



วาระสาร ไทยโกชัยนิพนธ์

ปีที่ 3 ฉบับเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2549 (หน้า 1-18)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



ยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งฮิสโตนดีแอเซทิลเลส (Histone deacetylase inhibitors [HDACIs])

สรายุทธ์ จันทน์มหัสสเกียร

ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0608-03

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 สิงหาคม พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ: 1 สิงหาคม พ.ศ. 2551

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายกลไกระดับโมเลกุลของการดัดแปรโปรตีนฮิสโตนโดยปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิลและปฏิกิริยาดึงหมู่แอเซทิลได้
2. อธิบายผลของการดัดแปรโปรตีนฮิสโตนโดยปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิลและปฏิกิริยาดึงหมู่แอเซทิลที่มีต่อกระบวนการถอดรหัสของยีนได้
3. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างฮิสโตนดีแอเซทิลเลสกับการเกิดโรคมะเร็งได้
4. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของฮิสโตนดีแอเซทิลเลสได้
5. บอกผลไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของฮิสโตนดีแอเซทิลเลสได้

บทคัดย่อ

ฮิสโตนดีแอเซทิลเลส (HDACs) เป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิดที่มีหน้าที่กีดการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ ดังนั้น เซลล์ที่มีระดับของ HDACs สูงผิดปกติ หรือมีการทำงานของ HDACs มากผิดปกติ จึงสามารถแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้เร็วผิดปกติและอาจพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs (HDACIs) เป็นยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดกระบวนการถอดรหัสของ

ยีนที่มีหน้าที่กีดการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ ฉะนั้น ยากลุ่มนี้จึงมีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง จากการศึกษาระดับพรีคลินิกพบว่า HDACIs สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งหลายชนิดของคน แต่การศึกษาระดับคลินิกพบว่า HDACIs มีประสิทธิภาพค่อนข้างต่ำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเมื่อใช้เดี่ยวๆ ในแง่ของผลไม่พึงประสงค์พบว่า HDACIs มีผลไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงเมื่อเทียบกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นที่มีใช้ในปัจจุบัน

คำสำคัญ

มะเร็ง, ยาต้านมะเร็ง, ปฏิกริยาเติมหมู่แอเซทิล, กระบวนการถอดรหัส, ฮิสโตนดีแอเซทิลเลส, ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งฮิสโตนดีแอเซทิลเลส

บทนำ

โรคมะเร็ง (cancer) เป็นโรคที่เกิดขึ้นได้กับทุกอวัยวะของร่างกาย เนื่องจากเซลล์ของอวัยวะนั้นๆ สามารถเพิ่มจำนวน (proliferation) และเจริญเติบโตได้เร็วผิดปกติ จากการศึกษากลไกการเกิดโรคมะเร็งในระดับโมเลกุลพบว่า ความผิดปกติดังกล่าว มีสาเหตุมาจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนของเซลล์ เช่น ยีนมะเร็ง (oncogenes) และยีนกดมะเร็ง (tumor-suppressor genes)^[1] นอกจากนี้ ยังพบว่าความผิดปกติในการเพิ่มจำนวนของเซลล์ อาจมีสาเหตุมาจากความผิดปกติอื่นๆ ที่ไม่ใช่ความผิดปกติของยีน (epigenetics) เช่น ความผิดปกติในการทำงานของเอนไซม์ฮิสโตนดีแอเซทิลเลส (histone deacetylases, HDACs) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทในการควบคุมกระบวนการถอดรหัสของยีน (transcription) ที่มีหน้าที่ควบคุมกระบวนการแบ่งเซลล์ออกเป็น 2 เซลล์ในวัฏจักรเซลล์ (cell cycle) และกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง (apoptosis)^[2] ดังนั้น HDACs จึงเป็นเป้าหมายสำคัญเป้าหมายหนึ่งในการพัฒนายาต้านมะเร็ง ขณะนี้ การพัฒนายาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs กำลังอยู่ในระยะที่ 1 และ 2 ของการศึกษาวิจยาทางคลินิก (clinical trial)

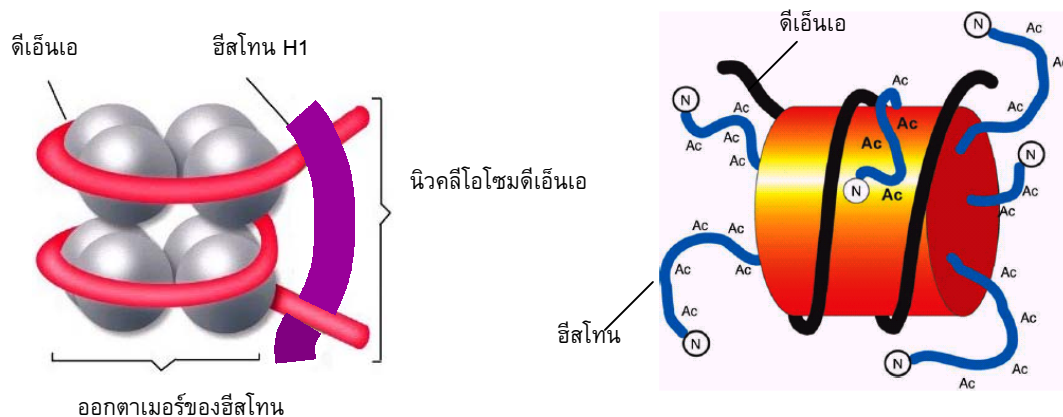
ในการศึกษาและทำความเข้าใจเกี่ยวกับยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs นั้น จำเป็นต้องมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโปรตีนฮิสโตน (histones) และ HDACs ดังนั้น บทความนี้จะกล่าวถึงโปรตีนฮิสโตนและ HDACs ในประเด็นที่สำคัญก่อน จากนั้นจึงกล่าวถึงยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs

ฮิสโตน (histones)

ฮิสโตนเป็นโปรตีนขนาดเล็กที่มีกรดแอมิโน (amino acid) ไลซีน (lysine) และอาร์จินีน (arginine) เป็นองค์ประกอบสำคัญ ในเซลล์ที่มีนิวเคลียสหรือยูแคริโอต (eukaryotes) ฮิสโตนมีหน้าที่จับกับดีเอ็นเอ (DNA) และจัดดีเอ็นเอให้อยู่ในรูปที่สามารถอยู่ภายในนิวเคลียส ซึ่งมีขนาดเล็กเมื่อเทียบกับความยาวของดีเอ็นเอได้ ตัวอย่างเช่น ฮิสโตนช่วยให้ดีเอ็นเอของ

