

1-1-1989

## อะไรทำให้เซลล์มะเร็งโตช้า และโตต่อช้าได้หลายชนิด ?

สุกัญญา เจษฎาชนนท์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)

---

### Recommended Citation

เจษฎาชนนท์, สุกัญญา (1989) "อะไรทำให้ เซลล์มะเร็งโตช้า และโตต่อช้าได้หลายชนิด ?," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 14: Iss. 2, Article 9.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol14/iss2/9>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).



เภสัชสนเทศ

DRUG INFORMATION

## อะไรทำให้เซลล์มะเร็งดื้อยา และดื้อต่อยาได้หลายชนิด ?

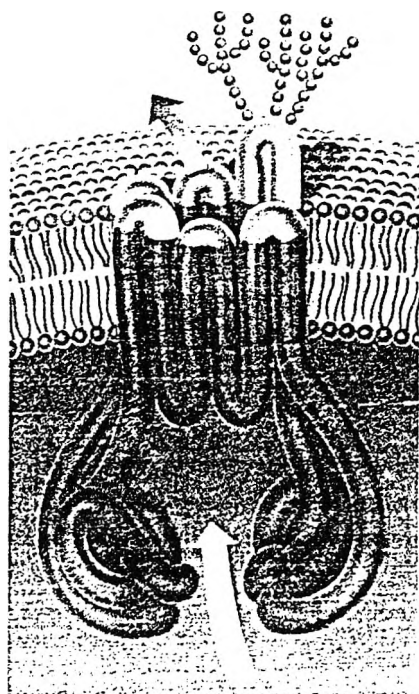
รองศาสตราจารย์ ดร.สุกัญญา เกษฏานนท์

### บทคัดย่อ

เซลล์มะเร็งสามารถดื้อต่อยาต้านมะเร็งได้ และในเวลาเดียวกันนั้น สามารถดื้อต่อยาหลายตัวรวมกันได้ โดยที่ยาหลายตัวนั้นอาจมีโครงสร้างแตกต่างกันได้มาก พบว่าตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดการดื้อยาต้านมะเร็งนี้คือ ปุ่มตัวหนึ่งชื่อ P-glycoprotein ที่อยู่ที่ผิวเซลล์สามารถทำหน้าที่ผลักสารต่าง ๆ ออกจากนอกเซลล์ ทำให้ยาไม่สามารถเข้าสู่เซลล์และทำให้เซลล์ดื้อต่อยา การค้นพบนี้อาจเป็นหนทางนำไปสู่วิธีการใหม่ที่จะบำบัดมะเร็ง เช่น การทำให้ปั้มนีทำงานไม่ได้ อาจจะใช้วิธีทางเคมี หรือทางอิมมูโนวิทยา หรือใช้ยาที่เป็นพิษต่อ P-glycoprotein โดยตรง (ไทยเภสัชสาร ปีที่ 14 (2) : หน้า 157-163 (2532))

คุณนิสาได้พบกับหมอประจำตัวว่าเธอปวดเป็นตะคริวที่ท้อง หลังจากหมอมตรวจดูอย่างละเอียดก็ให้เธอไปรักษาที่คลินิกรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งจากการตรวจได้วินิจฉัยว่าเธอเป็นเนื้องอกในช่องท้องและได้เตรียมการผ่าตัดในทันที ได้มีการตัดก้อนเนื้องอกนั้นออก แต่ก็มักเกิดขึ้นอย่างที่เป็นกันอยู่ นั่นคือมะเร็งได้กระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ แล้ว ผู้ป่วยต้องใช้ยาต้านมะเร็งหลายตัวร่วมกันรักษา ซึ่งปรากฏว่าได้ผลดีเยี่ยมจากการตรวจวินิจฉัยทุกวิธีเท่าที่มีอยู่นั้นเธอปลอดจากโรคนั้นแล้ว หลังจากนั้นได้สามเดือน ระหว่างการตรวจติดตามผลการรักษา คุณนิสากลับมีมะเร็งเกิดขึ้นที่อวัยวะอีกหลายแห่ง เธอได้รับเคมีบำบัดอีกเป็นครั้งที่สอง แต่ก็ได้ผลน้อยมาก อีกหนึ่งเดือนหลังจากนั้น เมื่อให้เคมีบำบัด เป็นครั้งที่สามด้วยยาที่ไม่เหมือนเดิมปรากฏว่าไม่มีผลหยุดการโตของเนื้องอกเลย จากนั้นได้สามสัปดาห์คุณนิสาก็เสียชีวิต

