บทความพิเศษ

กลไกการออกฤทธิ์และการดื้อยาคลอโรควิน

จิระพันธ์ กรึงไกร*

Krungkrai J. Mechanisms of chloroquine action and resistance. Chula Med J 1994 Jun;38(6): 307-314

This paper describes some antimalarial compounds are being used against Plasmodium falciparum over the world and focuses only the most widely used antimalarial drug chloroquine for its mechanisms of action and resistance. Over recent years many antimalarial drugs have been rendered useless by the development of resistance by the malaria parasite. During the past ten years, lines of evidence have been accumulated for antimalarial drug action and resistance mechanisms. Thus, the first part of this paper discusses mechanisms of action of chloroquine accumulated in food vacuole of the parasite where erythrocytic hemoglobin is digested: (1) inhibition of heme polymerase, enzyme responsible for malaria pigment synthesis; (2) weak base hypothesis; (3) heme as binding site of chloroquine; (4) DNA intercalation hypothesis. The second part identifies mechanisms of chloroquine resistance. The relationship between multi-drug resistance gene encoded for glycoprotein and the chloroquine resistance is mentioned. The possibility that this is the main cause of chloroquine resistance by P.falciparum is discussed. However, the mechanisms of action and resistance described here still remains to be elucidated.

Key words: *Chloroquine, Drug-action, Drug-resistance, Malaria.*

Reprint request: Krungkrai J, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. May 30, 1994.

*ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โดยทั่วไปเชื่อกันว่าระยะของเชื้อมาลาเรียในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยจะทำให้เกิดอาการเจ็บป่วยทางคลินิกขึ้น ดังนั้นยารักษามาลาเรียจึงมักจะไปยับยั้งการแบ่งตัวหรือการเจริญเติบโตของเชื้อมาลาเรียในระยะดังกล่าวเพื่อให้ผู้ป่วยหายจากโรคมาลาเรียได้ภายในเวลาอันสั้น ยารักษามาลาเรียในปัจจุบันนั้นอาจจะสังเคราะห์ขึ้นมาทางเคมีหรือได้จากธรรมชาติ ได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 1 ที่ใช้สำหรับเชื้อพลาสโมเดียม ฟัลซิปารัม (Plasmodium falciparum)[1] นอกจากนี้ยากลุ่มอื่นที่ไม่ได้รวบรวมไว้ เช่น ไพรมาควิน (primaquine) ซึ่งเป็น 8-aminoquinoline ตัวหนึ่งนั้น จะมีฤทธิ์ต้านเชื้อในระยะอื่น ๆ เช่น ระยะ gametocytes และระยะ hypnozoites ในตับของพลาสโมเดียม ไวแวกซ์ (Plasmodium vivax) เป็นต้น

Table 1. Antimalarial compounds used against Plasmodium falciparum and mode of resistance.[1]

Drugs	Resistance mechanism
1. Cinchona alkaloids	
Quinine	MDR gene amplification[1]
Quinidine	
2. 4-Aminoquinolines	
Chloroquine	MDR gene amplification
Amodiaquine	
3. 4-Quinoline methanols	
Mefloquine	MDR gene amplification
4. 9-Phenanthrenemethanols	
Halofantrine	MDR gene amplification
5. Acridine derivatives	
Quinacrine	
Pyronaridine[2]	
6. Qinghaosu and derivatives	
Artemisinin,Artesunate	MDR gene amplification
Artemether,Arteether	
7. Antifolates	
Pyrimethamine,Trimethoprim	DHFR gene mutation[3]
Proguanil and analogs,Cycloguanil	
8. Other antibacterial drugs	
Tetracycline	
Sulfa drugs	
Clindamycin	

