have the p53 protein localized in the cytoplasm of cancer cells (where it cannot function); occurs in a small number of colorectal carcinomas as well.

โปรตีน p53 มีหน้าที่หลายประการ (ตารางที่ 3) เพื่อควบคุมให้เซลล์ดำรงอยู่อย่างเป็นปกติ หน้าที่ที่สำคัญของโปรตีน p53 คือ ทำหน้าที่เป็นผู้ตรวจสอบความผิดปกติที่อาจจะเกิดขึ้นในระยะ G1 (G1 checkpoint) โดยเซลล์ที่เป็นปกติจะผ่านขั้นตอนต่างๆ ของวัฏจักรเซลล์ไปจนแบ่งตัว โดยได้รับการตรวจหาความผิดปกติ หรืออันตรายที่อาจจะเกิดขึ้นกับเซลล์เนื่องจากถูกรังสีอัลตราไวโอเลต (UV light), สารกัมมันตรังสี, สารเคมี หรือเคมีบำบัด เป็นต้น โปรตีน p53 ที่ปกติจะหยุดวัฏจักรของเซลล์ไว้ที่ G1 ระยะเวลาหนึ่งเพื่อให้เซลล์ได้มีโอกาสแก้ไขความผิดปกติที่เกิดขึ้นก่อนที่เซลล์จะผ่านขั้นตอนต่างๆ ของวัฏจักรเซลล์ไปสู่การแบ่งตัว หรือหากไม่สามารถแก้ไข ได้ก็กระตุ้นให้เซลล์เข้าสู่โปรแกรมการตายที่เรียกว่า programmed cell death หรือ apoptosis เพื่อให้เซลล์ที่ปกติดำรงอยู่ต่อไปและเจริญเติบโตโดยเซลล์ที่ผิดปกติต้องได้รับการแก้ไขให้เป็นปกติ หรือหากแก้ไขไม่ได้ก็ถูกทำลายไป (รูปที่ 6) ฉะนั้นความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับยีน p53 หรือโปรตีน p53 ก็ตาม และทำหน้าที่ของโปรตีน p53 ผิดปกติไปหรือไม่ทำงาน ความผิดปกติในระดับยีนอื่นๆ จะสะสมและทวีเพิ่มขึ้น เซลล์ที่ผิดปกติเหล่านี้จะแบ่งตัว และเพิ่มจำนวนมากขึ้น และมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด^(7,11,15,16)

การเกิดโรคมะเร็งของศีรษะและคอ (head and neck cancer) ซึ่งยีน p53 มีความผิดปกติในระยะแรกๆ ตั้งแต่ในเซลล์ที่มีลักษณะรูปร่างเป็นปกติในชั้นเนื้อของผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและคอ ในขณะที่เดียวกันก็ตรวจพบความผิดปกติของโครโมโซมที่ 9, 17 เป็นต้น ตั้งแต่ในระยะดังกล่าว โดยมีจำนวนร้อยละของ prevalence ที่ใกล้เคียงกัน รวมทั้งแสดงความเป็นไปได้ที่สูงว่าโปรตีน p53 ที่ผิดปกตินี้มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติในระดับยีน^(8,17) แต่ในขณะที่เดียวกันในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer) ความผิดปกติของยีน p53 และโปรตีน p53 กลับพบในระยะท้ายของการเกิดโรคมะเร็ง⁽¹⁸⁾ นี่ย่อมแสดงว่า ยีน p53 และโปรตีน p53 ยังมีหน้าที่อื่นที่รอการค้นพบอยู่ รวมทั้งยังมียีนและกลไก อื่นในการก่อให้เกิดโรคมะเร็งที่ยังรอการศึกษาค้นคว้าต่อไป ยีน p53 และโปรตีน p53 อาจมีความสำคัญต่อเซลล์ในเนื้อเยื่อที่แตกต่างกันของอวัยวะที่ต่างกันในระดับต่างกันด้วย แม้จะพบความผิดปกติในโรคมะเร็งเกือบทุกชนิดแต่ก็พบในอัตราร้อยละที่แตกต่างกัน คำตอบของข้อสงสัยเหล่านี้ยังรอการพิสูจน์และการศึกษาค้นคว้า อย่างไรก็ตาม ยีน p53 และโปรตีน p53 ได้แสดงให้เห็นถึงบทบาทและความสำคัญของตัวมันเองใน การก่อให้เกิดโรคมะเร็งหากผิดปกติไป