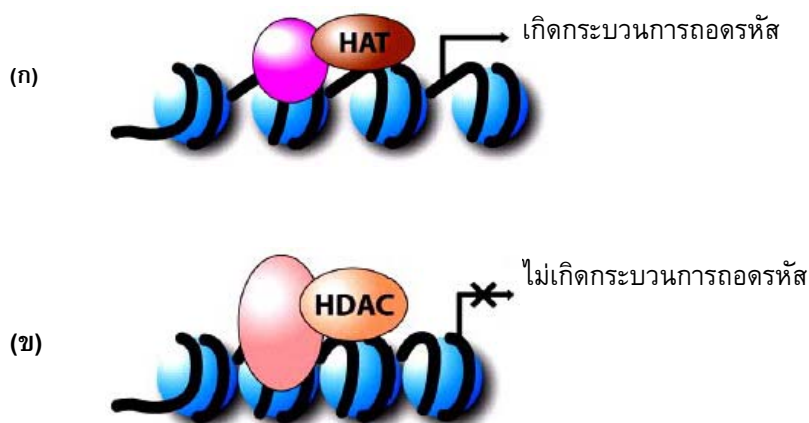
คนซึ่งมีความยาวประมาณ 2 เมตร สามารถอยู่ในนิวเคลียสซึ่งมีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 5-10 ไมโครเมตรได้^[1]

ปัจจุบันพบว่ามียีสโทน้อยอย่างน้อย 5 ชนิด ได้แก่ H1, H2A, H2B, H3 และ H4 โดย H2A, H2B, H3 และ H4 ชนิดละ 2 โมเลกุลจะอยู่รวมกันเป็นออกตาเมอร์ (octamer) ดังแสดงในรูปที่ 1 การจับกันระหว่างออกตาเมอร์ของฮีสโทกับดีเอ็นเอ เป็นการจับกันโดยพันธะทางไฟฟ้า เพราะออกตาเมอร์ของฮีสโตนมีประจุบวก จึงสามารถสร้างพันธะกับดีเอ็นเอซึ่งมีประจุลบได้^[3] ออกตาเมอร์ของฮีสโทกับดีเอ็นเอมีการจัดเรียงตัวในนิวเคลียสคล้ายสายลูกบิด โดยออกตาเมอร์ของฮีสโทแต่ละออกตาเมอร์เปรียบเสมือนลูกบิดแต่ละลูก และดีเอ็นเอเปรียบเสมือนสายร้อยลูกบิด โดยทั่วไป ดีเอ็นเอจะพันรอบออกตาเมอร์ของฮีสโทแต่ละออกตาเมอร์ 1.65 รอบ ซึ่งเทียบเท่าความยาวของดีเอ็นเอ 146 คู่เบส^[1] ส่วนต้นและส่วนปลายของดีเอ็นเอที่พันรอบออกตาเมอร์ของฮีสโทจะถูกยึดโดยโปรตีน H1 เพื่อป้องกันมิให้ดีเอ็นเอเคลื่อนออกจากออกตาเมอร์ของฮีสโท ดีเอ็นเอส่วนที่จับกับ H1 มีความยาว 20 คู่เบส^[1] ดังนั้น จึงมีดีเอ็นเอที่จับกับฮีสโททั้งหมด 166 คู่เบส เรียกสารเชิงซ้อนที่เกิดจากการจับกันระหว่างดีเอ็นเอกับฮีสโทนี้ว่า โครมาโทโซม (chromatosome) แต่ละโครมาโทโซมมีปลายสองข้างของดีเอ็นเอที่ทำหน้าที่เชื่อมแต่ละโครมาโทโซมเข้าด้วยกัน ถ้ารวมความยาวของดีเอ็นเอส่วนนี้กับดีเอ็นเอส่วนที่จับกับฮีสโท จะได้ความยาวของดีเอ็นเอทั้งสิ้นประมาณ 200 คู่เบส^[1] เรียกโครงสร้างทั้งหมดนี้ว่า นิวคลีโอโซม (nucleosome) นิวคลีโอโซมแต่ละนิวคลีโอโซมจะเชื่อมต่อกันเป็นสายยาวคล้ายสายลูกบิด เรียกสายของนิวคลีโอโซมทั้งสายว่า โครมาติน (chromatin) การจัดเรียงดีเอ็นเอกับฮีสโทให้อยู่ในรูปโครมาติน สามารถลดความยาวของดีเอ็นเอได้ประมาณ 6 เท่า^[1] นอกจากนี้ โครมาตินยังมีการม้วนตัวเป็นขด (coil) ทำให้โครมาตินมีความยาวลดลงมากจนสามารถอยู่ในนิวเคลียสได้



รูปที่ 1 (ก) โครงสร้างของนิวคลีโอโซม (ข) โครงสร้างของนิวคลีโอโซมซึ่งแสดงให้เห็นสายของดีเอ็นเอ (เส้นสีดำ) ปลายเอ็น (N-terminal) ของโปรตีนฮีสโท (เส้นสีเทา) และตำแหน่งที่ฮีสโทเกิดปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิล (Ac) (ดัดแปลงรูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4 และ 5 ตามลำดับ)

ฮิสโตนเป็นโปรตีนที่ถูกดัดแปร (modify) โดยปฏิกิริยาต่างๆ ได้ง่าย เช่น ปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิล (acetylation) ปฏิกิริยาเติมหมู่เมทิล (methylation) และปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation)^[6] ปฏิกิริยาการดัดแปรฮิสโตนมักเกิดขึ้นที่กรดแอมิโนที่อยู่บริเวณปลายเอ็น (N-terminal) ของสายโปรตีนที่ยื่นออกมาจากนิวคลีโอโซม (รูปที่ 1 ข) โดยปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิลมักเกิดขึ้นที่กรดแอมิโนไลซีน ส่วนปฏิกิริยาเติมหมู่เมทิลมักเกิดขึ้นที่กรดแอมิโนไลซีนและอาร์จินีน^[7] การดัดแปรฮิสโตนโดยปฏิกิริยาทุกปฏิกิริยาล้วนแล้วแต่มีผลต่อสถานะ (state) ของโครมาติน และการแสดงออกของยีน (gene expression)^[8] แต่ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะการดัดแปรฮิสโตนโดยปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิล ซึ่งเป็นเป้าหมายของการพัฒนายาต้านมะเร็งเท่านั้น



รูปที่ 2 (ก) โครมาตินในสถานะคลายตัวที่สามารถเกิดกระบวนการถอดรหัสได้ (euchromatin) (ข) โครมาตินในสถานะอัดตัวกันแน่นที่ไม่สามารถเกิดกระบวนการถอดรหัสได้ (heterochromatin)
(ดัดแปลงรูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)

การดัดแปรฮิสโตนโดยปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิลส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ฮิสโตน H3 และ H4^[4] โดยมีเอนไซม์ฮิสโตนแอเซทิลทรานสเฟอเรส (histone acetyltransferases, HATs) ช่วยเร่งปฏิกิริยา กล่าวคือ HATs จะดึงหมู่แอเซทิลออกจากแอเซทิลโคเอนไซม์เอ (acetyl coenzyme A) แล้วนำหมู่แอเซทิลไปเติมให้แก่ไลซีนที่อยู่บริเวณปลายเอ็นของฮิสโตน หลังจากที่ได้รับหมู่แอเซทิลแล้ว พันธะทางไฟฟ้าระหว่างฮิสโตนกับดีเอ็นเอจะอ่อนแรงลง เพราะหมู่แอเซทิลทำให้ฮิสโตนมีความเป็นประจุบวกลดลง ดังนั้น ปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิลจึงทำให้โครมาตินคลายตัว (relax) และทำให้แฟกเตอร์ถอดรหัส (transcription factor) ซึ่งเป็นโปรตีนช่วยในกระบวนการถอดรหัสของดีเอ็นเอ สามารถเข้าไปจับกับดีเอ็นเอ และช่วยให้ดีเอ็นเอเกิดกระบวนการถอดรหัสได้ (รูปที่ 2) เรียกโครมาตินที่อยู่ในสถานะคลายตัวนี้ว่า

