กระบวนการอักเสบและการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก

วนิษา ปันฟ้า และพรสิริ พิจการ*

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

การอักเสบเรื้อรังเป็นสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมากทั้งในระยะก่อตัว ระยะส่งเสริม และระยะก้าวหน้า การอักเสบเรื้อรังของต่อมลูกหมากเกิดจากการติดเชื้อ หรือการได้รับสารเคมี โดยในระยะก่อตัวของมะเร็งจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของยีนชนิดต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ อาทิเช่น ยีน *RNASEL*, *MSR1*, *GSTP1* และ *NKX3.1* สำหรับระยะส่งเสริมและระยะก้าวหน้าของมะเร็งจะสัมพันธ์กับสภาวะแวดล้อมรอบๆ บริเวณที่เกิดการอักเสบ เซลล์เม็ดเลือดขาวที่รวมตัวกันบริเวณที่อักเสบจะหลั่งสารสื่อกลางการอักเสบ เช่น เอนไซม์ COX-2, iNOS, MMP-2, MMP-9, NO, ROS, IL-1, IL-6, TNF-α และเคโมไคน์ (chemokine C-C motif ligand 2; CCL2) โดยตัวกลางในกระบวนการอักเสบเหล่านี้จะกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งในระยะก่อตัวมีการเจริญเติบโต สร้างหลอดเลือดเพื่อหล่อเลี้ยงตัวเอง และรุกรานไปยังอวัยวะอื่น ดังนั้นการป้องกันและยับยั้งการอักเสบแบบเรื้อรังจึงน่าจะลดปัจจัยเสี่ยงต่อการก่อมะเร็งต่อมลูกหมากได้

คำสำคัญ: ขบวนการเกิดมะเร็ง การอักเสบ มะเร็งต่อมลูกหมาก

***ผู้รับผิดชอบบทความ**

อ.ดร. พรสิริ พิจการ

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่

E-mail: pornsiri.p@cmu.ac.th

Inflammation and Prostate Carcinogenesis

Wanisa Punfa and Pornsiri Pitchakarn*
Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Abstract

Chronic inflammation involved in prostate carcinogenesis during initiation, promotion and progression steps. Chronic prostatitis causes by infection or chemical exposure. In the initiation step, the alteration of various inflammatory related genes, such as *RNASEL*, *MSR1*, *GSTP1* and *NKX3.1* was reported. Tumor promotion and progression steps are related with the inflammatory environment. The recruitment of immune cells to the site of inflammation releases pro-inflammatory mediators, including COX-2, iNOS, MMP-2, MMP-9, NO, ROS, IL-1, IL-6, TNF-α and chemokines (chemokine C-C motif ligand 2; CCL2). These pro-inflammatory mediators enhance prostate cancer cell growth, proliferation, angiogenesis and invasion. Therefore, the prevention and inhibition of the chronic inflammation may reduce risk factors of prostate carcinogenesis.

Keywords: Carcinogenesis, Inflammation, Prostate cancer

***Corresponding author**
Dr. Pornsiri Pitchakarn
Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai Province
E-mail: pornsiri.p@cmu.ac.th

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ส่งผลให้อัตราการตายเพิ่มขึ้นทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า โรคมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer) มะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer) มะเร็งเต้านม (breast cancer) และมะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) มีความสัมพันธ์กับการอักเสบแบบเรื้อรัง (chronic inflammation)[1-3] โดยการอักเสบและการเกิดมะเร็งจะมีความเชื่อมโยงกันผ่าน 2 กลไกคือ กลไกภายใน (intrinsic pathway) ที่ถูกกระตุ้นโดยยีนก่อมะเร็ง (oncogene) ชนิดต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีน หรือการเรียงตัวของโครโมโซมที่ผิดปกติไป (chromosomal rearrangement) ทำให้เกิดการอักเสบขึ้น ส่วนกลไกภายนอก (extrinsic pathway) จะเกิดเนื่องจากการติดเชื้อทำให้เกิดการอักเสบเช่นเดียวกัน[4] ซึ่งการอักเสบแบบเรื้อรังก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งได้[5] โดยในบทความนี้จะอภิปรายเฉพาะในประเด็นของการเกิดการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากและอาหารที่มีผลในการป้องกันหรือรักษาโรคนี้

กระบวนการอักเสบ (inflammation)

