



วารสาร ไทยโดยคนไทย

ปีที่ 5 เดือนกรกฎาคม 2553

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



Focal adhesion kinase (FAK) เป้าหมายใหม่ในการรักษามะเร็ง (Focal Adhesion Kinase (FAK): A New Target in Cancer Therapy)

พีรยศ ภมรติลปธรรม

ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์

ถนนราชมรรคาใน อ. เมือง จ. นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1007-06

จำนวนหน่วยกิต 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2553

วันที่หมดอายุ: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2555

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึง

1. โครงสร้างและหน้าที่ของโปรตีน FAK
2. วิธีการนำส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านโปรตีน FAK
3. โปรตีน FAK และเป้าหมายใหม่ในการรักษามะเร็ง

บทคัดย่อ

Focal adhesion kinase (FAK) เป็นโปรตีนที่ไม่จัดอยู่ในกลุ่มตัวรับของไทโรซีน ไคเนส (non-receptor tyrosine kinase) มีความสำคัญในวิถีการนำส่งสัญญาณ (signal transduction pathways) โดยเมื่อมีกระบวนการเริ่มต้นเหนี่ยวนำโปรตีนอินทิกริน (integrin) ที่ทำหน้าที่ในการเกาะติดของเซลล์ โปรตีน FAK จะถูกกระตุ้นการทำงาน และมีหน้าที่สำคัญหลายอย่าง อาทิเช่น การอยู่รอดของเซลล์ (cells survival) การเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว (proliferation) การเคลื่อนที่ของเซลล์ (cells migration) โดยพบว่าโรคมะเร็งหลายชนิดมีการแสดงออกหรือมีการทำงานของโปรตีน FAK ที่มากผิดปกติ จากผลการวิจัยสนับสนุนว่าโปรตีน FAK เป็นโปรตีนสำคัญที่เกี่ยวกับมะเร็งและการแพร่กระจายของมะเร็ง ซึ่งแนวทางปัจจุบันในการพัฒนายารักษามะเร็งจะมุ่งเน้นที่เป้าหมายใหม่ของเซลล์มะเร็ง การศึกษาโมเลกุลที่สามารถยับยั้งการทำงานของโปรตีน FAK และศึกษาโมเลกุลที่ยับยั้งโปรตีน FAK ร่วมกับยาเคมีบำบัด เป็นแนวทางหนึ่งที่น่าสนใจในการพัฒนาการรักษาโรคมะเร็ง

คำสำคัญ: แพลค, ไคเนส, มะเร็ง, เป้าหมายใหม่, FAK, Kinase, Cancer, new target

บทนำ

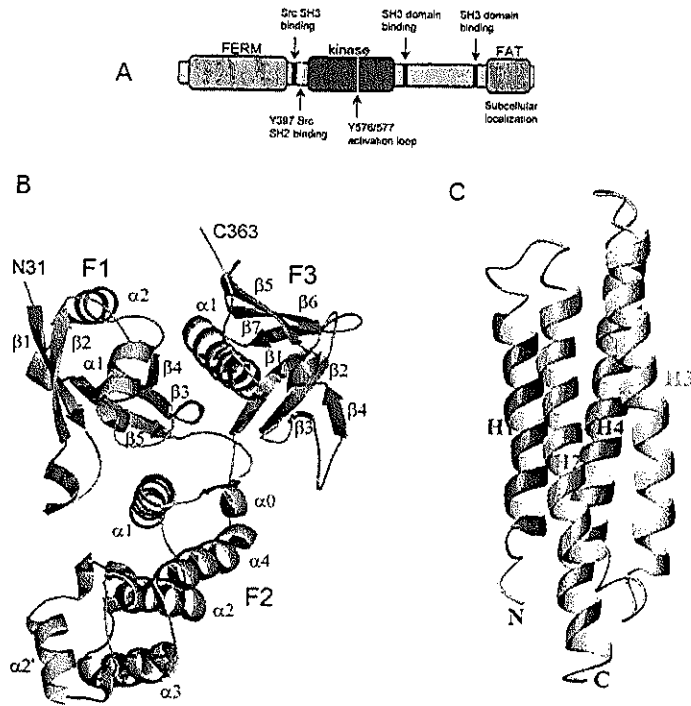
Focal adhesion kinase (FAK) เป็นโปรตีนที่ไม่จัดอยู่ในกลุ่มตัวรับของไทโรซีน ไคเนส โดยโปรตีนนี้ถูกค้นพบจากการแยกโปรตีนที่มีการเติมหมู่ฟอสเฟต (Phosphorylated protein) โปรตีน FAK มีปริมาณมากขึ้นหลังจากนำยีนมะเร็ง (Oncogene) ของ v-Src ใส่ในเซลล์ตัวอ่อนไก่ (Chicken embryo cells)¹ โปรตีน FAK มีการแสดงออกในเซลล์หลายชนิด เมื่อมีการกระตุ้นที่ตัวรับการเจริญเติบโต ส่งผลกระทบต่อการทำงานของโปรตีน FAK ทำให้เกิดกระบวนการทางชีววิทยามากมาย อาทิเช่น การเกาะติดเซลล์ (Cell adhesion) การเคลื่อนที่เซลล์ (Cell migration) การรุกรานเซลล์ (Cell invasion) การเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว (Cell proliferation) และการอยู่รอดของเซลล์ (Cell survival)^{2,3} โดยพบว่าระดับเอ็มอาร์เอ็นเอของโปรตีน FAK (mRNA FAK) และระดับของโปรตีน FAK มีการเพิ่มขึ้นในเซลล์ตัวอ่อนในวันที่ 7 ของการเจริญและพัฒนาในหนูทดลอง ซึ่งสอดคล้องกับเซลล์ตัวอ่อนในหนูที่ไม่มีโปรตีน FAK (FAK-null embryos) จะเสียชีวิตลงในวันที่ 8⁴ นอกจากนี้โปรตีน FAK ยังมีบทบาทสำคัญในกระบวนการซ่อมแซมของเนื้อเยื่อหลังได้รับบาดเจ็บ⁵

