



บทที่ 1

บทนำ

การตรวจมะเร็งระยะแรกเริ่มมีความสำคัญมากต่อการรักษาผู้ป่วยมะเร็งให้หายจากโรคได้ แต่มีจำนวนผู้ป่วยถึงครึ่งหนึ่งที่ตรวจพบการเป็นมะเร็งได้ต่อเมื่อมีการแพร่กระจายของโรคมามากแล้ว ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรักษาให้หายได้ในจำนวนต่ำ (Maugh 1977) มีนักวิทยาศาสตร์บางคนได้ตั้งข้อสงสัยกันว่า ถ้าสามารถตรวจพบมะเร็งขณะที่ก้อนเนื้องอกยังเล็กอยู่และมะเร็งยังไม่แพร่กระจายคาดว่าจะมีผู้ป่วยมะเร็งถึงร้อยละ 90 ที่จะสามารถรักษาให้หายได้ (Maugh 1977) ดังนั้นจึงได้มีการคิดค้นวิธีตรวจทางชีวเคมีที่สามารถตรวจพบการเป็นมะเร็งในระยะแรกเริ่มก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการทางคลินิกปรากฏให้เห็น การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีที่เกิดขึ้นในเซลล์มะเร็งมักทำให้เกิดการสร้างสารบางอย่างในปริมาณสูงและปล่อยเข้าไปในกระแสโลหิต ปริมาณสารที่พบนี้จะสูงขึ้นพร้อม ๆ กับการเจริญของเนื้องอก สารอะไรก็ตาม เมื่อมีในปริมาณที่ผิดปกติแล้วมีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็ง สารเหล่านั้นถือว่าเป็นสารบ่งชี้การเป็นมะเร็ง (Tumour marker) ได้ สารที่ใช้เป็นเครื่องบ่งชี้ได้ดังกล่าวเป็นสารที่โดยปกติมีอยู่แล้วในร่างกายแต่มีปริมาณน้อยหรือตรวจไม่พบหรือไม่ได้ปล่อยออกมาในกระแสโลหิต แต่ในภาวะการเป็นมะเร็งจะมีการสร้างเพิ่มขึ้นและขับออกมาสูงขึ้นกว่าปกติ สารบ่งชี้การเป็นมะเร็ง (Tumour marker) ที่ดีควรมีความจำเพาะคือมีปริมาณสูงเฉพาะในโรคมะเร็งเท่านั้นไม่ควรจะมีปริมาณสูงในโรคอื่น ๆ และสามารถตรวจพบได้ในขณะที่ก้อนเนื้องอกยังเล็กอยู่หรือในระยะแรกเริ่มของมะเร็ง เมื่อมะเร็งมีการเปลี่ยนแปลง เช่น การแพร่กระจายหรือขนาดใหญ่อขึ้นก็ควรมีปริมาณของสารนั้นเพิ่มมากขึ้นหรือมีการเปลี่ยนแปลงไปตามสภาวะของการรักษา เช่น เมื่อเซลล์มะเร็งถูกทำลาย เป็นต้น

จากหลักฐานต่าง ๆ ที่ได้จากการทดลองได้พบว่ามะเร็งในคนส่วนใหญ่มักจะปล่อยสารต่าง ๆ ออกมาในกระแสโลหิต ปัสสาวะหรือของเหลวอื่น ๆ ในร่างกาย เช่น น้ำไขสันหลัง (Cerebrospinal fluid) เป็นต้น (Cohen 1977) สารหรือผลผลิตจากเซลล์มะเร็งที่แบ่งออกได้กว้าง ๆ เป็น 4 ประเภทคือ

