

สารยับยั้ง VEGF ในการสร้างหลอดเลือด: เป้าหมายใหม่สำหรับการค้นพบยาต้านมะเร็ง

Inhibitors of VEGF in Angiogenesis: New Target for Anti-Cancer Drugs Discovery

พิชิต สุดตา

สาขาวิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏเพชรบุรี เมือง เพชรบุรี 76000

บทคัดย่อ

การสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) เป็นกลไกสำคัญในการเจริญเติบโตของมะเร็งและได้กลายเป็นเป้าหมายที่น่าสนใจในการรักษาโรคมะเร็งด้วยยา ในปัจจุบันมีการค้นพบสารยับยั้งการสร้างหลอดเลือดทั้งสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ และสารสังเคราะห์โดยถูกนำมาประเมินฤทธิ์การเป็นสารต้านมะเร็ง พบว่าสารที่เป็นตัวยับยั้งการสร้างหลอดเลือดที่มีประสิทธิภาพดีบางชนิดได้ถูกนำไปใช้เป็นยารักษาผู้ป่วยมะเร็งในทางคลินิก ในบทความนี้ได้กล่าวถึงการใช้สารยับยั้งการสร้างหลอดเลือดบางชนิดที่มีกลไกออกฤทธิ์โดยยับยั้งสาร Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) และผลข้างเคียงจากการใช้ในการรักษามะเร็ง

คำสำคัญ : สารยับยั้งการสร้างหลอดเลือด ตัวยับยั้งการสร้างหลอดเลือด ยาต้านมะเร็ง

Abstract

Angiogenesis has become an attractive target for drug therapy because of its key role in tumor growth. Recently, both of natural and synthetic angiogenesis inhibitors were found and evaluated as anti cancer drugs, some of potent angiogenesis inhibitors currently are being used as drug for human cancer treatment. In this review article, the clinical use of some small molecules as inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) in angiogenesis for cancer treatment and their toxic side effect were described.

Keywords: Angiogenesis, Angiogenesis inhibitor, Anti cancer drug.

บทนำ

มะเร็งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของประชากรโลกในลำดับต้นๆ ของโรคที่เป็นสาเหตุทั้งหมด คนที่ป่วยเป็นมะเร็งส่วนมากมักจะตรวจพบว่าตัวเองเป็นมะเร็งเมื่อมีการกระจายของเซลล์มะเร็ง (cancer metastasis) ไปยังอวัยวะอื่นที่สำคัญ เช่น ปอด ตับ กระดูก และสมอง [1] มักพบน้อยมากที่จะสามารถตรวจพบมะเร็งในระยะแรกเริ่มที่เซลล์ต้นกำเนิด (primary

tumour) อันเป็นสาเหตุให้การรักษามะเร็งยังเป็นปัญหาใหญ่มากในวงการแพทย์ เป็นเหตุผลักดันให้นักวิจัยได้ระดมความคิดเพื่อค้นหาการรักษาชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษา เนื่องจากยาส่วนใหญ่ที่มีการค้นพบและนำมาเป็นยารักษามะเร็งส่วนมากจะออกฤทธิ์ทำลายเซลล์โดยตรงซึ่งเรียกว่า cytotoxic agents แม้ว่ายาที่มีสมบัติเช่นนี้จะสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ และสามารถยืดอายุของผู้ป่วยไว้ให้นานขึ้น

ได้แต่ยาที่ใช้มักมีผลข้างเคียงคือ การทำลายเซลล์ปกติของร่างกาย นับตั้งแต่ Folkman ได้วางแนวคิดที่เป็นรากฐานในการค้นหาต้านมะเร็งให้กับนักวิจัยรุ่นปัจจุบันที่ว่า “เซลล์มะเร็งเมื่อมีการแบ่งตัวจะเหนียวทำให้มีการสร้างหลอดเลือดขึ้นมาใหม่เป็นจำนวนมาก เพื่อให้มีปริมาณของสารอาหารและออกซิเจนปริมาณเพียงพอกับความต้องการในการเติบโตและแพร่กระจายไปยังเซลล์อื่นของก้อนมะเร็งนั้น” ดังนั้นถ้ายับยั้งไม่ให้เกิดการสร้างหลอดเลือดขึ้นมาใหม่ก็จะทำให้มะเร็งขาดอาหารและออกซิเจนส่งผลให้การเจริญของมะเร็งชะงักลงและอาจตายไปในที่สุด [2] เมื่อปี 1990 กลุ่มวิจัยของ Ingber ได้พัฒนาแนวคิดของ Folkman จนสามารถค้นพบสารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดอย่างมีความจำเพาะ นับตั้งแต่นั้นมาการวิจัยที่มุ่งเน้นถึงการศึกษากลไกต่างๆ ของการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดได้มีความตื่นตัวเป็นอย่างมากนำไปสู่การค้นพบสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis inhibitors) หลายชนิด บางชนิดกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิก บางชนิดถูกนำไปใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งอื่นๆ ในการบำบัดผู้ป่วยมะเร็ง [3] angiogenesis เป็นคำที่มีรากศัพท์มาจากภาษากรีก 2 คำ คือคำว่า *angio* หมายถึง หลอดเลือด และคำว่า *genesis* หมายถึงการเริ่มต้น ซึ่งหมายความว่า กระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (neovascularization) โดยมีจุดเริ่มต้นที่หลอดเลือดเดิม การสร้างหลอดเลือดใหม่มักพบในระยะการพัฒนาระยะของตัวอ่อน (embryonic development) ซึ่งจำเป็นต้องสร้างหลอดเลือดไปเลี้ยงและเสริมสร้างการสร้างอวัยวะต่างๆ แต่ในคนปกติการสร้างหลอดเลือดใหม่มักเกิดในบางสภาวะเท่านั้น เช่น การซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บ (wound healing) หรือแม้กระทั่งการมีรอบเดือนของเพศหญิง (menstrual cycle) เป็นต้น ดังนั้นการค้นพบสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดจึงกลายเป็นเป้าหมายใหม่ในการทำวิจัยของนักวิทยาศาสตร์เพื่อค้นหาต้านมะเร็งที่มีกลไกการออกฤทธิ์แบบใหม่