อย่างไรก็ตาม ในทางตรงกันข้าม การทำงานของโปรตีน FAK ที่มากเกินไป ส่งผลให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์อย่างต่อเนื่องและไม่สามารถควบคุมได้ เพิ่มอัตราการอยู่รอดของเซลล์ เพิ่มการเคลื่อนที่ของเซลล์ ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ในเซลล์มะเร็งและมะเร็งที่มีการแพร่กระจาย (Cancer progression) เซลล์มะเร็งมีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของยีนมะเร็ง โดยรวมถึงตัวรับที่ไม่จัดอยู่ในกลุ่มของไทโรซีน ไคเนส อาทิเช่น Src, Abl, Jak เป็นต้น ในการศึกษาในเซลล์มะเร็งหลายชนิดพบว่าโปรตีน FAK มีบทบาทสำคัญในการเกิดการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเกิดเนื้องอก (Tumorigenesis) และการแพร่กระจายมะเร็ง (Metastasis) ทำให้การพัฒนาที่ยากต่อการรักษาโปรตีน FAK มีความเป็นไปได้โดยมุ่งเน้นเป้าหมายใหม่ของการรักษา มะเร็ง ดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

โครงสร้างของโปรตีน FAK

โปรตีนนี้พบได้ทั่วไปภายในเซลล์ มีโดเมนไคเนส (Kinase domain) เมื่อทำการเปรียบเทียบลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนระหว่างมนุษย์ ไก่ หนู และกบ มีความเหมือนกันมากกว่าร้อยละ 90 (Homology >90%) โปรตีน FAK ทำหน้าที่เหนี่ยวนำสัญญาณภายในเซลล์ โดยโดเมนไคเนสมีกระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟต (Phosphorylation) และทำหน้าที่เหนี่ยวนำให้โปรตีนที่เป็นเป้าหมาย (Effector protein) ของโปรตีน FAK การมารวมตัวเฉพาะที่ (localization)

โปรตีน FAK ประกอบด้วย (1) ส่วนที่เป็นโดเมนไคเนส (Kinase domain) (2) ที่ปลายสายอะมิโน (N-terminal) มีส่วนของ FAK-Erzzrin-Radixin-Moesin homology (FERM) region และ (3) ส่วนปลายสายคาร์บอกซิลิก (C-terminal) ที่ประกอบด้วยส่วน Focal Adhesion Targeting (FAT) sequence (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงส่วนของโดเมนในโครงสร้างของโปรตีน FAK โดยภาพ (A) แสดงส่วนต่าง ๆ ของโปรตีน FAK โดยประกอบด้วยส่วนของโดเมน Focal Adhesion Targeting (FAT) โดเมน ไคเนส (Kinase domain) และโดเมน FAK-Erzzin-Radixin-Moesin homology (FERM) (B) โครงสร้างสามมิติ (3-D structure) ของโดเมน FERM และ (C) โครงสร้างสามมิติของโดเมน FAT (ภาพดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง^{6,7})

