

บทบาทของเฟอริตินในมะเร็ง The Role of Ferritin in Cancer

เบญจพร บุราณรัตน์¹

Benjaporn Buranrat¹

Received: 6 September 2014 ; Accepted: 14 December 2014

บทคัดย่อ

เฟอริตินเป็นโปรตีนหลักในการเก็บเหล็กและมีความจำเป็นในการควบคุมสมดุลของเหล็กเฟอริตินเป็นไกลโคโปรตีนที่ถูกสร้างขึ้นมาจากตับ เมื่อปริมาณของเหล็กภายในร่างกายสูงขึ้น เฟอริตินสามารถนำและเก็บเหล็ก เพื่อหลีกเลี่ยงการทำลายเซลล์จากระดับเหล็กอิสระที่เพิ่มมากขึ้น เมื่อร่างกายต้องการเหล็กเพิ่มมากขึ้น เฟอริตินสามารถปลดปล่อยเหล็กออกมาได้ตลอดเวลา เฟอริตินมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการทางสรีรวิทยาและพยาธิวิทยา เช่น การขนส่งเหล็ก การเจริญเติบโต การสร้างหลอดเลือดใหม่ การยับยั้งภูมิคุ้มกันของร่างกายและมะเร็ง สำหรับมะเร็ง เฟอริตินมีการแสดงออกที่สูงในเซลล์แมคโครฟาจที่เกี่ยวข้องกับการส่งเสริมมะเร็ง การก้าวหน้าของมะเร็งและการดื้อยาเคมีบำบัด มากกว่านั้นมีการตรวจพบระดับเฟอริตินสูงในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งระดับเฟอริตินยังมีความสัมพันธ์กับการรุนแรงของโรคและการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดีนัก ที่สำคัญเฟอริตินมีระดับที่สูงในมะเร็งเต้านม มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งตับอ่อน มะเร็งเม็ดเลือดขาวและอื่นๆ ในบทความนี้จะกล่าวถึงบทบาทของเฟอริตินที่ทำให้มะเร็งก้าวหน้าและการดื้อต่อการรักษา

คำสำคัญ: เฟอริติน มะเร็ง เหล็ก

Abstract

Ferritin is a major iron storage protein and necessary to iron homeostasis. Ferritin is glycoprotein synthesized by the liver organ. When the iron level in the body increases, ferritin can uptake and storage the iron avoiding the cytotoxicity caused by the high level of free iron; when body needs more iron, ferritin can release iron at any time. Ferritin is concerned in a wide range of physiologic and pathologic processes such as iron delivery, proliferation, angiogenesis, immunosuppression, and cancer. In the situation of cancer, ferritin is highly expressed in tumor-associated macrophages which have been recently recognized as having critical roles in tumor promotion, tumor progression and chemoresistance. Moreover, ferritin is detected at higher levels in the many cancer patient serum, and the higher levels correlate with aggressive disease and poor clinical outcome. Importantly, Ferritin levels increase in breast cancer, liver cancer, lung cancer, pancreatic cancer, leukemia and others. In this paper, we focused on the role of ferritin's contributions to tumor progression and therapy resistance.

Keywords: ferritin, cancer, iron

¹ อาจารย์, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อำเภอเมือง จังหวัดมหาสารคาม 44000

¹ Lecturer, Faculty of Medicine, Mahasarakham University, Muang district, Mahasarakham Province, 44000, Thailand
Email: buranrat@gmail.com

บทนำ

Ferritin ถูกค้นพบเป็นครั้งแรกโดยนักวิทยาศาสตร์ชาวฝรั่งเศส ในปี 1937 ทำการสกัดและแยกได้มาจากม้ามของม้า ferritin เป็นไกลโคโปรตีนชนิดหนึ่งที่มีขนาดโมเลกุลประมาณ 450 กิโลดาลตัน ถูกสร้างโดยตับ ประกอบด้วย 24 ยูนิตย่อย แต่ละยูนิต ประกอบด้วย H-ferritin (heavy chain) และ L-ferritin (light chain)(Figure 1) มีขนาดโมเลกุลเท่ากับ 21 และ 19 กิโลดาลตันตามลำดับ หน้าที่หลักของ ferritin คือการเก็บเหล็กไว้ในโมเลกุลและควบคุมปริมาณเหล็กภายในร่างกายเพื่อทำให้เกิดความสมดุล¹ กล่าวคือเมื่อระดับเหล็กในเลือดสูงขึ้นจากเซลล์ที่ตายหรือจาก reticuloendothelial (RE) cells จะกระตุ้นให้ ferritin มีปริมาณเพิ่มขึ้นเพื่อทำหน้าที่ในการห่อหุ้มและเก็บเหล็กอิสระเอาไว้ภายในโมเลกุล ลดความเสียหายจากเหล็กอิสระที่จะกระทำต่อกับไขมัน ดีเอ็นเอ โปรตีนของร่างกาย เป็นต้น ในทางตรงกันข้ามเมื่อปริมาณเหล็กลดลง ferritin จะทำหน้าที่ปลดปล่อยเหล็กออกจากโมเลกุลเพื่อให้ร่างกายนำไปใช้ประโยชน์ต่อไป มีการตรวจพบ ferritin ในอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย เช่น หัวใจ ตับ ม้าม กล้ามเนื้อ ไชกระดูก และไต เป็นต้น