ยูโครมาติน (euchromatin) อย่างไรก็ตาม ปฏิกริยาเติมหมู่แอเซทิลเป็นปฏิกริยาที่ผันกลับได้ (reversible) เพราะเซลล์มีเอนไซม์ฮิสโตนดีแอเซทิลเลส (histone deacetylases, HDACs) ที่ทำหน้าที่ดึงหมู่แอเซทิลออกจากไลซีนของฮิสโตน (deacetylation) ฮิสโตนจึงกลับไปมีประจุบวกตามปกติ ซึ่งมีผลทำให้โครมาตินอัดตัวกันแน่น (condense) จนแฟกเตอร์ถอดรหัสไม่สามารถเข้าไปจับกับดีเอ็นเอได้ ฉะนั้น กระบวนการถอดรหัสของดีเอ็นเอจึงไม่เกิดขึ้น เรียกโครมาตินที่อยู่ในสถานะอัดตัวกันแน่นว่า เฮเทอโรโครมาติน (heterochromatin)^[9-10]

จากกลไกการทำงานของ HATs และ HDACs ดังกล่าว จะเห็นว่าเอนไซม์ 2 ชนิดนี้มีบทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการถอดรหัสของยีน ปัจจุบันมีรายงานว่า โรคมะเร็งอาจมีสาเหตุมาจากการเสียสมดุลระหว่างการทำงานของ HATs และ HDACs^[11-12] การเสียสมดุลดังกล่าว ทำให้เซลล์สูญเสียความสามารถในการควบคุมกระบวนการถอดรหัสของยีนที่สำคัญเช่น ยีนที่มีหน้าที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนของเซลล์^[13] เซลล์จึงสามารถเพิ่มจำนวนได้อย่างรวดเร็วและพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด

ฮิสโตนดีแอเซทิลเลส (histone deacetylases, HDACs)

HDACs เป็นโปรตีนที่มีหน้าที่ควบคุมกระบวนการถอดรหัสของยีน โดยการดึงหมู่แอเซทิลออกจากฮิสโตน และโปรตีนชนิดอื่นๆ ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการถอดรหัสของยีน การควบคุมกระบวนการถอดรหัสของยีนโดย HDACs อาจเป็นได้ทั้งการควบคุมในเชิงยับยั้งและการควบคุมในเชิงเหนี่ยวนำ (induce) ทั้งนี้ ขึ้นกับว่าหมู่แอเซทิลมีผลกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของโปรตีนนั้นๆ^[3, 14]

HDACs ยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนโดยอาศัยกลไกที่สำคัญ 2 กลไก กลไกแรกคือการดึงหมู่แอเซทิลออกจากฮิสโตน ซึ่งมีผลทำให้โครมาตินอัดตัวกันแน่นจนแฟกเตอร์ถอดรหัสไม่สามารถเข้าไปจับกับดีเอ็นเอได้ ดังที่ได้กล่าวในรายละเอียดมาแล้ว กลไกที่สองคือการดึงหมู่แอเซทิลออกจากโปรตีนชนิดอื่นๆ ที่ทำหน้าที่เป็นแฟกเตอร์ถอดรหัส เช่น p53, E2F, CoRest และ GATA-1^[15-16] แฟกเตอร์ถอดรหัสเหล่านี้สามารถจับกับดีเอ็นเอและกระตุ้นให้เกิดกระบวนการถอดรหัสได้ดีเมื่อได้รับหมู่แอเซทิล^[17] ดังนั้น การดึงหมู่แอเซทิลออกจากแฟกเตอร์ถอดรหัสเหล่านี้ จึงทำให้แฟกเตอร์ถอดรหัสจับกับดีเอ็นเอและกระตุ้นให้เกิดกระบวนการถอดรหัสได้น้อยลง ในทางตรงกันข้าม HDACs สามารถเหนี่ยวนำให้ยีนบางชนิดเกิดกระบวนการถอดรหัส เพราะโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสบางชนิดสามารถจับกับดีเอ็นเอและกระตุ้นให้เกิดกระบวนการถอดรหัสได้ดีเมื่อไม่มีหมู่แอเซทิล^[3, 14] ดังนั้น การดึงหมู่แอเซทิลออกจากแฟกเตอร์ถอดรหัสเหล่านี้ จึงทำให้แฟกเตอร์ถอดรหัสจับกับดีเอ็นเอและกระตุ้นให้เกิดกระบวนการถอดรหัสได้มากขึ้น ตัวอย่างของแฟกเตอร์ถอดรหัสประเภทนี้ คือแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีน Bcl-2, Bcl-x_L และ vascular endothelial growth factor (VEGF)^[9, 14]

ปัจจุบันพบ HDACs ในคนอย่างน้อย 18 ชนิด ได้แก่ HDACs 1-18^[7] หากแบ่ง HDACs เหล่านี้ออกเป็นกลุ่ม (class) ตามโครงสร้าง จะแบ่ง HDACs ได้ 4 กลุ่ม คือ กลุ่ม 1-4^[17] ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 1 HDACs มักจับกับโปรตีนชนิดอื่นๆ ในเซลล์เป็นสารเชิงซ้อนขนาดใหญ่ เช่น สารเชิงซ้อน N-CoR/SMRT และสารเชิงซ้อน Sin3/HDAC สารเชิงซ้อน N-CoR/SMRT เป็นสารเชิงซ้อนที่มี HDAC3 เป็นองค์ประกอบ และทำหน้าที่ดึงหมู่แอเซทิลออกจากปลายเอ็นของฮิสโตน H3^[10] ส่วนสารเชิงซ้อน Sin3/HDAC เป็นสารเชิงซ้อนที่ประกอบด้วยโปรตีน 4 ชนิดคือ RbAp48, RbAp46, HDAC1 และ HDAC2 สารเชิงซ้อนชนิดนี้สามารถจับกับแฟกเตอร์ถอดรหัสหลายชนิด เช่น p53 และทำหน้าที่ดึงหมู่แอเซทิลออกจากแฟกเตอร์-ถอดรหัสเหล่านี้^[10, 16] ปฏิกริยาที่ HDACs กลุ่ม 1 และ 2 ใช้ในการดึงหมู่แอเซทิลคือ ปฏิกริยาการแยกสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) โดยมีไอออนของสังกะสี (Zn^{2+}) ที่อยู่บริเวณตำแหน่งเฉพาะที่ HDACs ใช้เร่งปฏิกริยา (catalytic site) ช่วยเร่งปฏิกริยา^[2]