ความสำคัญของ angiogenic factors กับการสร้างหลอดเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็ง

การสร้างหลอดเลือดใหม่เกิดจากกลไกที่มีความซับซ้อนมากโดยมาจากการทำงานร่วมกันของสารกระตุ้นหลักสองกลุ่มคือ กลุ่มที่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenic factors) และกลุ่มที่มีสมบัติต้านการสร้างหลอดเลือดใหม่ (antiangiogenic factors) สารทั้งสองกลุ่มจะทำงานร่วมกันในแบบสมดุล เมื่อเกิดความผิดปกติกับระบบสมดุลของการทำงานร่วมกันของตัวกระตุ้นทั้งสองจะก่อให้เกิดความผิดปกติของร่างกายได้ เช่น การเป็นโรคเบาหวาน การอักเสบเรื้อรังของแผลจากโรคเบาหวาน และโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเป็นโรคมะเร็ง

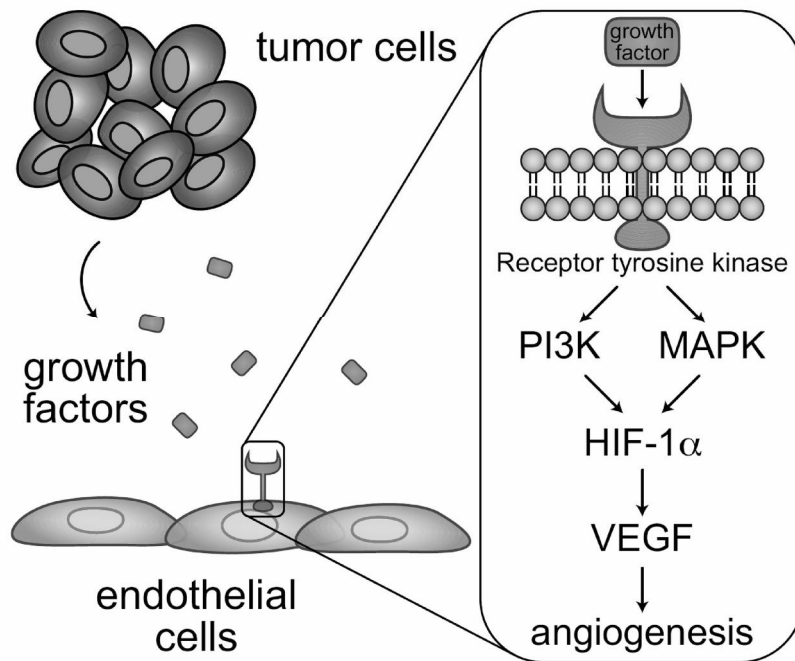
angiogenic factors เป็นกลุ่มสารที่มีหน้าที่หลักคือ กระตุ้นให้เยื่อหลอดเลือด (Endothelial Cell, EC) เกิดการแบ่งตัวและเคลื่อนที่มารวมกันเป็นหลอดเลือดใหม่ พบในสัตว์ที่สำคัญคือ Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) Platelet-derived Growth Factor (PDGF) Epidermal Growth Factor (EGF) และ Transforming Growth Factors (TGF) ในกลุ่มของ angiogenic factor ทั้งหมด สารพวก VEGF ถือได้ว่าเป็นสารที่มีความสำคัญมากที่สุดในเกิดการการสร้างหลอดเลือดใหม่ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ซึ่งพบทั้งหมด 6 ชนิด คือ VEGF-A (ปกติเรียกว่า VEGF) PlGF (เป็นสารพวก Placenta Growth Factor) VEGF-B VEGF-C VEGF-D และ VEGF-E [4]

กลไกของการเกิด VEGF และการสร้างหลอดเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็ง

เซลล์มะเร็งจะหลั่งสารกระตุ้นที่เป็น growth factors ออกมาเพื่อทำงานร่วมกับตัวรับสัญญาณภายในเซลล์นั้นคือ Receptor Tyrosine Kinases

(RTKs) ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด ชนิด cell surface receptor tyrosine kinase (RTKs) และทำหน้าที่ควบคุมกลไกการส่งสัญญาณจากภายในสู่ภายนอก เซลล์ก่อให้เกิดการเหนี่ยวนำการสร้างหลอดเลือดใหม่ซึ่งมีหลายชนิด ได้แก่ VEGFR-1/Flt-1 VEGFR-2/Flk-1/KDR และ VEGFR-3/Flt-4 [5] เมื่อ growth factor จับกับ receptor จะกระตุ้นให้เกิดการรวมตัวกันของ receptor 2 โมเลกุล ตามด้วยการเติมหมู่ฟอสเฟตไปที่ตำแหน่งรัยโรซีนเบสใน cytoplasmic domain ของสาร receptor [6] ทำให้เกิดการสร้างสารส่งสัญญาณขึ้น เช่น สาร PI3K MAPK และ HIF-1 α

โดยจะก่อให้เกิด VEGF ขึ้น ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิด angiogenesis หรือมีการสร้างหลอดเลือด (ภาพที่ 1) เมื่อเซลล์มะเร็ง มีการสร้างหลอดเลือดขึ้นมาจำนวนมาก เซลล์มะเร็ง จะได้รับสารอาหารและออกซิเจนอย่างเพียงพอทำให้ มะเร็งมีการขยายขนาดให้โตขึ้นโดยการเพิ่มจำนวนเซลล์ อย่างรวดเร็วในขณะที่เดียวกันเซลล์มะเร็งจะปลด ปล่อยสารเคมีบางชนิดที่เป็นสารสื่อสัญญาณ ไปตามกระแสเลือด โดยตรง เพื่อให้มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังเซลล์ของอวัยวะอื่นๆ ก่อให้เกิดการคุกคามและการแพร่กระจายของมะเร็งในที่สุด



ภาพที่ 1 การสร้างหลอดเลือดของเซลล์มะเร็งที่เร่งโดย growth factor [6]

สารยับยั้ง VEGF บางชนิดกับการพัฒนาเป็นสารต้านมะเร็ง

สารยับยั้ง VEGF จากการสังเคราะห์

สารหลายชนิดได้จากการสังเคราะห์ขึ้นในห้องปฏิบัติการแสดงสมบัติเป็นสารยับยั้งการสร้างหลอดเลือดของเซลล์มะเร็ง (ภาพที่ 2) ที่ผ่านการทดสอบทางคลินิก และมีการนำไปใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งจริง และยังมีสาร

