ภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุลและสารต้านออกซิเดชั่นกับโรคมะเร็ง

โกสินทร์ วิระษร[1], กุลธิดา กล้ารอด[2], ประณิธิ หงส์ประภาส[1], พัชรี บุญศิริ[3]
[1]ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
[2]ภาควิชากายภาพบำบัด คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
[3]ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Oxidative Stress, Antioxidant and Cancer

Kosin Wirasorn[1], Kultida Klarod[2], Pranithi Hongsprabha[1]s, Patcharee Boonsiri[3]
[1]Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand
[2]Department of Physical therapy, Faculty of Allied Health Sciences, Burapha University, Chonburi 20131, Thailand
[3]Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

ภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุล (Oxidative stress) เกิดจากการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระและสารเกี่ยวข้องที่เป็นผลิตผลหรือความบกพร่องของการป้องกันอันตรายจากการเกิดออกซิเดชั่นเนื่องจากปริมาณเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ต้านการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวลดลง หรือการทำงานที่ผิดปกติ หรือมีระดับสารต้านออกซิเดชั่นที่ลดลง ซึ่งสาเหตุดังกล่าวอาจพบร่วมกันได้ อนุมูลอิสระที่มีบทบาทสำคัญต่อเซลล์ ได้แก่ อนุมูลอิสระออกซิเจน และอนุมูลอิสระไนโตรเจนก่อให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชั่นของอนุมูลอิสระอันมีความไวต่อชีวโมเลกุลภายในเซลล์ ได้แก่ ไขมัน โปรตีน น้ำตาล และกรดนิวคลิอิก ส่งผลให้เซลล์ถูกทำลายอนุมูลอิสระมีความสำคัญต่อกระบวนการเกิดมะเร็ง ได้แก่ เป็นสารก่อมะเร็งทำให้เซลล์มะเร็งมีคุณสมบัติสามารถเพิ่มจำนวนเซลล์ยับยั้งกระบวนการอะพอพโทซิสลุกลามและแพร่กระจายได้ มีหลายการศึกษาที่พบระดับอนุมูลอิสระสูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งและสัมพันธ์กับระยะของโรครวมทั้งเป็นปัจจัยบ่งบอกพยากรณ์โรคที่ไม่ดีร่วมด้วย สารต้านออกซิเดชั่นเป็นหนึ่งกลไกที่เซลล์ใช้ในการป้องกันและทำลายผลของอนุมูลอิสระที่อันตรายต่อเซลล์ส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งมีระดับสารต้านออกซิเดชั่นต่ำ ซึ่งเกิดจากการบริโภคที่ลดลงของผู้ป่วยมะเร็งเองหรือการที่เซลล์มะเร็งและเซลล์ปกตินำมาใช้ในการทำลายผลของอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นปริมาณมาก อย่างไรก็ตามผลการศึกษาทางคลินิกที่นำสาร

Oxidative stress is “an imbalance between the systemic manifestation of reactive species and a biological system’s ability to readily detoxify the reactive intermediates or to repair the resulting damage”. Oxidative stress causes by overproduction of reactive species and/or decreased level or dysfunction of antioxidants. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) are well recognized for biological effects. Cell damage is a result from interaction between reactive species and cellular biological structure, including lipids and membranes, proteins, sugars, and DNA. Reactive species involve carcinogenesis by direct damage to DNA, growth and proliferation, anti-apoptosis, aggressiveness, and metastasis. Previous studies found higher level of reactive species in cancer patients than control and correlated with poor clinical outcomes. Antioxidants play important role in detoxification of reactive species. Non-enzymatic antioxidants (eg. superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPx) และ paraoxonase I (PON I)) and enzymatic antioxidants (eg. carotenoids, beta-carotene, lycopene, tocopheral, ascorbate, and glutathione) play role as scavenging and

Correspondence author
Kosin Wirasorn; Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand; email:wkosin@kku.ac.th

ต้านออกซิเดชั่นมาใช้ในการป้องกันการเกิดมะเร็ง หรือการรักษาเสริมเพื่อหวังผลเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษามะเร็งนั้น ยังไม่ประสบผลสำเร็จ ดังนั้นในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งและคงต้องรอการศึกษาถึงข้อบ่งชี้การใช้สารต้านออกซิเดชั่นเพิ่มเติม

reducing molecule of reactive species. Levels and activities of these antioxidants are usually low, which caused by poor nutritional intake and/or consumption by tumor and normal cells to protect reactive species. In vitro and in vivo data suggested that antioxidants inhibit the growth of tumor cells, however, clinical studies did not prove these benefits, neither carcinogenesis prevention nor efficacy of cancer treatments.

Key words: oxidative stress, reactive species, antioxidant, cancer

ศรีนครินทร์เวชสาร 2557; 29 (2):207-219. ♦ Srinagarind Med J 2014 ;29 (2):207-219.

บทนำ

ปัจจุบันพบว่าอนุมูลอิสระ (reactive species) มีความสำคัญในการก่อโรคหรือทำให้โรคมีความรุนแรงมากขึ้น เช่น โรคหลอดเลือดสมองตีบ (ischemic stroke) โรคอัลไซมเมอร์ (Alzheimer's disease) พาร์กินสัน (Parkinson's disease) และโรคเบาหวาน (diabetes mellitus) เป็นต้น รวมถึงโรคมะเร็ง (cancer)[1] ซึ่งมีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ มีการศึกษาใช้สารต้านออกซิเดชั่น (antioxidant) เพื่อลดผลทางชีวภาพของอนุมูลอิสระดังกล่าวและเพื่อเปลี่ยนแปลงธรรมชาติของโรคมะเร็ง ส่งผลให้มีการโฆษณาถึงผลของสารต้านออกซิเดชั่นและเชิญชวนผู้ป่วยมะเร็งบริโภคสารต้านออกซิเดชั่นมากขึ้นเรื่อยๆ ดังนั้นบทความนี้จึงรวบรวมข้อมูลทางการแพทย์ที่สำคัญเกี่ยวกับบทบาทของอนุมูลอิสระและสารต้านออกซิเดชั่นในโรคมะเร็ง รวมทั้งผลของการบริโภคสารต้านออกซิเดชั่นในผู้ป่วยมะเร็งด้วย

ภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุล (Oxidative stress) คืออะไรและมีบทบาทสำคัญอย่างไรกับมะเร็ง

Oxidative stress คือ ภาวะความไม่สมดุลของการเกิดอนุมูลอิสระ และกระบวนการป้องกันอันตรายจากอนุมูลอิสระโดยสารต้านออกซิเดชั่น[2] ภาวะดังกล่าวเป็นผลจากการเกิดอนุมูลอิสระและสารเกี่ยวข้องที่เป็นผลิตผลของอนุมูลอิสระเพิ่มมากขึ้น หรือความบกพร่องของกระบวนการป้องกันอันตรายจากการเกิดออกซิเดชั่นเนื่องจากปริมาณเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ต้านการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวลดลง หรือการทำงานที่ผิดปกติ หรือมีระดับสารออกซิเดชั่นที่ลดลง[3] ซึ่งสาเหตุดังกล่าวอาจพบร่วมกันได้ ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชั่นของอนุมูลอิสระอันมีความไวต่อชีวโมเลกุลซึ่งเป็นองค์ประกอบของเซลล์ ได้แก่ ไขมัน โปรตีน น้ำตาล และกรดนิวคลิอิก ทำให้เซลล์ถูกทำลายและเกิดผลิตผลของอนุมูลอิสระซึ่งสามารถตรวจวัดระดับได้ทางคลินิก[4] (ตารางที่ 1)

อนุมูลอิสระ คือ โมเลกุลหรือสารที่มีความเสถียรต่ำเนื่องจากขาดประจุอิเล็กตรอนไป 1 ตัว และมีความว่องไวในการทำปฏิกิริยากับชีวโมเลกุลภายในเซลล์สูง อนุมูลอิสระมีที่มาจากภายในร่างกาย (endogenous reactive species) ที่เกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมโดยเฉพาะในไมโตคอนเดรีย และอนุมูลอิสระจากภายนอกร่างกาย (exogenous reactive species) เช่น ควันบุหรี่ ยาฆ่าแมลง แสงแดด ความร้อน รังสีแกมม่า และยา เป็นต้น[5] อนุมูลอิสระที่มีบทบาทสำคัญได้แก่