เนื่องจาก HDACs เป็นโปรตีนที่สามารถยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิดที่มีหน้าที่กีดการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ เช่น ยีนกดมะเร็ง และยีนที่กระตุ้นให้เซลล์เกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง^[13] ฉะนั้น จึงอาจตั้งสมมติฐานได้ว่าเซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่มีระดับของ HDACs สูงผิดปกติ หรือมีการทำงานของ HDACs มากผิดปกติ กระบวนการถอดรหัสของยีนดังกล่าวจึงถูก HDACs ยับยั้งมากผิดปกติ การยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนกดมะเร็ง เช่น ยีน p53 มีผลทำให้เซลล์ไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีน p53 ซึ่งเป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่มีหน้าที่หยุดวัฏจักรเซลล์ (cell cycle arrest) เช่น p21^{WAF1/CIP1} และโปรตีนที่เหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดกระบวนการเซลล์

ตารางที่ 1 กลุ่มของฮิสโตนดีแอเซทิลเลส (HDACs) และคุณสมบัติของ HDACs แต่ละกลุ่ม^[10, 17-18]

กลุ่มของ HDACs	สมาชิกในกลุ่ม	คุณสมบัติ
1	HDAC 1, 2, 3, 8	- โครงสร้างคล้าย RPD3 deacetylase ของยีสต์ - พบในนิวเคลียสของเซลล์ทั่วไป
2	HDAC 4, 5, 6, 7, 9, 10	- โครงสร้างคล้าย HDA1 deacetylase ของยีสต์ - พบในนิวเคลียสและไซโทพลาซึม (cytoplasm) ของเซลล์บางเซลล์
3	SIRT 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	- เป็น HDACs กลุ่มที่แตกต่างจาก HDACs กลุ่มอื่นๆ - โครงสร้างคล้าย SIR2 deacetylase ของยีสต์ - ไม่สามารถดึงหมู่แอเซทิลออกจากฮิสโตน แต่สามารถดึงหมู่แอเซทิลออกจากโปรตีนชนิดอื่นๆ - ไม่ถูกยับยั้งโดยยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs - ยังไม่ทราบบทบาทที่แน่ชัดของ SIRTs ในคน
4	HDAC 11	- มีโครงสร้างคล้าย HDACs กลุ่ม 1 และ 2 - พบเฉพาะในนิวเคลียส

เดี่ยวแตกตายเอง เช่น Fas/Fas ligand^[1, 13] ดังนั้น เซลล์จึงสามารถผ่านวัฏจักรเซลล์และแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้อย่างไม่สิ้นสุด และรอดพ้นจากกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง อันเป็นคุณลักษณะที่เฉพาะของเซลล์มะเร็ง

ในช่วงเวลาที่ผ่านมา มีรายงานการศึกษาวิจัยหลายฉบับที่แสดงให้เห็นว่า โรคมะเร็งในคนมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของ HDACs และปฏิกิริยาการดึงหมู่แอเซทิลออกจากฮิสโตน ตัวอย่างเช่น (1) เซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร^[19-20] และเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก^[21] มีระดับของ HDACs สูงผิดปกติ (2) เซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร^[22-23] และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่^[22] มีระดับของฮิสโตน H4 ที่ได้รับหมู่แอเซทิลน้อยผิดปกติ (3) เซลล์มะเร็งส่วนใหญ่สูญเสียหมู่แอเซทิลที่ไลซีนตำแหน่งที่ 16 ของฮิสโตน H4^[24] นอกจากนี้ ยังพบว่า HDACs มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute promyelocytic leukaemia (APL)^[16-17] ซึ่งเป็นโรคมะเร็งที่มีสาเหตุมาจากการที่เซลล์เม็ดเลือดขาวที่อยู่ในระยะที่มีการเพิ่มจำนวน (proliferating state) หรือ โปรไมโอโลไซต์ (promyelocyte) ถูกยับยั้งมิให้เปลี่ยนสภาพ (differentiation) ไปเป็นแกรนูโลไซต์ (granulocyte)^[1] ดังนั้น เซลล์เม็ดเลือดขาวส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด APL จึงเป็นโปรไมโอโลไซต์ ซึ่งสามารถแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้ตลอดเวลา การยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนสภาพของโปรไมโอโลไซต์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด APL เกิดขึ้นเนื่องจากสารเชิงซ้อนของโปรตีนที่มี HDACs เป็นองค์ประกอบจับกับโปรตีน PML/RAR α ซึ่งเป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่จำเป็นสำหรับกระบวนการเปลี่ยนสภาพของโปรไมโอโลไซต์ไปเป็นแกรนูโลไซต์ ยีนดังกล่าวจึงไม่สามารถเกิดกระบวนการถอดรหัสได้ การศึกษาที่ยืนยันว่า HDACs มีบทบาทในกระบวนการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด APL คือการศึกษาผลของยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs (HDACIs) ต่อการเปลี่ยนสภาพของโปรไมโอโลไซต์ของผู้ป่วย APL ซึ่งพบว่า HDACIs สามารถทำให้โปรไมโอโลไซต์ของผู้ป่วย APL เปลี่ยนสภาพไปเป็นแกรนูโลไซต์ได้ทั้งในการศึกษาแบบนอกกาย (in vitro) และแบบในกาย (in vivo)^[16-17]

จากบทบาทของ HDACs กับกระบวนการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ดังกล่าวข้างต้น จะเห็นว่า ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs น่าจะเป็นยาที่มีศักยภาพในการควบคุมหรือรักษาโรคมะเร็ง เพราะการยับยั้งการทำงานของ HDACs มีผลเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิดที่มีหน้าที่กีดการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ และยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนอีกหลายชนิดที่มีหน้าที่สนับสนุนการเพิ่มจำนวน และการเจริญเติบโตของเซลล์ ขณะนี้ การศึกษาพัฒนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs กำลังอยู่ในระยะที่ 1 และ 2 ของการศึกษาวิจัยยาทางคลินิก

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs (HDAC inhibitors, HDACIs)

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs (HDACIs) มีหลายชนิด ยาบางชนิดเป็นสารธรรมชาติ เช่น depsipeptide (FK-228), apicidin, trichostatin A (TSA) และ sodium butyrate ในขณะที่ยาอีกหลายชนิดเป็นยาที่ได้จากการสังเคราะห์ เช่น suberoyl anilide hydroxamic acid (SAHA), sodium phenylbutyrate, cyclic hydroxamic acid-containing peptides (CHAPs) และ sodium valproate ถ้าแบ่งยาเหล่านี้ออกเป็นกลุ่มตามโครงสร้างทางเคมี (รูปที่ 3) จะแบ่ง HDACIs ได้เป็น 6 กลุ่มใหญ่คือ^[14, 25]

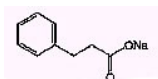
1. กลุ่ม carboxylates เช่น sodium phenylbutyrate, valproic acid, sodium butyrate และ pivaloyloxymethyl butyrate (pivanex หรือ AN-9)
2. กลุ่ม hydroxamic acids เช่น suberoyl anilide hydroxamic acid (SAHA), pyroxamide, LAQ824, PDX101, trichostatin A (TSA) และ tubacin
3. กลุ่ม benzamides เช่น MS-275 และ N-acetyl dinaline (CI-994)
4. กลุ่ม epoxyketones เช่น 2-amino-8-oxo-9,10-epoxydecanoic acid (AOE) และ trapoxin (TPX)
5. กลุ่ม cyclic peptides เช่น depsipeptide (FK-228) และ apicidin
6. กลุ่ม hybrid molecules เช่น cyclic hydroxamic acid-containing peptides (CHAPs)

