

อนุมูลอิสระและโรคอัลไซเมอร์ Free Radicals and Alzheimer's Disease

นิพนธ์ปริทัศน์

Review Article

นุชจิรา พงศ์นิมิตประเสริฐ*

ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

* Corresponding author: pongnimit_n@su.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2563;15(3):216-221.

Nushjira Pongnimitprasert*

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Muang, Nakorn Pathom 73000

* Corresponding author: pongnimit_n@su.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2020;15(3):216-221.

บทคัดย่อ

อนุมูลอิสระประกอบด้วย ROS ซึ่งจะทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลส่งผลให้เกิดความเสียหายแก่องค์ประกอบต่าง ๆ ของเซลล์ในร่างกาย เช่น ทำลายโครงสร้าง DNA การเปลี่ยนแปลงสภาพโปรตีนรวมทั้งไขมันของเยื่อหุ้มเซลล์ การสร้างอนุมูลอิสระจำนวนมากจะก่อให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่าง ๆ รวมทั้งโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากความเสื่อมของประสาท มีการสะสมของ A β plaques และ NFTs รวมถึง oxidative stress การสะสมของ A β อาจจะไปสู่การเสื่อมของประสาทผ่านทาง oxidative stress เช่น การทำลาย DNA และโปรตีน มีการเพิ่มของ lipid peroxidation ในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ โดยเฉพาะ temporal lobe ผลผลิตที่เกิดจาก oxidative stress ได้แก่ HNE จะเป็นพิษต่อเซลล์ประสาทและทำให้การทำงานของเมมเบรนโปรตีนเสียหาย การออกซิเดชันของโปรตีนโดยอนุมูลอิสระอาจมีบทบาทในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ รวมทั้ง DNA ที่ถูกทำลายมากขึ้นจากออกซิเดชันในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ โดยที่ hydroxyl radicals ไปกระทำต่อ DNA นอกจากนี้ ยังชักนำให้เกิดความผิดปกติของไมโทคอนเดรียอันเนื่องจากการผลิต ROS มากผิดปกติ ภาวะดังกล่าวทำให้สูญเสียการทำงานของเซลล์ การตายของเซลล์และความเสื่อมของเซลล์ประสาทในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

คำสำคัญ: อนุมูลอิสระ, oxidative stress, โรคอัลไซเมอร์

Abstract

Free radicals contain ROS which reacts with biomolecules causing damage to various components of the cell. ROS destroys DNA structure and changes proteins and lipids on the cell membrane. A large number of free radicals can cause cell injuries, which are important pathological mechanisms of various diseases including Alzheimer's disease caused by nerve degeneration. The accumulation of A β plaques and NFTs and oxidative stress lead to pathological progress of Alzheimer's disease. A β accumulation may lead to nerve degeneration through oxidative stress, such as DNA and protein destruction. Increased lipid peroxidation in the brain of Alzheimer's patients especially the temporal lobe was found. Oxidative stress products, such as HNE, are toxic to nerve cells and impair the membrane proteins function. Oxidation of proteins by free radicals resulting, increased oxidative damage with hydroxyl radicals acting on the DNA may play a role in Alzheimer's disease. Mitochondrial disorders were caused by abnormal ROS production. These conditions lead to loss of cell function, cell death and degeneration of neurons in patients with Alzheimer's disease.

Keywords: free radicals, oxidative stress, Alzheimer's disease

Editorial note
Manuscript received in original form on January 14, 2020;
revised March 3, 2020;
and accepted in final form on March 4, 2020

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

Introduction

ออกซิเจนมีความจำเป็นต่อสิ่งมีชีวิตที่ต้องการออกซิเจนแต่สามารถเป็นสาเหตุให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ได้ ส่งผลต่อการทำลายชีวโมเลกุลในร่างกาย เช่น deoxyribonucleic acid (DNA) โปรตีนและไขมัน จากภาวะดังกล่าวจะนำไปสู่ความผิดปกติมากมาย เช่น ความเสื่อมของประสาท (neurodegenerative disorders) ความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด และมะเร็ง ผลของออกซิเจนที่กระทำกับโมเลกุลโดยตรงหรือที่เรียกว่าอนุมูลอิสระ (free radicals) ซึ่งเป็นโมเลกุลที่มีอิเล็กตรอนโดดเดี่ยว (unpaired electrons) หนึ่งหรือมากกว่าหนึ่ง¹ การเสียสมดุลระหว่างอนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระ จะนำไปสู่ oxidative stress ซึ่งก่อให้เกิดโรคต่าง ๆ ได้ เช่น โรคอัลไซเมอร์

