



วารสาร ไทยไกลซ์ออนไลน์

ปีที่ 3 ฉบับเดือนสิงหาคม 2549 (หน้า 123-138)

บทความต้นฉบับวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องตามเภสัชศาสตร์



ยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งฮิสโตนดีแอเซทิลเลส (Histone deacetylase inhibitors [HDACIs])

ภก.อ.สรายุทธ์ จันทรมหเสถียร

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. อธิบายกลไกระดับโมเลกุลของการตัดแปรโปรตีนฮิสโตนโดยปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิลและปฏิกิริยาดึงหมู่แอเซทิลได้
2. อธิบายผลของการตัดแปรโปรตีนฮิสโตนโดยปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิลและปฏิกิริยาดึงหมู่แอเซทิลที่มีต่อกระบวนการถอดรหัสของยีนได้
3. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างฮิสโตนดีแอเซทิลเลสกับการเกิดโรคมะเร็งได้
4. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของฮิสโตนดีแอเซทิลเลสได้
5. บอกผลไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของฮิสโตนดีแอเซทิลเลสได้

บทคัดย่อ

ฮิสโตนดีแอเซทิลเลส (HDACs) เป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิดที่มีหน้าที่กวดการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ ดังนั้น เซลล์ที่มีระดับของ HDACs สูงผิดปกติ หรือการทำงานของ HDACs มากผิดปกติ จึงสามารถแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้เร็วผิดปกติและอาจพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs (HDACIs) เป็นยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนที่มีหน้าที่กวดการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ ฉะนั้น ยากลุ่มนี้จึงมีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง จากการศึกษาในระดับพรีคลินิกพบว่า HDACIs สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งหลายชนิดของคน แต่การศึกษาในระดับคลินิกพบว่า HDACIs มีประสิทธิผลค่อนข้างต่ำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเมื่อใช้เดี่ยวๆ ในแง่ของผลไม่พึงประสงค์พบว่า HDACIs มีผลไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงเมื่อเทียบกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นที่มีใช้ในปัจจุบัน

คำสำคัญ

มะเร็ง, ยาต้านมะเร็ง, ปฏิกริยาเติมหมู่แอเซทิล, กระบวนการถอดรหัส, ฮิสโตนดีแอเซทิลเลส, ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งฮิสโตนดีแอเซทิลเลส

บทนำ

โรคมะเร็ง (cancer) เป็นโรคที่เกิดขึ้นได้กับทุกอวัยวะของร่างกาย เนื่องจากเซลล์ของอวัยวะนั้นๆ สามารถเพิ่มจำนวน (proliferation) และเจริญเติบโตได้เร็วผิดปกติ จากการศึกษากลไกการเกิดโรคมะเร็งในระดับโมเลกุลพบว่าความผิดปกติดังกล่าว 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) และกระบวนการเซลล์ที่ตายตัวเอง (apoptosis)^[2] ดังนั้น HDACs จึงเป็นเป้าหมายสำคัญเป้าหมายหนึ่งในการพัฒนายาต้านมะเร็ง ขณะนี้ การพัฒนายาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs กำลังอยู่ในระยะที่ 1 และ 2 ของการศึกษาวิจัยยาทางคลินิก (clinical trial)

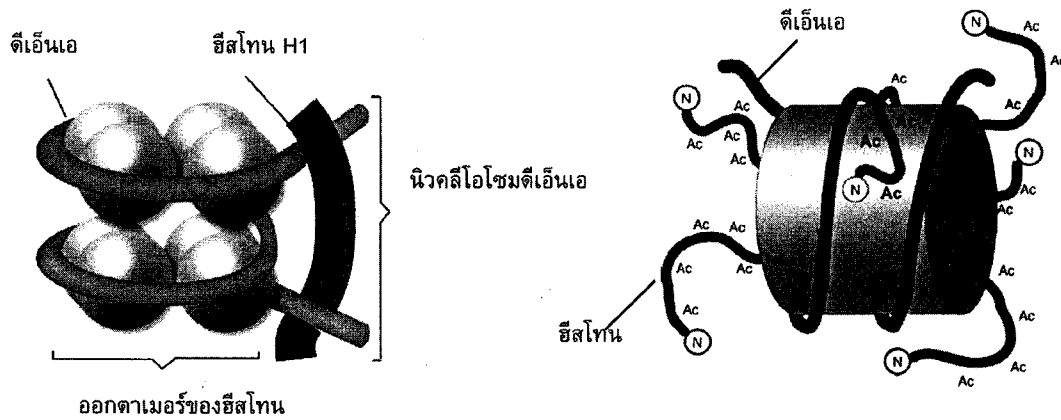
ในการศึกษาและทำความเข้าใจเกี่ยวกับยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs นั้น จำเป็นต้องมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโปรตีนฮิสโตน (histones) และ HDACs ดังนั้น บทความนี้จะกล่าวถึงโปรตีนฮิสโตนและ HDACs ในประเด็นที่สำคัญก่อน จากนั้นจึงกล่าวถึงยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs

ฮิสโตน (histones)

ฮิสโตนเป็นโปรตีนขนาดเล็กที่มีกรดแอมิโน (amino acid) ไลซีน (lysine) และ อาร์จินีน (arginine) เป็นองค์ประกอบสำคัญ ในเซลล์ที่มีนิวเคลียสหรือยูแคริโอต (eukaryotes) ฮิสโตนมีหน้าที่จับกับดีเอ็นเอ (DNA) และจัดดีเอ็นเอให้อยู่ในรูปที่สามารถอยู่ภายในนิวเคลียสซึ่งมีขนาดเล็กเมื่อเทียบกับความยาวของดีเอ็นเอได้ ตัวอย่างเช่น ฮิสโตนช่วยทำให้ดีเอ็นเอของคนซึ่งมีความยาวประมาณ 2 เมตร สามารถอยู่ในนิวเคลียสซึ่งมีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 5-10 ไมโครเมตรได้^[1]

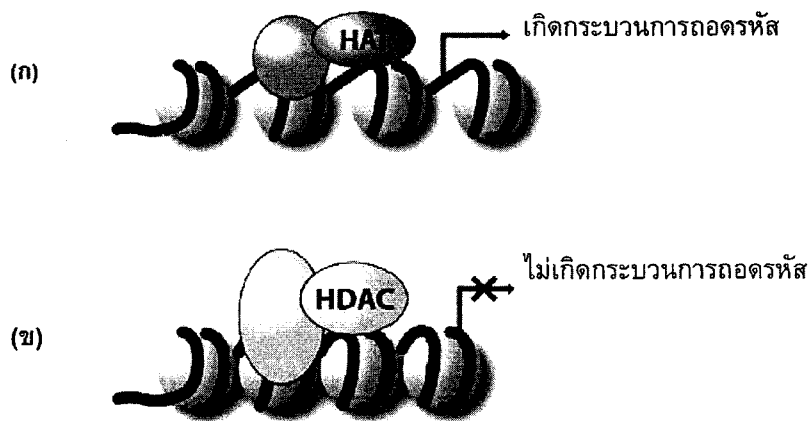
ปัจจุบันพบว่าฮิสโตนอย่างน้อย 5 ชนิด ได้แก่ H1, H2A, H2B, H3 และ H4 โดย H2A, H2B, H3 และ H4 ชนิดละ 2 โมเลกุลจะอยู่รวมกันเป็นออกตาเมอร์ (octamer) ดังแสดงในรูปที่ 1 การจับกันระหว่างออกตาเมอร์ของฮิสโตนกับดีเอ็นเอ เป็นการจับกันโดยพันธะทางไฟฟ้า เพราะออกตาเมอร์ของฮิสโตนมีประจุบวก จึงสามารถสร้างพันธะกับดีเอ็นเอซึ่งมีประจุลบได้^[3] ออกตาเมอร์ของฮิสโตนกับดีเอ็นเอมีการจัดเรียงตัวในนิวเคลียสคล้ายสายลูกบิด โดยออกตาเมอร์ของฮิสโตนแต่ละออกตาเมอร์เปรียบเสมือนลูกบิดแต่ละลูก และดีเอ็นเอเปรียบเสมือนสายร้อยลูกบิด โดยทั่วไป ดีเอ็นเอจะพันรอบออกตาเมอร์ของฮิสโตนแต่ละออกตาเมอร์ 1.65 รอบ ซึ่งเทียบเท่าความยาวของดีเอ็นเอ 146 คู่เบส^[1] ส่วนต้นและส่วนปลายของดีเอ็นเอที่พันรอบออกตาเมอร์ของฮิสโตนจะถูกยึดโดยโปรตีน H1 เพื่อป้องกันมิให้ดีเอ็นเอเคลื่อนออกจาก ออกตาเมอร์ของฮิสโตน ดีเอ็นเอส่วนที่จับกับ H1 มีความยาว 20 คู่เบส^[1] ดังนั้น จึงมีดีเอ็นเอ ที่จับกับฮิสโตนทั้งหมด 166 คู่เบส เรียกสารเชิงซ้อนที่เกิดจากการจับกันระหว่างดีเอ็นเอกับ ฮิสโตนนี้ว่า โครมาโทโซม (chromatosome) แต่ละโครมาโทโซมมีปลายสองข้างของดีเอ็นเอที่ทำหน้าที่เชื่อมแต่ละโครมาโทโซมเข้าด้วยกัน ถ้า