Table 3. Biochemical and Biologic Functions of Wild - Type p53

Biochemical functions

- Binds DNA in a sequence - specific manner
- Activates transcription from promoters with p53 DNA - binding sites
- Represses transcription from a variety of promoters without p53 DNA - binding sites
- Stimulates annealing of single - stranded DNA
- Inhibits helicase activity
- Inhibits DNA replication

Biologic functions

- Induces G1 growth arrest
- Inhibits tumor - cell growth
- Preserves genetic stability

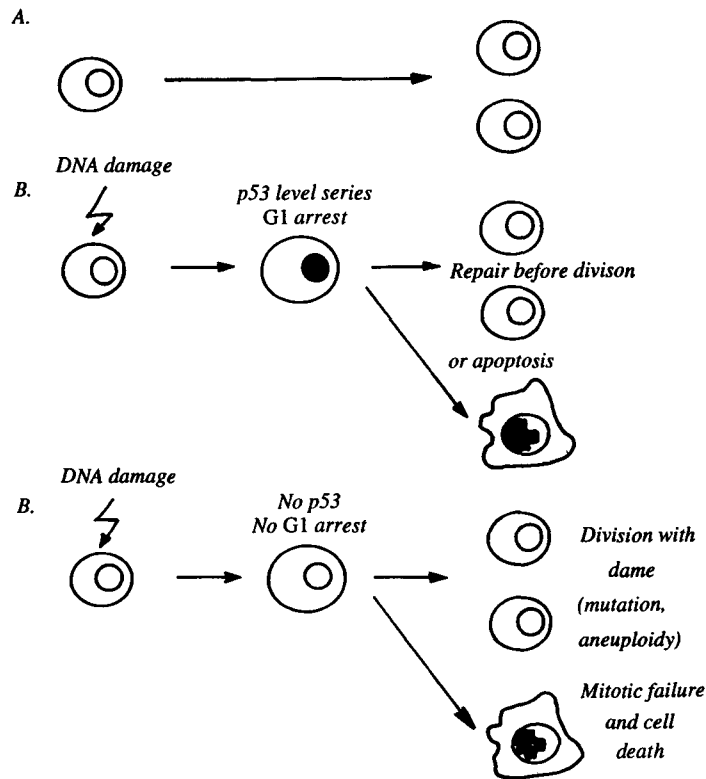


Figure 6. A model for the function of p53. A.) Normal cell division, for which p53 is not required. B.) In the response of a normal cell to DNA damage, the genome-guarding function of p53 is induced to activated the cell-cycle checkpoint in G1 for repairing the damaged DNA prior to replication. C.) In cell lacking normal p53 function, replicate damaged DNA, resulting in mutation, aneuploidy, mitotic failure and cell death. Malignant clones arise from the survivors of this genetic scrambling.

(Modified from Lane DP: Nature 1992;358:15-6)

กลไกที่ p53 ทำหน้าที่ตรวจสอบควบคุมการหยุดวัฏจักรของเซลล์ไว้ที่ G1

เชื่อว่าโปรตีน p53 ทำหน้าที่ควบคุมให้เกิดการหยุดของวัฏจักรของเซลล์ไว้ที่ G1 โดยการควบคุมยีน p21 WAF1/CIP1 ให้ผลิตโปรตีน p21 (21 kd) ซึ่งทำหน้าที่ กัดการทำงานของสารประกอบ cyclin-dependent kinase complexes (cdk inhibitor) ซึ่ง กัดการทำงานของสารประกอบ cyclin-dependent

