

## การแพร่กระจายของมะเร็ง และเป้าหมายสำหรับการรักษา

พุทธร แก้วมีศรี, ลัดดาวัลย์ เล็งกันไพร\*

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### Cancer Metastasis and Target for Treatment

Putthaporn Kaewmeesri, Laddawan Senggunprai\*

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

การแพร่กระจายของมะเร็งเป็นกระบวนการที่เซลล์มะเร็งกระจายไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกาย ซึ่งพบว่ามะเร็งในระยะแพร่กระจายเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งประกอบด้วยการทำงานหลายขั้นตอน และมีโมเลกุลที่เกี่ยวข้องหลายชนิด การศึกษากลไกในระดับโมเลกุล เพื่อควบคุมและการทำงานของโมเลกุลเหล่านี้ เป็นพื้นฐานสำคัญที่นำไปสู่การศึกษาค้นคว้าต่อยอดเพื่อหาแนวทางการรักษามะเร็งแพร่กระจาย ในปัจจุบันมีสารหลายชนิดที่อยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิก โดยมุ่งเป้าการออกฤทธิ์ไปที่โมเลกุลที่จำเพาะเจาะจงในกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ซึ่งมีความคาดหวังว่าจะทำให้ลดอัตราการสูญเสียชีวิตจากโรคมะเร็งได้

**คำสำคัญ:** การแพร่กระจาย, การรักษามะเร็ง, มะเร็งแพร่กระจาย, ยามุ่งเป้า, มะเร็ง

Metastasis is a process that cancer cells spread from a primary site to a different part of the body. It is the major cause of cancer death. The metastasis involved multiple sequential steps in which numerous biochemical molecules have been implicated in the process. Insight understanding the role of such molecular components is important for metastasis prevention and inhibition. To produce clinically effective therapeutic outcomes, several compounds targeting metastasis processes have been developed and are currently under study in various phases of clinical testing for treatment of metastatic cancers, in expectation, further reduce cancer mortality rate.

**Keywords:** metastasis, cancer treatment, metastatic cancer, targeted drug, cancer

ศรีนครินทร์เวชสาร 2562; 34(2): 211-216. • Srinagarind Med J 2019; 34(2): 211-216.

#### บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในลำดับต้นๆ ของประชากรทั่วโลก ในประเทศไทยพบว่ามีอัตราการเกิดโรคมะเร็งเพิ่มสูงขึ้นทุกปี ทั้งนี้เนื่องมาจากปัจจัยหลายอย่าง เช่น วิถีชีวิตในปัจจุบันที่เปลี่ยนแปลงไป ทั้งด้านความเป็นอยู่ อาหารการกิน และสภาพแวดล้อม อีกทั้งความก้าวหน้าทางด้านสาธารณสุขทำให้ประชาชนมีอายุที่ยืนยาวขึ้น ซึ่งก็จะมีความเสี่ยงของโรคมะเร็งเพิ่มมากขึ้นด้วย หน่วยงานที่เกี่ยวข้องทั้งระดับชาติและระดับโลกจึงมีความพยายามในการหาวิธีทั้งด้านการป้องกันควบคุมและรักษาโรคมะเร็ง ประเด็นสำคัญที่อยู่ในนโยบายสาธารณสุข ตามแผนป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติคือการค้นหาโรคมะเร็งในระยะเริ่มแรก เนื่องจากโรคมะเร็งบางชนิดจะแสดงอาการให้เห็นเมื่อเข้าสู่ระยะลุกลามแล้ว ซึ่งทำให้การ

รักษาทั้งการใช้ยาเคมีบำบัด หรือวิธีฉายรังสี ไม่ได้ผลนัก โดยพบว่ามะเร็งในระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย (metastasis) เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตมากถึงร้อยละ 90<sup>1</sup>

เซลล์มะเร็งมีคุณสมบัติในการแพร่กระจาย ซึ่งหมายถึงการที่เซลล์มะเร็งสามารถเคลื่อนที่ออกจากมะเร็งต้นกำเนิด (primary tumor) โดยผ่านทางหลอดเลือดและน้ำเหลืองไปสู่อวัยวะอื่น และบุกรุกทำลายทำให้เกิดความเสียหายต่ออวัยวะเหล่านั้น การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งประกอบด้วยหลายขั้นตอน ได้แก่ 1) เซลล์มะเร็งหลุดออกจากอวัยวะต้นกำเนิด 2) เซลล์มะเร็งบุกรุกเข้าสู่เยื่อฐาน (basement membrane) และมาตริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix; ECM) และเข้าสู่หลอดเลือดและน้ำเหลือง 3) เซลล์มะเร็งแพร่กระจายอยู่ในระบบเลือดและน้ำเหลือง 4) เซลล์มะเร็งเคลื่อนที่ออกจากระบบเลือดหรือ