รวมความยาวของดีเอ็นเอส่วนนี้กับดีเอ็นเอส่วนที่จับกับฮิสโตน จะได้ความยาวของดีเอ็นเอทั้งสิ้นประมาณ 200 คู่เบส^[1] เรียกโครงสร้างทั้งหมดนี้ว่า นิวคลีโอโซม (nucleosome) นิวคลีโอโซมแต่ละนิวคลีโอโซมจะเชื่อมต่อกันเป็นสายยาว คล้ายสายลูกปัด เรียกสายของนิวคลีโอโซมทั้งสายว่า โครมาติน (chromatin) การจัดเรียงดีเอ็นเอกับฮิสโตนให้อยู่ในรูปโครมาติน สามารถลดความยาวของดีเอ็นเอได้ประมาณ 6 เท่า^[1] นอกจากนี้ โครมาตินยังมีการม้วนตัวเป็นขด (coil) ทำให้โครมาตินมีความยาวลดลงมากจนสามารถอยู่ในนิวเคลียสได้



รูปที่ 1 (ก) โครงสร้างของนิวคลีโอโซม (ข) โครงสร้างของนิวคลีโอโซมซึ่งแสดงให้เห็นสายของดีเอ็นเอ (เส้นสีดำ) ปลายเอ็น (N-terminal) ของโปรตีนฮิสโตน (เส้นสีเทา) และตำแหน่งที่ฮิสโตนเกิดปฏิกิริยาเติมหมู่แอสเททิล (Ac) (ตัดแปลงรูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4 และ 5 ตามลำดับ)

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



รูปที่ 2 (ก) โครมาตินในสถานะคลายตัวที่สามารถเกิดการบวกรถดรอทส์ได้ (euchromatin) (ข) โครมาตินในสถานะอัดตัวกันแน่นที่ไม่สามารถเกิดการบวกรถดรอทส์ได้ (heterochromatin)

(ตัดแปลงรูปจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)

การดัดแปรฮิสโตนโดยปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิลส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ฮิสโตน H3 และ H4^[4] โดยมีเอนไซม์ฮิสโตนแอเซทิลทรานส์เฟอเรส (histone acetyltransferases, HATs) ช่วยเร่งปฏิกิริยา กล่าวคือ HATs จะดึงหมู่แอเซทิลออกจากแอเซทิลโคเอนไซม์เอ (acetyl coenzyme A) แล้วนำหมู่แอเซทิลไปเติมให้แก่ไลซีนที่อยู่บริเวณปลายเอ็นของฮิสโตน หลังจากที่ฮิสโตนได้รับการเติมหมู่แอเซทิลแล้ว พันธะทางไฟฟ้าระหว่างฮิสโตนกับดีเอ็นเอจะอ่อนแรงลง เพราะหมู่แอเซทิลทำให้ฮิสโตนมีความเป็นประจุบวกลดลง ดังนั้น ปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิลจึงทำให้โครมาตินคลายตัว (relax) และทำให้แฟกเตอร์ถอดรหัส (transcription factor) ซึ่งเป็นโปรตีนช่วยในกระบวนการถอดรหัสของดีเอ็นเอสามารถเข้าไปจับกับดีเอ็นเอ และช่วยให้ดีเอ็นเอเกิดกระบวนการถอดรหัสได้ (รูปที่ 2) เรียกโครมาตินที่อยู่ในสถานะคลายตัวนี้ว่า ยูโครมาติน (euchromatin) อย่างไรก็ตาม ปฏิกิริยาเติมหมู่แอเซทิลเป็นปฏิกิริยาที่ผันกลับได้ (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 และทำหน้าที่ดึงหมู่แอเซทิลออกจาก