จากรายงานการเกิดโรคอัลไซเมอร์และโรคอื่นใน dementia ของทั่วโลกในปี 2558 พบว่าจะมีผู้ป่วยอยู่ประมาณ 46.85 ล้านคน โดยคาดว่าจะเพิ่มจำนวนเป็นสองเท่าในปี 2573 และจะเพิ่มขึ้นเป็นสามเท่าในปี 2593 ในทุก ๆ ปี จะมีผู้ป่วยใหม่ประมาณ 7.7 ล้านคน² สำหรับประเทศไทยมีรายงานการคาดประมาณคนไทยมี

มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปพบผู้ป่วยสมองเสื่อมเพิ่มขึ้นจาก 229,000 คนในปี 2548 เป็น 450,000 คน และ 1,200,000 คน ในปี 2563 และ 2593 ตามลำดับ โดยเพิ่ม 4.6% ต่อปี³ ทั้งนี้ ประมาณ 40 - 70% ของภาวะสมองเสื่อมเป็นโรคอัลไซเมอร์⁴ โดยที่ผู้ป่วยอายุ 65 ปี พบได้ประมาณ 10% ส่วนผู้ป่วยอายุเกิน 85 ปี จะพบเกือบ 50% โดยอายุมากขึ้นก็พบได้บ่อยขึ้น⁵ ในบทความนี้จะกล่าวถึงอนุมูลอิสระในการเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ โดยอนุมูลอิสระทำให้เกิดความเสื่อมของเซลล์ประสาท

อนุมูลอิสระและ oxidative stress

อนุมูลอิสระเป็นโมเลกุลที่มีอิเล็กตรอนโดดเดี่ยวหนึ่งอิเล็กตรอนหรือสองอิเล็กตรอน จึงมีความว่องไวในการเข้าทำปฏิกิริยา โดยรับอิเล็กตรอนจากสารอื่น ๆ ใกล้เคียงส่งผลให้ตนเองเสถียรขึ้น ทำให้สารอื่นที่สูญเสียหรือรับอิเล็กตรอนกลายเป็นอนุมูลอิสระตัวใหม่และจะเข้าทำปฏิกิริยากับสารอื่นต่อไปเป็น

ปฏิกิริยาถูกไข่ ในขณะที่เดียวกันก็ชักนำสารที่ให้อิเล็กตรอนมีอิเล็กตรอนไม่ครบจนอาจกลายเป็นสารที่มีความรุนแรงและอาจทำอันตรายต่อส่วนประกอบของเซลล์ เช่น โปรตีน ไขมัน คาร์โบไฮเดรต หรือ DNA ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหรือเสียหายที่การทำงาน

อนุมูลอิสระมีได้ทั้ง radicals และ non-radicals ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species (RNS)¹ ในเซลล์นั้น ROS ถูกผลิตในการหายใจระดับเซลล์ของ mitochondrial respiratory chain นอกจากนี้ ROS ยังเกิดจากแหล่งอื่น ๆ ได้แก่ ไอโซน รังสีอัลตราไวโอเล็ต เมตาบอลิซึมของยา และสาร xenobiotics ปฏิกิริยาออกซิเดชันจะถูกเร่งโดย NADPH oxidase, xanthine oxidase หรือ L-amino-acid-oxidase นอกจากนี้ ROS ยังถูกผลิตจากปฏิกิริยาอนุมูลอิสระที่ถูกเร่งโดยโลหะ เช่น fenton reaction

ROS มีทั้งอนุมูลอิสระและโมเลกุลที่ไม่ใช่อนุมูลอิสระ เช่น hydroxyl radical (OH^\bullet), superoxide radical anion ($\text{O}_2^{\bullet-}$), hydroperoxyl radical (HO_2^\bullet), singlet oxygen ($^1\text{O}_2$), hydrogen peroxide (H_2O_2), hypochlorous acid (HOCl), peroxyntous acid (HONO_2) และ hypothiocyanous acid (HOSCN) โดยที่ OH^\bullet เป็นอันตรายมากที่สุดและ reactive ที่สุด สำหรับ RNS ที่เกิดในภาวะขาดออกซิเจนหรือ hypoxia ทำให้ mitochondrial respiratory chain จะผลิต nitric oxide radical (NO^\bullet), peroxyntite (ONOO^\bullet), nitrogen dioxide radical (NO_2^\bullet) ดังแสดงในตารางที่ 1⁶⁻¹³

ตาราง 1 ตัวอย่าง reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species (RNS) แบ่งประเภทตามโมเลกุลที่ทำให้เกิดปฏิกิริยา oxidation⁶