HDACIs ทุกชนิดมีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs กลุ่ม 1, 2 และ 4 แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs กลุ่ม 3^[14] HDACIs ที่กำลังอยู่ในระยะที่ 1 และ 2 ของการศึกษาวิจัยยาทางคลินิก ได้แก่ sodium phenylbutyrate, pivanex, valproic acid, SAHA, pyroxamide, LAQ824, PDX101, MS-275, CI-994 และ depsipeptide^[25]

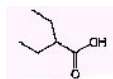
กลไกการออกฤทธิ์

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกระดับโมเลกุลที่แน่ชัดที่ HDACIs ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs แต่คาดว่า HDACIs แต่ละกลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้ง HDACs ด้วยกลไกที่แตกต่างกัน^[18] ตัวอย่างเช่น HDACIs ในกลุ่ม hydroxamic acids ออกฤทธิ์ยับยั้ง HDACs แบบผันกลับได้ (reversible) โดยการจับกับไอออนของสังกะสี (Zn^{2+}) ที่อยู่บริเวณตำแหน่งเฉพาะที่ HDACs ใช้เร่งปฏิกิริยา ทำให้ไอออนของสังกะสีไม่สามารถเร่งปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของหมู่แอเซทิลได้^[2, 14] ส่วน HDACIs ในกลุ่ม epoxyketones ออกฤทธิ์ยับยั้ง HDACs แบบผันกลับไม่ได้ (irreversible) โดยการสร้างพันธะโคเวเลนต์ (covalent) กับไอออนของสังกะสีหรือกรดแอมิโนที่อยู่บริเวณตำแหน่งเฉพาะที่ HDACs ใช้เร่งปฏิกิริยา^[2, 16] สำหรับ depsipeptide ซึ่งเป็น HDACIs ในกลุ่ม cyclic peptides ต้องถูกรีดิวซ์ (reduced) ภายในเซลล์เป็นสารพวก sulfhydryl ก่อน จึงจะสามารถจับกับไอออนของสังกะสีที่อยู่บริเวณตำแหน่งเฉพาะที่ HDACs ใช้เร่งปฏิกิริยาได้^[14]

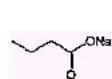
(1) Carboxylates



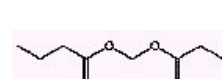
sodium phenylbutyrate



valproic acid

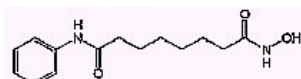


sodium butyrate

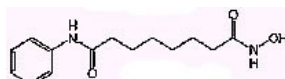


pivaloyloxymethyl butyrate

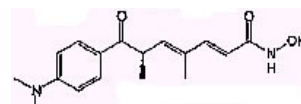
(2) Hydroxamic acids



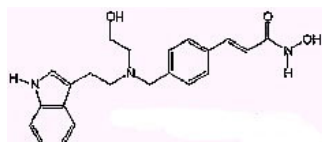
suberoyl anilide hydroxamic acid
(SAHA)



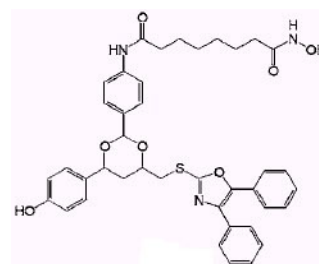
pyroxamide



trichostatin A (TSA)

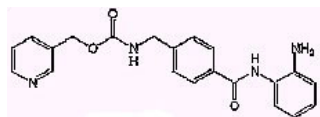


LAQ824

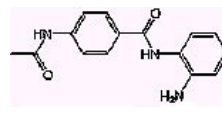


tubacin

(3) Benzamides

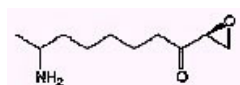


MS-275

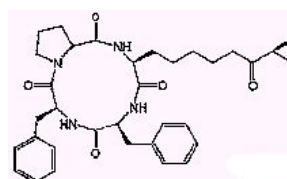


N-acetyl dinaline (CI-994)

(4) Epoxyketones

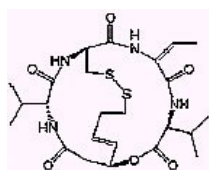


2-amino-8-oxo-9,10-epoxydecanoic acid (AOE)

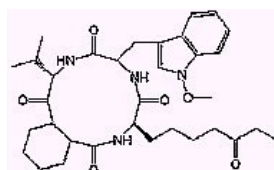


trapoxin (TPX)

(5) Cyclic peptides

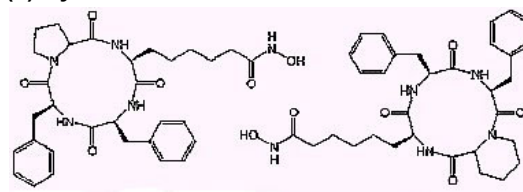


depsipeptide (FK-228)



apicidin

(6) Hybrid molecules



CHAP31

CHAP50

รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของ HDACIs กลุ่มต่างๆ (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ HDACIs มีผลมาจากฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำและยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนชนิดต่างๆ ในทางทฤษฎี HDACIs น่าจะเหนี่ยวนำให้ยีนทุกชนิดที่ถูก HDACs กดกระบวนการถอดรหัส สามารถเกิดกระบวนการถอดรหัสได้ แต่จากการศึกษาพบว่า HDACIs สามารถเหนี่ยวนำให้ยีนที่ถูก HDACs กดกระบวนการถอดรหัสประมาณร้อยละ 2-5 เกิดกระบวนการถอดรหัสได้เท่านั้น^[25] ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะสถานะของโครมาตินและกระบวนการถอดรหัสของยีน ไม่ได้ถูกควบคุมโดยปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิลให้แก่ฮิสโตน หรือโปรตีนชนิดอื่นที่ทำหน้าที่เป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสแต่เพียงอย่างเดียว แต่ยังถูกควบคุมโดยปฏิกิริยาอื่นๆ อีกหลายปฏิกิริยา เช่น ปฏิกิริยาเติมหมู่เมทิล (methylation) และปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้แก่ฮิสโตน^[2]

HDACIs เป็นยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายประการ สำหรับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านมะเร็งของ HDACIs มีผลมาจากฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำและยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนที่มีหน้าที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ ดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไปนี้

1. ฤทธิ์ต้านการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (antiproliferative activity)