การอักเสบ เป็นกระบวนการที่ร่างกายตอบสนองเมื่อมีการบาดเจ็บเกิดขึ้น จากการได้รับหรือสัมผัสกับสารเคมี การกำจัดสิ่งแปลกปลอม เช่น ไวรัส หรือแบคทีเรียที่เข้ามาในร่างกาย ทำให้เกิดภาวะ ปวด (pain) บวม (swelling) แดง (redness) ร้อน (heat) ซึ่งเป็นอาการสำคัญที่บ่งบอกถึงการเกิดการอักเสบขึ้น[2] อันเป็นผลจากการที่ร่างกายมีการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมเหล่านั้น โดยจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด มีการหลั่งสารที่เป็นตัวกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ เช่น lymphocyte, monocyte, neutrophil, eosinophil, basophil และ mast cell มารวมตัวกันบริเวณที่เกิดบาดแผลหรือติดเชื้อ เพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอม โดยการอักเสบจะแบ่งออกเป็น 2 ประเภทด้วยกันคือ การอักเสบแบบเฉียบพลัน (acute inflammation) และการอักเสบแบบเรื้อรัง (chronic inflammation)[1] โดยการอักเสบแบบเฉียบพลันจะเกิดขึ้นภายในระยะเวลาสั้นๆ หลังจากที่มีการบาดเจ็บ ระยะเวลาไม่เกิน 7 วัน ซึ่งจะมีการบวมของเนื้อเยื่อ (edema) และเกิดการหลั่งสารน้ำและโปรตีนภายในเนื้อเยื่อนั้น (exudate) ส่วนการอักเสบแบบเรื้อรังนั้นจะเกิดขึ้นนานกว่าและอาจเกิดขึ้นภายหลังจากมีการอักเสบแบบเฉียบพลันแล้ว โดยจะมีลักษณะเด่นคือ มีการสร้างเนื้อเยื่อพังผืดขึ้น (fibrosis) โดยปกติแล้วหากมีการอักเสบเกิดขึ้นและร่างกายได้มีการกำจัดสิ่งแปลกปลอมนั้นออกไปแล้ว ร่างกายจะมีกระบวนการยับยั้งกระบวนการอักเสบ แต่เมื่อใดก็ตามที่เกิดการอักเสบต่อเนื่องและเกิดขึ้นซ้ำๆ แบบเรื้อรัง ก็จะทำให้เนื้อเยื่อบริเวณนั้นเกิดพยาธิสภาพ ส่งผลให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคต่างๆ ได้ เช่น โรคมะเร็ง หรือกลุ่มโรคเรื้อรัง[1] เช่น โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน[6] เป็นต้น

กระบวนการอักเสบแบบเรื้อรังและการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก

ความผิดปกติเกี่ยวกับการแบ่งตัวของเซลล์ต่อมลูกหมากแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ 1) ภาวะการขยายขนาดของต่อมลูกหมากเนื่องจากการงอกขยายของเซลล์ (benign prostatic hyperplasia; BPH) คือภาวะต่อมลูกหมากโตอันเนื่องมาจากการแบ่งตัวอย่างผิดปกติของเซลล์ต่อมลูกหมาก และ 2) มะเร็งต่อมลูกหมาก ซึ่งพบอุบัติการณ์สูงในเพศชายอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มะเร็งต่อมลูกหมากเกิดจากการแบ่งตัวที่ผิดปกติของเซลล์ต่อมลูกหมากเช่นเดียวกับ BPH แต่เป็นการแบ่งตัวที่ไม่สามารถควบคุมได้ อีกทั้งยังสามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ ได้อีกด้วย[7] รายงานของ Dennis และคณะ พบว่าการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากเกี่ยวข้องกับการเกิดต่อมลูกหมากอักเสบ (prostatitis) โดยพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมลูกหมากอักเสบมีแนวโน้มที่จะพัฒนาไปเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากได้[8] โดยการเกิดการอักเสบของต่อมลูกหมากจะเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้ทั้ง 3 ระยะ[9] ได้แก่

1) ระยะก่อตัว (initiation) เป็นระยะที่มีการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์ปกติกลายเป็นเซลล์มะเร็งโดยผ่านการกลายพันธุ์ของยีน

2) ระยะส่งเสริม (promotion) เป็นระยะที่มีการกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งผ่านกระบวนการที่เรียกว่า proliferation

3) ระยะก้าวหน้า (progression) เป็นระยะที่มีการรุกรานของเซลล์มะเร็งไปยังเนื้อเยื่อหรืออวัยวะส่วนอื่น

กระบวนการอักเสบแบบเรื้อรังและการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะก่อตัว

การเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะ initiation มีความเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของจีโนม (genome alterations)[10] ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น การกลายพันธุ์ของยีน (gene mutation) การขาดหายไปของยีน (gene deletion) หรือแม้กระทั่งกระบวนการเติมหมู่เมทิลบนสายดีเอ็นเอ (DNA methylation) ยีนหลายชนิดเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบซึ่งสัมพันธ์กับกระบวนการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก (ตารางที่ 1)[11,12] ยกตัวอย่างเช่น

