บทฟื้นฟูวิชาการ • Review Article

ไทโรซีนไคเนส: โมเลกุลเป้าหมายที่มีศักยภาพสำหรับการรักษามะเร็ง

ศิรินภา คลังแสง, ลัดดาวัลย์ เส็งกันไพร*
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Tyrosine Kinases: Potential Molecular Targets for Cancer Therapy

Sirinapha Klungsaeng, Laddawan Senggunprai*
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

กระบวนการหลายอย่างของเซลล์เช่น การแบ่งเซลล์ การรอดชีวิต และการเคลื่อนที่ ถูกควบคุมโดยการทำงานของวิถีส่งสัญญาณภายในเซลล์ที่ทำงานประสานกัน ซึ่งมักพบความผิดปกติของวิถีเหล่านี้เกิดขึ้นในโรคมะเร็ง ในปัจจุบันโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบในวิถีส่งสัญญาณต่างๆ เป็นเป้าหมายที่สำคัญสำหรับการพัฒนายารักษามะเร็ง โปรตีนไทโรซีนไคเนสเป็นโปรตีนกลุ่มหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญมากในวิถีส่งสัญญาณภายในเซลล์ โดยทำหน้าที่เป็นตัวกลางในการรวมรวบโมเลกุลที่เกี่ยวข้องและส่งต่อสัญญาณการกระตุ้นไปยังวิถีต่างๆ ในบทความฉบับนี้กล่าวถึงลักษณะของโปรตีนไทโรซีนไคเนสและบทบาทในโรคมะเร็ง รวมถึงยาที่ถูกพัฒนาขึ้นโดยมีเป้าหมายการออกฤทธิ์ไปที่โปรตีนเหล่านี้

Several processes of cells including cell proliferation, survival and motility are governed by a complex series of intracellular signaling pathways. The alteration of these pathways has been found during the development and progression of cancers. Currently, the proteins which are components of signaling cascades are under investigation as possible potential targets for cancer therapy. Tyrosine kinases are a group of proteins that play critical roles in intracellular signaling pathway by recruiting and assembling various proteins to a cascade. In this review, the characteristics of some tyrosine kinases are mentioned. Additionally, their roles in carcinogenesis as well as drugs targeting these proteins are also reviewed.
Keywords : tyrosine kinase, cancer, targeted drug, growth factor, signaling pathway

ศรีนครินทร์เวชสาร 2560; 32(1): 86-95. • Srinagarind Med J 2017; 32(1): 86-95.

บทนำ

มะเร็งเป็นโรคไม่ติดต่อชนิดเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตลำดับต้นๆ ของประชากรทั่วโลก อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2555 พบว่ามีผู้ป่วยรายใหม่จำนวน 112,392 ราย และจากรายงานของสำนักโรคไม่ติดต่อ พบว่ามีผู้เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งในปี พ.ศ. 2555 จำนวน 43,829 ราย พ.ศ. 2556 จำนวน 45,892 ราย และ พ.ศ. 2557 จำนวน 47,086 ราย[1,2] จากข้อมูลเชิงประจักษ์ดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าจำนวนผู้เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งในประเทศไทยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในปัจจุบันพบว่าการรักษาโรคมะเร็งไม่ว่าจะด้วยวิธีการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออก หรือแม้แต่การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดยังพบปัญหาการกลับมาเป็นซ้ำและเกิดการดื้อยา ส่งผลให้การรักษาไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร จากการศึกษาพบว่ากระบวนการสำคัญต่างๆ ของเซลล์ เช่น การแบ่งตัวเพิ่มจำนวน การมีชีวิตรอด การเจริญเติบโต และการสร้างหลอดเลือด ถูกควบคุมโดยวิถีส่งสัญญาณต่างๆ ภายในเซลล์ หากการทำงานของวิถีส่งสัญญาณเหล่านี้ผิดปกติไปสามารถส่งผลให้เซลล์ปกติพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็งได้ ยิ่งไปกว่านั้นเซลล์มะเร็งยังสามารถใช้กลไกที่ผิดปกติเหล่านี้พัฒนาไปสู่การแพร่กระจายและลุกลามไปยังอวัยวะอื่น รวมไปถึงปกป้องตัวเองจากยาเคมีบำบัดได้อีกด้วย ดังนั้นการศึกษาและรู้ถึงกลไกเชิงโมเลกุลในการเกิดและการดำเนินไปของโรคมะเร็งจึงเป็นแนวทางเบื้องต้นที่สำคัญในการพัฒนายาต้านมะเร็งเพื่อให้การรักษามะเร็งมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ในบทความฉบับนี้ได้กล่าวถึงโปรตีน

*Corresponding Author: Laddawan Senggunprai, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, 40002. Email: laddas@kku.ac.th

ในกลุ่มไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase) ซึ่งแบ่งเป็นสองกลุ่มย่อยได้แก่ receptor tyrosine kinase และ non-receptor tyrosine kinase โปรตีนเหล่านี้มีบทบาทสำคัญอย่างมากต่อการทำงานของวิถีส่งสัญญาณต่างๆ ภายในเซลล์รวมทั้งกล่าวถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับโปรตีนไทโรซีนไคเนสในโรคมะเร็ง และยาที่มีการพัฒนาขึ้นในปัจจุบันเพื่อออกฤทธิ์ต่อโปรตีนในกลุ่มนี้

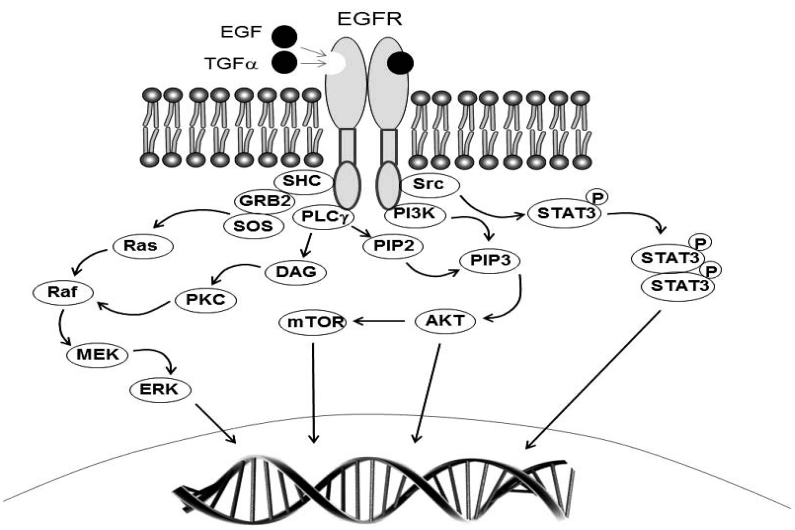
Receptor tyrosine kinases (RTKs)