1. อนุมูลอิสระออกซิเจน (Reactive oxygen species หรือ ROS) เช่น superoxide anion radical ($O_2^{\bullet-}$), hydroxyl radical ($HO^{\bullet}$) และ hydrogen peroxide (H_2O_2) เป็นต้น

2. อนุมูลอิสระไนโตรเจน (Reactive nitrogen species หรือ RNS) เช่น nitric oxide radical ($NO^{\bullet}$) และ nitrogen dioxide radical ($NO_2^{\bullet}$) ซึ่ง nitric oxide radical สร้างจากเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) ซึ่งพบในเซลล์ macrophage ที่อยู่รอบก้อนมะเร็ง เป็นต้น

มีหลักฐานที่แสดงว่าอนุมูลอิสระมีความสำคัญต่อการเกิดมะเร็งตั้งแต่ปี ค.ศ. 1984 โดย Zimmerman และ Cerutti[6] ทำการศึกษาใน fibroblast ของหนูและให้สัมผัสสารอนุมูลอิสระออกซิเจน พบว่าเซลล์ fibroblast มีคุณสมบัติเป็นเซลล์มะเร็งได้ ผลของอนุมูลอิสระต่อเซลล์มีได้หลายอย่างขึ้นอยู่กับชนิด ระดับของอนุมูลอิสระ ระยะเวลาที่สัมผัส ปริมาณสารต้านออกซิเดชั่นภายในเซลล์และการทำงานระบบการซ่อมแซมของเซลล์ (cellular repair system)[7] (รูปที่ 1) ซึ่งผลของอนุมูลอิสระทำให้เกิดมะเร็ง มีกลไกหลักๆ (รูปที่ 2 และ 3) ดังนี้

1. ทำลายโครงสร้างดีเอ็นเอโดยตรง (direct damage to DNA)

เป็นกลไกที่พบบ่อยเกิดจากเซลล์ได้รับรังสีโดยตรงทำลายดีเอ็นเอ นอกจากนั้นยังเกิดจากอนุมูลอิสระ hydroxyl ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ของพิวรีน (purine) ไพริมิดีน (pyrimidine) และน้ำตาลดีออกซีไรโบส (deoxyribose) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) ผลิตผลของปฏิกิริยาออกซิเดชั่นดังกล่าว สามารถกระตุ้นการทำงานของยีนก่อมะเร็ง (proto-oncogene) และยับยั้งการทำงานของยีนควบคุมการเกิดมะเร็ง (tumor-suppressor gene) ได้[8,9] ตัวอย่างกลไกนี้ ได้แก่ การเกิดมะเร็งหลังจากได้รับรังสี (ionizing radiation) เช่น มะเร็งไทรอยด์จากการได้รับนิวเคลียร์ปรมาณู มะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma จากการได้รับรังสีรักษา เป็นต้น นอกจากนั้นกลไกนี้ยังอธิบายการเกิดมะเร็งในผู้สูงอายุได้โดยพบว่าผู้ป่วยอายุประมาณ 85 ปี มีอุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งร้อยละ 35 เป็นอุบัติการณ์ที่สูงเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงอายุอื่นๆ ซึ่งเกิดจากการได้รับอนุมูลอิสระมาเป็นเวลานานพอที่จะส่งผลทำลายดีเอ็นเอ แล้วเกิดการกลายพันธุ์ได้[10,11]

2. เพิ่มจำนวนของเซลล์ (cell proliferation)

โปรตีน p53 เป็นโปรตีนที่ยับยั้งการเกิดมะเร็ง มีความสำคัญในการควบคุมวัฏจักรของเซลล์ (cell cycle) และควบคุมการเพิ่มจำนวนของเซลล์ ผลของอนุมูลอิสระต่อโปรตีน p53 (รูปที่ 4) ได้แก่

1) กระตุ้นการถอดรหัสของยีนที่ควบคุมเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ต่อต้านอนุมูลอิสระ เช่น manganese-containing superoxide dismutase (MnSOD) และ glutathione peroxidase (GPx) เป็นต้น[12]

2) อนุมูลอิสระกระตุ้นการทำงานของโปรตีน p53 ทำให้เซลล์เกิดเสื่อมตามอายุ (senescence) และอะพอพโทซิส (apoptosis)[12]

3) การกระตุ้นของ p53 สามารถเพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระโดยผ่านโปรตีนที่สำคัญ เช่น โปรตีน $p66^{Shc}$ หรือเอนไซม์ proline oxidase เป็นต้น หรือผ่านกระบวนการหายใจของไมโตรคอนเดรีย (mitochondrial respiration)[13-15]

4) ยับยั้งการทำงานของโปรตีน p53 แล้วเกิดมะเร็งตามมา พบว่าปริมาณอนุมูลอิสระที่มากจนเกินไปสามารถยับยั้งการทำงานของโปรตีน p53 จากการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชั่นบริเวณ cysteine residues ของโปรตีน p53 มีการศึกษาในเนื้อเยื่อมะเร็งสมอง glioblstoma ซึ่งเป็นมะเร็งที่ลุกลามและพยากรณ์โรคแย่ที่สุด พบว่ามีระดับของ nitrated p53 มากขึ้นซึ่งเกิดจากการทำปฏิกิริยาของโปรตีน p53 และอนุมูลอิสระ peroxynitrite ($ONOO^-$)[16]

ดังนั้นจะเห็นว่าพบว่าผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาของอนุมูลอิสระกับโปรตีน p53 นั้นค่อนข้างซับซ้อนและยากต่อการคาดการณ์

3. ผลต่อกระบวนการอะพอพโทซิส

อะพอพโทซิส เป็นแบบแผนการตายของเซลล์ (programmed cell death) ที่ควบคุมโดยยีน พบว่าปริมาณของอนุมูลอิสระมีผลต่อกระบวนการอะพอพโทซิสที่แตกต่างกัน กล่าวคือ ระดับปานกลางสามารถกระตุ้นกระบวนการอะพอพโทซิสได้โดยผ่านการทำงานของโปรตีน p53 เช่น การศึกษา cell line มะเร็งผิวหนัง melanoma พบว่าระดับอนุมูลอิสระ superoxide anion ที่ลดลงจากการแสดงออกของยีนเอนไซม์ copper- and zinc-containing superoxide dismutase (CuZnSOD) จะกระตุ้นให้เกิดกระบวนการอะพอพโตซิส เป็นต้น[17] อย่างไรก็ตามอนุมูลอิสระสามารถยับยั้งกระบวนการอะพอพโทซิสและกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ได้ โดยยับยั้งการทำงานเอนไซม์ caspases และยับยั้งการทำงาน phosphatase and tensin homologue (PTEN) ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการส่งสัญญาณของ Akt ซึ่งเป็น serine/threonine-specific protein kinase ทำให้เกิดการยับยั้งกระบวนการอะพอพโทซิสและเพิ่มจำนวนเซลล์มากขึ้น

4. การแพร่กระจายของมะเร็ง (metastasis)

การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเป็นคุณสมบัติอย่างหนึ่งของเซลล์มะเร็ง และเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนต้องอาศัยการทำงานของโปรตีนหลายชนิด เช่น integrins เอนไซม์ matrix metalloproteinase และโปรตีนในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ของมะเร็ง (angiogenesis) ผลของอนุมูลอิสระต่อการแพร่กระจายของมะเร็ง เช่น อนุมูลอิสระกระตุ้นการแสดงออกของโปรตีน integrin ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงลักษณะรูปร่างของเซลล์ การเคลื่อนที่ของเซลล์ การส่งสัญญาณภายในเซลล์ และเพิ่มการซึมผ่านได้ของหลอดเลือด ซึ่งส่งผลให้เกิดการแพร่กระจายของมะเร็งในที่สุด มีการศึกษาระดับของ 8OHdG, 4-hydroxynonenal (4-HNE) และสารที่เกิดจากกระบวนการ lipid peroxidation ในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากพบว่า ระดับสารดังกล่าวในระยะแพร่กระจายสูงกว่าในระยะเริ่มต้น[18] เช่นเดียวกันกับมะเร็งเต้านมพบว่าในระยะแพร่กระจายมีระดับของเอ็นไซม์ lysyl oxidase ซึ่งเป็นเอนไซม์สร้าง H_2O_2 สูงกว่าระยะเริ่มต้น[19] นอกจากนั้นพบว่า อนุมูลอิสระสามารถกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ของมะเร็ง (neoangiogenesis) โดยเพิ่มการสร้าง vascular endothelial growth factor (VEGF) มากขึ้นและยังพบว่า vascular endothelial growth factor ยังสามารถเพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระ superoxide anionได้มากขึ้นเช่นเดียวกัน

ดังนั้นจะพบว่าอนุมูลอิสระมีความสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็ง โดยอาศัยหลายๆ กลไกข้างต้นร่วมกัน (รูปที่ 5) และเซลล์มะเร็งเองก็สามารถเกิดอนุมูลอิสระปริมาณมากได้ เช่นเดียวกัน ส่งผลให้มีการแสดงออกทางคลินิกของผู้ป่วยได้หลายอย่าง เช่นระยะของโรคที่ลุกลามและแพร่กระจาย นอกจากนั้นยังส่งผลต่อการสร้างและทำงานของไซโตไคน์ (cytokines) ต่างๆ โดยเฉพาะ tumor necrotic factor α (TNFα) ทำให้เกิดภาวะ cancer cachexia

Sheridan และคณะ[20] ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการทำลายดีเอ็นเอจากอนุมูลอิสระโดยประเมินจากการแสดงออกของผลิตผลของอนุมูลอิสระ 8-oxo-7, 8 dihydro-2'-deoxyguanosine (8-deoxy-dG) กับอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่จำนวน 143 ราย พบว่า การแสดงออกของ 8-deoxy-dG ที่มากจะสัมพันธ์กับระยะลุกลามของมะเร็งและอัตราการรอดชีวิตสั้นกว่า

กระบวนการป้องกันอันตรายจากอนุมูลอิสระ

กลไกการป้องกันอันตรายเซลล์ที่เกิดจากอนุมูลอิสระ[21] ได้แก่

1) กลไกการป้องกัน (preventive mechanisms)
2) กลไกการซ่อมแซม (repair mechanisms)
3) การป้องกันทางกายภาพ (physical defenses)
4) การป้องกันโดยสารต้านออกซิเดชั่น (antioxidant defenses)

สารต้านออกซิเดชั่น

สารต้านออกซิเดชั่น คือ สารที่สามารถป้องกัน ยับยั้ง หรือทำลายอนุมูลอิสระ ส่วนใหญ่โดยการเก็บกิน (scavenging) และการรีดิวซ์โมเลกุล สารต้านอนุมูลอิสระแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่

1) กลุ่มที่ไม่ใช่เอนไซม์ (nonenzymatic antioxidants) เช่น แคโรทีนอยด์ บีตาแคโรทีน ไลโคปีน วิตามินอี (tocopherol) วิตามินซี (ascorbate) และกลูธาไทโอน (glutathione)

2) กลุ่มที่เป็นเอนไซม์ (enzymatic antioxidants) เช่น เอนไซม์ superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPx) และ paraoxonase I (PON I) เป็นต้น

หน้าที่การทำงานของสารต้านออกซิเดชั่นแต่ละโมเลกุล (ตารางที่ 2)

บทบาทสารต้านออกซิเดชั่นต่อมะเร็ง

ผลทางชีวภาพ (biological effects) ของสารต้านออกซิเดชั่นในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง[22] ได้แก่

1) ทำลายอนุมูลอิสระโดยการเก็บกิน (scavenge deleterious) และการรีดิวซ์โมเลกุล

2) กระตุ้นการส่งสัญญาณในเซลล์เพื่อป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง

3) ควบคุมวัฏจักรของเซลล์ให้ปกติ

4) ยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มเซลล์รวมทั้งกระตุ้นกระบวนการอะพอพโทซิส

5) ยับยั้งการลุกลามและการสร้างหลอดเลือดของเซลล์มะเร็ง

6) ยับยั้งกระบวนการอักเสบเรื้อรังซึ่งเป็นสาเหตุการเกิดมะเร็ง

7) กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ phase II detoxication ในการกำจัดอนุมูลอิสระเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็ง

มีการศึกษาถึงความสำคัญของสารต้านออกซิเดชั่นต่อมะเร็ง โดยศึกษาในหนูที่ขาดเอนไซม์ copper- and zinc-containing superoxide dismutase ซึ่งเป็นสารต้านออกซิเดชั่นที่กำจัดอนุมูลอิสระ superoxide anion พบการเกิดมะเร็งตับมากขึ้น[23] เอนไซม์ manganese-containing superoxide dismutase เป็นเอนไซม์ที่กำจัดอนุมูลอิสระในเมทริกซ์ของไมโตคอนเดรีย ผลการศึกษาในหนูที่ขาดเอนไซม์ manganese-containing superoxide dismutase พบว่าหนูตายหลังคลอด เนื่องจากมีระดับสารอนุมูลอิสระ superoxide anion ในไมโตคอนเดรียมากเกินไป นอกจากนั้นหนูที่มีการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวลดลง พบมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งต่อมใต้สมองมากขึ้น[24,25]

จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า manganese-containing superoxide dismutase และ copper- and zinc-containing superoxide dismutase มีหน้าที่เร่งปฏิกิริยาสลาย hydrogen anion ดังนี้คือ

$$2\,O_2^{\cdot -} + 2H^+ \text{--->} H_2O_2 + O_2$$

จากปฏิกิริยาดังกล่าวพบ hydrogen peroxide ที่เกิดจากการทำงานของเอนไซม์ superoxide dismutase ในไมโตคอนเดรียและในไซโตซอล ซึ่งสามารถกำจัดได้ด้วย peroxiredoxins ซึ่งเป็นกลุ่มเอนไซม์ thioredoxin-dependent peroxidase เอนไซม์หลักได้แก่ glutathione peroxidase ผลการศึกษาในหนูที่ขาดเอนไซม์ดังกล่าวพบการเกิดมะเร็ง ต่อมน้ำเหลือง มะเร็งชนิด sarcoma และมะเร็งเต้านมสูงขึ้น จากการมีระดับของอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้เพิ่มการแสดงออกของยีนก่อมะเร็ง เช่น *c-myc* และ *ras* เป็นต้น[26]

สำหรับการศึกษาในมนุษย์ที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของสารต้านออกซิเดชั่นกับโรคมะเร็ง ได้แก่ การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวพบว่ามีการแสดงออกของยีนเอนไซม์ manganese-containing superoxide dismutase ที่เพิ่มขึ้นทั้งในเนื้อเยื่อมะเร็งและในเลือดของผู้ป่วย ซึ่งการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวนั้นทำให้ลดระดับของอนุมูลอิสระ superoxide ในเซลล์และลดการทำงานของอนุมูลอิสระที่จะ

กระตุ้นการแบ่งตัวของก้อนมะเร็ง[27] มีการศึกษาหน้าที่เอนไซม์กลุ่มกลูทาไทโอนในผู้ป่วยมะเร็ง พบว่าระดับสัดส่วนของ reduced glutathione (GSH) / oxidized glutathione (GSSG) ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งเต้านมมีระดับลดลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนั้นพบว่าระดับของ oxidized glutathione มีระดับสูงในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามซึ่งเกิดจากอนุมูลอิสระ peroxide ที่เพิ่มขึ้น[28]

