



วารสาร ไทยไกลชื่อย่อฉบับ

ปีที่ 3 ฉบับเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2549 (หน้า 1-15)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



ยาด้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งไซคลินดีเพนเดนท์ไคเนส (Cyclin-dependent kinases inhibitors)

รหัส 1-000-SPU-000-0607-01

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2551

สรยุทธ์ จันทรมหเสถียร

ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายกระบวนการต่างๆ ในระดับโมเลกุลที่เกิดขึ้นในวัฏจักรเซลล์ได้
2. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนในกลุ่ม retinoblastoma (Rb) และเอนไซม์ cyclin-dependent kinases (CDKs) กับการเกิดโรคมะเร็งได้
3. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของ flavopiridol และ UCN-01 ได้
4. บอกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและผลไม่พึงประสงค์ของ flavopiridol และ UCN-01 ได้
5. อธิบายกลไกการเกิดผลไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ flavopiridol และ UCN-01 ได้

บทคัดย่อ

เซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่สามารถเพิ่มจำนวนได้อย่างรวดเร็ว เพราะเซลล์มะเร็งสามารถผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้โดยอิสระ การผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ของเซลล์มะเร็ง ต้องอาศัยการกระตุ้นจากเอนไซม์ cyclin-dependent kinases (CDKs) ดังนั้น การยับยั้งการทำงานของ CDKs จึงมีผล ทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้ ยาด้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs มี 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยตรง เช่น flavopiridol และยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยอ้อม เช่น UCN-01 จากการศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol และ UCN-01 ในทางคลินิกพบว่า flavopiridol เป็นยาที่มี

ศักยภาพในการรักษาโรคมะเร็งเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น ส่วน UCN-01 เป็นยาที่มีแนวโน้มว่าจะนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งได้ ในแง่ของผลไม่พึงประสงค์ พบว่า flavopiridol และ UCN-01 มีผลไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงเมื่อเทียบกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นที่มีใช้ในปัจจุบัน

คำสำคัญ:

cell cycle, cyclin-dependent kinase inhibitor, flavopiridol, UCN-01

บทนำ

โรคมะเร็ง (cancer) เป็นโรคร้ายแรงที่เกิดขึ้นได้กับคนทุกเพศ ทุกวัย และทุกอวัยวะ ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา คงไม่มีใครปฏิเสธได้ว่าโรคมะเร็งได้คร่าชีวิตมนุษย์ไปเป็นจำนวนมาก โรคมะเร็งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของการเพิ่มจำนวน (proliferation) ของเซลล์ เซลล์จึงสามารถเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโตได้อย่างไม่หยุดยั้ง วิธีรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันมี 4 วิธี คือ วิธีใช้ยา วิธีศัลยกรรม วิธีฉายรังสี และวิธีสร้างเสริมภูมิคุ้มกัน การรักษาโรคมะเร็งให้ได้ผลเป็นที่น่าพอใจนั้น ต้องเลือกใช้วิธีที่เหมาะสมโดยพิจารณาจากชนิดของโรคมะเร็งและระยะของโรคมะเร็งที่ตรวจพบ ยาต้านมะเร็งเป็นยาที่มีฤทธิ์ทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ มะเร็ง ปัจจุบันมียาต้านมะเร็งอยู่หลายชนิด ตัวอย่างเช่น ยาที่ทำปฏิกิริยาแอลคิลเลชันกับสารอื่น (alkylating agents) ยาต้านเมแทบอลิต์ (antimetabolites) และยาพวกฮอร์โมน แต่ยาเหล่านี้มีพิษค่อนข้างสูง และเซลล์มะเร็งมักเกิดการดื้อยา (resistance) หลังจากที่ใช้ยาไประยะหนึ่ง ดังนั้น นักวิทยาศาสตร์จึงพยายามพัฒนายาต้านมะเร็งชนิดใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากยาชนิดเดิม เพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิผลในการรักษาสูงขึ้น และมีผลไม่พึงประสงค์น้อยลง

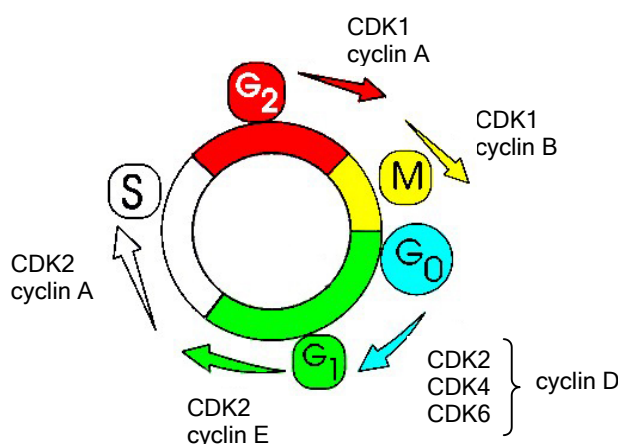
การเพิ่มจำนวนของเซลล์เป็นกระบวนการที่มีความสัมพันธ์กับวัฏจักรเซลล์ (cell cycle) อย่างใกล้ชิด ดังนั้น วัฏจักรเซลล์จึงเป็นเป้าหมายสำคัญอย่างหนึ่งของการพัฒนายาต้านมะเร็ง ตัวจักรสำคัญที่มีหน้าที่ควบคุมวัฏจักรเซลล์คือ เอนไซม์ที่มีชื่อว่า ไซคลินดีเพนเดนทไคเนส (cyclin-dependent kinases [CDKs]) เอนไซม์ชนิดนี้ถูกกระตุ้นให้ทำงานโดยโปรตีนชนิดหนึ่งคือ cyclin และถูกยับยั้งให้ทำงานโดยโปรตีนอีกชนิดหนึ่งคือ CDK inhibitors (CDKIs) การกระตุ้น CDKs โดย cyclin มีผลทำให้เซลล์ที่กำลังอยู่ในวัฏจักรเซลล์สามารถผ่านจากระยะหนึ่ง (phase) ไปสู่อีกระยะหนึ่งของวัฏจักรเซลล์ได้ ส่วนการยับยั้ง CDKs โดย CDKIs มีผลทำให้เซลล์ที่กำลังอยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะใดระยะหนึ่งของวัฏจักรเซลล์ จากบทบาทของ CDKs ตามที่ได้กล่าวมานี้ ทำให้ตั้งสมมติฐานได้ว่า เซลล์มะเร็งอาจมีกำเนิดมาจากเซลล์ใดเซลล์หนึ่งในร่างกายที่ cyclin ทำงานมากเกินไป หรือ CDKIs ทำงานน้อยเกินไป เซลล์นั้นจึงผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ และเพิ่มจำนวนได้เร็วกว่าเซลล์ปกติ จนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง

ไปในที่สุด ดังนั้น ถ้าเราสามารถพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs และ cyclin ได้ เราก็น่าจะประสบความสำเร็จในการควบคุมหรือรักษาโรคมะเร็งได้เช่นกัน¹

ในการศึกษาและทำความเข้าใจเกี่ยวกับยาด้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs นั้น จำเป็นต้องมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับวัฏจักรเซลล์ ดังนั้น บทความนี้จะกล่าวถึงวัฏจักรเซลล์ในประเด็นที่สำคัญก่อน จากนั้นจึงกล่าวถึงยาด้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs

วัฏจักรเซลล์

วัฏจักรเซลล์ หมายถึง กลไกที่เซลล์เพิ่มขนาดและแบ่งเซลล์ออกเป็น 2 เซลล์ วัฏจักรเซลล์ทั่วไปประกอบด้วย 4 ระยะ คือ ระยะ G_1 (G = gap), S (S = synthesis), G_2 และ M (M = mitosis)² ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 วัฏจักรเซลล์ซึ่งถูกควบคุมโดย cyclin-dependent kinases (CDKs) และ cyclin ชนิดต่างๆ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

วัฏจักรเซลล์เริ่มขึ้นเมื่อเซลล์ปกติของร่างกายที่อยู่ในระยะพัก (G_0) ได้รับสัญญาณกระตุ้นให้มีการแบ่งเซลล์จากสารบางชนิด เช่น สารพวก growth factor สัญญาณดังกล่าวจะกระตุ้นให้เซลล์ที่อยู่ในระยะ G_0 เข้าสู่ระยะ G_1 ซึ่งเป็นระยะที่เซลล์เตรียมสภาพของเซลล์ให้พร้อมสำหรับกระบวนการถ่ายแบบดีเอ็นเอ (DNA replication) ที่จะเกิดขึ้นในระยะ S หลังจากกระบวนการถ่ายแบบดีเอ็นเอในระยะ S สิ้นสุดลง เซลล์จะผ่านเข้าสู่ระยะ G_2 ซึ่งเป็นระยะที่เซลล์ตรวจสอบความถูกต้องของดีเอ็นเอที่เซลล์สังเคราะห์ขึ้นใหม่ และทำการซ่อมแซม (repair) ดีเอ็นเอส่วนที่มีความบกพร่องให้สมบูรณ์ก่อนที่เซลล์จะแบ่งออกเป็น 2 เซลล์ในระยะ M เซลล์ใหม่ 2 เซลล์ที่เกิดขึ้นนี้ อาจเข้าสู่วัฏจักรเซลล์อีกครั้ง หรืออาจออกจากวัฏจักรเซลล์ไปเป็นเซลล์ที่อยู่ในระยะพัก (G_0) ที่พร้อมจะกลับเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้ทุกเวลาหากได้รับสัญญาณกระตุ้นให้มีการแบ่งเซลล์²

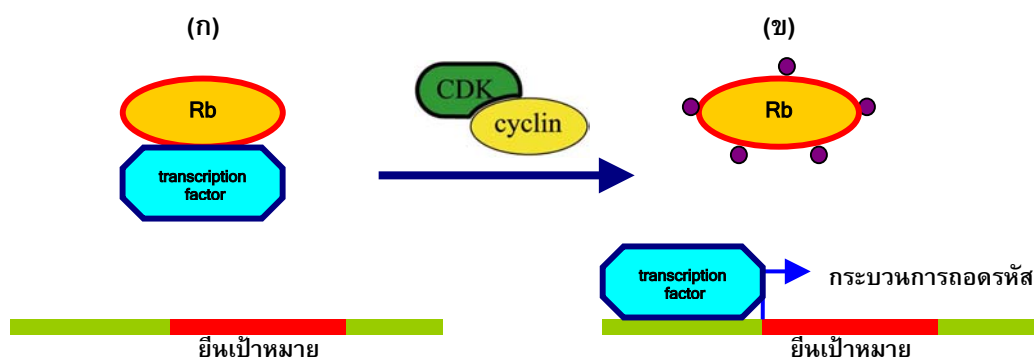
จากกลไกการทำงานของวัฏจักรเซลล์ดังกล่าว จะเห็นว่า กระบวนการแบ่งเซลล์จะเกิดขึ้นได้ก็ต่อเมื่อเซลล์สามารถเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ และผ่านจากระยะหนึ่งเข้าสู่อีกระยะหนึ่งของวัฏจักรเซลล์ได้อย่างต่อเนื่อง หากเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะใดระยะหนึ่งของวัฏจักรเซลล์ กระบวนการแบ่งเซลล์จะเกิดขึ้นไม่ได้ การผ่านเข้าสู่ระยะต่างๆ ของเซลล์ที่กำลังอยู่ในวัฏจักรเซลล์ ต้องอาศัยแรงผลักดันจากเอนไซม์ในกลุ่ม cyclin-dependent kinases (CDKs) ในปัจจุบันพบว่า มี CDKs อยู่ 12 ชนิด ได้แก่ CDK1 ถึง CDK12⁴ แต่ CDKs ชนิดที่มีบทบาทสำคัญในวัฏจักรเซลล์คือ CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7 และ CDK8⁵ CDKs เป็นเอนไซม์ที่ไม่สามารถทำงานได้ในสภาวะปกติ ก่อนที่ CDKs จะสามารถทำงานได้นั้น CDKs ต้องผ่านกระบวนการ 2 กระบวนการ กระบวนการแรก CDKs ต้องจับกับโปรตีนชนิดหนึ่งที่มีชื่อว่า cyclin ได้สารเชิงซ้อน CDKs/cyclins ในขณะนี้พบว่า มี cyclin อยู่อย่างน้อย 15 ชนิด ได้แก่ cyclin A ถึง cyclin T⁶ แต่ cyclin ชนิดที่มีบทบาทในวัฏจักรเซลล์คือ cyclin A, cyclin B, cyclin C, cyclin D (1-3), cyclin E และ cyclin H⁵ กระบวนการที่สอง CDKs ที่จับอยู่กับ cyclin ต้องถูกกระตุ้นโดยเอนไซม์ CDK-activating kinase (CAK) ซึ่งเป็นสารเชิงซ้อนที่เกิดจากการจับกันระหว่าง CDK7, cyclin H และ MAT1 ปฏิกริยาที่ CAK ใช้ในการกระตุ้น CDKs ชนิดอื่นๆ คือ ปฏิกริยาเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้แก่ CDKs ที่จับอยู่กับ cyclin⁷ หลังจาก CDKs/cyclins ทำงานเสร็จสิ้นลง CDKs/cyclins จะถูกโปรตีนอีกกลุ่มหนึ่งที่มีชื่อว่า CDK inhibitors (CDKIs) ยับยั้งมิให้ทำงานได้อีกต่อไป ปัจจุบันพบว่า มี CDKIs อยู่ 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ CDKIs ประเภท INK4 เช่น p16^{INK4a}, p15^{INK4b}, p18^{INK4c}, p19^{INK4d} และ CDKIs ประเภท Cip/Kip เช่น p21^{Cip1}, p27^{Kip1} และ p57^{Kip2}⁸

