



## Selective Estrogen Receptor Modulators

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

4 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

ชื่อ ผศ.ดร. กิจจา สว่างเจริญ

สังกัด สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

### บทคัดย่อ

Selective estrogen receptor modulators (SERMs) เป็นสารพวก mixed agonist-antagonist บนตัวรับของเอสโตรเจนโดยมีฤทธิ์เฉพาะกับเนื้อเยื่อ เช่น ออกฤทธิ์เป็น estrogen agonist ในบางเนื้อเยื่อ และออกฤทธิ์เป็น estrogen antagonist ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ ที่เป็นเป้าหมายของ estrogen Tamoxifen เป็น SERM ชนิดแรกที่ได้รับการรับรองในการรักษามะเร็งเต้านมที่แพร่กระจาย นอกจากนี้ tamoxifen แล้วยังมี SERMs รุ่นใหม่ได้รับการรับรองให้นำมาใช้ในการรักษาโรคได้อีกหลายชนิด ตัวอย่างเช่น toremefene, raloxifene, bazedoxifene, ospemifene และ fulvestrant สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของ SERMs นั้นเชื่อว่าเหมือนกับการจับกับ ligand binding domain (LBD) บน estrogen receptor (ER) แล้วเกิด dimerization, translocation เข้าสู่ nucleus และจับกับ estrogen response element บน DNA เนื่องจากรูปร่างหรือโครงสร้างโมเลกุลของ SERMs มีความแตกต่างกันจึงส่งผลให้ ER complex ที่เกิดขึ้นจากการจับกันของ ER กับ SERMs มี recruitment ของ coactivators หรือ corepressors แตกต่างกันซึ่งจะส่งผลต่อการกระตุ้นหรือยับยั้งขบวนการ transcription ต่อไป ทั้งนี้เนื่องจาก SERMs อาจออกฤทธิ์เป็น estrogen agonist หรือ antagonist ในเนื้อเยื่อที่ต่างกันซึ่งทำให้การนำ SERMs มาใช้ในการรักษาโรคอาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงในเนื้อเยื่อที่ไม่ใช่เป้าหมายของการรักษาได้ ในปัจจุบันจึงมีความพยายามค้นหา SERMs ชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่ต้องการรักษา

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม** เมื่อผู้อ่านได้อ่านจบบทความนี้แล้วผู้อ่านสามารถที่จะอธิบายสิ่งต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ได้

1. SERMs ชนิดต่าง ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรค
2. กลไกการออกฤทธิ์ของ SERMs
3. บทบาทของ coactivators และ corepressors ต่อการออกฤทธิ์ของ SERMs
4. ส่วนประกอบของ Tissue selective estrogen receptor complexes (TSECs)

### คำสำคัญ

Selective estrogen receptor modulators, SERMs, estrogen receptor  $\alpha$ , estrogen receptor  $\beta$ , coactivator, corepressor

## Selective Estrogen Receptor Modulators

Selective estrogen receptor modulators (SERMs) เป็นกลุ่มของสารที่ออกฤทธิ์เป็น competitive inhibitors ของการจับกันของเอสโตรเจนกับตัวรับของเอสโตรเจน (estrogen receptor, ER) ซึ่งสารในกลุ่มนี้ทุกชนิดจะแสดงฤทธิ์ผสมระหว่างการเป็น agonists หรือ antagonist บน ER ซึ่งมีความจำเพาะของการออกฤทธิ์ดังกล่าวต่อนเนื้อเยื่อต่าง ๆ แตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับว่าสารนี้ไปออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อใด (tissue selective effects) ลักษณะการออกฤทธิ์แบบผสมดังกล่าวนี้นำไปสู่การเรียกชื่อของสารในกลุ่มนี้ว่า selective estrogen receptor modulators (SERMs) เพื่อให้มีความแตกต่างไปจากการออกฤทธิ์ในลักษณะที่เป็น anti-estrogens Clomiphene citrate จัดว่าเป็น SERMs ชนิดแรกที่ได้รับการรับรองในปี ค.ศ. 1967 เพื่อใช้ในการรักษาภาวะมีบุตรยากอันเนื่องมาจากมีความผิดปกติของรังไข่ในผู้หญิง หลังจากนั้นอีก 10 ปี ถัดมา tamoxifen citrate ก็ได้รับการรับรองเพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรคในคน ซึ่งได้แก่ การรักษา มะเร็งเต้านมที่แพร่กระจาย (metastatic breast cancer) ทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย การรักษามะเร็งเต้านมที่แพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (node positive breast cancer) ในผู้หญิงภายหลังการผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดหรือเพียงบางส่วนร่วมกับการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ และ การฉายรังสีที่เต้านม และการรักษามะเร็งเต้านมชนิด axillary node-negative และ ในผู้หญิงที่เป็นมะเร็งท่อน้ำนม (ductal cancer in situ, DCIS) ภายหลังการผ่าตัดเต้านมและการฉายรังสี นอกจากนี้ tamoxifen ยังมีข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมรุกราน (invasive breast cancer) อีกด้วย หลังจากนั้นในปีค.ศ. 1997 toremifene citrate ก็ได้รับการรับรองเพื่อใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะรุกรานในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนที่ตรวจพบ ER หรือมีเนื้องอกที่ไม่ทราบชนิด ในปีเดียวกัน raloxifene hydrochloride ก็ได้รับการรับรองซึ่งต่อมาในภายหลังได้มีข้อบ่งใช้ของยานี้หลายชนิดได้แก่ การรักษาหรือป้องกันโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือน ใช้ลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมรุกรานในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีโรคกระดูกพรุน และใช้ลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมรุกรานในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดมะเร็งเต้านมรุกราน ต่อมาในปีค.ศ. 2002 fulvestrant ก็ได้รับการรับรองในการรักษามะเร็งเต้านมรุกรานที่ตรวจพบ hormone receptor ในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนที่กำลังมีการพัฒนาของโรคภายหลังจากการใช้ยาต้านเอสโตรเจนส์ ในปีค.ศ. 2013 ospemifene ก็ได้รับการรับรองเพื่อใช้ในการรักษาอาการเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ (dyspareunia) ที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก รวมทั้งใช้ในการรักษาอาการฝ่อของ vulvar และ ช่องคลอด จากภาวะหมดประจำเดือน นอกจากนี้เมื่อเร็วๆ นี้ได้มีการรับรองการใช้ยาที่มีส่วนผสมระหว่างยาพวกเอสโตรเจนส์และ SERMs ที่เรียกว่า tissue selective estrogen complex (TSEC) ยกตัวอย่างเช่น ยาผสมระหว่าง conjugated estrogens และ bazedoxifene ซึ่งมีข้อบ่งใช้ 2 ประการคือ เพื่อใช้รักษาอาการทาง vasomotor ที่มีความรุนแรงตั้งแต่ปานกลางถึงมากที่เกี่ยวข้องกับภาวะหมดประจำเดือน (menopause) และใช้ป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือน สำหรับ

bazedoxifene และ lasofoxifene ได้รับการรับรองจากประเทศในทวีปยุโรปเพื่อใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกแตกหัก และ ormeloxifene มีการใช้ในประเทศอินเดียเป็นยาคุมกำเนิดและยารักษาการมีเลือดออกผิดปกติจากมดลูก (dysfunctional uterine bleeding) [1]