\*Corresponding author : Laddawan Senggunprai, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand. E-mail: laddas@kku.ac.th

น้ำเหลือง และบุกรุกไปยังอวัยวะอื่น และ 5) เซลล์มะเร็งเจริญต่ออย่างอวัยวะเป้าหมายใหม่<sup>2,3</sup>

### การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งและโมเลกุลที่เกี่ยวข้อง

#### • การหลุดจากอวัยวะต้นกำเนิดของเซลล์มะเร็ง (Cancer cell detachment)

เป็นกระบวนการที่เป็นจุดเริ่มต้นของการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การแยกตัวหลุดจากพื้นผิวที่เกาะอยู่ของเซลล์มะเร็งเกี่ยวข้องกับทั้งแรงเชิงกล (mechanical forces) และการย่อยสลายโดยเอนไซม์ protease โดยแรงเชิงกลจะเกิดจากการหดตัวของโปรตีน actomyosin ซึ่งประกอบด้วย actin และ myosin ส่วนการย่อยสลายโดย protease นั้น ส่วนมากเซลล์จะหลุดออกจากบริเวณที่ยึดเกาะโดยอาศัยเอนไซม์ calpain cysteine protease และ matrix protease<sup>3,4</sup> เมื่อเซลล์หลุดออกมาจากบริเวณที่ยึดเกาะใน ECM แล้ว เซลล์ส่วนใหญ่จะถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตาย ซึ่งเป็นกลไกของร่างกายในการป้องกันไม่ให้เซลล์ที่หลุดออกมาไปเจริญต่อในบริเวณอื่น อย่างไรก็ตาม เซลล์มะเร็งบางส่วนจะสามารถปรับตัวเพื่อให้อยู่รอดและป้องกันตัวเองจากการเหนี่ยวนำการตายนี้ด้วยกลไกต่างๆ ได้แก่ การปรับเปลี่ยนการทำงานของเอนไซม์ในวิถีส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำการตาย และเซลล์จะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างโดยกระบวนการที่เรียกว่า epithelial-mesenchymal transition (EMT) ซึ่งเป็นกระบวนการที่เซลล์บุผิว (epithelial cells) เกิดการสูญเสียความมีขั้ว ทำให้ลดความสามารถในการยึดเกาะกับ basement membrane และลดความสามารถในการยึดเกาะกันระหว่างเซลล์<sup>3</sup>

#### • การเคลื่อนที่และการบุกรุกของเซลล์มะเร็ง (Cancer cell migration and invasion)

ความสามารถในการเคลื่อนที่และการบุกรุกของเซลล์มะเร็งเป็นตัวแปรสำคัญของการแพร่กระจายของมะเร็งในระยะลุกลาม โดยทั่วไปในกระบวนการเคลื่อนที่และบุกรุกของเซลล์มะเร็งนั้น เซลล์จะมีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของ actin cytoskeleton และการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์เมมเบรนให้เกิดเป็นส่วนที่ยื่นออกมาเพื่อใช้สำหรับการเคลื่อนที่และบุกรุก ซึ่งเรียกว่า F-actin-rich membrane protrusions ได้แก่ lamellipodia, filopodia และ invadopodia โดย invadopodia เป็นชนิดที่มักพบได้บ่อยในเซลล์มะเร็งระยะแพร่กระจาย<sup>5</sup> การเคลื่อนที่และบุกรุกของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ ECM เกิดขึ้นผ่านกลไกที่แตกต่างกันสองแบบคือ การเคลื่อนที่แบบ mesenchymal (fibroblastoid) และแบบ amoeboid โดยการเคลื่อนที่แบบ mesenchymal จะอาศัยเอนไซม์ protease เช่น matrix metalloproteinases (MMPs) ในการย่อยสลาย ECM ส่วนการเคลื่อนที่แบบ amoeboid นั้น เซลล์มะเร็งจะใช้แรงเชิงกลเคลื่อนผ่านเข้าสู่ ECM แทนการย่อยสลายโดยใช้เอนไซม์<sup>6</sup> ซึ่งการเคลื่อนที่แบบ amoeboid เป็นรูปแบบที่ทำให้ความเสียหายได้รวดเร็วและมีความรุนแรงมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับเคลื่อนที่แบบ mesenchymal<sup>6</sup>