- *RNASEL* เป็นยีนที่ทำหน้าที่ในการถอดรหัสให้ได้โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่ติดตัวมาแต่กำเนิด (innate immune response) หากเกิดความผิดปกติกับยีนเหล่านี้จะทำให้สูญเสียความสามารถในการต่อสู้กับเชื้อโรค ส่งผลให้ติดเชื้อได้ง่ายและอาจเรื้อรัง โดยส่วนใหญ่ยีน *RNASEL* จะเกี่ยวข้องกับการผลิตเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการย่อยสลาย RNA ที่เรียกว่า endoribonuclease โดยเอนไซม์นี้จะถูกกระตุ้นด้วยโปรตีนอินเตอร์เฟอรอน (interferon) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ร่างกายสร้างมาเพื่อต่อต้านเชื้อโรคหรือไวรัสที่เข้ามาสู่ร่างกาย (interferon-inducible RNA degradation)[13,14] เอนไซม์นี้จะทำหน้าที่ย่อยสลาย RNA ของไวรัส[15] ที่น่าสนใจคือยีน *RNASEL* เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก การศึกษาของ Carpten และคณะ (2545) ในกลุ่มพี่น้องเพศชายจำนวน 4 คน ที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก พบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน *RNASEL* โดยพบการเปลี่ยนแปลงลำดับเบสของยีนนี้

ตารางที่ 1 การทำงานและการเปลี่ยนแปลงของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก

ยีน	ตำแหน่ง	การทำงาน	ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของยีน
RNASEL	1q24-25	กำหนดการสังเคราะห์โปรตีน interferon-inducible endoribonuclease ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสลายอาร์เอ็นเอ[13]	Germline; base substitutions/deletions
ELAC2	17p11	ยังไม่ทราบแน่ชัด	Germline; base insertions/substitutions
MSR1	8p22	กำหนดการสังเคราะห์หน่วยย่อยของตัวรับสัญญาณที่เรียกว่า macrophage scavenger receptor (class A)[17]	Germline; base substitutions
AR	Xq11-12	กำหนดการสังเคราะห์ตัวรับสัญญาณที่เรียกว่า androgen receptor[12]	Germline; polymorphic trinucleotide repeats Somatic; amplification and mutations
CYP17	10q24.3	กำหนดการสังเคราะห์เอนไซม์ cytochrome P-450c17α[37]	Germline; base substitution in promoter
SRD5A2	2p23	กำหนดการสังเคราะห์เอนไซม์ 5-α reductase type 2[12]	Germline; base substitutions
GSTP1	11q13	กำหนดการสังเคราะห์เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดสารก่อมะเร็ง[19]	Somatic; CpG island hypermethylation
NKX3.1	8p21	กำหนดการสังเคราะห์ prostate-specific homeobox[22]	Somatic; allelic loss
PTEN	10q23.31	กำหนดการสังเคราะห์เอนไซม์ phosphatase และสารตั้งต้นของไขมัน (Lipid substrates)[12]	Somatic; allelic loss, mutations, probable CpG island hypermethylation
CDKN1B	12p12-13	กำหนดการสังเคราะห์ p27, cyclin-dependent kinase inhibitor[38]	Somatic; allelic loss

RNASEL ทำให้รหัสพันธุกรรมเดิมซึ่งเคยเป็นรหัสของกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 265 กลายเป็นรหัสหยุด (stop codon) จึงตั้งสมมติฐานได้ว่าการผิดปกติของยีน *RNASEL* อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก[16] แต่อย่างไรก็ตามอาจกล่าวได้ว่าการเกิดการเปลี่ยนแปลงของยีน *RNASEL* อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก แต่จะจำเพาะกับมะเร็งต่อมลูกหมากที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเท่านั้น ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษาด้วย

- *MSR1* หรือ macrophage scavenger receptor 1 เป็นยีนที่ถอดรหัสเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมในระบบภูมิคุ้มกันที่ติดตัวมาแต่กำเนิดอีกชนิดหนึ่ง *MSR1* เป็นโปรตีนตัวรับสัญญาณ (receptor) ที่อยู่บนผิวเซลล์ macrophage ซึ่งจับจำเพาะกับโมเลกุลต่าง ๆ เช่น ผนังเซลล์ของแบคทีเรีย (bacterial

lipopolysaccaride)[17] โดยจากการศึกษาพบว่า การกลายพันธุ์ของยีน *MSR1* สามารถพบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก อีกทั้งเมื่อมีการทดสอบโดยใช้หนูทดลองที่ไม่มียีน *MSR1* จะมีโอกาสติดเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* หรือไวรัส *Herpes simplex* (HSV1) ซึ่งเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและทำให้ต่อมลูกหมากอักเสบได้ง่ายกว่าหนูทดลองที่มียีน *MSR1* การทดลองเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าการเกิดการกลายพันธุ์ของยีน *MSR1* เกี่ยวข้องกับการอักเสบที่นำไปสู่การเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้[18]