นอกจากการแบ่งประเภทของสารเป็นกลุ่ม SERMs ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์เป็น mixed agonist/antagonist บน ER แล้ว สารบางชนิดในกลุ่ม SERMs อาจมีลักษณะของการออกฤทธิ์ที่แตกต่างไปจากสารอื่น ๆ ในกลุ่ม SERMs เช่น fulvestrant ผลจากการศึกษาเท่าที่ผ่านมาพบว่าสารนี้มีฤทธิ์เป็น pure antagonist บน ER โดยที่ไม่เคยมีการค้นพบฤทธิ์ที่เป็น agonist ต่อ ER ในเนื้อเยื่อชนิดใดเลย ดังนั้น fulvestrant อาจถูกแยกประเภทให้แตกต่างไปเพื่อแสดงความแตกต่างของการออกฤทธิ์ที่ต่างไปจากกลุ่ม SERMs ที่เรียกว่า selective estrogen receptor down-regulators (SERDs) บางบทความอาจแบ่งประเภทให้ fulvestrant เป็นสารในกลุ่ม anti-estrogens เพื่อแสดงลักษณะของการออกฤทธิ์ที่เป็น pure antagonist ก็ได้

คุณสมบัติของสารในกลุ่ม Selective estrogen receptor modulators บางชนิด [2], [4], [7], [8], [9]

#### *Tamoxifen*

Tamoxifen เป็นสารในกลุ่ม triphenylethylene ซึ่งถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคโดยอาศัยฤทธิ์ของสารนี้บนตัวรับของเอสโตรเจน tamoxifen จะถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็น 4-hydroxy tamoxifen ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ (active metabolite) และมีความสามารถสูงในการจับกับ ER องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ให้การรับรองสารนี้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมที่ตรวจพบ ER (estrogen receptor-positive breast cancer) เช่น มะเร็งเต้านมที่แพร่กระจาย (metastatic breast cancer) การรักษาเสริมในกรณีมะเร็งเต้านมที่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง และไม่พบการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองได้รั้งแล้ว (adjuvant treatment of node-positive and axillary node-negative breast cancer) มะเร็งในท่อน้ำนม (ductal cancer *in situ*) และใช้ป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้หญิงที่มีความเสี่ยงสูง

#### *Raloxifene*

Raloxifene เป็นสารในกลุ่ม benzothiophene SERM ซึ่งได้รับการรับรองให้ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือนและใช้ในการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมแบบรุกรานในผู้หญิงที่มีความเสี่ยงสูงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมแบบรุกรานหรือในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีโรคกระดูกพรุน raloxifene จับกับ ER $\alpha$  ได้เป็นอย่างดีซึ่งจะมีความสามารถในการจับกับ ER $\alpha$  ของมนุษย์ได้ 46% เมื่อเปรียบเทียบกับ 17 $\beta$ -estradiol และประมาณ 26% ของการจับกับ ER $\beta$  ของ

หนูขาวเมื่อเปรียบเทียบกับ 17 $\beta$ -estradiol ในกระดูก raloxifene แสดงให้เห็นฤทธิ์ในการกระตุ้นให้มีการแสดงออกของ transforming growth factor- $\beta$ 3 มากขึ้นโดยสารนี้เป็นสารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้ง differentiation และฤทธิ์ในการดูดซึ่มกลับของกระดูก osteoclasts ผลจากการศึกษาลักษณะโครงสร้างของ ER-ligand binding domain ที่เกิดจากการจับกันของ ER และ raloxifene หรือ 17 $\beta$ -estradiol แสดงให้เห็นว่า ligand ทั้งสองชนิดจับกับ ER ที่บริเวณเดียวกัน แต่การจับกับ 17 $\beta$ -estradiol จะชักนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ ligand-binding domain (LBD) และทำให้มีการแสดงออกของขบวนการ transcription ในขณะที่ raloxifene จะชักนำให้เกิดโครงสร้างแบบที่ไม่มีฤทธิ์ต่อขบวนการ transcription

### *Bazedoxifene*

Bazedoxifene เป็นสารที่มีลักษณะโครงสร้างทางเคมีที่แตกต่างไปจาก SERMs แบบอื่น ๆ และแสดงฤทธิ์ของเอสโตรเจนแบบจำเพาะเจาะจงบนเนื้อเยื่อเป้าหมายของเอสโตรเจน โครงสร้างหลักของ bazedoxifene ที่จับกับตัวรับของเอสโตรเจนคือ 2-phenyl-3-methyl indole ซึ่งจะต่างจาก benzothiophene ของ raloxifene และ trans-stilbene ของ tamoxifen Bazedoxifene ยังมีโครงสร้างส่วนปลายเป็นวงแหวน hexamethylenamine ซึ่งจะต่างจาก tamoxifen และ raloxifene ที่มี side chain terminus เป็น dimethylamine และวงแหวน piperidine ตามลำดับ Bazedoxifene มีความเฉพาะเจาะจง (selectivity) ในการจับกับ ER $\alpha$  น้อยกว่า raloxifene และมีความสามารถในการจับ (affinity) กับ ER $\alpha$  น้อยกว่า raloxifene ถึงเกือบ 10 เท่า

### *Ospemifene*

Ospemifene เป็นอนุพันธ์ของ triphenylethylene ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับ tamoxifen แต่ต่างกันตรงที่ ospemifene ไม่มีกลุ่ม 2-(dimethylamino)ethoxy ซึ่งจะส่งผลทำให้ ospemifene มีฤทธิ์ estrogen agonist ที่มดลูกลดลง และไม่มีฤทธิ์เป็น estrogen agonist ที่กระดูกหรือในระบบหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษาโดยใช้ competitive binding assay พบว่า ospemifene มีความสามารถในการจับกับ ER $\alpha$  และ ER $\beta$  ได้ประมาณ 0.8% และ 0.6% ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับ 4-OH tamoxifen