- อะไรที่ทำให้ยาต้านมะเร็งซึ่งได้ผลดีเยี่ยมในตอนแรกกลายเป็นไม่ได้ผลเลยในตอนหลัง?
- ทำไมมะเร็งบางชนิดสามารถรักษาให้หายได้ด้วยเคมีบำบัดในขณะที่มะเร็งชนิดอื่นใช้ยาอะไรก็ไม่ได้ผล และรักษาอย่างไรก็ไม่หาย?



**รูปที่ 1** P-glycoprotein ซึ่งอยู่ที่ผิวของเซลล์ เชื่อว่าทำหน้าที่ผลักสารพิษและยาต้านมะเร็งออกไปภายนอกเซลล์ สายของลำดับกรดอะมิโนจะทบไปทบมา 12 ทบ อยู่ทะลุตลอดความหนาของผิวเซลล์ ทำให้เกิดลักษณะเป็นรู ส่วนที่ยื่นออกอยู่ด้านนอกเหนือผิวเซลล์มีส่วนที่เป็นสายของน้ำตาลและที่ด้านในของผิวเซลล์มีส่วนซึ่งเชื่อว่าจับกับโมเลกุลที่ให้พลังงานคือ ATP (ส่วนด้านล่าง) เห็นเป็นสองซีกเกือบเหมือนกัน พลังงานที่ได้จะช่วยให้ผลักสารพิษออกไปนอกเซลล์ (ตามลูกศร)

นี่ไม่ใช่คำถามใหม่ เมื่อมีการใช้ยาก็มักจะพบมีการดื้อยาอยู่เสมอ เช่น เชื้อโรคดื้อต่อยาปฏิชีวนะ หรือปรสิตดื้อต่อยา Paul Ehrlich นักเคมีชาวเยอรมัน ผู้ริเริ่มใช้เคมีบำบัดได้วาดภาพถึงอนาคตที่จะมี ยาวิเศษเป็น “magic bullets” ซึ่งยาต่าง ๆ จะช่วยรักษาทุกโรคที่มนุษย์เป็นได้ แต่หลังจากการค้นคว้าวิจัย ยาด้านจุลชีพเป็นเวลาสิบ ๆ ปี เขาก็ยอมรับด้วยความเศร้าใจว่าไม่ว่าจะมีการใช้ยาใหม่ชนิดใดก็ตาม จะต้อง มีการดื้อยาเกิดขึ้นเป็นเหมือนเงาตามตัวเสมอ

สำหรับการใช้เคมีบำบัดรักษามะเร็งนั้นมีหลักการและรากฐานมาจากใช้ยาด้านจุลชีพในการรักษา โรคติดเชื้อ ซึ่งในระยะนั้นยังไม่มีผู้ใดคิดว่าเซลล์มะเร็งจะมีการต้านยาเกิดขึ้นได้ อย่างไรก็ตามหลังสงครามโลก ครั้งที่ 2 ก่อนที่จะมีการใช้ยาอย่างจริงจังเพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งนั้น จากการทดลองทำให้หนูเป็นมะเร็งก็พบว่า เซลล์มะเร็งก็เกิดการดื้อต่อยาที่ใช้ทดลองได้ และจากนั้นมาไม่ว่าจะทดลองใช้ยาด้านมะเร็งชนิดใด ก็จะมี เซลล์ที่ดื้อยาได้ จุลชีพทุกชนิดรวมทั้งเซลล์มะเร็งในผู้ป่วยโรคมะเร็งจะสามารถดื้อต่อยาได้เสมอ

โดยทั่วไปแล้วการผ่าเหล่า (genetic mutation) เกิดขึ้นได้ในเซลล์สิ่งมีชีวิตทุกชนิด ได้เป็นพันธุ์ใหม่ ซึ่งจะสืบสายพันธุ์ต่อไปยังรุ่นหลัง ๆ ปรกติการผ่าเหล่าที่เกิดขึ้นในตำแหน่งหนึ่งตำแหน่งใดจะมีโอกาสเกิด เพียงหนึ่งในแสนถึงหนึ่งในร้อยล้านเท่านั้น โอกาสที่เกิดขึ้นได้ยากอย่างยิ่งนี้ จะมีผลต่อการใช้เคมีบำบัด อย่างไร?