[1] Multidrug resistance gene

[2] Under evaluation

[3] Dihydrofolate reductase gene

Ref: Wellems TE Parasitol.Today 1991 May; 7(5):110-112

การระบาดของเชื้อมาลาเรียชนิดที่ดื้อต่อยาที่ใช้รักษาเป็นปัญหาที่สำคัญในการป้องกันและการรักษาโรคมาลาเรียอยู่ในปัจจุบัน การค้นพบควินิน (quinine) เมื่อ 350 ปีก่อนจากเปลือกของต้นซินโคนา (cinchona) ซึ่งปัจจุบันนำมาใช้รักษาผู้ป่วยมาลาเรียขึ้นสมองในระดับยาที่ค่อนข้างสูงและมีการพบเชื้อที่ดื้อต่อยาควินิน ยาอีกตัวในกลุ่มซินโคนาคือ ควินิดีน (quinidine) แต่ให้ฤทธิ์ข้างเคียงต่อระบบหมุนเวียนโลหิต ยาในกลุ่มต่อไปคือ 4-aminoquinolines ปัจจุบันใช้กันอยู่ 2 ตัว คือ คลอโรควิน (chloroquine) และอะโมไดอะควิน (amodiaquine) ซึ่งสังเคราะห์ให้มีโครงสร้างคล้ายๆ ยาควินิน ยาอะโมไดอะควินนำมาใช้แพร่หลายในการรักษามาลาเรียชนิดเฉียบพลัน และไม่เหมาะที่จะใช้เป็นยาป้องกันเพราะมีฤทธิ์ข้างเคียงสูงมากถึงตายได้[2] ยาคลอโรควินจะกล่าวถึงต่อไปในตอนท้ายของบทนำนี้ ยาตัวอื่นๆ เช่น เมโฟควิน (mefloquine) ฮาโลแฟนทีน (halofantrine) ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายควินินส่วนหนึ่งนั้นเป็นกลุ่ม quinoline-aminoalcohols ยาเมโฟควินถูกนำมาใช้ได้ 10 กว่าปีแล้วและเป็นยาที่มีประโยชน์มากในการหยุดยั้งระดับ parasitemia และใช้เป็นยาป้องกันได้ดีอีกด้วย ถึงกระนั้นก็ตามก็มีรายงานการดื้อยาของเมโฟควินในพื้นที่ติดเชื้อมาลาเรียในขณะที่ยานี้ยังไม่เคยนำไปรักษาในพื้นที่นั้นๆ เลย[3] สำหรับยาคลอโรควินนั้นถือว่าเป็นยารักษามาลาเรียที่ใช้แพร่หลายมากที่สุด ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดย I.Farben ในปี ค.ศ.1934 แล้วนำมาใช้กับทหารอเมริกันในระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 เมื่อ 50 ปีมาแล้ว ยานี้หากใช้ในระดับสำหรับใช้ป้องกันมาลาเรียจะมีฤทธิ์ข้างเคียงต่ำและยังสามารถออกฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรียได้ทุกสปีชีส์ (species) ที่ทำให้เกิดมาลาเรียในคน เนื่องจากออกฤทธิ์อย่างรวดเร็วจึงมีประสิทธิภาพในการใช้รักษาผู้ป่วยมาลาเรียในประเทศหรือท้องถิ่นที่เชื้อพลาสโมเดียม ฟัลซิปารัมไม่ดื้อยานี้ [3]

บทความนี้จะนำข้อมูลใหม่มาวิจารณ์เพื่อเสนอกลไกการออกฤทธิ์ของยาคลอโรควิน เปรียบเทียบกับกับข้อมูลเดิม ที่ยังคงมีข้อถกเถียงกันอยู่ รวมทั้งได้เรียบเรียงกลไกการดื้อยาของคลอโรควินที่เกี่ยวข้องกับยีนส์เอ็มดีอาร์ (MDR or Multi-Drug Resistance genes) ที่ควบคุมการแสดงออกของการดื้อยาในเชื้อมาลาเรียชนิดพลาสโมเดียมฟัลซิปารัม

กลไกการออกฤทธิ์ของยาคลอโรควิน

ตามที่ทราบกันว่าคลอโรควินนั้นจะเป็นพิษต่อเซลล์หลายชนิดหากใช้ในปริมาณที่สูงมากกว่าปริมาณที่ใช้เป็นยาป้องกันมาลาเรีย อาทิเช่น พบฤทธิ์ข้างเคียงมากในผู้ป่วย arthritis ที่ใช้คลอโรควินในปริมาณสูง แต่ในเชื้อมาลาเรียจะแสดงความไวต่อยาที่ระดับต่ำๆ เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์อื่นๆ โดยทั่วไป ในปัจจุบันถึงแม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของยาคลอโรควินยังหาข้อสรุปไม่ได้ ในบทความนี้จะกล่าวถึงสมมติฐาน 4 อย่างที่ถูกเสนอว่าน่าจะเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยาในเชื้อมาลาเรีย

สมมุติฐาน 1 การยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ฮีมโพลีเมอเรส (heme polymerase) ในถุงย่อยอาหาร (food vaculoe)