ส่วนของโดเมนไคเนส มีหน้าที่สำคัญในการย้าย (Transfer) หมู่ฟอสเฟตจากโมเลกุลของ Adenosine 5'-triphosphate (ATP) ไปที่ตำแหน่งของกรดอะมิโนในโปรตีนเป้าหมาย⁸ ยกตัวอย่างเช่น การย้ายหมู่ฟอสเฟตไปยังไทโรซีนที่ตำแหน่ง 576 และ 577 (Y576 และ Y577) ของโปรตีน FAK เมื่อกรดอะมิโนนั้นมีหมู่ฟอสเฟตเพิ่มขึ้น จะสามารถเกิดปฏิสัมพันธ์ (Interaction) กับโปรตีนอื่นๆ ได้ เช่น โปรตีน Src ซึ่งมีผลต่อบทบาทที่สำคัญในการเกาะติดของเซลล์^{9,10}

ที่ปลายอะมิโน มีตำแหน่งที่เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟตได้เอง (Autophosphorylation) เช่น ที่ตำแหน่งไทโรซีน 397 (รูป 1A) โดยสามารถเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนโปรตีน (Protein-protein interaction) โดยเกิดการจับกับโดเมน SH2 (Src Homology 2) ซึ่งเป็นโดเมนที่พบได้ในโปรตีนหลายชนิด เช่น โปรตีน Src และโปรตีนอื่นๆ p85, Shc, Grb7 เป็นต้น ส่วนโดเมน FERM สามารถเกิดการปฏิสัมพันธ์กับโปรตีนอินเทอร์กริน (Cytoplasmic tail of β -integrins) ซึ่งเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะ พบว่าโดเมน FERM มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของโปรตีน FAK โดยในระหว่างเกิดการเกาะติดของเซลล์ ส่งผลให้การทำงานของโดเมน

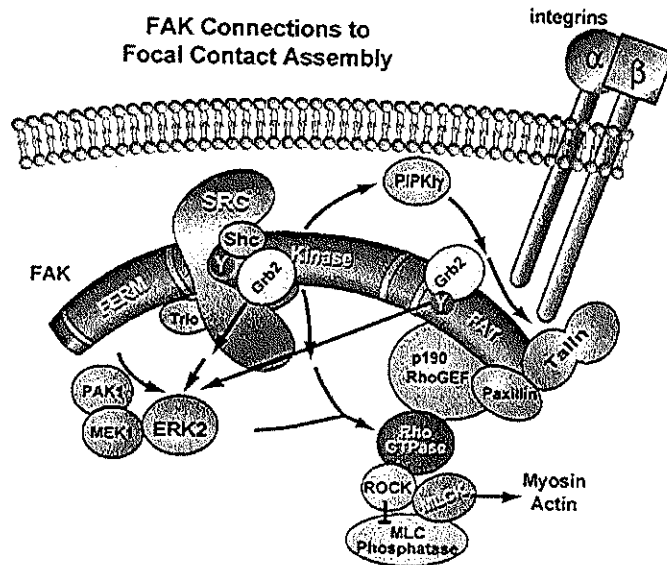
ไคเนสในโปรตีน FAK¹¹ นอกจากนี้พบว่าโปรตีน FAK สามารถเกิดปฏิสัมพันธ์ภายในโมเลกุล (Intramolecule interaction) ระหว่างส่วนของโดเมน FERM และโปรตีน FAK¹²

ที่ปลายคาร์บอกซิลิก สามารถแบ่งได้เป็นส่วนโดเมน FAT และส่วนที่อยู่ระหว่างโดเมน FAT และโดเมนไคเนส โดยเฉพาะส่วนโดเมน FAT จากการศึกษาโครงสร้างของโปรตีนโดยใช้เทคนิค NMR spectroscopy พบว่าส่วนของโดเมน FAT ประกอบด้วยสายเปปไทด์ 4 สายเกลียว (Helices) มีการเรียงตัวแบบหมุนขวา (Right-turn) และพบสายเปปไทด์ยาวต่อกัน (Elongated bundle) ยึดติดกันด้วยพันธะไฮโดรโฟบิก (Hydrophobic) (รูป 1C)¹³ และโดเมน FAT สามารถจับกับโปรตีนของอินเทอร์กริน และมีส่วนสัมพันธ์กับโปรตีน Talin และ Paxillin ซึ่งมีความสำคัญในการเกิดการรวมตัวเฉพาะที่ในการเกิดการเกาะติดของเซลล์¹⁴ นอกจากนี้ส่วนที่อยู่ระหว่างโดเมน FAT และโดเมนไคเนส ประกอบด้วยกรดอะมิโนโพรลีนจำนวนมาก (Proline rich domain) ซึ่งสามารถเกิดการปฏิสัมพันธ์กับโดเมน SH3 (Src Homology 3) ที่พบได้ในโปรตีนหลายชนิด อาทิเช่น p130CAS, GTPase regulator associated with FAK (GRAF) และ Arf-GAP containing SH3 domain ส่งผลให้เกิดการทำงานของสัญญาณภายในเซลล์