RTKs เป็นโปรตีนตัวรับประเภทไกลโคโปรตีน (glycoprotein) ซึ่งอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการต่างๆ ของเซลล์ เช่น การเคลื่อนที่ การพัฒนาของอวัยวะในตัวอ่อน และการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน เป็นต้น ตัวอย่างของโปรตีนในกลุ่มนี้ได้แก่ epidermal growth factor receptor, platelet-derived growth factor receptor และ vascular endothelial growth factor receptor[3] โครงสร้างของ RTKs ประกอบด้วย 3 ส่วนคือ (1) ส่วนที่ยื่นออกนอกเซลล์ (extracellular domain) ทำหน้าที่จับกับลิแกนด์ (ligand) อย่างจำเพาะเจาะจง (2) α-helix transmembrane domain ทำหน้าที่รักษาเสถียรภาพของกระบวนการเข้าคู่กัน (dimerization) และ (3) ส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ (intracellular domain) ประกอบด้วย juxtamembrane domain และ tyrosine kinase domain ส่วนนี้เป็นบริเวณที่มีการเกิดปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) โดยการทำหน้าที่ของเอนไซม์ tyrosine kinase ในตัวรับ[3]

ภาพรวมของกระบวนการส่งสัญญาณของ RTKs เริ่มจากลิแกนด์มาจับกับตัวรับ จากนั้นเกิดการเข้าคู่กันของตัวรับ ตามด้วยการกระตุ้นที่ intracellular domain ส่งผลให้เกิดกระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับตัวเอง (autophosphorylation) ที่ tyrosine kinase domain และมีการส่งต่อสัญญาณไปยังวิถีที่อยู่ภายใต้การควบคุม การส่งสัญญาณกระตุ้นผ่านทาง RTKs มีผลต่อการตอบสนองต่างๆ ของเซลล์ หากกระบวนการเหล่านี้เกิดความผิดปกติขึ้นย่อมนำไปสู่การเกิดโรคต่างๆ ได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคมะเร็ง[3]

- Epidermal growth factor receptor (EGFR)

EGFR จัดอยู่ในกลุ่มของ RTKs ประกอบด้วยตัวรับ 4 ชนิด ได้แก่ erbB1/HER-1, erbB2/HER-2, erbB3/HER-3 และ erbB4/HER-4 โครงสร้างในส่วนที่อยู่นอกเซลล์ของตัวรับชนิดนี้ประกอบด้วยบริเวณที่อุดมไปด้วยกรดอะมิโนซิสเตอีน (cysteine) ซึ่งสามารถจับกับลิแกนด์ได้หลายชนิด เช่น epidermal growth factor, transforming growth factor alpha, heparin-binding EGF, amphiregulin, betacellulin, และ neuregulin G2b เป็นต้น[4] วิถีการส่งสัญญาณเริ่มจาก เมื่อมีลิแกนด์มาจับกับตัวรับ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ EGFR เกิดกระบวนการเข้าคู่กันของตัวรับ จากนั้นเกิดกระบวนการ autophosphorylation ให้กับ tyrosine kinase domain ที่อยู่ภายในเซลล์ โดยในกระบวนการนี้จะมีโปรตีนตัวเชื่อมต่อ (adaptor proteins) เช่น SHC และ Grb2 เป็นตัวเชื่อมต่อสัญญาณไปสู่วิถีเป้าหมายที่อยู่ภายใต้การควบคุมของ EGFR[4] (รูปที่ 1) วิถีที่มีการศึกษากันอย่างแพร่หลายและทราบถึงบทบาทที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของเซลล์ค่อนข้างแน่ชัดแล้วได้แก่ Ras/Raf/MEK/ERK, PI3K/AKT และ JAK/STAT3 โดยทั้งสามวิถีนี้มีผลกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์แบบไมโตซิสทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวน กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ กระตุ้นการเคลื่อนที่ และยับยั้งกระบวนการตายของเซลล์แบบ apoptosis[5]



รูปที่ 1 วิถีสัญญาณการกระตุ้น epidermal growth factor receptor (EGFR)[5]

การศึกษาบทบาทของ EGFR ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งพบว่า เกิดจากการที่ตัวรับได้รับการกระตุ้นหรือมีการทำงานมากเกินไป โดยมีสาเหตุสำคัญได้แก่ (1) ตัวรับเกิดการแสดงออกมากเกินไป (over expression) (2) มีการสร้างลิแกนด์มากเกินไป (3) ตัวรับเกิดการกระตุ้นได้ด้วยตัวเอง และ (4) EGFR ถูกกระตุ้นให้ทำงานมากขึ้นโดยผ่านมาทางการกระตุ้นตัวรับในวิถีอื่น[4] เมื่อ EGFR มีการทำงานที่มากเกินไปจะส่งผลให้เซลล์มะเร็งมีการเพิ่มจำนวนมากขึ้น ดื้อต่อการตายแบบ apoptosis เซลล์มีการเคลื่อนที่ และสร้างหลอดเลือดใหม่เพิ่มขึ้น กระบวนการเหล่านี้ล้วนเป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยส่งเสริมการเกิดมะเร็ง รวมถึงการพัฒนาไปของมะเร็งให้มีการลุกลามและแพร่กระจายมากยิ่งขึ้น มีรายงานว่าความผิดปกติของ EGFR สัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิดเช่น ในมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small-cell lung cancer) พบว่าเกิดการผ่าเหล่าแบบเฉพาะที่ (point mutation) ที่ tyrosine kinase domain ทำให้ตัวรับมีความไวต่อการกระตุ้นเพิ่มขึ้น[6] ในมะเร็งสมองพบว่ามีการขาดหายไปของ phosphatase และ tensin homologue ที่โครโมโซมคู่ที่ 10 ซึ่งส่งผลให้ EGFR เกิดการแสดงออกมากเกินไป[7] และในมะเร็งเต้านมพบว่ามีการแสดงออกมากเกินไปของตัวรับชนิด erbB2/HER-2 ซึ่งตัวรับชนิดนี้มีอิทธิพลต่อการพยากรณ์ความรุนแรงของโรคและใช้ในการตัดสินใจเลือกแนวทางการรักษา[8]