Reactive oxygen species			
Free radicals	Formula	Non-radicals	Formula
Oxygen radical	O_2^\bullet	Singlet oxygen	$^1\text{O}_2$
Superoxide radical	$\text{O}_2^{\bullet-}$	Hydrogen peroxide	H_2O_2
Hydroxyl radical	OH^\bullet	Ozone	O_3
Hydroperoxyl radical	HO_2^\bullet	Hypochlorous acid	HOCl
Peroxyl radical	RO_2^\bullet	Hypobromous acid	HOBr
Alkoxy radical	RO^\bullet		
Reactive nitrogen species			
Nitric oxide radicals	NO^\bullet	Nitrous oxide	HNO_2
Nitrogen dioxide radical	NO_2^\bullet	Peroxyntite	ONOO^\bullet
		Peroxyntous acid	ONOOH

โดยส่วนใหญ่อนุมูลอิสระมีความไม่คงตัวและไวต่อการทำปฏิกิริยา โดย ROS สามารถทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลต่าง ๆ ส่งผลให้เกิดความเสียหายแก่องค์ประกอบต่าง ๆ ของเซลล์ในร่างกาย เช่น ทำลายโครงสร้าง DNA การเปลี่ยนสภาพโปรตีนรวมทั้งไขมันของเยื่อหุ้มเซลล์ การสร้างพันธะ covalent กับโปรตีนหรือเอนไซม์บางชนิดทำให้การทำงานของโปรตีนหรือเอนไซม์นั้นผิดปกติ การสร้างอนุมูลอิสระจำนวนมากจะก่อให้เกิด

การบาดเจ็บของเซลล์ ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่าง ๆ รวมทั้งโรคอัลไซเมอร์

การเกิดอนุมูลอิสระเป็นกระบวนการที่ประกอบด้วย physiological reactions มากมาย สิ่งมีชีวิตจะกระทำกับโมเลกุลเหล่านี้เพื่อให้การทำงานเป็นปกติ อนุมูลอิสระจะถูกขับโดยสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น วิตามินอี วิตามินซี carotenoids flavonoids และเอนไซม์ เช่น peroxide dismutase (SOD), glutathione peroxide หรือ catalase ซึ่งจะเปลี่ยน reactive species ให้เป็นสารประกอบที่มีความเสถียรมากขึ้น¹ ในกรณีที่มีการเสียสมดุลอาจพบว่าการผลิตอนุมูลอิสระมากเกินไปทั้ง ROS และ RNS ซึ่งเกินความสามารถของสารต้านอนุมูลอิสระหรือเอนไซม์ไม่สามารถขับอนุมูลอิสระที่มีจำนวนมากได้ ทำให้เกิด oxidative stress โดยแบ่งออกได้เป็นแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง โดยเฉพาะแบบเรื้อรังนำไปสู่การเกิดโรคหลายชนิดรวมทั้งโรคอัลไซเมอร์^{1,14}

โรคอัลไซเมอร์

อัลไซเมอร์เป็นโรคสมองเสื่อม (dementia) ชนิดหนึ่ง เกิดจากความเสื่อมถอยของการทำงานหรือโครงสร้างของเนื้อเยื่อสมอง ซึ่งจะพบได้ในผู้สูงอายุ นำไปสู่ความเสื่อมของประสาท จากการศึกษาพบว่ามีสารสะสมของ $\text{A}\beta$ peptide ภายนอกเซลล์ประสาทในสมองส่วน hippocampus โดยการเกิด fibrillar $\text{A}\beta$ ไปกระตุ้น microglia ให้ปล่อย inflammatory mediators ออกมา แล้วทำให้เซลล์ประสาททำงานผิดปกติ นำไปสู่การตายของเซลล์ประสาท พบว่า $\text{A}\beta$ ถูกสร้างจาก amyloid precursor protein (APP) โดยที่ APP มีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาของสมอง ความจำและ synaptic plasticity การเมตาบอลิซึม APP แบ่งเป็นสองแนวทางด้วยกัน แนวทางแรก คือ แบบ non-amyloidogenic โดย APP จะถูกทำให้แยกออกด้วย α -secretase และ γ -secretase ได้เป็น $\text{A}\beta_{17-40/42}$ (P3) peptide แบบถูกตัดส่วน ส่วน β -secretase จะทำให้เกิด $\text{A}\beta_{1-16}$ peptide ส่วนแบบที่สองคือ amyloidogenic นั้น APP ถูกแยกด้วย β -secretase และ γ -secretase ทำให้ได้ full-length $\text{A}\beta_{1-40/42}$ peptide การเสียสมดุลระหว่างการสร้างและการกำจัดออกของ $\text{A}\beta$ ถือเป็นกุญแจสำคัญในการดำเนินไปของโรคอัลไซเมอร์ $\text{A}\beta$ plaques อาจปิดกั้นการทำงานของ proteasome ยับยั้ง mitochondrial activity เปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมภายในเซลล์ และกระตุ้น inflammatory pathways ซึ่งโดยรวมแล้ว ภาวะดังกล่าวจะส่งผลให้เกิดความผิดปกติของเซลล์ประสาท นำไปสู่การตายของเซลล์ประสาท