การศึกษาของสารต้านออกซิเดชั่น thioredoxin (TRX) ในผู้ป่วยมะเร็งพบว่า มีระดับ TRX สูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปากมดลูก มะเร็งตับ มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ใหญ่ ซึ่งเกิดจากการตอบสนองของภาวะถูกออกซิไดซ์เกินสมดุล และการเพิ่มขึ้นของ TRX ดังกล่าวอาจเป็นสาเหตุการดื้อยาเคมีบำบัด เช่น doxorubicin และ cis-platin เป็นต้น[29] จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า บทบาทการยับยั้งการแบ่งตัวเซลล์มะเร็งของสารต้านออกซิเดชั่นนั้นโดยลดการทำงานของอนุมูลอิสระเป็นหลัก ซึ่งแตกต่างจากการทำงานของยีนควบคุมการเกิดมะเร็งที่ควบคุมการแสดงออกของยีนก่อมะเร็ง

มีหลายการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งมีระดับของสารต้านออกซิเดชั่นที่ลดลง ซึ่งเกิดจากรับประทานอาหารที่สารต้านออกซิเดชั่นลดลงหรือเซลล์มะเร็งมีการใช้สารดังกล่าวมากกว่าเซลล์ปกติทั่วไป[30-34] และพบว่าในระยะมะเร็งลุกลามจะมีระดับสารต้านออกซิเดชั่นน้อยกว่าในระยะเริ่มต้นของมะเร็ง เช่นการศึกษาของ Kultida Klarod และคณะ[33] ในผู้ป่วยมะเร็งปอดพบว่าผู้ป่วยมีระดับของสารต้านออกซิเดชั่นต่ำกว่ากลุ่มควบคุม และพบว่าระยะลุกลามของมะเร็งมีระดับที่ต่ำกว่า อย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามอาจพบระดับของสารต้านออกซิเดชั่นสูงได้เช่นการศึกษาในมะเร็ง mesothelioma, neuroblasmoma, มะเร็งผิวหนังชนิด melanoma, มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งรังไข่ และมะเร็งเต้านม เป็นต้น ซึ่งระดับที่สูงเกิดจากการแสดงออกของยีนควบคุมการสร้างสารต้านออกซิเดชั่นมากขึ้นเพื่อยับยั้งการทำงานของอนุมูลอิสระปริมาณมากที่เกิดขึ้น[3]

บทบาทของสารต้านอนุมูลอิสระในแง่การป้องกันการเกิดมะเร็ง

มีหลายการศึกษาที่พยายามทราบถึงบทบาทการบริโภคสารต้านอนุมูลออกซิเดชั่นเสริมในประชากรทั่วไปหรือกลุ่มเสี่ยงกับการเกิดมะเร็ง เช่น การศึกษาแบบสุ่ม The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Trial (ATBC)[35] ในเพศชายที่สูบบุหรี่ชาวฟินแลนด์อายุ 50 ถึง 69 ปีจำนวน 29,133 ราย โดยเปรียบเทียบการบริโภคบีตาแคโรทีนอย่างเดียว วิตามินอีในรูปของแอลฟาโทโคเฟอรอล (α-tocopherol)อย่างเดียว และรวมบีตาแคโรทีนและวิตามินอีเสริมขนาดของบีตาแคโรทีนและวิตามินอีคือ 20 มิลลิกรัม และ 50 มิลลิกรัมต่อวันตามลำดับ เป็นเวลา 6 ปี 1 เดือน และการศึกษา The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)[36] ซึ่งศึกษาผลของบีตาแคโรทีนต่อการเกิดมะเร็งปอดในผู้ที่สูบบุหรี่และผู้ที่สัมผัสกับแร่ใยหินมาอย่างน้อย 15 ปี ทั้งหญิงและชายชาวอเมริกันรวม 18,314 ราย โดยให้บริโภคบีตาแคโรทีนขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน และเรตินิลพาล์มิเตต (retinyl palmitate) ขนาด 25,000 IU ต่อวันเสริม เป็นเวลา 4 ปี ผลการศึกษาทั้ง ATBC และ CARET พบว่าการให้บริโภคบีตาแคโรทีนเสริมในปริมาณสูง และเป็นเวลานานจะเพิ่มอัตราการเกิดมะเร็งปอด โดยกลุ่ม ATBC มีการเพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดร้อยละ 16 และ การเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นๆ เพิ่มขึ้นร้อยละ 8 ส่วนกลุ่ม CARET มีการเพิ่มการเกิดมะเร็งปอดร้อยละ 28 และการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นเพิ่มขึ้นร้อยละ 17 โดยอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นพบทั้งในกลุ่มที่สัมผัสกับแร่ใยหินและสูบบุหรี่ มีการตั้งสมมุติฐานอธิบายผลการศึกษาของ ATBC และ CARET ว่าเกิดจากโครงสร้างของ reactive oxidative β-carotene metabolite ที่เกิดจากการสูบบุหรี่ร่วมกับถูกกระตุ้นจากออกซิเจนในปอด ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายกับเรตินอยด์ (retinoid) ทำให้ระดับของเรตินอยด์ลดลง ส่งผลให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติ[37] Palozza และคณะ[38] ทำการศึกษาโดยผสมบีตาแคโรทีนกับ microsome ของเนื้อเยื่อปอดของหนู (ใช้บีตาแคโรทีนปริมาณตั้งแต่ 1-10 nmol ต่อมิลลิกรัมโปรตีน จาก microsome) แล้วนำไป incubate กับสารทาร์ที่สกัดมา จากควันบุหรี่ (ปริมาณตั้งแต่ 6-25 ฑg/ml) ที่ความดันออกซิเจน 3 ระดับ คือ 15 150 และ 760 มิลลิเมตรปรอท จากนั้นวัดระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ (malondialdehyde, MDA) ซึ่งเป็นตัวชี้วัดการเกิด lipid peroxidation ที่เวลาต่างๆ พบว่า เมื่อความดันออกซิเจนสูงขึ้นระดับ MDA จะเพิ่มสูงขึ้นด้วย แสดงว่าเมื่อความดันออกซิเจนต่ำบีตาแคโรทีนจะมีสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระแต่เมื่อความดันออกซิเจนเพิ่มสูงขึ้นจะมีสมบัติเป็นโปรออกซิแดนท์ (prooxidant) ซึ่งสามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชั่นได้

มีการศึกษาที่ให้บีตาแคโรทีน วิตามินซี และวิตามินอี เพื่อป้องกันการเกิดเนื้องอกชนิด benign ของลำไส้ใหญ่ (colorectal adenoma) ซึ่งเป็นพยาธิสภาพนำไปสู่มะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ พบว่าไม่สามารถป้องกันการเกิดเนื้องอกชนิด benign และมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้[39,40] การศึกษาของ Jun-Ling Ma และคณะ[41] พบว่าการให้บริโภควิตามินซี วิตามินอี และซิลิเนียม เป็นเวลา 7 ปี ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ไม่สามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารและอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งได้ การศึกษาของ Goran Bjelakovic และคณะทำการศึกษาแบบ meta-analysis รวบรวมการศึกษาแบบสุ่ม (randomized trials) 20 การศึกษาเกี่ยวกับการรับประทานสารต้านออกซิเดชั่นเสริมในประชากรทั่วไป พบว่า

บีตาแคโรทีน วิตามินเอ วิตามินซี และวิตามินอี ไม่สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งทางเดินอาหารได้และพบว่ามีอัตราการเสียชีวิตที่สูงในกลุ่มที่บริโภคสารต้านออกซิเดชั่น สำหรับผลการศึกษาของซิลิเนียม พบว่าอาจมีส่วนป้องกันการเกิดมะเร็งทางเดินอาหาร แต่อย่างไรก็ตามยังต้องการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลดังกล่าว[40] การศึกษาของ You-Lin Qiao และคณะ[42] ศึกษาผลของการบริโภควิตามินเสริมในประชากรทั่วไป จำนวน 29,584 ราย โดยให้รับประทานสารต้านออกซิเดชั่นรวมทุกวันซึ่งประกอบด้วย ซิลิเนียม 50 ไมโครกรัม วิตามินอีในรูปแบบ α-tocopherol 30 มิลกรัม และ บีตาแคโรทีน 15 มิลลิกรัม พบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งกระเพาะอาหารได้หลังจากติดตามการรักษา 10 ปี การศึกษาของ Reid และคณะ[43] ในประชากรทั่วไปที่ได้บริโภคซิลิเนียมเสริมขนาด 200 ไมโครกรัม ต่อวัน พบว่าอัตราการเกิดโรคมะเร็งลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมการศึกษาการบริโภควิตามินอีและซิลิเนียมเสริม พบว่าลดอัตราความเสี่ยงการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้[44]