ปรกติก้อนเนื้อมะเร็งเมื่อเริ่มตรวจพบได้นั้นจะมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 1 ซม. ซึ่งก็จะมี อยู่หลายร้อยล้านเซลล์แล้ว บางเซลล์นั้นมีโอกาสจะเป็นเซลล์ที่ดื้อยาได้ เป็นที่แน่นอนว่าเมื่อใช้ยาตัวใด เพียงตัวเดียวก็สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งที่ไวต่อยาได้ เป็นผลให้ก้อนเนื้ออกนั้นลดขนาดลงจนไม่อาจตรวจพบ ได้ ในขณะที่ตัวกันนั้นเองแม้จะตรวจไม่พบก้อนเนื้ออกแล้ว แต่ก็มีบางเซลล์ที่ยังหลงรอดเนื่องจากสามารถ ดื้อต่อยานั้นได้ก็จะเพิ่ม จำนวนมากขึ้นเรื่อย ๆ จนเป็นเซลล์ที่มีจำนวนอยู่มากที่สุดและโตขึ้นจนเป็นเหตุ ให้ผู้ป่วยตายได้

วิธีการหนึ่งที่จะแก้ไขปัญหานี้ได้คือ ใช้ยาด้านมะเร็งที่มีกลไกออกฤทธิ์แตกต่างกันหลายตัวร่วมกัน ในการรักษาทำให้เซลล์มะเร็งดื้อยาเพิ่มจำนวนขึ้นมาไม่ได้ เพราะโอกาสที่จะมีการดื้อยาดังแต่สองตัวขึ้นไป พร้อมกันนั้น โดยทฤษฎีแล้วเกิดขึ้นได้น้อยมาก ๆ ดังนั้น การใช้ยาหลายตัวร่วมกันควรจะได้ผลดีในการรักษา ส่วนใหญ่หมอมือที่รักษามะเร็งมักใช้หลักการเดียวกับที่ใช้ยาด้านจุลชีพ ซึ่งทำให้การใช้ยาใหม่และยาหลายตัว ร่วมกันนั้นในไม่กี่ทศวรรษมานี้ก็ช่วยให้โรคหายได้ในอัตราค่อนข้างสูง สำหรับมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก และสำหรับ Hodgkin's disease แต่มะเร็งอื่น ๆ เช่นมะเร็งปอด, มะเร็งเต้านม และมะเร็งทางเดินอาหาร ก็ยังคงต้องอาศัยการรักษาด้วยเคมีบำบัด

เป็นที่น่าฉงนว่า ทำไมการรักษาด้วยเคมีบำบัดจึงไม่ได้ผลทั้ง ๆ ที่ได้ใช้ยาหลายตัวร่วมกัน และการ ทดลองในระยะแรก ๆ ที่พบว่าเซลล์มะเร็งเดียวกันสามารถดื้อต่อยาด้านมะเร็งได้หลายชนิดนั้นก็พบว่าเกิดขึ้น เช่นนั้นเสมอและในปลายทศวรรษ 1960 ก็ได้เริ่ม มีการทดลองศึกษานอกร่างเกี่ยวกับการดื้อยารักษา มะเร็ง

จากการทดลองพบว่า แม้จะใช้ยาด้านมะเร็งเพียงตัวเดียวในการคัดเลือกเซลล์มะเร็งที่ดื้อยาออกมา ได้ก็ตาม (โดยใส่ยาที่ใช้เพียงตัวเดียวในหลอดเพาะเซลล์ เซลล์ที่ไวต่อยาจะถูกฆ่าหมดเหลือเพียงเซลล์ที่สามารถ