#### • การยึดเกาะของเซลล์มะเร็ง (Cancer cell adhesion)

การยึดเกาะของเซลล์สามารถแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ การยึดเกาะของเซลล์หนึ่งกับอีกเซลล์หนึ่ง (cell-cell adhesion) และการยึดเกาะระหว่างเซลล์กับ ECM (cell-matrix adhesion) ซึ่งการเกาะของเซลล์กับ ECM เป็นการยึดเกาะของเซลล์กับโมเลกุลหลายชนิดที่เป็นองค์ประกอบของ ECM ได้แก่ collagen, fibronectin, fibrinogen และ laminin เป็นต้น ในกระบวนการยึดเกาะของเซลล์นั้นอาศัยการทำงานของ cell adhesion molecule (CAMs) เป็นหลัก<sup>7</sup> CAMs เป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์โดยมีลักษณะเป็นตัวรับที่พาดผ่านเซลล์เมมเบรน (transmembrane receptors) ทำหน้าที่เหมือนเป็น “molecular glue” ทำให้เนื้อเยื่อคงรูปร่างและทำงานได้ นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต และการตายแบบอะพอโทซิสด้วย โครงสร้างของ CAMs ประกอบด้วย 3 โดเมนคือ transmembrane domain, extracellular domain และ intracellular domain ซึ่งเชื่อมโยงกับส่วน cytoskeleton ของเซลล์ ในเซลล์ต่างชนิดกันจะมีโมเลกุล CAMs ทำหน้าที่ในการยึดเกาะแตกต่างกันออกไป สามารถจำแนก CAMs ออกได้เป็น 4 ประเภท คือ integrin, cadherin, selectin และ immunoglobulin superfamily (Ig-SF)<sup>1,2</sup>

**1. Integrin** เป็นไกลโคโปรตีนที่ทำหน้าที่ช่วยในการยึดเกาะกันระหว่างเซลล์และ ECM โครงสร้างของ integrin ประกอบด้วย  $\alpha$  และ  $\beta$  subunits มีพันธะ non-covalent เชื่อมระหว่างสอง subunit นี้เข้าด้วยกัน ทั้ง  $\alpha$  และ  $\beta$  subunits จะประกอบด้วยส่วน extracellular domain ซึ่งมีขนาดใหญ่, transmembrane domain และ intracellular domain ขนาดสั้น ส่วนของ extracellular domain จะจับกับโมเลกุลของ ECM ในขณะที่ intracellular domain จะเชื่อมกับ cytoskeleton ผ่านทางโปรตีนเชื่อมต่อภายในเซลล์ (intracellular focal adhesions) โดยโปรตีนเชื่อมต่อเหล่านี้ทำหน้าที่เป็นตัวกลางถ่ายทอดสัญญาณทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของวิถีส่งสัญญาณอื่นๆ ในเซลล์ เช่น focal adhesion kinase (FAK/Src), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), mitogen-activated protein kinase (MAPK) เป็นต้น<sup>8</sup> ซึ่งวิถีส่งสัญญาณเหล่านี้มีบทบาทควบคุมการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง มีรายงานการศึกษาพบว่า ระหว่างการเกิดการแพร่กระจาย เซลล์มะเร็งจะมีการแสดงออกของ integrin เพิ่มขึ้น ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงในการบุกรุกของเซลล์มะเร็ง จึงสามารถใช้ปริมาณของ integrin เป็นตัวชี้วัดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้<sup>9</sup>

**2. Cadherin** เป็นไกลโคโปรตีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการยึดจับกันระหว่างเซลล์ (cell-cell adhesion) สามารถแบ่งชนิดของ cadherin ได้หลายชนิดโดยจำแนกตามบริเวณที่พบ แต่มีบางชนิดเท่านั้นที่มีความเกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ได้แก่ E-cadherin พบที่ epithelial cell และ N-cadherin พบใน mesenchymal cell<sup>10</sup> E-cadherin ทำหน้าที่เป็นโมเลกุลช่วยในการยึดจับกันระหว่าง epithelial cell การ