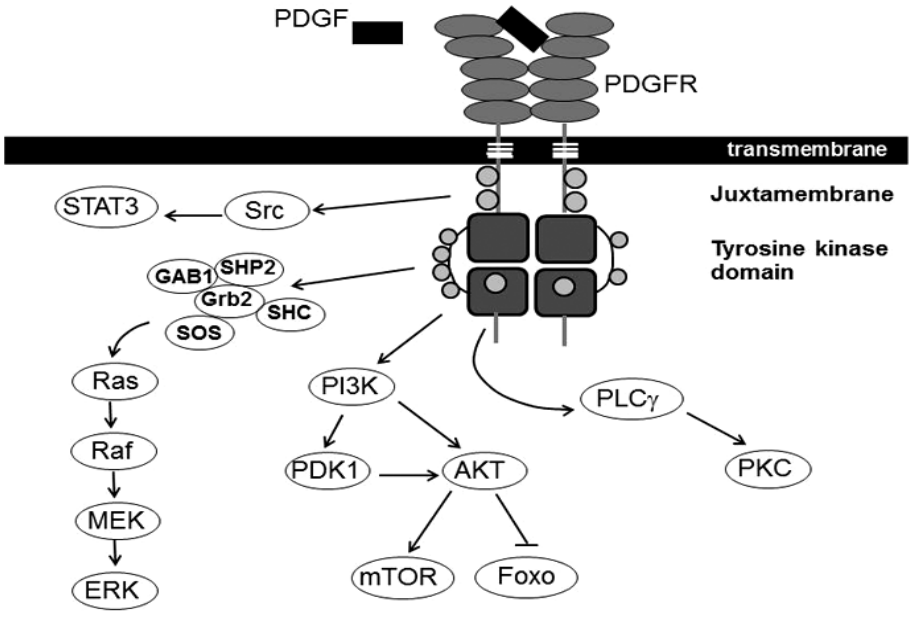
ยาที่มีเป้าหมายเพื่อรบกวนหรือยับยั้งการทำงานของ EGFR ในเซลล์มะเร็งในปัจจุบันมี 2 กลุ่มได้แก่ monoclonal antibodies และ EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKIs) ยาในกลุ่ม monoclonal antibodies ออกฤทธิ์ที่ extracellular binding domain ของ erbB/HER โดยตรง ยากลุ่มนี้จึงมีความจำเพาะเจาะจงมากกว่ายาในกลุ่มอื่น และใช้ในขนาดที่น้อยกว่า การให้ยาต้องให้ผ่านทางหลอดเลือดดำ[9] ตัวอย่างยาได้แก่ cetuximab, trastuzumab, panitumumab และ matuzumumab ในขณะที่ยาในกลุ่ม EGFR-TKIs สามารถให้โดยการรับประทานได้ ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น canertinib เป็นตัวยับยั้งชนิดผันกลับไม่ได้, gefitinib และ erlotinib เป็นตัวยับยั้งชนิดผันกลับได้ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ตัวอย่างยายับยั้ง EGFR[5]

ยา	เป้าหมาย	ขั้นตอนการพัฒนา	ชนิดของมะเร็งที่ศึกษา
Cetuximab	EGFR	ขึ้นทะเบียน (Registered)	มะเร็งลำไส้ใหญ่
Trastuzumab	HER2	ขึ้นทะเบียน	มะเร็งเต้านม
Panitumumab	EGFR	ขึ้นทะเบียน	มะเร็งลำไส้ใหญ่
Matuzumumab	EGFR	การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 และ 2	มะเร็งลำไส้ใหญ่, มะเร็งปากมดลูก
Gefitinib	EGFR	การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3	มะเร็งของหู คอ จมูก, มะเร็งต่อมลูกหมาก
Erlotinib	HER2	การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3	มะเร็งปอด (advanced lung adenocarcinoma)

- Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)

PDGFR จัดอยู่ในกลุ่มตัวรับ RTKs ประกอบด้วย 2 ชนิด ได้แก่ PDGFR-alpha และ PDGFR-beta ลิแกนด์ที่สำคัญของตัวรับชนิดนี้ได้แก่ PDGF-A, -B, -C และ -D ซึ่งพบตามเนื้อเยื่อต่างๆ ทั่วไปในร่างกายแต่มีการแสดงออกน้อยในเซลล์ปกติ[10] วิถีส่งสัญญาณที่อยู่ภายใต้การควบคุมของตัวรับชนิดนี้ได้แก่ Ras/Raf/MEK/ERK, PI3K/AKT และ phospholipase C- γ (PLC- γ) (รูปที่ 2) การศึกษาถึงหน้าที่ของ PDGFR พบว่าเป็นตัวรับที่สำคัญสำหรับการกระตุ้นวิถีส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับการสร้างอวัยวะต่างๆ ในระยะที่เป็นตัวอ่อนโดยการกระตุ้นที่ PDGFR-alpha ทำให้เซลล์มีการพัฒนาไปเป็นโครงร่างของใบหน้า เส้นขน ระบบประสาท เซลล์สืบพันธุ์ ปอด และ การสร้าง villi ในลำไส้เล็ก[11] ส่วนการกระตุ้นที่ PDGFR-beta มีผลกระตุ้นการพัฒนาไปเป็นหลอดเลือด ไต เนื้อเยื่อเกี่ยวพันและเซลล์ไขมัน[12] สำหรับบทบาทของ PDGFR ในช่วงโตเต็มวัยได้แก่เกี่ยวข้องกับกระบวนการรักษาบาดแผล[13] รักษาสมดุลของเหลวภายในร่างกาย[14] และควบคุมการบีบตัวของหลอดเลือด[15] เป็นต้น



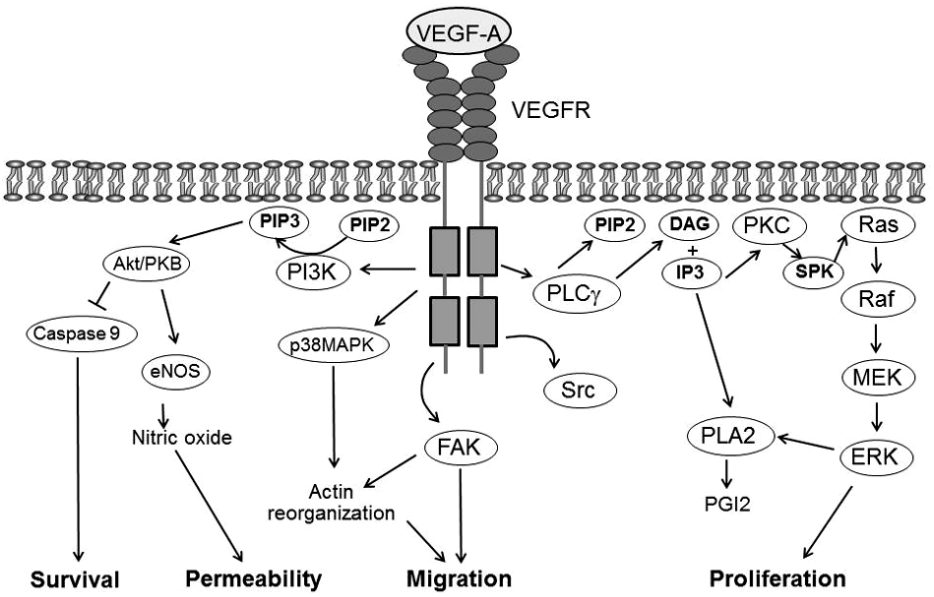
รูปที่ 2 วิถีสัญญาณการกระตุ้น platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)[16]