FAK และกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์

การกระตุ้นผ่านตัวรับที่ไม่จัดอยู่ในกลุ่มของไทโรซีนไคเนส ส่งสัญญาณให้กระตุ้นการทำงานของโปรตีน FAK เกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนกับกลุ่ม Src-family Protein Tyrosine Kinase เมื่อมีการจับกับของโปรตีนในกลุ่ม Src กับโปรตีน FAK เพิ่มการทำงานของโปรตีน Src kinase และโปรตีน FAK kinase และเกิดการกระตุ้นการเติมหมู่ฟอสเฟตในตำแหน่งของไทโรซีนที่ 576 และ 577¹⁵ นอกจากนี้ โปรตีน Src ที่อยู่ในโครงสร้างเชิงซ้อนร่วมกับโปรตีน FAK ช่วยให้เกิดการเปลี่ยนหมู่ฟอสเฟตของโปรตีน FAK ที่ปลายสายคาร์บอกซิลิก กรดอะมิโนไทโรซีนตำแหน่งที่ 861 และ 925 (Tyr-861 และ Tyr-925) พบว่าเป็นตำแหน่งที่เกิดการจับกับส่วนของโดเมน SH2 ในโปรตีน Grb2 adaptor protein² (รูปที่ 2) นอกจากนี้โครงสร้างเชิงซ้อนของ FAK-Src PTK complex ช่วยให้เกิดการเปลี่ยนหมู่ฟอสเฟตในโปรตีนที่เป็น Adaptor proteins อาทิเช่น Shc, paxillin และ p130Cas หรือโปรตีนที่เป็นส่วนสำคัญของโครงสร้างเซลล์ เช่น α -actinin¹⁵ โครงสร้างเชิงซ้อนของ FAK-Src PTK complex สามารถนำไปสู่การกระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์อย่างต่อเนื่อง (Intracellular signaling cascades)^{2,16,17} (ตาราง 1)

การเกิดปฏิสัมพันธ์โดยตรงต่อโปรตีน Paxillin และโปรตีนอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับโปรตีนไทโรซีนฟอสฟาเตส (Tyrosine phosphatase PTP-PEST) ในส่วนปลายอะมิโนของโปรตีน FAK มีส่วนสัมพันธ์กับโดเมนของอินทิกรินหรือโปรตีน Talin โปรตีน p85 subunit of PI 3-kinase ที่สามารถจับกับโปรตีน FAK และการเกิด FAK-associated PI 3-kinase activity มีความสำคัญในการส่งสัญญาณในการอยู่รอดของเซลล์¹⁸



รูปที่ 2 โปรตีนที่มีเกิดปฏิสัมพันธ์กับ FAK และการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านโปรตีนที่เกี่ยวข้องหลายชนิด โดยเฉพาะกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการอยู่รอดของเซลล์ (Cell survival) และการยึดติดของเซลล์ (Cell adhesion) (ภาพจากเอกสารอ้างอิง¹⁸)

ตารางที่ 1 ภาพรวมของโปรตีนที่มีผลจากกระบวนการกระตุ้นการทำงานของ FAK โดยเฉพาะกระบวนการต่างๆ ทางชีววิทยา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง³)

Proteins of the FAK-mediated signaling cascade	
Survival	PI-3 kinase → PKB → Bad → GSK3 p53 (Src) → p130CAS → Ras → → JNK
Proliferation	Grb2 → MAPK → Cyclin D1 PKC/PI-3 kinase → Rb → Cyclin D3
Migration	Calpains Src/p130CAS → MAPK Src/p130CAS/PI-3 kinase → MAPK GSK3/PP1
Angiogenesis	MEK → ERK → VEGF
Invasion	MMPs ErbB2/3

หมายเหตุ: Phosphatidylinositol 3-kinases (PI-3 kinase), Protein kinase B (PKB), Glycogen synthase kinase 3 (GSK3), Cellular tumor antigen p53 (p53), The adaptor protein p130Cas (p130CAS), Jun amino-terminus kinase (JNK), Growth factor receptor bound protein 2 (Grb2), Mitogen-activated protein kinase (MAPK), Retinoblastoma protein (Rb), MAPK/ERK kinase (MEK), Glycogen synthase kinase 3 and protein phosphatase 1 (GSK3/PP1), Extracellular signal-regulated kinase (ERK), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Matrix metalloproteinase (MMPs)