1. ฮอร์โมน ซึ่งรวมถึงหน่วยย่อยของมันและสารใกล้เคียง ฮอร์โมนอาจเป็นพวกเปปไทด์ โปรตีนหรือสเตอรอยด์ สร้างได้จาก 2 แหล่งคือ ต่อมไร้ท่อ (endocrine gland) และอวัยวะอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ต่อมไร้ท่อ ต่อมไร้ท่อที่ผลิตฮอร์โมนได้แก่ รังไข่ อัณฑะ ไทรอยด์ และพิทูอิทารี เป็นต้นซึ่งผลิตฮอร์โมนอีสโตรเจน (Oestrogen) เทสโตสเตโรน (testosterone) ไทรอกซิน (thyroxin) และฮอร์โมนเติบโต (growth hormone) เป็นต้น ต่อมเหล่านี้ในภาวะปกติจะผลิตฮอร์โมนในปริมาณที่พอเหมาะ แต่เมื่อกลายเป็นมะเร็งจะมีการผลิตฮอร์โมนออกมาในปริมาณสูงผิดปกติ ดังนั้นฮอร์โมนที่มีปริมาณผิดปกติจึงมีความจำเพาะกับการเป็นมะเร็งของต่อมไร้ท่อ สารที่ผลิตจากอวัยวะอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ต่อมไร้ท่อ เรียกว่า เอกโทปิกโปรดัก (ectopic product) เช่น อะดรีโนคอร์ติโคโทรปิกฮอร์โมน (adrenocorticotrophic hormone หรือ ACTH) ฮิวแมนคอร์ริโอนิกโกนาโดโทรปิน (human chorionic gonadotropin หรือ HCG) และ แอนติไดยูเรติกฮอร์โมน (anti-diuretic hormone หรือ ADH) เป็นต้น ร้อยละ 5 - 25 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดมีอะดรีโนคอร์ติโคโทรปิกฮอร์โมนในซีรัมสูงกว่าของคนปกติ (น.พ.ไพรัช เทพมงคล 2524) มีผู้รายงานว่าในซีรัมและปัสสาวะของผู้ป่วยมะเร็งปอด ตับ รังไข่ และอัณฑะมีปริมาณฮิวแมนคอร์ริโอนิกโกนาโดโทรปินสูงกว่าคนปกติ และในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอด ตับอ่อนและลำไส้เล็กมีปริมาณแอนติไดยูเรติกฮอร์โมนสูงกว่าคนปกติ (น.พ.ไพรัช เทพมงคล 2524)

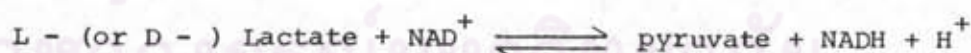
2. ผลิตภัณฑ์ของโคฟิตอล (Oncofetal product) และแอนติเจน เป็นผลผลิตที่ได้จากเซลล์มะเร็งที่ยังไม่มีการดิฟเฟอเรนติเอต (differentiated) จึงมีการสร้างแอนติเจนที่เหมือนตัวอ่อนในครรภ์ (fetal antigen) ซึ่งตรวจพบได้ในคนตั้งครรรภ์ ได้แก่ คาร์ซิโนเอมบริโอนิกแอนติเจน (carcino embryonic antigen หรือ CEA) แอลฟาฟีโตโปรตีน (α -fetoprotein หรือ AFP) และเฟอริติน (ferritin) เป็นต้น ร้อยละ 70 - 80 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ทวารหนัก กระเพาะอาหาร เต้านมและปอดมีคาร์ซิโนเอมบริโอนิกแอนติเจนในซีรัมสูงกว่าปกติ (น.พ.ไพรัช เทพมงคล 2524) และร้อยละ 75 ของผู้ป่วยมะเร็งระยะแรกเริ่มหลายชนิดจะมีคาร์ซิโนเอมบริโอนิกแอนติเจนในซีรัมสูงกว่าของคนปกติ (Maugh 1977) ร้อยละ 72 ของผู้ป่วยมะเร็งตับ และร้อยละ 75 ของผู้ป่วยมะเร็งอัณฑะ มีปริมาณแอลฟาฟีโตโปรตีนในซีรัมสูงกว่าของคนปกติ (น.พ.ไพรัช เทพมงคล 2524) และร้อยละ 45 ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันมีเฟอริตินในซีรัมสูงกว่าของคนปกติ (Maugh 1977)

3. เอ็นไซม์และไอโซเอ็นไซม์ เอ็นไซม์บางตัวที่พบเฉพาะในเนื้อเยื่อบางชนิด เมื่อเนื้อเยื่อนั้นกลายเป็นมะเร็งจะทำให้ในซีรัมมีปริมาณของ เอ็นไซม์ชนิดนั้นสูงกว่าปกติ เอ็นไซม์เหล่านี้ได้แก่ แอซิดฟอสฟาเตส (acid phosphatase) แอลคาไลน์ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase) โพรลิลไฮดรอกซิเลส (prolyl hydroxylase) และไซอะลิลทรานเฟอเรส (sialyl transferase) เป็นต้น แอซิดฟอสฟาเตสเป็นเอ็นไซม์ที่มีปริมาณสูงในต่อมลูกหมาก ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากจึงมีแอซิดฟอสฟาเตสในซีรัมสูงกว่าของคนปกติ ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยมะเร็งชนิดนี้ที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นมี เอ็นไซม์ชนิดนี้สูงกว่าปกติ (Maugh 1977) นอกจากนี้ไกลโคไลติกเอ็นไซม์หลายตัวก็มีปริมาณสูงในผู้ป่วยมะเร็ง เช่น เฮกโซไคเนส (hexokinase) ฟอสโฟกลูโคไอโซเมอเรส (phosphoglucosomerase) ฟอสโฟฟรุกโตไคเนส (phosphofruktokinase) แอลโดเลส (aldolase) ไพรูเวทไคเนส (pyruvate kinase) และแลคเตตดีไฮโดรจีเนส (lactate dehydrogenase) แลคเตตดีไฮโดรจีเนส เป็นเอ็นไซม์ตัวหนึ่งในขบวนการไกลโคไลซิสมีปริมาณสูงในเนื้อเยื่อมะเร็งและในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็ง ตับ สมอง และปอด (Goldman 1964)