- *GSTP1* หรือ glutathione S-transferase (class π) เป็นยีนต้นแบบในการถอดรหัสสำหรับการสร้างเอนไซม์ glutathione S-transferase (class π) ซึ่งทำหน้าที่ในการกำจัดสารพิษและ สารก่อมะเร็งออกจากร่างกาย (carcinogen detoxifier)[19] จากรายงานพบว่าการเติมหมู่เมทิลที่มากเกินไป (hypermethylation) ในลำดับเบสของ CpG island ที่ตำแหน่งโปรโมเตอร์ (promoter) ของยีน *GSTP1* ทำให้โปรตีนเกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานหรือการแสดงออกของยีนโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงลำดับเบสที่เรียกว่า epigenetics สามารถก่อให้เกิดมะเร็งต่อมลูกหมากซึ่งพบมากกว่าร้อยละ 90 ของกรณีศึกษาทั้งหมด[20] โดยสามารถตั้งสมมติฐานได้ว่าการรับประทานอาหารที่มีสารก่อมะเร็งติดต่อกันเป็นเวลานาน เช่น เนื้อที่มีสารเร่งเนื้อแดง (clenbuterol) ในปริมาณสูง อาจจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากในเพศชายได้ เนื่องจากเกิดความผิดปกติของยีน *GSTP1* ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ทำให้ร่างกายไม่สามารถกำจัดสารก่อมะเร็งเหล่านี้[21]
- *NKX3.1* หรือ prostate-specific homeobox เป็นยีนที่ถอดรหัสให้ได้โปรตีน ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับพัฒนาการของต่อมลูกหมาก (prostate development)[22] โดยพบว่าในหนูทดลองที่ไม่มียีน *NKX3.1* จะตรวจพบภาวะต่อมลูกหมากเจริญผิดปกติ (prostate dysplasia) และเกิดภาวะ prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) ซึ่งสัมพันธ์กับการพบมะเร็งต่อมลูกหมากที่สูงขึ้น[23] เช่นเดียวกับการศึกษาในกลุ่มทดลองเพศชายที่มีการขาดหายไปของยีน *NKX3.1* ในตำแหน่ง 8p21 จะพบการเกิดรอยโรคของ PIN ถึงร้อยละ 63 และเกิดเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากร้อยละ 90[24] จึงกล่าวได้ว่า การเกิดการอักเสบอย่างเรื้อรังร่วมกับขาดหายไปหรือการกลายพันธุ์ของยีน *NKX3.1* ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับการพัฒนาของต่อมลูกหมาก อาจส่งเสริมให้มีความผิดปกติของต่อมลูกหมากทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงกลไกในเชิงลึก

กระบวนการอักเสบแบบเรื้อรังและการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะ promotion และระยะ progression

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าหากเกิดการอักเสบแบบเรื้อรังจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งชนิดต่าง ๆ ได้ในกรณีของความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดการอักเสบและการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะ promotion และ progression นี้[1] จะเกี่ยวข้องกับเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ยกตัวอย่างเช่น

macrophage และยังเกี่ยวข้องกับสภาวะแวดล้อมบริเวณที่เกิดการอักเสบ (inflammatory microenvironment)[2] รวมถึงสารสื่อกลางการอักเสบในกระบวนการอักเสบ เช่น อนุมูลอิสระ (reactive oxygen species; ROS) ไซโตไคน์ (cytokine) เคโมไคน์ (chemokine) และ transcription factor ที่ควบคุมกระบวนการอักเสบเช่น nuclear factor kappa B (NF-κB) หรือ signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) ดังแสดงในตารางที่ 2[1]

- อนุมูลอิสระ เป็นสารตัวกลางชนิดหนึ่งที่มีการผลิตออกมาเมื่อมีกระบวนการอักเสบเกิดขึ้น ยกตัวอย่างเช่น superoxide hydrogen peroxide หรือ hydroxyl radical ซึ่งในภาวะการเกิดการอักเสบ ปกติแล้วสารเหล่านี้จะถูกผลิตมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาว เพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายเช่น แบคทีเรีย หรือ พยาธิ์ ทำให้เกิดการทำลายของ DNA แต่อย่างไรก็ตามก็อาจมีผลทำให้เนื้อเยื่อบริเวณนั้นถูกทำลายได้เช่นกัน ซึ่งทำให้สามารถพัฒนาเกิดเป็นโรคต่าง ๆ ตามมาเช่น โรคมะเร็ง[25] โดยเฉพาะในการเกิดการอักเสบอย่างเรื้อรังจะมีการส่งสัญญาณกระตุ้น transcription factor เช่น NF-κB และ AP-1 ให้ผลิตสารตัวกลางในกระบวนการอักเสบมากขึ้นเรื่อย ๆ[26] ดังนั้นอาหารที่มีสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) อาจสามารถยับยั้งการพัฒนาของเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ ได้ รวมถึงมะเร็งต่อมลูกหมากด้วย
- ไซโตไคน์ เช่น interleukin (IL) และ tumor necrosis factor alpha (TNF-α) ซึ่งหลั่งออกมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาว[27] ทำหน้าที่ในการแบ่งตัวของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ หากมีการหลั่งของสารเหล่านี้มากเกินไป จะส่งผลให้มีการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้สองทางคือ 1) การกระตุ้นการเจริญและแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งและ 2) การยับยั้งการตายแบบ apoptosis บริเวณตำแหน่งที่มีการอักเสบเกิดขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับระยะ tumor promotion[28] ยกตัวอย่างเช่น IL-8 ที่มีการหลั่งออกมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาว นอกจากจะไปกระตุ้นให้มีการรวมตัวกันของเซลล์เม็ดเลือดขาวมากขึ้น ยังส่งผลให้มีการส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากอีกด้วย
- เคโมไคน์ เช่น chemokine C-C motif ligand 2 (CCL2) เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบที่เหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะ promotion และ progression โดยในระยะ promotion นี้จะเกี่ยวกับการจับกับตัวรับสัญญาณคือ chemokine C-C motif receptor 2 (CCR2) ส่งผลให้เซลล์ต่อมลูกหมากมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นเรื่อย ๆ อีกทั้งยังกระตุ้นการรุกรานของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะต่าง ๆ อีกด้วย ซึ่งสัมพันธ์กับระยะ tumor progression[29]