คือต่อยาสินินั้นได้) ตามหลักแล้ว เซลล์มะเร็งที่คัดเลือกออกมาได้นั้นก็ควรจะต้องยาด้านมะเร็งชนิดนั้น ชนิดเดียว แต่ในความเป็นจริงกลับปรากฏว่า เซลล์ที่คัดเลือกโดยการใช้ด้านมะเร็งชนิดเดียวนั้น มักจะสามารถ ต่อต่อยาด้านมะเร็งอื่น ๆ ด้วย และยาอื่น ๆ ที่เซลล์นี้อาจเป็นยาด้านมะเร็งที่มีสูตรโครงสร้างแตกต่างกัน โดยสิ้นเชิงได้ที่น่าทึ่งก็ถือจากการศึกษาทางพันธุกรรมโดยนักวิทยาศาสตร์หลาย ๆ กลุ่มปรากฏว่าลักษณะ ที่สามารถต่อต่อยาด้านมะเร็งหลายตัวดังกล่าวนี้เกิดจากการผ่าเหล่าที่ตำแหน่งเดียวบนยีนหรือกล่าวอีกนัยหนึ่ง ก็คือ ลักษณะจาก ยีนเดียวนั้นมีผลทำให้เซลล์สามารถต่อต่อยาได้หลายตัว ซึ่งยาเหล่านั้นมีโครงสร้างแตกต่างกันได้มากมาย

ผลจากการศึกษาที่ได้ทำให้มีการตื่นตัวที่จะแยกและศึกษา “ยีนต่อยาหลายตัว” ที่มีในเซลล์มะเร็ง ต่อมาเมื่อมีการศึกษาถึงผลที่เกิดขึ้นเพียงอย่างเดียวจากยีนนี้ ซึ่งทำให้สามารถอธิบายได้ว่าด้วยในทางปฏิบัติทำไมการใช้ ยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งแม้จะใช้ยาหลายตัวร่วมกันก็ยังไม่ได้ผล โดยทฤษฎีแล้วการผ่าเหล่าที่เกิดขึ้น ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งก็เกิดได้ค่อนข้างยากอยู่แล้วการที่จะเกิดการผ่าเหล่าหลายตำแหน่ง ในเซลล์เดียวกัน ซึ่งทำให้เกิดการต่อต่อยาหลายตัวที่มีโครงสร้างแตกต่างกันได้มากนั้น ยิ่งแทบจะเป็นไปไม่ได้เอาทีเดียว ดังนั้น ถ้าลักษณะการต่อต่อยาหลายตัวดังกล่าวแล้วเกิดจากการผ่าเหล่าที่ตำแหน่งเดียวจริงก็จะอธิบายได้ว่า ทำไมจึง พบบ่อยว่ามีมะเร็งที่ต่อต่อเคมีบำบัดที่ใช้ยาหลายตัวร่วมกันได้ แต่ที่ยังต้องศึกษาต่อก็คือว่า *ทำอย่างไร ลักษณะ บนยีนยีนเดียวนั้นจึงสามารถควบคุมการต่อต่อยาได้หลายตัว ซึ่งแตกต่างกันมากได้?*

จากการทดลองและศึกษาหลาย ๆ ทาง ปรากฏว่าการต่อต่อยา เกิดขึ้นเพราะเซลล์ที่ต่อยานั้น ไม่นำยา เข้าสู่ภายในเซลล์ แสดงว่ากลไกของการต่อต่อยาของเซลล์มะเร็งนี้น่าจะเป็นเพราะเซลล์มีวิธีการหรือสารกัน อยู่ที่ผิวเซลล์ ทำให้ยาไม่สามารถเข้าสู่ภายในเซลล์จึงฆ่าเซลล์ไม่ได้ การที่เป็นเช่นนี้อาจเกิดได้เพราะกลไก 2 อย่างคือ หนึ่ง มีการกันที่ผิวเซลล์ไม่ให้ยาเข้าสู่เซลล์หรือ สอง แม้ยาจะเข้าสู่เซลล์ได้ก็มีกระบวนการ ผลักยาออกภายนอกเซลล์ ซึ่งกลไกนี้สามารถทำงานอยู่ตลอดเวลา โดยต้องใช้พลังงานในการขับยาออก ใน ข้อหลังนี้มีหลักฐานสนับสนุนคือ พบว่าหากได้รับชัยยาไนต์ ซึ่งยับยั้งการสร้างพลังงาน เซลล์ที่เคยต่อต่อยา ด้านมะเร็งจะกลับเป็นเซลล์ซึ่งไวต่อต่อยาได้ และเมื่อล้างเอาชัยยาไนต์ออกทำให้เซลล์กลับสู่เมตาบอลิสมปกติ เซลล์นั้นก็ยังสามารถขับยาด้านมะเร็งออกไปภายนอกเซลล์ อีกซ้ำยังสามารถผลักเอายา ที่เข้าไปอยู่ในเซลล์ เมื่อตอนที่ได้รับชัยยาไนต์นั้นออกมาได้อีกด้วย นั่นคือ *ต้องมีกระบวนการซึ่งต้องอาศัยพลังงานผลักยาออกภายนอก เซลล์ได้ (energy dependent drug-efflux pump)*