ตามที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ระดับของ ferritin ที่เปลี่ยนแปลงไปจะส่งผลต่อการทำงานของร่างกายไม่ว่า ferritin จะมีปริมาณที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงก็ตาม เมื่อร่างกายมีระดับ ferritin ต่ำลงจะส่งผลให้เกิดโรคเลือดจางจากการขาดเหล็ก เป็นต้น ระดับ ferritin สูงขึ้นจะเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็ง การอักเสบ โรคตับ เป็นต้น ซึ่งระดับ ferritin ที่มีระดับสูงขึ้นในเลือด สามารถนำมาเป็นสัญญาณบ่งชี้ของโรคมะเร็ง จากการศึกษาค้นพบว่ามะเร็งหลายชนิดมีการสร้างและหลั่ง ferritin เพิ่มมากขึ้น เช่น มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งตับอ่อน มะเร็งเต้านม มะเร็งเม็ดเลือดขาว เป็นต้น² โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงบทบาทหน้าที่ของ ferritin ทั้งในสภาวะปกติและสภาวะที่มีพยาธิสภาพโดยเน้นถึงความสัมพันธ์ระหว่าง ferritin กับมะเร็งแต่ละชนิด

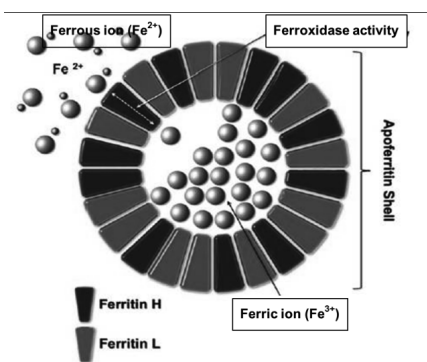


Figure 1 Ferritin structure³.

บทบาทของ ferritin

Ferritin กับบทบาทในการขนส่งและการเก็บเหล็ก

Ferritin มีหน้าที่หลักภายในร่างกายคือการเก็บเหล็กไว้ภายในโมเลกุลและการควบคุมปริมาณเหล็กภายในร่างกายให้เกิดความสมดุล พบว่าหนึ่งโมเลกุลของ ferritin สามารถเก็บเหล็กได้ประมาณ 4500 อะตอม เมื่อปริมาณเหล็กภายในร่างกายสูงขึ้น ferritin จะทำหน้าที่ในการเปลี่ยนเหล็กที่อยู่ในรูป ferrous ion (Fe²⁺) ให้กลายเป็น ferric ion (Fe³⁺) เก็บไว้ภายในโมเลกุลของ ferritin เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงความเสียหายจากเหล็กอิสระ (insoluble ferric ion) ต่อเซลล์ภายในร่างกาย แต่เมื่อร่างกายมีปริมาณของเหล็กอิสระลดลง ferritin จะปลดปล่อยเหล็กที่เก็บไว้ออกมาสู่กระแสเลือดเพื่อให้ร่างกายสามารถนำเหล็กไปใช้งานในกระบวนการต่างๆ ของร่างกายต่อไป

ผู้ใหญ่จะมีเหล็กอยู่ภายในร่างกายประมาณ 40-50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว หรือ 2-4 กรัมเหล็กปริมาณร้อยละ 65-67 จะเก็บสะสมอยู่ในรูปฮีโมโกลบินของเม็ดเลือดแดง ร้อยละ 23-27 จะถูกเก็บใน reticuloendothelial cells ของตับ ม้ามและไขกระดูกในรูปของ ferritin และ hemosiderin ส่วนโปรตีนที่มีหน้าที่ในการขนส่งเหล็กไปที่อวัยวะต่างๆ คือ transferrin ทำหน้าที่ขนส่งเหล็กไปส่วนต่างๆ ของร่างกาย ในแต่ละวันจะมีเหล็กหมุนเวียนประมาณ 20 มิลลิกรัมจากเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ถูกทำลาย ร่างกายขับเหล็กออกมาน้อยมาก

เหล็กจะถูกดูดซึมจากลำไส้ โดย ferritin ทำหน้าที่ในการควบคุมการดูดซึมเหล็กจากลำไส้ ร่างกายจะดูดซึมเหล็กโดยลำไส้ผ่าน mucosal cell เก็บไว้ใน ferritin สภาวะปกติจะพบ ferritin ในระดับต่ำ เพราะส่วนใหญ่จะเก็บอยู่ในอวัยวะต่างๆ เช่น ตับ ม้าม ไชกระดูก และกล้ามเนื้อ เป็นต้น เหล็กที่สะสมอยู่นี้จะถูกนำออกมาใช้เมื่อร่างกายมีการขาดเหล็กหรือเกิดจากการดูดซึมเหล็กที่ไม่เพียงพอจากลำไส้⁴

Ferritin มี 2 ชนิดคือ L-ferritin และ H-ferritin⁵ โดย ferritin ทั้ง 2 ชนิดทำหน้าที่ร่วมกันคือช่วยในกระบวนการเก็บเหล็กเข้าสู่โมเลกุลของ ferritin พบว่า H-ferritin ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเอนไซม์ ferroxidase เปลี่ยน Fe²⁺ เป็น Fe³⁺ และเก็บเหล็กเข้าสู่โมเลกุลของ ferritin⁶ ส่วน L-ferritin ที่มีปริมาณ carboxy group สูงสามารถทำให้เหล็กที่เก็บไว้ในโมเลกุลสร้างเป็นนิวเคลียสที่เป็นผลึกหรือที่เรียกว่า "nucleation site" ได้เร็วกว่า H-ferritin⁷ ทำให้โมเลกุลของเหล็กมีความเสถียรมากขึ้นในโมเลกุลของ ferritin สามารถลดปริมาณเหล็กอิสระที่จะไปทำลายเซลล์ได้ (Figure 2) ในการทำงานของ H-ferritin จะมีการทำงานที่เพิ่มขึ้นเมื่อมีปริมาณของ glutamic acid สูง ทำให้เก็บเหล็กเข้าสู่โมเลกุลดีขึ้น⁸