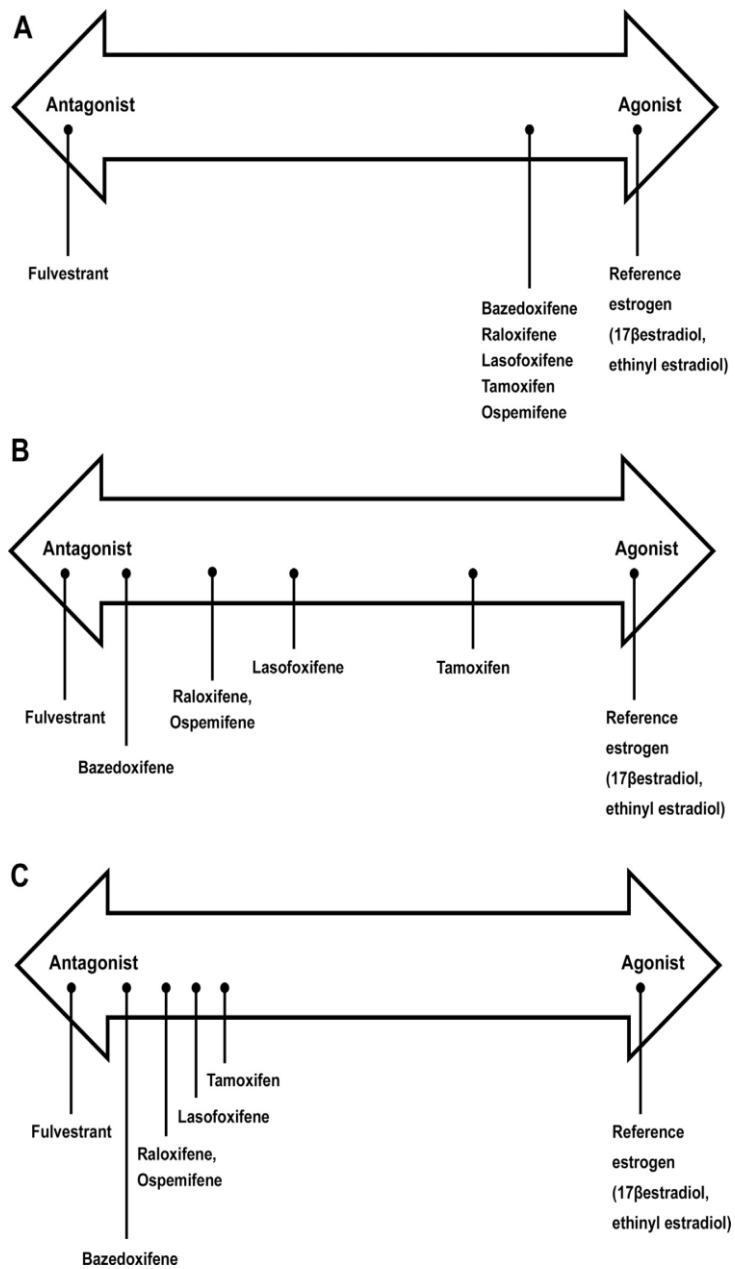
### *Fulvestrant*

Fulvestrant เป็น 7 $\alpha$ -alkyl amide analog ของ estradiol สารนี้มีฤทธิ์เป็น estrogen antagonist ในลักษณะที่สามารถเรียกได้ว่าเป็น pure anti-estrogen โดยที่ไม่พบฤทธิ์ที่เป็น estrogen agonist ของสารนี้เลย fulvestrant สามารถแย่งที่กับเอสโตรเจนในการจับกับ ER โดยจะมีความสามารถในการจับกับ ER ได้ดีกว่า 4-OH tamoxifen ถึง 100 เท่า เมื่อจับกับ ER แล้วจะยับยั้งการทำงานของ ER และทำให้เกิดการสลายตัว (degradation) ของ ER และ progesterone receptor เพิ่มมากขึ้น ด้วยฤทธิ์นี้เอง fulvestrant

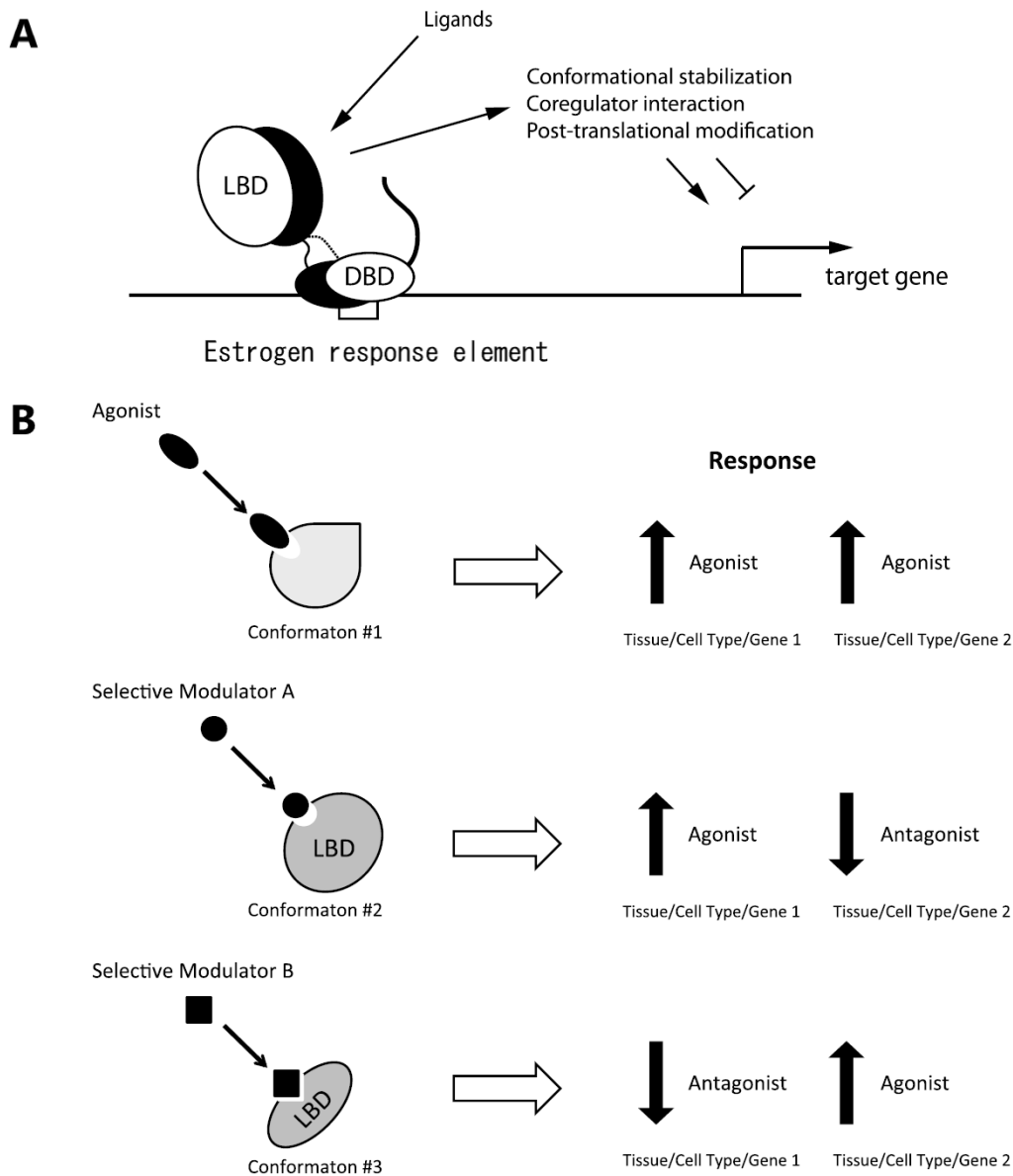
อาจถูกแบ่งประเภทเป็นกลุ่มสารอีกกลุ่มหนึ่งที่เรียกว่า SERDs (selective estrogen receptor down-regulators) นอกจากนี้ fulvestrant ยังมีฤทธิ์ยับยั้ง dimerization ของ receptor และยับยั้งการเคลื่อนย้ายของ ER เข้าสู่ nucleus ดังนั้นฤทธิ์ของ fulvestrant จึงต่างจาก tamoxifen ที่สามารถยับยั้งฤทธิ์ของเอสโตรเจนที่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในขบวนการ transcription ของยีนได้อย่างสมบูรณ์และไม่พบฤทธิ์ที่เป็น estrogen agonist ของสารนี้เลย

## การออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ Selective estrogen receptor modulators

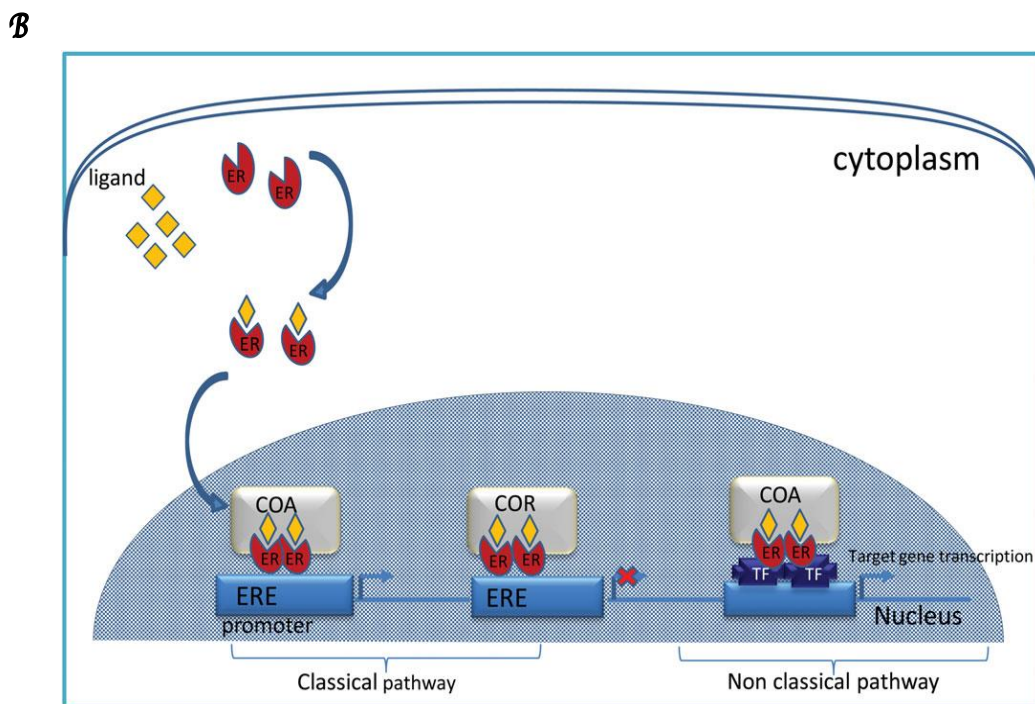
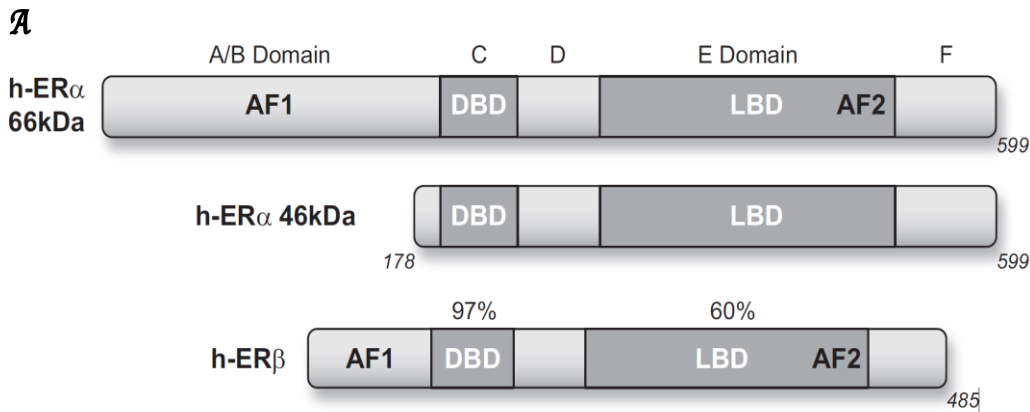
SERMs มีฤทธิ์เป็น mixed agonist-antagonist โดย SERMs สามารถที่จะจับกับ ER และก่อให้เกิดการกระตุ้น ER ได้กับทั้งยังสามารถที่จะยับยั้งฤทธิ์ของเอสโตรเจนตามธรรมชาติในร่างกายซึ่งเป็นผลจากการจับกันของ SERMs กับ ER โดย SERMs แต่ละชนิดจะออกฤทธิ์เป็น agonist หรือ antagonist ในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดที่เป็นเป้าหมายของเอสโตรเจนแตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของ SERMs (ดูรูปที่ 1) ทั้งนี้การที่ SERMs แต่ละชนิดออกฤทธิ์เป็น agonist หรือ antagonist ในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดแตกต่างกันหรือที่เรียกว่า มีความเฉพาะเจาะจงของการออกฤทธิ์ต่อเนื้อเยื่อ (tissue selective effects) นั้นในปัจจุบันเชื่อว่าอาจเกิดจากผลของการจับกันของ SERMs กับ ER ทำให้โครงสร้างของ complex ที่เกิดจากการจับกันของ ER และ SERMs มีความแตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของ SERMs ที่มาจับและมีความแตกต่างจากโครงสร้างของ complex ที่เกิดจากการจับกันของ ER กับเอสโตรเจนตามธรรมชาติหรือเอสโตรเจนสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์เป็น agonist (ดูรูปที่ 2) ER มีอยู่อย่างน้อย 2 ชนิด คือ estrogen receptor- $\alpha$  (ER $\alpha$ ) และ estrogen receptor- $\beta$  (ER $\beta$ ) การจับกันของ estrogen agonist และ ER จะก่อให้เกิดผลทางสรีรวิทยาหลายประการผ่านการกระตุ้นขบวนการ transcription (ดูรูปที่ 3) จากการศึกษาในเชิงลึกพบว่าโครงสร้างที่เกิดขึ้นจากการจับกันของ ER กับ ligand (ligand ในที่นี้หมายถึง SERMs หรือ เอสโตรเจนที่สามารถจับกับ ER ได้) จะทำให้สารประกอบเชิงซ้อนของ ER และ ligand (ER-ligand complex) เกิดการรวมตัว (recruit) กับสารพวก coregulators ซึ่งอาจเป็น co-activators หรือ corepressors ได้ สารพวก coregulators นี้สามารถที่จะเปลี่ยนแปลงการทำหน้าที่ของ ER-ligand complex ในการจับกับบริเวณ promotor ของ estrogen-response element บนยีนเป้าหมายแล้วก่อให้เกิดขบวนการ transcription ต่อไป [1], [2], [3]