ไม่ว่ากลไกการต่อต่อยาจะเป็นอย่างไรก็ตาม ที่เห็นได้ชัดเจนอยู่สองประการก็คือหนึ่ง กระบวนการนี้ ไม่สู้จะมีความจำเพาะเจาะจง โดยจะสามารถผลักยาหลากหลายชนิดให้ออกภายนอกเซลล์ได้ สอง เนื่องจาก ผิวเซลล์จะเป็นด่านแรกที่จะเจอกับยา ดังนั้นความแตกต่างระหว่างเซลล์ที่ไวหรือต่อต่อยา น่าจะอยู่ที่ผิว ของเซลล์นั่นเอง

ต่อมาเมื่อมีการทดลองแยกองค์ประกอบของผิวของเซลล์ที่ไวหรือต่อต่อยา แล้วนำมาเปรียบเทียบกัน ก็พบว่า มีไกลโคโปรตีน (โปรตีนที่มีน้ำตาลเป็นส่วนหนึ่งของโมเลกุล) ที่พิเศษชนิดหนึ่งซึ่งมีที่ผิวของเซลล์ ที่ต่อต่อยา แต่ไม่มีในผิวของเซลล์ที่ไวต่อต่อยา ไกลโคโปรตีนนี้มีขนาดค่อนข้างใหญ่ (น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 170,000) และอยู่ในพลาสมาเมมเบรน ซึ่งก็คือผิวของเซลล์ เรียกชื่อโปรตีนนี้ว่า P-glycoprotein (อักษร P

นั่นก็เนื่องมาจากโปรตีนนี้มีส่วนเกี่ยวข้องกับ permeability barrier ต่อยาในการที่เซลล์สามารถดื้อต่อยาได้หลายตัว)

จากนั้นก็พบว่าโปรตีนนี้ในเซลล์ต่าง ๆ ทำการทดลองโดยนักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่ม เช่น ในเซลล์ของ Chinese hamster, เซลล์ของหนูเม้าส์, หรือเซลล์ของคน โดยการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อและทำให้ดื้อต่อยาแต่ละชนิดแตกต่างกัน เช่น ต่อ adriamycin, colchicine, daunomycin, vinblastine, vincristine และอื่น ๆ

แม้เริ่มแรกในการแยกเซลล์ที่ดื้อยานั้น ใช้ยาเพียงตัวเดียว ซึ่งเซลล์ที่คัดออกมาได้นำจะดื้อเพียงต่อยาชนิดนั้น แต่ก็ปรากฏว่าเซลล์ดื้อยาทุกประเภทที่คัดออกมาได้โดยใช้ยาแต่ละชนิดเพียงตัวเดียวนี้สามารถดื้อต่อยาอื่น ๆ อีกที่มีโครงสร้างแตกต่างกันไปได้มาก และสามารถลดระดับยาที่อยู่ภายในเซลล์ลง ช้ำยังมีการเปลี่ยนแปลงที่ผิวเซลล์ ที่เหมือนกันในเซลล์ทุกประเภท ก็คือจะพบมีไกลโคโปรตีนขนาดใหญ่ที่ผิวเซลล์ ขนาดของไกลโคโปรตีนที่ผิวเซลล์นี้ใกล้เคียงกับ P-glycoprotein ที่ได้กล่าวไว้

