LETTER TO THE EDITOR

ระดับโปรตีนอะดิโพเน็กทินและไอริซินในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (Blood adiponectin and irisin levels in breast cancer patients)

ณภัทร เพ็ชรศรีกุล

นักเรียนแพทย์ทหารชั้นปีที่ 5 วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า เลขที่ 317 ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี จังหวัดกรุงเทพมหานคร รหัสไปรษณีย์ 10400 โทรศัพท์: +66 (0) 91 601 9939 โทรสาร: +66 (0) 2 354 7791
Email: Napat.pet@pcm.ac.th

โปรตีนอะดิโพเน็กทิน (Adiponectin) (หรือเรียก ACRP30, GBP28, ADIPOQ, โปรตีนที่สังเคราะห์จากยีน *APM1*) เป็น Adipokine ที่ถูกค้นพบเมื่อปี พ.ศ. 2538 (ค.ศ. 1995)[1] ปัจจุบันได้มีการศึกษาความสัมพันธ์ของโปรตีนอะดิโพเน็กทินในโรคต่าง ๆ อย่างแพร่หลาย ได้แก่ โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus) โรคไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคอ้วน และมะเร็ง[2] นอกจากนี้โปรตีนอะดิโพเน็กทินยังมีบทบาทในการควบคุมสมดุลพลังงาน การอักเสบ การเพิ่มจำนวนเซลล์ การตอบสนองของหลอดเลือด และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเนื้อเยื่อ[3] อีกทั้งโปรตีนอะดิโพเน็กทินมีความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งหลายชนิดอีกด้วย[4-8] โดยเฉพาะยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งเต้านมในผู้ป่วยโรคอ้วน[9-11] ซึ่งจากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนอะดิโพเน็กทินกับมะเร็งเต้านมที่โรงพยาบาล Northwestern Memorial ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าสตรีที่เกิดการเปลี่ยนแปลงของยีนอะดิโพเน็กทินจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น[12]

โปรตีนอะดิโพเน็กทินสามารถใช้เป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (Biomarker) สำหรับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมได้ โดยมีรายงานว่าระดับโปรตีนอะดิโพเน็กทินในซีรั่มของกลุ่มคนไข้มะเร็งเต้านมจะต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) อย่างไรก็ตามระดับของโปรตีนอะดิโพเน็กทินในซีรั่มมีความสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในกลุ่มประชากรชาวเอเชียเท่านั้น ($p < 0.001$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในกลุ่มประชากรคอเคซอยด์ ($p = 0.12$) และหากพิจารณาในกลุ่มประชากรชาวเอเชียก็จะพบว่า กลุ่มควบคุมมีระดับโปรตีนอะดิโพเน็กทินในซีรั่มสูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ทั้งในกลุ่มสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน ($p = 0.010$) และสตรีวัยหลังหมดประจำเดือน ($p = 0.030$) อนึ่งโปรตีนอะดิโพเน็กทินมีความเกี่ยวข้องกับมะเร็งเต้านมชนิด Ductal มากกว่าชนิด Lobular[13,14]

ในอีกทางหนึ่งพบว่าเฉพาะระดับของโปรตีนอะดิโพเน็กทินที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง (High molecular weight adiponectin) หรืออัตราส่วนระหว่างระดับของโปรตีนอะดิโพเน็กทินที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงกับระดับของโปรตีนอะดิโพเน็กทินทั้งหมด (High molecular weight adiponectin to total adiponectin ratio) ในซีรั่มเท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านม[15,16] มิใช่ระดับของโปรตีนอะดิโพเน็กทินทั้งหมด (Total adiponectin) ในซีรั่ม ดังนั้นหากนำการตรวจวัดระดับโปรตีนอะดิโพเน็กทินในซีรั่มมาใช้เพื่อเป็นวิธีใหม่สำหรับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม จะต้องตรวจวัดทั้งระดับของโปรตีนอะดิโพเน็กทินที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงและระดับของโปรตีนอะดิโพเน็กทินทั้งหมดที่อยู่ในซีรั่ม

สำหรับโปรตีนไอริซิน (Irisin) เป็น Myokines ที่ได้รับการค้นพบเมื่อปี พ.ศ. 2555 (ค.ศ. 2012) ซึ่งโปรตีนนี้มีความสัมพันธ์กับโรคเบาหวาน โรคอ้วน โรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ โรคไตเรื้อรัง และมะเร็งชนิดต่าง ๆ [17-27] โดยโปรตีนไอริซินมีบทบาทยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมได้[28] เมื่อนำการตรวจวัดระดับโปรตีนไอริซินในซีรั่มมาใช้แยกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกับสตรีที่มีสุขภาพดี พบว่าค่าจุดตัดที่ใช้จำแนก (Cut-off point) คือ 3.21 µg/mL ค่าความไว (Sensitivity) คือร้อยละ 62.7 และค่าความจำเพาะ (Specificity) คือร้อยละ 91.1[24] ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำการตรวจวัดระดับโปรตีนไอริซินและโปรตีนอะดิโพเน็กทินในซีรั่มมาใช้ร่วมกัน เพื่อการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมได้อย่างมีประสิทธิภาพกว่าการตรวจเต้านมด้วยรังสีเอ็กซ์ (Mammogram) เพียงอย่างเดียว

<u>เอกสารอ้างอิง</u>

(1). Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem. 1995;270(45):26746-9.