ยึดเกาะกันดังกล่าวเกิดจากส่วน extracellular domain ซึ่งจะมีตำแหน่งที่เกาะสำหรับแคลเซียม โดยโมเลกุลของแคลเซียมจะจับกับ extracellular domain ไว้ด้วยกันเกิดเป็น adherent junction ระหว่างเซลล์ ในส่วน intracellular domain ของ E-cadherin จะเชื่อมกับ cytoskeleton ภายในเซลล์ โดยผ่านโปรตีนที่ทำหน้าที่เชื่อมต่อ ได้แก่ catenin complex ซึ่งประกอบด้วย  $\alpha$ -catenin,  $\beta$ -catenin,  $\gamma$ -catenin และ p120 catenin<sup>10</sup> โครงสร้างของ E-cadherin กับ catenin ไม่เพียงแต่ทำให้การยึดเกาะกันระหว่างเซลล์มีความเสถียรเท่านั้น แต่ยังทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของวิถีส่งสัญญาณต่าง ๆ เช่น Rho GTPases, PI3K และ MAPK เป็นต้น การลดลงของ E-cadherin และ catenin ช่วยส่งเสริมการเกิดกระบวนการ EMT ทำให้เกิดการสูญเสียความสามารถในการยึดเกาะกันของเซลล์ ทำให้เซลล์หลุดออกจากบริเวณนั้นๆ และแพร่กระจายลูกหลานไปยังบริเวณอื่น<sup>10</sup> ส่วน N-cadherin เป็น cadherin ที่ทำหน้าที่ยับยั้งการยึดเกาะกันของเซลล์ โดยเมื่อ N-cadherin มีปริมาณมากขึ้น จะลดความสามารถในการยึดเกาะกันของเซลล์ จึงกล่าวได้ว่า N-cadherin มีบทบาทในการส่งเสริมการเคลื่อนที่และแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง<sup>11</sup>

**3. Selectin** สามารถจำแนกได้ 3 กลุ่ม คือ P-selectin พบที่เกล็ดเลือดและเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือด, L-selectin พบที่เม็ดเลือดขาว และ E-selectin พบที่เซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือด ในสภาวะปกติ selectin ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางสรีรวิทยา เช่น การต้านการอักเสบ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน และรักษาสมดุลของร่างกาย อย่างไรก็ตาม selectin ยังมีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของการเกิดโรคและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งด้วย<sup>12</sup> โดยมีรายงานว่า selectin มีส่วนช่วยป้องกันเซลล์มะเร็งจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และทำให้เซลล์มะเร็งสามารถเกาะติดอยู่กับเซลล์เยื่อบุผิวภายในหลอดเลือดได้<sup>13,14</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า L-selectin มีส่วนทำให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเพิ่มขึ้นผ่านกระบวนการอักเสบด้วย<sup>15</sup>

**4. Immunoglobulin superfamily (IgSF)** เป็นโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะกันของเซลล์อีกชนิดหนึ่ง ซึ่งมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเช่นเดียวกับโมเลกุลอื่นที่กล่าวมาแล้วข้างต้น IgSF ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการจับกัน การจดจำ และกระบวนการยึดเกาะของเซลล์ IgSF มีความหลากหลายทั้งทางด้านโครงสร้างและหน้าที่ในการทำงาน โดยสามารถแบ่งกลุ่มได้ตามโครงสร้างที่ใช้ร่วมกับ immunoglobulins บริเวณปลายด้าน N-terminal like domain ของ IgSF จะยึดเกาะกับ Ig-like domain โดยไม่อาศัยแคลเซียม ส่วนปลายด้าน C-terminal จะทำปฏิกิริยากับ cytoskeleton หรือ adaptor protein ก่อให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ตามมา IgSF บางชนิดสามารถใช้เป็นตัวชี้วัดการดำเนินของโรคมะเร็งได้ เช่น MCAM เป็นตัวชี้วัดในการดำเนินโรคของมะเร็งผิวหนัง<sup>16</sup> มะเร็งเต้านม<sup>17</sup> และมะเร็งตับ<sup>18</sup> นอกจากนี้ ยังมี IgSF ตัวอื่นๆ เช่น L1CAM, NCAM, PECAM-1, ALCAM, ICAM-

1 และ VCAM ที่มีรายงานการศึกษาพบว่า มีความเกี่ยวข้องกันกับขั้นตอนต่างๆ ของการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งหลายชนิด<sup>19</sup>

### เป้าหมายสำหรับการรักษามะเร็งระยะแพร่กระจาย

จากองค์ความรู้เกี่ยวกับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งซึ่งมีหลายขั้นตอนและมีความเกี่ยวข้องกันกับโมเลกุลต่างๆ หลายชนิด ในปัจจุบันจึงมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับวิธีการรักษาที่มีความเฉพาะเจาะจงไปที่กระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง โดยมุ่งหวังให้ได้การรักษาที่ดีที่สุดขึ้น ตัวอย่างวิธีการยับยั้งเซลล์มะเร็งระยะแพร่กระจายได้แก่