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง PDGF และ PDGFR กับโรคมะเร็งพบว่าการแสดงออกที่มากเกินไปของ PDGF หรือการกลายพันธุ์ของ PDGFR มีผลต่อกระบวนการส่งสัญญาณไปยังวิถีต่างๆ ที่อยู่ภายใต้การควบคุม ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการแบ่งตัว การเจริญเติบโต และการเคลื่อนที่ของเซลล์มะเร็ง โดยพบว่าการแสดงออกที่มากเกินไปของ PDGF และ PDGFR มีผลกระตุ้นที่วิถีของ MAP kinase เช่น Ras/Raf/MEK/ERK ซึ่งเป็นวิถีสำคัญในการกระตุ้นให้เซลล์มีการเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวน[11] นอกจากนี้ยังมีผลกระตุ้นที่วิถีของ PI3K/AKT และ PLC-γ มีผลให้เซลล์มะเร็งเกิดการสังเคราะห์ดีเอ็นเอมีการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวน[11] สำหรับการศึกษาบทบาทในด้านการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งพบว่าการกระตุ้น PDGFR ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของวิถี PI3K/AKT ทำให้เกิดการยับยั้งกระบวนการตายของเซลล์แบบ apoptosis โดยเกิดจากการที่มีการเพิ่มกระบวนการ phosphorylation ของกลุ่มโปรตีน Bcl-2-associated death promoter และเพิ่มการทำงานของโปรตีน Bcl-2 ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งกระบวนการ apoptosis[10] นอกจากนี้การกระตุ้นการทำงานของ PDGFR ยังมีผลเพิ่มการสร้างหลอดเลือดใหม่ในเซลล์มะเร็ง และส่งผลให้เซลล์มะเร็งเกิดการแพร่กระจายด้วย[10]

จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งบางชนิดพบว่ามีระดับ PDGF สูงในซีรัม ซึ่งสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยตอบสนองน้อยต่อยารักษามะเร็งและผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตต่ำ ตัวอย่างเช่น มะเร็งท่อน้ำดี[17] มะเร็งหลอดอาหาร[18] และมะเร็งของเนื้อเยื่อไต[19] เป็นต้น ดังนั้นการยับยั้ง PDGFR จึงเป็นอีกหนึ่งกลยุทธ์ในการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบัน โดยพบว่าการยับยั้ง PDGFR สามารถลดการแบ่งเซลล์เพื่อเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง และยังสามารถยับยั้งการลุกลามของเซลล์มะเร็งได้ด้วย[11] ตัวอย่างยาที่นำมาใช้ได้แก่ imatinib mesylate ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของสาร adenosine triphosphate ออกฤทธิ์เป็น multi-tyrosine kinases inhibitor โดยมีเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่ PDGFR, Abelson murine leukemia viral oncogene homolog (Abl) และ Kit proto-oncogene receptor tyrosine kinase ซึ่งพบว่าเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งผิวหนัง มะเร็งสมอง มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งรังไข่ ให้ผลตอบสนองต่อ imatinib ได้ดี โดยเซลล์มะเร็งมีการลดการแบ่งเซลล์ลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[20] อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาพบว่าการใช้ imatinib เพียงชนิดเดียวไม่สามารถยับยั้งการแพร่กระจายของมะเร็งในระยะลุกลามได้ และสารชนิดนี้มีผลข้างเคียงในการกดภูมิคุ้มกันด้วย[21] ดังนั้นจึงมีการนำ imatinib มาใช้ร่วมกับยารักษามะเร็งอื่นๆ เช่น placitaxel, sexmaxanib[22,23] เป็นต้น อย่างไรก็ตาม การรักษาโรคมะเร็งโดยการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและการสร้างหลอดเลือดใหม่โดยมีเป้าหมายที่การยับยั้ง PDGF และ PDGFR ยังมีความจำเป็นต้องมีการศึกษาถึงความปลอดภัยในการนำมาใช้ในผู้ป่วยต่อไป

• Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)

VEGFR เป็นโปรตีนสำคัญสำหรับการสร้างหลอดเลือดใหม่ จัดอยู่ในกลุ่ม RTKs ประกอบด้วยตัวรับ 3 ชนิดได้แก่ VEGFR-1/Flt-1, VEGFR-2/kinase domain region (KDR)/Flk-1 ซึ่งทั้งสองชนิดนี้พบในเยื่อบุผิวของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ และ VEGFR-3/Flt-4 พบในเยื่อบุผิวของท่อน้ำเหลือง[24] ลิแกนด์ของตัวรับชนิดนี้ได้แก่ VEGF-A, -B, -C, -D, -E, -F และ placental growth factor (PlGF) ซึ่งตัวรับ VEGFR มีความจำเพาะต่อลิแกนด์แตกต่างกันกล่าวคือ ตัวรับ VEGFR-1 มีความจำเพาะต่อ VEGF-A, -B และ PlGF ตัวรับ VEGFR-2 มีความจำเพาะต่อ VEGF-A, -C, และ -D ส่วน VEGFR-3 จำเพาะต่อ VEGF-C และ -D[24] ตัวรับทั้งสามชนิดนี้มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการต่างๆ ของเซลล์ โดยการกระตุ้น VEGFR มีผลควบคุมการทำงานของวิถีส่งสัญญาณต่างๆ ที่อยู่ภายใต้การควบคุม ได้แก่ PI3K/AKT, Ras/Raf/MEK/ERK, focal adhesion kinase (FAK) และ protein kinase C (PKC) เป็นต้น (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 วิถีสัญญาณการกระตุ้น vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)[25]

บทบาทของ VEGFR ในระยะตัวอ่อนได้แก่ มีผลกระตุ้นการสร้างเลือดและหลอดเลือด โดยพบการแสดงออกของ VEGFR ทุกชนิด แต่ในระยะเต็มวัยพบว่ามีการแสดงออกเพียง VEGFR-1 และ -2 เท่านั้น[26] ซึ่งพบว่า VEGFR มีบทบาทเรื่องการหายของบาดแผลและกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน[27] รวมทั้งพบว่ามีบทบาทในการสร้างหลอดเลือดขนาดเล็กในระยะการมีประจำเดือนในระบบสืบพันธุ์เพศหญิงอีกด้วย[28] VEGFR สามารถเหนี่ยวนำให้หลอดเลือดมีการคลายตัว ซึ่งเป็นผลมาจากการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) ในเซลล์เยื่อบุผิวของหลอดเลือด[25] นอกจากนี้ตัวรับชนิดนี้ยังทำหน้าที่ควบคุมการซึมผ่านของผนังหลอดเลือดผ่านทางวิถี PI3K/AKT และวิถี Ras/Raf/MEK/ERK ซึ่งเหนี่ยวนำให้มีการสร้างพรอสตาแกลนดิน I2[24] การศึกษาในด้านอื่นๆ พบว่า การกระตุ้น VEGFR มีผลทำให้เพิ่มจำนวนเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือด โดยเป็นการทำงานผ่านทางวิถี Ras/Raf/MEK/ERK และ PKC[25] นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มการเคลื่อนที่ของเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดโดยเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดการเปลี่ยนรูปร่างของเส้นใยแอคติน (actin)[25]