4. พวกลิวโธเลกุลอื่น ๆ เช่น มิลค์โปรตีน (milk protein) โพลีเอมีน และ นิวคลีโอไซด์ มีรายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะมีปริมาณมิลค์โปรตีนในซีรัมสูงกว่าคนปกติ ผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิดมีปริมาณนิวคลีโอไซด์ในเลือดสูงกว่าปกติและร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ มีโพลีเอมีนในปัสสาวะสูงกว่าปกติ (Russell และคณะ 1971)

เอ็นไซม์แลคเตตดีไฮโดรจีเนส

เอ็นไซม์แลคเตตดีไฮโดรจีเนสเป็นเอ็นไซม์ที่ใช้ในการเร่งปฏิกิริยาดังต่อไปนี้

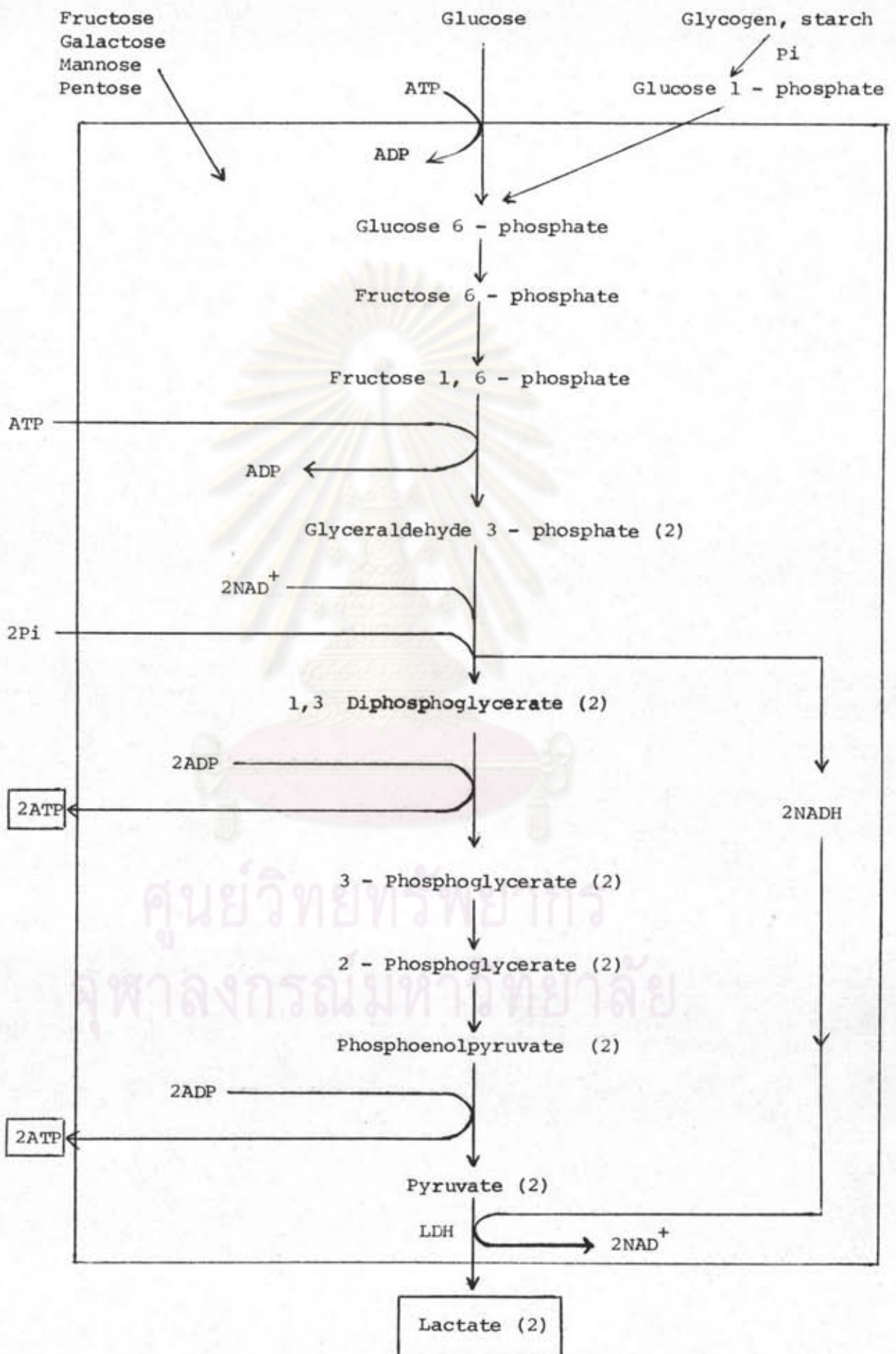


เอ็นไซม์นี้มีความจำเพาะกับแลคเตตที่มีโครงสร้างสามมิติชนิด D หรือ L เอ็นไซม์ที่จำเพาะกับแลคเตตชนิด L พบในเซลล์ของยูคาริโอตทุกชนิด ส่วนเอ็นไซม์ที่จำเพาะกับชนิด D พบในเซลล์ของโพรคาริโอต (Everse 1973) เอ็นไซม์แลคเตตดีไฮโดรจีเนสมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 140,000 Cahn และคณะ (1962) ได้ศึกษาไอโซไซม์ของเอ็นไซม์นี้ในกล้ามเนื้อหัวใจของไก่ (chicken) พบว่าไอโซไซม์มีแอกติวิตีแตกต่างกันและมีคุณสมบัติทางอิมมูโนต่างกัน เขาพบว่าแลคเตตดีไฮโดรจีเนสในหัวใจ (heart muscle) และกล้ามเนื้อ (skeletal muscle) ประกอบด้วยโพลีเปปไทด์ 2 ชนิดคือ H และ M ซึ่งรวมกันเป็นเตตราเมอร์ (tetramer) ได้ 5 แบบคือ