ตารางที่ 2 โมเลกุลที่เชื่อมโยงระหว่างการเกิดการอักเสบและการเกิดมะเร็ง

โมเลกุล	การทำงาน	เอกสารอ้างอิง
IL-6	- ส่งเสริมการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง	27
TNF-α	- กระตุ้นให้เกิดความเสียหายและยับยั้งการซ่อมแซมของดีเอ็นเอ - ส่งเสริมการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง - กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ของกลุ่มเซลล์มะเร็ง	27
Chemokines	- ส่งเสริมการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง - ทำให้เกิดการแพร่กระจายและรุกรานของเซลล์มะเร็งโดยการส่งเสริมการย่อยสลายเนื้อเยื่อประสานที่รองรับอยู่ใต้แผ่นเซลล์เนื้อผิว (basement membrane)	29
NF-κB	- เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบแบบเรื้อรัง - ส่งเสริมการสร้างอนุมูลอิสระ - ป้องกันการตายแบบ apoptosis ของเซลล์ - ส่งเสริมการแพร่กระจายและรุกรานของเซลล์มะเร็ง	32
iNOS	- ถูกควบคุมการทำงานโดย NF-κB กระตุ้นให้เกิดความเสียหายของดีเอ็นเอและรบกวนกระบวนการตอบสนองต่อการเสียหายของดีเอ็นเอ	31
COX-2	- ผลิตสารตัวกลางในกระบวนการอักเสบคือ prostaglandins - ส่งเสริมการแบ่งตัวของเซลล์ - ยั้บยั้งการตายของเซลล์แบบ apoptosis - ทำให้เกิดการแพร่กระจายและรุกรานของเซลล์มะเร็งและการสร้างหลอดเลือดใหม่[30]	30
HIF-1α	- เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบแบบเรื้อรังที่ถูกกระตุ้นโดยสารตัวกลางในกระบวนการอักเสบที่ควบคุมโดย NF-κB - ทำให้เกิดการแพร่กระจายและรุกรานของเซลล์มะเร็งและการสร้างหลอดเลือดใหม่โดยกระตุ้นสร้าง VEGF[39]	39
STAT3	- ถูกกระตุ้นโดยสารตัวกลางในกระบวนการอักเสบ ส่งเสริมการแบ่งตัวของเซลล์ - ยับยั้งการตายแบบ apoptosis {Hodge, 2005 #75}	40
Nrf2	- ยับยั้งการเกิดการอักเสบ - ป้องกันการเสียหายต่อดีเอ็นเอ{Cho, 2004 #76}	41
NFAT	- ควบคุมการสร้างสารตัวกลางในกระบวนการอักเสบ{Rao, 1997 #77}	42

- เอนไซม์หลักที่เกี่ยวข้องในกระบวนการอักเสบคือ cyclooxygenase-2 (COX-2)[30] และ inducible nitric oxide (iNOS)[31] เอนไซม์ทั้งสองชนิดนี้จะเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ โดยเอนไซม์ COX-2 จะทำหน้าที่ในการเปลี่ยน arachidonic acid ให้เป็น prostaglandins (PGE_2) ซึ่งสารดังกล่าวจะทำให้หลอดเลือดขยายตัวและเพิ่ม permeability ของหลอดเลือด ส่วน iNOS เป็นเอนไซม์ที่ผลิต nitric oxide (NO) ซึ่งเป็นตัวกลางสำคัญในการควบคุมการอักเสบโดยจะควบคุมการหลั่งของ TNF-α และ IL-1β ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งในระยะ promotion และยังสามารถควบคุมการสร้างหลอดเลือดใหม่ หรือการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งในระยะ progression
- NF-κB เป็น transcription factor ที่สำคัญในการควบคุมกระบวนการอักเสบซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดมะเร็งทั้งในระยะ promotion และ progression[32] โดยจะควบคุมการแสดงออกของสารตัวกลางที่สำคัญในกระบวนการอักเสบเช่น NO, COX-2, IL-1, IL-6, IL-8 และ TNF-α เอนไซม์ในกลุ่ม matrix metalloprotenase-2,9 (MMP-2 และ MMP-9) ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการรุกรานของเซลล์มะเร็ง และ vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้างหลอดเลือดใหม่ ในการเกิดมะเร็งระยะ progression