เชื้อมาลาเรียที่เจริญเติบโตในเม็ดเลือดแดงจะนำกรดอะมิโนที่ได้จากการย่อยสลายของฮีโมโกลบินที่ถูกดูดกลืนจากเม็ดเลือดแดงเข้าไปในถุงย่อยอาหารเพื่อไปใช้ในขบวนการสังเคราะห์สารชีวโมเลกุลอื่นๆ การย่อยสลายฮีโมโกลบินเกิดขึ้นอย่างเป็นระบบ (รูปที่ 1) โดยเริ่มจากเอ็นไซม์ฮีโมโกลบิเนส (hemoglobinase)[4] สลายเส้นโกลบินแอลฟาที่ตำแหน่งพันธะเปปไทด์ ระหว่างฟลีนิล-อะลานีน (phenylalanine) 33 กับ ลิวซิน (leucine) 34 ทำให้ฮีโมโกลบินถูกย่อยต่อไปได้ด้วยเอ็นไซม์โปรตีเอส (protease) ตัวอื่น ๆ ส่วนฮีม (heme) ที่หลุดออกมาถูกเปลี่ยนให้เป็นผลึกของรงควัตถุเรียกว่า ฮีโมโซอิน (hemozoin) โดยอาศัยเอ็นไซม์ฮีมโพลีเมอเรส[5] เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ผลึกฮีโมโซอินเป็นโครงสร้างของฮีมที่ต่อกันเป็นโพลีเมอร์โดยอาศัยพันธะของเหล็กของฮีมตัวที่ 1 กับหมู่คาร์บอกซิลของฮีมที่อยู่ต่อกัน (รูปที่ 2)[6] ในปี 1972 Aikawa[7] ได้ค้นพบว่ายาคลอโรควินเมื่อเข้าเซลล์จะไปสะสมในถุงย่อยอาหารในเชื้อมาลาเรีย Slater and Cerami[5] ได้แสดงให้เห็นว่าฮีมโพลีเมอเรสจะถูกยับยั้งการทำงานด้วยยาคลอโรควิน อะโมไดอะควิน และกลุ่มควิโนลีนอื่นๆ โดยที่ยาเหล่านี้จะไปจับกับฮีมที่ใช้เป็นสับสเตรท (substrate) ของเอ็นไซม์โพลีเมอเรส ทำให้ได้คอมเพล็กซ์ของยากับฮีมเป็นพิษต่อเยื่อหุ้มถุงย่อยอาหาร เยื่อหุ้มเซลล์ รวมทั้งยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์โปรตีเอสต่างๆที่ย่อยสลายฮีโมโกลบิน ผลสุดท้ายเชื้อมาลาเรียจะถูกทำลายไป กลไกการออกฤทธิ์ตามสมมุติฐานนี้ยังต้องรอการพิสูจน์เพิ่มขึ้น อาทิเช่น กลไก

ที่ยาไปยับยั้งเอ็นไซม์ ผลต่อเนื่องของยาที่มีต่อการย่อยสลายฮีโมโกลบินในถุงย่อยอาหาร และขบวนการที่เกิดขึ้นทำให้เชื้อถูกทำลายหลังจากที่คลอโรควินไปยับยั้งเอ็นไซม์ดังกล่าวแล้ว

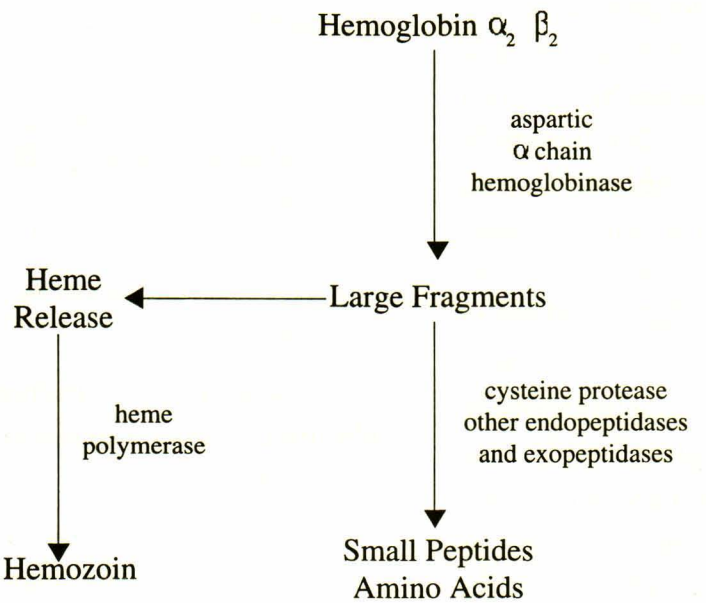

Figure 1. Proposed hemoglobin degradation and hemozoin synthesis in food vacuole of P.falciparum.[4,6] Two enzymes in the food vacuole of the parasite; aspartic hemoglobinase and heme polymerase, are responsible for hemoglobin catabolism and hemozoin formation.
Ref: Goldberg DE and Slater AFG Parasitol.Today 1992 Aug; 8(8):280-283