ปลายเอ็นของฮิสโตน 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 เป็นโปรตีนที่สามารถยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิดที่มีหน้าที่กวดการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ เช่น ยีนกดมะเร็ง และยีนที่กระตุ้นให้เซลล์เกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง^[13] ฉะนั้น จึงอาจตั้งสมมติฐานได้ว่าเซลล์ มะเร็งเป็นเซลล์ที่มีระดับของ HDACs สูงผิดปกติ หรือมีการทำงานของ HDACs มากผิดปกติ กระบวนการถอดรหัสของยีนดังกล่าวจึงถูก HDACs ยับยั้งมากผิดปกติ การยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนกดมะเร็ง เช่น ยีน p53 มีผลทำให้เซลล์ไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีน p53 ซึ่งเป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่มีหน้าที่หยุดวัฏจักรเซลล์ (cell cycle arrest) เช่น p21^{WAF1/CIP1} และโปรตีนที่เหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง เช่น Fas/Fas ligand^[1, 13] ดังนั้น เซลล์จึงสามารถผ่านวัฏจักรเซลล์และแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้อย่างไม่สิ้นสุด และรอดพ้นจากกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง อันเป็นคุณลักษณะที่เฉพาะของเซลล์มะเร็ง

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

ในช่วงเวลาที่ผ่านมา มีรายงานการศึกษาวิจัยหลายฉบับที่แสดงให้เห็นว่า โรคมะเร็งในคนมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของ HDACs และปฏิกริยาการดึงหมู่แอเซทิลออกจากฮิสโตน 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) ถูกยับยั้งมิให้เปลี่ยน

สภาพ (differentiation) ไปเป็นแกรนูโลไซต์ (granulocyte)^[1] ดังนั้น เซลล์เม็ดเลือดขาวส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด APL จึงเป็นโปรไมโอไซต์ ซึ่งสามารถแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้ตลอดเวลา การยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพของโปรไมโอไซต์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด APL เกิดขึ้นเนื่องจากสารเชิงซ้อนของโปรตีนที่มี HDACs เป็นองค์ประกอบ จับกับโปรตีน PML/RAR α ซึ่งเป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่จำเป็นสำหรับกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพของโปรไมโอไซต์ไปเป็นแกรนูโลไซต์ ยีนดังกล่าวจึงไม่สามารถเกิดกระบวนการถอดรหัสได้ การศึกษาที่ยืนยันว่า HDACs มีบทบาทในกระบวนการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด APL คือการศึกษาผลของยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs (HDACIs) ต่อการเปลี่ยนแปลงสภาพของโปรไมโอไซต์ของผู้ป่วย APL ซึ่งพบว่า HDACIs สามารถทำให้โปรไมโอไซต์ของผู้ป่วย APL เปลี่ยนสภาพไปเป็นแกรนูโลไซต์ได้ ทั้งในการศึกษาแบบนอกร่างกาย (in vitro) และแบบในร่างกาย (in vivo)^[16-17]

จากบทบาทของ HDACs กับการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ดังกล่าวข้างต้น จะเห็นว่า ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs น่าจะเป็นยาที่มีศักยภาพในการควบคุมหรือรักษาโรคมะเร็ง เพราะการยับยั้งการทำงานของ HDACs มีผลเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิดที่มีหน้าที่กวดการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ และยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนอีกหลายชนิดที่มีหน้าที่สนับสนุนการเพิ่มจำนวน และการเจริญเติบโตของเซลล์ ขณะนี้ การศึกษาพัฒนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs กำลังอยู่ในระยะที่ 1 และ 2 ของการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก

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)

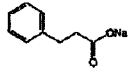
HDACIs ทุกชนิดมีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs กลุ่ม 1, 2 และ 4 แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDACs กลุ่ม 3^[14] HDACIs ที่กำลังอยู่ในระยะที่ 1 และ 2 ของการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก ได้แก่ sodium phenylbutyrate, pivanex, valproic acid, SAHA, pyroxamide, LAQ824, PDX101, MS-275, CI-994 และ depsipeptide^[25]

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 ทำให้ไอออนของสังกะสีไม่สามารถเร่งปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของหมู่

แอเซทิลได^[2, 14] ส่วน HDACs ในกลุ่ม epoxyketones ออกฤทธิ์ยับยั้ง HDACs แบบผันกลับไม่ได้ (irreversible) โดยการสร้างพันธะโคเวเลนต์ (covalent) กับไอออนของสังกะสีหรือกรดแอมิโนที่อยู่บริเวณตำแหน่งเฉพาะที่ HDACs ใช้เร่งปฏิกิริยา^[2, 16] สำหรับ depsiptide ซึ่งเป็น HDACs ในกลุ่ม cyclic peptides ต้องถูกรีดิวซ์ (reduced) ภายในเซลล์เป็นสารพวก sulfhydryl ก่อน จึงจะสามารถจับกับไอออนของสังกะสีที่อยู่บริเวณตำแหน่งเฉพาะที่ HDACs ใช้เร่งปฏิกิริยาได้^[14]

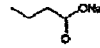
(1) Carboxylates



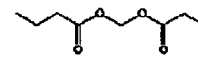
sodium phenylbutyrate



valproic acid



sodium butyrate



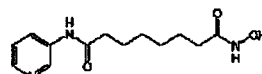
pivaloyloxymethyl butyrate

(2) Hydroxamic acids

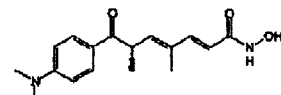


suberoyl anilide hydroxamic acid

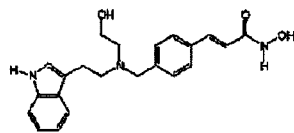
(SAHA)



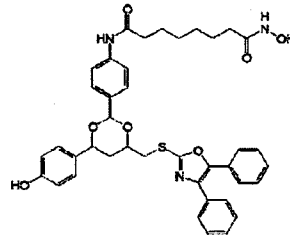
pyroxamide



trichostatin A (TSA)

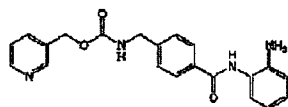


LAQ824

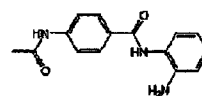


tubacin

(3) Benzamides

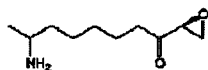


MS-275

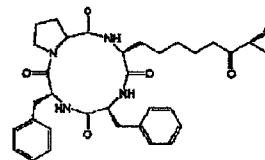


N-acetyl dinaline (CI-994)

(4) Epoxyketones

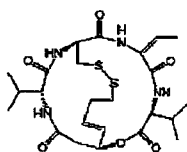


2-amino-8-oxo-9,10-epoxydecanoic acid (AOE)

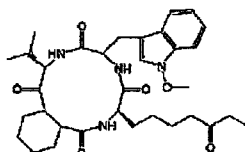


trapoxin (TPX)

(5) Cyclic peptides

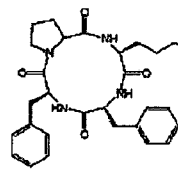


depsiptide (FK-228)

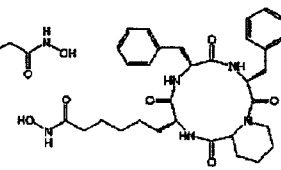


apicidin

(6) Hybrid molecules



CHAP31



CHAP50

รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของ HDACs 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 ดังจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไปนี้