อาหารต้านการอักเสบช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก

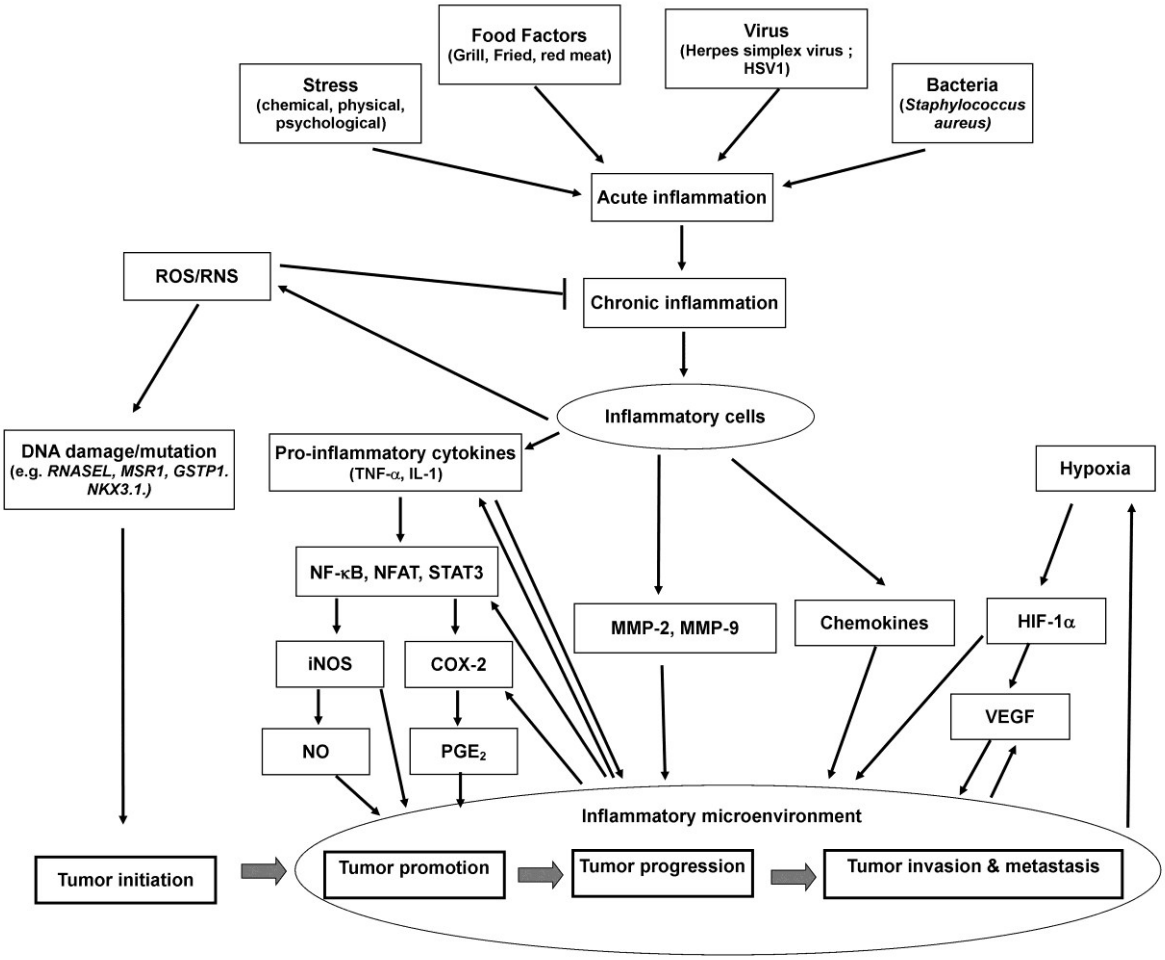
การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานอาหารที่ช่วยในการยับยั้งการอักเสบซึ่งเป็นความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก พบว่าการรับประทานอาหารจำพวกถั่วเหลืองที่มีสารไฟโตเอสโตรเจน หรือ ชาเขียวที่มีสาร epigallocatechin-3-gallate (EGCG) เป็นองค์ประกอบหลักสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้ทั้งในการศึกษาในหนูทดลองและในมนุษย์[33] โดยทั้ง phytoestrogen และ EGCG สามารถลดการอักเสบแบบเรื้อรังได้โดยผ่านการยับยั้งการส่งสัญญาณของ NF-κB ซึ่งเป็น transcription factor ที่มีส่วนสำคัญในการควบคุมแสดงออกของ pro-inflammatory mediator ต่างๆ เช่น COX-2 ที่น่าสนใจคือ การทดลองในสาร phytoestrogen ที่พบมากในถั่วเหลืองมีผลต่อการนำหมู่เมทิลออกจากยีน *GSTP1* ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดสารพิษในร่างกายดังที่ได้กล่าวมาแล้วนั้น ส่งผลให้ลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้[34] ในปี พ.ศ. 2549 ได้มีการศึกษาผลของน้ำทับทิมในการลดการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก[35] โดยได้ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างเพศชายที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากซ้ำอีกหลังจากได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดหรือฉายรังสีแล้ว หลังจากที่ผู้ทดลองได้ดื่มน้ำทับทิบทุกวันจนจบการทดลอง พบว่าระดับ prostate-specific antigen (PSA) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ภาวะการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้อาจเป็นผลจากฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระที่พบในสารโพลีฟีนอล (polyphenol) ที่เป็น