คำถามที่เกิดขึ้นก็คือว่า *สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้มีส่วนเกี่ยวข้องสัมพันธ์กันอย่างไร* การศึกษาขั้นต่อ ๆ มา ก็มี การผลิตแอนติบอดีซึ่งจำเพาะกับแต่เฉพาะ P-glycoprotein เท่านั้น การใช้เทคนิคทางอิมมูโนวิทยาโดยใช้แอนติบอดีจำเพาะต่อ P-glycoprotein นี้ทำให้รู้ว่าในเซลล์ Chinese hamster ที่ไวต่อยาจะมี P-glycoprotein อยู่ น้อยมาก ส่วนในเซลล์สายพันธุ์ที่ดื้อต่อ colchicine ได้มากขึ้นเท่าใด ก็ยังมี P-glycoprotein มากขึ้นเท่านั้น นอกจากนี้ยังปรากฏว่า เมื่อเอาเซลล์จากนักวิทยาศาสตร์ต่าง ๆ กลุ่มกัน ซึ่งทำให้ดื้อต่อยาต่างชนิดกันมาทดสอบด้วยวิธีนี้ทั้งเซลล์ Chinese hamster, Syrian hamster, หนูเม้าส์หรือเซลล์ของคนที่ดื้อยาด้านมะเร็งทุกชนิดต่างก็มีโปรตีนคล้าย P-glycoprotein นี้อยู่ที่ผิวเซลล์ โปรตีนดังกล่าวในเซลล์แต่ละชนิดนี้นอกจากมีขนาดไม่แตกต่างกันแล้ว ยังจับได้กับแอนติบอดีที่จำเพาะแต่กับ P-glycoprotein จากเซลล์ Chinese hamster เท่านั้นด้วย

ที่ปรากฏชัดเจนขึ้นมากก็คือ P-glycoprotein นี้จะต้องเป็นตัวการสำคัญในการทำให้เซลล์ดื้อต่อยาหลายตัวได้ เมื่อใช้เทคนิค ทางพันธุวิศวกรรมแยกเอาชิ้น สำหรับ P-glycoprotein ออกมา, เพิ่มจำนวนในรูป cDNA (complementary DNA) ซึ่งมีรหัสอยู่ครบสำหรับสร้าง P-glycoprotein แล้วใช้ในการทดลองศึกษา เช่น เมื่อเอา cDNA จากเซลล์ของหนูเม้าส์มาใส่ในเซลล์ของ hamster ซึ่งไวต่อยา โดยกระบวนการที่เรียกว่า "gene transfection" แล้วให้เซลล์ของ hamster เพิ่มจำนวนต่อไปในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่มียา ปรากฏว่าเซลล์ hamster ดื้อยาที่คัดไว้ได้นี้มียีนของ P-glycoprotein ของหนูเม้าส์เพิ่มจำนวนขึ้นและมีการสร้างโปรตีนนี้เกิดขึ้น โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะอื่น ๆ นอกเหนือจากนี้ ดังนั้นการที่มีระดับ P-glycoprotein เพิ่มขึ้นจึงเป็นผลให้มีการดื้อยาเกิดขึ้นและเมื่อทดสอบกับยาด้านมะเร็งชนิดต่าง ๆ อีกก็ปรากฏว่าเซลล์สามารถดื้อต่อยาชนิดต่าง ๆ เหล่านั้นด้วย

สรุปก็คือ จากการเปลี่ยนแปลงที่ยีนเพียงยีนเดียวของ P-glycoprotein สามารถทำให้เซลล์ดื้อต่อยาต่าง ๆ ชนิดกันได้พร้อม ๆ กัน

ปัญหาก็คือ ทำอย่างไรโมเลกุลเพียงโมเลกุลเดียว เช่น P-glycoprotein จึงสามารถทำงานซึ่งซับซ้อน ซับซารที่มีสูตรโครงสร้างแตกต่างกันได้มากมายออกไปภายนอกเซลล์ได้?

ต่อมาได้มีการทดลองศึกษารูปร่างลักษณะและโครงสร้างของ P-glycoprotein พบว่าโปรตีนนี้มีลักษณะพิเศษคือเป็นสายเปปไทด์ยาวพับไปพับมา 12 ทบ แล้วมาบรรจบกันเป็นวงกลมและมีรูอยู่ตรงกลาง เป็นเหมือนท่อ (ดูรูปที่ 1) ด้านบนของท่อจะเป็นพวก hydrophobic amino acid sequence เป็นส่วนใหญ่ ทำให้ฝั่งตัวทะลุตลอดความหนาของผิวเซลล์ได้ ด้านที่อยู่ด้านนอกเหนือผิวเซลล์เล็กน้อยจะมีโมเลกุลของน้ำตาลเชื่อมกันอยู่เป็นสายและมาเชื่อมอยู่กับส่วนที่เป็นโปรตีนทำให้เป็นไกลโคโปรตีน ส่วนอีกด้านของท่อที่ยื่นเข้าไปในส่วนไซโตพลาสซึมของเซลล์นั้น พบว่าส่วนนี้จะเป็นส่วนที่จับกับ ATP ซึ่งเชื่อว่าเป็นตัวให้พลังงานที่จะใช้ในการผลักดันออกจากเซลล์มะเร็ง