มีรายงานการศึกษาพบว่าการแสดงออกที่มากเกินไปของ VEGF นั้น เป็นสาเหตุให้เกิดการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ในเซลล์มะเร็ง โดยพบว่าในระยะเริ่มเป็นเนื้องอกที่มีขนาดก้อนเล็กกว่า 2 มม.^{3} จะยังไม่มีการสร้างหลอดเลือดใหม่[29] แต่เมื่อก้อนเนื้องอกนั้นมีการพัฒนาไปเป็นก้อนมะเร็งซึ่งมีขนาดใหญ่กว่า 2 มม.^{3} ส่งผลให้ออกซิเจนและสารอาหารไปเลี้ยงไม่ทั่วถึงนำไปสู่ภาวะขาดออกซิเจนซึ่งมีผลกระตุ้นการทำงานของ transcription factor hypoxia inducible factor-1 นำไปสู่การเพิ่มการแสดงออกของยีน VEGF[25] นอกจากนี้มีรายงานว่าปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลกระตุ้นให้ VEGF

มีการแสดงออกที่มากเกินไปในเซลล์มะเร็ง ได้แก่ การเพิ่มมากขึ้นของ growth factor ต่างๆ และตัวรับของมันเช่น EGFR, PDGFR และ insulin like growth factor-I receptor สามารถเหนี่ยวนำให้ VEGF มีการแสดงออกเพิ่มขึ้น ซึ่งพบได้ในมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มะเร็งตับอ่อน และ มะเร็งลำไส้ใหญ่[30,31] เป็นต้น รวมไปถึงการแสดงออกที่มากเกินไปของพรอสตาแกลนดินและเอนไซม์ cyclooxygenase มีผลกระตุ้นการแสดงออกของ VEGF ด้วยเช่นกัน[32] นอกจากนี้การผ่าเหล่าของ oncogenes เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญต่อการกระตุ้นการแสดงออกของ VEGF และการสร้างหลอดเลือดใหม่ในเซลล์มะเร็ง[33] ตัวอย่างเช่น การผ่าเหล่าของ *Ras* oncogenes ซึ่งพบในมะเร็งปอด[34] มะเร็งลำไส้ใหญ่[35] และมะเร็งตับอ่อน[33] เป็นต้น

จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการสร้างหลอดเลือดใหม่มีความจำเป็นสำหรับการเจริญเติบโตและการลุกลามของเซลล์มะเร็ง ดังนั้นการยับยั้ง VEGF และ VEGFR จึงเป็นกลยุทธ์ที่น่าสนใจในการต่อสู้กับโรคมะเร็ง ปัจจุบันการพัฒนายาที่มีเป้าหมายการยับยั้งที่ VEGF และ VEGFR แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ monoclonal antibodies และ VEGFR tyrosine kinase inhibitors (VEGFR-TKIs) ตัวอย่างยาในกลุ่ม monoclonal antibodies ได้แก่ bevacuzimab และ IMC-1121B (ramucirumab) ส่วนยาในกลุ่ม VEGFR-TKIs อาทิเช่น PTK-787 (vatalanib), AZD2171 และ pazopanib เป็นต้น (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ตัวอย่างยายับยั้ง VEGF และ VEGFR[36]

ยา	เป้าหมาย	ขั้นตอนการพัฒนา	ชนิดของมะเร็งที่ศึกษา
Bevacuzimab	VEGF-A	ขึ้นทะเบียน	Glioblastoma, มะเร็งลำไส้ใหญ่
Ramucirumab	VEGFR-2	การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 และ 3	มะเร็งตับ, urothelial advanced carcinoma
Vatalanib	VEGFR-1, -2	การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 และ 3	มะเร็งลำไส้ใหญ่, มะเร็งชนิดเป็นก้อนแบบลุกลาม (advanced solid tumors)
AZD2171	VEGFR-1, -2	การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 และ 2	มะเร็งต่อมลูกหมาก, advanced solid tumors
Pazopanib	VEGFR-1, -2,-3	การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 และ 2	มะเร็งต่อมลูกหมาก, advanced solid tumors

Non-receptor tyrosine kinases

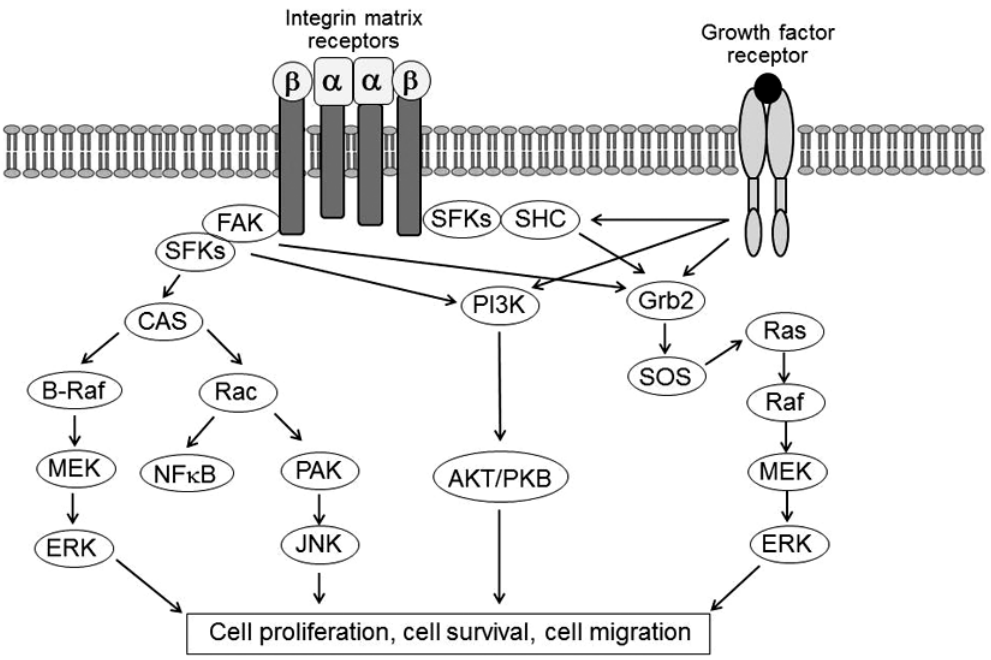
เป็นโปรตีนที่ไม่จัดอยู่ในกลุ่มตัวรับของ tyrosine kinase ซึ่งโปรตีนชนิดหนึ่งที่มีบทบาทในวิถีส่งสัญญาณภายในเซลล์ และในปัจจุบันเป็นเป้าหมายที่สำคัญสำหรับการพัฒนายารักษามะเร็งได้แก่ โปรตีน focal adhesion kinase

- Focal adhesion kinase (FAK)

โครงสร้างของ FAK ประกอบด้วย 4 ส่วน ได้แก่ (1) N-terminal four-point-one, ezrin, radixin, moesin (FERM) domain ทำหน้าที่จับกับโปรตีนต่างๆ ที่มากระตุ้น ได้แก่ integrins, EGFR, VEGF และ PDGF[37] (2) kinase domain มีหน้าที่ทำปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟต (3) focal adhesion targeting (FAT) C-terminal domain ส่วนนี้สัมพันธ์กับการเคลื่อนที่ของเซลล์ โดยพบว่าโปรตีน FAK จับกับโปรตีน integrin, paxillin และ talin เป็นโครงสร้างที่ช่วยในการเคลื่อนที่และยึดเกาะของเซลล์[38] และ (4) proline rich region เป็นส่วนที่อยู่ระหว่าง kinase domain และ FAT domain ประกอบด้วยกรดอะมิโน proline จำนวนมาก สามารถจับกับ Src homology 3 (SH3) domain ของโปรตีนตัวอื่นๆ เช่น p130Cas, GRAF และ ASAP1[37]