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 เป็นช่องว่าง (gap) 2 ช่องที่แยกระยะ S และ M ออกจากกัน จากการศึกษาพบว่า HDACIs มีฤทธิ์ต้านการเพิ่มจำนวนของเซลล์ โดยทำให้เซลล์ที่กำลังอยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะ 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 ตัวอย่าง เช่น ยีน CDKN2A ซึ่งเป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีน p16^{INK4A}^[13] และยีน p53 ซึ่งเป็นยีนกดมะเร็งที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีน p53 ซึ่งเป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนชนิดต่างๆ ที่มีหน้าที่หยุดวัฏจักรเซลล์^[9]

2. ฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง

HDACIs มีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งหลายชนิดของคนเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง เช่น เซลล์มะเร็งผิวหนังชนิดเมลานोมา (melanoma)^[3] เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว^[13] เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่^[13] และเซลล์มะเร็งปอด^[16] แต่ HDACIs ไม่สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์ปกติเกิดกระบวนการดังกล่าวได้^[17] ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ HDACIs เหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง 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 กระบวนการที่เซลล์มะเร็งหลังสารบางชนิด เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF) ไปกระตุ้นเซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด (endothelial cells) ของหลอดเลือดที่อยู่ใกล้เซลล์มะเร็ง ให้แบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนมากขึ้น แล้วเคลื่อนตัวแตกแขนงออกจากหลอดเลือดเส้นเดิม กลายเป็นหลอดเลือดเส้นใหม่ที่นำเลือดและสารอาหารไปหล่อเลี้ยงเซลล์มะเร็งโดยตรง จากการศึกษาพบว่า HDACIs มีฤทธิ์ต้านกระบวนการสร้างหลอดเลือด เนื่องจาก HDACIs สามารถยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่กระตุ้นให้เกิดกระบวนการสร้างหลอดเลือด เช่น โปรตีน HIF-1a 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 สามารถเหนี่ยวนำกระบวนการถอดรหัสของยีนบางชนิดที่สามารถกระตุ้นกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง 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 เมื่อให้ยาในขนาดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งแก่สัตว์ทดลอง^[7, 16] ด้วยเหตุนี้ HDACIs ชนิดต่างๆ ที่ได้กล่าวมาจึงผ่านการศึกษาระดับพรีคลินิกเข้าสู่การศึกษาในระดับคลินิก

การศึกษาในระดับคลินิก (clinical studies)

ในช่วงเวลาที่ผ่านมามี HDACIs หลายชนิดที่ผ่านเข้าสู่การศึกษาในระดับคลินิกระยะที่ 1 และ 2 ดังแสดงรายละเอียดที่สำคัญในตารางที่ 2 จากรายงานผลการศึกษาประสิทธิภาพในทางคลินิกของ HDACIs เท่าที่มีในปัจจุบัน พอจะสรุปในขั้นต้นได้ว่า HDACIs ส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปมหน้าเหลืองชนิด T-cell cutaneous

lymphomas และผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว แต่มีประสิทธิผลค่อนข้างต่ำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดอื่นๆ^[27] ในแง่ของผลไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ พบว่า HDACis มีผลไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษต่ำเมื่อเทียบกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นๆ ที่มีใช้ในปัจจุบัน ตัวอย่างเช่น MS-275 ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ ปวดท้อง และปวดกล้ามเนื้อ^[17] ส่วน SAHA ทำให้เกิดอาการล้า (fatigue) ท้องร่วง และเบื่ออาหาร^[17] ความเป็นพิษที่สำคัญของ HDACis คือ ความเป็นพิษต่อไขกระดูก แต่ความรุนแรงของการเกิดพิษอยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง^[17]