การที่เซลล์จะเพิ่มขนาดและแบ่งเซลล์เป็น 2 เซลล์ได้นั้น เซลล์ต้องผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ ซึ่งประกอบด้วยระยะต่างๆ 4 ระยะคือ G₁, S, G₂ และ M ตามลำดับ ระยะ S เป็นระยะที่เซลล์เกิดกระบวนการถ่ายแบบดีเอ็นเอ (DNA replication) ในขณะที่ระยะ M เป็นระยะที่เซลล์แบ่งเซลล์ออกเป็น 2 เซลล์ (mitosis) ส่วนระยะ G₁ และ G₂ เป็นช่วงว่าง (gap) 2 ช่วงที่แยกระยะ S และ M ออกจากกัน จากการศึกษาพบว่า HDACIs มีฤทธิ์ต้านการเพิ่มจำนวนของเซลล์โดยทำให้เซลล์ที่กำลังอยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะ G₁ และ/หรือ G₂^[13] เซลล์จึงไม่สามารถผ่านวัฏจักรเซลล์และแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้ ฤทธิ์สำคัญของ HDACIs ที่ส่งผลให้ HDACIs สามารถหยุดวัฏจักรเซลล์ได้ คือฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำกระบวนการถอดรหัสของยีน CDKN1A ซึ่งเป็นยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีน p21^{WAF1/CIP1} ที่มีหน้าที่หยุดวัฏจักรเซลล์^[3, 7, 13] นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า HDACIs สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนอีกหลายชนิดที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่มีหน้าที่หยุดวัฏจักรเซลล์ ตัวอย่างเช่น ยีน CDKN2A ซึ่งเป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีน p16^{INK4A}^[13] และยีน p53 ซึ่งเป็นยีนกดมะเร็งที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีน p53 ซึ่งเป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนชนิดต่างๆ ที่มีหน้าที่หยุดวัฏจักรเซลล์^[9]

2. ฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง

HDACIs มีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งหลายชนิดของคนเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง เช่น เซลล์มะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา (melanoma)^[3] เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว^[13] เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่^[13] และเซลล์มะเร็งปอด^[16] แต่ HDACIs ไม่สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์ปกติเกิดกระบวนการดังกล่าวได้^[17] ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ HDACIs เหนี่ยวนำให้เซลล์

มะเร็งเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง รวมทั้งกลไกที่ HDACIs เลือกเหนี่ยวนำเฉพาะเซลล์มะเร็งให้เกิดกระบวนการดังกล่าว อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า HDACIs สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิด ที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่มีส่วนร่วมในกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง เช่น caspase-3, caspase-9, Bak, Bax, Bim, Bid และ Fas/Fas ligand^[14, 25] และ HDACIs สามารถยับยั้งมิให้เซลล์มะเร็งเกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิดที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่มีหน้าที่ยับยั้งกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง (anti-apoptotic proteins) เช่น Bcl-2, Bcl-x_L, Mcl-1 และ surviving^[25] นอกจากนี้ ยังพบว่า HDACIs สามารถกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งสร้างสารออกซิเจนที่ไวปฏิกิริยา (reactive oxygen species, ROS) ซึ่งเป็นสารที่มีพิษต่อเซลล์ ดังนั้น สารออกซิเจนที่ไวปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจึงช่วยเสริมฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเองของ HDACIs^[17, 26]

3. ฤทธิ์ต้านกระบวนการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic activity)

กระบวนการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) หมายถึง กระบวนการที่เซลล์มะเร็งหลั่งสารบางชนิด เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF) ไปกระตุ้นเซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด (endothelial cells) ของหลอดเลือดที่อยู่ใกล้เซลล์มะเร็ง ให้แบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนมากขึ้น แล้วเคลื่อนตัวแตกแขนงออกจากหลอดเลือดเส้นเดิม กลายเป็นหลอดเลือดเส้นใหม่ที่นำเลือดและสารอาหารไปหล่อเลี้ยงเซลล์มะเร็งโดยตรง จากการศึกษาพบว่า HDACIs มีฤทธิ์ต้านกระบวนการสร้างหลอดเลือด เนื่องจาก HDACIs สามารถยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่กระตุ้นให้เกิดกระบวนการสร้างหลอดเลือด เช่น โปรตีน HIF-1 α ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์ VEGF^[13-14, 25] นอกจากนี้ ยังพบว่า HDACIs สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีน ที่ทำหน้าที่ยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือด เช่น activin A, RECK และ semaphoring III^[25]

4. ฤทธิ์ต้านกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis)

กระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis) หมายถึง กระบวนการที่เซลล์มะเร็งมีการย้ายที่ (migration) และบุกรุก (invasion) เข้าสู่กระแสเลือด แล้วไปเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโตที่เนื้อเยื่อหรืออวัยวะอื่นๆ ที่อยู่ไกลจากอวัยวะที่เป็นต้นกำเนิดของเซลล์มะเร็ง จากการศึกษาพบว่า HDACIs มีฤทธิ์ต้านกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ทั้งในการศึกษาแบบนอกกายและแบบในกาย ทั้งนี้ เป็นเพราะ HDACIs สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิด ที่สามารถกดกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis suppressor genes) เช่น ยีน TIMP1 รวมทั้งสามารถยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิดที่สามารถกระตุ้นกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis promoting genes) เช่น ยีน MTA1 และ EZH2^[25] อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ต้านกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งของ HDACIs ยังเป็นที่โต้แย้งในปัจจุบัน เนื่องจากมีรายงานว่า HDACIs

สามารถเห็นย่นากระบวนการถอดรหัสของยีนบางชนิดที่สามารถกระตุ้นกระบวนการ
กระจายของเซลล์มะเร็ง เช่น ยีน MMP9^[25]

การศึกษาในระดับพรีคลินิก (pre-clinic studies)

จากการศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งของ HDACIs ในระดับพรีคลินิก โดยการให้ HDACIs แก่สัตว์ทดลองที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ ของคน พบว่า HDACIs ทุกกลุ่มสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งของคน^[3, 14] ตัวอย่างเช่น ยาในกลุ่ม hydroxamic acids เช่น SAHA สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมาและเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก^[3, 16] MS-275 สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ เซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร เซลล์มะเร็งรังไข่ และเซลล์มะเร็งตับอ่อน^[16] depsipeptide สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด APL^[16] pyroxamide สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก^[13] CI-994 สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่และเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก^[13] ส่วน LAQ824 สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่และเซลล์มะเร็งปอด^[14] ในแง่ของความเป็นพิษ พบว่า HDACIs ทำให้เกิดพิษน้อยมาก เมื่อให้ยาในขนาดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งสัตว์ทดลอง^[7, 16] ด้วยเหตุนี้ HDACIs ชนิดต่างๆ ที่ได้กล่าวมาจึงผ่านการศึกษาระดับพรีคลินิกเข้าสู่การศึกษาในระดับคลินิก

การศึกษาในระดับคลินิก (clinical studies)

ในช่วงเวลาที่ผ่านมา มี HDACIs หลายชนิดที่ผ่านเข้าสู่การศึกษาในระดับคลินิก ระยะที่ 1 และ 2 ดังแสดงรายละเอียดที่สำคัญในตารางที่ 2 จากรายงานผลการศึกษาประสิทธิผลในทางคลินิกของ HDACIs เท่าที่มีในปัจจุบัน พอจะสรุปในขั้นต้นได้ว่า HDACIs ส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดน้ำเหลืองชนิด T-cell cutaneous lymphomas และผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว แต่มีประสิทธิผลค่อนข้างต่ำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดอื่นๆ^[27] ในแง่ของผลไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ พบว่า HDACIs มีผลไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษต่ำเมื่อเทียบกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นๆ ที่มีใช้ในปัจจุบัน ตัวอย่างเช่น MS-275 ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ ปวดท้อง และปวดกล้ามเนื้อ^[18] ส่วน SAHA ทำให้เกิดอาการล้า (fatigue) ท้องร่วง และเบื่ออาหาร^[17] ความเป็นพิษที่สำคัญของ HDACIs คือ ความเป็นพิษต่อไขกระดูก แต่ความรุนแรงของการเกิดพิษอยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง^[17]