เมื่อนักวิจัยกลุ่มต่าง ๆ ได้มีการทดลองวิจัยมากขึ้นโดยศึกษาในสิ่งมีชีวิตต่าง ๆ สปีชีส์กัน จึงมีการเปรียบเทียบและศึกษาวิวัฒนาการของ P-glycoprotein และจากการที่พบว่ายีนของ P-glycoprotein นั้นถูกอนุรักษ์ไว้ แม้จะมีวิวัฒนาการมาเป็นเวลายาวนาน มีคำถามเกิดขึ้นได้ 2 คำถาม คือ

หนึ่ง โปรตีนนี้ในสภาวะปกติของเซลล์นั้น มันทำหน้าที่อะไร?

สอง การทำงานของโปรตีนนี้มีขั้นตอนและรายละเอียดของการทำงานอย่างไร?

คำตอบที่แท้จริงนั้นยังไม่มี แต่มีผู้คิดว่า P-glycoprotein ทำงานเช่นเดียวกันทั้งเมื่ออยู่ในเซลล์ปกติหรืออยู่ในเซลล์ที่ดื้อต่อยาต้านมะเร็ง คือทำหน้าที่กำจัดสารพิษให้ออกไปอยู่นอกเซลล์ หรืออาจมีวิวัฒนาการย้อนขึ้นไปอีกยาวนาน ก็คือ กลไกในการทำให้มีชีวิตรอดได้ โดยสิ่งมีชีวิตจะหลั่งสารพิษที่ไม่เป็นอันตรายต่อตัวมันเองออกมาเพื่อฆ่าสิ่งมีชีวิตอื่น ๆ ซึ่งอยู่ในบริเวณนั้น ซึ่งตามความเป็นจริงแล้วยาต้านมะเร็งหลายตัวที่ใช้กันอยู่หรือยาปฏิชีวนะหลายตัวนั้น แท้จริงก็คือสารพิษที่เซลล์สิ่งมีชีวิตชั้นต่ำขับออกมาเพื่อกำจัดคู่แข่งชั้นให้ตัวเองมีชีวิตรอดได้

ในสิ่งมีชีวิตชั้นสูงขึ้น P-glycoprotein ก็จะช่วยป้องกันให้พ้นจากอันตรายจากสารพิษที่ได้รับอยู่เป็นประจำ เช่น จากอาหาร และสิ่งแวดล้อม เป็นต้น

อีกสมมติฐานหนึ่งก็คือ P-glycoprotein มีหน้าที่ในการขนส่งสารซึ่งจำเป็นอย่างมากในทางสรีรวิทยาและเมตาบอลิซึมต่าง ๆ ภายในสิ่งมีชีวิต โดยเฉพาะพวกสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม ซึ่งจากการศึกษาด้วยวิธีทางพันธุวิศวกรรมใช้ cDNA probe หรือวิธีการทางอิมมูโนวิทยา พบว่ามีการสร้าง P-glycoprotein เป็นปกติอยู่แล้วในเซลล์ของไต, ตับ, หลายส่วนของทางเดินอาหารและต่อมหมวกไต ซึ่งเป็นอวัยวะสำคัญทำหน้าที่หลักในการส่งผ่านสารอาหาร การกรองสาร และการหลั่งโปรตีนต่าง ๆ รวมทั้งพวกสเตอรอยด์ ดังนั้น P-glycoprotein อาจมีส่วนสำคัญในการทำหน้าที่ดังกล่าวก็ได้ การที่มี P-glycoprotein ในอวัยวะต่าง ๆ ดังที่กล่าวแล้วมิได้ปฏิเสธข้อสมมติฐานแรก เพราะบางอวัยวะก็มีหน้าที่ในการกำจัดสารพิษอยู่แล้ว ที่น่าสนใจและน่าสนใจ ก็คือ อวัยวะดังกล่าวมักจะเป็นมะเร็งและเป็นมะเร็งชนิดที่ดื้อต่อยาด้วย นั่นคือมะเร็งที่อวัยวะพวกนี้มักจะรักษาไม่ได้ผลแม้จะใช้ยาต้านมะเร็งหลายตัวร่วมกันตั้งแต่เริ่มรักษาก็ตาม