เนื่องจาก HDACis มีประสิทธิผลค่อนข้างต่ำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในทางคลินิกเมื่อใช้เดี่ยวๆ ดังกล่าว ประกอบกับมีรายงานว่า HDACis มีฤทธิ์เสริม (synergistic) ยาด้านมะเร็งชนิดอื่นๆ ในการศึกษาแบบนอกกาย ตัวอย่าง เช่น การศึกษาในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวและเซลล์มะเร็งเต้านมพบว่า valproic acid มีฤทธิ์เสริม 5-aza-2'-deoxycytidine (DAC)^[27] ซึ่งเป็นยาด้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ดึงหมู่เมทิลออกจากดีเอ็นเอ (DNA-demethylating agents) โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดีเอ็นเอเมทิลทรานส์เฟอเรส (DNA-methyltransferases, DNMTs)^[28] ดังนั้น การศึกษาประสิทธิผลของ HDACis ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่กำลังดำเนินอยู่ในปัจจุบันหลายการศึกษา จึงเป็นการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ HDACis ร่วมกับยาด้านมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น การศึกษาประสิทธิผลของการใช้ valproic acid ร่วมกับ DAC ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ ซึ่งผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่า การใช้ยาสองชนิดดังกล่าวร่วมกัน สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML (acute myeloid leukaemia) ในผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่เคยได้รับยาใดรักษาได้อย่างมีนัยสำคัญ^[28] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ 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, มะเร็งผิวหนัง ชนิดเมลาโนมา และมะเร็งเม็ดเลือดขาว	2a/2b	ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small-cell carcinomas น้อยกว่าร้อยละ 10 มีการตอบสนองบางส่วน (partial responses) เมื่อใช้ยาเดี่ยวๆ	ยามีผลไม่พึงประสงค์น้อยเมื่อใช้เดี่ยวๆ แต่ทำให้เกิดพิษรุนแรงเมื่อใช้ร่วมกับ docetaxel
Sodium phenylbutyrate	มะเร็งเม็ดเลือดขาว และ myelodysplasia	1	ผู้ป่วยมีค่าทางโลหิตวิทยาดีขึ้น แต่อาการของผู้ป่วยไม่ทุเลลง ยามีความแรง (potency) ต่ำ และมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่ไม่เหมาะสม	ยามีผลไม่พึงประสงค์น้อย พบความเป็นพิษต่อระบบประสาทเมื่อใช้ยาในขนาดสูงมากๆ
Valproic acid	มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งคอ มดลูก (cervix) และ myelodysplasia	1/2	ในการศึกษาเบื้องต้นพบว่า ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 มีอาการทุเลลงบ้าง หรือไม่มีอาการของโรคเลย เมื่อใช้ยาพร้อมกับ retinoic acid แต่การศึกษาในระยะที่ 2 พบว่ายาช่วยให้ผู้ป่วยมีค่าทางโลหิตวิทยาดีขึ้นเท่านั้น	ทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาท
Depsiptide	มะเร็งปุ่มน้ำเหลือง และมะเร็งชนิด solid tumours	1/2	จากการศึกษาในระยะที่ 2 พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปุ่มน้ำเหลืองชนิด T-cell lymphomas ประมาณร้อยละ 57 มีการตอบสนองบางส่วน หรือตอบสนองอย่างสมบูรณ์ เมื่อใช้ยาเดี่ยวๆ แต่มีผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด solid tumours เพียง 1 รายที่มีการตอบสนองบางส่วน	ยาทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และเกิดภาวะหัวใจเสียจังหวะ (arrhythmia) ชั่วคราว ความเป็นพิษที่สำคัญคือ ความเป็นพิษต่อไขกระดูก
MS-275	มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งปุ่มน้ำเหลือง และมะเร็งชนิด solid tumours ที่ดื้อยาต้านมะเร็ง	1	ยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานในผู้ป่วย (39-80 ชั่วโมง) แต่ไม่มีรายงานว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา	ยาทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร และทำให้เกิดพิษต่อไขกระดูก ดังนั้น จึงแนะนำว่าควรใช้ยาในรูปยารับประทานทุก 14 วันเพื่อป้องกันมิให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง
SAHA	มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งปุ่มน้ำเหลือง และมะเร็งชนิด solid tumours ที่ดื้อยาต้านมะเร็ง	2	ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งชนิด solid tumours มีการตอบสนองบางส่วน หรือตอบสนองอย่างสมบูรณ์ การศึกษานี้ใช้ทั้งยาในรูปฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และยาในรูปรับประทาน	ยามีพิษต่ำ อาจทำให้ภาวะขาดน้ำ (dehydration) ล้า ท้องร่วง และเบื่ออาหาร ความเป็นพิษที่รุนแรงคือ ทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อย (thrombocytopenia) และภาวะเลือดจาง (anaemia) แต่ไม่พบความเป็นพิษต่อหัวใจ (cardiotoxicity)