บางชนิดอยู่ในระหว่างการศึกษาสมบัติทางยาเพื่อนำไปพัฒนาต่อ ตัวอย่างเช่น

Semaxanib (SU5416, 1) เป็นสารสังเคราะห์ สารแรกที่สามารถยับยั้งการสร้างหลอดเลือดของเซลล์มะเร็ง ของหนูทดลอง โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง VEGF แต่อย่างไรก็ตามการทดสอบทางคลินิกเฟส II พบว่า สาร SU5416 มีความเป็นพิษสูงจึงไม่ได้มีการนำมาศึกษาต่อในทางคลินิก [7]

SU6668 (2) เป็นสารที่แสดงฤทธิ์แบบ broad spectrum โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ของ growth factor หลายชนิด ก่อให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิส (apoptosis) ของเซลล์มะเร็ง ในการทดลองใช้ยานี้กับผู้ป่วยมะเร็งประเภทต่างๆ ทั้งหมด 56 คน พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อฤทธิ์ยาได้น้อย แสดงให้เห็นว่ายา SU6668 ยังมีประสิทธิภาพไม่ดีเท่าที่ควร [8]

Sunitinib (SU011248, 3) มีฤทธิ์ในการยับยั้ง growth factor หลายชนิดเช่นกัน เช่น ยับยั้ง VEGFR-1 และ PDGF-R จากการวิจัยที่ผ่านมาพบว่าการให้ยาในปริมาณที่สูงยังสามารถยับยั้งตัวกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดตัวอื่นได้อีกด้วย เช่น ยับยั้งเอนไซม์ TKR และ FGFR-1 นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่รายงานว่า การให้ยา SU011248 ร่วมกับการฉายรังสีกับหนูที่เป็นมะเร็ง พบว่าสามารถควบคุมขนาดของก้อนมะเร็งได้ [9] ในการศึกษาทางคลินิกเฟส II ของการให้ยา SU011248 กับผู้ป่วยมะเร็งในไต 63 คน พบว่าผู้ป่วยจำนวน 21 คนเท่านั้นที่ตอบสนองต่อยา ส่วนอีก 23 คนไม่ตอบสนองต่อการให้ยา จากการศึกษาพบว่า คิดเป็น 65% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาสามารถมีชีวิตอยู่ได้ 1 ปี [10] สิ่งที่น่าสนใจมากคือ ยา SU011248 ยังแสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งลำไส้เล็ก และไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์

Vandetanib (ZD6474, 4) เป็นสารยับยั้งการสร้างหลอดเลือดซึ่งมีกลไกคือการเข้ายับยั้ง growth factor ชนิด VEGFR-2 ในการทดลองทางคลินิกมีรายงานว่า การใช้ยานี้กับผู้ป่วยมะเร็งมีความปลอดภัยที่สูง แต่ผู้ป่วยมะเร็งไม่ตอบสนองต่อการรักษา [7]

Votabanib (PTK787/ZK222584, 5) เป็นยารักษามะเร็งที่ให้โดยการกิน ยานี้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ของ growth factor ชนิด VEGFR-1 และ VEGFR-2 จากการทดลองทางคลินิกเบื้องต้นพบว่าสามารถยับยั้งการสร้างหลอดเลือดของมะเร็งหลายชนิดได้ดีมากโดยอาจใช้รักษาแบบเดี่ยวหรืออาจใช้ร่วมกับยารักษามะเร็งตัวอื่น หรือใช้ร่วมกับการทำรังสีบำบัด แต่บางงานวิจัยกล่าวว่า การให้ยา PTK/ZK ร่วม

กับการฉายรังสีจะทำให้ผลการรักษามะเร็งเป็นไปในทางบวก [11] ยังพบว่า การใช้ยานี้จะมีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยคือ ทำให้คลื่นไส้ อาเจียน ปวดหัว และมีอาการหน้ามืด [12] การให้ยา PTK/ZK ร่วมกับยาต้านมะเร็งบางชนิด เช่น oxaliplatin 5-fluorouracil (5-FU) หรือกรด folinic โดยให้ยา PTK/ZK ร่วมทุกๆ 14 วัน ในปริมาณ 500-20,000 มิลลิกรัม/วัน พบว่าการให้ยา ร่วมกับ oxaliplatin หรือ 5-FU ไม่แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติเมื่อใช้ยา PTK/ZK แค่ 15,000 มิลลิกรัมเท่านั้น จากการทดสอบกับผู้ป่วยมะเร็งหลายประเภทจำนวน 28 คน พบว่ามีจำนวน 14 คนเท่านั้นที่อาการทางตัว และผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยาสามารถดำรงชีวิตต่อได้อีกประมาณ 16 เดือน [13]

CP-547,632 (6) เป็นยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็ง โดยให้ทางการกิน สารนี้มีฤทธิ์ในการยับยั้ง growth factor ชนิด VEGFR-2 โดยการเข้าจับกับสาร EGFR ในการทดสอบทางคลินิกกับผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 22 คน พบว่ามีผู้ป่วย 1 คน ที่ทนต่อยาได้ 8 สัปดาห์ และมี 1 คนเท่านั้นที่ทนต่อยาได้ประมาณ 6 เดือน [7]

Bevacizumab (7) ผลิตขึ้นจากแอนติบอดีของหนูที่ได้รับการดัดแปลงพันธุกรรมบางส่วนให้เหมือนกับของมนุษย์ ด้วยเทคโนโลยีชีวภาพที่ก้าวหน้า กลไกการออกฤทธิ์ของ bevacizumab คือ VEGF ซึ่งมีหน้าที่เป็นสารกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดดำใหม่ โดย VEGF จะไปกระตุ้นเอนไซม์ tyrosine kinase ซึ่งอยู่บนผิวของเซลล์เยื่อหลอดเลือดให้มีการสร้างเซลล์ผนังหลอดเลือด (Angiogenesis) เมื่อยาจับกับ VEGF ทำให้ VEGF ไม่สามารถจับกับ receptor ของมันได้ ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเจริญของเซลล์เยื่อหลอดเลือด และยับยั้งการเกิดใหม่ของเส้นเลือด bevacizumab สามารถลดการเจริญของหลอดเลือดฝอยและยับยั้งการแพร่กระจายของโรคมะเร็งได้ ต่อมาในเดือนมกราคม พ.ศ. 2543 ได้แสดงให้เห็นว่า bevacizumab มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเจริญของเซลล์มะเร็งในสัตว์ทดลองเมื่อให้ร่วมกับยา cisplatin หรือ trastuzumab ในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดที่ให้ผลใน