รูปที่ 1 การออกฤทธิ์ของ SERMs ในเนื้อเยื่อที่ต่างกัน (A) กระดูก [bone] (B) เยื่อบุผนังมดลูก [endometrium] (C) เต้านม [breast] [1]



**รูปที่ 2** การออกฤทธิ์ของ estrogen agonist และ SERMs (A) การทำหน้าที่ของ estrogen receptor ถูกควบคุมโดยการจับกับ ligand ซึ่งจะส่งผลทำให้เกิดการคงตัว (stabilize) ของ receptor และ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะโครงสร้าง (conformation) ของ ER-ligand complex จนสามารถที่จะจับกับ coregulators เช่น coactivators หรือ corepressors ได้ Ligands ยังสามารถปรับเปลี่ยนการดัดแปลงโมเลกุลหลังการแปลรหัส (post-translational modification) ของตัวรับได้ (B) แผนภาพแสดงแนวคิดเชิงทฤษฎีของการออกฤทธิ์ของ estrogen agonist และ SERMs ชนิดต่าง ๆ บนเนื้อเยื่อเป้าหมายของเอสโตรเจน (ดัดแปลงจาก [3])



รูปที่ 3 (A) แผนภาพแสดงโครงสร้างของ estrogen receptor ER $\alpha$  (595 amino acids, 66 KDa), short isoform ของ ER $\alpha$  (421 amino acids, 46 KDa) และ ER $\beta$  (530 amino acids, 60 KDa) Domain ที่ทำหน้าที่ของ ER ประกอบด้วย DNA binding domain (DBD), ligand binding domain (LBD) และ transcriptional activation functions 2 domain คือ AF-1 และ AF-2 domain A/B domain จะอยู่ทางด้าน amino terminus (NH<sub>2</sub>) โดยมี AF-1 domain อยู่ในบริเวณนี้ C domain จะเป็น DNA binding domain สามารถจับกับ DNA motif ที่เรียกว่า estrogen response element (ERE) D domain เป็น hinge region ซึ่งอาจมีความเกี่ยวข้องกับความจำเพาะในการจับกับ DNA E domain เป็นบริเวณที่สามารถจับกับ estrogens หรือ SERMs ได้ เรียกบริเวณนี้ว่า ligand binding domain และบริเวณนี้มี AF-2 domain อยู่ด้วย F domain เป็นบริเวณสุดท้ายอยู่ทางด้าน carboxy terminus (COOH) % homology ของ DBD และ LBD บน ER $\alpha$  และ ER $\beta$  ได้แสดงไว้ในรูป isoform แบบสั้นของ ER $\alpha$  จะไม่มี A/B domain รวมทั้ง AF-1 domain [5] (B) แผนภาพแสดงกลไกพื้นฐานของ estrogen receptor ในการเป็นสื่อกลางของการกระตุ้นยีน ER เมื่อจับกับ ligand แล้วจะเกิดการจับคู่ (dimerize) แล้วเคลื่อนย้ายเข้าสู่ nucleus และไปจับ ERE บริเวณ promoter และจะมีการ recruitment ของ coactivator (COA) หรือ corepressor (COR) ซึ่งจะทำให้เกิดการกระตุ้นหรือยับยั้งขบวนการ transcription ของยีน (Classical pathway) ER ที่จับกับ ligand แล้วอาจทำปฏิกิริยากับ transcription factors อื่นแล้วก่อให้เกิดการกระตุ้นขบวนการ transcription ของยีนซึ่งไม่มี ERE อยู่ใน promoter (non-classical pathway) [12]



## ตัวรับของเอสโตรเจน (Estrogen Receptor)

ER เป็นตัวรับชนิดหนึ่งของ steroid receptor family ER พบได้ในเซลล์ของเนื้อเยื่อเป้าหมายของ เอสโตรเจนโดยจะตรวจพบ ER เป็นส่วนใหญ่ใน cytoplasm และยังพบได้มากใน nucleus ER จึงถูกพิจารณา ว่าเป็น translocating receptors ที่สามารถเคลื่อนย้ายจาก cytoplasm เข้าสู่ nucleus ได้ ER ทำหน้าที่เป็น transcription factor ที่ขึ้นอยู่กับ ligand (ligand-dependent transcription factor) โดยการจับกันของ เอสโตรเจนกับ ligand binding domain บน ER จะสามารถทำให้ ER-ligand binding complex สามารถ จับกับ estrogen response elements (ERE) ในบริเวณ promotor ของยีนเป้าหมายหรือเกิดปฏิกิริยากับ transcription factor ชนิดอื่นที่บริเวณ promotor ดังกล่าว [6]

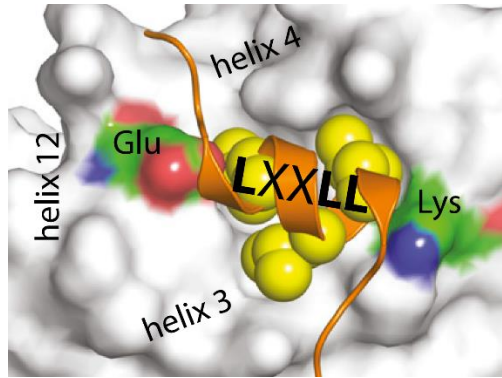
ER จะมีโครงสร้างที่เป็นลักษณะร่วมของ nuclear receptor superfamily ซึ่งจะประกอบด้วย 6 domains (domain A, B, C, D, E และ F) Estrogen agonist เช่น estradiol และ SERMs เช่น tamoxifen จะจับกับตัวรับนี้บริเวณ ligand-binding domain (LBD) ซึ่งอยู่ในส่วนของ E domain การจับกันของ ligand ต่าง ๆ เหล่านี้กับ LBD จะทำให้ heat shock protein 90 ถูกปลดปล่อยออกจาก ER และทำให้เกิดการจับคู่ กันของ ER เรียกว่า ER dimerization การจับคู่กันของ ER จะทำให้การเรียงลำดับของ amino acid ใน DNA-binding domain (อยู่ใน C domain ของ ER) ของ ER dimer เหมาะสมที่จะจับกับ estrogen response element บนยีนเป้าหมาย ส่วนบริเวณ domain A/B และ domain E จะมีบริเวณที่สามารถกระตุ้นขบวนการ transcription เรียกบริเวณนี้ว่า AF-1 และ AF-2 (activation function-1 domain และ activation function-2 domain) ตามลำดับ [6]