H_4 , H_3M , H_2M_2 , HM_3 และ M_4 หรือเรียกว่า LDH-1, LDH-2, LDH-3, LDH-4 และ LDH-5 ตามลำดับ เทตราเมอร์ทั้ง 5 แบบนี้เรียกว่าไอโซไซม์ ไอโซไซม์ที่พบมากที่สุดในกล้ามเนื้อ (skeletal muscle) ได้แก่ ไอโซไซม์ M_4 และที่พบมากที่สุดในหัวใจ (heart muscle) ได้แก่ ไอโซไซม์ H_4 Pesce และคณะ (1964) ได้รายงานถึงส่วนประกอบของกรดอะมิโนของเอ็นไซม์นี้ในกล้ามเนื้อของไก่และวัว โดยแสดงให้เห็นว่ามีลอลานินและอาร์จินินที่ประกอบอยู่ในไอโซไซม์ M_4 มีจำนวนสูงกว่าในไอโซไซม์ H_4 แสดงว่าไอโซไซม์ H_4 และ M_4 มีโครงสร้างปฐมภูมิ (primary structure) แตกต่างกัน นอกจากนั้นคุณสมบัติทางโคเนติก เช่น ค่าคงที่ของมิเคลิส (Michaelis constant หรือ Km) ของไอโซไซม์ทั้งสองก็แตกต่างกัน (Nirsebaum และคณะ 1964, Fondy และคณะ 1964) การทดลองโดยอิมมูโนดิฟฟิวชันแสดงให้เห็นว่าไม่มีปฏิกิริยาข้ามชนิด (cross - reaction) ระหว่างไอโซไซม์ M_4 และไอโซไซม์ H_4 (Burd และ Usatequi - Gomez 1973) แสดงว่าไอโซไซม์ทั้ง 2 ชนิดนี้มีคุณสมบัติทางอิมมูโนแตกต่างกัน แม้ว่ามันจะเร่งปฏิกิริยาเดียวกันซึ่งสนับสนุนสมมุติฐานที่ว่าในการสร้างโพลีเปปไทด์ M และ H นั้นถูกควบคุมด้วยยีนที่ต่างกัน (Shaw และคณะ 1963, Nance และคณะ 1963)

Everse และ Kaplan (1973) ได้กล่าวว่ากล้ามเนื้อที่ต้องการพลังงานในทันทีทันใด จะได้พลังงานมาจากแอนเอโรบิคไกลโคไลซิสซึ่งมีการสร้างไพรูเวทจำนวนมาก ดังรูปที่ 1 ไพรูเวทสามารถเปลี่ยนไปเป็นแลคเตตโดยเอ็นไซม์แลคเตตดีไฮโดรจีเนส (Lehninger 1976) ดังแสดงในรูปที่ 1 ปฏิกิริยาที่เกิดในกล้ามเนื้อจะถูกเร่งโดยไอโซไซม์ M_4 ซึ่งมีแอกติวิตีสูงแต่มีอายุสั้นกว่า ไอโซไซม์ H_4 และไอโซไซม์ H_4 จะถูกยั้งยั้งในการเร่งปฏิกิริยานี้เมื่อมีไพรูเวทความเข้มข้นต่ำ ๆ (Kaplan และคณะ 1968)