โปรตีน FAK ในโรคมะเร็งและแนวทางการพัฒนา

การศึกษาเซลล์มะเร็งและมะเร็งที่มีการแพร่กระจาย พบการเพิ่มขึ้นของระดับเอ็มอาร์เอ็นเอของโปรตีน FAK และพบระดับโปรตีนของ FAK เพิ่มขึ้นด้วย โดยพบในเซลล์มะเร็งเยื่อบุกล่องเสียง (Squamous cell carcinoma of larynx)¹⁹ มะเร็งของลำไส้ใหญ่และมะเร็งเต้านมที่มีภาวะลุกลาม (Invasive colon and breast tumors)²⁰ มะเร็งของต่อมลูกหมากที่มีการแพร่กระจายตัว (Metastatic prostate carcinoma)²¹ และมะเร็งผิวหนัง (Malignant melanoma)²² อย่างไรก็ตาม การเพิ่มขึ้นของระดับโปรตีน FAK ยังไม่พบว่ามีส่วนสัมพันธ์กับพยาธิสภาพทางกล่องจุลทรรศน์และอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ (Colon adenocarcinoma)²³

ในการศึกษาเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ (Human colorectal adenocarcinomas) พบระดับของโปรตีน FAK เพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็ง ในขณะที่การลดลงของโปรตีน FAK พบในตัวอย่างที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ตับ (Liver metastases) เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์เยื่อบุลำไส้ปกติ (Normal colorectal mucosa)²⁴ อาจจะเป็นข้อบ่งชี้ของโปรตีน FAK ในการเกิดกระบวนการ pre-metastasis phenotype อย่างไรก็ตามพบการแสดงออกของโปรตีน FAK ที่มากผิดปกติในเซลล์มะเร็งที่ลำคอ (Oesophageal squamous cell carcinoma) เกี่ยวข้องกับการเกิดการรุกรานของเซลล์มะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง (Lymph node metastasis)²⁵

ในเนื้อเยื่อของมะเร็งตับอ่อน (Pancreatic carcinoma tissue) ไม่พบความสัมพันธ์ของการแสดงออกของโปรตีน FAK และระดับความรุนแรงทางพยาธิวิทยาทางกล่องจุลทรรศน์ อย่างไรก็ตามมีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างการแสดงออกของโปรตีน FAK และขนาดของมะเร็ง แสดงให้เห็นว่าบทบาทของโปรตีน FAK มีความสำคัญในกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง²⁶ เช่นเดียวกับการกลายสภาพเป็นเซลล์มะเร็ง (Malignant transformation) ของเซลล์เยื่อบุผิวของท่อน้ำสภาวะ (Squamous cells of the uterine cervix) และเซลล์เยื่อบุผิวของท่อน้ำนม (Epithelial cells of breast ducts) เมื่อมีการแสดงออกของ FAK ที่มากผิดปกติ²⁷

จากข้อมูลสนับสนุนได้ว่าบทบาทของโปรตีน FAK มีความสำคัญในการเกิดมะเร็งและกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การพัฒนาเป้าหมายการรักษามะเร็ง โดยพิจารณาเป้าหมายใหม่ เช่น โปรตีน FAK นั้นเป็นทางเลือกที่น่าสนใจและน่าจะเป็นไปได้สูง²⁸ การพัฒนายาต้านโรคมะเร็ง โดยพยายามยับยั้งการทำงานของส่วนไทโรซีน ไคเนส (Kinase inhibitor) ในโปรตีนหลายชนิด รวมทั้งโปรตีน FAK พบว่าบทบาทของโปรตีน FAK ในการควบคุมการเคลื่อนที่ของเซลล์และการรุกรานไม่ได้เกี่ยวข้องกับส่วนโดเมนไคเนสทั้งหมด²⁹⁻³⁰ ในทางตรงกันข้ามพบว่าส่วนโดเมนไคเนสของโปรตีน FAK มีความจำเป็นต่อกระบวนการอยู่รอดของเซลล์³¹ ในอีกทางของการพัฒนาเพื่อยับยั้งการทำงานของโปรตีน FAK โดยพิจารณาที่ยับยั้งที่เฉพาะเจาะจงระหว่างโปรตีนที่เป็นเป้าหมายของโปรตีน FAK หรือขัดขวางการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของโปรตีน FAK กับโปรตีนอื่น ๆ โดยเฉพาะการเกิดกระบวนการเปลี่ยนหมู่ฟอสเฟตที่กรดอะมิโนไทโรซีนที่ตำแหน่ง 397 และ 925 (Y397 และ Y925) หรือที่ส่วนที่เป็นที่จับของโดเมน SH3 ในปัจจุบันการพัฒนาโมเลกุลขนาดเล็กอย่างเช่น TAE226 สามารถยับยั้ง