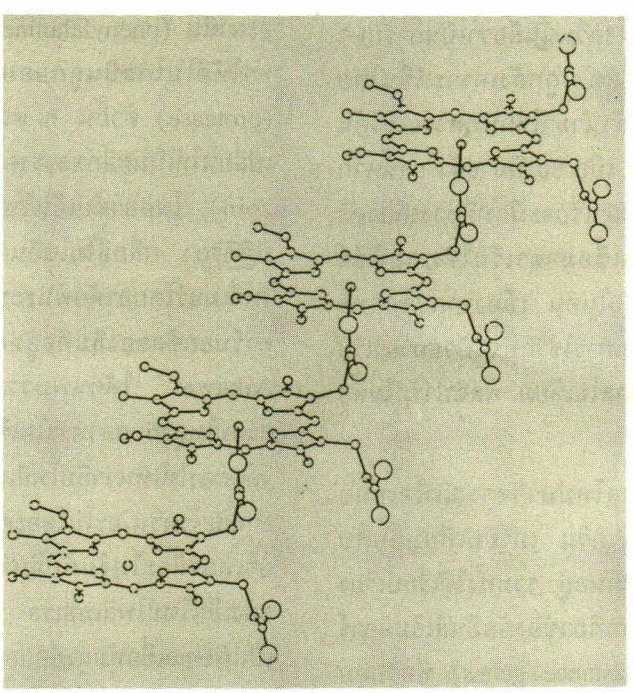

Figure 2. Proposed structure of hemozoin or malarial pigment.[5,6] The co-ordination of hemes are linked by an unusual iron-carboxylate bond between the ferric ion of one heme and the proprionate side-group oxygen of another.
Ref: Goldberg DE and Slater AFG Parasitol.Today 1992 Aug; 8(8):280-283

สมมุติฐาน 2 ยาคลอโรควินเป็นเบสอ่อนที่ไปเพิ่ม pH ของถุงย่อยอาหาร

ปี 1972 Aikawa[7] พบว่าคลอโรควินจะไปสะสมอยู่ในถุงย่อยอาหารของเชื้อพลาสโมเดียม ฟัลซิปารัม เนื่องมาจากยานี้มีโครงสร้างของเบสอ่อนซึ่งจะมีค่าการแตกตัว pH ระหว่าง 8-10 จึงมีความสามารถที่จะเคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มต่างๆ ได้[8] อย่างไรก็ตามมีผู้เสนอว่าควรจะมีตัวนำ permease อยู่ที่เยื่อหุ้มด้วยเพื่อให้มีการเคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มต่างๆ ได้[9] เมื่อคลอโรควินผ่านเข้าไปยังถุงย่อยอาหาร (เคลื่อนที่แบบ diffuse หรือ pump ก็ได้) ซึ่งมีความเป็นกรด ยาจะถูกเติมโปรตอนเข้าไปและถูกกักอยู่ในถุงย่อยอาหาร ซึ่งเป็นแหล่งสะสมของยาได้ ผลให้มีการเพิ่ม pH ของถุงย่อยอาหาร[10] และจะไปยับยั้งขบวนการต่างๆ ในถุงย่อยอาหารเช่น การย่อยฮีโมโกลบิน เป็นต้น แต่มีข้อถกเถียงถึงปรากฏการณ์ต่างๆ นี้ว่าระดับของยาคลอโรควินที่ใช้อยู่จะไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ pH ในถุงย่อยอาหารเลย แต่ระดับยาดังกล่าวจะออกฤทธิ์ทำลายเชื้อมาลาเรียได้ [11]

สมมุติฐาน 3 ฮีมเป็นตำแหน่งจับของยาคลอโรควินในถุงย่อยอาหาร

ปี 1986 Fitch[12] ได้เสนอสมมุติฐานแสดงว่า ฮีมที่ได้จากการสลายฮีโมโกลบินเป็นตำแหน่งจับของยาคลอโรควินในถุงย่อยอาหาร ฮีมดังกล่าวจะต้องไม่อยู่ในรูปฮีโมโซอินซึ่งยาจะไม่สามารถจับได้ เมื่อยาจับกับฮีมแล้วก็จะไม่สามารถสร้างฮีโมโซอินได้เช่นกัน โดยปกติฮีมในรูปอิสระจะเป็นพิษต่อเชื้อมาลาเรีย สามารถจะทำให้เซลล์แตกได้ในระดับความเข้มข้นที่สูงพอ เมื่อยาคลอโรควินมาจับกลายเป็นคอมเพล็กซ์ แต่ก็จะค่อยๆ ปล่อยฮีมออกมาจากคอมเพล็กซ์ในรูปที่อิสระและไปทำลายเชื้อมาลาเรีย นอกจากนี้คอมเพล็กซ์เองจะไปทำให้เยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนแปลงการผ่านเข้าออกของสาร รวมทั้งไปยับยั้งการทำงานของ pump บนเยื่อหุ้มเซลล์ได้ มีผู้สนับสนุนสมมุติฐานดังกล่าวพอสมควร รวมทั้งสัมพันธ์กับสมมุติฐานที่ 1 อีกด้วย