Ferritin ทำหน้าที่ในการเก็บเหล็กอิสระจำนวนมาก เข้าไว้ในโมเลกุล ลดการทำลายเซลล์ต่างๆ ของร่างกาย ที่เป็นสาเหตุหรือปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค เช่น การอักเสบ มะเร็ง โรคเรื้อรังอื่นๆ เป็นต้น สาเหตุที่ช่วยส่งเสริมการเกิดโรคดังกล่าวข้างต้นอาจมาจาก serum ferritin ที่ลดลง ทำให้ไม่สามารถเก็บเหล็กอิสระได้ทั้งหมด ทำให้ส่งเสริมการเกิดโรคหรือพยาธิสภาพของโรคให้ก้าวหน้ามากยิ่งขึ้น (Figure 3)

Ferritin กับการเป็นตัวส่งสัญญาณภายในเซลล์ มีการศึกษาพบว่าในกระบวนการอักเสบจะมีระดับ serum ferritin เพิ่มขึ้น จึงถือได้ว่า ferritin เป็น pro-inflammatory cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ในการศึกษาผลของ L-ferritin ใน primary rat hepatic stellate cells พบว่า L-ferritin สามารถกระตุ้น

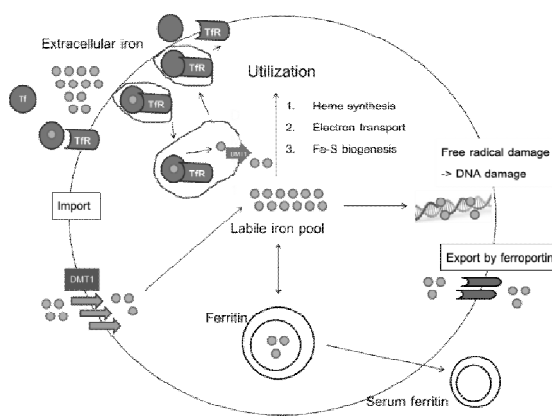


Figure 2 Intracellular Iron Homeostasis: Ferritin functions as a ferroxidase, converting Fe²⁺ to Fe³⁺ as iron is internalized and sequestered in the ferritin mineral core. Reactive species can directly damage DNA and proteins. (DMT1 = divalent metal ion transporter 1, Tf = Transferrin, TfR = Transferrin receptor)³

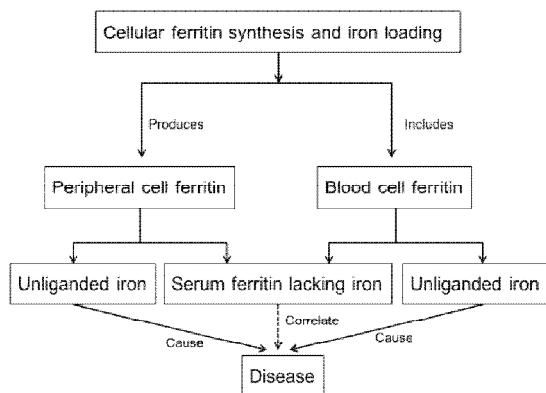


Figure 3 The role of ferritin in diseases.

IKK- α/β นำไปสู่การกระตุ้น NF- κ B ได้และก่อให้เกิดการอักเสบตามมา นอกจากนี้ยังพบว่า ferritin กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7 และ T47D cells⁹ โดย ferritin ที่อยู่นอกเซลล์สามารถเข้าสู่เซลล์และไปกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมได้โดยตรง ที่สำคัญคือไม่อาศัยเหล็กภายในโมเลกุลของ ferritin เพราะ ferritin ที่มีเหล็กในโมเลกุล (human liver ferritin และ holo ferritin) และ ไม่มีเหล็กในโมเลกุล (apo ferritin) กระตุ้นการเจริญเติบโตได้ไม่แตกต่างกัน⁹ แสดงว่า ferritin สามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งโดยไม่ต้องอาศัยการทำงานของเหล็กที่อยู่ในโมเลกุลเลย

Ferritin กับการสร้างหลอดเลือดใหม่

ในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ต้องอาศัยปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน โดยพบว่า ferritin สามารถจับกับ high molecular weight kininogen (HK) นำไปสู่การลดลงของ proteolytic cleavage และเพิ่มการสร้าง bradykinin ที่มีหน้าที่ในการคลายตัวของหลอดเลือด¹⁰ ferritin สามารถจับโปรตีนที่ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ เช่น anti-angiogenic 2-chain high molecular weight kininogen (HKa) ทำให้ ferritin กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่¹¹

ในการศึกษาผลของ HKa และ L-ferritin ใน endothelial cells พบว่า L-ferritin สามารถยับยั้งการตายแบบอะพอพโตซิส กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่และเพิ่มการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้¹¹ ฤทธิ์การปกป้องเซลล์จากการเกิดอะพอพโตซิสไม่เกี่ยวข้องกับเหล็กที่มีอยู่ในโมเลกุล การศึกษาในหนูทดลองโดยการฉีดเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากพร้อมด้วย HKa และ ferritin เข้าไปในหนูทดลอง พบว่ามีการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง ผ่านการกระตุ้น AKT, ERK1/2, FAK และ paxillin เป็นต้น¹²

Ferritin กับบทบาทที่เกี่ยวข้องกับการกดภูมิคุ้มกัน

การกดภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในคนไข้มะเร็งถือเป็นอุปสรรคที่สำคัญในการพัฒนาวัคซีนที่มีผลในการรักษามะเร็ง ทำให้มะเร็งหลายชนิดต้องอาศัยวัคซีนที่ใช้ในการรักษา จากหลักฐานวิจัยพบว่า ferritin มีผลในการกดการทำงานของเซลล์ lymphocyte และ myeloid cells ทำให้ลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันภายในร่างกาย Fargion และคณะ¹³ พบว่าการใช้ recombinant H-ferritin และ L-ferritin เพื่อจับกับ H-ferritin และ L-ferritin บนผิวของเซลล์ peripheral lymphocytes ทำให้ phytohaemagglutinin (PHA) ไม่สามารถกระตุ้นการทำงานของเซลล์ lymphocytes ได้ และยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์อีกด้วย การศึกษา immuno-screening จาก cDNA library ในเซลล์ MM200 melanoma พบว่า H-ferritin จะถูกหลั่งออกมาเมื่อเกิดการกดภูมิคุ้มกันขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

หลักฐานงานวิจัยพบว่าคนไข้มะเร็งชนิด melanoma มีปริมาณ H-ferritin เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนของ CD4+ CD25+ regulator T cells ในกระแสเลือด¹⁴ และการกดภูมิคุ้มกัน ในกลุ่ม H-ferritin mutants มีการกดภูมิคุ้มกันที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ H-ferritin wild type เนื่องจากมีการทำงานของ ferroxidase activity ที่ต่ำลง¹⁵ ทำให้ความสามารถในการเก็บเหล็กลดลง ถึงแม้ว่า serum ferritin จะมี L-ferritin ที่ทำงานร่วมกัน แต่จากการหลักฐานการวิจัยพบว่าการเพิ่มขึ้นของ H-ferritin เกี่ยวข้องกับการกดภูมิคุ้มกันในมะเร็งมากกว่า L-ferritin

Serum ferritin กับประโยชน์ใช้ทางคลินิก

ในบางสภาวะ serum ferritin จะมีปริมาณสูงขึ้นเช่น โรคเรื้อรังและการอักเสบ เป็นต้น¹⁶ การเพิ่มขึ้นของ ferritin จะสัมพันธ์กับปริมาณ C-reactive protein (CRP) และ alpha1-acid glycoprotein (AGP) พบว่าคนไข้ที่มีการอักเสบเรื้อรังและได้รับการรักษาด้วย aspirin ส่งผลให้ปริมาณ serum ferritin และ CRP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁷ ในคนไข้มะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วย tumor necrosis factor- α (TNF- α) และ interferone gamma (IFN- γ) พบว่า serum ferritin และ CRP มีปริมาณสูงขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงและมีปริมาณ serum ferritin สูงต่อไปเป็นเวลานานถึงสิบวัน¹⁸

Serum ferritin ถือเป็นตัวชี้วัดปริมาณเหล็กภายในร่างกาย เราจะพบระดับ ferritin ปริมาณน้อยในคนไข้ที่เป็นโรคเลือดจางและคนที่บริจาคเลือด ในทางตรงกันข้าม ferritin จะมีปริมาณสูงในคนไข้ที่ได้รับเหล็กมากเกินไป (iron overload หรือ hemochromatosis)¹⁹ ตามปกติผู้หญิงจะมีปริมาณ serum ferritin ต่ำกว่าผู้ชายเพราะผู้หญิงมีการสูญเสีย hemoglobin ในระหว่างที่มีประจำเดือน ระดับ serum ferritin จะมีความแตกต่างระหว่างบุคคลขึ้นอยู่กับอายุ การได้รับเหล็กเสริมเข้าไป การกินปริมาณ heme-iron การออกกำลังกาย การเข้ายา การเป็นโรคเรื้อรัง เป็นต้น

Ferritin และ มะเร็ง

Ferritin มีการแสดงออกสูงในเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งตับ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งเต้านม และมะเร็งตับอ่อน เป็นต้น² จากการศึกษาพบว่า ferritin ในมะเร็งมีความแตกต่างจาก ferritin ในสภาวะปกติทั้งด้านโครงสร้าง และอัตราส่วนของ H-ferritin และ L-ferritin มะเร็งเต้านมมีการแสดงออกของ L-ferritin มากกว่าเซลล์ปกติประมาณ 6 เท่า²⁰ การเพิ่มขึ้นของ L-ferritin มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มการเจริญเติบโตของ epithelial cell การเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพ และ

อัตราการมีชีวิตที่สั้นลง จากข้อมูลพบว่า ferritin มีการแสดงออกสูงใน epithelial ductal cell เซลล์มะเร็งเต้านม และเนื้อเยื่อคนไข้มะเร็งเต้านม เป็นต้น⁹

ปริมาณ ferritin ที่เพิ่มสูงในเซลล์มะเร็ง ทำให้ปริมาณเหล็กอิสระภายในเซลล์มะเร็งลดลง โดยเซลล์มะเร็งจะเพิ่มตัวรับ (transferrin receptor) ที่ผิวเซลล์มะเร็งเพื่อขนส่งเหล็กเข้าสู่เซลล์ แต่ลดปริมาณตัวรับ (ferroportin) ที่ขนส่งเหล็กออกจากเซลล์มะเร็ง²¹ จากผลดังกล่าวจึงสรุปว่าเซลล์มะเร็งมีปริมาณเหล็กภายในเซลล์ในระดับต่ำ เพราะมีการนำเหล็กเข้าไปเก็บภายในโมเลกุลของ ferritin ferritin มีการสร้างและหลั่งออกมาจากเซลล์ที่อยู่รอบๆ โดยเฉพาะเซลล์ macrophage หรือที่เรียกว่า "ferritin-rich macrophages"²² การทำงานของเซลล์ macrophage ที่มีผลต่อมะเร็งเรียก tumor-associated macrophages (TAMs)

จากหลักฐานพบว่า TAMs มีการสร้าง ferritin ในปริมาณที่สูง นำไปสู่การป้องกันการทำลายเซลล์จากอนุมูลอิสระของเหล็ก เมื่อเซลล์มะเร็งได้รับ ferritin จาก TAMs ส่งผลให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโต เพิ่มการสร้างหลอดเลือดใหม่¹¹ และลดการทำงานของเซลล์ lymphocyte¹³ จากผลดังกล่าวทำให้ ส่งเสริมการเติบโตของมะเร็งและความสมดุลภายในก้อนมะเร็งเสียไปจากเซลล์ปกติ

เซลล์มะเร็งที่มีการปริมาณ ferritin สูง ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง 2 แบบคือ (1) ferritin ทำหน้าที่ในการเก็บเหล็กอิสระเข้าสู่โมเลกุล และลดปริมาณสารอนุมูลอิสระจากการทำงานของยาเคมีบำบัด นำไปสู่การลดการตายของเซลล์มะเร็ง (2) ferritin มีผลในเซลล์ macrophages ส่งผลทำให้เซลล์อยู่ในสภาวะ M2 (protumorigenic) เพิ่มปริมาณ serum ferritin นำไปสู่ angiogenesis, immunosuppression, antioxidant, oncogenic signaling, iron delivery และกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่อยู่ข้างเคียงต่อไป (Figure 4)

การตรวจวัดปริมาณ serum ferritin ในคนไข้มะเร็งพบว่าปริมาณที่สูงมากกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งตับ มะเร็งสมอง มะเร็งหัวและคอ มะเร็งไต มะเร็งปอด มะเร็งตับอ่อน มะเร็งเต้านม เป็นต้น² การเพิ่มขึ้นของ serum ferritin สัมพันธ์กับการก้าวหน้าของโรค และการมีชีวิตรอดของคนไข้ พบ serum L-ferritin ในคนไข้มะเร็งมากกว่า serum H-ferritin ในคนไข้มะเร็ง และมีการตรวจพบปริมาณ serum ferritin สูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาการตอบสนองของคนไข้มะเร็งเต้านมต่อ trastuzumab ferritin ลดการตอบสนองของยาในคนไข้มะเร็งดังกล่าว²³

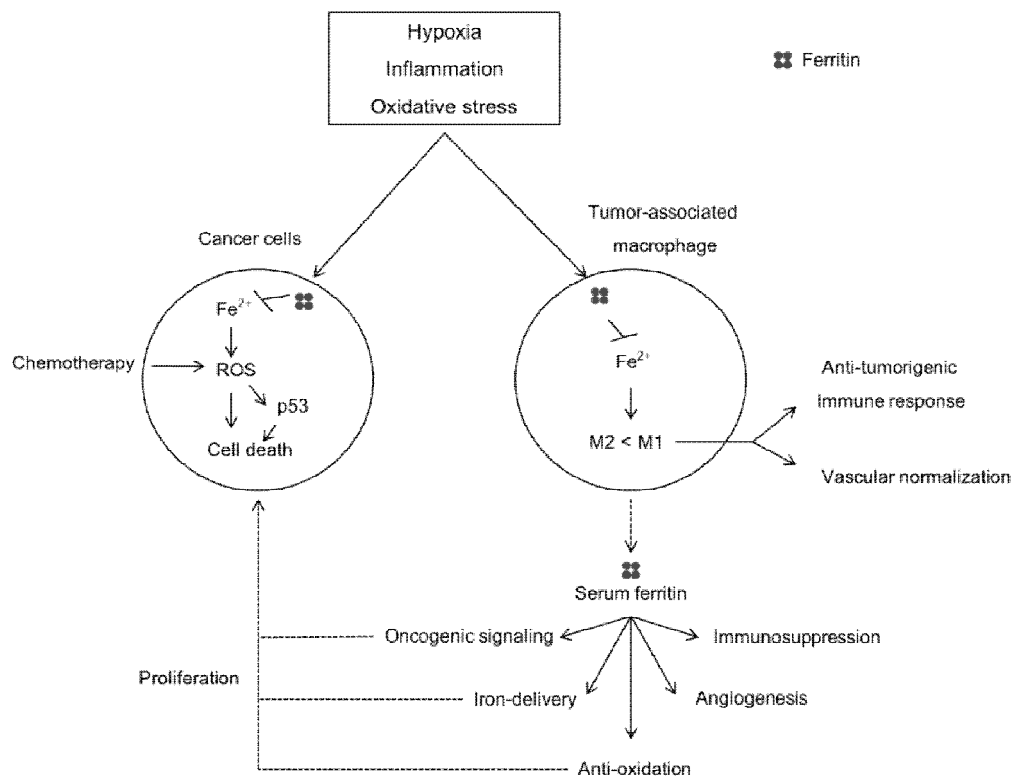


Figure 4 The function and regulation of ferritin in tumors. Ferritin protects cancer cells from the iron-induced generation of reactive oxygen species (ROS) thus increasing their resistance to chemotherapy. In tumor-associated macrophages, ferritin plays a role in maintaining a pro-tumorigenic (M2) program. Aside from its intracellular roles, serum (extracellular ferritin) can stimulate angiogenesis, immunosuppression, and proliferation through various mechanisms.²

มะเร็งเต้านม

ระดับ ferritin ในเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านมเปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อของเต้านมปกติ พบว่าเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านมมีระดับ ferritin สูงกว่าเนื้อเยื่อปกติถึงหกเท่า⁹ คนไข้มะเร็งเต้านมก่อนที่จะทำการผ่าตัด มี serum ferritin สูงถึง 41%²⁴ แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่ยืนยันว่า ferritin มีผลกระตุ้นการเกิดโรคมะเร็งอย่างชัดเจน เพียงแค่สรุปว่า serum ferritin เป็นตัวชี้วัดในการเป็นมะเร็งเท่านั้น มีบางรายงานกล่าวว่าระดับ ferritin มีผลทำให้การพยากรณ์ของมะเร็งเต้านมไม่ดี ส่งผลให้คนไข้อาจจะมีชีวิตไม่ยืนยาวหลังการรักษา

การศึกษาของ Jezequel และคณะ²⁰ พบว่าระดับ L-ferritin ถูกหลั่งออกมาจากเซลล์ macrophage ที่อยู่ข้างเคียงเซลล์มะเร็งเพราะเซลล์มะเร็งเต้านมไม่สามารถสร้างและหลั่ง ferritin ออกมาได้เอง การศึกษาในเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7 และ MDA-MB-231 พบว่าเซลล์ MCF-7 มีการแสดงออกของ L-ferritin และ H-ferritin ต่ำ ส่วนเซลล์ MDA-

MB-231 มีการแสดงออกทั้ง L-ferritin และ H-ferritin สูง เซลล์ที่มีระดับ H-ferritin สูงจะมีความไวต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิด doxorubicin²⁵ มากกว่าเซลล์ที่มีปริมาณ L-ferritin สูง การทดลองของ Alkhateeb และคณะพบว่า ferritin สามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁹

โดยมีการสร้างและหลั่ง ferritin จากเซลล์ macrophages ซึ่ง ferritin กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมผ่านการเก็บเหล็กไว้ภายในโมเลกุล ลดสารอนุมูลอิสระที่จะมาทำลายเซลล์มะเร็งเต้านม การพัฒนาแนวทางการรักษาต่อไปในอนาคตคือการลดปริมาณ ferritin หรือการยับยั้งการหลั่ง ferritin จากเซลล์ macrophages ซึ่งเป็นแนวทางที่น่าสนใจต่อไปในอนาคต การรักษาแบบ ferritin-based therapies จึงเหมาะกับคนไข้มะเร็งที่มีระดับ serum ferritin ในปริมาณที่สูง

มะเร็งปอด

การศึกษาของ Milman และคณะ²⁶ ในคนไข้มะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer (NSCLC) จำนวน 90 คนและชนิด small cell lung cancer (SCLC) จำนวน 25 คนทำการตรวจติดตามเพื่อวัดระดับ serum ferritin ผลการทดลองพบว่าคนไข้มะเร็งทั้งสองชนิดมีระดับ serum ferritin มากกว่าคนปกติประมาณ 1.6 เท่า คนไข้มะเร็งชนิด SCLC มีระดับ ferritin ที่สูงกว่า NSCLC แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างคนไข้มะเร็งสองกลุ่ม คนไข้ที่มีระดับ ferritin สูงกว่า 300 ไมโครกรัมต่อลิตร จะมีอัตราการมีชีวิตอยู่ (survival rate) น้อยกว่าคนไข้ที่มีระดับ ferritin ต่ำกว่า 300 ไมโครกรัมต่อลิตร การศึกษาในสรุปว่าระดับ ferritin ของคนไข้สามารถนำมาพยากรณ์โรคได้

การศึกษาของ Carpagnano และคณะ²⁷ เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum ferritin กับ มะเร็งปอดชนิด NSCLC จำนวน 40 คน เปรียบเทียบกับคนปกติจำนวน 15 คน โดยทำการวัดระดับ ferritin และ superoxide dismutase (SOD) ผ่านการหายใจออกของคนไข้ ติดตามคนไข้เป็นเวลา 25 เดือน จากการศึกษาพบว่าระดับ ferritin ของคนไข้มะเร็งมีปริมาณสูงกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ระดับ ferritin ภายในร่างกายอาจจะเกี่ยวข้องกับลักษณะทางคลินิกของคนไข้มะเร็งปอด และอาจจะเป็นตัวชี้วัดถึงการรักษาของคนไข้ได้ ซึ่งต้องทำการศึกษาต่อไปในอนาคต

มะเร็งลำไส้

การศึกษาของ Prutki และคณะในปี 2006²⁸ ถึงระดับและการกระจายของ transferrin receptor (TfR) 1 และ ferritin ในคนไข้มะเร็งลำไส้ จากการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง ferritin กับมะเร็งระยะต่างๆ การศึกษาเพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum hemoglobin, iron และ ferritin ในคนไข้มะเร็งลำไส้จำนวน 92 ราย พบว่าคนไข้ที่มีขนาดของก้อนมะเร็งมากกว่า 3 เซนติเมตรจะมีระดับ serum hemoglobin, iron และ ferritin ต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งที่มีขนาดน้อยกว่า 3 เซนติเมตร คนไข้มะเร็งลำไส้ส่วนปลายจะมีระดับ serum hemoglobin, iron และ ferritin มากกว่ามะเร็งลำไส้ส่วนต้น²⁹ ซึ่งมีรายงานบางรายงานกล่าวว่า การที่คนไข้มะเร็งลำไส้มีระดับ ferritin ที่ลดลงเพราะการเสียเลือดของคนไข้ ทำให้ระดับ iron และ ferritin ของคนไข้บางรายต่ำลง ซึ่ง ferritin ที่ลดลง อาจจะเป็นตัวชี้วัดโอกาสเสี่ยงในการเป็นมะเร็งลำไส้

มะเร็งไต

Ali และคณะทำการศึกษาเพื่อดูความสัมพันธ์ serum iron, ferritin, nitrite ในคนไข้มะเร็งไต ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า

ระดับ serum ferritin ลดลงแต่ระดับ ferritin ในเนื้อเยื่อมะเร็งเพิ่มสูงขึ้น ผลสรุปว่า ferritin ที่มีการสร้างขึ้นถูกนำไปเก็บไว้ที่เนื้อเยื่อที่จะมีโอกาสเปลี่ยนเป็นมะเร็งไตเพิ่มขึ้น เนื่องจากไตเป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมของเหล็ก ถ้าหากระดับ serum ferritin เพิ่มมากขึ้นอาจจะเกี่ยวข้องกับการเกิดและการพัฒนาของมะเร็งไตได้³⁰ การศึกษาระดับ serum ferritin ในคนไข้มะเร็งไต จำนวน 32 ราย³¹ พบว่าระดับของ serum ferritin ในคนไข้มะเร็งไต มีระดับที่สูงมากกว่าคนปกติประมาณ 283.23 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ 79.98 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ ซึ่งไม่ทราบแน่ชัดถึงแหล่งที่มีการผลิต ferritin³¹

มะเร็งต่อมลูกหมาก

การศึกษาทดลองในมะเร็งต่อมลูกหมากโดย Kuvibidila และคณะ³² คนไข้มะเร็งต่อมลูกหมากจำนวน 34 คน เปรียบเทียบกับคนปกติจำนวน 84 คน ผลการศึกษาพบว่า serum ferritin ในคนไข้มะเร็งมีปริมาณต่ำกว่าคนปกติ คือ 156 ไมโครกรัมต่อลิตร และ 245 ไมโครกรัมต่อลิตรตามลำดับ นอกจากนี้การศึกษาของ Richardson และคณะ³³ ยังยืนยันว่า serum ferritin ในคนไข้มะเร็งต่อมลูกหมากลดลงจากคนปกติถึง 44.8% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่มีความสัมพันธ์กับการอักเสบของเนื้อเยื่อ ระยะของการเป็นมะเร็ง (tumor stage) หรือระดับโปรตีนอื่นๆ ทางผู้วิจัยสรุปว่า ferritin ไม่สัมพันธ์กับมะเร็งต่อมลูกหมากในการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น

สรุปผล

มะเร็งหลายชนิดมีการแสดงออกของ ferritin ในระดับสูง ซึ่งปริมาณ ferritin ในคนไข้มะเร็งอาจจะมีความสัมพันธ์กับการรักษามะเร็ง นำมาใช้เป็นตัวชี้วัดในการวินิจฉัยโรค การประเมินผลการรักษา การพยากรณ์โรค การประเมินการแพร่กระจายของโรคมะเร็งไตดีและแม่นยำมากขึ้น คนไข้มะเร็งมีระดับ ferritin สูงทั้งในเนื้อเยื่อ และ serum เมื่อเทียบกับคนปกติ เซลล์ที่มีบทบาทในการสร้างและปลดปล่อย ferritin คือ macrophage หรือ TAMs ที่อยู่รอบๆ เซลล์มะเร็ง ยังไม่มีตัวชี้วัดที่แน่นอนถึงกลไกการสร้างและการหลั่งดังกล่าว จากผลข้างต้นที่กล่าวมานำมาสู่คำถามที่น่าสนใจว่า ferritin ที่มีปริมาณสูงขึ้นนี้เป็นตัวช่วยส่งเสริมหรือกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งหรือไม่ พบว่า L-ferritin สามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตและการสร้างหลอดเลือดใหม่ได้ ส่วน H-ferritin สามารถกดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน

การศึกษาต่อไปในอนาคตถึงการศึกษาถึงบทบาทของ ferritin ใน TAMs และการศึกษาถึงบทบาทของ ferritin ในการ

เกิดมะเร็งจึงเป็นที่น่าสนใจมาก จากบทบาทในการเก็บเหล็กไว้ภายในโมเลกุลของ ferritin ทำให้การสร้างสารอนุมูลอิสระลดลง ดังนั้นการลดระดับของ ferritin ในเนื้อเยื่อมะเร็งจึงอาจจะส่งผลเพิ่มการตายของเซลล์จากปริมาณสารอนุมูลอิสระที่เพิ่มมากขึ้นจากข้อมูลแสดงว่าการยับยั้งการทำงานของ TAMs เพื่อลดระดับ ferritin จะทำให้เซลล์มะเร็งต่างๆ มีความไวต่อยาเคมีบำบัดมากขึ้นและยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ในเนื้อเยื่อมะเร็งเพื่อลดการแพร่กระจายไปสู่อวัยวะที่อยู่ไกลได้ Ferritin มีฤทธิ์ต้านสารอนุมูลอิสระ ส่งผลต่อยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งผ่านการสร้างสารอนุมูลอิสระด้วย เช่น กลุ่ม anthracyclines (doxorubicin, busulfan) และ alkylating agents (cyclophosphamide, cisplatin) เป็นต้น สารอนุมูลอิสระที่ปลดปล่อยจากยาเคมีบำบัดจะไปกระตุ้นการตายของเซลล์ผ่านการทำงานของ p53 และ ไม่ผ่าน p53 ถ้าหากมีปริมาณ ferritin สูงขึ้น จะทำให้เกิดการติดต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้และใช้ยาไม่ได้ผลในคนไข้

ดังนั้นการลดการแสดงออกของ ferritin จึงอาจจะเป็นกลยุทธ์ในการเพิ่มความไวของเซลล์มะเร็งต่อยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ผ่านการสร้างสารอนุมูลอิสระ โดยการแสดงออกของ ferritin ในเซลล์มะเร็งแต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน ดังนั้นในอนาคตควรที่จะมีการศึกษาถึงบทบาทของ ferritin ต่อกลไกกระตุ้นการเจริญเติบโตในเซลล์มะเร็งแต่ละชนิดอย่างจำเพาะเจาะจง ซึ่งอาจจะเป็นกลยุทธ์ใหม่ในการรักษามะเร็งต่อไปในอนาคต ในเซลล์มะเร็งแต่ละชนิดในความไวต่อยาเคมีบำบัดที่แตกต่างกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Aug;1800(8):760-9.
2. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1836(2):245-54.
3. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009 May;23(3):95-104.
4. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999 Dec 23;341(26):1986-95.
5. Jain SK, Barrett KJ, Boyd D, Favreau MF, Crampton J, Drysdale JW. Ferritin H and L chains are derived from different multigene families. *J Biol Chem*. 1985 Sep 25;260(21):11762-8.
6. Cozzi A, Corsi B, Levi S, Santambrogio P, Albertini A, Arosio P. Overexpression of wild type and mutated human ferritin H-chain in HeLa cells: in vivo role of ferritin ferroxidase activity. *J Biol Chem*. 2000 Aug 18;275(33):25122-9.
7. Levi S, Yewdall SJ, Harrison PM, Santambrogio P, Cozzi A, Rovida E, et al. Evidence of H- and L-chains have co-operative roles in the iron-uptake mechanism of human ferritin. *Biochem J*. 1992 Dec 1;288 (Pt 2):591-6.
8. Levi S, Corsi B, Rovida E, Cozzi A, Santambrogio P, Albertini A, et al. Construction of a ferroxidase center in human ferritin L-chain. *J Biol Chem*. 1994 Dec 2;269(48):30334-9.
9. Alkhateeb AA, Han B, Connor JR. Ferritin stimulates breast cancer cells through an iron-independent mechanism and is localized within tumor-associated macrophages. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Feb;137(3):733-44.
10. Parthasarathy N, Torti SV, Torti FM. Ferritin binds to light chain of human H-kininogen and inhibits kallikrein-mediated bradykinin release. *Biochem J*. 2002 Jul 1;365(Pt 1):279-86.
11. Coffman LG, Parsonage D, D'Agostino R, Jr., Torti FM, Torti SV. Regulatory effects of ferritin on angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan 13;106(2):570-5.
12. Tesfay L, Huhn AJ, Hatcher H, Torti FM, Torti SV. Ferritin blocks inhibitory effects of two-chain high molecular weight kininogen (HKa) on adhesion and survival signaling in endothelial cells. *PLoS One*. 7(7):e40030.
13. Fargion S, Fracanzani AL, Brando B, Arosio P, Levi S, Fiorelli G. Specific binding sites for H-ferritin on human lymphocytes: modulation during cellular proliferation and potential implication in cell growth control. *Blood*. 1991 Aug 15;78(4):1056-61.
14. Gray CP, Arosio P, Hersey P. Association of increased levels of heavy-chain ferritin with increased CD4+ CD25+ regulatory T-cell levels in patients with melanoma. *Clin Cancer Res*. 2003 Jul;9(7):2551-9.

15. Lawson DM, Treffry A, Artymiuk PJ, Harrison PM, Yewdall SJ, Luzzago A, et al. Identification of the ferroxidase centre in ferritin. *FEBS Lett.* 1989 Aug 28;254(1-2):207-10.
16. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jan;19(1):141-9.
17. Beard JL, Murray-Kolb LE, Rosales FJ, Solomons NW, Angelilli ML. Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total-body iron stores in survey populations: the role of biomarkers for the acute phase response. *Am J Clin Nutr.* 2006 Dec;84(6):1498-505.
18. Feelders RA, Vreugdenhil G, Eggermont AM, Kuiper-Kramer PA, van Eijk HG, Swaak AJ. Regulation of iron metabolism in the acute-phase response: interferon gamma and tumour necrosis factor alpha induce hypoferraemia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients. *Eur J Clin Invest.* 1998 Jul;28(7):520-7.
19. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 2008 Jan 17;358(3):221-30.
20. Jezequel P, Campion L, Spyrtos F, Loussouarn D, Campone M, Guerin-Charbonnel C, et al. Validation of tumor-associated macrophage ferritin light chain as a prognostic biomarker in node-negative breast cancer tumors: A multicentric 2004 national PHRC study. *Int J Cancer.* 2012 Jul 15;131(2):426-37.
21. Hogemann-Savellano D, Bos E, Blondet C, Sato F, Abe T, Josephson L, et al. The transferrin receptor: a potential molecular imaging marker for human cancer. *Neoplasia.* 2003 Nov-Dec;5(6):495-506.
22. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 2012 Mar 20;21(3):309-22.
23. Alkhateeb AA, Leitzel K, Ali SM, Campbell-Baird C, Evans M, Fuchs EM, et al. Elevation in inflammatory serum biomarkers predicts response to trastuzumab-containing therapy. *PLoS One.* 2012;7(12):e51379.
24. Ionescu JG, Novotny J, Stejskal V, Latsch A, Blau-rock-Busch E, Eisenmann-Klein M. Increased levels of transition metals in breast cancer tissue. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Dec;27 Suppl 1:36-9.
25. Shpyleva SI, Tryndyak VP, Kovalchuk O, Starlard-Davenport A, Chekhun VF, Beland FA, et al. Role of ferritin alterations in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Feb;126(1):63-71.
26. Milman N, Pedersen LM. The serum ferritin concentration is a significant prognostic indicator of survival in primary lung cancer. *Oncol Rep.* 2002 Jan-Feb;9(1):193-8.
27. Carpagnano GE, Lacedonia D, Palladino GP, Koutelou A, Martinelli D, Orlando S, et al. Could exhaled ferritin and SOD be used as markers for lung cancer and prognosis prediction purposes? *Eur J Clin Invest.* 2012 May;42(5):478-86.
28. Prutki M, Poljak-Blazi M, Jakopovic M, Tomas D, Stipancic I, Zarkovic N. Altered iron metabolism, transferrin receptor 1 and ferritin in patients with colon cancer. *Cancer Lett.* 2006 Jul 18;238(2):188-96.
29. Li F, Kishida T, Kobayashi M. Serum iron and ferritin levels in patients with colorectal cancer in relation to the size, site, and disease stage of cancer. *J Gastroenterol.* 1999 Apr;34(2):195-9.
30. Ali MA, Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jaquotte A, Toniolo P, Frenkel K, Huang X. Reliability of serum iron, ferritin, nitrite, and association with risk of renal cancer in women. *Cancer Detect Prev.* 2003;27(2):116-21.
31. Singh KJ, Singh SK, Suri A, Vijjan V, Goswami AK, Khullar M. Serum ferritin in renal cell carcinoma: effect of tumor size, volume grade, and stage. *Indian J Cancer.* 2005 Oct-Dec;42(4):197-200.
32. Kuvibidila SR, Gauthier T, Rayford W. Serum ferritin levels and transferrin saturation in men with prostate cancer. *J Natl Med Assoc.* 2004 May;96(5):641-9.
33. Richardson DR. Iron and neoplasia: serum transferrin receptor and ferritin in prostate cancer. *J Lab Clin Med.* 2004 Oct;144(4):173-5.