การเกิดการเปลี่ยนแปลงหมู่ฟอสเฟตของโปรตีน FAK ที่ตำแหน่ง Y397 และ Y861 ยับยั้งการส่งสัญญาณเซลล์ของโปรตีนเป้าหมายในเซลล์เพาะเลี้ยง (Multiple glioma cell lines) และเพิ่มการตายของเซลล์แบบ Apoptosis ดังนั้น TAE226 แสดงความเป็นไปได้ของการพัฒนาเป้าหมายของการยับยั้งการทำงานของโปรตีน FAK เพื่อการรักษามะเร็ง Glioma³²

นอกจากนี้ยังมีอุบัติการณ์ของการศึกษาโดยใช้ Small interference RNA (siRNA) พบว่าการใช้ FAK siRNA โดยการฉีดในหนูทดลอง ให้ผลการยับยั้งการแพร่กระจาย (Metastasis) ในการศึกษามะเร็งตับอ่อน³³ และการศึกษาการใช้ siRNA ร่วมกับ Gemcitabine เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งในสัตว์ทดลอง³⁴

อย่างไรก็ตาม การศึกษาเพิ่มเติมในตัวอย่างของมะเร็งหลาย ๆ ชนิด จะช่วยกำหนดถึงบทบาทและหน้าที่การทำงานทางสรีรวิทยาของโปรตีน FAK และบทบาทที่สำคัญในการเกิดการแพร่กระจายของมะเร็ง นอกจากนี้หน้าที่ของโปรตีน FAK ในขณะที่มีการดำเนินของโรคมะเร็งและการพัฒนาดังตัวชี้วัดทางชีววิทยา (Biomarker) ยังเป็นสิ่งที่สำคัญและช่วยในการประเมินการพัฒนาเป้าหมายการรักษามะเร็ง โดยสามารถมุ่งเน้นไปที่โปรตีนและหน้าที่การทำงานของโปรตีน FAK

บทสรุป

Focal adhesion kinase (FAK) มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเริ่มต้นการยึดเกาะเซลล์และในกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ ในทางตรงกันข้าม โปรตีน FAK ที่มีมากเกินไปอย่างเช่นในเซลล์มะเร็ง ส่งผลให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์อย่างรวดเร็วและไม่สามารถควบคุมได้ การพัฒนายาที่โปรตีน FAK จึงมีความเป็นไปได้ที่จะใช้เป็นเป้าหมายใหม่ของการรักษามะเร็ง

การกระตุ้นการทำงานของโปรตีน FAK สามารถนำไปสู่การส่งสัญญาณภายในเซลล์อย่างต่อเนื่อง ในการอยู่รอดของเซลล์ การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตามยังต้องการศึกษาเพิ่มเติมถึงกลไกที่สำคัญของการดำเนินไปของโรคมะเร็ง

การพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิดมุ่งเน้นการยับยั้งที่โดเมน ไคเนส ซึ่งพบได้ในโปรตีนหลายชนิด อีกวิธีทางหนึ่งของการพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ต่อโปรตีน FAK โดยยับยั้งที่เฉพาะเจาะจงโปรตีนที่เป็นเป้าหมายของโปรตีน FAK หรือขัดขวางการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของโปรตีน โดยเฉพาะกระบวนการเปลี่ยนแปลงหมู่ฟอสเฟต อย่างเช่น TAE226 นอกจากนี้สามารถพัฒนาโดยใช้ RNA Interference (RNAi) การศึกษาและพัฒนาเป้าหมายใหม่ของโปรตีน FAK จะสามารถมุ่งเน้นที่โปรตีนและหน้าที่การทำงานที่สำคัญของโปรตีน FAK ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Schaller MD, Borgman CA, Cobb BS, et al., pp125FAK a structurally distinctive protein-tyrosine kinase associated with focal adhesions. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89(11): 5192-6.