จากผลการศึกษาดังกล่าวที่พยายามทราบถึงบทบาทการบริโภคสารต้านอนุมูลออกซิเดชั่นเสริมในประชากรทั่วไปหรือกลุ่มเสี่ยงกับการเกิดมะเร็งนั้น จะเห็นว่าผลการศึกษายังสรุปแน่ชัดไม่ได้แต่มีแนวโน้มว่าการบริโภคสารต้านอนุมูลอิสระเสริมนั้นไม่มีประโยชน์ในการลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งบางครั้งก่อให้เกิดโทษมากกว่า

บทบาทของสารต้านออกซิเดชั่นในแง่การรักษามะเร็ง

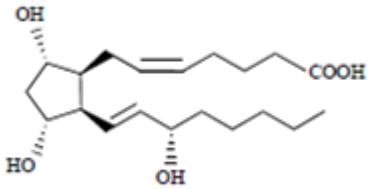
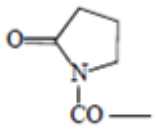
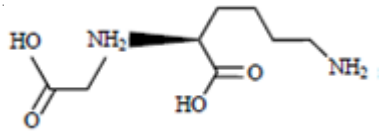
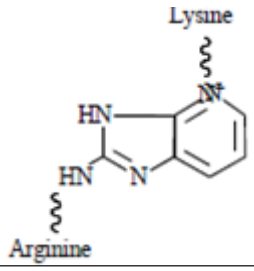
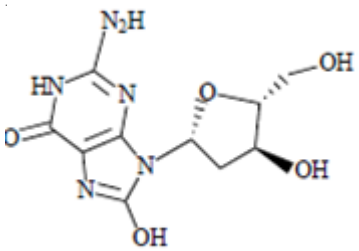
มีการสำรวจผู้ป่วยมะเร็งพบว่าร้อยละ 25-84 มีการบริโภคสารต้านออซิเดชั่นในรูปอาหารเสริมและยาส่วนใหญ่มักมีปริมาณสูงกว่าที่อนุญาต ซึ่งผู้ป่วยบริโภคสารต้านออกซิเดชั่นดังกล่าว ในระหว่างได้รับการรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด หรือฉายแสง หรือรับประทานหลังการรักษามะเร็งได้เสร็จสิ้น เพื่อหวังผลเพิ่มผลของการรักษา ลดผลข้างเคียงจากการรักษามะเร็ง และทำให้สภาพร่างกายดูแข็งแรงขึ้น[45,46] มีการศึกษาผลของการบริโภคสารต้านออกซิเดชั่นในแง่การรักษาในผู้ป่วยมะเร็ง เช่น การศึกษาของ Suhail และคณะ[47] โดยศึกษาผลการรักษาของการบริโภควิตามินซีและวิตามินอีร่วมกับเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 2 จำนวน 40 ราย โดยรับประทานวิตามินซีขนาด 500 มิลลิกรัมและวิตามินอีขนาด 400 มิลิกรัม เสริมทุกวันในระหว่างรับการรักษาด้วยเคมีบำบัดจนถึง 3 สัปดาห์หลังหยุดการรักษาด้วยเคมีบำบัด พบว่าก่อนได้รับการรักษาผู้ป่วยมีระดับอนุมูลอิสระ MDA ซึ่งเป็นสารที่เกิดจาก lipid peroxidation สูงกว่า และระดับการทำงานของเอนไซม์ที่ต้านออกซิเดชั่นลดลงอย่างมีนัยสำคัญและหลังจากได้รับเคมีบำบัด พบว่าระดับของอนุมูลอิสระ MDA ลดลงและหากได้บริโภควิตามินซีและวิตามินอีเสริมก็จะมีระดับของอนุมูลอิสระ MDA ลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับระดับของกลูทาไทโอน และระดับการทำงานเอนไซม์ที่ต้านออกซิเดชั่นที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดอย่างเดียว อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้แสดงผลทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับสารต้านออกซิเดชั่นเสริม เช่น การตอบสนองของการรักษาอัตราการรอดชีวิต และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น การศึกษาของ Ladas และคณะ[34] ได้รวบรวมงานวิจัยที่ทำการศึกษาแบบสุ่ม (randomized trials) ที่มีการให้ยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษาร่วมกับได้รับสารต้านออกซิเดชั่น พบว่า การได้รับสารต้านออกซิเดชั่นไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน ซึ่งเกิดจากสารต้านออกซิเดชั่นลดระดับของอนุมูลอิสระซึ่งเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของเคมีบำบัด เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lenzhofer และคณะ[48] ที่พบว่าการให้วิตามินอีเสริมในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด doxorubicin ส่งผลต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมยาผิดปกติไปและประสิทธิภาพลดลง

จากผลการศึกษาดังกล่าวที่พยายามทราบถึงบทบาทการบริโภคสารต้านอนุมูลออกซิเดชั่นเสริมการรักษามะเร็งนั้น จะเห็นว่าผลการศึกษาส่วนใหญ่ไม่มีประโยชน์ของการบริโภคเสริมสารต้านออกซิเดชั่นในแง่เพิ่มประสิทธิภาพการรักษา เพราะอนุมูลอิสระทำให้เกิดกระบวนการอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็ง ดังนั้นหากบริโภคสารต้านออกซิเดชั่นมากจนเกินระดับของอนุมูลอิสระลดลง ทำให้เซลล์มะเร็งใช้ในการซ่อมแซมตัวเองและอยู่รอด ดังนั้นในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้บริโภคสารต้านออกซิเดชันเสริมในระหว่างการรักษา

สรุป

อนุมูลอิสระเป็นสารที่มีความสำคัญต่อมะเร็ง และสารต้านออกซิเดชั่นเป็นหนึ่งกลไกที่เซลล์ใช้ในการป้องกันและทำลายผลของอนุมูลอิสระที่อันตรายต่อเซลล์ ส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งมีระดับอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้นและระดับสารต้านออกซิเดชั่นที่ลดลง แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษาทางคลินิกพบว่าการบริโภคสารต้านออกซิเดชั่นเสริมยังไม่ประสบผลสำเร็จในแง่การป้องกันการเกิดมะเร็ง หรือเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษามะเร็ง ดังนั้นในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งและคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม

ตารางที่ 1 แสดงชีวโมเลกุลที่ถูกทำลายและผลิตผลที่เกิดขึ้นที่สามารถตรวจวัดได้ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4)