นอกจากนี้ ยังเกิด neurofibrillary tangles (NFTs) ซึ่งเกิดจากการรวมกันของ hyperphosphorylated form ของ tau protein ภายในเซลล์ประสาท ทำให้สารอาหารไม่สามารถไปเลี้ยงสมองได้ นอกจากนี้ $\text{A}\beta$ ยังมีปฏิสัมพันธ์กับ cholinergic system ซึ่งจะไปกด cholinergic transmission โดยที่ผลการเกิด

hyperphosphorylation ของ tau protein จะทำให้เกิดการสะสมของ NFTs และเกิดพิษ นอกจากนี้ ยังรวมถึง oxidative stress การสะสมของ Aβ plaques เป็นสิ่งที่ปรากฏเริ่มแรกของพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ จะเริ่มต้นหลายปีก่อนที่อาการจะแสดงออกมา ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคจะเพิ่มขึ้นตามอายุ อาการโดยทั่วไปคือ มีการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์และบุคลิกภาพ มีการสูญเสียความจำ การรบกวนการคิด มีความยากในการวางแผนหรือจัดการต่าง ๆ มีความสับสนในเรื่องของเวลาและสถานที่ ภาวะดังกล่าวจะแย่ลงตามอายุที่มากขึ้น^{1,7,14-22}

โรคอัลไซเมอร์เป็นโรคที่มีความเสื่อมของระบบประสาท มีลักษณะของการลดลงของ cognitive function และความจำ ซึ่งเป็นผลจากการสูญเสียเซลล์และ synapse รวมทั้งเกิดการตอบสนองของการอักเสบของเซลล์ประสาทอย่างรุนแรง^{15,23} โดยที่ชีววิทยาของระบบประสาทของโรคอัลไซเมอร์จะมีสมมติฐานอยู่ห้าสมมติฐานด้วยกัน คือ amyloid hypothesis, Tau hypothesis, oxidative stress and mitochondrial hypothesis, inflammatory hypothesis และ epigenetic hypothesis^{2,24}

โรคอัลไซเมอร์แบ่งเป็นสองรูปแบบ คือ sporadic Alzheimer's disease สัมพันธ์กับอายุ และ familial early Alzheimer's disease (FAD) สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน²⁵ อาการโดยทั่วไปของโรคอัลไซเมอร์มีการดำเนินไปของโรคอย่างช้า ๆ โดยความจำระยะสั้นจะเสื่อมแต่ความจำระยะยาวยังคงอยู่แต่จะค่อย ๆ เสื่อมลงทีละน้อยเมื่อสมองฝ่อมากขึ้นก็จะสูญเสียความจำทั้งหมด ผู้ป่วยสติปัญญาลดลง ทักษะการพูด การใช้คำพูดจะเสื่อม มีการใช้คำพูดก้าวร้าวหยาบคาย นอนไม่หลับ อาจมีอาการของโรคซึมเศร้าหรือโรคทางจิตเวช²⁶

สามารถแบ่งอาการผู้ป่วยอัลไซเมอร์ได้เป็นสามระยะ คือ ระยะแรก ผู้ป่วยจะสูญเสียความจำระยะสั้น มีความยากในการที่จะจดจำเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นเมื่อไม่นาน โดยทั่วไปแล้วจะลืมผู้ป่วยจะช้าลง ไม่กระฉับกระเฉง อาจมีอาการง่วงซึมซึมเศร้าระยะต่อมา ปัญหาดังกล่าวจะเพิ่มมากขึ้น อาจรุนแรงมากถึงขั้นรบกวนการใช้ชีวิตประจำวัน เช่น ลืมทางกลับบ้าน ลืมชื่อของบุคคลภายในครอบครัว มีความยากในการสื่อสาร ไม่สามารถบอกสิ่งที่ตนเองคิดหรือเข้าใจผ่านทางภาษาได้ มีปัญหาในการตัดสินใจ อาจคิดหรือพูดอะไรซ้ำ ๆ เริ่มมีปัญหาในด้านกรับรู้ในระยะท้าย ผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะไม่รู้กาลเวลาและสถานที่ มีความยากในการสนทนาแบบมีเหตุมีผลได้ จำสมาชิกและชื่อในครอบครัวไม่ได้ เดินลำบากและไม่สามารถทรงตัวได้ดีขณะยืนหรือเดิน พฤติกรรมแย่ลง อาจก้าวร้าวและอาจมีอาการโรคจิตหวาดระแวงหรือมีหูแว่ว เริ่มบกพร่องในการดูแลสุขอนามัยของตนเองอาจปัสสาวะรด^{5,16,27} ได้มีการเสนอรูปแบบของโรคอัลไซเมอร์ในฐานะโรคเรื้อรัง คือ latent stage ได้แก่ ระยะที่บางโครงสร้างมีความเสียหายหรือถูกทำลายมากขึ้นโดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานหรือพฤติกรรม และตามมาด้วย