การศึกษาเกี่ยวกับโครงสร้างของ LBD ใน nuclear receptor ซึ่งรวมทั้ง ER พบว่า LBD ของ nuclear receptors จะมีโครงสร้างแบบตติยภูมิที่คล้ายกันคือจะมีลักษณะโครงสร้างแบบทรงกลม (globular structure) ประกอบด้วยเกลียวอัลฟา ( $\alpha$ -helices) ซ้อนทับกันสามชั้น ligands ของ nuclear receptor จะ จับกับบริเวณของ LBD ซึ่งอยู่ในหลุมหรือโพรงที่เรียกว่า ligand-binding pocket (LBP) ซึ่งอยู่ภายใน โครงสร้างแบบทรงกลมนี้ ภายในโครงสร้างแบบทรงกลมนี้จะมีเกลียวอัลฟาจำนวนทั้งหมด 11 เกลียวซึ่งมี ขนาดที่แตกต่างกันแล้วแต่ชนิดของ nuclear receptor เกลียวที่ 12 (helix 12, H12) อยู่ภายนอกทรงกลม และจะทำหน้าที่คล้ายฝาที่เคลื่อนไหวได้ตรงช่องเปิดเข้าสู่ LBP และมีบริเวณที่สำคัญต่อการทำงานของ AF-2 โครงสร้างหรือรูปร่างของ ligand ที่มาจับกับ LBD ภายใน LBP จะส่งผลต่อตำแหน่งของ H12 ซึ่งจะส่งผล ต่อไปถึงการสร้างพื้นผิวหรือร่องที่จับกับ coactivators (coactivator-binding surface or coactivator-binding groove) ของ LBD ในกรณีที่ไม่มี ligand H12 จะมีการเคลื่อนไหวไปมาได้ ส่วนในกรณีที่มี ligand

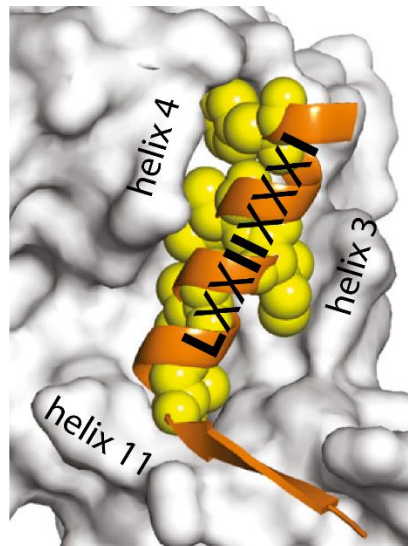
มาจับกับ LBD จะมีผลทำให้ตำแหน่งของ H12 มีความคงตัวและสร้างร่อง (groove) บนผิวของ LBD ที่สามารถจับกับ NR box (nuclear receptor box) หรือ LXXLL motif (L = leucine, X = any amino acid) ซึ่งเป็นรูปแบบการเรียงตัวของ amino acids ที่พบได้บ่อยใน coactivator หลายชนิด บริเวณพื้นผิวของ LBD ที่สามารถจับกับ coactivator ได้ (coactivator-binding surface of the LBD) ประกอบด้วยเกลียวที่ 3, 4, และ 12 (ดูรูปที่ 4) ในทำนองเดียวกัน สารพวก corepressors ก็สามารถจับกับ LBD ได้แต่ LBD จะจับกับบริเวณที่มีการเรียงตัวของ amino acids ที่เป็นลักษณะเด่นของ corepressors ซึ่งมีความยาวมากกว่า NR box ของ coactivators ที่เรียกว่า CoRNR box (Corepressor nuclear receptor box) ซึ่งมีรูปแบบการเรียงตัวของ amino acid เป็น LXXIIXXXI motif (L = leucine, X = any amino acid, I = isoleucine) (ดูรูปที่ 5) การจับกันของ ER กับ estrogen agonist เช่น estradiol จะทำให้ H12 อยู่ในตำแหน่งที่มีการสร้างร่องที่จับกับ coactivator (coactivator-binding groove) ได้อย่างสมบูรณ์ จึงก่อให้เกิดการ recruitment ของ NR box ของ coactivator ส่วนในกรณีของ estrogen antagonist เช่น raloxifene การจับกันของ raloxifene กับ LBD จะทำให้ H12 อยู่ในตำแหน่งที่ไปปิดกั้นบริเวณร่องที่จะจับกับ coactivator และในกรณีของ fulvestrant ซึ่งเป็น pure estrogen antagonist การจับกันของ fulvestrant กับ LBD จะทำให้ aliphatic side chain ของ fulvestrant ซึ่งมีความยาวมากโผล่พ้น LBP และไปบดบังบริเวณร่องที่จับกับ coactivator ซึ่งทั้งสองกรณีหลังจะทำให้ coactivators ไม่สามารถจับกับ ER ได้ [3]

### Coactivators และ Corepressors

การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของ SERMs ที่ออกฤทธิ์เป็น estrogen agonist ในบางเนื้อเยื่อและออกฤทธิ์เป็น estrogen antagonist ในบางเนื้อเยื่อนั้นยังมีอยู่ไม่มากนัก อย่างไรก็ตามในปัจจุบันเชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ ER complex ที่เกิดจากการจับกันของ ER และ SERMs จะก่อให้เกิดปฏิกิริยาที่หลากหลาย (แล้วแต่ชนิดของ SERMs ที่เข้ามาจับกับ ER) กับ coregulators ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่จำเป็นของการควบคุมการทำงานของยีนโดย ER coregulators นี้เป็น nuclear proteins เท่าที่พบในปัจจุบันมีอยู่ 2 ชนิดย่อยมีชื่อเรียกว่า coactivators และ corepressors การจับกันของ coactivators กับ ER complex จะส่งผลให้เกิดการกระตุ้นขบวนการ transcription โดยกระตุ้นปฏิกิริยาของ ER กับ transcriptional apparatus ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของการกระตุ้นยีนและขบวนการ transcription ในทางตรงกันข้าม การจับกันของ corepressors กับ ER จะทำให้การทำงานของ ER หยุดลงและไม่ก่อให้เกิดการกระตุ้นขบวนการ transcription [6]