องค์ประกอบหลักในน้ำทับทิม

นอกจากนี้ในปี พ.ศ. 2553 ได้มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างกรับประทานมะเขือเทศ กับการลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากในหนูทดลอง[35] ซึ่งพบว่า หนูทดลองกลุ่มที่ได้รับมะเขือเทศที่มีสารไลโคปีน เป็นองค์ประกอบ มีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับมะเขือเทศอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้อาจเกิดจากไลโคปีนมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ช่วยในต้านการเกิดอนุมูลอิสระที่เกิดจากภาวะการอักเสบได้ อีกทั้งยังตรวจพบปริมาณ IL-6 ในซีรัมลดลงอีกด้วย[36] จะเห็นได้ว่าการรับประทานอาหารที่มีสารต้านการอักเสบทำให้ลดอัตราเสี่ยงในการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้

บทสรุป

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการอักเสบการก่อมะเร็งและอาหารต้านมะเร็งต่อมลูกหมากได้มีการศึกษามาอย่างยาวนาน ถึงแม้ยังมีหลายประเด็นที่ยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน แต่ก็สามารถกล่าวได้ว่า การเกิดการอักเสบอย่างเรื้อรังทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้ ทั้งในระยะ initiation ระยะ promotion และระยะ progression ดังแสดงในรูปที่ 1[1,3] โดยในระยะ initiation เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของยีนชนิดต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย ซึ่งหากยีนเหล่านี้เกิดความผิดปกติขึ้นจะนำไปสู่การเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้ โดยการเกิดการเปลี่ยนแปลงของยีนและโครโมโซมเกิดได้หลายแบบ เช่นการเกิดการกลายพันธุ์ การขาดหายไปของยีนหรือเรียงตัวของโครโมโซมที่ผิดปกติไป ส่งผลให้ยีน *RNASEL, MSR1, GSTP1* หรือ *NKX3.1* สูญเสียคุณสมบัติในการทำงานไป ทำให้ประสิทธิภาพในการต้านสิ่งแปลกปลอมลดลง ก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมากได้ ส่วนการก่อมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะ promotion และ progression ส่วนใหญ่จะเกี่ยวกับสภาวะแวดล้อมรอบ ๆ บริเวณที่เกิดการอักเสบซึ่งก่อให้เกิดการกระตุ้นให้มีการรวมตัวของเม็ดเลือดขาวบริเวณที่เกิดการอักเสบ และมีการหลั่งสารตัวกลางชนิดต่าง ๆ ในกระบวนการอักเสบ เช่น ROS ไซโตไคน์ (IL-1, IL-6 และ TNF-α) เคโมไคน์ PGE_2 และ NO โดยจะเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโตมากขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับระยะ tumor promotion การแสดงออกของสารตัวกลางเหล่านี้จะถูกควบคุมโดย transcription factor เช่น NF-κB, AP-1 และ HIF-1α ซึ่ง transcription factor เหล่านี้ยังสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะ progression อีกด้วย โดยจะควบคุมการสร้างสารตัวกลาง เช่น MMP-2, MMP-9 และ VEGF ซึ่งเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการรุกรานของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ๆ รวมถึงการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) อีกด้วย ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการอักเสบนั้นทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้ ดังนั้นหากมีสารหรืออาหารที่สามารถยังยั้งกระบวนการอักเสบเหล่านี้ได้ อาจส่งผลให้ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากลดลงด้วย



รูปที่ 1 สมมติฐานของกลไกการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบแบบเรื้อรัง (ดัดแปลงจาก Lu *et al*, 2006 และ Aggarwal *et al*, 2006)

เอกสารอ้างอิง

1. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 221-33.
2. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-7.
3. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, *et al*. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1605-21.
4. Mantovani A, Allavena P, Sica A, *et al*. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-44.