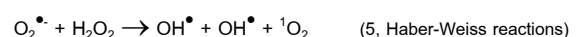
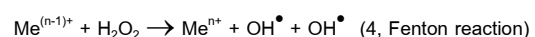
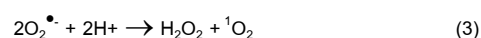
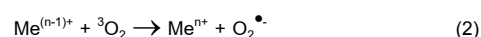
prodromal stage โดยมีความเสียหายของโครงสร้างมากขึ้นแต่จะมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานและพฤติกรรมไม่มาก⁸

ผลของอนุมูลอิสระต่อพัฒนาการของเกิดโรคอัลไซเมอร์

Oxidative stress เป็นสาเหตุสำคัญของโรคอัลไซเมอร์ จากการศึกษาพบว่า ROS ส่งผลให้เกิดความผิดปกติ ทั้งนี้เนื่องจากสมองมีกรดไขมันที่ง่ายต่อการถูกเปอร์ออกซิไดซ์ อนุมูลอิสระจะกระทำกับโมเลกุลเหล่านี้ทำให้เกิดโครงสร้างใหม่ที่เป็นอันตราย¹ การสะสมของ Aβ อาจนำไปสู่การเสื่อมของประสาทผ่านทาง oxidative stress เช่น การทำลาย DNA และโปรตีน อันเนื่องจากมีออกซิเดชันมากเกินไป ซึ่งเป็นผลจากการเสียสมดุลระหว่าง ROS และสารต้านอนุมูลอิสระ ทั้งนี้เป็นผลจากคุณสมบัติการออกซิไดซ์ของ Aβ peptide ซึ่งจะผลิต hydrogen peroxide และชักนำให้เกิดการสะสม ROS พบว่า astrocytes สามารถผลิต nitrogen oxide (NO) ซึ่งเป็น ROS ที่กระทำกับการไหลเวียนของเลือดในสมองของโรคอัลไซเมอร์

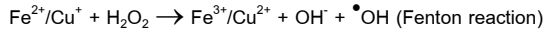
oxidative stress จะทำให้เกิด apoptosis ในเซลล์ที่แข็งแรง¹⁵ oxidative stress เป็นผลจากการเมตาบอลิซึมที่ปกติ ซึ่งมักจะเพิ่มหรือขยายโดยการกระทำกับสารพิษในสิ่งแวดล้อม การติดเชื้อ ขบวนการเผาผลาญในการทานอาหาร ภาวะดังกล่าวจะทำให้ผลพลอยได้ที่เกิดจากการสะสมจะไปทำลายโมเลกุล โดยเฉพาะต่อเนื้อเยื่อสมอง¹⁶

Aβ protein เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ โดยสามารถผลิต ROS ภายในเซลล์ ทำให้เกิดอนุมูลอิสระผ่านปฏิกิริยาของโมเลกุลออกซิเจนกับไอออนโลหะ (Cu, Zn, Fe) เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันหลายขั้นตอน ดังสมการ (1) – (5) โลหะจะเกิดปฏิกิริยารีดอกซ์ โดยเอนไซม์ เช่น ceruloplasmin, cytochrome c oxidase และ amine oxidases จะแสดงบทบาทหลัก จุดเริ่มต้นของอิเล็กตรอนที่เป็นสาเหตุให้เกิดรีดักชันในสถานะออกซิเดชันของไอออนโลหะก็จะเป็น peptide เอง จากอะตอมของกำมะถันใน methionine 35 (Met35) ของ Aβ นอกจากนี้ ไอออนของโลหะในเนื้อเยื่อ เช่น Fe และ Cu ยังมีบทบาทในการผลิต ROS ได้แก่ ปฏิกิริยาการผลิต hydroxyl radicals จาก H₂O₂ โดยนำอิเล็กตรอนออกจากไอออนของโลหะ ส่วนปฏิกิริยาต่อมานั้น ไอออนของโลหะถูกปล่อยออกมาโดยเกี่ยวข้องกับ O₂^{•-} สำหรับปฏิกิริยาสุดท้ายจะเป็น Haber-Weiss reactions^{11,20}



(ROS and metals: Meⁿ⁺)

การรบกวนสมดุลของโลหะอาจเสริมให้เกิด oxidative stress และเป็นสาเหตุของโรคอัลไซเมอร์²⁸ นับเป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ จะพบว่าความเข้มข้นของเหล็กใน amyloid plaques เกือบเป็นสองเท่า ส่วนความเข้มข้นของทองแดงและสังกะสีสูงกว่าเนื้อเยื่อรอบ ๆ เกือบสามเท่า ความเข้มข้นที่สูงใน redox reaction ที่มีทองแดงและเหล็ก จะเป็นไปตามสมการ Fenton chemistry⁷