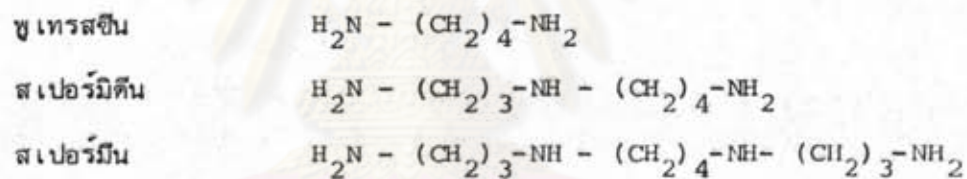
ในปี 1956 Warburg ได้รายงานว่ เซลล์มะเร็งของหนูได้รับพลังงานจากการไกลโคไลซิสมากกว่าการหายใจ (respiration) ขณะที่เซลล์ปกติจะได้รับพลังงานจากการหายใจมากกว่า ทั้งนี้เนื่องจากเซลล์มะเร็งมีความบกพร่องของระบบการหายใจจึงได้รับพลังงานในรูปของอะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (adenosine triphosphate, ATP) จำนวนเล็กน้อยจากการหายใจ เซลล์มะเร็งจึงจำเป็นต้องมีการเพิ่มการสร้างพลังงานจากขบวนการไกลโคไลซิสเพิ่มขึ้น แลคเตตดีไฮโดรจีเนสซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนไพรูเวทเป็นแลคเตตจึงมีปริมาณสูงขึ้นในเนื้อเยื่อมะเร็ง และมีรายงานการพบแอกติวิตีของเอ็นไซม์นี้สูงในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ เช่น มะเร็งลำไส้ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านมและมะเร็งตับ (Rose และคณะ 1961, Schwartz และคณะ 1962, West และคณะ 1962, Tan และคณะ 1963) และยังพบว่ามปริมาณสูงในซีรัมของผู้ป่วยโรค



หัวใจล้มเหลวและตับอักเสบด้วย (Bodansky 1975) นอกจากนั้นยังมีพบว่ารูปแบบของไอโซไซม์ของแลคเตตดีไฮโดรจีเนสในเนื้อเยื่อมะเร็งและในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ มีการเปลี่ยนแปลงไปจากของปกติ เช่น Gerhardt และคณะ (1967) ได้รายงานการพบปริมาณของ LDH-5 สูงขึ้นในเนื้องอกของระบบประสาทส่วนกลาง Wieme และ Van Maercke (1961) พบว่ารูปแบบไอโซไซม์แลคเตตดีไฮโดรจีเนสในซีรัมของผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว ตับอักเสบและมะเร็งหลายชนิดมีการเปลี่ยนแปลงไป เช่นเดียวกับ El Hilate และคณะ (1968) และ Oliver และคณะ (1970) ที่รายงานว่าแลคเตตดีไฮโดรจีเนสชนิด M มีแอกติวิตีสูงขึ้นในมะเร็งของต่อมลูกหมาก

โพลีเอมีน

โพลีเอมีนเป็นอะลิฟาติกเอมีน (aliphatic amine) ซึ่งถูกสร้างขึ้นได้ทั้งในเซลล์ของพวกโปรคาริโอท (procaryote) และยูคาริโอท (eucaryote) ที่สำคัญได้แก่ยูเทรซซิมสเปอรัมิติน และสเปอรัมิน มีสูตรโครงสร้างดังนี้