(2). Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2002;13(2):84-9.

(3). Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. Circ J. 2004;68(11):975-81.

(4). Chen W, Martindale JL, Holbrook NJ, Liu Y. Tumor promoter arsenite activates extracellular signal-regulated kinase through a signaling pathway mediated by epidermal growth factor receptor and Shc. Mol Cell Biol. 1998;18(9):5178-88.

(5). Luo Z, Saha AK, Xiang X, Ruderman NB. AMPK, the metabolic syndrome and cancer. Trends Pharmacol Sci. 2005;26(2):69-76.

(6). Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived serum protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. Circulation. 2002;105(24):2893-8.

(7). Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood. 2000;96(5):1723-32.

(8). Wang Y, Lam KS, Xu JY, Lu G, Xu LY, Cooper GJ, et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. J Biol Chem. 2005;280(18):18341-7.

(9). Dieudonne MN, Bussiere M, Dos Santos E, Leneveu MC, Giudicelli Y, Pecquery R. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 2006;345(1):271-9.

(10). Wang Y, Lam JB, Lam KS, Liu J, Lam MC, Hoo RL, et al. Adiponectin modulates the glycogen synthase kinase-3beta/beta-catenin signaling pathway and attenuates mammary tumorigenesis of MDA-MB-231 cells in nude mice. Cancer Res. 2006;66(23):11462-70.

(11). Nakayama S, Miyoshi Y, Ishihara H, Noguchi S. Growth-inhibitory effect of adiponectin via adiponectin receptor 1 on human breast cancer cells through inhibition of S-phase entry without inducing apoptosis. Breast Cancer Res Treat. 2008;112(3):405-10.

(12). Kaklamani V, Yi N, Sadim M, Siziopikou K, Zhang K, Xu Y, et al. The role of the fat mass and obesity associated gene (FTO) in breast cancer risk. BMC Med Genet. 2011;12:52.

(13). Gu L, Cao C, Fu J, Li Q, Li DH, Chen MY. Serum adiponectin in breast cancer: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(29):e11433.

(14). Yu Z, Tang S, Ma H, Duan H, Zeng Y. Association of serum adiponectin with breast cancer: A meta-analysis of 27 case-control studies. Medicine (Baltimore). 2019;98(6):e14359.
(15). Guo MM, Duan XN, Cui SD, Tian FG, Cao XC, Geng CZ, et al. Circulating High-Molecular-Weight (HMW) Adiponectin Level Is Related with Breast Cancer Risk Better than Total Adiponectin: A Case-Control Study. PLoS One. 2015;10(6):e0129246.
(16). Korner A, Pazaitou-Panayiotou K, Kelesidis T, Kelesidis I, Williams CJ, Kaprara A, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin in breast cancer: in vitro and in vivo studies. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):1041-8.
(17). Tentolouris A, Eleftheriadou I, Tsilingiris D, Anastasiou IA, Kosta OA, Mourouzis I, et al. Serum Irisin Levels in Subjects with Type 1 Diabetes: Comparison with Healthy Controls. Horm Metab Res. 2018;50(11):803-10.
(18). Du XL, Jiang WX, Lv ZT. Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Horm Metab Res. 2016;48(10):644-52.
(19). Shoukry A, Shalaby SM, El-Arabi Bdeer S, Mahmoud AA, Mousa MM, Khalifa A. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. IUBMB Life. 2016;68(7):544-56.
(20). Rodriguez-Carmona A, Perez Fontan M, Sangiao Alvarellos S, Garcia Falcon T, Pena Bello ML, Lopez Muniz A, et al. Serum levels of the adipomyokine irisin in patients with chronic kidney disease. Nefrologia. 2016;36(5):496-502.
(21). Kuloglu T, Celik O, Aydin S, Hanifi Ozercan I, Acet M, Aydin Y, et al. Irisin immunostaining characteristics of breast and ovarian cancer cells. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2016;62(8):40-4.
(22). Altay DU, Keha EE, Karaguzel E, Mentese A, Yaman SO, Alver A. The Diagnostic Value of FNDC5/Irisin in Renal Cell Cancer. Int Braz J Urol. 2018;44(4):734-9.
(23). Ugur K, Aydin S, Kuloglu T, Artas G, Kocdor MA, Sahin I, et al. Comparison of irisin hormone expression between thyroid cancer tissues and oncocytic variant cells. Cancer Manag Res. 2019;11:2595-603.
(24). Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, Kalles V, Matiatou MA, Papapanagiotou I, et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics. BMC Cancer. 2015;15:898.
(25). Gunaydin M, Ozer V, Kalkan A, Ozer S, Sahin A, Sahin M, et al. The diagnostic value of the serum irisin level in patients with acute pericarditis and acute myopericarditis. Bratisl Lek Listy. 2018;119(10):655-9.
(26). Sarac F, Buyukbese Sarsu S, Yeniocak S, Sahin K, Yucetas E, Yildirim D, et al. The Diagnostic Value of Irisin in Pediatric Patients with Acute Abdominal Pain. Emerg Med Int. 2018;2018:3296535.

(27). Yeniocak S, Karcioglu O, Kalkan A, Sarac F, Akgul Karadana G, Keklikkiran ZZ, et al. The diagnostic value of irisin in patients with acute abdominal pain: A preliminary study. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2018;24(6):539-44.

(28). Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. Int J Cancer. 2015;136(4):E197-202.