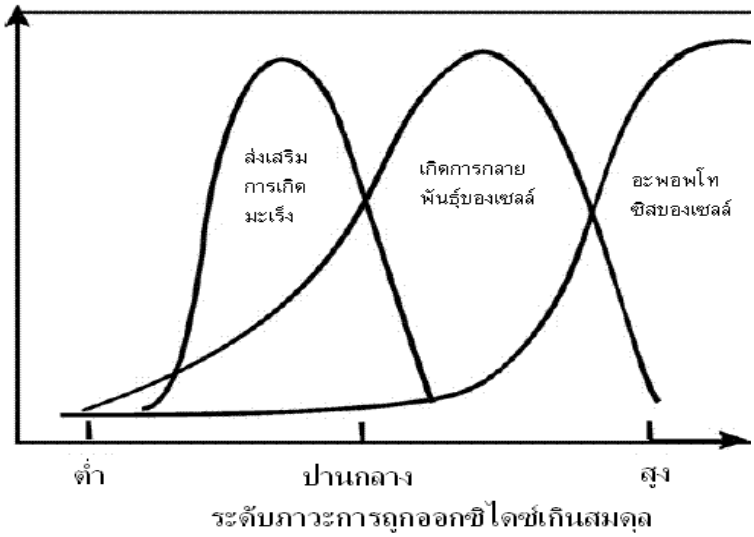
ชีวโมเลกุลที่ถูกทำลายและผลิตผลที่เกิดขึ้น		โครงสร้างทางเคมี	วิธีการตรวจหา
ไขมัน	Malonaldehyde		• TBARS spectrophotometric assay • HPLC-based TBARS assay • GC-MS
	F2-isoprostane (8-iso-PGF2α)		• Immunoassays • GC-MS, LC-MS
โปรตีน	2-pyrrolidone		• DNPH spectrophotometric assay • One- and two-dimensional electrophoresis • MS • Immunoassays
น้ำตาล	Carboxymethyl-lysine		• HPLC • GC-MS • Immunoassays
	Pentosidine		
ดีเอ็นเอ	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine		• HPLC-ECD • LC-MS, GC-MS • Immunoassays

* หมายเหตุคำย่อ

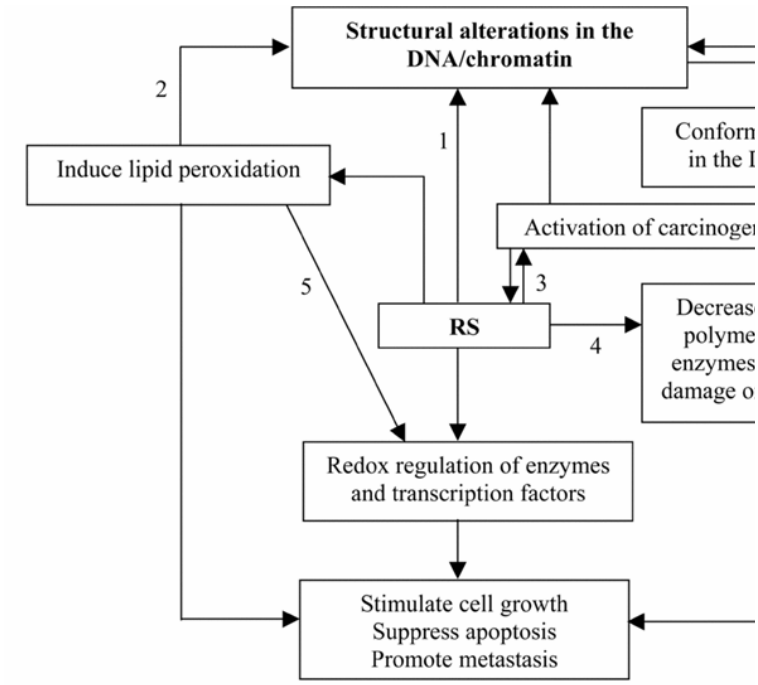
DNPH = 2,4-dinitrophenylhydrazine
GC = Gas chromatography
LC = Liquid chromatography
TBARS = Thiobarbituric acid-reacting substance
ECD = Electrochemical detection
HPLC = High performance liquid chromatography
MS = Mass spectrometry

ตารางที่ 2 แสดงสารต้านออกซิเดชั่นและผลทางชีวภาพของสาร

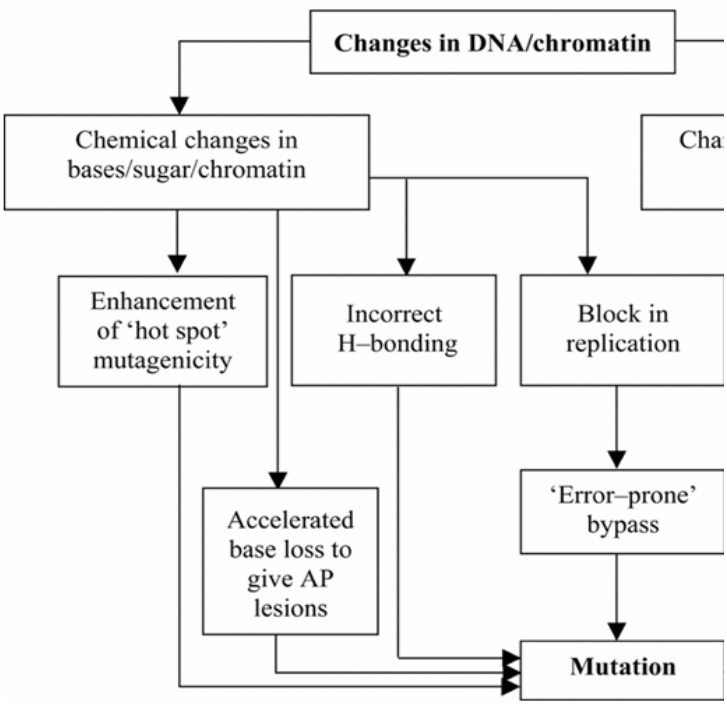
สารต้านออกซิเดชั่น	ผลทางชีวภาพ
สารต้านอนุมูลอิสระกลุ่มที่ไม่ใช่เอนไซม์	
แคโรทีนอยด์ (carotenoid)	ละลายได้ดีในไขมัน จึงฝังอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ เป็นตัวยับยั้งการเปลี่ยนของ hydroperoxide ตัวอย่างของสารในกลุ่มแคโรทีนอยด์ที่รู้จักกันดี ได้แก่ บีตาแคโรทีน(โ-carotene) และไลโคปีน (lycopene)
บีตาแคโรทีน	ทำหน้าที่เก็บกินอนุมูลอิสระที่เป็น lipid peroxyl radical ในสภาวะที่มีความดันของออกซิเจนต่ำ
ไลโคปีน	จะเก็บกินสารต้านอนุมูลอิสระที่ถูกออกซิไดซ์ในกระบวนการขนส่งอิเล็กตรอน และจากกระบวนการอื่นๆที่มีการผลิตอนุมูลอิสระขึ้นในร่างกาย
วิตามินอี (tocopherol)	มีประสิทธิภาพมากในการกำจัด peroxyl radicals ที่อยู่ในโครงสร้างฟอสโฟลิพิดสองชั้น (phospholipid bilayer) โดยวิตามินอีจะรับอนุมูลอิสระมาเก็บในโครงสร้างที่ประกอบด้วยวงแหวนอะโรมาติก ทำให้โมเลกุลดังกล่าวเกิดความเสถียร แล้วตัวเองกลายเป็นอนุมูลอิสระของวิตามินอี ซึ่งในที่สุดสามารถกลับไปอยู่ในรูปที่ทำงานได้อีกครั้งด้วยความช่วยเหลือของวิตามินซี ซึ่งมารับอนุมูลอิสระ
วิตามินซี (ascorbate)	กำจัดไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ที่ละลายในน้ำ ในสภาวะปกติของร่างกายนั้นวิตามินซีจะอยู่ในรูปคอนจูเกตเบส (conjugate base, AH-) เมื่อรับอนุมูลอิสระมาแล้วสามารถกลับไปทำงานได้โดยอาศัยความช่วยเหลือของเอนไซม์glutathione peroxidase
สารต้านอนุมูลอิสระกลุ่มที่เป็นเอนไซม์	
เอนไซม์ glutathione peroxidase (GPx)	พบทั้งในไซโทซอล และไมโทคอนเดรีย มีซิลิเนียม (selenium) เป็นโคแฟกเตอร์ในบริเวณเร่งของเอนไซม์ (active site) ในรูปของซิลิโนซิสเทอีน หน้าที่สำคัญคือกระตุ้นปฏิกิริยารีดักชันต่อไฮโดรเปอร์ออกไซด์ โดยจะอยู่ในรูปรีดิวซ์กลูทาไทโอน ได้น้ำเป็นผลผลิตสุดท้ายของปฏิกิริยา
เอนไซม์ intracellular superoxide dismutase (SOD)	มีทั้งชนิดที่อยู่ในไซโตซอลและไมโทคอนเดรีย SOD ในไซโทซอลจะมีทองแดงและสังกะสีเป็นโคแฟกเตอร์โดยการเชื่อมต่อของกรดอะมิโนฮีสตามีนที่บริเวณเร่งมีหน้าที่หลักในการเป็นปราการด่านแรกของการต้านซุปเปอร์ออกไซด์สำหรับเซลล์ ส่วน SOD ในไมโทคอนเดรียจะมีแมงกานีสเป็นโคแฟกเตอร์ (cofactor) ทำหน้าที่กำจัด oxygen radical ที่เกิดจากกระบวนการหายใจ (respiratory chain)
เอนไซม์ extracellular superoxide dismutase (EC-SOD)	มีโครงสร้างแบบเตตระเมอริก (tetrameric) ประกอบด้วย ทองแดงและสังกะสีเป็นโคแฟกเตอร์อยู่ในแต่ละหน่วยย่อย (subunit) ส่วน c-terminal ของเอนไซม์นี้มี basic amino acid ซึ่งจะจับกับไกลโคอะมิโนไกลแคน (glycoaminoglycan) เช่น เฮปาริน (heparin) มีหน้าที่ในการเก็บกินซุปเปอร์ออกไซด์โดยเฉพาะบริเวณที่อยู่นอกเซลล์ รวมทั้งยังช่วยควบคุมให้เหล็กอยู่ในสภาวะรีดิวซ์ และควบคุมปริมาณของไนตริกออกไซด์ ลดการแตกทำลายคอลลาเจนในเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ จะไม่ถูกเหนี่ยวนำจากสารตั้งต้น (substrate) การควบคุมเบื้องต้นมีการทำงานร่วมกันกับไซโทไคน์ (cytokine)
เอนไซม์ paraoxonase (PON I)	ย่อยพันธะเอสเทอร์ PON I ละลายในไขมัน จะจับอยู่กับไลโปโปรตีน (lipoprotein) ชนิดที่มีความหนาแน่นสูง (high density lipoprotein,HDL) PON I ในซีรัมมักจะทำงานร่วมกับเอนไซม์ arylesterase ในการกำจัดสารประกอบฟอสเฟตอินทรีย์ (organophosphorus compound) เช่น พาราออกซอน (paraoxon) และอนุมูลอิสระก่อมะเร็งที่อยู่ในส่วนละลายในไขมัน ซึ่งได้จากกระบวนการ lipid peroxidation การทำงานของ PON I มีความแตกต่างกันไปในแต่ละคน เพราะเกิดจาก polymorphism