ในสภาวะที่ไม่ถูกกระตุ้น จะเกิดการจับกันภายในโมเลกุลระหว่างส่วน FERM domain และ kinase domain ทำให้โปรตีน FAK ไม่สามารถทำงานได้[39] การทำงานของ FAK เกิดขึ้นได้จากสองทางคือการกระตุ้นโดย integrin และโดย growth factor (รูปที่ 4) โดยทั้งสองวิธีนี้จะทำให้เกิดกระบวนการ autophosphorylation ของ FAK ที่ตำแหน่ง Tyr397 ซึ่งเมื่อเกิดการเติมหมู่ฟอสเฟตแล้วจะทำให้บริเวณนี้สามารถเกาะได้ดีกับ Src homology 2 (SH2) domain-containing proteins เช่น Src family kinases (SFKs)[37] เป็นต้น การจับของ SFKs บนตำแหน่ง phospho-Tyr397 ของ FAK เป็นการส่งเสริมให้เกิดการทำงานของ FAK kinase ซึ่งส่งผลให้เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟตของ tyrosine บน FAK อีกหลายตำแหน่งตามมา ได้แก่ Tyr407, Tyr576, Tyr577 และ Tyr925 การเติมหมู่ฟอสเฟตบน FAK ที่ตำแหน่ง Tyr576 และ Tyr577 เป็นการยับยั้งการจับกันภายในโมเลกุลระหว่าง FERM domain และ kinase domain ทำให้ FAK อยู่ในรูปที่สามารถทำงานได้ และนำไปสู่การกระตุ้นการทำงานของวิถีส่งสัญญาณต่างๆ ตามมาเช่นวิถี Ras/Raf/MEK/ERK, PI3K/AKTเป็นต้น[40] นอกจากนี้โปรตีน Grb2 สามารถมา

เกาะที่ตำแหน่ง phospho-Tyr925 บน FAK ได้ และนำไปสู่การกระตุ้นการทำงานของวิถี Ras/MEK/ERK ได้เช่นกัน[41] กล่าวโดยสรุปคือในการกระตุ้นการทำงานของ FAK นั้นมีการดึงเอาโปรตีนที่อยู่ในวิถีส่งสัญญาณภายในเซลล์หลายชนิดมาเกี่ยวข้องและเกิดกระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนเหล่านั้น ซึ่งส่งผลให้เกิดการกระตุ้นวิถีส่งสัญญาณต่างๆ ตามมา



รูปที่ 4 วิถีสัญญาณการกระตุ้น focal adhesion kinase (FAK)[42]

โปรตีน FAK มีความสำคัญต่อการพัฒนาของอวัยวะต่างๆ ในระยะตัวอ่อนและมีการแสดงออกในเซลล์หลายชนิด เช่น ในเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด FAK มีความจำเป็นสำหรับการสร้างหลอดเลือดและการพัฒนาเป็นหัวใจ[43] ในเซลล์ประสาทพบว่า FAK ส่งเสริมการเจริญเติบโตและการเคลื่อนที่ของ axon ไปยังเป้าหมาย (axon guidance)[44] ในระยะเต็มวัยพบว่า FAK มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการต่างๆ ของเซลล์ อาทิเช่น การเคลื่อนที่และการยึดเกาะโดยพบว่าโปรตีน talin ที่เกาะกับ FAT domain สามารถจับโปรตีน integrin ในมาตริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix; ECM) และรวมตัวกับ Src กลายเป็น FAK-Src complex ทำให้เกิดการกระตุ้นที่ paxillin และ p130Cas และทำให้เกิดการยึดเกาะกันของเซลล์[38]

สำหรับบทบาทของ FAK ในด้านการรอดชีวิตของเซลล์พบว่า FAK กระตุ้นวิถีสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการตายแบบ apoptosis ได้แก่ การกระตุ้นวิถี PI3K/AKT ทำให้เกิดการยับยั้งกลุ่มโปรตีนที่ทำหน้าที่เหนี่ยวนำการตาย เช่น Bax และ caspase9[45] และการกระตุ้นวิถี NF-κB ส่งเสริมให้เพิ่มการทำงานของโปรตีน Bcl-XL ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการยับยั้งการตาย[45] นอกจากนี้การแสดงออกของ FAK ยังส่งผลต่อการเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวนของเซลล์โดยพบว่า FAK ทำหน้าที่ควบคุมวัฏจักรของเซลล์โดยกระตุ้นที่วิถี JNK และ ERK เพิ่มการแสดงออกของ cyclin D1 ส่งผลให้เซลล์มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น[46] สำหรับบทบาทของ FAK ต่อการบุกรุกและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งนั้น มีรายงานว่า FAK มีการทำงานร่วมกับโปรตีน Src และ p130Cas เกิดเป็น FAK-Src-p130Cas-Dock 180 complex ทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของ JNK และ ERK ตามมา และส่งผลให้เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs)[47] ซึ่งทำให้เกิดการสลายของ ECM นอกจากนี้ยังพบว่าการกระตุ้น FAK เป็นปัจจัยหลักที่ส่งเสริมกระบวนการ epithelial-mesenchymal transition ซึ่งเป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์เยื่อบุผิวมาเป็นเซลล์ mesenchymal ทำให้เซลล์มะเร็งมีการบุกรุกเพิ่มขึ้น โดยพบว่าเมื่อมีการกระตุ้น FAK ทำให้เซลล์ลดการสร้าง epithelial markers ได้แก่ E-cadherin ส่งผลให้ความสามารถ

ในการยึดเกาะกันของเซลล์เมมเบรนลดลง ในทางกลับกันการกระตุ้น FAK ทำให้เพิ่มการสร้าง mesenchymal markers ต่างๆ ได้แก่ integrin, vimentin, fibronectin และ paxillin ร่วมกับมีการเพิ่มการทำงานของ MMPs เหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเคลื่อนที่และแพร่กระจายผ่าน ECM มายังระบบหมุนเวียนโลหิตเข้าสู่อวัยวะข้างเคียงได้[45]