ตารางที่ 2 รายละเอียดของการศึกษาประสิทธิผลของ HDACIs ที่สำคัญในระดับคลินิก (ต่อ)

ชนิดของ HDACIs	ชนิดของผู้ป่วยโรคมะเร็ง	ระยะของการศึกษา	ผลการรักษา	ผลไม่พึงประสงค์
LAQ824	มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งปุ่มน้ำเหลือง และมะเร็งชนิด solid tumours ที่ดื้อยาต้านมะเร็ง	1	ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมีการตอบสนองบางส่วน หรือตอบสนองอย่างสมบูรณ์ การศึกษานี้ได้ศึกษาประสิทธิผลของ LBH589 ซึ่งเป็นแอนะล็อก (analogue) ของ LAQ824 ด้วย	ยาทำให้เกิดอาการลำ คลื่นไส้ ท้องร่วง และพบว่า LBH589 ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วด้วย ความ เป็นพิษที่สำคัญคือ พิษต่อไขกระดูก นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่ายาอาจทำให้เกิดพิษต่อหัวใจได้
PXD101	มะเร็งชนิด solid tumours ระยะรุนแรง	1	ไม่ทราบผลการรักษาที่แน่ชัด	ยาไม่ผลไม่พึงประสงค์น้อย และไม่ทำให้เกิดพิษต่อระบบเลือด

บทสรุป

ปฏิกริยาเติมหมู่แอเซทิลให้แก่โปรตีนฮีสโตน และโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสโดยเอนไซม์ HATs และปฏิกริยาดึงหมู่แอเซทิลออกจากโปรตีนดังกล่าวโดยเอนไซม์ HDACs เป็นกลไกสำคัญที่ควบคุมกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิดที่มีหน้าที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ ดังนั้น การเสียสมดุลระหว่างปฏิกริยาทั้งสอง อาจมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโตของเซลล์ ดังเช่นเซลล์มะเร็ง ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีระดับของ HDACs สูงผิดปกติ หรือมีการทำงานของ HDACs มากผิดปกติ เซลล์มะเร็งจึงสามารถแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้อย่างไม่หยุดยั้ง ด้วยเหตุนี้ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs หรือ HDACIs จึงสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง เนื่องจากยากลุ่มนี้ สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดกระบวนการถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่มีหน้าที่หยุดวัฏจักรเซลล์ โปรตีนที่มีส่วนร่วมในกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง โปรตีนที่ยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือด และโปรตีนที่กีดกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ HDACIs ยังสามารถยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิด ที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่มีหน้าที่ยับยั้งกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง โปรตีนที่กระตุ้นให้เกิดกระบวนการสร้างหลอดเลือด และโปรตีนที่กระตุ้นกระบวนการแพร่ กระจายของเซลล์มะเร็ง

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs มีหลายกลุ่ม ยาทุกกลุ่มสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งหลายชนิดของคนในการศึกษาระดับพรีคลินิก และมี HDACIs หลายชนิดที่ผ่านการศึกษาในระดับพรีคลินิกเข้าสู่การศึกษาในระดับคลินิกระยะที่ 1 และ 2 จากรายงานผลการศึกษาประสิทธิผลของ HDACIs ในทางคลินิกพอจะสรุปได้ว่า HDACIs เป็นยาที่มีศักยภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในทางคลินิก โดยอาจใช้เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยาด้านมะเร็งชนิดอื่น ทั้งนี้ขึ้นกับโรคมะเร็งแต่ละชนิด ในแง่ของผลไม่พึงประสงค์ พบว่า HDACIs มีผลไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงเมื่อเทียบกับยาด้านมะเร็งที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม การศึกษาประสิทธิผลของ HDACIs ในทางคลินิกยังอยู่ในระยะเริ่มต้น และในขณะนี้ ยังมีการศึกษาอีกหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ ดังนั้น การพัฒนายาด้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HDACs จึงเป็นก้าวใหม่อีกก้าวหนึ่งของการพัฒนายาด้านมะเร็งที่เภสัชกรควรให้ความสนใจติดตาม

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.