kinase complexes นี้ ทำให้ โปรตีน pRb (Retinoblastoma gene product) ไม่ถูก phosphorylation โปรตีน pRb ที่ไม่ถูก phosphorylation นี้จะจับกับ E2F เกิดเป็นสารประกอบ E2F-pRb complexes และไปหยุดการสร้างโปรตีนอื่นๆ ที่จำเป็นสำหรับเซลล์ที่จะเข้าสู่ระยะ S ในวัฏจักรของเซลล์ ฉะนั้นเซลล์จึงถูกหยุดไว้ที่ระยะ G1 บางคนก็เรียกว่า G1-S เพราะเป็นระยะต่อ ที่จะเข้าสู่ระยะ S นั้นเอง (รูปที่ 7)⁽¹⁵⁾

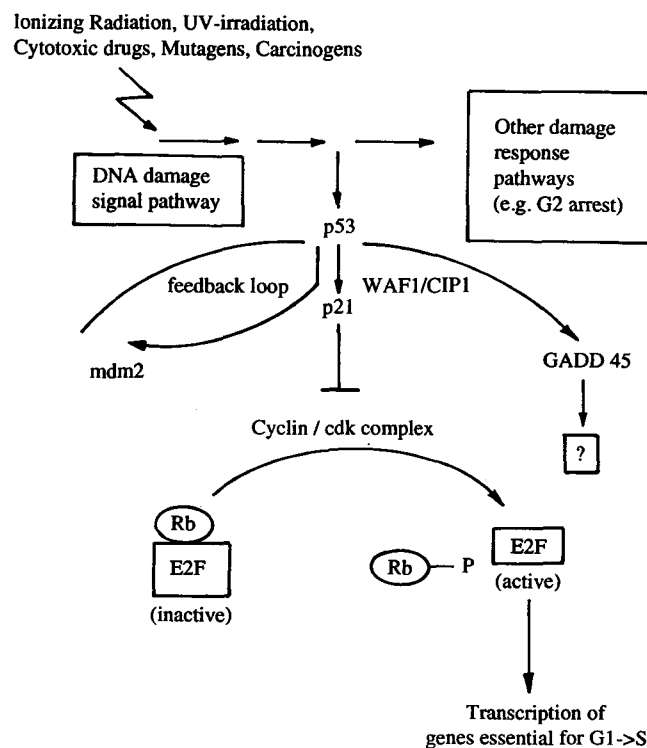


Figure 7. DNA damages initiate a signal transduction pathway resulting in the induction of p53 protein levels. p21 WAF1/CIP1 may contribute to the G1 arrest by inhibiting the activity of G1 cyclin/cdk complexes, preventing the phosphorylation of pRb, and thereby the release of active E2F transcription factor. Note that the p21 protein may act through other mechanisms to influence cell cycle controls. Interestingly, p53-dependent expression of the mdm2 gene interaction has been described as a feedback loop, possibly explaining the cell's recovery from G1 arrest. The GADD45 gene product influence; the cell cycle or apoptosis by a mechanism yet to be elucidated.

(Modified from Wu X, et al: Genes Dev 1993;7(7A): 1126-32)

ในขณะที่เดียวกันพบว่าเมื่อเซลล์ได้รับอันตราย ยีน p53 จะถูกกระตุ้นให้ทำงาน และสร้างโปรตีน p53 ขึ้นนั้น ก็มีการกระตุ้นยีน GADD 45 (Growth Arrest and DNA Damage 45) โปรตีน GADD 45 ที่ถูกสร้าง มากเกินปกตินี้จะกวดการ เจริญของเซลล์ (proliferation) แต่กลไกยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด^(15,19-21) นอกจากนี้โปรตีน p53 ยังกระตุ้นการสร้างโปรตีน mdm2 ซึ่งโปรตีน mdm2 ที่สูงกว่าปกติ นี้จะย้อนกลับมาจับกับโปรตีน p53 ทำให้