สมมุติฐาน 4 ดีเอ็นเอ เป็นตำแหน่งจับของคลอโรควิน

สมมุติฐานที่ 4 นี้มาจากความเชื่อที่ว่ายาคลอโรควินจะไปจับกับ ดีเอ็นเอ (DNA) โดยการแทรกตัว (intercalate) เข้าไปและยับยั้งการทำงานของดีเอ็นเอ เมื่อเร็วๆ นี้ Steve Meshnick[13] ได้พยายามแสดงให้เห็นว่าส่วนดีเอ็นเอที่มีเบสกวานีน (guanine) และไซโตซีน (cytosine) อยู่นั้นจะจับกับยาคลอโรควินได้ สมมุติฐานนี้ไม่มีผู้สนับสนุนเลย เนื่องจากยาคลอโรควินจะไปสะสมที่ถุงย่อยอาหาร และหากไปอยู่ที่ดีเอ็นเอ จะต้องใช้ความเข้มข้นของยาที่ระดับสูงมากกว่าระดับที่ใช้ในการรักษา จึงจะไปจับกับดีเอ็นเอได้ นอกจากนี้ยังไม่สามารถนำมาอธิบายผลของยาที่มีต่อระยะเจริญเติบโตของเชื้อและการเลือกทำลายของยาเฉพาะเชื้อมาลาเรียเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ของเจ้าบ้าน (host cells)

ในบทสรุปนี้จึงขอเสนอกลไกของการออกฤทธิ์ยาคลอโรควินว่าควรนำส่วนต่างๆ จากสมมุติฐานที่ 1,2 และ 3 มาวิเคราะห์และเชื่อมต่อกันเป็นเรื่องราว โดยเริ่มจาก ยาคลอโรควิน---> สะสมที่ถุงย่อยอาหารที่เกี่ยวข้องกับความเป็นเบสอ่อน---> จับกับฮีม และยับยั้งฮีมโพลีเมอเรส ---> คอมเพล็กซ์ฮีมคลอโรควิน--->--->---> ทำให้เชื้อมาลาเรียตาย (กลไกในขั้นตอนสุดท้าย ยังไม่ทราบแน่ชัด)

กลไกการดื้อยาคลอโรควิน

ในช่วงปี 1960 มีการตรวจพบเชื้อมาลาเรียพลาสโมเดียม ฟัลซิปารัม ที่ดื้อต่อยาคลอโรควิน ที่ประเทศเวเนซูเอลา และไทย[3] ต่อมาเชื้อที่ดื้อต่อยาคลอโรควินจากบริเวณที่พบนี้ค่อยๆ ระบาดไปทั่วโลกอาจจะกล่าวได้ว่าในปัจจุบันทุกๆ ประเทศที่มีการระบาดของเชื้อมาลาเรียอาจจะทั้ง พลาสโมเดียม ฟัลซิปารัม และพลาสโมเดียม ไวแวกซ์ จะพบว่าเชื้อเหล่านี้มีการดื้อต่อยาคลอโรควินในระดับยาที่แตกต่างกันไป ในช่วงระยะ 7-8 ปี ที่ผ่านมาได้มีการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ ตามที่กล่าวข้างต้น และกลไกการดื้อยาโดยอาศัยพื้นฐานทางชีวเคมี ปี 1985 กลุ่มของ Ginsburg[11] ได้พบว่าเชื้อมาลาเรียที่ดื้อต่อยาคลอโรควินจะมีความสามารถสะสมยาได้น้อยกว่าเชื้อมาลาเรียที่ไวต่อยา ต่อมากลุ่มของ Milhous[14,15] ได้รายงานถึงยาเวอราปามิล (verapamil, a calcium channel blocker) ที่ทำให้เกิดการสะสมของยาเพิ่มมากขึ้นในเชื้อมาลาเรียที่ดื้อต่อยา ปรากฏการณ์ดังกล่าวในเชื้อมาลาเรียนี้จะเหมือนกับลักษณะของเอ็มดีอาร์ ของเซลล์เนื้องอกจากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม รวมทั้งได้รายงานอีกว่าอัตราการดูดยาในเชื้อที่ดื้อและที่ไวต่อยานั้น ไม่แตกต่างกัน แต่อัตราการผลักยาออกจากเซลล์ของเชื้อที่ดื้อยาจะมากกว่าของเชื้อที่ไวต่อยาประมาณ 40-80 เท่า เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการสะสมของยาระดับที่ต่ำในเชื้อที่ดื้อต่อยา และการผลักยาออกจากเชื้อที่ดื้อต่อยานี้จะถูกยับยั้งโดยเวอราปามิล ดังกล่าวข้างต้น