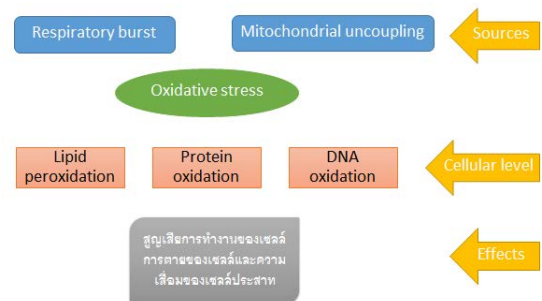
ในการดำเนินไปของโรคอัลไซเมอร์ ปฏิสัมพันธ์ระหว่าง Aβ:metal จะเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้มีการสร้างอนุมูลอิสระ นอกจากนี้ การสร้าง Aβ:metal complex อาจส่งเสริมให้เกิดการรวมตัวกันของ amyloid^{7,11} สาเหตุของการเกิดโรคอัลไซเมอร์อีกสาเหตุคือ Aβ ชักนำให้เกิดความผิดปกติของไมโทคอนเดรียอันเนื่องจากการผลิต ROS มากผิดปกติ เช่น superoxide anion, hydroxyl radical และ hydrogen peroxide โดยที่กระบวนการ fission และ fusion เป็นสิ่งจำเป็นใน mitochondrial dynamics ในการรักษาสมดุลของลักษณะทางสัณฐานวิทยา จำนวน การกระจาย และการทำงานของ organelles ภายในเซลล์ เมื่อกระบวนการเหล่านี้เสียสมดุลจะส่งผลให้ไมโทคอนเดรียไม่สามารถทำงานได้อย่างถูกต้อง ทำให้อ่อนแอต่อภาวะ oxidative stress นำไปสู่การทำลายประสาทในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่า ROS ที่เกิดขึ้นจะเปลี่ยนแปลงปฏิสัมพันธ์ของ Aβ peptide ในไมโทคอนเดรีย²⁹ อีออนของโลหะ (Cu²⁺, Zn²⁺ และ Fe³⁺) จะทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทโดย Aβ ผ่านทางรีดักชันทำให้ได้ H₂O₂ โดยพบว่า Aβ ในส่วนของ Tyr-10 เป็นส่วนสำคัญที่เร่งให้เกิด H₂O₂ ในสภาวะที่มี Cu²⁺ และพบว่า phenoxy radical ของ Aβ Tyr-10 จะทำปฏิกิริยากับ ROS ก่อให้เกิดพิษต่อระบบประสาท ส่งผลให้สร้าง dityrosine ซึ่งจะไปเร่งให้เกิดการรวมกันของ Aβ peptide²⁵

การศึกษามากมายได้พบว่าผลของ oxidative stress จะส่งผลต่อความเสื่อมของเซลล์ประสาทในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ (รูปที่ 1) ซึ่งสามารถอธิบายเพิ่มเติมได้ดังนี้

การเพิ่มของ lipid peroxidation ในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ โดยเฉพาะ temporal lobe³⁰ ผลผลิตที่เกิดจาก oxidative stress ได้แก่ 4-hydroxy-2,3-nonenal (HNE), acrolein, malondialdehyde และ F2-isoprostanes HNE จะปรับเปลี่ยนโปรตีน ส่งผลให้เกิดการยับยั้ง neuronal glucose and glutamate transporters, ยับยั้ง Na-K ATPase, กระตุ้น kinase และทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis เนื่องจาก HNE จะเป็นพิษต่อเซลล์ประสาท ทำให้การทำงานของเมมเบรนโปรตีนเสีย และทำให้ neuronal glutamate transporters เสียหาย นำไปสู่การทำลายประสาทในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์³¹

การออกซิเดชันของโปรตีนโดยอนุมูลอิสระอาจมีบทบาทในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ด้วยเช่นกัน พบว่า hydrazide-reactive protein carbonyl เป็นตัวที่ชีวเคมีเชื่อว่าโปรตีนถูกทำลายโดยออกซิเดชันหรือไม่ จากการศึกษาพบว่าจะมีการเพิ่มขึ้นของ protein carbonyls ในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์และใน NFTs การออกซิเดชันของโปรตีนในสมองอาจใช้เอนไซม์ที่ทำให้เกิดวิกฤตต่อการทำงานของเซลล์ประสาทและ glial function เอนไซม์ดังกล่าว คือ glutamine synthetase และ creatine kinase การเกิดออกซิเดชันของเอนไซม์ glutamine synthetase เป็นสาเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ glutamate และเพิ่ม excitotoxicity ในขณะที่ creatine kinase เป็นสาเหตุทำให้ลดพลังงานการเมตาบอลิซึมในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์³²