เนื่องจาก HDACIs มีประสิทธิผลค่อนข้างต่ำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในทางคลินิกเมื่อใช้เดี่ยวๆ ดังกล่าว ประกอบกับมีรายงานว่า HDACIs มีฤทธิ์เสริม (synergistic) ยาด้านมะเร็งชนิดอื่นๆ ในการศึกษาแบบนอกกาย ตัวอย่างเช่น การศึกษาในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวและเซลล์มะเร็งเต้านมพบว่า valproic acid มีฤทธิ์เสริม 5-aza-2'-deoxycytidine (DAC)^[27]

ซึ่งเป็นยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ดึงหมู่เมทิลออกจากดีเอ็นเอ (DNA-demethylating agents) โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดีเอ็นเอเมทิลทรานสเฟอเรส (DNA-methyltransferases, DNMTs)^[28] ดังนั้น การศึกษาประสิทธิภาพของ HDACIs ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่กำลังดำเนินอยู่ในปัจจุบันหลายการศึกษา จึงเป็นการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ HDACIs ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ valproic acid ร่วมกับ DAC ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ ซึ่งผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่า การใช้ยาสองชนิดดังกล่าวร่วมกัน สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML (acute myeloid leukaemia) ในผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่เคยได้รับยาใดรักษาได้อย่างมีนัยสำคัญ^[28] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ HDACIs ร่วมกับ retinoic acid ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ^[28] เนื่องจากมีรายงานว่า HDACIs มีฤทธิ์เสริม retinoic acid ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งสมองชนิดนิวโรบลาสโตมา (neuroblastoma) ของคนที่ถูกปลูกถ่ายไว้ในสัตว์ทดลอง^[29]

ตารางที่ 2 รายละเอียดของการศึกษาประสิทธิภาพของ HDACIs ที่สำคัญในระดับคลินิก

(คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17)

ชนิดของ HDACIs	ชนิดของผู้ป่วยโรคมะเร็ง	ระยะของการศึกษา	ผลการรักษา	ผลไม่พึงประสงค์
Pivanex	มะเร็งปอด, มะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา และมะเร็งเม็ดเลือดขาว	2a/2b	ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small-cell carcinomas น้อยกว่าร้อยละ 10 มีการตอบสนองบางส่วน (partial responses) เมื่อใช้ยาเดี่ยวๆ	ยาไม่พึงประสงค์น้อยเมื่อใช้เดี่ยวๆ แต่ทำให้เกิดพิษรุนแรงเมื่อใช้ร่วมกับ docetaxel
Sodium phenylbutyrate	มะเร็งเม็ดเลือดขาว และ myelodysplasia	1	ผู้ป่วยมีค่าทางโลหิตวิทยาดีขึ้น แต่อาการของผู้ป่วยไม่ทุเลาลง ยามีความแรง (potency) ต่ำ และมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่เหมาะสม	ยาไม่พึงประสงค์น้อย พบความเป็นพิษต่อระบบประสาทเมื่อใช้ยาในขนาดสูงมากๆ
Valproic acid	มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งคอขวด (cervix) และ myelodysplasia	1/2	ในการศึกษาเบื้องต้นพบว่า ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 มีอาการทุเลาลงบ้าง หรือไม่มีอาการของโรคเลย เมื่อใช้ยาร่วมกับ retinoic acid แต่การศึกษาในระยะที่ 2 พบว่ายาช่วยให้ผู้ป่วยมีค่าทางโลหิตวิทยาดีขึ้นเท่านั้น	ทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาท
Depsipeptide	มะเร็งปอดน้ำเหลือง และมะเร็งชนิด solid tumours	1/2	จากการศึกษาในระยะที่ 2 พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งปอดน้ำเหลืองชนิด T-cell lymphomas ประมาณร้อยละ 57 มีการตอบสนองบางส่วน หรือตอบสนองอย่างสมบูรณ์ เมื่อใช้ยาเดี่ยวๆ แต่มีผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด solid tumours เพียง 1 รายที่มีการตอบสนองบางส่วน	ยาทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และเกิดภาวะหัวใจเสียจังหวะ (arrhythmia) ชั่วคราว ความเป็นพิษที่สำคัญคือ ความเป็นพิษต่อไขกระดูก
MS-275	มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งปอดน้ำเหลือง และมะเร็งชนิด solid tumours ที่ดื้อยาต้านมะเร็ง	1	ยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานในผู้ป่วย (39-80 ชั่วโมง) แต่ไม่มีรายงานว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา	ยาทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร และทำให้เกิดพิษต่อไขกระดูก ดังนั้น จึงแนะนำว่าควรใช้ยาในรูปยาปรับประทานทุก 14 วันเพื่อป้องกันมิให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง
SAHA	มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งปอดน้ำเหลือง และมะเร็งชนิด solid tumours ที่ดื้อยาต้านมะเร็ง	2	ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งชนิด solid tumours มีการตอบสนองบางส่วน หรือตอบสนองอย่างสมบูรณ์ การศึกษานี้ใช้ทั้งยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และยาในรูปแบบรับประทาน	ยาไม่พึงประสงค์ อาจทำให้ภาวะขาดน้ำ (dehydration) ลำ ท้องร่วง และเบื่ออาหาร ความเป็นพิษที่รุนแรงคือ ทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อย (thrombocytopenia) และภาวะเลือดจาง (anaemia) แต่ไม่พบความเป็นพิษต่อหัวใจ (cardiotoxicity)

ตารางที่ 2 รายละเอียดของการศึกษาประสิทธิภาพของ HDACIs ที่สำคัญในระดับคลินิก (ต่อ)

ชนิดของ HDACIs	ชนิดของผู้ป่วยโรคมะเร็ง	ระยะของการศึกษา	ผลการรักษา	ผลไม่พึงประสงค์
LAQ824	มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งปม น้ำเหลือง และมะเร็งชนิด solid tumours ที่ดื้อยาต้านมะเร็ง	1	ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมีการตอบสนองบางส่วน หรือตอบสนองอย่างสมบูรณ์ การศึกษาได้ศึกษาประสิทธิภาพของ LBH589 ซึ่งเป็นแอนะล็อก (analogue) ของ LAQ824 ด้วย	ยาทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ ท้องร่วง และพบว่า LBH589 ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วด้วย ความเป็นพิษที่สำคัญคือ พิษต่อไขกระดูก นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่ายาอาจทำให้เกิดพิษต่อหัวใจได้
PXD101	มะเร็งชนิด solid tumours ระยะรุนแรง	1	ไม่ทราบผลการรักษาที่แน่ชัด	ยาไม่ผลไม่พึงประสงค์น้อย และไม่ทำให้เกิดพิษต่อระบบเลือด