ในช่วงนี้จะขอกล่าวถึงลักษณะของเอ็มดีอาร์ (MDR) ของเซลล์เนื้องอกเพื่อประกอบในเรื่องกลไกการดื้อยาของเชื้อมาลาเรีย เซลล์เนื้องอกจะมียีนส์เอ็มดีอาร์ ที่แสดงออกให้โปรตีนบนเยื่อหุ้มเซลล์ทำหน้าที่ในการผลักยารักษาเนื้องอกออกจากเซลล์ และโปรตีนดังกล่าวจะเหมือนกับโปรตีนขนส่งตัวหนึ่งบนเยื่อหุ้มเซลล์ในแบคทีเรีย[16] และปรากฏการณ์ดังกล่าวจะสามารถเกิดขึ้นในเซลล์ปกติอื่นๆ ได้ด้วยและอาจจะเกี่ยวกับการดื้อต่อยาหลายชนิดก็ได้ [17]

ปี 1989 กลุ่มของ Cowman[18] ได้โคลน (clone) ยีนส์เอ็มดีอาร์ ตัวที่ 1 ขณะที่กลุ่มของ Wilson[19] ได้โคลนยีนส์เอ็มดีอาร์ ตัวที่ 2 ในเชื้อพลาสโมเดียม ฟัลซิปารัมและได้รายงานถึงการเพิ่มจำนวน (amplification) ของยีนส์เอ็มดีอาร์ในเชื้อมาลาเรียที่ดื้อต่อยา แต่ไม่การเพิ่มจำนวนของยีนส์ดังกล่าวในเชื้อที่ไวต่อยา การค้นพบดังกล่าวเป็นครั้งแรกที่แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างยีนส์เอ็มดีอาร์กับการดื้อต่อยาคลอโรควินในเชื้อมาลาเรียโดยยีนส์เอ็มดีอาร์ 1 จะแสดงออกให้โปรตีนขนาด 160 กิโลดาลตัน อยู่บนเยื่อหุ้มของถุงย่อยอาหารที่เป็นแหล่งสะสมยาคลอโรควิน ในเชื้อที่ดื้อต่อยานี้โปรตีนดังกล่าวจะทำหน้าที่ผลักยาออกจากตัวเชื้อมาลาเรีย[20,21] หลักฐานที่ยืนยันกลไกการดื้อยาดังกล่าวได้มาจากการโคลนยีนส์เอ็มดีอาร์ 1 เข้าไปในเซลล์ของหนูแฮมสเตอร์ (hamster) ชนิดหนึ่ง พบว่ามีการแสดงออกของยีนส์ให้โปรตีนที่ทำหน้าที่ลำเลียงยาคลอโรควินเข้าและออกจากเซลล์ได้[22]

ในขณะที่กลไกการดื้อยาคลอโรควินนั้น อาจจะเกิดจากการเพิ่มจำนวนของยีนส์เอ็มดีอาร์ 1 ดังกล่าวข้างต้นแล้ว[14,15,18-22] มีผู้เสนอว่าน่าจะมียีนส์ชนิดอื่นที่มีส่วนเสริมในการแสดงออกของการดื้อยานอกเหนือจากยีนส์เอ็มดีอาร์[1,23] อย่างไรก็ตามจนถึงขณะนี้ยีนส์ดังกล่าวซึ่งคาดว่าอยู่ในส่วน 400 กิโลเบสของโครโมโซม อันที่ 7 ของเชื้อมาลาเรียกำลังรอพิสูจน์อยู่ และยีนส์เอ็มดีอาร์ 2 เองก็ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการดื้อยาคลอโรควิน แต่เป็นปรากฏการณ์ที่ไปด้วยกันเท่านั้น ยีนส์เอ็มดีอาร์ 2 เชื่อว่าจะทำหน้าที่สำคัญในการกำจัดพิษโลหะหนักแคดเมียมเช่นเดียวกับยีนส์ชนิดเดียวกันที่พบในแบคทีเรีย[24]