ไม่ว่าหน้าที่โดยปกติของ P-glycoprotein จะเป็นอะไรก็ตามแต่ที่น่าเป็นไปได้ก็คือ ทำหน้าที่ขนส่งสารผ่านเมมเบรน จะเป็นเข้าหรือออกจากเซลล์ก็ตาม สารที่ส่งผ่านอาจเป็นสารพิษ หรือจะเป็นสารอาหารหรือสารสำคัญที่เซลล์สร้างขึ้นเพื่อทำหน้าที่ในร่างกาย

อีกคำถามที่สำคัญมากก็คือ *P-glycoprotein* นี้เป็นตัวการสำคัญในการทำให้เซลล์มะเร็งเกิดการดื้อยาจริงหรือไม่?

เท่าที่ศึกษาค้นคว้าวิจัยกันมานั้น ที่รู้กันแน่นอนก็คือ พบว่ามีปริมาณของ *P-glycoprotein* เพิ่มขึ้นกว่าปกติในมะเร็งรังไข่, มะเร็งเม็ดเลือดขาว และ sarcomas อีกหลายชนิด ในคนไข้บางรายปริมาณของ *P-glycoprotein* ที่เพิ่มขึ้นเกิดพร้อม ๆ กับการดื้อต่อเคมีบำบัด ในร้อยละ 10-20 รายของมะเร็งที่ได้ตรวจวัดปริมาณของ *P-glycoprotein* เห็นได้ชัดว่ามีโปรตีนนี้เพิ่มขึ้น ในการวิจัยขั้นต้น ๆ นี้ก็น่าจะพูดได้ว่า ส่วนหนึ่งของความล้มเหลวในการใช้เคมีบำบัดรักษาโรคมะเร็งนั้นน่าจะเป็นเนื่องจาก *P-glycoprotein* ทำให้เกิดการดื้อยาพร้อม ๆ กันหลายตัว

ดังนั้น จากการทดลองวิจัยดังกล่าวข้างต้นถึงบทบาทของ *P-glycoprotein* ต่อการดื้อยาด้านมะเร็ง ความรู้นี้น่าจะช่วยให้มีวิธีการใหม่ในการรักษามะเร็ง เช่นในขณะนี้พบว่าสารหลายตัวยับยั้งการทำงานของ *P-glycoprotein* สามารถใช้ทำให้เซลล์มะเร็งที่เคยดื้อต่อยากลับมาไวต่อยาอีกได้ เรียกสารพวกนี้ว่าเป็น “chemosensitizers” ซึ่งไปรบกวนการจับของยากับ ไกลโคโปรตีนที่อาจจะเป็นขั้นตอนแรกในการที่ยาจะถูกกำจัดออกนอกเซลล์ การยับยั้งขั้นตอนนี้ก็จะทำให้ยังคงสะสมอยู่ในเซลล์และฆ่าเซลล์ได้ตามที่ต้องการ การจัดการกับ *P-glycoprotein* นี้จะเป็นผลให้สามารถทำให้ยาด้านมะเร็ง ซึ่งมีฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งได้ดีมากอยู่แล้วนั้น (หากไม่มีการดื้อยา) ออกฤทธิ์ด้านมะเร็งได้อย่างเต็มที่

อีกวิธีที่อาจพิชิตมะเร็งที่ดื้อยาต่าง ๆ แล้วได้ ก็คืออาจใช้ monoclonal antibody ซึ่งจำเพาะต่อกับ *P-glycoprotein* จะใช้โดยตรงเพื่อยับยั้งการทำงานของ *P-glycoprotein* หรือจะพ่วงสารกัมมันตรังสีหรือสารต้านมะเร็งอื่น ๆ ติดไปกับแอนติบอดีนั้น เพื่อให้เซลล์มะเร็งที่ไม่ว่าจะใช้วิธีการอะไรที่มีอยู่ในขณะนี้ ก็ไม่ได้ผลแล้วนั้นถูกฆ่าได้ นี่ก็เป็นอีกวิธีหนึ่งที่น่าจะเป็นไปได้มาก ในหนทางสู่การพิชิตโรคมะเร็งในอนาคต

## คงไม่นานเกินรอ!

จาก

Kartner N and Ling (1989) Multidrug Resistance in Cancer. Sci Amer **260**(3), March; 26-33.