บทสรุป

ปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิลให้แก่โปรตีนฮิสโตน และโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสโดยเอนไซม์ HATs และปฏิกิริยาดึงหมู่แอเซทิลออกจากโปรตีนดังกล่าวโดยเอนไซม์ HDACs เป็นกลไกสำคัญที่ควบคุมกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิดที่มีหน้าที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ ดังนั้น การเสียสมดุลระหว่างปฏิกิริยาทั้งสอง อาจมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ ดังเช่นเซลล์มะเร็ง ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีระดับของ HDACs สูงผิดปกติ หรือมีการทำงานของ HDACs มากผิดปกติ เซลล์มะเร็งจึงสามารถแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้อย่างไม่หยุดยั้ง ด้วยเหตุนี้ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs หรือ HDACIs จึงสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง เนื่องจากยาในกลุ่มนี้สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่มีหน้าที่หยุดวัฏจักรเซลล์ โปรตีนที่มีส่วนร่วมในกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง โปรตีนที่ยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือด และโปรตีนที่กดกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ HDACIs ยังสามารถยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิดที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่มีหน้าที่ยับยั้งกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง โปรตีนที่กระตุ้นให้เกิดกระบวนการสร้างหลอดเลือด และโปรตีนที่กระตุ้นกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs มีหลายกลุ่ม ยาทุกกลุ่มสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งหลายชนิดของคนในการศึกษาระดับพรีคลินิก และมี HDACIs หลายชนิดที่ผ่านการศึกษาระดับพรีคลินิกเข้าสู่การศึกษาในระดับคลินิกระยะที่ 1 และ 2 จากรายงานผลการศึกษาประสิทธิภาพของ HDACIs ในทางคลินิกพอจะสรุปได้ว่า HDACIs เป็นยาที่มีศักยภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในทางคลินิก โดยอาจใช้เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น ทั้งนี้ขึ้นกับโรคมะเร็งแต่ละชนิด ในแง่ของผลไม่พึงประสงค์ พบว่า HDACIs มีผลไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงเมื่อเทียบกับยาต้านมะเร็งที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม การศึกษา

ประสิทธิภาพของ HDACIs ในทางคลินิกยังอยู่ในระยะเริ่มต้น และในขณะนี้ ยังมีการศึกษาอีกหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ ดังนั้น การพัฒนายาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs จึงเป็นก้าวใหม่อีกก้าวหนึ่งของการพัฒนายาต้านมะเร็งที่เภสัชกรควรให้ความสนใจติดตาม

เอกสารอ้างอิง

1. Cooper GM, Hausman RE. The cell: A molecular approach 3rd ed. Washington, DC: ASM Press, 2004:631-673.
2. Villar-Garea A, Esteller M. Histone deacetylase inhibitors: understanding a new wave of anticancer agents. Int J Cancer 2004;112(2):171-8.
3. Boyle GM, Martyn AC, Parsons PG. Histone deacetylase inhibitors and malignant melanoma. Pigment Cell Res 2005;18(3):160-6.
4. Monneret C. Histone deacetylase inhibitors. Eur J Med Chem 2005;40(1):1-13.
5. McLaughlin F, La Thangue NB. Histone deacetylase inhibitors open new doors in cancer therapy. Biochem Pharmacol 2004;68(6):1139-44.
6. Wu RS, Panusz HT, Hatch CL, et al. Histones and their modifications. CRC Crit Rev Biochem 1986;20(2):201-63.
7. Dokmanovic M, Marks PA. Prospects: histone deacetylase inhibitors. J Cell Biochem 2005; 96(2):293-304.
8. Iizuka M, Smith MM. Functional consequences of histone modifications. Curr Opin Genet Dev 2003;13(2):154-60.
9. Fang JY. Histone deacetylase inhibitors, anticancerous mechanism and therapy for gastrointestinal cancers. J Gastroenterol Hepatol 2005;20(7):988-94.
10. Mork CN, Faller DV, Spanjaard RA. A mechanistic approach to anticancer therapy: targeting the cell cycle with histone deacetylase inhibitors. Curr Pharm Des 2005;11(9):1091-104.
11. Jacobson S, Pillus L. Modifying chromatin and concepts of cancer. Curr Opin Genet Dev 1999;9(2):175-84.
12. Lin RJ, Nagy L, Inoue S. Role of the histone deacetylase complex in acute promyelocytic leukaemia. Nature 1998;391(6669):811-4.
13. Mei S, Ho AD, Mählknecht U. Role of histone deacetylase inhibitors in the treatment of cancer. Int J Oncol 2004;25(6):1509-19.

14. Drummond DC, Noble CO, Kirpotin DB, et al. Clinical development of histone deacetylase inhibitors as anticancer agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:495-528.
15. Marks PA, Richon VM, Breslow R, et al. Histone deacetylase inhibitors as new cancer drugs. *Curr Opin Oncol* 2001;13(6):477-83.
16. Vigushin DM, Coombes RC. Histone deacetylase inhibitors in cancer treatment. *Anticancer Drugs* 2002;13(1):1-13.
17. Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(1):38-51.
18. Hess-Stump H. Histone deacetylase inhibitors and cancer: from cell biology to the clinic. *Eur J Cell Biol* 2005;84(2-3):109-21.
19. Choi JH, Kwon HJ, Yoon BI, et al. Expression profile of histone deacetylase 1 in gastric cancer tissues. *Jpn J Cancer Res* 2001;92(12):1300-4.
20. Song J, Noh JH, Lee JH, et al. Increased expression of histone deacetylase 2 is found in human gastric cancer. *Apmis* 2005;113(4):264-8.
21. Halkidou K, Gaughan L, Cook S, et al. Upregulation and nuclear recruitment of HADC1 in hormone refractory prostate cancer. *Prostate* 2004;59(2):177-89.
22. Yasui W, Oue N, Ono S, et al. Histone acetylation and gastrointestinal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;983:220-31.
23. Ono S, Oue N, Kuniyasu H, et al. Acetylated histone H4 is reduced in human gastric adenomas and carcinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21(3):377-82.
24. Fraga MF, Ballestar E, Villar-Garea A, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. *Nat Genet* 2005;37(4):391-400.
25. Liu T, Kuljaca S, Tee A, et al. Histone deacetylase inhibitors: multifunctional anticancer agents. *Cancer Treat Rev* 2006;32(3):157-65.
26. Marks PA, Jiang X. Histone deacetylase inhibitors in programmed cell death and cancer therapy. *Cell Cycle* 2005;4(4):549-51.
27. Garcia-Manero G, Issa JP. Histone deacetylase inhibitors: a review of their clinical status as antineoplastic agents. *Cancer Invest* 2005;23(7):635-42.
28. Villar-Garea A, Esteller M. DNA demethylating agents and chromatin-remodelling drugs: which, how and why?. *Curr Drug Metab* 2003;4(1):11-31.

29. Coffey DC, Kutko MC, Glick RD, et al. The histone deacetylase inhibitor, CBHA, inhibits growth of human neuroblastoma xenografts in vivo, alone and synergistically with all-trans retinoic acid. Cancer Res 2001;61(9):3591-4.