รูปที่ 4 บริเวณที่ coactivator มาจับกับ ligand-binding domain (LBD) ของ estrogen receptor. Coactivators ที่มี LXXLL motifs จะสามารถจับกับบริเวณนี้ที่ประกอบขึ้นจากเกลียว 3, 4 และ 12 (helix 3, 4, and 12) ของ LBD บริเวณนี้มีชื่อเรียกว่า activation function-2 (AF-2) [3]



รูปที่ 5 บริเวณที่ corepressor มาจับกับ ligand binding domain (LBD) ของ estrogen receptor. บริเวณนี้เป็นบริเวณเดียวกันกับที่ coactivators มาจับกับ LBD แต่ corepressors จะใช้ LXXIIXXXI motif มาจับกับบริเวณดังกล่าวซึ่งประกอบด้วยเกลียว 3 และ 4 แต่ไม่มีเกลียว 12 [3]

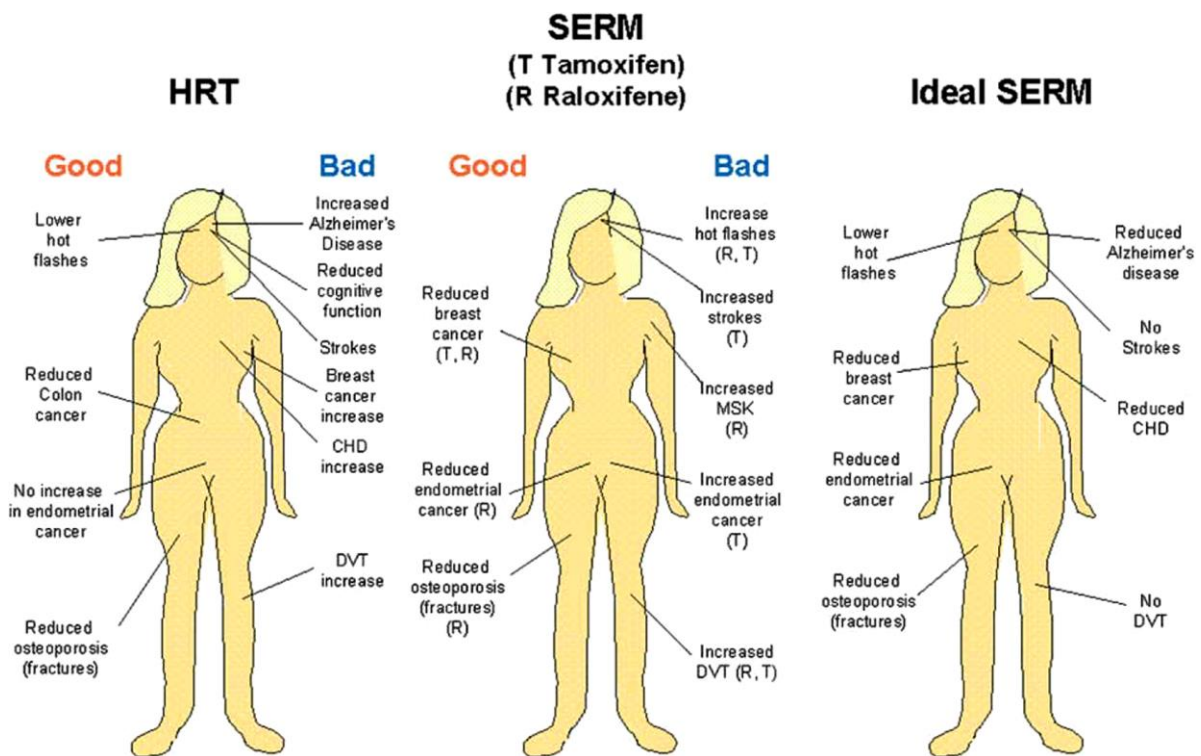
Coactivators ของ ER มีความไวเป็นอย่างมากต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ ER complex ที่เป็นผลมาจากการจับกันของ ligand กับ LBD Tamoxifen เมื่อจับกับ LBD ของ ER จะทำให้โครงสร้างของ LBD บิดเบนจน coactivators ไม่สามารถจับกับ ER complex ได้ แต่โครงสร้างนี้เอื้อต่อการจับกันกับ corepressor จึงทำให้ corepressor แสดงฤทธิ์ในการทำให้ ER complex อยู่ในสถานะที่ไม่สามารถออกฤทธิ์

ได้ ในปัจจุบันกำลังมีการศึกษาว่าโปรตีนใดจะทำหน้าที่เป็น coactivator หรือ corepressor ของ ER โดยโปรตีน SRC-1 (steroid receptor coactivator-1), SRC-2 (steroid receptor coactivator-2), SRC-3 (steroid receptor coactivator-3) อาจจะทำหน้าที่เป็น coactivator ของ ER ส่วนโปรตีนที่อาจจะทำหน้าที่เป็น corepressor ของ ER ได้แก่ NCoR (nuclear receptor corepressor), SMRT (silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor), histone deacetylases (HDACs) เช่น HDAC1, HDAC3, HDAC4 และ HDAC7 [5], [6] ทั้งนี้ สัดส่วนของ coactivator/corepressor ภายในเซลล์ หรือ ชนิดของ ER (ER $\alpha$  หรือ ER $\beta$ ) ที่มีอยู่ในเซลล์ที่จับกับ SERMs ก็อาจส่งผลให้ SERMs ออกฤทธิ์แตกต่างกันในเนื้อเยื่อที่ต่างกันได้ซึ่งจะต้องศึกษาต่อไป

## บทสรุป

การศึกษาทางเภสัชวิทยาในระดับโมเลกุลของ SERMs ทำให้ความเข้าใจเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของ SERMs ภายในอวัยวะเป้าหมายมีมากขึ้นและส่งผลต่อการคิดค้นและพัฒนา SERMs รุ่นใหม่ออกมาอย่างต่อเนื่องโดยมีเป้าหมายที่จะค้นหา SERMs ที่สามารถออกฤทธิ์ที่ต้องการในอวัยวะเป้าหมายแต่ไม่มีฤทธิ์หรือไม่มีออกฤทธิ์ในอวัยวะที่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรค ซึ่งอาจเรียกได้ว่าเป็น SERMs ในอุดมคติ (ideal SERMs) (ดูรูปที่ 6) แต่อย่างไรก็ตามความพยายามคิดค้นยาใหม่ดังกล่าวยังไม่ประสบความสำเร็จโดยยังไม่มีการค้าพบยาใหม่ที่มีฤทธิ์พื้นฐานของเอสโตรเจนแต่ไม่ไปเพิ่มความเสี่ยงของการก่อมะเร็งเต้านมและมะเร็งในมดลูก, deep vein thromboembolic disease และ stroke ทั้งนี้ความพยายามดังกล่าวมักทำให้ได้สารใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคที่ต้องการลดลง อย่างไรก็ตาม การค้นพบความสัมพันธ์ของโปรตีนพวก coregulators ต่อขบวนการทางชีวภาพทำให้เกิดแนวคิดใหม่ในการพัฒนาหาสารใหม่ที่สามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาของ coregulators ต่อ ER ซึ่งก่อให้เกิดผลที่ต้องการและนำไปสู่ประโยชน์ทางการรักษาโรค แนวคิดนี้นำไปสู่แนวคิดในการพัฒนาหา SERMs แบบเลือกออกฤทธิ์เฉพาะกับขบวนการที่ต้องการ (process selective SERMs) จากแนวคิดดังเช่นที่กล่าวนี้ก็นำไปสู่การค้าพบยาใหม่พวก ER modulators แต่เชื่อว่าอาจต้องใช้เวลา 10 – 15 ปีต่อจากนี้เป็นอย่างน้อย