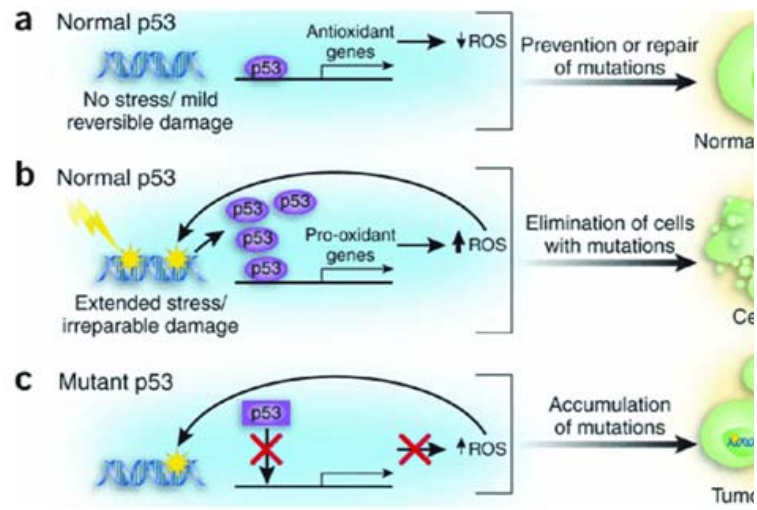
รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ของระดับการถูกออกซิไดซ์เกินสมดุลที่เกิดจากอนุมูลอิสระกับผลต่อเซลล์มะเร็ง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 7)



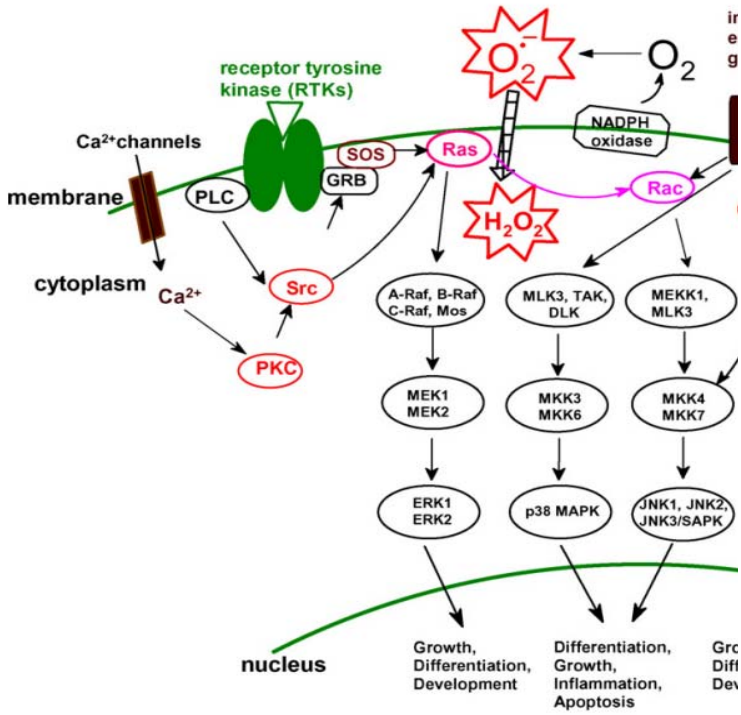
รูปที่ 2 แสดงกลไกการเกิดมะเร็งจากอนุมูลอิสระ
1. อนุมูลอิสระทำลายดีเอ็นเอโดยตรง 2. ผลิตผลอนุมูลอิสระจากกระบวนการ lipid peroxidation เช่น MDA ทำปฏิกิริยากับดีเอ็นเอแล้วเกิดการกลายพันธุ์ 3. อนุมูลอิสระสามารถเป็นสารก่อมะเร็งได้ 4. อนุมูลอิสระทำลายโปรตีนต่างๆในเซลล์ เช่น โครมาติน เอนไซม์ที่ซ่อมแซมดีเอ็นเอ และ เอนไซม์ DNA polymerase 5.ผลิตผลอนุมูลอิสระจากกระบวนการ lipid peroxidation เช่น 4-hydroxynonenal สามารถควบคุมการทำงานเของเอนไซม์ในปฏิกิริยารีดอกซ์รวมทั้งควบคุมการแสดงออกของยีนเอนไซม์ดังกล่าวด้วย (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงกลไกการกลายพันธุ์จากอนุมูลอิสระ โดยอนุมูลอิสระทำให้การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในของ ดีเอ็นเอและโครมาติน ทำให้เกิดลำดับของดีเอ็นเอบางตำแหน่งไม่เสถียรและง่ายต่อการกลายพันธุ์ เรียกตำแหน่งนั้นว่า hot spot นอกจากนั้นยังทำให้เกิดการแบ่งตัวที่ผิดปกติอีกด้วย (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)



รูปที่ 4 แสดงการทำงานของ p53 เมื่อถูกกระตุ้นด้วยอนุมูลอิสระ
ภาพ a ในภาวะที่ไม่มีภาวะ stress หรือมีระดับเล็กน้อย (mild stress) p53 สามารถกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างสารต้านอนุมูลอิสระส่งผลให้ ROS ลดลง
ภาพ b การกระตุ้น p53 ในระดับที่มากขึ้นหลังจากสัมผัสภาวะ stress ที่รุนแรง (severe หรือ extended stress) ส่งผลให้มีการสร้าง ROS มากขึ้นและทำให้เซลล์เกิดภาวะ senescence หรือ apoptosis
ภาพ c การไม่ทำงานของ p53 ที่เกิดจาก mutation ซึ่งพบได้บ่อยของมะเร็ง ส่งผลให้มี ROS เพิ่มขึ้นในเซลล์และส่งผลให้กลายเป็นมะเร็งที่สุด (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)