#### • การยับยั้งการส่งสัญญาณของ FAK/Src

FAK เป็นตัวกลางสำคัญในการถ่ายทอดสัญญาณของ integrin ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ทำหน้าที่ในเรื่องการยึดเกาะของเซลล์ วิถีส่งสัญญาณ FAK/Src ส่งเสริมการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งในหลายขั้นตอน ดังนั้นการยับยั้งวิถีนี้จะทำให้ลดการแพร่กระจายของมะเร็งได้ Src kinases เป็นกลุ่มที่ได้รับความสนใจในการนำมายับยั้งเซลล์มะเร็ง เนื่องจากสามารถยับยั้งการส่งสัญญาณได้ตั้งแต่ขั้นตอนแรกๆ ทำให้ส่งผลกระทบต่อวิถีส่งสัญญาณอื่นภายใต้วิถี FAK/Src รายงานการศึกษาในสัตว์ทดลอง orthotopic nude mouse models พบว่า Src inhibitor สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและการแพร่กระจายไปยังระบบน้ำเหลือง ทั้งในสัตว์ทดลองที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากชนิดที่ไวและชนิดที่ดื้อต่อ androgen<sup>20</sup> ในปัจจุบัน Src inhibitor ส่วนใหญ่อยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิก ซึ่งได้แก่ dasatinib, bosutinib และ saracatinib โดยจากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า dasatinib ให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด<sup>21</sup>

#### • การยับยั้งมะเร็งระยะแพร่กระจายโดยใช้ miRNAs

MicroRNAs (miRNAs) เป็นโมเลกุล noncoding RNAs มีขนาดเล็กประมาณ 22-25 nucleotides ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของยีนหลายชนิด จากการศึกษาพบว่า miRNAs มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง โดยทำหน้าที่เป็นได้ทั้ง pro-metastatic หรือ anti-metastatic ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า เป้าหมายหนึ่งสำหรับ miRNAs คือยีนที่มีบทบาทในการควบคุมกระบวนการ EMT ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญในการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การยับยั้งกระบวนการ EMT เป็นเป้าหมายหลักในการลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่น นอกจากนี้ miRNAs ยังยับยั้ง MET (mesenchymal-epithelial transition) ซึ่งเป็นกระบวนการย้อนกลับของ EMT ซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อเซลล์มะเร็งที่หลุดออกมาจากอวัยวะต้นกำเนิดเคลื่อนที่ไปยังอวัยวะอื่น จนเจริญเติบโตต่อที่อวัยวะอื่นได้<sup>22</sup>

#### • การยับยั้ง N-cadherin

N-cadherin เป็นโมเลกุลยึดเกาะที่มีบทบาทสำคัญในการบุกรุกและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การรบกวนหรือยับยั้งโมเลกุลชนิดนี้จะช่วยลดความรุนแรงของโรคมะเร็งได้ ตัวอย่างสารหรือยาที่เป็นตัวยับยั้งของ N-cadherin เช่น N-Ac-Cys-

His-Ala-Val-NH2 หรือ ADH-1<sup>2,23</sup> ADH1 เป็น N-cadherin antagonist ตัวแรกในการศึกษาทางคลินิก การศึกษาเบื้องต้นไม่พบความเป็นพิษเมื่อทดสอบในสัตว์ทดลอง<sup>24</sup> และในมนุษย์<sup>25</sup> ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่า N-cadherin antagonist ไม่ส่งผลเสียต่อเซลล์ปกติ โดยพบว่า ADH-1 สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งตับอ่อน และมะเร็งผิวหนังในสัตว์ทดลอง โดยใช้ ADH-1 แบบเดี่ยว หรือร่วมกับยารักษาโรคมะเร็งชนิดอื่น<sup>24,26</sup>