2. Schlaepfer DD, Hauck CR, Sieg DJ. Signaling through focal adhesion kinase. *Prog Biophys Mol Biol* 1999; 71(3-4): 435-78.
3. van Nimwegen MJ, van de Water B. Focal adhesion kinase: a potential target in cancer therapy. *Biochem Pharmacol* 2007; 73(5): 597-609.
4. Ilic D, Furuta Y, Kanazawa S, et al., Reduced cell motility and enhanced focal adhesion contact formation in cells from FAK-deficient mice. *Nature* 1995; 377(6549): 539-44.
5. Peng X, Ueda H, Zhou H, et al., Overexpression of focal adhesion kinase in vascular endothelial cells promotes angiogenesis in transgenic mice. *Cardiovasc Res* 2004; 64(3): 421-30.
6. Ceccarelli DF, Song HK, Poy F, et al. Crystal structure of the FERM domain of focal adhesion kinase. *J Biol Chem* 2006; 281(1): 252-9.
7. Gao G, Prutzman KC, King ML, et al., NMR solution structure of the focal adhesion targeting domain of focal adhesion kinase in complex with a paxillin LD peptide: evidence for a two-site binding model. *J Biol Chem* 2004; 279(9): 8441-51.
8. Wikimedia Foundation, protein kinase. p. Available online: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f9/Ch4_kinases.jpg.
9. Calalb, M.B., Polte, T.R., and Hanks, S.K., Tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase at sites in the catalytic domain regulates kinase activity: a role for Src family kinases. *Mol Cell Biol* 1995; 15(2): 954-63.
10. Owen JD, Ruest PJ, Fry DW, et al. Induced focal adhesion kinase (FAK) expression in FAK-null cells enhances cell spreading and migration requiring both auto- and activation loop phosphorylation sites and inhibits adhesion-dependent tyrosine phosphorylation of Pyk2. *Mol Cell Biol* 1999; 19(7): 4806-18.
11. Cooper LA, Shen TL, Guan JL. Regulation of focal adhesion kinase by its amino-terminal domain through an autoinhibitory interaction. *Mol Cell Biol* 2003; 23(22): 8030-41.
12. Dunty JM, Gabarra-Niecko V, King ML, et al., FERM domain interaction promotes FAK signaling. *Mol Cell Biol* 2004; 24(12): 5353-68.
13. Liu G, Guibao CD, Zheng J. Structural insight into the mechanisms of targeting and signaling of focal adhesion kinase. *Mol Cell Biol* 2002; 22(8): 2751-60.

14. Schaller MD, Parsons JT, pp125FAK-dependent tyrosine phosphorylation of paxillin creates a high-affinity binding site for Crk. *Mol Cell Biol* 1995; 15(5): 2635-45.
15. Ruest PJ, Roy S, Shi E, Mernaugh, R.L., and Hanks, S.K., Phosphospecific antibodies reveal focal adhesion kinase activation loop phosphorylation in nascent and mature focal adhesions and requirement for the autophosphorylation site. *Cell Growth Differ* 2000; 11(1): 41-8.
16. Schaller MD. Biochemical signals and biological responses elicited by the focal adhesion kinase. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1540(1): 1-21.
17. Abbi S, Guan JL. Focal adhesion kinase: protein interactions and cellular functions. *Histol Histopathol* 2002; 17(4): 1163-71.
18. Schlaepfer DD, Mitra SK, Ilic D. Control of motile and invasive cell phenotypes by focal adhesion kinase. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1692(2-3): 77-102.
19. Aronsohn MS, Brown HM, Hauptman G, et al. Expression of focal adhesion kinase and phosphorylated focal adhesion kinase in squamous cell carcinoma of the larynx. *Laryngoscope* 2003; 113(11): 1944-8.
20. Owens LV, Xu L, Craven RJ, et al., Overexpression of the focal adhesion kinase (p125FAK) in invasive human tumors. *Cancer Res* 1995; 55(13): 2752-5.
21. Tremblay L, Hauck W, Aprikian AG, et al., Focal adhesion kinase (pp125FAK) expression, activation and association with paxillin and p50CSK in human metastatic prostate carcinoma. *Int J Cancer* 1996; 68(2): 164-71.
22. Kahana O, Micksche M, Witz IP, et al. The focal adhesion kinase (P125FAK) is constitutively active in human malignant melanoma. *Oncogene* 2002; 21(25): 3969-77.
23. Theocharis SE, Kouraklis GP, Kakisis JD, et al., Focal adhesion kinase expression is not a prognostic predictor in colon adenocarcinoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(7): 571-4.
24. Ayaki M, Komatsu K, Mukai M, et al., Reduced expression of focal adhesion kinase in liver metastases compared with matched primary human colorectal adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2001; 7(10): 3106-12.
25. Miyazaki T, Kato H, Nakajima M, et al., FAK overexpression is correlated with tumour invasiveness and lymph node metastasis in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2003; 89(1): 140-5.