การศึกษาการแสดงออกของโปรตีน FAK ในผู้ป่วยโรคมะเร็งพบว่าร้อยละ 88 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะแพร่กระจายมีการแสดงออกของโปรตีน FAK เพิ่มขึ้น[48] ในผู้ป่วย neuroblastoma ระยะที่ 4 พบการแสดงออกของ FAK เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 70 เมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อมะเร็งชนิดเดียวกันในระยะเริ่มต้น[49] ในทำนองเดียวกันกับการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกระยะที่ 3 และ 4 ซึ่งพบว่ามีการแสดงออกของ FAK มากกว่ามะเร็งที่ไม่อยู่ในระยะแพร่กระจาย[50] นอกจากนี้ยังพบการแสดงออกที่มากเกินไปของ FAK ในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะแพร่กระจายชนิดอื่น ได้แก่ มะเร็งต่อมลูกหมาก[51] มะเร็งช่องปาก[52] มะเร็งตับ[53] และมะเร็งลำไส้ใหญ่[54]

จากข้อมูลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าวิถี FAK มีความสำคัญต่อการพัฒนาและดำเนินไปของโรคมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการลุกลามและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ดังนั้นการรักษาโรคมะเร็งในระยะแพร่กระจายโดยมีเป้าหมายที่โปรตีน FAK จึงเป็นแนวทางที่น่าสนใจ ในปัจจุบันมีการพัฒนาสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการยับยั้งการทำงานของโปรตีน FAK ออกมาในรูปแบบของยารับประทานและมีคุณสมบัติเป็น ATP-competitive FAK inhibitor (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ตัวอย่างยายับยั้ง FAK[37]

ยา	เป้าหมาย	ขั้นตอนการพัฒนา	ชนิดของมะเร็งที่ศึกษา
PF-00562271	FAK	การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1	มะเร็งชนิดเป็นก้อน
PF-04554878	FAK	การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 และ 2	มะเร็งชนิดเป็นก้อน, mesothelioma, มะเร็งปอด, มะเร็งรังไข่
VS-4718	FAK	การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1	มะเร็งที่ไม่ใช่มะเร็งในระบบเลือด (non- hematologic cancer), มะเร็งตับอ่อน
GSK2256098	FAK	การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1	มะเร็งชนิดเป็นก้อน, mesothelioma
BI 853520	FAK	การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1	มะเร็งชนิดเป็นก้อนแบบลุกลาม

สรุป

กระบวนการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์ปกติไปเป็นเซลล์มะเร็ง การพัฒนาเป็นก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่ขึ้นและการลุกลามแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง เกิดจากการแสดงออกหรือการทำงานที่ผิดปกติไปของวิถีส่งสัญญาณภายในเซลล์ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมกระบวนการต่างๆ ของเซลล์ นอกจากนี้วิถีส่งสัญญาณที่ทำงานผิดปกติไปยังช่วยให้เซลล์มะเร็งสามารถปกป้องตัวเองจากการทำลายด้วยยาเคมีบำบัดได้ ซึ่งความผิดปกติของวิถีส่งสัญญาณภายในเซลล์มีความแตกต่างกันออกไปทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์และชนิดของโรคมะเร็ง ดังนั้นการทราบถึงการทำงานของวิถีเหล่านี้จึงเป็นข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญที่สามารถนำไปพัฒนาต่อยอดเพื่อจัดการกับโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวมถึงเพื่อที่จะใช้เป็นเครื่องมือในการพยากรณ์ความรุนแรงของโรคและพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาโรคมะเร็งได้ด้วย โปรตีนในกลุ่ม tyrosine kinase มีบทบาทสำคัญอย่างมากต่อการทำงานของวิถีส่งสัญญาณต่างๆ ภายในเซลล์ ซึ่งมักพบการแสดงออกหรือการทำงานที่ผิดปกติของโปรตีนเหล่านี้ในโรคมะเร็งหลายชนิด ดังนั้นโปรตีนในกลุ่มนี้จึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการพัฒนายาเพื่อรักษามะเร็งในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม ยาหลายชนิดที่ถูกพัฒนาขึ้นยังอยู่ในขั้นตอนของการศึกษาทางคลินิก ซึ่งต้องติดตามประสิทธิภาพในการรักษา ตลอดจนผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. National Cancer Institute (NCI) Thailand. Cancer in Thailand 2015, Ministry of public health, Thailand; 2015.
2. สำนักโรคไม่ติดต่อ, รายงานประจำปี 2558. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2559.
3. Ségaliny AI, Tellez-Gabriel M, Heymann M-F, Heymann D. Receptor tyrosine kinases: Characterisation, mechanism of action and therapeutic interests for bone cancers. J Bone Oncol 2015; 4: 1-12.
4. Normanno N, Bianco C, De Luca A, Maiello MR, Salomon DS. Target-based agents against ErbB receptors and their ligands: a novel approach to cancer treatment. Endocr Relat Cancer 2003; 10: 1-21.
5. Huang L, Fu L. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Acta Pharm Sin B 2015; 5: 390-401.

6. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350: 2129-39.
7. Kesari S, Ramakrishna N, Sauvageot C, Stiles CD, Wen PY. Targeted molecular therapy of malignant gliomas. Curr Neurol Neurosci Rep 2005; 5: 186-97.
8. Menard S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. Oncogene 2003; 22: 6570-8.
9. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 2787-99.
10. Yu J, Ustach C, Kim HR. Platelet-derived growth factor signaling and human cancer. J Biochem Mol Biol 2003; 36: 49-59.
11. Heldin CH. Structural and functional studies on platelet-derived growth factor. EMBO J1992; 11: 4251-9.
12. Leveen P, Pekny M, Gebre-Medhin S, Swolin B, Larsson E, Betsholtz C. Mice deficient for PDGF B show renal, cardiovascular, and hematological abnormalities. Genes Dev 1994; 8: 1875-87.
13. Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniades HN. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1987; 84: 7696-700.
14. Rodt SA, Ahlén K, Berg A, Rubin K, Reed RK. A novel physiological function for platelet-derived growth factor-BB in rat dermis. J Physiol 1996; 495: 193-200.
15. Berk BC, Alexander RW, Brock TA, Gimbrone MA, Jr., Webb RC. Vasoconstriction: a new activity for platelet-derived growth factor. Science 1986; 232: 87-90.
16. Demoulin J-B, Montano-Almendras CP. Platelet-derived growth factors and their receptors in normal and malignant hematopoiesis. Am J Blood Res 2012; 2: 44-56.
17. Boonjaraspinyo S, Boonmars T, Wu Z, Loilome W, Sithithaworn P, Nagano I, et al. Platelet-derived growth factor may be a potential diagnostic and prognostic marker for cholangiocarcinoma. Tumour Biol 2012; 33: 1785-802.
18. Krzystek-Korpacka M, Diakowska D, Gamian A, Matusiewicz M. Increase in serum platelet-derived growth factor (PDGF)-BB reflects lymph node involvement in esophageal cancer patients independently from platelet count. Exp Oncol 2011; 33: 140-4.
19. Wang W, Qi L, Tan M, Zhang Z, Du J, Wei X, et al. Effect of platelet-derived growth factor-B on renal cell carcinoma growth and progression. Urol Oncol 2015; 33: 168.e17-27.
20. Beppu K, Jaboine J, Merchant MS, Mackall CL, Thiele CJ. Effect of imatinib mesylate on neuroblastoma tumorigenesis and vascular endothelial growth factor expression. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 46-55.
21. Cristofanilli M, Morandi P, Krishnamurthy S, Reuben JM, Lee BN, Francis D, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in advanced breast cancer-expressing C-Kit or PDGFR-beta: clinical activity and biological correlations. Ann Oncol 2008; 19: 1713-9.
22. Kim S-J, Uehara H, Yazici S, Busby JE, Nakamura T, He J, et al. Targeting Platelet-Derived Growth Factor Receptor on Endothelial Cells of Multidrug-Resistant Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 783-93.
23. Laschke MW, Elitzsch A, Vollmar B, Vajkoczy P, Menger MD. Combined inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor, but not inhibition of VEGF alone, effectively suppresses angiogenesis and vessel maturation in endometriotic lesions. Hum Reprod 2006; 21: 262-8.
24. Eichmann A, Simons M. VEGF signaling inside vascular endothelial cells and beyond. Curr Opin Cell Biol 2012; 24: 188-93.
25. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacol Rev 2004; 56: 549-80.
26. Maharaj ASR, D'Amore PA. Roles for VEGF in adult. Microvasc Res 2007; 74: 100-13.
27. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing. J Surg Res 2009; 153: 347-58.
28. Dong Q, Cheng Z. Functions of VEGF in female reproductive system. Chin Sci Bull 2003; 48: 217-22.
29. Folkman J. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? G.H.A. Clowes memorial Award lecture. Cancer Res 1986; 46: 467-73.
30. Bruns CJ, Harbison MT, Davis DW, Portera CA, Tsan R, McConkey DJ, et al. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 plus gemcitabine results in regression of human pancreatic carcinoma growing orthotopically in nude mice by antiangiogenic mechanisms. Clin Cancer Res 2000; 6: 1936-48.
31. Yang W, Klos K, Yang Y, Smith TL, Shi D, Yu D. ErbB2 overexpression correlates with increased expression of vascular endothelial growth factors A, C, and D in human breast carcinoma. Cancer 2002; 94: 2855-61.