การผ่านเข้าสู่ระยะต่างๆ ของเซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์ ต้องอาศัย CDKs และ cyclin ที่มีความจำเพาะต่อวัฏจักรเซลล์ในระยะนั้นๆ เมื่อเซลล์ที่อยู่ในระยะ G₀ ได้รับสัญญาณกระตุ้นให้มีการแบ่งเซลล์ สัญญาณดังกล่าวจะกระตุ้นให้เซลล์สร้าง cyclin D ผ่านทางวิถี Ras/Raf/MAPK¹ ซึ่งจะไม่ขอกล่าวรายละเอียดในที่นี้ cyclin D ที่เซลล์สร้างขึ้นจะจับกับ CDK2, CDK4 และ CDK6 ได้สารเชิงซ้อน CDK2/cyclin D, CDK4/cyclin D และ CDK6/cyclin D ที่ทำหน้าที่ผลักดันให้เซลล์ที่อยู่ในระยะ G₀ เข้าสู่ระยะ G₁ และช่วยให้เซลล์ผ่านครึ่งแรกของระยะ G₁ (รูปที่ 1) หลังจากนั้น CDK2/cyclin E จะช่วยให้เซลล์ผ่านระยะ G₁ ในครึ่งหลังและผลักดันให้เซลล์เข้าสู่ระยะ S ต่อมา CDK2/cyclin A และ CDK1/cyclin A จะขับเคลื่อนให้เซลล์ผ่านระยะ S และ G₂ ตามลำดับ และท้ายที่สุด CDK1/cyclin B จะช่วยให้เซลล์สามารถแบ่งเซลล์ออกเป็น 2 เซลล์ในระยะ M ได้อย่างสมบูรณ์

ถึงแม้ว่า CDKs/cyclins แต่ละชนิดจะมีหน้าที่แตกต่างกันในวัฏจักรเซลล์ แต่ CDKs/cyclins แต่ละชนิดมีกลไกการทำงานที่คล้ายคลึงกัน ในการผลักดันให้เซลล์ผ่านระยะต่างๆ ของวัฏจักรเซลล์นั้น CDKs/cyclins จะเร่งปฏิกริยาเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่โปรตีนในกลุ่ม retinoblastoma (Rb) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการผ่านวัฏจักรเซลล์แต่ละระยะ สมาชิกของโปรตีนในกลุ่ม Rb ได้แก่ โปรตีน pRb, p107 และ p130 ในสภาวะปกติ

โปรตีนในกลุ่ม Rb จะคอยยับยั้งมิให้เซลล์ที่อยู่ในระยะ G_0 เข้าสู่วัฏจักรเซลล์ โดยโปรตีนในกลุ่ม Rb จะจับกับแฟกเตอร์ถอดรหัส (transcription factor)* ของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่เซลล์จำเป็นต้องใช้ในการเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ เช่น แฟกเตอร์ถอดรหัสที่เป็นโปรตีนในกลุ่ม E2F การจับกันระหว่างโปรตีนในกลุ่ม Rb กับแฟกเตอร์ถอดรหัส มีผลทำให้แฟกเตอร์ถอดรหัสไม่สามารถทำงานได้ (รูปที่ 2) ดังนั้น เซลล์ในระยะ G_0 จึงไม่สามารถเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้ เพราะเซลล์ไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีนที่จำเป็นต้องใช้ในการเข้าสู่วัฏจักรเซลล์

เมื่อเซลล์ในระยะ G_0 ได้รับสัญญาณกระตุ้นให้มีการแบ่งเซลล์ CDKs/cyclins ที่เกิดขึ้นในเซลล์จะยับยั้งการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb โดยการเร่งปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่โปรตีนในกลุ่ม Rb ปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตเป็นปฏิกิริยาที่ต้องอาศัยฟอสเฟตจากเอทีพี (ATP, adenosine 5'-triphosphate) โดยเอทีพีจะเข้าไปจับกับ CDKs ตรงตำแหน่งเฉพาะที่ CDKs ใช้จับเอทีพี (ATP-binding site) จากนั้น CDKs/cyclins จะดึงหมู่ฟอสเฟตออกจากเอทีพี แล้วนำหมู่ฟอสเฟตไปเติมให้แก่โปรตีนในกลุ่ม Rb เมื่อโปรตีนในกลุ่ม Rb ได้รับหมู่ฟอสเฟต โปรตีนในกลุ่ม Rb จะสูญเสียความสามารถในการจับกับแฟกเตอร์ถอดรหัส ฉะนั้น แฟกเตอร์



รูปที่ 2 กลไกการทำงานของ CDKs/cyclins (ก) โปรตีนในกลุ่ม Rb จับกับแฟกเตอร์ถอดรหัส (transcription factor) ทำให้แฟกเตอร์ถอดรหัสไม่สามารถทำงานได้ (ข) โปรตีนในกลุ่ม Rb ถูก CDKs/cyclins เร่งปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟต (●) ทำให้แฟกเตอร์ถอดรหัสเป็นอิสระ และเร่งให้ยีนเป้าหมายเกิดกระบวนการถอดรหัสได้

*แฟกเตอร์ถอดรหัส หมายถึง สารที่มีส่วนช่วยให้กระบวนการถอดรหัส (transcription) หรือกระบวนการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอ (RNA) โดยใช้ดีเอ็นเอ (DNA) เป็นแม่แบบสามารถเกิดขึ้นได้ หลังจากกระบวนการถอดรหัสสิ้นสุดลง เซลล์จะสังเคราะห์โปรตีนจากสายอาร์เอ็นเอโดยกระบวนการแปลรหัส (translation)