โปรตีน p53 ไม่สามารถทำหน้าที่ตามปกติต่อไปได้ เชื่อว่าโปรตีน mdm2 นี้ อาจทำหน้าที่เป็นผู้ควบคุมโปรตีน p53 อีก ที่หนึ่ง (negative feedback control) เชื่อว่า เมื่อยีนที่ผิดปกติได้รับการซ่อมแซมแก้ไขในขณะที่เซลล์ ถูกหยุดไว้ที่ระยะ G1 เสร็จลงแล้ว โปรตีน mdm2 ที่สูง ขึ้นก็จะหยุดการทำงานของโปรตีน p53 ทำให้เซลล์ ดำเนินไปตามวัฏจักรของมันต่อไปนั่นเอง⁽²²⁻²⁴⁾

โปรตีน p53 และ apoptosis

กลไกที่โปรตีน p53 ควบคุม apoptosis นี้ยังไม่เป็นที่ทราบกันแน่ชัด เชื่อว่า phosphorylation เป็นกลไกสำคัญ โดยกระตุ้นสารประกอบ cyclin B-cdc 2, cdc 2 เป็น serine/threonine cyclin dependent kinase ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมวัฏจักรของเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะ G₂ สู่ระยะ M การกระตุ้น cdc 2 ทำให้เซลล์ถูกหยุดไว้ที่ระยะ G₂/M และทำให้เซลล์เกิด apoptosis ไปในที่สุด⁽²⁵⁾ cdc 2 นี้ยังกระตุ้นให้เกิด apoptosis โดยการควบคุม T cell cytotoxic peptide fragmentin-2 ด้วย⁽²⁶⁾ นอกจากนี้โปรตีน p53 ยังควบคุมยีน BAX และ bcl-2 เชื่อว่าโปรตีน p53 เปลี่ยนแปลงอัตราส่วนระหว่างโปรตีน BAX และ bcl-2 โดยเพิ่ม BAX ให้สูงขึ้นทำให้เซลล์เข้าสู่ apoptosis⁽²⁷⁾

ความผิดปกติของยีน p53 และการรักษาโรคมะเร็ง

ข้อมูลจากการศึกษาได้ชี้ให้เห็นว่า wt-p53 มีความสำคัญและจำเป็นสำหรับการกระตุ้นให้เกิด apoptosis ฉะนั้นการรักษาโรคมะเร็งโดยใช้รังสีรักษาหรือเคมีบำบัด ในเซลล์มะเร็งที่เกิดความผิดปกติของโปรตีน p53 จึงเป็นไปได้ที่จะเกิดปัญหาการติดต่อกับการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยานั้นพบว่าความผิดปกติของยีน p53 เกี่ยวข้องกับการติดต่อยาเคมีบำบัดและลดอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยลง, นอกจากนี้การเกิด relapse, การลดลงของ survival rate, และการเกิด remission ใน Acute lymphoblastic leukemia (ALL) ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความผิดปกติของโปรตีน p53 สูงกว่ากลุ่มที่โปรตีน p53 เป็นปกติ,^(28,29) หรือการลดการเกิด remission ในผู้ป่วย B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-cell CLL),^(30,31) รวมทั้งใน Myeloid dysplastic syndrome (MDS), Acute myeloid leukemia (AML), และ Chronic myelogenous leukemia (CML)⁽³¹⁾ ใน solid tumors ก็พบว่าความผิดปกติของ p53 นั้น เกี่ยวข้องกับผลการรักษาที่ไม่ได้ผลดี เช่น โรคมะเร็งเต้านม,^(32,33) โรคมะเร็งของศีรษะและคอ,⁽¹⁷⁾ Wilms tumor,⁽³⁴⁾ โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่^(35,36) เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าโปรตีน p53 ที่ผิดปกตินี้สามารถกระตุ้นยีน MDR1 (multidrug resistance 1 gene) ซึ่งผลิต P-glycoprotein ซึ่งมีความสามารถป้องกันยาบางชนิดไม่ให้สะสมในเซลล์ ทำให้เซลล์รอดพ้นจากการทำลายของยานั้นๆ⁽³⁷⁾