เมื่อไม่นานมานี้ได้มีนวัตกรรมใหม่ที่เกิดขึ้นจากการนำ SERMs มาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ มีชื่อเรียกว่า TSECs (Tissue Selective Estrogen Receptor Complexes) TSEC เป็นยาเตรียมที่เกิดจากยาผสมของ SERM และ estrogen ที่ออกฤทธิ์ผสมผสานกันและให้ประโยชน์ในการรักษาโรค เท่าที่ผ่านมาได้มีการประเมินผลทางคลินิกของ TSECs 2 ชนิด คือ raloxifene/17 $\beta$ -estradiol และ bazedoxifene/conjugated equine estrogens สำหรับการประเมินผลของ TSEC ชนิดหลังพบว่ายาเตรียมนี้มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการของผู้หญิงวัยเริ่มหมดระดู (menopausal symptoms) และสามารถป้องกันการสูญเสียกระดูก (bone loss) โดยไม่มีผลกระทบเชิงลบกับเต้านมหรือมดลูก และผลของการเป็น estrogen antagonist ที่มดลูกของ



รูปที่ 6 ความก้าวหน้าของการค้นคว้าหา selective estrogen receptor modulator (SERM) ในอุดมคติ โดยเปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของการใช้ hormone replacement therapy ในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนกับฤทธิ์ที่พบได้ของ selective estrogen receptor modulator เช่น Tamoxifen และ Raloxifene และฤทธิ์ของ SERM ในอุดมคติที่เป็นเป้าหมายของการค้นหา SERM ชนิดใหม่เพื่อที่จะนำมาใช้ในการปรับปรุงคุณภาพชีวิตหรือป้องกันโรคที่เกี่ยวข้องกับผู้หญิงวัยชรา [3], [4]

SERMs (เช่น raloxifene และ bazedoxifene) ทำให้ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องใช้ progestins ร่วมด้วยเพื่อลดผลข้างเคียงของ estrogens ที่มีต่อมดลูกในผู้หญิงวัยหมดระดู สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของ TSECs นั้นยังไม่เป็นที่ทราบ เนื่องจากยาแต่ละชนิดที่เป็นส่วนประกอบของ TSEC (SERM และ estrogen) ต่างก็สามารถแย่งจับกับตัวรับชนิดเดียวกันในเนื้อเยื่อเป้าหมาย ดังนั้นจึงเป็นที่เชื่อกันว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ TSECs นั้นน่าจะมีความซับซ้อนมากไปกว่ากลไกเดียวที่เกิดจากยาแต่ละชนิดที่เป็นส่วนประกอบของ TSEC และกลไกของ TSEC แต่ละชนิดก็อาจมีความแตกต่างกันแล้วแต่ชนิดของ SERMs และ estrogens ที่เป็นส่วนประกอบ ทั้งนี้ยาเตรียมชนิดใหม่ดังกล่าวนี้นับว่าเป็นการเปลี่ยนแนวความคิดใหม่ในการนำเอสโตรเจนหรือฮอร์โมนมาใช้ในการรักษาโรคและน่าจะส่งผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชบำบัดในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน [10], [11]

### เอกสารอ้างอิง

- 1) Komm, B.S. and Mirkin, S. (2014) An overview of current and emerging SERMs. *J. Ster. Biochem. Mol. Biol.* 143: 207-222.
- 2) Osborne, C.K., Zhao, H. and Fuqua, S.A. (2000) Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. *J. Clin. Oncol.* 18 (17): 3172–3186.
- 3) Burris, T.P., Solt, L.A., Wang, Y., Crumbley, C., Banerjee, S., Griffett, K., Lundasen, T., Hughes, T. and Kojetin, D.J. (2013) Nuclear receptors and their selective pharmacologic modulators. *Pharmacol. Rev.* 65:710–778.
- 4) Jordan, V.C. (2004) Selective estrogen receptor modulation: Concept and consequences in cancer. *Cancer Cell* 5(3): 207-213.
- 5) Arnal, J.F., Lenfant, F., Metivier, R., Flouriot, G., Henrion, D., Adlanmerini, M., Fontaine, C., Gourdy, P., Chambon, P., Katzenellenbogen, B., and Katzenellenbogen, J. (2017) Membrane and nuclear estrogen receptor alpha actions: From tissue specificity to medical implications. *Physiol. Rev.* 97: 1045–1087.
- 6) Fuqua, S.A.W. and Schiff, R. (2019) Mechanisms of action of selective estrogen receptor modulators and down-regulators. Retrieved from <http://www.uptodate.com>
- 7) Mirkin, S. and Pickar, J.H. (2015) Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a review of clinical data. *Maturitas* 80(1):52-57.
- 8) Pinkerton, J.V. and Thomas, S. (2014) Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 142:142-154.
- 9) Frasar, J., Stossi, F., Danes, J.M., Komm, B., Lyttle, C.R. and Katzenellenbogen, B.S. (2004) Selective estrogen receptor modulators: Discrimination of agonistic versus antagonistic activities by gene expression profiling in breast cancer cells. *Cancer Res.* 64(4):1522-1533.
- 10) Nelson, E.R., Wardell, S.E. and McDonnell, D.P. (2013) The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: Implications for the treatment and prevention of osteoporosis. *Bone* 53(1): 42–50.
- 11) Levine, J. (2011) Treating menopausal symptoms with a tissue-selective estrogen complex. *Gender Med.* 8:57–68.

12) Hapangama, D.K., Kamal, A.M., and Bulmer, J.N. (2015) Estrogen receptor  $\beta$ : the guardian of the endometrium. Hum. Reprod. Update 21(2):174–193.

-----

การเปิดเผยสถานภาพของผู้เขียนที่เกี่ยวข้องกับบทความ

.....  
.....  
.....  
.....

การอนุญาตให้เผยแพร่บทความทางวิชาการที่ได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื้อหา บน website ของสถาบันหลัก

อนุญาต                       ไม่อนุญาต