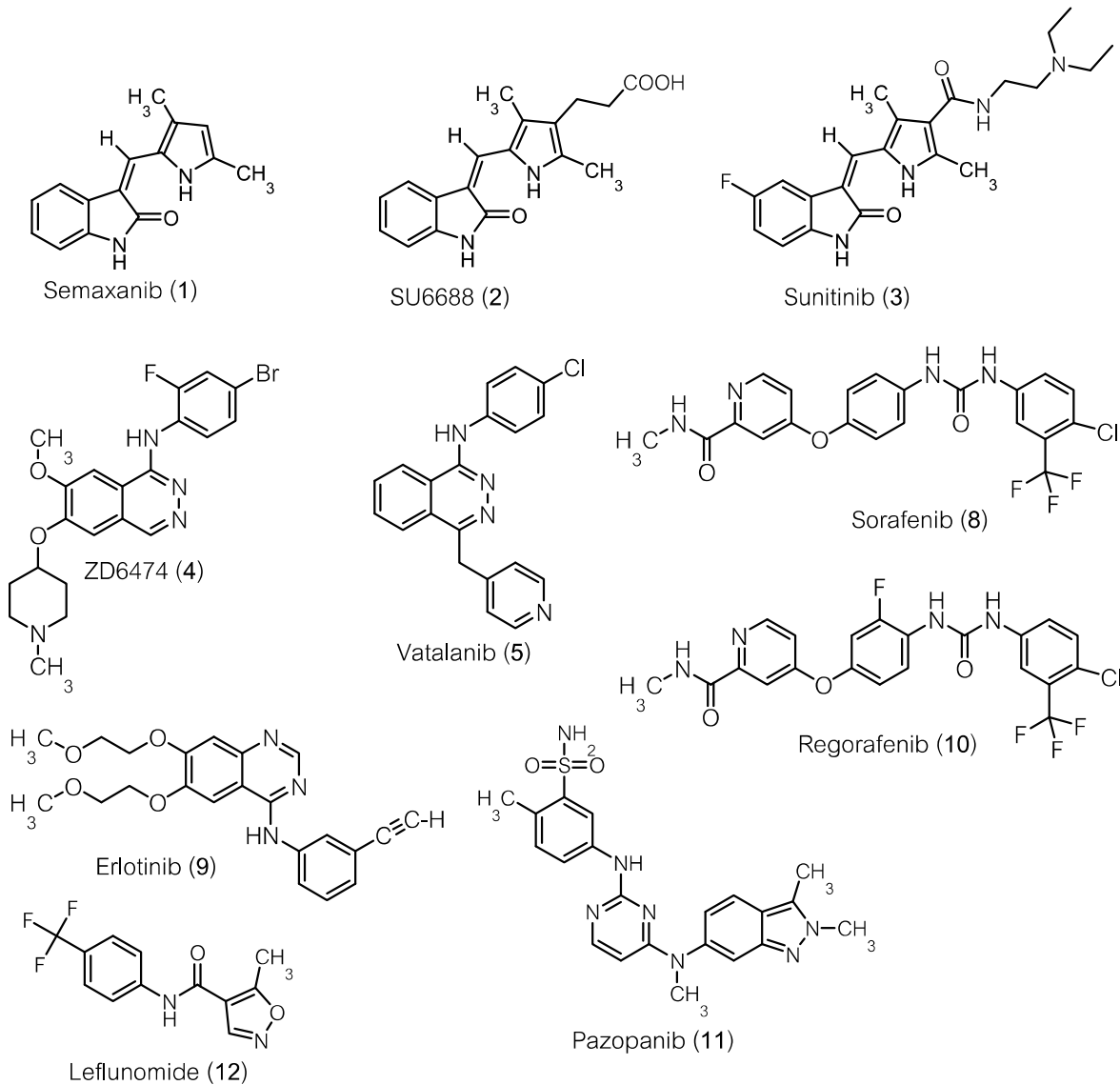
การรักษา การทดลองทางคลินิกในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ในผู้ป่วย 813 ราย โดยการให้ยา bevacizumab หรือ ยาหลอก (Placebo, สารที่ใช้เทียบในการทดสอบสมบัติของยาอื่นในทางคลินิก) ฉีด IV ร่วมกับการรักษาด้วยยา IFL (Irinotecan 125 mg/m² IV, 5-fluorouracil 500 mg/m² IV และ Leucovorin 20 mg/m² IV สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ทุกๆ 6 สัปดาห์) ผลการศึกษาพบว่า อัตราการรอดชีวิต (survival rate) โดยเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับยา IFL ร่วมกับยาหลอกเพิ่มขึ้นเป็น 15.6 เดือน และในผู้ป่วยที่ได้รับยา IFL ร่วมกับยา bevacizumab เพิ่มขึ้นเป็น 20.3 เดือน ซึ่งระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่มะเร็งไม่มีการแพร่กระจาย (non progress survival rate) ในผู้ป่วย ที่ได้รับยา IFL ร่วมกับยาหลอกเพิ่มขึ้น 6.2 เดือน และในผู้ป่วยที่ได้รับยา IFL ร่วมกับยา bevacizumab เพิ่มขึ้น 10.6 เดือน นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา IFL ร่วมกับยา bevacizumab มีก้อนมะเร็งที่ขนาดเล็กลงอย่างน้อยครึ่งหนึ่งคิดเป็น 45% ซึ่งมีค่าสูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา IFL ร่วมกับยาหลอกที่ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงอย่างน้อยครึ่งหนึ่งเป็น 35% และผู้ป่วยโดยรวมมีการตอบสนองต่อยา 39% และมีระยะเวลาตอบสนองต่อยาโดยเฉลี่ยเท่ากับ 8.5 เดือน ส่วนใหญ่ผู้ป่วยทนต่อยา bevacizumab ได้ดี ส่วนอาการข้างเคียง ของยา bevacizumab ที่อาจพบได้ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เส้นเลือดขาด อ่อนเพลีย ปวดท้อง ปวดร่างกาย ท้องเสีย ท้องผูก เป็นต้น [14]