เนื่องจากความผิดปกติของยีน p53 และโปรตีน p53 เกี่ยวข้องกับผลการรักษา ผู้ป่วยโรคมะเร็ง การตรวจหาความผิดปกติของยีน p53 และโปรตีน p53 จึงสามารถนำมาใช้เป็นปัจจัยหนึ่งในการตัดสินใจวางแผนการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อไป รังสีรักษา และเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีความผิดปกติของยีน p53 และโปรตีน p53 อาจต้องการการปรับปรุงให้เหมาะสมยิ่งขึ้น รวมทั้งการหาแนวทาง การรักษาใหม่สำหรับผู้ป่วยเหล่านี้ด้วยเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันได้มี การพยายามสอดใส่ยีน p53 ที่ปกติ (gene therapy) ลงไปในเซลล์มะเร็งที่มีความผิดปกติของยีน p53 แม้จะยังอยู่ในขั้นการศึกษาขั้นต้นว่าทดลอง แต่ผลที่ได้รับจากการสอดใส่ยีน p53 ที่ปกติลงไปในเซลล์มะเร็งดังกล่าวสามารถกระตุ้นให้เกิด apoptosis ขึ้นได้⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ หรือจากความรู้ที่ทราบว่า adenovirus สายพันธุ์ที่ไม่สามารถผลิตโปรตีน E1B55K สามารถเจริญในเซลล์ที่มีความผิดปกติของโปรตีน p53 และสามารถทำลายเซลล์เหล่านี้ได้⁽¹²⁾

สรุป

ยีน p53 ที่เป็นปกติมีความจำเป็นสำหรับเซลล์เพื่อควบคุมให้เซลล์เจริญเติบโตอย่างเป็นปกติ โปรตีน p53 ที่ปกติทำหน้าที่สำคัญในการควบคุมวัฏจักรของเซลล์ โดยทำหน้าที่เป็น G₁ checkpoint และควบคุมการเกิด apoptosis โดยที่ความผิดปกติของโปรตีน p53 ส่วนใหญ่นั้นเกิดจาก mutations การสูญเสียหน้าที่ G₁ checkpoint เชื่อว่าก่อให้เกิดความผิดปกติของยีนอื่นๆ ตามมา และสะสมทวีขึ้นจนกระทั่งกลายเป็นเซลล์มะเร็ง เซลล์มะเร็งที่เกิดจากความผิดปกติของโปรตีน p53 นี้ก่อให้เกิดปัญหา ต่อการรักษาทั้งในโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา และโรคมะเร็งของอวัยวะอื่นๆ ส่วนการสูญเสียการ

ควบคุมการเกิด apoptosis ทำให้เซลล์มะเร็งที่มีความผิดปกติของ โปรตีน p53 นี้ เกิดการติดต่อกับเคมีบำบัด และรังสีรักษาตามมา ในโรคมะเร็งบางชนิด ที่พบความผิดปกติของโปรตีน p53 ได้ตั้งแต่เซลล์ยังมีรูปร่างปกติ เช่น โรคมะเร็งของศีรษะและคออาจใช้ความผิดปกติของโปรตีน p53 นี้ เป็น tumor marker เพื่อการ วินิจฉัยในกรณีที่เกิดความสงสัย ความผิดปกติของโปรตีน p53 นี้ยังสามารถใช้เป็นตัวทำนายโรค (prognostic factor) นอกจากนี้ยังช่วยให้แพทย์ตัดสินใจให้การรักษาได้รวดเร็วถูกต้องขึ้น ในอนาคตอันใกล้นี้อาจจะต้องมีการปรับปรุงการรักษาให้เหมาะสมยิ่งขึ้นสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งที่พบความผิดปกติของโปรตีน p53 รวมทั้งการรักษาใหม่ๆ ไม่ว่าจะเป็นการสอดใส่ยีน p53 ที่ปกติลงไปเซลล์มะเร็ง หรือการทำลายเซลล์ที่มีความผิดปกติของโปรตีน p53 อาจเป็นไปได้ทั้งการป้องกันและการรักษาโรคมะเร็งในอนาคต.