ถอดรหัสจึงหลุดเป็นอิสระ และสามารถเร่งให้ยีนต่างๆ ที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่เซลล์จำเป็นต้องใช้ในระหว่างที่เซลล์อยู่ในวัฏจักรเซลล์เกิดกระบวนการถอดรหัสได้ ตัวอย่างของโปรตีนเหล่านี้คือ โปรตีน histones, เอนไซม์ thymidylate synthase และเอนไซม์ dihydrofolate reductase เมื่อเซลล์สามารถสังเคราะห์โปรตีนที่จำเป็นต้องใช้ในการเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ และโปรตีนที่จำเป็นต้องใช้ในวัฏจักรเซลล์แต่ละระยะได้ เซลล์ในระยะ G₀ ก็จะเข้าสู่วัฏจักรเซลล์และผ่านระยะต่างๆ ของวัฏจักรเซลล์ได้อย่างสมบูรณ์^{1, 2, 5}

หลังจากที่ CDKs/cyclins ผลักดันให้เซลล์ผ่านระยะต่างๆ ของวัฏจักรเซลล์ และสามารถแบ่งเซลล์ออกเป็น 2 เซลล์แล้ว CDKs/cyclins จะถูกโปรตีนในกลุ่ม CKIs ยับยั้งการทำงาน ดังได้กล่าวข้างต้นแล้วว่า CKIs มี 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ CKIs ประเภท Cip/Kip และ CKIs ประเภท INK4 CKIs ทั้ง 2 ประเภทนี้ยับยั้งการทำงานของ CDKs/cyclins ด้วยกลไกที่แตกต่างกัน กล่าวคือ CKIs ประเภท Cip/Kip ยับยั้งการทำงานของ CDKs/cyclins โดยการจับกับ CDKs/cyclins และปิดกั้น (block) มิให้เอทีพีเข้าไปจับกับ CKIs ตรงตำแหน่งเฉพาะที่ CKIs ใช้จับเอทีพี ส่วน CKIs ประเภท INK4 ยับยั้งการทำงานของ CDKs/cyclins โดยการจับกับ CKIs และเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง (conformation) ของตำแหน่งเฉพาะที่ CKIs ใช้จับ cyclin (cyclin binding site) ทำให้ CKIs ไม่สามารถจับ cyclin ได้ นอกจากนี้ CKIs ประเภท INK4 ยังเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของตำแหน่งเฉพาะที่ CKIs ใช้จับเอทีพี ทำให้เอทีพีมีสัมพรรคภาพ (affinity) ต่อกับ CKIs ต่ำลง¹⁰

จากกลไกการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb และ CDKs/cyclins ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว จะเห็นได้ว่าการยับยั้งการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb โดย CDKs/cyclins เป็นกระบวนการที่มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อการเพิ่มจำนวนของเซลล์ หาก CDKs/cyclins ถูกยับยั้งมิให้ทำงานไม่ว่าจะด้วยสาเหตุใดก็ตาม เซลล์จะไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ ในทางกลับกัน หาก CDKs/cyclins ถูกกระตุ้นให้ทำงานมากขึ้น เซลล์ก็จะเพิ่มจำนวนได้เร็วผิดปกติ

ยาด้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CDKs

จากบทบาทของโปรตีนในกลุ่ม Rb ในการควบคุมวัฏจักรเซลล์ดังกล่าวข้างต้น อาจตั้งสมมติฐานได้ว่า เซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่มีความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb เซลล์มะเร็งจึงสามารถผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้อย่างอิสระ และแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้อย่างไม่หยุดยั้ง สมมติฐานนี้มีความเป็นไปได้ค่อนข้างสูง เพราะมีรายงานว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งส่วนใหญ่มีความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb เนื่องจาก CDKs/cyclins ทำงานมากผิดปกติ หรือ CKIs ทำงานน้อยผิดปกติ¹¹ ด้วยเหตุนี้ CDKs จึงตกเป็นเป้าหมายสำคัญในการพัฒนายาต้านมะเร็งที่นักเภสัชวิทยาให้ความสนใจเป็นอย่างมาก ดังจะสังเกตได้ว่า ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา มีการศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนายาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs กัน

อย่างแพร่หลาย จนทำให้การศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนายาต้านมะเร็งในกลุ่มนี้ รุดหน้าไปถึงการศึกษาวิจัยในระดับคลินิกระยะที่ 2 (phase II clinical trial) ภายในเวลาไม่ถึงทศวรรษ

ยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยตรง (direct) เช่น flavopiridol และยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยอ้อม (indirect) เช่น UCN-01 ดังจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

FLAVOPIRIDOL

Flavopiridol เป็นยาแก้งมะเร็งที่เป็นอนุพันธ์ของ rohitukine ซึ่งเป็นแอลคาลอยด์ (alkaloid) ที่สกัดได้จากพืชพื้นเมืองของประเทศอินเดีย flavopiridol มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs ทุกชนิด (pan-CDK inhibitor) ดังนั้น flavopiridol จึงทำให้เซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะต่างๆ ของวัฏจักรเซลล์

กลไกการออกฤทธิ์

Flavopiridol ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยการจับกับ CDKs ตรงตำแหน่งที่ CDKs ใช้จับกับเอทีพี (ATP-binding site) อีกนัยหนึ่ง flavopiridol ออกฤทธิ์โดยการแย่งเอทีพีจับกับ CDKs ทำให้เอทีพีไม่สามารถจับกับ CDKs ได้ ดังนั้น สารเชิงซ้อน CDKs/cyclins จึงไม่สามารถเร่งปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่โปรตีนในกลุ่ม Rb ได้

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. Flavopiridol มีฤทธิ์ต้านการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (antiproliferative activity) โดยทำให้เซลล์ที่กำลังอยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะ G_1 และ G_2 และทำให้เซลล์ผ่านระยะ S ได้ช้าลง⁵ ฤทธิ์ต้านการเพิ่มจำนวนของเซลล์นี้มีผลมาจากฤทธิ์ที่สำคัญ 3 ประการของ flavopiridol คือ ประการแรก flavopiridol มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK1, CDK2, CDK4 และ CDK6 ซึ่งเป็น CDKs ที่มีบทบาทสำคัญในวัฏจักรเซลล์ ประการที่สอง flavopiridol มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK7 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ CDKs ชนิดอื่นๆ⁵ ประการที่สาม flavopiridol มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK9 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase II^{1, 12} เนื่องจาก RNA polymerase II เป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่สำคัญในกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิด ดังนั้น การยับยั้งการทำงานของ CDK9 จึงเป็นการยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนเหล่านี้ทางอ้อม กระบวนการถอดรหัสที่ได้รับผลกระทบจากฤทธิ์ของ flavopiridol มากที่สุด คือ กระบวนการถอดรหัสจากยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่ควบคุมการเจริญเติบโต และการเพิ่มจำนวนของเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง cyclin D1 และ cyclin D3¹²⁻¹⁴ รวมทั้งกระบวนการถอดรหัสจากยีนที่เป็นแม่แบบในการ