มีหลายการศึกษาได้แสดงให้เห็นว่ามีการเพิ่มขึ้นของ DNA ที่ถูกทำลายเนื่องจากออกซิเดชันในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ โดยที่ hydroxyl radicals ไปกระทำต่อ DNA พบว่าในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ROS ในสมองจะชักนำให้เกิด calcium influx ผ่านทาง glutamate receptors และกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทาง excitotoxic นำไปสู่การตายของเซลล์ การออกซิเดชันของ DNA และ RNA จะเด่นชัดโดยมีการเพิ่มขึ้นของ 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8OHdG) และ 8-hydroxyguanosine (8OHD) ซึ่งเครื่องบ่งชี้เหล่านี้มีเฉพาะที่ใน Aβ plaques และ NFTs การเพิ่มขึ้นของระดับการแตกหักของสาย DNA พบในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์^{31,32}



รูปที่ 1 ผลของ oxidative stress ต่อการเกิดทำลายเซลล์ในการเกิดความเสื่อมของเซลล์ประสาทในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

พบว่า oxidative stress สัมพันธ์กับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ทั้งสองรูปแบบ นั่นคือใน sporadic Alzheimer's disease จะพบว่า oxidative stress จะเพิ่ม γ-secretase activity และมีการเพิ่ม expression ของ β-secretase ที่ถูกเหนี่ยวนำโดย oxidative stress ซึ่งถูกควบคุมโดย γ-secretase และสัมพันธ์กับอายุ ส่งผลให้เพิ่ม Aβ production ส่วนใน familial early Alzheimer's disease นั้น พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน²⁵ น่าจะเป็นผลจาก oxidative stress ทำให้เกิด DNA oxidation ส่งผลต่อ gene expression ทำให้เกิดการสะสมของ Aβ

จากที่กล่าวมานี้ แสดงให้เห็นว่าอนุมูลอิสระที่มีมากเกินไปจนเกิด oxidative stress มีผลต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ มีการสูญเสียการทำงานของเซลล์ประสาท การตายของเซลล์ประสาทและความเสื่อมของเซลล์ประสาท ดังนั้นการได้รับสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants) ซึ่งเป็นสารที่ช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิด ROS อาจส่งผลลดการเกิด oxidative stress ได้ สารต้านอนุมูลอิสระดังกล่าว ได้แก่ วิตามินอี (α -tocopherol), วิตามินซี (ascorbic acid), β -carotene, flavonoids และ phenolic compounds การได้รับในระดับสูงอาจช่วยลดการดำเนินไปของโรคอัลไซเมอร์ รวมทั้งช่วยชะลอการเกิดและการเพิ่มความรุนแรงของโรคได้ แม้ว่าจะไม่สามารถรักษาโรคนี้ให้หายขาดก็ตาม การได้รับสารต้านอนุมูลอิสระอาจเป็นเครื่องมือในการป้องกันเซลล์สมองให้มีความเสี่ยงต่อการเสื่อมของเซลล์ประสาทให้น้อยลง

บทสรุป

อนุมูลอิสระจากกระบวนการต่าง ในการดำเนินชีวิตอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคที่มีการเสื่อมของประสาท โดยมีการเสียสมดุลอันเนื่องมาจากผลผลิตอนุมูลอิสระที่มากเกินไปความสามารถของสารต้านอนุมูลอิสระจะกำจัดได้ รวมทั้งอ็อกซิเจนโมเลกุลที่เสริมให้เกิด ROS ส่งผลให้เกิดภาวะ oxidative stress ถือเป็นปัจจัยสำคัญในพยาธิสภาพของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งเป็นโรคหนึ่งที่มีความเสื่อมของประสาท และเป็นโรคที่เพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น มีลักษณะการสะสมของ neurotoxic form ของ A β peptide ซึ่งเกิดการรวมตัวเป็น amyloid plaques รวมทั้งมี NFTs อันเนื่องจากการรวมกันของ hyperphosphorylated form ของ tau protein ภายในเซลล์ประสาท ทำให้สารอาหารไม่สามารถไปเลี้ยงสมองได้ โดยที่ oxidative stress เป็นเครื่องบ่งชี้ในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับ lipid peroxidation, protein oxidation และทำลาย DNA นอกจากนี้ ยังชักนำให้เกิดความผิดปกติของไมโทคอนเดรียอันเนื่องจากการผลิต ROS มากผิดปกติ ภาวะดังกล่าวจะนำไปสู่การสูญเสียการทำงานของเซลล์ การตายของเซลล์และความเสื่อมของเซลล์ประสาทในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