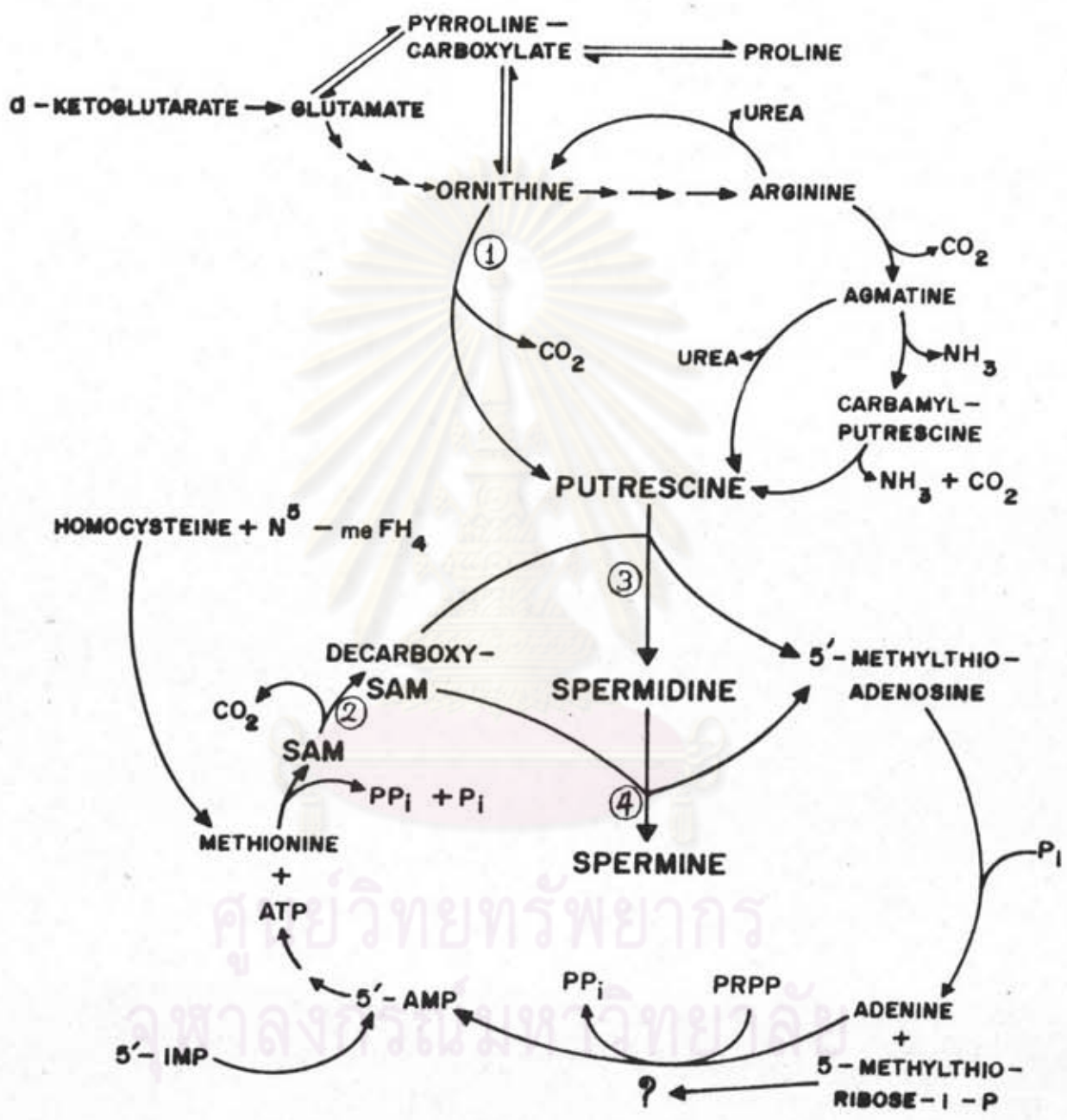


ขบวนการสร้างโพลีเอมีนในสัตว์ได้แสดงดังในรูปที่ 2 (Campbell และคณะ 1978)

เอ็นไซม์ที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับการสร้างโพลีเอมีนมี 4 ชนิดคือ ออร์นิธินดีคาร์บอกซีเลส เอส-อะดีโนซิลเมทไธโอนิน ดีคาร์บอกซีเลส สเปอรัมิตินซินเทส และสเปอรัมินซินเทส

ยูเทรซซิมถูกสร้างจากออร์นิธินโดยเอ็นไซม์ออร์นิธินดีคาร์บอกซีเลส (ornithine decarboxylase) ได้เป็นยูเทรซซิม สเปอรัมิตินถูกสร้างขึ้นโดยเมทไธโอนินเปลี่ยนเป็นเอส-อะดีโนซิลเมทไธโอนิน (S-adenosylmethionine, SAM) แล้วถูกเปลี่ยนต่อให้เป็นดีคาร์บอกซี เอส-อะดีโนซิลเมทไธโอนินโดยเอ็นไซม์ เอส-อะดีโนซิลเมทไธโอนิน ดีคาร์บอกซีเลส (S-adenosylmethionine decarboxylase) ซึ่งดีคาร์บอกซีเลส เอส-อะดีโนซิลเมทไธโอนินจะเติมโพรพิลเอมีนกรุป (propylamine group) ให้กับยูเทรซซิมโดยอาศัยเอ็นไซม์สเปอรัมิตินซินเทส (spermidine synthase) ได้เป็นสเปอรัมิติน แล้วดีคาร์บอกซีเอส-อะดีโนซิลเมทไธโอนินจึงเติมโพรพิลเอมีนอีกกรุปให้กับสเปอรัมิตินโดยอาศัยเอ็นไซม์ สเปอรัมินซินเทส (spermine synthase) ได้เป็นสเปอรัมิน ส่วนการสร้างโพลีเอมีนในพืชและแบคทีเรียอื่น ออร์นิธินจะถูกสร้างมาจากกลูตาเมตและยูเทรซซิมสร้างมาจากอาร์จินิน

รูปที่ 2 ขบวนการสร้างโพลีเอมีนในสัตว์



- ① = Ornithine decarboxylase
- ② = S-adenosylmethionine decarboxylase
- ③ = Spermidine synthase
- ④ = Spermine synthase

ดังในรูปที่ 2 ซึ่งในสัตว์ไม่มีปฏิกิริยาทั้งสองนี้ (Campbell และคณะ 1978)