#### • การรบกวนการทำงานของ Integrin

Integrin เป็นอีกโมเลกุลหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การยับยั้งหรือต้านการทำงานของ integrin หรือการใช้ integrin antagonist จะทำให้ช่วยลดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ Integrin antagonist ตัวแรกที่ถูกพัฒนามาใช้ได้แก่ cilengitide ซึ่งออกฤทธิ์โดยไปจับกับ  $\beta$ -chain ของ integrin ป้องกันการเกิดปฏิกริยาระหว่าง integrin กับ ECM ligands ในการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 และ 2 พบว่ายาชนิดนี้ให้ผลดีในการรักษาโรคมะเร็งปอด มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งผิวหนัง มะเร็งสมอง มะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งเต้านม<sup>27</sup> ยาที่ยับยั้ง integrin ชนิดอื่นๆ ที่ถูกพัฒนาขึ้นได้แก่ 1  $\alpha$ -RGD ซึ่งผลการศึกษาพบว่า มีฤทธิ์ลดการยึดเกาะของเซลล์มะเร็งกับ actin cytoskeleton และลดการแสดงออกของ integrin ในเซลล์มะเร็งสมอง<sup>28</sup> และ ATN-161 acetylated pentapeptide (Ac-Pro-His-Ser-Cys-Asn-NH2) ซึ่งสังเคราะห์ขึ้นโดยเลียนแบบโครงสร้างของ fibronectin (Pro-His-Ser-Arg-Asn) และเปลี่ยนเบสจาก Arg เป็น Cys โดยผลการศึกษาพบว่า ANT-161 มีผลยับยั้งการเจริญและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ ซึ่งขณะนี้อยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1<sup>27,29</sup>

#### • การยับยั้งเอนไซม์ protease

ปัจจัยหลักในการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งคือการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ protease โดยเฉพาะอย่างยิ่ง MMPs การยับยั้ง MMPs จึงเป็นวิธีที่จะทำให้ลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาทดลองทางคลินิกส่วนใหญ่ยังไม่ให้ผลไม่ดีขึ้นเนื่องจากปัจจัยหลายอย่าง เช่น ชนิดของมะเร็ง ความสามารถในการพัฒนาและเกิดการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง ตัวยับยั้งที่ใช้ยังไม่มีความจำเพาะเจาะจงเพียงพอ และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็งระหว่างการเคลื่อนที่และบุกรุก<sup>27,30</sup> จากปัจจัยดังกล่าวทำให้มีการใช้ MMPs inhibitor ร่วมกับการใช้ยาเคมีบำบัดตัวอื่นๆ เพื่อผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น ตัวอย่าง MMPs inhibitor ได้แก่ กลุ่ม hydroxamate (marimastat, prinomastat, batimastat, solimastat), thiol-based analog (rebimastat, tanomastat), และกลุ่มอื่นๆ (pyrimidine-2,4,6-triones, S-3304)<sup>2</sup>

#### • การยับยั้ง selectin

Selectin เป็นโมเลกุลที่มีบทบาทในช่วงที่เซลล์มะเร็งเคลื่อนที่จากอวัยวะต้นกำเนิดเข้าไปอยู่ภายในหลอดเลือด มี

รายงานการศึกษาพบว่า การยับยั้งหรือลดลงของ E-selectin ให้ผลการแพร่กระจายของมะเร็งได้<sup>31</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาที่ทำในสัตว์ทดลอง พบว่า heparin สามารถยับยั้ง P-selectin ของเกล็ดเลือดในการจับกับลิแกนด์ของเซลล์มะเร็งในระยะแพร่กระจายได้<sup>31</sup> ดังนั้นสารประกอบที่มีคุณสมบัติในการยับยั้ง selectin จึงมีแนวโน้มที่จะใช้ในการรักษามะเร็งได้

#### • การรบกวนโครงสร้างและการทำงานของ invadopodia

Invadopodia เป็นส่วนที่ยื่นออกมาจากเซลล์ ซึ่งพบในเซลล์มะเร็งระยะที่มีการแพร่กระจาย เพื่อใช้ในการเคลื่อนที่และบุกรุกของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ invadopodia ในเซลล์มะเร็งยังส่งเสริมให้มีการย่อยสลาย ECM ด้วย ดังนั้น invadopodia จึงเป็นเป้าหมายที่น่าสนใจสำหรับการป้องกันและยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก invadopodia เกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเท่านั้น หากมีการใช้ invadopodia inhibitor ควรให้ร่วมกับยาหรือสารที่ฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งด้วย เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ โดยได้ผลทั้งการป้องกันการแพร่กระจายและยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง<sup>32</sup>

#### • การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ ECM

Hyaluronan (hyaluronic acid; HA หรือ hyaluronate) เป็นองค์ประกอบหลักของ ECM และมีบทบาทสำคัญในการยึดเกาะและการเคลื่อนที่ของเซลล์มะเร็ง Hyaluronidases เป็นเอนไซม์ที่ย่อยสลาย hyaluronan มีรายงานการศึกษาพบว่าการให้ hyaluronidase สามารถยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งที่มีการแสดงออกของ HA ที่มากกว่าปกติ<sup>33</sup> Recombinant human hyaluronidase, halozyme (Hylenex™) หรือ rHuPH20 เป็นเอนไซม์ที่ได้รับการอนุมัติจาก FDA ใช้รักษามะเร็งร่วมกับยาเคมีบำบัด ซึ่ง rHuPH20 สามารถย่อย HA และลดความหนืดของ hyaluronan เพิ่มการซึมผ่านเนื้อเยื่อ ทำให้การดูดซึมและกระจายตัวของยาเคมีบำบัดมีประสิทธิภาพมากขึ้น<sup>33</sup> Heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) เป็นส่วนประกอบของโครงสร้างเนื้อเยื่อปกติที่ผิวเซลล์และภายใน ECM โดยเอนไซม์ sulfatases และ heparanase เป็นเอนไซม์สำคัญสำหรับการย่อยสลาย HSPGs มีการศึกษารายงานว่า เอนไซม์เหล่านี้มีความจำเป็นจะต้องใช้ในระยะเวลาเริ่มต้นของการเจริญของเซลล์มะเร็ง การยับยั้งเอนไซม์ heparanase จะสามารถยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ อย่างไรก็ตามการทดลองนี้ยังคงอยู่ในขั้นตอนการศึกษา<sup>33</sup>

### สรุป

การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งประกอบด้วยหลายขั้นตอน ได้แก่ การหลุดออกจากอวัยวะต้นกำเนิด การเคลื่อนที่และบุกรุกเข้าสู่ ECM การเคลื่อนตัวเข้าสู่หลอดเลือดและน้ำเหลือง การเดินทางของเซลล์มะเร็งไปกับระบบเลือดและน้ำเหลือง การเคลื่อนตัวออกจากหลอดเลือดและน้ำเหลืองไปสู่อวัยวะอื่น และเซลล์มะเร็งเจริญเติบโตต่ออวัยวะใหม่ โดยในแต่ละขั้นตอนนี้มีโมเลกุลเข้ามาเกี่ยวข้องหลายชนิด ซึ่งวิธีการยับยั้งเซลล์

มะเร็งระยะแพร่กระจายสามารถทำได้โดยการมุ่งเป้าไปที่โมเลกุลเหล่านี้ ตัวอย่างยาที่กำลังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาในปัจจุบันได้แก่ FAK/Src inhibitor, N-cadherin antagonist, integrin antagonist, MMPs inhibitor, invadopodia inhibitor และ hyaluronidase เป็นต้น