Sorafenib (BAY-43-9006, 8) มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ VEGFR สองชนิดคือ VEGFR-2 และ VEGFR-3 จากรายงานการวิจัยพบว่า sorafenib มีความสามารถในการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง

หลายชนิด เช่น มะเร็งลำไส้ มะเร็งท่อน้ำดี และมะเร็งเต้านม ในการทดลองใช้ยานี้กับผู้ป่วยมะเร็งในไต โดยให้ยา sorafenib เทียบกับการให้ placebo กับผู้ป่วยเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib สามารถมีชีวิตอยู่ได้เป็นปกติ 23 สัปดาห์ แต่การให้ placebo ผู้ป่วยทนต่อฤทธิ์ยาได้เพียงแค่ 6 สัปดาห์ เมื่อปี ค.ศ. 2005 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้นำยา sorafenib ไปใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งที่ไต และเมื่อปี ค.ศ. 2007 ได้นำยานี้ไปใช้รักษา มะเร็งตับ [15]

Erlotinib (OSI-774, 9) เป็นสารยับยั้ง EGF ที่น่าสนใจอีกชนิดหนึ่ง สารนี้มีสมบัติยับยั้งการหลั่งของสาร proangiogenesis factor ต่างๆ หลายชนิด ในการทดสอบสมบัติการเป็นยาทางคลินิกกับผู้ป่วยมะเร็งเทียบกับการให้ placebo พบว่าผู้ป่วยทนต่อยา erlotinib ได้ 2.2 เดือน และทนต่อการให้ placebo ได้ 1.8 เดือน การตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยที่ได้รับยา erlotinib คิดเป็น 8.9 เปอร์เซ็นต์ และประมาณ 1 เปอร์เซ็นต์ ของการได้รับ placebo [16] จากรายงานการทดลองทางคลินิกเฟส III พบว่าการให้ยา erlotinib ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนร่วมกับยา gemcitabine ให้ผลของการรักษาที่ดีอย่างมีนัยสำคัญ [17] และการค้นพบนี้ถูกนำไปใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ไม่สามารถรับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นๆ ได้

นอกจากตัวอย่างของสารยับยั้ง VEGF ที่กล่าวไปแล้วข้างต้นก็ยังมีสารอีกจำนวนมากที่ถูกรายงานว่าเป็นสารยับยั้ง VEGF และใช้ในการรักษาโรคมะเร็งประเภทต่างๆ เช่น สาร regorafenib (10) pazopanib (11) และ leflunomide (12) เป็นต้น (ภาพที่ 2) [18]



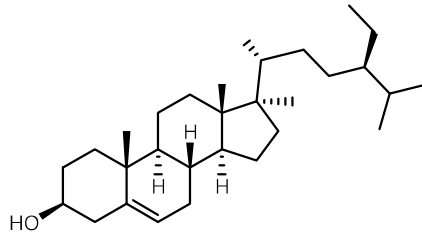
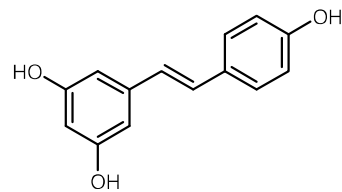
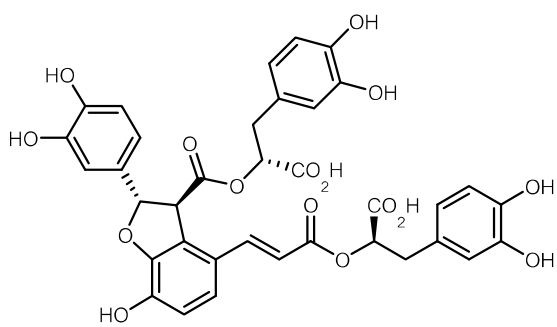
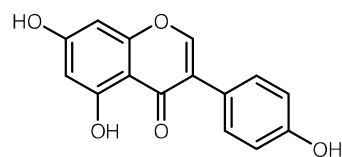
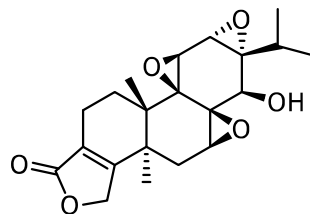
ภาพที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของสารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง VEGF บางชนิด

สารยับยั้ง VEGF จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

การค้นหายาที่มีฤทธิ์ทางยาที่ดีจากธรรมชาติ ถูกให้ความสำคัญมากในปัจจุบัน เนื่องจากแหล่งธรรมชาติให้สารที่มีโครงสร้างที่หลากหลายและมีฤทธิ์

ทางชีวภาพที่น่าสนใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติบางชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดของเซลล์มะเร็งและอาจสามารถนำไปพัฒนาต่อเพื่อใช้เป็นยาต้านมะเร็ง (ตาราง 1)

ตารางที่ 1 สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติบางชนิดที่ยับยั้ง VEGF

แหล่งที่พบในธรรมชาติ	สารออกฤทธิ์	เอกสารอ้างอิง
<i>Aloe vera</i>	 <p style="text-align: center;">β-sitosterol (13)</p>	[19]
<i>Vitis spp.</i>	 <p style="text-align: center;">resveratrol (14)</p>	[20]
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	 <p style="text-align: center;">salvianolic acid B (15)</p>	[21]
<i>Glycine max</i>	 <p style="text-align: center;">genistein (16)</p>	[22]
shark และ dogfish liver	cartilage Water soluble extract AE และ squalus acanthias	[23]
<i>Tripterygium wilfordii</i>	 <p style="text-align: center;">triptolide (17)</p>	[24]