32. Tamura K, Sakurai T, Kogo H. Relationship between prostaglandin E2 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in angiogenesis in human vascular endothelial cells. Vascul Pharmacol2006; 44: 411-6.
33. Ikeda N, Nakajima Y, Sho M, Adachi M, Huang CL, Iki K, et al. The association of K-ras gene mutation and vascular endothelial growth factor gene expression in pancreatic carcinoma. Cancer 2001; 92: 488-99.
34. Konishi T, Huang CL, Adachi M, Taki T, Inufusa H, Kodama K, et al. The K-ras gene regulates vascular endothelial growth factor gene expression in non-small cell lung cancers. Int J Oncol 2000; 16: 501-11.
35. Zhang X, Gaspard JP, Chung DC. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor by the Wnt and K-ras Pathways in Colonic Neoplasia. Cancer Res 2001; 61: 6050.
36. Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. EJC Supplements 2013; 11: 172-91.
37. Lee BY, Timpson P, Horvath LG, Daly RJ. FAK signaling in human cancer as a target for therapeutics. Pharmacol Ther 2015; 146: 132-49.
38. Lawson C, Lim S-T, Uryu S, Chen XL, Calderwood DA, Schlaepfer DD. FAK promotes recruitment of talin to nascent adhesions to control cell motility. J Cell Biol 2012; 196: 223-32.
39. Lietha D, Cai X, Ceccarelli DFJ, Li Y, Schaller MD, Eck MJ. Structural basis for the autoinhibition of Focal Adhesion Kinase. Cell 2007; 129: 1177-87.
40. Calalb MB, Polte TR, Hanks SK. 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: 954-63.
41. Schlaepfer DD, Jones KC, Hunter T. Multiple Grb2-Mediated Integrin-Stimulated Signaling Pathways to ERK2/Mitogen-Activated Protein Kinase: Summation of Both c-Src- and Focal Adhesion Kinase-Initiated Tyrosine Phosphorylation Events. Mol Cell Biol 1998; 18: 2571-85.
42. Guo W, Giancotti FG. Integrin signalling during tumour progression. Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5: 816-26.
43. Shen T-L, Park AYJ, Alcaraz A, Peng X, Jang I, Koni P, et al. Conditional knockout of focal adhesion kinase in endothelial cells reveals its role in angiogenesis and vascular development in late embryogenesis. J Cell Biol 2005; 169: 941-52.
44. Liu G, Beggs H, Jürgensen C, Park H-T, Tang H, Gorski J, et al. Netrin requires focal adhesion kinase and Src family kinases for axon outgrowth and attraction. Nat Neurosci 2004; 7: 1222-32.
45. Tai Y-L, Chen L-C, Shen T-L. Emerging Roles of Focal Adhesion Kinase in Cancer. Biomed Res Int 2015; 2015: 13.
46. Almeida EAC, Ilić D, Han Q, Hauck CR, Jin F, Kawakatsu H, et al. Matrix Survival Signaling: From Fibronectin via Focal Adhesion Kinase to C-Jun Nh(2)-Terminal Kinase. J Cell Biol 2000; 149: 741-54.
47. Hsia DA, Mitra SK, Hauck CR, Streblow DN, Nelson JA, Ilic D, et al. Differential regulation of cell motility and invasion by FAK. J Cell Biol 2003; 160: 753-67.
48. Golubovskaya VM, Kweh FA, Cance WG. Focal adhesion kinase and cancer. Histol Histopathol 2009; 24: 503-10.
49. Beierle EA, Massoll NA, Hartwich J, Kurenova EV, Golubovskaya VM, Cance WG, et al. Focal adhesion kinase expression in human neuroblastoma: immunohistochemical and real-time PCR analyses. Clin Cancer Res 2008; 14: 3299-305.
50. Owens LV, Xu L, Craven RJ, Dent GA, Weiner TM, Kornberg L, et al. Overexpression of the focal adhesion kinase (p125FAK) in invasive human tumors. Cancer Res 1995; 55: 2752-5.
51. Tremblay L, Hauck W, Aprikian AG, Begin LR, Chapdelaine A, Chevalier S. Focal adhesion kinase (pp125FAK) expression, activation and association with paxillin and p50CSK in human metastatic prostate carcinoma. Int J Cancer 1996; 68: 164-71.
52. Schneider GB, Kurago Z, Zaharias R, Gruman LM, Schaller MD, Hendrix MJ. Elevated focal adhesion kinase expression facilitates oral tumor cell invasion. Cancer 2002; 95: 2508-15.
53. Fujii T, Koshikawa K, Nomoto S, Okochi O, Kaneko T, Inoue S, et al. Focal adhesion kinase is overexpressed in hepatocellular carcinoma and can be served as an independent prognostic factor. J Hepatol 2004; 41: 104-11.
54. Lark AL, Livasy CA, Calvo B, Caskey L, Moore DT, Yang X, et al. Overexpression of focal adhesion kinase in primary colorectal carcinomas and colorectal liver metastases: immunohistochemistry and real-time PCR analyses. Clin Cancer Res 2003; 9: 215-22.