รูปที่ 5 แสดงผลของอนุมูลอิสระในการกระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์มะเร็ง สัญลักษณ์ดาวคือ อนุมูลอิสระ วงรี คือ โปรตีนภายในเซลล์ (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 7)

เอกสารอ้างอิง

1. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. Clin Chem 2006;52:601–23.
2. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Exp Physiol 1997;82:291–5.
3. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? Biochem J 2007;401:1–11.
4. Nechifor MT, Neagu T-M, Manda G. Reactive Oxygen Species, Cancer and Anti-Cancer Therapies. Current Chemical Biology 2009;3:22–46.
5. Gutteridge JM, Halliwell B. Comments on review of Free Radicals in Biology and Medicine, second edition, by Barry Halliwell and John M. C. Gutteridge. Free Radic Biol Med 1992;12:93–5.
6. Zimmerman R, Cerutti P. Active oxygen acts as a promoter of transformation in mouse embryo C3H/10T1/2/C18 fibroblasts. Proc. Natl. Acad Sci USA 1984;81:2085–7.
7. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int. J. Biochem. Cell Biol 2007;39(1):44–84.
8. Gutteridge JM, Halliwell B. Comments on review of Free Radicals in Biology and Medicine, second edition, by Barry Halliwell and John M. C. Gutteridge. Free Radic Biol Med 1992;12:93–5.
9. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. Mutat Res 2004;567:1–61.
10. Totter JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 1980;77: 1763–7.
11. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. J Biol Chem 1997;272:19633–6.
12. Bensaad K, Vousden KH. Savior and slayer: the two faces of p53. Nat Med 2005;11:1278–9.
13. Giorgio M, Migliaccio E, Orsini F, Paolucci D, Moroni M, Contursi C, et al. Electron transfer between cytochrome c and p66Shc generates reactive oxygen species that trigger mitochondrial apoptosis. Cell 2005;122:221–33.
14. Rivera A, Maxwell SA. The p53-induced gene-6 (proline oxidase) mediates apoptosis through a calcineurin-dependent pathway. J Biol Chem 2005;280:29346–54.

15. Matoba S, Kang J-G, Patino WD, Wragg A, Boehm M, Gavrilova O, et al. p53 regulates mitochondrial respiration. Science 2006;312(5780):1650–3.

16. Cobbs CS, Samanta M, Harkins LE, Gillespie GY, Merrick BA, MacMillan-Crow LA. Evidence for peroxynitrite-mediated modifications to p53 in human gliomas: possible functional consequences. Arch. Biochem. Biophys 2001;394:167–72.

17. Pervaiz S, Clement M-V. Tumor intracellular redox status and drug resistance—serendipity or a causal relationship? Curr Pharm Des 2004;10:1969–77.

18. Oberley TD. Oxidative damage and cancer. Am J Pathol 2002;160:403–8.

19. Payne SL, Fogelgren B, Hess AR, Seftor EA, Wiley EL, Fong SFT, et al. Lysyl oxidase regulates breast cancer cell migration and adhesion through a hydrogen peroxide-mediated mechanism. Cancer Res 2005;65:11429–36.

20. Sheridan J, Wang L-M, Tosetto M, Sheahan K, Hyland J, Fennelly D, et al. Nuclear oxidative damage correlates with poor survival in colorectal cancer. Br J Cancer 2009;100:381–8.

21. Cadenas E. Basic mechanisms of antioxidant activity. Biofactors 1997;6:391–7.

22. Mats JM, Prez-Gmez C, Nez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem 1999;32:595–603.

23. Elchuri S, Oberley TD, Qi W, Eisenstein RS, Jackson Roberts L, Van Remmen H, et al. CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life. Oncogene 2005;24:367–80.

24. Li Y, Huang TT, Carlson EJ, Melov S, Ursell PC, Olson JL, et al. Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase. Nat Genet 1995;11:376–81.

25. Van Remmen H, Ikeno Y, Hamilton M, Pahlavani M, Wolf N, Thorpe SR, et al. Life-long reduction in MnSOD activity results in increased DNA damage and higher incidence of cancer but does not accelerate aging. Physiol Genomics 2003;16:29–37.

26. Egler RA, Fernandes E, Rothermund K, Sereika S, de Souza-Pinto N, Jaruga P, et al. Regulation of reactive oxygen species, DNA damage, and c-Myc function by peroxiredoxin 1. Oncogene 2005;24:8038–50.

27. Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. Biochem Soc Trans 2003;31(Pt 6):1441–4.

28. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. Clin Chim Acta 2003;333:19–39.

29. Baker A, Payne CM, Briehl MM, Powis G. Thioredoxin, a gene found overexpressed in human cancer, inhibits apoptosis in vitro and in vivo. Cancer Res 1997;57:5162–7.

30. Ray G, Batra S, Shukla NK, Deo S, Raina V, Ashok S, et al. Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2000;59:163–70.

31. Agus DB, Vera JC, Golde DW. Stromal cell oxidation: a mechanism by which tumors obtain vitamin C. Cancer Res 1999;59:4555–8.

32. Bratakos MS, Vouterakos TP, Ioannou PV. Selenium status of cancer patients in Greece. Sci Total Environ 1990;92:207–22.

33. Klarod K, Hongsprabhas P, Khampitak T, Wirasorn K, Kiertiburanakul S, Tangrassameeprasert R, et al. Serum antioxidant levels and nutritional status in early and advanced stage lung cancer patients. Nutrition 2011;27:1156–60.

34. Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM. Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. J Clin Oncol 2004;22:517–28.

35. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med 1994;330:1029–35.

36. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996;334:1150–5.

37. Bushue N, Wan Y-JY. Retinoid Pathway and Cancer Therapeutics. Adv Drug Deliv Rev 2010;62:1285–98.

38. Palozza P, Serini S, Trombino S, Lauriola L, Ranelletti FO, Calviello G. Dual role of beta-carotene in combination with cigarette smoke aqueous extract on the formation of mutagenic lipid peroxidation products in lung membranes: dependence on pO2. Carcinogenesis 2006;27:2383–91.

39. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH Jr, Beck GJ, Bond JH, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. N Engl J Med 1994;331:141–7.

40. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Systematic review: primary and secondary prevention of gastrointestinal cancers with antioxidant supplements. Aliment. Pharmacol. Ther. 2008;28:689–703.

41. Ma J-L, Zhang L, Brown LM, Li J-Y, Shen L, Pan K-F, et al. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. J Natl Cancer Inst 2012;104:488–92.

42. Qiao Y-L, Dawsey SM, Kamangar F, Fan J-H, Abnet CC, Sun X-D, et al. Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial J Natl Cancer Inst 2009;101:507–18.

43. Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Slate E, Natarajan N, Turnbull B, Jacobs E, et al. The nutritional prevention of cancer: 400 mcg per day selenium treatment. Nutr Cancer 2008;60:155–63.

44. Brawley OW, Parnes H. Prostate cancer prevention trials in the USA. Eur J Cancer 2000;36:1312–5.

45. VandeCreek L, Rogers E, Lester J. Use of alternative therapies among breast cancer outpatients compared with the general population. Altern Ther Health Med 1999;5:71–6.

46. Burstein HJ, Gelber S, Guadagnoli E, Weeks JC. Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. N Engl J Med 1999;340:1733–9.

47. Suhail N, Bilal N, Khan HY, Hasan S, Sharma S, Khan F, et al. Effect of vitamins C and E on antioxidant status of breast-cancer patients undergoing chemotherapy. J Clin Pharm Ther 2012;37:22–6.

48. Lenzhofer R, Ganzinger U, Rameis H, Moser K. Acute cardiac toxicity in patients after doxorubicin treatment and the effect of combined tocopherol and nifedipine pretreatment. J Cancer Res Clin Oncol 1983;106:143–7.