อ้างอิง

1. Farber E. The multistep nature of cancer development. *Cancer Res* 1984 Oct; 44 (10): 4217-23
2. Butterworth BE, Goldsworthy TL. The role of cell proliferation in multistage carcinogenesis. *Proc Society Exp Biol Med* 1991 Nov; 198 (2): 683-7
3. Yuspa SH, Dlugosz AA, Cheng CK. Role of oncogenes and tumor suppressor genes in multistage carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1994 Nov; 103 (5 Suppl): 90S - 95S
4. Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991 Jan 25; 64 (2): 235-48
5. Marshall CJ. Tumor suppressor genes. *Cell* 1991 Jan 25; 64 (2): 313-26
6. Tlsty TD, Briot A, Gualberto A, Hall I, Hess S, Hixon M, Kuppaswamy D, Romanov S, Sege M, White A. Genomic instability and cancer. *Mutation Res* 1995 Jul; 337 (1): 1-7
7. Smith ML, Fornace AJ Jr. Genomic instability and the role of p53 mutations in cancer cells. *Curr Opin Oncol* 1995 Jan; 7 (1): 69-75
8. Charuruks N, Voravud N. p53 overexpression exerts influence on genetic instability in premalignant lesions and associates with poor prognosis in head and neck cancer. (in preparation)
9. 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 Sep 15; 54 (18): 4855-78
10. Culotta E, Koshland DE Jr. Molecular of the year. *Science* 1993 Dec 24; 262 (5142): 1953-61
11. Chang F, Syrjanen S, Syrjanen K. Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. *J Clin Oncol* 1995 Apr; 13 (4): 1009-22
12. Lowe SW. Cancer therapy and p53. *Curr Opin Oncol* 1995 Jun; 7 (6): 547-53
13. Hesketh R. *The Oncogene Handbook*. London: Academic Press, 1994.
14. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancer. *Science* 1991 Jul 5; 253 (5015): 49-53
15. Leonard CJ, Canman CE, Kastan MB. The role of p53 in cell-cycle control and apoptosis: implications for cancer. In: De vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed. *Important Advances in Oncology*. Phila-

- delphia: JB Lippincott, 1995: 33-42
16. Martin SJ, Green DR. Apoptosis and cancer: the failure of controls on cell death and cell survival. *Crit Rev Oncol/Hematol* 1994 Feb; 18 (2): 137-53
 17. Charuruks N, Voravud N. Genetic instabilities of chromosomes 9, 17 and accumulation of p53 overexpression during multistage tumorigenesis in head and neck cancer. (in preparation)
 18. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989; 244 (4901): 217-21
 19. Kastan MB, Zhan Q, el Deiry WS, Carrier F, Jack T, Walsh WV, Plunkett BS, Vogelstein B, Fornace AJ Jr. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD 45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell* 1992 Nov 13; 71 (4): 587-97
 20. Zhan Q, Bae I, Kastan MB, Fornace AJ Jr. The p 53-dependent gamma-ray response of GADD 45. *Cancer Res* 1994 May 15; 54 (10): 2755-60
 21. Zhan Q, Carrier F, Fornace AJ Jr. Induction of cellular p53 activity by DNA-damaging agents and growth arrest [published erratum appears in *Mol Cell Biol* 1993 Sep; 13 (9): 5928] *Mol Cell Biol* 1993 Jul; 13 (7): 4242-50
 22. Chen Cy, Oliner JD, Zhan Qm, Fornace AJ Jr, Vogelstein B, Kastan MB. Interactions between p53 and mdm2 in a mammalian cell cycle checkpoint pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 Mar 29; 91 (7): 2684-8
 23. Barak Y, Juven T, Haffner R, Oren M. mdm2 Expression is induced by wild type p53 activity. *EMBO J* 1993 Feb; 12 (2): 461-8
 24. Wu X, Bayle JH, Olson D, Levine AJ. The p53-mdm-2 autoregulatory feedback loop. *Genes Dev* 1993 Jul; 7 (7A): 1126-32
 25. Bischoff JR, Friedman PN, Marshak DR, Prives C, Beach D. Human p53 is phosphorylated by p60-cdc2 and cyclin B-cdc2. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1990; 87 (12): 4766-70
 26. Shi L, Hishioka WK, Th'ng J, Bradbury EM, Litchfield DW, Greenberg AH. Premature p34 cdc2 activation required for apoptosis. *Science* 1994 Feb 25; 263 (5150): 1143-5
 27. Miyashita T, Krajewski S, Krajewski M, Wang HG, Lin HK, Liebermann DA, Hoffman B, Reed JC. Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo. *Oncogene* 1994 Jun; 9 (6): 1799-805
 28. Hsiao MH, Yu AL, Yeargin J, Ku D, Haas M. Nonhereditary p53 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia are associated with the relapse phase. *Blood* 1994 May 15; 83 (10): 2922-30
 29. Diccianni MB, Yu J, Hsiano M, Mukherjee S, Shao LE, Yu AL. Clinical significance of p53 mutations in relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1994 Nov 1; 84 (9): 3105-12