โพลีเอมีนมีอยู่ทั่วไปในแบคทีเรียและยีสต์ มีผู้พบว่าแบคทีเรียชนิดดิดีแกรมลามีปริมาณโพลีเอมีนสูงกว่าแบคทีเรียชนิดแกรมบวกมาก ปริมาณโพลีเอมีนในแบคทีเรียจะเปลี่ยนแปลงขึ้นอยู่กับความเป็นกรดเป็นด่าง (pH) และสภาวะแวดล้อมต่าง ๆ จากการที่พบโพลีเอมีนปริมาณสูงใน *Escherichia coli* แสดงว่าโพลีเอมีนเป็นสารประกอบที่จำเป็นต่อแบคทีเรีย (Jarabhan 1972) ผู้ที่เรลชันพบอยู่ในพืชชนิดต่าง ๆ เช่น ต้นยาสูบ ผลส้มใบและเมล็ดของข้าวบาเลย์ เป็นต้น สเปอรฺมีตินและสเปอรฺมีนมีอยู่ทั่วไปในเนื้อเยื่อของสัตว์และพบมากในเนื้อเยื่อบางชนิด เช่น สมอง ไต ต่อมลูกหมาก ตับ อัณฑะ กล้ามเนื้อ และหัวใจ เป็นต้น (Jarabhan 1972) Rosenthal และ Tabor (1956) ได้ตรวจพบโพลีเอมีนในต่อมไทมัส ปอด กระเพาะอาหาร ลำไส้ ผิวหนัง เม็ดเลือดขาว และเนื้องอกของคน นอกจากนี้ Caldarera (1965) และ Russell (1970) พบว่าโพลีเอมีนมีปริมาณสูงในเอ็มบริโอของไก่ (chick embryo) และของกบ (amphibian embryo) จากการศึกษาปริมาณของโพลีเอมีนในหนูที่มีอายุต่าง ๆ กัน (Jane และคณะ 1964) ปรากฏว่าปริมาณสเปอรฺมีตินและสเปอรฺมีนในเนื้อเยื่อของหนูตั้งแต่แรกเกิดจะมีปริมาณสูงแล้วค่อย ๆ ลดลงเมื่ออายุมากขึ้นคือ 1, 3 และ 9 เดือน Jane (1967) ได้รายงานว่าการตัดตับบางส่วน (partial hepatectomy) ของหนูทดลองออกไป จะมีการสร้างตับใหม่ขึ้นมาทดแทน (liver regeneration) ซึ่งขณะเดียวกันปริมาณโพลีเอมีนในตับจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญภายใน 8 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด จากการศึกษาที่แสดงว่าปริมาณโพลีเอมีนในเนื้องอกมีความสัมพันธ์กับการเจริญของเซลล์ เช่นเดียวกับกรดไรโบนิวคลีอิก (RNA) ดีวอกซีไรโบนิวคลีอิก (DNA) และโปรตีน

เมื่อมีการกระตุ้นให้เซลล์เจริญเติบโตด้วยฮอร์โมน (tropic hormone) หรือสารกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth stimuli) สารเหล่านี้จะไปเพิ่มแอกติวิตีของอะดีนัยลไซคลาส (Adenyl cyclase) (Perkins 1973, Aurleach และคณะ 1975) แล้วไปเพิ่มปริมาณของไซคลิกอะดีโนซีนโมโนฟอสเฟต (cAMP) ภายในเซลล์อย่างรวดเร็ว ไซคลิกอะดีโนซีนโมโนฟอสเฟตจะไปเพิ่มแอกติวิตีของไซคลิกอะดีโนซีนโมโนฟอสเฟตดีเพนเดนท์โปรตีนไคเนส (cAMP - dependent protein kinase) ซึ่งจะเกิดขบวนการเกี่ยวข้องกับฟอสฟอรีเลชัน (phosphorylation) ของโครโมโซมทำให้มีการเพิ่มแอกติวิตีเอ็นไซม์-

ออร์นิตินดีคาร์บอกซีเลส ซึ่ง เอ็นไซม์นี้เป็น เอ็นไซม์ที่สำคัญในการสร้างโพลีเอมีนดังกล่าวข้างต้น และจะไปกระตุ้นแอกติวิตีของอาร์เอ็นเอโพลีเมอเรส I (RNA polymerase I) ให้มีการสร้างไรโบโซมอลอาร์เอ็นเอ (ribosomal RNA) เพิ่มขึ้น จึงมีรายงานการพบโพลีเอมีนในปริมาณสูงขึ้นพร้อม ๆ กับการสร้างกรดไรโบนิวคลีอิก และโปรตีนในเซลล์ที่ถูกกระตุ้นให้มีการเจริญเติบโต (Russell และคณะ 1976)