สังเคราะห์โปรตีนที่ควบคุมกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง (apoptosis) เช่น โปรตีน Bcl-2, Bcl-x_L, Mcl-1, XIAP และ survivin^{12, 15}

2. Flavopiridol มีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์ตายเนื่องจากเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ที่อยู่ในระยะ S จะไวต่อการเกิดกระบวนการนี้มากกว่าเซลล์ที่อยู่ในระยะอื่นๆ¹⁵ นอกจากนี้ flavopiridol ยังเหนี่ยวนำให้เซลล์ที่อยู่ในระยะพัก (G₀) ตายเนื่องจากกระบวนการนี้ได้อีกด้วย ดังนั้น flavopiridol จึงเป็นยาที่มีศักยภาพในการรักษาโรคมะเร็ง เนื่องจากเซลล์เนื้องอกที่อยู่บริเวณส่วนในของก้อนเนื้องอกเป็นเซลล์ที่ไม่มีการเพิ่มจำนวน เพราะบริเวณดังกล่าวเป็นบริเวณที่ออกซิเจนแพร่ไปถึงได้น้อย¹⁵ สำหรับกลไกที่ flavopiridol เหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเองนั้น ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ CDKs หรือไม่ แต่สันนิษฐานว่า น่าจะมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ในการยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่ควบคุมกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง ตามที่ได้กล่าวมาแล้ว^{12, 15}

3. Flavopiridol มีฤทธิ์ต้านกระบวนการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic activity)⁵ กระบวนการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) หมายถึง กระบวนการที่เซลล์มะเร็งหลั่งสารบางชนิด เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF) ไปกระตุ้นเซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด (endothelial cells) ของหลอดเลือดที่อยู่ใกล้เซลล์มะเร็ง ให้แบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนมากขึ้นแล้วเคลื่อนตัวแตกแขนงออกจากหลอดเลือดเส้นเดิม กลายเป็นหลอดเลือดเส้นใหม่ที่นำเลือดและสารอาหารไปหล่อเลี้ยงเซลล์มะเร็งโดยตรง สาเหตุที่ทำให้ flavopiridol มีฤทธิ์ต้านกระบวนการสร้างหลอดเลือดนั้น เป็นเพราะ flavopiridol มีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ VEGF ทั้งในเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง โดย flavopiridol ไปยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีน HIF-1 α ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์ VEGF นอกจากนี้ ฤทธิ์ต้านกระบวนการสร้างหลอดเลือดยังมีผลมาจากการตายของเซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด เนื่องจาก flavopiridol สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือดเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเองได้¹⁵

การศึกษาในระดับพรีคลินิก (pre-clinic studies)

จากการศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งของ flavopiridol ในระดับพรีคลินิก โดยการให้ flavopiridol เดี่ยวๆ หรือให้ flavopiridol ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นแก่สัตว์ทดลองที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ ของคน พบว่า flavopiridol สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งของคนได้หลายชนิด เช่น เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก¹⁶⁻¹⁷ เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukaemia)¹⁸ เซลล์มะเร็งปม้ำเหลือง (lymphoma)¹⁸ เซลล์มะเร็งผิวหนังชนิดสควamous เซลล์ที่ศีรษะและคอ (head and neck squamous cell carcinoma)¹⁹ และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon carcinoma)²⁰ นอกจากนี้ ยังพบว่าฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งดังกล่าว

มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลที่สอดคล้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา ตัวอย่างเช่น เซลล์มะเร็งผิวหนังชนิดสความัสเซลล์ที่ศีรษะและคอที่ปลูกถ่ายไว้ในสัตว์ทดลองที่ได้รับ flavopiridol มีปริมาณ cyclin D1 ในเซลล์ต่ำกว่าเซลล์มะเร็งทั่วๆ ไป และมีอัตราการเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเองสูงกว่าเซลล์มะเร็งทั่วๆ ไป¹⁹ ในทำนองเดียวกัน สัตว์ทดลองที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับ flavopiridol มีความหนาแน่นของหลอดเลือดในร่างกายต่ำกว่าในสัตว์ทดลองที่ไม่ได้รับยา แสดงว่ากระบวนการสร้างหลอดเลือดในสัตว์ทดลองที่ได้รับยาเกิดขึ้นน้อยกว่าในสัตว์ทดลองที่ไม่ได้รับยา²⁰

จากการศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์และความเป็นพิษของ flavopiridol ในสัตว์ทดลองพบว่า flavopiridol มีอัตราสารเข้าระบบชีวภาพ (bioavailability) หลังให้ยาทางปากประมาณร้อยละ 20 flavopiridol เป็นยาที่มีเภสัชจลนพลศาสตร์แบบสองห้อง (two compartment model) โดยมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของระยะแพร่กระจาย (distribution phase หรือ α phase) และระยะกำจัด (elimination phase หรือ β phase) เท่ากับ 16.4 และ 201.0 นาที ตามลำดับ flavopiridol ถูกแปลงรูปทางชีวภาพ (biotransformation) ที่ตับโดยปฏิกิริยา glucuronidation และถูกขับออกจากร่างกายทางน้ำดี ยาที่ถูกขับออกทางน้ำดีบางส่วนเข้าสู่การไหลเวียนของลำไส้และตับ (enterohepatic circulation) ค่าการชำระยา (clearance) ของ flavopiridol มีค่าประมาณ 22.6 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัม ความเป็นพิษที่สำคัญของ flavopiridol คือ พิษต่อระบบทางเดินอาหาร และพิษต่อไขกระดูก¹²

การศึกษาในระดับคลินิก (clinical studies)

การศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในระดับคลินิก เริ่มต้นจากการศึกษาประสิทธิผลของยา เมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือด (infusion) เป็นเวลา 72 ชั่วโมง แต่การให้ยาโดยวิธีนี้ให้ผลการรักษาที่ไม่น่าพอใจ ดังนั้น จึงมีการปรับเปลี่ยนรูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาประสิทธิผลของยาเมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1 ชั่วโมง รวมทั้งมีการศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol เมื่อให้ร่วมกับยาด้านมะเร็งชนิดอื่นๆ เพิ่มเติม ปัจจุบันการศึกษาประสิทธิผลในทางคลินิกของ flavopiridol กำลังอยู่ในระยะที่ 2 ของการศึกษาวิจัยยาในระดับคลินิก

การศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol เมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 72 ชั่วโมง ทุก 2 สัปดาห์ ในระยะที่ 1 และระยะที่ 2 ของการศึกษาวิจัยในระดับคลินิกได้เสร็จสิ้นลงแล้ว โดยมีการศึกษาในระยะที่ 1 ทั้งสิ้น 3 การศึกษา และมีการศึกษาในระยะที่ 2 ทั้งสิ้น 4 การศึกษา ผู้ป่วยในการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งไต และมะเร็งปอด รวมแล้วมีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดประมาณ 200 ราย¹⁵ จากการให้ flavopiridol ในขนาด 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน แก่ผู้ป่วยโดยวิธีข้างต้นพบว่า flavopiridol มีประสิทธิผลต่ำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งดังกล่าว ทั้งๆ ที่ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยสูงพอที่จะเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตก

ตายเองได้^{12, 15} ผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดจากการให้ยาในขนาดนี้คือ อาการท้องร่วง และอาการล้า (fatigue)¹⁵ ทั้งนี้ อาการท้องร่วงน่าจะมีสาเหตุมาจากการที่ flavopiridol มีฤทธิ์กระตุ้นให้เนื้อเยื่อบุผิว (epithelial) ของลำไส้หลังคลอดโรคมามากขึ้น¹²

เนื่องจาก flavopiridol ในขนาด 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน มีประสิทธิผลต่ำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง ดังนั้น จึงมีผู้ทำการศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol เมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 72 ชั่วโมง ทุก 2 สัปดาห์ โดยปรับขนาดยาให้สูงขึ้นเป็น 78 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน และให้ cholestyramine ร่วมกับ loperamide เพื่อป้องกันอาการท้องร่วงที่อาจเกิดขึ้น ผลการศึกษาปรากฏว่า การเพิ่มขนาดยาไม่ได้ทำประสิทธิผลของยาสูงขึ้นมากนัก แต่กลับทำให้ผู้ป่วยได้รับผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในขนาดสูง คือ ความดันเลือดต่ำ และเกิดกลุ่มอาการอักเสบที่เรียกว่า proinflammatory syndrome ซึ่งประกอบด้วยอาการไข้ ล้า และปวดบริเวณที่เป็นมะเร็ง ปัจจุบันยังไม่ทราบว่า flavopiridol ทำให้เกิดกลุ่มอาการอักเสบนี้ได้อย่างไร แต่ก็พอจะตั้งสมมติฐานได้ว่า flavopiridol อาจมีผลต่อการสังเคราะห์ไซโตไคน์ (cytokines) เพราะการศึกษาเบื้องต้นพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ flavopiridol มีระดับ interleukin-6 (IL-6) สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา¹²

การศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในระดับคลินิกอีกรูปแบบหนึ่งคือ การศึกษาประสิทธิผลของยาเมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1 ชั่วโมง สัปดาห์ละ 1, 3 หรือ 5 วัน ทุก 3 สัปดาห์ โดยขนาดยาที่ให้อยู่ในช่วง 12-78 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน การศึกษาประสิทธิผลของยาในรูปแบบนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อปรับขนาดของ flavopiridol ให้มีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งมากยิ่งขึ้น เพราะการให้ยาโดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 72 ชั่วโมง มีประสิทธิผลในทางคลินิกไม่ดีพอ จากการศึกษาในระยะที่ 1 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ดื้อยา (refractory) จำนวน 55 ราย ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา (melanoma) มะเร็งไต มะเร็งปมุน้ำเหลือง มะเร็งเต้านม มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งผิวหนังชนิดสควamous เซลล์ที่ศีรษะและคอ และมะเร็งอื่นๆ พบว่า ขนาดที่เหมาะสมของ flavopiridol สำหรับการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1 ชั่วโมง สัปดาห์ละ 1, 3 และ 5 วัน คือ 62.5, 50 และ 37.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน ตามลำดับ การให้ยาในขนาดนี้สามารถควบคุมอาการของผู้ป่วย 12 ราย (ประมาณร้อยละ 22) ให้คงที่อยู่ได้นาน 3-11 เดือน ผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการให้ยาในขนาดนี้คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง ความดันเลือดต่ำ และกลุ่มอาการอักเสบที่เรียกว่า proinflammatory syndrome ความเป็นพิษที่รุนแรงของยา คือ การเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ซึ่งพบได้เมื่อให้ยาในขนาดที่สูงกว่า 52.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน²¹

การศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol เมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1 ชั่วโมงในระยะที่ 2 เป็นการศึกษาประสิทธิผลของการให้ยาในขนาด 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน สัปดาห์ละ 3 วัน ทุก 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยในการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งปมุน้ำเหลืองจำนวน 28 ราย จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 11) มีการตอบ

สนองต่อยาบ้าง ผู้ป่วยจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 71) มีอาการคงที่อยู่นานประมาณ 3-13 เดือน ส่วนผู้ป่วยอีก 5 ราย (ร้อยละ 18) ไข้ยังไม่ได้ผลเพราะพบว่ามีอาการลุกลามของโรค ผลไม่พึงประสงค์ของ flavopiridol ที่พบในการศึกษานี้คล้ายกันกับผลไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาในระยะที่ 1²²

ในปัจจุบัน การศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol เมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1 ชั่วโมงยังไม่เสร็จสิ้นสมบูรณ์ เพราะยังมีการศึกษาในระยะที่ 1 และระยะที่ 2 อีกหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ อย่างไรก็ตาม จากผลการศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol ไม่ว่าจะให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 72 ชั่วโมง หรือ 1 ชั่วโมงก็ตาม จะเห็นว่า flavopiridol มีประสิทธิภาพค่อนข้างต่ำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเมื่อใช้เดี่ยวๆ ดังนั้น ทิศทางของการศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งจึงมุ่งไปยังการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ flavopiridol ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นๆ ซึ่งในขณะนี้ มีการศึกษาวิจัยในแง่มน้อยอยู่หลายการศึกษา เช่น การศึกษาประสิทธิผลของการใช้ flavopiridol ร่วมกับ trastuzumab ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะที่ 1 และการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ flavopiridol ร่วมกับ paclitaxel ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหาร ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะที่ 2¹⁵ หลังจากที่มีการศึกษาวิจัยต่างๆ ที่กำลังดำเนินอยู่ในขณะนี้เสร็จสิ้นลง เราก็คงจะทราบสถานภาพที่ชัดเจนของ flavopiridol ว่าจะเป็นยาที่มีประโยชน์ในทางคลินิก หรือเป็นเพียงยาที่ฤทธิ์ต้านมะเร็งในห้องปฏิบัติการ