เคยมีรายงานการวิจัยที่กล่าวถึงอาหารบางประเภทที่มีสารที่ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด เช่น ในปี พ.ศ. 1999 กลุ่มวิจัยของ Cao และ Cao [25] ได้กล่าวถึงสารยับยั้งการสร้างหลอดเลือดในชาเขียว และสารเคมีที่เป็นองค์ประกอบในชาเขียว นั่นคือ epigallocatechin-3-gallate (EGCG) โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง angiogenic factor เช่น VEGF ในกระบวนการเติบโตของมะเร็ง ปริมาณของชาเขียวในเครื่องดื่ม 4.68 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จะมีสาร EGCG อยู่ประมาณ 708 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร นอกจากนี้ยังมีรายงานอีกว่า ปริมาณของ EGCG ในกระแสดเลือดจะมีประมาณ 0.1-0.3 ไมโครโมลาร์ ซึ่งเทียบเท่ากับปริมาณของการดื่มชาเขียว 3 ถ้วย ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการดื่มชาเขียวอาจจะป้องกันโรคที่เกิดจากกระบวนการสร้างหลอดเลือดจำนวนมาก เช่น โรคมะเร็ง แต่ก็ต้องมีการพิสูจน์ในทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผล นอกจากนี้มีรายงานว่าสาร genistein (16) เป็นสารประเภทไอโซฟลาโวน (isoflavone) ซึ่งแยกได้จากถั่วเหลือง แสดงฤทธิ์ยับยั้งตัว receptor ของเอนไซม์ tyrosine kinase phosphorylation ในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็งนั้นคือสาร VEGF จากการทดสอบสมบัติของสาร 16 ทำให้นักวิทยาศาสตร์สรุปว่าเป็นสารที่อาจมีการพัฒนาต่อเป็นยาบำบัดโรคมะเร็งได้ [22] ยิ่งไปกว่านั้นยังมีสารที่สามารถยับยั้งการสร้างหลอดเลือด โดยพบใน ถั่วลิสง เต้าหู้แดง และพืชสมุนไพรหลายชนิด เช่น *Polygonum cuspidatum* นั่นคือ สาร resveratrol (14) ซึ่งแสดงฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือดของมะเร็ง จากการให้ผู้ป่วยมะเร็งกินยานี้พบว่าไม่มีผลข้างเคียงใดๆ [20] และสารนี้ยังอยู่ในระหว่างการนำไปศึกษาสมบัติการเป็นยาต้านมะเร็งในห้องปฏิบัติการทางคลินิกต่อ จากการค้นพบนี้ทำให้เป็นข้อมูลเบื้องต้นแก่นักเคมีในการค้นหายาใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งซึ่งได้สรุปว่าสารที่เป็นพอลิฟีนอล (polyphenols) น่าจะมีสมบัติที่ดีในการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดของเซลล์มะเร็ง

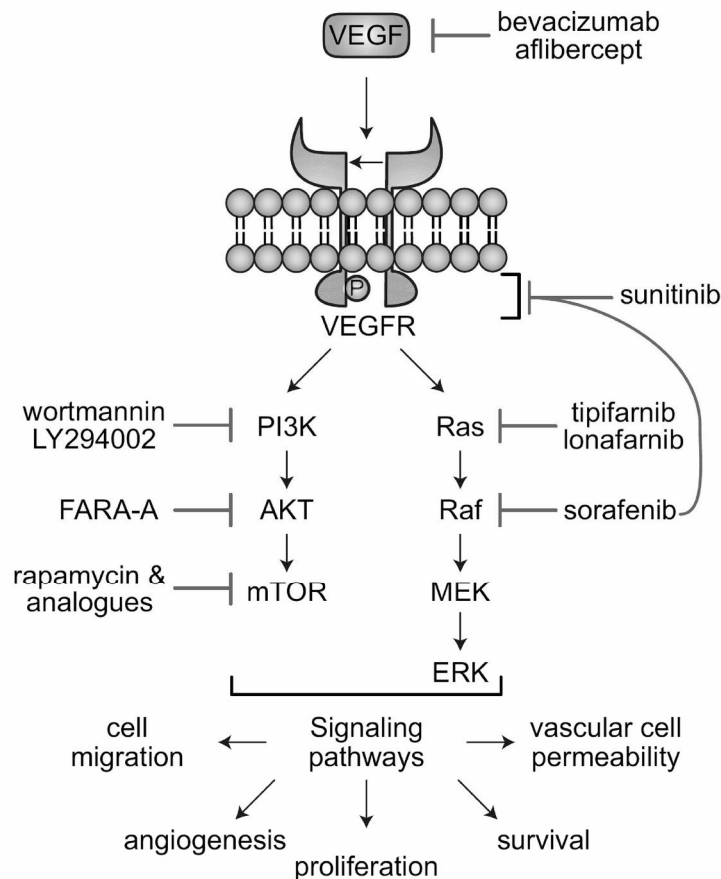
กิจกรรมของมะเร็งถูกหยุดโดยสารยับยั้ง VEGF