ปี 1971 Russell เป็นคนแรกที่รายงานการพบโพลีเอมีนปริมาณสูงในปัสสาวะของผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ ประมาณร้อยละ 30 - 90 ต่อมาก็ได้มีการศึกษาปริมาณโพลีเอมีนในเลือดและปัสสาวะของผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ กันมาก เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ รังไข่ ต่อมลูกหมาก ตับ และอื่น ๆ (Lipton และคณะ 1975, Sanford และคณะ 1975, Fair และคณะ 1975) นอกจากนั้นจากการศึกษาของ Townsend และคณะ (1976) ยังพบว่าปริมาณของโพลีเอมีนในปัสสาวะของผู้ป่วยมะเร็ง เมลาโนมา (malignant melanoma) มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคคือ ผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 3 (stage III) มากกว่าร้อยละ 90 มีปริมาณของโพลีเอมีนสูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 1 (stage I)

Kim และ Furth (1960) ได้ศึกษาเนื้องอกเต้านมในหนูพันธุ์วีสตาร์ 9, MTW 9 (Mammary Tumors Rat Wistar strain 9, MTW9) ที่ถูกกระตุ้นให้เป็นมะเร็งของต่อมน้ำนมด้วยฮอร์โมนพวกแมมโมโทรปิก (mammatropic hormone) แล้ววัดปริมาณโพลีเอมีนในเนื้องอก ในตับและในซีรัมที่เวลาต่าง ๆ กัน พบว่าสเปอริมีดินในเซลล์จะเพิ่มขึ้นขณะที่เนื้องอกกำลังเจริญเติบโตและ เมื่อตัดอวัยวะที่ผลิตฮอร์โมนนี้ออกไป ขนาดของก้อนเนื้องอกจะเล็กลงและปริมาณโพลีเอมีนในเซลล์ก็ลดลงด้วย แต่สเปอริมีดินจะถูกขับออกมาในซีรัมเพิ่มขึ้นซึ่งเชื่อกันว่าสเปอริมีดินในซีรัมที่เพิ่มขึ้นนั้นมาจากเซลล์เนื้องอกที่ถูกทำลายไป ต่อมา Russell และคณะ (1974) ได้ศึกษาหนูที่เป็นมะเร็งที่ตับ (hepatoma 3924 A) ซึ่งเป็นมะเร็งที่มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วและตอบสนองต่อยา 5-ฟลูออโรยูเรซิล (5-FU) อย่างดี หลังจากให้ 5-ฟลูออโรยูเรซิลแก่หนู 3924 A พบว่าปริมาณสเปอริมีดินในซีรัมสูงขึ้นอย่างรวดเร็วและสูงเป็น 2 เท่าภายใน 24 ชั่วโมงพร้อมกับขนาดของก้อนเนื้องอกลดลง จากนั้นปริมาณสเปอริมีดินในซีรัมจึงค่อย ๆ ลดลงจนต่ำกว่าระดับเดิมภายใน 72 ชั่วโมง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองทั้ง 2 รายนี้สนับสนุนข้อคิดที่ว่าปริมาณสเปอริมีดินในซีรัมอาจใช้เป็น เครื่องบ่งชี้ถึงการตอบสนองต่อการรักษา มะเร็งคือปริมาณสเปอริมีดินที่สูงขึ้นในซีรัม เกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์มะเร็ง เป็นที่คาดกันว่า

เนื้องอกที่มีการสลายของเซลล์จำนวนมากจะมีระดับของสเปอโรมิดีนสูงขึ้นไปมากในซีรัมและในปัสสาวะ (Russell และคณะ 1974) ได้มีผู้ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งของเลือดที่ได้รับการรักษาโดยเคมีบำบัด (Denton และคณะ 1973, Russell 1975, Townsend 1976, Durie และคณะ 1977) ระดับของสเปอโรมิดีนที่สูงขึ้นในซีรัมและปัสสาวะในระหว่างการรักษานั้นพบว่า มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาขั้น complete response ส่วนในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษานั้น จะไม่พบปริมาณของสเปอโรมิดีนสูงขึ้นไปอย่างเด่นชัดในระหว่างการรักษา แต่อาจจะมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย

การวิจัยครั้งนี้ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงแอกติวิตีของเอ็นไซม์ แลคเตดดีไฮโดรจีเนสในเนื้องอก ต้านมะเร็งของโรค และความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของโพสโตเอมีนในปัสสาวะกับการเป็นมะเร็ง เนื้องอก นอกจากนั้นยังต้องการศึกษาว่าการเปลี่ยนแปลงปริมาณของโพสโตเอมีนในปัสสาวะของผู้ป่วยมะเร็งในระหว่างการรักษาจะมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็ง เนื้องอกมาจากการรักษาหรือมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของการรักษาหรือไม่

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย