

องค์ประกอบและบทบาทของสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง (tumor microenvironment)

มาลินี ธานี, พวงรัตน์ ยวงณิษฐ์, วัชรินทร์ ลอยลม

ภาควิชาชีวเคมี และศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Tumor Microenvironment and its Functions

Malinee Thanee, Puangrat Yongvanit, Watcharin Loilome

Department of Biochemistry and Liver Fluke and Cholangiocarcinoma Research Centre, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kean, 40002, Thailand

องค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์ (microenvironment) ในเนื้อเยื่อต่างๆ เป็นระบบที่ซับซ้อนประกอบด้วยเซลล์หลายชนิดและองค์ประกอบที่ไม่ใช่เซลล์โดยทำหน้าที่เป็นโครงสร้างค้ำจุน (structural supporting) และมีบทบาทในการติดต่อสื่อสารระหว่างเซลล์ (cell-cell communication) เพื่อรักษาภาวะธำรงดุลของเนื้อเยื่อ (tissue homeostasis) รวมถึงมีส่วนเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) ด้วย และหากใช้คำจำกัดความเดียวกันนี้กับเนื้อเยื่อมะเร็งเราจะเรียกองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งว่า tumor microenvironment โดยเฉพาะองค์ประกอบที่เป็นเซลล์ ซึ่งจะหลั่งสารพวก cytokines, chemokines, growth factors และ protease enzymes ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการพัฒนา (progression) และการแพร่กระจาย (metastasis) ของมะเร็ง ดังนั้น tumor microenvironment จึงกลายมาเป็นเป้าหมายสำคัญในการรักษามะเร็ง นอกจากนี้ยังมีข้อมูลชี้ให้เห็นว่า tumor microenvironment มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการก่อมะเร็ง (carcinogenesis) โดยเฉพาะมะเร็งที่มีความสัมพันธ์กับการอักเสบ (inflammation) กล่าวคือเมื่อเซลล์ได้รับบาดเจ็บหรือติดเชื้อเนื้อเยื่อบริเวณนั้นจะเกิดกระบวนการอักเสบและซ่อมแซมขึ้นเพื่อกำจัดสาเหตุของการอักเสบและกลับเข้าสู่ภาวะธำรงดุลได้ ซึ่งกระบวนการนี้เกิดขึ้นอย่างเป็นลำดับขั้นตอนและมีระเบียบ อย่างไรก็ตามหากกระบวนการดังกล่าวเกิดขึ้นอย่างไม่เป็นระเบียบ โดยเฉพาะในระหว่างการเกิดกระบวนการอักเสบแบบเรื้อรัง

Tissue microenvironment is a complex system which is composed of many cell types as well as non-cellular components. It functions for structural support, tissue homeostasis maintenance and involves in the immune system. Based on the same concept, tumor microenvironment is defined as cells, vessels and molecules surrounding and influencing tumor cells. Cells residing in the tumor environments secrete several molecules including cytokines, chemokines, growth factors and protease enzymes, which play crucial roles in tumor progression and metastasis. Therefore, research nowadays demonstrates wealth information supporting that targeting specific cells and molecules in the tumor microenvironment can be beneficial for cancer therapy. Moreover, the new information demonstrates that the tumor microenvironment is related to a carcinogenesis, especially the inflammation-associated carcinogenesis. In normal situations, when cells get injured or infected, the sequence of events including acute inflammation and tissue repair occurs in discrete order and well-organizes in order to get rid of the cause of injury or infection, and then get the tissue back to normal homeostasis. In contrast, the chaotic disorganization of inflammation and repair occurs during chronic inflammation leading to tissues fail to achieve homeostasis. Hence, tumors are wounds that never heal. Due to tumor microenvironment plays roles in carcinogenesis, it would

*Corresponding Author: Watcharin Loilome, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand Phone: 043-348386, E-mail: watloi@yahoo.com

(chronic inflammation) และทำให้ไม่สามารถกลับเข้าสู่ภาวะอารมณ์ดีได้อีกก็จะนำไปสู่กระบวนการก่อมะเร็ง จึงอาจกล่าวได้ว่า “มะเร็งคือแผลที่รักษาไม่หาย-tumors are wounds that never heal” จากข้อมูลเบื้องต้นสนับสนุนว่า tumor microenvironment มีบทบาทในกระบวนการก่อมะเร็ง ดังนั้น tumor microenvironment น่าจะเป็นเป้าหมายสำคัญในการป้องกันมะเร็ง

คำสำคัญ: สภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง, กระบวนการก่อมะเร็ง, การพัฒนาของมะเร็ง

ศรีนครินทร์เวชสาร 2555; 27(4): 424-32 • Srinagarind Med J 2012; 27(4): 424-32

บทนำ

มนุษย์เป็นสิ่งมีชีวิตหลายเซลล์ (multicellular organism) ซึ่งแต่ละเซลล์ประกอบกันเป็นเนื้อเยื่อ (tissue) และเนื้อเยื่อต่างๆจะประกอบด้วย epithelial cells และองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อม (microenvironment) ซึ่งเป็นระบบที่ซับซ้อนอันประกอบด้วยเซลล์ชนิดต่างๆ และองค์ประกอบที่ไม่ใช่เซลล์หรือที่เรียกว่า extracellular matrix โดยเซลล์ที่เป็นองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมมีหลายชนิดซึ่งสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆกลุ่มหนึ่งคือ เซลล์ภูมิคุ้มกัน (immune cells) ได้แก่ granulocytes เช่น neutrophils, basophils, eosinophils, lymphocytes, mast cells และ antigen presenting cells เช่น macrophage, dendritic cell โดยเซลล์กลุ่มนี้มีส่วนร่วมในระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) และอีกกลุ่มคือ mesenchymal cells ได้แก่ เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelial cells), pericytes และ fibroblasts ซึ่งทำหน้าที่เป็นโครงสร้างค้ำจุนและมีบทบาทสำคัญในการติดต่อสื่อสารระหว่างเซลล์เพื่อรักษาสมดุลของเนื้อเยื่อ นอกจากนี้ยังประกอบไปด้วย extracellular matrix ได้แก่ ground substances ชนิดต่างๆ เช่น glycoaminoglycans (GAGs), proteoglycans เป็นต้น รวมถึง fibrous proteins ซึ่งเป็นเส้นใยที่ช่วยเพิ่มความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของเนื้อเยื่อ เช่น collagen, elastin, reticular เป็นต้น

แม้องค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์ในเนื้อเยื่อปกติจะมีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุลของเนื้อเยื่อ แต่สำหรับเนื้อเยื่อบริเวณที่เกิดความผิดปกติ เช่น ในเนื้อเยื่อมะเร็งเซลล์ชนิดต่างๆและองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง (tumor microenvironment) กลับมีบทบาทในการเจริญเติบโตและการอยู่รอดของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ข้อมูลในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่า องค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งมีบทบาทสำคัญทั้งใน

be strongly considered as a target for cancer prevention.

Keywords: Tumor microenvironment, carcinogenesis, tumor progression

กระบวนการก่อมะเร็ง (carcinogenesis), การพัฒนาตลอดจนการลุกลาม และแพร่กระจายของมะเร็ง

บทบาทของสภาวะแวดล้อมต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง

ในอดีตมีแนวความคิดว่า เซลล์มะเร็งมีบทบาทเพียงลำพังในการควบคุมการเจริญเติบโตของตัวเอง แต่ในปัจจุบันมีหลักฐานและข้อมูลจากงานวิจัยจำนวนมากที่แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า เซลล์มะเร็งนั้นไม่ได้อาศัยสัญญาณจากตัวเองเท่านั้นในการเจริญเติบโตแต่ยังต้องอาศัยสัญญาณจากองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งซึ่งประกอบไปด้วยทั้งเซลล์หลอดเลือดและโมเลกุลที่อยู่รอบๆ เพื่อส่งเสริมในการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง¹ (รูปที่ 1)

โดยองค์ประกอบของสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งสามารถแบ่งออกได้เป็น

1. Non-cancer cells เช่น inflammatory cells, immune cells และ stromal cells
2. Secreted soluble factors เช่น growth factors, interleukins และ protease enzymes
3. Non-cellular solid material เช่น extracellular matrix เช่น collagen, elastin และ integrin

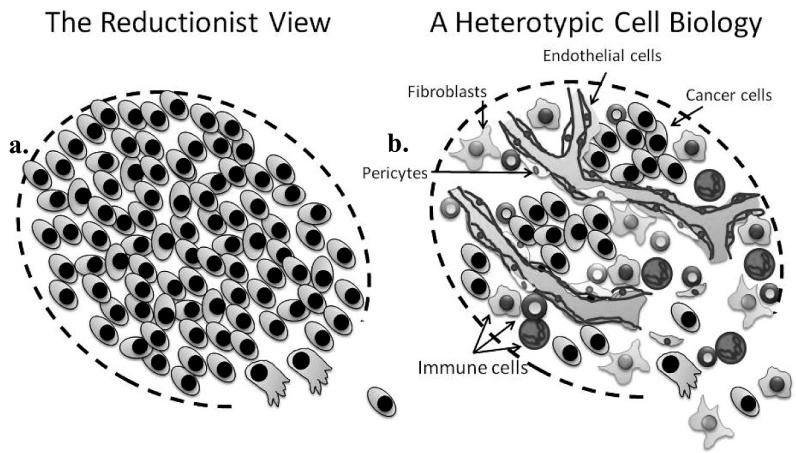
องค์ประกอบเหล่านี้มีส่วนในการส่งเสริมเซลล์มะเร็งตั้งแต่เริ่มกระบวนการก่อมะเร็งการพัฒนาจนกระทั่งถึงการลุกลามและแพร่กระจายของมะเร็ง ซึ่งจะได้กล่าวโดยละเอียดเกี่ยวกับองค์ประกอบต่างๆ เหล่านี้ต่อไป

บทบาทของสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งในกระบวนการก่อมะเร็ง

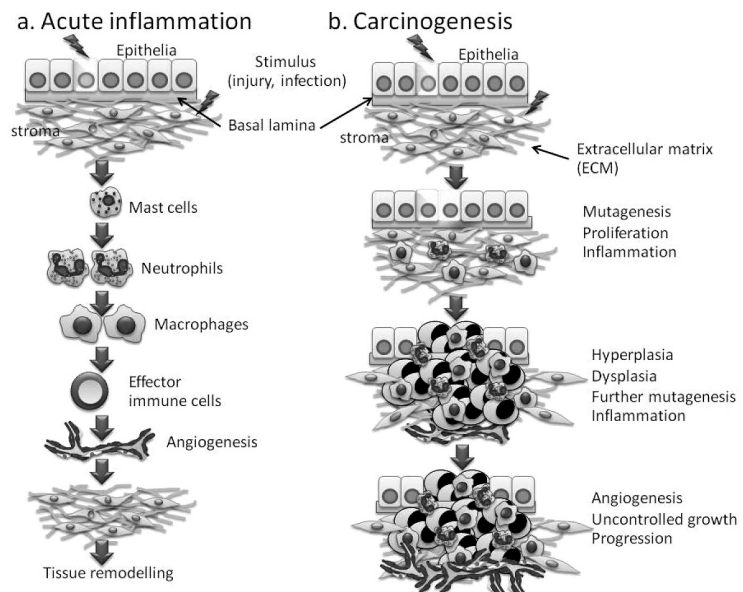
ในกระบวนการก่อมะเร็งการแบ่งตัวของเซลล์เพียงอย่างเดียวมันไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดมะเร็งได้ ยังต้องอาศัยปัจจัยสำคัญคือสภาวะแวดล้อมที่อยู่รอบข้างที่ช่วยให้กระบวนการ

ก่อมะเร็งสำเร็จได้ ดังจะเห็นได้จากความสัมพันธ์ระหว่างกระบวนการอักเสบและกระบวนการก่อมะเร็งกล่าวคือ ในกระบวนการอักเสบปกติเมื่อเซลล์ได้รับบาดเจ็บหรือติดเชื้อเนื้อเยื่อจะเกิดกระบวนการอักเสบและซ่อมแซมเพื่อกำจัดสาเหตุของการอักเสบออกไปและสุดท้ายเนื้อเยื่อจะกลับเข้าสู่สภาวะปกติ ซึ่งกระบวนการนี้เกิดขึ้นอย่างเป็นลำดับขั้นตอนและมีระเบียบ อย่างไรก็ตามหากกระบวนการดังกล่าวเกิด

ขึ้นอย่างไม่เป็นระเบียบโดยเฉพาะในระหว่างกระบวนการอักเสบแบบเรื้อรัง กระบวนการอักเสบจะเกิดขึ้นอย่างไม่มีลำดับขั้นตอน ไม่มีระเบียบและไม่สามารถกำจัดสาเหตุของการอักเสบออกไปได้สุดท้ายไม่สามารถกลับเข้าสู่สภาวะอำรงดุลปกติได้ซึ่งจะนำไปสู่การพัฒนาไปเป็นมะเร็งได้ จึงมีคำกล่าวที่ว่า “มะเร็งคือแผลที่รักษาไม่หาย-tumors are wounds that never heal”³ (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 แสดงความแตกต่างระหว่างแนวคิดแบบเก่า (a.) ที่เซลล์มะเร็งสามารถเจริญเติบโตได้ด้วยตัวเองและแนวคิดแบบใหม่ (b.) ที่เซลล์มะเร็งต้องอาศัยทั้งเซลล์หลอดเลือดและโมเลกุลที่อยู่รอบๆ ช้างหรือที่เรียกว่า tumor microenvironment ในการเจริญเติบโต²



รูปที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างกระบวนการอักเสบ (a.) ในภาวะปกติที่เกิดขึ้นอย่างเป็นลำดับขั้นตอนและมีระเบียบกับ (b.) ในกระบวนการก่อมะเร็งซึ่งกระบวนการอักเสบจะเกิดขึ้นอย่างไม่มีลำดับขั้นตอน ไม่มีระเบียบและไม่สามารถกำจัดสาเหตุของการอักเสบออกไปได้สุดท้ายไม่สามารถกลับเข้าสู่สภาวะอำรงดุลปกติได้และไปสู่การพัฒนาไปเป็นมะเร็งในที่สุด³

เมื่อเกิดการอักเสบแบบเรื้อรังจะทำให้เกิดความผิดปกติกับ epithelial cells ซึ่งเซลล์ที่ผิดปกตินี้จะส่งสัญญาณให้องค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมที่อยู่รอบข้างเปลี่ยนไปเพื่อช่วยในทุกขั้นตอนของกระบวนการก่อมะเร็ง โดย epithelium cells ที่เกิดการผ่าเหล่า (mutation) นั้นกลายมาเป็น initiated epithelium ไปกระตุ้นเซลล์ต่างๆ ในองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์เช่น stromal cells และ inflammatory cells ต่างๆ ให้เปลี่ยนไปและหลั่งสารพวก cytokines, chemokines, growth factors รวมทั้ง protease enzymes โดยสารโมเลกุลต่างๆ เหล่านี้จะกลับไปส่งเสริมให้ initiated epithelium เปลี่ยนไปเป็น benign tumor รวมถึงมีบทบาทสำคัญในการสร้างหลอดเลือดใหม่เพื่อลำเลียงอาหารและออกซิเจนให้กับเซลล์มะเร็งซึ่งเป็นการส่งเสริมการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งด้วยนอกจากนี้ยังเกิดการเปลี่ยนแปลงของ extracellular matrix ทั้งการสร้างและการทำลายหรือที่เรียกว่า stromal remodeling ซึ่งทำให้ benign tumor เข้าสู่การพัฒนาแล้วกลายเป็นมะเร็ง (carcinoma) ในที่สุด⁴(รูปที่ 3)

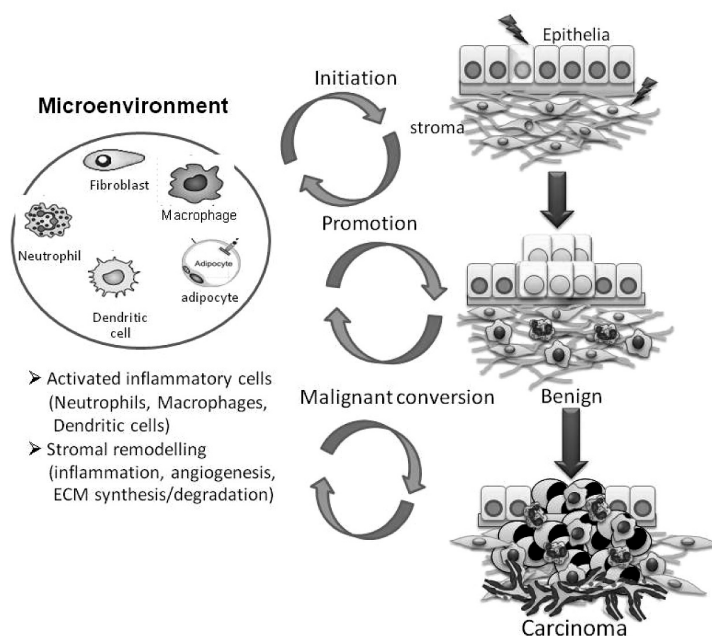
จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่าองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการก่อมะเร็งโดยพบว่าทั้งองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อม

ของเซลล์มะเร็งและเซลล์มะเร็งมีการส่งสัญญาณให้กันและกันเพื่อช่วยส่งเสริมให้เกิดกระบวนการก่อมะเร็งและเข้าสู่การพัฒนาของมะเร็งได้สำเร็จดังนั้นเมื่อองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการก่อมะเร็งหากยับยั้งองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งด้วยสารเคมีหรือยาอาจยับยั้งกระบวนการก่อมะเร็งและนำไปสู่การป้องกันไม่ให้เกิดมะเร็งได้

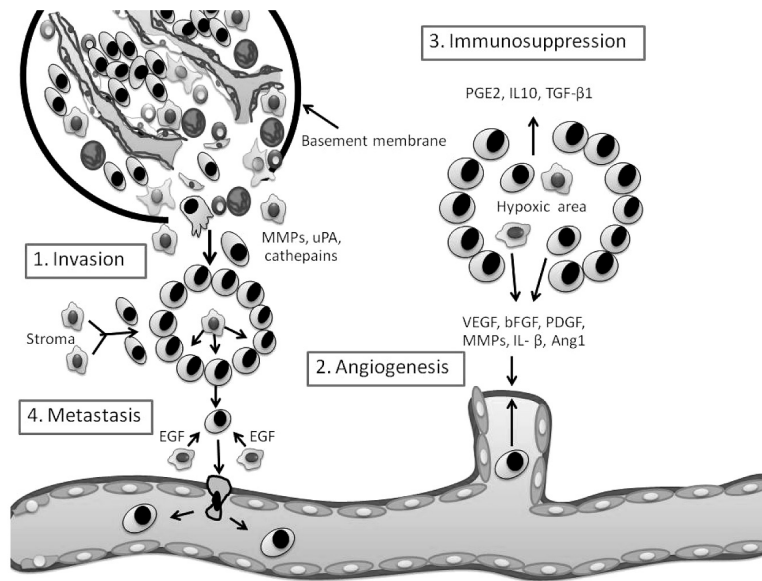
บทบาทขององค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งในการพัฒนาและการแพร่กระจายของมะเร็ง

องค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งมีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาและการแพร่กระจายของมะเร็งซึ่งเกิดจากจากการกระตุ้นของกลุ่มเซลล์ต่างๆ เช่น เซลล์อักเสบ (inflammatory cells), เซลล์ภูมิคุ้มกัน (immune cells), เซลล์หลอดเลือด (endothelial cells, pericytes) และ stromal cells รวมถึงโมเลกุลต่างๆ ทั้งภายในและภายนอกเซลล์ เช่น cytokines, chemokines, growth factors, protease enzymes, prostaglandins เป็นต้น โดยรายละเอียดของแต่ละปัจจัยสามารถอธิบายได้ดังนี้

Macrophages



รูปที่ 3 แสดงการสื่อสารระหว่างเซลล์มะเร็งและองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งในระหว่างกระบวนการก่อมะเร็ง⁴ ซึ่งพบว่าการสื่อสารกันในทุกๆระยะของกระบวนการก่อมะเร็ง



รูปที่ 4 แสดงบทบาทของ TAMs ในการพัฒนาและการแพร่กระจายของมะเร็ง ได้แก่ 1.การลุกลามเข้าสู่เนื้อเยื่อรอบข้าง, 2.การสร้างหลอดเลือดใหม่, 3.การกดภูมิคุ้มกัน และ 4.การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง¹¹

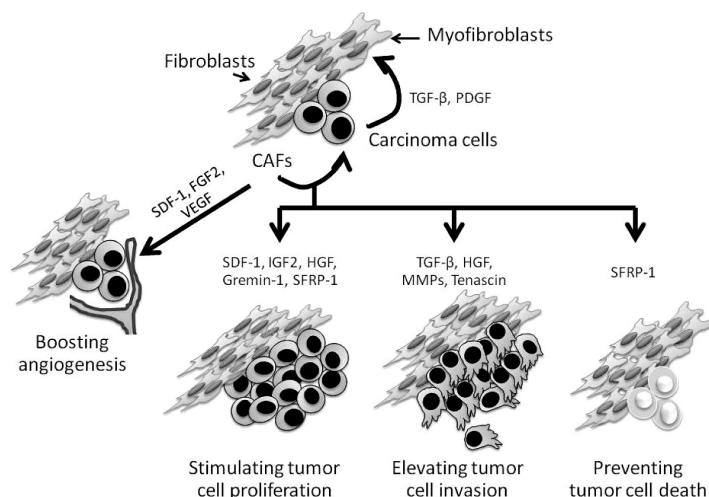
Macrophages ที่อยู่บริเวณเนื้อเยื่อมะเร็งจะถูกกระตุ้นด้วยสัญญาณที่เซลล์มะเร็งหลั่งออกมาเช่น IL-4 และ IL-10⁵ แล้วทำให้ normal macrophages (M1) เปลี่ยนเป็น tumor-associated macrophages (TAMs or M2) ซึ่งเซลล์สองแบบนี้มีความแตกต่างกันกล่าวคือถ้าเป็น normal macrophages (M1) มีการแสดงออกของแอนติเจนบนผิวเซลล์ เช่น carboxypeptidase M, CD 51 และมีการหลั่ง cytokines ที่ช่วยในการกระตุ้นการแบ่งตัวและการทำงานของ T cells ในขณะที่ TAMs มีการแสดงออกของแอนติเจนบนผิวเซลล์และ tumor necrosis factor- α (TNF- α) ลดลงแต่มีการแสดงออกของ IL-1 และ IL-6 ที่สูงขึ้น^{6,7} ซึ่งส่งผลไปกดการแบ่งตัวและการทำงานของ T cells นอกจากนั้นยังทำให้ความสามารถในการจับกินสิ่งแปลกปลอมต่างๆ ลดลง แต่กลับส่งเสริมการสร้างหลอดเลือดใหม่โดย TAMs มีบทบาทในการพัฒนาและแพร่กระจายของมะเร็งโดยเป็นเซลล์ที่สร้างสารหลายอย่าง que ช่วยในการแบ่งตัวและการอยู่รอดของเซลล์มะเร็ง ได้แก่ epidermal growth factor (EGF)^{8,9}, platelet-derived growth factors (PDGF), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), hepatocyte growth factor (HGF) และ basic fibroblast growth factor (bFGF)¹⁰ นอกจากนี้ TAMs ยังหลั่ง proteases หลายชนิดที่ช่วยในการลุกลามของมะเร็ง เช่น MMPs ซึ่งทำลาย basement membranes บริเวณรอบๆ ของเซลล์มะเร็งที่กำลังแบ่งตัว

ดังนั้น เซลล์มะเร็งจึงสามารถหลุดไปยัง stroma ที่อยู่รอบๆ ได้ ซึ่งถือเป็นกระบวนการที่สำคัญอย่างหนึ่งในการเกิดการลุกลามและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง¹¹

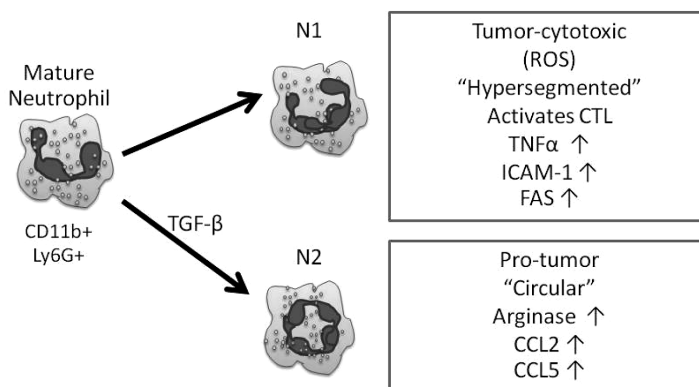
จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า TAMs หลั่งสารต่างๆ ได้แก่ growth factors, cytokines, chemokines และเอนไซม์ เพื่อควบคุมการเจริญเติบโตของมะเร็ง, การสร้างหลอดเลือดใหม่, การลุกลามเนื้อเยื่อ และ/หรือ การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง¹¹ (รูปที่ 4)

Fibroblasts

ในเนื้อเยื่อมะเร็ง fibroblasts ถูกกระตุ้นด้วยสัญญาณบางอย่างที่ยังไม่ทราบแน่ชัด¹² โดยเรียก fibroblasts ที่ถูกกระตุ้นเหล่านี้ว่า carcinoma-associated fibroblasts (CAFs) ซึ่งรวมทั้ง fibroblasts และ myofibroblasts¹³ เมื่อ CAFs ได้รับสัญญาณจากเซลล์มะเร็ง เช่น TGF- β และ PDGFs แล้ว CAFs เกิดการหลั่ง SDF-1¹⁴, FGF2¹⁵ และ VEGF¹⁶ ซึ่งไปกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่อีกทั้งยังสร้าง SDF-1¹⁴, IGF2¹⁷, HGF¹⁸, gremlin-1¹⁹ และ SFRP-1²⁰ ที่มีผลไปกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ยังส่งเสริมการลุกลามของมะเร็งโดยการหลั่ง TGF- β , tenascin-C²¹, tenascin-W²², HGF²¹ และ MMPs ของ CAFs เองรวมทั้งในการหลั่งสารที่ต้านทานการตายแบบ apoptosis คือ SFRP-1²⁰ (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 แสดงบทบาทของ CAFs ในการสนับสนุนให้เกิดขึ้นก้าวหน้า (progression) ของมะเร็งทั้งการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่, การแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง, การลุกลามเนื้อเยื่อและการหลบหนีการตายโดยการหลั่ง growth factors, protease enzymes เช่น VEGF, HGF, MMPs เป็นต้น¹³



รูปที่ 6 แสดงความแตกต่างระหว่าง normal neutrophils (N1) ที่มีลักษณะนิวเคลียสหลาย lobe, มีการสร้างโปรตีน TNF-, ICAM-1 และ FAS สูงและมีความสามารถในการกระตุ้น cytotoxic T lymphocyte ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น Tumor-cytotoxic และ tumor-associated neutrophils (TANs or N2) ที่มีลักษณะนิวเคลียสเป็นวง, มีการสร้างโปรตีน arginase, CCL2 และ CCL5 สูงและไม่มีความสามารถในการกระตุ้น cytotoxic T lymphocyte ซึ่งถือเป็น Pro-tumor²⁸

Neutrophils

Neutrophils เป็นเซลล์ชนิดหนึ่งอยู่ในองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มีบทบาทในการทำลายมะเร็ง แต่ในทางตรงกันข้ามพบว่า neutrophils กลับมีบทบาทในการส่งเสริมการเจริญเติบโตของมะเร็งด้วย²³ โดยการสร้าง angiogenic factors เช่น VEGF และ IL-8 ที่มีบทบาทในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenic process)²⁴ รวมไปถึงการสร้าง MMP-9 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีส่วนในการสร้างหลอดเลือดใหม่ในการพัฒนาของมะเร็งจำนวนมาก^{25, 26} แม้บทบาทของ neutrophils ในการพัฒนาของมะเร็งยังไม่

ชัดเจนนัก แต่จากการศึกษาก็แสดงให้เห็นว่า neutrophils สามารถส่งเสริมการเจริญเติบโตของมะเร็งโดยการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างหลอดเลือดใหม่ทั้งในสภาวะปกติ เช่น การเกิด wound healing และในสภาวะที่มีพยาธิสภาพ เช่น มะเร็งและโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis)²⁷ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับ neutrophils ในการพัฒนาของมะเร็งซึ่งพบว่ามีความแตกต่างจาก neutrophils ในเนื้อเยื่อปกติ (N1) และถูกเรียกว่า tumor-associated neutrophils (TANs or N2) ทั้งนี้พบว่าอาจเกิดจากผลของ TGF-β²⁸ (รูปที่ 6)

เซลล์ไขมัน (Adipocytes)

ในปัจจุบันพบว่า มะเร็งมีความสัมพันธ์กับเซลล์ไขมันที่อยู่ในองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง โดยเซลล์ไขมันมีบทบาทสำคัญในการสร้างโมเลกุลที่จำเพาะต่างๆ เช่น leptin, adiponectin, resistin และ visfatin รวมถึง MMPs ที่มีส่วนร่วมในกระบวนการอักเสบและการสร้างหลอดเลือดใหม่²⁹

การศึกษาในมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ และมะเร็งลำไส้ใหญ่ แสดงให้เห็นว่า การที่มีน้ำหนักมากเกินไปทำให้มีความเสี่ยงต่อมะเร็งการเกิดมากขึ้น หรือการที่มีไขมันหน้าท้อง (abdominal fat) สูงอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการสร้างและสลายหรือกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) ของฮอร์โมน androgens, oestrogens, progesterone รวมทั้ง insulin และ insulin-like growth factor-1 (IGF-1) ด้วย³⁰ และเป็นที่ยอมรับกันว่า ฮอร์โมนสเตอรอยด์ในระบบสืบพันธุ์ (sex steroid hormones) สามารถควบคุมกระบวนการพัฒนาของเซลล์ (cell differentiation)

ไปทำหน้าที่อย่างสมบูรณ์ การแบ่งตัวของเซลล์ (proliferation) และการตายของเซลล์แบบ apoptosis รวมถึงอาจเป็นตัวควบคุมการเจริญเติบโตของ preneoplastic และ neoplastic cells³¹ อีกทั้ง insulin และ IGF-1 ยังเป็นตัวที่กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ การต้านทานการตายแบบ apoptosis และยังช่วยในการสร้างหลอดเลือดใหม่อีกด้วย³²

ดังที่ได้กล่าวในข้างต้นเห็นได้ว่า องค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งมีบทบาทสำคัญอย่างไรในการพัฒนาของมะเร็งทั้งในการพัฒนาหรือการแพร่กระจายของมะเร็ง ดังนั้น ในการรักษามะเร็ง นอกจากจะมุ่งเป้าหมายไปยังเซลล์มะเร็งแล้ว คงต้องคำนึงถึงองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งที่เข้ามามีบทบาทสำคัญในทุกขั้นตอนของการพัฒนาของมะเร็ง ดังนั้น เพื่อให้การรักษามะเร็งได้ผลและมีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาจำนวนมากที่สามารถยับยั้งองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งได้ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ชนิดของยาและกลไกการทำงานของยาที่มีเป้าหมายต่อองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งและสถานภาพการวิจัย¹

ชื่อยา	เซลล์เป้าหมาย	กลไกการออกฤทธิ์	สถานภาพการวิจัย
Avastin (Bevacizumab)	Endothelial cells (ECs)	Humanized monoclonal antibody against VEGF-A	FDA-approved
Neovastat (AE941)	ECs	Natural antiangiogenic compound isolated from shark cartilage that inhibits VEGF signaling and MMP activity and specifically induces EC apoptosis	Phase III
PTK787 (vatalanib)	ECs	Small molecule receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor, inhibits VEGF-R2, but also VEGFR-1, VEGFR-3, PDGFR-β	Phase II/III
Interferon-alpha	ECs	Inhibits angiogenesis in part by downregulating bFGF expression	Phase II/III
Combretastatin A4	ECs	Specifically interferes with endothelial microtubule assembly, resulting in rapid vascular dysfunction in tumors	Phase II
LY317615	ECs	Inhibitor of protein kinase Cβ	Phase II
Atrasentan	ECs	Small molecule selective inhibitor of endothelin A receptor	Phase II
ZD6474	ECs	Small molecule RTK inhibitor, inhibits VEGF-R2 and EGFR, and to a lesser extent VEGFR-1 and R-3	Phase I/II
VEGF-Trap	ECs	Soluble VEGF receptor: composite fusion protein of VEGFR-1 and VEGFR-2 with Fc fragment of IgG	Phase I/II
2-ME	ECs	2-Methoxyestradiol (2-ME) is a small molecule inhibitor that blocks angiogenesis in part by HIF-1α downregulation	Phase I

ตารางที่ 1 ชนิดของยาและกลไกการทำงานของยาที่มีเป้าหมายต่อองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งและสถานภาพการวิจัย¹ (ต่อ)

ชื่อยา	เซลล์เป้าหมาย	กลไกการออกฤทธิ์	สถานภาพการวิจัย
Thalidomide	ECs, other cell types	Glutamic acid derivative that inhibits angiogenesis, in part by inhibition of NF- κ B, TNF- α , IL-6 and VEGF; also increases apoptosis and stimulates immune response	Phase III
CC-5013	ECs, other cell types	Synthetic analog of thalidomide, with more potent inhibition and less toxic side effects	Phase II/III
Gleevec (imatinib)	Pericytes, stromal fibroblasts	RTK inhibitor: in addition to inhibiting Bcr-Abl kinase, also inhibits PDGF-R and c-Kit kinases	FDA-approved
SU11248	Pericytes, ECs	Small molecule RTK inhibitor, inhibits VEGF-R family members (VEGFR-1,-2,-3), PDGFR- β and CSF-1R	Phase II
Vitaxin	ECM	Humanized monoclonal anti- α v β 3 antibody	Phase II
Volociximab	ECM	Humanized monoclonal anti- α s β 1 antibody	Phase II
Cilengitide (EMD121974)	ECM	Cyclic peptide inhibitor of α v β 3 and α v β 5	Phase I/II
Suramin	Inhibits ECM turnover	Polysulfanatednaphthylurea; inhibits matrix remodeling and blocks FGF, PDGF, IGF-1, TGF- α and TGF- β function	Phase I/II
Sibrotuzumab	Carcinoma-associated fibroblasts	Humanized monoclonal antibody against fibroblast activation protein	Phase I
PI-88	Inflammatory cells, ECs	Heparan sulfate mimetic: inhibits heparanase activity and function of heparin-binding growth factors	Phase I/II

สรุป

องค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์เป็นระบบที่ซับซ้อนของเซลล์และองค์ประกอบที่ไม่ใช่เซลล์หลายชนิดซึ่งเป็นองค์ประกอบในเนื้อเยื่อ โดยทำหน้าที่เป็นทั้งโครงสร้างค้ำจุนและยังมีบทบาทในการติดต่อสื่อสารระหว่างเซลล์เพื่อรักษาสมดุลของเนื้อเยื่อ รวมถึงมีส่วนช่วยในระบบภูมิคุ้มกันด้วย แม้ว่าองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์ในเนื้อเยื่อปกติมีส่วนช่วยในการรักษาสมดุลของเนื้อเยื่อ แต่ในเนื้อเยื่อที่เกิดความผิดปกติโดยเฉพาะในกรณีที่เกิดเซลล์ปกติเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็ง พบว่าองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์ที่อยู่รอบๆ เซลล์มะเร็งมีอิทธิพลต่อการเจริญของเซลล์มะเร็งเรียกว่า “tumor microenvironment” จากข้อมูลในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าองค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งนอกจากจะมีบทบาทสำคัญในกระบวนการพัฒนาของมะเร็งและการแพร่กระจายของมะเร็งแล้ว ยังมีบทบาทสำคัญในกระบวนการก่อมะเร็งอีกด้วย ดังนั้น องค์ประกอบที่เป็นสภาวะแวดล้อมของเซลล์มะเร็งจึงไม่ได้เป็นเป้าหมายสำคัญเฉพาะในการรักษามะเร็งเท่านั้น แต่ยังเป็นเป้าหมายสำคัญในการป้องกันมะเร็งด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2005; 7:513-20.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57-70.
- Albini A, Sporn MB. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:139-47.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammatory cells and cancer: think different! *J Exp Med* 2001;193:F23-6.
- Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol* 2002; 23:549-55.
- Konur A, Kreutz M, Knuchel R, Krause SW, Andreesen R. Three-dimensional co-culture of human monocytes and macrophages with tumor cells: analysis of macrophage differentiation and activation. *Int J Cancer* 1996; 66:645-52.
- Leek RD, Harris AL. Tumor-associated macrophages in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7:177-89.

8. Goswami S, Sahai E, Wyckoff JB, Cammer M, Cox D, Pixley FJ, et al. Macrophages promote the invasion of breast carcinoma cells via a colony-stimulating factor-1/epidermal growth factor paracrine loop. *Cancer Res* 2005; 65:5278-83.
9. O'Sullivan C, Lewis CE, Harris AL, McGee JO. Secretion of epidermal growth factor by macrophages associated with breast carcinoma. *Lancet* 1993; 342:148-9.
10. Lewis C, Murdoch C. Macrophage responses to hypoxia: implications for tumor progression and anti-cancer therapies. *Am J Pathol* 2005; 167:627-35.
11. Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res* 2006; 66:605-12.
12. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:392-401.
13. Shimoda M, Melody KT, Orimo A. Carcinoma-associated fibroblasts are a rate-limiting determinant for tumour progression. *Semin Cell Dev Biol*; 21:19-25.
14. Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005; 121:335-48.
15. Pietras K, Pahler J, Bergers G, Hanahan D. Functions of paracrine PDGF signaling in the proangiogenic tumor stroma revealed by pharmacological targeting. *PLoS Med* 2008; 5:e19.
16. Fukumura D, Xavier R, Sugiura T, Chen Y, Park EC, Lu N, et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell* 1998; 94:715-25.
17. Zhu CQ, Popova SN, Brown ER, Barsyte-Lovejoy D, Navab R, Shih W, et al. Integrin alpha 11 regulates IGF2 expression in fibroblasts to enhance tumorigenicity of human non-small-cell lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:11754-9.
18. Tokunou M, Niki T, Eguchi K, Iba S, Tsuda H, Yamada T, et al. c-MET expression in myofibroblasts: role in autocrine activation and prognostic significance in lung adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2001; 158:1451-63.
19. Sneddon JB, Zhen HH, Montgomery K, van de Rijn M, Tward AD, West R, et al. Bone morphogenetic protein antagonist gremlin 1 is widely expressed by cancer-associated stromal cells and can promote tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:14842-7.
20. Joesting MS, Perrin S, Elenbaas B, Fawell SE, Rubin JS, Franco OE, et al. Identification of SFRP1 as a candidate mediator of stromal-to-epithelial signaling in prostate cancer. *Cancer Res* 2005; 65:10423-30.
21. De Wever O, Nguyen QD, Van Hoorde L, Bracke M, Bruyneel E, Gespach C, et al. Tenascin-C and SF/HGF produced by myofibroblasts in vitro provide convergent pro-invasive signals to human colon cancer cells through RhoA and Rac. *Faseb J* 2004; 18:1016-8.
22. Degen M, Brellier F, Kain R, Ruiz C, Terracciano L, Orend G, et al. Tenascin-W is a novel marker for activated tumor stroma in low-grade human breast cancer and influences cell behavior. *Cancer Res* 2007; 67:9169-79.
23. Albini A, Tosetti F, Benelli R, Noonan DM. Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention. *Cancer Res* 2005; 65:10637-41.
24. Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today* 1995; 16:21-6.
25. Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol* 2000; 2:737-44.
26. Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, Werb Z. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell* 2000; 103:481-90.
27. Benelli R, Morini M, Carrozzino F, Ferrari N, Minghelli S, Santi L, et al. Neutrophils as a key cellular target for angiostatin: implications for regulation of angiogenesis and inflammation. *Faseb J* 2002; 16:267-9.
28. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell* 2009; 16:183-94.
29. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115:1111-9.
30. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol* 2002; 3:565-74.
31. Dickson RB, Thompson EW, Lippman ME. Regulation of proliferation, invasion and growth factor synthesis in breast cancer by steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37:305-16.
32. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000; 21:215-44.