References

1. Wojtunik-Kulesza KA, Oniszczuk A, Oniszczuk T, Waksmundzka-Hajnos M. The influence of common free radicals and antioxidants on development of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 2016;78:39-49.
2. Kumar K, Kumar A, Keegan RM, Deshmukh R. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 2018;98:297-307.
3. Morathob N, Kanjanakitsakul C, Pannarunothai S, Prajuabmaosom W, Sattayawongthip P. Roles of family members in taking care of Alzheimer's disease patients. *J Nurs Heal Sci* 2012;6(2):122-131. (in Thai)
4. Siritipakorn P. Nurses' roles in caring for elderly people with dementia and the caregivers. *Thai J Nurs* 2014;63(4):12-19. (in Thai)
5. Yowapui P, Wongsri P. Alzheimer's disease patient care. Mahasarakham. Srimahasarakham Nursing College, Praboromarajchanok Institute, Ministry of Public Health, 2015: pp.1-23. (in Thai)
6. Zukowski P, Maciejczyk M, waszkiel D. Sources of free radicals and oxidative stress in the oral cavity. *Arch Oral Biol* 2018;92:8-17.
7. Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes CJ, Valko M. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38(7):592-607.
8. Sonnen JA, Breitner JC, Lovell MA, et al. Free radical-mediated damage to brain in Alzheimer's disease and its transgenic mouse models. *Free Radic Biol Med* 2008;45(3):219-230.
9. Srivastava S, Singh D, Patel S, Singh MR. Role of enzymatic free radical scavengers in management of oxidative stress in autoimmune disorders. *Int J Biol Macromol* 2017;101:502-517.
10. Greene LE, Lincoln R, Cosa G. Spatio-temporal monitoring of lipid peroxyl radicals in live cell studies combining fluorogenic antioxidants and fluorescence microscopy methods. *Free Radic Biol Med* 2018;128:124-136.
11. Losada-Barreiro S, Bravo-Díaz C. Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases. *Eur J Med* 2017;133:379-402.
12. Clancy D, Birdsall J. Flies, worms and the free radical theory of ageing. *Ageing Res Rev* 2013;12:404-412.
13. Waranusantikul P, Thopol S, Paenak J, Kangwanrunsan N, Hanpakpoom S. Antioxidant study of the Crude extracts from *Chromolaena odorata* (L.) King & Robinson. *SDU Res J* 2016;9(2):31-57. (in Thai)
14. Kolaj I, Liyanage SI, Weaver DF. Phenylpropanoids and Alzheimer's disease: A potential therapeutic platform. *Neurochem Int* 2018;120:99-111.
15. Fernández-Albarral JA, Salobar-García E, Martínez-Páramo R, et al. Retinal glial changes in Alzheimer's disease – A review. *J Optom* 2019;12(3):198-207.
16. Colizzi C. The protective effects of polyphenols on Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimers Dement N Y* 2019;5:184–196.
17. Sensi SL, Granzotto A, Siotto M, et al. Copper and zinc dysregulation in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 2018;39(12):1049-1063.
18. Agatonovic-Kustrin S, Kettle C, Morton DW. A molecular approach in drug development for Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 2018;106:553-565.
19. Changtam C. Alzheimer's disease of the elderly with alternative therapy by *Curcuma longa* L. *HCU J Sci Technol* 2560;3(2):88-101.

20. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collinet F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol* 2018;14:450-464.
21. Depypere H, Vierin A, Weyers S, Sieben A. Alzheimer's disease, apolipoprotein E and hormone replacement. *Maturitas* 2016;94:98-105.
22. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: A review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement* 2014;10(3 suppl):S122-S145.
23. Masoumi J, Abbasloui M, Parvan R, et al. Apelin a promising target for Alzheimer disease prevention and treatment. *Neuropeptides* 2018;70:76-86.
24. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep* 2015; 67:195-203.
25. Guglielmo M, Giliberto L, Tamagno E, Tabaton M. Oxidative stress mediates the pathogenic effect of different Alzheimer's disease risk factors. *Front Aging Neurosci* 2010;3:1-8.
26. Potikanond S, Sangdee C. Risk reduction of Alzheimer's disease by coffee and caffeine. *Thai J Pharmacol* 2013;35(1):21-40.
27. Sangubotla R, Kim J. Recent trends in analytical approaches for detecting neurotransmitters in Alzheimer's disease. *Trends Anal Chem* 2018;105:240-250.
28. Madeo J, Elsayad C. The role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2013;3:1-5.
29. Glau VV, An SSA, Hulme JP. Mitochondrial therapeutic interventions in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2018;395:62-70.
30. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):621S-629S.
31. Gella A, Durany N. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Cell Adhes Migr* 2009;3:88-93.
32. Markesbery WR. The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:1449-1452.