สารที่มีบทบาทสำคัญมากต่อการสร้างหลอดเลือด คือ VEGF และตัว receptor tyrosine kinase ตามที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้นว่า VEGF ประกอบไปด้วยสารย่อยอีกหลายสารและสาร VEGF-A ค่อนข้างมีความสำคัญมากที่สุดต่อการเกิด กิจกรรมต่างๆ ของเซลล์มะเร็ง เช่น angiogenesis การเคลื่อนที่ของเซลล์ (cell migration) การรวมตัวกันของเซลล์ (cell proliferation) และการมีชีวิตอยู่ของเซลล์ (cell survival) นักวิทยาศาสตร์ยังพบอีกว่า VEGF-A ยังประกอบไปด้วย 4 ไอโซฟอร์มย่อย คือ VEGF₁₂₁ VEGF₁₆₅ VEGF₁₅₉ และ VEGF₂₀₆ ในสารย่อยทั้งหมดนี้สาร VEGF₁₆₅ มีบทบาทสำคัญมากกว่าสารอื่นๆ ในการเกิด angiogenesis กลไกของการทำงานของ VEGF ที่มีผลต่อ angiogenesis และกิจกรรมอื่นๆ ของเซลล์มะเร็งคือ เมื่อเซลล์มะเร็งมีการหลั่ง VEGF ออกมา สารนี้จะเข้าจับกับ receptor tyrosine kinase ชนิดต่างๆ (VEGFR-1 และ VEGFR-2) ซึ่งอยู่บนผิวหน้าของเยื่อหลอดเลือด สาร receptor เหล่านี้จะมีความเฉพาะต่อ VEGF บางชนิดเท่านั้น เช่น สาร VEGFR-2 จะมีความจำเพาะต่อ VEGF-A ในการเกิด angiogenesis ในขณะที่หน้าที่ของ VEGFR-1 ยังไม่ทราบแน่นอนทราบแต่เพียงว่าเป็นสารที่มีโครงสร้างซับซ้อน นอกจากนี้ยังพบอีกว่าสาร VEGFR₁₆₅ จะหลั่งออกมาเป็นจำนวนมากจากเซลล์มะเร็งเมื่อเทียบกับเซลล์ทั่วไป ซึ่งการหลั่งนี้มีความสำคัญต่อการเกิดการคุกคาม การแพร่กระจายของมะเร็ง และเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมะเร็งมีอายุสั้นลง ดังนั้นการศึกษาเพื่อหาสารยับยั้ง angiogenesis จะมุ่งให้ความสำคัญกับการยับยั้ง VEGF-A และตัว receptor VEGFR-2 เป็นกรณีพิเศษ จากภาพที่ 3 จะเห็นได้ว่าเมื่อเซลล์มะเร็งหลั่ง VEGF จะเข้าจับกับ VEGFR ชนิดต่างๆ แล้วเกิดปฏิกิริยาการรวมตัวกันเรียกว่าเกิด dimerization ตามด้วยการเติมหมู่ฟอสเฟต (auto-phosphorylation) หลังจาก



นั้นสาร receptor ที่ถูกเติมหมู่ฟอสเฟตจะเข้าทำปฏิกิริยาต่อกับสารสื่อสัญญาณภายในเซลล์ชนิดต่างๆ ซึ่งเป็นผลให้เกิดกิจกรรมต่างๆ ของเซลล์มะเร็งขึ้น ในการศึกษาทางพรีคลินิก และทางคลินิกของสารยับยั้ง angiogenesis ชนิดต่างๆ พบว่ามีเป้าหมายในการยับยั้งแตกต่างกัน เช่น sunitinib จะเข้ายับยั้ง VEGFR โดยตรง tipifarnib

และ lonafarnib จะยับยั้ง Ras (เป็นสาร dimer ของ receptor) สาร wortmannin LY294002 ยับยั้ง PI3k (phosphoinoside 3-kinase) สาร FARA-A ยับยั้ง ATK และสาร rapamycin และอนุพันธ์จะยับยั้ง mTOR (mammalian target of rapamycin) เป็นผลให้กิจกรรมของเซลล์มะเร็งหยุดชะงักลง [6]



ภาพที่ 3 การยับยั้ง VEGF เป็นการหยุดกิจกรรมของเซลล์มะเร็ง [6]

การใช้สารยับยั้งการสร้างหลอดเลือดในการรักษามะเร็ง เมื่อมีการค้นพบสารที่สามารถยับยั้งการสร้างหลอดเลือดของมะเร็ง แพทย์ได้มีการนำเอาสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งชนิดต่างๆ มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งทางการแพทย์มีความหวังว่าจะสามารถใช้แทนยาต้านมะเร็งชนิดเดิมที่เคยใช้ และอาจมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่า มีความเป็นพิษน้อยกว่า แต่ในการศึกษาพบว่าการใช้สารเหล่านี้ไม่ได้ทำให้เซลล์มะเร็งเกิดการหดตัว

หรือหายไป แต่บางครั้งการใช้สารยับยั้งการสร้างหลอดเลือดเพื่อรักษามะเร็งดูเหมือนว่าเซลล์มะเร็งมีการหดตัวและไม่มีการเจริญเติบโตเพื่อขยายขนาด อาจเนื่องมาจากการได้รับอาหารและออกซิเจนไม่เพียงพอ แต่ยังมีข้อดีตรงที่ยังสามารถยืดอายุของผู้ป่วยมะเร็งให้ดำรงชีวิตอยู่ได้ แพทย์ได้พยายามหาแนวทางใหม่เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามากยิ่งขึ้น โดยการใช้สารยับยั้งการสร้างหลอดเลือดร่วมกับการให้

ยาต้านมะเร็งชนิดอื่นที่เคยใช้มาก่อนแล้ว หรือให้ยา ร่วมกับ การทำรังสีบำบัด แทนการให้ยาเพียงลำพัง เช่น การใช้สาร bevacizunib (7) ในการรักษาผู้ป่วย มะเร็งพบว่าไม่มีผลในการยืดอายุของผู้ป่วยมะเร็ง แต่เมื่อให้ยาร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นๆ สามารถ ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งสามารถมีอายุยาวนานขึ้นได้

อาการข้างเคียง (side effects) ที่มาจากการใช้ สารยับยั้งการสร้างหลอดเลือดรักษามะเร็ง

การใช้ยายับยั้งการสร้างหลอดเลือดในการรักษา มะเร็ง ยาเหล่านี้จะเข้าขัดขวางการทำงานของ growth factor ต่างๆ หรือกลไกอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง จึงเป็นผลให้เกิดอาการข้างเคียงต่างๆ ขึ้นได้ เช่น อาการเลือดออกตามช่องลำไส้ และประสิทธิภาพในการสมานแผลลดลง (bleeding and disturbed wound healing) การใช้ยายับยั้งการสร้างหลอดเลือดอาจจะทำให้เนื้อเยื่อหลอดเลือดของเซลล์ปกติบางลง ทำให้เกิดอาการเลือดออกตามท่อน้ำเลี้ยง เล็ก หรือระบบบัสสาวะ เช่น การให้ยา 7 กับผู้ป่วยมะเร็งพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกมากกว่า 44 เปอร์เซ็นต์ [25] ปกติเมื่อร่างกายเป็นแผล เกิดเลือดจะหลั่งสารพวก VEGF เพื่อให้เกิดการสร้างหลอดเลือดใหม่มีรายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการผ่าตัดและได้รับยา bevacizunib ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นจะมีความสามารถในการสมานแผลลดลง จาก 13 เปอร์เซ็นต์ เป็น 0.5 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเทียบกับการไม่ให้ยา bevacizunib [25] แสดงให้เห็นว่าการรักษามะเร็งด้วยสารต้านการสร้างหลอดเลือด ทำให้ประสิทธิภาพในการสมานแผลลดลง และก่อให้เกิดอาการเลือดออกตามเยื่อต่างๆ นอกจากนี้ ยังมีผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น มีอาการไทรอยด์เป็นพิษ เหนื่อยง่าย มีอาการชัก เส้นเลือดเลี้ยงหัวใจอุดตัน เป็นต้น [25]