UCN-01

UCN-01 เป็นอนุพันธ์ของ staurosporine ซึ่งเป็นสารที่แยกได้จากอาหารที่ใช้เลี้ยงเชื้อแบคทีเรียสปีชีส์ (species) *Streptomyces* แท้จริงแล้ว UCN-01 เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ protein kinase C (PKC) แต่พบว่า UCN-01 สามารถทำให้เซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะ G₁ ได้เนื่องจาก UCN-01 มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่สำคัญในการผลักดันให้เซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์ผ่านเข้าสู่ระยะ S¹

กลไกการออกฤทธิ์

UCN-01 ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK2 โดยการเหนี่ยวนำให้เซลล์สังเคราะห์ p21^{Cip/Warfl} ซึ่งเป็น CDKIs ตามธรรมชาติในเซลล์ที่ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ CDK2 ดังนั้น UCN-01 จึงมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK2 ทางอ้อม การยับยั้งการทำงานของ CDK2 เกิดขึ้นเนื่องจาก p21^{Cip/Warfl} เร่งปฏิกิริยาดีดหมู่ฟอสเฟต (dephosphorylation) ออกจาก CDK2 ซึ่งหมู่ฟอสเฟตที่ถูกดึงออกไปนี้ เป็นหมู่ฟอสเฟตที่ CDK2 ได้รับจากปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตที่ถูกเร่งโดย CAK เมื่อ CDK2 สูญเสียหมู่ฟอสเฟตไป CDK2 จะไม่สามารถเร่ง

ปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่โปรตีนในกลุ่ม Rb ได้ ด้วยเหตุนี้ โปรตีน Rb จึงจับอยู่กับแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีน ที่เซลล์จำเป็นต้องใช้ในการเข้าสู่ระยะ S ของวัฏจักรเซลล์ นอกจาก UCN-01 จะทำให้เซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะ G₁ แล้ว UCN-01 ยังทำให้เซลล์ที่อยู่ในระยะ G₂ เสียความสามารถในการตรวจสอบความถูกต้องของดีเอ็นเอที่เซลล์สังเคราะห์ขึ้นใหม่ ฉะนั้น เซลล์ที่มีความบกพร่องของดีเอ็นเอจึงผ่านเข้าสู่ระยะ M และเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเองไปในที่สุด สำหรับกลไกระดับโมเลกุลที่ UCN-01 ทำให้เซลล์ที่อยู่ในระยะ G₂ เสียความสามารถในการตรวจสอบความถูกต้องของดีเอ็นเอที่เซลล์สังเคราะห์ขึ้นใหม่นั้น คาดว่ามีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Chk1 kinase ของยา¹

การศึกษาในระดับคลินิก (clinical studies)

จากการศึกษาขนาดที่เหมาะสมและประสิทธิผลของ UCN-01 ในระดับคลินิก ระยะที่ 1 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ดื้อยาจำนวน 47 ราย ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยโรคมะเร็งไต มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา มะเร็งปมุน้ำเหลือง มะเร็งผิวหนังชนิดสควamous เซลล์ที่ศีรษะและคอ และมะเร็งอื่นๆ พบว่า ขนาดที่เหมาะสมของ UCN-01 คือ 42.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน ในการให้ยาครั้งแรก ควรให้ยาโดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 72 ชั่วโมง หลังจากนั้นอีก 4 สัปดาห์ จึงให้ยาซ้ำอีกครั้งในขนาดเดิม แต่ลดระยะเวลาในการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดลงเหลือ 36 ชั่วโมง และให้ยาซ้ำโดยวิธีนี้ทุก 4 สัปดาห์ สาเหตุที่ทำให้สามารถให้ UCN-01 แก่ผู้ป่วยทุก 4 สัปดาห์ได้นั้นเป็นเพราะ UCN-01 มีค่าครึ่งชีวิตในคนยาวนานมาก ผลการศึกษาประสิทธิผลของ UCN-01 พบว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา 1 ราย มีการตอบสนองต่อยาบ้าง และผู้ป่วยโรคมะเร็งปมุน้ำเหลือง 1 รายมีอาการคงที่อยู่นานกว่า 2.5 ปี ผลไม่พึงประสงค์ของ UCN-01 ที่พบเมื่อให้ยาในขนาด 53 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน ได้แก่ ภาวะน้ำตาลสูงในเลือด ภาวะความดันเลือดต่ำ ปวดท้อง ท้องผูก คลื่นไส้ และอาเจียน²³ ทั้งนี้ ภาวะน้ำตาลสูงในเลือดมีสาเหตุมาจากการที่ UCN-01 มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์¹

การศึกษาวิจัย UCN-01 ในระดับคลินิกระยะที่ 1 อีกการศึกษาหนึ่ง เป็นการศึกษาขนาดที่เหมาะสมและประสิทธิผลของ UCN-01 เมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1-3 ชั่วโมง ทุก 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยในการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ดื้อยาจำนวน 24 ราย ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งคอมดลูก (cervix) มะเร็งไต มะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งปอด ผลการศึกษาพบว่า การให้ UCN-01 โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1-3 ชั่วโมง ทุก 4 สัปดาห์ ในครั้งแรก ควรให้ยาในขนาด 95 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และในการให้ยารั้งต่อไป ควรให้ยาในขนาด 47.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร จากผู้ป่วยทั้งหมด 24 ราย มีผู้ป่วยโรคมะเร็งคอมดลูก 1 ราย ที่มีอาการคงที่อยู่นาน 1 ปี ส่วนผู้ป่วยที่เหลือใช้ยาไม่ได้ผลและพบว่าการลุกลามของโรค

ผลไม่พึงประสงค์ของ UCN-01 ที่พบในการศึกษานี้คล้ายกันกับผลไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาแรก²⁴

นอกเหนือจากรายงานการศึกษาวิจัยประสิทธิผลของ UCN-01 ในระดับคลินิก ระยะที่ 1 ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ขณะนี้ ยังมีการศึกษาวิจัยประสิทธิผลของ UCN-01 ในระยะที่ 1 อีกหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ ตัวอย่างเช่น การศึกษาประสิทธิผลของการใช้ UCN-01 ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น เช่น cisplatin, 5-fluorouracil และ fludarabine เป็นต้น