การศึกษาถึงกลไกการดื้อยาคลอโรควินนี้เองทำให้ทราบถึงบทบาทของยีนส์เอ็มดีอาร์ 1 ว่ามีส่วนสำคัญเกี่ยวกับการดื้อยารักษามาลาเรียในกลุ่มควิโนลีน(quinoline) ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายยาควินิน เช่น เมโฟควิน ฮาโลแฟนทีน เป็นต้น และอาจรวมทั้งยาจิงเฮาซู (qinghaosu)[25,26] ได้แสดงสรุปไว้ในตารางที่ 1 สำหรับยาในกลุ่มต่อต้านโฟเลท (antifolates) นั้น การดื้อยาของกลุ่มนี้เนื่องมาจากมีการผ่าเหล่า (mutation) ของยีนส์สำหรับเอ็นไซม์ไดไฮโดรโฟเลท รีดักเทส (dihydrofolate reductase) หาดูได้จากบทความที่ผู้เขียนได้รวบรวมไว้ [27,28] หรือจากเรื่องย่อของวารสารฉบับนี้[29,30] การดื้อยาของเชื้อมาลาเรียต่อยาหลายๆ ชนิดโดยอาจจะมีกลไกมาจากการเพิ่มจำนวนของยีนส์เอ็มดีอาร์ 1 นั้นน่าจะเป็นขั้นวิกฤติของการที่เลือกใช้ยารักษามาลาเรียทั้งในการบำบัดและการป้องกันโรคในอนาคต เนื่องจากในเซลล์มะเร็งของคน พบว่ามีการผ่าเหล่าขึ้นในยีนส์เอ็มดีอาร์ มีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนเพียงตำแหน่งเดียวจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการดื้อยารักษามะเร็ง[31] และถ้าหากปรากฏการณ์ผ่าเหล่าเกิดขึ้นในยีนส์เอ็มดีอาร์ของเชื้อมาลาเรียบ้าง ก็อาจจะทำให้มีการดื้อต่อยารักษามาลาเรียเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว และคงจะต้องรอผลการศึกษาต่อไป

สรุป

ในช่วงไม่นานมานี้ยารักษามาลาเรียหลายชนิด เช่น ยาคลอโรควิน ยาไพริเมธามีน ไม่มีประโยชน์ในการใช้บำบัดโรคมาลาเรียในบางประเทศ อาทิเช่น ประเทศไทย เนื่องจากเชื้อมาลาเรียมีการดื้อต่อยาเหล่านี้อย่างมาก ในการพัฒนาเคมีบำบัดของโรคนี้เป็นความจำเป็นอย่างเร่งด่วน การทราบการออกฤทธิ์และกลไกการดื้อยาเหล่านี้จะนำไปสู่การพัฒนาในแนวใหม่สำหรับเคมีบำบัดของโรคมาลาเรีย และมีการทดสอบการใช้เคมีบำบัดแนวใหม่นี้สำหรับเชื้อที่ดื้อต่อยาคลอโรควินในสัตว์ทดลองแล้ว[32] ในสถานการณ์ปัจจุบันคงจะต้องติดตามความก้าวหน้าและเพิ่มการค้นคว้าวิจัยกันอย่างรีบด่วนต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ คุณกาญจนา เคาวสุต และคุณไฉน มะเล็ลอย ที่ช่วยพิมพ์และตรวจทานต้นฉบับให้เสร็จสมบูรณ์

อ้างอิง

1. Wellems TE. Molecular genetics of drug resistance in Plasmodium falciparum malaria. Parasitol Today 1991 May;7(5):110-12
2. Rieckmann KH. Amodiaquine in malaria treatment. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987 Nov-Dec; 81(6):1040
3. Cowman AF, Foote SJ. Chemotherapy and drug resistant in malaria. Int J Parasitol 1990 Jul:20(4):503-13
4. Goldberg DE,Slater AFG,Cerami A, Henderson GB. Hemoglobin degradation in the malaria parasite Plasmodium falciparum: An ordered process in a unique organelle. Proc Natl Acad Sci USA 1990 Apr;87(8): 2931-5
5. Slater AFG, Cerami A.Inhibition by chloroquine of a novel haem polymerase enzyme activity in malaria trophozoites. Nature 1992 Jan 9;335(6356):167-9
6. Goldberg DE, Slater AFG. The pathway of hemoglobin degradation in malaria parasites. Parasitol Today 1992 Aug;8(8) :280-3
7. Aikawa M.High-resolution autoradiography of malaria parasites treated with ^{3}H-chloroquine. Am J Pathol 1972 May;67(2):277-84
8. DeDuve C, DeBarsey T, Poole B, Trouet A, Tulkens P, Hoof FV. Lysosomotropic agents. Biochem Pharmacol 1974;23:2495-531
9. Warhurst DC. Antimalarial schizontocides: why a permease is necessary. Parasitol Today 1986 Sep;2(9) :331-4
10. Krogstad DG, Schlesinger PH, Gluzman IY.Antimalarials increase vesicle pH in Plasmodium falciparum. J Cell Biol 1985 Dec;101(6) :2302-9
11. Yayon A,Cabantchik ZI, Ginsburg H.Susceptibility of human malaria parasites to chloroquine is pH dependent.Proc Natl Acad Sci USA 1985 May;82(9):2784-8
12. Fitch CD. Antimalarial schizontocides: ferriprotoporphyrin IX interaction hypothesis. Parasitol Today 1986 Sep;2(9):330-1
13. Meshnick SR.Chloroquine as intercalator: a hypothesis revived. Parasitol Today 1990 Mar;6(3):77-9
14. Martin SK,Oduola AM, Milhous WK. Reversal of chloroquine resistance in Plasmodium falciparum by verapamil. Science 1987 Feb 20;235(4791):899-901
15. Krogstad DJ, Gluzman IY, Kyle DE, Oduola AM, Martin SK, Milhous WK,Schlesinger PH. Efflux of chloroquine from Plasmodium falciparum : mechanism of chloroquine resistance. Science 1987 Nov 27;238(4831-5
16. Riordan JR, Deuchars K,Kartner N,Alon N,Trent J, Ling V. Amplification of P-glycoprotein genes in multidrug-resistant mammlian cell lines. Nature 1985 Aug 29;316(6031): 817-9
17. Endicott JA, Ling V. The biochemistry of p-glycoprotein-mediated multidrug resistance. Annu Rev Biochem 1989;58:137-71
18. Foote SJ,Thompson JK,Cowman AF, Kemp DJ.Amplification of the multidrug resistance gene in some chloroquine-resistant isolates of P falciparum. Cell 1989 Jun;57(6)921-30
19. Wilson CM,Serrano AE,Wasley A,Bogenschutz MP, Shankar AH, Wirth DF. Amplification of a gene related to mammalian mdr genes in drug-resistant Plasmodium falciparum. Science 1989 Jun 9;244 (4909):1184-6
20. Cowman AF,Karcz SK,Galatis D, Culvenor JG. A P-glycoprotein homologue of Plasmodium falciparum is localized on the digestive vacuole. J Cell Biol 1991 Jun;13(5):1033-42
21. Cowman AF. The P-glycoprotein homologues of Plasmodium falciparum: are they involved in chloroquine resistance? Parasitol Today 1991 Feb;7(2)70-6