สรุป

การยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่เป็นการยับยั้ง การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งโดยการหยุดเส้นทางการลำเลียงอาหารและออกซิเจนที่จะนำไปใช้ในการเพิ่มขนาดและการแพร่กระจายของมะเร็ง กลไกการออกฤทธิ์ของสารยับยั้งส่วนใหญ่จะเข้าทำลายสารในกลุ่ม growth factor ที่สำคัญคือ VEGF ด้วยกลไกที่มีความซับซ้อนและจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งเท่านั้น ซึ่งเป็นข้อดีเมื่อเทียบกับสารต้านมะเร็งทั่วไป และไม่ค่อยพบปัญหาในเรื่องของกรดื้อยา แต่มี ยาบางชนิดเท่านั้นที่มีการนำมาใช้ในการรักษาจริงและได้รับอนุญาตจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา เช่น ยา bevacizunib (7) ส่วนยาชนิดอื่นๆ แพทย์ยังมีความระมัดระวังในการนำไปรักษาผู้ป่วยอย่างมาก เนื่องจากยังมีความเป็นพิษสูง ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยในการนำไปรักษาผู้ป่วยมะเร็งเพื่อความปลอดภัยยังคงต้องมีการรักษาร่วมกับยาชนิดอื่นๆ หรือ แม้แต่ร่วมกับการทำรังสีบำบัดจะให้ผลที่ดีกว่าการรักษา โดยให้ยาต้านการสร้างหลอดเลือดเพียงชนิดเดียว

เอกสารอ้างอิง

1. Tarkan, L. 2006. Scientist begin grasp the stealthy spread of cancer. *The New York Time*.
2. Folkman, J. 1971. Tumor angiogenesis: therapeutic implicatios. *N Engl J Med*. 285: 1182-1186.
3. Ingber, D., Fujita, T., Kishimoto, S., Sudo, K., Kanamaru, T., Brem, H. and Folkman, J. 1990. Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth. *Nature (Lond.)*. 348: 555-557.

4. Cebe, S.S., Zehnder, F.A. and Ballmer., H.K. 2006. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships. *Cell Mol Life Sci.* 63: 601-615.
5. Hanahan., D. and Weinberg, R.A. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell.* 100: 57-70.
6. Kristina, M., Cook, D.P., William, D. and Figg, P.D. 2010. Angiogenesis Inhibitors: Current strategies and future prospects. *CA Cancer Journal for Clinicians.* 60: 222-243.
7. Hoff, P.M., Wolff, R.A. and Bogaard, K. 2006. A Phase I study of escalating doses of the tyrosine kinase inhibitor semaxanib (SU5416) in combination with irinotecan in patients with advanced colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 36: 100-103.
8. Laird, A.D., Vajkoczy, P. and Shawver, L.K. 2000. SU6668 is a potent antiangiogenic and antitumor agent that induces regression of established tumors. *Cancer Res.* 60: 4152-4160.
9. Motzer, R.J., Michaelson, M.D. and Redman, B.G. 2006. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 24: 16-24.
10. Motzer, R.J., Rini, B.I. and Bukowski, R.M. 2006. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 295: 2516-2524.
11. Hecht, J.R., Trarbach, T. and Jaeger, E. 2005. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study in patients (Pts) with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first-line chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin and PTK787/ZK 222584 or placebo (CONFIRM-1). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 23:3. Abstract.
12. Roboz, G.J., Giles, F.J. and List, A.F. 2006. Phase 1 study of PTK787/ZK 222584, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 20: 952-957.
13. George, D., Michaelson, D. and Oh, W.K. 2003. Phase I study of PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) in metastatic renal cell carcinoma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 22: 1548. Abstract.
14. Sandler, A. and Herbst, R. 2006. Combining targeted agents: blocking the epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor pathways. *Clin Cancer Res.* 12: 4421s-4425s.
15. Siu, L.L., Awada, A. and Takimoto, C.H. 2006. Phase I trial of sorafenib and gemcitabine in advanced solid tumors with an expanded cohort in advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2: 144-1451.
16. Cohen, M.H., Johnson, J.R., Chen, Y., Sridhara, R. and Pazdur, R. 2005. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets. (2005). *Oncologist.* 10: 461-466.
17. Moore, M.J., Goldstein, D. and Hamm, J. 2007. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 25: 1960-1966.



18. Jade, H.M.D. and Adil, I.D.M.D. 2007. Spectrum of activity and mechanism of action of VEGF/PDGF Inhibitors. *Journal of the Moffitt Cancer Center*. 14: 285-294.
19. Moon, E.J. 1999. A novel angiogenic factor derived from aloe vera gel: -sitosterol, a plant sterol. *Angiogenesis*. 3: 117-123.
20. Kimura, Y. and Okuda, H. 2001. Resveratrol isolated from *Polygonum cuspidatum* root prevents tumor growth and metastasis to lung and tumor-induced neovascularization in Lewis lung carcinoma-bearing mice. *J. Nutr.* 131: 1844-1849.
21. Lay, I.S. 2003. Crude extract of *Salvia miltiorrhiza* and salvianolic acid B enhance in vitro angiogenesis in murine SVR endothelial cell line. *Planta Med.* 69: 26-32.
22. Fotsis, T. 1993. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90: 2690-2694.
23. Li, D., Williams, J.I. and Pietras, R.J. 2002. Squalamine and cisplatin block angiogenesis and growth of human ovarian cancer cells with or without HER-2 gene overexpression. *Oncogene*. 21: 2805-2814.
24. Hu, K.B. 2002. Inhibition of vascular endothelial growth factor expression and production by triptolide. *Planta Med.* 68: 368-369.
25. Cao, Y. and Cao, R. 1999. Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature*. 398: 381.