5. Philip M, Rowley DA, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 433-9.
6. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-45.
7. De Marzo AM, Coffey DS, Nelson WG. New concepts in tissue specificity for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 53: 29-39; discussion-42.
8. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002; 60: 78-83.
9. Vincent TL, Gatenby RA. An evolutionary model for initiation, promotion, and progression in carcinogenesis. *Int J Oncol* 2008; 32: 729-37.
10. Chin JL, Reiter RE. Genetic alterations in prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2004; 5: 157-65.
11. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, *et al*. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem* 2004; 91: 459-77.
12. Deutsch E, Maggiorella L, Eschwege P, *et al*. Environmental, genetic, and molecular features of prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 303-13.
13. Silverman RH, Jung DD, Nolan-Sorden NL, *et al*. Purification and analysis of murine 2-5A-dependent RNase. *J Biol Chem* 1988; 263: 7336-41.
14. Floyd-Smith G, Slattery E, Lengyel P. Interferon action: RNA cleavage pattern of a (2 '-5 ') oligoadenylate-dependent endonuclease. *Science* 1981; 212: 1030-2.
15. Clemens MJ, Williams BR. Inhibition of cell-free protein synthesis by pppA2'p5'A2'p5'A: a novel oligonucleotide synthesized by interferon-treated L cell extracts. *Cell* 1978; 13: 565-72.
16. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, *et al*. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002; 30: 181-4.
17. Platt N, Gordon S. Is the class A macrophage scavenger receptor (SR-A) multifunctional? - The mouse's tale. *J Clin Invest* 2001; 108: 649-54.
18. Ishiguro T, Naito M, Yamamoto T, *et al*. Role of macrophage scavenger receptors in response to Listeria monocytogenes infection in mice. *Am J Pathol* 2001; 158: 179-88.
19. Sorensen M, Autrup H, Tjonneland A, *et al*. Glutathione S-transferase T1 null-genotype is

associated with an increased risk of lung cancer. *Int J Cancer* 2004; 110: 219-24.

20. Lin XH, Tascilar M, Lee WH, *et al*. GSTP1 CpG island hypermethylation is responsible for the absence of GSTP1 expression in human prostate cancer cells. *Am J Pathol* 2001; 159: 1815-26.
21. Shirai T, Sano M, Tamano S, *et al*. The prostate: a target for carcinogenicity of 2-amino-1 -methyl-6 -phenylimidazo[4 , 5 -b]pyridine (PhIP) derived from cooked foods. *Cancer Res* 1997; 57: 195-8.
22. Sciavolino PJ, Abrams EW, Yang L, *et al*. Tissue-specific expression of murine Nkx3.1 in the male urogenital system. *Dev Dyn* 1997; 209: 127-38.
23. Kim MJ, Cardiff RD, Desai N, *et al*. Cooperativity of Nkx3.1 and Pten loss of function in a mouse model of prostate carcinogenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002; 99: 2884-9.
24. Emmert-Buck MR, Vocke CD, Pozzatti RO, *et al*. Allelic loss on chromosome 8p12-21 in microdissected prostatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Res* 1995; 55: 2959-62.
25. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 109: 33-44.
26. Closa D, Folch-Puy E. Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response. *IUBMB life* 2004; 56: 185-91.
27. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 11-22.
28. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 71-8.
29. Zhang J, Lu Y, Pienta KJ. Multiple roles of chemokine (C-C motif) ligand 2 in promoting prostate cancer growth. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 522-8.
30. Oyama K, Fujimura T, Ninomiya I, *et al*. A COX-2 inhibitor prevents the esophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence in rats. *Carcinogenesis* 2005; 26: 565-70.
31. Hussain SP, Trivers GE, Hofseth LJ, *et al*. Nitric oxide, a mediator of inflammation, suppresses tumorigenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 6849-53.
32. Aggarwal BB. Nuclear factor-kappa-B: The enemy within. *Cancer Cell* 2004; 6: 203-8.
33. Hsu A, Bray TM, Ho E. Anti-inflammatory activity of soy and tea in prostate cancer prevention. *Exp Biol Med* 2010; 235: 659-67.
34. Vardi A, Bosviel R, Rabiau N, *et al*. Soy Phytoestrogens Modify DNA Methylation of

GSTP1, RASSF1A, EPH2 and BRCA1 Promoter in Prostate Cancer Cells. *In Vivo* 2010; 24: 393-400.

35. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, *et al*. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4018-26.
36. Pannellini T, Iezzi M, Liberatore M, *et al*. A Dietary Tomato Supplement Prevents Prostate Cancer in TRAMP Mice. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 1284-91.
37. Reid AHM, Attard G, Barrie E, *et al*. CYP17 inhibition as a hormonal strategy for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5: 610-20.
38. Chang BL, Zheng SQL, Isaacs SD, *et al*. A polymorphism in the CDKN1B gene is associated with increased risk of hereditary prostate cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 1997-9.
39. Makino Y, Nakamura H, Ikeda E*, et al*. Hypoxia-inducible factor regulates survival of antigen receptor-driven T cells. *J Immunol* 2003; 171: 6534-40.
40. Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2502-12.
41. Cho HY, Reddy SP, Yamamoto M, *et al*. The transcription factor NRF2 protects against pulmonary fibrosis. *FASEB J* 2004; 18: 1258-60.
42. Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 707-47.