22. Helmuth HG van ES,Karcz SK,Chu S,Cowman AF,Vidal S.,Gros P, Schurr E. Expression of the plasmodial pfmdr 1 gene in mammalian cells is associated with increased susceptibility to chloroquine. Molec Cell Biol 1994 Apr;14(4):2419-28

23. Wellems TE,Panton LJ,Gluzman IY, Rosario VE,Gwadz RW,Walker-Jonah A, Krogstad DJ. Chloroquine resistance not linked to mdr-like genes in a Plasmodium falciparum cross. Nature 1990 May 17;345 (6272):253-5

24. Zalis MG, Wilson CM, Zhang Y, Wirth DF.Characterization of the pfmdr 2 gene for Plasmodium falciparum. Molec Biochem Parasitol 1993 Nov;62(1):83-92

25. Gay F,Bustos DG,Diquet B,Rivero LR,Litaudon M,Pichet C, Danis M, Gentilini M.Cross-resistance between mefloquine and halofantrine. Lancet 1990 Nov 16;336(8725):1262

26. Wilson CM, Volkman SK,Thaithong S,Martin SK, Kyle DE,Milhous WK, Wirth DF. Amplification of pfmdr 1 associated with mefloquine and halofantrine resistance in Plasmodium falciparum from Thailand. Molec Biochem Parasitol 1993 Jan;57(1): 151-60

27. Krungkrai J,Webster HK, Yuthavong Y. Folate and cobalamin metabolism in Plasmodium falciparum. Parasitol Today 1990 Dec;6(12) : 388-91

28. Krungkrai J. Biochemistry of malaria I: Folate and cobalamin metabolism and mechanism of pyrimethamine resistance in Plasmodium falciparum. Chula Med J 1991 Feb;35(2): 105-11

29. Sirawaraporn W,Prapunwattana P,Sirawaraporn R, Yuthavong Y,Santi DV. The dihydrofolate reductase domain of Plasmodium falciparum thymidylate synthase-dihydrofolate reductase: gene synthesis, expression, and antifolate-resistant mutants. J Biol Chem 1993 Oct; 268(29):21637-44

30. Sano G, Morimatsu K,Horii T. Purification and characterization of dihydrofolate reductase of Plasmodium falciparum expressed by a synthetic gene in Escherichia coli. Molec Biochem Parasitol 1994 Feb;63(1) :265-73

31. Choi KH, Che CJ,Kriegler M, Roninson IB. An altered pattern of cross resistance in multidrug-resistant human cells results from spontaneous mutations in the mdr 1(P-glycoprotein) gene. Cell 1988 May;53(4):519-29

32. Bitoni AJ,Sjoerdsma A,McCann PP,Kyle DE,Oduola AMJ,Rossan RN, Milhous WK,Davidson DE. Reversal of chloroquine resistance in malaria parasite Plasmodium falciparum by desipramine. Science 1988 Dec 19;242(4883):1301-3