บทสรุป

เซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่มีความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีหน้าที่ควบคุมวัฏจักรเซลล์ ดังนั้น เซลล์มะเร็งจึงสามารถผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้อย่างอิสระ และแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้อย่างไม่หยุดยั้ง ความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb เกิดขึ้นเนื่องจาก CDKs/cyclins ทำงานมากผิดปกติ หรือ CDKIs ทำงานน้อยผิดปกติ ด้วยเหตุนี้ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs จึงสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ เพราะเซลล์มะเร็งไม่สามารถผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้อย่างสมบูรณ์ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs มี 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยตรง เช่น flavopiridol และยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยอ้อม เช่น UCN-01 ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา การศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนา flavopiridol และ UCN-01 สำหรับรักษาโรคมะเร็งมีความคืบหน้าเร็วมาก ขณะนี้ flavopiridol และ UCN-01 กำลังอยู่ในระยะที่ 2 และระยะที่ 1 ของการศึกษาประสิทธิผลของยาในระดับคลินิก ตามลำดับ จากรายงานผลการศึกษาประสิทธิผลของยาทั้ง 2 ชนิดนี้ พอจะสรุปได้ว่า flavopiridol เป็นยาที่มีศักยภาพในการรักษาโรคมะเร็งเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น ส่วน UCN-01 เป็นยาที่มีแนวโน้มว่าจะนำมาใช้ในทางคลินิกได้ ในแง่ของผลไม่พึงประสงค์ ยาทั้ง 2 ชนิดนี้มีผลไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงเมื่อเทียบกับยาต้านมะเร็งที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน ฉะนั้น หากการศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol และ UCN-01 ที่กำลังดำเนินอยู่ในปัจจุบันและที่กำลังจะเกิดขึ้นในอนาคต ชี้ชัดว่ายา flavopiridol และ UCN-01 เป็นยาที่มีประสิทธิผลในการรักษาโรคมะเร็ง flavopiridol และ UCN-01 ก็จะเป็นทางเลือกใหม่ที่น่าสนใจสำหรับการรักษาโรคมะเร็ง

เอกสารอ้างอิง

1. Schwartz GK, Shah MA. Targeting the cell cycle: A new approach to cancer therapy. J Clin Oncol 2005;23(36):9408-21.
2. Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. Molecular biology of the cell 3rd ed. New York: Garland Publishing, 1994:863-910.

3. Centre Francois Baclesse. Cyclines et CDK. (online). Available at <http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/4-division-cellulaire/Divis-8.htm> (29 April 2006).
4. Chen HH, Wang YC, Fann MJ. Identification and characterization of the CDK12/cyclin L1 complex involved in alternative splicing regulation. *Mol Cell Biol* 2006;26(7):2736-45.
5. Sedlacek HH. Mechanisms of action of flavopiridol. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;38(2):139-70.
6. Peng J, Zhu Y, Milton JT, et al. Identification of multiple cyclin subunits of human P-TEFb. *Genes Dev* 1998;12(5):755-62.
7. Kaldis P, Russo AA, Chou HS, et al. Human and yeast Cdk-activating kinases (CAKs) display distinct substrate specificities. *Mol Biol Cell* 1998;9(9):2545-60.
8. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: Positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev* 1999;13(12):1501-12.
9. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science* 1996;274(5293):1672-7.
10. Pavletich NP. Mechanisms of cyclin-dependent kinase regulation: structures of Cdks, their cyclin activators, and Cip and INK4 inhibitors. *J Mol Biol* 1999;287(5):821-8.
11. Senderowicz AM. Small molecule modulators of cyclin-dependent kinases for cancer therapy. *Oncogene* 2000;19(56):6600-6.
12. Senderowicz AM. Flavopiridol: the first cyclin-dependent kinase inhibitor in human clinical trials. *Invest New Drugs* 1999;17(3):313-20.
13. Lam LT, Pickeral OK, Peng AC et al. Genomic-scale measurement of mRNA turnover and the mechanisms of action of the anti-cancer drug flavopiridol. *Genome Biol* 2001;2(10):1-11.
14. Carlson B, Lahusen T, Singh S, et al. Down-regulation of cyclin D1 by transcriptional repression in MCF-7 human breast carcinoma cells induced by flavopiridol. *Cancer Res* 1999;59(18):4634-41.
15. Newcomb EW. Flavopiridol: pleiotropic biological effects enhance its anti-cancer activity. *Anticancer Drugs* 2004;15(5):411-9.
16. Drees M, Dengler WA, Roth T, et al. Flavopiridol (L86-8275): selective antitumor activity *in vitro* and activity *in vivo* for prostate carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 1997;3(2):273-9.

17. Achenbach TV, Muller R, Slater EP. Synergistic antitumor effect of chemotherapy and antisense-mediated ablation of the cell cycle inhibitor p27^{KIP-1}. Clin Cancer Res 2000;6(8):3006-14.
18. Arguello F, Alexander M, Sterry JA. Flavopiridol induces apoptosis of normal lymphoid cells, causes immunosuppression, and has potent antitumor activity *in vivo* against human leukemia and lymphoma xenografts. Blood 1998;91(7):2482-90.
19. Patel V, Senderowicz AM, Pinto D Jr, et al. Flavopiridol, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, suppresses the growth of head and neck squamous cell carcinomas by inducing apoptosis. J Clin Invest 1998;102(9):1674-81.
20. Motwani M, Jung C, Sirotnak FM, et al. Augmentation of apoptosis and tumor regression by flavopiridol in the presence of CPT-11 in Hct116 colon cancer monolayers and xenografts. Clin Cancer Res 2001;7(12):4209-19.
21. Tan AR, Headlee D, Messmann R, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of flavopiridol administered as a daily 1-hour infusion in patients with advanced neoplasms. J Clin Oncol 2002;20(19):4074-82.
22. Kouroukis CT, Belch A, Crump M, et al. Flavopiridol in untreated or relapsed mantle-cell lymphoma: results of a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2003;21(9):1740-5.
23. Sausville EA, Arbuck SG, Messmann R, et al. Phase I trial of 72-hour continuous infusion UCN-01 in patients with refractory neoplasms. J Clin Oncol 2001;19(8):2319-33.
24. Dees EC, Baker SD, O'Reilly S, et al. A phase I and pharmacokinetic study of short infusions of UCN-01 in patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res 2005;11(2 Pt 1):664-71.