26. Furuyama K, Doi R, Mori T, et al., Clinical significance of focal adhesion kinase in resectable pancreatic cancer. *World J Surg* 2006; 30(2): 219-26.
27. Madan R, Smolkin MB, Cocker R, et al. Focal adhesion proteins as markers of malignant transformation and prognostic indicators in breast carcinoma. *Hum Pathol* 2006; 37(1): 9-15.
28. McLean GW, Avizienyte E, Frame MC., Focal adhesion kinase as a potential target in oncology. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(2): 227-34.
29. Sieg DJ, Hauck CR, Ilic D, et al., FAK integrates growth-factor and integrin signals to promote cell migration. *Nat Cell Biol* 2000; 2(5): 249-56.
30. Lu Z, Jiang G, Blume-Jensen P, et al. Epidermal growth factor-induced tumor cell invasion and metastasis initiated by dephosphorylation and downregulation of focal adhesion kinase. *Mol Cell Biol* 2001; 21(12): 4016-31.
31. Frisch SM, Vuori K, Ruoslahti E, et al. Control of adhesion-dependent cell survival by focal adhesion kinase. *J Cell Biol* 1996; 134(3): 793-9.
32. Shi Q, Hjelmeland AB, Keir ST, et al. A novel low-molecular weight inhibitor of focal adhesion kinase, TAE226, inhibits glioma growth. *Mol Carcinog* 2007; 46(6): 488-96.
33. Duxbury MS, Ito H, Zinner MJ, et al. Focal adhesion kinase gene silencing promotes anoikis and suppresses metastasis of human pancreatic adenocarcinoma cells. *Surgery* 2004; 135(5): 555-62.
34. Duxbury MS, Ito H, Benoit E, et al., RNA interference targeting focal adhesion kinase enhances pancreatic adenocarcinoma gemcitabine chemosensitivity. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311(3): 786-92.

คำถาม

1. โปรตีน FAK จัดเป็นโปรตีนที่อยู่ในกลุ่ม Non-tyrosine kinase เช่นเดียวกับโปรตีน
 1. Src protein
 2. EGFR receptor protein
 3. Tyrosine kinase protein
 4. Ras protein
 5. MAPK protein
2. การทำงานของโปรตีน FAK ในการเปลี่ยนหมู่ฟอสเฟต อาศัยการทำงานของโดเมนส่วนใด
 1. Kinase
 2. FERM
 3. FAT
 4. SH2 binding site
 5. SH3 binding site
3. ส่วนของโปรตีน FAK ที่สามารถเกิดปฏิสัมพันธ์กับโปรตีนอื่นๆ ที่มีโดเมน SH2 (Src homology domain 2) และส่งผลให้เกิดการทำงานของสัญญาณภายในเซลล์ คือ
 1. Kinase
 2. FERM
 3. FAT
 4. Tyr 565 and Tyr 465
 5. ATP binding site
4. การทำงานของโปรตีน FAK มีผลต่อกระบวนการทางชีววิทยา คือ
 1. การอยู่รอด (Survival)
 2. การเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว (Proliferation)
 3. การรุกราน (Invasion)
 4. การเคลื่อนที่ (Migration)
 5. ถูกทุกข้อ
5. การทำงานของโปรตีน FAK มีความสำคัญต่อสิ่งมีชีวิต ดังจะเห็นได้จากการทดลองในหนูที่ขาดโปรตีนชนิดนี้ จะเสียชีวิตลงภายในกี่วัน
 1. 1 วัน
 2. 8 วัน
 3. 15 วัน
 4. 30 วัน
 5. 60 วัน

6. ตำแหน่งของโปรตีน FAK อยู่ที่ตำแหน่งใดของเซลล์
 1. ในนิวเคลียส
 2. ในไมโทคอนเดรีย
 3. ไซโตพลาสซึม
 4. บนผิวเซลล์เมมเบรน
 5. เยื่อหุ้มนิวเคลียส
7. มะเร็งที่พบปริมาณของโปรตีน FAK เพิ่มสูงขึ้น คือ
 1. มะเร็งผิวหนัง (Malignant melanoma)
 2. มะเร็งของลำไส้ใหญ่ที่มีภาวะลุกลาม
 3. มะเร็งเต้านมที่มีภาวะลุกลาม
 4. มะเร็งของต่อมลูกหมากที่มีการแพร่กระจายตัว
 5. ถูกทุกข้อ
8. ข้อใดคือความสัมพันธ์ ระหว่างตำแหน่งที่เกิดกระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟตได้เอง และผลที่เกิดขึ้นตามมา
 1. Tyr397 - SH2 binding site
 2. Tyr397 - SH3 binding site
 3. Tyr576 - Catalytic activity
 4. Tyr576 - SH3 binding site
 5. Tyr861 - SH3 binding site
9. ข้อใดกล่าวผิด เกี่ยวกับโปรตีน FAK
 1. มีความสำคัญกับโรคมะเร็ง โดยพบการสร้างโปรตีนนี้เพิ่มขึ้น
 2. มีส่วนเกี่ยวข้องกับ การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง
 3. ทำให้เซลล์มะเร็งมีกลไกการยึดต่อเยื่อเพิ่มขึ้น
 4. เพิ่มการทำงานของกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์
 5. เพิ่มการทำงานของโปรตีนที่เกี่ยวข้องอื่นๆ
10. ตัวอย่างสาร TAE226 ยับยั้งทำงานของโปรตีน FAK มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ส่วนใด
 1. Y397 and Y861
 2. Only Y925
 3. Kinase domain
 4. FERM domain
 5. SH3 binding domain