### เอกสารอ้างอิง

- Seyfried TN, Huysentruyt LC. On the origin of cancer metastasis. *Crit Rev Oncog* 2013; 18: 43-73.
- Guan X. Cancer metastases: challenges and opportunities. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5: 402-18.
- Sakamoto S, Kyprianou N. Targeting anoikis resistance in prostate cancer metastasis. *Mol Aspects Med* 2010; 31: 205-14.
- Kirfel G, Rigort A, Borm B, Herzog V. Cell migration: mechanisms of rear detachment and the formation of migration tracks. *Eur J Cell Biol* 2004; 83: 717-24.
- Friedl P. Prespecification and plasticity: shifting mechanisms of cell migration. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 14-23.
- Hecht I, Bar-El Y, Balmer F, Natan S, Tsarfaty I, Schweitzer F, et al. Tumor invasion optimization by mesenchymal-amoeboid heterogeneity. *Sci Rep* 2015; 5: 10622.
- Korthuis RJ, Anderson DC, Granger DN. Role of neutrophil-endothelial cell adhesion in inflammatory disorders. *J Crit Care* 1994; 9: 47-71.
- Li DM, Feng YM. Signaling mechanism of cell adhesion molecules in breast cancer metastasis: potential therapeutic targets. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128: 7-21.
- Chang HW, Yen CY, Chen CH, Tsai JH, Tang JY, Chang YT, et al. Evaluation of the mRNA expression levels of integrins alpha3, alpha5, beta1 and beta6 as tumor biomarkers of oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2018; 16: 4773-81.
- Pal M, Bhattacharya S, Kalyan G, Hazra S. Cadherin profiling for therapeutic interventions in Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) and tumorigenesis. *Exp Cell Res* 2018; 368: 137-46.
- Luo Y, Yu T, Zhang Q, Fu Q, Hu Y, Xiang M, et al. Upregulated N-cadherin expression is associated with poor prognosis in epithelial-derived solid tumours: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2018; 48: doi: 10.1111/eci.12903.
- Laubli H, Borsig L. Selectins promote tumor metastasis. *Semin Cancer Biol* 2010; 20: 169-77.
- Qi C, Li B, Guo S, Wei B, Shao C, Li J, et al. P-Selectin-Mediated Adhesion between Platelets and Tumor Cells Promotes Intestinal Tumorigenesis in Apc(Min/+) Mice. *Int J Biol Sci* 2015; 11: 679-87.
- Gakhar G, Navarro VN, Jurish M, Lee GY, Tagawa ST, Akhtar NH, et al. Circulating tumor cells from prostate cancer patients interact with E-selectin under physiologic blood flow. *PLoS One* 2013; 8: e85143.
- Perfilyeva YV, Abdolla N, Ostapchuk YO, Tleulieva R, Krasnoshtanov VC, Perfilyeva AV, et al. Chronic Inflammation Contributes to Tumor Growth: Possible Role of L-Selectin-Expressing Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs). *Inflammation* 2018. doi: 10.1007/s10753-018-0892-6.
- Rapanotti MC, Suarez Viguria TM, Costanza G, Ricoszi I, Pierantozzi A, Di Stefani A, et al. Sequential molecular analysis of circulating MCAM/MUC18 expression: a promising disease biomarker related to clinical outcome in melanoma. *Arch Dermatol Res* 2014; 306: 527-37.
- Onstenk W, Kraan J, Mostert B, Timmermans MM, Charehbil A, Smit VT, et al. Improved Circulating Tumor Cell Detection by a Combined EpCAM and MCAM CellSearch Enrichment Approach in Patients with Breast Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 821-7.
- Wang J, Tang X, Weng W, Qiao Y, Lin J, Liu W, et al. The membrane protein melanoma cell adhesion molecule (MCAM) is a novel tumor marker that stimulates tumorigenesis in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2015; 34: 5781-95.
- Wai Wong C, Dye DE, Coombe DR. The role of immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules in cancer metastasis. *Int J Cell Biol* 2012; 2012: 340296.
- Park SI, Zhang J, Phillips KA, Araujo JC, Najjar AM, Volgin AY, et al. Targeting SRC family kinases inhibits growth and lymph node metastases of prostate cancer in an orthotopic nude mouse model. *Cancer Res* 2008 ; 68: 3323-33.
- Araujo J, Logothetis C. Dasatinib: a potent SRC inhibitor in clinical development for the treatment of solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 492-500.
- Chan SH, Wang LH. Regulation of cancer metastasis by microRNAs. *J Biomed Sci* 2015; 22: 9.
- Blaschuk OW. N-cadherin antagonists as oncology therapeutics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370: 20140039.
- Augustine CK, Yoshimoto Y, Gupta M, Zipfel PA, Selim MA, Febbo P, et al. Targeting N-cadherin enhances antitumor activity of cytotoxic therapies in melanoma treatment. *Cancer Res* 2008; 68: 3777-84.

25. Perotti A, Sessa C, Mancuso A, Noberasco C, Cresta S, Locatelli A, et al. Clinical and pharmacological phase I evaluation of Exherin (ADH-1), a selective anti-N-cadherin peptide in patients with N-cadherin-expressing solid tumours. *Ann Oncol* 2009; 20: 741-5.
26. Shintani Y, Fukumoto Y, Chaika N, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Wheelock MJ, et al. ADH-1 suppresses N-cadherin-dependent pancreatic cancer progression. *Int J Cancer* 2008; 122: 71-7.
27. Alizadeh AM, Shiri S, Farsinejad S. Metastasis review: from bench to bedside. *Tumour Biol* 2014; 35: 8483-523.
28. Russo MA, Paolillo M, Sanchez-Hernandez Y, Curti D, Ciusani E, Serra M, et al. A small-molecule RGD-integrin antagonist inhibits cell adhesion, cell migration and induces anoikis in glioblastoma cells. *Int J oncol* 2013; 42: 83-92.
29. Paolillo M, Russo MA, Serra M, Colombo L, Schinelli S. Small molecule integrin antagonists in cancer therapy. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9: 1439-46.
30. Winer A, Adams S, Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes. *Mol Cancer Ther* 2018; 17: 1147-55.
31. Bendas G, Borsig L. Cancer cell adhesion and metastasis: selectins, integrins, and the inhibitory potential of heparins. *Int J Cell Biol* 2012; 2012: 676731.
32. Leong HS, Robertson AE, Stoletov K, Leith SJ, Chin CA, Chien AE, et al. Invadopodia are required for cancer cell extravasation and are a therapeutic target for metastasis. *Cell Rep* 2014; 8: 1558-70.
33. Hammond E, Khurana A, Shridhar V, Dredge K. The Role of Heparanase and Sulfatases in the Modification of Heparan Sulfate Proteoglycans within the Tumor Microenvironment and Opportunities for Novel Cancer Therapeutics. *Front Oncol* 2014; 4: 195.

**SMJ**