30. El Rouby S, Thomas A, Costin D, Rorenberg PR, Potmesil M, Silber R, Newcomb EW. p53 Gene mutation in B-cell chronic lymphoblastic leukemia is associated with drug resistance and is independent of MDR 1/MDR 3 gene expression. *Blood* 1993 Dec 1; 82 (11): 3452-9
31. Wattel E, Preudhomme C, Hecquet B, Vanrumbeke M, Quesnel B, Dervite I, Morel P, Fenaux P. p53 mutations are associated with resistance to chemotherapy and short survival in hematologic malignancies. *Blood* 1994 Nov 1; 84(9): 3148-57
32. Peyrat JP, Bonnetterre J, Lubin R, Vanlemmens L, Fournier J, Soussi T. Prognostic significance of circulating p53 antibodies in patients undergoing surgery for locoregional breast cancer. *Lancet* 1995 Mar 11; 345 (8950): 621-2
33. Schimmelpenninck H, Eriksson ET, Zetterberg A, Auer GU. Association of immunohistochemical p53 tumor suppressor gene protein over expression with prognosis in highly proliferative human mammary adenocarcinomas. *World J Surg* 1994 Nov-Dec; 18 (6): 827-32
34. Bardeesy N, Beckwith JB, Pelletier J. Clonal expansion and attenuated apoptosis in Wilms tumors are associated with p53 gene mutations. *Cancer Res* 1995 Jan 15; 55 (2): 215-9
35. Sinicrope FA, Ruan SB, Cleary KR, Stephens LC, Lee JJ, Levin B. Bcl-2 and p53 oncoprotein expression during colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1995 Jan 15; 55(2): 237-41
36. Bedi A, Pasricha PJ, Akhtar AJ, Barber GC, Giardiello FM, Zehnbauer BA, Hamilton SR, Jones RJ. Inhibition of apoptosis during development of colorectal cancer. *Cancer Res* 1995 May 1; 55 (9):1811-6
37. Chin KV, Ueda K, Pastan I, Gottesman MM. Modulation of activity of the promoter of the human MDR1 gene by Ras and p53. *Science* 1992 Jan 24; 255 (5043): 459-62
38. Fujiwara T, Cai DW, Georges RN, Mukhopadhyay T, Grimm EA, Roth JA. Therapeutic effect of a retroviral wild-type p53 expression vector in an orthotopic lung cancer model. *J Natl Cancer Inst* 1994 Oct; 86 (19): 1458-62
39. Clayman GL, el-Naggar AK, Zhang WW, Roth JA, Goepfert H, Taylor DL, Liu TJ. In vivo molecular therapy with p53 adenovirus for microscopic residual head and neck squamous carcinoma. *Cancer Res* 1995 Jan 1; 55 (1): 1-6
40. Liu TJ, el-Naggar AK, McDonnell TJ, Steck KD, Wang M, Taylor DL, Clayman GL. Apoptosis induction mediated by wild-type p53 adenoviral gene transfer in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1995; 55 (14): 3117-22